

(3) イヌを用いた強制経口投与による亜急性毒性試験

(資料10)

試験機関

報告書作成年 1993年

検体の純度： % (その他成分：水 %)

試験動物：イヌ(ビーグル犬)

1群雌雄各4頭(5~6ヵ月齢)

試験期間：13週間(1992年3月5日~1992年6月8日)

投与方法：投与群の犬には、有効成分が0.25, 0.75および2mg/kg/日となる様に、検体を脱イオン水で希釈して1日1回, 7日/週 挿入管を用いて強制経口投与した。対照群には脱イオン水のみを同様に強制経口投与した。

投与量設定根拠；同研究所で、同系(ビーグル)のイヌを用い、1, 3, および5mg/kg/日の用量で予備投与試験(2週間投与)を実施した結果、3mg/kg/日以上で嘔吐が頻繁にみられ、検体を適切に摂取出来ない可能性が認められたが、嘔吐以外に、投与に関する異常は認められなかった。したがって本試験では最高用量を2mg/kg/日とし、投与用量は0.25, 0.75および2mg/kgとした。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；生死および瀕死状態の有無を1日2回観察した。

中毒症状をみるための観察は、最低1日1回(投与の1時間後)、ケージサイドから行った。検体の投与とは関連のない一般的な臨床症状以外の異常は、観察されなかった。また、動物が最終剖検時まで生き残った。

体重変化；投与開始時および試験期間中1週間に1回、全動物の体重を測定した。

2mg群の雌の総平均体重増加量が対照群と比較すると概して低かったが、これは有意な変化ではなかった。(検定方法は、まずLeveneの分散の均一性について検定を行い、不均一の場合は更にAnovaの分散分析を行い、更に有意差があった場合はDunnettの対照群対投与群の比較を行った)

摂餌量；試験期間中1週間に1回，全動物の摂餌量を測定した。

平均飼料摂取量の有意な増加を示す投与週が散在的に認められた。すなわち、0.75mg群の雄では投与9および11週時に、0.25mg群の雌では投与3、8-9および11週時に、0.75mg群の雌では投与2-3、9および11週時に認められた。これらは用量相関性が無く対照群の摂餌量と差が小さいため、検体投与に起因するものではないと考えられた。

投与量 (mg/kg/日)	0		0.25		0.75		2.0	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
累積摂餌量 (kg)								
1-4週	8.7	6.6	8.2	7.7*	8.8	7.9*	8.3	6.2
1-8週	16.5	13.6	15.7	15.3*	17.6	16.0	16.4	12.5
1-13週	26.4	22.1	24.8	25.0*	28.5*	25.8*	25.8	20.1*

検定方法は、まずLeveneの分散の均一性について検定を行い、不均一の場合は更にAnovaの分散分析を行い、更に有意差があった場合はDunnnettの対照群対投与群の比較を行った。\* P<0.05

飲水量；試験期間中1週間に1回，全動物の飲水量を測定した。

平均飲水量の有意な増加が一時期認められたが(0.75mg群雌の7及び12週目に p < 0.05で有意差あり)、投与量との相関性は無く、対照群との差も小さいため、それらの変動は検体投与に起因するものではないと考えられた。検定方法は、まずLeveneの分散の均一性について検定を行い、不均一の場合は更にAnovaの分散分析を行い、更に有意差があった場合はDunnnettの対照群対投与群の比較を行った。

血液学的検査；投与開始前，投与4，8および13週時に，一晚絶食・脱水させた全動物の頸静脈から血液を採取し，赤血球数，血色素量，ヘマトクリット値，血小板数，白血球数，補正白血球数，白血球百分率，血球形態，平均赤血球容積，平均赤血球血色素量，平均赤血球血色素濃度について検査した。測定はCoulter Counter ModelS+IVを用いて行った。

投与期間中に測定した各検査項目の値は，対照群と各投与群の間で差がなかった。

血液生化学的検査；投与開始前，投与4，8および13週時に，一晚絶食・絶水させた全動物の頸静脈から血液を採取し，この血液から血清を分離して，ナトリウム，カリウム，塩素，総蛋白，アルブミン，カルシウム，無機リン，総ビリルビン，尿酸窒素，クレアチニン，血糖，総コレステロール，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，アルカリフォスファターゼ(ALP)，クレアチンキナーゼ，グロブリン，アルブミン/グロブリン比(A/G)

を測定した。

次表に、統計学的に有意な変動を示した項目を記載する。

性	検査 / 検査時期	-1 週			4 週			8週			13 週		
	項目 / 投与群	0.25	0.75	2.0	0.25	0.75	2.0	0.25	0.75	2.0	0.25	0.75	2.0
雄	尿素窒素				127*								
	アルブミン				86*	89*		90*					
	A/G					73*	79*		79*			79*	
雌	ALP	71*	60*	73*		64*		69*	60*		64*	67*	

Dunnettの多重比較法 \* P<0.05

表中の数字は変動の目安として対照群を100とした場合の数を示す。

これらの変動は、変化の程度が小さいこと、投与開始前にばらつきがあったこと、用量相関性がなかったこと、投与時期ごとに変化の発現が一定でなかったことから、投与の影響ではないと考えられた。

尿検査；投与開始前、投与4、8および13週時に、全動物を一晩絶食、絶水させ、その間、ケージ下に皿を置いて尿を採取した。その尿について、外観、pH、ビリルビン、ウロビリノーゲン、尿糖、ケトン体、蛋白、潜血、沈渣(顕微鏡検査)、尿量、比重を検査した。測定はAmes multistixを用いて測定した。

各尿検査項目の検査結果は、いずれの検査時期においても、対照群と各投与群との間で差がなかった。

眼検査；投与開始前および投与13週時に、全動物の間接検眼鏡検査を実施した。

投与開始前および投与13週時に対照群を含む各群に軽度の眼瞼内反、結膜の分泌物、眼底の限局性網膜ひだ、角膜の限局性混濁、血管新生、水晶体の持続的な硝子様遺残物などが認められた。これら全ての所見は投与開始前から認められ、正常の範囲内にあると考えられることから偶発的なものであると考えられた。検体投与に起因する眼の異常は観察されなかった。

臓器重量；試験終了時(13週投与後)に、全動物について、肝(胆嚢付き)、腎、卵巣、精巣(精巣上体付き)、甲状腺(上皮小体付き)、副腎および脳の重量(絶対重量)を測定し、臓器重量/最終重量(対体重比)および臓器重量/脳重量(対脳重量比)を算出した。

いずれの臓器の重量においても、対照群と各投与群との間に有意な差は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時(13週間投与後)に、全動物を放血殺して剖検し、全身の臓器・組織を肉眼的に観察した。

0.75mg群雄で肝臓の腫大1例、その他各群で雌雄の生殖器に種々の変化が認められた。生殖器の変化は、雄では性的成熟、雌では性周期と関連したもので検体投与と関連はないと考える。いずれの群にも自然発生の性の変化のみしか認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、肉眼的異常部位、脳(延髄/橋、小脳皮質、大脳皮質)、肝(胆嚢付き)、下垂体、甲状腺/上皮小体、胸腺、肺、気管、心、胸骨(骨髄付き)、顎下腺、乳腺、骨格筋、眼球、大腿骨(関節面付き)、腎、副腎、脾、膵、精巣(精巣上体付き)、卵巣、子宮、大動脈、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、膀胱、腸間膜リンパ節、坐骨神経、皮膚、脊髄(頸部、胸部、腰部)および前立腺からヘマトキシリン・エオジン染色標本作製し検査した。

検体投与に関連する組織形態学的変化は認められなかった。

以上のように、カーバムナトリウム塩をイヌに13週間にわたって強制経口投与した本試験において、最高2mg/kg/日を投与した場合においても、投与に起因する変化は雌雄共に観察されなかった。また、事前に実施した予備試験では3.0mg/kg/日の投与で嘔吐が認められたことから、本試験における無毒性量は、雌雄ともに2mg/kg/日であると判断される。

資料 11

5. カーバムナトリウム塩の反復経口投与神経毒性試験

試験成績提出除外

具体的理由：

カーバムナトリウム塩のマウス、ラットを用いた急性・亜急性・慢性毒性試験より、神経毒性を示唆する症状は認められなかった。

資料12

カーバムナトリウム塩の28日間反復経口投与遅発性神経毒性試験

試験成績提出除外

具体的理由：

カーバムナトリウム塩のマウス、ラットを用いた急性・亜急性・慢性毒性試験より、神経毒性を示唆する症状は認められなかった。

## 6. 慢性毒性・発がん性

### (1) ラットを用いた24カ月間経口慢性毒性/発癌性試験

(資料13)

試験機関

報告書作成年 1994年

検体の純度：

ロット番号	純度	使用期間(雄の投与月)
		投与1～6カ月時
		投与7～12カ月時
		投与13～18カ月時
		投与19～24カ月時

試験動物：Fischer系(F344/DuCrj)ラット(投与開始時6週齢)。1群雌雄各80匹(主群50匹，衛星群30匹)13及び26週間投与後に各群雌雄5匹ずつ(衛星群の動物)，52及び78週間投与後に各群雌雄10匹ずつ(衛星群の動物)を途中計画殺動物として屠殺し，104週間投与後には主群の生存動物全例を最終計画殺動物として屠殺し検査した。

試験期間：24カ月間(雄；1990年11月6日～1992年11月9日，

雌；1990年11月14日～1992年11月13日)

投与方法：有効成分の濃度が0.8，2.4及び7.2mg/6ml/kgとなるよう検体をイオン交換水で純度補正して希釈し，これらの投与液を1日1回，週5日(月曜日～金曜日)，24カ月間(104週間)にわたって，胃ゾンデを用いて強制経口投与した。なお，対照群にはイオン交換水のみを投与した。各動物に対する投与液量(全群ともに6ml/kg体重)は，投与時点における最新の体重値に基づいて算出した。投与液は毎週1回調製し，冷蔵保存して用いた。

用量設定根拠：本試験に先立ち実施した「ラットを用いた13週間亜急性経口毒性試験」(資料10)

で，2，20，60，200mg/kg/日を同系のラットに投与した結果，60mg/kg/日以上投与群で，体重増加抑制，摂餌量の低下，食餌効率の低下，血液学的検査ではRBC・MCV・MCHの低下，血液生化学的検査では雄でGOT・GPTの低下，雌で総蛋白・アルブミンの低下，臓器重量では，肝・腎・脾の相対重量の上昇(20mg/kg以上の雌雄で肝重量の上昇)，剖検所見では前胃壁の肥厚が，病理組織学的検査では前胃粘膜の角化亢進(20mg/kg以上)および上皮過形成などが認められた。さらに200mg/kg/日では上記のほか，ヘマトクリット・ヘモグロビンの低下や，

剖検所見の肝臓腫大が雄で，前胃壁の肥厚が過半数で，組織学的検査では肝のびまん性肝細

胞腫大・脾臓の髄外造血亢進・膀胱粘膜の上皮過形成(60mg/kg雄も)などが特筆すべき異常として認められた。したがって本試験の投与量は、最大無作用量2mg/kg/日(有効成分換算値0.84 mg/kg/日)程度を最低用量とし、公比3で用量設定した。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率：主群および衛星群の動物について、一般状態及び生死を毎日観察し、毎週1回、触診を含む詳細な一般状態の観察を実施した。ただし、一般状態及び死亡率の評価は、主群に関するデータに基づいて行った。

一般状態では、投与によって発生頻度が増加した臨床所見は検体投与群に認められなかった。試験終了時における各群の死亡率は次の通りである(投与ミスなどの事故により死亡した動物は有効動物数から除外した)。死亡率に対する検体投与の影響は認められなかった。

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg/日)	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2
有効動物数	49	50	50	49	50	50	50	50
死亡率(%)	29	20	38	16	24	18	14	30

体重変化：主群については投与104週時まで、衛星群については78週時まで全生存動物の体重を測定した。測定は、投与13週時までは毎週1回、その後16週時に1回、20週時から104週時までは4週に1回の頻度で実施した。体重推移の評価は主群から得たデータに基づいて行った。

7.2mg/kg/日群雄の投与60週時の体重が対照群と比較して低かった(3%減、 $p < 0.05$ , Dunnett 又は Scheffeの多重比較法で検定)。しかし、同群の投与60週目以外の体重は、継続的に対照群と同等あり、低下幅も軽微であったため、偶発所見と考えられた。7.2mg/kg/日群雌、2.4mg、0.8mg/kg/日の雌雄の体重は全投与期間を通じて対照群とほぼ同等に推移した。よって、全投与群において、検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量：主群の全ケージについて、投与13週時までは毎週1回、その後16週時に1回、20週時から104週時までは4週に1回の頻度で3ないし4日分のケージ別摂餌量を測定し、1日1匹あたりの摂餌量を算出した。

各投与群において、対照群との間に有意差が散見されたが、全投与期間を通算した総平均摂餌量は、雌雄共に対照群と同等であり、摂餌量に検体投与の影響はなかったと考えられた。



食餌効率：投与1週時から13週時までの各週毎に、主群の群平均摂餌量と群平均体重増加量から食餌効率を算出した。雌雄の食餌効率とも群間に差異はなく、検体投与の影響を認めなかった。

飲水量：主群の全ケージについて、投与13週時までは毎週1回、その後16週時に1回、20週時から104週時までは4週に1回の頻度で3ないし4日分のケージ別飲水量を測定し、1日1匹あたりの飲水量を算出した。

7.2mg群の雌に、有意に高い値が投与期間の大部分を通して認められ、その結果、同群の総平均飲水量が対照群を14%上回った。また、7.2および2.4mgの雄においても有意に高い飲水量が一時期認められ、その他の時期においても有意ではないが軽微に高い値が継続的に観察された。その結果、総平均飲水量が7.2mg群の雄で対照群を6%、2.4mg群の雄では4%上回った。これら飲水量の増加には用量との相関が認められ、また、既に実施済みの本被験物質に関する13週亜急性経口毒性試験（資料No8、投与用量0、2、20、60、200mg/kg/日）において、2mg以上を投与した群の雄および60mg以上を投与した群の雌で飲水量の増加が認められている。

眼科的検査：投与104週時に、対照群及び最高用量群(7.2mg/kg/日群)の主群動物全例について眼科的検査を実施し、肉眼的ないしハロゲン検眼鏡を用いて以下の項目を検査した。

[眼球, 眼瞼, 結膜, 瞳孔, 前眼房, 虹彩, 水晶体, 硝子体, 眼底]

7.2mg/kg/日群の雌雄に、投与に起因する眼の異常は認められなかった。

尿検査：投与26、52及び78週時に衛星群から、投与104週時に主群から抽出した各群雌雄10匹ずつの動物から新鮮尿を採取し、次の項目を半定量的に検査した。

[比重, pH, 蛋白質, ブドウ糖, ケトン体, 潜血, ウロビリノーゲン]

また、これらの動物から一晩の自然排泄尿を採取し、尿量、尿色及び尿沈渣を検査した。

投与用量と相関性のある検査値の変動は認められなかった。

血液学的検査：13, 26, 52及び78週間投与後に衛星群から、104週間投与後には主群から抽出した各群雌雄10匹ずつの動物より採血し、以下の項目を検査した。なお、13および26週間投与後時の採血は眼窩より行い、その後の時期の採血は開腹して後大静脈より行った。

