

(9) 慢性毒性及び発癌性

① ラットを用いた混飼投与による慢性毒性/発がん性併合試験

(資料 No. 37)

試験機関 : [GLP 対応]

報告書作成年 : 1994 年

検体の純度 : %

供試動物 : Tif:RAIF (R11/1×R11/2 交雑種) SD 系ラット、開始時週齢 : 5 週齢、
開始時体重 ; 雄 99.35~134.1g、雌 92.51~131.9g、1 群雌雄各 80 匹、
発がん性試験群 ; 1 群雌雄各 50 匹、血液学的検査群 ; 1 群雌雄各 20 匹、
血液生化学検査・尿検査 ; 1 群雌雄各 10 匹、1 年中間屠殺群 ; 1 群雌雄各 10 匹、
開始時 5 週齢、投与 12 カ月後に各群雌雄各 10 匹を中間屠殺した。

投与期間 : 発がん性群 ; 24 カ月間 (1990 年 12 月 10 日~1992 年 12 月 21 日)

中間屠殺群 ; 12 カ月間 (1990 年 12 月 10 日~1991 年 12 月 10 日)

投与方法 : 検体をアセトンに溶解して、0、25、250 及び 2500ppm の濃度で飼料に混入し、固型飼料にして 24 カ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した固型飼料は 4 週間に 1 回調製した。

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 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。2500ppm 群雌雄で短期間に一過性の間代性痙攣がみられた。しかし、対照群においてもこの所見がみられ、また、本系統のラットには自然発生的に同程度の発生頻度でみられることから検体投与に関連するものではないと考えられた。円背位、立毛等の所見は対照群を含む全群にみられたため、いずれも検体投与によるものとは考えられなかった。試験期間中に観察された主な一般状態を次表に示す。

性 別	雄				雌			
	0	25	250	2500	0	25	250	2500
投与量 (ppm)	0	25	250	2500	0	25	250	2500
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
間代性痙攣	4	4		9	1	2	4	9
眼球混濁	17	25	20	15	8	7	7	7
円背位	1	2	3	9	4	6	4	2
単発性腫瘤	25	21	20	9	19	26	19	12
多発性腫瘤	3	6	3		26	15	27	1
腫 脹	8	4	2	4	5	8	4	3
立 毛	4	4	6	8	4	6	8	2

表中の数値は所見のみられた動物数を示す。

試験終了時の死亡率を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	25	250	2500
死亡率 (%)	雄	44	58	36	22
	雌	28	38	32	4

25ppm 群雄で前立腺の炎症性病変及び咽頭炎、骨肉種、線維肉腫、分類不可能な悪性腫瘍あるいは悪性リンパ腫の出現頻度の増加に伴う死亡率の上昇がみられた。しかし、2500ppm 群雌雄では死亡率が逆に低い値を示したことから、死亡率に対する検体投与による影響は認められなかった。

体重変化；投与開始から3ヵ月間は週1回、その後は月1回、すべての生存動物の体重を測定した。

2500ppm 群雌雄で投与開始時から試験期間を通じて体重増加抑制が認められ、試験終了時の平均体重は対照群と比較して雄で30%、雌で45%低下した、他の投与群では対照群と同様に推移した。

投与開始前及び主な検査時期における対照群に対する体重比を次表に示す。

性 別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	0	25	250	2500	0	25	250	2500
投与開始前体重 (g)	<111>	<116>	<116>	<116>	<107>	<109>	<108>	<108>
投与1週後 (%)	100	103	101	-↓86	100	99	99	-↓82
12	100	100	97	-↓78	100	97	97	-↓78
27	100	101	97	-↓74	100	96	-↓94	-↓75
54	100	103	99	-↓70	100	95	95	-↓67
79	100	102	98	-↓67	100	97	97	-↓59
102	100	104	102	-↓70	100	95	95	-↓55

Lepage 検定 ◆↓: p<0.01

Jonckheere 検定 +-: p<0.01 (+は増加傾向、-は減少傾向を示す)

< >内は実測値

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を投与開始から3ヵ月間は週1回、その後は月1回測定し、食餌効率も算出した。

2500ppm 群雌雄で投与開始時から試験期間を通じて摂餌量の著しい減少が認められ、試験期間全体の摂餌量は対照群に比べて雄で15%、雌で19%減少した。また、250ppm 群雄で投与9から22週、雌で投与5週後まで僅かな減少が認められた。食餌効率では、2500ppm 群の雌雄で投与1週後で低値が、雄の22週以降及び雌の18週以降に高値が認められた。

投与開始前及び主な検査時期における対照群に対する摂餌量の比率を次表に示す。

性 別	雄				雌			
	0	25	250	2500	0	25	250	2500
投与量 (ppm)								
投与開始前摂餌量 (g)	<121>	<125>	<124>	<125>	<107>	<105>	<108>	<107>
投与1週後 (%)	100	99	97	-↓63	100	97	-↓95	-↓72
12	100	99	-95	-↓85	100	97	98	-↓84
27	100	103	101	-↓89	100	104	101	-↓88
54	100	100	98	-↓87	100	97	97	-↓82
79	100	95	95	-↓85	100	95	96	-↓79
102	100	114	105	96	100	97	102	↓89
1~102週間平均	100	100	98	85	100	97	97	81

Lepage 検定 ↑↓ : p<0.01

Jonckheere 検定 +- : p<0.01 (+は増加傾向、-は減少傾向を示す)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

< >内は実測値 (g/動物/週)

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を次表に示す。

投与量 (ppm)		25	250	2500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.96 (0.941)	9.66 (9.20)	112.2 (111.5)
	雌	1.11 (1.09)	11.3 (10.8)	133.1 (132.3)

()内の値は飼料中の検体含有量(分析値)による補正後の検体摂取量を示す。

飲水量；毎月1回測定した。

2500ppm 群雌雄で投与開始3ヵ月まで低値を示したが、以降は回復して各群間に差はみられなかった。

血液学的検査；投与13、26、53、78及び105週後に各群雌雄各20匹を対象として眼窩静脈から血液を採取し、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球容積(MCV)、赤血球容積分布幅(RDW)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、ヘモグロビン濃度分布幅(HDW)、網赤血球数、白血球数、白血球百分率、血小板数、プロトロンビン時間を測定した。

なお、血液抗凝固剤として血球計測用にはEDTAを用い、プロトロンビン時間測定には3.8%クエン酸ナトリウムを、また、血液生化学検査用にはヘパリンを用いた。対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目について次表に示す。

2500ppm 群雄及び/または雌ですべての検査時期において赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下、単球比の僅かな低下が認められた。また、同群では雌雄の26及び53週、雌の13及び78週に大型非染色細胞(Luc)比の僅かな低下が認められた。その他に認められた変化はいずれも正常な生理的変動の範囲内であり、検体投与による影響はみられなかった。

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。

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄			雌		
		25	250	2500	25	250	2500
13 週	検査動物数	19	19	20	20	20	19
	赤血球数						-↓94
	ヘマトクリット値						-↓95
	MCH				+103	+102	+↑105
	MCHC					+102	+↑104
	白血球数			-↓79			
	単球比	↓85		-↓68			
	Luc比			-62			-↓66
	血小板数				-↓93		
26 週	検査動物数	18	20	20	20	20	20
	赤血球数			-↓95			-↓94
	ヘモグロビン濃度			-↓96			
	ヘマトクリット値			-↓95			-94
	MCHC			+↑102			+102
	HDW						↓98
	単球比			-↓65	+127		-78
	Luc比			↓84			-↓59
53 週	検査動物数	17	19	17	19	18	20
	赤血球数			-↓95			-↓94
	ヘモグロビン濃度			-↓94			-96
	ヘマトクリット値			-↓94			-↓94
	MCH				+↑103		
	MCHC						+↑103
	HDW						↑101
	リンパ球比						+109
	単球比			-↓76			-81
	Luc比						-↓70
	プロトロンビン時間			+↑126			
78 週	検査動物数	15	19	16	17	17	20
	赤血球数			-↓94			-↓91
	ヘモグロビン濃度			-↓94			-↓93
	ヘマトクリット値			-↓92			-↓90
	MCHC			+102			+↑103
	白血球数	+134					
	単球比			-↓73			-↓81
	Luc比						-↓65
	血小板数						+111

Lepage 検定 ↑↓: p<0.01

Jonckheere 検定 + -: p<0.01 (+は増加傾向、-は減少傾向を示す)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

空欄は有意差なし

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

検査 時期	性 別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	25	250	2500	25	250	2500
105 週	検査動物数	18	20	20	20	20	20
	赤血球数						-↓92
	ヘモグロビン濃度						-↓93
	ヘマトクリット値			-↓96			-↓91
	MCHC			+102			+101
	MCV			↓97			
	白血球数			↓79			
	好中球比				↓74		
	血小板数		-85				
	プロトロンビン時間		+118				

Lepage 検定

↑↓: p<0.01

Jonckheere 検定 + -: p<0.01 (+は増加傾向、-は減少傾向を示す)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

空欄は有意差なし

血液生化学検査；各群雌雄各 10 匹について血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、血糖、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン(A)、グロブリン(G)、A/G 比、コレステロール、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、無機リン、GOT、GPT、ALP、GGT を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目について次表に示す。

2500ppm 群雄で投与 13 及び 26 週後に、雌では全ての検査時期において ALP の上昇がみられ、また、同群雌で投与 53、78 及び 105 週後にクレアチニン及び尿素値の上昇がみられた。その他の統計学的有意差の認められた項目については、生物学的な関連性はなく、検体投与の影響とは考えられなかった。

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

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄			雌		
		25	250	2500	25	250	2500
13 週	検査動物数	10	10	10	10	10	10
	尿素				-↓78		
	総ビリルビン			-↓73			-↓73
	コレステロール			+117			
	カリウム			↑109			
	カルシウム						-97
	ALP			126			+↑168
	塩素			+↑102			
	無機リン			↓89			
26 週	検査動物数	10	10	10	10	10	10
	ナトリウム		-99				
	ALP			125			+↑223
	塩素					+↑102	
53 週	検査動物数	9	10	10	9	9	10
	尿素						+↑132
	クレアチニン			+120			↑118
	アルブミン						-95
	コレステロール					-↓81	
	ナトリウム			-99			
	無機リン						+↑133
	ALP						+↑201
78 週	検査動物数	7	10	9	8	8	10
	血糖						-↓84
	尿素		-↓80				+↑134
	クレアチニン						+119
	無機リン	+115	+115	+115			+↑128
	GOT						+164
	ALP						+↑187
105 週	検査動物数	10	10	10	10	10	10
	血糖			+142			
	尿素		-76				+↑190
	クレアチニン		-↓77			↑101	+118
	総ビリルビン						+↑184
	アルブミン		+106	+105			
	A/G			+110			
	カリウム			+↑125			↑100
	カルシウム			↓98			
	GPT						+148
ALP			↑166			+↑231	

Lepage 検定 ↑↓ : p<0.01

Jonckheere 検定 + - : p<0.01 (+は増加傾向、-は減少傾向を示す)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

空欄は有意差なし

尿検査 ; 各群雌雄各 10 匹について血液学的検査と同時期に採取した尿を用い、尿量、比重、pH、色調、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣を検査した。

対照群と比べ統計学的に変動傾向の認められた項目を次表に示す。

検体投与による影響は認められなかった。

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄			雌		
		25	250	2500	25	250	2500
13週	検査動物数	10	10	10	10	10	10
	比 重		-99				
53週	検査動物数	9	10	10	9	9	10
	比 重		-99				

Jonckheere 検定 + -: $p < 0.01$ (+は増加傾向、-は減少傾向を示す)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

空欄は有意差なし

眼科学的検査 ; 投与開始前、投与 30、52 及び 78 週後に対照群及び 2500ppm 群の雌雄各 50 匹を対象に、また、投与 104 週後には対照群及び 2500ppm 群の雌雄の全生存動物を対象に眼周囲、強膜、角膜、虹彩の観察及び瞳孔反射について眼科学的検査を行った。なお、投与 104 週後には 2500ppm 群雄及び対照群雄で光に対する瞳孔反応の欠如が散見されたため、25 及び 250ppm 群雄の生存動物についても同様な眼科学的検査を行った。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量 ; 投与 53 週後の中間屠殺群と試験終了時の全生存動物を対象として、脳、心臓、膵臓、肝臓、腎臓、副腎、精巣または卵巣、脾臓の臓器重量を測定し、体重比も算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与 53 週後及び試験終了時のいずれかにおいて、2500ppm 群雌雄で肝臓及び腎臓の対体重比が増加、雌で脾臓の対体重比が増加を示した。また、投与 53 週後の 2500ppm 群雌及び試験終了時の 2500ppm 群雌雄ならびに 250ppm 群雄で膵臓の重量または対体重比の増加がみられた。投与 53 週後及び試験終了時の 2500ppm 群雌雄、投与 53 週後の 250ppm 群雌で心臓の対体重比に増加がみられた。これらの変化は体重増加抑制に起因するところが大きく、検体投与による影響とは考えられなかった。

脳、精巣及び卵巣重量は推定生理年齢から期待される範囲内であり、また、試験終了時の副腎重量は副腎の腫瘍を伴った対照群の 2 匹を除外し再計算した結果、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。

検査 時期	性 別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		25	250	2500	25	250	2500
53 週	検査動物数		10	10	10	10	10	10
	体重				-↓ 68		-↓ 77	-↓ 59
	脳	対体重比			+▲143		+▲126	+▲161
		絶対重量				-89	-90	-↓ 85
	心臓	対体重比			+▲131		+▲116	+▲143
		絶対重量					-↓ 80	-79
	肝臓	対体重比			+115			+▲134
		絶対重量						+▲208
	膵臓	対体重比						
		絶対重量					-87	-85
	腎臓	対体重比			+▲131			+▲142
		絶対重量						-77
	副腎	対体重比			▲126			+▲131
		絶対重量	+112			-	-	-
精巣	対体重比			+▲161	-	-	-	
	絶対重量	-	-	-			+145	
卵巢	対体重比							
	絶対重量			-84			+▲144	
105 週	検査動物数		28	48	49	46	49	65
	体重				-↓ 72			-↓ 57
	脳	対体重比			+▲136			+▲171
		絶対重量			-↓ 81			-↓ 85
	心臓	対体重比		-90	+▲112			+▲148
		絶対重量			-↓ 89			-↓ 82
	肝臓	対体重比			+▲122			+▲144
		絶対重量		+▲122	+124			+▲118
	膵臓	対体重比			+▲171			+▲202
		絶対重量			-↓ 83			
	腎臓	対体重比			+▲113			+▲163
		絶対重量			-↓ 40			-↓ 72
	副腎	対体重比			↓ 57			+▲125
		絶対重量						-
精巣	対体重比			+▲127	-	-	-	
卵巢	対体重比	-	-	-			+▲155	
脾臓	絶対重量			-↓ 72			-↓ 77	
	対体重比		-88				+▲135	

Lepage 検定 ▲▼ : p<0.01

Jonckheere 検定 + - : p<0.01 (+は増加傾向、-は減少傾向を示す)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

空欄は有意差なし

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

投与 53 週後の中間屠殺時の肉眼的病理検査所見に検体投与による影響はみられなかった。投与 105 週後の全試験期間中にみられた主な肉眼的病理所見を次表に示す。

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	25	250	2500	0	25	250	2500
臓器	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
脾臓	肥大	8	7	0	3	2	2	2	1
肺	斑点	2	2	6	13	7	4	7	14
肝臓	嚢胞	2	2	0	2	5	1	3	11
	腫瘤	2	3	2	2	1	1	0	0
膵臓	腫瘤	9	1	14	5	1	1	3	0
	結節	3	10	14	12	2	0	1	0
精巣	肥大	1	1	3	7	—	—	—	—
下垂体	肥大	10	5	13	4	10	7	10	3
	紅斑	10	5	8	2	9	5	8	3
甲状腺	肥大	1	0	2	2	0	2	0	0
皮膚	背部:腫瘤	12	18	10	7	6	2	3	1
	胸部:腫瘤	12	8	7	1	45	28	36	10

2500ppm 群雌雄で肺に斑点がみられ、病理組織学的検査では肺胞内に泡沫細胞集簇がみられた。250 及び 2500ppm 群雄で膵臓の結節あるいは腫瘤が増加し、病理組織学的検査では雄の膵臓外分泌部に増殖性変化が観察された。また、2500ppm 群雄で精巣の肥大が僅かに増加し、雌で肝臓の嚢胞が増加した。これらに関連する病理組織学的検査所見として精巣間細胞の増殖性変化及び胆管嚢胞がみられた。脾臓の肥大、皮膚にみられた腫瘤及び下垂体の肥大あるいは紅斑の発現頻度は高用量群 (2500ppm) で低下した。その他の肉眼的病理所見は本系統のラットにおける自然発生所見であり、いずれも毒性学的意義はないと考えられた。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として副腎、大動脈、外耳道腺、胸骨(骨髄)、大腿骨(関節)、脳、盲腸、結腸、直腸、十二指腸、回腸、空腸、食道、精巣上体、精囊、眼球及び視神経、眼窩腺、眼窩外涙腺、精巣または卵巣、心臓、腎臓、肝臓、肺、腋窩リンパ節、膝窩リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺、下顎腺、唾液腺、骨格筋、鼻部、膵臓、甲状腺(上皮小体)、下垂体、前立腺、末梢神経、皮膚、脊髄、脾臓、胃、舌、胸腺、気管、膀胱、子宮、膈、肉眼的病変部及び全腫瘤について標本作製し検索した。

[非腫瘍性病変]

2500ppm 群雄で精巣間細胞過形成、雌で脾臓のヘモジデリン沈着、肝臓の胆管嚢胞、腎臓尿細管萎縮、腎盂の上皮過形成及び副腎のセロイド沈着、雌雄で肺胞泡沫細胞集簇、胃腺拡張、膵臓外分泌部の空胞化及び腎臓の小膿瘍、250ppm 群雌及び 2500ppm 群雌雄で肝臓のリポフスチン沈着、腎臓尿細管のヘモジデリンを含む色素沈着、250 及び 2500ppm 群雌で慢性進行性腎症が用量相関性を伴い増加した。消化器系器官に認められた病変から消化機能に対する影響が示唆された。

認められた非腫瘍性病変を表-1から表-4-2に示す。次に、器官・組織系別に主な非腫瘍性病変について記載する。

造血系・リンパ網内系；2500ppm 群雌で脾臓におけるヘモジデリン沈着の発生頻度が増加した。

2500ppm 雌雄で骨髄における脂肪性萎縮の程度が低下し、また、雌ではその発現頻度が低下した。この所見は骨髄における髄外造血活性の亢進を示唆している。一方、脾臓における髄外造血は低下しており、これは検体投与に関連した体表における腫瘤、特に雌における乳腺腫瘍の発生頻度の低下に関連していると考えられる。雌雄の腋窩リンパ節では慢性反応性過形成が減少した。

呼吸器系；2500ppm 群で、ラットの肺に特徴的にみられる肺胞内の泡沫細胞集簇の発生頻度の増加がみられた。この所見は既に52週の間屠殺時に観察された。

心臓血管系；加齢により特に雄ラットでみられる心筋の線維症の減少が2500ppm 群で観察された。

消化器系；2500ppm 群では、肝臓に脂肪化の低下がみられ、2500ppm 群雌雄及び250ppm 群雌で、肝細胞にリポフスチン沈着の増加が観察された。これらは検体投与に関連した体重の増加抑制、即ち低栄養条件を反映していると考えられる。2500ppm 群雌雄の胆管線維症は減少し、胆管嚢胞が増加したが、胆管の腫瘍性変化の増加を伴わなかった。理由として栄養状態の低下が考えられる。2500ppm 群雌雄で膵臓外分泌部細胞の空胞化が増加したが脂肪化によるものでなく、自己消化によるライソゾーム由来物質の集合によるものであると考えられ、これら胃腺拡張の増加及び膵臓の外分泌部の変化は消化機能低下を反映しており、加齢によって誘発されるこれらの所見が検体投与により増強されたと考えられる。

泌尿器系；2500ppm 群では、細尿管に色素沈着が認められ、これはヘモジデリン沈着であり、脾臓におけるヘモジデリン沈着に関連する所見である。また、腎臓皮質の小膿瘍は同群にみられた慢性進行性腎症の発現頻度の増加によるものであり、通常の加齢による発現を助長したものと考えられる。

内分泌系；副腎のセロイド沈着はラットにおける加齢によるものである。2500ppm 群では副腎における腫瘍及び過形成の発現頻度の低下が認められた。

神経系；加齢により自然発生的に発現する脊髄神経根の脱髄及び網膜萎縮が2500ppm 及び250ppm 群で減少した。

〔腫瘍性病変〕

特に2500ppm 群雌雄で皮下組織における線維腫の発現頻度が低下し、同群雌では乳腺における線維腺腫の発現頻度が低下した。

用量相関的に増加した腫瘍性及び増殖性病変は、雄の膵外分泌部と精巣の間細胞に認められた。通常、雄ラットでは両組織に増殖性病変が多発する。以下に考察するようにこれらの病変は検体の発がん性を示すものではなく、これらの組織に対する刺激により間接的に発生が増長させられたものと考えられた。

認められた腫瘍性病変を表-5-1から表-5-5に示す。

膵臓外分泌部：雄の膵臓外分泌部における増殖性病変の群別発生頻度を次表に示す。

投与量 (ppm)	過形成	腺腫	腺癌	合計
0	17<15>/78*	3/78	0/78	18/78 (23%)
25	22<21>/80	1/80	0/80	22/80 (28%)
250	35<19>/78	18/78	3/78 (3.9%)	40/78 (51%)
2500	22<11>/80	12/80	0/80	23/80 (29%)
背景データ			2/50 (4.0%)	18/67 (27%)

*所見のみられた動物数/検査動物数、< >内は過形成のみが認められた動物数

対照群と比較して統計学的に有意に発生した病変は 250ppm 群の腺腫及び腺癌並びに 2500ppm の腺腫、250ppm 群の増殖性病変の合計であった。

250ppm 群の増殖性病変の合計は背景データを越える値であった。しかしながら、加齢を加味した統計学的処理では検体投与との相関性はいずれの群においても認められず、発生数に用量依存性は認められない。一方、非腫瘍性病変として、本試験では膵臓外分泌部で細胞質の空胞化が認められている。また、膵臓外分泌部の成長が刺激されると自然発生腫瘍が発現することが知られている。膵臓重量の体重比が中間屠殺並びに最終屠殺の 2500ppm 群の雌雄、最終屠殺の 250ppm 群雄で上昇していることから、細胞質の空胞化の作用メカニズムについては明確ではないが、この作用が膵臓外分泌部の成長を刺激し、増殖性病変を惹起したものと考えられた。

精巣間細胞：精巣間細胞の増殖性病変について各群における発生数を次表に示す。

投与量 (ppm)	過形成	良性腫瘍	合計
0	7/80	4/80	11/80 (14%)
25	4/80	0/80	4/80 (5%)
250	6/80	0/80	6/80 (8%)
2500	19<16>/80	9/80	25/80 (31%)
背景データ			8/80 (10%)

< >内は過形成のみが認められた動物数

対照群と比較して 2500ppm 群では過形成及び良性腫瘍の発生が統計学的に有意に増加した。また、それらの合計も有意な増加を示した。これらの発現頻度は本研究所の背景データを上回るものであったが、一般にラットでは間細胞の増殖性病変は、通常多発する傾向があること、消化器系の変化に影響されるという報告があることから、検体投与による直接作用というよりは消化器系への影響に随伴したものと考えられた。本試験における消化器系への影響として 2500ppm 群雄で肝臓の胆管嚢胞、250ppm 群雄及び 2500ppm 群雌雄で肝臓のリポフスチン沈着、胃腺の拡張が認められている。

また、本試験では、通常、加齢ラットで自然発生的に観察される腫瘍性病変とそれに関連する種々の病変が用量相関的に減少した。これらの病変は検体投与群動物の瘦削状態に起因しているものと考えられた。

各群における担腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数を以下に示す。

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	25	250	2500	0	25	250	2500
合 計	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80
	腫瘍数	良性	81	54	85	54	76	77	82	40
		悪性	18	13	13	9	18	9	14	6
	腫瘍総数		99	67	98	63	94	86	96	46
	担腫瘍動物数	良性	48	36	46	40	47	53	52	33
		悪性	17	11	12	9	14	9	12	6
総担腫瘍動物数		55	40	51	46	52	55	54	36	

以上の結果から本剤のラットに対する 24 ヶ月間飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験における影響として、250ppm 群雄に膵臓の重量増加と膵臓の結節または腫瘤が、雌には肝臓の嚢胞とリポスチン沈着、腎尿細管の色素沈着と慢性進行性腎症が認められた。また、2500ppm 群雄で膵臓の結節あるいは腫瘤、精巣の肥大が、雌でクレアチニン及び尿素値の増加、脾臓の重量増加とヘモジデリン沈着、肝臓の嚢胞と胆管嚢胞、腎尿細管萎縮、慢性進行性腎症、腎盂上皮の過形成、副腎のセロイド沈着の増加がみられ、さらに同群雌雄で体重増加抑制、摂餌量及び飲水量の減少、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、単球比の低下、ALPの上昇、肝臓、腎臓及び膵臓重量の増加、肺の斑点、肺胞泡沫細胞集簇、胃腺の拡張、膵臓外分泌部の空胞化、腎の小膿瘍、肝のリポスチン沈着、腎尿細管の色素沈着が認められた。これらの変化から、本剤の無毒性量は雌雄ともに 25ppm(雄 0.941mg/kg/day, 1.092mg/kg/day)であると判断される。

[申請者注]

ラット慢性毒性/発がん性試験で認められた増殖性病変の増加はジメタメトリンのプロモーション作用により膵臓外分泌部に増殖性病変が発生したものと考えられる。

[非腫瘍性病変]

表-1 投与52週後の中間屠殺動物に認められた主な非腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	25	250	2500	0	25	250	2500
52 週	臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	脾臓	ヘモジデリン沈着	4	4	5	4	10	9	9	10
		髓外造血					2	7		
	肺胞	泡沫細胞集簇	3	3	4	7	1	2	3	5
	肝臓	脂肪化	2	1	1		1			
		細胞変性巣			2				1	
	肝内胆管	胆管線維症	2	2	2	1	6	2	1	2
	肝細胞	壊死	1		2					
	膵臓 外分泌部	萎縮	1	3	2	1	3	3	1	
		脂肪性萎縮	8	6	4	2	1	1	1	
		細胞質空胞化	5	1	4	7		1		3
		過形成	2		3	1	1			2
	膵管	過形成				1				
	膵島	過形成	7	8	6	5	4	5	3	2
	下垂体	前葉：過形成		1			5	6	5	4
	腎臓	嚢胞				1	2			
		リンパ球浸潤	1		1					1
		慢性進行性腎症	5	2	4	6	1			1
		腎石灰沈着症				4	10	10	10	10
	尿細管	円柱	1	1		1	1	3	4	1
色素沈着					9					
副腎	類洞嚢胞状拡張					1	1			
甲状腺	C-細胞過形成	2	2	1	1	3	1	1		
副腎皮質	脂肪化	5	2		3	1		3		
	肥大	2	1							
	過形成	2	2	2		1	2	1		
精巣	管萎縮	1	1		1	-	-	-	-	
精細管	拡張		1		1	-	-	-	-	

