

6. 慢性毒性および発がん性

6-1. ラットを用いた混餌投与による慢性毒性／発がん性併合試験

(資料 6-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の純度：

試験動物： F-344 系ラット、1 群雌雄各 70 匹、開始時 4~5 週齢
投与後 52 週時に各群雌雄 10 匹を中間屠殺した。

投与期間： 104 週間 (1996 年 3 月 25 日~1998 年 3 月 23 日)

投与方法： 検体を少量の基本飼料中にて予備混合して、0、30、60、150、および 400 ppm の濃度で飼料に混入し、104 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

400 ppm 投与群の雌で外部生殖器周辺部の被毛の汚れ、頭部および前肢の脱毛、ならびに蒼白の発生頻度の増加傾向がみられた。

その他の検体投与群では、検体投与による影響は認められなかった。

また、全ての検体投与群で触知可能な腫脹の平均発現時間あるいは多発度に投与による影響は認められなかった。

試験期間中の死亡状況を表 6-1-1 に示した。

表 6-1-1 死亡状況

性別	雄					雌				
	0	30	60	150	400	0	30	60	150	400
投与量 (ppm)	0	30	60	150	400	0	30	60	150	400
使用動物数	60	60	60	59	60	60	60	60	60	60
死後発見動物数	6	1	2	1	1	1	1	2	1	3
切迫屠殺動物数	22	25	23	23	23	12	14	16	13	17
総死亡動物数	28	26	25	24	24	13	15	18	14	20
生存率 (%)	53	57	58	59	60	78	75	70	77	67

対照群と検体投与群の死亡発生頻度に統計学的有意差は認められず、検体投与による影響は認められなかった。

体重変化；投与開始から 14 週までは週 1 回、それ以降は 4 週間に 1 回および試験終了時に全ての生存動物の体重を測定した。

投与開始から終了時までの体重を表 6-1-2 に示した。

表 6-1-2 体重変化

性別	雄				雌			
	30	60	150	400	30	60	150	400
投与量 (ppm)	30	60	150	400	30	60	150	400
0 週	102	102	100	102	98	99	99	99
14 週	98	98	↓97	↓96	98	99	98	↓97
26 週	98	99	↓96	↓95	99	101	99	↓97
50 週	99	99	98	↓97	99	100	99	↓95
78 週	↓97	100	97	↓96	97	98	↓96	↓92
104 週	101	103	100	97	99	99	↓95	↓92
0-50 週 (体重増加量)	98	99	↓97	↓95	101	101	99	↓94
0-104 週 (体重増加量)	99	103	99	94	98	99	↓93	↓88

Dunnett's test、↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

400 ppm 投与群では試験開始以降、統計学的有意な体重増加の抑制あるいは抑制傾向がみられた。150 ppm 投与群の雄では投与 14 および 26 週時、雌では投与 78 および 104 週時に統計学的有意な体重増加の抑制がみられた。30 ppm 投与群では投与 78 週時にのみ統計学的有意な体重増加の抑制がみられたが、生物学的にわずかな変化であることならびに 60 ppm 投与群では雌雄とも対照群とほぼ同等の体重推移を示したことから、この変化は検体投与による影響ではないと考えられた。

摂餌量および食餌効率；投与後 14 週までは週 1 回、それ以降は 4 週間に 1 回測定し、食餌効率も算出した。

検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を表 6-1-3 に示した。

表 6-1-3 検体摂取量

性別	雄				雌			
	30	60	150	400	30	60	150	400
投与量 (ppm)	30	60	150	400	30	60	150	400
検体摂取量 (mg/kg/日)	1.5	3.0	7.6	20.2	1.9	3.9	9.6	25.9

飲水量；投与 11 および 50 週時に測定した。

検体投与による影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前に全ての動物、投与 52 および 104 週時に対照群および 400 ppm 投与群について検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；投与 13、26、52、78 および 104 週時に、全動物（一夜絶食）をハロタン/笑気麻酔した後、後眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目について測定した。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数および白血球分類比（好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球およびその他の細胞）、血小板数、平均赤血球血色素濃度、平均赤血球血色素量、平均赤血球容積、プロトロンビン時間
対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 6-1-4 に示した。

表 6-1-4 血液学的検査結果

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		30	60	150	400	30	60	150	400
ヘマトクリット 値	13	103	100	100	98	↑105	100	103	100
	26	100	100	98	↓98	100	100	100	100
	52	100	102	100	↓98	102	102	102	100
	78	98	100	98	↓98	100	100	102	100
	104	100	100	98	100	98	100	100	100
ヘモグロビン量	13	101	99	99	↓97	↑104	101	101	99
	26	100	100	99	↓98	100	100	99	100
	52	↓98	99	↓98	↓97	101	101	100	99
	78	94	100	98	↓96	101	100	↑101	100
	104	100	100	99	99	96	97	100	100
赤血球数	13	102	101	100	98	↑103	100	101	99
	26	100	101	100	100	101	100	100	101
	52	99	102	100	100	102	102	101	100
	78	95	102	100	98	103	101	103	102
	104	102	103	102	101	96	96	100	102
平均赤血球血色 素濃度	13	99	99	↓99	99	101	↑101	100	100
	26	100	99	101	100	↓99	100	100	100
	52	↓99	↓98	↓99	99	100	↓99	↓99	100
	78	97	↑102	101	99	99	99	100	↓99
	104	99	99	99	99	98	↓99	100	99
平均赤血球血色 素量	13	99	99	99	99	100	101	100	100
	26	99	99	99	↓98	99	100	99	99
	52	99	↓98	↓98	↓97	99	99	99	99
	78	↑102	↓98	98	↓98	↓98	99	100	↓98
	104	96	96	96	96	101	99	100	99
平均赤血球容積	13	100	100	100	100	100	100	101	101
	26	100	100	↓99	↓98	100	100	100	99
	52	100	100	99	↓98	99	101	100	100
	78	107	↓97	98	99	↓98	100	99	↓98
	104	96	97	97	98	104	103	100	99
白血球数	13	102	93	103	97	107	93	119	117
	26	95	98	100	91	93	↓78	↓78	87
	52	102	100	106	94	108	↑113	115	↑113
	78	300	↓84	88	95	112	104	112	115
	104	54	50	63	54	105	151	95	105

Dunnett's test, ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01, ↑↓: p<0.001

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

表 6-1-4 血液学的検査結果 (続き)

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		30	60	150	400	30	60	150	400
リンパ球	13	105	93	102	93	113	93	117	120
	26	94	100	103	94	↓94	↓77	81	87
	52	100	97	100	100	100	104	104	112
	78	97	↓81	87	97	114	114	121	↑121
	104	112	115	104	96	119	156	100	113
好中球	13	93	87	100	107	90	100	120	110
	26	94	94	94	88	100	90	80	100
	52	105	105	114	↓86	118	↑127	↑136	118
	78	110	86	86	95	110	90	100	100
	104	82	74	74	61	94	118	88	100
血小板数	13	98	99	101	98	↑105	93	↑105	↑108
	26	103	104	102	103	99	100	101	↑105
	52	102	↑104	104	101	104	↑108	103	↑108
	78	90	98	98	96	102	106	103	↑111
	104	101	104	108	100	100	99	105	107
プロトロンビン 時間	13	102	98	102	101	102	102	99	101
	26	98	101	101	103	98	97	97	↓96
	52	102	↑103	102	101	102	99	102	↑104
	78	103	99	↑103	100	103	↑104	↑105	↑105
	104	102	104	104	102	↑107	↑108	104	104

Dunnnett's test, ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01, ↑↓ : p<0.001

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

投与 26 から 78 週時にかけて 400 ppm 投与群の雄でヘマトクリット値、ヘモグロビン量、および平均赤血球血色素量の極く軽度ながら統計学的有意な低下がみられた。また、投与 52 週時に 150 ppm 投与群の雄でヘモグロビン量、平均赤血球血色素濃度、および平均赤血球血色素量の極く軽度ながら統計学的有意な低下がみられた。しかしながら、これらの変化はいずれも投与量および投与期間との関連性がない、片性のみの変化であること、あるいは生物学的にわずかな変化であることから、検体投与による影響ではないと考えられた。

(申請者注:

)

血液生化学的検査；血液学的検査と同時にヘパリン処理して採取した血液を血漿に分離した後、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノ基転移酵素 (ALT/GPT)、アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (AST/GOT)、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)、γ-グルタミルトランスぺプチターゼ (γ-GTP)、グルコース、総ビリルビン、トリグリセリド、総コレステロール、クレアチニン、尿素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、ナトリウム、カリウム、塩素、無機リン、カルシウム

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 6-1-5 に示した。

表 6-1-5 血液生化学的検査結果

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		30	60	150	400	30	60	150	400
ALP	13	97	105	106	97	100	109	104	93
	26	100	97	98	97	100	101	99	91
	52	↑118	114	107	110	115	111	119	104
	78	124	103	109	94	116	96	114	102
	104	73	13	↓59	81	137	98	98	114
ALT (GPT)	13	96	102	100	↓89	79	69	75	67
	26	92	88	↓83	↓79	118	99	89	↓70
	52	136	119	108	107	103	80	↓68	82
	78	161	113	94	87	92	83	83	75
	104	83	81	71	96	119	110	98	↑134
AST (GOT)	13	97	109	101	↓95	86	79	80	81
	26	94	88	81	↓77	129	89	89	↓75
	52	137	125	114	124	108	74	↓69	82
	78	218	109	94	87	98	77	77	↓66
	104	53	52	40	73	120	93	89	110
γ-GTP	13	150	160	110	110	100	100	100	129
	26	133	147	127	133	238	↑185	↑185	↑146
	52	113	187	140	↑267	47	↑240	↑207	280
	78	121	125	129	129	258	↑208	↑275	↑283
	104	39	40	27	75	194	141	118	↑241
CPK	13	84	96	90	96	131	122	117	125
	26	91	↓28	↓33	60	↓59	↓58	↓62	↓69
	52	93	95	↓83	107	↓79	109	91	93
	78	74	↓36	↓44	↓53	101	↓56	85	106
	104	87	68	74	76	↓83	85	106	115
OCT	13	74	↓69	82	81	89	74	52	65
	26	129	128	133	97	134	61	↓42	↓38
	52	↑178	142	131	189	87	44	40	73
	78	111	113	115	62	74	68	↓48	↓38
	104	76	84	84	94	58	67	56	76
総ビリルビン	13	138	150	125	138	120	110	110	100
	26	114	114	143	129	120	110	120	100
	52	133	↑158	92	75	118	94	↓65	106
	78	462	115	100	92	143	100	43	129
	104	68	25	15	77	322	133	122	133
グルコース	13	109	107	112	107	99	107	100	101
	26	108	106	111	100	102	95	92	97
	52	↑117	104	105	105	106	99	104	103
	78	100	111	111	100	↑111	↑121	↑107	107
	104	↑134	↑143	↑145	↑123	100	↑110	105	107
尿素	13	110	105	109	105	99	100	97	101
	26	105	107	111	104	103	103	103	100
	52	↑113	102	106	104	103	94	97	105
	78	106	↑114	↑108	102	103	103	102	107
	104	109	102	102	104	102	102	106	100

Dunnett's test, ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01, ↑↓: p<0.001
 表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

表 6-1-5 血液生化学的検査結果 (続き)

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		30	60	150	400	30	60	150	400
クレアチニン	13	↑111	109	↑111	↑111	↓94	102	96	100
	26	109	104	104	100	102	102	100	100
	52	↑107	100	100	↑107	95	↓92	↓92	97
	78	102	↑113	↑113	100	↑106	↑114	↑110	↑110
	104	98	97	103	103	104	107	↑109	104
総コレステロール	13	105	100	100	↑110	↓93	96	104	↑107
	26	↑110	105	105	↑110	107	100	103	103
	52	107	103	100	110	98	93	100	105
	78	89	89	94	94	107	105	↑114	↑112
	104	106	109	109	118	114	109	109	↑116
トリグリセリド	13	96	84	89	↓75	↓87	↓87	↓85	↓85
	26	109	88	95	↓70	95	90	106	92
	52	88	95	82	83	↓81	↓74	↓71	↓70
	78	98	86	100	89	112	78	88	89
	104	67	67	76	84	111	101	93	89
総蛋白	13	102	103	103	100	↓95	↓94	↓95	102
	26	100	102	102	↑103	98	97	98	100
	52	102	↑103	100	↑103	100	95	↓93	97
	78	98	103	105	100	103	101	100	101
	104	100	105	105	102	100	100	100	100
アルブミン	13	100	103	100	100	↓95	↓95	↓98	103
	26	103	103	103	103	98	100	98	98
	52	103	103	100	103	98	93	↓91	96
	78	97	103	100	97	102	102	100	102
	104	106	↑112	↑112	106	93	98	100	98
グロブリン	13	100	100	↑104	100	↓92	↓92	96	100
	26	100	100	104	104	100	96	100	104
	52	104	104	104	↑107	104	96	96	100
	78	100	103	107	100	103	100	100	103
	104	93	97	97	97	107	100	100	100
A/G 比	13	100	100	93	100	100	106	100	100
	26	100	100	100	100	94	100	94	94
	52	100	100	93	93	94	100	94	100
	78	100	100	100	100	100	100	93	100
	104	108	108	108	100	↓87	100	100	93
ナトリウム	13	↑101	↑102	↑101	100	↓96	↓98	↓96	100
	26	101	↑101	101	101	101	101	101	101
	52	↑101	100	99	100	↑101	100	99	100
	78	↑101	↑102	↑101	100	100	↑101	↑101	101
	104	100	100	↓99	↓99	100	101	101	100
塩素	13	↑102	↑103	↑102	100	↓95	↓97	↓97	99
	26	↑102	↑103	101	100	101	↑102	↑102	101
	52	↑101	100	100	100	101	101	100	100
	78	↑102	↑102	↑101	100	↑102	↑103	↑102	101
	104	101	101	100	100	99	101	101	100

Dunnett's test, ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01, ↑↓: p<0.001
 表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

表 6-1-5 血液生化学的検査結果 (続き)

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		30	60	150	400	30	60	150	400
カルシウム	13	101	↓97	99	101	↑102	102	↑103	100
	26	99	99	↑102	101	100	100	100	100
	52	99	100	99	101	↓96	↓95	↓96	98
	78	↓97	↓97	99	↓99	98	↓95	↓97	100
	104	99	↓97	99	100	102	99	102	100
無機リン	13	101	104	104	106	102	99	102	101
	26	98	↓93	98	96	101	103	96	97
	52	97	101	99	95	98	100	104	94
	78	98	↓90	↓93	98	92	↓81	89	91
	104	99	98	97	97	96	90	95	96

Dunnett's test, ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01, ↑↓ : p<0.001

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

投与 13 週時に 400 ppm 投与群の雄と全投与群の雌において、トリグリセリドの軽度の減少がみられた。投与 26 週時に 400 ppm 投与群の雄でおよび投与 52 週時に全投与群の雌でトリグリセリドの軽度の低下がみられた。この変化には一貫性がなく、用量相関性を伴っていないことから、偶発的な変化と考えられた。投与 52 週時に 400 ppm 投与群の雌雄で γ -GTP の軽度の増加がみられたが、この変化は一時的なことから偶発的なものと考えられた。(申請者注:

)

投与 13 週時に 400 ppm 投与群で GOT の軽度の低下がみられた。この傾向は投与 26 週時の 150 ppm 投与群の雄および 400 ppm 投与群でもみられたが、通常 GOT は上昇するときのみ毒性学的意義があることから、この変化の意義は不明であった。投与 13 週時に全投与群の雄で、クレアチニン量の軽度の増加がみられたが、この変化は雌ではみられず、その後の検査でもみられていないことから、偶発的な変化と考えられた。

その他の変化はいずれも投与量や投与期間との関連性が認められない、あるいは生物学的にわずかな変化であることから、検体投与による影響ではないと考えられた。

尿検査: 投与後 12、25、51、77 および 103 週に尿サンプルを各群雌雄各 10 匹から採取し、以下の項目を検査した。

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 6-1-6 に示した。

表 6-1-6 尿検査結果

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		30	60	150	400	30	60	150	400
尿量	12	69	69	↓66	↓62	85	69	108	↓46
	25	84	58	68	58	55	82	45	64
	51	110	95	90	85	78	89	111	89
	77	110	110	119	105	146	85	100	92
	103	84	79	79	82	106	72	75	78
pH	12	99	100	100	100	98	↓95	97	↓95
	25	97	97	95	95	97	97	↓95	↓95
	51	97	97	↓94	↓94	98	102	102	97
	77	103	103	102	102	100	98	100	↓95
	103	97	100	100	101	102	100	102	102
比重	12	↑102	↑102	↑102	↑102	100	101	100	↑101
	25	100	101	100	101	100	99	101	100
	51	100	100	100	101	100	101	100	101
	77	100	100	99	100	100	100	102	↑101
	103	101	100	101	100	100	100	100	100
尿蛋白	12	145	↑197	↑283	↑238	100	100	100	100
	25	86	72	122	159	100	100	100	100
	51	94	143	184	↑200	67	↓48	67	↓48
	77	90	133	112	129	33	65	48	26
	103	72	88	146	96	202	122	163	86

Dunnett's test, ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01, ↑↓ : p<0.001

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

投与 12 週時に 400 ppm 投与群および 150 ppm 投与群の雄で尿量の軽度の減少がみられ、比重の上昇が全投与群の雄および 400 ppm 投与群の雌でみられた。60 ppm 以上の投与群で尿蛋白の増加がみられたが、明らかな用量相関性は認められなかった。

その他の変化は、投与量および投与期間との関連性がない、あるいは生物学的にわずかな変化であることから、検体投与による影響とは考えられなかった。

臓器重量；投与 52 週時中間屠殺した各群雌雄各 10 匹、および試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、甲状腺と上皮小体、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮と子宮頸管

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 6-1-7 に示した。

表 6-1-7 臓器重量結果

検査項目		検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			30	60	150	400	30	60	150	400
屠殺時体重		52	100	95	95	96	97	100	100	95
		104	101	104	101	98	97	99	96	↓92
脳	重量	52	100	98	99	99	101	100	98	98
		104	99	99	98	99	99	99	99	99
	対体重比	52	100	103	104	103	103	100	99	104
		104	97	↓95	97	100	102	100	103	↑108
心臓	重量	52	97	95	95	97	100	100	96	105
		104	98	98	98	↓95	101	100	99	97
	対体重比	52	97	100	100	101	103	100	96	↑110
		104	97	↓93	96	97	104	101	103	105
肝臓	重量	52	100	98	96	102	106	111	107	↑113
		104	105	100	99	106	99	102	100	100
	対体重比	52	100	103	101	107	↑108	↑111	107	↑119
		104	104	96	98	108	102	104	104	↑109
腎臓	重量	52	99	96	96	99	99	103	97	97
		104	98	100	101	100	97	98	↓95	↓95
	対体重比	52	99	101	101	103	101	103	98	102
		104	97	96	100	101	100	100	100	104
脾臓	重量	52	107	99	99	98	98	99	↓91	99
		104	79	58	↓50	77	133	85	90	86
	対体重比	52	107	104	104	102	100	99	91	104
		104	72	52	46	74	138	87	92	92
胸腺	重量	52	97	117	112	95	101	98	122	99
		104	107	↑118	110	110	110	↑114	104	96
	対体重比	52	97	123	117	100	103	98	123	104
		104	107	115	110	113	113	↑115	108	104
甲状腺 および 上皮小体	重量	52	114	121	129	114	83	92	100	92
		104	95	91	95	100	81	100	113	88
	対体重比	52	108	119	130	114	82	91	104	98
		104	93	↓88	97	103	86	102	122	98

Dunnett's test, ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

400 ppm 投与群の雌において、52 週時の中間屠殺に肝臓重量または対体重比の統計学的有意な増加、104 週投与終了時では肝臓の対体重比の有意な増加が認められた。(申請者注 :

)

その他の変化は、投与による影響よりも最終屠殺時の体重に起因するものであった。

肉眼的病理検査；52 週時中間屠殺動物、途中死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

雌雄で統計学的有意差のみられた肉眼的病理所見の発現頻度を表 6-1-8 に示した。

表 6-1-8 肉眼的病理所見

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	60	150	400	0	30	60	150	400
中 間 屠 殺	臓器	所見\検査動物数	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10
	脾臓	腫大	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	子宮	腫瘤						2	0	0	1	0
		嚢胞						0	1	2	0	0
尾	被殻	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	
死 亡 切 迫 殺	臓器	所見\検査動物数	28	26	25	24	24	13	15	18	14	20
	脳	下垂体腫瘤による 圧迫	2	0	0	0	1	3	2	5	0	0
	眼	蒼白	0	7**	8**	6**	4*	3	4	2	1	0
	下顎リンパ節	腫脹	6	4	5	0*	1	0	2	0	2	0
	肺	変性部位	5	12*	8	8	8	6	3	6	5	6
	乳腺部	肥厚	2	0	0	0	1	2	1	4	0	0
	下垂体	腫瘤	3	1	0	1	4	5	4	11	1	5
	皮膚	腫瘤	1	6*	0	2	3	1	3	3	0	1
	脾臓	腫大	20	23	21	23*	14	4	8	9	11*	14*
		拡大	19	19	15	18	12	4	7	9	7	9
	胃	陥凹	8	2	6	2	0**	0	1	1	2	0
	甲状腺	腫瘤	5	2	0	1	1	1	0	1	1	0
	子宮	腫瘤						3	1	0	1	1
		嚢胞						2	2	3	2	2
	膵リンパ節	拡大	10	7	8	4	5	2	1	4	4	4
		暗色	3	5	4	5	3	0	0	3	6*	4
	腎リンパ節	暗色	0	4*	2	0	2	2	0	2	0	1
胃腸管	異物	6	6	14*	7	4	1	0	1	0	3	
尾	被殻	3	5	9*	6	2	0	0	0	1	1	

Fisher's 直接確率検定、* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

表 6-1-8 肉眼的病理所見 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	60	150	400	0	30	60	150	400
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	32	34	35	35	36	47	45	42	46	40
	脳	下垂体腫瘍による圧迫	1	1	0	0	0	7	3	1	2	5
	眼	蒼白	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	下顎リンパ節	腫脹	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺	変性部位	8	4	6	4	9	17	10	16	24	17
	乳腺部	肥厚	0	0	0	0	0	7	1	0*	0*	2
	下垂体	腫瘍	4	4	2	5	2	18	10	10	10	10
	皮膚	腫瘍	4	8	4	6	2	3	2	2	1	2
	脾臓	腫大	13	12	9	10	16	8	8	6	7	9
		拡大	5	2	0*	0*	2	1	3	0	1	0
	胃	陥凹	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	甲状腺	腫瘍	2	0	0	1	3	4	0	1	2	1
	子宮	腫瘍						11	9	5	6	11
		嚢胞						5	8	7	11	12*
	膵リンパ節	拡大	5	3	1	0*	1	0	3	2	0	1
		暗色	2	3	1	2	0	5	4	2	2	2
	腎リンパ節	暗色	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	胃腸管	異物	3	3	1	0	0	0	1	0	0	0
尾	被殺	8	14	15	14	10	5	3	4	6	2	
全動物	臓器	所見\検査動物数	60	60	60	59	60	60	60	60	60	60
	脳	下垂体腫瘍による圧迫	3	1	0	0	1	10	5	6	2*	5
	眼	蒼白	2	8	8	6	4	3	4	2	1	0
	下顎リンパ節	腫脹	6	4	5	0*	2	0	2	0	2	0
	乳腺部	肥厚	2	0	0	0	1	9	2	4	0**	2
	肺	変性部位	13	16	14	12	17	23	13	22	29	23
	下垂体	腫瘍	7	5	2	6	6	23	14	21	11*	15
	皮膚	腫瘍	5	14*	4	8	5	4	5	5	1	3
	脾臓	腫大	33	35	30	33	30	12	16	15	18	23*
		拡大	24	21	15	18	14	5	10	9	8	9
	胃	陥凹	8	2	6	2	0**	0	2	1	2	0
	甲状腺	腫瘍	7	2	0*	2	4	5	0	2	3	1
	子宮	腫瘍						14	10	5*	7	12
		嚢胞						7	10	10	13	14
	膵リンパ節	拡大	15	10	9	4*	6	2	4	6	4	5
		暗色	5	8	5	7	3	5	4	5	8	6
	腎リンパ節	暗色	1	4	3	0	2	2	0	2	0	1
	胃腸管	異物	9	9	15	7	4	1	1	1	0	3
尾	被殺	11	19	24*	20	12	5	3	4	7	3	

Fisher's 直接確率検定、* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

対照群と比較して、400 ppm 投与群の雌で脾臓の腫大の発現頻度に統計学的有意差がみられた。さらに、150 ppm 投与群の雌で対照群と比較し、脾臓の腫大の発現頻度がわずかに増加したが、統計学的有意ではなかった。(申請者注 :

)
統計学的有意差のみられたその他の肉眼的病変は用量相関性がない、あるいは対照群と比較して検体投与群でより低い発現頻度のものであり、検体投与に関連すると考えられず、正常範囲の生物学的変動に伴う変化であると考えられた。

病理組織学的検査;途中死亡動物、52 週時中間屠殺動物および 104 週投与終了時の対照群と 400 ppm 投与群の動物は以下に示した全ての組織について、また 52 週時中間屠殺動物および 104 週投与終了時の 30、60 および 150 ppm 投与群では下線で記した組織について病理組織標本を作製し、病理組織学的検査を実施した。

脳、下垂体、脊髄、眼球および視神経、ハーダー腺、涙腺、顎下腺、舌、気管、食道、坐骨神経、リンパ節（下顎および腸間膜）、甲状腺と上皮小体、胸腺、心臓、大動脈、胸骨、大腿骨と関節、骨格筋、乳腺（尾側および頭側）、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、皮膚、精巣、精巣上体、前立腺、精囊腺、卵巣、子宮と子宮頸管、膣、膀胱、肉眼的異常組織

〔非腫瘍性病変〕雌雄で統計学的有意差のみられた非腫瘍性病変の発現頻度を表 6-1-9 に示した。52 週時の中間屠殺動物では、400 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞の脂質空胞化と好塩基性病巣の発現頻度の増加がみられ、これらの変化は投与に関連するものと思われた。150 ppm 投与群の雌の肝臓において、炎症性肉芽腫巣の発現頻度の増加がみられたが、この変化には明らかな用量相関性は認められなかった。死亡・切迫殺を含む全動物では、検体投与群の雄で老化性腎症が高頻度でみられ、400 ppm 投与群では統計学的有意であった。しかしながら、明らかな用量相関性が認められず、また検体投与群の雌での発現頻度は対照群と同等であったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。統計学的有意差のみられたその他の非腫瘍性病変は用量相関性がない、あるいは対照群と比較して検体投与群でより低い発現頻度のものであり、検体投与に関連する変化とは考えられなかった。