[ヘマトクリット値, 血色素量, 赤血球数, MCV, MCH, MCHC, 血小板数, 白血球数, 白血球百分率]

対照群と比較して統計学的に有意となった検体投与群の変動は、ヘマトクリット値(Ht), 血色素量(Hb), 赤血球数(RBC)および血小板数(PLT)で認められた。それらを次表に示す。

検査項目	測定週	投与群(mg/kg/日)					
		雄			雌		
		0.8	2.4	7.2	0.8	2.4	7.2
Ht	13週	104**	103*	104**			
Hb	13週	103*	(102)	103**			
RBC	13週	104**	(102)	104**			
PLT	104週	90*	85**	91*			

(注) DunnettまたはScheffeの多重比較検定(\*: p<0.05, \*\*: p<0.01)

表中の数値は対照群値を100とした場合の数を表す。( )は有意差はないが参考として示した。

これらの変動には投与用量との相関が認められず、いずれも検体投与とは関連のない偶発所見と考えられた。

血液生化学的検査：26, 52, 78および104週間投与後に、各時期それぞれ、血液学的検査に用いられたものと同じ動物を対象にして血液生化学的検査を実施し、次の項目を検査した。

[クレアチンフォスフォキナーゼ, アルカリフォスファターゼ, GOT, GPT,  $\gamma$ -グルタミルトランスアミナーゼ( $\gamma$ -GTP), 総ビリルビン, 総蛋白, アルブミン, グロブリン, アルブミン/グロブリン比, 血糖, 尿酸窒素, クレアチニン, 総コレステロール, カルシウム, リン, ナトリウム, カリウム, 塩素]

対照群と比較して統計学的に有意となった検体投与群の変動は、カリウム(K), ナトリウム(Na), クレアチンフォスフォキナーゼ(CPK)および総蛋白(TP)値に認められた。それらを次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三菱商事(株)にある。

検査項目	測定時	投与群(mg/kg/日)					
		雄			雌		
		0.8	2.4	7.2	0.8	2.4	7.2
K	26週	(93)	(93)	90*	(91)	(95)	(98)
Na	26週	(99)	(99)	(101)	(100)	(100)	101*
	104週	(101)	101*	(101)	(100)	(100)	(100)
TP	78週	(103)	(104)	(103)	94*	(96)	(93)
CPK	104週	(94)	(69)	(80)	(75)	54**	55**

DunnettまたはScheffeの多重比較検定 \* : p<0.05, \*\* : p<0.01。

表中の数値は対照群値を100とした場合の数を表す。( )は有意差のないが参考として示した。

認められた変動はいずれも一時期のみの軽微な変化であったため、偶発性の変化であると考えられた。

臓器重量:13及び26週間投与後に衛星群から各群雌雄5匹ずつ、52及び78週間投与後に衛星群から各群雌雄10匹ずつ、104週間投与後には主群から各群雌雄10匹ずつの動物を抽出して、次の臓器の重量(絶対重量)を測定し、対体重比(相対重量)を算出した。

[脳、肝臓、脾臓、腎臓、甲状腺・上皮小体、副腎、精巣]

被験物質投与群で認められた統計学的に有意な臓器重量の変動を次表に示す。

臓器：絶対 /相対	測定時	投与群(mg/kg/日)					
		雄			雌		
		0.8	2.4	7.2	0.8	2.4	7.2
脳：相対	13週				106*		
脾臓：相対	13週				119*		
肝臓：絶対	52週						113*
肝臓：相対	52週			106**			

DunnettまたはScheffeの多重比較検定 \* : p<0.05, \*\* : p<0.01。

表中の数値は対照群値を100とした場合の数を表す。

7.2mg/kg/日群において52週間投与後に認めた雄の肝臓対体重比の増加は、同様変化が亜急性毒性試験でも認められているため、検体投与の影響である可能性が高いと考えられた。

一方、52週間投与後に7.2mg群雌に認めた肝臓絶対重量の増加は、単に同群の体重値が大きかったことに起因するものであった。その他の変動は用量との相関がない偶発所見であった。

肉眼病理学的検査：主群については、試験途中の死亡・切迫殺動物および104週間投与後の最終計画殺動物を含む全例を剖検した。衛星群についても、試験途中の死亡動物および13週間、26週間、52週間および78週間投与後の途中計画殺動物を含む全例を剖検した。ただし、主群については、投与ミスなどの事故により死亡した動物の剖検所見を、発生頻度の集計から除外した。衛星群については、死亡動物の剖検所見をすべて発生頻度の集計から除外した。

被験物質投与群において対照群と比較し発生頻度が有意に増加あるいは減少した肉眼病変を表1(94頁)に示す。

7.2mg/kg/日群では、104週間投与後に雄の精巣腫瘍が有意に高い発生頻度を示し、総発生頻度も有意に高い値となった。発生動物数/検査動物数(発生頻度)は、対照群：37/78(47%)、0.8mg群46/80(58%)、2.4mg群：40/79(51%)、7.2mg群：52/78(67%、 $P < 0.05$ 有意差あり)。しかし、背景データ(716/960(74.6%)、同様の12毒性試験の対照群での発生頻度)と比較した結果、この有意差は精巣腫瘍に対応する間細胞腫(組織所見)の発生が、むしろ対照群で低かったために生じたものであると解釈できた。

7.2mg/kg/日群の雌では、皮膚腫瘍の104週間投与後の発生頻度および総発生頻度が有意に増加した。この皮膚腫瘍に対応する組織所見は大部分が良性乳腺腫瘍であったが、組織所見である乳腺腫瘍の発生は有意には増加しておらず、肉眼検査で認めた有意差は偶発的に生じたものと考えられた。検体投与群におけるその他の肉眼病変発生頻度の有意な変動は、毒性的に意義のない減少であった。

病理組織学的検査：主群をおよび衛星群の全動物について病理組織学的検査を実施した。ただし、主群については、投与ミスなどの事故により死亡した動物の組織学的所見を発生頻度の集計から除外した。衛星群については、死亡動物の組織学的所見を発生頻度の集計から除外した。病理組織学的検査は以下の臓器・組織について実施した。

脳(3カ所)、脊髄(頸部・胸部・腰部)、末梢神経、脳下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む、両側)、副腎(両側)、脾臓(2カ所)、骨・骨髄(胸骨、大腿骨、椎骨)、リンパ節(頸部、腸間膜)、心臓(2カ所)、大動脈(胸部)、顎下腺、舌下腺、食道、胃(前胃・腺胃)、

肝臓(2カ所)、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓(両側)、膀胱、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺、精のうおよび凝固腺、卵巣(両側)、子宮(角部、頸部)、

眼球およびハーダー腺(両側)、骨格筋(下腿三頭筋)、皮膚、乳腺(腹部、雌のみ)、肉眼的異常部位(正常組織との境界部)

〔非腫瘍性病変〕

対照群と検体投与群との間に発生頻度の統計学的有意差がみられた非腫瘍性病変の種類とその発生頻度を表2(95頁)に示した。

7.2および2.4mg/kg/日群の雄では、104週間投与後に、膀胱の軽度なび慢性粘膜上皮過形成の発生が有意に増加した。本病変の発生は104週間投与後以外では全く認められなかったが、結果的に、総発生頻度(0, 0.8, 2.4, 7.2mg/kg/日群でそれぞれ、1/78, 2/80, 8/79, 25/78)においても7.2および2.4mg/kg/日群での増加が有意となった。本病変は亜急性毒性試験でも認められているため、検体投与に関連する変化と判断された。

7.2mg/kg/日群の雌では、78週間投与後に肝臓の胆管増生の有意な発生増加が、逆に0.8mg/kg/日群の雌では有意な低下みられた。また、7.2mg及び0.8mg/kg/日群の雄では104週間投与後に脾臓の髄外造血亢進の有意な発生低下がみられた。しかし、逆に7.2mg/kg/日群の雌では104週目で有意な発生増加が見られた。これらの病変の発生はいずれも一時期にのみの軽度な増加・低下と考えられ、偶発所見とみなされた。

検体投与群におけるその他の非腫瘍性病変発生頻度の有意な変動は、毒性学的に意義のない減少か、投与用量との間に相関性がみられない増加のいずれかであった。

〔腫瘍性病変〕

本試験で認めた腫瘍性病変の種類と各時期におけるそれらの発生頻度を表3-1~3-5(96~99頁)に、各群の腫瘍発生数及び担腫瘍動物数を表4(101頁)に示した。

7.2mg/kg/日群の雄で、104週間投与後に精巣間細胞腫の有意な増加がみられ、総発生頻度の増加も有意となった。背景データにおける同腫瘍の発生頻度74.6%(716/960、同様の12毒性試験の対照群での発生頻度)と比較すると、7.2mg/kg/日群での頻度70.5%はむしろ低く、対照群での頻度55.1%はさらに一層低い値であった。したがって、7.2mg/kg/日群と対照群との間に認めた精巣間細胞腫発生頻度の有意な差は、7.2mg/kg/日群で同腫瘍が増加したために

生じたものではなく、対照群における発生が偶発的に低かったことに起因するものと考えられた。

「肉眼病理学的検査」の項で述べたように、7.2mg/kg/日群の雌では肉眼的に皮膚腫瘍の発生が有意に増加したが、それら皮膚腫瘍の大部分は組織学的には良性乳腺腫瘍(乳腺腺腫および乳腺線維腺

腫)と対応していた。7.2mg/kg/日群の雌における乳腺線維腺腫の発生頻度は対照群をやや上回っていたが、両群間に統計学的有意差は認められなかった。また、悪性の乳腺腫瘍はいずれの群にも全く認められなかった。したがって、7.2mg/kg/日群の雌では偶発的な良性乳腺腫瘍の増加傾向が認められたものと解釈された。乳腺腫瘍の発生頻度をまとめると下記の通り。

群 (雌)	乳腺腺種	乳腺線維腺種	良性乳腺腫瘍 (腺種+線維腺腫)
対照群	1/79 (1.3%)	10/79 (12.7%)	11/79 (13.9%)
0.8mg群	0/80 (0.0%)	9/80 (11.3%)	9/80 (11.3%)
2.4mg群	2/78 (2.6%)	7/78 (9.0%)	8/78 (10.3%)
7.2mg群	2/80 (2.5%)	18/80 (22.5%)	19/80 (23.8%)

Fisherの直接確率計算法にて有意差検定。対照群と投与群間に有意差なし。

検体投与群におけるその他の腫瘍性病変発生頻度の有意な変動は、毒性学的に意義のない減少か、投与用量との間に相関性がみられない増加のいずれかであった。

以上のように、強制経口投与法を用いた慢性毒性/発癌性試験において、本検体を最高7.2mg/kg/日の用量で24カ月間にわたって投与しても、雌雄のラットに発癌性は認められなかった。しかし、7.2mg/kg/日群では、雌雄の飲水量に増加が認められ、雄ではさらに、肝臓対体重比の上昇および膀胱のびまん性粘膜上皮過形成の発生増加が認められた。また、2.4mg/kg/日群でも、雄には飲水量の増加と膀胱粘膜上皮過形成の発生増加が観察された。したがって、本試験における無毒性量は、雄では0.8mg/kg/日(有効成分)、雌では2.4mg/kg/日(有効成分)であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三菱商事(株)にある。

表1 肉眼病理学的検査(検体投与群で有意に増加あるいは減少した所見)

検査動物 投与群(mg/kg/日)	全動物				13週間投与後殺動物				26週間投与後殺動物				52週間投与後殺動物				78週間投与後殺動物				104週間投与後殺動物				途中死亡・切迫殺動物			
	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2
検査例数 [雄]	78	80	79	78	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	10	10	9	10	9	9	35	40	31	41	14	10	19	8
[雌]	79	80	78	80	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	9	10	9	10	9	10	38	41	43	35	12	9	7	15
脾臓：腫大 [雄]	15	11	13	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	9	4	3	3*	6	6	10	6
[雌]	12	8	6	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	4	4	4	8	8	3	2	7
腎臓：暗調化 [雄]	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	5	1	1*	1
[雌]	3	2	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	2	3	2
精巣：萎縮 [雄]	18	18	13	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	11	11	3*	7	7	4	9	5
精巣：腫瘍 [雄]	37	46	40	52*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	5	1	6	28	37	27	40*	5	4	12	6
下垂体：腫瘍 [雄]	15	12	9	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	13	8	5*	11	1	3	4	0
[雌]	27	21	25	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	5	0	1	19	14	23	16	5	2	2	5
皮膚：腫瘍 [雄]	21	19	19	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	0	3	12	13	8	14	7	4	11	4
[雌]	10	15	11	22*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	7	10	9	14*	3	4	1	6
腹腔：脂肪硬化巣 [雄]	9	1**	4	0**	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	1	0	0	4	0	3	0*	2	0	0	0
[雌]	1	3	1	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	1

Fisherの直接確率計算法：\* P<0.05；\*\* P<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三菱商事(株)にある。

表2 病理組織学的検査 — 非腫瘍性病変(検体投与群で有意に増加あるいは減少した所見)

検査動物	全動物				13週間投与後殺動物				26週間投与後殺動物				52週間投与後殺動物				78週間投与後殺動物				104週間投与後殺動物				途中死亡・切迫殺動物			
	投与群(mg/kg/日)	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4
検査例数 [雄]	78	80	79	78	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	10	10	9	10	9	9	35	40	31	41	14	10	19	8
[雌]	79	80	78	80	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	9	10	9	10	9	10	38	41	43	35	12	9	7	15
骨髓(大腿骨): [雄]	4	9	9	7	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	1	0	2	1	8↑	8**	5	0	0	0	0
小肉芽腫 [雌]	40	31	45	26*	1	0	1	0	3	3	4	4	7	5	8	7	6	6	7	5	21	17	24	9**	2	0	1	1
骨髓(椎骨): [雄]	1	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0	0	0	0	0
小肉芽腫 [雌]	13	6	17	8	0	0	0	0	0	0	1	0	4	0*	3	2	2	3	2	3	7	3	11	3	0	0	0	0
脾臓: [雄]	13	5*	8	3**	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	2	2	1	8	3	6	2
髓外造血亢進 [雌]	3	6	4	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	3	4*	3	4	1	3
肝臓: [雄]	19	26	22	27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	3	2	16	23	16	24	3	1	3	0	0
肝細胞小増殖巣(好酸性細胞) [雌]	7	8	16*	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	6	6	15*	4	1	1	1	0
肝臓: スポンジ様 [雄]	6	2	0*	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	2	0*	2	0	0	0	1
のう胞化 [雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓: 小肉芽腫 [雄]	18	18	20	27	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	3	4	3	0	1	4	12	15	15	18	0	1	1	1
[雌]	50	52	55	43	0	0	0	0	0	2	1	2	8	6	9	8	7	8	8	9	30	34	34	23	5	2	3	1*
肝臓: 胆管増生 [雄]	64	70	69	67	0	0	0	0	0	2	0	0	10	9	10	10	9	10	9	9	33	40	31	41	12	9	19	7
[雌]	23	21	27	30	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	3	7*	17	19	18	17	5	0*	5	6	
脾臓: 外分泌腺 [雄]	16	15	22	11	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2	1	0	4	2	3	1	8	9	15*	10	3	1	3	0
細胞萎縮 [雌]	13	14	8	12	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	3	0	3	2	7	11	5	8	2	2	0	0	
腎臓: 慢性腎症 [雄]	58	64	55	58	0	1	2	0	1	3	2	2	7	6	3	5	9	10	6	8	33	37	30	38	8	7	12	5
[雌]	40	46	51*	34	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	4	1	5	7	5	4	27	34	40**	24	6	3	2	5
膀胱: びまん性粘膜 [雄]	1	2	8*	25**	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	8**	25*	0	0	0	0
上皮過形成 [雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
子宮角: [雄]	4	11	13*	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	3	10↑	10	5	0	0	1	1	
子宮腺腔拡張 [雌]	6	15*	7	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	5	13	5	5	0	0	2	0
甲状腺: [雄]	5	8	11	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	4	7	8	9	1	1	0	1
C細胞過形成 [雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
骨(胸骨): [雄]	38	18**	35	30	0	0	0	0	1	0	1	0	3	2	4	3	2	1	4	3	23	11**	23	14	9	4	3	10
[雌]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
骨(大腿骨): [雄]	28	15*	26	24	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	2	0	2	1	1	3	18	10*	20	12	5	3	3	9
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
骨(椎骨): [雄]	25	12*	25	19	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	2	0	2	3	15	10	19	8	6	2	3	8
[雌]	8	1*	3	0**	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1	0	0	4	0*	2	0*	2	0	0	0
腹腔: 脂肪壊死 [雄]	1	4	1	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1
[雌]	1	4	1	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	1	0	1