Petoの方法 ↑↓: p<0.05 ▲▼: p<0.01
 - : 検査せず。 空欄は発現なし。

表-2-1 死亡・切迫殺動物に認められた主な非腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	25	250	2500	0	25	250	2500
死 亡 ・ 切 迫 殺	臓器	所見/検査動物数	30	42	22	21	20	24	21	5
	脾臓	ヘモジデリン沈着	24	25	18	11	6	8	11	4
		慢性反応性過形成	1	5	2	2		1	1	
		髄外造血	27	31	17	9	14	19	7	2
		白血球浸潤	2	1			1		2	
	白脾髄	萎縮				2	2	1	5	3
	肺	急性気管支肺炎	1	1	1	1	2	3		
		炎症細胞浸潤	1	2			2			1
		転移性石灰化		2			1	1	2	
	肺胞	浮腫		2				1		
		泡沫細胞	9	10	6	3	5	5	6	3
	肝臓	慢性壊死状炎症						2		
		脂肪化	7	12	7	2	7	8	6	
		壊死	2	6	4	1	4	6	4	1
		ヘモジデリン沈着	1			1			1	
		細胞変性巣	1				2		1	
		髄外造血		1						
		白血球浸潤	2	2			1		2	
	肝内胆管	胆管線維症	16	17	10	2	8	13	10	2
		過形成		2						
	肝細胞	リポフスチン沈着				1	1		1	5
	クッパー細胞	ヘモジデリン沈着						1	2	
	膵臓 外分泌部	萎縮	5	10	5	3	4	3	4	2
		脂肪性萎縮	9	20	5		4		1	
		細胞質空胞化	6	8	1	4	2	2	2	1
		過形成	7	11	7	2				
	胃	転移性石灰化		3				2	2	
		白血球浸潤	1	1						
潰瘍		2			1			1		
糜爛							1	1		
炎症性浮腫							3	2		
前胃上皮	糜爛	1								
	乳頭状過形成		1	1						
胃粘膜	糜爛	1								
	転移性石灰化	0	3		1					
胃線	拡張	4	3		1			1	1	

Petoの方法 ↑↓: p<0.05 ▲▼: p<0.01

-: 検査せず。 空欄は発現なし。

表-2-2 死亡・切迫殺動物に認められた主な非腫瘍性病変(続き)

検査時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	25	250	2500	0	25	250	2500
死亡・切迫殺	臓器	所見/検査動物数	30	42	22	21	20	24	21	5
	膵臓	ヘモジデリン沈着	2		1					
		白血球浸潤	1						1	
	膵臓 外分泌部	慢性炎症		2						
		萎縮	5	10	5	3	4	3	4	2
		脂肪性萎縮	9	20	5		4		1	
		細胞質空胞化	6	8	1	4	2	2	2	1
		過形成	7	11	7	2				
	腎臓	水腎症	2							
		嚢胞		2		1	1	2		1
		小膿瘍	1		1		1	1	1	1
		急性腎盂腎炎						1		
		腎盂腎炎	1						1	
		リンパ球浸潤					3	1		1
		慢性進行性腎症	25	25	15	8	4	6	8	1
		転移性石灰化		6		1	1	2	3	
		腎石灰沈着症					19	24	18	5
		白血球浸潤	2	1					1	
	尿細管	円柱		2	1	3	4	1	3	2
		硝子化		1	1	2				
		色素沈着				10			2	3
		萎縮	1					1	1	1
	腎盂	拡張	1	2	1			2		
		膿			2					
		慢性炎症	1	3		1				
	腎盂上皮	過形成	1		1	1			1	
	副腎	セロイド沈着		1	1				1	1
		髓外造血		1		1	1	1		
		類洞嚢胞状拡張					11	15	10	
		白血球浸潤					1		1	
副腎皮質	髓外造血						1			
	脂肪化	11	15	7	9	3	5	4		
	壊死		2		1					
	過形成	7	11	6	4	1	1	4	2	
	肥大					1		1		
副腎髓質	過形成	1	1							
卵巢	嚢胞	-	-	-	-	2		1		
	間質性過形成	-	-	-	-	1	4	2	1	
精巣	壊死		1			-	-	-	-	
	管萎縮	15	12	7	4	-	-	-	-	
	間細胞過形成	3	3		2	-	-	-	-	
	精子形成退縮		1			-	-	-	-	
精巣白膜	拡張	2	2	2		-	-	-	-	
精巣動脈	多発性動脈炎	2		1	1	-	-	-	-	
甲状腺	C-細胞過形成	4	2							
膵島	過形成		3	2		11	11	4		

Petoの方法 ↑↓: p<0.05 ◆◆: p<0.01

-: 検査せず。 空欄は発現なし。

表-3-1 最終屠殺動物に認められた主な非腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	25	250	2500	0	25	250	2500
最 終 屠 殺	臓器	所見/検査動物数	40	28	48	49	50	46	49	65
	骨髓	脂肪性萎縮	39	28	48	49	28	28	28	9
	脾臓	ヘモジデリン沈着	39	28	48	47	39	37	39	62
		髓外造血	37	28	48	47	39	42	44	8
	腋窩 リンパ節	慢性反応性過形成	7	4	8	4	21	17	14	6
	肺	虚脱	1		1		1		1	
		炎症細胞浸潤		1	1	2		3	3	3
		リンパ球浸潤	2					1	1	
		ヘモジデリン沈着	2			2				
	肺胞	泡沫細胞	19	10	18	25	17	13	16	37
		上皮化	3						2	
	肝臓	類洞嚢胞状拡張	13	2	3	4	1	1		
		嚢胞					1		1	
		胆管嚢胞	1			1	4	2	4	20
		炎症細胞浸潤	2	2	6				1	
		リンパ組織球浸潤	1	1		2				
		脂肪化	5	2	10	2	26	14	17	
		壊死	2		1	2			1	
		ヘモジデリン沈着	2		2					
	肝内胆管	細胞変性巣	1	3	3		5	5	5	10
胆管線維症		19	16	26	6	33	28	31	31	
胆管過形成				1				1		
肝細胞	リポフスチン沈着			1	15			6	61	
前胃上皮	糜爛			1						
	乳頭状過形成	1			1					
胃腺	拡張	5	6	4	12	3	6	5	12	

Petoの方法 ↑↓: p<0.05 ▲▼: p<0.01

-: 検査せず。 空欄は発現なし。

表-3-2 最終屠殺動物に認められた主な非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	25	250	2500	0	25	250	2500
最 終 屠 殺	臓器	所見/検査動物数	40	28	48	49	50	46	49	65
	膵臓 外分泌部	好酸球浸潤				2				
		リンパ球浸潤		1	1		1			
		萎縮	20	10	16	12	14	6	3	9
		脂肪萎縮	21	14	21		23	14	13	
		細胞質空胞化	20	7	8	41	6	3	6	21
		過形成	6	10	9	8	5	2	2	
	膵管	過形成					1			2
	膵島	過形成	3	1	2	0	21	11	14	8
	腎臓	嚢胞		2	3			2	2	3
		小膿瘍	1			5	1			9
		慢性腎盂腎炎	1		1					
		リンパ球浸潤			1		6	2	1	3
		慢性進行性腎症	40	27	47	46	18	19	26	42
		腎石灰沈着症		1		2	49	46	49	64
	尿細管	円柱			1		8	7	5	2
		膿				3				
		色素沈着				48	3	2	9	37
		萎縮					8	9	10	20
		過形成			1	1	1	1		
	腎盂	結石			3					1
		拡張	1	1	2		1	2	1	3
		慢性炎症	4		2					
	腎盂上皮	過形成			1	2		2	2	22
	下垂体 前葉	過形成	12	5	7	14				
		コレステリン肉芽腫	2	4	5	2				
	副腎	類洞嚢胞状拡張					44	37	37	17
		セロイド沈着	9	4	10	6	4	4	6	26
	副腎皮質	脂肪化	16	8	13	23	10	10	12	12
		過形成	19	14	27	21	11	11	10	11
		肥大					1		2	1
	副腎髓質	過形成	2		1	2		1	1	
甲状腺	C-細胞過形成	8	4	11	7	6	6	11	6	
前立腺	慢性炎症	8	1	6	11	-	-	-	-	
精巣	管萎縮	21	9	22	11	-	-	-	-	
	間細胞過形成	4	1	6	14	-	-	-	-	
	精子形成退縮		1			-	-	-	-	
精巣白膜	拡張	10	7	11	7	-	-	-	-	
精細管	塞栓		1	2		-	-	-	-	
	石灰化		1	1	4	-	-	-	-	
精巣動脈	多発性動脈炎	1	2	1	1	-	-	-	-	

Petoの方法 ↑↓: p<0.05 ▲▼: p<0.01

-: 検査せず。 空欄は発現なし。

表-4-1 全動物に認められた主な非腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	25	250	2500	0	25	250	2500
全 動 物	臓器	所見/検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	骨髓	脂肪性萎縮	59	49	63	58	31	34	30	9
	脾臓	ヘモジデリン沈着	67	57	71	63	56	54	60	▲76
		慢性反応性過形成	1	5	2	2		1	1	
		髓外造血	64	59	65	56	54	68	51	▼10
	白脾髄	萎縮				2	2	1	5	3
	腋窩 リンパ節	慢性反応性過形成	10	6	9	5	25	20	18	6
	肺	虚脱	1	1	1		3		1	
		急性気管支肺炎	1	1	1	1	2	3		
		コレステリン肉芽腫	1	1	1					
		肉芽腫					2	1	2	3
		炎症細胞浸潤	1	3	1	2	2	3	3	4
		リンパ球浸潤	2			1		1	1	
		転移性石灰化		2			1	1	2	
		ヘモジデリン沈着	2	1		3			1	
	肺胞	浮腫		2		1		1		
		泡沫細胞集簇	31	24	28	36	23	20	26	▲45
	心臓	心筋層：線維症	57	45	54	22	31	31	28	26
	肝臓	類洞嚢胞状拡張	13	3	3	4	1	1		
		胆管嚢胞	1	1		1	4	2	4	▲20
		炎症細胞浸潤	2	3	7	1			1	
		リンパ組織球浸潤	1	1		2				
		脂肪化	14	15	18	4	34	22	23	▼0
		壊死	4	6	5	4	4	6	5	1
		ヘモジデリン沈着	3		2	1			1	
		細胞変性巣	2	3	5		7	5	7	10
	白血球浸潤	2	2			1		2		
	肝内胆管	胆管線維症	37	35	38	9	47	43	42	35
		過形成		2	1				1	
	肝細胞	リボフスチン沈着			1	▲16	1	0	▲7	▲66
壊死		1		2						
クッパー 細胞	ヘモジデリン沈着						1	3		
胃	転移性石灰化		3				2	2	0	
前胃	潰瘍	2			1					
	糜爛						1	2		
	炎症性浮腫	1			1	1	3			
前胃上皮	糜爛	1		1						
	過形成				1		1			
	乳頭状過形成	1	1	1	1					
胃粘膜	転移性石灰化		3		1					
胃腺	拡張	9	9	4	13	3	6	6	▲13	
膵島	過形成	10	15	10	5	41	27	21	10	

Petoの方法 ↑↓: p<0.05 ▲▼: p<0.01

-: 検査せず。 空欄は発現なし。

表-4-2 全動物に認められた主な非腫瘍性病変(続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	25	250	2500	0	25	250	2500
全動物	臓器	所見/検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	膵臓	ヘモジデリン沈着	2	1	1					
	膵臓 外分泌部	萎縮	26	23	23	16	21	12	8	11
		脂肪萎縮	34	40	30	2	28	↓15	↓15	↓0
		細胞質空胞化	31	16	13	↑53	8	6	8	↑25
		過形成	15	21	19	11	6	2	2	2
	腎臓	嚢胞		4	3	2	3	4	2	4
		小膿瘍	2		1	↑5	2	1	1	↑10
		腎盂腎炎	1						1	
		慢性腎盂腎炎	1	1	1					
		リンパ球浸潤	1		2		9	3	1	5
		慢性進行性腎症	70	54	66	60	23	25	↑34	↑44
		転移性石灰化		6		1	1	2	3	
		腎石灰沈着症		1		6	79	80	78	79
		白血球浸潤	2	1					1	
		尿細管	円柱	1	3	2	4	13	11	12
	硝子化			1	1	2				
	色素沈着					↑67	3	2	↑11	↑40
	萎縮		1				8	10	11	↑21
	過形成				1	1	1	1		
	腎盂	結石			3					2
		拡張	2	3	3		2	4	1	3
		慢性炎症	5	3	2	1				
		過形成	1		2	3		2	3	↑22
	下垂体 前葉	過形成	17	9	10	14	20	28	21	17
		コレステリン肉芽腫	6	6	6	4				
	副腎	セロイド沈着	9	5	11	6	4	4	7	↑27
		類洞嚢胞状拡張					56	53	47	↓17
	副腎皮質	脂肪化	32	25	20	35	14	15	19	12
		過形成	28	27	35	25	13	14	15	13
		肥大	2	1			2		3	1
	副腎髄質	過形成	3	1	1	2		1	1	
	甲状腺	C-細胞：過形成	14	8	12	8	10	8	13	6
	脊髓根	脱髄	13	7	5	4				
	網膜	萎縮	9	8	6		30	20	18	17
	精巣	管萎縮	37	22	30	17	-	-	-	-
精子形成退縮			2			-	-	-	-	
間細胞過形成		7	4	6	↑16	-	-	-	-	
壊死			1			-	-	-	-	
精巣白膜	拡張	12	9	13	7	-	-	-	-	
精細管	石灰化		2	1	4	-	-	-	-	
精巣動脈	多発性動脈炎	3	2	2	2	-	-	-	-	

Petoの方法 ↑↓: p<0.05 ↑↓: p<0.01
 - : 検査せず。 空欄は発現なし。

[腫瘍性病変]

表-5-1 投与52週後計画屠殺動物及び死亡・切迫動物に認められた腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	25	250	2500	0	25	250	2500	
52週	臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
	乳腺	線維腺腫 (B)					1				
死亡・切迫屠殺	臓器	所見/検査動物数	30	41	21	20	19	24	20	5	
	原発部位不明	分類不能悪性腫瘍 (M)						1			
		癌 (M)							1		
		線維肉腫 (M)					1				
		肉腫 (M)		1							
		血管肉腫 (M)		1							
		骨原性肉腫 (M)		1							
		組織球肉腫 (M)				1					
	皮膚	角化棘細胞腫 (B)		3							
		扁平上皮乳頭腫 (B)	1								
	皮下組織	線維肉腫 (M)	1	1							
		血管肉腫 (M)		1		1					
		悪性神経鞘腫 (M)	1	1							
		悪性線維性組織球腫 (M)		2							
		線維腫 (B)	7	8	5	1	1	2	2		
		良性線維性組織球腫 (B)	1	3		2					
		脂肪腫 (B)	4		1						
	乳腺	癌 (M)					2	2	2		
		腺棘細胞癌 (M)	1								
		腺腫 (B)		1			1	2	1		
		乳腺線維腫 (B)	1		1		1				
		良性混合腫 (B)	2								
		線維腺腫 (B)	1	2			13	11	8	1	
	リンパ系組織	悪性リンパ腫 (M)		1		2					
	造血系組織	骨髄性白血病 (M)	2	2			1		2		
	脾臓	分類不能悪性腫瘍 (M)		1							
	腸間膜リンパ節	血管肉腫 (M)	1								
		血管腫 (B)	1						1		
	骨	骨原性肉腫 (M)			1						
	肺	扁平上皮癌 (M)	1						1		
	心臓	悪性神経鞘腫 (M)				2					
	肝臓	胆管癌 (M)				1					
肝細胞癌 (M)		1									
良性肝細胞腫 (B)										1	
膵臓外分泌部	癌 (M)			1							
	腺腫 (B)			2	1						
食道	扁平上皮癌 (M)				1						

B: 良性腫瘍 : 悪性腫瘍 Petoの方法 ↑↓: p<0.05 ▲▼: p<0.01 空欄は発現なし。
- : 検索せず。

表-5-2 死亡・切迫動物及び最終屠殺動物に認められた腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	25	250	2500	0	25	250	2500
死亡・切迫屠殺	臓器	所見/検査動物数	30	41	21	20	19	24	20	5
	胃	平滑筋肉腫 (M)							1	
	腎臓	脂肪肉腫 (M)		1						
		脂肪腫 (B)		1						
	子宮	平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-		1		
	卵巣	良性顆粒膜/ 莢膜細胞腫 (B)	-	-	-	-		1		
	下垂体	腺腫 (B)	8	8	8	4	5	8	8	1
	副腎皮質	癌 (M)	1							
		腺腫 (B)	2	1	1				2	
	副腎髄質	良性髄質腫 (B)	2	1					1	
		神経細胞腫 (M)		1	1					
	甲状腺	癌 (M)						1		
		腺腫 (B)	4							
		C-細胞腺腫 (B)		1	1				1	
	膵臓	島細胞癌 (M)	2							
		島細胞腺腫 (B)	2	1	3					
大脳髄質	良性顆粒細胞腫 (B)		1			1	1			
脳	乏突起膠腫 (M)				1				1	
縦隔膜	線維肉腫 (M)		1							
横隔膜	線維腫 (B)	1								
最終屠殺時	臓器	所見/検査動物数	40	28	48	49	50	46	49	65
	皮膚	扁平上皮癌 (M)	1							
		基底細胞癌 (M)		1						
		基底扁平上皮癌 (M)			1					
		角化棘細胞腫 (B)	1	1	2	2				
		組織球腫 (B)								1
	皮下組織	癌肉腫 (M)					1			
		線維肉腫 (M)					1			
		悪性線維性組織球腫 (M)	1							
		線維腫 (B)	3	8	6	3	4	2	3	
		良性線維性組織球腫 (B)	2		1		1			
		脂肪腫 (B)			5		1	1	2	
		血管腫 (B)							1	
	乳腺	癌 (M)	1				9	3	5	4
		乳腺線維腫 (B)	1		1					1
		良性混合腫 (B)	1				1			
腺腫 (B)						1	2	2		
線維腺腫 (B)						17	20	27	8	
脾臓	血管腫 (B)		1							
腸間膜リンパ節	血管腫 (B)	2			2					

B: 良性腫瘍 : 悪性腫瘍 Peto の方法 ↑ ↓ : p < 0.05 ▲ ▼ : p < 0.01 空欄は発現なし。
 - : 検索せず。

表-5-3 最終屠殺動物に認められた腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	25	250	2500	0	25	250	2500
最 終 屠 殺 時	臓器	所見/検査動物数	40	28	48	49	50	46	49	65
	腋窩 リンパ節	血管腫 (B)				1				
	骨	骨軟骨腫 (B)								1
	肺	腺腫 (B)						1		
	心臓	悪性神経鞘腫 (M)			1					
		神経鞘腫 (B)				1				
	口腔	扁平上皮癌 (M)	1		1	2				
	肝臓	肝細胞癌 (M)	1			1				
		良性肝細胞腫 (B)	1	1	4	1	2	2		2
	膵臓 外分泌部	癌 (M)			2					
		腺腫 (B)	3	1	16	11			1	1
	小腸	粘液癌 (M)							1	
		平滑筋腫 (B)								1
	前立腺	癌 (M)	1				-	-	-	-
		腺腫 (B)			1		-	-	-	-
	精巣	良性間細胞腫 (B)	4			9	-	-	-	-
	卵巣	良性顆粒膜- 莢膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	2			
	下垂体	腺腫 (B)	11	5	14	5	18	14	12	14
	副腎皮質	癌 (M)			1					
		腺腫 (B)	3	3	3	2	5	2	1	1
	副腎髄質	悪性髄質腫瘍 (M)	1	1						
		良性髄質腫瘍 (B)	3		2		1			
	甲状腺	癌 (M)					1			1
		C-細胞癌 (M)						1		
		腺腫 (B)	2		1	4		3		1
		C-細胞腺腫 (B)	3		3	1	1	3	2	2
	上皮小体	腺腫 (B)	1						1	
	胸腺	良性胸腺腫 (B)					1	2		1
	膵臓	島細胞癌 (M)	1	2	4		2	2	2	
		島細胞腺腫 (B)	2	5	4	1	3		7	
	大脳髄質	良性顆粒細胞腫 (B)	1			2		1		2
	脳	悪性星状膠細胞腫 (M)								1
星状膠細胞腫 (M)		1		1						
乏突起膠腫 (M)		1								
横隔膜	悪性中皮腫 (M)				1					
脊髄	星状膠腫 (M)								1	

B: 良性腫瘍 : 悪性腫瘍 Petoの方法 ↑↓: p<0.05 ▲▼: p<0.01 空欄は発現なし。
- : 検索せず。

表-5-4 全ての死亡・切迫動物及び最終屠殺動物に認められた腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	25	250	2500	0	25	250	2500
全動物	臓器	所見/検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	原発部位不明	分類不能悪性腫瘍 (M)						1		
		癌 (M)							1	
		線維肉腫 (M)					1			
		肉腫 (M)		1						
		血管肉腫 (M)		1						
		骨原性肉腫 (M)		1						
		組織球性肉腫 (M)				1				
	皮膚	扁平上皮癌 (M)	1							
		基底細胞癌 (M)		1						
		基底扁平上皮癌 (M)			1					
		角化棘細胞腫 (B)	1	4	2	2				
		扁平上皮乳頭腫 (B)	1							
		組織球腫 (B)								1
	皮下組織	癌肉腫 (M)					1			
		線維肉腫 (M)	1	1			1			
		血管肉腫 (M)		1		1				
		悪性線維性組織球腫 (M)	1	2						
		悪性神経鞘腫 (M)	1	1						
		線維腫 (B)	10	16	11	↓4	5	4	5	↓0
		良性線維性組織球腫 (B)	3	3	1	2	1			
		脂肪腫 (B)	4		6		1	1	2	
		血管腫 (B)							1	
	乳腺	癌 (M)	1				11	5	7	4
		腺棘細胞癌 (M)	1							
		腺腫 (B)		1			2	4	3	
		乳腺線維腫 (B)	2		2		1			1
		良性混合腫 (B)	3				1			
		線維腺腫 (B)	1	2			31	31	35	↓9
	リンパ網内系組織	悪性リンパ腫 (M)		1		2				
	造血系組織	骨髄性白血病 (M)	2	2			1		2	
	脾臓	分類不能悪性腫瘍 (M)		1						
血管腫 (B)			1							
腸間膜リンパ節	血管肉腫 (M)	1								
	血管腫 (B)	3			2			1		
腋窩リンパ節	血管腫 (B)				1					
骨	骨原性肉腫 (M)			1						
	骨軟骨腫 (B)								1	
肺	扁平上皮癌 (M)	1						1		
	腺腫 (B)						1			
心臓	悪性神経鞘腫 (M)			1	2					
	神経鞘腫 (B)				1					
口腔	扁平上皮癌 (M)	1		1	2					

B: 良性腫瘍 : 悪性腫瘍 Peto の方法 ↑ ↓ : p<0.05 ▲ ▼ : p<0.01 空欄は発現なし。

表-5-5 全ての死亡・切迫動物及び最終屠殺動物に認められた腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	25	250	2500	0	25	250	2500
全 動 物	臓器	所見/検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	肝臓	胆管癌 (M)				1				
		肝細胞癌 (M)	2			1				
		良性肝細胞腫 (B)	1	1	4	1	2	2		3
	膵臓 外分泌部	癌 (M)			3					
		腺腫 (B)	3	1	▲18	↑12			1	1
	食道	扁平上皮癌 (M)				1				
	胃	平滑筋肉腫 (M)							1	
	腎臓	脂肪肉腫 (M)		1						
		脂肪腫 (B)		1						
	小腸	粘膜癌 (M)							1	
		平滑筋腫 (B)								1
	前立腺	癌 (M)	1				-	-	-	-
		腺腫 (B)			1		-	-	-	-
	精巣	良性間細胞腫 (B)	4			▲9	-	-	-	-
	子宮	平衡筋肉腫 (M)	-	-	-	-		1		
	卵巢	良性顆粒膜- 莢膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	2	1		
	下垂体	腺腫 (B)	19	13	22	▼9	23	22	20	▼15
	副腎皮質	癌 (M)	1		1					
		腺腫 (B)	5	4	4	2	5	2	3	1
	副腎髄質	良性髄質腫 (B)	5	1	2	↓0	1		1	
		悪性髄質腫 (M)	1	1						
		神経節細胞腫 (B)		1	1					
	甲状腺	癌 (M)					1	1		1
		C-細胞癌 (M)						1		
		腺腫 (B)	6		1	4		3		1
		C-細胞腺腫 (B)	3	1	4	1	1	3	3	2
	上皮小体	腺腫 (B)	1						1	
	胸腺	良性胸腺腫 (B)					1	2		1
	膵臓	島細胞癌 (M)	3	2	4	↓0	2	2	2	
		島細胞腺腫 (B)	4	6	7	↓1	3		7	
	大脳髄質	良性顆粒細胞腫 (B)	1	1		2	1	2		2
	脳	悪性星状膠細胞腫 (M)								1
星状膠細胞腫 (M)		1		1						
乏突起膠腫 (M)		1			1				1	
縦隔膜	線維肉腫 (M)		1							
横隔膜	悪性中皮腫 (M)				1					
	線維腫 (B)	1								
脊髄	星状膠腫 (M)								1	

M: 悪性腫瘍 Petoの方法 ↑↓: p<0.05 ▲▼: p<0.01 空欄は発現なし。

② ラットを用いた混餌投与による慢性毒性/発がん性併合試験

(資料 No. 19)

試験機関 :

報告書作成年 : 1979 年

検体の純度 : %

供試動物 : SD系ラット、開始時日齢 ; 29日齢、開始時平均体重 ; 雄 82g、雌 86g、
1群雌雄各 60匹、投与 12ヵ月後に各群雌雄各 10匹を中間屠殺した。

投与期間 : 12ヵ月(1976年8月4日~1977年8月)
24ヵ月(1976年8月4日~1978年8月4日)

投与方法 : 検体を 0、20、100、500 及び 2500ppm の濃度で飼料に混入し、24ヵ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1週間に 1回調製した。

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 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。

2500ppm 群雌に行動過多(自発運動亢進)が認められ、飼料を給餌器から掻き出す傾向があった。他には、特記すべき異常はなかった。投与 24ヵ月後における生存動物数は、0、20、100、500 及び 2500ppm 群の雄でそれぞれ 14、20、17、18 及び 19 匹、雌でそれぞれ 27、25、27、33 及び 29 匹であり、投与群と対照群との間に著しい差はみられなかった。

投与 12ヵ月及び 24ヵ月後における死亡数を次表に示す。

検査期間	死亡数 (死亡動物数/供試動物数)									
	雄					雌				
投与量 (ppm)	0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500
1~12ヵ月	3/60	2/60	0/59	3/60	0/60	3/60	1/60	0/60	0/60	3/60
13~24ヵ月	33/47	28/48	32/49	29/47	31/50	20/47	24/49	23/50	17/50	18/47
1~24ヵ月	36/60	30/60	32/59	32/60	31/60	23/60	25/60	23/60	17/60	21/60
死亡率 (%)	60	50	54	53	52	38	42	38	28	35

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

体重変化；投与開始から13週までは週1回、その後は毎月1回すべての生存動物の体重を測定した。また、体重増加量を算出した。投与13週、14及び24ヶ月後における体重及び投与4週から52週後並びに投与4週から100週後までの増体重を次表に示す。

検査時期 (期間)		体重及び体重増加量 (g)									
		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500
体重	試験開始時	82	82	82	82	82	86	86	86	86	86
	13週後	469	463	463	455	↓412	262	267	260	257	↓226
体重増加量 (0-13週)		387	382	382	374	↓330	176	181	174	171	↓140
体重	14ヵ月後	634	631	625	598	↓532	368	370	359	340	↓274
	体重増加量 (0-14ヵ月)	553	549	543	517	↓451	282	284	273	253	↓187
体重	24ヵ月後	535	570	574	505	464	393	388	393	369	↓298
	体重増加量 (0-24ヵ月)	455	487	490	422	383	307	301	308	282	↓212

Turkey/Scheffe 多重比較 ▲▼: p<0.01

2500ppm群では、雄の投与23及び24ヵ月後を除き、雌雄ともに体重が対照群と比べ有意に低下した。500ppm群では、雌雄とも対照と比べてやや低い傾向はみられたが、有意差は認められなかった。他の投与群では、対照群に比較して差は認められなかった。体重増加量については、2500ppm群雄で投与24ヵ月後を除き雌雄とも有意に低かったが、他の投与群では雌雄ともに対照群との間に差は認められなかった。

摂餌量；投与開始から13週までは週1回、その後は毎月1回全動物の摂餌量を測定した。

雄では、2500ppm群において試験前半に対照群より低い値がみられ、後半には同等であった。他の投与群では、500ppm群に一時的な低下がみられた以外は、いずれの投与群も対照群とほぼ同等であった。

