

7. 慢性毒性および発癌性

(1) フェンプロパトリン原体のラットにおける慢性毒性および発癌性試験

(資料 7-1)

試験機関：Huntingdon Research Centre Ltd.

報告書作成年：1986年

検体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

供試動物：CD(SD)ラット、投与開始時約6週齢、体重；雄 205～297 g、雌 132～192 g

主群；1群雄雌各50匹、衛星群；1群雄雌各15匹

投与期間：雄；104週間（投与開始1982年9月14日、終了1984年9月12日～10月5日）

雌；113週間（投与開始1982年9月14日、終了1984年11月14日～26日）

600 ppm群雌は高死亡率のため投与開始後第52週で屠殺した。衛星群については全て第52週で屠殺した。

投与方法：検体をコーンオイルに溶解し、0、50、150、450および600 ppmの濃度で飼料に混入し、自由に摂食させた。飼料は毎週調製した。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率：投与期間中、毎日2回生死を観察し、一般状態を投与開始直後の14週

間は毎日、その後は週1回観察した。

検体投与に関連した症状として全身性の振戦症状が認められた。600 ppm 群雌に最も多く認められ、600 ppm 群雄、450 ppm 群雌においても認められたが、その発現頻度は低かった。この症状は第52週の屠殺まで持続した。

投与期間中の主群の死亡率を下表に示した。

| 投与群 (ppm) | | 対照 | 50 | 150 | 450 | 600 | |
|-----------|---|-------|----|-----|-----|-----|------------------|
| 死亡率 (%) | 雄 | 1~26週 | 0 | 4 | 0 | 2 | 10 |
| | | 1~終了 | 70 | 54 | 62 | 54 | 48 |
| | 雌 | 1~26週 | 0 | 0 | 0 | 16 | 46 |
| | | 1~終了 | 68 | 74 | 70 | 60 | 48 ^{a)} |

a) 600 ppm 群雌は第52週に試験終了。

600 ppm 群雄および450 ppm 群雌において、投与後第26週までの間に検体投与に関連した死亡が観察された。

体重変化：投与開始1週間前および投与期間中は毎週測定した。

600 ppm 群雌に軽度な体重増加抑制が認められたのみであった。

摂餌量および摂餌効率：摂餌量は各ケージ毎に毎週測定した。

検体投与群の摂餌量は対照群とほぼ同程度であった。ただ、600 ppm 群雌は投与後第13週までの間は対照群に比べて食欲の軽度な亢進を示した。食餌効率は、投与開始後26週間を対象として、単位体重増加当りの摂餌量として体重および摂餌量のデータから計算した。

600 ppm 群雌の摂餌効率が検体投与によって悪化したほかは対照群と差はなかった。

検体摂取量；1週間毎に群平均の検体摂取量を体重と摂餌量の群平均値および投与濃度から計算した。投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

| 投与群 (ppm) | | 50 | 150 | 450 | 600 | |
|-------------------------------|---|------------------|-----|------|------|--------------------|
| フェンプロパトリン 摂取量 (mg/kg/日) | 雄 | 1~13週 | 3.2 | 9.6 | 28.1 | 38.1 |
| | | 14~26週 | 2.2 | 6.5 | 19.4 | 26.3 |
| | | 27~52週 | 1.8 | 5.4 | 16.3 | 22.0 |
| | | 53~終了 | 1.6 | 4.7 | 14.1 | 18.5 |
| | | 平均 ^{a)} | 2.2 | 6.6 | 19.5 | 26.2 |
| | 雌 | 1~13週 | 3.9 | 11.6 | 35.5 | 51.5 |
| | | 14~26週 | 2.9 | 8.6 | 26.4 | 38.0 |
| | | 27~52週 | 2.5 | 7.4 | 22.9 | 32.9 |
| | | 53~終了 | 1.9 | 5.7 | 17.7 | — |
| | | 平均 ^{a)} | 2.8 | 8.3 | 25.6 | 40.8 ^{b)} |

a) 申請者注：各期間ごとの値から全期間の平均検体摂取量を算出した。

b) 第52週までの検体摂取量

飲水量：飲水量は対照群、600 ppm群（第76週以後は雌は450 ppm群）について、投与第24、50、76および102週に測定した。検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査：投与第26、52（以上衛星群）、78および104週（主群）に各群雌雄各10匹（1晩絶食）の眼窩静脈叢から、エーテル麻酔下採血し、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、網状赤血球数、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積、白血球数、白血球分類、血小板数を測定し、Thrombotestを行った。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次頁表に示した。

| 検査項目 | 検査時期 | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
|-------------------|------|-----------|------|------|------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 50 | 150 | 450 | 600 | 50 | 150 | 450 | 600 |
| ヘマトクリット値 | 26週 | 104 | ↑106 | ↑106 | ↑104 | 102 | 104 | 104 | 102 |
| ヘモグロビン濃度 | 104週 | 103 | 91 | 98 | 94 | ↑112 | ↑114 | ↑113 | — |
| 平均赤血球 ヘモグロビン濃度 | 52週 | 99 | 99 | 99 | 100 | 101 | 101 | 102 | ↑102 |
| | 78週 | 99 | ↓97 | ↓97 | ↓94 | 100 | 102 | 98 | — |
| | 104週 | 99 | 98 | 99 | ↓97 | 104 | 104 | 103 | — |
| 平均赤血球容積 | 26週 | 103 | 103 | 102 | ↑107 | 102 | 103 | 105 | 102 |
| | 52週 | 100 | 97 | 98 | 98 | 100 | 102 | 98 | ↓95 |
| | 78週 | 102 | 102 | 103 | ↑108 | 100 | 99 | 101 | — |
| 総白血球数 | 26週 | 86 | ↓74 | ↓77 | ↓75 | 109 | 97 | 113 | 110 |
| | 104週 | 92 | 114 | 113 | ↑130 | 101 | 93 | 93 | — |
| 単球 | 26週 | 21 | 36 | 7 | 0 | 0.06 [*] | 0.09 [*] | ↑0.15 [*] | ↑0.10 [*] |
| | 78週 | 120 | 220 | ↑420 | ↑280 | 107 | 64 | 61 | — |
| 好中球 | 104週 | 71 | 131 | 105 | ↑152 | 141 | 100 | 122 | — |
| 血小板数 | 78週 | 95 | 97 | 88 | ↓83 | 102 | 101 | 108 | — |
| | 104週 | 83 | 101 | 98 | 111 | 104 | 110 | ↑123 | — |

Williams' test ↑↓: p < 0.05, ↑↓: p < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

*: 対照群が、0.00のため実測値を表示した。なお、単位は $\times 10^3/\text{mm}^3$ である。

統計学的有意差の認められる項目が散見されたが、毒性学的意義のある変化とは考えられなかった。検体投与に起因した変化は認められなかった。¹⁾

血液生化学検査：血液学的検査において採取した血液を対象として、血清中のブドウ糖、総蛋白、アルブミン、グロブリン、尿素窒素、クレアチニン、アルカリホスファターゼ (AP)、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)、総乳酸脱水素酵素 (LDH)^{a)}、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、クロール、コレステロールを測定した。

a) 投与第104週には測定せず、投与第107週に測定した。

1) 申請者注：血液学的検査

これらの変動のうち、ヘマトクリット値 (雄; 26週) およびヘモグロビン濃度 (雌; 104週) の変化には用量対応性および一貫した変化は認められなかった。また、平均赤血球容積 (雄; 26、78週、雌; 26週)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (雄; 78、104週、雌; 52週) は対応する赤血球パラメーターに検体投与による影響は認められず、一貫した変化が認められなかったことより、偶発的な変動によるものと考えられた。その他の有意差のある変化はいずれも用量対応性が認められない、あるいは軽微な変化であるため、毒物学的意義のある変化とは考えられなかった。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

| 検査項目 | 検査時期 | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
|---------|------|-----------|------|------|------|------|------|------|-----|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 50 | 150 | 450 | 600 | 50 | 150 | 450 | 600 |
| ブドウ糖 | 78週 | 93 | 105 | 99 | 95 | 98 | ↓89 | ↓90 | — |
| | 104週 | 110 | 113 | ↑123 | ↑116 | 85 | 101 | 98 | — |
| 総蛋白 | 26週 | ↓96 | ↓96 | ↓100 | ↓97 | 104 | 103 | 99 | 99 |
| | 52週 | 97 | 97 | 97 | ↓95 | 100 | 100 | 97 | 97 |
| アルブミン | 52週 | ↓94 | ↓94 | ↓94 | ↓94 | 103 | 100 | 100 | 103 |
| グロブリン | 26週 | 95 | 95 | 100 | ↓95 | 100 | 97 | 92 | ↓92 |
| | 52週 | 97 | 97 | 100 | 95 | 97 | 100 | 95 | ↓95 |
| 尿素窒素 | 26週 | 100 | 108 | 115 | 115 | 88 | ↓82 | ↓82 | ↓88 |
| クレアチニン | 26週 | 83 | 100 | 83 | ↓67 | ↓71 | ↓86 | ↓71 | ↓71 |
| | 52週 | 100 | 100 | 83 | 83 | 86 | 86 | ↓71 | ↓86 |
| | 78週 | 100 | 88 | 100 | ↓63 | ↓89 | ↓89 | ↓78 | — |
| | 104週 | 100 | 283 | 100 | 150 | 117 | ↑133 | ↑117 | — |
| AP | 26週 | ↑150 | ↑150 | ↑150 | ↑150 | 90 | 110 | 110 | 110 |
| | 78週 | 94 | 101 | 91 | 107 | ↓67 | ↓69 | ↓75 | — |
| ALT | 26週 | 100 | 107 | ↑132 | ↑121 | 110 | 103 | 113 | 113 |
| | 78週 | 133 | 156 | 156 | 133 | 73 | 88 | ↓58 | — |
| AST | 78週 | 104 | 100 | 113 | 106 | 77 | 95 | ↓68 | — |
| | 104週 | 104 | 92 | 88 | 98 | 94 | ↓62 | ↓63 | — |
| ナトリウム | 52週 | ↓99 | ↓99 | ↓99 | ↓98 | 99 | 99 | 100 | 101 |
| | 78週 | 100 | 100 | ↓99 | ↓99 | 101 | 101 | ↓99 | — |
| | 104週 | 101 | 101 | ↑102 | ↑100 | 101 | 100 | 100 | — |
| カルシウム | 26週 | ↓96 | ↓95 | ↓96 | ↓96 | 104 | 100 | 98 | 98 |
| | 52週 | 100 | 98 | 98 | ↑104 | 98 | 96 | 93 | 102 |
| | 78週 | 102 | 100 | 100 | 102 | ↑106 | ↑104 | ↑104 | — |
| クロール | 26週 | 101 | ↑103 | ↑101 | ↑103 | 99 | 99 | 98 | 99 |
| | 104週 | 100 | 98 | 100 | 98 | ↓96 | ↓98 | ↓97 | — |
| コレステロール | 104週 | 114 | 106 | 97 | 128 | 115 | ↑142 | ↑125 | — |

Williams' test ↑ ↓: p < 0.05, ↑ ↓: p < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

投与第26および52週の蛋白のパラメーターに統計学的に有意な変動が認められたが、これらはいずれも軽微な変化であり、明瞭な用量対応性が認められなかった。さらに、第78および104週の検査では全く異常は認められなかったことから、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

AP、ALT、AST にみられた変動は、検体投与に起因した変化とは考えられなかった¹⁾。
クレアチニンの変化には明瞭な用量対応性は認められなかったものの、試験機関における正常範囲を超える変化も認められた²⁾。

ブドウ糖の変化は雌で第 78 週に低値が認められたが、第 104 週では同様の変化は認められなかった。また、雄では第 104 週に軽度の高値が認められた。いずれの変化も用量対応性あるいは一貫した変化が認められなかったため、毒性学的意義のある変化とは考えられなかった。

その他の有意差のある変化についても、毒性学的意義のある変化とは考えられなかった。

尿検査： 投与第 25、51（以上衛星群）および 77、103 週（以上主群）に各群雌雄各 10 匹について、尿試料を一晩かけて採取し、尿量、pH、比重、蛋白質、総還元性物質、ブドウ糖、ケトン類、胆汁色素、ヘモグロビン、尿沈渣を検査した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

| 検査項目 | 検査時期 | 投与量 (ppm) | | | | | | | | | |
|------|------|-----------|-----|------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
| | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 |
| pH | 25 週 | 6.4 | 6.5 | 6.5 | 6.6* | 6.6* | 6.1 | 5.9 | 6.1 | 6.0 | 6.1 |
| | 51 週 | 7.1 | 6.7 | 6.5* | 6.8* | 6.6* | 6.6 | 6.2 | 6.3 | 6.3 | 6.4 |

Williams' test *: $p < 0.05$

第 51 週の雄において pH の酸性化が認められたが、これは対照群の 1 例の pH が異常に高値であったためであり、また、雌では同様の所見が認められていないことから、偶発的な変化であり、毒性学的意義はないと判断した。

眼科学的検査：主群について投与開始前ならびに投与第 6、13、26、52、78 および 104 週に対照群および最高投与群（雌については 78 および 104 週では 450 ppm 群）の全例について、また、106 週には全生存動物について検査した。

1) 申請者注：AP、ALT、AST の変動について

報告書では、正常の範囲内であるという根拠で考察されており、具体的な正常の範囲の数値が示されていないが、当該変化は用量対応性がなく、経時的な検査で一貫した変化は認められず、肝重量や肝臓の病理組織学所見に特段影響は認められなかったことから、毒性学的意義のある変化とは考えなかった。

2) 申請者注：クレアチニンの変化について

クレアチニンの変動には、明確な用量対応性および一貫した変化が認められないこと、また、肝臓および腎臓への影響が認められていないことから、一過性の変化であり、検体投与に起因した変化ではないと判断した。

投与第6～78週には検体投与に関連した眼の異常は観察されなかった。第104週に600 ppm群の雄に点状混濁が頻発したが、第106週の点状混濁発生率は対照群と差がなかったことから、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。¹⁾

臓器重量：投与第52週（衛星群）および投与終了時の全生存動物の副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、精巣、卵巣、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）を摘出して秤量した。また、途中死亡動物の主要臓器重量は必要に応じて記録した。
対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

| 検査項目 | 検査時期 | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
|------|-------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 50 | 150 | 450 | 600 | 50 | 150 | 450 | 600 |
| 副腎 | 52週 | 100 | 98 | 98 | 103 | 104 | 103 | 99 | ↑119 |
| 脳 | 52週 | 101 | 103 | ↑104 | ↑103 | 103 | 98 | 102 | 101 |
| 肝臓 | 52週 | 99 | 95 | 103 | ↑111 | 98 | 100 | 100 | 100 |
| 腎臓 | 52週 | ↑110 | ↑110 | ↑114 | ↑116 | 100 | 100 | 106 | 103 |
| | 投与終了時 | 98 | 97 | 94 | 108 | ↑119 | ↑110 | ↑113 | — |
| 精巣 | 投与終了時 | 102 | 94 | 100 | ↓88 | — | — | — | — |

Williams' test ↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

第52週に全投与群雄および投与終了時に全投与群雌に腎臓重量の増加が認められたが、雄については尿検査、血液学的検査または病理組織学的検査において関連した変化は認められなかった。また、雌ではこのような変化は認められなかった。
また、第52週の450および600 ppm群の雄において脳重量の増加が認められたが、投与終了時に有意差は認められなかった。第52週に中間屠殺した600 ppm群雌の副腎重量の変化は第52週に屠殺した主群では認められず、600 ppm群雄の肝臓重量の増加も投与終了時には認められなかった。²⁾

1) 申請者注：眼科学的検査の点状混濁について

報告書では、使用した動物の系統および年齢において観察される所見と一致したものであったという考察がされているが、背景値など具体的な発現頻度について記載されていない。しかしながら、当該所見は病理組織学所見としても対照群と発現頻度に有意な差は認められなかったことから、検体投与に起因した変化ではないと考えられた。

2) 申請者注：臓器重量

投与終了時、600 ppm群雄で認められた軽度な精巣重量の低値に関しては、報告書において毒性か否かの明確な記載はないものの、今回実施した病理組織学的所見の統計解析の結果、同群雄で精巣の萎縮の発現頻度が統計学的に有意に増加していることも考慮すると、本変化は検体投与に起因した毒性と考えられた。その他散見された有意差のある変化については、いずれも用量対応性のない変化、あるいは一過性の変化であることから、検体投与の影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査：途中死亡動物、中間屠殺動物（衛星群）および投与終了時の全生存動物について剖検を実施した。

検体投与に起因した変化は認められなかった。¹⁾

病理組織学的検査：剖検時、全例から以下の組織を摘出保存し、必要な組織について病理標本を作成して検鏡した。

副腎^{a)}、大動脈、脳^{a, b)}、坐骨神経の後根神経節^{b)}、眼^{a)}、大腿骨^{a)}（および関節）、消化管^{a)}（食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸および直腸）、ハーダー腺^{a)}、頭部^{a)}（鼻腔、副鼻腔、口腔、鼻咽、中耳、歯、涙腺およびZymbal腺）、心臓^{a)}、腎臓^{a)}、喉頭および咽頭、肝臓^{a)}、
肺^{a)}（全葉および主幹気管支）、リンパ節^{a)}（頸部および腸管膜）、乳腺^{a)}、卵巣^{a)}、膵臓^{a)}、下垂体^{a)}、足底神経^{b)}、前立腺^{a)}、唾液腺^{a)}、坐骨神経^{a, b)}、精囊^{a)}、骨格筋^{a)}、皮膚^{a)}、脊柱^{a, b)}（頸部、胸部および腰部、脊髄の縦切片および横切片を含む）、脾臓^{a)}、胸骨^{a)}（骨および骨髓用）、精巢^{a)}（および精巢上体）、胸腺^{a)}（存在する場合）、甲状腺^{a)}（および上皮小体）、脛骨神経^{b, d)}、気管^{a)}、三叉神経節^{b)}、舌、膀胱^{a)}、子宮^{a)}（体部および頸管部）および陰

このほかに結節、組織塊ならびにその他の肉眼的に異常な組織

- a) 主群全例について顕微鏡観察を行った。
- b-d) 症状観察にて振戦が認められたため、以下に示す検査を行った。
- b) 中間および試験終了時に屠殺した動物について顕微鏡観察を行った。中間群においては肉眼異常を認めたものについてのみ顕微鏡観察を実施した。
- c) 投与終了時に屠殺した各群の雌雄各 10 匹および臨床的または肉眼的に病態所見が得られた動物について、頭部の冠状面切片 3 枚を調べた。
- d) 投与終了時、対照群雌雄各 10 匹および 600 ppm 群雌ならびに 450 ppm 群雌各 5 匹について電子顕微鏡的検査を実施した。

1) 申請者注；肉眼的病理検査

報告書では投与第 52 週に 600 ppm 群雌において脱毛の発生率増加が認められたとあるが、以下に示すよう、脱毛の発生頻度については対照群との差は認められなかった。

| 性別 | 投与群 (ppm) | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|----|---------------|----|----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|-----|
| | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 |
| 脱毛 | 検査時期\検査動物数 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 3 | 8 |
| | 52 週 (死亡・切迫殺) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 検査時期\検査動物数 | 15 | 14 | 15 | 15 | 13 | 15 | 15 | 14 | 12 | 7 |
| | 52 週 (最終屠殺) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 7 | 2 | 4 | 5 |
| | 検査時期\検査動物数 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| | 52 週 (合計) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 7 | 2 | 4 | 7 |

申請者が統計検定を実施した。Fisher 直接確率検定 ↑ ↓ : p < 0.05、↑ ↓ : p < 0.01

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示した。

加齢に伴って現れることの多い自然発生性病変が複数の臓器に観察されたが、検体投与に関連した病理組織学的な変化は認められなかった。また、脛骨神経の電子顕微鏡検査の結果、投与に関連した変化は認められなかった。

なお、検定を実施した結果、対照群との有意差が複数の所見に認められたが、いずれも用量反応性のない、あるいは発現頻度が低値であったことによる差であった。¹⁾

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表2に示した。

試験中に死亡あるいは切迫屠殺した検体投与群の雄において、対照群の雄では観察されなかったリンパ網内系の腫瘍が観察された。しかし、その発生率は1例あるいは2例と、ごく僅かであり、検体投与に関係があるとは考えられなかった。雌についてはこれらの腫瘍の発生率に投与群と対照群との差異は認められなかった。

その他の腫瘍の発生率や群当りの腫瘍を持った動物の数については、検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、フェンプロパトリン原体のラットを用いた慢性毒性発癌性併合試験における影響として、600 ppm 群雌雄および450 ppm 群雌で死亡および全身性振戦が、600 ppm 群雄で精巣重量低値および精巣の萎縮が認められた。また、600 ppm 群雌の体重増加抑制および摂餌効率の悪化が認められた。

従って、無毒性量は、150 ppm (雄 6.6 mg/kg/日、雌 8.3 mg/kg/日) と判断され、本試験において催腫瘍性は認められなかった。²⁾

1) 申請者注:

申請者が非腫瘍性病変の統計検定を実施した結果、次の所見の発現頻度が有意な高値を示した。

精巣; 雄 600ppm 群で精巣の萎縮の発現頻度が高値を示した。

脾臓; 雄 150ppm 以上の投与群で髓外造血の発現頻度が高値を示した。

脾臓での変化に関しては、発現頻度に明らかな用量反応性がないこと、本剤の代謝には性差がないが雌で同様の本変化を認めないこと、血液学的検査でも明らかな影響が認められないことから、投与の影響とは考えなかった。同様に血鉄症が最終屠殺群の雄 450 ppm 以上の投与群で有意な発現頻度の高値が認められたが、全動物で解析した場合では 600 ppm 群で差がなく用量反応性がないことから、本変化も毒性学的意義のある変化とは考えなかった。

2) 申請者注:

報告書では無毒性量について雌雄の区別がなされていないが、得られた結果より、雄の無毒性量は、450 ppm (19.5 mg/kg/日) と判断した。

表1 非腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|--------------------|-------------|---------------------------|---|----|-----|-----|-----|---|-----|-----|-----|-----|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 |
| 衛星 群 52 週 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 4 | 4 | 3 | 6 | 6 | 5 | 6 | 5 | 2 | 5 |
| | 肺 | 肺胞大食細胞 | 0 | 2 | 1 | 3 | 3 | 1 | 2 | 2 | 0 | 3 |
| | | 血管周囲の単核細胞 | 4 | 3 | 2 | 6 | 1* | 3 | 4 | 2 | 0 | 4 |
| | | 動脈中膜の石灰沈着 | 3 | 1 | 0 | 4 | 3 | 2 | 2 | 3 | 1 | 2 |
| | | コレステロール肉芽腫 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| | | 癒着 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 胸膜の肥厚 | 3 | 3 | 2 | 5 | 3 | 5 | 0** | 3 | 1 | 2 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 9 | 6 | 5 | 3 | 7 | 4 | 3 | 7 | 1 | 1 |
| | 肝臓 | 肝細胞空胞化 | 6 | 4 | 1 | 2 | 6 | 2 | 1 | 3 | 1 | 0 |
| | | うっ血性類洞拡張 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 好塩基性肝細胞 | 2 | 3 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 好塩基性肝細胞/拡張型洞 様毛細血管 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 好酸性肝細胞 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 風船状肝細胞 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肝細胞希薄化 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 胆管過形成 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 胆管拡張 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 単核細胞 | 1 | 1 | 2 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 中間葉葉間切痕の肝細胞空 胞化 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| | | 中間葉葉間切痕の拡張型う っ血性洞様毛細血管 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝細胞壊死 | | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 担鉄赤血球 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 癒痕化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| 出血 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 炎症性細胞 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 3 | 5 | 3 | 3 | 4 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 腎臓 | 進行性糸球体腎炎 | 0 | 3 | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 好塩基性尿管 | 2 | 1 | 1 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 間質性単核細胞浸潤 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 尿管拡張/好酸性内容物 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 尿管拡張 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | 水腎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | 腎乳頭の鈣質沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | 皮質癒痕 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 尿管上皮の色素沈着 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | うっ血 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 皮質陥凹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*：P < 0.05、**：P < 0.01 Fisherの直接確率検定（片側）

表1 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------------|------------|--------------|----------|----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|--------|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 |
| 衛星群 52週 | 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 |
| | 卵巢 | 無黄体 | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | | 嚢胞 | - | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 甲状腺 | 濾胞細胞拡張 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | 副腎 | 皮質変性/出血 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | | 皮質細胞空胞化 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | 皮質過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 皮質肥大 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 下垂体 | 皮質洞様毛細血管拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | | 臓器 | 所見\検査動物数 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 5 | 5 | 3 | 3 |
| | 下垂体 | 前葉の過形成 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | | うっ血性類洞拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 a) |
| 主群 死亡・ 切迫殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 35 | 27 | 30 | 27 | 24 | 34 | 37 | 35 | 30 | 24 |
| | 心臓 | 心筋の線維化 | 25 | 15 | 20 | 19 | 13 | 10 | 17 | 16 | 3 | 0 |
| | | 心筋炎 | 14 | 9 | 4* | 5 | 5 | 8 | 7 | 5 | 6 | 2 |
| | | 心筋の石灰沈着 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 心筋の肥大 | 2 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 心筋変性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 動脈中膜の石灰沈着 | 3 | 0 | 3 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 |
| | | 動脈周囲炎 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管内白血球増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 色素沈着を伴う大食細胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 単核細胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 心房血栓 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 心房拡張 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 心臓弁膜尖の単核細胞 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 31 | 24 | 22 | 15 | 20 | 31 | 32 | 31 | 20 | 6 |
| | 肺 | 肺胞大食細胞 | 14 | 8 | 8 | 7 | 7 | 9 | 9 | 9 | 8 | 2 |
| | | 色素沈着を伴う大食細胞 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 泡沫状大食細胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 血管周囲の単核細胞 | 7 | 11 | 7 | 8* | 9* | 11 | 15 | 13 | 9 | 2 |
| | | 血管周囲の炎症性細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 気管支周囲のリンパ球集簇 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 動脈中膜の石灰沈着 | 21 | 17 | 15* | 12 | 15 | 15 | 17 | 20 | 12 | 0 |
| | | 肺炎 | 1 | 0 | 2 | 2 | 1 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 |
| 異物性肺炎 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 0 | |
| 肺胞の上皮化 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | |
| 肺胞内の出血 | | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | |

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。*: P < 0.05, **: P < 0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)

a) 主群の600 ppm群雌は高死亡率のため投与開始後第52週で屠殺し、投与期間を満了していないことから、対照群との統計検定から除外した。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------------|-----------|----------------|----|----|-----|-----|-----|----|------|-----|-----|--------|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 a) |
| 主群 死亡・ 切迫殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 31 | 24 | 22 | 15 | 20 | 31 | 32 | 31 | 20 | 6 |
| | 肺 | 血管周囲の出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | コレステロール肉芽腫 | 4 | 1 | 0 | 3 | 3 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肉芽腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 微小肉芽腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 肺胞水腫 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | うっ血 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 単核細胞 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 胸膜の出血 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腺腫症 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 気管支周囲の線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管内白血球増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肺胞の線維化 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 肺胞の鉍質沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 胸膜の肥厚 | 5 | 4 | 2 | 0 | 0 | 3 | 3 | 1 | 2 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 35 | 25 | 27 | 23 | 24 | 34 | 33 | 32 | 30 | 24 |
| | 肝臓 | 肝細胞空胞化 | 17 | 14 | 12 | 12 | 6 | 21 | 19 | 23 | 16 | 0 |
| | | うっ血性類洞拡張 | 11 | 5 | 5 | 9 | 8 | 12 | 16 | 12 | 13 | 0 |
| | | 類洞拡張 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 類洞拡張/肝細胞変性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 類洞拡張/肝細胞空胞化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 好塩基性肝細胞 | 10 | 9 | 10 | 10 | 14* | 14 | 24** | 18 | 10 | 0 |
| | | 好塩基性肝細胞空胞化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 好塩基性肝細胞/肝細胞空胞化 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 5 | 0* | 0* | 1 | 0 |
| | | 好塩基性肝細胞/類洞拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 好酸性肝細胞 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | 5 | 3 | 2 | 0 |
| | | 好酸性肝細胞/類洞拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 好酸性肝細胞/肝細胞空胞化 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | |
| 好酸性肝細胞/風船状肝細胞 | | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 風船状肝細胞 | | 12 | 12 | 6 | 6 | 10 | 3 | 1 | 4 | 2 | 0 | |
| くもり硝子様肝細胞 | | 10 | 3 | 4 | 7 | 9 | 10 | 8 | 11 | 5 | 0 | |
| 肝細胞肥大 | | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | |
| 肥大肝細胞空胞化 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 胆管過形成 | | 14 | 7 | 14 | 7 | 7 | 9 | 10 | 8 | 3 | 1 | |
| 胆管ヒアリン変性 | | 10 | 3 | 9 | 2 | 5 | 4 | 5 | 4 | 2 | 0 | |
| 胆管拡張 | 3 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 嚢胞状胆管 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| 単核細胞 | 9 | 4 | 5 | 6 | 1* | 15 | 9 | 8 | 5* | 0 | | |

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*：P < 0.05、**：P < 0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)

a) 主群の600 ppm群雌は高死亡率のため投与開始後第52週で屠殺し、投与期間を満了していないことから、対照群との統計検定から除外した。

表 1 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------------|-----------|-------------------|----|----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|--------|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 a) |
| 主群 死亡・ 切迫殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 35 | 25 | 27 | 23 | 24 | 34 | 33 | 32 | 30 | 24 |
| | 肝臓 | 中間葉葉間切痕の肝細胞空胞化 | 5 | 4 | 5 | 1 | 2 | 10 | 9 | 11 | 5 | 0 |
| | | 中間葉葉間切痕のくもり硝子様肝細胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 中間葉葉間切痕の好塩基性肝細胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 中間葉葉間切痕の好酸性肝細胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 中間葉葉間切痕の風船状肝細胞 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| | | 中間葉葉間切痕の門脈域線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 中間葉の肝細胞空胞化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| | | 肝細胞壊死 | 4 | 1 | 3 | 3 | 2 | 2 | 3 | 2 | 3 | 5 |
| | | 担鉄赤血球 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 小葉中心性肝細胞壊死 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 胆管周囲炎 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 巨大核 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肉芽腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| | | クッパー細胞の血鉄素沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 出血 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 髄外造血 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| | | うっ血 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 炎症性細胞 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | 早期の線維性隔壁形成 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線維性隔壁形成 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 門脈域線維化 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ペリオシス | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 泡沫状大食細胞 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 炎症 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 壊死/炎症/出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 35 | 25 | 23 | 19 | 23 | 32 | 33 | 33 | 29 | 24 |
| 脾臓 | 髄外造血 | 3 | 5 | 5 | 2 | 1 | 17 | 16 | 15 | 6** | 0 | |
| | 血鉄症 | 11 | 6 | 9 | 5 | 9 | 18 | 16 | 18 | 10 | 6 | |
| | リンパ球過形成 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | |
| | 白脾髄過形成 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | |
| | 赤脾髄過形成 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 白脾髄の細胞充実度減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | | |

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*：P < 0.05、**：P < 0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)
a) 主群の600 ppm群雌は高死亡率のため投与開始後第52週で屠殺し、投与期間を満了していないことから、対照群との統計検定から除外した。

表 1 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------------|-----------|---------------------------------|----|----|------|------|-----|----|----|-----|-----|--------|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 a) |
| 主群 死亡・ 切迫殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 35 | 25 | 23 | 19 | 23 | 32 | 33 | 33 | 29 | 24 |
| | 脾臓 | 細網細胞過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 癒着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 被膜の嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 動脈中膜の石灰沈着 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 萎縮 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | うっ血 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 壊死 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 32 | 24 | 20 | 19 | 21 | 30 | 33 | 31 | 23 | 20 |
| | 腎臓 | 進行性糸球体腎症 | 22 | 19 | 14** | 13** | 16 | 16 | 19 | 20 | 14 | 0 |
| | | 腎盂腎炎 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | 腎盂炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 乳頭壊死 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腎盂周囲の炎症性細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 好塩基性尿細管 | 5 | 1 | 1 | 0 | 0 | 4 | 1 | 0 | 1 | 3 |
| | | 間質性単核細胞浸潤 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| | | 尿細管拡張/好酸性内容物 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 9 | 2* | 2* | 5 | 2 |
| | | 尿細管拡張 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 水腎症 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | 皮髄境界部の鉍質沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| | | 皮質の鉍質沈着 | 2 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| | | 腎盂の鉍質沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 8* | 4 | 3 | 0 |
| | | 腎乳頭の鉍質沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 皮質の癒痕 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 皮質の壊死 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 髄質の嚢胞 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | 皮質の嚢胞 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 尿細管上皮変性 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腎盂上皮の過形成 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | うっ血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 尿細管の黄金色素 (golden pigment) 沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 皮質の膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腎盂の血液 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 動脈中膜の石灰沈着 | | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 微小肉芽腫 | | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 化膿性の皮質肉芽腫 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 皮髄境界部の尿細管空胞化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | | |
| 皮髄境界部の脂肪組織巣 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 尿細管の好酸性封入体 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 移行上皮過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | | |
| 微小膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*：P < 0.05、**：P < 0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)
a) 主群の600 ppm群雌は高死亡率のため投与開始後第52週で屠殺し、投与期間を満了していないことから、対照群との統計検定から除外した。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------------|-----------|-----------|-----|----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|--------|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 a) |
| 主群 死亡・ 切迫殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 35 | 26 | 30 | 26 | 24 | - | - | - | - | - |
| | 精巣 | 萎縮 | 5 | 7 | 4 | 3 | 3 | - | - | - | - | - |
| | | 精子形成低下 | 4 | 3 | 4 | 0 | 2 | - | - | - | - | - |
| | | 間細胞過形成 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - |
| | | 顕著な間細胞 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - |
| | | 動脈中膜の石灰沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | - | - | - | - | - |
| | | 動脈周囲炎 | 8 | 9 | 7 | 5 | 6 | - | - | - | - | - |
| | | 精細管鈣質沈着 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - |
| | | 精細管の石灰沈着 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 | - | - | - | - | - |
| | | 精子細胞の巨細胞化 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - |
| | | 間質浮腫 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - |
| | | 輸精管の精子肉芽腫 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 35 | 26 | 30 | 26 | 24 | - | - | - | - | - |
| | 精巣上 体 | 精子欠損 | 4 | 4 | 3 | 1 | 2 | - | - | - | - | - |
| | | 精子減少 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - |
| | | 動脈周囲炎 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - |
| | | 精子肉芽腫 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - |
| | | 管上皮細胞空胞化 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - | - |
| | | 管上皮内結石 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - |
| | | 上皮細胞過形成 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - | - |
| | | 精液瘤 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - |
| | 間質性単核細胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - | |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | - | 34 | 37 | 35 | 30 | 24 |
| | 卵巣 | 無黄体 | - | - | - | - | - | 22 | 23 | 16 | 7** | 0 |
| | | 管状過形成 | - | - | - | - | - | 3 | 9 | 6 | 2 | 0 |
| | | 嚢胞 | - | - | - | - | - | 4 | 3 | 8 | 3 | 0 |
| | | 卵巣嚢の嚢胞 | - | - | - | - | - | 4 | 0* | 3 | 0 | 0 |
| | | 卵巣嚢の拡張 | - | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 卵胞性嚢胞 | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | | 嚢胞性の卵胞 | - | - | - | - | - | 5 | 2 | 1 | 0* | 0 |
| | | 門部の嚢胞 | - | - | - | - | - | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 動脈周囲炎 | - | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 中皮の増殖 | - | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 30 | 22 | 17 | 17 | 19 | 30 | 34 | 32 | 22 | 8 | |
| 甲状腺 | 濾胞小型化 | 0 | 6** | 2 | 2 | 1 | 3 | 0 | 4 | 0 | 0 | |
| | 顕著な傍濾胞細胞 | 1 | 3 | 0 | 0 | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | |
| | 傍濾胞細胞過形成 | 3 | 2 | 3 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | |
| | 濾胞細胞過形成 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 嚢後体遺残 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 3 | 1 | 0 | 0 | |
| | 異所性胸腺 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 濾胞拡張 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | | |

