

② ラットを用いた2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料No. 5-(2))

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 1987 年

検体純度 : %

供試動物 : Sprague-Dawley[CR Cr1:CD SP DBR]系ラット、約6週齢、

体重 雄 177-188g 雌 155-162g、

中間屠殺群 : 1群雌雄各 10匹

最終屠殺 : 1群雌雄各 50匹

投与期間 : 24ヶ月 (1984年11月12日-1986年11月18日)

投与方法 : 検体を0、25、125、600及び1800ppmの濃度で飼料に混入し、24ヶ月に亘って自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎月2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 ; 症状観察は毎日2回行い、さらに週1回触診を実施した。

投与期間満了時の最終屠殺群(各50匹)の生存率を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	25	125	600	1800
生存率	雄	42	38	36	42	40
	雌	50	46	38	52	50

検体投与による影響は認められなかった。

最終屠殺群における触知可能な腫瘤を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄					雌				
	0	25	125	600	1800	0	25	125	600	1800
検査動物総数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
発現動物数	34	27	23	32	24	36	35	37	40	40
総腫瘤数*	52	51	46	53	32	78	114	75	117	119

*総腫瘤数は申請者が算出。

触知可能な腫瘤の発生部位及び群間分布に検体投与による影響は認められなかった。最も多く触知された腫瘤は雌雄の骨盤部位及び雌の腋窩にみられたものであつた。

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。

た。有意差は 600ppm 群雌の腋窩腫瘤でのみ認められ、1800ppm 群雌では認められなかった。

体重；最初の 13 週間は毎週 1 回、それ以降は 4 週間に 1 回、全生存動物について測定した。また、12 ヶ月目の途中検査時、及び投与終了時にも測定した。

主要な時期における体重の対照群に対する変動率(%)を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	25	125	600	1800	25	125	600	1800
1週	102	101	93↓	88↓	99	97	97↓	93↓
5週	100	96↓	92↓	86↓	100	99	94↓	90↓
10週	99	95↓	90↓	84↓	99	97	91↓	86↓
21週	98	94↓	90↓	82↓	99	96	89↓	83↓
41週	98	95↓	93↓	84↓	99	96	89↓	80↓
61週	99	94↓	92↓	85↓	96	94	88↓	80↓
81週	100	97	90↓	88↓	98	95	88↓	81↓
101週	98	96	89	86↓	104	101	92	86
0-101週	96	95	86	82↓	105	101	88	80

一元配置分散分析及び Dunnett's t-検定 ↑ ↓ : p < 0.05 ⇕ ⇓ : p < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

投与期間中、125ppm 以上の雄及び 600ppm 以上の雌において対照群と比較して統計学的に有意な体重低下が認められた。一方、全試験期間中を通しての体重増加量は 1800ppm 群雄のみ統計学的に有意な低下が認められた。

摂餌量及び食餌効率；投与開始 13 週間については毎週 1 回、それ以降は 4 週ごとに摂餌量を測定し、個体ごとの 1 日平均摂餌量を算出した。またこれらの値より、食餌効率(体重増加量/摂餌量×100)を算出した。

主な摂餌量の対照群に対する変動率(%)を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	25	125	600	1800	25	125	600	1800
1週	100	95	82↓	73↓	100	100	81↓	75↓
5週	100	92↓	92↓	84↓	94	94	88↓	88↓
10週	96	93↓	89↓	81↓	100	94	94↓	82↓
21週	96	96↓	96↓	88↓	94	89↓	89↓	83↓
41週	96	96	100	92↓	100	94	94	89↓
61週	88↓	92	88↓	92↓	94	94	94	88↓
81週	89	89	89	89	100	100	89	94
101週	96	92	92	83	112	94	100	94
0-101週	100	96	96	92	100	100	94	94

一元配置分散分析及び Dunnett's t-検定 ↑ ↓ : p < 0.05 ⇕ ⇓ : p < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

125ppm 以上の雄及び 600ppm 以上の雌において試験期間中統計学的に有意な摂餌量の減少が頻繁に認められた。しかし試験期間を通じでの摂餌量に統計学的有意な差は認められなかった。また 25ppm 群雄及び 125ppm 雌における有意な低下は偶発的なものと考えられた。

主な食餌効率の対照群に対する変動率(%)を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	25	125	600	1800	25	125	600	1800
1週	100	100	95↓	85↓	96	100	92	68↓
5週	100	94	111	94	104	97	135	137
10週	106	99	78↓	114	118	100	127	96
21週	81↓	81↓	95	70↓	100	84	97	65↓
41週	106	147↑	206↑	188↑	78	85	63↓	44↓
61週	126	42	74	121	89	89	57↓	54↓
81週	73	173	100	136	94	106	124	82
101週	25	63	94	131	120	88	108	116
0-101週	100	98	106	95	97	100	99	82

一元配置分散分析及びDunnett's t-検定 ↑↓ : p< 0.05 ↑↓ : p< 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

600及び1800ppm群の雌雄で対照群と比較して有意な低下が散見されたが、試験期間を通した食餌効率では有意差は認められなかった。

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

投与量 (ppm)		25	125	600	1800
(mg/kg/日)	雄	1.1	4.9	24	73
	雌	1.1	5.5	28	85

眼科学的検査；試験開始前に全動物について、中間屠殺時に全対象動物に、24ヶ月終了時には対照群及び1800ppm群の全動物及び残りの群の雌雄各10匹について実施した。

検体投与の影響は認められなかった。

血液学的検査；3、6及び18ヶ月目に各群の雌雄各20匹を右眼窩下血管叢から採血した。また12ヶ月目(10匹)及び24ヶ月目(20匹)の計画屠殺時では腹大動脈から採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、白血球数、血小板数、

網赤血球率*、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、

*：ヘマトクリット値が37%以下で貧血が疑われる場合にのみ実施

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		25	125	600	1800	25	125	600	1800
ヘモグロビン	3ヶ月				96↓				
	6ヶ月								96↓
ヘマトクリット	3ヶ月			96↓					
	6ヶ月			95↓					
リンパ球数	12ヶ月				84↓				
分葉好中球	12ヶ月				134↑				
血小板数	12ヶ月								119↑

一元配置分散分析及びDunnett's t-検定 ↑↓ : p< 0.05 ↑↓ : p< 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

統計学的に有意な変化が散見されたがその程度は軽微であり、またどれも継続性は無いことから、一過性のものであり生物学的に意義のある変化とは考えられなかった。

血液生化学的検査；3、6及び18ヶ月目に各群の雌雄各20匹を右眼窩下血管叢から採血した。
また12及び24ヶ月目の計画屠殺時では腹大動脈から採血し、以下の項目について検査した。

グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、
グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、
アルカリフォスファターゼ、 γ -グルタミールトランスペプチダーゼ、
ソルビトル脱水酸化酵素 (SDH)、尿素窒素、コレステロール、中性脂肪、
総ビリルビン、直接ビリルビン*、総タンパク、アルブミン、グロブリン、
クレアチニン、グルコース、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、
塩素

*：総ビリルビン値が0.4mg/dl以上の場合にのみ測定。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		25	125	600	1800	25	125	600	1800
GOT	3ヵ月			123↑					
	12ヶ月	66↓		69↓					
GPT	12ヶ月	64↓		58↓					
グルコース	3ヵ月				73↓				
	6ヶ月				80↓				
	12ヶ月				75↓				
総ビリルビン	18ヶ月				60↓		50↓	50↓	
中性脂肪	3ヵ月				49↓				
	6ヶ月				53↓				
	12ヶ月				47↓	33↓	28↓	28↓	23↓
カリウム	3ヵ月				114↑				
	12ヶ月								110↑
カルシウム	6ヶ月		95↓						
	12ヵ月							107↑	106↑
塩素	3ヵ月				103↑				
無機リン	12ヶ月					136↑	132↑	134↑	139↑

一元配置分散分析及びDunnett's t-検定 ↓↑：p<0.05 ↓↑：p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)。

600ppm 群雄3ヶ月のGOT値の有意な増加は、1800ppm 群雄では認められず、またそれ以降同様の変化は認められなかった。また25及び600ppm 群雄の12ヶ月でGOT及びGPTで有意な減少が認められたが偶発的なものであると考えられた。

1800ppm 群雄の3ヵ月のカリウム及び塩素で認められた有意な増加は軽微であり、一過性のものであった。12ヶ月雌において認められたカリウム、カルシウムの有意な変化はいずれも生物学的正常範囲内であった。

12ヶ月雌における無機リン及び18ヶ月雌雄における総ビリルビンで認められた有意な変化は一時的な対照群値の変化によるもので、生物学的正常範囲内であった。1800ppm 群雄において3ヵ月、6ヶ月及び12ヶ月の検査でグルコース及び中性脂肪の有意な低下が認められた。また12ヶ月の雌において全投与群で有意な低下が認められた。しかしこれらは生物学的には正常機能の範囲内であった。

尿検査；3、6、12、18及び24ヶ月目に、各群の雌雄各10匹の動物を対象に、採尿ケージに1匹ずつ収容し、採取した。また6ヶ月時の1800ppm群雄の採取尿量が不十分であったため、対照群及び1800ppm群の雌雄について7ヶ月目にも実施した。以下の項目を検査した。

尿量、色調及び外観、pH、比重、尿蛋白、グルコース、ケトン体、
ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、沈渣

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		25	125	600	1800	25	125	600	1800
尿量	18ヶ月			220↑					

一元配置分散分析及びDunnett's t-検定 ↓↑: p<0.05
表中の数値は対照群に対する変動率(%)。

18ヶ月の検査において600ppm群雄で統計学的に有意な尿量の増加を示したが、他の群及び検査時期では同様な変化は認められなかった。

また他に特記すべき変化は認められなかった。

臓器重量；12及び24ヶ月の計画屠殺動物の各群の雌雄各10匹を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重及び脳重量比を算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎及び性腺

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		25	125	600	1800	25	125	600	1800
12ヶ月	最終体重	98	95	100	85↓	99	105	95	88
	腎臓	絶対			166↑				
		体重比			117↑	122↑			
		脳重量比			118↑				
脳	絶対							94↓	
24ヶ月	最終体重	120↑	105	103	96	103	104	85	89

一元配置分散分析及びDunnett's t-検定 ↓↑: p<0.05 ↓↓↑: p<0.01
表中の数値は対照群に対する変動率(%)。

12ヶ月計画屠殺群600ppm群雄において腎臓の絶対重量及び相対重量の有意な増加が認められた。しかし1800ppm群雄では体重比での増加は認められたものの絶対重量及び脳重量比では有意な増加は認められなかった。さらに24ヶ月計画屠殺群でも認められなかった。また12ヶ月計画屠殺群雌において脳の絶対重量の低下が認められたが、体重比では低下が認められないことから、体重減少に起因した低下であることが示唆された。

24ヶ月計画屠殺群では、いずれの臓器においても統計学的に有意な差は認められなかった。

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

肉眼的病理検査；全生存動物について検査した。

各群の各検査時期における観察では雌雄ともに対照群と同様の所見であり、検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

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

皮膚、乳腺、大腿部筋肉、大腿骨、胸骨、気管、肺、心臓、上行大動脈、胸部大動脈、胸腺、脾臓、骨髓（胸骨）、腸間膜リンパ節、唾液腺（顎下腺及び耳下腺）、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膵臓、肝臓、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、副腎、脳、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、坐骨神経、眼球、ハーダー腺及び病変部

鏡検を行った群及び臓器を以下に示した。

i. 12ヶ月計画屠殺動物；全群の肺、肝臓、腎臓及び24ヶ月計画屠殺群の検査で明らかになった標的臓器

ii. 24ヶ月計画屠殺動物；0及び1800ppm群は採取した全臓器。25、125及び600ppm群は肺、肝臓及び腎臓の他に24ヶ月計画屠殺群の検査で明らかになった標的臓器

iii. 非計画屠殺動物；全動物の全臓器

[非腫瘍性病変]

主要な組織学的病変を表1に示す。

対照群を含む全群に進行性心筋症、肝臓の線維化を伴う過形成などが散見されたが、いずれの症状もすべて対照群にも発症が認められており、検体投与による影響は認められなかった。

[腫瘍病変]

全動物の腫瘍性病変を表2に示す。

各投与群における良性及び悪性腫瘍数（転移は除く）、腫瘍総数及び腫瘍動物数を下表に示す。

性		雄					雌					
		0	25	125	600	1800	0	25	125	600	1800	
全動物	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
	腫瘍数	良性	53	53	32	59	43	99	87	102	94	117
		悪性	8	10	14	10	21	20	29	19	36	25
	腫瘍総数	61	63	46	69	64	119	116	121	130	142	
	腫瘍動物総数	40	42	30	39	38	47	48	51	47	50	

腫瘍の発現に、統計学的に有意な変化は認められなかった。

総腫瘍数は1800ppm群雌で若干高値であるが、臓器ごとの発現数では対照群と同様の傾向を示し、検体投与の影響は認められなかった。

部位別の発現腫瘍数を次表に示す。

投与群 (ppm)	雄					雌				
	0	25	125	600	1800	0	25	125	600	1800
下垂体	3/33	6/34	4/22	2/23	7/23	3/37	12/41	5/39	12/36	2/41
乳腺	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	14/43	10/42	9/46	17/59	13/47
副腎	0/11	0/6	2/6	1/12	1/10	0/20	2/14	0/17	2/15	2/23
肝臓	0/6	0/9	1/4	0/9	1/7	1/7	0/7	0/11	0/11	0/9
皮膚	0/0	1/2	2/4	2/6	6/10	0/0	2/3	2/2	0/0	0/6
甲状腺	1/2	0/0	1/2	0/2	0/3	0/4	2/3	0/0	3/5	2/6
脾臓	0/1	1/3	1/3	0/4	1/3	0/3	0/0	1/1	0/1	0/0
子宮/膣	-	-	-	-	-	1/3	0/3	0/2	0/0	5/9
筋骨格	1/1	1/1	0/0	0/0	3/3	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
脳	1/2	0/1	1/1	4/5	0/0	0/0	0/0	1/1	0/1	0/0
上皮小体	0/0	1/2	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0	0/0	0/0
精巣	0/0	0/2	0/0	0/4	0/1	-	-	-	-	-
リンパ腺	0/1	0/2	0/1	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	1/1
腎臓	0/1	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
胸腺	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0
骨髄	1/1	0/0	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
その他	1/2	0/1	1/1	0/1	0/0	1/1	1/3	0/0	1/2	0/0
合計	8/61	10/63	14/46	10/69	21/64	20/119	29/116	19/121	36/130	25/142

表中の数字は悪性腫瘍数/全腫瘍数。

その他は申請者が算出した。

臓器ごとの悪性腫瘍発現数において、1800ppm 群雄の皮膚で対照群と比較して高頻度であるが、同時期に同系統のラットで実施した2年間飼料混入投与試験における対照群と比較すると、発現は偶発的であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

同系統ラットにおける2年間飼料混入投与試験対照群雄の皮膚悪性腫瘍発生数との比較を下表に示す。

皮膚 悪性腫瘍病変	対照 データ	投与量 (ppm)				
		0	25	125	600	1800
皮脂腺癌	1/60					1/60
扁平上皮癌	2/60					3/60
血管肉腫					1/60	
線維肉腫			1/60	1/60		1/60
皮下血管肉腫	1/60					
皮下線維肉腫	1/60					
ジンバル腺癌						1/60
悪性線維性組織球腫				1/60		
合計	5/60	0/60	1/60	2/60	1/60	6/60

以上、本剤の2年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、125ppm 群以上の雄及び600ppm 群以上の雌で有意な体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められた。

従って、無毒性量は雄 25ppm (1.1mg/kg/日)、雌 125ppm (5.5mg/kg/日) と考えられた。

催腫瘍性は認められなかった。

表 1-1 非腫瘍性病変 (死亡:0-12ヶ月)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	25	125	600	1800	0	25	125	600	1800
検査動物総数		2	1	6	0	2	1	3	1	1	0
骨髄 (胸骨)	検査動物数	2	1	6	0	2	1	2	1	1	0
	過形成	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0
肺	検査動物数	1	1	6	0	2	1	3	1	1	0
	うっ血	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
	亜急性炎症	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0
心臓	検査動物数	1	1	6	0	2	1	3	1	1	0
	進行性心筋症	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	変性	0	1	5	0	1	1	1	1	1	0
肝臓	検査動物数	1	1	6	0	2	1	3	1	1	0
	脂肪化	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0
	うっ血	0	0	3	0	1	0	0	0	0	0
	線維化を伴う過形成	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0
	リンパ球性炎症	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0
	海綿状変性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	毛細管拡張	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	検査動物数	1	1	6	0	2	1	2	1	1	0
	ヘミデリン色素沈着	0	1	2	0	2	1	1	1	0	0
	過形成	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
胃	検査動物数	1	1	6	0	2	1	3	1	1	0
	壊死	0	1	3	0	1	0	0	0	0	0
腎臓	検査動物数	1	1	6	0	2	1	3	1	1	0
	腎盂腎炎	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	慢性腎症	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
前立腺/ 尿道	検査動物数	1	1	6	0	2					
	炎症、膿状	0	1	2	0	1					
脊髄	検査動物数	1	1	5	0	1	1	2	1	1	0
	変性	1	1	0	0	0	1	1	0	1	0
副腎腺	検査動物数	1	1	6	0	2	1	2	1	1	0
	過形成/肥大	0	0	2	0	0	0	0	1	1	0
脳	検査動物数	1	1	6	0	2	1	3	1	1	0
	拡張	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0
乳腺	検査動物数	0	1	0	0	0	1	3	1	1	0
	過形成/嚢胞状	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Mantel-Haenszel カイ二乗検定

表 1-2 非腫瘍性病変 (死亡:13-24 ヶ月)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	25	125	600	1800	0	25	125	600	1800
検査動物総数		27	30	26	29	28	24	24	30	26	25
骨髄 (胸骨)	検査動物数	26	30	25	27	27	24	24	30	23	25
	過形成	6	6	8	8	10	8	7	9	7	7
肺	検査動物数	27	30	25	28	28	24	24	30	23	25
	うっ血	11	10	11	9	8	3	6	13	3	4
	亜急性炎症	1	5	3	4	2	1	2	1	3	3
心臓	検査動物数	27	30	26	27	28	24	24	30	23	25
	進行性心筋症	19	20	14	16	13	10	7	9	5	6
	変性	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0
肝臓	検査動物数	24	30	26	28	27	24	24	30	23	25
	脂肪化	3	17	4	6	4	5	3	6	3	3
	うっ血	9	10	3	5	4	5	1	6	2	2
	線維化を伴う過形成	21	26	23	26	24	19	21	26	22	21
	リンパ球性炎症	4	2	3	0	4	1	3	2	3	4
	壊死	3	2	1	2	0	1	4	3	1	1
	海綿状変性	1	6	3	5	1	3	0	1	1	0
	毛細血管拡張	0	4	6	2	3	3	1	4	1	2
リンパ節 (腸間膜)	検査動物数	25	29	24	26	28	22	23	29	23	24
	過形成	6	12	14	5	6	3	9	16	7	10
脾臓	検査動物数	25	27	25	28	27	23	24	30	23	25
	ヘミゲリン色素沈着	10	9	10	9	10	10	8	14	8	16
	過形成	5	3	2	3	7	4	3	2	3	4
胃	検査動物数	22	27	25	25	25	23	22	26	21	23
	繊維化	6	12	7	5	8	3	3	6	2	5
	壊死	6	8	5	4	5	3	3	3	4	3
腎臓	検査動物数	25	29	25	28	27	22	22	26	23	19
	腎盂腎炎	2	1	0	0	2	2	1	1	4	0
	慢性腎症	22	26	24	27	24	13	14	8	7	5
前立腺/ 尿道	検査動物数	23	28	25	27	26					
	化膿性炎症	10	21	14	17	16					
精巣	検査動物数	25	29	25	28	27					
	変性萎縮	9	11	6	7	7					
精巣上体	検査動物数	25	29	25	28	27					
	精子数減少	7	7	4	7	7					

Mantel-Haenszel 相二乗検定

表 1-2 非腫瘍性病変（死亡:13-24 ヶ月）続き

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	25	125	600	1800	0	25	125	600	1800
検査動物総数		27	30	26	29	28	24	24	30	26	25
脊髄	検査動物数	27	29	23	26	28	24	24	29	23	25
	変性	14	17	13	12	21	9	7	12	14	12
副腎腺	検査動物数	25	30	26	28	27	24	24	29	22	25
	過形成/肥大	8	11	6	9	11	6	10	7	11	8
脳	検査動物数	25	29	24	27	28	24	24	29	23	25
	圧迫/転位	9	15	8	9	9	16	17	21	12	15
	拡張	8	11	7	9	9	13	15	17	13	10
乳腺	検査動物数	2	2	0	2	1	24	24	30	23	25
	過形成/嚢胞状	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0