雌では、2500ppm群において投与2～3ヵ月後に対照群よりやや低下し、また最後の6ヵ月時にやや増加したことを除けば、いずれの投与群も対照群と同等であった。

検体摂取量；摂餌量及び投与量から算出した。

投与12ヵ月及び24ヵ月後における平均検体摂取量を次表に示す。

検査時期		検体摂取量 (mg/kg/day)									
		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500
0～12ヵ月		—	1.3	6.2	31.6	161.1	—	1.5	7.5	37.8	194.2
0～24ヵ月		—	1.1	5.5	27.9	145.6	—	1.3	6.7	33.7	190.1

血液学的検査；投与12及び24ヵ月後に各群雌雄各10匹を対象として、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球分画、プロトロンビン時間及び血小板数を測定した。

投与12ヵ月後の500及び2500ppm群雌において、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値が対照群と比較し、生理的変動範囲内ではあるが統計学的に有意な低下

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。

を示した。そのほかには投与群と対照群との間に差は認められなかった。
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。

検査項目	検査月	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		20	100	500	2500	20	100	500	2500
ヘモグロビン濃度	12							↓94	↓93
	24								
ヘマトクリット値	12							↓94	↓93
	24								

Turkey/Scheffe 多重比較 ↑ ↓ : p<0.05 ⬆⬇ : p<0.01 空欄は有意差なし。
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

血液生化学検査；上記の血液学的検査における同一検査時期の同一動物を対象として、その血清を用いてアルカリホスファターゼ、GPT、GOT、尿素窒素、空腹時血糖、総蛋白、総コレステロール、ナトリウム、カリウム、塩素、蛋白分画を測定し、A/G比を算出した。

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。

いずれも正常動物の生理的変動範囲内にあり、検体投与による影響とは考えられなかった。

検査項目	検査月	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		20	100	500	2500	20	100	500	2500
尿素窒素	12		↓84		↓84				
	24								
ナトリウム	12		↓97	↓94	↓94				
	24					↑106	↑104		
塩素	12						↑104		
	24								

Turkey/Scheffe 多重比較 ↑ ↓ : p<0.05 ⬆⬇ : p<0.01 空欄は有意差なし。
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

尿検査；上記の血液学的検査を実施した同一検査時期の同一動物を対象として、糖、蛋白、比重、pH、沈渣、ケトン体及びビリルビンを検査した。

2500ppm 群雄で投与 12 カ月後の尿比重が有意に低下し、またケトン体のやや増加する傾向が認められたが、いずれも正常範囲内であった。

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；投与 12 カ月後の中間屠殺動物と投与 24 カ月後の全生存動物を対象として、剖検し、脳、性腺、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、副腎、肺、膵臓及び甲状腺の重量を測定した。また、それらの対体重比及び対脳重量比も算出した。

統計学的に有意差の認められた項目を次表に示す。

投与 12 カ月後の中間屠殺動物では、2500ppm 群雄の精巣及び雌の脳、心臓、腎臓、肝臓における対体重比に有意な増加が認められたが、これらの変化は同群の著しい体重減少に起因するものであり、検体投与に起因する影響とは考えられなかった。

投与 24 カ月投与終了時の全生存動物では、2500ppm 群雄で脾臓の絶対重量が有意に低下した。500 及び 2500ppm 群雄で膵臓の絶対重量及び相対重量に有意な増加

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。

が認められたが、臨床検査及び病理組織学的検査結果では脾臓の異常を示唆する所見が認められないため、投与による影響とは考えられなかった。また、2500ppm 群雌の脳、卵巣、心臓、腎臓及び肝臓における対体重比に有意な変化を認めたが、これは最終体重の減少によるものであり検体投与による影響とは考えられなかった。

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。

項 目	検査 月時	供試 動物数	投与量 (ppm)								
			雄				雌				
			20	100	500	2500	20	100	500	2500	
体 重	12	10	<102>	<102>	<99>	↓83	<90>	<92>	<92>	↓74	
	24	29	<106>	<109>	<97>	<90>	<99>	<96>	<94>	↓76	
脳 対体重比	12	10								↑132	
	24	29								↑129	
精巣 対体重比	12	10				↑126	—	—	—	—	
卵巣 対体重比	24	29	—	—	—	—				↑169	
心臓 対体重比	12	10								↑129	
	24	29								↑122	
腎臓 対体重比	12	10								↑135	
	24	29								↑125	
肝臓 対体重比	12	10								↑123	
	24	29								↑125	
脾臓	絶対重量	24	33/29							↑139	↑143
	対体重比									↑145	↑181
	対脳重比									↑137	↑141
脾臓	絶対重量	24	29				↓63				

Turkey/Scheffe 多重比較 ↑ ↓ : p<0.05 ◆◆ : p<0.01 空欄は有意差なし。

< >内の数値は統計学的に有意差のない参考値

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

肉眼的病理検査；投与 12 ヶ月後の中間屠殺動物、24 ヶ月後の全生存動物、途中死亡動物及び切迫屠殺動物を対象として、肉眼的病理検査を行なった。

試験終了時において 20mg/kg/day 群雌で肺に硬結の発現頻度が統計学的に有意な増加を示したが、用量依存性がなく検体投与に起因する所見ではないと考えられた。その他に検体投与に起因する変化は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器を含む末梢神経、大動脈、唾液腺、小腸、盲腸、脊髄、結腸、食道、胸骨及び骨髄、眼球及び視神経、胃、胸腺、気管、膀胱、子宮、リンパ節、下垂体、乳腺、前立腺、筋肉、精囊、皮膚、上皮小体、また肉眼的病変部について、病理組織標本作製し、検鏡した。

[非腫瘍性病変]

非腫瘍性病変として、副腎の過形成、腎臓の慢性進行性腎症、肝臓の胆管過形成、脾臓の色素沈着等が対照群を含む全群に認められたが、いずれも自然発生的変化であり、検体投与に起因するものとは考えられなかった。

病理組織学的検査による非腫瘍性病変の発生頻度を表 1-1 から表 1-4 に示す。

[腫瘍性病変]

腫瘍性病変として、副腎、下垂体及び甲状腺の腺腫、副腎の褐色細胞腫、乳腺の線維腺腫及び腺癌、白血病等が比較的多く認められた。また、雌では子宮内膜ポリープ及び雄では精巣の間細胞腫が各群に数匹認められた。しかし、検体投与に関連した腫瘍の発生率の増加あるいは発現の早期化は認められなかった。腫瘍性病変の発生頻度を表 2-1 から表 3-2-2 に示す。

各群における良性、悪性別の腫瘍動物数は次表のとおりであり、腫瘍の発生頻度に関して検体投与による影響は認められなかった。

投与量 (ppm)	雄					雌					
	0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500	
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
腫瘍動物数	良性	27	28	30	24	20	31	31	26	31	25
	悪性	7	4	2	1	10	3	2	5	5	6
	良性及び悪性	3	1	2	4	1	6	7	8	11	6
	合計	37	33	34	29	31	40	40	39	47	37

以上の結果から、本剤の混餌投与による 24 ヶ月間反復経口投与毒性試験における影響として、2500ppm 群雌雄の体重増加抑制及び同群雄の脾臓重量の低下がみられたため、無毒性量は 500ppm (雄 27.9 mg/kg/day、雌 33.7mg/kg/day) であると判断される。また、催腫瘍性はないものと判断される。

[非腫瘍性病変]

表 1-1 投与 12 カ月後の中間屠殺動物に認められた主要な非腫瘍性病変

期間	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500
投与 12 カ月後・中間屠殺動物	臓器	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	副腎	所見 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		皮質：過形成	2	2	1	1						2
		血管拡張							1		3	2
	下垂体	所見 検査動物数	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10
		限局性過形成		1		1	2		1	1		
		血管拡張	3							2		
	甲状腺	所見 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		C-細胞過形成			1					2		
		濾胞細胞過形成				1						
	肺	所見 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		慢性肺炎	9	10	8	10	10	7	9	7	6	6
		気管支周囲リンパ性過形成	1		2			3	1	1	3	4
		骨化生		1	1							
	脾臓	所見 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	9	10	10
		色素沈着	9	8	10	10	0	10	10	9	10	10
	リンパ節	所見 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		頸部：リンパ細胞過形成	6	4	5	5	7	6	4	4	5	7
	肝臓	所見 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		胆管過形成	2		2		1	5	4			
腎臓	所見 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	慢性進行性腎症	8	10	9	5	5	3	1		2		
回腸	所見 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	リンパ性過形成		1	1	2	2		2	4			
脾臓	所見 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	色素沈着	9	8	10	10	10						

χ^2 -検定 ↑↓：p<0.05 ▲▼：p<0.01 -：検査せず 空欄は所見なし。

[非腫瘍性病変]

表 1-2 投与 24 ヶ月後の最終殺動物に認められた主要な非腫瘍性病変

期間	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500
投与 24 ヶ月後・最終屠殺動物	臓器	剖検動物数	14	20	17	18	19	27	25	27	33	29
	副腎	所見 検査動物数	14	20	17	18	19	27	25	27	33	29
		皮質：局所性過形成	6	10	3	1	4	5		4	7	4
		皮質：血管拡張	4	8	2	3	3	23	20	19	26	25
		皮質：空胞化	12	8	9	12	6	11	12	10	15	13
		髓質：局所性過形成	1	3	4	1	2					
	下垂体	所見 検査動物数	14	20	17	18	19	26	25	27	33	28
		限局性過形成	3	1	5	2	3	4	1	2	7	4
		血管拡張	5	11	4	5	5	15	13	16	16	13
	甲状腺	所見 検査動物数	14	20	17	18	19	27	25	26	33	29
		C-細胞過形成	7	3	4	3	5	7	4	4	4	
		濾胞細胞過形成					1		1			
	肺	所見 検査動物数	14	20	17	18	19	27	25	27	33	29
		慢性肺炎	14	20	17	18	19	27	25	27	32	27
		膿瘍	6	12	6	11	10	8	10	12	14	9
		局所性肺胞大食細胞	5	7	3	5	3	7	5	3	3	10
		色素性大食細胞	3	5	5	7	6	11	6	10	↓1	↓2
	脾臓	所見 検査動物数	14	20	17	18	19	27	25	27	33	29
		髓外造血	3	4	3	1		2	1	3	1	3
		色素沈着	8	9	9	15	14	24	22	25	33	28
	リンパ節	所見 検査動物数	14	20	17	17	19	27	25	25	33	29
		頸部：リンパ細胞過形成	2	6	5	↑11	5	13	8	13	15	7
		縦隔：リンパ細胞過形成		↑7	1	3	2					
	肝臓	所見 検査動物数	14	20	17	18	19	27	25	27	33	29
		胆管過形成	10	9	8	11	↓2	11	12	7	11	8
		慢性胆管周囲炎	7	13	8	7	4	1		3	2	4
	腎臓	所見 検査動物数	14	20	17	18	19	27	25	27	33	29
		慢性進行性腎症	14	20	17	18	19	21	16	17	18	15
胃	所見 検査動物数	14	20	17	18	19	27	25	27	33	29	
	扁平上皮過形成		2		1	1		1		1		
回腸	所見 検査動物数	14	20	17	18	19	27	25	27	33	29	
	リンパ性過形成	2		1				1				
子宮	所見 検査動物数	—	—	—	—	—	27	25	26	32	29	
	子宮内膜炎	—	—	—	—	—	7	8	9	10	14	
	扁平上皮化生	—	—	—	—	—			1			
	子宮内膜間質性ポリープ	—	—	—	—	—	2	1	1	4	1	
乳腺	所見 検査動物数	14	20	17	18	19	27	25	26	32	29	
	嚢胞状過形成						15	↓6	8	↓6	↓5	

χ^2 -検定 ↑ ↓ : p < 0.05 ↑ ↓ : p < 0.01 — : 検査せず 空欄は所見なし。

[非腫瘍性病変]

表 1-3 投与 12 カ月以内及び 12 カ月から 24 カ月の間の死亡・切迫殺動物に認められた主要な非腫瘍性病変

期間	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500
投与 12 カ月以内	臓器	剖検動物数	3	2	1	3	0	3	1	0	0	3
		所見 検査動物数	3	2	1	3	0	3	1	0	0	3
	脾臓	色素沈着	1	2	1	1		3	1			3
		萎縮						2				1
	腎臓	所見 検査動物数	3	2	1	3	0	3	1	0	0	3
		慢性進行性腎症	1	1	1							
胃	所見 検査動物数	3	2	1	3	0	3	1	0	0	3	
	扁平上皮過形成				1							
投与 12 ~ 24 カ月・死亡・切迫殺動物	臓器	剖検動物数	33	28	32	29	31	20	24	23	17	18
		所見 検査動物数	32	28	32	29	31	20	24	22	17	18
	副腎	皮質：局所性過形成	4	12*	4	4	2	1	1	1	4	3
		皮質：血管拡張	9	13	11	9	4	14	18	16	14	10
		皮質：空胞化	11	5	8	7	9	6	6	6	4	4
		髓質：局所性過形成	1		4	3	3					
		髓質：血管拡張	8	11	12	7	4					
		所見 検査動物数	32	27	31	26	30	20	23	20	16	16
	下垂体	血管拡張	10	9	8	11	5	13	16	11	10	7
		嚢胞	4	1	1	3	6	2			1	
		所見 検査動物数	33	28	32	29	30	20	24	22	17	18
	甲状腺	濾胞細胞過形成				1					1	
		C-細胞過形成	1					2	4	1		
	気管	所見 検査動物数	33	28	32	29	31	20	24	22	17	18
		亜急性気管炎	9	4	11	10	3	1	2		1	
		慢性気管炎	16	17	18	13	9	12	8	14	9	13
	眼球	所見 検査動物数	33	28	32	28	30	20	24	22	17	18
		角膜炎	3	1	5	1	2					
	心臓	所見 検査動物数	33	28	32	29	31	19	24	22	17	18
		局所性心筋炎		3	5	↑7	1					
	脾臓	所見 検査動物数	33	27	32	28	31	20	24	22	17	18
		髓外造血	9	4	8	7	5	4	5	3	3	4
		色素沈着	9	13	↑21	↑15	↑19	16	20	18	12	15
	リンパ節	所見 検査動物数	31	26	32	29	28	16	21	21	17	13
		リンパ性過形成		1	3	3	4			1		
	肺	所見 検査動物数	33	28	32	29	31	20	24	22	17	18
		慢性肺炎	31	25	31	27	29	20	23	17	15	13
		膿瘍	20	14	13	15	14	8	8	11	7	7
		色素性大食細胞	8	3	2	1	2	1	2	5		
	肝臓	所見 検査動物数	33	28	32	29	31	20	24	22	17	17
		空胞化	3	3	2	5	4	1	1	2		1
		多発性壊死	3	3	3	1	4	1	5	3	2	
胆管過形成		4	3	5	3	1	4	1	3	2	1	

χ²-検定 ↑ ↓ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01 - : 検査せず 空欄は所見なし。

[非腫瘍性病変]

表 1-4 投与 12 か月から 24 か月の間の死亡・切迫殺動物に認められた主要な非腫瘍性病変

期間	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500
投与 12 ~ 24 か 月 ・ 死 亡 ・ 切 迫 殺 動 物	臓器	剖検動物数	33	28	32	29	31	20	24	23	17	18
	腎臓	所見 検査動物数	32	28	32	29	31	20	24	22	17	17
		慢性進行性腎症	31	↓19	31	23	24	9	12	7	2	5
	胃	所見 検査動物数	33	28	32	28	31	20	24	22	17	17
		噴門部：扁平上皮過形成	3	1	1	2	2	3	2	1	2	2
	精巣	所見 検査動物数	33	28	32	28	31	—	—	—	—	—
		間細胞過形成	1				1	—	—	—	—	—
		萎縮	3	5	4	5	4	—	—	—	—	—
	乳腺	所見 検査動物数	5	5	4	3	5	17	19	19	13	15
		囊胞状過形成			1	1		4	4	1	1	2

χ^2 -検定 ↑ ↓ : $p < 0.05$ ▲ ▼ : $p < 0.01$ — : 検査せず 空欄は所見なし。

[腫瘍性病変]

表 2-1 投与 12 カ月後の中間屠殺動物に認められた腫瘍性病変

期間	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500
投与 12 カ月後・中間屠殺動物	臓器	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		所見 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	副腎	皮質：腺腫 (B)			1				1	2		2
		リンパ性白血病 (M)		1								
		皮質：癌 (M)									1	
		所見 検査動物数	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10
	下垂体	腺腫 (B)	3									
		所見 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	甲状腺	C-細胞腺腫 (B)	1								2	
		所見 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	脾臓	血管肉腫 (M)	1									
		リンパ性白血病 (M)		1								
		所見 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓	リンパ性白血病 (M)		1								
		所見 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	膵臓	島細胞腺腫 (B)				1						
		所見 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	皮膚	扁平上皮乳頭腫 (B)		1								
		所見 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	骨髄	リンパ性白血病 (M)		1								
		所見 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	乳腺	腺癌 (M)								1		
		所見 検査動物数	9	9	8	5	9	10	10	10	10	10
子宮	内膜間質性ポリープ (M)										1	
	所見 検査動物数	—	—	—	—	—	10	10	10	10	10	

χ^2 -検定 ↑↓: p<0.05 ▲▼: p<0.01 —: 検査せず 空欄は所見なし。

[腫瘍性病変]

表 2-2-1 投与 24ヵ月後の最終屠殺動物に認められた腫瘍性病変

期間	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500
投与 24ヵ月後・最終屠殺動物	臓器	剖検動物数	14	20	17	18	19	27	25	27	33	29
		所見 検査動物数	14	20	17	18	19	27	25	27	33	29
	脳	星状膠腫 (M)							1		1	
		顆粒細胞腫瘍 (M)		1								
		所見 検査動物数	14	20	17	18	19	27	25	27	33	29
	副腎	皮質：腺腫 (B)	3	3	1	1	1	5	7	6	6	5
		髄質：褐色細胞腫 (B)	4	5	2	4	2		1			
		所見 検査動物数	14	20	17	18	19	26	25	27	33	28
	下垂体	癌 (M)					1	1				
		腺腫 (B)	3	11	6	7	5	18	14	15	17	14
		所見 検査動物数	14	20	17	18	19	27	25	26	33	29
	甲状腺	C-細胞腺腫 (B)	3	2	1		2	1	2	1	1	2
		C-細胞癌 (M)							2			
		浸潤性未分化肉腫 (M)								1		
		濾胞細胞癌 (M)										1
		濾胞細胞腺腫 (B)	1	1					1			1
	肺	所見 検査動物数	14	20	17	18	19	27	25	26	33	29
		転移性腺癌 (M)						1				
		細網肉腫 (M)										1
	唾液腺	所見 検査動物数	14	20	17	18	19	27	25	26	33	29
		浸潤性未分化肉腫 (M)								1		
	腎臓	所見 検査動物数	14	20	17	18	19	27	25	27	33	29
		脂肪腫性腫瘍 (B)					1				2	
	肝臓	所見 検査動物数	14	20	17	18	19	27	25	27	33	29
		肝細胞癌 (M)	2				1					
		リンパ性白血病 (M)						1				
		未分化肉腫 (M)										1
		腫瘍性結節 (B)				1		2	1		1	
		転移性腺癌 (M)						1				
	リンパ節	所見 検査動物数	14	20	17	17	19					
		頸部：リンパ腫 (M)			1							
		縦隔：リンパ腫 (M)			1							
	胸腺	所見 検査動物数	8	7	14	3	7	15	22	20	19	18
リンパ腫 (M)			1				1					
膵臓	所見 検査動物数	14	20	17	18	19	27	25	27	33	29	
	島細胞腺腫 (B)	2		2	1			2				
	導管腺癌 (M)						1					
皮膚	所見 検査動物数	14	20	17	18	19						
	角化棘細胞腫 (M)		1									
精巣	所見 検査動物数	14	20	17	18	19	-	-	-	-	-	
	間細胞腫 (B)	1	2	2	1	2	-	-	-	-	-	
腹腔	所見 検査動物数	14	20	17	18	19						
	旁神経節腫 (M)	1										

χ^2 -検定 ↑↓: p<0.05 ▲▼: p<0.01 -: 検査せず 空欄は所見なし。

表 2-2-2 投与 24 ヶ月後の最終屠殺動物に認められた腫瘍性病変 (続き)

期間	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500
投与 24 ヶ月後・最終屠殺動物	臓器	剖検動物数	14	20	17	18	19	27	25	27	33	29
	皮下織	所見 検査動物数	14	20	17	18	19	27	25	27	33	29
		未分化肉腫 (M)		1						1	1	
		線維腫 (B)	1	1			1			1	2	
		神経線維肉腫 (M)									1	
	頸部	所見 検査動物数	14	20	17	18	19	27	25	27	33	29
		線維性ポリープ							1			
	乳腺	所見 検査動物数	14	20	17	18	19	27	25	26	32	29
		線維腺腫 (B)			1			7	10	11	4	4
		腺癌 (M)						2	1	2	5	4
		腺癌/線維肉腫 (M)							1			1
	頭蓋骨	所見 検査動物数	14	20	17	18	19					
		骨腫 (B)	1									
	子宮	所見 検査動物数	-	-	-	-	-	27	25	26	32	29
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	1			1	
		腺腫 (B)	-	-	-	-	-				1	
	筋肉	所見 検査動物数	13	20	17	18	19	27	25	27	33	29
		浸潤性未分化肉腫 (M)								1		
	卵巢	所見 検査動物数	-	-	-	-	-	27	25	27	33	29
		顆粒膜卵胞膜細胞腫 (M)	-	-	-	-	-				1	
		卵胞膜細胞腫瘍 (M)	-	-	-	-	-		1			
		囊腺腫 (B)	-	-	-	-	-				1	1
	腸間膜	所見 検査動物数	14	20	17	18	19	27	25	27	33	29
		転移性腺癌 (M)						1				
耳介	所見 検査動物数	14	20	17	18	19	27	25	27	33	29	
	線維肉腫 (M)								1			
陰核	所見 検査動物数	-	-	-	-	-	27	25	27	33	29	
	腺腫 (B)	-	-	-	-	-			1			

χ^2 -検定 ↑ ↓ : p<0.05 ⬆ ⬇ : p<0.01 - : 検査せず 空欄は所見なし。

表3-1 投与12ヵ月以内及び12ヵ月から24ヵ月の間の死亡・切迫殺動物に認められた腫瘍性病変

期間	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500
投与12ヵ月以内死亡切迫殺	臓器	剖検動物数	3	2	1	3	0	3	1	0	0	3
		脳	所見 検査動物数	3	2	1	3	0				
		星状膠腫 (M)	1									
	副腎	所見 検査動物数	3	2	1	2	0					
		皮質：癌 (M)	1									
	下垂体	所見 検査動物数	2	2	1	1	0					
		腺腫 (B)			1							
	胃	所見 検査動物数	3	2	1	3	0					
		扁平上皮乳頭腫 (B)	1									
	皮下織	所見 検査動物数						3	1	0	0	3
血管外皮腫 (M)								1				
投与12~24ヵ月・死亡・切迫殺動物	臓器	剖検動物数	33	28	32	29	31	20	24	23	17	18
		脳	所見 検査動物数	33	28	31	29	31	20	24	22	17
		星状膠腫 (M)			1		1					1
		細網肉腫 (M)										1
		浸潤性下垂体癌 (M)						1				
		顆粒細胞腫 (M)		1								
		リンパ性白血病 (M)	1				2					
	副腎	所見 検査動物数	32	28	32	29	31	20	24	22	17	17
		皮質：腺腫 (B)	2	1	1	1		2	5	2		1
		皮質：癌 (M)								1		1
		皮質：顆粒球性白血病 (M)								1		
		皮質：リンパ性白血病 (M)	1	1			2					
		髄質：褐色細胞腫 (B)	6	5	7	7	3	1	2			
		髄質：リンパ性白血病 (M)	1									
	下垂体	所見 検査動物数	32	27	31	26	30	20	23	20	16	16
		癌 (M)	1	1	1	2		1	1		1	1
		腺腫 (B)	6	5	6	7	5	11	12	11	10	7
		リンパ性白血病 (M)	1	1			1					
	甲状腺	所見 検査動物数	33	28	32	29	30	20	24	22	17	
		濾胞細胞癌 (M)	1						1			
		濾胞細胞腺腫 (B)	2			1	1					
		C-細胞癌 (M)			1							
		C-細胞腺腫 (B)	1		1	1		2		1		
	眼球	所見 検査動物数	33	28	32	28	30	20	24	22	17	18
		リンパ性白血病 (M)	1	1								
		細網肉腫 (M)										1
	心臓	所見 検査動物数	33	28	32	29	31					
		リンパ性白血病 (M)	1	1			2					
	唾液腺	所見 検査動物数	33	27	32	31	31					
		リンパ性白血病 (M)	1									
	脾臓	所見 検査動物数	33	27	32	28	31	20	24	22	17	18
		血管肉腫 (M)					1					
		リンパ性白血病 (M)	1	2		2	3	1				
		リンパ腫 (M)								1		
		顆粒球白血病 (M)								1		

χ^2 -検定 ↑↓: p<0.05 ▲▼: p<0.01 - : 検査せず 空欄は所見なし。

表 3-2-1 投与 12 か月から 24 か月の間の死亡・切迫殺動物に認められた腫瘍性病変

期間	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500
投与 12 ~ 24 か 月 ・ 死 亡 ・ 切 迫 殺 動 物	臓器	剖検動物数	33	28	32	29	31	20	24	23	17	18
	リンパ節	所見 検査動物数	31	26	32	29	28					
		頸部:リンパ性白血病 (M)	1	1		2	2					
	肺	所見 検査動物数	33	28	32	29	31	20	24	22	17	18
		気管支/肺胞:癌 (M)					1					
		リンパ性白血病 (M)	1	1			2	1				
		未分化肉腫 (M)										1
		転移性皮質癌 (M)								1		
	細網肉腫 (M)										1	
	肝臓	所見 検査動物数	33	28	32	29	31	20	24	22	17	17
		肝細胞癌 (M)			1		1					
		腫瘍性結節 (B)		1		1		1			1	1
		未分化肉腫 (M)										1
		細網肉腫 (M)							1		2	2
		顆粒球性白血病 (M)								1		
	腎臓	所見 検査動物数	32	28	32	29	31	20	24	22	17	18
		リンパ性白血病 (M)	1	2		1	2					
		扁平上皮癌 (M)						1				
		細網肉腫 (M)									1	
	胃	所見 検査動物数	33	28	32	28	31					
		噴門部:リンパ性白血病 (M)	1									
		底部:リンパ腫 (M)				1						
	リンパ節	所見 検査動物数	29	21	25	21	26					
		腸間膜:リンパ性白血病 (M)	1									
縦隔リンパ節	所見 検査動物数	7	9	3	8	3						
	リンパ性白血病 (M)	1	1			1						
	細網肉腫 (M)					1						
前立腺	所見 検査動物数	32	28	32	28	31	-	-	-	-	-	
	リンパ性白血病 (M)	1					-	-	-	-	-	
筋肉	所見 検査動物数	33	27	31	28	31						
	リンパ性白血病 (M)		1									
皮膚	所見 検査動物数	31	27	30	28	30						
	扁平上皮癌 (M)	1				1						
	扁平上皮乳頭腫 (B)			1	1							
	皮脂腺腺腫 (B)		1									
精巣	所見 検査動物数	33	28	32	29	31	-	-	-	-	-	
	リンパ性白血病 (M)	1	1			2	-	-	-	-	-	
	間細胞腫 (B)			2	1	1	-	-	-	-	-	

