

② マウスを用いた亜急性経口毒性試験

(資料 No.10)

試験機関 : Covance Laboratories Inc. (GLP 対応)

報告書作成年 : 1997 年

検体純度 :

供試動物 : CrI:CD-1®(ICR) BR マウス、1 群雌雄各 10 匹、開始時約 6 週齢  
開始時体重範囲 雄 ; 22.2-28.9g 雌 ; 19.1-22.9g

試験期間 : 13 週間 (1996 年 5 月 20 日-1996 年 8 月 20 日)

試験方法 : 検体を 0、50、100 および 150 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠 ;

試験項目および結果 :

症状および死亡率 ; 死亡の有無を 1 日 2 回、症状を 1 日 1 回観察した。また、週 1 回詳細な触診を行った。

検体投与に関連した死亡および症状は認められなかった。

体重 ; 投与開始前およびその後は週 1 回測定した。

統計学的に有意な体重変化および総体重増加量を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	50	100	150	50	100	150
12 週		92 ↓	92 ↓			
1-13 週	(79)	74 ↓	(95)	(103)	(95)	(117)

Dunnnett 検定 ↑ ↓ : p < 0.05

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を表す。 ( )内の数字は参考値

検体投与に起因する変化は認められなかった。

体重の有意な変動が、12 週の 100 および 150 ppm 群の雄のみに認められたが、単発的な発現であることから、偶発的変化と考えられた。

また、1-13 週通期での総体重増加量が 100 ppm 群雄で有意に減少したが、用量に応じた変化ではなく、偶発的であり、検体投与に関連した変化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日産化学工業株式会社にある。

飼料摂取量および飼料効率；飼料摂取量を週1回測定し、飼料効率も算出した。

検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；体重、飼料摂取量および飼料中検体濃度から、平均検体摂取量を算出した。

投与量 (ppm)		50	100	150
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	8.0	16.2	24.0
	雌	10.3	21.7	32.9

眼科学的検査；投与開始前および投与終了時に全動物を対象に実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；試験終了時(14週)に全動物を対象として、一夜絶食後、眼窩静脈叢より採血し、以下の項目を検査した。

白血球百分率および細胞形態、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、白血球数、血小板数

検体投与による影響は認められなかった。

血液生化学的検査；試験終了時(14週)に全動物を対象として、一夜絶食後、眼窩静脈叢より採血し、以下の項目を検査した<sup>註6</sup>。

アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、 $\gamma$ -グルタミン酸トランスフェラーゼ、総コレステロール、クレアチニン、グルコース、尿素窒素、Cl、K、Na<sup>註7</sup>

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	50	100	150	50	100	150
グルコース				70↓		
Na				107↑	—	106↑

Dunnett 検定  $\uparrow \downarrow$ :  $p < 0.05$

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す。

—: 測定せず

検体投与による影響は認められなかった。

50 ppm 群雌でグルコースの有意な減少が認められたが、その程度は軽度であり、用量反応性も認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。また、50 および 150 ppm 群雌でナトリウムの有意な増加が認められたが、他の電解質の変化を伴っておらず、検体投与の影響とは考えられなかった。

尿検査；試験終了時(14週)に全動物を対象として、絶食条件下で一夜尿を採取し、以下の項目を検査した<sup>註8</sup>。

外観/色、グルコース、ケトン体、蛋白、潜血、沈渣の鏡検、尿量、pH、比重

検体投与による影響は認められなかった。

註6：サンプル量が限られていたため、試験計画書に記載されていた以下の項目の測定は実施しなかった。

〔非測定項目〕アルブミン、A/G 比、Ca、グロブリン、総ビリルビン、総タンパク、P

註7：サンプル量が限られていたため、100 ppm 群雌では Na を測定しなかった。

註8：サンプル量が不足していた場合は、2~3匹のマウスの尿をプールして検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

肉眼的病理検査；全動物を対象として、以下の項目について検査した。

すべての体孔、カーカス、頸部臓器および組織、頭蓋腔、脳の断面、  
 体躯の外表面、脳の外表面、脊髄の外表面および断面、鼻腔および副鼻腔、  
 胸腔、腹腔および骨盤腔ならびに内部臓器

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；最終屠殺時に全動物を解剖し、脂肪除去後、以下の臓器重量を測定し、体重比（相  
 対重量）および脳重量比を算出した。

副腎、脳および脳幹、心臓、腎臓、肝臓および胆嚢、脾臓、精巣および精巣  
 上体

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		50	100	150	50	100	150
最終体重		91↓	90↓	(92)			
精巣/ 精巣上体	絶対	82↓	86↓	(87)	—	—	—
	脳比	82↓	85↓	(93)	—	—	—
副腎	絶対	56↓	56↓	(94)		73↓	(100)
	相対	60↓	60↓	(102)		72↓	(95)
	脳比	55↓	55↓	(99)		72↓	(99)
肝臓/胆嚢	相対		111↑	114↑			

Dunnett 検定 ↑ ↓ : p < 0.05

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す。

( ) 内数値は参考値

— : 測定せず

検体投与による影響は認められなかった。

50あるいは100 ppm群で、雄の精巣/精巣上体の絶対および脳重量比の有意な減少  
 ならびに雌雄の副腎の絶対、相対および脳重量比の有意な減少が認められた。しか  
 しながら高用量群でこれらの減少は認められず、また対応する組織学的変化も認め  
 られなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

100および150 ppm群雄で肝臓/胆嚢の相対重量が有意に増加した。しかしながら、  
 絶対および脳重量比に有意な変化はなく、組織学的変化も認められなかったことか  
 ら、偶発的なものであり検体投与による影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査；対照群および150 ppm群の全動物を対象として、以下の組織の病理組織標  
 本を作製し鏡検した。なお、肺、肝臓、脾臓、腎臓および肉眼病変部については、  
 50および100 ppm群についても実施した。

副腎、大動脈、骨髄（大腿骨および胸骨）、脳および脳幹（延髄・橋、小脳皮  
 質および大脳皮質）、結腸、盲腸、直腸、十二指腸、空腸、回腸、食道、眼  
 球（視神経を含む）、関節表面を含む大腿骨、心臓、腎臓、病変部、肝臓お  
 よび胆嚢、肺、乳腺（雌）、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、卵巣、脾臓、  
 下垂体、前立腺、唾液腺（顎下腺）、坐骨神経、精嚢、皮膚、脊髄（頸部、  
 胸部中央および腰部）、脾臓、胃、精巣および精巣上体、大腿筋、胸腺、甲  
 状腺（上皮小体）、気管、膀胱、子宮頸および膣を含む子宮

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

検体投与に関連する変化を下表に示す。

投与量 (ppm)			雄				雌			
			0	50	100	150	0	50	100	150
検査動物数			10	10	10	10	10	10	10	10
脾臓	色素沈着 増加	軽微	1	1	3	4	7	7	4	
		軽度				1		2	6	8
		中等度					1			2
		合計	1	1	3	5	8	9	10	10
		程度平均	1.1	1.1	1.3	1.6	2.0	2.1	2.6↑	3.2↑

Wilcoxon の順位和検定(申請者が実施)    ↑ ↓ : p<0.05、    ↑ ↓ : p<0.01

表中の数字は発現動物数を示す。

空欄は「0」を示す

100 および 150 ppm 群雌雄の脾臓で、ヘモジデリンと思われる色素沈着増加の発生頻度および程度の増加が認められた。その程度は 100 ppm 群雄では軽微、100 ppm 群雌および 150 ppm 群雄では軽微-軽度、150 ppm 群雌では軽度-中等度であった。その他、検体投与に関連する変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のマウスを用いた 13 週間混餌投与による亜急性毒性試験における影響として、100 および 150 ppm 群雌雄の病理組織学的検査において脾臓の色素沈着の発生頻度および程度の増加が認められた。50 ppm 群では雌雄ともに明らかな変化は認められなかった。

従って、無毒性量は雌雄ともに 50 ppm(雄 8.0 mg/kg/day、雌 10.3 mg/kg/day)であると判断した。

③ イヌを用いた亜急性経口毒性試験

(資料 No.11)

試験機関 : MPI Research (GLP 対応)

報告書作成年 : 1997 年

検体純度 :

供試動物 : ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、開始時約 6 ヶ月齢  
開始時体重範囲 雄 ; 10.7-12.6 kg 雌 ; 7.1-9.4 kg

試験期間 : 13 週間 (1996 年 11 月 21 日-1997 年 2 月 21 日)

試験方法 : 検体を 0、40、400 および 1000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎週調製し、週 1 回給餌したが、40 ppm 群には投与 5 週目から毎日給餌した。

投与量設定根拠 ;

試験項目および結果 :

症状および死亡率 ; 死亡の有無を 1 日 2 回、症状を 1 日 1 回観察した。また、週 1 回詳細な観察を行った。

検体投与に関連した死亡および症状は認められなかった。

体重 ; 投与開始前、およびその後は週 1 回測定した。

開始前および 13 週時の各群の平均体重の対照群に対する変動率を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	40	400	1000	40	400	1000
開始前	101	99	99	100	101	104
13 週	96	97	91	101	99	96

Dunnett または Welch 検定

投与期間中、投与群の体重に統計学的有意差は認められなかったが、投与終了時に 1000 ppm 群雌雄ではわずかではあるが体重の増加抑制が認められた。下表に示すように、増加抑制は主として投与初期に認められた。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	0	40	400	1000	0	40	400	1000
0-4 週	6.8	6.7	5.1	2.6	8.4	8.4	2.4	0.0
0-8 週	11.9	8.4	9.4	3.4	13.3	10.8	9.5	5.8
0-13 週	13.6	7.6	11.1	4.3	13.3	14.5	10.7	4.7

当該週までの累積体重増加量の開始前体重に対する割合(%)を示した(申請者が計算)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

飼料摂取量および飼料効率；飼料摂取量を週1回測定し<sup>註9</sup>、飼料効率も算出した。

投与期間中の各群の平均飼料摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	0	40	400	1000	0	40	400	1000
平均飼料摂取量 (g/匹/day)	378	303	328	303	286	285	244	248
変動率 (%)	—	80	87	80	—	100	85	87

400 および 1000 ppm 群雌では、対照群と比較して各々15%および13%飼料摂取量の減少が認められた。

一方、雄投与群においても、対照群と比較して飼料摂取量が減少したが、これは対照群の1匹(動物番号6468)が異常に多量の飼料(約2倍)を摂取したことにより、対照群の値が高くなったためであり、検体投与の影響とは考えられなかった。

飼料効率には検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；体重、飼料摂取量および投与濃度から平均検体摂取量を算出した。

投与量 (ppm)		40	400	1000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.9	10.4	25.0
	雌	1.3	10.7	28.2

眼科学的検査；投与開始前および投与終了時に全動物を対象に実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

身体検査；投与開始前および投与後1、2、3ヶ月に全動物を対象に実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与後1、2、3ヶ月に全動物を対象として、一夜絶食絶水後、頸静脈から採血し、以下の項目を検査した。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均血球容積(MCV)、平均血球血色素量(MCH)、平均血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球百分率、網状赤血球数、プロトロンビン時間

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

<sup>註9</sup>：40ppm 群の飼料摂取量は投与第5週より毎日測定した。但し報告書には各週の値として7日間の平均を記載した。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		40	400	1000	40	400	1000
赤血球数	1ヶ月		76↓	68↓		73↓	80↓
	2ヶ月		83↓	66↓		79↓	72↓
	3ヶ月			63↓		75↓	75↓
ヘモグロビン	1ヶ月		84↓	75↓			
	2ヶ月			73↓		85↓	77↓
	3ヶ月			71↓		83↓	80↓
ヘマトクリット	1ヶ月		84↓	75↓		81↓	
	2ヶ月			73↓		85↓	78↓
	3ヶ月			69↓		81↓	81↓
MCV	1ヶ月		110↑	112↑		110↑	108↑
	2ヶ月		107↑	111↑		107↑	109↑
	3ヶ月		108↑	110↑		108↑	108↑
MCH	1ヶ月		110↑	110↑		111↑	
	2ヶ月		109↑	111↑			108↑
	3ヶ月			113↑		111↑	
血小板数	1ヶ月		153↑	182↑		185↑	191↑
	2ヶ月		164↑	194↑		188↑	175↑
	3ヶ月		155↑	191↑		173↑	161↑
網状赤血球数	1ヶ月			1100↑			
	2ヶ月					350↑	875↑
	3ヶ月						4300↑

Dunnett または Welch 検定 ↑ ↓ : p < 0.05    ↑ ↓ : p < 0.01

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す

400 および 1000 ppm 群雌雄で、投与 1、2、3 ヶ月に、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットが有意に減少し、これに応じて MCV および MCH の上昇が認められた。これらの群では、網状赤血球数が代償性に有意に増加し、血小板数も有意に増加した。3 ヶ月時には赤血球の大小不同が認められた。その他の項目には検体投与の影響は認められなかった。

血液生化学的検査；投与開始前、投与後 1、2、3 ヶ月に全生存動物を対象として、一夜絶食絶水後<sup>註10</sup>、頸静脈から採血し、以下の項目を検査した。

Na、K、Cl、Ca、P、アルカリフォスファターゼ、総ビリルビン、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、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、コレステロール、グルコース、血漿コリンエステラーゼ、赤血球コリンエステラーゼ、蛋白電気泳動

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

註10：コリンエステラーゼ測定用のサンプル採血時は除く。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		40	400	1000	40	400	1000
K	1ヶ月		108↑				
	2ヶ月						
	3ヶ月					109↑	109↑
アルカリ フォスファターゼ	1ヶ月						
	2ヶ月						
	3ヶ月			207↑			
アラニンアミノ トランスフェラーゼ	1ヶ月					69↓	
	2ヶ月						
	3ヶ月				80↓	66↓	69↓
血漿 コリンエステラーゼ	1ヶ月				76↓		
	2ヶ月						
	3ヶ月						
赤血球 コリンエステラーゼ	1ヶ月						
	2ヶ月						165↑
	3ヶ月						
コレステロール	1ヶ月						
	2ヶ月						
	3ヶ月			148↑			
蛋白 Peak 3 <sup>注1</sup> (α2-グロブリン)	1ヶ月						
	2ヶ月					145↑	
	3ヶ月						
蛋白 Peak 4 <sup>注1</sup> (β1-グロブリン)	1ヶ月						
	2ヶ月			60↓		57↓	60↓
	3ヶ月		63↓	56↓		(75)	(69)

Dunnett または Welch 検定    ↑ ↓ : p < 0.05    ↑ ↓ : p < 0.01    ( ): 参考値  
 表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す

電気泳動におけるβ1-グロブリンの有意な減少が、1000 ppm 群雌雄で投与2および3ヶ月時に認められた。400 ppm 群でも雄で3ヶ月時に、雌で2ヶ月時にβ1-グロブリンの有意な減少が認められた。しかしながら、総蛋白、アルブミン、グロブリンの全体値には変化はなく、本減少の意義は不明であった<sup>注2</sup>。

また、コレステロールおよびアルカリフォスファターゼの有意な増加が、1000 ppm 群雄で3ヶ月時に認められた。

表に示した変化の内、上述した変化が検体投与による影響と考えられた。

雌動物で認められたアラニンアミノトランスフェラーゼの減少は毒性学的意義がない変化であり、また雌低用量群における血漿コリンエステラーゼの減少は高用量群で同様の反応を伴なわなかったことから偶発的变化と考えられた。

注1: 蛋白分画7ピークの成分名は、Peak1から順番に、アルブミン、α1-、α2-、β1-、β2-、γ1-、γ2-グロブリンであることを試験機関に確認した。

注2: 慢性毒性試験(資料 No.16)でもβ1-グロブリンの減少が認められており、検体による影響と考えられた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

尿検査； 投与開始前、投与後 1、2、3 ヶ月に全生存動物を対象として、絶食絶水条件下で一  
夜尿を採取し、以下の項目を検査した。

外観／色、尿量、比重、沈渣の鏡検、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ピ  
リルビン、潜血、ウロビリノーゲン、亜硝酸塩

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	40	400	1000	0	40	400	1000
尿の褐色化 (匹)	1ヶ月								
	2ヶ月				3				
	3ヶ月			1	3				
ビリルビン* (程度／匹)	1ヶ月	1.0	0.8	1.5	1.0	0.0	0.0	0.5	0.3
	2ヶ月	1.0	1.0	1.5	2.0	0.3	0.0	1.0	0.3
	3ヶ月	0.8	1.3	1.8	2.0	0.8	0.0	0.8	0.3

\*：ビリルビンの値は、各動物の程度(0-3)の平均を各群検査時期毎に申請者が算出した。

1000 ppm 群雄の 2、3 ヶ月時に尿の褐色化が 4 匹中 3 匹に認められ、ビリルビンの  
増加<sup>註11</sup>も認められた。400 ppm 群雄の 1 匹にも、3 ヶ月時に尿の褐色化が認められ  
た。本所見の発生機序は不明であるが、おそらく赤血球系パラメーターの変化と関  
わりがあるものと推察された。

肉眼的病理検査；全動物を対象として、以下の部位を含む詳細な検査を実施した。

外表、皮下、胸腔／腹腔／骨盤腔臓器

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；最終屠殺時に全動物を解剖し、脂肪除去後、以下の臓器重量を測定し、体重比（相  
対重量）および脳重量比を算出した。

脳、副腎、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、脾臓、精巣、甲状腺／上皮小体  
対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		40	400	1000	40	400	1000
肝 臓	絶対		(113)	122*		127↑**	130↑**
	相対		118*	134↑**		125↑**	133↑**
	脳比		(106)	127↑*		(120)	128↑**

Dunnett または Welch 検定 ↑ ↓: p<0.05 ↑↓: p<0.01 ( )内の数字は参考値

Step-down 傾向検定 \*: p<0.05 \*\*: p<0.01

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す。

400 および 1000 ppm 群雌雄で、肝臓の絶対重量が用量相関的に増加し、雌では統計  
学的に有意であった。また、400 ppm 群雌および 1000 ppm 雌雄で肝臓の相対重量が  
有意に増加し、1000 ppm 群雌雄では、肝臓の脳重量比も有意に増加した。

註11：原報では 3 ヶ月時にのみ観察された記載となっているが、申請者が作成した表から 2 ヶ月時にも変化が  
あったと判断した。また、400ppm 群雄への影響も示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

病理組織学的検査；全動物を対象として、以下の組織の病理組織標本を作製し、鏡検した。

副腎、大動脈、骨および骨髄（大腿骨、肋骨、胸骨）、骨髄塗抹、脳（前脳、中脳、後脳）、眼球／視神経／瞬膜腺、胆嚢、消化管（食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、性腺（卵巣、精巣および精巣上体）、肉眼病変部、心臓、腎臓、肝臓、肺および気管支、

リンパ節（顎下、腸間膜、縦隔膜）、乳腺（雌）、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胸腺、甲状腺および上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮、子宮頸部、膈

検体投与に起因する病理組織学的所見を下表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	40	400	1000	0	40	400	1000
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓	肝細胞肥大	痕跡			1			1	2
		軽度							1
	クッパー細胞褐色色素沈着	痕跡		2	4↑			3	4↑

Wilcoxon の順位和検定(申請者が実施)

↑ ↓ : p<0.05

表中の数字は発現動物数を示す。

空欄は「0」を示す

検体投与に起因する変化として、肝臓において、小葉中心性あるいは瀰漫性の肝細胞肥大が 400 ppm 群雌および 1000 ppm 群雌雄で、また、クッパー細胞褐色色素沈着が 400 および 1000 ppm 群雌雄で認められた。

肝細胞肥大は雌雄とも臓器重量の増加と対応しており、クッパー細胞内に認められた褐色色素は形態的にヘモジデリンと考えられ、赤血球系パラメーターの変化に対応するものと推察された。