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。*: P < 0.05、**: P < 0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)

a) 主群の600 ppm群雌は高死亡率のため投与開始後第52週で屠殺し、投与期間を満了していないことから、対照群との統計検定から除外した。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------------------|-----------|-----------|----|----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|--------|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 a) |
| 主群 死亡・ 切迫殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 35 | 25 | 27 | 24 | 24 | 33 | 35 | 34 | 29 | 24 |
| | 副腎 | 皮質の変性/出血 | 0 | 1 | 1 | 3 | 1 | 21 | 24 | 18 | 13 | 0 |
| | | 皮質の変性 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 皮質細胞の空胞化 | 10 | 10 | 10 | 11 | 10 | 15 | 22 | 17 | 12 | 0 |
| | | 皮質過形成 | 5 | 6 | 6 | 4 | 2 | 0 | 8** | 7** | 4* | 0 |
| | | 髄質の過形成 | 8 | 6 | 8 | 6 | 8 | 3 | 2 | 4 | 0 | 0 |
| | | 皮質の肥大 | 0 | 0 | 4* | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 4 | 0 |
| | | 皮質幅の顕著な増大 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 皮質幅の顕著な減少 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 皮質類洞の拡張 | 5 | 1 | 2 | 3 | 0 | 10 | 11 | 11 | 8 | 0 |
| | | 担鉄赤血球症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| | | 単核細胞 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | うっ血 | 3 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 3 | 3 | 4 | 0 |
| | | 皮質の嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 鉍質化塞栓 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 類洞拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 35 | 26 | 27 | 25 | 24 | 34 | 36 | 33 | 29 | 24 |
| | 下垂体 | 前葉の過形成 | 6 | 6 | 5 | 7 | 4 | 3 | 6 | 7 | 5 | 0 |
| | | 前葉の嚢胞 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 前葉の空胞細胞 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 担鉄赤血球 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 中間部の出血を伴う拡張 うっ血した類洞 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 主群 最終屠殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 19 | 23 | 26 | 16 | 13 | 15 | 20 | 26 |
| | 心臓 | 心筋の線維化 | 8 | 18 | 12 | 14 | 19 | 13 | 9 | 10 | 17 | 0 |
| | | 心筋炎 | 2 | 3 | 4 | 2 | 0 | 1 | 4 | 3 | 1 | 0 |
| | | 心筋の石灰沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 心内膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 動脈周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | 心内膜下線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 心外膜増殖 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 心外膜の癒着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 単核細胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 心房血栓 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 18 | 23 | 26 | 16 | 13 | 15 | 20 | 26 |
| | 肺 | 肺胞大食細胞 | 7 | 11 | 10 | 14 | 14 | 8 | 3 | 6 | 7 | 5 |
| | | 血管周囲の単核細胞 | 8 | 14 | 10 | 16 | 14 | 6 | 7 | 8 | 13 | 14 |
| 気管支周囲のリンパ球集簇 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*：P < 0.05、**：P < 0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)

a) 主群の600 ppm群雌は高死亡率のため投与開始後第52週で屠殺し、投与期間を満了していないことから、対照群との統計検定から除外した。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-------------------|-----------|----------------|----------|----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|--------|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 a) |
| 主群 最終屠殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 18 | 23 | 26 | 16 | 13 | 15 | 20 | 26 |
| | 肺 | 動脈中膜の石灰沈着 | 13 | 21 | 14 | 20 | 20 | 15 | 8* | 7** | 16 | 0 |
| | | 化膿性気管支肺炎 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肺胞の上皮化 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 肺胞内の出血 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 血管周囲の出血 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | コレステロール肉芽腫 | 4 | 2 | 0* | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肺胞水腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | うっ血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| | | 腺腫症 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 肺胞の線維化 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肉芽腫 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 胸膜の癒着 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 胸膜の肥厚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 19 | 23 | 26 | 16 | 13 | 15 | 20 |
| | 肝臓 | 肝細胞空胞化 | 4 | 11 | 10 | 10 | 13 | 13 | 11 | 9 | 12 | 8 |
| | | うっ血性類洞拡張 | 5 | 8 | 7 | 12 | 14 | 11 | 9 | 9 | 14 | 1 |
| | | 好塩基性肝細胞 | 6 | 10 | 7 | 8 | 11 | 8 | 9 | 6 | 11 | 1 |
| | | 好塩基性肝細胞/肝細胞空胞化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 好塩基性肝細胞/類洞拡張 | 1 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 好酸性肝細胞 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | 風船状肝細胞 | 7 | 6 | 6 | 10 | 12 | 6 | 3 | 2 | 1* | 0 |
| | | くもり硝子様肝細胞 | 8 | 11 | 9 | 3* | 10 | 6 | 3 | 4 | 6 | 0 |
| | | 肝細胞肥大 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| | | 胆管過形成 | 10 | 16 | 11 | 17 | 16 | 5 | 4 | 8 | 12 | 3 |
| | | 胆管ヒアリン変性 | 11 | 16 | 12 | 13 | 16* | 3 | 5 | 7 | 6 | 0 |
| | | 胆管拡張 | 0 | 0 | 3 | 0 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 単核細胞 | | 10 | 17 | 5* | 10 | 10 | 2 | 5 | 4 | 6 | 10 | |
| 中間葉葉間切痕の肝細胞空胞化 | | 2 | 4 | 4 | 4 | 5 | 8 | 4 | 6 | 5 | 6 | |
| 中間葉葉間切痕のくもり硝子様肝細胞 | | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 中間葉葉間切痕の肝細胞壊死 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 肝細胞壊死 | | 0 | 1 | 1 | 2 | 4 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| 胆管周囲炎 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 線維化 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 炎症性細胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | | |
| 被膜下の線維化 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| うっ血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*：P < 0.05、**：P < 0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)

a)主群の600 ppm群雌は高死亡率のため投与開始後第52週で屠殺し、投与期間を満了していないことから、対照群との統計検定から除外した。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|----------------|-----------|--------------|----|----|-----|------|-----|----|----|-----|-----|--------|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 a) |
| 主群 最終 屠殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 19 | 23 | 26 | 16 | 13 | 15 | 20 | 26 |
| | 肝臓 | 線維性隔壁形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 門脈周囲域の線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | ペリオーシス | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 毛細血管拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 壊死/線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 鉍質沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 被膜の嚢胞 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 19 | 23 | 26 | 16 | 13 | 15 | 20 | 26 |
| | 脾臓 | 髓外造血 | 3 | 8 | 10 | 13* | 16* | 7 | 5 | 7 | 10 | 1 |
| | | 血鉄症 | 1 | 3 | 3 | 13** | 9* | 4 | 3 | 2 | 5 | 15 |
| | | リンパ球過形成 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 白脾髄過形成 | 1 | 3 | 3 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 赤脾髄過形成 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | うっ血 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 癒着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 被膜の嚢胞 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 19 | 23 | 26 | 16 | 13 | 15 | 20 | 26 |
| | 腎臓 | 進行性糸球体腎症 | 12 | 21 | 17 | 22 | 24 | 13 | 13 | 9 | 17 | 3 |
| | | 腎盂腎炎 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腎盂炎 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 乳頭壊死 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 好塩基性尿細管 | 3 | 2 | 2 | 0 | 0* | 0 | 0 | 3 | 1 | 7 |
| | | 間質性単核細胞浸潤 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 尿細管拡張/好酸性内容物 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 7 |
| | | 水腎症 | 0 | 2 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 皮髄境界部の鉍質沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 皮質の鉍質沈着 | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 腎盂の鉍質沈着 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 1 | 4 | 2 | |
| 腎乳頭の鉍質沈着 | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 髓質の鉍質沈着 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 皮質の癒痕 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 皮質の嚢胞 | | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 微小膿瘍 | | 2 | 1 | 0 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 癒着 | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 移行細胞過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | | |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 19 | 23 | 26 | - | - | - | - | - | |
| 精巣 | 萎縮 | 1 | 1 | 2 | 2 | 11* | - | - | - | - | - | |
| | 精子形成低下 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - | - | |

- : 対象臓器なし

申請者注 : 申請者が統計検定を実施した。* : P < 0.05、** : P < 0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)

a) 主群の600 ppm群雌は高死亡率のため投与開始後第52週で屠殺し、投与期間を満了していないことから、対照群との統計検定から除外した。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------|-----------|-----------|----|----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|--------|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 a) |
| 主群 最終屠殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 19 | 23 | 26 | - | - | - | - | - |
| | 精巣 | 間細胞過形成 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - | - |
| | | 顕著な間細胞 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - | - |
| | | 動脈中膜の石灰沈着 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | - | - | - | - | - |
| | | 動脈周囲炎 | 2 | 4 | 2 | 1 | 10 | - | - | - | - | - |
| | | 精細管の石灰沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | - | - | - | - | - |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 19 | 23 | 26 | - | - | - | - | - |
| | 精巣上 体 | 精子欠損 | 0 | 1 | 0 | 1 | 4 | - | - | - | - | - |
| | | 動脈周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | - | - | - | - | - |
| | | 精子肉芽腫 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | - | - | - | - | - |
| | | 間質性単核細胞 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | - | 16 | 13 | 15 | 20 | 26 |
| | 卵巣 | 無黄体 | - | - | - | - | - | 5 | 5 | 7 | 12 | 18 |
| | | 管状過形成 | - | - | - | - | - | 2 | 4 | 4 | 10* | 0 |
| | | 嚢胞 | - | - | - | - | - | 6 | 3 | 3 | 3 | 0 |
| | | 卵巣嚢の嚢胞 | - | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | 卵胞性嚢胞 | - | - | - | - | - | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | 嚢胞性の卵胞 | - | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 鉾質沈着 | - | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 18 | 23 | 26 | 16 | 13 | 15 | 20 | 26 |
| | 甲状腺 | 濾胞小型化 | 0 | 1 | 1 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 顕著な傍濾胞細胞 | 0 | 0 | 0 | 5 | 3 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | | 傍濾胞細胞過形成 | 1 | 3 | 2 | 3 | 4 | 1 | 1 | 7* | 3 | 0 |
| | | 濾胞細胞過形成 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 嚢後体遺残 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| | | 嚢胞 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 濾胞拡張 | | 4 | 0* | 2 | 2 | 1 | 4 | 3 | 0 | 3 | 0 | |
| 唾液腺線維肉腫の浸潤 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 動脈周囲炎 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 濾胞嚢胞状過形成 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 微小肉芽腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | | |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 19 | 23 | 26 | 16 | 13 | 15 | 20 | 26 | |
| 副腎 | 皮質の変性/出血 | 3 | 4 | 3 | 4 | 4 | 15 | 12 | 13 | 19 | 4 | |
| | 皮質細胞の空胞化 | 11 | 14 | 12 | 17 | 18 | 5 | 7 | 5 | 11 | 0 | |
| | 皮質過形成 | 3 | 3 | 1 | 2 | 1 | 2 | 4 | 4 | 2 | 1 | |
| | 束状帯の過形成 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 髓質の過形成 | 4 | 6 | 6 | 4 | 12 | 3 | 0 | 1 | 2 | 0 | |
| | 皮質の肥大 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| 皮質幅の顕著な増大 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。*: P < 0.05, **: P < 0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)

a) 主群の600 ppm群雌は高死亡率のため投与開始後第52週で屠殺し、投与期間を満了していないことから、対照群との統計検定から除外した。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------|-------------|-------------|-----|----|------|-----|-----|----|----|-----|-----|--------|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 a) |
| 主群 最終屠殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 19 | 23 | 26 | 16 | 13 | 15 | 20 | 26 |
| | 副腎 | 皮質幅の顕著な減少 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 萎縮 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 皮質類洞の拡張 | 2 | 4 | 0 | 4 | 4 | 2 | 0 | 2 | 1 | 8 |
| | | 担鉄赤血球 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | うっ血 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| | | 髓質の線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 髓質の組織球 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 鉍質沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 19 | 23 | 25 | 16 | 13 | 15 | 20 | 26 |
| | 下垂体 | 前葉の過形成 | 5 | 7 | 8 | 8 | 4 | 3 | 3 | 2 | 4 | 2 |
| | | 前葉の嚢胞 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 中間部の小葉の顕在化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | コレステロール結晶 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 後葉の嚢胞 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| うっ血 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 主群 全動物 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 49 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | 心臓 | 心筋の線維化 | 33 | 33 | 32 | 33 | 32 | 23 | 26 | 26 | 20 | 0 |
| | | 心筋炎 | 16 | 12 | 8 | 7* | 5** | 9 | 11 | 8 | 7 | 2 |
| | | 心筋の石灰沈着 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 心筋の肥大 | 2 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 心筋変性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 動脈中膜の石灰沈着 | 3 | 0 | 3 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 |
| | | 心内膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 動脈周囲炎 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | 心房血栓 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 心房拡張 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 心臓弁膜尖の単核細胞 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 心内膜下線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 心外膜増殖 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 心外膜の癒着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管内白血球増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 色素沈着を伴う大食細胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 単核細胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 46 | 47 | 40 | 38 | 46 | 47 | 45 | 46 | 40 | 32 |
| 肺 | 肺胞大食細胞 | 21 | 19 | 18 | 21 | 21 | 17 | 12 | 15 | 15 | 7 | |
| | 色素沈着を伴う大食細胞 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 泡沫状大食細胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | 血管周囲の単核細胞 | 15 | 25* | 17 | 24** | 23* | 17 | 22 | 21 | 22 | 16 | |

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*：P < 0.05、**：P < 0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)
 a) 主群の600 ppm群雌は高死亡率のため投与開始後第52週で屠殺し、投与期間を満了していないことから、対照群との統計検定から除外した。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|----------------|-----------|--------------|----|----|-----|-----|-----|------|----|-----|-----|--------|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 a) |
| 主群 全動物 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 46 | 47 | 40 | 38 | 46 | 47 | 45 | 46 | 40 | 32 |
| | 肺 | 血管周囲の炎症性細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 気管支周囲のリンパ球集簇 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 動脈中膜の石灰沈着 | 34 | 38 | 29 | 32 | 35 | 30 | 25 | 27 | 28 | 0 |
| | | 肺炎 | 1 | 0 | 2 | 2 | 1 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 |
| | | 異物性肺炎 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 0 |
| | | 化膿性気管支肺炎 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肺胞の上皮化 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| | | 肺胞内の出血 | 1 | 2 | 3 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | | 血管周囲の出血 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| | | コレステロール肉芽腫 | 8 | 3 | 0* | 5 | 4 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肺胞水腫 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | うっ血 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 3 |
| | | 単核細胞 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 胸膜の出血 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腺腫症 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 気管支周囲の線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管内白血球増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肺胞の線維化 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 肺胞の鉍質沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 肉芽腫 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 微小肉芽腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| | 胸膜の癒着 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 胸膜の肥厚 | 5 | 4 | 2 | 0* | 0* | 4 | 3 | 1 | 2 | 1 | |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 48 | 46 | 46 | 50 | 50 | 46 | 47 | 50 | 50 |
| | 肝臓 | 肝細胞空胞化 | 21 | 25 | 22 | 22 | 19 | 34 | 30 | 32 | 28 | 8 |
| | | うっ血性類洞拡張 | 16 | 13 | 12 | 21 | 22 | 23 | 25 | 21 | 27 | 1 |
| | | 類洞拡張 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 類洞拡張/肝細胞変性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 類洞拡張/肝細胞空胞化 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 好塩基性肝細胞 | | 16 | 19 | 17 | 18 | 25 | 22 | 33** | 24 | 21 | 1 | |
| 好塩基性肝細胞空胞化 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 好塩基性肝細胞/肝細胞空胞化 | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 6 | 1 | 0* | 1 | 0 | |
| 好塩基性肝細胞/類洞拡張 | | 1 | 0 | 0 | 1 | 5 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | |
| 好酸性肝細胞 | | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 2 | 5 | 3 | 2 | 2 | |
| 好酸性肝細胞/類洞拡張 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 好酸性肝細胞/肝細胞空胞化 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | |
| 好酸性肝細胞/風船状肝細胞 | | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 風船状肝細胞 | 19 | 18 | 12 | 16 | 22 | 9 | 4 | 6 | 3 | 0 | | |

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*：P < 0.05、**：P < 0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)

a) 主群の600 ppm群雌は高死亡率のため投与開始後第52週で屠殺し、投与期間を満了していないことから、対照群との統計検定から除外した。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------|-----------|-----------------------|----|----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|--------|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 a) |
| 主群 全動物 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 48 | 46 | 46 | 50 | 50 | 46 | 47 | 50 | 50 |
| | 肝臓 | くもり硝子様肝細胞 | 18 | 14 | 13 | 10 | 19 | 16 | 11 | 15 | 11 | 0 |
| | | 肝細胞肥大 | 0 | 2 | 4* | 4* | 4 | 1 | 3 | 0 | 2 | 0 |
| | | 肥大肝細胞空胞化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 胆管過形成 | 24 | 23 | 25 | 24 | 23 | 14 | 14 | 16 | 15 | 4 |
| | | 胆管ヒアリン変性 | 21 | 19 | 21 | 15 | 21 | 7 | 10 | 11 | 8 | 0 |
| | | 胆管拡張 | 3 | 0 | 3 | 1 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 嚢胞状胆管 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 単核細胞 | 19 | 21 | 10 | 16 | 11 | 17 | 14 | 12 | 11 | 10 |
| | | 中間葉葉間切痕の肝細胞 空胞化 | 7 | 8 | 9 | 5 | 7 | 18 | 13 | 17 | 10 | 6 |
| | | 中間葉葉間切痕の風船状 肝細胞 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| | | 中間葉葉間切痕の肝細胞 壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 中間葉葉間切痕のくもり 硝子様肝細胞 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 中間葉葉間切痕の好塩基 性肝細胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 中間葉葉間切痕の好酸性 肝細胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 中間葉葉間切痕の門脈域 線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 中間葉の肝細胞空胞化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| | | 肝細胞壊死 | 4 | 2 | 4 | 5 | 6 | 3 | 3 | 3 | 3 | 6 |
| | | 小葉中心性肝細胞壊死 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 担鉄赤血球 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 胆管周囲炎 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 巨大核 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肉芽腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 被膜下の線維化 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 出血 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 |
| | | クッパー細胞の血鉄素沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 髓外造血 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| | | うっ血 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 炎症性細胞 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 | |
| 早期の線維性隔壁形成 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 線維性隔壁形成 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 門脈域線維化 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 門脈周囲域の線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*：P < 0.05、**：P < 0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)
a) 主群の600 ppm群雌は高死亡率のため投与開始後第52週で屠殺し、投与期間を満了していないことから、対照群との統計検定から除外した。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-----------|-----------|--------------|----------|-----|------|------|------|----|----|-----|-----|--------|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 a) |
| 主群 全動物 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 48 | 46 | 46 | 50 | 50 | 46 | 47 | 50 | 50 |
| | 肝臓 | ペリオーシス | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 泡沫状大食細胞 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 炎症 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 毛細血管拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 被膜の嚢胞 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 壊死/炎症/出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 壊死/線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 鉍質沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 48 | 42 | 42 | 49 | 48 | 46 | 48 | 49 | 50 |
| | 脾臓 | 髓外造血 | 6 | 13 | 15** | 15** | 17** | 24 | 21 | 22 | 16 | 1 |
| | | 血鉄症 | 12 | 9 | 12 | 18* | 18 | 22 | 19 | 20 | 15 | 21 |
| | | リンパ球過形成 | 3 | 2 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | 白脾髄過形成 | 1 | 3 | 4 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| | | 白脾髄の細胞充実度減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | | 赤脾髄過形成 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 細網細胞過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 動脈中膜の石灰沈着 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 萎縮 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | うっ血 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 癒着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 壊死 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 被膜の嚢胞 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 臓器 | 所見\検査動物数 | 47 | 47 | 39 | 42 | 47 | 46 | 46 | 46 | 43 |
| | 腎臓 | 進行性糸球体腎症 | 34 | 40* | 31** | 35** | 40 | 29 | 32 | 29 | 31 | 3 |
| | | 腎盂腎炎 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 |
| | | 腎盂炎 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 乳頭壊死 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腎盂周囲の炎症性細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 好塩基性尿細管 | 8 | 3 | 3 | 0** | 0** | 4 | 1 | 3 | 2 | 10 |
| | | 間質性単核細胞浸潤 | 0 | 3 | 1 | 2 | 0 | 0 | 3 | 1 | 1 | 2 |
| | | 尿細管拡張/好酸性内容物 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 10 | 2* | 3* | 7 | 9 |
| | | 尿細管拡張 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 水腎症 | 2 | 3 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | 皮髄境界部の鉍質沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 |
| | | 皮質の鉍質沈着 | 2 | 0 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| 腎盂の鉍質沈着 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 9* | 5 | 7 | 2 | |
| 腎乳頭の鉍質沈着 | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| 髓質の鉍質沈着 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 皮質の癒着 | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 皮質の壊死 | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 髓質の嚢胞 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | |

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*：P < 0.05、**：P < 0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)

a) 主群の600 ppm群雌は高死亡率のため投与開始後第52週で屠殺し、投与期間を満了していないことから、対照群との統計検定から除外した。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|----------|-----------|---------------------------------|----|----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|--------|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 a) |
| 主群 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 47 | 47 | 39 | 42 | 47 | 46 | 46 | 46 | 43 | 46 |
| | 腎臓 | 皮質の嚢胞 | 4 | 4 | 4 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 尿細管上皮変性 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腎盂上皮の過形成 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | うっ血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 尿細管の黄金色素 (golden pigment) 沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 皮質の膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腎盂の血液 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 動脈中膜の石灰沈着 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 微小肉芽腫 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 化膿性の皮質肉芽腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 皮髄境界部の尿細管空胞化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 皮髄境界部の脂肪組織巣 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 尿細管の好酸性封入体 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 微小膿瘍 | 2 | 1 | 0 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 移行上皮過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | | |
| 癒着 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 全動物 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 49 | 49 | 49 | 50 | - | - | - | - | - |
| | 精巣 | 萎縮 | 6 | 8 | 6 | 5 | 14* | - | - | - | - | - |
| | | 精子形成低下 | 4 | 3 | 5 | 0 | 2 | - | - | - | - | - |
| | | 間細胞過形成 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - | - |
| | | 顕著な間細胞 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - | - |
| | | 動脈中膜の石灰沈着 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | - | - | - | - | - |
| | | 動脈周囲炎 | 10 | 13 | 9 | 6 | 16 | - | - | - | - | - |
| | | 精細管鉍質沈着 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - |
| | | 精細管の石灰沈着 | 1 | 2 | 0 | 0 | 2 | - | - | - | - | - |
| | | 精子細胞の巨細胞化 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - |
| | | 間質浮腫 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - |
| | 輸精管の精子肉芽腫 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - | |
| | 精巣上体 | 精子欠損 | 4 | 5 | 3 | 2 | 6 | - | - | - | - | - |
| | | 精子減少 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - |
| | | 動脈周囲炎 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | - | - | - | - | - |
| 精子肉芽腫 | | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | - | - | - | - | - | |
| 管上皮細胞空胞化 | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - | - | |
| 管上皮内結石 | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - | |
| 上皮細胞過形成 | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - | - | |
| 精液瘤 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - | | |
| 間質性単核細胞 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - | | |

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。*: P < 0.05, **: P < 0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)

a) 主群の600 ppm群雌は高死亡率のため投与開始後第52週で屠殺し、投与期間を満了していないことから、対照群との統計検定から除外した。

表 1 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-----------|-----------|------------|----|-----|-----|-----|-----|----|------|------|-----|--------|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 a) |
| 主群 全動物 | 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | - | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | 卵巣 | 無黄体 | - | - | - | - | - | 27 | 28 | 23 | 19 | 18 |
| | | 管状過形成 | - | - | - | - | - | 5 | 13* | 10 | 12 | 0 |
| | | 嚢胞 | - | - | - | - | - | 10 | 6 | 11 | 6 | 0 |
| | | 卵巣嚢の嚢胞 | - | - | - | - | - | 4 | 0 | 4 | 0 | 1 |
| | | 卵巣嚢の拡張 | - | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 卵胞性嚢胞 | - | - | - | - | - | 1 | 2 | 1 | 2 | 0 |
| | | 嚢胞性の卵胞 | - | - | - | - | - | 6 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | | 門部の嚢胞 | - | - | - | - | - | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 動脈周囲炎 | - | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 中皮の増殖 | - | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 鉍質沈着 | - | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 45 | 45 | 35 | 40 | 45 | 46 | 47 | 47 | 42 | 34 |
| | 甲状腺 | 濾胞小型化 | 0 | 7** | 3 | 3 | 4 | 3 | 0 | 4 | 0 | 1 |
| | | 顕著な傍濾胞細胞 | 1 | 3 | 0 | 5 | 5 | 2 | 1 | 2 | 3 | 0 |
| | | 傍濾胞細胞過形成 | 4 | 5 | 5 | 4 | 7 | 2 | 3 | 9* | 5 | 1 |
| | | 濾胞細胞過形成 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 嚢後体遺残 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 3 | 1 | 0 | 4 |
| | | 嚢胞 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 異所性胸腺 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 濾胞拡張 | 6 | 1 | 3 | 2 | 2 | 5 | 4 | 1 | 4 | 0 |
| | | 唾液腺線維肉腫の浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 動脈周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 濾胞嚢胞状過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 微小肉芽腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 48 | 46 | 47 | 50 | 49 | 48 | 49 | 49 | 50 |
| | 副腎 | 皮質の変性/出血 | 3 | 5 | 4 | 7 | 5 | 36 | 36 | 31 | 32 | 4 |
| | | 皮質の変性 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 皮質細胞の空胞化 | 21 | 24 | 22 | 28 | 28 | 20 | 29* | 22 | 23 | 0 |
| | | 皮質過形成 | 8 | 9 | 7 | 6 | 3 | 2 | 12** | 11** | 6 | 1 |
| | | 束状帯の過形成 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 髓質の過形成 | 12 | 12 | 14 | 10 | 20 | 6 | 2 | 5 | 2 | 0 |
| | | 皮質の肥大 | 0 | 0 | 4* | 1 | 0 | 1 | 1 | 3 | 4 | 1 |
| 皮質幅の顕著な増大 | | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 皮質幅の顕著な減少 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| 萎縮 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。*: P < 0.05, **: P < 0.01 Fisherの直接確率検定(片側)

a) 主群の600 ppm群雌は高死亡率のため投与開始後第52週で屠殺し、投与期間を満了していないことから、対照群との統計検定から除外した。

表 1 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-------------|-----------|------------------------|----|----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|--------|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 a) |
| 主 群 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 48 | 46 | 47 | 50 | 49 | 48 | 49 | 49 | 50 |
| | 副腎 | 皮質類洞の拡張 | 7 | 5 | 2 | 7 | 4 | 12 | 11 | 13 | 9 | 8 |
| | | 担鉄赤血球 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 |
| | | 単核細胞 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | うっ血 | 4 | 2 | 0 | 3 | 1 | 2 | 3 | 5 | 5 | 0 |
| | | 鉍質沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | 皮質の嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 鉍質化塞栓 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 類洞拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 髓質の線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 髓質の組織球 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | | |
| 全 動 物 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 49 | 46 | 48 | 49 | 50 | 49 | 48 | 49 | 50 |
| | 下垂体 | 前葉の過形成 | 11 | 13 | 13 | 15 | 8 | 6 | 9 | 9 | 9 | 2 |
| | | 前葉の嚢胞 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 前葉の空胞細胞 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 中間部の小葉の顕在化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | コレステロール結晶 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 後葉の嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | うっ血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 担鉄赤血球 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 中間部の出血を伴う拡張 うっ血した類洞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |

申請者注: Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

a) 主群の600 ppm群雌は高死亡率のため投与開始後第52週で屠殺し、投与期間を満了していないことから、対照群との統計検定から除外した。

表2 腫瘍性病変

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | | |
|--------------|-----------|--------------|----|----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|--------|---|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | |
| 衛星群 52週 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 膵臓 | 外分泌腺腺腫(B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 5 | 5 | 3 | 3 | 1 | |
| | 下垂体 | 前葉、腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 2 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | 皮膚 | 皮膚の線維腫(B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 皮脂腺の扁平上皮癌(M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 皮膚・皮下の組織塊 | 乳腺の線維腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | | |
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 a) | |
| 主群 死亡・切迫殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 35 | 27 | 31 | 27 | 24 | 34 | 37 | 35 | 30 | 24 | |
| | リンパ細胞系 | 骨髄性白血病(M) | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | リンパ性白血病(M) | 0 | 1 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | | リンパ肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| | | 細網細胞肉腫(M) | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 31 | 24 | 22 | 15 | 20 | 31 | 32 | 31 | 20 | 6 | |
| | 肺 | 血管内、明細胞腫瘍(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 35 | 25 | 27 | 23 | 24 | 34 | 33 | 32 | 30 | 24 | |
| | 肝臓 | 肝細胞腺腫(M) | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 肝細胞癌(B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 胆管腫(B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 血管肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 35 | 25 | 23 | 19 | 23 | 32 | 33 | 33 | 29 | 24 | |
| | 脾臓 | 血管腫(B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 血管肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 33 | 25 | 24 | 22 | 22 | 34 | 35 | 33 | 28 | 23 | |
| | 膵臓 | 外分泌腺腺腫(B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 外分泌腺腺癌(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 島細胞腺腫(B) | 3 | 2 | 4 | 1 | 3 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 32 | 24 | 20 | 19 | 21 | 30 | 33 | 31 | 23 | 20 | |
| | 腎臓 | 尿細管の癌(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 腎の腺癌(M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 脂肪腫様腫瘍(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 35 | 24 | 30 | 27 | 24 | - | - | - | - | - | |
| | 前立腺 | 前立腺癌(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - | |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 35 | 26 | 30 | 26 | 24 | - | - | - | - | - | |
| | 精巣 | 間細胞腫(B) | 1 | 2 | 0 | 1 | 2 | - | - | - | - | - | |
| 間細胞腫(M) | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | - | - | - | - | - | | |

-: 対象臓器なし

注) (B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

申請者注: Fisherの直接確率検定(片側)の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

a) 主群の600 ppm群雌は高死亡率のため投与開始後第52週で屠殺し、投与期間を満了していないことから、対照群との統計検定から除外した。

表2 腫瘍性病変(続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------------|---------------|-----------------|----|----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|--------|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 a) |
| 主群 死亡・ 切迫殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | - | 34 | 36 | 35 | 30 | 24 |
| | 子宮 | 平滑筋肉腫(M) | - | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | - | 33 | 37 | 35 | 30 | 24 |
| | 子宮頸部 | 線維肉腫(M) | - | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 30 | 22 | 17 | 17 | 19 | 30 | 34 | 32 | 22 | 8 |
| | 甲状腺 | 濾胞細胞腺腫(B) | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 濾胞細胞癌(M) | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 傍濾胞細胞癌(M) | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 3 | 0 | 2 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 35 | 25 | 27 | 24 | 24 | 33 | 35 | 34 | 29 | 24 |
| | 副腎 | 皮質腺腫(B) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | | 褐色細胞腫(B) | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 悪性褐色細胞腫(M) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 副腎皮質癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 悪性神経鞘腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 35 | 26 | 27 | 25 | 24 | 34 | 36 | 33 | 29 | 24 |
| | 下垂体 | 前葉、腺腫(B) | 17 | 9 | 15 | 9 | 8 | 24 | 26 | 24 | 12* | 0 |
| | | 前葉、癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 33 | 24 | 21 | 19 | 22 | 32 | 33 | 32 | 28 | 19 |
| | 十二指腸 | 平滑筋腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 28 | 21 | 18 | 15 | 19 | 30 | 31 | 30 | 27 | 16 |
| | 回腸 | 平滑筋腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 29 | 21 | 18 | 16 | 20 | 30 | 31 | 31 | 26 | 16 |
| | 盲腸 | 線維腫(B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 35 | 27 | 30 | 27 | 24 | 34 | 37 | 35 | 30 | 24 |
| | 骨格筋 | 血管肉腫(M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 35 | 27 | 30 | 27 | 24 | 34 | 37 | 35 | 30 | 24 |
| | 皮膚 | 皮膚の線維腫(B) | 5 | 2 | 4 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 皮膚の線維肉腫(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮乳頭腫(B) | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 内反性扁平上皮細胞乳頭腫(B) | 2 | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 扁平上皮癌(M) | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 好塩基性扁平上皮癌(M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 基底細胞腫瘍(B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 好塩基性皮脂腺腺腫(B) | | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 脂肪腫(B) | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 35 | 26 | 30 | 24 | 23 | 33 | 35 | 35 | 30 | 24 | |
| 脳 | 星状膠細胞腫(M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| | 髄膜腫(B) | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 混合型神経膠細胞腫瘍(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |

-: 対象臓器なし

注) (B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。*: P < 0.05、**: P < 0.01 Fisherの直接確率検定(片側)

a) 主群の600 ppm群雌は高死亡率のため投与開始後第52週で屠殺し、投与期間を満了していないことから、対照群との統計検定から除外した。

表2 腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------------|---------------|----------------------|----|----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|--------|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 a) |
| 主群 死亡・ 切迫殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 0 | 1 | 0 | 1 | 3 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 頭部 | 扁平上皮癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線維肉腫(M) | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 骨肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 35 | 27 | 31 | 27 | 24 | 34 | 37 | 35 | 30 | 24 |
| | 皮膚・皮下 の組織塊 | 乳腺の線維腺腫(B) | 0 | 3 | 1 | 0 | 2 | 22 | 25 | 20 | 16 | 0 |
| | | 異型化を伴う乳腺の線 維腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 5 | 3 | 2 | 0 |
| | | 乳腺の腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脂肪腫(B) | 2 | 2 | 3 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 |
| | | 線維腫(B) | 4 | 1 | 1 | 3 | 2 | 1 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| | | 線維腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 粘膜腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 乳腺の腺癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 5 | 9 | 4 | 4 | 0 |
| | | 血管肉腫(M) | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線維肉腫(M) | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 胸部腫瘍 | 血管肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 褐色脂肪腺腫(B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 7 | 4 | 7 | 3 | 6 | 4 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | 尾 | 線維肉腫(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 1 | 4 | 2 | 1 | 0 | 6 | 1 | 4 | 0 | 0 |
| | 脂肪組織 | 脂肪腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | - | 0 | 1 | 3 | 4 | 0 |
| 腫 | 扁平上皮癌(M) | - | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | |
| 腹腔 | 脂肪腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | 脂肪肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 主群 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 19 | 23 | 26 | 16 | 13 | 15 | 20 | 26 |
| | リンパ 細網系 | リンパ肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 細網細胞肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 19 | 23 | 26 | 16 | 13 | 15 | 20 | 26 | |
| 最終 屠殺 | リンパ節 | 血管肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 19 | 23 | 26 | 16 | 13 | 15 | 20 | 26 |
| | 肝臓 | 肝細胞腺腫(M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肝細胞癌(B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 19 | 23 | 26 | 16 | 13 | 15 | 20 | 26 |
| 脾臓 | 血管腫(B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 脂肪肉腫(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