〔腫瘍性病変〕腫瘍性病変の発生頻度を表 6-1-10 に示した。

造血器系の大顆粒リンパ球 (LGL) 白血病の発現頻度に関して、対照群と比較して統計学的有意差が検体投与群の雌で散見された。しかしながら、LGL 白血病は本系統のラットで一般的にみられること、並びにその発生頻度に用量に依存した変化がみられないこと、発生時期と投与時期に関連性がないこと、雄では同様の変化がみられていないこと、および当施設での背景データ [雄: 8/50~33/60 (16.0%~55.0%)、計 199/530 (37.6%)、雌: 3/50~22/60 (6.0%~36.7%)、計 98/530 (18.5%)、1990 年 9 月~1995 年 9 月の間に開始した計 10 試験] と大差ないことから、この変化は検体投与に起因するものではなく、自然発生的な変化と考えられた。その他の所見には統計学的有意差はみられなかった。したがって、検体投与に関連すると考えられる腫瘍性病変は認められなかった。

各群の良性および悪性腫瘍発生数、腫瘍発生総数、腫瘍発生動物数は以下の通りであり、腫瘍の発生頻度に関して検体投与による影響はないものと考えられた。

性別	雄					雌					
投与量 (ppm)	0	30	60	150	400	0	30	60	150	400	
検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	
腫瘍発生数	良性	79	78	75	69	91	54	45	38	24	47
	悪性	42	51	42	44	36	26	29	23	26	31
腫瘍発生総数	121	129	117	113	127	80	74	61	50	78	
腫瘍発生動物数	57	57	58	55	58	45	46	41	37	50	

統計解析未実施。

以上の結果から、本剤のラットにおける混餌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、400 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞の脂質空胞化と好塩基性病巣が、400 ppm 投与群の雌で外部生殖器周辺部の被毛の汚れ、頭部および前肢の脱毛、ならびに蒼白の発生頻度の増加傾向、肝臓重量の増加がみられた。150 ppm 以上の投与群の雌雄で体重増加の抑制がみられた。60 ppm 以下の投与群においては検体投与による影響は認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量（申請者注： ）は、雌雄とも 60 ppm（雄：3.0 mg/kg/日、雌：3.9 mg/kg/日）と考えられる。また、本剤の催腫瘍性はないものと考えられた。

表 6-1-9 非腫瘍性病変

検査 時期	臓器	性別	雄					雌					
			投与量 (ppm)	0	30	60	150	400	0	30	60	150	400
中間 屠殺	脳	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		下垂体肥大による陥没	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣上体	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		精子数の減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	9	0	0	0	9	10	0	0	0	10	10
		細胞の空胞化・淡色	6	0	0	0	1*	0	0	0	0	0	0
	心臓	所見\検査動物数	9	0	0	0	10	10	0	0	0	10	10
		慢性心筋炎	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		血管の鈣質沈着	3	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		皮質の鈣質沈着	6	9	10	9	6	6	6	5	6	7	7
		慢性腎炎	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1
		腎乳頭の鈣質沈着	1	0	0	0	2	2	0	1	1	0	0
		間質性腎炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		好塩基性病巣	2	0	3	1	6	8	7	10	9	8	8
		明細胞巣	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0
		小葉中心性肝細胞の脂質空胞化	1	0	0	2	5	0	0	0	0	0	0
		小葉周辺性肝細胞の脂質空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞の脂質空胞巣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		肉芽腫性炎症	0	0	0	0	1	1	2	3	7*	4	4
	肺	所見\検査動物数	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		血管の鈣質沈着	7	8	10	8	8	7	6	8	10	7	7
		肺胞上皮の過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管周囲のリンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
	乳腺(胸部)	所見\検査動物数	9	0	0	0	10	10	0	0	0	10	10
		分泌活動	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺(腹部)	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
分泌活動		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
脊髄	所見\検査動物数	9	0	0	0	10	10	0	0	0	10	10	
	骨髄の低形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
胃	所見\検査動物数	9	0	0	0	10	10	0	0	0	10	10	
	腺胃：腺の拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

Fisher's直接確率検定、* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

表 6-1-9 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄					雌				
			0	30	60	150	400	0	30	60	150	400
死 亡 ・ 切 迫 殺	脳	所見\検査動物数	28	26	25	24	24	13	15	18	14	20
		下垂体肥大による陥没	2	0	0	0	1	4	2	4	0*	0*
	精巣上体	所見\検査動物数	28	26	25	24	24					
		精子数の減少	21	16	18	17	15					
	下垂体	所見\検査動物数	28	26	25	24	23	13	15	18	14	20
		細胞の空胞化・淡色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	心臓(心室)	所見\検査動物数	28	26	25	24	24	13	15	18	14	20
		慢性心筋炎	16	17	12	13	12	6	3	5	2	5
		血管の鈣質沈着	1	0	6*	4	5	1	2	0	0	1
	腎臓	所見\検査動物数	28	26	25	24	24	13	15	18	14	20
		皮質の鈣質沈着	12	15	12	11	10	4	1	2	4	2
		慢性腎炎	7	13	13	9	12	3	5	6	4	2
		腎乳頭の鈣質沈着	2	6	3	4	2	2	6	5	3	3
		間質性腎炎	5	7	5	3	6	0	1	4	1	2
	肝臓	所見\検査動物数	28	26	25	24	24	13	15	18	14	20
		好塩基性病巣	7	5	8	6	10	7	8	10	5	9
		明細胞巣	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1
		小葉中心性肝細胞の脂 質空胞化	1	1	0	1	3	0	0	1	0	0
		小葉周辺性肝細胞の脂 質空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		肝細胞の脂質空胞巣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		肉芽腫性炎症	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	肺	所見\検査動物数	28	26	25	24	24	13	15	18	14	20
		血管の鈣質沈着	7	8	9	13*	9	4	10	8	1	5
		肺胞上皮の過形成	1	2	4	0	6*	1	2	8*	3	4
		血管周辺のリンパ球浸 潤	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	乳腺(胸部)	所見\検査動物数	28	26	25	24	24	13	15	18	14	20
		分泌活動	3	2	1	4	3	2	7	10*	5	7
	乳腺(腹部)	所見\検査動物数	28	26	25	24	24	13	14	18	14	20
分泌活動		2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	
脊髄	所見\検査動物数	28	26	25	24	24	13	15	18	14	20	
	骨髄の低形成	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	
胃	所見\検査動物数	27	26	25	24	24	13	15	18	14	20	
	腺胃:腺の拡張	5	10	6	5	4	3	4	4	4	7	

Fisher's直接確率検定、*: p<0.05、**: p<0.01、***: p<0.001

表 6-1-9 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄					雌				
			投与量 (ppm)	0	30	60	150	400	0	30	60	150
最終 屠殺	脳	所見\検査動物数	32	1	1	0	36	47	3	2	2	40
		下垂体肥大による陥没	1	1	0	0	0	7	3	1	1	5
	精巣上体	所見\検査動物数	32	1	1	1	36					
		精子数の減少	28	1	1	0	36*					
	下垂体	所見\検査動物数	32	5	2	7	36	47	14	12	12	40
		細胞の空胞化・淡色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	心臓(心室)	所見\検査動物数	32	1	0	2	36	47	1	1	1	40
		慢性心筋炎	28	0	0	2	32	37	0	1	1	25
		血管の鈣質沈着	3	0	0	0	6	4	0	0	0	3
	腎臓	所見\検査動物数	32	34	35	35	36	47	45	42	46	40
		皮質の鈣質沈着	3	4	3	4	6	6	6	2	0*	3
		慢性腎炎	18	23	22	26	26	28	31	29	33	24
		腎乳頭の鈣質沈着	3	5	1	2	1	0	8**	5*	3	3
		間質性腎炎	8	3	2*	3	13	4	1	1	1	2
	肝臓	所見\検査動物数	32	34	35	35	36	47	45	42	46	40
		好塩基性病巣	25	31	32	31	29	46	45	42	46	39
		明細胞巣	8	9	16	15	12	17	12	24	10	6*
		小葉中心性肝細胞の脂質空胞化	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		小葉周辺性肝細胞の脂質空胞化	0	0	0	0	0	15	0***	0***	1***	1***
		肝細胞の脂質空胞巣	1	1	2	1	1	3	16***	27***	14**	5
		肉芽腫性炎症	0	1	3	1	0	10	13	8	12	4
	肺	所見\検査動物数	32	34	35	35	36	47	45	42	46	40
		血管の鈣質沈着	21	21	26	23	23	34	26	35	28	19*
		肺胞上皮の過形成	5	11	3	4	5	11	17	11	12	9
		血管周辺のリンパ球浸潤	0	6*	0	5	0	0	0	5*	2	0
	乳腺(胸部)	所見\検査動物数	32	2	2	3	36	47	1	2	2	40
		分泌活動	3	0	0	1	7	25	0	1	0	13
	乳腺(腹部)	所見\検査動物数	32	3	3	1	36	47	5	3	1	40
分泌活動		1	0	0	0	4	26	2	0	0	13	
脊髄	所見\検査動物数	32	0	0	0	36	47	0	0	0	40	
	骨髄の低形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4*	
胃	所見\検査動物数	32	0	0	0	36	47	1	0	0	40	
	腺胃: 腺の拡張	4	0	0	0	11	26	0	0	0	23	

Fisher's直接確率検定、*: p<0.05、**: p<0.01、***: p<0.001

表 6-1-9 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄					雌				
			投与量 (ppm)	0	30	60	150	400	0	30	60	150
全 動 物	脳	所見\検査動物数	60	27	26	24	60	60	18	20	16	60
		下垂体肥大による陥没	3	1	0	0	1	11	5	5	1	5
	精巣上体	所見\検査動物数	60	27	26	25	60					
		精子数の減少	49	17	19	17	51					
	下垂体	所見\検査動物数	60	31	27	31	59	60	29	30	26	60
		細胞の空胞化・淡色	6	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	心臓(心室)	所見\検査動物数	60	27	25	26	60	60	16	19	15	60
		慢性心筋炎	44	17	12	15	44	43	3	6	3	30*
		血管の鉍質沈着	4	0	6	4	11	5	2	0	0	4
	腎臓	所見\検査動物数	60	60	60	59	60	60	60	60	60	60
		皮質の鉍質沈着	15	19	15	15	16	10	7	4	4	5
		加齢性腎症	25	36	35	35	38*	31	36	35	37	26
		腎乳頭の鉍質沈着	5	11	4	6	3	2	14**	10*	6	6
		間質性腎炎	13	10	7	6	19	4	2	5	2	4
	肝臓	所見\検査動物数	60	60	60	59	60	60	60	60	60	60
		好塩基性病巣	32	36	40	37	39	53	53	52	51	48
		明細胞巣	9	9	16	15	12	18	12	25	10	7*
		小葉中心性肝細胞の脂 質空胞化	1	1	0	1	3	1	0	1	0	0
		小葉周辺性肝細胞の脂 質空胞化	0	0	0	0	0	15	0***	0***	2**	1***
		肝細胞の脂質空胞巣	1	1	2	1	1	3	16**	27***	14**	5
		肉芽腫性炎症	0	1	3	2	0	10	13	9	12	4
	肺	所見\検査動物数	60	60	60	59	60	60	60	60	60	60
		血管の鉍質沈着	28	29	35	36	32	38	36	43	29	24*
		肺胞上皮の過形成	6	13	7	4	11	12	19	19	15	13
		血管周辺のリンパ球浸 潤	0	6*	0	6*	1	0	0	5	2	0
	乳腺(胸部)	所見\検査動物数	60	28	27	27	60	60	16	20	16	60
		分泌活動	6	2	1	5	10	27	7	11	5	20
	乳腺(腹部)	所見\検査動物数	60	29	28	25	60	60	19	21	15	60
		分泌活動	3	1	1	1	4	29	6	6	7	16*
	脊髄	所見\検査動物数	60	26	25	24	60	60	15	18	14	60
骨髄の低形成		0	0	0	0	1	1	0	0	0	4	
胃	所見\検査動物数	59	26	25	24	60	60	16	18	14	60	
	腺胃:腺の拡張	9	10*	6	5	15	29	4	4	4	30	

Fisher's直接確率検定、*: p<0.05、**: p<0.01、***: p<0.001

表 6-1-10 腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
			投与量 (ppm)	0	30	60	150	400	0	30	60	150
死亡 切迫 殺	副腎皮質	所見\検査動物数	28	26	25	24	24	13	15	18	14	20
		皮質腺腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
	副腎髄質	所見\検査動物数	28	26	25	24	24	13	15	18	14	20
		褐色細胞腫 (B)	2	0	1	2	1	0	0	0	0	1
		褐色細胞腫 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	28	26	25	24	24	13	15	18	14	20
		稀突起膠腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	心臓 (心耳)	所見\検査動物数	28	26	25	24	24	13	15	18	14	20
		中皮腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	所見\検査動物数	28	26	25	24	24	13	15	18	14	20
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	28	26	25	24	24	13	15	18	14	20
		肺腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		肺腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺 (尾側)	所見\検査動物数	28	26	25	24	24	13	15	18	14	20
		線維腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺 (頭側)	所見\検査動物数	28	26	25	24	24	13	14	18	14	20
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	3	0	1
		線維腫 (B)	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
		筋上皮性腫瘍 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	卵巣	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	12	15	18	14	20
		顆粒膜細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	28	26	25	24	24	13	15	18	14	20
		島細胞腺腫 (B)	1	0	1	0	3	0	0	0	0	1
		島細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	上皮小体	所見\検査動物数	24	26	22	23	24	13	15	18	13	18
		腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	28	26	25	24	23	13	15	18	14	20
		腺腫 (B)	3	0	2	1	6	5	5	10	2	8
		癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
脾臓	所見\検査動物数	28	26	25	24	24	13	15	18	14	20	
	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
精巣	所見\検査動物数	28	26	25	24	24						
	間細胞腫 (B)	20	19	20	19	18						
甲状腺	所見\検査動物数	27	26	25	24	24	13	15	18	13	20	
	濾胞細胞腺腫 (B)	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	
	C細胞腺腫 (B)	2	4	1	2	0	0	1	1	1	0	
	C細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
子宮頸部	所見\検査動物数						13	15	18	14	20	
	ポリープ (B)						0	0	0	0	1	
子宮	所見\検査動物数						13	15	18	14	20	
	ポリープ (B)						2	1	0	1	1	
	平滑筋腫 (B)						0	1	0	0	0	
陰核腺	所見\検査動物数						0	1	0	1	0	
	扁平上皮癌 (M)						0	0	0	1	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher's直接確率検定、統計学的有意差なし

表 6-1-10 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
			投与量 (ppm)	0	30	60	150	400	0	30	60	150
死亡・切迫殺	造血器系腫瘍	所見\検査動物数	28	26	25	24	24	13	15	18	14	20
		LGL白血病 (M)	24	24	22	23	16	5	9	10	11*	15*
		組織球性肉腫 (M)	2	0	1	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	腸間膜	所見\検査動物数	1	0	2	2	0	1	1	0	0	0
		中皮腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		中皮腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	骨格筋	所見\検査動物数	5	0	1	0	3	2	1	1	0	1
		骨腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腹膜	所見\検査動物数	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
		中皮腫 (M)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚その他	所見\検査動物数	7	8	2	7	8	2	3	3	0	4
		線維腫 (B)	1	3	0	0	2	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		基底細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
		Zymbal腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
基底細胞癌 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
最終屠殺	副腎皮質	所見\検査動物数	32	0	2	0	36	47	3	4	2	40
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	副腎髄質	所見\検査動物数	32	0	1	0	36	47	3	1	0	40
		褐色細胞腫 (B)	2	0	0	0	5	0	1	0	0	1
	脳	所見\検査動物数	32	1	1	0	36	47	3	2	2	40
		星状膠腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		上皮性髄膜腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性細網症 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	盲腸	所見\検査動物数	32	0	0	1	36	47	0	1	0	40
		脂肪腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	心臓 (心室)	所見\検査動物数	32	1	0	2	36	47	1	1	1	40
		シュワン細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	32	34	35	35	36	47	45	42	46	40
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	32	34	35	35	36	47	45	42	46	40
		肝細胞腺腫 (B)	2	4	4	2	1	2	2	2	0	1
	肺	所見\検査動物数	32	34	35	35	36	47	45	42	46	40
		肺腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0
		肺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	乳腺 (尾側)	所見\検査動物数	32	2	2	3	36	47	1	2	2	40
線維腺腫 (B)		0	0	0	0	0	1	1	1	1	3	
癌 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher's 直接確率検定、* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

表 6-1-10 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
			投与量 (ppm)	0	30	60	150	400	0	30	60	150
最終屠殺	乳腺 (頭側)	所見\検査動物数	32	3	3	1	36	47	5	3	1	40
		線維腺腫 (B)	0	1	0	0	0	5	2	3	0	2
		線維腫 (B)	0	2	1	1	0	0	1	0	1	0
	卵巢	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	47	3	2	3	40
		顆粒膜細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	32	2	1	0	36	47	3	1	0	40
		島細胞腺腫 (B)	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		外分泌細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		島細胞腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	上皮小体	所見\検査動物数	32	0	0	1	36	46	0	0	4	38
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	32	5	2	7	36	47	14	12	12	40
		腺腫 (B)	5	4	2	4	6	21	13	10	9	11
		癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	32	33	35	34	36					
		間質細胞腫 (B)	29	32	35	33	34					
	甲状腺	所見\検査動物数	32	0	0	1	36	47	0	1	4	40
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		C細胞腺腫 (B)	5	0	0	0	4	3	0	1	2	1
		濾胞細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		C細胞癌 (M)	0	0	0	1	1	4	0	0	1	1
	舌	所見\検査動物数	31	1	0	0	36	45	0	0	0	40
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	子宮頸部	所見\検査動物数						47	3	2	0	40
		ポリープ (B)						0	3	0	0	1
	子宮	所見\検査動物数						47	21	16	18	40
		ポリープ (B)						10	8	4	4	12
		子宮内膜肉腫 (M)						0	0	0	0	1
		平滑筋肉腫 (M)						0	1	0	0	0
		腺癌 (M)						2	0	0	1	0
	腔	所見\検査動物数						45	2	0	0	40
		線維腫 (B)						0	1	0	0	0
造血器系腫瘍	所見\検査動物数	32	34	35	35	36	47	45	42	46	40	
	LGL白血病 (M)	11	18	13	17	14	8	16*	10	9	10	
	組織球性肉腫 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
腸間膜	所見\検査動物数	0	2	0	0	1	1	0	0	1	0	
	中皮腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	
骨格筋	所見\検査動物数	0	1	1	2	0	1	0	0	0	1	
	骨肉腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
腹膜	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	中皮腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher's 直接確率検定、* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

表 6-1-10 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別 投与量 (ppm)	雄					雌				
			0	30	60	150	400	0	30	60	150	400
最終屠殺	皮膚その他	所見\検査動物数	13	13	14	11	9	6	6	3	4	6
		線維腫 (B)	1	2	1	0	1	1	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	1	2	0	2	0	0	0	0	0
		基底細胞腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		Zymbal腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
		乳頭腫 (B)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1
		基底細胞癌 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
尾	所見\検査動物数	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
全動物	副腎皮質	所見\検査動物数	60	26	27	24	60	60	18	22	16	60
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		皮質腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
	副腎髄質	所見\検査動物数	60	26	26	24	60	60	18	19	14	60
		褐色細胞腫 (B)	4	0	1	2	6	0	1	0	0	2
		褐色細胞腫 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	60	27	26	24	60	60	18	20	16	60
		星状膠腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		上皮性髄膜腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		稀突起膠腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		悪性細網症 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	盲腸	所見\検査動物数	58	26	25	25	60	59	15	19	14	60
		脂肪腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	心臓 (心耳)	所見\検査動物数	60	27	25	26	60	60	16	19	14	60
		中皮腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	心臓 (心室)	所見\検査動物数	60	27	25	26	60	60	16	19	15	60
		シュワン細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	60	60	60	59	60	60	60	60	60	60
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	60	60	60	59	60	60	60	60	60	60
		肝細胞腺腫 (B)	2	4	4	2	2	2	3	2	0	1
	肺	所見\検査動物数	60	60	60	59	60	60	60	60	60	60
		肺腺腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0	2	0
		肺癌 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
	乳腺 (尾側)	所見\検査動物数	60	28	27	27	60	60	16	20	16	60
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	1	1	3
		線維腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
乳腺 (頭側)	所見\検査動物数	60	29	28	25	60	60	19	21	15	60	
	線維腺腫 (B)	0	1	0	0	0	6	3	6	0	3	
	線維腫 (B)	1	2	2	1	0	0	2	0	1	0	
	筋上皮性腫瘍 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
卵巣	所見\検査動物数						59	18	20	17	60	
	顆粒膜細胞腫 (B)						0	1	1	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher's 直接確率検定、統計学的有意差なし

表 6-1-10 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄					雌				
			投与量 (ppm)	0	30	60	150	400	0	30	60	150
全 動 物	膵臓	所見\検査動物数	60	28	26	24	60	60	18	19	14	60
		島細胞腺腫 (B)	3	1	1	0	3	0	0	0	0	1
		外分泌細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		島細胞癌 (M)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	上皮小体	所見\検査動物数	56	26	22	24	60	59	15	18	17	56
		腺腫 (B)	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	60	31	27	31	59	60	29	30	26	60
		腺腫 (B)	8	4	4	5	12	26	18	20	11	19
		癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	60	45	41	39	60	60	26	25	23	60
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	60	59	60	58	60					
		間質細胞腫瘍 (B)	49	51	55	52	52					
	甲状腺	所見\検査動物数	59	26	25	25	60	60	15	19	17	60
		濾胞細胞腺腫 (B)	1	0	1	0	2	0	0	0	1	0
		C細胞腺腫 (B)	7	4	1	2	4	3	1	2	3	1
		濾胞細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		C細胞癌 (M)	1	0	0	1	1	4	0	0	1	1
	舌	所見\検査動物数	59	27	25	24	60	58	15	18	14	60
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	子宮頸部	所見\検査動物数						60	18	20	14	60
		ポリープ (B)						0	3	0	0	2
	子宮	所見\検査動物数						60	36	34	32	60
		ポリープ (B)						12	9	4	5	13
		平滑筋腫 (B)						0	1	0	0	0
		子宮内膜肉腫 (M)						0	0	0	0	1
		平滑筋肉腫 (M)						0	1	0	0	0
		腺癌 (M)						2	0	0	1	0
	膣	所見\検査動物数						58	17	18	14	60
		線維腫 (B)						0	1	0	0	0
陰核腺	所見\検査動物数						3	1	0	3	1	
	扁平上皮癌 (M)						0	0	0	1	0	
造血器系腫瘍	所見\検査動物数	60	60	60	59	60	60	60	60	60	60	
	LGL白血病 (M)	35	42	35	40	30	13	25*	20	20	25*	
	組織球性肉腫 (M)	2	1	2	0	0	1	0	0	0	0	
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
腸間膜	所見\検査動物数	1	2	2	2	1	2	1	0	1	0	
	中皮腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	
	中皮腫 (M)	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	
骨格筋	所見\検査動物数	5	1	2	2	3	3	1	1	0	2	
	骨腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	骨肉腫 (M)	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	
	肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher's 直接確率検定、* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

表 6-1-10 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄					雌				
			投与量 (ppm)	0	30	60	150	400	0	30	60	150
全 動 物	皮膚その他	所見\検査動物数	20	21	16	18	17	8	9	6	4	10
		線維腫 (B)	2	5	1	0	3	1	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	2	2	1	2	0	0	0	0	0
		基底細胞腫 (B)	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1
		Zymbal腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0
		乳頭腫 (B)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1
		基底細胞癌 (M)	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	腹膜	所見\検査動物数	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0
		中皮腫 (M)	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0
	尾	所見\検査動物数	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher's 直接確率検定、統計学的有意差なし

6-2. マウスを用いた混餌投与による発がん性試験

(資料 6-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の純度：

試験動物： CD-1 系マウス、1 群雌雄各 52 匹、開始時約 3~4 週齢

投与期間： 78 週間（1996 年 7 月 4 日~1998 年 3 月 13 日）

投与方法： 検体を少量の基本飼料中にて予備混合して、0、30、120 および 500 ppm の濃度で飼料に混入し、78 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

検体投与による影響は認められなかった。

試験期間中の死亡状況を表 6-2-1 に示した。

表 6-2-1 死亡状況

性別	雄				雌			
	0	30	120	500	0	30	120	500
投与量 (ppm)	0	30	120	500	0	30	120	500
使用動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
死後発見動物数	6	6	5	7	2	1	1	3
切迫屠殺動物数	12	9	5	10	9	10	7	7
総死亡動物数	18	15	10	17	11	11	8	10
生存率 (%)	65	71	81	67	79	79	85	81

対照群と検体投与群の死亡発生頻度に統計学的有意差は認められず、検体投与による影響は認められなかった。

体重変化； 投与開始から 14 週までは週 1 回、それ以降は 4 週間に 1 回および剖検前（78 週）にすべての生存動物の体重を測定した。

投与開始時から終了時までの体重を表 6-2-2 に示した。

表 6-2-2 体重変化

性別	雄			雌			
	投与量 (ppm)	30	120	500	30	120	500
0 週		100	99	100	101	103	102
13 週		95	96	97	102	104	104
26 週		↓94	↓94	↓94	103	103	102
50 週		↓92	95	↓94	103	104	100
78 週		↓88	↓91	↓90	102	104	99
0-78 週 (体重増加量)		↓78	↓85	↓82	102	104	94

Dunnett's test、↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

全ての検体投与群の雄で対照群と比べ体重の統計学的有意な減少がみられた。しかしながら、用量相関がみられなかったことから、検体投与による影響ではないものと考えられた。(申請者注:

)

雌では検体投与による影響は認められなかった。

摂餌量および食餌効率; 投与後 14 週までは週 1 回、それ以降は 4 週間に 1 回測定し、食餌効率も算出した。

検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量を表 6-2-3 に示した。

表 6-2-3 検体摂取量

性別	雄			雌			
	投与量 (ppm)	30	120	500	30	120	500
検体摂取量 (mg/kg/日)		3.5	14.5	59.6	4.4	16.8	73.7

血液学的検査; 投与 52 および 78 週時に、全動物について、尾静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

白血球数、白血球分類比 (好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球およびその他の細胞)、形態異常

検体投与による影響は認められなかった。

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

脳、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮・子宮頸部

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 6-2-4 に示した。

表 6-2-4 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		30	120	500	30	120	500
屠殺時体重		↓88	↓91	↓89	102	103	99
脳	重量	↓97	↓97	↓97	101	101	101
	対体重比	↑111	107	109	101	99	102
精巣上体	重量	95	96	101			
	対体重比	109	106	↑113			
心臓	重量	97	95	↓89	99	101	100
	対体重比	111	105	100	98	97	101
腎臓	重量	93	92	↓89	103	102	99
	対体重比	105	102	99	103	99	101
肝臓	重量	98	106	116	102	101	107
	対体重比	112	117	↑130	101	98	109
胸腺	重量	↓67	↓74	79	81	91	97
	対体重比	78	81	91	77	87	94

