

(6) 21日間反復経皮投与毒性

① ラットを用いた21日間反復経皮投与毒性試験

(資料No. 原体-11)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP対応)

報告書作成年 : 2005年

検体純度 : %

供試動物 : SDラット、9-10週齢、体重 : 雄335-410g 雌203-239g、1群雌雄各6匹

投与期間 : 21日間(2005年9月8日-2005年9月28日)

投与方法 : 検体を0、100、300及び1000mg/kg/日の投与量で1日1回6時間、21日間にわたって経皮投与した。

検体を粉末状にし、投与前日に剪毛・剃毛した背部皮膚(6×6cm)に均一に塗布し、0.5mlの蒸留水で湿らせたガーゼ及び閉塞性被覆物で覆った。被覆物除去後、投与部位を生理食塩水(約30-35℃)で洗浄した。

用量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 少なくとも1日2回観察した。また、詳細な状態の観察を初めの1週は毎日、それ以降は週2回実施した。さらに詳細な身体検査を週1回実施した。

検体投与に関連した症状は認められなかった。

皮膚検査 ; 適用前及び被覆物除去時に、適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、Draize法に従って採点した。

検体投与による影響は認められなかった。

体重変化 ; 投与開始1週間前、2日前、投与開始日並びに投与期間中は週1回及び解剖前に全生存動物を対象に測定した。

体重増加量の変化を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
0-3週	107	80	52↓	117	133	161

Dunnett検定 ↓: $p < 0.05$

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

1000mg/kg群雄において、試験期間(0-3週)を通じて軽度な体重増加抑制が認められた。

摂餌量及び食餌効率 ; 摂餌量を試験開始1週間前及び試験期間中は週1回測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量は検体投与による影響が認められなかった。

食餌効率の変化を次表に示す。

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

投与量 (mg/kg/日)	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
1-3週	103	78	53	118	128	156

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

1000mg/kg/日群雄において、試験期間(1-3週)を通じて軽度な食餌効率の減少が認められた。

血液学的検査(末梢血);投与3週に全動物を対象に、一夜絶食後、眼窩洞より採血し、以下の項目について検査した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、白血球数、血液像(白血球百分率及び細胞形態)、血小板数、網状赤血球数、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
ヘマトクリット						104 ↑
ヘモグロビン			105 ↑			107 ↑
MCH					105 ↑	104 ↑
MCHC					103 ↑	103 ↑
白血球数	(72) [9.89]	(82) [11.26]	(71) [9.83]	(79) [8.14]	72 ↓ [7.34]	75 ↓ [7.71]
好中球数	39 ↓ [1.31]	38 ↓ [1.28]	46 ↓ [1.57]			
リンパ球数				72 ↓ [6.17]	68 ↓ [5.82]	66 ↓ [5.63]
好塩基球数			50 ↓			
単球数			59 ↓			
APTT			76 ↓			

Dunnett, Williams; Steel, Shirley検定

↑ ↓: p < 0.05, ↑ ↓: p < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

()内数値は比較のために算出。

[]内数値は実測値。

幾つかの項目で統計学的に有意な変化が認められたが、変化は軽微であり、用量相関性が認められなかったことから、毒性学的意義はないものと考えられた。

尚、これら変化の内、雌雄で軽微な低値を示した白血球数に関しては、個体別値は背景データ範囲(雄:平均 14.08×10^9 個/L ± 4.14 、範囲 $8.91-19.62 \times 10^9$ 個/L、雌:平均 11.27×10^9 個/L ± 3.77 、範囲 $6.12-17.76 \times 10^9$ 個/L)内であった。またリンパ球数の低下は、投与群動物の値が背景データ範囲(雌:平均 8.96×10^9 個/L ± 2.63 、範囲 $4.72-13.06 \times 10^9$ 個/L)内であったものの、対照値が高かったことによると考えられた。同様に好中球数の減少は投与群動物の値が背景データ範囲(雄:平均 2.30×10^9 個/L ± 2.38 、範囲 $0.89-5.08 \times 10^9$ 個/L)内にあり、用量相関性が全く認められな

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

ったことから、対照値が高値であったことによるものと考えられた。APTTは増加した場合に毒性学的意義が認められるため、今回の変化の意義は明らかではなかった。従ってこれら変化は検体投与による毒性影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査；投与3週に全動物を対象に、一夜絶食後、眼窩洞より採血し、以下の項目について検査した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、
γ-グルタミルトランスぺプチターゼ (gGT)、総ビリルビン、尿素、クレアチニン、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、総蛋白、アルブミン、A/G比

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
ALP						135 ↑
gGT				100 ↑	200 ↑	200 ↑
グルコース			83 ↓			
ナトリウム			101 ↑	101 ↑	101 ↑	101 ↑

Dunnett, Williams ; Steel, Shirley検定 ↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

1000mg/kg/日群雌でアルカリホスファターゼの有意な増加が認められた。雄で同様の変化は認められなかった。これは肝代謝を反映するパラメータであるが、肝臓重量及びその変化に対応する組織学的所見が認められなかったことから、毒性学的意義はないものと考えられた。

1000mg/kg/日群雄でグルコースの有意な減少が認められたが、その変化に対応する組織学的所見が認められなかったことから、毒性学的意義はないものと考えられた。その他幾つかの項目で変化が認められたが、変化は軽微であり、用量あるいは雌雄間で一貫性が認められなかった。

従ってこれら変化は検体投与による毒性影響とは考えられなかった。

尿検査；投与3週に全動物を対象に、絶食絶飲条件下で一夜尿を採取し、以下の項目について検査した。

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

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄				雌			
	0	100	300	1000	0	100	300	1000
pH					6.4	6.6	6.3	6.2 ↓

Dunnett, Williams ; Steel, Shirley検定 ↑ ↓ : p < 0.05

表中の数値は実測値を表す。

1000mg/kg/日群雌で有意なpHの低下が認められたが、軽微な変化であることから毒性学的意義はないと考えられた。

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

臓器重量；投与3週に全動物を解剖し、以下の臓器重量を測定し、体重比（相対）を算出した。

副腎、腎臓、肝臓、精巣

検体投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；全動物を対象に、以下の項目について検査した。

全ての外表及び開口部、脳、下垂体、脳神経、頸部臓器及び組織、胸腔、
腹腔、骨盤腔ならびに内部臓器

検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群及び1000mg/kg/日群の全動物を対象として、以下の組織及び投与部位の病理組織標本を作製し鏡検した。また、肉眼病変が認められた動物についても検査した。

腎臓、肝臓、肺、下顎リンパ節、卵巣、皮膚、胸腺、気管、
子宮（頸部を含む）

主な所見を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄				雌			
		0	100	300	1000	0	100	300	1000
検査動物数		6	1	1	6	6	1	0	6
投与部位	痂皮	3	1		1	1			2
	過角化症	6		1	6	1	1		5
	表皮過形成	4	1		5				2
	顆粒細胞層肥厚	6	1	1	6				
	真皮肥厚	6	1	1	6				

Fisher直接確率法

表中の数値は発現動物数を示す。空欄は「0」を示す。

1000mg/kg/日群雌雄で投与部位の変化が認められたが、これらの変化は対照群にも認められたことから、投与方法に起因した変化と考えられ、検体による毒性影響とは考えられなかった。その他の臓器に異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットを用いた21日間反復経皮投与毒性試験における影響として、1000mg/kg/日群雄で体重増加抑制及び食餌効率減少が認められた。1000mg/kg/日群雌並びに300及び100mg/kg/日群雌雄では、検体投与による影響は認められなかった。従って、無毒性量は雄300mg/kg/日、雌1000mg/kg/日であると判断した。

(7) 90日間反復経口神経毒性 (資料No. 原体-12)

試験未実施

反復経口毒性試験成績等からの考察で対応。

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

以下に、90日間反復経口毒性試験での神経毒性に関連する観察内容の概要、その他長期試験における神経毒性所見、及び、反復経口神経毒性に対する総合考察を記載する。

①ラットにおける90日間反復経口毒性試験(資料No. 原体-10)

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

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

②その他長期試験

- イヌにおける1年間反復経口投与毒性試験(資料No. 原体-13)
- ラットにおける1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験(資料No. 原体-14)
- マウスにおける発がん性試験(資料No. 原体-15)
- ラットを用いた繁殖毒性試験(資料No. 原体-16)

ラット90日間反復経口投与毒性試験における詳細な状態の観察、機能検査、病理組織学的検査等において、いずれの項目においても致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は認められなかった。また、ラット、マウス、イヌを用いたより長期の上記試験においても、致死量以下の用量で特異的神経毒性を示唆する所見は認められなかった。さらに、既知神経毒性物質と化学構造に相関は認められなかった。以上のことより、総合的に考察して、90日間反復神経毒性試験の実施は不要と判断した。

(8) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

① イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験

(資料No. 原体-13)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)
 報告書作成年 : 2006 年

検体純度 : %
 供試動物 : ビーグル犬、約 20-23 週齢、体重 : 雄 8.4-12.4kg 雌 6.9-10.3kg、
 1 群雌雄各 4 匹
 投与期間 : 52 週間 (2003 年 7 月 8 日-2004 年 7 月 9 日)
 投与方法 : 投与量は 0、2、20、200 及び 400mg/kg/日とした。検体は最新の体重をもとに必要量を算出し、ゼラチンカプセルに充填した後、1 日 1 回、52 週間にわたって強制経口投与した。対照群には空のゼラチンカプセルのみを同様に投与した。検体を充填したカプセルは毎週調製した。

投与量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 少なくとも 1 日 2 回観察した。また、詳細な観察をはじめの 1 週は毎日、2-4 週は週 2 回、5-13 週は週 1 回、それ以降は 2 週に 1 回行い、さらに詳細な身体検査を週 1 回行った。

試験期間中、検体投与に起因する死亡は認められなかった。20mg/kg/日群の雌 1 匹は典型的な特発性発熱性壊死性動脈炎症候群 (Beagle Pain Syndrome) を示し状態が悪化したため投与 13 週に屠殺した。

検体投与に起因する死亡は認められなかった。

体重変化 ; 投与開始前、投与期間中は週 1 回及び解剖前に全生存動物を対象に測定した。

体重増加量の対照群に対する変動率 (%) を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄					雌				
	0	2	20	200	400	0	2	20	200	400
0-52 週										72 ↓

Dunnett, Williams ; Steel, Shirley 検定 ↑ ↓ : p < 0.05

投与期間中、400 mg/kg/日群雌の体重増加量は対照群と比較して低値であった。

摂餌量 ; 毎日の給餌量、残量及び散逸量の測定結果から、個体別に毎週 (投与開始 4 週間前から投与期間中) の摂餌量を算出した。

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

平均摂餌量の対照群に対する変動率(%)を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄					雌				
	0	2	20	200	400	0	2	20	200	400
0-52週		100	100	100	100		101	100	99	94

Dunnett, Williams ; Steel, Shirley 検定 $p > 0.05$

52週間の投与期間中、400 mg/kg/日群雌の摂餌量は対照群と比較して低値であった。眼科学的検査；投与前及び投与52週に全動物を対象に実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査（末梢血）；投与開始前、投与13、26及び52週に全動物を対象として、頸静脈あるいはその他静脈から採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球血色素量（MCH）、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球血色素濃度（MCHC）、白血球数、血液像（白血球百分率及び細胞形態）、血小板数、網状赤血球数、プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄				雌			
		2	20	200	400	2	20	200	400
ヘマトクリット	26週	108 ↑							
	52週								86 ↓
ヘモグロビン	26週	108 ↑							
	52週								85 ↓
赤血球	26週								
	52週							88 ↓	85 ↓
MCHC	13週				98 ↓	97 ↓		97 ↓	97 ↓
	26週				97 ↓			97 ↓	95 ↓
	52週		97 ↓	98 ↓	97 ↓				
MCV	13週							105 ↑	103 ↑
白血球	13週		150 ↑	140 ↑	154 ↑				
好中球	13週		176 ↑	151 ↑	170 ↑				
好塩基球	13週	150 ↑	150 ↑	150 ↑	200 ↑				
単球	13週	147	132	164 ↑	153 ↑				
PT	13週							123 ↑	111 ↑

Dunnett, Williams ; Steel, Shirley 検定 $\uparrow \downarrow : p < 0.05$, $\uparrow \downarrow : p < 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

投与52週に、400mg/kg/日群雌のヘマトクリット、ヘモグロビン濃度及び赤血球数が低値であった。200mg/kg/日群雌の赤血球数も低値であったが、関連する他の赤血球指標に変化が認められなかったことから、毒性影響とは考えられなかった。上記以外の対照群との差については、軽微、投与前の値と差がない、検査間で一貫性がない、あるいは高いまたは低い個体別値に起因していたことなどから、毒性学的意義はないと考えられた。

血液学的検査（骨髄）；全屠殺動物を対象に、解剖時に胸骨から骨髄液を採取し、塗沫標本を作製した。

投与に関連した変化は認められなかった。

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

血液生化学的検査；投与開始前、投与 13、26 及び 52 週に全動物を対象として、頸静脈あるいはその他静脈から採血し、以下の項目について検査した。

アルカリフォスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、γ-グルタミルトランスぺプチターゼ (gGT)、クレアチニンフォスフォキナーゼ (CPK)、総ビリルビン、尿素、クレアチニン、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、総蛋白、アルブミン、A/G 比

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄				雌			
		2	20	200	400	2	20	200	400
gGT	52週			50↓	50↓				
CPK	26週								134↑
尿素	52週				94				88
クレアチニン	投与前								88↓
	26週								87↓
グルコース	52週			113↑	115↑				
総コレステロール	13週			83↓	80↓				
塩素	13週			103↑	103↑				
カルシウム	52週								96↓
無機リン	26週				119↑				

Dunnett, Williams ; Steel, Shirley 検定 ↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

投与に関連した毒性変化は認められなかった。

200 及び 400mg/kg/日群雄では、投与 13 週の血漿総コレステロール濃度が統計学的に有意に低値であった。雌では同様の変化は認められなかった。投与 52 週には同群雄の血漿グルコース濃度が増加したほか、400mg/kg/日群動物の尿素濃度が低値であった。しかしながら病理組織学的変化または検査間での一貫性が認められなかったことから、これら変化は毒性を示すものではないと考えられた。

上記以外の対照群との差は、軽微である、投与前の値と差がない、または検査間で一貫性がないことなどから、投与による影響とは考えられなかった。

尿検査；投与開始前、投与 17 (再検査；本来は 13 週)、26 及び 52 週に全動物を対象に、絶食絶水条件下で一夜尿を採取し、以下の項目について検査した。

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

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄					雌				
		0	2	20	200	400	0	2	20	200	400
尿量	17週										58 ↓
pH *	投与前	7	6.9	5.9	7.1	6.8	6.8	6.2	6.1	6.7	7
	17週	5.8	6.1	7.1 ↑	7.2 ↑	6.1 ↑					
	52週						6	6.7	6.3	6.7	7.5 ↑
比重	26週									101 ↑	101 ↑
	52週					101 ↑					101 ↑
蛋白	52週					15 ↓				17 ↓	17 ↓

Dunnett, Williams ; Steel, Shirley 検定 ↑ ↓ : p < 0.05、 ↑ ↓ : p < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。 * : 実測値

検体投与による毒性影響は認められなかった。

投与 52 週に、尿比重の増加が 400mg/kg/日群雌雄で、尿タンパク減少が 400mg/kg/日群雌雄及び 200mg/kg/日群雌で認められ、400mg/kg/日群雌では pH が上昇した。投与 26 週には尿比重の増加が 200 及び 400mg/kg/日群雌で認められた。これら変化については、腎臓において毒性を示唆する病理組織学的所見が認められなかったことから、検体及び(または)代謝物の排泄に対する腎臓の適応性応答と考えられた。上記以外の対照群との差は軽微である、用量、雌雄あるいは検査間で一貫性がないことなどから、投与とは無関係と考えられた。

臓器重量 ; 投与 52 週に全生存動物を解剖し、以下の臓器重量を測定し、最終体重を用いた補正重量も算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、前立腺、脾臓、
精巣、甲状腺 (上皮小体を含む)、子宮 (頸部を含む)

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄				雌			
		2	20	200	400	2	20	200	400
最終体重		96	91	94	94	101	98	95	91
心臓	実重量								
	補正				113 ↑				
腎臓	実重量								
	補正							117 ↑	119 ↑
下垂体	実重量							83 ↓	82 ↓
	補正								
甲状腺	実重量								
	補正								154 ↑

Dunnett, Williams ; Steel, Shirley 検定 ↑ ↓ : p < 0.05、 ↑ ↓ : p < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

投与に関連した毒性変化は認められなかった。

補正重量の増加が、400 mg/kg/日群雄の心臓、200 及び 400 mg/kg/日群雌の腎臓及び 400 mg/kg/日群雌の甲状腺で認められた。関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、これらは毒性学的意義のない変化と考えられた。

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

下垂体実重量が 200 及び 400mg/kg/日群雌で低下したが、最終体重との比較で変化がなかったことから、生物学的変動と考えられた。

肉眼的病理検査；全動物を対象に、詳細な検査を実施した。

投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象に、以下の組織の病理組織標本を作製し鏡検した。なお、肉眼的病変部についても検査した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球、大腿骨、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、喉頭、肝臓、肺、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺、骨髄、鼻部、食道、卵巣、膵臓、咽頭、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、膀胱、子宮（頸部を含む）、膣

投与に関連した変化は認められなかった。

以上、本剤のイヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験における影響として、400mg/kg/日群の雌で体重増加抑制及び摂餌量低下並びに血液学的変化が認められた。

2、20 及び 200mg/kg/日群雌雄及び 400mg/kg/日群雄では、検体投与に起因した毒性影響は認められなかった。

従って、無毒性量は雄で 400mg/kg/日、雌で 200mg/kg/日であると判断した。

② ラットを用いた1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料No. 原体-14)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP対応)

報告書作成年 : 2006年

検体純度 : %

供試動物 : HsdBrl Han Wistarラット、約6週齢、体重: 雄103-164g 雌93-141g、

発がん性群: 1群雌雄各50匹、慢性毒性群: 1群雌雄各20匹

投与期間 : 発がん性群: 104週間 (2003年6月4日-2005年6月14日)

慢性毒性群: 52週間 (2003年6月4日-2004年6月9日)

投与方法 : 検体を0、20、100 (慢性毒性群のみ)、2000、10000 (発がん群のみ) 及び20000ppmの濃度で飼料に混入し、52あるいは104週間に亘って自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠;

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 症状観察は毎日2回ケージサイドから行い、さらに毎週詳細な状態観察を実施した。

各投与期間満了時の生存率を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	20	100	2000	10000	20000
52週生存率 (%)	雄	95	100	90	100	-	100
	雌	100	100	100	100	-	95
104週生存率 (%)	雄	70	72	-	86	78	78
	雌	50	72* ↑	-	66	60	68

χ^2 検定 ↓ ↑ : $p < 0.05$ * 106週の死亡は除外

慢性毒性群では、0、100及び20000ppm群で各々雄1匹、雄2匹及び雌1匹が死亡したが、いずれも検体影響とは考えられなかった。検体投与に関連した症状は認められなかった。

発がん群では、20000ppm群雌で消瘦が軽度に増加した。上記以外の動物の外見及び行動は、投与の影響を受けなかった。151匹 (雄58匹、雌93匹) が途中で死亡し、20ppm群雌で生存率が高値であったが、死亡率に対する検体影響は認められなかった。

発がん性群における触知可能な腫脹を次表に示す。

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

投与量 (ppm)	雄					雌				
	0	20	2000	10000	20000	0	20	2000	10000	20000
発現動物数	8	10	14	21	10	19	25	19	13	11
総腫脹数	9	12	21	30	17	24	31	26	15	11
平均発現時間(週)	83	73	74	77	76	86	91	88	87	86

触知可能な腫脹は雌の 10000 及び 20000ppm で減少した。これは体重増加抑制に関連した変化と考えられた。

体重変化；投与開始時、投与16週までは毎週、それ以降は4週間に1回、全生存動物について測定した。

主要な時期における体重増加量の対照群に対する変動率(%)を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	20	100	2000	20000	20	100	2000	20000
慢性毒性群 (0-24週)	105	105	99	93	106	107	99	95
慢性毒性群 (24-52週)	97	109	97	88	112	108	91	46↓
慢性毒性群 (0-52週)	101	106	99	92	107	107	97	82↓

Dunnett、Behrens-Fisher 検定 ↓↑：p<0.05、↑↓：p<0.01

慢性毒性群の20000ppm群雌雄では、全体的な体重増加量がわずかに低下し、雌における影響は、投与24週以降に著明であった。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	20	2000	10000	20000	20	2000	10000	20000
発がん性群 (0-20週)	98	98	94	89↓	97	95	92↓	81↓
発がん性群 (20-104週)	121↑	118	101	87	118	98	84	42↓
発がん性群 (0-104週)	105	106	97	89↓	109	98	89	62↓

Dunnett、Behrens-Fisher 検定 ↓↑：p<0.05、↑↓：p<0.01

発がん性群の10000ppm群雌及び20000ppm群雌雄では、全体的な体重増加量が低値で、20000ppm群雌では投与20週以降、この影響が顕著であった。

摂餌量及び食餌効率；投与16週までは毎週、それ以降は4週間に1回測定した。投与16週までの食餌効率も算出した。

各期間における摂餌量の対照群に対する変動率(%)を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	20	100	2000	20000	20	100	2000	20000
慢性毒性群 (1-8週)	99	99	96	89	94	98	94	88
慢性毒性群 (9-52週)	99	101	97	96	93	97	96	91
慢性毒性群 (1-52週)	99	101	97	95	93	98	96	91

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

慢性毒性群の20000ppm群の摂餌量は、雄動物では投与8週まで、雌動物では試験期間を通じてわずかに低値であった。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	20	2000	10000	20000	20	2000	10000	20000
発がん性群 (1-104週)	101	101	100	100	100	100	103	106

発がん性群の20000ppm群の摂餌量は、初期にやや低値であったが、通期で影響は認められなかった。

1-16週間の平均食餌効率(%)を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄					雌				
	0	20	100	2000	20000	0	20	100	2000	20000
慢性毒性群	11.3	11.4	11.5	11.5	11.0	6.1	6.9	6.7	6.5	6.6

慢性毒性群では、20000ppm群で投与1週の食餌効率が低値であったが、通期で影響は認められなかった。

投与量 (ppm)	雄					雌				
	0	20	2000	10000	20000	0	20	2000	10000	20000
発がん性群	10.9	10.7	10.8	10.6	10.4	6.8	6.6	6.3	6.2	5.6

発がん性群の食餌効率は、10000及び20000ppm群雄で初期にのみ低値を示したが、20000ppm群雌では16週間全体で低値を示した。

検体摂取量；体重、摂餌量及び投与濃度から、期間毎の平均検体摂取量(mg/kg/日)を算出した。

投与量 (ppm)		20	100	2000	10000	20000
慢性毒性群 (1-52週)	雄	1.0	5.1	104	-	1054
	雌	1.3	6.9	140	-	1389
発がん性群 (1-104週)	雄	0.92	-	91	460	967
	雌	1.2	-	124	641	1536

眼科学的検査；試験開始前及び投与52週に、対照群及び20000ppm群の全生存動物で実施した。検体投与の影響は認められなかった。

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

血液学的検査（末梢血）；投与13、26及び52週に、慢性群各群の動物番号の大きい雌雄各10匹を対象に、給水下で一夜絶食後、眼窩洞から採血し、以下の項目について検査した。
赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球血色素量（MCH）、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球血色素濃度（MCHC）、白血球数、血液像（白血球百分率及び細胞形態）、血小板数、網状赤血球数、プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		20	100	2000	20000	20	100	2000	20000
ヘモグロビン	52週				97↓				
MCH	52週								96↓
MCHC	26週	102↑	102↑						
白血球数	13週							65A	84A
	26週							72↓	
好中球数	52週								173↑
リンパ球数	13週						72↓	63↓	80↓
	26週							67↓	
好酸球数	52週							114A	71A
単球数	26週	60↓		73↓					
非染性大型細胞数	26週	55↓							
PT	26週								104↑
	52週							105↑	108↑
APTT	13週							89↓	95↓
	26週		74↓	81↓	72↓				

