

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

(5) 90 日間反復経口投与毒性

① ラットを用いた強制経口投与による亜急性毒性試験

(資料 No. A-8)

試験機関

報告書作成年 1981 年

検体の純度 :

試験動物 : SD系ラット 1群雌雄各10匹 開始時平均体重 242.3~256.8g

試験期間 : 1カ月 (1979年6月5日~1979年7月6日)

投与方法 : 検体をコーンオイルに溶解し、5, 10, 50, 100 mg/kg体重を胃管により30日間連続強制経口投与した。投与量は検体の純度を 100%として、また、週毎の体重測定値を基に算出した。投与溶液は毎日調製した。

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡はなかった。軟便、飼料のこぼしが散発的に認められたが、いずれの投与量においても薬物投与に相関した臨床症状は認められなかった。

体重変化 ; 各ラットの体重を毎週 1 回測定・記録した。

100 mg/kg群の雄で平均体重が常に低かったが、統計学的有意差はなかった。他に異常はなかった。

摂餌量 ; 各ラットの摂餌量を毎週 1 回測定・記録した。

平均摂餌量について、いずれの群においても統計学的有意差はなかった。

血液学的検査 ; 試験終了時、各群各性 5 匹ずつを対象として、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数、白血球百分率、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度を調べた。

(採血部位不明)

どの群も対照群に比し統計学的有意差はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

血液生化学的検査； 試験終了時、各群各性 5 匹ずつを対象として、総蛋白量、アルブミン量、アルカリフォスファターゼ活性、総ビリルビン量、尿素窒素量、絶対血糖値、血清 G P T、総グロブリン量、A/G 比を調べた。

100 mg/kg の雌雄で血清 G P T が高値を示した。雌では統計学的に有意差が認められたが、雄では有意差がなかった。A/G 比について雌の 50 及び 100 mg/kg において統計学的に有意に低い値がみられた。これら以外に特記すべき変化はなかった。

尿検査； 試験終了時、各群各性 5 匹ずつを対象として、外観、pH、比重、糖、ケトン体、総蛋白量、ビリルビン量、潜血を調べ、さらに沈渣の顕微鏡的観察を行った。

特記すべき変化はみられなかった。

臓器重量； 試験終了時、すべてのラットの脳、心、肝、脾、腎、精巣上体、下垂体、甲状腺、副腎、卵巣の重量を測定すると同時に体重比も算出した。

100 mg/kg 雌において肝および脾の絶対臓器重量及び体重比が対照群に比して統計学的に有意に高かった。その他には有意な変化はなかった。

肉眼的病理検査； 試験終了時、すべてのラットを麻酔・放血し全身諸臓器の剖検を行った。胃壁の肥厚が 10, 50, 100 mg/kg の雄にそれぞれ 10 例中 1 例、1 例、3 例に認められた。その他対照群を含む各群雌雄ラットで投与量に関係しない多くの偶発的所見がみられた。

病理組織学的検査； 50 例のラットの精巣及び精巣上体の病理標本を作製し検鏡した。

観察した組織には、被験物質に関連のある病理形態学的な変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤の 1 カ月間強制経口投与による影響として、肝重量増加及び G P T の上昇より肝障害が疑われ、その最大無作用量は 50 mg/kg（申請者診断による）であると判断された。

② ラットを用いた強制経口投与による亜急性毒性試験 (資料 No. A-9, B-15)

試験機関:

報告書作成年: 1987年

検体の純度:

試験動物: フィッシャー 344系ラット、1群雌雄各10匹

開始時5週令、体重(雄98~109g、雌83~95g)

試験期間: 3ヵ月(1985年1月8日~1985年4月9日)

投与方法: 用時調製した検体のコーンオイル溶液を胃ゾンデを用いて、
0, 1, 2, 4, 8, 30mg/kg投与量で、毎日1回胃内に
強制投与した。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日2回観察した。対照群を含め、雌雄各投与群とも一般状態の異常及び死亡例は認められなかった。

体重変化; 体重は投与開始から終了時まで毎週1回測定した。雌雄各投与群とも対照群と差がなく、検体投与の影響は認められなかった。

飼料摂取量及び食餌効率; 飼料摂取量は毎週1回測定し、食餌効率も算出した。測定週により、雌雄の投与群で飼料摂取量が多く、対照群との間に統計学的有意差の認められた群があったが、いずれも継続性および薬量相関性のない変化であり、検体投与に起因する変化は認められなかった。

食餌効率は、雄の30mg/kg群でわずかな減少傾向が認められた。その他の雌雄の投与群でも対照群との間に統計学的有意差の認められた週があったが、継続性および薬量相関性のない変化であった。

眼検査; 投与開始直前および投与終了時に各群雌雄10匹を用いて、ハロゲン検眼鏡による角膜、虹彩および水晶体の検査を行った。

異常のある動物は認められなかった。

血液学的検査; 投与終了時に各群雌雄10匹を用いて、腹部大動脈から採血し、下表に示す検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1, 3-D 技術協議会にある。

投与量 (mg/kg)	1		2		4		8		30	
性	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
検査項目										
ヘマトクリット値			↓ 98						↓ 97	
ヘモグロビン量			↓ 98		↓ 97		↓ 98		↓ 97	
赤血球数					↓ 98					
平均赤血球容積		↑ 101		↑ 101		↑ 102		↑ 102	↓ 97	
平均赤血球 血色素量							↓ 99		↓ 98	↓ 98
平均赤血球 血色素濃度				↓ 99		↓ 98		↓ 97		↓ 98
血小板数									↓ 90	
白血球数	↓ 85		↓ 80		↓ 80		↓ 76		↓ 67	
白血球百分率										

Student の t-検定法 ↑ ↓ : P<0.05, ↑↓ : P<0.01, ↑↓ : P<0.001

雌では検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。
雄では 30mg/kg 群でヘマトクリット値、ヘモグロビン量、血小板数、白血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量がわずかに減少し、検体投与に起因する変化と考えられたが、いずれも軽微な変化で貧血と言える程の変化ではなかった。その他雄の投与群でみられたヘモグロビン量の減少は背景データの正常範囲を 0.2 g/dl 程度下まわったが、対照群の値も 0.3 g/dl 下まわっていること、および他の血液学的検査項目の値の動きを考えると、検体投与による変化ではないと考えられる。

血液生化学的検査；投与終了時に各群雌雄 10 匹を用いて、腹部大動脈から採血し、下表に示す検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

投与量 (mg/kg)		1		2		4		8		30	
検査項目	性	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
ナトリウム		↑ 101			↓ 98		↓ 99	↑ 103	↓ 97	↑ 101	↓ 97
カリウム											
塩素		↑ 102	↑ 105	↑ 102				↑ 104	↓ 99	↑ 103	↓ 99
カルシウム											
無機リン		↓ 93		↓ 87		↓ 80		↓ 84		↓ 85	
血糖		↓ 95		↓ 93	↑ 120	↓ 88	↑ 110	↓ 92	↑ 119		↑ 108
尿素窒素					↓ 94		↓ 89		↓ 83		↓ 78
クレアチニン					↓ 90		↓ 87				
総コレステロール					↑ 123	↓ 89	↑ 119	↓ 82	↑ 116	↓ 78	↑ 110
総蛋白				↓ 99	↓ 93		↓ 94	↓ 96	↓ 92	↓ 96	↓ 93
アルブミン				↓ 95	↓ 98	↓ 95	↓ 98	↓ 95	↓ 98	↓ 95	↓ 98
総ビリルビン				↑ 167				↑ 181	↑ 164		
アルカリホスファターゼ					↓ 78		↓ 74	↓ 91	↓ 72		↓ 72
SGOT				↓ 86						↓ 81	↓ 77
SGPT											
乳酸脱水酵素						↑ 153					↓ 46

Student の t-検定法 ↑ ↓ : P<0.05, ↑ ↓ : P<0.01, ↑ ↓ : P<0.001

雌雄とも多くの検査項目で対照群との間に統計学的有意差の認められた群があったが、大部分は正常値範囲内の値や、薬量相関性のない変化であり、検体投与に関連し毒性学的に意味のある変化は少な

く、わずかに雄の 8 および 30mg/kg 群で認められた総コレステロールおよび総蛋白の減少が検体投与に関連した変化と考えられた。

尿検査；13 週目に採尿器を用いて 24 時間にわたり尿を採取し、尿量、色調濁度、pH、潜血、ケトン体、糖、蛋白、ウロビリノーゲン、ビリルビン、比重、沈渣の検査を行った。投与群雌雄でウロビリノーゲン陽性動物数の増加傾向、投与群雌でビリルビン陽性動物数の増加傾向がみられたが、薬量相関性がなく、検体投与による明確な変化と言えるものではなかった。

血液生化学検査および尿検査結果を総合し、軽度の肝機能低下が示唆されたが SGOT, SGPT および乳酸脱水素酵素等の溶出が認められないことから、器質変化はないものと考えられた。

臓器重量；投与終了後放血屠殺し、病理解剖の後、全例の脳、肺、肝、腎、脾、精巣、胃*および膀胱について重量測定及び体重比を算出した。

雄では 30mg/kg 群で腎重量および体重比の増加、肺重量および体重比の減少、胃の体重比の増加がみられた。

雌では 8 および 30mg/kg 投与群で腎および胃重量と体重比の増加がみられた。

病理学検査の結果から臓器重量あるいは体重比に変化がみられた場合を含め、検体投与によると考えられる病変は特に認められなかった。

肉眼的病理検査／病理組織学的検査；病理解剖は投与終了時に実施した。

麻酔後放血屠殺し、肉眼的異常部位を観察した。病理組織学的検査は下記の臓器について検鏡を行った。

脳、肺、肝、腎、脾、精巣、胃、膀胱、脊髄、眼、下垂体、唾液腺、胸腺、副甲状腺を含む甲状腺、肺に付属した気管支、心、食道、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、副腎、膵、大動脈、前立腺、精のう、卵巣、子宮体部および頸管、腸間膜リンパ節、骨髄を含む胸腺、大腿筋、皮膚、坐骨神経および乳腺。

解剖時の肉眼観察において、オイル状あるいは白色の胸水貯留が、雄の 8mg/kg および 30mg/kg 群と雌の 30mg/kg 群でやや多くの例に認められた。これらは、薬量相関性のない病変であることから経口投与時の影響によると考えられる。また、肉眼および組織病変として、肺の限局性の線維性癒着巣、膿瘍、肉芽性炎、心臓の心外膜炎等の病変が各群の少数例に観察されており、いずれも検体そのものの毒性とは無関係の炎症性病変と考えられた。

病理学的検査で認められたこれらの変化を明確にするため、食道に

* 胃の重量については、内容物を含んだ重量か除いた重量か判断できなかった。

機械的刺激が加わる形でコーンオイルのみを 13 週間胃ゾンデを用いて投与する追試を行った。その結果、オイル状あるいは白色の胸水貯留は認められなかったが、少数例に肺漿膜面と胸壁に白色糸状の癒着が観察され、組織学的に肺に膿瘍と考えられる結節が観察された。従って、検体投与で認められた病理学的な諸変化は、強制投与時の過誤により生じた変化に刺激性の強い検体が付加的に影響した結果と考えられ、正常な投与形態では発現しない変化と考えられた。