Dunnett's test, ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

500 ppm 投与群の雄で肝臓の重量の増加傾向および対体重比の有意な増加が認められた。その他の臓器についても統計学的有意差がみられたが、それらの変化はわずかであり、また用量相関性がみられなかったことから、検体投与による影響よりも屠殺時体重の変動によるものと考えられた。

(申請者注:

)

肉眼的病理検査；途中死亡および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

雌雄で統計学的有意差のみられた肉眼的病変の発現頻度を表 6-2-5 に示した。

表 6-2-5 肉眼的病理所見

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	120	500	0	30	120	500
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	18	15	10	17	11	11	8	10
	腎臓	淡色	0	0	2	3	0	6*	2	3
	膀胱	膨満	1	6*	5*	8**	0	0	0	0
	子宮	膨満					3	0	2	1
	その他胃腸管	菲薄	4	1	1	3	4	4	3	3
	腸管膜リンパ節	暗色	0	0	0	3	0	0	2	2

Fisher's 直接確率検定、*: p<0.05, **: p<0.01

表 6-2-5 肉眼的病理所見 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	120	500	0	30	120	500
最終 屠殺	臓器	所見\検査動物数	34	37	42	35	41	41	44	42
	腎臓	淡色	0	0	1	0	2	1	1	0
	膀胱	膨満	3	2	3	2	0	0	0	0
	子宮	膨満					10	17	21*	20*
	その他胃腸管	菲薄	1	3	2	0	1	8*	5	4
	腸管膜リンパ 節	暗色	3	6	10	5	0	7*	5	10**
全動物	臓器	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
	腎臓	淡色	0	0	3	3	2	7	3	3
	膀胱	膨満	4	8	8	10	0	0	0	0
	子宮	膨満					13	17	23	21
	その他胃腸管	菲薄	5	4	3	3	5	12	8	7
	腸管膜リンパ 節	暗色	3	6	10	8	0	7	7	12

Fisher's 直接確率検定、* : p<0.05、** : p<0.01

統計学的有意差のみられた病変の病理組織学的検査では、いずれも毒性学的に意義のある変化は認められず、検体投与に起因する変化とは考えられなかった。

病理組織学的検査；途中死亡動物および試験終了時の対照群と 500 ppm 投与群の動物は以下に示した全ての組織について、また 30 および 120 ppm 投与群では下線で記した組織について病理標本を作製し、病理組織学的検査を実施した。

脳、下垂体、脊髄、眼、涙腺、顎下腺、気管、食道、リンパ節（下顎および腸間膜）、甲状腺と上皮小体、胸腺、心臓、大動脈、皮膚、胸骨、大腿骨、坐骨神経、骨格筋、乳腺、肺、肝臓、胆嚢、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢腺、卵巣、子宮と子宮頸部、腔、肉眼的異常組織

〔非腫瘍性病変〕雌雄で統計学的有意差のみられた非腫瘍性病変の発現頻度を表 6-2-6 に示した。

500 ppm 投与群の雄での死亡・切迫殺例で、膀胱の膨満の統計学的有意な増加がみられた。しかしながら、最終屠殺例ではその発現頻度は対照群と同等であったことから、検体投与によるものとは考えられなかった。

その他の有意差のみられた全ての非腫瘍性病変は用量相関性がない、あるいは対照群と比較して検体投与群でより低い発現頻度のものであり、検体投与に関連すると考えられる非腫瘍性病変はみられなかった。

〔腫瘍性病変〕 腫瘍性病変の発生頻度を表 6-2-7 に示した。

統計学的に有意な変化はみられなかったことから、検体投与に関連すると考えられる腫瘍性病変は認められなかった。

各群の良性および悪性腫瘍発生数、腫瘍発生総数、腫瘍発生動物数は以下の通りであり、腫瘍の発生頻度に関して検体投与による影響はないものと考えられた。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	30	120	500	0	30	120	500
検査動物数		52	52	52	52	52	52	52	52
腫瘍発生数	良性	26	28	21	15	11	14	15	12
	悪性	7	12	10	15	8	4	11	11
腫瘍発生総数		33	40	31	30	19	18	26	23
腫瘍発生動物数		27	27	25	24	18	18	20	18

統計解析未実施。

以上の結果から、本剤の混餌投与による発がん性試験の影響として、500 ppm 投与群で雄の肝臓重量の増加がみられた。120 ppm 投与群においては検体投与に起因すると思われる毒性学的な影響は認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量（申請者注： ）は、雄で 120 ppm (14.5 mg/kg/日)、雌で 500 ppm (73.7 mg/kg/日) と考えられる。また、本剤の催腫瘍性はないものと考えられた。

表 6-2-6 非腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与群 (ppm)							
			0	30	120	500	0	30	120	500
死亡・切迫殺	腎臓	所見\検査動物数	18	15	10	17	11	11	8	10
		慢性腎炎	4	5	2	4	5	8	2	8
		皮質嚢胞	5	1	0	2	1	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	18	15	10	17	11	11	8	10
		小葉中心性の肝細胞の脂質空胞化	0	1	0	0	0	0	0	0
	膀胱	所見\検査動物数	18	15	10	17	11	10	8	10
		膨満	1	6*	4*	8**	0	0	0	0
	精嚢腺	所見\検査動物数	18	15	10	17				
急性炎症		0	4*	0	0					
最終屠殺	腎臓	所見\検査動物数	34	37	42	35	41	41	44	42
		慢性腎炎	22	19	16*	14	9	12	17	13
		皮質嚢胞	10	8	11	7	7	1	3	2
	肝臓	所見\検査動物数	34	37	42	35	41	41	44	42
		小葉中心性の肝細胞の脂質空胞化	13	4*	8	9	3	3	1	5
	膀胱	所見\検査動物数	34	1	2	35	41	0	0	42
		膨満	3	0	1	2	0	0	0	0
	精嚢腺	所見\検査動物数	34	0	3	35				
急性炎症		0	0	2	0					
全動物	腎臓	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		慢性腎炎	26	24	18	18	14	20	19	21
		皮質嚢胞	15	9	11	9	8	1*	3	2
	肝臓	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		小葉中心性の肝細胞の脂質空胞化	13	5	8	9	3	3	1	5
	膀胱	所見\検査動物数	52	16	12	52	52	10	8	52
		膨満	4	6	5	10	0	0	0	0
	精嚢腺	所見\検査動物数	52	15	13	52				
急性炎症		0	4	2	0					

Fisher's 直接確率検定、* : p<0.05、** : p<0.01

表 6-2-7 腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別 投与群 (ppm)	雄				雌			
			0	30	120	500	0	30	120	500
死亡・切迫殺	副腎	所見\検査動物数	18	15	10	17	11	11	8	10
		皮質腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	18	15	10	17	11	11	8	10
		肝細胞腺腫 (B)	2	3	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺・気管	所見\検査動物数	18	15	10	17	11	11	8	10
		肺腺腫 (B)	2	2	1	0	0	1	0	0
		肺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	18	15	10	17	11	11	8	10
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	子宮頸管	所見\検査動物数	/				11	11	8	10
		血管腫 (B)					0	1	0	0
		ポリープ (B)					0	0	0	1
		平滑筋腫 (B)					0	0	0	1
	子宮	所見\検査動物数	/				11	11	8	10
		ポリープ (B)					0	1	0	2
		平滑筋腫 (B)					0	0	0	1
		子宮内膜間質肉腫 (M)					1	0	0	0
	造血器系腫瘍	所見\検査動物数	2	2	0	4	4	3	5	7
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	3	3	3	4	4
顆粒球性白血病 (M)		2	1	0	1	1	0	1	0	
組織球性肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	2	
乳腺	所見\検査動物数	/				0	0	0	1	
	癌 (M)					0	0	0	1	
皮膚その他	所見\検査動物数	10	7	5	6	4	4	2	2	
	肉腫 (M)	2	2	2	1	0	0	1	0	
最終屠殺	副腎	所見\検査動物数	34	0	3	34	41	0	0	42
		皮質腺腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0
		皮質腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	大腸	所見\検査動物数	34	1	1	35	41	0	2	42
		癌 (M)	0	1	1	2	0	0	2	0
	十二指腸	所見\検査動物数	34	0	0	35	41	0	0	42
		癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	胆嚢	所見\検査動物数	34	0	1	35	41	0	0	41
		乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	34	37	42	35	41	41	44	42
		肝細胞腺腫 (B)	9	11	11	8	0	0	0	1
		肝細胞癌 (M)	0	1	2	3	0	0	0	0
	肺・気管	所見\検査動物数	34	37	42	35	41	41	44	42
		肺腺腫 (B)	9	11	9	5	5	3	4	3
		肺癌 (M)	1	2	3	1	0	0	0	0
	卵巣	所見\検査動物数	/				41	35	37	42
		平滑筋腫 (B)					0	1	0	0
		黄体腫 (B)					0	0	1	0
		血管肉腫 (M)					1	0	0	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍
Fisher's 直接確率検定、統計学的有意差なし

表 6-2-7 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別 投与群 (ppm)	雄				雌			
			0	30	120	500	0	30	120	500
最終屠殺	膵臓	所見\検査動物数	34	3	4	35	41	1	1	42
		島細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	1	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	34	5	10	35	41	10	16	42
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	胸腺	所見\検査動物数	34	0	2	34	41	12	14	41
		胸腺腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	子宮	所見\検査動物数	/				41	38	41	42
		ポリープ (B)					3	5	2	1
		平滑筋腫 (B)					2	0	3	1
		血管腫 (B)					0	1	2	0
		子宮内膜間質肉腫 (M)					0	0	0	1
	四肢	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	1	0
		骨腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	造血器系腫瘍	所見\検査動物数	1	1	2	1	2	1	2	2
		悪性リンパ腫 (M)	1	1	2	1	1	1	2	2
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	ハーダー腺	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	0	1	1
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	1	1
	乳腺	所見\検査動物数	/				0	0	1	0
		癌 (M)					0	0	1	0
皮膚その他	所見\検査動物数	20	13	20	15	1	0	2	0	
	肉腫 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0	
全動物	副腎	所見\検査動物数	52	15	13	51	52	11	8	52
		皮質腺腫 (B)	3	0	0	0	0	0	0	0
		皮質腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	大腸	所見\検査動物数	50	16	10	50	52	10	10	52
		癌 (H)	0	1	1	2	0	0	2	0
	十二指腸	所見\検査動物数	49	11	6	49	51	10	8	52
		癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	胆嚢	所見\検査動物数	51	14	10	51	52	10	7	51
		乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		肝細胞腺腫 (B)	11	14	11	9	0	0	0	1
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	1	1	2	3	0	0	0	0
	肺・気管	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		肺腺腫 (B)	11	13	10	5	5	4	4	3
		肺癌 (M)	1	3	3	1	0	0	0	0
	卵巣	所見\検査動物数	/				52	46	45	52
		平滑筋腫 (B)					0	1	0	0
		黄体腫 (B)					0	0	1	0
		血管肉腫 (M)					1	0	0	0
膵臓	所見\検査動物数	51	18	14	52	52	11	9	52	
	島細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	1	0	0	
下垂体	所見\検査動物数	52	15	10	52	52	11	8	51	
	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍
Fisher's 直接確率検定、統計学的有意差なし

表 6-2-7 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与群 (ppm)							
			0	30	120	500	0	30	120	500
全 動 物	脾臓	所見\検査動物数	52	20	20	52	52	21	24	52
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	胸腺	所見\検査動物数	52	15	12	50	50	23	22	51
		胸腺腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	子宮頸管	所見\検査動物数	/				52	11	8	52
		血管腫 (B)					0	1	0	0
		ポリープ (B)					0	0	0	1
		平滑筋腫 (B)					0	0	0	1
	子宮	所見\検査動物数	/				52	49	49	52
		ポリープ (B)					3	6	2	3
		平滑筋腫 (B)					2	0	3	2
		血管腫 (B)					0	1	2	0
		子宮内膜間質肉腫 (M)					1	0	0	1
	四肢	所見\検査動物数	0	1	0	4	0	0	1	0
		骨腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	造血器系腫瘍	所見\検査動物数	3	3	2	5	6	4	7	9
		悪性リンパ腫 (M)	1	1	2	4	4	4	6	6
		顆粒球性肉腫 (M)	2	1	0	1	1	0	1	0
		組織球性肉腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	2
	ハーダー腺	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	0	1	1
腺腫 (B)		0	1	0	0	0	0	1	1	
乳腺	所見\検査動物数	/				0	0	1	1	
	癌 (M)					0	0	1	1	
皮膚その他	所見\検査動物数	30	20	25	21	5	4	4	2	
	肉腫 (M)	2	4	2	1	0	0	1	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍
Fisher's 直接確率検定、統計学的有意差なし

表 6-2-6 非腫瘍性病変

検査 時期	臓器	性別 投与群 (ppm)	雄				雌			
			0	30	120	500	0	30	120	500
死亡・ 切迫殺	腎臓	所見\検査動物数	18	15	10	17	11	11	8	10
		慢性腎炎	4	5	2	4	5	8	2	8
		皮質嚢胞	5	1	0	2	1	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	18	15	10	17	11	11	8	10
		小葉中心性の肝細胞の脂 質空胞化	0	1	0	0	0	0	0	0
	膀胱	所見\検査動物数	18	15	10	17	11	10	8	10
		膨満	1	6*	4*	8**	0	0	0	0
	精嚢腺	所見\検査動物数	18	15	10	17				
急性炎症		0	4*	0	0					
最終 屠殺	腎臓	所見\検査動物数	34	37	42	35	41	41	44	42
		慢性腎炎	22	19	16*	14	9	12	17	13
		皮質嚢胞	10	8	11	7	7	1	3	2
	肝臓	所見\検査動物数	34	37	42	35	41	41	44	42
		小葉中心性の肝細胞の脂 質空胞化	13	4*	8	9	3	3	1	5
	膀胱	所見\検査動物数	34	1	2	35	41	0	0	42
		膨満	3	0	1	2	0	0	0	0
	精嚢腺	所見\検査動物数	34	0	3	35				
急性炎症		0	0	2	0					
全 動物	腎臓	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		慢性腎炎	26	24	18	18	14	20	19	21
		皮質嚢胞	15	9	11	9	8	1*	3	2
	肝臓	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		小葉中心性の肝細胞の脂 質空胞化	13	5	8	9	3	3	1	5
	膀胱	所見\検査動物数	52	16	12	52	52	10	8	52
		膨満	4	6	5	10	0	0	0	0
	精嚢腺	所見\検査動物数	52	15	13	52				
急性炎症		0	4	2	0					

Fisher's 直接確率検定、* : p<0.05、** : p<0.01

表 6-2-7 腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与群 (ppm)	0	30	120	500	0	30	120
死亡・切迫殺	副腎	所見\検査動物数	18	15	10	17	11	11	8	10
		皮質腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	18	15	10	17	11	11	8	10
		肝細胞腺腫 (B)	2	3	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺・気管	所見\検査動物数	18	15	10	17	11	11	8	10
		肺腺腫 (B)	2	2	1	0	0	1	0	0
		肺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	18	15	10	17	11	11	8	10
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	子宮頸管	所見\検査動物数	/				11	11	8	10
		血管腫 (B)					0	1	0	0
		ポリープ (B)					0	0	0	1
		平滑筋腫 (B)					0	0	0	1
	子宮	所見\検査動物数	/				11	11	8	10
		ポリープ (B)					0	1	0	2
		平滑筋腫 (B)					0	0	0	1
		子宮内膜間質肉腫 (M)					1	0	0	0
	造血器系腫瘍	所見\検査動物数	2	2	0	4	4	3	5	7
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	3	3	3	4	4
		顆粒球性白血病 (M)	2	1	0	1	1	0	1	0
		組織球性肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	2
	乳腺	所見\検査動物数	/				0	0	0	1
癌 (M)		0					0	0	1	
皮膚その他	所見\検査動物数	10	7	5	6	4	4	2	2	
	肉腫 (M)	2	2	2	1	0	0	1	0	
最終屠殺	副腎	所見\検査動物数	34	0	3	34	41	0	0	42
		皮質腺腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0
		皮質腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	大腸	所見\検査動物数	34	1	1	35	41	0	2	42
		癌 (M)	0	1	1	2	0	0	2	0
	十二指腸	所見\検査動物数	34	0	0	35	41	0	0	42
		癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	胆嚢	所見\検査動物数	34	0	1	35	41	0	0	41
		乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	34	37	42	35	41	41	44	42
		肝細胞腺腫 (B)	9	11	11	8	0	0	0	1
		肝細胞癌 (M)	0	1	2	3	0	0	0	0
	肺・気管	所見\検査動物数	34	37	42	35	41	41	44	42
		肺腺腫 (B)	9	11	9	5	5	3	4	3
		肺癌 (M)	1	2	3	1	0	0	0	0
	卵巣	所見\検査動物数	/				41	35	37	42
		平滑筋腫 (B)					0	1	0	0
		黄体腫 (B)					0	0	1	0
		血管肉腫 (M)					1	0	0	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍
Fisher's 直接確率検定、統計学的有意差なし

表 6-2-7 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別 投与群 (ppm)	雄				雌			
			0	30	120	500	0	30	120	500
最終屠殺	膵臓	所見\検査動物数	34	3	4	35	41	1	1	42
		島細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	1	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	34	5	10	35	41	10	16	42
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	胸腺	所見\検査動物数	34	0	2	34	41	12	14	41
		胸腺腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	子宮	所見\検査動物数	/				41	38	41	42
		ポリープ (B)					3	5	2	1
		平滑筋腫 (B)					2	0	3	1
		血管腫 (B)					0	1	2	0
		子宮内膜間質肉腫 (M)					0	0	0	1
	四肢	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	1	0
		骨腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	造血器系腫瘍	所見\検査動物数	1	1	2	1	2	1	2	2
		悪性リンパ腫 (M)	1	1	2	1	1	1	2	2
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	ハーダー腺	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	0	1	1
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	1	1
	乳腺	所見\検査動物数	/				0	0	1	0
		癌 (M)					0	0	1	0
皮膚その他	所見\検査動物数	20	13	20	15	1	0	2	0	
	肉腫 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0	
全動物	副腎	所見\検査動物数	52	15	13	51	52	11	8	52
		皮質腺腫 (B)	3	0	0	0	0	0	0	0
		皮質腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	大腸	所見\検査動物数	50	16	10	50	52	10	10	52
		癌 (H)	0	1	1	2	0	0	2	0
	十二指腸	所見\検査動物数	49	11	6	49	51	10	8	52
		癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	胆嚢	所見\検査動物数	51	14	10	51	52	10	7	51
		乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		肝細胞腺腫 (B)	11	14	11	9	0	0	0	1
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	1	1	2	3	0	0	0	0
	肺・気管	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		肺腺腫 (B)	11	13	10	5	5	4	4	3
		肺癌 (M)	1	3	3	1	0	0	0	0
	卵巣	所見\検査動物数	/				52	46	45	52
		平滑筋腫 (B)					0	1	0	0
		黄体腫 (B)					0	0	1	0
		血管肉腫 (M)					1	0	0	0
膵臓	所見\検査動物数	51	18	14	52	52	11	9	52	
	島細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	1	0	0	
下垂体	所見\検査動物数	52	15	10	52	52	11	8	51	
	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher's 直接確率検定、統計学的有意差なし

表 6-2-7 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与群 (ppm)				0	30	120	500
全 動 物	脾臓	所見\検査動物数	52	20	20	52	52	21	24	52
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	胸腺	所見\検査動物数	52	15	12	50	50	23	22	51
		胸腺腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	子宮頸管	所見\検査動物数	/				52	11	8	52
		血管腫 (B)					0	1	0	0
		ポリープ (B)					0	0	0	1
		平滑筋腫 (B)					0	0	0	1
	子宮	所見\検査動物数	/				52	49	49	52
		ポリープ (B)					3	6	2	3
		平滑筋腫 (B)					2	0	3	2
		血管腫 (B)					0	1	2	0
		子宮内膜間質肉腫 (M)					1	0	0	1
	四肢	所見\検査動物数	0	1	0	4	0	0	1	0
		骨腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	造血器系腫瘍	所見\検査動物数	3	3	2	5	6	4	7	9
		悪性リンパ腫 (M)	1	1	2	4	4	4	6	6
		顆粒球性肉腫 (M)	2	1	0	1	1	0	1	0
		組織球性肉腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	2
	ハーダー腺	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	0	1	1
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	1	1
	乳腺	所見\検査動物数	/				0	0	1	1
		癌 (M)					0	0	1	1
皮膚その他	所見\検査動物数	30	20	25	21	5	4	4	2	
	肉腫 (M)	2	4	2	1	0	0	1	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher's 直接確率検定、統計学的有意差なし

6-3. イヌを用いた 52 週間の強制経口投与による慢性毒性試験

(資料 6-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の純度：

試験動物： 純系ビーグル犬、開始時 6 ヶ月齢、体重：雄 6.6～8.8 kg、雌 6.9～8.9 kg、
1 群雌雄各 4 頭

試験期間： 52 週間（検体投与：1997 年 1 月 21 日～1998 年 1 月 22 日）

投与方法： 検体を 0、3、12、50 mg/kg/日の投与量でゼラチンカプセルを用いて、52 週間にわたって 1 日 1 回経口投与した。

投与量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および死亡を毎日 3 回観察した。

投与期間を通して死亡はみられなかった。

嘔吐および粘性便あるいは軟便が対照群を含む全ての試験群でみられたが、投与量との関連性は認められなかった。雌では発情出血が対照群を含む全ての試験群にみられた。

体重変化；投与開始前 1 週、投与開始日、および投与後 4 週までは週 1 回、以降は 2 週に 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

投与開始時から終了時までの体重を表 6-3-1 に示した。

表 6-3-1 体重変化

性別	雄			雌		
	3	12	50	3	12	50
投与量 (mg/kg/日)						
0 週	101	101	100	103	104	100
13 週	103	106	96	105	108	98
26 週	102	108	96	95	100	92
52 週	105	112	100	96	104	91
0-52 週 (体重増加量)	117	148	104	77	104	65

Dunnett's test、↑↓：p<0.05、↑↓↑↓：p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

50 mg/kg/日投与群の雌では 16 週以降に体重増加抑制がみられ、投与 34 週～48 週では対照群と比べ 10～14%ほど低く推移した。その他の投与群では検体投与による影響は認められなかった。

摂餌量および食餌効率；投与開始前 1 週から投与期間を通して摂餌量を毎日 1 回測定し、食餌効率を算出した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前 2 および 1 週、投与後 3、6 および 12 ヶ月に全動物を対象として桡側皮静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度、網赤血球率、血小板数、白血球数、白血球百分率、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 6-3-2 に示した。

表 6-3-2 血液学的検査結果

検査項目	検査時期	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		3	12	50	3	12	50
網赤血球率	-2 週	100	80	60	100	125	125
	-1 週	150	100	125	60	80	120
	3 ヶ月	125	↓50	75	133	133	133
	6 ヶ月	100	75	50	100	167	67
	12 ヶ月	133	100	100	67	100	100
血小板数	-2 週	80	77	79	99	115	98
	-1 週	79	90	86	97	109	93
	3 ヶ月	84	93	88	110	116	113
	6 ヶ月	90	95	85	108	128	116
	12 ヶ月	92	94	91	113	↑132	119

Dunnnett's test, ↑↓: p<0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

12 mg/kg/日投与群の雄で投与 3 ヶ月時に、網赤血球率の統計学的有意な低値、12 mg/kg/日投与群の雌の投与 12 ヶ月時に血小板数の統計学的有意な高値がみられたが、いずれも投与量との関係が得られず、検体投与による影響ではないと考えられた。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査実施時に採取した血液から分離した血清または血漿を用いて以下の項目の測定を行った。

アルカリフォスファターゼ (ALP)、総コレステロール、トリグリセリド、リン脂質、遊離脂肪酸、総ビリルビン、血糖、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、総蛋白、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、蛋白分画 (α_1 、 α_2 、 α_3 、 β_1 、 β_2 、および γ グロブリン)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ -GTP)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 6-3-3 に示した。

表 6-3-3 血液生化学的検査結果

検査項目	検査時期	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		3	12	50	3	12	50
ALP	-2 週	96	111	116	91	102	98
	-1 週	94	108	121	100	105	107
	3 ヶ月	96	99	345	144	185	↑515
	6 ヶ月	85	92	↑464	116	184	↑505
	12 ヶ月	101	100	582	142	202	↑743
GPT	-2 週	91	102	93	98	102	107
	-1 週	87	100	87	90	92	92
	3 ヶ月	82	96	82	100	98	105
	6 ヶ月	↓78	96	↓76	100	95	115
	12 ヶ月	82	98	90	96	88	91
α2 グロブリン	-2 週	100	83	77	102	112	101
	-1 週	103	86	↓72	109	113	114
	3 ヶ月	117	83	92	125	111	125
	6 ヶ月	89	88	93	122	131	↑152
	12 ヶ月	88	85	96	96	135	126

Dunnett's test, ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

50 mg/kg/日投与群の雌雄で ALP 活性の統計学的有意な高値がみられた。その他の変化は投与量や投与期間と関連性が認められず、偶発的な変化と考えられた。

尿検査；上記の血液学的検査と同様に、投与開始前 2 および 1 週、投与後 3、6 および 12 ヶ月に全動物を対象として採尿し、以下の項目の測定を行った。

pH、蛋白、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、沈渣、比重、色調、尿量

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 6-3-4 に示した。

表 6-3-4 尿検査結果

検査項目	検査時期	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		3	12	50	3	12	50
尿比重	-2 週	99	99	98	101	101	101
	-1 週	101	101	101	100	99	100
	3 ヶ月	99	99	100	100	100	100
	6 ヶ月	100	99	99	↑102	↑102	101
	12 ヶ月	98	100	99	↑102	102	102
尿量	-2 週	92	104	92	70	63	81
	-1 週	104	92	82	105	83	87
	3 ヶ月	68	94	91	87	↓57	80
	6 ヶ月	110	99	100	79	59	101
	12 ヶ月	100	100	100	58	50	55

Dunnett's test, ↑↓: p<0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

3 および 12 mg/kg/日投与群の雌の投与 6 ヶ月時、および 3 mg/kg/日投与群の雌の投与 12 ヶ月時で尿比重の統計学的有意な高値、12 mg/kg/日投与群の雌の投与 3 ヶ月時で尿量の統計学的有意な低値がみられたが、いずれも用量相関がみられず、またわずかな変化であったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。雄では、統計学的有意差はみられなかった。

眼科学的検査；投与前 2 週、投与後 6 および 12 ヶ月に全動物について検査した。

3 mg/kg/日投与群の雄の 1 例に投与 6 および 12 ヶ月時で瞬膜の肥厚がみられたが、この種の動物で時折みられるもので、検体投与に起因しないものと考えられた。