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

Steel, Shirley 検定 A : p< 0.05 B : p< 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)。

投与26及び52週に、20000ppm群雌のプロトロンビン時間がわずかに延長し、2000ppm群雌でも投与52週に同様の影響が認められた。

一方、2000及び20000ppm群雌では投与13週の活性化部分トロンボプラスチン時間が短縮し、投与26週にも100、2000及び20000ppm群雌で同様の変化が認められたが、雌雄で一貫性がないこと及び投与52週に同様の変化が認められなかったことから、投与に関連した変化とは考えられなかった。

赤血球指標及び白血球数では、統計学的有意差が幾つか認められたが、いずれも軽度で、用量との関連が認められず、雌雄いずれかのみ認められるか、検査時期間で一貫性が認められなかったことから、正常な生物学的変動と考えられた。

血液学的検査（血液塗沫）；投与52、78及び104週に、発がん群の全生存動物の尾静脈より採血し、血液塗沫標本を作製した。以下の項目について対照群及び最高用量群の標本を検査した。

白血球百分率、細胞形態

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄		雌	
		0	20000	0	20000
好中球数	52週			19.4	25.9[134]↑
	78週	24.1	31.6[131]↑		
	104週				
リンパ球数	52週			78.6	71.7[91]B
	78週	74.4	66.5[89]↓		
	104週				

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

Steel, Shirley 検定 A: p<0.05 B: p<0.01

表中の数値は百分率、但し[]内の数値は対照群に対する変動率(%)。

慢性毒性群及び発がん性群で偶発的な変動が認められたが、検体投与に起因した毒性学的意義のある変化とは考えられなかった。

血液学的検査(骨髓塗沫);全屠殺動物について大腿骨あるいは脛骨より骨髓塗沫標本を作製した。そのうち投与52及び104週の計画屠殺時に生存していた対照群及び最高用量群の動物の標本について骨髓の細胞数及び組成を検査した。

検体投与に起因すると考えられる変化は、慢性毒性群及び発がん性群共に認められなかった。

血液生化学的検査;投与26及び52週に、慢性群各群の動物番号の大きい雌雄各10匹を対象に、以下の項目について検査した。

アルカリフォスファターゼ(ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、γ-グルタミルトランスぺプチターゼ(gGT)、クレアチンフォスフォキナーゼ(CPK)、総ビリルビン、尿素、クレアチニン、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、総蛋白、アルブミン、A/G比

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

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

投与量 (ppm)		雄				雌			
		20	100	2000	20000	20	100	2000	20000
ALT	26週							79 ↓	79 ↓
	52週								
AST	26週				118B				
	52週								
総ビリルビン	26週				100 ↓			100 ↓	100 ↓
	52週				67 ↓				150 ↑
尿素	26週				120 ↑			113 ↑	109 ↑
	52週								
クレアチニン	26週								92 ↓
	52週			91 ↓	95 ↓				
グルコース	26週		119 ↑						73 ↓
	52週								
総コレステロール	26週				72 ↓			79	68 ↓
	52週				74 ↓			83	68 ↓
トリグリセリド	26週			69 ↓	67 ↓				
	52週					72 ↓	62 ↓	49 ↓	43 ↓
ナトリウム	26週								
	52週	97 ↓	95 ↓	95 ↓	95 ↓				
カリウム	26週								
	52週	90 ↓							
塩素	26週			102 ↑	103 ↑				
	52週	97 ↓	95 ↓	96 ↓	97 ↓				
カルシウム	26週	97 ↓	98 ↓	97 ↓	95 ↓			96 ↓	95 ↓
	52週		96 ↓	96 ↓	94 ↓			95 ↓	94 ↓
無機リン	26週	81 ↓							118 ↑
	52週								
総蛋白	26週				93 ↓				
	52週		96 ↓	94 ↓	92 ↓				
アルブミン	26週				97 ↓				
	52週	97 ↓	95 ↓	95 ↓	92 ↓				

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

Steel, Shirley 検定 A : p < 0.05 B : p < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)。

投与に関連した変化として、総コレステロールの一貫した低下が20000ppm群雌雄及び2000ppm群雌で、トリグリセリドの低下が投与26週に2000及び20000ppm群雄で、カルシウムの低下が投与26週に20000ppm群雌で、投与52週に2000ppm群雌及び20000ppm群雌雄で、総蛋白及びアルブミンの低下が投与26及び52週に20000ppm群雄で認められた。

その他、投与52週には全投与群雌のトリグリセリドが低値を示したが、投与26週に同様の変化が認められず、またいずれの動物の個体別値にも異常が認められなかったことから、投与に起因するものではなかった。対照群の雌2匹で個体別値が異常に高値を示したことがこの傾向の一因と考えられた。

カルシウムに関しては、上記の群以外にも有意な変動が認められたが、上記群では背景データ範囲を外れる低値が認められたのに対し、その他の群ではいずれも範囲内の軽微な変動であったことから毒性学的意義のない変化と考えられた。

上記以外の血漿電解質濃度の変動はいずれも軽微であるか、一過性で、偶発的と考えられた。

総蛋白及びアルブミンに関しては、20000ppm群以外の投与群の雄でも変動が認められたが、対照群との差はわずかで、殆どの個体別値は背景データ範囲内にあり、毒性学的意義はないと考えられた。雌動物では同様の変化は認められなかった。

背景データを次表に示す。

項目	対象期間	性	動物数	Mean±SD	90% 範囲
トリグリセリド (mmol/L)	52	雌	40	1.30 ± 0.76	0.37 - 3.03
ナトリウム (mmol/L)	52	雄	79	143 ± 3	140 - 149
塩素 (mmol/L)	52	雄	79	104 ± 2	102 - 110
カルシウム (mmol/L)	26	雄	149	2.69 ± 0.11	2.53 - 2.91
	26	雌	138	2.80 ± 0.11	2.62 - 2.97
	52	雄	79	2.75 ± 0.07	2.62 - 2.86
	52	雌	80	2.81 ± 0.10	2.62 - 2.97
総蛋白 (g/L)	26	雄	149	66 ± 3	61 - 71
	52	雄	79	68 ± 3	63 - 74
アルブミン (g/L)	52	雄	79	36 ± 2	34 - 39

上記以外の変化は、いずれも軽度で、用量との関連が認められず、雌雄いずれかのみ認められるか、検査時期で一貫性が認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

尿検査 ; 投与12、25及び51週に、慢性群各群の動物番号の大きい雌雄各10匹を対象に、給水絶食条件下で一夜尿を採取し、以下の項目を検査した。

外観、尿量、pH、比重、尿蛋白、グルコース、ケトン体、胆汁色素、ウロビリノーゲン、血球色素、沈渣

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	100	2000	20000	0	20	100	2000	20000
pH *	12週										
	25週	7.1	7.1	7.4	7.3	6.7↓					
	51週						6.1	5.9	6.2	5.9	5.6B
比重	12週										99
	25週										98↓
	51週										
尿蛋白	12週				78↓	70↓					60↓
	25週				75↓	67↓	[0.02]		0A	0A	0A
	51週						[0.17]		12A	24A	6A
								[0.02]	[0.04]	[0.01]	

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

Steel, Shirley 検定 A : p < 0.05 B : p < 0.01

* : pHは実測値。他項目の数値は対照群に対する変動率(%)、但し下段 []内の数値は実測値(g/L)。

投与に関連する変化として、尿蛋白の低下が2000及び20000ppm群雄(投与12及び25週)及び20000ppm群雌(投与12週)で、尿比重の軽度の低下が20000ppm群雌(投与

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

12及び25週)で、pHの低下が20000ppm群雄(投与25週)及び雌(投与51週)で認められた。

その他、100、2000及び20000ppm群雌で認められた投与25及び51週の尿蛋白の変動は、対照群との差がわずかであったことから投与に起因するものではなく、腎臓には毒性学的意義のある組織学的所見は認められなかった。また、殆どの個体別値は背景データ範囲内にあり、投与51週には対照群2匹で背景データ範囲からの逸脱が認められた。背景データを次表に示す。

項目	対象期間	性	動物数	Mean±SD	90% 範囲
尿蛋白 (g/L)	25	雌	135	0.12 ± 0.10	0.00 - 0.34
	51	雌	108	0.17 ± 0.11	0.02 - 0.35

臓器重量 ; 投与52及び104週の計画屠殺動物を対象として、解剖後、以下の臓器重量を測定し、体重比(相対)を算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣、甲状腺(上皮小体を含む)、子宮(頸部を含む)

投与52週解剖時に対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	20	100	2000	20000	20	100	2000	20000
最終体重	102	125	98	93	105	103	97	87↓
脳	実							
	相対							114↑
心臓	実							
	相対			112↑				109↑
腎臓	実							
	相対		110↑	117↑				116↑
肝臓	実							
	相対		110↑	107	89↓			115↑
卵巣	実							
	相対				70↓			
甲状腺	実							133↑
	相対						119↑	156↑

Dunnett、Behrens-Fisher 検定 ↓↑: p<0.05 ↓↓↑↑: p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)。

2000ppm群雄及び20000ppm群雌雄では肝臓及び腎臓重量の適応性増加が認められ、これに付随して2000及び20000ppm群雌の甲状腺重量も増加した。

その他の器官でも重量変化が認められたが、偶発的あるいは最終体重の変動を反映した二次的変化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

投与104週解剖時に対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		20	2000	10000	20000	20	2000	10000	20000
最終体重		104	104	98	92	106	98	93	74↓
副腎	実								
	相対				111↑				131↑
脳	実								
	相対				110↑				135↑
精巣上体	実								
	相対				111↑				
心臓	実								92↓
	相対				107↑			110↑	125↑
腎臓	実			107↑	109↑				
	相対	90↓		109↑	118↑			114↑	125↑
肝臓	実								
	相対				112↑			111↑	127↑
精巣	実		109↑						
	相対				120↑				
甲状腺	実								
	相対							123↑	198
子宮	実							206↑	147↑
	相対							223↑	204↑

Dunnett、Behrens-Fisher検定 ↓↑: p< 0.05 ↓↑: p< 0.01
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)。

10000ppm以上の群の雌雄では腎臓重量の、10000ppm群雌及び20000ppm群雌雄では肝臓重量の適応性増加が認められ、これに付随して10000及び20000ppm群雌の甲状腺重量が増加し10000ppmでは有意であった。また、10000及び20000ppm群雌の子宮重量も増加した。

その他、10000及び20000 ppm群における副腎、脳、精巣上体、心臓及び精巣重量の変動は最終体重の変動を反映した二次的变化であり、上記以外は偶発的变化と考えられた。

肉眼的病理検査；全動物を対象として実施した。

慢性毒性群で、対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	100	2000	20000	0	20	100	2000	20000
所見 \ 検査動物数		20	20	20	18	19	20	20	20	20	19
子宮	嚢胞	—	—	—	—	—	1	3	2	0	8↑

Fisher 直接確率法 ↓↑: p< 0.01

20000ppm群雌で子宮嚢胞の発現頻度の増加が認められた。

その他、検体投与による影響を示唆する変化及び発生頻度の増加は認められなかった。

発がん性群で、対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	2000	10000	20000	0	20	2000	10000	20000
所見 \ 検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
全身	消瘦	1	3	2	4	7	8	1↓	8	5	17
脳	下垂体腫瘍圧迫部	15	7	4↓	10	7	23	18	17	19	9↓
腎臓	暗調化	0	0	0	0	1	0	1	0	3	6↑
肺/ 気管支	退色部	39	37	37	40	47↑	34	46↑	35	44↑	43
卵巣	退色	—	—	—	—	—	6	1	0↓	4	2
下垂体	腫瘍	17	10	8	12	14	30	29	29	28	17↓
胃	肥厚	3	4	1	3	5	9	4	5	1↓	1↓
精巣	軟化	8	4	1↓	4	3	—	—	—	—	—
甲状腺	嚢胞	10	3	1↓	5	4	1	3	0	0	2
子宮	液貯留	—	—	—	—	—	2	0	2	4	10↑
	腫瘍	—	—	—	—	—	5	6	9	19↑	17↑
腹腔	腫瘍	0	0	0	0	0	0	1	4	3	7↑
腰部 リンパ節	腫瘍近傍	3	1	0	1	0	5	10	8	18↑	14↑
乳腺	肥厚	1	0	0	0	0	35	39	32	25	17↓
	嚢胞	0	0	0	0	2	15	13	18	3↓	2↓
皮膚	腫瘍	2	5	8	10↑	4	1	3	3	0	0

Fisher 直接確率法 ↓↑ : p< 0.05 ↓↑ : p< 0.01

雌の10000及び20000ppm群において、投与に関連した肉眼的所見として、下垂体で腫瘍の減少（二次的に脳圧迫部の減少）、乳腺で肥厚及び嚢胞の減少、胃で肥厚の減少、腎臓で暗調化の増加、腹腔で腫瘍の増加、並びに子宮で液貯留及び腫瘍の増加が認められた。

その他、検体投与による影響を示唆する変化及び発生頻度の増加は認められなかった。

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

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球、大腿骨、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺、肝臓、肺、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、腫瘍近傍リンパ節、乳腺、骨髓、食道、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、膀胱、子宮（頸部を含む）、膣、病変部

病理組織学的検査は、対照群及び最高用量群の全動物並びに死亡動物では、全臓器について実施した。

慢性毒性群の他の群の計画屠殺動物では、腎臓、肝臓、肺、甲状腺及び子宮（2000ppm群のみ）について実施した。

発がん性群の他の群の計画屠殺動物では、腎臓、肝臓及び肺について実施した他、雌では子宮、子宮頸部、膣及び眼球についても実施した。

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

[慢性毒性群]

主要な組織学的病変を表1に示す。

肝臓、腎臓、甲状腺及び子宮で投与に関連した変化が認められた。

肝臓では、20000ppm群雌雄でびまん性の肝細胞肥大が増加し、雌2匹で小葉中心性肥大が認められた。腎臓では、20000ppm群雌雄で皮質尿細管褐色色素沈着の頻度及び程度が増加した。甲状腺では、2000ppm群雌及び20000ppm群雌雄で濾胞細胞肥大が認められた。肝臓及び腎臓の所見は適応性変化と考えられたが、甲状腺の所見は肝細胞肥大に付随した変化と考えられた。子宮では、20000ppm群で腺腔拡張が認められた。

20及び100ppm群では検体投与に起因する変化は認められなかった。

[発がん性群-非腫瘍性病変]

主要な非腫瘍性病変を表2に示す。

子宮、膣、子宮頸部、眼球、腎臓及び肺で投与に関連した変化が認められた。

子宮では、10000または20000ppm群で子宮内膜過形成が増加したほか、20000ppm群では膣及び子宮頸部における粘液細胞層の頻度及び程度が低下した。眼球では、10000または20000ppm群雌で網膜萎縮が増加した。腎臓では、10000及び20000ppm群雌雄で皮質尿細管褐色色素沈着が増加したが、これは適応性変化と考えられた。肺では、2000、10000及び20000ppm群雌のマクロファージ色素沈着が軽微に増加したが、明らかな毒性学的意義は認められなかった。

[発がん性群-腫瘍性病変]

発がん性群で認められた全ての腫瘍性病変を表3に示す。

投与に起因する腫瘍性変化として、10000及び20000ppm群の子宮で子宮内膜腺癌が背景データ(0-8.3%)の範囲を超えて増加したほか、これらの群では子宮内膜腺腫が各2例認められた。

上記以外に、雄では、20000ppm群で甲状腺におけるC細胞腺腫の頻度が増加し統計学的に有意であったが、背景データ(4.0-13.6%)の範囲内にあったことから、この差は投与と無関係と考えられた。また同群では膵島細胞腺腫がわずかに増加し、その頻度は背景データ(0-10.0%)をわずかに上回ったが、統計学的有意差が認められなかったこと、雄でのみ発現したことから、この所見は自然変動を示すものと考えられた。

一方雌では、10000ppm群で子宮内膜間質ポリープの頻度が統計学的に有意に高値であったが用量相関性が認められず、20000ppm群では胸腺における良性胸腺腫の頻度が増加したが、統計学的有意差が認められなかったことから、明らかな検体影響とは考えられなかった。

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

各群における良性及び悪性腫瘍数、腫瘍総数、腫瘍動物数を次表に示す。

	投与量 (ppm)	雄					雌					
		0	20	2000	10000	20000	0	20	2000	10000	20000	
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
合計	腫瘍数	良性	50	30	22	43	48	59	57	60	66	56
		悪性	8	8	8	11	10	10	12	15	13	21
	腫瘍総数		58	38	30	54	58	69	69	75	79	77
	腫瘍動物数	良性	35 (70)	21 (42)	20 (40)	32 (64)	32 (64)	41 (82)	38 (76)	36 (72)	39 (78)	31 (62)
		悪性	8 (16)	8 (16)	7 (14)	10 (20)	10 (20)	9 (18)	11 (22)	14 (28)	13 (26)	20 [↑] (40)
腫瘍動物総数		38 (76)	26 (52)	23 (46)	37 (74)	39 (78)	43 (86)	43 (86)	43 (86)	43 (86)	41 (82)	

()内の数値は検査動物総数に対する、腫瘍発生動物数の比率(%)を示す。

Fisher 直接確率法、Wilcoxon 順位和検定 ↓↑ : p< 0.05

本剤のラットを用いた52/104週間飼料混入投与による反復投与毒性/発がん性併合試験における影響として、慢性毒性群では20000ppmで非特異的な体重増加抑制等が認められ、2000または20000ppm群では肝臓及び腎臓の適応性変化とそれに付随する甲状腺の変化並びに子宮に対する影響が認められた。2000ppm群雄では血漿トリグリセリド及び尿蛋白の低下が認められた。100ppm群では毒性学的意義のある変化は認められなかった。

一方、発がん性群では、10000ppm以上の群の雌動物及び20000ppm群雄で体重増加抑制が認められた。20000ppm群雌の体重増加量が特に著明に低下(38%)したことから、この用量が最大耐量(MTD)を上回っていることが示唆された。標的臓器は肝臓、腎臓、甲状腺、肺、眼球及び雌の生殖器と考えられた。10000ppm以上の群では子宮で投与に関連した催腫瘍性が認められた。

以上の結果から、毒性試験群における無毒性量は100ppm(雄5.1mg/kg/日、雌6.9mg/kg/日)と判断された。

催腫瘍性が10000及び20000ppm群雌の子宮で認められた。

表1 組織学的病変 (計画屠殺-52週)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	100	2000	20000	0	20	100	2000	20000
検査動物総数		19	20	18	20	20	20	20	20	20	19
副腎	検査動物数	19	1	0	1	20	20	2	0	1	19
	皮質細胞肥大、限局性	2	0	0	0	5	1	1	0	1	3
	皮質細胞空胞化、限局性	2	0	0	0	2	4	0	0	0	2
	皮質細胞肥大/空胞化、限局性	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	皮質細胞過形成、限局性	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	如卜沈着	0	0	0	0	1	16	0	0	0	9↓
	皮質腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腎臓	検査動物数	19	20	18	20	20	20	20	20	20	19
	皮質尿細管褐色色素沈着	4	2	4	9	14↑	15	19	20↑	17	19↑
	皮質尿細管好塩基性化	0	1	0	1	2	1	0	0	0	0
	鉍質沈着、皮質	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	鉍質沈着、髓質	0	0	0	0	0	3	4	3	1	1
	鉍質沈着、腎乳頭	0	1	0	0	0	3	0	1	1	1
	鉍質沈着、腎盂/腎乳頭上皮	1	0	0	0	0	5	3	4	1	0↓
	皮質尿細管拡張	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎盂拡張	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎盂上皮過形成	3	2	0	0	0	1	2	0	0	0
	腎乳頭上皮過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
皮質炎症性細胞浸潤	4	1	0	2	4	1	0	0	0	1	
肝臓	検査動物数	19	20	18	20	20	20	20	20	20	19
	好酸性変異細胞巢	7	7	5	8	8	3	1	3	3	2
	明細胞性変異細胞巢	3	4	5	3	1	0	0	1	1	1
	好塩基性変異細胞巢	4	1	1	3	1	10	8	7	4	14
	肝細胞肥大、びまん性	0	0	0	1	7↑	1	3	0	0	12↑
	肝細胞肥大、小葉中心性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	肝細胞空胞化、限局性	2	1	1	1	3	1	0	0	0	2
	肝細胞壊死、限局性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
炎症性細胞浸潤、実質	8	5	5	2↓	10	4	0	1	3	9	

Fisher 直接確率法 ↑↓ : p < 0.05 ↑↓ : p < 0.01

表1 組織学的病変 (計画屠殺-52週) —続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	100	2000	20000	0	20	100	2000	20000
検査動物総数		19	20	18	20	20	20	20	20	20	19
肺/ 気管支	検査動物数	19	20	18	20	20	20	20	20	20	19
	泡沫細胞浸潤	8	5	8	12	12	6	3	5	10	11
	細気管支周囲性炎症性細胞浸潤	17	19	16	16	19	20	19	16	17	13↓
	血管周囲性炎症性細胞浸潤	7	6	9	7	9	7	3	2	3	7
	炎症性細胞集簇	1	1	1	0	3	1	0	0	0	1
	肺胞上皮過形成	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
膵臓	検査動物数	19	0	0	0	20	20	0	0	0	19
	腺房萎縮	2	0	0	0	9↑	2	0	0	0	5
	島細胞腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
甲状腺	検査動物数	19	20	18	20	20	20	20	20	19	19
	濾胞上皮細胞過形成	1	1	1	2	5	1	0	1	5	10↑
	C細胞過形成、びまん性	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	C細胞過形成、限局性	2	0	0	0	1	3	1	1	2	1
	C細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	—	20	1	0	0	19
	上皮過形成	—	—	—	—	—	1	0	0	0	4
子宮	検査動物数	—	—	—	—	—	20	10	8	9	19
	管腔拡張	—	—	—	—	—	7	6	5	7	10
	腺腔拡張	—	—	—	—	—	3	2	1	1	10↑
	子宮内膜間質ホリフ	—	—	—	—	—	1	2	1	1	2
	子宮腔内ケラチン/好中球	—	—	—	—	—	4	0	0	0	4
	子宮腔内炎症性滲出物	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1