注) (B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*：P < 0.05、**：P < 0.01 Fisherの直接確率検定(片側)

a) 主群の600 ppm群雌は高死亡率のため投与開始後第52週で屠殺し、投与期間を満了していないことから、対照群との統計検定から除外した。

表 2 腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------|-----------------|------------|----|----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|--------|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 a) |
| 主群 最終屠殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 19 | 23 | 26 | 16 | 13 | 15 | 20 | 26 |
| | 膵臓 | 外分泌腺腺腫(B) | 2 | 3 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 島細胞腺腫(B) | 3 | 7 | 4 | 4 | 6 | 4 | 4 | 5 | 1 | 0 |
| | | 島細胞癌(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 低分化癌(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 19 | 23 | 26 | 16 | 13 | 15 | 20 | 26 |
| | 腎臓 | 尿細管の癌(M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腎皮質の癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脂肪腫様腫瘍(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 19 | 23 | 26 | - | - | - | - | - |
| | 精巣 | 間細胞腫(B) | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | - | - | - | - | - |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 18 | 23 | 26 | 16 | 13 | 15 | 20 | 26 |
| | 甲状腺 | 濾胞細胞腺腫(B) | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| | | 濾胞細胞癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | 傍濾胞細胞癌(M) | 1 | 0 | 1 | 2 | 3 | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 19 | 23 | 26 | 16 | 13 | 15 | 20 | 26 |
| | 副腎 | 皮質腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 褐色細胞腫(B) | 2 | 2 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 悪性褐色細胞腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 19 | 23 | 25 | 16 | 13 | 15 | 20 | 26 |
| | 下垂体 | 前葉、腺腫(B) | 8 | 8 | 7 | 8 | 11 | 12 | 8 | 11 | 13 | 0 |
| | | 前葉、癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 19 | 23 | 26 | 16 | 13 | 15 | 20 | 26 |
| | 唾液腺 | 線維肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 19 | 23 | 26 | 16 | 13 | 15 | 20 | 26 |
| | 胃 | 扁平上皮乳頭腫(B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 19 | 23 | 26 | 16 | 13 | 15 | 20 | 26 |
| | 十二指腸 | 平滑筋腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 19 | 23 | 26 | 16 | 13 | 15 | 20 | 26 | |
| 皮膚 | 皮膚の線維腫(B) | 2 | 4 | 0 | 2 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 扁平上皮乳頭腫(B) | 1 | 3 | 0 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 内反性扁平上皮細胞乳頭腫(B) | 1 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 扁平上皮癌(M) | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 好塩基性扁平上皮癌(M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 基底細胞腫瘍(B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 皮脂腺の扁平上皮癌(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

- : 対象臓器なし

注) (B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

申請者注 : 申請者が統計検定を実施した。* : $P < 0.05$ 、** : $P < 0.01$ Fisher の直接確率検定 (片側)

a) 主群の600 ppm群雌は高死亡率のため投与開始後第52週で屠殺し、投与期間を満了していないことから、対照群との統計検定から除外した。

表2 腫瘍性病変(続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------|---------------|------------------------|----|----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|--------|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 a) |
| 主群 最終屠殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 19 | 23 | 26 | 16 | 13 | 15 | 20 | 26 |
| | 脳 | 星状膠細胞腫(M) | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 11 | 10 | 12 | 10 | 10 | 11 | 10 |
| | 頭部 | 扁平上皮乳頭腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 皮脂の扁平上皮癌(M) (ジンバル腺) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 23 | 19 | 23 | 26 | 16 | 13 | 15 | 20 | 26 |
| | 皮膚・皮下 の組織塊 | 乳腺の線維腺腫(B) | 1 | 0 | 1 | 4 | 0 | 11 | 12 | 8 | 18 | 1 |
| | | 異型化を伴う乳腺の線 維腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 4 | 6 | 3 | 0 |
| | | 乳腺の腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| | | 脂肪腫(B) | 2 | 3 | 0 | 4 | 6 | 2 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| | | 線維腫(B) | 4 | 4 | 3 | 0* | 3 | 1 | 1 | 3 | 2 | 0 |
| | | 粘膜線維腫(B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 乳腺の腺癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 | 5 | 3 | 5 | 0 |
| | | 線維肉腫(M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 6 | 3 | 8 | 7 | 7 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 |
| | 尾 | 扁平上皮乳頭腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 3 | 1 |
| | 脂肪組織 | 線維腫(B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脂肪腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 腹腔 | 中皮腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 主群 全動物 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | リンパ 細網系 | 骨髄性白血病(M) | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | リンパ性白血病(M) | 0 | 1 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | リンパ肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| | | 細網細胞肉腫(M) | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 49 | 49 | 49 | 48 | 50 | 49 | 47 | 50 | 50 | 50 |
| | リンパ節 | 血管肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 46 | 47 | 40 | 38 | 46 | 47 | 45 | 46 | 40 | 32 |
| | 肺 | 血管内、明細胞腫瘍(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 48 | 46 | 46 | 50 | 50 | 46 | 47 | 50 | 50 |
| 肝臓 | 肝細胞腺腫(M) | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 肝細胞癌(B) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | |
| | 胆管腫(B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 血管肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |

注) (B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。*: P < 0.05、**: P < 0.01 Fisherの直接確率検定(片側)

a) 主群の600 ppm群雌は高死亡率のため投与開始後第52週で屠殺し、投与期間を満了していないことから、対照群との統計検定から除外した。

表 2 腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------|-----------|-----------|----|----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|--------|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 a) |
| 主群 全動物 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 48 | 42 | 42 | 49 | 48 | 46 | 48 | 49 | 50 |
| | 脾臓 | 血管腫(B) | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脂肪肉腫(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 48 | 48 | 43 | 45 | 48 | 50 | 48 | 48 | 48 | 49 |
| | 膵臓 | 外分泌腺腫(B) | 2 | 4 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 外分泌腺癌(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 島細胞腫(B) | 6 | 9 | 8 | 5 | 9 | 6 | 5 | 7 | 1 | 0 |
| | | 島細胞癌(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 低分化癌(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 47 | 47 | 39 | 42 | 47 | 46 | 46 | 46 | 43 | 46 |
| | 腎臓 | 尿細管の癌(M) | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腎皮質の癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腎の腺癌(M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脂肪腫様腫瘍(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 47 | 49 | 50 | 50 | - | - | - | - | - |
| | 前立腺 | 前立腺癌(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 49 | 49 | 49 | 50 | - | - | - | - | - |
| | 精巣 | 間細胞腫(B) | 4 | 3 | 2 | 4 | 4 | - | - | - | - | - |
| | | 間細胞腫(M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | - | - | - | - | - |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | - | 50 | 49 | 50 | 50 | 50 |
| | 子宮 | 平滑筋肉腫(M) | - | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | - | 49 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | 子宮頸部 | 線維肉腫(M) | - | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 45 | 45 | 35 | 40 | 45 | 46 | 47 | 47 | 42 | 34 |
| | 甲状腺 | 濾胞細胞腺腫(B) | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| | | 濾胞細胞癌(M) | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | 傍濾胞細胞癌(M) | 1 | 0 | 3 | 2 | 4 | 2 | 4 | 0 | 4 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 48 | 46 | 47 | 50 | 49 | 48 | 49 | 49 | 50 |
| | 副腎 | 皮質腺腫(B) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| 褐色細胞腫(B) | | 2 | 2 | 3 | 1 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | |
| 悪性褐色細胞腫(M) | | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 副腎皮質癌(M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 悪性神経鞘腫(M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 49 | 46 | 48 | 49 | 50 | 49 | 48 | 49 | 50 | |
| 下垂体 | 前葉、腺腫(B) | 25 | 17 | 22 | 17 | 19 | 36 | 34 | 35 | 25* | 0 | |
| | 前葉、癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 3 | 0 | |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 48 | 49 | 47 | 49 | 48 | 49 | 50 | 50 | 50 | |
| 唾液腺 | 線維肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

- : 対象臓器なし

注) (B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

申請者注 : 申請者が統計検定を実施した。* : P < 0.05, ** : P < 0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)

a) 主群の600 ppm群雌は高死亡率のため投与開始後第52週で屠殺し、投与期間を満了していないことから、対照群との統計検定から除外した。

表2 腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------------------|----------------------|-----------------|----|----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|--------|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 a) |
| 主群 全動物 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 49 | 48 | 41 | 45 | 49 | 48 | 48 | 48 | 48 | 50 |
| | 胃 | 扁平上皮乳頭腫(B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 48 | 47 | 40 | 42 | 48 | 48 | 46 | 47 | 48 | 45 |
| | 十二指腸 | 平滑筋腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 43 | 44 | 37 | 38 | 45 | 46 | 44 | 45 | 47 | 42 |
| | 回腸 | 平滑筋腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 44 | 44 | 37 | 39 | 46 | 46 | 44 | 46 | 46 | 42 |
| | 盲腸 | 線維腫(B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 49 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | 骨格筋 | 血管肉腫(M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 49 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | 皮膚 | 皮膚の線維腫(B) | 7 | 6 | 4 | 4 | 7 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 皮膚の線維肉腫(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮乳頭腫(B) | 1 | 5 | 1 | 3 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 内反性扁平上皮細胞乳頭腫(B) | 3 | 2 | 3 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮癌(M) | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 好塩基性扁平上皮癌(M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 基底細胞腫瘍(B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 皮脂腺の扁平上皮癌(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 好塩基性皮脂腺腫(B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脂肪腫(B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 49 | 49 | 47 | 49 | 49 | 48 | 50 | 50 | 50 |
| | 脳 | 星状膠細胞腫(M) | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 髄膜腫(B) | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 混合型神経膠細胞腫瘍(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 11 | 10 | 12 | 13 | 13 | 10 | 11 | 11 | 10 |
| | 頭部 | 扁平上皮癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線維肉腫(M) | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 骨肉腫(M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 皮脂の扁平上皮癌(M) (ジンバル腺) | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 扁平上皮乳頭腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | |
| 皮膚・皮下 の組織塊 | 乳腺の線維腺腫(B) | 1 | 3 | 2 | 4 | 2 | 33 | 37 | 28 | 34 | 1 | |
| | 異型化を伴う乳腺の線維 線腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 9 | 9 | 5 | 0 | |
| | 乳腺の腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | |
| | 脂肪腫(B) | 4 | 5 | 3 | 5 | 7 | 2 | 1 | 5 | 3 | 0 | |
| | 線維腫(B) | 8 | 5 | 4 | 3 | 5 | 2 | 4 | 6 | 2 | 0 | |

注) (B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。*: P < 0.01 Fisherの直接確率検定(片側)

a) 主群の600 ppm群雌は高死亡率のため投与開始後第52週で屠殺し、投与期間を満了していないことから、対照群との統計検定から除外した。

表 2 腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------|---------------|------------|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--------|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 | 0 | 50 | 150 | 450 | 600 a) |
| 主群 全動物 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | 皮膚・皮下 の組織塊 | 線維腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 粘膜線維腫(B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 粘膜腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 乳腺の腺癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 8 | 14 | 7 | 9 | 0 |
| | | 線維肉腫(M) | 0 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| | | 血管肉腫(M) | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 嚢胞性乳腺腺癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | 胸部腫瘤 | 血管肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 褐色脂肪腺腫(B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 13 | 7 | 15 | 10 | 13 | 5 | 3 | 2 | 3 | 4 |
| | 尾 | 線維肉腫(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮乳頭腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 1 | 6 | 2 | 2 | 1 | 8 | 2 | 5 | 3 | 1 |
| | 脂肪組織 | 線維腫(B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脂肪腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | - | 1 | 1 | 4 | 4 | 0 |
| | 腫 | 扁平上皮癌(M) | - | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 |
| | 腹腔 | 脂肪腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脂肪肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 中皮腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 検査動物数 | | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | |
| 腫瘍数 | 良性 | 72 | 66 | 59 | 56 | 66 | 95 | 94 | 100 | 77 | 1 | |
| | 悪性 | 16 | 12 | 16 | 15 | 22 | 20 | 30 | 15 | 19 | 1 | |
| 総腫瘍数 | | 88 | 78 | 75 | 71 | 88 | 115 | 124 | 115 | 97 | 2 | |
| 担腫瘍 動物数 | 良性 | 40 | 35 | 37 | 32 | 39 | 46 | 46 | 48 | 41 | 1 | |
| | 悪性 | 16 | 10 | 14 | 13 | 18 | 13 | 24 | 15 | 15 | 1 | |
| 担腫瘍動物数 | | 44 | 39 | 42 | 38 | 43 | 47 | 49 | 49 | 41 | 2 | |

- : 対象臓器なし

注) (B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。*: P < 0.01 Fisher の直接確率検定 (片側)

a) 主群の600 ppm群雌は高死亡率のため投与開始後第52週で屠殺し、投与期間を満了していないことから、対照群との統計検定から除外した。

(2) フェンプロパトリン原体のマウスを用いた慢性毒性および発癌性試験

(資料 7-2)

試験機関：Huntingdon Research Centre Ltd.

報告書作成年：1985年

検体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

供試動物：CD-1系マウス、投与開始時約6週齢、体重；雄 19~34 g、雌 18~28 g

1群雄雌各92匹（衛星群1群雌雄各40匹を含む）

投与期間：104週間（投与開始 1981年12月9日、終了 1983年12月8日）

衛星群については、第27および53週に各群の雌雄各10匹を、79週には全ての生存動物を屠殺した。

投与方法：検体を0、40、150および600 ppmの濃度になるよう飼料に混入し、自由に摂食させた。尚、溶媒としてコーンオイルを使用し、飼料中濃度は1983年6月22日（第81週の初め）までは0.2%、それ以降は0.3%とした。飼料は毎週調製した。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率：投与期間中、毎日2回生死を観察した。一般状態の変化や中毒症状については、最初の4週間は毎日詳細に、以後は週1回観察した。

600 ppm群雌において、試験の初期に過敏が僅かに認められたのみであった。

主群における投与期間を通じての死亡率を下表に示した。検体投与の影響は認められなかった。

| 投与群 | | 対照 | 40 ppm | 150 ppm | 600 ppm |
|------------|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 死亡率 (%) | 雄 | 46.2 (24/52) | 59.6 (31/52) | 44.2 (23/52) | 46.2 (24/52) |
| | 雌 | 44.2 (23/52) | 44.2 (23/52) | 63.5 (33/52) | 53.8 (28/52) |

() 内：死亡動物数/供試動物数

体重変化：投与期間中、毎週 1 回全ての生存動物について体重を測定した。

検体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：毎週各ケージ毎に飼料消費量を測定し、そのケージの生存動物数から摂餌量 (g/匹/週) を計算した。

摂餌効率は投与開始から 12 週間、4 週毎の摂餌量と体重増加量から計算した。

摂餌量および摂餌効率いずれにも検体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次の通りであった。

| 投与群 | | 40 ppm | 150 ppm | 600 ppm |
|---------------------------------|---|--------|---------|---------|
| フェンプロパトリン原体 摂取量 (mg/kg/日) | 雄 | 3.9 | 13.7 | 56.0 |
| | 雌 | 4.2 | 16.2 | 65.2 |

飲水量：投与開始後第 24、50、76 および 104 週に対照群および 600 ppm 投与群について、ケージ毎に 5 日間毎日測定し、1 匹当たりの飲水量を計算した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査：投与開始後第 25、53、79 週（以上衛星群）および投与終了時（主群）に各群雌雄各 10 匹について、眼窩静脈叢より採血し、次の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積、白血球数、白血球分類、血小板数

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示した。

| 検査項目 | 検査時期 (週) | 雄 | | | 雌 | | |
|-------------------|-------------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | | 40 ppm | 150 ppm | 600 ppm | 40 ppm | 150 ppm | 600 ppm |
| ヘマトクリット値 | 25 | 100 | 98 | 98 | 95 | 95 | ↓93* |
| | 53 | 94 | 98 | 94 | 96 | 96 | ↓94* |
| | 105 | 98 | ↑108 | 93 | 102 | 102 | ↓83* |
| ヘモグロビン濃度 | 25 | 101 | 96 | ↓92* | 102 | 104 | 101 |
| | 105 | 97 | 111 | 98 | 103 | 101 | ↓85* |
| 平均赤血球 ヘモグロビン濃度 | 25 | 100 | 99 | ↓↓94** | ↑↑106** | ↑↑107** | ↑↑108** |
| | 53 | 101 | ↑104 | 102 | 102 | ↑107** | ↑↑110** |
| | 79 | 102 | 101 | ↑104* | 104 | 101 | 101 |
| 平均赤血球容積 | 25 | 97 | 97 | 101 | ↓94** | ↓94** | ↓94** |
| | 53 | 97 | 94 | 105 | 99 | ↓85** | ↓90** |
| 赤血球数 | 105 | 104 | ↑124 | 100 | 107 | 101 | ↓81* |
| 好中球 | 25 | 122 | ↑181* | ↑200* | ↓↓31** | ↓↓29** | ↓38** |
| | 53 | ↑465 | 160 | 123 | 119 | 76 | 133 |
| 単核球 | 25 | ↑0.07* | ↑0.07* | ↑0.05* | 200 | 100 | 200 |
| 血小板数 | 25 | 103 | 101 | 102 | ↑111* | ↑110* | ↑111** |
| | 79 | 99 | 90 | ↓↓72** | 97 | 93 | 101 |

Student t test (↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01, ↑ ↑ ↓ ↓ : p < 0.001)

Williams' test (* : p < 0.05, ** : p < 0.01)

表中の数字は変動の目安として対照群を100とした場合の値

(雄/単核球の数値は、対照群の測定値が0.00であるため、測定値を示した。なお、単位は×10³/cmmである。)

第25および53週に行った検査で600 ppm群雌雄の赤血球パラメーターに貧血傾向がみられた(ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度の低下)。この変化は第79週には認められなかったが、投与終了時の検査においては雌にのみ認められた。その他の群では同様の変化は観察されず、第25および53週にみられた平均赤血球ヘモグロビン濃度および平均赤血球容積の変化は赤血球パラメーターの偶発的変動によるもので、毒性学的意義はないと考えられた。その他に検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。¹⁾

血液生化学検査；投与開始後第24、53、79週(以上衛星群)および投与終了時(主群)に各群雌雄各10匹について、眼窩静脈叢より採血し、以下の項目について調べた。

血糖、総蛋白、アルブミン、グロブリン²⁾、尿素窒素、アルカリホスファターゼ(ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸

1)申請者注：血液学的検査

その他散見された有意差のある変化については、いずれも用量反応性のない変化、あるいは一過性の変化であることから、検体投与の影響ではないと考えられた。

アミノトランスフェラーゼ (AST)

a) 総蛋白およびアルブミンから算出した。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

| 検査項目 | 検査時期 (週) | 雄 | | | 雌 | | |
|-------|-------------|--------|---------|---------|-------------------|-------------------|------------------|
| | | 40 ppm | 150 ppm | 600 ppm | 40 ppm | 150 ppm | 600 ppm |
| 血糖 | 24 | 105 | ↑↑118* | 109* | 98 | 98 | 95 |
| | 53 | 84 | ↓72* | 77* | 96 | 100 | 94 |
| | 79 | 101 | 96 | 108 | ↑115 | 97 | 110 |
| 総蛋白 | 24 | 97 | 100 | 97 | 100 | 100 | ↑105* |
| アルブミン | 24 | ↓97 | 100 | ↓↓97** | 100 | 98 | ↑103* |
| | 53 | 103 | 103 | ↑114* | 100 | 110 | 100 |
| グロブリン | 79 | 91 | 100 | ↓85* | 96 | 100 | 93 |
| | 105 | 106 | ↑113 | 100 | 96 ^{a)} | 96 ^{a)} | 85 ^{a)} |
| 尿素窒素 | 53 | ↓81 | 89 | ↓70** | ↓73* | 85* | ↓81* |
| ALP | 24 | 117 | ↑200 | 117 | 106 | 75 | 100 |
| ALT | 53 | 133 | 125 | ↑153* | 113 | 130 | 133 |
| AST | 53 | ↑130 | 111 | ↑141** | 105 | ↑129 | 115 |
| | 105 | ↓49** | ↓55** | ↓50** | 105 ^{a)} | 120 ^{a)} | 74 ^{a)} |

Student t test (↑ ↓: p < 0.05, ↑ ↓: p < 0.01, ↑↑ ↓↓: p < 0.001)

Williams' test (*: p < 0.05, **: p < 0.01)

表中の数字は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

a) 第 106 週に測定

第 53 週の検査時に 40 ppm、600 ppm 群雄および全投与群雌で尿素窒素の低値、600 ppm 群雄で AST および ALT の高値がみられた。しかし、その後の検査で同様の変化は見られず、検体投与との関連はないと考えられた。投与終了時の検査では、全投与群雄に AST の低値がみられたが、対照群が偶発的に高値を示したことに起因する変化で毒性学的意義のある変化ではなかった。すなわち、いずれの検査においても検体の投与に関連のある変化は認められなかった。¹⁾

尿検査： 投与開始後第 26、51 および 77 週（以上衛星群）および投与終了時（主群）に各群雌雄各 10 匹の尿を一晩個別に採取し、次の項目について調べた。

pH、比重、蛋白、還元性物質、糖、ケトン体、胆汁色素（ビリルビン）、ヘモグロビン（潜血）、沈渣

1) 申請者注：血液生化学検査

その他散見された有意差のある変化については、いずれも用量反応性のない変化、あるいは一過性の変化であることから、検体投与の影響ではないと考えられた。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

| 検査項目 | 検査時期 (週) | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
|------|-------------|-----------|------|-------|-------|-----|---------|---------|---------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 0 | 40 | 150 | 600 | 0 | 40 | 150 | 600 |
| pH | 51 | 6.2 | 6.4 | ↑6.5* | ↑6.5* | 6.4 | 6.4 | 6.4 | 6.6 |
| | 103 | 6.6 | 6.6 | ↓6.3 | 6.7 | 6.7 | ↓↓6.4** | ↓↓6.3** | ↓↓6.3** |
| 比重 | 51 | 100 | ↓99 | 99 | 99 | 100 | 100 | 99 | 100 |
| | 77 | 100 | 100 | ↓99 | 100 | 100 | ↑101* | ↑101* | ↑101* |
| | 103 | 100 | 99 | ↓99 | 99 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 蛋白 | 26 | 100 | ↓45* | ↓58* | ↓51* | 100 | 33 | 33 | 200 |

Student t test (↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01, ↑ ↑ ↓ ↓ : p < 0.001)

Williams' test (* : p < 0.05, ** : p < 0.01)

表中の数字は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値 (pH のみ測定値)

いずれの検査時期においても腎機能不全を示唆するような対照群と検体投与群の差はみられなかった。¹⁾

第 103 週的全投与群雌において pH の低値がみられたが、関連する変化が見られなかったことから毒性学的意義のある変化ではないとみなされた。

臓器重量：投与開始後第 27 および 53 週に衛星群の各群雌雄各 10 匹を、79 週に衛星群の残りの生存動物を、また主群については投与終了時に生存動物全てを屠殺し、次の臓器重量を測定した。

副腎、脳、心臓、肺、腎臓、肝臓、脾臓、精巣、卵巣

対照群と比較して統計学的に有意差を認めた項目を次に示した。

1) 申請者注：尿検査

第 51 週の 150 および 600 ppm 群の雄において pH の高値、ならびに第 103 週の 150 ppm 群の雄において pH の低値が認められたものの、pH の高値については第 51 週のみの変化、第 103 週の pH の低値については用量反応性のない変化であることから、検体投与の影響ではないと考えられた。比重については上記のように有意な変化が散見されたが、いずれも程度が軽微であり、ほぼ一過性の変化であることから、検体投与の影響ではないと考えられた。第 26 週の投与群雄で蛋白の低値が見られたが、対照群の複数の個体が高値を示したことに起因する変化であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

| 検査項目 | 検査時期 (週) | 投与量 (ppm) | | | | | |
|------|-------------|-----------|-----|--------|-------|-------|--------|
| | | 雄 | | | 雌 | | |
| | | 40 | 150 | 600 | 40 | 150 | 600 |
| 脳 | 27 | 103 | 99 | ↑106* | ↑105* | ↑105* | ↑105* |
| | 79 | 100 | 97 | 98 | 102 | 98 | ↑108** |
| | 105 | 100 | 100 | ↑103* | 100 | 100 | 103 |
| 心臓 | 27 | 97 | ↓87 | 93 | 101 | 110 | 113 |
| | 105 | 102 | 106 | 106 | 102 | 106 | ↑109* |
| 腎臓 | 27 | 102 | ↓88 | 101 | 104 | 108 | 109 |
| | 53 | ↑116 | 96 | ↑122** | 91 | 105 | 103 |
| | 79 | 100 | 95 | 93 | 107 | 111 | 112 |
| | 105 | 100 | 97 | 99 | 101 | 98 | ↑113* |
| 脾臓 | 105 | 176 | 71 | 70 | ↑144 | ↑153 | 115 |

Student t test (↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01)

Williams' test (* : p < 0.05, ** : p < 0.01)

表中の数字は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

600 ppm 群雌雄において脳重量に変化がみられた。第 27、79 週および投与終了時と複数の測定時期においてみられたことを考慮すると、検体投与による軽微な影響が窺われた。一方、他の投与群雌にみられた変化は第 27 週にみられたのみで、投与に関係のある明らかな傾向はみられなかった。腎臓重量は 600 ppm 群で第 53 週の雄および投与終了時の雌に統計学的に有意な高値が認められた他、雌では統計学的に有意ではなかったが、第 27 および 79 週でも高値傾向を示した。一方、600 ppm 群で投与終了時の雌において心臓重量の軽微な高値が、投与終了時の投与群雌において脾臓重量の高値が認められたものの、検体投与に関連した病理組織学的変化がないこと、他の検査時期で同様な所見は見出されていないこと、脾臓については用量反応性がないことも考慮に入れると、毒性学的に意義のある変化ではないとみなされた。

肉眼的病理検査：途中死亡動物、中間屠殺動物（衛星群）および投与終了時の全生存動物について剖検を実施した。

検体投与による影響はみられなかった。

申請者注：臓器重量

その他散見された有意差のある変化については、いずれも用量反応性がなく、また一過性の変化であることから、検体投与の影響ではないと考えられた。

病理組織学的検査：途中死亡動物、中間屠殺動物（衛星群）および投与終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器のヘマトキシリン-エオジン染色標本を作製し、病理組織学的検査を行った。

尚、可能な場合、腎臓についてはPeriodic Acid Schiff染色を、肝臓、腎臓についてはOil Red O染色を行った。

副腎、骨、脳、盲腸、十二指腸、眼球、胆嚢、ハーダー腺、頭部^{a)}、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺（全葉および気管支幹）、リンパ節（頸部および腸間膜）、乳腺、結腸、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精嚢、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨（骨髄含む）、胃（腺胃部および前胃部）、精巣、胸腺（存在すれば）、甲状腺（上皮小体含む）、気管、膀胱、子宮（頸管を含む）、全ての結節、組織塊、その他肉眼的異常部位

a) 鼻腔、副鼻腔、舌、口腔、鼻咽腔、中耳の検査のため、最終屠殺した主群の各群雌雄各10匹のほか疾病を示唆する臨床的あるいは肉眼的所見のある動物について検査した。

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示した。

衛星群および主群とも観察された所見の頻度には検体投与に関連した影響は認められなかった。¹⁾

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表2に示した。

対照群に比べ、一部の投与群で肺腫瘍が増加した。肺腫瘍の発生頻度を次表にまとめた。

1) 申請者注：非腫瘍性病変

統計処理を追加実施した結果、アミロイド沈着の発現において600ppm主群雌の腎臓、副腎、肝臓、卵巣および甲状腺に有意差が認められた。さらに、同群雌で肺気管支周囲性リンパ球集簇についても有意差が認められた。これらの変化については検体投与の影響であると考えられた。

その他、散発的に有意差が確認されたが、いずれも病変の減少する方向、低用量群あるいは中用量群での発現で用量反応性のないものであった。

| 項目 | | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
|-----------|-------|------------|--------------|--------------|------------|----------|--------------|------------|------------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 0 | 40 | 150 | 600 | 0 | 40 | 150 | 600 |
| 動物数 | 主群 | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 |
| | 衛星群 | 40 | 40 | 39 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 |
| | 計 | 92 | 92 | 91 | 92 | 92 | 92 | 92 | 92 |
| 肺腺腫 | 主群 | 5 | 6 | 6 | 11 | 4 | 8 | 6 | 2 |
| | 衛星群 | 1 | 4 | 5 | 0 | 2 | 3 | 1 | 2 |
| | 計 | 6 | 10 | 11 | 11 | 6 | 11 | 7 | 4 |
| 肺腺癌 | 主群 | 1 | 6 | 12 | 5 | 1 | 7 | 4 | 5 |
| | 衛星群 | 3 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 |
| | 計 | 4 | 7 | 15** | 6 | 2 | 9* | 6 | 6 |
| 肺腫瘍を持つ動物数 | 主群 | 6 | 12 | 17 | 16 | 5 | 15 | 9 | 7 |
| | 衛星群 | 4 | 5 | 7 | 1 | 3 | 5 | 3 | 3 |
| | 計 (%) | 10 10.9 | 17** 18.5 | 24** 26.4 | 17 18.5 | 8 8.7 | 20** 21.7 | 12 13.0 | 10 10.9 |

Time-to-tumour 法 * : p < 0.05、** : p < 0.01

主群と衛星群をそれぞれの対照群と比較した場合、雄、雌いずれにおいても有意差は認められなかった。主群と衛星群を合わせて比較した場合、150ppm 群雄および 40ppm 雌の肺腺癌、ならびに、40ppm 群雄、150ppm 群雄および 40ppm 群雌における肺腺腫あるいは肺腺癌いずれかを持つ動物数に有意差が認められた。しかし、高用量 600ppm 群雌雄ともに有意差が認められず、用量反応性がないこと、さらに本試験の各群の肺腫瘍発現頻度は背景データ（次表）の範囲内にあることから、本試験における肺腫瘍の発現頻度において検体投与の影響はないと考えられた。

その他に観察された腫瘍についてもその発現頻度および分布に検体投与の影響はなかった。

肺腫瘍発現頻度の背景データ

| 試験開始年 | | 1979年 | | | | | | 1980年 | | | | | |
|-------|---------|-------|------|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|------|
| 試験 ID | | A | B | C | D | E | F | A | B | C | D | E | F |
| 雄 | 検査動物数 | 55 | 104 | 104 | 64 | 53 | 64 | 52 | 104 | 52 | 104 | 104 | 104 |
| | 肺腺腫 (%) | 5.5 | 17.3 | 28.8 | 17.2 | 11.3 | 6.3 | 0.0 | 2.9 | 3.8 | 1.0 | 22.1 | 10.6 |
| | 肺腺癌 (%) | 21.8 | 9.6 | 4.8 | 7.8 | 11.3 | 14.1 | 21.2 | 11.5 | 23.1 | 18.3 | 14.4 | 5.8 |
| 雌 | 検査動物数 | 55 | 104 | 104 | 64 | 52 | 64 | 52 | 104 | 52 | 104 | 104 | 104 |
| | 肺腺腫 (%) | 3.6 | 20.2 | 12.5 | 4.7 | 11.5 | 3.1 | 3.8 | 2.9 | 11.5 | 1.0 | 8.7 | 14.4 |
| | 肺腺癌 (%) | 3.6 | 10.6 | 7.7 | 7.8 | 3.8 | 6.3 | 19.2 | 17.3 | 19.2 | 8.7 | 10.6 | 2.9 |
| 試験開始年 | | 1981年 | | | | | | | | | | | |
| 試験 ID | | A | B | C | D | | | | | | | | |
| 雄 | 検査動物数 | 92 | 52 | 88 | 52 | | | | | | | | |
| | 肺腺腫 (%) | 3.3 | 11.5 | 3.4 | 23.1 | | | | | | | | |
| | 肺腺癌 (%) | 19.6 | 11.5 | 15.9 | 1.9 | | | | | | | | |
| 雌 | 検査動物数 | 92 | 51 | 88 | 52 | | | | | | | | |
| | 肺腺腫 (%) | 2.2 | 5.9 | 3.4 | 9.6 | | | | | | | | |
| | 肺腺癌 (%) | 9.8 | 15.7 | 18.2 | 13.5 | | | | | | | | |

以上のようにフェンプロパトリン原体のマウスを用いた慢性毒性並びに発癌性試験におけるフェンプロパトリン投与の影響として、600 ppm 群雌で過敏、ヘマトクリット値およびヘモグロビン濃度の低下、ならびに 600ppm 群雄雌において脳重量と腎臓重量の僅かな増加が認められた。病理組織学的検査においては非腫瘍性および腫瘍性病変いずれにもフェンプロパトリン投与に関連した変化は観察されなかった。¹⁾

以上の結果から、本試験における無毒性量は雄、雌とも 150 ppm (雄 13.7 mg/kg/日、雌 16.2 mg/kg/日) と判断した。

1) 申請者注：

投与に関連した変化として 600ppm 群雌でアミロイドおよび肺気管支周囲性リンパ球集簇が認められた。

申請者注：無毒性量について

報告書には記載はなかったため、申請者が無毒性量を記載した。

表1 非腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------|-----------|-------------|----|----|-----|-----|----|----|-----|-----|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 40 | 150 | 600 | 0 | 40 | 150 | 600 |
| 26 週 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | 肺 | 肺胞内マクロファージ | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 慢性肺炎 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | うっ血 | 1 | 0 | 4 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| | | 血管周囲性リンパ球集簇 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | 脾臓 | リンパ球過形成 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | 肝臓 | 肝細胞空胞化 | 1 | 0 | 1 | 1 | 4 | 4 | 3 | 4 |
| | | 肝細胞肥大 | 2 | 2 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 髓外造血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 血管周囲性リンパ球集簇 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 急性炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | 卵巣 | 卵巣嚢の出血 | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 嚢胞 | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 9 | 10 | 10 | 10 | 10 | |
| 甲状腺 | 異所性胸腺 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 52 週 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | 心臓 | 心筋内リンパ球浸潤 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 心筋炎 | 0 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | 肺 | 肺胞内マクロファージ | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 慢性間質性肺炎 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | うっ血 | 1 | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 血管周囲性リンパ球集簇 | 1 | 0 | 4 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 気管支周囲リンパ球集簇 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 胸膜内リンパ球集簇 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 出血 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 虚脱葉 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肺気腫 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 炎症性細胞浸潤 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 鉍質沈着 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腺腫症 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | 担鉄赤血球 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 気管支内異物 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| アミロイド | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |

-: 対象臓器なし

申請者注: Fisherの直接確率検定(片側)の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------|-----------|-------------|----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 40 | 150 | 600 | 0 | 40 | 150 | 600 |
| 52 週 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 8 | 10 | 10 |
| | 脾臓 | リンパ球過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 髄外造血 | 5 | 10* | 10* | 9 | 7 | 8 | 9 | 4 |
| | | 担鉄赤血球 | 2 | 0 | 7* | 2 | 2 | 6* | 8* | 2 |
| | | アミロイド | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | 肝臓 | 肝細胞空胞化 | 2 | 3 | 7* | 4 | 3 | 8* | 6 | 6 |
| | | 肝細胞肥大 | 6 | 1* | 2 | 1* | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 肝細胞好酸性変化 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 髄外造血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 血管周囲性リンパ球集簇 | 2 | 3 | 3 | 2 | 7 | 1** | 1** | 1** |
| | | 混合性炎症性細胞 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 類洞拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | アミロイド | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 炎症を伴う壊死 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | | 壊死 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 嚢胞 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 鉍質沈着線維化域 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | 腎臓 | アミロイド | 1 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| 糸球体腎炎 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| リンパ球集簇 | | 3 | 4 | 4 | 4 | 1 | 2 | 0 | 1 | |
| 間質性線維化 | | 0 | 4* | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 髄質内鉍質沈着 | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 鉍質沈着 | | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 被膜下間質性線維化 | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 皮質の好塩基性尿細管 | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 皮質の尿細管拡張 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 尿細管内好酸性物質 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 間質性腎炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 10 | 10 | 10 | 10 | |
| 卵巣 | 卵巣嚢の拡張 | - | - | - | - | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| | 管状過形成 | - | - | - | - | 5 | 3 | 3 | 1 | |
| | 嚢胞 | - | - | - | - | 3 | 4 | 2 | 5 | |
| | 血管拡張 | - | - | - | - | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| | アミロイド | - | - | - | - | 0 | 0 | 2 | 1 | |
| | 出血性嚢胞 | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 | |