以上の結果、高濃度 D-D のラットを用いた亜急性毒性試験では、最高薬量の 30mg/kg 群でも、雄雌ともに組織学的に器質変化が認められず、雄では 8 および 30mg/kg 群で生化学検査値に、さらに 30mg/kg 群で血液学検査値および臓器重量に僅かな変化が認められたに留まり、雌では 8 および 30mg/kg 群で臓器重量に僅かな変化が認められたにすぎなかった。従って、本試験における最小中毒量は雄雌とも 8mg/kg/day 無作用量は同様に 4mg/kg/day と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

③ ラットを用いた強制経口投与による亜急性毒性試験 (資料 No. B-24)

試験機関：

[G L P 対応]

報告書作成年：1997年

検体純度：

試験動物：Sprague-Dawley系ラット(CD^{*})，開始時6-8週齢。

各群の構成を以下に示す。

投与量 (mg/kg/日)	0	5	25	50	100
動物数	雄	15	15	15	15
	雌	15	15	15	15

28日間投与後，各群5匹ずつを途中計画殺に処した。90日間投与後，全生存動物を最終計画殺に供した。

試験期間：90日間(1995年2月14日～5月16日)

投与方法：検体をコーン油に溶解し，0，5，25，50および100 mg/kg/日の用量で，28日あるいは90日間，毎日1日1回強制経口投与した。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；全動物について，一般状態および生死を毎日観察した。

以下に各群の死亡率を要約する。

用量 (mg/kg/日)	0	5	25	50	100
死亡率	雄	0/15	0/15	1/15	0/15
	雌	0/15	0/15	0/15	1/15

25 mg/kg/日群の雄1例の死因は投与ミスであった。100 mg/kg/日群の雌1例については，病理検査を含むいずれの検査においても死因を特定できなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

25 mg/kg/日群の雄と 50 mg/kg/日以上 of 投与群の雌雄で検体の作用と思われる流涎が観察された。以下に発生頻度を要約する。

流涎の発生頻度

用 量 (mg/kg/日)	0	5	25	50	100	0	5	25	50	100
検 査 日 \ 性	雄					雌				
7	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15
1 4	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15
2 1	0/15	0/15	2/15	3/15	8/15	0/15	0/15	0/15	2/15	9/15
2 8	0/15	0/15	0/15	1/15	6/15	0/15	0/15	0/15	0/15	3/15
3 5	0/15	0/15	1/15	0/15	1/15	0/15	0/15	0/15	0/15	4/15
4 2	0/10	0/10	1/10	1/10	3/10	0/10	0/10	0/10	0/10	3/10
4 9	0/10	0/10	1/10	0/10	3/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10
5 6	0/10	0/10	0/10	2/10	5/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10
6 3	0/10	0/10	0/10	1/10	4/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
7 0	0/10	0/10	0/9	0/10	5/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10
7 9	0/10	0/10	0/9	0/10	6/10	0/10	0/10	0/10	0/10	7/10
8 4	0/10	0/10	0/9	0/10	2/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
9 1	0/10	0/10	0/9	0/10	3/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10

眼検査；試験終了時に全生存動物について眼検査を実施した。投与に関連する変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

体重変化；投与期間中週 1 回，全生存動物の体重を測定した。以下に，体重の変化，および増体量を要約する。

体重

用 量 (mg/kg/日)	5	25	50	100	5	25	50	100
検査週 \ 性	雄				雌			
1 週	101	100	100	100	99	102	101	103
2 週	101	99	99	98	99	103	102	104
3 週	102	99	98	97	104	108	108	110
4 週	103	99	99	97	99	104	104	104
5 週	106	99	101	96	95	100	101	103
6 週	107	97	101	95	97	101	102	103
7 週	107	98	101	95	97	102	101	104
8 週	108	98	101	94	96	100	101	104
9 週	107	97	102	94	97	102	101	104
10 週	107	97	102	93	95	102	101	103
11 週	108	96	102	93	96	102	101	106
12 週	109	95	102	93	96	102	101	105
13 週	101	97	104	94	96	101	100	104

表内の数字は対照群値に対する百分比。

投与期間中，100 mg/kg/日群の雄は対照群に比べわずかに低値で推移した。同群の雌ならびにその他の検体投与群では対照群の値と同等かあるいは高値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

週ごとの増体量

用 量 (mg/kg/日)	0	5	25	50	100	0	5	25	50	100
検 査 週 \ 性	雄					雌				
1 週	48.8	51.4	51.1	48.8	51.5	22.6	23.5	24.0	25.1	26.8
2 週	33.9	32.6	31.5	29.9	25.1	15.0	13.7	17.2	17.9	18.1
3 週	32.9	37.6	30.1	30.3	29.1	10.7	12.1	11.3	13.5	14.7
4 週	31.3	36.6	33.3	34.7	29.1	13.4	13.1	14.5	14.5	11.1
5 週	28.6	28.8	24.4	28.1	23.8	5.7	4.4	3.4	7.5	8.0
6 週	24.7	26.8	14.2	23.7	17.2	11.3	14.7	13.3	14.8	14.1
7 週	14.3	17.9	16.9	15.8	11.6	1.5	1.9	3.5	0.6	2.7
8 週	16.1	20.6	13.8	15.3	12.1	4.4	1.5	-0.7	2.9	3.8
9 週	20.9	17.7	23.0	25.5	20.5	9.8	13.5	15.4	10.6	12.0
10 週	17.4	22.2	17.8	20.3	12.5	8.3	1.3	9.2	8.7	4.2
11 週	11.9	15.0	9.8	12.7	7.3	0.6	3.6	-0.4	-0.4	9.2 ↑
12 週	19.2	25.8	12.6	17.0	18.3	9.0	9.6	11.9	10.2	7.6
13 週	6.7	9.2	9.1	12.8	7.9	2.7	0.5	-2.4	-1.6	0.9

単位：g。↑， $p < 0.05$ (Dunnett法)

投与期間中，100 mg/kg/日群の雄は対照群に比べわずかに低値を示した。同群の雌ならびにその他の検体投与群では対照群の値と同等かあるいは高値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

0 日からの増体量

用 量 (mg/kg/日)	0	5	25	50	100	0	5	25	50	100
検 査 週 \ 性	雄					雌				
1 週	48.8	51.4	51.1	48.8	51.5	22.6	23.5	24.0	25.1	26.8
2 週	82.7	84.0	82.6	78.7	76.6	37.6	37.3	41.2	43.0	44.9
3 週	115.7	121.6	112.7	109.1	105.7	48.3	49.4	52.5	56.5	59.6
4 週	147.0	158.2	146.1	143.8	134.7	61.7	62.5	67.1	71.0	70.7
5 週	169.9	194.4	169.3	175.5	155.0	72.1	67.2	69.2	78.2	79.8
6 週	194.6	221.2	183.5	199.2	172.2	83.4	81.9	82.5	93.0	93.9
7 週	208.9	239.1	200.4	215.0	183.8	84.9	83.8	86.0	93.6	96.6
8 週	225.0	259.7	214.2	230.3	195.9	89.3	85.3	85.3	96.5	100.4
9 週	245.9	277.4	231.4	255.8	216.4	99.1	98.8	100.7	107.1	112.4
10 週	263.3	299.6	249.2	276.1	228.9	107.4	100.1	109.9	115.8	116.6
11 週	275.2	314.6	259.0	288.8	236.2	108.0	103.7	109.5	115.4	125.8
12 週	294.4	340.4	271.6	305.8	254.5	117.0	113.3	121.4	125.6	133.4
13 週	301.1	349.6	280.7	318.6	262.4	119.7	113.8	119.0	124.0	134.3

単位 : g. ↑, $p < 0.05$ (Dunnett法)

投与期間中, 100 mg/kg/日群の雄は対照群に比べわずかに低値を示した。同群の雌ならびにその他の検体投与群では対照群の値と同等かあるいは高値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

摂餌量および食餌効率；投与期間中週 1 回，生存動物全例の摂餌量を測定し，食餌効率を算出した。以下に飼料摂取量および食餌効率を要約する。

飼料摂取量

用 量 (mg/kg/日)	5	25	50	100	5	25	50	100
検査週\性	雄				雌			
1 週	102	101	102	103	102	99	97	103
2 週	103	102	104	108	101	106	115↑	112↑
3 週	101	104	104	111↑	102	106	113↑	118↑
4 週	103	102	108↑	112↑	99	107	110↑	112↑
5 週	100	102	106	115↑	94	104	112↑	118↑
6 週	101	96	106	117↑	106	105	110	119↑
7 週	100	102	106	117↑	102	107	110	116↑
8 週	102	101	106	118↑	101	101	104	111↑
9 週	96	102	107	120↑	104	106	107	111
10 週	95	101	107	118↑	99	108	108	111
11 週	98	104	106	118↑	99	105	107	121↑
12 週	93	94	102	117↑	95	100	100	107
13 週	97	102	109	125↑	101	103	109	115↑

表内の数字は対照群値に対する百分比。↑， $p<0.05$ ；↑↑， $p<0.01$ (Dunnett法)

投与期間中，検体投与群では対照群の値と同等かあるいは高値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

食餌効率

用 量 (mg/kg/日)	0	5	25	50	100	0	5	25	50	100
検査週\性	雄					雌				
1 週	30.7	31.5	31.8	29.7	31.4	20.7	21.6	21.9	21.3	23.6
2 週	22.4	20.4	19.7	18.8	14.8 ↓	13.3	13.1	14.8	14.5	15.3
3 週	22.1	24.4	19.7	19.8	18.0 ↓	9.8	10.8	8.7	10.2	11.1
4 週	20.7	23.1	21.7	21.4	17.6 ↓	11.4	12.8	12.9	12.3	10.8
5 週	19.3	18.3	16.2	17.3	14.3 ↓	6.5	3.8	2.8	6.4	4.1
6 週	17.2	17.2	2.9	15.3	10.7 ↓	12.0	14.0	11.8	12.2	10.7
7 週	9.7	11.1	10.6	9.5	6.9	1.3	1.5	3.1	0.5	2.0
8 週	11.1	12.9	8.7	9.8	7.6	4.1	1.6	-0.7	2.1	2.3
9 週	14.7	7.8	16.5	16.2	12.8	9.6	12.7	12.7	9.6	10.2
10 週	12.0	15.0	12.6	12.8	7.7	7.4	1.1	8.3	8.2	3.3
11 週	8.0	9.4	6.8	7.7	4.5	0.0	3.7	-0.5	-0.6	6.8
12 週	12.3	16.3	3.2	10.5	10.8	8.0	9.6	10.2	8.7	6.6
13 週	4.4	6.5	7.2	8.2	5.0	2.4	0.4	-2.6	-2.2	2.6

単位：%。 ↓, $p < 0.05$; ↓↓, $p < 0.01$ (Dunnett法)

投与期間中、100 mg/kg/日群の雄は対照群に比べ低値を示した。同群の雌ならびにその他の検体投与群では対照群の値と同等かあるいは高値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

血液学的検査；28日後および90日後に、それぞれ供試動物全例をCO₂/O₂にて軽麻酔下し、眼窩静脈洞から採血した。赤血球数(RBC)、ヘマトクリット、血色素濃度、白血球ディファレンシャルカウント、総白血球数、血小板数を測定・算出した。90日後の検査ではさらに、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)および血球形態を測定・算出した。