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



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三菱商事(株)にある。

表3-1 病理組織学的検査 — 腫瘍性病変

検査動物 投与群 (mg/kg/日)	全動物				13週間投与後殺動物				26週間投与後殺動物				52週間投与後殺動物				78週間投与後殺動物				104週間投与後殺動物				途中死亡・切迫殺動物							
	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2
検査例数 [雄]	78	80	79	78	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	10	10	9	10	9	9	35	40	31	41	14	10	19	8				
[雌]	79	80	78	80	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	9	10	9	10	9	10	38	41	43	35	12	9	7	15				
全身：組織球性 [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細胞肉腫(M) [雌]	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1
心臓：神経鞘腫 [雄]	1	5	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
(B) [雌]	2	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
心臓： [雄]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
悪性神経鞘腫(M) [雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身造血器： [雄]	11	8	6	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	4	2	4	5	4	4	5				
LGL細胞白血病(M) [雌]	12	6	9	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	6	3	7	11	6	2	2	6				
骨髄(大腿骨)：(M) [雄]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
組織球性細胞肉腫 [雌]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
骨髄(胸骨)：(M) [雄]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
組織球性細胞肉腫 [雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸腺：胸腺腫(B) [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
[雌]	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脾臓：血管肉腫(M) [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
[雌]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
肺：腺腫(B) [雄]	5	7	3	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	4	6	2	4	1	0	0	0	0	0	0	0
[雌]	3	0	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0
肺：腺癌(M) [雄]	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔：扁平上皮癌 [雄]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(M) [雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小腸：平滑筋腫(M) [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
[雌]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小腸：腺癌(M) [雄]	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小腸：平滑筋肉腫 [雄]	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
(M) [雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓：肝細胞腺腫 [雄]	1	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
(B) [雌]	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0
肝臓：(M) [雄]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
組織球性細胞肉腫 [雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fisherの直接確率計算法：\* P<0.05、\*\* P<0.01、M：悪性腫瘍、B：良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三菱商事(株)にある。

表3-2 病理組織学的検査 — 腫瘍性病変

検査動物	全動物				13週間投与後殺動物				26週間投与後殺動物				52週間投与後殺動物				78週間投与後殺動物				104週間投与後殺動物				途中死亡切迫殺動物											
	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2				
投与群(mg/kg/日)	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2
検査例数 [雄]	78	80	79	78	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	10	10	9	10	9	9	35	40	31	41	14	10	19	8								
[雌]	79	80	78	80	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	9	10	9	10	9	10	38	41	43	35	12	9	7	15								
脾臓：島細胞腺腫 [雄]	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0				
(B) [雌]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
腎臓：腺腫(B) [雄]	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0				
[雌]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0				
腎臓：腎芽腫(M) [雄]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0				
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
膀胱：乳頭腫(B) [雄]	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0				
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
精巣：間細胞腫(B) [雄]	43	51	48	55*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	8	5	8	31	37	28	41*	6	6	15*	6								
精巣： 悪性間細胞腫(M) [雄]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
包皮腺：腺腫(B) [雄]	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0				
包皮腺：腺癌(M) [雄]	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0				
卵巣： 顆粒膜細胞腫(B) [雌]	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0				
卵巣： セルトリ細胞腫(B) [雌]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0				
子宮角：子宮内膜 間質ポリープ(B) [雌]	17	10	19	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	1	4	4	9	6	15	14	6	1	0*	5								
子宮角：腺腫(B) [雌]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
子宮角：腺癌(M) [雌]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0				
子宮角：(M) 子宮内膜間質肉腫 [雌]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0				
子宮頸：(M) 悪性神経鞘腫 [雌]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0				
陰核腺：腺腫(B) [雌]	1	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0				
陰核腺：腺癌(M) [雌]	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0				
下垂体：前葉腺腫 [雄]	21	13	16	16	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	2	0	17	10*	8*	16	2	2	6	0								
(B) [雌]	28	25	28	26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2	4	1	1	20	17	23	18	6	3	4	6								

Fisherの直接確率計算法：\* P<0.05、\*\* P<0.01、M：悪性腫瘍、B：良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三菱商事(株)にある。

表3-3 病理組織学的検査 — 腫瘍性病変

検査動物	全動物				13週間投与後殺動物				26週間投与後殺動物				52週間投与後殺動物				78週間投与後殺動物				104週間投与後殺動物				途中死亡・切迫殺動物				
	投与群(mg/kg/日)	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2
検査例数 [雄]	78	80	79	78	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	10	10	9	10	9	9	35	40	31	41	14	10	19	8	
[雌]	79	80	78	80	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	9	10	9	10	9	10	38	41	43	35	12	9	7	15	
下垂体：前葉腺癌 [雄]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
(M) [雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
下垂体： [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
頭蓋咽頭腫(B) [雄]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
甲状腺： [雄]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
乳头状腺腫(B) [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
甲状腺： [雄]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
ろ胞状腺腫(B) [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
甲状腺： [雄]	15	12	14	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4*	0	14	10	7	13	1	2	3	0
C細胞腺腫(B) [雄]	7	11	8	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	5	9	7	11	2	1	1	1
[雌]	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
甲状腺： [雄]	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
ろ胞状腺癌(M) [雄]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上皮小体：腺腫(B) [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
[雌]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
副腎：皮質腺腫(B) [雄]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副腎： [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経節細胞腫(B) [雄]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
[雌]	3	2	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	3	1	1	0	0	2
副腎：褐色細胞腫 [雄]	11	15	11	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	8	10	8	7	2	5	2	3
(B) [雌]	3	2	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	3	1	1	0	0	2
大脳：神経膠腫(M) [雄]	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大脳：悪性髄膜腫 [雄]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
(M) [雌]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
脊髄(頸部)： [雄]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
神経膠腫(M) [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄(胸部)： [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経鞘腫(B) [雄]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼：脂腺腺腫(B) [雄]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳：(M) [雄]	2	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	1	0
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
シンバル腺腺癌 [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fisherの直接確率計算法：\* P<0.05, \*\* P<0.01, M：悪性腫瘍、B：良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三菱商事(株)にある。

表3-4 病理組織学的検査 — 腫瘍性病変

検査動物	全動物				13週間投与後殺動物				26週間投与後殺動物				52週間投与後殺動物				78週間投与後殺動物				104週間投与後殺動物				途中死亡・切迫殺動物											
	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2				
投与群(mg/kg/日)	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2
検査例数 [雄]	78	80	79	78	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	10	10	9	10	9	9	35	40	31	41	14	10	19	8								
[雌]	79	80	78	80	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	9	10	9	10	9	10	38	41	43	35	12	9	7	15								
耳介：メラニン(B) [雄]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
細胞性腫瘍 [雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
耳介：神経鞘腫(B) [雄]	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0				
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
皮膚：乳頭腫(B) [雄]	4	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	3	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0				
[雌]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0				
皮膚： [雄]	4	5	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	4	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0				
角化棘細胞腫(B) [雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
皮膚：基底細胞腫 [雄]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
(B) [雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
皮膚：線維腫(B) [雄]	7	7	13	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	4	5	6	6	2	1	7	1								
[雌]	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
皮膚：脂肪腫(B) [雄]	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0				
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
皮膚：基底細胞癌 [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
(M) [雌]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
皮膚：扁平上皮癌 [雄]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
(M) [雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
皮膚：脂肪肉腫 [雄]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0				
(M) [雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
皮膚：平滑筋肉腫 [雄]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1				
(M) [雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
皮膚：線維肉腫(M) [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
[雌]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0				
皮膚：血管肉腫(M) [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
[雌]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
皮膚： [雄]	1	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1				
悪性神経鞘腫(M) [雌]	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1				
皮膚：悪性線維性 [雄]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
組織球腫(M) [雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
乳腺：腺腫(B) [雄]	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1								
[雌]	1	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1								

Fisherの直接確率計算法：\* P<0.05, \*\* P<0.01, M：悪性腫瘍、B：良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三菱商事(株)にある。

表3-5 病理組織学的検査 — 腫瘍性病変

検査動物	全動物				13週間投与後殺動物				26週間投与後殺動物				52週間投与後殺動物				78週間投与後殺動物				104週間投与後殺動物				途中死亡・切迫殺動物											
	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2				
投与群(mg/kg/日)	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2
検査例数 [雄]	78	80	79	78	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	10	10	9	10	9	9	9	10	9	10	35	40	31	41	14	10	19	8				
[雌]	79	80	78	80	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	9	10	9	10	9	9	10	10	9	10	38	41	43	35	12	9	7	15				
乳腺：線維腺腫(B) [雄]	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0				
[雌]	10	9	7	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	8	6	6	12	2	2	1	4	0	0	0				
胸腔：神経線維肉腫(M) [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
胸腔：(M) [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
[雌]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0				
腹腔：脂肪腫(B) [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
[雌]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0				
腹腔：組織球性 [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
[雌]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0				
腹腔：脊索腫(M) [雄]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
腹腔：悪性中皮腫 [雄]	3	4	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	1	1	2	0	2	1	0	0	0				
(M) [雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				

Fisherの直接確率計算法：\* P<0.05、\*\* P<0.01、M：悪性腫瘍、B：良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三菱商事(株)にある。

表4 病理組織学的検査—発生腫瘍数及び担腫瘍動物数

検査動物		全供試動物				13週間投与後殺動物				26週間投与後殺動物				52週間投与後殺動物				78週間投与後殺動物				104週間投与後殺動物				途中死亡・切迫殺動物							
投与群(mg/kg/日)		0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2	0	0.8	2.4	7.2
検査動物数 [雄]		78	80	79	78	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	10	10	9	10	9	9	35	40	31	41	14	10	19	8				
[雌]		79	80	78	80	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	9	10	9	10	9	10	38	41	43	35	12	9	7	15				
腫瘍数	良性 [雄]	118	122	117	125	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	10	14	14	12	92	92	69	101	15	16	34	11				
	[雌]	75	66	80	95	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	2	4	7	6	8	51	45	67	65	20	11	7	20				
	悪性 [雄]	29	22	19	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	15	12	6	7	14	10	12	8				
	[雌]	14	10	17	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	6	5	10	13	8	4	6	10				
腫瘍総数 [雄]		147	144	136	140	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	10	14	14	12	107	104	75	108	29	26	46	19				
[雌]		89	76	97	119	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	2	4	8	6	9	57	50	77	78	28	15	13	30				
担腫瘍動物数	良性 [雄]	52	59	55	59	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	7	10	7	9	35	39	31	41	9	10	17	8				
	[雌]	46	46	45	52	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	2	4	6	4	6	31	29	36	31	11	8	5	13				
	悪性 [雄]	24	20	17	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	12	11	5	7	12	9	11	8				
	[雌]	14	9	15	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	6	5	8	13	8	3	6	10				
担腫瘍動物総数 [雄]		57	60	57	59	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	7	10	7	9	35	40	31	41	14	10	18	8				
[雌]		47	49	50	58	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	2	4	7	4	7	31	30	38	34	12	9	7	15				

Fisherの直接確率計算法：\* P<0.05, \*\* P<0.01

(2) マウスを用いた18カ月間経口発癌性試験

(資料14)

試験機関

報告書作成年 1994年

検体の純度：

ロット番号	純度	使用期間(雄の投与月)
		投与1～5カ月時
		投与6～11カ月時
		投与12～17カ月時
		投与18カ月時

試験動物：ICR系(Crj：CD-1)マウス(投与開始時5週齢)。1群当り雌雄各64匹(主群52匹，衛星群12匹)を用いた。動物は，1ケージに4匹ずつを収容して飼育した。52週間投与後に各群雌雄10匹ずつ(衛星群の動物)を途中計画殺動物として屠殺し，78週投与後の主群の生存動物全例を最終計画殺動物として屠殺し検査した。

試験期間：18カ月間(雄；1991年3月15日～1992年9月11日，  
雌；1991年3月21日～1992年9月17日)

投与方法：有効成分の濃度が0.8，3.2及び12.8mg/6ml/kgとなるよう検体をイオン交換水で純度補正して希釈し，これらの投与液を1日1回，週5日(月曜日～金曜日)，18カ月間(78週間)にわたって，胃ゾンデを用いて強制経口投与した。なお，対照群にはイオン交換水のみを投与した。各動物に対する投与液量(全群ともに6ml/kg体重)は，投与時点における最新の体重値に基づいて算出した。投与液は毎週1回調製し，冷蔵保存して用いた。

用量設定根拠：本試験に先立ち実施した「マウスにおける13週間亜急性経口毒性試験」(資料9)で3，30，100，300mg/kg/日を同系のマウスに投与した結果，体重・一般状態・血液学的・血液生化学検査等にはいずれの投与群でも投与に起因する異常は認められず，病理組織学的検査において100mg/kg以上の投与群で前胃粘膜の角化亢進および上皮過形成，膀胱の上皮過形成が認められた。さらに300mg/kg/日では上記のほか，肉眼所見でほぼ全例に前胃壁の肥厚が観察された。したがって本試験の投与量は，雌雄の最大無作用量(雄：3mg/kg(有効成分換算値1.26mg/kg)・雌：30mg/kg(有効成分換算値12.6mg/kg))を含むよう公比4で用量を

設定した。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；主群および衛星群の動物について、一般状態及び生死を毎日観察し、毎週2回、触診を含む詳細な一般状態の観察を実施した。ただし、一般状態及び死亡率の評価は、主群に関するデータに基づいて行った。

一般状態では、皮膚創傷の発生頻度が12.8及び3.2mg/kg群の雄で有意に増加し（5/51、及び6/49、 $p < 0.05$ 、Fisherの直接確立計算法、対照群は0/51）、異常呼吸の発生頻度が12.8及び3.2mg/kg群の雌で有意に減少した（0/51及び0/51、 $p < 0.05$ 、Fisherの直接確立計算法、対照群は5/51）。しかし、皮膚創傷、異常呼吸の変化は、雄では対照群で皮膚創傷を示す個体が1例も無かったこと、雌では投与群に異常呼吸を示す個体が1例も無かったことに起因する統計学的有意差であり、いずれも毒性学的に意味の無い偶発所見と解釈した。また、病理組織学的にもこれら変化に対応する皮膚病変あるいは呼吸器病変は認められなかった。

