

14.4. 機能観察総合検査 (FOB)

14.4.1. 詳細な症状観察 (Table 4, 5, 6, Appendix 4, 5, 6)

投与期間中の観察において、雄では、ケージから取り出す際の反応に異常は認められなかった。手にとつての詳細な観察では、「軽度」の流涎が、20 mg/kg 群で投与2週目に1例、500 mg/kg 群で投与2, 3および4週目に、それぞれ2, 7および6例に認められた。さらに、500 mg/kg 群では、投与4週目に「重度」の流涎も2例に認められた。アリーナ内での行動観察では、歩行状態の「無関心による不動」が100 mg/kg 群で投与1週目に1例に認められた。排糞数および排尿数では、対照群と被験物質投与群との間に差は認められなかった。なお、詳細な症状観察で20および100 mg/kg 群で認められた症状については、単発的な発現であり、且つ用量に関連しない変化であることから、被験物質投与との関連はないと判断した。

雌では、ケージからの出し易さの項目について、「若干困難」が500 mg/kg 群で投与1週目に1例に認められたが、他の観察日はいずれも「非常に簡単」あるいは「簡単」であり、被験物質投与との関連性は無いと判断した。手にとつての詳細な観察では、「軽度」の流涎が、500 mg/kg 群で投与1, 2, 3および4週目に、それぞれ1, 3, 3および2例に観察された。また、被毛の「非常に汚れている」が500 mg/kg 群で投与1週目に2例に観察された。アリーナ内での行動の観察では、活動性の「低い」が500 mg/kg 群で投与1週目に1例に観察された。なお、被毛の「非常に汚れている」および活動性の「低い」は、投与1週目のFOB翌日に死亡した動物(動物番号2305)で観察された。排糞数および排尿数には、対照群と被験物質投与群との間に差は認められなかった。その他、軟便が500 mg/kg 群で投与1週目に1例に観察された。

回復期間中の観察においては、雌雄とも、いずれの観察項目にも異常は認められず、排糞数および排尿数にも、対照群との間に差は認められなかった。

14.4.2. 反応性検査 (Table 4, Appendix 4)

投与4週目に実施した反応性検査において、雄では、接近反応検査で、「反応なし」が500 mg/kg 群で1例に認められた。触覚反応検査では、「反応なし」および「身を固くする」が500 mg/kg 群で各1例に認められた。痛覚反応検査では、「緩慢に振り返る」が対照群で1例に観察された。雌では、いずれの検査項目においても異常反応は認められなかった。

回復2週目の反応性検査において、雄では、いずれの検査項目にも異常反応は認められなかった。雌では、痛覚反応検査で、「刺激から逃げようと前方に歩く」が対照群で2例、「緩慢に振り返る」が500 mg/kg 群で1例に観察された。

14.4.3. 握力 (前後肢) (Table 7, Appendix 7)

雌雄とも、投与4週目および回復2週目のいずれの検査においても、対照群と被験物質投与各群との間で前肢および後肢の握力に差は認められなかった。

14.4.4. 自発運動量 (Table 8, Appendix 8)

雄では、投与4週目の検査において、500 mg/kg 群で測定開始後20分以降60分までの10分毎の自発運動量が有意な低値を示し、総運動量も有意な低値を示した。回復2週目の検査では、対照群と500 mg/kg 群で差は認められなかった。

雌では、投与4週目および回復2週目のいずれの検査においても、対照群と被験物質投与群との間に差は認められなかった。

14.5. 臨床検査

14.5.1. 血液学検査

14.5.1.1. 投与期間終了時 (Table 9-1, Appendix 9-1)

雄では、500 mg/kg 群で網赤血球率が上昇傾向を示した。また、同群で単球比率および単球数が有意な上昇ならびに増加を示したが、軽微な変化であり、被験物質投与の影響とは判断しなかった。

雌では、500 mg/kg 群でヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数およびMCHCが有意な低下ならびに減少、網赤血球率が上昇傾向を示した。

14.5.1.2. 回復期間終了時 (Table 9-2, Appendix 9-2)

