

(2) フェンピラザミン原体のマウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (資料 8-2)

試験機関: Harlan Laboratories Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年: 2009 年

検体: フェンピラザミン原体

検体純度:

供試動物: CD-1 系マウス (CrI:CD1 (ICR))、主群: 1 群雌雄各 52 匹、衛星群: 1 群雌雄各 12 匹、投与開始時約 6 週齢

投与後 52 週時に衛星群の動物を中間屠殺した。

投与期間: 主群: 78 週 (2006 年 8 月 1 日～2008 年 2 月 12 日)

衛星群: 52 週 (2006 年 8 月 1 日～2007 年 8 月 3 日)

投与方法: 検体を雄には 0、100、1500 および 3000 ppm の濃度で、雌には 0、100、2000 および 4000 ppm の濃度で飼料に混入し、78 週間にわたって随時摂食させた。

検体を混入した飼料は 13 週目までは週 1 回、その後は 2 週間に 1 回の頻度で調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 生死を 1 日 2 回観察し、臨床観察を 1 日 1 回、腫瘤の触診を含む詳細な臨床観察を週 1 回の頻度で実施した。

試験期間中に、検体投与に関連した臨床所見は認められなかった。触知できる結節および腫瘤の発現頻度、時期および部位は対照群と投与群間で差がなかった。

試験終了時 (78 週) の死亡率を下表に示す。

| 投与量 (ppm) |   | 0    | 100  | 1500/2000 | 3000/4000 |
|-----------|---|------|------|-----------|-----------|
| 死亡率 (%)   | 雄 | 44.2 | 26.9 | 28.8      | 28.8      |
|           | 雌 | 28.8 | 46.2 | 30.8      | 34.6      |

死亡率に検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重変化；全動物の体重を投与 13 週までは週 1 回、その後は 2 週間に 1 回の頻度で測定した。

3000 ppm 群の雄で対照群と比較して 5~9%の体重の低値および 17~36%の体重増加量の低値が主に投与後 1 年以内に認められたが、78 週間投与後の体重には検体投与の影響は認められなかった (Dunnett's 検定、 $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ )。1500 ppm 以下の群の雄では検体投与の影響は認められなかった。雌では、体重および体重増加量に検体投与に関連した影響は認められなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を週 1 回の頻度で測定した。

いずれの群でも雌雄ともに検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

| 投与量 (ppm)          |   | 100   | 1500/2000 | 3000/4000 |
|--------------------|---|-------|-----------|-----------|
| 検体摂取量<br>(mg/kg/日) | 雄 | 11.13 | 176.15    | 349.03    |
|                    | 雌 | 13.85 | 282.82    | 551.78    |

血液学的検査；投与 52 週時に衛星群の全動物を対象として、また投与 78 週目には主群の全動物を対象として、眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、網状赤血球数、総白血球数、白血球分類 (好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球、大型非染色球)

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す。

| 検査<br>時期 | 性別        | 雄    |       |       | 雌   |      |      |
|----------|-----------|------|-------|-------|-----|------|------|
|          | 投与量 (ppm) | 100  | 1500  | 3000  | 100 | 2000 | 4000 |
| 78 週     | 赤血球数*     |      |       | ↓ 93  |     |      | ↓ 92 |
|          | ヘモグロビン量*  |      |       |       |     |      | ↓ 90 |
|          | ヘマトクリット値* |      |       |       |     |      | ↓ 92 |
|          | MCV*      |      | ↑ 103 | ↑ 106 |     |      |      |
|          | MCH*      |      |       | ↑ 105 |     |      |      |
|          | MCHC*     | ↓ 96 |       |       |     |      |      |

\* : 対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った (↑ ↓ :  $P < 0.05$ 、↑ ↓ :  $P < 0.01$ )。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

平均値および背景値の範囲を下表に示す。

| 検査時期  | 雄         |            |       |      |      |
|-------|-----------|------------|-------|------|------|
|       | 投与量 (ppm) | 背景値        | 100   | 1500 | 3000 |
| 78 週時 | 赤血球数      | 8.98±1.14  |       |      | 7.53 |
|       | MCV       | 46.4±3.8   |       | 47.2 | 48.5 |
|       | MCH       | 0.92±0.06  |       |      | 1.04 |
|       | MCHC      | 19.96±1.03 | 20.89 |      |      |
|       | 雌         |            |       |      |      |
|       | 投与量 (ppm) | 背景値        | 100   | 1500 | 3000 |
|       | 赤血球数      | 8.19±1.55  |       |      | 7.28 |
|       | ヘモグロビン量   | 7.9±1.6    |       |      | 7.4  |
|       | ヘマトクリット値  | 0.39±0.07  |       |      | 0.35 |

背景値 : 平均値 ± SD

投与 52 週目にはいずれの群においても検体投与の影響は認められなかった。投与 78 週目には、3000 ppm 群の雄および 4000 ppm 群の雌で赤血球数の低値、4000 ppm 群の雌でヘモグロビン量およびヘマトクリット値の低値、ならびに 3000 ppm 群の雄で MCV および MCH の高値が認められた。これらの変化はいずれも背景値の範囲内であるが、投与の影響による軽微な貧血が示唆された。一方、1500 ppm 群の雄において MCV の高値および 100 ppm 群の雄において MCHC の低値が認められたが、背景値の範囲内であり、他の赤血球関連項目に変化がないこと、また/あるいは、用量相関性がないことから、投与の影響ではないと考えられた。

臓器重量;投与 52 週時に中間屠殺した衛星群の全動物および試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓および胆嚢、卵巣、脾臓、精巣、子宮

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す。

| 検査<br>時期 | 性別        |      | 雄   |      |      | 雌    |      |      |
|----------|-----------|------|-----|------|------|------|------|------|
|          | 投与量 (ppm) |      | 100 | 1500 | 3000 | 100  | 2000 | 4000 |
| 52 週     | 最終体重      |      |     |      |      | ↑115 |      |      |
|          | 脳         | 対体重比 |     |      |      | ↓86  |      |      |
|          | 肝臓        | 重量   |     |      | ↑117 |      | ↑128 | ↑136 |
|          |           | 対体重比 |     | ↑119 | ↑132 |      | ↑124 | ↑143 |
| 78 週     | 心臓        | 重量   |     |      |      |      |      | ↑114 |
|          |           | 対体重比 |     |      |      |      |      | ↑119 |
|          | 肝臓        | 重量   |     |      | ↑130 |      |      | ↑143 |
|          |           | 対体重比 |     |      | ↑129 |      |      | ↑153 |
|          | 腎臓        | 重量   |     |      |      |      |      | ↑112 |
|          |           | 対体重比 |     |      |      |      |      | ↑117 |

対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った(↑↓:P<0.05、↑↓:P<0.01)。表中の数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

52 週検査時において、絶対および相対肝臓重量の増加が 3000 ppm 群の雄ならびに 2000 および 4000 ppm 群の雌で、相対肝臓重量の増加が 1500 ppm 群の雄で認められた。これらの変化は病理組織学的検査において、肝細胞肥大の発現頻度の増加を伴わなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた(申請者注 1)。

78 週検査時において、絶対および相対肝臓重量の増加が 3000 ppm 群の雄および 4000 ppm 群の雌で認められた。

なお、4000 ppm 群の雌で心臓および腎臓の絶対および相対重量がみられたが、関連する病理組織学的所見が認められなかったことから、検体投与に関連する影響ではないと考えられた。

[申請者注 1]

1. 52 週検査時における雌 4000ppm 群の肝臓の病理組織学的検査結果について

雌 4000ppm 群において、肝細胞肥大の発現頻度の高値 (3/7 例) が認められた。しかしながら、52 週時検査の 1~4 週間前に途中死亡した例を含めると、その発現頻度 (3/12 例) に有意差は認められなかった。そのため、同群

で認められた肝細胞肥大は影響とは考えなかった。

2. 52週検査時における雄 1500ppm 以上、雌 2000ppm 以上の投与群で認められた肝重量増加について

報告書の記載通り、同群における病理組織学的検査で肝細胞肥大の発現頻度の増加を伴っていないため、器質的な変化はないと考えられることから、有害な影響ではないと推察された。

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

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す。

| 検査時期 | 性別        |          | 雄  |     |      |      | 雌  |     |      |      |
|------|-----------|----------|----|-----|------|------|----|-----|------|------|
|      | 投与量 (ppm) |          | 0  | 100 | 1500 | 3000 | 0  | 100 | 2000 | 4000 |
| 衛星群  | 臓器        | 所見\検査動物数 | 12 | 12  | 12   | 12   | 12 | 12  | 12   | 12   |
|      | ハーター腺     | 巣        | 6  | 3   | 3    | ↓1   | 4  | 4   | 3    | 5    |
|      | 脾臓        | 大型化      | 2  | 3   | 3    | 1    | 1  | 1   | 3    | ↑6   |
| 主群   | 臓器        | 所見\検査動物数 | 52 | 52  | 52   | 52   | 52 | 52  | 52   | 52   |
|      | 肺         | 結節       | 9  | 5   | ↓1   | 4    | 3  | 1   | 3    | 5    |
|      | 精囊        | 肥厚       | 21 | 16  | ↓11  | 17   | —  | —   | —    | —    |
|      | 脾臓        | 大型化      | 15 | 14  | 14   | 9    | 12 | 16  | 14   | ↑23  |
|      | リンパ節      | 大型化      | 6  | 2   | 2    | 1    | 6  | ↓0  | 2    | 2    |
|      | 皮膚        | 潰瘍       | 7  | ↓1  | 2    | 2    | 0  | ↑7  | 1    | 3    |

所見発現動物数を示す。

—：検査せず。

対照群との有意差検定は片側 Fisher 直接確率法を用いて行った (↓：P < 0.05、↑U：P < 0.01)。

検体投与に起因すると考えられる肉眼的病変は認められなかった。

[申請者注2]

脾臓の大型化が衛星群および主群ともに雌の 4000ppm 群で発現の増加が認められたが、関連する病理組織学的所見が認められなかったことから、検体投与に関連する影響ではないものと考えられた。

病理組織学的検査；計画屠殺した対照群および高用量群の動物ならびに途中死亡・切迫屠殺した全動物から採取した以下の組織について病理標本を作成し、鏡検を実施した。また、計画屠殺した中間用量および低用量群の動物から採取した肝臓についても同様に検査した。

副腎、大動脈、骨（胸骨、関節を含む大腿骨）、骨髓（大腿骨）、脳（延髄／橋、大脳、小脳）、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼球／視神経、ハーダー腺、心臓、回腸（パイエル板含む）、空腸（パイエル板含む）、腎臓、喉頭、肝臓／胆嚢、肺、リンパ節（腸間膜、顎下）、乳腺、鼻腔（鼻咽頭、副鼻腔含む）、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（顎下、耳下、舌下）、坐骨神経、精嚢、凝固腺、骨格筋、皮膚、脊髄（頸部、胸部中央、腰部）、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺／上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮、膣、肉眼的病変

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

検体投与に関連する影響は肝臓の肝細胞肥大であり、主群の3000 ppm群の雄および4000 ppm群の雌の動物にみられた。雄3000 ppm群の発現頻度(6/37例、対照群：2/38例)は有意な高値ではなかったが、高値傾向を示し、雌4000 ppm群の発現頻度では統計学的有意な高値であった。一方、低用量群と中間用量群では雌雄とも肝細胞肥大の発現頻度増加は認められなかった(申請者注3)。

なお、主群の3000 ppm群の雄の肝臓において、脂肪化の発現頻度の低値がみられたが、その他の組織については投与による影響は認められなかった(申請者注4)。

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表2に示す。

診断された腫瘍のタイプにかかわらず、対照群と比較して投与群のマウスで各腫瘍性病変の発現頻度に統計学的に有意な増加は認められなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する78週間飼料混入投与による発がん性試験における影響として、主に投与後1年以内に3000 ppm群の雄で体重増加抑制、78週間投与後に3000 ppm群の雄および4000 ppm群の雌で貧血、78週間投与後に3000 ppm群の雄および4000 ppm群の雌で肝臓重量の増加および肝細胞肥大の発現頻度増加が認められたので、無毒性量(NOEL)は雄で1500 ppm、雌で2000 ppm(それぞれ雄：176.2 mg/kg/日、雌：282.8 mg/kg/日)であると判断される。

また、催腫瘍性はないものと判断される。

〔申請者注3〕：最高用量群(雄3000 ppm、雌4000 ppm)における肝臓の変化について

52週検査時に認められた肝臓重量の増加については、申請者注1のように、肝細胞肥大の発現頻度の有意な増加を伴わなかったことから、有害な影響ではないと考え

られた。しかしながら、78週検査時に認められた3000ppm群雄および4000ppm群雌における肝臓重量の増加については、肝細胞肥大の発現頻度の高値あるいは高値傾向が観察され、器質的な変化がみられたことから、関連する生化学的パラメータの検査はしていないが、毒性影響と考えられた。

[申請者注4] 肝臓以外の組織の非腫瘍性病変について

表1の肝臓以外の組織において、統計学的に有意な変化が投与群において認められているが、いずれも投与量との相関性がない変化、アミロイドーシスに伴う変化、発現の減少する方向での有意差、あるいは背景データの範囲内に含まれる変化であることから、投与による影響ではなく、偶発的な変化と考えられた。次頁の表に本試験で最高用量群(雄3000ppm群、雌4000ppm群)で有意差を認めた所見について、その発現例数および背景値を示す。

| 試験<br>所見      | 当該試験 |    | 試験1 |    | 試験2 |    | 試験3 |    | 試験4 |    | 試験5 |    |
|---------------|------|----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|
|               | 雄    | 雌  | 雄   | 雌  | 雄   | 雌  | 雄   | 雌  | 雄   | 雌  | 雄   | 雌  |
| <b>肺</b>      |      |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |    |
| 検査動物数         | 52   | 52 | 52  | 52 | 50  | 49 | 52  | 52 | 50  | 50 | 50  | 50 |
| 肺胞マクロファージ     | 3    | 18 | 11  | 18 | 6   | 2  | 0   | 0  | 10  | 9  | 5   | 3  |
| <b>胃</b>      |      |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |    |
| 検査動物数         | 52   | 52 | 51  | 52 | 50  | 49 | 52  | 52 | 48  | 50 | 50  | 50 |
| 角化亢進          | 9    | 13 | 11  | 19 | 0   | 0  | 9   | 5  | 7   | 3  | 0   | 0  |
| <b>十二指腸</b>   |      |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |    |
| 検査動物数         | 52   | 52 | 49  | 52 | 46  | 46 | 52  | 52 | 48  | 50 | 50  | 49 |
| 炎症            | 0    | 6  | 0   | 0  | 0   | 0  | 2   | 0  | 0   | 1  | 0   | 0  |
| 粘膜過形成         | 5    | 18 | 0   | 1  | 2   | 4  | 4   | 7  | 1   | 0  | 2   | 5  |
| <b>腎臓</b>     |      |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |    |
| 検査動物数         | 52   | 52 | 52  | 52 | 50  | 50 | 52  | 52 | 50  | 50 | 50  | 50 |
| 尿細管好塩基性       | 13   | 19 | 40  | 32 | 2   | 5  | 14  | 5  | 5   | 4  | 14  | 15 |
| 単核細胞巢         | 15   | 11 | 26  | 16 | 37  | 43 | 5   | 9  | 3   | 3  | 25  | 29 |
| 間質炎症          | 3    | 14 | 9   | 13 | 0   | 0  | 14  | 4  | 6   | 7  | 0   | 0  |
| <b>膀胱</b>     |      |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |    |
| 検査動物数         | 52   | 52 | 51  | 52 | 49  | 49 | 52  | 52 | 49  | 50 | 50  | 50 |
| 炎症            | 3    | 9  | 0   | 1  | 0   | 0  | 1   | 1  | 6   | 8  | 0   | 0  |
| <b>顎下リンパ節</b> |      |    |     |    |     |    |     |    |     |    |     |    |
| 検査動物数         | 52   | 52 | 48  | 50 | 49  | 48 | 51  | 49 | 45  | 49 | 48  | 49 |
| 形質細胞増加        | 13   | 7  | 24  | 29 | 7   | 14 | 12  | 1  | 3   | 5  | 0   | 0  |

表1 (非腫瘍性病変)

| 検査<br>時期     | 性別        |           | 雄 |     |      |      | 雌 |     |      |      |
|--------------|-----------|-----------|---|-----|------|------|---|-----|------|------|
|              | 投与量 (ppm) |           | 0 | 100 | 1500 | 3000 | 0 | 100 | 2000 | 4000 |
| 途中死亡—<br>衛星群 | 心臓        | 所見\検査動物数  | 1 | 0   | 0    | 0    | 0 | 2   | 1    | 5    |
|              |           | アミロイドーシス  | 1 | 0   | 0    | 0    | 0 | 1   | 0    | 2    |
|              |           | 慢性心臓病     | 1 | 0   | 0    | 0    | 0 | 0   | 0    | 2    |
|              | 肺         | 所見\検査動物数  | 1 | 0   | 0    | 0    | 0 | 2   | 1    | 5    |
|              |           | アミロイドーシス  | 0 | 0   | 0    | 0    | 0 | 0   | 1    | 0    |
|              |           | うっ血       | 0 | 0   | 0    | 0    | 0 | 1   | 0    | 0    |
|              | 肝臓        | 所見\検査動物数  | 1 | 0   | 0    | 0    | 0 | 2   | 1    | 5    |
|              |           | アミロイドーシス  | 1 | 0   | 0    | 0    | 0 | 0   | 1    | 3    |
|              |           | 炎症細胞巣     | 1 | 0   | 0    | 0    | 0 | 0   | 1    | 1    |
|              | 腎臓        | 所見\検査動物数  | 1 | 0   | 0    | 0    | 0 | 2   | 1    | 5    |
|              |           | 嚢胞性ボウマン嚢  | 0 | 0   | 0    | 0    | 0 | 0   | 0    | 1    |
|              |           | アミロイドーシス  | 1 | 0   | 0    | 0    | 0 | 0   | 1    | 3    |
|              |           | 髄質鉍質沈着    | 0 | 0   | 0    | 0    | 0 | 0   | 0    | 1    |
|              |           | 尿細管拡張     | 1 | 0   | 0    | 0    | 0 | 0   | 0    | 0    |
|              |           | 尿細管好塩基性   | 0 | 0   | 0    | 0    | 0 | 0   | 1    | 0    |
|              |           | 尿細管円柱     | 1 | 0   | 0    | 0    | 0 | 0   | 1    | 3    |
|              |           | 単核細胞巣     | 0 | 0   | 0    | 0    | 0 | 1   | 0    | 0    |
|              |           | 腎盂腎炎      | 0 | 0   | 0    | 0    | 0 | 1   | 1    | 1    |
|              |           | 腎盂炎       | 1 | 0   | 0    | 0    | 0 | 0   | 0    | 2    |
|              |           | 糸球体硝子     | 0 | 0   | 0    | 0    | 0 | 1   | 0    | 0    |
|              | 卵巣        | 所見\検査動物数  | — | —   | —    | —    | 0 | 2   | 1    | 4    |
|              |           | 上皮嚢胞      | — | —   | —    | —    | 0 | 1   | 0    | 0    |
|              |           | アミロイドーシス  | — | —   | —    | —    | 0 | 0   | 1    | 2    |
|              |           | 加齢性萎縮     | — | —   | —    | —    | 0 | 2   | 1    | 4    |
|              |           | 動脈炎/動脈周囲炎 | — | —   | —    | —    | 0 | 0   | 0    | 1    |
|              | 甲状腺       | 所見\検査動物数  | 1 | 0   | 0    | 0    | 0 | 2   | 1    | 4    |
|              |           | アミロイドーシス  | 1 | 0   | 0    | 0    | 0 | 0   | 1    | 1    |
|              | 副腎        | 所見\検査動物数  | 1 | 0   | 0    | 0    | 0 | 2   | 1    | 5    |
|              |           | 副腎外組織     | 0 | 0   | 0    | 0    | 0 | 0   | 0    | 1    |
|              |           | アミロイドーシス  | 1 | 0   | 0    | 0    | 0 | 0   | 1    | 2    |
| A型細胞過形成      |           | 0         | 0 | 0   | 0    | 0    | 2 | 0   | 2    |      |
| 脾臓           | びまん性肥大    | 0         | 0 | 0   | 0    | 0    | 1 | 0   | 0    |      |
|              | 所見\検査動物数  | 1         | 0 | 0   | 0    | 0    | 2 | 1   | 5    |      |
|              | 赤血球生成     | 1         | 0 | 0   | 0    | 0    | 0 | 0   | 1    |      |
|              | ヘモジデリン沈着  | 0         | 0 | 0   | 0    | 0    | 2 | 0   | 0    |      |
|              | アミロイドーシス  | 1         | 0 | 0   | 0    | 0    | 0 | 1   | 3    |      |
| リンパ萎縮        | 1         | 0         | 0 | 0   | 0    | 2    | 1 | 2   |      |      |

—: 検査せず。

片側 Fisher 直接確率法 (↓↑: P < 0.05, ↓↓: P < 0.01)。

(つづく)



表1 [非腫瘍性病変] (つづき)

| 検査<br>時期                              | 性別        |           | 雄  |     |      |      | 雌  |     |      |      |
|---------------------------------------|-----------|-----------|----|-----|------|------|----|-----|------|------|
|                                       | 投与量 (ppm) |           | 0  | 100 | 1500 | 3000 | 0  | 100 | 2000 | 4000 |
| 52<br>週<br>屠<br>殺<br>—<br>衛<br>星<br>群 | 心臓        | 所見\検査動物数  | 11 | 0   | 0    | 12   | 12 | 0   | 0    | 7    |
|                                       |           | 脂肪化       | 2  | 0   | 0    | 0    | 4  | 0   | 0    | 3    |
|                                       |           | アミロイドーシス  | 2  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 2    |
|                                       |           | 単核細胞巢     | 1  | 0   | 0    | 4    | 3  | 0   | 0    | 0    |
|                                       |           | 慢性心臓病     | 0  | 0   | 0    | 3    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                       | 肺         | 所見\検査動物数  | 11 | 1   | 1    | 12   | 12 | 0   | 0    | 7    |
|                                       |           | うっ血       | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                                       |           | 出血        | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                                       |           | 肺泡マクロファージ | 0  | 1   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                                       |           | 細気管支炎症    | 1  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                                       | 肝臓        | 所見\検査動物数  | 11 | 12  | 12   | 12   | 12 | 10  | 11   | 7    |
|                                       |           | クッパー細胞内色素 | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                                       |           | アミロイドーシス  | 1  | 1   | 3    | 1    | 1  | 0   | 3    | 1    |
|                                       |           | 赤血球生成     | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                                       |           | 肝細胞肥大     | 0  | 1   | 1    | 1    | 0  | 0   | 1    | ↑3   |
|                                       |           | 炎症細胞巢     | 4  | 6   | 7    | 2    | 9  | 7   | 9    | 3    |
|                                       |           | 脂肪化       | 8  | 8   | 5    | 4    | 0  | 2   | 2    | 1    |
|                                       |           | 凝固壊死      | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 2   | 0    | 0    |
|                                       |           | 炎症        | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 1    | 0    |
|                                       | 腎臓        | 所見\検査動物数  | 11 | 1   | 2    | 12   | 12 | 0   | 2    | 7    |
|                                       |           | 尿細管嚢胞     | 2  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                                       |           | 嚢胞性ボウマン嚢  | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 1    | 1    |
|                                       |           | 腎盂拡張      | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                       |           | 骨化        | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                       |           | リポフスチン    | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                       |           | アミロイドーシス  | 2  | 1   | 1    | 1    | 1  | 0   | ↑2   | 1    |
|                                       |           | 尿細管鉍質沈着   | 1  | 0   | 0    | 3    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                                       |           | 髓質鉍質沈着    | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                       |           | 尿細管拡張     | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                                       |           | 尿細管好塩基性   | 4  | 0   | 1    | 1    | 2  | 0   | 0    | 2    |
|                                       |           | 尿細管円柱     | 2  | 1   | 0    | 6    | 5  | 0   | 0    | 4    |
|                                       |           | 単核細胞巢     | 1  | 0   | 0    | 2    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                                       |           | 腎乳頭壊死     | 0  | 1   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |
| 癒痕化 (梗塞)                              | 1         | 0         | ↑2 | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   |      |      |

—: 検査せず。

片側 Fisher 直接確率法 (↓↑: P < 0.05, ↓↓↑↑: P < 0.01)。

(つづく)

