

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

2) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性 / 発癌性併合試験 (資料 18)

試験機関: (財) 食品農医薬品安全性評価センター (GLP 対応)

報告書作成年: 1992 年

検体純度 : %
 試験動物 : Fischer344 系ラット 1 群雌雄各 80 匹 開始時 6 週齢
 開始時体重 雄; 84g~104g 雌; 70g~93g
 投与期間 : 104 週間 (1989 年 3 月 23 日~1991 年 3 月 21 日)
 試験方法 : 検体と基礎飼料を重量対重量に基づいて、0、50、200、800 及び 1,600ppm になるように 20 分間リボンミキサーで混合し、自由に摂取させた。検体添加飼料は、2 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠 ;

0、150、500、1,500 及び 5,000ppm の濃度で 4 週間投与の予備試験を実施した結果、5,000ppm 投与群では 10 例中 7 例が死亡し、体重及び飼料摂取量が著しく減少した。また雄では 500ppm 以上の投与群で肝及び腎重量が増加し、雌では 1,500ppm 投与群で肝重量の増加、副腎、脾、卵巣重量の減少が認められた。これらのことから本試験における投与期間を考慮して确实中毒量は 1,000ppm 弱と推定されたが、最高用量を更に厳しい影響が認められるように 1,600ppm とし、高用量をその 1/2 の 800ppm とした。以下公比 4 で除し、中用量を 200ppm、低用量を 50ppm とした。

投与後 26 週、52 週、78 週で中間屠殺する衛星群を設け、以下のように動物を配した。

投 与 群 (ppm)	衛 星 群 (26 週屠殺)		衛 星 群 (52 週屠殺)		衛 星 群 (78 週屠殺)		主 群 (104週屠殺)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0	10	10	10	10	10	10	50	50
50	10	10	10	10	10	10	50	50
200	10	10	10	10	10	10	50	50
800	10	10	10	10	10	10	50	50
1,600	10	10	10	10	10	10	50	50

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率;

全動物について毎日2回中毒症状、行動異常、死期の迫った動物、死亡動物の有無を観察した。

群により瘦削、立毛、体温低下、耳介等の蒼白、腹腔内の腫瘍、皮下部の腫瘍、自発運動の低下及び呼吸促迫が投与週が進むに従い散見されたが、発生数に群間差はなく、いずれも自然発生的な症状で、検体投与に起因すると考えられる症状は認められなかった。

死亡例は投与後第52週までは、雄の対照群で投与後第39週に認められた1例のみであった。投与後第78週までの死亡率は、雄で0~5.0%、雌で1.7~8.3%であったが薬量に相関した変化ではなかった。投与終了時の累積死亡率は対照群、50、200、800及び1,600ppm投与群で各々雄では、23.1、16.9、26.5、25.7及び21.5%であり雌では、23.5、15.7、20.0、23.7及び26.8%であった。雌雄の50ppm投与群で僅かながら低い値を示したが、統計学的(Fisher 正確確率法)に有意な群間差はなく検体投与による影響は認められなかった。各検査時期における累積死亡率を以下にまとめた。

投与群 (ppm)		0	50	200	800	1,600
累積死亡率 (%)	26 週時	雄	0	0	0	0
		雌	0	0	0	0
	52 週時	雄	1.4	0	0	0
		雌	0	0	0	0
	78 週時	雄	1.4	5.0	0	1.7
		雌	3.3	1.7	8.3	1.7
	104 週時	雄	23.1	16.9	26.5	25.7
		雌	23.5	15.7	20.0	23.7

体重変化;

投与開始から投与開始後第26週までは毎週1回、その後投与終了時まで隔週に1回、全生存動物の体重を測定した。

1,600ppm投与群の雄で投与開始後第6~104週の間で、また雌では投与開始後第5~10週を除く全ての週で、対照群に比較して低い値を示した。投与終了時における対照群に対する平均体重の減少率は雄で7.2%、雌で9.6%であった。

800ppm投与群雄では投与開始後第11~32週の間で、また第68~102週の間で断続的に、雌では投与後第52~62週の間で対照群に比較して僅かなが

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

ら低い値を示した。

200ppm 投与群雄では、投与開始後第 11～32 週の間で対照群に比較して低値を示したが、同投与群雌及び 50ppm 投与群の雌雄では検体投与の影響は認められなかった。

飼料摂取量及び飼料効率;

飼料摂取量は、毎週 1 回給餌した残量を測定し、給餌量から減じて求めた。飼料効率は体重及び飼料摂取量から算出した。但し、飼料効率の算出は投与開始後第 52 週までとした。

飼料摂取量は、50 及び 200ppm 投与群の雄のみ、投与開始後第 70 週までに飼料摂取量の減少した週が比較的多く見られたが、これらは軽微かつ薬量に相関した変化ではなく、検体投与の影響とは考えられなかった。その他の雄の投与群では変化は認められなかった。雌でも週により変動が見られたが、一貫性のある変化ではなく検体投与の影響とは考えられなかった。

飼料効率は、1,600ppm 投与群の雌雄で、投与開始時から第 52 週の間で、低い値を示した週が比較的多く、平均飼料効率も低値であった。

800ppm 投与群では、雄が投与第 14～26 週の間で、雌が第 27～52 週の間で低値の傾向が見られ、雄の 0～26 週、雌の 0～52 週の平均飼料効率が対照群に比較して僅かながら低値を示した。

その他の群では投与による影響は認められなかった。

検体摂取量;

体重、飼料摂取量及び設定濃度から算出した雌雄各群 104 週間の平均検体摂取量は、以下の通りであった。

投与群 (ppm)		50	200	800	1,600
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.67	10.8	43.6	90.8
	雌	3.40	13.5	54.7	113

血液学的検査;

投与開始後第 26、52、78 及び 104 週に全生存例について血液学的検査を実施した。採血にあたり動物は、6 時間絶食させた後エーテルで麻酔し、開腹後腹部大動脈から採血して以下の項目について測定した。抗凝固剤として血液学的検査用には EDTA-3K を、凝固検査用にはクエン酸ナトリウムを用いた。また、血漿プロトロンビン時間(APTT)の測定を行った。

ヘマトクリット値(HCT)、ヘモグロビン量(HGB)、赤血球数(RBC)

平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)

平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数(PLT)、

白血球数(WBC)、白血球百分率(DLC)。

対照群と比較して統計学的に有意差が認められたのは次頁の表の通りであった。

1,600ppm 投与群雄では、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、及び赤血球数が投与開始後第 26 週で僅かに減少したが、第 78 週には僅かに増加し、同週の検査では MCV が僅かに減少した。同投与群雌ではヘモグロビン量が投与開始後第 26 週から 78 週を通じて、MCH、MCHC が第 26 週と 52 週で、またヘマトクリット値が第 26 週と 78 週の検査時期に僅かに減少した。その他の変化としては、赤血球数が第 78 週で僅かに減少し、104 週では好中球比率の増加、リンパ球比率の減少が認められた。

800ppm 投与群雄ではヘモグロビン量が第 52 と 78 週に、血小板数が第 26、78 及び 104 週に、白血球数が第 26 週から 78 週を通じて減少し、雌では MCH が第 26、52 及び 104 週に、MCHC が第 26 及び 104 週に僅かに減少し、第 104 週では 1,600ppm 投与群の場合と同様に好中球比率が増加し、リンパ球比率の減少が認められた。

その他検査項目、検査時期により対照群と比較して統計学的に有意な差が認められたが、薬量相関性のない変化か、極めて軽微な変化で、毒性学的に意義のある変化ではなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

<雄>

投与群 (ppm)		50				200				800				1,600			
検査時期 (週)		26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
	HCT			↑ 103	↑ 109		↓ 94				↓ 94			↓ 97	↓ 95	↑ 106	
	HGB					↓ 99	↓ 98				↓ 98	↓ 97		↓ 97	↓ 98	↑ 104	
	RBC			↑ 104	↑ 110		↓ 95				↓ 94			↓ 98	↓ 95	↑ 109	
	MCV									↓ 99				↓ 99		↓ 97	↓ 97
	MCH	↓ 99			↓ 93	↓ 97	↑ 104		↓ 92	↓ 96	↑ 104		↓ 92	↓ 98	↑ 102		↓ 91
	MCHC	↓ 98		↓ 97	↓ 94	↓ 98	↑ 104	↓ 97	↓ 94	↓ 98	↑ 104	↓ 96	↓ 94		↑ 103		↓ 94
	PLT				↓ 92	↓ 90		↓ 90		↓ 95		↓ 89	↓ 88				↓ 90
	WBC		↓ 73			↓ 80	↓ 79	↓ 81		↓ 84	↓ 79	↓ 67		↓ 82			↓ 81
D	NEUT	↑ 118	↑ 116			↑ 129	↑ 131		↑ 110	↑ 118	↑ 131			↑ 111			
	LYMPH	↓ 94	↓ 92			↓ 88	↓ 88	↓ 94	↓ 89	↓ 93	↓ 88			↓ 96			
L	MONO				↓ 80								↓ 100		↑ 138		
C	EOSN	↓ 50	↑ 100		↑ 100		↑ 100		↑ 100	↑ 100	↑ 100	↑ 150					↑ 150
	LUC		↑ 0		↓ 0												

<雌>

投与群 (ppm)		50				200				800				1,600			
検査時期 (週)		26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
	HCT		↑ 103				↑ 103	↓ 98			↑ 103			↓ 98			↓ 92
	HGB		↑ 101				↑ 101			↓ 97	↑ 101			↓ 96	↓ 97	↓ 92	
	RBC		↑ 104				↑ 104				↑ 104				↑ 103	↓ 92	
	MCV			↑ 101				↓ 99			↓ 99				↓ 98		↓ 98
	MCH	↓ 99	↓ 98			↓ 99	↓ 98	↑ 101		↓ 98	↓ 97		↓ 97	↓ 98	↓ 95		
	MCHC	↓ 99	↓ 98			↓ 99		↑ 102	↓ 98	↓ 98			↓ 98	↓ 98	↓ 97		
	PLT													↓ 96			↓ 87
D	NEUT												↑ 106				↑ 110
	LYMPH					↓ 96							↓ 91				↓ 84
L	MONO				↓ 67			↓ 67									↑ 120
C	EOSN													↓ 50			

↑, ↓: ≤ 0.05, ↑, ↓: ≤ 0.01, ↑, ↓: ≤ 0.001で統計学的有意差を示す (Studentの t検定)。表中の数字は対照群に対する変動率 (%)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丸紅株式会社にある。

血液凝固検査;

1,600ppm 投与群雄では、投与第 26 週に活性化部分トロンボプラスチン時間の僅かな延長が認められ、同投与群及び 800ppm 投与群の雌で、投与開始後第 26 及び 78 週にプロトロンビン時間の僅かな短縮が認められた。

また他の投与群雌雄で対照群に比較して統計学的に有意な差が認められた時期もあったが、これらの変化はその程度から毒性学的に意義のあるものではないと考えられた。

血液生化学検査;

血液学的検査に用いた血液の血清を用いて下記の項目を測定した。

尿素窒素(BUN)、クレアチニン(Crea)、総コレステロール(T.Cho)、総蛋白、アルブミン(Alb)、アルブミン/グロブリン比(A/G)、血糖(Glu)、総ビリルビン(T.Bil)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、アルカリフォスファターゼ(ALP)、乳酸脱水素酵素(LDH)、Na、K、Cl、Ca、P。

対照群と比較して統計学的に有意な差の認められたのは次頁の表の通りであった。1,600ppm 投与群雄で、LDH 活性が投与全期間を通じ減少した。また同群の投与開始後第 26 及び 52 週に GOT、GPT 及び ALP 活性が、第 78 週に総蛋白及びアルブミンの減少が認められ、第 26 週に総ビリルビンの増加が認められた。同投与群雌では、第 26 及び 52 週にクレアチニン及び GPT、GOT の、更に 52 週には Na の減少が認められた。この他第 26 週に総蛋白が増加し、78 週に LDH、104 週に K が減少した。

800ppm 投与群雄では、投与第 26 週に GPT の、52 週に GOT 及び ALP の減少が認められた。また、同投与群雌では、クレアチニン及び GOT が投与第 26 と 52 週に、GPT 及び Na が投与第 52 週に、LDH が 78 週に、K が 104 週に減少した。

200ppm 投与群では、雄の ALP が 52 週に、雌のクレアチニンが 26 週に減少した。

その他の雌雄の各投与群共検査項目により対照群との間に統計学的に有意な差が認められたが、薬量相関性のない変化か、正常範囲内の変化であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

< 雄 >

投与群 (ppm)	50				200				800				1,600			
	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
検査時期 (週)																
BUN		↓ 91	↑ 109			↓ 92	↑ 113			↓ 88	↑ 111			↓ 90	↑ 109	
Crea		↓ 91			↓ 88	↓ 84				↓ 89				↓ 91		
T. Cho								↓ 71		↑ 111						
総蛋白		↑ 103	↓ 97	↓ 97		↑ 104	↓ 98			↑ 103		↓ 97		↑ 103	↓ 95	
Alb		↑ 104	↓ 97			↑ 102	↓ 98			↑ 105				↑ 105	↓ 95	
A/G		↑ 103				↓ 96			↑ 104	↑ 105						
Glu	↓ 92	↓ 88			↓ 91							↑ 117			↓ 88	
T. Bil						↓ 72				↓ 68			↑ 120	↓ 76		
GOT								↑ 152		↓ 66			↓ 49	↓ 36		
GPT									↓ 68				↓ 48	↓ 41		
ALP						↓ 89				↓ 80			↓ 92	↓ 84		
LDH								↑ 184					↓ 20	↓ 23	↓ 49	↓ 73
Na	↑ 101	↑ 101	↑ 101		↑ 101	↑ 102	↑ 101	↑ 102	↑ 101	↑ 101	↑ 101		↓ 99			
K			↑ 105												↑ 109	
Cl	↑ 102		↑ 102		↑ 102	↑ 102	↑ 102	↑ 101	↑ 102		↑ 101		↑ 102		↑ 101	
Ca								↓ 97	↑ 101		↓ 97		↑ 102		↓ 97	
P	↓ 91	↓ 85	↓ 87		↓ 90	↓ 82			↓ 89		↓ 82		↓ 93		↓ 91	