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。*: P < 0.05, **: P < 0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------|-----------|------------------|----|----|-----|-----|----|----|-----|-----|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 40 | 150 | 600 | 0 | 40 | 150 | 600 |
| 52 週 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | - | - | - | - |
| | 精巣 | 萎縮精細管 | 1 | 0 | 0 | 1 | - | - | - | - |
| | | 精子形成低下 | 0 | 0 | 1 | 0 | - | - | - | - |
| | | 顕著な間質細胞 | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| | | 精細管内氈質域 | 1 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| | | 間質性リンパ球集簇 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | - | - | - | - |
| | 精巣上体 | 精子欠損 | 1 | 0 | 1 | 0 | - | - | - | - |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 9 | 10 | 9 | 10 | 9 | 10 | 9 | 10 |
| | 甲状腺 | アミロイド | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| | | 濾胞嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | 副腎 | 顕著なセロイド沈着細胞 | 2 | 1 | 5 | 3 | 1 | 3 | 0 | 1 |
| | | 顕著な紡錘形細胞 | 2 | 3 | 1 | 4 | 7 | 5 | 2* | 1** |
| アミロイド | | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 2 | 1 | |
| 副副腎 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | |
| 78 週 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 12 | 17 | 14 | 19 | 15 | 16 | 14 |
| | 肺 | 肺胞内マクロファージ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 褐色色素沈着肺胞内マクロファージ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 慢性間質性肺炎 | 5 | 2 | 4 | 1 | 4 | 0 | 2 | 3 |
| | | うっ血 | 2 | 0 | 1 | 0 | 5 | 7 | 3 | 4 |
| | | 血管周囲性リンパ球集簇 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| | | 細気管支周囲リンパ球集簇 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 腺腫症 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| | 気管支肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 12 | 17 | 14 | 19 | 15 | 16 | 14 |
| | 脾臓 | リンパ球過形成 | 0 | 2 | 2 | 1 | 1 | 4 | 4 | 2 |
| | | 髄外造血 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| | | 担鉄赤血球 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 |
| | | アミロイド | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 12 | 17 | 14 | 19 | 15 | 16 | 14 |
| | 肝臓 | 肝細胞空胞化 | 1 | 2 | 3 | 1 | 3 | 2 | 5 | 5 |
| | | 肝細胞肥大 | 9 | 7 | 7 | 7 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | 肝細胞好塩基性変化 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 髄外造血 | | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| 血管周囲性リンパ球集簇 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 | |
| 肝白血球増加症 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 胆管周囲炎 | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。*: P < 0.05、**: P < 0.01 Fisher の直接確率検定 (片側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------|-------------|----------------|----|----|-----|-----|----|----|-----|-----|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 40 | 150 | 600 | 0 | 40 | 150 | 600 |
| 78 週 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 12 | 17 | 14 | 19 | 15 | 16 | 14 |
| | 肝臓 | アミロイド | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 |
| | | 炎症を伴う壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 梗塞 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 核内封入体 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 嚢胞状胆管 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 12 | 17 | 14 | 19 | 15 | 16 | 14 |
| | 腎臓 | アミロイド | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 4 | 0 |
| | | 糸球体腎炎 | 2 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | | リンパ球集簇 | 3 | 3 | 4 | 3 | 2 | 6 | 4 | 4 |
| | | 皮質の好塩基性尿細管 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 孤立性嚢胞 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 皮質の嚢胞様尿細管 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 19 | 15 | 16 | 14 |
| | 卵巣 | 卵巣嚢の拡張 | - | - | - | - | 1 | 0 | 2 | 0 |
| | | 嚢胞 | - | - | - | - | 10 | 4 | 5 | 7 |
| | | アミロイド | - | - | - | - | 4 | 1 | 5 | 1 |
| | | 出血性嚢胞 | - | - | - | - | 2 | 0 | 0 | 1 |
| | | 過形成上皮に内張りされた嚢胞 | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 12 | 17 | 14 | - | - | - | - |
| | 精巣 | 萎縮精細管 | 1 | 0 | 0 | 2 | - | - | - | - |
| | | 精子形成低下 | 0 | 3 | 1 | 0 | - | - | - | - |
| | | 精液瘤 | 0 | 1 | 0 | 1 | - | - | - | - |
| | | アミロイド | 0 | 0 | 1 | 0 | | | | |
| | 精巣上体 | 所見\検査動物数 | 15 | 12 | 17 | 14 | - | - | - | - |
| | | 精液瘤 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| リンパ球集簇 | | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | |
| 慢性炎症 | | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 12 | 17 | 14 | 19 | 15 | 16 | 14 | |
| 甲状腺 | 異所性胸腺 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | アミロイド | 1 | 1 | 1 | 0 | 4 | 1 | 4 | 1 | |
| | 濾胞嚢胞 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 12 | 17 | 14 | 19 | 15 | 16 | 14 | |
| 副腎 | 顕著なセロイド沈着細胞 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| | 顕著な紡錘形細胞 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 3 | 1 | |
| | アミロイド | 2 | 2 | 1 | 0 | 4 | 0 | 5 | 1 | |
| | 副副腎 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 担鉄赤血球 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |

-: 対象臓器なし

申請者注: Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------|-----------|------------------|----|----|-----|-----|----|----|-----|-----|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 40 | 150 | 600 | 0 | 40 | 150 | 600 |
| 死亡・ 切迫殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 23 | 31 | 23 | 24 | 23 | 22 | 33 | 28 |
| | 心臓 | 心筋炎 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 |
| | | 心筋内リンパ球 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 心房内血栓 | 1 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | 肉芽腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 23 | 31 | 23 | 24 | 23 | 22 | 33 | 28 |
| | 肺 | 肺胞内マクロファージ | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| | | 褐色色素沈着肺胞内マクロファージ | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 慢性間質性肺炎 | 7 | 3 | 3 | 3 | 3 | 6 | 2 | 7 |
| | | うっ血 | 4 | 5 | 8 | 5 | 6 | 3 | 6 | 9 |
| | | 血管周囲性リンパ球集簇 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 細気管支周囲性リンパ球集簇 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 腺腫症 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | | 血管壁内鈣質沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 気管支肺炎 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 慢性肺炎 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 細気管支炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 23 | 30 | 22 | 24 | 23 | 21 | 33 | 27 |
| | 脾臓 | リンパ過形成 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 3 |
| | | 髓外造血 | 3 | 7 | 7 | 3 | 9 | 2* | 5* | 6 |
| | | 髓外造血低下 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 担鉄赤血球 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 | 1 |
| | | アミロイド | 5 | 1* | 2 | 2 | 2 | 6 | 5 | 5 |
| | | 血管拡張 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 23 | 30 | 22 | 23 | 22 | 21 | 33 | 28 |
| | 肝臓 | 肝細胞空胞化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 6* | 3 |
| | | 肝細胞肥大 | 5 | 8 | 7 | 7 | 1 | 2 | 1 | 1 |
| | | 肝細胞好酸性変化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 肝細胞好塩基性変化 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 髓外造血 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 1 | 2 | 1 |
| | | 血管周囲性リンパ球集簇 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | | 肝白血球増加症 | 1 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 3 |
| | | 担鉄赤血球を伴う線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 胆管周囲炎 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | アミロイド | 6 | 2 | 4 | 4 | 4 | 6 | 8 | 10 |
| 炎症を伴う壊死 | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 壊死 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | |
| 肝細胞壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | | |
| 梗塞 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*：P < 0.05 Fisher の直接確率検定 (片側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------|-----------|----------------|----|----|-----|-----|----|----|-----|-----|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 40 | 150 | 600 | 0 | 40 | 150 | 600 |
| 死亡・ 切迫殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 23 | 30 | 22 | 23 | 22 | 21 | 33 | 28 |
| | 肝臓 | 核内封入体 | 2 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 隣接の脂肪壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 23 | 31 | 23 | 24 | 23 | 22 | 33 | 28 |
| | 腎臓 | アミロイド | 7 | 3 | 2 | 4 | 3 | 2 | 7 | 8 |
| | | 糸球体腎炎 | 1 | 2 | 3 | 1 | 4 | 7 | 4 | 4 |
| | | リンパ球集簇 | 0 | 4 | 2 | 1 | 5 | 3 | 5 | 3 |
| | | 皮質の好塩基性尿細管 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腎盂拡張 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 皮質の尿細管拡張 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腎盂腎炎 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 乳頭壊死 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 皮質嚢胞 | 0 | 2 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 皮質の嚢胞様尿細管 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 皮質尿細管上皮の褐色色素沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 尿細管円柱 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 尿細管内鉍質沈着 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 23 | 20 | 33 | 28 |
| | 卵巣 | 卵巣嚢の拡張 | - | - | - | - | 1 | 3 | 1 | 1 |
| | | 管状過形成 | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 嚢胞 | - | - | - | - | 9 | 10 | 13 | 4* |
| | | アミロイド | - | - | - | - | 4 | 6 | 11 | 10 |
| | | 出血性嚢胞 | - | - | - | - | 3 | 2 | 3 | 4 |
| | | 出血 | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 血栓 | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 膿瘍 | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 動脈炎 | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 23 | 31 | 23 | 24 | - | - | - | - |
| 精巣 | 萎縮精細管 | 1 | 0 | 1 | 1 | - | - | - | - | |
| | 精子形成低下 | 2 | 0 | 1 | 1 | - | - | - | - | |
| | アミロイド | 2 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - | |
| | 精細管内鉍質域 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - | |
| 膿瘍 | 0 | 0 | 1 | 0 | - | - | - | - | | |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 23 | 31 | 23 | 24 | - | - | - | - | |
| 精巣上体 | 精液瘤 | 0 | 0 | 0 | 1 | - | - | - | - | |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 23 | 30 | 23 | 24 | 23 | 22 | 33 | 28 | |
| 甲状腺 | 異所性胸腺 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| | アミロイド | 6 | 2 | 4 | 4 | 4 | 7 | 8 | 11 | |
| | 肉芽組織 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |

- : 対象臓器なし

申請者注 : 申請者が統計検定を実施した。* : P < 0.05 Fisher の直接確率検定 (片側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------|-----------|------------------|----|----|-----|-----|----|----|-----|-----|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 40 | 150 | 600 | 0 | 40 | 150 | 600 |
| 死亡・ 切迫殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 23 | 30 | 22 | 23 | 23 | 19 | 33 | 27 |
| | 副腎 | 顕著なセロイド沈着細胞 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | 顕著な紡錘形細胞 | 0 | 1 | 0 | 1 | 5 | 1 | 3 | 5 |
| | | アミロイド | 6 | 2 | 4 | 4 | 4 | 7 | 9 | 10 |
| | | 髓質過形成 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肉芽組織を伴う広範な壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 22 | 31 | 22 | 24 | 22 | 22 | 33 | 27 | |
| 下垂体 | うっ血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 最終屠殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 28 | 21 | 29 | 28 | 29 | 29 | 19 | 24 |
| | 心臓 | 心房内血栓 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 28 | 21 | 29 | 28 | 29 | 29 | 19 | 24 |
| | 肺 | 肺胞内マクロファージ | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 褐色色素沈着肺胞内マクロファージ | 2 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| | | 慢性間質性肺炎 | 7 | 7 | 9 | 7 | 11 | 11 | 4 | 7 |
| | | うっ血 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管周囲性リンパ球集簇 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 細気管支周囲性リンパ球集簇 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | 5* |
| | | 気管支周囲性リンパ球集簇 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 胸膜下リンパ球集簇 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | | 出血 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | | 虚脱葉 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腺腫症 | 1 | 2 | 5 | 2 | 3 | 4 | 0 | 5 |
| | | 胸膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | 気管支肺炎 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 慢性肺炎 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | 細気管支炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 細気管支内粘液貯留 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 細気管支過形成 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 28 | 21 | 29 | 28 | 29 | 29 | 19 | 24 |
| | 脾臓 | リンパ過形成 | 1 | 4 | 1 | 3 | 6 | 4 | 3 | 5 |
| | | 髓外造血 | 1 | 0 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 0 |
| | | 拒鉄赤血球 | 2 | 3 | 1 | 0 | 8 | 7 | 6 | 13* |
| | | アミロイド | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| | | 細網細胞過形成 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 被膜の肥厚 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 血管拡張 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

- : 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。*: P < 0.05 Fisherの直接確率検定(片側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------|-----------|-------------|----|----|-----|-----|----|-----|-----|-----|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 40 | 150 | 600 | 0 | 40 | 150 | 600 |
| 最終 屠殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 28 | 21 | 29 | 28 | 29 | 29 | 19 | 24 |
| | 肝臓 | 肝細胞空胞化 | 3 | 5 | 8 | 6 | 18 | 14 | 11 | 17 |
| | | 肝細胞肥大 | 16 | 12 | 18 | 13 | 0 | 3 | 1 | 1 |
| | | 肝細胞好酸性変化 | 2 | 3 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 肝細胞好塩基性変化 | 3 | 0 | 2 | 3 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | | 髓外造血 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 3 | 0 | 1 |
| | | 血管周囲性リンパ球集簇 | 0 | 1 | 1 | 0 | 4 | 3 | 2 | 3 |
| | | 肝白血球増加症 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 担鉄赤血球を伴う線維化 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 類洞拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | アミロイド | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 4 |
| | | 炎症を伴う壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | 梗塞 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 核内封入体 | 6 | 5 | 3 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 嚢胞状胆管 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | | 血管拡張 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 癒着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 再生性過形成 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 28 | 21 | 29 | 28 | 29 | 29 | 19 | 24 |
| | 腎臓 | アミロイド | 5 | 2 | 2 | 5 | 2 | 2 | 2 | 8* |
| | | 糸球体腎炎 | 1 | 1 | 4 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | リンパ球集簇 | 7 | 5 | 4 | 3 | 7 | 6 | 4 | 6 |
| | | 皮質の好塩基性尿細管 | 2 | 4 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 嚢胞状糸球体 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 皮質の尿細管拡張 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 皮質嚢胞 | 3 | 2 | 3 | 6 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| | | 孤立性嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 貯留嚢胞 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮質癒着 | | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| 皮質の萎縮性尿細管 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 皮質膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 29 | 29 | 19 | 23 | |
| 卵巣 | 血管拡張 | - | - | - | - | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| | 管状過形成 | - | - | - | - | 0 | 1 | 1 | 0 | |
| | 嚢胞 | - | - | - | - | 10 | 16 | 12* | 14 | |
| | アミロイド | - | - | - | - | 2 | 2 | 1 | 4 | |
| | 出血性嚢胞 | - | - | - | - | 1 | 0 | 1 | 1 | |

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。*: P < 0.05 Fisherの直接確率検定 (片側)

表 1 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------|-----------|----------------------|----|----|-----|-----|----|----|-----|-----|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 40 | 150 | 600 | 0 | 40 | 150 | 600 |
| 最終 屠殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 29 | 29 | 19 | 23 |
| | 卵巣 | 過形成上皮に内張りされた嚢胞 | - | - | - | - | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 出血痕 | - | - | - | - | 0 | 0 | 2 | 0 |
| | | 血栓 | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | リンパ球集簇 | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 28 | 21 | 29 | 28 | - | - | - | - |
| | 精巣 | 精子形成低下 (円形精子細胞以降) | 0 | 1 | 0 | 1 | - | - | - | - |
| | | 萎縮精細管 | 5 | 2 | 2 | 4 | - | - | - | - |
| | | 精子形成低下 | 0 | 0 | 0 | 3 | - | - | - | - |
| | | 精細管内鈣質域 | 1 | 0 | 0 | 1 | - | - | - | - |
| | | 精子肉芽腫 | 0 | 0 | 1 | 0 | - | - | - | - |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 28 | 21 | 29 | 28 | - | - | - | - |
| | 精巣上体 | 精液瘤 | 0 | 0 | 0 | 1 | - | - | - | - |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 28 | 21 | 29 | 28 | 29 | 29 | 19 | 24 |
| | 甲状腺 | 異所性胸腺 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | アミロイド | 5 | 0 | 2 | 4 | 2 | 2 | 1 | 6 |
| | | 濾胞嚢胞 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | リンパ球浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 26 | 20 | 29 | 28 | 29 | 29 | 19 | 23 |
| | 副腎 | 顕著なセロイド沈着細胞 | 3 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 顕著な紡錘形細胞 | | 6 | 3 | 4 | 1* | 9 | 12 | 9 | 5 | |
| アミロイド | | 5 | 0* | 1 | 6 | 2 | 2 | 1 | 7* | |
| 空胞化皮質細胞 | | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 髓質過形成 | | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 皮質細胞過形成 | | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 皮質の萎縮 | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | | |
| 全動物 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 51 | 52 | 52 | 52 | 52 | 51 | 52 | 52 |
| | 心臓 | 心筋炎 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 |
| | | 心筋内リンパ球 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 心房内血栓 | 2 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | 肉芽腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 51 | 52 | 52 | 52 | 52 | 51 | 52 | 52 |
| | 肺 | 肺胞内マクロファージ | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| | | 褐色色素沈着肺胞内マクロファージ | 2 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| | | 慢性間質性肺炎 | 14 | 10 | 12 | 10 | 14 | 17 | 6* | 14 |
| | | うっ血 | 4 | 5 | 9 | 5 | 7 | 3 | 6 | 9 |

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。*: P < 0.05 Fisher の直接確率検定 (片側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------|-----------|---------------|----|----|-----|-----|----|----|-----|-----|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 40 | 150 | 600 | 0 | 40 | 150 | 600 |
| 全動物 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 51 | 52 | 52 | 52 | 52 | 51 | 52 | 52 |
| | 肺 | 血管周囲性リンパ球集簇 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | 細気管支周囲性リンパ球集簇 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 2 | 5* |
| | | 気管支周囲性リンパ球集簇 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 胸膜下リンパ球集簇 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | | 出血 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | | 虚脱葉 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腺腫症 | 2 | 3 | 6 | 4 | 5 | 5 | 1 | 5 |
| | | 胸膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | 血管壁内鉍質沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 気管支肺炎 | 0 | 1 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 慢性肺炎 | 3 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | 細気管支炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 細気管支内粘液貯留 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 細気管支過形成 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 51 | 51 | 51 | 52 | 52 | 50 | 52 | 51 |
| | 脾臓 | リンパ過形成 | 2 | 4 | 2 | 3 | 7 | 5 | 3 | 8 |
| | | 髓外造血 | 4 | 7 | 9 | 5 | 11 | 5 | 8 | 6 |
| | | 髓外造血低下 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 担鉄赤血球 | 3 | 4 | 1 | 0 | 9 | 9 | 9 | 14 |
| | | アミロイド | 6 | 2 | 3 | 2 | 3 | 6 | 5 | 7 |
| | | 細網細胞過形成 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 被膜の肥厚 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管拡張 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 50 | 52 | 52 |
| | 肝臓 | 肝細胞空胞化 | 3 | 5 | 8 | 6 | 18 | 17 | 17 | 20 |
| | | 肝細胞肥大 | 21 | 20 | 25 | 20 | 1 | 5 | 2 | 2 |
| | | 肝細胞好酸性変化 | 2 | 3 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | 肝細胞好塩基性変化 | 4 | 0 | 2 | 4 | 1 | 2 | 1 | 0 |
| | | 髓外造血 | 1 | 4 | 1 | 2 | 4 | 4 | 2 | 2 |
| | | 血管周囲性リンパ球集簇 | 0 | 3 | 1 | 0 | 4 | 5 | 2 | 3 |
| | | 肝白血球増加症 | 3 | 2 | 3 | 2 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| | | 担鉄赤血球を伴う線維化 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 類洞拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 胆管周囲炎 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | アミロイド | 7 | 2 | 5 | 5 | 5 | 6 | 9 | 14* |
| 炎症を伴う壊死 | | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| 壊死 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | |

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*：P < 0.05 Fisherの直接確率検定 (片側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------------|-----------|----------------|----|----|-----|-----|----|----|-----|------|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 40 | 150 | 600 | 0 | 40 | 150 | 600 |
| 全動物 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 50 | 52 | 52 |
| | 肝臓 | 肝細胞壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 梗塞 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 核内封入体 | 8 | 7 | 3 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 嚢胞状胆管 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | | 血管拡張 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 隣接の脂肪壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 癒着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 再生性過形成 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 51 | 52 | 52 | 52 | 52 | 51 | 52 | 52 |
| | 腎臓 | アミロイド | 12 | 5 | 4* | 9 | 5 | 4 | 9 | 16** |
| | | 糸球体腎炎 | 2 | 3 | 7 | 3 | 5 | 7 | 5 | 4 |
| | | リンパ球集簇 | 7 | 9 | 6 | 4 | 12 | 9 | 9 | 9 |
| | | 皮質の好塩基性尿細管 | 3 | 4 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 嚢胞状糸球体 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腎盂拡張 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 皮質の尿細管拡張 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腎盂腎炎 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 乳頭壊死 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 皮質嚢胞 | 3 | 4 | 5 | 6 | 3 | 1 | 0 | 0 |
| | | 孤立性嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 貯留嚢胞 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 皮質の嚢胞様尿細管 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 皮質癒痕 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 皮質尿細管上皮の褐色色素沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 皮質の萎縮性尿細管 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 尿細管円柱 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 尿細管内鉍質沈着 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 皮質膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 52 | 49 | 52 | 51 |
| | 卵巣 | 卵巣嚢の拡張 | - | - | - | - | 1 | 3 | 1 | 1 |
| | | 血管拡張 | - | - | - | - | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 管状過形成 | - | - | - | - | 0 | 1 | 2 | 0 |
| 嚢胞 | | - | - | - | - | 19 | 26 | 25 | 18 | |
| アミロイド | | - | - | - | - | 6 | 8 | 12 | 14* | |
| 出血性嚢胞 | | - | - | - | - | 4 | 2 | 4 | 5 | |
| 過形成上皮に内張りされた嚢胞 | | - | - | - | - | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| 出血 | | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 1 | |

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*：P < 0.05、**：P < 0.01 Fisher の直接確率検定 (片側)

表 1 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------|-----------|----------------------|----|-----|-----|-----|----|----|-----|------|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 40 | 150 | 600 | 0 | 40 | 150 | 600 |
| 全 動 物 | 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 52 | 49 | 52 | 51 |
| | 卵巣 | 出血痕 | - | - | - | - | 0 | 0 | 2 | 0 |
| | | 血栓 | - | - | - | - | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | | 膿瘍 | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 動脈炎 | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | リンパ球集簇 | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 51 | 52 | 52 | 52 | - | - | - | - |
| | 精巣 | 精子形成低下 (円形精子細胞以降) | 0 | 1 | 0 | 1 | - | - | - | - |
| | | 萎縮精細管 | 6 | 2 | 3 | 5 | - | - | - | - |
| | | 精子形成低下 | 2 | 0 | 1 | 4 | - | - | - | - |
| | | 精細管内鉍質域 | 1 | 1 | 0 | 1 | - | - | - | - |
| | | 膿瘍 | 0 | 0 | 1 | 0 | - | - | - | - |
| | | 精子肉芽腫 | 0 | 0 | 1 | 0 | - | - | - | - |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 51 | 52 | 52 | 52 | - | - | - | - |
| | 精巣上体 | 精液瘤 | 0 | 0 | 0 | 2 | - | - | - | - |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 51 | 51 | 52 | 52 | 52 | 51 | 52 | 52 |
| | 甲状腺 | 異所性胸腺 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| | | アミロイド | 11 | 2** | 6 | 8 | 6 | 9 | 9 | 17** |
| | | 濾胞嚢胞 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肉芽組織 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | リンパ球浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 49 | 50 | 51 | 51 | 52 | 48 | 52 | 50 |
| | 副腎 | 顕著なセロイド沈着細胞 | 5 | 0* | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| | | 顕著な紡錘形細胞 | 6 | 4 | 4 | 2 | 14 | 13 | 12 | 10 |
| | | アミロイド | 11 | 2** | 5 | 10 | 6 | 9 | 10 | 17** |
| 空胞化皮質細胞 | | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 髓質過形成 | | 3 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 皮質細胞過形成 | | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 皮質の萎縮 | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 肉芽組織を伴う広範な壊死 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | | |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 52 | 51 | 51 | 51 | 51 | 52 | 50 | |
| 下垂体 | うっ血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。*: P < 0.05、**: P < 0.01 Fisher の直接確率検定 (片側)

表2 腫瘍性病変

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------|-----------|-------------|----------|----|-----|-----|----|----|-----|-----|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 40 | 150 | 600 | 0 | 40 | 150 | 600 |
| 26 週 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | 肺 | 肺腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 52 週 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | 肺 | 肺腺腫(B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | | 肺腺癌(M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | 肝臓 | 肝細胞腺腫(B) | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肝細胞癌(M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管腫(B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | 副腎 | 褐色細胞腫(B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 脳 | 脈絡叢乳頭腫(B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 78 週 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 |
| | リンパ細網系 | リンパ肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| | | 細網細胞肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 12 | 17 | 14 | 19 | 15 | 16 |
| | 肺 | 肺腺腫(B) | 1 | 2 | 4 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| | | 多発性肺腺腫(B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肺腺癌(M) | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| | | 多発性肺腺癌(M) | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 12 | 17 | 14 | 19 | 15 | 16 | 14 |
| | 肝臓 | 肝細胞腺腫(B) | 3 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 多発性肝細胞腺腫(B) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肝細胞癌(M) | 1 | 2 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 多発性肝細胞癌(M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管腫(B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 12 | 17 | 14 | 19 | 15 | 16 | 14 |
| | 脾臓 | 血管腫(B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 12 | 17 | 14 | 19 | 15 | 16 | 14 |
| | 膵臓 | 島細胞腺腫(B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 19 | 15 | 16 | 14 |
| | 卵巣 | 顆粒膜細胞腫(B) | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 19 | 15 | 16 | 14 | |
| 子宮 | 平滑筋腫(B) | - | - | - | - | 1 | 0 | 1 | 1 | |
| | 子宮内膜肉腫(M) | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 | |

- : 対象臓器なし

注) (B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

* 検定を行ったが、有意差は認められなかった。

表2 腫瘍性病変(続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------|-----------------|------------|----|----|-----|-----|----|----|-----|-----|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 40 | 150 | 600 | 0 | 40 | 150 | 600 |
| 78 週 | 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 19 | 15 | 16 | 14 |
| | 子宮頸部 | 平滑筋腫(B) | - | - | - | - | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 12 | 17 | 14 | 19 | 15 | 16 | 14 |
| | 副腎 | 悪性褐色細胞腫(M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 15 | 12 | 17 | 14 | 19 | 15 | 16 | 14 |
| | ハーダー腺 | ハーダー腺腺腫(B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | 皮下組織塊 (悪性) | 皮下骨肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 死亡・ 切迫殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 4 | 7 | 3 | 3 | 5 | 9 | 10 | 5 |
| | リンパ細網系 | リンパ肉腫(M) | 2 | 4 | 1 | 1 | 3 | 5 | 9 | 2 |
| | | 細網細胞肉腫(M) | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 3 |
| | | リンパ性白血病(M) | 2 | 2 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| | | 骨髄性白血病(M) | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 23 | 31 | 23 | 24 | 23 | 22 | 33 | 28 |
| | 肺 | 肺腺腫(B) | 1 | 2 | 1 | 3 | 1 | 3 | 3 | 0 |
| | | 多発性肺腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 肺腺癌(M) | 1 | 2 | 5 | 0 | 0 | 2 | 3 | 3 |
| | | 多発性肺腺癌(M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 23 | 30 | 22 | 23 | 22 | 21 | 33 | 28 |
| | 肝臓 | 肝細胞腺腫(B) | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 肝細胞癌(M) | 3 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 多発性肝細胞癌(M) | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管腫(B) | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 多発性血管腫(B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 23 | 30 | 22 | 24 | 23 | 21 | 33 | 27 |
| | 脾臓 | 血管腫(B) | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 23 | 31 | 23 | 24 | 23 | 22 | 33 | 28 |
| 腎臓 | 腎腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 23 | 20 | 33 | 28 | |
| 卵巣 | 顆粒膜細胞腫(B) | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | 黄体顆粒膜細胞腫(2ヶ)(B) | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | 乳頭囊腫腺腫(B) | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 1 | |

-: 対象臓器なし

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

※検定を行ったが、有意差は認められなかった。

表2 腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------------------------|---------------|--------------|----------|----|-----|-----|----|----|-----|-----|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 40 | 150 | 600 | 0 | 40 | 150 | 600 |
| 死 亡 ・ 切 迫 殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 23 | 21 | 33 | 28 |
| | 子宮 | 平滑筋腫(B) | - | - | - | - | 1 | 0 | 2 | 1 |
| | | 子宮腺癌(M) | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 子宮内膜肉腫(M) | - | - | - | - | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | | 血管腫(B) | - | - | - | - | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 腫 | 血管肉腫(M) | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 23 | 30 | 23 | 24 | 23 | 22 | 33 | 28 |
| | 甲状腺 | 濾胞細胞腺腫(B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 23 | 30 | 22 | 23 | 23 | 19 | 33 | 27 |
| | 副腎 | 褐色細胞腫(2ヶ)(B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 副腎皮質癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 23 | 31 | 22 | 21 | 22 | 21 | 29 | 25 |
| | 胃 | 扁平上皮乳頭腫(B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 24 | 31 | 23 | 24 | 23 | 22 | 33 | 28 |
| | 皮膚 | 扁平上皮乳頭腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 24 | 30 | 23 | 24 | 23 | 22 | 33 | 28 |
| | ハーダー腺 | ハーダー腺腺腫(B) | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 0 | 1 | 3 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| | 頭部 | 扁平上皮癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 皮下組織塊 (良性) | 皮下血管腫(B) | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 臓器 | 所見\検査動物数 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 | 4 | 5 |
| | 皮下組織塊 (悪性) | 乳腺腺癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 5 | 1 |
| | | 乳腺腺棘細胞腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 皮下線維肉腫(M) | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 扁平上皮癌(M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 最 終 屠 殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4 | 2 | 0 |
| | リンパ細網系 | リンパ肉腫(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 | 0 | 0 |
| | | 細網細胞肉腫(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| | | 臓器 | 所見\検査動物数 | 28 | 21 | 29 | 28 | 29 | 29 | 19 |
| | 肺 | 肺腺腫(B) | 4 | 4 | 4 | 6 | 1 | 3 | 3 | 1 |
| 多発性肺腺腫(B) | | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 | |
| 肺腺癌(M) | | 0 | 2 | 7 | 5 | 1 | 5 | 1 | 1 | |
| 多発性肺腺癌(M) | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

- : 対象臓器なし

注) (B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

※ 検定を行ったが、有意差は認められなかった。

表2 腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------|------------|-----------------|----|----|-----|-----|----|----|-----|-----|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 40 | 150 | 600 | 0 | 40 | 150 | 600 |
| 最終 屠殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 28 | 21 | 29 | 28 | 29 | 29 | 19 | 24 |
| | 肝臓 | 良性肝細胞腫瘍(B) | 1 | 2 | 4 | 4 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| | | 多発性良性肝細胞腫瘍(B) | 0 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 悪性肝細胞腫瘍(M) | 4 | 3 | 6 | 4 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 多発性悪性肝細胞腫瘍(M) | 3 | 0 | 5 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管腫(B) | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 胆管癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 28 | 21 | 29 | 28 | 29 | 29 | 19 | 24 |
| | 脾臓 | 血管腫(B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | 多発性血管腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 血管肉腫(M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 28 | 21 | 29 | 28 | 29 | 29 | 19 | 24 |
| | 腎臓 | 腎腺癌(M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 29 | 29 | 19 | 23 |
| | 卵巣 | 顆粒膜細胞腫(B) | - | - | - | - | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | | 黄体顆粒膜細胞腫(B) | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 黄体顆粒膜細胞腫(2ヶ)(B) | - | - | - | - | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | | 卵管腺腫(B) | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 卵巣乳頭嚢腺癌(M) | - | - | - | - | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 29 | 29 | 19 | 24 |
| | 子宮 | 平滑筋腫(B) | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 子宮内膜肉腫(M) | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 腫 | 扁平上皮癌(M) | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 28 | 21 | 29 | 28 | - | - | - | - | |
| 精巣 | 間細胞腫(B) | 0 | 1 | 0 | 2 | - | - | - | - | |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 28 | 21 | 29 | 28 | 29 | 29 | 19 | 24 | |
| 甲状腺 | 濾胞細胞腺腫(B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 26 | 20 | 29 | 28 | 29 | 29 | 19 | 23 | |
| 副腎 | 褐色細胞腫(B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 副腎皮質腺腫(B) | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 28 | 21 | 29 | 27 | 29 | 29 | 19 | 23 | |
| 下垂体 | 前葉の腺腫(B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 28 | 21 | 29 | 28 | 29 | 29 | 19 | 24 | |
| 皮膚 | 扁平上皮乳頭腫(B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

- : 対象臓器なし

注) (B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

※検定を行ったが、有意差は認められなかった。

表2 腫瘍性病変(続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------|---------------|----------------|----|----|-----|-----|----|----|-----|-----|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 40 | 150 | 600 | 0 | 40 | 150 | 600 |
| 最終 屠殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 28 | 21 | 29 | 28 | 29 | 29 | 19 | 24 |
| | ハーダー腺 | ハーダー腺腺腫(B) | 2 | 4 | 3 | 4 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| | | ハーダー腺腺腫(2ヶ)(B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 2 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 尾部 | 皮下線維肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 脂肪組織 | 低分化癌(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 皮膚組織塊 | 皮膚線維腫(B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 皮下組織塊 (良性) | 皮下血管腫(B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| | 皮下組織塊 (悪性) | 乳腺腺癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| | | 皮下線維肉腫(M) | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 皮下血管肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 全動物 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 6 | 7 | 3 | 3 | 7 | 13 | 12 | 5 |
| | リンパ系 | リンパ肉腫(M) | 3 | 4 | 1 | 1 | 5 | 8 | 9 | 2 |
| | | 細網細胞肉腫(M) | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 3 |
| | | リンパ性白血病(M) | 2 | 2 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| | | 骨髄性白血病(M) | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 51 | 52 | 52 | 52 | 52 | 51 | 52 | 52 |
| | 肺 | 肺腺腫(B) | 5 | 6 | 5 | 9 | 2 | 6 | 6 | 1 |
| | | 多発性肺腺腫(B) | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 2 | 0 | 1 |
| | | 肺腺癌(M) | 1 | 4 | 12 | 5 | 1 | 7 | 4 | 4 |
| | | 多発性肺腺癌(M) | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 50 | 52 | 52 |
| | 肝臓 | 良性肝細胞腺腫(B) | 2 | 2 | 7 | 4 | 1 | 0 | 1 | 3 |
| | | 多発性肝細胞腺腫(B) | 0 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肝細胞癌(M) | 7 | 4 | 8 | 6 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | 多発性肝細胞癌(M) | 5 | 2 | 6 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管腫(B) | | 0 | 1 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 多発性血管腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | 胆管癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |

注) (B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍
 * 検定を行ったが、有意差は認められなかった。

表2 腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------|------------|-----------------|----|----|-----|-----|----|----|-----|-----|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 40 | 150 | 600 | 0 | 40 | 150 | 600 |
| 全 動 物 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 51 | 51 | 51 | 52 | 52 | 50 | 52 | 51 |
| | 脾臓 | 血管腫(B) | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | 多発性血管腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 血管肉腫(M) | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 51 | 52 | 52 | 52 | 52 | 51 | 52 | 52 |
| | 腎臓 | 腎腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腎腺癌(M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 52 | 49 | 52 | 51 |
| | 卵巣 | 顆粒膜細胞腫(B) | - | - | - | - | 1 | 2 | 0 | 0 |
| | | 黄体顆粒膜細胞腫(B) | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 黄体顆粒膜細胞腫(2ヶ)(B) | - | - | - | - | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | | 卵管腺腫(B) | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 卵巣乳頭嚢腺癌(M) | - | - | - | - | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 乳頭嚢腺腫(B) | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 52 | 50 | 52 | 52 |
| | 子宮 | 平滑筋腫(B) | - | - | - | - | 2 | 0 | 2 | 1 |
| | | 子宮腺癌(M) | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 子宮内膜肉腫(M) | - | - | - | - | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | | 血管腫(B) | - | - | - | - | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 膣 | 血管肉腫(M) | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 扁平上皮癌(M) | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 51 | 52 | 52 | 52 | - | - | - | - |
| | 精巣 | 間細胞腫(B) | 0 | 1 | 0 | 2 | - | - | - | - |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 51 | 51 | 52 | 52 | 52 | 51 | 52 | 52 |
| | 甲状腺 | 濾胞細胞腺腫(B) | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 49 | 50 | 51 | 51 | 52 | 48 | 52 | 50 |
| | 副腎 | 褐色細胞腫(B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 褐色細胞腫(2ヶ)(B) | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 副腎皮質腺腫(B) | | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 副腎皮質癌(M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 52 | 51 | 51 | 51 | 51 | 52 | 50 | |
| 下垂体 | 前葉の腺腫(B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 51 | 52 | 51 | 49 | 51 | 50 | 48 | 49 | |
| 胃 | 扁平上皮乳頭腫(B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

- : 対象臓器なし

注) (B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

※ 検定を行ったが、有意差は認められなかった。

表2 腫瘍性病変 (続き)

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------|---------------|----------------|----|----|-----|-----|----|----|-----|-----|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 40 | 150 | 600 | 0 | 40 | 150 | 600 |
| 全 動 物 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 | 51 | 52 | 52 |
| | 皮膚 | 扁平上皮乳頭腫(B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 52 | 51 | 52 | 52 | 52 | 51 | 52 | 52 |
| | ハーダー腺 | ハーダー腺腺腫(B) | 2 | 5 | 4 | 4 | 1 | 2 | 0 | 2 |
| | | ハーダー腺腺腫(2ヶ)(B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 11 | 11 | 13 | 11 | 10 | 10 | 12 | 10 |
| | 頭部 | 扁平上皮癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 3 | 0 | 3 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| | 尾部 | 皮下線維肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | 脂肪組織 | 低分化癌(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 皮膚組織塊 | 皮膚線維腫(B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 皮下組織塊 (良性) | 皮下血管腫(B) | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見\検査動物数 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 5 | 6 | 2 |
| | 皮下組織塊 (悪性) | 乳腺腺癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 6 | 2 |
| | | 乳腺腺棘細胞腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 皮下線維肉腫(M) | 1 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 皮下血管肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 扁平上皮癌(M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 合 計 | 検査動物数 | | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 |
| | 腫瘍数 | 良性 | 12 | 21 | 25 | 33 | 15 | 14 | 13 | 12 |
| | | 悪性 | 23 | 28 | 34 | 21 | 12 | 31 | 28 | 15 |
| | 腫瘍総数 | | 35 | 49 | 59 | 54 | 27 | 45 | 41 | 27 |
| | 担腫瘍動物数 | 良性 | 12 | 21 | 25 | 33 | 15 | 14 | 13 | 12 |
| | | 悪性 | 21 | 21 | 31 | 18 | 12 | 31 | 28 | 15 |
| 担腫瘍動物数 | | 33 | 42 | 56 | 51 | 27 | 45 | 41 | 27 | |

注) (B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍
 * 検定を行ったが、有意差は認められなかった。

(3) フェンプロパトリン原体のイヌにおける慢性毒性試験

(資料 7-3)

試験機関: Hazleton Laboratories America Inc.