その他、乳腺、卵巣、前立腺、脾臓、胸腺等で、対照群も含めて種々の組織学的変化が認められたが、いずれも生理的あるいは検査に付随して発現した偶発的な所見であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

以上の結果から、本剤のイヌを用いた 13 週間混餌投与による亜急性毒性試験における影響として、1000 ppm 群では、体重増加抑制、飼料摂取量の減少(雌)、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの減少、MCV・MCH・血小板数・網状赤血球数の増加、赤血球の大小不同、β1-グロブリンの減少、コレステロール・アルカリフォスファターゼの増加(雄)、尿の褐色化および尿ビリルビンの増加(雄)、肝臓の絶対重量・相対重量(雄)・脳重量比の増加、肝細胞の小葉中心性あるいは瀰漫性の肥大、ならびにクッパー細胞褐色色素沈着が認められた。

また 400 ppm 群では、飼料摂取量の減少(雌)、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの減少、MCV・MCH・血小板数・網状赤血球数(雌)の増加、赤血球の大小不同、β1-グロブリンの減少、尿の褐色化(雄)、肝臓の絶対重量・相対重量(雌)の増加、肝細胞の小葉中心性あるいは瀰漫性の肥大(雌)、ならびにクッパー細胞褐色色素沈着が認められた。

40 ppm 群において、上記変化は認められなかった。

従って、無毒性量は雌雄共に 40 ppm(雄 0.9mg/kg/day、雌 1.3mg/kg/day)であると判断した。

④ ラットを用いた亜急性経皮毒性試験

(資料 No.12)

試験機関 : MPI Research (GLP 対応)

報告書作成年 : 1998 年

検体純度 :

供試動物 : CrI:CD® (SD)BR ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時約 8~10 週齢  
開始時体重範囲 雄 ; 219-253g 雌 ; 215-233g

試験期間 : 21 日間(1998 年 3 月 30 日-1998 年 4 月 21 日)

試験方法 : 検体を 0、80、400 および 1000 mg/kg の投与量で 1 日 1 回 6 時間ずつ、21 日間にわたって経皮投与した。

検体は蒸留水で湿らせ、投与前に剪毛・剃毛した背部皮膚に、ガラス棒を用いて塗布した。投与部位はガーゼで覆い、その上を無刺激性テープで固定し、6 時間閉塞貼付した。貼付終了後、投与部位を微温湯を用いて洗浄した。

投与量設定根拠 :

試験項目および結果 :

症状および死亡率 ; 死亡および症状を 1 日 2 回観察し、詳細な症状観察を週 1 回実施した。

検体投与に関連した死亡および症状は認められなかった。

皮膚検査 ; 投与部位 (背部) を、毎日投与前に観察し、Draize 法に従って採点した。

軽度の紅斑あるいは浮腫が数例の動物に認められた。しかしながら、これらの変化はごく軽微かつごく短期間にのみ観察されたことから、検体投与に起因する変化とは考えられなかった。

体重 ; 投与開始前、およびその後は週 1 回測定した。

体重の推移を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	雄			雌		
	80	400	1000	80	400	1000
1 週			92↓		(96)	91↓
2 週			90↓		94↓	92↓
3 週			89↓		92↓	90↓

Dunnett あるいは Welch 検定  $\downarrow$  :  $p < 0.01$

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す。 ( )内の数字は参考値

1000 mg/kg 群雌雄および 400 mg/kg 群雌において、ほぼ全投与期間にわたって、有意な体重増加抑制が認められた。

飼料摂取量；飼料摂取量を週1回測定した。

飼料摂取量の推移を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	雄			雌		
	80	400	1000	80	400	1000
1週		(94)	85↓		87↓	78↓
2週		92↓	88↓		92↓	87↓
3週		(90)	86↓		(97)	82↓

Dunnett あるいは Welch 検定      ↑↓: p<0.05      ⇕↓: p<0.01

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す。      ( )内の数字は参考値

1000mg/kg 群雌雄の全投与期間ならびに 400mg/kg 群雄の 2 週および雌の 1 および 2 週に、飼料摂取量の有意な減少が認められた。

血液学的検査；試験終了時に全動物を対象として、一夜絶食後、眼窩静脈叢より採血し、以下の項目を検査した。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均血球容積(MCV)、  
平均血球血色素量(MCH)、平均血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、  
白血球百分率

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	雄			雌		
	80	400	1000	80	400	1000
赤血球数						88↓
ヘモグロビン			95↓			90↓
ヘマトクリット						91↓
血小板数			113↑			

Dunnett あるいは Welch 検定      ↑↓: p<0.05      ⇕↓: p<0.01

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す。

1000mg/kg 群雌で赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの有意な減少が認められた。1000mg/kg 群雄ではヘモグロビンの有意な減少が認められた。これらは、病理組織学的検査において認められた脾臓の髄外造血亢進と関連する変化と考えられた。また同群雄では血小板数の有意な増加も認められた。

その他、400 および 1000mg/kg 群の雌各 2 匹で、軽度な赤血球の低染性および大小不同が認められ、1000mg/kg 群雌 3 匹で軽度な多染性が認められた。

血液生化学的検査；試験終了時に全動物を対象として、一夜絶食後、眼窩静脈叢より採血し、以下の項目を検査した。

Na、K、Cl、Ca、P、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、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、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、A/G 比、コレステロール、グルコース

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	雄			雌		
	80	400	1000	80	400	1000
総ビリルビン						200↑

Dunnett あるいは Welch 検定      ↑↓: p<0.01

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す。

1000mg/kg 群雌で総ビリルビンの有意な増加が認められ、血液学検査で認められた変化に関連しているものと考えられた。

尿検査； 試験終了時に全動物を対象として、一夜尿を採取し、以下の項目を検査した。尿サンプル採取時は絶食させた。

外観/色、尿量、比重、沈渣の鏡検、pH、グルコース、ビリルビン、ケトン体、潜血、蛋白、ウロビリノーゲン

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	雄			雌		
	80	400	1000	80	400	1000
尿量		41↓	18↓			
比重		(101)	102↑			

Dunnett 検定    ↑↓: p<0.05    ↑↓: p<0.01

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す。 ( )内の数字は参考値

400 および 1000 mg/kg 群雄で尿量の有意な減少が、また 1000 mg/kg 群雄で比重の有意な増加が認められた。さらにこれら 400 および 1000mg/kg 群の雌雄では、軽度の尿中ケトン体および尿蛋白の増加が散見された。

眼科学的検査； 投与開始前および投与終了時に全動物を対象に実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査； 全動物を対象として実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量； 最終屠殺時に全動物を解剖し、脂肪除去後、以下の臓器重量を測定し、体重比（相対重量）を算出した。

副腎、腎臓、肝臓、脾臓、精巣

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	雄			雌		
	80	400	1000	80	400	1000
最終体重		94↓	89↓		92↓	90↓
副腎	絶対					
	相対			123↑		
脾臓	絶対		125↑			(111)
	相対		138↑			123↑
精巣	絶対			-	-	-
	相対		110↑	120↑	-	-

Dunnett あるいは Welch 検定    ↑↓: p<0.05    ↑↓: p<0.01    - : 測定なし

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す。 ( )内の数字は参考値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

1000 mg/kg 群雌雄で、脾臓の絶対および相対重量がともに増加し、雌の絶対重量を除き、統計学的に有意であった。この増加は、病理組織学的検査における脾臓の変化と関連する、検体投与による影響と考えられた。

1000 mg/kg 群雄で副腎の相対重量増加が、また 400 および 1000 mg/kg 群雄で精巣の相対重量増加が認められたが、これらの変動は病理組織学的変化を伴っておらず、検体投与の影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査；対照群および 1000 mg/kg 群の全動物を対象として、以下の組織の病理組織標本を作製し鏡検した。なお、脾臓および肉眼病変部については 80、400mg/kg 群についても実施した。

副腎、腎臓、肝臓、脾臓、皮膚

主な所見を次表に示す。

投与量 (mg/kg)		雄				雌				
		0	80	400	1000	0	80	400	1000	
脾臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
	髓外造血 亢進	軽微	1		5	1		1	1	
		軽度	1	4	2	8	2		4	4
		中等度							2	6
		合計	2	4	7	9	2	1	7	10
程度平均	1.3	1.8	1.9	2.7 <sup>↑</sup>	1.4	1.1	2.5 <sup>↑</sup>	3.6 <sup>↑</sup>		

Wilcoxon の順位和検定(申請者が実施)    ↑ ↓ : p<0.05、    ↑ ↓ : p<0.01

表中の数字は発現動物数を示す。

空欄は「0」を示す

400 および 1000 mg/kg 群雌雄で脾臓の髓外造血亢進が高頻度に認められ、検体投与による影響と考えられた。程度は雌でより増強する傾向が認められた。

80 mg/kg 群雄でも本所見の頻度がやや増加していたが、高用量でより明瞭な血液学的変化が認められた雌で全く増加が認められず、臓器重量ならびに血液学的検査においても変動が認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

以上の結果から、本剤のラットを用いた 13 週間経皮投与による亜急性毒性試験における影響として、1000 mg/kg 群において、体重増加抑制、飼料摂取量の減少、赤血球数(雌)・ヘモグロビン・ヘマトクリット(雌)の減少、血小板数の増加(雄)、赤血球の染色性および形態異常(雌)、総ビリルビンの増加(雌)、尿中ケトン体・尿蛋白の増加、尿量の減少(雄)、尿比重の増加(雄)、脾臓の絶対重量・相対重量の増加、ならびに脾臓の髓外造血亢進が認められた。また 400 mg/kg 群では、体重増加抑制(雌)、飼料摂取量の減少(雄)、赤血球の染色性および形態異常(雌)、尿中ケトン体・尿蛋白の増加、尿量の減少(雄)、ならびに脾臓の髓外造血亢進が認められた。80 mg/kg 群では検体投与による変化は認められなかった。

従って、無毒性量は雌雄とも 80 mg/kg/day であると判断した。

(6) 反復経口投与神経毒性

(資料 No.13)

試験未実施

亜急性経口毒性試験成績等からの考察で対応。

ラットにおける亜急性経口毒性試験で神経毒性に関連する観察項目を網羅しており、神経毒性を示す所見がなく、90日より長期の各種試験においても特異的神経毒性を示唆する所見がなく、かつ、既知神経毒性物質と化学的構造相関がないことから、試験は実施しなかった。

下記に、亜急性経口毒性試験での神経毒性に関連する観察内容の概要、その他長期試験における神経毒性所見、及び、亜急性神経毒性に対する総合考察を記載する。

① 亜急性経口毒性試験(資料 No.9)

神経毒性に関連し、一般状態観察以外に、詳細な状態観察、機能検査、病理組織学的検査等を実施した。具体的項目については以下の通り。

- |            |  |
|------------|--|
| 詳細な状態観察    | : 外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系、異常行動 |
| 機能検査項目     | : 刺激に対する感覚運動反応、握力、自発運動量                                |
| 病理組織学的検査項目 | : 脳、坐骨神経、骨格筋、脊髄、眼球及びその付属器                              |
| その他の検査     | : 脳重量測定、眼科学的検査   |

② その他長期試験

- a. ラットにおける慢性毒性/発がん性併合試験(資料 No.14)
- b. マウスにおける発がん性試験(資料 No.15)
- c. イヌにおける慢性毒性試験(資料 No.16)
- d. ラットを用いた2世代繁殖試験(資料 No.17)

ラット亜急性経口毒性試験における詳細な状態の観察、機能検査、病理組織学的検査等において、いずれの項目においても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認められなかった。また、ラット、マウス、イヌを用いたより長期の上記試験においても、致死量以下の用量で特異的神経毒性を示唆する所見は認められなかった。さらに、既知神経毒性物質と化学構造に相関は認められなかった。以上のことより、総合的に考察して、亜急性神経毒性試験の実施は不要と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

(7) 慢性毒性及び発がん性

①ラットにおける慢性毒性/発がん性併合試験

(資料 No.14)

試験機関 : Covance (GLP 対応)  
報告書作成年 : 1999 年

検体純度 :  
供試動物 : Cri:CD<sup>®</sup>(SD)BR ラット、開始時 6-7 週齢、開始時体重範囲 雄 202-259g 雌 145-211g  
1 群雌雄各 60 匹 (投与後 52 週に各群雌雄各 10 匹を途中解剖)  
試験期間 : 104 週間 (1996 年 6 月 7 日-1998 年 6 月 11 日)  
試験方法 : 検体を 0、20、80、200(雄)および 160(雌)ppm の濃度で飼料に混入し、104 週間にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。  
投与量設定根拠;

試験項目および結果

症状および死亡率; 症状はケージサイドから毎日、また触診により毎週観察した。死亡は毎日 2 回観察した。

試験終了時の生存率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	20	80	200/160
生存率 (%)	雄	50	40	70 ↑	78 ↑
	雌	38	36	44	28

検定: NCI パッケージ ↓↑: p<0.05

80 および 200ppm 群雄では、統計学的に有意な生存率の上昇が認められたが、検体投与による影響とは考えられず、他の群にも検体投与による影響は認められなかった。

また、主たる症状として、自発運動低下、被毛粗剛、脱毛、皮膚びらんおよび身体各部の腫脹が認められたが、検体投与に関連した症状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日産化学工業株式会社にある。

体重 ; 投与開始時、投与 14 週までは毎週、それ以降は 4 週間に 1 回、全生存動物について測定した。

主要な時期における体重および累積体重増加量の、対照群に対する変動率(%)を下表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		20	80	200	20	80	160
体 重	1 週	100	99	99	99	99	98
	2 週	100	100	97 ↓	99	97	96 ↓
	3 週	99	98	95 ↓	100	95 ↓	95 ↓
	4 週	100	98	95 ↓	100	95 ↓	95 ↓
	5 週	101	98	96 ↓	100	95 ↓	93 ↓
	9 週	100	99	95 ↓	101	95 ↓	93 ↓
	13 週	101	99	95 ↓	101	94 ↓	91 ↓
	18 週	100	98	95 ↓	101	95 ↓	92 ↓
	22 週	99	99	95 ↓	102	96	92 ↓
	26 週	100	100	95 ↓	103	96	92 ↓
	30 週	100	100	95 ↓	104	97	93 ↓
	34 週	99	99	95 ↓	102	96	92 ↓
	38 週	100	100	95 ↓	104	97	92 ↓
	42 週	100	100	95 ↓	104	97	92 ↓
	46 週	101	100	96	104	97	93 ↓
	50 週	99	101	96 ↓	104	99	94 ↓
	54 週	102	101	99	105	101	96
	62 週	98	98	98	107 ↑	102	96
66 週	98	98	100	108 ↑	104	98	
78 週	98	100	100	104	104	100	
105 週	101	101	105	102	101	94	
累 積 体 重 増 加 量	1-13 週	100	101	93 ↓	104	90 ↓	83 ↓
	1-25 週	100	101	94 ↓	107	93	86 ↓
	1-37 週	100	100	92 ↓	108	95	87 ↓
	1-49 週	100	102	95	108	98	91 ↓
	1-65 週	98	97	101	114 ↑	107	98
	1-77 週	98	101	101	108	108	102
	1-104 週	103	103	109	104	102	91

Dunnett の多重比較検定 ↓ ↑ : p < 0.05

体重は、80ppm 群雌で投与 3 週から 18 週までの期間、また 200ppm 群雄および 160ppm 群雌で投与 2 週から 50 週までの期間（雄の 46 週は除く）、対照群と比較して有意な低値で推移した。以後は 160ppm 群雌を除き、対照群と同等の値まで回復した。また累積体重増加量も、80ppm 群雌で 1-13 週、200ppm 群雄では 1-37 週、また 160ppm 群雌では 1-49 週の期間、対照群と比較して有意に減少し、これらの変化は検体投与による影響と考えられた。

20ppm 群雌における統計学的に有意な増加は、一時的な変化であり、検体投与による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日産化学工業株式会社にある。

飼料摂取量および飼料効率；投与 13 週までは毎週、それ以降は 4 週間に 1 回測定した。同期間の飼料効率も算出した。

各期間における飼料摂取量の、対照群に対する変動率(%)を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	20	80	200	20	80	160
1 週	99	100	96 ↓	101	98	97
2 週	102	100	96 ↓	101	96	95 ↓
3 週	102	101	99	103	98	93 ↓
4 週	101	97	96 ↓	101	99	93 ↓
5 週	103	101	96 ↓	102	101	95 ↓
6 週	102	103	97	104	100	96
7 週	104 ↑	103	98	104	94 ↓	95 ↓
8 週	102	99	100	106 ↑	99	99
9 週	99	96 ↓	95 ↓	102	97	93 ↓
10 週	99	97	100	102	99	102
11 週	99	96 ↓	95 ↓	98	94 ↓	93 ↓
12 週	102	101	102	101	100	96
13 週	103	101	100	103	97	98
17 週	102	96 ↓	97 ↓	102	98	97
21 週	99	98	98	104 ↑	99	96
25 週	99	99	95 ↓	101	101	98
29 週	99	99	99	104 ↑	101	99
33 週	98	101	94 ↓	101	99	95
41 週	98	96 ↓	95 ↓	101	99	99
49 週	103	104	98	109 ↑	102	99
53 週	105	100	98	102	101	98
57 週	94 ↓	91 ↓	94 ↓	103	99	93
77 週	102	99	100	106	107	107
89 週	102	106	98	98	113 ↑	101
104 週	99	96	107	100	105	103

Dunnnett の多重比較検定 ↓↑: p<0.05

さらに、各期間における累積飼料摂取量の、対照群に対する変動率(%)を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	20	80	200	20	80	160
1-13 週	101	99	97 ↓	102	96 ↓	93 ↓
1-25 週	101	100	97 ↓	103	97	94 ↓
1-37 週	101	100	96 ↓	103	97	94 ↓
1-49 週	101	100	97 ↓	103	97	95 ↓
1-65 週	100	98	96 ↓	103	98	96 ↓
1-77 週	101	99	96 ↓	103	97	96
1-104 週	104	99	98	99	96	96

Dunnnett の多重比較検定 ↓↑: p<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

飼料摂取量の統計学的に有意な減少が、主として高用量群の雌雄で、投与期間前半に認められた。また、累積飼料摂取量は、80ppm 群雌で 1-13 週、200ppm 群雄では 1-77 週、また 160ppm 群雌では 1-65 週の期間、対照群と比較して有意に減少し、これらの変化は検体投与による影響と考えられた。

飼料効率には、検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；体重、飼料摂取量および投与濃度から、期間毎の平均検体摂取量を算出した。

投与量 (ppm)		20	80	200/160
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.0	3.9	9.7
	雌	1.2	4.8	9.7

眼科学的検査；試験開始前および 104 週に、全動物を対象に実施した。

観察された眼科所見は、一般的かつしばしば眼窩静脈叢採血に起因するものであり、検体投与の影響は認められなかった。

80ppm 群雌雄および 200ppm 群雄において水晶体混濁が認められたが、この所見は 160ppm 群雌では認められず、程度も軽度であり、その発現の大部分は片側性であったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液学的検査；投与 13 週は各群雌雄各 10 匹、26、52、78 および 105 週には各群雌雄各 20 匹を対象に、給水下で一夜絶食後、眼窩静脈叢から採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、白血球数、血小板数、白血球百分率<sup>注12</sup>、細胞形態<sup>注1</sup>