試験終了時における各群の死亡率は次の通りである（投与ミスなどの事故により死亡した動物は有効動物数から除外した）。

性別	雄				雌			
	0	0.8	3.2	12.8	0	0.8	3.2	12.8
投与量(mg/kg/日)								
有効動物数	50	52	49	51	51	52	52	51
死亡率(%)	42	38	31	29	22	19	15	20

死亡率において、検体投与による影響は認められなかった。

体重変化；主群については投与78週時まで、衛星群については52週時まで全生存動物の体重を測定した。測定は、投与13週時まで毎週1回、その後16週時に1回、20週時から76週時まで4週に1回、78週時に1回実施した。体重推移の評価は、主群から得たデータに基づいて行った。全投与期間を通じ、雌雄の体重とも群間に差異はなく、検体投与の影響は認められなかった。



摂餌量；主群の全ケージについて、投与13週時まで毎週1回、その後16週時に1回、20週時から76週時まで4週に1回の頻度で3ないし4日分のケージ別摂餌量を測定し、1日1匹あたりの摂餌量を算出した。

雄の検体投与群(特に、3.2及び12.8mg/kg/日群)で、投与期間中に摂餌量の高い傾向を認めた。しかし、対照群との差はいずれの時期も10%前後と軽度であり、明瞭な用量相関性がみられなかったため、検体投与とは無関係の偶発所見と考えられた。

雌では、群間に摂餌量の差はなかった。

食餌効率；投与1週時から13週時までの各週毎に、主群の群平均摂餌量と群平均体重増加量から食餌効率を算出した。

雌雄の食餌効率とも群間に差異はなく、検体投与の影響を認めなかった。

飲水量；主群の全ケージについて、投与13週時まで毎週1回、その後16週時に1回、20週時から76週時までは4週に1回の頻度で3ないし4日分のケージ別飲水量を測定し、1日1匹あたりの飲水量を算出した。

雌雄の飲水量とも群間に差異はなく、検体投与の影響を認めなかった。

尿検査；投与52週時に衛星群から、投与78週時に主群から無作為に抽出した各群雌雄10匹ずつ(投与52週時：雌の対照群は9匹)から新鮮尿を採取し、次の項目を検査した。[比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン]

いずれの検体投与群においても、投与に関連づけられる異常を認めなかった。

血液学的検査；52週間投与後に衛星群から、78週間投与後には主群から無作為に抽出した各群雌雄10匹ずつの動物(投与52週時：雌の対照群は9匹)について、尾端部切断によって採取した血液を用いて塗抹標本作製した。このうち、対照群と最高用量群(12.8mg/kg/日群)の標本について、鏡検による白血球百分比測定を実施した。

最高用量群(12.8mg/kg/日群)の雌雄の白血球百分比に、検体投与と関連する異常は認められなかった。

臓器重量；52週間投与後に衛星群から、78週間投与後には主群から無作為に抽出した各群雌雄

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三菱商事(株)にある。

10匹ずつの動物(血液学的検査対象動物と同一、投与52週時の雌の対照群は9匹)について、次の臓器の重量(絶対重量)を測定し、対体重比(相対重量)を算出した。

[脳, 肝臓, 腎臓, 副腎, 甲状腺・上皮小体, 脾臓, 精巣]

52週間投与後に、12.8mg/kg/日群の雄の脾臓の対体重比が有意に減少した( $p < 0.05$ , Dunnett またはScheffeの多重比較法)。しかし、病理組織学的検査で脾臓の変化は認められず、また、78週間投与後の検査では同群の脾臓重量に異常を認めなかった。したがって、この変化は検体投与とは無関係の偶発的变化と考えられた。

雌の検体投与群には、いずれの時期の検査においても臓器重量の異常を認めなかった。

肉眼病理学的検査；主群については試験途中の死亡・切迫殺動物および78週間投与後の最終計画殺動物(各群雌雄10匹ずつ)を含む全動物、衛星群については、52週間投与後に血液学的検査に供した各群雌雄10匹ずつの動物(雌の対照群は9匹)を剖検して肉眼的に検査した。ただし、投与ミスなどの事故により死亡した動物の剖検所見に関しては、発生頻度の集計から除外した。

対照群と検体投与群との間に、発生頻度において統計学的有意差が認められた肉眼病変の種類とその発生頻度を表1(108頁)に示した。

表1に示した肉眼病変はいずれも、その発生頻度に用量相関性をもたないか対応する病理組織学的変化のないものであった。したがって、検体投与と関連がないか毒性学的に意義のない変化と考えられた。

病理組織学的検査；剖検を実施した動物、すなわち、主群では全動物、衛星群では52週間投与後の血液学的検査に供した各群雌雄10匹ずつ(雌の対照群は9匹)を病理組織学的に検査した。ただし、投与ミスなどの事故により死亡した動物の組織所見に関しては、発生頻度の集計から除外した。病理組織学的検査は以下の臓器・組織について実施した。

脳(3カ所)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、末梢神経、脳下垂体、胸腺または胸腺部分、甲状腺腺(上皮小体を含む、両側)、副腎(両側)、脾臓(2カ所)、骨・骨髓(胸骨、大腿骨、椎骨)、リンパ節(頸部、腸間膜)、心臓(2カ所)、大動脈(胸部)、唾液腺、食道、胃(前胃・腺胃)、肝臓(2カ所)、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓(両側)、膀胱、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺、精のうおよび凝固腺、卵巣(両側)、子宮(角部、頸部)、眼球およびハーダー腺(両側)、骨格筋(下腿三頭筋)、皮膚、乳腺(腹部、雌のみ)、肉眼的異常部位(正常組織との境界部)

〔非腫瘍性病変〕

対照群との比較において、いずれかの検体投与群の発生頻度に統計学的有意差を認めた非腫瘍性病変の種類とその発生頻度を表2 (110, 111頁) に示した。

12.8及び3.2mg/kg/日群の雌で、78週間投与後の計画殺動物における腎糸球体アミロイド症、小腸、甲状腺および卵巣のアミロイド沈着、並びに全身性アミロイド症の発生頻度が有意に増加し、それらの総発生頻度も有意に増加した。また、12.8mg/kg/日群の雄においても、腎糸球体アミロイド症と小腸アミロイド沈着の総発生頻度が有意に増加し、全身性アミロイド症も増加傾向を示した。

背景データと比較しても12.8及び3.2mg/kg/日群の雌のアミロイド症の発生頻度は明らかに高く、12.8mg/kg/日群の雄の発生頻度も高い傾向にあった。また同変化には用量相関性が認められたため、検体投与との関連があると考えられた。同系マウス18ヶ月発癌性試験 (1984年以降の10試験)

雌雄マウスのアミロイド症の発生頻度背景データとの比較は下記の通り

(雄)					
試験	投与量	動物数	アミロイド沈着症例数 (%)		
			腎	小腸	全身性
本試験	対照群	60	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	0.8mg	62	0 (0)	2 (3)	0 (0)
	3.2mg	59	2 (3)	3 (5)	1 (2)
	12.8mg	61	6(10) *	5 (8) *	4 (7)

Fisherの直接確立計算法にて有意差検定。\*P<0.05、\*\*P<0.01

他10試験 (背景データ)

(雄)	対照群	562	9(2)	15 (3)	6 (1)
-----	-----	-----	------	--------	-------

(雌)							
試験	投与量	動物数	アミロイド沈着症例数 (%)				
			腎	小腸	甲状腺	卵巣	全身性
本試験	対照群	60	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	0.8mg	62	2(3)	3(5)	2(3)	1(2)	2(3)
	3.2mg	62	7(11)	9(15)**	7(11)**	4(6)**	7(11)**
	12.8mg	61	7(11)	13(21)**	8(13)**	16(10)*	9(15)**

Fisherの直接確立計算法にて有意差検定。\*P<0.05、\*\*P<0.01

#### 他10 試験 (背景データ)

##### (雌) 対照群

その他の統計学的に有意な変動は、いずれも毒性学的には意義のない発生頻度の減少か、用量相関性のない偶発所見であった。

#### [腫瘍性病変]

本試験で認められた腫瘍性病変の種類と各時期におけるそれらの発生頻度を表3(112~114頁)に示した。また表4(114頁)に各群の腫瘍発生数及び担腫瘍動物数を示した。

12.8mg/kg/日群の雄において、肝細胞腺腫の総発生頻度が対照群と比較して有意に増加し(p<0.05、Fisherの直接確立計算法)、逆に悪性リンパ腫の総発生頻度は有意に減少した(p<0.05、Fisherの直接確立計算法)。しかし、背景データと比較した結果、12.8mg/kg/日群の肝細胞腺腫の発生頻度は、背景データの34%に比べ23%とむしろ低く、本試験の対照群が10%と、背景データの発生頻度34%(27~46%)に比べかなり低かったための有意差と思われた。一方、悪性リンパ腫の発生頻度は、背景データの7%に比べ、12.8mg/kg/日群は2%で、ほぼ背景データの発生頻度の範囲(3~10%)内であった。また、本試験の対照群の発生頻度は12%であり背景データよりやや高い頻度であったための有意差と思われた。以上より両病変の12.8mg/kg/日群における有意差はむしろ対照群における発生頻度に偏りがあったために生じたものであることが判明した。したがって、これらはみかけ上の変動であって、検体投与群における実質的な増加ないし減少ではないと考えられた。同系マウス18ヶ月発癌性試験(1984年以降の10試験)雄マウスの肝細胞腺

腫、及び悪性リンパ腫の発生頻度背景データとの比較は下記の通り。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三菱商事(株)にある。

(雄)				
試験	投与量	動物数	症例数 (%)	
			肝細胞腺腫	悪性リンパ腫
本試験	対照群	60	6 (10%)	7 (12%)
	12.8mg	61	14 (23) *	1 (2) *

Fisherの直接確立計算法にて有意差検定。\*P<0.05

#### 他10 試験 (背景データ)

(雄) 対照群

12.8mg/kg/日群の雌, 3.2及び0.8mg/kg/日群の雌雄では, 腫瘍性病変の発生頻度に有意な増減はなかった。

以上のように, 強制経口投与方法を用いた発癌性試験において, 本検体を最高12.8mg/kg/日の用量で18カ月間にわたって投与しても, 雌雄のマウスに発癌性は認められなかった。しかし, 非腫瘍性病変として, 12.8mg/kg/日群の雌雄および3.2mg/kg/日群の雌でアミロイド沈着症の発生が増加した。したがって, 本試験における無毒性量は, 雄では3.2mg/kg/日(有効成分), 雌では0.8mg/kg/日(有効成分)であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三菱商事(株)にある。

表1 内眼病理学的検査(検体投与群で有意に増加あるいは減少した所見)

検査動物	全動物				52週間投与後殺動物				78週間投与後殺動物				途中死亡・切迫殺動物				
	投与群(mg/kg/日)				0 0.8 3.2 12.8				0 0.8 3.2 12.8				0 0.8 3.2 12.8				
検査例数	[雄]	60	62	59	61	10	10	10	10	29	32	34	36	21	20	15	15
	[雌]	60	62	62	61	9	10	10	10	40	42	44	41	11	10	8	10
外表：触毛脱毛	[雄]	4	6	3	4	0	2	3	2	3	3	0	2	1	1	0	0
	[雌]	13	15	15	21	2	2	5	8*	10	10	9	12	1	3	1	1
胸腺：腫大	[雄]	1	3	1	1	0	0	0	0	0	2	1	1	1	1	0	0
	[雌]	3	12*	5	9	1	3	0	0	0	5*	3	5*	2	4	2	4
頸部リンパ節： 腫大	[雄]	7	5	2	1*	2	1	0	0	0	1	0	1	5	3	2	0
	[雌]	3	5	5	5	0	0	0	0	1	1	2	2	2	4	3	3
腸間膜リンパ節： 腫大	[雄]	7	3	3	1*	0	0	0	0	2	0	0	1	5	3	3	0
	[雌]	3	4	4	1	0	0	0	0	1	1	1	0	2	3	3	1
脾臓：腫大	[雄]	19	10*	9*	8*	3	1	0	1	8	6	4	5	8	3	5	2
	[雌]	14	19	10	14	1	1	1	1	7	10	6	8	6	8	3	5
胃：毛球	[雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	[雌]	3	6	9	6	0	0	0	0	2	6	9*	5	1	0	0	0
卵巣：のう内水腫	[雌]	27	19	24	25	4	4	3	2	22	13*	20	22	1	2	1	1
皮膚： びらん/潰瘍	[雄]	8	6	2*	3	2	1	0	1	3	2	2	0	3	3	0	2
	[雌]	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0

Fisherの直接確率計算法：\* P<0.05、\*\* P<0.01

表2-1 病理組織学的検査—非腫瘍性病変(検体投与群で有意に増加あるいは減少した所見)

検査動物 投与群(mg/kg/日)	全動物				52週間投与後殺動物				78週間投与後殺動物				途中死亡・切迫殺動物			
	0	0.8	3.2	12.8	0	0.8	3.2	12.8	0	0.8	3.2	12.8	0	0.8	3.2	12.8
検査例数 [雄]	60	62	59	61	10	10	10	10	29	32	34	36	21	20	15	15
[雌]	60	62	62	61	9	10	10	10	40	42	44	41	11	10	8	10
心臓:																
アミロイド沈着 [雄]	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	1
[雌]	0	1	3	5*	0	0	0	0	0	1	3	4	0	0	0	1
胸腺:リンパ球系																
細胞過形成 [雄]	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0
[雌]	6	16*	10	11	2	4	2	1	4	11	8	9	0	1	0	1
顎下腺:																
単核細胞浸潤 [雄]	16	11	5**	16	0	0	0	2	9	10	5	12	7	1*	0*	2
[雌]	16	19	17	22	0	4	2	1	14	12	15	18	2	3	0	3
舌下腺:																
単核細胞浸潤 [雄]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
[雌]	1	7*	0	2	0	2	0	1	1	5	0	1	0	0	0	0
腺胃:腺腔拡張																
[雄]	10	14	11	1**	2	2	2	0	6	8	8	1*	2	4	1	0
[雌]	6	9	7	1	1	2	1	0	5	6	5	0*	0	1	1	1
小腸:																
アミロイド沈着 [雄]	0	2	3	5*	0	0	0	0	0	2	2	4	0	0	1	1
[雌]	0	3	9**	13**	0	1	1	0	0	2	6*	12**	0	0	2	1
肝臓:肝細胞小増																
殖巢(明細胞) [雄]	4	0	2	0	0	0	1	0	4	0*	1	0*	0	0	0	0
[雌]	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
肝臓:小肉芽腫																
[雄]	14	12	7	17	2	3	2	2	11	8	5*	15	1	1	0	0
[雌]	18	16	19	15	3	1	2	3	15	15	16	12	0	0	1	0
肝臓:単核細胞																
浸潤 [雄]	7	5	3	1*	1	1	0	0	5	3	2	1	1	1	1	0
[雌]	4	3	4	3	1	1	2	2	2	2	2	1	1	0	0	0
腎臓:糸球体アミ																
ロイド症 [雄]	0	0	2	6*	0	0	0	1	0	0	1	3	0	0	1	2
[雌]	0	2	7**	7**	0	0	0	0	0	2	5*	6*	0	0	2	1
腎臓:糸球体腎炎																
初期病変 [雄]	30	31	24	25	3	2	1	1	18	21	19	20	9	8	4	4
[雌]	35	29	32	24*	2	0	3	2	28	27	26	20*	5	2	3	2
精巣:精細管萎縮																
[雄]	18	16	9*	16	3	2	2	2	11	10	4*	13	4	4	3	1
精巣:石灰沈着																
[雄]	5	2	0*	1	0	0	0	0	4	2	0*	1	1	0	0	0
卵巣:アミロイド沈着																
[雌]	0	1	4	6*	0	0	0	0	0	1	2	6*	0	0	2	0
子宮角:アミロイド沈着																
[雌]	0	0	5*	3	0	0	0	0	0	0	4	3	0	0	1	0
甲状腺:																
アミロイド沈着 [雄]	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	1
[雌]	0	2	7**	8**	0	0	0	0	0	2	5*	7**	0	0	2	1
副腎:																
[雄]	16	18	16	16	1	0	1	3	11	14	15	9	4	4	0	4
被膜下細胞増生 [雌]	48	43	52	44	4	3	6	7	34	34	39	34	10	6	7	3**

