

10)28 日間反復経口投与遅発性神経毒性

(資料 No.T-14)

試験省略

試験省略理由:遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められるため。

11) 慢性毒性および発がん性

イヌにおける 52 週間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T-15)

試験機関：Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)

報告書作成年：2001 年 [GLP 対応]

検体純度：

供試動物：ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、

投与開始時週齢；雄 35～39 週齢、雌 35～39 週齢、投与開始時体重；雄 11.5～13.3 kg、
雌 9.8～12.4 kg

投与期間：52 週間 (2000 年 3 月 1 日～2001 年 3 月 1 日)

投与方法：検体をゼラチンカプセルに封入し、52 週間にわたって 1 日 1 回、5、10 および 30 mg/kg
体重/日の投与量で動物に強制経口投与した。検体の必要量は毎週 1 回、最新の体重に
基づいて計量した。対照群の動物には高用量群に投与されるものと同じ大きさおよび数
の空カプセルを投与した。

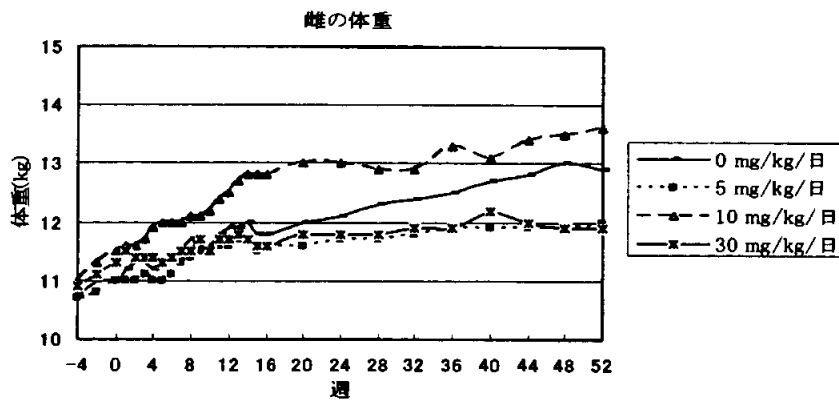
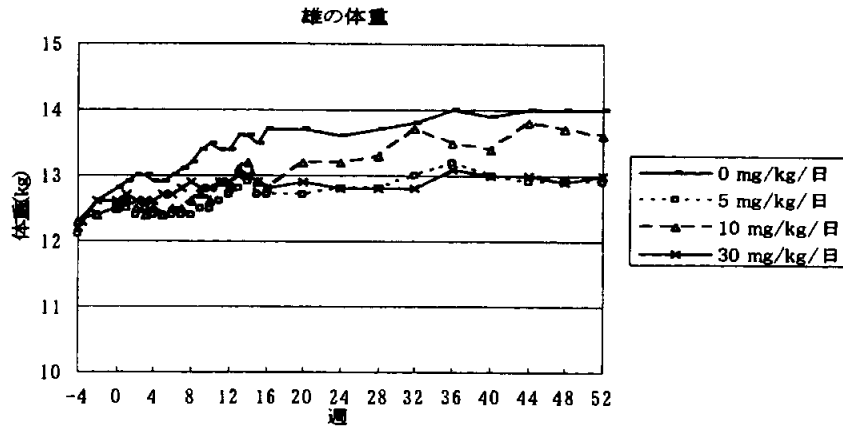
観察・検査項目および結果：

一般状態；一般状態を毎日観察し、投与 1 週は毎日、2-4 週は週 2 回、5-13 週は週 1 回、14 週
以降は 2 週に 1 回記録をとった。

検体投与に関連した死亡はなかったが、投与とは無関係なヘルニアによる衰弱のため、
10 mg/kg/日投与群の雄 1 匹を投与 41 週に安楽死させた。
投与に関連した症状も認められなかった。

体重変化；投与期間中の最初 16 週間は週 1 回、その後は 4 週に 1 回、さらに剖検前に体重を測
定した。体重測定はカプセル投与前に行った。

以下に体重変化の図と 0-52 週の体重増加量 (kg/動物) の表を示す。



性別	雄				雌			
	0	5	10	30	0	5	10	30
投与量 (mg/kg/日)								
0-52週の増加量 (kg)	1.2	0.4	1.0	0.5	1.8	1.0	2.1	↓0.7

Williams または Dunnett 検定/Shirley または Dunn 検定 ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01, ◊ : p<0.001

30 mg/kg/日投与群のすべての雌で一貫した体重増加抑制がみられ、全投与期間の平均体重増加量が有意に抑制され、雄でも4例中3例に体重増加抑制がみられ、統計学的有意差はなかったが、30 mg/kg/日投与群の体重増加量の抑制は雌雄ともに検体投与との関連があると判断された。5および10 mg/kg/日投与群の体重増加量には投与による影響は認められなかった。

摂餌量；投与期間中の最初 16 週間は毎週、その後は 4 週に 1 回の頻度で各動物の残餌量を毎日記録し、そのデータから摂餌量を算出した。

投与に関連すると考えられる摂餌量の変化はみられなかった。

眼科学的検査；投与開始前ならびに投与 13 および 51 週時に検眼鏡を用いて、各動物の以下の部位について眼科学的検査を行った。

付属器、結膜、角膜と強膜、前眼房、虹彩、水晶体、硝子体、眼底

眼科学的検査において投与による影響は認められなかった。

精液検査；投与 26、39 および 52 週時に射精精液を採取して、以下の項目について精液検査を行った。

運動精子率、前進運動精子率、精子生存率、精液量、精子濃度、総精子数、正常精子数と率、一次異常数と率、二次異常（特に尾部屈曲）数と率、その他の二次異常数と率

統計学的有意差が認められた 52 週時の検査項目を次表に示す。

投与量(mg/kg/日)	0	5	10	30
検査動物数	4	4	1	4
検査総精子数	810	639	211	680
正常精子数 ^a	5	8	75	6
正常精子率(%) ^a	2.6	5.7	↑35.5	6.2
尾部屈曲精子数 ^a	191	137	107	142
尾部屈曲精子率(%) ^a	94.3	82.9	50.7	↓79.8

a：平均値

Williams または Dunnett 検定/Shirley あるいは Dunn 検定 ↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01、↑↓：p<0.001

精子検査において、有意な変化が観察されたが、いずれも投与用量との関連性のない変化あるいは発生率の減少であり、検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前ならびに投与 4、8、12、26 および 52 週に、一晩絶食させた全動物の頸静脈から血液を採取し、以下の項目を測定した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、総白血球数、血小板数、白血球分画、細胞形態、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、赤血球沈降速度、ハプトグロビン

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

項目	検査時期(週)	性別および投与量 (mg/kg/日)							
		雄				雌			
		0	5	10	30	0	5	10	30
MCHC	-1*	—	—	—	↑102	—	—	—	—
	8	—	—	—	↓98	—	—	—	—
血小板数	26	—	—	—	↑148	—	—	—	—
	52	—	—	—	↑135	—	—	—	—
網赤血球率	52	—	—	—	↑163	—	—	—	—
赤血球沈降速度 (mm/時間)	4	0	1	1	↑2	—	—	—	—
	26	—	—	—	—	1	↓0	↓0	↓0
白血球分画: 好塩基球率	-1*	—	—	—	—	—	↑200	—	—
ハプトグロビン	4	—	—	—	<128>	—	—	<165>	↑298
	8	—	—	—	—	—	—	<202>	<189>
	12	—	—	—	<148>	—	—	—	—

表中の数字は対照群を100とした場合の値を示す。ただし、赤血球沈降速度は実測値 Williams または Dunnett 検定/Shirley または Dunn 検定 ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01, ↑↓: p<0.001
* 投与開始前で統計学的検定は Student の t 検定 ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01, ↑↓: p<0.001
<> 統計学的有意差はないが参考値として提示

10 および 30 mg/kg/日投与群の雌で投与 4 および 8 週にハプトグロビン値が増加したが、これらの変化はごく投与初期に限定した変化であることから、検体投与に起因する変化ではないと判断された。30 mg/kg/日投与群の雄では 12 週に増加がみられたが、以後は対照群を下回った。本変化は軽微な急性相の溶血を反映しているとも考えられ、投与初期に一過性の炎症反応が生じた可能性が疑われた。30 mg/kg/日投与群の雄では投与 26 週以降、血小板数が有意に増加した。30 mg/kg/日投与群の雄で投与 52 週に網赤血球率が有意に増加した。これらの変化から一部の動物で骨髄活性がやや上昇した可能性が考えられたが平均値に用量相関性はみられなかった。また、投与群の雄で赤血球沈降速度 (ESR) の軽度の増加が散発的に認められたが、投与開始前の値 (対照群を含め全群が平均値 1 mm/時間) との差は非常に小さく、ESR 増加は高値を呈する個体が散見されたことによると考えられた。投与群の雌の ESR では投与 26 週に統計学的に有意な減少がみられたが、個体ごとの ESR に著変はなかった。従って雌雄とも検体投与による ESR への影響はないと考えられた。

投与終了後の病理組織学的検査ないし骨髄検査で、上述した血液学的検査で変動した項目の裏付けとなる所見が何も得られなかったことから、これらの変化は毒性学的に重要ではないと考えられた。

血液生化学的検査；投与開始前ならびに投与 4、8、12、26 および 52 週に、血液学的検査用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。

総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、尿素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、クロール、総コレステロール、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、グルコース、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (gGT)、オルニチンカルバモイルトランスフェラーゼ (OCT)、クレアチンホスホキ

ナーゼ (CPK)

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 時期 (週)	性別および投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		5	10	30	5	10	30
総蛋白	4						↑107
	26				↑106	↑106	↑109
アルブミン	26						↑114
A/G 比	-1*		↑111				
尿素	-1*			↑128			
	4			↑123	↑117	↑126	↑110
	12					↑128	↑109
クレアチニン	-1*			↑115			
	4			↑121			
	26					↑114	↑111
	52			↑119	↑118	↑115	↑118
無機リン	52					↓79	↓70
クロール	8			↑103			
総コレステロール	4			↑153			↑157
	8			↑168			↑182
	12			↑156		↑163	↑147
アルカリ ホスファターゼ	12			↑193			
	26			↑208			
	52			↑206			↑221
グルコース	4				↑112	↑111	↑112
	8					↑109	↑120
	12		↑117	↑118		↑118	↑129
	52						↑119
ALT	52						↑154
AST	4						↓72
gGT	-1*			↑200			
OCT	8	↓58	↓58	↓54			
	12			↓41			
CPK	4						↓57
	8						↓68

表中の数字は対照群を 100 とした場合の値を示す

Williams または Dunnett 検定/Shirley または Dunn 検定 ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01, ↑↓ : p<0.001

* 投与開始前で統計学的検定は Student の t 検定 ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01, ↑↓ : p<0.001

30 mg/kg/日投与群雌雄の総コレステロール値が投与 4、8 および 12 週に統計学的に有意に増加した。10 mg/kg/日投与群の雌においても投与 12 週に有意な増加が認められた。また、30 mg/kg/日投与群雌雄のアルカリホスファターゼ活性が、雄で投与 12 週以降、雌で投与 52 週に統計学的に有意な上昇を示した。これらの上昇は肝臓で認められた病理組織学的検査で認められた肝臓の肝細胞肥大の検体投与に対する適応性変化に関連すると考えられた。

上記以外にもいくつかの検査項目において統計学的に有意な変動が観察されたが、毒性的に意義のない変化、投与開始前と同様の値あるいは同じ高低パターンを示す変化、軽微な変化、用量依存性のみられない変化あるいは正常変動範囲内の偶発性変化のい

れかであった。

尿検査；投与開始前ならびに投与 4、8、12、26 および 51 週に、絶食・絶水させた全動物について一晩（約 16 時間）の尿を採取し、以下の項目を検査した。

外観、尿量、pH、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、胆汁色素、血色素、尿沈渣

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 時期 (週)	性別および投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		5	10	30	5	10	30
尿量	-1*						↑199
	4				↑169		
pH	-1*					↑121	
比重	8			↑100			
	25	↑100	↑100	↑101			

表中の数字は対照群を 100 とした場合の値を示す

Williams または Dunnett 検定/Shirley または Dunn 検定 ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01, ↑↓ : p<0.001

* 投与開始前で統計学的検定は Student の t 検定 ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01, ↑↓ : p<0.001

尿検査項目においてわずかな群間差が認められたが、投与開始前にみられた傾向を反映しているか用量依存性のない変化であり、いずれも正常であると考えられ、毒性学的に重要な変化であるとは考えられなかった。

骨髄検査；52 週間投与終了後の剖検前に、麻酔下で胸骨穿刺により各動物の骨髄を採取した。ロマノフスキー染色を施した塗抹標本について骨髄細胞分類を行った。

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)	5	10	30	5	10	30
多染性赤芽球率 (%)			↓58	↑188	↑165	↑164
リンパ球		↑153	↑194			

表中の数字は対照群を 100 とした場合の値を示す

Williams または Dunnett 検定/Shirley あるいは Dunn 検定 ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01, ↑↓ : p<0.001

全投与群の雌において多染性赤芽球率の割合に統計学的に有意な増加がみられたが用量依存性がなかった。さらに 10 および 30 mg/kg/日投与群の雄でリンパ球の割合が用量相関性に有意に増加したが、投与期間中に測定した血液中のリンパ球数には変化は認められなかった。以上のことから、試験終了時の骨髄像には投与に関連した変化は認められなかったと考えられた。

(申請者注：30 mg/kg/日投与群の雄でみられた多染性赤芽球率の減少については報告書に記載がないが、雌とは逆の変化であり、52 週後の血液学検査では網状赤血球および血小板の増加が観察され、造血亢進がみられることから偶発性変化であろうと判断さ

れた。)

肉眼的病理検査；全動物について、ペントバルビタールの静脈内過剰投与麻醉下で放血により安楽死させ、肉眼的病理検査を行った。

統計学的有意差が認められた所見を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	5	10	30	0	5	10	30
肝臓	肥大	1/4*	1/4	2/3	2/4	0/4	2/4	2/4	↑4/4
肝臓	暗調化	0/4	0/4	2/3	2/4	0/4	1/4	0/4	↑4/4

*：所見のある動物数/検査動物数

Fisherの直接確率計算法（申請者実施） ↑↓：p<0.05、↑↓↓：p<0.01、↑↓↓↓：p<0.001

すべての投与群で雌雄ともに肝臓肥大が認められ、30 mg/kg/日投与群の雌の発生頻度に統計学的有意差がみられた。30 mg/kg/日投与群の雌雄、10 mg/kg/日投与群の雄および5 mg/kg/日投与群の雌では肝臓の暗調化もみられたが、対照群では認められなかった。これらの所見は肝臓の病理組織学的変化を反映していると考えられた。

臓器重量；52週間投与終了後に全生存動物について以下の臓器重量（絶対重量）を測定した。

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

試験群内で臓器重量と体重との相関が10%水準で有意である場合には、臓器重量については最終体重で補正し、共変量とした分散分析を行った。

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		5	10	30	5	10	30
脳	相対重量*	↑113					
肝臓	絶対重量						↑130
	補正重量			↑119			
	相対重量*			↑120			↑↑142
精巣	補正重量		↓44		—	—	—
	相対重量*		↓48		—	—	—
卵巣	補正重量	—	—	—	↓72	↓56	↓76

表中の数字は対照群を100とした場合の値を示す

WilliamsまたはDunnnett検定/ShirleyまたはDunn検定あるいは共分散分析 ↑↓：p<0.05、↑↓↓：p<0.01、↑↓↓↓：p<0.001

*：相対重量は申請者が算出し、統計検定（共分散分析後、Dunnnett又はSteelの検定法/両側；↑↑↓↓：p<0.05、↑↑↑↓↓：p<0.01）を実施した。

—：対象臓器なし

雌雄ともに肝臓重量が増加し、30 mg/kg/日投与群で統計学的有意差がみられた。これらの変化は病理組織学的検査で観察された肝臓における適応反応と関連していると考えられた。すべての投与群で卵巣重量が減少したが、対応する病理組織学的変化が認め

られず、投与とは無関係であると考えた。その他の変化は用量依存性がなく投与による影響ではないと考えられた。

申請者注

相対重量値について統計処理を実施したところ、脳の相対重量の高値が 5mg/kg 群の雄で認められた。当該変化については、用量対応性が認められなかったことから、投与に起因した変化ではないと判断した。

病理組織学的検査；全動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色を施した病理標本を作製し、鏡検した。

副腎、消化管（食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、動脈（胸部）、脳、精巣上体、眼（網膜および視神経を含む）、大腿骨、胆嚢、心臓、腎臓、喉頭、肝臓、肺（気管支を含む）、リンパ節（下顎および腸間膜）、乳腺（尾側）、鼻、卵巣、膀胱、咽頭、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、骨格筋（大腿）、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、膀胱、子宮（頸部を含む）、その他肉眼的異常部位

投与に関連すると考えられる所見を程度とともに次表に示す。

性別	雄				雌			
	0	5	10	30	0	5	10	30
投与量 (mg/kg/日)								
肝臓:肝細胞肥大 ^c	0/4 ^a	0/4	↑3/3	↑4/4	0/4	0/4	3/4	↑4/4
びまん性	0/4	0/4	0/3	0/4	0/4	0/4	3/4	↑4/4
(程度) 軽微	(0) ^b	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)
軽度	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(3)
中等度	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
小葉中心性/中間帯	0/4	0/4	1/3	2/4	0/4	0/4	0/4	0/4
(程度) 軽度	(0)	(0)	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)
中等度	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)
小葉中心性	0/4	0/4	2/3	2/4	0/4	0/4	0/4	0/4
(程度) 軽微	(0)	(0)	(2)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)
中等度	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)
肝臓:肝細胞質色素沈着 ^c	1/4	4/4	3/3	4/4	2/4	4/4	4/4	4/4
小葉中心性/中間帯/周辺性	0/4	1/4	0/3	3/4	0/4	1/4	0/4	3/4
(程度) 軽度	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)
中等度	(0)	(1)	(0)	(2)	(0)	(1)	(0)	(3)
小葉中心性/中間帯	0/4	0/4	0/3	1/4	0/4	2/4	1/4	1/4
(程度) 中等度	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(2)	(1)	(1)
小葉中心性	1/4	3/4	3/3	0/4	2/4	1/4	3/4	0/4
(程度) 軽微	(1)	(0)	(2)	(0)	(2)	(1)	(1)	(0)
軽度	(0)	(2)	(1)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)
中等度	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)

^a: 所見のある動物数/検査動物数 (n)^b: その程度の所見をもつ動物数

Fisherの直接確率計算法 ↑↓: p<0.05, ↑↑: p<0.01, ↑↑↑: p<0.001

^c: 肝細胞肥大および肝細胞質色素沈着の統計検定については申請者が実施

10 および 30 mg/kg/日投与群の雌雄で肝細胞肥大（雌でびまん性、雄で小葉中心性および中間帯）が観察され、発生頻度および程度ともに明確な用量依存性が認められた。5 mg/kg/日投与群の肝臓では肝細胞肥大は認められなかった。肝細胞肥大は肝臓重量増加、肉眼的病理検査での肝臓肥大と暗調化を伴っており、投与に対する適応反応であり、明らかな毒性変化ではないと判断された。

すべての投与群で肝細胞質色素沈着の分布および程度が対照群よりも増加した。同変化は 30 mg/kg/日投与群で最も顕著であったが、色素沈着の増加に明確な用量依存性は認められなかった。今回認められた細胞質色素は無処置対照群でも時折みられたことからリポフスチンと考えられる。本所見は特に毒性学的に意義のある変化ではないと判断した。

その他にみられた病理組織学的所見はすべて偶発的であり毒性学的に重要ではないと考えられた。

以上の結果から、本剤のイヌにおける 52 週間反復経口投与毒性試験における検体投与の影響として、30 mg/kg/日投与群の雌雄に体重増加量減少が認められたことに基づき、本検体の無毒性量（NOAEL）を 10 mg/kg/日と判断した。なお、資料 No.T-10 イヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験において、無毒性量（NOAEL）を得ることは出来なかったが、本試験における 13 週間後の検査結果より、無毒性量（NOAEL）は 10 mg/kg/日であったと判断された。

ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性および2年間発がん性併合試験

(資料 No.T-16)

試験機関：Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)

報告書作成年：2002年 [GLP 対応]

検体純度：

供試動物：Cri: CD[®] BR ラット、慢性毒性評価群（以後、毒性評価群）；1群雌雄各20匹 発がん性評価群；1群雌雄各60匹、投与開始時週齢；5～6週齢、投与開始時体重；雄141～202g、雌122～173g

投与期間：毒性評価群；52週間（1999年1月12日～2000年1月11-14日）

発がん性評価群；104週間（1999年1月12日～2001年1月9-19日）

投与方法：検体を0、100、300および650ppmの濃度で飼料に混入し、52週間（毒性評価群）および104週間（発がん性評価群）にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は週1回調製した。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。さらに、詳細な触診を週1回行い、触知可能な腫瘍について記録した。

一般状態観察において対照群と比較して統計学的有意差の認められた所見を表1に示す。

表 1. 一般状態

性別	雄				雌			
	0	100	300	650	0	100	300	650
投与量 (ppm)	0	100	300	650	0	100	300	650
所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
生殖器周囲の浮腫	0	0	0	0	0	4	4	↑5
発声	1	2	3	2	3	5	↑10	5
身づくろいの低下	0	↑5	↑7	↑10	16	18	13	↑29
前肢脱毛	16	↓2	13	↓5	34	24	29	31
頭部脱毛	23	21	22	↓13	32	41	25	31
歩行異常	4	2	4	5	7	↑16	13	11
浅速呼吸	0	4	1	↑5	2	3	3	2
緩徐呼吸	1	2	2	0	0	↑5	3	3
頭部痂皮形成	7	5	3	2	8	3	3	↓2
尾部痂皮形成	17	↑28	23	25	5	5	7	11
頸部皮膚の茶色化	15	14	23	15	12	14	↑24	17
腰部の汚れ (茶色)	0	0	0	0	7	↑16	9	8
鼻口部の汚れ (茶色)	7	6	↓1	5	6	7	8	7
生殖器周囲の汚れ (黄色)	1	1	0	4	1	↑8	2	↑11
腹部の汚れ (黄色)	1	↑7	3	1	0	0	1	0
不正咬合	3	4	3	2	7	↓1	2	↓0

Fisherの直接確率計算法 (申請者実施) ↑↓: p<0.05, ↑↑↓↓: p<0.01

対照群と比較して統計学的に有意に変動した所見が散見されたが、いずれも投与によるものとは考えられなかった。

300 および 650 ppm 投与群で投与 1 年目は持続的に、2 年目は断続的にケージ下受皿の吸収紙に橙染がみられた。本所見は検体の親化合物や代謝産物の尿中への排泄を示していると考えられた。本所見はラット 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-09) および予備試験 (資料 No.T-09 の予備試験) でも 650 ppm 以上の用量群で認められている。

(申請者注: 統計検定を実施したところ身づくろいの低下が雄の全投与群と雌の 650 ppm 投与群に観察されたが、650 ppm 投与群の雌雄にみられた変化は試験期間を通じてみられた体重増加抑制に伴う一般状態の悪化を示す二次的变化と考えられた。100 および 300 ppm 投与群の雄における本変化については大部分が死亡/切迫殺前の一時的な変化であることから検体投与との関連性のない偶発性変化であると判断された。100 および 650 ppm 投与群の雌において生殖器周囲の黄色汚れならびに 100 ppm 投与群の

雄において腹部の黄色汚れが有意に増加したが、これは上述の尿中の代謝物の影響との関連性が推察され、かつ投与量との関連性も乏しいことから毒性学的な意義はないと判断された。その他の症状においても統計学的に有意な変動が観察されたが、いずれも投与量との関連性がない変化あるいは毒性学的に意義のない変化であった。

発がん性評価群の104週後の死亡率を表2に示す。

表 2. 死亡率 (%) および死亡動物数 (発がん性評価群、104 週後)

投与量 (ppm)		0	100	300	650
死亡率 (%) (死亡動物数)	雄	52 (31/60)	52 (31/60)	42 (25/60)	53 (32/60)
	雌	65 (39/60)	78 (47/60)	78 (47/60)	75 (45/60)

()内は死亡動物数/検査動物数
ログランク検定：統計学的有意差なし

死亡率について対照群と各投与群との間に有意差はなかった。

300 および 100 ppm 投与群の雌では、いずれも最終生存率が 22% (13/60) でガイドラインに規定されている 25% の生存率に対してわずかに低値を示したが、OECD のガイドラインで要求されている 50 匹中の時の 25% すなわち 13 匹が生存していることから、発がん性を評価するために十分な数の動物は確保されていると考えられた。