χ^2 -検定 ↑ ↓ : p<0.05 ▲ ▼ : p<0.01 - : 検査せず 空欄は所見なし。

表 3-2-2 投与 12 か月から 24 か月の間の死亡・切迫殺動物に認められた腫瘍性病変

期間	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500
投与 12 ~ 24 か 月 ・ 死 亡 ・ 切 迫 殺 動 物	臓 器	剖検動物数	33	28	32	29	31	20	24	23	17	18
		所見 検査動物数	5	5	4	3	5	17	19	19	13	15
	乳 腺	腺腫 (B)		1								
		腺癌 (M)							1	5	3	
		腺癌/線維腺腫 (M)										1
		線維腺腫 (B)						2	5	3	8	4
		所見 検査動物数	33	28	32	29	31	20	24	22	17	18
	胸 骨	リンパ性白血病 (M)	1	1		2	2					
		顆粒球性白血病 (M)								1		
		細網肉腫 (M)					1					
	骨 髄	所見 検査動物数	33	28	32	29	31	20	24	22	17	18
		リンパ性白血病 (M)	1			2	2			1		
		細網肉腫 (M)					1					
	気管支 /肺 胞	所見 検査動物数	33	28	32	29	31	20	24	22	17	18
		転移性癌 (M)					1					
	腸 間 膜	所見 検査動物数	8	1	6	7	1	1	2		1	
		リンパ性白血病 (M)	1									
		リンパ腫 (M)				1						
		細網肉腫 (M)									1	1
		旁神経節腫 (M)	1									
	腹 腔	所見 検査動物数	1									
		脂肪肉腫 (M)	1									
	皮 下 織	所見 検査動物数	1	2			5	1	2	4	5	2
		神経線維肉腫 (M)	1				1			1		
		血管肉腫 (M)					1					
		線維腫 (B)			1	1	2	1		1	2	1
		線維肉腫 (M)								1		
		未分化肉腫 (M)									1	1
細網肉腫 (M)										2		
胸 腔	所見 検査動物数					1						
	リンパ腫 (M)					1						
頸 部 リンパ 節	所見 検査動物数	33	28	32	29	31	20	24	22	17	18	
	リンパ腫 (M)								2			
	細網肉腫 (M)										1	
胸 腺	所見 検査動物数						10	13	12	10	11	
	細網肉腫 (M)							1		1		
膵 臓	所見 検査動物数						20	23	22	17	18	
	腺房腺腫 (B)										1	
	島細胞腺腫 (B)							1		1		
子 宮	所見 検査動物数	-	-	-	-	-	20	24	22	17	18	
	腺癌 (M)	-	-	-	-	-		1				
	内膜間質性 ポリープ (B)	-	-	-	-	-		1	2	1		
頸 部	所見 検査動物数	-	-	-	-	-		1				
	線維性ポリープ (B)	-	-	-	-	-		1				
卵 巢	所見 検査動物数	-	-	-	-	-	20	24	22	17	18	
	顆粒膜卵胞膜 細胞腫瘍 (M)	-	-	-	-	-	1					

χ^2 -検定 ↑ ↓ : p < 0.05 ▲ ▼ : p < 0.01 - : 検査せず 空欄は所見なし。

③ マウスを用いた混餌投与による慢性毒性/発がん性併合試験 (104週間)

(資料No. 20)

試験機関 :

報告書作成年 : 1979 年

検体の純度 : %

供試動物 : ICR 系マウス、開始時週齢 ; 5~7 週齢、
開始時平均体重 ; 雄 30.1~46.0g、雌 27.8~41.2g、
1 群雌雄各 60 匹、投与 26 週後に各群雌雄各 15 匹を中間屠殺した。

投与期間 : 104 週間 (1976 年 6 月 29 日~1978 年 6 月 28 日)
生存動物数の減少のため、100ppm 群雄及び 2500ppm 群雌は 100 週で、また、
2500ppm 群雄は 101 週で屠殺した。他の群は 104 週で屠殺した。

投与方法 : 検体を 0、20、100、500 及び 2500ppm の濃度で飼料に混入し、104 週間にわたって
随時摂食させた。

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。

投与 26 週から 100 週後までの死亡率を次表に示す。

性 別	雄					雌				
	0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500
投与量 (ppm)	0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500
試験終了時(週)	104	104	100	104	101	104	104	104	104	100
死亡動物数*	22/43	17/42	29/42	24/45	29/45	21/42	20/42	25/44	26/44	23/43
死亡率 (%)	51	40	69	53	64	50	48	57	59	53

*死亡動物数/供試動物数 (26~100 週)

一般状態については、いずれの投与群にも検体投与による影響と考えられる異常所見は認められなかった。また、投与 26 週~100 週までの死亡率に検体投与による影響は認められなかった。

体重変化 ; 投与開始から 12 週間は週 1 回、その後は毎月 1 回すべての生存動物の体重を測定した。また、投与 4 週後以後の体重増加量を投与 52 週及び 100 週後に算出した。投与開始から投与 3 週までは、測定誤差が大きく、正確な評価ができなかった。雄では、いずれの投与群においても投与 4~12 週後まで対照群に比較して体重増加抑制が観察されたが、投与 13~26 週までは 2500ppm 群を除き回復した。2500ppm 群では、投与 52 週後まで対照群に比較して体重増加抑制がみられたが統計学的有意差は認められなかった。

一方、雌では、いずれの投与群も検体投与による影響は認められなかった。また、雌雄とも体重増加量には、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4、12、26、52及び100週後における体重及び投与4週から52週後並びに投与4週から100週後までの増体重を次表に示す。

性 別	雄				雌			
	20	100	500	2500	20	100	500	2500
投与量 (ppm)	20	100	500	2500	20	100	500	2500
4週 (g)*	32.7	32.6	31.6	29.5	25.5	25.0	25.3	23.5
12週 (%)	↓93	↓92	↓92	↓90	104	105	107	101
26週	99	95	96	↓92	103	103	↑108	103
52週	100	99	101	93	97	103	103	96
4~52週増体重	121	118	134	106	74	101	103	106
78週	101	98	102	94	103	107	104	100
100週	105	96	103	93	108	96	107	102
4~100週増体重	146	101	142	94	113	108	119	102

*体重(実測値) Turkey/Scheffe 多重比較 ↑↓: p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

摂餌量；投与開始から13週間は週1回、その後は毎月1回測定した。

各投与群の摂餌量は対照群と差がなかった。

検体摂取量；摂餌量及び投与量から算出した1日あたりの平均検体摂取量を算出した。

投与期間中における平均検体摂取量を次表に示す。

性 別	雄				雌			
	20	100	500	2500	20	100	500	2500
投与量 (ppm)	20	100	500	2500	20	100	500	2500
検体摂取量 (mg/kg/day)	2.6	12.7	63.7	336.2	2.5	12.6	63.0	333.3

血液学的検査；投与26週後及び投与終了時に各群雌雄各10匹を対象とし、血液を採取し、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球百分率及び血小板数を測定した。

対照群に比較して有意差の認められた項目を次表に示す。

リンパ球数及び好中球数に軽度の変動がみられたが、用量相関性はなく、各検査時期において検体投与による影響は認められなかった。

性 別	雄				雌			
	20	100	500	2500	20	100	500	2500
リンパ球	26週検査時						↓80	
	最終検査時			↑174				
好中球	26週検査時						↑207	
	最終検査時			↓65				

Turkey/Scheffe 多重比較 ↑↓: p<0.05 ↑↓: p<0.01 空欄は変動なし。

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

血液生化学検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期の同一動物を対象として、その血清を用いて尿素窒素、アルカリホスファターゼ (ALP)、GOT、GPT、総蛋白及び総コレステロールを測定した。さらに、同一の検査時期に各群雌雄各5匹を対象として、その血清を用いて空腹時血糖を測定した。

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

なお、投与終了時の動物数が十分でなかったため、ALP(100ppm 群雄、2500ppm 群雌雄)空腹時血糖(2500ppm 群雌)及び総蛋白(2500ppm 群雌)が測定できなかった。

投与終了時の検査において、2500ppm 群雄で GOT、GPT の上昇及び総蛋白の減少が認められた。その他に認められた項目は、用量相関性がなく、検体の投与による影響とは認められなかった。

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。

検査項目	検査週	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		20	100	500	2500	20	100	500	2500
尿素窒素	26	↑134		↑134					
	最終								
ALP	26			↑209					
	最終		—		—				—
GOT	26								
	最終				↑195				
GPT	26			↑312				↓62	
	最終				↑306				
総蛋白	26								
	最終		↓67		↓75				—

Turkey/Scheffe 多重比較 ↑ ↓ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01

— : 検査実施せず 空欄は有意差なし。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものを。

尿検査 ; 投与 26 週後及び投与終了時に各群雌雄各 15 匹の血液学的及び血液生化学検査対象動物から採取した尿について、糖、アルブミン、沈渣、pH 及び比重を検査した。

各検査時期において検体投与による影響と考えられる異常は認められなかった。

臓器重量 ; 投与 26 週後の中間屠殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として、剖検し肝臓、腎臓、脾臓、副腎、性腺、心臓及び脳の重量を測定し、対体重比及び対脳重量比を算出した。

投与 26 週後では、2500ppm 群雌に肝臓の絶対及び相対重量の上昇が認められた。また、同群に卵巣の相対重量の低下が認められたが、病理組織学的検査でこれを示唆する病変がみられないことから、検体投与に起因する変化ではないと考えられた。

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。

項 目	検査週時	供試動物数	投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			20	100	500	2500	20	100	500	2500
体 重	26	15	98	98	94	93	100	105	102	95
	100	10-17	↑105	91	100	↓75	109	107	107	101
肝臓	絶対重量	26	15							↑118
	対体重比	26	15							↑126
	対脳重比	26	15							↑126
	対体重比	100	10-17				↑148			
卵巣	対脳重比	100	10-17							↑159
	対体重比	26	15							↓69
副腎	対脳重比	26	15							↓68
	対体重比	100	10-17		↑247					
心臓	対脳重比	100	10-17		↑252					
	絶対重量	100	10-17		↑151					
脳	対体重比	100	10-17		↑167				↓72	
	対脳重比	100	10-17		↑140					
脳	絶対重量	100	10-17				↓83			↓78
	対体重比	100	10-17	↓97		↓95		↓84		↓77

Turkey/Scheffe 多重比較 ↑ ↓ : p<0.05 ▲ ▼ : p<0.01 空欄は有意差なし。
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

試験終了時では、2500ppm 群雄で肝臓の対体重比及び雌で肝臓の対脳重比の上昇が認められた。また、同群雌雄で脳の絶対重量、雌で脳の対体重比の低下が認められた。その他、散発的に認められた変化は用量相関性がなく、検体投与による変化ではなかった。

肉眼的病理検査；投与 26 週後の中間屠殺動物、試験終了時の全生存動物、途中死亡動物及び切迫屠殺動物を対象として肉眼的病理検査を行なった。

検体投与に起因する変化は認められなかった。

主な肉眼的病理所見の認められた動物数を次表に示す。

項 目	検査週時	供試動物数	投与量 (ppm)										
			雄					雌					
			0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500	
肝臓	斑状	26	15	1	2	1	1						
	散在性褪色	26	15		1	2	1						
	肥大	100	10-17		1		1						
	腫瘤	100	10-17		2	3	3	2					
肺	結節	26	15	1		1							
		100	10-17	1	3		3			1	2	1	
脾臓	肥大	26	15	1					2				
		100	10-17		2						3	1	1
腎臓	結節	100	10-17		1		1	1	1				
	散在性褪色	100	10-17	1	1		2		1	3	1		
	粗表面	100	10-17	1	1		3		2	3	1		1

空欄は所見なし。

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

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器(肝臓、腎臓、脾臓、副腎、性腺、心臓、脳)を含む大動脈、盲腸、結腸、食道、眼球及び視神経、肺、膵臓、上皮小体、筋肉(骨格筋)、リンパ節(胸部、腸間膜)、末梢神経(坐骨)、下垂体、前立腺、唾液腺(顎下、舌下、耳下)、皮膚、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、脊髄、胸骨(骨髄)、胃(前胃部、腺胃部)、甲状腺、気管、膀胱、子宮及び腫瘍が示唆される組織について、病理組織標本を作製し、検鏡した。

[非腫瘍性病変]

非腫瘍性病変として、対照群を含む全群の雌雄に、炎症性及び退行性変化が散発的にみられ、アミロイドーシスが比較的高頻度に認められたが、いずれの変化も用量相関性がなく、検体投与に起因するものとは認められなかった。

[腫瘍性病変]

腫瘍性病変としては、肝臓及び肺の腺腫、肝細胞癌、白血病等が認められたが、用量相関性はなく、検体投与に起因するものとは考えられなかった。また、自然発生腫瘍の誘発あるいは発現促進に関して検体投与の影響は認められなかった。試験期間中に認められた病理組織学的所見で主な非腫瘍性所見を表1~2に示し、腫瘍性所見を表3-1~3-4に示す。

各群における良性、悪性別の腫瘍数及び担腫瘍動物数を次表に示す。

性 別		雄					雌				
投与量(ppm)		0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500
検査動物数		59	59	59	57	60	58	57	58	57	54
腫瘍数	良 性	7	12	10	14	21	7	8	12	14	6
	悪 性	19	14	23	19	21	19	53	54	58	20
	合 計	26	26	33	33	42	26	61	66	72	26
担腫瘍動物数	良 性	7	10	9	12	7	3	7	4	9	4
	悪 性	4	3	5	3	5	7	9	10	9	6
	良性/悪性	0	1	0	0	0	3	1	4	3	1
	合 計	11	14	14	15	12	13	17	18	21	11

以上の通り、本剤のマウスを用いた混餌投与による慢性毒性/発がん性併合試験における影響として、2500ppm群雄で体重増加量の低下傾向、血液生化学検査でGOT及びGPTの上昇、総蛋白の低下が認められた。また、臓器重量では、投与26週後の2500ppm群雌で肝臓の絶対重量及び相対重量の上昇、試験終了時の2500ppm群雄で肝臓の対体重比の上昇及び雌で肝臓の対脳重量比の上昇、雌雄で脳の絶対重量の低下及び雌で脳の対体重比の低下が認められた。

以上の結果から、本試験における無毒性量は500ppm(雄63.7mg/kg/day、雌63.0mg/kg/day)であると判断される。また、催腫瘍性はないものと考えられる。

[非腫瘍性病変]

表1 投与26週後中間屠殺動物及びに最終屠殺動物に認められた主要な非腫瘍性病変

期間	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500
	臓器	所見 検査動物数	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
26週後	腎臓	単核細胞浸潤	2	1			1	2	4		2	5
	肺	無気肺			1			2				
	リンパ節	過形成						1	1			
最終屠殺後	臓器	所見 検査動物数	16	17	11	15	11	15	16	15	14	10
	肝臓	結節性過形成			1							
	腎臓	単核細胞浸潤	8	10	3	1	6	8	6	4	5	4
	脾臓	細網過形成						2				
	副腎	結節性過形成	1									
	子宮	内膜過形成	-	-	-	-	-				1	
	リンパ節	過形成		1						1	2	
	全臓器	アミロイドーシス	3	3	4	4		3	7	7	3	7

- : 検査実施せず 空欄は所見なし。

表2 投与26週後から試験終了時までの死亡・切迫殺動物に認められた主要な非腫瘍性病変

期間	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500
	臓器	所見 検査動物数	3	2	3	2	0	1	0	0	0	1
26~52週死亡切迫殺動物	肝臓	壊死	1									
	腎臓	単核細胞浸潤						1				
	脾臓	白血性過形成	1									
	肺	肺炎										1
		無気肺	1									
リンパ節	過形成	1										
53週~試験終了時死亡・切迫殺動物	臓器	所見 検査動物数	20	26	29	23	31	23	26	25	27	26
	肝臓	結節性過形成	3	1	1	1						1
		壊死				1	1	1		2	1	
		アミロイドーシス	10	9	11	9	14	9	8	5	8	13
	心臓	アミロイドーシス	2	2	5	3	4	1	3	4	3	5
	腎臓	単核細胞浸潤	3	2	3	1	4	3		2	3	2
		アミロイドーシス	13	10	13	11	14	11	9	6	9	12
	脾臓	アミロイドーシス	3	6	11	5	10	3	1	3	2	7
	胃/腸	アミロイドーシス	6	4	10	8	11	8	7	11	10	12
	甲状腺	アミロイドーシス	8	4	13	13	13	9	9	11	10	9
	上皮小体	アミロイドーシス	2		6	5	5	1	2	4	6	4
	副腎	アミロイドーシス	9	7	12	11	15	6	9	7	8	11
	精巣	アミロイドーシス	1	2	8	4	5	-	-	-	-	-
	卵巣	アミロイドーシス	-	-	-	-	-	7	9	8	8	11
肺	無気肺		1	1	1	2		1	2		2	
	アミロイドーシス動物数	13	11	17	13	18	12	13	12	12	14	

- : 検査実施せず 空欄は所見なし。

[腫瘍性病変]

表3-1 投与26週後計画殺及び最終屠殺迫殺動物に認められた腫瘍性病変

期間	性別			雄					雌				
	投与量 (ppm)			0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500
	臓器	所見	検査動物数	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
26週	肺	腺腫 (B)			1								
最終屠殺動物	肝臓	白血病 (M)		1					1		3		
		癌 (M)		1			1						
		腺腫 (B)	2	1	1	2	2	1	1				
	腎臓	白血病 (M)		1					1		4		
	脾臓	白血病 (M)		1						1	4		
		血管腫 (B)		2									
		線維腫 (B)			1								
	骨髓	白血病 (M)									1		
	膀胱	白血病 (M)		1					1		1		
	副腎	白血病 (M)								1			
		転移性肉腫 (M)								1			
	肺	白血病 (M)									2		
		腺腫 (B)		4		2	2	1	1	2	3	2	
		肉芽腫 (B)									1		
	筋肉	白血病 (M)									1		
	精巣	腫瘍 (B)			1				-	-	-	-	-
	子宮	腺腫 (B)	-	-	-	-	-				1		
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	-				1		2
卵巣	血管腫 (B)	-	-	-	-	-	1						
リンパ節	白血病 (M)		1					1	1	3			
	白血病:動物数				1				1	5			

- : 検査実施せず 空欄は所見なし。

[腫瘍性病変]

表3-2 投与26週から52週後までの死亡・切迫殺動物に認められた腫瘍性病変

期間	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500
	臓器	所見 検査動物数	5	0	1	2	3	4	0	3	1	2
26 ~ 52 週時 ・ 死亡 ・ 切迫殺動物	肝臓	白血病 (M)	2				1	2		2		2
	心臓	白血病 (M)	1					1		1		
	腎臓	白血病 (M)	2				1	1		2		2
	骨髄	白血病 (M)	1				1	2		1		2
	脾臓	白血病 (M)	1				1	2		2		1
	副腎	白血病 (M)					1			1		
	胃	白血病 (M)					1					1
	肺	白血病 (M)	1					1		1		1
	眼球	白血病 (M)					1					
	子宮	白血病 (M)	-	-	-	-	-					1
	脳	白血病 (M)					1					
	膵臓	白血病 (M)										1
	精囊	白血病 (M)					1	-	-	-	-	
	前立腺	白血病 (M)					1	-	-	-	-	
	唾液腺	白血病 (M)					1					
	皮膚	白血病 (M)								1		
		乳癌 (M)									1	
リンパ節	白血病 (M)	2				1	1		2		2	
白血病：動物数			2				1	2		2		2

- : 検査実施せず 空欄は所見なし。

[腫瘍性病変]

表3-3 投与53週後から試験終了時までの死亡・切迫殺動物に認められた腫瘍性病変

期間	性別			雄					雌				
	投与量 (ppm)			0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500
	臓器	所見	検査動物数	20	26	29	23	31	23	26	25	27	26
53 ～ 試験 終了 時・ 死亡 ・ 切迫 殺動 物	肝臓	白血病 (M)	1	3	4	2	1	4	6	3	7	3	
		リンパ肉腫 (M)	1				2		1				
		血管腫 (B)			1								
		癌 (M)							1				
		腺腫 (B)	2	2	1	3	1						
	心臓	白血病 (M)			2	1						2	1
		リンパ肉腫 (M)					1				1		
		壊死性肉芽腫 (B)					1						
	腎臓	白血病 (M)	1	1	4	3	1	4	7	2	7	4	
		リンパ肉腫 (M)	1				2			1			
	骨髄	白血病 (M)			3	3		1	3		5	1	
		リンパ肉腫 (M)	1										
	脾臓	白血病 (M)	1	1	4	2	1	1	7	1	5	3	
		リンパ肉腫 (M)					1			1			
		血管腫 (B)							1				
		肉芽腫 (B)						1					
	胃/腸	白血病 (M)		2		1			3	1			
		腺腫 (B)				1							
	膀胱	白血病 (M)							3	1	2		
	下垂体	白血病 (M)					1						
	副腎	白血病 (M)				1	1	1	1		1		
		リンパ肉腫 (M)					1						
	卵巣	平滑筋肉腫 (M)							1		2		
	眼球	白血病 (M)			1	1	1				3	1	
		リンパ肉腫 (M)					1			1			
	脳	白血病 (M)				1	1		1	1	1		
		リンパ肉腫 (M)	-	-	-	-	-		2		1	1	
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	1		1	1		
子宮	粘液腫 (B)	-	-	-	-	-			1				
	白血病 (M)			2	1			2	1	6	1		
	リンパ肉腫 (M)					1							
皮膚	腺腫 (B)	3	3	4	6	4	2	4	3	7	2		
	白血病 (M)							1		1			
	皮下線維腫 (B)									1			
	皮下汗腺嚢胞腫 (B)							1					
	皮下腫瘍 (B)						1			1			
	乳腺癌 (M)						1			1			
	乳腺肉腫 (M)						1						
	乳腺腺腫 (B)								3				
乳腺腺癌 (M)						1							

- : 検査実施せず 空欄は所見なし。

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

表3-4 投与52週後から試験終了時までの死亡・切迫殺動物に認められた腫瘍性病変(続き)

期間	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500	
	臓器	所見 検査動物数	20	26	29	23	31	23	26	25	27	26	
53 ~ 試験 終了 時 . 死亡 切迫 殺動 物	唾液腺	白血病 (M)							2		1	1	
		筋肉	白血病 (M)						1		3		
	リンパ節		リンパ肉腫 (M)							1			
			白血病 (M)	1	2	3	3	1	1	7	3	7	4
			リンパ肉腫 (M)	1				2			1	1	
			細網肉腫 (M)								1	1	
	白血病、リンパ肉腫：動物数			13	11	17	13	18	12	13	12	12	14

- : 検査実施せず 空欄は所見なし。

④ マウスを用いた混餌投与による慢性毒性/発がん性併合試験 (78週間) (資料No. 38)

試験機関 : [GLP 対応]
報告書作成年 : 1994 年

検体純度 : %
供試動物 : Tif:MAGf (MAG x NIH 交雑種) 系マウス、開始時約 4~5 週齢、
開始時体重 ; 雄 24.25~33.09g、雌 21.62~28.40g、
1 群雌雄各 70 匹 (発がん性試験 ; 1 群雌雄各 50 匹)、各群の雌雄各 20 匹はサテライト群 (血液学的検査及び尿検査用動物として雌雄各 10 匹、血液生化学検査用動物として雌雄各 10 匹) として用い、中間屠殺は行なわなかった。
投与期間 : 18 ヶ月間 (1991 年 3 月 25 日~1992 年 10 月 5 日)
投与方法 : 検体をアセトンに溶解させ、0、30、300 及び 3000ppm の濃度で飼料に混入し、更に固型飼料に成形した後、18 ヶ月間にわたり随時摂食させた。検体を混入した飼料は 4 週間毎に調製した。

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 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。

300ppm 群雌を除く、対照群を含む全群の雌雄に、外部刺激に対する一過性の痙攣が観察され、また、チアノーゼ及び立毛等の症状が対照群を含む全群に認められた。しかし、いずれの所見も検体投与に起因するものとは考えられなかった。

試験期間中に主な一般症状のみられた動物数を次表に示す。

性 別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	0	30	300	3000	0	30	300	3000
痙攣		14	21	16	3	1	2	0	6
チアノーゼ		12	6	6	22	12	8	1	13
円背位		7	1	4	5	13	12	14	10
立毛		15	12	11	6	9	9	10	7

試験終了時の死亡率を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	30	300	3000
死亡率 (%) *	雄	26	24	8	8
	雌	26	24	12	18

*死亡動物数/使用動物数 (%)

対照群に比較して 300 及び 3000ppm 群雄で有意に低い死亡率が観察された。

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

体重変化；投与開始から3ヵ月間は週に1回、その後は毎月1回、全ての生存動物の体重を測定した。

検体投与開始から4週間は各群間に体重差はみられなかったが、投与4週以降試験終了時まで、3000ppm群雌雄の平均体重増加量は対照群に比して低く、体重増加抑制が認められた。

投与27、54及び77週後における群平均体重及び試験開始時から投与77週後までの増体重について対照群に対する比率を次表に示す。

性別	雄			雌		
	30	300	3000	30	300	3000
投与量 (ppm)	30	300	3000	30	300	3000
試験開始時	100	100	101	99	102	101
27週	▲104	103	-▼90	101	102	-▼88
54週	100	102	-▼90	98	101	-▼81
77週	103	102	-▼92	103	104	-▼81
0~77週増体重	107	106	81	106	106	61

Lepage 検定 ▲▼: p<0.01

Jonckheere 検定 +-: p<0.01 (+は増加傾向、-は減少傾向を示す)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものを。

摂餌量及び食餌効率；投与開始から3ヵ月間は週に1回、その後は毎月1回摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

検体投与群の摂餌量は、投与期間を通じ対照群とほぼ同程度であった。また、食餌効率では、3000ppm群雌雄で高値が認められた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量(試験飼料分析値から算出)を次表に示す。

投与量 (ppm)		30	300	3000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.18	34.6	378
	雌	2.90	31.6	370

眼科学的検査；投与開始3日前及び投与終了時に対照群及び3000ppm群の雌雄各50匹を対象に検査した。

検体投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

血液学的検査；サテライト群の血液学的検査及び尿検査用動物を対象に投与26、53及び79週後に各群雌雄各10匹(投与79週後には、死亡による動物数の減少のため、主群から補充して10匹とした)の眼窩静脈叢より血液を採取し、次の項目について検査した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、赤血球容積分布幅(RDW)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血色素濃度分布幅(HDW)、白血球数、白血球百分率、血小板数
対照群に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。

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄			雌		
		30	300	3000	30	300	3000
26 週	赤血球数						-91
	ヘモグロビン濃度			-93			
	ヘマトクリット値			-94			-90
	MCHC					+▲103	+101
	リンパ球比	▲102					
53 週	HDW			-▼89			
	好塩基球比		▲150				
	単球比	-78					
	非染色大細胞比	-32					
79 週	MCHC			-97			
	非染色大細胞比	-▼28					

Lepage 検定 ▲▼: p<0.01

Jonckheere 検定 + -: p<0.01 (+は増加傾向、-は減少傾向を示す)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

空欄は有意差なし

投与 26 週の検査時に、3000ppm 群雄でヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値のわずかな減少が認められ、同群の雌では赤血球数及びヘマトクリット値のわずかな減少が認められた。又、投与 79 週の検査時に対照群雄を含め数匹のリンパ性白血病が見られたが、発生頻度は低く、このコロニーのマウスに自然発生的に時折認められる変化であり病理組織学的検査との関連性は無く、検体投与によるものとは考えられなかった。

血液生化学検査；サテライト群の血液生化学検査用動物を対象に投与 26、53 及び 79 週後に採取した血液から得られた血清を用いて次の項目について検査した。

血糖、尿素窒素、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン(A)、グロブリン(G)、A/G 比、コレステロール、カルシウム、無機リン、GOT、GPT、アルカリホスファターゼ(ALP)

統計学的に有意差の認められた項目を次表に示す。

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄			雌		
		30	300	3000	30	300	3000
26 週	血糖						+146
	カルシウム						-▼93
53 週	血糖			▲142			
	尿素			-▼64			-70
	カルシウム			-▼95			
79 週	尿素		▼64	-▼63			
	カルシウム						-94

Lepage 検定 ▲▼: p<0.01

Jonckheere 検定 + -: p<0.01 (+は増加傾向、-は減少傾向を示す)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

空欄は有意差なし

3000ppm群では、雌の血糖が投与26週後に上昇傾向を示し、雄では投与53週後に上昇がみられた。カルシウム値は雌で投与26週後に低下し、投与79週後には低下傾向を

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。

示した。雄では投与53週後に低下を示し、また、尿素は投与53週後の雌雄及び投与79週後に低下あるいは低下傾向を示した。しかし、いずれの変化も検体投与によるものとは考えられなかった。

