

が、雌で肝及び腎比重量の増加が認められた。腫瘍性病変は認められなかった。

副腎及び卵巣の病理組織学的変化については、「11. (3) 90 日間亜急性毒性試験」(後述)の高純度品を用いた試験でコルチコステロンに有意な変化が認められなかったこと及び「16.その他の毒性試験」のラットを用いた4週間投与によるホルモン検討試験で血中ホルモン濃度に何ら影響が認められなかったことから、血中ホルモン濃度に影響しない程度の変化であると考えられる。

本試験での無毒性量は雌雄で100ppm(雄:5.56mg/kg体重/日、雌:6.45mg/kg体重/日)であると考えられる。(参照26)

### (3) 90 日間亜急性毒性試験(ラット、高純度品を用いた試験)

SDラット(一群雌雄各10匹、ただしホルモン測定群として対照群及び最高用量群のみ一群雌雄各6匹)を用いた混餌[高純度品:0、70、700、2000及び3500ppm(雄:0、4.68、47.4、133及び233、雌:0、5.37、55.5、153及び256mg/kg体重/日に相当)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

3500ppm投与群の雌雄で腎及び副腎比重量の増加、副腎網状帯空胞化、肺の泡沫細胞/好酸性細胞の集簇の増加(雌)及び増加傾向(雄)が、雄で平均赤血球血色素量の増加、テストステロンの減少が、雌でエストラジオールの減少、肺比重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、副腎束状帯空胞化、副腎球状帯空胞減少、2000ppm以上投与群の雌雄で摂餌量の低下、リンパ球数の増加、リン脂質の増加が、雄で小葉中心性肝細胞肥大、平均赤血球容積の増加、 $\gamma$ -GTPの増加、肝、肺及び甲状腺比重量の増加が、雌で血小板数の増加、総コレステロールの増加、肝及び卵巣比重量の増加、卵巣間質腺細胞空胞化が、700ppm以上投与群の雌雄で平均体重の抑制、体重増加量の抑制が、雄で血色素量及びヘマトクリット値の増加、アルブミン/グロブリン比、総コレステロール及びリン脂質の増加、肝細胞単細胞壊死病変の程度の増加傾向、小葉周辺性肝細胞空胞化(700ppm投与群のみ)が、雌で白血球数の増加、 $\gamma$ -GTPの増加、肝細胞単細胞壊死、単核細胞浸潤が認められた。

本試験の3500ppm投与群でエストラジオール(雌のみ測定)及びテストステロン(雄のみ測定)の減少が認められたことについては、高用量における軽微な変化であり、内分泌系への影響は重篤なものではないと考えられる。

本試験での無毒性量は雌雄で70ppm(雄:4.68mg/kg体重/日、雌:5.37mg/kg体重/日)であると考えられる。(参照27)

## 12. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 12 カ月間慢性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いた強制経口(原体:0、1.5、5、20及び80mg/kg体重/日)投与による12カ月間慢性毒性試験が実施された。

80mg/kg体重/日投与群の雌雄で平均赤血球ヘモグロビン量の減少が、雄で血糖値の増加が、雌で血小板の増加、肝比重量の増加が認められた。病理組織学的検査については、投与に関連した変化は認められなかった。

本試験での無毒性量は雌雄で20mg/kg体重/日であると考えられる。(参照28)

(2) 24 カ月間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 [原体 : 0、30、100、500 及び 1000ppm (雄 : 0、1.01、3.40、17.1 及び 34.3、雌 : 0、1.23、4.10、21.1 及び 42.8mg/kg 体重/日に相当) 投与による 24 カ月間慢性毒性／発がん性併合試験が実施された。

1000ppm 投与群の雌雄で自発運動量の増加が、雄でヘマトクリット値、血色素濃度及び赤血球数の減少、精巣比重量の増加が、雌で立ち上がり頻度の増加が、500ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制が、雄で肝実重量の減少が、雌で脾褐色色素沈着が認められた。腫瘍性病変については、対照群と比べて統計学的有意差の認められるものはなかった。

本試験での無毒性量は雌雄で 100ppm (雄 3.40mg/kg 体重/日、雌 4.10mg/kg 体重/日) であると考えられる。発がん性は認められない。(参照 29)

(3) 78 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 [原体 : 0、15、50、1000 及び 2500ppm (雄 : 0、1.57、5.04、103 及び 267、雌 : 0、1.46、4.78、99 及び 264mg/kg 体重/日に相当) 投与による 78 週間発がん性試験が実施された。

