

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(毒性一覧)

Ⅷ. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂6 ♀6	経口	♂ 0、5000 ♀ 0、5000	♂ >5000 ♀ >5000	科研製薬㈱ (1991年)	69
1-2 (GLP)		マウス	♂6 ♀6	経口	♂ 0、5000 ♀ 0、5000	♂ >5000 ♀ >5000		70
1-3 (GLP)		ラット	♂6 ♀6	経皮	♂ 0、2000 ♀ 0、2000	♂ >2000 ♀ >2000		71
1-4 (GLP)		ラット	♂5 ♀5	吸入	♂ 0、5100 ♀ 0、5100 mg/m ³	♂ >5100 ♀ >5100 mg/m ³	日本A イブツ イ研究所 (1995年)	72
1-5 (GLP)	皮膚感作性 Maximi- zation 法 2日間観察	モルモット	♂20 陽性対照 ♂10 陰性対照 ♂80	塗布	感作: 25%ワ ワ軟膏 0.2g 惹起: 25%ワ ワ軟膏 0.1g	感作性あり	科研製薬㈱ (1996年)	75
1-6	急性神経毒 性	試験成績提出除外根拠条文 18生産第3986号の4. 試験成績の除外について(2)の⑦のア						78
1-7 (GLP)	亜急性毒性 3ヵ月	ラット	♂12 ♀12	飼料 混入	0、80、 400、2000、 10000ppm ♂0、4.645、 23.60、 117.0、606 ♀0、5.238、 26.14、 129.4、664	♂ 400 ♀ 400 ppm ♂ 23.60 ♀ 26.14	残留留農業 研究所 (1992年)	79
1-8 (GLP)		マウス	♂12 ♀12	飼料 混入	0、80、 400、2000、 10000ppm ♂0、9.788、 47.99、 250.9、1237 ♀0、10.94、 54.34、 271.2、1430	♂ 2000 ♀ 400 ppm ♂ 250.9 ♀ 54.34	残留留農業 研究所 (1993年)	87

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(毒性一覧)

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1-9 (GLP)	亜急性毒性 3 ヶ月	マウス	♂4 ♀4	飼料 混入	0、400、 2000、 10000 ppm ♂ 0、12.3、 58.8、312 ♀ 0、13.2、 64.3、318	♂ 400 ♀ 2000 ppm ♂ 12.3 ♀ 64.3	圃残留農業 研究所 (1993年)	93
1-10	反復経口投 与神経毒性	試験成績提出除外根拠条文 13 生産第 3986 号の 4、試験成績の除外について(2)の②のア						101
1-11 (GLP)	慢性毒性/ 発がん性 24 ヶ月	ラット	♂ 主群 50 衛星群 35 ♀ 主群 50 衛星群 35	飼料 混入	0、200、 1000、 5000 ppm ♂ 0、6.92、 35.2、180.5 ♀ 0、8.74、 43.8、225.3	♂ 200 ♀ 1000 ppm ♂ 6.92 ♀ 43.8 ♀膀胱粘膜 上皮乳頭腫	圃残留農業 研究所 (1996年)	102
1-12 (GLP)	発がん性 18 ヶ月	マウス	♂ 主群 50 衛星群 15 ♀ 主群 50 衛星群 15	飼料 混入	0、80、400、 2000 ppm ♂0、7.880、 41.35、 202.8 ♀0、7.593、 37.09、 190.6	♂ 2000 ♀ 2000 ppm ♂ 202.8 ♀ 190.6 発がん性なし		140
1-13 (GLP)	慢性毒性 12 ヶ月	マウス	♂4 ♀4	飼料 混入	0、200、 1000、 5000 ppm ♂ 0、4.50、 23.1、113 ♀ 0、4.76、 25.2、121	♂ 1000 ♀ 1000 ppm ♂ 23.1 ♀ 25.2		160

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(毒性一覧)

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1-14 (GLP)	繁殖性 2世代	ラット	♂24 ♀24	飼料 混入	0、50、 1000、 10000 ppm P ♂0、3.569、 71.21、 715.9 ♀0、4.071、 84.47、 821.2 F1 ♂0、4.137、 85.47、 858.1 ♀0、4.813、 98.56、 985.7	親動物： 仔動物： ♂♀ 1000ppm P： ♂ 71.21 ♀ 84.47 F ₁ ： ♂ 85.47 ♀ 98.56 繁殖に対す る影響なし	㈱残留農業 研究所 (1988年)	166
1-15 (GLP)	催奇形性	ラット	妊娠 ♀24	経口	0、40、 200、1000	母体：1000 胎仔：1000 催奇形性なし	㈱残留農業 研究所 (1992年)	173
1-16 (GLP)		ウサギ	妊娠 ♀18	経口	0、100、 300、1000	母体：100 胎仔：1000 催奇形性なし	㈱残留農業 研究所 (1993年)	178
1-17 (GLP)	変異原性 復帰変異性	サチノ菌： TA 100、 TA 98、 TA 1535、 TA 1537 大腸菌：WP2 uvrA		イ ピト	0、156、 313、625、 1250、2500、 5000 μg/plate	陰性	科研製薬㈱ (1995年)	183
1-18 (GLP)	変異原性 染色体異常 誘発性	CHL 細胞		イ ピト	0、25、50、 100 μg/mL	-S9 で陰性 +S9 で陽性	科研製薬㈱ (1994年)	185
1-19 (GLP)	変異原性 DNA 修復	枯草菌： H-17、 M-45		イ ピト	基本ストリーク 法 0、625、 1250、2500、 5000、10000 μg/site 生残菌法： 0、1250、 2500、5000、 10000、 20000 μg/plate	陰性	科研製薬㈱ (1995年)	188

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(毒性一覧)

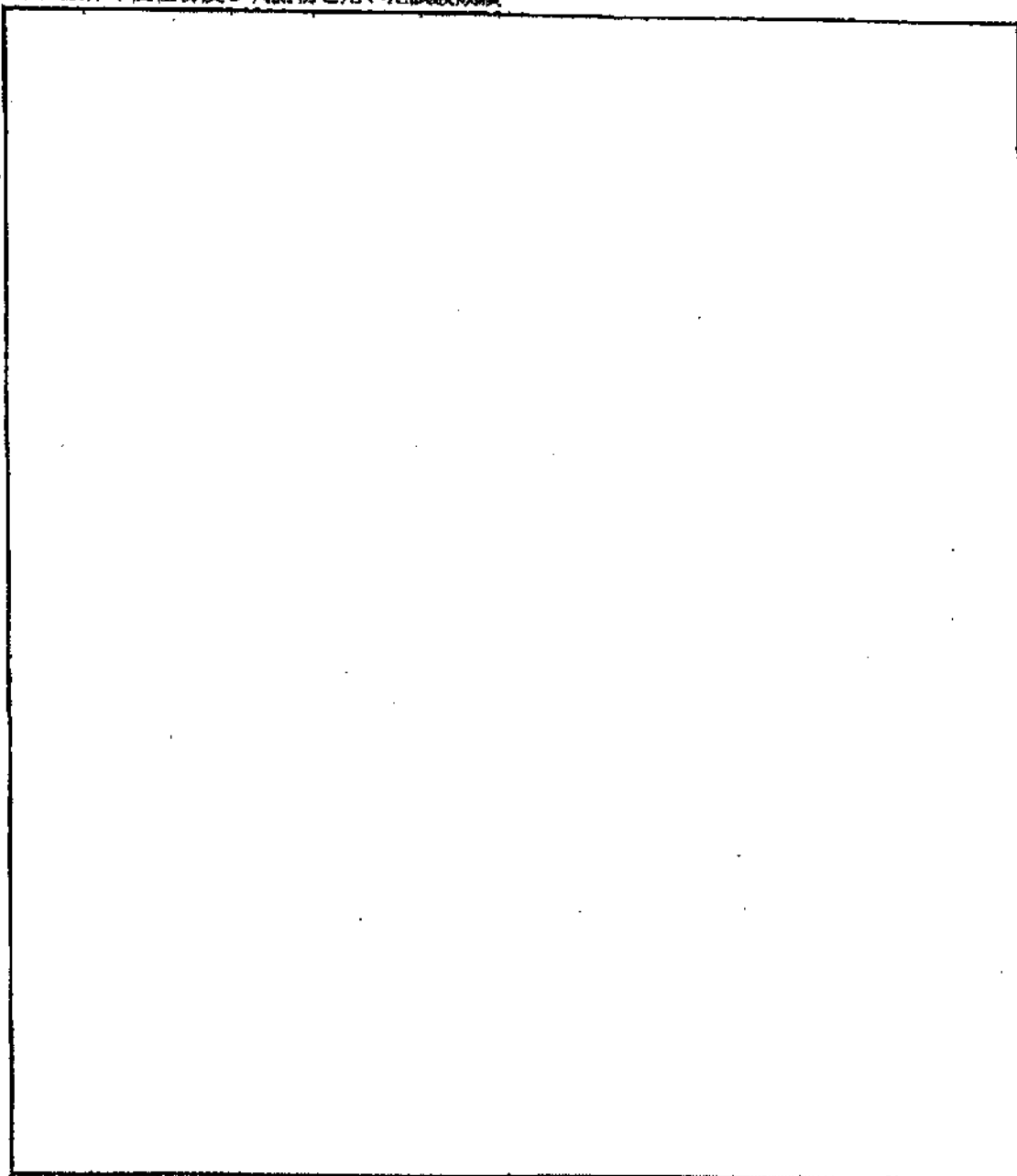
資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1-20 (GLP)	変異原性小核試験	マウス	♂5	腹腔内	0, 1250, 2500, 5000	陰性	科研製薬㈱ (1992年)	190
1-21		マウス	♂5	経口	0, 1250, 2500, 5000	陰性		192
1-22	生体の機能に及ぼす影響 中枢神経系 一般症状 体温 呼吸循環器系	マウス Irwin法	♂5 ♀5	腹腔内	0, 19.5, 78.1, 313, 1250, 5000	313	㈱残留農業薬研究所 (1996年)	194
		ウサギ	♂3	経口	0, 19.5, 78.1, 313, 1250, 5000	5000 影響なし		
		ウサギ	♂3	経口	0, 19.5, 78.1, 313, 1250, 5000	影響なし		
1-23	膀胱粘膜上皮細胞の増殖活性の検索	ラット マウス イヌ	♂16 ♀16 ♂8 ♀8 ♂4 ♀4	飼料混入	0, 1000, 5000 ppm 0, 2000 ppm 0, 5000 ppm	ラット♀ 5000 ppmで増殖活性亢進	㈱残留農業薬研究所 (1996年)	199
1-24	膀胱粘膜上皮の初期変化の検索 2週間	ラット	♂20 ♀20	飼料混入	0, 1000, 5000 ppm	♀5000 ppmで投与7, 14日に過形成2/5例、増殖活性亢進傾向		202
1-25	膀胱粘膜上皮細胞の増殖活性及び尿性状と変異原性の経時的変化 8週間	ラット	♂20 ♀20	飼料混入	0, 5000 ppm	♀5000 ppmで4-6週に増殖活性最も亢進。6週には4/4例に過形成。尿性状の変化、尿の変異原性なし	㈱残留農業薬研究所 (1996年)	206
1-26	膀胱コメットアッセイ及び小核試験 2回	ラット	♀5	経口	0, 1000, 2000mg/kg	コメットアッセイ：陰性 小核試験：陰性	㈱残留農業薬研究所 (2008年)	218
1-27	膀胱コメットアッセイ及び小核試験 4週間	ラット	♀5	飼料混入	0, 2000, 5000ppm	コメットアッセイ：陰性 小核試験：陰性		221

*:ラット, マウス, イヌについてそれぞれ資料1-11~13の各試験における最終屠殺動物の保存臓器を供試

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

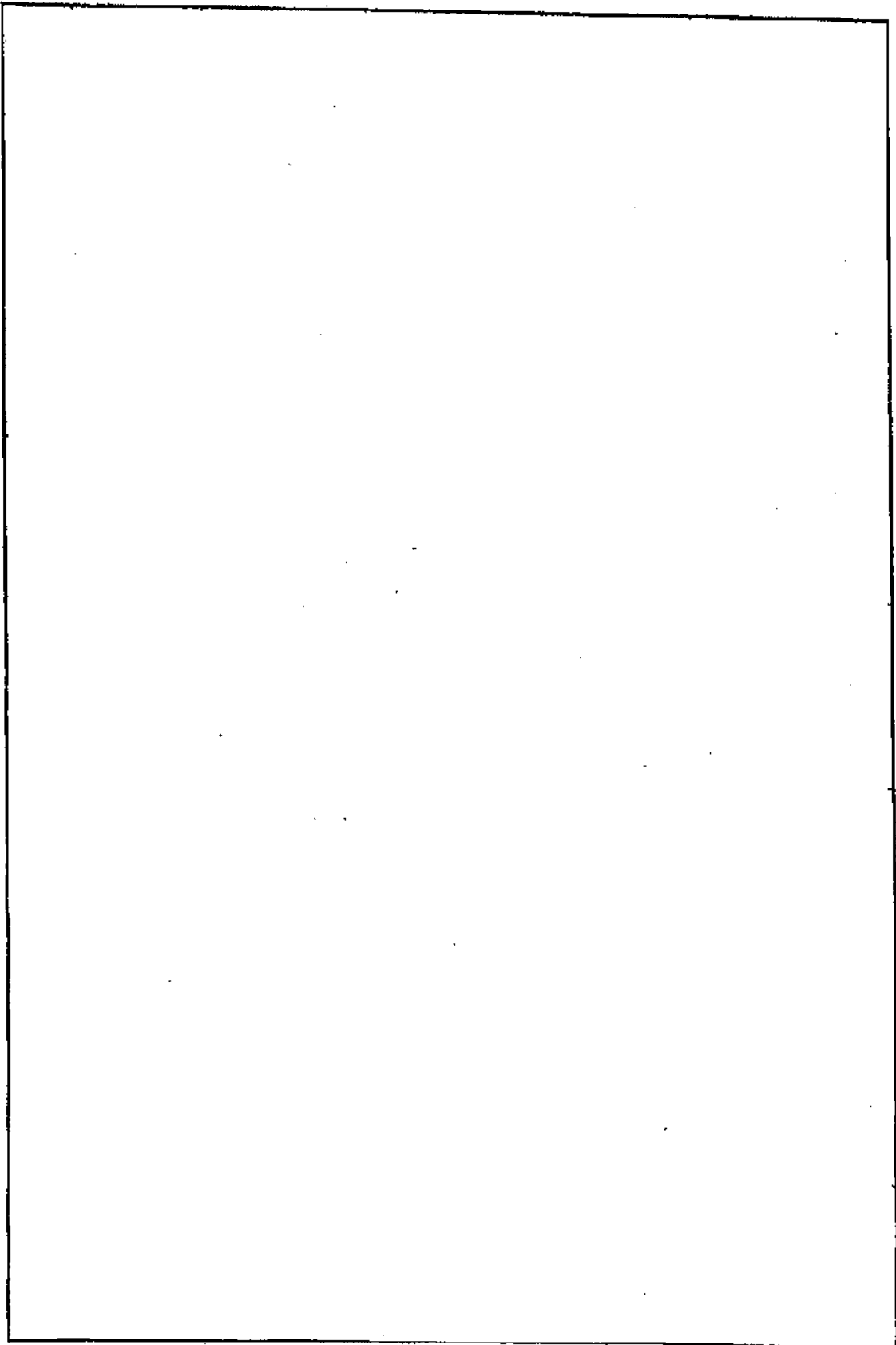
(毒性一覧)