以下に統計学的有意差の認められた項目を示す。

血液学的検査(90日後)

用量 (mg/kg/日)	5	25	50	100	5	25	50	100
項目 \ 性	雄				雌			
RBC	100	98	102	102	102	102	104	109↑
MCV	100	101	100	96↓	100	100	96↓	91↓
MCH	100	100	99	95↓	100	99	96↓	88
MCHC	100	100	100	99	100	99	100	97↓

表内の数字は対照群値に対する百分比。↓, $p < 0.05$; ↑↓, $p < 0.01$ (Dunnett法)

投与群の雌雄でMCV, MCHあるいはMCHCが減少したが、赤血球数、ヘマトクリット値、あるいは血色素量などに関連づけられる変化がみられなかったため、上記の変動は有害作用とは考えられなかった。

血液生化学的検査；28日後および90日後に、それぞれ供試動物全例から採血された血液を用いて、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリフォスファターゼ(ALKP)、乳酸脱水素酵素、尿素窒素、空腹時血糖、コレステロール(CHOL)、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G比、クレアチニン、総ビリルビン、直接型ビリルビン、ナトリウム、カリウム(K)、塩素、カルシウム(CA)、無機リン(PHOS)、クレアチニンホスホキナーゼ、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼを測定・算出した。

次頁に統計学的有意差の認められた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

血液生化学的検査

時期	用量 (mg/kg/日) 項目 \ 性	5	25	50	100	5	25	50	100
		雄				雌			
28 日	CHOL	100	82	77 ↓	89	92	100	90	108
	CA	98	99	96 ↓	98	100	100	99	100
90 日	ALKP	105	123	119	139	96	110	130	170 ↑
	K	105	112 ↑	105	108	104	107	102	114 ↑
	PHOS	103	109	106	105	114	110	111	120 ↑

表内の数字は対照群値に対する百分比。↑ ↓, $p < 0.05$; ↑, $p < 0.01$ (Dunnett法)

投与群と対照群の間に若干の変動が認められたが、背景的対照群値の変動範囲内に収まるものであるため検体投与によるものとは考えられなかった。

臓器重量；28日後および90日後に、それぞれ供試動物全例を殺処分し、副腎、脳、腎臓、肝臓および精巣の臓器重量を測定して、さらに比体重値および比脳重値を算出した。

以下に統計学的有意差の認められた項目を示す。

臓器重量

時期	臓器 \ 項目 \ 性	用量 (mg/kg/日)	5	25	50	100	5	25	50	100
			雄				雌			
28 日	腎 臓	絶対重量	104	104	102	114	112	113 ↑	116 ↑	118 ↑
		比体重値	110	108	108	119 ↑	104	105	104	108
		比脳重値	104	102	101	114	114	116 ↑	113	119 ↑
	肝 臓	絶対重量	91	93	92	102	107	114	119 ↑	125 ↑
		比体重値	96	97	98	107	100	105	106	114 ↑
		比脳重値	91	91	92	102	110	117	116	127 ↑

表内の数字は対照群値に対する百分比。↑, $p < 0.05$; ↑, $p < 0.01$ (Dunnett法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

臓器重量(続き)

時 期	用 量 (mg/kg/日) 臓 器 \ 項 目 \ 性	5	25	50	100	5	25	50	100	
		雄				雌				
90 日	腎 臓	絶 対 重 量	107	103	112 ↑	112 ↑	90	106	101	116
		比 体 重 値	99	109	111	125 ↑	95	105	101	114
		比 脳 重 値	109	105	112	116 ↑	90	105	98	116
	肝 臓	絶 対 重 量	110	97	106	102	86	108	96	112
		比 体 重 値	101	102	103	113 ↑	90	107	96	109
		比 脳 重 値	111	98	105	105	85	107	93	111

表内の数字は対照群値に対する百分比。↑, $p < 0.05$; ↑, $p < 0.01$ (Dunnett法)

28日間投与後には, 100 mg/kg/日の雄で腎臓比体重値, 同群の雌で肝臓比体重値が対照群に比べ増加した。90日間投与後には, 100 mg/kg/日の雄で腎臓と肝臓の比体重値が対照群に比べわずかながら統計学的に有意に増加した。しかし, 血液生化学的検査, 剖検あるいは病理組織学的検査において関連する異常が認められなかったため, これらは有害作用とは解釈されなかった。その他の変動は, 対照群値がたまたま小さいことに起因する偶発的変動であった。

剖検所見; 全動物について剖検を行い所見を記録した。

途中計画殺時に, 胃壁の肥厚が以下の頻度で認められた。

	群 (mg/kg/日)	0	5	25	50	100
28 日	雄	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5
	雌	0/5	0/5	2/5	0/5	3/5

雄の 5 mg/kg/日投与群の 1 匹における胃壁肥厚は組織学的検査の結果, 偶発性のものであった。雌の 25 および 100 mg/kg/日投与群の胃壁肥厚は検体投与によるものと考えられた。

病理組織学的検査;

【28日後】全群の胃および腸, 対照群と最高用量群の副腎, 心臓, 腎臓, 肝臓, 脾臓, 精巣, 肉眼的異常部位について検索した。

【90日後】全群の腎臓, 胃および腸について検索した。対照群と最高用量群の計

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

面殺動物については副腎，大動脈，骨（大腿骨および関節），脳，精巣上体，食道，眼球・視神経，心臓，涙腺，肝臓，肺，リンパ節（腸間膜，顎下），乳腺，末梢神経，卵巣，卵管，脾臓，下垂体，前立腺，唾液腺，精囊，骨格筋，皮膚，脊髓（頸部，胸部，腰部），脾臓，精巣，胸腺，甲状腺・上皮小体，気管，膀胱，子宮，陰，肉眼的異常部位について検索した。

検体投与による変化を以下に要約する。

病理組織学的検査

検査日	用 量 (mg/kg/日) 組織・所見 \ 性	0	5	25	50	100	0	5	25	50	100
		雄					雌				
28日	胃：[検査例数]	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	前胃扁平上皮過形成 全て軽度	0	0	2	5*	5*	0	0	5*	5*	5*
	前胃角化亢進 全て軽度	0	0	2	5*	5*	0	0	5*	5*	5*
90日	胃：[検査例数]	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	前胃扁平上皮過形成	軽度	0	0	4	7	0	0	5	10	0
		中等度	0	0	0	3	10	0	0	0	10
		合計	0	0	4	10**	10**	0	0	5	10**
	前胃角化亢進 全て軽度	0	0	4	10**	10**	0	0	5	9**	10**

*, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.01$ (χ^2 検定およびFisherの直接確率計算法)

25 mg/kg/日群の雌ならびに50 mg/kg/日以上投与群の雌雄において，検体投与に起因する前胃粘膜の扁平上皮過形成と角化亢進が観察された。扁平上皮過形成の程度は，28日間投与動物に比べ90日間投与動物の方がわずかに強かった。

以上，25，50および100 mg/kg/日投与群動物で前胃粘膜の扁平上皮過形成と角化亢進を認めたことから，DD-92のCDラットに対する最大90日間の強制経口投与による無毒性量(NOEL)は5 mg/kg/日であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

④ マウスを用いた強制経口投与による亜急性毒性試験

(資料 No. B-25)

試験機関：

[G L P 対応]

報告書作成年：1997年

検体純度：

試験動物：ICR系マウス(CD⁻-1)，開始時43日齢。

各群の構成を以下に示す。

投与量 (mg/kg/日)	0	10	50	100	200
動物数 雄	15	15	15	15	15
雌	15	15	15	15	15

28日間投与後、各群5匹ずつを途中計画殺に処した。90日間投与後、全生存動物を最終計画殺に供した。

試験期間：90日間(1995年3月14日-6月12日)

投与方法：検体をコーン油に溶解し、0、10、50、100および200 mg/kg/日の用量で、28日あるいは90日間、毎日1日1回強制経口投与した。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；全動物について、一般状態および生死を毎日観察した。以下に各群の死亡率を要約する。

用量 (mg/kg/日)	0	10	50	100	200
死亡率 雄	0/15	0/15	3/15	3/15	2/15
雌	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15

100 mg/kg/日群の雄2例と200 mg/kg/日群の雌1例の死因は投与ミスであった。その他については、病理検査を含むいずれの検査においても死因を特定できず、用量反応性もみられないため、投与に関連するものとは思われなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

100および200 mg/kg/日群の若干例において、検体の作用と思われる外陰部の汚れが観察された。以下に発生頻度を要約する。

外陰部の汚れの頻度

用 量 (mg/kg/日)	0	10	50	100	200	0	10	50	100	200
検 査 週 \ 性	雄					雌				
1 週	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15
2 週	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15
3 週	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15
4 週	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15
5 週	0/15	0/15	0/15	0/15	0/14	0/15	0/15	0/15	0/15	0/14
6 週	0/10	0/10	0/9	0/8	1/9	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
7 週	0/10	0/10	0/7	0/7	0/9	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
8 週	0/10	0/10	0/7	1/7	2/9	0/10	0/10	0/10	0/10	3/10
9 週	0/10	0/10	0/7	1/7	0/9	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10
10 週	0/10	0/10	0/7	2/7	0/9	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10
11 週	0/10	0/10	0/7	0/7	0/9	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
12 週	0/10	0/10	0/7	0/7	0/9	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
13 週	0/10	0/10	0/7	0/7	0/8	0/10	0/10	0/10	1/10	1/10
14 週	0/5	0/5	0/3	0/3	0/4	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

体重変化；投与期間中週 1 回，全生存動物の体重を測定した。以下に、体重の変と増体量を要約する。

体重

用 量 (mg/kg/日)	10	50	100	200	10	50	100	200
検 査 日 \ 性	雄				雌			
7 日	101	103	104	104	101	100	100	103
1 4 日	100	103	105	104	101	104	105	106 ↑
2 1 日	103	105	106	107	101	103	104	107
2 8 日	102	107	108 ↑	108 ↑	100	100	106	109 ↑
3 5 日	104	107	111 ↑	110 ↑	102	103	105	106
4 2 日	102	105	110	110	101	100	102	107
4 9 日	103	105	112 ↑	111 ↑	102	102	104	105
5 6 日	102	106	110	111 ↑	101	99	103	107
6 3 日	103	105	110	111 ↑	103	102	106	107
7 3 日	100	106	111	110	103	100	105	107
7 7 日	102	107	110	111 ↑	102	99	105	107
8 4 日	100	105	110	110	103	101	106	109
9 0 日	101	105	110	111	102	100	102	106

表内の数字は対照群値に対する百分比。↑, $p < 0.05$; ↑, $p < 0.01$ (Dunnett法)

投与期間中，検体投与群では対照群の値と同等かあるいは高値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は1,3-D技術協議会にある。