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

注12：血液塗抹は全群で作製したが、検査は対照群および高用量群のみとした。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		20	80	200	20	80	160
赤血球数	13週			(96)		(98)	94↓
	26週			(99)		93↓	90↓
	52週			(97)		(95)	92↓
	78週			(109)		(97)	(91)
	105週			(100)		(104)	(94)
ヘモグロビン	13週			(96)		(98)	94↓
	26週			(99)		(96)	92↓
	52週			(96)		(98)	95↓
	78週			(107)		(99)	(93)
	105週			(97)		(106)	(94)
ヘマトクリット	13週			(97)		(98)	95↓
	26週			(100)		(97)	93↓
	52週			(98)		(99)	95↓
	78週			(105)		(99)	(94)
	105週			(96)		(105)	(95)
好酸球数	13週			(0.1:0.1)			(0.1:0.1)
	26週			(0.2:0.2)			(0.1:0.1)
	52週			0.0:0.0↓			(0.0:0.0)
	78週			(0.0:0.0)			(0.0:0.0)
	105週			(0.0:0.0)			(0.0:0.0)
リンパ球数	13週	-	-	(95)	-	-	(105)
	26週	-	-	(96)	-	-	(91)
	52週	-	-	(92)	-	-	(99)
	78週	-	-	(98)	-	-	(107)
	105週	-	-	139↑	-	-	(107)

Dunnett の多重比較検定 ↓↑: p<0.05 ( ) 内数値は参考値 - : 観察せず

好酸球を除き、表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

好酸球の値は、対照群の平均値 : 投与群の平均値を表す。

160ppm 群雌では、13、26、52 週に、赤血球数、ヘモグロビンおよびヘマトクリットが統計学的に有意に減少した。また 80ppm 群雌では、26 週の赤血球数が有意に減少した。これらの群で、有意な変化はいずれも最終検査時まで継続しなかったが、160ppm 群雌でこれらの値は試験期間を通じて低値で推移した。従って、これらの変化はいずれも検体投与による影響と考えられた。

一方雄では、200ppm 群でこれらの値が 52 週まで低値を示すことがあったが、極軽度な変化であり、統計学的有意差も認められなかった。また、52 週における好酸球の有意な減少および 105 週におけるリンパ球数の有意な増加も、変化の程度が軽度であることなどから、検体投与による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日産化学工業株式会社にある。

血液生化学的検査；投与 26、52、78 および 105 週に各群雌雄各 10 匹を対象に、給水下で一晩絶食後、眼窩静脈叢から採血し、以下の項目について測定した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルブミン、A/G 比、アルカリフォスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、Ca、Cl、クレアチンキナーゼ、クレアチニン、 $\gamma$  グルタミン酸トランスフェラーゼ、グロブリン、グルコース、P、K、Na、総ビリルビン、総コレステロール、総蛋白、尿素窒素

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

200ppm 群雄では、投与 26、52 および 78 週に、統計学的に有意な総コレステロールの低下が認められた。統計学的に有意ではなかったものの、105 週の値も対照群と比較して低値であった。検体投与との関連が示唆されたが、雌で同様の変化は認められず、その生物学的意義および機序は不明である。

その他の検査項目で認められた統計学的に有意な変化は、変動が軽度であり、用量との相関が認められず、あるいは単発的な発現であることなどから、偶発的な発現であり、検体投与による影響ではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		20	80	200	20	80	160
クレアチン	26 週					114 ↑	(100)
	52 週					(117)	
	78 週					(100)	
	105 週					(100)	
総コレステロール	26 週			69 ↓			
	52 週			60 ↓			
	78 週			59 ↓			
	105 週			(68)			
総蛋白	26 週					111 ↑	(107)
	52 週					(101)	
	78 週					(107)	
	105 週					(103)	
グロブリン	26 週					116 ↑	(105)
	52 週					(110)	
	78 週					(92)	
	105 週					(115)	
総ビリルビン	26 週		(100)				
	52 週		(100)				
	78 週		50 ↓	(100)			
	105 週		(100)				
γ グルタミン酸トランスフェラーゼ	26 週		50 ↓	50 ↓			
	52 週		(50)	(50)			
	78 週		(100)	(100)			
	105 週		(150)	(150)			
クレアチンキナーゼ	26 週		(77)	(37)	(128)		
	52 週		(78)	(49)	(31)		
	78 週		59 ↓	51 ↓	10 ↓	(31)	(27)
	105 週		(57)	(32)	(107)		
K	26 週				(100)	(98)	(98)
	52 週				(102)	(100)	(102)
	78 週				88 ↓	86 ↓	88 ↓
	105 週				(104)	(98)	(104)

Dunnett の多重比較検定 ↓↑: p<0.05

( ) 内数値は参考値

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日産化学工業株式会社にある。

尿検査 ; 投与 13、26、52、78 および 105 週に各群雌雄各 10 匹を対象に、給水絶食条件下で一夜尿を採取し、以下の項目を検査した。

外観、グルコース、ケトン体、沈渣の鏡検、潜血、pH、尿蛋白、比重、尿量いずれの検査時期においても、検体投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 全動物を対象として実施した。

死亡動物および計画殺動物の何れにおいても、検体投与による影響を示唆する変化および発生頻度の増加は認められなかった。

臓器重量 ; 53 および 105 週の計画屠殺動物を対象として、解剖後、以下の臓器重量を測定し、体重比(相対)および脳重量比(脳比)を算出した。

副腎、脳および脳幹、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣および精巣上体下表に対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を示す。

投与量 (ppm)			雄			雌		
			20	80	200	20	80	160
副腎	53 週	絶対		121 ↑	(100)			
		相対						
		脳比						

Dunnett の多重比較検定 ↓↑: p<0.05

( ) 内数値は参考値。

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

53 週時、80ppm 群雄において、副腎の絶対重量が統計学的に有意に増加した。しかし、同様の変化が高用量群で認められず、さらに最終解剖時にも副腎重量に影響が確認されなかったことから、本変化は偶発的なものであり、検体投与に起因する変化とは考えられなかった。

病理組織学的検査 ; 全動物を対象として、以下に記載した臓器について病理標本を作製した。

鏡検は、死亡動物ならびに対照群および最高用量群では全臓器、低および中間用量群では全異常部位、肺、肝臓、脾臓および腎臓について実施した。

副腎、大動脈、骨髄(大腿骨、胸骨)、脳および脳幹(髄質/橋、大脳および小脳皮質)、脊髓(頸部、胸部、腰部)、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、眼(視神経)、大腿骨および関節面、心臓、腎臓、肝臓、肺、乳腺(雌)、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、唾液腺(顎下)、坐骨神経、精囊、皮膚、脾臓、胸骨、精巣および精巣上体、大腿筋、胸腺、甲状腺および上皮小体、気管、膀胱、子宮(膈および子宮頸部)、腫瘤および付属組織、病変部

[非腫瘍性病変] 本試験で認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 に示す。高用量群(第 4 群)で、雄における脾臓の慢性炎症および雌における腎臓の腎盂結石が対照群に比較して有意に高かった。しかし、明らかな用量相関性が認められず、性による発生頻度の差に妥当性がなく、これらは一般に観察される自然発生的あるいは偶発的な変化であったこと、また背景データ<sup>注13</sup>からも、検体投与に関連したものではないと考えられた。その他は、死亡動物および計画殺動物の何れにおいても差が認められず、検体投与による影響は認められなかった。

注13 : 雄の脾臓慢性炎症および雌の腎盂結石の発生頻度は、各々0-58%および0-80%。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

一方、所見の程度に関しては、最終屠殺時には確認されなかったものの、53週の間屠殺時に脾臓の色素沈着の程度が80ppm群および160/200ppm群でわずかに増加し、検体投与による影響が示唆された。

次表に53週時における本変化の発生頻度および程度を示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	20	80	200	0	20	80	160
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
脾臓色素沈着	頻度	10	10	10	9	10	10	10	10
	軽微	3	2						
	軽度	7	7	5	4	1			
	中等度		1	5	3	2	2		
	やや強度				2	4	7	4	2
	強度					3	1	6	8
	程度平均	1.7	1.9	2.5 <sup>↑</sup>	2.5 <sup>↑</sup>	3.9	3.9	4.6	4.8 <sup>↑</sup>

Wilcoxon の順位和検定(申請者が実施)

↑ ↓ : p<0.05、<sup>↑</sup> ↓ : p<0.01

表中の数字は発現動物数を示す。

空欄は「0」を示す

[腫瘍性病変] 本試験で認められた全ての腫瘍性病変を表2に示す。

種々の臓器において腫瘍が発生したが、腫瘍の種類および発生頻度に対照群と検体投与群で差はなく、いずれも自然発生性の腫瘍と考えられ、検体投与による影響は認められなかった。

各群における良性および悪性腫瘍数、腫瘍総数、腫瘍動物数を下表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	20	80	200	0	20	80	160
検査動物総数		60	60	60	60	60	60	60	60
腫瘍数	良性	54	30	31	49	83	78	75	77
	悪性	17	15	8	11	19	19	18	19
腫瘍総数		71	45	39	60	102	97	93	96
腫瘍動物数	良性	34 (57)	24 (40)	27 (45)	37 (62)	48 (80)	50 (83)	46 (77)	49 (82)
	悪性	13 (22)	15 (25)	7 (12)	11 (18)	17 (28)	19 (32)	17 (28)	17 (28)
腫瘍動物総数		39 (65)	34 (57)	32 (53)	41 (68)	49 (82)	50 (83)	51 (85)	50 (83)

( )内の数字は検査動物総数に対する、腫瘍発生動物数の比率(%)を示す。

以上の結果から、本剤のラットを用いた104週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、高用量群では、体重増加抑制、飼料摂取量の減少、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの減少(160ppm群雌)、総コレステロールの低下(200ppm群雄)、ならびに脾臓の色素沈着の程度の増強が認められた。また80ppm群では、体重増加抑制(雌)、飼料摂取量の減少(雌)、赤血球数の減少(雌)、ならびに脾臓の色素沈着の程度の増強が認められた。20ppm群の雌雄動物で、これらの変化は認められなかった。

従って、無毒性量は20ppm(雄 1.0mg/kg/day、雌 1.2mg/kg/day)であり、また、催腫瘍性はないと判断された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-1 主要非腫瘍性病変（死亡）

	投与量 (ppm)	雄				雌				
		0	20	80	200	0	20	80	160	
	検査動物総数	25	31	15	12	32	32	28	36	
死亡	脳	検査動物数	25	31	15	12	32	32	28	36
		腹側圧迫	4	7	3	2	8	14	12	15
	副腎皮質	検査動物数	25	31	15	12	32	32	28	36
		血管拡張	9	15	7	5	30	28	26	32
		空胞化	12	16	8	5	17	23	14	20
		血栓症	1	1			15	17	16	20
	甲状腺	検査動物数	25	31	15	11	32	32	28	36
		C細胞過形成	1	1	1	1	6	4	3	5
		濾胞拡張	13	10	5	3	15	10	12	13
	肺	検査動物数	25	31	15	12	32	32	28	36
		血管壁鉍質沈着	15	24	12	5	21	19	14	19
		巣状慢性炎症	5	2	4	1	2	2	4	4
		肺胞大食細胞	7	10	3	4	8	14	8	12
		うっ血	12	10	9	5	12	11	10	6
	心臓	検査動物数	25	31	15	12	32	32	28	36
		心筋症, 変性	19	25	14	11	15	20	18	19
	脾臓	検査動物数	25	31	15	12	32	32	28	36
		色素沈着	20	22	10	8	28	26	24	31
	肝臓	検査動物数	25	31	15	12	32	32	28	36
		好酸性変化		1			5	4	6	7
小葉中心性肝細胞肥大		1		1					1	
空胞化		7	6	2		8	11	5	7	
胆管過形成		10	16	9	7	9	10	5	12	
胆管慢性炎症		9	14	8	6	7	9	8	10	
胆管線維化		9	13	7	6	8	9	2	8	
胆管拡張		1	4	3	3	2	2		2	
巣状慢性活動性炎症		5	1	1	1	4	8	6	2	
うっ血		9	17	7	4	13	9	9	9	
巣状壊死		4	1	1		2	3			
類洞細胞色素沈着		2	2	1		2	3	2	7	
肝海綿状変性							1			

Fisher の直接確率法は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」を示す。

表 1-1 主要非腫瘍性病変（死亡）－続き－

	投与量 (ppm)	雄				雌				
		0	20	80	200	0	20	80	160	
	検査動物総数	25	31	15	12	32	32	28	36	
死亡	腎臓	検査動物数	25	31	15	12	32	32	28	36
		慢性腎症	21	23	11	8	16	24	16	19
		尿細管拡張	12	15	6	3	14	20	14	15
		尿細管鉍質沈着	7	9	3	1	9	9	7	8
		腎盂結石	4	2	2	1	14	16	12	23
		腎盂拡張	2	5	1	1	1	2	2	2
		腎盂慢性活動性炎症	2		2					1
		化膿性腎盂腎炎	1	3	2					2
	胃	検査動物数	25	31	15	11	32	31	27	35
		腺腔拡張	14	14	4	5	16	11	16	19
膵臓	検査動物数	25	29	15	11	32	31	27	36	
	慢性炎症	3	5			1	2	1	4	
腸間膜リンパ節	検査動物数	24	31	15	11	31	32	27	36	
	大食細胞色素沈着	6	8	2	2	20	15	15	20	
	巣状細網内皮細胞増生	7	8	6	2	13	11	11	17	
精巣	検査動物数	25	30	15	12	—	—	—	—	
	血管壁鉍質沈着	4	6	3	3	—	—	—	—	
	変性	6	8	1	1	—	—	—	—	
	精子減少	8	9	1	1	—	—	—	—	
精巣上体	検査動物数	25	30	15	12	—	—	—	—	
	精子減少	8	10	1	2	—	—	—	—	
前立腺	検査動物数	25	30	15	12	—	—	—	—	
	慢性活動性炎症	13	20	11	5	—	—	—	—	
卵巢	検査動物数	—	—	—	—	32	32	27	36	
	セルトリ様細胞管状増殖	—	—	—	—	8	11	8	10	
	卵胞性嚢腫	—	—	—	—	7	7	3	4	
顎下リンパ節	検査動物数	25	30	15	12	32	32	25	35	
	大食細胞色素沈着	1	6	2		4	4	4	11	
胸腺	検査動物数	24	30	13	11	30	29	26	33	
	嚢胞	2	6		1	18	18	14	16	
眼	検査動物数	25	31	15	12	32	32	28	36	
	水晶体変性		1			1				

Fisher の直接確率法は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」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日産化学工業株式会社にある。

表 1-1 主要非腫瘍性病変（死亡）－続き－

	投与量 (ppm)	雄				雌				
		0	20	80	200	0	20	80	160	
	検査動物総数	25	31	15	12	32	32	28	36	
死亡	乳腺 (雌)	検査動物数	—	—	—	—	32	32	28	36
		導管拡張/乳腺嚢胞	—	—	—	—	13	15	8	18
		過形成	—	—	—	—	7	2	6	12
	皮膚 (その他)	検査動物数	12	17	10	5	8	12	9	12
		棘細胞増生	6	2	2			2	1	1
		慢性活動性炎症	8	5	5	2	5	6	4	6
		潰瘍性足皮膚炎	7	9	2	3	2	1	1	2

Fisher の直接確率法は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」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日産化学工業株式会社にある。

表 1-2 主要非腫瘍性病変（中間屠殺-53 週）

	投与量 (ppm)	雄				雌				
		0	20	80	200	0	20	80	160	
	検査動物総数	10	10	10	10	10	10	10	10	
中間屠殺 53 週	脳	検査動物数	10	0	0	10	10	1	0	10
		腹側圧迫						1		
	副腎皮質	検査動物数	10	1	0	10	10	1	1	10
		血管拡張					8		1	8
		空胞化				1				
	甲状腺	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		C 細胞過形成								2
		濾胞拡張	5			6	9			8
	肺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		血管壁鉍質沈着	9	7	8	9	3	5	5	3
		巣状慢性炎症	1							
		肺胞大食細胞	4	3	2	3			2	
	心臓	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		心筋症, 変性	10			7	5			4
	脾臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		色素沈着	10	10	10	9	10	10	10	10
	肝臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		空胞化		2	1		1		1	
		胆管過形成	7	5	7	4	3	4	2	5
		胆管慢性炎症	6	5	8	4	3	6	2	6
胆管線維化		5	4	4	2		1		1	
胆管拡張		3	1	1			1			
巣状慢性活動性炎症		4	2	5	3	1	3	3	2	
うっ血						1				
腎臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
	慢性腎症	9	8	8	10	8	7	8	6	
	尿細管拡張	1			1		1			
	尿細管好酸性蛋白滴状物			1						
	尿細管鉍質沈着	2	1	1	1	2	1	1	5	
	腎盂結石		1	1		5	5	4	5	
	腎盂拡張		1							
	腎盂慢性活動性炎症			1	1			1	2	

Fisher の直接確率法は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」を示す。

表 1-2 主要非腫瘍性病変（中間屠殺-53週）-続き-

	投与量 (ppm)	雄				雌				
		0	20	80	200	0	20	80	160	
	検査動物総数	10	10	10	10	10	10	10	10	
中間屠殺	胃	検査動物数	10	0	2	10	10	2	0	10
		腺腔拡張	4		1	7	6	2		2
53週	膵臓	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		慢性炎症	2			3	1			2
腸間膜リンパ節	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10	
	大食細胞色素沈着	1							2	
	巣状細網内皮細胞増生	5			4	9			6	
精巣	検査動物数	10	0	0	10	-	-	-	-	
	血管壁鉍質沈着	1				-	-	-	-	
	変性				1	-	-	-	-	
	精子減少				1	-	-	-	-	
精巣上体	検査動物数	10	0	0	10	-	-	-	-	
	精子減少				1	-	-	-	-	
前立腺	検査動物数	10	0	0	10	-	-	-	-	
	慢性活動性炎症	3			1	-	-	-	-	
卵巢	検査動物数	-	-	-	-	10	1	1	10	
	卵胞性嚢腫	-	-	-	-	1		1	2	
胸腺	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10	
	嚢胞					2			6	
乳腺(雌)	検査動物数	-	-	-	-	10	6	4	10	
	導管拡張/乳腺嚢胞	-	-	-	-	4	5	4	2	
	過形成	-	-	-	-	2	1	1	1	
皮膚(その他)	検査動物数	2	2	0	2	0	0	0	1	
	棘細胞増生	1								
	慢性活動性炎症	1								
	潰瘍性足皮膚炎	1	2		1					

Fisher の直接確率法は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」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日産化学工業株式会社にある。

表 1-3 主要非腫瘍性病変（最終屠殺）

	投与量 (ppm)	雄				雌				
		0	20	80	200	0	20	80	160	
	検査動物総数	25	19	35	38	18	18	22	14	
最終屠殺	脳	検査動物数	25	0	1	38	18	4	10	14
		腹側圧迫	2		1	3	5	4	10	7
	副腎皮質	検査動物数	25	4	9	38	18	11	13	14
		血管拡張	10	3	4	10	17	11	13	14
		空胞化	18	2	7	22	7	4	11	6
		血栓症	1	1	2	2	8	7	8	10
	甲状腺	検査動物数	24	0	1	38	18	0	1	14
		C細胞過形成	2			6	7			10
		濾胞拡張	9			16	9			5
	肺	検査動物数	25	19	35	38	18	18	22	14
		血管壁鉍質沈着	17	14	31	33	15	13	15	9
		巣状慢性炎症	3	6	8	7	1	1	4	4
		肺胞大食細胞	6	10	14	11	6	1	11	3
		うっ血	1	1						1
	心臓	検査動物数	25	0	0	38	18	0	1	14
		心筋症, 変性	24			35	17		1	12
	脾臓	検査動物数	25	19	35	38	18	18	22	14
		色素沈着	15	12	23	27	17	17	21	12
	肝臓	検査動物数	25	19	35	38	18	18	22	14
		好酸性変化	5	9	7	6	8	8	13	5
小葉中心性肝細胞肥大		3	8	8	10	1	2	4	2	
空胞化		14	13	14	13	9	13	14	8	
胆管過形成		21	17	24	30	5	6	11	6	
胆管慢性炎症		21	16	24	30	4	5	12	7	
胆管線維化		21	15	23	28	4	5	10	6	
胆管拡張		14	6	12	14	3		4	1	
巣状慢性活動性炎症		6	8	5	3	2	4	2	3	
うっ血		2				1			1	
巣状壊死		2	2	1						
類洞細胞色素沈着		3		2		1	2	1	1	
肝海綿状変性		3	2	1	8					
細胞質内好酸性滴状物					2				1	