2. 原体中混在物及び代謝物を用いた試験成績



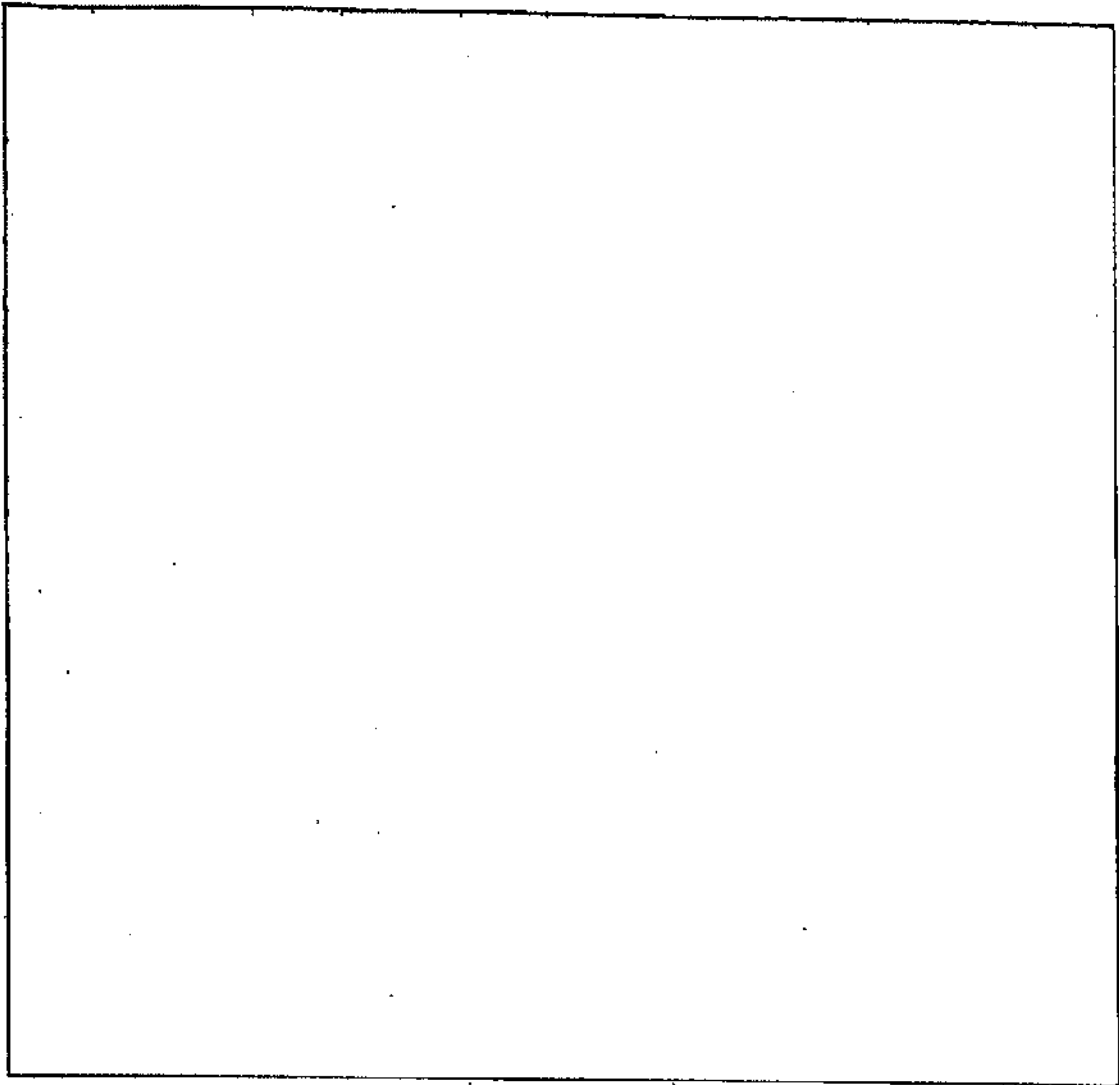
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(毒性一覧)



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(毒性一覧)



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(毒性一覧)

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (ng/kg)	LD50 値 又は 無毒性量 (ng/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
3-1 (GLP)	急性毒性 8.6%7077 ¹ 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経口	♂ 0.5000 ♀ 0.5000	♂ >5000 ♀ >5000	謝 獲 留 農 薬 研 究 所 (1995 年)	257
3-2 (GLP)		マウス	♂5 ♀5	経口	♂ 0.5000 ♀ 0.5000	♂ >5000 ♀ >5000		258
3-3 (GLP)		ラット	♂5 ♀5	経皮	♂ 0.2000 ♀ 0.2000	♂ >2000 ♀ >2000		259
3-4 (GLP)	皮膚刺激性 8.6%7077 ¹ 3日間観察	ウサギ	♀6	塗布	0.5mL	刺激性なし		261
3-5 (GLP)	眼刺激性 8.6%7077 ¹ 3日間観察	ウサギ	♀ 非洗眼 6 洗眼 3	点眼	0.1mL	刺激性なし		263
3-6 (GLP)	皮膚感作性 8.6%7077 ¹ Buehler 法 2日間観察	モルモット	♀20 陽性対照 ♀10	塗布	感作: 0.4mL 惹起: 0.4mL	感作性なし		265
3-7 (GLP)	急性毒性 1.5%粒剤 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経口	♂ 0.5000 ♀ 0.5000	♂ >5000 ♀ >5000	株 本 リ ー ン 研 究 所 (1995 年)	267
3-8 (GLP)		マウス	♂5 ♀5	経口	♂ 0.5000 ♀ 0.5000	♂ >5000 ♀ >5000		268
3-9 (GLP)		ラット	♂5 ♀5	経皮	♂ 0.2000 ♀ 0.2000	♂ >2000 ♀ >2000		269
3-10 (GLP)	皮膚刺激性 1.5%粒剤 8日間観察	ウサギ	♀6	塗布	0.5g	刺激性なし		271
3-11 (GLP)	眼刺激性 1.5%粒剤 4日間観察	ウサギ	♀ 非洗眼 6 洗眼 3	点眼	0.1g	軽度の刺激性 洗眼効果あり		273
3-12 (GLP)	皮膚感作性 1.5%粒剤 Buehler 法 2日間観察	モルモット	♀20 陽性対照 ♀10	塗布	感作: 25%懸濁液 0.2mL 惹起: 25%懸濁液 0.2mL	感作性なし		275

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(急 口)

1. 原体

(1) 急性毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

資料No. : 1-1

試験機関 : 科研製薬株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1991 年

検体の純度 : %

供試動物 : CD 系 SPF ラット

5 週齢、体重 ; ♂128~142g、♀109~115g、1 群♂♀各 6 匹

観察期間 : 14 日間観察

投与方法 : 粉砕して 0.5% メチルセルロース水溶液にて懸濁調製した検体 20mL/kg (5000mg/kg 相当) を 1 回経口投与した。投与前約 18 時間は絶食させた。

観察・検査項目 : 一般状態及び生死を 14 日間観察し、検体投与日、投与 1、3、7、10 及び 14 日後に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	♂、♀ : 0、5000
LD50 (mg/kg)	♂、♀ : >5000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	特異的変化なし
無影響量 (mg/kg)	♂、♀ : 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂、♀ : 5000

中毒症状は認められず、一般状態、体重変化及び剖検所見に特記すべき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科研製薬株式会社にある。

(急 口)

2) マウスにおける急性経口毒性試験

資料No. : 1-2

試験機関 : 科研製薬株式会社

(GLP 対応)

報告書作成年 : 1991 年

検体の純度 : %

供試動物 : CD-1 系 SPF マウス

5 週齢、体重 ; ♂30~33g、♀22~27g、1 群♂♀各 6 匹

観察期間 : 14 日間観察

投与方法 : 粉碎して 0.5%メチルセルロース水溶液にて懸濁調製した検体 20mL/kg (5000mg/kg 相当) を 1 回経口投与した。投与前約 18 時間は絶食させた。

観察・検査項目 : 一般状態及び生死を 14 日間観察し、検体投与日、投与 1、3、7、10 及び 14 日後に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について組織の内眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	♂、♀ : 0、5000
LD50 (mg/kg)	♂、♀ : >5000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	特異的変化なし
無影響量 (mg/kg)	♂、♀ : 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂、♀ : 5000

中毒症状は認められず、一般状態、体重変化及び剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(急 皮)

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

資料No. : 1-3

試験機関 : 科研製薬株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1991 年

検体の純度 : %

供試動物 : CD系 SPFラット

7週齢、体重 ; ♂226~237g、♀201~216g、1群♂♀各6匹

観察期間 : 14日間観察

投与方法 : 2000mg/kg 相当の検体をガーゼ付きブレンダー用テープに均等にのせて蒸留水で湿らせ、投与前日に刈毛した背部皮膚(4cm×5cm)に24時間閉塞貼付した。貼付終了後、残存した検体を微温湯で除去した。

観察・検査項目 : 一般状態及び生死を14日間観察し、検体投与日、投与1、3、7、10及び14日後に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について投与部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 皮
投与量 (mg/kg)	♂、♀ : 0、2000
LD50 (mg/kg)	♂、♀ : >2000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	特異的変化なし
無影響量 (mg/kg)	♂、♀ : 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂、♀ : 2000

中毒症状は認められず、一般状態及び剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。体重変化においては対照群を含む各群の雌雄で投与1日後にわずかな減少が認められた。投与部位の皮膚に刺激性変化及びその他の異常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科研製薬株式会社にある。

(急 吸)

4) ラットにおける急性吸入毒性試験

資料No. : 1-4

試験機関 : 日本バイotec/研究センター

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1995 年

検体の純度 : %

供試動物 : CD 系 SPF ラット

6 週齢、体重 : ♂ 198~205g、雌 143~151g、1 群 ♂ ずつ 5 匹

観察期間 : 14 日間観察

暴露方法 : ダストフィーダーでエアロゾル化した検体を吸入チャンバー内に送り込み、試験動物に 4 時間全身暴露させた。

設定濃度 : 0、5000mg/m³

実際濃度 : 0、5100mg/m³

暴露空気を一定量 (5L) 吸引し、ダストサンプラーにより検体をフィルターに捕集し、その捕集量と捕集空気量より検体の濃度を算出した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(急 吸)

暴露条件；

設定濃度 (ng/m ³)	0	5000
実際濃度 (ng/m ³)	0	5100
粒子径分布 (%)		
> 11 (μm)		15.9
7 ~ 11		8.8
4.7 ~ 7		25.1
3.3 ~ 4.7		28.8
2.1 ~ 3.3		16.5
1.1 ~ 2.1		4.3
空気力学的質量中位径 (μm)		5.0 (幾何標準偏差 1.8)
呼吸可能な粒子 (<10 μm) の割合 (%)		88
チャンバー容積 (L)		1240
チャンバー換気量 (L/分)	103.9	102.7
暴露条件	新鮮空気 4 時間 全身暴露	ダスト 4 時間全身暴露

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(急 吸)

試験項目： 一般状態及び生死を暴露後 14 日間観察し、検体投与日、投与 1、3、7、10 及び 14 日後に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投 与 方 法	吸 入
暴露濃度 (mg/m ³)	♂、♀ : 0、5100
LC ₅₀ (mg/m ³)	♂、♀ : >5100
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	特異的变化なし
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m ³)	♂、♀ : 5100

投与群において、暴露 1 日後に雌雄各 4 例の体重が投与前より減少したが、3 日後以降は全例順調に増加した。一般状態及び剖検所見ともに特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(感 作)

(3) 皮膚感作性

1) モルモットを用いた皮膚感作性試験

資料No. : 1-5
試験機関 : 科研製薬株式会社
[GLP 対応]
報告書作成年 : 1998 年

検体の純度 : %

供試動物 : Hartley 系モルモット

♂、5 週齢、体重 ; 315~372g、

検体処理群 20 匹、陽性対照群 10 匹、陰性対照群 30 匹

観察期間 : 惹起終了後 48 時間観察

試験操作 : Maximization 法

投与量設定根拠 ;

一次感作 ; 蒸留水と FCA の等量混合乳化液、検体の 2.5% エタノール溶液及び検体の 2.5% FCA 乳化液を投与前に剪毛した頸背部 (2cm×4cm) の左右 2 箇所 (2 箇所) に 0.1mL ずつ皮内注射した。陽性対照群には検体の代わりに 0.1% 2,4-ジニトロクロロベンゼン (以下 DNCB) 溶液を用いて同様に一次感作を行った。

二次感作 ; 一次感作 6 日後、10% ラウリル硫酸ナトリウム (以下 SLS) のワセリン軟膏 0.2g を濾紙 (2cm×4cm) に塗布し、同領域に 24 時間閉塞貼付した。貼付終了後残存した SLS ワセリン軟膏を清拭し、検体の 25% ワセリン軟膏 0.2g を塗布した濾紙 (2cm×4cm) を感作領域に 48 時間閉塞貼付した。陽性対照群には 1% DNCB ワセリン軟膏 0.2g を用いて同様に二次感作を行った。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(感 作)

惹 起:二次感作終了14日後、剪毛した両腹側部のうち一方に検体の25%ワセリン軟膏0.1gを塗布した濾紙(2cm×2cm)を、もう一方にはワセリン軟膏0.1gを塗布した濾紙(2cm×2cm)を24時間閉塞貼付した。陽性対照群には0.1%DNCBワセリン軟膏及びワセリン軟膏各0.1gを用いて同様に惹起を行った。

観察項目: 惹起終了24及び48時間後に貼付部位の紅斑及び浮腫の程度を肉眼的に観察し、以下に示す基準に従い採点した。

皮膚反応の評価

①紅斑形成

紅斑なし	0
軽度な紅斑 (弱い紅斑が塗布面積の半分以上)	1
明らかな紅斑	2
中等度から強度の紅斑	3
痂皮形成を伴う紅斑	4

②浮腫形成

浮腫なし	0
軽度な浮腫 (触診して認められる程度)	1
中等度の浮腫 (肉眼的に認められる程度)	2
強度の浮腫 (1mm以上の隆起が認められるもの)	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(感 作)

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以下の表に示した。

群		供試動物数	感作反応動物数								感作陽性率 (%)							
			皮膚反応	24 時間					48 時間									
				皮膚反応評点 0 1 2 3 4	計				皮膚反応評点 0 1 2 3 4	計								
検体	25% 検体	25% 検体	20	紅斑	9	11	0	0	0	11/20	7	13	0	0	0	13/20	65	
				浮腫	19	1	0	0	/	1/20	19	1	0	0	/	1/20		
				紅斑	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20		
				浮腫	20	0	0	0	/	0/20	20	0	0	0	/	0/20		
陽性 対照	1% DNCB	0.1% DNCB	10	紅斑	0	0	0	3	7	10/10	0	0	0	0	10	10/10	100	
				浮腫	0	7	2	1	/	10/10	0	9	1	0	/	10/10		
				紅斑	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10		
				浮腫	10	0	0	0	/	0/10	10	0	0	0	/	0/10		
陰性 対照	25% 検体	25% 検体	20	紅斑	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	
				浮腫	20	0	0	0	/	0/20	20	0	0	0	/	0/20		
				紅斑	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20		
				浮腫	20	0	0	0	/	0/20	20	0	0	0	/	0/20		
	0.1% DNCB	0.1% DNCB	0.1% DNCB	10	紅斑	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0
					浮腫	10	0	0	0	/	0/10	10	0	0	0	/	0/10	
					紅斑	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	
					浮腫	10	0	0	0	/	0/10	10	0	0	0	/	0/10	