表1 (非腫瘍性病変) (つづき)

| 検査<br>時期                              | 性別        |             | 雄  |     |      |      | 雌  |     |      |      |
|---------------------------------------|-----------|-------------|----|-----|------|------|----|-----|------|------|
|                                       | 投与量 (ppm) |             | 0  | 100 | 1500 | 3000 | 0  | 100 | 2000 | 4000 |
| 52<br>週<br>屠<br>殺<br>—<br>衛<br>星<br>群 | 腎臓        | 腎盂腎炎        | 0  | 1   | ↑2   | 1    | 3  | 0   | 1    | 2    |
|                                       |           | 腎盂炎         | 7  | 0   | 0    | 7    | 2  | 0   | 0    | 3    |
|                                       |           | 間質炎症        | 0  | 1   | 0    | 0    | 3  | 0   | 1    | 0    |
|                                       |           | 慢性腎症        | 6  | 0   | 1    | 5    | 6  | 0   | 0    | 3    |
|                                       |           | 尿細管肥大       | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                                       |           | 尿細管過形成      | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                                       | 精巣        | 所見\検査動物数    | 11 | 0   | 0    | 12   | —  | —   | —    | —    |
|                                       |           | 精細管変性       | 4  | 0   | 0    | 4    | —  | —   | —    | —    |
|                                       |           | 多核巨細胞       | 0  | 0   | 0    | 1    | —  | —   | —    | —    |
|                                       |           | ライディッヒ細胞過形成 | 3  | 0   | 0    | 1    | —  | —   | —    | —    |
|                                       | 卵巣        | 所見\検査動物数    | —  | —   | —    | —    | 12 | 5   | 3    | 7    |
|                                       |           | 上皮嚢胞        | —  | —   | —    | —    | 3  | 1   | 2    | 4    |
|                                       |           | 嚢拡張         | —  | —   | —    | —    | 4  | 2   | 1    | 2    |
|                                       |           | アミロイドーシス    | —  | —   | —    | —    | 2  | 0   | 0    | 1    |
|                                       |           | 加齢性萎縮       | —  | —   | —    | —    | 11 | 3   | 2    | 7    |
|                                       |           | 動脈炎/動脈周囲炎   | —  | —   | —    | —    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                                       | 下垂体       | 所見\検査動物数    | 10 | 0   | 0    | 12   | 12 | 0   | 0    | 7    |
|                                       |           | 前葉嚢胞        | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                       | 甲状腺       | 所見\検査動物数    | 11 | 0   | 0    | 12   | 12 | 0   | 0    | 7    |
|                                       |           | 濾胞嚢胞        | 0  | 0   | 0    | 1    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                                       |           | 濾胞拡張        | 3  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                       |           | アミロイドーシス    | 0  | 0   | 0    | 0    | 2  | 0   | 0    | 1    |
|                                       | 副腎        | 所見\検査動物数    | 11 | 0   | 0    | 12   | 12 | 0   | 0    | 7    |
|                                       |           | アミロイドーシス    | 2  | 0   | 0    | 1    | 2  | 0   | 0    | 1    |
|                                       |           | セロイド色素      | 2  | 0   | 0    | 4    | 0  | 0   | 0    | 2    |
|                                       |           | 萎縮          | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                       |           | A型細胞過形成     | 2  | 0   | 0    | 4    | 9  | 0   | 0    | 4    |
|                                       |           | びまん性肥大      | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
| 限局性索状帯肥大                              |           | 1           | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    |      |
| 脾臓                                    | 所見\検査動物数  | 11          | 3  | 3   | 12   | 12   | 1  | 3   | 7    |      |
|                                       | 赤血球生成     | 10          | 1  | ↓0  | 11   | 11   | 1  | ↓0  | 6    |      |
|                                       | 顆粒球生成     | 0           | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0   | 0    |      |
|                                       | ヘモジデリン沈着  | 3           | 0  | 0   | 4    | 11   | 0  | ↓0  | 6    |      |
|                                       | アミロイドーシス  | 2           | 2  | ↑3  | 3    | 2    | 1  | ↑3  | 2    |      |
|                                       | 被膜線維化     | 0           | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    |      |
|                                       | リンパ過形成    | 1           | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    |      |
|                                       | リンパ萎縮     | 1           | 2  | ↑3  | 3    | 1    | 1  | 2   | 1    |      |

—: 検査せず。

片側 Fisher 直接確率法 (↓↑: P < 0.05, ↓↓↑: P < 0.01)

(つづく)

表1 (非腫瘍性病変) (つづき)

| 検査<br>時期                              | 性別        |           | 雄  |     |      |      | 雌  |     |      |      |
|---------------------------------------|-----------|-----------|----|-----|------|------|----|-----|------|------|
|                                       | 投与量 (ppm) |           | 0  | 100 | 1500 | 3000 | 0  | 100 | 2000 | 4000 |
| 52<br>週<br>屠<br>殺<br>—<br>衛<br>生<br>群 | 延髄        | 所見\検査動物数  | 11 | 0   | 0    | 12   | 12 | 0   | 0    | 7    |
|                                       |           | 神経線維の変性   | 4  | 0   | 0    | ↓0   | 2  | 0   | 0    | 1    |
|                                       | 胃         | 所見\検査動物数  | 11 | 0   | 1    | 12   | 12 | 1   | 0    | 7    |
|                                       |           | 腺胃の腺拡張    | 4  | 0   | 1    | 4    | 0  | 1   | 0    | ↑3   |
|                                       | 精囊        | 所見\検査動物数  | 11 | 2   | 1    | 12   | -  | -   | -    | -    |
|                                       |           | 腺房の拡張     | 1  | ↑2  | 1    | 0    | -  | -   | -    | -    |
|                                       | 子宮        | 所見\検査動物数  | -  | -   | -    | -    | 12 | 4   | 5    | 7    |
|                                       |           | 萎縮        | -  | -   | -    | -    | 0  | 0   | 0    | ↑3   |
|                                       | 大腿骨骨<br>髄 | 所見\検査動物数  | 11 | 0   | 0    | 12   | 12 | 0   | 0    | 7    |
|                                       |           | 顆粒球系細胞の増加 | 9  | 0   | 0    | ↓3   | 3  | 0   | 0    | 0    |
|                                       |           | 細胞密度の低下   | 4  | 0   | 0    | ↓0   | 2  | 0   | 0    | 1    |

- : 検査せず。

片側 Fisher 直接確率法 (↓↑ : P < 0.05, ↓↓↑ : P < 0.01)

(つづく)

表1 (非腫瘍性病変) (つづき)

| 検査<br>時期                        | 性別        |           | 雄  |     |      |      | 雌  |     |      |      |
|---------------------------------|-----------|-----------|----|-----|------|------|----|-----|------|------|
|                                 | 投与量 (ppm) |           | 0  | 100 | 1500 | 3000 | 0  | 100 | 2000 | 4000 |
| 全<br>動<br>物<br>—<br>衛<br>星<br>群 | 心臓        | 所見\検査動物数  | 12 | 0   | 0    | 12   | 12 | 2   | 1    | 12   |
|                                 |           | 脂肪化       | 2  | 0   | 0    | 0    | 4  | 0   | 0    | 3    |
|                                 |           | アミロイドーシス  | 3  | 0   | 0    | 1    | 0  | 1   | 0    | ↑4   |
|                                 |           | 単核細胞巢     | 1  | 0   | 0    | 4    | 3  | 0   | 0    | 0    |
|                                 |           | 慢性心臓病     | 1  | 0   | 0    | 3    | 0  | 0   | 0    | 2    |
|                                 | 肺         | 所見\検査動物数  | 12 | 1   | 1    | 12   | 12 | 2   | 1    | 12   |
|                                 |           | アミロイドーシス  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 1    | 0    |
|                                 |           | うっ血       | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 1   | 0    | 0    |
|                                 |           | 出血        | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                                 |           | 肺泡マクロファージ | 0  | 1   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                                 |           | 細気管支炎症    | 1  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                                 | 肝臓        | 所見\検査動物数  | 12 | 12  | 12   | 12   | 12 | 12  | 12   | 12   |
|                                 |           | クッパー細胞内色素 | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                                 |           | アミロイドーシス  | 2  | 1   | 3    | 1    | 1  | 0   | 4    | 4    |
|                                 |           | 赤血球生成     | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                                 |           | 肝細胞肥大     | 0  | 1   | 1    | 1    | 0  | 0   | 1    | 3    |
|                                 |           | 炎症細胞巢     | 5  | 6   | 7    | 2    | 9  | 7   | 10   | ↓4   |
|                                 |           | 脂肪化       | 8  | 8   | 5    | 4    | 0  | 2   | 2    | 1    |
|                                 |           | 凝固壊死      | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 2   | 0    | 0    |
|                                 | 腎臓        | 所見\検査動物数  | 12 | 1   | 2    | 12   | 12 | 2   | 3    | 12   |
|                                 |           | 尿細管嚢胞     | 2  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                                 |           | 嚢胞性ポウマン嚢  | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 1    | 2    |
|                                 |           | 腎盂拡張      | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                 |           | 骨化        | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                 |           | リポフスチン    | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                 |           | アミロイドーシス  | 3  | 1   | 1    | 1    | 1  | 0   | ↑3   | 4    |
|                                 |           | 尿細管鉍質沈着   | 1  | 0   | 0    | 3    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                                 |           | 髓質鉍質沈着    | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                                 |           | 尿細管拡張     | 2  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                                 |           | 尿細管好塩基性   | 4  | 0   | 1    | 1    | 2  | 0   | 1    | 2    |
|                                 |           | 尿細管円柱     | 3  | 1   | 0    | 6    | 5  | 0   | 1    | 7    |
|                                 |           | 単核細胞巢     | 1  | 0   | 0    | 2    | 1  | 1   | 0    | 0    |
|                                 |           | 腎乳頭壊死     | 0  | 1   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |
| 癒痕化 (梗塞)                        | 1         | 0         | ↑2 | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   |      |      |

—: 検査せず。

片側 Fisher 直接確率法 (↓↑:  $P < 0.05$ , ↓↓:  $P < 0.01$ )。

(つづく)

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

| 検査<br>時期                        | 性別        |             | 雄  |     |      |      | 雌  |     |      |      |
|---------------------------------|-----------|-------------|----|-----|------|------|----|-----|------|------|
|                                 | 投与量 (ppm) |             | 0  | 100 | 1500 | 3000 | 0  | 100 | 2000 | 4000 |
| 全<br>動<br>物<br>—<br>衛<br>星<br>群 | 腎臓        | 腎盂腎炎        | 0  | 1   | ↑2   | 1    | 3  | 1   | 2    | 3    |
|                                 |           | 腎盂炎         | 8  | 0   | 0    | 7    | 2  | 0   | 0    | 5    |
|                                 |           | 間質炎症        | 0  | 1   | 0    | 0    | 3  | 0   | 1    | 0    |
|                                 |           | 糸球体硝子       | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                                 |           | 慢性腎症        | 6  | 0   | 1    | 5    | 6  | 0   | 0    | 3    |
|                                 |           | 尿細管肥大       | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                                 |           | 尿細管過形成      | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                                 | 精巣        | 所見\検査動物数    | 12 | 0   | 0    | 12   | —  | —   | —    | —    |
|                                 |           | 精細管変性       | 4  | 0   | 0    | 4    | —  | —   | —    | —    |
|                                 |           | 多核巨細胞       | 0  | 0   | 0    | 1    | —  | —   | —    | —    |
|                                 |           | ライディッヒ細胞過形成 | 3  | 0   | 0    | 1    | —  | —   | —    | —    |
|                                 | 卵巢        | 所見\検査動物数    | —  | —   | —    | —    | 12 | 7   | 4    | 11   |
|                                 |           | 上皮嚢胞        | —  | —   | —    | —    | 3  | 2   | 2    | 4    |
|                                 |           | 嚢拡張         | —  | —   | —    | —    | 4  | 2   | 1    | 2    |
|                                 |           | アミロイドーシス    | —  | —   | —    | —    | 2  | 0   | 1    | 3    |
|                                 |           | 加齢性萎縮       | —  | —   | —    | —    | 11 | 5   | 3    | 11   |
|                                 |           | 動脈炎/動脈周囲炎   | —  | —   | —    | —    | 0  | 0   | 0    | 2    |
|                                 | 下垂体       | 所見\検査動物数    | 11 | 0   | 0    | 12   | 12 | 2   | 1    | 11   |
|                                 |           | 前葉嚢胞        | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                 | 甲状腺       | 所見\検査動物数    | 12 | 0   | 0    | 12   | 12 | 2   | 1    | 11   |
|                                 |           | 濾胞嚢胞        | 0  | 0   | 0    | 1    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                                 |           | 濾胞拡張        | 3  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                 |           | アミロイドーシス    | 1  | 0   | 0    | 0    | 2  | 0   | 1    | 2    |
|                                 | 副腎        | 所見\検査動物数    | 12 | 0   | 0    | 12   | 12 | 2   | 1    | 12   |
|                                 |           | 副腎外組織       | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                                 |           | アミロイドーシス    | 3  | 0   | 0    | 1    | 2  | 0   | 1    | 3    |
|                                 |           | セロイド色素      | 2  | 0   | 0    | 4    | 0  | 0   | 0    | 2    |
|                                 |           | 萎縮          | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
| A型細胞過形成                         |           | 2           | 0  | 0   | 4    | 9    | 2  | 0   | 6    |      |
| びまん性肥大                          |           | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 1    |      |
| 限局性索状帯肥大                        |           | 1           | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    |      |

—: 検査せず。

片側 Fisher 直接確率法 (↓↑: P < 0.05, ↓↓↑: P < 0.01)。

(つづく)

表1 (非腫瘍性病変) (つづき)

| 検査<br>時期        | 性別        |          | 雄  |     |      |      | 雌  |     |      |      |
|-----------------|-----------|----------|----|-----|------|------|----|-----|------|------|
|                 | 投与量 (ppm) |          | 0  | 100 | 1500 | 3000 | 0  | 100 | 2000 | 4000 |
| 全動物<br>—<br>衛星群 | 脾臓        | 所見\検査動物数 | 12 | 3   | 3    | 12   | 12 | 3   | 4    | 12   |
|                 |           | 赤血球生成    | 11 | 1   | ↓0   | 11   | 11 | 1   | ↓0   | 7    |
|                 |           | 顆粒球生成    | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                 |           | ヘモジデリン沈着 | 3  | 0   | 0    | 4    | 11 | 2   | ↓0   | ↓6   |
|                 |           | アミロイドーシス | 3  | 2   | ↑3   | 3    | 2  | 1   | ↑4   | 5    |
|                 |           | 被膜線維化    | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                 |           | リンパ過形成   | 1  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                 |           | リンパ萎縮    | 2  | 2   | ↑3   | 3    | 1  | ↑3  | ↑3   | 3    |
|                 | 延髄        | 所見\検査動物数 | 12 | 0   | 0    | 12   | 12 | 2   | 1    | 11   |
|                 |           | 神経線維変性   | 4  | 0   | 0    | ↓0   | 2  | 0   | 0    | 1    |
|                 | 胃         | 所見\検査動物数 | 12 | 0   | 1    | 12   | 12 | 3   | 1    | 11   |
|                 |           | 腺拡張      | 4  | 0   | 1    | 4    | 0  | ↑2  | 0    | ↑5   |
|                 | 精囊        | 所見\検査動物数 | 12 | 2   | 1    | 12   | —  | —   | —    | —    |
|                 |           | 拡張腺房     | 1  | ↑2  | 1    | 0    | —  | —   | —    | —    |
|                 | 子宮        | 所見\検査動物数 | —  | —   | —    | —    | 12 | 6   | 6    | 11   |
|                 |           | 萎縮       | —  | —   | —    | —    | 0  | 2   | 1    | ↑7   |
|                 |           | 嚢胞性過形成   | —  | —   | —    | —    | 9  | 4   | 5    | ↓3   |
|                 | 子宮頸部      | 所見\検査動物数 | —  | —   | —    | —    | 12 | 2   | 1    | 11   |
|                 |           | 頸部萎縮     | —  | —   | —    | —    | 0  | 1   | 0    | ↑4   |
|                 | 膣         | 所見\検査動物数 | —  | —   | —    | —    | 12 | 2   | 1    | 11   |
|                 |           | 発情休止期    | —  | —   | —    | —    | 1  | ↑2  | 0    | ↑6   |
| 大腿骨骨髄           | 所見\検査動物数  | 12       | 0  | 0   | 12   | 12   | 2  | 1   | 11   |      |
|                 | 顆粒球生成増加   | 9        | 0  | 0   | ↓3   | 3    | 0  | 0   | 0    |      |
|                 | 細胞減少      | 4        | 0  | 0   | ↓0   | 2    | 1  | 0   | 1    |      |
| 乳腺              | 所見\検査動物数  | 12       | 0  | 0   | 12   | 12   | 2  | 1   | 11   |      |
|                 | 腺萎縮       | 0        | 0  | 0   | 0    | 0    | ↑2 | 1   | 0    |      |
| 眼球              | 所見\検査動物数  | 12       | 0  | 0   | 12   | 12   | 2  | 1   | 11   |      |
|                 | 眼窩炎症      | 0        | 0  | 0   | ↑4   | 1    | 0  | 0   | 0    |      |

— : 検査せず。

片側 Fisher 直接確率法 (↓↑ :  $P < 0.05$ , ↓↑ :  $P < 0.01$ )。

(つづく)

表1 (非腫瘍性病変) (つづき)

| 検査<br>時期            | 性別        |           | 雄  |     |      |      | 雌  |     |      |      |
|---------------------|-----------|-----------|----|-----|------|------|----|-----|------|------|
|                     | 投与量 (ppm) |           | 0  | 100 | 1500 | 3000 | 0  | 100 | 2000 | 4000 |
| 途中死亡・<br>切迫屠殺<br>主群 | 心臓        | 所見\検査動物数  | 23 | 14  | 15   | 15   | 15 | 23  | 16   | 18   |
|                     |           | 細菌コロニー    | 0  | 0   | 2    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                     |           | 鉍質沈着      | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 1    | 0    |
|                     |           | 血管鉍質沈着    | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                     |           | 脂肪化       | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 1    | 0    |
|                     |           | アミロイドーシス  | 14 | 12  | 6    | 12   | 9  | 12  | 8    | 10   |
|                     |           | 血栓症       | 1  | 0   | 0    | 1    | 1  | 1   | 1    | 2    |
|                     |           | 単核細胞巢     | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 1    | 2    |
|                     |           | 心筋壊死      | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0   | 1    | 0    |
|                     |           | 動脈炎/動脈周囲炎 | 1  | 3   | 1    | 0    | 0  | 2   | 1    | 0    |
|                     |           | 心外膜炎/心膜炎  | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                     |           | 心筋炎       | 1  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                     |           | 慢性心臓病     | 4  | 2   | 2    | 1    | 0  | 2   | 2    | 2    |
|                     | 肺         | 所見\検査動物数  | 23 | 14  | 15   | 15   | 15 | 23  | 16   | 18   |
|                     |           | 血管鉍質沈着    | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                     |           | 肺泡鉍質沈着    | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                     |           | アミロイドーシス  | 6  | 7   | 3    | 4    | 1  | 4   | 2    | 5    |
|                     |           | うっ血       | 2  | 0   | 2    | 1    | 0  | 0   | 1    | 3    |
|                     |           | 肺泡浮腫      | 1  | 1   | 0    | 2    | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                     |           | 出血        | 2  | 1   | 1    | 3    | 0  | 1   | 1    | 0    |
|                     |           | ヘモジデリン沈着  | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 2   | 1    | 0    |
|                     |           | 肺泡マクロファージ | 3  | 4   | 4    | 2    | 2  | 5   | 5    | ↑9   |
|                     |           | 単核細胞巢     | 1  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
| 血栓症                 | 0         | 1         | 1  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0   |      |      |
| 肺炎                  | 0         | 1         | 2  | 1   | 0    | 0    | 1  | 1   |      |      |
| 間質炎症                | 1         | 1         | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 2   |      |      |
| 細気管支炎症              | 0         | 1         | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   |      |      |
| 血管炎症                | 0         | 0         | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 1   |      |      |
| 動脈炎/動脈周囲炎           | 1         | 0         | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   |      |      |
| 肺泡/細気管支過形成          | 0         | 1         | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   |      |      |

—: 検査せず。

片側 Fisher 直接確率法 (↓↑:  $P < 0.05$ , ↓↓:  $P < 0.01$ )。

(つづく)

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

| 検査<br>時期            | 性別        | 雄         |     |      |      | 雌         |     |      |      |
|---------------------|-----------|-----------|-----|------|------|-----------|-----|------|------|
|                     |           | 投与量 (ppm) |     |      |      | 投与量 (ppm) |     |      |      |
|                     |           | 0         | 100 | 1500 | 3000 | 0         | 100 | 2000 | 4000 |
| 途中死亡・<br>切迫屠殺<br>主群 | 所見\検査動物数  | 23        | 14  | 15   | 15   | 15        | 23  | 15   | 18   |
|                     | 肝臓        |           |     |      |      |           |     |      |      |
|                     | 肝細胞ペリオーシス | 1         | 0   | 0    | 0    | 0         | 1   | 0    | 0    |
|                     | 血栓症       | 0         | 0   | 0    | 0    | 0         | 1   | 0    | 0    |
|                     | アミロイドーシス  | 15        | 12  | 8    | 9    | 10        | 14  | 7    | 11   |
|                     | 鉍質沈着      | 0         | 0   | 0    | 1    | 0         | 0   | 0    | 0    |
|                     | 赤血球生成     | 0         | 1   | 0    | 0    | 0         | 1   | 1    | 0    |
|                     | 顆粒球生成     | 2         | 0   | 0    | 1    | 0         | 0   | 0    | 0    |
|                     | 巨核球増加     | 0         | 0   | 0    | 0    | 1         | 0   | 0    | 0    |
|                     | 肝細胞肥大     | 2         | 2   | 3    | 1    | 0         | 1   | 0    | 4    |
|                     | 炎症細胞巢     | 7         | 5   | 4    | 2    | 6         | 9   | 7    | 9    |
|                     | 胆管周囲炎症    | 1         | 0   | 0    | 0    | 0         | 0   | 0    | 0    |
|                     | 胆管増殖      | 1         | 0   | 0    | 0    | 0         | 0   | 0    | 0    |
|                     | 胆管嚢胞      | 2         | 0   | 0    | 0    | 0         | 0   | 0    | 0    |
|                     | 脂肪化       | 1         | 0   | 1    | 0    | 2         | 1   | 0    | 1    |
|                     | 肝細胞変性     | 1         | 0   | 0    | 0    | 0         | 0   | 0    | 0    |
|                     | 腹膜炎       | 0         | 1   | 0    | 0    | 0         | 0   | 0    | 0    |
|                     | 凝固壊死      | 0         | 1   | 3    | 0    | 0         | 2   | 2    | 3    |
|                     | 皮膜炎症      | 0         | 0   | 1    | 0    | 0         | 0   | 0    | 0    |
|                     | 明細胞性細胞巢   | 0         | 0   | 1    | 0    | 0         | 0   | 0    | 0    |
| 腎臓                  |           |           |     |      |      |           |     |      |      |
| 所見\検査動物数            | 23        | 14        | 15  | 15   | 15   | 23        | 16  | 18   |      |
| うっ血                 | 1         | 0         | 0   | 0    | 0    | 0         | 0   | 0    |      |
| 皮質嚢胞                | 2         | 0         | 0   | 0    | 0    | 1         | 1   | 0    |      |
| 尿細管嚢胞               | 1         | 1         | 0   | 1    | 0    | 1         | 1   | 2    |      |
| 嚢胞性ボウマン嚢            | 6         | 6         | 3   | 2    | 7    | 7         | 4   | 5    |      |
| 腎盂拡張                | 2         | 2         | 4   | 1    | 2    | 2         | 4   | 2    |      |
| 細菌コロニー              | 0         | 0         | 1   | 0    | 0    | 0         | 0   | 0    |      |
| リボフスチン              | 0         | 2         | 0   | 0    | 0    | 0         | 1   | 0    |      |
| ヘモジデリン沈着            | 0         | 0         | 0   | 1    | 1    | 0         | 0   | 0    |      |
| 硝子滴                 | 0         | 0         | 0   | 0    | 0    | 0         | 0   | 1    |      |
| アミロイドーシス            | 17        | 13        | 10  | 11   | 11   | 17        | 10  | 13   |      |
| 尿細管鉍質沈着             | 3         | 1         | 0   | 3    | 0    | 1         | 0   | 1    |      |
| 髓質鉍質沈着              | 1         | 1         | 0   | 2    | 0    | 1         | 1   | 2    |      |
| 腎盂鉍質沈着              | 0         | 0         | 2   | 0    | 0    | 0         | 0   | 0    |      |
| 尿細管拡張               | 4         | ↑7        | 4   | 6    | 6    | 3         | 3   | 3    |      |

- : 検査せず。

片側 Fisher 直接確率法 (↓↑ : P < 0.05, ↓↓↑ : P < 0.01)。

(つづく)



表1 [非腫瘍性病変] (つづき)

| 検査<br>時期            | 性別          |           | 雄  |     |      |      | 雌  |     |      |      |
|---------------------|-------------|-----------|----|-----|------|------|----|-----|------|------|
|                     | 投与量 (ppm)   |           | 0  | 100 | 1500 | 3000 | 0  | 100 | 2000 | 4000 |
| 途中死亡・<br>切迫屠殺<br>主群 | 腎臓          | 尿細管好塩基性   | 4  | 1   | 3    | 1    | 1  | 2   | 0    | 3    |
|                     |             | 尿細管円柱     | 10 | 10  | 9    | 7    | 9  | 15  | 10   | 9    |
|                     |             | 尿細管空胞化    | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                     |             | 間質線維化     | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                     |             | 単核細胞巢     | 0  | 1   | 1    | ↑4   | 2  | 2   | 1    | 3    |
|                     |             | 形質細胞増加    | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                     |             | 動脈炎/動脈周囲炎 | 5  | 2   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                     |             | 腎乳頭壊死     | 1  | 1   | 3    | 3    | 1  | 0   | 3    | 4    |
|                     |             | 癒痕化 (梗塞)  | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 2   | 1    | 0    |
|                     |             | 腎盂腎炎      | 7  | 8   | ↑11  | 7    | 8  | 6   | 5    | 4    |
|                     |             | 腎盂炎       | 1  | 4   | 1    | 1    | 3  | 7   | 4    | 2    |
|                     |             | 間質炎症      | 6  | ↓0  | 1    | 2    | 2  | 4   | 4    | 8    |
|                     |             | 慢性腎症      | 4  | 0   | 1    | 0    | 2  | 1   | 1    | 0    |
|                     |             | 尿細管萎縮     | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 2    |
| 精巣                  | 所見\検査動物数    | 23        | 14 | 15  | 15   | -    | -  | -   | -    |      |
|                     | 精細管浮腫       | 1         | 0  | 0   | 0    | -    | -  | -   | -    |      |
|                     | アミロイドーシス    | 4         | 4  | 3   | 4    | -    | -  | -   | -    |      |
|                     | 精細管変性       | 16        | 13 | 9   | 7    | -    | -  | -   | -    |      |
|                     | 多核巨細胞       | 2         | 0  | 1   | 1    | -    | -  | -   | -    |      |
|                     | 精子うっ滞       | 2         | 0  | 1   | 0    | -    | -  | -   | -    |      |
|                     | 動脈炎/動脈周囲炎   | 2         | 3  | 0   | 1    | -    | -  | -   | -    |      |
|                     | ライディッヒ細胞過形成 | 0         | 0  | ↑4  | 0    | -    | -  | -   | -    |      |
| 卵巣                  | 所見\検査動物数    | -         | -  | -   | -    | 15   | 23 | 16  | 18   |      |
|                     | 上皮嚢胞        | -         | -  | -   | -    | 8    | 8  | 5   | 6    |      |
|                     | 出血嚢胞        | -         | -  | -   | -    | 1    | 1  | 0   | 0    |      |
|                     | 嚢拡張         | -         | -  | -   | -    | 3    | 5  | 1   | 2    |      |
|                     | 出血          | -         | -  | -   | -    | 0    | 1  | 0   | 0    |      |
|                     | うっ血         | -         | -  | -   | -    | 1    | 0  | 0   | 0    |      |
|                     | アミロイドーシス    | -         | -  | -   | -    | 9    | 11 | 10  | 10   |      |
|                     | 加齢性萎縮       | -         | -  | -   | -    | 12   | 19 | 14  | 17   |      |
|                     | 血栓症         | -         | -  | -   | -    | 1    | 2  | 1   | 0    |      |
|                     | 動脈炎/動脈周囲炎   | -         | -  | -   | -    | 2    | 3  | 4   | 1    |      |
|                     | 炎症          | -         | -  | -   | -    | 0    | 0  | 1   | 1    |      |