↑, ↓: ≤ 0.05、↑, ↓: ≤ 0.01、↑, ↓: ≤ 0.001で統計学的有意差を示す (Studentの t検定) .
 表中の数字は対照群に対する変動率 (%) 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丸紅株式会社にある。

<雌>

投与群 (ppm)	50				200				800				1,600			
	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
検査時期 (週)																
BUN							↓ 85							↑ 116		
Crea					↓ 94		↓ 82	↓ 65	↓ 91	↓ 88	↓ 88		↓ 88	↓ 94		
T.Cho		↑ 111						↓ 73			↓ 87				↓ 87	
総蛋白	↑ 104				↑ 103					↑ 104			↑ 105			↓ 94
A/G	↓ 94		↓ 97		↓ 93	↓ 95			↓ 94				↓ 94		↓ 94	
Glu	↑ 106	↑ 110				↑ 107			↑ 106	↑ 113				↑ 105		
T.Bil							↓ 92									
GOT									↓ 76	↓ 69			↓ 73	↓ 64		
GPT		↑ 156						↓ 63		↓ 67			↓ 64	↓ 56		
ALP		↓ 88				↓ 84			↓ 92	↓ 78						
LDH	↑ 198	↑ 160								↓ 71	↓ 64		↓ 45		↓ 60	
Na					↑ 101			↑ 102	↑ 101	↓ 98	↑ 101		↑ 102	↓ 98		
K									↓ 94			↓ 91				↓ 91
Cl									↓ 99			↑ 102				↑ 102
Ca						↑ 102			↓ 98			↑ 102				
P					↑ 124	↑ 133			↑ 122		↑ 116		↑ 118		↑ 121	

↑, ↓: ≤ 0.05, ↑, ↓: ≤ 0.01, ↑, ↓: ≤ 0.001で統計学的有意差を示す (Studentのt検定)。表中の数字は対照群に対する変動率 (%)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丸紅株式会社にある。

尿検査;

血液学的検査に用いた動物と同じ動物を用いて、投与開始後第 26、52、78 週及び投与終了時に 24 時間尿を採尿器を用いて採取し、以下の項目について検査した。

尿量、色調、濁度、ケトン体、糖、蛋白、ウロビリノーゲン、
ビリルビン、比重、沈渣。

1,600ppm 投与群雄で投与後第 78 週に尿量の僅かな増加、尿比重の低下が認められた。同投与群雄では投与後第 52 週に尿比重の増加が、104 週にケトン体±または 1+の動物の増加が認められた。

上記以外是对照群と比較して有意な差は認められなかった。

眼科学的検査;

対照群及び 1,600ppm 投与群の 104 週計画殺用動物の生存動物について、投与直前及び投与終了時に角膜、結膜、強膜、虹彩について検査した。

また上記とは別に投与終了時に、対照群及び 1,600ppm 投与群の雌雄各 10 例について眼底検査を行った。

1,600ppm 投与群の雌雄とも、検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

臓器重量;

投与後 26、52、78 週の計画殺動物及び投与終了時の全生存動物を放血屠殺し、脳、心、肝、腎、脾、副腎、精巣及び卵巣の重量を測定し、対体重比を算出した。

統計学的に有意差の認められたのは、次頁の表の通りであった。

1,600ppm 投与群雄で投与後第 26 週に肝及び腎重量が増加し、脾及び脳重量が減少した。52 週には、肝重量の増加が、78 週には肝及び心重量が減少し、精巣重量が増加した。104 週には脾重量の減少が認められた。また同群の肝、腎及び副腎の対体重比が全試験期間を通じて、脳の対体重比が 52、78 及び 104 週に、精巣の対体重比が 78 週に、心の対体重比が 104 週に増加した。同投与群雄では、投与第 26 週に肝重量が増加し、卵巣重量が減少した。52 週には肝及び腎重量が増加し、脳重量が減少した。78 週には心重量が、104 週には腎重量が増加した。また、同群の肝及び腎の対体重比が全試験期間を通じて、心の対体重比が 52、78、104 週に、脳及び副腎の対体重比が 104 週に夫々増加した。

800ppm 投与群雄では、脾重量が投与後第 26 週に減少し、肝重量は 52 週に増加し、78 週に減少した。また 78 週には心重量の減少も認められた。対体重比は、肝が 26 及び 52 週に、腎が 26 及び 78 週に、脳及び副腎が 78 週に増加した。同投与群雄では、投与後第 52 週に脳重量が減少し、104 週に肝及び

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

腎重量が増加した。また26、78及び104週に肝及び腎の、78週に心及び卵巣の対体重比が増加した。

200ppm 投与群雄では、投与後第26週に腎の対体重比の増加が認められた。上記以外にも統計学的に有意差が認められた場合もあったが、薬量相関性のない変化か正常範囲内の変化であった。

< 雄 >

検査時期		26週				52週				78週				104週			
投与群(ppm)		50	200	800	1600	50	200	800	1600	50	200	800	1600	50	200	800	1600
体	重	351	350	342 ↓ 96	343 ↓ 96	395	388	395	375	406	406	384 ↓ 92	372 ↓ 89	371	372	365	348 ↓ 93
	脳				↓ 98						↑ 102						
	対体重比					↓ 97			↑ 103		↑ 105	↑ 109	↑ 113				↑ 108
心	絶対重量						↑ 105	↑ 103			↓ 93	↓ 92	↓ 90				
	対体重比	↑ 104					↑ 105		↑ 104	↓ 96							↓ 109
肝	絶対重量				↑ 106			↑ 109	↑ 110			↓ 93	↓ 94	↓ 95			
	対体重比			↑ 103	↑ 110			↑ 107	↑ 113				↓ 105				↑ 110
腎	絶対重量				↑ 104			↑ 106									
	対体重比	↑ 103		↑ 108	↓ 108				↑ 106		↑ 105	↑ 105	↑ 108				↑ 107
脾	絶対重量			↓ 97	↓ 97							↓ 85			↓ 79		↓ 75
	対体重比					↓ 96											
副腎	絶対重量		↑ 112		↑ 108						↑ 111						
	対体重比	↑ 107	↑ 114	↑ 107	↓ 114				↑ 115		↑ 114	↑ 114	↓ 114				↑ 111
精巣	絶対重量												↑ 127		↓ 81		
	対体重比									↑ 111			↑ 143		↓ 83		

↑, ↓: ≤ 0.05, ↑, ↓: ≤ 0.01, ↑, ↓: ≤ 0.001で統計学的有意差を示す (Studentの t検定)。表中の数字の内、体重の上の数字は実際重量、その他は対照群に対する変動率 (%)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丸紅株式会社にある。

< 雌 >

検査時期		2 6 週				5 2 週				7 8 週				1 0 4 週			
投与群 (ppm)		50	200	800	1600	50	200	800	1600	50	200	800	1600	50	200	800	1600
体 重		195	199	194	193 ↓ 95	229	221	225	217	255	264	241 ↓ 92	250	200	267	267	246 ↓ 90
脳	絶対重量		↑ 102					↓ 97	↓ 98								
	対体重比											↑ 108					↑ 110
心	絶対重量												↑ 107				
	対体重比			↑ 107				↑ 106	↑ 108		↑ 111	↑ 112					↑ 110
肝	絶対重量				↑ 108			↑ 114								↑ 108	
	対体重比			↑ 107	↑ 113			↑ 118			↑ 105	↑ 113				↑ 112	↑ 117
腎	絶対重量							↑ 106								↑ 107	↑ 107
	対体重比		↑ 104	↑ 106	↑ 108			↑ 110			↑ 107	↑ 109				↑ 110	↑ 118
脾	絶対重量		↓ 96														
	対体重比																
副腎	絶対重量					↑ 108											
	対体重比		↑ 109	↑ 109	↑ 112												↑ 111
卵巣	絶対重量			↓ 86													
	対体重比				↓ 92							↑ 124	↑ 124				

↑, ↓: ≤ 0.05, ↑, ↓: ≤ 0.01, ↑, ↓: ≤ 0.001で統計学的有意差を示す (Studentの t検定)。表中の数字の内、体重の上の数字は実際重量、その他は対照群に対する変動率 (%) 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丸紅株式会社にある。

病理学検査;

投与後第 26、52、78 及び 104 週の定期解剖時に放血屠殺し解剖した。切迫屠殺動物及び死亡動物はその都度解剖した。

肉眼的異常は、部位、外観、大きさ、硬さ等について検査した。

組織学検査は、第 52 及び 104 週の定期解剖動物並びに死亡及び切迫屠殺動物の以下の臓器、組織について実施した。組織は 10%中性緩衝ホルマリン液で固定し、常法に従ってパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオシン染色した。

脳、脊髄、末梢神経(坐骨神経)、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、脾、胸骨(骨髓を含む)、リンパ節(腸間膜)、心、大動脈(胸部)、唾液腺(顎下腺)、食道、胃(前胃、腺胃)、肝、膵、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肺(気管を含む)、腎、膀胱、精巣、前立腺、卵巣、子宮及び性器付属器、眼、筋肉(大腿筋)、皮膚、乳腺。

非腫瘍所見;

肉眼的検査では、全ての検査時期において検体投与の影響を示唆する病変は認められなかった。

組織学的検査により 52 週時点の計画屠殺動物の雄の 50ppm 投与群以外の全ての検体投与群で、肝の肉芽巣及び腎の尿細管内好酸性小体の出現が対照群に比較して多く認められ、また雌の 1,600ppm 投与群で 10 例中 3 例と少数例ではあるが尿細管ヘンレワな部の拡張が観察された。これらは検体投与の影響によるものと示唆されたが、104 週時点の計画屠殺動物では検体投与群に多い所見としては認められなかった。104 週時点計画屠殺動物で検体投与の影響が示唆される病変として、雄では脾の造血亢進、腎の色素沈着、雌では腎の硝子滴変性、管腔拡張、リンパ球浸潤、線維化などの慢性腎症に関連する病変、また慢性腎症に起因した二次性的変化と考えられる甲状腺の C 細胞過形成、上皮小体増生がそれぞれ対照群に比較して検体投与群に多く発生した。しかしこれらの病変は、特異的な病変ではなくいずれも自然発生性の病変として対照群にも認められた。

組織学的検査で統計学的に有意差の認められた非腫瘍所見及び亜急性毒性試験及びイヌの慢性毒性試験で標的臓器であると考えられた肝の全ての非腫瘍所見を後頁の表にまとめた。

腫瘍性所見;

検体投与によると考えられる腫瘍あるいは、薬量に依存性の発生を示す腫瘍は認められなかった。発生数の上から、他群に比較しやや多い発生を示した腫瘍として、雄の 50ppm 投与群で前立腺腺腫が、逆に少ない発生を示したのは、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

雄の 800ppm 投与群の甲状腺 C 細胞腺腫及び、雌の 1,600ppm 投与群のラ氏島腺腫が上げられる。しかし、これらは薬量依存性がなく、偶発性の事象と考えられた。その他対照群を含めて多い発生が認められたのは、雄の精巣間細胞腫、雌雄の下垂体腺腫が上げられるが、群間には差は認められなかった。また、腫瘍総数の比較では、悪性腫瘍数、良性腫瘍数とも群間に有意な増減は認められなかった。雄の 200ppm 投与群の総腫瘍数が他群に比較してやや多い値を示したが、これは良性腫瘍数が他群に比較して多かったためである。しかし担腫瘍動物数では、他群と差はなかった。後頁に腫瘍数及び観察された全腫瘍を示した。

結論； 1,600ppm 投与群では、雌雄に体重増加抑制が認められ、飼料効率も減少した。血液学的検査の結果、雄のヘマトクリット値、ヘモグロビン量及び赤血球数が投与第 26 週に僅かに減少し、78 週時には逆に増加した。更に 78 週時では MCV の減少も認められた。雌では投与第 26 週にヘマトクリット値、ヘモグロビン量、MCV、MCH、MCHC、血小板数及びリンパ球比率の減少、好中比率の増加が認められ、投与第 78 週に赤血球数が減少した。血液生化学検査では、雌雄に GOT、GPT 及び LDH の減少が、更に雄で総ビリルビンの増加、総蛋白、アルブミン及び ALP の減少、雌で総蛋白の増加、クレアチニン、Na 及び K が減少した。臓器重量測定の結果、雌雄共に肝重量及び対体重比が全期間を通じて増加し(雄の 78 週時の肝重量は減少)、腎重量及び対体重比については、雄の投与後第 78 及び 104 週の絶対重量は僅かに減少した以外は全ての検査時期で増加した。この他雄では、副腎の絶対重量及び対体重比が増加し、脾の絶対重量が減少した。病理学的検査の結果のうち、非腫瘍性病変では、52 週計画屠殺動物の雄で肝の肉芽巣及び腎の尿細管内好酸性小体の出現、104 週計画屠殺動物の雄で脾の増血亢進、腎の色素沈着、雌で慢性腎症に関連する腎の硝子滴変性、管腔拡張、リンパ球湿潤、線維化等の病変が認められた。

尚、検体投与によると考えられる腫瘍性病変は観察されなかった。

800ppm 投与群では、雄に対照群に比較して体重の低値を示した週が断続的に、飼料効率は雌雄で低値を示した週が認められた。血液学的検査では、雌で測定週により MCH、MCHC の減少が認められた。血液生化学検査の結果、雌雄に GOT、GPT 及び ALP 活性の減少が認められた。臓器重量測定結果では、104 週計画屠殺動物の雌で肝及び腎重量が増加し、雌雄で肝及び腎の対体重比が試験期間を通じて増加した。病理学検査の結果、52 週計画屠殺の雄で肝の肉芽巣及び腎の尿細管内好酸性小体の出現、104 週計画屠殺動物の雄で脾の増血亢進、腎の色素沈着、雌で慢性腎症に関連する腎の硝子滴変性、管腔拡張、リンパ球湿潤、線維化等の病変が認められた。