Mantel-Haenszel 二乗検定

表 1-3 非腫瘍性病変 (計画屠殺:12ヶ月)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	25	125	600	1800	0	25	125	600	1800
検査動物総数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
骨髄 (胸骨)	検査動物数	10	10	10	10	10	10	4	0	2	10
	過形成	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0
肺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	亜急性炎症	0	2	1	0	4	4	3	0	1	4
心臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	進行性心筋症	7	0	1	0	3	5	0	0	0	0
	変性	0	4	7	5	6	1	5	4	5	1
肝臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	脂肪化	1	1	0	4	2	0	0	0	2	0
	線維化を伴う過形成	7	10	10	8	9	6	8	7	8	9
	リンパ球性炎症	4	8	9	3	6	3	3	2	4	4
	壊死	0	0	0	1	2	0	0	1	0	1
	海綿状変性	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	毛細管拡張	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1
脾臓	検査動物数	10	1	0	0	10	10	0	0	0	10
	ヘミグデリン色素沈着	0	0	0	0	1	3	0	0	0	6
胃	検査動物数	10	1	1	0	10	10	1	0	0	10
	繊維化	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2
腎臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	腎盂腎炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	慢性腎症	6	3	6	9	1	4	2	1	1	2
前立腺/ 尿道	検査動物数	10	0	0	0	10					
	炎症、膿状	0	0	0	0	5					
精巣	検査動物数	10	1	2	1	10					
	変性萎縮	1	1	2	1	0					
精巣上体	検査動物数	10	0	1	0	10					
	精子数減少	1	0	1	0	0					
脊髄	検査動物数	10	0	0	0	10	10	0	0	0	10
	変性	2	0	0	0	5	0	0	0	0	2
副腎腺	検査動物数	10	0	0	0	10	10	0	1	0	10
	過形成/肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
脳	検査動物数	10	0	0	0	10	10	1	0	0	10
	拡張	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
乳腺	検査動物数						10	4	2	6	10
	過形成/嚢胞状						2	1	2	3	1

Mantel-Haenszel カイ二乗検定

表 1-4 非腫瘍性病変 (計画屠殺:24ヶ月)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	25	125	600	1800	0	25	125	600	1800
検査動物総数		21	19	18	21	20	25	23	19	26	25
骨髄 (胸骨)	検査動物数	21	19	18	21	20	25	23	19	26	25
	過形成	5	2	0	6	5	6	4	2	1	11
肺	検査動物数	21	19	18	21	20	25	22	19	26	25
	うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	亜急性炎症	1	5	3	3	0	2	3	0	1	4
心臓	検査動物数	21	19	18	21	20	25	22	19	26	25
	進行性心筋症	17	17	14	16	15	6	1	0	0	6
	変性	0	0	0	0	0	2	15	13	9	7
肝臓	検査動物数	21	19	18	21	20	25	23	19	26	25
	脂肪化	5	3	4	4	6	6	7	3	3	7
	うっ血	0	2	5	7	0	1	0	0	0	0
	線維化を伴う過形成	21	15	17	18	20	20	12	15	24	22
	リンパ球性炎症	6	4	5	14	6	5	1	1	2	2
	壊死	0	1	0	0	0	2	3	0	0	0
	海綿状変性	9	5	6	4	9	3	2	1	1	2
	毛細管拡張	12	11	4	3	13	11	16	8	13	8
リンパ節 (腸間膜)	検査動物数	20	1	1	0	20	25	1	1	1	25
	過形成	3	0	0	0	9	9	0	0	1	19
脾臓	検査動物数	21	4	3	3	20	25	0	2	2	25
	ヘミデリン色素沈着	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	過形成	0	0	2	1	0	5	0	1	1	18
胃	検査動物数	21	3	5	3	20	25	6	0	2	25
	繊維化	18	2	2	3	14	14	3	0	0	14
	壊死	1	0	3	0	1	0	1	0	1	1
腎臓	検査動物数	21	19	18	21	20	25	23	19	26	25
	腎盂腎炎	2	0	1	1	1	2	1	1	0	4
	慢性腎症	21	19	18	21	20	7	3	1	1	3
前立腺/ 尿道	検査動物数	21	0	0	2	19					
	炎症、膿状	15	0	0	1	8					
精巣	検査動物数	21	6	5	5	20					
	変性萎縮	9	6	5	4	5					
精巣上体	検査動物数	21	0	0	2	20					
	精子数減少	7	0	0	1	3					

Mantel-Haenszel カイ二乗検定

表 1-4 非腫瘍性病変 (計画屠殺:24 ヶ月) 続き

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	25	125	600	1800	0	25	125	600	1800
検査動物総数		21	19	18	21	20	25	23	19	26	25
脊髄	検査動物数	21	0	0	0	20	25	0	0	0	25
	変性	17	0	0	0	20	10	0	0	0	9
副腎腺	検査動物数	21	1	1	2	20	25	12	10	7	25
	過形成/肥大	11	0	0	0	5	4	3	4	2	7
脳	検査動物数	21	3	4	2	20	25	10	5	10	25
	圧迫/転位	2	3	4	0	4	9	10	4	9	7
	拡張	1	0	3	0	2	6	5	2	5	4
乳腺	検査動物数	3	2	2	0	0	25	19	11	19	25
	過形成/嚢胞状	3	2	2	0	0	13	6	3	10	14

Mantel-Haenszel が二乗検定

表 1-5 非腫瘍性病変 (全動物)

投与量(ppm)		雄					雌				
		0	25	125	600	1800	0	25	125	600	1800
検査動物総数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
骨髄 (胸骨)	検査動物数	59	60	59	58	59	60	59	60	60	60
	過形成	11	8	13	14	15	14	12	11	8	18
肺	検査動物数	59	60	59	59	60	60	59	60	60	60
	うっ血	11	10	12	7	2	3	7	13	3	4
	亜急性炎症	2	13	9	7	6	7	8	1	5	11
心臓	検査動物数	59	60	60	58	60	60	59	60	60	60
	進行性心筋症	44	37	30	32	31	21	8	9	5	12
	変性	0	5	13	6	8	5	21	18	16	8
肝臓	検査動物数	56	60	60	59	59	60	60	60	60	60
	脂肪化	9	21	9	14	12	11	11	10	8	10
	うっ血	9	12	11	12	5	6	1	6	2	2
	線維化を伴う過形成	49	52	50	52	53	46	42	48	54	52
	リンパ球性炎症	14	15	18	17	16	10	8	5	9	10
	壊死	3	3	0	3	2	3	7	4	1	2
	海綿状変性	11	12	9	9	11	6	5	2	2	2
	毛細管拡張	12	15	11	6	17	15	17	12	14	11
リンパ節 (腸間膜)	検査動物数	56	31	31	26	60	58	26	31	25	59
	過形成	9	12	14	5	15	12	9	16	8	29
脾臓	検査動物数	57	33	34	31	59	59	26	33	26	60
	ヘミジデリン色素沈着	10	10	12	10	13	14	9	15	8	23
	過形成	5	3	4	4	7	9	4	3	4	22
胃	検査動物数	54	32	37	28	57	59	32	27	24	58
	繊維化	24	14	9	8	22	17	6	6	2	19
	壊死	7	9	11	4	7	3	4	3	5	4
腎臓	検査動物数	57	59	59	59	59	58	58	56	60	54
	腎盂腎炎	5	1	2	1	3	4	3	2	4	4
	慢性腎症	49	49	49	57	45	24	19	10	9	10
前立腺/ 尿道	検査動物数	55	29	31	29	57					
	炎症、膿状	25	32	16	18	30					
精巣	検査動物数	57	37	38	34	59					
	変性萎縮	19	18	13	12	12					
精巣上体	検査動物数	57	30	32	30	59					
	精子数減少	15	7	5	8	10					

Mantel-Haenszel カイ二乗検定

表 1-5 非腫瘍性病変 (全動物) 続き

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	25	125	600	1800	0	25	125	600	1800
検査動物総数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
脊髄	検査動物数	59	30	28	26	59	60	26	30	24	60
	変性	34	18	13	12	46	35	8	12	15	39
副腎腺	検査動物数	57	32	33	31	59	58	32	29	27	59
	過形成/肥大	19	11	8	9	16	5	0	3	1	5
脳	検査動物数	57	33	34	29	60	60	38	35	34	60
	圧迫/転位	11	18	12	9	13	25	27	25	21	22
	拡張	10	12	10	9	11	20	22	20	18	14
乳腺	検査動物数	5	5	2	2	1	60	50	44	49	60
	過形成/嚢胞状	5	3	2	1	0	24	17	14	13	27

Mantel-Haenszel カイ二乗検定

表 2-1 腫瘍性病変 (死亡:0-12 ヶ月)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	25	125	600	1800	0	25	125	600	1800
検査動物総数		2	1	6	0	2	1	3	1	1	0
乳腺	検査動物数	0	0	0	0	0	1	3	1	1	0
	M 腺癌	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
下垂体	検査動物数	1	1	6	0	2	1	3	1	1	0
	B 腺腫	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0
	M 癌	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0

Mantel-Haenszel カイ二乗検定

B : 良性腫瘍 M : 初期悪性腫瘍

表 2-2 腫瘍性病変 (死亡:13-24 ヶ月)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	25	125	600	1800	0	25	125	600	1800
検査動物総数		27	30	26	29	28	24	24	30	23	25
乳腺	検査動物数	2	2	0	2	1	24	24	30	23	25
	B 腺腫	0	0	0	0	0	3	0	2	1	1
	B 嚢胞状腺腫	0	0	0	0	0	1	4	5	1	4
	B 線維腺腫	0	0	0	0	1	7	4	13	8	5
	B 線維腫	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	M 腺癌	0	0	0	0	0	5	2	5	3	3
	M 線維肉腫	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0
骨髄/胸骨	検査動物数	26	30	25	27	27	0	0	0	0	0
	M 白血病	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	M 細網細胞肉腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
甲状腺	検査動物数	19	22	19	17	21	18	20	20	21	18
	B 腺腫	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
	B 嚢胞状腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	B 傍濾胞細胞腺腫	0	0	1	0	0	1	1	0	2	1
	M 傍濾胞細胞腺癌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	M 癌	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
上皮小体	検査動物数	26	29	26	27	27	22	24	28	22	24
	B 腺腫	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
	M 癌	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	24	30	26	28	27	24	24	30	23	25
	B 肝細胞腺腫	1	1	0	3	1	2	1	3	2	2
	M 肝細胞腫瘍	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
リンパ節 (腸間膜)	検査動物数	25	29	24	26	28	22	23	29	23	24
	B 血管腫	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
胸腺	検査動物数	19	22	15	19	18	19	17	21	16	17
	M リンパ腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	M 癌肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
下垂体	検査動物数	25	30	26	27	28	24	24	29	21	25
	B 腺腫	15	19	9	16	8	21	18	23	17	20
	M 癌	3	5	4	2	5	1	4	1	3	1
胃	検査動物数	22	27	25	25	25	23	22	26	21	23
	M 肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	M 腺癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

Mantel-Haenszel カイ二乗検定

B: 良性腫瘍 M: 初期悪性腫瘍

表 2-2 腫瘍性病変 (死亡:13-24 ヶ月) 続き

投与量(ppm)		雄					雌				
		0	25	125	600	1800	0	25	125	600	1800
検査動物総数		27	30	26	29	28	24	24	30	23	25
脾臓	検査動物数	23	27	24	27	25	23	23	26	22	21
	B 島細胞腺腫	1	1	1	2	1	1	0	0	1	0
	M 島細胞腺癌	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
盲腸	検査動物数	12	13	15	10	15	13	14	11	16	9
	M 硬化型腺癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
直腸	検査動物数	0	0	0	0	0	18	16	16	17	13
	M 平滑筋肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腎臓	検査動物数	25	29	25	28	27	22	22	26	23	19
	B 明細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	M 癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
副腎	検査動物数	25	30	26	28	27	24	24	29	22	25
	B 皮質腺腫	0	2	2	3	1	5	6	5	10	6
	M 癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	B 褐色細胞腫	2	3	2	6	4	0	1	4	1	2
	M 褐色細胞腫	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
子宮	検査動物数						24	24	29	21	24
	B 間質ホリブ						0	1	1	0	1
	M 硬化型腺癌						1	0	0	0	0
	M 平滑筋肉腫						0	0	0	0	1
膣	検査動物数						24	23	29	21	22
	M 肉腫						0	0	0	0	1
前立腺/ 尿道	検査動物数	23	28	25	27	26					
	M 腺癌	0	0	1	0	0					
精巣	検査動物数	25	29	25	28	27					
	B 間細胞腫	0	0	0	3	0					
膀胱	検査動物数	24	22	21	21	24	0	0	0	0	0
	B 移行上皮乳頭腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脳	検査動物数	25	29	24	27	28	24	24	29	23	25
	B 星状細胞腫	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	M 星状細胞腫	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	M 上衣細胞腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	M 髄膜腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	M 稀突起膠腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

Mantel-Haenszel カイ二乗検定

B: 良性腫瘍 M: 初期悪性腫瘍

表 2-2 腫瘍性病変 (死亡:13-24 ヶ月) 続き

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	25	125	600	1800	0	25	125	600	1800
検査動物総数		27	30	26	29	28	24	24	30	23	25
皮膚 (追加)	検査動物数	4	8	4	10	8	1	4	2	2	1
	B 嚢胞状腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	B 線維腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	B 線維腫	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0
	B 角化棘細胞腫	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	B 扁平上皮乳頭腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	M 腺癌	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	M 肉腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	M 癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	M 扁平上皮癌	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	M 悪性線維性組織球腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	M 線維肉腫	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
	M 血管肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	M ジンバル腺癌	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
リンパ節 (追加)	検査動物数	6	12	11	13	12	11	11	15	15	10
	B 血管腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	M 悪性線維性組織球腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	M リンパ腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	M ジンバル腺癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
骨格筋 (追加)	検査動物数	7	6	2	4	7	7	7	6	11	6
	B 腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	B 線維腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	M 血管肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	M 骨肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M 細網細胞肉腫	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	
呼吸器 (追加)	検査動物数	1	1	1	1	2	1	2	0	0	1
	M 肉腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
生殖器 (追加)	検査動物数	3	7	4	3	7	0	0	0	0	0
	B 嚢胞状腺腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	

Mantel-Haenszel 法二乗検定

B : 良性腫瘍 M : 初期悪性腫瘍

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

表 2-3 腫瘍性病変 (計画屠殺:12ヶ月)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	25	125	600	1800	0	25	125	600	1800
検査動物総数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
乳腺	検査動物数						10	4	2	6	10
	B 嚢胞状腺腫						0	1	0	0	0
	M 腺癌						0	0	0	1	1
肝臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	B 肝細胞腺腫	1	0	2	0	0	0	0	0	1	0
下垂体	検査動物数	10	0	0	0	9	10	2	1	1	10
	B 腺腫	2	0	0	0	0	0	1	1	0	0
副腎	検査動物数	0	0	0	0	0	10	0	1	0	10
	B 皮質腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
脳	検査動物数	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
	B 星状細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮	検査動物数						10	1	0	0	10
	B 腺腫						0	0	0	0	1

Mantel-Haenszel カイ二乗検定

B: 良性腫瘍 M: 初期悪性腫瘍

表 2-4 腫瘍性病変 (計画屠殺:24ヶ月)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	25	125	600	1800	0	25	125	600	1800
検査動物総数		21	19	18	21	20	25	23	19	26	25
乳腺	検査動物数						25	19	11	19	25
	B 腺腫						2	0	0	0	0
	B 嚢胞状腺腫						1	2	2	2	3
	B 線維腺腫						10	13	10	10	15
	B 線維腫						0	0	0	1	0
	M 腺癌						4	4	3	8	7
	M 乳頭状腺癌						3	0	0	0	0
	M 癌						0	0	0	1	0
	M 線維性組織球腫						0	0	0	1	0
	M 肉腫						0	0	1	0	0
甲状腺	検査動物数	21	0	0	1	20	25	5	0	5	25
	B 腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	B 嚢胞状腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	B 傍濾胞細胞腺腫	0	0	0	1	1	3	0	0	0	0
	M 傍濾胞細胞腺癌	0	0	0	0	0	0	2	0	2	2
上皮小体	検査動物数	21	0	1	0	20	25	5	0	4	25
	B 腺腫	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0
肝臓	検査動物数	21	19	18	21	20	25	23	19	26	25
	B 肝細胞腺腫	4	8	1	6	5	4	6	8	8	7
	M 肝細胞腺癌	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
リンパ節 (腸間膜)	検査動物数	20	1	1	0	20	22	1	1	1	25
	B 血管腫	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	検査動物数	0	0	0	0	0	25	0	2	2	25
	B 血管腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
下垂体	検査動物数	21	12	8	7	20	24	18	14	19	25
	B 腺腫	13	9	8	5	8	14	8	9	7	19
	M 癌	0	0	0	0	2	1	9	4	9	1
膵臓	検査動物数	21	1	2	3	20	25	1	1	0	25
	B 島細胞腺腫	0	1	1	2	1	2	0	0	0	0
	M 島細胞腺癌	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0
腎臓	検査動物数	21	19	18	21	20	25	23	19	26	25
	B 嚢胞状腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣	検査動物数	21	6	5	5	20					
	B 間細胞腫	0	2	0	1	1					

Mantel-Haenszel カイ二乗検定

B: 良性腫瘍 M: 初期悪性腫瘍

表 2-4 腫瘍性病変 (計画屠殺:24 ヶ月) 続き

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	25	125	600	1800	0	25	125	600	1800
検査動物総数		21	19	18	21	20	25	23	19	26	25
副腎	検査動物数	21	1	1	2	20	25	12	10	7	25
	B 皮質腺腫	3	0	0	0	1	12	3	7	2	10
	B 褐色細胞腫	6	1	0	2	3	2	2	0	0	2
	M 癌	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	M 褐色細胞腫	0	0	1	0	0	0	2	0	1	1
子宮	検査動物数						25	9	5	7	25
	B 間質ポリープ						2	2	1	0	2
子宮頸管	検査動物数						25	0	0	0	25
	M 扁平上皮癌						0	0	0	0	1
	M 肉腫						0	0	0	0	1
脳	検査動物数	21	3	4	2	20	25	10	5	10	25
	B 星状細胞腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	M 星状細胞腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脊髄	検査動物数	21	0	0	0	20	25	0	0	0	25
	B 星状細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚 (追加)	検査動物数	10	7	6	7	6	2	3	1	0	0
	B 基底細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	B 線維腫	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
	M 扁平上皮癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
骨格筋 (追加)	検査動物数	1	3	2	6	5	7	5	3	6	7
	B 線維腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	B 扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	M 扁平上皮癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Mantel-Haenszel カイ二乗検定

B: 良性腫瘍 M: 初期悪性腫瘍

表 2-5 腫瘍性病変 (全動物)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	25	125	600	1800	0	25	125	600	1800
検査動物総数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
乳腺	検査動物数	5	5	2	2	1	60	50	44	49	60
	B 腺腫	0	0	0	0	0	5	0	2	1	1
	B 嚢胞状腺腫	0	0	0	0	0	2	7	7	3	7
	B 線維腺腫	0	0	0	0	1	17	17	23	18	20
	B 線維腫	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0
	M 腺癌	0	0	0	0	0	9	7	8	12	11
	M 乳頭状腺癌	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
	M 癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	M 線維組織球腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	M 肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	M 線維肉腫	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0
坐骨神経	検査動物数	60	60	59	58	59	60	59	60	60	60
	M 細網細胞肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
骨髓/胸骨	検査動物数	59	31	32	29	60	60	59	60	60	60
	M 白血病	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	M 細網細胞肉腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
甲状腺	検査動物数	51	23	25	18	52	54	27	22	27	53
	B 腺腫	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2
	B 嚢胞状腺腫	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	B 傍濾胞細胞腺腫	0	0	1	1	1	4	1	0	2	1
	M 傍濾胞細胞腺癌	0	0	1	0	0	0	2	0	2	2
	M 癌	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
上皮小体	検査動物数	58	30	33	27	59	58	32	29	27	59
	B 腺腫	0	1	1	1	1	1	2	0	0	0
	M 癌	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	56	60	60	59	59	60	60	60	60	60
	B 肝細胞腺腫	6	9	3	9	6	6	7	11	11	9
	M 肝細胞腺癌	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0
リンパ節 (腸間膜)	検査動物数	56	31	31	26	60	58	26	31	25	59
	B 血管腫	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
脾臓	検査動物数	57	33	34	31	59	59	26	33	26	60
	B 血管腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
胸腺	検査動物数	42	23	21	19	42	46	18	22	17	44
	M 癌肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	M リンパ腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Mantel-Haenszel 検定