週ごとの増体量

用 量 (mg/kg/日)	0	10	50	100	200	0	10	50	100	200
検査日 \ 性	雄					雌				
7 日	-0.6	-0.3	0.2 ↑	0.3 ↑	0.6 ↑	0.3	0.4	0.5	0.3	1.1
14 日	0.1	-0.5	0.1	0.6	0.0	-0.5	-0.5	0.2	0.5 ↑	0.4 ↑
21 日	0.5	1.3 ↑	1.1	0.7	1.3 ↑	0.9	1.0	0.8	0.7	0.9
28 日	0.5	0.2	0.9	1.1	0.9	0.1	-0.2	-0.7 ↓	0.7	0.6
35 日	1.1	1.1	1.0	1.0	0.9	0.9	1.1	1.9 ↑	0.5	0.4
42 日	0.7	0.1	0.0	0.4	0.6	0.4	0.3	-0.2	-0.4	0.6
49 日	-0.9	-0.5	-0.7	-0.1	-0.6	0.3	0.4	0.8	0.7	0.0
56 日	1.6	1.1	1.9	1.0	1.7	0.9	0.8	0.1	0.9	1.4
63 日	0.4	0.7	0.1	0.6	0.7	0.1	0.5	0.7	0.8	0.2
73 日	0.6	-0.2	0.9	0.9	0.3	0.1	0.1	-0.2	-0.2	0.0
77 日	0.2	0.8	0.4	0.0	0.4	0.5	0.4	0.1	0.5	0.5
84 日	0.5	0.0	0.0	0.4	0.1	0.2	0.5	0.7	0.4	0.7
90 日	-0.5	-0.2	-0.6	-0.6	-0.1	-0.4	-0.9	-0.7	-1.3	-1.1

単位：g。↑↓， $p<0.05$ ；↑， $p<0.01$ (Dunnett法)

投与期間中，検体投与群では対照群の値と同等かあるいは高値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

0 日からの増体量

用 量 (mg/kg/日)	0	10	50	100	200	0	10	50	100	200
検 査 日 \ 性	雄					雌				
7 日	-0.6	-0.3	0.2 ↑	0.3 ↑	0.6 ↑	0.3	0.4	0.5	0.3	1.1
14 日	-0.5	-0.7	0.3	0.9 ↑	0.6	-0.2	-0.1	0.7	0.9	1.5 ↑
21 日	-0.1	0.6	1.4 ↑	1.6 ↑	1.9 ↑	0.7	0.9	1.5	1.5	2.4 ↑
28 日	0.4	0.8	2.3 ↑	2.7 ↑	2.7 ↑	0.8	0.7	0.7	2.2 ↑	2.9 ↑
35 日	0.9	1.7	3.1 ↑	4.0 ↑	3.9 ↑	2.1	1.8	2.8	2.6	3.2
42 日	1.6	1.8	3.3	4.9 ↑	4.4 ↑	2.5	2.1	2.6	2.2	3.8
49 日	0.7	1.3	2.6	4.7 ↑	3.9 ↑	2.8	2.5	3.4	2.9	3.8
56 日	2.3	2.4	4.4	5.7 ↑	5.6 ↑	3.7	3.3	3.5	3.8	5.2
63 日	2.7	3.1	4.6	6.3 ↑	6.2 ↑	3.8	3.8	4.2	4.6	5.4
73 日	3.3	2.9	5.4	7.1 ↑	6.6 ↑	3.9	3.9	4.0	4.4	5.4
77 日	3.5	3.7	5.9 ↑	7.1 ↑	7.0 ↑	4.4	4.3	4.1	4.9	5.9
84 日	4.0	3.7	5.9	7.6 ↑	6.9 ↑	4.6	4.8	4.8	5.3	6.6 ↑
90 日	3.5	3.5	5.3	7.0 ↑	6.8 ↑	4.2	3.9	4.1	4.0	5.5

単位：g。 ↑, $p < 0.05$; ↑, $p < 0.01$ (Dunnett法)

投与期間中、検体投与群では対照群の値と同等かあるいは高値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

摂餌量および食餌効率；投与期間中週 1 回，生存動物全例の摂餌量を測定し，食餌効率を算出した。以下に飼料摂取量と食餌効率を要約する。

飼料摂取量

用 量 (mg/kg/日)	10	50	100	200	10	50	100	200
検 査 日 \ 性	雄				雌			
7 日	105	111 ↑	115 ↑	112 ↑	101	102	106	98
1 4 日	101	105	100	106	98	101	103	103
2 1 日	98	99	105	104	94	97	106	99
2 8 日	101	105	108	108	102	112 ↑	103	94
3 5 日	97	97	98	96	99	98	100	101
4 2 日	99	101	96	99	100	103	107	112
4 9 日	122	124	122	127	87	86	101	95
5 6 日	100	96	97	96	97	101	94	100
6 3 日	91	92	100	95	107	113	112	117
7 3 日	91	84	92	94	102	90	99	108
7 7 日	99	91	94	92	109	101	98	94
8 4 日	97	97	94	94	87	92	89	78
9 0 日	102	95	97	101	90	97	88	85

表内の数字は対照群値に対する百分比。↑， $p < 0.05$ ；↑， $p < 0.01$ （Dunnett法）

投与期間中，検体投与群では対照群の値と同等かあるいは高値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

食餌効率

用 量 (mg/kg/日)	0	10	50	100	200	0	10	50	100	200
検 査 日 \ 性	雄					雌				
7 月	-3.5	-1.5	0.8 ↑	1.1 ↑	2.7 ↑	1.3	2.3	2.1	1.6	5.0
1 4 日	0.3	-3.0	0.1	2.7	-0.2	-2.6	-2.5	0.9	2.3 ↑	1.5
2 1 日	2.2	6.3 ↑	5.3	2.8	5.5 ↑	4.1	4.8	3.7	3.0	4.0
2 8 日	1.1	-0.6	4.0	4.6	4.1	0.9	-0.4	-3.0	3.5	3.2
3 5 日	6.3	6.0	5.4	6.1	4.4	4.9	5.5	9.8 ↑	2.6	3.2
4 2 日	3.5	0.5	-0.1	2.1	2.7	2.2	1.7	-0.4	-2.0	2.0
4 9 日	-5.3	-2.3	-3.4	-1.0	-2.4	0.6	2.4	2.2	3.2	0.3
5 6 日	7.6	5.0	8.7	4.6	7.4	4.2	4.1	2.0	4.3	5.9
6 3 日	2.2	4.5	0.8	3.0	3.6	0.5	1.1	3.5	4.6	1.1
7 3 日	4.4	-2.1	6.6	6.2	2.2	0.4	0.4	-2.0	-1.2	0.2
7 7 日	1.2	4.2	2.4	0.1	2.3	2.8	2.6	1.4	3.1	2.7
8 4 日	2.6	-0.2	-0.1	2.0	1.3	0.8	2.5	3.4	2.9	4.2
9 0 日	-3.0	-1.3	-3.6	-3.5	-0.8	-2.6	-5.8	-4.4	-7.9	-6.6

単位：％。 ↑, $p < 0.05$; ↑, $p < 0.01$ (Dunnett法)

投与期間中、検体投与群では対照群の値と同等かあるいは高値を示した。
 体重、増体量、飼料摂取量および食餌効率について、雌雄いずれの投与群においても検体による有害作用はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

血液学的検査；28日後および90日後に、それぞれ供試動物全例をCO₂/O₂にて軽麻酔下し、眼窩静脈洞から採血した。赤血球数、ヘマトクリット、血色素濃度、白血球ディファレンシャルカウント、総白血球数、血小板数を測定・算出した。90日後の検査ではさらに、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、凝固時間および血球形態を測定・算出した。

以下に統計学的有意差の認められた項目を示す。

血液学的検査(90日後)

用 量 (mg/kg/日)	10	50	100	200	10	50	100	200
項目 \ 性	雄				雌			
MCH	98	99	99	94 ↓	101	101	102	99
MCHC	98 ↓	99	96 ↓	96 ↓	99	98	98	97 ↓

表内の数字は対照群値に対する百分比。↓, p<0.05; ↓, p<0.01 (Dunnett法)

赤血球数、ヘマトクリット値、血色素量あるいは平均赤血球容積などの関連項目に有意な変動がみられなかったため、上記の変動は検体投与によるものとは考えられなかった。

臓器重量；28日後および90日後に、それぞれ供試動物全例を殺処分し、副腎、脳、腎臓、肝臓、卵巣および精巣の臓器重量を測定して、さらに比体重値および比脳重値を算出した。

以下に統計学的有意差の認められた項目を次頁に示す。

臓器重量

時期	臓器 \ 項目 \ 性	用量 (mg/kg/日)	10	50	100	200	10	50	100	200
			雄				雌			
28日	腎臓	絶対重量	100	103	101	100	103	114↑	105	114↑
		比体重値	100	99	97	100	104	112	107	108
		比脳重値	102	101	96	99	104	111	105	114
	肝臓	絶対重量	103	110	108	118	100	111	106	120↑
		比体重値	103	106	104	117	101	110	108	115
		比脳重値	106	108	104	117	100	108	106	120↑
90日	腎臓	絶対重量	102	101	105	114	104	101	111	120↑
		比体重値	102	98	99	105	104	103	109	116
		比脳重値	103	104	103	110	103	100	108	119↑
	肝臓	絶対重量	103	106	126↑	149↑	111	106	113	130↑
		比体重値	103	102	118	136↑	110	107	110	125↑
		比脳重値	103	109	123↑	143↑	110	104	110	129↑

表内の数字は対照群値に対する百分比。↑, $p < 0.05$; ↑, $p < 0.01$ (Dunnett法)

28日後の検査における200 mg/kg/日群の雌の肝臓と腎臓重量の増加, 90日後の検査における100および200 mg/kg/日群の雄の肝臓重量の増加, 200 mg/kg/日群の雌の肝臓と腎臓重量の増加はいずれも検体投与によるものであった。

剖検所見; 全動物について剖検を行い所見を記録した。

最終計画殺時に, 腎臓の膨張が以下の頻度で認められた。

群 (mg/kg/日)	0	10	50	100	200
雄	0/10	1/10	0/7	0/7	0/8
雌	0/10	0/10	1/10	3/10	4/10

投与群の雌で肉眼的に膨張してみられた腎臓には組織学的に腎盂拡張が観察され, 検体投与によるものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は1,3-D技術協議会にある。

病理組織学的検査；全動物の腎臓，肝臓，肺，胃および腸，全雌動物の膀胱について病理組織学的検索を実施した。さらに，対照群と最高用量群の計画殺動物については以下の組織を検索した。

【28日後】副腎，心臓，脾臓，精巣，膀胱，肉眼的異常部位

【90日後】副腎，大動脈，脳，精巣上体，食道，眼球・視神経，大腿骨・関節，胆嚢，心臓，リンパ節（腸間膜，顎下），乳腺（雌），末梢神経，卵巣，卵管，膵臓，下垂体，前立腺，唾液腺，精囊，骨格筋，皮膚，脊髄（頸部，胸部，腰部），脾臓，胸骨および骨髓，精巣，胸腺，甲状腺・上皮小体，気管，膀胱，子宮，陰，肉眼的異常部位