Fisher 直接確率法 ↑↓ : p < 0.05 ↑↓ : p < 0.01

表 2-1 非腫瘍性病変 (死亡)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	2000	10000	20000	0	20	2000	10000	20000
検査動物総数		15	14	7	11	11	25	15	17	20	16
副腎	検査動物数	15	14	7	11	11	25	15	17	20	16
	皮質細胞肥大、限局性	4	1	1	1	3	2	3	4	3	1
	球状帯細胞肥大、限局性	6	4	2	8	5	21	1↓	3↓	10↓	4↓
	皮質細胞肥大/空胞化、限局性	2	3	3	4	2	5	1	0	2	2
	皮質細胞過形成、限局性	2	0	2	0	1	2	3	1	2	0
	皮質細胞過形成/空胞化、限局性	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0
	皮質細胞空胞化、びまん性	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮質細胞空胞化、限局性	2	4	1	3	1	1	3	5↑	1	3
	細胞沈着	6	4	3	2	4	4	1	0	0	4
	洞拡張/うっ血	2	3	1	1	1	9	3	1↓	5	4
	うっ血	0	0	0	0	0	0	6↑	9↑	0	1
眼球	検査動物数	14	13	7	11	10	24	15	17	20	15
	網膜萎縮	0	0	2	0	2	2	1	0	4	2
大腿骨 / 関節	検査動物数	15	14	7	11	11	25	12	17	19	16
	骨関節症	5	6	2	5	4	14	1↓	1↓	2↓	12
	骨髄-骨髄系細胞増生	0	0	0	0	0	0	1	4↑	1	0
心臓	検査動物数	15	14	7	11	11	25	15	17	19	16
	心筋炎	6	3	5	7	2	3	1	0	1	0
	心筋線維化	1	0	0	1	0	2	1	0	0	0
	心筋変性	0	1	4↑	0	0	0	0	0	0	0
腎臓	検査動物数	15	14	7	11	11	25	15	17	20	16
	皮質尿細管褐色色素沈着	0	0	0	1	2	4	3	4	14↑	13↑
	好塩基性尿細管	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	好塩基性尿細管、皮質	1	0	1	3	1	1	0	0	1	1
	鉍質沈着、皮質	0	2	0	0	0	1	0	1	0	1
	鉍質沈着、髓質	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	鉍質沈着、腎乳頭	0	0	0	0	0	2	0	0	2	1
	鉍質沈着、腎盂/腎乳頭上皮	5	5	1	0	1	23	12	9↓	0↓	0↓
	炎症性細胞浸潤、皮質	2	1	0	3	1	5	0	0	1	3
炎症性細胞浸潤、腎盂上皮/上皮下	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	

Fisher 直接確率法 ↑ ↓ : p < 0.05 ↑ ↓ : p < 0.01

表 2-1 非腫瘍性病変 (死亡) —続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	2000	10000	20000	0	20	2000	10000	20000
検査動物総数		15	14	7	11	11	25	15	17	20	16
腎臓	皮質尿細管拡張	5	4	1	3	5	6	0	1	5	2
	尿細管過形成、単純性	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	腎盂上皮過形成	8	9	3	1↓	4	14	9	5	2↓	0↓
	腎盂拡張	1	0	0	0	0	0	0	0	1	4↑
	腎盂結石	0	1	0	0	0	6	0	0	0↓	0
	慢性腎症	2	0	0	1	0	1	0	0	0	0
涙腺	検査動物数	15	14	7	11	10	25	13	17	19	15
	異所性ハダ一腺	7	6	6	7	5	1	1	0	0	0
	炎症性細胞浸潤	4	7	3	3	0	7	1	0↓	0↓	2
肝臓	検査動物数	15	14	7	11	11	25	15	17	19	16
	好酸性変異細胞巢	2	1	2	3	1	2	0	2	3	1
	明細胞性変異細胞巢	0	1	0	1	0	3	0	1	0	0
	好塩基性変異細胞巢	1	2	2	1	2	10	9	10	9	5
	肝細胞空胞化、びまん性	4	0	1	2	0	5	1	0	0	0
	肝細胞空胞化、限局性	1	1	0	4	2	5	0	0	0	2
	肝細胞空胞化、小葉中心性	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	肝細胞空胞化、門脈周囲性	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0
	肝細胞空胞化、中間葉切痕	1	0	0	2	1	0	0	1	0	0
	肝細胞壊死、限局性	0	0	0	1	0	1	1	0	0	4
	肝細胞壊死、小葉中心性	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0
	胆管過形成	0	0	0	0	1	4	1	4	2	2
	炎症性細胞浸潤、実質	5	7	3	6	5	2	1	0	3	3
腸間膜	検査動物数	15	14	7	10	11	25	15	16	19	15
リンパ節	洞組織球症	1	0	0	0	0	0	1	3	0	0
	洞赤血球増加/赤血球貪食	0	2	1	0	0	3	2	0	2	1
	洞拡張/嚢胞状	0	0	0	0	0	0	3↑	7↑	0	1
肺/ 気管支	検査動物数	15	14	7	11	11	25	15	17	19	16
	血管周囲性炎症性細胞浸潤	2	3	1	1	1	5	0	0	0	0
	マクロファージ色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1
	泡沫細胞浸潤	2	3	4	7↑	6↑	17	4↓	9	10	6
	炎症性細胞集簇	0	0	0	3	1	4	0	0	5	1
	肺炎	0	1	0	0	0	0	3↑	1	0	0
	肺胞上皮過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0

Fisher 直接確率法 ↑ ↓ : p < 0.05 ⇕ : p < 0.01

表 2-1 非腫瘍性病変 (死亡) —続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	2000	10000	20000	0	20	2000	10000	20000
検査動物総数		15	14	7	11	11	25	15	17	20	16
乳腺 (指定部位)	検査動物数	15	14	7	11	11	25	13	17	19	16
	分泌活性	4	1	1	4	2	1	0	0	4	6↑
	腺房拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3
	細乳管拡張	0	0	0	0	0	0	0	1	2	5↑
	小葉過形成	0	0	0	0	0	0	2	5↑	2	1
前立腺	検査動物数	14	14	7	10	11	—	—	—	—	—
	炎症	5	3	0	1	0↓	—	—	—	—	—
胸部脊髄	検査動物数	15	14	7	11	11	25	13	16	19	16
	神経線維変性	3	4	4	5	5	7	5	2	2	4
頸部脊髄	検査動物数	15	14	7	11	11	25	12	17	19	16
	神経線維変性	1	1	4↑	3	2	4	2	1	1	2
腰部脊髄	検査動物数	15	14	7	11	11	25	13	16	19	16
	神経線維変性	2	4	3	6↑	3	8	4	2	2	7
脾臓	検査動物数	15	13	7	11	11	25	15	16	19	16
	髓外造血	12	13	7	7	8	22	6↓	9↓	14	14
	ヘンジテリン沈着	13	10	6	10	9	24	12	9↓	11↓	9↓
胃	検査動物数	15	13	7	11	11	25	15	16	18	16
	上皮過形成、前胃部	3	0	0	0	3	1	0	2	1	2
	上皮過形成、境界部	1	0	0	0	0	1	0	1	0	2
	上皮過形成、腺胃部	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腺拡張、腺胃部	0	4↑	1	5↑	5↑	6	1	0	2	4
甲状腺	検査動物数	15	14	7	11	11	25	15	17	20	16
	C細胞過形成、びまん性	9	9	5	8	9	21	6↓	2↓	4↓	5↓
	C細胞過形成、限局性	2	2	2	1	0	3	3	3	1	1
	濾胞上皮細胞過形成	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1
	濾胞上皮細胞過形成、嚢胞状	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	濾胞上皮細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	—	25	14	16	20	16
	上皮過形成	—	—	—	—	—	1	0	0	1	0
	粘液細胞層	—	—	—	—	—	8	2	8	6	0↓
	角化細胞層	—	—	—	—	—	1	1	0	2	1

Fisher 直接確率法 ↑ ↓ : p < 0.05 ⇕ : p < 0.01

表 2-1 非腫瘍性病変 (死亡) —続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	2000	10000	20000	0	20	2000	10000	20000
検査動物総数		15	14	7	11	11	25	15	17	20	16
子宮	検査動物数	—	—	—	—	—	25	15	17	20	16
	子宮内膜過形成	—	—	—	—	—	1	1	2	4	8↑
	子宮内膜過形成、嚢胞状	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
	管腔拡張	—	—	—	—	—	6	2	6	9	6
	腺腔拡張	—	—	—	—	—	5	3	4	9	4
	扁平上皮化生、子宮腺	—	—	—	—	—	1	0	0	1	0
	腺筋症	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	炎症性細胞滲出、腺腔内	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	出血、子宮腔	—	—	—	—	—	0	1	0	0	1
	子宮内膜炎	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
膣	検査動物数	—	—	—	—	—	25	15	17	20	16
	粘液細胞層	—	—	—	—	—	8	4	9	7	0↓
	角化細胞層	—	—	—	—	—	1	0	0	1	1
乳腺 (病変部)	検査動物数	2	0	0	1	3	22	13	12	11	4
	腺房拡張	0	0	0	0	0	9	3	1	3	0
	細乳管拡張	0	0	0	0	0	17	3↓	3↓	7	3
	分泌活性	0	0	0	0	1	19	5↓	2↓	6	4
	小葉過形成	0	0	0	0	0	14	8	6	6	1
	過形成、異型性	0	0	0	0	0	6	2	0	2	0

Fisher 直接確率法 ↑ ↓ : p < 0.05 ↑↓ : p < 0.01

表 2-2 非腫瘍性病変 (最終屠殺)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	2000	10000	20000	0	20	2000	10000	20000
検査動物総数		35	36	43	39	39	25	35	33	30	34
副腎	検査動物数	35	22	27	22	39	25	27	26	26	34
	皮質細胞肥大、限局性	15	11	22	12	9	12	7	4	3	7↓
	球状帯細胞肥大、限局性	15	12	12	10	12	0	22	24	18	24↑
	皮質細胞肥大/空胞化、限局性	18	11	11	4	18	1	8	6	5	0
	皮質細胞過形成、限局性	7	10	7	6	3	7	5	13	7	9
	皮質細胞過形成/空胞化、限局性	1	2	2	2	0	0	0	0	1	0
	皮質細胞空胞化、限局性	10	4	6	7	17	6	1	2	1	2
	皮質細胞空胞化、びまん性	1	0	0	0	3	0	0	0	1	0
	細胞沈着	4	2	3	1	2	0	1	0	1	0
	洞拡張/うっ血	3	2	1	1	2	3	8	8	2	3
うっ血	0	0	0	0	0	15	0	0	0	9↓	
眼球	検査動物数	35	0	0	2	39	25	35	33	30	34
	網膜萎縮	7	0	0	0	3	1	5	3	8↑	15↑
大腿骨/ 関節	検査動物数	35	0	0	0	39	25	0	0	0	34
	骨関節症	17	0	0	0	17	3	0	0	0	0
	骨髄-骨髄系細胞増生	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
心臓	検査動物数	35	0	1	0	39	25	0	1	0	34
	心筋炎	8	0	1	0	9	0	0	0	0	1
	心筋線維化	17	0	0	0	14	4	0	0	0	8
	心筋変性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
腎臓	検査動物数	35	36	43	39	39	25	35	33	30	34
	皮質尿細管褐色色素沈着	0	0	0	5	19↑	5	6	5	23↑	34↑
	好塩基性尿細管	0	0	0	0	0	3	0	0	0	2
	好塩基性尿細管、皮質	17	11	13	10	9↓	1	4	1	0	1
	皮質尿細管拡張	9	6	4	7	11	0	6	2	3	0
	鉍質沈着、皮質	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0
	鉍質沈着、髓質	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	鉍質沈着、腎乳頭	0	0	0	0	2	0	1	1	0	2
鉍質沈着、腎盂/腎乳頭上皮	13	19	11	1↓	2↓	18	32	23	6↓	0↓	

Fisher 直接確率法 ↑↓ : p < 0.05 ↑↓ : p < 0.01

表 2-2 非腫瘍性病変 (最終屠殺) — 続き —

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	2000	10000	20000	0	20	2000	10000	20000
検査動物総数		35	36	43	39	39	25	35	33	30	34
腎臓	腎盂上皮過形成	6	2	0 \downarrow	0 \downarrow	4	10	16	10	5	0 \downarrow
	腎盂拡張	2	1	1	0	1	1	0	0	0	
	腎盂結石	1	2	2	0	3	1	6	3	0	
	皮質炎症性細胞浸潤	10	12	22	19	15	0	6	5	1	0
	炎症性細胞浸潤、腎盂上皮/上皮下	5	6	11	15 \uparrow	7	0	1	1	3	0
	慢性腎症	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0
	尿管過形成、単純性	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	尿管過形成、異型性	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
涙腺	検査動物数	35	19	14	16	39	25	0	1	0	34
	異所性ハート腺	19	18	14	14	27	0	0	0	0	0
	炎症性細胞浸潤	15	12	12 \uparrow	10	17	0	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	35	36	43	39	39	25	35	33	30	34
	好酸性変異細胞巣	30	25	28	22 \downarrow	29	0	6	2	6 \uparrow	6 \uparrow
	明細胞性変異細胞巣	11	9	12	7	9	6	0 \downarrow	1 \downarrow	1 \downarrow	8
	好塩基性変異細胞巣	11	16	20	19	10	18	33 \uparrow	22	23	27
	肝細胞空胞化、びまん性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞空胞化、限局性	12	8	8	5	10	0	1	0	1	1
	肝細胞空胞化、小葉中心性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞空胞化、門脈周囲性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝細胞空胞化、中間葉切痕	3	3	1	1	0	0	0	2	1	0
	肝細胞壊死、限局性	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝細胞肥大、小葉中心性	0	1	0	0	1	0	0	0	0	3
	胆管過形成	5	5	7	6	8	6	9	9	8	5
	胆管過形成、嚢泡状	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0
	炎症性細胞浸潤、実質	16	13	14	19	18	0	1	4	6 \uparrow	0
腸間膜 リンパ節	検査動物数	35	4	5	9	39	25	1	3	1	34
	洞組織球症	1	0	0	0	1	10	0	0	0	4 \downarrow
	洞赤血球増加/赤血球貪食	0	0	0	2	1	1	0	0	0	3
	洞拡張/嚢泡状	2	0	0	0	2	16	0	0	0	16

Fisher 直接確率法 $\uparrow\downarrow : p < 0.05$ $\uparrow\downarrow : p < 0.01$

表 2-2 非腫瘍性病変（最終屠殺）—続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	2000	10000	20000	0	20	2000	10000	20000
検査動物総数		35	36	43	39	39	25	35	33	30	34
肺/ 気管支	検査動物数	35	36	43	39	39	25	35	33	30	34
	血管周囲性炎症性細胞浸潤	7	9	1	5	8	1	2	3	3	1
	マクロファージ色素沈着	0	0	1	1	1	2	2	8	5	11↑
	泡沫細胞浸潤	18	13	14	21	24	8	17	15	17	17
	炎症性細胞集簇	5	3	6	7	3	0	4	2	2	0
	肺炎	0	1	0	1	4	5	0⇓	0↓	0↓	9
	肺胞上皮過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
乳腺（指 定部位）	検査動物数	35	0	0	0	39	25	0	1	0	34
	分泌活性	2	0	0	0	4	6	0	0	0	10
	腺房拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
	細乳管拡張	2	0	0	0	1	4	0	0	0	7
	小葉過形成	0	0	0	0	0	4	0	0	0	6
前立腺	検査動物数	35	1	3	2	39	—	—	—	—	—
	炎症	6	0	0	0	3	—	—	—	—	—
	腺房過形成、限局性	1	0	0	0	2	—	—	—	—	—
頸部脊髄	検査動物数	35	0	0	0	39	25	0	0	0	34
	神経線維変性	1	0	0	0	2	14	0	0	0	8↓
胸部脊髄	検査動物数	35	0	0	0	39	25	0	0	0	34
	神経線維変性	8	0	0	0	7	20	0	0	0	17↓
腰部脊髄	検査動物数	35	0	0	0	39	25	0	0	0	34
	神経線維変性	8	0	0	0	3	14	0	0	0	17
脾臓	検査動物数	35	2	3	1	39	25	2	2	1	34
	髓外造血	26	0	1	0	34	13	2	0	0	13
	ヘムデリン沈着	10	0	0	0	6	18	2	0	0	19
胃	検査動物数	35	2	4	1	39	25	1	2	1	34
	上皮過形成、前胃部	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	上皮過形成、境界部	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	腺拡張、腺胃部	7	0	0	0	7	1	0	0	0	3
甲状腺	検査動物数	35	3	3	7	39	25	4	6	2	34
	C細胞過形成、びまん性	19	2	3	3	17	4	2	1	2	13
	C細胞過形成、限局性	4	0	0	1	7	2	0	0	0	5
	濾胞上皮細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	濾胞上皮細胞過形成、嚢胞状	5	0	1	0	2	1	0	0	0	4

Fisher 直接確率法 ↑ ↓ : p < 0.05 ⇓ ⇓ : p < 0.01

表 2-2 非腫瘍性病変（最終屠殺）—続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	2000	10000	20000	0	20	2000	10000	20000
検査動物総数		35	36	43	39	39	25	35	33	30	34
子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	—	25	34	33	30	34
	上皮過形成	—	—	—	—	—	5	2	0↓	3	4
	粘液細胞層	—	—	—	—	—	11	23	20	15	11
	角化細胞層	—	—	—	—	—	1	2	0	4	2
子宮	検査動物数	—	—	—	—	—	25	35	33	30	34
	子宮内膜過形成	—	—	—	—	—	2	5	4	8	8
	子宮内膜過形成、嚢胞状	—	—	—	—	—	0	0	0	0	2
	管腔拡張	—	—	—	—	—	11	17	16	14	15
	腺腔拡張	—	—	—	—	—	10	14	14	17	12
	腺筋症	—	—	—	—	—	0	0	0	0	3
	扁平上皮化生、子宮腺	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	子宮内膜色素沈着	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	子宮内膜炎	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
膣	検査動物数	—	—	—	—	—	25	35	33	30	34
	粘液細胞層	—	—	—	—	—	12	24	21	15	11
	角化細胞層	—	—	—	—	—	1	2	0	3	1
乳腺 (病変部)	検査動物数	1	0	0	1	1	19	30	25	19	18
	腺房拡張	0	0	0	0	0	3	6	3	5	3
	細乳管拡張	0	0	0	0	0	10	18	22	12	12
	分泌活性	0	0	0	0	0	12	25	18	14	15
	小葉過形成	0	0	0	0	0	14	15	12	12	15
	過形成、嚢胞状	0	0	0	0	0	1	1	5	0	0
	過形成、異型性	0	0	0	0	0	2	7	3	5	1

Fisher 直接確率法 ↑ ↓ : p < 0.05 ↑↓ : p < 0.01

表 2-3 非腫瘍性病変 (全動物)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	2000	10000	20000	0	20	2000	10000	20000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
副腎	検査動物数	50	36	34	33	50	50	42	43	46	50
	皮質細胞肥大、限局性	19	12	23	13	12	14	10	8	6	8
	球状帯細胞肥大、限局性	21	16	14	18	17	21	23	27	28	28
	皮質細胞肥大/空胞化、限局性	20	14	14	8	20	6	9	6	7	2
	皮質細胞過形成、限局性	9	10	9	6	4	9	8	14	9	9
	皮質細胞過形成/空胞化、限局性	1	2	2	3	0	2	0	0	1	0
	皮質細胞空胞化、びまん性	2	0	0	1	3	0	0	0	1	0
	皮質細胞空胞化、限局性	12	8	7	10	18	7	4	7	2	5
	細胞沈着	10	6	6	3	6	4	2	0	1	4
	洞拡張/うっ血	5	5	2	2	3	12	11	9	7	7
うっ血	0	0	0	0	0	15	6	9	0	10	
眼球	検査動物数	49	13	7	13	49	49	50	50	50	49
	網膜萎縮	7	0	2	0	5	3	6	3	12↑	17↑
大腿骨/関節	検査動物数	50	14	7	11	50	50	12	17	19	50
	骨関節症	22	6	2	5	21	17	1	1	2	12
	骨髄-骨髄系細胞増生	0	0	0	0	0	2	1	4	1	2
心臓	検査動物数	50	14	8	11	50	50	15	18	19	50
	心筋炎	14	3	6	7	11	3	1	0	1	1
	心筋線維化	18	0	0	1	14	6	1	0	0	8
	心筋変性	0	1	4	0	0	1	0	0	0	0
腎臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	皮質尿細管褐色色素沈着	0	0	0	6↑	21↑	9	9	9	37↑	47↑
	好塩基性尿細管	0	0	0	0	0	3	0	2	0	2
	好塩基性尿細管、皮質	18	11	14	13	10	2	4	1	1	2
	鉍質沈着、皮質	0	2	0	0	0	1	4	1	0	1
	鉍質沈着、髓質	0	0	0	0	0	3	0	0	0	1
	鉍質沈着、腎乳頭	0	0	0	0	2	2	1	1	2	3
	鉍質沈着、腎盂/腎乳頭上皮	18	24	12	1↓	3↓	41	44	32	6↓	0↓
	尿細管過形成、単純性	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0
尿細管過形成、異型性	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	

Fisher 直接確率法 ↑↓ : p < 0.05 ↑↓ : p < 0.01

表 2-3 非腫瘍性病変 (全動物) —続き—

投与量(ppm)		雄					雌				
		0	20	2000	10000	20000	0	20	2000	10000	20000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
腎臓	腎盂上皮過形成	14	11	3 \downarrow	1 \downarrow	8	24	25	15	7 \downarrow	0 \downarrow
	皮質尿管拡張	14	10	5 \downarrow	10	16	6	6	3	8	2
	腎盂拡張	3	1	1	0	1	1	0	0	1	4
	腎盂結石	1	3	2	0	3	7	6	3	0 \downarrow	0 \downarrow
	皮質炎症性細胞浸潤	12	13	22	22	16	5	6	5	2	3
	炎症性細胞浸潤、腎盂上皮/上皮	5	6	12	16 \uparrow	7	1	1	2	3	1
	慢性腎症	2	0	0	1	1	2	0	0	1	0
涙腺	検査動物数	50	33	21	27	49	50	13	18	19	49
	異所性ハダ腺	26	24	20	21	32	1	1	0	0	0
	炎症性細胞浸潤	19	19	15	13	17	7	1	0	0	2
肝臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	49	50
	好酸性変異細胞巢	32	26	30	25	30	2	6	4	9 \uparrow	7
	明細胞性変異細胞巢	11	10	12	8	9	9	0 \downarrow	2	1 \downarrow	8
	好塩基性変異細胞巢	12	18	22	20	12	28	42 \uparrow	32	32	32
	肝細胞空胞化、びまん性	5	0	1	2	0	5	1	0	0	0
	肝細胞空胞化、限局性	13	9	8	9	12	5	1	0	1	3
	肝細胞空胞化、小葉中心性	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0
	肝細胞空胞化、門脈周囲性	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0
	肝細胞空胞化、中間葉切痕	4	3	1	3	1	0	0	3	1	0
	肝細胞壊死、限局性	1	0	0	1	0	2	1	0	0	4
	肝細胞壊死、小葉中心性	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0
	肝細胞肥大、小葉中心性	0	1	0	0	1	0	0	0	0	3
	胆管過形成	5	5	7	6	9	10	10	13	10	7
	胆管過形成、嚢胞状	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0
炎症性細胞浸潤、実質	21	20	17	25	23	2	2	4	9 \uparrow	3	
腸間膜 リンパ節	検査動物数	50	18	12	19	50	50	16	19	20	49
	洞組織球症	2	0	0	0	1	10	1	3	0	4
	洞赤血球増加/赤血球貪食	0	2	1	2	1	4	2	0	2	4
	洞拡張/嚢胞状	2	0	0	0	2	16	3	7	0	17