Fisher の直接確率法は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」を示す。

表 1-3 主要非腫瘍性病変（最終屠殺）－続き－

	投与量 (ppm)	雄				雌				
		0	20	80	200	0	20	80	160	
	検査動物総数	25	19	35	38	18	18	22	14	
最終屠殺	腎臓	検査動物数	25	19	35	38	18	18	22	14
		慢性腎症	21	18	33	37	13	15	15	10
		尿細管拡張	15	15	27	22	13	13	10	10
		尿細管好酸性蛋白滴状物	7	10	9	8	4			
		尿細管鉍質沈着	6	8	4	5	8	6	6	4
		腎盂結石	6	6	10	8	9	10	18	10
		腎盂拡張		2	4	1				
		腎盂慢性活動性炎症	1	2	1				1	
		化膿性腎盂腎炎			1					
胃	検査動物数	25	2	4	38	18	3	5	14	
	腺腔拡張	18	2	4	24	13	2	2	9	
脾臓	検査動物数	25	1	1	38	18	0	0	14	
	慢性炎症	8		1	19	3			3	
腸間膜リンパ節	検査動物数	25	0	0	38	18	0	0	14	
	大食細胞色素沈着	10			14	5			7	
	巣状細網内皮細胞増生	13			24	9			8	
精巣	検査動物数	25	2	5	38	—	—	—	—	
	血管壁鉍質沈着	9		2	15	—	—	—	—	
	変性	6	2	3	4	—	—	—	—	
	精子減少	5	1	3	1	—	—	—	—	
精巣上体	検査動物数	25	0	1	38	—	—	—	—	
	精子減少	5		1	1	—	—	—	—	
前立腺	検査動物数	25	0	1	38	—	—	—	—	
	慢性活動性炎症	16			19	—	—	—	—	
卵巢	検査動物数	—	—	—	—	18	3	3	14	
	セルトリ様細胞管状増殖	—	—	—	—	12	1	1	11	
	卵胞性嚢腫	—	—	—	—	5	1	3	3	
顎下リンパ節	検査動物数	25	0	1	37	18	0	0	14	
	大食細胞色素沈着	5			4	2			1	
胸腺	検査動物数	24	0	0	38	17	0	0	14	
	嚢胞	5			3	10			7	
眼	検査動物数	25	0	3	38	18	0	3	14	
	水晶体変性	1		1		1			1	

Fisher の直接確率法は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」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日産化学工業株式会社にある。

表 1-3 主要非腫瘍性病変（最終屠殺）－続き－

	投与量 (ppm)	雄				雌				
		0	20	80	200	0	20	80	160	
	検査動物総数	25	19	35	38	18	18	22	14	
最終屠殺	乳腺 (雌)	検査動物数	—	—	—	—	18	12	20	14
		導管拡張/乳腺嚢胞	—	—	—	—	7	3	7	7
		過形成	—	—	—	—	3	1	7	1
	皮膚 (その他)	検査動物数	17	15	24	26	4	6	9	5
		棘細胞増生	5		2	10	1	1	3	
		慢性活動性炎症	8	2	8	9	2	2	4	
		潰瘍性足皮膚炎	10	12	17	20	1	1	4	5

Fisher の直接確率法は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」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日産化学工業株式会社にある。

表 1-4 主要非腫瘍性病変 (全動物)

	投与量 (ppm)	雄				雌				
		0	20	80	200	0	20	80	160	
	検査動物総数	60	60	60	60	60	60	60	60	
全動物	脳	検査動物数	60	31	16	60	60	37	38	60
		腹側圧迫	6	7	4	5	13	19	22	22
	副腎皮質	検査動物数	60	36	24	60	60	44	42	60
		血管拡張	19	18	11	15	55	39	40	54
		空胞化	30	18	15	28	24	27	25	26
		血栓症	2	2	2	2	23	24	24	30
	甲状腺	検査動物数	59	31	16	59	60	32	29	60
		C細胞過形成	3	1	1	7	13	4	3	17
		濾胞拡張	27	10	5	25	33	10	12	26
	肺	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		血管壁鈣質沈着	41	45	51↑	47	39	37	34	31
		巣状慢性炎症	9	8	12	8	3	3	8	8
		肺胞大食細胞	17	23	19	18	14	15	21	15
		うっ血	13	11	9	5↓	12	11	10	7
	心臓	検査動物数	60	31	15	60	60	32	29	60
		心筋症, 変性	53	25	14	53	37	20	19	35
	脾臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		色素沈着	45	44	43	44	55	53	55	53
	肝臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		好酸性変化	5	10	7	6	13	12	19	12
小葉中心性肝細胞肥大		4	8	9	10	1	2	4	3	
空胞化		21	21	17	13	18	24	20	15	
胆管過形成		38	38	40	41	17	20	18	23	
胆管慢性炎症		36	35	40	40	14	20	22	23	
胆管線維化		35	32	34	36	12	15	12	15	
胆管拡張		18	11	16	17	5	3	4	3	
巣状慢性活動性炎症		15	11	11	7↓	7	15↑	11	7	
うっ血		11	17	7	4↓	15	9	9	10	
巣状壊死		6	3	2	0↓	2	4		2	
類洞細胞色素沈着		5	2	3	0↓	3	5	3	8	
肝海綿状変性		3	2	1	8		1			
細胞質内好酸性滴状物				2				1		

Fisher の直接確率法    ↑↓ : p < 0.05    ♂♀ : p < 0.01    空欄は「0」を示す。

表 1-4 主要非腫瘍性病変（全動物）－続き－

	投与量 (ppm)	雄				雌				
		0	20	80	200	0	20	80	160	
	検査動物総数	60	60	60	60	60	60	60	60	
全動物	腎臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		慢性腎症	51	49	52	55	37	46	39	35
		尿細管拡張	28	30	33	26	27	34	24	25
		尿細管好酸性蛋白 滴状物	7	10	10	8	4			
		尿細管鉍質沈着	15	18	8	7↓	19	16	14	17
		腎盂結石	10	9	13	9	28	31	34	38↑
		腎盂拡張	2	8↑	5	2	1	2	2	2
		腎盂慢性活動性炎症	3	2	4	1			2	3
		化膿性腎盂腎炎	1	3	3					2
胃	検査動物数	60	33	21	59	60	36	32	59	
	腺腔拡張	36	16	9	36	35	15	18	30	
脾臓	検査動物数	60	30	16	59	60	31	27	60	
	慢性炎症	13	5	1	22↑	5	2	1	9	
腸間膜 リンパ節	検査動物数	59	31	15	59	59	32	27	60	
	大食細胞色素沈着	17	8	2	16	25	15	15	29	
	巣状細網内皮細胞 増生	25	8	6	30	31	11	11	31	
精巣	検査動物数	60	32	20	60	—	—	—	—	
	血管壁鉍質沈着	14	6	5	18	—	—	—	—	
	変性	12	10	4	6	—	—	—	—	
	精子減少	13	10	4	3↓	—	—	—	—	
精巣 上体	検査動物数	60	30	16	60	—	—	—	—	
	精子減少	13	10	2	4↓	—	—	—	—	
前立腺	検査動物数	60	30	16	60	—	—	—	—	
	慢性活動性炎症	32	20	11	25	—	—	—	—	
卵巣	検査動物数	—	—	—	—	60	36	31	60	
	セルトリ様細胞管状 増殖	—	—	—	—	20	12	9	21	
	卵胞性嚢腫	—	—	—	—	13	8	7	9	

Fisher の直接確率法    ↑ ↓ : p < 0.05    ↑ ↓ : p < 0.01    空欄は「0」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日産化学工業株式会社にある。

表 1-4 主要非腫瘍性病変（全動物）－続き－

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	20	80	200	0	20	80	160
	検査動物総数		60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	顎下リンパ節	検査動物数	60	30	16	59	59	32	25	59
		大食細胞色素沈着	6	6	2	4	6	4	4	12
	胸腺	検査動物数	58	30	13	59	57	29	26	57
		嚢胞	7	6		4	30	18	14	29
	眼	検査動物数	60	31	18	60	60	32	31	60
		水晶体変性	1	1	1		2			1
	乳腺(雌)	検査動物数	—	—	—	—	60	50	52	60
		導管拡張/乳腺嚢胞	—	—	—	—	24	23	19	27
		過形成	—	—	—	—	12	4	14	14
	皮膚(その他)	検査動物数	31	34	34	33	12	18	18	18
		棘細胞増生	12	2	4	10	1	3	4	1
		慢性活動性炎症	17	7	13	11	7	8	8	6
		潰瘍性足皮膚炎	18	23	19	24	3	2	5	7

Fisher の直接確率法    ↑ ↓ : p < 0.05    ◊ ◊ : p < 0.01    空欄は「0」を示す。

表 2-1 腫瘍性病変 (死亡)

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	20	80	200	0	20	80	160
	検査動物総数		25	31	15	12	32	32	28	36
死亡	脳	検査動物数	25	31	15	12	32	32	28	36
		M 星状膠細胞腫	3					1		
	下垂体	検査動物数	25	31	15	11	32	32	28	35
		B 腺腫	13	14	7	4	28	28	20	28
		M 癌	1	1		1			2	
	副腎皮質	検査動物数	25	31	15	12	32	32	28	36
		B 腺腫						1		1
	副腎髄質	検査動物数	25	31	15	12	32	32	28	36
		B 褐色細胞腫	1				1			
	甲状腺	検査動物数	25	31	15	11	32	32	28	36
		B C細胞腺腫	2	2	2	1	1	3	2	
		M C細胞癌	2							
		B 濾胞細胞腺腫	3				1			
		M 濾胞細胞癌	1					1		
	上皮小体	検査動物数	24	31	15	11	29	29	25	32
		B 腺腫		2		1				
	肝臓	検査動物数	25	31	15	12	32	32	28	36
		B 肝細胞腺腫							1	
		M 肝細胞癌		1						
	膵臓	検査動物数	25	29	15	11	32	31	27	36
M 島細胞癌		2								
精巣	検査動物数	25	30	15	12	-	-	-	-	
	B 良性間細胞腫		1	1		-	-	-	-	
子宮	検査動物数	-	-	-	-	32	32	28	36	
	B 子宮内膜間質ポリープ	-	-	-	-	1	1		1	
胸腺	検査動物数	24	30	13	11	30	29	26	33	
	M 胸腺腫							1		
乳腺(雌)	検査動物数	-	-	-	-	32	32	28	36	
	B 線維腺腫	-	-	-	-	9	10	11	12	
	M 神経線維肉腫	-	-	-	-			1		
	M 癌	-	-	-	-	6	8	6	9	
	B 線維腺腫/多発性	-	-	-	-	5	9	3	7	
	M 癌/多発性	-	-	-	-		3		3	

Dinse-Lagakos 理論的有病率検定は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」を示す。

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 2-1 腫瘍性病変（死亡）－続き－

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	20	80	200	0	20	80	160
	検査動物総数		25	31	15	12	32	32	28	36
死亡	血液系 腫瘍	検査動物数	25	31	15	12	32	32	28	36
		M リンパ腫(リンパ球性)		1		1		1		1
		M 組織球性肉腫	1	4			1	2		
		M 白血病(リンパ球性)			1	1				
	皮膚 (その他)	検査動物数	12	17	10	5	8	12	9	12
		B 角化棘細胞腫	1		1	1				
		B 線維腫		1	1					
	乳腺 (雄)	検査動物数	2	2	1	1	—	—	—	—
		M 血管肉腫				1	—	—	—	—
		B 線維腫			1		—	—	—	—
	皮下 組織	検査動物数	0	1	0	2	1	2	1	1
		M 粘液肉腫				1				1
		B 脂肪腫							1	
		B 線維腫				1				
	頭部/ 頭頂部	検査動物数	0	1	1	0	1	0	1	0
		M ジンバル腺扁平上皮癌		1			1		1	
腹腔	検査動物数	1	1	0	0	1	1	0	0	
	M 腺胃肉腫		1							

Dinse-Lagakos 理論的有病率検定は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」を示す。

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 2-2 腫瘍性病変（中間屠殺-53 週）

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	20	80	200	0	20	80	160
	検査動物総数		10	10	10	10	10	10	10	10
中間屠殺 53 週	下垂体	検査動物数	10	2	1	10	10	2	3	10
		B 腺腫		1		2	1	2	2	2
		M 癌		1	1		1			
	副腎皮質	検査動物数	10	1	0	10	10	1	1	10
		M 癌		1						
	副腎髄質	検査動物数	10	0	0	10	10	1	0	10
		B 褐色細胞腫						1		
	甲状腺	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		B C細胞腺腫								1
	精巣	検査動物数	10	0	0	10	-	-	-	-
		B 良性間細胞腫	1				-	-	-	-
	乳腺(雌)	検査動物数	-	-	-	-	10	6	4	10
		B 線維腺腫	-	-	-	-				1
	皮膚(その他)	検査動物数	2	2	0	2	0	0	0	1
		B 角化棘細胞腫				1				
	乳腺(雄)	検査動物数	0	2	1	0	-	-	-	-
B 毛嚢上皮腫			1			-	-	-	-	

Dinse-Lagakos 理論的有病率検定は全動物についてのみ実施した。空欄は「0」を示す。  
 B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 2-3 腫瘍性病変（最終屠殺）

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	20	80	200	0	20	80	160
	検査動物総数		25	19	35	38	18	18	22	14
最終屠殺	脳	検査動物数	25	0	1	38	18	4	10	14
		M 星状膠細胞腫				1			1	
	下垂体	検査動物数	25	4	7	38	18	13	19	14
		B 腺腫	13	4	6	21	17	12	19	13
	副腎皮質	検査動物数	25	4	9	38	18	11	13	14
		B 腺腫							1	
		M 癌			1					
	副腎髄質	検査動物数	25	2	2	38	18	1	0	14
		M 悪性褐色細胞腫	1	1						
		B 褐色細胞腫	4	1	2	5		1		
	甲状腺	検査動物数	24	0	1	38	18	0	1	14
		B C細胞腺腫	5			2	3			3
		M C細胞癌	1			1			1	1
		B 濾胞細胞腺腫	1		1					
	上皮小体	検査動物数	18	0	0	36	14	0	0	12
		B 腺腫	2			1				
	脾臓	検査動物数	25	19	35	38	18	18	22	14
		M 血管肉腫								1
	肝臓	検査動物数	25	19	35	38	18	18	22	14
		B 肝細胞腺腫							1	
M 肝細胞癌			2	2	1					
B 胆管癌				1						
腎臓	検査動物数	25	19	35	38	18	18	22	14	
	B 尿細管腺腫	1								
膵臓	検査動物数	25	1	1	38	18	0	0	14	
	M 島細胞癌		1		1					
	B 島細胞腺腫					2				
精巣	検査動物数	25	2	5	38	—	—	—	—	
	B 良性間細胞腫	3	1		2	—	—	—	—	
卵巢	検査動物数	—	—	—	—	18	3	3	14	
	B 顆粒膜/莢膜細胞腫	—	—	—	—	1				
	M 悪性顆粒膜/莢膜細胞腫	—	—	—	—		1			
眼	検査動物数	25	0	3	38	18	0	3	14	
	M 黒色腫	1								

Dinse-Lagakos 理論的有病率検定は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」を示す。

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 2-3 腫瘍性病変（最終屠殺）－続き－

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	20	80	200	0	20	80	160
検査動物総数			25	19	35	38	18	18	22	14
最終屠殺	乳腺 (雌)	検査動物数	—	—	—	—	18	12	20	14
		B 線維腺腫	—	—	—	—	5	7	9	5
		M 癌	—	—	—	—	6	2	5	2
		B 線維腺腫／多発性	—	—	—	—	8	3	5	2
		M 癌／多発性	—	—	—	—	2			1
	血液系 腫瘍	検査動物数	25	19	35	38	18	18	22	14
		M リンパ腫(リンパ球性)	1			1	2			
		M 組織球性肉腫	2		1					
	皮膚 (その他)	検査動物数	17	15	24	26	4	6	9	5
		M 血管肉腫			1					
		B 角化棘細胞腫		1	1					
		B 線維腫								1
		B 扁平上皮乳頭腫	1							
		B 基底細胞腫	1							
	乳腺 (雄)	検査動物数	4	4	5	7	—	—	—	—
		B 線維腫	1		2	3	—	—	—	—
		M 癌	1			1	—	—	—	—
		B 脂肪腫			1		—	—	—	—
		B 線維腺腫			2	1	—	—	—	—
B 乳頭状腺腫			1			—	—	—	—	
皮下 組織	検査動物数	2	1	2	2	0	0	0	0	
	B 線維腫	1		1	2					
頭部/ 頭頂部	検査動物数	1	0	1	0	0	0	0	0	
	B 基底細胞腫			1						
筋肉 (その他)	検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0	
	M 血管肉腫			1						

Dinse-Lagakos 理論的有病率検定は全動物についてのみ実施した。空欄は「0」を示す。  
B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍



表 2-4 腫瘍性病変 (全動物)

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	20	80	200	0	20	80	160
検査動物総数			60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	脳	検査動物数	60	31	16	60	60	37	38	60
		M 星状膠細胞腫	3			1		1	1	
	下垂体	検査動物数	60	37	23	59	60	47	50	59
		B 腺腫	26	19	13	27	46	42	41	43
		M 癌	1	2	1	1	1		2	
	副腎皮質	検査動物数	60	36	24	60	60	44	42	60
		B 腺腫						1	1	1
		M 癌		1	1					
	副腎髄質	検査動物数	60	33	17	60	60	34	28	60
		M 悪性褐色細胞腫	1	1						
		B 褐色細胞腫	5	1	2	5	1	2		
	甲状腺	検査動物数	59	31	16	59	60	32	29	60
		B C細胞腺腫	7	2	2	3	4	3	2	4
		M C細胞癌	3			1			1	1
		B 濾胞細胞腺腫	4		1		1			
		M 濾胞細胞癌	1					1		
	上皮小体	検査動物数	51	31	15	56	52	29	25	53
		B 腺腫	2	2		2				
	脾臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		M 血管肉腫								1
肝臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	
	B 肝細胞腺腫							2		
	M 肝細胞癌		3	2	1					
	B 胆管癌			1						
腎臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	
	B 尿細管腺腫	1								
膵臓	検査動物数	60	30	16	59	60	31	27	60	
	M 島細胞癌	2	1		1					
	B 島細胞腺腫					2				
精巣	検査動物数	60	32	20	60	—	—	—	—	
	B 良性間細胞腫	4	2	1	2	—	—	—	—	
卵巢	検査動物数	—	—	—	—	60	36	31	60	
	B 顆粒膜/莢膜細胞腫	—	—	—	—	1				
	M 悪性顆粒膜/莢膜細胞腫	—	—	—	—		1			
子宮	検査動物数	—	—	—	—	60	38	31	60	
	B 子宮内膜間質ポリープ	—	—	—	—	1	1		1	