触知可能な腫瘍の発生頻度は対照群と各投与群ではほぼ同じであった。

体重変化；全動物を対象として、投与開始の 1 週間前、投与開始日、最初の 14 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回、さらに死亡日または屠殺日に体重を測定した。統計検定は体重増加量を用いて行った。

群平均体重増加量の変動を表 3 に示す。

表 3. 群平均体重増加量の変動

検査時期 (週)	性別および投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	300	650	100	300	650
0~1	96	↓89	↓80	↓90	↓90	↓83
1~50	103	103	101	98	97	↓90
0~104 *	98	106	92	90	94	↓84

表中の数字は対照群を 100 とした場合の値を示す *：発がん性評価群のみ
Williams または Dunnett 検定/Shirley または Dunn 検定 ↑↓：p<0.05、↑↑：p<0.01

650 ppm 投与群の雌雄で 1 週に体重増加量が抑制された。650 ppm 投与群の雄ではその後の体重増加量に対照群との有意差はなかったが、650 ppm 投与群の雌では投与期間

を通じて体重増加量の抑制がみられた。

300 ppm 投与群の雌雄と 100 ppm 投与群の雌でも 1 週に体重増加量が抑制したものの、その後の体重増加量に对照群との有意差はなかった。これらの投与群では 1 週に摂餌量が一過性に減少したが、食餌効率は変化がなかった。したがって、これらの投与群で 1 週に認められた体重増加量の減少は検体混合飼料に対する忌避により生じた摂餌量の減少に起因する一過性の変化であり、毒性学的に重要ではないと考えられた。

100 ppm 投与群の雄では投与による影響は認められなかった。

摂餌量および食餌効率；全動物を対象として、投与開始の 1 週間前から投与最初の 14 週間は毎週、その後は 4 週に 1 週の頻度で摂餌量を測定した。また、本系統ラットがもっとも盛んに成長する期間を含む 1~14 週の食餌効率を算出した。

群平均摂餌量の変動を表 4 に示す。

表 4. 群平均摂餌量の変動

検査時期 (週)	性別および投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	300	650	100	300	650
1	97	↓95	↓92	↓96	↓94	↓93
2~50	99	99	97	99	99	↓95
1~104 *	98	99	↓96	99	99	↓95

表中の数字は对照群を 100 とした場合の値を示す *：発がん性評価群のみ
Williams または Dunnett 検定/Shirley または Dunn 検定 ↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01

650 ppm 投与群の雌雄では投与期間を通じて摂餌量がわずかに減少していた。

300 ppm 投与群の雌雄と 100 ppm 投与群の雌では 1 週に摂餌量がわずかに減少したものの、その後の摂餌量は对照群と同程度であった。本変化は検体に対する忌避に起因する一過性の影響であり、毒性学的に重要ではないと考えられた。

100 ppm 投与群の雄では投与による影響は認められなかった。

食餌効率（飼料要求率=摂餌量/体重増加量）の変動を表 5 に示す。

表 5. 食餌効率の変動

検査時期 (週)	性別および投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	300	650	100	300	650
1	99	95	88	95	96	89
2~14	100	102	101	102	105	98
1~14	100	100	99	100	103	96

表中の数字は对照群を 100 とした場合の値を示す

650 ppm 投与群の雌雄で1週に食餌効率がやや低下した。これは摂餌量の減少と体重増加量の抑制が相応していなかったことを反映している。

さらに、650 ppm 投与群の雌では1~14週の食餌効率がわずかに低下した。このことから、650 ppm 投与群の雌で投与期間を通じて認められた体重増加量の抑制は摂餌量の低下のみに起因して生じたのではなく、投与に対する毒性学的に重要な反応であることが示唆された。

300 および 100 ppm 投与群の雌雄では投与による影響はなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は表6のとおりであった。

表 6. 検体摂取量 (mg/kg/日)

検査時期 (週)	性別および投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	300	650	100	300	650
1~50	6.2	18.6	40.4	7.7	22.8	49.3
1~104	5.5	16.4	35.8	7.0	21.0	45.5

血液学的検査；13、26 および 52 週に毒性評価群の全動物を対象として、さらに、78 および 104 週に発がん性評価群の各群雌雄各 10 匹を対象として、眼窩静脈叢から採血し、以下の項目を測定・検査した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、総白血球数、血小板数 (Plt)、白血球分画 [好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球、大型非染色球 (LUC)]、細胞形態、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表7に示す。

表 7. 血液学的検査

検査項目	検査 時期 (週)	性別および投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	300	650	100	300	650
ヘマトクリット値	13	↓97					
	26	↓97				↓97	↓98
	52	↓97	↓98	↓97			
血色素量	13	↓97					
	26					↓97	↓97
	52			↓97			
赤血球数	104						↑115
MCH	52			↓96			
	104						↓95
MCHC	13				↓99	↓99	↓99
	26						↓99
	52						↓98
MCV	52			↓96			
総白血球数	13	↓78	↓81	↓79			
	26						↑120
リンパ球率	13	↓75	↓83	↓77			
	26						↑126
	52	↓78	↓83	↓83			
好酸球率	13			↓75	↓75	↓63	↓69
	26		↓77	↓85			
	52		↓77	↓73		↓73	↓73
好塩基球率	13	↓75	↓75	↓75		↓50	
	26						↑200
単球率	13		↓73	↓67			
	78			↑160			
LUC	13				↓70	↓70	↓80
	78	↑200	↑256				↓61
	104	↓47	↓53	↓62			
PT	13				↓95	↓97	↓98
	52			↑106			

表中の数字は対照群を 100 とした場合の値を示す

Williams または Dunnett 検定/Shirley または Dunn 検定 ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

すべての投与群で対照群との有意差が散見されたが、いずれも軽度で、雌雄での共通性を欠き、明確な経時的変化を示さなかったこと、さらに、関連する病理組織学的変化がないことから、これらの変化は投与とは関連がないと判断した。

血液生化学的検査；血液学的検査対象動物から採取した血液の血漿について以下の項目（表記略号）を測定・検査した。

総蛋白、アルブミン、A/G 比、尿素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、クロール、総コレステロール、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、グルコース、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ガンマグルトミルトランスペプチダーゼ（gGT）、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 8 に示す。

表 8. 血液生化学的検査

検査項目	検査時期 (週)	性別および投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	300	650	100	300	650
ALT	13						↓72
gGT	52						↑1 ^c
CPK	26	↓66	↓68	↓58			
	78		↓44	↓65	↓64	↓71	↓78
総ビリルビン	104				↑200	↑200	↑200
グルコース	13				↑110	↑111	↑114
	52			↑122	↑111	↑113	↑113
	78						↑119
	104						↓83
総コレステロール	13			↑126		↑119	↑125
	26						↑125
	52				↑121	↑132	↑135
ナトリウム	13			↑101		↑101	↑102
	52			↑101	↑101	↑102	↑103
	78				↑101	↑101	↑101
	104			↑101		↓99	↓99
カリウム	52	↑105	↑105	↑114			
クロール	13					↑101	↑103
	26		↓98	↓98	↓98	↓97	↓97
	52	↑102	↑102	↑104			↑102
	78				↑102	↑103	↑104
	104				↓96	↓97	↓96

表中の数字は対照群を 100 とした場合の値を示す（^cを除く）

Williams または Dunnett 検定/Shirley または Dunn 検定 ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

^c は実測値（対照群の平均値は 0）

表 8. 血液生化学的検査 (続き)

検査項目	検査 時期 (週)	性別および投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	300	650	100	300	650
カルシウム	13					↑104	
	26		↓98	↓97			
	52		↓98	↓97	↑104	↑106	↑101
	78	↑104					
無機リン	13						↓92
総蛋白	13			↑104		↑108	↑105
	52					↑108	↑108
	78	↑109	↑108	↑109			
アルブミン	13			↑103			
A/G 比	13					↓96	↓95
	26					↓96	↓95
	52						↓93

表中の数字は対照群を 100 とした場合の値を示す

Williams または Dunnett 検定/Shirley または Dunn 検定 ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01

650 ppm 投与群の雌で毒性評価期間中、総コレステロールあるいはグルコース値の増加または増加傾向が認められた。650 および 300 ppm 投与群の雌で 13 および 52 週に、650 ppm 投与群の雄で 13 週に、さらに、すべての投与群の雄で 78 週に血漿蛋白濃度の増加または増加傾向が認められた。A/G 比の減少から、これらの変化はグロブリン濃度増加によるものと考えられた。650 ppm 投与群の雌雄で認められた総コレステロール値、グルコース値および血漿蛋白濃度の増加は 52 週間の投与終了後に毒性評価群の 650 ppm 投与群に検体投与に起因する変化として肝臓の肝細胞肥大が観察されたことから、この肝への影響と関連している可能性が推察されたが、毒性学的意義を明確にはできなかった。300 および 100 ppm 投与群でも総コレステロール値、グルコース値および血漿蛋白濃度が増加したが、投与に関連した肝臓の組織学的変化は認められなかった。また、これらの変化はすべての検査時期に認められたわけではなく、特に雄では断続的に認められたのみであることから、毒性学的に重要ではないと考えられた。一方、104 週には 650 ppm 投与群の雌でグルコース値が減少したが、雌のみの単発性変化であることから、投与との関連性はない変化と判断された。

各投与群の雌雄において、いくつかの血漿電解質項目に非常に軽度ながら統計学的に有意な変化が試験期間を通じて観察された。しかし、いずれも全体的に一貫した傾向は認められず、病理組織学的検査等の他の検査において対応する変化がなかったことからこの電解質の変動は投与に起因するものではないと判断された。

上記以外に対照群との有意差が認められたその他の項目については、一貫した変動傾向がなく、関連する病理組織学的変化も認められないことから、毒性学的に重要ではないと考えられた。

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を測定・検査した。

外観、尿量、pH、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、血色素、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表9に示す。

表 9. 尿検査

検査項目	検査時期 (週)	性別および投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	300	650	100	300	650
尿量	13					↑152	
pH	13	↑104	↑103	↑103			
	52				↓92		
比重	13					↓99	

表中の数字は対照群を100とした場合の値を示す

Williams または Dunnett 検定/Shirley または Dunn 検定 ↑↓ : $p < 0.05$, ↑↓ : $p < 0.01$

いくつかの項目で対照群との有意差が認められたが、これらの変化には一貫した変動傾向がなく、関連する病理組織学的変化もないことから、投与による影響とは考えられなかった。

神経行動学的検査（機能検査）；32 および 49 週に毒性評価群の各群雌雄各 10 匹を対象として、以下の項目を観察・測定した。

ハンドリングによる観察 [ケージからの取り出し易さ、ハンドリングに対する反応（ハンドリングの容易さ）、流涎/流涙、眼球突出、立毛、被毛状態、ハンドリング時の発声]

オープンフィールドでの観察 [痙攣・振戦・攀縮の有無、運動の回数、覚醒レベル、立ち上がりの回数、身づくろい、歩行/姿勢の評価、眼瞼閉鎖、糞便・尿の有無]

ハンドリング/特殊検査 [接近反応、触覚反応、聴覚性驚愕反応、立ち直り反射、テイルピンチ反応、瞳孔反射、握力（前肢および後肢）、着地開脚幅、体温（°C）、体重（g）、

自発運動量

さらに、33～48 週に週 1 回、毒性評価群の各群のそれぞれ雌雄各 10 匹を対象として、以下の項目を観察した。

ハンドリングによる観察 [同上]、

オープンフィールドでの観察 [同上]

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 10-1 および 10-2 に示す。

表 10-1. 神経行動学的検査（観察所見）

検査時期 (週)	性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	100	300	650	0	100	300	650
33	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	爪先歩行	4	3	2	↓0	2	1	5	5
35	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	発声	0	1	0	1	6	2	3	↓1
36	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	発声	0	1	0	0	4	2	↓0	↓0
37	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	発声	1	0	1	1	5	2	↓0	↓0
41	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	発声	0	0	0	0	3	2	0	↓0
42	所見\検査動物数	9	10	10	10	10	10	10	10
	発声	0	1	1	0	4	2	↓0	↓0
45	所見\検査動物数	9	10	10	10	10	10	10	10
	発声	0	0	0	↑3	3	0	0	↓0
46	所見\検査動物数	9	10	10	10	10	10	10	10
	発声	0	0	0	0	3	1	0	↓0
49	所見\検査動物数	9	10	10	9	10	10	10	10
	発声	0	2	1	1	4	1	↓0	↓0
	排尿	2	3	3	0	1	3	↑5	↑6

Jonckheere-Terpstra 検定 ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01

表 10-2. 神経行動学的検査（ハンドリング/特殊検査）

検査項目	検査時期 (週)	性別および投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	300	650	100	300	650
後肢握力	32			↓83			

表中の数字は対照群を 100 とした場合の値を示す

Williams 検定 ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01

いくつかの観察所見で対照群との有意差が認められたが、一貫性がないか、投与期間の進行に伴う増悪化が認められなかったため、これらは偶発的であり、投与との関連はないと考えられた。

650 ppm 投与群の雄で 32 週に後肢握力が低下したものの、49 週には低下が認められな

かったことから、本所見は偶発的であり、投与との関連はないと考えられた。
したがって、いずれの投与群でも投与による影響はなかった。

眼科学的検査；投与開始前に全動物を対象として、51週に毒性評価群の対照群および650 ppm投与群の全動物を対象として、さらに、104週に発がん性評価群の対照群（雌雄各20匹）および650 ppm投与群（雄20匹、雌15匹）を対象として検査した。

検体投与に関連した異常は認められなかった。

臓器重量；52週間の投与終了後に毒性評価群のすべての生存動物を対象として、104週間の投与終了後に発がん性評価群のすべての生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、必要に応じて最終体重による補正重量を用いた。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、前立腺、精囊（凝固腺を含む）、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、子宮（頸部を含む）

毒性評価群

52週間の投与終了後に対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表11に示す。

表 11. 臓器重量（毒性評価群）

検査項目		検査 時期 (週)	性別および投与量 (ppm)					
			雄			雌		
			100	300	650	100	300	650
腎臓	絶対重量	52					↑111	↑107
	相対重量*						↑↑112	↑109
子宮	絶対重量	52	—	—	—			↑125
	相対重量*		—	—	—			128

表中の数字は対照群を100とした場合の値を示す。

Williams または Dunnett 検定/Shirley または Dunn 検定 ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01

*: 相対重量は申請者が算出し、統計検定(共分散分析後、Dunnett 又は Steel の検定法/両側; ↑↓: p<0.05, ↑↑↓↓: p<0.01) を実施した。

—: 対象臓器なし

650 および 300 ppm 投与群の雌で腎臓重量が、650 ppm 投与群の雌で子宮重量が有意に増加した。しかし、これらの変化は用量依存性がないか、あるいは関連する組織学的変化がないことから、毒性学的に重要ではないと考えられた。

すべての投与群の雄と 100 ppm 投与群の雌では対照群との有意差は認められなかった。

発がん性評価群

104週間の投与終了後に対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表12に示す。

表 12. 臓器重量 (発がん性評価群)

検査項目		検査 時期 (週)	性別および投与量 (ppm)					
			雄			雌		
			100	300	650	100	300	650
精巣上体	絶対重量	104		↓88	↓75	—	—	—
	相対重量*				↓82	—	—	—
精囊 (凝固腺を含む)	絶対重量	104			↓83	—	—	—
	相対重量*				91	—	—	—

表中の数字は対照群を 100 とした場合の値を示す。

Williams または Dunnett 検定/Shirley または Steel 検定あるいは共分散分析 ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01

*: 相対重量は申請者が算出し、統計検定 (共分散分析後、Dunnett 又は Steel の検定法/両側; ↑↓: p<0.05, ↑↑↓↓: p<0.01) を実施した。

—: 対象臓器なし

650 および 300 ppm 投与群の雄で精巣上体重量が、650 ppm 投与群の雄で精囊 (凝固腺を含む) 重量が有意に減少した。

すべての投与群の雌と 100 ppm 投与群の雄では対照群との有意差は認められなかった。すべての投与群の雌雄の臓器相対重量に対照群との有意差は認められなかった。

肉眼的病理検査; すべての死亡・切迫殺動物について、さらに、52 週間 (毒性評価群) および 104 週間 (発がん性評価群) の投与終了後にすべての生存動物について剖検を行った。

毒性評価群

検体投与に関連した変化は認められなかった。

発がん性評価群

認められた主要な所見を表 13 に示す。

表 13. 肉眼的病理検査 (発がん性評価群)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	300	650	0	100	300	650
死亡・ 切迫殺	副腎	所見\検査動物数	32	31	25	35	39	47	47	45
		肥大	12	11	↓3	7	15	27	27	↑29
	脾臓	所見\検査動物数	32	31	25	35	39	47	47	45
		腫大	9	6	6	6	10	↓4	3	5
	精巣	所見\検査動物数	32	31	25	35				
		小型化	5	5	7	↑19				
		暗調化	8	4	6	15				
	軟化	5	6	7	↑13					

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施): ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01

表 13. 肉眼的病理検査（発がん性評価群）（続き）

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	300	650	0	100	300	650
最終屠殺	副腎	所見\検査動物数	28	29	35	25	21	13	13	15
		肥大	9	4	12	↓2	12	8	8	9
	精巣 上体	所見\検査動物数	28	29	35	25				
		小型化	3	3	6	↑9				
		軟化	1	2	3	↑6				
	卵巢	所見\検査動物数					21	13	13	15
		黄体消失					3	1	3	↑7
	下垂体	所見\検査動物数	28	29	35	25	21	13	13	15
		腫瘍	10	↓3	6	4	6	5	6	6
	精巣	所見\検査動物数	28	29	35	25				
		小型化	2	1	7	↑10				
		暗調化	6	3	10	↑16				
		腫瘍	0	3	4	↑5				
	足(paw)	所見\検査動物数	28	29	35	25	21	13	13	15
		肉球腫大	11	6	↓3	5	4	1	1	1
	皮膚	所見\検査動物数	28	29	35	25	21	13	13	15
脱毛		14	10	11	10	20	↓6	↓6	↓5	
全動物	副腎	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		肥大	21	15	15	↓9	27	35	35	↑38
	脳	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		下垂体による陥凹	12	13	9	12	31	37	40	↑46
	精巣 上体	所見\検査動物数	60	60	60	60				
		小型化	6	4	8	↑18				
		軟化	5	4	5	↑13				
	卵巢	所見\検査動物数					60	60	60	60
		黄体消失					17	22	25	↑30
	脾臓	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		腫大	13	13	14	11	14	↓5	↓5	7
	下垂体	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		腫瘍	19	14	12	14	35	42	43	↑47
	精巣	所見\検査動物数	60	60	60	60				
		小型化	7	6	14	↑29				
		暗調化	14	7	16	↑31				
軟化		6	7	10	↑17					
腫瘍		0	3	5	↑6					
脂肪 組織	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	
	絞約性結節	1	0	1	0	0	↑6	3	0	
足(paw)	所見\検査動物数	28	29	35	25	21	13	13	15	
	肉球腫大	18	12	↓8	↓8	6	3	4	4	

Fisher の直接確率計算法（申請者実施）：↑↓：p<0.05、↑↓↑↓：p<0.01

650 ppm 投与群の雄で精巣の小型化、軟化、暗黒化および腫瘍の発生頻度が増加し、精巣上体の小型化および軟化の発生頻度が増加し、病理組織学的検査においても対応する変化が観察された。

650 ppm 投与群の雌で卵巣の黄体消失の発生頻度が増加したが、本変化は対照群での発生頻度が少ないことによる偶発的なものと考えられた（病理組織学的検査の項で詳述）。

650 ppm 投与群の雌で下垂体の腫瘍の発生頻度が増加したが、対応する変化として病理組織学的検査では下垂体腫瘍の有意な増加がみられたが、概ね背景データの範囲内の発生であることから投与との関連性はない変化と判断した（病理組織学的検査の項で詳述）。

(申請者注：650 ppm 投与群の雌で副腎の肥大の発生頻度が増加したが、病理組織学的検査では対応する変化がなく、かつ雄では逆に有意な発生頻度の減少が観察されたことから検体投与との関連性はないと判断された。さらに650 ppm 投与群の雌では、下垂体による脳の陥凹の発生頻度が有意に増加したが、この変化はこの下垂体の腫瘍の変化に伴うものであり、毒性学的意義はないと判断された。)

300 および 100 ppm 投与群の雌雄では、検体投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査；下記のように各動物の器官・組織について病理標本を作製し、鏡検した。

すべての死亡・切迫殺動物、毒性評価群および発がん性評価群の対照群および 650 ppm

投与群の全動物

一 副腎、消化管（食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、動脈（胸部）、脳、凝固腺、精巣上体、眼、大腿骨、心臓、腎臓、涙腺、肝臓、肺、リンパ節（下顎、腸間膜および腫瘍付属リンパ節）、乳腺（腹部、皮膚を含む）、肉眼的異常部位、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋（大腿）、脊髄、脾臓、胸骨、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、膀胱、子宮（頸部を含む）、膈

毒性評価群の対照群および 650 ppm 投与群の計画殺動物

一 凝固腺

毒性評価群の 300 および 100 ppm 投与群の計画殺動物

一 腎臓、肝臓、肺、精巣、精巣上体、肉眼的異常部位

発がん性評価群の 300 および 100 ppm 投与群の計画殺動物

一腎臓、肝臓、肺、精巣、精巣上体、肉眼的異常部位、前立腺、精囊、凝固腺、下垂体（雌）

毒性評価群

[非腫瘍性病変]

毒性群において認められた主要な病変を表 34 に示す。

650 ppm 投与群の雄 2 例および雌 1 例で肝臓のびまん性肝細胞肥大が、雄 1 例で小葉中心性肝細胞肥大が認められた。統計学的有意差はないものの、ラット 90 日間反復経口投与毒性試験（資料 No.T-09）で認められた肝臓の変化を考慮し、本所見は投与に関連したものと判断した。しかし、これらの所見は毒性ではなく、投与に対する適応反応であると考えられる。

表 14 に示すように 650 ppm 投与群の雄で精巣の精細管萎縮（両側性および片側性）の発生頻度が増加傾向であった。これらに統計学的有意差はないものの、変化はほぼ用量依存性であり、ラット 90 日間反復経口投与毒性試験（資料 No.T-09）で同様の変化が認められたことから、投与に関連したものと考えられた。

表 14. 精巣の精細管萎縮

投与量 (ppm)		0	100	300	650	
所見\検査動物数		19	20	20	18	
精巣	精細管萎縮 (両側性)	合計	1	3	4	5
		軽微	0	1	2	1
		軽度	1	2	1	2
		中等度	0	0	1	0
		重度	0	0	0	2
	精細管萎縮 (片側性)	合計	0	1	2	1
		軽微	0	0	1	0
		軽度	0	1	0	0
重度		0	0	1	1	

Fisher の直接確率計算法（合計発生頻度）：統計学的有意差なし

表 15 に示すように 650 ppm 投与群の雄で精巣上体管内異常精子形成細胞の発生頻度が増加した。ラット 90 日間反復経口投与毒性試験（資料 No.T-09）で同様の変化が認められたことから、本所見は投与に関連したものと考えられた。

表 15. 精巣上体管内異常精子形成細胞

投与量 (ppm)		0	100	300	650	
所見\検査動物数		19	20	20	18	
精巣 上体	管内異常精子形成 細胞	合計	0	3	4	↑7
		軽微	0	1	1	4
		軽度	0	2	2	0
		中等度	0	0	1	3

Fisher の直接確率計算法 (合計発生頻度) ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

表 16 に示すように 650 ppm 投与群の雌で下垂体の前葉過形成が 20 例中 6 例にみられ、発生頻度 (発生率 30%) が有意に増加したが、背景データ (表 17) の範囲内 (発生率 0-50%) の変化であり、かつ雄には観察されなかったことから、雌の発生頻度の増加は検体投与との関連性のない偶発性変化であろうと判断された。

表 16. 下垂体の前葉過形成の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	100	300	650	0	100	300	650
投与量 (ppm)	0	0	0	20	20	5	5	20
所見\検査動物数	20	0	0	20	20	5	5	20
下垂体：前葉過形成	3	-	-	1	0	0	0	↑6

Fisher の直接確率計算法 ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

表 17. 雌ラット下垂体の前葉過形成の背景データ

試験の識別	A	B	C	D	E	F
所見\検査動物数	7	19	19	20	16	20
下垂体：前葉過形成	0	4	0	3	5	10

表 18 に示すように 650 ppm 投与群の雌で膵臓の限局性腺房細胞萎縮が 20 例中 7 例にみられ、発生頻度 (発生率 35%) が有意に増加したが、本変化は通常のラットに背景データとして観察されるものであること、かつ膵臓のごく限局した部位のみに観察された変化であり、過去の背景データの範囲内 (発生率 0-25%) をわずかに上回る発生であったが、104 週間投与後の雌には本変化に有意な増加は観察されなかったことから、検体投与との関連性のない変化であろうと判断された。