Fisher 直接確率法 $\uparrow\downarrow : p < 0.05$ $\uparrow\downarrow : p < 0.01$

表 2-3 非腫瘍性病変 (全動物) — 続き —

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	2000	10000	20000	0	20	2000	10000	20000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肺/ 気管支	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	49	50
	血管周囲性炎症性細胞浸潤	9	12	2	6	9	6	2	3	3	1
	マクロファージ色素沈着	0	0	1	1	1	2	2	8	8	12↑
	泡沫細胞浸潤	20B	16	18	28	30	25	21	24	27	23
	炎症性細胞集簇	5	3	6	10	4	4	4	2	7	1
	肺炎	0	2	0	1	4	5	3	1	0	9
	肺胞上皮過形成	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1
乳腺 (指 定部位)	検査動物数	50	14	7	11	50	50	13	18	19	50
	分泌活性	6	1	1	4	6	7	0	0	4	16
	腺房拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	2	6↑
	細乳管拡張	2	0	0	0	1	4	0	1	2	12
	小葉過形成	0	0	0	0	0	4	2	5	2	7
脾臓	検査動物数	50	17	9	11	49	50	15	20	20	50
	腺房萎縮	14	7	4	1	15	13	1	2	4	13
前立腺	検査動物数	49	15	10	12	50	—	—	—	—	—
	炎症	11	3	0	1	3↓	—	—	—	—	—
	腺房過形成、限局性	1	0	0	0	2	—	—	—	—	—
頸部脊髄	検査動物数	50	14	7	11	50	50	12	17	19	50
	神経線維変性	2	1	4	3	4	18	2	1	1	10
胸部脊髄	検査動物数	50	14	7	11	50	50	13	16	19	50
	神経線維変性	11	4	4	5	12	27	5	2	2	21
腰部脊髄	検査動物数	50	14	7	11	50	50	13	16	19	50
	神経線維変性	10	4	3	6	6	22	4	2	2	24
脾臓	検査動物数	50	15	10	12	50	50	17	18	20	50
	髓外造血	38	13	8	7	42	35	8	9	14	27
	ヘモジデリン沈着	23	10	6	10	15	42	14	9	11	28↓
胃	検査動物数	50	15	11	12	50	50	16	18	19	50
	上皮過形成、前胃部	4	0	0	0	4	2	0	2	1	2
	上皮過形成、腺胃部	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	上皮過形成、境界部	1	0	0	0	1	3	0	1	0	2
	腺拡張、腺胃部	7	4	1	5	12	7	1	0	2	7

Fisher 直接確率法 ↑ ↓ : p < 0.05 ↑↓ : p < 0.01

表 2-3 非腫瘍性病変 (全動物) —続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	2000	10000	20000	0	20	2000	10000	20000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
甲状腺	検査動物数	50	17	10	18	50	50	19	23	22	50
	C細胞過形成、びまん性	28	11	8	11	26	25	8	3	6	18
	C細胞過形成、限局性	6	2	2	2	7	5	3	3	1	6
	濾胞上皮細胞過形成	2	1	1	1	1	0	0	0	0	1
	濾胞上皮細胞過形成、嚢胞状	7	0	1	0	2	1	0	1	0	4
	濾胞上皮細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	—	50	48	49	50	50
	上皮過形成	—	—	—	—	—	6	2	0↓	4	4
	粘液細胞層	—	—	—	—	—	19	25	28	21	11
	角化細胞層	—	—	—	—	—	2	3	0	6	3
子宮	検査動物数	—	—	—	—	—	50	50	50	50	50
	子宮内膜過形成	—	—	—	—	—	3	6	6	12↑	16↑
	子宮内膜過形成、嚢胞状	—	—	—	—	—	0	0	0	1	2
	管腔拡張	—	—	—	—	—	17	19	22	23	21
	腺腔拡張	—	—	—	—	—	15	17	18	26↑	16
	腺筋症	—	—	—	—	—	1	0	0	0	3
	扁平上皮化生、子宮腺	—	—	—	—	—	2	0	0	1	0
	出血、子宮腔	—	—	—	—	—	0	1	0	0	1
	炎症性細胞滲出、腺腔内	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	子宮内膜色素沈着	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	子宮内膜炎	—	—	—	—	—	2	0	0	0	0
陰	検査動物数	—	—	—	—	—	50	50	50	50	50
	粘液細胞層	—	—	—	—	—	20	28	30	22	11
	角化細胞層	—	—	—	—	—	2	2	0	4	2
乳腺 (病変部)	検査動物数	3	0	0	2	4	41	43	37	30	22
	腺房拡張	0	0	0	0	0	12	9	4	8	3
	細乳管拡張	0	0	0	0	0	27	21	25	19	15
	分泌活性	0	0	0	0	1	31	30	20	20	19
	小葉過形成	0	0	0	0	0	28	23	18	18	16
	過形成、嚢胞状	0	0	0	0	0	1	1	5	0	0
	過形成、異型性	0	0	0	0	0	8	9	3	7	1

Fisher 直接確率法 ↑ ↓ : p < 0.05 ↑↓ : p < 0.01

表 3-1 腫瘍性病変 (死亡)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	2000	10000	20000	0	20	2000	10000	20000
検査動物総数		15	14	7	11	11	25	15	17	20	16
副腎	検査動物数	15	14	7	11	11	25	15	17	20	16
	B 皮質腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	B 褐色細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
脳	検査動物数	15	14	7	11	11	25	13	17	20	16
	M 星状膠細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	M 悪性顆粒細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
精巣上体	検査動物数	15	14	7	11	11	—	—	—	—	—
	M 中皮腫	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
心臓	検査動物数	15	14	7	11	11	25	15	17	19	16
	B 心内膜シュワン細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
空腸	検査動物数	14	13	5	11	10	24	15	16	17	14
	M 平滑筋肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腎臓	検査動物数	15	14	7	11	11	25	15	17	20	16
	M 肉腫 (NOS)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
肝臓	検査動物数	15	14	7	11	11	25	15	17	19	16
	B 肝細胞腺腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腸間膜	検査動物数	15	14	7	10	11	25	15	16	19	15
リンパ節	B 血管腫	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1
肺/ 気管支	検査動物数	15	14	7	11	11	25	15	17	19	16
	M 細気管支肺胞腺癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
卵巣	検査動物数	—	—	—	—	—	25	12	17	18	16
	B 性腺間質腫瘍	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	M 嚢胞状腺癌	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
膵臓	検査動物数	15	14	7	10	11	25	15	17	19	16
	B 膵島細胞腺腫	1	1	1	2	1	0	0	0	1	0
	M 膵島細胞癌	1	0	1	3	2	0	0	0	0	0
上皮小体	検査動物数	12	11	7	11	9	24	13	15	19	16
	B 主細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
下垂体	検査動物数	15	14	7	10	11	25	15	17	20	16
	B 前葉腺腫	10	8	5	8	5	17	10	10	10	5
	M 前葉腺癌	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1
唾液腺	検査動物数	15	14	7	10	11	25	15	16	18	16
	B 腺腫 (耳下腺)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
腰部脊髄	検査動物数	15	14	7	11	11	25	13	16	19	16
	M 乏突起膠細胞腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

Peto 検定 ↓ ↑ : p < 0.05 ↓↑ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表 3-1 腫瘍性病変 (死亡) —続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	2000	10000	20000	0	20	2000	10000	20000
検査動物総数		15	14	7	11	11	25	15	17	20	16
胸腺	検査動物数	14	13	7	11	11	25	14	17	19	14
	M 悪性胸腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
甲状腺	検査動物数	15	14	7	11	11	25	15	17	20	16
	B C細胞腺腫	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0
	M C細胞癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	M 濾胞細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	B 濾胞細胞腺腫	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0
子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	—	25	14	16	20	16
	M シュリン細胞腫	—	—	—	—	—	0	1	1	0	0
子宮	検査動物数	—	—	—	—	—	25	15	17	20	16
	B 子宮内膜間質ホリフ	—	—	—	—	—	2	1	2	3	0
	B 子宮内膜腺腫	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
	B 脱落膜腫	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	M 子宮内膜腺癌	—	—	—	—	—	0	0	3	3	9↑
骨	検査動物数	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0
	M 骨肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔	検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	B 扁平上皮乳頭腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陰核腺	検査動物数	—	—	—	—	—	0	0	3	2	0
	M 扁平上皮癌	—	—	—	—	—	0	0	2	1	0
造血器腫瘍	検査動物数	10	7	4	10	4	14	3	0	0	6
	M 多形性型リンパ腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	M リンパ球性/リンパ芽球性リンパ腫	1	0	1	2	1	1	1	0	0	0
	M 組織球性肉腫	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1
頭部	検査動物数	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	M 肉腫 (NOS)	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
乳腺	検査動物数	2	0	0	1	3	22	13	12	11	4
	B 乳腺腺腫	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	B 線維腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	B 乳腺線維腺腫	0	0	0	0	0	5	5	2	4	1
	B 線維腺腫/巣状異型	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	M 乳腺腺癌	0	0	0	0	0	1	2	1	1	0
筋肉	検査動物数	0	1	1	2	0	0	0	2	1	6
	M 血管肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	M 線維肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Peto 検定 ↓ ↑ : p < 0.05 ↓ ↑ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表 3-1 腫瘍性病変（死亡）—続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	2000	10000	20000	0	20	2000	10000	20000
検査動物総数		15	14	7	11	11	25	15	17	20	16
包皮腺	検査動物数	1	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	M 扁平上皮癌	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	B 導管乳頭腫	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
皮膚/ 皮下織	検査動物数	1	2	2	1	2	4	4	2	2	3
	B 角化棘細胞腫	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	B 扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	M 基底細胞癌	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
胸腔	検査動物数	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	M シュワン細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Peto 検定 ↓↑ : p < 0.05 ↓↓↑ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表 3-2 腫瘍性病変 (最終屠殺)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	2000	10000	20000	0	20	2000	10000	20000
検査動物総数		35	36	43	39	39	25	35	33	30	34
副腎	検査動物数	35	22	27	22	39	25	27	26	26	34
	B 皮質腺腫	0	1	1	2	1	1	0	0	1	0
	B 混合型髄質腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	B 褐色細胞腫	0	0	1	3	0	0	1	0	1	1
	M 悪性褐色細胞腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脳	検査動物数	35	2	3	3	39	25	11	8	7	34
	B 顆粒細胞腫	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0
	M 星状膠細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	M 悪性顆粒細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣上体	検査動物数	35	3	2	2	39	—	—	—	—	—
	M 中皮腫	1	0	1	1	1	—	—	—	—	—
肝臓	検査動物数	35	36	43	39	39	25	35	33	30	34
	B 肝細胞腺腫	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1
腸間膜 リンパ節	検査動物数	35	4	5	9	39	25	1	3	1	34
	B 血管腫	5	1	2	7	5	0	1	2	0	2
	M 血管肉腫	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
肺/ 気管支	検査動物数	35	36	43	39	39	25	35	33	30	34
	M 細気管支肺胞腺癌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
卵巢	検査動物数	—	—	—	—	—	25	11	6	7	34
	B 顆粒膜細胞腫	—	—	—	—	—	0	1	0	0	1
	B 顆粒膜莢膜細胞腫	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	B 黄体化顆粒膜細胞腫	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	B 性腺間質腫瘍	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	B セルトリ細胞腫	—	—	—	—	—	2	1	0	0	0
膵臓	検査動物数	35	3	2	1	38	25	0	3	1	34
	B 膵島細胞腺腫	3	3	1	1	7	0	0	1	1	1
	B 腺房膵島細胞混合腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	M 膵島細胞癌	2	0	1	0	0	0	0	1	0	0
上皮小体	検査動物数	33	0	1	0	31	24	0	1	0	32
	B 主細胞腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
下垂体	検査動物数	35	6	7	6	39	24	22	25	18	34
	B 前葉腺腫	10	5	4	5	13	13	19	19	14	12
	B 中間葉腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
唾液腺	検査動物数	35	0	0	0	39	25	1	1	0	34
	B 腺腫(耳下腺)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	M 腺癌(耳下腺)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

Peto 検定 ↓ ↑ : p < 0.05 ↓ ↑ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表 3-2 腫瘍性病変（最終屠殺）—続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	2000	10000	20000	0	20	2000	10000	20000
検査動物総数		35	36	43	39	39	25	35	33	30	34
脾臓	検査動物数	35	2	3	1	39	25	2	2	1	34
	B 血管腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	M 間質細胞肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
胃	検査動物数	35	2	4	1	39	25	1	2	1	34
	B 扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
精巣	検査動物数	35	7	6	5	39	—	—	—	—	—
	B 間細胞(ライディット)腺腫	2	0	1	1	1	—	—	—	—	—
胸腺	検査動物数	35	3	6	3	38	25	3	5	2	34
	B 胸腺腫(リンパ球性)	0	0	1	0	0	1	1	1	1	5
甲状腺	検査動物数	35	3	3	7	39	25	4	6	2	34
	B C細胞腺腫	2	0	1	0	5	1	0	1	0	2
	M C細胞癌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	M 濾胞細胞癌	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0
	B 濾胞細胞腺腫	8	1	0	2	3	0	0	0	0	1
子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	—	25	34	33	30	34
	B 顆粒細胞腫	—	—	—	—	—	1	0	0	0	1
	B 子宮内膜間質ホリブ	—	—	—	—	—	0	0	1	2	0
	B 線維腫	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
子宮	検査動物数	—	—	—	—	—	25	35	33	30	34
	B 子宮内膜間質ホリブ	—	—	—	—	—	2	5	7	14↑	9
	B 子宮内膜腺腫	—	—	—	—	—	0	0	0	1	2
	M 子宮内膜腺癌	—	—	—	—	—	1	1	1	2	7
膣	検査動物数	—	—	—	—	—	25	35	33	30	34
	B 顆粒細胞腫	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
脂肪組織	検査動物数	7	5	8	8	11	2	3	4	3	3
	B 褐色細胞腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	B 脂肪腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	B 肉腫(NOS)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
骨	検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	B 骨腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
造血器 腫瘍	検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	M リンパ腫(未分類)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
脾臓 リンパ節	検査動物数	7	3	3	2	5	0	0	2	1	0
	B 血管腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Peto 検定 ↓↑ : p < 0.05 ↓↓↑ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表 3-2 腫瘍性病変 (最終屠殺) —続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	2000	10000	20000	0	20	2000	10000	20000
検査動物総数		35	36	43	39	39	25	35	33	30	34
乳腺	検査動物数	1	0	0	1	1	19	30	25	19	18
	B 乳腺腺腫	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0
	B 乳腺腺腫/巣状異型	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	B 線維腫	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	B 乳腺線維腺腫	0	0	0	0	0	5	2	3	4	4
	B 線維腺腫/巣状異型	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	M 乳腺腺癌	0	0	0	0	0	3	3	3	1	0
筋肉	検査動物数	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
	B 顆粒細胞腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
包皮腺	検査動物数	0	1	1	3	0	—	—	—	—	—
	M 扁平上皮癌	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
皮膚/ 皮下織	検査動物数	5	6	7	13	6	3	5	4	3	2
	B 角化棘細胞腫	1	2	1	5	2	1	2	0	0	0
	B 扁平上皮乳頭腫	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0
	B 脂肪腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	B 線維腫	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0
	B 毛嚢上皮腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	M 線維肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	M 肉腫(NOS)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	M 扁平上皮癌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

Peto 検定 ↓↑ : p < 0.05 ↓↓↑↑ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表 3-3 腫瘍性病変 (全動物)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	2000	10000	20000	0	20	2000	10000	20000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
副腎	検査動物数	50	36	34	33	50	50	42	43	46	50
	B 皮質腺腫	0	1	1	2	1	1	0	0	2	0
	B 混合型髄質腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	B 褐色細胞腫	0	0	1	3	0	0	1	0	2	1
	M 悪性褐色細胞腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脳	検査動物数	50	16	10	14	50	50	24	25	27	50
	B 顆粒細胞腫	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0
	M 星状膠細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	M 悪性顆粒細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
精巣上体	検査動物数	50	17	9	13	50	—	—	—	—	—
	M 中皮腫	1	0	1	2	1	—	—	—	—	—
心臓	検査動物数	50	14	8	11	50	50	15	18	19	50
	B 心内膜シュワン細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
空腸	検査動物数	49	13	5	11	49	49	15	17	17	48
	M 平滑筋肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腎臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	M 肉腫 (NOS)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
肝臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	49	50
	B 肝細胞腺腫	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1
腸間膜リンパ節	検査動物数	50	18	12	19	50	50	16	19	20	49
	B 血管腫	6	2	2	8↑	5	0	1	2	1	3
	M 血管肉腫	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
肺/気管支	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	49	50
	M 細気管支肺胞腺癌	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
卵巣	検査動物数	—	—	—	—	—	50	23	23	25	50
	B 顆粒膜細胞腫	—	—	—	—	—	0	1	0	0	1
	B 顆粒膜莢膜細胞腫	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	B 黄体化顆粒膜細胞腫	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	B 性腺間質腫瘍	—	—	—	—	—	1	0	0	0	1
	B セルリ細胞腫	—	—	—	—	—	2	1	0	0	0
	M 嚢胞状腺癌	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
膵臓	検査動物数	50	17	9	11	49	50	15	20	20	50
	B 膵島細胞腺腫	4	4	2	3	8	0	0	1	2	1
	B 腺房膵島細胞混合腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	M 膵島細胞癌	3	0	2	3	2	0	0	1	0	0
上皮小体	検査動物数	45	11	8	11	40	48	13	16	19	48
	B 主細胞腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1

Peto 検定 ↓ ↑ : p < 0.05 ↓ ↑ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表 3-3 腫瘍性病変 (全動物) — 続き —

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	2000	10000	20000	0	20	2000	10000	20000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
下垂体	検査動物数	50	20	14	16	50	49	37	42	38	50
	B 前葉腺腫	20	13	9	13	18	30	29	29	24	17
	B 中間葉腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	M 前葉腺癌	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1
唾液腺	検査動物数	50	14	7	10	50	50	16	17	18	50
	B 腺腫 (耳下腺)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	M 腺癌 (耳下腺)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
腰部脊髄	検査動物数	50	14	7	11	50	50	13	16	19	50
	M 乏突起膠細胞腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
脾臓	検査動物数	50	15	10	12	50	50	17	18	20	50
	B 血管腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	M 間質細胞肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
胃	検査動物数	50	15	11	12	50	50	16	18	19	50
	B 扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
精巣	検査動物数	50	21	13	16	50	—	—	—	—	—
	B 間細胞 (ライディッヒ) 腺腫	2	0	1	1	1	—	—	—	—	—
胸腺	検査動物数	49	16	13	14	49	50	17	22	21	48
	B 胸腺腫 (リンパ球性)	0	0	1	0	0	1	1	1	1	5
	M 悪性胸腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
甲状腺	検査動物数	50	17	10	18	50	50	19	23	22	50
	B C細胞腺腫	3	0	1	0	6↑	1	1	2	0	2
	M C細胞癌	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	M 濾胞細胞癌	0	0	0	1	2	0	0	0	1	0
	B 濾胞細胞腺腫	9	2	0	3	3	1	0	0	1	1
子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	—	50	48	49	50	50
	M ショラン細胞腫	—	—	—	—	—	0	1	1	0	0
	B 顆粒細胞腫	—	—	—	—	—	1	0	0	0	1
	B 子宮内膜間質ホリフ	—	—	—	—	—	0	0	1	2	0
	B 線維腫	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
子宮	検査動物数	—	—	—	—	—	50	50	50	50	50
	B 子宮内膜間質ホリフ	—	—	—	—	—	4	6	9	17↑	9
	B 子宮内膜腺腫	—	—	—	—	—	0	0	0	2	2
	B 脱落膜腫	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	M 子宮内膜腺癌	—	—	—	—	—	1	1	4	5	16↑
陰	検査動物数	—	—	—	—	—	50	50	50	50	50
	B 顆粒細胞腫	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0

Peto 検定 ↓ ↑ : p < 0.05 ⚡ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表 3-3 腫瘍性病変 (全動物) — 続き —

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	2000	10000	20000	0	20	2000	10000	20000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
脂肪組織	検査動物数	11	6	9	10	13	9	9	6	6	6
	B 褐色細胞腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	B 脂肪腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	B 肉腫 (NOS)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
骨	検査動物数	0	2	0	1	0	0	0	1	0	0
	M 骨肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	B 骨腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔	検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	B 扁平上皮乳頭腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陰核腺	検査動物数	—	—	—	—	—	1	2	4	2	0
	M 扁平上皮癌	—	—	—	—	—	0	0	2	1	0
造血器 腫瘍	検査動物数	10	7	5	10	4	14	3	0	0	7
	M 多形性型リンパ腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	M リンパ球性/リンパ芽球性リンパ腫	1	0	1	2	1	1	1	0	0	0
	M 組織球性肉腫	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1
	M リンパ腫 (未分類)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
頭部	検査動物数	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	M 肉腫 (NOS)	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
脾臓 リンパ節	検査動物数	8	3	5	8	9	2	1	2	2	0
	B 血管腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
乳腺	検査動物数	3	0	0	2	4	41	43	37	30	22
	B 乳腺腺腫	0	0	0	0	0	1	1	3	0	0
	B 乳腺腺腫/巢状異型	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	B 線維腫	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0
	B 乳腺線維腺腫	0	0	0	0	0	10	7	5	8	5
	B 線維腺腫/巢状異型	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0
	M 乳腺腺癌	0	0	0	0	0	4	5	4	2	0
筋肉	検査動物数	0	1	1	3	1	1	0	2	1	6
	B 顆粒細胞腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	M 血管肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	M 線維肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
包皮腺	検査動物数	1	2	1	3	0	—	—	—	—	—
	M 扁平上皮癌	0	2	0	0	0	—	—	—	—	—
	B 導管乳頭腫	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—

Peto 検定 ↓↑ : p < 0.05 ↓↓↑ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表 3-3 腫瘍性病変 (全動物) —続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	2000	10000	20000	0	20	2000	10000	20000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
皮膚/ 皮下織	検査動物数	6	8	9	14	8	7	9	6	5	5
	B 角化棘細胞腫	1	3	1	5	3	1	2	0	0	0
	B 扁平上皮乳頭腫	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0
	B 脂肪腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	B 線維腫	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0
	B 毛嚢上皮腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	M 線維肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	M 基底細胞癌	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	M 肉腫 (NOS)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	M 扁平上皮癌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
胸腔	検査動物数	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	M ショラン細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Peto 検定 ↓ ↑ : p < 0.05 ↓ ↓ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

③ マウスを用いた発がん性試験

(資料No. 原体-15)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)

報告書作成年 : 2006 年

検体純度 : %

供試動物 : ICR(Cr1:CD-1 BR)マウス、約 5-6 週齢、体重 : 雄 22.9-36.1g 雌 15.5-27.8g、
1 群雌雄各 50 匹

投与期間 : 78 週間(2003 年 8 月 12 日-2005 年 2 月 16 日)

投与方法 : 検体を 0、80、800、4000 及び 8000ppm の濃度で飼料に混入し、78 週間に亘って自由
摂取させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。
中間屠殺群は設けなかった。

投与量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 少なくとも 1 日 2 回観察した。また、週 1 回詳細な状態観察を行った。
試験終了時の生存率を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	80	800	4000	8000
生存率 (%)	雄	66	84	68	80	80
	雌	68	68	60	82	68

χ^2 検定

外見及び行動は投与の影響を受けなかったと考えられた。検体投与による死亡率増
加は認められなかった。

触知可能な腫脹の発現頻度、発現時期を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄					雌				
	0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
発現動物数	8	8	10	7	6	4	2	6	4	4
総腫脹数	11	9	18	10	6	7	3	6	5	9
平均発現時間(週)	44	59	62	65	66	47	43	59	65	57

触知可能な腫脹の発現頻度に投与の影響はなかった。

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

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

主要期間における累積体重増加量の、対照群に対する変動率(%)を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	80	800	4000	8000	80	800	4000	8000
0-1週	84	90	78↓	58↓	114	142↑	84	91
1-14週	110	114↑	109	105	103	101	114	109
0-14週	105	109	102	95	104	107	108	104
0-78週	99	104	103	92	110	120	97	95

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

投与1週の体重増加量は4000及び8000ppm群雄において減少し、8000ppm群雄の体重増加量はその後も散発的に低値であったため、累積体重増加量も軽度に低値となった。