肉眼的病理検査；投与終了後に全動物を対象として検査した。

所見のみられた動物数を表 6-3-5 に示した。

表 6-3-5 肉眼的病理所見

性別	雄				雌			
	0	3	12	50	0	3	12	50
投与量 (mg/kg/日)	0	3	12	50	0	3	12	50
所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
心臓右房室弁の暗赤色化	0	0	0	1	0	0	0	0
肝臓の腫大	0	0	1	2	0	0	1	1
左腎臓小型化と右腎臓の代償性腫大	0	1	0	0	0	0	0	0
精巣上体の小型化と結節(片側)	0	1	0	0	0	0	0	0
瞬膜の肥厚	0	1	0	0	0	0	0	0

Fisher's 直接確率検定、統計学的有意差なし

12 および 50 mg/kg/日投与群の雌雄でみられた肝臓の腫大は検体の投与による影響と考えられた。

精巣上体の小型化と結節は病理組織学的には肉芽腫であり片側性的変化であった。この変化は用量相関性がなく、偶発的な変化と考えられた。また、その他の臓器での変化も用量相関性がなく、偶発的な変化と考えられた。

臓器重量；投与終了後に全動物を対象として、肉眼的病理検査後以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺、顎下腺、胸腺、心臓、肺（気管支を含む）、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、脾臓、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 6-3-6 に示した。

表 6-3-6 臓器重量

性別	雄			雌			
投与量 (mg/kg/日)	3	12	50	3	12	50	
屠殺時体重	102	109	100	95	104	90	
肝臓	重量	109	120	130	109	126	126
	対体重比	107	110	↑131	113	118	137
心臓	重量	109	107	99	110	101	112
	対体重比	105	98	98	116	97	↑125
肺	重量	106	97	106	102	105	108
	対体重比	103	89	107	107	100	↑122
脾臓	重量	129	112	120	96	100	118
	対体重比	120	100	115	100	91	↑132

Dunnett's test、↑↓：p<0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

50 mg/kg/日投与群において、雄では肝臓重量の統計学的有意な増加、雌では増加傾向がみられた。12 mg/kg/日投与群の雌雄でも肝臓重量の増加傾向がみられ、この変化は先に実施した 13 週間の亜急性毒性試験（資料 4-3）でも同様にみられていることから、検体投与による影響と考えられた。

50 mg/kg/日投与群の雌で心臓、肺および脾臓の対体重比の統計学的有意な増加がみられたが、これらの臓器では病理組織学的な変化がなく、また同投与群の雄には同様の変化がみられていないことから、偶発的な変化であり、検体投与による影響ではないと考えられた。

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

大脳、小脳、延髄、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、心臓、肺（気管支を含む）、肝臓、胆嚢、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、前立腺、子宮、膣、顎下腺、舌下腺、耳下腺、脾臓、脊髄（頸部、胸部、腰部）、眼球、視神経、膀胱、気管、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、胸骨、胸骨骨髓、大腿骨、大腿骨骨髓、大腿部骨格筋、坐骨神経、大動脈（大動脈弓）、乳腺、皮膚、舌、咽頭、涙腺、肉眼的異常部位

主要な病理組織学的所見を表 6-3-7 に示した。

表 6-3-7 病理組織学的所見

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	3	12	50	0	3	12	50
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓	小葉中心性の肝細胞肥大	0	0	2	4*	0	0	0	3
心臓	毛細血管の拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
肺	肺胞壁の肥厚	0	1	0	0	0	0	0	0

Fisher's 直接確率検定、* : p<0.05

検体投与による変化として、50 mg/kg/日投与群の雄の全例および雌の4例中3例に肝臓の小葉中心性の軽度の肝細胞肥大等がみられ、肝細胞の細胞質はすりガラス状を呈していた。12 mg/kg/日投与群の雄の4例中2例に50 mg/kg/日投与群と同様な軽微な肝細胞肥大がみられた。

その他の変化は、散発的であることから、検体投与との関連はないものと思われた。

以上のことから、本剤のイヌを用いた52週間強制経口投与による慢性毒性試験における影響として、50 mg/kg/日投与群では、ALP活性の高値、肝臓重量の増加、肝臓の腫大および小葉中心性肝細胞肥大が雌雄でみられた。また、雌では体重増加抑制がみられた。12 mg/kg/日投与群では、肝臓重量の増加傾向および肝臓の腫大が雌雄でみられ、雄では小葉中心性の肝細胞肥大もみられた。3 mg/kg/日投与群では検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量（申請者注： ）は、雌雄とも3 mg/kg/日と考えられる。

7. 繁殖毒性および催奇形性

7-1. ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 7-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の純度：

試験動物： Crj：CD (SD) ラット、投与開始時 5 週齢、体重：雄 146～162 g、雌 124～142 g、
1 群 24 匹

投与期間： P 世代；投与開始から F₁ 哺育児の離乳時までの約 18 週間
(1996 年 12 月 5 日～1997 年 4 月 9 日)
F₁ 世代；離乳時から F₂ 哺育児の離乳時までの約 18 週間
(1997 年 4 月 3 日～1997 年 8 月 6 日)

投与方法： 検体を 0、60、250 および 1000 ppm 含有した飼料を自由に摂食させた。所定量の被験物
質を基礎飼料の一部と乳鉢内で予備混合し、次に所定濃度になるよう基礎飼料を加え、
混合機で攪拌した。被験物質混合飼料の調製は 2～4 週間に 1 回行った。

投与量設定根拠；

試験項目： 概要を表 7-1-1 に示した。

一般状態および死亡率；全動物の全試験期間に一般状態および生死を毎日観察した。

体重および摂餌量；育成期間中は体重および摂餌量について、雌雄とも週 1 回測定した。また、繁
殖期間中の雌では妊娠 0、7、14、20 日ならびに哺育 0、7、14、21 日に、雄では週 1 回、
体重を測定した。哺育期間中の雌の摂餌量は 1 腹当りの摂餌量とした。交配期間中の摂
餌量は測定しなかった。

交配および妊娠の確認；交配は雌の発情を膣垢で確かめ、雌雄 1 対 1 で同居させ、膣栓あるいは膣
垢中の精子の有無により交尾を確認した。膣栓あるいは膣垢中の精子のいずれかが認め
られた日を妊娠 0 日とした。

妊娠の確認は分娩の有無および解剖時の子宮内の着床痕の有無をもって行った。

表 7-1-1 交配・調整・選抜および観察・検査項目概要

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
P	生育(10週)	雌雄 1対1で交配。交配は膣栓あるいは膣垢中の精子の有無で確認 (妊娠0日)。	体重、摂餌量を週1回測定。
	交配 (3週)		交配状況の確認。
	妊娠 (3週)		妊娠 0、7、14、20 日体重および摂餌量を測定。
	出産 (F ₁)	出産後 4日各同腹児数を雄 4匹、雌 4匹に調整 (不可能な場合、雌雄計 8匹)。	—— 出産状況の観察。 新生児数、死産児数、外表異常、性別、および同腹生存児体重測定。
	哺育 (3週)		母動物について哺育 7、14、21 日体重および摂餌量を測定。 哺育 4 および 21 日に生存児数観察。 哺育 0、4、7、14 および 21 日に児体重測定。 途中死亡および哺育 4 日に選抜されなかった児動物について肉眼的病理検査。
F ₁	離乳	継代用の各群雌雄 24 匹ずつを対照群、低用量群、中用量群および高用量群のそれぞれ 21、20、22 および 19 腹から無作為に選抜。	哺育児の離乳後、全ての親動物について肉眼的病理検査。また対照群と高用量群の全ての親動物について、生殖器官と下垂体の病理組織学的検査。
	生育(10週)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	交配 (3週)		
	妊娠 (3週)		
	出産 (F ₂)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	哺育 (3週)		(P 世代に準ずる)
F ₂	離乳	(F ₁ 世代に準ずる)	離乳後に全ての児動物について、肉眼的病理検査。
		離乳後に全ての親動物を安楽死。	

繁殖性に関する指標；交配開始前、交配および妊娠期間の観察に基づき、以下の指標を算出した。

性周期： 観察期間中に発情前期あるいは発情期の膣垢像が認められた場合、正常性周期と判断し、正常性周期を示す雌の百分率を求めた。

$$\text{雄の交尾率 (\%)} = \frac{\text{交尾を認めた雄数}}{\text{交配に用いた雄数}} \times 100$$

$$\text{雌の交尾率 (\%)} = \frac{\text{交尾を認めた雌数}}{\text{交配に用いた雌数}} \times 100$$

$$\text{妊娠率 (\%)} = \frac{\text{妊娠雌数}}{\text{交尾を認めた雌数}} \times 100$$

$$\text{出産率 (\%)} = \frac{\text{正常出産雌数}}{\text{妊娠雌数}} \times 100$$

妊娠期間：交尾を認めた日から分娩完了までの期間を日数で表した。

着床数： 剖検時の子宮内の着床痕数

産児数： 哺育 0 日に正常に出産した腹ごとの生存児数と死亡産児数の合計

$$\text{性比} = \frac{\text{総雄産児数}}{\text{総産児数}}$$

$$\text{哺育 0 日生存率 (\%)} = \frac{\text{哺育 0 日の生存児数}}{\text{産児数}} \times 100$$

$$\text{哺育 4 日生存率 (\%)} = \frac{\text{哺育 4 日の生存児数}}{\text{哺育 0 日の生存児数}} \times 100$$

$$\text{哺育 21 日生存率 (\%)} = \frac{\text{哺育 21 日の生存児数}}{\text{哺育 4 日に選抜した児数}} \times 100$$

精巣上体の精子の数、運動性および形態：右側精巣上体尾部から採取した精子の数および運動性を精子自動解析装置 (Cell Soft™) を用いて検査し、形態は塗抹標本を作製して鏡検した。以下に単位を示した。

精子数：精巣上体尾部当りの数および精巣上体 1g 当りの数

運動性：自動性を示す精子の百分率 (運動率)

形態：200 個当りの正常形態精子の百分率

肉眼的病理検査；各世代とも、死亡動物を含む全ての動物について肉眼的病理検査を実施した。

臓器重量；試験途中で死亡した雌を除く全ての親動物の脳、下垂体、肝臓、腎臓、副腎、および精巣、精巣上体、精囊 (凝固腺とともに分泌物含む) および前立腺、または卵巣と子宮について重量を測定した。

病理組織学的検査：対照群と高用量群の全ての親動物について、生殖器官（卵巣、子宮、陰または精巣、左側精巣上体、精囊、凝固腺、前立腺）と下垂体について病理組織学的検査を実施した。低用量と中用量群においては、交尾または妊娠の証拠が得られなかった雌雄の組および異常出産した雌についてのみ、同様の検査を実施した。また、重量増加のみられた肝臓と腎臓について、全ての群の全ての動物で病理組織学的検査を実施した。

結果： 概要を表 7-1-2 に示した。

一般状態および死亡率：一般状態に関しては、検体投与に起因する中毒症状はいずれの投与群にもみられなかった。また、検体投与に起因する死亡はみられなかった。60 ppm 投与群の F₀ 雌 1 匹、F₁ 雌 1 匹および 250 ppm 投与群の F₀ 雌 1 匹が難産により死亡したが、1000 ppm 投与群の雌や先に実施した用量設定試験の 3000 ppm 投与群の雌で異常はみられていないので、偶発的なものと考えられた。

体重： 親動物に関しては、1000 ppm 投与群の P 雌親動物に体重増加量の統計学的有意な低値、P 雄親動物に体重増加量の低値傾向、F₁ 雄親動物に体重増加量の低値傾向がみられた。250 ppm 投与群では P 雄親動物で体重増加量の有意な低値が認められた。児動物に関しては、1000 ppm 投与群の F₁ 雌雄哺育児ならびに F₂ 雌哺育児で体重増加量の統計学的有意な低値が認められた。

摂餌量： 摂餌量に関しては、1000 ppm 投与群の F₁ 雄で投与第 1 週に統計学的有意な摂餌量の低値が認められた。60 ppm 投与群の P 雌で育成期間の摂餌量に統計学的有意な高値が認められたが、他の投与群に同様な変化が認められないことから検体投与の影響ではないと考えられた。

繁殖性に関する指標：繁殖能力に関しては、P および F₁ のいずれの投与群においても、性周期、交尾率、妊娠率、出産率、妊娠期間、着床数、産児数、性比ならびに精巣上体精子数、運動率、正常形態精子率に検体投与の影響はみられなかった。生存率に関しては、F₁ および F₂ のいずれの投与群においても、対照群とほぼ同様であった。

臓器重量：臓器重量に関しては、1000 ppm 投与群の P および F₁ 雌雄で肝臓の絶対重量ならびに対体重比に統計学的有意な増加がみられた。F₁ 雄では 250 ppm においても肝臓の対体重比に統計学的有意な増加がみられた。また、1000 ppm 投与群の P および F₁ 雄で腎臓の絶対重量ならびに対体重比に統計学的有意な増加がみられた。腎臓の対体重比では 250 ppm 投与群の P および F₁ 雄でも統計学的有意な増加がみられた。なお、1000 ppm 投与群の P 雌でみられた卵巣（絶対重量および対体重比）と F₁ 雄でみられた精巣上体の対体重比の統計学的有意な増加ならびに 60 ppm 投与群の F₁ 雄でみられた肝臓の対体重比の統計学的有意な増加は、後述するように病理組織学的な変化を伴わないことから、毒性学的な意味はないものと判断した。60 ppm 投与群の P 雄で、下垂体重量に統計学的有意な減少がみられたが、250 および 1000 ppm 投与群では同様な変化が認められず、かつ F₁ 雄の全ての検体投与群で異常が認められなかったことから、偶発的な変化と考えられた。

肉眼的病理検査：親動物および児動物の全ての世代ならびに全ての投与群においても、検体投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査：1000 ppm 投与群において、P および F₁ 雌雄では小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度に統計学的有意な増加が認められた。P および F₁ 雄では小葉周辺性肝細胞脂肪化、尿細管萎縮および近位尿細管硝子滴変性の発生頻度に統計学的有意な増加が認められた。250 ppm 投与群では、P および F₁ 雄において小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度に有意な増加が認められた。生殖器官と下垂体の病理組織学的検査ではいずれの群にも検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果より、本剤を 2 世代にわたって飼料中に混入して投与した場合、親動物では、1000 ppm 投与群において、P 親動物の雌雄および F₁ 雄親動物に体重増加量の低値、F₁ 雄親動物に摂餌量の低値、P および F₁ 雌雄親動物に肝臓重量の増加を伴った小葉中心性肝細胞肥大、P および F₁ 雄親動物に小葉周辺性肝細胞脂肪化および腎臓重量の増加を伴った尿細管萎縮ならびに近位尿細管硝子滴変性がみられた。250 ppm 投与群では、P 雄親動物に体重増加量の低値、P および F₁ 雄に肝臓重量の増加を伴った小葉中心性肝細胞肥大ならびに腎臓重量の増加がみられた。

児動物では、1000 ppm 投与群の F₁ 雌雄哺育児および F₂ 雌哺育児に体重増加量の低値がみられた。

親動物の繁殖能力に関しては全ての投与群において検体投与の影響は認められなかった。

したがって、無毒性量は、親動物では 60 ppm (P：雄 4.13 mg/kg/日、雌 4.70 mg/kg/日、F₁：雄 4.85 mg/kg/日、雌 4.99 mg/kg/日)、児動物では 250 ppm (F₁：雄 17.2 mg/kg/日、雌 19.3 mg/kg/日、F₂：雄 19.6 mg/kg/日、雌 20.8 mg/kg/日) と判断される。繁殖能力については最高投与量の 1000 ppm (P：雄 70.4 mg/kg/日、雌 76.7 mg/kg/日、F₁：雄 80.5 mg/kg/日、雌 81.9 mg/kg/日) でも影響は認められなかった (申請者注：
)。

表 7-1-2 ラットを用いた繁殖毒性試験結果

世代		親動物：P、児動物：F ₁				
投与量 (ppm)		0	60	250	1000	
動物数	雄	24	24	24	24	
	雌	24	24	24	24	
一般状態		検体投与の影響なし				
死亡率		検体投与の影響なし				
体重変化 (g)	[生育期]	雄	337±28	320±51	↓306±37	317±42
		雌	151±20	152±20	147±21	↓138±15
	[授乳期間]	雄	131±21	132±17	136±18	135±14
		雌	22±22	28±22	27±18	35±25
摂餌量 (g)	[生育期]	雄	—	—	—	—
		雌	—	↑2, ↑6-8, ↑10 週	—	—
検体摂取量 (mg/kg/日)	[生育期]	雄	0	4.13	17.2	70.4
		雌	0	4.70	19.3	76.7
	[交配後期間]	雄	0	2.99	12.4	51.6
		雌	0	3.95	16.0	65.3
	[哺育期間]	雄	0	10.45	41.2	172.5
		雌	0	10.45	41.2	172.5
交尾率 (%)		雄	24/24 (100)	24/24 (100)	24/24 (100)	24/24 (100)
		雌	24/24 (100)	24/24 (100)	24/24 (100)	24/24 (100)
妊娠率 (%)		雌	22/24 (91.7)	24/24 (100)	24/24 (100)	23/24 (95.8)
出産率 (%)		雌	22/22 (100)	23/24 (95.8)	23/24 (95.8)	23/23 (100)
妊娠期間 (日)		雌	22.2	22.4	22.3	22.2
精子数 (×10 ⁶ /g 精巣上体)		雄	783±117	861±143	801±131	825±108
運動率 (%)		雄	80.2±5.5	76.3±7.8	80.8±8.2	79.2±4.5
正常形態精子率 (%)		雄	98.0±1.1	97.7±1.8	98.0±1.2	98.3±1.5
肉眼的病理検査所見		検体投与の影響なし				
		検体投与の影響なし				
臓器重量 (絶対重量 mg)	下垂体	雄	14.0±6.4	11.5±1.4↓	13.1±1.6	12.3±2.1
		雌	17.1±2.2	15.7±2.4	16.3±2.3	15.5±2.8
	肝臓	雄	18001±1958	17754±2554	17914±2272	↑20407±3347
		雌	12398±1219	12642±1514	13403±1713	↑15470±1921
	腎臓	雄	1691±148	1676±157	1758±205	↑1889±241
		雌	1130±61	1138±103	1171±97	1146±102
臓器重量 (対体重比)	肝臓	雄	3.17±0.28	3.18±0.22	3.33±0.28	↑3.69±0.29
		雌	3.88±0.36	3.94±0.34	4.16±0.41	↑4.96±0.53
	腎臓	雄	0.299±0.028	0.303±0.027	↑0.328±0.041	↑0.343±0.027
		雌	0.354±0.028	0.355±0.029	0.364±0.026	0.367±0.026
	精巣上体	雄	0.1283±0.0130	0.1264±0.0158	0.1286±0.0168	0.1318±0.0135
		卵巣	雌	0.0184±0.0023	0.0201±0.0033	0.0198±0.0025
病理組織学的検査所見						
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	雄	0/24	0/24	7/24**	24/24***
		雌	0/24	0/24	0/24	24/24***
	小葉周辺性肝細胞脂肪化	雄	0/24	0/24	3/24	11/24***
腎臓	尿細管萎縮	雄	3/24	2/24	0/24	10/24*
	近位尿細管硝子滴変性	雄	2/24	3/24	4/24	9/24*

Dunnett's または Scheffe's test、↑↓ : p≤0.05、↑↓ : p≤0.01、↑↓ : p≤0.001

Fisher 直接確率検定、* : p≤0.05、** : p≤0.01、*** : p≤0.001

— : 統計学的有意な変化なし

表 7-1-2 ラットを用いた繁殖毒性試験結果 (続き)

世代		親動物 : P、児動物 : F ₁					
投与量 (ppm)		0	60	250	1000		
動物数	雄	24	24	24	24		
	雌	24	24	24	24		
児動物	着床数	14.9±2.4	14.5±2.8	15.4±2.4	15.9±1.5		
	産児数	13.5±3.0	13.7±2.8	14.3±2.4	15.0±1.7		
	性比 [雄児数/産児数]	0.519	0.538	0.562	0.497		
	生存率 (%)	哺育 0 日	96.4	98.3	97.8	96.4	
		哺育 4 日	96.9	98.8	96.4	97.6	
		哺育 21 日	100.0	100.0	100.0	100.0	
	体重 (g)	哺育 0 日	雄	6.7±0.7	6.9±0.9	6.6±0.6	6.3±0.4
			雌	6.4±0.7	6.5±0.9	6.2±0.7	6.0±0.4
		哺育 4 日	雄	11.6±1.5	12.0±1.9	11.2±1.6	10.6±1.2
			雌	11.1±1.5	11.6±1.8	10.7±1.5	10.0±1.2
哺育 7 日		雄	19.4±1.9	19.8±2.2	18.8±2.1	↓17.7±1.6	
		雌	18.6±2.0	19.2±2.2	17.9±2.0	↓16.8±1.7	
哺育 14 日	雄	40.5±2.9	41.4±2.4	39.4±3.0	↓37.7±2.7		
	雌	38.8±3.1	40.2±2.6	38.0±2.5	↓36.3±2.8		
哺育 21 日	雄	65.0±5.0	65.5±4.0	63.4±5.0	↓60.7±3.9		
	雌	61.3±4.9	62.9±4.4	60.2±4.8	57.6±4.1		
肉眼的病理検査所見		検体投与の影響なし					

Dunnett's または Scheffe's test、↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01、↑↓ : p<0.001

表 7-1-2 ラットを用いた繁殖毒性試験結果 (続き)

世代		親動物 : F ₁ 、 児動物 : F ₂				
投与量 (ppm)		0	60	250	1000	
動物数	雄	24	24	24	24	
	雌	24	24	24	24	
一般状態		雄	検体投与の影響なし			
		雌	検体投与の影響なし			
死亡率	雄	0/24	0/24	0/24	0/24	
	雌	0/24	1/24	0/24	0/24	
体重変化 (g)	[生育期]	雄	426±37	426±37	422±33	407±29
		雌	217±21	223±27	215±30	205±22
	[妊娠期間]	雄	139±14	141±17	141±16	136±27
		雌	29±12	18±23	28±17	26±21
[授乳期間]	雄	—	—	—	—	
	雌	—	—	—	—	
検体摂取量 (mg/kg/日)	[生育期]	雄	0	4.85	19.6	80.5
		雌	0	4.99	20.8	81.9
	[交配後期間]	雄	0	2.93	12.1	50.3
		雌	0	3.88	16.0	65.0
	[妊娠期間]	雄	0	9.67	41.6	164.0
		雌	0	—	—	—
交尾率 (%)	雄	24/24 (100)	23/24 (95.8)	22/24 (91.7)	24/24 (100)	
	雌	24/24 (100)	23/24 (95.8)	22/24 (91.7)	24/24 (100)	
妊娠率 (%)	雌	23/24 (95.8)	21/23 (91.3)	22/22 (100)	24/24 (100)	
出産率 (%)	雌	23/23 (100)	20/21 (95.2)	22/22 (100)	24/24 (100)	
妊娠期間 (日)	雌	22.3	22.2	22.2	22.4	
精子数 (×10 ⁶ /g 精巢上体)	雄	735±136	822±145	859±211	742±163	
運動率 (%)	雄	77.0±7.5	75.1±8.1	76.6±7.0	76.8±4.9	
正常形態精子率 (%)	雄	98.3±2.0	97.5±2.4	98.7±2.0	98.0±1.9	
肉眼的病理検査所見		雄	検体投与の影響なし			
		雌	検体投与の影響なし			
臓器重量 (絶対重量 mg)	下垂体	雄	13.8±2.1	12.9±1.6	13.8±1.3	12.8±1.9
		雌	15.4±2.1	14.6±2.2	15.6±2.3	14.9±2.1
	肝臓	雄	19436±2081	20324±2443	20571±3233	↑22576±2711
		雌	13289±1167	13558±2045	13911±1616	↑16100±1789
	腎臓	雄	1796±174	1804±192	1906±205	↑2061±239
		雌	1178±117	1141±88	1145±120	1168±104
臓器重量 (対体重比)	肝臓	雄	3.24±0.21	↑3.43±0.28	↑3.48±0.32	↑3.91±0.29
		雌	4.13±0.32	4.11±0.46	4.28±0.46	↑5.13±0.50
	腎臓	雄	0.299±0.019	0.306±0.034	↑0.324±0.025	↑0.357±0.035
		雌	0.366±0.032	0.349±0.039	0.353±0.041	0.372±0.024
	精巢上体	雄	0.1194±0.0110	0.1190±0.0123	0.1244±0.0131	↑0.1295±0.0140
	卵巣	雌	0.0199±0.0028	0.0201±0.0024	0.0204±0.0033	0.0219±0.0024
病理組織学的検査所見						
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	雄	0/24	0/24	9/24**	24/24***
		雌	0/24	0/24	0/24	24/24***
腎臓	小葉周辺性肝細胞脂肪化	雄	0/24	0/24	0/24	9/24**
		雌	0/24	0/24	0/24	0/24
腎臓	尿管萎縮	雄	3/24	4/24	4/24	7/24
		雌	5/24	4/24	1/24	12/24*

Dunnett's または Scheffe's test, ↑↓ : p≤0.05, ↑↓ : p≤0.01, ↑↓ : p≤0.001

Fisher 直接確率検定, * : p≤0.05, ** : p≤0.01, *** : p≤0.001

— : 統計学的有意差なし

表 7-1-2 ラットを用いた繁殖毒性試験結果 (続き)

世代		親動物 : F ₁ 、 児動物 : F ₂				
投与量 (ppm)		0	60	250	1000	
動物数	雄	24	24	24	24	
	雌	24	24	24	24	
着床数 [平均±標準偏差]		15.3±1.6	14.5±1.5	15.6±1.7	14.6±3.4	
産児数 [平均±標準偏差]		13.8±2.4	13.3±1.5	14.5±2.2	13.3±3.6	
性比 [雄児数/産児数]		0.546	0.477	0.53	0.553	
生存率 (%)	哺育 0 日	98.2	99.2	97.7	96.5	
	哺育 4 日	97.1	99.7	97.4	94.3	
	哺育 21 日	97.8	99.4	97.7	100.0	
動物 児	体重 (g)	哺育 0 日 雄	6.7±0.7	6.6±0.6	6.5±0.7	6.8±0.7
		雌	6.3±0.6	6.2±0.5	6.2±0.7	6.5±0.6
	哺育 4 日	雄	10.7±2.0	10.7±1.8	10.4±2.2	10.9±1.7
		雌	10.2±1.9	10.3±1.8	10.1±1.9	10.3±1.2
	哺育 7 日	雄	17.7±3.6	18.0±2.7	17.3±3.1	17.8±2.3
		雌	17.1±3.4	17.1±2.7	17.1±2.6	16.9±1.7
	哺育 14 日	雄	39.2±4.8	39.7±4.2	38.3±4.0	37.5±3.0
		雌	38.3±4.3	38.2±4.0	37.7±3.6	↓35.9±2.1
	哺育 21 日	雄	64.2±6.1	63.3±5.7	62.7±6.5	60.8±4.5
		雌	61.9±5.3	60.5±5.0	60.8±5.7	↓58.1±2.6
	肉眼的病理検査所見		検体投与の影響なし			