B: 良性腫瘍 M: 初期悪性腫瘍

表 2-5 腫瘍性病変（全動物） 続き

投与量(ppm)		雄					雌				
		0	25	125	600	1800	0	25	125	600	1800
検査動物総数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
下垂体	検査動物数	57	43	40	34	59	59	47	45	42	60
	B 腺腫	30	28	18	21	16	35	28	34	24	39
	M 癌	3	6	4	2	7	3	13	5	12	2
胃	検査動物数	54	32	37	28	57	59	32	27	24	58
	M 肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	M 腺癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
膵臓	検査動物数	55	30	32	30	56	59	27	28	23	56
	B 島細胞腺腫	1	2	2	4	2	3	0	0	1	0
	M 島細胞腺癌	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0
直腸	検査動物数	55	30	32	30	56	54	20	17	18	48
	M 平滑筋肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腎臓	検査動物数	57	59	59	59	59	58	58	56	60	54
	B 明細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	B 嚢胞状腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	M 癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
前立腺/ 尿道	検査動物数	55	29	31	29	57					
	M 腺癌	0	0	1	0	0					
精巣	検査動物数	57	37	38	34	59					
	B 間細胞腫	0	2	0	4	1					
膀胱	検査動物数	56	23	27	22	54	60	38	41	30	60
	B 移行上皮乳頭腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
副腎	検査動物数	57	32	33	31	59	60	38	41	30	60
	B 皮質腺腫	3	2	2	3	2	17	9	13	12	17
	B 褐色細胞腫	8	4	2	8	7	2	3	4	1	4
	M 癌	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
	M 褐色細胞腫	0	0	2	1	1	0	2	0	1	1
子宮	検査動物数						60	36	35	29	59
	B 腺腫						0	0	0	0	1
	B 間質ポリープ						2	3	2	0	3
	M 硬化型腺癌						1	0	0	0	0
	M 平滑筋肉腫						0	0	0	0	1

Mantel-Haenszel 二乗検定

B: 良性腫瘍 M: 初期悪性腫瘍

表 2-5 腫瘍性病変 (全動物) 続き

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	25	125	600	1800	0	25	125	600	1800
検査動物総数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
子宮頸管	検査動物数						60	26	30	22	57
	M 扁平上皮癌						0	0	0	0	1
	M 肉腫						0	0	0	0	1
膣	検査動物数						60	25	30	22	57
	M 扁平上皮癌						0	0	0	0	1
	M 肉腫						0	0	0	0	1
脳	検査動物数	57	33	34	29	60	60	38	35	34	60
	B 星状細胞腫	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0
	M 星状細胞腫	1	0	0	3	0	0	0	0	0	0
	M 稀突起膠腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	M 上衣細胞腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	M 髄膜腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
脊髄	検査動物数	59	30	28	26	59	60	38	35	34	60
	B 星状細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚 (追加)	検査動物数	15	20	11	17	14	4	10	3	4	1
	B 基底細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	B 線維腫	0	1	2	3	0	0	1	0	0	0
	B 嚢胞状腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	B 線維腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	B 角化棘細胞腫	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	B 扁平上皮乳頭腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	M 腺癌	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	M 癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	M 肉腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	M 扁平上皮癌	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
	M 悪性線維性組織球腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	M 線維肉腫	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
	M 血管肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
M ジンバル腺癌	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	
リンパ節 (追加)	検査動物数	15	16	18	17	21	24	22	19	26	28
	B 血管腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	M 悪性線維性組織球腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	M リンパ腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

Mantel-Haenszel カイ二乗検定

B: 良性腫瘍 M: 初期悪性腫瘍

表 2-5 腫瘍性病変（全動物）続き

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	25	125	600	1800	0	25	125	600	1800
検査動物総数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
骨格筋 (追加)	検査動物数	9	9	5	10	14	17	16	13	20	17
	B 腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	B 線維腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	B 扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	M 扁平上皮癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	M 血管肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	M 骨肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	M 細網細胞肉腫	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
呼吸器 (追加)	検査動物数	1	1	2	1	2	1	2	0	0	1
	M 肉腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
生殖器 (追加)	検査動物数	9	11	10	10	9					
	B 嚢胞状腺腫	0	1	0	0	0					

Mantel-Haenszel カイ二乗検定

B: 良性腫瘍 M: 初期悪性腫瘍

③ マウスを用いた発がん性試験

(資料No. 5-(3))

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 1987 年

検体純度 : %

供試動物 : Cr1:CD-1(ICR)BR マウス、約 6 週齢、体重範囲 雄 27-32g 雌 21-27g、
1 群雌雄各 60 匹

投与期間 : 18 ヶ月 (1984 年 12 月 3 日-1986 年 6 月 12 日)

投与方法 : 検体を 0、25、250 及び 2400ppm の濃度で飼料に混入し、18 ヶ月にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎月 1 回調製し、毎週交換した。

12 ヶ月間の投与後各群 10 匹を血液学的検査のため屠殺した。

投与量設定根拠 :

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 少なくとも 1 日 2 回観察した。また、週 1 回詳細な身体検査を全動物について行った。

試験終了時の生存率を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	25	250	2400
生存率 (%)	雄	52	42	40	36
	雌	52	48	42	40

Mantel-Haenzel 検定

次に計画屠殺以外の理由で死亡した動物の死亡発現までの日数の中央値を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	25	250	2400
死亡発現日数 (日)	雄	442	469	456	470
	雌	478	488	487	435

Wilcoxin's 順位和検定

各群に有意差は認められず、また性差も認められなかった。

症状として、一過性ではあるが、250 及び 2400ppm 群の雄で着色鼻漏が認められた。触知可能な腫瘍の発現頻度を次表に示す。

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)	雄				雌			
	0	25	250	2400	0	25	250	2400
発現動物数	13	12	12	5	6	2	1	1
総腫脹数*	16	15	18	8	7	2	2	1

*: 総腫脹数は申請者が算出した。

触知可能な腫瘍の発現頻度に投与の影響は認められなかった。

体重変化; 投与開始後、投与 13 週までは毎週、それ以降は 4 週間に 1 回、全生存動物について測定した。また、12ヶ月目の途中検査時及び投与終了時も実施した。

主要期間における累積体重増加量の、対照群に対する変動率(%)を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	25	250	2400	25	250	2400
2 週	100	100	100	100	100*	96
3 週	100	100	100	104	104 ↑	104
5 週	100	103	100	100	104 ↑	100
6 週	97	100	97	104	104 ↑	100
8 週	100	103 ↑	100	100	100	97
9 週	100	103	97	103	103 ↑	103
11 週	98	100	95 ↓	100	103	97
33 週	100	102	100	103	100	97
41 週	96	100	98	106 ↑	103	100
77 週	98	100	98	103	100	100
0-77 週	94	94	94	100	93	100

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

表中の数値は対照群に対する変動率(%)。

2400ppm 群雄の 11 週目に有意な減少が認められたが、他の検査時では認められず生物学的意義のある変化とは考えられなかった。また、全試験期間を通しての体重増加量においても雌雄ともに対照群と比べ有意な変化は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率; 投与 13 週までは毎週、それ以降は 4 週間に 1 回測定した。また、試験期間を通じて食餌効率 (g 体重増加量 / g 摂餌量 × 100) も算出した。

主要期間における摂餌量の対照群に対する変動率(%)を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	25	250	2400	25	250	2400
4週	104	100	115↑	98	92	111↑
5週	80↓	94	88↓	96	94	102
6週	90↓	96	96	91	91	96
7週	111↑	109	107	104	102	108
11週	90↓	92↓	96	102	92	102
12週	112↑	119↑	119↑	109	102	104
13週	94	90↓	94	94	94	104
21週	88↓	85↓	90	95	93	91
29週	98	90↓	96	100	96	100
33週	86↓	82↓	82↓	92	83↓	98
37週	90↓	85↓	82↓	95	95	95
41週	102	96	111↑	98	100	100
45週	92↓	94	98	102	102	102
49週	107↑	105	102	98	102	105
77週	92	96	114↑	100	104	111
0-77週	96	96	98	98	98	100

Dunnett 検定 ↓↑: p<0.05 ↓↓↑↑: p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)。

食餌効率の対照群に対する変動率(%)を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	25	250	2400	25	250	2400
1週	94	108	80↓	122	78	152↑
2週	94	107	98	64	173↑	41↑
3週	108	72	88	110	119	167↑
4週	124	76	90	128	68	44↓
5週	96	225↑	58	78	106	150
8週	167	200↑	192↑	123	96	92
11週	63↓	50↓	44↓	150	127	100
12週	450↑	350	950↑	83	50	100
17週	67↓	92	67↓	113	88	150
21週	67	133	67	200	233↑	200
29週	67	67	33↓	133	67	67
33週	- [0.1]	- [0.2]	- [0.3]↑	33	167	67
37週	100	200	200	250	100	350↑
41週	83	83	50	200	225↑	100
61週	100	100	133	200	160	280↑
65週	150	100	400↑	180	60	80
77週	250	100	50	100	25	50
0-77週	00	111	78	114	114	129

Dunnett 検定 ↓↑*: p<0.05 ↓↓↑↑: p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)。 []算出不能のため実数値を示した。

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

摂餌量及び食餌効率ともに有意な差が散見されたが、これらに一定の傾向はなく、検体投与による影響は認められなかった。また試験期間を通じての平均摂餌量及び平均食餌効率に有意差は認められなかった。

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

結果を次表に示す。

投与量 (ppm)		25	250	2400
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.8	27	274
	雌	3.4	34	342

血液学的検査；12ヶ月検査時、18ヶ月検査時ともに各群10匹の腹大動脈より採血し、以下の項目について行った。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、総白血球数、血小板、網赤血球数*1、白血球百分率*2

*1：ヘマトクリット値が34%以下で貧血が疑われる場合のみ実施

*2：対照群及び2400ppmの一部及び250ppm群雌12ヶ月の全検査動物について実施

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		25	250	2400	25	250	2400
白血球数	12ヶ月				128	267↑	167
リンパ球	12ヶ月				130	256↑	187
分葉好中球	12ヶ月				135	290↑	141

Dunnett 検定 ↓↑：p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)。

250ppm群雌の12ヶ月目において白血球数、リンパ球数及び分葉好中球数の有意な増加が認められたが、同群の18ヶ月目及び2400ppm群では同様の傾向が認められなかったことから、250ppm群雌で認められた増加には毒性学的意義は無いものと考えられた。

臓器重量；計画屠殺時の各群10匹について、以下の臓器重量を測定し、体重比及び対脳重量比を算出した。

肝臓、腎臓、精巣及び脳

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		25	250	2400	25	250	2400
12ヶ月							
最終体重		95	98	90	96	99	90
肝臓	体重比						125↑
18ヶ月							
最終体重		99	100	94	103	104	85
肝臓	体重比						125↑

Dunnett 検定 ↓↑：p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率(%)。

2400ppm群雌において、12ヶ月及び18ヶ月解剖時の肝臓の体重比が統計学的に有意に増加した。しかし絶対重量及び脳重量比では有意な変化は認められなかったことから、体重の軽度の低下が体重比に影響した可能性が考えられた。

肉眼的病理検査；全動物を対象として実施した。

主要な変化を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	250	2400	0	25	250	2400
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
肺	全体的変色					2	4	5	8↑
	部分的変色	2		1		4	2	3	3
肝臓	全体的変色				5	1		1	4
	全体的退色	2		1		1	2		
	部分的変色	2	3	5	9↑	1	2	2	3
腎臓	全体的変色		2	2	7↑		2	3	3
	全体的退色	6	4	7	9	7	3	8	8
	部分的変色	1	3	1	3	1	1	1	4
	粗粒化	1	4	4	2	2	3	7	13↑

Mantel-haenzel 検定 ↓↑ : p< 0.05 ↓↓↑ : p< 0.01

表中の数値は発現動物数

2400ppm 群では、雄で肝臓及び腎臓の変色が認められ、雌では肺の変色及び腎臓の粗粒化が認められた。肺(雌)及び腎臓(雄)における変色はうっ血と関連した所見と考えられ、また腎臓表面の粗粒化(雌)はアミロイドによるものと考えられた。肝臓の部分的変色(雄)には5種類もの色の違いが認められ、特定の組織変化を示唆するものではなかった。従って、これら変化には毒性学的意義はないものと考えられた。対照、25ppm 及び 250ppm 群において見られた所見は同系統のマウスの長期飼育時にしばしば認められるものであった。

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

皮膚、乳腺、大腿部筋肉、大腿・脛骨及び関節、胸骨、鼻腔、副鼻腔、
 鼻咽頭、咽頭、気管、肺、心臓、上行大動脈、胸部大動脈、胸腺、脾臓、
 骨髄(胸骨)、腸間膜リンパ節、縦隔リンパ節、唾液腺(顎下及び耳下腺)、
 食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膵臓、肝臓、胆のう、
 腎臓、膀胱、精巣、精巣上部、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣*、膺、
 子宮頸部、子宮、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、脳、
 脊髄(頸部、胸部及び腰部)、坐骨神経、眼球、ハーダー腺、病変部

鏡検を行った群及び臓器を以下に示した。

- i. 12ヶ月計画屠殺動物；全群の肺、肝臓、腎臓及び18ヶ月計画屠殺群の検査で明らかになった標的臓器
- ii. 18ヶ月計画屠殺動物；0及び2400ppm群は採取した全臓器。25及び250ppm群は肺、肝臓及び腎臓の他に18ヶ月計画屠殺群の検査で明らかになった標的臓器
- iii. 非計画屠殺動物；全動物の全臓器

[非腫瘍性病変]

本試験で認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

2400ppm 群雄の胃粘膜の石灰化及び膵臓のアミロイド症、同群雌の腎臓の腎乳頭石灰化において有意な増加が認められたが、250ppm 群以下において有意な増加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。

またアミロイド症は散在的に認められたが、これは同系統のマウスにおいてしばしば認められる所見であった。

[腫瘍性病変]

本試験で認められた全ての腫瘍性病変を表2に示す。

検体投与に関連すると考えられる腫瘍は認められなかった。

各群における良性及び悪性腫瘍数、腫瘍総数、腫瘍動物数を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌				
		0	25	250	2400	0	25	250	2400	
検査動物総数		60	60	60	60	60	60	60	60	
合計	腫瘍数	良性	18	9	18	22	3	2	9	9
		悪性	2	14	8	2	11	3	3	8
	腫瘍総数	20	23	26	24	14	5	12	17	
	腫瘍動物総数	16	17	19	18	14	3	10	16	

Mantel-Haenzel 検定

以上、本剤を 2400ppm までの用量でマウスに 18 ヶ月にわたり混餌投与した結果、250 及び 2400ppm 群の雄で着色鼻漏が一過性に認められた。また 2400ppm 群雌において肝臓の相対重量の増加が認められた。組織学的検査において、同群雄では胃粘膜の石灰化及び脾臓のアミロイド症、雌では腎乳頭の石灰化の発生頻度が増加した。

従って、本試験における無毒性量は雄 25ppm (2.8mg/kg/日)、雌 250ppm (34mg/kg/日) と考えられた。催腫瘍性は認められなかった。

表 1-1 非腫瘍性病変 (死亡:0-12 ヶ月)

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	250	2400	0	25	250	2400
検査動物総数		6	3	2	0	6	0	3	8
副腎	検査動物数	6	3	2	0	6	0	2	8
	アミロイド症	2	0	0	0	0	0	1	3
	コロイド・リポフスチン変性	2	1	1	0	0	0	0	2
	皮質過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
	紡錘形細胞過形成	3	1	0	0	2	0	2	3
盲腸	検査動物数	4	0	0	0	5	0	2	7
	アミロイド症	0	0	0	0	1	0	0	2
十二指腸	検査動物数	5	1	0	0	6	0	3	4
	アミロイド症	0	0	0	0	1	0	1	2
精巣上体	検査動物数	6	3	2	0				
	アミロイド症	1	0	0	0				
心臓	検査動物数	6	3	2	0	6	0	3	8
	アミロイド症	1	0	0	0	0	0	0	0
	変性	0	0	0	1	0	0	0	0
	炎症	1	1	0	0	0	0	1	0
回腸	検査動物数	6	0	0	0	4	0	2	4
	アミロイド症	5	0	0	0	1	0	1	3
空腸	検査動物数	5	1	0	0	5	0	2	6
	アミロイド症	2	0	0	0	1	0	0	5
腎臓	検査動物数	6	3	2	0	6	0	3	8
	アミロイド症	5	0	0	0	1	0	1	5
	炎症	4	2	2	0	0	0	2	1
	尿細管上皮過形成	0	1	0	0	0	0	0	1
	尿細管上皮色素沈着	0	1	0	0	1	0	0	0
	尿細管変性	1	0	0	0	1	0	0	0
	尿細管拡張	1	0	0	0	0	0	0	0
	尿細管蛋白様円柱	0	0	0	0	1	0	0	0
肝臓	検査動物数	5	3	2	0	6	0	3	8
	アミロイド症	1	0	0	0	0	0	1	2
	単細胞壊死	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	1	0
	炎症	1	0	1	0	0	0	1	1
	非化膿性胆管周囲炎	1	1	0	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節	検査動物数	1	1	2	0	4	0	3	6
	アミロイド症	1	0	0	0	0	0	0	3
縦隔リンパ節	検査動物数	1	1	2	0	4	0	3	5
	アミロイド症	1	0	0	0	0	0	0	0

Mantel-Haenszel カイ二乗検定

表 1-1 非腫瘍性病変（死亡:0-12ヶ月）続き

投与量(ppm)		雄				雌			
		0	25	250	2400	0	25	250	2400
検査動物総数		6	3	2	0	6	0	3	8
卵巣	検査動物数					6	0	3	8
	アミロイド症					2	0	2	5
	嚢胞					2	0	1	1
上皮小体	検査動物数	6	2	2	0	6	0	3	7
	アミロイド症	1	0	0	0	0	0	0	1
膵臓	検査動物数	5	3	2	0	6	0	3	8
	アミロイド症	1	0	0	0	0	0	0	0
唾液腺- 耳下腺	検査動物数	5	3	2	0	6	0	3	8
	アミロイド症	2	0	0	0	0	0	0	0
胃	検査動物数	6	3	1	0	6	0	3	7
	アミロイド症	1	0	0	0	0	0	1	1
精巣	検査動物数	6	3	2	0				
	アミロイド症	2	0	0	0				
	石灰化	1	0	0	0				
	精細管変性	2	3	0	0				
甲状腺	検査動物数	6	3	1	0	6	0	3	8
	アミロイド症	2	0	0	0	0	0	0	3
子宮	検査動物数					6	0	3	8
	嚢胞状子宮内膜過形成					0	0	2	2

Mantel-Haenszel カイ二乗検定

表 1-2 非腫瘍性病変 (死亡:13-18 ヶ月)

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	250	2400	0	25	250	2400
検査動物総数		19	26	28	31	18	26	26	22
副腎	検査動物数	17	26	28	31	18	26	26	22
	アミロイド症	17	24	26	30	17	25	25	20
	セロト・ホ・フスチン変性	12	15	10	16	0	0	4	0
	皮質過形成	5	6	7	6	0	0	0	0
	紡錘形細胞過形成	7	11	16	16	15	18	26	15
盲腸	検査動物数	11	16	20	19	8	17	13	12
	アミロイド症	3	10	10	12	1	1	1	1
結腸	検査動物数	8	9	17	14	6	14	9	8
	アミロイド症	4	4	10	8	0	0	0	1
十二指腸	検査動物数	16	20	25	29	13	23	22	19
	アミロイド症	16	19	24	29	11	22	18	18
精巣上体	検査動物数	18	25	28	31				
	アミロイド症	2	15	18	12				
心臓	検査動物数	18	26	28	31	18	26	26	22
	アミロイド症	18	24	26	30	14	19	20	14
	変性	16	19	21	25	0	0	0	0
	炎症	18	16	21	23	0	4	1	0
回腸	検査動物数	19	26	29	32	12	18	17	12
	アミロイド症	12	16	18	21	11	17	16	11
空腸	検査動物数	11	15	20	21	12	19	17	12
	アミロイド症	11	15	19	20	10	18	16	11
腎臓	検査動物数	17	26	28	31	18	25	26	22
	アミロイド症	17	24	26	30	16	23	4	21
	腎乳頭石灰化	1	7	3	6	1	1	0	7
	炎症	17	24	26	30	10	8	6	5
	尿細管上皮過形成	14	18	21	24	9	15	13	14
	尿細管上皮色素沈着	13	15	15	20	6	9	4	5
	尿細管変性	7	11	14	13	9	7	13	11
	尿細管拡張	16	20	21	25	3	3	4	4
	尿細管蛋白様円柱	13	12	13	16	5	16	10	6
咽頭	検査動物数	18	24	28	31	18	25	26	22
	アミロイド症	3	7	12	9	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	17	25	28	31	18	24	26	22
	アミロイド症	17	22	25	30	16	21	24	19
	単細胞壊死	5	3	7	5	0	0	0	0
	肝細胞肥大	0	0	0	0	0	2	4	0
	炎症	8	15	12	22	0	0	0	0
	非化膿性胆管周囲炎	6	13	14	16	0	0	0	0