表 18. 膵臓の限局性腺房細胞萎縮の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	100	300	650	0	100	300	650
投与量 (ppm)	0	0	0	20	20	0	1	20
所見\検査動物数	20	0	0	20	20	0	1	20
膵臓：限局性腺房細胞萎縮	2	-	-	4	0	-	0	↑7

Fisher の直接確率計算法 ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

表 19. 雌ラット膵臓の限局性腺房細胞萎縮の背景データ

試験の識別	A	B	C	D	E	F
所見\検査動物数	7	19	19	20	16	20
膵臓：限局性腺房細胞萎縮	1	0	2	1	4	3

その他にも毒性群において対照群と比較して統計学的に有意に変動した所見が散見されたが、これらの変化はいずれも発生頻度の減少あるいは投与用量との対応のない変化あり、検体投与とは関連がない偶発性変化と判断した。

[腫瘍性病変]

毒性評価群に認められたすべての腫瘍性病変を表 35 に示す。

毒性群において対照群と 650 ppm 投与群との間に有意差はなく、検体投与に関連づけられる変化は認められなかった。

発がん性評価群

[非腫瘍性病変]

発がん性評価群に認められた主要な病変を表 36 に示す。

表 20 に示すように 650 および 300 ppm 投与群の雄で精巣の両側性精細管萎縮の発生頻度が増加し、650 ppm 投与群では有意差がみられた。これらの変化は肉眼的に認められた精巣の小型化の発生頻度の増加と関連していた。さらに 650 および 300 ppm 投与群の雄では精巣の限局性間細胞過形成の発生頻度も統計学的に有意ではなかったが、増加傾向であった。

表 20. 精巣の精細管萎縮および限局性間細胞過形成の発生頻度

投与量 (ppm)		0	100	300	650	
所見\検査動物数		60	60	60	60	
精巣	精細管萎縮(両側性)	合計	12	6	17	↑41
		軽微	6	1	2	3
		軽度	1	0	3	1
		中等度	2	0	2	5
		重度	3	5	10	32
	限局性間細胞過形成	合計	13	13	17	15
		軽微	12	9	12	11
		軽度	1	4	4	4
		重度	0	0	1	0

Fisher の直接確率計算法 (合計発生頻度) ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01

表 21 に示すように 650 および 300 ppm 投与群の雄で精巣上体の精子消失、精巣上体管内異常精子形成細胞、精巣上体管上皮空胞化および上皮内空隙形成 (intraepithelial lumina) の発生頻度が増加したか、または増加傾向であった。さらに、650 ppm 投与群の雄では精子数減少の発生頻度が増加した。650 および 300 ppm 投与群における精子消失や精子数減少は、最終屠殺時にこれらの投与群の雄で認められた精巣上体重量の減少および 650 ppm 投与群の雄で肉眼的に認められた小型化と関連していると考えられた。

表 21. 精巣上体の精子消失・減少、異常精子形成細胞、管上皮空胞化および上皮内空隙形成内空隙の発生頻度 (全動物)

投与量 (ppm)		0	100	300	650	
所見\検査動物数		59	59	60	59	
精巣 上体	精子消失	合計	9	8	19	↑29
	精子数減少	合計	8	4	9	↑18
		軽微	3	0	3	1
		軽度	0	3	5	6
		中等度	5	1	1	8
	重度	0	0	0	3	
	管内異常精子形成細胞	合計	20	12	29	↑46
		軽微	9	3	4	5
		軽度	8	8	18	25
		中等度	3	1	7	16
管上皮空胞化	合計	10	11	16	↑23	
上皮内空隙形成	合計	8	7	13	↑27	

Fisher の直接確率計算法 (合計発生頻度) ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

表 22 に示すように 650 ppm 投与群の雄で前立腺の腺房細胞萎縮の発生頻度が増加傾向であった。統計学的に有意ではないものの、精巣および精巣上体に変化が認められることから、本所見は投与に関連するものと考えられた。

表 22. 前立腺の腺房細胞萎縮・コロイド減少の発生頻度

転帰	投与量 (ppm)	0	100	300	650
最終 屠殺	所見\検査動物数	28	29	35	25
	前立腺：コロイド減少	0	2	↑7	↑4
全動物	所見\検査動物数	60	59	60	60
	前立腺：コロイド減少	1	4	↑10	↑7
	前立腺：腺房細胞萎縮	1	2	1	4

Fisher の直接確率計算法 ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

(申請者注：腺房細胞萎縮に加えて、650 および 300 ppm 投与群の雄で前立腺のコロイド減少の発生頻度が有意に増加したが、発生頻度に投与量との関連性はみられないことから毒性学的意義は少ないと判断された。)

表 23 に示すように 650 ppm 投与群の雄で精囊の萎縮の発生頻度が増加傾向であった。統計学的に有意ではないものの、本変化は最終屠殺時に認められた精囊（凝固腺を含む）重量の減少と関連していると考えられた。

表 23. 精囊の萎縮の発生頻度（全動物）

投与量 (ppm)	0	100	300	650
所見\検査動物数	60	60	60	59
精囊：萎縮	6	7	1	12

Fisher の直接確率計算法：統計学的有意差なし

表 24 に示すように卵巣の黄体消失の発生頻度が有意に増加した。

(申請者注：黄体消失とは黄体減少/消失を伴う萎縮を示す。)

表 24. 卵巣の黄体消失の発生頻度

転帰	投与量 (ppm)	0	100	300	650
死亡・ 切迫殺	所見\検査動物数	39	47	47	45
	卵巣：黄体消失	14	23	25	↑28
最終 屠殺	所見\検査動物数	21	3	2	15
	卵巣：黄体消失	3	1	1	5
全動物	所見\検査動物数	60	50	49	60
	卵巣：黄体消失	17	↑24	↑26	↑33

Fisher の直接確率計算法 ↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01

そこで、本系統ラットの背景データ（表 25）との比較を行なった。

表 25. 卵巣の黄体消失の背景データ

試験の識別	A	B	C	D	E	F	G
所見\検査動物数	50	59	50	50	50	60	65
卵巣：黄体消失	20	32	31	31	34	37	33
	(40%)	(54%)	(62%)	(62%)	(68%)	(62%)	(51%)

()：発生率

背景データとの比較の結果、650 ppm 投与群における本所見の発生頻度(60 例中 33 例、55%) は背景データの範囲 (40~68%) 内であったのに対し、対照群における発生頻度 (60 例中 17 例、28%) は、背景データよりもかなり低値であった。したがって、各投

与群における本所見の発生頻度の増加は対照群の発生頻度が低かったことに起因し、偶発的なものと考えられた。

雌の各投与群において下垂体腫大による脳の陥凹の発生頻度が有意に増加したが、この変化は病理組織学的検査で後述する下垂体の腫大あるいは腫瘤に伴うものであり、毒性学的意義は認められなかった。

(申請者注：表 26 に示すように 650 および 300 ppm 投与群の最終屠殺動物の雄で肝臓の変異細胞巣 (好酸性) が有意に増加し、検体投与との何らかの関連性が疑われたが、全動物の総発生頻度および死亡・切迫殺動物では 650 ppm 投与群において有意な変化ではなく、かつ雌では逆に有意に低値を示したことから、検体投与とは関連性はないと判断された。

表 26. 肝臓変異肝細胞巣 (好酸性) の発生頻度

転帰	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	100	300	650	0	100	300	650
死亡・切迫殺	所見\検査動物数	32	31	25	35	39	47	47	45
	肝変異肝細胞巣 (好酸性)	5	4	3	7	8	3	6	3
最終屠殺	所見\検査動物数	28	29	35	25	21	13	13	15
	肝変異肝細胞巣 (好酸性)	11	12	↑24	↑18	9	7	6	4
全動物	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	肝変異肝細胞巣 (好酸性)	16	16	↑27	25	17	10	12	↓7

Fisher の直接確率計算法 ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01

表 27 に示すように 650 ppm 投与群の雄で下垂体の前葉過形成が最終屠殺動物で有意に増加したが、全動物の総発生頻度および死亡・切迫殺動物では 650 ppm 投与群において有意な変化ではないことから、検体投与とは関連性は認められなかった。さらに 650 ppm 投与群の雄の計画殺動物の下垂体前葉腺腫・腺癌の発生頻度が対照群の 18 匹の発生に対して 9 匹と統計学的に有意に低値を示した (表 33 参照) ことから、今回観察された過形成性変化の増加は偶発性に腫瘍性病変の発生が低下したことによる見かけ上の変化であり、検体投与とは関連性のない変化と判断された。

表 27. 下垂体：前葉過形成の発生頻度

転帰	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	100	300	650	0	100	300	650
死亡・ 切迫殺	所見\検査動物数	32	31	24	35	39	47	47	45
	下垂体：前葉過形成	7	4	1	7	1	4	7	2
最終 屠殺	所見\検査動物数	28	12	15	25	21	13	13	15
	下垂体：前葉過形成	2	3	1	↑9	3	2	0	5
全動物	所見\検査動物数	60	43	39	60	60	60	60	60
	下垂体：前葉過形成	9	7	2	16	4	5	7	7

Fisherの直接確率計算法 ↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01

上記以外に 650 ppm 投与群において雄の最終屠殺動物に涙腺の腺房萎縮、胸骨の軟骨粘液変性の発生頻度の有意な増加が観察されたが、いずれも対照群との差はわずかであり、全動物の総発生頻度および途中死亡動物では有意な変化ではなく、かつ雌では異常はみられなかったことから、検体投与とは関連性のない偶発性変化であろうと判断された。）

その他にも対照群と比較して統計学的に有意に変動した所見が散見されたが、これらの変化は投与量との対応がないことから検体投与とは関連がない偶発性変化であろうと判断した。

[腫瘍性病変]

発がん性評価群に認められたすべての腫瘍性病変を表 37 に示す。

表 28 に示すように動物の死因を考慮に入れたペアワイズ比較法では、650 および 300 ppm 投与群の雄で精巣の間細胞腺腫の発生頻度が有意に増加したが、100 ppm 投与群では、有意な増加ではなかった（但し、Fisher の直接確率計算法では、650 ppm 投与群のみ有意差あり）。

表 28. 精巣の間細胞腺腫の発生頻度（全動物）

投与量 (ppm)	0	100	300	650
所見\検査動物数	60	60	60	60
精巣：間細胞腺腫	1	4	↑6	↑#7

ペアワイズ比較法 ↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01、↑↓：p<0.001

Fisherの直接確率計算法 #：p<0.05、##：p<0.01

そこで、英国内2つの試験実施施設における間細胞腺腫の背景データ（表 29、30）との比較を実施した。同じ系統ラットの精巣の間細胞腺腫の背景データの発生数を以下に示す。

表 29. 試験実施施設における間細胞腺腫の背景データ

試験の識別	A	B	C	D	E	F	G	H
所見\検査動物数	50	60	50	50	50	60	65	60
精巢：間細胞腺腫	2	0	1	0	1	2	4	1
	(4%)	(0%)	(2%)	(0%)	(2%)	(3%)	(6%)	(2%)

()：発生率

表 30. 英国内の他の試験実施施設における間細胞腺腫の背景データ

試験の識別	I	J	K	L	M	N	O	P
所見\検査動物数	54	68	75	50	50	147	52	60
精巢：間細胞腺腫	2	0	2	1	7	5	2	1
	(4%)	(0%)	(3%)	(2%)	(14%)	(3%)	(4%)	(2%)

()：発生率

これらのデータと本試験データとの比較において 100 ppm 投与群における発生頻度 (4/60) はこれらの背景データの発生頻度の範囲内の発生であったことが確認された。また、非常に稀ではあるが、650 および 300 ppm 投与群の発生率 (それぞれ 7/60 および 6/60) についても同程度に発生する場合があることが確認された。しかし、背景データの 16 試験中 1 件のみにみられた発生頻度が、300 または 650 ppm の 2 群ともに同時に発生したと考えることは困難であることから、これらの 2 群について検体投与との関連性は否定できなかった。

そこで、この精巢の間細胞腺腫発生増加のメカニズムを解明するため「雄ラットにおける生殖ホルモン濃度および生殖腺病理検査 (資料 No.T-30)」を実施したところ、テストステロンの血中濃度の減少がみられ、それに伴うフィードバック機構により血中濃度の上昇をきたした黄体化ホルモン(LH)によって間細胞が慢性的に刺激されたことによるものであることを示唆していた。一般に間細胞腫は老齢ラットにおいて種々の発生頻度で背景病変としてみられるが、ラットではこのような視床下部-下垂体-精巣軸に関連した LH 濃度上昇による間細胞過形成または間細胞腫瘍の発生がヒトを含む他の動物種に比べて高い感受性を示すとされている。今回、マウスの発がん性試験ならびにイヌの慢性毒性試験では、精巢の間細胞には検体投与の影響は観察されなかった。以上のことから、本試験の精巢で認められた変化はラットに特有なものであろうと考えられた。

表 31 に示すように全動物において 300 ppm 投与群の雌で下垂体前葉腺腫の発生頻度が、さらに、650 ppm 投与群および 300 ppm 投与群の雌で腺腫および腺癌の合計発生頻度の有意な増加が認められた。

表 31. 下垂体前葉腺腫・腺癌の発生頻度 (全動物)

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	300	650	0	100	300	650
所見\検査動物数		59	43	39	60	60	60	60	60
下垂体	前葉腺腫	26	24	22	22	32	39	↑43	36
	前葉腺癌	2	1	2	0	10	9	8	15
	前葉腺腫+腺癌	28	25	24	22	42	48	↑51	↑51

ペアワイズ比較法 ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01, ↑↓ : p<0.001

そこで、同系統ラットの背景データとの比較を行なった。同じ系統ラットの下垂体前葉腺腫の背景データの発生数を以下に示す。

表 32. 試験実施施設における雌ラットの下垂体腫瘍の背景データ

試験の識別		A	B	C	D	E	F	G
所見\検査動物数		50	59	50	50	50	60	65
下垂体	前葉腺腫	28	36	35	33	30	40	40
	前葉腺癌	6	9	1	5	5	9	5
	前葉腺腫+腺癌	34	45	36	38	35	49	45

同系統ラットの背景データとの比較の結果、同腫瘍は雌では普通にみられるもので、当該試験群の発生頻度は背景データの上限 (60 例中 49 例) をわずかに上回るのみであったことから、本所見の毒性学的重要性は少ないと判断された。

100 ppm 投与群の雌におけるこれらの腫瘍の発生頻度は背景データと同程度であり (上表参照)、投与との関連はないと考えられた。

(申請者注：報告書における考察は上記のごとく全動物数における下垂体腫瘍の発生頻度の解析のみであったので、試験途中死亡・切迫殺動物ならびに最終計画殺動物についても下垂体前葉腫瘍動物数を集計し、統計解析を実施した。結果を表 33 に示す。

表 33. 下垂体前葉腺腫・腺癌の発生頻度 (途中死亡・切迫殺動物 最終屠殺動物)

転帰	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	300	650	0	100	300	650
死亡・切迫殺	所見\検査動物数		32	31	24	35	39	47	47	45
	下垂体	前葉腺腫	9	14	8	13	22	30	32	30
	下垂体	前葉腺癌	1	1	2	0	9	8	7	11
	下垂体	前葉腺腫+腺癌	10	15	10	13	31	38	39	41
最終屠殺	所見\検査動物数		27	12	15	25	21	13	13	15
	下垂体	前葉腺腫	17	10	14	↓9	10	9	↑11	6
	下垂体	前葉腺癌	1	0	0	0	1	1	1	4
	下垂体	前葉腺腫+腺癌	18	10	14	↓9	11	10	↑12	10

Fisher の直接確率計算法 ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01

その結果 300 ppm 投与群雌の最終計画殺動物において下垂体前葉腺腫および腺腫+腺癌の発生頻度が対照群より有意に高頻度に認められたが、650 ppm 投与群の雌の下垂体には対照群との間に有意な差は認められなかった。また、雄では 650 ppm 投与群の最終計画殺動物の下垂体前葉腺腫あるいは前葉腺腫+腺癌の発生頻度が対照群より有意に低値を示した。以上のことから、最終計画殺では検体投与に関連づけられる発生数の増加はなく、かつ雄では減少性変化が観察されことから、今回、雌の全動物の発生頻度で観察された下垂体腫瘍の増加については、投与とは関係ない偶発性変化であろうと判断された。

その他の腫瘍性病変に関しては対照群と 650 ppm 投与群との間に有意差はなかったことから、検体投与とは関連性のない変化であると考えられた。

以上の結果から、本剤のラットに対する 104 週間の飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験における影響として、1 年間の反復経口投与毒性評価では 650 ppm 投与群で体重増加量および摂餌量の減少、食餌効率の低下、ならびに雄性生殖器の非腫瘍性病変が認められたことから無毒性量 (NOAEL) は雌雄ともに 300 ppm (雄 18.6 mg/kg/日、雌 22.8 mg/kg/日) であると判断される。2 年間の発がん性評価では 650 ppm 投与群の雌で体重増加量および摂餌量が持続的に減少し、650 および 300 ppm 投与群の雄で雄性生殖器の臓器重量の減少および/または非腫瘍性病変が認められたことから、毒性に関する無毒性量 (NOAEL) は雄で 100 ppm (5.5 mg/kg/日)、雌で 300 ppm (21.0 mg/kg/日) であり、また、エタポキサム投与により、300 ppm 以上の投与群で精巣の腫瘍性病変 (間細胞腺腫) が増加したが、この変化は検体の混餌投与によりテストステロンの血中濃度が減少し、それに対するフィードバック機構が働いた結果、黄体化ホルモンの血中濃度が増加し、間細胞に慢性的な刺激がもたらされて起きたものであり、ホルモン作用に関連する非遺伝毒性的なメカニズムに伴うものであろうと判断した。精巣以外には、検体投与に関連づけられる催腫瘍性変化は観察されなかった。

表 34. 毒性評価群、非腫瘍性病変

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	300	650	0	100	300	650
最終 屠殺	精巣 上体	所見\検査動物数	19	20	20	18				
		管内異常精子形成細胞	0	3	4	↑7				
	腎臓	所見\検査動物数	19	20	20	18	20	20	19	20
		乳頭上皮過形成	0	2	3	3	1	3	↑7	3
		腎盂拡張	0	2	0	2	0	0	↑4	1
		皮髄境界部石灰沈着	0	0	0	0	6	5	↓0	2
		腎盂/乳頭上皮石灰沈着	2	0	0	2	7	↑15	12	12
	肝臓	所見\検査動物数	19	20	20	18	20	20	19	20
		小葉中心性肝細胞空胞化	8	7	8	↓1	0	1	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	19	0a	0a	18	20	0a	0a	20
		限局性腺房細胞萎縮	2	-	-	3	0	-	-	↑7
	下垂体	所見\検査動物数	19	0a	0a	18	20	5a	4a	20
		前葉過形成	3	-	-	1	0	0	0	↑6
	全動 物	精巣 上体	所見\検査動物数	20	20	20	20			
管内異常精子形成細胞			1	3	4	↑7				
腎臓		所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
		乳頭上皮過形成	0	2	3	3	1	3	↑8	3
		皮髄境界部石灰沈着	0	0	0	0	6	5	↓0	2
		腎盂/乳頭上皮石灰沈着	2	0	0	2	7	↑15	13	12
肝臓		所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
		小葉中心性肝細胞空胞化	9	7	8	↓1	0	1	0	0
膵臓		所見\検査動物数	20	0a	0a	20	20	0a	1a	20
		限局性腺房細胞萎縮	2	-	-	4	0	-	0	↑7
下垂体		所見\検査動物数	20	0a	0a	20	20	5a	5a	20
		前葉過形成	3	-	-	1	0	0	0	↑6

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施) ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01

a : 統計検定実施せず

- : 検査せず

表 35. 毒性評価群、腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	100	300	650	0	100	300
死亡・切迫殺	下垂体	所見\検査動物数	1a	0a	0a	2a	0a	0a	1a	0a
		前葉腺癌 (M)	0	-	-	0	-	-	1	-
	乳腺部分	所見\検査動物数	0a	0a	0a	0a	0a	0a	1a	0a
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	-	1	-
	皮下組織	所見\検査動物数	1a	0a	0a	0a	0a	0a	0a	0a
		線維肉腫 (M)	1	-	-	-	-	-	-	-
最終屠殺	副腎	所見\検査動物数	19	0a	1a	18	20	7a	9a	20
		皮質腺腫 (B)	1	-	0	0	1	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	19	0a	0a	18	20	1a	1a	20
		星状膠細胞腫 (M)	1	-	-	0	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	19	20	20	18	20	20	19	20
		尿管癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	19	20	20	18	20	20	19	20
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺*	所見\検査動物数	19	0a	0a	18	20	0a	0a	20
		腺癌 (M)	0	-	-	0	0	-	-	1
	下垂体	所見\検査動物数	19	0a	0a	18	20	5a	4a	20
		前葉腺腫 (B)	1	-	-	3	3	5	4	3
	甲状腺	所見\検査動物数	19	0a	0a	18	20	0a	0a	20
		C細胞腺腫 (B)	0	-	-	0	1	-	-	0
	子宮頸部	所見\検査動物数					20	0a	0a	20
		ポリープ (B)					0	-	-	1
	足(paw)	所見\検査動物数	0a	0a	0a	1a	0a	0a	0a	0a
		線維肉腫 (M)	0	-	-	1	-	-	-	-
	皮膚	所見\検査動物数	19	2	3	18	20	0a	0a	20
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	-	-	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	-	-	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	-	-	0

*: 試験計画書で計画した部分およびそれ以外の乳腺組織を含む

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

Fisherの直接確率計算法 (申請者実施) ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01、

a: 統計検定を実施せず

-: 検査せず

表 35. 毒性評価群、腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	100	300	650	0	100	300
全動物	副腎	所見\検査動物数	20	0a	1a	20	20	7a	10a	20
		皮質腺腫 (B)	1	-	0	0	1	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	20	0a	0a	20	20	1a	2a	20
		星状膠細胞腫 (M)	1	-	-	0	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
		尿管癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺*	所見\検査動物数	20	1a	0a	20	20	3a	4a	20
		腺癌 (M)	0	0	-	0	0	1	2	2
		線維腺腫 (B)	0	1	-	0	1	1	1	0
		線維腫 (B)	0	0	-	0	0	0	0	1
	下垂体	所見\検査動物数	20	0a	0a	20	20	5a	5a	20
		前葉腺腫 (B)	1	-	-	3	3	5	4	3
		前葉腺癌 (M)	0	-	-	0	0	0	1	0
	甲状腺	所見\検査動物数	20	0a	0a	20	20	0a	1a	20
		C細胞腺腫 (B)	0	-	-	0	1	-	0	0
	子宮頸部	所見\検査動物数					20	0a	0a	20
		ポリープ (B)					0	-	-	1
	足(paw)	所見\検査動物数	0a	0a	0a	1a	0a	0a	0a	0a
		線維肉腫 (M)	-	-	-	1	-	-	-	-
	皮膚	所見\検査動物数	1a	2a	3a	1a	3a	0a	1a	0a
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	-	0	-
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	-	0	-
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	-	0	-
	皮下組織	所見\検査動物数	1a	0a	0a	0a	0a	0a	0a	0a
		線維肉腫 (M)	1	-	-	-	-	-	-	-

*: 試験計画書で計画した部分 (腹部、皮膚を含む)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

Fisherの直接確率計算法 (申請者実施) ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01

a: 統計検定を実施せず

-: 検査せず

表 36 発がん性評価群、非腫瘍性病変

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	300	650	0	100	300	650
死亡・ 切迫殺	副腎	所見\検査動物数	32	30	25	34	39	47	47	45
		皮質類洞拡張/うっ血	10	5	↓1	9	18	21	18	17
		皮質のう胞	2	1	↑8	0	15	23	28	25
	脳	所見\検査動物数	32	31	25	35	39	47	47	45
		下垂体腫大による陥凹	6	7	7	10	22	29	36	↑39
	精巣 上体	所見\検査動物数	32	31	25	34				
		精子消失	5	3	7	↑15				
		管内異常精子形成細胞	12	6	9	↑23				
		上皮内空隙形成	4	2	5	↑13				
	腎臓	所見\検査動物数	32	30	25	35	39	47	47	45
		腎盂炎	4	2	7	↓0	2	5	6	5
	肝臓	所見\検査動物数	32	31	25	35	39	47	47	45
		変異肝細胞巣(好塩基性)	12	8	↓2	6	21	25	24	↓10
		巣状肝細胞空胞化	1	4	1	1	4	↓0	2	3
		髄外造血	0	0	0	0	4	1	↓0	↓0
	肺	所見\検査動物数	32	31	25	35	39	47	47	45
		泡沫マクロファージ	0	3	↑4	3	7	6	6	3
	卵巣	所見\検査動物数					39	47	47	45
		黄体消失					14	23	25	↑28
	精巣	所見\検査動物数	32	31	25	35				
		片側性精細管萎縮	11	9	5	↓1				
		両側性精細管萎縮	7	↓1	5	↑24				
	膣	所見\検査動物数					38	47	47	45
腔内粘液						12	6	7	↓4	