Dunnett's または Scheffe's test、↑↓ : p≤0.05、↑↓ : p≤0.01、↑↓ : p≤0.001

7-2. ラットにおける催奇形性試験

(資料 7-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1996 年

検体の純度：

試験動物： Crj:CD (SD) 系妊娠ラット、1 群 24 匹、投与開始時 13 週齢

投与期間： 妊娠 6～15 日 (1995 年 6 月 5 日～1995 年 6 月 17 日)

方 法： 検体を 1%CMC 水溶液に懸濁し、0、5、20 および 100 mg/kg/日の投与用量で妊娠 6～15 日の 10 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 1%CMC 水溶液を同様に投与した (10 mL/kg)。膣栓あるいは膣垢中に精子が観察された日を妊娠 0 日とした。

投与量設定根拠：

試験項目：

親動物； 一般状態および生死を毎日観察し、妊娠 0 および 6～20 日に体重および摂餌量を測定した。妊娠 20 日に帝王切開し、黄体数、着床数、生存および死亡胎児、および吸収胚数を調べた。

生存胎児； 性別、体重および外表異常を観察した。各同腹児の約半数の胎児については 70%アルコールで固定後、アリザリン・レッド S で染色し、骨格標本を作製し、骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。

結 果： 次頁以降の表 7-2-1 に示した。

母動物の 5 および 20 mg/kg/日投与群では検体投与による影響は認められなかった。

100 mg/kg/日投与群では投与期間中に体重増加抑制および飼料消費量の減少がみられた。胎児の骨格変異として、20 mg/kg/日以上投与群で頸肋、100 mg/kg/日投与群で腰肋が統計学的有意に増加したものの、外表、内臓および骨格奇形の発生頻度は全ての検体投与群で対照群と同等であった。また、5 mg/kg/日投与群で、変異のみられた胎児を有する母動物の発生頻度に統計学的有意差がみられたが、20 mg/kg/日投与群では対照群との間に有意差はみられず、用量相関性が認められていない。したがって、5 mg/kg/日投与群での有意差は非特異的な変化が低頻度で散発したためであり、検体投与による影響ではないものと考えられた。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与したときの母動物における無毒性量は 20 mg/kg/日であり、胎児における無毒性量は 5 mg/kg/日であった。また、最高投与量の 100 mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

表 7-2-1 ラットにおける催奇形性試験結果

投与群 (mg/kg/日)		0	5	20	100	
1 群当たりの動物数		24	24	24	24	
母動物	一般状態	著変なし	著変なし	著変なし	著変なし	
	死亡数 (率)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	体重変化	著変なし	著変なし	著変なし	投与期間中に有意な増加抑制	
	摂餌量	著変なし	著変なし	著変なし	投与期間中に有意な低下	
	妊娠動物数 (率)	22 (91.7%)	23 (95.8%)	24 (100.0%)	24 (100.0%)	
	死亡動物数 (率)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	流産動物数 (率)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	吸収胚のみの動物数 (率)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	生存胎児を有する動物数 (率)	22 (91.7%)	23 (95.8%)	24 (100.0%)	24 (100.0%)	
着床所見	検査親動物数	22	23	24	24	
	黄体数/腹	17.2 ± 1.7	17.2 ± 1.9	17.1 ± 1.7	17.1 ± 1.9	
	着床数/腹	15.5 ± 4.3	16.4 ± 1.9	16.5 ± 1.9	15.4 ± 3.1	
	生存胎児数/腹	14.5 ± 4.2	15.4 ± 2.0	15.3 ± 1.9	13.4 ± 2.7	
	死亡および吸収胚率	5.9%	6.1%	7.3%	↑12.1%	
胎児動物	体重 (mg)	雄	3553 ± 209	3548 ± 213	3460 ± 236	↓3317 ± 305
		雌	3409 ± 339	3366 ± 218	3302 ± 179	3140 ± 304
	胎盤重量 (mg)	515 ± 112	534 ± 65	506 ± 44	↑584 ± 61	
	性比 (雄/雌)	0.500	0.482	0.474	0.516	

Scheffe's test、↑↓ : p≤0.05、↑↓ : p≤0.01

表 7-2-1 ラットにおける催奇形性試験結果 (続き)

投与群 (mg/kg/日)		0	5	20	100		
1 群当たりの動物数		24	24	24	24		
胎 児 動 物	外表異常 (奇形)	検査母動物数	22	23	24	24	
		検査胎児数	320	355	367	322	
		外脳	腹数	0	0	0	1
			胎児数	0	0	0	1
		小眼球	腹数	0	0	0	2
			胎児数	0	0	1	2
		口唇裂	腹数	0	0	1	0
			胎児数	0	0	1	0
		口蓋裂	腹数	0	0	1	1
			胎児数	0	0	1	1
		臍帯ヘルニア	腹数	0	1	0	1
	胎児数		0	1	0	1	
	鎖肛	腹数	0	0	0	1	
		胎児数	0	0	0	1	
	痕跡尾	腹数	0	0	0	1	
		胎児数	0	0	0	1	
	無尾	腹数	0	0	0	1	
		胎児数	0	0	0	1	
	内臓異常 (奇形)	検査母動物数	22	23	24	24	
		検査胎児数	155	170	178	154	
		完全逆位	腹数	0	0	1	0
			胎児数	0	0	1	0
		右肺葉の癒合	腹数	0	0	1	0
			胎児数	0	0	1	0
		心室中隔欠損	腹数	1	0	1	0
			胎児数	1	0	1	0
腎臓の癒合		腹数	0	0	0	1	
		胎児数	0	0	0	1	
内臓異常 (変異)		検査母動物数	22	23	24	24	
	検査胎児数	155	170	178	154		
	胸腺の頸部遺残	腹数	5	8	4	10	
		胎児数	8	10	9	14	
	左総頸動脈の起始部異常	腹数	0	0	0	1	
		胎児数	0	0	0	1	
	腎盂の拡張	腹数	3	3	2	4	
		胎児数	4	3	2	4	
	左臍動脈	腹数	2	2	5	6	
胎児数		2	2	6	6		

Fisher 直接確率検定、統計学的有意差なし

表 7-2-1 ラットにおける催奇形性試験結果 (続き)

投与群 (mg/kg/日)		0	5	20	100	
1 群当たりの動物数		24	24	24	24	
胎 児 動 物	骨格異常 (奇形)	検査母動物数	22	23	24	24
		検査胎児数	165	185	189	168
	鼻骨の癒合	腹数	0	0	1	0
		胎児数	0	0	1	0
	鼻骨の短小	腹数	0	0	1	0
		胎児数	0	0	1	0
	切歯骨の短小	腹数	0	0	1	0
		胎児数	0	0	1	0
	上顎骨の短小	腹数	0	0	1	0
		胎児数	0	0	1	0
	下顎骨の短小	腹数	0	0	1	0
		胎児数	0	0	1	0
	前頭骨の欠損	腹数	0	0	0	1
		胎児数	0	0	0	1
	頭頂骨の欠損	腹数	0	0	0	1
		胎児数	0	0	0	1
	頭頂間骨の欠損	腹数	0	0	0	1
		胎児数	0	0	0	1
	側後頭骨と第 1 頸椎弓の癒合	腹数	0	0	1	0
		胎児数	0	0	1	0
	頸椎弓の癒合	腹数	0	0	0	1
		胎児数	0	0	0	1
	肋骨の癒合	腹数	0	1	0	0
		胎児数	0	1	0	0
肋骨の欠損	腹数	0	0	0	1	
	胎児数	0	0	0	1	

Fisher 直接確率検定、統計学的有意差なし

表 7-2-1 ラットにおける催奇形性試験結果 (続き)

投与群 (mg/kg/日)		0	5	20	100	
1 群当たりの動物数		24	24	24	24	
胎 児 動 物	骨格異常 (変異)	検査母動物数	22	23	24	24
		検査胎児数	165	185	189	168
	頸肋	腹数	0	0	3	10**
		胎児数	0	0	5*	14***
	肋骨の肥厚	腹数	0	0	0	1
		胎児数	0	0	0	1
	第 13 肋骨の短小	腹数	1	2	1	0
		胎児数	1	3	1	0
	腰肋	腹数	2	6	5	12*
		胎児数	2	6	9	42**
	胸椎体化骨中心の分離	腹数	1	1	3	4
		胎児数	1	1	5	5
	胸椎体片側性化骨中心	腹数	0	1	1	1
		胎児数	0	1	1	1
	腰椎体化骨中心の分離	腹数	0	1	1	0
		胎児数	0	1	1	0
	腰椎体片側性化骨中心	腹数	0	1	0	0
		胎児数	0	1	0	0
	第 25 仙椎	腹数	4	4	2	2
		胎児数	5	5	2	4
	第 27 仙椎	腹数	0	0	0	1
		胎児数	0	0	0	1
	腰椎の仙椎化	腹数	0	1	3	0
		胎児数	0	1	4	0
	仙椎の腰椎化	腹数	0	0	0	1
		胎児数	0	0	0	1
	胸骨の非対称	腹数	0	0	1	1
		胎児数	0	0	1	1
	胸骨の分離	腹数	0	1	1	1
		胎児数	0	1	1	2
奇形のみられた胎児を有する母動物数 (率)		1 (4.5%)	2 (8.7%)	2 (8.3%)	5 (20.8%)	
変異のみられた胎児を有する母動物数 (率)		10 (45.5%)	17 (73.9%)*	15 (62.5%)	23 (95.8%)*	

Fisher 直接確率検定、* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

7-3. ウサギにおける催奇形性試験

(資料 7-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1996 年

検体の純度：

試験動物： 日本白色種妊娠ウサギ (Kbl : JW) 、1 群 18 匹、開始時 18 週齢

投与期間： 妊娠 6～18 日 (1995 年 8 月 7 日～1995 年 8 月 23 日)

方法： 検体を 1%CMC 水溶液に懸濁し、0、5、15、および 50 mg/kg/日の投与用量で妊娠 6～18 日の 13 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、賦型剤対照群には 1%CMC-Na 水溶液を同様に投与した (5 mL/kg)。人工授精した日の翌日を妊娠 0 日とした。

投与量設定根拠：

試験項目：

親動物： 一般状態および生死を毎日観察し、妊娠 0 および 6～27 日に体重および摂餌量を測定した。妊娠 27 日に帝王切開し、黄体数、着床数、生存および死亡胎児、および吸収胚数を調べた。

生存胎児： 全ての生存胎児について性別、体重および外表、内臓異常を調べ、骨格部分は 70%アルコールで固定後、アリザリン・レッド S で染色し、骨格標本を作製し、骨格異常を検査した。

結果： 次頁の表 7-3-1 に示した。

5 mg/kg/日投与群において 1 例に妊娠 27 日に早産が、15 mg/kg/日投与群において 1 例に妊娠 23 日に死亡がみられた。しかしながら、50 mg/kg/日投与群ではみられなかったことから、偶発的なものであり、検体投与による影響ではないと考えられた。一般症状では著変はみられなかった。50 mg/kg/日投与群では、統計学的有意な差は認められないものの体重増加量の低値が妊娠 8 日から 27 日まで、摂餌量の低値が妊娠 8 日から 20 日まで継続して認められたことから検体投与の影響と判断した。投与期間中に体重増加抑制および摂餌量の極く僅かな減少がみられた。胎児の外表、骨格および内臓検査において、対照群と検体投与群との間に奇形および変異の発生率の統計学的有意差は認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ウサギに投与したときの母動物における無毒性量 (申請者注：) は 15 mg/kg/日であった。胎児における無毒性量 (申請者注：) は 50 mg/kg/日であった。また、最高投与量の 50 mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

表 7-3-1 ウサギにおける催奇形性試験結果

母動物における体重増加量

投与量 (mg/kg/day)	5	15	50
0-6 日	97	123	104
0-7 日	108	124	93
0-8 日	123	134	81
0-9 日	120	130	78
0-10 日	116	131	71
0-11 日	122	130	69
0-12 日	110	117	71
0-13 日	106	112	67
0-14 日	95	103	73
0-15 日	91	91	68
0-16 日	84	88	59
0-17 日	81	85	59
0-18 日	81	79	57
0-24 日	91	84	75
0-27 日	114	75	79

統計学的有意差なし、Dunnet test

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

母動物における摂餌量

投与量 (mg/kg/day)	5	15	50
0-2 日	99	101	97
2-4 日	102	99	98
4-6 日	102	102	103
6-8 日	107	105	90
8-10 日	106	101	87
10-12 日	106	101	85
12-14 日	102	96	77
14-16 日	93	82	72
16-18 日	86	79	72
18-20 日	87	83	78
20-22 日	93	73	89
22-24 日	111	86	115
24-26 日	107	82	121
26-27 日	110	84	114

統計学的有意差なし、Dunnet test

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

表 7-3-1 ウサギにおける催奇形性試験結果 (続き)

投与群 (mg/kg/日)		0	5	15	50	
1 群当たりの動物数		18	18	17	18	
母動物	一般状態	著変なし	著変なし	著変なし	著変なし	
	妊娠動物数 (率)	18 (100.0%)	18 (100.0%)	17 (100.0%)	18 (100.0%)	
	死亡動物数 (率)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.8%)	0 (0.0%)	
	流産動物数 (率)	0 (0.0%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	吸収胚のみの動物数 (率)	0 (0.0%)	2 (11.1%)	2 (11.8%)	0 (0.0%)	
	生存胎児を有する動物数 (率)	18 (100.0%)	15 (83.3%)	14 (82.4%)	18 (100.0%)	
着床所見	検査親動物数	18	15	14	18	
	黄体数/腹	10.8 ± 2.5	10.7 ± 1.8	10.6 ± 1.6	10.7 ± 2.9	
	着床数/腹	8.8 ± 3.2	9.3 ± 2.5	9.1 ± 2.6	9.2 ± 2.7	
	生存胎児数/腹	8.3 ± 3.0	8.3 ± 2.6	8.5 ± 2.2	8.4 ± 2.5	
	死亡および吸収胚率	5.7%	12.6%	5.6%	7.4%	
胎児動物	体重 (g)	雄	37.3 ± 6.7	37.0 ± 4.3	36.3 ± 5.9	37.0 ± 4.9
		雌	36.9 ± 5.3	37.5 ± 6.1	35.7 ± 4.2	36.3 ± 4.1
	胎盤重量 (mg)	5349 ± 971	5130 ± 980	4914 ± 590	4995 ± 780	
	性比 (雄/雌)	0.503	0.464	0.462	0.493	

Dunnet test または Scheffe's test、統計学的有意差なし

表 7-3-1 ウサギにおける催奇形性試験結果 (続き)

投与群 (mg/kg/日)		0	5	15	50			
1 群当たりの動物数		18	18	17	18			
胎 児 動 物	外表異常 (奇形)	検査母動物数		18	15	14	18	
		検査胎児数		149	125	119	152	
		無脳	腹数	0	0	0	1	
			胎児数	0	0	0	1	
		眼瞼開存	腹数	0	0	0	1	
			胎児数	0	0	0	1	
		口唇裂	腹数	0	0	0	1	
			胎児数	0	0	0	1	
		口蓋裂	腹数	0	0	0	1	
			胎児数	0	0	0	1	
		短尾	腹数	0	0	0	1	
			胎児数	0	0	0	1	
		内臓異常 (奇形)	検査母動物数		18	15	14	18
			検査胎児数		149	125	119	152
	大動脈絞窄		腹数	1	0	0	0	
			胎児数	1	0	0	0	
	動脈の右鎖骨下動脈の起 始部異常		腹数	1	0	0	0	
			胎児数	1	0	0	0	
	心室中隔欠損		腹数	0	0	0	1	
			胎児数	0	0	0	1	
	左肺葉の低形成		腹数	1	0	0	0	
			胎児数	1	0	0	0	
	右肺葉の癒合		腹数	1	0	0	0	
			胎児数	1	0	0	0	
	横隔膜ヘルニア		腹数	1	0	0	0	
			胎児数	1	0	0	0	
	精巣の下降不全	腹数	1	0	0	0		
胎児数		1	0	0	0			
内臓異常 (変異)	検査母動物数		18	15	14	18		
	検査胎児数		149	125	119	152		
	胸腺の頸部遺残	腹数	2	1	0	2		
		胎児数	2	1	0	2		
	腎盂の拡張	腹数	0	0	0	1		
		胎児数	0	0	0	1		

Fisher 直接確率検定、統計学的有意差なし

表 7-3-1 ウサギにおける催奇形性試験結果 (続き)

投与群 (mg/kg/日)		0	5	15	50		
1 群当たりの動物数		18	18	17	18		
胎 児 動 物	骨格異常 (奇形)	検査母動物数		18	15	14	18
		検査胎児数		149	125	119	152
		頭蓋骨の欠損	腹数	0	0	0	1
			胎児数	0	0	0	1
		鼻骨の分離	腹数	0	1	0	1
			胎児数	0	1	0	1
		頭頂骨の分離	腹数	2	3	2	2
			胎児数	2	3	3	3
		頭頂骨裂	腹数	1	0	0	1
			胎児数	1	0	0	1
		頸椎弓の欠落	腹数	0	0	0	1
			胎児数	0	0	0	1
		頸椎弓の部分的欠落	腹数	0	0	0	1
			胎児数	0	0	0	1
		頸椎弓の痕跡化	腹数	0	0	0	1
			胎児数	0	0	0	1
		胸骨の癒合	腹数	1	0	0	2
			胎児数	1	0	0	2
		腰椎弓の癒合	腹数	1	0	0	0
			胎児数	1	0	0	0
腰椎弓の痕跡化	腹数	1	0	0	0		
	胎児数	1	0	0	0		
腰椎体の位置異常	腹数	1	0	0	0		
	胎児数	1	0	0	0		
胎 児 動 物	骨格異常 (変異)	検査母動物数		18	15	14	18
		検査胎児数		149	125	119	152
		頸肋	腹数	1	1	1	1
			胎児数	1	1	1	2
		第 1 胸骨の過剰化骨	腹数	0	1	0	0
			胎児数	0	1	0	0
		胸骨の分離	腹数	0	1	1	0
			胎児数	0	1	1	0
		第 27 仙椎 (13 肋骨)	腹数	10	6	7	12
			胎児数	18	15	14	25
		第 27 仙椎	腹数	8	2	8	4
			胎児数	12	3*	10	4*
		腰肋	腹数	11	7	9	16
			胎児数	25	15	21	38
		腰椎の仙椎化	腹数	1	0	0	1
			胎児数	1	0	0	2
		奇形のみられた胎児を有する母動物数 (率)		5 (27.8%)	3 (20.0%)	2 (14.3%)	6 (33.3%)
		変異のみられた胎児を有する母動物数 (率)		17 (94.4%)	10 (66.7%)	13 (92.9%)	17 (94.4%)

Fisher 直接確率検定、* : p ≤ 0.05

8. 変異原性

8-1. 細菌を用いた復帰突然変異性試験

(資料 8-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1995 年

検体純度：

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA98, TA1537) および大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用いたラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法で変異原性を検定した。本試験は 2 回実施した。検体を DMSO に溶解し、TA100、TA1535 および TA98 では、S-9Mix (-) において 1250 μ g/plate を最高用量として公比 2 で 6 用量、S-9Mix (+) において 313 μ g/plate を最高用量として公比 2 で 6 用量、TA1537 および WP2 *uvrA* では S-9Mix の有無にかかわらず、それぞれ 313 および 5000 μ g/plate を最高用量として公比 2 で 5 あるいは 6 用量を設定した。本試験は各用量とも 3 連制とした。

用量設定根拠：

結果： 結果を表 8-1 に示した。

2 回の試験において検体は S-9Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、菌株の生育阻害を起こさない最高用量でも復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、NaN₃、ICR-191、B[a]P、2AA では、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、本剤は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと考えられる。

表 8-1 1 回目試験 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	111	16	21	28	11
検体	10	-	/	/	/	/	12
	20	-	/	/	/	/	11
	39	-	108	19	/	22	9
	78	-	111	19	/	22	10
	156	-	105	17	/	25	10
	313	-	118	17	21	23	7*
	625	-	54*P	7*P	19P	10*P	/
	1250	-	52*P	2*P	19P	12*P	/
	2500	-	/	/	19P	/	/
	5000	-	/	/	18P	/	/
対照 (DMSO)		+	111	14	28	31	14
検体	10	+	129	19	/	36	12
	20	+	124	22	/	33	15
	39	+	124	17	/	29	14
	78	+	113	19	/	31	13
	156	+	108	20	/	27	14
	313	+	92*	10*	24	25*	6*
	625	+	/	/	28	/	/
	1250	+	/	/	30	/	/
	2500	+	/	/	22P	/	/
	5000	+	/	/	17P	/	/
陽性対照		-	707a	377b	190c	544d	2205e
		+	826f	228g	469h	229i	106j

注) a;AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

b;NaN₃ (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

c;AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

d;AF-2 (0.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

e;ICR-191 (1.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

f;B[a]P (5.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

g;2AA (2.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

h;2AA (10.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

i;B[a]P (5.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

j;B[a]P (5.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

*;菌の生育阻害

P;検体の沈澱

AF-2;Furylfuramide、NaN₃;Sodium azide、ICR-191;Acridine haltmustard、

2AA;2-Aminoanthracene、B[a]P;Benzo[a]pyrene

表 8-1 2 回目試験 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	105	15	24	28	10
検体	10	-	/	/	/	/	8
	20	-	/	/	/	/	9
	39	-	118	10	/	29	9
	78	-	104	9	/	24	8
	156	-	108	10	/	30	6
	313	-	108	11	21	21	8*
	625	-	73*P	4*P	18P	17*P	/
	1250	-	29*P	1*P	18P	16*P	/
	2500	-	/	/	17P	/	/
	5000	-	/	/	19P	/	/
対照 (DMSO)		+	114	15	26	35	14
検体	10	+	107	15	/	36	13
	20	+	130	9	/	28	12
	39	+	110	16	/	39	10
	78	+	115	11	/	33	15
	156	+	102	10	/	29	14
	313	+	80*	8*	30	29*	11*
	625	+	/	/	27	/	/
	1250	+	/	/	28	/	/
	2500	+	/	/	30P	/	/
	5000	+	/	/	16P	/	/
陽性対照		-	771a	337b	201c	602d	1741e
		+	696f	195g	364h	231i	103j

注) a;AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

b;NaN₃ (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

c;AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

d;AF-2 (0.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

e;ICR-191 (1.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

f;B[a]P (5.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

g;2AA (2.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

h;2AA (10.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

i;B[a]P (5.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

j;B[a]P (5.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

*;菌の生育阻害

P;検体の沈澱

AF-2;Furylfuramide、NaN₃;Sodium azide、ICR-191;Acridine haltmustard、

2AA;2-Aminoanthracene、B[a]P;Benzo[a]pyrene

8-2. チャイニーズハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料 8-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1996 年

検体純度：

試験方法： チャイニーズハムスターの継代培養した CHL 細胞を用い、代謝活性化および非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解した。
観察は 1 濃度につき 200 個の分裂中期像について、構造異常の種類と異常を有する細胞数を観察した。
染色体異常誘発性の判定基準は、異常細胞の出現頻度 5% 未満を陰性 (-)、5% 以上 10% 未満を疑陽性、10% 以上を陽性とした。統計学的処理は χ^2 検定を用いた。

用量設定根拠：

結果： 結果を表 8-2 に示した。
非代謝活性化および活性化法のいずれにおいても、染色体異常の細胞の出現頻度の有意な増加はみられなかった。
一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C および *N*-ニトロソジメチルアミンでは、顕著な染色体異常の増加がみられた。

以上の結果より、本剤は代謝活性化を含む本試験条件下で染色体異常誘発性を有しないと考えられる。

表 8-2 試験結果 [非代謝活性化法]

薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	処理 後 時間	観察 細胞 数	S-9 Mix の 有無	倍数性 細胞数		染色体異常を有する細胞数 (%)								判定	
					判定	ギャ ップ ^{a)}	染色分体型		染色体型		その 他	合計				
							切 断	交 換	切 断	交 換		ギャ ップ を除 く	ギャ ップ を含 む			
無処理	-	24	200	-	0.0	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
溶媒対照	-	24	200	-	0.5	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
検体	35	24	200	-	0.5	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.5	0.5	-	
	50	24	200	-	1.0	-	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	1.0	1.0	-	
	65	24	200	-	0.5	-	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.5	-	
	80	24	200	-	2.0	-	0.5	1.0	0.5	0.5	0.0	0.0	1.5	2.0	-	
陽性対照	0.05	24	200	-	0.5	-	0.5	21.5	32.0	0.0	0.0	0.0	46.0	46.0**	+	
無処理	-	48	200	-	0.0	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	
溶媒対照	-	48	200	-	0.5	-	0.5	0.5	0.5	0.0	0.0	0.0	1.0	1.5	-	
検体	35	48	200	-	0.5	-	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.5	-	
	50	48	200	-	1.5	-	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.5	-	
	65	48	200	-	1.5	-	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	1.0	-	
	80	48	200	-	0.0	-	0.0	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	2.0	2.0	-	
陽性対照	0.05	48	200	-	0.5	-	3.0	27.5	51.0	0.0	1.0	0.0	62.0	62.5**	+	

出現頻度の数値は 2 シャーレ (1 シャーレは 100 細胞) の平均値を示した。

a) 染色分体型または染色体型ギャップ

溶媒対照: DMSO、陽性対照: マイトマイシン C

χ^2 検定、** : $p < 0.01$

表 8-2 試験結果 [代謝活性化法] 処理時間: 6 時間

薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	処理 後 時間	観察 細胞 数	S-9 Mix の 有無	倍数性 細胞数		染色体異常を有する細胞数 (%)								判定
					判定	ギャ ップ ^{a)}	染色分体型		染色体型		その 他	合計			
							切 断	交 換	切 断	交 換		ギャ ップ を除 く	ギャ ップ を含 む		
無処理	-	18	200	-	1.0	-	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	-
溶媒対照	-	18	200	-	0.5	-	0.0	0.5	0.5	0.0	0.0	0.0	1.0	1.0	-
検体	31.3	18	200	-	1.0	-	0.0	1.5	0.5	0.0	0.0	0.0	1.5	1.5	-
	62.5	18	200	-	3.5	-	0.0	1.0	2.0	0.0	0.0	0.0	2.5	2.5	-
	125	18	200	-	1.5	-	0.0	0.0	2.5	0.0	0.0	0.0	2.5	2.5	-
	250	18	0 ^{b)}	-											
陽性対照	400	18	200	-	0.5	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
無処理	-	18	200	+	0.5	-	0.0	0.5	0.5	0.0	0.0	0.0	1.0	1.0	-
溶媒対照	-	18	200	+	0.0	-	0.0	0.0	1.5	0.0	0.0	0.0	1.5	1.5	-
検体	31.3	18	200	+	0.5	-	0.0	1.0	1.5	0.0	0.0	0.0	1.5	1.5	-
	62.5	18	200	+	1.0	-	0.0	0.5	1.0	0.0	0.0	0.0	1.5	1.5	-
	125	18	200	+	1.0	-	0.0	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	1.5	1.5	-
	250	18	0 ^{b)}	+											
陽性対照	400	18	200	+	0.0	-	1.5	19.0	54.0	0.0	0.0	0.0	62.0	62.0**	+