Mantel-Haenszel カイ二乗検定

表 1-2 非腫瘍性病変 (死亡:13-18 ヶ月) 続き

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	250	2400	0	25	250	2400
検査動物総数		19	26	28	31	18	26	26	22
腸間膜リンパ節	検査動物数	13	23	27	29	14	25	24	17
	アミロイド症	1	11	20	19	6	13	14	3
縦隔リンパ節	検査動物数	12	21	22	25	14	23	20	18
	アミロイド症	0	0	2	0	1	2	1	0
卵巢	検査動物数					18	25	26	22
	アミロイド症					17	25	25	19
	嚢胞					13	10	15	6
上皮小体	検査動物数	16	21	26	28	15	24	21	21
	アミロイド症	12	18	22	22	11	16	14	15
脾臓	検査動物数	17	22	28	30	15	24	25	20
	アミロイド症	2	1	2	11	2	3	0	0
	炎症	5	2	9	8	0	0	1	0
唾液腺- 耳下腺	検査動物数	17	25	27	31	18	26	26	21
	アミロイド症	18	23	25	30	14	25	25	18
脾臓	検査動物数	17	24	28	31	18	24	26	22
	アミロイド症	13	16	22	14	12	18	18	12
胃	検査動物数	16	24	28	31	17	25	26	20
	アミロイド症	16	19	26	30	7	15	13	5
	石灰化	2	1	5	11	2	7	6	2
精巣	検査動物数	18	26	28	32				
	アミロイド症	15	21	20	27				
	石灰化	13	9	15	21				
	精細管変性	13	19	23	28				
	血管フィブリン変性	10	6	12	15				
甲状腺	検査動物数	18	26	28	31	18	25	26	22
	アミロイド症	18	23	26	28	16	23	22	18
子宮	検査動物数					18	25	26	21
	嚢胞状子宮内膜過形成					8	14	15	12

Mantel-Haenszel の二乗検定

表 1-3 非腫瘍性病変 (計画屠殺:12ヶ月)

投与量(ppm)		雄				雌			
		0	25	250	2400	0	25	250	2400
検査動物総数		9	10	10	10	10	10	10	10
副腎	検査動物数	0	10	10	0	10	10	10	10
	アミロイド症	0	7	8	0	0	0	0	0
	セイト・ホッフ変性	0	8	7	0	0	0	0	0
	皮質過形成	0	4	1	0	0	0	0	0
	紡錘形細胞過形成	0	3	3	0	0	0	0	0
心臓	検査動物数	0	0	0	0	10	10	10	10
	アミロイド症	0	0	0	0	4	3	5	5
	炎症	0	0	0	0	0	1	1	1
腎臓	検査動物数	9	10	10	10	10	10	10	10
	アミロイド症	7	7	9	7	5	6	7	7
	炎症	9	9	10	9	7	6	5	5
	尿細管上皮過形成	5	5	8	9	3	2	1	6
	尿細管上皮色素沈着	0	0	2	2	0	1	0	0
	尿細管変性	1	0	1	5	0	3	1	3
	尿細管拡張	1	0	4	4	0	2	2	1
	尿細管蛋白様円柱	0	0	2	3	4	2	4	5
肝臓	検査動物数	9	10	10	10	10	10	10	10
	アミロイド症	5	5	7	6	2	4	4	7
	単細胞壊死	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝細胞肥大	0	0	0	0	5	5	7	5
	炎症	7	7	9	7	5	8	5	5
	非化膿性胆管周囲炎	5	2	1	4	0	0	0	0
腸間膜リンパ節	検査動物数	0	1	0	0	0	2	0	1
	アミロイド症	0	1	0	0	0	0	0	0
縦隔リンパ節	検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0
	アミロイド症	0	0	0	0	1	0	0	0
卵巣	検査動物数					4	3	3	5
	アミロイド症					1	1	1	2
	嚢胞					4	0	1	2
脾臓	検査動物数	9	10	10	10	1	3	2	2
	アミロイド症	0	0	0	0	1	0	0	1
	炎症	2	3	5	4	0	0	0	0
胃	検査動物数	9	10	10	10	10	10	10	10
	アミロイド症	7	7	9	7	0	0	0	0
子宮	検査動物数					4	6	5	4
	嚢胞状子宮内膜過形成					2	5	3	1

Mantel-Haenszel カイ二乗検定

表 1-4 非腫瘍性病変 (計画屠殺:18ヶ月)

投与量(ppm)		雄				雌			
		0	25	250	2400	0	25	250	2400
検査動物総数		26	21	20	18	26	24	21	20
副腎	検査動物数	26	21	20	18	26	1	0	20
	アミロイド症	9	5	7	3	14	0	0	8
	ヒト・リボ・スフィン変性	19	16	14	17	0	0	0	0
	皮質過形成	5	11	12	10	0	0	0	0
	紡錘形細胞過形成	13	11	12	10	25	1	0	20
盲腸	検査動物数	26	0	0	18	26	1	1	20
	アミロイド症	4	0	0	2	0	0	0	0
結腸	検査動物数	26	0	0	18	26	0	1	20
	アミロイド症	7	0	0	2	0	0	0	1
十二指腸	検査動物数	26	1	0	18	26	3	5	20
	アミロイド症	9	0	0	3	11	3	4	8
精巣上体	検査動物数	26	0	1	18				
	アミロイド症	5	0	0	1				
心臓	検査動物数	26	0	0	18	26	24	21	20
	アミロイド症	9	0	0	3	10	8	10	8
	変性	19	0	0	11	0	0	0	0
	炎症	19	0	0	11	2	2	2	0
回腸	検査動物数	26	1	0	18	26	2	1	20
	アミロイド症	12	0	0	4	12	2	1	8
空腸	検査動物数	26	1	0	18	26	1	1	20
	アミロイド症	9	0	0	3	11	0	1	8
腎臓	検査動物数	26	21	20	18	26	24	21	20
	アミロイド症	9	5	6	2	12	14	10	9
	腎乳頭石灰化	4	2	4	1	0	0	0	0
	炎症	26	21	19	18	16	12	13	13
	尿細管上皮過形成	25	18	17	16	9	6	12	8
	尿細管上皮色素沈着	3	0	4	3	2	0	2	1
	尿細管変性	9	8	12	9	5	4	6	3
	尿細管拡張	5	3	3	5	7	2	3	3
	尿細管蛋白様円柱	5	1	4	5	17	14	13	11
咽頭	検査動物数	26	1	0	16	26	0	0	20
	アミロイド症	4	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	26	21	20	18	26	24	21	20
	アミロイド症	9	3	7	3	8	8	10	8
	単細胞壊死	10	3	4	2	0	0	0	0
	肝細胞肥大	0	0	0	1	9	13	8	11
	炎症	25	18	16	15	19	14	12	15
	非化膿性胆管周囲炎	22	15	10	10	0	0	0	0

Mantel-Haenszel カイ二乗検定

表 1-4 非腫瘍性病変 (計画屠殺:18ヶ月) 続き

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	250	2400	0	25	250	2400
検査動物総数		26	21	20	18	26	24	21	20
腸間膜リンパ節	検査動物数	26	2	5	18	26	10	8	20
	アミロイド症	8	0	2	1	2	1	1	1
縦隔リンパ節	検査動物数	5	1	0	11	22	4	2	19
	アミロイド症	0	0	0	0	1	0	0	0
卵巣	検査動物数					26	9	11	20
	アミロイド症					9	4	2	6
	嚢胞					17	7	9	13
上皮小体	検査動物数	24	0	0	15	25	1	0	19
	アミロイド症	5	0	0	2	8	1	0	3
脾臓	検査動物数	26	21	20	18	26	0	1	20
	アミロイド症	1	2	0	0	3	0	0	0
	炎症	11	10	8	6	3	0	0	3
唾液腺 耳下腺	検査動物数	26	0	0	18	25	0	0	20
	アミロイド症	9	0	0	3	4	0	0	0
脾臓	検査動物数	26	4	1	18	26	8	9	20
	アミロイド症	5	2	0	0	7	2	5	4
胃	検査動物数	26	21	20	18	26	1	0	20
	アミロイド症	10	4	6	3	5	0	0	3
	石灰化	0	1	0	1	0	0	0	0
精巣	検査動物数	26	2	0	18				
	アミロイド症	8	0	0	2				
	石灰化	9	1	0	4				
	精細管変性	20	2	0	16				
	血管フィブリノイド変性	2	1	0	0				
甲状腺	検査動物数	26	1	0	18	26	1	0	20
	アミロイド症	9	1	0	3	10	1	0	6
子宮	検査動物数					26	17	15	20
	嚢胞状子宮内膜過形成					21	16	14	17

Mantel-Haenszel カイ二乗検定

表 1-5 非腫瘍性病変 (全動物)

投与量(ppm)		雄				雌			
		0	25	250	2400	0	25	250	2400
検査動物総数		60	60	60	60	60	60	60	60
副腎	検査動物数	49	60	60	49	50	27	28	50
	アミロイド症	28	36	41	33	31	25	26	31
	コイト・ボッフ変性	33	40	32	33	14	8	8	19
	皮質過形成	21	21	20	16	0	0	0	0
	紡錘形細胞過形成	23	26	31	26	42	19	28	38
盲腸	検査動物数	41	16	20	38	39	18	16	39
	アミロイド症	7	10	10	12	2	1	1	2
結腸	検査動物数	38	9	17	33	37	14	12	34
	アミロイド症	11	4	10	8	0	0	0	2
十二指腸	検査動物数	47	22	25	47	45	26	30	43
	アミロイド症	27	19	24	32	23	25	26	28
精巣上体	検査動物数	50	28	31	49				
	アミロイド症	8	15	18	13				
心臓	検査動物数	50	29	30	49	60	60	60	60
	アミロイド症	28	24	26	33	28	30	35	27
	変性	35	19	21	36	0	0	0	0
	炎症	38	17	21	34	2	7	5	1
回腸	検査動物数	44	17	20	39	42	20	20	36
	アミロイド症	29	16	18	25	24	19	18	22
空腸	検査動物数	42	17	20	39	43	20	20	38
	アミロイド症	22	15	19	23	22	18	17	24
腎臓	検査動物数	58	60	60	59	60	59	60	60
	アミロイド症	28	36	41	39	34	43	42	42
	腎乳頭石灰化	32	23	24	35	1	1	0	7↑
	炎症	56	56	57	57	33	26	26	24
	尿細管上皮過形成	44	42	46	49	21	23	26	29
	尿細管上皮色素沈着	16	16	21	25	9	10	6	6
	尿細管変性	18	19	27	27	17	14	20	18
	尿細管拡張	23	23	28	34	10	7	9	8
	尿細管蛋白様円柱	18	13	19	24	27	32	27	22
咽頭	検査動物数	50	28	30	47	50	25	29	50
	アミロイド症	7	7	12	9	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	57	59	60	59	60	58	60	60
	アミロイド症	32	30	39	39	26	33	39	36
	単細胞壊死	16	6	11	8	0	0	0	0
	肝細胞肥大	0	0	0	0	14	20	16	19
	炎症	41	40	38	44	29	24	22	22
	非化膿性胆管周囲炎	34	31	25	30	0	0	0	0

Mantel-Haenszel 2乗検定 ↓↑: p<0.05

表 1-5 非腫瘍性病変 (全動物) 続き

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	250	2400	0	25	250	2400
検査動物総数		60	60	60	60	60	60	60	60
腸間膜リンパ節	検査動物数	44	28	32	47	44	37	35	4
	アミロイド症	21	12	2	20	8	14	15	7
縦隔リンパ節	検査動物数	28	23	24	36	41	27	25	42
	アミロイド症	1	0	2	0	2	2	1	0
卵巣	検査動物数					54	37	43	55
	アミロイド症					29	29	29	32
	嚢胞					36	17	27	22
上皮小体	検査動物数	46	23	28	43	46	25	24	47
	アミロイド症	18	18	22	24	19	17	14	19
膵臓	検査動物数	57	56	60	58	47	24	29	48
	アミロイド症	4	3	2	11↑	5	3	0	0
	炎症	18	15	22	18	3	0	1	3
唾液腺-耳下腺	検査動物数	49	29	30	49	50	26	29	49
	アミロイド症	29	23	25	33	23	15	25	26
脾臓	検査動物数	48	31	30	50	51	35	39	52
	アミロイド症	18	18	22	14	20	20	23	17
胃	検査動物数	57	58	59	59	49	26	29	47
	アミロイド症	34	30	41	40	12	15	13	9
	石灰化	2	2	5	12↑	2	7	6	2
精巣	検査動物数	50	31	30	50				
	アミロイド症	25	20	20	29				
	石灰化	23	10	15	25				
	精細管変性	35	24	23	44				
	血管フィブリノイド変性	12	7	12	15				
甲状腺	検査動物数	50	30	9	49	50	26	29	50
	アミロイド症	29	24	26	31	26	24	22	27
子宮	検査動物数					54	48	49	53
	嚢胞状子宮内膜過形成					31	35	34	32

Mantel-Haenszel カイ二乗検定 ↓↑: p< 0.05 ↓↓↑↑: p< 0.01

表 2-1 腫瘍性病変 (死亡:0-12ヶ月)

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	250	2400	0	25	250	2400
検査動物総数		6	3	2	0	6	0	3	8
肺	検査動物数	6	3	2	0	6	0	3	8
	B 腺腫	0	0	1	0	0	0	0	1
縦隔リンパ節	検査動物数					4	0	3	5
	M リンパ腫					0	0	0	1
胸腺	検査動物数					5	0	2	3
	M リンパ腫					3	0	0	0

Mantel-Haenszel カイ二乗検定

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

表 2-2 腫瘍性病変 (死亡:13-18 ヶ月)

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	250	2400	0	25	250	2400
検査動物総数		19	26	28	32	18	26	26	22
副腎	検査動物数	17	26	28	31	18	26	26	22
	B 皮質腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0
子宮頸部	検査動物数					18	26	26	21
	B 平滑筋腫					0	0	1	0
	M 細網肉腫					0	0	1	0
	M 間質細胞肉腫					0	0	0	1
ハ-タ ^o -腺	検査動物数	17	26	27	30	18	25	26	22
	B 腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0
	B 乳頭状嚢胞状腺腫	1	1	0	1	0	0	0	0
	M 腺癌	0	0	0	0	1	0	0	0
肝臓	検査動物数	17	25	28	31	18	24	26	22
	B 腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0
	B 肝細胞腺腫	0	3	1	2	0	0	0	0
	B 血管腫	1	0	1	0	0	0	1	0
	M 肝細胞癌	0	3	2	0	0	0	0	0
肺	検査動物数	18	26	28	31	18	25	26	22
	B 腺腫	1	1	3	4	1	0	0	0
	B 細気管支肺胞上皮腫	0	0	0	0	0	1	0	0
	M 腺癌	0	1	0	0	1	0	0	0
縦隔リンパ ^o 節	検査動物数	12	21	22	25	14	23	20	18
	M リンパ ^o 腫	0	1	0	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ ^o 節	検査動物数	13	23	27	29	14	25	24	17
	M リンパ ^o 腫	0	0	1	0	0	0	1	0
その他リンパ ^o 節	検査動物数	4	6	7	4	5	4	6	5
	M リンパ ^o 腫	0	1	0	0	0	0	0	0
	M 細網肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚 (鼠蹊部)	検査動物数	18	25	28	32	18	25	26	21
	M 扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	1
皮膚 (他)	検査動物数	4	4	2	4	1	0	3	1
	B 線維腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	B 乳頭状嚢胞状腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0
	M 扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	1
	M 細網細胞肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	検査動物数	17	24	28	31	18	24	26	22
	M リンパ ^o 腫	0	2	1	0	0	0	0	0
	M 細網肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0

Mantel-Haenszel 対二乗検定

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

表 2-2 腫瘍性病変 (死亡:13-18 ヶ月) 続き

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	250	2400	0	25	250	2400
検査動物総数		19	26	28	32	18	26	26	22
胃	検査動物数	16	24	28	31	17	25	26	20
	B 扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	1	0	0
胸腺	検査動物数	10	21	19	20	3	16	12	2
	M リンパ腫	0	0	0	1	0	2	0	0
子宮	検査動物数					18	25	26	21
	B 血管腫					0	0	0	1
	M 細網肉腫					0	0	0	1
	M 間質細胞肉腫					1	0	0	0
膣	検査動物数					18	26	26	21
	M 扁平上皮癌					1	0	0	0

Mantel-Haenszel カイ二乗検定

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

表 2-3 腫瘍性病変 (計画屠殺:12ヶ月)

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	250	2400	0	25	250	2400
検査動物総数		9	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	検査動物数	9	10	10	10	0	0	0	0
	B 肝細胞腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0
肺	検査動物数	9	10	10	10	0	0	0	0
	B 腺腫	1	2	0	0	0	0	0	0
脾臓	検査動物数	0	0	0	0	1	3	2	2
	M 細網肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1
胸腺	検査動物数	0	0	0	0	1	1	1	1
	M 細網肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1

Mantel-Haenszel カイ二乗検定

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

表 2-4 腫瘍性病変 (計画屠殺:18 ヶ月)

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	250	2400	0	25	250	2400
検査動物総数		26	21	20	18	26	24	21	20
副腎	検査動物数	26	21	20	18	0	0	0	0
	B 皮質腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0
	M 皮質腺癌	0	0	1	0	0	0	0	0
子宮頸部	検査動物数					26	0	3	20
	B 平滑筋腫					0	0	1	0
耳介	検査動物数	6	6	4	2	0	0	0	0
	B 扁平上皮乳頭腫	1	0	0	0	0	0	0	0
ハタゲ腺	検査動物数	26	2	1	18	26	1	0	20
	B 腺腫	2	0	0	1	0	0	0	1
肝臓	検査動物数	26	21	20	18	26	24	21	20
	B 腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0
	B 肝細胞腺腫	3	2	6	6	0	0	0	0
	B 血管腫	0	0	1	0	0	0	0	1
	M 肝細胞癌	1	1	1	1	0	0	0	1
肺	検査動物数	26	21	20	18	26	24	21	20
	B 腺腫	5	0	3	4	0	0	0	0
	B 細気管支肺胞腺腫	0	0	0	0	0	0	2	3
	M 腺癌	0	3	2	0	0	0	0	0
乳腺 (その他)	検査動物数					0	0	1	0
	M 腺癌					0	0	1	0
卵巢	検査動物数					26	9	11	20
	B 顆粒膜/莢膜細胞腫					0	0	0	1
	B 血管腫					0	0	1	0
脾臓	検査動物数	26	4	1	18	26	8	9	20
	B 血管腫	1	0	1	0	0	0	0	0
	M リンパ腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	M 細網肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0
精巣	検査動物数	26	2	0	18				
	B 間細胞腫	0	0	0	2				
膀胱	検査動物数	26	1	0	18	26	1	1	20
	M 粘液肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0
子宮	検査動物数					26	17	15	20
	B 子宮内膜ポリープ					0	0	0	1
	B ポリープ					2	0	0	0
	M 子宮内膜癌					0	0	0	1
	M 平滑筋肉腫					1	0	0	0
	M 間質細胞肉腫					1	0	0	0
膣	検査動物数					1	0	0	0
	M 扁平上皮癌					1	0	0	0

Mantel-Haenszel カイ二乗検定

B: 良性腫瘍

M: 悪性腫瘍

表 2-5 腫瘍性病変 (全動物)