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

表2-2 病理組織学的検査—非腫瘍性病変(検体投与群で有意に増加あるいは減少した所見)

検査動物	全動物				52週間投与後殺動物				78週間投与後殺動物				途中死亡・切迫殺動物			
	0	0.8	3.2	12.8	0	0.8	3.2	12.8	0	0.8	3.2	12.8	0	0.8	3.2	12.8
投与群(mg/kg/日)																
検査例数 [雄]	60	62	59	61	10	10	10	10	29	32	34	36	21	20	15	15
[雌]	60	62	62	61	9	10	10	10	40	42	44	41	11	10	8	10
副腎:																
皮髄境界部褐色 [雄]	27	24	24	22	6	2	3	5	15	17	19	14	6	5	2	3
色素沈着増加 [雌]	25	14*	21	18	4	1	2	3	17	10	16	11	4	3	3	4
ハート腺: [雄]	11	6	4	8	1	1	1	1	7	4	3	5	3	1	0	2
単核細胞浸潤 [雌]	26	24	16*	22	6	5	2	4	18	18	12	16	2	1	2	2
皮膚: [雄]	12	14	4*	6	4	2	0*	1	3	4	3	2	5	8	1	3
びらん/潰瘍 [雌]	3	0	1	4	0	0	0	0	2	0	1	3	1	0	0	1

Fisherの直接確率計算法: \* P<0.05、\*\* P<0.01



表3-1 病理組織学的検査—腫瘍性病変

検査動物 投与群(mg/kg/日)	全動物				52週間投与後殺動物				78週間投与後殺動物				途中死亡・切迫殺動物			
	0	0.8	3.2	12.8	0	0.8	3.2	12.8	0	0.8	3.2	12.8	0	0.8	3.2	12.8
検査例数 [雄]	60	62	59	61	10	10	10	10	29	32	34	36	21	20	15	15
[雌]	60	62	62	61	9	10	10	10	40	42	44	41	11	10	8	10
全身：組織球性 [雄]	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
細胞肉腫 M [雌]	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
全身造血器： [雄]	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
骨髓球性白血病 M [雌]	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
全身造血器： [雄]	7	4	2	1↓	0	0	0	0	2	1	0	1	5	3	2	0
悪性リンパ腫 M [雌]	8	8	6	4	1	1	1	1	4	3	2	1	3	4	3	2
大腿骨髓：血管腫 B [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
[雌]	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
脾臓：血管腫 B [雄]	0	1	2	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0
[雌]	1	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0
肺：腺腫 B [雄]	9	8	11	7	0	1	1	0	5	5	9	5	4	2	1	2
[雌]	5	7	5	6	0	0	1	0	5	7	4	6	0	0	0	0
肺：腺癌 M [雄]	6	9	5	3	0	0	0	0	2	6	4	3	4	3	1	0
[雌]	7	2	8	5	1	0	1	1	4	2	6	4	2	0	1	0
舌：神経鞘腫 B [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
[雌]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
小腸：腺癌 B [雄]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸：平滑筋腫 M [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
[雌]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
肝臓：肝細胞腺腫 B [雄]	6	12	13	14*	0	1	1	0	4	5	8	10	2	6	4	4
[雌]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肝臓：肝・胆管 [雄]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
細胞腺腫 B [雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓：血管腫 B [雄]	0	2	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0
[雌]	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
肝臓：肝細胞癌 M [雄]	3	3	4	6	0	1	0	0	2	0	4	5	1	2	0	1
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓：血管肉腫 M [雄]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脾臓：島細胞腺腫 B [雄]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fisherの直接確率計算法：\* P<0.05、\*\* P<0.01 M：悪性腫瘍、B：良性腫瘍

表3-2 病理組織学的検査—腫瘍性病変

検査動物	全動物				52週間投与後殺動物				78週間投与後殺動物				途中死亡・切迫殺動物			
	0	0.8	3.2	12.8	0	0.8	3.2	12.8	0	0.8	3.2	12.8	0	0.8	3.2	12.8
投与群(mg/kg/日)																
検査例数 [雄]	60	62	59	61	10	10	10	10	29	32	34	36	21	20	15	15
[雌]	60	62	62	61	9	10	10	10	40	42	44	41	11	10	8	10
精巣：間細胞腫 B [雄]	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
前立腺：血管腫 B [雄]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
卵巣：腺腫 B [雌]	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0
卵巣：血管腫 B [雌]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
子宮角：																
内臓間質ポリープ B [雌]	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
子宮角：脱落膜腫 B [雌]	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
子宮角：血管腫 B [雌]	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0
子宮角：平滑筋腫 M [雌]	1	0	3	0	0	0	0	0	1	0	3	0	0	0	0	0
子宮角：																
平滑筋肉腫 M [雌]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
子宮頸：平滑筋腫 B [雌]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
子宮角：																
平滑筋肉腫 M [雌]	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腫：血管腫 B [雌]	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
下垂体：前葉腺腫 B [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
[雌]	0	1	3	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	1	0
甲状腺：																
ろ泡状腺腫 [雌]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
副腎：																
B [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
被膜下細胞腺腫 [雌]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
骨(胸骨)：骨肉腫 M [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
[雌]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
骨(その他)：																
M [雄]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨肉腫 [雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ハーダー腺：腺腫 B [雄]	4	2	4	5	0	0	0	0	2	1	4	5	2	1	0	0
[雌]	3	6	1	5	0	0	0	0	2	4	0	5	1	2	1	0
ハーダー腺：腺癌 B [雄]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fisherの直接確率計算法：\* P<0.05、\*\* P<0.01 M：悪性腫瘍、B：良性腫瘍

表3-3 病理組織学的検査—腫瘍性病変

検査動物	全動物				52週間投与後段動物				78週間投与後殺動物				途中死亡・切迫殺動物			
	0	0.8	3.2	12.8	0	0.8	3.2	12.8	0	0.8	3.2	12.8	0	0.8	3.2	12.8
投与群(mg/kg/日)																
検査例数 [雄]	60	62	59	61	10	10	10	10	29	32	34	36	21	20	15	15
[雌]	60	62	62	61	9	10	10	10	40	42	44	41	11	10	8	10
皮膚：線維腫 B [雄]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚：平滑筋腫 B [雄]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚：肥満細胞腫 B [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
[雌]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
皮膚：扁平上皮癌 M [雄]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚：基底細胞癌 M [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
[雌]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚：線維肉腫 M [雄]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚：血管肉腫 M [雄]	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
[雌]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳腺：腺腫 B [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
[雌]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
乳腺：腺癌 M [雄]	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
[雌]	0	2	1	2	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1
腹腔：悪性中皮腫 M [雄]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
[雌]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

Fisherの直接確率計算法：\* P<0.05、\*\* P<0.01 M：悪性腫瘍、B：良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三菱商事(株)にある。

表4 病理組織学的検査—発生腫瘍数及び担腫瘍動物数

検査動物		全供試動物				52週間投与後殺動物				78週間投与後殺動物				途中死亡・切迫殺動物				
投与群(mg/kg/日)		0	0.8	3.2	12.8	0	0.8	3.2	12.8	0	0.8	3.2	12.8	0	0.8	3.2	12.8	
検査動物数	[雄]	60	62	59	61	10	10	10	10	29	32	34	36	21	20	15	15	
	[雌]	60	62	62	61	9	10	10	10	40	42	44	41	11	10	8	10	
腫瘍数	良性	[雄]	20	26	32	32	0	2	2	0	11	14	24	25	9	10	6	7
		[雌]	13	19	19	21	0	1	1	0	11	15	15	18	2	3	3	3
	悪性	[雄]	19	20	13	14	0	1	0	0	7	9	8	11	12	10	5	3
		[雌]	20	13	17	13	2	1	3	2	9	7	10	6	9	5	4	5
腫瘍総数		[雄]	39	46	45	46	0	3	2	0	18	23	32	36	21	20	11	10
		[雌]	33	32	36	34	2	2	4	2	20	22	25	24	11	8	7	8
担腫瘍動物数	良性	[雄]	19	25	24	25	0	2	2	0	11	14	16	19	8	9	6	6
		[雌]	11	17	18	16	0	1	1	0	9	14	14	13	2	2	3	3
	悪性	[雄]	17	18	13	14	0	1	0	0	7	7	8	11	10	10	5	3
		[雌]	17	13	15	12	2	1	2	2	8	7	9	6	7	5	4	4
担腫瘍動物総数		[雄]	30	35	31	32	0	3	2	0	15	17	20	25	15	15	9	7
		[雌]	26	26	28	25	2	2	2	2	16	18	20	16	8	6	6	7

Fisherの直接確率計算法：\* P<0.05、\*\* P<0.01

(3) マウスにおける肝薬物代謝酵素誘導能試験

(資料15)

試験機関

報告書作成年 1995年

検体の純度: %(その他成分:水 %))

試験目的: 本試験に先立ち実施した「マウスにおける18ヶ月間経口発癌性試験」(資料14)の最高投与群(12.8mg/kg/日)の雄において肝細胞腺腫の発生頻度が対照群に比べて統計学的に有意に増加したが

この背景データからすると、有意差発生理由は、対照群の発生頻度10%がかなり低かったことによるものと判断できるが、別途本試験で検体の肝薬物代謝酵素誘導能について確認をした。

試験動物: ICR系(Crj:CD-1)マウスの雄性動物(投与開始時5週齢)。1群当たり12匹を用いた。動物は、1ケージに5匹ずつ収容して飼育した。ただし、一部のケージでは2匹ずつ収容する場合もあった。7日間投与後に5匹ずつを途中計画殺動物として屠殺し、14日間投与後に残りの動物全例を最終計画殺動物として屠殺し検査した。また、陽性対照群として別に2群(各群5匹)を設け、I群にはフェノバルビタールを、II群にはメチルコラントレンをそれぞれ投与し、上記の途中計画殺動物と同時に屠殺し検査した。

試験期間: 2週間(1995年2月17日～1995年3月10日)

投与方法: 有効成分の濃度が1.28, 12.8及び128mg/6ml/kgとなるよう検体をイオン交換水で純度補正して希釈し、これらの投与液を1日1回、7日あるいは14日間にわたって毎日胃ゾンデを用いて強制経口投与した。対照群にはイオン交換水のみを投与した。各動物に対する投与液量(全群ともに6ml/kg体重)は、投与時点における最新の体重値に基づいて算出した。投与液は毎週1回調製し、冷蔵保存して用いた。なお、陽性対照群のI群にはフェノバルビタールを0.1%の濃度で7日間飲水投与し、II群にはメチルコラントレンを30mg/kgの用量で3日間腹腔内投与した。

用量設定根拠: 本試験に先立ち実施した「マウスにおける18ヶ月間経口発癌性試験」

この結果を考慮して、本

試験の用量を1.28、12.8及び128mg/kg/日(公比10)と設定した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；各群の動物全例について、一般状態及び生死を毎日観察した。その結果、いずれの用量群においても検体投与による一般状態の異常は認められず、死亡例もなかった。

体重変化；全生存動物の体重を毎週1回測定した。その結果、いずれの用量群においても検体投与の影響は認められなかった。

臓器重量；7日間および14日間投与後の計画殺動物全例について肝臓の重量(絶対重量)を測定し、比体重値(相対重量)を算出した。その結果、いずれの用量群においても肝重量に検体投与の影響は認められなかった。一方、陽性対照のフェノバルビタール投与群では肝重量の顕著な増加が認められた。

肉眼的病理検査；各群の供試動物全例について剖検し、胸腔内及び腹腔内の諸臓器の肉眼的観察を実施した。その結果、いずれの用量群においても肉眼的異常は観察されず、検体投与の影響は認められなかった。

肝薬物代謝酵素測定；7日間及び14日間投与後の計画殺動物全例について肝臓のミクロソーム画分を調製し、蛋白量、チトクロームP-450量、Cyp1a特異的酵素を指標としたエトキシマリン0-脱アルキル化活性及びCyp2b特異的酵素を指標としたペントキシリゾルフィン0-脱アルキル化活性を測定した。

その結果、7日間投与後の計画殺動物ではいずれの用量群においても有意な変化はみられなかったが、14日間投与後の計画殺動物では12.8及び128mg/kg/日投与群においてチトクロームP-450量及びエトキシマリン0-脱アルキル化活性が対照群に比べ有意に減少した。加えて、128mg/kg/日投与群ではペントキシリゾルフィン0-脱アルキル化活性も有意に減少した。一方、陽性対照のフェノバルビタールあるいはメチルコラントレン投与群ではチトクロームP-450量、エトキシマリン及びペントキシリゾルフィン0-脱アルキル化活性がともに

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三菱商事(株)にある。

有意に増加あるいは増加傾向を示した。これらの成績を以下の表にまとめた。

なお、表に示す値は対照群の値を100とした場合の各群の値を示す。

用量群 (mg/kg/日)	投与 日数	ミクロソーム 蛋白量 (mg/ml)	チトクローム P-450量 (nmol/mg蛋白)	酵素活性(pmol/min/mg蛋白)	
				エトキシマリン	ペントキシリゾルフィン
				O-脱アルキル化活性	O-脱アルキル化活性
0	7	100	100	100	100
1.28	7	90	101	47	116
12.8	7	107	96	70	75
128	7	94	107	61	79
PB	7	227**	197**	210*	3305**
MC	3	91	142**	292	319**
0	14	100	100	100	100
1.28	14	108	94	85	83
12.8	14	107	87**	55**	85
128	14	115	74**	54**	67**

PB：フェノバルビタール(陽性対照Ⅰ群)

MC：メチルコラントレン(陽性対照Ⅱ群)

\*, \*\*: 対照群(0mg/kg/日)に比べ有意差あり(\*, p<0.05; \*\*, p<0.01)

以上の結果、本検体はマウスにおいて少なくとも代表的肝薬物代謝酵素チトクロームP-450(Cyp1a及びCyp2b)を誘導する可能性は極めて低いものと推察される。

(4) イヌを用いた長期毒性試験

(資料16)