尚、検体投与によると考えられる腫瘍性病変は観察されなかった。

200ppm 投与群では、雄に対照群に比較して僅かながら低値を示した週が認められた。血

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

液生化学検査の結果、雄で ALP の、雌でクレアチニンの減少が認められた。病理学検査の結果では、非腫瘍性病変で、52 週計画屠殺動物の雄で肝の肉芽巢及び腎の尿細管内好酸性小体の出現、104 週計画屠殺動物の雌で慢性腎症に関連する腎の諸病変が認められた。

尚、検体投与によると考えられる腫瘍性病変は観察されなかった。

50ppm 投与群では、雌雄共に体重、飼料効率、臨床検査結果、臓器重量測定結果に、200ppm 以上の投与群で認められた変化はなく、病理学検査結果にも検体投与に起因すると考えられる病変は観察されなかった。

以上の結果からクミロンはラットに対して発癌性はなく、慢性毒性試験における最大無作用量及び確実中毒量は、次の如く判定した。

		雄	雌
無作用量	50ppm	2.67mg/kg/日	3.40mg/kg/日
確実中毒量	1,600ppm	90.8mg/kg/日	113mg/kg/日

また、組織学的病理検査結果より、発生数の増加及び発生時期の早期化の認められた腫瘍性病変はなく、クミロンはラットに対して発癌性を有しないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

非腫瘍性病変 - 52 週計画殺動物

性別		病変が認められた動物数									
		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	50	200	800	1,600	0	50	200	800	1,600
組織	検査動物数	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	病変										
骨髓	肉芽巣	0	0	0	0	1	2	1	3	1	2
脾	色素沈着	9	10	10	10	9	10	10	10	10	10
胸腺	萎縮	9	10	10	10	10	10	9	9	10	10
リンパ節	肉芽巣	8	10	10	10	9	10	10	10	10	10
胃	扁平上皮増生	1	1	0	0	0	2	2	3	0	1
腺外分泌腺	腺管増生	2	3	2	1	3	0	0	1	1	1
肝	別表に記した。										
腎	好塩基化	8	7	9	10*	10*	1	2	1	3	4
	尿細管内好酸性小体	5	5	8	10	10	0	0	0	0	0
	石灰沈着	0	0	0	0	0	10	9	10	10	10
	蛋白円柱	8	6	9	8	9	1	1	1	5	5
	尿細管ヘンレワな部 拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
精巣	間質細胞増生	7	5	9	7	5					
前立腺	細胞浸潤	3	4	5	4	4					
下垂体	嚢胞	1	2	1	0	2	5	5	2	6	6
甲状腺	C細胞過形成	0	3	1	0	0	0	1	2	0	0

*: $P \leq 0,05$ で統計学的有意差を示す (Fischer 正確確率検定法)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

非腫瘍性病変— 104 週計画殺動物

性 別		病変が認められた動物数														
		雄					雌									
投与群 (ppm)		0	50	200	800	1,600	0	50	200	800	1,600					
組 織	検査動物数	39	42	37	37	39	38	42	41	38	37					
	病 変															
心	線維化	32	33	24	25	33	23	20	20	20	23					
骨 髄	色素沈着	0	2	0	2	1	9	5	4	2*	3					
	肉芽巣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
脾	色素沈着	38	41	37	36	36	38	41	41	38	34					
	髄外造血亢進	0	1	2	4	5*	6	6	4	7	6					
リンパ節	肉芽巣	34	38	36	35	34	36	35	38	29*	34					
胸 腺	萎 縮	39	42	37	37	39	38	42	41	38	37					
	腺管細胞増生	30	36	32	26	32	34	40	40	37	37					
胃	腺腔拡張	8	13	13	13	13	10	12	14	16	17					
	線 維 化	24	28	30	22	22	18	20	15	15	6**					
	扁平上皮増生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
腺外分泌腺	腺管増生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
肝	別 表 に 記 し た 。															
腎	好塩基化	38	42	36	37	39	38	42	40	38	37					
	尿細管内好酸性小体	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
	慢性腎症	33	34	33	32	36	23	29	33*	31*	33**					
	石灰沈着	1	3	4	2	4	38	42	41	38	37					
	色素沈着	16	21	19	24*	28**	14	22	22	20	19					
	硝子滴変性	26	23	22	26	30	20	26	22	29*	32**					
	蛋白円柱	38	42	37	37	38	38	42	40	38	37					
	尿細管ヘンレワナ部 拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
	リンパ球浸潤	35	35	30	31	35	25	26	30	32*	32*					
	線 維 化	36	35	33	35	37	24	28	33	32*	34**					
精 巢	萎 縮	37	42	37	37	37	/									
	間質細胞増生	0	0	0	0	0										
前立腺	前立腺炎	13	22	20	16	15										
	線 維 化	10	14	11	14	7										
	細胞浸潤	0	0	0	0	0										
子 宮	腺腔拡張											16	10	11	10	10
下垂体	囊 胞	4	8	4	7	6						20	23	18	17	19
	色素沈着	12	11	17	12	10						18	20	16	20	24
甲状腺	C細胞過形成	16	17	19	15	18						22	31	27	29	33**
上皮小体	増 生	14	18	18	17	19						14	27*	26*	22	20
副 腎	血管拡張	3	4	6	5	7	14	19	12	14	11					
	空 胞 化	10	9	10	6	6	15	15	14	11	15					
	髄質増生	13	9	6	9	15	4	4	4	4	5					
ラ氏島腺	増 生	9	5	6	5	2*	1	2	1	1	1					
脳	硝子体出現	14	15	19	7	13	20	20	22	25	17					
眼	骨 化 生	23	18	18	18	22	10	3*	3*	8	4					

*:P≤0.05、**:P≤0.01 で統計学的有意差を示す(Fischer 正確確率検定法)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

非腫瘍性病変 — 死亡及び切迫殺動物

数字は切迫屠殺及び死亡動物数の合計。

性 別		病変が認められた動物数														
		雄					雌									
投 与 群		0	50	200	800	1,600	0	50	200	800	1,600					
組 織	検査動物数	12	8	13	13	11	12	8	9	12	13					
	病 変															
心	線維化	4	5	8	5	3	3	1	2	2	6					
脾	色素沈着	8	6	10	7	7	8	7	6	6	9					
	造血亢進	3	2	4	3	2	1	1	5*	3	5					
リンパ節	色素沈着	7	2	3	4	4	1	4	0	3	3					
	肉芽巣	6	6	10	9	7	7	5	4	5	9					
胸 腺	萎 縮	11	8	13	13	11	11	8	9	11	11					
	腺管細胞増生	6	6	11	6	5	9	6	8	11	7					
胃	浮 腫	7	3	3	5	2	3	0	3	2	6					
	腺腔拡張	1	2	5	4	2	1	1	4	5	2					
	潰 瘍	5	1	3	0*	1	4	0	3	1	2					
	線維化	6	6	8	11	4	4	5	5	7	6					
	扁平上皮増生	7	2	7	4	4	6	2	3	7	10					
腺外分泌腺	腺管増生	4	2	3	2	4	1	1	0	0	1					
肝	別 表 に 示 し た 。															
腎	好塩基化	10	7	13	11	10	9	5	5	8	11					
	慢性腎症	6	5	10	6	5	5	3	3	3	9					
	石灰沈着	2	2	2	0	0	12	8	9	11	12					
	色素沈着	4	4	9	4	2	2	1	3	5	3					
	蛋白円柱	11	7	13	13	11	10	6	6	11	13					
	管腔拡張	4	4	5	2	1	1	0	2	1	4					
	尿細管上皮壊死	1	1	2	3	0	2	1	2	6	2					
	リンパ球浸潤	7	4	9	4	6	3	4	3	4	8					
	線維化	6	5	11	8	7	6	3	3	3	9					
精 巢	萎 縮	9	7	13	10	7	/									
	異型細胞出現	5	1	6	2	3										
前立腺	前立腺炎	5	3	9	5	3										
	線維化	3	6*	7	5	4										
精 囊	萎 縮	7	6	8	8	8										
下垂体	色素沈着	6	3	6	3	2						3	4	4	5	5
甲状腺	C細胞過形成	1	2	3	2	2						5	4	3	6	7
上皮小体	増 生	3	4	7	3	3	3	1	4	3	9					
副 腎	血管拡張	1	1	2	2	0	4	4	1	6	4					
	空胞化	6	4	7	7	2	5	2	3	6	6					
脳	硝子体出現	3	1	8	2	3	6	1	2	4	2					
	脳室拡張	1	1	4	1	1	3	2	2	1	4					

*: $P \leq 0.05$ で統計学的有意差を示す (Fischer 正確確率検定法)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

肝の組織学的病理検査 52 週計画殺動物

< 雄 >

投与群 (ppm)		0			50			200			800			1,600					
検査動物数		9			10			10			10			10					
組織	病変程度 病変	1			2			3			1			2			3		
		肝	壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	海綿状変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0			
	細胞変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	肉芽巣	1	0	0	1	0	0	5	0	0	4	0	0	6	0	0*			
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0			
	結節性動脈周囲炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0			
	胆管増生	3	0	0	7	0	0	8	0	0	4	0	0	2	0	0			
	肝横隔面結節	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0			
	卵形細胞増殖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	細胞増殖巣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0			

< 雌 >

投与群 (ppm)		0			50			200			800			1,600					
検査動物数		10			10			10			10			10					
組織	病変程度 病変	1			2			3			1			2			3		
		肝	壊死	1	0	0	2	0	0	2	0	0	3	0	0	1	0	0	
	海綿状変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	細胞変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0			
	色素沈着	5	0	0	4	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0			
	肉芽巣	8	0	0	10	0	0	9	0	0	8	0	0	10	0	0			
	リンパ球浸潤	0	0	0	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0			
	結節性動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	胆管増生	1	0	0	1	0	0	3	0	0	1	0	0	3	0	0			
	肝横隔面結節	3	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0			
	卵形細胞増殖	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0			
	細胞増殖巣	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0			

*; $P \leq 0.05$ で統計学的有意差を示す (Fisher 正確確率検定法)。検定は、各病変数の合計で行なった。

病変程度: 1; 軽度 2; 中等度 3; 重度

肝の組織学的病理検査 104 週計画殺動物

< 雄 >

投与群 (ppm)		0			50			200			800			1,600		
検査動物数		39			42			37			37			39		
組織	病変	病変程度			病変程度			病変程度			病変程度			病変程度		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
肝	梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	血管拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	胆管拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	虚脱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	囊胞	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	細胞変性	14	0	0	11	0	0	9	0	0	7	0	0	10	0	0
	色素沈着	5	0	0	5	0	0	0	0	0*	2	0	0	5	0	0
	脂肪化	8	1	0	8	0	0	3	1	0	6	0	0	3	0	0
	壊死	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	単細胞壊死	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	海綿状変性	1	0	0	3	0	0	2	0	0	5	0	0	0	0	0
	肝細胞腫大	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肉芽巣	21	0	0	22	1	0	21	0	0	25	1	0	22	0	0
	リンパ球浸潤	2	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	結節性動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	胆管増生	39	0	0	41	0	0	34	0	0	25	0	0**	26	0	0**
	髄外増血	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
	肝横隔面結節	6	0	0	5	0	0	2	0	0	1	0	0	5	0	0
	卵形細胞増殖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
細胞増殖巣	9	0	0	7	0	0	11	0	0	9	0	0	7	0	0	
転移	2	0	0	2	0	0	1	0	0	3	0	0	1	0	0	

< 雌 >

投与群 (ppm)		0			50			200			800			1,600		
検査動物数		38			42			41			38			37		
組織	病変	病変程度			病変程度			病変程度			病変程度			病変程度		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
肝	梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管拡張	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2	0	0	1	0	0
	うっ血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	胆管拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	虚脱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	囊胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	細胞変性	8	0	0	11	0	0	10	0	0	9	0	0	8	0	0
	色素沈着	8	0	0	11	0	0	5	0	0	5	0	0	4	0	0
	脂肪化	7	0	0	11	0	0	4	0	0	5	0	0	2	0	0
	壊死	8	0	0	4	0	0	6	0	0	3	0	0	4	0	0
	単細胞壊死	2	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	海綿状変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肉芽巣	27	0	0	30	1	0	31	0	0	28	1	0	14	0	0**
	リンパ球浸潤	5	0	0	6	0	0	6	0	0	2	0	0	4	0	0
	結節性動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	胆管増生	11	0	0	10	0	0	6	0	0	7	0	0	16	0	0
	髄外増血	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
	肝横隔面結節	4	0	0	5	0	0	6	0	0	2	0	0	3	0	0
	卵形細胞増殖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
細胞増殖巣	5	0	0	6	0	0	6	0	0	8	0	0	3	0	0	
転移	1	0	0	4	0	0	1	0	0	1	0	0	2	0	0	

*; P ≤ 0.05 **; P ≤ 0.01 で統計学的有意差を示す (Fisher 正確確率検定法)。検定は各病変数の合計で行なった。

病変程度: 1; 軽度 2; 中等度 3; 重度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

肝の組織学的病理検査死亡及び切迫殺動物

< 雄 >

投与群 (ppm)		0			50			200			800			1,600		
検査動物数		12			8			13			13			11		
組織	病変程度	病変			病変			病変			病変			病変		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
肝	梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	うっ血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	動脈硬化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血栓	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	虚脱	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	細胞変性	0	0	0	2	0	0	3	0	0	2	0	0	2	0	0
	色素沈着	4	0	0	1	0	0	3	0	0	2	0	0	2	0	0
	脂肪化	4	1	0	3	0	0	4	1	0	2	1	0	2	0	0
	壊死	0	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0
	単細胞壊死	1	0	0	1	0	0	4	0	0	4	0	0	0	0	0
	海綿状変性	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	肉芽巢	4	0	0	4	0	0	2	0	0	3	0	0	2	0	0
	リンパ球浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	クーパー細胞動員	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	胆管増生	9	0	0*	6	0	0	9	1	0	9	0	0	3	0	0*
	胆管線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	髓外造血	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0	0
線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
肝横隔面結節	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
卵細胞増殖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
細胞増殖巢	0	0	0	2	0	0	2	0	0	1	0	0	1	0	0	
転移	2	0	0	3	0	0	4	1	0	6	0	0	3	0	0	