尿検査 ; サテライト群の血液学的検査及び尿検査用動物を対象に投与 25、52 及び 78 週後に採取した尿について以下の項目を検査した。

尿量、比重、pH、色調、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、
ウロビリノーゲン

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

検体投与に関連した影響は認められなかった。

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄			雌		
		30	300	3000	30	300	3000
26 週	尿 量		↑166	↓45			

Lepage 検定 ↑ ↓ : p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

臓器重量 ; 試験終了時の全生存動物を対象として、剖検の後、脳、肝臓、腎臓、副腎、生殖腺及び脾臓の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

対照群と比較し統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		30	300	3000	30	300	3000
体 重				↓ 93			↓ 80
脳	対体重比			↑109			↑124
肝臓	対体重比			↑101			↑123
腎臓	絶対重量			↓ 86			
	対体重比			↓ 92			↑115
副腎	対体重比						+266
精巣	対体重比			↑114	—	—	—
卵巢	対体重比	—	—	—			↑535
脾臓	対体重比						↓ 88

Lepage 検定 ↑ ↓ : p<0.01

Jonckheere 検定 + - : p<0.01 (+は増加傾向、-は減少傾向を示す)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

空欄は有意差なし

3000ppm 群雌雄で肝臓の対体重比の増加が認められた。さらに、雄では腎臓の絶対重量及び対体重比の減少並びに精巣及び脳の対体重比の増加、雌では腎臓及び脳の対体重比の増加に統計学的有意差が認められたが、いずれも平均値の差は小さく、検体投与による影響とは考えられない。また、雌で副腎の対体重比の増加、卵巢の対体重比の増加及び脾臓の対体重比の減少が見られたが、これは、各 1 匹で顕著な高値あるいは低値を示した偶発的な変化によるものであり、これらの 1 匹を除外した値に対照群との差はみられなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として、剖検を行った。

試験期間中に観察された主な肉眼的病理所見を次表に示す。

雄では、肺の腫瘍及び結節、肝臓の腫瘍、腎臓の嚢胞、精囊の腫脹及び膀胱拡張の発現頻度が用量相関的に低下した。一方、雌では、雄に比較して顕著ではなかった。これらの変化は加齢に伴う変化と考えられ、検体投与に起因するものではないと考えられた。

性 別		雄				雌			
臓器	投与量 (ppm)	0	30	300	3000	0	30	300	3000
肺	腫瘍	6	2	4	1	5	1	3	2
	結節	10	7	11	5	4	6	4	5
肝臓	腫瘍	20	24	21	7	2			1
	結節	5	4	8	4	2		1	1
腎臓	嚢胞	16	9	3	4	1	1		1
精囊	腫脹	58	60	57	49	—	—	—	—
膀胱	拡張	12	11	8	6	1		1	

—：検査せず。 空欄は所見が認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器を含め、以下の臓器・組織について病理組織標本を作製し検鏡した。

皮膚、乳腺、脾臓、腸間膜リンパ節、腋窩リンパ節、膝窩リンパ節、胸骨及び骨髓、大腿骨及び関節、骨格筋、気管、肺、心臓、大動脈、顎下唾液腺（両側）、肝臓、胆嚢、膵臓、食道、胃、小腸、大腸、腎臓（両側）、膀胱、前立腺、精囊、精巣（両側）、膣、子宮、卵巢（両側）、下垂体、副腎（両側）、甲状腺及び上皮小体、胸腺、末梢神経、脳、脊髄、眼球及び視神経（両側）、眼窩腺（両側）、眼窩外涙腺（両側）、外耳道腺（両側）、鼻口部、舌及び肉眼的病変部。

[非腫瘍性病変]

主要な非腫瘍性病変を表-1から表-3に示す。

3000ppm群雌雄及び300ppm群雌で脾臓のヘモジデリン沈着の増加がみられ、3000ppm群雌雄で脾臓の髄外造血が高頻度で認められた。また、3000ppm群雌の副腎でも髄外造血が有意に増加し、検体投与によるものと考えられた。また、心臓及び生殖腺で変化が認められたが、いずれの変化も自然発生的または加齢に伴う偶発的変化で有り、検体投与に起因するものとは考えられなかった。

3000ppm群雌で子宮の炎症性ポリープが他の投与群に対して有意にみられ、その発生率は背景データ（4つのマウス18ヶ月試験：0/60[0%]～6/60[10%]）よりも高かった。以下に炎症性ポリープの発生頻度を示す。本試験では、炎症性ポリープから上皮または間葉の原発性子宮腫瘍への進展はなかった。炎症性ポリープは腫瘍性病変ではなく、むしろ過形成であると考えられる。子宮の炎症性ポリープの発生頻度を次表に示す。

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)	0		30		300		3000	
検査動物数 (合計)	D ^{a)}	T ^{b)}	D	T	D	T	D	T
	19	51	17	53	11	59	9	60
	(70)		(70)		(70)		(69)	
炎症性ポリープ (合計)	0	5	0	2	0	4	1	16
	(5)		(2)		(4)		(17)	

a) : D : 途中死亡及び瀕死期屠殺動物

b) : T : 計画屠殺動物

[腫瘍性病変]

本試験で認められた腫瘍性病変を表-4から表-6に示す。

本試験では投与に関連した腫瘍性病変の発生は認められなかった。

各群における担腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数を以下に示す。

性 別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000	
検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	69	
合 計	腫瘍数	良性	50	56	62	30	17	15	17	14
		悪性	21	20	20	7	23	22	18	13
	総腫瘍数	71	76	82	37	40	37	35	27	
	担腫瘍 動物数	良性	30	31	28	23	6	8	13	12
		悪性	19	16	18	7	21	22	17	13
	総担腫総動物数	49	47	46	30	27	30	30	25	

[申請者注] 上表は申請者が個体表から抽出した腫瘍数及び担腫瘍動物数を示す。

以上の結果から本剤のマウスを用いた混餌投与による慢性毒性/発がん性併合試験における影響として3000ppm群の雌雄で有意な平均体重の低下、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値、肝臓の対体重比の増加、脾臓の髓外造血の増加がみられ、同群の雌で副腎の髓外造血と子宮の炎症性ポリープの増加が認められた。また300ppm群の雌で脾臓のヘモジデリン沈着の増加が認められた。このことから、本剤の無毒性量は雄で300ppm(34.6 mg/kg/day)、雌が30ppm(2.90 mg/kg/day)と判断された。又、催腫瘍性はないものと判断される。

[申請者註]

報告書では、無毒性量を雌雄ともに30ppmとしているが、雄の300ppm群では投与による影響が認められていないために無毒性量を300ppmとした。

表-1 死亡及び切迫殺動物に認められた非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
	検査動物数		17	17	11	7	19	17	11	9
死亡 及 び 切 迫 屠 殺 動 物	脾臓	ヘモジデリン沈着	6	1	5	2	6	6	8	7
		髓外造血	6	5	2	2	6	6	8	4
	肺	リンパ球過形成	2	1	1					
	肺胞	浮腫	3	3	1		4	3	2	2
		泡沫細胞	1				3		1	
	肝臓	リンパ球性組織球浸潤	4	1	4		3	1	1	
		脂肪化	9	13	7	6	8	9	7	1
		壊死	1	1				3	1	
		髓外造血							3	1
	膵臓	過形成				1				
		島細胞：過形成	10	10	5	1	2			
	腎臓	嚢胞	1	3	1					
		炎症性細胞浸潤		3	1		1			
		腎盂腎炎						1		
		リンパ球浸潤	2							
		慢性進行性腎炎	3		1		6	4	3	2
	腎盂	糸球体硬化	1	1			2			
		拡張	4	2					1	
	精巣	炎症性細胞浸潤		1						1
		精細管萎縮	3	1	1	3	-	-	-	-
	子宮	拡張	-	-	-	-	1	2	1	
		子宮内膜症	-	-	-	-			3	
		炎症性ポリープ	-	-	-	-				1
卵巣	萎縮							1	1	
副腎	髓外造血							1	2	

- : 検査せず 空欄は所見なし

表-2 最終屠殺動物に認められた非腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
	検査動物数		53	53	59	63	51	53	59	60
最 終 屠 殺 動 物	脾臓	ヘモジデリン沈着	8	12	12	43	21	23	32	57
		髄外造血	25	26	28	53	31	33	38	52
	肺	リンパ球過形成	12	6	10	7	12	12	13	3
	肺胞	泡沫細胞	2	4	5		2	2	2	4
		上皮化	4	4		4	2	1		1
	肝臓	炎症性細胞浸潤	3	5	4	2	15	9	9	8
		リンパ球性組織球浸潤	7	20	23	6	15	20	20	9
		脂肪化	40	47	48	38	46	51	54	32
		壊死	1			1	2	1	4	3
		髄外造血	1		2		1	4	3	2
		ヘモジデリン沈着					2		1	2
	膵臓	外分泌部：脂肪萎縮		2	1		2		1	
		過形成	2	2	1	1		1		
		島細胞：過形成	41	37	40	10	13	8	12	3
	腎臓	嚢胞	19	20	17	8	1	2		
		線維化を伴う炎症	10	22	21	9	10	8	1	
		炎症性細胞浸潤	5	10	11	13	11	17	16	11
		糸球体腎炎			2	2	1	2	3	
		リンパ球浸潤		1	1	3	5	2	5	3
		慢性進行性腎炎	11	9	8	2		1		1
		糸球体硬化	2		1		1			
	腎盂	石灰化		2	2					
		拡張	7	2	1	5			1	
	精巣	炎症性細胞浸潤		1			1			2
		精細管萎縮	7	15	9	16	-	-	-	-
	子宮	拡張	-	-	-	-	9	6	9	8
		子宮内膜症	-	-	-	-	8	10	8	10
炎症性ポリープ		-	-	-	-	5	2	4	16	
卵巣	萎縮	-	-	-	-	1			2	
副腎	髄外造血								2	

- : 検査せず 空欄は所見なし

表-3 全動物に認められた非腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
	検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	69
合 計 ・ 全 動 物	脾臓	ヘモジデリン沈着	14	13	17	▲45	27	29	40	▲64
		髓外造血	31	31	30	▲55	37	39	46	▲56
	肺	リンパ球過形成	14	7	11	7	12	12	13	3
	肺胞	泡沫細胞	3	4	5		5	2	3	4
		上皮化	4	4		4	2	2		1
	肝臓	炎症性細胞浸潤	5	6	4	2	16	10	9	10
		リンパ球性組織球浸潤	11	21	27	6	18	21	21	9
		脂肪化	49	60	55	44	54	60	61	33
		壊死	2	1		1	2	4	5	3
		髓外造血	1		2		1	4	6	3
		ヘモジデリン沈着					3		3	4
	膵臓	外分泌部：脂肪萎縮		2	1		2		2	
		過形成	2	2	1	2		1		
		島細胞：過形成	51	47	45	11	15	8	12	3
	腎臓	嚢胞	20	23	18	8	1	2		
		線維化を伴う炎症	10	25	22	9	11	8	1	
		糸球体腎炎			2	2	1	2	3	
		リンパ球浸潤	2	1	1	3	5	2	5	3
		慢性進行性腎炎	14	9	9	2	6	5	3	3
		糸球体硬化	3	1	1		3			
		石灰化		2	2					
	腎盂	拡張	11	4	1	5			2	
		炎症性細胞浸潤		1			1			3
	精巣	精細管萎縮	10	16	10	↑19	—	—	—	—
	子宮	拡張	—	—	—	—	10	8	10	8
		子宮内膜症	—	—	—	—	8	10	11	10
		炎症性ポリープ	—	—	—	—	5	2	4	▲17
	卵巢	萎縮	—	—	—	—	1		1	3
	副腎	髓外造血							1	↑4

Petoの方法 ↑↓: p<0.05 ▲▼: p<0.01

—: 検査せず。 空欄は所見なし。

[腫瘍性変病]

表-4 死亡及び切迫殺動物に認められた腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
	検査動物数		17	17	11	7	19	17	11	9
死 亡 及 び 切 迫 屠 殺	皮下組織	脂肪腫 (B)	1							
	リンパ網内 系組織	悪性リンパ腫 (M)	1	1			4	1	2	
	造血組織	悪性肥満細胞腫 (M)							1	
		リンパ性白血病 (M)	1			1	1	8	1	1
		骨髄性白血病 (M)	1				1			1
	骨	骨原性肉腫 (M)					1			1
	肺	癌 (M)	2		1		2		1	1
		腺腫 (B)	1	4	2	1	1			1
	肝臓	良性肝細胞腫 (B)	3	2	1					1
		肝細胞癌 (M)	1							
	大腸	粘液性癌 (M)		2	1					
	膣	扁平上皮癌 (M)	-	-	-	-			1	
	子宮	平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-				1
	副腎皮質	腺腫 (B)		1	1					
	副腎髄質	悪性髄質腫瘍 (M)	1							
	ハーダー腺	癌 (M)		2						
腺腫 (B)		2	3							

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍 - : 検査せず。 空欄は所見なし。

表-5 最終屠殺動物に認められた腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
	検査動物数		53	53	59	63	51	53	59	60
最終屠殺	皮下組織	脂肪腫 (B)	2				2	1	3	
		褐色脂肪腺腫 (B)	1	1			1	1		
	乳腺	癌：原発 (M)	-	-	-	-	1			
		癌 (M)	-	-	-	-		1	1	
		腺表皮癌：原発 (M)	-	-	-	-	1			1
		腺表皮癌 (M)	-	-	-	-		1		
	リンパ網内系組織	悪性リンパ腫 (M)	3	2	1	1	6	10	7	7
	造血組織	悪性肥満細胞腫 (M)					1			
		リンパ性白血病 (M)	1		1			1		
	リンパ節	腸間膜：リンパ管腫 (B)			1					
	肺	癌：原発 (M)			1					
		癌 (M)	4	2	3	1	2	2	2	1
		腺腫 (B)	16	10	11	6	3	6	5	6
	肝臓	胆管癌 (M)	1							
		良性肝細胞腫 (B)	14	16	16	14	3	3	4	3
		肝細胞癌 (M)	7	6	9	2				1
		肝芽細胞腫 (M)			3					
		血管腫 (B)		1	1	1				
		血管肉腫 (M)		2						
	膵臓	外分泌部：腺腫 (B)				1				
	小腸	癌 (M)							1	
	大腸	粘液癌 (M)	1	2	2	1	1			
	腎臓	癌 (M)				1				
	前立腺	腺腫 (B)	2	2			-	-	-	-
	精囊	腺腫 (B)		1			-	-	-	-
	子宮	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	5		1	2
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	1			
	子宮内膜	肉腫 (M)	-	-	-	-	1		1	
	ファロピウス管	脂肪腫 (B)	-	-	-	-				1
	下垂体	腺腫 (B)					2	2		
	副腎皮質	腺腫 (B)		5	2	1				
	副腎髄質	良性髄質腫瘍 (B)	1							
悪性髄質腫瘍 (M)										
甲状腺	腺腫 (B)	1						1		
胸腺	胸腺リンパ腫 (B)					1				
ハーダー腺	腺腫 (B)	8	11	20	6	2	6	3		

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍、 -：検査せず。 空欄は所見なし。
 ファロピウス管=卵管の旧名 Fallopius

表-6 全動物に認められた腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
	検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	69
合計 ・ 全 動 物	皮下組織	脂肪腫 (B)	3				2	1	3	
		褐色脂肪腺腫 (B)	1	1			1	1		
	乳腺	癌：原発 (M)	-	-	-	-	1			
		癌 (M)	-	-	-	-		1	1	
		腺表皮癌：原発 (M)	-	-	-	-	1		1	
		腺表皮癌 (M)	-	-	-	-		1		
	リンパ網内系組織	悪性リンパ腫 (M)	4	3	1	1	10	11	9	7
	造血組織	悪性肥満細胞腫 (M)					1		1	
		リンパ性白血病 (M)	2		1	1	1	9	1	1
		骨髄性白血病 (M)	1				1			1
	骨	骨原性肉腫 (M)					1			1
	リンパ節	腸間膜：リンパ管腫 (B)			1					
	肺	癌：原発 (M)			1		2		1	1
		癌 (M)	6	2	4	1	2	2	2	1
		腺腫 (B)	17	14	13	7	4	6	5	7
	肝臓	胆管癌 (M)	1							
		良性肝細胞腫 (B)	17	18	17	14	3	3	4	4
		肝細胞癌 (M)	8	6	9	2				1
		肝芽細胞腫 (M)			3					
		血管腫 (B)		1	1	1				
		血管肉腫 (M)		2						
	膵臓	外分泌部：腺腫 (B)				1				
	小腸	癌 (M)							1	
	大腸	粘液癌 (M)	1	4	3	1	1			
	腎臓	癌 (M)				1				
	前立腺	腺腫 (B)	2	2			-	-	-	-
	精囊	腺腫 (B)		1			-	-	-	-
	膣	扁平上皮癌 (M)	-	-	-	-			1	
	子宮	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	5		1	2
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	1			
	子宮内膜	肉腫 (M)	-	-	-	-	1		1	
	ファロピウス管	脂肪腫 (B)	-	-	-	-				1
	下垂体	腺腫 (B)					2	2		
副腎皮質	腺腫 (B)		6	3	1					
副腎髄質	良性髄質腫瘍 (B)	1								
	悪性髄質腫瘍 (M)	1								
甲状腺	腺腫 (B)	1						1		
胸腺	胸腺リンパ腫 (M)					1				
ハーダー腺	癌 (M)		2							
	腺腫 (B)	10	14	20	6	2	6	3		

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍、-：検査せず。空欄は所見なし。

⑤ イヌを用いた混餌投与による1年間反復投与慢性毒性試験

(資料No. 43)

試験機関 :
[GLP 対応]
報告書作成年 : 1998 年

検体の純度 : %

供試動物 : ビーグル犬、開始時週齢 ; 雄 23~28 週、雌 23~26 週、
開始時体重 ; 雄 8.8~11.6kg、雌 7.7~10.1kg、1 群雌雄各 4 匹

投与期間 : 52 週間 (1996 年 3 月 18 日~1997 年 3 月 19 日)

投与方法 : 検体をアセトンに溶解させて 0、50、500 及び 3500ppm の濃度で飼料に混入、造粒して、52 週間にわたり随時摂食させた (350g/匹/day 給餌)。なお、対照群には検体を混入することなく、同様に調製した飼料を与えた。試験飼料は 52 週間に 12 回調製した。検体は本試験条件下における試験飼料中で 6 週間以上安定であった。

投与用量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。

3500ppm 群では、雄 1 匹が投与 363 日後に死亡した。この動物は投与最終週に攻撃性が認められ、流涎過多、振戦及び威嚇咀嚼行動がみられた。剖検時に異常は認められなかった。

50ppm 群では、雄 1 匹が投与 365 日後に死亡した。この動物は死亡直前に円背位が認められた。腹部の触診で膀胱の膨満が観察され、尿路閉塞のため排尿ができないうものと思われた。剖検時に多くの膀胱結石が認められ、小腸の閉塞も認められた。したがって、この死亡は尿路及び/または小腸の閉塞に関連したものと考えられた。

その他の一般所見としては咬傷、脱毛、下痢、嘔吐及び血便等が散見されたが、用量反応に相関性はなく、偶発的な所見と考えられた。従って、上記以外の動物には投与に関連した一般状態の変化はみられず、試験終了時まで生存した。

体重変化 ; 全生存動物を対象として毎週 1 回個体別体重を測定した。

雄では、3500ppm 群で試験の初期に軽度の体重増加抑制がみられた。雌では、

3500ppm 群で試験期間を通して顕著な体重増加抑制がみられた。

投与 13、26 及び 52 週後における体重増加量の対照群に対する割合を次表に示す。

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		50	500	3500	50	500	3500
検査 時期 (週)	13	103	133	82	105	111	↓19
	26	108	143	91	114	128	↓13
	52	82	128	103	105	119	41

Lepage、Jonckheere 検定 ↑ ↓ : p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

摂餌量及び食餌効率；全生存動物を対象として毎日測定した。また、食餌効率を算出した。

雄では、3500ppm 群で一時的な平均摂餌量の軽度な減少がみられた。雌では、3500ppm 群で試験期間を通して平均摂餌量の減少がみられた。3500ppm 群雌雄で摂餌量減少に伴う食餌効率の変動がみられた。

検体摂取量；投与期間中における平均検体摂取量を次表に示す。

投与量 (ppm)		50	500	3500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.38	14.4	98
	雌	1.40	16.2	104

血液学的検査；投与開始前、投与 13、26 及び 52 週後に全生存動物を対象として、頸静脈より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。血液凝固阻止剤として、血液学的検査には EDTA を使用、血液凝固試験には 3.8%クエン酸ナトリウム、また、血液生化学検査にはヘパリンを用いた。なお、採血前 16 時間絶食させた。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、赤血球粒度分布幅 (RDW)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、ヘモグロビン濃度分布幅 (HDW)、白血球数、白血球百分率、血小板数、プロトロンビン時間、網赤血球数

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

3500ppm群雌雄で、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、HDW、MCHCの低値及びMCVの高値を特徴とする軽度の貧血が認められた。雄では網赤血球数の増加、雌では好酸球数の減少傾向も認められた。

また、投与52週後の雌雄と投与26週後の雄で軽度のプロトロンビン時間の短縮が認められた。

その他に有意差のみられた項目が散見されたが、それらの変動幅は小さく、用量相関性は認められず、また、投与期間に一貫性がないことから、投与に関連した変化とは考えられなかった。従って、これらの変動には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。

検査時期	性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	50	500	3500	50	500	3500
投与前	MCHC	↓ 99					
	網赤血球数			↑ 122	↑ 150		
	好酸球比 (L)		- ↓ 45				
	好酸球数 (G/L)		- ↓ 39				
13週	赤血球数			↓ 89			- ↓ 84
	ヘモグロビン濃度			↓ 89			- ↓ 83
	ヘマトクリット値			<92>			↓ 87
	MCV			<103>			<103>
	HDW			- ↓ 81			<90>
	MCHC			<97>		↓ 97	- ↓ 96
	網赤血球数			↑ 135	↑ 137		
	白血球数					↓ 73	
	好中球数 (G/L)			↓ 65			
	好酸球数 (G/L)						<45>
	血小板数					↓ 78	
	プロトロンビン時間		↑ 111				
26週	赤血球数			<91>			↓ 85
	ヘモグロビン濃度			<93>			↓ 84
	ヘマトクリット値			<96>			<88>
	MCV		- ↓ 97	↑ 105		↓ 95	<103>
	MCHC			↓ 97			↓ 96
	HDW			-86			<89>
	網赤血球数			<137>		↓ 64	
	白血球数				↑ 126		
	リンパ球比 (L)				↓ 75		
	好中球数 (G/L)				↑ 143		
	好酸球数 (G/L)	↑ 152					<73>
	好塩基球数 (G/L)		↓ 51				
	血小板数					↓ 84	
	プロトロンビン時間		+ ↑ 112	<93>			
52週	赤血球数			↓ 88			↓ 86
	ヘモグロビン濃度			↓ 88			↓ 86
	ヘマトクリット値			↓ 92	↑ 105		<91>
	MCV			↑ 105			↑ 105
	MCHC			↓ 95			- ↓ 94
	HDW			<95>			<94>
	網赤血球数			↑ 212			
	好酸球数 (G/L)						↓ 48
	プロトロンビン時間			<92>			↓ 87

Wilcoxon の検定 ↑ ↓ : P < 0.05

Jonckheere 検定 + - : P < 0.01 (+は増加傾向、-は減少傾向を示す)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものを。空欄は有意差なし。

< > 内の数値は統計学的有意差はないが、増加、減少傾向を示す。

血液生化学検査；血液学的検査と同時期に採取した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

グルコース、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン (A)、グロブリン (G)、A/G 比、コレステロール、トリグリセリド、リン脂質、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、無機リン、GOT、GPT、アルカリホスファターゼ (ALP)、GGT、クレアチンキナーゼ

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。

3500ppm 群雌雄で、総タンパク、アルブミン、コレステロール、リン脂質及びカルシウムの減少、塩素の増加、GOT、GPT 及び ALP の上昇が認められた。また、雄では GGT の上昇も認められた。さらに、雄で尿素の減少 (投与 26 週及び 52 週後)、並びに雌でグルコースの減少 (投与 26 週後) が認められた。

その他の有意差のみられた変化は、変動幅は小さく、投与量及び投与期間との相関性がないことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

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

検査 時期	性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	50	500	3500	50	500	3500
投与前	クレアチニン				↓ 81		
	グロブリン	↑ 106					
	A/G比	↓ 93					
	コレステロール		↑ 120				
	ナトリウム		↓ 99	↓ 99			
	カルシウム			↓ 97			
	塩素			↓ 99	↓ 98		
	GPT				↓ 71		
	ALP		↓ 87				
13週	クレアチニン				↓ 89		
	総タンパク			↓ 93			- ↓ 90
	アルブミン			↓ 88		↓ 96	- ↓ 90
	コレステロール		+ ↑ 134	<86>			- ↓ 69
	リン脂質		+ ↑ 126	<95>			<83>
	カルシウム			↓ 94			- ↓ 93
	塩素						+ ↑ 104
	GOT		↑ 124	+ ↑ 180			↑ 165
	GPT			↑ 332			<213>
	ALP			<169>			<143>
	GGT			↑ 150			
26週	グルコース						↓ 86
	尿素			↓ 69			
	総タンパク			<93>			↓ 91
	アルブミン			- ↓ 86			- ↓ 84
	コレステロール		+ ↑ 129	↓ 57			↓ 50
	リン脂質			↓ 65			↓ 58
	カルシウム			↓ 92		↓ 98	- ↓ 92
	塩素		↑ 102	+ ↑ 105			<102>
	GOT			↑ 129			↑ 168
	GPT			<186>	↓ 73		<109>
	ALP			<201>			↑ 195
GGT			↑ 148				
52週	尿素			↓ 59	↓ 81		↓ 77
	クレアチニン						↓ 91
	総タンパク			↓ 91			<91>
	アルブミン			↓ 88	↑ 105		↓ 92
	コレステロール			↓ 59			↓ 51
	リン脂質			↓ 66			- ↓ 62
	カルシウム			- ↓ 91			- ↓ 93
	塩素			<103>			+ ↑ 105
	GOT			<134>			↑ 138
	GPT			<182>			<117>
	ALP			<166>			+ ↑ 188
	GGT			<151>			
	クレアチンキナーゼ			+128			

Wilcoxon の検定 ↑ ↓ : P < 0.05

Jonckheere 検定 + - : P < 0.01 (+は増加傾向、-は減少傾向を示す)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

空欄は有意差なし。

< >内の数値は統計学的有意差はないが、増加、減少傾向を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。
尿検査；血液学的検査と同時期にカテーテルで採取した尿について、以下の項目を検査した。

比重、色調、pH、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、赤血球（潜血）、沈渣

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。対照群と投与群との間で認められた変化は、用量相関性がみられず、対照群あるいは投与開始前の値と比べて変動の幅が小さかったことから、毒性学的意義のある変動とは考えられず、投与に関連した変化ではないと考えられた。

検査時期	性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	50	500	3500	50	500	3500
投与前	比重					↑ 101	
13週	pH					↓ 81	↓ 75
26週	比重					↑ 101	

Wilcoxon の検定、↑ ↓ : P < 0.05 空欄は有意差なし。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものを。

50ppm 群雌で赤血球（潜血）の増加が投与開始前及び投与期間中にみられた。雌の赤血球（潜血）の変化を次表に示す。これは個体別値から判断して、カテーテルを用いた尿採取時によるものであり、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

検査時期	投与量 (ppm)			
	0	50	500	3500
投与前	5.00	68.75	7.50	8.75
13週	0.00	75.00	0.00	↑ 7.50
26週	6.25	106.3	25.0	13.75
52週	0.00	↑ 67.50	↑ 42.50	6.667

Wilcoxon の検定、↑ ↓ ; P < 0.05

眼科学的検査；全動物を対象として、投与開始前及び投与終了時に以下の項目について実施した。

結膜、強膜、角膜、水晶体、虹彩、眼底、瞳孔反射、第3眼瞼（瞬膜）

第3眼瞼の検査で嚢胞性結膜炎が対照群及び投与群で散見されたが、病変の程度に投与群と対照群で差は認められなかった。

その他の項目に異常は認められなかった。

臓器重量；投与終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

体重（放血後）、脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、胸腺、卵巣、精巣、脾臓、甲状腺（上皮小体を含む）