検体投与による変化を以下に要約する。

病理組織学的所見

検査日	用 量 (mg/kg/日) 組織・所見 \ 性	0	10	50	100	200	0	10	50	100	200
		雄					雌				
28日	胃：[検査例数]	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	前胃扁平上皮過形成 全て軽度	0	0	1	3	5*	0	0	2	4	4
	前胃角化亢進 全て軽度	0	0	1	3	5*	0	0	1	4	4
	膀胱：[検査例数]	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	移行平上皮過形成	軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	2	2
		重度	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		合計	0	0	0	0	0	0	1	2	4
	移行上皮空腔化 全て軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
	重急性炎症	軽微	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		軽度	0	0	0	0	0	0	1	3	0
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	1	2
		合計	0	0	0	0	0	0	1	5*	2
	組織球内褐色色素 全て軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2

a, 途中死亡例を含む。

*, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.01$ (χ^2 検定およびFisherの直接確率計算法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

病理組織学的所見(続き)

検査日	用量 (mg/kg/日) 組織・所見 \ 性	0	10	50	100	200	0	10	50	100	200
		雄					雌				
90日	胃：[検査例数]	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	前胃扁平上皮過形成 全て軽度	0	0	1	5	8**	0	0	2	7**	9**
	前胃角化亢進 全て軽度	0	0	1	5	8**	0	0	2	7**	10**
	結腸：[検査例数]	10	10	9	10	8	10	10	10	10	10
	亜急性炎症	0	0	0	2	4	0	0	0	0	3
	粘膜過形成	0	0	0	0	4	0	0	0	0	3
	腎臓：[検査例数]	10	10	9	10	9	10	10	10	10	10
	腎盂拡張	0	0	0	0	1	0	0	1	3	5
	膀胱：[検査例数]	10	10	9	10	9	10	10	10	10	10
	移行上皮過形成	軽微	0	0	0	0	0	0	2	0	0
		軽度	0	0	0	0	0	0	1	4	0
		中等度	0	0	0	0	0	0	2	2	7
		重度	0	0	0	0	0	0	4	2	0
		合計	0	0	0	0	0	0	9**	8**	7**
	移行上皮変性	軽微	0	0	0	0	0	0	8	7	2
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	4
		合計	0	0	0	0	0	0	8**	8**	6*
	亜急性炎症	軽微	0	0	0	0	0	0	0	3	3
		軽度	0	0	0	0	0	0	5	4	4
		中等度	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		重度	0	0	0	0	0	0	1	1	0
		合計	0	0	0	0	0	0	7**	8**	7**
	組織球内褐色色素	軽微	0	0	0	0	0	0	7	8	5
		軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		合計	0	0	0	0	0	0	8**	8**	5

a, 途中死亡例を含む。

*, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.01$ (χ^2 検定およびFisherの直接確率計算法)

病理組織学的所見(続き)

検査 日	用 量 (mg/kg/日) 組織・所見 \ 性	0	10	50	100	200	0	10	50	100	200	
		雄					雌					
90 日	肝臓：[検査例数]	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	小葉中心性肝細胞腫大	軽微	5	8	8	1	1	7	4	5	2	3
		軽度	0	2	2	9	2	0	3	3	6	3
		中等度	0	0	0	0	7	0	0	0	0	2
		合計	5	10	10	10	10	7	7	8	8	8
	壊死・好中球浸潤・出血	軽微	0	3	1	2	4	0	0	0	0	5
		軽度	0	0	0	3	4	0	0	0	0	2
		合計	0	3	1	5	8**	0	0	0	0	7**
	卵円形細胞過形成	軽微	0	0	0	3	4	0	0	0	1	2
		軽度	0	0	0	0	4	0	0	0	0	1
		合計	0	0	0	3	8**	0	0	0	1	3
	組織球内褐色色素	軽微	0	0	0	1	3	0	0	0	1	1
		軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		合計	0	0	0	1	4	0	0	0	1	1

a. 途中死亡例を含む。

*, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.01$ (χ^2 検定およびFisherの直接確率計算法)

投与に関連する病理組織学的変化は以下のものであった：前胃の角化亢進と扁平上皮過形成(50, 100および200mg/kg/群の雌雄)；結腸の亜急性炎症を伴う粘膜過形成(200 mg/kg/日群の雌雄)；肝細胞腫大(100および200 mg/kg/日群の雌雄)；好中球の浸潤と出血を伴う肝細胞壊死(100 mg/kg/日群の雄と100および200 mg/kg/日群の雌雄)；卵円形細胞過形成(100および200 mg/kg/日群の雌雄)；組織球内褐色色素(100および200 mg/kg/日群の雌雄)；両側腎盂拡張(水腎症, 100および200 mg/kg/日群の雌)；ならびに膀胱の移行上皮過形成(50, 100および200 mg/kg/日群の雌)。

以上の結果から、肝臓重量の増加(100mg/kg/日群の雄, 200mg/kg/日群の雌雄)および腎臓重量の増加(200mg/kg/日群の雌)、前胃の扁平上皮過形成と角化亢進(雌雄)ならびに膀胱の移行上皮過形成(雌)が50 mg/kg/日用量のDD-92投与群で認められたため、無毒性量(NOEL)は10 mg/kg/日と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

⑤ラットにおける亜急性経口毒性試験

(資料 No. C-14)

試験機関:

報告書作成年: 1973年

検体の純度:

試験動物: ウイスター系ラット 体重平均45-49g 1群雌雄各10匹

試験期間: 13週間

投与方法: 検体をプロピレングリコールで希釈し、雄で 0.4-0.5 ml、雌で0.35-0.5 mlを1日1回胃チューブで毎週6日間、13週間にわたって強制経口投与した。投与容量は週に1回体重に合わせ調整した。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率: 実験期間中、一般状態及び生死を観察した。

投与中の事故で最初の4週間に3匹死亡したため、同性、同体重のラットと取りかえた。3 mg/kg用量群の雌1匹が10週目に死亡したが、検体投与との関連性は明らかではない。

体重変化: 投与開始から毎週1回体重を測定した。

30 mg/kg用量群の雌で体重値が大きい傾向にあった。

いずれの用量群でも検体投与に伴う変化は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率: 各群の摂餌量は最初の4週間と11及び12週目に測定した。

食餌効率は最初の4週間について求めた。

摂餌量は10及び30 mg/kg用量群の雌雄で、対照に比べわずかに多かった。

食餌効率は30 mg/kg用量群の雄でやや低かった。

血液学的検査: 12週目に全動物の尾静脈より採血し、ヘモグロビン含量、血球容積量、赤血球数を測定した。

3 mg/kg 用量群の雄でヘモグロビン含量及び血球容積量がわずかに増加したが、いずれの高用量群でも同様の変化は認められず、検体投与による変化とは認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

血液生化学的検査：上記血液学的検査と同一の時期、動物を対象にSGOT, SGPT及びアルカリフォスファターゼ値を測定した。

10 mg/kg用量群の雌でSGPT及びアルカリフォスファターゼ値が若干低下したが、検体投与による変化とは認められなかった。

尿 検 査：各群全動物より13週目に外観、pH、グルコース、蛋白、潜血ケトン
を測定し、顕微鏡検査を行った。

いずれの用量群においても検体投与によると思われる変化は認められなかった。

臓器重量：全動物を14週目に断首により屠殺し、心、腎、肝、脾、脳、精巣、卵
巣、胸腺、甲状腺及び副腎の重量を測定した。また対体重比も算出した。

性 別	雄				雌			
投 与 群 (mg/kg/日)	1	3	10	30	1	3	10	30
体 重								
腎 対 体 重 比			↑ 108	△ 111				▲ 109
肝 対 体 重 比								▲ 119
脳								↓ 92

↑ ↓, △, ▲ : P < 0.05, 0.01, 0.001 (統計検定法は不明)

10及び30 mg/kg用量群の雄及び30 mg/kg用量群の雌で腎の対体重比の有意な増加が認められた。その内10 mg/kg群の腎の対体重比の増加は正常範囲内であったため、検体投与の影響と考えられなかった。又、30 mg/kg用量群の雌で肝の対体重比がわずかに増加した。30 mg/kg用量群の雌における脳の対体重比の減少は体重減少のためである。

その他検体投与によると思われる変化は認められなかった。

肉眼的病理検査：10週目に死亡した3 mg/kg用量群の雌1匹と投与終了後屠殺した全動物について、剖検を行った。

検体投与によるものと思われるいかなる変化も見出せなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

病理組織学的検査：上記肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、肝及び腎の病理標本を作成し検鏡した。30 mg/kg用量群及び対照群の全動物については、心、脾、脳、精巣、胸腺、甲状腺、副腎、肺、気管、唾液腺、前立腺、精神上体、子宮、膀胱、骨格筋、胸部大動脈、食道、消化管（第6部）、脾、腋窩及び腸間膜リンパ節も病理標本を作成し検鏡した。

主要な非腫瘍病変

検査時期	臓器	性別 投与群 (mg/kg) 所見	雄					雌				
			0	1	3	10	30	0	1	3	10	30
	剖検動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
13週間屠殺及び10週目死亡	腎	尿細管ネクロシス	2/10	1/10	1/10	2/10	3/10	1/10	0/10	1/10	2/10	2/10
		石灰沈着	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	4/10	5/10	4/10	3/10	5/10
		腎盂炎	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	0/10	0/10
		のう胞	0/10	2/10	1/10	0/10	0/10	2/10	0/10	0/10	1/10	0/10
		尿細管拡張	1/10	3/10	2/10	3/10	3/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10
	肝	細網内皮系 (RGS細胞)	0/10	1/10	1/10	1/10	3/10	3/10	3/10	3/10	5/10	1/10
	肺	肺炎	10/10				10/10	10/10				10/1
		肉芽腫ないし組織球症	2/10				2/10	3/10				2/10
	心	筋変性	0/10				0/10	1/10				0/10
	膀胱	蛋白栓	2/10				1/10	0/10				0/10
		石灰沈着	1/10				0/10	0/10				0/10
	前胃	小肉芽腫	0/10				0/10	1/10				0/10
		角質増殖	0/10				0/10	0/10				1/10

統計検定法は不明、空欄は検査せず

検体投与によると思われる病変は認められなかった。

腫瘍性病変は全く認められなかった。

以上の結果から、本剤の13週間の強制経口投与による亜急性毒性試験における影響として、雄では30 mg/kg群で食餌効率がわずかに低下し、腎の対体重比が増加した。また、雌では30 mg/kg群で肝の対体重比の増加が認められたので、無毒性量は雌雄ともに10 mg/kgであると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、I, 3-D 技術協議会にある。

⑥ラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験

(資料 No. C-15)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1993年

検体の純度：

試験動物：Fisher 344系ラット 1群雌雄各10匹、開始時6～8週齢

試験期間：13週間（1991年10月30日～1993年1月8日）＋4週間（回復試験）

投与方法：検体をでんぷんとショ糖（80：20）の被覆剤を用いてマイクロカプセル化して、0、5、15、50及び100mg/kg/日の用量で飼料混入し、13週間にわたって随時摂取させた。検体を混入した飼料は前段階（プレミックス）を2週間に1回、試験飼料は毎週調製した。
また、回復試験として、同様にマイクロカプセル化した検体を飼料混入して0および100mg/kg/日の用量で13週間随時摂取させた後、休養し、4週間、基礎飼料を与える試験を行った（回復群）。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡動物はみられず、投与関連性の症状はみられなかった。