2500ppm 投与群の雄で精巣比重量の増加、雌で肝及び腎比重量の増加が、1000ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。腫瘍性病変については対照群と比べて統計学的有意差の認められたものはなかった。

2500ppm 投与群の雄で認められた精巣比重量の増加は対照群のデータが低いことにより有意差が認められたものであり、偶発的であると考えられる。

本試験での無毒性量は雌雄で 50ppm (雄 5.04mg/kg 体重/日、雌 4.78mg/kg 体重/日) であると考えられる。発がん性は認められない。(参照 30)

13. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、40、200 及び 1000ppm : 表 4 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 4 2 世代繁殖試験 (ラット) 投与量一覧 (mg/kg 体重/日)

		40ppm	200ppm	1000ppm
P 世代	雄	2.80	13.78	68.7
	雌	3.11	15.7	79.1
F <sub>1</sub> 世代	雄	3.40	16.96	83.7
	雌	3.62	18.3	91.4

親動物では 1000ppm 投与群で体重の減少 (P 雌、F<sub>1</sub> 雄)、体重増加抑制 (P 雌、F<sub>1</sub> 雌雄)、摂餌量 (F<sub>1</sub> 雄) の減少、脳 (P 雄)、甲状腺 (P 雌、F<sub>1</sub> 雄)、卵巣 (P)、肺 (P 雌)、腎臓 (P 雄、F<sub>1</sub> 雄)、精巣 (P)、精巣上体 (P) 及び精囊 (F<sub>1</sub>) 比重量の増加、脳 (F<sub>1</sub> 雌)、肝臓 (P 雄) 及び脾臓 (P 雄、F<sub>1</sub> 雄) の実重量減少、甲状腺の小型濾胞の増加

(P 雌、F<sub>1</sub> 雌)、卵巢の間質腺細胞空胞化 (F<sub>1</sub>) が、200ppm 投与群以上の P 雄で体重増加抑制及び摂餌量の減少が、F<sub>1</sub> 雄で精巣比重量の増加が、F<sub>1</sub> 雌で卵巢比重量の増加が認められた。また、膈開口の遅延が F<sub>1</sub> の 200ppm 以上投与群及び F<sub>2</sub> の 1000ppm 投与群で認められた。

児動物では F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub> ともに 200ppm 投与群以上で体重増加抑制が認められた。

本試験の親動物の一般毒性、繁殖毒性及び児動物に対する無毒性量は、親動物及び児動物雌雄で 40ppm (P 雄: 2.80mg/kg 体重/日、P 雌: 3.11mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 3.40、F<sub>1</sub> 雌: 3.62mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 31)

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、10、50 及び 250mg/kg 体重/日) 投与する催奇形性試験が実施された。

母動物では 250mg/kg 体重/日投与群で投与期間中の体重増加抑制及び摂餌量の低下が、50mg/kg 体重/日投与群で投与期間中の体重増加抑制が認められた。胎児ではいずれの投与群においても、生存胎児数、胚・胎児死亡率、胎児体重、胎盤重量及び性比に影響は認められず、生存胎児における奇形及び変異の出現頻度に投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は母動物で 10mg/kg 体重/日、胎児で 250mg/kg 体重/日であると考えられる。胚・胎児致死作用及び催奇形性は認められない。(参照 32)

## (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~27 日に強制経口 (原体: 0、15、50 及び 150mg/kg 体重/日) 投与する催奇形性試験が実施された。

母動物では 150mg/kg 体重/日投与群で妊娠 15 日以降において体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。また、母動物の死亡 1 例、流産又は早産 4 例が観察されたが、これは摂餌量の著しい減少と体重減少に関連するものと考えられる。胎児では 150mg/kg 体重/日投与群の雌で胎児体重の低値が認められた。

本試験の無毒性量は母動物及び胎児動物で 50mg/kg 体重/日であると考えられる。催奇形性は認められない。(参照 33)

## 1.4. 遺伝毒性試験

本剤の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来 CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター卵巢由来 CHO-K1-BH4 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験及びマウスを用いた小核試験が行われており、染色体異常試験以外は陰性であった (表 5)。CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験では、S9mix 存在下において、構造異常及び数的異常が認められたが、1) 出現頻度は 10%未満の低いものであること、2) 細胞毒性が認められる濃度での陽性反応であること、3) *in vivo/in vitro* UDS 試験及び特に染色体異常を指標とするマウスを用いた小核試験の結果が陰性であることから、生体にとって特段問題となるものではないと考えられる。(参照 34~38)