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	250	2400	0	25	250	2400
検査動物総数		60	60	60	60	60	60	60	60
副腎	検査動物数	49	60	60	49	50	27	28	50
	B 皮質腺腫	0	0	1	1	0	0	0	0
	M 皮質腺癌	0	0	1	0	0	0	0	0
子宮頸部	検査動物数					52	26	33	48
	B 平滑筋腫					0	0	2	0
	M 細網肉腫					0	0	1	0
	M 間質細胞肉腫					0	0	0	1
耳介	検査動物数	8	9	6	4	0	0	0	0
	B 扁平上皮乳頭腫	1	0	0	0	0	0	0	0
ハダゲ腺	検査動物数	49	30	30	48	50	27	29	50
	B 腺腫	2	0	0	1	0	0	0	1
	B 乳頭状嚢胞状腺腫	1	1	0	1	0	0	0	0
	M 腺癌	0	0	0	0	1	0	0	0
肝臓	検査動物数	57	59	60	59	60	58	60	60
	B 腺腫	0	0	0	0	0	0	2	0
	B 肝細胞腺腫	4	5	7	9	0	0	0	0
	B 血管腫	1	0	2	0	0	0	1	1
	M 肝細胞癌	1	4	3	1	0	0	0	1
肺	検査動物数	59	60	60	59	60	59	60	60
	B 腺腫	7	3	7	8	1	0	0	1
	B 細気管支肺胞腺腫	0	0	0	0	0	1	2	3
	M 腺癌	0	4	2	0	1	0	0	0
縦隔リンパ節	検査動物数	28	23	24	36	41	27	25	42
	M リンパ腫	0	1	0	0	0	0	0	1
腸間膜リンパ節	検査動物数	44	28	32	47	44	37	35	44
	M リンパ腫	0	0	1	0	0	0	1	0
その他リンパ節	検査動物数	13	13	10	7	9	12	16	8
	M 細網肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	M リンパ腫	0	1	0	0	0	0	0	0
乳腺 (その他)	検査動物数					0	0	1	0
	M 腺癌					0	0	1	0
卵巢	検査動物数					54	37	43	55
	B 顆粒膜/莢膜細胞腫					0	0	0	1
	B 血管腫					0	0	1	0

Mantel-Haenszel 検定

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

表 2-5 腫瘍性病変 (全動物) 続き

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	250	2400	0	25	250	2400
検査動物総数		60	60	60	60	60	60	60	60
皮膚 (鼠蹊部)	検査動物数	50	28	30	50	50	25	30	49
	M 扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	1
皮膚 (他)	検査動物数	12	7	3	4	3	0	3	1
	B 線維腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	B 乳頭状嚢胞状腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0
	M 扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	1
	M 細網細胞肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	検査動物数	48	31	30	50	51	35	39	52
	B 血管腫	1	0	1	0	0	0	0	0
	M リンパ腫	0	2	1	0	1	0	0	0
	M 細網肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0
	M 血管肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0
胃	検査動物数	57	58	59	59	49	26	29	47
	B 扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	1	0	0
精巣	検査動物数	50	31	30	50				
	B 間細胞腫	0	0	0	2				
胸腺	検査動物数	37	23	20	32	26	18	17	19
	M リンパ腫	0	0	0	1	3	2	0	0
	M 細網肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1
膀胱	検査動物数	48	27	27	47	46	23	29	42
	M 粘液肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0
子宮	検査動物数					54	48	49	53
	B 子宮内膜ホリフ					0	0	0	1
	B 血管腫					0	0	0	1
	B ホリフ					2	0	0	0
	M 子宮内膜癌					0	0	0	1
	M 平滑筋肉腫					1	0	0	0
	M 細網肉腫					0	0	0	1
	M 間質細胞肉腫					2	0	0	0
膣	検査動物数					52	29	31	50
	M 扁平上皮癌					1	0	0	0
外陰部	検査動物数					1	0	0	0
	M 扁平上皮癌					1	0	0	0

Mantel-Haenszel カイ二乗検定

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

(10)繁殖性に及ぼす影響

① ラットを用いた2世代繁殖毒性試験

(資料No. 6-(1))

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 1987 年

検体純度 : %

供試動物 : Cr1:CD(SD)BRVAF/plus ラット、投与開始時約 42 日齢、
開始時体重範囲: 雄 166-209g、雌 123-172g、1 群雌雄各 25 匹

投与期間 : P₀ 世代; 投与開始から F₁ 児離乳後の計画屠殺日まで (交配まで 70 日間投与)
P₁ 世代; 離乳時から F₂ 児離乳後の計画屠殺日まで (交配まで 70 日間投与)
(1985 年 11 月 18 日-1986 年 9 月 12 日)

投与方法 : 検体を 0、5、25、125 及び 600ppm の濃度で飼料に混入し、自由に摂食させた。飼料は 3-24 日間の間隔で調製した。

投与量設定根拠;

観察・検査項目: 概要を表 1 にまとめた。

一般状態及び死亡率; 症状は毎日一定時刻に観察した。

体重変化; 交配前の投与期間及び交配期間中、各動物 (P₀、P₁) について毎週測定した。雌動物については、妊娠期間中は妊娠 0、6、13 及び 20 日に、哺育期間中は出産後 0、4、7、14 及び 21 日に測定した。児動物は生後 0、4、7、14 及び 21 日に測定した。

摂餌量及び食餌効率; 親世代の雄動物については、交配期間を除き週 1 回測定した。雌親動物については投与開始から交配前までの 10 週間にわたり毎週 1 回、妊娠期間中は妊娠 0、6、13 及び 20 日に、哺育期間中は出産後 0、4、7、14 及び 21 日に、それ以降投与開始後 126-161/162 日まで毎週 1 回測定し、同時に食餌効率を算出した。

交配及び交尾・妊娠の確認; P₀ 及び P₁ 親世代の雌について、毎朝膣スメアーを採取し性周期を判定した。雌雄 1 対 1 で最長 21 日間同居させ、膣垢中の精子の有無あるいは膣栓形成の有無により交尾を確認した。交尾確認日を妊娠 0 日とした。

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

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

$$\text{繁殖率} = (\text{生存児出産動物数} / \text{交配動物数}) \times 100$$

$$\text{受胎率} = (\text{妊娠動物数} / \text{交尾動物数}) \times 100 \quad [\text{申請者が算出}]$$

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。

出産率 = (生存児出産動物数 / 妊娠動物数) × 100 [申請者が算出]

分娩時観察 ; 妊娠 21 日目以降、分娩確認のため動物観察を頻繁に実施した。

児動物の観察 ; F₁ 及び F₂ 児世代について、外表異常、生後 0、4、7、14 及び 21 日の体重及び生存児数を調べた。生後 4 日に同腹児を各 4 匹に調整し、選抜しなかった児動物について Staples 法 (1974) の改良法により内臓観察を実施した。生後 4 日に屠殺した児動物の頭部は Wilson の方法 (1965) で検査した。また、以下の指標を算出した。

生存率 (生後 4、7、14、21 日)

= (生後 4、7、14 及び 21 日生存児数 / 出產生存児数) × 100

離乳率

= (生後 21 日生存児数 / 生後 4 日 [淘汰後] 生存児数) × 100

離乳及び P₁ 親世代動物の選抜は生後 21 日に行った。

肉眼的病理検査 ; P₀ 及び P₁ 親世代の全生存動物を対象として、詳細に検査した。また、F₁ 動物のうち親世代として選抜されなかった動物及び離乳した F₂ 世代も同様に検査した。死亡動物についても検査を実施した。

臓器重量 ; P₀ 及び P₁ 親世代の生存動物については、以下の臓器の重量を測定し、体重比 (相対) を算出した。

肝臓、腎臓、心臓、脳、下垂体、副腎、胸腺、脾臓、精巣及び卵巣

病理組織学的検査 ; 対照群及び 600ppm 群の P₀ 及び P₁ 世代の全動物を対象として、下記の臓器について検査を実施した。また、25 及び 125ppm 群の P₀ 及び P₁ の雄及び 5、25、125ppm 群の雌の全動物の腎臓、さらに 5、25 及び 125ppm 群の P₀ 及び P₁ で児動物を得られなかった動物の生殖器についても検査した。

腎臓、肝臓、下垂体

精巣及び精巣上部、精索、精囊及び凝固腺、前立腺、尿道及び尿道球腺

卵巣、卵管、子宮角、子宮頸部、膣

結果 : 結果の概要を表 2 に示す。

親世代 ; 600ppm 群では P₀ 及び P₁ 世代の雌雄親動物で、ほぼ全試験期間を通して対照群と比べて有意な体重増加抑制が認められ、摂餌量も有意に減少した。

雄動物における胸腺及び心臓重量の低下、並びに脳、精巣、心臓、脾臓の相対重量の増加は体重低下に伴う二次的変化と考えられた。一方、125 及び 600ppm 群では、腎重量または体重比が有意に増加し、表 2 に示した様に各種組織学的所見が検体投与に関連して認められた。

雌動物においても体重低下に伴う二次的な心臓重量の低下、並びに脳、腎臓、肝臓の相対重量の増加が認められた。

交尾率、出産率等の親動物の繁殖成績には検体投与の影響は認められなかった。

児世代 ; 600ppm 群の F₁ 児の体重が生後 7、14 及び 21 日に、また F₂ 児では生後 21 日に有意に低下した。しかし、出産児数及び生存出産児数、離乳率、生存率、性比等に検体投与の影響は認められなかった。

児動物の肉眼的病理検査では、125ppm 群の F₂ 児で尿管の異常が増加したが、これは対照群の発生率が通常より低いことによるものと考えられた。その他、検体投与に関連すると思われる外表異常または内臓異常は認められなかった。

以上、本剤のラットを用いた混餌投与による 2 世代繁殖毒性試験において、親動物では 600ppm 群で体重増加及び摂餌量が低下し、125ppm 以上の群の雄で腎重量または体重比が有意に増加し、

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。

腎臓の病理組織学的変化が認められたことから、親動物に対する無毒性量は、雄 25ppm (1.43-1.45mg/kg/日)、雌 125ppm (8.4-8.7mg/kg/日) と考えられた。また、600ppm 群で児動物体重の低下が認められたことから児動物に対する無毒性量は、125ppm (雄 7.2mg/kg/日、雌 8.4-8.7mg/kg/日) と考えられた。繁殖能については最高投与量の 600ppm でも影響が認められなかった*。

*申請者注：児動物体重に対する影響については、原報告書では繁殖影響としたが、これは児動物に対する影響であり繁殖影響とは考えなかった。

表1 試験項目概要

世代	期間	作業手順	観察・検査項目
P ₀	生育 (70日)		症状、生死観察：毎日 体重、摂餌量測定：週1回
	交配 (最長21日)	雌雄1対1で交配 交尾は膣垢中の精子の有無及び膣栓の存在で確認 (妊娠0日)	交配状況観察 体重、摂餌量測定：週1回
	妊娠 (21日)		体重、摂餌量測定： 妊娠0、6、13、20日
F ₁	F ₁ 出産		妊娠期間算出、出産状況の観察： 母動物体重、出産児数、生存児数、死亡児数、外表異常、性別及び出産時体重の測定
	F ₁ 哺育 (21日)	出産後4日目に同腹児数を8匹(雌雄各4匹)に調整	P ₀ 雌動物の体重、摂餌量測定： 哺育0、4、7、14、21日 F ₁ 動物の生死、外表異常、体重測定及び性別確認： 生後 0、4、7、14日
	F ₁ 離乳	継代用の雌雄各25匹を可能な限り各腹から選抜	継代用F ₁ 動物選抜時(生後21日)体重測定 P ₀ 親動物の雄(投与開始134-137日)、雌(投与開始162-165日)屠殺、病理検査
F ₁	生育 (70日)	投与開始(生後37-41日)	F ₁ 動物の性成熟検査 (P ₀ に準ずる)
	交配 (21日)	(P ₀ に準ずる)	(P ₀ に準ずる)
	妊娠 (21日)		(P ₀ に準ずる)
F ₂	F ₂ 出産		(P ₀ /F ₁ に準ずる)
	F ₂ 哺育 (21日)	(F ₁ に準ずる)	
	F ₂ 離乳		(F ₁ に準ずる)
	生育		P ₁ 動物雄約173日齢、雌約201日齢で屠殺、病理検査 F ₂ 動物の病理検査(肉眼、臓器重量) (生後21日)

表2 試験結果

世代		親 : P ₀ 児 : F ₁					親 : P ₁ 児 : F ₂							
投与量 (ppm)		0	5	25	125	600	0	5	25	125	600			
供試動物数	雄	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25			
	雌	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25			
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0	0.29	1.45	7.2	34	0	0.29	1.43	7.2	35			
	雌	0	0.33	1.69	8.4	38	0	0.34	1.73	8.7	41			
一般状態		NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD			
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
親動物	体重 (g)	4週	雄	368	375	372	357	341↓	383	391	388	380	345↓	
			雌	220	226	223	221	206↓	226	236	234	222	213↓	
		10週	雄	496	513	513	481	451↓	522	543	528	518	462↓	
			雌	271	284	278	274	248↓	288	297	298	276	259↓	
		0-10週	雄	311	321	325	294	264	350	372	357	347	303	
			雌	120	133	128	122	99	145	153	159	137	128	
		妊娠	0日	雌	271	279	281	272	246↓	282	294	292	274	255↓
			6日	雌	293	302	303	291	268↓	307	317	318	301	283↓
			13日	雌	317	326	325	317	288↓	333	341	343	326	306↓
			20日	雌	394	395	403	392	352↓	407	14	419	404	372↓
	6-13日		雌	24	24	22	23	20	26	24	24	25	23	
	13-20日		雌	76	69	78	75	63↓	74	74	76	78	68	
	哺育	0日	雌	312	319	321	311	275↓	320	330	336	314	292↓	
		21日	雌	305	313	314	311	303	324	334	332	325	312	
	摂餌量 (g)	1週	雄	21	22	22	20	18↓	21	18	18	22	19	
			雌	15	15	15	15	13↓	17	15	15↓	16	13	
		4週	雄	24	25	24	23	22↓	27	28	27	27	24↓	
			雌	17	17	17	16	15↓	18	18	18	17	16↓	
		1-10週	雄	24	25	25	23	22	27	28	27	27	24	
			雌	17	17	16	16	14	18	18	18	17	17	
妊娠		0-6日	雌	19	18	18	18	16↓	19	19	18	19	17	
		6-13日	雌	20	19	19	19	17↓	20	19	20	19	18↓	
		13-20日	雌	21	20	22	20	18↓	21	21	22	22	20	
		6-20日	雌	20	19	20	19	17	20	20	20	20	18	
哺育	4日	雌	29	28	29	30	25↓	27	6	25	28	27		
	4-21日	雌	45	45	44	45	44	44	45	43	46	45		
食餌効率 (%)	雄	11.0	9.8	9.1	9.5	11.0	8.8	9.7	7.4	8.0	5.3↓			
	雌	6.1	6.3	4.7	8.0	6.4	6.9	6.8	8.4	5.3	1.9↓			
交尾率 (%)		96	96	100	100	100	100	96	100	100	100			
繁殖率 (%)		92	88	96	88	100	92	88	84	92	100			
受胎率 (%)		96	92	96	88	100	92	92	84	92	100			
出産率 (%)		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100			
平均妊娠期間 (日)		21.6	21.8	21.8	21.7	21.7	21.7	21.8	21.9	21.7	21.6			

Dunnett, Mantel-Haenzel 検定 ↑ ↓ : p<0.05、 ♂ ♀ : p<0.01
 NAD : 異常なし

表2 試験結果 - 続き -

世代		親 : P ₀ 児 : F ₁					親 : P ₁ 児 : F ₂						
投与量 (ppm)		0	5	25	125	600	0	5	25	125	600		
親動物	臓器重量	最終体重	557.0	585.3	586.8	549.4	499.9↓	595.3	621.2	605.7	585.4	516.5↓	
		腎臓	実	3.453	3.434	3.464	3.509	3.754↑					
			相対	0.623	0.589	0.592	0.640	0.753↑					
		腎臓右	相対						0.288	0.292	0.303	0.320↑	0.363↑
		腎臓左	相対						0.287	0.288	0.299	0.319↑	0.353↑
		心臓	実						1.807	1.879	1.776	1.710	1.641↓
			相対	0.305	0.286	0.291	0.308	0.331↑					
		脳	実						2.197	2.267↑	2.217	2.206	2.174
			相対	0.381	0.372	0.362	0.387	0.428↑	0.373	0.367	0.369	0.381	0.423↑
		下垂体	実						0.002	0.002	0.0019	0.0020	0.0023↑
	胸腺	実	0.364	0.381	0.354	0.347	0.290↓	0.366	0.395	0.369	0.325	0.298↓	
		相対											
	精巣	実	3.380	3.611↑	3.534	3.593	3.608↑						
		相対	0.607	0.620	0.605	0.657↑	0.726↑						
	精巣右	実						0.307	0.288	0.314	0.315	0.356↑	
	精巣左	相対						0.300	0.288	0.306	0.317	0.357↑	
	脾臓	相対	0.151	0.147	0.147	0.156	0.175↑	0.147	0.151	0.146	0.159	0.165↑	
	雌	最終体重	300.1	315.7	306.6	300.4	273.2↓	323.3	335.9	333.2	309.4	288.7↓	
		肝臓	相対	2.730	2.730	2.698	2.758	3.048↑	2.268	2.680	2.642	2.757	2.885↑
		腎臓右	相対	0.314	0.314	0.313	0.328	0.388↑	0.298	0.313	0.307	0.326↑	0.337↑
腎臓左		実						0.938	1.027↑	0.976	0.996	0.951	
		相対	0.306	0.309	0.306	0.316	0.335↑	0.291	0.307	0.294	0.323↑	0.330↑	
心臓		実						1.191	1.210	1.173	1.168	1.109↓	
脳		相対	0.652	0.617	0.634	0.663	0.704↑	0.627	0.609	0.610	0.656	0.686↑	
副腎		実	0.062	0.066	0.064	0.069↑	0.063						
病理組織学的検査	雄	検査動物数	25	-	25	25	25	25	-	25	25	25	
	拡張	9	-	7	19↑	17↑	9	-	6	10↑	24↑		
	糸球体腎炎	23	-	24	24	25↑	25	-	25	25↑	25↑		
	ヒアルン小滴	10	-	12	22↑	22↑	4	-	2	6	24↑		
	線維化を伴う過形成	2	-	12	23↑	25↑	17	-	15	25↑	25↑		
	過形成/肥大	0	-	0	11↑	7↑	0	-	0	0	0		

臓器重量単位：実重量は(g)、相対重量は(%)。

Dunnett、Mantel-Haenzel 検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01 ↑ ↓ : p<0.001

空欄：異常なし

表2 試験結果 - 続き -

世代		親 : P ₀ 児 : F ₁					親 : P ₁ 児 : F ₂					
投与量 (ppm)		0	5	25	125	600	0	5	25	125	600	
児動物	平均総出産児数	14.0	13.4	13.7	14.1	13.0	14.1	14.0	13.8	14.5	14.1	
	平均生存出産児数	13.7	13.0	13.5	14.0	12.8	13.9	13.7	13.5	14.3	14.0	
	生存胎児率 (%)	99	97	99	99	99	99	98	98	99	99	
	離乳率 (%)	99	100	99	99	99	100	100	99	100	100	
	生存率 (%)	4日	99	99	99	98	98	98	99	96	97	97
		21日	98	99	99	97	97	98	99	96	97	97
	性比	4日 (雄%)	49.6	52.3	45.5	53.6	55.9	51.1	48.9	55.3	50.4	54.8
		21日 (雄%)	50.6	53.8	9.4	50.6	51.9	50.0	50.6	49.4	51.3	50.0
	体重 (g)	0日	6.2	6.4	6.3	6.2	6.0	6.0	6.2	6.2	6.0	5.7
		4日	9.6	10.1	9.9	9.9	9.2	9.8	9.8	9.7	9.5	9.4
		7日	16.3	16.9	16.3	16.3	14.9↓	16.3	16.6	16.0	15.8	15.3
		14日	33.7	34.3	33.2	33.1	30.6↓	33.2	34.2	32.6	32.6	31.8
		21日	52.0	53.7	52.0	50.8	45.9↓	51.3	53.5	51.2	50.8	47.7↓
		21日雄	52.8	54.5	52.8	51.6	46.9↓	52.5	54.8	53.3	51.6	48.6↓
21日雌	51.0	52.6	51.1	49.9	44.5↓	50.3	52.2	50.2	49.3	46.9↓		
一般状態	なし					なし						
剖検 : 尿管異常	4/133	2/121	6/132	12/125	5/147	5/180	4/175	5/161	15/179	18/200		