感作陽性率 (%) = 感作陽性動物数 / 供試動物数 × 100

感作陽性動物：皮膚反応の評価において評点 1 以上を示したもの。

検体処理群において、感作陽性率は 65% と、半数例以上の動物に皮膚反応が認められたが、反応の程度はいずれも軽度であった。これらの反応は陰性対照群の動物には認められなかった。一方、陽性対照の DNCB 処理群では全動物に明瞭な皮膚反応が認められ、反応の程度も検体処理群に比較し強度であった。

以上の結果から、ペントキサゾン原体は軽度な皮膚感作性を有すると判断された。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(急 神)

(4) 急性神経毒性試験

1) 急性神経毒性試験省略理由書

資料№ : 1-6

試験機関 : 科研製薬株式会社

報告書作成年 : 2004 年

試験成績提出除外根拠条文 : 13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について (2) の⑦のア

提出除外理由 :

急性経口毒性試験からの考察 ;

急性経口毒性試験における一般状態の観察において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

ラットの 90 日間反復経口毒性 (又は亜急性経口毒性試験) からの考察 ;

KPP-314(ペントキサゾン)のラットにおける 13 週間亜急性経口毒性試験において、以下のとおり致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(1) 詳細な状態の観察項目	①外観	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
	②体位	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
	③姿勢	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
	④自律神経系機能	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
	⑤歩行の異常	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
	⑥動物の取り扱い操作 や環境刺激に対する 反応	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
	⑦神経系	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
	⑧異常行動	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
(2) 機能検査項目	①機能検査項目	レポートへの記載なし
	②握力	レポートへの記載なし
	③自発運動量	レポートへの記載なし
(3) 病理組織学的検査項目	①脳	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
	②坐骨神経(抹梢神経)	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
	③骨格筋	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
	④腎髄	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
	⑤眼球及びその付属器	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
(4) その他の検査において 致死量以下の用量で特異的 な神経毒性を示唆する所見	①脳重量	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
	②眼科学的検査	特異的な神経毒性を示唆する所見なし

既知神経毒性物質との化学構造の相関について ;

現在の化学的知見において、本農薬ペントキサゾンは既知神経毒性物質との化学的構造の相関はない。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(亜急/ラット)

(6) 亜急性毒性

1) ラットを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験

資料 No. : 1-7

試験機関 : 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1992 年

検体純度 : %

試験動物 : Fischer 系 SPF ラット (F344/DuCrj)、1 群♂♀各 12 匹、開始時 5 週齢

試験期間 : 3 カ月間 (♂1991 年 12 月 5 日～1992 年 3 月 6 日

♀1991 年 12 月 12 日～1992 年 3 月 13 日)

投与方法 : 検体を 0、80、400、2000 及び 10000ppm の濃度で飼料に混入し、3 カ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎月 1 回以上調製した。

用量設定根拠 :

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。

一般状態に異常は認められず、また、死亡例も認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(亜急/ラット)

体重変化；投与期間中週1回、全生存動物について体重を測定した。

10000ppm 群では対照群と比較し、軽度の体重増加抑制傾向が認められ、雄では4、5、10、11及び12週時に、雌では11週時に対照群との差が有意となった。2000ppm 以下の各投与群では雌雄ともに全投与期間を通じ対照群とほぼ同等であった。

摂餌量及び食餌効率；全ケージについて摂餌量を週1回測定し、食餌効率を算出した。

2000ppm 群雌の11週時及び80ppm 群雄の8週時において摂餌量が対照群と比較し有意に低かったが、全試験期間を通じた総平均摂餌量は雌雄の各投与群ともに対照群の値とほぼ同等であった。食餌効率は、10000ppm 群において雌雄ともに対照群よりやや低かった。2000 ppm 以下の各投与群では食餌効率の変動に一定の傾向は認められず、総平均食餌効率も対照群と同等であった。

検体摂取量；投与期間中の1日当り平均検体摂取量を以下の表に示す。

投与群 (ppm)		80	400	2000	10000
検体摂取量 (mg/kg/day)	♂	4.646	23.60	117.0	606
	♀	5.238	26.14	129.4	664

血液学的検査；試験終了時に各群の全生存動物について後大静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

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

統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(亜急/ラット)

単位；対照群に対する変動率 (%)

性別	♂				♀			
	80	400	2000	10000	80	400	2000	10000
投与群 (ppm)	80	400	2000	10000	80	400	2000	10000
ヘマトクリット値				↓ 97				
白血球数	↑ 113							
MCV	↓ 99	↓ 99	↓ 98	↓ 97				

Dunnett または Scheffe の多重比較法、

↑ ↓ : P < 0.05 ↓ ↓ : P < 0.01

10000ppm 群の雄においてヘマトクリット値、MCV に低下が認められた。これらの変化の変動幅は小さかったが、検体投与に関連する変化と考えられた。一方、80、400 及び 2000 ppm 群の雄においても MCV の有意な低下が認められたが、これらの群ではヘマトクリット値、白血球数及び血色素量のいずれにも変動が認められなかったことから、生物学的意義のない偶発的变化と考えられた。また、80ppm 群の雄では白血球数の上昇が認められたが、偶発的变化と考えられた。雌では各投与群とも有意な変動は認められなかった。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (GGTP)、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、クレアチニン、尿素窒素、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)、血糖、総コレステロール、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(雌雄/ラット)

統計学的有意差の認められた結果を以下の表に示す。

単位；対照群に対する変動率（%）

性別	♂				♀				
	投与群 (ppm)	80	400	2000	10000	80	400	2000	10000
GPT				↓ 82					
CPK				↓ 87					
尿素窒素		↓ 90							
アルブミン				↑ 103					
塩素				↓ 99					

Dunnett または Scheffé の多重比較法

↑ ↓ : P<0.05 ↑↓ : P<0.01

10000ppm 群の雄では GPT、CPK 及び塩素値の低下が、また、アルブミン値の上昇が認められたが、これらの変化はいずれも毒性学的意義が不明であった。400ppm 群の雄では尿素窒素値の低下が認められたが、投与量との相関は認められず、偶発的变化と考えられた。80 及び 2000ppm 群の雄及び雌では有意な変動は認められなかった。

尿検査；試験終了時に採取した尿について以下の項目を検査した。

比重、pH、タンパク質、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン

統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

性別	♂					♀					
	投与群 (ppm)	0	80	400	2000	10000	0	80	400	2000	10000
pH			↑							↓	

Mann-Whitne の U 検定、↑ ↓ : P<0.05

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(亜急/ラット)

尿 pH において、400ppm 群の雄に有意な上昇が、2000ppm 群の雌に有意な低下が認められたが、いずれも投与用量に相関しておらず、偶発的に生じたものと考えられた。

眼科的検査；投与開始前に全生存動物と試験終了時に対照群及び10000ppm 群の全生存動物について検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量；試験終了時に全生存動物について、以下の臓器重量を測定し、相対重量を算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣

統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

単位；対照群に対する変動率 (%)

性別		♂				♀			
		80	400	2000	10000	80	400	2000	10000
投与群 (ppm)									
体重									↓ 95
肝臓	絶対重量				↑ 113				↑ 109
	相対重量			↑ 104	↑ 118			↑ 105	↑ 115
腎臓	相対重量				↑ 108			↑ 105	↑ 109
副腎	相対重量								↑ 107

Dunnett または Scheffe の多重比較法

↑ ↓ : P<0.05 ↑ ↓ : P<0.01

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(亜急/ラット)

10000ppm 群では雌雄の肝臓の絶対及び相対重量、腎臓の相対重量、雌の副腎の相対重量に増加が認められた。2000ppm 群では雌雄の肝臓と雌の腎臓の相対重量に増加が認められた。肝臓および副腎の重量増加については、本試験に先立って実施された 28 日間用量設定試験においても、雄で 1000ppm 以上の投与群に肝臓重量の増加が、雌では 10000ppm 以上の投与群に肝臓重量および副腎重量の増加が認められていること、また、本試験と 28 日間用量設定試験のいずれにおいても肝臓には形態的变化が認められていることから、検体による影響と判断された。また、腎臓の重量増加は投与量と関連していたため、検体投与による可能性が高いと考えられた。400ppm 以下の各投与群では雌雄とも臓器重量の有意な変動は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

・ 10000ppm 群の雌 12 例中 3 例に肝臓の腫大が認められた。本所見は統計学的に有意に高い頻度ではなかったものの、同群で認められた肝臓重量の増加と対応しており、検体投与による変化と考えられた。2000ppm 以下の各投与群では雌雄とも検体投与に関連した変化は認められなかった。

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標本を作製し、検鏡した。

脳 (3 カ所)、脊髄 (頸部、胸部、腰部)、末梢神経 (坐骨神経)、下垂体、胸腺、甲状腺/上皮小体 (両側)、副腎 (両側)、脾臓 (2 カ所)、骨・骨髓 (胸骨、大腿骨)、リンパ節 (頸部、腸間膜)、心臓 (2 カ所)、大動脈 (胸部)、唾液腺、食道、胃 (前胃、腺胃)、肝臓 (2 カ所)、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓 (両側)、膀胱、精巣 (両側)、精巣上体 (両側)、前立腺、精のう及び凝固腺、卵巣 (両側)、子宮 (角部、頸部)、眼球及びハーダ一腺 (両側)、骨格筋 (下腿三頭筋)、皮膚 (腰背部)、乳腺 (雄のみ)、肉眼的異常部位 (正常組織との境界部を含む)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(亜急/ラット)

統計学的有意差の認められた所見を以下の表に示す。

性別		♂					♀				
投与群 (ppm)		0	80	400	2000	10000	0	80	400	2000	10000
臓器	所見\ 検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
肝臓	胆管増生	1	1	1	2	6*	0	0	1	7*	12**
	小葉周辺性肝細胞腫大	0	0	0	0	11**	0	0	0	0	0
膀胱	粘膜上皮過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12**

Fisher の直接確率計算法、*:P<0.05 **:P<0.01

10000ppm 群の雄 12 例中 11 例の肝臓に軽度の小葉周辺性肝細胞腫大が、12 例中 6 例に軽度の胆管増生が認められた。また、同群の雌では 12 例全例に中等度の胆管増生と、膀胱の粘膜上皮過形成が認められた。2000ppm 群の雌では 12 例中 7 例の肝臓に軽度の胆管増生が認められた。肝臓でみられたこれらの変化については、本試験に先立って実施された 28 日間用量設定試験においても 30000ppm 群の雄で小葉周辺性肝細胞腫大が、雌雄で胆管増生が観察されており、明らかに検体投与によって生じた変化と考えられた。また、10000ppm 群雌でみられた膀胱の粘膜上皮過形成についても検体による影響と考えられた。2000ppm 群の雄及び 400ppm 以下の各投与群の雌雄においては顕著な異常は認められなかった。

本剤のラットに対する 3 カ月間飼料混入投与による亜急性経口毒性試験における影響として、10000ppm 群では雌雄に体重増加抑制傾向が認められた他、血液学的検査では雄にヘマトクリット値及び MCV の低下、臓器重量では雌雄の肝臓で絶対・相対重量の増加、雌雄の腎臓及び雌の副腎で相対重量の増加、病理組織学的検査では雄に小葉周辺性肝細胞腫大、雌雄に胆管増生、雌で膀胱粘膜上皮過形成が観察された。

2000ppm 群では雌雄の肝臓と雌の腎臓の相対重量に増加が認められ、病理組織学的検査では雌の肝臓に胆管増生が観察された。400 及び 80ppm 群では雌雄とも検体投与に起因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科研製薬株式会社にある。

(亜急/ラット)

以上の結果から、無影響量は 400ppm (雄 23.60mg/kg/day、雌 26.14mg/kg/day)、最小中毒量は 2000ppm (雄 117.0mg/kg/day、雌 129.4mg/kg/day)、確実中毒量は 10000ppm (雄 606 mg/kg/day、雌 664mg/kg/day) と判断された。

【申請者注】

1. 無毒性量について

上記の結果から、ラット 3 カ月間亜急性毒性試験における無毒性量は、400ppm (雄 23.60mg/kg/day、雌 26.14mg/kg/day) と判断された。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(亜急/マウス)

2) マウスを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験

資 料 No: 1-8

試 験 機 関 : (財)残留農薬研究所
[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体純度: %

試験動物: ICR系 SPF マウス (Crj:CD-1) 1 群♂♀各 12 匹、開始時 6 週齢

試験期間: 3 カ月間 (♂1992 年 4 月 14 日～1992 年 7 月 14 日
♀1992 年 4 月 21 日～1992 年 7 月 21 日)

投与方法: 検体を 0、80、400、2000 及び 10000ppm の濃度で飼料に混入し、3 カ月間にわたって
随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎月 1 回以上調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

一般状態に検体投与による異常は認められず、また死亡例も認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(亜急/マウス)

体重変化；投与期間中週1回、全生存動物について体重を測定した。

各群とも検体投与に関連づけられる変化は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；全ケージについて摂餌量を週1回測定し食餌効率を算出した。摂餌量では400及び2000ppm群の雄で試験終了時に対照群に比べ有意な増加が認められたが、同群の雌ならびに80及び10000ppm群の雌雄では対照群に比べ明らかな差は認められなかった。

平均食餌効率は10000ppm群で雄は対照群に比べ14%、雌は21%低い値を示したが、投与期間中の各週において雌雄とも投与期間及び投与量に関連づけられる異常はなかった。2000ppm以下の各投与群では雌雄とも特に異常は認められなかった。

検体採取量；投与期間中の1日当り平均検体採取量を以下の表に示す。

投与群 (ppm)		80	400	2000	10000
検体採取量 (ng/kg/day)	♂	9.788	47.99	250.9	1287
	♀	10.938	54.34	271.2	1430

血液学的検査；試験終了時に各群の全生存動物について後大静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

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

統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

単位；対照群に対する変動率 (%)

性別	♂				♀			
	80	400	2000	10000	80	400	2000	10000
赤血球数								↓94

Dunnett または Scheffe の多重比較法、↑↓:P<0.05

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は研製薬株式会社にある。

(腫瘍/マウス)

10000ppm 群の雌において赤血球数の有意な減少が認められた。本試験に先立って実施された28日間用量設定試験においても30000ppm 群の雄に貧血(ヘマトクリット値、血色素量および赤血球数の減少)が観察されていることから、この変化は検体投与に起因する変化であると考えられた。10000ppm 群の雄及び2000ppm 以下の各投与群の雌雄では異常は認められなかった。

血液生化学検査：血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ(ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ(GGTP)、クレアチンホスホキナーゼ(CPK)、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン

統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

単位：対照群に対する変動率 (%)

性別	♂				♀				
	投与群 (ppm)	80	400	2000	10000	80	400	2000	10000
GOT									↑ 218
CPK									↑ 224

Dunnett または Scheffe の多重比較法、↑ ↓: P<0.05 ⇕ ↓: P<0.01

10000ppm 群の雄では GOT 及び CPK の増加が認められた。同群の雌雄においては肝臓の相対重量が増加し、かつ病理組織学的検査においても小葉中心性肝細胞腫大が観察されていることから、GOT の増加は検体投与に起因する、肝臓への作用を示唆する変化であると考えられた。CPK の増加も検体との関連性が推察された。10000ppm 群の雄及び2000ppm 以下の各投与群の雌雄では異常は認められなかった。

尿検査：血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

比重、pH、タンパク質、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(亜急/マウス)

統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

性別	♂					♀				
	0	80	400	2000	10000	0	80	400	2000	10000
投与群 (ppm)										
比重*1										↓ 98
pH*2										↑

*1: Dunnett または Scheffe の多重比較法、↑↓: P<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