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。

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。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		50	500	3500	50	500	3500
心臓	絶対重量	↓ 87					
肝臓	対体重比						↑ 117
腎臓	絶対重量				↑ 118		
	対体重比						↑ 127

Wilcoxon の検定、↑ ↓ ; P < 0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものを。

3500ppm 群雌では、肝臓及び腎臓の相対重量に軽度の上昇が認められた。

50ppm 群雄では心臓絶対重量の減少、雌では腎臓絶対重量の増加がみられたが、用量相関性は認められず、またそれに関連した病理組織学的変化が観察されなかったことから、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡動物及び投与終了時の全生存動物を対象として、剖検を実施した。

投与 53 週後に死亡した 50ppm 群雄では、肺に腫瘍(血栓と診断)、小腸の閉塞及び膀胱結石が認められたが、これらは自然発生的なものと考えられ、検体投与に起因するものとは考えられなかった。

その他の動物にも検体投与に関連した所見は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

皮膚、乳腺部、脾臓、頸部リンパ節、腸管膜リンパ節、膝窩リンパ節、胸骨(骨髄を含む)、肋骨(軟骨を含む)、骨格筋、気管、肺、心臓、大動脈、下顎唾液腺、肝臓、胆嚢、膵臓、食道、胃、小腸、大腸、腎臓、膀胱、前立腺、精巣、精巣上体、陰、子宮、卵巣、下垂体、副腎、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、末梢神経(坐骨神経)、脳、脊髄、眼球(視神経を含む)、涙腺、全ての肉眼的病変部

認められた病理組織学的所見を表-1 に示す。

肝-3500ppm 群雄で壊死が、雌雄で胆管線維化、クッパー細胞への色素沈着(ヘモジデリン)及び単細胞壊死がみられ、その程度は雄では中等度~顕著、雌では軽微~中等度であった。また、雌雄とも対照群を含め全投与群で炎症性細胞浸潤が認められたが、3500ppm 群ではその程度の増強が認められた。肝臓における炎症性細胞浸潤のグレードについて次表に示す。

性別	雄				雌			
	0	50	500	3500	0	50	500	3500
投与量 (ppm)								
動物数	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
炎症性細胞浸潤	4	4	4	4	4	3	1	4
グレード1	4	4	4	0	4	3	1	0
グレード3	0	0	0	4	0	0	0	4
平均グレード	(1)	(1)	(1)	(3)	(1)	(1)	(1)	(3)

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。

腎-3500ppm 群雌雄で尿細管上皮細胞への赤色/褐色の色素沈着がみられ、その程度は軽微～中等度であった。しかし、尿細管上皮の細胞変化は認められず、血液生化学検査及び尿検査でも腎機能の障害を示唆する変化は認められなかった。

3500ppm 群雄の 1 例 (No. 13) は投与 363 日後に死亡した。主な病理組織学的所見はこの群の他の動物と同様肝臓及び腎臓に所見がみられ、直接死因となるような所見は認められなかった。

50ppm 群雄の 1 例 (No. 6) は投与 365 日後に死亡した。病理組織学的所見として、心血栓、小腸の腸重積及び膀胱結石等が観察されたが、いずれも自然発生的な変化であり、検体投与に関連したものではないと考えられた。

その他に散見された病理組織学的所見は通常、正常動物に観察される変化であり、その発生頻度、分布及び組織変化のいずれにおいても検体投与との関連性を示唆するものではなかった。

以上の結果より、本剤のイヌを用いた混餌投与による 1 年間反復投与慢性毒性試験における影響として、3500ppm 群の雌雄で摂餌量の減少に伴う体重増加抑制、雄では網赤血球数の増加、雌では好酸球数の減少傾向を伴う軽度の貧血、軽度のプロトロンビン時間の短縮、血漿中の総タンパク、アルブミン、コレステロール、リン脂質及びカルシウムの低下、塩素、GOT、GPT 及び ALP の上昇、雄で GGT の上昇と尿素の低下、雌でグルコースの低下並びに雌で肝臓及び腎臓の相対重量の軽度の増加が認められた。病理組織学的所見として、肝臓では肝細胞壊死(雄)、胆管線維化、クッパー細胞の色素沈着の増加と炎症性細胞浸潤の程度の増強が、腎臓では尿細管上皮細胞への色素沈着が認められた。これらのことから、本試験における無毒性量は 500ppm (雄 : 14.4mg/kg/day、雌 : 16.2mg/kg/day) と判断された。

表-1 病理組織学的所見

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	500	3500	0	50	500	3500
	検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
合 計 ・ 全 動 物	脾臓	髓外造血								1
		ヘモジデリン沈着	1			1		2	1	
		鬱血	4	2	2	3b	3	1	0	3
	肝臓	壊死				3				
		ヘモジデリン沈着						1		
		胆管線維化				↑4b				1
		色素沈着				↑4b				↑4b
		単細胞壊死				↑4b				↑4b
		鬱血		1a		1b				
		炎症性細胞浸潤	4	4a	4	4b	4	3	1	4
	肺	鬱血		1a		1b				
		慢性気管支肺炎						3	1	1
		肺胞；肺気腫	1	1		1b			1	
		線維化	2		2		1			
		肉芽腫	1			1				
		炎症性細胞浸潤					1			
	腎臓	鬱血		1a						
		尿細管円柱							1	1
		移行上皮過形成		1				1		
		炎症性細胞浸潤			1			2	1	
	心臓	尿細管上皮色素沈着				3				↑4b
		血栓		1a						
	胃	炎症性細胞浸潤				1b				
		炎症性細胞浸潤				1b				
	小腸	腸重積		1a						
		腺腔拡張				1				
		炎症性細胞浸潤				1b				
	精巣	精細管萎縮				1b	-	-	-	-
	精巣 上体	精子肉芽腫				1b	-	-	-	-
		慢性炎症	1				-	-	-	-
前立腺	化膿性炎症		1a			-	-	-	-	
膀胱	出血		1a							
	結石		1a							
	拡張		1a							
	鬱血	1								
	移行上皮過形成						1			
	炎症性細胞浸潤						1			
卵巢	黄体嚢腫	-	-	-	-		1	2		
	卵胞性嚢腫	-	-	-	-				1	
副腎	炎症性細胞浸潤				1b					
	鬱血				1b					
	皮質の脂肪化						1			

Fisher 直接検定 ↑↓: p<0.05 空欄は所見なし。

a: 投与 365 日後に死亡した NO. 6 動物を含む。

b: 投与 363 日後に死亡した NO. 13 動物を含む。

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

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	500	3500	0	50	500	3500
	検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
合 計 ・ 全 動 物	甲状腺	慢性破壊性炎症					1			
		発達性嚢胞				1b		2		
	リンパ節	頸部；鬱血		1		1b				
		腸間膜；鬱血		1a			1		1	
	唾液腺	鬱血		1						
	食道	炎症性細胞浸潤	1							
	胸腺	萎縮	3	2a	3	2b		1	2	
		鬱血		1	a					
	皮膚/皮下	炎症性細胞浸潤			1					
	下垂体	発達性嚢胞		2	2	1	1	1		1

Fisher 直接検定 ↑ ↓ : p < 0.05 空欄は所見なし。

a : 投与 365 日後に死亡した NO. 6 動物を含む。

b : 投与 363 日後に死亡した NO. 13 動物を含む。

(10) 繁殖毒性及び催奇形性

- ① ラットを用いた繁殖毒性試験 (資料No. 57)
試験機関： (GLP 対応)
報告書作成年：2009 年

検体純度： %

供試動物：SD 系ラット [CrI:CD (SD)]、開始時週齢 雄 6 週齢 雌 5 週齢、

開始時体重 雄 188~218g 雌 105~126g、

第一世代 (P) 1 群雌雄各 24 匹 第二世代 (F₁) 1 群雌雄各 22~24 匹、

投与期間：投与開始 2008 年 10 月 13 日~投与終了 2009 年 06 月 23 日

P 世代

雄；投与開始から交配終了までの 12 週間 (交配前は 10 週間)

雌；投与開始から F₁ 児離乳時までの 16~17 週間 (交配前は 10 週間)

F₁ 世代

雄；離乳時から交配終了までの 13~15 週間 (交配前は 10 週間以上)

雌；離乳時から F₂ 児離乳時までの 18~19 週間 (交配前は 10 週間以上)

投与方法：検体を 0、100、300 及び 1000ppm の濃度になるように飼料に混合し、自由に摂取させた。検体を混合した飼料は 5~9 日間に 1 回の頻度で調製した。対照群には媒体として使用したコーン油のみを添加した飼料を与えた。

投与量設定根拠；

交配・調整・選抜及び観察・検査項目：概要を表 1 にまとめた。

一般状態及び死亡率；P 世代及び離乳後の F₁ 世代の動物について一般状態及び生死を毎日観察した。

体重変化；P 世代雄動物は投与開始から剖検日まで週 1 回、雌動物は投与開始から交尾成立まで週 1 回、妊娠期間中は妊娠 0、7、14 及び 21 日、哺育期間中は哺育 0、7、14 及び 21 日に測定した。

F₁ 世代雄動物は離乳後から剖検日まで週 1 回、雌動物は離乳後から交尾成立まで週 1 回、妊娠期間中は妊娠 0、7、14 及び 21 日、哺育期間中は哺育 0、7、14 及び 21 日に測定した。

摂餌量；P 世代雌雄動物は投与開始から交配開始前まで週 1 回、交尾が成立した雌動物は妊娠期間中の妊娠 7、14 及び 21 日、哺育期間中の哺育 7、14 及び 21 日に測定した。

F₁ 世代雌雄動物は離乳後から交配開始前まで週 1 回、交尾が成立した雌動物は妊娠期間中の妊娠 7、14 及び 21 日、哺育期間中の哺育 7、14 及び 21 日に測定した。

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。

発情周期；P及びF₁世代の雌動物について交配開始前14日より交尾成立まで、膣垢を採取し発情周期を確認した。

交配及び交尾、妊娠の確認；P及びF₁世代の雌雄動物を1対1で最長2週間同居させ膣栓形成あるいは膣垢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；P及びF₁世代の雌動物について交配、交尾、妊娠及び出産の観察に基づき、次の指標を算出した。

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

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

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

分娩時観察；交尾が成立したP及びF₁世代の雌動物は全例自然分娩させ、妊娠21～25日まで毎日分娩状況を観察した。分娩終了日を出産0日とした。

精子検査；P及びF₁世代の雄動物について精巣における精子（細胞）頭部数測定、精巣上体尾部における精子数及び非運動精子数測定並びに形態の観察を行った。

児動物の観察；F₁及びF₂世代の児動物について誕生日（生後0日）に生存児数及び死産児数を数え、外表異常の有無の観察、性別の判定を行った。一般状態及び死亡率は毎日観察した。体重測定は生後0、4、7、14及び21日に実施した。生後4日に1腹8匹（可能な限り雌雄各4匹）となるように児動物数を調整した。次の指標を算出した。

$$\text{出生率} = (\text{生存児数} / \text{着床痕数}) \times 100$$

$$\text{死産児率} = (\text{死産児数} / \text{死産児数及び生存児数}) \times 100$$

$$\text{外表異常率} = (\text{外表異常を有する生存児数} / \text{生存児数}) \times 100$$

$$\text{性比(雄)} = (\text{雄生存児数} / \text{生存児数})$$

生存率は生後4、7、14及び21日に算出した。

$$\text{生後4日} = (\text{生後4日生存児数} / \text{生後0日生存児数}) \times 100$$

$$\text{生後7日} = (\text{生後7日生存児数} / \text{生後4日[調整後]生存児数}) \times 100$$

$$\text{生後14日} = (\text{生後14日生存児数} / \text{生後7日生存児数}) \times 100$$

$$\text{生後21日} = (\text{生後21日生存児数} / \text{生後14日生存児数}) \times 100$$

$$\text{離乳率} = (\text{生後21日生存児数} / \text{生後4日[調整後]生存児数}) \times 100$$

離乳は生後21日に行い、その際F₁世代の児動物は継代用動物として1腹につきそれぞれ雌雄各1匹を選抜した。継代用動物の選抜から外れたF₁世代の児動物及びF₂世代のすべての児動物は生後21日に剖検した。また、継代用動物として選抜されたF₁世代の児動物は性成熟を評価するため陰茎亀頭包皮分離を生後42及び49日、膣開口を生後35及び42日に観察した。

肉眼的病理検査；P及び交配に用いたF₁世代の雄動物は交配終了後、雌動物は離乳終了後、交配に用いなかったF₁及びF₂世代の児動物は離乳終了後に屠殺し、全身の器官・組織の肉眼的病理検査を行った。

出産した動物では子宮の着床痕数を数えた。交尾が成立しなかった雌動物及び交尾が成立したが出産が認められなかった雌動物では卵巣及び子宮（膣を含む）を摘出し、肉眼的に着床の有無を確認し、着床の認められない動物は不妊と判断した。また、死亡動物及び哺育期間中にすべての児動物が死亡した母動物についても肉眼的病理検査を行った。

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。

臓器重量；P及び交配に用いたF₁世代の雌雄動物については、以下の臓器の重量（絶対重量）を測定し、体重比（相対重量）を算出した。

脳（大脳及び小脳）、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精嚢（凝固腺を含む）、前立腺、精巣、卵巣、精巣上体及び子宮

交配に用いなかったF₁及びF₂世代の児動物（雌雄各1匹/腹）については、以下の臓器の重量（絶対重量）を測定し、体重比（相対重量）を算出した。

脳（大脳及び小脳）、胸腺、脾臓及び子宮

病理組織学的検査；P及び交配に用いたF₁世代の雌雄動物の対照群及び1000ppm群について、精嚢、凝固腺、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣を検査した。

子宮は被験物質投与の影響が疑われたためすべての群で検査した。

その他、すべての群の肉眼的異常部位を検査した。

結果：概要を表2に示した。

親動物

P及びF₁世代の一般状態及び死亡率に異常は認められなかった。P世代の対照群の雌1匹が哺育0日に腹臥位姿勢を示し哺育1日に死亡した。この個体は剖検で全身諸臓器の退色が認められた。なお、この個体は妊娠21～23日に継続して分娩行動が観察されており、難産に伴う貧血による影響が考えられた。

P及びF₁世代の1000ppm群雌雄では、生育～交配又は生育～妊娠、哺育期間を通して体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められた。なお、雌親動物の哺育期間中の体重増加量は有意な高値を示したが、哺育状態に異常のないことから毒性学的意義のある変化とは考えられなかった。

[申請者注：F₁世代の300及び1000ppm群雌雄の生育1日（継代用動物）の体重は有意な低値を示したが、生育1日は生後21日（F₁児動物の離乳日）と同一日であることから、生育1日の体重への影響はF₁児動物の生後21日での体重への影響とした。]

P及びF₁世代の交配及び繁殖能力では検体投与による影響は認められなかった。P世代の1000ppm群の妊娠期間が有意に短縮したが同群の各母獣の妊娠期間（21.5～22.5日）は対照群の妊娠期間（21.5～23.0日）の範囲であり、出産状況に異常が認められていないことから妊娠期間の変動に毒性学的意義はないと考えられた。P世代の1000ppm群の精子検査で精巣の精子（細胞）頭部数の有意な低値、精巣上体尾部の精子数の有意な高値が認められたが、雄の交配及び繁殖能力、病理組織学的検査で異常がないことから毒性学的意義のある変化とは考えられなかった。

肉眼的病理検査ではF₁世代の300ppm群雄の腎臓で腎盂拡張の発現頻度が有意に増加したが、高用量群で発現頻度の増加が見られないこと、P世代に同様の所見が認められていないことから偶発性の変化と考えられた。その他にP及びF₁世代の雌雄動物に検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量ではP及びF₁世代の1000ppm群雄で脳、下垂体、甲状腺、肝臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、精嚢及び前立腺の相対重量の有意な増加、腎臓の絶対重量の有

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。

意な低下、300ppm 群雄で肝臓の相対重量の有意な増加が認められた。これらの変化は相対又は絶対重量のみの変化であること、生殖系器官には病理組織学的変化が認められないこと、臓器によっては P 又は F₁ 世代どちらか一方の世代のみの変化であることから毒性学的意義のある変化とは考えられなかった。

P 世代の 1000ppm 群雌で肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の有意な増加、脾臓の絶対及び相対重量の有意な低下が認められた。これらの変化に関し、腎臓及び脾臓については F₁ 世代の成熟雌動物で重量の変化は認められていないことから偶発的変動と考えられた。

F₁ 世代の 1000ppm 群雌で下垂体及び子宮の絶対及び相対重量有意な低下、肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加、300ppm 群雌で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加、100ppm 群雌で子宮の絶対及び相対重量の有意な低下が認められた。これらの変化に関し、下垂体については P 世代の成熟雌動物で重量の変化は認められていないことから偶発的変動と考えられた。子宮については病理組織学的検査で検体投与による組織変化は認められないこと、雌の交配及び繁殖能力で異常がないことから検体投与による影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査では F₁ 世代の 1000ppm 群雌の子宮で萎縮の発現頻度が有意に増加した。この所見は子宮角部の直径が対照群に比し明らかに小さいが、組織学的変化は見られないこと、性周期に伴う生理的変動と考えられることから毒性学的意義のある変化とは考えられなかった。その他に P 及び F₁ 世代の雌雄動物に検体投与による影響は認められなかった。

児動物

F₁ 及び F₂ 世代の児動物の出生日（生後 0 日）の生存児数、出生率、死産児率、外表異常率、生後 4（調整前）、7、14 及び 21 日の各生存率、離乳率では検体投与による影響は認められなかった。F₂ 世代の性比（雄）では 100ppm 群で有意な低値を示したが、300ppm 群以上で差が見られないこと、F₁ 世代で影響が見られていないことから偶発性の変化と考えられた。

F₁ 及び F₂ 世代の 300 及び 1000ppm 群雌雄児動物では、生後の生育期間（生後 0～21 日の離乳日まで）を通して体重増加抑制が認められた。

F₁ 世代の児動物の性成熟では、1000ppm 群で生後 35 日の膈開口率に有意な低値が見られたが、生後 42 日では有意差は見られなかった。なお、膈開口の遅れた 1 匹も生後 43 日に膈開口を確認した。これらのことから一時的な遅延と考えられた。雄では検体投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査では F₁ 及び F₂ 世代の雌雄児動物に検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量では F₁ 及び F₂ 世代の 1000ppm 群雌雄児動物で脳の相対重量の有意な増加、胸腺の絶対重量の有意な低下、脾臓の絶対及び相対重量の有意な低下が認められた。

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。

F₁ 世代の 300ppm 群雌雄児動物で脳の相対重量の有意な増加、胸腺の絶対重量の有意な低下が認められた。脳及び胸腺は相対又は絶対重量のみの変化であり、離乳時点における低体重を反映した変動と考えられた。脾臓は継代用動物 (F₁ 世代の親動物) では認められていないことから一時的な変動と考えられた。従って、これらの変化はいずれも毒性学的意義のある変化とは考えられなかった。

以上の結果より、2 世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、P 世代の親動物で雌雄ともに 1000ppm で体重増加抑制、摂餌量の低下、雌の肝臓重量の増加、児動物において雌雄ともに 300ppm 以上で体重増加抑制が認められた。

F₁ 世代の親動物で雌雄ともに 1000ppm で体重増加抑制、摂餌量の低下、300ppm 以上で雌の肝臓重量の増加、児動物において雌雄ともに 300ppm 以上で体重増加抑制が認められた。一方、雌雄の配偶子形成から交尾、受胎、分娩及び哺育に至る生殖機能に関しては 1000ppm までの投与は P 及び F₁ 世代を通して影響を及ぼさないと考えられた。

従って、無毒性量 (NOAEL) は P 世代の親動物で雌雄ともに 300ppm (雄:20.5mg/kg/day、雌:25.4mg/kg/day)、F₁ 世代の親動物の雄で 300ppm (28.3mg/kg/day)、雌で 100ppm (9.7mg/kg/day)、P 世代及び F₁ 世代の児動物 (F₁ 及び F₂ 児動物) で雌雄ともに 100ppm (P 世代雄:6.7mg/kg/day、雌:8.5mg/kg/day、F₁ 世代雄:9.4mg/kg/day、雌:9.7mg/kg/day) と判断される。繁殖については最高投与量の 1000ppm でも影響がなかった。

表 1 試験項目概要

世代	期間 (週間)	作業手順	観察・検査項目
P	生育 (10 週)		症状、生死観察：毎日 体重、摂餌量測定：週 1 回 発情周期確認：交配開始前 14 日から確認
	交配 (最長 2 週)	雌雄 1 対 1 で交配 交尾は膣栓形成あるいは膣垢中の精子の存在で確認 (妊娠 0 日)	交配状況の確認 体重測定 (雄)：週 1 回 P 世代親 (雄)：全動物の交配終了後、肉眼的病理検査、臓器重量測定、病理組織学的検査、精子検査
	妊娠 (3 週)		症状、生死観察：毎日 体重測定：妊娠 0、7、14、21 日 摂餌量測定：週 1 回
F ₁	F ₁ 出産		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)	出産後 4 日目同腹児数を 8 匹に調整 (可能な限り雌雄各 4 匹)	P 世代親 (雌) 症状、生死観察：毎日 P 世代親 (雌) 体重測定：哺育 0、7、14、21 日 P 世代親 (雌) 摂餌量測定：週 1 回
	F ₁ 離乳	継代用に雌雄各 1 匹を 22~24 腹から選抜	F ₁ 児症状、生死観察：毎日 F ₁ 児体重測定：哺育 0、7、14、21 日 F ₁ 児 (継代用以外)：離乳時肉眼的病理検査、臓器重量測定、病理組織学的検査 P 世代親 (雌)：F ₁ 児離乳時肉眼的病理検査、臓器重量測定、病理組織学的検査
F ₁	生育 (10 週)		性成熟の観察 (その他は P 世代に準ずる)
	交配 (最長 2 週)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	妊娠 (3 週)		(P 世代に準ずる)
F ₂	F ₂ 出産		(P/F ₁ 世代に準ずる)
	F ₂ 哺育 (3 週)	(F ₁ 世代に準ずる)	(P/F ₁ 世代に準ずる)
	F ₂ 離乳		F ₂ 児 (全動物)：離乳時肉眼的病理検査、臓器重量測定、病理組織学的検査 F ₁ 世代親 (雌)：(P 世代に準ずる)
F ₂			

表2 試験結果の概要

世代		親 : P		児 : F ₁		親 : F ₁		児 : F ₂					
投与量 (ppm)		0	100	300	1000	0	100	300	1000				
動物数	雄	24	24	24	24	22	24	24	23				
	雌	24	24	24	24	22	24	24	23				
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0	6.7	20.5	66.7	0	9.4	28.3	94.1				
	雌	0	8.5	25.4	82.7	0	9.7	29.6	97.3				
一般状態	雄												
	雌	腹臥位											
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0				
	雌	4	0	0	0	0	0	0	0				
親動物 体重 (g)	生育 36 日 } 交配 85 日	雄	440.0	435.8	435.6	416.0	X						
			}	}	}	[95] ↓							
			566.6	554.7	555.5	530.1							
	}		}	}	[94] ↓								
	X				56.3	55.2					52.6	47.6	
					}	}					[93] ↓	[85] ↓	
	生育 1 日 } 交配 92 日	X				550.3	552.8	532.6	507.6				
	}					}	}	[92] ↓					
	生育~交配 期間増加量	364.4	352.7	353.4	328.0	494.0	497.6	480.0	460.0				
				[90] ↓									
	生育 43 日 } 生育 71 日	雌	245.6	231.5	242.9	228.8	X						
			}	}	}	[93] ↓							
277.4	263.2		273.7	255.7									
}	}		}	[92] ↓									
X				53.6	53.6	50.6					45.6		
				}	}	[94] ↓					[85] ↓		
生育 1 日 } 生育 78 日	X				295.1	282.8	287.4	268.7					
}					}	}	[91] ↓						
生育期間 増加量	163.5	149.1	159.6	141.7	241.6	229.2	236.8	223.1					
			[87] ↓										
妊娠 0 日	275.9	265.6	273.2	250.0	302.4	286.3	294.3	275.5					
			[91] ↓					[91] ↓					
妊娠 7 日	307.2	296.3	303.2	280.0	331.7	317.9	322.6	302.2					
			[91] ↓					[91] ↓					
妊娠 14 日	339.3	325.8	335.4	310.1	362.2	349.1	353.5	331.6					
			[91] ↓					[92] ↓					
妊娠 21 日	416.9	399.1	417.0	385.7	435.0	416.1	432.0	405.6					
			[93] ↓										
哺育 0 日	321.0	310.0	313.6	292.7	327.5	313.0	320.0	300.6					
			[91] ↓					[92] ↓					
哺育 7 日	335.6	326.3	330.5	313.0	352.9	340.5	347.9	327.7					
			[93] ↓					[93] ↓					
哺育 14 日	336.4	332.0	338.8	318.9	358.2	345.5	354.5	339.0					
			[95] ↓										
哺育期間 増加量	-5.5	1.1	2.7	17.5	7.9	20.8	22.4	32.1					
			[*] ↑					[406] ↑					

空欄：異常なし []内の数値は(*印は算出不可を示す) 対照群に対する変動率 (%)

Dunnett 検定 ↑ ↓ : p<0.05 ♂ ♀ : p<0.01

表2 試験結果の概要 (続き)

世代		親 : P		児 : F ₁		親 : F ₁		児 : F ₂		
投与量 (ppm)		0	100	300	1000	0	100	300	1000	
動物数	雄	24	24	24	24	22	24	24	23	
	雌	24	24	24	24	22	24	24	23	
親動物	摂餌量 (g)	生育 1-8日	24.2	24.3	24.1	23.0 [95] ↓	12.4	11.8	12.0	9.6 [77] ↓
		生育 8-15日	26.2	26.6	26.5	25.1	18.1	17.5	17.6	16.2 [90] ↓
		生育 15-22日	26.9	27.3	27.3	25.7	22.1	21.6	21.6	20.4 [92] ↓
		生育 22-29日	27.0	27.0	27.2	25.4 [94] ↓	24.9	24.8	24.4	23.2 [93] ↓
		生育 29-36日	27.2	26.8	27.5	25.8	27.7	27.6	27.3	26.0 [94] ↓
		生育 1-8日	16.8	17.2	16.8	15.8 [94] ↓	11.3	11.0	11.3	9.1 [81] ↓
		生育 8-15日	17.1	16.9	17.5	16.6	16.0	15.5	15.9	14.6 [91] ↓
		生育 15-22日	17.7	17.6	18.0	16.4 [93] ↓	17.5	16.9	17.4	16.7
		生育 22-29日	18.0	17.3	17.9	16.7 [93] ↓	18.0	17.5	17.7	16.6 [92] ↓
		生育 29-36日	17.6	17.5	18.3	17.1	18.5	18.2	18.3	17.0 [92] ↓
	生育 36-43日	17.8	17.0	17.5	16.4 [92] ↓	18.7	18.6	19.0	17.7	
	生育 43-50日	17.5	17.0	17.8	16.7	19.0	18.4	18.3	17.3 [91] ↓	
	生育 50-57日	17.4	17.0	17.8	16.2 [93] ↓	18.4	18.3	18.4	17.1	
	生育 57-64日	16.8	16.7	17.1	15.7 [93] ↓	19.0	18.6	18.4	17.1 [90] ↓	
	哺育 14-21日	60.9	60.8	60.3	57.6 [95] ↓	63.1	63.2	61.9	60.1	
	発情周期		3.4	3.4	3.3	3.2	3.4	3.3	3.7	3.1
	性周期日数		4.2	4.2	4.1	4.1	4.2	4.1	4.0	4.3
	交尾までの日数		3.1	3.0	2.7	2.3	2.5	3.3	3.0	2.0
	交尾率 (雌%)		100	100	100	100	86.4	100	87.5	91.3
	受胎率 (雌%)		95.8	100	100	95.8	100	95.8	95.2	95.2
出産率		100	100	100	100	100	100	100	100	
妊娠期間 (日)		22.2	22.0	22.0	21.8 [98] ↓	22.3	22.3	22.3	22.1	
精子検査	精子 (細胞) 頭部数 (×10 ⁶ /g)	79.4	77.5	74.6	73.6 [93] ↓	78.4	78.2	78.6	77.7	
	精子数 (×10 ⁶ /g)	433.7	466.5	432.9	487.2 [112] ↑	419.7	428.0	397.9	398.6	
	運動精子率 (%)	74.2	73.6	72.7	71.8	76.6	75.3	76.0	74.7	
	異常精子率 (%)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.1	0.0	
病理検査	肉眼	雄				0	1	4 ↑	1	
		腎臓 腎盂拡張 上記以外の所見								
	雌									
	組織	雄		-	-		-	-		
		雌					0	0	0	
		子宮萎縮 上記以外の所見		-	-		-	-	5 ↑	