*; $P \leq 0.05$ で統計学的有意差を示す (Fisher 正確確率検定法)。検定は、各病変数の合計で行なった。

病変程度: 1; 軽度 2; 中等度 3; 重度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

< 雄 >

投与群 (ppm)		0			50			200			800			1,600		
検査動物数		12			8			9			12			13		
組織	病変	病変程度			病変程度			病変程度			病変程度			病変程度		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
肝	梗塞	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	血管拡張	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	静脈硬化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血栓	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	虚脱	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	細胞変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	1	0	0
	色素沈着	2	0	0	4	0	0	3	0	0	1	1	0	1	0	0
	脂肪化	2	0	0	1	0	0	2	2	0	2	0	0	4	0	0
	壊死	1	0	0	1	0	0	2	1	0	0	0	0	2	0	0
	単細胞壊死	3	0	0	3	0	0	2	0	0	5	0	0	4	0	0
	海綿状変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝細胞腫大	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	2	0	0
	肉芽巣	4	0	0	3	0	0	2	0	0	2	0	0	6	0	0
	リンパ球湿潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	クッパー細胞動員	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	胆管増生	5	0	0	1	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0
	胆管線維化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	髄外造血	1	0	0	1	0	0	4	0	0	0	0	0	2	0	0
	線維化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	肝横隔面結節	2	0	0	2	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0
卵細胞増殖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
細胞増殖巣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
転移	5	0	0	3	0	0	4	0	0	7	0	0	3	0	0	

*Fisher の正確確率検定法により統計学的処理をしたがいずれの項目にも有意差は認められず。

病変程度: 1;軽度 2;中等度 3;重度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

腫瘍発生分布表

(M);悪性腫瘍、(B);良性腫瘍

死亡時期	組織	性別 投与群 (ppm) 腫瘍名	腫瘍発生数									
			雄					雌				
			0	50	200	800	1,600	0	50	200	800	1,600
0 週死亡	ツンバル腺	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	検査動物数		12	9	13	13	11	12	8	11	12	14
	腫瘍総数	良性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
52 週計画屠殺	心	神経鞘腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肺	肺胞/細気管支 上皮腺腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	間細胞腫 (B)	0	0	1	2	1					
	子宮	内膜間質利-フ (B)						0	1	0	0	0
	下垂体	腺腫 (B)	1	2	0	0	1	1	1	1	0	1
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	検査動物数		9	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	腫瘍総数	良性	1	2	3	2	3	1	2	1	1	1
		悪性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計	1	2	3	2	3	1	2	1	1	1
53 78 死亡	脾	単核細胞白血病 (M)	0	1	0	0	1	0	0	2	1	0
	舌	表皮嚢腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	精巣	間細胞腫 (B)	0	1	0	0	1					
	前立腺	腺腫 (B)	0	1	0	0	0					
	包皮腺	腺腫 (B)	0	1	0	0	0					
	子宮	内膜肉腫 (M)						1	0	1	0	0
	下垂体	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	脳	松果体腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮下組織	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	検査動物数		0	3	0	1	2	2	1	5	1	3
	腫瘍総数	良性	0	3	0	1	2	0	0	1	1	1
悪性		0	1	0	0	2	2	1	3	1	1	
合計		0	4	0	1	4	2	1	4	2	2	
79 104 週死亡	骨髄	血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	心	粘液腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	脾	単核細胞白血病 (M)	2	2	4	6	2	5	3	1	5	3
	リンパ節	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肺	肺胞/細気管支 上皮腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1
胃	平滑筋肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

死亡 時期	組 織	性 別		雄					雌									
		腫瘍名	投与群 (ppm)	0	50	200	800	1,600	0	50	200	800	1,600					
79 104 週 死 亡	空腸	平滑筋腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
	結腸	平滑筋腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0				
	肝	肝細胞腫 (B)		0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0				
	腎	腺 癌 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0				
	乳 腺	線維腺腫 (B)		0	1	0	0	0	2	1	0	1	2					
	精 巢	間細胞腫 (B)		8	6	11	12	7										
	包皮腺	腺 腫 (B)		0	0	0	0	1										
	陰 囊	中皮腫 (M)		0	0	0	1	1										
	子 宮	内膜間質性肉腫 (B)												3	1	1	1	1
		平滑筋腫 (B)												0	0	0	1	0
		腺 癌 (M)												0	0	1	0	0
		内膜肉腫 (M)												0	0	0	1	0
		平滑筋肉腫 (M)												0	0	0	2	1
	膺	表皮嚢腫 (B)												0	1	0	0	0
	陰核腺	腺 腫 (B)												0	1	0	0	1
		腺 腫 (B)							7	3	7	4	3	3	4	2	5	6
	下 垂 体	腺 腫 (B)							0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺 癌 (M)							0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲 状 腺	C細胞腺腫 (B)		2	2	1	0	0	1	0	0	1	1					
		濾胞細胞腺腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1					
		C細胞癌 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0					
		濾胞細胞癌 (M)		1	0	1	0	1	0	0	0	0	0					
	副 腎	褐色細胞腫 (B)		0	0	3	1	1	0	0	0	1	0					
	ラ 氏 島	腺 腫 (B)		1	1	3	0	4	2	0	0	0	0					
	脳	星細胞膠腫 (M)		1	0	0	1	0	1	0	0	0	0					
	ジ ン バ ル 腺	腺 癌 (M)		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0					
		表皮嚢腫 (B)		1	0	0	1	0	0	0	0	0	0					
	皮 膚	扁平上皮乳頭腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0					
		扁平上皮癌 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0					
		線 維 腫 (B)		1	1	1	1	1	0	0	0	0	0					
皮 下 組 織	線維肉腫 (M)		1	0	0	0	1	0	0	0	0	0						
	組織球性肉腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0						
	平滑筋肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0						
	骨 腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0						
骨	骨原性肉腫 (M)		1	0	0	2	0	0	0	0	0	0						
	骨 腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0						
検 査 動 物 数				11	6	13	12	9	10	7	6	11	11					
腫瘍総数	良 性			20	16	30	18	19	14	9	4	10	13					
	悪 性			7	2	7	11	5	7	3	3	10	4					
	合 計			27	18	37	29	24	21	12	7	20	17					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

死亡 時期	組 織	性 別 腫瘍名	雄					雌																																											
			0	50	200	800	1,600	0	50	200	800	1,600																																							
104 週 計 画 屠 殺	心	線維腫 (B)	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1																																							
	脾	単核細胞白血病 (M)	3	5	2	4	1	1	6	2	1	4																																							
	胸 腺	胸腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0																																							
	リンパ節	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0																																							
	肺	肺胞/細気管支 上皮腺腫 (B)	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1																																							
		肺胞/細気管支 上皮腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0																																							
	胸 膜	内皮腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																							
	舌	扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0																																							
	胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0																																							
	膵 外 腺	腺 腫 (B)	1	1	0	2	0	0	1	0	0	1																																							
	十二指腸	腺 腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0																																							
	空 腸	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1																																							
	回 腸	腺 癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0																																							
	肝	肝細胞腺腫 (B)	4	4	6	3	3	5	1	1	2	2																																							
		血管内皮腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																							
	腎	良性移行上皮腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0																																							
		脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0																																							
		腺 腫 (B)	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0																																							
		腺 癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0																																							
	膀 胱	良性移行上皮腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0																																							
	乳 腺	腺 腫 (B)	1	0	2	1	0	0	1	0	0	1																																							
		線維腺腫 (B)	0	1	1	0	0	5	4	6	1	1																																							
		線維腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0																																							
	精 巢	間細胞腫 (B)	38	39	36	37	38	/																																											
	前立腺	腺 腫 (B)	0	4	2	0	0						/																																						
		腺 癌 (M)	1	2	0	1	0											/																																	
	包皮腺	腺 腫 (B)	0	0	1	0	1																/																												
	陰 囊	中皮腫 (M)	0	2	0	1	2																					/																							
卵 巢	顆粒膜・莖膜 細胞腫 (B)	/					1																										1	1	0	0															
	腺 腫 (B)						/																										1	0	1	1	0														
子 宮	子宮内膜間質性 肉腫 (B)																																/					9	10	12	8	10									
	顆粒細胞腫 (B)																																					/					0	0	1	0	0				
	腺 癌 (M)																																										/					1	0	0	1
子宮内膜肉腫 (M)	/											0																																				2	0	0	0
陰核腺												腺 腫 (B)	/																																			1	0	0	0
下垂体												腺 腫 (B)						14	17	21	14	14																										15	22	19	21

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

死亡 時期	組 織	性 別		雄					雌					
		投与群 (ppm)		0	50	200	800	1,600	0	50	200	800	1,600	
		腫瘍名												
104 週 計 画 屠 殺	甲 状 腺	C細胞腺腫 (B)		6	4	7	1	5	4	7	4	4	2	
		濾胞細胞腺腫 (B)		0	1	1	0	2	0	1	1	0	2	
		C細胞癌 (M)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		濾胞細胞癌 (M)		0	2	0	1	1	1	1	0	0	0	0
	上皮小体	腺 腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	副 腎	腺 腫 (B)		0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
		褐色細胞腫 (B)		7	2	4	6	4	1	0	1	0	0	2
		神経節性神経腫 (B)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性褐色細胞腫 (M)		0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0
	ラ氏島	腺 腫 (B)		12	14	15	10	13	6	6	4	7	2	
	脊 髄	星細胞膠腫 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	脳	顆粒細胞腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		髄膜腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
		星細胞膠腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
	耳	無色素性黒色腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	ツノバル腺	腺 腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
		腺 癌 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	皮 膚	表皮嚢腫 (B)		2	3	0	1	1	1	1	1	0	2	
		角化棘細胞腫 (B)		0	0	1	0	2	0	0	0	0	1	
		扁平上皮乳頭腫 (B)		2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		扁平上皮癌 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		基底細胞癌 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	皮下組織	線維腫 (B)		0	0	3	1	0	0	0	0	0	1	
		線維肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
脂肪腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0			
角化棘細胞腫 (B)		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0			
脂肪肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
骨	骨原性肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
検 査 動 物 数			39	42	37	37	39	38	42	41	38	37		
腫瘍総数	良 性		89	95	104	81	89	54	59	54	46	43		
	悪 性		7	12	4	10	6	4	9	5	2	8		
	合 計		96	107	108	91	95	58	68	59	48	51		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

腫瘍発生分布表一 全動物数

(M);悪性腫瘍、(B);良性腫瘍

組 織	性 別 投与群 (ppm) 腫瘍名	腫 瘍 発 生 数									
		雄					雌				
		0	50	200	800	1,600	0	50	200	800	1,600
骨 髄	血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
心	線維腫 (B)	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1
	神経鞘腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	粘液腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
脾	単核細胞白血病 (M)	5	8	6	10	4	6	9	5	7	7
胸 腺	胸腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
リパ 節	悪性リパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
肺	肺泡/細気管支腺腫 (B)	0	1	2	1	3	0	0	0	0	1
	肺泡/細気管支腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
胸 膜	内皮腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌	表皮嚢腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	1	0	1	1	1
	平滑筋肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膵 外 腺	腺 腫 (B)	1	1	0	2	0	0	1	0	0	1
十二指腸	腺 腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
空 腸	平滑筋腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
回 腸	腺 癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
結 腸	平滑筋腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
肝	肝細胞腺腫 (B)	4	5	7	3	3	5	2	2	2	2
	血管内皮腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎	良性移行上皮腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺 腫 (B)	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	腺 癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
膀 胱	良性移行上皮腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
乳 腺	腺 腫 (B)	1	0	2	1	0	0	1	0	0	1
	線維腺腫 (B)	0	2	1	0	0	7	5	6	2	3
	線維腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
精 巢	間質細胞腫 (B)	46	46	48	51	47					
前立腺	腺 腫 (B)	0	5*	2	0	0					
	腺 癌 (M)	1	2	0	1	0					
包皮腺	腺 腫 (B)	0	1	1	0	2					
陰 囊	中皮腫 (M)	0	2	0	2	3					

*;P≤0.05 で統計学的有意差を示す(Fisher 正確確率検定法)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

腫瘍発生分布表— 全動物数

(M);悪性腫瘍 1(B);良性腫瘍

組 織	性 別 投与群 (ppm)	腫 瘍 発 生 数									
		雄					雌				
		腫瘍名	0	50	200	800	1,600	0	50	200	800
卵 巢	肉芽/卵胞膜細胞腫 (B)						1	1	1	0	0
	腺 腫 (B)						1	0	1	1	0
子 宮	内膜間質炎 (B)						12	12	13	9	11
	顆粒細胞腫 (B)						0	0	1	0	0
	平滑筋肉腫 (B)						0	0	0	1	0
	腺 癌 (M)						1	0	1	1	2
	内膜肉腫 (M)						1	2	1	1	0
	平滑筋肉腫 (M)						0	0	0	2	1
膺	表皮嚢腫 (B)						0	1	0	0	0
陰核腺	腺 腫 (B)						1	1	0	0	3
下垂体	腺 腫 (B)	22	22	28	18	19	19	27	23	26	18
	腺 癌 (M)	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1
甲状腺	C細胞腺腫 (B)	8	6	9	1*	5	5	7	4	5	3
	濾胞細胞腺腫 (B)	0	1	1	0	2	0	1	1	0	3
	C細胞腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	濾胞細胞癌 (M)	1	2	1	1	2	1	0	0	0	0
上皮小体	腺 腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
副 腎	腺 腫 (B)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	神経節性神経腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	褐色細胞腫 (B)	7	2	7	7	5	1	0	1	1	2
	悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0
ラ氏島	腺 腫 (B)	13	15	18	10	17	8	6	4	7	2
脳	顆粒細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	髄膜腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	松果体腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	星細胞膠腫 (M)	1	0	0	2	0	1	0	0	0	1
脊 髄	星細胞膠腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
耳	無色素性黒色腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
ジンバル腺	腺 腫 (B)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	腺 癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
皮 膚	表皮嚢腫 (B)	3	3	0	2	1	1	1	1	0	2
	角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	2	0	0	0	0	1
	扁平上皮乳頭腫 (B)	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	基底細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
皮下組織	線 維 腫 (B)	1	1	4	2	1	0	0	0	0	1
	角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