試験機関：

報告書作成年：1993年

検体の純度       % (その他成分：水       %)

試験動物：ビーグル犬(雌雄とも約5ヶ月齢)

1群雌雄各4匹

試験期間：52週間(1992年8月25日～1993年8月25日)

投与方法：検体を脱イオン水に溶解し、1日1回、週7日間強制経口投与した。投与用量は有効成分で0、0.25、0.75および2.00mg/kg/日とした。餌は固形飼料を自由に与え、飲水は水道水を自由に与えた。

用量設定根拠；本試験に先立ち実施した「イヌにおける13週間亜急性毒性試験」(資料10)に基づき最高用量の2mg/kg/日が無作用量であったことから、亜急性毒性試験と同じ同量を用いることとした。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；死亡と瀕死の有無を1日2回確認し、臨床観察は最低1日1回行った。

死亡の発生はなかった。検体投与に関連する毒性症状も認められなかった。

体重変化；群分け時、投与開始前および投与16週までは週1回、その後は4週に1回、全動物の体重を測定した。

0.75mg/kg/日群の雌で体重の増加が投与期間中に認められた。しかし、検体投与に関連するとみられる変化はなかった。

摂餌量；投与1～16週には週1回、その後は4週に1回摂餌量を測定した。

0.75mg/kg/日群の雌および0.25mg/kg/日群の雄で、投与期間中に一時的な平均摂餌量の増加が認められた。しかし、これは投与用量との相関がなく、検体投与に関連する変化ではなかった。

飲水量；投与1～16週までは週1回、その後は4週に1回飲水量を測定した。

対照群と投与群の間に飲水量の差はなかった。



眼科的検査 ; 投与前および投与52週時に、間接検眼鏡による眼科的検査を実施した。

検体投与に関連した所見は認められなかった。

尿検査 ; 投与開始前および投与26週時と52週時に、一晚絶食中の全動物からケージ下に置いた受け皿を用いて採尿し、以下の項目を検査した。

外観, pH, ビリルビン, ウロビリノーゲン, グルコース, ケトン体, タンパク, 潜血, 沈渣(顕微鏡検査), 尿量および比重。

各検査時の対照群と投与群の尿検査値はほぼ同じであった。

血液学的検査 ; 投与開始前および投与26週時と52週時に、一晚絶食・絶水させた動物の頸静脈から採血し、以下の項目を検査した。

白血球数, 赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット値, 血小板数, 補正白血球数, 白血球百分比, 細胞形態, 平均赤血球容積, 平均赤血球血色素量および平均赤血球血色素濃度。

0.25mg/kg/日群および2.00mg/kg/日群の雄で、血小板数の有意な減少が26週時に認められたが(下表参照)、この減少の程度が小さいこと、平均値および多くの個体値が本研究所の同年齢雄イヌで確立している参考値の範囲内であることから、この変化は偶発的なものと考えられた。

[実測値 : 0.25mg群・雄・26週目 : 327 ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )、2.00mg群雄26週目 : 288、参考値(試験機関より入手情報) : 雄 : 108例、 $336 \pm 84.8$ 、レンジ : 213~498]。白血球百分率および血球形態所見は、-2、26および52週時とも対照群と投与群の間で差がなかった。

検査項目	測定週	投与量(mg/kg/日)					
		0.25		0.75		2.00	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
血小板数	-2						
	26	81*				71*	
	52						

Dunnettのt法(\*:  $P < 0.05$ )、表中の数値は対照群100とした場合の比率を表す。

血液生化学的検査；

投与開始前および投与26週時と52週時に、一晚絶食・絶水させた動物の頸静脈から採取し血液の血清を用いて、以下の項目を検査した。ナトリウム、カリウム、塩素、総蛋白、アルブミン、カルシウム、無機リン、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、グルコース、総コレステロール、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、アルカリホスファターゼ、クレアチンキナーゼ、グロブリンおよびアルブミン/グロブリン比。

26週および52週時に、2.00mg/kg/日群の雄でアルカリホスファターゼの有意な増加がみられた。この原因は明らかでは無いが、投与に関連した影響を否定できない。52週目時に、2.00mg群のグルコースの有意な増加、26週時に0.25mg/日群の雄にカルシウムの有意な減少、26週目時の0.25mg群雄に無機リンの有意な減少、同2.00mg群雄で有意な増加、同0.25mg群雌の有意な増加、同0.75mg群雌で有意な減少がみられた。アルカリホスファターゼを除く上述の項目の増減は、その変化の程度が低いこと、組織あるいは臓器の障害がないこと、および同年齢かつ同性のイヌで確立している参考値の範囲内であることより、検体投与に起因したものではないと考えられた。対照群と比較して統計学的な有意差のみられた項目を次表に示した。

	測定週	投与量(mg/kg/日)					
		0.25		0.75		2.00	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
アルカリホスファターゼ	-2						
	26					187*	
	52					217*	
グルコース	-2						
	26					111*	
	52						
カルシウム	-2						
	26	95*					
	52						
無機リン	-2						
	26	84*	114*		114*	84*	
	52						
ナトリウム	-2					101*	
	26						
	52						

Dunnettのt法 (\*: P<0.05), 表中の数値は対照群値を100とした場合の比率を表す。

検査項目	週	群	性別	実測値	背景データ (試験実施機関から入手)		
					例数	平均±SD	レンジ
アクリホスファターゼ*	26	2.00mg	雄	75	129	85±37.8	34~174
	52	2.00mg	雄	76	22	47±14.9	29~74
グルコース	26	2.00mg	雄	100	27	100±9.5	84~117
カルシウム	26	0.26mg	雄	10.0	129	10.8±0.45	9.8~11.5
無機リン	26	0.25mg	雄	4.8	129	6.6±1.05	4.1~8.1
		2.00mg					
無機リン	26	0.25mg	雌	4.8	129	6.5±0.96	4.1~7.9
		0.75mg					

臓器重量： 52週時に、体重測定後全ての動物を麻酔し放血致死させ、次の臓器・組織を摘出して臓器重量を測定した。

胆嚢付き肝臓、腎臓(左右別々に)、精巣上体付き精巣(左右別々に)、甲状腺/上皮小体、副腎(左右別々に)および脳(脳幹を含む)。また、これらの臓器重量の対体重比および対脳重量比を算出した。

対照群と投与群の値に有意な差はなかった。

肉眼病理学的検査；52週時に、体重測定後、全ての動物を麻酔し放血して剖検した。

自然発生性の偶発病変が対照群を含めて数例に認められたのみであった。

病理組織学的検査；全ての動物について病理組織学的検査を実施した。対象臓器・組織は以下の通り。

肉眼的病変部、脳幹付き脳(髄質/橋、大脳皮質、小脳皮質)、胆嚢付き肝臓、下垂体、甲状腺/上皮小体、胸腺、肺、気管、心臓、骨髄付き胸骨、唾液腺(顎下腺)、乳腺(雌のみ)、骨格筋、視神経を含む眼球、関節表面を含む大腿骨、腎臓、副腎、子宮、大動脈(胸部)、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、膀胱、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節、坐骨神経、皮膚、頸部脊髄、中胸部脊髄、腰部脊髄および前立腺。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三菱商事(株)にある。

各臓器・組織は摘出し重量測定後10%中性緩衝ホルマリン液で固定し、パラフィン包埋後薄切してヘマトキシリン・エオジン染色を行い、顕微鏡的に検査した。

暗色化、腫大など自然発生性の偶発病変部が各群で1例ずつ程度観察されたが、検体投与と関連するものはなかった。

以上のように、カーバムナトリウム塩を0.25、0.75および2.00mg/kg/日の用量で52週間以上にわたってビーグル犬に強制経口投与したが、毒性による臨床症状の発現は認められなかった。血液性化学検査で2.00mg/kg/日群の雄に血清アルカリホスファターゼ値の上昇が認められたことから、本試験での毒性量は、0.75mg/kg/日の用量であると判断される。(申請者註：雌では毒性所見が認められなかった事から、雌での無毒性量は2.00mg/kg/日と判断される。)

## 7. 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性

### (1) 繁殖性に及ぼす影響

ラットを用いた繁殖試験

(資料17)

試験機関

報告書作成年 1993年

検体の純度 :     % (その他成分 : 水     %)

試験動物 : Sprague-Dawley系ラット(Crj : CD(SD)), 1群雄25匹, 雌25匹, 投与開始時5週齢。

投与期間 : P世代雄 ; 投与開始から交配期間終了までの100日間,

P世代雌 ; 投与開始からF1児離乳時までの114日間,

F1世代雄 ; 離乳後から交配期間終了までの93日間,

F1世代雌 ; 離乳後からF2児離乳時までの121日間。

(1992年3月9日～1992年10月21日)

投与方法 : 被験物質を, 0, 3, 15及び75mg/kg(有効成分換算値0, 1.299, 6.495及び32.475mg/kg)を含有する水溶液(0.5ml/100g体重)を胃ゾンデを用いて1日1回の割合で強制経口投与をした。

用量設定根拠 : 投与量設定のため、検体0、30、100、300mg/kgを7週齢の雌雄ラットに、雄には交配前30日間および交配期間、雌には妊娠期間および哺育期間を通じて経口投与した結果、30mg群では流涎、前胃の肥厚が数例。100mg群では流涎、前胃の肥厚が多数および雄の肝、腎、雌の腎の相対重量増加、雌の妊娠13日目以降の体重増加抑制。300mg群では、流涎、前胃の肥厚がほぼ全例、雄の精巣上体の相対重量減少、肝、脾、腎、副腎、精巣の相対重量増加、雌の腎の相対重量増加、また雄では投与1週間後より、雌でも妊娠6日目より体重減少、増加抑制がみられた。分娩時の観察では、妊娠期間の延長、生存仔数の減少傾向、F1生存仔の出生時体重の減少、出生後の体重増加抑制がみられた。以上より、親動物に影響が考えられる75mg/kg/日を高用量に、15mgを中用量、3mgを低用量と設定した。

方法及び試験項目：概要を下記の表にまとめた。

一般状態及び死亡率；全動物の全検査期間に一般状態と生死を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認；膣垢を1週間採取して雌の性周期を観察した後に、同群の雄と1：1で3週間を限度として同居させた。毎朝雌を検査し、膣栓または精子が発見された場合に交尾した(妊娠0日目)と判断した。妊娠の確認は、子宮の着床痕を調べることによって行なった。

繁殖性に関する指標：交配、妊娠及び哺育期の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{交尾率} = \frac{\text{交尾を認めた雌または雄数}}{\text{交配に用いた延べ雌または雄数}} \times 100$$

$$\text{妊娠率} = \frac{\text{着床痕を求めた雌数}}{\text{交尾を認めた雌又は雄数}} \times 100$$

$$\text{出産率} = \frac{\text{生存児を出産した雌数}}{\text{妊娠した雌数}} \times 100$$

$$\text{出生率} = \frac{\text{分娩時の生存児数}}{\text{着床痕数}} \times 100$$

$$\text{出生時生存率} = \frac{\text{分娩時の生存児数}}{\text{分娩時の総児数}} \times 100$$

$$\text{生後4日生存率} = \frac{\text{生後4日における調整前の生存児数}}{\text{分娩時の生存児数}} \times 100$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三菱商事(株)にある。

$$\text{離乳率} = \frac{\text{離乳時における生存児数}}{\text{生存4日における調整後の児数}} \times 100$$

$$\text{性比} = \frac{\text{雄の生存児数}}{\text{総生存児数}}$$

児動物の発育分化に関する観察；次の項目について検査した。

耳介の展開(生後4日), 被毛の発生(生後7日), 歯牙萌出(生後12日), 眼瞼開裂(生後16日), 及び精巣下降(生後28日)または膣開口(生後42日)。

剖検, 臓器重量及び病理組織学的検査；P動物, F1動物ともに, 雄は交配終了後, 雌は児動物の離乳後に屠殺して検査した。病理組織学的検査は, 対照群と75mg/kg投与群の全動物, 及びその他の群の児が得られなかった動物の生殖器官, 胃, 副腎, 及び下垂体, ならびに剖検時に肉眼的異常のみられた器官, 組織について実施した。

世代	期間(週間)	作業手順	試験項目
P	育成(8週)		一般状態を毎日観察し、体重と摂餌量を週1回測定。
	交配(3週)	雌雄1:1で交配。交尾は膣栓又は精子で確認(妊娠0日)。	交配状況の観察。交配終了時に雄を屠殺して、剖検、臓器重量測定、病理組織学的検査。
	妊娠(3週)		一般状態を毎日観察し、妊娠0、6、13、20日に体重と摂餌量を測定。 分娩状態の観察。 産児数、死産児数、喰殺児数、生存児数、性別、外表異常の観察。
	分娩	F1	母動物の一般状態を毎日観察し、出産0、7、14、21日に体重と摂餌量を測定。生存児の数と体重を生後0、4、7、14、21日に調べ、発育分化の指標として耳介展開を生後4日、被毛発生を生後7日、歯牙萌出を生後12日、眼瞼開裂を生後16日に検査した。
	哺育(3週)	生後4日に同腹児数を雄4匹、雌4匹に調整(不可能な場合は雌雄計8匹とし、同腹児数が8匹未満の場合は調整を行わない)。	継代用以外の児動物を屠殺、剖検。雌親動物は屠殺後、剖検、臓器重量測定、病理組織学的検査。 精巣下降と膣開口を生後28日と42日に観察。その他
	離乳	4日間に離乳した腹から継代用の動物として雌雄それぞれ1~2匹ずつを無作為に選抜(各群雄25匹、雌25匹)。	はP世代に準ずる。
F1	育成(8週)	} P世代に準ずる	
	交配(3週)		
	妊娠(3週)		
	分娩	F2	
	哺育(3週)		
F2	離乳		全ての児動物と雌親動物を屠殺して剖検雌親動物はP世代に準じて検査。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三菱商事(株)にある。