-: 検査せず。

片側 Fisher 直接確率法 (↓↑: P < 0.05, ↓↓↑: P < 0.01)。

(つづく)

表1 (非腫瘍性病変) (つづき)

| 検査<br>時期             | 性別        |           | 雄  |     |      |      | 雌  |     |      |      |
|----------------------|-----------|-----------|----|-----|------|------|----|-----|------|------|
|                      | 投与量 (ppm) |           | 0  | 100 | 1500 | 3000 | 0  | 100 | 2000 | 4000 |
| 途中死亡・<br>切迫屠殺<br>—主群 | 下垂体       | 所見\検査動物数  | 23 | 14  | 15   | 15   | 14 | 21  | 16   | 15   |
|                      |           | 細菌コロニー    | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                      |           | 前葉嚢胞      | 1  | 2   | 0    | 0    | 0  | 2   | 0    | 0    |
|                      |           | 嚢胞性ラトケ嚢   | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                      |           | アミロイドーシス  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                      |           | 肥大性好塩基細胞  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                      |           | 中間葉肥大     | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                      |           | 前葉限局性過形成  | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                      | 甲状腺       | 所見\検査動物数  | 23 | 14  | 15   | 14   | 14 | 23  | 16   | 18   |
|                      |           | 甲状舌管遺残    | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                      |           | 鱗嚢嚢胞      | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                      |           | 濾胞嚢胞      | 2  | 1   | 1    | 1    | 0  | 3   | 1    | 0    |
|                      |           | 濾胞拡張      | 4  | 1   | 0    | 0    | 2  | 4   | 0    | 0    |
|                      |           | アミロイドーシス  | 11 | 10  | 9    | 7    | 8  | 13  | 8    | 11   |
|                      | 副腎        | 所見\検査動物数  | 23 | 14  | 15   | 15   | 15 | 23  | 15   | 18   |
|                      |           | 副副腎       | 0  | 1   | 0    | 1    | 0  | 0   | 2    | 1    |
|                      |           | 副腎外組織     | 1  | 0   | 1    | 0    | 4  | 2   | 4    | 1    |
|                      |           | アミロイドーシス  | 15 | 12  | 9    | 9    | 10 | 11  | 9    | 13   |
|                      |           | セロイド色素    | 2  | 1   | 2    | 1    | 0  | 3   | 1    | 1    |
|                      |           | びまん性脂肪化   | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 2   | 2    | 1    |
|                      |           | 限局性脂肪化    | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 1    | 1    |
|                      |           | 単核細胞巣     | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                      |           | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                      |           | A型細胞過形成   | 6  | 1   | ↓0   | ↓0   | 8  | 15  | 10   | 11   |
|                      |           | びまん性肥大    | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 1   | 3    | 0    |
|                      |           | 限局性球状帯肥大  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 2   | 0    | 1    |
|                      | 脾臓        | 所見\検査動物数  | 23 | 14  | 15   | 15   | 15 | 23  | 16   | 18   |
| 赤血球生成                |           | 6         | 3  | 7   | 5    | 2    | 7  | 6   | 5    |      |
| 顆粒球生成                |           | 4         | 0  | 0   | 1    | 1    | 0  | 1   | 0    |      |
| 組織球増加                |           | 0         | 0  | 1   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    |      |
| 巨核球増加                |           | 0         | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 1    |      |
| ヘモジデリン沈着             |           | 2         | 1  | 2   | 2    | 4    | 7  | 5   | 2    |      |
| アミロイドーシス             | 17        | 12        | 10 | 10  | 10   | 17   | 10 | 12  |      |      |

—: 検査せず。

片側 Fisher 直接確率法 (↓↑: P < 0.05, ↓↓↑: P < 0.01)。

(つづく)

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

| 検査<br>時期            | 性別          |             | 雄  |     |      |      | 雌  |     |      |      |
|---------------------|-------------|-------------|----|-----|------|------|----|-----|------|------|
|                     | 投与量 (ppm)   |             | 0  | 100 | 1500 | 3000 | 0  | 100 | 2000 | 4000 |
| 途中死亡・<br>切迫屠殺<br>主群 | 脾臓          | リンパ過形成      | 1  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                     |             | リンパ萎縮       | 20 | 11  | 12   | 11   | 12 | 16  | 10   | 12   |
|                     |             | 脾髄萎縮        | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                     |             | 血管拡張        | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 1    | 0    |
|                     |             | 壊死          | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                     |             | 動脈炎/動脈周囲炎   | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                     | 鼻腔          | 所見\検査動物数    | 23 | 14  | 15   | 15   | 15 | 23  | 16   | 18   |
|                     |             | 呼吸上皮過形成     | 7  | 5   | ↓0   | 3    | 3  | 4   | 5    | 4    |
|                     |             | 呼吸上皮異形成/過形成 | 10 | 2   | 3    | 4    | 9  | ↓5  | ↓3   | ↓2   |
|                     | 喉頭          | 所見\検査動物数    | 23 | 14  | 15   | 15   | 15 | 23  | 16   | 17   |
|                     |             | アミロイドーシス    | 8  | ↑11 | 5    | 5    | 4  | 5   | 5    | 7    |
|                     | 舌           | 所見\検査動物数    | 23 | 14  | 15   | 15   | 15 | 23  | 16   | 18   |
|                     |             | アミロイドーシス    | 9  | ↑11 | 7    | 7    | 8  | 12  | 9    | 8    |
|                     | 胃           | 所見\検査動物数    | 23 | 14  | 15   | 15   | 15 | 23  | 16   | 18   |
|                     |             | 角化亢進        | 8  | ↑10 | 8    | 5    | 5  | 8   | 8    | 11   |
|                     | 直腸          | 所見\検査動物数    | 23 | 14  | 14   | 15   | 15 | 23  | 15   | 18   |
|                     |             | アミロイドーシス    | 11 | 8   | ↓2   | 6    | 9  | 13  | 8    | 12   |
|                     | 脾臓          | 所見\検査動物数    | 23 | 14  | 15   | 15   | 15 | 23  | 16   | 18   |
|                     |             | 島細胞過形成      | 6  | ↓0  | 1    | ↓0   | 0  | 1   | 0    | 2    |
|                     | 子宮          | 所見\検査動物数    | —  | —   | —    | —    | 15 | 23  | 16   | 18   |
|                     |             | 動脈炎/動脈周囲炎   | —  | —   | —    | —    | 4  | 6   | 2    | ↓0   |
|                     | 腸間膜リ<br>ンパ節 | 所見\検査動物数    | 21 | 14  | 13   | 13   | 12 | 22  | 14   | 14   |
|                     |             | リンパ過形成      | 0  | 0   | ↑3   | 0    | 0  | 1   | 1    | 1    |
|                     | ハーダー<br>腺   | 所見\検査動物数    | 23 | 14  | 15   | 15   | 15 | 23  | 16   | 18   |
|                     |             | 炎症          | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | ↑6  | 2    | 0    |
|                     | 皮膚/皮<br>下織  | 所見\検査動物数    | 23 | 14  | 15   | 14   | 15 | 23  | 16   | 18   |
|                     |             | 皮膚炎症        | 6  | ↓0  | 1    | ↓0   | 0  | 5   | 0    | 1    |
|                     | 骨格筋         | 所見\検査動物数    | 23 | 14  | 15   | 15   | 15 | 23  | 16   | 18   |
|                     |             | 筋線維変性       | 0  | ↑5  | 1    | ↑4   | 1  | 3   | 3    | 2    |
|                     | 関節          | 所見\検査動物数    | 23 | 14  | 14   | 15   | 15 | 23  | 16   | 18   |
| 関節症                 |             | 2           | ↑7 | 2   | ↑6   | 5    | ↓1 | 2   | 6    |      |

—: 検査せず。

片側 Fisher 直接確率法 (↓↑: P < 0.05, ↓↓↑↑: P < 0.01)。

(つづく)

表1 (非腫瘍性病変) (つづき)

| 検査<br>時期            | 性別         |            | 雄  |     |      |      | 雌  |     |      |      |
|---------------------|------------|------------|----|-----|------|------|----|-----|------|------|
|                     | 投与量 (ppm)  |            | 0  | 100 | 1500 | 3000 | 0  | 100 | 2000 | 4000 |
| 最終<br>屠殺<br>—<br>主群 | 心臓         | 所見\検査動物数   | 29 | 0   | 0    | 37   | 37 | 0   | 0    | 34   |
|                     |            | 血管鈣質沈着     | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                     |            | 脂肪化        | 2  | 0   | 0    | 0    | 7  | 0   | 0    | 6    |
|                     |            | アミロイドーシス   | 7  | 0   | 0    | 10   | 6  | 0   | 0    | 3    |
|                     |            | 血栓症        | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                     |            | 単核細胞巢      | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 2    |
|                     |            | 動脈炎/動脈周囲炎  | 1  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                     |            | 心外膜炎/心膜炎   | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                     |            | 心筋炎        | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                     |            | 慢性心臓病      | 1  | 0   | 0    | 1    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                     | 肺          | 所見\検査動物数   | 29 | 4   | 1    | 37   | 37 | 0   | 1    | 34   |
|                     |            | 骨化生        | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                     |            | アミロイドーシス   | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | ↑4   |
|                     |            | 出血         | 2  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                     |            | ヘモジデリン沈着   | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                     |            | 肺胞マクロファージ  | 2  | 1   | 0    | 1    | 1  | 0   | 0    | ↑9   |
|                     |            | 単核細胞巢      | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                     |            | 肺炎         | 3  | 0   | 0    | 1    | 1  | 0   | 0    | 2    |
|                     |            | 肉芽腫        | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                     |            | コレステロール肉芽腫 | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                     |            | 間質炎症       | 0  | 1   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 3    |
|                     |            | 細気管支炎症     | 1  | 0   | 0    | 5    | 3  | 0   | 0    | 8    |
|                     |            | 血管炎症       | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                     |            | 胸膜炎        | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                     | 肺胞/細気管支過形成 | 4          | 1  | 1   | 3    | 1    | 0  | 0   | 1    |      |
|                     | 細気管支過形成    | 0          | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 1    |      |
|                     | 肺胞過形成      | 0          | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 3    |      |
|                     | 肝臓         | 所見\検査動物数   | 29 | 38  | 37   | 37   | 37 | 28  | 36   | 34   |
|                     |            | 葉ねじれ       | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                     |            | 肝細胞ペリオーシス  | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                     |            | ヘモジデリン沈着   | 0  | 2   | 1    | 1    | 2  | 1   | 2    | 0    |
|                     |            | アミロイドーシス   | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 1   | 2    | 1    |
|                     |            | 赤血球生成      | 1  | 0   | 0    | 1    | 1  | 0   | 1    | 1    |
|                     |            | 顆粒球生成      | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 2    |
| 巨核球増加               |            | 0          | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 1    |      |
| 肝細胞肥大               |            | 1          | 2  | 2   | 6    | 0    | 0  | 2   | ↑5   |      |
| 炎症細胞巢               |            | 15         | 25 | 17  | 19   | 23   | 23 | 23  | 20   |      |

—: 検査せず。

片側 Fisher 直接確率法 (↓↑: P < 0.05, ↓↓↑↑: P < 0.01)。

(つづく)

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

| 検査<br>時期            | 性別        |           | 雄  |     |      |      | 雌  |     |      |      |   |
|---------------------|-----------|-----------|----|-----|------|------|----|-----|------|------|---|
|                     | 投与量 (ppm) |           | 0  | 100 | 1500 | 3000 | 0  | 100 | 2000 | 4000 |   |
| 最終<br>屠殺<br>—<br>主群 | 肝臓        | 有糸分裂増加    | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |   |
|                     |           | 胆管周囲炎症    | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |   |
|                     |           | 胆管嚢胞      | 0  | 0   | 0    | 2    | 0  | 0   | 1    | 1    |   |
|                     |           | 脂肪化       | 8  | 12  | 11   | ↓1   | 0  | 1   | ↑10  | 3    |   |
|                     |           | 腹膜炎       | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |   |
|                     |           | 凝固壊死      | 0  | 3   | 0    | 0    | 3  | 1   | 1    | 0    |   |
|                     |           | 炎症        | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 0    |   |
|                     |           | 好塩基性細胞巢   | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |   |
|                     |           | 伊東細胞増殖    | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |   |
|                     |           | 所見\検査動物数  | 29 | 8   | 8    | 37   | 37 | 3   | 8    | 34   |   |
|                     |           | 腎臓        | 出血 | 0   | 1    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    | 1 |
|                     |           | 皮質嚢胞      | 2  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 1    | 0    |   |
|                     |           | 尿細管嚢胞     | 2  | 1   | 2    | 1    | 1  | 1   | 2    | 1    |   |
|                     |           | 嚢胞性ボウマン嚢  | 0  | 0   | ↑4   | 2    | 5  | 1   | 2    | 2    |   |
|                     |           | 腎盂拡張      | 2  | 0   | 0    | 0    | 0  | 1   | 0    | 1    |   |
|                     |           | 淡黄色色素     | 2  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |   |
|                     |           | リポフスチン    | 1  | 1   | 0    | 1    | 1  | 0   | 1    | 0    |   |
|                     |           | ヘモジデリン沈着  | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 1    | 3    |   |
|                     |           | 硝子滴       | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 1    |   |
|                     |           | アミロイドーシス  | 4  | 1   | 3    | 3    | 2  | ↑2  | ↑4   | ↑13  |   |
|                     |           | 尿細管鉍質沈着   | 4  | 3   | 0    | 9    | 0  | 0   | 0    | 0    |   |
|                     |           | 髓質鉍質沈着    | 1  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |   |
|                     |           | 尿細管拡張     | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |   |
|                     |           | 尿細管好塩基性   | 10 | 4   | 3    | 12   | 4  | 2   | ↑5   | ↑16  |   |
|                     |           | 尿細管円柱     | 9  | 2   | 2    | 13   | 14 | 2   | 4    | 16   |   |
|                     |           | 尿細管空胞化    | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |   |
|                     |           | 単核細胞巢     | 5  | 3   | 1    | 11   | 7  | 0   | 1    | 8    |   |
|                     |           | 動脈炎/動脈周囲炎 | 1  | 1   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 0    |   |
|                     |           | 腎乳頭壊死     | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |   |
|                     |           | 癒痕化(梗塞)   | 2  | 1   | 0    | 0    | 1  | 0   | 2    | 3    |   |
|                     |           | 腎盂腎炎      | 7  | 0   | 2    | 3    | 3  | 1   | 2    | ↑10  |   |
|                     |           | 腎盂炎       | 14 | 1   | ↓0   | 18   | 25 | ↓0  | ↓0   | ↓13  |   |
|                     |           | 間質炎症      | 4  | 0   | 0    | 1    | 2  | 1   | 2    | 6    |   |
|                     | 慢性腎症      | 17        | 3  | 4   | 18   | 19   | 1  | 3   | ↓7   |      |   |
|                     | 尿細管萎縮     | 0         | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 1    |      |   |
|                     | 尿細管肥大     | 0         | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    |      |   |
|                     | 尿細管過形成    | 0         | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 1    |      |   |

—: 検査せず。

片側 Fisher 直接確率法 (↓↑:  $P < 0.05$ , ↓↑:  $P < 0.01$ )。

(つづく)

表1 (非腫瘍性病変) (つづき)

| 検査<br>時期       | 性別        |             | 雄  |     |      |      | 雌  |     |      |      |
|----------------|-----------|-------------|----|-----|------|------|----|-----|------|------|
|                | 投与量 (ppm) |             | 0  | 100 | 1500 | 3000 | 0  | 100 | 2000 | 4000 |
| 最終<br>屠殺<br>主群 | 精巣        | 所見\検査動物数    | 29 | 0   | 0    | 37   | -  | -   | -    | -    |
|                |           | 精細管変性       | 15 | 0   | 0    | 26   | -  | -   | -    | -    |
|                |           | 精子うっ滞       | 4  | 0   | 0    | 4    | -  | -   | -    | -    |
|                |           | ライディッヒ細胞過形成 | 9  | 0   | 0    | 11   | -  | -   | -    | -    |
|                | 卵巢        | 所見\検査動物数    | -  | -   | -    | -    | 37 | 11  | 21   | 34   |
|                |           | 赤体          | -  | -   | -    | -    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                |           | 上皮嚢胞        | -  | -   | -    | -    | 15 | ↑10 | ↑17  | 16   |
|                |           | 出血嚢胞        | -  | -   | -    | -    | 3  | 0   | 1    | 2    |
|                |           | 副卵巢嚢胞       | -  | -   | -    | -    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                |           | 嚢拡張         | -  | -   | -    | -    | 3  | 1   | 0    | 1    |
|                |           | うっ血         | -  | -   | -    | -    | 0  | 0   | 1    | 0    |
|                |           | ヘモジデリン沈着    | -  | -   | -    | -    | 1  | 0   | 0    | 3    |
|                |           | アミロイドーシス    | -  | -   | -    | -    | 0  | 0   | 1    | 2    |
|                |           | 加齢性萎縮       | -  | -   | -    | -    | 36 | 9   | 21   | 32   |
|                |           | 動脈炎/動脈周囲炎   | -  | -   | -    | -    | 2  | 0   | 0    | 1    |
|                |           | 炎症          | -  | -   | -    | -    | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                |           | コレステロール肉芽腫  | -  | -   | -    | -    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                | 中皮過形成     | -           | -  | -   | -    | 0    | 0  | 0   | 1    |      |
|                | 下垂体       | 所見\検査動物数    | 29 | 1   | 0    | 37   | 37 | 1   | 0    | 34   |
|                |           | 前葉嚢胞        | 1  | 1   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                |           | 後葉嚢胞        | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                |           | 嚢胞性ラトケ嚢     | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                |           | 動脈炎/動脈周囲炎   | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                |           | 中間葉肥大       | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                |           | 前葉限局性過形成    | 1  | 0   | 0    | 1    | 0  | ↑1  | 0    | 2    |
|                | 甲状腺       | 所見\検査動物数    | 29 | 0   | 0    | 37   | 37 | 0   | 0    | 34   |
|                |           | 胸腺遺残        | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                |           | 甲状舌管遺残      | 0  | 0   | 0    | 2    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                |           | 濾胞嚢胞        | 3  | 0   | 0    | 5    | 2  | 0   | 0    | 0    |
|                |           | 濾胞拡張        | 6  | 0   | 0    | 5    | 4  | 0   | 0    | 5    |
|                |           | 単核細胞巢       | 1  | 0   | 0    | 0    | 2  | 0   | 0    | 1    |
|                |           | 炎症          | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                |           | 動脈炎/動脈周囲炎   | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |

- : 検査せず。

片側 Fisher 直接確率法 (↓↑ : P < 0.05, ↓↓↑↑ : P < 0.01)。

(つづく)

表1 (非腫瘍性病変) (つづき)

| 検査<br>時期       | 性別        |          | 雄        |     |      |      | 雌  |     |      |      |
|----------------|-----------|----------|----------|-----|------|------|----|-----|------|------|
|                | 投与量 (ppm) |          | 0        | 100 | 1500 | 3000 | 0  | 100 | 2000 | 4000 |
| 最終<br>屠殺<br>主群 | 副腎        | 所見\検査動物数 | 29       | 0   | 0    | 37   | 37 | 0   | 0    | 34   |
|                |           | 副副腎      | 0        | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                |           | 副腎外組織    | 3        | 0   | 0    | 3    | 6  | 0   | 0    | 1    |
|                |           | アミロイドーシス | 3        | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 3    |
|                |           | セロイド色素   | 10       | 0   | 0    | 9    | 13 | 0   | 0    | ↓4   |
|                |           | 限局性脂肪化   | 0        | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                |           | 造血巣      | 0        | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                |           | 単核細胞巣    | 0        | 0   | 0    | 1    | 1  | 0   | 0    | 1    |
|                |           | 炎症細胞巣    | 1        | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                |           | 萎縮       | 0        | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                |           | A型細胞過形成  | 10       | 0   | 0    | 11   | 34 | 0   | 0    | 27   |
|                |           | びまん性肥大   | 0        | 0   | 0    | 0    | 2  | 0   | 0    | 1    |
|                |           | 限局性索状帯肥大 | 1        | 0   | 0    | 5    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                |           | 限局性過形成   | 6        | 0   | 0    | 6    | 2  | 0   | 0    | 0    |
|                |           | 脾臓       | 所見\検査動物数 | 29  | 2    | 5    | 37 | 37  | 2    | 3    |
| 赤血球生成          | 29        |          | 2        | 4   | 37   | 37   | 1  | 2   | 32   |      |
| 顆粒球生成          | 1         |          | 0        | 0   | 1    | 2    | 0  | 0   | 2    |      |
| 巨核球増加          | 0         |          | 1        | 1   | 2    | 2    | 0  | 0   | 4    |      |
| ヘモジデリン沈着       | 13        |          | 0        | 1   | 17   | 28   | 0  | ↓0  | 21   |      |
| アミロイドーシス       | 10        |          | 1        | 2   | ↓4   | 5    | 1  | 2   | 10   |      |
| 被膜線維化          | 0         |          | 0        | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    |      |
| リンパ過形成         | 1         |          | 0        | 0   | 2    | 1    | 0  | 0   | 0    |      |
| リンパ萎縮          | 3         |          | 0        | 2   | 0    | 1    | 1  | ↑2  | 3    |      |
| 血管拡張           | 0         |          | 1        | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    |      |
| 脳              | 所見\検査動物数  | 29       | 0        | 0   | 37   | 37   | 0  | 0   | 34   |      |
|                | 鉍質沈着      | 9        | 0        | 0   | ↓3   | 6    | 0  | 0   | 4    |      |
| 坐骨神経           | 所見\検査動物数  | 29       | 0        | 0   | 37   | 37   | 0  | 0   | 34   |      |
|                | 神経線維の編成   | 21       | 0        | 0   | ↓16  | 22   | 0  | 0   | 24   |      |
| 鼻腔             | 所見\検査動物数  | 29       | 0        | 0   | 37   | 37   | 0  | 0   | 34   |      |
|                | 分泌        | 6        | 0        | 0   | ↓1   | 6    | 0  | 0   | 1    |      |
| 気管             | 所見\検査動物数  | 29       | 0        | 0   | 37   | 37   | 0  | 0   | 34   |      |
|                | 分泌の低下     | 18       | 0        | 0   | ↓14  | 10   | 0  | 0   | 11   |      |
| 胃              | 所見\検査動物数  | 29       | 3        | 2   | 37   | 37   | 1  | 0   | 34   |      |
|                | 炎症        | 8        | ↑3       | 2   | 4    | 7    | 0  | 0   | 7    |      |
|                | 腺胃部過形成    | 8        | ↑3       | 2   | 8    | 8    | 1  | 0   | 12   |      |

—: 検査せず。

片側 Fisher 直接確率法 (↓↑: P < 0.05, ↓↓: P < 0.01)。

(つづく)