Mann-Whitney 順位検定、Mantel-Haenzel 検定 ↑↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01

② ラットを用いた催奇形性試験

(資料No. 6-(2))

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 1986 年

検体純度 : %

供試動物 : Cr1:CD(SD)BRVAF/Plus ラット、11 週齢、体重 ; 234-235g、1 群雌 27 匹

投与期間 : 妊娠 15 日間 (妊娠 6 日から 20 日)

(試験期間 1985 年 7 月 22 日-8 月 16 日)

投与方法 : 検体をコーン油に溶解し、0、5、50 及び 500mg/kg/日を、妊娠 6 日の体重を基準に 5ml/kg の容量で妊娠 6 日から 20 日の 15 日間、毎日 1 回強制経口投与した。スメア一に精子あるいは膣栓の見られた日を妊娠 0 日とした。

投与量設定根拠 ;

観察・検査項目 :

親動物 ; 死亡及び症状は毎日観察し、体重検査は妊娠 0、6、7、9、12、16 及び 21 日に実施した。また、摂餌量は妊娠 0-6、6-9、9-12、12-16 及び 16-21 日に測定した。妊娠 21 日に屠殺し、体重を測定した。肉眼的観察を行った後、肝臓、腎臓は摘出し重量を測定した。また卵巣及び頸部を含めて子宮を摘出し重量を測定後、黄体数、胎児数、吸収胚数及び胎児数を測定した。胎盤及び羊水についてはその外観異常について観察した。

胎児 ; 生存及び死亡胎児数を確認し、体重、性別、外表異常、胎盤の重量及び異常を検査した。各腹の約半数の胎児については骨格標本作製し変化の有無を検査し、残りの胎児については頭部組織検査及び内臓変化の有無を検査した[結果の概要には奇形、変異、骨化変異に再分類して示した]。

また、得られたデータより以下の指標を求めた。

修正体重 = 最終体重 - 妊娠子宮の重量

修正体重増加量 = 修正体重 - 妊娠 0 日の体重

相対臓器重量 (対体重比) = (臓器重量 / 最終体重) × 100

妊娠率 = (妊娠動物数 / 全雌動物数) × 100

着床率 = (着床数 / 黄体数) × 100

着床前損失率 = 100 - 着床率

生存胎児率 = (生存胎児数 / 総着床率) × 100

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

着床後死亡率 = $100 - \text{生存胎児率}$

異常生存胎児率 = $(\text{異常分類} \times 3 \text{ 度以上の生存胎児数} / \text{総生存胎児数}) \times 100$

被障害着床率 = $\{ \text{子宮内容検査時に認められた被障害着床 (非生存着床 + 異常生存胎児) 数} / \text{総着床数} \} \times 100$

性比 = $(\text{生存雌胎児数} / \text{総生存胎児数}) \times 100$

* : 異常は以下の4度に分類した。

1度 : 対照群にも通常認められる異常、またはアーティファクトと考えられるもの。

2度 : 既知の催奇形性物質により増加する代表的異常。または、試験動物の背景データを逸脱するものでしかも生命機能に障害のない程度の異常。

3度 : 正常生理機能に障害が生じるが致命的ではない程度の異常。

4度 : 明らかに致死性のある奇形。

結果 : 概要を次頁の表に示す。

親動物 ; 対照群及び500mg/kg群の妊娠9日で各1匹が誤投与により死亡したが、他に死亡は認められなかった。また、検体投与に起因する症状としては500mg/kg群において着色鼻漏が有意に増加した。500mg/kg群は試験期間を通して有意な体重減少及び体重増加抑制が認められ、50mg/kg群は妊娠9日で有意な体重減少、しばしば体重増加抑制が認められた。摂餌量においては50及び500mg/kg群でしばしば有意な減少が認められた。臓器重量は500mg/kg群において腎臓の相対重量、肝臓の絶対重量及び相対重量の有意な増加が認められた。剖検では、いずれの群においても検体投与に起因する所見は認められなかった。

胎児 ; 500mg/kg群の胎児重量の有意な低下が認められたが性比などに検体投与の影響は認められなかった。

外表検査で5mg/kg群の1匹に臍帯ヘルニア、内臓検査では対照群で1匹及び500mg/kg群で2匹に腎盂拡張が認められたが、どちらも偶発的なものであると考えられた。検体投与に起因する奇形・異常・変異は認められなかった。

以上、本剤のラットを用いた器官形成期強制経口投与による催奇形性試験において、親動物では50及び500mg/kg/日群で体重減少及び体重増加抑制並びに摂餌量の減少が認められ、さらに500mg/kg/日群では着色鼻漏が増加した。胎児では、500mg/kg/日群で体重が減少した。その他の群の親動物及び胎児には、検体投与による影響は認められなかった。

従って、本試験における無毒性量は親動物で5mg/kg/日、胎児で50mg/kg/日と考えられ、高用量の500mg/kg/日でも催奇形性は認められなかった。

結果の概要

投与量 (mg/kg/日)		0	5	50	500	
1群当たりの動物数		27	27	27	27	
親動物	死亡動物数	1	0	0	1	
	非妊娠動物数	4	3	7	4	
	妊娠動物数	23	24	20	23	
	妊娠率 (%)	85	89	74	85	
	妊娠21日生存数	22	24	20	22	
	一般状態	着色鼻漏	2	5	2	12↑
	体重(g)	9日	276	277[100]	265[96] ↓	249[90] ↓
		16日	320	324[101]	313[98]	304[95] ↓
		21日	396	395[100]	379[96]	373[94] ↓
	体重増加量 (g)	(6-7日)	-2.0	-2.0	-9.0 ↓	-19 ↓
		(7-9日)	12	12	9.0	4.2 ↓
		(0-21日)	161	161	145 ↓	139 ↓
		(6-21日)	130	128	113 ↓	109 ↓
	平均補正体重増加量(g)		62.7	62.7[100]	52.6[84]	46.2[74] ↓
	摂餌量 (g/day)	(0-6日)	21	21[100]	21[100]	20[95]
		(6-9日)	19	19[100]	14[74] ↓	8.9[47] ↓
		(9-12日)	21	21[100]	19[100] ↓	18[86] ↓
		(12-16日)	22	22[100]	21[95]	21[95]
		(16-21日)	24	25[104]	23[96]	25[104]
(18-19日)		455	458[101]	417[92] ↓	412[91] ↓	
剖検所見		検体投与に起因する所見なし				
臓器重量	最終体重	396.0	394.8[100]	378.8[96]	372.4[94] ↓	
	腎臓	相対	0.475	0.493	0.503	0.531 ↑
		絶対	13.90	13.81	13.44	15.94 ↑
	肝臓	相対	3.512	3.495	3.542	4.410 ↑
検査親動物数		22	24	20	22	
着床所見	黄体数	14.5	14.5	15.9	14.3	
	着床数	14.7	14.3	14.4	14.6	
	着床前死亡胚数	-0.2#	0.2	1.5	-0.3#	
	着床率 (%)	100.9	100.0	91.4	102.7	
	総吸収胚数	0.5	0.4	0.6	0.8	
	早期吸収胚数	0.4	0.3	0.6	0.7	
	中期吸収胚数	0.1	0.1	0.0	0.1	
	後期吸収胚数	0.0	0.0	0.0	0.0	
	生存胎児数	14.2	13.9	13.8	13.9	

Steel and Torrie 一元配置分散分析、Dunnett's t-検定

[]内の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

#申請者注 黄体数が着床数よりも少ないが計数方法等による誤差と思われる。

結果の概要 ー続きー

投与量 (mg/kg/日)		0	5	50	500		
検査親動物数		22	24	20	22		
胎児	平均生存胎児体重(g)	5.2	5.2	5.0	4.7↓		
	生存胎児の雌性比(%)	49.2	51.6	49.7	45.9		
	外表検査胎児数 (腹)	312(22)	334(24)	276(20)	305(22)		
	奇形	奇形胎児数 (腹)*	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	
		内訳 臍帯ヘルニア	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	
	内臓検査胎児数 (腹)		154(22)	167(24)	139(20)	154(22)	
	変異	内訳	第四脳室拡張	2(2)	0(0)	1(1)	1(1)
			腎盂拡張	2(2)	0(0)	2(1)	6(3)
			蛇行尿管	4(2)	2(2)	3(2)	5(5)
			尿管拡張	4(2)	2(2)	2(1)	4(4)
	骨格検査胎児数 (腹)		158(22)	167(24)	137(20)	151(22)	
	変異	内訳	胸椎中心 圧縮	7(5)	9(8)	12(9)	10(8)
			胸椎中心 分葉	11(5)	18(10)	10(6)	22(11)
			胸椎中心 分割	8(5)	16(6)	13(6)	12(6)
			腰椎 欠損	1(1)	1(1)	0(0)	1(1)
			胸骨分節 融合	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
			胸骨分節 不整	6(6)	6(4)	11(9)	16(11)
			胸骨分節 分割	0(0)	2(1)	4(2)	12(5)
			胸骨 剣状突起形態異常	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
			肋骨 分離	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
肋骨 融合			0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	
肋骨 痕跡(両側)			2(1)	4(2)	0(0)	0(0)	
肋骨 痕跡(左)			1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	
肋骨 短縮(両側)			1(1)	1(1)	0(0)	3(2)	
肋骨 短縮(左)			0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	
肋骨 短縮(右)			1(1)	0(0)	0(0)	1(1)	
肋骨 波状			0(0)	3(1)	0(0)	1(1)	
肋骨 過剰痕跡(両側)			0(0)	1(1)	0(0)	1(1)	
肋骨 過剰痕跡(左)	3(1)	0(0)	0(0)	0(0)			
骨化	遅延	頸椎 骨化数	4.1	4.8	3.3	2.8↑	
		胸骨分節 骨化遅延(第5)	114(21)	115(24)	91(19)	100(22)	
		胸骨分節 骨化遅延(他)	0(0)	0(0)	0(0)	4(2)	
		胸骨分節 未骨化(第5)	2(1)	8(5)	4(4)	16(10)	
		胸骨分節 未骨化(他)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	
		腰椎 骨化遅延	1(1)	3(2)	1(1)	1(1)	
尾椎 骨化数		5.8	5.7	5.5	5.5		

Williams 法、Fisher 直接確率法

*申請者が算出した。

③ ウサギを用いた催奇形性試験

(資料No. 6-(3))

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 1987 年

検体純度 : %
供試動物 : ニュージーランドホワイトウサギ、約 25 週齢、体重 : 3.1-4.4kg、1 群雌 18 匹
投与期間 : 妊娠 13 日間 (妊娠 7 日から 19 日) (1986 年 4 月 7 日-5 月 15 日)
投与方法 : 検体をコーン油に溶解し、妊娠 7 日目の親動物の体重を基準に、0、20、100 及び 200mg/kg/日の投与量で、妊娠 7 日-19 日の 13 日間、毎日 1 回強制経口投与した。交配成立の証拠が得られた日を妊娠 0 日とした。

投与量設定根拠 ;

観察・検査項目 :

親動物 ; 症状は毎日観察した。体重は妊娠 0、7、10、13、19、24 及び 29 日に測定し、摂餌量は妊娠 0-7、7-10、10-13、13-19、19-24 及び 24-29 日の各期間に測定した。妊娠 29 日に屠殺し、肉眼的観察を行った後、肝臓、卵巣及び子宮の重量を測定した。胎盤は生存胎児のものだけを腹ごとに測定した。黄体数、着床数、吸収胚及び胎児数を測定した。また、以下の指標を求めた。

修正体重 = 最終体重 - 妊娠子宮の重量

修正体重増加量 = 修正体重 - 妊娠 0 日の体重

相対臓器重量 (対体重比) = (臓器重量 / 最終体重) × 100

妊娠率 = (妊娠動物数 / 全雌動物数) × 100

着床率 = (着床数 / 黄体数) × 100

着床前損失率 = 100 - 着床率

生存胎児率 = (生存胎児数 / 総着床率) × 100

着床後死亡率 = 100 - 生存胎児率

異常生存胎児率 = (異常分類*3 度以上の生存胎児数 / 総生存胎児数) × 100

被障害着床率 = { 子宮内容検査時に認められた被障害着床 (非生存着床 + 異常生存胎児) 数 / 総着床数 } × 100

性比 = (生存雌胎児数 / 総生存胎児数) × 100

*：異常は以下の4度に分類した。

- 1度：対照群にも通常認められる異常、またはアーティファクトと考えられるもの。
- 2度：既知の催奇形性物質により増加する代表的異常。または、試験動物の背景データを逸脱するものでしかも生命機能に障害のない程度の異常。
- 3度：正常生理機能に障害が生じるが致命的ではない程度の異常。
- 4度：明らかに致死性のある奇形。

胎児 ; 生存及び死亡胎児数を確認し、体重、性別、外表異常、胎盤の重量及び異常を検査した。内臓及び骨格検査は全ての胎児について行った。各腹児について頭部を切断後、Bouin 固定標本を作製し、変化の有無を検査した。胴体については内臓検査と同時に性別判定を行った。その後骨格標本を作製し変化の有無を検査した。形態変化については、奇形、軽度の内臓あるいは骨格異常、骨格変異に分類した[結果の概要には奇形、変異、骨化変異に再分類して示した]。

結果 : 概要を次頁の表に示す。

親動物 ; 投与に関連した症状は認められなかった。

対照群の1匹が妊娠29日に死亡し、同群の1匹を妊娠14日に後肢運動失調(大腿骨脱臼、寛骨臼骨折)により切迫殺した。検体投与群で死亡は認められなかった。しかし、200mg/kg 群の妊娠22日、24日の各1匹に流産が認められたために殺処分した。統計学的有意差は認められなかったが、検体投与に起因するものと考えられた。また100mg/kg 群で1匹、200mg/kg 群で4匹にトレイパッドに血痕が認められた。このうち200mg/kg 群の2匹は流産が認められた動物であった。

対照群と比較し、体重では有意差が認められなかったが、体重増加量は200mg/kg/群で妊娠7-10、10-13、7-13及び7-19日に有意に低下した。摂餌量では200mg/kg 群の妊娠7-10、10-13及び13-19日に有意な低下が認められた。

投与に起因した母動物の肉眼病理的变化は認められなかった。

胎児 ; 200mg/kg 群では対照群と比較して、後期吸収胚数及び被障害着床率に有意な増加が認められた(但しこれらは本試験実施機関の6試験82例の背景データの範囲内。後期吸収胚数：平均0.0-6.2、被障害着床率：平均9.8-25.4)。また、生存胎児率の減少、着床後死亡率の増加及び異常生存胎児率の増加も認められたが、統計学的に有意な変化ではなかった。

外表、内臓及び骨格検査において検体投与による影響は認められなかった。

以上、本剤のウサギを用いた器官形成期強制経口投与による催奇形性試験において、母動物では200mg/kg/日群で体重増加量及び摂餌量の有意な低下が認められ、また2匹に流産が認められた。胎児では、200mg/kg/日群で後期吸収胚数及び被障害着床率が背景データ内ではあるものの有意に増加した。

従って、本試験における母動物及び胚・胎児に対する無毒性量はともに100mg/kg/日と考えられ、高用量の200mg/kg/日でも催奇形性は認められなかった。

結果の概要

投与量 (mg/kg/日)		0	20	100	200	
1群当たりの動物数		18	18	18	18	
親動物	死亡動物数	2	0	0	0	
	非妊娠動物数	3	3	3	0	
	妊娠動物数	15	15	15	18	
	妊娠率 (%)	83	83	83	100	
	流産が疑われた動物数	0	0	0	2	
	妊娠29日生存胎児腹数	14	15	15	16	
	一般状態					
		血痕	0	0	1	4
	体重増加量 (kg)	(0-7日)	221	197[89]	157[71]	176[80]
		(7-10日)	64	7.4[12]	24[38]	-21[-33] ↓
		(10-13日)	94	63[67]	21[22]	7.7[8] ↓
		(7-13日)	158	71[45]	46[29]	-13[-8] ↓
		(7-19日)	214	184[86]	97[45]	27[13] ↓
	平均補正体重 (kg)	(0-29日)	23	-125[-543]	-121[-526]	-83[-361]
	摂餌量 (g/ウサギ/day)	(0-7日)	192	189[98]	175[91]	186[97]
(7-10日)		201	183[91]	161[80]	163[81] ↓	
(10-13日)		194	176[91]	149[77]	143[74] ↓	
(13-19日)		178	186[104]	123[69]	110[62] ↓	
(19-24日)		153	184[120]	165[108]	172[112]	
(24-29日)		116	85[73]	144[124]	141[122]	
剖検所見		検体投与に起因する所見なし				
着床所見	検査親動物数	14	15	15	16	
	黄体数	10.4	10.7	11.3	10.0	
	着床数	8.6	10.0	10.1	9.6	
	生存胎児率 (%)	96.7	95.6	93.7	85.3	
	早期吸収胚数	0.2	0.1	0.3	0.3	
	中期吸収胚数	0.0	0.2	0.0	0.2	
	後期吸収胚数	0.1	0.3	0.5	1.1 ↑	
	死亡胎児数	0.0	0.0	0.0	0.0	
	生存胎児数	8.3	9.5	9.3	8.1	
	着床前死亡率 (%)	19.4	5.9	10.9	0.5	
	着床後死亡率 (%)	3.3	4.4	6.3	14.7	
	被障害着床率 (%)	4.6	6.9	8.9	18.5 ↑	
	異常生存胎児率 (%)	1.4	2.5	2.8	6.1	
胎盤重量 (g)	8.4	6.9	7.3	7.8		

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

[]内の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

結果の概要 一続き一

投与量 (mg/kg/日)		0	20	100	200		
検査親動物数							
平均生存胎児体重 (g)		42.2	38.1	37.8	39.3		
生存胎児の雌性比 (%)		52	41	41	40		
外表検査胎児数 (腹)		116(14)	142(15)	140(15)	129(16)		
変異	内訳	トーム型頭蓋	6	0	1	2	
		小胎児	4	6	7	5	
内臓検査胎児数 (腹)		116(14)	142(15)	140(15)	129(16)		
奇形	内訳	側脳室拡張(重度)	1	0	0	2	
		横隔膜ヘルニア	1	0	0	0	
内臓変異	内訳	旋回状網膜	0	2	2	2	
		第四脳室拡張(軽度)	0	0	0	1	
		後脳嚢胞性拡張	0	1	0	1	
		後脳嚢胞性拡張(中等度)	0	0	0	2	
		側脳室拡張(軽度)	0	0	1	1	
		心臓大血管異常	0	0	0	1	
		胆嚢縮小	0	3	1	1	
		腎臓 異所性(右)	0	0	1	0	
		腎臓 腎盂拡張(右中等度)					
		腎臓 赤色化(右)	0	0	1	0	
		脾臓 赤色化	0	0	0	1	
		骨格検査胎児数 (腹)		116(14)	142(15)	140(15)	129(16)
		胎児変異	内訳	胸骨分節不整	1	1	5
胸椎中心 圧縮	7			14	8	6	
胸椎中心 分葉	3			4	1	1	
胸骨剣状突起二分	10			9	18	8	
肋骨 球状肥厚	0			0	1	2	
肋骨 過剰 完全(両側)	33			54	49	59	
肋骨 過剰 完全(左)	1			1	3	2	
肋骨 過剰 完全(右)	2			1	7	2	
肋骨 過剰 不完全(両側)	2			3	0	1	
肋骨 過剰 不完全(左)	0			0	3	1	
肋骨 過剰 不完全(右)	0			1	2	5	
肋骨 過剰 短(両側)	13			20	6	10	
肋骨 過剰 短(左)	6			0	2	4	
肋骨 過剰 短(右)	4			2	4	2	
腰椎 融合	0			1	1	0	
尾椎 片側	1			0	0	0	
骨化	遅延			胸骨分節不完全骨化(第5)	20	25	26
		胸骨分節不完全骨化(他)	20	19	21	20	
		胸骨未骨化(第5)	8	14	28	19	
		胸骨未骨化(他)	6	7	14	10	

(11)変異原性

① 細菌を用いた復帰突然変異性試験

(資料No. 7-(1))

試験機関 : (GLP 対応)
報告書作成年 : 1985 年

検体純度 : %

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓由来の代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて復帰変異原性を検定した。

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

陽性対照として N-エチル-N'-ニトロ-N-グアニジン (ENNG)、2-ニトロフルオレン (2NF)、9-アミノアクリジン (9AA) 及び 2-アミノアントラセン (2AA) を用いた。

用量設定根拠 ;