結果

P世代；投与開始から交配期間終了前

世代		雄(♂)親:P				雌(♀)親:P				
投与量(mg/kg/日)		対照群	3	15	75	対照群	3	15	75	
動物数		25	25	25	25	25	25	25	25	
一般症状発症動物数:流涎		0	0	4	25	0	0	0	25	
死亡動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	
体重変化 (g)	投与0週	183.8	184.0	184.0	184.0	150.8	151.0	151.1	151.1	
	投与8週	486.1	480.4	473.8	452.6*	271.4	275.8	259.1	254.8*	
	最終週(14週終了時)	566.6	566.2	542.4	510.8**					
	妊娠0日					282.4	282	262.7**	260.4**	
	妊娠20日					419.2	406.5	393.5**	379.5**	
	哺育0日					313.7	313.4	298.4	296.0	
	哺育21日					319.8	313.7	307.9	300.8*	
	最終時(16週目)					306.4	305.7	292.6	285.1**	
飼料摂取量 (g/日)	投与0週	24.8	24.9	24.6	23.7	18.8	18.5	18.2	17.9	
	投与8週	28.5	27.8	28.2	27.9	19.9	19.8	19.0	19.8	
	妊娠6日					23.0	21.9	21.7	22.0	
	妊娠20日					26.7	25.9	26.1	26.6	
	哺育7日					33.0	31.7	33.7	34.8	
	哺育21日					66.9	64.1	65.2	74.5	
解剖所見	対照群と比べて	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
臓器重量 (g)	実重量	体重	566.6	566.2	542.4	510.8**	306.4	305.7	292.6	285.1**
	下垂体	10.8	11.1	10.4	10.9	14.5	14.5	14.3	14.2	
	肝	19.34	18.79	19.03	19.02	11.38	10.87	10.57	10.99	
	脾	0.834	0.797	0.832	0.845	0.547	0.558	0.51	0.525	
	腎(右)	1.669	1.650	1.656	1.652	1.036	1.027	1.046	1.074	
	腎(左)	1.644	1.652	1.668	1.643	1.018	1.009	1.044	1.052	
	副腎(右)	26.5	25.5	26.2	25.0	36.4	33.6	33.5	34.2	
	副腎(左)	28.5	27.2	27.6	27.9	40.6	36.8	36.0	38.0	
	精巣(右)	1.688	1.712	1.697	1.737					
	精巣(左)	1.693	1.704	1.699	1.697					
	精巣上体(右)	0.657	0.674	0.661	0.668					
	精巣上体(左)	0.644	0.659	0.663	0.657					
	卵巣(右)					50.2	49	49.6	47.5	
	卵巣(左)					52.7	49.5	47.4	51.6	
	子宮					0.573	0.552	0.567	0.638	
	相対重量比 (mg又はg%)	下垂体	1.9	2.0	1.9	2.1*	4.7	4.8	4.9	5.0
		肝	3.41	3.30	3.50	3.72**	3.72	3.55	3.61	3.86
		脾	0.147	0.141	0.154	0.166**	0.179	0.182	0.175	0.184
		腎(右)	0.296	0.292	0.306	0.324**	0.339	0.337	0.358	0.377**
		腎(左)	0.292	0.292	0.309	0.323**	0.333	0.33	0.357	0.369**
副腎(右)		4.7	4.6	4.8	4.9	11.9	11.0	11.5	12.0	
副腎(左)		5.1	4.9	5.1	5.5	13.3	12.0	12.3	13.3	
精巣(右)		0.301	0.307	0.314	0.342**					
精巣(左)		0.302	0.306	0.315	0.334**					
精巣上体(右)		0.117	0.121	0.122	0.131**					
精巣上体(左)		0.115	0.118	0.123	0.129**					
卵巣(右)						16.3	16.0	16.9	16.7	
卵巣(左)					17.2	16.2	16.2	18.0		
子宮					0.187	0.182	0.194	0.224		
病理組織学的所見	対照群と比べて	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	

Dunnett法 \* : p<0.05, \*\* : p<0.01



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三菱商事(株)にある。

F1世代; 離乳後から交配期間終了時まで

世代		雄(♂)親:F1				雌(♀)親:F1				
投与量(mg/kg/日)		対照群	3	15	75	対照群	3	15	75	
動物数		25	25	25	25	25	25	25	25	
一般症状発症動物数: 流涎/血尿		0/0	0/0	5/0	24/0	0/1	0/0	2/0	24/0	
死亡動物数		0	0	0	0	1	0	0	1	
体重変化 (g)	投与0週	69.4	70.6	70.4	66.9	66.2	66.0	66.4	64.4	
	投与8週	476.9	478.6	472.4	<b>428.5**</b>	267.9	268.2	259.1	<b>247.6</b>	
	最終週(13週終了時)	576.7	584.0	567.3	<b>501.5**</b>					
妊娠0日						273.2	273.0	264.4	253.4	
	妊娠20日					415.7	407.0	407.3	<b>370.7**</b>	
	哺育0日					327.2	315.4	316.2	<b>293.0**</b>	
	哺育21日					310.3	314.3	312.2	300	
最終時(17週目)						328.1	327.3	322.7	<b>300.9*</b>	
	投与0週	15.2	15.2	15.1	14.9	14	13.6	13.7	13.6	
	投与8週	30.8	30.7	30.7	29.4	20.4	19.8	20.3	20.5	
	妊娠6日					22.9	22.1	23.9	22.6	
妊娠20日					26.8	25.6	27.6	26.4		
哺育7日					32.9	31.4	33.2	32.6		
哺育21日					63.2	61.2	63.9	61.3		
解剖所見	対照群と比べて	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
臓器重量 (g)	実重量	体重	576.7	584.0	571.3	<b>501.5**</b>	328.1	327.3	332.7	<b>300.9*</b>
	下垂体	11.3	11.4	11.6	10.9	13.6	12.1	12.1	13.8	
	肝	20.08	20.27	20.78	19.55	11.73	11.55	11.34	10.77	
	脾	0.869	0.841	0.896	0.811	0.558	0.549	0.561	0.526	
	腎(右)	1.640	1.626	1.713	1.615	1.078	1.072	1.059	1.050	
	腎(左)	1.637	1.617	1.696	1.575	1.085	1.064	1.051	1.023	
	副腎(右)	29.4	29.2	27.8	27.4	32.8	34.1	35.0	35.6	
	副腎(左)	31.7	32.2	31.8	28.2	37.1	38.3	40.0	39.7	
	精巣(右)	1.718	1.669	1.697	1.661					
	精巣(左)	1.708	1.660	1.699	1.734					
	精巣上体(右)	0.655	0.636	0.655	0.645					
	精巣上体(左)	0.629	0.630	0.639	0.653					
	卵巣(右)					48.8	48.6	52.6	51.6	
	卵巣(左)					50.7	50.1	50.0	49.4	
	子宮					0.603	0.599	0.624	0.553	
	相対重量比 (mg又はg%)	下垂体	2.0	2.0	2.0	2.2	4.1	3.7	3.8	4.6
		肝	3.48	3.46	3.63	<b>3.88**</b>	3.56	3.53	3.52	3.58
		脾	0.151	0.145	0.157	<b>0.162</b>	0.171	0.169	0.174	0.175
		腎(右)	0.284	0.281	0.30	<b>0.323**</b>	0.329	0.329	0.329	0.349
		腎(左)	0.283	0.279	0.297	<b>0.315**</b>	0.331	0.327	0.327	0.341
副腎(右)		5.1	5.1	4.9	5.5	10.1	10.5	10.9	<b>11.9*</b>	
副腎(左)		5.5	5.6	5.5	5.7	11.3	11.8	12.5	13.2	
精巣(右)		0.300	0.289	0.299	<b>0.335**</b>					
精巣(左)		0.298	0.288	0.300	<b>0.349**</b>					
精巣上体(右)		0.114	0.110	0.115	<b>0.129**</b>					
精巣上体(左)		0.110	0.109	0.113	<b>0.131**</b>					
卵巣(右)						14.9	14.9	16.3	<b>17.2*</b>	
卵巣(左)					15.5	15.3	15.4	16.5		
子宮					0.187	0.184	0.194	0.184		
病理組織学的所見 対照群と比べて		異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	

Dunnett法 \* : p<0.05, \*\* : p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三菱商事(株)にある。

F1世代; F2児離乳時まで

世代		雄(♂)親:F1				雌(♀)親:F1			
投与量(mg/kg/日)		対照群	3	15	75	対照群	3	15	75
動物数		25	25	25	25	25	25	25	25
交尾率(%)		96	92	92	92	96.0	92	92	92
妊娠率(%)		87.5	95.7	95.7	91.3	87.5	95.7	95.7	91.3
妊娠親数(匹)						21	22	22	21
出産親数(匹)						21	21	22	20
出産率(%)						100	95.5	100	95.2
妊娠期間(日)						22.0	22.0	22.0	22.0
世代		児:F2							
投与量(mg/kg/日)		対照群	3	15	75				
着床数(個/親)		14.1	14.3	14.9	13.4				
出産児数(匹/親)		13.2	12.9	13.5	12.3				
性比(生存雄児数/総生存児数)		0.51	0.51	0.48	0.52				
出生率(%)		94.1	88.7	89.9	87.7				
出生時生存率(%)		98.7	97.9	96.8	96.1				
生後4日目生存率(%)		98.9	98.3	96.6	94.4				
離乳率(%)		100	100	99.4	100				
哺育児体重(g)									
雄	0日	6.72	<b>6.28*</b>	6.53	6.32				
	7日	17.28	16.35	16.66	15.99				
	14日	34.68	33.17	33.99	<b>31.54**</b>				
	21日	55.28	52.69	54.09	<b>51.51*</b>				
雌	0日	6.19	6.02	6.19	5.93				
	7日	16.10	15.63	16.00	15.25				
	14日	32.90	31.90	32.72	<b>30.28**</b>				
	21日	52.46	51.22	52.11	49.38				
児の発育分化		—	影響なし	影響なし	影響なし				
対照群と比べて									
		・性比、交尾率・妊娠率:カイ二乗検定 (有意差なし)							
		・その他:Dunnett法又はScheffe法 (有意差なし)							

#### P動物及びF<sub>1</sub> に及ぼす影響

投与期間中の死亡はP動物では1例もみられなかったが、F<sub>1</sub> では雌の不妊動物で対照群に1例、75mg投与群に1例認められた。しかし、これらの死因は対照群の例が腎腫瘍によるもの、75mg投与群の例が肺への誤投与によるものであり、被検物質投与に起因する死亡は認められなかった。

一般状態では、流涎がP動物、F<sub>1</sub> ともに75mg投与群の雌雄に投与開始時よりほぼ全例に認められた。また、15mg投与群ではP動物の雄及びF<sub>1</sub> 動物の雌雄に散発的に認められた。この流涎は被検物質の刺激性によるものと推察された。3mg投与群ではP動物、F<sub>1</sub> の雌雄共に流涎等の変化は認められなかった。

体重の推移では、増加抑制が75mg投与群のP動物の雄の投与開始8週目より交配期間を通して、また、雌でも投与開始5週目より妊娠期間及び哺育期間を通してみられ、F<sub>1</sub> でも雌雄共に投与開始4週目より交配期間、妊娠期間及び哺育期間を通して認められた。この体重の増加抑制は、カーバムナトリウム塩投与による影響と考えられた。しかし、摂餌量はP動物、F<sub>1</sub> 動物の雌雄とも対照群と同様に推移した。15mg投与群の雌ではP動物の妊娠期間中にのみ体重の増加抑制がみられたが、摂餌量は対照群と同様に推移した。3mg投与群ではP動物、F<sub>1</sub> 動物の雌雄共に体重、摂餌量に対してカーバムナトリウム塩投与による変化は認められなかった。

臓器重量では、P動物の75mg投与群雄で副腎を除く各臓器の相対重量の増加、雌でも腎臓の相対重量の増加が認められた。F<sub>1</sub> の75mg投与群雄では肝臓、腎臓、精巣、精巣上体、雌では副腎、卵巣の相対重量の増加がみられた。この相対重量の増加は体重の増加抑制に起因した変化と考えられた。15mg以下の投与群では雌雄共にカーバムナトリウム塩による変化はみられなかった。

剖検では、生殖器系の臓器変化として、P動物の雌に子宮水腫、F<sub>1</sub> の雄に精巣や精のうの萎縮が散見されたが、いずれも片側性のもので受胎能への影響はなかった。その他の臓器でP動物の腺胃、肺、副腎、腎臓、F<sub>1</sub> の腺胃、副腎、腎臓、脾臓及び暴行に諸変化が散見されたが、群間差はなく、いずれも偶発的な変化であり、カーバムナトリウム塩投与に起因したものととは考えられなかった。

病理組織学的検査では生殖器系の臓器変化として、P動物雄の前立腺の細胞浸潤、雌の子宮の細胞浸潤と水腫及び膣の細胞浸潤が散見された。F<sub>1</sub> の雄では精子形成細胞の変性、精巣の萎縮、精巣上体及び前立腺の細胞浸潤、雌では卵巣の萎縮、膣の細胞浸潤が散見された。これら所見と不妊例あるいは未交尾例との関連では、F<sub>1</sub> 雌対照群の不妊例1例に卵巣の萎縮が見られたのみで、その他の例に散見

された所見には群間差はなく、いずれも偶発的な変化と考えられた。生殖器以外の臓器では、P動物の腺胃、下垂体、副腎、腎臓、肺、F<sub>1</sub>の前胃、腺胃、副腎、腎臓、脾臓及び膀胱に変化が散見されたが、対照群と75mg投与群との間に群間差みられず、あるいはごく少数例にみに出現したもので、いずれも偶発的な変化であり、カーバムナトリウム塩投与に起因したものは考えられなかった。

#### 1. 分娩並びにF<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>生存児に及ぼす影響

性周期、交尾率、妊娠率及び出生率は、P動物、F<sub>1</sub>動物の各群とも良好な成績を示し、カーバムナトリウム塩投与による影響は認められなかった。

分娩に関する所見ではP動物、F<sub>1</sub>ともに妊娠期間の延長もみられず、分娩状態に異常もみられなかった。生存仔数もカーバムナトリウム塩投与により減少せず、出生率も低下しなかった。生後4日目の生存率及び離乳率でも対照群と各投与群との間に差は見られなかった。

F<sub>1</sub>生存児の離乳時までの体重は、対照群と各投与群との間に差はみられず、順調な伸びを示したが、F<sub>2</sub>生存児では75mg投与群の雌雄とも生存14日目以降に増加抑制を示し、カーバムナトリウム塩投与に起因した影響と考えられた。なお、F<sub>2</sub>生存児では、3mg投与群の雄で出生時に軽度の体重低下がみられた。しかし、その後は順調な増加傾向を示し、生後4日目以降は対照群との間に差は認められなかった。これは出生時の一時的な体重低下であり、雌では認められず、カーバムナトリウム塩投与に起因した影響とは思われなかった。

発育分化の各観察項目ではF<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>生存児並びに次世代の親動物として選抜したF<sub>1</sub>共に発育分化の各項目に差はみられなかった。

生存児の外表異常はF<sub>1</sub>生存児には認められず、F<sub>2</sub>生存児の対照群に口蓋裂が1例みられたのみであった。生後4日目に間引きした生存児の内臓検査では、F<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>生存児共に腎盂の拡張が散見されたが、カーバムナトリウム塩投与に関連する変化は認められず、自然発生頻度と比べても差異は無かった。F<sub>1</sub>生存児の離乳時の剖検では、腎盂の拡張が対照群に8例(発生率:4.3%)及び3mg投与群に1例(0.6%)がみられたが、15及び75mg投与群では1例も観察されなかった。また、F<sub>2</sub>生存児においても腎盂の拡張が各群に散見されたが、いずれも投与量との関連性はなく、Crj:CD系ラットの水腎症の自然発生頻度が2.0~4.6%であることから、カーバムナトリウム塩投与による影響とは考えられなかった。

以上の結果から、カーバムナトリウム塩の親動物に対する無毒性量は、P動物及びF<sub>1</sub>の雌雄とも3mg/kg/日、最小中毒量は雌雄とも15mg/kg/日、確実中毒量は雌雄とも75mg/kg/日と考えられた。また、F<sub>1</sub>生存児に対する無毒性量は75mg/kg/日、F<sub>2</sub>生存児に対する無毒性量は15mg/kg/日と考えられた。

(2) 催奇形性

1) カーバムナトリウム水溶液のラットにおける催奇形性試験

(資料 No.18)

試験機関:

報告書作成年: 1987年

検体の純度: % (その他成分: 水 %)