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

| 検査<br>時期            | 性別          |           | 雄  |     |      |      | 雌  |     |      |      |
|---------------------|-------------|-----------|----|-----|------|------|----|-----|------|------|
|                     | 投与量 (ppm)   |           | 0  | 100 | 1500 | 3000 | 0  | 100 | 2000 | 4000 |
| 最終<br>屠殺<br>—<br>主群 | 十二指腸        | 所見\検査動物数  | 29 | 0   | 0    | 37   | 37 | 0   | 0    | 34   |
|                     |             | 炎症        | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | ↑6   |
|                     |             | 粘膜過形成     | 2  | 0   | 0    | 3    | 4  | 0   | 0    | ↑11  |
|                     | 空腸          | 所見\検査動物数  | 29 | 0   | 0    | 37   | 36 | 0   | 0    | 34   |
|                     |             | アミロイドーシス  | 9  | 0   | 0    | 7    | 3  | 0   | 0    | ↑10  |
|                     | 結腸          | 所見\検査動物数  | 29 | 0   | 0    | 37   | 37 | 0   | 0    | 34   |
|                     |             | アミロイドーシス  | 5  | 0   | 0    | ↓0   | 1  | 0   | 0    | 1    |
|                     | 胆嚢          | 所見\検査動物数  | 29 | 1   | 0    | 37   | 37 | 0   | 0    | 33   |
|                     |             | 拡張        | 0  | ↑1  | 0    | 0    | 2  | 0   | 0    | 0    |
|                     | 膀胱          | 所見\検査動物数  | 29 | 1   | 0    | 37   | 37 | 0   | 0    | 34   |
|                     |             | 炎症        | 1  | 0   | 0    | 1    | 1  | 0   | 0    | ↑7   |
|                     | 精嚢          | 所見\検査動物数  | 29 | 15  | 9    | 37   | -  | -   | -    | -    |
|                     |             | 腺の拡張      | 20 | ↑15 | 9    | 18   | -  | -   | -    | -    |
|                     | 子宮          | 所見\検査動物数  | -  | -   | -    | -    | 37 | 18  | 16   | 34   |
|                     |             | 嚢胞状過形成    | -  | -   | -    | -    | 19 | ↑17 | 11   | 14   |
|                     | 大腿骨骨<br>髄   | 所見\検査動物数  | 29 | 0   | 0    | 37   | 37 | 0   | 0    | 34   |
|                     |             | ヘモジデリン    | 2  | 0   | 0    | 3    | 11 | 0   | 0    | ↓1   |
|                     | 胸骨骨髄        | 所見\検査動物数  | 26 | 0   | 0    | 36   | 37 | 0   | 1    | 34   |
|                     |             | 顆粒球系細胞の増加 | 14 | 0   | 0    | ↑28  | 24 | 0   | 0    | ↑29  |
|                     |             | ヘモジデリン    | 10 | 0   | 0    | 7    | 22 | 0   | 0    | ↓8   |
|                     | 胸腺          | 所見\検査動物数  | 28 | 1   | 0    | 34   | 36 | 1   | 3    | 34   |
|                     |             | 退縮/萎縮     | 28 | 1   | 0    | 34   | 33 | 0   | ↓0   | 33   |
|                     |             | リンパ球過形成   | 0  | ↑1  | 0    | 0    | 6  | 0   | 1    | 8    |
|                     | 腸管膜リ<br>ンパ節 | 所見\検査動物数  | 29 | 2   | 3    | 36   | 37 | 0   | 4    | 32   |
|                     |             | 鬱血        | 3  | ↑2  | ↑3   | 7    | 4  | 0   | ↑4   | 1    |
|                     | 顎下リン<br>パ節  | 所見\検査動物数  | 29 | 0   | 1    | 37   | 36 | 0   | 0    | 34   |
|                     |             | 形質細胞症     | 8  | 0   | 1    | 12   | 1  | 0   | 0    | ↑7   |
|                     | 耳下腺         | 所見\検査動物数  | 28 | 0   | 0    | 37   | 37 | 0   | 0    | 34   |
| 単核細胞巢               |             | 7         | 0  | 0   | ↓1   | 8    | 0  | 0   | 4    |      |
| 顎下腺                 | 所見\検査動物数    | 29        | 0  | 0   | 37   | 37   | 0  | 0   | 34   |      |
|                     | 炎症          | 12        | 0  | 0   | ↓4   | 6    | 0  | 0   | 6    |      |
| ハート<br>腺            | 所見\検査動物数    | 29        | 19 | 19  | 37   | 37   | 18 | 20  | 34   |      |
|                     | 単核細胞巢       | 8         | 2  | 5   | ↓2   | 11   | 2  | 3   | 8    |      |
|                     | 炎症          | 8         | 3  | 3   | 7    | 15   | 12 | ↑14 | 17   |      |
| 乳腺                  | 所見\検査動物数    | 29        | 0  | 0   | 37   | 37   | 1  | 0   | 34   |      |
|                     | 分泌          | 0         | 0  | 0   | 0    | 11   | 0  | 0   | ↓3   |      |

- : 検査せず。

片側 Fisher 直接確率法 (↓↑ : P < 0.05, ↓↓↑ : P < 0.01)。

(つづく)



表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

| 検査<br>時期       | 性別         |          | 雄  |     |      |      | 雌  |     |      |      |
|----------------|------------|----------|----|-----|------|------|----|-----|------|------|
|                | 投与量 (ppm)  |          | 0  | 100 | 1500 | 3000 | 0  | 100 | 2000 | 4000 |
| 最終<br>屠殺<br>主群 | 皮膚/皮<br>下織 | 所見\検査動物数 | 29 | 7   | 3    | 37   | 37 | 2   | 4    | 34   |
|                |            | 真皮の炎症    | 2  | 1   | ↑2   | 4    | 0  | 1   | 1    | 2    |
|                | 関節         | 所見\検査動物数 | 29 | 0   | 1    | 37   | 37 | 0   | 0    | 34   |
|                |            | 関節炎      | 12 | 0   | 1    | ↓7   | 14 | 0   | 0    | 6    |
|                |            | 滑膜細胞     | 0  | 0   | ↑1   | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |

—: 検査せず。

片側 Fisher 直接確率法 (↓↑: P < 0.05, ↓↓↑: P < 0.01)。

(つづく)

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

| 検査<br>時期                   | 性別         |           | 雄  |     |      |      | 雌  |     |      |      |
|----------------------------|------------|-----------|----|-----|------|------|----|-----|------|------|
|                            | 投与量 (ppm)  |           | 0  | 100 | 1500 | 3000 | 0  | 100 | 2000 | 4000 |
| 全<br>動<br>物<br>—<br>主<br>群 | 心<br>臓     | 所見\検査動物数  | 52 | 14  | 15   | 52   | 52 | 23  | 16   | 52   |
|                            |            | 細菌コロニー    | 0  | 0   | ↑2   | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            |            | 筋質沈着      | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 1    | 0    |
|                            |            | 血管筋質沈着    | 1  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            |            | 脂肪化       | 2  | 0   | 0    | 0    | 7  | 0   | 1    | 6    |
|                            |            | アミロイドーシス  | 21 | ↑12 | 6    | 22   | 15 | ↑12 | 8    | 13   |
|                            |            | 血栓症       | 1  | 0   | 0    | 1    | 1  | 1   | 1    | 3    |
|                            |            | 単核細胞巢     | 0  | 0   | 0    | 2    | 0  | 0   | 1    | 4    |
|                            |            | 心筋壊死      | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0   | 1    | 0    |
|                            |            | 動脈炎/動脈周囲炎 | 2  | 3   | 1    | 0    | 1  | 2   | 1    | 0    |
|                            |            | 心外膜炎/心膜炎  | 1  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            |            | 心筋炎       | 2  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            |            | 慢性心臓病     | 5  | 2   | 2    | 2    | 1  | 2   | 2    | 2    |
|                            |            | 所見\検査動物数  | 52 | 18  | 16   | 52   | 52 | 23  | 17   | 52   |
|                            | 骨化生        | 0         | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    |      |
|                            | 血管筋質沈着     | 0         | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    |      |
|                            | 肺胞筋質沈着     | 0         | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0   | 0    |      |
|                            | アミロイドーシス   | 6         | ↑7 | 3   | 4    | 1    | ↑4 | 2   | ↑9   |      |
|                            | うっ血        | 2         | 0  | 2   | 1    | 0    | 0  | 1   | 3    |      |
|                            | 肺胞浮腫       | 1         | 1  | 0   | 2    | 0    | 1  | 0   | 0    |      |
|                            | 出血         | 4         | 1  | 1   | 4    | 0    | 1  | 1   | 0    |      |
|                            | ヘモジデリン沈着   | 0         | 0  | 0   | 1    | 1    | 2  | 1   | 1    |      |
|                            | 肺胞マクロファージ  | 5         | 5  | 4   | 3    | 3    | 5  | ↑5  | ↑18  |      |
|                            | 単核細胞巢      | 1         | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 2    |      |
|                            | 血栓症        | 0         | 1  | 1   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    |      |
|                            | 肺炎         | 3         | 1  | 2   | 2    | 1    | 0  | 1   | 3    |      |
|                            | 肉芽腫        | 0         | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 1    |      |
|                            | コレステロール肉芽腫 | 0         | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 1    |      |
| 間質炎症                       | 1          | 2         | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 5   |      |      |
| 細気管支炎症                     | 1          | 1         | 1  | 5   | 3    | 0    | 0  | 8   |      |      |
| 血管炎症                       | 0          | 0         | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 2   |      |      |
| 胸膜炎                        | 0          | 0         | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0   |      |      |
| 動脈炎/動脈周囲炎                  | 1          | 0         | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   |      |      |
| 肺胞/細気管支過形成                 | 4          | 2         | 1  | 3   | 1    | 0    | 0  | 1   |      |      |
| 細気管支過形成                    | 0          | 0         | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 1   |      |      |
| 肺胞過形成                      | 0          | 0         | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 3   |      |      |

—: 検査せず。

片側 Fisher 直接確率法 (↓↑:  $P < 0.05$ , ↑↑:  $P < 0.01$ )。

(つづく)

表1 [非腫瘍性病変] (つづき)

| 検査<br>時期       | 性別        |   | 雄  |     |      |      | 雌  |     |      |      |
|----------------|-----------|---|----|-----|------|------|----|-----|------|------|
|                | 投与量 (ppm) |   | 0  | 100 | 1500 | 3000 | 0  | 100 | 2000 | 4000 |
| 全動物<br>—<br>主群 | 所見\検査動物数  |   | 52 | 52  | 52   | 52   | 52 | 51  | 51   | 52   |
|                | 葉ねじれ      |   | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                | 肝細胞ペリオーシス |   | 1  | 1   | 0    | 0    | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                | 血栓症       |   | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                | ヘモジデリン沈着  |   | 0  | 2   | 1    | 1    | 2  | 1   | 2    | 0    |
|                | アミロイドーシス  |   | 15 | 12  | 9    | 9    | 10 | 15  | 9    | 12   |
|                | 鉍質沈着      |   | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                | 赤血球生成     |   | 1  | 1   | 0    | 1    | 1  | 1   | 2    | 1    |
|                | 顆粒球生成     |   | 2  | 0   | 0    | 1    | 1  | 0   | 0    | 2    |
|                | 巨核球増加     |   | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 1    |
|                | 肝細胞肥大     |   | 3  | 4   | 5    | 7    | 0  | 1   | 2    | ↑9   |
|                | 炎症細胞巣     |   | 22 | 30  | 21   | 21   | 29 | 32  | 30   | 29   |
|                | 有糸分裂増加    |   | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                | 胆管周囲炎症    |   | 1  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                | 胆管増殖      |   | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                | 胆管嚢胞      |   | 2  | 0   | 0    | 2    | 0  | 0   | 1    | 1    |
|                | 脂肪化       |   | 9  | 12  | 12   | ↓1   | 2  | 2   | ↑10  | 4    |
|                | 肝細胞変性     |   | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                | 腹膜炎       |   | 0  | 1   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                | 凝固壊死      |   | 0  | 4   | 3    | 0    | 3  | 3   | 3    | 3    |
|                | 炎症        |   | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                | 皮膜炎症      |   | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                | 明細胞性細胞巣   |   | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                | 好塩基性細胞巣   |   | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                | 伊東細胞増殖    |   | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                | 所見\検査動物数  |   | 52 | 22  | 23   | 52   | 52 | 26  | 24   | 52   |
|                | うっ血       |   | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                | 出血        |   | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
| 皮質嚢胞           |           | 4 | 0  | 0   | 0    | 1    | 1  | 2   | 0    |      |
| 尿細管嚢胞          |           | 3 | 2  | 2   | 2    | 1    | 2  | 3   | 3    |      |
| 嚢胞性ポウマン嚢       |           | 6 | 6  | 7   | 4    | 12   | 8  | 6   | 7    |      |
| 腎盂拡張           |           | 4 | 2  | 4   | 1    | 2    | 3  | 4   | 3    |      |
| 細菌コロニー         |           | 0 | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    |      |
| 淡黄色色素          |           | 2 | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0   | 0    |      |
| リボフスチン         |           | 1 | 3  | 0   | 1    | 1    | 0  | 2   | 0    |      |

— : 検査せず。

片側 Fisher 直接確率法 (↓↑ : P < 0.05, ↓↓↑ : P < 0.01)。

(つづく)

表1 (非腫瘍性病変) (つづき)

| 検査<br>時期    | 性別        |           | 雄        |     |      |      | 雌  |     |      |      |   |
|-------------|-----------|-----------|----------|-----|------|------|----|-----|------|------|---|
|             | 投与量 (ppm) |           | 0        | 100 | 1500 | 3000 | 0  | 100 | 2000 | 4000 |   |
| 全動物<br>主群   | 腎臓        | ヘモジデリン沈着  | 0        | 0   | 0    | 1    | 2  | 0   | 1    | 3    |   |
|             |           | 硝子滴       | 0        | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 2    |   |
|             |           | アミロイドーシス  | 21       | 14  | 13   | 14   | 13 | ↑19 | ↑14  | ↑26  |   |
|             |           | 尿細管鉍質沈着   | 7        | 4   | 0    | 12   | 0  | 1   | 0    | 1    |   |
|             |           | 髄質鉍質沈着    | 2        | 1   | 1    | 2    | 0  | 1   | 1    | 3    |   |
|             |           | 腎盂鉍質沈着    | 0        | 0   | 2    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |   |
|             |           | 尿細管拡張     | 4        | ↑7  | 4    | 6    | 6  | 3   | 3    | 4    |   |
|             |           | 尿細管好塩基性   | 14       | 5   | 6    | 13   | 5  | 4   | 5    | ↑19  |   |
|             |           | 尿細管円柱     | 19       | 12  | 11   | 20   | 23 | 17  | 14   | 25   |   |
|             |           | 尿細管空胞化    | 0        | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 2    |   |
|             |           | 間質線維化     | 0        | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |   |
|             |           | 単核細胞巢     | 5        | 4   | 2    | ↑15  | 9  | 2   | 2    | 11   |   |
|             |           | 形質細胞増加    | 1        | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |   |
|             |           | 動脈炎/動脈周囲炎 | 6        | 3   | 0    | ↓0   | 1  | 0   | 0    | 0    |   |
|             |           | 腎乳頭壊死     | 1        | 1   | 3    | 3    | 1  | 0   | 3    | 5    |   |
|             |           | 瘢痕化 (梗塞)  | 2        | 1   | 1    | 0    | 1  | 2   | 3    | 3    |   |
|             |           | 腎盂腎炎      | 14       | 8   | ↑13  | 10   | 11 | 7   | 7    | 14   |   |
|             |           | 腎盂炎       | 15       | 5   | ↓1   | 19   | 28 | ↓7  | ↓4   | ↓15  |   |
|             |           | 間質炎症      | 10       | ↓0  | 1    | ↓3   | 4  | 5   | ↑6   | ↑14  |   |
|             |           | 慢性腎症      | 21       | ↓3  | 5    | 18   | 21 | ↓2  | ↓4   | ↓7   |   |
|             |           | 尿細管萎縮     | 1        | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 3    |   |
|             |           | 尿細管肥大     | 0        | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 0    |   |
|             |           | 尿細管過形成    | 0        | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |   |
|             |           | 精巣        | 所見\検査動物数 | 52  | 14   | 15   | 52 | -   | -    | -    | - |
|             |           |           | 精細管浮腫    | 1   | 0    | 0    | 0  | -   | -    | -    | - |
|             |           |           | アミロイドーシス | 4   | 4    | 3    | 4  | -   | -    | -    | - |
| 精細管変性       | 31        |           | ↑13      | 9   | 33   | -    | -  | -   | -    |      |   |
| 多核巨細胞       | 2         |           | 0        | 1   | 1    | -    | -  | -   | -    |      |   |
| 精子うっ滞       | 6         |           | 0        | 1   | 4    | -    | -  | -   | -    |      |   |
| 動脈炎/動脈周囲炎   | 2         |           | 3        | 0   | 1    | -    | -  | -   | -    |      |   |
| ライディッヒ細胞過形成 | 9         |           | 0        | 4   | 11   | -    | -  | -   | -    |      |   |

- : 検査せず。

片側 Fisher 直接確率法 (↓↑ : P < 0.05, ↓↑ : P < 0.01)。

(つづく)

表1 [非腫瘍性病変] (つづき)

| 検査<br>時期                   | 性別          |            | 雄  |     |      |      | 雌  |     |      |      |
|----------------------------|-------------|------------|----|-----|------|------|----|-----|------|------|
|                            | 投与量 (ppm)   |            | 0  | 100 | 1500 | 3000 | 0  | 100 | 2000 | 4000 |
| 全<br>動<br>物<br>—<br>主<br>群 | 卵<br>巣      | 所見\検査動物数   | —  | —   | —    | —    | 52 | 34  | 37   | 52   |
|                            |             | 赤体         | —  | —   | —    | —    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                            |             | 上皮嚢胞       | —  | —   | —    | —    | 23 | 18  | 22   | 22   |
|                            |             | 出血嚢胞       | —  | —   | —    | —    | 4  | 1   | 1    | 2    |
|                            |             | 副卵巣嚢胞      | —  | —   | —    | —    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                            |             | 嚢拡張        | —  | —   | —    | —    | 6  | 6   | 1    | 3    |
|                            |             | 出血         | —  | —   | —    | —    | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                            |             | うっ血        | —  | —   | —    | —    | 1  | 0   | 1    | 0    |
|                            |             | ヘモジデリン沈着   | —  | —   | —    | —    | 1  | 0   | 0    | 3    |
|                            |             | アミロイドーシス   | —  | —   | —    | —    | 9  | 11  | 11   | 12   |
|                            |             | 加齢性萎縮      | —  | —   | —    | —    | 48 | 28  | 35   | 49   |
|                            |             | 血栓症        | —  | —   | —    | —    | 1  | 2   | 1    | 0    |
|                            |             | 動脈炎/動脈周囲炎  | —  | —   | —    | —    | 4  | 3   | 4    | 2    |
|                            |             | 炎症         | —  | —   | —    | —    | 0  | 1   | 1    | 1    |
|                            |             | コレステロール肉芽腫 | —  | —   | —    | —    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                            |             | 中皮過形成      | —  | —   | —    | —    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                            | 下<br>垂<br>体 | 所見\検査動物数   | 52 | 15  | 15   | 52   | 51 | 22  | 16   | 49   |
|                            |             | 細菌コロニー     | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            |             | 前葉嚢胞       | 2  | 3   | 0    | 1    | 0  | 2   | 0    | 1    |
|                            |             | 後葉嚢胞       | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            |             | 嚢胞性ラトケ嚢    | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                            |             | アミロイドーシス   | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                            |             | 動脈炎/動脈周囲炎  | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                            |             | 肥大性好塩基細胞   | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                            |             | 中間葉肥大      | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 1   | 0    | 0    |
|                            |             | 前葉限局性過形成   | 1  | 0   | 0    | 1    | 1  | 1   | 0    | 2    |
|                            | 甲<br>状<br>腺 | 所見\検査動物数   | 52 | 14  | 15   | 51   | 51 | 23  | 16   | 52   |
|                            |             | 胸腺遺残       | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                            |             | 甲状舌管遺残     | 0  | 0   | 1    | 2    | 1  | 1   | 0    | 0    |
|                            |             | 鱗嚢嚢胞       | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            |             | 濾胞嚢胞       | 5  | 1   | 1    | 6    | 2  | 3   | 1    | 0    |
|                            |             | 濾胞拡張       | 10 | 1   | 0    | 5    | 6  | 4   | 0    | 5    |
|                            |             | アミロイドーシス   | 11 | ↑10 | ↑9   | 7    | 8  | ↑13 | ↑8   | 11   |
|                            |             | 単核細胞巣      | 1  | 0   | 0    | 0    | 2  | 0   | 0    | 1    |
|                            |             | 炎症         | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 動脈炎/動脈周囲炎   | 1          | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 1    |      |

—: 検査せず。

片側 Fisher 直接確率法 (↓↑: P < 0.05, ↓↓↑: P < 0.01)。

(つづく)

表1 (非腫瘍性病変) (つづき)

| 検査<br>時期                   | 性別        |           | 雄  |     |      |      | 雌  |     |      |      |
|----------------------------|-----------|-----------|----|-----|------|------|----|-----|------|------|
|                            | 投与量 (ppm) |           | 0  | 100 | 1500 | 3000 | 0  | 100 | 2000 | 4000 |
| 全<br>動<br>物<br>—<br>主<br>群 | 所見\検査動物数  |           | 52 | 14  | 15   | 52   | 52 | 23  | 15   | 52   |
|                            | 副腎        | 副副腎       | 0  | 1   | 0    | 1    | 1  | 0   | 2    | 1    |
|                            |           | 副腎外組織     | 4  | 0   | 1    | 3    | 10 | 2   | 4    | ↓2   |
|                            |           | アミロイドーシス  | 18 | ↑12 | 9    | ↓9   | 10 | ↑11 | ↑9   | 16   |
|                            |           | セロイド色素    | 12 | 1   | 2    | 10   | 13 | 3   | 1    | ↓5   |
|                            |           | びまん性脂肪化   | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 2   | ↑2   | 1    |
|                            |           | 限局性脂肪化    | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 1    | 1    |
|                            |           | 造血巣       | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                            |           | 単核細胞巣     | 1  | 0   | 0    | 1    | 1  | 0   | 0    | 2    |
|                            |           | 炎症細胞巣     | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            |           | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                            |           | 萎縮        | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            |           | A型細胞過形成   | 16 | 1   | ↓0   | 11   | 42 | 15  | 10   | 38   |
|                            |           | びまん性肥大    | 0  | 0   | 0    | 0    | 2  | 1   | 3    | 1    |
|                            |           | 限局性球状帯肥大  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 2   | 0    | 1    |
|                            |           | 限局性索状帯肥大  | 1  | 0   | 0    | 5    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            |           | 限局性過形成    | 6  | 0   | 0    | 6    | 2  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 所見\検査動物数  |           | 52 | 16  | 20   | 52   | 52 | 25  | 19   | 52   |
|                            | 脾臓        | 赤血球生成     | 35 | ↓5  | 11   | 42   | 39 | ↓8  | ↓8   | 37   |
|                            |           | 顆粒球生成     | 5  | 0   | 0    | 2    | 3  | 0   | 1    | 2    |
|                            |           | 組織球増加     | 0  | 0   | 1    | 0    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                            |           | 巨核球増加     | 0  | 1   | 1    | 2    | 3  | 0   | 0    | 5    |
|                            |           | ヘモジデリン沈着  | 15 | 1   | 3    | 19   | 32 | ↓7  | ↓5   | 23   |
|                            |           | アミロイドーシス  | 27 | ↑13 | 12   | ↓14  | 15 | ↑18 | ↑12  | 22   |
|                            |           | 被膜線維化     | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                            |           | リンパ過形成    | 2  | 0   | 0    | 2    | 2  | 0   | 0    | 0    |
|                            |           | リンパ萎縮     | 23 | 11  | ↑14  | ↓11  | 13 | ↑17 | ↑12  | 15   |
| 脾髄萎縮                       |           | 0         | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    |      |
| 血管拡張                       |           | 0         | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 1   | 0    |      |
| 壊死                         | 0         | 0         | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 1   |      |      |
| 動脈炎/動脈周囲炎                  | 1         | 0         | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   |      |      |
| 腹膜炎                        | 0         | 0         | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0   |      |      |

—: 検査せず。

片側 Fisher 直接確率法 (↓↑: P < 0.05、↓↑↑: P < 0.01)。

(つづく)

表1 (非腫瘍性病変) (つづき)

| 検査<br>時期                   | 性別        |             | 雄   |     |      |      | 雌   |     |      |      |
|----------------------------|-----------|-------------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|
|                            | 投与量 (ppm) |             | 0   | 100 | 1500 | 3000 | 0   | 100 | 2000 | 4000 |
| 全<br>動<br>物<br>—<br>主<br>群 | 延髄        | 所見\検査動物数    | 52  | 14  | 15   | 52   | 52  | 23  | 16   | 52   |
|                            |           | 神経線維変性      | 22  | 3   | ↓2   | 19   | 30  | ↓4  | ↓4   | 24   |
|                            | 坐骨神経      | 所見\検査動物数    | 52  | 14  | 15   | 52   | 52  | 23  | 16   | 51   |
|                            |           | 神経線維変性      | 30  | 9   | ↓4   | ↓19  | 28  | 10  | 7    | 29   |
|                            | 大動脈       | 所見\検査動物数    | 52  | 14  | 15   | 52   | 52  | 23  | 16   | 52   |
|                            |           | 動脈炎/動脈周囲炎   | 0   | ↑2  | 1    | 0    | 1   | 3   | 0    | 1    |
|                            | 鼻咽頭管      | 所見\検査動物数    | 52  | 14  | 15   | 52   | 52  | 23  | 16   | 52   |
|                            |           | アミロイドーシス    | 0   | 0   | 1    | 0    | 0   | ↑5  | 1    | 0    |
|                            | 鼻腔        | 所見\検査動物数    | 52  | 14  | 15   | 52   | 52  | 23  | 16   | 52   |
|                            |           | アミロイドーシス    | 51  | 14  | ↓12  | ↓45  | 33  | 18  | 12   | 27   |
|                            |           | 硝子封入        | 5   | 0   | 0    | 6    | 27  | ↓4  | 6    | 26   |
|                            |           | 呼吸上皮過形成     | 22  | 5   | ↓0   | 22   | 18  | 4   | 5    | 22   |
|                            | 鼻咽腔       | 所見\検査動物数    | 52  | 14  | 15   | 52   | 52  | 23  | 16   | 52   |
|                            |           | 硝子封入        | 5   | 0   | 1    | 1    | 22  | ↓4  | 5    | 21   |
|                            | 副鼻腔       | 所見\検査動物数    | 52  | 14  | 15   | 52   | 52  | 23  | 16   | 52   |
|                            |           | 分泌          | 9   | 2   | 1    | ↓1   | 6   | 0   | 0    | 1    |
|                            |           | アミロイドーシス    | 51  | 14  | ↓12  | 51   | 36  | 18  | 14   | 31   |
|                            |           | 硝子封入        | 1   | 0   | 0    | 2    | 19  | ↓3  | 3    | 22   |
|                            |           | 呼吸上皮異形成/過形成 | 22  | ↓2  | 3    | 22   | 20  | 5   | 3    | 18   |
|                            | 喉頭        | 所見\検査動物数    | 52  | 14  | 15   | 52   | 52  | 23  | 16   | 51   |
|                            |           | 炎症          | 0   | ↑2  | 0    | 0    | 0   | 1   | 0    | 0    |
|                            | 気管        | 所見\検査動物数    | 52  | 13  | 15   | 52   | 52  | 23  | 16   | 52   |
|                            |           | Dissected分泌 | 29  | 9   | ↓4   | ↓18  | 13  | 5   | 3    | 14   |
|                            | 舌         | 所見\検査動物数    | 52  | 14  | 15   | 52   | 52  | 23  | 16   | 52   |
|                            |           | アミロイドーシス    | 12  | ↑11 | 7    | 7    | 8   | ↑12 | ↑9   | 10   |
|                            | 胃         | 所見\検査動物数    | 52  | 17  | 17   | 52   | 52  | 24  | 16   | 52   |
| アミロイドーシス                   |           | 27          | ↑15 | 10  | 20   | 25   | 16  | 8   | 31   |      |
| 角化亢進                       |           | 9           | ↑10 | ↑8  | 9    | 5    | ↑8  | ↑8  | ↑13  |      |
| 十二指腸                       | 所見\検査動物数  | 52          | 14  | 13  | 52   | 52   | 22  | 15  | 52   |      |
|                            | アミロイドーシス  | 23          | ↑12 | 9   | 14   | 18   | ↑17 | ↑10 | 24   |      |
|                            | 炎症        | 2           | 2   | 0   | 0    | 0    | 1   | 1   | ↑6   |      |
|                            | 粘膜萎縮      | 2           | 0   | 0   | 0    | 0    | 1   | ↑3  | 1    |      |
|                            | 粘膜過形成     | 4           | 2   | 3   | 5    | 7    | 4   | 5   | ↑18  |      |
| 空腸                         | 所見\検査動物数  | 52          | 14  | 15  | 51   | 51   | 22  | 15  | 52   |      |
|                            | アミロイドーシス  | 25          | ↑12 | 9   | 16   | 13   | ↑18 | ↑8  | ↑24  |      |