*2: Mann-Whitney の U 検定、↑↓: P<0.05

10000ppm 群の雌において、尿比重の低下及び尿 pH の上昇が認められた。尿比重については、本試験に先立って実施された 28 日間用量設定試験においても 30000 及び 10000ppm 群の雄雌で低下あるいは低下傾向が認められたことから、検体投与との間に何らかの関連性が疑われた。尿 pH の増加については、検体投与との関連性を明らかにすることはできなかった。10000ppm 群の雄及び 2000ppm 以下の各投与群の雌雄では異常は認められなかった。

臓器重量; 試験終了時の全生存動物について、以下の臓器重量を測定し、相対重量を算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣

統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

単位; 対照群に対する変動率 (%)

性別	♂				♀			
	80	400	2000	10000	80	400	2000	10000
投与群 (ppm)								
肝臓	相対重量			↑ 111				↑ 112
副腎	絶対重量			↓ 84				

Dunnett または Scheffe の多重比較法、↑↓: P<0.05

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(亜急/マウス)

10000ppm 群では雌雄の肝臓の相対重量が増加した。この変化は、血液生化学的検査における GOT の増加および病理組織学的検査における小葉中心性肝細胞腫大の発生とあわせて、検体投与に起因する肝臓への作用を示唆する変化であると考えられた。同群の雄では副腎の絶対重量が減少したが、相対重量には異常はなく、病理組織学的検査においてもこれに対応する変化がみられなかったことから、検体投与とは関連しない偶発的变化であると考えられた。2000ppm 以下の各投与群では雌雄とも臓器重量の有意な変動は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

各群とも検体投与に関連した変化は認められなかった。

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標本を作製し、検鏡した。

脳 (3カ所)、脊髄 (頸部、胸部、腰部)、末梢神経 (坐骨神経)、下垂体、胸腺、甲状腺/上皮小体 (両側)、副腎 (両側)、脾臓 (2カ所)、骨-骨髓 (胸骨、大腿骨)、リンパ節 (頸部、腸間膜)、心臓 (2カ所)、大動脈 (胸部)、唾液腺、食道、胃 (前胃、腺胃)、肝臓 (2カ所)、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓 (両側)、膀胱、精巢 (両側)、精巢上体 (両側)、前立腺、精のう及び凝固腺、卵巣 (両側)、子宮 (角部、頸部)、眼球及びハーダー腺 (両側)、骨格筋 (下腿三頭筋)、皮膚 (腰背部)、乳腺 (雌のみ)、肉眼的異常部位

統計学的有意差の認められた所見を以下の表に示す。

性別		♂					♀				
投与群 (ppm)		0	80	400	2000	10000	0	80	400	2000	10000
臓器	所見、検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
肝臓	小葉中心性肝細胞腫大	0	0	0	0	8**	0	0	0	0	7**
膀胱	粘膜上皮好酸性小体沈着	0	0	0	0	12**	0	0	0	6**	6**
	粘膜上皮過形成	0	0	0	0	5*	0	0	0	0	4*

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

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(亜急/マウス)

10000ppm 群の雌雄各 12 例中雄 8 例及び雌 7 例で肝臓の小葉中心性肝細胞腫大が、雄全例及び雌 6 例で膀胱の粘膜上皮好酸性小体沈着が、雄 5 例及び雌 4 例で膀胱の粘膜上皮過形成が認められた。2000ppm 群の雌でも膀胱の粘膜上皮好酸性小体沈着が認められた。10000ppm 及び 2000ppm 群で認められた膀胱における変化は、通常マウスにはほとんど観察されないことから、検体投与に起因するものと考えられた。2000ppm 群の雄及び 400ppm 以下の各投与群の雌雄では検体投与に関連する異常は認められなかった。

本剤のマウスに対する 3 カ月間飼料混入投与による亜急性経口毒性試験における影響として、10000ppm 群で雌雄とも臓器重量で肝臓の相対重量増加、病理組織学的検査では膀胱の粘膜上皮好酸性小体沈着及び粘膜上皮過形成、肝臓の小葉中心性肝細胞腫大が観察された。また、同群雌では尿検査で尿比重の低下及び尿 pH の上昇、血液学的検査で赤血球数の減少、血液生化学所見では GOT 及び CPK が高値を示した。2000ppm 群の雌では病理組織学的検査で膀胱粘膜上皮好酸性小体沈着が認められた。2000ppm 群雄ならびに 400 及び 80ppm 群の雌雄では検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、無影響量は雄では 2000ppm (250.9mg/kg/day)、雌では 400ppm (54.34mg/kg/day)、最小中毒量は雄では 2000ppm と 10000ppm の間、雌では 2000ppm (271.2mg/kg/day)、確実中毒量は雌雄とも 10000ppm (雄 1237mg/kg/day、雌 1430mg/kg/day) と判断された。

【申請者注】

1. 無毒性量について

上記の結果から、マウス 3 カ月間亜急性毒性試験における無毒性量は、雄では 2000ppm (250.9mg/kg/day)、雌では 400ppm (54.34mg/kg/day) と判断された。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(亜急/イヌ)

3) イヌを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験

資料 No. : 1-9

試験機関: 助残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体純度: %

試験動物: イヌ (ビーグル種) 1 群♂♀各 4 匹、
開始時♂5 カ月齢、♀5~6 カ月齢

試験期間: 3 カ月間 (♂1992 年 8 月 4 日~1992 年 11 月 4 日
♀1992 年 8 月 12 日~1992 年 11 月 11 日)

投与方法: 検体を 0、400、2000 及び 10000ppm の濃度で飼料に混入し、3 カ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 4 週間以内に 1 回調製した。

用量設定根拠:

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(亜急/イヌ)

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

各投与群において泡沫液の嘔吐が認められ、10000ppm群では、投与1～4週時に雄の全例に観察され、対照群に比べ有意に高い発生頻度を示した。

しかし、症状が観察された週の延べ数あるいは投与期間中の発生個体数には、投与群間において投与量との相関性はみられなかった。また、泡沫液嘔吐はビーグル犬においてしばしば観察される所見で、本試験における発生頻度についても背景データ（近年同研究所で実施した5つの亜急性毒性試験結果より、対照群における本症状発生個体数/検査動物数；3/5、2/5、2/5、0/6、2/4）に比較し、異常に高い値ではないため、本所見と検体投与との関連性はないと判断された。

死亡例は認められなかった。

体重変化；投与期間中週1回、全生存動物について体重を測定した。

各群とも対照群との間に有意差は認められなかった。

摂餌量；毎朝給餌前に前日の飼料残余量を測定し、摂餌量を算出した。

各群とも対照群と比較して明らかな差は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の1日当たり平均検体摂取量を以下の表に示す。

投与群 (ppm)		400	2000	10000
検体摂取量 (mg/kg/day)	♂	12.3	53.8	312
	♀	13.2	64.3	318

血液学的検査；全生存動物について投与開始前、投与7週時及び試験終了時に機側皮静脈より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

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

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(画意/イヌ)

統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

単位；対照群に対する変動率（％）

検査項目	検査時期 (週)	投与群 (ppm)					
		♂			♀		
		400	2000	10000	400	2000	10000
MCHC	13						↑102
ディファレンシャルカウント (単球)	0			↑350			

Dunnett または Scheffé の多重比較法、

↑↓: P<0.05 ↑↓: P<0.01

10000ppm 群の雄では投与開始前にディファレンシャルカウントの単球が対照群に比べ有意に高い値を示したが、その後の検査では異常は認められなかった。また、雄では試験終了時に MCHC の増加がみられたが、他の赤血球関連検査項目には異常が認められないので偶発的変化と判断された。2000ppm 以下の各投与群においては雌雄とも有意な変動は認められなかった。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ (ALP)、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ペプチダーゼ (GGTP)、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、クレアチニン、尿素窒素、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)、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(亜急/イヌ)

単位；対照群に対する変動率 (%)

検査項目	検査時期 (週)	投与群 (ppm)					
		♂			♀		
		400	2000	10000	400	2000	10000
ALP	7			↑149			
	13			↑200			↑249
GOT	0	↑122					
GPT	7		↓61				
トリグリセライド	7					↑142	

Dunnett または Scheffe の多重比較法

↑↓:P<0.05 ↑↓:P<0.01

10000ppm 群の雄では7週時及び試験終了時に、雌では試験終了時に ALP が有意に増加した。本変化は10000ppm 群における雄の肝臓重量増加ならびに病理組織学的検査での雄の肝細胞腫大に対応する変化であると考えられ、検体投与に起因する肝毒性を示唆する変化であると考えられた。

2000ppm 群の雄では7週時に GPT の有意な減少が、雌では7週時にトリグリセライドの増加が認められたが、いずれも投与量との相関性がないことから偶発的変化と判断された。400ppm 群の雄では投与開始前に GOT が対照群に比べ有意に高い値を示したが、その後の検査では異常は認められなかった。雌では異常は認められなかった。

尿検査：全生存動物について投与開始前及び試験終了時に採取した尿について下記の項目を検査した。

比重、pH、タンパク質、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、外観、尿量、沈渣

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(要旨/イヌ)

統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

単位；対照群に対する変動率 (%)

性別	♂			♀		
	400	2000	10000	400	2000	10000
投与群 (ppm)	400	2000	10000	400	2000	10000
比重	↑102					

Dunnett または Scheffe の多重比較法、↑↓:P<0.05

400ppm 群の雄では試験終了時に尿比重の有意な増加が認められたが、400ppm 群の雌、10000 及び 2000ppm 群の雌雄においては異常が認められず、本変化と投与量との相関性がないことから、偶発的变化であると考えられた。

眼科的検査；全生存動物について投与開始前及び試験終了時に以下について検査した。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底
各群とも検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物について臓器重量を測定し、相対重量を算出した。

脳、下垂体、甲状腺/上皮小体、心臓、脾臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、
前立腺、卵巣。

統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

単位；対照群に対する変動率 (%)

性別	♂			♀		
	400	2000	10000	400	2000	10000
肝臓	絶対重量		↑121			
	相対重量		↑116			
前立腺	絶対重量	↑213	↑209			
	相対重量	↑196				

Dunnett または Scheffe の多重比較法、

↑↓:P<0.05 ↑↓:P<0.01

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(亜急/イヌ)

10000ppm 群の雄では肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加が認められた。

2000ppm 群の雄では肝臓及び前立腺の絶対重量の有意な増加が認められた。

400ppm 群の雄では前立腺の絶対及び相対重量の増加が認められた。雌では各投与群とも有意な変動は認められなかった。

10000ppm 群における肝臓重量の変化は、同群の雌雄において観察された肝臓の肝細胞腫大に対応する変化であり、検体投与に起因する肝毒性を示す変化であると判断された。2000ppm 群雄で観察された肝臓の絶対重量の有意な増加については、相対重量で対照群に比べ明らかな差がなく、かつその他の検査においても対応する異常はなかったことから検体投与との間に関連性はないと判断された。

2000 及び 400ppm の雄において認められた前立腺の重量増加については、投与量との相関性がないことから偶発的变化と判断された。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

10000ppm 群において雄 2 例に肝臓の腫大が観察された。本剖検所見は雄 2 例のみの変化であり、統計学的に有意な増加ではなかったが、血液生化学検査、臓器重量及び病理組織学的検査において検体投与による肝臓への作用が観察されていることから、検体投与に起因する変化であると判断された。さらに 10000ppm 群では、雄 2 例に胆のう胆汁うっ滞が観察された。同所見も雄 2 例のみの変化であったが、通常のイヌには観察されない変化であることから検体投与との間に何らかの関連性があると推察された。同群の雌及び 2000ppm 以下の各群の雌雄においては異常は認められなかった。

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

脳（大脳、小脳、橋、延髄を含む 8 カ所）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、末梢神経（坐骨神経）、下垂体、胸腺、甲状腺/上皮小体（両側）、副腎（両側）、脾臓（2 カ所）、骨・骨髄（胸骨、大腿骨、肋骨）、リンパ節（頸部、腸間膜）、心臓（3 カ所）、大動脈、唾液腺、食道、胃（噴門部、胃底部、幽門部）、肝臓（3 カ所）、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺（主要気管支を含む 2 カ所）、腎臓（両側）、膀胱、精巣（両側）、精巣上体（両側）、前立腺、卵巣（両側）、子宮（角部、体部、頸管部）、眼球（両側）、骨格筋、皮膚、乳腺（雌のみ）、肉眼的異常部位

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(亜急/イヌ)

統計学的有意差の認められた所見を以下の表に示す。

単位；個体数

性別		♂				♀			
投与群 (ppm)		0	400	2000	10000	0	400	2000	10000
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓	肝細胞腫大 (小葉 周辺～中間帯)	0	0	0	4*	0	0	0	4*

Fisher の直接確率計算法、*：P<0.05

10000ppm 群の雌雄全例で肝臓の肝細胞腫大が認められた。本試験に先立って実施されたイヌにおける 28 日間の用量設定試験では、30000 及び 10000ppm 群の雌雄に小葉周辺性の肝細胞腫大が観察されており、さらに、上記のごとく各検査項目において肝毒性を示唆する変化が認められたことから、本変化も検体投与に起因するものであると判断された。2000ppm 以下の各投与群の雌雄では統計学的に有意な変動は認められなかった。

本剤のイヌにおける 3 カ月間飼料混入投与による亜急性経口毒性試験における影響として、10000ppm 群では、血液生化学検査で雌雄ともに ALP の有意な増加が観察された。剖検では、肝臓の腫大及び胆のうの胆汁うっ滞が雄 2 例に認められた。臓器重量では、雄において肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加が観察された。病理組織学的検査では、肝臓の小葉周辺から小葉中間帯にかけての肝細胞腫大が雌雄全例に観察された。2000ppm 以下の投与群では、雌雄とも検体投与に関連づけられる異常は認められなかった。

以上の結果から、無影響量は 2000ppm (雄 58.8mg/kg/day、雌 64.3mg/kg/day)、最小中毒量は 2000ppm と 10000ppm の間、確実中毒量は 10000ppm (雄 312mg/kg/day、雌 318mg/kg/day) と判断された。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(亜急/イヌ)

【申請者注】

1. 無毒性量について

2000ppm 群の雄では、肝臓の絶対重量の有意な増加が認められた他、血液生化学的検査において ALP で有意差はないものの対照群に比べ高い値を示していることから検体投与による軽度な影響があったことが推察された。これらの変化は本試験の高用量群である 10000ppm 群でもみられており用量相関性があること、また、その後に実施したイヌ 12 カ月間慢性毒性試験においても高用量群の 5000ppm 群で雌雄とも有意に増加していることから、検体投与の影響と考えられた。400ppm 群では何ら検体投与の影響はみられなかった。

従って、イヌ 3 ヶ月間亜急性毒性試験における無毒性量は、雄では 400ppm (12.3mg/kg/day)、雌では上記の試験結果から 2000ppm (64.3mg/kg/day) 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科研製薬株式会社にある。

(反経神)

(9) 反復経口投与神経毒性試験

1) 反復経口投与神経毒性試験省略理由書

資料No. : 1-10

試験機関 : 科研製薬株式会社

報告書作成年 : 2004年

試験成績提出除外根拠条文 : 13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について (2) の⑫のア

提出除外理由 :

ラットの 90 日間反復経口毒性 (又は亜急性経口毒性試験) からの考察 ;