出現頻度の数値は 2 シャーレ (1 シャーレは 100 細胞) の平均値を示した。

a) 染色分体型または染色体型ギャップ

b) 細胞毒性により分裂細胞がみられなかった。

溶媒対照: DMSO、陽性対照: *N*-ニトロソジメチルアミン

χ^2 検定、** : $p < 0.01$

8-3. 細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 8-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1995 年

検体純度：

試験方法： 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換え修復能保持株 H-17 (rec+) および欠損株 M-45 (rec-) を用い、胞子法により代謝活性化および非活性化法によって DNA の損傷の誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解した。

用量設定根拠：

結果： 結果を表 8-3 に示した。検体は代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの濃度においても両菌株に生育阻止の差を認めなかった。一方、陽性対照の MMC (非代謝活性化) および Trp-P-1 (代謝活性化) では両菌株間に明らかな生育阻止の差が生じた。また、陰性対照の KM (非代謝活性化) および SM (代謝活性化) では両菌株に同程度の生育阻止帯が認められた。

表 8-3 試験結果

薬物	濃度 (μ g/disk)	非代謝活性化法			代謝活性化法		
		阻止帯の径 (mm)		差 (mm)	阻止帯の径 (mm)		差 (mm)
		M-45	H-17		M-45	H-17	
溶媒対照 (DMSO)		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
検体	270	5.6	4.5	1.1	3.7	3.1	0.6
	540	5.9	5.3	0.6	3.9	3.5	0.4
	1090	6.5	5.6	0.9	4.4	3.9	0.5
	2180	6.7	5.9	0.8	4.6	4.1	0.5
	4350	6.9	6.2	0.7	4.6	4.3	0.3
	8700	7.5	6.7	0.8	4.7	4.4	0.3
	17400	7.8	7.2	0.6	4.9	4.5	0.4
陰性対照 (KM)	10	10.1	8.1	2.0			
陰性対照 (SM)	100				3.3	2.8	0.5
陽性対照 (MMC)	0.01	7.1	0.0	7.1			
陽性対照 (Trp-P-1)	3.0				5.5	0.0	5.5

数値は 2disk の平均値を示した。

注) KM : Kanamycin sulfate, MMC : Mitomycin C, Trp-P-1; 3-Amino-1, 4-dimethyl-5H-pyrido [4, 3-b] indole acetate (Trp-P-1は DMSO に溶解して使用した。)

以上の結果より、本剤は代謝活性化を含む本試験条件下で DNA 損傷の誘発性を有しないものと考えられる。

8-4. マウスを用いた小核試験

(資料 8-4)

試験機関：

報告書作成年：1997 年

検体純度： 雄に投与
雌に投与

試験動物： Slc:ddY 系マウス、8 週齢、体重:雄 30.1~33.1 g、雌 26.1~29.7g、1 群雌雄各 6 匹

試験方法： 検体はオリーブ油に溶解して、24 時間間隔で 2 回、腹腔内投与した。
試験用量は用量設定試験の結果より、雌雄とも最高用量を 500 mg/kg として以下公比 2 で 250、125 の 3 用量を設定した。投与液量は 10 mL/kg とした。陽性対照群として、マイトマイシン C を 1 mg/kg の用量で腹腔内投与した。
最終投与後 24 および 48 時間に動物を屠殺し大腿骨より骨髓細胞を採取し、所定の方法で調製しスライドグラスに塗布した。メタノールで固定、乾燥した標本をアクリジン・オレンジで染色して観察した。標本の観察は蛍光顕微鏡 600 倍にて、動物 1 個体当たりの全赤血球 200 個に対する多染性赤血球の割合、および 1000 個の多染性赤血球に対する小核を持つ多染性赤血球の出現頻度を調べた。小核の出現頻度の有意性の判定は二項分布に基づく Kastenbaum および Bowman 法検定により行った。

結果 : 結果を表 8-4-1 および表 8-4-2 に示した。

表 8-4-1 試験結果 (雄マウス)

[最終投与 24 時間後]

試験群	投与量 (mg/kg×回数)	多染性赤血球の 出現率 (%)	小核を持つ細胞数 (多染性赤血球 1000 個中)	判定
オリーブ油 (溶媒対照)	-	52.3	0.500	-
検体	125×2	44.2	0.333	-
	250×2	47.5	0.500	-
	500×2	34.4*	0.600	-
マイトマイシン C	1.0	58.7	31.333*	+

[最終投与 48 時間後]

試験群	投与量 (mg/kg×回数)	多染性赤血球の 出現率 (%)	小核を持つ細胞数 (多染性赤血球 1000 個中)	判定
オリーブ油 (溶媒対照)	-	54.8	0.333	-
検体	125×2	51.7	0.333	-
	250×2	49.6	0.667	-
	500×2	31.1**	0.333	-

Dunnett 法、*:p<0.05、**:p<0.01、Kastenbaum および Bowman 法、*:p<0.01

表 8-4-2 試験結果 (雌マウス)

[最終投与 24 時間後]

試験群	投与量 (mg/kg×回数)	多染性赤血球の 出現率 (%)	小核を持つ細胞数 (多染性赤血球 1000 個中)	判定
オリーブ油 (溶媒対照)	-	57.1	0.333	-
検体	125×2	57.3	0.333	-
	250×2	56.1	0.000	-
	500×2	32.6*	0.167	-
マイトマイシン C	1.0	59.4	31.833*	+

[最終投与 48 時間後]

試験群	投与量 (mg/kg×回数)	多染性赤血球の 出現率 (%)	小核を持つ細胞数 (多染性赤血球 1000 個中)	判定
オリーブ油 (溶媒対照)	-	63.1	0.500	-
検体	125×2	65.6	0.333	-
	250×2	62.9	0.333	-
	500×2	49.7	0.333	-

Dunnett 法、*:p<0.01、Kastenbaum および Bowman 法、*:p<0.01

いずれの投与量においても小核の出現頻度の有意な増加はみられなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C では顕著な小核出現頻度の増加がみられた。

以上の結果より、本剤は本試験条件下において小核誘発性は陰性と考えられた。

9. 生体機能に及ぼす影響、解毒および治療

9-1. 生体機能に及ぼす影響

(資料 9-1)

試験機関：

報告書作成年：1998 年

検体の純度：

1) 中枢神経系に対する作用

①雌雄マウスの一般状態

供試動物：ICR (SPF) 系の雌雄マウス、6 週齢、体重：雄 29.5~34.3g、雌 22.5~26.1 g

1 群雌雄各 3 匹

方法： 検体を 0、51.2、128、320、800、2000 mg/kg の用量で 1% ツィーン 80 水溶液に懸濁させて、腹腔内投与し、行動を Irwin の方法に従って観察した。観察は、投与前、投与後 30 分、1、3、6 時間、1、2、3、5、7 日に行った。

結果： 投与後 30 分以降に 320 mg/kg 以上の投与群で雌雄ともに投与量に依存して、認知力、運動性、中枢興奮、姿勢、運動失調、筋緊張、反射および自律神経系の項目に興奮性と抑制性症状が混在した非特異的な症状および死亡がみられた。800 mg/kg 以上の投与群で雌雄ともに全例が 2 日以内に死亡した。320 mg/kg 以下の投与群では死亡例はみられず、観察された症状は 6 時間以降には消失した。128 mg/kg 以下の投与群では異常症状はみられなかった。雌雄とも検体投与によると思われる体重変化はみられなかった。

②雄ラットの一般状態

供試動物：SD (SPF : IGS) 系の雄性ラット、6~7 週齢、体重 228~272g、1 群 5 匹

方法： 検体を 0、128、320、800、2000、5000 mg/kg の用量で 1% ツィーン 80 水溶液に懸濁させて、経口投与し、行動を観察した。観察は、投与前、投与後 1、6 時間、1、2、3、5、7 日に行った。

結果： 投与後 6 時間以降に 320 mg/kg 以上の投与群でマウスと同様の抑制性と興奮性症状が混在した非特異的な症状、すなわち、脱毛、よろめき歩行、排尿、鼻出血ならびに鼻部周囲被毛の赤色汚れ、横臥、流涙、流涎、触覚刺激による間代性痙攣と発声、呼吸数の減少および喘ぎ呼吸がみられた。大部分の症状（脱毛以外）は 2000 mg/kg 以上の投与群にみられた。2000 mg/kg の投与群の 1 例と 5000 mg/kg の全例が 5 日以内に死亡した。脱毛以外の症状は投与後 5 日以降消失した。128 mg/kg の投与群では異常はみられなかった。2000 mg/kg 以上の投与群で体重減少が 1~5 日にみられたが、生存例では投与後 7 日には回復傾向を示した。800 mg/kg 以下の投与群では検体投与によると思われる体重変化はみられなかった。

③雄マウスのヘキソバルビタール睡眠に対する作用

供試動物：ICR (SPF) 系雄性マウス、6 週齢、体重雄 27.3~36.2g、1 群 8 匹

方法： 検体を 0、8.19、20.5、51.2、128、320、800、2000 mg/kg の用量で 1% ツィーン 80 水溶液に懸濁させて、腹腔内投与し、1 時間後にヘキソバルビタールを 100 mg/kg の用量で皮下投与し正向反射の消失から回復までの時間を調べた。

結果： 20.5 mg/kg 以上の投与群で、投与量に依存して睡眠時間の延長がみられた。128 mg/kg 以上の投与群では観察終了時まで睡眠時間が延長された（対照に比べて約 7 倍）。8.19 mg/kg 投与群では検体投与によると思われる変化はみられなかった。

④雄ラットの体温に対する作用

供試動物：SD（SPF：IGS）系の雄性ラット、6～7 週齢、体重 228～272g、1 群 5 匹

方法： 前記の一般症状観察に使った動物を測定した。検体を 0、128、320、800、2000、5000 mg/kg の用量で 1% ツィーン 80 水溶液に懸濁させて、経口投与し、投与前、投与後 1、6 時間、1、2、3、5、7 日に行動観察した後に肛門内約 4 cm の直腸温を測定した。

結果： 800 mg/kg 以上の投与群で投与後 1 時間～2 日にかけて体温の低下がみられた。320 mg/kg 以下の投与群では検体投与によると思われる変化はみられなかった。

2) 呼吸、循環器系に対する作用

①雄ラットの血圧、心拍数に対する作用

供試動物：SD（SPF：IGS）系の雄性ラット、6 週齢、体重 188～214g、1 群 5 匹

方法： 検体を 0、320、800、2000、5000 mg/kg の用量で 1% ツィーン 80 水溶液に懸濁させて、経口投与し、投与前、投与後 1、6 時間、1、2、3、5、7 日に最高血圧および心拍数を計測した。

結果： 800 mg/kg の投与群で 1 例、2000 mg/kg の投与群で 3 例、5000 mg/kg の投与群で全例が 1 日～7 日にかけて死亡した。800 mg/kg 以上の投与群で 1 時間～2 日にかけて心拍数の減少がみられ、死亡した個体で明確であった。血圧低下を伴う個体もみられた。320 mg/kg 以下の投与群では検体投与によると思われる変化はみられなかった。

3) 自律神経系に対する作用

①雄ラットの瞳孔径に対する作用

供試動物：SD（SPF：IGS）系の雄性ラット、6～7 週齢、体重 228～272g、1 群 5 匹

方法： 前記の一般症状観察に使った動物を測定した。検体を 0、128、320、800、2000、5000 mg/kg の用量で 1% ツィーン 80 水溶液に懸濁させて経口投与し、投与前、投与後 1、6 時間、1、2、3、5、7 日にルーペを用いて瞳孔径を測定した。

結果： 5000 mg/kg の投与群で投与後 2 日に瞳孔径の増加がみられた。2000 mg/kg 以下の投与群では検体投与によると思われる変化はみられなかった。

4) 消化器系に対する作用

①雄マウスの小腸炭末輸送能に対する作用

供試動物：ICR（SPF）系の雄性マウス、6 週齢、体重雄 23.2～31.3g、1 群 8 匹

方法： 検体を 0、51.2、128、320、800、2000 mg/kg の用量で 1% ツィーン 80 水溶液に懸濁させて、腹腔内投与し、1 時間後に炭末懸濁液を経口投与し、30 分後に動物を屠殺して小腸炭末輸送能に対する影響を調べた。炭末投与前に 16 時間絶食させた。

結果： 800 mg/kg 以上の投与群で、投与量に依存して小腸炭末輸送能の抑制がみられ、2000 mg/kg 投与群では対照群の 15% にまで抑制された。320 mg/kg 以下の投与群では検体投与によると思われる変化はみられなかった。

②雄モルモットの摘出回腸に対する作用

供試動物：Hartley (SPF) 系の雄性モルモット、6 週齢、体重 400~432g、1 濃度 4 匹

方法： 放血致死させた動物から回腸（長さ 2~3 cm）を摘出し、混合ガスを通した Krebs Ringer 氏液を満たし、37℃に保ったマグヌス管に懸垂した。アセチルコリンを適用し標本の収縮を確認後、検体をマグヌス管での最終濃度が 0、 10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mL となるように DMSO に溶かして適用した。検体の単独投与の影響を観察した後、アゴニストとしてアセチルコリン、ヒスタミンおよび高濃度カリウムを適用し、収縮高に対する検体の影響を調べた。

結果： 検体の単独適用による変化はすべての濃度でみられなかった。アセチルコリン、ヒスタミンおよび高濃度カリウムで惹起した収縮は 10^{-6} g/mL 以上の適用で検体の濃度に依存して抑制され、 10^{-4} g/mL の適用では完全に抑制された。 10^{-7} g/mL では検体の影響と思われる変化はみられなかった。

5) 骨格筋に対する作用

①雄ラットの握力に対する作用

供試動物：SD (SPF : IGS) 系の雄性ラット、6~7 週齢、体重 228~272g、1 群 5 匹

方法： 前記の一般症状観察等に使用した動物を用いて握力を測定した。検体を 0、128、320、800、2000、5000 mg/kg の用量で 1% ツィーン 80 水溶液に懸濁させて、経口投与し投与前、投与後 1、6 時間、1、2、3、5、7 日に圧力測定装置を用いて測定した。

結果： すべての投与群で検体投与によると思われる変化はみられなかった。

6) 腎機能に対する作用

雄ラットの尿量、尿中電解質、pH、浸透圧、潜血、蛋白、ケトン体およびグルコースに対する作用

供試動物：SD (SPF : IGS) 系の雄性ラット、6 週齢、体重 202~230g、1 群 5 匹

方法： 検体を 0、320、800、2000、5000 mg/kg の用量で 1% ツィーン 80 水溶液に懸濁させて、経口投与し、2 日後に生理食塩液 2.5 mL/kg を 30 分おきに 2 回経口投与し 3 時間分の尿を採取し以下の項目を測定した。

尿量、尿中 Na、K、Cl 濃度、pH、浸透圧、潜血、蛋白、ケトン体、グルコース

結果： 2000 および 5000 mg/kg の投与群でそれぞれ 1 例および 4 例が死亡した。5000 mg/kg の投与群で生き残った 1 例は排尿がなかった。2000 mg/kg の投与群でカリウム排泄量が減少した。800 mg/kg 以下の投与群では検体投与によると思われる変化はみられなかった。

以上の試験結果より、本剤はマウス腹腔内投与およびラット経口投与のいずれにおいても、興奮症状と抑制性症状の混在した非特異的な症状がみられた。ヘキソバルビタール睡眠時間の延長が 20.5 mg/kg の投与以上でみられたが、その他の変化は死亡用量（800 mg/kg 以上）またはその近傍でみられた。

本試験の結果は、本剤が散布作業に伴い、あるいは誤って摂取された場合に急性中毒が多発する可能性は大きくないことを示唆した。

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	無作用量 (mg/kg)	作用量 (mg/kg)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (マウス)	腹腔内 (ツイーン 80)	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000	♀ : 3 ♂ : 3	128	320	雌雄とも興奮性と抑制性が混在した非特異的的症状を示した。800 mg/kg 以上で2日以内に全例死亡した。
	一般状態 (ラット)	経口 (ツイーン 80)	0, 128, 320, 800, 2000, 5000	♂ : 5	128	320	興奮性と抑制性が混在した非特異的的症状を示した。2000 mg/kg の1例および5000 mg/kg 群の全例が5日以内に死亡した。
	ヘキソバルピター ル睡眠 (マウス)	腹腔内 (ツイーン 80)	0, 8.19, 20.5, 51.2, 128, 320, 800, 2000	♂ : 8	8.19	20.5	用量に依存して延長した (128 mg/kg 投与群で約7倍)。
	体温 (ラット)	経口 (ツイーン 80)	0, 128, 320, 800, 2000, 5000	♂ : 5	320	800	1時間~2日で低下した。
呼吸・循環器系 血圧、心拍数 (ラット)	経口 (ツイーン 80)	0, 320, 800, 2000, 5000	♂ : 5	320	800	800, 2000 および 5000 mg/kg 群のそれぞれ 1, 3 および全例が7日以内に死亡した。800 mg/kg 以上の投与群で1時間~2日にかけて心拍数の減少がみられ、血圧低下を伴う個体もみられた。	
自律神経系 瞳孔径(ラット)	経口 (ツイーン 80)	0, 128, 320, 800, 2000, 5000	♂ : 5	2000	5000	2日後に散瞳した。	
消化器系	炭末輸送 (マウス)	腹腔内 (ツイーン 80)	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000	♂ : 8	320	800	用量に依存して抑制された。2000 mg/kg 群は対照群の約15%になった。
	摘出回腸 (モルモ ット)	摘出回腸 (DMSO)	0, 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	♂ : 4	単独作用 : 10 ⁻⁴ g/mL アゴニスト収縮 : 10 ⁻⁷ g/mL	- 10 ⁻⁶ g/mL	単独作用はみられなかった。 アセチルコリン、ヒスタミン、高濃度カリウム収縮を濃度に依存して抑制した。
骨格筋に対する 作用 (ラット)	経口 (ツイーン 80)	0, 128, 320, 800, 2000, 5000	♂ : 5	5000	-	作用はみられなかった。	
腎機能に対する 作用 (ラット)	経口 (ツイーン 80)	0, 320, 800, 2000, 5000	♂ : 5	800	2000	2000 および 5000 mg/kg 群の1および4例が死亡した。2000 mg/kg 群でカリウム排泄量が減少した。	

9-2. 解毒および治療

(資料 9-2)

1) 解毒試験

試験機関：

報告書作成年：1998 年

検体の純度：

試験動物：ICR (SPF) 系マウス、6 週齢、体重：雄 28.3~39.3g、1 群各 10 匹

SD (SPF ; IGS) 系ラット、7 週齢、体重：雄 246~298g、1 群各 10 匹

試験期間：マウス 42 時間、ラット 216 時間

処置方法：検体を 1% ツイーン 80 水溶液に懸濁し、胃ゾンデを用いて経口投与した。

解毒剤として、アトロピン、フェノバルビタール、アドレナリン、および活性炭処理を検体投与後 10 分、およびその後 6 時間おきに行った。

解毒剤の選択理由：先に実施した「生体機能に及ぼす影響に関する試験 (資料 9-1)」の結果を参考にした。

試験項目：マウスでは、検体投与後 10、30 分、1、2、3、4、6、12、18、24、30、36、42 時間に死亡、首振り、挙尾、痙攣、横転およびよろめき歩行の発現を調査した。

ラットでは、検体投与後 10 分、1、3、6、12、18、24、30、36、42、48、54、60、66、72、78、84、90、96、102、120、144、168、192、216 時間に死亡、挙尾、痙攣、よろめき歩行、腹這い、横臥、排尿および流涎の発現を調査した。

結果：表 9-2-1 および表 9-2-2 に示した。

表 9-2-1. 試験結果 — マウスに検体 5000 mg/kg を投与の場合

解毒剤		累積発現数 / 供試動物数					
名称	投与量 (mg/kg)	死亡	首振り	挙尾	痙攣	横転	よろめき歩行
対照群	—	9/10	7/10	10/10	8/10	3/10	5/10
アトロピン	0.5	9/10	4/10	10/10	10/10	6/10	8/10
	1.0	9/10	8/10	10/10	7/10	4/10	8/10
フェノバルビタール	10	10/10	7/10	7/10	0/10**	1/10	8/10
	20	10/10	1/10*	2/10**	0/10**	2/10	10/10*
アドレナリン	0.5	10/10	6/10	10/10	9/10	8/10*	9/10
	1.0	10/10	7/10	10/10	7/10	6/10	6/10
活性炭	1000	10/10	3/10	10/10	10/10	4/10	4/10

Fisher 直接確率検定、* : $p \leq 0.05$ 、** : $p \leq 0.001$

表 9-2-2. 試験結果 — ラットに検体 5000 mg/kg を投与の場合

薬物	累積発現数 / 供試動物数							
	死亡	挙尾	痙攣	腹這い	横臥	排尿	流涎	よろめき歩行
対照群	10/10	0/10	2/10	3/10	9/10	7/10	8/10	6/10
アトロピン (0.5 mg/kg)	10/10	2/10	3/10	1/10	10/10	10/10	9/10	4/10
フェノバルビタール (10 mg/kg)	10/10	0/10	0/10	3/10	9/10	10/10	5/10	9/10

Fisher 直接確率検定、* : $p \leq 0.05$ 、** : $p \leq 0.001$

以上の結果より、本剤の中毒に対する解毒剤の効果は認められなかった。

2) 治療

上述の解毒試験により、死亡発現数に改善効果は認められなかった。したがって、本剤による急性中毒が発症した場合には、吸収を軽減する手段、排泄を促進する手段、呼吸管理など一般的な農業中毒の救急治療を組み合わせることが必要と考えられる。

10. 原体混在物および代謝物の急性経口毒性、変異原性

10-1. 代謝物 のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 10-1)

試験機関：
報告書作成年：1997 年

検体の純度：

試験動物：SPF (S1c) ICR 系マウス、約 6 週齢、体重：雄 26.2～27.8 g、雌 20.0～22.6 g
1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方法：検体を 1%CMC-Na 溶液に懸濁して経口投与した。投与容量は 20 mL/kg とした。投与前 18 時間絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与前、投与後 1、2、6、9 日および 14 日に体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 600、900、1300、2000、3000 雌 900、1300、2000、3000、4500
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：1771 雌：1506 (1289～2434) (1075～2110)
死亡開始時間および 終了時間	投与後 3 時間 投与後 1 日
症状発現時間および 消失時間	投与後 15 分 投与後 4 日
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：－ 雌：－
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：900 雌：900

中毒症状としては、雄では自発運動の減少および歩行異常、雌では自発運動の減少、歩行異常、横臥、呼吸の粗大と遅延および流涙がみられた。

肉眼的病理検査では、死亡例および生存例において異常は認められなかった。

10-2. 代謝物 のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 10-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の純度：

試験動物：Crj (CD-1) ICR 系マウス、6 週齢、体重：雄 29.0~33.1 g、雌 22.1~24.5 g
1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方法：検体を 1%CMC-Na 溶液に懸濁して経口投与した。投与容量は 20 mL/kg とした。投与前 6~7 時間絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与前、投与後 1、3、5、7、10 および 14 日に体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
投与量 (mg/kg)	125、250、500、1000、2000、4000	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：1231 (769~1971)	雌：1414 (821~2435)
死亡開始時間および 終了時間	投与後 1 日 投与後 4 日	
症状発現時間および 消失時間	投与後 15 分 投与後 4 日	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：125	雌：250
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：125	雌：250

中毒症状としては、雌雄ともに活動性低下、呼吸緩徐および腹臥、横臥がみられた。肉眼的病理検査では、死亡例で肺の暗赤色斑、脾臓の褪色および萎縮、腎臓の褪色がみられた。生存例では異常は認められなかった。

10-3. 代謝物 のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 10-3)

試験機関：

報告書作成年：1997 年

検体の純度：

試験動物：SPF (S1c) ICR 系マウス、約 6 週齢、体重：雄 26.1~30.4 g、雌 22.1~23.3 g
1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方法：検体を 1%CMC-Na 溶液に懸濁して経口投与した。投与容量は 20 mL/kg とした。投与前 18 時間絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与前、投与後 1、2、6、9 日および 14 日に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
投与量 (mg/kg)	1000、2000	
LD ₅₀ (mg/kg)	雄：>2000	雌：>2000
死亡開始時間および 終了時間	死亡なし	
症状発現時間および 消失時間	投与後 1 時間 投与後 6 時間	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：1000	雌：1000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：2000	雌：2000

中毒症状としては、雌雄で自発運動の減少がみられた。

肉眼的病理検査では、異常は認められなかった。

10-4. 代謝物 のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 10-4)

試験機関：

報告書作成年：1997 年

検体の純度：

試験動物：SPF (Slc) ICR 系マウス、約 6 週齢、体重：雄 26.2~27.8 g、雌 20.0~22.6 g
1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方法：検体を 1%CMC-Na 溶液に懸濁して経口投与した。投与容量は 20 mL/kg とした。投与前 18 時間絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与前、投与後 1、2、6、9 日および 14 日に体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
投与量 (mg/kg)	5000	
LD ₅₀ (mg/kg)	雄：>5000	雌：>5000
死亡開始時間および 終了時間	投与後 1 日 投与後 2 日	
症状発現時間および 消失時間	投与後 15 分 投与後 1 日	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：-	雌：-
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：5000	雌：-

5000 mg/kg 投与群の雌で 5 例中 1 例が死亡した。中毒症状としては、雌雄で自発運動の減少、雌で歩行異常、横臥、呼吸の粗大と遅延および流涙がみられた。肉眼的病理検査では、異常は認められなかった。

10-5. 代謝物 のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 10-5)

試験機関：

報告書作成年：1997 年

検体の純度：

試験動物：SPF (Slc) ICR 系マウス、約 6 週齢、体重：雄 25.4~28.8 g、雌 21.1~23.1 g
1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方法：検体を 1%CMC-Na 溶液に懸濁して経口投与した。投与容量は 10 mL/kg とした。投与前 18 時間絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与前、投与後 1、2、6、9 日および 14 日に体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	200、300、440、670、1000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：590 (430~811) 雌：640 (527~778)
死亡開始時間および 終了時間	投与後 15 分 投与後 3 時間
症状発現時間および 消失時間	投与後 5 分 投与後 6 時間
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：300 雌：300
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：300 雌：440

中毒症状としては、自発運動の減少、呼吸の粗大と遅延、腹臥、間代性痙攣および挙尾がみられた。

肉眼的病理検査では、死亡例で肝臓の灰赤色化、腺胃部に出血痕、胃内部に黒色物貯留および十二指腸の暗赤色化がみられた。生存例では脾臓の肥大がみられた。

10-6. 代謝物 のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 10-6)