摂餌量及び食餌効率；投与14週までは毎週、それ以降は4週間に1回測定した。投与14週までの食餌効率も算出した。

主要期間における摂餌量及び累積摂餌量の対照群に対する変動率(%)を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	80	800	4000	8000	80	800	4000	8000
1週	100	98	93	88	103	97	89	83
1-78週	105	105	102	100	103	100	100	103

摂餌量は、投与1週に8000ppm群雌雄及び4000ppm群雌で軽度に低値であった。その後の摂餌量は対照群と差がなく、全体的な摂餌量は投与の影響を受けなかった。食餌効率の対照群に対する変動率(%)を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	80	800	4000	8000	80	800	4000	8000
1週	84	91	84	66	111	146	96	111
1-14週	103	103	103	97	100	111	117	111

食餌効率は、投与1週に8000ppm群雄で低値であった。その後の食餌効率は投与の影響を受けなかった。

検体摂取量；体重、摂餌量及び投与濃度から、期間毎の平均検体摂取量を算出した。

結果を次表に示す。

投与量 (ppm)		80	800	4000	8000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	9.3	92.5	465	938
	雌	11.9	110	581	1227

血液学的検査；投与52及び78週の全生存動物を対象に、尾静脈より採血し、血液塗沫標本作製した。検査は対照群及び最高用量群の全動物で、以下の項目について行った。

白血球百分率、血球形態

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

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

投与量 (ppm)		雄		雌	
		0	8000	0	8000
好中球 (%)	52週	38.3	32.7[85] ↓	39.8	31.1[78] ↓
	78週				
リンパ球 (%)	52週	59.9	64.5[108] ↑	57.6	66.9[116] ↑
	78週				
好酸球 (%)	52週	0.8	1.3[163] ↑		
	78週	0.9	1.6[178] ↑		

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

[]内の数値は対照群に対する変動率(%)。

血液塗抹検査では、毒性学的意義のある変化は認められなかった。

8000ppm 群では、投与 52 週に好中球の比率が軽度に低下し、リンパ球の比率が軽度に増加した。同様の変化が投与 78 週には認められなかったことから、これらは偶発的変化と考えられた。8000ppm 群雄における投与 52 及び 78 週の好酸球比率の増加は、雌で同様の変化が認められず、わずかな変化であったことから毒性学的意義はないと考えられた。

臓器重量；投与 78 週後に全動物を解剖し、以下の臓器重量を測定し、体重比（相対）を算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣、子宮（頸部を含む）

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		80	800	4000	8000	80	800	4000	8000
最終体重		101	103	102	97	103	108	99	96
脳	実						96 ↓		
	相対								
心臓	実		111 ↑	109 ↑	107 ↑				
	相対								
腎臓	実				110 ↑				
	相対				112 ↑				114 ↑
肝臓	実			126 ↑	131 ↑				115 ↑
	相対			122 ↑	134 ↑				122 ↑

Dunnett, Behrens-Fisher 検定 ↓↑: p<0.05, ↓↑: p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)。

8000ppm 群雌雄及び 4000 ppm 群雄の肝臓重量が増加し、8000ppm 群雌雄の腎臓重量も増加した。雄の腎臓重量は実及び相対重量のいずれも増加したが、雌では相対重量のみが増加した。

上記以外の変化は軽微であるか、用量関連性が認められず、正常な生物学的変動と考えられた。

肉眼的病理検査；全動物を対象として実施した。

主要な変化を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄					雌				
	0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
腸間膜リンパ節 うっ血	4	7	4	17 \uparrow	15 \uparrow	8	6	7	16	21 \uparrow
卵巣	嚢胞	-	-	-	-	32	22	32	18 \downarrow	21 \downarrow
	嚢胞状	-	-	-	-	28	33	22	35	37

Fisher 直接確率法 $\downarrow \uparrow : p < 0.05$ $\downarrow \uparrow : p < 0.01$

4000 及び 8000ppm 群雌雄において、腸間膜リンパ節のうっ血の発現頻度が増加した。また、4000 及び 8000ppm 群雌の卵巣において嚢胞の発現頻度が低下したが、これら動物では嚢胞性卵巣の発現率が高く、総合頻度に差が認められなかったことから、この変化に毒性学的意義はないと考えられた。

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

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球、大腿骨、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺、肝臓、肺、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精嚢、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、膀胱、子宮（子宮頸部を含む）、膣、病変部

検査は、対照群及び最高用量群の全動物並びに死亡動物では、全臓器について実施した。他の群の計画屠殺動物では、腎臓、肝臓、肺、心臓（雄）、脾臓、腸間膜リンパ節、唾液腺（雄）及び肉眼的病変部について実施した。

〔非腫瘍性病変〕

本試験で認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 に示す。

標的臓器は肝臓と考えられ、脾臓、腸間膜リンパ節及び唾液腺でも軽微な所見が認められた。毒性学的意義のある変化として、4000 及び 8000ppm 群雌雄の肝臓において門脈周囲の炎症及び壊死の発現頻度及び程度の増加が認められた。

上記以外の変化は、この週齢の ICR マウスで通常認められる変化及び程度であり、毒性学的意義はないと考えられた。

〔腫瘍性病変〕

本試験で認められた全ての腫瘍性病変を表 2 に示す。

検体投与に関連すると考えられる腫瘍は認められなかった。

各群における良性及び悪性腫瘍数、腫瘍総数、腫瘍動物数を次表に示す。

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

	投与量 (ppm)	雄					雌					
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000	
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
合計	腫瘍数	良性	34	43	30	32	31	19	9	13	11	11
		悪性	18	21	14	12	19	12	12	9	7	11
	腫瘍総数		52	64	44	44	50	31	21	22	18	22
	腫瘍動物数	良性	25 (50)	31 (62)	24 (48)	25 (50)	22 (44)	17 (34)	8 (16)	10 (20)	9 (18)	9 (18)
		悪性	16 (32)	18 (36)	12 (24)	11 (22)	16 (32)	12 (24)	12 (24)	9 (18)	6 (12)	11 (22)
	腫瘍動物総数		35 (70)	40 (80)	33 (66)	30 (60)	32 (64)	26 (52)	18 (36)	18 (36)	15 (30)	18 (36)

()内の数値は検査動物総数に対する、腫瘍発動物数の比率(%)を示す。
Fisher 直接確率法、Wilcoxon の順位和検定

以上、本剤を 8000ppm までの用量で ICR マウスに 78 週間混餌投与した結果、4000ppm 以上の群で体重及び摂餌量等への非特異的毒性並びに肝臓における門脈周囲の炎症及び壊死が認められた。800ppm 群では投与に関連した変化が認められなかったことから、この用量を本試験における無毒性量と判断した (雄 92.5mg/kg/日、雌 110.4mg/kg/日)。

表 1-1 非腫瘍性病変 (死亡)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
検査動物総数		17	8	16	10	10	16	16	20	9	16
心臓	検査動物数	17	8	16	10	10	16	16	20	9	16
	心筋線維化	4	6↑	10↑	6	6	0	1	1	0	1
涙腺	検査動物数	17	8	15	10	10	16	14	19	9	15
	炎症	12	7	13	8	9	7	8	12	5	14↑
	腺萎縮	8	5	10	3	3	2	2	5	3	6
腸間膜 リンパ節	検査動物数	17	8	15	10	10	15	16	20	9	16
	洞拡張/嚢胞化	3	1	4	1	4	6	4	11	3	7
	洞赤血球増加/赤血球貪食	2	3	7↑	3	6↑	5	6	8	4	7
	色素沈着マクロファージ増加	2	0	1	1	1	1	2	0	2	4
	血管拡張	1	1	1	0	2	3	1	2	1	8
肺/ 気管支	検査動物数	17	8	16	10	10	16	16	20	9	16
	肺胞内マクロファージ増加	0	1	0	1	0	0	0	1	4↑	1
	血管周囲性炎症性細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	2	0	3
	胸膜炎	3	0	1	0	1	0	2	7↑	1	1
唾液腺	検査動物数	17	8	16	10	10	15	15	20	9	16
	炎症	10	1↓	8	3	4	3	6	13↑	2	7
	線条部上皮過形成	0	0	0	0	4↑	0	0	0	0	0
脾臓	検査動物数	17	8	16	10	10	16	16	20	9	16
	髓外造血	12	7	7	7	6	10	10	17	5	13
	ヘモジデリン沈着	1	2	0	0	0	1	3	2	4↑	0
	リンパ球様細胞増生	3	3	2	3	3	4	4	5	1	7
胸骨/ 骨髄	検査動物数	17	8	16	10	10	16	16	20	9	16
	骨髄-色素沈着マクロファージ増加	6	3	5	6	4	3	7	14↑	4	10↑

Fisher 直接確率法 ↑↓ : p < 0.05 ⇕ : p < 0.01

表 1-2 非腫瘍性病変 (最終屠殺)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
検査動物総数		33	42	34	40	40	34	34	30	41	34
心臓	検査動物数	33	42	34	40	40	34	1	0	0	34
	心筋線維化	17	27	18	19	29	8	1	0	0	5
腎臓	検査動物数	33	42	34	40	40	34	34	30	41	34
	移行上皮炎症性細胞浸潤	21	29	18	9 \downarrow	22	20	6 \downarrow	10 \downarrow	9 \downarrow	20
	移行上皮下炎症性細胞浸潤	7	7	8	16	14	9	9	8	13	7
	皮質尿細管好塩基性化	29	37	29	36	38	14	15	12	32 \uparrow	16
	尿細管拡張	4	2	0	1	0 \downarrow	1	0	0	0	0
	間質炎症性細胞浸潤	25	36	29	33	39 \uparrow	27	25	16 \downarrow	31	26
	単純性尿細管過形成	6	2	0 \downarrow	0 \downarrow	4	1	0	0	1	0
	皮質瘢痕	7	2 \downarrow	9	6	1 \downarrow	1	3	3	2	1
	検査動物数	32	2	1	2	40	33	1	1	0	34
涙腺	炎症	29	2	1	2	28 \downarrow	25	1	0	0	26
	腺萎縮	17	2	1	1	11 \downarrow	17	1	1	0	7 \downarrow
	検査動物数	33	42	34	40	40	34	34	30	41	34
肝臓	肝細胞肥大、小葉中心性	9	9	12	14	32 \uparrow	3	0	1	0	3
	肝細胞空胞化、小葉中心性	13	14	14	6 \downarrow	6 \downarrow	5	0	1	0 \downarrow	2
	肝細胞空胞化、門脈周囲性	0	0	0	0	1	0	1	2	3	1
	肝細胞空胞化、びまん性	1	1	1	1	0	6	5	6	1 \downarrow	2
	マクロファージ色素沈着	0	0	1	0	4	8	3	1 \downarrow	14	11
	肝細胞壊死、限局性	0	1	1	1	2	5	1	2	7	1
	門脈周囲性炎症/壊死	4	4	4	7	15 \uparrow	10	7	11	13	13
	炎症、限局性	0	0	0	0	1	2	0	3	4	1
	炎症、小葉中心性	5	5	5	12	14	7	8	12	11	13
	好塩基性変異細胞巣	1	2	2	3	3	1	0	1	2	3
	明細胞性変異細胞巣	1	1	4	4	2	0	0	0	0	1
	好酸性変異細胞巣	1	1	0	3	1	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節	検査動物数	33	42	33	39	40	34	33	30	41	34
	洞拡張/嚢胞化	13	19	16	22	31 \uparrow	13	12	13	23	22
	洞赤血球増加/赤血球貪食	11	17	18	24 \uparrow	23	11	17	19 \uparrow	26 \uparrow	24 \uparrow
	色素沈着マクロファージ増加	2	0	0	2	3	10	4	1 \downarrow	6	15
	血管拡張	7	9	8	14	15	5	5	9	17 \uparrow	11
肺/気管支	検査動物数	33	42	34	40	40	34	34	30	41	34
	肺胞内マクロファージ増加	2	2	5	3	4	0	0	0	0	1
	血管周囲性炎症性細胞浸潤	0	2	6 \uparrow	4	5	1	4	5	5	4
	胸膜炎	5	8	5	8	6	6	12	11	12	5

Fisher 直接確率法 $\uparrow \downarrow : p < 0.05$ $\uparrow \downarrow : p < 0.01$

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

表 1-2 非腫瘍性病変 (最終屠殺) —続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
検査動物総数		33	42	34	40	40	34	34	30	41	34
卵巢	検査動物数	—	—	—	—	—	34	32	26	39	34
	嚢胞	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	卵胞性嚢腫	—	—	—	—	—	24	21	20	33	25
	卵巢網嚢腫	—	—	—	—	—	0	0	2	0	0
	黄体明瞭化	—	—	—	—	—	10	4	6	2↓	8
唾液腺	検査動物数	33	42	34	40	40	34	0	0	0	34
	炎症	25	32	21	23	28	19	0	0	0	14
	線条部上皮過形成	0	6↑	4	6↑	16↑	0	0	0	0	0
精囊	検査動物数	33	2	4	2	40	0	0	0	0	0
	拡張	27	2	4	2	20↓	0	0	0	0	0
脾臓	検査動物数	33	42	34	40	40	34	34	30	41	34
	髓外造血	16	25	24	21	28	21	23	20	34	28
	ヘモグロビン沈着	0	3	1	0	0	0	5	3	0	1
	リンパ球様細胞増生	18	12↓	9↓	16	28	27	22	20	26	27
甲状腺	検査動物数	33	0	0	0	40	34	1	1	0	34
	濾胞拡張	17	0	0	0	20	23	1	1	0	9↓
	炎症	3	0	0	0	1	8	0	0	0	1↓

Fisher 直接確率法 ↑↓ : p < 0.05 ↑↓ : p < 0.01

表 1-3 非腫瘍性病変 (全動物)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
心臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	17	20	9	50
	心筋線維化	21	33 ↑	28	25	35 ↑	8	2	1	0	6
腎臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	移行上皮炎症性細胞浸潤	27	30	22	13 ↓	27	21	10 ↓	11	11	25
	移行上皮下炎症性細胞浸潤	11	9	9	18	16	11	11	10	14	13
	皮質尿細管好塩基性化	38	42	38	42	44	17	17	16	32 ↑	19
	尿細管拡張	6	2	1	1	1	3	1	1	0	2
	間質炎症性細胞浸潤	32	42 ↑	35	38	46 ↑	31	33	22	34	33
	単純性尿細管過形成	6	2	1	1	4	1	0	1	1	0
	皮質癒痕	9	2	9	6	1 ↓	1	3	3	2	1
	検査動物数	49	10	16	12	50	49	15	20	9	49
涙腺	炎症	41	9	14	10	37	32	9	12	5	40
	腺萎縮	25	7	11	4	14 ↓	19	3	6	3	13
	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肝臓	肝細胞肥大、小葉中心性	15	10	13	17	36 ↑	3	1	1	0	3
	肝細胞空胞化、小葉中心性	13	15	15	7	7	7	2	2	0 ↓	3
	肝細胞空胞化、門脈周囲性	0	0	0	0	1	0	1	2	3	1
	肝細胞空胞化、びまん性	2	1	2	1	0	7	5	7	1	3
	マクロファージ色素沈着	0	0	1	1	4	9	4	4	17	16
	肝細胞壊死、巣状	1	1	3	1	2	6	3	5	7	5
	門脈周囲性炎症/壊死	5	5	5	9	16 ↑	11	9	16	14	16
	炎症、限局性	0	0	0	0	1	2	2	4	4	1
	炎症、小葉中心性	7	6	6	14	14	9	11	16	13	16
	好塩基性変異細胞巣	1	2	2	3	5	1	0	1	2	3
	明細胞性変異細胞巣	1	1	4	4	2	0	0	0	0	1
	好酸性変異細胞巣	1	1	0	3	1	0	0	0	0	2
腸間膜リンパ節	検査動物数	50	50	48	49	50	49	49	50	50	50
	洞拡張/嚢胞化	16	20	20	23	35 ↑	19	16	24	26	29
	洞赤血球増加/赤血球貪食	13	20	25 ↑	27 ↑	29 ↑	16	23	27 ↑	30 ↑	31 ↑
	色素沈着マクロファージ増加	4	0	1	3	4	11	6	1 ↓	8	19
	血管拡張	8	10	9	14	17	8	6	11	18 ↑	19 ↑
肺/気管支	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	肺胞内マクロファージ増加	2	3	5	4	4	0	0	1	4	2
	血管周囲性炎症性細胞浸潤	0	2	7 ↑	4	5	1	4	7	5	7
	胸膜炎	8	8	6	8	7	6	14	18 ↑	13	6

Fisher 直接確率法 ↑ ↓ : p < 0.05 ↑ ↓ : p < 0.01

表 1-3 非腫瘍性病変 (全動物) —続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
卵巢	検査動物数	—	—	—	—	—	50	48	46	48	50
	嚢胞	—	—	—	—	—	1	1	0	0	0
	卵胞性嚢腫	—	—	—	—	—	30	28	31	37	35
	卵巢網嚢腫	—	—	—	—	—	0	0	5↑	0	0
	黄体明瞭化	—	—	—	—	—	10	8	7	3	10
唾液腺	検査動物数	50	50	50	50	50	49	15	20	9	50
	炎症	35	33	29	26	32	22	6	13	2	21
	線条部上皮過形成	0	6↑	4	6↑	20↑	0	0	0	0	0
精囊	検査動物数	50	10	19	12	50	—	—	—	—	—
	拡張	36	8	10	5	25↓	—	—	—	—	—
脾臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	髓外造血	28	32	31	28	34	31	33	37	39	41↑
	ヘミグデリン沈着	1	5	1	0	0	1	8↑	5	4	1
	リンパ球様細胞増生	21	15	11	19	31	31	26	25	27	34
胸骨/ 骨髓	検査動物数	50	8	17	12	50	50	16	20	9	50
	骨髓-色素沈着マクロファージ増加	25	3	5	6	26	27	7	14	4	37
甲状腺	検査動物数	50	8	16	10	49	49	16	21	9	50
	濾胞拡張	24	3	7	4	23	31	8	12	6	15↓
	炎症	3	0	1	0	1	8	0	2	0	2
子宮	検査動物数	—	—	—	—	—	50	46	46	47	50
	腺筋症	—	—	—	—	—	12	3↓	8	4	5
	子宮内膜嚢胞状過形成	—	—	—	—	—	26	19	20	28	28
	子宮内膜ホリブ様過形成	—	—	—	—	—	6	6	6	10	3

Fisher 直接確率法 ↑ ↓ : p < 0.05 ↑↓ : p < 0.01

表 2-1 腫瘍性病変 (死亡)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
検査動物総数		17	8	16	10	10	16	16	20	9	16
副腎	検査動物数	16	8	16	9	10	16	16	20	9	16
	B 皮質腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
脳	検査動物数	17	8	16	10	10	16	16	20	9	16
	M 血管肉腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	M ショワン細胞腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	B 髄膜腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
結腸	検査動物数	17	8	16	10	10	16	16	20	9	16
	M 腺癌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣上体	検査動物数	17	8	16	10	10	—	—	—	—	—
	M 未分化型癌	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
肝臓	検査動物数	17	8	16	10	10	16	16	20	9	16
	B 肝細胞腺腫	3	2	1	1	3	0	0	0	0	0
	M 肝細胞癌	2	3	0	0	1	0	0	0	0	0
	B 血管腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肺/ 気管支	検査動物数	17	8	16	10	10	16	16	20	9	16
	B 細気管支肺胞腺腫	5	0	2	1	2	1	1	2	1	2
	M 細気管支肺胞腺癌	3	1	4	1	1	0	0	0	0	1
乳腺	検査動物数	17	8	16	10	10	16	16	20	9	16
	M 乳腺腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
精囊	検査動物数	17	8	15	10	10	—	—	—	—	—
	M 腺癌	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
脾臓	検査動物数	17	8	16	10	10	16	16	20	9	16
	B 血管腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
精巣	検査動物数	17	8	16	10	10	—	—	—	—	—
	B 間細胞(ライディット)腺腫	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
甲状腺	検査動物数	17	8	16	10	9	15	15	20	9	16
	B 濾胞細胞腺腫	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0
子宮	検査動物数	—	—	—	—	—	16	16	20	9	16
	B 子宮内膜腺腫	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	M ショワン細胞腫	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
腹腔	検査動物数	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0
	B 血管腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脂肪組織	検査動物数	0	0	2	1	0	1	2	3	2	2
	B 脂肪腫	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0

Peto 検定 ↓↑ : p < 0.05 ↓↓↑↑ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表 2-1 腫瘍性病変 (死亡) —続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
検査動物総数		17	8	16	10	10	16	16	20	9	16
造血器 腫瘍	検査動物数	0	1	2	0	0	6	2	5	3	4
	M リンパ球性/リンパ芽球性リンパ腫	0	0	1	0	0	1	2	3	1	0
	M 多形性型リンパ腫	0	1	0	0	0	0	0	1	1	3
	M リンパ腫(NOS)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	M 骨髄性白血病	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0
	M 組織球性肉腫	0	0	0	0	0	2	0	1	1	1
ハート腺	検査動物数	3	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	B 腺腫	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	M 腺癌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉	検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	M 血管肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
皮膚/ 皮下織	検査動物数	5	1	3	3	2	5	4	8	2	4
	M 血管肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	M 横紋筋肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	M 線維肉腫	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	M 悪性線維性組織球腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	M 扁平上皮癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
胸腔	検査動物数	0	0	0	1	0	0	1	3	0	2
	M 骨肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

Peto 検定 ↓↑ : p< 0.05 ↓↓↑↑ : p< 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表 2-2 腫瘍性病変 (最終屠殺)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
検査動物総数		33	42	34	40	40	34	34	30	41	34
副腎	検査動物数	32	3	9	3	40	32	0	1	0	34
	B 皮質腺腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	B 褐色細胞腫	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	B 皮質腺腫(多形性)	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0
結腸	検査動物数	33	2	1	0	40	34	1	2	0	34
	M 腺癌	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0
	B ホリブ様腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸	検査動物数	33	0	0	1	40	34	0	0	0	34
	B 腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
空腸	検査動物数	33	0	0	0	40	34	1	2	0	34
	B 血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
腎臓	検査動物数	33	42	34	40	40	34	34	30	41	34
	B 尿管状腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
涙腺	検査動物数	32	2	1	2	40	33	1	1	0	34
	M 筋上皮腫	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	33	42	34	40	40	34	34	30	41	34
	B 肝細胞腺腫	10	15	10	10	9	0	0	1	0	3
	M 肝細胞癌	3	4	2	5	7	0	0	0	0	0
	B 血管腫	0	1	0	4	0	0	2	0	3	1
	M 血管肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	M 肝芽細胞腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腸間膜 リンパ節	検査動物数	33	42	33	39	40	34	33	30	41	34
	B 血管腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	B 脂肪腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
肺/ 気管支	検査動物数	33	42	34	40	40	34	34	30	41	34
	B 細気管支肺胞腺腫	10	17	8	11	9	5	1	5	5	2
	M 細気管支肺胞腺癌	3	6	2	3	7	3	2	1	0	2
卵巣	検査動物数	—	—	—	—	—	34	32	26	39	34
	B 平滑筋腫(卵巣間膜)	—	—	—	—	—	0	2	0	0	0
	B 管状間質腺腫	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
膵臓	検査動物数	33	0	2	2	40	34	2	3	0	34
	B 膵島細胞腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脳下垂体	検査動物数	33	0	0	1	40	34	1	1	1	34
	B 前葉腺腫	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
前立腺	検査動物数	33	3	6	4	40	—	—	—	—	—
	B 腺腫	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—