KPP-314 (ペントキサゾン) のラットにおける 13 週間亜急性経口毒性試験において、以下のとおり致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(1) 詳細な状態の観察項目	①外観	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
	②体位	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
	③姿勢	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
	④自律神経系機能	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
	⑤歩行の異常	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
	⑥動物の取り扱い操作 や環境刺激に対する 反応	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
	⑦神経系	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
	⑧異常行動	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
(2) 機能検査項目	①機能検査項目	レポートへの記載なし
	②握力	レポートへの記載なし
	③自発運動量	レポートへの記載なし
(3) 病理組織学的検項目	①脳	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
	②坐骨神経 (末梢神経)	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
	③骨格筋	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
	④脊髄	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
	⑤眼球及びその付属器	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
(4) その他の検査において 致死量以下の用量で特異的 な神経毒性を示唆する所見	①脳重量	特異的な神経毒性を示唆する所見なし
	②眼科学的検査	特異的な神経毒性を示唆する所見なし

既知神経毒性物質との化学構造の相関について ;

現在の化学的知見において、本農薬ペントキサゾンは既知神経毒性物質との化学的構造の相関はない。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/癌/ラット)

(1 1) 慢性毒性及び発がん性

1) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験

資 料 No. : 1-11

試 験 機 関 : 財 務 省 農 業 研 究 所

[GLP 対応]

報 告 書 作 成 年 : 1995 年

検体純度 : %

試験動物 : Fischer 系 SPF ラット (F344/DuCrj)

1 群主群♂♀各 50 匹及び衛星群♂♀各 35 匹、開始時 5 週齢

投与後 6、12 及び 18 カ月時に各衛星群♂♀10 匹を中間屠殺した。

試験期間 : 24 カ月 (♂1992 年 8 月 25 日～1994 年 8 月 25 日

♀1992 年 9 月 3 日～1994 年 9 月 8 日)

投与方法 : 検体を 0、200、1000 及び 5000ppm の濃度で飼料に混入し、24 カ月間にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は 1 カ月に 1 回以上調製した。

投与量設定根拠 ;

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/適/ラット)

統計学的有意差の認められた所見を以下の表に示す。

性別	♂				♀			
	0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
投与群 (ppm)	0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
皮膚色蒼白化	1	3	↑7	2	2	3	4	1
外陰部被毛の汚れ	7	↓1	4	↓1	6	7	5	↑17
外陰部被毛の湿潤	0	0	0	0	0	2	0	↑7

Fisher の直接確率計算法、↑↓: P<0.05 ↑↓: P<0.01

5000ppm 群の雄で外陰部被毛の尿による汚れと湿潤を示す個体が増加した。これらの動物では病理組織学的検査において、膀胱粘膜上皮に増殖性病変が観察され、本変化との関連性が疑われた。雄において一部の臨床症状が有意に増減したが、投与量との相関は認められず、検体投与の影響とは考えられなかった。

試験終了時の死亡率を以下の表に示す。

投与群 (ppm)		0	200	1000	5000
死亡率 (%)	♂	24	20	30	10
	♀	16	14	18	18

検体投与による死亡率の増加は認められなかった。

体重変化: 投与開始時から 18 週時までは週 1 回、投与 16 週時以後は 4 週間に 1 回、すべての生存動物の体重を測定した。平均体重は主群についてのみ算出した。5000ppm 群の雌雄で投与期間を通じて軽度の体重増加抑制が認められ、検体投与の影響と考えられた。1000ppm 群の雄においても、投与 8、10 及び 11 週時に有意な体重の低値がみられたが、それ以降は差がなく推移したので検体投与の影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/癌/ラット)

摂餌量及び食餌効率；主群の全生存動物について投与開始から13週時までは毎週1回、投与16週時以後は4週に1回の頻度で摂餌量を測定した。投与開始から13週時までは食餌効率を算出した。

摂餌量においては各投与群で有意な増減が散見されたが、この変動には一定の傾向も用量相関性も認められず、偶発的な変動と考えられた。

5000ppm 群の雌雄において食餌効率がやや低値を示したが、これは軽度の体重増加抑制と関連していた。

検体採取量；投与期間中の1日当り平均検体採取量を以下の表に示す。

投与群 (ppm)		200	1000	5000
検体採取量 (mg/kg/day)	♂	6.92	35.2	180.5
	♀	8.74	43.8	225.3

血液学的検査；投与26、52及び78週時に衛星群から、104週時に主群から選択した各投与群雌雄10匹ずつについて、エーテルの麻酔下で後大静脈より採血し、以下の項目の測定を行った。

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

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/癌/ラット)

統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

検査項目	検査時期 (週)	投与群 (ppm)					
		♂			♀		
		200	1000	5000	200	1000	5000
ヘマトクリット値	52			↓97			↓96
	78						↓94
	104						↓95
血色素量	78						↓96
赤血球数	78						↓95
MCV	26			↓98			
	78						↓99
MCHC	26						↑102
	78			↑103	↓98		↑102
	104						↑103
血小板数	104						↑114
ディアドンシヤルカント (分葉核好中球数)	52		↓74	↓74			
	104					↓64	

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑ ↓:P<0.05 ⇕:P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

5000ppm 群雌の 78 週時にヘマトクリット値、血色素量、赤血球数の減少及び MCHC の増加が認められ、検体投与により貧血がもたらされたものと判断された。その他の変動はそれぞれが単独の変化であり、これらと関連する変化が他の項目に認められないため、偶発的な変動と考えられた。

本資料に記載された情報に保わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/痛/ラット)

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGTP)、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、クレアチニン、尿素窒素、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)、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

検査項目	検査時期 (週)	投与群 (ppm)					
		♂			♀		
		200	1000	5000	200	1000	5000
ALP	26	↓90	↓86	↓88			
	52		↓88	↓80			
	78			↓67			
GOT	26		↓74	↓64			
	78		↓57	↓54			
GPT	26	↓81	↓79	↓56			
	78			↓60			↓68
	104			↓68			
GGTP	26		↓50	↓50			
	52	↓50		↓50			
	78		↓67	↓67			

Dunnett または Scheffé の多重比較法、↑ ↓: P<0.05 ♂♀: P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/癌/ラット)

検査項目	検査時期 (週)	投与群 (ppm)					
		♂			♀		
		200	1000	5000	200	1000	5000
CPK	26		↓58				
	52				↓76	↓77	
尿素窒素	52			↑108			
総蛋白	78			↑103			
	104					↑106	↑106
グロブリン	104						↑114
総コレステロール	52			↓82			
	78			↓85			
トリグリセライド	52						↓74
	78			↓73		↓62	↓49
	104			↓66			
無機リン	104					↓77	
カリウム	78		↓94				
塩素	78				↑102	↑101	

Duaneet または Scheffé の多重比較法、↑↓:P<0.05 ↑↓:P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

5000ppm 群の雄において 78 及び 104 週時に、雌において 52 及び 78 週時にトリグリセライドの減少が認められた。雄では他の検査項目及び病理組織学的検査において、これに関連した肝細胞障害を示唆する所見は認められなかったが、雌では病理組織学的検査において肝臓の胆管増生が観察されたことから、検体投与の影響であることが疑われた。1000ppm 群の雄においても 78 週時にトリグリセライドの減少が認められたが、他の検査時期では認められず、また、他の検査項目で肝機能低下を示すような変化も認められないことから、偶発的な変動と判断された。その他認められた変動は、毒性学的意義がないか、用量相関性のない偶発的な変動であり、検体投与との関連はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(視/癌/ラット)

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

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

統計学的有意差の認められた所見を以下の表に示した。

検査項目	検査時期 (週)	投与群 (ppm)							
		♂				♀			
		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
尿量*1	52				↑180				↑160
	78				↑130				
	104								↑150
比重*1	78				↓99				
	104								↓98
pH*2	78				↑				

*1: Dunnett または Scheffé の多重比較法、 $\uparrow \downarrow: P < 0.01$

*2: Mann-Whitney の U 検定、 $\uparrow \downarrow: P < 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

5000ppm 群の雄において 52 及び 78 週時に、雌において 52 及び 104 週時に尿量の増加がみられ、さらに雄では 78 週時、雌では 104 週時に比重の減少が認められ、検体投与の影響と考えられた。雄において 78 週時にみられた pH の上昇は、他の検査時期ならびに同群の雌には認められないため、偶発的な変化と考えられた。

眼科的検査；投与開始前に全動物について、投与 104 週時に主群の対照群及び最高用量群の全生存動物について眼科的検査を実施した。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

臓器重量；投与 28、52 及び 78 週時の中間屠殺群と試験終了時の各投与群雄雄 10 例ずつを対象として以下の臓器重量を測定し、相対重量を算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(糧/癌/ラット)

統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

検査項目		検査時期 (週)	投与群 (ppm)					
			♂			♀		
			200	1000	5000	200	1000	5000
肝 臓	絶対重量	26			↑114			↑108
	相対重量	26		↑106	↑117			↑112
		52			↑111			↑109
		78						↑115
		104						↑114
腎 臓	相対重量	26					↑107	
副 腎	絶対重量	26	↑112					
		52	↓91					
		78						↓88
	相対重量	26	↑117					

Dunnett または Scheffe の多重比較法、↑↓:P<0.05 ↑↓:P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

5000ppm 群の雌雄において肝臓の絶対ないし相対重量が、1000ppm 群の雄において肝臓の相対重量が増加し、検体投与の影響と考えられた。

5000ppm 群の雌において腎臓の相対重量の増加及び副腎の絶対重量の減少が認められたが、他の検査時期には認められず、重量の変動に関連するような病理組織学的所見も認められないことから、偶発的な変化と考えられた。また、200ppm 群の雄において副腎の重量に変動が認められたが、用量依存性がないため偶発的な変化と判断された。

肉眼的病理検査；主群の途中死亡、切迫屠殺及び試験終了時の全生存動物及び衛星群の中間屠殺動物について剖検した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(優/窩/ラット)

統計学的有意差の認められた所見を以下の表に示す。

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	12	10	15	6	8	7	9	9
	外表	赤色眼脂	3	1	4	1	6	1	3*	2*
		外陰部被毛汚れ	6	2	2*	1	5	3	4	4
	肝臓	退色	2	3	3	0	5	1	1*	1*
	腎臓	暗調化	1	3	2	1	4	0	0*	2
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	38	40	35	45	42	43	41	41
	腎臓	表面粗造	0	2	5*	1	2	0	1	0
	下垂体	点	4	2	1	3	4	13*	9	13*
全動物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	腎臓	表面粗造	0	2	6*	1	2	0	1	0
		暗調化	2	4	3	2	6	2	0*	2

Fisher の直接確率計算法、* : P<0.05

5000 及び 200ppm 群の雌で下垂体の点の発生頻度が最終屠殺時に増加したが、病理組織学的検査においてこれに相当する変化がなかったことから、偶発的な変動と判断された。その他有意差のみられた所見はいずれも用量相関性を欠くか、減少の変化であり、毒性学的意義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標本を作製し、検鏡した。

すべての肉眼的異常部位、脳、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺/上皮小体、副腎、脾臓、骨・骨髄(肋骨、大腿骨)、リンパ節(頸部、腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精のう及び睪固腺、卵巣、子宮(角部、頸部)、眼球及びハーダー腺、骨格筋、皮膚、乳腺(雄のみ)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/痛/ラット)

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な病変を表1 (p.114~117) に示す。

5000ppm 群の雌において、すべての検査時期に膀胱のびまん性粘膜上皮過形成及び肝臓の胆管増生の発生頻度が、雄では最終屠殺時にびまん性粘膜上皮過形成の発生頻度が有意に増加し、検体投与の影響と考えられた。また、同群の雄においては前立腺炎の発生頻度も増加したが、本変化と検体投与との関連は不明であった。その他有意差のみられた所見はいずれも用量相関性を欠くもの、あるいは減少方向の変化であるため毒性学的意義はないと判断された。

なお、肝臓の胆管増生については、以下の基準に従って評価した。その結果を次表に示す。

- :小葉間胆管の増生は認められない
- + :小葉間胆管の増生を伴うグリソン鞘が散在性に認められるもの
- ++ :小葉間胆管の増生を伴うグリソン鞘が多発しているもの
- +++ :一つのグリソン鞘における小葉間胆管の増生が顕著で、肝小葉の辺縁を1/3以上取り囲むグリソン鞘が存在するもの

単位：個体数

性別	投与群 (ppm)	検査時期															
		26週				52週				78週				最終屠殺時			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
♂	0	6	4	0	0	1	6	3	0	0	3	7	0	0	10	28	0
	200	9	1	0	0	4	6	0	0	0	1	9	0	0	9	31	0
	1000	7	3	0	0	5	5	0	0*	0	1	9	0	0	12	23	0
	5000	8	2	0	0	2	8	0	0	0	4	6	0	0	8	25	12**
♀	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	36	6	0	0
	200	10	0	0	0	8	2	0	0	10	0	0	0	35	6	2	0
	1000	10	0	0	0	10	0	0	0	7	3	0	0	29	11	1	0
	5000	0	10	0	0**	0	5	4	1**	0	6	2	2**	1	3	12	25**

Mann-Whitney の U 検定, *:P<0.05 ** :P<0.01

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/癌/ラット)

5000ppm 群雄の肝臓の胆管増生について、発生頻度は対照群と比べ有意差はなかったが、病変の程度が最終屠殺時で有意に増加し、検体投与の影響と考えられた。5000ppm 群雌でも病変の程度が増加した。

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての病変を表 2 (p.118~139) に示す。

5000ppm 群の雌で膀胱の移行上皮乳頭腫の発生頻度が増加し、検体投与による影響と考えられた。その他有意差のみられた腫瘍性病変はいずれも用量相関性を欠くか、減少の変化であるため毒性学的意義はないと考えられた。

以上の結果から、本剤のラットに対する 24 カ月間飼料混入投与による慢性毒性・発がん性併合試験における影響として、5000ppm 群の雌雄で軽度の体重増加抑制、肝臓重量の増加、膀胱粘膜上皮の過形成の発生頻度の増加がみられた。雌ではさらに貧血症状及び肝臓の胆管増生の発生頻度の増加がみられた。5000ppm 群にみられた膀胱粘膜上皮の過形成は雌では投与 26 週時から増加し、雄では 104 週時にのみ有意に増加した。1000ppm 群の雄で肝臓重量の増加がみられたので、無影響量は雄で 200ppm (6.92mg/kg/day)、雌で 1000ppm (43.8mg/kg/day)、最小中毒量は雄で 1000ppm (35.2mg/kg/day)、雌で 1000ppm と 5000ppm の間、確実中毒量は 5000ppm (雄 180.5mg/kg/day、雌 224.3mg/kg/day) であると判断された。

また、5000ppm 群の雌において膀胱の移行上皮乳頭腫が発生した。

〔申請者注〕

1. 無毒性量について

上記の結果から、ラット慢性毒性・発がん性試験における無毒性量は、雄 200ppm (6.92mg/kg/day)、雌 1000ppm (43.8mg/kg/day) と判断された。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/癌/ラット)

2. 膀胱の移行上皮乳頭腫について

膀胱の移行上皮乳頭腫の発生に関し、本剤の膀胱粘膜上皮細胞の増殖活性ならびに尿の性状に及ぼす影響を検索するために、以下の3試験を実施した：1. ラット、マウス及びイヌの慢性毒性/発がん性試験の最終屠殺動物における膀胱粘膜上皮細胞の増殖活性の検索(膀胱粘膜上皮のPCNA染色追加試験 資料1-23)、2. ラットの膀胱粘膜上皮の初期変化の検索(ラットにおける2週間連続投与試験 資料1-24)、3. ラットの膀胱粘膜上皮細胞の増殖活性及び原性状と変異原性の経時的変化(ラットの膀胱粘膜上皮に及ぼす影響の検索-1 資料1-25)。

これらの試験結果に基づく本腫瘍発生のメカニズムと人への影響に関する考察についてはラット膀胱粘膜の増殖性変化についての安全性考察 (p. 213~217) にまとめた。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(梗/癌/ラット)