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施) ↑↓ : p<0.05, ↑↑ : p<0.01

表 36. 発がん性評価群、非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	300	650	0	100	300	650
最終 屠殺	脳	所見\検査動物数	28	3a	4a	25	21	5a	4a	15
		下垂体腫大による陥凹	8	3	1	4	4	5	4	4
	精巣 上体	所見\検査動物数	27	28	35	25				
		精子消失	4	5	12	↑14				
		管内異常精子形成細胞	8	6	↑20	↑23				
		上皮内空隙形成	4	5	8	↑14				
	涙腺	所見\検査動物数	28	9a	9a	25	21	0a	0a	15
		腺房萎縮	0	2	1	↑4	0	-	-	0
	肝臓	所見\検査動物数	28	29	35	25	21	13	13	15
		変異肝細胞巢 (好酸性)	11	12	↑24	↑18	9	7	6	4
		門脈周囲性肝細胞空隙化	4	5	5	2	10	4	5	↓1
		中葉切痕部肝細胞空隙化	5	2	7	5	1	↑7	2	1
	肺	所見\検査動物数	28	29	35	25	21	13	13	15
		コレステロール結晶肉芽腫	7	4	↓1	1	3	0	3	0
	下垂体	所見\検査動物数	27	12a	15a	25	21	13	13	15
		前葉過形成	2	3	1	↑9	3	2	0	5
	前立腺	所見\検査動物数	28	29	35	25				
		コロイド減少	0	2	↑7	↑4				
	直腸	所見\検査動物数	28	0a	0a	25	21	0a	0a	15
		腔内寄生虫	6	-	-	↓0	3	-	-	0
	脾臓	所見\検査動物数	28	7a	9a	25	21	1a	2a	15
		髄外造血	21	4	4	↓11	17	1	2	13
	胸骨・ 骨髄	所見\検査動物数	28	0a	0a	25	21	0a	0a	15
		軟骨粘液変性 (chondro- mucinous degeneration)	3	-	-	↑9	2	-	-	2
	精巣	所見\検査動物数	28	29	35	25				
		両側性精細管萎縮	5	5	12	↑17				
		動脈炎・動脈周囲炎	6	1	↓1	1				

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施) ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

a: 統計検定を実施せず

-: 検査せず

表 36. 発がん性評価群、非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)				0	100	300	650
全動物	脳	所見\検査動物数	60	34a	29a	60	60	52a	51a	60
		下垂体腫大による陥凹	14	10	8	14	26	34	40	↑43
	精巣 上体	所見\検査動物数	59	59	60	59				
		精子消失	9	8	19	↑29				
		精子数減少	8	4	9	↑18				
		管内異常精子形成細胞	20	12	29	↑46				
		管上皮空胞化	10	11	16	↑23				
		上皮内空隙形成	8	7	13	↑27				
		腎臓	所見\検査動物数	60	59	60	60	60	60	60
	腎結石		0	↑5	↑6	5	5	8	9	10
	涙腺	所見\検査動物数	59	40a	32a	60	60	47a	47a	60
		腺房萎縮	1	↑6	3	6	1	0	1	1
	肝臓	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		変異肝細胞巢 (好塩基性)	26	24	18	↓13	39	35	34	↓21
		変異肝細胞巢 (好酸性)	16	16	27	25	17	10	12	↓7
		門脈周囲性肝細胞空胞化	8	14	9	9	31	29	26	↓19
		中葉切痕部肝細胞空胞化	14	↓5	12	9	7	10	10	6
	頸部 リンパ節	所見\検査動物数	58	32a	25a	59	60	50a	47a	60
		形質細胞増多症	17	5	8	↓7	23	14	12	16
	肺	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		泡沫マクロファージ	8	10	9	6	13	8	9	↓5
		コレステロール結晶肉芽腫	8	5	↓1	↓1	7	5	5	1
	卵巣	所見\検査動物数					60	50	49	60
		黄体消失					17	↑24	↑26	↑33
	前立腺	所見\検査動物数	60	59	60	60				
		腺房過形成	12	5	↓3	6				
		コロイド減少	1	4	↑10	7				
	直腸	所見\検査動物数	59	29a	22a	59	59	46a	47a	60
		腔内寄生虫	8	2	0	↓0	4	1	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	60	37a	34a	60	59	48a	49a	60
		髄外造血	35	16	11	↓22	40	31	27	36
		うっ血	10	8	10	11	5	0	1	↓0
	精巣	所見\検査動物数	60	60	60	60				
片側性精細管萎縮		23	15	15	↓7					
両側性精細管萎縮		12	6	17	↑41					
膈	所見\検査動物数					59	47a	47a	60	
	腔内粘液					12	6	7	↓4	

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施) ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01

a : 統計検定を実施せず

表 37. 発がん性評価群、腫瘍性病変

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	300	650	0	100	300	650
死亡・ 切迫殺	副腎	所見\検査動物数	32	30	25	34	39	47	47	45
		皮質腺腫 (B)	0	1	1	0	0	1	0	0
		褐色細胞腫 (B)	8	5	2	5	1	2	0	1
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	2	1	0	1	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	32	31	25	35	39	47	47	45
		星状膠細胞腫 (M)	3	1	0	0	0	1	1	0
		神経膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	精巣上体	所見\検査動物数	32	31	25	34				
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0				
		悪性中皮腫 (M)	0	1	0	0				
		悪性神経鞘腫 (M)	0	1	0	0				
	心臓	所見\検査動物数	32	31	25	35	39	47	47	45
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性心房大静脈中皮腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		心内膜神経鞘腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	32	30	25	35	39	47	47	45
		尿細管癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	32	31	25	35	39	47	47	45
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	1
		肝細胞癌 (M)	1	1	2	0	0	0	0	0
		胆管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜	所見\検査動物数	32	31	25	35	39	47	47	45
	リンパ節	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺*	所見\検査動物数	32	31	25	35	39	47	45	45
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	3	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	16	23	20	19
		線維腺腫 (B)	0	0	1	0	23	↑37	21	22
		線維腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	1
線維肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0	
血管肉腫 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0	

*：試験計画書で計画した部分およびそれ以外の乳腺組織を含む

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍

Fisherの直接確率計算法（申請者実施） ↑↓：p<0.05、↑↓↓：p<0.01

表 37. 発がん性評価群、腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	100	300	650	0	100	300
死亡・ 切迫殺	食道	所見\検査動物数	32	31	25	35	39	47	47	45
		傍神経節細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	32	30	25	34	38	47	47	45
		島細胞腺腫 (B)	1	1	1	2	2	1	0	1
		島細胞癌 (M)	1	1	0	1	0	1	0	0
		腺房細胞腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0
	上皮 小体	所見\検査動物数	29	31	22	32	35	43	46	42
		主細胞腺腫 (B)	1	0	1	0	0	1	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	32	31	24	35	39	47	47	45
		前葉腺腫 (B)	9	14	8	13	22	30	32	30
		前葉腺癌 (M)	1	1	2	0	9	8	7	11
		中間部腺腫 (B)	1	0	3	1	0	0	0	0
	頸部 脊髄	所見\検査動物数	32	31	25	35	39	47	47	45
		星状膠細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	32	30	25	35	38	47	47	45
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	31	30	25	34	38	47	47	45
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	精巣	所見\検査動物数	32	31	25	35				
		間細胞腺腫 (B)	1	1	3	2				
		悪性中皮腫 (M)	0	0	1	0				
	胸腺	所見\検査動物数	30	31	22	33	38	46	46	43
		胸腺腫 (上皮型) (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	31	31	23	33	38	47	47	45
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	1
		濾胞細胞癌 (M)	1	0	0	1	0	0	1	0
		C細胞腺腫 (B)	3	1	0	0	2	0	0	3
		C細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisherの直接確率計算法 (申請者実施) $\uparrow\downarrow$: $p<0.05$ 、 $\uparrow\downarrow$: $p<0.01$

表 37. 発がん性評価群、腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
			0	100	300	650	0	100	300	650
死亡・ 切迫殺	膀胱	所見\検査動物数	31	30	24	34	38	47	46	45
		移行上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		移行上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	子宮 頸部	所見\検査動物数					39	47	47	45
		線維肉腫 (M)					0	0	0	1
	子宮	所見\検査動物数					39	47	47	45
		線維肉腫 (M)					0	0	0	1
		扁平上皮癌 (M)					0	1	0	0
	腹部	所見\検査動物数	2a	1a	0a	0a	0a	0a	0a	1a
		脂肪腫 (B)	1	0	-	-	-	-	-	0
		線維腫 (B)	1	0	-	-	-	-	-	0
	脂肪 組織	所見\検査動物数	1a	3a	0a	3a	1a	6a	6a	1a
		脂肪腫 (B)	0	0	-	1	0	0	0	0
		脂肪肉腫 (M)	0	0	-	0	0	0	1	0
	骨	所見\検査動物数	0a	0a	6a	0a	1a	0a	1a	1a
		骨腫 (B)	-	-	1	-	0	-	0	0
		骨肉腫 (M)	-	-	0	-	0	-	1	0
	造血系 腫瘍	所見\検査動物数	3a	2a	1a	3a	1a	0a	0a	1a
		骨髄性白血病 (M)	1	1	0	0	0	-	-	0
		悪性リンパ腫 (リンパ球性/ リンパ芽球性) (M)	0	0	0	0	1	-	-	0
		悪性リンパ腫 (多形細胞性) (M)	0	0	1	0	0	-	-	0
		悪性リンパ腫 (顆粒性 大リンパ球性) (M)	0	1	0	0	0	-	-	0
		組織球性肉腫 (M)	2	0	0	3	0	-	-	1
	頭部	所見\検査動物数	2a	2a	2a	2a	0a	1a	1a	2a
		ジンバル腺 皮脂腺/ 扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	-	0	0	1
		扁平上皮癌 (M)	1	0	0	1	-	1	0	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍
 Fisher の直接確率計算法 (申請者実施) ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01
 a : 統計検定を実施せず
 - : 検査せず

表 37. 発がん性評価群、腫瘍性病変（続き）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	300	650	0	100	300	650
死亡・ 切迫殺	皮膚	所見\検査動物数	32	31	25	35	39	47	45	45
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	1
		線維腫 (B)	4	0	1	1	1	0	1	0
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	3	2	0	0	0	1
		毛嚢上皮腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1
		基底細胞腫 (B)	2	0	0	0	0	1	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮下 組織	所見\検査動物数	10a	5a	7a	4a	1a	2a	0a	2a
		脂肪腫 (B)	2	0	0	1	0	0	-	0
		線維腫 (B)	4	1	2	1	0	0	-	1
		線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	1	-	1
	歯	所見\検査動物数	0a	1a	1a	0a	0a	0a	0a	0a
		複雑性歯牙腫 (B)	-	0	1	-	-	-	-	-
	胸部	所見\検査動物数	2a	0a	0a	0a	0a	0a	0a	0a
		悪性頸動脈小体腫瘍 (M)	1	-	-	-	-	-	-	-
	腔	所見\検査動物数					38	47	47	45
		扁平上皮癌 (M)					0	0	1	0
		移行上皮癌 (M)					0	0	1	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施) ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

a : 統計検定を実施せず

- : 検査せず

表 37. 発がん性評価群、腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	100	300	650	0	100	300
最終 屠殺	副腎	所見\検査動物数	28	18a	23a	25	21	13	12	15
		皮質腺腫 (B)	1	0	1	0	1	0	1	1
		褐色細胞腫 (B)	5	3	5	2	2	2	2	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	1	3	3	1	0	0	0
		皮質癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	1
	空腸	所見\検査動物数	28	0a	0a	25	21	1a	0a	15
		平滑筋腫 (B)	0	-	-	0	0	1	-	0
	肝臓	所見\検査動物数	28	29	35	25	21	13	13	15
		肝細胞腺腫 (B)	0	1	1	0	1	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	28	1a	1a	25	21	0a	0a	15
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	-	-	0
	肺	所見\検査動物数	28	29	35	25	21	13	13	15
		細気管支肺胞腺腫 (B)	0	0	2	0	0	0	1	0
	乳腺*	所見\検査動物数	28	3a	9a	25	21	12a	10a	15
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	8	5	6	6
		線維腺腫 (B)	0	0	2	0	16	10	7	10
		腺棘細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	3
	膵臓	所見\検査動物数	28	3a	7a	25	21	0a	0a	15
		島細胞腺腫 (B)	3	3	6	5	1	-	-	2
		島細胞癌 (M)	1	0	1	0	0	-	-	0
		腺房細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	-	-	0
	上皮小体	所見\検査動物数	27	3a	8a	24	19	0a	0a	13
		主細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	-	-	0
	下垂体	所見\検査動物数	27	12a	15a	25	21	13	13	15
		前葉腺腫 (B)	17	10	14	↓9	10	9	11	6
		前葉腺癌 (M)	1	0	0	0	1	1	1	4
		中間部腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0

*: 試験計画書で計画した部分 (腹部、皮膚を含む)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施) ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

a: 統計検定を実施せず

-: 検査せず

表 37. 発がん性評価群、腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	300	650	0	100	300	650
最終屠殺	精巣	所見\検査動物数	28	29	35	25				
		間細胞腺腫 (B)	0	3	3	↑5				
	胸腺	所見\検査動物数	23	1a	0a	25	19	1a	0a	15
		胸腺腫 (リンパ球型) (B)	0	1	-	0	0	1	-	0
	甲状腺	所見\検査動物数	28	3a	9a	25	21	0a	0a	15
		濾胞細胞腺腫 (B)	3	1	1	0	1	-	-	0
		濾胞細胞癌 (M)	2	0	0	1	0	-	-	0
		C細胞腺腫 (B)	4	0	0	2	1	-	-	4
		C細胞癌 (M)	0	1	0	1	0	-	-	0
	子宮 頸部	所見\検査動物数					21	2a	0a	15
		悪性神経鞘腫 (M)					0	0	-	1
		顆粒細胞腫 (B)					0	0	-	1
	子宮	所見\検査動物数					21	3a	2a	15
		内膜腺癌 (M)					0	1	0	0
		内膜ポリープ (B)					0	0	0	1
	腹部	所見\検査動物数	0a	1a	0a	0a	0a	0a	0a	0a
		線維肉腫 (M)	-	1	-	-	-	-	-	-
	脂肪 組織	所見\検査動物数	2a	3a	4a	0a	2a	2a	0a	1a
		脂肪腫 (B)	1	0	2	-	2	0	-	1
	骨	所見\検査動物数	1a	3a	4a	3a	0a	0a	1a	0a
		骨腫 (B)	1	0	0	0	-	-	0	-
		骨肉腫 (M)	0	0	0	1	-	-	0	-
	造血系 腫瘍	所見\検査動物数	1a	0a	2a	0a	0a	2a	0a	1a
悪性リンパ腫 (顆粒性 大リンパ球性) (M)		0	-	1	-	-	0	-	0	
組織球性肉腫 (M)		1	-	1	-	-	1	-	1	
悪性肥満細胞腫 (M)		0	-	0	-	-	1	-	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisherの直接確率計算法 (申請者実施) ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

a : 統計検定を実施せず

- : 検査せず

表 37. 発がん性評価群、腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	300	650	0	100	300	650
最終 屠殺	皮膚	所見\検査動物数	28	3a	9a	25	21	12a	10a	15
		扁平上皮乳頭腫 (B)	1	1	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	4	2	2	3	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	3	5	1	1	1	0	0	0
		毛嚢上皮腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		基底細胞腫 (B)	1	1	1	0	0	0	0	0
		皮脂腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮下 組織	所見\検査動物数	7a	8a	14a	7a	0a	0a	0a	1a
		脂肪腫 (B)	2	1	0	0	-	-	-	0
		線維腫 (B)	3	4	6	2	-	-	-	0
		線維肉腫 (M)	0	0	1	0	-	-	-	0
	腔	所見\検査動物数					21	0a	0a	15
		腫瘍 (carcinoma)(M)					0	-	-	1

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施) ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

a : 統計検定を実施せず

- : 検査せず

表 37. 発がん性評価群、腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	300	650	0	100	300	650
全 動 物	副腎	所見\検査動物数	60	48a	48a	59	60	60	59	60
		皮質腺腫 (B)	1	1	2	0	1	1	1	1
		褐色細胞腫 (B)	13	8	7	7	3	4	2	1
		悪性褐色細胞腫 (M)	2	3	4	3	2	0	0	0
		皮質癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	1
	脳	所見\検査動物数	60	34a	29a	60	60	52a	51a	60
		星状膠細胞腫 (M)	3	1	0	0	0	1	1	0
		神経膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	精巣上体	所見\検査動物数	59	59	60	59				
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0				
		悪性中皮腫 (M)	0	1	0	0				
		悪性神経鞘腫 (M)	0	1	0	0				
	心臓	所見\検査動物数	60	37a	33a	60	60	49a	49a	60
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性心房大静脈中皮腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		心内臓神経鞘腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	空腸	所見\検査動物数	55	25a	21a	53	57	46a	44a	58
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	60	59	60	60	60	60	60	60
		尿細管癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		肝細胞腺腫 (B)	0	1	1	0	1	1	0	1
		肝細胞癌 (M)	1	1	2	0	0	0	1	0
		胆管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜	所見\検査動物数	60	32a	26a	60	60	47a	47a	60
	リンパ節	血管腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		細気管支肺胞腺腫 (B)	0	0	2	0	0	0	1	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施) ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

a : 統計検定を実施せず

表 37. 発がん性評価群、腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	100	300	650	0	100	300
全動物	乳腺*	所見\検査動物数	60	31a	25a	60	60	47a	45a	60
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	4	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	2	1	1	4
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	2	3	1	2
		腺棘細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維腫 (B)	0	0	0	0	0	2	1	4
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	食道	所見\検査動物数	60	31a	25a	60	60	47a	47a	60
		傍神経節細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	60	33a	32a	59	59	47a	47a	60
		島細胞腺腫 (B)	4	4	↑7	7	3	1	0	3
		島細胞癌 (M)	2	1	1	1	0	1	0	0
		腺房細胞腺腫 (B)	2	1	0	0	0	0	0	0
	上皮 小体	所見\検査動物数	56	34a	30a	56	54	43a	46a	55
		主細胞腺腫 (B)	1	0	2	0	0	1	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	59	43a	39a	60	60	60	60	60
		前葉腺腫 (B)	26	24	22	22	32	39	↑43	36
		前葉腺癌 (M)	2	1	2	0	10	9	8	15
		中間部腺腫 (B)	2	0	3	1	0	0	0	0
	頸部 脊髄	所見\検査動物数	60	31a	25a	60	60	47a	47a	60
		星状膠細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	60	37a	34a	60	59	48a	49a	60
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	59	35a	31a	59	59	53a	49a	60
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	精巣	所見\検査動物数	60	60	60	60				
		間細胞腺腫 (B)	1	4	6	↑7				
		悪性中皮腫 (M)	0	0	1	0				

* : 試験計画書で計画した部分 (腹部、皮膚を含む)

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisherの直接確率計算法 (申請者実施) ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

a : 統計検定を実施せず

表 37. 発がん性評価群、腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	100	300	650	0	100	300
全動物	胸腺	所見\検査動物数	53	32a	22a	58	57	47a	46a	58
		胸腺腫 (上皮型) (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		胸腺腫 (リンパ球型) (B)	0	1	0	0	0	1	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	59	34a	32a	58	59	47a	47a	60
		濾胞細胞腺腫 (B)	3	1	1	0	1	1	0	1
		濾胞細胞癌 (M)	3	0	0	2	0	0	1	0
		C細胞腺腫 (B)	7	1	0	2	3	0	0	7
		C細胞癌 (M)	0	1	0	1	0	1	1	0
	膀胱	所見\検査動物数	59	31a	24a	59	59	47a	46a	60
		移行上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		移行上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	子宮 頸部	所見\検査動物数					60	49a	47a	60
		悪性神経鞘腫 (M)					0	0	0	1
		顆粒細胞腫 (B)					0	0	0	1
		線維肉腫 (M)					0	0	0	1
	子宮	所見\検査動物数					60	50a	49a	60
		内膜腺癌 (M)					0	1	0	0
		内膜ポリープ (B)					0	0	0	1
		線維肉腫 (M)					0	0	0	1
		扁平上皮癌 (M)					0	1	0	0
	腹部	所見\検査動物数	2a	2a	0a	0a	0a	0a	0a	1a
		脂肪腫 (B)	1	0	-	-	-	-	-	0
		線維腫 (B)	1	0	-	-	-	-	-	0
		線維肉腫 (M)	0	1	-	-	-	-	-	0
	脂肪 組織	所見\検査動物数	3a	6a	4a	3a	3a	8a	6a	2a
		脂肪腫 (B)	1	0	2	1	2	0	0	1
		脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	骨	所見\検査動物数	1a	3a	10a	3a	1a	0a	2a	1a
		骨腫 (B)	1	0	1	0	0	-	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	1	0	-	1	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍
 Fisherの直接確率計算法 (申請者実施) ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01
 a : 統計検定を実施せず
 - : 検査せず

表 37. 発がん性評価群、腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	100	300	650	0	100	300
全動物	造血系 腫瘍	所見\検査動物数	4a	2a	3a	3a	1a	2a	0a	2a
		骨髄性白血病 (M)	1	1	0	0	0	0	-	0
		悪性リンパ腫 (リンパ球性/ リンパ芽球性) (M)	0	0	0	0	1	0	-	0
		悪性リンパ腫 (多形細胞性) (M)	0	0	1	0	0	0	-	0
		悪性リンパ腫 (顆粒性大リ ンパ球性) (M)	0	1	1	0	0	0	-	0
		組織球性肉腫 (M)	3	0	1	3	0	1	-	2
		悪性肥満細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	-	0
	頭部	所見\検査動物数	4aa	2a	4a	2a	0a	1a	1a	2a
		ジンバル腺 皮脂腺/ 扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	-	0	0	1
		扁平上皮癌 (M)	1	0	0	1	-	1	0	0
	皮膚	所見\検査動物数	60	31a	25a	60	60	47a	45a	60
		扁平上皮乳頭腫 (B)	1	1	1	0	0	0	1	1
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	8	2	3	4	1	0	1	0
		線維肉腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	3	5	4	3	1	0	0	1
		毛嚢上皮腫 (B)	0	0	2	0	0	0	0	1
		基底細胞腫 (B)	3	1	1	0	0	1	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		皮脂腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮下 組織	所見\検査動物数	17a	13a	21a	11a	1a	2a	0a	3a
		脂肪腫 (B)	4	1	0	1	0	0	-	0
		線維腫 (B)	7	5	8	3	0	0	-	1
		線維肉腫 (M)	0	0	2	0	0	1	-	1
	歯	所見\検査動物数	0a	1a	1a	0a	0a	0a	0a	0a
		複雑性歯牙腫 (B)	-	0	1	-	-	-	-	-
	胸部	所見\検査動物数	2a	0a	0a	0a	0a	0a	0a	0a
		悪性頸動脈小体腫瘍 (M)	1	-	-	-	-	-	-	-

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施) ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

a : 統計検定を実施せず

- : 検査せず

表 37. 発がん性評価群、腫瘍性病変（続き）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	300	650	0	100	300	650
全 動 物	腫	所見\検査動物数					59	47a	47a	60
		扁平上皮癌 (M)					0	0	1	0
		移行上皮癌 (M)					0	0	1	0
		腺癌 (M)					0	0	0	1
合 計		検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		腫瘍数 良性	94	61	81	58	88	104	79	91
		悪性	23	13	18	13	40	48	43	50
		腫瘍総数	117	74	99	71	128	152	122	141
		担腫瘍動物数 良性	48	39	44	40	52	55	50	52
		悪性	18	12	15	12	31	36	32	37
		担腫瘍動物数	55	44	48	44	58	59	60	58

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisherの直接確率計算法（申請者実施） ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

a : 統計検定を実施せず

マウスにおける飼料混入投与による 78 週間発がん性試験

(資料 No.T-17)

試験機関：Huntingdon Life Sciences Ltd (英国)

報告書作成年：2002 年 [GLP 対応]