体重変化：週1回、全動物の体重を測定した。

対照群に比して統計学的に有意差の認められた測定日及び投与期間中の体重増加量（投与前2日～投与後91日）を以下の表に示した。

測定日 (日)	性別及び投与量 (mg/kg/日)						
	雄				雌		
	5	15	50	100	15	50	100
7			↓ 94	↓ 94			
14			↓ 93	↓ 93			
21			↓ 92	↓ 92		↓ 95	↓ 94
28			↓ 91	↓ 91		↓ 94	↓ 92
35			↓ 90	↓ 90		↓ 94	↓ 92
42			↓ 89	↓ 89		↓ 94	↓ 91
49	↓ 96	↓ 95	↓ 89	↓ 87		↓ 94	↓ 92
56	↓ 94	↓ 95	↓ 87	↓ 86		↓ 92	↓ 90
63	↓ 94	↓ 95	↓ 87	↓ 86		↓ 93	↓ 91
70	↓ 94	↓ 94	↓ 85	↓ 85		↓ 92	↓ 89
84	↓ 94	↓ 94	↓ 84	↓ 84	↓ 95	↓ 91	↓ 88
91	↓ 94	↓ 93	↓ 85	↓ 84	↓ 95	↓ 91	↓ 89
体重増加量	↓ 90	↓ 89	↓ 71	↓ 69		↓ 78	↓ 72

↓：P<0.05 Dunnett検定 表中の数値は対照群に対する変動率（%）を表す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

13週間毒性試験では、雄の 5、15、50及び100mg/kg/日群、雌の15、50、及び100mg/kg/日群で体重増加抑制がみられた。同試験の体重増加量は、雌雄とも100mg/kg/日群で、対照群と比較して統計学的有意差が、1週目でみられた。

4週間回復試験では、100mg/kg/日の雌雄で、対照群と比較して、統計学的に有意に減少した。が、その程度を13週終了時と比較すると、幾分軽減がみられた。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

13週間毒性試験では雌雄とも50mg/kg/日群以上で時には15mg/kg/日群でも摂餌量が対照群と比べて抑制されていた。食餌効率は雌雄とも100mg/kg/日群で概して高く、50mg/kg/日群でもしばしば高かった。

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量は、5、15、50及び100mg/kg/日群で雄が各々、4.40、14.3、51.0、109mg/kg、雌でそれぞれ、4.75、13.65、52.5及び105mg/kg/日であった。

血液学的検査；投与後13週時に全動物について眼窩静脈から採血し、ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度、赤血球数、白血球数、血小板数、白血球百分率、赤血球・白血球異常形態について測定を行った。回復群では、13週時で有意差のみられた項目のみ測定した。

下表に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

投与群 (mg/kg/日)	50				100			
	雄		雌		雄		雌	
	13	13+4	13	13+4	13	13+4	13	13+4
血小板数	↑ 109				↑ 109			
赤血球数						↓ 97		

↑ ↓ : $P < 0.05$ DunnettまたはWilcoxonの検定

表中の数値は、対照群に対する変動率 (%) を表わす。

13週時で統計学的有意差のみられた唯一の項目は、雄50mg/kg /日以上血小板数の増加で、4週間回復試験時は、対照群と同程度であった。

また、回復試験後では赤血球数が雄100mg/kg/日群で減少した。これらの変化は関連する病理組織学的所見からもみられなかったことから、毒性学的には重要でないと考えられる。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対照として、その血清を用いて、アルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、アスパレートアミノトランスフェラーゼ、クレアチンフォスフォキナーゼ、尿素窒素、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、グロブリン(ー計算項目)、グルコース、総ビリルビン、電解質 (Na, K, Cl, Ca)、コレステロール、中性脂肪を測定した。回復試験では、13週間投与して統計学的有

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

意差のみられた項目について測定を行ったので、実際には、アルカリフォスファターゼ、コレステロール、中性脂肪を雄で、総蛋白、アルブミン、グロブリンを雌で測定した。

下表に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

投与群 (mg/kg/日)	5		15		50		100			
検査時期(週) 性別・項目	13		13		13		13		13 + 4	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
アルカリフォスファターゼ					↓ 84		↓ 82			
コレステロール							↑ 120		↓ 84	
中性脂肪			↓ 78		↓ 63		↓ 64			
クレアチニン					↓ 86					
総蛋白						↓ 96		↓ 93	↑ 106	↓ 94
アルブミン								↓ 94		
グロブリン						↓ 94		↓ 91		↓ 94

↑ ↓ : $P < 0.05$ DunnettまたはWilcoxonの検定

表中の数値は、対照群に対する変動率 (%) を表わす。

雄でみられた用量相関性の統計学的有意差は、15mg/kg/日以上の中性脂肪・アルカリフォスファターゼの減少と、100mg/kg/日群のコレステロールの上昇であった。雌では、50mg/kg/日以上総蛋白量・グルコースの減少であった。これらの変化は、病理組織学的所見を欠いており、体重の低下と動物の栄養状態の低下と関連していた。

その他の項目は正常範囲内であった。

尿検査；投与13週時に、全動物について、pH、ビリルビン、糖、蛋白、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、比重、色調、外観、沈渣（投与群ごとに摂取したサンプル）を検査した。回復群については、13週時に統計学的有意差のみられた項目はなかったので、尿検査は行わなかった。

眼科学的検査；剖検時に全動物について角膜を螢光染色して眼検査を行った。各動物に異常は認められなかった。

臓器重量；投与後13週時及び回復試験終了時、全動物を対照として、解剖ののち、脳、肝、腎、心、副腎、精巣、卵巣の重量を測定し、対体重比も測定した。

以下に対照群と比して統計学的有意差を示した項目を表記する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

性 別		雄					雌				
検査時期(週)		13				13+4	13				13+4
投与群 (mg/kg/日)		5	15	50	100	100	5	15	50	100	100
体 重			↓ 94	↓ 84	↓ 84	↓ 88			↓ 93	↓ 90	↓ 91
副腎	重 量									↓ 85	
	対体重比										↑ 112
脳	重 量				↓ 97	↓ 97					
	対体重比				↑ 115	↑ 116	↑ 113		↑ 106	↑ 109	↑ 111
心	重 量				↓ 89	↓ 88				↓ 89	
	対体重比										
腎	重 量				↓ 89	↓ 89					
	対体重比						↑ 108				↑ 109
肝	重 量				↓ 87	↓ 88				↓ 92	↓ 93
	対体重比				↑ 104	↑ 105	↑ 107				
精巣	重 量										
	対体重比	↑ 105	↑ 108			↑ 121	↑ 112				

↑ ↓ : P < 0.05 DunnettまたはWilcoxonの検定

表中の数値は、対照群に対する変動率(%)を表わす。

最終体重は、雄で15mg/kg/日以上、雌で50mg/kg/日以上の群で対照群と比べ、16～6%抑制された。種々の臓器重量で統計学的有意差がみられたが、これらの変化は、病理組織学的所見の裏付けを欠いており、体重抑制及び動物の栄養状態に対する二次的作用と考えられた。

肉眼的病理検査；投与後13週時及び回復試験終了時に全動物の検査を行った。

13週時では雌の50mg/kg/日以上の群で体脂肪の減少がみられた以外に投与関連性変化は認められなかった。回復試験終了時にみられた所見はすべて自然発生性であり、投与関連性ではなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物について、肺、肝、腎、胃及び腸間膜組織（雌のみ）及び肉眼的病変部について、病理標本を作成し、検鏡した。また、以下の組織についても、対照群と100mg/kg/日で検鏡し、その上で標的組織と判明した組織については、全群で検査を行った；副腎、動脈弓、耳皮脂腺、骨（接合部も含む）、脳、盲腸、頸管、凝固腺、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼、心、回腸、空腸、涙腺／ハーダー腺、喉頭、乳腺、縦隔膜リンパ節、縦隔膜組織、腸間膜リンパ節、腸間膜組織、鼻腔、口腔、卵巣、卵管、脾、上皮小体、末梢神経、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、貯精のう、骨格筋、皮膚、脊髄、脾、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、膣。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

13週間亜急性毒性試験

臓器	性 別	雄					雌				
	投与群 (mg/kg/日) 所 見	0	5	15	50	100	0	5	15	50	100
剖 検 動 物 数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
腎	尿 細 管 変 性 (軽微)	10/ 10	9/ 10	10/ 10	6/ 10	7/ 10	3/ 10	2/ 10	3/ 10	0/ 10	4/ 10
肝	細網内皮細胞集簇 (軽微)	9/ 10	10/ 10	9/ 10	9/ 10	10/ 10	10/ 10	10/ 10	8/ 10	8/ 10	8/ 10
肺	血 管 石 灰 沈 着 (軽微～軽度)	9/ 10	10/ 10	10/ 10	10/ 10	10/ 10	10/ 10	10/ 10	10/ 10	10/ 10	10/ 10
胃	非腺部粘膜角化 亢進 (軽度)	0/ 10	0/ 10	1/ 10	3/ 10	3/ 10	0/ 10	0/ 10	0/ 10	3/ 10	5/ 10
	腺部粘膜石灰沈着 (軽微)	3/ 10	2/ 10	4/ 10	2/ 10	5/ 10	0/ 10	0/ 10	0/ 10	0/ 10	0/ 10
	非腺部基底細胞過 形成 (軽微)	0/ 10	0/ 10	4/ 10	9/ 10	6/ 10	1/ 10	0/ 10	3/ 10	10/ 10	6/ 10
	非腺部基底細胞過 形成 (軽度)	0/ 10	0/ 10	0/ 10	1/ 10	4/ 10	0/ 10	0/ 10	0/ 10	0/ 10	4/ 10

4 週間回復試験

臓器	性 別	雄		雌	
	投与群 (mg/kg/日) 所 見	1	100	0	100
剖検動物数		10	10	10	10
胃	腺部粘膜石灰沈着 (軽微)	7/ 10	5/ 10	1/ 10	1/ 10
	非腺部基底細胞過 形成 (軽微)	0/ 10	8/ 10	0/ 10	6/ 10

投与後13週時では、胃非腺部粘膜の角化亢進及び基底細胞過形成の発生頻度が、雌雄ともに15mg/kg/日以上群で増加した。休薬4週間の回復試験後では、角化亢進はみられなかった。基底細胞過形成も対照群より発生頻度は増加していたが、程度は軽減していた。その他の所見は用量相関性もみられず、投与に起因するものとは考えられない。

以上の結果から、本剤の13週間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、15mg/kg/日群以上の雌雄に体重増加抑制、胃粘膜の角化亢進及び基底細胞過形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg/日であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

⑦マウスを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験

(資料No. C-16)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1993年

検体の純度：

試験動物：B6C3F1系マウス 1群雌雄各10匹、開始時6～8週齢

試験期間：13週間（1991年11月20日～1993年1月8日）

投与方法：検体をでんぷんとショ糖（80：20）の被覆剤を用いてマイクロカプセル化して、0、15、50、100 及び175mg/kg/日の用量で飼料混入し、13週間にわたって随時摂取させた。検体を混入した飼料は前段階（プレミックス）を2週間に1回、試験飼料は毎週調製した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡動物はみられず、投与関連性の症状はみられなかった。

体重変化；週1回、全動物の体重を測定した。

雌雄の15、50、100、及び175mg/kg/日群で最終体重低下がみられた。

体重は、雌雄とも50mg/kg/日以上で、対照群と比較して統計学的有意差が、初めの2～3週目よりみられた。体重増加量は、雄で全投与群で、雌で50mg/kg/日以上で統計学的に有意に抑制されていた。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