結果 : 結果を表 1 に示した。

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

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

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

表1：試験結果

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538	
溶媒対照 (DMSO)	-	-	134	14	9	16	7	19	
検体	50	-	131	9	8	14	7	20	
	100	-	133	13	6	11	5	19	
	200	-	119	8	9	10	22	32	
	500	-	126	13	8	11	5	23	
	1000	-	100	8	5	12	8	22	
	2000	-	105	10	6	10	8	14	
	5000	-	103	11	7	12	4	25	
溶媒対照 (DMSO)	-	+	145	13	14	48	14	45	
検体	50	+	156	13	15	50	8	36	
	100	+	132	13	12	45	9	42	
	200	+	138	11	12	46	9	44	
	500	+	164	8	14	46	12	39	
	1000	+	118	17	9	32	9	35	
	2000	+	135	13	10	33	8	55	
	5000	+	119	13	9	30	8	39	
陽性対照	ENNG	10	-	2474	311	1219			
	2NF	1	-				204	197	
	9AA	200	-					2511	
	2AA	50	+	2132	121		3223	370	2866
		100	+			67			

表中の復帰変異コロニー数は2枚のプレートの平均値

ENNG：N-エチル-N'-ニトロ-N-グアニジン

2NF：2-ニトロフォルオン

9AA：9-アミノアクリジン

2AA：2-アミノアントラセン

② チャイニーズ・ハムスターの肺線維芽細胞(CHL細胞) (資料No. 7-(2))
を用いた *in vitro* 染色体異常試験

試験機関 : (GLP 対応)
報告書作成年 : 1985 年

検体純度 : %

試験方法 : チャイニーズ・ハムスターの継代培養した肺線維芽細胞(CHL細胞)を用い、直接法及び代謝活性化法により染色体異常誘発性を調べた。

検体はジメチルスルホキシド(DMSO)を用いて溶解し、各濃度につきシャーレを2枚ずつ用いた。直接法では、シャーレで3日間培養したCHL細胞に24及び48時間検体を含む培地で処理をした。代謝活性化法では、シャーレで3日間培養したCHL細胞にS-9Mix存在下、非存在下において検体を含む培地で6時間処理をした。その後新しい培地に交換し、24時間培養した。

1濃度あたり100個の分裂中期細胞を観察した。染色体異常の出現頻度を、染色分体型ギャップ(g)、染色分体型切断(b)、染色分体型あるいは染色体型交換(t)、環状形成@、切断粉化(f)及び倍数体に分類した。非染色性の部分が染色分体の幅より広く、先端部が染色分体の長軸からはずれていないものをギャップとして計測した。異常細胞数は1ヶ所以上の異常を持つ細胞の出現頻度(%)で示した。なお、ギャップは異常細胞数として含めなかった。

陽性対照としてN-エチル-N'-ニトロ-N-グアニジン(ENNG)及びジメチルニトロサミン(DMN)を用いた。

用量設定根拠:

結果 : 結果を次表に示した。

直接法及び代謝活性化法でのいずれの場合も染色体異常の出現は見られなかった。代謝活性化法では高濃度群で細胞毒性がみられたが、細胞毒性の見られない低濃度群においては、代謝活性化の有無に関わらず染色体異常の出現率の上昇は認められなかった。

一方、陽性対照群として用いたN-エチル-N'-ニトロ-N-グアニジン(ENNG)及びジメチルニトロサミン(DMN)では明らかな染色体異常の出現率の上昇が認められた。

以上の結果から、本剤は代謝活性化を含む本試験条件下において、直接法及び代謝活性化法ともに、染色体異常誘発性は有しないものと判断された。

表 1: 試験結果

薬物	濃度 (mg/ml)	S-9 Mix の有無	処理 時間	観察 細胞数						異常細胞 (%)	倍数性 細胞 (%)				
					g	b	t	r	f						
直接法	無処理対照群		-	24	100	0	0	0	0	0	0	1			
	溶媒対照 (DMSO)				100	0	0	0	0	0	0	0	2		
	検体	0.018			100	0	0	0	0	0	0	0	2		
		0.036			100	0	0	0	0	0	0	0	1		
		0.072			100	0	0	0	0	0	0	0	0		
	陽性対照 (ENNG 0.005)				100	43	95	58	1	0	96	1			
	無処理対照群				-	48	100	0	0	0	0	0	0	2	
	溶媒対照 (DMSO)						100	0	0	0	0	0	0	0	2
	検体	0.018					100	0	0	0	0	0	0	0	2
		0.036					100	0	0	0	0	0	0	0	2
0.072		100	0	0			0	0	0	0	0	4			
陽性対照 (ENNG 0.005)		100	32	62			46	2	0	65	8				
代謝活性化法	無処理対照群		-	6			100	0	0	0	0	0	0	1	
	溶媒対照 (DMSO)						100	0	0	0	0	0	0	0	4
	検体	0.018					100	1	0	0	0	0	0	0	2
		0.036					100	1	0	0	0	0	0	0	2
		0.072			100	0	0	0	0	0	0	0	0		
		0.144			100	細胞毒性									
		0.288			100	細胞毒性									
	陽性対照 (DMN 0.5)				100	1	0	0	0	0	0	0	4		
	無処理対照群				+	6	100	0	0	0	0	0	0	0	3
	溶媒対照 (DMSO)						100	0	0	0	0	0	0	0	2
	検体	0.018					100	0	0	0	0	0	0	0	0
		0.036					100	1	0	0	0	0	0	0	5
		0.072					100	0	0	0	0	0	0	0	3
		0.144					100	細胞毒性							
		0.288					100	細胞毒性							
	陽性対照 (DMN 0.5)						100	6	43	34	3	0	45	1	

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-グアニジン

DMN : ジメチルニトロサミン

③ 微生物を用いるDNA修復試験

(資料No. 7-(3))

試験機関 : (GLP 対応)

報告書作成年 : 1985 年

検体純度 : %

試験方法 : 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機能保持株 (H17) と欠損株 (M45) を用いて DNA 損傷誘発性を調べた。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) を用いて溶解した。

菌液をガラス棒を用いてストリークし、このストリークの開始点を覆うように被験液をしみこませた直径 12mm のろ紙を置き、一晚培養後阻止体の長さを測定した。

各濃度につき 2 枚のプレートを用いた。

陰性対照として Kanamycin (10 μ g/disk)、陽性対照として Mitomycin C (10 μ g/disk) を用いた。

用量設定根拠 ;

結果 : 結果を下表に示した。

薬物	濃度	阻止域 (mm)		差 (mm)
		M45	H17	
溶媒対照		0	0	0
		0	0	0
検体	2000	0	0	0
		0	0	0
	5000	0	0	0
		0	0	0
	10000	0	0	0
		0	0	0
20000	0	0	0	
	0	0	0	
26000	0	0	0	
	0	0	0	
Kanamycin	10	2.5	2.0	0.5
		2.5	2.0	0.5
Mitomycin C	10	7	3	4
		7	3	4

検体は両菌株において阻止帯を全く示さなかった。

陰性対照として用いた Kanamycin は 1mm 未満、陽性対照として用いた Mitomycin C では H17 株に比べて M45 株では著明な生育阻止帯を生じた。

以上の結果から、本試験条件下において本剤は、両 H17 及び M45 菌株で生育阻止帯を全く示さず、変異原性は有しないものと判断された。

④ マウスを用いた小核試験

(資料番号 7-(4))

試験機関 : (GLP 対応)

報告書作成年 : 2005 年

検体純度 : %

供試動物 : ICR(Cr1:CD-1™ BR)系マウス、約 7-8 週齢、体重 20-28 g、
1 群雄 7 匹 (溶媒対照群 7 匹、陽性対照群 5 匹)

試験方法 : 骨髄中の小核を有する多染性赤血球の出現頻度を指標として小核誘発性を調べた。
検体をラッカセイ油に懸濁し、500、1000 及び 2000mg/kg の用量を単回強制経口投与した。同様に溶媒対照としてラッカセイ油、陽性対照としてシクロフォスファミドの水溶液を単回強制経口投与した。投与容量は 10ml/kg とした。投与後 24 時間目に検体投与群、溶媒対照群及び陽性対照群の各 7 匹 (陽性対照群は 5 匹) を、投与後 48 時間目に検体の最高用量群及び溶媒対照群の各 7 匹を屠殺し、大腿骨を摘出して牛胎児血清を用いて骨髄を洗い出し、骨髄標本を作製した。

骨髄標本は、メタノール固定後、メイグリユンワルド・ギムザ染色を施し、顕微鏡下で、1 動物当たり 2000 個の多染性赤血球について小核の有無を検査した。また、1 動物当たり 1000 個の赤血球を観察し、全赤血球中の多染性赤血球の割合についても調べた。

結果については、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度が溶媒対照群と比較して統計学的に有意に増加し、用量相関性が認められ、かつ毒性学的に意味のある場合を陽性と判定した。

投与量設定根拠 ;

結果 : 骨髄標本の観察結果を次表に示した。

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

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

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

骨髓標本観察結果

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察 動物数	MNPCE	PCE/(PCE+NCE) (%)
24	溶媒対照 (ラッカセイ油)	-	雄	7	1.0	39.80
	検体	500		7	2.3	36.33
		1000		7	1.1	39.03
		2000		7	3.4	40.60
	陽性対照 (シクロフォスファミド)	50		5	76.6 ↑	40.18
48	溶媒対照 (ラッカセイ油)	-	6	1.9	44.41	
	検体	2000	7	2.6	42.00	

Student' t 検定 ↑: p<0.001

PCE : 多染性赤血球数 NCE : 正染性赤血球数

MNPCE: 多染性赤血球 2000 個のうち、小核を有する多染性赤血球数

(12) 生体機能影響

① ラット及びイヌを用いた生体機能への影響に関する試験

(資料No. 8-(1))

試験機関 :

報告書作成年 : 1987 年

検体純度 : %

1 中枢神経系に対する作用

1.1 マウスの一般症状

供試動物 : ICR 系マウス、体重 雄約 30g 雌約 20g、1 群雌雄各 5 匹

投与方法 : 検体をポリエチレングリコール(#400)で希釈し、0、250、500、1000、2000、4000 及び 8000mg/kg の用量で単回強制経口投与した。投与容量は 10ml/kg とした。投与前、投与後 15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、24 時間、48 時間、72 時間及び 96 時間に、Irwin の多元観察法に従い観察した。

結果 : 250、500mg/kg 群雌雄及び 1000mg/kg 雄で軽度の握力低下が認められた。1000mg/kg 雌及び 2000mg/kg 雌雄では握力低下に加え痛覚反応の低下も見られた。4000mg/kg 群雌雄では握力の低下、警戒性の低下、受動態、反応性及び自発運動性の低下、触覚反応や痛覚反応の低下、よろめき歩行、正向反射障害、体温下降、立毛、同側屈筋反射の低下などが認められ、8000mg/kg 群雌雄ではこれらの症状がより顕著に認められた。症状の発現は高濃度群では 15 分で発現したが、多くは 30 から 60 分後に発現し、48 時間以降は消失に向かった。
死亡は 4000mg/kg 群の雄 1 匹と雌 2 匹、8000mg/kg 群では雌雄ともに全動物の死亡が認められた。

1.2 脳波に対する作用

供試動物 : 日本白色種ウサギ、体重約 3kg、雄 3 匹

投与方法 : 検体をポリエチレングリコール(#400)で希釈した後、20、50 及び 100mg/kg を股静脈より 30 分間隔で漸増投与した。

試験はペントバルビタール麻酔下で実施し、気管及び股静脈にカニューレを装着後、人工呼吸下でガラミンを静注して不動化した。脳波導出用の電極を皮質脳波の場合は前頭部、頭頂部、後頭部に、深部脳波の場合は扁桃核、海馬、中脳網様体に挿入して測定した。

結果 : 20 及び 50mg/kg 投与では皮質及び深部脳波に対する影響は認められなかった。100mg/kg 投与後、皮質脳波は、低振幅速波化の傾向を示し、深部脳波では覚醒を示す 3-4 サイクルの波が顕著に見られた。投与 10 分後、皮質脳波の速波化及び深部脳波の低振幅化が認められ、約 20 分後に動物は死亡した。
中脳網様体の電気刺激による海馬及び扁桃核の反応は 20 及び 50mg/kg の投与 30 分後にわずかな増強が認められた。

1.3 体温に対する作用

供試動物：日本白色種ウサギ、体重 2-3kg、1 群雄 3 匹

投与方法：検体をポリエチレングリコール(#400)で希釈した後、5、20、50、100 及び 200mg/kg を耳静脈より投与した。対照群には溶媒を投与した。体温の測定は日本薬局方の発熱性物質試験法に従った。

結果：試験結果を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	直腸温度(°C)				
	投与前	30 分後	1 時間後	2 時間後	3 時間後
対照群	39.05	39.08	39.12	39.26	39.36
5	39.14	39.22	39.16	39.20	39.27
20	38.80	38.91	38.67	38.59	38.80
50	39.12	39.09	39.06	39.21	39.26
100	38.25	37.88↓	37.20↓	36.73↓	36.48↓
200	39.17	38.83	-	-	-

Student's t-検定 ↑↓ : p < 0.01 ↑↓ : p < 0.001

- : 動物死亡のため測定不可

5、20 及び 50mg/kg 群では直腸温度の変化は認められなかった。100mg/kg 群は時間の経過とともに低下が認められた。200mg/kg 群は 30 分後の測定後まもなく死亡した。

耳介血管の状態観察では、20mg/kg 群で 30 分後に 1 匹、100mg/kg 群では 30 分後及び 1 時間後に各 1 匹で拡張が認められた。

2 呼吸及び循環器系に対する作用

供試動物：ビーグル犬、体重約 15kg、雄 2 匹

投与方法：検体をポリエチレングリコール(#400)で希釈した後、50、100 及び 200mg/kg を 1 時間の間隔で静脈内に漸増投与した。試験はペントバルビタール麻酔下で呼吸運動、血圧、抹消血流量及び心拍数を測定し、心電図を記録・解析した。

結果：全投与後に血圧の一時的なわずかな低下が認められたが、同じ現象が溶媒投与においても認められており、検体投与による影響ではないと考えられた。50 及び 100 mg/kg の投与で他に変化は認められなかった。しかし 200mg/kg 投与では、呼吸興奮が認められ、呼吸が増加し振幅も大きくなったが、その後抑制に転じ投与 20 分後には死亡した。心電図においては投与 10 分後から死亡直前の抑制以外に他の変化は認められなかった。

3 自律神経系に対する作用

3.1 瞳孔径に対する作用

供試動物：日本白色種ウサギ、体重 2-3kg、1 群雄 3 匹

投与方法：検体をポリエチレングリコール(#400)で希釈した後、5、20、50、100 及び 200mg/kg を耳静脈より投与した。対照群には溶媒を投与した。投与後 5、15、30 及び 60 分に左右の瞳孔径を 2 回ずつ計測した。

結果：結果を次表に示す。

投与量 (mg/kg)	瞳孔径(mm)									
	投与前		5分		15分		30分		60分	
	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左
溶媒対照	7.08	7.05	6.83	7.17	7.00	7.00	7.33	7.00	6.83	7.00
5	6.92	7.05	6.50	6.67	7.00	6.67	7.17	7.00	7.00	6.83
20	6.77	6.92	6.00	6.17	6.33	6.67	7.00	7.00	6.83	7.50
50	7.36	7.67	6.83	6.50	7.00	6.83	7.67	7.50	7.33	7.50
100	7.50	7.55	6.67	6.67	6.00	5.83↓	7.50	7.50	7.33	7.50
200	6.53	6.69	5.71	5.00↓	5.83	5.17	6.33	6.83	-	-

Student's t-検定 ↑↓: $p < 0.05$

- : 動物死亡のため測定不可

100mg/kg 群の投与後 15 分の左眼及び 200mg/kg 群の投与後 5 分の左眼においてそれぞれ投与前と比較し有意な縮小が認められた。また、右眼においても縮小傾向がみられたが有意な差ではなかった。

200mg/kg 群は 60 分後には 3 匹ともに死亡が認められた。

3.2 生体位子宮運動に対する作用

供試動物 : 日本白色種ウサギ、体重 3-4kg、経産雌 3 匹

投与方法 : 検体をポリエチレングリコール(#400)で希釈した後、5、10、20、50、100 及び 200mg/kg を耳静脈より漸増投与した。

ウレタン麻酔下で子宮に水を満たした小型バルーンを挿入し、子宮内圧の変化を自発運動として測定した。

結果 : 20mg/kg 以下ではほとんど変化が認められなかったが、50mg/kg 以上では自然律動の振幅に抑制が認められた。

3.3 摘出回腸に対する作用

供試動物 : ハートレー系モルモット、体重 400g、雄

投与方法 : 摘出した回腸をマグヌス装置によって収縮を測定した。検体をポリエチレングリコール(#400)で希釈し最終濃度が $2.5 \times 10^{-4} \sim 10^{-3} \text{g/ml}$ となるように Tyrode 液に添加した。

検体単独処理のほか、検体を前処理した回腸のヒスタミン($2 \times 10^{-7} \text{g/ml}$)及びアセチルコリン($8 \times 10^{-7} \text{g/ml}$)による収縮も測定した。

結果 : 検体の $2.5 \times 10^{-4} \sim 10^{-3} \text{g/ml}$ 添加において収縮作用は認められなかった。またヒスタミン及びアセチルコリンの収縮にも検体の添加の影響は認められなかった。

3.4 摘出輸精管に対する作用

供試動物 : ウィスター系ラット、体重 200g 前後、雄

投与方法 : 摘出した輸精管をマグヌス装置によって収縮を測定した。検体をポリエチレングリコール(#400)で希釈し最終濃度が $2.5 \times 10^{-4} \sim 10^{-3} \text{g/ml}$ となるように Tyrode 液に添加した。

検体単独処理のほか、検体を前処理した輸精管のアドレナリン(10^{-6}g/ml)による収縮も測定した。

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。

結果 : 検体の $2.5 \times 10^{-4} \sim 10^{-3} \text{g/ml}$ 添加において収縮作用は認められなかった。またアドレナリンの収縮にも検体の添加の影響は認められなかった。

3.5 小腸輸送能に対する作用

供試動物 : SD系ラット、体重約 250g、1 群雄 10 匹

投与方法 : 検体をポリエチレングリコール(#400)で希釈し、0、250、500、1000、2000 及び 4000mg/kg を皮下注射した。

検体の皮下注射 30 分後に炭末・アラビアゴム各 10%の水懸濁液を 1ml/100g の容量で経口投与し、その 30 分後に小腸の炭末輸送率を測定した。

結果 : 結果を下表に示す。

投与量(mg/kg)	輸送能(%)
0	81.6
250	80.8
500	79.4
1000	81.6
2000	73.8
4000	78.2

検体投与群の統計学的有意差は認められなかった。

4 骨格筋に対する作用

4.1 ウサギ前脛骨格筋収縮に対する作用

供試動物 : 日本白色種ウサギ、体重約 3kg、雄 3 匹

投与方法 : 検体をポリエチレングリコール(#400)で希釈した後、6、25、50 及び 100mg/kg を約 30 分の間隔で耳静脈より漸増投与した。

ウレタン麻酔下で右側の総腓骨神経及び前脛骨筋を露出させ、電極を用いて、総腓骨神経に間接刺激として 0.1Hz、0.1msec.、前脛骨筋に直接刺激として 0.1Hz、1msec. の刺激を与えた。

結果 : 前脛骨格筋の直接及び間接電気刺激による収縮反応において、検体投与による影響は認められなかった。

100mg/kg 投与後まもなく動物は死亡したが、死亡直前まで収縮反応に変化は認められなかった。

5 血液に対する作用

5.1 溶血性に対する作用

供試動物 : 日本白色種ウサギ、体重 3kg、雄

投与方法 : 検体を少量のポリエチレングリコール(#400)で希釈した後、生理食塩水で 0、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 5×10^{-5} 、 10^{-4} 、 5×10^{-4} 及び 10^{-3}g/ml とした。

心臓から採血した血液をヘパリン処理し、遠心分離した赤血球を、10 倍量の生理食塩水に浮遊させた浮遊液 0.5ml と検体液 10ml を混和し 38°C で 2 時間インキュベートした。その後、上清の溶血度を分光光度計で測定し、肉眼的観察と合わせて以下のように判定した。

+++強度の溶血 ++中等度の溶血 +軽度の溶血 ±微弱な溶血 -溶血せず

結果 : 結果を次表に示す。

検体濃度 (g/ml)	溶血度
0	—
10^{-6}	—
10^{-5}	±
5×10^{-5}	+
10^{-4}	+
5×10^{-4}	+
10^{-3}	++