検体純度：

供試動物：Cri: CD-1 (ICR) BR 系マウス、1 群雌雄各 50 匹、

投与開始時週齢；5～6 週齢、投与開始時体重；雄 28～40 g、雌 21～31 g

投与期間：78 週間 (1999 年 6 月 16 日～2000 年 12 月 13-22 日)

投与方法：検体を 0、100、300 および 900 ppm の濃度で飼料に混入し、78 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は週 1 回調製した。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。さらに、詳細な触診を週 1 回行い、触知可能な腫瘤について記録した。

一般状態観察において対照群と比較して統計学的有意差の認められた所見を表 1 に示す。

表 1. 一般状態

性別	雄				雌			
	0	100	300	900	0	100	300	900
投与量 (ppm)	0	100	300	900	0	100	300	900
所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
過肥	3	4	3	3	7	↓1	2	2
削瘦	1	1	0	2	1	2	↑7	3
尾部屈曲	7	↓1	5	2	6	2	1	4
尾部腫脹	10	↓0	↓1	4	2	3	0	5
活動性低下	5	2	3	↓0	5	2	6	6
立毛	19	↓7	↓9	12	4	3	6	8
頭部脱毛	14	19	22	18	42	↓33	↓29	↓28
円背位	5	3	6	11	9	8	↑18	15
不整呼吸	2	1	1	0	5	↓0	1	5
腰部痼皮形成	5	1	↓0	1	0	0	0	0
背部痼皮形成	5	↓0	↓0	3	2	0	0	0
尾部痼皮形成	10	↓0	↓0	6	1	2	4	2
生殖器周囲の汚れ (黄色)	8	3	↓1	3	1	1	0	0

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施) ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

投与期間中に観察された症状において検体投与に関連する変化は観察されなかった。さらに触知可能な腫瘍の発生頻度および数についても対照群と各投与群の間に明らかな差は認められなかった。

(申請者注：報告書では実施されていなかった統計検定を実施したところ対照群と比較して統計学的に有意に変動した所見が散見されたが、いずれも毒性学的に意義のない変化あるいは投与とは関連性のない偶発性変化であった。)

78 週後の死亡率を表 2 に示す。

表 2. 死亡率 (%) および死亡動物数

投与量 (ppm)		0	100	300	900
死亡率 (%)	雄	30 (15/50)	28 (14/50)	30 (15/50)	22 (11/50)
	雌	32 (16/50)	30 (15/50)	44 (22/50)	44 (22/50)

()内は死亡動物数/検査動物数

ログランク検定：統計学的有意差なし

死亡率について対照群と各投与群との間に有意差はなかった。

体重変化；全生存動物を対象として、投与開始日、最初の14週間は週1回、その後は4週間に1回、さらに死亡日または屠殺日に体重を測定した。統計検定は体重増加量を用いて行った。

群平均体重増加量の変動を表3に示す。

表 3. 群平均体重増加量の変動

検査時期 (週)	性別および投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	300	900	100	300	900
0~14	104	91	↓77	108	113	106
14~78	92	105	87	97	80	↓67
0~78	97	95	↓80	97	91	80

表中の数字は対照群を100とした場合の値を示す

Williams または Dunnett 検定/Shirley または Dunn 検定 ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01

投与期間中に900 ppm 投与群の雌雄で群平均体重増加量が抑制された。雄では78週間の投与期間中、雌では14~78週の期間の群平均体重増加量が対照群に比べ有意に抑制された。

100 および 300 ppm 投与群の雌雄では投与による影響はなかった。

摂餌量；全生存動物を対象として、投与最初の14週間は毎週、その後は4週に1週の頻度で摂餌量を測定した。

群平均摂餌量の変動を表4に示す。

表 4. 群平均摂餌量の変動

検査時期 (週)	性別および投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	300	900	100	300	900
1~77	96	93	96	97	97	100

表中の数字は対照群を100とした場合の値を示す

Williams または Dunnett 検定/Shirley または Dunn 検定：統計学的有意差なし

いずれの投与群でも投与による影響はなかった。

食餌効率；食餌効率；体重および摂餌量のデータから1~14週の食餌効率（体重増加量/摂餌量）を求めた。

食餌効率の変動を表5に示す。

表 5. 食餌効率の変動

検査時期 (週)	性別および投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	300	900	100	300	900
1~14 週の食餌効率	109	96	78	113	113	106

表中の数字は対照群を 100 とした場合の値を示す

いずれの投与群においても食餌効率には投与に関連する明らかな影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は表 6 のとおりであった。

表 6. 検体摂取量

投与量 (ppm)		100	300	900
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	11.8	35.0	117.4
	雌	13.8	43.8	135.4

血液学的検査；52 および 78 週に対照群および 900 ppm 投与群の全生存動物を対象として、尾静脈から採血して血液塗抹を作製し、白血球分画を行い、血液の異常を検査した。対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 7 に示す。

表 7. 血液学的検査

検査項目	検査時期 (週)	性別および投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	300	900	100	300	900
単球の割合	52			↑139			91

表中の数字は対照群を 100 とした場合の値を示す

Student の t 検定 ↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01

(申請者注：表 7 に示すように、900 ppm 投与群の雄で 52 週に単球数に有意な増加がみられた。しかし、本変化は 78 週の検査では認められなかったことから、投与との関連はないと判断された。よって、投与 52 および 78 週ともに対照群と 900 ppm 投与群との間には明らかな差は認められなかった。)

臓器重量；78 週間の投与終了後にすべての生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣、胸腺、子宮 (頸部を含む)

試験群内で臓器重量と体重との相関が 10%水準で有意である場合には、臓器重量については最終体重で補正し、共変量とした分散分析を行った。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 8 に示す。

表 8. 臓器重量

検査項目		性別および投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	300	900	100	300	900
脳	相対重量*			↑110			
肝臓	補正重量	100	101	110	100	105	↑120
	相対重量*			↑113			↑↑118
脾臓	相対重量*						↓96
精巣上体	相対重量*			↑112	-	-	-

表中の数字は対照群を 100 とした場合の値を示す。

Williams または Dunnett 検定/Shirley または Dunn 検定 ↓: $p < 0.05$, ↑↓: $p < 0.01$

*: 相対重量 (体重比臓器重量) は申請者が算出し、統計検定 (共分散分析後、Dunnett 又は Steel の検定法/両側; ↑↓: $p \leq 0.05$, ↑↑↓↓: $p \leq 0.01$) を実施した。

-: 対象臓器なし

900 ppm 投与群の雌雄で肝臓の補正重量の有意な増加または増加傾向が認められた。300 および 100ppm 投与群の雌雄では投与による影響はなかった。

(申請者注: 900 ppm 投与群の雌雄で肝臓については、相対重量においても有意に増加した。尚、脳および精巣上体の相対重量の高値が雄の 900ppm 投与群において認められたが、関連する病理組織学的変化も認められないことから同群の最終体重の低値に起因するものと考えられた。また、雌 900ppm 投与群の脾臓において相対重量が有意に低値を示したが、その程度は軽微であり関連する病理組織学的変化も認められないことから毒性学的意義がある変化とは考えられなかった。)

肉眼的病理検査; すべての死亡・切迫屠殺動物について、さらに、78 週間の投与終了後に全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

いずれの検体投与群においても投与に関連づけられる統計学的に有意な差は認められなかった。

病理組織学的検査; すべての死亡・切迫屠殺動物、ならびに対照群および 900 ppm 投与群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

副腎、消化管（食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、動脈（胸部）、脳、精巣上体、眼、大腿骨、胆嚢、心臓、腎臓、涙腺、肝臓、肺（気管支を含む）、リンパ節（下顎、腸間膜および腫瘤近傍リンパ節）、乳腺部分（腹部、皮膚を含む）、肉眼的異常部位、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精嚢、骨格筋（大腿）、脊髄、脾臓、胸骨、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、膀胱、子宮（頸部を含む）

また、300 および 100 ppm 投与群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

腎臓、肝臓、肺、精巣、肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

認められた主要な病変を表 12 に示す。

表 9 に示すように 300 ppm 投与群雄の精巣に限局性間細胞過形成が有意に高い発生頻度を示した。しかし、900 ppm 投与群では有意な増加ではなかったことから発生頻度に投与用量との関連性はみられなかった。また、軽度または中等度の病変を示したのは各投与群とも雄 1 例のみであった。限局性間細胞過形成と精細管萎縮または変性との関連性はなかった。これらのことから、300 ppm 投与群における限局性間細胞過形成の発生頻度の増加は毒性学的に重要ではないと結論した。

表 9. 精巣における間細胞過形成（全動物）

臓器	所見	性別	雄			
		用量 (ppm)	0	100	300	900
精巣	検査動物数		50	50	50	50
	限局性間細胞過形成	合計	1	6	↑9	5
		軽微	1	5	8	4
		軽度	0	1	0	0
		中等度	0	0	1	1
	びまん性間細胞過形成	合計	41	43	39	38
		軽微	32	26	18	25
		軽度	9	17	21	13

Fisher の直接確率計算法（合計発生頻度のみ） ↑↓: $p < 0.05$

限局性間細胞過形成：軽微（約 5 から 6 の間細胞の集簇集）、軽度（約 7 から 8 個の間細胞の集簇集）、中等度（約 10 から 12 個の間細胞の集簇集）

びまん性間細胞過形成：軽微（精細管間に約 2 から 3 個の間細胞の幅の索状増殖域）、軽度（精細管間に約 3 ないし 6 個の間細胞の幅の索状増殖域）

(申請者注：上記試験の統計検定は全動物数における発生頻度についてのみであったので、全動物数に加えて試験途中死亡・切迫殺動物ならびに最終屠殺動物の限局性あるいはびまん性間細胞過形成に加えて限局性とびまん性間細胞過形成のいずれかの病変を持つ動物数を集計し、統計解析を実施した。

表 10 に示すように 300 および 100 ppm 投与群雄の最終計画殺動物において限局性あるいはびまん性間細胞過形成が対照群より有意に高頻度に認められたが、300 ppm 投与群雄の途中死亡・切迫殺動物ではびまん性間細胞過形成の発生頻度は逆に有意に低値を示し、全動物の発生頻度では 300 ppm 投与群雄のみに限局性間細胞過形成の有意な増加が観察された。しかし、900 ppm 投与群にはいずれの所見においても対照群群に比べ有意な差は認められなかった。以上のことからこれらの変化は投与とは関係ない偶発性変化であろうと判断された。

表 10. 精巣における間細胞過形成 (全転帰)

転帰	臓器	性別		雄			
		投与量 (ppm)		0	100	300	900
途中死亡・切迫殺	精巣	所見\検査動物数		15	15	16	11
		限局性間細胞過形成*		0	0	1	1
		びまん性間細胞過形成*		13	9	↓6	6
		限局性/びまん性間細胞過形成*		13	9	↓7	6
最終屠殺	精巣	所見\検査動物数		35	35	34	39
		限局性間細胞過形成*		1	6	↑8	4
		びまん性間細胞過形成*		28	↑34	↑33	32
		限局性/びまん性間細胞過形成*		28	↑34	↑33	32
全動物	精巣	所見\検査動物数		50	50	50	50
		限局性間細胞過形成		1	6	↑9	5
		びまん性間細胞過形成		41	43	39	38
		限局性/びまん性間細胞過形成*		41	43	40	38

Fisher の直接確率計算法 (* 申請者実施) ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01

(申請者注：表 12 に示すように申請者がすべての組織所見の発生頻度について統計検定を実施したところ、900 ppm 投与群の雄の最終屠殺および全動物における頸部脊髄の神経線維変性の発生頻度が有意に高い値を示した。

本系統雄マウスにおける頸部脊髄の神経線維変性の発生頻度の背景データを下表に示す。

表 11. 雄マウスにおける頸部脊髄の神経線維変性の背景データ

試験の識別		A		B		C		D		E		F	
検査時期		kf	tk	kf	tk	kf	tk	kf	tk	kf	tk	kf	tk
検査動物数		17	33	12	38	11	39	23	27	13	37	12	48
脊 髄	神経線維変性	0	0	0	11	0	0	0	17	0	3	1	0
		(0)	(0)	(0)	(29)	(0)	(0)	(0)	(63)	(0)	(8)	(8)	(0)

kf:途中死亡切羽殺動物、tk:最終計画殺動物

上記のごとく 900 ppm 投与群の雄の最終屠殺動物の発生頻度は 18/39 例 (46%) であることから、本変化はマウスの背景病変 (最大発生率 63%) の範囲内であり、雌では有意な変化は観察されなかったことならびに臨床症状にも特に異常は観察されなかったことから検体投与とは関連性のない偶発性変化であろうと判断された。

上記以外にも対照群と比較して統計学的に有意に変動した所見が散見されたが、これらの変化はすべて自然発生的なものであり、検体投与とは関連がないと判断した。

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表 13 に示す。

対照群と 900 ppm 投与群との間に有意差はなく、すべての腫瘍性病変は自然発生的なものと考えられた。

以上の結果より、本剤のマウスに対する 78 週間の飼料混入投与による発がん性試験における影響として、900 ppm 投与群の雌雄で体重増加量の減少および肝臓の体重比重量の増加が認められたことから、無毒性量 (NOAEL) は雌雄とも 300 ppm (雄 35 mg/kg/日、雌で 43.8mg/kg/日) であると判断される。

また、発がん性はないものと判断される。

表 12. 非腫瘍性病変

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)		0	100	300	900	0	100
死亡・ 切迫殺	大腿骨	所見\検査動物数	15	15	16	11	17	15	22	22
		骨関節症	7	10	3	↓1	0	2	3	2
	腎臓	所見\検査動物数	15	15	16	11	17	15	22	22
		皮質尿細管好塩基化	4	↓0	1	3	0	0	1	0
		血管周囲性リンパ球様 細胞集簇	1	1	2	3	5	4	↓1	3
	涙腺	所見\検査動物数	15	15	16	11	17	15	22	22
		腺房萎縮	0	↑4	3	0	1	0	2	1
	精巣	所見\検査動物数	15	15	16	11				
		びまん性間細胞過形成	13	9	↓6	6				
	胸腺	所見\検査動物数	14	11	15	11	16	13	19	21
		皮質アポトーシス	5	↓0	↓0	↓0	0	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数					17	15	22	22
嚢胞状内膜過形成						11	8	12	↓6	
最終屠殺	副腎	所見\検査動物数	35	0a	0a	39	33	0a	0a	28
		限局性皮質肥大	17	-	-	↓10	1	-	-	0
		皮質萎縮	6	-	-	↓1	0	-	-	0
	腎臓	所見\検査動物数	35	35	34	39	33	35	28	28
		皮質尿細管好塩基化	22	26	26	19	11	↓3	5	11
		血管周囲性リンパ球様 細胞集簇	14	18	↑23	16	14	18	11	16
	肝臓	所見\検査動物数	35	35	34	39	33	35	28	28
		小葉中心性肝細胞空胞化	11	↓4	↓4	↓4	2	1	5	1
		中間帯肝細胞空胞化	0	1	1	0	5	6	1	↓0
	肺	所見\検査動物数	35	35	34	39	33	35	28	28
		肺泡マクロファージ	0	0	1	1	0	0	↑4	1
	脾臓	所見\検査動物数	35	0a	2a	39	33	1a	1a	28
		島細胞過形成	32	-	2	↓23	25	1	1	18
	頸部	所見\検査動物数	35	0a	0a	39	33	0a	0a	28
	脊髄	神経線維変性	5	-	-	↑18	10	-	-	8

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施) ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01

a : 統計検定を実施せず

- : 検査せず

表 12. 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
			0	100	300	900	0	100	300	900
最終屠殺	胃	所見\検査動物数	35	7a	9a	39	33	2a	6a	28
		腺腔拡張	11	0	1	↓0	6	2	0	2
	精巣	所見\検査動物数	35	35	34	39				
		限局性間細胞過形成	1	6	↑8	4				
		びまん性間細胞過形成	28	↑34	↑33	32				
全動物	腎臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		皮質尿細管好塩基化	26	26	27	22	11	↓3	6	11
		血管周囲性リンパ球様細胞集簇	15	19	↑25	19	19	22	12	19
	肝臓	小葉中心性肝細胞空胞化	14	↓5	↓6	↓4	4	1	5	4
		中間帯肝細胞空胞化	0	1	1	0	5	6	1	↓0
	肺	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		肺泡マクロファージ	0	1	2	1	0	0	↑4	3
	膵臓	所見\検査動物数	50	15a	18a	49	50	16a	23a	48
		島細胞過形成	41	12	13	↓27	28	4	8	26
	頸部	所見\検査動物数	50	15a	16a	50	50	15a	22a	50
	脊髄	神経線維変性	6	0	0	↑18	11	0	1	9
	胃	所見\検査動物数	50	22a	25a	49	50	17a	28a	49
		腺腔拡張	12	0	1	↓0	7	3	2	5
	精巣	所見\検査動物数	50	50	50	50				
		限局性間細胞過形成	1	6	↑9	5				
	胸腺	所見\検査動物数	47	14a	18a	47	49	25a	27a	49
		皮質アポトーシス	5	0	0	↓0	0	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数					50	42a	45a	50
		嚢胞状内膜過形成					36	32	26	↓26

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施) ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01

a : 統計検定を実施せず

表 13. 腫瘍性病変

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	300	900	0	100	300	900
死亡・ 切迫殺	脳	所見\検査動物数	15	15	16	11	17	15	22	22
		髄膜肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	眼	所見\検査動物数	15	15	15	11	16	15	22	21
		結膜扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	15	15	16	10	17	15	22	21
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	所見\検査動物数	15	15	16	11	17	15	22	22
		肝細胞腺腫 (B)	3	3	3	2	0	0	0	1
		肝細胞癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
		肝芽細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺/気管支	所見\検査動物数	15	15	16	11	17	15	22	22
		細気管支肺胞腺腫 (B)	0	↑7	2	1	1	1	3	2
		細気管支肺胞腺癌 (M)	1	1	1	0	1	0	1	0
	卵巣	所見\検査動物数					17	15	22	22
		顆粒膜細胞腫 (B)					0	0	0	1
		黄体腫 (B)					0	0	0	1
	膵臓	所見\検査動物数	15	15	16	10	17	15	22	20
		島細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		混合型腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	15	14	16	11	17	15	22	21
		中間部癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	胸腺	所見\検査動物数	14	11	15	11	16	13	19	21
		甲状腺濾胞細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	15	15	16	11	17	15	22	22
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		濾胞細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	子宮頸部	所見\検査動物数					17	15	22	21
		平滑筋腫 (B)					0	0	1	0
	子宮	所見\検査動物数					17	15	22	22
平滑筋腫 (B)						0	1	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施) ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

表 13. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	100	300	900	0	100	300
死亡・ 切迫 殺	脂肪組織	所見\検査動物数	2a	0a	1a	0a	5a	6a	6a	3a
		褐色脂肪腺腫 (B)	0	-	1	-	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	-	0	-	0	1	0	0
	骨	所見\検査動物数	1a	0a	1a	0a	1a	1a	2a	0a
		骨腫 (B)	0	-	1	-	0	0	0	-
	造血系 腫瘍	所見\検査動物数	15	15	16	11	17	15	22	22
		悪性リンパ腫 (多形細胞性) (M)	1	3	4	2	3	7	7	5
		悪性リンパ腫(リンパ芽球 性/リンパ球性) (M)	2	2	2	0	2	1	5	1
		悪性リンパ腫 (形質細胞性) (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (分類不能) (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		骨髄性白血病 (M)	0	0	0	0	2	0	1	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	1	0	3	1	3	2
		所見\検査動物数	0a	0a	1a	0a	0a	1a	0a	0a
	ハーダー 腺	腺癌 (M)	-	-	0	-	-	1	-	-
		所見\検査動物数	0a	0a	0a	1a	1a	0a	1a	1a
	頭部	ジンバル腺扁平上皮癌 (M)	-	-	-	1	0	-	0	0
		所見\検査動物数	2a	6a	5a	1a	4a	7a	9a	5a
	縦隔 リンパ節	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		所見\検査動物数	0a	0a	0a	0a	0a	2a	4a	0a
	乳腺 部分#	乳腺癌 (M)	-	-	-	-	-	2	1	-
		乳腺癌肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	1	-
		未分化肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	1	-
		横紋筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	1	-
		所見\検査動物数	3a	5a	3a	2a	5a	5a	6a	6a
	皮下 組織	線維肉腫 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施) ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

a : 統計検定を実施せず

: 計画書指定部以外の乳腺組織

- : 検査せず

表 13. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	300	900	0	100	300	900
最終屠殺	副腎	所見\検査動物数	35	0a	0a	39	33	0a	0a	28
		皮質腺腫 (B)	2	-	-	0	0	-	-	0
		皮質腺腫 (多形細胞性)(B)	0	-	-	2	0	-	-	0
	回腸	所見\検査動物数	35	1a	0a	39	33	0a	0a	28
		腺癌 (M)	0	1	-	0	0	-	-	0
	空腸	所見\検査動物数	35	0a	0a	39	33	0a	0a	28
		腺癌 (M)	0	-	-	1	0	-	-	0
	肝臓	所見\検査動物数	35	35	34	39	33	35	28	28
		肝細胞腺腫 (B)	10	9	14	17	0	0	1	0
		肝細胞癌 (M)	0	3	2	1	0	0	0	0
		肝芽細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1
	肺/ 気管支	所見\検査動物数	35	35	34	39	33	35	28	28
		細気管支肺胞腺腫 (B)	7	8	9	8	6	5	5	5
		細気管支肺胞腺癌 (M)	2	1	0	1	2	2	1	0
	卵巣	所見\検査動物数					33	29a	25a	28
		嚢胞腺腫 (B)					0	0	1	0
		顆粒膜細胞腫 (B)					0	0	0	1
		黄体腫 (B)					1	3	1	0
		管状間質腺腫 (B)					0	0	1	0
	下垂体	所見\検査動物数	35	1a	0a	37	33	0a	0a	27
		中間部腺腫 (B)	0	1	-	0	0	-	-	0
	精囊	所見\検査動物数	35	24a	21a	39				
		腺癌 (M)	1	0	0	0				
		未分化肉腫 (M)	1	0	0	0				
	胃	所見\検査動物数	35	7a	9a	39	33	2a	6a	28
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	35	35	34	39				
精巣網膜腫 (B)		0	0	0	1					