雄では、500 mg/kg 群で赤血球数およびMCHCが有意な減少ならびに低下、MCVおよびMCHが有意な増加を示した。

雌では、500 mg/kg 群で好塩基球数が有意な増加を示したが、軽微な変化であり被験物質投与の影響とは判断しなかった。

14.5.2. 血液凝固能検査 (Table 10-1, 10-2, Appendix 10-1, 10-2)

雌雄とも、投与期間終了時および回復期間終了時で、いずれの検査項目においても対照群と被験物質投与群との間に差は認められなかった。

14.5.2.1. 血液生化学検査

14.5.2.2. 投与期間終了時 (Table 11-1, Appendix 11-1)

雄では、500 mg/kg 群で血糖が有意な低下、ALTが有意な上昇を示した。その他、500 mg/kg 群で総ビリルビン、総胆汁酸および γ -GTPが高値傾向、20 mg/kg 群でALTが有意な上昇を示したが、いずれも軽微な変化であり被験物質投与の影響とは判断しなかった。

雌では、500 mg/kg 群で総蛋白が有意な低下、中性脂肪およびALPが有意な上昇を示

した。その他、500 mg/kg 群で総ビリルビンおよび γ -GTP が高値傾向、100 mg/kg 群でカリウムが有意な低下を示したが、用量に対応しない変化であり被験物質投与の影響とは判断しなかった。

14.5.2.3. 回復期間終了時 (Table 11-2, Appendix 11-2)

雄では、500 mg/kg 群で血糖が有意な低下を示した。その他、500 mg/kg 群でALP および無機リンが有意な上昇、総蛋白が有意な低下を示したが、投与終了時には認められない変化であり被験物質投与の影響とは判断しなかった。

雌では、500 mg/kg 群で中性脂肪および総コレステロールが有意な上昇を示した。その他、500 mg/kg 群で塩素が有意な低下を示したが、投与終了時には認められない変化であり被験物質投与の影響とは判断しなかった。

14.5.3. 血清蛋白電気泳動検査

14.5.3.1. 投与期間終了時 (Table 12-1, Appendix 12-1)

雄では、500 mg/kg 群で α_2 グロブリン分画比率および濃度が有意な上昇を示した。また、20 mg/kg 群で α_1 グロブリン分画比率および濃度が有意な低下を示したが、用量に対応しない変化であり被験物質投与の影響とは判断しなかった。

雌では、いずれの検査項目においても対照群と被験物質投与群との間に差は認められなかった。

14.5.3.2. 回復期間終了時 (Table 12-2, Appendix 12-2)

雄では、500 mg/kg 群でアルブミン分画比率が有意な上昇を示したが、アルブミン濃度に変化は認められなかったため、被験物質投与の影響とは判断しなかった。

雌では、いずれの検査項目においても対照群との間に差は認められなかった。

14.5.4. 尿検査

14.5.4.1. 投与期間終了時 (Table 13-1, Appendix 13-1)

雄では、500 mg/kg 群で尿量が増加傾向、尿浸透圧、ナトリウム濃度および総排泄量、カリウム濃度および総排泄量が有意な低下ならびに減少を示した。さらに、500 mg/kg 群では、尿色調が黄褐色または暗褐色、pH が中性、ケトン体が陰性、蛋白が陰性または擬陽性、ビリルビンが陽性 (1+または 2+) を示す例数が増加した。なお、尿色調については、100 mg/kg 群においても黄褐色を呈した例数が増加した。その他、500 mg/kg 群で塩素濃度が有意な低値を示したが、塩素総排泄量に変化は認められず、被験物質投与の影響とは判断しなかった。尿沈渣の検査で認められた所見は、いずれも軽微な変化であり、被験物質投与の影響は認められなかった。

雌では、500 mg/kg 群で尿量および塩素総排泄量が有意な増加、尿浸透圧、ナトリウ

ム濃度およびカリウム濃度が有意な低下を示した。さらに、500 mg/kg 群では、尿色調が黄褐色、ビリルビンが陽性 (1+) を示す例数が増加した。なお、尿色調については、100 mg/kg 群においても黄褐色を呈した例数が増加した。尿沈渣の検査で認められた所見は、いずれも軽微な変化であり、被験物質投与の影響は認められなかった。

14.5.4.2. 回復期間終了時 (Table 13-2, Appendix 13-2)