空欄 : 異常なし []内の数値は対照群に対する変動率(%) - 検査せず

Dunnett, Steel, Mann-Whitney U検体 ↑ ↓ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01

表2 試験結果の概要 (続き)

世代		親 : P				児 : F ₁						
投与量 (ppm)		0	100	300	1000	親 : F ₁		児 : F ₂				
動物数	雄	24	24	24	24	22	24	24	23			
	雌	24	24	24	24	22	24	24	23			
親動物	臓器重量	雄	最終体重 (g)	569.0	557.8	558.6	531.6	571.5	575.7	554.9	529.2	
			脳	絶対	0.37	0.38	0.38	0.40	0.38	0.37	0.39	0.41
				相対				[108] ↑				[108] ↑
			下垂体	絶対					2.3	2.3	2.4	2.6
				相対								[113] ↑
			甲状腺	絶対	3.9	3.8	3.8	4.4	3.8	3.9	4.0	4.5
				相対				[113] ↑				[118] ↑
			肝臓	絶対	3.15	3.20	3.35	3.42				
				相対			[106] ↑	[109] ↑				
			脾臓	絶対	0.14	0.16	0.15	0.16				
				相対				[114] ↑				
			腎臓	絶対					3.56	3.50	3.54	3.29
				相対								[92] ↓
			副腎	絶対	10	10	10	11				
相対					[110] ↑							
精巣	絶対	0.59	0.62	0.61	0.66							
	相対				[112] ↑							
精巣上体	絶対	235	240	239	258	231	227	239	246			
	相対				[110] ↑				[106] ↑			
精囊	絶対					0.34	0.32	0.35	0.38			
	相対								[112] ↑			
前立腺	絶対	0.24	0.26	0.25	0.26							
	相対				[108] ↑							
雌動物	臓器重量	雌	最終体重 (g)	315.2	311.0	316.3	310.2	335.4	331.4	342.4	332.6	
			下垂体	絶対					16.9	15.6	15.7	14.8
				相対					5.1	4.7	4.6	4.5
			肝臓	絶対	11.08	11.18	11.17	12.00	11.7	12.19	13.14	13.45
				相対				[108] ↑	4		[112] ↑	[115] ↑
			脾臓	絶対	0.60	0.60	0.57	0.51				
				相対				[85] ↓				
			腎臓	絶対	0.19	0.19	0.18	0.17				
				相対				[89] ↓				
			腎臓	絶対	2.25	2.19	2.34	2.42				
				相対				[108] ↑				
			子宮	絶対					563	454	500	406
				相対					168	[81] ↓	147	[72] ↓

空欄 : 異常なし []内の数値は対照群に対する変動率(%) Dunnett, Steel 検体 ↑ ↓ : p<0.05 ↑ ↓ : p<0.01

表2 試験結果の概要 (続き)

世代		親 : P				児 : F ₁						
投与量 (ppm)		0	100	300	1000	0	100	300	1000			
母動物数		23	24	24	23	19	23	20	20			
児動物	着床数	14.0	12.9	14.4	13.9	14.0	13.8	14.6	14.5			
	生存児数	12.2	11.8	13.5	12.8	13.3	12.6	13.6	13.8			
	出生率 (%)	87.9	91.4	93.8	91.5	95.2	91.2	93.0	95.8			
	死産児率 (%)	5.8	1.2	0.9	1.9	0.4	1.1	1.4	0			
	外表異常率 (%)	0	0	0	0	0	0	0.5	0			
	性比 (雄)	0.51	0.47	0.49	0.51	0.55	0.43 [78] ♀	0.56	0.48			
	生存率 (%)	生後 4 日 (調整前)	94.4	97.8	97.4	98.0	98.7	93.4	96.8	96.9		
		生後 7 日	100	100	100	100	100	100	100	99.4		
		生後 14 日	100	100	100	100	100	98.9	99.4	99.4		
		生後 21 日	100	100	100	100	100	100	100	100		
	離乳率 (%)		100	100	100	100	100	98.8	99.4	98.8		
	体重 (g)	雄	生後 0 日	6.5	6.5	6.4	6.3	6.6	6.6	6.6	6.4	
			生後 4 日	10.1	10.3	9.8	9.4	9.7	9.7	9.4	9.2	
			生後 7 日	16.3	16.5	16.3	15.1 [93] ♀	16.2	15.8	15.2	15.0	
			生後 14 日	32.2	32.1	32.0	30.2 [94] ♀	32.5	32.1	31.2	30.4 [94] ↓	
生後 21 日			55.8	55.0	52.8 [95] ↓	47.3 [85] ♀	55.5	54.7	51.1 [92] ♀	47.3 [85] ♀		
生後 0-21 日			49.2	48.5	46.4 [94] ♀	41.0 [83] ♀	49.0	48.1	44.5 [91] ♀	40.8 [83] ♀		
生後 0 日			6.2	6.2	6.0	5.9	6.2	6.3	6.3	6.1		
雌		生後 4 日	9.7	9.9	9.4	8.9 [92] ♀	9.2	9.3	9.0	8.7		
		生後 7 日	15.7	15.9	15.5	14.4 [92] ♀	15.2	15.1	14.4	14.2		
		生後 14 日	31.4	31.4	30.5	28.9 [92] ♀	30.8	31.0	29.6	28.9		
		生後 21 日	53.6	53.2	50.3 [94] ↓	45.3 [85] ♀	52.4	52.3	48.3 [92] ↓	45.1 [86] ♀		
		生後 0-21 日	47.4	46.9	44.3 [94] ↓	39.4 [83] ♀	46.2	46.0	42.1 [91] ↓	39.0 [84] ♀		
		性成熟	膈開口 (%)	生後 35 日	86.4	75.0	91.7	47.8 [55] ↓	-	-	-	-
				生後 42 日	100	100	100	95.7	-	-	-	-
包皮分離 (%)	生後 42 日		31.8	20.8	41.7	30.4	-	-	-	-		
	生後 49 日	100	100	100	100	-	-	-	-			
病理検査	肉眼	雄										
		雌										

空欄 : 異常なし []内の数値は対照群に対する変動率(%) - : 検査せず

Dunnett, Steel, χ^2 検定, ↑ ↓ : p<0.05 ♀♂ : p<0.01

表 2 試験結果の概要 (続き)

世代		親 : P				児 : F ₁						
投与量 (ppm)		0	100	300	1000	0	100	300	1000			
母動物数		23	24	24	23	19	23	20	20			
児動物	臓器重量	雄	最終体重 (g)		56.1	54.9	53.1	47.6 [85] ♀	55.7	54.6	51.4 [92] ♀	47.7 [86] ♀
			脳	相対	2694	2731	2848 [106] ↑	3131 [116] ♂	2721	2758	2884	3105 [114] ♂
				胸腺	絶対	242	238	217 [90] ↓	200 [83] ♀	241	237	222
			脾臓	絶対	263	261	238	188 [71] ♀	263	255	241	186 [71] ♀
		相対		467	473	449	393 [84] ♀	471	464	467	389 [83] ♀	
		雌	最終体重 (g)		53.4	52.6	50.4 [94] ↓	45.6 [85] ♀	52.6	52.7	48.1 [91] ↓	45.2 [86] ♀
			脳	相対	2712	2769	2874 [106] ↑	3183 [117] ♂	2739	2765	3020 [110] ♂	3221 [118] ♂
				胸腺	絶対	251	242	223 [89] ↓	202 [80] ♀	240	236	223
	脾臓		絶対	259	257	243	184 [71] ♀	250	249	223	185 [74] ♀	
		相対	485	488	480	401 [83] ♀	473	470	463	408 [86] ↓		

[]内の数値は対照群に対する変動率(%) Dunnett 検体 ↑ ↓ : p<0.05 ♂♀ : p<0.01

② ラットを用いた繁殖性毒性試験 (3世代)

(資料No. 21)

試験機関 :

報告書作成年 : 1979年 (1981年改訂)

検体の純度 : %

供試動物 : SD系ラット、開始時3週齢、開始時平均体重; 雄 55g、雌 54g、
1群雄8匹、雌16匹

投与期間 : 19ヶ月 (各世代とも離乳時から、その第2産児の離乳時まで投与)
(1976年6月30日~1978年2月8日)

投与方法 : 検体を0、100、500及び2500ppm含有した飼料を自由に摂取させた。
投与量設定根拠;

交配・調整・選抜及び観察・検査項目: 概要を表にまとめた。

一般状態及び死亡率; 全動物の全検査期間に一般状態及び生死を毎日観察した。

検体摂取量; 親世代(P)の試験開始後5及び6週時に摂餌量を測定し、得られた摂餌量から算出した各群の検体摂取量を下表に示す。

試験群 設定濃度 (ppm)	1日当たりの検体摂取量 (mg/kg)
0	0
100	10
500	50
2500	259

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。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠期間の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\cdot \text{交尾率} = \frac{\text{交尾回数}^*}{\text{妊娠に至るまでの必要とした発情回数}} \times 100$$

$$\cdot \text{妊娠率} = \frac{\text{妊娠動物数}}{\text{交尾回数}} \times 100$$

$$\cdot \text{雄の授精率} = \frac{\text{妊娠能力のあった雄動物数}}{\text{雌との交配に用いた雄動物総数}} \times 100$$

$$\cdot \text{雌の受胎率} = \frac{\text{妊娠動物数}}{\text{交配動物数}} \times 100$$

$$\cdot \text{分娩率} = \frac{\text{分娩動物数}}{\text{妊娠動物数}} \times 100$$

*：交尾回数は1発情につき1回とし、発情周期は5日間

生存率に関する指標；児動物の哺育期間の生存率について次の指標を算出した。

$$\cdot \text{出生時生存率} = \frac{\text{出生時生存児数}}{\text{総産児数}} \times 100$$

$$\cdot \text{1日後の生存率} = \frac{\text{生後1日の生存児数}}{\text{出産時総生存児数}} \times 100$$

$$\cdot \text{4日後の生存率} = \frac{\text{生後4日の生存児数}}{\text{出産時総生存児数}} \times 100$$

$$\cdot \text{12日後の生存率} = \frac{\text{生後12日の生存児数}}{\text{生後4日の調整動物数}} \times 100$$

$$\cdot \text{21日後の生存率} = \frac{\text{生後21日の生存児数}}{\text{生後4日の調整動物数}} \times 100$$

肉眼的ならびに組織学的病理検査項目；

(1) 親動物(途中死亡動物を含む)

臓器重量－肝臓、腎臓、脾臓、性腺、心臓及び脳の重量を測定し、対体重比及び対脳重量比を算出した。

肉眼的病理検査－上記重量測定臓器を含む気管、肺、膵臓、食道、胃、腸、リンパ節、膀胱、精囊、乳腺、脊髄、前立腺、子宮、下垂体、副腎、唾液腺、甲状腺、骨格筋、骨、末梢神経、眼球・視神経、脳、胸腺及び大動脈について検査した。

病理組織学的検査－上記肉眼的病理検査部位(骨格筋、胸腺、大動脈を除く)を含む上皮小体、骨髄及び腫瘍について、病理標本を作製し、全群の死亡例及び肉眼病変の認めた個体、さらに対照群と25000ppm群については屠殺例5

匹について検鏡した。

(2) 児動物

肉眼的病理検査—上記親動物の肉眼的病理検査に準じる。

病理組織学的検査—上記親動物の病理組織学的検査に準じる。

世代	期 間	作 業 手 順	試 験 項 目
P	生育 (100日間)		体重を週1回測定(3週齢以降) 交配状況を毎日観察
	第1回交配	雄と雌を10日間同居	
	妊娠(3週間)		出産状況の観察
	出産……………	…… (F1a) ……………	生存児数、外表異常検査 哺育能検査
	哺育(3週間)	同腹児数が10匹を越える場合 は生後4日に無作為に10匹に調 整殺処分	児動物体重測定
	離乳		
F1	休養(10日間)		
	第2回交配	(第1回交配に準じる)	(第1回交配に準じる)
	妊娠(3週間)		
	出産……………	…… (F1b) ……………	(第1回交配に準じる)
	哺育(3週間)	(第1回交配に準じる)	(第1回交配に準じる)
	離乳	継代用の各群雄8匹及び雌16匹 を無作為に抽出、他は殺処分 (但し、継代用動物の予備の 児動物を2週間飼育した)	親動物各群雌雄8匹ずつにつ いて肉眼的病理検査(途中死 亡動物についても実施)及び 臓器重量測定を行なった。対 照群及び2500ppm群雌雄各5匹 、途中死亡例、肉眼的病変を 認めた例については病理組織 学的検査を行なった。
	生育(100日)		
	第1回交配	(P世代に準じる)	(P世代に準じる)
	妊娠(3週間)		
	出産……………	…… (F2a) ……………	(P世代に準じる)
哺育(3週間)	(P世代に準じる)	(P世代に準じる)	
離乳……………			
休養(10日間)			
第2回交配	(P世代に準じる)	(P世代に準じる)	
妊娠(3週間)			

世代	期 間	作 業 手 順	試 験 項 目
F2	出産…………… ……	…… (F2b) ……	(F1世代に準じる) 兎動物各群雌雄10匹ずつについて肉眼的病理検査及び病理組織学的検査(対照群と2500ppm群のみ)を行なった。
	哺育(3週間)		
	離乳……………		
	生育(100日)		
	第1回交配		
	妊娠(3週間)		
	出産……………	…… (F3a) ……	
	哺育(3週間)	(F1世代に準じる)	
	離乳……………		
	休養(10日間)		
	第2回交配		
	妊娠(3週間)		
出産……………	…… (F3b) ……		
哺育(3週間)			
離乳……………			

結果：

世代		親：P, 児：F1a, F1b				親：F1, 児：F2a, F2b				親：F2, 児：F3a, F3b			
投与量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500	0	100	500	2500
動物数	雄	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	雌	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
一般状態													カンニバリズム
死亡率	雄	0	12.5	0	12.5	37.5	25.0	37.5	25.0	62.5	25.0	0	25.0
	雌	0	0	6.3	0	6.3	6.3	25.0	0	50.0	18.8	6.3	6.3
交配時 体重	雄	402	446	421	408	412	377	387	↓310	431	↓327	↓359	↓293
	雌	262	258	265	250	251	231	238	↓205	256	↓227	246	↓200
臓器重量	雄								↓肝				↓肝 ↓腎脾
	雌							↓肝	↓肝 ↓心	↓肝脾	↓肝		↓肝腎 ↓心脳
対体重比	雄								↓肝				
	雌							↓肝	↑脳				↑腎
対脳重比	雄								↓肝				↓
	雌								↓肝				↓肝
肉眼的病理検査		全群雌雄： 肺に硬結/膿瘍：軽度発現				全群雌雄： 肺に硬結/膿瘍：軽度発現				全群雌雄： 肺に硬結/膿瘍：軽度発現			
病理組織学的 検査		全群雌雄：肺に炎症所見				全群雌雄：肺に炎症所見				全群雌雄：肺に炎症所見			
交尾率(数)	a	72.0 (18/25)	↓38.6 (17/44)	69.6 (16/22)	56.3 (18/32)	47.5 (19/40)	48.5 (16/33)	45.7 (16/35)	45.2 (14/31)	51.9 (14/27)	42.1 (16/38)	57.1 (16/28)	47.1 (16/34)
	b	68.0 (17/25)	↓41.2 (14/34)	43.2 (16/37)	60.0 (15/25)	55.6 (15/27)	↓25.5 (12/47)	34.1 (14/41)	43.8 (14/32)	50.0 (11/22)	44.8 (13/29)	65.2 (15/23)	36.6 (15/41)
妊娠率(数)	a	88.9 (18/18)	92.3 (14/17)	100 (16/16)	83.3 (15/18)	84.2 (16/19)	87.5 (14/16)	100 (16/16)	100 (14/14)	100 (14/14)	93.8 (15/16)	93.8 (15/16)	100 (16/16)
	b	94.1 (16/17)	92.9 (13/14)	100 (16/16)	100 (15/15)	100 (15/15)	91.7 (11/12)	92.9 (13/14)	92.9 (13/14)	90.9 (10/11)	100 (13/13)	100 (15/15)	93.3 (14/15)
雄授精率(数)	a	100 (8/8)	75.0 (6/8)	87.5 (7/8)	87.5 (7/8)	100 (8/8)	75.0 (6/8)	75.0 (6/8)	85.7 (6/7)	100 (7/7)	71.4 (5/7)	100 (7/7)	75.0 (6/8)
	b	100 (8/8)	62.5 (5/8)	100 (7/7)	100 (7/7)	100 (5/5)	71.4 (5/7)	80.0 (4/5)	100 (6/6)	80.0 (4/5)	66.7 (4/6)	100 (7/7)	---
雌受胎率(数)	a	100 (16/16)	87.5 (14/16)	100 (16/16)	93.8 (15/16)	100 (16/16)	93.3 (14/15)	100 (16/16)	87.5 (14/16)	87.5 (14/16)	93.8 (15/16)	93.8 (15/16)	100 (16/16)
	b	100 (16/16)	92.9 (13/14)	100 (16/16)	100 (15/15)	100 (15/15)	78.6 (11/14)	92.9 (13/14)	92.9 (13/14)	100 (10/10)	92.9 (13/14)	100 (15/15)	87.5 (14/16)
分娩率(数)	a	100 (16/16)	100 (14/14)	100 (16/16)	100 (15/15)	100 (16/16)	100 (14/14)	100 (16/16)	100 (14/14)	100 (11/11)	100 (15/15)	100 (15/15)	100 (16/16)
	b	100 (16/16)	100 (13/13)	100 (16/16)	93.3 (14/15)	100 (15/15)	100 (11/11)	100 (12/12)	100 (13/13)	100 (10/10)	100 (12/12)	100 (15/15)	100 (14/14)

%は χ^2 検定、体重は Scheffe、Tukey 多重比較 ↑ ↓ : p<0.05 ▲ ▼ : p<0.01

空欄は異常なし、-は検査せず

カンニバリズム：同動物を食殺

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。

世 代		親 : P, 児 : F1a, F1b				親 : F1, 児 : F2a, F2b				親 : F2, 児 : F3a, F3b			
投与量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500	0	100	500	2500
児 動 物	総分娩児数 a	10.6	10.4	12.4	11.3	10.1	8.9	10.1	8.9	10.8	9.0	9.1	8.9
	(1腹当たり) b	12.6	10.7	12.5	11.4	10.8	9.6	11.2	10.7	9.1	8.5	10.9	10.1
	生存児数 a	10.4	10.2	12.4	11.2	9.3	8.2	8.9	8.3	9.5	8.9	8.5	8.1
	(1腹当たり) b	12.5	10.6	12.4	11.1	10.5	9.2	11.0	8.9	8.7	8.3	10.7	9.9
	死産児数 a	0.2	0.2	0	0.1	0.7	0.6	1.1	0.6	1.4	0.1	0.5	0.8
	(1腹当たり) b	0.1	0.1	0.1	0.4	0.3	0.5	0.2	1.8	0.4	0.1	0.1	0.3
	被食児数 a	0	0	0	0	0.2	0.1	0.1	0	0	0	0.1	0.1
	(1腹当たり) b	0	0	0	0	0.1	0	0	0	0	0.2	0.1	0
	a雄	44	41	↓40	↓29	39	37	35	↓32	40	↓36	37	↓29
	離乳児体重 雌	42	39	40	↓27	36	37	34	↓31	38	36	36	↓27
	(g) b雄	42	40	42	↓34	44	↓38	↓39	↓30	38	37	37	↓29
	雌	41	38	40	↓33	41	38	40	↓31	38	↓32	↓33	↓29
	a	98.2	97.9	100	98.8	91.4	92.0	88.3	93.5	87.4	↑98.5	92.7	90.8
	出生時生存率 (数) b	(166/169) 99.5	(143/146) 99.3	(199/199) 99.0	(168/170) 96.9	(148/162) 96.9	(115/125) 95.3	(143/162) 98.5	(116/124) ↓83.5	104/119 95.6	133/135 97.1	127/137 98.2	129/142 97.2
	a	100	99.3	100	97.6	99.3	99.1	↓92.3	94.8	89.4	94.0	94.5	89.9
	1日後の生存率 (数) b	(166/166) 100	(142/143) 99.3	(199/199) 100	(164/168) 100	(147/148) 96.2	(114/115) 99.0	(132/143) 95.5	(110/116) 98.3	93/104 97.7	125/133 98.0	120/127 100	116/129 ↓82.6
a	100	98.6	97.0	↓78.0	96.6	91.3	↓88.1	↓84.5	85.6	91.7	92.1	↓65.1	
4日後の生存率 (数) b	(166/166) 97	(141/143) 96.4	(193/199) 99.5	(131/168) 96.8	(143/148) 92.4	(105/115) 98.0	(126/143) ↓72.0	(98/116) 96.6	86/104 97.7	122/133 93.9	117/127 98.8	84/129 ↓65.2	
a	98.6	97.6	97.4	↓90.8	89.1	86.7	85.3	93.8	95.1	95.8	↓79.3	82.9	
12日後の生存率 (数) b	(144/146) 99.4	(122/125) 96.5	(151/155) 98.7	(109/120) ↓86.2	(114/128) 96.6	(91/105) 94.8	(93/109) 97.7	(91/97) 94.9	78/82 97.4	115/120 98.6	88/111 96.3	68/82 ↓59.1	
a	97.3	↓87.2	↓91.0	↓80.8	75.8	81.0	75.2	83.5	87.8	88.3	↓66.7	↓72.0	
21日後の生存率 (数) b	(142/146) 98.1	(109/125) ↓90.4	(141/155) ↓90.6	(97/120) ↓78.9	(97/128) 82.9	(85/105) 92.7	(82/109) 88.4	(81/97) ↑92.9	72/82 93.6	106/120 96.6	74/111 90.3	59/82 ↓54.5	
	(151/154)	(103/114)	(144/159)	(97/123)	(97/117)	(89/96)	(76/86)	(92/99)	73/78	86/89	121/134	48/88	
肉眼的病理 検査b	-	-	-	-	-	-	-	-					
病理組織学的 検査b	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-		

%は χ^2 検定、体重は Scheffe、Tukey 多重比較 ↑ ↓ : p<0.05 ▲ ▼ : p<0.01

空欄は異常なし、-は検査せず

親動物；一般状態では、F2世代の2500ppm群雌にカンニバリズム(児動物を食殺)を多く認めた。これについては、日本生物科学研究所における追試験(資料No. 21に添付した)により、カンニバリズム行動の増加と検体投与の関係が明確にされた。即ち、検体を混入することによる摂餌量が低下、親動物(雌)の体重増加抑制がみられ、これにより誘発された胎児の発育不全及び低体重児の出現がカンニバリズムの増加を招くものと判断された。体重では、全世代において2500ppm群雌雄に低下が認められた。なお、F2世代の100及び500ppm群雄に交配前期間に認められた体重増加抑制は用量相関性が不明瞭であり、かつ、最終屠殺時には回復していたことから投与による影響とは考えられなかった。臓器重量では、F1世代において、500ppm群雌で肝臓重量及びその対体重比の低下が、2500ppm群雄で肝臓重量、対体重比及び対脳重量比の低下が、同群雌に肝臓重量及び対脳重量比並びに心臓重量の低下が認められた。また、F2世代において、2500ppm群雄に肝臓、腎臓、脾臓重量及び腎臓、脾臓の対脳重量比の低下が、同群雌に肝臓、腎臓、心臓、脳重量及び肝臓の対脳重量比の低下が認められた。しかし、繁殖能には検体投与の影響は認められなかった。

児動物；哺育期における生存児動物数については、2500ppm群のF1b(12日時)及びF3b(12及び21日時)で低下を認めた。生存率について、本系統ラットの生存率を考慮すると、出生時では2500ppm群F2bで低下が認められた。また、各哺育期において500及び2500ppm群で各世代とも生存率が低下したが、これは検体投与により親動物(雌)の体調が悪化し、活動の低下した児動物が出生したためである(資料No. 21に添付した)。離乳時体重は、500ppm群のF1a雄とF3b雌及び2500ppm群の各世代児動物雌雄で有意に減少した。100ppm群でもF3a雄とF3b雌で有意な体重増加抑制が認められたが、親動物の体調不良によるもので、検体投与による影響とは考えられない。

以上の結果より、本剤を飼料中に混入して3世代にわたって自由摂取させたところ、親動物では、500ppm以上の群の肝臓、腎臓、脾臓等の臓器重量、対体重比及び対脳重量比に低下が認められた。また、児動物では、500ppm以上の群で離乳時体重が低下した。以上のように、検体投与による影響として、500ppm以上の群では親動物及び児動物に対する体重増加抑制が認められたが、繁殖能については何ら検体投与による影響は認められなかった。従って、親動物及び児動物に対する無毒性量は100ppm(10mg/kg/day)と判断される。

③ ラットを用いた催奇形性試験

(資料No. 22)

試験機関 : [GLP 対応]

報告書作成年 : 1985 年

検体の純度 : %

供試動物 : SD 系妊娠ラット、開始時週齢 ; 12 週齢、出荷時体重 ; 200~250g、1 群 25 匹

投与期間 : 投与期間 10 日間 (妊娠 6~15 日)、妊娠 20 日目に帝王切開

(動物入荷日 : 1984 年 9 月 28 日、検体投与開始 : 1984 年 10 月 22 日、

帝王切開終了日 : 1984 年 11 月 15 日)

投与方法 : 検体をオリーブ油に懸濁し、0、10、50 及び 250mg/kg/day の投与レベルで毎日 1 回強制経口投与した。対照群にはオリーブ油を同様に投与した。

投与量設定根拠 ;

観察・検査項目 : 概要を次表にまとめた。

交配及び妊娠の確認 : 交配は雌雄 2 対 1 で同居させ、翌日膣スメアーにて精子の確認により行ない、精子確認日を妊娠 0 日とした。

親動物 ; 一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠 0、2、4、6 日目及びそれ以降妊娠 20 日目まで毎日体重を測定した。また、摂餌量を妊娠 1-3、3-6、6-9、9-12、12-15、15-18、18-20 日に測定した。妊娠 20 日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胚数とその状況 (吸収胚、胎盤遺残、浸軟胎児及び死亡胎児) を検査した。

生存胎児 ; 性別、体重及び外表異常の観察を行なった。

各同腹児群の 1/2 の胎児について内臓異常の有無を検査し、残りの胎児については骨格異常の有無を検査した。

結 果 : 結果を表に示した。

親動物 ; 250mg/kg/day 群で妊娠期間中に流産及び自発運動の抑制、体重増加抑制、摂餌量の減少が認められた。10 及び 50mg/kg/day 群で妊娠 9 から 12 日の間に摂餌量の一過性の減少が認められたが、以降回復し、対照群と同等になった。

生存胎児 ; 250mg/kg/day 群で体重増加抑制及び第 2 胸骨分節の骨化率の低下が認められた。また、50 及び 250mg/kg/day 群で腰肋の発現率の上昇が認められた。検体投与群で認められたその他の異常所見は、いずれの発現率も対照群と同程度であり、また、同研究所における背景データ (腰肋 : 2.6~10.0%) と比較して同等であったことから、これらの所見は自然発生性のものであると判断される。

以上の結果よりジメタメトリンを妊娠ラットに投与した時の母動物における無毒性量は 50mg/kg/day であった。また、胎児の腰肋の発生率の増加が 50 及び 250mg/kg/day で認められたことから、胎児における無毒性量は 10mg/kg/day と判断される。しかし、250mg/kg/day 群においても、本剤投与によると考えられる奇形の発現は認められなかった。従って、本剤は最高投与量の 250mg/kg/day においても胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