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施) ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

a : 統計検定を実施せず

- : 検査せず

表 13. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	300	900	0	100	300	900
最終屠殺	子宮頸部	所見\検査動物数					31	7a	4a	28
		ポリープ (B)					1	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)					0	0	0	1
		平滑筋腫 (B)					0	0	0	1
	子宮	所見\検査動物数					33	27a	23a	28
		内膜ポリープ (B)					1	2	1	1
		未分化癌 (M)					0	0	0	1
		平滑筋腫 (B)					0	0	2	0
		血管肉腫 (M)					0	0	0	1
	脂肪組織	所見\検査動物数	2a	3a	2a	1a	1a	0a	3a	3a
		褐色脂肪腺腫 (B)	1	2	2	0	0	-	0	0
	凝固腺	所見\検査動物数	18a	10a	13a	17a				
		腺腫 (B)	0	1	0	0				
	造血系 腫瘍	所見\検査動物数	35	35	34	39	33	35	28	28
		悪性リンパ腫 (多形細胞性) (M)	0	2	1	3	2	4	2	6
		悪性リンパ腫(リンパ芽球 性/リンパ球性) (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		骨髄性白血病 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	4	1	2	0
	ハーダー 腺	所見\検査動物数	1a	0a	2a	0a	0a	0a	0a	0a
		腺腫 (B)	1	-	2	-	-	-	-	-
	包皮腺	所見\検査動物数	15a	13a	10a	12a				
		扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0				
	皮膚#	所見\検査動物数	0a	0a	1a	0a	0a	0a	1a	0a
		角化棘細胞腫 (B)	-	-	0	-	-	-	1	-
皮下組織	所見\検査動物数	4a	3a	2a	6a	1a	1a	2a	1a	
	線維性組織球腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
尾	所見\検査動物数	5a	0a	1a	1a	0a	0a	0a	2a	
	血管腫 (B)	0	-	0	0	-	-	-	1	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施) ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

a : 統計検定を実施せず

: 計画殺指定部以外の乳腺組織

- : 検査せず

表 13. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	300	900	0	100	300	900
全 動 物	副腎	所見\検査動物数	50	15a	16a	50	50	15a	22a	50
		皮質腺腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0
		皮質腺腫(多形細胞性)(B)	0	0	0	2	0	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	50	16a	16a	50	50	15a	22a	50
		髄膜肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	眼	所見\検査動物数	50	15a	17a	50	49	15a	22a	49
		結膜扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	回腸	所見\検査動物数	35	1a	0a	39	33	0a	0a	28
		腺癌 (M)	0	1	-	0	0	-	-	0
	空腸	所見\検査動物数	35	0a	0a	39	33	0a	0a	28
		腺癌 (M)	0	-	-	1	0	-	-	0
	腸間膜	所見\検査動物数	50	18a	17a	48	49	15a	22a	49
	リンパ節	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		肝細胞腺腫 (B)	13	12	17	19	0	0	1	1
		肝細胞癌 (M)	0	4	2	2	0	0	0	0
		肝芽細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	1
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1
	肺/ 気管支	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		細気管支肺胞腺腫 (B)	7	↑15	11	9	7	6	8	7
		細気管支肺胞腺癌 (M)	3	2	1	1	3	2	2	0
	卵巣	所見\検査動物数					50	44a	47a	50
嚢胞腺腫 (B)						0	0	1	0	
顆粒膜細胞腫 (B)						0	0	0	2	
黄体腫 (B)						1	3	1	1	
管状間質腺腫 (B)						0	0	1	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施) ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

a : 統計検定を実施せず

- : 検査せず

表 13. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	300	900	0	100	300	900
全 動 物	膵臓	所見\検査動物数	50	15a	18a	49	50	16a	23a	48
		島細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		混合型腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	50	15a	16a	48	50	15a	22a	48
		中間部腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		中間部癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精囊	所見\検査動物数	50	39a	37a	50				
		腺癌 (M)	1	0	0	0				
		未分化肉腫 (M)	1	0	0	0				
	胃	所見\検査動物数	50	22a	25a	49	50	17a	28a	49
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	50	50	50	50				
		精巣網膜腫 (B)	0	0	0	1				
	胸腺	所見\検査動物数	47	14a	18a	47	49	25a	27a	49
		甲状腺濾胞細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	50	15a	16a	50	50	15a	22a	50
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		濾胞細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	子宮 頸部	所見\検査動物数					48	22a	26a	49
		ポリープ (B)					1	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)					0	0	0	1
		平滑筋腫 (B)					0	0	1	1
	子宮	所見\検査動物数					50	42a	45a	50
		内膜ポリープ (B)					1	2	1	1
未分化癌 (M)						0	0	0	1	
平滑筋腫 (B)						0	1	2	0	
血管肉腫 (M)						0	0	0	1	
脂肪 組織	所見\検査動物数	4a	3a	3a	1a	6a	6a	9a	6a	
	褐色脂肪腺腫 (B)	1	2	3	0	0	0	0	0	
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施) ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

a : 統計検定を実施せず

表 13. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	300	900	0	100	300	900
全動物	骨	所見\検査動物数	1a	0a	1a	0a	1a	1a	2a	0a
		骨腫 (B)	0	-	1	-	0	0	0	-
	凝固腺	所見\検査動物数	25a	15a	20a	20a				
		腺腫 (B)	0	1	0	0				
	造血系 腫瘍	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		悪性リンパ腫 (多形細胞性) (M)	1	5	5	5	5	11	9	11
		悪性リンパ腫(リンパ芽球 性/リンパ球性) (M)	2	2	2	0	2	1	5	2
		悪性リンパ腫 (形質細胞性) (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (分類不能) (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		骨髄性白血病 (M)	0	0	0	0	3	0	1	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	1	0	7	2	5	2
		所見\検査動物数	1a	0a	3a	0a	0a	1a	0a	0a
	ハーダー 腺	腺腫 (B)	1	-	2	-	-	0	-	-
		腺癌 (M)	0	-	0	-	-	1	-	-
	頭部	所見\検査動物数	0a	0a	0a	1a	1a	0a	1a	1a
		ジンバル腺扁平上皮癌 (M)	-	-	-	1	0	-	0	0
	縦隔 リンパ節	所見\検査動物数	2a	6a	5a	2a	5a	9a	9a	6a
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	乳腺 部分#	所見\検査動物数	0a	0a	0a	0a	0a	2a	4a	0a
		乳腺癌 (M)	-	-	-	-	-	2	1	-
		乳腺癌肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	1	-
		未分化肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	1	-
	包皮腺	所見\検査動物数	23a	19a	15a	15a				
		扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0				

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施) ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

a : 統計検定を実施せず

: 計画殺指定部以外の乳腺組織

- : 検査せず

表 13. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)							
			0	100	300	900	0	100	300	900
全 動 物	皮膚	所見\検査動物数	5a	2a	2a	5a	3a	0a	4a	3a
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	-	1	0
	皮下 組織	所見\検査動物数	7a	8a	5a	8a	6a	6a	8a	7a
		線維肉腫 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
		線維性組織球腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	尾	所見\検査動物数	7a	0a	1a	2a	1a	1a	0a	4a
		血管腫 (B)	0	-	0	0	0	0	-	1
合 計	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
	腫瘍数	良性	26	31	34	32	12	12	19	15
		悪性	9	20	13	13	20	20	26	20
	腫瘍総数		35	51	47	45	32	32	45	35
	担腫瘍動物数	良性	20	25	27	26	10	11	17	15
		悪性	9	14	13	12	20	19	22	19
担腫瘍動物数		25	32	36	33	27	25	36	25	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施) ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

a : 統計検定を実施せず

- : 検査せず

12) 繁殖性に及ぼす影響および催奇形性
ラットにおける2世代繁殖試験

(資料No.T-18)

試験機関：Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)

報告書作成年：2002年

[GLP対応]

検体純度：

試験動物：Cri:CD®BR系ラット、1群当り雌雄各32匹 (F0世代) および雌雄各28匹 (F1世代)

投与開始時週齢；約5週齢 (F0世代)、約4週齢 (F1世代)

投与開始時体重；F0世代 雄：101～167 g、雌：83～141 g

F1世代 雄：61～115 g、雌：60～104 g

投与期間：F0世代；投与開始～F1児離乳後の剖検までの約19週間

F1世代；離乳時～F2児離乳後の剖検までの約19週間

投与方法：検体を0、65、200または650 ppmの濃度で混合した飼料を自由に摂取させた。なお、
対照群の動物には基礎飼料のみを同様に摂取させた。

交配・調整・選抜および観察・検査項目：概要を表1にまとめた。

表 1. 試験の概要

世代	期間(週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
F0	育成(10週)	雌雄1対1で交配。交尾成立は膣栓又は膣垢中の精子の存在により確認(妊娠0日)。	毎日一般状態および死亡の有無確認。体重、摂餌量を週1回測定。交配22日前から発情周期を観察。交配状況の観察。
	交配(3週)		
	妊娠(3週)		妊娠0, 6, 13, 20日に体重測定。摂餌量は妊娠0-5日、6-12日、13-19日について求める。毎日妊娠状態および分娩の有無確認。
	出産 ----- 哺育(3週)		哺育4日に各同腹児数を10匹に調整(可能な限り雌雄各5匹)。
F1	離乳 -----	継代用の各群雌雄28匹ずつを無作為に選抜(原則各腹から雌雄各1匹)。	継代用以外の児動物を屠殺し、臓器重量測定を含む剖検を実施。膣開口および包皮分離を観察。F0世代親動物を剖検し臓器重量測定、雄親動物の精子検査。生殖器官と異常部位を病理組織学的検査。
	育成(10週)	(F0世代に準ずる) 兄妹交配を避けた。	
	交配(3週)		
	妊娠(3週)		
F2	出産 ----- 哺育(3週)	(F0世代に準ずる)	(F0世代に準ずる) (F0世代に準ずるが、F2児の体重は哺育28日にも測定)
	離乳 -----		離乳児を屠殺し、臓器重量測定を含む剖検を実施。F1親動物はF0世代と同様の検査。

一般状態および死亡；試験期間中、すべての動物の一般状態および死亡の有無を毎日観察し、親動物については、毎週詳細な観察を行った。死亡動物および切迫殺動物は発見後速やかに剖検して、親動物は異常を認めた組織を保存し、児動物は可能な限り外表および内臓検査を行った。

交配の確認；交配前の22日間、膈垢像で雌の発情周期を検査した。10週間の育成期間終了後、同群内の雄と1対1で2週間同居させた。交尾不成立の場合は同群内の別の雄と取り替え更に1週間同居させた。交尾成立は膈栓又は膈垢中の精子の存在により確認した。交尾が成立した日を妊娠0日とした。

繁殖性に関する指標；育成、交配、妊娠および哺育の各期間と剖検時の観察に基づき、次の指標を算出した。

発情周期 = 正常、不規則および無周期を示す雌の百分率

正常：常に4日または5日周期が観察されたもの

不規則：2日、3日または6日から10日の周期が少なくとも1回観察されたもの

無周期：少なくとも10日間発情がみられなかったもの

交尾所要日数 = 同居開始から交尾までの所要日数

交尾率 (%) = (交尾成立数/交配組数) × 100

受胎(授精)率 (%) = (妊娠雌数または妊娠に寄与した雄数/交尾成立数) × 100

妊娠(孕)率 (%) = (妊娠雌数または妊娠に寄与した雄数/交配組数) × 100

出産率 (%) = (生存児出産雌数/妊娠雌数) × 100

妊娠期間 = 交尾確認日から最初に新生児が確認された日までの日数

着床後の生存率 (%) = (総産児数/総着床痕数) × 100

出生時生存率 (%) = (哺育1日の総生存児数/総産児数) × 100

哺育4日の生存率 (%) = (4日齢の生存児数/1日齢の生存児数) × 100

哺育率 (%) = (検査時の生存児数/哺育4日の同腹児数調整後の生存児数) × 100

性比 (%) = (雄同腹児数/総同腹児数) × 100

性成熟；F1世代として選抜された動物について、雌は28日齢から膈開口が完了するまで、雄は38日齢から陰茎包皮分離の開始および完了を毎日検査し、膈開口完了日、陰茎包皮分離開始日および陰茎包皮分離完了日の体重を記録した。

体重；雄は週1回、雌については、交配前は週1回、繁殖期間中は妊娠0、6、13および20日と哺育1、4、7、14および21日に測定した。また、親動物の体重を剖検日に、児動物の体重を1、4、7、14および21日齢時に測定した。さらに、F2児動物は28日齢時にも体重を測定した。

体重増加量；雄は各測定体重と検体投与開始日体重の差として増加量を求めた。雌は、育成期間、妊娠期間および哺育期間の各測定体重とそれぞれの期間の最初の体重（投与開始日、妊娠0日および哺育1日の体重）の差として増加量を求めた。

摂餌量；雄は週1回、雌については、交配前は週1回測定した。繁殖期間中は妊娠0～5日、6～12日、13～19日、哺育1～3日、4～6日、7～13日、14～20日について求めた。

肉眼的病理検査；親動物は児動物の離乳後（F0雄親動物は離乳前）に剖検し、所見を記録した。雌親動物全例の着床数を数えた。死亡動物、屠殺児動物（選抜されなかったF1児動物およびF2児動物）についても剖検を実施した。

精子検査；各雄の左側精管から採取した精子について運動精子数と前進運動精子数の百分率を算出し、塗抹標本の鏡検により精子の形態学的検査を行った。両検査ではそれぞれ少なくとも200の精子を解析した。左側精巣上体尾部と精巣についてそれぞれ精子数と均質化の処理に耐えた精子細胞数^{注)}についてHamilton Thorne Computer Assisted Sperm Analyser (CASA) を用いて計測した。

注) 左側精巣を細切し、混合液中で均質となるよう処理を行い、その液中の精子細胞数を計測した。

臓器重量；親動物の脳、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）^{注1)}、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、卵巣、子宮、精巣、精巣上体、精囊（凝固腺を含む）および前立腺（腹側葉）の重量を測定した。児動物については、各群各腹の雌雄1匹ずつの脳、脾臓および胸腺の重量を測定した。注1) 一部固定後測定

病理組織学的検査；対照群と650 ppm投与群の親動物雌雄各10匹ずつおよび試験途中死亡・切迫殺親動物全例の卵巣、子宮（卵管および頸部を含む）、腔、精巣、精巣上体、前立腺、精囊および凝固腺、下垂体（妊性が疑われる動物のみ）、乳腺（全同腹児死亡の雌）および肉眼的異常部位（全群の動物対象）について検査した。さらにF1雄親動物全例について精巣および精巣上体の顕微鏡検査を実施した。

結果：概要を表2に示す。

親動物

一般状態および死亡；親動物の一般状態は、いずれの世代においても全群で良好であり、投与に関連した臨床症状は認められなかった。F0およびF1世代の650 ppm投与群の雌雄ならびにF1雌の200 ppm投与群においてトレイに敷かれた紙に橙色の着染が見られたが、これは尿中に排泄された検体の代謝物によるものであり、毒性的に意義はないと判断された。F0雌3匹（対照群2匹、200 ppm投与群1匹）が出産時または出産直後の健康状態悪化のため、また、F1雌2匹（65 ppm投与群1匹、650 ppm投与群1匹）が不正咬合

歯による摂食困難のため屠殺されたが、これらの死亡は投与とは無関係であった。

体重および体重増加量；650 ppm投与群の雄では、F0世代の投与1-7週における体重および体重増加量に統計学的に有意な抑制がみられた。F1世代では、世代開始時の体重が低かった（対照値の83%）ことに加え、投与1-8週の体重増加量に有意な抑制が認められたため、投与期間を通して体重は低値を示した。65および200 ppm投与群の雄では、体重および体重増加量に投与による影響はみられなかった。

雌では、F0世代の体重に対照群と投与群の間で有意な差はみられなかった。体重増加量についても、650 ppm投与群の哺育14日の有意な低値を除き、投与による影響はみられなかった。F1世代では、650 ppm投与群の世代開始時における体重値が対照群に比して低く（対照値の87%）、交配前投与期間中低値が続いた。体重増加量は投与1週と哺育14日に有意な抑制がみられた。65および200 ppm投与群の雌では、体重および体重増加量に投与による悪影響はみられなかった。

摂餌量；650 ppm投与群の雄の摂餌量は、F0世代では投与1-3週および13週において有意に低かった。F1世代では投与2-5週、9-10週および15週において有意に低かった。65および200 ppm投与群の雄では、いずれの世代においても摂餌量に投与の影響はみられなかった。

雌では、F0世代の摂餌量に投与の影響はみられなかったが、F1世代では650 ppm投与群の摂餌量が交配前投与期間、妊娠期間および哺育期間を通して有意に低かった。65および200 ppm投与群では、F1雌の摂餌量に有意な低値が散見されたが一時的なものであり、毒性影響とは考えられなかった。

性成熟；650 ppm投与群ではF1世代の雌雄の性成熟の遅延がみられたが、これは動物の発育低下と関連していると考えられた。65および200 ppm投与群では、性成熟の完了時期に投与の影響はみられなかった。

発情周期；交配前投与期間の雌の発情周期には、両世代のいずれの群においても投与による影響は認められなかった。

繁殖成績；F0世代では、交尾所要日数、交尾率、受胎（授精）率および妊娠（妊孕）率に投与の影響はみられなかった。F1世代では650 ppm投与群の雄に交尾率の低下がみられ、交尾所要日数が増し、さらに雄の授精率および妊孕率が低下した。この雄の交尾率および妊孕率については対照群と比べ有意な差であったが、雌の受胎率ならびに妊娠率には影響がなかった。65および200 ppm投与群における交尾所要日数、交尾率、授精率および妊孕率は、いずれの世代においても対照群の値と同様であった。

妊娠期間において、F0世代では投与の影響はみられなかったが、650 ppm投与群のF1雌では、わずかではあるが有意な延長が認められた。ラットでは一般に同腹児数が大き

くなると妊娠期間が短くなるため、650 ppm投与群の妊娠期間の延長は、一部の腹における同腹児数の減少に関連しており、繁殖能力に対する二次的な影響と考えられた。65および200 ppm投与群では影響はみられなかった。

650 ppm投与群では、F0およびF1世代の雄において精子の運動性が低下し、形態異常精子の出現頻度が有意に増加した。F1雄ではさらに精巣上体内精子数にも有意な減少がみられた。F0およびF1世代の65および200 ppm投与群では、精子の運動性、数および形態に影響は認められなかった。

F0雌の着床数および同腹児数には投与の影響はみられなかった。F1世代では、650 ppm投与群で着床数が対照群に比して有意に低値を示し、出生時の生存同腹児数も少なかった。65および200 ppm投与群では、投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；F0親動物の肉眼的病理検査では投与に関連した所見はみられなかった。F1世代では、650 ppm投与群の雄で精巣および精巣上体の小型化の出現頻度が上昇した。さらに同群の雄では統計学的に有意ではないが、精巣の軟化および暗調化が観察され、これらの変化も検体投与との関連性が推察された。この他には、いずれの群の雌雄においても検体投与に関連すると思われる肉眼的所見は認められなかった。

臓器重量；親動物の臓器重量に関しては、検体投与に関連した変化として650 ppm投与群のF1雄に精巣および精巣上体の絶対および相対重量の低下がみられた。さらに650 ppm投与群のF1において、腎臓重量に有意な低値がみられ、対照群に比べ雄では絶対重量のみに有意な減少がみられたが、雌では絶対および相対重量ともに有意な減少がみられた。その要因としては、同腹児を満期まで哺育していた650 ppm投与群の雌の割合が対照群に比べ低かったことによる二次的な変化であろうと考えられた。

(申請者注：上記以外にF0およびF1世代の650 ppm投与群雌の副腎重量(絶対・相対)が有意に低下したが、同じ系統のラット90日間反復経口投与毒性試験(資料No.T-09)の2000および650 ppm投与群において臓器重量には異常はみられず、ラット1年間反復経口投与毒性および2年間発がん性併合試験(資料No.T-16)の最高用量群の650 ppm投与群においても副腎には検体投与の影響はみられなかったことから、この副腎の重量減少について毒性学的な意義はないと判断された。)

病理組織学的所見；F0雄での投与に関連した変化は、650 ppm投与群の精巣上体管内異常精子形成細胞のみであった。しかし、この異常を認めた殆どの動物の精巣には対応する変化はみられなかった。650 ppm投与群のF1雄では、精巣上体および精巣ともに変化が認められ、それぞれ精巣精細管内異常精子形成細胞および精巣上体管内異常精子形成細胞が増加した。また、全生殖細胞消失精細管がみられる精巣数も増加した。交尾が成立しなかった雄の殆どに精巣上体管内異常精子形成細胞が認められ、精子数減少を伴っていた。交尾は成立したが不妊であった650 ppm投与群の雄の殆どに精巣上体の精子数減少が認められ、多くは全生殖細胞消失精細管を伴っていた。

その他に各群で認められた所見の種類および程度は同週齢の動物に一般にみられるものであった。

(申請者注：650 ppm投与群のF1世代の雄において精巣上体の上皮空胞形成が対照群と250 ppm投与群に1例、650 ppm投与群では3例観察された。本変化は、対照群にも観察されており、かつF0世代ならびにラット90日間反復経口投与毒性試験(資料No.T-09)でも観察されていないことから、検体投与との関連性はないと判断された。

さらに、病理組織学的検査においてF0世代では、中間用量群は病理組織学的検査を実施されなかったが、精子検査において精子の形態検査が実施されており、異常は認められていないこと、さらに、F1世代ではこれらの用量群には病理組織学的検査において検体投与の影響は認められなかったことから、F0世代においても異常はなかったであろうと考えられた。)

児動物

一般状態；F1およびF2哺育児のいずれにおいても検体投与による影響はみられなかった。

新生児生存率、哺育率および性比；F1児の哺育4日における新生児生存率は650 ppm投与群で有意に低かったが、この低下は、0、65、200 ppm投与群における全同腹児の死亡が見られた腹がそれぞれ2、3、2腹であったのに対して650 ppm投与群では5腹であったことによるものであった。また、650 ppm投与群の全同腹児の死亡の出現頻度は背景データの値の範囲内(範囲0-31%)にあり、650 ppm投与群のその他の腹の生存率に有害な影響は認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。F1児の哺育7日以降の哺育児生存率(哺育率)は対照群と同じであった。

F2児では、650 ppm投与群において出生時および哺育期間を通じて生存児数の減少がみられた。

性比には投与の影響はみられなかった。

体重；いずれの世代においても、出生時および出生直後の児動物体重は投与の影響を受けなかったが、650 ppm投与群の児動物の体重および体重増加量は、7日齢ないし14日齢以降対照群に比べて有意に低下した。65および200 ppm投与群では児動物の体重に影響はみられなかった。

(申請者注：200 ppm投与群のF1雌児動物の哺育1-21日の体重増加量に有意な減少がみられたが、その程度は対照群の値の約5%にすぎず、F2児動物にそのような変化がみられないことから、投与による影響とは考えられなかった。)

肉眼的病理検査；F1およびF2児動物の肉眼的病理検査では、投与に関連した異常は認められなかった。

臓器重量；650 ppm投与群では、脳（F1およびF2の雌雄）、脾臓（F1雄およびF2雌雄）および胸腺（F2雌雄）の絶対重量が減少したが、相対重量はいずれも対照群と同等かむしろ対照群より重く、児動物の低体重に関連した変化と考えられた。65および200 ppm投与群のF1雌の脳の相対重量にも有意な高値がみられたが、投与とは関係のない変化と考えられた。

以上の結果から、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、F0世代の親動物では、650 ppm投与群において対照群に比べ雄の体重が低値を示し、さらに体重増加抑制が雌雄にみられ、摂餌量の低下が雄にみられた。さらに650 ppm投与群では、精子の運動性低下、形態異常精子の出現頻度増加が雄にみられ、病理組織学的観察では精巣上体管内異常精子形成細胞の存在の増加が雄に観察された。200および65 ppmでは、毒性学的に意義のある変化は観察されなかった。F1世代の親動物では、650 ppm投与群において体重ならびに体重増加抑制が雌雄に、摂餌量の低下が雌雄に、性成熟の遅延が雌雄に、交尾所要日数の増加、雄の交尾率、授精率および妊孕率の低下がF1雄にみられた。さらに650 ppm投与群では、雄に精子の運動性低下、形態異常精子の出現頻度増加および精巣上体内精子数の減少が、雌に着床数の低下がみられ、剖検では、精巣の小型化、軟化、暗調化および精巣上体の小型化、臓器重量では精巣および精巣上体の重量低下、病理組織学的観察では、雄に精巣の精細管内異常精子形成細胞および全生殖細胞消失精細管ならびに精巣上体の管内異常精子形成細胞の存在の増加および精子数減少が観察された。200および65 ppmでは、毒性学的に意義のある変化は観察されなかった。

一方F1およびF2児動物では、650 ppm投与群において体重および体重増加量の低下がみられ、さらにF2児動物に出生時および哺育期間を通じて生存児数の減少がみられた。200および65 ppm投与群では、検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果より親動物の一般毒性的影響および繁殖能力に及ぼす影響ならびに児動物に対する生存および発育に及ぼす影響が650 ppm群にみられたことから、無毒性量（NOAEL）は200 ppm（F0世代：雄16.2 mg/kg体重/日、雌17.6 mg/kg体重/日 F1世代：雄17.7 mg/kg体重/日、雌18.5 mg/kg体重/日）と判断する。繁殖についての無毒性量は200 ppmであった。

表 2. 結果の概要

親動物の一般状態、体重、摂餌量

世代		親：F0 児：F1				親：F1 児：F2			
投与量 (ppm)		0	65	200	650	0	65	200	650
動物数	雄	32	32	32	32	28	28	28	28
	雌	32	32	32	32	28	28	28	28
一般状態		検体投与に起因する影響なし				検体投与に起因する影響なし			
死亡	雄	0	0	0	0	0	0	0	0
	雌	2	0	1	0	0	1	0	1
体重	雄	-	有意差なし	有意差なし	第1-3週↓、第4-7週↓	-	有意差なし	有意差なし	第0-10週↓、第11-15週↓
	雌	-	有意差なし	有意差なし	有意差なし	-	有意差なし	有意差なし	第0-4週↓、第5-7週↓、第9-10週↓
体重増加量	雄	-	有意差なし	有意差なし	第1-5週↓、第6-7週↓	-	有意差なし	有意差なし	第1-5週↓、第6-8週↓
	雌	-	有意差なし	第3-6週↑ 第8週↑	哺育14日↓	-	有意差なし	有意差なし	第1週↓、哺育14日↓
摂餌量	雄	-	有意差なし	有意差なし	第1-3週↓、第13週↓	-	有意差なし	有意差なし	第2-5週↓、第9-10週↓、第15週↓
	雌	-	有意差なし	有意差なし	有意差なし	-	哺育4-6日↓、第6週↓、哺育4-6日↓、哺育7-13日↓	第1週↓、第3-10週↓、妊娠6-12日↓、哺育4-6日↓、哺育7-13日↓、哺育14-20日↓	
食餌効率		検体投与に起因する影響なし				検体投与に起因する影響なし			

WilliamsまたはDunnett検定 (体重、体重増加量、摂餌量) ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

-: 該当なし

親動物の検体摂取量 (mg/kg/日)