—: 検査せず。

片側 Fisher 直接確率法 (↓↑: P < 0.05, ↓↑: P < 0.01)。

(つづく)

表1 (非腫瘍性病変) (つづき)

| 検査<br>時期  | 性別           |          | 雄  |     |      |      | 雌   |     |      |      |
|-----------|--------------|----------|----|-----|------|------|-----|-----|------|------|
|           | 投与量 (ppm)    |          | 0  | 100 | 1500 | 3000 | 0   | 100 | 2000 | 4000 |
| 全動物<br>主群 | 回腸           | 所見\検査動物数 | 51 | 14  | 14   | 51   | 51  | 21  | 14   | 52   |
|           |              | アミロイドーシス | 21 | ↑11 | 7    | ↓11  | 14  | ↑15 | 7    | 20   |
|           | パイエル<br>板-空腸 | 所見\検査動物数 | 22 | 4   | 4    | 29   | 28  | 8   | 5    | 38   |
|           |              | リンパ萎縮    | 2  | ↑3  | 1    | 1    | 0   | ↑4  | ↑2   | 2    |
|           | パイエル<br>板-回腸 | 所見\検査動物数 | 28 | 5   | 3    | 38   | 31  | 10  | 7    | 35   |
|           |              | リンパ萎縮    | 1  | ↑3  | 1    | 3    | 2   | ↑7  | ↑4   | 6    |
|           | 盲腸           | 所見\検査動物数 | 52 | 13  | 13   | 52   | 52  | 22  | 14   | 51   |
|           |              | アミロイドーシス | 19 | ↑11 | 8    | 11   | 12  | ↑17 | ↑8   | 17   |
|           | 結腸           | 所見\検査動物数 | 52 | 14  | 13   | 51   | 52  | 23  | 14   | 52   |
|           |              | アミロイドーシス | 18 | ↑11 | 6    | ↓8   | 10  | ↑14 | ↑7   | 13   |
|           | 直腸           | 所見\検査動物数 | 51 | 14  | 14   | 52   | 52  | 23  | 15   | 52   |
|           |              | アミロイドーシス | 13 | ↑8  | 2    | 6    | 9   | ↑13 | ↑8   | 13   |
|           | 胆嚢           | 所見\検査動物数 | 51 | 15  | 14   | 52   | 52  | 22  | 16   | 51   |
|           |              | アミロイドーシス | 4  | ↑7  | 2    | 2    | 4   | ↑7  | 2    | 3    |
|           | 膵臓           | 所見\検査動物数 | 52 | 14  | 15   | 52   | 52  | 23  | 16   | 52   |
|           |              | 島細胞過形成   | 12 | ↓0  | 1    | ↓4   | 2   | 1   | 0    | 2    |
|           | 膀胱           | 所見\検査動物数 | 52 | 15  | 15   | 52   | 52  | 23  | 16   | 52   |
|           |              | 拡張       | 5  | 2   | ↑5   | 2    | 1   | 1   | 0    | 0    |
|           |              | アミロイドーシス | 3  | ↑6  | 0    | 2    | 1   | ↑5  | ↑3   | 4    |
|           |              | 単核細胞巢    | 14 | 2   | 2    | 8    | 21  | ↓4  | 3    | 18   |
|           |              | 炎症       | 1  | 0   | 1    | 3    | 1   | 2   | 1    | ↑9   |
|           | 子宮頸部         | 所見\検査動物数 | -  | -   | -    | -    | 51  | 24  | 16   | 51   |
|           |              | アミロイドーシス | -  | -   | -    | -    | 1   | ↑4  | ↑3   | 1    |
|           | 上皮小体         | 所見\検査動物数 | 33 | 7   | 10   | 25   | 30  | 18  | 11   | 32   |
|           |              | アミロイドーシス | 4  | 2   | 2    | 2    | 2   | ↑6  | 3    | 5    |
|           | 副腎髄質         | 所見\検査動物数 | 46 | 13  | 15   | 51   | 51  | 22  | 15   | 46   |
| アミロイドーシス  |              | 9        | ↑9 | 5   | 9    | 10   | ↑12 | ↑7  | 13   |      |
| 大腿骨骨<br>髄 | 所見\検査動物数     | 52       | 14 | 15  | 52   | 52   | 23  | 16  | 52   |      |
|           | 顆粒球生成増加      | 21       | 4  | ↓2  | 27   | 21   | 10  | 3   | 24   |      |
|           | ヘモジデリン沈着     | 4        | 0  | 0   | 3    | 13   | 3   | 3   | ↓2   |      |
| 胸骨骨髄      | 所見\検査動物数     | 49       | 13 | 15  | 51   | 52   | 23  | 17  | 52   |      |
|           | 顆粒球生成増加      | 22       | 4  | 3   | ↑36  | 28   | 7   | ↓3  | 37   |      |
|           | ヘモジデリン沈着     | 12       | 1  | ↓0  | 7    | 23   | ↓2  | ↓0  | ↓10  |      |
|           | 細胞減少         | 0        | ↑2 | 1   | 0    | 1    | 1   | 2   | 1    |      |
| 胸腺        | 所見\検査動物数     | 47       | 14 | 13  | 46   | 50   | 21  | 15  | 49   |      |
|           | アミロイドーシス     | 6        | 5  | ↑5  | 3    | 6    | 6   | 2   | 5    |      |
|           | 退縮/萎縮        | 46       | 13 | 12  | 45   | 47   | 19  | ↓10 | 47   |      |

- : 検査せず。

片側 Fisher 直接確率法 (↓↑ : P < 0.05, ↓↑↑ : P < 0.01)。

(つづく)



表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

| 検査<br>時期                   | 性別          |          | 雄  |     |      |      | 雌   |     |      |      |
|----------------------------|-------------|----------|----|-----|------|------|-----|-----|------|------|
|                            | 投与量 (ppm)   |          | 0  | 100 | 1500 | 3000 | 0   | 100 | 2000 | 4000 |
| 全<br>動<br>物<br>—<br>主<br>群 | 腸間膜リ<br>ンパ節 | 所見\検査動物数 | 50 | 16  | 16   | 49   | 49  | 22  | 18   | 46   |
|                            |             | ヘモジデリン沈着 | 10 | 1   | ↓0   | 8    | 12  | 3   | 4    | 10   |
|                            |             | アミロイドーシス | 23 | ↑13 | 9    | 17   | 10  | ↑16 | 8    | 13   |
|                            |             | リンパ過形成   | 14 | ↓0  | 3    | 10   | 11  | 1   | 1    | 14   |
|                            |             | リンパ萎縮    | 14 | ↑10 | 6    | 8    | 9   | ↑17 | ↑10  | 8    |
|                            | 顎下リン<br>パ節  | 所見\検査動物数 | 51 | 14  | 16   | 51   | 49  | 22  | 16   | 52   |
|                            |             | ヘモジデリン沈着 | 20 | 3   | 7    | 21   | 35  | 13  | ↓6   | 29   |
|                            |             | 形質細胞増加   | 12 | 2   | 3    | 13   | 1   | 3   | 2    | ↑7   |
|                            |             | アミロイドーシス | 9  | ↑7  | 5    | 7    | 6   | ↑10 | ↑6   | 8    |
|                            | 耳下腺         | 所見\検査動物数 | 50 | 14  | 15   | 52   | 52  | 22  | 16   | 51   |
|                            |             | アミロイドーシス | 12 | ↑12 | 5    | ↓5   | 9   | ↑13 | ↑9   | 11   |
|                            |             | 腺房萎縮     | 14 | ↑11 | 5    | 7    | 11  | 9   | ↑9   | 12   |
|                            |             | 単核細胞巢    | 7  | 1   | 1    | ↓1   | 8   | ↓0  | 0    | 4    |
|                            | 顎下腺         | 所見\検査動物数 | 52 | 14  | 15   | 52   | 52  | 23  | 16   | 52   |
|                            |             | アミロイドーシス | 5  | 2   | 2    | 3    | 1   | ↑4  | 1    | 0    |
|                            |             | 単核細胞巢    | 12 | 2   | ↓0   | 11   | 12  | 2   | 1    | 9    |
|                            |             | 炎症       | 14 | 2   | 4    | ↓6   | 9   | 4   | 4    | 7    |
|                            | ハーダー<br>腺   | 所見\検査動物数 | 52 | 33  | 34   | 52   | 52  | 41  | 36   | 52   |
|                            |             | 単核細胞巢    | 14 | 5   | 7    | ↓3   | 14  | ↓4  | 9    | 10   |
|                            | 乳腺          | 所見\検査動物数 | 52 | 13  | 14   | 52   | 51  | 24  | 14   | 51   |
| 分泌                         |             | 0        | 0  | 0   | 0    | 17   | 9   | 4   | ↓6   |      |
| アミロイドーシス                   |             | 5        | 3  | 1   | 3    | 5    | ↑12 | ↑7  | 8    |      |
| 腺萎縮                        |             | 1        | 1  | 0   | 0    | 8    | ↑9  | ↑6  | 9    |      |
| 皮膚/皮<br>下織                 | 所見\検査動物数    | 52       | 21 | 18  | 51   | 52   | 25  | 20  | 52   |      |
|                            | 付属器萎縮       | 14       | 8  | 5   | 9    | 7    | 8   | ↑7  | 8    |      |
|                            | 浮腫          | 4        | ↑6 | 0   | 2    | 1    | ↑4  | 3   | 0    |      |
|                            | 皮膚炎症        | 8        | 1  | 3   | 4    | 0    | ↑6  | 1   | 3    |      |
| 骨格筋                        | 所見\検査動物数    | 52       | 14 | 15  | 52   | 52   | 23  | 16  | 52   |      |
|                            | 筋線維変性       | 0        | ↑5 | 1   | 4    | 1    | 3   | ↑3  | 2    |      |
| 関節                         | 所見\検査動物数    | 52       | 14 | 15  | 52   | 52   | 23  | 16  | 52   |      |
|                            | 関節炎         | 14       | 7  | 3   | 13   | 19   | ↓1  | 2   | 12   |      |

—: 検査せず。

片側 Fisher 直接確率法 (↓↑:  $P < 0.05$ , ↓↑:  $P < 0.01$ )。

表2 (腫瘍性病変)

| 検査時期          | 性別              |               | 雄        |     |      |      | 雌  |     |      |      |
|---------------|-----------------|---------------|----------|-----|------|------|----|-----|------|------|
|               | 投与量 (ppm)       |               | 0        | 100 | 1500 | 3000 | 0  | 100 | 2000 | 4000 |
| 途中死亡<br>衛星群   | 肺               | 所見\検査動物数      | 1        | 0   | 0    | 0    | 0  | 2   | 1    | 5    |
|               |                 | 肺胞/細気管支腺腫 (B) | 0        | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 1    |
| 衛星群           | 血液系             | 所見\検査動物数      | 1        | 0   | 0    | 0    | 0  | 2   | 1    | 5    |
|               |                 | 悪性リンパ腫 (M)    | 0        | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 2    |
| 52週<br>衛星群    | 肺               | 所見\検査動物数      | 11       | 1   | 1    | 12   | 12 | 0   | 0    | 7    |
|               |                 | 肺胞/細気管支腺腫 (B) | 0        | 0   | 1    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|               |                 | 肺胞/細気管支癌 (M)  | 0        | 1   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|               | 肝臓              | 所見\検査動物数      | 11       | 12  | 12   | 12   | 12 | 10  | 11   | 7    |
|               |                 | 肝細胞腺腫 (B)     | 1        | 1   | 2    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|               | 卵巣              | 所見\検査動物数      | -        | -   | -    | -    | 12 | 5   | 3    | 7    |
|               |                 | 囊腺腫 (B)       | -        | -   | -    | -    | 0  | 2   | 0    | 0    |
|               | 血液系             | 所見\検査動物数      | 11       | 1   | 0    | 12   | 12 | 0   | 0    | 7    |
|               |                 | 悪性リンパ腫 (M)    | 0        | 1   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|               | 胸腺              | 所見\検査動物数      | 10       | 0   | 1    | 9    | 12 | 0   | 0    | 7    |
|               |                 | 良性リンパ性胸腺腫 (B) | 0        | 0   | 1    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|               | 途中死亡・切迫屠殺<br>主群 | 肺             | 所見\検査動物数 | 23  | 14   | 15   | 15 | 15  | 23   | 16   |
| 肺胞/細気管支腺腫 (B) |                 |               | 0        | 1   | 0    | 0    | 1  | 1   | 2    | 0    |
| 肺胞/細気管支癌 (M)  |                 |               | 2        | 0   | 0    | 0    | 0  | 1   | 0    | 1    |
| 十二指腸          |                 | 所見\検査動物数      | 23       | 14  | 13   | 15   | 15 | 22  | 15   | 18   |
|               |                 | 腺腫 (B)        | 1        | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
| 回腸            |                 | 所見\検査動物数      | 22       | 14  | 14   | 14   | 14 | 21  | 14   | 18   |
|               |                 | 腺腫 (B)        | 0        | 1   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
| 肝臓            |                 | 所見\検査動物数      | 23       | 14  | 15   | 15   | 15 | 23  | 15   | 18   |
|               |                 | 肝細胞腺腫 (B)     | 2        | 0   | 1    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
| 脾臓            |                 | 所見\検査動物数      | 23       | 14  | 15   | 15   | 15 | 23  | 16   | 18   |
|               |                 | 骨肉腫 (M)       | 0        | 0   | 1    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
| 卵巣            |                 | 所見\検査動物数      | -        | -   | -    | -    | 15 | 23  | 16   | 18   |
|               | 血管腫 (B)         | -             | -        | -   | -    | 0    | 1  | 0   | 0    |      |
|               | 間質細胞腫 (B)       | -             | -        | -   | -    | 0    | 0  | 1   | 0    |      |
| 子宮            | 所見\検査動物数        | -             | -        | -   | -    | 15   | 23 | 16  | 18   |      |
|               | 血管腫 (B)         | -             | -        | -   | -    | 0    | 0  | 1   | 0    |      |
|               | 悪性神経鞘腫 (M)      | -             | -        | -   | -    | 0    | 1  | 0   | 0    |      |
| 下垂体           | 所見\検査動物数        | 23            | 14       | 15  | 15   | 14   | 21 | 16  | 15   |      |
|               | 腺腫：中間葉 (B)      | 1             | 0        | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    |      |
| 副腎            | 所見\検査動物数        | 23            | 14       | 15  | 15   | 15   | 23 | 15  | 18   |      |
|               | A型細胞腺腫 (B)      | 1             | 0        | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    |      |

- : 検査せず。

衛星群と主群の全動物および途中死亡・切迫殺動物について片側 Fisher 直接確率法を行ったが、有意差は認められなかった。

注) (B) : 良性腫瘍  
(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

表2〔腫瘍性病変〕(つづき)

| 検査時期        | 性別         |               | 雄  |     |      |      | 雌  |     |      |      |
|-------------|------------|---------------|----|-----|------|------|----|-----|------|------|
|             | 投与量 (ppm)  |               | 0  | 100 | 1500 | 3000 | 0  | 100 | 2000 | 4000 |
| 途中死亡・切迫殺し主群 | 血液系        | 所見\検査動物数      | 23 | 14  | 15   | 15   | 15 | 23  | 16   | 18   |
|             |            | 組織球性肉腫 (M)    | 1  | 0   | 0    | 0    | 2  | 0   | 2    | 1    |
|             |            | 悪性リンパ腫 (M)    | 1  | 1   | 1    | 1    | 1  | 4   | 2    | 3    |
|             | 腸間膜リンパ節    | 所見\検査動物数      | 21 | 14  | 13   | 13   | 12 | 22  | 14   | 14   |
|             |            | 血管腫 (B)       | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|             | ハーダー腺      | 所見\検査動物数      | 23 | 14  | 15   | 15   | 15 | 23  | 16   | 18   |
|             |            | 腺腫 (B)        | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 1   | 0    | 0    |
|             | 皮膚/皮下織     | 所見\検査動物数      | 23 | 14  | 15   | 14   | 15 | 23  | 16   | 18   |
|             |            | 血管腫 (B)       | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 1    | 0    |
| 骨肉腫 (M)     |            | 0             | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0   | 0    |      |
| 最終屠殺し主群     | 肺          | 所見\検査動物数      | 29 | 4   | 1    | 37   | 37 | 0   | 1    | 34   |
|             |            | 肺胞/細気管支腺腫 (B) | 5  | 1   | 0    | 3    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|             |            | 肺胞/細気管支癌 (M)  | 3  | 2   | 0    | 1    | 1  | 0   | 1    | 0    |
|             | 十二指腸       | 所見\検査動物数      | 29 | 0   | 0    | 37   | 37 | 0   | 0    | 34   |
|             |            | 腺腫 (B)        | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|             | 肝臓         | 所見\検査動物数      | 29 | 38  | 37   | 37   | 37 | 28  | 36   | 34   |
|             |            | 肝細胞腺腫 (B)     | 2  | 5   | 8    | 5    | 1  | 0   | 0    | 1    |
|             |            | 肝細胞癌 (M)      | 0  | 1   | 2    | 2    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|             | 精巣         | 所見\検査動物数      | 29 | 0   | 0    | 37   | —  | —   | —    | —    |
|             |            | ライディツヒ細胞腫 (B) | 1  | 0   | 0    | 0    | —  | —   | —    | —    |
|             | 前立腺        | 所見\検査動物数      | 29 | 0   | 0    | 37   | —  | —   | —    | —    |
|             |            | 腺腫 (B)        | 1  | 0   | 0    | 0    | —  | —   | —    | —    |
|             | 卵巢         | 所見\検査動物数      | —  | —   | —    | —    | 37 | 11  | 21   | 34   |
|             |            | 血管腫 (B)       | —  | —   | —    | —    | 1  | 0   | 1    | 0    |
|             |            | 良性顆粒膜細胞腫 (B)  | —  | —   | —    | —    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|             |            | 黄体腫 (B)       | —  | —   | —    | —    | 0  | 1   | 0    | 1    |
|             |            | 囊腺腫 (B)       | —  | —   | —    | —    | 3  | 0   | 1    | 1    |
|             |            | 悪性顆粒膜細胞腫 (M)  | —  | —   | —    | —    | 0  | 0   | 1    | 0    |
|             | 子宮         | 所見\検査動物数      | —  | —   | —    | —    | 37 | 18  | 16   | 34   |
|             |            | 子宮内膜ポリープ (B)  | —  | —   | —    | —    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|             |            | 間質ポリープ (B)    | —  | —   | —    | —    | 1  | 0   | 1    | 0    |
|             |            | 平滑筋腫 (B)      | —  | —   | —    | —    | 1  | 0   | 0    | 2    |
|             |            | 平滑筋肉腫 (M)     | —  | —   | —    | —    | 0  | 1   | 1    | 0    |
|             | 子宮頸部       | 所見\検査動物数      | —  | —   | —    | —    | 36 | 1   | 0    | 33   |
|             |            | 平滑筋腫 (B)      | —  | —   | —    | —    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|             |            | 間質肉腫 (M)      | —  | —   | —    | —    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|             | 副腎         | 所見\検査動物数      | 29 | 0   | 0    | 37   | 37 | 0   | 0    | 34   |
| A型細胞腺腫 (B)  |            | 1             | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    |      |
| 血液系         | 所見\検査動物数   | 29            | 0  | 1   | 37   | 37   | 1  | 2   | 34   |      |
|             | 組織球性肉腫 (M) | 0             | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 1   | 1    |      |
|             | 悪性リンパ腫 (M) | 1             | 0  | 1   | 1    | 3    | 1  | 1   | 0    |      |

—: 検査せず。

衛星群と主群の全動物および途中死亡・切迫殺動物について片側 Fisher 直接確率法を行ったが、有意差は認められなかった。

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

表2 (腫瘍性病変) (つづき)

| 検査<br>時期       | 性 別          |               | 雄        |     |      |      | 雌  |     |      |      |
|----------------|--------------|---------------|----------|-----|------|------|----|-----|------|------|
|                | 投 与 量 (ppm)  |               | 0        | 100 | 1500 | 3000 | 0  | 100 | 2000 | 4000 |
| 最終<br>屠殺<br>主群 | 胸腺           | 所見\検査動物数      | 28       | 1   | 0    | 34   | 36 | 1   | 3    | 34   |
|                |              | 良性リンパ性胸腺腫 (B) | 0        | 0   | 0    | 0    | 2  | 1   | 2    | 0    |
|                | ハーダー<br>腺    | 所見\検査動物数      | 29       | 19  | 19   | 37   | 37 | 18  | 20   | 34   |
|                |              | 腺腫 (B)        | 4        | 0   | 5    | 1    | 1  | 1   | 0    | 0    |
|                | 乳腺           | 所見\検査動物数      | 29       | 0   | 0    | 37   | 37 | 1   | 0    | 34   |
|                |              | 腺癌 (M)        | 0        | 0   | 0    | 0    | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                | 皮膚/皮<br>下織   | 所見\検査動物数      | 29       | 7   | 3    | 37   | 37 | 2   | 4    | 34   |
|                |              | 乳頭腫 (B)       | 0        | 1   | 1    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                |              | 肉腫 NOS (M)    | 0        | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 1    | 0    |
|                | 骨            | 所見\検査動物数      | 0        | 0   | 1    | 0    | 1  | 1   | 0    | 0    |
|                |              | 骨腫 (B)        | 0        | 0   | 0    | 0    | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                | 胸骨           | 所見\検査動物数      | 26       | 0   | 0    | 36   | 37 | 0   | 1    | 34   |
|                |              | 骨腫 (B)        | 1        | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                | 全動物<br>主群    | 肺             | 所見\検査動物数 | 52  | 18   | 16   | 52 | 52  | 23   | 17   |
| 肺胞/細気管支腺腫 (B)  |              |               | 5        | 2   | 0    | 3    | 1  | 1   | 2    | 1    |
| 肺胞/細気管支癌 (M)   |              |               | 5        | 2   | 0    | 1    | 1  | 1   | 1    | 1    |
| 十二指腸           |              | 所見\検査動物数      | 52       | 14  | 13   | 52   | 52 | 22  | 15   | 52   |
|                |              | 腺腫 (B)        | 1        | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    | 0    |
| 回腸             |              | 所見\検査動物数      | 51       | 14  | 14   | 51   | 51 | 21  | 14   | 52   |
|                |              | 腺腫 (B)        | 0        | 1   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
| 肝臓             |              | 所見\検査動物数      | 52       | 52  | 52   | 52   | 52 | 51  | 51   | 52   |
|                |              | 肝細胞腺腫 (B)     | 4        | 5   | 9    | 5    | 1  | 0   | 0    | 1    |
|                |              | 肝細胞癌 (M)      | 0        | 1   | 2    | 2    | 0  | 0   | 0    | 0    |
| 膵臓             |              | 所見\検査動物数      | 52       | 14  | 15   | 52   | 52 | 23  | 16   | 52   |
|                |              | 骨肉腫 (M)       | 0        | 0   | 1    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
| 精巣             |              | 所見\検査動物数      | 52       | 14  | 15   | 52   | -  | -   | -    | -    |
|                |              | ライディッヒ細胞腫 (B) | 1        | 0   | 0    | 0    | -  | -   | -    | -    |
| 前立腺            |              | 所見\検査動物数      | 52       | 14  | 15   | 52   | -  | -   | -    | -    |
|                |              | 腺腫 (B)        | 1        | 0   | 0    | 0    | -  | -   | -    | -    |
| 卵巣             |              | 所見\検査動物数      | -        | -   | -    | -    | 52 | 34  | 37   | 52   |
|                |              | 血管腫 (B)       | -        | -   | -    | -    | 1  | 1   | 1    | 0    |
|                | 良性顆粒膜細胞腫 (B) | -             | -        | -   | -    | 0    | 0  | 0   | 1    |      |
|                | 間質細胞腫 (B)    | -             | -        | -   | -    | 0    | 0  | 1   | 0    |      |
|                | 黄体腫 (B)      | -             | -        | -   | -    | 0    | 1  | 0   | 1    |      |
|                | 嚢腺腫 (B)      | -             | -        | -   | -    | 3    | 0  | 1   | 1    |      |
| 悪性顆粒膜細胞腫 (M)   | -            | -             | -        | -   | 0    | 0    | 1  | 0   |      |      |