表1 (非腫瘍性病変)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
26週	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	膀胱	粘膜上皮過形成 (びまん性)	0	0	0	0	0	0	0	10**
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓	胆管増生	4	1	3	2	0	0	0	10**
52週	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	膀胱	粘膜上皮過形成 (びまん性)	0	0	0	0	0	0	0	10**
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓	胆管増生	9	6	5	8	0	2	0	10**
		小肉芽腫	1	2	0	1	7	5	7	1**
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
心臓	心筋炎	7	2*	1**	3	0	0	2	0	
78週	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	膀胱	粘膜上皮過形成 (びまん性)	0	0	0	0	0	0	0	9**
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓	胆管増生	10	10	10	10	0	0	3	10**
		肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞)	8	8	4	0**	6	6	7	5

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

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/癌/ラット)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
死亡	臓器	所見\検査動物数	12	10	15	5	8	7	9	9
	膀胱	粘膜上皮過形成 (びまん性)	0	0	0	2	0	0	0	5*
	臓器	所見\検査動物数	12	10	15	5	8	7	9	9
	腎臓	近位尿管上皮褐色色素沈着増加	1	3	4	1	5	0*	2	2
	臓器	所見\検査動物数	12	10	15	5	8	7	9	9
	肝臓	胆管増生	11	9	9	4	3	1	2	8*
		小葉中心性肝細胞 脂肪化	4	1	4	0	4	3	3	0*
	臓器	所見\検査動物数	12	10	15	5	8	7	9	9
	副腎	皮質脂肪化	4	1	5	3	4	0	4	0*
	最終層	臓器	所見\検査動物数	0	0	1	1	7	7	9
乳腺		腺増生	-	-	1	0	6	5	4	2*
臓器		所見\検査動物数	38	40	35	45	42	43	41	41
膀胱		粘膜上皮過形成 (びまん性)	0	0	0	31**	0	0	0	33**
		粘膜上皮過形成 (限局性)	0	0	0	6*	1	0	2	0
臓器		所見\検査動物数	38	40	35	45	/			
前立腺		前立腺炎	6	11	11	19**				

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

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/癌/ラット)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
最 終 層	臓器	所見\検査動物数	38	40	35	45	42	43	41	41
	肝臓	胆管増生	38	40	36	45	6	8	12	40**
		肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞)	38	35*	33	30**	34	33	30	29
		小肉芽腫	5	2	3	3	17	20	15	7*
	臓器	所見\検査動物数	38	40	35	45	42	43	41	41
	肺	肺胞上皮過形成	0	4	4*	3	0	0	1	0
全 動 物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	膀胱	粘膜上皮過形成 (びまん性)	0	0	0	33**	0	0	0	67**
		粘膜上皮過形成 (限局性)	0	0	0	6*	1	0	2	0
	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	腎臓	慢性腎症	50	56	54	63*	29	24	25	34
	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	/			
	前立腺	前立腺炎	7	13	14	19**				
	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	肝臓	胆管増生	72	66	62*	69	9	11	17	78**
		肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞)	51	49	44	31**	42	42	38	34
小肉芽腫		10	8	6	5	35	36	32	15**	

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

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/癌/ラット)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与量 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
全	臓器	所見\検査動物数	79	80	78	80	79	77	80	80
	坐骨神経	神経線維変性	5	1	2	0*	0	0	0	0
動	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	肺	肺胞上皮過形成	1	4	8*	4	0	3	2	0
物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80				
	精巢	間細胞過形成	18	16	18	8*				
	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	ハダ腺	ハダ腺炎	7	9	1*	7	16	15	13	13

Fisherの直接確率計算法、*: P<0.05 ** : P<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/癌/ラット)

表2 [腫瘍性病変]

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
52週	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	脾臓	血管肉腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	肺	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	/			
	精巣	間細胞腫瘍 (B)	0	0	1	0				
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	大脳	膠腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	皮膚	角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		皮脂腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	/				10	10	10	10
	子宮角	子宮内膜間質ポリープ (B)					1	1	4	3
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	下垂体	前葉腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	1

Fisher の直接確率計算法、*:P<0.05 **:P<0.01

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/癌/ラット)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
78週	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	心臓	シュワン細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	全身	LGL白血病 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	脾臓	血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	肺	腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	胃	平滑筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	膵臓	腺房細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		ランゲルハンス氏島細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0

Fisherの直接確率計算法、*:P<0.05 **:P<0.01

(B):良性腫瘍 (M):悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/癌/ラット)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
78週	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	腎臓	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	膀胱	移行上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	/			
	精巣	間細胞腫瘍 (B)	8	8	8	10				
	臓器	所見\検査動物数	1	0	0	0	/			
	包皮腺	腺腫 (B)	1	—	—	—				
	臓器	所見\検査動物数	/				10	10	10	10
	卵巣	平滑筋腫 (B)					0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	/				10	10	10	10
	子宮角	子宮内膜間質ポリープ (B)					4	2	3	3
		平滑筋腫 (B)					0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	/				10	10	10	10
	子宮頸	子宮内膜間質ポリープ (B)					1	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	下垂体	前葉腺腫 (B)	0	0	2	2	4	1	1	2

Fisher の直接確率計算法、*:P<0.05 **:P<0.01

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/癌/ラット)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
78週	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	甲状腺	濾胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		C細胞腺腫 (B)	0	0	2	1	0	0	0	0
		C細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	副腎	褐色細胞腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	大脳	悪性細網症 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	皮膚	角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	0	1	0	0	10	10	10	10
	乳腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		腺様線維腺腫 (B)	—	1	—	—	0	0	1	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1
	臓器	所見\検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0
	腹腔	悪性中皮腫 (M)	—	—	1	—	—	—	—	—

Fisher の直接確率計算法、*:P<0.05 **:P<0.01

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(優/癌/ラット)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
死・切迫・殺	臓器	所見\検査動物数	12	10	15	5	8	7	9	9
	心臓	シユワン細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	12	10	15	5	8	7	9	9
	全身	骨髓性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	1	0
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		LGL白血 (M)	6	2	5	3	3	3	2	2
	臓器	所見\検査動物数	12	10	15	5	8	7	9	9
	肺	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	0	0	1	0	0	1	0	0
	口腔	扁平上皮癌 (M)	—	—	1	—	—	0	—	—
	臓器	所見\検査動物数	12	10	15	5	8	7	9	9
	胃	平滑筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	12	10	15	5	8	7	9	9
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	12	10	15	5	8	7	9	9
	腎臓	移行上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0

Fisher の直接確率計算法、*:P<0.05 **:P<0.01

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/癌/ラット)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	12	10	15	5	8	7	9	9
	膀胱	移行上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	2
		移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	12	10	15	5				
	精巣	間細胞腫瘍 (B)	9	7	11	5				
	臓器	所見\検査動物数	1	0	1	0				
	包皮腺	腺腫 (B)	1	—	1	—				
	臓器	所見\検査動物数					8	7	9	9
	子宮角	子宮内膜間質ポリープ (B)					3	1	0	2
		腺腫 (B)					0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数					8	7	9	8
	子宮頸	子宮内膜間質ポリープ (B)					1	0	3	0
子宮内膜肉腫 (M)		0					1	0	0	
悪性シュマン細胞腫 (M)		0					0	2	0	
臓器	所見\検査動物数					1	0	1	0	
癌	悪性シュマン細胞腫 (M)					0	—	1	—	

Fisher の直接確率計算法、*:P<0.05 **:P<0.01

(B):良性腫瘍 (M):悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/癌/ラット)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
死亡 切迫 殺	臓器	所見\検査動物数	/				0	1	0	1
	陰核腺	腺腫 (B)					—	1	—	0
		腺癌 (M)					—	0	—	1
	臓器	所見\検査動物数	12	10	15	5	8	7	9	9
	下垂体	前葉腺腫 (B)	2	2	4	1	4	2	2	3
	臓器	所見\検査動物数	12	10	15	5	8	7	9	9
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	12	10	15	5	8	7	9	9
	副腎	褐色細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	12	10	15	5	8	7	9	9
	大脳	膠腫 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	12	10	15	5	8	7	9	9
	脊髄 (胸部)	悪性細網症 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
	三叉 神経	悪性シュワン細胞腫 (M)	—	—	—	—	—	—	—	1

Fisherの直接確率計算法、*:P<0.05 **:P<0.01

(B):良性腫瘍 (M):悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(横/癌/ラット)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
死亡 切迫 殺	臓器	所見\検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0
	耳	ジンバルズ腺癌 (M)	—	—	1	—	—	—	—	—
	臓器	所見\検査動物数	0	1	0	1	0	0	0	0
	耳介	乳頭腫 (B)	—	1	—	0	—	—	—	—
	臓器	所見\検査動物数	0	0	1	0	2	2	2	0
	脊椎	脊索腫 (M)	—	—	0	—	0	1	0	—
	臓器	所見\検査動物数	1	1	0	1	0	0	2	0
	骨格筋	横紋筋肉腫 (M)	0	0	—	0	—	—	2	—
	臓器	所見\検査動物数	12	10	15	5	8	7	9	9
	皮膚	乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	1
		扁平細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	0	0	1	1	7	7	9	8
	乳腺	腺癌線維腺腫 (B)	—	—	0	1	0	1	0	1

Fisher の直接確率計算法、*:P<0.05 **:P<0.01

(B):良性腫瘍 (M):悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/癌/ラット)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
死亡・ 迫切 殺	臓器	所見\検査動物数	1	2	2	2	4	0	3	0
	胸腔	悪性中皮腫 (M)	0	1	0	0	0	—	0	—
	臓器	所見\検査動物数	5	5	4	3	5	1	3	1
	腹腔	線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		横紋筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性シュワン細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性中皮腫 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0
		悪性線維組織球腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	最終 屠殺	臓器	所見\検査動物数	38	40	35	45	42	43	41
心臓		シュワン細胞腫 (B)	0	2	1	3	0	1	0	0
臓器		所見\検査動物数	38	40	35	45	42	43	41	41
全身		LGL白血病 (M)	6	4	3	7	9	4	6	2*
臓器		所見\検査動物数	38	40	35	45	42	43	41	41
胸腺		胸腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
臓器		所見\検査動物数	38	40	35	45	42	43	41	41
骨髄 (大腿骨)		組織球肉腫 (M)	0	1	2	0	0	0	0	0

Fisher の直接確率計算法、*:P<0.05 **:P<0.01

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/癌/ラット)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
最終層殺	臓器	所見\検査動物数	38	40	35	45	42	43	41	41
	骨髓 (胸骨)	組織球肉腫 (M)	0	1	2	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	3	2	2	2	0	1	2	0
	骨髓 (脊椎)	組織球肉腫 (M)	0	1	2	0	—	0	0	—
	臓器	所見\検査動物数	38	40	35	45	42	43	41	41
	肺	腺腫 (B)	2	2	3	2	2	0	2	0
		腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		脊索腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	38	40	35	45	42	43	41	41
	小腸	平滑筋腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	38	40	35	45	42	43	41	41
	大腸	平滑筋腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	38	40	35	45	42	43	41	41
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	1	0	1	0	0
		組織球肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0

Fisher の直接確率計算法、*:P<0.05 **:P<0.01

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/癌/ラット)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
最終層殺	臓器	所見\検査動物数	38	40	35	45	42	43	41	41
	膵臓	ラゲルズ氏島 (B) 細胞腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0
		ラゲルズ氏島 (M) 細胞癌	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	38	40	35	45	42	43	41	41
	膀胱	移行上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	8**
	臓器	所見\検査動物数	38	40	35	45	/			
	精巣	間細胞腫瘍 (B)	37	40	33	45				
	臓器	所見\検査動物数	1	1	0	0	/			
	包皮腺	腺腫 (B)	1	0	—	—				
		腺癌 (M)	0	1	—	—				
	臓器	所見\検査動物数	/				42	43	41	41
	卵巢	顆粒膜細胞腫瘍 (B)					0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	/				42	43	41	41
	子宮角	子宮内膜腺癌 (B)					8	11	10	6
		腺腫 (B)					0	1	0	0
		腺癌 (M)					0	1	0	0

Fisher の直接確率計算法、*:P<0.05 **:P<0.01

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/癌/ラット)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
最終	臓器	所見\検査動物数	/				42	43	41	41
	子宮頸	子宮内膜リーフ (B)					0	1	3	0
		平滑筋腫 (B)					0	0	0	2
	臓器	所見\検査動物数	/				0	0	0	1
	陰核腺	腺癌 (M)					—	—	—	1
	終	臓器	所見\検査動物数	38	40	35	45	42	43	41
下垂体		前葉腺腫 (B)	13	6*	8	17	20	29	18	24
		中間葉腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
殺	臓器	所見\検査動物数	38	40	35	45	42	43	41	41
	甲状腺	濾胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		C細胞腺腫 (B)	13	12	6	7*	6	5	2	5
		濾胞細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		C細胞癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	38	40	35	45	42	43	41	41	
上皮小体	腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0	

Fisher の直接確率計算法、*:P<0.05 **:P<0.01

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/癌/ラット)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
最終層	臓器	所見\検査動物数	38	40	35	45	42	43	41	41
	副腎	皮質腺腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	1
		褐色細胞腫 (B)	4	5	7	5	2	3	3	1
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	38	40	35	45	42	43	41	41
	大脳	膠腫 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	38	40	35	45	42	43	41	41
	眼球	シュワン細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	38	40	35	45	42	43	41	41
	殺層	皮膚	角化棘細胞腫 (B)	1	4	2	1	0	0	0
扁平細胞乳頭腫 (B)			1	0	0	0	1	0	0	0
線維腫 (B)			5	5	2	4	0	1	1	1
脂肪腫 (B)			0	1	0	0	0	0	1	0
シュワン細胞腫 (B)			0	0	0	1	0	0	0	0
扁平細胞癌 (M)			0	0	0	1	0	0	0	1
組織球肉腫 (M)			0	1	0	0	0	0	0	0
悪性シュワン細胞腫 (M)			0	0	1	0	0	0	0	0

・ Fisher の直接確率計算法、*:P<0.05 **:P<0.01

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/癌/ラット)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	1	4	3	5	40	42	39	40
	乳腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺様線維腺腫 (B)	1	0	1	3	6	6	5	2
		腺癌 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	2	1	2	4	1	4	1	2
	腹腔	線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
悪性中皮腫 (M)		1	1	2	2	0	0	0	0	
全動物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	心臓	シュワン細胞腫 (B)	1	2	2	3	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	全身	骨髄性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	1	0
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		LGL 白血病 (M)	13	6	8	10	12	7	8	4
臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	79	
胸腺	胸腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
臓器	所見\検査動物数	80	80	79	80	80	80	80	80	
骨髄 (大腿骨)	組織球肉腫 (M)	0	1	2	0	0	0	0	0	

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

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/癌/ラット)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
全動物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	骨髓 (胸骨)	組織球肉腫 (M)	0	1	2	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	6	5	6	4	6	5	7	8
	骨髓 (脊椎)	組織球肉腫 (M)	0	1	2	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	脾臓	血管肉腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	肺	腺腫 (B)	3	3	3	3	2	0	2	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺癌 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0
		管素腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	0	0	1	0	0	1	0	0
	口腔	扁平上皮癌 (M)	—	—	1	—	—	0	—	—
	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	胃	平滑筋肉腫 (M)	0	0	2	0	0	0	0	0