報告書作成年: 1984年

検体: フェンプロパトリン原体

検体純度:

供試動物: ビーグル犬、4~6ヵ月齢、(投与開始時体重; 雄 5.5~11.6 kg、雌 5.8~7.5 kg)、
1群雌雄各4匹

投与期間: 52週間 (投与期間 1983年2月3日~1984年2月2日)

投与方法: 検体を0、100、250および750 ppmの濃度で含有する飼料を52週間にわたって
摂食させた。飼料は毎週1回調製した。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率: 試験期間中、全動物について1日2回、死亡・瀕死の有無を調べ、
一般症状、行動、排便および毒性・薬理学的影響を示す症状については1日1
回調べた。中毒症状として、250および750 ppm投与群の雌雄に振戦が認められ
た。また、750 ppm投与群の雌雄では歩行失調が投与期間を通じて散見され、自
発運動量の減少がみられた。死亡例は750 ppm投与群の雄1例のみ第32週に認
められた。

体重変化: 個体別体重は、投与開始3週間前と投与開始日に記録し、その後は最初の16週
間は毎週、それ以降は4週間毎に記録した。

750 ppm投与群雄では、第10週から投与終了時まで、また、同群雌では投与期
間を通じて、その平均体重は対照群に比べて低値傾向が認められた。

摂餌量: 投与開始後、最初の16週間は毎週、それ以降は4週間毎に記録した。

各投与群と対照群の間に有意な差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を以下に示した。

| 投与群 (ppm) | | 対照 | 100 | 250 | 750 |
|-------------------------------|---|----|------|------|------|
| フェンプロパトリン 摂取量 (mg/kg/日) | 雄 | — | 2.92 | 7.65 | 23.2 |
| | 雌 | — | 2.79 | 6.97 | 23.4 |

申請者注：フェンプロパトリン摂取量は次のように算出した。

第16週以降の検体摂取量が4週毎に測定されているので、第1～16週の検体摂取量を4週毎の平均値に換算し、第16週以降の測定値と合計した後、平均値を求めた。

血液学的検査：投与開始前(-2週)および投与開始後第13、26、52週に全動物(1晩絶食、絶水)を対象として、頸静脈から採血し、白血球数、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、血小板数を測定し、白血球および赤血球の形態を観察した。

尚、白血球分類は対照群と750 ppm投与群を対象とし、両者に大きな差が認められた場合のみ、100および250 ppm投与群について行った。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

| 項目 | 検査時期 | 雄 | | | 雌 | | |
|----------|------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | 投与群 (ppm) | | | | | |
| | | 100 | 250 | 750 | 100 | 250 | 750 |
| 赤血球数 | 26週 | 104 | 93 | ↓85 | 99 | 94 | 94 |
| ヘモグロビン濃度 | 26週 | 99 | 92 | ↓84 | 94 | 94 | 93 |
| ヘマトクリット値 | 13週 | 96 | 93 | ↓85 | 94 | 96 | 91 |
| | 26週 | 99 | 92 | ↓84 | 95 | 94 | 92 |

Dunnettのt-検定 ↑↓: p < 0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

750 ppm投与群雄において、第13および26週にヘマトクリット値、26週に赤血球数およびヘモグロビン濃度の低値が認められたが、いずれの項目においても一貫した変化は認められず、毒性学的意義はないと考えられた(申請者注²)。

血液生化学検査：血液学的検査と同時期に同じ動物を対象として採取した血液から血清を

申請者注²：赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の変動について

報告書中では「これらの数値はいずれも、実施ラボにおいて過去に得られた本動物種対照値の変動範囲内にあった」と考察されているが、当該変化は52週時検査では影響がなく、一貫性がないこと、造血系組織への影響がないこと、また、摂餌量にも異常が認められていないことから、偶発的な変動であると考えられた。

用いて、ナトリウム、カリウム、クロール、総蛋白、アルブミン、グロブリン、カルシウム、総ビリルビン、尿素窒素、糖、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、磷、クレアチニン、クレアチンホスホキナーゼ、総コレステロール、 γ -グルタミルトランスぺプチターゼ (γ -GTP) を測定し、また、血漿コリンエステラーゼ活性を測定した。対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

| 項目 | 検査時期 | 雄 | | | 雌 | | |
|-----------------------|------|-----------|-----|------|-----|------|------|
| | | 投与群 (ppm) | | | | | |
| | | 100 | 250 | 750 | 100 | 250 | 750 |
| 糖 | 26週 | 107 | 106 | 112 | 99 | ↑115 | 110 |
| | 52週 | 103 | 113 | ↑123 | 105 | ↑111 | ↑118 |
| 磷 | 13週 | 82 | 89 | 92 | 98 | ↑116 | 98 |
| クレアチニン | 26週 | 104 | 97 | 113 | 87 | ↑130 | 119 |
| γ -GTP (MU/ML) | 26週 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | ↑3 |

Dunnett の t-検定 ↑ ↓ : p < 0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値 (γ -GTP のみ測定値)

いずれの検査項目にも一貫した傾向や変化は認められなかった (申請者注³)。

尿検査: 投与開始前 (-2 週) および投与開始後第 13、26、52 週に各群全例 (一晚絶食、絶水) を対象として尿を採取し、外観、量、比重、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、沈渣および還元性物質について検査した。

いずれの投与群においても特記すべき変化はみられなかった。

申請者注³: 糖の高値について

投与開始後第 52 週に雄の 750 ppm 群および雌の 250 ppm 以上の群の糖が対照群と比較して有意な高値が認められたが、摂餌行動において検体投与による影響がみられないこと、膀胱への影響が何ら認められていないこと、投与開始前と比較して顕著な変化が認められないことから対照群が低値傾向を示したことによる偶発的な変化であると考えられた。

| 項目 | 検査時期 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------------|------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | 投与群 (ppm) | | | | | | | |
| | | 0 | 100 | 250 | 750 | 0 | 100 | 250 | 750 |
| 糖 (実測値mg/dL) | 投与前 | 104 | 107 | 106 | 100 | 114 | 104 | 105 | 106 |
| | 52週 | 79 | 81 | 89 | ↑97 | 82 | 86 | ↑91 | ↑97 |

眼科学的検査：投与開始前と投与終了時に全生存動物を対象として実施した。

各検査時期ともいずれの群においても異常は認められなかった。

臓器重量：投与終了後の全生存動物を対象として、肝臓（胆嚢を含む）、腎臓、副腎、脳（脳幹を含む）、精巣（精巣上体を含む）および卵巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

| 項目 | | 雄 | | | 雌 | | |
|----|------|-----------|-----|-----|-----|-----|------|
| | | 投与群 (ppm) | | | | | |
| | | 100 | 250 | 750 | 100 | 250 | 750 |
| 腎臓 | 重量 | 97 | 94 | 84 | 104 | 99 | 98 |
| | 対体重比 | 94 | 94 | 92 | 105 | 105 | ↑121 |

Dunnett の t-検定 ↑↓ : $p < 0.05$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

750 ppm 投与群雌の腎臓重量の対体重比が対照群と比較して高値が認められた。

また、投与群雌の平均絶対肝臓重量に低値傾向が認められた（申請者注⁴）。

その他の重量および対体重比については、各群の間ではほぼ同程度であった。

肉眼的病理検査：途中死亡動物および投与終了時の全生存動物を対象として検査した。

いずれの投与群においても検体投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査：途中死亡動物および投与終了時の全生存動物を対象として、脳、下垂体、脊髄、眼球および視神経、顎下腺、大動脈、心臓、胸腺、甲状腺および上皮小体、肺、気管、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、副腎、脾臓、肝臓、胆嚢、腎臓、膀胱、精巣および精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、坐骨神経、皮膚、乳腺（雌のみ）、大腿骨、骨髄、骨格筋、脾臓および肉眼的病変部について病理標本を作製し、検鏡した。

750 ppm 投与群で死亡した雄 1 例については、皮膚における壊死、慢性の炎症、

申請者注⁴：腎臓重量について；報告書中では腎臓の相対重量の高値が 750 ppm 群の雌で認められたと記載していたが、尿検査や臨床検査における腎臓パラメータに変動がないこと、また、病理所見で腎臓に影響が認められていないこと、さらに絶対重量に低値傾向が認められることから体重に起因した変化と考えられた。従って、毒性学的意義のある変化ではないと判断した。

肝臓重量について；投与群雌の肝臓の絶対重量で低値傾向が認められたが、相対重量で高値傾向が認められたことから、体重に起因した変化と考えられ、毒性学的意義のある変化ではないと判断した。

糜爛および潰瘍化、ならびに毛幹の埋没による異物性肉芽腫を伴う多発性の皮膚病変と、口腔におけるグラム陽性菌のコロニーを伴う多数の糜爛性炎症性病変が顕微鏡的に認められたが、検体投与との関連は不明であった。

その他の動物において、検体投与に関連した組織学的変化はいずれの投与群にも認められなかった。

以上の結果から、ビーグル犬にフェンプロパトリン原体を52週間摂食させた本試験において、750 ppm 投与群で振戦、歩行失調、自発運動量減少、死亡、体重増加の抑制が、また、250 ppm 投与群で振戦を認めたほかはフェンプロパトリン原体の投与に起因した変化は認められなかった。

従って、本試験における無毒性量 (NOEL) は雌雄ともに 100 ppm (雄 2.92 mg/kg/日、雌 2.79 mg/kg/日) と判断した (申請者注⁵)。

申請者注⁵: 報告書に無毒性量 (NOEL) が明記されていなかったため、申請者が記載した。

表1 主要な病理組織学的所見

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------|-------------|----------------|---|-----|-----|-----|---|-----|-----|-----|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 100 | 250 | 750 | 0 | 100 | 250 | 750 |
| 死亡・ 切迫殺 | 臓器・所見\検査動物数 | | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| | 副腎 | うっ血/出血 | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| | 肺 | うっ血 | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| | | 肺水腫 | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| | 心臓 | 心外膜の出血 | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| | 脾臓 | 色素沈着 | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| | 肝臓 | うっ血 | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| | 腎臓 | 限局性鉍質沈着 | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| | | うっ血 | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| | 精巣/精巣上体 | 精子形成低下 | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| | | 限局性精細管萎縮 | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| | 皮膚 | 角化亢進 | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| | 皮膚その他 | 表皮肥厚 | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| | | 角化亢進 | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| | | うっ血/出血 | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| | | 慢性活動性炎症 | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| | | 壊死 | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| | | 毛幹の埋没による異物性肉芽腫 | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| | | 表層浸出液 | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| | 口腔 | 糜爛/潰瘍 | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| | | 慢性活動性炎症 | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| | | 粘膜肥厚 | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| | | 角化亢進 | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| | | 壊死 | - | - | - | 1 | - | - | - | - |
| | | 細菌のコロニー | - | - | - | 1 | - | - | - | - |

- : 対象臓器なし

申請者注: Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表1 主要な病理組織学的所見 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------|-------------|--------------|---|-----|-----|-----|---|-----|-----|-----|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 100 | 250 | 750 | 0 | 100 | 250 | 750 |
| 最終屠殺 | 臓器・所見/検査動物数 | | 4 | 4 | 4 | 3 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | 下垂体 | 嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 甲状腺 | C細胞過形成 | 2 | 1 | 0 | 1 | 3 | 2 | 4 | 1 |
| | | 単核細胞浸潤 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 嚢胞 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 副腎 | 球状帯/空胞化 | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | | 限局性単核細胞浸潤 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 皮質の空胞化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 肺 | 限局性単核細胞浸潤 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | うっ血 | 4 | 2 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| | | 肺胞/細気管支上皮過形成 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | 慢性活動性肺炎 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 色素沈着 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 間質性肺炎 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | 線維化 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | 虚脱/無気肺 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 心臓 | 心内膜症 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | 限局性単核細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 動脈/鈣質沈着 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 弁/血液嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 脾臓 | うっ血/出血 | 3 | 2 | 3 | 2 | 1 | 2 | 4 | 2 |
| | | 色素沈着 | 4 | 2 | 4 | 3 | 4 | 3 | 4 | 4 |
| | | 限局性被膜肥厚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 斑状/結節状鉄沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 肝臓 | 小葉中心性肝細胞明調化 | 3 | 4 | 4 | 3 | 4 | 2 | 3 | 4 |
| | | 類洞細胞色素沈着 | 2 | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | | 限局性単核細胞浸潤 | 4 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 |
| | | うっ血 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 限局性好中球浸潤 | | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | |

申請者注: Fisherの直接確率検定(片側)の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表 1 主要な病理組織学的所見 (続き)

| 検査時期 | 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------|-------------|---------------------|---|-----|-----|-----|---|-----|-----|-----|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 100 | 250 | 750 | 0 | 100 | 250 | 750 |
| 最終屠殺 | 臓器・所見/検査動物数 | | 4 | 4 | 4 | 3 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | 腎臓 | 尿細管細胞空胞化 | 2 | 2 | 2 | 2 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | | 限局性鉾質沈着 | 4 | 4 | 4 | 2 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | | 尿細管細胞色素沈着 | 4 | 3 | 2 | 3 | 2 | 4 | 3 | 2 |
| | | うっ血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 未熟糸球体の増加 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 限局性小葉性糸球体リビドーシス | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 限局性単核細胞浸潤 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| | | 尿細管上皮細胞の再生 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 精巣/精巣上体 | 単核細胞浸潤 | 1 | 0 | 0 | 1 | - | - | - | - |
| | | 精巣上体/慢性活動性炎症 | 0 | 0 | 1 | 1 | - | - | - | - |
| | | 精子肉芽腫 | 0 | 0 | 0 | 1 | - | - | - | - |
| | | 精巣上体/線維化 | 0 | 0 | 1 | 1 | - | - | - | - |
| | | 精巣上体/精細管上皮細胞の扁平上皮化生 | 0 | 0 | 0 | 1 | - | - | - | - |
| | | 精巣上体/限局性精細管萎縮 | 0 | 0 | 1 | 0 | - | - | - | - |
| | 卵巣 | 卵巣嚢胞 | - | - | - | - | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 成熟黄体の残存 | - | - | - | - | 3 | 2 | 3 | 1 |
| | 皮膚 | 角化亢進 | 3 | 4 | 4 | 3 | 3 | 4 | 3 | 4 |
| | | 限局性慢性皮膚炎 | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 | 1 | 2 | 1 |
| | 皮膚その他 | 表皮肥厚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 角化亢進 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 慢性活動性炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | イヌ毛包虫感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |

- : 対象臓器なし

申請者注: Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表1 主要な病理組織学的所見 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------|-------------|-----------------|---|-----|-----|-----|---|-----|-----|-----|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 100 | 250 | 750 | 0 | 100 | 250 | 750 |
| 全動物 | 臓器・所見/検査動物数 | | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | 下垂体 | 嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 甲状腺 | C細胞過形成 | 2 | 1 | 0 | 1 | 3 | 2 | 4 | 1 |
| | | 単核細胞浸潤 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 嚢胞 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 副腎 | 球状帯/空胞化 | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | | 限局性単核細胞浸潤 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | うっ血/出血 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 皮質の空洞化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 肺 | 限局性単核細胞浸潤 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | うっ血 | 4 | 2 | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| | | 肺泡/細気管支上皮細胞の過形成 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | 慢性活動性肺炎 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 色素沈着 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 間質性肺炎 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | 肺水腫 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線維化 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | 虚脱/無気肺 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 心臓 | 心内膜症 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | 限局性単核細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 心外膜の出血 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 動脈/鈣質沈着 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 弁/血液嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 脾臓 | うっ血/出血 | 3 | 2 | 3 | 2 | 1 | 2 | 4 | 2 |
| | | 色素沈着 | 4 | 2 | 4 | 4 | 4 | 3 | 4 | 4 |
| | | 限局性被膜肥厚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 斑状/結節状鉄沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 肝臓 | 小葉中心性肝細胞明調化 | 3 | 4 | 4 | 3 | 4 | 2 | 3 | 4 |
| | | 類洞細胞色素沈着 | 2 | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | | 限局性単核細胞浸潤 | 4 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 |
| | | うっ血 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | 限局性好中球浸潤 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |

申請者注: Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表1 主要な病理組織学的所見(続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------|-------------|---------------------|---|-----|-----|-----|---|-----|-----|-----|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 100 | 250 | 750 | 0 | 100 | 250 | 750 |
| 全動物 | 臓器・所見/検査動物数 | | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | 腎臓 | 尿細管細胞空胞化 | 2 | 2 | 2 | 2 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | | 限局性鈣質沈着 | 4 | 4 | 4 | 3 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | | 尿細管細胞色素沈着 | 4 | 3 | 2 | 3 | 2 | 4 | 3 | 2 |
| | | うっ血 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 未熟糸球体の増加 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 限局性小葉性糸球体リビドーシス | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 限局性単核細胞浸潤 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| | | 尿細管上皮細胞の再生 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 精巣/ 精巣上体 | 単核細胞浸潤 | 1 | 0 | 0 | 1 | - | - | - | - |
| | | 精巣上体/慢性活動性炎症 | 0 | 0 | 1 | 1 | - | - | - | - |
| | | 精子肉芽腫 | 0 | 0 | 0 | 1 | - | - | - | - |
| | | 精巣上体/線維化 | 0 | 0 | 1 | 1 | - | - | - | - |
| | | 精巣上体/精細管上皮細胞の扁平上皮化生 | 0 | 0 | 0 | 1 | - | - | - | - |
| | | 精子形成の低下 | 0 | 0 | 0 | 1 | - | - | - | - |
| | | 限局性精細管萎縮 | 0 | 0 | 0 | 1 | - | - | - | - |
| | | 精巣上体/限局性精細管萎縮 | 0 | 0 | 1 | 0 | - | - | - | - |
| | 卵巣 | 卵巣嚢胞 | - | - | - | - | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 成熟黄体の残存 | - | - | - | - | 3 | 2 | 3 | 1 |
| | 皮膚 | 角化亢進 | 3 | 4 | 4 | 4 | 3 | 4 | 3 | 4 |
| | | 限局性慢性皮膚炎 | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 | 1 | 2 | 1 |

- : 対象臓器なし

申請者注: Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表 1 主要な病理組織学的所見 (続き)

| 検査時期 | 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------|-------------|----------------|---|-----|-----|-----|---|-----|-----|-----|
| | 投与群 (ppm) | | 0 | 100 | 250 | 750 | 0 | 100 | 250 | 750 |
| 全動物 | 臓器・所見/検査動物数 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 皮膚その他 | 表皮肥厚 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 角化亢進 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | うっ血/出血 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 慢性活動性炎症 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 壊死 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 毛幹の埋没による異物性肉芽腫 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 表層浸出液 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 糜爛/潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | イヌ毛包虫感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 口腔 | 糜爛/潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 慢性活動性炎症 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 粘膜肥厚 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 角化亢進 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 壊死 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 細菌のコロニー | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

申請者注: Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

8. 繁殖性に及ぼす影響および催奇形性

(1) フェンプロパトリン原体のラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 8-1)

試験機関: Huntingdon Research Centre Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体: フェンプロパトリン原体

検体純度:

供試動物: CD (SD) BR 系ラット、P 世代 1 群雌雄各 28 匹、投与開始時約 6 週齢

投与期間: P 世代; 交配前 13 週から F_{1b} 児離乳まで、F₁ 世代; 離乳時から F_{2b} 児離乳まで、F₂ 世代; 離乳後から 13 週間

(1983 年 3 月 24 日~1984 年 10 月 31 日)

投与方法: 検体をコーンオイルに懸濁させて、0、40、120 および 360 ppm の濃度で飼料に混入し自由に摂取させた。対照群の飼料には最終濃度が高濃度群と同じになるようコーンオイルを添加した。飼料は毎週調製した。

[投与量設定根拠]

交配・調整・選抜および観察・検査項目: 概要を次頁にまとめた。

一般状態および死亡率; 全親動物について定期的に観察し、検体投与に関連した明らかな反応もしくは症状を調べた。また、全ての児動物については、死亡もしくは異常の有無を毎日観察した。

体重および摂餌量; 親動物の体重および摂餌量は、いずれの世代も育成期間中週 1 回測定した。児動物の体重は哺育 0、4、8、12 および 21 日に測定した。交配期間中は全ての雌動物について 1 日おきに体重を測定し、交尾確認後は妊娠 0、7、14、17 および 20 日に体重を測定した。出産した母動物の体重は哺育 0、7、14 および 21 日に測定した。

交配および妊娠の確認; 各世代とも育成期間終了後、雄 1 匹と雌 1 匹を 20 日間同居させた (F₁ 世代の対照群雄 1 匹および 120 ppm 群雄 2 匹はそれぞれ雌 2 匹と同居)。交配期間中は毎日膣垢塗抹標本を検査し、精子もしくは膣栓により交尾が確認された日を妊娠 0 日とした。

繁殖性に関する指標; 交配、妊娠および哺育期間の観察に基づき、次の指標を算出した。

妊娠率 = (妊娠した雌動物数 / 交配に用いた雌動物数) × 100

妊娠期間 (交尾日から分娩日まで)

児動物累積死亡率 = (哺育 4 日以降の死亡児総数 / 哺育 4 日間引き後の児数) × 100

児動物性比 = (雄児動物数 / 全児動物数) × 100

試験の概要

| 世代 | 期間 | 交配・調整・選抜 | 観察・検査項目 |
|----------------|-------------|--|---|
| P | 育成期間(13週) | | 生死および一般状態の観察(毎日) 体重、摂餌量を週1回測定 雌動物の体重測定(1日おき) |
| | 第1回交配(20日間) | 雌1対雄1で同居。交尾は膈垢中の精子または膈栓で確認(妊娠0日) | |
| | 妊娠(3週) | | 妊娠0、7、14、17および20日目に体重測定 |
| | 出産 | | 産児数(生存および死亡)、外表異常、性別を記録、生存児の体重測定 |
| | 哺育(21日) | 哺育4日に各同腹児数を8匹(原則として雌雄各4匹)に調整 | 母動物の哺育0、7、14および21日目体重測定 哺育4、8、12および21日の生存児数および生存児体重、哺育4および21日の性比の記録 途中死亡および哺育4日淘汰児の肉眼的病理検査 |
| | 離乳 | F _{1a} 離乳児から各群雌24匹雄24匹を選抜、その他は屠殺(1回目交配に準ずる) | 選抜されなかったF _{1a} 離乳児の肉眼的病理検査 |
| | 第2回交配(20日間) | | (第1回交配に準ずる) |
| | 妊娠(3週) | | (第1回交配に準ずる) |
| | 出産 | | (第1回交配に準ずる) |
| | 哺育(21日) | (1回目交配に準ずる) | (第1回交配に準ずる) |
| F ₁ | 離乳 | F _{1b} 離乳児から継代用の各群雌24匹雄24匹、臓器重量測定用の各腹雌雄各1匹を選抜、その他は屠殺 F _{1c} 成熟動物の屠殺 親動物の屠殺 | F _{1b} 離乳児の肉眼的病理検査、臓器重量測定 F _{1c} 成熟動物の肉眼的病理検査 親動物の肉眼的病理検査、臓器重量測定、病理組織学的検査 |
| | 育成期間(13週) | | (P世代に準ずる) |
| | 第1回交配(20日間) | (P世代に準ずる) | (P世代に準ずる) |
| | 妊娠(3週) | | (P世代に準ずる) |
| | 出産 | | (P世代に準ずる) |
| | 哺育(3週) | (P世代に準ずる) | (P世代に準ずる) |
| | 離乳 | F _{2a} 離乳児の屠殺 | F _{2a} 離乳児の肉眼的病理検査 |
| | 第2回交配(20日間) | (P世代に準ずる) | (P世代に準ずる) |
| | 妊娠(3週) | | (P世代に準ずる) |
| | 出産 | | (P世代に準ずる) |
| 哺育(21日) | (P世代に準ずる) | (P世代に準ずる) | |
| F ₂ | 離乳 | F _{2b} 離乳児から育成用の各腹雌雄各1匹、臓器重量測定用の各腹雌雄各1匹を選抜、その他は屠殺 親動物の屠殺 | F _{2b} 離乳児の肉眼的病理検査、臓器重量測定、病理組織学的検査 親動物の肉眼的病理検査、臓器重量測定、病理組織学的検査 |
| | 育成期間(13週) | F _{2c} 成熟動物の屠殺 | (P世代に準ずる) F _{2c} 成熟動物の肉眼的病理検査、臓器重量測定、病理組織学的検査 |

肉眼的病理検査;P および F_{1b} 世代親動物は、第2回交配で生まれた児動物が全て離乳した後、 F_{1a} 成熟動物は次世代として F_{1b} 動物を用いることが決定された直後、 F_{2a} 成熟動物は検体含有飼料を13週間以上摂取させた後に、それぞれ安楽死させ、肉眼的病理検査に供した。哺育4日の同腹児数調整で淘汰された児動物および離乳時に継代用に選抜されなかった児動物は安楽死させ、肉眼的病理検査に供した。死亡児動物もできるだけ肉眼的病理検査に供した。

臓器重量;各世代の成熟動物および離乳時に選別された児動物(各腹雌雄各1匹)について、以下の臓器重量を測定し、最終体重との間に有意な相関があれば、最終体重で補正した相対値も算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、下垂体、前立腺および精囊(成熟動物のみ)、脾臓、精巣および精巣上体、胸腺(P世代成熟動物、 F_{1a} および F_{1b} 離乳児を除く)、甲状腺、子宮

病理組織学的検査;対照群と360 ppm 群の各世代成熟動物および F_{2a} 世代離乳児動物(各腹雌雄各1匹)について、以下の組織の病理組織学的検査を行った。

副腎、骨髄(胸骨)、骨(大腿骨)、脳、盲腸、十二指腸、眼、心臓、回腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節(頸部および腸間膜)、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺および精囊(成熟動物のみ)、唾液腺、骨格筋、脾臓、胃、精巣および精巣上体、胸腺(P世代成熟動物、 F_{1a} および F_{1b} 離乳児を除く)、甲状腺、膀胱、子宮、膣および肉眼的異常組織

試験結果:概要を次表に示した。

親動物;360 ppm 群では、雌動物18例が死亡したが、そのうち10例は哺育期間中の F_{1b} 世代雌動物であった。死亡率は第1回と第2回の交配でほぼ同じであった。120 ppm 群の F_{1b} 世代雌動物2例も哺育期間中に死亡した。これら F_{1b} 世代動物の死亡は検体投与に関連があると考えられた。検体投与に関係のある死亡は雄動物には認められなかった。

哺育2~3週には、360 ppm 群の分娩した雌動物の大部分に筋攣縮と過敏を伴った振戦が認められた。120 ppm 群では、 F_{1b} 雌動物の1例で第2回の交配において哺育2週に同様の症状が観察された。

360 ppm 群の F_{1b} および F_{2a} 世代雄動物では平均体重の増加が有意に抑制された。¹⁾

360 ppm 群では体重増加抑制傾向がみられた。妊娠中の体重増加は全群とも同程度

1)申請者注:

120 ppm 群の F_{1b} 世代雌で投与17週の体重増加量に有意差が認められているが、17週時点のみに認められる軽微な変化であり、P および F_{2a} 世代では認められないことから、検体投与に起因したものではないと判断した。

であった。哺育期間中の体重変化には一貫した群間差は認められなかった。摂餌量はいずれの群もほぼ同じであった。

臓器重量においては、360 ppm 群の P 世代雌動物における絶対および相対肝臓重量の増加が認められた。F_{1b} 世代雄動物でも相対肝臓重量が対照群に比べて有意に増加したが、絶対重量は対照群値よりも低値であり、体重が著しく減少していたことから、相対肝臓重量の増加は体重減少によると考えられた。また、F_{1b} 世代雄動物では、120 ppm 群と 360 ppm 群の相対下垂体重量ならびに全投与群の相対甲状腺重量が対照群に比べて有意に減少したが、360 ppm 群の P 世代雄動物の相対甲状腺重量は対照群よりも有意に高値であり、変化が一貫性を欠いていたこと、あるいは病理組織学的所見がなかったことから、これらの変化は検体投与によるものではないと考えられた。360 ppm 群の F_{2b} 世代雄動物では、精嚢および前立腺重量が対照群に比べて有意に減少したが、これは 1 例が著しく低い値を示したことによるものであった。肉眼的病理検査および病理組織学的検査では、検体投与と関連があると考えられる異常は認められなかった。

各世代とも妊娠動物数および妊娠期間からみた交配成績に群間で差は認められなかった。

児動物；各世代とも出生時から哺育 4 日までの平均生存児数および児動物死亡率には、群間で差が認められなかった。360 ppm 群では、哺育 4 日から 21 日までの死亡率が F_{1a} 世代を除いてやや増加し、これに伴って平均生存児数もやや減少した。40 ppm 群では、F_{1b} 児動物の平均出生児数の減少がみられたが、偶発的なもので検体投与との関係はなかった。

360 ppm 群では哺育 8 日から離乳時までの平均児動物体重が対照群に比べて減少した。

120 ppm 群の F_{2b} 世代児動物 3 例では離乳直前に振戦がみられ、うち 2 例はその後に死亡した。

臓器重量には検体投与と関連があると考えられる変化は認められなかった。

360 ppm 群の F_{1a} 雌、F_{1b} 雄および F_{2a} 雄児動物では、相対肝臓重量が対照群に比べて有意に増加したが、絶対重量は対照群の値よりも一般的に低値であり、体重が低値を示したための見かけ上の変化と考えられた。その他の臓器重量の変化には一貫性または用量依存性が認められず、偶発的なものと考えられた。

肉眼的病理検査および病理組織学的検査では、検体投与と関連があると考えられる異常は認められなかった。

以上より、2 世代にわたってフェンプロパトリン原体を混入した飼料を摂取させた結果、360 ppm 群では、各世代の雌の親動物で筋攣縮を伴った振戦および死亡、P 世代の雌親動物で肝臓重量の増加、F_{1b} の雌雄および F_{2b} の雄親動物で体重増加抑制がみられた他、交配成績には影響は

みられなかったが児動物の体重増加がやや抑制された。120 ppm 群では、F_{1b}の雌親動物2例が死亡し、F_{1b}世代の分娩した雌動物1例およびF_{2b}児動物3例に筋攣縮を伴った振戦が認められた。40 ppm 群においては各世代を通じて検体投与の影響はなかった。

したがって、本試験における無毒性量はP世代の雄親動物に対して360 ppm (23.3 mg/kg/日)、P世代の雌親動物に対して120 ppm (9.1 mg/kg/日)、F_{1b}世代の雄親動物に対して120 ppm (9.2 mg/kg/日)、F_{1b}世代の雌親動物に対して40 ppm (3.5 mg/kg/日)、F_{2b}世代の雌雄親動物に対して120 ppm (雄9.3 mg/kg/日、雌10.7 mg/kg/日)、F_{1a}およびF_{1b}の児動物に対して120 ppm (9.1 mg/kg/日)、F_{2a}およびF_{2b}の児動物に対して120 ppm (10.3 mg/kg/日)と判断した。繁殖性については最高投与量の360 ppm (P:雄23.3 mg/kg/日、雌27.7 mg/kg/日、F_{1b}:雄28.4 mg/kg/日、雌34.7 mg/kg/日、F_{2b}:雄27.4 mg/kg/日、雌33.1 mg/kg/日)でも影響がなかった。

申請者注:

