

専門委員からの追加コメント

○エタルフルラリン

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）[1981年]

Fischer ラット（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、100、250 及び 750 ppm）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

250 ppm 以上投与群の雌で乳腺の線維腺腫が統計学的に有意に増加した。

本試験において、雄では検体投与の影響は認められず、雌では 250 ppm 投与群で乳腺線維腺腫が統計学的に有意に増加したため、無毒性量は雄で本試験の最高用量 750 ppm（32.3 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm（4.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3：9 頁、参照 4：68531 頁）

<EPA>

本試験において、一般毒性に対する無影響量は 750 ppm（32.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。250 ppm 以上投与群の雌において、乳腺の線維腺腫が統計学的に有意に増加した。

【津田専門委員より】

F344 は乳腺発がんに関して背景が低いことを勘案すれば、良性腫瘍とは言え 250ppm で腫瘍を発生させるのは、発がんポテンシャルは低くはない。

○ベンフルラリン

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）[1996、1998年]

Fischer ラット（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100、2,500 及び 5,000 ppm）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 3 に、肝臓及び甲状腺で増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 4 に示されている。

2,500 ppm 以上投与群の雄で肝細胞腺腫及び癌並びに雌雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌が認められたが、用量が過剰であったためと考察された。

本試験において、100 ppm 投与群の雌雄で腎臓の硝子滴形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：0.5 mg/kg 体重/日、雌：0.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2：14 頁、参照 3：14、20～21 頁、参照 2：14、20～21 頁、参照 3：14 頁、参照 4：2 頁）

表3 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm		
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC、Hb 及びHt 減少 ・PLT 増加 ・BUN、Cre、TP、Alb 及びGlob 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞過形成及び肝細胞内色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC、Hb 及びHt 減少 ・PLT 増加 ・BUN、Cre、TP、Alb 及びGlob 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞過形成及び肝細胞内色素沈着
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・生存率低下 ・尿細管肥大、移行上皮過形成、腎盂結石、腎臓硝子滴形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎臓硝子滴形成
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表4 肝臓及び甲状腺で増加した腫瘍性病変の発生頻度

臓器：腫瘍			投与群（ppm）				
			0	10	100	2,500	5,000
検査動物数			60	60	60	60	60
所見							
甲状腺	ろ胞細胞腺腫及び癌	雄	1	1	1	7	8
		雌	0	0	1	5	4
肝臓	肝細胞腺腫及び癌	雄	2	2	1	5	11

【津田専門委員より】

1. 「用量が過剰・・・」原文には2500ppmが発がん試験の用量として「不適」であるとは書いてはない。しかし、10、100ppmが「appropriate」であるとする根拠はない。除外するのは不自然。
2. 表3：「肝細胞過形成」とはなにをさすのか不明。「肝細胞結節性過形成？」。表4：有意差は？
3. 表はラットですか？
4. 要するに、本剤は高用量でラットの肝、甲状腺、腎（膀胱？）に発がん性があり、マウスでは雌の肝に発がん性があるということでしょうか？