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

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/癌/ラット)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
全動物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	小腸	平滑筋腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	大腸	平滑筋腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	1	0	1	2	0	1	0	0
		組織球肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	脾臓	腺房細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		ラゲ WVA 氏島 (B) 細胞腺腫	1	1	0	0	0	0	0	0
		ラゲ WVA 氏島 (M) 細胞癌	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	腎臓	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		移行上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	膀胱	移行上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	11**
		移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1

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

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/癌/ラット)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
全動物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80				
	精巣	間細胞腫瘍 (B)	54	55	53	60				
	臓器	所見\検査動物数	4	1	1	0				
	包皮腺	腺腫 (B)	3	0	1					
		腺癌 (M)	0	1	0					
	臓器	所見\検査動物数					80	80	80	80
	卵巢	顆粒膜細胞腫瘍 (B)					0	0	0	1
		平滑筋腫 (B)					0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数					80	80	80	80
	子宮角	子宮内膜間質ポリープ (B)					16	15	17	14
		腺腫 (B)					0	1	1	0
		平滑筋腫 (B)					0	0	0	1
腺癌 (M)		0	1	0	0					
臓器	所見\検査動物数					80	80	80	79	
子宮頸	子宮内膜間質ポリープ (B)					2	1	7	0	
	平滑筋腫 (B)					0	0	0	2	
	子宮内膜肉腫 (M)					0	1	0	0	
	悪性扁平細胞腫 (M)					0	0	2	0	

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

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/癌/ラット)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
全動物	臓器	所見\検査動物数					1	0	1	0
	腫	悪性シロク細胞腫 (M)					0	—	1	—
	臓器	所見\検査動物数					0	1	0	2
	陰核腺	腺腫 (B)					—	1	—	0
		腺癌 (M)					—	0	—	2
	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	79	80	80	80
	下垂体	前葉腺腫 (B)	15	8	14	20	28	33	21	30
		中間葉腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	甲状腺	濾胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	1
C細胞腺腫 (B)		13	13	9	8	6	5	2	5	
濾胞細胞癌 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	
C細胞癌 (M)		0	1	1	1	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	79	79	79	80	80	80	80	80	
上皮小体	腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0	

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

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(梗/癌/ラット)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与率 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
全動物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	副腎	皮質腺腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	1
		褐色細胞腫 (B)	5	6	8	5	2	3	3	1
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	大脳	悪性細網症 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		膠腫 (M)	1	0	1	1	2	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	脊椎 (胸部)	悪性細網症 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
	三叉神経	悪性シュワン細胞腫 (M)	—	—	—	—	—	—	—	1
	臓器	所見\検査動物数	0	0	1	0	15	12	14	14
脊椎	脊索腫 (M)	—	—	0	—	0	1	0	0	
臓器	所見\検査動物数	1	1	0	2	0	1	2	0	
骨格筋	横紋筋肉腫 (M)	0	0	—	0	—	0	2	—	

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

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/癌/ラット)

検査時期	性別		♂				♀				
	投与群 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000	
全動物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	
	眼 球	シュワン細胞腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0	
	耳	ジンバルズ腺癌(M)	—	—	1	—	—	—	—	—	
	臓器	所見\検査動物数	0	1	0	1	0	0	0	0	
	耳 介	乳頭腫 (B)	—	1	—	0	—	—	—	—	
	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	
	皮 膚		乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
			角化棘細胞腫 (B)	1	4	3	3	0	0	0	0
			皮脂腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		扁平細胞乳頭腫(B)	1	0	0	0	1	0	0	0	
		線維腫 (B)	6	5	2	4	0	1	1	2	
		脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	0	1	0	
		シュワン細胞腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		扁平細胞癌 (M)	0	1	0	1	0	0	1	1	
		組織球肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0		

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

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢/癌/ラット)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
全 動 物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	皮膚	悪性シロノ細胞腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	1	5	4	6	77	79	78	78
	乳房	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	1
		腺横線維腺腫 (B)	1	1	1	4	6	7	6	3
		腺癌 (M)	0	1	0	0	1	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	1	2	2	2	4	0	5	1
	胸腔	悪性中皮腫 (M)	0	1	0	0	0	—	0	0
	臓器	所見\検査動物数	7	8	8	7	6	5	5	4
	腹腔	線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
線維肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	
血管肉腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	
横紋筋肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	
悪性シロノ細胞腫(M)		1	0	0	0	0	0	0	0	
悪性中皮腫 (M)		1	3	3	2	0	0	0	0	
悪性線維組織球腫(M)		0	0	0	0	1	0	0	0	

Fisherの直接確率計算法、* : P<0.05 ** : P<0.01

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(機/癌/ラット)

	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
合 計	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80
	腫瘍数	良性	108	102	100	117	64	73	61	73
		悪性	17	28	28	20	18	10	15	11
	腫瘍総数		125	130	128	137	82	83	76	84
	担腫瘍動物数	良性	58	58	57	61	42	44	43	49
		悪性	17	22	23	17	17	10	14	11
	担腫瘍動物総数		59	60	60	62	47	48	49	53

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

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(発癌/マウス)

2) マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

資 料 No: 1-12

試験機関: 飼残留農薬研究所

(GLP対応)

報告書作成年: 1995年

検体の純度: %

供試動物: ICR系SPFマウス(Cxj:CD-1)

1群主群♂♀各50匹及び衛星群♂♀各15匹、開始時5週齢

投与後12カ月時に各衛星群♂♀10匹を中間屠殺した。

投与期間: 18カ月(♂1992年11月30日~1994年5月31日

♀1992年12月8日~1994年6月8日)

投与方法: 検体を0、80、400及び2000ppmの濃度で飼料に混入し、18カ月間にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は4週間に1回以上調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(発癌/マウス)

統計学的有意差の認められた所見を以下の表に示す。

性 別	♂				♀			
	0	80	400	2000	0	80	400	2000
投与群 (ppm)	0	80	400	2000	0	80	400	2000
所見\検査動物数	49	50	50	50	50	49	50	50
後肢臍部肝臓	0	1	↑5	3	1	0	0	0
皮膚びらん/潰瘍	3	↑10	↑10	2	0	0	0	0
皮膚蒼白化	0	0	↑6	2	5	1	3	1

Fisher の直接確率計算法 ↑↓ : P<0.05

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

試験終了時の死亡率を以下の表に示す。

投与群 (ppm)		0	80	400	2000
死亡率 (%)	♂	37	32	42	42
	♀	36	29	28	30

400 及び 80ppm 群の雄で 52 週時に死亡率の有意な低下が認められたが、これらの群の試験終了時の死亡率は対照群と同程度であった。

死亡率の増加は全投与群で認められなかった。

体重変化；投与開始から 13 週時までは毎週 1 回、投与 16 週時以後は 4 週間に 1 回主群の全生存動物の体重を測定した。

2000ppm 群の雄で 16 週時に、400ppm 群の雄で 8 から 24 週時、36 及び 40 週時に有意な低体重がみられたが、試験終了時の平均体重は両群とも対照群と同程度であり、検体投与の影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(発癌/マウス)

摂餌量及び食餌効率；主群の全生存動物について投与開始から13週までは毎週1回、投与16週時及びそれ以降は4週に1回の頻度で摂餌量を測定した。投与開始から13週までは食餌効率を算出した。

2000ppm群の雄で11週時に、80ppm群の雄で8及び68週時に摂餌量の増加が認められたが、投与期間中の平均摂餌量は両群とも対照群と同程度であり、検体投与による影響は認められなかった。食餌効率は2000及び400ppm群の雄で対照群に比べ低い値で推移する傾向があったが、これらの群の体重及び摂餌量には異常がなかったため、検体投与の影響ではないと判断された。

検体摂取量；投与期間中の1日当たり平均検体摂取量を以下の表に示す。

投与群 (ppm)		80	400	2000
検体摂取量 (mg/kg/day)	♂	7.880	41.35	202.8
	♀	7.593	37.09	190.6

血液学的検査；投与52週時に衛星群から選択した各投与群雄雄10匹ずつ及び主群の全生存動物について、また、投与78週時に主群の全生存動物について、尾端切断により滴下する血液を用いて血液塗抹標本作製し、ディファレンシャルカウントについて評価を行った。塗抹の検鏡は最高投与群及び対照群について行った。

52週時の衛星群の各投与群の雄について塗抹の検鏡を行った結果、2000ppm群で好酸球の減少がみられた。しかし、同群の雌及び78週時の主群については本所見はみられなかったことから、この変化は検体投与の影響ではないと判断された。その他検体投与に関連のある変化は認められなかった。

臓器重量；投与52週時に衛星群から、78週時に主群から選択した各投与群雄雄10例を対象として以下の臓器重量を測定し、相対重量を算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣

検体投与に関連のあ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わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(発癌/マウス)

肉眼的病理検査；主群の途中死亡、切迫屠殺動物及び試験終了時の全生存動物及び衛星群の中間屠殺動物について剖検した。

統計学的有意差の認められた所見を以下の表に示す。

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
52週	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	肺	腫瘍	2	2	2	1	5	1	0*	1
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	18	18	21	21	18	14	14	15
	肺	腫瘍	2	2	1	4	5	0*	4	4
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	31	34	29	29	32	35	36	35
	肝臓	小葉像明瞭	1	0	0	6*	0	0	1	0
		斑/点	6	1*	2	5	2	3	3	0
	卵巣	のう胞					20	16	11**	14
全動物	臓器	所見\検査動物数	59	60	60	60	60	59	60	60
	外表	割痕	2	5	10*	7	9	11	8	10
	頭部リンパ節	腫大	4	3	0	2	8	7	6	2*
	肝臓	腫瘍	22	26	12*	25	3	2	3	2
		斑/点	7	3	2	9	5	5	5	0*
	皮膚	びらん/潰瘍	3	6	10*	3	0	0	0	0

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

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(発癌/マウス)

18 カ月時に最終屠殺した動物では、2000ppm 群の雄において、肝臓の小葉像明瞭の発生頻度が対照群に比し有意に増加した。同群の雌で頸部リンパ節の腫大及び肝臓の斑/点の総発生頻度が対照群に比し有意に減少したが、病理組織学的検査でこれらの臓器に発生頻度の増減した所見がみられなかったことから、検体投与との関連はないと判断された。その他認められた所見はいずれも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；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標本を作製し、検鏡した。

すべての肉眼的異常部位、脳、脊髄（頸部、胸部、腰部）、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺/上皮小体、副腎、脾臓、骨・骨髄（胸骨、大腿骨）、リンパ節（頸部、腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精のう及び凝固腺、卵巣、子宮（角部、頸部）、眼球及びハーダー腺、骨格筋、皮膚、乳腺（雌のみ）

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な病変を表1（p.146～147）に示す。

いずれの所見も減少方向あるいは用量依存性のない変化であり、検体投与に関連のある変動とは考えられなかった。

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての病変を表2（p.148～159）に示す。

発生頻度に有意差のみられた所見はすべて減少方向の変化であった。検体投与に関連した腫瘍性病変の発生頻度の上昇及び早期化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する18ヶ月飼料混入投与による発がん性試験において、いずれの群でも検体投与に起因する影響は認められなかったため、無影響量は雌雄とも2000ppm（雄202.8mg/kg/day、雌190.6mg/kg/day）と判断された。検体の催腫瘍性も認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(発癌/マウス)

【申請者注】

1. 無毒性量について

上記の結果から、マウス発がん性試験における無毒性量は 2000ppm (雄 202.8mg/kg/day、雌 190.6mg/kg/day) と判断された。

2.

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(発癌/マウス)

表1 (非腫瘍性病変)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
52週	臓器	所見\検査動物数	9	10	10	10	10	10	10	10
	眼球	白内障	0	2	3	3	4	1	0*	2
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	18	16	21	21	/			
	凝固腺	凝固腺炎	4	3	0*	1				
最 終 層 殺	臓器	所見\検査動物数	30	33	25	28	32	34	35	34
	胸腺	リンパ球系細胞過形成	2	6	3	3	10	11	4*	10
	臓器	所見\検査動物数	31	34	29	29	32	35	36	35
	肺	肺胞上皮過形成	2	1	3	3	9	4	1**	5
	臓器	所見\検査動物数	31	34	29	29	32	35	36	35
	肝臓	小肉芽腫	11	12	4*	14	16	17	20	19
	臓器	所見\検査動物数	31	34	29	29	32	35	36	35
	腎臓	尿管拡張	6	2	4	0*	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	/				32	35	36	35
	卵巣	のう胞					23	22	15*	21
	臓器	所見\検査動物数	31	34	29	29	/			
	凝固腺	分泌物うっ滞	13	11	14	5*				
	臓器	所見\検査動物数	31	34	28	29	32	35	36	35
	甲状腺	小胞拡張	14	11	16	13	14	7*	16	7*

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

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(発癌/マウス)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
全動物	臓器	所見\検査動物数	59	60	60	60	60	59	60	60
	脾臓	リンパ球系細胞過形成	1	6	5	2	7	8	1*	6
	臓器	所見\検査動物数	59	60	60	60	60	59	60	60
	肺	肺胞上皮過形成	4	2	5	5	11	4	2**	7
	臓器	所見\検査動物数	59	60	60	60	60	59	60	60
	小腸	アミロイド沈着	2	3	2	3	6	2	0*	2
	臓器	所見\検査動物数	59	60	60	60	60	59	60	60
	肝臓	限局性肝細胞壊死	5	2	0*	2	11	11	14	7
	臓器	所見\検査動物数	59	60	60	60	/			
	精巣	精細管萎縮	10	14	21*	17				
	臓器	所見\検査動物数	59	60	60	60				
	臓器	所見\検査動物数	59	60	60	60	/			
	凝固腺	分泌物うっ滞	23	18	23	14*				
	臓器	所見\検査動物数	/							
	卵巣	のう胞					30	29	20*	32
	子宮角	腺のう胞状過形成					11	4*	7	11
	臓器	所見\検査動物数	59	60	59	60	59	59	60	60
	甲状腺	小胞拡張	19	15	28	23	24	11**	21	11*
臓器	所見\検査動物数	58	60	60	60	60	59	60	60	
眼球	白内障	14	15	25*	12	21	20	18	25	

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

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(発癌/マウス)

表2 [腫瘍性病変]

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
52 週	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	全身	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	肺	腺腫 (B)	1	1	2	1	1	1	0	1
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	3	3	0	3	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		組織球肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	/			
	精巣	悪性間細胞腫瘍 (M)	0	0	1	0				
	臓器	所見\検査動物数	/				10	10	10	10
	子宮角	子宮内膜間質肉腫 (B)					0	1	0	0
		平滑筋腫 (B)					0	0	0	1
		平滑筋肉腫 (M)					0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	9	10	10	10	10	10	10	10
ハダ腺	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	

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

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(発癌/マウス)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
死亡	臓器	所見\検査動物数	18	16	21	21	18	14	14	15
	全身	骨髄性白血病 (M)	0	0	1	1	1	1	1	1
		悪性リンパ腫 (M)	1	1	0	2	7	6	7	3
	臓器	所見\検査動物数	18	16	21	21	18	14	14	15
	脾臓	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	1
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	1	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	18	16	21	21	18	14	14	15
	肺	腺腫 (B)	1	1	0	2	2	0	4	2
		腺癌 (M)	0	0	1	1	0	0	0	2
	臓器	所見\検査動物数	18	16	21	21	18	14	14	15
小腸	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
臓器	所見\検査動物数	18	16	21	21	18	14	14	15	
殺	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	3	3	1	7	1	0	0	0
		血管腫 (B)	0	2	0	0	0	0	0	0
		肝細胞腺癌 (M)	2	1	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	1	1	0	1	0	1	0	1
		組織球肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0