世代		親：F0			親：F1		
投与量 (ppm)		65	200	650	65	200	650
雄	交配前第1週	8.8	27.2	87.3	10.1	30.8	108.6
	交配前第10週	3.6	10.9	35.2	3.8	11.4	37.7
	交配前平均	5.2	16.2	52.6	5.8	17.7	60.4
雌	交配前第1週	9.2	28.2	88.7	10.2	30.4	102.8
	交配前第10週	4.2	12.4	39.6	4.4	13.4	42.8
	交配前平均	5.7	17.6	56.1	6.2	18.5	60.7
	妊娠期間平均	5.1	15.5	51.2	5.0	15.6	50.8
	哺育1-13日平均	11.7	35.1	112.8	9.7	27.2	76.7

表 2. 結果の概要 (つづき)

親動物の性成熟、交配結果、精子検査

世代		親 : F0				親 : F1				児 : F2					
投与量 (ppm)		0	65	200	650	0	65	200	650	0	65	200	650		
親動物	雄	包皮分離	開始日	—	—	—	—	39.6	39.9	40.2	40.3	—	—	—	
			完了日	—	—	—	—	184.9	186.8	184.5	↓165.1	—	—	—	
			日齢 ^a	—	—	—	—	44.3	45.0	44.6	↑46.7	—	—	—	
			体重(g) ^a	—	—	—	—	225.4	229.2	226.4	213.1	—	—	—	
		交尾率 <%>	32/32 <100>	32/32 <100>	32/32 <100>	32/32 <100>	28/28 <100>	26/27 <96>	28/28 <100>	21/27 <↓78>	—	—	—	—	
		授精率 <%>	31/32 <97>	32/32 <100>	32/32 <100>	31/32 <97>	25/28 <89>	26/26 <100>	25/28 <89>	14/21 <67>	—	—	—	—	
		妊娠率 <%>	31/32 <97>	32/32 <100>	32/32 <100>	31/32 <97>	25/28 <89>	26/27 <96>	25/28 <89>	14/27 <↓52>	—	—	—	—	
		運動精子率(%) ^a	85	87	89	↓76	82	87	83	↓67	—	—	—	—	
		前進運動精子率(%) ^a	36	36	36	↓31	33	34	32	↓24	—	—	—	—	
	精子数/精巢上体尾部(x10 ⁶) ^{a,b}	精子数	273	275	291	232	215	240	247	↓153	—	—	—	—	
		精子数/精巢(x10 ⁷) ^{a,b}	1025	1032	1120	966	863	922	960	↓672	—	—	—	—	
	精子形態	正常(%) ^a	95.0	98.0	97.5	↓86.7	87.7	95.5	96.4	↓73.1	—	—	—	—	
		無頭(%) ^a	4.0	0.9	1.1	↑8.3	9.3	2.1	1.6	↑19.2	—	—	—	—	
		異常(%) ^a	1.0	1.1	1.4	↑5.0	3.0	2.3	2.0	↑7.7	—	—	—	—	
	雌	膈開口	日齢 ^a	—	—	—	—	33.3	34.1	34.2	↑35.4	—	—	—	
			体重(g) ^a	—	—	—	—	114.9	115.0	118.0	116.1	—	—	—	
		交尾所要日数	正常発情周期(4-5日) ^a	29/32 <91>	32/32 <100>	32/32 <100>	32/32 <100>	27/28 <96>	26/27 <96>	27/28 <96>	27/27 <100>	—	—	—	—
			1-4	32/32	30/32	32/32	32/32	27/28	24/27	26/28	19/26	—	—	—	
5-8			0/32	1/32	0/32	0/32	1/28	2/27	2/28	2/26	—	—	—		
9-12			0/32	1/32	0/32	0/32	0/28	0/27	0/28	0/26	—	—	—		
交尾率 <%>		13-16	0/32	0/32	0/32	0/32	0/28	0/27	0/28	4/26	—	—	—		
		17-21	0/32	0/32	0/32	0/32	0/28	1/27	0/28	1/26	—	—	—		
交尾率 <%>		32/32 <100>	32/32 <100>	32/32 <100>	32/32 <100>	28/28 <100>	27/27 <100>	28/28 <100>	26/27 <96>	—	—	—	—		
受胎率 <%>		31/32 <97>	32/32 <100>	32/32 <100>	31/32 <97>	25/28 <89>	27/27 <100>	25/28 <89>	19/26 <73>	—	—	—	—		
妊娠率 <%>		31/32 <97>	32/32 <100>	32/32 <100>	31/32 <97>	25/28 <89>	27/27 <100>	25/28 <89>	19/27 <70>	—	—	—	—		
出産率 <%>		31/31 <100>	32/32 <100>	32/32 <100>	30/31 <97>	25/25 <100>	26/27 <96>	25/25 <100>	18/19 <95>	—	—	—	—		
妊娠期間(日) ^{a,c}	22.5	22.5	22.7	22.7	22.4	22.4	22.6	↑22.9	—	—	—	—			
着床数 ^a	14.8	15.1	15.1	15.0	14.4	14.2	13.5	↓11.6	—	—	—	—			

a : 平均値 b : 上段は全精子数、下段は精巢または精巢上体尾部1g当りの精子数

c : 申請者計算

WilliamsまたはDunnett検定/Shirley検定 (性成熟(包皮分離および膈開口)、運動精子率、精子数、精子形態、交尾率、受胎(授精)率、妊娠(妊孕)率、出産率、着床数) ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01

Linear-by-linear連関検定 : 妊娠期間 ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01

- : 検査せず

表 2. 結果の概要 (つづき)

親動物の臓器重量

世代		親 : F0				親 : F1			
投与量 (ppm)		0	65	200	650	0	65	200	650
雄・親動物	雄体重(g)	603.7	595.4	593.8	565.8	638.6	650.7	637.0	600.6
	脳 :								
	A(g)	2.17	2.18	2.18	2.16	2.19	2.21	2.19	2.15
	R(%)	0.363	0.369	0.370	↑0.386	0.346	0.345	0.346	0.362
	副腎 :								
	A(g)	0.056	0.054	0.052	↓0.050	0.054	0.052	0.052	0.051
	R(%)	0.0092	0.0091	0.0088	0.0088	0.0085	0.0079	0.0082	0.0085
	腎臓 :								
	A(g)	4.13	4.02	4.02	3.87	4.15	4.06	4.07	↓3.82
	R(%)	0.686	0.678	0.679	0.685	0.651	0.626	0.642	0.640
	精巣 :								
	A(g)	3.70	3.79	3.77	3.64	3.82	3.77	3.77	↓3.28
	R(%)	0.620	0.643	0.644	0.652	0.602	0.587	0.594	0.550
	精巣上体 :								
A(g)	1.268	1.267	1.237	↓1.150	1.237	1.261	1.250	↓1.030	
R(%)	0.2118	0.2144	0.2100	0.2062	0.1955	0.1964	0.1972	↓0.1731	
精囊 :									
A(g)	2.427	2.338	2.349	2.320	2.452	2.306	2.301	↓2.131	
R(%)	0.4076	0.3971	0.3988	0.4145	0.3862	0.3583	0.3632	0.3580	
雌・親動物	雌体重(g)	327.9	340.0	344.7	340.3	340.9	328.5	349.3	331.7
	甲状腺 :								
	A(g)	0.016	0.017	0.018	↑0.019	0.020	0.020	0.020	0.022
	R(%)	0.0049	0.0051	0.0052	0.0055	0.0059	0.0061	0.0058	0.0067
	副腎 :								
	A(g)	0.084	0.080	0.080	↓0.074	0.081	0.076	0.077	↓0.065
	R(%)	0.0256	0.0236	0.0234	↓0.0220	0.0240	0.0231	0.0223	↓0.0197
	腎臓 :								
A(g)	2.54	2.58	2.58	2.54	2.68	2.55	2.69	↓2.42	
R(%)	0.777	0.759	0.751	0.749	0.791	0.778	0.768	↓0.733	
子宮 :									
A(g)	0.692	0.644	↓0.581	0.699	0.751	0.693	0.675	0.694	
R(%)	0.2127	0.1901	↓0.1697	0.2057	0.2217	0.2088	0.1938	0.2107	

表中の値は平均値

A : 絶対重量 R : 相対重量 (体重比)

WilliamsまたはDunnett検定/Behren-Fisher検定 (臓器重量) ↑↓ : p<0.05、↑↑↓ : p<0.01

表 2. 結果の概要 (つづき)

親動物の肉眼的病理所見、病理組織学的所見

世代		親 : F0				親 : F1			
投与量 (ppm)		0	65	200	650	0	65	200	650
親動物	肉眼的病理所見 :								
	精巣 ;								
	軟化	1/32	0/32	1/32	2/32	3/28	0/28	2/28	7/28
	暗調化	0/32	0/32	1/32	2/32	3/28	0/28	2/28	6/28
	小型化	0/32	0/32	1/32	2/32	1/28	0/28	3/28	↑9/28
	精巣上体(雄) ;								
	小型化	1/32	0/32	1/32	2/32	3/28	0/28	3/28	9/28
	病理組織学的所見 :								
	精巣 ;								
	全生殖細胞消失精細管	0/10	-	-	0/10	1/28	0/28	2/28	↑11/28
	精巣間液増加	0/10	-	-	0/10	0/28	0/28	0/28	4/28
	異常精子形成細胞	0/10	-	-	1/10	0/28	2/28	0/28	↑15/28
	精子細胞巨細胞化	0/10	-	-	0/10	0/28	0/28	0/28	2/28
	精巣上体 ;								
	精子数減少	0/10	-	-	0/10	1/28	0/28	1/28	↑9/28
異常精子形成細胞	0/10	-	-	↑7/10	0/28	1/28	1/28	↑16/28	
上皮空胞化	0/10	-	-	0/10	1/28	0/28	1/28	3/28	

Fisherの直接確率計算法 (肉眼的病理所見 (申請者実施)、病理組織学的所見)

↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01、↑↓ : p<0.001

- : 検査せず

表 2. 結果の概要 (つづき)

児動物の生存同腹児数、生存率、性比、一般状態、体重、肉眼的病理所見、臓器重量

世代		親:F0 児:F1				親:F1 児:F2				
投与量 (ppm)		0	65	200	650	0	65	200	650	
生存同腹児数	哺育日 1	13.2	13.4	13.2	12.6	12.8	13.3	12.3	↓9.3	
	(数調整前) 4	12.9	12.9	12.8	12.6	12.0	13.1	11.5	↓8.4	
	(数調整後) 4	9.7	9.9	9.6	9.7	9.3	9.8	8.9	↓7.9	
	7	9.7	9.8	9.4	9.7	9.2	9.6	8.6	↓7.9	
	14	9.7	9.8	9.4	9.7	9.1	9.5	8.5	↓7.8	
	21	9.7	9.7	9.4	9.7	9.1	9.5	8.5	↓7.8	
	28	—	—	—	—	9.1	9.4	8.5	↓7.8	
	着床後生存率(%)	93.8	92.3	91.3	87.9	88.7	94.6	92.0	94.7	
	生存児出産率(%)	92.9	95.3	93.3	91.7	99.7	99.1	96.8	↓84.8	
	新生児生存率(%)	94.5	96.8	90.8	↓80.9	93.8	98.2	94.4	↓77.5	
哺育率 (%)	哺育日 7	99.7	98.7	98.3	99.6	98.7	98.5	96.8	100.0	
	14	99.7	95.0	98.3	99.6	97.9	96.9	95.6	99.2	
	21	99.7	94.7	98.3	99.6	97.9	96.9	95.6	99.2	
	28	—	—	—	—	97.9	96.8	95.6	98.6	
性比(雄の%)	哺育1日	53.2	52.1	46.0	53.4	48.4	53.6	52.8	40.6	
一般状態	—*	検体投与に起因する影響なし				—*	検体投与に起因する影響なし			
体重	雄	—*	有意差なし	有意差なし	↓7日齢 ↓14日齢 ↓21日齢	—*	有意差なし	有意差なし	↓14日齢 ↓21日齢 ↓28日齢	
	雌	—*	有意差なし	有意差なし	↓14日齢 ↓21日齢	—*	有意差なし	有意差なし	↓14日齢 ↓21日齢 ↓28日齢	
体重増加量	雄	—*	有意差なし	有意差なし	↓1-7日 ↓1-14日 ↓1-21日	—*	有意差なし	有意差なし	↓1-14日 ↓1-21日 ↓1-28日	
	雌	—*	有意差なし	↓1-21日	↓1-7日 ↓1-14日 ↓1-21日	—*	有意差なし	有意差なし	↓1-14日 ↓1-21日 ↓1-28日	
肉眼的病理所見	—*	検体投与に起因する影響なし				—*	検体投与に起因する影響なし			
臓器重量 ^a :										
脳	雄 絶対(g)	1.728	1.735	1.766	↓1.650	1.636	1.633	1.648	↓1.554	
	雌 絶対(g)	1.654	1.655	1.691	↓1.609	1.554	1.581	1.576	↓1.482	
脾臓	雄 絶対(g)	0.534	0.520	0.522	↓0.436	0.403	0.367	0.391	↓0.318	
	雌 絶対(g)	0.433	0.439	0.419	0.390	0.348	0.343	0.346	↓0.297	
胸腺	雄 絶対(g)	0.554	0.552	0.539	0.494	0.381	0.384	0.364	↓0.311	
	雌 絶対(g)	0.504	0.510	0.509	0.469	0.370	0.387	0.355	↓0.306	
		相対(%)	1.3244	1.3639	1.3668	↑1.4435	1.8814	1.8871	1.9743	2.0631
		相対(%)	1.4138	↑1.4856	↑1.4972	↑1.5529	1.9840	1.9524	2.0307	↑2.2643
		相対(%)	0.4053	0.4080	0.4033	0.3766	0.4687	0.4198	0.4593	0.4171
		相対(%)	0.3669	0.3901	0.3678	0.3722	0.4410	0.4226	0.4412	0.4451
		相対(%)	0.4214	0.4330	0.4151	0.4298	0.4366	0.4421	0.4202	0.4041
		相対(%)	0.4269	0.4547	0.4480	0.4507	0.4653	0.4745	0.4443	0.4458

a: 平均値

Dunnnett検定またはWilliams検定またはShirley検定 ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01

WilliamsまたはDunnnett検定/Behren-Fisher検定 (臓器重量) ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01

-: 検査せず

—*: 該当なし

ラットにおける催奇形性試験

(資料 No.T-19)

試験機関：Huntingdon Life Sciences Ltd (英国)

報告書作成年：1997年

[GLP 対応]

検体純度：

供試動物：Cri:CD®BR VAF/Plus 系妊娠ラット、1群当り交尾成立雌 25匹、
交配時週齢；雌 8-10週齢、交配時体重；雌 170-240g

投与期間：妊娠 6日～19日までの 14日間

投与方法：検体を 1%メチルセルロース液に懸濁し、100、300 および 1000 mg/kg/日の投与用量で、
妊娠 6日から 19日までの 14日間毎日 1回、10 mL/kg の容量で強制経口投与した（腹腔
または腹腔中精子の確認日を妊娠 0日とした）。対照群の動物には 1%メチルセルロース
液を同様に投与した。懸濁液の調製は週 1回行った。

観察・検査項目：

母動物；試験期間中、全例について詳細な観察を行い、投与に対する反応徴候の有無を毎日確認した。各動物の体重を、受領時（妊娠 1日または妊娠 2日）、妊娠 3日（群分け時）、
ならびに妊娠 6、8、10、12、14、16、18 および 20日に測定した。体重増加量は、各体重値から投与開始日である妊娠 6日の体重値を減じて算出した。妊娠 3日以降体重測定日から次の体重測定日までの摂餌量を計測した。飲水量は妊娠 3日から毎日記録した。
妊娠 20日に母動物を安楽死させて剖検した。卵巣および子宮について、黄体数、生存胎児数と分布、胚胎児死亡数と分布、個体別胎児体重（これに基づいて同腹児重量算出）、胎児の肉眼的異常、妊娠子宮重量を検査した。胚胎児死亡は早期（胎盤のみが確認できる）と後期（胎盤および胎児遺残が確認できる）に分類した。また、着床が確認されない子宮あるいは子宮角部は Salewski 法の変法で着床痕を調べた。

生存胎児；生存胎児について外表検査と体重測定を行った。各腹で半数の胎児はブアン液で固定後、フリーハンド連続切片法で内臓異常を調べた。残りの胎児はエチルアルコール固定し、肉眼的検査後に内臓除去して Dawson 法変法による骨格染色を行って骨格検査を実

施した。性別判定は固定後に性腺を確認することによって行った。胎児の形態的变化については以下のように分類した。

奇形：稀なもの、または致死性となり得る変化。例：外脳症、無尾。

異常：比較的高頻度に認められる正常とのわずかな相違。例：フリーハンド切片法での腎盂拡張、骨格検査での二分椎体。

変異：対照群にも通常みられる形態的变化。例：胸骨分節の骨化。

試験結果：概要を以下の表に示す。

母動物：

投与群 (mg/kg/日)	対照(0)	100	300	1000	
交配雌数	25	25	25	25	
不妊雌数	2	3	1	1	
全胚吸収を認めた雌数	1	0	0	3	
生存胎児が得られた雌数	22	22	24	21	
一般状態	—	影響なし	投与後の流涎増加	外陰部被毛黄染、 背部脱毛増加、 投与後の流涎増加	
体重増加量	—	有意差なし	↓妊娠 6-12 日	↓妊娠 6-8、6-10、 6-12、6-14、6-16、 6-18、6-20 日	
摂餌量	—	有意差なし	有意差なし	↓妊娠 6-7、8-9、 10-11、18-19 日	
飲水量	—	有意差なし	↑妊娠 8 日、 ↑妊娠 9~10 日、 ↑妊娠 11~14 日、 ↑妊娠 15~18 日、 ↑妊娠 19 日	↑妊娠 7 日、 ↑妊娠 8~11 日、 ↑妊娠 12~14 日、 ↑妊娠 15~18 日、 ↑妊娠 19 日	
剖検	—	影響なし	影響なし	背部脱毛増加	
着床所見	生存胎児が得られた雌数	22	22	24	21
	黄体数 ^a	13.3	13.8	13.7	13.7
	着床数 ^a	12.5	13.1	12.7	13.0
	子宮内死亡数 ^a				
	-早期	0.2	0.5	0.7	0.3
	-後期	0.1	0.1	0.2	0.2
	-合計	0.3	0.5	0.8	0.5
	生存胎児数 ^a	12.2	12.5	11.8	12.4
	胎児の性比(雄の比率) ^a	51.8	55.4	45.1	44.5
	妊娠子宮重量(g) ^a	70.35	67.34	↓63.48	↓58.14
	同腹児重量(g) ^a	46.17	43.56	↓41.39	↓37.21
胎児体重(g) ^a	3.78	↓3.48	↓3.51	↓3.00	

^a 平均値

Williams 検定または Shirley 検定 (体重増加量、摂餌量、飲水量、黄体数、着床数、子宮内死亡数、生存胎児数、胎児の性比、妊娠子宮重量、同腹児重量、胎児体重) ↑↓: P<0.05、↑↑: P<0.01

∴: 該当なし

胎児：

胎児奇形・異常のまとめ—同腹児の分布*

	n	投与群 (mg/kg/日)			
		対照(0)	100	300	1000
検査腹数		22	22	24	21
奇形：	0	22	19	24	↑ $\left(\begin{array}{c} 13 \\ 5 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{array} \right)$
	1	0	2	0	
	3	0	1	0	
	4	0	0	0	
	5	0	0	0	
内臓異常：	0	14	12	11	↑ $\left(\begin{array}{c} 8 \\ 6 \\ 5 \\ 2 \end{array} \right)$
	1	6	5	9	
	2	2	4	3	
	3	0	1	1	
骨格異常：	0	8	11	13	↑ $\left(\begin{array}{c} 4 \\ 4 \\ 5 \\ 1 \\ 1 \\ 4 \\ 2 \end{array} \right)$
	1	8	4	9	
	2	5	5	2	
	3	0	1	0	
	4	1	0	0	
	5	0	0	0	
	6	0	1	0	
奇形(%) ^a		0.0	1.9	0.0	6.9
内臓異常(%) ^a		7.0	11.6	12.9	19.3
骨格異常(%) ^a		16.6	16.3	9.1	42.8

* : n匹の奇形・異常胎児がみられた腹数

n : 同腹児ごとの奇形・異常胎児数

^a : 同腹児ごとの奇形・異常胎児の発生頻度の平均値

線形-線形連関検定、またはKruskal-Wallis検定後の一対並び替え検定 ↑↓ : p≤0.05、↑⇓ : p≤0.001

胎児（続き）；

内臓および骨格奇形

投与群 (mg/kg/日)	対照(0)	100	300	1000
検査胎児数	269(22)	276(22)	284(24)	261(21)
奇形のある胎児数	0(0)	↑5(3)	0(0)	↑17(↑8)
頭部：				
顔面裂を伴う頭蓋裂	0(0)	3(1)	0(0)	0(0)
口唇裂	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
切歯欠損	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
無眼瞼症	0(0)	3(1)	0(0)	0(0)
底後頭骨変形	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
下垂体変形	0(0)	0(0)	0(0)	↑6(2)
頸部：				
複数の不整椎骨	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
胸部：				
心室中隔欠損	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
横隔膜ヘルニア	0(0)	0(0)	0(0)	↑7(↑4)
複数の不整椎骨/肋骨	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
胸骨の分裂	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
腰部/腹部：				
臍ヘルニア	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
重複後大静脈	0(0)	1(1)	0(0)	1(1)
複数の不整椎骨	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
脊柱形成の中断	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
四肢：				
彎曲足	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)

1 胎児が2つ以上の奇形を有することがある

Fisherの直接確率計算法（申請者実施） ↑↓：P≤0.05、↑↑↓：P≤0.01、↑↑↑↓：p≤0.001

() 内は、腹数

胎児（続き）；

内臓異常

投与群 (mg/kg/日)	対照(0)	100	300	1000
検査胎児数#	134(22)	135(22)	142(24)	115(21)
異常のある胎児数	10(8)	16(10)	18(13)	↑22(13)
皮下出血；				
頭蓋	0(0)	1(1)	0(0)	1(1)
軀幹	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
頭部：				
出血；				
脳	3(3)	4(4)	4(4)	3(2)
眼球と周囲組織	1(1)	1(1)	1(1)	2(2)
胸部：				
頸胸部動脈の異常	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
心室中隔欠損(小さい)	2(2)	0(0)	0(0)	0(0)
腰部/腹部：				
肝臓（中間葉）の突出を伴う横隔膜薄化	2(2)	2(1)	2(2)	6(4)
肝臓；分葉異常	1(1)	5(3)	5(5)	↑9(↑7)
葉内出血	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
腹腔内出血	0(0)	0(0)	2(2)	0(0)
腎盂/尿管拡張	0(0)	1(1)	2(2)	3(3)
精巣位置異常	0(0)	1(1)	3(1)	↑5(3)
部分的重複後大静脈	0(0)	1(1)	1(1)	0(0)
その他：				
極軽度の浮腫	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)

奇形を持つ胎児は除いてある

1 胎児が2つ以上の異常を有することがある

Fisherの直接確率計算法（申請者実施） ↑↓：P≤0.05、↑↑↓：P≤0.01、↑↑↑↓：p≤0.001

() 内は、腹数

胎児（続き）；

骨格異常

投与群 (mg/kg/日)	対照(0)	100	300	1000
検査胎児数#	135(22)	136(22)	142(24)	129(21)
異常のある胎児数	22(14)	23(11)	13(11)	↑53(17)
不完全骨化：				
1つ以上の頭蓋骨	10(9)	5(4)	↓0(↓0)	13(8)
頸椎の椎弓	2(2)	4(3)	0(0)	7(5)
胸椎の椎弓	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
仙尾椎の椎弓	3(2)	6(5)	1(1)	1(1)
1つ以上の後肢帯骨	4(2)	5(4)	2(2)	↑22(↑9)
指骨	0(0)	0(0)	1(1)	↑16(↑7)
頭部：				
縫合骨形成	1(1)	1(1)	0(0)	0(0)
頸部：				
頸肋	1(1)	0(0)	1(1)	0(0)
胸部：				
椎体不整骨化	5(3)	7(4)	8(7)	↑25(↑10)
椎弓不整骨化	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
胸骨分節変形	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
腰部/腹部：				
完全な腰肋	0(0)	0(0)	1(1)	1(1)
椎骨不整骨化	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
極軽度の脊柱側弯症	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
その他：				
胸腰部の過剰椎骨	0(0)	0(0)	0(0)	2(1)
全身性不完全骨化	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
内臓除去時の観察結果：				
肝臓の分葉異常	0(0)	1(1)	5(4)	1(1)
精巣位置異常	0(0)	0(0)	0(0)	3(3)