雄では、いずれの検査項目においても対照群との間に差は認められなかった。

雌では、500 mg/kg 群でナトリウム総排泄量が有意な増加を示したが、軽微な変化であり被験物質投与の影響とは判断しなかった。

14.6. 病理学検査

14.6.1. 器官重量

14.6.1.1. 投与期間終了時 (Table 14-1, 15-1, Appendix 14-1, 15-1)

雄では、500 mg/kg 群で腎臓の実重量が有意な減少、100 および 500 mg/kg 群で腎臓の相対重量が有意な増加、500 mg/kg 群で肝臓、脾臓および副腎の相対重量が有意な増加を示した。その他、500 mg/kg 群で心臓、胸腺、精巣上体および下顎腺の実重量が有意な減少、脳および下顎腺の相対重量が有意な増加を示したが、いずれも剖検日の低体重に起因する変化であり、被験物質投与の影響とは判断しなかった。

雌では、100 および 500 mg/kg 群で肝臓の相対重量が有意な増加、500 mg/kg 群で脾臓の相対重量が有意な増加、心臓の実重量および相対重量が増加傾向を示した。その他、500 mg/kg 群で脳の相対重量が有意な増加を示したが、剖検日の低体重に起因する変化であり、被験物質投与の影響とは判断しなかった。

14.6.1.2. 回復期間終了時 (Table 14-2, 15-2, Appendix 14-2, 15-2)

雄では、500 mg/kg 群で脾臓の相対重量が有意な増加を示した。その他、心臓および肝臓の絶対重量が有意な減少、脳の相対重量が有意な増加を示したが、いずれも剖検時の低体重に起因した変化と判断した。

雌では、500 mg/kg 群で肝臓の相対重量が有意な増加を示した。

14.6.2. 剖検所見

14.6.2.1. 投与期間終了時 (Table 16-1, Appendix 16)

主な変化として、500 mg/kg 群の雄で前立腺および精嚢の小型が各 4 例に観察され、対照群に比べ有意な発現例数の増加が認められた。さらに、500 mg/kg 群の雄で胃の白色斑が 3 例、精巣の小型および副腎の癒痕が各 1 例、500 mg/kg 群の雌雄で脾臓の暗色が各 2 例、胃の赤色斑/区域が各 1 例に観察された。また、500 mg/kg 群の雌 1 例 (動物番号 2303) で、心臓の肥大、白色結節および癒痕、脾臓の白色斑/区域および肝臓

の暗色化が観察された。

その他に投与期間終了時剖検で観察された所見は、いずれも単発性の所見であり、自然発生性の変化と考えた。

14.6.2.2. 回復期間終了時 (Table 16-3, Appendix 16)

500 mg/kg 群の雄 1 例 (動物番号 1310) で精巢の小型、前立腺の小型および精嚢の小型が観察された。

その他に回復期間終了時剖検で観察された所見は、いずれも単発性あるいは対照群にも認められる所見であり、自然発生性の変化と考えた。

14.6.2.3. 死亡動物 (Table 16-2, Appendix 16)

500 mg/kg 群の雌で認められた死亡動物では、脾臓の小型化 (2/2 例)、胸腺の萎縮 (1/2 例)、胃の黒色斑 (1/2 例) および副腎の肥大 (2/2 例) が認められた。

14.6.3. 組織所見

被験物質投与の関与が疑われた変化が、脾臓、胃 (前胃、腺胃)、盲腸、結腸、肝臓、前立腺、精嚢および副腎に認められた。

14.6.3.1. 投与期間終了時 (Table 17-1, Appendix 17)

脾臓では、500 mg/kg 群の雌雄で鬱血が観察され、雌では、対照群に比べ有意な発生例数の増加が認められた。500 mg/kg 群の雌雄で色素沈着が観察され、発生例数が雌で有意に増加し、雄で増加傾向が認められた。また、白脾髄の萎縮が 500 mg/kg 群の雌で観察された。

前胃では、500 mg/kg 群の雌雄で扁平上皮過形成 (一部に過角化を伴う、雌では中等度の所見, Photo. 1) が観察され、雄で発生例数の増加傾向が認められた。500 mg/kg 群の雄で出血および線維化、雌で浮腫 (Photo. 1) および潰瘍が観察された。