雄では全投与群で、雌では、100mg/kg/日以上で、第1週目に抑制されていて、試験飼料の忌避性が示唆された。

食餌効率に統計学的有意差はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量は、15、50、100及び175mg/kg/日群で雄が各々、14.4、56.5、101及び185.5 mg/kg/日、雌でそれぞれ14.4、56、114及び184mg/kg/日であった。

血液学的検査；投与終了時に全動物について眼窩静脈より採血し、ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度、赤血球数、総白血球数、血小板、白血球百分率、赤血球・白血球、血小板形態異常を調べた。

唯一、統計学的有意差がみられたのは、175mg/kg/日における白血球の減少のみであったが、骨髓に病理組織学的変化はみられず、毒性学的に意味のある所見とは考えられなかった。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血清を用いて、アルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、尿素窒素、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、グロブリン(-計算値)、グルコース、総ビリルビン、電解質(Na、K、P、Cl、Ca)、コレステロール及び中性脂肪を測定した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

投与群 (mg/kg/日)	100		175	
性 別 項 目	雄	雌	雄	雌
グルコース			↓ 85	
中性脂肪		↓ 75		↓ 69
クロール		↑ 104		

↑ ↓: $p < 0.05$ Dunnett または Wilcoxon の検定
表中の数値は、対照群に対する変動率を表す。

雄の175mg/kg/日群でグルコースが、及び雌の100mg/kg/日以上で中性脂肪が、統計学的に有意に減少した。これらの変動に関連のある病理組織学的所見は認められていないため、体重減少と低栄養状態に関連した変動と思われる。雌 100mg/kg/日群でクロールの増加がみられたが、用量相関性がないことから、偶発的と考えられた。

眼科学的検査；投与開始前及び剖検前に全動物について検査を行った。各投与群で投与関連性の所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

臓器重量；投与終了時、全生存動物を対象として、解剖ののち、脳、肝、腎、心及び精巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。
下表に对照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

性 別		雄				雌			
投与群 (mg/kg/日)		15	50	100	175	15	50	100	175
体 重		↓ 95	↓ 92	↓ 89	↓ 85	↓ 95	↓ 92	↓ 88	↓ 87
脳	重 量								
	対体重比			↑ 109	↑ 112		↑ 106	↑ 113	↑ 114
心	重 量				↓ 86	↓ 90	↓ 92	↓ 88	↓ 84
	対体重比								
腎	重 量			↓ 90	↓ 81		↓ 93	↓ 94	↓ 86
	対体重比								
肝	重 量		↓ 90	↓ 84	↓ 79	↓ 90	↓ 88	↓ 84	↓ 81
	対体重比								
精巣	重 量								
	対体重比		↑ 110	↑ 114	↑ 112				

↑ ↓ : P<0.05, Dunnett または Wilcoxon の検定
表中の数値は对照群に対する変動率 (%) を表わす。

最終体重の減少が認められた。種々の臓器重量に統計学的有意差がみられたが、対体重比の増加、及び各重量の減少は体重変化の影響と考えられた。

肉眼的病理検査；試験終了時の全動物を対象として検査を行った。
全所見は、自然発生的な変化であり、検体投与によるものではなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、肺、肝、腎、胃、肉眼的病変部組織の病理標本を作成し、鏡検した。また、以下の組織についても、对照群と 175mg/kg/日群で鏡検し、その上で標的組織と判明した組織については、全群で検査を行った；

副腎、動脈弓、骨、骨髓、脳、盲腸、頸管、凝固腺、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼、心、回腸、胆のう、空腸、涙腺/ハーダー腺、喉頭、乳腺、縦隔膜リンパ節、縦隔膜組織、腸間膜リンパ節、腸間膜組織、鼻腔、口腔、卵巣、卵管、膵、上皮小体、末梢神経、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、貯精のう、骨格筋、皮膚、脊髄、脾、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

下表に主な病変の発生率を示す。

性 別		雄					雌				
投与群(mg/kg/日)		0	15	50	100	175	0	15	50	100	175
臓 器／所 見		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
剖検動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
腎	単核細胞簇 (軽微)	2/10	0/10	1/10	0/10	3/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	尿細管空 胞減少	0/10	0/10	0/10	0/10	3/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
肝	び慢性肝 細胞縮小 (軽微)	1/10	5/10	6/10	6/10	8/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	細網内皮 細胞集合 (軽微)	6/10	5/10	2/10	3/10	5/10	10/10	8/10	7/10	8/10	10/10

雄で肝及び腎で組織学的変化が認められた。同じく雄の各投与群の一部の動物で、び慢性肝細胞縮小がみられた。その原因は、肝細胞質のグリコーゲンの減少であった。

腎では、雄の175mg/kg/日群で尿細管の空胞減少がみられた。

以上は、検体投与の直接的影響ではなく、体重減少にともなう二次的変化と考えられた。

以上の結果から、本剤の13週間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、15mg/kg/日以上で体重増加抑制がみられた。しかし、15mg/kg/日群の減少はわずかであった。一方、雄の各投与群の一部の動物と175mg/kg/日群の雄で一部、肝と腎に投与関連性変化がみられた。その他、臓器重量変化もふくめて、これらの変動は体重抑制の二次的作用と考えられた。

したがって、雌雄とも無毒性量は、15mg/kg/日と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

⑧イヌを用いた 2 週間経口投与毒性試験

(資料 No. C-39)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1991年

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬 開始時 4 ヶ月齢

試験期間、投与方法、投与経路：

以下の表に示したとおり、二段階の試験を実施した。

試験	投与経路	性	動物数	投与量 (mg/kg)	投与期間
第一段階	ゼラチン カプセル	雌	1	20	1日
				30	2日
				40	3～4日
				30	5～6日
				20	7日
		雌	1	30	1～2日
		雄	1	20	1日
	胃内挿管	雄	1	20	1～5日
				60	6～7日
		雌	1	40	1～7日
		雌	1	30	1～5日
第二段階	胃内挿管	雌雄	各2	0、10、 20、40	2週間 (週5日)

カプセル投与では、毎日落花生油を入れたゼラチンカプセルに所定量の検体を注入して調製した。

胃内挿管のための検体溶液は、検体を落花生油と混合して調製し、週当たり 5 日間、体重データに基づいて投与容量を 2mL/kg の一定量とした。

試験項目及び結果：

各投与群当りの動物数が少ないため、統計学的評価を行わなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1, 3-D 技術協議会にある。

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡動物はみられず、投与に関連した所見として、嘔吐が認められた。

第一段階の試験において、カプセル投与では雌一例で40mg/kg投与した3日以降、別の雌一例では30mg/kg投与した2日に、さらに雄一例では20mg/kg投与した1日で嘔吐が認められた。

胃内挿管では、30及び40mg/kg投与した雌でそれぞれ3及び2日以降、嘔吐が認められたが、最初の5日間20mg/kg投与した雄では嘔吐に対して耐性を示した。

一方、第二段階の試験においてすべての検体投与群で嘔吐が認められ、その頻度は40mg/kg投与群で最も高かった。

体重変化；第一段階の試験では、試験前及び投与期間中隔日に全動物の体重を測定した。第二段階の試験では、投与期間中に週1回全動物の体重を測定した。

第一段階の試験では、全ての動物で投与期間の終了時まで試験前の体重を上回るか試験前に近い体重を保った。

第二段階の試験では、全ての動物で投与期間の終了時まで試験前と同等又はその近似値であった。

摂餌量；第一段階の試験では、試験前及び投与期間中隔日に全動物の摂餌量を測定した。第二段階の試験では、投与期間中に週1回全動物の摂餌量を測定した。

第一段階、第二段階の試験ともに、検体投与による影響は認められなかった。

尿検査；第二段階の試験の動物のみを対象として、投与終了時に採取した尿について以下の項目を検査した。

外観、色調、比重、pH、タンパク質、グルコース、ケトン体、
ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、微小沈渣

検査したいずれの尿分析パラメーターにも、投与に関連した変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

臓器重量；投与終了時、全生存動物を対象として、解剖ののち、肝臓及び腎臓の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

第一段階の試験では、全ての動物の肝臓及び腎臓重量は、この齢期における許容範囲内であった

第二段階の試験では、検体を投与した動物の肝臓及び腎臓重量に、投与に関連した変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時の全動物を対象として検査を行った。

第一段階、第二段階の試験ともに、検体投与に関連した所見は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下で嘔吐を起こすことなくイヌに投与できる検体の最大用量は胃内挿管経由の20mg/kg/日であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

(6) 90 日間反復吸入投与毒性

① ラットにおける亜急性吸入毒性試験

(資料 No. A-10)

試験機関

報告書作成年 1982 年

検体の純度 :

試験動物 : SD系ラット、1群雌雄各16匹

開始時 6 週令 (体重雄 164 ~ 191g, 雌 132 ~ 160g) 投与

5 週後解剖 10 匹、回復試験 6 匹

試験期間 : 5 週間暴露 + 5 週間回復 (1982 年 2 月 16 日 ~ 1982 年 4 月 28 日)

試験方法 :

設定予定濃度 (ppm)	性	0	5	20	80	320
平均実測濃度 (ppm)	雄	0	5.1	20.2	78.5	320
	雌	0	5.1	20.1	78.1	318

暴露条件 ; チャンバー 1.7 m³、換気回復 12 回/時

検体を加温により気化させ、発生した気体を清浄空気で希釈し、上部よりチャンバー内に導入し下部より排出する one pass 方式で供給した。暴露は 1 日 6 時間、週 5 日、5 週間の全身暴露とした。

回復試験 ; 暴露終了後 1 部の動物についてさらに 5 週間の回復期間を設けた。

試験項目及び結果

i) 亜急性毒性試験

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡は最高濃度暴露群 (320 ppm) において暴露期間中雄 16 匹中 4 匹、雌 16 匹中 6 匹の死亡を認めた。その他の群においては回復期間を含めた全試験期間を通して死亡例は見られなかった。

対照群を除く全暴露群に暴露中のみ、自発運動の低下などが認められ、80 ppm および 320 ppm 群では暴露終了直後に筋緊張の低下や流涎

痕を認めた。さらに320ppm群では尿失禁、感応性亢進やくしゃみなどが認められた。

これらの症状のうち、筋緊張の低下とくしゃみを除いては翌日には回復し、蓄積的な影響は認められなかった。

体重変化； 毎週1回生存動物の体重を測定した。

320ppm群では雌雄ともに5週間の暴露期間中を通しての増加抑制が認められ、80ppm群では雄は暴露期間を通し、雌では一過性の増加抑制を認めた。20ppm群では雄のみ一過性の増加抑制が認められただけであった。

摂餌量； 摂餌量を週1回測定した。

320ppm群では雌雄ともに暴露期間を通して、摂餌量の減少が認められ、80ppm群では、雄で暴露3週目まで、雌で1週目に減少が認められた。20ppm群では雄のみに暴露2週目までに減少が認められた。これらの変化は体重変化との関連が考えられる。

血液学的検査； 5週間の暴露終了後解剖時に腹部後大静脈より採血し、白血球数、赤血球数、血小板、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球百分率を検査した。