Dinse-Lagakos 理論的有病率検定  
B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

空欄は「0」を示す。

表 2-4 腫瘍性病変（全動物）－続き－

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	20	80	200	0	20	80	160
	検査動物総数		60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	胸腺	検査動物数	58	30	13	59	57	29	26	57
		M 胸腺腫							1	
	眼	検査動物数	60	31	18	60	60	32	31	60
		M 黒色腫	1							
	乳腺 (雌)	検査動物数	—	—	—	—	60	50	52	60
		B 線維腺腫	—	—	—	—	14	17	20	18
		M 神経線維肉腫	—	—	—	—			1	
		M 癌	—	—	—	—	12	10	11	11
		B 線維腺腫/多発性	—	—	—	—	13	12	8	9
		M 癌/多発性	—	—	—	—	2	3		4
	血液系 腫瘍	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		M リンパ腫(リンパ球性)	1	1		2	2	1		1
		M 組織球性肉腫	3	4	1		1	2		
		M 白血病(リンパ球性)			1	1				
	皮膚 (その他)	検査動物数	31	34	34	33	12	18	18	18
		M 血管肉腫			1					
		B 角化棘細胞腫	1	1	2	2				
		B 線維腫		1	1					1
		B 扁平上皮乳頭腫	1							
		B 基底細胞腫	1							
		B 皮脂腺腫				1				
	乳腺 (雄)	検査動物数	6	8	7	8	—	—	—	—
		M 血管肉腫				1	—	—	—	—
B 毛嚢上皮腫			1			—	—	—	—	
B 線維腫		1		3	3	—	—	—	—	
M 癌		1			1	—	—	—	—	
B 脂肪腫				1		—	—	—	—	
B 線維腺腫				2	1	—	—	—	—	
B 乳頭状腺腫			1			—	—	—	—	
皮下 組織	検査動物数	2	2	2	4	1	2	1	1	
	M 粘液肉腫				1				1	
	B 脂肪腫							1		
	B 線維腫	1		1	3					
頭部/ 頭頂部	検査動物数	1	1	2	0	1	0	1	0	
	M ジンバル腺扁平上皮癌		1			1		1		
	B 基底細胞腫			1						

Dinse-Lagakos 理論的有病率検定  
B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

空欄は「0」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日産化学工業株式会社にある。

表 2-4 腫瘍性病変（全動物）－続き－

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	20	80	200	0	20	80	160
検査動物総数			60	60	60	60	60	60	60	
全動物	腹腔	検査動物数	1	1	1	1	1	1	0	0
		M 線維肉腫		1						
	筋肉 (その他)	検査動物数	0	0	1	0	1	0	0	0
		M 血管肉腫			1					

Dinse-Lagakos 理論的有病率検定  
B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

空欄は「0」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日産化学工業株式会社にある。

② マウスにおける発がん性試験

(資料 No.15)

試験機関 : Covance (GLP 対応)

報告書作成年 : 1999 年

検体純度 :

供試動物 : CrI:CD-1®(ICR)BR マウス、開始時 6 週齢、1 群雌雄各 50 匹、  
開始時体重範囲 雄 22.9-31.9g 雌 17.9-25.5g

試験期間 : 78 週間(1996 年 11 月 19 日-1998 年 5 月 26 日)

試験方法 : 検体を 0、10、100、225(雄)および 175(雌)ppm の濃度で飼料に混入し、78 週間にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。  
中間屠殺群は設けなかった。

投与量設定根拠 :

試験項目および結果 :

症状および死亡率 ; 症状はケージサイドから毎日、また触診により毎週観察した。死亡は毎日 2 回観察した。

試験終了時の生存率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	10	100	225/175
生存率 (%)	雄	80	84	94*	90
	雌	82	74	90	78

NCI パッケージ \* : p<0.05

100ppm 群雄の生存率が対照群に比較して有意に高かったが、検体投与による影響とは考えられなかった。その他の群の生存率に検体の影響は認められなかった。

また症状にも、検体投与による影響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日産化学工業株式会社にある。

体重 ; 投与開始時、投与 14 週までは毎週、それ以降は 4 週間に 1 回、全生存動物について測定した。

主要な期間における体重および累積体重増加量の、対照群に対する変動率(%)を下表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		10	100	225	10	100	175
体 重	1 週	100	98	98	99	98	99
	2 週	100	100	98	100	100	100
	3 週	99	97	95 ↓	99	96 ↓	94 ↓
	4 週	101	98	96 ↓	99	96 ↓	94 ↓
	5 週	100	98	95 ↓	96	95 ↓	92 ↓
	6 週	102	98	95 ↓	99	96 ↓	94 ↓
	9 週	100	97	93 ↓	100	96 ↓	94 ↓
	13 週	101	98	95 ↓	99	96 ↓	93 ↓
	26 週	99	96 ↓	94 ↓	100	97	93 ↓
	38 週	99	97	97	99	96	91 ↓
	50 週	99	99	98	100	100	95 ↓
	66 週	99	97	98	99	96	92 ↓
	78 週	102	100	102	98	101	94 ↓
79 週	102	98	100	100	98	93 ↓	
累 積 体 重 増 加 量	1-13 週	97	92	81 ↓	108	98	89
	1-25 週	96	89	82 ↓	103	94	81 ↓
	1-37 週	98	96	94	101	92	77 ↓
	1-49 週	97	101	97	103	103	88
	1-65 週	97	93	99	103	91	81 ↓
	1-78 週	110	100	107	103	98	84 ↓

Dunnett の多重比較検定 ↓ ↑ : p < 0.05

体重は、175ppm 群雌でほぼ全投与期間にわたって有意に減少した。225ppm 群雄では投与 26 週までの期間、有意に減少した。また、100ppm 群雄では投与 26 週に、100ppm 群雌では投与 3-6、9 および 13 週に有意に減少した。

一方、累積体重増加量は、175ppm 群雌で 1-78 週、225ppm 群雄で 1-25 週の期間、統計学的に有意に減少した。また、100ppm 群でも、雄および雌のそれぞれ投与開始から 25 および 37 週間の体重増加量が、対照群に比較してそれぞれ 11 および 8%減少しており、統計学的には有意ではないものの、検体投与による影響と考えられた。

飼料摂取量および飼料効率; 投与 13 週までは毎週、それ以降は 4 週間に 1 回測定した。同期間の飼料効率も算出した。

主要な期間における飼料摂取量および累積飼料摂取量の、対照群に対する変動率(%)を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	10	100	225	10	100	175
1週	100	97	89↓	100	103	103
2週	100	100	105↑	103	106↑	108↑
3週	97	103	103	97	100	97
4週	103	105↑	103	103	105	105
5週	100	98	95	98	98	98
6週	103	97	100	95	98	100
7週	100	100	100	105	108↑	111↑
8週	100	100	103	105↑	105↑	113↑
9週	100	105↑	103	103	105↑	103
10週	100	108↑	100	105↑	113↑	110↑
11週	98	95	98	98	98	98
12週	102	95↓	95↓	98	98	100
13週	100	100	100	102	102	107↑
21週	97	100	94	106	100	108↑
33週	97	94	91↓	100	97	94
37週	97	91↓	100	100	100	100
53週	97	89↓	97	95↓	100	97
78週	103	103	103	103	106	103
1-13週	101	101	98	102	102	102
1-25週	100	98	97	102	101	102
1-37週	99	97	96↓	101	101	100
1-49週	100	98	96↓	101	100	100
1-65週	99	97	96↓	102	101	101
1-78週	99	97	96↓	102	101	101

Donnett の多重比較検定 ↓↑: p< 0.05

週毎の飼料摂取量については、しばしば統計学的有意差が観察されたが、散発的であり検体投与による一定の影響は認められなかった。

一方、累積飼料摂取量は、225ppm 群雄で 37 週間以降有意な低値で推移し、総飼料摂取量(1-78 週)は対照群と比較して 4% 有意に減少したことから、検体投与による影響が疑われた。

飼料効率には、検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量：体重、飼料摂取量および投与濃度から、期間毎の平均検体摂取量を算出した。

結果を次表に示す。

投与量 (ppm)		10	100	225/175
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.5	15.4	35.1
	雌	1.9	19.7	35.7

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

血液学的検査；投与 52 および 79 週に、給水下で一夜絶食後、眼窩洞穿刺により全動物から採血した。投与 52 週は全動物を対象に、また 79 週は対照群および最高投与群の全動物を対象に、以下の項目について検査した。

血球形態、白血球数(実数および補正值)、白血球百分率、赤血球数対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		10	100	225	10	100	175
赤血球数	52 週			97 ↓			
	79 週						
白血球数	52 週		64 ↓	61 ↓			
	79 週						
リンパ球数	52 週		66 ↓	64 ↓			
	79 週						
好酸球数	52 週						
	79 週					0* ↓	0* ↓

Dunnnett の多重比較検定 ↓ ↑ : p < 0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。 \* : 対照群とも平均値は 0.0。

52 週時、225ppm 群雄で赤血球数が有意に減少し、100 および 225ppm 群の雄で白血球数およびリンパ球数が有意に減少した。これらの変化は 79 週では認められなかったが、検体投与による影響であると考えられた。投与 79 週の 175ppm 群雌で認められた好酸球の有意な減少は、対照群の平均値 0.0 に対する変化であることから、検体投与による影響であるとは考えられなかった。

肉眼的病理検査；全動物を対象として実施した。

種々の臓器で肉眼的病理変化が観察されたが、検体投与による影響は認められなかった。概してこれらは発現頻度が低くかつ散発的であり、また、本系統の動物で一般的に認められる変化であった。

臓器重量；全生存動物を対象として、解剖後、以下の臓器重量を測定し、体重比(相対)ならびに脳重量比(脳比)を算出した。

脳および脳幹、肝臓および胆嚢、脾臓、腎臓、精巣および精巣上体、副腎対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		10	100	225	10	100	175
最終体重							91 ↓
脳	絶対						
	相対						106 ↑
腎臓	絶対		92 ↓	88 ↓			94 ↓
	相対		93 ↓	88 ↓			
	脳比			90 ↓			
肝臓	絶対			112 ↑			
	相対			112 ↑			113 ↑
	脳比			114 ↑			

Dunnnett の多重比較検定 ↓ ↑ : p < 0.05

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日産化学工業株式会社にある。

脳、肝臓および腎臓で統計学的に有意な変化が認められた。

225ppm 群雄における肝臓および腎臓重量の有意な変化、175ppm 群雌における肝臓体重比の有意な増加、および 100ppm 群雄における腎臓重量の有意な減少は、検体投与に関連した変化であると考えられた。

一方、175ppm 群雌における脳体重比の有意な増加および腎臓絶対重量の有意な減少は、最終体重の有意な減少による二次的影響と考えられた。

病理組織学的検査；全動物を対象として、以下に記載した臓器について、病理標本を作製した。

鏡検は、死亡動物ならびに対照群および最高用量群については全臓器、低および中間用量群については全異常部位、肺、肝臓および腎臓について実施した。

副腎、大動脈、骨髓(大腿骨、胸骨)、脳および脳幹(髄質、橋、大脳および小脳皮質)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、食道、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、眼(視神経)、心臓、腎臓、肝臓および胆嚢、肺、乳腺(雌)、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺(下顎)、坐骨神経、精嚢、皮膚、脾臓、胸骨、胃、精巣および精巣上体、大腿筋、胸腺、甲状腺および上皮小体、気管、膀胱、子宮(腔および子宮頸部)、腫瘤および付属組織、病変部

[非腫瘍性病変] 本試験で認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 に示す。

対照群および投与群において種々の非腫瘍性病変が観察されたが、検体投与との関連は認められなかった。病変の多くは同週齢の本系統のマウスで一般的に観察される変化であった。一部所見は対照群と比較して統計学的に有意な発現頻度を示したが、比較的低頻度であったことから、偶発的発現であり検体投与とは関連しない変化であると考えられた。また、肝臓、脾臓および骨髓における造血亢進は通常皮膚病変(潰瘍もしくは炎症)あるいは他の炎症性病変を持つ動物で認められることから、二次的な反応性変化と考えられた。

[腫瘍性病変] 本試験で認められた全ての腫瘍性病変を表 2 に示す。

対照群および投与群において種々の腫瘍性病変が観察されたが、それらの発現は偶発的であり、検体投与との関連は認められなかった。腫瘍総数および腫瘍動物総数にも差は認められなかった。225ppm 群雄で肝細胞腺腫の頻度がやや増加したが、統計学的に有意ではなく、肝細胞過形成および変異増殖巣の増加も認められなかった。また、雌の肝細胞腫瘍発生頻度は対照群と同様であった。

肝細胞腺腫の発生頻度を下表に示す。

投与量(ppm)	雄				雌			
	0	10	100	225	0	10	100	175
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
肝細胞腺腫	78 週	4	6	5	10			1
	死亡	1						
	全動物	5	6	5	10			1

Fisher の直接確率法

空欄は「0」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日産化学工業株式会社にある。

各群における良性および悪性腫瘍数、腫瘍総数、腫瘍動物数を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	10	100	225	0	10	100	175
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍数	良性	15	11	11	28	16	12	10	15
	悪性	11	6	6	3	11	12	12	13
腫瘍総数		26	17	17	31	27	24	22	28
腫瘍動物数	良性	13 (26)	10 (20)	10 (20)	18 (36)	15 (30)	9 (18)	8 (16)	12 (24)
	悪性	7 (14)	5 (10)	5 (10)	3 (6)	10 (20)	11 (22)	12 (24)	10 (20)
腫瘍動物総数		18 (36)	13 (26)	14 (28)	20 (40)	23 (46)	18 (36)	18 (36)	20 (40)

( )内の数字は検査動物総数に対する、腫瘍発生动物数の比率(%)を示す。

以上の結果から、本剤のマウスを用いた 78 週間飼料混餌投与による発がん性試験における影響として、高用量群では、体重増加抑制、飼料摂取量の減少(225ppm 群雄)、赤血球数・白血球数・リンパ球数の減少(225ppm 群雄)、肝臓重量の増加、ならびに腎臓重量の減少(225ppm 群雄)が認められた。また 100ppm 群では、体重増加抑制、白血球数・リンパ球数の減少(雄)、ならびに腎臓重量の減少(雄)が認められた。10ppm 群では、上記の変化は認められなかった。

従って、無毒性量は雌雄とも 10ppm(雄 1.5mg/kg/day、雌 1.9mg/kg/day)であり、また、催腫瘍性はないと判断された。

表 1-1 主要非腫瘍性病変（死亡）

	投与量 (ppm)	雄				雌				
		0	10	100	225	0	10	100	175	
	検査動物総数	11	8	4	5	9	13	5	12	
死亡	肺	検査動物数	11	8	4	4	9	13	5	11
		細気管支/肺胞過形成				1	1			
		間質性炎						1	1	1
	肝臓	検査動物数	10	7	4	3	9	13	5	11
		髓外造血	1	3			1	5		2
		小葉中心性肝細胞肥大	3	1	2		2	2		1
		慢性炎症	1	1		1		4	1	
		好塩基性変異細胞巢	1							
	腎臓	検査動物数	11	7	4	5	9	13	5	11
		慢性腎症	3	1			3	4	1	5
		嚢胞	2					1		
		鉍質沈着	5		2	1	2			1
	脳	検査動物数	10	7	4	3	9	12	4	11
		鉍質沈着	2							
	副腎皮質	検査動物数	11	8	4	5	9	13	5	11
		紡錘形細胞過形成	2	3	1		7	11	4	9
	脾臓	検査動物数	10	7	4	3	9	12	5	11
		髓外造血亢進	4	4	1	1	3	7	2	2
	腸間膜リンパ節	検査動物数	9	6	4	3	8	11	5	10
		化膿性炎				1				
胸腺	検査動物数	7	5	4	2	8	9	4	10	
	網内細胞増生						2			
眼	検査動物数	11	8	4	5	9	13	5	12	
	角膜鉍質沈着	1			1	1		1	1	
坐骨神経	検査動物数	11	8	4	4	7	13	5	11	
	軸索変性					1				
精巣	検査動物数	11	8	4	4	—	—	—	—	
	鉍質沈着	1	1			—	—	—	—	
卵巢	検査動物数	—	—	—	—	9	12	5	11	
	嚢胞	—	—	—	—	6	9	3	3	
子宮	検査動物数	—	—	—	—	8	13	5	11	
	子宮内膜嚢胞状過形成	—	—	—	—	3	6	1		

Fisher の直接確率法は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」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日産化学工業株式会社にある。

表 1-1 主要非腫瘍性病変（死亡）－続き－

	投与量 (ppm)	雄				雌				
		0	10	100	225	0	10	100	175	
	検査動物総数	11	8	4	5	9	13	5	12	
死亡	骨髓 (大腿骨)	検査動物数	11	8	4	3	9	13	5	11
		骨髓球性過形成 (骨髓)	5	4	2		3	6		
		骨髓線維症					1			1
	骨髓 (胸骨)	検査動物数	11	8	4	3	9	12	5	11
		骨髓球性過形成 (骨髓)	5	4	2	1	3	5		
		骨髓線維症	1				1			1
	皮膚 (その他)	検査動物数	3	5	1	2	3	8	2	2
		慢性活動性炎症	1	3	1		1	2	1	
		潰瘍化	2	4	1		2	3		2
		線維化	1	1	1		1	3		1
		上皮過形成 (棘細胞増生)	2	3			2	4	2	1

Fisher の直接確率法は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」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日産化学工業株式会社にある。

表 1-2 主要非腫瘍性病変 (最終屠殺)

	投与量 (ppm)	雄				雌				
		0	10	100	225	0	10	100	175	
	検査動物総数	39	42	46	45	41	37	45	38	
最終屠殺	肺	検査動物数	39	42	46	45	41	37	45	38
		細気管支/肺胞過形成	2	2	6	1	4	3	3	1
		間質性炎	6	6	10	6	12	5	8	13
	肝臓	検査動物数	39	42	46	45	41	37	45	38
		髓外造血	4	1	2	1		2	2	6
		小葉中心性肝細胞肥大	9	7	3	9	1		2	1
		慢性炎症	28	31	32	28	39	31	37	32
		好酸性変異細胞巢	1	1	1	1				
		好塩基性変異細胞巢			1					
	腎臓	検査動物数	39	42	46	45	41	37	45	38
		慢性腎症	34	35	33	36	24	22	31	19
		嚢胞	9	11	12	5	1	3	8	2
		鉍質沈着	26	30	32	23	8	6	5	9
	脳	検査動物数	39	0	0	45	41	0	0	38
		鉍質沈着	24			19	15			9
	副腎皮質	検査動物数	38	1	0	45	41	1	0	38
		紡錘形細胞過形成	18			26	38			35
		副副腎				1	1			6
	脾臓	検査動物数	39	9	6	45	41	9	10	38
		髓外造血亢進	8	8	5	8	8	7	6	12
	腸間膜リンパ節	検査動物数	39	1	3	44	39	2	0	38
		化膿性炎	1	1	2	6				2
	胸腺	検査動物数	33	0	0	41	40	0	0	36
		網内細胞増生	3			3	13			9
	眼	検査動物数	39	5	2	45	41	3	0	38
		角膜鉍質沈着	8	1		10	7	2		6
坐骨神経	検査動物数	39	0	0	45	40	0	0	38	
	軸索変性	5			6	10			7	
精巣	検査動物数	39	0	1	45	-	-	-	-	
	鉍質沈着	11			5	-	-	-	-	
卵巢	検査動物数	-	-	-	-	41	29	34	38	
	嚢胞	-	-	-	-	33	26	33	34	
子宮	検査動物数	-	-	-	-	41	28	35	38	
	子宮内膜嚢胞状過形成	-	-	-	-	34	26	33	28	

Fisher の直接確率法は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」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日産化学工業株式会社にある。