[申請者注]

申請者は 50mg/kg/day 群で認められた流産を検体投与に関連した症状と考え、母動物における無毒性量を 10mg/kg/day と判断した。

投与群 (mg/kg/day)		0	10	50	250		
1群当りの動物数		25	25	25	25		
親動物	一般状態		立毛1匹 軟便1匹	流涎3匹 軟便1匹	流涎25匹 自発運動抑制25匹 立毛3匹 軟便1匹, 被毛粗剛1匹		
	死亡率	0	0	0	0		
	体重増加量 (g)	140±18	137±15	130±25	↓110±17		
	摂餌量		一過性の低下 (妊娠9~12日)	一過性の低下 (妊娠9~12日)	投与期間を通して 低下 ↓(妊娠6~16日)		
	妊娠率 (数)	92.0 (23)	92.0 (23)	96.0 (24)	96.0 (24)		
	着床所見	平均黄体数	15.9±2.6	16.7±2.8	15.5±2.9	15.1±2.3	
		平均着床数	14.2±2.0	14.7±2.2	13.6±3.4	13.8±2.5	
		全生存胎児数	312 (13.6/親)	324 (14.1/親)	310 (12.9/親)	306 (12.8/親)	
		死亡胚数	14/326	15/339	16/326	24/330	
		死亡胚の状況	吸収胚数	12/326	10/339	13/326	14/330
胎盤遺残			2/326	5/339	3/326	9/330	
浸軟胎児			0	0	0	1/330	
死亡胎児	0		0	0	0		
胎児動物	体重 (g)	雄	4.00±0.28	3.94±0.29	3.97±0.31	↓3.58±0.45	
		雌	3.81±0.24	3.73±0.23	3.77±0.18	↓3.37±0.48	
	性比 (雌%) (雌数/全生存胎児数)		54.5 (170/312)	43.8 (142/324)	45.2 (140/310)	47.1 (144/306)	
	外表異常		背側部皮下血腫1匹 胎盤癒着2匹		臍帯ヘルニア+全身性浮腫1匹		
	内臓異常 ¹⁾	変異	膀胱部左側臍動脈3匹 胸腺の頸部残留12匹 腎盂拡張7匹 尿管拡張9匹	膀胱部左側臍動脈3匹 胸腺の頸部残留11匹 腎盂拡張1匹 尿管拡張9匹	右鎖骨下動脈起始異常1匹 膀胱部左側臍動脈1匹 胸腺の頸部残留3匹 腎盂拡張2匹 尿管拡張3匹	胸腺の頸部残留6匹 腎盂拡張1匹 尿管拡張3匹	
		奇形	心室中隔欠損1匹				
	骨格異常 ²⁾	骨化遅延				第2胸骨分節	
		変異		腰肋5匹 (3.7%) 第1及び第3肋骨の短小1匹	腰肋21匹 (12.4%) 椎体化骨核の分離1匹 第13肋骨の短小1匹	腰肋27匹 ↑ (15.8%) 頸肋1匹	腰肋43匹 ↑ (30.2%) 第7腰椎形成1匹
		奇形					尾椎欠損1匹 尾椎体化骨核の欠損1匹

空欄：異常なしあるいは特記すべき変化なし

Dunnnett 検定 ↑ ↓ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01

1) : 検査胎児数は0, 10, 50及び250mg/kg/day群でそれぞれ156, 159, 147及び147匹

2) : 検査胎児数は0, 10, 50及び250mg/kg/day群でそれぞれ156, 165, 162及び159匹

④ ウサギを用いた催奇形性試験

(資料No. 23)

試験機関 :

報告書作成年 : 1982 年

検体の純度 : %

供試動物 : チンチラ種ウサギ、開始時月齢 ; 4~5 ヲ月齡、妊娠 6 日体重 : 2.81~3.95kg、
1 群 20 匹

投与期間 : 投与期間 13 日間 (妊娠 6~18 日)、妊娠 28 日目に帝王切開 (1982 年 1 月~5 月)

投与方法 : 検体をポリエチレングリコール (PEG400) に懸濁させ、0、15、45 及び 90mg/kg/day
の投与レベルで毎日 1 回強制経口投与した。対照群には PEG400 を同様に投与した。

観察・検査項目 :

交配及び妊娠の確認 : 交配は雌雄 1 対 1 で 1 回実施し、その 1 時間後に 2 回目の交配を実施
し、この日を妊娠 0 日とした。

親動物 ; 一般状態、妊娠状態及び生死を毎日観察し、体重を毎日測定した。体重については、
最終体重より子宮重量を減じて算出した。また、摂餌量を妊娠 6、11、15、19、
24 及び 28 日目に記録した。妊娠 28 日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存及
び死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児 ; 性別、体重、外表異常、内臓異常及び骨格異常について検査を行なった。

結 果 : 概要を次頁の表に示した。

親動物 ; 45 及び 90mg/kg/day 群で平均摂餌量の低下が認められた。

生存胎児 ; 90mg/kg/day 群で体重増加抑制が認められた。また、90mg/kg/day 群で前肢及び後
肢指骨の骨化遅延が認められた。

以上の結果より本剤を妊娠ウサギに投与したときの母動物における無毒性量は 15mg/kg/day で
あり、胎児における無毒性量は 45mg/kg/day であった。また、最高投与量の 90mg/kg/day でも
胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

投与群 (mg/kg/day)		0	15	45	90	
1群当りの動物数		20	20	20	20	
親動物	一般状態					
	死亡率 (数)	5 (1)	0	0	0	
	体重増加率 ¹⁾ (%)	-2.9±2.8	-0.9±5.4	-3.9±5.2	-2.9±3.4	
	摂餌量			低下	低下	
	妊娠率 (数)	89.5 (17)	95.0 (19)	95.0 (19)	100.0 (20)	
	着床所見	平均黄体数	14.4±3.0	14.2±2.3	14.9±2.7	14.6±2.2
		平均着床数	9.1±1.6	8.8±1.9	10.2±2.0	9.1±2.0
		全生存胎児数 (平均)	154 (9.1)	145 (7.6)	193 (10.2)	181 (9.1)
		前期吸収胚数	2.4	10.7	1.9	3.0
		後期吸収胚数	4.2	2.4	5.3	5.0
死亡胎児数		0	1.2	0	1.0	
胎児動物	体重 (g)	雄	34.4±5.6	34.2±5.2	32.7±5.5	↓31.9±5.7
		雌	34.3±5.3	35.3±5.2	32.8±5.1	↓30.4±5.0
	性比 (雄%) (雄数/全生存胎児数)		42.9 (66/154)	50.3 (73/145)	47.2 (91/193)	55.8 (101/181)
	外表異常	変異				
		奇形		小眼球症1匹 無頭蓋1匹 (死亡例)		
	内臓異常 ²⁾	変異				
		奇形		腎臓欠損1匹 腎臓/尿管欠損1匹		
	骨格異常 ²⁾	骨化遅延				前・後肢指骨
		変異	胸骨分節部分癒合 2匹	第6胸骨分節分離1匹 胸骨骨化不全2匹 第5胸椎推体骨化不全 1匹	第5胸骨分節変形1匹 第6胸骨分節変形1匹 胸骨骨化不全1匹 胸骨骨化不全、遅延 1匹 第7胸椎推体骨化不全 1匹	第9胸椎推体骨化不全 1匹 第4胸椎推体骨化不全 /肋骨基部癒合1匹 肋骨4/5、6/7基部 癒合1匹
		奇形				

空欄は異常がなかったことを示す。

Student t-検定 ↑ ↓ : p<0.05 ↕ : p<0.01

1) 体重増加率 = [(最終体重 - 子宮重量) - 妊娠6日の体重] × 100 ÷ 妊娠6日の体重

2) 検査胎児数は0、15、45及び90mg/kg/day群で各々154、145、193及び181匹

(11) 変異原性

① 細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料No. 24)

試験機関 :

報告書作成年 : 1978 年

検体の純度 : %

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100)、トリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 hcr-) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体を DMSO に溶解し、10~5000 μ g/プレート の範囲の 6 濃度で実施した。試験は 2 連制とし、1 回行った。

試験結果 : 結果を次表に示した。

検体ジメタメトリンは、代謝活性化 (S-9mix) の有無にかかわらず、使用した菌株の生育阻害を起こさない最高用量 (5000 μ g/プレート) においても、また、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、 β -propiolactone、9-aminoacridine 及び 2-nitrofluorene では使用した全ての使用菌株に対して明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、本剤は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰突然変異誘発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	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 mix の有無	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			WP2hcr-	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
対照 (DMSO)	/	-	15	17	126	10	13	24
			(16)	(17)	(127)	(13)	(14)	(21)
			16	17	127	16	14	17
ジメタメトリン	10	-	14	11	123	6	8	20
			(12)	(13)	(118)	(7)	(9)	(21)
			10	14	113	8	10	21
	50	-	13	13	118	2	8	38
			(18)	(14)	(122)	(4)	(8)	(32)
			23	15	126	5	7	25
	100	-	14	17	141	8	12	26
			(14)	(19)	(134)	(7)	(12)	(23)
			14	21	127	5	11	20
	500	-	21	9	143	2	11	29
			(18)	(12)	(136)	(2)	(12)	(27)
			15	15	129	2	13	24
1000	-	18	12	97	4	13	21	
		(14)	(16)	(107)	(6)	(15)	(21)	
		9	19	117	7	16	20	
5000	-	23	10	69	4	13	24	
		(18)	(15)	(60)	(5)	(12)	(28)	
		13	20	51	5	10	31	
対照 (DMSO)	/	+	6	11	148	5	19	16
			(10)	(13)	(131)	(7)	(15)	(17)
			13	15	114	8	11	18
ジメタメトリン	10	+	14	7	103	10	9	21
			(13)	(11)	(107)	(7)	(12)	(24)
			11	15	111	4	14	27
	50	+	11	14	130	5	7	34
			(15)	(13)	(114)	(7)	(8)	(29)
			18	12	98	9	9	23
	100	+	15	5	117	6	14	18
			(16)	(10)	(117)	(6)	(14)	(24)
			17	15	116	6	13	30
	500	+	16	8	112	3	13	26
			(17)	(8)	(117)	(6)	(12)	(25)
			18	7	121	8	11	23
1000	+	17	14	119	5	15	28	
		(16)	(14)	(115)	(6)	(17)	(25)	
		15	14	110	6	19	21	
5000	+	19	13	73	7	15	22	
		(19)	(13)	(86)	(7)	(14)	(22)	
		19	13	98	7	12	22	
2-amino-anthracene	10	-	12	20	166	15	27	39
			(17)	(18)	(170)	(15)	(23)	(36)
			22	16	173	14	18	33
陽性対照	/	-	1148a	1548b	1146c	>10000d	>3000e	246f
			(1202)	(1576)	(1217)	(>10000)	(>3000)	(263)
			1256	1604	1288	>10000	>3000	279

- a) AF-2 (2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide) : 0.25 $\mu\text{g}/\text{plate}$
 b) β -propiolactone : 50 $\mu\text{g}/\text{plate}$ e) 2-nitrofluorene : 50 $\mu\text{g}/\text{plate}$
 c) AF-2 : 0.05 $\mu\text{g}/\text{plate}$ f) AF-2 : 0.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$
 d) 9-aminoacridine : 200 $\mu\text{g}/\text{plate}$ ()内の数値は平均値

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

② 細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料No. 25)

試験機関 : [GLP 対応]

報告書作成年 : 1985 年

検体の純度 : %

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, TA1538) と、トリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 hcr-) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。

検体を DMSO に溶解し、10~5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の範囲の 6 濃度で実施した。試験は 2 連制とし、1 回行った。

結 果 : 結果を次表に示した。

検体ジメタメトリンは、代謝活性化 (S-9mix) の有無にかかわらず、使用菌株の生育阻害を起こさない最高用量 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 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、陽性対照として用いた AF-2、ENNG、9-AC 及び 2-NF では各々の使用菌株で、また、2-AA では S-9mix の存在下において全ての使用菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、本剤は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰突然変異誘発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	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 mix の有無	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			WP2her-	TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538
対照 (DMSO)		-	30	147	18	23	9	14
			(32)	(146)	(18)	(25)	(11)	(15)
			33	144	18	27	12	15
ジメタメトリン	10	-	37	166	22	31	6	11
			(41)	(151)	(25)	(29)	(8)	(13)
			45	136	27	26	10	14
	50	-	40	137	23	23	14	16
			(35)	(138)	(21)	(24)	(11)	(14)
			30	138	18	25	8	12
	100	-	48	148	18	16	11	19
			(39)	(146)	(17)	(33)	(9)	(20)
			35	143	15	29	6	20
	500	-	42	126	17	22	6	10
			(36)	(150)	(19)	(25)	(8)	(12)
			29	174	21	27	10	14
	1000	-	38	141	29	34	10	12
			(35)	(153)	(26)	(30)	(8)	(15)
			32	164	22	26	6	18
	5000	-	41	142	21	24	9	24
			(42)	(137)	(23)	(24)	(10)	(19)
			43	132	25	23	11	13
対照 (DMSO)		+	42	149	18	45	18	34
			(45)	(154)	(17)	(43)	(18)	(33)
			47	159	15	40	18	31
ジメタメトリン	10	+	45	133	21	39	11	29
			(45)	(140)	(20)	(42)	(14)	(42)
			45	147	18	45	16	55
	50	+	43	154	12	31	20	23
			(44)	(149)	(15)	(40)	(16)	(26)
			45	143	17	48	12	29
	100	+	46	163	12	41	14	23
			(53)	(151)	(13)	(34)	(14)	(28)
			59	139	14	26	14	32
	500	+	54	170	13	35	16	20
			(50)	(168)	(15)	(39)	(14)	(21)
			45	166	16	43	12	21
	1000	+	62	138	14	31	11	19
			(60)	(168)	(14)	(35)	(10)	(21)
			57	168	13	39	8	22
	5000	+	49	141	23	31	8	20
			(44)	(149)	(21)	(30)	(7)	(19)
			38	157	19	28	6	18
陽性対照		-	82	319	247	371	706	267
			(82a)	(316a)	(254b)	(378e)	(688e)	(275d)
			81	313	260	385	669	283
		-	39	122	16	39	13	16
			(38)	(129)	(18)	(34)	(15)	(17)
			37	135	20	28	17	17
		+	1017	465	164	305	228	244
			(1067f)	(464b)	(175g)	(301h)	(232g)	(252h)
			1117	461	185	296	236	259

a) AF-2 (2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide) : $0.25 \mu\text{g}/\text{plate}$

b) ENNG (N-ethyl-N-nitrosoguanidine) : $5 \mu\text{g}/\text{plate}$

c) 9-AC (9-aminoacridine) : $80 \mu\text{g}/\text{plate}$

d) 2-NF (2-nitrofluorene) : $2 \mu\text{g}/\text{plate}$

e) AF-2 : $0.1 \mu\text{g}/\text{plate}$

f) 2-AA (2-aminoanthracene) : $80 \mu\text{g}/\text{plate}$

g) 2-AA : $2 \mu\text{g}/\text{plate}$

h) 2-AA : $0.5 \mu\text{g}/\text{plate}$

()内は平均値

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

③ 細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料No. 26)

試験機関 :

報告書作成年 : 1977 年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。

検体を DMSO に溶解し、10~5000 μg /プレートの範囲の 6 濃度で実施した。

結 果 : 結果を次頁の表に示した。

検体ジメタメトリンは、代謝活性化の有無にかかわらず、供試菌株に生育阻害を起ささない最高用量 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 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。

一方陽性対照として用いた AF-2、BPL、2-NF、9-AC では各々の使用菌株で、2-AA は S-9mix の存在下において全ての使用菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、本剤は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰突然変異誘発性を有しないものと判断される。

* Stanford Research Institute

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	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 mix の有無	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基対置換型		フレームシフト型		
			TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
対照 (DMSO)		-	10	121	13	9	28
			(17)	(125)	(9)	(13)	(25)
			24	128	4	16	22
ジメタメトリン	10	-	13	77	12	10	23
	50	-	18	123	7	9	29
			(15)	(129)	(6)	(8)	(27)
	100	-	11	134	4	6	24
			(14)	(106)	(6)	(9)	(20)
	500	-	16	118	8	10	15
			(11)	(105)	(7)	(9)	(21)
	1000	-	13	117	7	7	19
			(11)	(105)	(7)	(9)	(21)
	5000	-	8	92	6	10	22
			(17)	(100)	(5)	(13)	(19)
	5000	-	9	110	4	9	10
(20)			(71)	(9)	(8)	(15)	
対照 (DMSO)		+	23	80	9	6	18
			(16)	(62)	(8)	(10)	(12)
対照 (DMSO)		+	14	108	4	18	38
			(14)	(121)	(6)	(22)	(46)
ジメタメトリン	10	+	14	133	7	26	53
			8	96	12	24	40
	50	+	13	122	9	19	33
			(10)	(112)	(9)	(18)	(31)
	100	+	6	101	8	16	28
			(12)	(113)	(8)	(9)	(31)
	500	+	9	107	5	10	21
			11	119	15	18	34
	1000	+	(9)	(103)	(8)	(17)	(29)
			6	87	6	15	24
	5000	+	4	109	9	11	29
			(6)	(111)	(7)	(10)	(23)
5000	+	7	112	5	9	17	
		(18)	(78)	(12)	(15)	(26)	
陽性対照		-	25	96	12	20	31
			(18)	(78)	(12)	(15)	(26)
陽性対照		+	11	60	11	10	20
			517e	2900e	597e (467) 336e	3000e (2478) 1955e	2900e (2633) 2365e
陽性対照		-	850a (529) 207a	750b 410a	2237c	1102d 24e	181b 53e
			517e	2900e	597e (467) 336e	3000e (2478) 1955e	2900e (2633) 2365e

a) BPL (B-propiolactone) : 10 $\mu\text{g}/\text{plate}$

b) AF-2 (2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide) : 0.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$

c) 9-AC (9-aminoacridine) : 100 $\mu\text{g}/\text{plate}$

d) 2-NF (2-nitrofluorene) : 10 $\mu\text{g}/\text{plate}$

e) 2-AA (2-aminoanthracene) : 2 $\mu\text{g}/\text{plate}$

表中 () 内は平均値

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

④ 細菌を用いたDNA修復試験

(資料No. 24)

試験機関 :
報告書作成年 : 1978 年

検体の純度 : %

試験方法 : 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用い、非代謝活性化法によって DNA 初期損傷誘発性を検定した。
検体を溶解させるため DMSO を用いた。

試験結果 :

薬物	濃度 $\mu\text{g}/\text{disk}$	阻止帯の径 (mm)		差 (mm)
		M-45	H-17	
対照 (DMSO)		0	0	0
ジメタメトリン	20	0	0	0
	100	0	0	0
	200	0	0	0
	500	0	0	0
	1000	0	0	0
	2000	0	0	0
陰性対照 (カナマイシン)	10	7	4	3
陽性対照 (マイトマイシンC)	0.1	10	0	10

検体投与群では、最高用量 2000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ においても両株に生育阻止を認めなかった。

一方、陽性対照のマイトマイシンCでは、組換修復機構欠損株 (M45) に顕著な生育阻止帯が生じ、組換修復機構保持株 (H17) に比較して明らかな生育阻止の差が生じた。

以上の結果より、本剤は DNA 初期損傷誘発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。

⑤ 宿主経路による細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料No. 26)

試験機関 :

報告書作成年 : 1977 年

検体の純度 :

供試動物 : Swiss Webster 系マウス、開始時体重 ; 28~30g、1 群雄各 5~10 匹

試験方法 :

急性暴露法 ; 検体を DMSO に溶解し、750、1500、3000mg/kg の投与レベルで 1 回経口投与し、同時に指標菌株の一夜培養液を腹腔内投与した。4 時間後、指標菌株を腹腔内より回収して、総生存菌数の検定にはトリプトン・酵母抽出物加寒天培地に接種し、また、総変異指標菌数の検定には最小培地に接種して 37℃ で培養、復帰突然変異原性を調べた。なお、培養時間はトリプトン・酵母抽出物加寒天培地では 18 時間、また、最小培地の場合は 2 日間とした。

亜急性暴露法 ; 検体を DMSO に溶解し、375、750、1500mg/kg の投与レベルで 1 日 1 回、5 日間連続経口投与した。投与終了日に上記急性暴露法と同様の操作を行ない、復帰突然変異原性を調べた。

なお、指標菌株としてヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1538、TA1535) を用いた。陰性対照として DMSO を経口投与し、また陽性対照として TA1535 株に対しては、DMSO に溶解した DMNA を筋肉内投与し、TA1538 株に対しては、DMSO に溶解した 2-AA を経口投与した。

判定は、回収液 1mL 中の変異菌数かつ指標菌 10^8 個中の変異菌数が陰性対照の 2 倍以上高い場合に陽性と判断した。

用量設定根拠 ;

結 果 : 結果を次表に示す。

* Stanford Research Institute

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。

使用菌株	曝露法	投与量 (mg/kg/day)	使用動物数 (匹)	回収菌数 ($\times 10^8$ /ml)	変異菌数 (/ml)	変異菌数 〔回収指標 菌 10^8 個〕
TA1535	急性	対 照 (DMSO)	7	3.4	10	2.9
		ジメタメトリン 750	6	1.6	7	4.4
		1500	8	2.4	11	4.6
		3000	9	2.5	17	6.8
	陽性対照 (DMNA) ^{a)}	7	3.5	230	65.7	
	亜急性	対 照 (DMSO)	10	5.0	17	3.4
		ジメタメトリン 375	10	9.8	31	3.2
		750	7	10.0	30	3.0
1500		7	10.9	22	2.0	
陽性対照 (DMNA) ^{a)}	10	6.4	211	33.0		
TA1538	急性	対 照 (DMSO)	8	0.39	5	12.8
		ジメタメトリン 750	7	0.24	4	16.7
		1500	6	0.09	3	33.3
		3000	7	0.08	2	25.0
	陽性対照 (2-AA) ^{b)}	7	0.91	168	185.0	
	亜急性	対 照 (DMSO)	7	0.21	5	23.8
		ジメタメトリン 375	7	0.39	4	10.3
		750	6	1.0	9	9.0
1500		5	0.87	8	9.2	
陽性対照 (2-AA) ^{b)}	8	0.47	280	596.0		

^{a)} DMNA (dimethylnitrosamine) : 200mg/kg/day

^{b)} 2-AA (2-anthramine) : 1500mg/kg/day

回収した指標菌数の検定方法を以下に示す。

$$\text{総生存菌数確認用プレート上のコロニー数} \times 5 \times \frac{1}{\text{希釈率}} = \text{回収液 1ml 中の回収指標菌数} \quad \dots\dots\text{①}$$

$$\text{変異菌数検定用プレート上のコロニー数} \times 5 = \text{回収液 1ml 中の変異菌数} \quad \dots\dots\text{②}$$

$$\frac{\text{変異菌数/ml}}{\text{回収指標菌数/ml}} = \frac{\text{②}}{\text{①}} = \text{変異菌数/回収指標菌}10^8 \text{ 個}$$

検体ジメタメトリンは、急性経口投与における最高用量 3000mg/kg及び亜急性経口投与における最高用量 1500mg/kg の用量でも復帰変異菌数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた DMNA 及び 2-AA では急性あるいは亜急性投与のいずれにおいても、両検定株で明らかな復帰変異菌数の増加を示した。

以上の結果より、本剤は宿主を経由した条件下で、曝露時間の長短にかかわらず、復帰突然変異誘発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。

⑥ チャイニーズ ハムスターの肺線維芽細胞を用いたin vitro染色体異常試験

(資料 No. 27)

実施機関 : [GLP 対応]
報告書作成年 : 1989 年

検体の純度 : %

試験方法 : チャイニーズ ハムスターの肺線維芽細胞 (CHL/IU 細胞、継代数 ; 本試験 16 追加試験 5) を用いた。本試験における検体濃度は、細胞増殖抑制試験結果より、非代謝活性化法で 15、30、60 及び 120 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とし、代謝活性化法で 11.3、22.5、45.0 及び 90.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とした。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解させて用いた。溶媒対照群は溶媒 (DMSO) のみを用い、陽性対照は非活性化法で *N*-メチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン (MNNG)、活性化法では 1, 2-ベンゾピレン (B[a]P) を用いた。なお、活性化法の 45.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 処理群で、染色体の構造異常を示す細胞が増加したため、再現性及び濃度依存性を確認するために、さらに 25.0、35.0 及び 45.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度を用いて追加試験を実施した。

用量設定根拠 ;

試験項目 : 各濃度 200 個の分裂中期細胞を観察し、数的異常として倍数体の出現細胞数を、また、構造異常としてギャップ (gap)、染色分体切断 (ctb)、染色体切断 (csb)、染色分体交換 (cte)、染色体交換 (cse) 及びその他 (oth) の出現細胞数を計測した。判定は再現性及び濃度依存性を考慮し、異常を有した細胞数の出現頻度が 5%未滿を陰性、5%以上 10%未滿を疑陽性、10%以上を陽性とした。

結 果 : 結果を次表に示した。

代謝活性化法において、45.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 処理群で染色体構造異常出現頻度が 46.0%を示し、陽性と判定された。追加試験においても 45.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 処理群で構造異常出現頻度が増加し、また 35.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 処理群でも若干の増加傾向がみられた。この 45.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ は、細胞増殖抑制試験の結果から、細胞増殖を約 50%抑制する濃度と考えられる。また同濃度は、追加試験時に分裂中期細胞数を溶媒対照と比較して 70%減少させた濃度でもある。従って、強い細胞毒性を引き起こすような高濃度においてのみ、明らかな染色体異常が生じるものと考えられた。非活性化法 (直接法) の検体処理群では、溶媒対照と比較して差異はみられなかった。一方、陽性対照として用いた MNNG 及び B[a]P では、種々の染色体異常を示す細胞が多数認められた。

以上の結果より、本剤は本試験条件下で代謝活性化法において、細胞毒性を示す高濃度で中等度に染色体異常を誘起するものと判断される。

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。

試験系	S-9 Mix	検体処理時間	薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	構造異常						数的異常		
					異常細胞数/200						異常細胞出現頻度 (%)	倍数性細胞出現頻度 (%)	
					gap	ctb	csb	cte	cse	oth			
本試験	-	24	溶媒対照 (DMSO)	—	1	1	0	0	0	0	1.0	0.0	
			ジメタメトリン	15.0	0	1	0	0	0	0	0.5	0.0	
				30.0	1	0	0	1	0	0	1.0	1.0	
				60.0	0	0	1	0	0	0	0.5	0.0	
				120.0	1	0	0	0	0	0	0.5	0.0	
	陽性対照 (MNNG)	2	19	75	0	186	2	0	95.0	0.0			
	-	48	溶媒対照 (DMSO)	—	1	1	0	0	0	0	1.0	1.0	
			ジメタメトリン	15.0	0	1	0	1	1	0	1.5	0.0	
				30.0	0	1	0	0	1	0	1.0	0.0	
				60.0	2	0	0	0	0	0	1.0	0.5	
				120.0	*	*	*	*	*	*	*	*	
	陽性対照 (MNNG)	2	15	39	0	90	20	0	60.5	2.5			
	追試験	+	6	溶媒対照 (DMSO)	—	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
				ジメタメトリン	11.3	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
					22.5	0	1	0	1	0	0	0.5	0.0
45.0					13	57	0	51	0	3	46.0	0.5	
90.0					*	*	*	*	*	*	*	*	
陽性対照 (B[a]P)	30	5	8	2	58	5	0	36.0	0.0				
追加試験	+	6	溶媒対照 (DMSO)	—	0	0	0	0	1	0	0.5	0.5	
			ジメタメトリン	25.0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	
				35.0	4	6	0	3	1	0	5.5	0.5	
				45.0	27	70	0	70	1	2	54.5	0.0	

* : 細胞毒性により分裂中期像の観察は不可能であった。

gap: 染色分体型、染色体型ギャップ

ctb: 染色分体切断

csb: 染色体切断

cte: 染色分体交換

cse: 染色体交換

othe: その他の構造異常 (染色体断片化等)