試験機関：

報告書作成年：1997 年

検体の純度：

試験動物：SPF (Slc) ICR 系マウス、約 6 週齢、体重：雄 27.3~30.6 g、雌 20.2~22.6 g
1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方法：検体を 1%CMC-Na 溶液に懸濁して経口投与した。投与容量は 20 mL/kg とした。投与前 18 時間絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与前、投与後 1、2、6、9 日および 14 日に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >5000
死亡開始時間および 終了時間	死亡なし
症状発現時間および 消失時間	症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも >5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも >5000

中毒症状は試験期間を通して認められなかった。

肉眼的病理検査では、生存例において異常は認められなかった。

10-7. 原体混在物

のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 10-7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の純度：

試験動物：Crj (CD-1) ICR 系マウス、6 週齢、体重：雄 29.6~33.1 g、雌 20.7~25.8 g
1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方法：検体を 1%CMC-Na 溶液に懸濁して経口投与した。投与容量は 20 mL/kg とした。投与前 6~7 時間絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与前、投与後 1、3、5、7、10 および 14 日に体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
投与量 (mg/kg)	180、300、500、900、1500	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 492 (382~635)	雌 547 (424~706)
死亡開始時間および 終了時間	投与後 1 時間 投与後 4 日	
症状発現時間および 消失時間	投与後 15 分 投与後 3 日	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：180	雌：180
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：300	雌：300

中毒症状としては、雌雄ともに活動性低下、呼吸緩徐、腹臥、横臥、よろめき歩行および痙攣が認められた。

肉眼的病理検査では、死亡例で腺胃部粘膜の黒赤色点および肺の暗赤色斑がみられた。生存例では異常は認められなかった。

10-8. 原体混在物 のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 10-8)

試験機関：
[GLP 対応]
報告書作成年：1998 年

検体の純度：

試験動物：Crj (CD-1) ICR 系マウス、6 週齢、体重：雄 29.2~32.2 g、雌 22.3~25.5 g
1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方法：検体を 1%CMC-Na 溶液に懸濁して経口投与した。投与容量は 20 mL/kg とした。投与前 6~7 時間絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与前、投与後 1、3、5、7、10 および 14 日に体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	125、250、500、1000、2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 >1000 - <2000* 雌 933 (669~1301)
死亡開始時間および 終了時間	投与後 1 日 投与後 3 日
症状発現時間および 消失時間	投与後 15 分 投与後 3 日
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：125 雌：125
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：1000 雌：500

*：1000 mg/kg で死亡例なし、2000 mg/kg で全例死亡

中毒症状としては、雌雄ともに活動性低下、呼吸緩徐、腹臥、横臥、よろめき歩行および痙攣がみられた。

肉眼的病理検査では、死亡例で腺胃部粘膜の黒赤色点および肺の暗赤色化がみられた。生存例では異常は認められなかった。

10-9. 原体混在物

のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 10-9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の純度：

試験動物：Crj (CD-1) ICR 系マウス、6 週齢、体重：雄 28.7~33.2 g、雌 22.1~25.2 g
1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方法：検体を 1%CMC-Na 溶液に懸濁して経口投与した。投与容量は 20 mL/kg とした。投与前 6~7 時間絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与前、投与後 1、3、5、7、10 および 14 日に体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
投与量 (mg/kg)	125、250、500、1000、2000	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 933 (669~1301)	雌 1071 (697~1647)
死亡開始時間および 終了時間	投与後 1 日 投与後 3 日	
症状発現時間および 消失時間	投与後 30 分 投与後 4 日	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：125	雌：125
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：500	雌：500

中毒症状としては、雌雄ともに活動性低下、呼吸緩徐、腹臥、横臥、よろめき歩行および痙攣がみられた。

肉眼的病理検査では、死亡例で腺胃部粘膜の赤褐色化、肺の暗赤色化および脾臓の褪色がみられた。生存例では異常は認められなかった。

10-10. 原体混在物

のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 10-10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の純度：

試験動物：Crj (CD-1) ICR 系マウス、6 週齢、体重：雄 29.3~34.5 g、雌 22.6~26.3 g
1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方法：検体を 1%CMC-Na 溶液に懸濁して経口投与した。投与容量は 20 mL/kg とした。投与前 6~7 時間絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与前、投与後 1、3、5、7、10 および 14 日に体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
投与量 (mg/kg)	600、1000、1600、2500、4000	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 >4000	雌 >4000
死亡開始時間および 終了時間	投与後 3 日 投与後 4 日	
症状発現時間および 消失時間	投与後 30 分 投与後 5 日	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：600	雌：600
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：4000	雌：1000

中毒症状としては、雌雄ともに活動性低下、呼吸緩徐、腹臥、横臥、よろめき歩行および痙攣が認められた。

肉眼的病理検査では、死亡例および生存例ともに異常は認められなかった。

10-11. 原体混在物

のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 10-11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の純度：

試験動物：Crj (CD-1) ICR 系マウス、6 週齢、体重：雄 30.0~31.9 g、雌 23.9~27.2 g
1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方法：検体を 1% CMC-Na 溶液に懸濁して経口投与した。投与容量は 20 mL/kg とした。投与前 6~7 時間絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与前、投与後 1、3、5、7、10 および 14 日に体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間および 終了時間	死亡なし
症状発現時間および 消失時間	症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも >2000

中毒症状は試験期間を通してみられなかった。
肉眼的病理検査では、異常は認められなかった。

10-12. 代謝物 の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 10-12)

試験機関：

報告書作成年：1996 年

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA98, TA1537) および大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法で変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解した。

本試験では、WP2 *uvrA* 株以外は 625 μ g/plate を最高用量として、公比 2 で 313、156、78、39、20 および 9.8 μ g/plate に設定し、WP2 *uvrA* 株は 5000 μ g/plate を最高用量として、公比 2 で 2500、1250、625、313、156 および 78 μ g/plate に設定した。本試験は各用量とも 3 連制で行った。

投与量設定根拠：

結 果：結果を表 10-12 に示した。

検体は S-9Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、菌株の生育阻害を起こさない最高用量でも復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、NaN₃、9AA および 2AA では、全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、本剤は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと考えられる。

表 10-12 試験結果 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	96	12	26	20	5
検体	9.8	-	92	12	/	20	5
	20	-	95	11		21	5
	39	-	104	13		22	5
	78	-	89	12	28	20	7
	156	-	58*	7*	28	12*	2*
	313	-	51*	4*	21	10*	2*
	625	-	29*	1*	26	8*	2*
	1250	-	/	/	23	/	/
	2500	-			22		
	5000	-			13*		
対照 (DMSO)		+	107	11	35	34	12
検体	9.8	+	101	10	/	36	10
	20	+	103	9		37	14
	39	+	110	9		39	12
	78	+	108	11	37	37	13
	156	+	95	9	31	38	11
	313	+	64*	5*	27	29	10
	625	+	52*	3*	32	22*	4*
	1250	+	/	/	31	/	/
	2500	+			28		
	5000	+			16*		
陽性対照		-	532a	520b	287c	452d	470e
		+	1289f	177g	840h	425i	246j

注) a ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

d ; AF-2 (0.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

g ; 2AA (2.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

j ; 2AA (2.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

AF-2 ; Furylfuramide, NaN₃ ; Sodium azide, 9AA ; 9-Aminoacridine, 2AA ; 2-Aminoanthracene

* ; 菌の生育阻害

b ; NaN₃ (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

e ; 9AA (80.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

h ; 2AA (10.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

c ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

f ; 2AA (1.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

i ; 2AA (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

10-13. 代謝物 の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 10-13)

試験機関：

報告書作成年：1996 年

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA100、TA1535、TA98、TA1537) および大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解した。

本試験では、全ての菌株で 625 $\mu\text{g}/\text{plate}$ を最高用量として、公比 2 で 313、156、78、39、20 および 9.8 $\mu\text{g}/\text{plate}$ に設定した。本試験は各用量とも 3 連制で行った。

用量設定根拠：

結 果：結果を表 10-13 に示した。

検体は S-9Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、菌株の生育阻害を起こさない最高用量でも復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、 NaN_3 、9AA および 2AA では、全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、本剤は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと考えられる。

表 10-13. 試験結果 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 μvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	91	12	35	26	6
検体	9.8	-	98	14	32	26	7
	20	-	94	11	32	27	6
	39	-	86	11	37	31	7
	78	-	89	8	42	27	7
	156	-	87	11	36	27	4
	313	-	58*	4*	12*	12*	1*
	625	-	8*	3*	6*	7*	0*
対照 (DMSO)		+	109	8	40	43	15
検体	9.8	+	105	7	40	33	14
	20	+	105	8	36	41	11
	39	+	111	8	39	35	14
	78	+	107	9	39	38	12
	156	+	91	8*	38	32	13
	313	+	37*	4*	24*	14*	5*
	625	+	18*	0*	7*	11*	5*
陽性対照		-	577a	512b	276c	404d	434e
		+	652f	173g	852h	404i	289j

注) a ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

d ; AF-2 (0.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

g ; 2AA (2.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

j ; 2AA (2.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

AF-2 ; Furfurylamine, NaN₃ ; Sodium azide, 9AA ; 9-Aminoacridine, 2AA ; 2-Aminoanthracene

* ; 菌の生育阻害

b ; NaN₃ (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

e ; 9AA (80.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

h ; 2AA (10.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

c ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

f ; 2AA (1.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

i ; 2AA (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

10-14. 代謝物 の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 10-14)

試験機関：

報告書作成年：1996 年

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA98, TA1537) および大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解した。

本試験では、TA100、TA1535 および TA1537 は 1250 $\mu\text{g}/\text{plate}$ を最高用量として、公比 2 で 625、313、156、78、39、20 および 9.8 $\mu\text{g}/\text{plate}$ に設定し、WP2 *uvrA* 株および TA98 は 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ を最高用量として公比 2 で 2500、1250、625、313、156 および 78 $\mu\text{g}/\text{plate}$ に設定した。本試験は各用量とも 3 連制で行った。

用量設定根拠：

結 果：結果を表 10-14 に示した。

検体は S-9Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、菌株の生育阻害を起こさない最高用量でも復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、 NaN_3 、9AA および 2AA では、全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、本剤は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと考えられる。

表 10-14. 試験結果 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	98	8	24	23	6
検体	9.8	-	98	9	/	/	6
	20	-	106	13			6
	39	-	98	11	25	22	5
	78	-	106	11	27	21	6
	156	-	81*	9	30	17	5
	313	-	75*	7	25	15	3*
	625	-	75*	2*	29	18	3*
	1250	-	54*	4*	28	21	2*
	2500	-	/	/	27	15*	/
5000	-	/	/	26P	13*p	/	
対照 (DMSO)		+	104	9	30	31	13
検体	9.8	+	110	8	/	/	11
	20	+	106	7			11
	39	+	100	10	28	34	9
	78	+	110	9	31	33	10
	156	+	87	10	34	39	10
	313	+	77*	6	28	35	12
	625	+	71*	5*	32	27	9*
	1250	+	52*	3*	27	33	6*
	2500	+	/	/	30	27	/
5000	+	/	/	30p	20*p	/	
陽性対照		-	426a	551b	137c	729d	483e
		+	717f	155g	742h	345i	258j

注) a ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

d ; AF-2 (0.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

g ; 2AA (2.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

j ; 2AA (2.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

AF-2 ; Furfurylformamide, NaN₃ ; Sodium azide, 9AA ; 9-Aminoacridine, 2AA ; 2-Aminoanthracene

* ; 菌の生育阻害、p ; 検体の析出

b ; NaN₃ (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

e ; 9AA (80.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

h ; 2AA (10.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

c ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

f ; 2AA (1.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

i ; 2AA (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

10-15. 代謝物 の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 10-15)

試験機関：

報告書作成年：1996 年

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA98, TA1537) および大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解した。

本試験では、1250 μ g/plate を最高用量とし、公比 2 で 625、313、156、78、39、20 および 10 μ g/plate に設定した。本試験は各用量とも 3 連制で行った。

用量設定根拠：

結 果：結果を表 10-15 に示した。

検体は S-9Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、菌株の生育阻害を起こさない最高用量でも復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、 NaN_3 、9AA および 2AA では、全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、本剤は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと考えられる。

表 10-15. 試験結果 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	90	17	28	26	5
検体	10	-	90	17	29	24	5
	20	-	87	12	31	23	7
	39	-	85	11	29	20	6
	78	-	92	15	26	25	5
	156	-	80	12	29	28	6
	313	-	61*	4*	25	7*	4*
	625	-	46*	0*	16*	0*	2*
	1250	-	0*	0*	13*	0*	0*
対照 (DMSO)		+	93	10	34	33	10
検体	10	+	94	13	34	32	9
	20	+	84	12	25	35	13
	39	+	91	10	30	32	10
	78	+	86	11	32	33	16
	156	+	86	11	28	30	12
	313	+	38*	5*	30	14*	14
	625	+	40*	0*	20*	5*	9*
	1250	+	0*	0*	16*	0*	3*
陽性対照		-	386a	556b	130c	441d	420e
		+	597f	148g	733h	352i	237j

注) a ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

d ; AF-2 (0.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

g ; 2AA (2.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

j ; 2AA (2.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

AF-2 ; Furfurylformamide, NaN_3 ; Sodium azide, 9AA ; 9-Aminoacridine, 2AA ; 2-Aminoanthracene

* ; 菌の生育阻害

b ; NaN_3 (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

e ; 9AA (80.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

h ; 2AA (10.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

c ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

f ; 2AA (1.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

i ; 2AA (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

10-16. 代謝物 の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 10-16)

試験機関：

報告書作成年：1996 年

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA98, TA1537) および大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解した。

本試験では、全ての菌株で 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ を最高用量として、公比 2 で、2500、1250、625、313、156 および 78 $\mu\text{g}/\text{plate}$ に設定した。本試験は各用量とも 3 連制で行った。

用量設定根拠：

結 果：結果を表 10-16 に示した。

検体は S-9Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、最高用量の 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ でも復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、 NaN_3 、9AA および 2AA では、全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、本剤は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと考えられる。

表 10-16. 試験結果 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	109	12	24	17	7
検体	78	-	100	8	17	19	6
	156	-	104	8	22	17	7
	313	-	91	10	20	22	7
	625	-	89	12	22	18	6
	1250	-	92	13	21	22	5
	2500	-	84	10	17	19	7
	5000	-	84	12	16	20	5
対照 (DMSO)		+	106	13	26	28	10
検体	78	+	97	12	24	29	8
	156	+	99	17	27	27	7
	313	+	91	15	29	27	8
	625	+	106	10	26	31	8
	1250	+	94	10	26	30	11
	2500	+	93	7	26	28	10
	5000	+	109	10	31	25	8
陽性対照		-	318a	508b	150c	545d	349e
		+	523f	163g	872h	307i	216j

注) a ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$) b ; NaN_3 (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$) c ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 d ; AF-2 (0.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$) e ; 9AA (80.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$) f ; 2AA (1.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 g ; 2AA (2.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$) h ; 2AA (10.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$) i ; 2AA (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 j ; 2AA (2.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

AF-2 ; Furylfuramide, NaN_3 ; Sodium azide, 9AA ; 9-Aminoacridine, 2AA ; 2-Aminoanthracene

10-17. 代謝物 の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 10-17)

試験機関：

報告書作成年：1996 年

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA98, TA1537) および大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解した。

本試験では、全ての菌株で 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ を最高用量として、公比 2 で 2500、1250、625、313、156 および 78 $\mu\text{g}/\text{plate}$ に設定した。本試験は各用量とも 3 連制で行った。

用量設定根拠：

結 果：結果を表 10-17 に示した。

検体は S-9Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、最高用量の 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ でも復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、 NaN_3 、9AA および 2AA では、全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、本剤は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと考えられる。

表 10-17. 試験結果 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	96	13	27	28	7
検体	78	-	94	12	31	34	6
	156	-	94	10	30	27	7
	313	-	95	13	27	26	5
	625	-	87	12	25	27	4
	1250	-	92	14	30	25	6
	2500	-	93	9	28	33	7
	5000	-	93	12	31	34	6
対照 (DMSO)		+	92	12	35	34	12
検体	78	+	105	13	29	39	12
	156	+	95	12	32	37	11
	313	+	96	9	34	34	12
	625	+	98	9	32	40	11
	1250	+	98	10	33	36	10
	2500	+	94	12	37	40	11
	5000	+	98	7	32	33	11
陽性対照		-	417a	518b	146c	496d	465e
		+	777f	169g	584h	392i	310j

注) a ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$) b ; NaN_3 (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$) c ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 d ; AF-2 (0.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$) e ; 9AA (80.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$) f ; 2AA (1.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 g ; 2AA (2.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$) h ; 2AA (10.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$) i ; 2AA (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 j ; 2AA (2.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

AF-2 ; Furfurylformamide, NaN_3 ; Sodium azide, 9AA ; 9-Aminoacridine, 2AA ; 2-Aminoanthracene

* ; 菌の生育阻害

10-18. 原体混在物

の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 10-18)

試験機関：

報告書作成年：1998 年

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA98, TA1537) および大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解した。

本試験では、S-9Mix (-) について WP2 *uvrA* 株以外は 313 $\mu\text{g}/\text{plate}$ を最高用量として、公比 2 で 156, 78.1, 39.1, 19.5 および 9.77 $\mu\text{g}/\text{plate}$ に設定し、WP2 *uvrA* 株は 1250 $\mu\text{g}/\text{plate}$ を最高用量として、公比 2 で 625, 313, 156, 78.1 および 39.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$ に設定した。S-9Mix (+) については全ての菌株で 1250 $\mu\text{g}/\text{plate}$ を最高用量として、公比 2 で 625, 313, 156, 78.1 および 39.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$ に設定した。本試験は各用量とも 2 連制で対照区 (DMSO) は 4 連制で行った。

また、S-9Mix (-) の TA100, TA1535, TA98, TA1537 については、本試験の後で確認試験を実施した。

用量設定根拠：

結果：結果を表 10-18 に示した。

検体は S-9Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、菌株の生育阻害を起こさない最高用量でも復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2, NaN_3 , 9AA および 2AA では、全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

確認試験も同様の結果を示した。

以上の結果より、本剤は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと考えられる。

表 10-18. 試験結果 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	141	10	19	17	7
検体	9.77	-	140	6	/	17	7
	19.5	-	141	5		16	6
	39.1	-	155	7	21	19	7
	78.1	-	163	8	23	19	6
	156	-	155	15	19	26	9
	313	-	0*	0*	20	10*	0*
	625	-	/	/	0*	/	/
	1250	-	/	/	0*	/	/
対照 (DMSO)		+	181	13	20	34	10
検体	39.1	+	142	9	25	28	11
	78.1	+	159	7	35	31	6
	156	+	144	10	28	27	12
	313	+	124	12	30	23	10
	625	+	95*	0*	26	0*	0*
	1250	+	124*	0*	22	0*	0*
陽性対照		-	762a	426b	212c	606d	414e
		+	1709f	380g	1149h	623i	252j

注) a ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$) b ; NaN_3 (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$) c ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 d ; AF-2 (0.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$) e ; 9AA (80.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$) f ; 2AA (1.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 g ; 2AA (2.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$) h ; 2AA (10.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$) i ; 2AA (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 j ; 2AA (2.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 AF-2 ; Furylfuramide, NaN_3 ; Sodium azide, 9AA ; 9-Aminoacridine, 2AA ; 2-Aminoanthracene
 * ; 菌の生育阻害

表 10-18. 確認試験結果 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/plate			
			塩基置換型		フレームシフト型	
			TA100	TA1535	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	148	13	15	8
検体	9.77	-	149	10	15	4
	19.5	-	154	10	14	8
	39.1	-	172	13	17	4
	78.1	-	144	12	13	6
	156	-	145	7	17	8
	313	-	0*	0*	0*	0*
陽性対照		-	684a	426b	590c	486d

注) a ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$) b ; NaN_3 (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$) c ; AF-2 (0.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 d ; 9AA (80.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 AF-2 ; Furylfuramide, NaN_3 ; Sodium azide, 9AA ; 9-Aminoacridine
 * ; 菌の生育阻害

10-19. 原体混在物

の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 10-19)

試験機関：

報告書作成年：1998 年

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA98, TA1537) および大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解した。

本試験では、S-9Mix (-) について WP2 *uvrA* 株以外は 313 $\mu\text{g}/\text{plate}$ を最高用量として、公比 2 で 156, 78.1, 39.1, 19.5 および 9.77 $\mu\text{g}/\text{plate}$ に設定し、WP2 *uvrA* 株は 1250 $\mu\text{g}/\text{plate}$ を最高用量として、公比 2 で 625, 313, 156, 78.1 および 39.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$ に設定した。S-9Mix (+) については全ての菌株で 1250 $\mu\text{g}/\text{plate}$ を最高用量として、公比 2 で 625, 313, 156, 78.1 および 39.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$ に設定した。本試験は各用量とも 2 連制で対照区 (DMSO) は 4 連制で行った。

また、S-9Mix (-) の TA100, TA1535, TA98, TA1537 については、本試験の後に確認試験を実施した。

用量設定根拠：

結 果：結果を表 10-19 に示した。

検体は S-9Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても菌株の生育阻害を起こさない最高用量でも復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2, NaN_3 , 9AA および 2AA では、全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

確認試験も同様の結果を示した。

以上の結果より、本剤は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと考えられる。

表 10-19. 試験結果 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	141	10	19	17	7
検体	9.77	-	150	7	/	16	6
	19.5	-	144	11		17	9
	39.1	-	144	9	21	21	6
	78.1	-	150	8	19	19	7
	156	-	154	13	20	18	3
	313	-	106*	0*	26	16*	0*
	625	-	/	/	18*	/	/
1250	-	/	/	19*	/	/	
対照 (DMSO)		+	181	13	20	34	10
検体	39.1	+	164	10	22	32	9
	78.1	+	167	14	23	32	8
	156	+	150	6	28	29	9
	313	+	128	11	28	23	9
	625	+	130*	10*	25	17*	0*
	1250	+	118*	4*	17	22*	0*
陽性対照		-	762a	426b	212c	606d	414e
		+	1709f	380g	1149h	623i	252j

注) a ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$) b ; NaN_3 (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$) c ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 d ; AF-2 (0.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$) e ; 9AA (80.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$) f ; 2AA (1.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 g ; 2AA (2.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$) h ; 2AA (10.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$) i ; 2AA (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 j ; 2AA (2.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 AF-2 ; Furfurylamine, NaN_3 ; Sodium azide, 9AA ; 9-Aminoacridine, 2AA ; 2-Aminoanthracene
 * ; 菌の生育阻害

表 10-19. 確認試験結果 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/plate			
			塩基置換型		フレームシフト型	
			TA100	TA1535	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	147	8	16	5
検体	9.77	-	153	8	13	4
	19.5	-	165	9	19	4
	39.1	-	166	11	18	2
	78.1	-	170	12	15	5
	156	-	172	6	18	4
	313	-	105*	0*	10*	0*
陽性対照		-	640a	384b	533c	510d

注) a ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$) b ; NaN_3 (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$) c ; AF-2 (0.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 d ; 9AA (80.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 AF-2 ; Furfurylamine, NaN_3 ; Sodium azide, 9AA ; 9-Aminoacridine
 * ; 菌の生育阻害

10-20. 原体混在物

の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 10-20)

試験機関：

報告書作成年：1998 年

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA98, TA1537) および大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法で変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解した。

本試験では、S-9Mix (-) については全ての菌株について 313 μ g/plate を最高用量として、公比 2 で 156, 78.1, 39.1, 19.5 および 9.77 μ g/plate に設定し、S-9Mix (+) については WP2 *uvrA* 株以外について 313 μ g/plate を最高用量として、公比 2 で 156, 78.1, 39.1, 19.5 および 9.77 μ g/plate に設定し、WP2 *uvrA* 株は 5000 μ g/plate を最高用量として、公比 2 で 2500, 1250, 625, 313 および 156 μ g/plate に設定した。本試験は各用量とも 2 連制で、対照区 (DMSO) は 4 連制で行った。

また、S-9Mix (-) の TA100, TA1535, TA98, TA1537 については、本試験の後で確認試験を実施した。

用量設定根拠：

結果：結果を表 10-20 に示した。

検体は S-9Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、菌株の生育阻害を起こさない最高用量でも復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2, NaN₃, 9AA および 2AA では、全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

確認試験も同様の結果を示した。

以上の結果より、本剤は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと考えられる。

表 10-20. 試験結果 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 μvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	149	12	20	21	5
検体	9.77	-	149	12	25	20	6
	19.5	-	141	12	22	29	5
	39.1	-	150	9	20	18	8
	78.1	-	136	6	16	19	4
	156	-	0*	0*	20	0*	0*
	313	-	0*	0*	19	0*	0*
対照 (DMSO)		+	171	15	27	30	12
検体	9.77	+	167	10	/	28	8
	19.5	+	150	10		36	9
	39.1	+	144	8		25	12
	78.1	+	146	14		28	10
	156	+	124*	10*	37	25*	0*
	313	+	137*	7*	24	24*	0*
	625	+	/	/	28	/	/
	1250	+			18		
	2500	+			7*		
	5000	+			1*		
		+					
陽性対照		-	824a	466b	250c	602d	434e
		+	1912f	415g	1220h	802i	337j

注) a ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$) b ; NaN_3 (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$) c ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 d ; AF-2 (0.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$) e ; 9AA (80.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$) f ; 2AA (1.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 g ; 2AA (2.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$) h ; 2AA (10.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$) i ; 2AA (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 j ; 2AA (2.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 AF-2 ; Furfurylformamide, NaN_3 ; Sodium azide, 9AA ; 9-Aminoacridine, 2AA ; 2-Aminoanthracene
 * ; 菌の生育阻害

表 10-20. 確認試験結果 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	146	9	38	21	6
検体	9.77	-	144	12	33	18	8
	19.5	-	153	11	38	14	5
	39.1	-	143	13	33	20	5
	78.1	-	119	7	31	12	5
	156	-	0*	0*	31	0*	0*
	313	-	0*	0*	29	0*	0*
対照 (DMSO)		+	175	12	/	27	13
検体	9.77	+	128	15		30	13
	19.5	+	127	12		28	7
	39.1	+	153	10		23	12
	78.1	+	131	11		26	11
	156	+	118*	7*		20*	0*
	313	+	111*	11*		20*	0*
陽性対照		-	737a	454b	270c	570d	386e
		+	1746f	365g		761h	269 i

注) a ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

b ; NaN_3 (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

c ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

d ; AF-2 (0.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

e ; 9AA (80.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

f ; 2AA (1.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

g ; 2AA (2.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

h ; 2AA (10.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

i ; 2AA (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

j ; 2AA (2.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

AF-2 ; Furfurylformamide、 NaN_3 ; Sodium azide、9AA ; 9-Aminoacridine、2AA ; 2-Aminoanthracene