Peto 検定 ↓ ↑ : p < 0.05 ↓ ↑ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表 2-2 腫瘍性病変（最終屠殺）—続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
検査動物総数		33	42	34	40	40	34	34	30	41	34
精囊	検査動物数	33	2	4	2	40	—	—	—	—	—
	B 腺腫	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
脾臓	検査動物数	33	42	34	40	40	34	34	30	41	34
	B 血管腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
精巣	検査動物数	33	10	8	8	40	—	—	—	—	—
	B 間細胞(ライディッヒ)腺腫	0	0	0	1	1	—	—	—	—	—
	B 生殖間葉系腫瘍	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
甲状腺	検査動物数	33	0	0	0	40	34	1	1	0	34
	B 濾胞細胞腺腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	—	34	3	2	9	34
	B 平滑筋腫	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	M 平滑筋肉腫	—	—	—	—	—	1	0	0	1	0
子宮	検査動物数	—	—	—	—	—	34	30	26	38	34
	B 平滑筋腫	—	—	—	—	—	3	0	0	1	0
	B 脱落膜腫	—	—	—	—	—	2	0	0	0	0
	M 平滑筋肉腫	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
膣	検査動物数	—	—	—	—	—	34	1	1	5	33
	M シュロン細胞腫	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
腹腔	検査動物数	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	M 骨肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脂肪組織	検査動物数	1	4	2	5	3	0	2	1	0	1
	B 脂肪腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	B 血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	B 褐色細胞腺腫	1	4	1	0	1	0	0	0	0	0
造血器腫瘍	検査動物数	3	0	0	2	1	1	5	1	1	2
	M リンパ球性/リンパ芽球性リンパ腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	M 多形性型リンパ腫	3	0	0	1	1	1	3	0	1	0
	M 骨髄性白血病	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	M 組織球性肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
ハタゲ腺	検査動物数	0	2	3	0	1	0	1	1	0	0
	B 腺腫	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0
	M 腺癌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚/皮下織	検査動物数	0	3	0	2	1	0	2	2	2	2
	B 扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
尾部	検査動物数	0	2	4	4	1	2	1	0	2	0
	B 扁平上皮乳頭腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	M 悪性線維性組織球腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

Peto 検定 ↓↑: p< 0.05 ↓↓↑: p< 0.01

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

表 2-3 腫瘍性病変 (全動物)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
副腎	検査動物数	48	11	25	12	50	48	16	21	9	50
	B 皮質腺腫	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	B 褐色細胞腫	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	B 皮質腺腫(多形性)	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0
脳	検査動物数	50	8	17	10	50	50	16	20	9	50
	M 血管肉腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	M シュワン細胞腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	B 髄膜腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
結腸	検査動物数	50	10	17	10	50	50	17	22	9	50
	M 腺癌	1	2	0	0	0	0	1	0	0	0
	B ホリーフ様腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸	検査動物数	50	8	16	11	50	50	16	20	9	50
	B 腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣上体	検査動物数	50	15	19	12	50	—	—	—	—	—
	M 未分化型癌	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
空腸	検査動物数	50	8	16	10	50	50	17	22	9	50
	B 血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
腎臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	B 腺管状腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
涙腺	検査動物数	49	10	16	12	50	49	15	20	9	49
	M 筋上皮腫	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	B 肝細胞腺腫	13	17	11	11	12	0	0	1	0	3
	M 肝細胞癌	5	7	2	5	8	0	0	0	0	0
	B 血管腫	0	1	0	4	1	0	2	0	3	1
	M 血管肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	M 肝芽細胞腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腸間膜 リンパ節	検査動物数	50	50	48	49	50	49	49	50	50	50
	B 血管腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	B 脂肪腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
肺/ 気管支	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	B 細気管支肺胞腺腫	15	17	10	12	11	6	2	7	6	4
	M 細気管支肺胞腺癌	6	7	6	4	8	3	2	1	0	3
乳腺	検査動物数	50	8	16	10	49	50	16	20	9	50
	M 乳腺腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Peto 検定 ↓↑ : p < 0.05 ↓↓↑↑ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表 2-3 腫瘍性病変 (全動物) — 続き —

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
卵巢	検査動物数	—	—	—	—	—	50	48	46	48	50
	B 平滑筋腫(卵巢間膜)	—	—	—	—	—	0	2	0	0	0
	B 管状間質腺腫	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
脾臓	検査動物数	50	8	18	12	50	50	18	23	9	50
	B 脾島細胞腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脳下垂体	検査動物数	50	8	16	11	50	50	17	21	10	50
	B 前葉腺腫	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
前立腺	検査動物数	50	11	21	14	49	0	0	0	0	0
	B 腺腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
精囊	検査動物数	50	10	19	12	50	—	—	—	—	—
	M 腺癌	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
	B 腺腫	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
脾臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	B 血管腫	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1
精巣	検査動物数	50	18	24	18	50	—	—	—	—	—
	B 間細胞(ライディヒ)腺腫	0	1	0	1	1	—	—	—	—	—
	B 生殖間葉系腫瘍	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
甲状腺	検査動物数	50	8	16	10	49	49	16	21	9	50
	B 濾胞細胞腺腫	1	0	0	0	0	2	0	1	0	0
子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	—	50	18	21	18	50
	B 平滑筋腫	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	M 平滑筋肉腫	—	—	—	—	—	1	0	0	1	0
子宮	検査動物数	—	—	—	—	—	50	46	46	47	50
	B 子宮内膜腺腫	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	B 平滑筋腫	—	—	—	—	—	3	0	0	1	0
	M ショワン細胞腫	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	B 脱落膜腫	—	—	—	—	—	2	0	0	0	0
	M 平滑筋肉腫	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
膣	検査動物数	—	—	—	—	—	50	16	19	14	49
	M ショワン細胞腫	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
腹腔	検査動物数	0	0	0	0	2	1	1	1	0	0
	B 血管腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	M 骨肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脂肪組織	検査動物数	1	4	4	6	3	1	4	4	2	3
	B 脂肪腫	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0
	B 血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	B 褐色細胞腺腫	1	4	1	0	1	0	0	0	0	0

Peto 検定 ↓ ↑ : p < 0.05 ⇕ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表 2-3 腫瘍性病変 (全動物) —続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
造血器 腫瘍	検査動物数	3	1	2	2	1	7	7	6	4	6
	M リンパ球性/リンパ芽球性リンパ腫	0	0	1	0	0	1	3	3	1	1
	M 多形性型リンパ腫	3	1	0	1	1	1	3	1	2	3
	M リンパ腫 (NOS)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	M 骨髄性白血病	0	0	1	1	0	2	0	0	0	0
	M 組織球性肉腫	0	0	0	0	0	2	0	2	1	2
ハート腺	検査動物数	3	2	3	1	2	0	1	1	0	0
	B 腺腫	2	0	1	1	1	0	1	1	0	0
	M 腺癌	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
筋肉	検査動物数	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
	M 血管肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
皮膚/ 皮下織	検査動物数	5	4	3	5	3	5	6	10	4	6
	M 血管肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	M 横紋筋肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	M 線維肉腫	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	M 悪性線維性組織球腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	M 扁平上皮癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	B 扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
尾部	検査動物数	1	3	7	4	1	2	1	1	2	0
	B 扁平上皮乳頭腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	M 悪性線維性組織球腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
胸腔	検査動物数	0	0	0	1	0	0	2	3	1	2
	M 骨肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

Peto 検定 ↓↑ : p< 0.05 ↓↓↑↑ : p< 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

(9) 繁殖性に及ぼす影響

① ラットを用いた2世代繁殖毒性試験

(資料 No. 原体-16)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP対応)
報告書作成年 : 2006年

検体純度 : %
供試動物 : HsdBrl Han Wistar ラット、約6週齢、体重: 雄 110-167g 雌 94-143g、
1群雌雄各 28 (F₀)/24 (F₁) 匹
投与期間 : F₀ 世代; 投与開始から F₁ 児離乳時までの約 18 週間(交配まで 10 週間投与)
F₁ 世代; 離乳時から F₂ 児離乳時までの約 16 週間(交配まで 10 週間投与)
(2004年7月19日-2005年3月26日)
投与方法 : 検体を 0、60、300、1500 及び 7500ppm の濃度で飼料に混入し、自由に摂食させた。
飼料は毎週調製した。
投与量設定根拠;

観察・検査項目: 概要を表1にまとめた。

一般状態及び死亡率; 症状は1日2回観察し、さらに F₁ 及び F₂ 動物については詳細な状態観察を週1回実施した。

体重変化; 投与開始時及び解剖時の測定に加え、F₀ 及び F₁ 親世代の雄については週1回測定し、F₀ 及び F₁ 親世代の雌については、生育及び交配期間には週1回、交尾確認後は妊娠 0、6、13 及び 20 日並びに哺育 1、4、7、14 及び 21 日に測定した。

摂餌量; F₀ 及び F₁ 親世代の雌雄について、交配期間を除き週1回測定した。妊娠、哺育中の F₀ 及び F₁ 親世代の雌については、体重測定と同様の間隔で測定した。

発情周期; F₀ 及び F₁ 親世代の雌について、交配の3週間前から交尾確認まで、膣のスメアーを採取し発情周期を確認した。離乳後の母動物については、分娩後 25-28 日の期間に発情周期を確認し、解剖時のステージを確定した。

交配及び交尾・妊娠の確認; 雌雄 1 対 1 で最大 2 週間同居させ、膣栓あるいはスメアー中の精子の存在により交尾を確認した。交尾確認日を妊娠 0 日とした。

繁殖性に関する指標; 各雌動物毎に、交配、交尾、妊娠及び出産の観察に基づき算出した。

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

$$\text{受胎率} = (\text{妊娠動物数} / \text{交尾動物数}) \times 100$$

$$\text{繁殖率} = (\text{妊娠動物数} / \text{交配動物数}) \times 100$$

$$\text{出産率} = (\text{生存児出産動物数} / \text{妊娠動物数}) \times 100$$

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

分娩時観察; F₀及びF₁親世代の妊娠雌は自然分娩させ、分娩状況を1日3回観察した。分娩後、性別及び外表異常の有無を検査し、死亡及び生存児数を記録した。

また、個体毎に妊娠期間を算出した。

児動物の観察; F₁及びF₂児世代について、症状は毎日、生死は哺育期間中及び生後25日に確認した。体重測定は生後1、4(動物数調整前)、7、14、21及び25日に実施した。性別は生後1、4(動物数調整前後)及び21日に確認した。生後4日に、1腹8匹(雌雄各4匹)となるように児動物数を調整した。以下の指標を算出した。

性比(雄) = (雄動物数 / 出産あるいは生存児総数) × 100

着床後生存率(出産時) = (出産児総数 / 着床総数) × 100

1日生存率 = (生後1日生存児数 / 出産児総数) × 100

4日生存率 = (生後4日生存児数 / 生後1日生存児数) × 100

哺育率 = (生後21日生存児数 / 生後4日[調整後]生存児数) × 100

離乳は生後21日に行い、F₁親世代動物の選抜は生後25日に行った。

また、選抜したF₁動物については、性成熟を評価する為、包皮分離及び膣開口日を、各々生後32日あるいは28日から記録した。

さらに、F₁雄動物で性成熟の遅延が認められたため、F₂動物については生後1日に肛門・生殖結節間距離を測定した。

精子検査; F₀及びF₁親世代の雄について、屠殺直後、全群を対象として精子の運動性並びに精子数(精巢上体)及び精子細胞数(精巢)を調べ、対照群と最高用量群を対象として精子形態を検査した。

肉眼的病理検査; F₀及びF₁親世代の全生存動物は、各々F₁及びF₂児世代の離乳後に屠殺し、詳細に検査した。また、F₁動物のうち親世代として選抜されなかった動物及び離乳したF₂世代も同様に検査した。死亡動物についても検査を実施した。

臓器重量; F₀及びF₁親世代の生存動物については、以下の臓器の重量を測定し、体重比(相対)を算出した。

副腎、脳、精巢上体、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、前立腺、精囊、脾臓、精巢、甲状腺(上皮小体を含む)、子宮(頸部及び卵管を含む)

F₁及びF₂児動物(雌雄各1匹/腹)については、以下の臓器の重量を測定した。

脳、脾臓、胸腺及び子宮(頸部及び卵管を含む)

病理組織学的検査; 対照群、F₀世代の7500ppm群及びF₁親世代の1500ppm群並びに死亡動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し鏡検した。その他、全ての肉眼病変部並びに低繁殖性を示した全ての動物の生殖器を検査した。

副腎、精巢上体、卵巣、下垂体、前立腺、精囊、精巢、子宮(頸部及び卵管を含む)、膣

結果 : 結果の概要を表2に示す。

親世代 ; F₀世代の7500ppm群雌雄では、交配前期間に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、生育期第1週の対照群との差は特に著明であった。また、この期間の全体的な食餌効率も低値であった。雌で、体重増加量は妊娠中を通じて対照群を有意に下回ったが、妊娠後期の差は、平均同腹児数が少ないこと及び出生児体重が低値であることの影響によると考えられた。哺育中の全体的な体重変化パターンは対照群と差がなかったが、体重増加量は対照群を著明に下回った。摂餌量は妊娠及び哺育中の殆んどを通じて低値であった。哺育中の摂餌量低下は、最初は同腹児数が少なかった。

たこと、その後は出生児の成長が低かったことにより、母動物の飼料要求量が低値であったことを反映したと思われる。これら雌動物の体重及び摂餌量に対する影響は、著明な体調悪化を伴わなかったものの、対照群と比較して脱毛の発現頻度の増加が認められた。

7500ppm群雌のうち発情周期が一貫して4日間であった動物は比較的少数で、6日以上の上の散発的な長い周期を示す傾向が見られた。その結果、一部の雌の交尾間隔が延長したが、大半の動物は最初の発情期に交尾した。これら軽微な繁殖機能障害に関連して着床数が減少し、同腹児数は予測を下回った。また、同群動物の妊娠期間是对照群よりわずかに短くなる傾向を示した。

7500ppm群雌雄の屠殺時体重が有意に低下し、結果的に、多数の臓器（副腎、脳、雄の生殖器、肝臓、脾臓及び腎臓等）の相対重量は、対照群と比較して有意に高値であった。雌では、実及び相対副腎重量及び相対甲状腺重量が増加し、実及び相対卵巣重量が低値であったが、これは発情周期に対する影響に関連する所見と考えられた。病理組織学的検査では、いずれの臓器にも有意な変化は認められず、精子検査でも検体投与による影響は認められなかった。

1500ppmまでの混餌投与では、いずれの世代でも臨床症状、体重、体重増加量、摂餌量または食餌効率に対する有害な影響は認められなかった。

いずれの世代でも、成熟動物の繁殖能は1500ppmまでの混餌投与の影響を受けなかったと考えられた。発情周期パターン、繁殖能、交尾間隔、妊娠期間、同腹児数及びその後の出生児生存率是对照群とほとんど差がなかった。性成熟は1500ppm群雄でやや遅延したが、僅かな変動であり、その後の繁殖能に影響がなかったことから、毒性学的に有意な変化とは考えられなかった。

いずれの世代の成熟動物においても、特記すべき肉眼的及び病理組織学的所見は認められなかった。臓器重量には多少の変動が認められたが、それらは適応性変化に起因するもので、毒性学的意義ある変化とは考えられなかった。また1500ppm群F₁雄の精子検査でも検体投与による影響は認められなかった。

児世代 ; F₁世代では、同腹児数が少なかったにもかかわらず、7500ppm群出生児の生後1日目の体重は対照群を下回ったが、その一因として妊娠期間が短かったことが考えられる。出生児の離乳時までの体重増加量は対照群を大幅に下回ったが、これは出生児の障害を反映していると思われる。この体重増加量の低下は、離乳時（生後21日目）まで有害な臨床症状や死亡率上昇を伴わなかったものの、出生児を母動物から引き離した後に成長障害が認められた。離乳後早期に重篤な臨床症状及び体重増加量の著明な減少が認められ、動物愛護の観点から7500ppm群出生児を途中殺したため、F₁世代の試験継続及びその繁殖能に対する影響は評価できなかった。

1500ppmまでの投与群のF₁及びF₂出生児の成長及び発育は、検体投与による影響を受けず、F₂出生児の生後1日目の肛門・生殖結節間距離は対照群と差がなかった。

1500ppm群では、F₁出生児（雌）の生後30日目の実及び相対胸腺重量が対照群と比較して低値であった。しかしながらF₂世代で同様の所見が再現されなかったことから、この所見に毒性学的意義はないと考えられた。

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

以上、本剤のラットを用いた混餌投与による2世代繁殖毒性試験において、親動物では7500ppm群雌雄において著明な体重増加抑制、摂餌量減少(初期)及び食餌効率の低下が認められた。

1500ppm以下の群では投与による影響は認められなかった。

児動物では、7500ppm群F₁出生児の体重が著しく低値であった。離乳までの生存率に問題はなかったが離乳後の状態が悪化したためこの群は途中殺された。1500ppm以下の群では投与による影響は認められなかった。

繁殖能に関しては、体重等に影響が認められた7500ppm群雌で、これに付随して発情周期の延長、妊娠期間の軽度短縮、着床数及び同腹児数の減少が認められた。その他の群の繁殖能には影響は認められなかった。

従って、本試験における親及び児動物並びに繁殖能に対する無毒性量は1500ppm(F₀雄：122、F₀雌：138、F₁雄：147、F₁雌：155mg/kg/日)と判断される。

表1 試験項目概要

世代	期間 (週間)	作業手順	観察・検査項目
F ₀	生育 (10週)	雌雄1対1で交配 交尾は臆栓の存在で確認 (妊娠0日)	症状、生死観察：毎日 体重、摂餌量測定：週1回
	交配 (2週)		交配状況観察 体重測定：週1回
	妊娠 (3週)		体重、摂餌量測定： 妊娠0、6、13、20日
F ₁	F ₁ 出産	出産後4日目に同腹児数を8匹 (雌雄各4) に調整	妊娠期間算出、出産状況の観察： 産児数、生存児数、外表異常及び同腹生存児体重測定
	F ₁ 哺育 (3週)		F ₀ 雌動物の体重、摂餌量測定： 哺育1、4、7、14、21日 F ₁ 動物の生死、症状観察：毎日 F ₁ 動物の体重測定： 哺育1、4、7、14、21日 F ₁ 動物の性別確認： 哺育1、4、21日
	F ₁ 離乳		継代用の雌雄各24匹を可能な限り各腹から選抜 継代用F ₁ 動物選抜時 (生後25日) 体重測定 継代用以外のF ₁ 動物の肉眼的病理検査、臓器重量測定 (生後30日) F ₀ 親動物の肉眼的病理検査、病理組織学的検査、精子検査
F ₁	生育 (10週)	(F ₀ に準ずる)	F ₁ 動物の性成熟検査 (F ₀ に準ずる)
	交配 (2週)		(F ₀ に準ずる)
	妊娠 (3週)		(F ₀ に準ずる)
F ₂	F ₂ 出産	(F ₁ に準ずる)	(F ₀ /F ₁ に準ずる)
	F ₂ 哺育 (3週)		肛門・生殖結節間距離測定 (他はF ₀ /F ₁ に準ずる)
	F ₂ 離乳		(F ₀ /F ₁ に準ずる)
	生育		F ₂ 動物の肉眼的病理検査、臓器重量測定 (生後30日)

表2 試験結果

世代		親 : F ₀ 児 : F ₁					親 : F ₁ 児 : F ₂					
投与量 (ppm)		0	60	300	1500	7500	0	60	300	1500		
供試動物数	雄	28	28	28	28	28	24	24	24	24		
	雌	28	28	28	28	28	24	24	24	24		
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0	4.9	24.2	122	620	0	5.8	28.4	147		
	雌	0	5.4	27.4	138	697	0	6.2	30.9	155		
親動物	一般状態		異常なし					脱毛 (雌)	異常なし			
	死亡率 (%)		雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			雌	0	4	4	0	0	0	0	4	0
	体重 (g)	生育 1週	雄	43	42	43	43	28↓ [65]	46	46	47	47
			雌	21	21	21	20	13↓ [62]	37	34↓ [93]	36	36
		生育 0-10週	雄	232	225	232	236	184↓ [79]	290	282	295	292
			雌	103	104	106	109	80↓ [78]	151	148	154	157
		妊娠 0-20日		104	106	106	108	75 B [72]	98	104	99	104
		哺育 21日	雌	270	278	278	279	223↓ [83]	274	276	280	290↑ [106]
		哺育 1-21日		21	26	23	28	8↓ [38]	20	23	22	26
		摂餌量 (g)	生育 1週	雄	136	137	136	134	118↓ [87]	123	121	121
	雌			103	101	102	100	93↓ [90]	109	106	109	109
	生育 1-10週		雄	150	150	152	154	141	155	153	158	161↑ [104]
			雌	111	111	114	115	107	112	118	122	123
	妊娠 0-19日		雌	22	23	24	23	20↓ [91]	24	24	24	25
	哺育 1-20日			51	49	50	53	39↓ [76]	51	51	54	52
	食餌効率 (%)		雄	15.5	15.0	15.3	15.3	13.0	18.7	18.5	18.7	18.1
			雌	9.3	9.3	9.3	9.5	7.5	12.8	12.5	12.6	12.7

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

Sharley 検定 A : p<0.05、 B : p<0.01

[]内の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

表2 試験結果 -続き-

世代		親 : F ₀ 児 : F ₁					親 : F ₁ 児 : F ₂				
投与量 (ppm)		0	60	300	1500	7500	0	60	300	1500	
供試動物数	雄	28	28	28	28	28	24	24	24	24	
	雌	28	28	28	28	28	24	24	24	24	
親動物	発情周期	4-5日	27/28	27/28	28/28	26/28	19/28	23/24	23/24	23/24	24/24
		2/3/6-10日	0/28	0/28	0/28	1/28	8/28	1/24	0/24	0/24	0/24
		持続発情	0/28	1/28	0/28	0/28	0/28	0/24	0/24	0/24	0/24
		無周期	1/28	0/28	0/28	1/28	1/28	0/24	1/24	1/24	0/24
	分娩後28日発情確認	25/28	27/27	26/27	27/28	25/28	23/24	22/24	23/23	23/24	
	交尾前期間1-4日	28/28	27/28	26/28	27/27	22/27↓	24/24	23/24	24/24	24/24	
	交尾率(雌%)	100	100	100	96	96	100	100	100	100	
	受胎率(雌%)	100	96	100	100	100	92	96	96	96	
	繁殖率(雌%)	100	96	100	96	96	92	96	96	96	
	出産率(%)	100	96	96	100	100	100	100	96	100	
	妊娠期間22日	2/28	0/27	0/27	1/27	3/27	2/22	6/23	3/22	5/23	
	妊娠期間22.5日	6/28	8/27	8/27	7/27	17/27↑	6/22	7/23	10/22	9/23	
	妊娠期間23日	19/28	14/27	15/27	19/27	6/27↓	13/22	8/23	9/22	9/23	
	精子検査	正常	ND	ND	ND	正常	正常	ND	ND	正常	
	肉眼	雄	異常なし					異常なし			
雌		異常なし					異常なし				
組織	雄	異常なし					異常なし				
	雌	異常なし					異常なし				
	卵巢-卵胞数	ND					7.6	ND	ND	7.0	