無毒性量についての記載は報告書にはないが、毒性発現の有無およびその用量から判断して申請者が追記した。

結果の概要

| 世代 | | 親 : P | | | | 児 : F _{1a} , F _{1b} | | | | 親 : F _{1b} | | | | 児 : F _{2a} , F _{2b} | | | | F _{2b} | | | | | |
|---------------------------|----------------------|-------|-----------|-----------|-----------|---------------------------------------|-----------|-----------|--------------|---------------------|-----------|-----------|-----------|---------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--|
| 投与量 (ppm) | | 対照 | 40 | 120 | 360 | 対照 | 40 | 120 | 360 | 対照 | 40 | 120 | 360 | 対照 | 40 | 120 | 360 | 対照 | 40 | 120 | 360 | | |
| 動物数 | 雄 | 28 | 28 | 28 | 28 | 24 | 24 | 24 | 24 | 19 | 18 | 20 | 12 | | | | | | | | | | |
| | 雌 | 28 | 28 | 28 | 28 | 24 | 24 | 24 | 24 | 19 | 18 | 20 | 11 | | | | | | | | | | |
| 一般状態 : 振戦 | 雄 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 雌 | 0 | 0 | 0 | 23 | 0 | 0 | 1 | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 死亡数 | 雄 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 雌 | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 2* | 2 | 14* | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | |
| 育成期 体重変化 | 雄 | — | 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 | ↓:17、 38週 | — | 有意差 なし | 有意差 なし | ↓:18週 | — | 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 | 有意差 なし | 有意差 なし | |
| | 雌 | — | 有意差 なし | 有意差 なし | 有意差 なし | — | 有意差 なし | ↓:17週 | ↓:17週 | — | 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 | 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 | 有意差 なし | |
| 育成期摂餌量 | 検体投与に起因する変化は認められなかった | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 育成期検体摂 取量 ^c | 雄 | — | 2.6 | 7.8 | 23.3 | — | 3.1 | 9.2 | 28.4 | — | 3.1 | 9.3 | 27.4 | — | 3.1 | 9.3 | 27.4 | — | 3.1 | 9.3 | 27.4 | — | |
| | 雌 | — | 3.1 | 9.1 | 27.7 | — | 3.5 | 10.3 | 34.7 | — | 3.6 | 10.7 | 33.1 | — | 3.6 | 10.7 | 33.1 | — | 3.6 | 10.7 | 33.1 | — | |
| 下垂体 (mg) | 雄 | 17.1 | 16.5 | 13.8 | 17.6 | 22.0 | 20.2 | 19.2 | 19.1 | 18.2 | 16.8 | 18.1 | 18.7 | | | | | | | | | | |
| | | 17.1 | 16.5 | 13.8 | 17.6 | 21.7 | 20.0 | ↓19.2 | ↓19.6 | | | | | | | | | | | | | | |
| 甲状腺 (mg) | 雄 | 31.7 | 29.2 | 32.8 | 36.9 | 38.6 | 32.9 | 33.0 | 31.1 | 29.9 | 30.5 | 30.5 | 30.9 | | | | | | | | | | |
| | | 31.7 | 29.2 | 32.6 | ↑37.1 | 38.0 | ↓32.4 | ↓33.0 | ↓32.2 | 29.4 | 30.3 | 30.3 | 32.2 | | | | | | | | | | |
| 肝臓 (g) | 雄 | 28.89 | 28.63 | 29.54 | 29.86 | 28.11 | 27.34 | 27.64 | 27.22 | 24.21 | 22.74 | 24.02 | 23.78 | | | | | | | | | | |
| | | 29.02 | 28.54 | 29.12 | 30.22 | 27.01 | 26.34 | 27.61 | ↑29.35 | 23.90 | 22.60 | 23.90 | 24.67 | | | | | | | | | | |
| | 雌 | 14.02 | 14.32 | 13.75 | 14.96 | 14.19 | 13.33 | 12.85 | 14.38 | 11.97 | 12.08 | 10.72 | 11.95 | | | | | | | | | | |
| | | 13.82 | 14.24 | 13.90 | ↑15.08 | 13.88 | 13.41 | 13.18 | 14.24 | 11.84 | 11.65 | 11.32 | 11.74 | | | | | | | | | | |
| 精囊/前立腺 (g) | 3.356 | 3.170 | 3.339 | 3.234 | 2.745 | 2.873 | 2.659 | 2.559 | 2.955 | 2.919 | 2.822 | ↓2.561 | | | | | | | | | | | |
| 肉眼的病理検査 | 検体投与に起因する異常は認められなかった | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 病理組織学的検査 | 検体投与に起因する異常は認められなかった | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

— : 対照群

a : 4週齢後に死亡した F_{1a} 動物 1例を含む。

b : F_{2b} 成熟動物については育成期終了時体重と投与終了時体重は同じである。

c : 報告書に記載されている各週の検体摂取量から申請者が育成期の平均値を算出した。

d : 臓器重量の上段は絶対値、下段は最終体重で補正した相対値を示す。

対照群との有意差の検定 (↓↑: p < 0.05、↓↓↑: p < 0.01)

分散分析法 : 育成期間終了時体重、投与終了時体重

William法 : 臓器重量

(つづく)

結果の概要 (つづき)

| 世代 | | 親 : P | | | | 児 : F _{1a} , F _{1b} | | | | 親 : F _{1b} | | 児 : F _{2a} , F _{2b} | | | |
|------------------|-------------|------------|------|-----------|-----------|---------------------------------------|------|-----------|-----------|---------------------|-----------|---------------------------------------|-----------|--|--|
| 投与量 (ppm) | | 0 | 40 | 120 | 360 | 0 | 40 | 120 | 360 | 0 | 40 | 120 | 360 | | |
| 親動物 | 妊娠中 体重変化 | a | — | 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 | 有意差 なし | 有意差 なし | 有意差 なし | 有意差 なし | | |
| | | b | — | 有意差 なし | ↓:20日 | 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 | 有意差 なし | 有意差 なし | | |
| | 哺育期 体重変化 | a | — | 有意差 なし | 有意差 なし | ↓:21日 | — | 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 | 有意差 なし | | |
| | | b | — | 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 | 有意差 なし | 有意差 なし | 有意差 なし | 有意差 なし | | |
| | 妊娠率 (%) | a | 78 | 75 | 82 | 89 | 83 | 83 | 83 | 100 | | | | | |
| | | b | 74 | 82 | 75 | 73 | 79 | 79 | 91 | 94 | | | | | |
| | 妊娠期間 | a | 22.1 | 22.1 | 22.2 | 22.1 | 22.1 | 22.1 | 22.3 | 22.2 | | | | | |
| | | b | 21.9 | 22.0 | 22.0 | 21.8 | 22.2 | 22.1 | 22.2 | 22.1 | | | | | |
| | 児動物 | 平均 出生児数 | a | 13.1 | 11.4 | 11.5 | 12.1 | 12.1 | 11.2 | 13.1 | 11.6 | | | | |
| | | | b | 14.2 | ↓12.0 | 12.5 | 14.4 | 12.3 | 12.6 | 13.1 | 13.0 | | | | |
| 死産児率 (%) | | a | 0.8 | 1.4 | 1.3 | 0.3 | 0.0 | 0.7 | 0.3 | 2.6 | | | | | |
| | | b | 0.0 | 0.8 | 0.0 | 0.6 | 1.6 | 3.2 | 0.4 | 0.0 | | | | | |
| 平均生 存児数 | | 哺育 4日* | a | 11.8 | 11.2 | 11.2 | 11.4 | 11.8 | 11.1 | 12.9 | 10.8 | | | | |
| | | | b | 13.5 | 11.7 | 12.3 | 13.6 | 11.7 | 12.4 | 12.9 | 12.0 | | | | |
| | | 哺育 8日 | a | 7.5 | 7.4 | 7.1 | 7.5 | 8.0 | 7.7 | 7.7 | ↓7.6 | | | | |
| | | | b | 7.8 | 7.7 | 7.6 | 7.4 | 7.6 | 7.7 | 7.6 | 7.5 | | | | |
| | | 哺育 12日 | a | 7.4 | 7.4 | 7.1 | 7.5 | 7.9 | 7.7 | 7.7 | ↓7.4 | | | | |
| | | | b | 7.7 | 7.5 | 7.6 | 7.3 | 7.5 | 7.7 | 7.6 | 7.5 | | | | |
| 哺育 21日 | a | 7.4 | 7.2 | 7.1 | 7.5 | 7.9 | 7.7 | 7.7 | ↓7.3 | | | | | | |
| | b | 7.7 | 7.5 | 7.6 | 7.1 | 7.5 | 7.7 | 7.5 | 6.9 | | | | | | |
| 累積死 亡率 (%) | 哺育 8日 | a | 2.4 | 0.6 | 1.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 1.7 | | | | | |
| | | b | 2.0 | 1.7 | 1.3 | 6.9 | 2.0 | 0.0 | 0.0 | 2.3 | | | | | |
| | 哺育 12日 | a | 3.9 | 0.6 | 1.1 | 0.0 | 1.3 | 0.0 | 0.0 | 3.2 | | | | | |
| | | b | 3.3 | 3.4 | 1.3 | 9.0 | 2.6 | 0.7 | ↓0.0 | 2.3 | | | | | |
| | 哺育 21日 | a | 3.9 | 3.0 | 1.1 | 0.0 | 1.3 | 0.0 | 0.0 | 5.8 | | | | | |
| | | b | 3.3 | 3.4 | 1.9 | 11.1 | 3.3 | 0.7 | 1.9 | 10.2 | | | | | |

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

— : 対照群

e : 児動物数調整前

対照群との有意差の検定 (↓ ↑ : p < 0.05, ↓ ↓ : p < 0.01)

分散分析法 : 妊娠中体重、哺育期中体重

Fisher 正確検定 : 児動物死亡率

Kruskal-Wallis 検定または Jonckheere 検定 : 生存児動物数、児動物体重

(つづく)

結果の概要 (つづき)

| 世代 | | | 親 : P | | | | 親 : F _{1b} | | | | | |
|-----------|---------------------|-------------------|-------|------|------|-------|---------------------|------|------|-------|-------|------|
| 投与量 (ppm) | | | 0 | 40 | 120 | 360 | 0 | 40 | 120 | 360 | | |
| 児動物 | 平均児動物体重 (g) | 哺育0日 | a | 5.7 | 6.0 | 5.9 | 6.1 | 5.9 | 6.1 | 6.0 | 6.1 | |
| | | | b | 5.8 | 6.1 | 5.9 | 5.7 | 5.9 | 5.9 | 6.1 | 6.2 | |
| | | 哺育4日 ^e | a | 8.6 | 9.4 | 8.9 | 8.8 | 9.3 | 9.5 | 9.0 | 8.8 | |
| | | | b | 8.2 | 9.2 | 8.6 | 7.7 | 9.9 | 9.3 | 9.9 | 9.3 | |
| | | 哺育8日 | a | 15.6 | 16.9 | 16.1 | 15.1 | 16.9 | 17.0 | 17.0 | 15.4 | |
| | | | b | 15.6 | 16.9 | 15.5 | 13.8 | 17.4 | 16.9 | 17.6 | 16.3 | |
| | | 哺育12日 | a | 24.4 | 25.6 | 24.9 | 23.1 | 25.4 | 25.7 | 25.5 | 23.3 | |
| | | | b | 25.1 | 26.1 | 24.3 | ↓21.5 | 26.9 | 26.0 | 26.4 | 24.7 | |
| | | 哺育21日 | a | 47.4 | 49.4 | 47.9 | 44.4 | 50.1 | 50.1 | 50.0 | ↓45.6 | |
| | | | b | 48.9 | 50.4 | 47.4 | ↓42.0 | 52.3 | 51.5 | 51.7 | 49.1 | |
| | | 性比 | 哺育0日 | a | 54.5 | 47.0 | 49.8 | 48.8 | 47.6 | 51.9 | 47.5 | 51.0 |
| | | | | b | 45.3 | 49.1 | 49.1 | 46.4 | 48.1 | 48.9 | 49.2 | 60.2 |
| | 哺育21日 | | a | 50.4 | 46.4 | 50.4 | 48.6 | 47.4 | 51.1 | 48.6 | 52.5 | |
| | | | b | 48.3 | 47.5 | 49.9 | 45.2 | 46.2 | 46.9 | 51.6 | 57.85 | |
| | 一般状態 : 振戦 | | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | |
| | 臓器重量・雄 ^d | 下垂体 (mg) | a | 2.5 | 2.7 | 2.9 | 3.2 | 3.2 | 3.2 | 3.4 | 3.1 | |
| | | | | 2.6 | 2.6 | 2.8 | ↑3.3 | 3.2 | 3.2 | 3.3 | 3.2 | |
| | | | b | 2.9 | 2.9 | 2.8 | 2.9 | 3.8 | 3.8 | 4.9 | 4.0 | |
| | | | | 2.8 | 2.8 | 2.9 | 3.1 | | | | | |
| | | 甲状腺 (mg) | a | 5.9 | 6.9 | 5.6 | 6.0 | 6.9 | 6.1 | 5.5 | 5.8 | |
| | | | | 6.0 | 6.8 | 5.5 | 6.1 | 6.7 | 5.9 | ↓5.4 | ↓5.8 | |
| | | | b | 6.7 | 7.2 | 7.9 | 7.1 | 8.1 | 6.9 | 10.4 | 8.9 | |
| | | | | 6.7 | 7.2 | 7.9 | 7.1 | | | | | |
| | | 肝臓 (g) | a | 2.48 | 2.82 | 2.84 | 2.49 | 2.80 | 2.95 | 2.95 | 2.77 | |
| 2.59 | | | | 2.66 | 2.68 | 2.69 | 2.74 | 2.89 | 2.86 | ↑3.02 | | |
| b | | | 2.67 | 2.70 | 2.50 | 2.32 | 2.87 | 3.01 | 3.13 | 2.82 | | |
| | | | 2.50 | 2.48 | 2.59 | ↑2.68 | 2.86 | 2.96 | 3.08 | 2.99 | | |

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

d : 臓器重量の上段は絶対値、下段は最終体重で補正した相対値を示す。

e : 児動物数調整前

対照群との有意差の検定 (↓ ↑ : p < 0.05、↓ ↑ : p < 0.01)

William 法 : 臓器重量

Kruskal-Wallis 検定または Jonckheere 検定 : 生存児動物数、児動物体重

Kruskal-Wallis L. S. D 検定 : 性比

(つづく)

結果の概要 (つづき)

| 世代 | | 親 : P | | | | 親 : F _{1b} | | | | | |
|-----------|-------------------------|----------------------|-------|-------|-------|---------------------|-------|-------|-------|--------|-------|
| 投与量 (ppm) | | 0 | 40 | 120 | 360 | 0 | 40 | 120 | 360 | | |
| 児動物 | 臓器重量・ 雌 ^d | 脳 (g) | a | 1.37 | 1.40 | 1.40 | 1.36 | 1.37 | 1.42 | 1.42 | 1.38 |
| | | | | 1.37 | 1.38 | 1.40 | 1.39 | 1.36 | 1.41 | 1.42 | 1.40 |
| | | | b | 1.35 | 1.39 | 1.37 | 1.31 | 1.37 | 1.41 | 1.43 | 1.37 |
| | | | | 1.35 | 1.36 | 1.37 | 1.34 | 1.36 | ↑1.41 | ↑1.42 | ↑1.40 |
| | | 下垂体 (mg) | a | 2.8 | 2.9 | 3.1 | 3.6 | 3.5 | 3.5 | 3.2 | 3.6 |
| | | | | 2.8 | 2.8 | ↑3.1 | ↑3.7 | | | | |
| | | | b | 3.1 | 3.1 | 3.0 | 2.9 | 3.9 | 3.9 | ↑5.1 | ↑4.3 |
| | | | | 3.0 | 2.9 | 3.0 | 3.1 | | | | |
| | | 甲状腺 (g) | a | 5.7 | 7.2 | 6.0 | 5.8 | 6.0 | 5.6 | 5.3 | 5.3 |
| | | | | 6.6 | 7.4 | 7.9 | 7.9 | 7.6 | 7.1 | ↑10.3 | ↑8.6 |
| | | | b | 6.5 | 7.2 | ↑7.9 | ↑8.3 | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | 肝臓 (g) | a | 2.51 | 2.66 | 2.55 | 2.41 | 2.63 | 2.72 | 2.68 | 2.41 | |
| | | | 2.49 | 2.50 | 2.49 | ↑2.63 | 2.54 | 2.64 | 2.69 | 2.60 | |
| | | b | 2.46 | 2.55 | 2.34 | 2.18 | 2.74 | 2.79 | 2.87 | 2.61 | |
| | | | 2.42 | 2.33 | 2.36 | 2.48 | 2.68 | 2.78 | 2.81 | 2.86 | |
| | 腎臓 (g) | a | 0.781 | 0.753 | 0.744 | 0.710 | 0.781 | 0.789 | 0.764 | 0.699 | |
| | | | 0.775 | 0.715 | 0.732 | 0.761 | 0.762 | 0.772 | 0.767 | 0.740 | |
| | | b | 0.778 | 0.802 | 0.723 | 0.668 | 0.824 | 0.799 | 0.789 | ↓0.758 | |
| | | | 0.767 | 0.751 | 0.728 | 0.741 | | | | | |
| | 副腎 (mg) | a | 20.0 | 20.0 | 20.2 | 19.4 | 19.6 | 20.2 | 23.0 | 19.5 | |
| | | | 19.9 | 19.2 | 19.9 | 20.5 | 19.2 | 19.9 | ↑23.1 | ↑20.4 | |
| | | b | 19.2 | 19.6 | 20.8 | 19.1 | 21.1 | 20.1 | 20.2 | 20.5 | |
| | | | 19.1 | 18.8 | 20.9 | 20.3 | 20.9 | 20.1 | 20.1 | 21.2 | |
| 肉眼的病理検査 | | 検体投与に起因する異常は認められなかった | | | | | | | | | |
| 病理組織学的検査 | | 検体投与に起因する異常なし | | | | | | | | | |

太枠は検体の投与による影響であることを示す。 / : 検査せず。

d : 臓器重量の上段は絶対値、下段は最終体重で補正した相対値を示す。

対照群との有意差の検定 (↓ ↑: p < 0.05, ↓ ↑: p < 0.01)

William 法 : 臓器重量

(2) フェンプロパトリン原体のラットにおける催奇形性試験

(資料 8-2)

試験機関: Hazleton Laboratories America Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年: 1980 年

検 体: フェンプロパトリン原体

検体純度:

供試動物: Fischer 344 系妊娠ラット (妊娠 0 日体重; 154~202 g)、1 群 27~28 匹

投与期間: 妊娠 6 日から 15 日までの 10 日間

投与方法: 検体をコーンオイルに懸濁し、0、0.4、2.0 および 10.0 mg/kg/日の投与量で妊娠 6 日* から 15 日までの 10 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群にはコーンオイルを同様に投与した。

*) : 精子または膣栓の検出された日を妊娠 0 日として起算した。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目:

母動物: 妊娠期間を通じて生死を毎日観察し、妊娠 6 日から 19 日までは一般症状および行動を毎日観察した。体重は妊娠 0、6、11、15 および 19 日に測定した。摂餌量は妊娠 6、11、15 および 19 日に測定した。妊娠 19 日に帝王切開し、卵巣および子宮を取り出した後に肉眼的病理検査を実施した。子宮は摘出後、黄体数、着床痕数および子宮内の位置、吸収胚数、生存胎児数および死亡胎児数を調べた。

生存胎児: 外表検査を行い、性別、体重および頭頂-臀部間距離を測定記録した。各同腹児群の約 1/3 の胎児についてはブアン液で固定後に内臓観察を実施した。残りの胎児については骨格標本を作成して骨格観察を実施した。

結 果: 概要を次頁表に示した。

結果の概要

| 投与群 (mg/kg) | | 0 | 0.4 | 2.0 | 10.0 |
|-------------------------|----------------------|-----------|-----------|--------------|--------------|
| 1群当たり動物数 | | 27 | 27 | 28 | 28 |
| 母動物 | 妊娠動物数 (%) | 23 (85.2) | 24 (88.9) | 24 (85.7) | 21 (75.0) |
| | 死亡数 | 0 | 0 | 1 | 9(2) |
| | 一般状態 ^{a)} : | | | | 数例* |
| | 振戦 | | | | |
| | 軟便 | 3 | 6 | 7 | 3 |
| | 眼周囲血液性痂皮 | 1 | 0 | 1 | 6 |
| | 鼻周囲血液性痂皮 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 眼の発赤 | 0 | 0 | 0 | 9 |
| | 流涙 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | 脱毛 | 2 | 0 | 1 | 0 |
| | 臍からの赤色排出物 | 2 | 4 | 4 | 4 |
| | うずくまり | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 尿着色 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| | 左鼠径部小結節 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 体重変化 | — | 有意差なし | 有意差なし | ↓: 妊娠 6-15 日 |
| 摂餌量 | — | 有意差なし | 有意差なし | ↓: 妊娠 6-15 日 | |
| 肉眼的病理検査 ^{b)} : | | | | | |
| 肺 淡～暗赤色化 | 0 | 0 | 0 | 6(2) | |
| 暗色斑点 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 肝臓 暗赤色化 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 腎臓 皮質/髓質赤色 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 胃 内層薄化 | 0 | 0 | 0 | 3 | |
| 腺部赤色/暗赤色部 | 0 | 0 | 0 | 2(2) | |
| 腺部液体/物質存在 | 0 | 0 | 0 | 4 | |
| 空腸 壁薄化 | 0 | 0 | 1 | 3(2) | |
| 液体/物質存在 | 0 | 0 | 1 | 4(1) | |

太枠内は検体投与の影響であることを示す。 — : 対照群 ()内は非妊娠例数を示す。

* : 報告書に具体的匹数の記載なし

a) 投与期間中の発現数を示す。

b) 非妊娠動物を除く。

妊娠率 (%) = (妊娠 19 日まで生存した妊娠動物数 / 19 日まで生存した動物数) × 100

対照群との有意差の検定 (↓: p < 0.05)

多重対比較法: 母動物の体重および摂餌量

χ^2 検定: 妊娠率 (つづく)

申請者注:

2.0 mg/kg 群の 1 例が投与期間中に死亡した。しかしながら、1990 年に同施設で実施した催奇形性試験 (投与量: 0, 0.4, 1.5, 2.0, 3.0, 6.0 および 10.0 mg/kg、資料 8-3) において、6.0 mg/kg 以下の群に死亡は認められなかったことから、2.0 mg/kg 群の死亡は、検体投与に起因するものではないと判断した。

結果の概要 (つづき)

| 投与群 (mg/kg) | | 0 | 0.4 | 2.0 | 10.0 | |
|----------------------|---------------|----------------------|------------|------------|------------|-------------|
| 母動物 | 着床所見 | 検査母動物数 | 23 | 24 | 23 | 21 |
| | | 平均黄体数 | 11.5 | 11.9 | 11.8 | 12.0 |
| | | 平均着床数 (%) | 8.7 (75.6) | 9.6 (80.0) | 9.0 (76.7) | 10.0 (83.7) |
| | | 平均吸収数 (%) | 0.2 (3.9) | 0.1 (0.8) | 0.3 (5.2) | 0.1 (0.8) |
| | | 平均死亡胎児数 (%) | 0.04 (0.4) | 0.0 (0.0) | 0.04 (0.4) | 0.0 (0.0) |
| | | 平均生存胎児数 (%) | 8.5 (95.7) | 9.5 (99.2) | 8.6 (94.4) | 9.9 (99.3) |
| 胎児 | 性比 | | 1.72 | 1.84 | 1.68 | 2.06 |
| | 体重 (g) | 雄 | 2.08 | 2.09 | 2.12 | 2.09 |
| | | 雌 | 2.04 | 1.99 | 1.97 | 1.97 |
| | 頭頂-臀部間距離 (cm) | 雄 | 3.13 | 3.07 | 3.13 | 3.07 |
| | | 雌 | 3.06 | 2.99 | 3.05 | 2.95 |
| | 内臓検査 | 検査胎児 (腹) 数 | 56 (21) | 69 (24) | 59 (23) | 36 (12) |
| | | 異常 (%) | 0.0 (0.0) | 0.0 (0.0) | 0.0 (0.0) | 0.0 (0.0) |
| | | 変異 ^{d)} (%) | 0.0 (0.0) | 0.1 (3.1) | 0.04 (2.2) | 0.0 (0.0) |
| | 骨格検査 | 検査胎児 (腹) 数 | 139 (23) | 159 (24) | 139 (23) | 83 (12) |
| | | 異常 (%) | 0.0 (0.0) | 0.0 (0.0) | 0.0 (0.0) | 0.0 (0.0) |
| 変異 ^{e)} (%) | | 0.4 (6.0) | 0.3 (4.3) | 0.2 (4.9) | 0.2 (2.1) | |

d) 腎盂軽度拡張

e) 頭骨、胸郭、脊柱、骨盤帯および四肢の化骨遅延ならびに過剰肋骨

着床率 (%) = (着床数 / 黄体数) × 100 (腹別に算出した平均)

吸収率 (%) = (吸収部位数 / 着床数) × 100 (腹別に算出した平均)

死亡胎児率 (%) = (死亡胎児数 / 着床数) × 100 (腹別に算出した平均)

生存胎児率 (%) = (生存胎児数 / 着床数) × 100 (腹別に算出した平均)

性比 = 雄胎児数 / 雌胎児数 (腹別に算出した平均)

異常・変異率 (%) = (異常・変異を有する胎児数 / 検査胎児数) × 100 (腹別に算出した平均)

対照群との有意差の検定 (↓↑: p < 0.05)

多重対比較法: 胎児の体重および体長

Wilcoxon のノンパラメトリック法: 繁殖データ、生存率

母動物；検体投与期間中、2.0 mg/kg 群の1例、10.0 mg/kg 群の9例（非妊娠2例を含む）が死亡した。投与期間中の一般症状としては、10.0 mg/kg 群で振戦が観察された。体重変化および摂餌量は、10.0 mg/kg 群において、妊娠6～15日で有意に低かった。肉眼的病理検査では、肺の暗赤色化および暗色斑点、肝臓の暗赤色化、腎皮質および腎髄質の赤色化、胃内層の薄化、胃腺部に赤色あるいは暗赤色部の存在、胃腺部に黒褐色ないし黒色の液体あるいは物質の存在、空腸壁の薄化、空腸壁に暗褐色、あるいは暗色、褐色、黒色ないし緑色の液体あるいは物質の存在が観察された。これらの変化は試験途中で死亡した個体において認められた。子宮内所見の黄体数、着床数、吸収数、死亡胎児数および生存胎児数において、検体投与に関連した変化は認められなかった。

生存胎児；胎児体重、性比、頭頂—臀部間距離、ならびに胎児の内蔵および骨格観察において、検体投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果より、フェンプロパトリン原体を妊娠6日から15日に投与したところ、母動物には10.0 mg/kg以上の群で検体投与の関連した死亡発現および肉眼的病理変化が認められた。一方、胚・胎児に検体投与の影響は認められなかった。従って、母動物に対する無毒性量は2.0 mg/kg/日、胚・胎児に対する無毒性量は10.0 mg/kg/日であった。また、最高用量の10.0 mg/kg/日でも胎児に対して催奇形作用を及ぼさないと判断された。

申請者注：

無毒性量についての記載は報告書にはないが、毒性発現の有無およびその用量から判断して申請者が追記した。

(3) フェンプロパトリン原体のラットにおける催奇形性試験

(資料 8-3)

試験機関: Hazleton Laboratories America, Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体: フェンプロパトリン原体

検体純度:

供試動物: Fischer 344 系雌ラット (交配開始時約 14~16 週齢)、1 群 30 匹

投与期間: 妊娠 6 日から 15 日までの 10 日間

(投与開始: 1988 年 8 月 2 日)

投与方法: 検体をコーンオイルに溶解し、0、0.4、1.5、2.0、3.0、6.0 および 10.0 mg/kg/日 (活性成分として) の投与量で妊娠 6 日^{*}から 15 日までの 10 日間、経口投与した。

*): 精子または膣栓の検出された日を妊娠 0 日として起算した。

観察・検査項目:

母動物; 一般状態および生死を毎日観察し、投与期間中の明らかな毒性徴候については投与後約 1~2 時間にケージ外から観察した。体重および摂餌量は妊娠 0、6、8、11、15、16 および 20 日に測定した。妊娠 20 日に安楽死させ、肉眼的病理検査を実施した。子宮は摘出後、重量を測定し、着床痕数および位置、早期および後期吸収胚数、生存胎児数および死亡胎児数を調べた。また、卵巣について黄体数を検査した。

生存胎児: 性別判定、体重測定および外表検査を行った。各同腹児群の約 1/3 の胎児についてはブアン液で固定後に内臓異常の有無を検査し、残りの 2/3 の胎児については骨格標本を作成して骨格異常の有無を検査した。

結果: 概要を表 1 に示した。

母動物; 投与期間中、10.0 mg/kg 群の 6 例が死亡し、1 例を切迫屠殺した。症状観察においては、10.0 mg/kg 群の動物で過敏、振戦、運動失調および痙性跳び上がりといった神経症状が認められた。これらの症状は、投与後 2 時間の観察で顕著に認められたが、翌朝には消失していた。その他、10.0 mg/kg 群で色素涙が認められた。6.0 および 10.0 mg/kg 群では、妊娠 6~8 日、6~11 日、6~15 日および 6~16 日間の体重増加量が対照群に比べて有意に低値であった。また、10.0 mg/kg 群では妊娠 6~8 日および 8~11 日間の摂餌量、6.0 mg/kg 群では妊娠 6~8 日間の摂餌量が対照群に比べて有意に低値であった。妊娠子宮重量はいずれの投与群も対照群と差がなく、補正最終体重および正味重量変化は 10.0 mg/kg 群で対照群に比べて有意に

低値であった。

肉眼的病理検査では、検体投与に関連した変化は認められなかった。黄体数、着床数、吸収数、生存胎児数および死亡胎児数において、検体投与に関連した変化は認められなかった。

生存胎児；胎児体重、性比、胎児の外表異常、ならびに内臓および骨格観察において検体投与に関連した変化は認められなかった。

対照群に比べて検体投与群では、第5/6胸骨分節不完全骨化および胸骨分節非対称の発現頻度が統計学的に有意に増加し、第5胸骨分節未骨化の発現頻度が統計学的に有意に減少した。しかし、第5/6胸骨分節不完全骨化および胸骨分節非対称はいずれも骨化遅延を示す変化であり、第5胸骨分節未骨化、第6胸骨分節未骨化、第5/6二分胸骨分節も同じ胸骨分節の骨化遅延を示す所見であることから、これらの所見全てを併せた発現数および頻度を比較した結果、下表に示すように、検体投与に関連した胸骨分節の骨化遅延は認められなかった。

| 投与群 (mg/kg/日) | 0 | 0.4 | 1.5 | 2.0 | 3.0 | 6.0 | 10.0 |
|------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 胎児 (%) | 119 (73) | 128 (73) | 125 (78) | 128 (73) | 124 (78) | 134 (77) | 96 (72) |
| 腹 (%) | 28 (97) | 27 (96) | 28 (100) | 28 (100) | 27 (96) | 27 (96) | 20 (100) |

以上の結果より、フェンプロパトリン原体を妊娠6日から15日に投与したところ、母動物には6.0 mg/kg以上の群で体重増加抑制および摂餌量低下が認められた。一方、胚・胎児に検体投与の影響は認められなかった。従って、母動物に対する無毒性量は3.0 mg/kg/日、胚・胎児に対する無毒性量は10.0 mg/kg/日であった。また、最高投与量の10.0 mg/kg/日でも胎児に対して催奇形作用を及ぼさないと判断された。

表 1 結果の概要

| 投与群 (mg/kg/日) | 0 | 0.4 | 1.5 | 2.0 | 3.0 | 6.0 | 10.0 |
|----------------------|---------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------------------------------------|
| 1 群当たり動物数 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| 妊娠動物数 (率) | 30 (100) | 28 (93) | 28 (93) | 29 (97) | 28 (93) | 29 (97) | 27 (90) |
| 死亡数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 ^{a)} |
| 流早産数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般状態 ^{b)} : | | | | | | | |
| 振戦 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 27 |
| 重度振戦 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 18 |
| 運動失調 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 22 |
| 痙性跳び上がり | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 外部刺激に過敏 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 28 |
| 外部刺激に重度過敏 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 27 |
| 色素涙 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 |
| 伏臥 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 痙攣 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 円背姿勢 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 眼瞼下垂 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 体重変化 | — | 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 | ↓: 妊娠 6-8、6-11 日 ↓: 妊娠 6-15、6-16 日 |
| 摂餌量 | — | 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 | ↓: 妊娠 6-8 日 ↓: 妊娠 8-11 日 |
| 妊娠子宮重量 (g) | 41.3 | 45.2 | 42.2 | 42.7 | 42.1 | 43.7 | 45.0 |
| 補正最終体重 (g) | 195.1 | 194.9 | 199.6 | 198.2 | 194.7 | 195.1 | ↓188.0 |
| 正味重量変化 (g) | 25.0 | 23.9 | 26.4 | 25.6 | 22.9 | 21.4 | ↓15.4 |
| 肉眼的病理検査 | 検体投与に起因する異常なし | | | | | | |

太枠内は検体投与の影響であることを示す。

— : 対照群

a) 切迫屠殺した 1 例を含む。

b) ケージ外からの観察における症状発現動物数を示す。

補正最終体重 = 最終体重 - 妊娠子宮重量

正味重量変化 = 補正最終体重 - Day 0 時体重

対照群との有意差の検定 (↓↑: $p < 0.05$ 、↓↓↑: $p < 0.01$)

Dunnett の t 検定: 体重、体重変化、摂餌量、妊娠子宮重量、補正最終重量、正味重量変化

表1 結果の概要 (つづき)

| 投与群 (mg/kg/日) | | 0 | 0.4 | 1.5 | 2.0 | 3.0 | 6.0 | 10.0 | |
|---------------|-------------|------------|-----------|-----------|-----------|------------------|-----------|-----------|-----------|
| 母動物 | 着床所見 | 検査母動物数 | 30 | 28 | 28 | 29 ^{c)} | 28 | 28 | 21 |
| | | 黄体数 | 11.6 | 12.1 | 11.6 | 11.9 | 11.4 | 11.9 | 12.0 |
| | | 着床数 | 8.8 | 10.0 | 9.0 | 9.7 | 9.0 | 9.7 | 9.9 |
| | | 着床前死亡率 | 24.6 | 17.9 | 23.4 | 18.1 | 21.9 | 18.1 | 18.4 |
| | | 早期吸収胚数 (%) | 0.3 (3.3) | 0.4 (4.1) | 0.3 (2.8) | 0.8 (10.6) | 0.2 (2.1) | 0.6 (5.5) | 0.3 (3.1) |
| | | 後期吸収胚数 (%) | 0.0 (0.0) | 0.0 (0.0) | 0.1 (0.9) | 0.0 (0.0) | 0.0 (0.0) | 0.0 (0.0) | 0.0 (0.0) |
| | | 死亡胎児数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胎児 | 生存胎児数 | | 8.5 | 9.6 | 8.6 | 9.3 | 8.8 | 9.1 | 9.5 |
| | 性比 (%) | | 50.8 | 51.4 | 45.9 | 60.2 | 52.6 | 49.2 | 51.8 |
| | 体重 (g) | 雄 | 3.10 | 3.10 | 3.21 | 3.13 | 3.12 | 3.12 | 3.05 |
| | | 雌 | 2.96 | 2.90 | 3.01 | 2.92 | 2.94 | 2.88 | 2.87 |
| | 外表検査胎児数 (腹) | | 254 (30) | 268 (28) | 242 (28) | 259 (28) | 246 (28) | 256 (28) | 200 (21) |
| | 外表異常胎児数 (腹) | | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| | 外表変異胎児数 (腹) | | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| | 内臓検査胎児数 (腹) | | 92 (30) | 93 (28) | 81 (27) | 84 (26) | 87 (28) | 82 (28) | 67 (21) |
| | 内臓異常胎児数 (腹) | | 1 (1) | 1 (1) | 1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) |
| | 小眼球症 | | 1 (1) | 1 (1) | 1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) |
| | 内臓変異胎児数 (腹) | | 3 (3) | 6 (4) | 1 (1) | 0 (0) | 3 (3) | 2 (2) | 1 (1) |
| 胸腔内出血 | | 1 (1) | 1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 0 (0) | |
| 肝臓空洞明瞭 | | 2 (2) | 3 (1) | 1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 0 (0) | |
| 肝臓血管突出 | | 0 (0) | 2 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (3) | 0 (0) | 1 (1) | |

c) 生存胎児が認められなかった母動物 1 例を含む。

着床前死亡率 (%) = (着床数 / 黄体数) × 100

吸収胚率 (%) = (吸収胚数 / 着床数) × 100

性比 = 雄生存胎児数 / 全生存胎児数 × 100

対照群との有意差の検定 (↓↑: p < 0.05, ↓↓↑↑: p < 0.01)