*;P≤0.05 で統計学的有意差を示す(Fisher 正確確率検定法)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

組 織	性 別 投与群 (ppm) 腫瘍名	腫瘍発生数									
		雄					雌				
		0	50	200	800	1,600	0	50	200	800	1,600
皮下組織	脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)	1	1	0	0	1	0	0	0	0	
	組織球性肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	脂肪肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
骨	骨腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	骨肉腫 (M)	2	0	0	2	0	0	0	0	0	
検査動物数		60	61	60	60	60	60	60	62	60	61
腫瘍数	良 性	111	116	137	102	113	69	70	60	58	58
	悪 性	14	15	11	21	13	13	13	11	13	13
	総 数	125	131	148	123	126	82	83	71	71	71
担腫瘍動物数	良 性	51	52	53	52	52	42	45	38	39	36
	悪 性	12	14	11	19	13	13	12	11	13	13
	合 計 ¹⁾	63	66	64	71	65	55	57	49	52	49
腫瘍の認められなかった動物数		9	9	7	8	7	13	12	15	16	17

¹⁾;腫瘍の発生が認められた延べ動物数

3) マウスを用いた発癌性試験

(資料 19)

試験機関: (財)食品農医薬品安全性評価センター (GLP 対応)

報告書作成年: 1992 年

検体純度: %
 試験動物: B6C3F₁系マウス 1群雌雄各70匹 開始時 6週齢
 開始時体重 雄;18.1g~22.5g 雌;14.8g~19.9g
 試験期間: 104週間(1989年5月9日~1991年5月7日)
 投与方法: 検体を基礎飼料に0、100、600及び1,200ppmの濃度で混入し、104週間にわたって自由に摂取させた。検体添加飼料は飼育室に2週間放置しても安定であったため2週間に1回調製した。

用量設定根拠:

0、100、400、1,600、6,400及び25,000ppmの濃度で実施したマウスを用いた90日間反復経口投与毒性試験(資料12)で、雌雄共1,600ppm以上の投与群の肝重量及び対体重比が有意に増加したことから、発癌性試験の最大耐量は、1,600ppmの3/4程度と判断され、本試験の最高投与用量を1,200ppmとした。中用量はその半分量、低用量を中用量の1/6の100ppmに設定した。投与後52週及び78週で中間屠殺する衛星群を設け以下のように試験群を設定した。

投与群 (ppm)	衛星群(52週屠殺)		衛星群(78週屠殺)		主群(104週屠殺)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0	10	10	10	10	50	50
100	10	10	10	10	50	50
600	10	10	10	10	50	50
1,200	10	10	10	10	50	50

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率;

全動物について一般状態及び生死を毎日2回観察した。雄では投与後43週まで、雌では20週まではいずれの群にも異常は認められなかった。

雌雄共に観察された症状は、瘦削、立毛、耳介等の蒼白、皮下部の腫瘍、体表面の腫瘍、腹腔内の腫瘍、呼吸促迫、側臥位、体温の低下、自発運動の低下、外傷、被毛の汚れ及び光沢消失、眼球周囲の腫張、歯の異常、腹部膨満であった。

上記以外に雄のみに認められた症状は、泌尿・生殖器の潰瘍、角膜異常、陰

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

茎異常で、雌のみに認められたのは、全眼球炎、肥満、円背位、斜頸及びびよめき歩行であった。これらは、一般的にこの系統のマウスで老化に伴って観察されるもので、発生率には群間差は認められず、検体投与に起因した症状とは考えられなかった。

衛星群及び主群における死亡率は以下の通りであった。

投与群 (ppm)			0	100	600	1,200
死 亡 率 (%)	衛星群 (52週屠殺)	雄	10	0	0	0
		雌	0	10	0	0
	衛星群 (78週屠殺)	雄	10	0	20	0
		雌	0	10	0	0
	主群 (104週屠殺)	雄	30	18	22	18
		雌	12	14	24	18
	累 積	雄	30.1	18.3	24.2	18.0
		雌	12.0	16.2	23.7	16.8

52週屠殺の衛星群では、対照群の雄及び100ppm投与群の雌各々1例が死亡したのみで、各群の死亡率に検体投与の影響は認められなかった。

78週屠殺の衛星群では、雄の対照群及び雌の100ppm投与群で各々1例、雄の600ppm投与群で2例が死亡したが、用量依存性は認められなかった。主群では雄の対照群でやや高い死亡率を示したが、各群の死亡率に一定した傾向は認められず、用量依存性は認められなかった。

体重変化；

投与開始から投与後第26週までは毎週1回、以後投与終了時まで隔週に1回測定した。

体重は雌雄共600及び1,200ppm投与群で対照群と比較して低値を示した週が認められ、0～104週の体重増加量は1,200ppm投与群の雌雄で低値を示し、体重増加抑制が認められた。しかし、100ppm投与群では雌雄共軽微な変化が認められたが、いずれも正常範囲内の変化であった。(背景データは本報告書に添付)

飼料摂取量及び飼料効率；

飼料摂取量は毎週1回給餌した残量を測定し、給餌量から残量を差し引いて週毎に算出した。

飼料効率及び検体摂取量は、体重及び飼料摂取量から算出した。但し飼料効率の算出は投与後第52週までとした。

飼料摂取量は、1,200ppm投与群の雄で投与開始直後から26週前後まで僅かながら増加傾向が認められ、0～13週及び0～26週の総摂取量は対照群に比

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

較して統計学的(Student の t 検定)に有意に増加したが、以後の摂取量は対照群と差はなく、従って全試験期間を通じての総摂取量は対照群との間に差は認められなかった。100ppm 投与群の雌で、投与期間を通じて断続的に摂取量の減少した週が認められ、投与後 26 週以後の期間毎の総摂取量が減少したが、薬量相関性のない変化で検体投与に起因した変化とは考えられなかった。その他の雌雄の群で認められた統計学的有意差は、継続性や一定の傾向が認められず検体投与の影響とは考えられなかった。

飼料効率、投与後 0～13 週の間で雄の検体を投与した全ての群で、雌では 600 及び 1,200ppm 投与群で減少傾向が認められた。その後雌雄共、投与週が進むに従い群間差は徐々になくなり、雄の 1,200ppm 投与群の 0～52 週の平均飼料効率は、極めて僅かの減少が認められたのみであった。

検体摂取量；

体重及び飼料摂取量から算出した雌雄各投与群の 104 週間平均検体摂取量は次の通りであった。

投与群 (ppm)		100	600	1,200
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	14.4	87.3	178
	雌	17.7	109	219

血液学的検査；

投与後 52 及び 78 週には各群計画屠殺動物について、投与終了時には全生存動物について 16 時間絶食させた後、エーテルで麻酔して開腹後腹部大動脈から採血した。抗凝固剤として EDTA-3K を添加した初血を用いて以下の項目について測定した。

白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、ヘモグロビン量(HGB)、ヘマトクリット値(HCT)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数(PLT)、白血球百分率(DLC)。

1,200ppm 投与群雄で、全検査時期を通じて白血球数が、また 52 週にヘモグロビン量が僅かに減少した。同投与群雌では、投与終了時の検査において血小板数の増加が認められた。

600ppm 投与群雄で 78 週の検査時期に白血球数が僅かに減少し、同投与群雌では投与終了時に血小板数が増加した。

100ppm 投与群の雌では 104 週の検査時期に白血球数が僅かに減少した。しかし、これらはいずれも軽微な変化であり、本検体のマウスの血液に対する影響は極めて弱いものと考えられた。

統計学的に対照群との間で有意差の認められたのは次頁の表の通りであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

< 雄 >

投与群 (ppm)	1 0 0			6 0 0			1,2 0 0		
検査時期 (週)	52	78	104	52	78	104	52	78	104
HGB							↓ 99		
RBC				↓ 96					
MCV						↑ 102			
MCH	↓ 98			↑ 105					
MCHC			↓ 98			↓ 97		↓ 98	
WBC					↓ 55		↓ 61	↓ 58	↓ 73
EOSN		↑ 200	↑ 100			↑ 100		↑ 200	

< 雌 >

投与群 (ppm)	1 0 0			6 0 0			1,2 0 0		
検査時期 (週)	52	78	104	52	78	104	52	78	104
HCT						↑ 105			
HGB						↑ 103			
RBC						↑ 105			
MCH								↑ 102	
MCHC					↓ 99			↑ 102	
PLT						↑ 109			↑ 123
WBC			↓ 61						
D L C	NEUT		↑ 116						
	MONO								↓ 0
	BASO						↑ 0		
	LUC			↓ 0			↓ 0		↓ 0

↑, ↓; P ≤ 0.05、↑, ↓; P ≤ 0.01、↑, ↓; P ≤ 0.001 で統計学的有意差を示す(Studentの t 検定)。表中の数字は対照群に対する変動率 (%)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丸紅株式会社にある。

臓器重量;

投与終了時の定期解剖時に、放血屠殺した計画殺動物の脳、心、肝、腎、脾、副腎、精巣及び卵巣を自動天秤を用いて測定し、対体重比を算出した。検体投与に起因すると考えられる変化は、1,200ppm 投与群の雌のみに認められ、心重量及び対体重比の増加と脾重量及び対体重比の減少であった。その他、雄の 1,200ppm 投与群で脳、心、腎及び精巣の対体重比の増加、同投与群雌で脳の対体重比の増加が認められたが、これらは体重増加抑制に起因した二次的变化であると考えられた。

上記以外に対照群と比較して有意差の認められた臓器があったが、極めて軽微な変化か、薬量相関性のない変化であった。対照群と比較して有意差の認められたのは以下の通りであった。

性 別		雄			雌		
投与群 (ppm)		100	600	1,200	100	600	1,200
体 重		39.0 100	38.7 99	36.5 ↓ 94	34.3 99	35.7 103	32.8 94
脳	絶対重量	↓ 98					
	対体重比			↑ 106			↑ 106
心	絶対重量					↑ 106	↑ 106
	対体重比			↑ 107			↑ 109
腎	絶対重量				↓ 96		
	対体重比			↑ 108			
脾	絶対重量						↓ 69
	対体重比						↓ 72
精巣 / 卵巣	絶対重量						
	対体重比			↑ 109	↑ 159		

↑, ↓ ; $P \leq 0.05$, ↑, ↓ ; $P \leq 0.01$ で統計学的有意差を示す (Studentの t検定)。表中体重の上の数字は実際重量、その他は、対照群に対する変動率 (%)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丸紅株式会社にある。

病理学検査；

投与終了時(104週)の定期解剖時に放血屠殺し、病理解剖した。切迫屠殺動物及び死亡動物はその都度解剖した。肉眼的異常は、部位、外観、大きさ、硬さ等を病理解剖所見記録シートに記録した。

組織学的病理検査は、次の臓器、組織について実施した。

組織は 10%ホルマリン中性緩衝液で固定し、常法に従ってパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオシン染色し、組織学的病理検査に供した。

脳、脊髄、末梢神経(坐骨神経)、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、脾、胸骨(骨髄を含む)、リンパ節(腸間膜)、心、大動脈(胸部)、唾液腺(顎下腺)、食道、胃(前腎・腺胃)、肝、胆嚢、膵、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肺(気管を含む)、腎、膀胱、精巣、前立腺、卵巣、子宮及び性器付属器、眼、筋肉(大腿筋)、皮膚、乳腺(雌のみ)、肉眼的病変部。

非腫瘍性所見；

肉眼的観察では、計画屠殺動物の 1,200ppm 投与群の雄で肝の結節が増加し、雌の子宮の内腔拡大が減少した。

また、切迫屠殺動物及び死亡動物では、肺の結節が 100ppm 投与群で低い発生率を示した。しかし、これらを含めていずれも薬量に依存した変化ではなく、検体投与に起因した変化であるとは考えられなかった。

組織学的観察では、計画屠殺動物及び切迫・死亡動物に共通して発生率の増減を伴う所見は認められなかった。また、発生数の上からも検体投与群に増加傾向の認められた所見は観察されなかった。

しかし、計画屠殺動物の雄で前立腺のリンパ球浸潤、雌で肝の細胞増殖巣及び脳の硝子体が 1,200ppm 投与群で高い発生率を示し、同群雄のリンパ節のリンパ濾胞増生は低い発生率を示した。これらの変化は病変の程度に差が認められないこと、低薬量投与群には一定の傾向が認められないことから検体投与による影響とは考えられなかった。

また、切迫屠殺・死亡動物においては、雄の 1,200ppm 投与群に骨髄の赤血球造血低下、胃の腺腔拡張、脊髄の硝子体及び骨の変性が観察されたが、検体投与による影響ではなく、個々の病態を反映したものと推察された。

組織学的観察で統計学的に有意差の認められた病変及び標的臓器である肝の全ての病変を後頁に表にまとめた。

腫瘍性所見；

検体投与群に薬量に依存した発生率の増加傾向が、明確に示された腫瘍は観察されなかった。しかし、雌雄共に肝細胞腺腫の発生率は高薬量群である 1,200ppm 投与群のみで統計学的に有意に高く、検体投与の影響が示唆され

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

た。しかしながら悪性腫瘍の肝細胞癌には、雌雄共に対照群と比較して全て検体投与群に特に発生の増加が認められないこと、雄では肝細胞増殖巣にも特に発生率の増加が認められなかったことなどから、検体が肝を標的として明確な発癌性を示すとは考えられなかった。

また切迫屠殺・死亡動物において、腫瘍発生に関しては、特にその早期発現を示すような群間の差は認められなかった。腫瘍総数の群間比較では、悪性腫瘍、良性腫瘍共有意差は全く認められなかった。最後に観察された時期別及び組織別の全腫瘍を表にまとめた。