Fisher 直接確率検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01

ND : 評価せず

表2 試験結果 - 続き -

世代		親 : F ₀ 児 : F ₁					親 : F ₁ 児 : F ₂				
投与量 (ppm)		0	60	300	1500	7500	0	60	300	1500	
雄	最終体重(g)	420.9	413.6	422.1	428.5	373.3↓ [89]	422.5	413.5	432.3	429.2	
	脳	実	0.471	0.477	0.480	0.466	0.523↑ [111]				
		相対	0.0128	0.0129	0.0119	0.0124	0.0150↑ [118]				
	副腎	実						14.09	14.37	15.27	15.53↑ [110]
		相対	3.556	3.643	3.517	3.635	3.840↑ [108]	3.333	3.478	3.531↑ [106]	3.617↑ [109]
	肝臓	実	2.63	2.66	2.64	2.82↑ [107]	2.76 [105]	2.56	2.48	2.67	2.85↑ [111]
		相対	0.627	0.645	0.627	0.659↑ [105]	0.740↑ [118]	0.608	0.601	0.618	0.667↑ [110]
	脾臓	相対	0.1558	0.1606	0.1604	0.1589	0.1722↑ [111]				
	精巣	相対	0.875	0.860	0.874	0.836	0.972↑ [111]				
	精巣L	実	1.84	ND	ND	ND	1.81	1.98	ND	ND	1.92
	精巣上体	相対	0.2890	0.3029	0.2845	0.2861	0.3196↑ [106]				
	精巣上体L	実	0.220	ND	ND	ND	0.233	0.209	ND	ND	0.207
	前立腺	実	0.470	0.450	0.472	0.451	0.392↓ [83]				
	精囊	相対	0.3958	0.4239	0.4159	0.3857	0.4426↑ [112]				
	雌	最終体重(g)	239.5	244.0	244.6	244.4	215.9↓ [90]	247.2	247.3	253.4	256.1
脳		実	0.773	0.767	0.755	0.766	0.840↑ [109]				
		相対	0.075	0.076	0.077	0.083↑ [111]	0.085↑ [113]				
副腎		実	0.0311	0.0311	0.0319	0.0341↑ [110]	0.0394↑ [127]				
		相対	11.26	11.61	11.68	12.49↑ [111]	12.11				
肝臓		実	4.689	4.758	4.776	5.123↑ [109]	5.616↑ [120]				
		相対	1.95	1.99	2.00	2.10↑ [108]	1.98	2.01	2.03	2.11	2.20↑ [110]
腎臓		実	0.817	0.816	0.819	0.858↑ [105]	0.917↑ [112]	0.814	0.822	0.832	0.859↑ [106]
		相対	0.2112	0.2154	0.2145	0.2198	0.2377↑ [113]				
脾臓		実	0.014	0.014	0.014	0.017↑ [121]	0.016	0.013	0.015	0.015	0.016↑ [123]
		相対	0.0060	0.0058	0.0059	0.0069↑ [115]	0.0075↑ [125]				
甲状腺		実	0.013	0.013	0.013	0.013	0.011↓ [85]				
下垂体		実	0.112	0.118	0.121	0.112	0.083↓ [74]				
		相対	0.0466	0.0485	0.0495	0.0458	0.0384↓ [82]				
卵巣		実									
	相対										

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

臓器重量単位：実重量は(g)、相対重量は(%)。

L:左側。精子検査時の成績。評価の参考のために記載した。

[]内の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。 空欄：異常なし

表2 試験結果 — 続き —

世代		親 : F ₀ 児 : F ₁					親 : F ₁ 児 : F ₂					
投与量 (ppm)		0	60	300	1500	7500	0	60	300	1500		
児動物	着床数	12.5	12.2	12.6	12.7	9.9 ^B [79]	11.9	12.0	12.0	12.1		
	産児数	11.4	11.3	11.1	11.9	9.0 ^B [79]	11.1	11.4	11.6	11.0		
	性比(雄)	1日	53.5	51.4	54.2	45.2	47.7	42.5	51.0	48.5	47.3	
		21日	53.0	53.0	54.5	45.4	45.9	40.7	53.5	50.5	44.2	
	生存率(%)	0日	98.8	98.5	98.1	98.1	98.2	99.7	98.5	97.7	97.7	
		21日	91.6	91.7	88.6	93.1	94.4	90.9	88.4	89.8	90.3	
	体重(g) — 雄	1日	6.5	6.4	6.6	6.3	5.8 [↓] [89]	6.4	6.5	6.4	6.3	
		4日(調整後)	9.0	9.0	9.5	9.0	8.0 [↓] [89]	9.6	9.0	9.4	9.2	
		21日	44.9	46.7	47.2	45.8	26.3 [↓] [59]	47.0	47.2	46.8	46.8	
		25日	61.1	62.7	62.6	61.8	31.8 [↓] [52]	64.4	63.4	62.6	62.2	
		1-21日増加量	38.5	40.4	40.6	39.5	20.4 [↓] [53]	40.6	40.7	40.4	40.5	
	体重(g) — 雌	1日	6.1	6.1	6.1	6.0	5.6 [↓] [92]	6.2	6.1	6.1	6.1	
		4日(調整後)	8.7	8.8	9.2	8.8	7.9 ^B [91]	9.2	8.7	9.3	9.1	
		21日	43.9	45.7	46.5	44.6	25.9 [↓] [59]	45.9	46.3	46.6	45.9	
		25日	58.4	59.9	60.8	59.0	31.4 [↓] [54]	61.4	60.5	61.3	60.0	
1-21日増加量		37.9	39.6	40.4	38.7	20.3 [↓] [54]	39.7	40.2	40.5	39.8		
肛門・生殖結節間距離(生後1日)		ND					異常なし					
一般状態		異常なし					異常なし					
臓器重量	雄	最終体重(g)	85.7	88.1	86.8	87.1	ND	90.5	89.2	89.7	88.8	
		最終体重(g)	79.2	80.4	82.8	80.8		83.2	81.6	83.1	80.1	
	雌	胸腺 [#]	実	0.384	0.386	0.389		0.346 [↓] [90]	0.403	0.369	0.384	0.381
			相対	0.485	0.481	0.471		0.431 [↓] [89]	0.485	0.456	0.463	0.476
肉眼的病理検査		異常なし					矮小等	異常なし				
性成熟	雄 (包皮分離)	日	45.9	46.3	46.8	47.7 [↑] [104]	ND	ND				
		体重(g)	185.1	187.3	196.6 [↑] [106]	198.0 [↑] [107]						
	雌 (膈開口)	日	34.2	34.2	33.2	35.3						
		体重(g)	102.7	102.0	100.0	107.1						

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

Sharley 検定 A : p<0.05、B : p<0.01

臓器重量単位 : 実重量は(g)、相対重量は(%)。

: F₂ の成績は評価の参考のために記載した。

[]内の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。 ND : 評価せず

② ラットを用いた催奇形性試験

(資料No. 原体-17)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP対応)

報告書作成年 : 2005年

検体純度 : %

供試動物 : HsdBrl Han Wistar ラット、10-12 週齢、体重 ; 164-215g、1 群雌 22 匹

投与期間 : 妊娠 14 日間 (2004 年 6 月 12 日-7 月 30 日)

投与方法 : 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、妊娠 17 日までは投与開始時の体重を基準に、それ以降は妊娠 17 日の体重を基準に、0、100、300 及び 1000mg/kg/日の投与量で、妊娠 6 日-19 日の 14 日間、毎日 1 回強制経口投与した。交配成立の証拠が得られた日を妊娠 0 日とした。

投与量設定根拠 ;

観察・検査項目 :

親動物 ; 死亡及び症状は少なくとも 1 日 2 回観察し、詳細な状態観察は妊娠 0、5、12、18 及び 20 日に実施した。体重は妊娠 0、3、6-20 日に、摂餌量は妊娠 0-2、3-5、6-9、10-13、14-17 及び 18-19 日に測定した。妊娠 20 日に屠殺し、肉眼的病理検査を行った後、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、吸収胚数及び胎児数を測定し、妊娠子宮重量を除いた補正体重を算出した。また、以下の指標を求めた。

$$\text{着床前死亡胚率} = \{(\text{黄体数} - \text{着床数}) / \text{黄体数}\} \times 100$$

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

胎児 ; 生存及び死亡胎児数を確認し、体重、性別、外表異常、胎盤の重量及び異常を検査した。各腹の約半数の胎児については骨格標本を作製し変化の有無を検査し、残りの胎児については内臓変化の有無を検査した。形態変化については、奇形、内臓あるいは骨格異常、骨格変異に分類した[結果の概要には奇形、変異、骨化変異に再分類して示した]。

結果 : 概要を次頁の表に示す。

親動物 ; いずれの群でも死亡は認められなかった。また、検体投与に起因する症状は認められなかった。体重及び摂餌量に影響は認められず、剖検及び子宮内状況検査ではいずれの群においても検体投与に起因する所見は認められなかった。

胎児 ; 胎児重量及び性比に検体投与の影響は認められなかった。
1000mg/kg/日の雄の胎児重量が対照群より有意に低かったが、雌あるいは両性の重量に同様の変化が認められなかったことから偶発的であり毒性学的意義はないと考えられた。

検体投与に起因する奇形・異常・変異は認められなかった。

1000mg/kg/日群では幾つかの軽微な内臓異常(横隔膜の菲薄化並びに脳及び脊髄周囲の出血)がやや高頻度に認められたが、これらに生物学的意義はないと考えられた。また、1000mg/kg/日群で胎児発達のわずかな遅延を示す骨化遅延が認められた

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

が、生後に持続する影響ではなく、これらの所見に毒性学的意義はないと考えられた。

以上の結果より、本剤のラットを用いた器官形成期強制経口投与による催奇形性試験において、1000mg/kg/日以下の用量では、親動物及び胎児に検体投与による毒性影響は認められなかった。従って、本試験における無毒性量は親動物及び胎児共に1000mg/kg/日と判断され、最高投与量の1000mg/kg/日でも催奇形性は認められなかった。

結果の概要

投与量 (mg/kg/日)		0	100	300	1000	
1群当たりの動物数		22	22	22	22	
親動物	死亡動物数	0	0	0	0	
	非妊娠動物数	1	0	1	0	
	妊娠動物数	21	22	21	22	
	妊娠率 (%)	95	100	95	100	
	妊娠20日生存数	21	22	21	22	
	一般状態	特記すべき症状なし				
	体重増加量 (g)	(6-20日)	89	92[103]	97[109]	90[101]
	平均補正体重 (g)	(6-20日)	27.5	28.0[102]	30.3[110]	29.7[108]
	摂餌量 (g/ラット/日)	(0-2日)	22	22[100]	22[100]	22[100]
		(3-5日)	22	22[100]	23[105]	22[100]
		(6-9日)	22	23[105]	24[109]	22[100]
		(10-13日)	25	24[96]	26[104]	25[100]
		(14-17日)	26	25[96]	25[96]	26[100]
		(18-19日)	25	25[100]	25[100]	25[100]
剖検所見		検体投与に起因する所見なし				
着床所見	検査親動物数	21	22	21	22	
	妊娠子宮重量(g)	62.1	63.8	67.2	60.7	
	黄体数	13.3	13.7	13.6	14.0	
	着床数	11.9	12.6	12.9	12.2	
	早期吸収胚数	0.8	0.8	0.7	1.2	
	後期吸収胚数	0.0	0.1	0.0	0.0	
	総吸収胚数	0.8	0.9	0.8	1.2	
	生存胎児数	11.1	11.7	12.1	11.0	
	着床前死亡胚率 (%)	11.6	7.9	5.4	11.4	
	着床後死亡胚率 (%)	6.1	7.1	6.1	9.6	
胎盤重量(g)	0.49	0.52[106]	0.52[106]	0.54[110]		

Williams 法、Fisher 直接確率法

[]内の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

結果の概要 — 続き —

投与量 (mg/kg/日)		0	100	300	1000		
検査親動物数		21	22	21	22		
平均生存胎児体重 (g)	雄	3.54	3.46[98]	3.59[101]	3.35[95] ↓		
	雌	3.37	3.30[98]	3.37[100]	3.27[97]		
	雌雄	3.45	3.39[98]	3.48[101]	3.32[96]		
生存胎児の雄性比 (%)		44.9	51.4	51.7	49.0		
検査胎児数 (腹)		233 (21)	258 (22)	255 (21)	242 (22)		
胎児	奇形	奇形胎児数 (腹)	5 (3)	5 (3)	10 (5)	4 (4)	
		外表	小顎症	1			
			内臓	網膜重層			1
	重複下大静脈			1	2		
	横隔膜ヘルニア				1		
	骨格	両側下顎癒合 (単切歯槽)				1	
		頬骨・上顎骨癒合	2	3	1	1	
		頬骨・上顎骨癒合/胸骨分離	1				
		肋骨/上腕骨/橈骨屈曲	1	1	5	2	
	内臓検査胎児数 (腹)		115 (21)	127 (22)	122 (21)	119 (22)	
胎児	内臓変異	内臓変異胎児数 (腹)	24 (16)	26 (16)	25 (16)	39 (19)	
		内訳	眼-大小	1	1	3	1
			甲状腺-小型		1	1	
			胸腺-部分的頸部遺残		1	3	1
			下大静脈-成熟前分岐				1
			横隔膜-菲薄化/肝突出	1	2	1	8
			腎臓-無/痕跡乳頭	1	1	1	1
			尿管拡張				1
			精巣-転位	2	1	4	
			臍動脈-左側	15	6	10	16
			皮下浮腫				1
			出血	7	17	7	15
			骨格検査胎児数 (腹)		113 (21)	126 (22)	123 (21)
胎児	骨格変異	内訳	頬骨/上顎骨部分癒合	15	8	8	5
			胸骨分節異常配列	3	1	3	2
			肋軟骨異常配列	2	1	1	2
			頸肋	9	13	7	8
			肥厚/結節状肋骨	13	26	16	14
			第14肋骨	49	49	49	36
			完全第14肋骨	1	3	1	1
			第20胸腰椎		2	1	
	腰帯異常配列	2	2	1	2		
	骨化変異	遅延	頭蓋骨	30	52	46	60
椎体			1	1	2	7	
胸骨分節未骨化			30	48	44	58	
中手/中足骨			1		2	3	
促進	頸椎椎体 (>5)	22	17	25	14		

Williams 法, Fisher 直接確率法 ↑ ↓: p < 0.05

[]内の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。 空欄は「0」を示す。

③ ウサギを用いた催奇形性試験

(資料No. 原体-18)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP対応)

報告書作成年 : 2005年

検体純度 : %
供試動物 : ニュージーランド白色ウサギ、20.5-29週齢、体重: 3.47-4.86kg、1群雌24匹
投与期間 : 妊娠23日間(2004年2月29日-3月25日)
投与方法 : 検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、直近の体重を基準に、0、5、50及び100mg/kg/日の投与量で、妊娠6日-28日の23日間、毎日1回強制経口投与した。交配成立の証拠が得られた日を妊娠0日とした。

投与量設定根拠 ;

観察・検査項目 :

親動物 ; 症状は毎日観察した。体重は妊娠0日から、摂餌量は妊娠1日から毎日個体別に測定した。妊娠29日に屠殺し、肉眼的病理検査を行った後、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、吸収胚数及び胎児数を測定し、妊娠子宮重量を除いた補正体重を算出した。また、以下の指標を求めた。

$$\text{着床前死亡胚率} = \{(\text{黄体数} - \text{着床数}) / \text{黄体数}\} \times 100$$

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

胎児 ; 生存及び死亡胎児数を確認し、体重、性別、外表異常、胎盤の重量及び異常を検査した。内臓検査は全ての胎児について行った。各腹兎の半分の胎児については頭部を切断後、ブアン固定標本作製し、変化の有無を検査した。胴体と残りの胎児については骨格標本作製し変化の有無を検査した。形態変化については、奇形、軽度の内臓あるいは骨格異常、骨格変異に分類した[結果の概要には奇形、変異、骨化変異に再分類して示した]。

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

結果 : 概要を次頁の表に示す。

親動物 ; 投与に関連した症状は認められなかった。

5mg/kg/日投与の1匹を妊娠9日に切迫殺し、流産確認後妊娠21日に100mg/kg/日群の雌1匹を殺処分した。検体投与による死亡は認められなかった。

体重増加量は50及び100mg/kg/日群で妊娠6日から29日でわずかに低下したが、対照群との差に用量相関性は認められなかった。妊娠子宮重量で全体の体重増加量を補正すると、対照群ではわずかな体重減少が認められ、100mg/kg/日群でこの減少はより大きかった。摂餌量に投与による明瞭な影響は認められなかった。

投与に起因した親動物の肉眼病理的变化は認められなかった。

胎児 ; 胎児及び胎盤重量に検体投与の影響は認められなかった。

形態学的検査においても、検体投与に起因する変化は認められなかった。

以上の結果より、本剤のウサギを用いた器官形成期強制経口投与による催奇形性試験において、親動物では100mg/kg/日の用量で体重への影響が認められたが、胎児では投与による影響は認められなかった。

従って、本試験における親動物の無毒性量 (NOAEL) は50 mg/kg/日、胎児の無影響量 (NOEL) は100 mg/kg/日と判断され、催奇形性は認められなかった。

結果の概要

投与量 (mg/kg/日)		0	5	50	100	
1群当たりの動物数		24	24	24	24	
親動物	死亡動物数	0	1	0	0	
	非妊娠動物数	1	0	1	3	
	妊娠動物数	23	23	23	21	
	妊娠率 (%)	95.8	95.8	95.8	87.5	
	流産が疑われた動物数	0	0	0	1	
	早産動物数	0	0	0	0	
	妊娠29日生存胎児腹数	23	23	23	20	
	一般状態	特記すべき症状なし				
	体重増加量 (kg)	(0-6日)	0.13	0.14[108]	0.12[92]	0.16[123]
		(6-15日)	0.23	0.20[87]	0.11[48] ↓	0.16[70] ↓
		(6-22日)	0.31	0.37[119]	0.25[81]	0.27[87]
		(6-29日)	0.42	0.43[102]	0.33[79]	0.35[83]
	平均補正体重 (kg)	(6-29日)	-0.16	-0.12[75]	-0.19[119]	-0.27[169]
	摂餌量 (g/ウサギ/日)	(1日)	209	205[98]	208[100]	214[102]
(7日)		211	205[97]	205[97]	208[99]	
(13日)		197	192[102]	158[80] ↓	163[83] ↓	
(18日)		196	193[98]	196[100]	199[102]	
(22日)		172	189[110]	176[102]	139[81] ↓	
(28日)		123	120[98]	130[106]	100[81]	
剖検所見		検体投与に起因する所見なし				
親動物 着床所見	検査親動物数	23	23	23	20	
	妊娠子宮重量(g)	576.2	542.3	523.1	621.6	
	黄体数	12.0	12.2	11.9	12.6	
	着床数	10.5	10.0	9.8	11.4	
	早期吸収胚数	0.5	0.4	0.4	0.3	
	後期吸収胚数	0.5	0.6	0.3	0.6	
	総吸収胚数	1.0	1.0	0.8	0.9	
	生存胎児数	9.6	9.1	9.0	10.5	
	着床前死亡胚率(%)	13.4	17.5	17.9	10.7	
	着床後死亡胚率(%)	9.2	8.7	7.3	7.7	
	胎盤重量(g)	5.4	5.5[102]	5.3[98]	5.2[96]	

Williams 法、Fisher 直接確率法 ↑ ↓: p < 0.05

[]内の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

結果の概要 ー続きー

投与量 (mg/kg/日)		0	5	50	100	
検査親動物数		23	23	23	20	
平均生存胎児体重 (g)	雄	42.3	41.3[98]	41.3[98]	41.2[97]	
	雌	41.4	40.6[98]	39.9[96]	39.6[96]	
生存胎児の雄性比 (%)		56.9	53.2	49.7	47.1	
検査胎児数 (腹)		220 (23)	209 (23)	207 (23)	208 (20)	
奇形胎児数 (腹)		1 (1)	1 (1)	4 (4)	3 (1)	
奇形	外表	無頭症		1		
		水頭症			3	
		口蓋裂			1	
内臓	心中隔欠損/大血管異常			1		
	無腎臓/無尿管			1		
	半陰陽		1			
骨格	肋骨/四肢屈曲			1		
内臓検査胎児数 (腹)		219(23)	208 (23)	203 (23)	205 (20)	
頭部 (眼窩/網膜/硬膜) 変異		3/108(2)	1/105(1)	5/105(3)	3/104(2)	
内臓変異胎児数 (腹)		4 (4)	11 (8)	6 (4)	5 (4)	
内臓変異	内臓	肺-無気	1	3	2	
		肝臓-退色/暗調化	1			1
		胆嚢-出血点	1	7	1	1
		脾臓-副脾			1	
		胃-ガス貯留	1	1	2	1
		胃-出血				1
		前肢-屈曲		1		1
骨格検査胎児数 (腹)		219 (23)	208 (23)	203 (23)	205 (20)	
骨格変異	内臓	頭部	4		3	5
		椎体	1		7	2
		肋骨	1	2	6	1
		胸骨分節	12	9	16	5
		肋軟骨	1	1	7	2
		末端部	2	5	3	
		6頸椎			1	
		頸肋	7	3	1	
		第13肋骨	118	121	119	118
		第20胸腰椎	46	47	45	44
		腰帯異常配列	7	5	5	11
骨化変異	遅延	泉門拡大	1	1		
		頸椎・胸椎	4	4	5	7
		胸骨分節	4	10	3	2
		尾椎		1	1	
		骨端	1	4	4	4
		距骨	1	3	2	1
	中手・中足/指骨	3	11	9	3	
	促進	大泉門小型	4	1		3
		肘頭突起骨化	16	11	11	10

Williams 法、Fisher 直接確率法

[]内の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。 空欄は「0」を示す。

(10) 変異原性

① 細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No. 原体-19)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)
報告書作成年 : 2003 年

検体純度 : %

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて復帰変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、試験は各濃度毎にプレート 3 枚を用いて 2 回実施した。試験 1 はプレート法で、5-5000 μ g/プレートの範囲の 7 濃度について実施し、試験 2 はプレインキュベーション法で、50-5000 μ g/プレートの範囲の 5 濃度について実施した。

結果については、復帰変異コロニー数が溶媒対照に比べ 2 倍以上に増加し、かつ再現性あるいは用量依存性が認められた場合を陽性と判定した。

陽性対照として 2-ニトロフルオレン (2NF)、アジ化ナトリウム (SA)、9-アミノアクリジン (9AA)、2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド (AF-2)、2-アミノアントラセン (2AA) 及びベンゾ (a) ピレン (BP) を用いた。

用量設定根拠;

結果 : 結果を表 1 及び表 2 に示した。

2 試験において、検体は S-9Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照では全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において本剤は、代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

表 1: 試験 1

薬 物	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	-	-	111	22	56	37	28
検 体	5	-	97	20	63	41	34
	15	-	138	15	55	36	40
	50	-	74	16	56	35	22
	150	-	76	16	54	41	24
	500	-	88	15	37	37	21
	1500	-	89	21	51	32	26
	5000	-	97	19	56	26	28
溶媒対照 (DMSO)	-	+	133	12	56	48	43
検 体	5	+	113	11	65	52	37
	15	+	100	16	65	49	46
	50	+	126	14	56	54	42
	150	+	74	12	65	57	31
	500	+	90	13	66	50	28
	1500	+	96	13	49	39	31
	5000	+	110	22	62	36	27
陽性対照	SA	0.5	-	422	294		
	2NF	1	-			235	
	9AA	50	-				1328
	AF-2	0.05	-			560	
	2AA	2	+		57		
		10	+			596	
	BP	5	+	688			476

表中の復帰変異コロニー数は 3 枚のプレートの平均値

SA : アジ化ナトリウム

2NF : 2-ニトロフルオレン

9AA : 9-アミノアクリジン

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

2AA : 2-アミノアントラセン

BP : ベンゾ(a)ピレン

表 2 : 試験 2

薬 物	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	-	-	102	21	38	37	20
検 体	50	-	100	19	29	37	16
	150	-	103	14	33	33	15
	500	-	102	16	34	30	17
	1500	-	98	16	29	31	15
	5000	-	70	8	28	18	6
溶媒対照 (DMSO)	-	+	120	15	48	43	25
検体	50	+	119	15	39	32	27
	150	+	113	15	39	35	24
	500	+	115	10	40	41	25
	1500	+	127	13	41	30	20
	5000	+	87	7	37	19	11
陽 性 対 照	SA	0.5	-	422	253		
	2NF	1	-				279
	9AA	50	-				1276
	AF-2	0.05	-			639	
	2AA	2	+		109		
		10	+			631	
	BP	5	+	827			543