供試動物: Wistar系妊娠ラット (Chbb:THOM)、1群25匹、妊娠0日時9~11週齡、

平均体重約220g

投与期間: 妊娠6日から妊娠15日までの10日間

(1986年1月27日投与開始~1986年2月17日最終屠殺)

投与方法: 検体を蒸留水で希釈し、0、10、40、120 mg/kg/日の投与レベルで妊娠6日目<sup>\*</sup>から妊娠15日目までの10日間、毎日1回強制経口投与した。なお、対照群には、蒸留水のみを同様に投与した。\*) : 墮胎中に精子を認めた日を妊娠0日として起算した。

用量設定根拠: 同研究所で、Wistar系妊娠ラット(各群25匹)を用い、0、60、120および240 mg/kg/日の投与レベルで妊娠6~15日目までの10日間強制経口投与する予備試験を実施した。その結果、検体投与群では妊娠8日から試験終了時まで用量依存的に有意な体重の低値がみられ、妊娠6~8日間には用量依存的に体重減少が認められた。また、摂餌量も全ての投与群で投与開始後用量依存的に低下した。胎児体重は用量依存的に減少し、240 mg/kg/日群の7腹(29.2%) 12例(4.12%)の胎児に髄膜瘤が認められた。したがって、本試験の投与量を0、10、40、120 mg/kg/日とした。

観察・検査項目:

母動物: 一般状態および生死を毎日観察し、摂餌量および飲水量を毎日測定した。体重は妊娠1、3、6、8、10、13、15、17および20日に測定した。妊娠20日に屠殺して、肉眼的病理検査を行い、子宮および卵巣を摘出して、妊娠子宮重量、黄体数、着床位置と着床数、生存胎児数、吸収胚数および死亡胎児数を検査した。

生存胎児: 体重測定、性別判定および外表異常の観察を行った。約2/3の胎児については、内臓除去して内臓検査を行った後、骨格標本作製して骨格異常の有無を検査した。残りの胎児については、ブアン液で固定後、内臓異常の有無を検査した。



結 果：結果の概要を次表に示した。

母動物；死亡はみられず、一般状態の変化は対照群と差がなかった。

120 mg/kg/日投与群では、投与期間および投与後期間とも体重が統計学的に有意に低下し、特に投与初期に顕著であった。40 mg/kg/日投与群でも妊娠 6～13 日に体重増加抑制が認められた。また、子宮重量を差し引いた補正体重増加量が 120 mg/kg/日投与群で有意に低下した。

摂餌量は 40 および 120 mg/kg/日投与群で投与期間中に著しく低下し、投与後期間は 120 mg/kg/日投与群でのみ低下がみられた（妊娠 16～17 日）。

飲水量、肉眼的病理所見、子宮重量、黄体数および着床数には検体投与の影響は認められなかった。10 および 120 mg/kg/日投与群では、主に早期の吸収胚数が増加し、着床後損失率の有意な増加がみられたが、用量相関性がないことから検体投与に関連しないと考えられた。

胎児動物；胎児体重について、120 mg/kg/日投与群では対照群に比べて統計学的に有意な低下が、40 mg/kg/日投与群では統計学的に有意ではないものの軽度な低下が認められ、いずれも検体投与に関連していると考えられた。

胎盤重量は 40 mg/kg/日投与群の雄を除き、40 および 120 mg/kg/日投与群で統計学的に有意な減少が認められ、いずれも検体投与に関連していると考えられた。性比に差は認められなかった。外表検査では、120 mg/kg/日投与群の 1 腹 2 例に髄膜瘤がみられた。この異常の発現には骨化遅延、特に頭蓋骨の不完全骨化が関連すると考えられ、発現頻度は低いものの検体投与の影響である可能性を否定できない。

骨格検査では、40 および 120 mg/kg/日投与群で骨化遅延の有意な増加が認められ、胎児体重の低値と相関していた。したがって、これは検体投与による胎児発育遅延の所見と考えられた。

また、120 mg/kg/日投与群で主に亜鈴型胸椎体の発現増加による骨格変異の統計学的に有意な増加がみられたが、亜鈴型胸椎体は骨化遅延として評価されることから、これも検体投与による胎児発育遅延の所見と考えられた。

内臓検査では、40 mg/kg/日投与群の内臓除去検査動物で変異数が有意に増加したが、用量相関性がなく、ブアン固定動物では変異数が少なかったことから、検体投与に関連しないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバックマン・ラボラトリーズ(株)にある。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与したときの母動物および胎児動物における無毒性量はいずれも 10 mg/kg/日であった<sup>申請者注1</sup>。また、120 mg/kg/日では1腹2例の胎児に髄膜瘤がみられたが、40 mg/kg/日では胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

---

<sup>申請者注1</sup>

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はハクマン・ラボラトリーズ(株)にある。

結果の概要

投与量 (mg/kg/日)		対照	10	40	120	
1群当りの動物数		25	25	25	25	
妊娠動物数		24	24	24	22	
死亡数		0	0	0	0	
一般状態		検体投与に起因する異常なし				
平均体重 (g)	妊娠 8 日	250.87	248.50	246.92	↓242.77	
	妊娠 10 日	260.87	258.21	255.96	↓249.73	
	妊娠 13 日	279.29	274.67	271.17	↓265.05	
	妊娠 15 日	290.33	286.21	282.96	↓274.09	
	妊娠 17 日	312.21	306.04	303.12	↓295.05	
	妊娠 20 日	359.71	350.21	346.37	↓336.36	
体重増加量 (g)	妊娠 6~8 日	5.50	4.33	↓0.42	↓4.59	
	妊娠 8~10 日	10.00	9.71	9.04	↓6.95	
	妊娠 10~13 日	18.42	16.46	↓15.21	↓15.32	
摂餌量 (g/日)	妊娠 7~8 日	21.2	20.2	17.8	17.1	
	妊娠 9~10 日	22.0	21.3	19.5	18.4	
	妊娠 11~13 日	23.9	23.2	21.9	20.3	
	妊娠 14~15 日	24.5	23.7	23.3	20.6	
	妊娠 16~17 日	26.2	25.3	25.4	23.4	
飲水量		検体投与に起因する変動なし				
肉眼的病理所見		検体投与に起因する異常なし				
妊娠子宮重量 (g)		70.13	65.33	61.38	62.05	
補正体重増加量 (g)		69.38	64.46	64.21	↓54.32	
着床所見	検査母動物数		24	24	24	22
	平均黄体数		15.21	15.63	14.50	15.05
	平均着床数		13.75	13.71	12.46	13.95
	平均生存胎児数		12.63	11.75	11.54	11.86
	着床前損失率 (%)		10.37	10.20	15.24	7.37
	着床後損失率 (%)		7.28	↑17.89	6.66	↑14.79
	吸収胚数 (総数)	早期	25	34	19	39
		中期	2	12	2	5
後期		0	0	1	2	

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

着床前損失率 (%) = ((黄体数 - 着床数) / 黄体数) × 100

着床後損失率 (%) = ((着床数 - 生存胎児数) / 着床数) × 100

対照群との有意差の検定 (↑↓: p < 0.05, ↑↑↓↓: p < 0.01)

Williams 検定: 体重、子宮重量

Krauth 検定: 黄体数、着床数、着床前損失率、着床後損失率

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は「ハクマン・ラボラトリーズ」(株)にある。

結果の概要 (つづき)

投与量 (mg/kg/日)		対照	10	40	120
性比 <sup>a)</sup>		50.8	46.5	46.6	50.6
胎児体重 (g)	雄	3.78	3.82	3.71	↓3.51
	雌	3.64	3.69	3.50	↓3.34
	全体	3.72	3.75	3.60	↓3.42
胎盤重量 (g)	雄	0.44	0.43	0.42	↓0.41
	雌	0.43	0.42	↓0.40	↓0.39
	全体	0.44	0.43	↓0.41	↓0.41
外表検査胎児 (腹) 数		303 (24)	282 (23)	277 (24)	261 (22)
外表異常を有する胎児 (腹) 数		0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
髄膜瘤		0	0	0	2
内臓検査胎児 (腹) 数 <sup>b)</sup>		204 (24)	189 (23)	183 (24)	173 (22)
内臓異常を有する胎児 (腹) 数		0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
両側小眼球症		0	0	0	1
内臓変異を有する胎児 (腹) 数		16 (8)	28 (11)	↑72 (↑21)	26 (11)
両側腎盂拡張		4	11	29	14
片側腎盂拡張		12	17	43	12
内臓検査胎児 (腹) 数 <sup>c)</sup>		99 (24)	93 (23)	94 (24)	88 (22)
内臓変異を有する胎児 (腹) 数		40 (20)	31 (15)	13 (7)	18 (13)
両側腎盂拡張		23	14	5	4
片側腎盂拡張		17	17	8	14
両側水尿管		3	1	0	0
片側水尿管		3	3	1	2
骨格検査胎児 (腹) 数		204 (24)	189 (23)	183 (24)	173 (22)
骨格異常を有する胎児 (腹) 数		34 (17)	44 (17)	54 (21)	35 (17)
複数胸骨分節骨化核位置異常、肋骨と胸骨の非対称癒合		0	2	12	3
胸骨分節骨化核位置異常、肋骨と胸骨の非対称癒合		1	1	1	1
胸椎欠損		0	1	0	0

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

a) 申請者が算出した。性比 = 雄胎児数 / 胎児総数 × 100

b) 内臓除去後に骨格検査に供した胎児。

c) プアン固定した胎児

註) 胎児検査における各所見の腹数については報告書に記載がない。

対照群との有意差の検定 (↑↓: p < 0.05, ↑↑: p < 0.01)

Williams 検定: 体重、胎盤重量

Krauth 検定: 各腹の異常、変異または遅延を有する胎児の割合

Fisher 検定: 異常、変異または遅延胎児を有する腹の割合

(つづく)

結果の概要 (つづき)

投与量 (mg/kg/日)		対照	10	40	120
胎 児 動 物	腰椎欠損	0	1	0	0
	胸椎体亜鈴型、軟骨尾側切痕	0	0	1	0
	胸椎体亜鈴型、軟骨頭側切痕	9	14	17	9
	胸椎体亜鈴型、軟骨分割	1	0	2	0
	複数胸椎体亜鈴型、軟骨分割	0	1	1	0
	胸椎体亜鈴型、軟骨尾/頭側切痕	21	23	24	20
	胸椎体分割、骨化核は軟骨と結合せず	0	0	1	0
	胸椎体分割、骨化核は軟骨と結合、軟骨尾/頭側切痕	0	0	0	2
	複数胸椎体亜鈴型、軟骨尾/頭側切痕	1	3	2	4
	複数胸椎体亜鈴型、軟骨頭側切痕	1	2	4	2
	複合異常	1	0	0	0
	腰椎弓分割	0	0	0	1
	骨格変異を有する胎児 (腹) 数	90 (23)	97 (22)	102 (24)	↑116 (22)
	片側過剰肋骨、軟骨欠損	0	0	0	1
	両側第 13 肋骨、軟骨欠損	0	1	0	0
	両側第 13 肋骨短小、軟骨欠損	19	27	20	17
	両側第 13 肋骨短小 (軟骨のみ)	0	0	0	1
	肋軟骨分割	0	1	0	0
	片側第 13 肋骨、軟骨欠損	0	1	0	0
	片側第 13 肋骨短小、軟骨欠損	23	21	15	15
	片側第 13 肋骨短小	0	1	1	0
	剣状突起分割	9	16	19	8
	胸骨分節分割、骨化核は軟骨と結合	5	1	1	0
	胸骨分節変形	0	2	0	0
	複数胸骨分節骨化核位置異常	12	10	0	0
	複数胸骨分節分割、骨化核が軟骨と結合	0	0	1	0

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

註) 胎児検査における各所見の腹数については報告書に記載がない。

対照群との有意差の検定 (↑↓:  $p < 0.05$ , ↑↑:  $p < 0.01$ )

Krauth 検定: 各腹の異常、変異または遅延を有する胎児の割合

Fisher 検定: 異常、変異または遅延胎児を有する腹の割合

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はハクマン・ラボラトリーズ(株)にある。

結果の概要 (つづき)

投与量 (mg/kg/日)		対照	10	40	120
胎 児 動 物	胸骨分節骨化核位置異常	6	4	1	1
	胸椎軟骨尾/頭側切痕または軟骨分離	1	0	0	0
	胸椎軟骨頭側切痕	1	2	1	1
	胸椎体歪鈴型	27	15	28	30
	複数胸椎軟骨頭側切痕	0	1	0	0
	複数胸椎体歪鈴型	17	22	49	62
	頸椎軟骨尾/頭側切痕または軟骨分離	0	0	1	0
	頸椎体歪鈴型	1	0	0	0
	複数頸椎軟骨尾/頭側切痕または軟骨分離	1	0	0	0
	仙椎体歪鈴型	0	0	0	1
	腰椎体歪鈴型	0	0	1	3
	複数腰椎体歪鈴型	0	0	1	0
	骨化遅延を有する胎児 (腹) 数	152 (24)	144 (23)	↑165 (24)	↑158 (22)
	前頭骨不完全骨化	1	6	2	4
	舌骨未骨化	2	0	2	5
	舌骨不完全骨化	15	9	13	27
	頭頂間骨未骨化	0	1	0	2
	頭頂間骨不完全骨化	1	8	20	15
	鼻骨不完全骨化	1	1	1	4
	後頭骨不完全骨化	1	2	2	6
	頭頂骨未骨化	0	1	0	2
	頭頂骨不完全骨化	1	8	7	4
	剣状突起中央分割	38	25	15	20
	胸骨分節 1箇所のみ骨化	7	10	4	0
	複数胸骨分節未骨化	12	7	10	35
	胸骨分節未骨化	34	44	34	31
	複数胸骨分節不完全骨化	42	25	57	78
	胸骨分節不完全骨化	72	75	75	52
複数胸椎体不完全骨化	0	0	0	1	
胸椎体不完全骨化	0	0	0	1	

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

註) 胎児検査における各所見の腹数については報告書に記載がない。

対照群との有意差の検定 (↑↓:  $p < 0.05$ , ↑↑:  $p < 0.01$ )

Krauth 検定: 各腹の異常、変異または遅延を有する胎児の割合

Fisher 検定: 異常、変異または遅延胎児を有する腹の割合 (つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はハックマン・ラボラトリーズ(株)にある。

結果の概要 (つづき)

投与量 (mg/kg/日)		対照	10	40	120
胎 児 動 物	複数仙椎体不完全骨化	0	0	0	1
	両側坐骨不完全骨化	0	0	0	1
	両側恥骨不完全骨化	0	0	0	3
	両側中手骨不完全骨化	0	1	6	13
	片側中手骨未骨化	0	0	1	0
	片側中手骨不完全骨化	0	3	7	14
	両側中足骨不完全骨化	2	4	11	20
	片側中足骨不完全骨化	0	1	8	12
	全身性骨化遅延	0	0	6	7

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

註) 胎児検査における各所見の腹数については報告書に記載がない。

対照群との有意差の検定 (↑↓:  $p < 0.05$ , ↑↑:  $p < 0.01$ )

Krauth 検定: 各腹の異常、変異または遅延を有する胎児の割合

Fisher 検定: 異常、変異または遅延胎児を有する腹の割合