腺胃では、500 mg/kg 群の雌で浮腫が観察された。

盲腸では、500 mg/kg 群の雄で粘膜上皮細胞の核分裂像増加および好塩基化 (中等度の所見を含む) が観察され、有意な発生例数の増加または増加傾向が認められた。

結腸では、500 mg/kg 群の雌雄で粘膜上皮細胞の好塩基化 (Photo. 2) が観察され、雄では中等度の所見も含まれており、有意な発生例数の増加および程度の増強が認められた。100 mg/kg 群の雄および 500 mg/kg 群の雌雄で、粘膜上皮細胞の核分裂像増加 (Photo. 2) が観察され、500 mg/kg 群の雄では有意な発生例数の増加が認められた。

肝臓では、500 mg/kg 群の雌雄で肝細胞好酸性化が観察され、有意な発生例数の増加が認められた。また、500 mg/kg 群の雌雄で小葉中心帯肝細胞肥大が観察され、雄で有意に発生例数が増加した。

前立腺では、500 mg/kg 群の雄で腺房の萎縮が観察され、発生数が高値傾向を示した。

精嚢では、500 mg/kg 群の雄で腺房の萎縮（中等度の所見を含む）が観察され、有意な発生例数の増加および程度の増強が認められた。

副腎では、500 mg/kg 群の雌雄で血管拡張（Photo. 3）、空胞変性（Photo. 3）、壊死、マクロファージ集簇および皮質肥大が観察され、有意な発生例数の増加または増加傾向が認められ、いくつかの所見では中等度の所見が含まれており、程度の増強も認められた。なお、血管拡張、空胞変性、壊死等の病変は、主に皮質の内側（網状層と束状層の境界付近）から生じていた。

その他、500 mg/kg 群の雌1例（動物番号2303）に、心臓の心筋の肥大、線維化、心外膜炎および肺動脈弁の粘液様変化、脾臓の被膜炎、肝臓の鬱血が肉眼所見に対応して認められた。心臓と脾臓との所見の関連は明らかではないが、肝臓の鬱血は心臓の影響によると考えられた。500 mg/kg 群の他の雌動物では心臓に同様の所見はみられなかった。20 および 100 mg/kg 群についても心臓の組織学検査を行ったが、動物番号2303と類似の所見は認められなかったため、動物番号2303で認められた所見は自然発生の病変で、被験物質投与に関連する変化ではないと考えた。また、心臓の単核細胞浸潤も、対照群および投与群に関わらず多くの例で認められたことから、自然発生病変であると考えられた。

なお、その他に被験物質投与群で認められた所見は、種類あるいは発生例数から、いずれも被験物質投与とは関連のない変化と考えられた。

14.6.3.2. 回復期間終了時（Table 17-3, Appendix 17）

脾臓では、500 mg/kg 群の雌雄で軽度の色素沈着が観察され、有意な発生例数の増加が認められた。

副腎では、500 mg/kg 群の雌雄で血管拡張が観察され、雌で発生例数の増加および程度の増強が認められた。さらに、500 mg/kg 群では、雄でマクロファージ集簇の有意な発生例数の増加が、雌雄で空胞変性の増加傾向が認められた。また、500 mg/kg 群の雄で中等度の壊死および皮質肥大が観察された。

精巣上体では、500 mg/kg 群の雄で精子減少が観察された。

精嚢では、500 mg/kg 群の雄で腺房の萎縮が観察された。

その他に500 mg/kg 群で認められた所見は、種類あるいは発生例数から、いずれも被験物質投与とは関連のない変化と考えられた。

14.6.3.3. 死亡動物（Table 17-2, Appendix 17）

死亡動物では、脾臓の萎縮および下顎腺の好酸性顆粒減少が2例全例に、胸腺の萎縮、心臓の単核細胞浸潤、肺の泡沫細胞集簇、腺胃の潰瘍、副腎の鬱血、空胞変性、壊死および皮質肥大が各1例に認められた。腺胃および副腎の所見は、被験物質の直接的影響が疑われ、その他の所見は全身状態の悪化に伴う二次的変化あるいは自然発生の病変