* ; 菌の生育阻害

10-21. 原体混在物

の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 10-21)

試験機関：

報告書作成年 1998 年

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA98, TA1537) および大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解した。

本試験では、S-9Mix (-) について WP2 *uvrA* 株以外は 19.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$ を最高用量として、公比 2 で 9.77, 4.88, 2.44, 1.22 および 0.61 $\mu\text{g}/\text{plate}$ に設定し、WP2 *uvrA* 株は 313 $\mu\text{g}/\text{plate}$ を最高用量として、公比 2 で 156, 78.1, 39.1, 19.5 および 9.77 $\mu\text{g}/\text{plate}$ に設定した。S-9Mix (+) については全ての菌株で 1250 $\mu\text{g}/\text{plate}$ を最高用量として、公比 2 で 625, 313, 156, 78.1 および 39.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$ に設定した。本試験は各用量とも 2 連制で、対照区 (DMSO) は 4 連制で行った。

また、S-9Mix (-) の TA100, TA1535, TA98, TA1537 については、本試験の後で確認試験を実施した。

用量設定根拠：

結果：結果を表 10-21 に示した。

検体は S-9Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、菌株の生育阻害を起こさない最高用量でも復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2, NaN_3 , 9AA および 2AA では、全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

確認試験も同様の結果を示した。

以上の結果より、本剤は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと考えられる。

表 10-21. 試験結果 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	149	12	20	21	5
検体	0.61	-	149	7	/	17	8
	1.22	-	149	13		22	7
	2.44	-	148	13		16	4
	4.88	-	160	9		22	4
	9.77	-	158	14	21	24	7
	19.5	-	138*	7*	25	18*	4*
	39.1	-	/	/	19	/	/
	78.1	-			26		
	156	-			30		
	313	-			23*		
対照 (DMSO)		+	171	15	27	30	12
検体	39.1	+	158	13	40	33	12
	78.1	+	136	11	29	24	6
	156	+	152	11	32	37	12
	313	+	141	8	31	27	9
	625	+	157	7	26	27	6
	1250	+	154p	6P	25p	27p	10p
陽性対照		-	824a	466b	250c	602d	434e
		+	1912f	415g	1220h	802i	337j

注) a ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

b ; NaN_3 (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

c ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

d ; AF-2 (0.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

e ; 9AA (80.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

f ; 2AA (1.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

g ; 2AA (2.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

h ; 2AA (10.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

i ; 2AA (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

j ; 2AA (2.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)

AF-2 ; Furfurylamine, NaN_3 ; Sodium azide, 9AA ; 9-Aminoacridine, 2AA ; 2-Aminoanthracene

* ; 菌の生育阻害、p ; 検体の析出

表 10-21. 確認試験結果 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	146	9	38	21	6
検体	0.61	-	154	10	/	20	5
	1.22	-	153	15		10	6
	2.44	-	147	13		16	5
	4.88	-	161	12		21	4
	9.77	-	145	11	37	19	5
	19.5	-	131*	11*	40	18*	4*
	39.1	-	/	/	39	/	/
	78.1	-			41		
	156	-			31		
	313	-			34		
陽性対照		-	737a	454b	270c	570d	386e

注) a ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$) b ; NaN_3 (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$) c ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 d ; AF-2 (0.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$) e ; 9AA (80.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 AF-2 ; Furylfuramide, NaN_3 ; Sodium azide, 9AA ; 9-Aminoacridine, 2AA ; 2-Aminoanthracene
 * ; 菌の生育阻害

10-22. 原体混在物

の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 10-22)

試験機関：

報告書作成年：1998 年

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA98, TA1537) および大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解した。

本試験では、S-9Mix (-) については全ての菌株について 313 $\mu\text{g}/\text{plate}$ を最高用量として、公比 2 で 156, 78.1, 39.1, 19.5 および 9.77 $\mu\text{g}/\text{plate}$ に設定し、S-9Mix (+) については全ての菌株で 1250 $\mu\text{g}/\text{plate}$ を最高用量として、公比 2 で 625, 313, 156, 78.1 および 39.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$ に設定した。本試験は各用量とも 2 連制で、対照区 (DMSO) は 4 連制で行った。また、S-9Mix (-) の TA100, TA1535, TA98, TA1537 については、本試験の後で確認試験を実施した。

用量設定根拠：

結果：結果を表 10-22 に示した。

検体は S-9Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、菌株の生育阻害を起こさない最高用量でも復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2, NaN_3 , 9AA および 2AA では、全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

確認試験も同様の結果を示した。

以上の結果より、本剤は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと考えられる。

表 10-22. 試験結果 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	147	10	22	18	5
検体	9.77	-	144	11	25	18	6
	19.5	-	166	17	15	16	6
	39.1	-	166	16	26	13	8
	78.1	-	153	13	23	22	6
	156	-	160	13	30	18	6
	313	-	146p	10p	24p	14p	5p
対照 (DMSO)		+	183	15	33	25	6
検体	39.1	+	151	7	37	28	11
	78.1	+	140	11	35	22	10
	156	+	141	16	32	30	11
	313	+	147	10	24	23	8
	625	+	147	11	31	24	9
	1250	+	145p	11p	35p	24p	10p
陽性対照		-	726a	401b	223c	546d	390e
		+	1784f	406g	1232h	673i	326j

注) a ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$) b ; NaN_3 (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$) c ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 d ; AF-2 (0.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$) e ; 9AA (80.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$) f ; 2AA (1.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 g ; 2AA (2.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$) h ; 2AA (10.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$) i ; 2AA (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 j ; 2AA (2.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 AF-2 ; Furfurylamine, NaN_3 ; Sodium azide, 9AA ; 9-Aminoacridine, 2AA ; 2-Aminoanthracene
 * ; 菌の生育阻害、p ; 検体の析出

表 10-22. 確認試験結果 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	155	14	24	14	7
検体	9.77	-	162	12	19	12	4
	19.5	-	168	14	15	17	9
	39.1	-	159	25	25	12	9
	78.1	-	165	21	21	17	6
	156	-	162	20	22	14	6
	313	-	151p	20p	20p	16p	6p
陽性対照		-	628a	391b	184c	538d	398e

注) a ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$) b ; NaN_3 (0.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$) c ; AF-2 (0.01 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 d ; AF-2 (0.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$) e ; 9AA (80.0 $\mu\text{g}/\text{plate}$)
 AF-2 ; Furfurylamine, NaN_3 ; Sodium azide, 9AA ; 9-Aminoacridine, 2AA ; 2-Aminoanthracene
 * ; 菌の生育阻害、p ; 検体の析出

11. 製剤の毒性

11-1. ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 11-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の純度：20%水和剤

組成： オキシポコナゾール フマル酸塩 20%
 鉱物質微粉、界面活性剤等 80%

試験動物：Crj：CD (SD 系) ラット、7 週齢、体重：雄 222.6～249.6 g、雌 163.5～184.8 g
 1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方法：検体を注射用水に懸濁して経口投与した。投与用量は 20 mL/kg とした。投与前に 1 晩絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与前、投与後 1、3、5、7、10 および 14 日に体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
投与量 (mg/kg)	900、1300、1800、2500、3500、5000	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：3648 (2724～4885)	雌：2958 (2485～3521)
死亡開始時間および 終了時間	投与後 4 時間 投与後 4 日	
症状発現時間および 消失時間	投与後 15 分 投与後 7 日	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：900	雌：-
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 1800	

中毒症状としては、雌雄に関係なく活動性の低下、流涎、呼吸緩徐、痙攣、横臥または腹臥がみられた。

肉眼的病理検査では、死亡例で肝臓の白色点、腺胃部粘膜および十二指腸粘膜の暗赤色点、前胃部粘膜の白色点、前胃壁の肥厚および穿孔、肺の暗赤色斑および収縮不全および腎臓の褪色がみられた。生存例では検体投与による変化は認められなかった。

11-2. マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 11-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の純度：20%水和剤

組成： オキスポコナゾール フマル酸塩 20%
 鋳物質微粉、界面活性剤等 80%

試験動物：Crj：CD-1 (ICR 系) マウス、6 週齢、体重：雄 24.1~27.0 g、雌 18.3~23.1 g
 1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方法：検体を注射用水に懸濁して経口投与した。投与用量は 20 mL/kg とした。投与前に 1 晩絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与前、投与後 1、3、5、7、10 および 14 日に体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	900、1300、1800、2500、3500、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄とも 4183 (3478~5031)
死亡開始時間および 終了時間	投与後 1 日 投与後 3 日
症状発現時間および 消失時間	投与後 15 分 投与後 10 日
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：1300 雌：1300
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2500

中毒症状としては、雌雄に関係なく活動性の低下、呼吸緩徐、よろめき歩行、痙攣、横臥または腹臥がみられた。

肉眼的病理検査では、死亡例で腺胃部粘膜および十二指腸粘膜の暗赤色点、肺の暗赤色斑または暗赤色化および肺の収縮不全がみられた。生存例では前胃部粘膜の一部白色化がみられた。

11-3. ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 11-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の純度：20%水和剤

組成： オキスポコナゾール フマル酸塩 20%

鉱物質微粉、界面活性剤等 80%

試験動物：Crj：CD (SD 系) ラット、7 週齢、体重：雄 254.1~269.4 g、雌 188.0~206.4 g

1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方法：検体を生理食塩水で湿らせ、剃毛した背部に 24 時間閉塞貼付した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与前、投与後 1、3、5、7、10 および 14 日に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について適用部位を含む肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間および 終了時間	死亡なし
症状発現時間および 消失時間	症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：2000 雌：2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

中毒症状はみられなかった。

肉眼的病理検査では、特記すべき変化は認められなかった。

11-4. ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 11-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の純度：20%水和剤

組成： オキスポコナゾール フマル酸塩 20%
 鉱物質微粉、界面活性剤等 80%

試験動物：Cr1:CD (SD系) BR ラット、8~10 週齢、体重：雌雄 252~274 g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方法：ダストフィーダーを用いて供給された検体をジェットミルで粉碎した後、4 時間全身暴露した。

設定濃度；5.0 mg/L

実際濃度；4.6 mg/L

暴露空気をグラスファイバーフィルターを用いて捕集し、秤量法および化学分析法により実際濃度を測定した。

暴露条件；

設定濃度 (mg/L)	5.0
実際濃度 (mg/L)	4.6
粒子径分布 (%) *	
>5.270 μm	20.9
3.200~5.270	34.6
1.940~3.200	15.4
1.180~1.940	15.5
0.710~1.180	9.2
0.430~0.710	2.7
0.260~0.430	0.0
空気力学的質量中位径 (μm) *	3.227
呼吸可能な粒子 (<5.27 μm) の割合 (%)	79.1
チャンバー容積 (L)	130
チャンバー内通気量 (L/分)	50
暴露条件	ダスト 4 時間 全身暴露

*：秤量法により 2 回測定した平均

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。暴露前、暴露後 3、7 および 14 日に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/L)	4.6
LC ₅₀ (mg/L)	雌雄とも >4.6
死亡開始時間および 終了時間	死亡なし
症状発現時間および 消失時間	暴露終了直後 暴露終了後1日
毒性徴候の認められなかった最高暴露濃度 (mg/L)	雄：－ 雌：－
死亡例の認められなかった最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄とも >4.6

中毒症状として、流涎および流涙がみられたが、暴露終了後1日以降はみられなかった。
肉眼的病理検査では、何ら異常は認められなかった。

11-5. ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料 11-5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の純度：20%水和剤

[組成] オキスポコナゾール フマル酸塩 20%
 鉍物質微粉、界面活性剤等 80%

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、3ヶ月齢、体重 2.6~2.8 kg、
 非洗眼群：雄 6 匹、洗眼群：雄 3 匹

試験期間：72 時間観察

方法：検体 0.1 g を右眼に投与し、3 匹は 30 秒後に洗眼した。6 匹については洗眼しなかった。

観察項目：投与後 1、24、48 および 72 時間に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法により採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点を表 11-5 に示した。

表 11-5. 眼刺激性観察結果

項目			最高 評点	適用後時間				
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非洗眼群	動物 番号 1	角膜 混濁	80	0	0	0	0	
		面積		0	0	0	0	
		虹彩	10	0	0	0	0	
		結膜	発赤	6	0	1	0	0
			浮腫	8	0	1	0	0
			分泌物	6	0	0	0	0
	合計*	110	0	4	0	0		
	動物 番号 2	角膜 混濁	80	0	0	0	0	
		面積		0	0	0	0	
		虹彩	10	0	0	0	0	
		結膜	発赤	6	0	1	0	0
			浮腫	8	0	1	0	0
			分泌物	6	0	1	0	0
	合計*	110	0	6	0	0		
	動物 番号 3	角膜 混濁	80	0	0	0	0	
面積		0		0	0	0		
虹彩		10	0	0	0	0		
結膜		発赤	6	0	1	0	0	
		浮腫	8	0	1	0	0	
		分泌物	6	0	1	0	0	
合計*	110	0	6	0	0			

*: Draize 法による評価点 (最高 110 点)

表 11-5. 眼刺激性観察結果 (続き)

項目			最高 評点	適用後時間				
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非洗眼群	動物 番号 4	角膜 混濁	80	0	0	0	0	
		程度 面積		0	0	0	0	
		虹彩	10	0	0	0	0	
		結膜	発赤	6	0	1	0	0
			浮腫	8	0	1	0	0
			分泌物	6	0	0	0	0
	合計*	110	0	4	0	0		
	動物 番号 5	角膜 混濁	80	0	0	0	0	
		程度 面積		0	0	0	0	
		虹彩	10	0	0	0	0	
		結膜	発赤	6	0	1	0	0
			浮腫	8	0	1	0	0
			分泌物	6	0	1	0	0
	合計*	110	0	6	0	0		
	動物 番号 6	角膜 混濁	80	0	0	0	0	
		程度 面積		0	0	0	0	
		虹彩	10	0	0	0	0	
		結膜	発赤	6	0	1	0	0
浮腫			8	0	1	0	0	
分泌物			6	0	0	0	0	
合計*	110	0	4	0	0			
平均			0.0	5.0	0.0	0.0		

* : Draize 法による評価点 (最高 110 点)

表 11-5. 眼刺激性観察結果 (続き)

項目			最高 評点	適用後時間				
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
洗眼群	動物 番号 7	角膜 混濁	80	0	0	0	0	
		程度 面積		0	0	0	0	
		虹彩	10	0	0	0	0	
		結膜	発赤	6	0	0	0	0
			浮腫	8	0	0	0	0
			分泌物	6	0	0	0	0
	合計*	110	0	0	0	0		
	動物 番号 8	角膜 混濁	80	0	0	0	0	
		程度 面積		0	0	0	0	
		虹彩	10	0	0	0	0	
		結膜	発赤	6	0	0	0	0
			浮腫	8	0	0	0	0
			分泌物	6	0	0	0	0
	合計*	110	0	0	0	0		
	動物 番号 9	角膜 混濁	80	0	0	0	0	
		程度 面積		0	0	0	0	
		虹彩	10	0	0	0	0	
		結膜	発赤	6	0	0	0	0
浮腫			8	0	0	0	0	
分泌物			6	0	0	0	0	
合計*	110	0	0	0	0			
平均			0.0	0.0	0.0	0.0		

* : Draize 法による評価点 (最高 110 点)

角膜および虹彩の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。結膜の刺激性変化は、洗眼群では認められなかったが、非洗眼群で投与後 24 時間に発赤および浮腫または分泌物がみられた。これらの変化は投与後 48 時間に消失した。

以上の結果から、本剤はウサギの眼粘膜に対して極く軽度の刺激性があるものと思われる。また、眼刺激性に対する洗眼効果が認められた。

11-6. ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 11-6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の純度：20%水和剤

[組成] オキスポコナゾール フマル酸塩 20%
 鉍物質微粉、界面活性剤 80%

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、3ヶ月齢、体重 2.5~2.8 kg、1群雄 6匹

試験期間：72 時間観察

方法：除毛したウサギの背部の皮膚 (2×3 cm) に検体 0.5 g を生理食塩水で湿らせ、塗布した。
 塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は微温湯で拭き取った。

観察項目：塗布終了後 1、24、48 および 72 時間の刺激性変化 (紅斑・痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize 法により採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点を下表に示した。

動物 番号	項目	最高 評点	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0

観察期間を通して、皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと思われる。

11-7. モルモットを用いた感作性試験

(資料 11-7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の純度：20%水和剤

[組成] オキスポコナゾール フマル酸塩原体 20%
鉍物質微粉、界面活性剤 80%

試験動物：Cri:Hartley系モルモット、6週齢、体重361~490g

群構成：検体感作群：20匹、検体非感作群：10匹、陽性対照感作群：10匹、
陽性対照非感作群：10匹

試験期間：72時間観察

方法：Maximization法
投与量設定根拠：

感作誘導；肩甲部を刈毛し、検体感作群は、①FCAと注射用水の乳化液、②検体20%のFCA懸濁液、③検体20%のFCA懸濁液と注射用水の乳化液の各0.1mLを2ヶ所に皮内投与した。陽性対照感作群は、①FCAと注射用水の乳化液、②0.1%の2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)のFCA溶液、③0.1%DNCBのFCA溶液と注射用水の乳化液の各0.1mLを皮内投与した。

さらに、皮内投与後7日に検体感作群は50%検体の注射用水懸濁液、陽性対照感作群は1%DNCBのワセリン軟膏の各0.2gをリント布にて48時間塗布した。

惹起；感作誘導終了2週間後に腹側部を刈毛し、感作誘導時の塗布と同様に検体感作群は検体50%の注射用水懸濁液、陽性対照感作群は1%DNCBのワセリン軟膏の各0.2gをリント布にて24時間塗布した。

観察項目：惹起後24、48、72時間に皮膚反応(紅斑および浮腫の有無等)を観察した。皮膚反応の判定基準を以下に示した。

皮膚反応の判定基準

評点	反応の程度
-	反応は認められない
+	かすかな紅斑(軽度)
++	中等度の紅斑
+++	強い紅斑と浮腫
++++	痂皮又は壊死

結 果 : 各観察時間における皮膚反応が認められた動物数を下表に示した。

試験群	使用動物数	条件		観察時間	感作反応動物数					感作陽性率 (%) *		
		感作誘導	惹起		皮膚反応評点							
					-	+	++	+++	++++			
検体感作群	20	20%検体	50%検体	24	20	0	0	0	0	0	0	
				48	20	0	0	0	0	0	0	
				72	20	0	0	0	0	0	0	
			注射用水	24	20	0	0	0	0	0	0	0
				48	20	0	0	0	0	0	0	0
				72	20	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照感作群	10	0.1%DNCB	1%DNCB	24	0	0	2	8	0	100		
				48	0	0	0	0	10	100		
				72	0	0	0	0	10	100		
			白ワセリン	24	10	0	0	0	0	0	0	
				48	10	0	0	0	0	0	0	
				72	10	0	0	0	0	0	0	
検体非感作群	10	-	50%検体	24	10	0	0	0	0	0		
				48	10	0	0	0	0	0		
				72	10	0	0	0	0	0		
			注射用水	24	10	0	0	0	0	0	0	
				48	10	0	0	0	0	0	0	
				72	10	0	0	0	0	0	0	
陽性対照非感作群	10	-	1%DNCB	24	7	3	0	0	0	30		
				48	9	1	0	0	0	10		
				72	9	1	0	0	0	10		
			白ワセリン	24	10	0	0	0	0	0		
				48	10	0	0	0	0	0		
				72	10	0	0	0	0	0		

* : 感作陽性率 (%) = (感作陽性動物数 / 供試動物数) × 100

検体感作群においては、全例に皮膚反応は認められなかった。一方、陽性対照感作群においては、全例に痂皮あるいは壊死がみられた。

以上の結果から、本剤の皮膚感作性は陰性であると思われる。

11-8. ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 11-8)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2009 年

検体の純度: 20%フロアブル

組成: オキシポコナゾール フマル酸塩 20%
水、活性剤等 80%

試験動物 : Sprague-Dawley 系 SPF ラット (CrI:CD (SD))、投与時 8 週齢、体重: 185.0~198.1 g
1 群雌 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 固定用量法

2000 mg/kg の投与量で 1 例に経口投与した見当付け試験の結果、死亡はみられなかった。
そこで、主試験では、さらに 4 例に検体を 2000 mg/kg の投与量で経口投与した。

投与方法 : 検体を希釈せずに経口投与した。投与前に約 16 時間絶食した。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与前、投与後 1、3、7 および 14 日に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000
死亡開始時間および終了時間	死亡なし
症状発現時間および消失時間	投与後 4 時間から発現 投与後 2 日に消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	—
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	>2000

中毒症状として、下痢、鼻端の汚れおよび下腹部の汚れがみられた。
剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

11-9. ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 11-9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

検体の純度：20%フロアブル

組成：オキシポコナゾール フマル酸塩 20%
水、活性剤等 80%

試験動物：Sprague-Dawley 系 SPF ラット (CrI:CD(SD))、1 群雌雄各 5 匹、
投与時週齢：雄 8 週齢、雌 9 週齢、体重：雄 280.2~294.2 g、雌 215.2~240.2 g

試験期間：14 日間観察

方法：検体原液を剃毛した背部に 24 時間閉塞貼付した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与前、投与後 3、7 および 14 日に体重を測定した。また、試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも>2000
死亡開始時間および終了時間	死亡なし
症状発現時間および消失時間	症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも>2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも>2000

中毒症状はみられなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

11-10. ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 11-10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

検体の純度：20%フロアブル

組成：オキスポコナゾールフマル酸塩 20%
水、活性剤等 80%

試験動物：NZW 系ウサギ (Yac:NZW (KBL))、投与時 16 週齢、体重 2.47~2.83 kg、1 群雄 3 匹

試験期間：72 時間観察

方法：検体原液 0.1 mL を右眼に適用した。

試験項目：適用後 1、24、48 および 72 時間に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を Draize の基準に従って採点し、Kay & Calandra の方法に従って刺激性の程度を評価した。

結果：観察した刺激性変化の採点を下表に示した。

項目			最高 採点*	適用後時間				
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非洗眼群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0
			面積		0	0	0	0
		虹彩		10	0	0	0	0
		結膜	発赤	6	1	1	0	0
			浮腫	8	1	1	0	0
			分泌物	6	1	0	0	0
		合計		110	6	4	0	0
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0
			面積		0	0	0	0
		虹彩		10	0	0	0	0
		結膜	発赤	6	1	1	0	0
			浮腫	8	1	0	0	0
			分泌物	6	1	0	0	0
		合計		110	6	2	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0
面積			0		0	0	0	
虹彩		10	0	0	0	0		
結膜		発赤	6	1	1	0	0	
		浮腫	8	1	0	0	0	
		分泌物	6	2	0	0	0	
合計		110	8	2	0	0		
平均				6.7	2.7	0.0	0.0	

* Draize 法による評価点 (最高 110 点)

角膜および虹彩の刺激性変化は認められなかった。

結膜の刺激性変化は、適用後 1 時間に採点 1 の結膜発赤および浮腫が 3 例中全例、24 時間では採点 1 の結膜発赤が全例、採点 1 の結膜浮腫が 1 例にみられた。これらの刺激性変化は、適用後 48 時間までに全て消失した。また、適用後 1 時間に採点 2 あるいは 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 OAT アグリオ株式会社にある。

の分泌物がそれぞれ 1 および 2 例にみられた。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して極く軽度の刺激性があるものと思われる。

11-11. ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 11-11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

検体の純度：20%フロアブル

組成：オキスポコナゾールフマル酸塩 20%
水、活性剤等 80%

試験動物：NZW 系ウサギ (Yac: NZW (KBL))、投与時 16 週齢、体重：2.53~2.84 kg、1 群雄 3 匹

試験期間：72 時間観察

方法：0.5 mL の検体原液を刈毛した動物の背中の皮膚（約 2.5×2.5 cm）に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は微温湯を用いて拭き取った。

試験項目：暴露終了後 1、24、48 および 72 時間に適用部分の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を Draize の方法に従って採点し、検体の刺激性を評価した。

結果：観察した刺激性変化の採点を下表に示した。

動物 番号	項 目	最高 評点*	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

*：判定基準の最高評点

観察期間を通して、皮膚刺激性反応は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと思われる。

11-12. モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 11-12)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

検体の純度：20%フロアブル

組成：オキシポコナゾール フマル酸塩 20%
水、活性剤等 80%

供試動物 Hartley 系 SPF 雄モルモット、投与時 5 週齢、体重：347～417 g

検体感作群：20 匹、検体非感作群：10 匹

試験手技に問題のないことは、試験施設で定期的実施している一般的な感作性物質を用いた信頼性試験により確かめられている（2008 年 7 月から 8 月にかけて実施）。

観察期間：48 時間観察

試験操作：Buehler 法

投与量設定根拠：

感作：肩部位を刈毛し、検体感作群には、0.2 mL の 100%検体を 6 時間閉塞貼付した。

さらに、7 および 14 日後に同様の感作処置を実施した。検体非感作群については、注射用水のみを検体感作群と同様に処置した。

惹起：最終感作の 14 日後に刈毛した左右腹側部に 0.2 mL の 100%検体あるいは注射用水を 6 時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起終了後 24 および 48 時間に適用部位の皮膚反応を肉眼的に観察した。皮膚反応の判定基準を以下に示した。

皮膚反応の判定基準

評点	反応の程度
0	肉眼的に変化なし
1	散在性または斑状の紅斑
2	中等度び慢性紅斑
3	強い紅斑および浮腫

結果： 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示した。

試験群	供試動物数	条件		観察時間	感作反応動物数				感作陽性率 (%) *
		感作	惹起		皮膚反応評点				
					0	1	2	3	
検体感作群	20	100%検体	100%検体	24	20	0	0	0	0
				48	20	0	0	0	0
		溶媒	100%検体	24	20	0	0	0	0
				48	20	0	0	0	0
検体非感作群	10	溶媒	100%検体	24	10	0	0	0	0
				48	10	0	0	0	0
		溶媒	100%検体	24	10	0	0	0	0
				48	10	0	0	0	0

* 感作陽性率 (%) = (感作陽性動物数 / 供試動物数) × 100

検体感作群および検体非感作群の全動物において皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、本剤の皮膚感作性は陰性であると思われる。

試験手技を確認する信頼性試験の結果を下表に示した。

検体名：1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン

試験群	供試動物数	条件		観察時間	感作反応動物数				感作陽性率 (%) *
		感作	惹起		皮膚反応評点				
					0	1	2	3	
検体感作群	10	1.0%検体	0.1%検体	24	0	0	4	6	100
				48	0	0	4	6	100
		溶媒	0.1%検体	24	10	0	0	0	0
				48	10	0	0	0	0
検体非感作群	10	溶媒	0.1%検体	24	10	0	0	0	0
				48	10	0	0	0	0
		溶媒	0.1%検体	24	10	0	0	0	0
				48	10	0	0	0	0

* 感作陽性率 (%) = (感作陽性動物数 / 供試動物数) × 100