結論： クミルロンのマウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験(資料 12)では、肝の肝細胞腫脹を伴う軽い変性及び肝細胞壊死・胆管増生、またラットの同試験(資料 11)では、胆管増生・肝細胞壊死及び脂肪化などの障害が観察されており、肝が標的臓器であることが認められた。一方催腫瘍性を見た本試験では、クミルロンの影響が示唆された腫瘍は、雌雄共 1,200ppm 投与群で発生率の増加が認められた良性腫瘍である肝細胞腺腫のみであった。悪性腫瘍である肝細胞癌は、雌雄共に発生の増加は認められなかった。また、肝の細胞増殖巣も雌の 1,200ppm 投与群のみに発生率の増加が認められ、雄では特に発生率の増加を示さなかったこと、更にラットを用いた慢性/発癌性併合試験(資料 18)では検体投与群で増加を示した腫瘍は全く認められなかったことなどから、クミルロンが肝を標的として明確な発癌性を示すとは考えられなかった。肝細胞腺腫以外に薬量に依存して発生率の増加を示した腫瘍は認められず、腫瘍発生時期の短縮にも薬量依存性が認められず、また腫瘍発生による切迫屠殺・死亡動物の増加や腫瘍発生率にも薬量依存性は認められなかった。

以上の所見から、本試験では B6C3F₁ 系マウスに対してクミルロンの発癌性を明確に示唆する結果は得られず、したがってクミルロンによる発癌性の誘発の可能性は極めて少ないと判断された。

また、1,200ppm 投与群では雌雄で体重増加抑制、雌で心重量及び対体重比の増加、脾重量及び対体重比の減少、600ppm 投与群では雌雄に体重増加抑制が認められ、100ppm 投与群は対照群と差が認められないことから、無作用量は 100ppm と判断された。

		雄	雌
無作用量	100ppm	14.4mg/kg/日	17.7mg/kg/日

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

非腫瘍性病変 - 計画屠殺動物

性 別		病 変 が 認 め ら れ た 動 物 数											
		雄				雌							
投 与 群		0	100	600	1,200	0	100	600	1,200				
組 織	検査動物数	35	41	39	41	44	43	38	41				
	病 変												
骨 髄	色素沈着	25	34	33	32	37	34	30	30				
脾	色素沈着	3	2	0	2	19	20	11	18				
	赤血球系造血亢進	6	7	5	9	8	12	7	5				
	髄外造血亢進	1	1	0	3	6	1	0*	1				
リンパ節	出 血	19	21	22	21	5	2	6	3				
	髄外造血	8	10	7	5	3	0	4	1				
	リンパ濾胞増生	14	16	14	6*	5	3	7	8				
	洞組織球症	18	18	19	25	16	9	9	17				
胸 腺	萎 縮	32	36	33	40	36	38	29	34				
	髄質増生	11	8	8	10	8	7	7	4				
	カスパー氏嚢胞	5	2	0*	2	0	0	1	0				
胃	腺腔拡張	13	14	19	19	28	19	22	18				
	糜 爛	11	13	8	14	19	12	19	20				
	扁平上皮増生	18	23	21	28	24	20	25	29				
膵外分泌腺	リンパ球浸潤	3	2	4	3	18	10	18	13				
	萎 縮	5	0*	0*	0*	36	38	29	34				
肝	別 表 に 示 し た 。												
唾液腺	リンパ球浸潤	12	12	15	16	16	22	17	15				
腹 膜	脂肪壊死	0	1	1	1	5	4	0*	1				
腎	好塩基化	25	30	22	32	1	2	2	3				
	脂肪化	30	37	38	36	0	0	0	0				
	蛋白円柱	29	32	29	30	27	29	27	24				
	リンパ球浸潤	21	26	22	27	29	30	31	29				
膀胱	リンパ球浸潤	9	9	3*	10	33	25	27	23				
卵 巢	萎 縮	/				21	22	14	18				
	黄体減少					16	14	21	16				
子 宮	子宮留水症					5	0*	1	3				
	嚢胞状内膜増生					44	43	38	40				
	扁平上皮化生					22	20	19	16				
腔	基底細胞増生					12	14	14	15				
甲 状 腺	嚢 胞					7	7	6	7	17	12	12	12
	嚢腫状増生					0	0	1	1	0	6*	1	3

*: $P \leq 0.05$ で統計学的有意差を示す (Fischer 正確確率検定法)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

性 別		病 変 が 認 め ら れ た 動 物 数							
		雄				雌			
投 与 群		0	100	600	1,200	0	100	600	1,200
組 織	検査動物数	35	41	39	41	44	43	38	41
	病 変								
副 腎	線 維 化	0	1	0	0	17	22	21	19
	紡錘細胞増生	33	37	34	38	44	43	38	41
脳	石灰沈着	28	36	33	35	41	38	36	37
	硝子体	25	27	14**	26	20	13	16	27*
脊 髄	硝子体	29	35	32	35	34	34	28	34
眼	石灰沈着	4	1	0*	1	13	6	7	12
骨	変 性	19	22	22	21	21	18	22	20
	線維性骨性病変	1	1	1	1	38	41	36	38

*: $P \leq 0.05$ 、**.: $P \leq 0.01$ で統計学的有意差を示す(Fischer 正確確率検定法)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

非腫瘍性病変 — 切迫屠殺及び死亡動物

性 別 投 与 群		病 変 が 認 め ら れ た 動 物 数							
		雄				雌			
		0	100	600	1,200	0	100	600	1,200
組 織	検査動物数	15	9	11	9	6	7	12	9
	病 変								
骨 髄	赤血球造血低下	1	1	0	4*	0	1	2	1
	色素沈着	8	5	6	3	5	4	8	3
	造血亢進	6	3	7	2	2	2	3	3
脾	赤血球系造血亢進	11	6	10	6	4	5	5	4
リンパ節	出 血	5	5	1	3	2	0	0	1
	形質細胞増加	2	1	4	0	1	1	7	3
胸 腺	萎 縮	14	7	10	8	5	4	12	8
肺	転 移	8	2	1*	3	3	3	3	1
胃	腺腔拡張	3	2	4	6*	2	3	5	4
	扁平上皮増生	6	2	6	2	2	0	4	5
肝	別 表 に 示 し た 。								
腎	好塩基化	4	3	7	5	1	0	3	2
	脂肪化	13	6	9	9	0	0	0	0
	蛋白円柱	10	5	9	6	3	4	9	5
	リンパ球浸潤	3	3	4	4	3	1	4	4
	転 移	4	0	1	2	0	5*	2	1
膀胱	リンパ球浸潤	1	0	0	0	4	3	5	4
卵 巢	萎 縮	/				4	5	10	4
子 宮	嚢胞状内膜増生					6	6	11	8
膣	基底細胞増生					1	3	7	3
包皮腺	拡 張	6	4	3	5	0	0	0	0
甲 状 腺	嚢 胞	6	2	1	1	2	2	8	6
副 腎	紡錘細胞増生	10	7	9	7	6	6	12	9
脳	石灰沈着	13	8	8	9	6	7	11	6
	硝子体	7	6	5	6	0	2	5	2
脊 髄	硝子体	8	6	4	9*	4	5	7	6
骨	変 性	7	1	6	9**	3	5	7	3

*:P≤0.05、**:P≤0.01で統計学的有意差を示す(Fischer 正確確率検定法)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

肝の組織学的病理検査 (計画殺動物)

< 雄 >

投与群 (ppm)		0			100			600			1,200		
検査動物数		35			41			39			41		
組織	病変	病変程度			病変程度			病変程度			病変程度		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
肝	血管拡張	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	出血	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血栓	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	異細胞	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	色素沈着	3	0	0	2	0	0	1	0	0	2	0	0
	脂肪化	5	2	0	5	2	0	6	1	0	9	2	0
	巨大細胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	硝子滴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	有糸分裂	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	壊死	1	0	0	6	0	0	3	1	0	4	0	0
	単細胞壊死	2	1	0	3	1	0	1	1	0	1	1	0
	膿瘍	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	大食細胞集積	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肉芽巣	10	0	0	10	1	0	5	0	0	3	2	0
	細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	2	0	0	2	0	0	1	0	0	1	0	0
	胆管線維化	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
髄外造血	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
線維化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	
細胞増殖巣	8	0	0	8	0	0	13	0	0	8	0	0	
転移	2	0	0	1	0	0	1	0	0	2	0	0	

< 雌 >

投与群 (ppm)		0			100			600			1,200		
検査動物数		44			43			38			41		
組織	病変	病変程度			病変程度			病変程度			病変程度		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
肝	血管拡張	0	0	0	2	0	0	1	0	0	1	0	0
	出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血栓	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	異細胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	色素沈着	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪化	4	0	0	8	0	0	5	0	0	1	0	0
	巨大細胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	硝子滴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	有糸分裂	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	壊死	1	1	0	3	1	0	2	0	0	3	0	0
	単細胞壊死	4	1	0	2	0	0	2	0	0	1	0	1
	膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	大食細胞集積	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肉芽巣	11	0	0	16	0	0	10	0	0	7	0	1
	細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	1	0	0	3	0	0
	リンパ球浸潤	12	0	0	6	0	0	11	1	0	11	1	0
	胆管線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
髄外造血	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
線維化	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
細胞増殖巣	1	0	0	5	0	0	2	0	0	9	0	0	
転移	2	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	

*: $P \leq 0,05$ で統計学的有意差を示す (Fisher の確率検定法)。検定は、各病変数の合計で行なった。
病変程度=1; 軽度 2; 中等度 3; 重度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

肝の組織学的病理検査 (切迫殺・死亡動物)

< 雄 >

投与群 (ppm)		0			100			500			1,200		
検査動物数		15			9			11			9		
組織	病変	病変程度			病変程度			病変程度			病変程度		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
肝	血管拡張	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	出血	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	細胞核大小不同性亢進	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	色素沈着	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	脂肪化	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0
	出血性壊死	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	有糸分裂	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	壊死	2	3	1	1	0	1	2	2	1	4	2	0
	単細胞壊死	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肉芽巣	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肉芽性炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	クッパー細胞動員	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0
	胆管増生	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	赤血球食細胞増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	髄外造血	3	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0
	線維化	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
増生	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
細胞増殖巣	1	0	0	2	0	0	4	0	0	0	0	0	
転移	2	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0	

< 雌 >

投与群 (ppm)		0			100			500			1,200		
検査動物数		6			7			12			9		
組織	病変	病変程度			病変程度			病変程度			病変程度		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
肝	血管拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	細胞核大小不同性亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	色素沈着	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	脂肪化	2	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
	出血性壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	有糸分裂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	壊死	0	0	0	1	1	0	3	2	0	3	0	0
	単細胞壊死	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	空胞化	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	肉芽巣	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肉芽性炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0
	クッパー細胞動員	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	胆管増生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	赤血球食細胞増加	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	髄外造血	1	0	0	2	0	0	4	0	0	0	0	0
	線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
増生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
細胞増殖巣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
転移	1	0	0	6	0	0	5	0	0	1	0	0	

*:P≤0.05 で統計学的有意差を示す (Fisher の確率検定法)。検定は、各病変数の合計で行なった。

病変程度: 1;軽度 2;中等度 3;重度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

腫瘍発生分布

(M);悪性腫瘍、(B);良性腫瘍

死 亡 時 期	組 織	腫瘍発生数								
		性 別 投与群 (ppm) 腫瘍名	雄				雌			
			0	100	600	1,200	0	100	600	1,200
0 52 週 死 亡	検査動物数		1	0	0	0	0	0	0	0
	腫瘍総数	良 性	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪 性	0	0	0	0	0	0	0	0
		合 計	0	0	0	0	0	0	0	0
53 78 週 死 亡	脾	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ節	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺	肺胞/細気管支 上皮腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腺 外 分泌腺	腺 癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝	肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		胆管細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	1	2	0	0	0	0	0	2
	脳	上皮嚢腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮下組織	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	骨	骨肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	検査動物数		3	4	2	0	0	1	1	4
	腫瘍総数	良 性	3	0	1	0	0	0	0	1
		悪 性	3	2	1	0	0	1	0	3
合 計		6	2	2	0	0	1	0	4	
79 104 週 死 亡	脾	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		骨髄性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	リンパ節	白血病 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0
		悪性リンパ腫 (M)	3	1	2	2	1	3	2	1
	肺	肺胞/細気管支 上皮腺腫 (B)	0	1	0	0	1	1	0	0
		肺胞/細気管支 上皮癌 (M)	2	0	0	1	0	0	0	0
	肝	肝細胞腺腫 (B)	3	0	6	4	0	0	3	1
		血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		胆管細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	6	3	7	4	3	2	1	2
		平滑筋肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性血管内皮腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	精巣上体	黄色線維腫 (B)	1	1	0	0				
乳 腺	腺 癌 (M)					0	0	1	0	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

死 時 期	組 織	性 別		雄				雌			
		投与群 (ppm)		0	100	600	1,200	0	100	600	1,200
		腫瘍名									
79 104 週 死 亡	子 宮	平滑筋腫 (B)					0	0	1	0	
		組織球性肉腫 (M)					0	0	1	1	
	下垂体	腺 腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	ラ氏島	腺 癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	ハ-ター腺	腺 腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		腺 癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	シソバル腺	腺 癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	皮下組織	黄色線維腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	骨	骨肉腫 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0	
	検 査 動 物 数		11	5	9	9	6	6	11	5	
	腫瘍総数	良 性	4	3	7	5	1	1	7	1	
		悪 性	14	5	9	8	5	8	8	4	
合 計		18	8	16	13	6	9	15	5		
104 週 計 画 屠 殺	心	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	骨 髄	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	脾	血管腫 (B)	1	0	3	1	1	3	0	0	
		悪性リパ腫 (M)	1	0	0	0	0	1	1	0	
	リンパ節	ホジキン病 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		悪性リパ腫 (M)	1	3	1	4	6	4	2	1	
	肺	肺胞/細気管支 上皮腺腫 (B)	4	7	6	2	1	1	2	4	
		肺胞/細気管支 上皮癌 (M)	2	2	3	4	1	2	3	0	
	胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	1	3	1	1	
	脾 外 分泌腺	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	十二指腸	腺 腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	回 腸	腺 癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		悪性リパ腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	盲 腸	悪性リパ腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
肝	肝細胞腺腫 (B)	19	24	23	31*	8	7	9	15*		
	血管腫 (B)	0	1	1	0	0	0	1	0		
	肝芽細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0		
	肝細胞癌 (M)	6	10	6	11	2	3	5	1		
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0		
	悪性血管内皮腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0		
	悪性リパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0		