- : 検査せず。

衛星群と主群の全動物および途中死亡・切迫殺動物について片側 Fisher 直接確率法を行ったが、有意差は認められなかった。

注) (B) : 良性腫瘍  
(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

表2 [腫瘍性病変] (つづき)

| 検査<br>時期    | 性 別         |               | 雄  |     |      |      | 雌  |     |      |      |
|-------------|-------------|---------------|----|-----|------|------|----|-----|------|------|
|             | 投 与 量 (ppm) |               | 0  | 100 | 1500 | 3000 | 0  | 100 | 2000 | 4000 |
| 全<br>動<br>物 | 子宮          | 所見\検査動物数      | -  | -   | -    | -    | 52 | 41  | 32   | 52   |
|             |             | 子宮内膜ポリープ (B)  | -  | -   | -    | -    | 0  | 0   | 0    | 1    |
|             |             | 間質ポリープ (B)    | -  | -   | -    | -    | 1  | 0   | 1    | 0    |
|             |             | 血管腫 (B)       | -  | -   | -    | -    | 0  | 0   | 1    | 0    |
|             |             | 平滑筋腫 (B)      | -  | -   | -    | -    | 1  | 0   | 0    | 2    |
|             |             | 平滑筋肉腫 (M)     | -  | -   | -    | -    | 0  | 1   | 1    | 0    |
|             |             | 悪性神経鞘腫 (M)    | -  | -   | -    | -    | 0  | 1   | 0    | 0    |
|             | 子宮頸部        | 所見\検査動物数      | -  | -   | -    | -    | 51 | 24  | 16   | 51   |
|             |             | 平滑筋腫 (B)      | -  | -   | -    | -    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|             |             | 間質肉腫 (M)      | -  | -   | -    | -    | 1  | 0   | 0    | 0    |
|             | 下垂体         | 所見\検査動物数      | 52 | 15  | 15   | 52   | 51 | 22  | 16   | 49   |
|             |             | 腺腫：中間葉 (B)    | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|             | 副腎          | 所見\検査動物数      | 52 | 14  | 15   | 52   | 52 | 23  | 15   | 52   |
|             |             | A型細胞腺腫 (B)    | 2  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|             | 血液系         | 所見\検査動物数      | 52 | 14  | 16   | 52   | 52 | 24  | 18   | 52   |
|             |             | 組織球性肉腫 (M)    | 1  | 0   | 0    | 0    | 3  | 0   | 3    | 2    |
|             |             | 悪性リンパ腫 (M)    | 2  | 1   | 2    | 2    | 4  | 5   | 3    | 3    |
|             | 胸腺          | 所見\検査動物数      | 47 | 14  | 13   | 46   | 50 | 21  | 15   | 49   |
|             |             | 良性リンパ性胸腺腫 (B) | 0  | 0   | 0    | 0    | 2  | 1   | 2    | 0    |
|             | 腸間膜リンパ節     | 所見\検査動物数      | 50 | 16  | 16   | 49   | 49 | 22  | 18   | 46   |
|             |             | 血管腫 (B)       | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|             | ハーダー腺       | 所見\検査動物数      | 52 | 33  | 34   | 52   | 52 | 41  | 36   | 52   |
|             |             | 腺腫 (B)        | 4  | 0   | 6    | 1    | 1  | 2   | 0    | 0    |
|             | 乳腺          | 所見\検査動物数      | 52 | 13  | 14   | 52   | 51 | 24  | 14   | 51   |
|             |             | 腺癌 (M)        | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 1   | 0    | 0    |
|             | 皮膚/皮下織      | 所見\検査動物数      | 52 | 21  | 18   | 51   | 52 | 25  | 20   | 52   |
|             |             | 血管腫 (B)       | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 1    | 0    |
|             |             | 乳頭腫 (B)       | 0  | 1   | 1    | 0    | 0  | 0   | 0    | 0    |
|             |             | 肉腫 NOS (M)    | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 1    | 0    |
|             |             | 骨肉腫 (M)       | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0   | 0    | 0    |
| 骨           | 所見\検査動物数    | 0             | 0  | 1   | 0    | 1    | 2  | 0   | 0    |      |
|             | 骨腫 (B)      | 0             | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0   | 0    |      |
| 胸骨          | 所見\検査動物数    | 49            | 13 | 15  | 51   | 52   | 22 | 17  | 52   |      |
|             | 骨腫 (B)      | 1             | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0    |      |
| 合<br>計      | 検査動物数       |               | 64 | 64  | 64   | 64   | 64 | 64  | 64   |      |
|             | 腫瘍数         | 良性            | 21 | 11  | 21   | 11   | 13 | 9   | 10   | 9    |
|             |             | 悪性            | 8  | 6   | 5    | 6    | 9  | 9   | 10   | 8    |
|             | 腫瘍総数        |               | 29 | 17  | 26   | 17   | 22 | 18  | 20   | 17   |
|             | 担腫瘍動物数      | 良性            | 19 | 10  | 19   | 10   | 10 | 9   | 9    | 9    |
|             |             | 悪性            | 8  | 6   | 5    | 6    | 9  | 8   | 9    | 8    |
| 担腫瘍動物総数     |             | 25            | 16 | 22  | 14   | 16   | 16 | 18  | 16   |      |

- : 検査せず。

衛星群と主群の全動物および途中死亡・切迫殺動物について片側 Fisher 直接確率法を行ったが、有意差は認められなかった。

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

(3) フェンピラザミン原体のイヌを用いたカプセル投与による1年間反復経口投与毒性試験 (資料 8-3)

試験機関：株式会社イナリサーチ  
[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

検体：フェンピラザミン原体

検体純度：

供試動物：ビーグル犬 (TOYO ビーグル)、1群雌雄各4匹、投与開始時7~8ヵ月齢、  
投与開始時体重；雄 9.06~11.50 kg、雌 8.88~10.96 kg

投与期間：52週間 (364日間)

雄 (2007年9月4日~2008年9月1日)、雌 (2007年9月5日~2008年9月2日)

投与方法：検体をゼラチンカプセルに充填し、5、25および100 mg/kg/日の投与量で1日1回52週間にわたって経口投与した。対照群には同様の方法で100 mg/kg群と同じ個数の空カプセルを与えた。検体のカプセルへの充填は少なくとも1週間に1回の頻度で行った。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を1日2回観察した。

一般状態観察では、投与期間中、いずれの動物においても、投与に関連した異常は認められなかった。試験終了時の死亡率を下表に示す。

| 投与量 (ng/kg/日) |   | 0 | 5 | 25 | 100 |
|---------------|---|---|---|----|-----|
| 死亡率 (%)       | 雄 | 0 | 0 | 0  | 0   |
|               | 雌 | 0 | 0 | 0  | 0   |

試験期間中、死亡は認められなかった。

詳細な状態観察；詳細な状態観察を週1回、以下の項目についてケージサイドおよびケージから取り出してテーブル上で行った。

外観（被毛、皮膚、可視粘膜、分泌物）

姿勢／体位

自律神経系機能（流涙量、流涎量、立毛、瞳孔径、呼吸、排泄物の量および状態）

歩行状態

取り扱いの容易さ

覚醒状態

神経系（振戦、痙攣、筋緊張状態）

攻撃性

常同行動（くびふり、ピヴォティングなど）

異常行動（自咬、異常発声など）

刺激に対する反射（瞳孔、眼瞼および耳介反射）

詳細な状態観察では、投与期間中、いずれの動物においても、投与に関連した異常は認められなかった。

体重変化；投与開始7日前から投与期間終了時まで週1回（投与開始日を含む）、全動物の体重を測定した。

100 mg/kg 群の雄1例において、投与期間中、体重減少あるいは体重増加抑制が認められた。雌では、体重に投与に関連した影響は認められなかった。

対照群といずれの投与群の間においても、群平均体重および体重増加量に統計学的有意差は認められなかった（Dunnett's 検定、 $p < 0.05$ ）。

摂餌量；投与開始7日前から投与期間終了時まで、全動物の摂餌量を毎日測定し、各動物について1週間毎の平均摂餌量を計算した。

いずれの動物においても、摂餌量に特記すべき変化は認められなかった。対照群といずれの投与群の間においても、群平均摂餌量に統計学的有意差は認められなかった（Dunnett's 検定、 $p < 0.05$ ）。

飲水量；投与前に1回、その後は月1回、1日当たりの飲水量を測定した。

いずれの動物においても、飲水量に特記すべき変化は認められなかった。対照群といずれの投与群の間においても、群平均飲水量に統計学的有意差は認められなかった（Dunnett's 検定、 $p < 0.05$ ）。

血液学的検査；投与前、投与13、26、39および52週時に全動物を対象として、前肢静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球血色素量、平均赤

血球容積、平均赤血球血色素濃度、網状赤血球（百分率、絶対値）、血小板数、白血球数、白血球分類（百分率、絶対値）、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、フィブリノーゲン

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す。

| 検査項目       | 検査時期<br>(週) | 雄             |      |      | 雌   |     |      |     |
|------------|-------------|---------------|------|------|-----|-----|------|-----|
|            |             | 投与量 (mg/kg/日) |      |      |     |     |      |     |
|            |             | 5             | 25   | 100  | 5   | 25  | 100  |     |
| 平均赤血球容積    | 52          | 100           | 102  | ↑105 | 100 | 100 | 100  |     |
| 平均赤血球血色素濃度 | 52          | 99            | 99   | ↓97  | 99  | 99  | 98   |     |
| 血小板数       | 13          | 117           | 115  | 131  | 119 | 114 | ↑151 |     |
|            | 26          | 123           | 125  | 129  | 115 | 111 | ↑140 |     |
|            | 39          | 120           | 112  | 123  | 118 | 113 | 137  |     |
|            | 52          | 118           | 111  | 125  | 123 | 110 | ↑144 |     |
| 白血球分類      | 好中球比        | 52            | 94   | 107  | 99  | 118 | ↑125 | 120 |
|            | 好中球数        | 13            | 110  | ↑147 | 121 | 107 | 133  | 121 |
|            | 好酸球比        | 39            | 84   | 125  | 63  | 68  | 66   | ↓39 |
|            | 大型非染色球比     | 39            | ↑167 | 100  | 100 | 67  | ↑167 | 100 |

対照群との有意差検定はDunnnett 検定あるいはSteel 検定を用いて行った。

Dunnnett 検定    ↑↓: 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 とした場合の値を表したものの。

いずれの動物のいずれの血液学的検査の項目にも、投与に関連した変化は認められなかった。

100 mg/kg 群の雄において、52 週目に平均赤血球容積の統計学的に有意な高値、平均赤血球血色素濃度の統計学的に有意な低値が認められたが、軽度の変化で、赤血球数、ヘモグロビン量あるいはヘマトクリット値に影響が認められなかったことから、毒性学的意義のないものと考えられた。また、100 mg/kg 群の雌において、13、26、39 および 52 週目に、血小板数の統計学的に有意な高値あるいは高値傾向が認められたが、軽度の変化であり、投与が進むにつれて悪化する傾向もなく、また、病理組織学的検査において血小板数の増加と関連すると考えられる出血性の変化が認められなかったことから、毒性学的意義のないものと考えられた。その他の項目においても、対照群と比較して、統計学的に有意な変化が散発的に観察されたが、軽度の変化であること、投与前の値と同程度であること、あるいは用量反応性が認められないことから、投与に関連したものではないと考えられた。



【申請者注】

好酸球比について

100mg/kg 群の雌で 39 週に認められた好酸球比の減少は、52 週では認められない一過性の変化であったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

血液生化学検査；投与前、投与 13、26、39 および 52 週時に全動物を対象として、前肢静脈から血液を採取し、得られた血清を用いて、以下の項目の測定を行った。

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、アルカリ性ホスファターゼ、乳酸脱水素酵素、クレアチンキナーゼ、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ、グルコース、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、無機リン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、クロライド、総蛋白、蛋白分画、アルブミン/グロブリン比

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目および投与の影響が認められた項目を次表に示す。

| 検査項目         | 検査時期<br>(週)      | 雄             |       |       | 雌     |     |       |       |
|--------------|------------------|---------------|-------|-------|-------|-----|-------|-------|
|              |                  | 投与量 (mg/kg/日) |       |       |       |     |       |       |
|              |                  | 5             | 25    | 100   | 5     | 25  | 100   |       |
| アルカリ性ホスファターゼ | 投与前              | 120           | 114   | 107   | 111   | 97  | 85    |       |
|              | 13               | 98            | 114   | 150   | 116   | 96  | 110   |       |
|              | 26               | 103           | 135   | 169   | 142   | 119 | 153   |       |
|              | 39               | 105           | 116   | ↑227* | 130   | 100 | 122   |       |
|              | 52               | 103           | 126   | 209   | 122   | 111 | 162   |       |
| 乳酸脱水素酵素      | 投与前              | 117           | 96    | 71    | 116   | 97  | ↑172* |       |
|              | 39               | 124           | 124   | 117   | 119   | 125 | ↑136* |       |
| グルコース        | 39               | 100           | 114   | 109   | ↓ 88* | 98  | 96    |       |
|              | 52               | 110           | 119   | 117   | ↓ 91* | 101 | 100   |       |
| ナトリウム        | 39               | 101           | 101   | ↑102* | 100   | 99  | 100   |       |
| カリウム         | 13               | 95            | ↓ 90* | ↓ 87* | 104   | 98  | 96    |       |
| クロライド        | 39               | 101           | ↑103* | ↑102* | 101   | 101 | 101   |       |
|              | 52               | ↑102*         | ↑103* | ↑103* | 100   | 101 | 101   |       |
| 総蛋白          | 投与前              | 93            | 95    | 93    | 101   | 102 | 107   |       |
|              | 13               | 94            | 93    | ↓ 88* | 99    | 96  | 100   |       |
|              | 39               | 95            | 91    | ↓ 87* | 98    | 97  | 101   |       |
|              | 52               | 91            | ↓ 87* | ↓ 86* | 100   | 97  | 100   |       |
| 蛋白分画         | アルブミン            | 13            | 101   | 94    | ↓ 86* | 95  | 98    | 101   |
|              |                  | 26            | 100   | 94    | ↓ 88* | 103 | 102   | 102   |
|              | β-グロブリン          | 投与前           | ↓ 66* | 80    | 75    | 97  | 86    | 102   |
|              |                  | 39            | 83    | 81    | ↓ 76* | 94  | 94    | 108   |
|              |                  | 52            | ↓ 74* | ↓ 75* | ↓ 70* | 96  | 100   | 108   |
|              | γ-グロブリン          | 投与前           | ↓ 67* | 74    | 70    | 98  | 104   | 124   |
|              |                  | 26            | 78    | 82    | 91    | 111 | 105   | ↑130* |
|              |                  | 39            | 80    | ↓ 75* | 81    | 105 | 102   | 118   |
|              | アルブミン/<br>グロブリン比 | 投与前           | ↑146* | 131   | 129   | 96  | 120   | 108   |
| 52           |                  | ↑119*         | ↑117* | 111   | 95    | 101 | 92    |       |

対照群との有意差検定はDunnett 検定あるいはSteel 検定を用いて行った。

\*: Dunnett 検定    ↑↓: P < 0.05,    ↑↓: P < 0.01

§: Steel 検定    ↓: P < 0.05

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

対照群と比較して、100 mg/kg 群の雄において、アルカリ性ホスファターゼの統計学的に有意な高値が 39 週目に認められた。個体別値では、アルカリ性ホスファターゼの高値は 100 mg/kg 群の雄 1 例において 39 週目に、また、100 mg/kg 群の別の雄 1 例においても 26~52 週目に認められた。100 mg/kg 群の雌 1 例では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよびクレアチニンキナーゼの高値が 52 週目に認められたが、39 週目まではこれらの項目に明らかな変化はな

く、また、肝臓、心臓あるいは骨格筋に関連する病理組織学的病変が認められないことから、これらの高値は偶発的なものと考えられた。

その他の項目においても、対照群と比較して、統計学的に有意な変化が散発的に観察された。しかし、雄の投与群において認められたクロライドの高値 [114.0 ~ 117.8 mEq/L (個別値)] は対照群動物において投与期間を通じて認められた変動の範囲内 [111.5 ~ 118.1 mEq/L (個別値)] であることから軽度な変化であり、検体投与に起因した変化ではないと考えられた。また、雄の投与群において認められた総蛋白の低値は、上表に示す通り各投与群の投与前の値が対照群の投与前の値と比較し低値傾向を示していることから、各投与群の投与前値と比較すると極めて軽微であると考えられた。更に、雄の投与群に認められたβ-グロブリンの低値も、上表に示す通り投与群で投与前から対照群と比較し低値を示していたことに起因すると考えられ、投与群の投与前の値と比較し同程度の変動範囲内であることから、検体投与に起因した変化ではないと考えられた。そのほかの項目においても上記同様に軽度な変化であること、投与前の値と同程度であること、一過性のものであること、あるいは用量反応性がないこと、または、各変動と関連する病理組織学的病変が認められないことから、投与に関連した毒性影響ではないと考えられた。

【申請者注】

対照群と比較して認められた雄の総蛋白の低値は検体投与との関連性はないものと考えられたが、これは本試験より高い用量 (150 mg/kg) を投与した「フェンピラザミン原体のイヌを用いた飼料混入カプセル投与による3ヵ月間反復経口投与毒性試験 (投与量: 0, 25, 50, 150 mg/kg)」において総蛋白に投与の影響が認められなかったことから支持されるものと考えられた。

尿検査; 投与前、投与 13、26、39 および 52 週時に全動物から採取した新鮮尿 (投与直後から4時間後まで) および蓄尿 (投与後 24 時間) について、以下の項目を検査した。

蓄尿; 尿量、色調、比重、ナトリウム、カリウム、クロライド

新鮮尿; pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

| 検査項目  | 検査時期<br>(週) | 雄             |     |     | 雌   |     |     |
|-------|-------------|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|
|       |             | 投与量 (mg/kg/日) |     |     |     |     |     |
|       |             | 5             | 25  | 100 | 5   | 25  | 100 |
| 比重    | 39          | 99            | 100 | 100 | ↓98 | 99  | 99  |
| カリウム  | 投与前         | ↓74           | 81  | 76  | 102 | 104 | 112 |
|       | 13          | 80            | ↓73 | ↓76 | 96  | 101 | 110 |
|       | 26          | ↓76           | 85  | ↓78 | 106 | 93  | 111 |
| クロライド | 26          | ↓64           | ↓69 | ↓59 | 127 | 87  | 136 |

対照群との有意差検定は Dunnett 検定あるいは Steel 検定を用いて行った。  
Dunnett 検定 ↓: 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 とした場合の値を表したものを。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

一部の項目において、対照群と比較して統計学的に有意な変化が散発的に認められたが、軽度の変化であること、投与前の値と同程度であること、あるいは用量反応性がないことから、投与に関連したものではないと考えられた。

また、投与群の雄の尿沈渣に白血球 (+) が認められたが、投与前にも認められたこと、また、対照群においても認められたことから、投与に関連したものではないと考えられた。

【申請者注】

対照群と比較して雄のクロライドの有意な低値が 26 週目の 5、25 および 100 mg/kg 群の雄において認められたが、下表に示す通り各投与群の投与前の値と比較すると変化はなく、対照群が 26 週目において一過性に高値を示したことに起因するものであり、当該変化は投与に関連したものではないと考えられた。

投与前および投与 26 週目における雄クロライドの 1 日排泄量

| 検査項目             | 検査時期<br>(週) | 雄             |       |       |       |
|------------------|-------------|---------------|-------|-------|-------|
|                  |             | 投与量 (mg/kg/日) |       |       |       |
|                  |             | 0             | 5     | 25    | 100   |
| クロライド<br>(mEq/日) | 投与前         | 19.6          | 18.3  | 18.3  | 17.2  |
|                  | 26          | 33.5          | ↓21.5 | ↓23.0 | ↓19.9 |

対照群との有意差検定は Dunnett 検定を用いて行った。  
Dunnett 検定 ↓: P < 0.05、 ↓↓: P < 0.01

眼科学的検査；試験開始前、投与 13、26、39 および 52 週時に全動物を対象として、検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量；投与期間終了時（最終投与の翌日）に、全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）<sup>a)</sup>、顎下腺、胸腺、肺<sup>a)</sup>、心臓、肝臓（胆汁を除去した胆嚢を含む）、脾臓、膵臓、副腎<sup>a)</sup>、腎臓<sup>a)</sup>、精巣<sup>a)</sup>、精巣上体<sup>a)</sup>、前立腺、卵巣<sup>a)</sup>および子宮  
a) 左右の臓器を別々に測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別            |      | 雄    |     |      | 雌   |     |     |   |
|---------------|------|------|-----|------|-----|-----|-----|---|
| 投与量 (mg/kg/日) |      | 5    | 25  | 100  | 5   | 25  | 100 |   |
| 体重            |      | 103  | 102 | 105  | 96  | 95  | 98  |   |
| 肝臓            | 重量   | 101  | 98  | ↑114 | 99  | 101 | 106 |   |
|               | 対体重比 | 98   | 97  | 109  | 103 | 107 | 110 |   |
| 精巣            | 左側   | 重量   | 82  | 78   | 80  | —   | —   | — |
|               |      | 対体重比 | 80  | 78   | ↓77 | —   | —   | — |
|               | 右側   | 重量   | 80  | ↓76  | ↓73 | —   | —   | — |
|               |      | 対体重比 | ↓78 | ↓76  | ↓71 | —   | —   | — |
| 精巣上体<br>(右側)  | 重量   | 97   | 79  | 94   | —   | —   | —   |   |
|               | 対体重比 | 94   | ↓78 | 90   | —   | —   | —   |   |

対照群との有意差検定はDunnett検定あるいはSteel検定を用いて行った。

Dunnett検定 ↓: 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とした場合の値を表したもの。

対照群と比較して、100 mg/kg 群の雄において、肝臓の重量に統計学的に有意な増加が認められた。しかし、この変化は薬物代謝酵素の誘導に関連した適応性変化であり、毒性影響ではないと考えられた（病理組織学的検査参照）。

投与群全般で、精巣の重量および対体重比に統計学的に有意な減少あるいは減少傾向が認められたが、軽度の変化で、関連する病理組織学的病変が認められないこと、また、その他のいずれの生殖器においても投与に関連した影響が認められないことから、投与に関連したものではないと考えられた。また、25 mg/kg 群において、精巣上体の対体重比に統計学的に有意な減少が認められたが、用量反応性がないことから、投与に関連したものではないと考えられた。

肉眼的病理検査；投与期間終了時（最終投与の翌日）に、全動物について剖検を行った。

いずれの動物においても、投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

気管支を含む肺<sup>a)</sup>、気管、心臓、大動脈、腎臓<sup>b)</sup>、膀胱、肝臓、胆嚢、膵臓、顎下腺<sup>b)</sup>、耳下腺<sup>b)</sup>、舌、咽頭、喉頭、食道、胃、十二指腸、空腸<sup>c)</sup>、回腸<sup>c)</sup>、盲腸、結腸、直腸、胸腺、脾臓、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、甲状腺<sup>b)</sup>、上皮小体<sup>b)</sup>、下垂体、副腎<sup>b)</sup>、精巣<sup>b)</sup>、精巣上体<sup>b)</sup>、前立腺、卵巣<sup>b)</sup>、子宮、膣、眼（網膜を含む）<sup>b)</sup>、視神経<sup>b)</sup>、涙腺<sup>b)</sup>、皮膚、乳腺、大脳、小脳、橋、延髄、脊髄（頸部、胸部、腰部）、坐骨神経<sup>b)</sup>、骨髄（胸骨）、骨髄（大腿骨（関節を含む））<sup>b)</sup>、骨格筋（大腿筋）<sup>b)</sup>、鼻腔（鼻部）および肉眼的病変部位を含む臓器／組織

- a) 左右両方の臓器／組織、 b) 左右のどちらか片方の臓器／組織のみ  
c) パイエル板を含む

認められた主要な病理組織学的所見を表1に示す。

投与に関連した病理組織学的病変として、軽度の小葉中心性肝細胞肥大が 100 mg/kg 群の雄 3 例および雌 2 例において認められた。本所見は肝臓重量の増加とともに 3 カ月間の試験（資料 5-2）においても認められたもので、薬物代謝酵素の誘導に起因するものと考えられた。

その他の認められる所見については、用量反応性がない、あるいはビーグル犬において時折観察される自然発生病変であり、投与に関連したものではないと考えられた。

以上の結果から、フェンピラザミン原体のイヌに対するカプセル投与による 1 年間反復経口投与毒性試験における影響として、100 mg/kg 群の雄 1 例において、体重減少あるいは体重増加抑制が認められた。また、100 mg/kg 群の雄において血清アルカリ性ホスファターゼの高値が認められた。従って、本試験の条件下、フェンピラザミン原体の無毒性量は雄で 25 mg/kg/日、雌で 100 mg/kg/日であると判断された。

---

[申請者注] 雄 100mg/kg 群で認められた肝重量増加、雄 3 例に認められた軽度の小葉中心性肝細胞肥大について

報告書では、当該所見は薬物代謝酵素の誘導に関連した適応性変化であり、毒性影響ではないと考察されている。しかしながら、雄 100mg/kg 群では、52 週時ではないもののアルカリ性ホスファターゼの高値が 39 週目に認められたことから、同群の肝臓に対する影響は軽微ではあるが毒性影響と考えた。