Dunnett の t 検定: 胎児体重

ANOVA: 生存胎児数、性比、吸収胚数

表1 結果の概要 (つづき)

| 投与群 (mg/kg/日) | 0 | 0.4 | 1.5 | 2.0 | 3.0 | 6.0 | 10.0 |
|-----------------|----------|-----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| 骨格検査胎児数 (腹) | 162 (29) | 175 (28) | 161 (28) | 175 (28) | 159 (28) | 174 (28) | 133 (20) |
| 骨格異常胎児数 (腹) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 骨格変異胎児数 (腹) | 124 (28) | 130 (27) | 129 (28) | 133 (28) | 127 (27) | 136 (27) | 99 (20) |
| 胎児 | | | | | | | |
| 舌骨体未骨化 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 頭骨不完全骨化 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) |
| 二分椎体 | 9 (8) | 7 (5) | 5 (4) | 7 (6) | 5 (5) | 11 (9) | 4 (4) |
| 椎体未骨化 | 1 (1) | 0 (0) | 2 (2) | 2 (2) | 4 (4) | 1 (1) | 2 (2) |
| 半椎体 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 0 (0) |
| 椎弓不完全骨化 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) |
| 尾椎骨化数 4 未満 | 0 (0) | 0 (0) | 3 (3) | 3 (3) | 4 (4) | 0 (0) | 3 (2) |
| 第 5 胸骨分節未骨化 | 92 (27) | 90 (26) | 82 (27) | ↓82 (27) | ↓74 (25) | 83 (26) | ↓58 (19) |
| 第 6 胸骨分節未骨化 | 10 (8) | 2 (2) | 6 (5) | 10 (10) | 7 (6) | 6 (5) | 10 (4) |
| 他の胸骨分節未骨化 | 0 (0) | 0 (0) | 2 (2) | 1 (1) | 2 (2) | 2 (2) | 1 (1) |
| 第 5/6 胸骨分節不完全骨化 | 27 (15) | ↑44 (↑22) | 37 (21) | 44 (21) | ↑41 (21) | ↑45 (21) | ↑37 (↑20) |
| 他の胸骨分節不完全骨化 | 2 (2) | 4 (4) | 2 (2) | 3 (3) | 4 (2) | 0 (0) | 1 (1) |
| 第 5/6 二分胸骨分節 | 3 (3) | 7 (7) | 4 (3) | 4 (3) | 12 (10) | 4 (4) | 2 (2) |
| 他の二分胸骨分節 | 5 (5) | 6 (6) | 3 (2) | 3 (3) | 4 (3) | 3 (2) | 8 (7) |
| 胸骨分節非対称 | 24 (14) | 23 (15) | 29 (18) | 27 (18) | 28 (18) | 36 (↑21) | ↑33 (↑18) |
| 片側 13 肋骨 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 14 痕跡状過剰肋骨 | 2 (2) | 1 (1) | 1 (1) | 4 (4) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (3) |
| 第 7 頸肋 | 3 (3) | 0 (0) | 5 (5) | 3 (3) | 5 (5) | 2 (2) | 5 (4) |
| 中足骨骨化数 4 未満 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 0 (0) | 1 (1) | 0 (0) | 1 (1) |
| 恥骨未骨化 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 1 (1) | 0 (0) | 1 (1) |

対照群との有意差の検定 (↓↑: $p < 0.05$, ↓↓↑↑: $p < 0.01$)

Fisher-Irwin 正確検定: 第 5 胸骨分節未骨化、第 5/6 胸骨分節不完全骨化、胸骨分節非対称の
発現頻度 (胎児および腹)

(4) フェンプロパトリン原体のウサギにおける催奇形性試験

(資料 8-4)

試験機関：Huntingdon Research Centre Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年：1985 年

検体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

供試動物：New Zealand 系白色種妊娠ウサギ（13～16 週齢）、1 群 17～19 匹

投与期間：妊娠 7 日から 19 日までの 13 日間

投与方法：検体をコーンオイルに溶解し、0、4、12 および 36 mg/kg の用量で妊娠 7 日^{*)} から妊娠 19 日までの 13 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群にはコーンオイルを同様に投与した。

*) 交配日を妊娠 0 日として起算した。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目：

母動物；一般症状および生死を毎日観察し、妊娠 1、7、11、15、20、24 および 29 日に体重を測定した。また、妊娠 1～6、7～10、11～14、15～19、20～23、24～28 日の各期間の摂餌量を測定した。妊娠 29 日に帝王切開し、肉眼的病理検査を実施した。卵巣と子宮は摘出後、黄体数、着床数、生存胎児および死亡胎児の数および子宮内の位置を調べた。

生存胎児；外表検査後、体重測定を行い、解剖して内臓異常を検査するとともに性別を判別した。臓器を摘出してエタノールで固定後、前頭頭頂骨縫合線で頭部を分割し、脳の

肉眼的観察を実施した後、骨格標本を作成して骨格検査を行なった。

結果：概要を次表に示した。

| 投与群 (mg/kg/日) | 0 | 4 | 12 | 36 |
|-----------------------------|---------------|--------------|-----------------|-----------------|
| 1群あたり動物数 ^{a)} | 16 | 16 | 17 | 16 |
| 妊娠数 (率) | 16 (100.0) | 14 (86.7) | 17 (100.0) | 15 (93.3) |
| 死亡数 | 1 | 0 | 2 ^{b)} | 1 ^{b)} |
| 動物数 (帝王切開時) | 15 | 15 | 15 | 15 |
| 非妊娠数 | 0 | 2 | 0 | 1 |
| 流産数 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| 妊娠数 (率) | 15 (100.0) | 13 (86.7) | 15 (100.0) | 14 (93.3) |
| 母動物 一般状態 ^{c)} : | | | | |
| 毛づくろい | 7 | 14 | 15 | 16 |
| 前肢 flicking | 0 | 0 | 6 | 12 |
| ふるえ・振戦 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| ふらつき | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 体重 | — | 有意差なし | 有意差なし | 有意差なし |
| 摂餌量 | — | ↑:妊娠 24-28 日 | 有意差なし | ↓:妊娠 7-10 日 |
| 肉眼的病理検査 | 検体投与に起因する異常なし | | | |

太枠内は検体投与の影響であることを示す。 — : 対照群

- a) 投与前死亡例を除く。
- b) 1例は流産後に安楽死させた。
- c) 非妊娠動物を含む。

妊娠率 (%) = (妊娠数 / 帝王切開動物数) × 100

対照群との有意差の検定 (↓↑: p < 0.05, ↓↓↑↑: p < 0.01)

共分散分析法: 母動物体重

Kruskal-Wallis 法: 摂餌量

(つづく)

申請者注:

毛づくろいの出現頻度は対照群の 7/16 例に対して、4、12 および 36 mg/kg 群でそれぞれ 14/16、15/17 および 16/16 例であり、投与群で増加の傾向が認められた。しかしながら、毛づくろいは、対照群でも約半数 (7/16) 例に認められる所見であり、毛づくろい自体に毒性学的意義はないものと判断した。

12 mg/kg 群で 1 例に認められたふるえ・振戦について、この個体は一般状態の悪化を呈し、妊娠 20 日に安楽殺されていることから、検体投与に起因した変化であると判断した。

結果の概要 (つづき)

| 投与群 (mg/kg/日) | | 0 | 4 | 12 | 36 | | |
|-------------------------|------------|------------|-----------|------------------|-----------|------------------|-----------|
| 1 群あたり動物数 ^{d)} | | 16 | 16 | 17 | 16 | | |
| 母動物 | 着床所見 | 検査母動物数 | 15 | 13 ^{d)} | 15 | 14 ^{e)} | |
| | | 平均黄体数 | 11.5 | 10.4 | 10.5 | 10.6 | |
| | | 平均着床数 | 9.5 | 8.9 | 9.3 | 8.5 | |
| | | 着床前死亡率 (%) | 17.6 | 13.8 | 9.7 | 15.3 | |
| | | 着床後死亡率 (%) | 10.2 | 13.2 | 10.1 | 14.2 | |
| | | 生存胎児数 | 8.5 | 7.8 | 8.5 | 7.9 | |
| | | 死亡胚・胎児数 | 0.9 | 1.2 | 0.9 | 0.6 | |
| 胎児 | 体重 (g) | | 43.4 | 44.8 | 43.5 | 43.5 | |
| | 性比 | | 52.7 | 51.1 | 45.3 | 50.9 | |
| | 検査胎児 (腹) 数 | | 128 (15) | 101 (13) | 127 (15) | 110 (13) | |
| | 外表奇形 (%) | | 1 (0.7) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |
| | 内臓異常 (%) | | 8 (8.4) | 6 (5.9) | 4 (8.2) | 4 (3.2) | |
| | 骨格異常 (%) | | 19 (14.7) | 24 (25.8) | 20 (17.5) | 21 (16.7) | |
| | 骨格変異 | 検査胎児 (腹) 数 | | 127 (15) | 100 (13) | 127 (15) | 110 (13) |
| | | 13 肋骨 (%) | | 42 (32.8) | 25 (23.5) | 25 (22.1) | 24 (21.6) |
| | | 変異胸骨分節 (%) | | 29 (20.3) | 19 (17.6) | 20 (17.1) | 13 (11.7) |

d) 右子宮角欠損の先天性異常が肉眼的病理検査で認められた 1 例を除く。

e) 妊娠 19 日に流産した 1 例を含む。

着床前死亡率 (%) = ((黄体数 - 着床数) / 黄体数) × 100 (腹別に算出した平均)

着床後死亡率 (%) = ((着床数 - 生存胎児数) / 着床数) × 100 (腹別に算出した平均)

性比 = 雄生存胎児数 / 全生存胎児数 (腹別に算出した平均)

異常・変異率 (%) = (異常・変異を有する胎児数 / 検査胎児数) × 100 (腹別に算出した平均)

対照群との有意差の検定 (↓↑: p < 0.05, ↓↓↑↑: p < 0.01)

Kruskal-Wallis 法: 骨格変異

ノンパラメトリック法 (Kruskal-Wallis および Jonckheere 法): 同腹児データ

母動物；検体投与に関連すると考えられる死亡はなかった。症状として、12 mg/kg 以上の群では前肢 flicking およびふるえや振戦が観察され、36 mg/kg 群ではふらつきが認められた。36 mg/kg 群では、摂餌量の軽度な減少が投与7日から10日に認められた。体重および肉眼的病理検査において、検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。12 mg/kg 群の1例と36 mg/kg 群の2例は妊娠を維持することができなかった。黄体数、着床数、着床前死亡率、着床後死亡率、生存胎児数および死亡胚・児数において、検体投与に関連した変化は認められなかった。

生存胎児；胎児体重、性比、ならびに胎児の内臓および骨格観察において、検体投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果より、フェンプロパトリン原体を妊娠7日から19日に投与したところ、母動物には12 mg/kg 群から一般症状として前肢 flicking およびふるえや振戦が認められた。¹⁾ 一方、胚・胎児に検体投与の影響は認められなかった。従って、母動物に対する無毒性量は4 mg/kg/日、胚・胎児に対する無毒性量は36 mg/kg/日であった。²⁾ また、最高用量の36 mg/kg/日でも胎児に対して催奇形作用を及ぼさないと判断された。

申請者注 1) :

流産が12 mg/kg 群の1/17例および36 mg/kg 群の2/16例で認められており、報告書では検体投与の影響と判断している。しかし、3例とも妊娠期間中に摂餌低下が観察されており、うち2例(12 mg/kg 群1例、36 mg/kg 群1/2例)は削瘦を呈していたことから、流産は栄養不良により誘発されたものと推察された。従って、12および32 mg/kg 群の流産は、検体投与に起因するものではないと判断した。

申請者注 2) :

無毒性量についての記載は報告書にはないが、毒性発現の有無およびその用量から判断して申請者が追記した。なお、毛づくろいの出現頻度は対照群の7/16例に対して、4、12および36 mg/kg 群でそれぞれ14/16、15/17および16/16例と増加の傾向が認められたが、(1)対照群でも約半数例に認められる所見であること、(2)4 mg/kg 群では他の一般状態の変化がなんら認められていないことから、本試験における無毒性量は4 mg/kg/日であると考えられた。

9. 変異原性

(1) フェンプロパトリン原体の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 9-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1987年

検 体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA100, TA98, TA1535, TA1537, TA1538 株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、100~5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の範囲の6濃度で実施した。試験は2連制とし、プレインキュベーション法で2回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

2回の試験において、検体はS9 mixの存在の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させることはなかった。

一方、S9 mix 存在および非存在下の各菌株に対する陽性対照として用いたメタンスルホン酸メチル、2-ニトロフルオレン、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジン、*N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン、ベンツ (α) ピレンおよび2-アミノアントラセンでは明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果から、フェンプロパトリン原体は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないと判断された。

試験 1

表中の数値は 2 連の平均値

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S9 mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|-----------------|-------------------------------------|---------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| | | | 塩基対置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2uvrA | TA98 | TA1537 | TA1538 |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | — | 82 | 8 | 23 | 29 | 8 | 9 |
| フェンプロパトリン 原体 | 100 | — | 79 | 11 | 18 | 35 | 9 | 6 |
| | 200 | — | 81 | 4 | 22 | 34 | 7 | 11 |
| | 500 | — | 89 | 14 | 14 | 19 | 7 | 16 |
| | 1000 | — | 88 | 12 | 22 | 28 | 9 | 14 |
| | 2000 | — | 90 | 9 | 17 | 30 | 8 | 11 |
| | 5000# | — | 114 | 11 | 17 | 32 | 7 | 15 |
| 陽性対照 | | — | 301 ^{a)} | 349 ^{b)} | 228 ^{c)} | 208 ^{d)} | 1084 ^{e)} | 537 ^{f)} |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | + | 71 | 9 | 21 | 35 | 23 | 19 |
| フェンプロパトリン 原体 | 100 | + | 63 | 12 | 21 | 45 | 19 | 16 |
| | 200 | + | 56 | 8 | 28 | 30 | 24 | 21 |
| | 500 | + | 72 | 11 | 16 | 32 | 19 | 24 |
| | 1000 | + | 61 | 8 | 25 | 44 | 20 | 19 |
| | 2000 | + | 68 | 13 | 15 | 41 | 22 | 18 |
| | 5000# | + | 69 | 13 | 26 | 40 | 22 | 22 |
| 陽性対照 | | + | 732 ^{g)} | 107 ^{h)} | 493 ⁱ⁾ | 737 ^{g)} | 144 ^{g)} | 173 ^{g)} |

陽性対照

- a) メタンスルホン酸メチル 200 $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- b) アジ化ナトリウム 0.5 $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- c) *N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン 2 $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- d) 2-ニトロフルオレン 1 $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- e) 9-アミノアクリジン 80 $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- f) 2-ニトロフルオレン 2 $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- g) ベンツ (α) ピレン 5 $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- h) 2-アミノアントラセン 2 $\mu\text{g}/\text{プレート}$
- i) 2-アミノアントラセン 20 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

: 検体の析出あり

試験 2

表中の数値は 2 連の平均値

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S9 mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|-----------------|-------------------------------------|---------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| | | | 塩基対置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2 $uvrA$ | TA98 | TA1537 | TA1538 |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | — | 75 | 12 | 22 | 39 | 13 | 16 |
| フェンプロパトリン 原体 | 100 | — | 71 | 9 | 16 | 38 | 8 | 10 |
| | 200 | — | 64 | 13 | 26 | 25 | 11 | 19 |
| | 500 | — | 88 | 14 | 20 | 30 | 11 | 13 |
| | 1000 | — | 85 | 12 | 14 | 27 | 11 | 18 |
| | 2000 | — | 94 | 12 | 19 | 28 | 9 | 11 |
| | 5000# | — | 98 | 10 | 22 | 33 | 10 | 12 |
| 陽性対照 | | — | 281 ^{a)} | 297 ^{b)} | 196 ^{c)} | 195 ^{d)} | 1152 ^{e)} | 506 ^{f)} |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | + | 60 | 10 | 21 | 40 | 16 | 32 |
| フェンプロパトリン 原体 | 100 | + | 79 | 11 | 21 | 32 | 12 | 16 |
| | 200 | + | 60 | 9 | 24 | 38 | 21 | 21 |
| | 500 | + | 65 | 13 | 29 | 38 | 22 | 21 |
| | 1000 | + | 64 | 11 | 24 | 33 | 19 | 24 |
| | 2000 | + | 69 | 11 | 20 | 39 | 20 | 24 |
| | 5000# | + | 79 | 19 | 31 | 42 | 26 | 30 |
| 陽性対照 | | + | 657 ^{g)} | 203 ^{h)} | 475 ⁱ⁾ | 652 ^{d)} | 220 ^{d)} | 246 ^{d)} |

陽性対照

- | | |
|---|-------------------------------|
| a) メタンスルホン酸メチル | 200 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ |
| b) アジ化ナトリウム | 0.5 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ |
| c) <i>N</i> -エチル- <i>N'</i> -ニトロ- <i>N</i> -ニトロソグアニジン | 2 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ |
| d) 2-ニトロフルオレン | 1 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ |
| e) 9-アミノアクリジン | 80 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ |
| f) 2-ニトロフルオレン | 2 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ |
| g) ベンツ (α) ピレン | 5 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ |
| h) 2-アミノアントラセン | 2 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ |
| i) 2-アミノアントラセン | 20 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ |

: 検体の析出あり

(2) フェンプロパトリン原体の細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 9-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検 体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

試験方法：枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構野生株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、賀田らの Rec-assay 法を用いて DNA 損傷誘発性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、100~10000 µg/ディスクの範囲の 7 濃度で実施した。試験は 2 連制とし、2 回行った。

溶媒対照として DMSO、陰性対照としてカナマイシン、陽性対照としてマイトマイシン C (S9 mix 非存在下) およびステリグマトシスチン (S9 mix 存在下) を用いた。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

検体は S9 mix の有無にかかわらず、いずれの濃度においても、M45、H17 両株に対し全く生育阻止帯を示さなかった。一方、陽性対照のマイトマイシン C およびステリグマトシスチンでは両株の間に著明な生育阻止帯の差を生じ、陰性対照のカナマイシンでは両株に同程度の生育阻止帯を認めた。

以上の結果より、フェンプロパトリン原体は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で DNA 損傷誘発性を有しないと判断された。

S9 mix 非存在下

表中の数値は2連の平均値

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{ディスク}$) | 試験 1 | | | 試験 2 | | |
|---|-------------------------------------|----------|------|-----------|----------|------|-----------|
| | | 阻止帯(mm)* | | 差 (mm) | 阻止帯(mm)* | | 差 (mm) |
| | | H17 | M45 | | H17 | M45 | |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | <8 | <8 | 0 | <8 | <8 | 0 |
| フェンブ [®] ロパ [®] トリン 原体 | 100 | <8 | <8 | 0 | <8 | <8 | 0 |
| | 200 | <8 | <8 | 0 | <8 | <8 | 0 |
| | 500 | <8 | <8 | 0 | <8 | <8 | 0 |
| | 1000 | <8 | <8 | 0 | <8 | <8 | 0 |
| | 2000 | <8 | <8 | 0 | <8 | <8 | 0 |
| | 5000 | <8 | <8 | 0 | <8 | <8 | 0 |
| | 10000 | <8 | <8 | 0 | <8 | <8 | 0 |
| 陰性対照 (カナマイシン) | 10 | 21.6 | 24.8 | 3.2 | 20.4 | 24.4 | 4.0 |
| 陽性対照 (マトマイシン C) | 0.3 | 26.0 | 51.5 | 25.5 | 25.3 | 47.3 | 22.0 |

S9 mix 存在下

表中の数値は2連の平均値

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{ディスク}$) | 試験 1 | | | 試験 2 | | |
|---|-------------------------------------|----------|------|-----------|----------|------|-----------|
| | | 阻止帯(mm)* | | 差 (mm) | 阻止帯(mm)* | | 差 (mm) |
| | | H17 | M45 | | H17 | M45 | |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | <8 | <8 | 0 | <8 | <8 | 0 |
| フェンブ [®] ロパ [®] トリン 原体 | 100 | <8 | <8 | 0 | <8 | <8 | 0 |
| | 200 | <8 | <8 | 0 | <8 | <8 | 0 |
| | 500 | <8 | <8 | 0 | <8 | <8 | 0 |
| | 1000 | <8 | <8 | 0 | <8 | <8 | 0 |
| | 2000 | <8 | <8 | 0 | <8 | <8 | 0 |
| | 5000 | <8 | <8 | 0 | <8 | <8 | 0 |
| | 10000 | <8 | <8 | 0 | <8 | <8 | 0 |
| 陰性対照 (カナマイシン) | 10 | 22.2 | 25.2 | 3.0 | 23.2 | 23.8 | 0.6 |
| 陽性対照 (ステリク [®] マトシチン) | 3 | <8 | 15.8 | 7.8 | <8 | 15.4 | 7.4 |

* 8 mm のペーパーディスクを使用。<8 は生育阻止帯のないことを示す。

- (3) フェンプロパトリン原体のチャイニーズハムスター卵巣由来の培養細胞 (CHO) を用いた
in vitro 染色体異常試験

(資料 9-3)

試験機関: Life Science Research

報告書作成年: 1984 年

検 体: フェンプロパトリン原体

検体純度:

試験方法: チャイニーズハムスターの卵巣由来の培養細胞 (CHO) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で染色体異常誘発性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して用いた。検体の処理時間は S9 mix 存在下では 3 時間、非存在下では 24 時間とした。観察は 1 濃度あたり 200 個の分裂中期像について行った。

用量設定根拠:

試験結果: 結果を次表に示した。

S9 mix 存在下および非存在下ともに、いずれの濃度においても、溶媒対照群と比較して染色体異常を有する細胞の出現頻度に統計学的に有意な増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C (S9 mix 非存在下) およびシクロホスファミド (S9 mix 存在下) では、染色体異常を有する細胞の出現頻度に統計学的に有意な増加が認められた。

以上の結果から、フェンプロパトリン原体は代謝活性化の有無にかかわらず、本試験条件下でチャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) に対して染色体異常誘発性を有しないと判断された。

| 薬物 | 濃度 (µg/mL) | 処理時間 (h) | 標本作製時間 (h) | 観察細胞数 | S9 mix の有無 | 構造異常 | | | | | | | | | |
|---------------------|---------------|-------------|---------------|-------|---------------|------|-------|-----|------|------|--------------------|------|----------|-----|-----|
| | | | | | | 異常数 | | | | | 異常総数 | | 異常細胞 (%) | | |
| | | | | | | ギャップ | 染色分体型 | | 染色体型 | | その他 | +G | -G | +G | -G |
| | | | | | | | 切断 | 交換 | 切断 | 交換 | | | | | |
| 無処理対照 | 0 | 24 | 24 | 200 | - | 2 | 0 | 0 | 1.5 | 0 | 0 | 3.5 | 1.5 | 3.5 | 1.5 |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | | | 200 | - | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| フェンプロパトリン 原体 | 50 | | | 200 | - | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 158 | | | 200 | - | 1 | 1 | 0.5 | 0 | 0 | 0 | 2.5 | 1.5 | 2 | 1.5 |
| | 500 | | | 200 | - | 3 | 0.5 | 0 | 1.5 | 0 | 0 | 5 | 2 | 4.5 | 2 |
| 陽性対照 (マイトマイシンC) | 0.3 | | | 200 | - | 2.5 | 5 | 0.5 | 15.5 | 33.5 | 1 ^{a)} | 45.5 | 43 | 38# | 37# |
| 無処理対照 | 0 | 3 | 27 | 200 | + | 5 | 0 | 0 | 1.5 | 0 | 0 | 6.5 | 1.5 | 5 | 1.5 |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | | | 200 | + | 2.5 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4.5 | 2 | 4 | 2 |
| フェンプロパトリン 原体 | 500 | | | 200 | + | 1.5 | 0.5 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 2.5 | 1 | 2.5 | 1 |
| | 1580 | | | 200 | + | 2 | 0.5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2.5 | 0.5 | 2 | 0.5 |
| | 5000 | | | 200 | + | 1 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0 | 0 | 2.5 | 1.5 | 2.5 | 1.5 |
| 陽性対照 (シクロスファミド*) | 13.15 | | | 200 | + | 2 | 8 | 0.5 | 10 | 28 | 1.5 ^{a)*} | 48.5 | 46.5 | 35# | 33# |

+G: ギャップを含む異常

-G: ギャップを除く異常

a): 5個以上の異常を持つ細胞

異常細胞 (ギャップを含む異常およびギャップを除く異常) の出現頻度について、Fisher の直接確率検定を用いて溶媒対照群との有意差検定を行った (#:)。

* 申請者注: 平均値については報告書に記載はないが、報告書の結果をもとに申請者が確認して記載した。

- (4) フェンプロパトリン原体のチャイニーズハムスター卵巣由来の培養細胞 (CHO-K1) を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 9-4)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

検体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

試験方法：チャイニーズハムスターの卵巣由来の培養細胞 (CHO-K1) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で染色体異常誘発性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して用いた。検体の処理時間は S9 mix 存在下では 2 時間、非存在下では 18 および 24 時間とした。観察は 1 濃度あたり 200 個 (但し、陽性対照群は 100 個) の分裂中期像について行った。

用量設定根拠：

試験結果：次表に示した。

S9 mix 非存在下の 18 時間処理の分裂指数は、溶媒対照群 (5.0%) と比較して 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で顕著な低下 (1.8%) が認められた。24 時間処理の分裂指数についても、溶媒対照群 (6.8%) と比較して 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で顕著な低下 (1.3%) が認められた。S9 mix 存在下では、いずれの濃度においても分裂指数の低下は認められなかった。

検体は S9 mix の有無にかかわらず、いずれの濃度においても、溶媒対照群と比較して染色体異常総数、および染色体異常を有する分裂中期細胞の出現頻度の有意な増加を誘発しなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C (S9 mix 非存在下) およびシクロホスファミド (S9 mix 存在下) では染色体異常総数、および染色体異常を有する分裂中期細胞の出現頻度の顕著な増加が認められた。

以上の結果より、フェンプロパトリン原体は代謝活性化の有無にかかわらず、本試験条件下でチャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1) に対して染色体異常誘発性を有しないものと判断された。

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 処理 時間 (h) | 標 本作 製時 間 (h) | 観 察 細 胞 数 | S9 mix の 有 無 | 構造異常 | | | | | | | | b) 分 裂 指 数 (%) | | | | | |
|---------------------|-----------------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------|-----------|--------|----------|--------|--------------------|------|---------|-------------------------------|--------|-----|-----|-----|-----|
| | | | | | | 異常数 ^{a)} | | | | | 異常総数 ^{a)} | | 異常細胞(%) | | | | | | |
| | | | | | | ギャ ップ | 染色 分体型 | | 染色 体型 | | そ の 他 | +G | -G | | +G | -G | | | |
| | | | | | | | 切 断 | 交 換 | 切 断 | 交 換 | | | | | | | | | |
| 無処理 対照 | — | 18 | 18 | 200 | — | 2 | 0 | 0.5 | 0 | 0.5 | 0 | 3 | 1 | 3.0 | 1.0 | 5.1 | | | |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0.5% | | | 400 ^{a)} | | 0.75 | 0.5 | 1.25 | 0.25 | 0.5 | 0 | 3.25 | 2.5 | 3.0 | 2.25 | 5.0 | | | |
| フェンプロ パトリン 原体 | 10 | | | 200 | | 0 | 1 | 0.5 | 0 | 0.5 | 0.5 | 2.5 | 2.5 | 2.0 | 2.0 | 3.8 | | | |
| | 15 | | | 200 | | 0.5 | 0 | 1 | 1.5 | 1.5 | 0 | 4.5 | 4 | 2.5 | 2.0 | 4.4 | | | |
| | 20 | | | 200 | | 1 | 0.5 | 0.5 | 1.5 | 1 | 0 | 4.5 | 3.5 | 3.0 | 2.5 | 2.3 | | | |
| | 25 | | | 200 | | 1.5 | 0.5 | 0.5 | 1.5 | 1.5 | 0.5 | 6 | 4.5 | 5.0 | 3.5 | 2.3 | | | |
| 30 | 200 | | | 0.5 | | 0 | 0 | 0.5 | 0.5 | 0 | 1.5 | 1 | 1.5 | 1.0 | 1.8 | | | | |
| 陽性対照 (MMC) | 0.2 | | | 100 | | 11 | 21 | 32 | 0 | 3 | 2 | 69** | 58** | 51.0** | 46.0** | 1.2 | | | |
| 無処理 対照 | — | | | 24 | | 24 | 200 | — | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 6.6 |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0.5% | | | | | | 200 | | 0.5 | 0.5 | 0 | 0 | 1.5 | 0 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.0 | 6.8 |
| フェンプロ パトリン 原体 | 10 | 200 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0 | 0.0 | 5.5 | | | |
| | 15 | 200 | 1 | | 0 | | 0 | | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 2.0 | 1.0 | 3.2 | | | |
| | 20 | 200 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2.0 | 2.0 | 2.5 | | | |
| | 25 | 200 | 0.5 | | 0 | | 0.5 | | 0 | 0.5 | 0 | 1.5 | 1 | 1.5 | 1.0 | 2.1 | | | |
| 30 | 200 | 0 | 0 | | 1 | | 2 | | 0 | 0 | 3 | 3 | 1.0 | 1.0 | 1.3 | | | | |
| 陽性対照 (MMC) | 0.1 | 100 | 11 | | 28 | | 49 | | 3 | 1 | 1 | 93** | 82** | 60.0** | 56.0** | 3.5 | | | |

MMC：マイトマイシンC

+G：ギャップを含む異常、-G：ギャップを除く異常

a)：100細胞当たりの異常数

b)：1000細胞中の分裂中期細胞の割合

c)：断片化、9個以上の異常を持つ細胞

d)：200細胞中、異常を有する細胞の頻度(+Gおよび-G、各0.5%)が無処理対照群および背景値(+G：1.6%、-G：1.0% (n = 44))より低値であったため、400細胞を観察した。

異常総数および異常細胞(ギャップを含む異常あるいはギャップを除く異常)の出現頻度について、カイ二乗検定を用いて溶媒対照群との有意差検定を行った(**：p < 0.01)。

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 処理 時間 (h) | 標 本作 製時 間 (h) | 観 察 細 胞 数 | S9 mix の 有 無 | 構造異常 | | | | | | | | 分 裂 指 数 (%) ^{b)} | | |
|---------------------|-----------------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------|-----------------------|--------|------------------|--------|---------------------------|------------------|------------------|---------------------------------------|--------------------|-----|
| | | | | | | 異常数 ^{a)} | | | | | 異常総数 ^{a)} | | 異常細胞(%) | | | |
| | | | | | | ギ ャ ッ プ | 染 色 分 体 型 | | 染 色 体 型 | | そ の 他 ^{c)} | +G | -G | | +G | -G |
| | | | | | | | 切 断 | 交 換 | 切 断 | 交 換 | | | | | | |
| 無処理 対照 | — | 2 | 10 | 200 | + | 0.5 | 1.5 | 0.5 | 0 | 0 | 0 | 2.5 | 2 | 2.5 | 2.0 | 5.5 |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0.5% | | | 200 | | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0 | 0.5 | 0 | 2 | 1.5 | 2.0 | 1.5 | 6.2 |
| フェンプロ パトリン 原体 | 250 [#] | | | 200 | | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 0 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 5.8 |
| | 500 [#] | | | 200 | | 0 | 0.5 | 0.5 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1.0 | 1.0 | 6.2 |
| | 1000 [#] | | | 200 | | 0 | 1 | 0.5 | 0 | 0.5 | 0 | 2 | 2 | 2.0 | 2.0 | 5.6 |
| 陽性対照 (CP) | 150 | | | 100 | | 6 | 24 | 25 | 0 | 0 | 0 | 55 ^{**} | 49 ^{**} | 37.0 ^{**} | 33.0 ^{**} | 3.1 |
| 無処理 対照 | — | 2 | 18 | 200 | + | 1 | 0.5 | 1 | 0 | 0.5 | 0 | 3 | 2 | 3.0 | 2.0 | 6.6 |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0.5% | | | 200 | | 1 | 1 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 2.5 | 1.5 | 2.5 | 1.5 | 6.3 |
| フェンプロ パトリン 原体 | 250 [#] | | | 200 | | 0.5 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2.5 | 2 | 2.5 | 2.0 | 4.2 |
| | 500 [#] | | | 200 | | 0.5 | 1 | 1.5 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2.5 | 2.5 | 2.0 | 5.0 |
| | 1000 [#] | | | 200 | | 0 | 2 | 1.5 | 0 | 0 | 0 | 3.5 | 3.5 | 3.5 | 3.5 | 4.2 |
| 陽性対照 (CP) | 50 | | | 100 | | 0 | 21 | 48 | 0 | 0 | 3 | 72 ^{**} | 72 ^{**} | 46.0 ^{**} | 46.0 ^{**} | 1.7 |

CP : シクロホスファミド

+G : ギャップを含む異常、-G : ギャップを除く異常

a) : 100 細胞当たりの異常数

b) : 1000 細胞中の分裂中期細胞の割合

c) : 断片化、9 個以上の異常を持つ細胞

異常総数および異常細胞 (ギャップを含む異常あるいはギャップを除く異常) の出現頻度について、カイ二乗検定を用いて溶媒対照群との有意差検定を行った (** : $p < 0.01$) 。

: 培地中に検体の沈殿が認められた。

(5) フェンプロパトリン原体のチャイニーズハムスター卵巣由来の培養細胞 (CHO-K1) を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 9-5)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1990年

検体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

試験方法：チャイニーズハムスターの卵巣由来の培養細胞 (CHO-K1) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で染色体異常誘発性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して用いた。観察は1濃度あたり100個 (但し、陽性対照群は50あるいは100個) の分裂中期像について行った。試験はS9 mix 存在下 (6時間処理) および非存在下 (24および48時間処理) で2回、さらにS9 mix 存在下 (6時間処理) については追加試験を1回行った。

用量設定根拠：

試験結果：次表に示した。

S9 mix 非存在下では、2回の試験において、検体はいずれの濃度においても、溶媒対照群と比較して染色体異常総数および染色体異常を有する分裂中期細胞の出現頻度の有意な増加を誘発しなかった。

S9 mix 存在下では、検体はいずれの濃度においても溶媒対照群と比較して染色体異常を有する分裂中期細胞の出現頻度の有意な増加を誘発しなかった。試験1の 10^{-4} Mの濃度 (6時間処理 48時間標本作製) で、1細胞においてのみ5個の異常が認められ、溶媒対照群と比較して染色体異常総数において統計学的に有意な増加が認められた。しかしながら、試験2および追加試験では、染色体異常総数の有意な増加は認められず、試験1の増加は検体による影響ではないと判断された。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C (S9 mix 非存在下) およびベンゾ[α]ピレン (S9 mix 存在下) では染色体異常総数および染色体異常を有する分裂中期細胞の出現頻度の顕著な増加が認められた。

以上の結果より、フェンプロパトリン原体は代謝活性化の有無にかかわらず、本試験条件下において、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO-K1）に対して染色体異常誘発性を有しないものと判断された。