*; $P \leq 0.05$, で統計学的有意差を示す (Fisher 正確確率検定法)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

死 時期	組 織	性 別		雄				雌			
		投与群 (ppm)		0	100	600	1,200	0	100	600	1,200
		腫瘍名									
104 週 計 画 屠 殺	網	悪性リパ腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	腹 膜	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	精巣上体	黄色線維腫 (B)	1	1	1	0					
	乳 腺	腺 癌 (M)					0	0	1	0	
		囊腺腫 (B)					1	2	1	0	
	卵 巢	血管腫 (B)					1	0	0	0	
		顆粒膜・莖膜細胞腫 (B)					1	0	1	0	
		内膜間質性リパ (B)					1	0	0	0	
	子 宮	血管腫 (B)					0	1	1	0	
		平滑筋腫 (B)					0	0	0	1	
		間質リパ (B)					0	1	1	0	
		脱落膜腫 (B)					0	1	0	0	
		腺 癌 (M)					1	0	0	0	
		組織球形肉腫 (M)					1	1	0	1	
		膣	扁平上皮乳頭腫 (B)					0	0	1	0
	陰核腺	扁平上皮細胞癌 (M)					0	0	0	1	
	下 垂 体	腺 腫 (B)	0	1	0	0	1	2	0	1	
		下垂体中葉腺腫 (B)	1	0	1	0	2	1	0	0	
	上 皮 小 体	腺 腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	甲 状 腺	腺 腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	副 腎	悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	ラ 氏 島	腺 腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	脊 髄	上皮嚢腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	ハ-タ-腺	腺 腫 (B)	4	6	2	3	2	4	4	2	
		腺 癌 (M)	1	0	0	0	0	1	1	0	
	皮 膚	角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	皮下組織	血管腫 (B)	1	0	0	0	1	1	0	0	
		脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
黄色線維腫 (B)		0	2	0	1	0	0	0	0		
無色素性黒色腫 (B)		0	0	0	0	0	0	1	0		
線維肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0		
検 査 動 物 数			35	41	39	41	44	43	38	41	
腫瘍総数	良 性		32	44	39	40	22	30	23	25	
	悪 性		13	15	11	21	14	13	15	4	
	合 計		45	59	50	61	36	43	38	29	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

腫瘍発生分布—全動物

(M);悪性腫瘍、(B);良性腫瘍

組 織	腫瘍名	性 別 投与群 (ppm)	腫 瘍 発 生 数							
			雄				雌			
			0	100	600	1,200	0	100	600	1,200
心	血管腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	1
骨 髄	血管腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0
脾	血管腫 (B)		1	0	4	1	1	3	1	0
	悪性リンパ腫 (M)		1	0	0	0	0	1	1	0
	骨髄性白血病 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0
リンパ 節	ホジキン病 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
	白血病 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0
	組織球性肉腫 (M)		0	0	0	0	0	1	1	0
	悪性リンパ腫 (M)		4	4	3	6	7	8	4	2
肺	肺胞/細気管支 上皮腺腫 (B)		5	8	6	2	2	2	2	4
	肺胞/細気管支 上皮癌 (M)		4	2	3	5	1	2	3	0
胃	扁平上皮乳頭腫 (B)		0	1	0	0	1	3	1	1
腺 外 分 泌 腺	血管腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0
	腺 癌 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0
十二指腸	腺 腫 (B)		0	0	0	1	0	0	0	0
回 腸	腺 癌 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0
	悪性リンパ腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0
盲 腸	悪性リンパ腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
肝	肝細胞腺腫 (B)		22	24	29	35**	8	7	12	17*
	血管腫 (B)		1	1	2	0	0	0	1	0
	胆管細胞癌 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
	肝芽細胞腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0
	肝細胞癌 (M)		13	15	13	15	5	5	6	5
	平滑筋肉種 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
	組織球性肉腫 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0
	悪性血管内皮腫 (M)		0	1	0	0	1	0	0	0
悪性リンパ腫 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0	
網	悪性リンパ腫 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0
腹 膜	血管腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0
精巢上体	黄色線維腫 (B)		2	2	1	0				
卵 巢	腺 癌 (M)						0	0	2	0
	嚢腺腫 (B)						1	2	1	0
	血管腫 (B)						1	0	0	0
	顆粒膜・爽膜 細胞腫 (B)						1	0	1	0

*;P≤0.05、**;P≤0.01で統計学的有意差を示す(Fisher 正確確率検定法)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

組 織	性 別	腫 瘍 発 生 数								
		投与群 (ppm)	雄				雌			
			腫瘍名	0	100	600	1,200	0	100	600
子 宮	内膜間質性利-フ (B)						1	0	0	0
	血管腫 (B)						0	1	1	0
	平滑筋腫 (B)						0	0	1	1
	間質利-フ (B)						0	1	1	0
	脱落膜腫 (B)						0	1	0	0
	腺 癌 (M)						1	0	0	0
	組織球性肉腫 (M)						1	1	1	2
膣	扁平上皮乳頭腫 (B)					0	0	1	0	
陰核腺	扁平上皮癌 (M)					0	0	0	1	
下 垂 体	腺 腫 (B)	0	1	0	0	1	2	1	1	
	下垂体中葉腺腫 (B)	1	0	1	0	2	1	0	0	
上皮小体	腺 腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
甲 状 腺	腺 腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
副 腎	悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
ラ 氏 島	腺 腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	腺 癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
脳	上皮嚢腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
脊 髄	上皮嚢腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
ハ-タ-腺	腺 腫 (B)	4	6	2	4	2	4	4	2	
	腺 癌 (M)	1	0	0	0	0	2	1	0	
ジ-パ-ル腺	腺 癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
皮 膚	角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
皮下組織	血管腫 (B)	1	0	0	0	1	1	1	0	
	脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	黄色線維腫 (B)	0	3	0	1	0	0	0	0	
	無色素性黒色腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	1	1	
骨	骨肉腫 (M)	2	0	0	0	0	1	0	0	
検 査 動 物 数		50	50	50	50	50	50	50	50	
腫瘍総数	良 性	39	47	47	45	23	32	30	27	
	悪 性	30	22	21	29	19	22	23	11	
	合 計	69	69	68	74	42	54	53	38	
担腫瘍動物数	良 性	30	32	34	37	20	20	24	24	
	悪 性	24	21	20	25	17	19	20	11	
	合 計	54	53	54	62	37	39	44	35	
腫瘍の認められなかった動物数		8	11	12	5	21	18	16	18	

*;P≤0.05、**;P≤0.01 で統計学的に有意差を示す (Fisher 正確確率検定法)。

(12) .繁殖毒性及び催奇形性

1)繁殖毒性

ラットを用いた繁殖試験

(資料 20)

試験機関: (財)食品農医薬品安全性評価センター (GLP 対応)

報告書作成年:1991 年

検体純度: %

試験動物: Slc:SD 系ラット 1 群雌雄各 25 匹 開始時 5 週齢

開始時体重 雄;114g~143g 雌;92g~126g

投与期間: P 世代:生後 5 週間から交配前 8 週間投与し、雄は交配終了時までとし、雌は交配、妊娠及び哺育期間(F₁の離乳時まで)を通じて投与した。

F₁ 世代:離乳時に 1 腹当り雌雄各 2 匹を無作為に選別し、離乳直後から交配前 8 週間投与し、雄は交配終了時まで、雌は交配、妊娠及び哺育期間(F₂離乳時まで)を通じて投与した。

(1990 年 1 月 29 日~1990 年 8 月 19 日)

投与方法: 基礎飼料に検体を 100、600 及び 3,600ppm になるように混合し、自由に摂取させた。

混合は、検体と基礎飼料を重量対重量に基づいてリボンミキサーで 20 分間行った。検体添加飼料は 2 週に 1 回調製した。なお対照群には基礎飼料のみを自由に摂取させた。

用量設定根拠:各群 5 匹ずつのラットを用いて、0、160、800、1,600、4,000ppm の用量で交配前 4 週間から交配、妊娠及び哺育期間を通じて親動物に検体を投与した用量設定試験を実施した結果、母動物の離乳時の剖検で 1,600ppm 以上の投与群で肝重量が増加し、対体重比が 800ppm 以上の投与群で増加した。また、4,000ppm 投与群の新生児の雌雄で生後 21 日の体重値が統計学的に有意に低く検体投与の影響が認められた。親動物及び新生児共に影響の認められたのは 4,000ppm であった。本試験の投与用量は投与期間が交配前 8 週間であることから、臓器重量変化及び体重増加抑制が予想される 3,600ppm を最高用量とし、以下公比 6 で減じ、600 及び 100ppm を設定した。

交配・調整・選抜及び観察・検査項目:概要を次頁の表にまとめた。

一般状態及び死亡率;試験期間を通じて全動物の一般状態及び生死を毎日観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

世代	期間(週・日)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	生育(8週)	雌雄1対1で交配。交配は臍垢中の精子で確認(妊娠0日)	体重・摂餌量を週1回測定 交配前10日間性周期観察 交配状況の観察
	交配(10日)		交配終了後雄の病理組織学的検査 交尾不成立雌の病理組織学的検査
	妊娠(22日)		体重測定:妊娠0,7,14,21日目 摂餌量測定:妊娠7,14,21日目
	出産	生後4日目に各同腹児数を雌雄各4匹に調整	出産状況の観察 新生児数、死産児数、外表異常、性別
哺育(22日)	母動物(P)の 体重測定:出産後0,7,14,21日目 摂餌量:出産後7,14,21日目 不妊動物の病理組織学的検査 新生児(F ₁)の 体重測定:生後0,4,7,14,21日目		
F ₁	離乳	継代用の各群雌雄2匹ずつを選別し投与開始。生後8~9週齢で1群雌雄各25匹になるように選抜	母動物(P)の臓器重量測定、病理組織学的検査 継代用以外の児動物の病理組織学的検査
	生育(8週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	交配(10日)		(P世代に準ずる)
	妊娠(22日)		(P世代に準ずる)
出産	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)	
哺育(22日)		(P世代に準ずる)	
F ₂	離乳	(F ₁ 世代に準ずる)	母動物(F ₁)、新生児(F ₂)全例解剖

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

交配及び妊娠の確認、生殖能検査；交配に先立ち雌動物は、10日間の性周期観察を行った。交配は8週間投与後の13週齢から行い、同群内の雄と雌を1対1で最長10日間同居させ、翌朝臍垢中に精子の確認された動物を交尾成立と判定し、その日を妊娠0日とした。10日以内に交尾が確認されなかった場合、雄は無処置の雌と、雌は同群内の交尾が確認された雄と夫々2回目の交配を行った。第1回目の交配で交配相手のいない雌は、交尾実績のある同群内の雄と交配した。

繁殖性に関する指標；第1回及び第2回の交配結果、分娩時の観察及び哺育期間中の観察から次式により夫々の指標を算出した。生後発育分化としては、耳介展開、下顎切歯萌出及び眼瞼開裂の発現時期を検査し、1腹児を単位として記録した。F₁の離乳時に1腹当り雌雄各2匹を無作為に選択し、F₁世代としての投与を開始したが、3,600ppm投与群の離乳児は発育状態が悪かったため、離乳児全例を育成させた。

交尾率=(交尾成立動物数/交配に用いた動物数)×100

受胎率=(妊娠動物数/交尾成立動物数)×100

出産率=(新生児を出産した雌動物数/妊娠した動物数)×100

分娩率=(総出産児数/総着床数)×100

出生率=(総新生児数/総着床数)×100

生後4日生存率=(生後4日生存児数/生産児数)×100

離乳時生存率=(離乳時生存児数/生後4日目に調整した児数)×100

臓器重量及び病理組織学的検査；交配終了後の雄動物及び離乳時の母動物を解剖し、肉眼的検査を実施し、脳、心、肝、腎、脾、副腎、精巣/卵巣重量を測定した後、病変部、精巣、精巣上部、精囊、前立腺、膣、子宮、卵巣、脳下垂体の病理組織学的検査を行った。

結果：

P世代に及ぼす影響；

3,600ppm投与群の雌雄で検体投与に起因すると考えられる瀕死動物及び死亡例が生育期間中に認められたが、その他の群及び妊娠・哺育期間中の各群では死亡例は認められなかった。

一般状態の変化としては3,600ppm投与群の雌雄で検体投与に起因する瘦削、立毛及び体温の低下が観察されたが、その他の群では異常は認められなかった。

体重変化では、3,600ppm投与群の生育、妊娠及び哺育期間で雌雄共に検体投与の影響と考えられる体重増加抑制が認められたが、その他の群では正

常な推移が見られた。

摂餌量についても体重変化と同様に 3,600ppm 群のみで統計学的に有意な低下が認められた。

繁殖性に関する検査では 3,600ppm 投与群で雌雄共に統計学的に有意な差は認められなかったが、受胎率が低下し検体投与の影響が示唆された。その他の群では検体投与による影響は認められなかった。

死亡または切迫屠殺した 3,600ppm 投与群の病理組織学的検査では、雌雄の全例に胆管炎が認められ、胆管の増生、線維化、巣状性肝細胞壊死、出血などが散見された。また、多くの雄で腎の尿細管上皮の石灰沈着が見られ、胸腺の萎縮が雌の全例に、雄の殆どの動物に見られた。脾の萎縮が雌雄の全例に認められた。

交配終了後の雄及び離乳時解剖の雌動物の組織学的検査結果で統計学的に有意な差が認められた所見を次の表に示したが、肝、腎及び胸腺の変化は 3,600ppm 投与群のみに認められた。