10^{-6} g/ml では溶血作用は認められなかったが、 10^{-5} g/ml で微弱な溶血作用が現れ、 5×10^{-5} g/ml 以上で増強が認められた。

5.2 血液凝固に対する作用

供試動物 : 日本白色種ウサギ、体重 2.5-3kg、1 群雄 3 匹

投与方法 : 検体をポリエチレングリコール(#400)で希釈した後、10、20 及び 50mg/kg を耳静脈より投与した。対照群には溶媒を投与した。

試験の血液凝固時間は Lee-White 法変法に従って測定し、耳静脈採血時から測定を開始し、血液を 37°C の温浴中で凝固が完了するまでの時間を測定した。測定は投与直前、投与後 10 分、30 分の 3 回実施した。

結果 : 結果を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	凝固時間 (秒)		
	投与直前	投与後 10 分	投与後 30 分
0	320 ± 62.5	350 ± 34.6	340 ± 17.3
10	340 ± 45.6	340 ± 17.3	340 ± 17.3
20	340 ± 17.3	360 ± 30.0	370 ± 17.3
50	340 ± 17.3	360 ± 42.4 (2)*	360 (1)*

* () は検査動物数。() の表記が無いものは全て 3 匹。

対照群と比較して統計学的に有意な変化は認められなかった。

50mg/kg 群ではチアノーゼ、呼吸興奮、心拍数低下などの中毒症状が現れ、10 分後に 1 匹、20 分後に 2 匹については採血できず測定は行えなかった。

6 腎機能に対する作用

供試動物 : SD 系ラット、体重約 120g、1 群雄 4 匹

投与方法 : 検体をポリエチレングリコール(#400)で希釈し、250、500、1000 及び 2000mg/kg を腹腔内に注射した。対照群にはポリエチレングリコール(#400)を投与した。

ラットは投与前に一晚絶食させ、さらに投与 3 時間前からは絶水させた。投与直前に生理食塩水を 2ml/100g 経口投与した。投与後 4 時間まで尿を採取し、以下の項目について尿検査を実施した。

尿量、pH、タンパク、糖、潜血、ケトン体、ウロビリノーゲン、ナトリウム、カリウム

結果 : 結果を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	動物 数	尿量	pH	潜 血	糖	タンパ ク	ケト 体	ウロビ リノー ゲン	ビリル ビン	Na	K
対照群	4	0.55	6	-	-	±(2) +(2)	-	0.1	-	205.0	114.0
250	4	0.58	6	-	-	±(3) +(1)	-	0.1	-	163.0 \downarrow	84.0
500	4	0.50	6	-	-	±(1) +(3)	-	0.1	-	223.0	117.0
1000	3	0.46	6	-	-	+(3)	-	0.1	-	300.5	157.0
2000	4	0.45	6	-	-	+(1) ++(3)	-	0.1	-	136.0 \downarrow	91.0

Student's t-検定 $\uparrow\downarrow$: $p < 0.01$

()は動物数

1000mg/kg 群の 1 匹は検査に十分な尿量が採取できなかったため除外した。

2000mg/kg 群において尿タンパクが認められた。他に 250 及び 2000mg/kg 群においてナトリウムの値に有意な減少が認められたが、他の群では変化は認められず、一定の傾向を示してい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。

Irwin の多元観察法に基づいて行ったマウスの一般症状の試験では握力低下、自発運動の抑制など、中枢神経系の機能低下を示唆する作用が認められたが、興奮性の症状は認められなかった。ウサギの急性脳波試験では皮質脳波の低振幅速波化、深部脳波には低振幅化が見られ 20 分後に動物は死亡した。ウサギの体温に対する作用では体温の下降が認められたことなどよりメカニズムは不明であるが、何らかの中毒症状に起因すると思われた。

イヌを用いた呼吸及び循環器系に対する試験では 200mg/kg の投与後呼吸抑制が現れ、死亡するに至ったが、心電図を含め他に変化は認められなかった。

また、ウサギの瞳孔径は縮瞳の傾向、ウサギの子宮の自然律動はわずかな振幅抑制が認められたが、モルモットの摘出回腸及びラットの摘出輸精管の収縮に対する影響は認められなかった。他にウサギの溶血試験では溶血作用は増強し、凝固試験では影響は認められなかった。ラットの腎臓機能の検査では尿タンパクが比較的高濃度に検出された。

以上より、生体機能に及ぼす影響を総合すると特定の部位に対する一定の傾向は認められず、多くの反応は致死量又はそれに近い量の投与によって起こった非特異的な中毒症状であったと考えられた。

[生体の機能に及ぼす影響に関する試験] の総括表

試験項目	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 (匹/群)	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系 一般症状 [Irwin法] (マウス)	経口 (ポリエチレン グリコール)	0, 250, 500, 1000, 2000, 4000, 8000	雌雄5	250	-	握力低下
脳波 (ウサギ)	静注 (ポリエチレン グリコール)	20, 50, 100 (漸増投与)	雄3	100	50	低振幅速波化
体温 (ウサギ)	静注 (ポリエチレン グリコール)	0, 5, 20, 50, 100, 200	雄3	100	50	低下
呼吸・循環器系 呼吸数 (イヌ)	静注 (ポリエチレン グリコール)	50, 100, 200 (漸増投与)	雄2	200	100	呼吸興奮
自律神経系 瞳孔径 (ウサギ)	静注 (ポリエチレン グリコール)	0, 5, 20, 50, 100, 200	雄3	100	50	縮瞳
子宮運動 (ウサギ)	静注 (ポリエチレン グリコール)	5, 10, 20, 50, 100, 200 (漸増投与)	雌3	50	20	律動抑制
摘出回腸収縮 (モルモット)	-	$2.5 \times 10^{-4} \sim$ 10^{-3} (g/ml)	雄	-	10^{-3} (g/ml)	影響なし
摘出輸精管 収縮 (ラット)	-	$2.5 \times 10^{-4} \sim$ 10^{-3} (g/ml)	雄	-	10^{-3} (g/ml)	影響なし
小腸輸送能 (ラット)	皮下注射 (ポリエチレン グリコール)	0, 250, 500, 1000, 2000, 4000	雄10	-	4000	影響なし
骨格筋系 前脛骨筋収縮 (ウサギ)	静注 (ポリエチレン グリコール)	6, 25, 50, 100 (漸増投与)	雄3	-	100	影響なし
血液系 溶血性 (ウサギ)	-	$1 \times 10^{-6} \sim$ 10^{-3} (g/ml)	雄	1×10^{-5} (g/ml)	1×10^{-6} (g/ml)	溶血作用
血液凝固 (ウサギ)	静注 (ポリエチレン グリコール)	0, 10, 20, 50	雄3	-	50	凝固作用無し
腎機能系 腎機能 (ラット)	腹腔内注射 (ポリエチレン グリコール)	0, 250, 500, 1000, 2000	雄4	2000	1000	尿タンパク 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。

(13)

(資料No. 参考3-(1))

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

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

2. 原体中混在物及び代謝物

(1) 急性毒性

① 混在物のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料No. 参考1-(1))

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 1987 年

検体純度 : %

供試動物 : SD ラット、1 群雌雄各 5 匹 (対照群のみ雌雄各 25 匹)

体重 雄 170-244g 雌 158-221g

観察期間 : 14 日間観察 (投与日を 0 日として起算)

投与方法 : 検体をコーン油に懸濁し、単回強制経口投与した。投与容量は 20ml/kg とした。動物は投与 16-18 時間前より絶食させた。

観察・検査項目 : 症状及び生死を 14 日間観察した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投与経路	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	0、1000、2712、3162、3981、5000、5200	0、1000、1995、2239、2712、3162
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	4041 (3198-5105)	2528 (2143-2983)
死亡開始時間及び終了時間	24 時間/5 日	2 日/2 日
症状発現時間及び消失時間	記載無し/6 日*	記載無し/8 日*
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2712	1000

*脱毛は試験終了時まで認められた。

死亡 ; 5200mg/kg 群雄及び 3162mg/kg 群雌では全動物の死亡、5000、3981mg/kg 群雄及び 2712mg/kg 群雌ではそれぞれ 3 匹の死亡、3162mg/kg 群雄及び 2239、1995mg/kg 群雌ではそれぞれ 1 匹の死亡が認められた。

症状 ; 雄では運動抑制、流涎、粗毛、虚脱、除呼吸あるいは浅呼吸、眼瞼下垂、雌では運動抑制、運動失調、眼瞼下垂及び虚脱が認められた。また、雌雄ともに対照群も含めて生殖器・肛門周囲の被毛の湿潤化及び黄色化、下痢、被毛の汚れなどが認められた。

肉眼的病理検査 ; 雌雄に下痢の形跡、肺の赤色化が認められ、他に雄では胃及び腸管のガス膨満、胃あるいは腸管内の黄色液貯留、雌では肝臓の淡色化、斑点、子宮角の淡色化が認められた。

② 混在物のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料No. 参考1-(2))

③ 混在物のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料No. 参考1-(3))

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 1987 年

検体純度 : %

供試動物 : SD ラット、1 群雌雄 5 匹 (対照群のみ雄 30 匹、雌 20 匹)

体重 雄 165-213g 雌 159-208g

投与方法 : 検体をコーン油に懸濁し、単回強制経口投与した。投与容量は 20ml/kg とした。動物は投与 16-18 時間前より絶食させた。

観察・検査項目 : 症状及び生死を 14 日間観察した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投与経路	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg) (実測値)	0、1713、1982、2437、 2637、3157、3910、4338	0、2640、2665、3036、 3547、3903、4147
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	3002 (2411-3738)	2198 (1568-3080)
死亡開始時間及び終了時間	1 日/3 日	2 日/5 日
症状発現時間及び消失時間	記載無し/7 日*	記載無し/9 日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2437	-

*脱毛は試験終了時まで認められた。

死亡 ; 4338mg/kg 群雄及び 4147mg/kg 群雌で全動物、3910mg/kg 群雄及び 3903、3547mg/kg 群雌がそれぞれ 4 匹、3157mg/kg 群雄及び 3036、2640mg/kg 群雌でそれぞれ 3 匹、2673mg/kg 群雄で 2 匹の死亡が認められた。

症状 ; 全検体投与群の雌雄において運動抑制が認められた。また対照群も含めた全群において下痢、被毛の汚れ、粗毛、生殖器周囲被毛の湿潤化及び黄色化、鼻腔周囲被毛の赤色汚れなどが認められた。

肉眼的病理検査 ; 2437mg/kg 以上の投与群雄において肺の暗色化または赤色化、脾臓、腎臓及び肝臓の暗色化などが認められた。生存動物では異常は認められなかった。

④ 混在物 のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料No. 参考1-(4))

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 1987 年

検体純度 : %

供試動物 : SD ラット、1 群雌雄 5 匹 (対照群のみ雌雄 20 匹)

体重 雄 164-211g 雌 148-212g

投与方法 : 検体をコーン油に懸濁し、単回強制経口投与した。投与容量は 10ml/kg とした。動物は投与 16-18 時間前より絶食させた。

観察・検査項目 : 症状及び生死を 14 日間観察した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投与経路	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg) (実測値)	0、1618、2067、2768、 3266、4698	0、901、1210、1691、 2095、2724、4747
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	2160 (1679-2779)	1325 (992-1769)
死亡開始時間及び終了時間	5 時間以内/1 日	3 時間以内/1 日
症状発現時間及び消失時間	記載無し/7 日	記載無し/12 日*
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	無し	無し

*脱毛は試験終了時まで認められた。

死亡 ; 3266mg/kg 群雄及び 4747、2095mg/kg 雌で全動物、4698、2768mg/kg 雄及び 2724、1691mg/kg 雌で各 4 匹、2067mg/kg 雄で 3 匹、1210mg/kg 雌で 2 匹、1618mg/kg 雄及び 901mg/kg 雌で 1 匹の死亡が認められた。

症状 ; 検体投与群において、運動抑制、眼瞼下垂、流涎、円背位姿勢、粗毛及び過敏反応の亢進などが認められた。また対照群及び検体投与群において鼻腔周囲被毛の赤色汚れ、下痢、脱毛などが認められた。

肉眼的病理検査 ; 投与群において肺の赤色化あるいは暗色化、肝臓の暗色化、腎臓の暗色化及び脾臓の暗色化などが認められた。

⑤ 代謝物 のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料No. 参考1-(5))

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 1987 年

検体純度 : %

供試動物 : SD ラット、

1 群雌雄 5 匹 但し 1500mg/kg 雄のみ 10 匹 (対照群 雄 60 匹 雌 50 匹)

体重 雄 164-240g 雌 155-224g

投与方法 : 検体をコーン油に懸濁し、単回強制経口投与した。投与容量は 10ml/kg とした。動物は投与 16-18 時間前より絶食させた。

観察・検査項目 : 症状及び生死を 14 日間観察した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投与経路	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	0、1000、1259、1413、1500、1584、1995、2239、2712、5000	0、1000、1259、1584、1995、2712、5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	1505 (1206-1877)	1616 (1192-2190)
死亡開始時間及び終了時間	4 時間以内/2 日	3 時間以内/3 日
症状発現時間及び消失時間	記載無し/5	記載無し/9 日*
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	1413	1000

*脱毛は試験終了時まで認められた。

死亡 ; 以下の表に示す。

投与量 (mg/kg)	0	1000	1259	1413	1500	1584	1995	2239	2712	5000
雄	0/60	0/5	0/5	0/5	9/10	3/5	2/5	4/5	5/5	5/5
雌	0/50	0/5	1/5	-	-	3/5	3/5	-	5/5	5/5

症状 ; 検体投与群において、運動抑制、眼瞼下垂、円背位姿勢などが認められた。
肉眼的病理検査 ; 投与群における異常として、雌雄ともに肺の赤色化、肝臓の暗色化または斑点、脾臓の暗色化、胃腸管のガス膨満などが認められた。
また、雄では 1413mg/kg 以下、雌では 1000mg/kg 以下の動物に特記すべき変化は認められなかった。

(2) 変異原性

① 混在物の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料No. 参考2-(1))

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 1987 年

検体純度 : %

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2hcr⁻ trp⁻ 株) を用い、ラットの肝臓から調製した代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて復帰変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、試験は各濃度毎にプレート 3 枚を用いた。用量は非代謝活性化系で 5-80 μ g/プレート、代謝活性化系で 10-160 μ g/プレートの範囲のそれぞれ 5 濃度について実施した。

結果については試験実施機関の経験的データに基づき、TA1535、TA1537 株及び WP2hcr⁻ trp⁻ 株は溶媒対照群と比較して 3 倍以上の変異コロニー数の増加の確認かつ 3 段階の濃度に陽性反応が認められる物質、TA98 株及び TA100 株は溶媒対照群と比較してそれぞれ 2 倍、2.5 倍以上の陽性反応を 3 段階の濃度において認められる物質を陽性と判定することとした。陽性対照としてメチルメタンサルホネート (MMS)、アジ化ナトリウム (SA)、ICR-191、2-ニトロフルオレン (2-NF) 及び 2-アミノアントラセン (2AA) を用いた。

用量設定根拠 :

結果 : 結果を表 1 及び表 2 に示した。

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

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

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

表 1: 試験 1

薬 物	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数 /プレート	
			塩基対置換型	
			TA100	
溶媒対照 (DMSO)	-	-	112	
検 体	20	-	123	
	39	-	111	
	78	-	84	
	156	-	44 ^{a)}	
	313	-	50 ^{a), b)}	
	625	-	0 ^{a), b)}	
	1250	-	0 ^{a), b)}	
	2500	-	0 ^{a), b)}	
	5000	-	0 ^{a)}	
10000	-	0 ^{a)}		
溶媒対照 (DMSO)	-	+	125	
検 体	10	+	112	
	20	+	116	
	40	+	99	
	80	+	80	
	160	+	87	
陽性 対照	SA	10	-	734
	2AA	5	+	308

表中の復帰変異コロニー数は 3 枚のプレートの平均値

SA : アジ化ナトリウム

2AA : 2-アミノアントラセン

a) : 検体の沈殿

b) : マイクロコロニー

表 2 : 試験 2

薬 物	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート			
			塩基対置換型		フレームシフト型	
			TA1535	WP2hcr ⁻	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	-	-	23	8	19	9
検 体	5	-	30	10	16	9
	10	-	27	7	18	8
	20	-	33	9	16	3
	40	-	31	6	11	5
	80	-	26	4	15	3
溶媒対照 (DMSO)	-	+	40	8	35	6
検 体	10	+	32	8	42	6
	20	+	42	9	32	7
	40	+	35	5	32	3 ^{b)}
	80	+	28	4	28	2 ^{b)}
	160	+	33	5	22	2 ^{b)}
陽 性 対 照	MMS	4($\mu\text{l}/\text{プレート}$)	-	189		
	SA	10	-	598		
	ICR-191	5	-			36
	2-NF	10	-		112	
	2AA	5	+	108	235	
		40	+		182	133

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

MMS : メチルメタンサルホネート

SA : アジ化ナトリウム

2-NF : 2-ニトロフルオレン

2AA : 2-アミノアントラセン

b) : マイクロコロニー

② 混在物 の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料No. 参考2-(2))

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 1987 年

検体純度 : %

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2hcr⁻ trp⁻ 株) を用い、ラットの肝臓から調製した代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて復帰変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、試験は各濃度毎にプレート 3 枚を用いた。用量は非代謝活性化系で 125-2000µg/プレート、代謝活性化系で 5-80µg/プレートの範囲のそれぞれ 5 濃度について実施した。

結果については試験実施機関の経験的データに基づき、TA1535、TA1537 株及び WP2hcr⁻ trp⁻ 株は溶媒対照群と比較して 3 倍以上の変異コロニー数の増加の確認かつ 3 段階の濃度に陽性反応が認められる物質、TA98 株及び TA100 株は溶媒対照群と比較してそれぞれ 2 倍、2.5 倍以上の陽性反応を 3 段階の濃度において認められる物質を陽性と判定することとした。陽性対照としてメチルメタンサルホネート (MMS)、アジ化ナトリウム (SA)、ICR-191、2-ニトロフルオレン (2-NF) 及び 2-アミノアントラセン (2AA) を用いた。

用量設定根拠 ;

結果 : 結果を表 1 及び表 2 に示した。

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

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

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

表1：試験1

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数 /プレート
			塩基対置換型
			TA100
溶媒対照 (DMSO)	-	-	115
検体	20	-	84
	39	-	76
	78	-	66
	156	-	62
	313	-	63
	625	-	55
	1250	-	56
	2500	-	52
	5000	-	54
	10000	-	53
溶媒対照 (DMSO)	-	+	164
検体	5	+	180
	10	+	200
	20	+	167
	40	+	158
	80	+	168
陽性 対照	SA	-	553
	2AA	+	608

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

SA：アソピ化ナトリウム 2AA：2-アミアントラセン

a)：検体の沈殿 b)：マイクロコロニー

表 2 : 試験 2

薬 物	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート		
			塩基対置換型	フレームシフト型	
			TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	-	-	22	21	9
検 体	125	-	23	14	5
	250	-	22	18	4
	500	-	22 ^{a)}	19 ^{a)}	3 ^{b)}
	1000	-	23 ^{a)}	16 ^{a)}	2 ^{b)}
	2000	-	28 ^{a)}	17 ^{a)}	3 ^{b)}
溶媒対照 (DMSO)	-	+	31	33	6
検 体	5	+	29	48	6
	10	+	24	42	6
	20	+	25	38	8
	40	+	21	37	4
	80	+	20 ^{b)}	33	5
陽 性 対 照	SA	-	677		
	ICR-191	-			
	2-NF	-		117	
	2AA	+	97	313	
		+			175

薬 物	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート	
			塩基対置換型	
			WP2hcr ⁻	
溶媒対照 (DMSO)	-	-	6	
検 体*	125	-	5	
	250	-	4	
	500	-	3	
	1000	-	5	
	2000	-	6	
溶媒対照 (DMSO)	-	+	7	
検 体*	5	+	5	
	10	+	7	
	20	+	7	
	40	+	6	
	80	+	1	
陽 性 対 照	MMS	4($\mu\text{l}/\text{プレート}$)	-	202
	2AA	5	+	272

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

MMS : メチルメタンスルホネート SA : アジ化ナトリウム 2-NF : 2-ニトロフラベン 2AA : 2-アミノアントラセン

a) : 検体の析出

b) : マイクロコロニー

* : 原報 Table5 の試験濃度は明らかな誤記載と判断されたため、訂正した。