320ppm群の雄にヘマトクリット値、ヘモグロビン量の軽度な減少がみられ、貧血を認めた。同群の雌では赤血球数の増加や白血球数の減少が認められた。80ppm以下の群では、いくつかの項目について変動がみられたが、暴露濃度に伴う変化は認められなかった。

血液生化学的検査； 5週間の暴露終了後解剖時に腹部後大静脈より採血し、GOP、GPT、LDA、アルカリフォスターゼ、尿素窒素、グルコース、総コレステロール、カルシウム、総蛋白、アルブミン、A/G比、ナトリウム、カリウム、クロール、総ビリルビンについて検査した。
下表に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1, 3-D 技術協議会にある。

検査項目	濃 度 (ppm)	亜 急 性 群		回 復 群	
		雄	雌	雄	雌
G O T	80	↓ 97			
A L P	320				↑ 177
血 糖	320	↓ 78	↓ 82		
総コレステロール	320	↓ 73	↓ 83	↓ 80	
カルシウム	320		↓ 95		
総蛋白	320		↓ 88		
アルブミン	320		↓ 92		
A/G 比	20	↑ 114			
	80				↑ 114
	320	↑ 136	↑ 112		↑ 116
ナトリウム	5				↑ 101
	320	↑ 102	↑ 101		
カリウム	320				↓ 93

・空欄：統計学的有意差なし、↑ ↓ = $P < 0.05$, ↑ ↓ : $P < 0.01$, ↑ ↓ = $P < 0.001$

・表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

320ppm群では摂餌量の減少、体重増加抑制を伴うと考えられる血糖、総コレステロール量、総蛋白量およびアルブミン量の減少が認められ、A/G 比、ナトリウム量の増加やカルシウム量の減少も認められた。

その他、いくつかの項目について変動が認められたが、暴露の影響によるものではなかった。

尿検査 ; 暴露終了の 1～4 日前に採尿した尿について、pH、蛋白、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲンを検査した。

320ppm群の雌雄でビリルビン、ウロビリノーゲンの増加、雄でブドウ糖の増加、雌で蛋白の増加が認められた。80ppm 以下の群には変動は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は1,3-D技術協議会にある。

臓器重量； 5週暴露終了時、脳、下垂体、甲状腺、心、肺、胸腺、肝、腎、脾、
副腎、精巣、卵巣について測定した。

下表に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

臓器名	濃 度 (ppm)	亜 急 性 群						回 復 群					
		雄			雌			雄			雌		
		実重量	体重比	脳重量比	実重量	体重比	脳重量比	実重量	体重比	脳重量比	実重量	体重比	脳重量比
脳	80 320	↓97 ↓86	↑140		↓88	↑114		↓92					
下垂体	5 320	↓92 ↓71	↑114	↓91 ↓83	↓72		↓82						
甲状腺	5 320		↑143			↑122					↓77		↓75
胸 腺	8 320	↑123 ↓50	↑131	↑128 ↓58	↓46		↓52		↑153				
肺	20 320		↑168	↑117		↓95 ↑131	↑114						
心 臓	5 320	↓76	↑125	↓89	↓93 ↓87	↑111	↓93					↑106	
肝 臓	320	↓65		↓76	↓83			↓86					
腎 臓	20 320	↓79	↑118	↓91		↑126	↑111	↓84					↓89
副 腎	80 320	↓90	↑182	↑129		↑142	↑125				↓85		↓86
脾 臓	5 320	↓61		↓71	↓68		↓78	↑115 ↓84	↑111	↑114			
精 巢	5 320		↑148					↑105					
卵 巣	20										↓75	↓79	↓76

・空欄：統計学的有意差なし、↑↓=P<0.05, ↑↓：P<0.01, ↑↓=P<0.001

・表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

暴露の影響と考えられる変化は、320ppm群の雄で脳、下垂体、胸腺、心、肝、腎、脾の臓器重量及び脳重量比の減少、甲状腺、肺、精巢の体重比の増加、雌で脳、下垂体、胸腺、心、肝、脾の臓器重量及び脳重量比の減少、甲状腺、肺、腎、副腎の体重比及び脳重量比の増加が認められた。また80ppm 群の雄では、脳重量の減少が認めら

れた。その他の群および項目にも変動は認められたが、暴露が起因するとは考えられなかった。

肉眼的病理検査； 5週間の暴露終了時、亜急性毒性試験群（1群10匹）の全生存動物及び途中死亡動物を対象として剖検を行った。

320ppm群に胸腺の萎縮、退色、脾の萎縮、退色および精嚢の萎縮が認められた。

病理組織学的検査； 上記、肉眼的病理検査を実施した動物を対象として脳、下垂体、甲状腺、心、肺、胸腺、肝、腎、脾、副腎、精巢、卵巣、膵、消化管（胃、十二指腸、空腸、回腸、直腸）リンパ節（腸間膜、肺門）、大腿骨（含骨盤）、気管、副鼻腔、眼球（含視神経）、胸腔内後大動脈、膀胱、前立腺、精巢上体、精嚢、子宮、皮膚（含乳腺）について検査した。

一次刺激と考えられる副鼻腔における上皮細胞の線毛消失が全検体暴露群に認められ、さらに 320ppm 群では膿瘍、粘膜上皮の増殖が認められた。この所見以外には検体吸入による毒性反応を示す特異的な所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

ii) 回復試験

5 週間の暴露期間の後、一部の動物（1 群 6 匹）にさらに 5 週間の回復期間を設けて、亜急性毒性試験と同様の諸検査、測定を実施し、回復の状況を調べた。

回復傾向は著明に認められたが、320ppm 群の雄の体重抑制は完全には回復せず、同群雄の脳、肝、腎、脾の臓器重量も完全な回復はみられなかった。血液学的検査では、貧血は回復しており、血液生化学的検査においては、雄の総コレステロールを除いてすべて回復した。

病理組織学的検査において副鼻腔に認められた上皮細胞の線毛の消失は完全には回復しなかったが、症状の軽減を示した。

以上の結果から、一次刺激による反応に起因した変化は全暴露群に認められたが、本剤の吸入に伴う全身的な毒性反応として認められる症状としての最大無作用濃度は 20ppm (実測値

雄 20.2、雌 20.1ppm) であると判断する。

また、一次刺激による反応も含め、暴露終了後は明らかな回復を示した。

②ラットにおける90日間亜急性吸入毒性試験

(資料No. C-17)

試験機関:

報告書作成年: 1979年

検体の純度:

試験動物: Fischer 344 系ラット (7~9週令) 1群雌雄各10匹

試験期間: 90日間 (1978年11月28日~1979年3月2日)

投与方法: 実際濃度; 11.98 (± 4.01) ppm, 32.14 (± 8.41) ppm,
93.02 (± 25.93) ppm

設定濃度; 10, 30, 90 ppm及び空気のみを対照群を設定した。

散布前及び1日4回90分間隔で空気を採取し、ガスクロマトグラフィーで分析した。

暴露条件; チャンバー容積 6 m³

通気量 1000 l/分

検体(液体)を、気化させて発生させ、1日6時間、週5日で13週間、計65回、動物の全身に暴露した。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 各暴露前及び暴露後に毒性症状及び薬理学的作用の観察、及び生死を毎日観察した。

30ppm投与群の雄1例で8及び9週目に右眼周囲の血性痂皮がみられ、10ppm投与群の雄1例で12及び13週目に左眼に白色斑点が認められた。

他には、いずれの投与群においても症状は認められず、死亡も認められなかった。

体重変化; 暴露開始前及び試験期間中は週1回、すべての生存動物について体重を測定した。

次頁表に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

性別	雄						
投与群	10ppm			30ppm		90ppm	
検査時期 (週)	2	3	5	2	3	2	6～13
体重増加	↑ 142	↑ 200	↑ 121	↓ 68	↑ 160	↓ 71	↓ 77～87

性別	雌				
投与群	10ppm		30ppm		90ppm
検査時期	1	9	1	9	6～13
体重増加	↓ 67	↑ 113	↓ 47	↑ 113	↓ 39～76

↑ ↓: $p < 0.05$ 共分散分析

表中の数値は、対照群に対する変動率(%)を表す。

10及び30 ppm投与群では雌雄ともに対照群と比し、散発的に体重増加量の増減がみられ、変化として一定しなかったが、90 ppm投与群においては、雌雄ともに対照群に比し、持続して低下傾向ないし、有意な減少が試験期間を通して認められた。

肉眼的病理検査；試験終了後、48時間以内にすべての生存動物を対照として全組織について肉眼的に観察した。

各投与群の雄において、腎の変色（緑、褐色、白色）が対照群に比し、明らかに多く認められた。他には、いずれの投与群の雌雄においても異常は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象に、肺、心、鼻介、腎、脳、肝及び生殖腺について、病理標本作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色し、鏡検した。

主要な非腫瘍病変を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

検査時期	臓器	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm) / 所見	0	10	30	90	0	10	30	90
		剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
3 カ 月	肺	肺 炎	4/10	4/10	5/10	4/10	5/10	2/10	6/10	6/10
		気管支リンパ過形成	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	2/10	1/10
		色素マクロファージ 集簇	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	肝	小 肉 芽 腫	10/10	8/10	8/10	9/10	10/10	9/10	7/10	10/10
		石 灰 沈 着	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
		う っ 血	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	2/10
		壊 死	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10
	腎	血管周囲リンパ病巣	4/10	6/10	7/10	4/10	0/10	1/10	3/10	3/10
		尿 細 管 拡張	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10
		う っ 血	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10
		石 灰 沈 着	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	1/10	1/10
	卵 巢	卵 巢 周 囲 の う 胞	—	—	—	—	4/10	5/10	4/10	1/10
		化 膿 性 卵 管 炎	—	—	—	—	0/10	1/10	0/10	0/10
	子 宮	水 腫	—	—	—	—	0/10	1/10	0/10	0/10
	鼻 腔	粘膜の化膿性滲出液	4/10	0/10	1/10	3/10	0/10	2/10	1/10	0/10
		上 皮 細 胞 萎 縮	0/10	0/10	0/10	10/10	0/10	0/10	9/10	10/10
		核 異 常	0/10	0/10	0/10	10/10	0/10	0/10	8/10	10/10
		単 細 胞 壊 死	0/10	0/10	0/10	3/10	0/10	0/10	0/10	4/10

全群において、肝の小肉芽腫が、腎に軽度な巣状間質性腎炎が血管周囲リンパ病巣を伴って認められた。肺の血管周囲や気管支周囲のリンパ過形成と巣状肺炎から成る慢性肺炎が認められた。これらの所見は散発的で、また用量相関性もみられず、対照群にもみられることから、自然発生病巣と考えられ、検体投与起因とは考えられなかった。

鼻腔では、表面粘膜上に膿状の滲出液を伴った巣状非化膿性鼻炎が多数の動物に認められた。また、90 ppm投与群の雌雄、30 ppm投与群の雌において、上皮細胞萎縮、核異常などの組織学的変化が認められた。

以上の結果から、本剤の吸入暴露による90日間亜急性毒性試験における影響として、90ppm投与群において体重増加抑制ないし減少が、また雌で30及び90ppm投与群において、雄では90ppm投与群で鼻腔の組織形態学的変化が認められたことから、最大無作用量は雄で30ppm、雌で10ppmと判断される。