交尾不成立及び不妊動物の病理組織学的所見では、3,600ppm 投与群雄で胆管の増生、線維化、巣状性肝細胞壊死、肝細胞脂肪化が、また腎の細尿管の拡張・萎縮、尿細管上皮細胞の好塩基性変化・過形成・色素沈着、間質の線維化、蛋白様円柱の形成、リンパ球浸潤が雌雄の多くの動物に認められた。その他精巣に巨細胞を伴う精子形成の減少、精囊及び前立腺の萎縮が一部の動物に認められた。雌では卵巣の黄体における巣状あるいは単細胞性壊死、腔上皮の萎縮などが多くの動物で認められ、不妊との関連が示唆された。

臓器重量でも 3,600ppm 投与群の雄の腎重量、雌の肝重量の増加また、精巣及び卵巣重量の低下が認められた。

100ppm 投与群の雌の子宮で妊娠後の変化(色素沈着したマクロファージ、泡沫細胞集簇および子宮動脈分岐周囲結合組織の硝子様変性などの変化)に統計学的に有意な差が認められたが、いずれの群においても認められた変化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

以上の結果のように検体の P 世代に対する影響は 3,600ppm 投与群で認められ、600ppm 以下の投与群では、検体投与の影響と考えられる異常は、一般毒性学的にも、繁殖性指標に対しても全く認められなかった。

F₁ 世代に及ぼす影響;

検体投与による外形異常は認められなかった。

3,600ppm 投与群の生後 21 日の体重値が雌雄共に低値を示したが、哺育期間

中ではその他検体投与に起因する変化は認められなかった。

離乳後、3,600ppm 投与群においては離乳動物のほぼ全例が生育期間中に死亡した。

一般状態の変化としては、親動物(P)と同様な瘦削、立毛、体温低下、自発運動の低下などが観察された。

死亡動物の肉眼的病理所見では、3,600ppm 投与群において、胸腺の萎縮、肝及び腎の腫大または表面粗造化等の所見がみられ、病理組織学的所見では肝・腎以外に雄で精巣に巨細胞の出現を伴う精子形成の減少、精囊及び前立腺の萎縮、雌で卵巣、子宮及び腔の萎縮が認められた。その他の臓器では、雌の生殖器、胸腺、脾及びリンパ節の萎縮、骨髄における巨核球の変性が殆どの例でみられ、更に種々の臓器で出血が認められた。

交配終了時の雄と離乳時の雌の剖検所見及び臓器重量では、600ppm 以下の投与群では検体投与による影響は認められなかった。

体重変化では、検体投与による影響と思われる低体重及び体重増加抑制が、3,600ppm 投与群雌雄で認められた。また、600ppm 投与群雄の4週から18週間の体重変化においては対照群との間で統計学的に有意な差は認められなかったが(表中)、幾つかの週で統計学的に有意に低い値を示したことから、検体の影響が示唆された。

摂餌量及び飼料効率においても 3,600ppm 投与群の雌雄で低値が認められた。

繁殖性能検査では、3,600ppm 投与群において性周期の不規則化が全例に認められ、交尾率は低く、妊娠動物は認められなかった。

600ppm 以下の投与群では異常は認められなかった。

以上の結果のように、F₁世代に対する影響は、一般毒性学的には、600ppm 以上の投与群で認められた低体重、体重増加抑制ならびに 3,600ppm 投与群で認められた死亡、一般状態の変化、摂餌量及び飼料効率の低下であり、また繁殖性に対する影響としては、3,600ppm 投与群における交尾及び受胎率の低下、病理所見の変化であると考えられた。

F₂世代に及ぼす影響;

100及び600ppm 投与群においては検体投与に起因した外形異常は観察されなかった。また、哺育期間中の観察でも、検体投与に起因すると考えられる異常は観察されず、生後4日生存児率、離乳時生存児率、体重値及び生後発育分化においても対照群と各検体投与群との間に差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丸紅株式会社にある。

結論： 以上の結果から、F₁ 世代に対する検体投与の影響は、P 世代と比べ明らかに強く発現した。これは検体投与を P 世代では、生後 5 週間から開始したのに対して、F₁ 世代では離乳直後から開始したこと、哺育期間中も親動物 (P) を介して検体に暴露されたためであるが、100ppm 投与群では検体投与による影響は認められなかった。

P 世代の繁殖性に及ぼす影響として、3,600ppm 投与群に認められた受胎率の低下のみで、生殖器系臓器に対する影響は少ないと考えられた。他の投与群では検体投与の影響は認められなかった。

F₁ 世代の繁殖性に及ぼす影響として、3,600ppm 投与群で交尾率が低下し、妊娠動物が認められなかったことが上げられるが、600ppm 以下の投与群では検体投与による影響は認められなかった。

以上の所見から、クミルロンの本試験における P 世代及び F₁ 世代に対する一般毒性学的及び繁殖性に及ぼす影響量は以下のように判断された。

		親 (P)	新生児 (F ₁)
		600ppm	100ppm
最大無影響量	雄	(49.31mg/kg/日)	(9.69mg/kg/日)
	雌	(40.25mg/kg/日)	(6.89mg/kg/日)
		3,600ppm	600ppm
影響量	雄	(279.46mg/kg/日)	(58.68mg/kg/日)
	雌	(246.92mg/kg/日)	(40.25mg/kg/日)
繁殖性			
		600ppm	
最大無影響量	雄	(49.31mg/kg/日)	
	雌	(40.25mg/kg/日)	
		3,600ppm	
影響量	雄	(279.46mg/kg/日)	
	雌	(246.92mg/kg/日)	

¹⁾: 申請者注 育成、妊娠、哺育期間の平均検体摂取量の内、最も低い摂取量を採用した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

世代		母:P 児:F ₁				母:F ₁ 児:F ₂				
投与量 (ppm)		0	100	600	3,600	0	100	600	3,600	
動物数	雄	25	25	25	25	25	25	25	4	
	雌	25	25	25	25	25	25	25	4	
親	一般状態	異常なし				立毛・瘦削・ 体温低下	異常なし			立毛・瘦削・ 体温低下
	死亡率(雄/雌)	0.0/0.0	0.0/0.0	0.0/0.0	28.0/12.0	0.0/0.0	0.0/0.0	0.0/0.0	95.9/97.8	
	体重変化 ¹⁾ (g)	雄	321	322	327	180**	417	420	405	101**
		雌	124	122	130	97**	160	164	158	37**
	摂餌量 ¹⁾ (g)	雄	1,199	1,196	1,224	817**	1,256	1,286	1,223	327**
		雌	854	868	872	784*	988	1,002	972	330**
	検体摂取量 (mg/kg/日)	雄 a	0	8.12	49.31	279.46	0	9.69	58.68	315.38
		雌 a	0	8.71	51.20	308.75	0	10.68	62.24	338.15
		雌 b	0	6.95	40.25	246.92	0	6.89	40.25	
		雌 c	0	14.22	87.81	507.00	0	13.37	82.28	
肉眼的病理検査	異常なし				肝・腎の腫大	異常なし			肝・腎の腫大	
病理組織学的検査	別表に示した				別表に示した					
臓器対体重比	別表に示した				別表に示した					
交尾率 ³⁾ (%)	雄	100	100	100	94.4	100	100	100	50**	
	雌	100	100	100	95.5	100	100	100	33.3**	
受胎率 ³⁾ (%)	雄	88(22/25)	92(23/25)	96(24/25)	65.2(15/23)	96(24/25)	92(23/25)	100(25/25)	0.0**	
	雌	88(22/25)	92(23/25)	92(23/25)	76.5(16/21)	96(24/25)	92(23/25)	100(25/25)	0.0	
分娩率 ²⁾ (%)	90.2		88.5	95.1	93.9	92.0	89.7	92.1		
妊娠期間 ¹⁾ (日)	22.2		22.0	21.9	22.2	22.1	22.0	22.0		
着床数/腹 ¹⁾	14.0		14.0	14.0	12.5	13.5	14.3	13.6		
出産率 ³⁾ (%)	100.0		100.0	100.0	81.3	100.0	100.0	100.0		
動物	産児数/腹 ¹⁾	12.6	12.3	13.3	11.8	12.4	12.9	12.5		
	生存児数/腹 ¹⁾	11.9	12.0	13.3	11.7	12.2	12.7	11.7		
	死産児数/腹 ¹⁾	0.7	0.3	0.0	0.1	0.2	0.2	0.8		
	外表異常 ²⁾ (%)	0.0	0.4	0.0	0.0	1.0	1.7	0.3		
	性比 ³⁾ (雄/雌)	0.93(126/135)	1.04(140/135)	0.98(144/147)	0.92(73/79)	0.95(142/150)	0.93(140/150)	1.05(150/143)		
	生後0日生存児 体重 ¹⁾ (g)	雄	6.0	5.9	5.8	5.8	6.1	5.9	6.0	
		雌	5.6	5.6	5.5	5.6	5.7	5.5	5.6	
	生後4日目 生存率 ²⁾ (%)	雄	96.8	94.3	100.0*	97.3	93.7	99.3*	90.7	
		雌	100.0	97.8	98.0	100.0	97.3	99.3	90.9*	
	離乳時 生存率 ²⁾ (%)	雄	98.7	98.9	100.0	100.0	92.4	99.3	96.7	
雌		98.9	98.9	100.0	100.0	95.7	90.0	100.0*		
耳介開展 発現率 ²⁾ (%)	3日目	86.0	61.4	58.3*	84.0	68.5	60.3	49.1		
	4日目	100.0	90.5	95.1	97.3	94.3	99.3	95.1		
下顎切歯 萌出発現 率 ²⁾ (%)	12日目	59.9	65.0	54.0	82.7*	77.6	70.9	70.8		
	13日目	92.0	91.5	93.2	96.9	96.6	95.2	89.3		
	14日目	98.8	99.4	99.4	100.0	100.0	100.0	98.3		
眼瞼開裂 発現率 ²⁾ (%)	16日目	87.7	65.5	74.4	78.6	85.6	80.6	75.8		
	17日目	100.0	93.2	96.0	84.7	100.0	99.4	98.9		
	18日目	100.0	99.4	100.0	93.9	100.0	100.0	100.0		

*; P<0.05, **; P<0.01 で統計学的有意差を示す。 1); Student の t 検定、2); Mann-Whitney の U 検定、3); χ^2 検定

P の体重変化 (雄 0~12 週、雌 0~8 週)、F₁ の体重変化 (雄 4~18 週、雌 4~12 週)、P の摂餌量 (1~8 週の累積)、F₁ の摂餌量 (4~12 週の累積)

検体摂取量 a: 育成期間、b: 妊娠期間、c: 哺育期間

病理組織学的所見

		病変が認められた動物数												備考
投与群 (ppm)		0			100			600			3,600			
検査動物数		22			23			24			11			
組織	病変	病変程度			病変程度			病変程度			病変程度			
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
肝	壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0*	世代:P 性別:♂ 17週齢
	線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0*	
	細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0*	
	胆管増生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3*	
腎	好塩基化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	2**	
	色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	0**	
	石灰沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0*	
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1**	
	線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0**	
	管腔拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	1*	
蛋白円柱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0**		
検査動物数		21			23			22			13			世代:P 性別:♀ 19 - 23 週齢
組織	病変	病変程度			病変程度			病変程度			病変程度			
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
肝	出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	0**	
	腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0*	
	壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3**	
	肉芽巣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0*	
	線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0*	
	有糸分裂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0*	
	細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	3	0**	
	胆管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0*	
	胆管増生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	1**	
血栓静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0*		
子宮	妊娠後の変化 ¹⁾	15	0	0	23	0	0**	19	0	0	11	0	0	¹⁾ 妊娠後の変化 :色素沈着したマクロファージ、泡沫細胞の集簇および子宮動脈分岐周囲結合組織の硝子様変性などの変化。
腔	萎縮	0	0	0	4	0	0	3	0	0	6	3	0**	
	空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0*	
胸腺	萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1*	
	出血	0	0	0	2	0	0	6	0	0*	0	0	0	
卵巣	壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	1	0**	
	検査動物数		22			22			24					
組織	病変	病変程度			病変程度			病変程度			病変程度			世代:F ₁ 性別:♀ 18 - 20 週齢
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
子宮	妊娠後の変化	9	0	0	9	0	0	17	0	0*				
腔	萎縮	2	0	0	4	0	0	8	0	0*				

*; P ≤ 0.05, **; P ≤ 0.01 で統計学的有意差を示す (Fisher 正確確率検定法)。病変程度: 1; 軽度、2; 中等度、3; 重度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸紅株式会社にある。

世 代		P 世 代						F ₁ 世 代				
性別 (時期)		雄 (17週齢)			雌 (離乳時)			雄 (15-19週齢)			雌 (離乳時)	
投与群 (ppm)		100	600	3,600	100	600	3,600	100	600	3,600	100	600
体 重		455	459	321	287	286	272	499	476	163	298	291
		101	102	71	103	103	98	100	96	33	102	100
脳	絶対重量			↓ 93								
	対体重比			↑ 142		↓ 96				↑ 234		
心	絶対重量			↓ 84						↓ 63		
	対体重比			↑ 126					↑ 104			
肝	絶対重量					↑ 107	↑ 123			↓ 51		
	対体重比			↑ 148			↑ 128		↑ 105			
腎	絶対重量			↑ 127		↑ 106				↓ 52		
	対体重比			↑ 210					↑ 112			
脾	絶対重量											
	対体重比	↓ 93	↓ 92	↑ 157								
副腎	絶対重量				↓ 93							
	対体重比			↑ 160	↓ 90							
精巣 / 卵巢	絶対重量	↓ 94		↓ 81			↓ 82			↓ 50		
	対体重比	↓ 94		↑ 115			↓ 84					

↑↓: P≤0.05, ↑↓: P≤0.01で統計学的有意差を示す (Student の t検定)。
 表中の数字は、体重の上の数字は実際重量、その他は対照群に対する変動率 (%)を示す。