表 1-2 主要非腫瘍性病変（最終屠殺）－続き－

	投与量 (ppm)	雄				雌				
		0	10	100	225	0	10	100	175	
	検査動物総数	39	42	46	45	41	37	45	38	
最終屠殺	骨髓 (大腿骨)	検査動物数	39	0	0	45	41	0	0	38
		骨髓球性過形成 (骨髓)	5			3	2			4
		骨髓線維症					12			5
	骨髓 (胸骨)	検査動物数	39	0	0	45	41	0	0	38
		骨髓球性過形成 (骨髓)	5			4	2			5
		骨髓線維症					6			
	皮膚 (その他)	検査動物数	12	9	8	6	3	2	9	6
		慢性活動性炎症	9	9	5	5	1	1	5	5
		潰瘍化	9	7	4	3		1	4	5
		線維化	9	9	5	5	1	1	7	6
		上皮過形成 (棘細胞増生)	10	9	6	6	2	1	7	6

Fisher の直接確率法は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」を示す。

表 1-3 主要非腫瘍性病変（全動物）

	投与量 (ppm)	雄				雌				
		0	10	100	225	0	10	100	175	
	検査動物総数	50	50	50	50	50	50	50	50	
全動物	肺	検査動物数	50	50	50	49	50	50	50	49
		細気管支/肺胞過形成	2	2	6	2	5	3	3	1
		間質性炎	6	6	10	6	12	6	9	14
	肝臓	検査動物数	49	49	50	48	50	50	50	49
		髓外造血	5	4	2	1	1	7	2	8
		小葉中心性肝細胞肥大	12	8	5	9	3	2	2	2
		慢性炎症	29	32	32	29	39	35	38	32
		好酸性変異細胞巣	1	1	1	1				
		好塩基性変異細胞巣	1		1					
	腎臓	検査動物数	50	49	50	50	50	50	50	49
		慢性腎症	37	36	33	36	27	26	32	24
		嚢胞	11	11	12	5	1	4	8	2
		鉍質沈着	31	30	34	24	10	6	5	10
	脳	検査動物数	49	7	4	48	50	12	4	49
		鉍質沈着	26			19	15			9
	副腎皮質	検査動物数	49	9	4	50	50	14	5	49
		紡錘形細胞過形成	20	3	1	26	45	11	4	44
		副副腎				1	1			6
	脾臓	検査動物数	49	16	10	48	50	21	15	49
		髓外造血亢進	12	12	6	9	11	14	8	14
腸間膜リンパ節	検査動物数	48	7	7	47	47	13	5	48	
	化膿性炎	1	1	2	7				2	
胸腺	検査動物数	40	5	4	43	48	9	4	46	
	網内細胞増生	3			3	13	2		9	
眼	検査動物数	50	13	6	50	50	16	5	50	
	角膜鉍質沈着	9	1		11	8	2	1	7	
坐骨神経	検査動物数	50	8	4	49	47	13	5	49	
	軸索変性	5			6	11			7	
精巣	検査動物数	50	8	5	49	—	—	—	—	
	鉍質沈着	12	1		5	—	—	—	—	
卵巢	検査動物数	—	—	—	—	50	41	39	49	
	嚢胞	—	—	—	—	39	35	36	37	
子宮	検査動物数	—	—	—	—	49	41	40	49	
	子宮内膜嚢胞状過形成	—	—	—	—	37	32	34	28	

Fisher の直接確率法

空欄は「0」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日産化学工業株式会社にある。

表 1-3 主要非腫瘍性病変（全動物）－続き－

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	10	100	225	0	10	100	175
	検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50
全動物	骨髓 (大腿骨)	検査動物数	50	8	4	48	50	13	5	49
		骨髓球性過形成 (骨髓)	10	4	2	3	5	6		4
		骨髓線維症					13			6
	骨髓 (胸骨)	検査動物数	50	8	4	48	50	12	5	49
		骨髓球性過形成 (骨髓)	10	4	2	5	5	5		5
		骨髓線維症	1				7			1
	皮膚 (その他)	検査動物数	15	14	9	8	6	10	11	8
		慢性活動性炎症	10	12	6	5	2	3	6	5
		潰瘍化	11	11	5	3	2	4	4	7
		線維化	10	10	6	5	2	4	7	7
		上皮過形成 (棘細胞増生)	12	12	6	6	4	5	9	7

Fisher の直接確率法

空欄は「0」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日産化学工業株式会社にある。

表 2-1 腫瘍性病変（死亡）

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	10	100	225	0	10	100	175
	検査動物総数		11	8	4	5	9	13	5	12
死亡	肺	検査動物数	11	8	4	4	9	13	5	11
		B 細気管支/肺胞腺腫	3	1			2	2	1	
		M 細気管支/肺胞癌					1			1
	肝臓	検査動物数	10	7	4	3	9	13	5	11
		M 血管肉腫	1							
		B 肝細胞腺腫	1							
	脾臓	検査動物数	10	7	4	3	9	12	5	11
		M 血管肉腫	1							
	骨格筋	検査動物数	11	8	4	4	9	13	5	11
		M 血管肉腫	1							
		M 横紋筋肉腫	1							
	子宮	検査動物数	—	—	—	—	8	13	5	11
		B 平滑筋腫	—	—	—	—		1		
	子宮 頸部	検査動物数	—	—	—	—	9	13	5	11
		M 平滑筋肉腫	—	—	—	—		1		
	乳腺 (雌)	検査動物数	—	—	—	—	5	8	4	4
		M 癌	—	—	—	—		1		
	皮膚 (その他)	検査動物数	3	5	1	2	3	8	2	2
		M 扁平上皮癌	1							
		M 肉腫 NOS						1		
血液系 腫瘍	検査動物数	1	1	1	1	3	3	1	1	
	M 悪性リンパ腫	1	1			2	3	1	1	
	M 組織球性肉腫			1	1	1				
耳介	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	
	B 無メラニン性黒色腫								1	

Dinse-Lagakos 理論的有病率検定は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」を示す。

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 2-2 腫瘍性病変（最終屠殺）

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	10	100	225	0	10	100	175
	検査動物総数		39	42	46	45	41	37	45	38
最終屠殺	肺	検査動物数	39	42	46	45	41	37	45	38
		B 細気管支/肺胞腺腫	5	2	5	5	4	3	6	6
		M 細気管支/肺胞癌		2	2	1	1	1	1	2
	肝臓	検査動物数	39	42	46	45	41	37	45	38
		M 血管肉腫		1	1		1			
		B 肝細胞腺腫	4	6	5	10				1
		M 肝細胞癌		1						1
	胃	検査動物数	39	0	1	45	41	1	2	38
		M 癌								1
	膵臓	検査動物数	39	0	0	45	41	0	0	38
		B 島細胞腺腫					1			
	下垂体	検査動物数	39	0	1	45	41	0	0	37
		B 腺腫					1			
	副腎皮質	検査動物数	38	1	0	45	41	1	0	38
		B 腺腫				2	1			
		B 被膜下細胞腺腫								1
	副腎髓質	検査動物数	38	0	1	45	39	0	0	38
		M 褐色細胞腫			1					
	甲状腺	検査動物数	39	0	0	45	41	0	0	38
		B 濾胞細胞腺腫	1			1	1			
	脾臓	検査動物数	39	9	6	45	41	9	10	38
		M 血管肉腫						1		
	腸間膜リンパ節	検査動物数	39	1	3	44	39	2	0	38
		B 血管腫				1				
胸腺	検査動物数	33	0	0	41	40	0	0	36	
	B 胸腺腫								1	
精巣	検査動物数	39	0	1	45	—	—	—	—	
	B 良性間細胞腫			1		—	—	—	—	
卵巢	検査動物数	—	—	—	—	41	29	34	38	
	B 顆粒膜/莢膜細胞腫	—	—	—	—				1	
	B 腺腫	—	—	—	—		1			
	B 黄体腫	—	—	—	—		1			

Dinse-Lagakos 理論的有病率検定は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」を示す。

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

表 2-2 腫瘍性病変（最終屠殺）－続き－

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	10	100	225	0	10	100	175
検査動物総数			39	42	46	45	41	37	45	38
最終屠殺	子宮	検査動物数	—	—	—	—	41	28	35	38
		B 平滑筋腫	—	—	—	—	2	1		2
		B 子宮内膜間質ポリープ	—	—	—	—	2	1	1	
		M シュワン細胞腫	—	—	—	—			1	
		M 血管肉腫	—	—	—	—			1	
	子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	34	0	1	35
		M 平滑筋肉腫	—	—	—	—	2		1	
		B 子宮内膜間質ポリープ	—	—	—	—	2			
	乳腺(雌)	検査動物数	—	—	—	—	40	1	2	36
		M 癌	—	—	—	—		1		1
		M 腺癌	—	—	—	—	1			
	皮膚(その他)	検査動物数	12	9	8	6	3	2	9	6
		M 線維肉腫							1	
	血液系腫瘍	検査動物数	2	0	1	1	2	3	5	5
		M 悪性リンパ腫	1		1		1	3	4	5
		M 組織球性肉腫					1		1	1
		M 赤白血病	1							
		M 顆粒球性白血病				1				
	耳介	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
B 無メラニン性黒色腫									1	
ハダ腺	検査動物数	0	1	1	0	0	0	0	0	
	B 腺腫		1							
骨(その他)	検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	0	
	M 骨肉腫							1		

Dinse-Lagakos 理論的有病率検定は全動物についてのみ実施した。

空欄は「0」を示す。

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

表 2-3 腫瘍性病変（全動物）

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	10	100	225	0	10	100	175
検査動物総数			50	50	50	50	50	50	50	50
全動物	肺	検査動物数	50	50	50	49	50	50	50	49
		B 細気管支/肺胞腺腫	8	3	5	5	6	5	7	6
		M 細気管支/肺胞癌		2	2	1	2	1	1	3
	肝臓	検査動物数	49	49	50	48	50	50	50	49
		M 血管肉腫	1	1	1		1			
		B 肝細胞腺腫	5	6	5	10				1
		M 肝細胞癌		1						1
	胃	検査動物数	49	7	5	48	50	14	7	49
		M 癌								1
	膵臓	検査動物数	50	7	4	48	50	13	5	49
		B 島細胞腺腫					1			
	下垂体	検査動物数	48	8	5	48	49	13	5	48
		B 腺腫					1			
	副腎皮質	検査動物数	49	9	4	50	50	14	5	49
		B 腺腫				2	1			
		B 被膜下細胞腺腫								1
	副腎髄質	検査動物数	49	8	5	50	48	13	5	49
		M 褐色細胞腫			1					
	甲状腺	検査動物数	49	7	4	48	50	13	5	49
		B 濾胞細胞腺腫	1			1	1			
	脾臓	検査動物数	49	16	10	48	50	21	15	49
		M 血管肉腫	1					1		
	腸間膜リンパ節	検査動物数	48	7	7	47	47	13	5	48
B 血管腫					1					
胸腺	検査動物数	40	5	4	43	48	9	4	46	
	B 胸腺腫								1	
骨格筋	検査動物数	50	8	4	49	50	13	5	49	
	M 血管肉腫	1								
	M 横紋筋肉腫	1								
精巣	検査動物数	50	8	5	49	—	—	—	—	
	B 良性間細胞腫			1		—	—	—	—	
卵巢	検査動物数	—	—	—	—	50	41	39	49	
	B 顆粒膜/莢膜細胞腫	—	—	—	—				1	
	B 腺腫	—	—	—	—		1			
	B 黄体腫	—	—	—	—		1			

Dinse-Lagakos 理論的有病率検定  
B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

空欄は「0」を示す。

表 2-3 腫瘍性病変（全動物）－続き－

	投与量 (ppm)		雄				雌			
			0	10	100	225	0	10	100	175
	検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50
全動物	子宮	検査動物数	—	—	—	—	49	41	40	49
		B 平滑筋腫	—	—	—	—	2	2		2
		B 子宮内膜間質ポリープ	—	—	—	—	2	1	1	
		M シュワン細胞腫	—	—	—	—			1	
		M 血管肉腫	—	—	—	—			1	
	子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	43	13	6	46
		M 平滑筋肉腫	—	—	—	—	2	1	1	
		B 子宮内膜間質ポリープ	—	—	—	—	2			
	乳腺(雌)	検査動物数	—	—	—	—	45	9	6	40
		M 癌	—	—	—	—		2		1
		M 腺癌	—	—	—	—	1			
	皮膚(その他)	検査動物数	15	14	9	8	6	10	11	8
		M 扁平上皮癌	1							
		M 肉腫 NOS						1		
		M 線維肉腫							1	
	血液系腫瘍	検査動物数	3	1	2	2	5	6	6	6
		M 悪性リンパ腫	2	1	1		3	6	5	6
		M 組織球性肉腫			1	1	2		1	1
		M 赤白血病	1							
M 顆粒球性白血病					1					
耳介	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	2	
	B 無メラニン性黒色腫								2	
ハタ腺	検査動物数	0	1	1	0	0	0	0	1	
	B 腺腫		1							
骨髄(その他)	検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	0	
	M 骨肉腫							1		

Dinse-Lagakos 理論的有病率検定  
 B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

空欄は「0」を示す。

③ イヌにおける慢性毒性試験

(資料 No.16)

試験機関 : MPI Research (GLP 対応)

報告書作成年 : 1999 年

検体純度 :

供試動物 : ビーグル犬、1 群雌雄各 5 匹、開始時約 5-6 ヶ月齢

開始時体重範囲 雄 ; 8.4-11.1 kg 雌 ; 6.8-8.4 kg

試験期間 : 52 週間 (1997 年 5 月 28 日-1998 年 6 月 2 日)

試験方法 : 検体を 0、40、400、1000ppm の濃度で飼料に混入し、52 週間にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠 ;

試験項目および結果 :

症状および死亡率 ; 症状および死亡を 1 日 2 回観察した。また、週 1 回詳細な観察を行った。

検体投与に関連した死亡および症状は認められなかった。

体重 ; 投与開始前およびその後は週 1 回測定した。

投与期間通期での体重増加量の、対照群に対する変動率(%)を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	40	400	1000	40	400	1000
0-52 週	119	86	86	119	81	77

Dunnett または Welch 検定

体重増加量は、統計学的に有意ではなかったが、400 および 1000 ppm 群の雄でそれぞれ 14%、雌でそれぞれ 19 および 23%、対照群に比較して軽度に減少した。

一方、40ppm 群では、雌雄とも各々 19%対照群に比較して軽度に増加した。

飼料摂取量および飼料効率 ; 個体別に飼料摂取量を週 1 回測定し<sup>注14</sup>、飼料効率も算出した。

投与期間通期での飼料摂取量の、対照群に対する変動率(%)を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	40	400	1000	40	400	1000
平均飼料摂取量	97	83	88	105	94	103

Dunnett または Welch 検定

注14 : 40 ppm 群については毎日測定し、他群同様 1 週間毎の値 (7 日間の平均) を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

飼料摂取量は、統計学的に有意ではなかったが、400 および 1000 ppm 群雄で各々17 および 12%、対照群に比較して減少した。

飼料効率に、検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；体重、飼料摂取量および投与濃度から平均検体摂取量を算出した。

結果を次表に示した。

投与量 (ppm)		40	400	1000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.014	8.949	23.942
	雌	1.051	10.422	29.192

眼科学的検査；投与前および投与6 および 12ヶ月に全動物を対象に実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

身体検査；投与開始前および投与3、6、9、12ヶ月に全動物を対象に実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前および3、6、12ヶ月に全動物を対象として、一夜絶食後、頸静脈から採血し、以下の項目について検査した。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均血球容積(MCV)、平均血球血色素量(MCH)、平均血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球百分率、網状赤血球数、プロトロンビン時間

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

1000ppm 群雌雄では、ほぼ全検査時期において、赤血球数、ヘモグロビンおよびヘマトクリットが有意に減少した。また投与3ヶ月には、400ppm 群雌雄で赤血球数が、400ppm 群雌でヘモグロビンおよびヘマトクリットが有意に減少した。また、400 および 1000ppm 群雌雄では、網状赤血球数および MCV が有意に増加し、赤血球系パラメータの減少に対応する変化と考えられた。さらに末梢血の塗抹標本観察では、ほぼ全検査時期において、有核赤血球数が 400 および 1000 ppm 群雌雄で増加した。

400 および 1000 ppm 群雄において白血球数および分葉好中球数が有意に増加し、1000ppm 群雌でも白血球数が有意に、分葉好中球数が有意ではないが増加した。また 400ppm 群雄および 1000ppm 群雌雄でリンパ球数も中等度に増加した。

その他、400 および 1000 ppm 群雌雄において血小板数が有意に増加した。

これらの変化は再生性変化を伴う貧血を示すものであり、病理組織学的観察において認められた肝臓および腎臓における褐色色素の増加ならびに骨髄での過形成に対応するものであった。

その他の項目でも統計学的に有意な変化一部で認められたが、これらは検体投与とは関連しない偶発的变化と考えた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		40	400	1000	40	400	1000
白血球数	3ヶ月		153↑	164↑			147↑
	6ヶ月		168↑	166↑			(131)
	12ヶ月		(139)	157↑			(139)
赤血球数	3ヶ月		85↓	74↓		77↓	74↓
	6ヶ月		(92)	80↓		(89)	84↓
	12ヶ月		(87)	75↓		(92)	78↓
ヘマトクリン	3ヶ月			80↓		91↓	84↓
	6ヶ月			84↓		(89)	86↓
	12ヶ月			78↓		(92)	80↓
ヘマトクリット	3ヶ月			79↓		89↓	83↓
	6ヶ月			84↓		(94)	(89)
	12ヶ月			78↓		(97)	82↓
MCV	3ヶ月		109↑	107↑		114↑	113↑
	6ヶ月		106↑	(105)		108↑	106↑
	12ヶ月		106↑	(104)		105↑	105↑
MCH	3ヶ月					117↑	114↑
	6ヶ月					(105)	(102)
	12ヶ月					(109)	(106)
MCHC	3ヶ月						(101)
	6ヶ月						97↓
	12ヶ月						(98)
血小板数	3ヶ月		178↑	224↑		162↑	164↑
	6ヶ月		(147)	182↑		166↑	160↑
	12ヶ月		154↑	200↑		157↑	168↑
網状赤血球数	3ヶ月		280↑	267↑		(290)	370↑
	6ヶ月		(500)	(600)		700↑	1200↑
	12ヶ月		(350)	550↑		(567)	1033↑
プロトロン時間	3ヶ月						94↓
	6ヶ月						(97)
	12ヶ月						(100)
分葉好中球数	3ヶ月		150↑	153↑			(157)
	6ヶ月		189↑	174↑			(133)
	12ヶ月		(146)	175↑			(123)
リンパ球	3ヶ月		150↑	184↑			(136)
	6ヶ月		(130)	(160)			(120)
	12ヶ月		(115)	(119)			172↑

Dunnett または Welch 検定      ↑ ↓ : p < 0.05    ↑ ↓ : p < 0.01

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す。

( )内の数字は参考値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

血液生化学的検査；投与開始前および3、6、12ヶ月に全動物を対象として、一夜絶食後、頸静脈から採血し、以下の項目について検査した。

Na、K、Cl、Ca、無機リン、アルカリフォスファターゼ、総ビリルビン、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、クレアチンホスホキナーゼ、尿素窒素、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、コレステロール、グルコース、蛋白電気泳動対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		40	400	1000	40	400	1000
総ビリルビン	3ヶ月		200↑	167↑		150↑	175↑
	6ヶ月		(150)	(150)		150↑	150↑
	12ヶ月		(150)	200↑		200↑	200↑
クレアチンホスホキナーゼ	3ヶ月	181↑					
	6ヶ月						
	12ヶ月						
クレアチニン	3ヶ月						
	6ヶ月						
	12ヶ月				114↑		
グルコース	3ヶ月		86↓	80↓		(90)	(91)
	6ヶ月		(94)	(83)		(89)	(86)
	12ヶ月		(94)	(93)		81↓	(83)
蛋白 Peak 3 <sup>注1</sup> (α2-グロブリン)	3ヶ月			144↑			
	6ヶ月			(125)			
	12ヶ月			125↑			
蛋白 Peak 4 <sup>注1</sup> (β1-グロブリン)	3ヶ月		55↓	51↓		62↓	61↓
	6ヶ月		68↓	68↓		(77)	(74)
	12ヶ月		68↓	66↓		69↓	62↓