表5 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験	対象	投与量 (mg/kg 体重)	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験(±S9)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株 <i>E.coli</i> WP2uvrA 株	陰性	
	染色体異常試験(±S9)	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL/IU)	弱陽性 (+S9)	
	遺伝子突然変異試験(±S9)	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4)	陰性	
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS 試験	SD ラット 1 群雄 4 匹	500, 1000, 2000 (単回経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス 1 群雄 5 匹	500, 1000, 2000 (単回経口投与)	陰性

注) ±S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下、+S9 : 代謝活性化系存在下

本剤の原体混在物である脱塩酸体については、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験が行われており、細菌を用いた復帰突然変異試験以外は陰性であった (表 6)。復帰突然変異試験で陽性と判定されているデータに関しては、*S. typhimurium* TA1535 株の S9mix 存在下において、1500 µg/プレートの用量でのみ認められた反応であり、溶媒対照値の 2 倍程度で、用量相関性も再現性も明確でない。また V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験における陰性反応とマウスを用いた小核試験における陰性反応を考えあわせると、生体にとって特段問題となるものではないと考える。(参照 39~41)

表6 遺伝毒性試験結果概要 (脱塩酸体)

試験	対象	投与量 (mg/kg 体重)	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験(±S9)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株 <i>E.coli</i> WP2uvrA 株	弱陽性 TA1535(+S9)	
	遺伝子突然変異試験(±S9)	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79)	陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス 1 群雄 5 匹	500, 1000, 2000 (単回経口投与)	陰性

注) ±S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下、+S9 : 代謝活性化系存在下

本剤の代謝分解物 (S-1812-DP) については細菌を用いた復帰突然変異試験が行われており、試験結果は陰性であった (表 7)。(参照 42)

表7 遺伝毒性試験結果概要（代謝分解物）

被験物質	試験	対象	結果
代謝分解物 S-1812-DP	復帰突然変異試験 (±S9)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100, TA1535, TA1537 株 <i>E.coli</i> WP2uvrA 株	陰性

注) ±S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

### 15. 一般薬理試験

ラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表8に示すとおり。  
(参照43)

表8 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重	無作用量 mg/kg 体重	作用量 mg/kg 体重	結果概要
一般症状 及び行動	ラット	雄3 雌3	経口投与 600,2000	2000	-	影響なし
呼吸数	イヌ	雄4	十二指腸内 80,400, 2000	80	400	400mg/kg 体重以上投与 群で呼吸数の増加傾向。
血圧				400	2000	2000mg/kg 体重投与群で 血圧の低下傾向。
心拍数				2000	-	影響なし
心電図				2000	-	影響なし

### 16. その他の毒性試験

本剤の各種ホルモンレセプター（エストロゲン、アンドロゲン及び甲状腺ホルモンレセプター）に対する直接作用があるかどうか調べる目的で、ER $\alpha$ 、AR 及び TR $\alpha$ を用いたレポータージーンアッセイ試験を行った。試験結果から、本剤の ER $\alpha$ 、AR 及び TR $\alpha$ レセプターに対するアゴニスト作用及びアンタゴニスト作用は陰性と判定した。（参照44）

本剤のステロイド合成系への影響を検討するため、ラット性ホルモン生合成系に対する影響検討試験を行った。試験結果から、本剤は 3 $\mu$ M 以上で精巢の性ホルモン生合成過程に影響を与え、その作用は非常に弱い 17 $\beta$ -HSD 活性阻害を介したテストステロン合成阻害であることが明らかとなった。（参照45）

SD ラット（一群雄各 8 匹、雌 16 匹）を用いた混餌 [原体：0、100、500、1000 及び 2000ppm（雄：0、5.5、25.5、49.9 及び 94.9、雌：0、6.1、29.5、54.9 及び 102.2mg/kg 体重/日に相当）] 4 週間投与によるホルモン検討試験において、2000ppm 投与群の雌雄で肝比重量の高値、雄で前立腺（背側葉）比重量の低値、雌で卵巣間質腺細胞空胞化が認め

られたが、血中ホルモン（雄：コルチコステロン、テストステロン、雌：エストラジオール、プロゲステロン）やその他の関連器官には影響が認められず、内分泌系へ重篤な影響を及ぼさないと考えられる。また、500ppm 以上投与群の雄及び 1000ppm 以上投与群の雌で摂餌量の減少を伴う体重増加抑制が認められた。

本試験における無毒性量は、雄で 100ppm (5.5mg/kg 体重/日)、雌で 500ppm (29.5mg/kg 体重/日) と考えられる。（参照 46）