試験 1

| 薬物 | 濃度 (M) | 処理時間 (h) | 標本作製時間 (h) | 観察細胞数 | S9 mixの有無 | 構造異常 | | | | | | | | | | | |
|-------------|----------------------|----------|------------|-------|-----------|------|----|-----------------|------|----|----|--------------------|------|-------|----------|------|------|
| | | | | | | 異常数 | | | | | | | 異常総数 | | 異常細胞 (%) | | |
| | | | | | | 染色体型 | | | 染色体型 | | | 多重異常 ^{a)} | その他 | +G | -G | +G | -G |
| | | | | | | ギャップ | 切断 | 交換 | ギャップ | 切断 | 交換 | | | | | | |
| 溶媒対照 (DMSO) | 1% | 24 | 24 | 100 | - | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| フェンプロパトリン原体 | 3 × 10 ⁻⁶ | | | 100 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 10 ⁻⁵ | | | 100 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 3 × 10 ⁻⁵ | | | 100 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 10 ⁻⁴ | | | 100 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 陽性対照 (MMC) | 2 × 10 ⁻⁷ | | | 50 | | 6 | 4 | 5 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 16** | 10** | 24** | 14** |
| 溶媒対照 (DMSO) | 1% | 48 | 48 | 100 | - | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| フェンプロパトリン原体 | 3 × 10 ⁻⁶ | | | 100 | | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 3 | 1 |
| | 10 ⁻⁵ | | | 100 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 3 × 10 ⁻⁵ | | | 100 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 10 ⁻⁴ | | | -b) | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 陽性対照 (MMC) | 2 × 10 ⁻⁷ | | | 50 | | 6 | 3 | 15 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 27** | 21** | 34** | 32** |
| 溶媒対照 (DMSO) | 1% | 6 | 24 | 100 | + | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 3 | 0 |
| フェンプロパトリン原体 | 3 × 10 ⁻⁶ | | | 100 | | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 4 | 3 | 3 | 2 |
| | 10 ⁻⁵ | | | 100 | | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 3 | 1 |
| | 3 × 10 ⁻⁵ | | | 100 | | 3 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 2 | 5 | 2 |
| | 10 ⁻⁴ | | | 100 | | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 3 | 1 |
| 陽性対照 (BP) | 5 × 10 ⁻⁵ | | | 50 | | 8 | 16 | 37 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 63** | 54** | 64** | 58** |
| | 10 ⁻⁴ | | | 50 | | 15 | 34 | 55 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 106** | 91** | 86** | 78** |
| 溶媒対照 (DMSO) | 1% | 6 | 48 | 100 | + | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| フェンプロパトリン原体 | 3 × 10 ⁻⁶ | | | 100 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 10 ⁻⁵ | | | 100 | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| | 3 × 10 ⁻⁵ | | | 100 | | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 3 | 2 |
| | 10 ⁻⁴ | | | 100 | | 3 | 1 | 5 ^{c)} | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9* | 6* | 4 | 1 |
| 陽性対照 (BP) | 5 × 10 ⁻⁵ | | | 50 | | 1 | 2 | 6 | 0 | 0 | 7 | 1 | 0 | 17** | 16** | 18** | 16** |
| | 10 ⁻⁴ | | | 50 | | 6 | 5 | 6 | 0 | 4 | 6 | 6 | 0 | 33** | 27** | 38** | 34** |

MMC : マイトマイシン C、

BP : ベンゾ[α]ピレン

+G : ギャップを含む異常、

-G : ギャップを除く異常

a) : 10 個以上の異常を持つ細胞

b) : 細胞毒性が強すぎたため、観察不可能。

c) : 1 細胞のみで 5 個の異常が認められた。

異常細胞の出現頻度および染色体異常の総数 (ギャップを含む異常およびギャップを除く異常) について、カイ二乗検定を用いて溶媒対照群との有意差検定を行った (*:p<0.05, **:p<0.01)。

試験 2

| 薬物 | 濃度 (M) | 処理時間 (h) | 標本作製時間 (h) | 観察細胞数 | S9 mixの有無 | 構造異常 | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|----------------------|----------|------------|-------|-----------|------|----|----|------|----|----|--------------------|------|------|----------|------|------|---|---|
| | | | | | | 異常数 | | | | | | | 異常総数 | | 異常細胞 (%) | | | | |
| | | | | | | 染色体型 | | | 染色体型 | | | 多重異常 ^{a)} | その他 | +G | -G | +G | -G | | |
| | | | | | | ギャップ | 切断 | 交換 | ギャップ | 切断 | 交換 | | | | | | | | |
| 溶媒対照 (DMSO) | 1% | 24 | 24 | 100 | - | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | | |
| フェンプロパトリン原体 | 3 × 10 ⁻⁶ | | | 100 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 10 ⁻⁵ | | | 100 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 3 × 10 ⁻⁵ | | | 100 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 10 ⁻⁴ | | | 100 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 陽性対照 (MMC) | 2 × 10 ⁻⁷ | | | 50 | | 3 | 1 | 13 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 18** | 15** | 28** | 22** | | |
| 溶媒対照 (DMSO) | 1% | 48 | 48 | 100 | - | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1 | 3 | 1 | | |
| フェンプロパトリン原体 | 3 × 10 ⁻⁶ | | | 100 | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 10 ⁻⁵ | | | 100 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 3 × 10 ⁻⁵ | | | 100 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 10 ⁻⁴ | | | 100 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 陽性対照 (MMC) | 2 × 10 ⁻⁷ | | | 50 | | 13 | 4 | 19 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 37** | 24** | 54** | 40** | | |
| 溶媒対照 (DMSO) | 1% | 6 | 24 | 100 | + | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | | |
| フェンプロパトリン原体 | 3 × 10 ⁻⁶ | | | 100 | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 10 ⁻⁵ | | | 100 | | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 3 | 0 |
| | 3 × 10 ⁻⁵ | | | 100 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 10 ⁻⁴ | | | 100 | | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 1 | 5 | 1 |
| 陽性対照 (BP) | 5 × 10 ⁻⁵ | | | 50 | | 7 | 1 | 15 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 26** | 19** | 38** | 30** | | |
| | 10 ⁻⁴ | | | 50 | | 6 | 5 | 25 | 0 | 4 | 0 | 1 | 0 | 41** | 35** | 50** | 44** | | |
| 溶媒対照 (DMSO) | 1% | 6 | 48 | 100 | + | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | | |
| フェンプロパトリン原体 | 3 × 10 ⁻⁶ | | | 100 | | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 2 | 0 |
| | 10 ⁻⁵ | | | 100 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 × 10 ⁻⁵ | | | 100 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 10 ⁻⁴ | | | 100 | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| 陽性対照 (BP) | 5 × 10 ⁻⁵ | | | 50 | | 1 | 1 | 10 | 0 | 0 | 4 | 3 | 0 | 19** | 18** | 22** | 20** | | |
| | 10 ⁻⁴ | | | 50 | | 4 | 1 | 9 | 0 | 1 | 5 | 2 | 0 | 22** | 18** | 28** | 24** | | |

MMC : マイトマイシン C、 BP : ベンゾ[α]ピレン
 +G : ギャップを含む異常、 -G : ギャップを除く異常
 a) : 10 個以上の異常を持つ細胞
 b) : 細胞毒性が強すぎたため、観察不可能。
 異常細胞の出現頻度および染色体異常の総数 (ギャップを含む異常およびギャップを除く異常) について、カイ二乗検定を用いて溶媒対照群との有意差検定を行った (** : p < 0.01)。

(6) フェンプロパトリン原体のマウスリンパ腫 L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験

(資料 9-6)

試験機関: Huntingdon Research Centre Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年: 1982 年

検体: フェンプロパトリン原体

検体純度:

試験方法: マウスリンパ腫 L5178Y 細胞を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、トリフルオロチミジン (TFT) 存在下でのコロニー増殖を指標とするチミジンキナーゼ (TK) 遺伝子座の突然変異誘発性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、S9 mix 存在下および非存在下ともに、細胞を検体で 3 時間処理した。試験は 2 連制とし 1 回行った。

なお、突然変異コロニーの計数は直径 0.2 mm 以上のコロニー (全変異コロニー) と、直径 0.4 mm 以上のコロニーの 2 種類の異なるコロニーサイズについて行った。

用量設定根拠:

試験結果: 結果を次表に示した。

S9 mix 存在下、非存在下とも用量依存性のある細胞毒性が認められた。S9 mix 存在下の最高濃度 300.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、非存在下の最高濃度 400.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ において、強い細胞毒性 (相対総細胞増殖率がそれぞれ 3% および 6-7%) が認められたため、これらの濃度で得られた突然変異率の結果は評価に用いなかった。

S9 mix 非存在下の検体処理群において、いずれのコロニーサイズにおいても十分な細胞毒性がみられた 238.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度まで、陽性判定の基準である溶媒対照群の 2 倍以上の突然変異率の増加は認められなかった。突然変異率 (平均値) について統計解析を実施した結果、いずれの検体処理群においても有意な差は認められなかった。

S9 mix 存在下では、十分な細胞毒性がみられた 189.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度まで実施した結果、濃度の増加に伴って突然変異率がわずかに増加した。しかしながら、いずれのコロニーサイズにおいても陽性判定の基準である溶媒対照群の 2 倍以上の増加は示さなかった。突然変異率 (平均値) について統計解析を実施した結果、直径 0.2 mm 以上の変異コロニー (全変異コロニー) の解析で、突然変異率の統計学的に有意な増加が認められた。直径 0.4 mm 以上の変異コロニーの解析では、突然変異率に有意な増加は認められなかった。

なお、陽性対照として用いたエチルメタンサルホン酸 (S9 mix 非存在下) および 20-

メチルコラントレン (S9 mix 存在下) では、突然変異率の顕著な増加が認められた。

以上の結果より、フェンプロパトリン原体は、本試験条件下、代謝活性化系の非存在下において遺伝子突然変異誘発性を有しないと判断された。代謝活性化系の存在下では、遺伝子突然変異誘発性に関して不確かな結果であると判断された。¹⁾

以上の結果から、フェンプロパトリン原体は、代謝活性化の有無にかかわらず、本試験条件下において遺伝子突然変異誘発性を有しないと判断された。

1)申請者注:

上記報告では、代謝活性化系の存在下、119.4 および 189.2 $\mu\text{g/mL}$ 処理群において、直径 0.2 mm 以上の変異コロニー (全変異コロニー) の解析で、突然変異率の統計学的に有意な増加が認められたため、遺伝子突然変異誘発性の有無は不確かであるとしている。

しかしながら、全変異コロニー数の実数を見ると、いずれの処理群においても全変異コロニー数の溶媒対照群の 2 倍以上の増加は認められなかった。また、2 連で実施した各々の突然変異率は、119.4 $\mu\text{g/mL}$ では 119×10^{-6} および 169×10^{-6} 、189.2 $\mu\text{g/mL}$ では 161×10^{-6} および 116×10^{-6} であり、2 連のうち 1 連のみでしか突然変異率の高値は認められておらず、2 連間で結果のばらつきが認められた。さらに、いずれの処理群においても、陽性判定の基準である溶媒対照群の 2 倍未満の突然変異率 (平均値) であったことから、119.4 および 189.2 $\mu\text{g/mL}$ 処理群において認められた突然変異率 (平均値) の統計学的有意差に生物学的意義はないと考えられた。

表1 S9 mix 非存在下

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g/mL}$) | 相対浮遊 培養細胞 増殖率 ^{a)} (%) | 相対コロニ ー形成率 ^{b)} (%) | 相対総細 胞増殖率 ^{c)} (%) | 変異コロニー (コロニー直径 $\geq 0.4 \text{ mm}$) | | | 全変異コロニー (コロニー直径 $\geq 0.2 \text{ mm}$) | | |
|-----------------|----------------------------|--|------------------------------------|-----------------------------------|---|---------------------|--------------------|--|---------------------|--------------------|
| | | | | | 変異コロニ ー数 ^{d)} | 突然変異率 | | 全変異コロ ニー数 ^{d)} | 全突然変異率 | |
| | | | | | | ($\times 10^6$ 細胞) | 平均値 ^{e)} | | ($\times 10^6$ 細胞) | 平均値 ^{e)} |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | 100 ^{e)} | 100 ^{e)} | 100 ^{e)} | 59 | 33 | 53 | 132 | 64 | 80.5 |
| | | | | | 140 | 73 | | 211 | 97 | |
| フェンプロパトリン 原体 | 50.3 | 64 | 86 | 55 | 64 | 39 | 41 | 163 | 89 | 83 |
| | | 64 | 95 | 61 | 77 | 43 | | 155 | 77 | |
| | 84.5 | 44 | 94 | 41 | 113 | 62 | 71 | 216 | 108 | 111.5 |
| | | 56 | 91 | 51 | 135 | 80 | | 222 | 115 | |
| | 141.9 | 44 | 77 | 34 | 120 | 83 | 63 | 235 | 143 | 114.5 |
| | | 44 | 78 | 34 | 60 | 43 | | 142 | 86 | |
| | 238.2 | 31 | 54 | 17 | 88 | 87 | 79.5 | 173 | 151 | 130.5 |
| | | 35 | 64 | 22 | 87 | 72 | | 150 | 110 | |
| | 400.0 | 22 | 25 | 6 | 30 | 64 | - ^{f)} | 65 | 120 | - ^{f)} |
| | | 19 | 35 | 7 | 56 | 97 | | 92 | 124 | |
| 陽性対照 (EMS) | 500 | 89 | 52 | 46 | 612 | 628 | 548 ^{***} | 1162 | 1047 | 874 ^{***} |
| | | 93 | 73 | 68 | 632 | 468 | | 1086 | 701 | |

EMS：エチルメタンサルホン酸

突然変異率（平均値）について分散分析を実施した（Bartlettの検定により等分散の正規分布でない場合は、突然変異率（平均値）を対数変換して解析した）。***：P < 0.001

a)：溶媒対照群の浮遊培養細胞増殖率に対する処理群の浮遊培養細胞増殖率（相対値）

(浮遊培養細胞増殖率 = (処理後 24 時間後の細胞数 / 2×10^5) \times (処理後 48 時間後の細胞数 / 2×10^6)、*：ただし、 2×10^6 /mL 未満の場合は継代前の細胞数)

b)：形質発現期間後の溶媒対照群のコロニー形成率に対する処理群のコロニー形成率（相対値）

コロニー形成率 = (出現コロニー数 / 接種細胞数 600 細胞) $\times 100$

c)：溶媒対照群の総細胞増殖率に対する処理群の総細胞増殖率（相対値）

総細胞増殖率 = (相対浮遊培養細胞増殖率 \times 相対コロニー形成率) / 100

d)：接種細胞数 3×10^6 細胞あたりの出現変異コロニー数（3 プレートの合計値）

e)：溶媒対照群 2 連の平均値を 100% とした。

f)：400.0 $\mu\text{g/mL}$ では強い細胞毒性が認められたため（相対総細胞増殖率 = 6% および 7%）、統計解析から除外した。

[# 申請者注] 平均値の一部に誤記があったため、申請者が確認して訂正した。訂正後、統計処理を実施し、結果に影響のないことを確認した。

表2 S9 mix 存在下

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g/mL}$) | 相対浮遊培養細胞増殖率 ^{a)} (%) | 相対コロニー形成率 ^{b)} (%) | 相対総細胞増殖率 ^{c)} (%) | 変異コロニー (コロニー直径 ≥ 0.4 mm) | | | 全変異コロニー (コロニー直径 ≥ 0.2 mm) | | | |
|----------------|----------------------------|----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|---------------------|-----------------|-----------------------------------|---------------------|-----------------|----------|
| | | | | | 変異コロニー数 ^{d)} | 突然変異率 | | 全変異コロニー数 ^{d)} | 全突然変異率 | | |
| | | | | | | ($\times 10^6$ 細胞) | 平均値 | | ($\times 10^6$ 細胞) | 平均値 | |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | 100 ^{e)} | 100 ^{e)} | 100 ^{e)} | 120 | 49 | 50.5 | 234 | 83 | 79 | |
| | | | | | 96 | 52 | | 171 | 75 | | |
| フェンパトシ 原体 | 47.5 | 92 | 102 | 94 | 223 | 95 | 81.5 | 374 | 144 | 129 | |
| | | 98 | 104 | 102 | 149 | 68 | | 301 | 114 | | |
| | 75.3 | 79 | 103 | 81 | 116 | 49 | 45.5 | 269 | 102 | 92.5 | |
| | | 77 | 114 | 88 | 110 | 42 | | 241 | 83 | | |
| | 119.4 | 73 | 89 | 65 | 137 | 65 | 88.0 | 269 | 119 | 144* | |
| | | 60 | 101 | 61 | 257 | 111 | | 433 | 169 | | |
| | 189.2 | 31 | 86 | 27 | 175 | 92 | 76.5 | 352 | 161 | 138.5* | |
| | | 33 | 76 | 25 | 101 | 61 | | 223 | 116 | | |
| | 300.0 | 7 | 40 | 3 | 55 | 65 | - ^{f)} | 125 | 123 | - ^{f)} | |
| | | 7 | 40 | 3 | 82 | 93 | | 149 | 145 | | |
| | 陽性対照 (MC) | 5 | 95 | 75 | 71 | 430 | 265 | 272.0*** | 967 | 509 | 495.5*** |
| | | | 84 | 84 | 71 | 474 | 279 | | 1031 | 482 | |

MC: 20-メチルコラントレン

突然変異率 (平均値) について分散分析を実施した (Bartlett の検定により等分散の正規分布でない場合は、突然変異率 (平均値) を対数変換して解析した)。*: $P < 0.05$ 、***: $P < 0.001$

a): 溶媒対照群の浮遊培養細胞増殖率に対する処理群の浮遊培養細胞増殖率(相対値)

(浮遊培養細胞増殖率 = (処理後 24 時間後の細胞数 / 2×10^6) \times (処理後 48 時間後の細胞数 / 2×10^6)、*: ただし、 2×10^5 mL 未満の場合は継代前の細胞数)

b): 形質発現期間後の溶媒対照群のコロニー形成率に対する処理群のコロニー形成率(相対値)

コロニー形成率 = (出現コロニー数 / 接種細胞数 600 細胞) $\times 100$

c): 溶媒対照群の総細胞増殖率に対する処理群の総細胞増殖率(相対値)

総細胞増殖率 = (相対浮遊培養細胞増殖率 \times 相対コロニー形成率) / 100

d): 接種細胞数 3×10^6 細胞あたりの出現変異コロニー数 (3 プレートの合計値)

e): 溶媒対照群 2 連の平均値を 100% とした。

f): 300.0 $\mu\text{g/mL}$ では強い細胞毒性が認められたため (相対総細胞増殖率 = 3%)、統計解析から除外した。

(7) フェンプロパトリン原体のチャイニーズハムスター細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験

(資料 9-7)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

試験方法：チャイニーズハムスター細胞 (V79) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、6-チオグアニン存在下でのコロニー増殖を指標とするヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (HPRT) 遺伝子座の突然変異誘発性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、S9 mix 存在下および非存在下ともに検体で細胞を 5 時間処理した。試験は 2 回行った。

用量設定根拠：

試験結果：次表に示した。

2 回の試験において、検体は S9 mix の有無にかかわらず、溶媒対照群と比較して突然変異率を増加させることはなかった。

一方、陽性対照物質であるエチルメタンサルホン酸 (S9 mix 非存在下) および 9, 10-ジメチル-1, 2-ベンズアントラセン (S9 mix 存在下) では突然変異率の顕著な増加が認められた。

以上の結果から、フェンプロパトリン原体は代謝活性化の有無にかかわらず、本試験条件下において、突然変異誘発性を有しないものと判断された。

試験 1

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g/mL}$) | S9 mix の有無 | 相対細胞 生存率 ^{a)} (%) | コロニー 形成率 ^{b)} (%) | 突然変異率 ^{c)} ($\times 10^{-6}$) |
|--|----------------------------|---------------|----------------------------------|----------------------------------|---|
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | — | 100 | 75.0 \pm 4.0 | 4.4 \pm 4.7 |
| フェン ^o ロパ ^o トリ ⁿ 原体 | 50 | — | 71 | 78.0 \pm 5.5 | 3.4 \pm 4.4 |
| | 100 | — | 68 | 90.8 \pm 5.6 | 3.3 \pm 3.2 |
| | 200 | — | 47 | 81.8 \pm 3.6 | 4.5 \pm 4.5 |
| | 500 [#] | — | 43 | 73.2 \pm 6.5 | 5.0 \pm 4.5 |
| 陽性対照 (EMS) | 200 | — | 80 | 74.2 \pm 5.8 | 183.3 \pm 25.4* |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | + | 100 | 90.8 \pm 10.2 | 2.9 \pm 3.8 |
| フェン ^o ロパ ^o トリ ⁿ 原体 | 50 | + | 74 | 86.4 \pm 7.7 | 3.1 \pm 2.4 |
| | 100 | + | 57 | 91.6 \pm 10.2 | 8.0 \pm 3.8 |
| | 200 | + | 50 | 91.6 \pm 7.9 | 5.5 \pm 6.0 |
| | 500 [#] | + | 52 | 95.2 \pm 13.4 | 4.2 \pm 4.6 |
| 陽性対照 (DMBA) | 5 | + | 83 | 86.0 \pm 9.3 | 232.2 \pm 28.4* |

EMS : エチルメタンサルホン酸、DMBA : 9,10-ジメチル-1,2-ベンズアントラセン

a) : 相対細胞生存率 = (生存コロニー数 / 溶媒対照群の生存コロニー数) \times 100、5 反復の平均値

b) : コロニー形成率 = (コロニー形成数 / 接種細胞数) \times 100、5 反復の平均値 \pm SD

c) : 突然変異率 = (6-チオグアニン耐性コロニー数 / 接種細胞数 $3 \times 10^5 \times$ コロニー形成率) \times 100、10 反復の平均値 \pm SD

: 検体の沈殿が認められた。

* : 溶媒対照群の突然変異率の 3 倍以上に増加

試験 2

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g/mL}$) | S9 mix の有無 | 相対細胞 生存率 ^{a)} (%) | コロニー 形成率 ^{b)} (%) | 突然変異率 ^{c)} ($\times 10^{-6}$) |
|-----------------|----------------------------|---------------|----------------------------------|----------------------------------|---|
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | — | 100 | 88.6 \pm 6.8 | 3.4 \pm 2.1 |
| フェンゾロバトリン 原体 | 50 | — | 85 | 87.8 \pm 3.4 | 1.9 \pm 2.7 |
| | 100 | — | 76 | 86.4 \pm 11.8 | 2.3 \pm 2.7 |
| | 200 | — | 59 | 82.6 \pm 8.6 | 2.0 \pm 3.9 |
| | 500 [#] | — | 56 | 93.4 \pm 9.2 | 3.6 \pm 3.4 |
| 陽性対照 (EMS) | 200 | — | 92 | 78.2 \pm 7.0 | 210.1 \pm 23.7* |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | + | 100 | 89.0 \pm 5.6 | 5.6 \pm 5.1 |
| フェンゾロバトリン 原体 | 50 | + | 72 | 93.8 \pm 6.4 | 0.0 \pm 0.0 |
| | 100 | + | 51 | 91.2 \pm 5.3 | 1.1 \pm 1.8 |
| | 200 | + | 39 | 82.8 \pm 6.6 | 1.6 \pm 2.8 |
| | 500 [#] | + | 42 | 89.8 \pm 3.8 | 1.9 \pm 2.6 |
| 陽性対照 (DMBA) | 5 | + | 75 | 76.2 \pm 7.9 | 302.7 \pm 47.7* |

EMS : エチルメタンサルホン酸、DMBA : 9,10-ジメチル-1,2-ベンズアントラセン

a) : 相対細胞生存率 = (生存コロニー数 / 溶媒対照群の生存コロニー数) \times 100、5 反復の平均値

b) : コロニー形成率 = (コロニー形成数 / 接種細胞数) \times 100、5 反復の平均値 \pm SD

c) : 突然変異率 = (6-チオグアニン耐性コロニー数 / 接種細胞数 $3 \times 10^5 \times$ コロニー形成率) \times 100、10 反復の平均値 \pm SD

: 検体の沈殿が認められた。

* : 溶媒対照群の突然変異率の 3 倍以上に増加

(8)フェンプロパトリン原体のヒト培養上皮細胞 (HeLa S3) を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験

(資料 9-8)

試験機関: Huntingdon Research Centre Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年: 1982 年

検体: フェンプロパトリン原体

検体純度:

試験方法: ヒト培養上皮細胞 (HeLa S3) を用いて、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) 存在下および非存在下で DNA 損傷性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、200~3200 µg/mL の範囲の 5 濃度で実施した。細胞を ³H-チミジン存在下、試験 1 および試験 2 については 90 分間、試験 3 については 3 時間検体で処理した。細胞を洗浄し、エタノール: 酢酸 = 3:1 液で固定後、オートラジオグラム標本を作製した。各連 100 個の核について、核内粒子数を計数した。また、標識された核 (試験 1 および試験 2 については核内粒子数が 7 個を上回る核、試験 3 については核内粒子数が 4 個を上回る核を“標識された核”と定義) の数を計数した。溶媒対照群と比較して、統計学的に有意な核内粒子数の増加が認められた場合、あるいは、標識された核の割合の増加が認められた場合に陽性と判定した。

試験は 2 連制 (溶媒対照群のみ 4 連制) とし、S9 mix 存在下および非存在下で試験 1 および試験 2 を、さらに、S9 mix 存在下で試験 3 を行った。

用量設定根拠:

試験結果: 次表に示した。

試験 1 および試験 2 において、いずれの検体処理群も S9 mix の有無にかかわらず、溶媒対照群と比較して核内粒子数の有意な増加は認められず、また、標識された核の割合の増加も認められなかった。

一方、S9 mix 非存在下の陽性対照である 4-ニトロキノリン 1-オキシドでは、核内粒子数の有意な増加および標識された核の割合の顕著な増加が認められた。

S9 mix 存在下の陽性対照である 2-アミノアントラセンでは、試験 1 においては核内粒子数の有意な増加および標識された核の割合の増加が認められたが、試験 2 においては、核内粒子数の増加は認められたものの、統計学的有意差は認められなかった。

試験 2 の S9 mix 存在下の陽性対照群で核内粒子数の有意な増加が認められなかったことから、陽性対照に 3-メチルコラントレンを追加して試験 3 を実施した結果、検体処理群において、試験 1 および試験 2 と同様の結果が得られ、結果の再現性が確認された。一方、陽性対照の 2-アミノアントラセンおよび 3-メチルコラントレンでは、核内粒子数の有意な増加と標識された核の割合の増加が認められた。

以上の結果から、代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下において、フェンプロパトリン原体はヒト培養上皮細胞に不定期 DNA 合成を誘発せず、DNA 損傷性を有しないと判断された。

試験結果

試験 1

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | S9 mix の有無 | 核内粒子数 /100核 | 標識された核 ^a の割合 (%) |
|----------------|-----------------------------------|---------------|---------------------|--------------------------------|
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | — | 266 | 1.5 |
| フェンプロパトリン原体 | 200 ^b | — | 256 | 2.0 |
| | 400 ^b | — | 236 | 1.5 |
| | 800 ^b | — | 204 | 0 |
| | 1600 ^b | — | 220 | 0 |
| | 3200 ^b | — | 209 | 0.5 |
| 陽性対照 (4NQO) | 0.25 | — | 1463 ^{***} | 79.5 |
| | 0.50 | — | 1312 ^{***} | 75.0 |
| | 1.00 | — | 1303 ^{***} | 71.5 |
| | 2.00 | — | 1195 ^{***} | 70.0 |
| | 4.00 | — | 1222 ^{***} | 79.0 |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | + | 265 | 2.0 |
| フェンプロパトリン原体 | 200 ^b | + | 228 | 0.5 |
| | 400 ^b | + | 229 | 2.0 |
| | 800 ^b | + | 231 | 1.5 |
| | 1600 ^b | + | 237 | 1.5 |
| | 3200 ^b | + | 157 | 1.0 |
| 陽性対照 (2AA) | 2.5 | + | 239 | 3.0 |
| | 5.0 | + | 312 [*] | 5.0 |
| | 10.0 | + | 322 ^{**} | 7.5 |
| | 20.0 | + | 366 ^{***} | 6.0 |
| | 40.0 | + | 285 | 2.0 |

表中の数値は2反復の平均値(但し、溶媒対照群については4反復の平均値)。

4NQO: 4-ニトロキノリン 1-オキシド、2AA: 2-アミノアントラセン

a: 7個を上回る核内粒子数を有する核。

b: 検体の沈殿が認められた。

核内粒子数について一元配置分散分析を用いて片側検定で統計解析を実施した。

溶媒対照群と比較して有意差あり *: $p < 0.05$ 、**: $p < 0.01$ 、***: $p < 0.001$

試験 2

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g/mL}$) | S9 mix の有無 | 核内粒子数 /100核 | 標識された核 ^a の割合 (%) |
|----------------|----------------------------|---------------|---------------------|--------------------------------|
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | — | 143 | 0 |
| フェンプロパトリン原体 | 200 ^b | — | 132 | 0 |
| | 400 ^b | — | 129 | 0 |
| | 800 ^b | — | 101 | 0 |
| | 1600 ^b | — | 144 | 0 |
| | 3200 ^b | — | 127 | 0 |
| 陽性対照 (4NQO) | 0.25 | — | 811 ^{***} | 47.0 |
| | 0.50 | — | 1003 ^{***} | 56.5 |
| | 1.00 | — | 936 ^{***} | 56.5 |
| | 2.00 | — | 879 ^{***} | 48.5 |
| | 4.00 | — | 838 ^{***} | 59.5 |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | + | 183 | 0.7 |
| フェンプロパトリン原体 | 200 ^b | + | 215 | 1.0 |
| | 400 ^b | + | 200 | 2.5 |
| | 800 ^b | + | 132 | 0.5 |
| | 1600 ^b | + | 120 | 0 |
| | 3200 ^b | + | 154 | 1.0 |
| 陽性対照 (2AA) | 2.5 | + | 213 | 2.5 |
| | 5.0 | + | 270 ^c | 2 ^c |
| | 10.0 | + | 198 | 0 |
| | 20.0 | + | 228 | 1.0 |
| | 40.0 | + | 202 | 0.5 |

表中の数値は2反復の平均値(但し、溶媒対照群については4反復の平均値)。

4NQO: 4-ニトロキノリン 1-オキシド、2AA: 2-アミノアントラセン

a: 7個を上回る核内粒子数を有する核。

b: 検体の沈殿が認められた。

c: 2連中1連の細胞質の粒子数が高く除外したため、1連のみの値。

核内粒子数について一元配置分散分析を用いて片側検定で統計解析を実施した。

溶媒対照群と比較して有意差あり

***: $p < 0.001$

試験 3

| 薬 物 | | 濃度 ($\mu\text{g/mL}$) | S9 mix の有無 | 核内粒子数 /100 核 | 標識された核 ^a の割合 (%) |
|------------------|-----|----------------------------|---------------|-----------------|--------------------------------|
| 溶媒対照 (DMSO) | | 0 | + | 58 | 0 |
| フェンプロパトリン原体 | | 200 ^b | + | 58 | 0 |
| | | 400 ^b | + | 67 | 0 |
| | | 800 ^b | + | 61 | 0 |
| | | 1600 ^b | + | 59 | 0 |
| | | 3200 ^b | + | 65 | 0 |
| 陽 性 対 照 | 2AA | 2.5 | + | 88 | 1.5 |
| | | 5.0 | + | 75 | 0 |
| | | 10.0 | + | 90 | 2.0 |
| | | 20.0 | + | 105* | 1.0 |
| | | 40.0 | + | 106* | 2.0 |
| | 3MC | 2.5 | + | 111 | 2.5 |
| | | 5.0 | + | 134* | 4.5 |
| | | 10.0 | + | 60 | 0 |
| | | 20.0 | + | 101 | 1.0 |
| | | 40.0 | + | 109 | 3.5 |

表中の数値は 2 反復の平均値 (但し、溶媒対照群については 4 反復の平均値)。

2AA : 2-アミノアントラセン、3MC : 3-メチルコラントレン

a : 4 個を上回る核内粒子数を有する核。

b : 検体の原体が認められた。

核内粒子数について一元配置分散分析を用いて片側検定で統計解析を実施した。

溶媒対照群と比較して有意差あり

* : $p < 0.05$

(9) フェンプロパトリン原体のマウスを用いた小核試験

(資料 9-9)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1984年

検 体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

供試動物：ICR (SPF) 系雄マウス、7~8 週齢、体重 32~39 g、1 群 6 匹

試験方法：検体をコーンオイルに溶解し、50、100 および 200 mg/kg の投与量で単回腹腔内投与した。

投与液量は 10 mL/kg の割合で行った。なお、陽性対照にはマイトマイシン C の生理食塩水溶液 2 mg/kg を、溶媒対照にはコーンオイルのみを同様に投与した。

試験 1 では投与 24 時間後 (50、100、200 mg/kg)、試験 2 では投与 24 時間後 (200 mg/kg)、48 時間後 (200 mg/kg) および 72 時間後 (200 mg/kg) に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髄を採取して、スライドグラス上にメタノールで固定後、5% ギムザ溶液で染色し骨髄標本を作製した。

各個体あたり全赤血球 1000 個中および多染性赤血球 1000 個中の小核を有する細胞の出現頻度を調べた。また、骨髄細胞に対する毒性を調べるため、各個体あたり 1000 個の赤血球を観察し、全赤血球に対する多染性赤血球の割合を算出した。

用量設定根拠：

試験結果：骨髄標本の観察結果を次表に示した。

試験 1 の 200 mg/kg 群の 6 匹中 1 匹において、予定していた屠殺前に死亡が認められた。

試験 1 および試験 2 において、いずれの検体投与群においても小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。一方、陽性対照であるマイトマイシン C では、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

以上の結果から、フェンプロパトリン原体は本試験条件下において、マウス骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断された。

| 試験 | 薬物 | 投与量 (mg/kg) | 採取時間 (hr) | 観察 動物数 | 観察 細胞数 | PCE ^{a)} /E ^{b)} % (平均値±SD) | MN-E ^{c)} /E ^{b)} % (平均値±SD) | MN-PCE ^{d)} /PCE ^{a)} % (平均値±SD) |
|------|------------------|----------------|--------------|-----------------|-----------|--|---|---|
| 試験 1 | 溶媒対照 (コーンオイル) | — | 24 | 6 | 6000 | 41.1 ± 9.6 | 0.17 ± 0.16 | 0.25 ± 0.10 |
| | フェンブ・ロパ・トリン原体 | 50 | 24 | 6 | 6000 | 34.1 ± 8.7 | 0.12 ± 0.13 | 0.12 ± 0.04 |
| | | 100 | 24 | 6 | 6000 | 40.5 ± 6.1 | 0.12 ± 0.10 | 0.17 ± 0.10 |
| | | 200 | 24 | 5 ^{e)} | 5000 | 48.6 ± 6.1 | 0.20 ± 0.10 | 0.16 ± 0.15 |
| | 陽性対照 (マイトマイシン C) | 2 | 24 | 6 | 6000 | 24.0 ± 5.0 ** | 0.88 ± 0.44 ** | 3.53 ± 0.78 ** |
| 試験 2 | 溶媒対照 (コーンオイル) | — | 24 | 6 | 6000 | 50.6 ± 4.1 | 0.18 ± 0.04 | 0.17 ± 0.12 |
| | フェンブ・ロパ・トリン原体 | 200 | 24 | 6 | 6000 | 46.7 ± 7.6 | 0.08 ± 0.12 | 0.08 ± 0.08 |
| | | 200 | 48 | 6 | 6000 | 52.5 ± 6.0 | 0.18 ± 0.20 | 0.12 ± 0.13 |
| | | 200 | 72 | 6 | 6000 | 46.2 ± 6.0 | 0.12 ± 0.19 | 0.18 ± 0.17 |
| | 陽性対照 (マイトマイシン C) | 2 | 24 | 6 | 6000 | 37.7 ± 5.2 ** | 1.93 ± 1.03 ** | 6.12 ± 2.32 ** |

全赤血球に対する多染性赤血球の割合については t 検定、小核を有する赤血球および小核を有する多染性赤血球の出現頻度については Kastenbaum-Bowman の方法を用いて溶媒対照群との有意差検定を行った (** : p < 0.01)。

- a) 多染性赤血球
- b) 全赤血球
- c) 小核を有する赤血球
- d) 小核を有する多染性赤血球
- e) 予定していた屠殺前に 1 匹の死亡が認められた。