表1〔主要な病理組織学的所見〕

| 性別            |                | 雄 |   |    |     | 雌 |   |    |     |
|---------------|----------------|---|---|----|-----|---|---|----|-----|
| 投与量 (mg/kg/日) |                | 0 | 5 | 25 | 100 | 0 | 5 | 25 | 100 |
| 臓器            | 所見\検査動物数       | 4 | 4 | 4  | 4   | 4 | 4 | 4  | 4   |
| 心臓            | 血管周囲炎症細胞浸潤 軽度  | 0 | 1 | 0  | 0   | 0 | 0 | 0  | 0   |
|               | 単核細胞浸潤 軽度      | 0 | 0 | 0  | 0   | 0 | 1 | 0  | 0   |
|               | 冠状動脈単核細胞浸潤 軽度  | 0 | 1 | 0  | 0   | 0 | 0 | 0  | 0   |
|               | 脂肪浸潤 軽度        | 0 | 1 | 0  | 0   | 0 | 0 | 0  | 0   |
| 脾臓            | 髓外造血 軽度        | 0 | 0 | 0  | 0   | 0 | 1 | 0  | 0   |
| 肺<br>(気管支を含む) | 肺胞マクロファージ集簇 軽度 | 1 | 0 | 1  | 1   | 0 | 1 | 1  | 0   |
|               | 無気肺 中等度        | 0 | 0 | 0  | 0   | 0 | 1 | 1  | 0   |
|               | コレステリン結晶沈着 軽度  | 0 | 0 | 0  | 0   | 0 | 1 | 0  | 0   |
|               | 限局性出血 軽度       | 0 | 0 | 0  | 0   | 0 | 0 | 0  | 1   |
|               | 小肉芽腫 軽度        | 2 | 0 | 1  | 0   | 1 | 2 | 0  | 1   |
|               | 気管支上皮扁平上皮化生 軽度 | 0 | 1 | 0  | 0   | 0 | 0 | 0  | 0   |
|               | 限局性肺胞中隔肥厚 軽度   | 1 | 1 | 0  | 1   | 2 | 1 | 0  | 2   |
| 肝臓            | 限局性単核細胞浸潤 軽度   | 0 | 0 | 1  | 0   | 0 | 0 | 0  | 0   |
|               | 限局性褐色色素沈着 軽度   | 0 | 0 | 0  | 0   | 0 | 0 | 0  | 1   |
|               | 髓外造血 軽度        | 1 | 1 | 1  | 0   | 0 | 2 | 0  | 0   |
|               | 小葉中心性肝細胞肥大 軽度  | 0 | 0 | 0  | 3   | 0 | 0 | 0  | 2   |
|               | 小肉芽腫 軽度        | 3 | 4 | 4  | 3   | 4 | 4 | 3  | 4   |
| 腎臓            | 硝子円柱 軽度        | 2 | 2 | 0  | 0   | 0 | 1 | 1  | 2   |
|               | 間質単核細胞浸潤 軽度    | 0 | 3 | 1  | 0   | 3 | 2 | 2  | 1   |
|               | 中等度            | 0 | 0 | 0  | 0   | 1 | 0 | 0  | 0   |
|               | 限局性腎乳頭線維化 軽度   | 0 | 0 | 0  | 1   | 0 | 0 | 0  | 0   |
|               | 腎乳頭鉍質沈着 軽度     | 3 | 4 | 4  | 4   | 3 | 4 | 4  | 4   |
|               | 腎乳頭上皮増殖 軽度     | 0 | 0 | 0  | 1   | 0 | 0 | 0  | 0   |
| 下垂体           | 尿細管再生 軽度       | 0 | 0 | 0  | 1   | 0 | 0 | 0  | 1   |
|               | 後葉頭蓋咽頭管        | 0 | 0 | 1  | 0   | 0 | 0 | 0  | 0   |
| 甲状腺           | 前葉囊胞           | 1 | 0 | 0  | 0   | 2 | 1 | 0  | 1   |
|               | 間質単核細胞浸潤 軽度    | 1 | 0 | 1  | 0   | 0 | 0 | 1  | 1   |
| 副腎            | 鰓後体            | 0 | 0 | 0  | 1   | 0 | 0 | 1  | 1   |
|               | 球状帯限局性空胞化 軽度   | 0 | 0 | 0  | 0   | 1 | 1 | 0  | 0   |
| 卵巣            | 卵胞鉍質沈着 軽度      | - | - | -  | -   | 1 | 1 | 0  | 1   |

対照群との有意差検定は程度のない所見については Fisher の直接確率法、程度のある所見については Mann-Whitney の U 検定を用いて行った (P < 0.05)。

## 9. 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性

### (1) フェンピラザミン原体のラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 9-1)

試験機関: Harlan Laboratories Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年: 2009 年

検体: フェンピラザミン原体

検体純度:

供試動物: Wistar 系雌雄ラット (HanRcc: WIST)、1 群雄 24 匹、雌 24 匹、

投与開始時 6~7 週齢

投与期間: P 世代; 交配の 70 日前から F<sub>1</sub> 児離乳時まで、F<sub>1</sub> 世代; 離乳時から F<sub>2</sub> 児離乳時まで (2006 年 11 月 27 日~2007 年 8 月 23 日)

投与方法: 検体を 0、400、1000、3000 ppm の濃度で飼料に混入し自由に摂取させた。なお、対照群の動物には基礎飼料のみを同様に摂取させた。

[用量設定根拠]

交配・調整・選抜および観察・検査項目: 概要を次頁の表にまとめた。

親動物;

一般状態および死亡; すべての親動物について、生死および一般状態を 1 日 2 回以上観察した。さらに、週 1 回の頻度で個体別に詳細な観察を行った。

体重および摂餌量; すべての親動物の体重を投与初日に測定し、その後は交配期間を除き週 1 回の頻度で測定した。交尾成立雌については妊娠 0、7、14 および 21 日に体重を測定し、児動物を分娩した母動物については哺育 1、4、7、14 および 21 日に体重を測定した。また、安楽殺日にすべての動物の体重を測定した。摂餌量は、全動物について週 1 回の頻度で測定し、交尾成立雌動物については妊娠 0、7、14 および 21 日に、児動物を分娩した母動物については哺育 1、4、7、14 日に測定した。

交配および妊娠の確認; 雌を同群の雄と 1 対 1 で最長 14 日間同居させて交配を行った。膣垢中に精子が確認されるか膣栓が認められた場合に交尾成立と判断し、妊娠 0 日とした。



試験の概要

| 世代             | 期間 (週間)      | 交配・調整・選抜   | 観察・検査項目  |
|----------------|--------------|--|--|
| P              | 生育 (10 週間)   |  | 一般状態の観察を毎日、詳細な観察を週 1 回<br>体重、摂餌量を週 1 回測定<br>交配 21 日前から性周期を検査   |
|                | 交配 (2 週間)    | 雌雄 1 対 1 で交配。膈垢中の精子または膈栓で交尾確認 (妊娠 0 日)   | 交配状況の観察<br>交尾成立までの日数を記録、交尾率を算出   |
|                | 妊娠 (3 週間)    |  | 妊娠 0、7、14 および 21 日に体重、摂餌量測定  |
|                | 分娩           | 全ての児が分娩された日を哺育 0 日とした  | 分娩状況の観察<br>妊娠期間、産児数 (生存および死亡) を記録、受精率、受胎率、妊娠率、出生率を算出、性比  |
|                | 哺育 (3 週間)    | 哺育 4 日に各同腹児数を雄 4 匹雌 4 匹に調整 (可能ならば)   | 母動物; 哺育 1、4、7、14 および 21 日に体重、哺育 1、4、7 および 14 日に摂餌量を測定<br>児動物; 毎日生死を確認<br>生後 0/1、4、7、14 および 21 日に体重測定   |
| F <sub>1</sub> | 離乳           | F <sub>1</sub> 離乳児から継代用の各群雄 24 匹雌 24 匹 (できるだけ多くの腹から雌雄各 1 匹以上) を無作為に選抜<br>次世代親動物に選抜されなかった F <sub>1</sub> 離乳児の安楽殺<br>親動物を安楽殺 (雌親動物は可能ならば発情休止期に安楽殺) | 次世代親動物に選抜されなかった F <sub>1</sub> 離乳児から各腹雌雄各 1 匹を無作為に選抜して生後 21 日に肉眼的病理検査、臓器重量測定<br>選抜されなかった他の F <sub>1</sub> 児動物の肉眼的病理検査 (生後 32-35 日)<br>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、精子検査 |
|                | 生育 (約 10 週間) |  | (P 世代に準ずる)<br>膈開口 (雌) と包皮分離 (雄) 開始が確認された時の日齢および体重を記録   |
|                | 交配 (2 週間)    | (P 世代に準ずる)   | (P 世代に準ずる)   |
|                | 妊娠 (3 週間)    |  | (P 世代に準ずる)   |
|                | 分娩           | (P 世代に準ずる)   | (P 世代に準ずる)   |
| F <sub>2</sub> | 哺育 (3 週)     | (P 世代に準ずる)   | (P 世代に準ずる)   |
|                | 離乳           | F <sub>1</sub> 世代親動物の安楽殺<br>F <sub>2</sub> 離乳児の安楽殺   | F <sub>2</sub> 離乳児から各腹雌雄各 1 匹を無作為に選抜して肉眼的病理検査、臓器重量測定、病理組織学的検査<br>選抜されなかった他の F <sub>2</sub> 児動物の肉眼的病理検査<br>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、精子検査、卵巣検査                        |

繁殖性に関する指標；交配、妊娠および哺育の各期間と剖検時に以下の指標について調べた。

性周期；交配期間前の21日間に各雌から膣垢を採取して検査し、性周期を調べた。

交尾成立までの日数；同居開始から交尾成立日（妊娠0日）までの期間

妊娠期間；妊娠0日から分娩日（哺育0日）までの日数

交尾率（%）=（交尾成立雌数／同居させた雌数）×100

受精率（%）=（妊娠雌数／同居させた雌数）×100

受胎率（%）=（妊娠雌数／交尾成立雌数）×100

妊娠率（%）=（生存児動物を分娩した雌数／妊娠雌数）×100

着床後損失数 = 着床痕数 - 分娩時生存児数

精子検査；全群の雄動物について精巣上体精子の運動性を測定し、P世代の対照群および3000 ppm群ならびにF<sub>1</sub>世代の全動物について精管から採取した精子サンプルを用いて500個の精子の形態を検査した。また、対照群および3000 ppm群について精巣上体尾部および精巣の均質化抵抗性精子細胞数を測定した。

卵巣の定量的病理組織学的検査；F<sub>1</sub>世代の対照群および3000 ppm群の各10例を対象に、原始卵胞、発育卵胞、閉鎖卵胞および黄体の定量的評価を含む卵巣の病理組織学的検査を行った。

病理学的検査；非妊娠雌動物を含む全ての動物を次世代児動物の離乳後に安楽殺し、肉眼病理検査を行った。非妊娠雌動物を除く全ての親動物について以下の臓器重量を測定した。

脳、腎臓、下垂体、副腎、肝臓、脾臓、甲状腺、精囊および凝固腺、精巣上体、精巣、前立腺、卵巣、子宮

また、対照群と3000 ppm群の全動物を対象として、以下の臓器の病理標本作製し、鏡検した。

肉眼的異常病変、下垂体、副腎、肝臓、甲状腺、前立腺、精囊および凝固腺、右側精巣、精巣上体、卵巣、子宮、子宮頸部、膣

また、肝臓および甲状腺については、400および1000 ppm群の動物でも鏡検査した。

児動物：

一般状態および死亡；哺育期間中は、毎日生死を確認し、以下の指標を算出した。

出生率（%）=（分娩時生存児数／着床痕数）×100

生後4日生存率 =（生後4日の生存児数／分娩時生存児数）×100

離乳率 =（生後21日の生存児動物数／生後4日の調整後生存児数）×100

性比；(生存雄児数/全生存児数) × 100

体重；生後 0/1、4、7、14 および 21 日に個体別に測定した。

性成熟；F<sub>1</sub> 世代動物について、雌の膣開口開始および雄の包皮分離開始が確認された時の日齢および体重を記録した。

病理学的検査；離乳時（生後 21 日）に F<sub>1</sub> および F<sub>2</sub> 児動物から無作為に一腹当たり雌雄各 1 匹を選抜し、肉眼的病理検査に供し、以下の臓器重量を測定した。その他の児動物については離乳後に安楽殺し、肉眼病理検査に供した。

脳、脾臓、胸腺、子宮

F<sub>2</sub> 児動物の対照群と 3000 ppm 群の動物を対象として、以下の臓器の病理標本を作成し、鏡検した。

肉眼的異常病変、下垂体、副腎、肝臓、甲状腺、前立腺、精囊および凝固腺、右側精巣、精巣上体、卵巣、子宮および子宮頸部、膈

また、肝臓および甲状腺については、400 および 1000 ppm 群の F<sub>2</sub> 児動物でも鏡検した。

結 果：概要を表 1 に示した。

親動物；

死 亡；検体投与に関連する死亡は認められなかった。P 世代の 3000 ppm 群の雌 1 例が妊娠 22 日にみられた難産のため翌日死亡したが、検体投与による影響ではないと考えられた。

一般状態；検体投与に関連する変化はみられなかった。

体重および体重増加量；体重の低値が P 世代の 3000 ppm 群雌および F<sub>1</sub> 世代の 3000 ppm 群雌雄ならびに 1000 ppm 群雄で、体重増加量の低値が P 世代の 3000 ppm 群雌雄で生育期に認められた。P 世代の哺育期および F<sub>1</sub> 世代の 3000 ppm 群雌雄では体重増加量の高値が認められた。

F<sub>1</sub> 世代の 1000 ppm 群雌でみられた妊娠中の体重増加量の高値は用量相関性がないことから、偶発的な変化と考えられた。

摂餌量；摂餌量の減少が P 世代の 3000 ppm 群雌および F<sub>1</sub> 世代の 3000 ppm 群雌雄で投与期間を通して認められた。一方、F<sub>1</sub> 世代の 1000 ppm 群雌でも投与 43-50 日に摂餌量の低値が認められたが、一過性的変化であり、投与の影響とは考えられなかった。

その他にみられた統計学的有意差は偶発的な変化と考えられた。

性周期；投与に関連する差は認められなかった。

繁殖性；両世代とも、いずれの投与量でも、交尾までの平均日数、交尾率、受精率、受胎率、妊娠率および平均妊娠期間に検体投与に関連した影響は認められなかった。

F<sub>1</sub> 世代の 3000 ppm 群では、着床痕数が減少し、着床後損失の絶対数および着

床後損失がみられた母動物数が増加したが、これら変化は母動物への影響に伴う二次的変化と考えられた。

臓器重量；P世代では、3000 ppm群ならびに1000 ppm群の雌雄で肝臓の絶対または相対重量が増加し、3000 ppm群の雌雄および1000 ppm群の雌で甲状腺の絶対および相対重量が増加した。また、F<sub>1</sub>世代では3000 ppm群の雌雄ならびに1000 ppm群の雄で肝臓の絶対または相対重量が増加し、3000 ppm群の雌雄および1000 ppm群の雌で甲状腺の絶対または相対重量が増加した。

P世代およびF<sub>1</sub>世代の400 ppm群の雄でも肝臓の絶対または相対重量の統計学的に有意な増加が認められたが、背景データの範囲（P世代雄：絶対重量12.29～14.27、平均13.1±1.57、体重比2.84～3.05、平均2.95±0.23、脳重量比611.90～662.24、平均638.90±70.74、F<sub>1</sub>世代雄：体重比2.83～3.09、平均2.95±0.24）内であり、関連する病理組織学的所見が認められないことから、偶発的な変化と考えられた。

他の統計学的有意差は体重の低値に起因する変化、あるいは用量相関性のない偶発的な変化と考えられた。

肉眼的病理検査；肝臓の大型化の発現頻度増加がP世代の3000 ppm群雌にみられ、甲状腺の大型化の発現頻度増加がP世代の3000 ppm群の雌雄およびF<sub>1</sub>世代の3000 ppm群ならびに1000 ppm群の雌に認められた。

病理組織学的検査；適応性の病理組織学的病変が、P世代およびF<sub>1</sub>世代とも、3000 ppmおよび1000 ppm群で肝臓（小葉中心性肝細胞肥大）および甲状腺（濾胞細胞肥大、濾胞細胞過形成）に認められた。さらに、胆管内の褐色外来色素がF<sub>1</sub>世代の3000 ppm群の雌雄で認められた。この所見は軽微な慢性胆管周囲炎を伴っていた。

精子検査；両世代とも、いずれの用量でも精巣上体の精子運動性、精巣上体および精巣の精子数ならびに精子形態に投与の影響は認められなかった。

P世代の3000 ppm群では変形フックを有する完全精子の割合が統計学的に有意に増加したが、ごく軽度な差であり、毒性学的に意義はないと考えられた。また、F<sub>1</sub>世代の1000 ppm群でみられた精子形態における統計学的有意差は用量相関性がないことから、偶発的な変化と考えられた。

卵巣検査；F<sub>1</sub>世代について卵巣の定量的病理組織学的検査を実施した。対照群と3000 ppm群間で有意差は認められなかった。

#### 児動物；

生存産児数および性比；死産児数、性比、出生率および離乳率に投与に関連する影響は認められなかった。3000 ppm群のF<sub>2</sub>児動物では、出生率の低下および平均生存産児数の減少がみられ、さらに、生後4日までの出生後死亡の増加も認められた。これらは、検体の児動物に対する直接影響というよりは、母動

物への影響に伴う二次的変化と考えられた。

3000 ppm 群の  $F_1$  児動物および 400 および 1000 ppm 群の  $F_2$  児動物では、生後 4 日生存率の統計学的に有意な減少がみられたが、同系統のラットの背景データ (91.5~100.0%) の範囲内であり、正常な生物学的変動によるものと考えられた。3000 ppm 群の  $F_2$  児動物では哺育 0 日の性比に統計学的有意差がみられたが、生存産児数の減少が影響した可能性があり、偶発的な変化と考えられた。

一般状態；投与に関連する変化はみられなかった。

体重および体重増加量； $F_1$  および  $F_2$  児動物とも、1000 および 3000 ppm 群の平均体重が対照群に比べて低下した。

性成熟；3000 ppm 群では、包皮分離および膈開口の発現が遅延した。しかしながら、体重の低値によることが明らかであったことから、児動物の発育遅延に起因する二次的な影響であると考えられた。

臓器重量；検体投与の影響は認められなかった。認められた臓器重量の統計学的有意差は児動物体重の低値に起因すると考えられた。

肉眼的病理検査；検体投与の影響は認められなかった。

臓器重量測定に供さずに生後 32~35 日に安楽殺した  $F_1$  児動物では、3000 ppm 群の 12 腹 19 例に甲状腺の大型化が認められた。同様な所見は臓器重量測定に供した  $F_1$  児動物および  $F_2$  児動物には認められず、関連する病理組織学的所見が  $F_2$  児動物に認められないことから、毒性学的な意義は明らかでなかった。

病理組織学的検査；適応性変化を示す病理組織学的病変が 3000 ppm 群の  $F_2$  児動物の肝臓（小葉中心性肝細胞肥大）に認められた。また、3000 ppm 群の雌雄では胆管内に褐色外来色素が認められた。

以上の結果より、2 世代にわたって検体を飼料中に混入して投与した場合、親動物における一般毒性として 3000 ppm および 1000 ppm 群で P および  $F_1$  世代親動物の体重増加抑制、ならびに適応性変化と考えられる肝臓および甲状腺の重量増加と病理組織学的所見が認められた。児動物における一般毒性として 3000 ppm 群で  $F_2$  児動物の出生後死亡の増加、ならびに 3000 ppm および 1000 ppm 群で  $F_1$  および  $F_2$  児動物の体重の低値、3000 ppm 群の  $F_2$  児動物で適応性変化である肝臓の病理組織学的所見がみられた。また、繁殖性に対する影響として、3000 ppm 群で着床痕数の減少および胚の着床後損失の増加がみられた。

したがって、フェンピラザミン原体の無毒性量は親動物および児動物に対して 400 ppm (P：雄 27.4 mg/kg/日、雌 32.0 mg/kg/日、 $F_1$ ：雄 31.6 mg/kg/日、雌 34.5 mg/kg/日)、繁殖性については 1000 ppm (P：雄 68.6 mg/kg/日、雌 79.9 mg/kg/日、 $F_1$ ：雄 80.5 mg/kg/日、雌 85.2 mg/kg/日) と判断された。

[申請者注]

1. P 世代雌における甲状腺の再吸収/合成像の頻度の高値について

病理組織学的検査における統計学的解析の結果、P 世代雌における甲状腺の再吸収/合成像の頻度が、対照群の 16/24 例に対し、400ppm 群で 22/24 例 ( $p < 0.05$ ) および 3000ppm 群で 24/24 例 ( $p < 0.01$ ) と高値を示した。再吸収/合成像とは Hebel R と Stromberg MW. (1986) の基準に従い<sup>1)</sup>、生理的な甲状腺の濾胞上皮細胞の形態の変動を、甲状腺ホルモン合成機能が活性化状態にあり濾胞上皮細胞が円柱状になっている「再吸収/合成」期と、ホルモンの合成機能が休止し、濾胞上皮細胞が扁平化している場合を「蓄積/貯蔵」期に区別して甲状腺機能の活性化状態を反映させた表記である。3000ppm 群における再吸収/合成像の発現頻度の有意な増加については、F1 世代の雌の発現頻度と同程度であること、かつ、病理組織学的には通常の個体の生理的変動範囲に入る変化であることから、毒性学的意義のない変化であると考えられた。また、400ppm 群での有意な上昇は生理的な再吸収/合成過程の偶発的な偏りであり、投与との関連はないと考えられた。その他、F1 世代雌の 1000ppm 群における肝臓の炎症巣、ならびに F2 世代雄児動物の 400 および 1000ppm 群における肝臓の造血巣の発現頻度においてみられた有意差は、いずれも明らかな用量との関連はなく、投与との関連はないと考えられた。

2. 児動物の肉眼的病理検査における統計学的解析について

F1 および F2 世代児動物の肉眼的病理検査における統計学的解析については、F1 世代の生後 32-35 日の 3000ppm 群における甲状腺の大型化を除き、投与群でみられた所見について、用量との関連がない、あるいは単独での発現であることから、統計学的解析は実施しなかった。

3. F1 母動物における着床痕数および着床後胚損失、ならびに F2 児動物の生存産児数について

3000ppm 群の F1 母動物における着床痕数および着床後胚損失、ならびに F2 児動物の生存産児数および出生後死亡について F1 母動物では、着床痕数が軽度に減少し、着床後胚損失が軽度に増加した。このため、F2 世代の生存産児数の減少が認められた。また、F2 児動物の出生率に影響が認められた。これらの影響は、(1) 体重増加に影響がみられたがあまり明確でなかった P 世代には認められなかった、(2) F1 世代は出生時より一貫して雌雄ともに低体重で推移し、発育遅延がみられている、(3) 500 mg/kg/日まで投与を実施したラット催奇形性試験において、胚吸収率、胎児吸収率、生存胎児数および死亡胎児数に検体投与の影響は何ら認められなかった、(4) 精子検査および雄性生殖器官の病理検査ならびに卵胞検査および雌性生殖器官の病理検査に何ら異常は認められなかったことから、検体の直接作用ではないと考えられた。原因は明らかではないが、F1 親動物の著しい発育遅延に関連する可能性が考えられた。

#### 4. 生後4日生存率について

F2 児の生後4日生存率に全ての投与群で有意差が認められ、試験報告書では母動物への影響に伴う二次的变化と考察されているが、対照群の生存率が100%であり、投与群の生存率も背景データの範囲内であることから生後4日生存率については検体投与の影響ではないものと考えられた。

#### 生後4日生存率の背景データ

|      | Study 1 | Study 2 | Study 3 | Study 4 | Study 5 | Study 6 | Study 7 |
|------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| P世代  | 98.9    | 99.0    | 98.6    | 95.2    | 98.4    | 99.3    | 99.3    |
| F1世代 | 99.6    | 92.6    | 100.0   | 91.5    | 96.9    | 99.6    | 95.4    |

当該試験施設 2002年～2006年実施分

表1 結果概要

| 世代        |          | 親:P           |        |        |                                 | 親:F <sub>1</sub> |        |                             |                          |
|-----------|----------|---------------|--------|--------|---------------------------------|------------------|--------|-----------------------------|--------------------------|
| 投与量 (ppm) |          | 0             | 400    | 1000   | 3000                            | 0                | 400    | 1000                        | 3000                     |
| 動物数       | 雄        | 24            | 24     | 24     | 24                              | 24               | 24     | 24                          | 24                       |
|           | 雌        | 24            | 24     | 24     | 24                              | 24               | 24     | 24                          | 24                       |
| 死亡        | 雄        | 0             | 0      | 0      | 0                               | 0                | 0      | 0                           | 0                        |
|           | 雌        | 0             | 0      | 0      | 1 <sup>a)</sup>                 | 0                | 0      | 0                           | 0                        |
| 一般状態      |          | 検体投与に起因する異常なし |        |        |                                 | 検体投与に起因する異常なし    |        |                             |                          |
| 平均体重      | 雄<br>生育期 | -             | 有意差なし  | 有意差なし  | 有意差なし                           | -                | 有意差なし  | ↓:36, 43日<br>↓:8~29, 50~70日 | ↓:1~70日                  |
|           | 雌<br>生育期 | -             | 有意差なし  | 有意差なし  | ↓:22~70日<br>↓:15日               | -                | 有意差なし  | 有意差なし                       | ↓:1~70日                  |
|           | 妊娠中      | -             | 有意差なし  | 有意差なし  | ↓:0~21日                         | -                | 有意差なし  | 有意差なし                       | ↓:0~21日                  |
|           | 哺育期      | -             | 有意差なし  | 有意差なし  | ↓:1~21日                         | -                | 有意差なし  | 有意差なし                       | ↓:1~21日                  |
| 体重増加量     | 雄<br>生育期 | -             | 有意差なし  | 有意差なし  | ↓:8~22, 36, 50~70日<br>↓:29, 43日 | -                | 有意差なし  | 有意差なし                       | ↑:22~70日                 |
|           | 雌<br>生育期 | -             | 有意差なし  | 有意差なし  | ↓:8~70日                         | -                | 有意差なし  | 有意差なし                       | ↑:8, 15日<br>↑:36, 50~70日 |
|           | 妊娠中      | -             | 有意差なし  | 有意差なし  | 有意差なし                           | -                | 有意差なし  | ↑:7~21日                     | ↑:7日<br>↑:14日            |
|           | 哺育期      | -             | 有意差なし  | 有意差なし  | ↑:21日                           | -                | 有意差なし  | 有意差なし                       | ↑:21日                    |
| 摂餌量       | 雄<br>生育期 | -             | 有意差なし  | 有意差なし  | ↑:8-15日                         | -                | 有意差なし  | 有意差なし                       | ↓:1-8~64-70日             |
|           | 雌<br>生育期 | -             | ↑:1-8日 | ↑:1-8日 | ↓:15-22~57-64日<br>↓:1-8日        | -                | 有意差なし  | ↓:43-50日                    | ↓:1-8~64-70日             |
|           | 妊娠中      | -             | 有意差なし  | 有意差なし  | ↓:14-21日<br>↓:7-14日             | -                | ↑:0-7日 | 有意差なし                       | ↓:7-14, 14-21日<br>↓:0-7日 |
|           | 哺育期      | -             | 有意差なし  | 有意差なし  | ↓:7-14日                         | -                | 有意差なし  | 有意差なし                       | ↓:1-7, 7-14日             |