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

SA : アシ化ナトリウム

2NF : 2-ニトロフルオレン

9AA : 9-アミノアクリジン

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

2AA : 2-アミノアントラセン

BP : ベンゾ(a)ピレン

② マウス L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験

(資料 No. 原体-20)

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

報告書作成年 : 2004 年

検体純度 : %

試験方法 : マウスリンパ腫由来の L5178Y 細胞を用い、代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、トリフルオロチミジン (TFT) 抵抗性細胞の出現頻度 (突然変異頻度) を測定し、検体の遺伝子突然変異誘発性を調べた。

試験は 2 回行い、検体投与群及び溶媒対照群は 2 連、陽性対照群は 1 連で行った。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) を用いて溶解し、試験 1 では S-9Mix の存在下及び非存在下において 15-125 μ g/ml の 10 濃度及び 5-60 μ g/ml の 10 濃度で処理後、各々、15-100 μ g/ml の 8 濃度及び 5-60 μ g/ml の 10 濃度について 5-トリフルオロチミジン (TFT) 耐性を検出し、突然変異頻度を求めた。試験 2 では同じく 10-110 μ g/ml の 10 濃度及び 5-65 μ g/ml の 10 濃度で処理後、各々、10-110 μ g/ml の 10 濃度及び 5-55 μ g/ml の 8 濃度について同じく突然変異頻度を求めた。

結果については、突然変異頻度が溶媒対照群に比べ 1 濃度以上で統計学的に有意に増加し、かつ再現性及び用量相関性が認められた場合を陽性と判定することとした。陽性対照として 4-ニトロキノリン-1-オキサイド (NQO) 及びベンゾ (a) ピレン (BP) を用いた。

用量設定根拠 ;

結果 : 結果を次表に示した。

試験 1 では、S-9Mix 存在下及び非存在下における最高濃度の RTG は各々 7% 及び 8% を、実験 2 で各々 10% 及び 7% を示した。

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

2 試験のいずれにおいても、十分に細胞毒性の認められる濃度まで検体を処理した結果、代謝活性化の有無にかかわらず、検体に由来する突然変異頻度の有意な増加は認められなかった。

一方、溶媒対照の突然変異度は正常範囲内であり、陽性対照として用いたNQO及びBPには明らかな突然変異頻度の増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において本剤は、代謝活性化の有無にかかわらず、遺伝子突然変異誘発性を有しないものと判断される。

<マウスリンフォーマ試験結果>

薬物	濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	S-9 Mixの 有無	試験 1				試験 2			
			RS (%)	RTG (%)	突然変異 頻度 ¹⁾	判定	RS (%)	RTG (%)	突然変異 頻度 ¹⁾	判定
溶媒対照 (DMSO)	-	-	100.00	100	110.68		100	100	63.85	
検体	5	-	96.74	104	110.36	-	96.45	69	76.43	-
	10	-	99.24	109	93.27	-	92.44	78	60.25	-
	20	-	103.14	104	91.16	-	88.34	57	72.30	-
	30	-	87.49	98	82.31	-	75.15	48	65.43	-
	35	-	89.55	95	86.79	-	ND	ND	ND	ND
	40	-	73.77	67	120.62	-	21.95	7	86.58	-
	45	-	69.04	54	101.82	-	9.99	3 ^x	110.91 ^x	ND
	50	-	60.20	41	100.60	-	4.76	1 ^x	79.39 ^x	ND
	55	-	35.09	23	136.06	-	1.35	0 ^x	103.25 ^x	ND
	60	-	14.49	8	157.43	-	0.87	ND ^s	ND ^s	ND
65	-	ND	ND	ND	ND	0.71	ND ^s	ND ^s	ND	
陽性対照 (NQO)	0.15	-	56.12	70	575.98	+	64.47	62	297.45	+
	0.2	-	55.34	52	758.48	+	60.85	32	601.56	+
溶媒対照 (DMSO)	-	+	100.00	100.00	101.54		100.00	100	61.66	
検体	10	+	ND	ND	ND	ND	94.17	114	56.63	-
	15	+	86.94	89	108.61	-	ND	ND	ND	ND
	20	+	ND	ND	ND	ND	93.59	102	64.00	-
	30	+	68.15	97 ^{**}	107.77 ^{**}	ND	ND	ND	ND	ND
	40	+	ND	ND	ND	ND	83.84	105	69.79	-
	45	+	74.02	112 ^{**}	102.00 ^{**}	ND	ND	ND	ND	ND
	60	+	72.88	86	104.48	-	78.18	76	63.32	-
	70	+	64.15	80	97.61	-	55.17	49	57.24	-
	80	+	49.43	54 ^{**}	125.83 ^{**}	ND	41.91	24	103.77	+ ³⁾
	90	+	44.93	27	125.47	-	23.93	10	73.95	-
	95	+	ND	ND	ND	ND	11.67	5 ^x	69.47 ^x	ND
	100	+	11.79	7	160.27	+ ²⁾	7.61	3 ^x	87.25 ^x	ND
	110	+	4.6	ND ^s	ND ^s	ND	1.99	1 ^x	127.34 ^x	ND
125	+	0.62	ND ^s	ND ^s	ND	ND	ND	ND	ND	
陽性対照 (BP)	2	+	58.20	76	652.13	+	55.53	72	363.77	+
	3	+	40.30	59	764.21	+	42.91	31	774.61	+

NQO: 4-ニトロキノリン-1-オキサイド BP: ベンゾ(a)ピレン

ND: データ記載なし

^s: TFT 抵抗性細胞出現頻度測定のためのプレート作製せず。

^{**}: 2 連間の不均一性のため解析から除外。

^x: 極度の細胞毒性のため統計処理から除外。

¹⁾: 変異細胞数/ 10^6 細胞

²⁾: 統計学的有意差が認められたが、強度の細胞毒性のため検体に由来せずと判定。

³⁾: 統計学的有意差が認められたが、濃度依存性が認められず、増加の程度も軽微なため検体に由来せずと判定。

③ ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 No. 原体-21)

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

報告書作成年 : 2004 年

検体純度 : %

試験方法 : ヒト末梢血リンパ球を用い、代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下において、*in vitro* における染色体異常誘発性を調べた。

試験は 2 回行い、検体はジメチルスルホキシド (DMSO) を用いて溶解した。試験 1 では S-9Mix の存在下及び非存在下において、250 μ g/ml を最高濃度とし公比 1.11 で計 16 濃度を設定した。検体を 3 時間処理した後、新鮮な培地に交換してさらに 17 時間培養を続けた。その後、標本作製し、50%を超える分裂抑制が認められた濃度を最高濃度として計 3 濃度について、1 濃度あたり 200 個の分裂中期細胞を観察した。観察は構造異常及び倍数体頻度について行った。S-9Mix 存在下では 107.6、147.6、250.0 μ g/ml、非存在下では 63.55、96.86、107.6 μ g/ml について観察した。試験 2 では S-9Mix の存在下及び S-9Mix 非存在下 20 時間連続処理において各々 300 μ g/ml 及び 30 μ g/ml を最高濃度とし公比約 1.18 で各々計 18 を設定した。S-9Mix 存在下では 3 時間処理後に新鮮な培地で 17 時間培養し、非存在下では 20 時間連続処理を行った。標本作製後、S-9Mix 存在下の 69.49、81.75、113.1 μ g/ml、非存在下 20 時間連続処理の 6.949、8.175、13.31 μ g/ml について観察を行った。結果については、ギャップを除く構造異常出現頻度が 2 連の培養液のいずれでも正常範囲を上回った濃度が 1 濃度以上あり、かつその頻度が溶媒対照群に比べ統計学的に有意に増加した場合を陽性と判定することとした。陽性対照として S-9Mix 存在下ではシクロフォスファミド (CPA) を、非存在下では 4-ニトロキノリン-1-オキサイド (NQO) を用いた。

用量設定根拠 ;

結果 : 結果を表 1 及び 2 に示した。

S-9Mix 存在下において、試験 2 では、標本観察の最高濃度 (113.1 μ g/ml) の分裂抑制率は 50%を僅かに下回ったが、試験 1 での最高濃度 (250 μ g/ml) では 50%以上であった。

S-9Mix 非存在下においては、標本観察の最高濃度 (107.6 μ g/ml) で分裂抑制率が 50%以上であった。

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

S-9Mix 非存在下 20 時間連続処理での標本観察の最高濃度 (13.31 μ g/ml) での分裂抑制率は 50%以上であった。

いずれの処理群においても、十分に細胞毒性の認められる濃度まで検体を処理した結果、S-9Mix の有無にかかわらず、染色体構造異常及び倍数体を示す分裂中期細胞数の有意な増加は認められなかった。

一方、陽性対照物質については、いずれの処理群においても染色体異常を示す分裂中期細胞数の有意な増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において本剤は、代謝活性化の有無にかかわらず染色体異常誘発性を有しないものと判断される。

表 1 : 試験 1

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	S-9 Mix の有無	処理時間 ¹⁾		観察 細胞数	分裂 抑制率 (%)	有糸分裂 指数 ²⁾ (%)	数的異常 細胞頻度 (%)	構造異常の種類 (/200 cells) ³⁾					構造異常 細胞頻度 (%) ⁴⁾			
			検体 処理	標本 作製					g	染色体型		染色分体型			oth		
										del	exch	del	exch				
溶媒対照 (DMSO)	—				200	—	7.4[-]	0.5	0	1	0	0	2	0	0.5		
検体	51.47	—	3	20		21											
	57.19					7											
	63.55				200	19	6.0[81]	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0.0	
	70.61						23										
	78.45						41										
	87.17						26										
	96.86				200	37	4.7[64]	0.5	1	0	0	1	0	0	0	0.5	
	107.6				200	50	3.7[50]	1.0	1	0	0	1	0	0	0	0.5	
	119.6						54										
	132.9						57										
	147.6						47										
	164.0						58										
	182.3						72										
	202.5						62										
225.0			66														
250.0			74														
陽性対照 (NQO)	2.50				200	ND	ND	0	7	4	0	13	13	1	8.5 \uparrow		
溶媒対照 (DMSO)	—				200	—	7.3[-]	0.5	0	1	0	1	0	0	1.0		
検体	51.47	+	3	20													
	57.19																
	63.55																
	70.61																
	78.45																
	87.17							2									
	96.86							4									
	107.6				200	27	5.3[73]	1.0	0	1	0	0	0	0	0	0.5	
	119.6						27										
	132.9						27										
	147.6				200	30	5.1[70]	0	0	0	1	0	0	0	0	0.5	
	164.0						62										
	182.3						54										
	202.5						52										
225.0			57														
250.0	200	50	3.7[51]	0.5	2	1	0	0	0	0	0	0.5					
陽性対照 (CPA)	6.25				200	ND	ND	0	11	8	0	52	11	0	25.5 \uparrow		

統計学的検定法: Fisher 直接確率法

\uparrow : $p < 0.001$

構造異常の種類: g; キャンプ del; 欠失 exch; 交換 oth; その他

陽性対照物質: CPA; シクロホスファミド NQO; 4-ニトキリソ-N-キサイト

1) 処理時間: 検体処理時間及び検体処理開始後標本作製までの時間

2) [] 内の数字は対照群に対する変動率 (%) を示す。

3) 1 細胞当り複数の異常を含む。

4) キャンプ のみのものを除く。

ND: データ記載なし

表 2 : 試験 2

薬物	濃度 (µg/ml)	S-9 Mix の有無	処理時間 ¹⁾		観察 細胞数	分裂 抑制率 (%)	有糸分裂 指数 ²⁾ (%)	数的異常 細胞頻度 (%)	構造異常の種類 (/200 cells) ³⁾					構造異常 細胞頻度 (%) ⁴⁾				
			検体 処理	標本 作製					g	染色体型		染色分体型			oth			
										del	exch	del	exch					
溶媒対照 (DMSO)	—				200	—	4.2[-]	0	1	1	0	1	0	0	1.0			
検体	1.893	—	20	20														
	2.228																	
	2.621																	
	3.083																	
	3.627																	
	4.267								0									
	5.020								2									
	5.906								0									
	6.949							200	12	3.7[88]	0	4	1	0	4	0	0	2.5
	8.175							200	27	3.1[74]	0.5	6	1	0	5	0	0	3.0
	9.617								49									
	11.31								39									
	13.31							200	54	2.0[48]	0	4	1	0	4	0	0	2.
	15.66								65									
	18.42								75									
21.68					74													
25.50					74													
30.00					85													
陽性対照 (NQO)	2.5				199	ND	ND	0	26	24	1	51	23	4	28.0↑			
溶媒対照 (DMSO)	—				200	—	8.2[-]	0	0	2	0	0	0	0	1.0			
検体	18.93	+	3	20														
	22.28																	
	26.21																	
	30.83																	
	36.27																	
	42.67																	
	50.20																	
	59.06								0									
	69.49							200	0	9.5[116]	0.5	3	2	0	2	0	0	2.0
	81.75							200	13	7.2[88]	0	0	0	0	0	0	0	0.1
	96.17								7									
	113.1																	
	133.1																	
	156.6																	
	184.2																	
216.8																		
255.0																		
300.0																		
陽性対照 (CPA)	6.25				195	ND	ND	0	18	13	0	53	3	0	23.0↑			

統計学的検定法 : Fisher 直接確率法 ↑: p<0.001 空欄 : 実施せず

構造異常の種類 : g; キャンプ del; 欠失 exch; 交換 oth; その他

陽性対照物質 : CPA; シクロホスファミド NQO; 4-ニトロリソ-N-オキサイト

1) 処理時間 : 検体処理時間及び検体処理開始後標本作製までの時間

2) [] 内の数字は対照群に対する変動率 (%) を示す。

3) 1細胞当り複数の異常を含む。

4) キャンプのみのものを除く。

ND : データ記載なし

④ マウスを用いた小核試験

(資料 No. 原体-22)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)
報告書作成年 : 2004 年

検体純度 : %

供試動物 : ICR(Cr1:CD-1 BR)マウス、約 7-9 週齢、体重 30.7-40.5 g、
1 群雄 7 匹 (投与後 48 時間溶媒対照群 6 匹、陽性対照群 5 匹)

試験方法 : 骨髄中の小核を有する多染性赤血球数の出現頻度を指標として小核誘発性を調べた。
検体を 0.5%メチルセルロース (MC) 溶液に懸濁し、500、1000 及び 2000mg/kg の用量を単回強制経口投与した。同様に溶媒対照として 0.5% MC 溶液を、陽性対照としてマイトマイシン C の水溶液を単回強制経口投与した。投与容量は 20ml/kg とした。投与後 24 時間目に検体、溶媒対照群及び陽性対照群の各 7 匹 (陽性対照群は 5 匹) を、投与後 48 時間目に検体の最高用量群 7 匹及び溶媒対照群の 6 匹を屠殺し、大腿骨を摘出して牛胎児血清を用いて骨髄を洗い出し、骨髄標本を作製した。骨髄標本は、メタノール固定後、ギムザ染色を施し、顕微鏡下で、1 動物当たり 2000 個の多染性赤血球について小核の有無を検査した。また、1 動物あたり 1000 個の赤血球を観察し、全赤血球中の多染性赤血球の割合についても調べた。結果については、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度が溶媒対照群と比較して統計学的に有意に増加し、用量相関性が認められる場合を陽性と判定した。

投与量設定根拠 ;

結果 : 骨髄標本の観察結果を次表に示した。

いずれの検体投与群においても、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。また、全赤血球中の多染性赤血球の割合に変化は認められなかった。

一方、陽性対照群では、小核を有する多染赤血球数の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において本剤は、骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性を有しないものと判断される。

骨髓標本観察結果

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察 動物数	MNPCE	PCE/(PCE+NCE) (%)
24	溶媒対照 (0.5%MC)	-	雄	7	0.3	36
	検体	500		7	0.1	35
		1000		7	0.6	36
		2000		7	0.6	36
	陽性対照 (MMC)	12		5	15.6 ↑	33
48	溶媒対照 (0.5%MC)	-	6	0.7	36	
	検体	2000	7	0.6	38	

Straightforward permutation test ↑: p<0.01

MC: メチルセルロース水溶液 MMC: マイトマイシン C

PCE: 多染性赤血球数 NCE: 正染性赤血球数

MNPCE: 多染性赤血球 2000 個のうち、小核を有する多染性赤血球数

⑤ ラットを用いた *in vivo-in vitro* 肝・不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (資料 No. 原体-23)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP 対応)

報告書作成年 : 2006 年

検体純度 : %

供試動物 : SD(Cr1:CD BR)ラット、雄、体重 213-267g、1 群 4 匹 (陽性対照群 2 匹)

試験方法 : DNA の損傷が除去修復される際に細胞核内に取り込まれる ³H-チミジンの放射活性をオートラジオグラフィ法で測定することにより、DNA 損傷作用 (イニシエーター活性) の有無を検討した。

検体を 0.5%メチルセルロース (MC) 水溶液に懸濁し、600 及び 2000mg/kg の 2 用量を単回強制経口投与した。同様に、溶媒対照物質 0.5%MC 水溶液及び陽性対照物質ジメチルニトロソアミン (DMN) 及び 2-アセチルアミノフルオレン (2AAF) を単回強制経口投与した。投与後 2 及び 14 時間に肝コラゲナーゼ灌流法で肝細胞を遊離し、生存肝細胞を ³H-チミジンを含む培地で 4 時間培養し、非放射能標識チミジンを含む培地でさらに 20 時間培養し、2.5%の酢酸のエタノール溶液で固定し、スライド標本を作製した。標本は写真乳剤に浸漬し乾燥させ、次いで冷暗所で 10 日間露光後現像し、オートラジオグラフを作製した。さらにヘマトキシリン溶液で肝細胞の核染色を実施した。

動物 1 匹につき 100 個 (50 個/スライド) の細胞を観察し、測定した核内総グレイン数及び細胞質内グレイン数からネットグレイン数 (核内総グレイン数 - 細胞質内グレイン数) を求め、修復細胞率 (ネットグレイン数 5 以上を示す細胞の割合) も求めた。

結果については、検体処理群のいずれかの群で平均ネットグレイン数が、核内総グレイン数の明らかな増加を伴い、溶媒対照群に比し有意に増加し、かつ、この増加に再現性が認められる場合を陽性と判定した。

投与量設定根拠 ;

結果 : 結果を次表に示した。

検体投与群の平均ネットグレイン数及び核内総グレイン数は、いずれも溶媒対照群とほぼ同じ値であった。

一方、陽性対照群の平均ネットグレイン数は核内総グレイン数の増加を伴い、有意な増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において本剤は、*in vivo* DNA 損傷作用 (イニシエーター活性) を有しないものと判断される。

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

薬物	投与量 (mg/kg)	処理時間 (hr)	平均核内総 グレン数 ^{注1)}	平均ネット グレン数 ^{注1)}	修復細胞率 (%) ^{注2)}
溶媒対照 (0.5%MC)	-	2	6.06	-3.92	1.00
		14	3.81	-4.00	0.75
検体	600	2	5.35	-3.80	0.75
		14	3.73	-2.96	0.25
	2000	2	6.95	-4.49	1.50
		14	3.79	-2.70	1.50
陽性対照 (DMN)	4	2	11.63**	3.06***	39.50
陽性対照 (2AAF)	75	14	23.26***	11.25***	72.50

MC: メチルメルス水溶液 DMN: ジメチルニトロアミン 2AAF: 2-アセチルアミノフルオレン

注1) 細胞 100 個の平均値

注2) 細胞 100 個当りの修復細胞率

** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$ (Student's t 検定)

(11) 生体機能影響

① ラット及びイヌを用いた生体機能への影響に関する試験 (資料No. 原体-24)

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 : 2005 年

検体純度 : %

1 ラットの中樞神経系に対する作用 (一般症状)

供試動物 : SD(S1c:SD)ラット、7週齢、体重 153-173g(入荷時)、1群雄各5匹

投与方法 : 検体を0.5%メチルセルロース(MC)水溶液に懸濁させ、0、200、600、2000 mg/kgの用量で単回強制経口投与した。投与容量は1 ml/100gとした。投与前、投与後15、30、60、120、180分及び24時間に、Irwinの多元観察法に従い観察した。

*2000 mg/kg 群の1匹については投与後24時間で軟便が認められたため、投与後48時間にも観察を実施した。

結果 : 検体投与による影響は認められなかった。

2 イヌの呼吸、循環器系に対する作用

供試動物 : ビーグル犬、7ヵ月齢、体重8.8-9.7kg(入荷時)、1群雄各3匹(計6匹*)

*最初に0及び200mg/kg 群の検査を実施した後、1週間以上の休薬期間を設けて、同じ動物を各々600及び2000mg/kg 群として使用した。

投与方法 : 検体を0.5%MC水溶液に懸濁させ、0、200、600、2000 mg/kgの用量で単回強制経口投与した。投与容量は1 ml/100gとした。試験は無麻酔下で実施した。投与前、投与後15、30、60、120及び180分**に呼吸数、血圧及び心拍数を測定し、心電図を記録・解析した。

** 200mg/kg 群1匹については投与後120分の観察時に暴れたため、測定ができず、投与後185、200及び210分測定し、投与後210分のデータを投与後180分のデータとして集計した。

結果 : 200mg/kg以上の投与群で投与後180分のQRS時間変化値が有意な低下を示したが、偶発的に対照群値が高値を示したことによるものであった。また、2000mg/kg群で投与後30及び120分のQT時間変化値が有意な高値を示したが、実測値及びQTcには変化は認められなかった。よって、いずれの変化も検体投与による影響とは考えられなかった。

その他、呼吸数及び血圧については検体投与による影響は認められなかった。

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

投与量 (mg/kg)		0	200	600	2000
心電図	QRSの変化値* (180分)	32.7 [3.3 : 15分] [0.0 : 30分] [-1.7 : 60分] [6.0 : 120分]	0.7↓	-0.7↓	7.0↓
	QTの変化値* (30分)	-1.7 (199.7/198.0)	-13.0 (212.7/199.7)	-1.7 (199.0/197.3)	14.3↑ (206.3/220.7)
	QTの変化値* (120分)	1.7 (199.7/201.3)	1.7 (212.7/214.3)	6.7 (199.0/205.7)	21.0↑ (206.3/227.3)

Dunnett ないし Steel 検定 ↑↓ : p<0.05 ↑ ↓ : p<0.01

* 変化値を示す。 [] 内は対照群のその他測定時間の変化値

(/) 内は前者が開始前、後者が測定時の実測値

以上の結果から、検体は無麻酔動物の生体機能(症状及び呼吸・循環器系)に対して、2000mg/kgの用量で影響を及ぼさないと判断された。

[生体の機能に及ぼす影響に関する試験] の総括表

試験項目	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 (匹/群)	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系 一般症状 [Irwin法] (ラット)	経口 (0.5%MC)	0 200 600 2000	雄5	-	2000	影響なし
呼吸・循環器系 呼吸数 (イヌ)			雄3	-	2000	影響なし
血圧 (イヌ)				-	2000	影響なし
心拍数 (イヌ)				-	2000	影響なし
心電図 (イヌ)				-	2000	影響なし

MC : メチルセルロース水溶液

(12) その他

①

(資料No. 原体-25)

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

(

(

②

(資料No. 原体-26)

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

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

③

(資料No. 原体-27)

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

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

④

(資料No. 原体-28)

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

(

(

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

⑤

(資料No. 原体-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日産化学工業株式会社にある。

⑥

(資料No. 原体-30)