奇形を持つ胎児は除いてある

1 胎児が2つ以上の異常を有することがある

Fisherの直接確率計算法（申請者実施） ↑↓：P≤0.05、↑↓：P≤0.01、↑↓：p≤0.001

() 内は、腹数

胎児（続き）；

骨格変異

投与群 (mg/kg/日)	対照(0)	100	300	1000
検査胎児数#	135	136	142	129
13 肋骨	90.2	92.4	93.5	81.9
14 肋骨	9.8	7.6	6.5	18.1
正常な胸骨分節	43.8	27.5	↓24.0	↓9.6
変異のある胸骨分節	56.2	72.5	↑76.0	↑90.4
未骨化	33.2	46.5	↑54.7	↑81.3
不完全骨化	34.3	46.4	38.5	↑59.4
不整列骨化/二分骨化	3.2	1.4	1.4	↑14.0

表中の数値は腹ごとの骨格変異のある胎児の発生頻度 (%) の平均値

奇形を持つ胎児は除いてある

線形-線形連関検定、または Kruskal-Wallis 検定後の一対並び替え検定 ↑↓ : P<0.05, ↑↓ : P<0.01

1000 mg/kg/日投与群では投与に関連すると思われる全胚吸収を認めた雌が3匹みられ、全胚吸収は恐らく検体投与による母動物のストレスが原因と考えられた。

一般状態の観察で1000あるいは300 mg/kg/日投与群にみられたトレイ紙黄染と外陰部被毛黄染は、検体または代謝産物の排泄を示すものと考えられた。1000 mg/kg/日投与群で一般状態および剖検において背部脱毛の発生頻度が増加し、1000および300 mg/kg/日投与群では投与後の一時的な流涎の増加がみられた。

1000 mg/kg/日投与群では投与開始後の体重増加量が顕著に少なく、摂餌量減少を伴っていた。体重増加量ならびに摂餌量とも統計学的に有意な変化であった。

300 mg/kg/日投与群の体重増加量は一貫して対照群に比べわずかに低値を示したが、統計学的に有意な変化であった。

1000および300 mg/kg/日投与群の飲水量は投与期間中に対照群と比較して有意に増加した。黄体数、着床数、子宮内胚胎児死亡数、生存胎児数、胎児の性比に投与の影響はみられなかった。1000および300 mg/kg/日投与群では胎児体重の有意な減少がみられ、その結果、妊娠子宮重量および同腹児重量が減少した。100 mg/kg/日投与群においても胎児体重の有意な減少がみられた。

1000 mg/kg/日投与群で奇形のある胎児の発生頻度が有意に増加し、主な奇形は下垂体変形（前葉の蝶形骨への突出）および横隔膜ヘルニアであった。さらに、1000 mg/kg/日投与群では内臓異常および骨格異常のある胎児の発生頻度も有意に増加し、主な異常は肝臓異常（肝臓の分葉異常、肝臓（中間葉）の突出を伴う横隔膜薄化）、不完全骨化（特に後肢帯骨と指骨）、胸椎椎体不整骨化であった。1000および300 mg/kg/日投与群では、主として骨格変異の胸骨分節の未骨化、不完全骨化あるいは不整列骨化/二分骨化の有意な増加が認められた。

（申請者注：1000 mg/kg/日投与群では報告書には、内臓異常および骨格異常の原因として精巣位置異常の記載がなかったが、統計検定を実施したところ胎児の内臓異常である精巣位置異常の発生頻度が有意な高値を示した。しかしながら、1000 mg/kg/日投与群の精巣位置異常

の発現頻度 (10.2%) について背景データの範囲内 (0.0~11.0%) の変化であったことから、検体投与との関連はないと判断された。))

さらに、14 肋骨の発生頻度が統計学的には有意ではないが、対照群では 9.8% の発生に対して 1000 mg/kg/日投与群では 18.1% の発生であり、増加傾向を示した。しかし、1000 mg/kg/日投与群の 14 肋骨の発生頻度については下記のごとく背景データの範囲内(0.0~18.9%) の変化であることから検体投与との関連性はないと判断された。

14 肋骨の発生頻度の背景データ

試験	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
検査胎児数	140	147	186	159	151	152	191	72	131	152
異常胎児発生数	16	14	19	13	15	15	17	2	6	13
平均発生率(%)	10.1	8.8	9.8	7.5	9	9.4	8.7	3.4	4.5	8.5

試験	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T
検査胎児数	160	129	142	136	155	130	175	141	71	163
異常胎児発生数	11	10	11	13	15	11	22	18	1	0
平均発生率(%)	6.9	7.7	10.5	10.4	10.3	7.2	14	12.8	1.7	0

試験	U	V	W	X	V	W	X	X	Y
検査胎児数	162	140	157	156	155	151	158	162	153
異常胎児発生数	17	7	13	12	6	9	30	11	3
平均発生率(%)	10.6	4.4	13.4	8.1	4.1	5.5	18.9	5.5	2.1

以上のように、1000 mg/kg/日投与群では、母動物の体重増加量と摂餌量の減少、飲水量増加、脱毛および投与後の流涎が認められ、胎児の生育阻害や発生遅延を示す所見がみられた。奇形のあ
る胎児の発生頻度が有意に増加し、主な奇形は下垂体変形（前葉の蝶形骨への突出）および横隔
膜ヘルニアであった。さらに主な異常として肝臓異常（肝臓の分葉異常、肝臓（中間葉）の突出
を伴う横隔膜薄化）、精巣位置異常、不完全骨化（特に後肢帯骨と指骨）、胸椎椎体不整骨化が観
察された。300 mg/kg/日投与群でも母動物に対して体重増加量の減少と、飲水量増加および投与後
の流涎が認められ、胎児においては軽度の体重の低値および骨格変異の胸骨分節未骨化の増加が
認められた。100 mg/kg/日の用量では母動物に対する毒性はないと考えられたが、軽度の胎児体重
減少および骨格変異の胸骨分節未骨化の増加が観察された。以上のことから母動物の無毒性量は
100 mg/kg/日であったが、胚胎児毒性の無毒性量は明確に決定できず、100 mg/kg/日以下の用量を
含めた追加試験を行って無毒性量決定を目指す必要があると考えられた。

よって、資料 T-20 では、0、10、30、100 および 300mg/kg/日の用量で追加試験を実施した。

ラットにおける催奇形性試験

(資料 No.T-20)

試験機関：Huntingdon Life Sciences Ltd (英国)

報告書作成年：1997年

[GLP 対応]

目的：ラットにおける催奇形性試験（資料 T-19）において、胚胎児毒性の無毒性量は明確に決定できず、100 mg/kg/日以下の用量を含めた追加試験を行って無毒性量決定を目指す必要があると考えられたため、本試験を実施した。

検体純度：

供試動物：Cri:CD[®]BR VAF/Plus 系妊娠ラット、1 群当り交尾成立雌 25 匹、
交配時週齢；雌 8-10 週齢、交配時体重；雌 172-248 g

投与期間：妊娠 6 日～19 日までの 14 日間

投与方法：検体を 1%メチルセルロース液に懸濁し、10、30、100 および 300 mg/kg/日の投与用量で、妊娠 6 日から 19 日までの 14 日間毎日 1 回、10 mL/kg の容量で強制経口投与した（膈栓または膈垢中精子の確認日を妊娠 0 日とした）。対照群の動物には 1%メチルセルロース液を同様に投与した。懸濁液の調製は週 1 回行った。

観察・検査項目：

母動物；試験期間中、全例について一般状態の観察を行い、投与に対する反応徴候の有無を毎日記録した。各動物の体重を、受領時（妊娠 1 日または妊娠 2 日）、妊娠 3 日（群分け時）、ならびに妊娠 6、8、10、12、14、16、18 および 20 日に測定した。体重増加量は、各体重値から投与開始日である妊娠 6 日の体重値を減じて算出した。妊娠 3 日以降体重測定日から次の体重測定日までの摂餌量を測定した。飲水量は妊娠 3 日から毎日記録した。妊娠 20 日に母動物を安楽死させて剖検した。卵巣および子宮について、黄体数、生存胎児数と分布、胚胎児死亡数と分布、個体別胎児体重（これに基づいて同腹児重量算出）、胎児の肉眼的異常、妊娠子宮重量を検査した。胚胎児死亡は早期（胎盤のみが確認できる）と後期（胎盤および胎児遺残が確認できる）に分類した。また、着床が確認されない子宮あるいは子宮角部は Salewski 法の変法で着床痕を調べた。

生存胎児；生存胎児について外表検査と体重測定を行った。各腹で半数の胎児はブアン液で固

定後、フリーハンド連続切片法で内臓異常を調べた。残りの胎児は変性アルコール固定し、肉眼的検査後に内臓除去して Dawson 法変法による骨格染色を行って骨格検査を実施した。性別判定は固定後に性腺を確認することによって行った。胎児の形態的变化については以下のように分類した。

奇形：稀なもの、または致死性となり得る変化。例：外脳症、無尾。

異常：比較的高頻度に認められる正常とのわずかな相違。例：フリーハンド切片法での腎盂拡張、骨格検査での二分椎体。

変異：対照群にも通常みられる形態的变化。例：胸骨分節の骨化。

試験結果：概要を以下の表に示す。

母動物：

投与群 (mg/kg/日)	対照(0)	10	30	100	300	
交配雌数	25	25	25	25	25	
不妊雌数	6	1	0	1	2	
全胚吸収を認めた雌数	1	0	2	0	0	
生存胎児が得られた雌数	18	24	23	24	23	
一般状態	—	影響なし	影響なし	背部脱毛増加	背部脱毛増加	
体重増加量	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	↓妊娠 6-8 日、 ↓妊娠 6-12 日	
摂餌量	—	↑妊娠 12-13 日、 ↑妊娠 16-17 日、 ↑妊娠 18-19 日	↑妊娠 12-13 日、 ↑妊娠 16-17 日、 ↑妊娠 18-19 日	↑妊娠 12-13 日、 ↑妊娠 16-17 日、 ↑妊娠 18-19 日	↓妊娠 6-7 日 ↑妊娠 12-13 日、 ↑妊娠 16-17 日、 ↑妊娠 18-19 日	
飲水量	—	↑妊娠 12、16、19 日	↑妊娠 12 日、 ↑妊娠 13 日、 ↑妊娠 15、16 日、 ↑妊娠 17、18 日、 ↑妊娠 19 日	↑妊娠 11 日、 ↑妊娠 12 日、 ↑妊娠 13 日、 ↑妊娠 15、16 日、 ↑妊娠 17 日、 ↑妊娠 18、19 日	↑妊娠 7 日、 ↑妊娠 8~19 日	
剖検	—	影響なし	影響なし	背部脱毛増加	背部脱毛増加	
着床所見	生存胎児が得られた雌数	18	24	23	24	23
	黄体数 ^a	14.7	14.1	13.1	13.6	14.6
	着床数 ^a	13.6	13.4	12.2	11.8	12.9
	子宮内死亡数 ^a					
	-早期	0.7	0.4	0.6	0.3	0.4
	-後期	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
	-合計	0.7	0.5	0.6	0.4	0.4
	生存胎児数 ^a	12.9	13.0	11.7	11.3	12.5
	胎児の性比(雄の比率) ^a	52.8	47.3	49.6	52.9	53.9
	妊娠子宮重量(g) ^a	72.61	72.07	67.84	64.29	67.64
同腹児重量(g) ^a	47.65	47.63	44.36	42.06	44.37	
胎児体重(g) ^a	3.70	3.69	3.84	3.74	3.60	

^a 平均値 - : 該当なし

Williams 検定/Shirley 検定 (体重増加量、摂餌量、飲水量、黄体数、着床数、子宮内死亡数、生存胎児数、胎児の性比、妊娠子宮重量、同腹児重量、胎児体重) ↑↓ : P<0.05、↑↑ : P<0.01

胎児；

胎児奇形・異常のまとめ—同腹児の分布*

検査腹数	n	投与群 (mg/kg/日)				
		対照(0)	10	30	100	300
		18	24	23	24	23
奇形：	0	15	23	23	23	20
	1	3	1	0	1	2
	2	0	0	0	0	1
内臓異常：	0	9	9	#	7	7
	1	3	11	3	12	11
	2	4	4	6	3	4
	3	0	0	0	2	1
	4	1	0	1	0	0
	5	1	0	0	0	0
骨格異常：	0	9	16	10	15	b
	1	6	7	8	5	5
	2	1	1	4	3	3
	3	2	0	1	1	2
腹ごとの奇形・異常胎児の発生頻度(%)の平均値						
奇形		1.3	0.3	0.0	0.4	1.9
内臓異常		17.5	12.3	14.0	16.8	18.6
骨格異常		12.1	6.1	13.6	9.9	12.1

* : n 匹の奇形・異常胎児がみられた腹数

n : 同腹児ごとの奇形・異常胎児数

: 生存胎児が1匹しか得られなかったため、骨格検査のみに供したため、内臓検査は22腹について検査した

b : 生存胎児が1匹しか得られなかったため、内臓検査に供したため、骨格検査は22腹について検査した

線形-線形連関検定、または Kruskal-Wallis 検定後の一対並び替え検定：統計学的有意差なし (p>0.05)

胎児（続き）：

内臓および骨格奇形

投与群 (mg/kg/日)	対照(0)	10	30	100	300
検査胎児数	232(18)	311(24)	268(23)	272(24)	287(23)
奇形のある胎児数	3(3)	1(1)	0(0)	1(1)	4(3)
頭部：					
潜在性脳ヘルニア	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
小眼球症	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
頸部：					
脊柱形成の中断	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
胸部：					
大動脈/肺動脈の奇形	1(1)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
心房中隔欠損	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
心室中隔欠損	1(1)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
横隔膜ヘルニア	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
重複後大静脈	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
肋骨欠損	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
複数の不整肋骨	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
複数の不整胸骨分節	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
腎臓と尿管の欠損	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
腰部/腹部：					
不完全後大静脈	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
仙尾部：					
複数の不整椎骨	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
鎖肛を伴う無尾	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(1)
短尾	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
四肢：					
前肢弯曲	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
欠指症と合指症	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
その他：					
内臓逆位	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)

1 胎児が2つ以上の奇形を有することがある

Fisherの直接確率計算法（申請者実施）：統計学的有意差なし（ $p > 0.05$ ）

（ ）内は、腹数

胎児（続き）；

内臓異常

投与群 (mg/kg/日)	対照(0)	10	30	100	300
検査胎児数#	113(18)	153(24)	134(22)	136(24)	141(23)
異常のある胎児数	20(9)	19(15)	19(10)	24(17)	22(16)
頭部：					
出血；脳	1(1)	3(3)	3(2)	2(1)	6(5)
眼球と周囲組織	1(1)	1(1)	3(2)	1(1)	0(0)
小さい眼球	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
胸部：					
頸胸部動脈の異常	3(1)	0(0)	1(1)	1(1)	0(0)
心室中隔欠損(小さい)	2(2)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
腰部/腹部：					
肝臓の突出を伴う横隔膜薄化	2(1)	5(5)	1(1)	2(2)	3(2)
肝臓；分葉異常	2(2)	3(2)	2(2)	4(4)	7(5)
葉内出血	3(2)	3(3)	3(3)	3(2)	1(1)
腹腔内出血	3(2)	3(2)	4(2)	3(2)	0(0)
腎盂/尿管拡張	4(2)	1(1)	3(3)	2(2)	2(2)
精巣位置異常	3(3)	3(3)	2(2)	6(6)	3(3)

奇形を持つ胎児は除いてある

1 胎児が2つ以上の異常を有することがある

Fisherの直接確率計算法（申請者実施）：統計学的有意差なし（ $p > 0.05$ ）

() 内は、腹数

胎児（続き）；

骨格異常

投与群 (mg/kg/日)	対照(0)	10	30	100	300
検査胎児数#	116(18)	157(24)	134(23)	135(24)	142(22)
異常のある胎児数	14(9)	9(8)	19(13)	14(9)	17(10)
不完全骨化：					
1つ以上の頭蓋骨	4(4)	1(1)	4(2)	↓0(↓0)	3(3)
頸椎の椎弓	2(2)	1(1)	2(2)	1(1)	1(1)
仙尾椎の椎弓	5(4)	2(2)	5(4)	4(3)	2(1)
1つ以上の後肢帯骨	3(3)	1(1)	2(1)	4(3)	1(1)
指骨	1(1)	0(0)	1(1)	1(1)	0(0)
頭部：					
縫合骨形成	1(1)	1(1)	3(3)	0(0)	0(0)
胸部：					
椎体不整骨化	2(2)	6(5)	↑11(↑9)	8(7)	8(6)
胸骨分節の過剰骨化点	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
腰部/腹部：					
完全な腰肋	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	4(2)
内臓除去時の観察結果：					
肝臓の分葉異常	3(1)	1(1)	1(1)	2(2)	2(1)
精巣位置異常	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)

奇形を持つ胎児は除いてある

1胎児が2つ以上の異常を有することがある

Fisherの直接確率計算法（申請者実施）：↑↓、P<0.05；↑↓、P<0.01

() 内は、腹数

骨格変異

投与群 (mg/kg/日)	対照(0)	10	30	100	300
検査胎児数#	116	157	134	135	142
13肋骨	84.8	85.9	90.0	90.0	75.1
14肋骨	15.2	14.1	10.0	10.0	24.9
変異のある胸骨分節	63.3	41.2	45.3	45.1	62.2

表中の数値は腹ごとの骨格変異のある胎児の発生頻度 (%) の平均値

奇形を持つ胎児は除いてある

線形-線形連関検定、または Kruskal-Wallis 検定後の一対並替え検定：統計学的有意差なし (p>0.05)

母動物；

母動物に対する投与の影響が全検体投与群にみられ、300 mg/kg/日投与群では体重増加量と摂餌量の一過性の有意な減少、飲水量の有意な増加および一般状態と剖検における背部脱毛の増加、100 mg/kg/日投与群では飲水量の有意な増加および一般状態と剖検における背部脱毛の増加、30ならびに10 mg/kg/日投与群では飲水量の有意な増加が認められた。一般状態の観察で投与に関連したトレイ紙の黄染がみられたが、これは検体または代謝産物の排泄を示すものと考えられ、毒性徴候ではないと判断された。

(申請者注) 100、30 および 10 mg/kg/日投与群で妊娠 12 日以降の摂餌量に有意な高値が

みられたが、体重値には影響がなかったことから毒性学的な意義はないと考えられた。さらに 30 および 10 mg/kg/日投与群の飲水量増加については、検体投与の影響と考えられるものの、母動物に対する悪影響は認められないことから毒性学的な意義はないと考えられた。

同腹児データ；

黄体数、着床数、子宮内死亡数、胎児の性比に投与の影響はみられなかった。300 mg/kg/日投与群では平均胎児体重に統計学的有意差はみられないもののわずかな減少が認められ、これに伴って妊娠子宮重量および同腹児重量が対照群と比べて低い値となった。100 および 30 mg/kg/日投与群では、平均胎児体重に投与の影響はなく、同腹児重量および妊娠子宮重量にみられた低値は、これらの群で同腹児数が少なかったことによると考えられた。

胎児の評価；

300 mg/kg/日投与群で 14 肋骨（腰肋）の発生頻度が対照群と比較して増加したが、統計学的な有意差はみられなかった。発生頻度は低いが、この所見と関連する完全な腰肋が 300 mg/kg/日投与群だけで認められていることから、検体投与との関連性は必ずしも明らかではなかった。また、肝臓の分葉異常がみられた胎児の発生頻度（5.0%）は対照群と比べて高値を示したが、300 mg/kg/日投与群では肝臓の分葉異常の背景データ（表 1）の最大値（4.3%）をわずかに超える発生であり、かつ 100 mg/kg/日投与群の発生頻度（2.9%）は背景データの範囲内の変化であることから検体投与との関連性はないと判断された。脳に出血がみられた胎児の発生頻度が 300 mg/kg/日投与群で高値（4.3%）を示したが、この所見は胎児の取扱いによって人為的に発生し得る変化であること、あるいはその発生頻度が背景データ（表 2）の最大値（3.8%）をわずかに超える程度であったことから投与の影響ではないと考えられた。

全検体投与群で胸椎椎体不整骨化の発生頻度が対照群と比較して高い値となったが、統計学的な有意差はみられなかった。対照群の発生頻度が低く、300 mg/kg/日投与群の発生頻度（胎児 8/142=5.6%；腹数 6/22=27.3%）が最近の背景データ（表 3）の範囲内（胎児 2/142 例=1.4%から 8/130 例=6.2%；腹数 2/24=8.3%から 8/24=33.3%）であること、ならびに用量との関連性が認められないことから、この所見は投与に関連するものではないと考えられた。

以上の結果から、追加試験では 30 mg/kg/日が母体毒性の無毒性量（NOAEL）、100 mg/kg/日が胚胎児毒性の無毒性量（NOAEL）であると考えられる。しかし、同一の試験設計で先に実施したラット催奇形性試験（資料 No.T-19）では、100 mg/kg/日の用量で胎児体重が有意に減少した。従って、両試験の結果から総合的に判断すると、30 mg/kg/日が胚胎児毒性の明らかな無毒性量（NOAEL）であると結論される。

なお、追加試験（本試験）で 300 mg/kg/日の用量まで催奇形性は認められなかった。

表1 胎児肝臓分葉異常の背景データ

試験	A	B	C	D	E	F	G	H	I
検査胎児数	139	147	189	160	156	152	195	75	132
検査腹数	23	24	24	23	24	23	24	11	20
肝臓分葉異常									
異常胎児発生数	6	3	2	2	3	2	3	3	1
異常胎児発生率(%)	4.3	2.0	1.1	1.3	1.9	1.3	1.5	4.0	0.8
異常腹数	4	2	2	2	3	2	3	1	1
異常腹発生率(%)	17.4	8.3	8.3	8.7	12.5	8.7	12.5	9.1	5.0

試験	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
検査胎児数	156	161	128	139	136	157	131	178	143
検査腹数	25	24	20	24	23	25	24	24	22
肝臓分葉異常									
異常胎児発生数	6	3	2	0	0	1	3	2	1
異常胎児発生率(%)	3.8	1.9	1.6	0.0	0.0	0.6	2.3	1.1	0.7
異常腹数	4	3	2	0	0	1	3	2	1
異常腹発生率(%)	16.0	12.5	10.0	0.0	0.0	4.0	12.5	8.3	4.5

表2 胎児脳出血の背景データ

試験	A	B	C	D	E	F	G	H	I
検査胎児数	139	147	189	160	156	152	195	75	132
検査腹数	23	24	24	23	24	23	24	11	20
脳出血									
異常胎児発生数	5	1	3	3	1	1	3	0	5
異常胎児発生率(%)	3.6	0.7	1.6	1.9	0.6	0.7	1.5	0.0	3.8
異常腹数	4	1	3	3	1	1	2	0	4
異常腹発生率(%)	17.4	4.2	12.5	13.0	4.2	4.3	8.3	0.0	20.0

試験	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
検査胎児数	156	161	128	139	136	157	131	178	143
検査腹数	25	24	20	24	23	25	24	24	22
脳出血									
異常胎児発生数	2	5	2	2	3	1	3	3	4
異常胎児発生率(%)	1.3	3.1	1.6	1.4	2.2	0.6	2.3	1.7	2.8
異常腹数	2	5	2	2	2	1	2	3	3
異常腹発生率(%)	8.0	20.8	10.0	8.3	8.7	4.0	8.3	12.5	13.6

表 3 胎児胸椎椎体不整骨化

試験	A	B	C	D	E	F	G	H	I
検査胎児数	140	147	186	159	151	152	191	72	131
検査腹数	23	24	24	23	24	23	24	11	20
胸椎椎体不整骨化									
異常胎児発生数	2	0	3	5	2	2	3	1	2
異常胎児発生率(%)	1.4	0	1.6	3.1	1.3	1.3	1.6	1.4	1.5
異常腹数	2	0	2	3	2	2	3	1	2
異常腹発生率(%)	8.7	0	8.3	13.0	8.3	8.7	12.5	9.1	10.0

試験	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
検査胎児数	152	160	129	142	136	155	130	175	141
検査腹数	25	24	20	24	23	25	24	15	22
胸椎椎体不整骨化									
異常胎児発生数	5	4	2	2	3	4	8	4	5
異常胎児発生率(%)	3.3	2.5	1.6	1.4	2.2	2.6	6.2	2.3	3.5
異常腹数	5	4	2	2	3	4	8	4	4
異常腹発生率(%)	20.0	16.7	10.0	8.3	13.0	16.0	33.3	26.7	18.2