Dunnett または Welch 検定      ↑ ↓ : p < 0.05    ↑ ↓ : p < 0.01

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す。

( )内の数字は参考値

400 および 1000ppm 群雌雄で総ビリルビンが有意に増加し、グルコースがわずかに減少した。ビリルビンの増加は溶血性貧血を示す赤血球系パラメーターの減少に関連する変化と考えられたが、グルコースについては反応が明確ではなく、投与との関連は不明であった。また、400 および 1000ppm 群雌雄で、蛋白電気泳動におけるβ1-グロブリンの割合が有意に減少し、1000ppm 群雄でα2-グロブリンの割合が有意に増加した。β-グロブリンはヘムあるいは鉄の輸送に関連することから、β1-グロブリンの減少は、溶血性貧血の二次的変化として利用率が増加したことによるものと考えられた。α2-グロブリンの増加に関しては、意義は不明であるが、検体投与による影響と考えた。

その他いくつかの検査項目で有意な変動が認められたが、偶発的なものであり、検体投与による影響とは考えられなかった。

注1: 蛋白分画7ピークの成分名は、Peak1から順番に、アルブミン、α1-、α2-、β1-、β2-、γ1-、γ2-グロブリンであることを試験機関に確認した。



尿検査 ; 投与開始前および3、6、12ヶ月に全動物を対象として、絶食条件下で一夜尿を採取し、以下の項目を検査した。

外観/色、尿量、比重、沈渣の鏡検、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、亜硝酸

対照群と比較して、明らかな変化が認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	40	400	1000	0	40	400	1000
尿の褐色化 (匹)	3ヶ月			1	4			1	3
	6ヶ月			1	3			1	4
	12ヶ月								
ビリルビン* (程度/匹)	3ヶ月	1.0	0.8	1.8	2.0	0.4	0.0	0.2	1.0
	6ヶ月	1.2	0.6	1.8	2.2	0.2	0.2	0.8	0.8
	12ヶ月	1.0	1.0	1.6	2.4	0.0	0.4	1.3	1.0

\*: ビリルビンの値は、各動物の程度(0~3)の平均を各群検査時期毎に申請者が算出した。

400および1000ppm群雌雄で尿の褐色化およびビリルビンが増加した。

これらの所見は検体投与による影響である溶血性貧血と一致するものであり、赤血球系パラメーターの減少と対応していた。

肉眼的病理検査; 全動物を対象として実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量; 最終屠殺時に全動物を解剖し、脂肪除去後、以下の臓器重量を測定し、体重比(相対)および脳重量比(脳比)を算出した。

副腎、脳(前、中および後)、性腺(卵巣および精巣)、心臓、腎臓、肝臓、下垂体、顎下腺、甲状腺および上皮小体

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		40	400	1000	40	400	1000
肝臓	絶対						(115)
	相対						124↑
	脳比						(122)

Dunnett または Welch 検定      ↑ ↓: p<0.05

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す。

( )内の数字は参考値

1000ppm群雌で肝臓の体重比が有意に増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

病理組織学的検査；全動物を対象として、以下の臓器について病理標本を作製し鏡検した。

副腎、大動脈、骨および骨髄（大腿骨、肋骨、胸骨）、骨髄塗抹、脳、眼球（視神経および瞬膜腺を含む）胆嚢、消化管（食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、性腺（卵巣、精巣および精巣上体）、肉眼的病変部、心臓、腎臓、肝臓、肺および気管支、リンパ節（腸間膜、気管気管支、病変部）、乳腺（雌）、睪臓、下垂体、前立腺、顎下腺（および顎下リンパ節）、坐骨神経、骨格筋（大腿部）、皮膚、脊髄（頸部、胸部および腰部）、脾臓、胸腺、甲状腺／上皮小体、腫瘤、舌、気管、膀胱、子宮、子宮頸部、膣

検体投与に起因する変化は、骨髄、腎臓および肝臓で認められた。

これら臓器における全病理組織学的変化を下表に示す。

投与量 (ppm)				雄				雌			
				0	40	400	1000	0	40	400	1000
検査動物数				5	5	5	5	5	5	5	5
骨髄	大腿骨	過形成	軽微					1			
			軽度			4			2		
			中等度			1	5		1	5	
					↑	↑			↑		
	肋骨	過形成	軽微				1				
			軽度			4	2				
			中等度			1	3		3	5	
				↑	↑			↑			
	胸骨	過形成	軽度			4	1	1	2		
中等度					1	4		1	5		
					↑	↑			↑		
腎臓	尿細管拡張		軽微					1		1	
	小結石		軽微	3	4	3	4	4	4	5	3
	急性炎症		軽度	1							
	皮質尿細管好塩基性変化		軽微	2		3	1	1	1	1	1
	近位尿細管上皮色素沈着	軽微			1	4	3			2	4
		軽度					1				
					↑	↑					↑
腎盂炎		軽微				2					
		軽度			1					1	
肝臓	線維化		軽微		1						
	単核細胞浸潤		軽微			1					
	亜急性炎症		軽微					1			
	褐色色素沈着		軽微			4↑	5↑			5↑	5↑

Wilcoxon の順位和検定(申請者が実施)

↑ ↓ : p<0.05、 ↑ ↓ : p<0.01

表中の数字は発現動物数を示す。

空欄は「0」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日産化学工業株式会社にある。

400 および 1000ppm 群の雌雄において、大腿骨、肋骨および胸骨の骨髄では軽度から中等度の赤芽球系および顆粒球系細胞の過形成が、腎臓では軽微から軽度の近位尿細管上皮の褐色色素沈着が、また肝臓では主としてクッパー細胞に軽微な褐色色素沈着が認められた。これらは臨床病理所見に対応する変化であり、検体投与による影響と考えられた。

400 ppm 群雄および 1000 ppm 群雌雄で 1-2 例に腎盂炎が観察されたが、軽微から軽度、急性から亜急性の病変であり、検体投与との関連は明らかでなく、毒性学的意義は不明であった。

その他、検体投与による影響を示唆する変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のイヌを用いた 52 週間飼料混餌投与による慢性毒性試験における影響として、400 および 1000ppm 群では、体重増加抑制、飼料摂取量の減少(400 および 1000 ppm 群雄)、赤血球数・ヘモグロビン(400 ppm 群雄除く)・ヘマトクリットの減少、網状赤血球数・MCV・有核赤血球数・血小板数の増加、白血球数・分葉好中球数・リンパ球数の増加(400ppm 群雌除く)、総ビリルビンの増加、 $\beta$ 1-グロブリンの減少、 $\alpha$ 2-グロブリンの増加(1000 ppm 群雄)、尿の褐色化および尿ビリルビンの増加、肝臓重量の増加(1000 ppm 群雌)、大腿骨・肋骨・胸骨の骨髄過形成、腎臓の近位尿細管上皮の褐色色素沈着、ならびに肝臓のクッパー細胞内褐色色素沈着が認められた。40ppm 群では雌雄ともに明らかな変化は認められなかった。

従って、無毒性量は 40ppm(雄 1.014mg/kg/day、雌 1.051mg/kg/day)であると判断された。

#### 申請者注)

本剤の連続投与による毒性の特徴として、ラット、マウス及びイヌにおいて、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット等の赤血球系パラメーターの低下、網状赤血球数の増加、血中及び尿中ビリルビンの増加、並びに脾臓あるいは肝臓の色素沈着の増加が認められた。骨髄機能に対する抑制作用はなく、骨髄では過形成像が認められ、また脾臓或いは肝臓では髓外造血像が観察された。さらに別途実施したマウスを用いた 2 週間混餌投与によるハインツ小体確認試験(参考資料-1)では、投与期間の経過に伴いハインツ小体の出現頻度が明瞭に増加し、本剤の赤血球に対する酸化作用が示唆された。

以上のことから、上記変化はいずれも赤血球に対する酸化作用に起因する溶血性貧血に関連する変化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日産化学工業株式会社にある。

(8) 繁殖性に及ぼす影響

① ラットを用いた2世代繁殖試験

(資料 No.17)

試験機関 : WIL Research Laboratories, Inc. (GLP)

報告書作成年 : 1999年

検体純度 :

供試動物 : CrI : CD<sup>®</sup>(SD)BR系ラット、試験開始時約6週齢、1群雌雄各30匹(F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>世代)  
開始時体重範囲 : 雄 130-196g、雌 115-158g

試験期間 : F<sub>0</sub>世代 ; 投与開始からF<sub>1</sub>児離乳時までの18週間(交配まで70日間投与)  
F<sub>1</sub>世代 ; 離乳時からF<sub>2</sub>児離乳時までの18週間(交配まで70日間投与)  
(本試験 : 1996年12月19日-1997年9月16日)  
(追加試験 : 1998年2月10日-1998年11月3日)

試験方法 : 検体を0、20、80および200 ppmの濃度で飼料に混入し、自由に摂食させた。飼料は、  
毎週1回調製した。  
また、F<sub>1</sub>世代体重への影響を確認する為に、0、7.5、15、20 ppm群からなる追加試験を同様の方法で実施した。

投与量設定根拠 :

試験項目 : 概要を表-1にまとめた。

症状および死亡率 ; 死亡および外観は1日2回観察し、詳細な症状観察は週1回実施した。

体重 ; F<sub>0</sub>およびF<sub>1</sub>親世代の雄については、試験期間中、週1回測定した。

F<sub>0</sub>およびF<sub>1</sub>親世代の雌については、生育および交配期間には週1回、交尾確認後は妊娠0、4、7、11、14、20日および哺育1、4、7、14、21日に測定した。

飼料摂取量 ; F<sub>0</sub>およびF<sub>1</sub>親世代の雌雄について、交配期間を除き週1回測定した。なお、妊娠、哺育中のF<sub>0</sub>およびF<sub>1</sub>親世代の雌については、体重測定と同様の間隔で測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

交配および交尾・妊娠の確認；雌雄1対1で最高10日間同居させ、膣栓あるいは膣垢中の精子の存在により交尾を確認した。10日間交尾が確認されなかった雌は、交尾能力が確認された同一試験群の雄と最高5日間同居させた。合計15日間交配しても交尾が確認されない雌はケージに収容した。交尾確認日を妊娠0日とした。

繁殖性に関する指標；各雌親動物毎に、交配、妊娠および出産の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{交尾率} = (\text{交尾動物数} / \text{交配動物数}) \times 100$$

$$\text{雄授胎率} = (\text{児が得られた雄動物数} / \text{交配雄動物数}) \times 100$$

$$\text{雌受胎率} = (\text{妊娠雌動物数} / \text{交配雌動物数}) \times 100$$

$$\text{出産率} = (\text{生存児を出産した雌動物数} / \text{妊娠雌動物数}) \times 100$$

分娩時観察；F<sub>0</sub>およびF<sub>1</sub>親世代の妊娠雌は自然分娩させ、分娩状況を1日2回観察した。分娩後、性別および外表異常の有無を検査し、死亡および生存児数を記録した。

また、個体毎に妊娠期間を算出した。

児動物の観察；F<sub>1</sub>およびF<sub>2</sub>児世代について、哺育期間中毎日生死および外観の観察を行った。

また、哺育1、4、7、14、21日に、体重測定および詳細な症状観察を実施した。

分娩時に引き続き、哺育4、7、14、21日には各動物の性別を検査した。

4日までに死亡した動物には内臓検査を施し、外表異常の認められる個体についてはさらに骨格検査も実施した。また、4日以降に死亡した動物には詳細な肉眼的病理検査を施した。

哺育4日に、1腹の児動物数が8匹(雌雄各4匹)となるように調整した。

以下の指標を算出した。

$$\text{生存同腹児数} = \text{哺育0日の総生存児数} / \text{哺育0日の生存児のある腹数}$$

$$0 \text{ あるいは } 4 \text{ 日生存率} = (0 \text{ あるいは } 4 \text{ 日生存児数} / \text{新生児数}) \times 100$$

$$N \text{ 期間生存率(調整後)} = (N \text{ 期間終了時の生存児数} / \text{開始時生存児数}) \times 100$$

さらに、選別したF<sub>1</sub>動物については、性成熟を評価する為、包皮分離および膣開口日を、各々生後40日あるいは30日から生後53日まで記録した。

精子検査；F<sub>0</sub>およびF<sub>1</sub>親世代の雄については、安楽死の直後、全群を対象として精子の運動性、精子細胞数および精子産生率を調べ、対照群と高用量群を対象として精子形態を検査した。追加試験では実施しなかった。

肉眼的病理検査；F<sub>0</sub>およびF<sub>1</sub>親世代の全生存動物は、各々F<sub>1</sub>およびF<sub>2</sub>児世代の離乳後に屠殺し、詳細に検査した。また、F<sub>1</sub>動物のうち親世代として選抜されなかった動物および離乳したF<sub>2</sub>世代も同様に検査した。死亡動物についても検査を実施した。

臓器重量；F<sub>0</sub>およびF<sub>1</sub>親世代については、以下の臓器の重量を測定し、体重比(相対重量)を算出した。

副腎、脳、精巣上体、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、前立腺、精囊および凝固腺、脾臓、精巣、胸腺、子宮

非選抜F<sub>1</sub>および全F<sub>2</sub>児動物については、脳、脾臓および胸腺重量を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

病理組織学的検査；F<sub>0</sub>およびF<sub>1</sub>親世代の対照群および高用量群ならびに死亡動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。追加試験では実施しなかった。

副腎、脳、精巣上体、子宮頸、凝固腺、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、前立腺、精囊、脾臓、精巣、胸腺、子宮、膈、精管、肉眼的病変部

結果：結果の概要を表-2（本試験成績）および表-3（追加試験成績）に示す。

(親世代) F<sub>0</sub>およびF<sub>1</sub>親世代のいずれにおいても、死亡、症状、飼料摂取量、肉眼的病理検査所見、臓器重量および病理組織学的検査所見には、検体投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

生育期間中の体重増加量は、F<sub>0</sub>世代の200 ppm群雌雄で有意に減少した。F<sub>1</sub>動物では、80および200 ppm群の雌雄ならびに20ppm群の雌で有意に減少した。

20ppm群雌における変化を確認する為、0、7.5、15、20ppm群からなる繁殖試験を追加実施したところ、いずれの群においても体重増加に対する影響は認められなかった。臓器重量では、20ppm群F<sub>0</sub>雌の胸腺の絶対および相対重量、ならびに7.5、15、および20ppm群 F<sub>1</sub>雄の副腎の絶対重量が対照群と比較して有意に増加していたが、片性の1世代のみに認められ、用量に対応した反応が認められないこと等から検体投与による影響とは考えられなかった。その他の検査項目にも何ら検体投与による影響を示唆する変化は認められず、追加試験の無毒性量は20ppmと判断された(表-3)。

従って、本試験において20ppm群雌で生育期に認められた変化は、検体投与に起因する影響ではないと判断された。妊娠期の体重は、200ppm群のF<sub>0</sub>動物で妊娠初期に、F<sub>1</sub>動物で全妊娠期間に亘って対照群と比較して有意な低値を示したが、妊娠期間における体重増加量に全く影響は認められなかった。また、哺育期の体重も、200ppm群のF<sub>0</sub>およびF<sub>1</sub>動物で対照群と比較して有意に低下していたが、体重増加量に有意な変化は認められなかった。従って、これらの変化は、妊娠以前の体重増加抑制によるものと判断された。

飼料摂取量(g/kg/day)は、妊娠および哺育期に80あるいは200ppm群で有意に増加したが、g/animal/dayで算出した値に同様の変化が認められず、また対応する体重増加も認められなかったことから、主として体重低下に関連する変化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

臓器重量では、200ppm群F<sub>0</sub>雌で脾臓重量が増加したが、軽度(9%)であり、同群雄およびF<sub>1</sub>雌雄に変化が認められず、対応する病理学的変化も認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。その他F<sub>0</sub>およびF<sub>1</sub>世代を通じて、種々の臓器で統計学的に有意な変化が認められたが、いずれも絶対あるいは相対重量いずれか一方のみの変化であったことから、主として低最終体重に関連する変化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

検体投与群における交尾率および受胎率は、各々92.9%以上および90%以上であり対照群と変わらず、妊娠および交尾前期間ならびに精子検査所見にも変化はなく、繁殖に対する影響はいずれの群および世代においても認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

(児世代) 児世代では、一腹の平均児数、出産児数、性比および生存率に変化はなく、胎児重量、症状、肉眼的病理検査所見、臓器重量および性成熟にも、検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果より、本剤のラットを用いた飼料混入投与による2世代繁殖試験における影響として、200およびあるいは80 ppm群の親世代において体重増加抑制が認められた(F<sub>0</sub>世代では200ppm投与群のみ)。20ppm投与群では、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。繁殖および児動物に対しては、いずれの投与群においても何ら影響は認められなかった。

従って、本試験における無毒性量は、親動物の雌雄何れにおいても20ppm

(F<sub>0</sub>雄：1.5 mg/kg/day、F<sub>0</sub>雌：1.7 mg/kg/day、F<sub>1</sub>雄：1.7 mg/kg/day、F<sub>1</sub>雌：1.9 mg/kg/day)であると判断した。また、繁殖および児動物については、最高投与量の200 ppm群でも影響は認められなかった。

表-1 試験項目概要 (本試験および追加試験)

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
F <sub>0</sub>	生育 (10週)		症状、生死観察：毎日 体重、飼料摂取量測定：週1回
	交配 (2週)	雌雄1対1で交配 交尾は膣栓の存在で確認 (妊娠0口)	交配状況観察 体重測定：週1回
	妊娠 (3週)		体重、飼料摂取量測定： 妊娠0、4、7、11、14、20日
F <sub>1</sub>	F <sub>1</sub> 出産		妊娠期間算出、出産状況の観察： 出産児数、生存児数、外表異常および同腹生存児体重測定
	F <sub>1</sub> 哺育 (3週)	出産後4日目に同腹児数を8匹(雌雄各4)に調整	F <sub>0</sub> 雌動物の体重、飼料摂取量測定： 哺育1、4、7、11、14、21日 F <sub>1</sub> 動物の生死、外観観察：毎日 F <sub>1</sub> 動物の症状(詳細)および体重測定： 哺育 1、4、7、14、21日 F <sub>1</sub> 動物の性別確認： 哺育 4、7、14、21日 F <sub>1</sub> 死亡動物の内臓および骨格検査
	F <sub>1</sub> 離乳	継代用の雌雄各30匹を可能な限り各腹から選抜	継代用以外のF <sub>1</sub> 動物の肉眼的病理検査、臓器重量測定 F <sub>0</sub> 親動物の肉眼的病理検査、病理組織学的検査、精子検査
F <sub>1</sub>	生育 (14週)		F <sub>1</sub> 動物の性成熟検査 (F <sub>0</sub> に準ずる)
	交配 (2週)	(F <sub>0</sub> に準ずる)	(F <sub>0</sub> に準ずる)
	妊娠 (3週)		(F <sub>0</sub> に準ずる)
F <sub>2</sub>	F <sub>2</sub> 出産		(F <sub>0</sub> /F <sub>1</sub> に準ずる)
	F <sub>2</sub> 哺育 (3週)	(F <sub>1</sub> に準ずる)	(F <sub>0</sub> /F <sub>1</sub> に準ずる)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表-2 試験結果(本試験)