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

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(発癌/マウス)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
死 切 迫 殺	臓器	所見\検査動物数	18	16	21	21	18	13	13	15
	膀胱	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	0	1	1	0	/			
	包皮腺	腺腫 (B)	—	1	0	—				
	臓器	所見\検査動物数	/				18	14	14	15
	卵巣	組織球肉腫 (M)					1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	/				18	14	14	15
	子宮角	子宮内膜間質ポリープ (B)					1	1	0	0
		平滑筋腫 (B)					1	0	0	0
		悪性シロウ細胞腫 (M)					0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	/				18	14	14	15
	子宮頸	組織球肉腫 (M)					1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	18	16	21	21	17	14	14	15
	甲状腺	濾胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	18	16	21	21	18	13	14	15
	大腿骨	骨腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	18	16	21	21	18	14	14	15
	ハダ腺	腺腫 (B)	0	0	0	1	0	1	1	0

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

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(発癌/マウス)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
死亡・ 切迫 殺	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	1
	耳介	線維肉腫 (M)	—	—	—	—	—	—	1	0
		平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	—	—	0	1
	臓器	所見\検査動物数	18	16	21	21	17	14	14	15
	皮膚	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	3	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		悪性繊維組織球腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		組織球肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	/				17	14	14	15
	乳腺	腺癌 (M)					1	1	1	1
	最終 屠殺	臓器	所見\検査動物数	31	34	29	29	32	35	36
全身		悪性リンパ腫 (M)	1	0	0	0	2	2	6	4
臓器		所見\検査動物数	31	34	29	29	32	35	36	35
脾臓		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		組織球肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0

Fisherの直接確率計算法、* : P<0.05 ** : P<0.01

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(発癌/マウス)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
最終層殺	臓器	所見\検査動物数	31	34	29	29	32	35	36	35
	肺	腺腫 (B)	9	6	5	11	9	7	12	8
		腺癌 (M)	3	2	2	1	1	1	2	0
	臓器	所見\検査動物数	31	34	29	29	32	35	36	35
	大腸	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	31	34	29	29	32	35	36	35
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	10	16	3*	8	0	0	1	0
		血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	2	2	1	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	2	0	0	1	0	1	1	1
	臓器	所見\検査動物数	31	34	29	29	32	35	36	35
	腎臓	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	31	34	29	29	31	35	36	35
	膀胱	移行上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	31	34	29	29	/			
	精巢 上体	悪性シュツン細胞腫 (M)	0	1	0	0				
臓器	所見\検査動物数	31	34	29	29	/				
精の腺	腺腫 (B)	1	0	0	0					

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

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(発癌/マウス)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
最 終 層 殺	臓器 卵巣	所見\検査動物数	/				32	35	36	35
		顆粒膜細胞腫瘍 (B)					0	0	1	0
		血管腫 (B)					1	0	0	0
	臓器 子宮角	所見\検査動物数	/				31	35	36	35
		子宮内膜肉腫 (B)					0	2	0	3
		平滑筋肉腫 (M)					0	0	1	0
	臓器 腫	所見\検査動物数	/				0	0	1	0
		血管腫 (B)					—	—	1	—
	臓器 下垂体	所見\検査動物数	31	34	29	29	32	35	36	35
		前葉腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0
	臓器 甲状腺	所見\検査動物数	31	34	28	29	32	35	36	35
		濾胞腺腫 (B)	0	1	0	0	1	0	1	0
	臓器 副腎	所見\検査動物数	31	33	29	29	32	35	36	35
		皮質腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器 大腿骨	所見\検査動物数	31	34	29	29	32	35	36	35
		骨腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器 ハダ腺	所見\検査動物数	31	34	29	29	32	35	36	35
		腺腫 (B)	2	3	1	2	1	1	1	0
腺癌 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0	

Fisherの直接確率計算法、* : P<0.05 ** : P<0.01

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(発癌/マウス)

検査時期	性別		♂				♀				
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	31	34	29	29	31	35	36	34	
		線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	皮膚	脂肪腫 (B)	0	2	0	0	0	1	0	0	
		平滑筋肉腫 (M)	0	1	1	0	0	0	1	1	
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	2	
	臓器	所見\検査動物数	/				30	35	35	34	
		腺腫 (B)					0	0	2	0	
		腺癌 (M)					0	0	0	1	
	臓器	所見\検査動物数	0	1	1	1	0	0	3	2	
		腹腔	血管肉腫 (M)	—	0	0	0	—	—	0	1
骨肉腫 (M)			—	0	0	0	—	—	0	1	
動物	臓器	所見\検査動物数	59	60	60	60	60	59	60	60	
		全身	骨髄性白血病 (M)	0	0	1	1	1	1	1	1
			悪性リンパ腫 (M)	2	1	0	2	10	8	14	7
	臓器	所見\検査動物数	59	60	60	60	60	59	60	60	
		脾臓	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	1
			血管肉腫 (M)	1	0	0	0	1	1	0	1
組織球肉腫 (M)	0		0	0	0	0	1	0	0		

Fisherの直接確率計算法、* : P<0.05 ** : P<0.01

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(発癌/マウス)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
全動物	臓器	所見\検査動物数	59	60	60	60	60	59	60	60
	肺	腺腫 (B)	11	8	7	14	12	8	16	11
		腺癌 (M)	3	2	3	2	1	1	2	2
	臓器	所見\検査動物数	59	60	60	60	60	59	60	60
	小腸	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	59	60	60	60	60	59	60	60
	大腸	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	59	60	60	60	60	59	60	60
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	16	22	4**	18	1	0	1	0
		血管腫 (B)	0	2	0	0	1	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	5	3	2	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	3	1	0	2	0	2	1	2
		組織球肉腫 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	59	60	60	60	60	59	60	60
	腎臓	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	59	60	60	60	59	58	59	60
	膀胱	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		移行上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	1

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

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(発癌/マウス)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
全動物	臓器	所見\検査動物数	59	60	60	60				
	精巣	悪性間細胞腫瘍 (M)	0	0	1	0				
	臓器	所見\検査動物数	59	60	60	60				
	精巣 上体	悪性シュマン細胞腫 (M)	0	1	0	0				
	臓器	所見\検査動物数	59	60	60	60				
	精の腺	腺腫 (B)	1	0	0	0				
	臓器	所見\検査動物数	0	1	1	0				
	包皮腺	腺腫 (B)	—	1	0	—				
	臓器	所見\検査動物数					60	59	60	60
	卵巣	顆粒膜細胞腫瘍 (B)					0	0	1	0
		血管腫 (B)					1	0	0	0
		組織球肉腫 (M)					1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数					59	59	60	60
	子宮角	子宮内膜間質* リーズ (B)					1	4	0	3
		平滑筋腫 (B)					1	0	0	1
		平滑筋肉腫 (M)					0	0	1	1
悪性シュマン細胞腫 (M)		0					1	0	0	

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

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(発癌/マウス)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
全動物	臓器	所見\検査動物数	/				59	59	60	60
	子宮類	組織球肉腫 (M)					1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数					4	4	6	2
	臓	血管腫 (B)					0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	59	60	60	60	60	57	60	58
	下垂体	前葉腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0
	臓器	所見\検査動物数	59	60	59	60	59	59	60	60
	甲状腺	濾胞腺腫 (B)	0	1	0	0	1	0	1	1
	臓器	所見\検査動物数	59	59	60	60	60	59	60	60
	副腎	皮質腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	59	59	59	60	60	58	60	59
	大腿骨	骨腫 (B)	0	0	1	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	58	60	60	60	60	59	60	60
	ハダ腺	腺腫 (B)	3	3	1	3	1	2	2	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	1
耳介	線維肉腫 (M)	—	—	—	—	—	—	1	0	
	平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	—	—	0	1	

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

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

(次頁に続く)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(発癌/マウス)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
全動物	臓器	所見\検査動物数	59	60	60	60	58	59	60	59
	皮膚	線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	2	0	0	0	1	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	1	4	1	0	0	1	1
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	2
		組織球肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性線維組織球腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		臓器	所見\検査動物数	/				57	59	59
	乳腺	腺腫 (B)	0					0	2	0
		腺癌 (M)	1					1	1	2
	臓器	所見\検査動物数	3	2	1	1	3	5	6	5
	腹腔	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
骨肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	0	1	

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

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(発癌/マウス)

検査時期	性別		♂				♀			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
合計	検査動物数		59	60	60	60	60	59	60	60
	腫瘍数	良性	33	40	14	35	19	17	26	17
		悪性	14	11	12	9	21	19	23	23
	腫瘍総数		47	51	26	44	40	36	49	40
	担腫瘍動物数	良性	25	31	13	32	17	14	23	16
		悪性	12	11	11	9	18	16	20	19
担腫瘍動物総数		29	37	24	38	33	27	35	32	

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

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢毒/イヌ)

3) イヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験

資 料 No. : 1-13

試 験 機 関 : 開 発 留 農 業 研 究 所

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1995 年

検体の純度 : %

供試動物 : イヌ (ビーグル種) 1群の♀各 4匹、
開始時の5~6カ月齢、♀6カ月齢

投与期間 : 12カ月間 (♂1993年11月18日~1994年11月17日
♀1993年11月26日~1994年11月25日)

投与方法 : 検体を0、200、1000及び5000ppmの濃度で飼料に混入し、12カ月間にわたって随時投与させた。検体を混入した飼料は4週間に1回調製した。

用量設定根拠 :

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。

いずれの群においても死亡はなく、検体投与による一般状態への影響も認められなかった。

体重変化 ; 投与開始から13週時までは週1回、投与16週時以後は4週間に1回の頻度で全動物の体重を測定した。

各群とも検体投与によ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わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢毒/イヌ)

投餌量；全動物について投与開始から13週時までは週1回、投与16週時以後は4週間に1回の頻度で投餌量を測定した。投餌量は各動物に1日250gの餌を与え、毎日給餌前に前日の飼料残余量を測定することにより算出した。

各群とも検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の1日当り平均検体摂取量を以下の表に示す。

投与群 (ppm)		200	1000	5000
検体摂取量 (ng/kg/day)	♂	4.50	23.1	113
	♀	4.76	25.2	121

血液学的検査；全動物について投与開始前、投与13、26及び52週時に機細皮静脈より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、白血球数、ディファレンシャルカウント統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

検査項目	検査時期 (週)	投与群 (ppm)					
		♂			♀		
		200	1000	5000	200	1000	5000
白血球数	52		↓76	↓73			
ディファレンシャルカウント (分葉核好中球数)	52			↓61			

Dunnnett または Scheffe の多重比較法、↑↓：P<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

5000及び1000ppm群雄の白血球数と5000ppm群雄の分葉核好中球数が52週時に有意に減少したが、各検査時期に一貫した変動を示さないこと、両項目の変動に関連した異常が他の検査項目に認められないことから偶発的変化と判断された。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢毒/イヌ)

血液生化学検査；全動物について投与開始前、投与 26 及び 52 週時に血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、γ-グルタミルトランスベプチダーゼ (GGTP)、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、クレアチニン、尿素窒素、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)、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

統計学的有意差あるいは異常値の認められた項目を以下の表に示す。

検査項目	検査時期 (週)	投与群 (ppm)					
		♂			♀		
		200	1000	5000	200	1000	5000
ALP	26			↑189			↑274
	52			(160)			(379)
総コレステロール	26			↑156			
	52			↑141			
カルシウム	0		↑105	↑104			
	26			↑106			
	52			↑106			
無機リン	26						↑135

Dunnett または Scheffé の多重比較法、↑↓:P<0.05 ↑↓:P<0.01

括弧内の数字は、統計学的有意差はないが対照群値に対し明らかな増加を示したものの表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(優毒/イヌ)

5000ppm群において、26及び52週時に雌雄のALPと雄の総コレステロールが増加し、肝臓機能への検体投与による影響と判断された。5000及び1000ppm群雄のカルシウムと5000ppm群雌の無機リンにも有意な増加を認めしたが、投与開始前から高値を示したこと、あるいは一過性的変動であることから偶発的変化と判断された。1000ppm群の雌及び200ppm群の雌雄には有意な変化は認められなかった。

尿検査；全動物について投与開始前、投与13、26及び52週時に採取した尿について以下の項目を検査した。

比重、pH、タンパク質、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、外観、尿量、沈渣

各群とも検体投与の影響は認められなかった。

眼科的検査；全動物について投与開始前、投与26及び52週時に以下の部位を検査した。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底

各群とも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について以下の臓器重量を測定し、相対重量を算出した。

脳、下垂体、甲状腺/上皮小体、心臓、脾臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、卵巣

統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

性別		♂			♀		
投与群 (ppm)		200	1000	5000	200	1000	5000
体重		↑113	106	↑113	101	95	98
脳	相対重量	↓88					
肝臓	絶対重量			↑127			↑130
	相対重量						↑134

Dunnett または Scheffe の多重比較法、↑↓:P<0.05 ↑♂:P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢毒/イヌ)

200ppm群において、雄の脳の相対重量が有意に減少したが、用量相関性のない変化であり、検体投与との関連はないと考えられた。

5000ppm群において、雌雄の肝臓の絶対重量及び雌の肝臓の相対重量が有意に増加し肝臓重量の変化は、同群の雄雄において観察された肝細胞腫大に対応する変化であり、検体投与に起因する肝毒性を示す変化であると判断された。

肉眼的病理検査；全動物を試験終了時に剖検した。

各群とも検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査；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

病理標本を作製し、検査した。

脳（大脳、小脳、橋、延髄を含む8カ所）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、末梢神経（坐骨神経）、下垂体、胸腺、甲状腺/上皮小体（両側）、副腎（両側）、脾臓（2カ所）、骨・骨髓（胸骨、大腿骨、肋骨）、リンパ節（頸部、腸間膜）、心臓（3カ所）、大動脈、唾液腺、食道、胃（噴門部、胃底部、幽門部）、肝臓（3カ所）、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺（主要気管支を含む2カ所）、腎臓（両側）、膀胱、精巣（両側）、精巣上体（両側）、前立腺、卵巣（両側）、子宮（角部、体部、頸管部）、眼球（両側）、骨格筋、皮膚、乳腺（雌のみ）、肉眼的異常部位

統計学的有意差の認められた所見を以下の表に示す。

性別		♂				♀			
投与群 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓	肝細胞腫大 (びまん性)	0	0	0	4*	0	0	0	2

Fischer の直接確率計算法、*：P<0.05

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は科研製薬株式会社にある。

(慢毒/イヌ)

5000ppm 群において、雄全例及び雌 2 例の肝臓にびまん性肝細胞腫大が認められ、血液生化学検査及び臓器重量において検体の肝臓への影響が認められることから、本変化は検体投与に起因するものと判断された。1000ppm 以下の投与群では、検体投与に関連づけられる異常はなかった。

以上の結果から、本剤のイヌに対する 12 か月間飼料混入投与による慢性毒性試験における影響として、5000ppm 群において血漿アルカリホスファターゼの増加 (雌雄)、血漿総コレステロールの増加 (雄)、肝臓重量の増加 (雌雄) 及びびまん性肝細胞腫大 (雌雄) が認められた。1000ppm 以下の投与群では、雌雄ともに検体投与に関連づけられる異常はなかった。

したがって、無影響量は 1000ppm (雄 23.1mg/kg/day、雌 25.2mg/kg/day)、最小中毒量は 1000ppm と 5000ppm の間、確実中毒量は 5000ppm (雄 113mg/kg/day、雌 121mg/kg/day) と判断された。

【申請者注】

1. 無毒性量について

上記の結果から、イヌ慢性毒性試験における無毒性量は 1000ppm (雄 23.1mg/kg/day、雌 25.2mg/kg/day) と判断された。