世代			親 : F <sub>0</sub> 児 : F <sub>1</sub>				親 : F <sub>1</sub> 児 : F <sub>2</sub>			
投与量 (ppm)			0	20	80	200	0	20	80	200
供試動物数	雄		30	30	30	30	30	30	30	30
	雌		30	30	30	30	30	30	30	30
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄		-	1.5	6.1	15.3	-	1.7	6.9	17.4
	雌		-	1.7	6.9	17.2	-	1.9	7.8	19.4
症状			検体投与に起因する所見なし				検体投与に起因する所見なし			
死亡率(%)	雄		0	3.3	0	0	0	0	0	0
	雌		0	0	0	0	0	0	0	3.3
体重 増加量 (%)	生育*	雄		(102)	(97)	89↓		(98)	89↓	88↓
		雌		(102)	(97)	84↓		91↓	92↓	84↓
	妊娠 哺育	雄		(98)	(101)	(102)		(101)	(106)	(100)
		雌		(250)	(267)	(83)		(62)	(23)	(23)
飼料摂 取量** (%)	生育*	雄		(99)	(100)	(101)		(99)	(101)	(102)
		雌		(101)	(104)	(103)		(99)	(102)	(102)
	妊娠 哺育	雄		(101)	106↑	118↑		(99)	(104)	109↑
		雌		(107)	(104)	112↑		(106)	110↑	113↑
親動物 臓器重量 (%)	雄	肝臓	絶対 相対						86↓	86↓
		脳	絶対 相対				106↑		106↑	113↑
	腎臓	絶対 相対				108↑			109↑	
	肝臓	絶対 相対							88↓	
	雌	脾臓	絶対 相対				109↑ 117↑			113↑
		卵巢	絶対 相対				113↑			115↑
		副腎	絶対 相対				112↑		114↑	118↑
		下垂体	絶対 相対							87↓
		肉眼的病理検査		検体投与に起因する所見なし				検体投与に起因する所見なし		
	病理組織学的検査		検体投与に起因する所見なし				検体投与に起因する所見なし			
精子検査		検体投与に起因する所見なし				検体投与に起因する所見なし				
妊娠期間		21.8	21.9	21.6	21.8	21.7	21.8	21.8	21.9	
交尾率(%)	雄	100.0	96.6	100.0	96.7	93.3	96.7	92.9	96.6	
	雌	100.0	96.7	100.0	100.0	96.7	100.0	96.4	100.0	
受胎率(%)	雄	90.0	93.1	93.3	96.7	86.7	93.3	92.9	93.1	
	雌	90.0	90.0	93.3	96.7	86.7	96.7	96.4	93.1	
出産率(%)		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
交尾前期間(日)		2.2	2.8	2.2	2.8	2.9	3.1	3.1	2.9	

統計学的検定法：カイ二乗検定、Dunnett 検定、Mann-Whitney 検定 ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01

\* : 申請者が算出した。

\*\* : g/kg/day で算出された値を用いた。

( ) : 参考値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表-2 -続き-

世代		親 : F <sub>0</sub> 児 : F <sub>1</sub>				親 : F <sub>1</sub> 児 : F <sub>2</sub>			
投与量 (ppm)		0	20	80	200	0	20	80	200
児動物	産児数	14.3	14.1	14.3	13.9	12.2	13.7	13.6	12.0
	生存率 / 腹 (%)								
	性比(雄)	55.0	50.1	48.3	49.8	52.4	44.9 ↓	55.6	49.6
	0日	97.4	98.5	98.8	98.5	99.4	98.8	96.4	97.8
	4日(閉経前)	95.1	96.0	96.4	97.8	94.3	97.1	95.3	95.9
	47日	100.0	100.0	97.8 ↓	100.0	99.0	100.0	100.0	99.5
	7-14日	100.0	98.1	99.1	99.1	100.0	100.0	100.0	100.0
	14-21日	99.0	98.6	100.0	99.6	100.0	99.6	100.0	100.0
	42日	99.0	97.2	96.9	98.7	99.0	99.6	100.0	99.5
	体重 (g)								
	1日	6.7	6.9	6.4	6.8	6.5	6.6	6.6	7.0 ↑
	4日(閉経前)	9.7	9.9	8.7 ↓	9.6	9.5	9.5	9.6	10.0
	4日(閉経後)	9.7	9.9	8.7 ↓	9.6	9.6	9.5	9.5	9.9
	7日	15.9	15.8	14.2 ↓	15.2	15.6	15.5	15.5	15.8
14日	29.7	30.7	29.3	30.4	31.8	31.9	32.3	31.5	
21日	43.8	46.2	42.6	44.4	49.1	49.8	49.7	49.0	
症状		検体投与に起因する所見なし				検体投与に起因する所見なし			
臓器重量	雄 脾臓	絶対							
		相対					111 ↑		
	雌 脾臓	絶対		122 ↑			113 ↑		
		相対		115 ↑			112 ↑		
肉眼的病理検査		検体投与に起因する所見なし				検体投与に起因する所見なし			
性成熟		検体投与に起因する所見なし							

統計学的検定法：カイ二乗検定、Dunnnett 検定、Mann-Whitney 検定

↑ ↓ : 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日産化学工業株式会社にある。

表-3 試験結果(追加試験)

世代		親 : F <sub>0</sub> 児 : F <sub>1</sub>				親 : F <sub>1</sub> 児 : F <sub>2</sub>				
投与量 (ppm)		0	7.5	15	20	0	7.5	15	20	
供試動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30	
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	-	0.6	1.1	1.5	-	0.6	1.1	1.5	
	雌	-	0.6	1.3	1.7	-	0.6	1.2	1.7	
症状		検体投与に起因する所見なし				検体投与に起因する所見なし				
死亡率(%)	雄	0	3.3	0	0	0	3.3	0	3.3	
	雌	0	0	3.3	0	3.3	0	0	6.7	
体重増加量 (%)	生育*	雄	(100)	(96)	(97)		(102)	(99)	(99)	
		雌	(101)	(101)	(97)		(98)	(97)	(100)	
	妊娠 哺育	雌	(97)	(103)	(103)		(93)	(99)	(100)	
		雌	(100)	(68)	(89)		(139)	(133)	(133)	
飼料摂取量** (%)	生育*	雄	(102)	(100)	(103)		(103)	(101)	(103)	
		雌	(103)	(103)	(101)		(104)	(100)	(101)	
	妊娠 哺育	雌	(101)	(101)	(100)		(105)	(100)	(97)	
		雌	(98)	(100)	(99)		(99)	(102)	(97)	
肉眼的病理検査		検体投与に起因する所見なし				検体投与に起因する所見なし				
親動物 臓器重量	雄	肝臓	絶対							
			相対				107↑			
		腎臓	絶対			94↓				
			相対							
	精巢上 体尾(右)	絶対								
		相対				111↑				
	副腎	絶対						112↑	111↑	111↑
		相対								
	雌	腎臓	絶対					93↓		
			相対							
胸腺	絶対									
	相対				117↑ 118↑					
妊娠期間		22.3	22.2	22.1	22.0	21.9	22.1	22.0	21.7	
交尾率(%)	雄	96.6	96.7	100.0	96.7	86.2	93.3	90.0	89.3	
	雌	96.7	96.7	100.0	96.7	96.6	93.3	96.7	92.9	
授胎率(%)	雄	90.0	90.0	86.7	86.7	69.0	80.0	73.3	82.1	
受胎率(%)	雌	90.0	90.0	90.0	96.7	79.3	83.3	80.0	85.7	
出産率(%)		96.2	92.3	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	95.8	
交尾前期間(日)		2.3	2.3	2.6	2.0	3.6	2.6	3.7	3.2	

統計学的検定法：カイ二乗検定、Dunnett 検定、Mann-Whitney 検定    ↑ ↓ : p<0.05,    ↑ ↓ : p<0.01

\* : 申請者が算出した。

\*\* : g/kg/day で算出された値を用いた。

( ) : 参考値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表-3 -続き-

世代		親 : F <sub>0</sub> 児 : F <sub>1</sub>				親 : F <sub>1</sub> 児 : F <sub>2</sub>			
投与量 (ppm)		0	7.5	15	20	0	7.5	15	20
児動物	産児数	14.5	14.2	14.6	14.6	13.8	13.3	14.8	15.0
	生存率 / 腹 (%)								
	性比(雄)	54.0	48.8	44.0	49.4	49.4	47.9	48.7	48.8
	0日	99.3	97.1	98.2	100.0	99.5	98.5	98.2	98.2
	4日(調整前)	91.7	90.1	97.0	98.0	96.2	95.9	97.4	93.1
	47日	99.5	99.5	100.0	99.5	100.0	99.5	99.5	100.0
	7-14日	99.4	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	14-21日	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	4-21日	99.0	99.5	100.0	99.5	100.0	99.5	99.5	100.0
	1日	7.2	7.3	7.6	7.4	7.1	7.2	7.1	6.7
	4日(調整前)	10.6	10.5	11.4	10.9	10.5	10.6	10.4	9.7
	4日(調整後)	10.5	10.5	11.4	10.9	10.4	10.5	10.4	9.7
	7日	17.3	17.0	18.6	17.9	17.1	17.1	17.2	16.0
	14日	35.0	34.7	37.1	35.7	34.6	34.5	35.3	34.0
21日	59.5	58.0	61.8	59.4	55.0	54.7	56.1	53.3	
症状		検体投与に起因する所見なし				検体投与に起因する所見なし			
臓器重量:		絶対							
胸腺(雌)		相対					90%		
肉眼的病理検査		検体投与に起因する所見なし				検体投与に起因する所見なし			
性成熟		検体投与に起因する所見なし							

統計学的検定法: カイ二乗検定、Dunnett 検定、Mann-Whitney 検定

☆: p<0.01

② ラットにおける催奇形性試験

(資料 No. 18)

試験機関 : WIL Research Laboratories, Inc. (GLP 対応)

報告書作成年 : 1997 年

検体純度 :

供試動物 : CrI:CD® (SD) BR 系ラット、開始時約 13 週齢、1 群雌 25 匹  
開始時体重範囲 ; 221-314g

試験期間 : 妊娠 20 日間 (1996 年 7 月 30 日 - 8 月 23 日)

試験方法 : 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)溶液に懸濁し、最新の体重を基準に 0、10、100 および 500 mg/kg の投与量で、妊娠雌動物に妊娠 6 日-15 日の 10 日間、毎日 1 回 16 ゲージのステンレススチール製カニューレを用いて強制経口投与した。交配成立の証拠が得られた日を妊娠 0 日とした。

投与量設定根拠 ;

試験項目 :

親動物 ; 死亡を 1 日 2 回、症状を 1 日 1 回観察した。体重および飼料摂取量は、妊娠 0、6-16、20 日に個別別に測定した。妊娠 20 日に帝王切開し、黄体数、総着床数、吸収胚および胎児数および子宮内位置を調べた。平均子宮重量および子宮重量を除いた平均補正体重を算出した。

妊娠子宮検査により得られたデータは、1)腹毎の実数平均値を基準として群平均を算出する方法および 2)腹毎の比率を基準として群平均を算出する方法の 2 通りの方法で処理した。以下の指標を求めた。

$$\text{着床率} = (\text{着床数} / \text{妊娠黄体数}) \times 100$$

$$\text{総吸収胚率} = (\text{早期および後期吸収胚数} / \text{着床数}) \times 100$$

$$\text{着床後死亡胚率} = (\text{死亡胚} \cdot \text{死亡胎児数} / \text{着床数}) \times 100$$

胎児 ; 生存胎児の性別を観察し、個別別体重を測定した後、外表異常の有無を検査した。外表検査の後、Stuckhardt と Poppe の末固定内臓観察法の変法により内臓検査を、さらにその後 Dawson 法に準じて骨格検査を実施し、奇形および変異の有無を調べた。胎児検査により得られたデータは、各群における所見が得られた胎児数および腹数で評価した他、腹を標本単位と考え腹毎の比率を算出し評価した。

結果 : 試験成績概要を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

親動物；いずれの群でも死亡は認められなかった。主な症状として、500 mg/kg 群で鼻周囲の赤色付着物、四肢の退色、糞量の減少および膈からの褐色流出物が観察された。100 mg/kg 群では主に鼻周囲に赤色汚れ・付着物が認められた。

投与期間中、100 および 500 mg/kg 群では、体重増加量および飼料摂取量の有意な減少が認められた。

剖検では、いずれの群にも検体投与に起因する所見は認められなかった。

着床後死亡胚の腹当たりの平均数は、対照群の 0.4 に比較して 100 mg/kg 群で 1.0 と有意に高く、また比率（腹当たりの％）でも、対照群の 2.7%と比較して 100 および 500 mg/kg 群で各々 10.0 および 5.7%と有意に高かった。これに対応して、生存胎児の比率が 100 および 500 mg/kg 群で有意に低下した。

しかしながら、これらはいずれも背景データの範囲内の変動であり[着床後死亡胚の腹当たりの平均数：0.3-1.4、比率（腹当たりの％）：2.2-13.5%]、また、対照群の値 2.7%は背景データの範囲内であったものの下限に近く、3%を下回る値は全背景データの 3.5%に過ぎないことから、この異常に低い対照群の値が統計学的解析結果に影響したものと思われた。さらに、着床後胚死亡に投与量との対応は認められず、発生毒性の最も有用な指標であると考えられる胎児体重に影響が認められなかったことから、着床後胚死亡に認められた変化は検体投与の影響とは考えられなかった。

児動物；胎児重量および性比に検体投与の影響は認められなかった。

形態学的検査では、外表および内臓奇形が、0、10、100 および 500mg/kg 群で各々 0(0)、0(0)、1(1)および 3(1)匹の胎児(腹)に認められたが、背景データ内あるいはこれをわずかに上回る程度であり、奇形の実数および型を考慮しても検体投与による影響とは考えられず、いずれも自然発生的なものと考えられた。骨格奇形は認められなかった。

また、内臓および骨格変異(骨化変異を含む)が投与群で観察されたが、いずれも対照群でも認められており、発生頻度も低く、背景データ内であることから、検体投与による影響とは考えられなかった。外表変異は認められなかった。

以上の結果より、本剤のラットを用いた器官形成期強制経口投与試験における影響として、親動物では 100 mg/kg 群以上で症状ならびに体重増加量および飼料摂取量の減少が認められた。

10 mg/kg 群の親動物および全投与群の児動物に、検体投与による影響は認められなかった。

また、いずれの投与量においても催奇形性は認められなかった。

従って、本試験における無毒性量は親動物で 10 mg/kg、胎児で 500 mg/kg と判断され、最高投与量の 500 mg/kg 群でも催奇形性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日産化学工業株式会社にある。

試験成績総括表

投与量 (mg/kg)		0	10	100	500
1 群当たりの動物数		25	25	25	25
死亡動物数		0	0	0	0
非妊娠動物数		0	3	0	1
妊娠動物数		25	22	25	24
妊娠率 (%)		100	88	100	96
妊娠 20 日生存数		25	22	25	24
症状		-	-	体表(主に鼻周 囲)の赤色汚 れ・付着物	鼻周囲の赤色付着物 四肢の退色 糞量の減少 膈からの褐色流出物
体重増加量 (g)	(0-20 日)	139	140 [101]	107↓ [77]	98↓ [71]
	(6-16 日)	44	40 [91]	6↓ [13.6]	3↓ [6.8]
飼料摂取量 (g/kg/day)	(0-20 日)	78	76 [97]	72↓ [92]	69↓ [88]
	(6-16 日)	77	74 [96]	56↓ [73]	52↓ [68]
親動物 剖検所見		検体投与に起因する所見なし			
着床所見 ：腹平均	黄体数	17.4	18.7	18.2	17.9
	着床数	15.4	16.7	15.2	15.2
	(%) *	88.5	89.3	83.5	84.9
	生存胎児数	15.0	16.0	14.1	14.3
	(%)	97.3	96.1	90.0↓	94.3↓
	着床前死亡胚数	2.0	2.0	3.0	2.8
	(%)	11.6	10.6	17.3	14.2
	早期吸収胚数	0.4	0.7	1.0↑	0.8
	(%)	2.7	3.9	9.7↑	5.4↑
	後期吸収胚数	0.0	0.0	0.0	0.0
(%)	0.0	0.0	0.0	0.2	
総吸収胚率(%)	2.7	3.9	9.7↑	5.7↑	
死亡胎児数	0.0	0.0	0.0	0.0	
(%)	0.0	0.0	0.3	0.0	
着床後死亡胚数	0.4	0.7	1.0↑	0.8	
(%)	2.7	3.9	10.0↑	5.7↑	

統計解析法：Dunnett 法、Mann-Whitney 法、Kruskal-Wallis 法

↑ ↓ : p < 0.05    ↑ ↓ : p < 0.01

[ ] 中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

\* : 申請者が算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

試験成績総括表 — 続き —

投与量 (mg/kg)		0	10	100	500		
検査親動物数		25	22	25	24		
胎児	平均生存胎児体重	3.5	3.5	3.6	3.5		
	生存胎児の雄性比(%)	46.7	54.2	52.1	51.9		
	外表検査胎児数 (腹)	374 (25)	352 (22)	353 (24)	344 (24)		
	外表奇形	外表奇形胎児数 (腹)	0	0	1 (1)	1 (1)	
		外表奇形/腹の出現率(%)	0	0	0.3	0.5	
		内訳 臍ヘルニア	0	0	1 [0.3]	1 [0.5]	
	内臓検査胎児数 (腹)	374 (25)	352 (22)	353 (24)	344 (24)		
	内臓奇形	内臓奇形胎児数 (腹)	0	0	0	2 (1)	
		内臓奇形/腹の出現率 (%)	0	0	0	0.9	
		内訳 食道後大動脈弓	0	0	0	2 [0.9]	
	内臓変異	内臓変異胎児数 (腹)	0	0	0	1 (1)	
		内臓変異/腹の出現率(%)	0	0	0	0.3	
		内訳 大血管変異	0	0	0	1 [0.3]	
	骨格検査胎児数 (腹)	374 (25)	352 (22)	353 (24)	344 (24)		
	骨格奇形	骨格奇形胎児数 (腹)	0	0	0	0	
		骨格奇形/腹の出現率(%)	0	0	0	0	
	骨格変異	骨格・骨化変異/腹の出現率(%)	29.4	23.9	31.7	36.8	
		骨格変異胎児数 (腹)*	16 (8)	5 (5)	26 (9)	23 (11)	
		内訳	第7頸肋	2 [0.5]	0	3 [1.1]	4 [1.4]
			完全第14肋骨	0	0	2 [0.4]	0
痕跡的第14肋骨			14 [3.6]	3 [0.8]	21 [5.0]	12 [3.7]	
湾曲肋骨			0	2 [0.6]	1 [0.3]	5 [1.3]	
胸骨分節異常配列			0	0	0	3 [1.2]	
骨化変異胎児数 (腹)*	102 (20)	76 (21)	97 (21)	111 (22)			
内訳	舌骨未骨化	3 [0.7]	3 [0.8]	3 [0.7]	2 [0.6]		
	第1頸椎椎体骨化	84 [21.9]	51 [14.4]	83 [22.9]	97 [27.7]		
	椎弓骨化不全	0	0	1 [0.3]	1 [0.3]		
	恥骨未骨化	0	0	0	2 [0.8]		
	第13肋骨骨化不全	2 [0.7]	1 [0.3]	7 [1.9]	1 [0.3]		
	胸骨分節糸状付着物	1 [0.3]	0	0	0		
	第1-4胸骨分節未骨化	0	2 [0.6]	0	0		
第5/6胸骨分節未骨化	15 [3.8]	21 [7.1]	10 [2.8]	12 [3.7]			

統計解析法：Dunnnett法、Mann-Whitney法、Kruskal-Wallis法、Fisher直接確率法

↑ ↓ : p < 0.05    † ‡ : p < 0.01

[ ]内の値は腹毎の比率の平均

\* : 申請者が集計した