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) 妊娠22日に難産の徴候がみられ、翌日死亡。

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

Dunnnett 検定: 体重、体重増加量、摂餌量

(つづく)



表1 つづき

| 世代                        |     | 親 : P |        |         |         | 親 : F <sub>1</sub> |        |        |         |         |
|---------------------------|-----|-------|--------|---------|---------|--------------------|--------|--------|---------|---------|
| 投与量 (ppm)                 |     | 0     | 400    | 1000    | 3000    | 0                  | 400    | 1000   | 3000    |         |
| 検体採取量<br>(生育期)<br>mg/kg/日 | 雄   | —     | 27.4   | 68.6    | 213     | —                  | 31.6   | 80.5   | 256     |         |
|                           | 雌   | —     | 32.0   | 79.9    | 237     | —                  | 34.5   | 85.2   | 266     |         |
| 最終体重 (g)                  |     | 430.1 | 442.5  | 423.5   | 413.2   | 489.0              | 481.3  | 465.2  | ↓391.8  |         |
| 脳                         | 絶対  | 1.99  | 2.02   | 2.01    | 1.98    | 2.06               | 2.03   | 2.04   | ↓1.90   |         |
|                           | 体重比 | 0.47  | 0.46   | 0.48    | 0.48    | 0.42               | 0.43   | 0.44   | ↑0.49   |         |
| 下垂体                       | 絶対  | 0.009 | 0.009  | 0.009   | 0.008   | 0.010              | 0.010  | 0.010  | ↓0.008  |         |
|                           | 脳重比 | 0.442 | 0.438  | 0.445   | 0.410   | 0.482              | 0.473  | 0.502  | ↓0.429  |         |
| 甲状腺<br>右                  | 絶対  | 0.011 | 0.011  | 0.011   | ↑0.014  | 0.014              | 0.014  | 0.015  | 0.014   |         |
|                           | 体重比 | 0.002 | 0.002  | 0.003   | ↑0.003  | 0.003              | 0.003  | 0.003  | ↑0.004  |         |
|                           | 脳重比 | 0.528 | 0.535  | 0.539   | ↑0.707  | 0.662              | 0.702  | 0.712  | 0.742   |         |
| 甲状腺<br>左                  | 絶対  | 0.010 | 0.010  | 0.010   | ↑0.013  | 0.013              | 0.014  | 0.014  | 0.014   |         |
|                           | 体重比 | 0.002 | 0.002  | 0.002   | ↑0.003  | 0.003              | 0.003  | 0.003  | ↑0.004  |         |
|                           | 脳重比 | 0.504 | 0.508  | 0.514   | ↑0.680  | 0.646              | 0.680  | 0.696  | 0.735   |         |
| 臓器重量<br>—<br>雄            | 肝臓  | 絶対    | 11.65  | ↑12.96  | ↑13.19  | ↑15.28             | 13.41  | 14.17  | 14.57   | ↑14.75  |
|                           |     | 体重比   | 2.71   | ↑2.92   | ↑3.11   | ↑3.70              | 2.74   | ↑2.94  | ↑3.13   | ↑3.76   |
|                           |     | 脳重比   | 586.35 | ↑642.62 | ↑655.88 | ↑771.00            | 650.55 | 697.46 | ↑714.08 | ↑774.16 |
| 腎臓右                       | 絶対  | 1.13  | 1.15   | 1.14    | 1.17    | 1.17               | 1.13   | 1.18   | ↓1.06   |         |
|                           | 体重比 | 0.26  | 0.26   | 0.27    | ↑0.28   | 0.24               | 0.24   | ↑0.25  | ↑0.27   |         |
| 腎臓左                       | 絶対  | 1.11  | 1.12   | 1.13    | 1.14    | 1.16               | 1.12   | 1.15   | ↓1.05   |         |
|                           | 体重比 | 0.26  | 0.25   | 0.27    | ↑0.28   | 0.24               | 0.23   | 0.25   | ↑0.27   |         |
| 脾臓                        | 絶対  | 0.80  | 0.78   | 0.79    | 0.80    | 0.82               | 0.79   | 0.82   | ↓0.72   |         |
|                           | 副腎左 | 絶対    | 0.028  | 0.027   | 0.027   | ↓0.025             | 0.030  | 0.029  | 0.029   | ↓0.026  |
| 副腎右                       | 絶対  | 0.028 | 0.027  | 0.027   | ↓0.025  | 0.030              | 0.029  | 0.029  | ↓0.026  |         |
|                           | 脳重比 | 1.381 | 1.346  | 1.367   | ↓1.249  | 1.444              | 1.452  | 1.444  | 1.390   |         |
| 精巣左                       | 絶対  | 0.025 | 0.025  | 0.025   | 0.023   | 0.027              | 0.028  | 0.026  | ↓0.024  |         |
|                           | 体重比 | 0.43  | 0.44   | 0.46    | 0.48    | 0.41               | 0.43   | ↑0.45  | ↑0.49   |         |
| 精巣右                       | 絶対  | 1.84  | 1.94   | ↑2.00   | ↑1.98   | 2.01               | 2.03   | 2.04   | ↓1.89   |         |
|                           | 体重比 | 0.43  | 0.44   | ↑0.47   | ↑0.48   | 0.42               | 0.42   | 0.44   | ↑0.48   |         |
|                           | 脳重比 | 92.48 | 95.99  | ↑99.33  | ↑99.76  | 97.83              | 99.72  | 99.98  | 99.18   |         |

太枠は検体の投与による影響であることを示す。 — : 対照群

臓器重量 絶対 : g、体重比 : %体重、脳重比 : %脳重量  
 対照群との有意差の検定 (↓↑ : p < 0.05、↓↑ : p < 0.01)  
 Dunnett 検定 : 臓器重量

(つづく)

表1 つづき

| 世代        |        | 親 : P      |        |        |        | 親 : F <sub>1</sub> |        |        |        |        |        |
|-----------|--------|------------|--------|--------|--------|--------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 投与量 (ppm) |        | 0          | 400    | 1000   | 3000   | 0                  | 400    | 1000   | 3000   |        |        |
| 親動物       | 臓器重量—雄 | 前立腺 体重比    | 0.20   | 0.21   | 0.20   | 0.19               | 0.18   | 0.19   | 0.20   | ↑0.22  |        |
|           |        | 精巣上体右      | 絶対     | 0.696  | 0.715  | 0.707              | 0.699  | 0.720  | 0.723  | 0.711  | ↓0.659 |
|           |        |            | 体重比    | 0.162  | 0.162  | 0.168              | 0.170  | 0.149  | 0.151  | 0.153  | ↑0.169 |
|           |        | 精巣上体左 体重比  | 0.152  | 0.137  | 0.144  | 0.140              | 0.124  | 0.122  | 0.131  | ↑0.150 |        |
|           |        | 精巣上体尾部 体重比 | 0.064  | 0.066  | 0.068  | 0.068              | 0.057  | 0.057  | 0.059  | ↑0.067 |        |
|           |        | 精囊 体重比     | 0.33   | 0.36   | 0.37   | 0.33               | 0.26   | 0.27   | 0.29   | ↑0.32  |        |
|           | 臓器重量—雌 | 最終体重 (g)   | 296.6  | 287.2  | 288.5  | ↓266.8             | 279.0  | 289.2  | 279.7  | ↓228.3 |        |
|           |        | 脳          | 絶対     | 1.88   | 1.88   | 1.87               | 1.84   | 1.89   | 1.90   | 1.87   | ↓1.75  |
|           |        |            | 体重比    | 0.64   | 0.66   | 0.65               | ↑0.69  | 0.68   | 0.66   | 0.67   | ↑0.77  |
|           |        | 下垂体        | 絶対     | 0.013  | 0.013  | 0.012              | ↓0.011 | 0.017  | 0.018  | 0.016  | ↓0.013 |
| 脳重比       |        |            | 0.670  | 0.664  | 0.660  | ↓0.584             | 0.891  | 0.927  | 0.876  | ↓0.737 |        |
| 甲状腺右      |        | 絶対         | 0.009  | 0.009  | ↑0.012 | ↑0.018             | 0.019  | 0.018  | ↑0.024 | ↑0.028 |        |
|           |        | 体重比        | 0.003  | 0.003  | ↑0.004 | ↑0.007             | 0.007  | 0.006  | 0.008  | ↑0.012 |        |
|           |        | 脳重比        | 0.466  | 0.503  | ↑0.615 | ↑0.959             | 0.977  | 0.934  | ↑1.260 | ↑1.598 |        |
| 甲状腺左      |        | 絶対         | 0.008  | 0.010  | ↑0.011 | ↑0.016             | 0.019  | 0.018  | 0.022  | ↑0.026 |        |
|           |        | 体重比        | 0.003  | 0.003  | ↑0.004 | ↑0.006             | 0.007  | 0.006  | 0.008  | ↑0.012 |        |
|           |        | 脳重比        | 0.449  | 0.512  | ↑0.578 | ↑0.859             | 0.987  | 0.972  | 1.181  | ↑1.490 |        |
| 肝臓        |        | 絶対         | 14.47  | 13.64  | 15.28  | ↑16.27             | 13.59  | 14.65  | 14.16  | 13.13  |        |
|           |        | 体重比        | 4.88   | 4.74   | ↑5.30  | ↑6.08              | 4.86   | 5.05   | 5.06   | ↑5.75  |        |
|           |        | 脳重比        | 768.49 | 727.01 | 819.86 | ↑885.46            | 716.41 | 769.82 | 758.73 | 750.24 |        |
| 腎臓右       | 絶対     | 1.00       | 1.00   | 1.01   | ↓0.94  | 0.91               | 0.97   | 0.94   | ↓0.76  |        |        |
|           | 脳重比    | 53.07      | 53.09  | 54.27  | 51.40  | 47.96              | 51.01  | 50.63  | ↓43.65 |        |        |
| 腎臓左       | 絶対     | 0.96       | 0.95   | 1.00   | ↓0.91  | 0.88               | 0.92   | 0.91   | ↓0.75  |        |        |
|           | 体重比    | 0.33       | 0.33   | ↑0.35  | 0.34   | 0.32               | 0.32   | 0.32   | 0.33   |        |        |
| 脾臓        | 絶対     | 0.79       | 0.78   | 0.79   | ↓0.70  | 0.72               | 0.73   | 0.69   | ↓0.55  |        |        |
|           | 脳重比    | 41.89      | 41.62  | 42.67  | 37.86  | 37.95              | 38.40  | 36.89  | ↓31.52 |        |        |
| 副腎左       | 絶対     | 0.043      | 0.043  | 0.042  | ↓0.037 | 0.047              | 0.044  | 0.045  | ↓0.038 |        |        |
|           | 脳重比    | 2.296      | 2.298  | 2.271  | ↓1.996 | 2.506              | 2.322  | 2.398  | ↓2.198 |        |        |

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

臓器重量 絶対 : g、体重比 : %体重、脳重比 : %脳重量

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

Dunnnett 検定 : 臓器重量

(つづく)

表1 つづき

| 世代                         |                           |     | 親 : P |       |        |        | 親 : F <sub>1</sub> |       |       |        |
|----------------------------|---------------------------|-----|-------|-------|--------|--------|--------------------|-------|-------|--------|
| 投与量 (ppm)                  |                           |     | 0     | 400   | 1000   | 3000   | 0                  | 400   | 1000  | 3000   |
| 臓器重量<br> <br>雌             | 卵巢左                       | 絶対  | 0.054 | 0.052 | 0.051  | ↓0.042 | 0.070              | 0.076 | 0.071 | ↓0.057 |
|                            |                           | 脳重比 | 2.848 | 2.759 | 2.721  | ↓2.303 | 3.691              | 4.014 | 3.793 | 3.258  |
|                            | 卵巢右                       | 絶対  | 0.051 | 0.054 | 0.053  | ↓0.040 | 0.068              | 0.071 | 0.070 | ↓0.057 |
|                            |                           | 脳重比 | 2.681 | 2.893 | 2.847  | ↓2.188 | 3.614              | 3.744 | 3.740 | 3.263  |
|                            | 子宮                        | 絶対  | 0.80  | 0.85  | 0.90   | ↓0.66  | 0.76               | 0.74  | 0.78  | 0.68   |
|                            |                           | 体重比 | 0.27  | 0.30  | ↑0.31  | 0.25   | 0.28               | 0.26  | 0.28  | 0.30   |
|                            |                           | 脳重比 | 42.44 | 44.97 | ↑48.49 | ↓35.74 | 40.26              | 38.92 | 41.92 | 38.81  |
|                            | 肉眼的病理検査 <sup>b)</sup> : 雄 |     |       |       |        |        |                    |       |       |        |
|                            | 甲状腺 : 大型化                 |     |       | 0     | 0      | 0      | ↑13                | 0     | 0     | 0      |
| 肉眼的病理検査 <sup>b)</sup> : 雌  |                           |     |       |       |        |        |                    |       |       |        |
| 肝臓 : 大型化                   |                           |     | 3     | 0     | 3      | ↑9     | 0                  | 0     | 0     |        |
| 甲状腺 : 大型化                  |                           |     | 0     | 0     | 1      | ↑13    | 0                  | 1     | ↑8    |        |
| ↑21                        |                           |     |       |       |        |        |                    |       |       |        |
| 病理組織学的検査 <sup>c)</sup> : 雄 |                           |     |       |       |        |        |                    |       |       |        |
| 親動物                        | 肝臓 : 脂肪変化                 |     | 10    | 15    | ↑18    | 14     | 9                  | 11    | ↑16   | 12     |
|                            | 小葉中心性肝細胞肥大                |     | 2     | 0     | 2      | ↑11    | 0                  | 0     | ↑5    | ↑10    |
|                            | 胆管内褐色外来色素                 |     | 0     | 0     | 0      | 0      | 0                  | 0     | 0     | ↑16    |
|                            | 慢性胆管周囲炎                   |     | 0     | 0     | 0      | 0      | 0                  | 0     | 0     | ↑7     |
|                            | 甲状腺 : 濾胞細胞肥大              |     | 1     | 2     | 5      | ↑20    | 1                  | 0     | 1     | ↑7     |
|                            | 濾胞細胞過形成                   |     | 0     | 0     | 0      | 3      | 0                  | 0     | 0     | ↑6     |
|                            | 再吸収/合成                    |     | 22    | 20    | 22     | 24     | 21                 | 22    | 21    | 23     |
|                            | 再吸収/合成                    |     |       |       |        |        |                    |       |       |        |
| 病理組織学的検査 <sup>c)</sup> : 雌 |                           |     |       |       |        |        |                    |       |       |        |
| 肝臓 : 脂肪変化                  |                           | 10  | 6     | 1     | 2      | 2      | 0                  | 2     | 2     |        |
| 小葉中心性肝細胞肥大                 |                           | 12  | 13    | ↑19   | ↑24    | 0      | 0                  | ↑6    | ↑20   |        |
| 胆管内褐色外来色素                  |                           | 0   | 0     | 0     | 0      | 0      | 0                  | 0     | ↑14   |        |
| 慢性胆管周囲炎                    |                           | 0   | 0     | 0     | 0      | 0      | 0                  | 0     | 3     |        |
| 甲状腺 : 濾胞細胞肥大               |                           | 0   | 0     | ↑14   | ↑22    | 3      | 0                  | ↑13   | ↑22   |        |
| 濾胞細胞過形成                    |                           | 0   | 0     | 0     | ↑5     | 0      | 0                  | 0     | ↑13   |        |
| 再吸収/合成                     |                           | 16  | ↑22   | 21    | ↑24    | 21     | 20                 | 24    | 24    |        |
| 蓄積/貯蔵                      |                           | 8   | 2     | 3     | 0      | 3      | 4                  | 0     | 0     |        |

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

b) 所見発現動物数、c) 所見発現動物数 (程度平均) ; 臓器重量 絶対 : g、体重比 : %体重、脳重比 : %脳重量  
対照群との有意差の検定 (↓↑ : p < 0.05、↓↑ : p < 0.01)

Dunnett 検定 : 臓器重量 ; Fisher 直接確率検定 : 肉眼的病理所見発現頻度、病理組織学的検査発現頻度

(つづく)

表1 つづき

| 世代        |                          | 親:P 児:F <sub>1</sub> |         |         |                  | 親:F <sub>1</sub> 児:F <sub>2</sub> |         |         |           |      |
|-----------|--------------------------|----------------------|---------|---------|------------------|-----------------------------------|---------|---------|-----------|------|
| 投与量 (ppm) |                          | 0                    | 400     | 1000    | 3000             | 0                                 | 400     | 1000    | 3000      |      |
| 精子検査      | 精子運動性                    | 検体投与に起因する異常なし        |         |         |                  | 検体投与に起因する異常なし                     |         |         |           |      |
|           | 精巣精子数                    | 120.91               | /       | /       | 119.55           | 151.82                            | /       | /       | 146.12    |      |
|           | 精巣上体精子数                  | 641.31               | /       | /       | 639.05           | 814.24                            | /       | /       | 815.96    |      |
|           | 形態 <sup>d)</sup>         | 正常                   | 85.9    | /       | /                | 93.0                              | 93.4    | 93.2    | ↓90.0     | 90.7 |
|           |                          | 変形フック                | 0.7     | /       | /                | ↑1.2                              | 0.8     | 0.9     | 1.3       | 1.1  |
|           |                          | 異常頭部 <sup>e)</sup>   | 1.1     | /       | /                | 0.3                               | 0.3     | 0.4     | ↑0.5      | 0.5  |
|           | 卵巣検査                     | 原始卵胞数                | /       | /       | /                | /                                 | 1468    | /       | /         | 1532 |
|           |                          | 発育卵胞数                | /       | /       | /                | /                                 | 178     | /       | /         | 162  |
|           |                          | 閉鎖卵胞数                | /       | /       | /                | /                                 | 67      | /       | /         | 36   |
|           |                          | 黄体数                  | /       | /       | /                | /                                 | 159     | /       | /         | 125  |
| 親動物繁殖能力   | 性周期                      | 検体投与に起因する異常なし        |         |         |                  | 検体投与に起因する異常なし                     |         |         |           |      |
|           | 同居動物数                    | 24                   | 24      | 24      | 24               | 24                                | 24      | 24      | 24        |      |
|           | 妊娠動物数                    | 22                   | 23      | 24      | 23               | 24                                | 23      | 23      | 24        |      |
|           | 分娩母動物数                   | 22                   | 23      | 24      | 22 <sup>d)</sup> | 24                                | 23      | 23      | 24        |      |
|           | 交尾率 (%)                  | 100.0                | 100.0   | 100.0   | 100.0            | 100.0                             | 100.0   | 100.0   | 100.0     |      |
|           | 受精率 (%)                  | 91.7                 | 95.8    | 100.0   | 95.8             | 100.0                             | 95.8    | 95.8    | 100.0     |      |
|           | 受胎率 (%)                  | 91.7                 | 95.8    | 100.0   | 95.8             | 100.0                             | 95.8    | 95.8    | 100.0     |      |
|           | 妊娠率 (%)                  | 100.0                | 100.0   | 100.0   | 100.0            | 100.0                             | 100.0   | 95.7    | 100.0     |      |
|           | 交尾成立までの日数                | 2.6                  | 2.9     | 2.7     | 2.9              | 2.9                               | 2.9     | 2.9     | 3.1       |      |
|           | 妊娠期間 (日)                 | 21.8                 | 21.6    | 21.4    | 21.5             | 21.7                              | 21.7    | 21.6    | 21.5      |      |
|           | 平均着床痕数                   | 13.1                 | 13.7    | 14.3    | 12.6             | 12.6                              | 13.3    | 12.7    | ↓10.6     |      |
|           | 着床後損失数 (腹) <sup>f)</sup> | 35 (15)              | 31 (16) | 31 (16) | 30 (18)          | 30 (11)                           | 23 (13) | 39 (14) | ↑49 (↑18) |      |

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

斜線：検査せず。

d) 尾部欠損

e) 分娩中に1例が死亡した。

f) 数値は着床後損失の総数 (着床後損失が認められた腹数) を示す。

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

Dunnett 検定: 精子運動性、精子形態

T 検定: 精子数

Steel 検定: 交尾成立までの日数、妊娠期間、平均着床痕数

Fisher 直接確率検定: 交尾率、受精率、受胎率、妊娠率、着床後損失数

Wilcoxon 検定: 卵巣検査

(つづく)

表1 つづき

| 世代               |                    | 親 : P  |               |        |        | 親 : F <sub>1</sub> |               |       |       |       |
|------------------|--------------------|--------|---------------|--------|--------|--------------------|---------------|-------|-------|-------|
|                  |                    | 0      | 400           | 1000   | 3000   | 0                  | 400           | 1000  | 3000  |       |
| 投与量 (ppm)        |                    | 0      | 400           | 1000   | 3000   | 0                  | 400           | 1000  | 3000  |       |
| 平均生存産児数          |                    | 11.5   | 12.3          | 13.0   | 11.2   | 11.4               | 12.3          | 11.0  | ↓8.5  |       |
| 平均死産児数           |                    | 0.2    | 0.3           | 0.0    | 0.0    | 0.2                | 0.1           | 0.7   | 0.3   |       |
| 出生率 (%)          |                    | 87.8   | 90.1          | 90.9   | 89.2   | 90.1               | 92.5          | 86.6  | ↓80.7 |       |
| 生後4日生存率 (%)      |                    | 98.4   | 96.1          | 98.1   | ↓95.1  | 100.0              | ↓93.3         | ↓94.0 | ↓93.7 |       |
| 離乳率 (%)          |                    | 100.0  | 100.0         | 100.0  | 100.0  | 100.0              | 99.4          | 99.4  | 100.0 |       |
| 性比<br>(%雄)       | 哺育0日               | 45     | 49            | 50     | 46     | 55                 | 48            | 47    | ↓46   |       |
|                  | 哺育21日              | 47     | 49            | 51     | 48     | 51                 | 49            | 48    | 47    |       |
| 児動物<br>体重<br>(g) | 哺育1日               | 雄      | 6.2           | 6.0    | 6.0    | ↓5.3               | 6.0           | 5.9   | 5.9   | ↓5.1  |
|                  |                    | 雌      | 6.0           | 5.7    | 5.7    | ↓5.1               | 5.7           | 5.6   | 5.6   | ↓4.7  |
|                  | 哺育4日 <sup>g)</sup> | 雄      | 9.3           | 8.6    | 8.6    | ↓7.6               | 8.9           | 8.4   | 8.4   | ↓7.1  |
|                  |                    | 雌      | 9.1           | 8.5    | ↓8.3   | ↓7.4               | 8.6           | 8.1   | 8.0   | ↓6.6  |
|                  | 哺育7日               | 雄      | 14.9          | 14.1   | ↓13.7  | ↓11.5              | 14.5          | 14.2  | 13.7  | ↓10.9 |
|                  |                    | 雌      | 14.7          | 14.0   | ↓13.3  | ↓11.4              | 14.0          | 13.8  | 13.0  | ↓10.2 |
|                  | 哺育14日              | 雄      | 31.4          | 30.1   | 30.1   | ↓23.5              | 30.5          | 30.4  | 29.4  | ↓22.2 |
|                  |                    | 雌      | 31.1          | 30.1   | ↓29.2  | ↓23.2              | 29.7          | 29.5  | ↓27.9 | ↓21.3 |
|                  | 哺育21日              | 雄      | 50.5          | 48.3   | 47.6   | ↓35.8              | 50.0          | 50.0  | 47.0  | ↓34.1 |
|                  |                    | 雌      | 49.1          | 48.0   | ↓46.1  | ↓35.1              | 48.2          | 48.0  | ↓44.8 | ↓32.3 |
|                  | 一般状態               |        | 検体投与に起因する異常なし |        |        |                    | 検体投与に起因する異常なし |       |       |       |
|                  | 包皮分離開始日齢           |        | 26.5          | 26.0   | 26.4   | ↑27.7              | /             | /     | /     | /     |
|                  | 同体重 (g)            |        | 78.85         | 77.17  | ↓73.04 | ↓60.99             | /             | /     | /     | /     |
|                  | 臆開口日齢              |        | 32.4          | 32.9   | 33.3   | ↑35.9              | /             | /     | /     | /     |
| 同体重 (g)          |                    | 101.87 | 106.69        | 106.04 | ↓94.40 | /                  | /             | /     | /     |       |

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

斜線 : 検査せず。

g) 児動物数調整前

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

Dunnett 検定 : 児動物体重

Steel 検定 : 生存産児数、死産児数、包皮分離日齢、臆開口日齢

Fisher 直接確率検定 : 出生率、生存率、離乳率、性比

(つづく)

表1 つづき

| 世代                     |          | 親 : P         |        |        |        | 親 : F <sub>1</sub> |        |        |        |         |        |
|------------------------|----------|---------------|--------|--------|--------|--------------------|--------|--------|--------|---------|--------|
| 投与量 (ppm)              |          | 0             | 400    | 1000   | 3000   | 0                  | 400    | 1000   | 3000   |         |        |
| 臓器重量                   | 最終体重 (g) | 48.8          | 47.2   | 47.0   | ↓36.2  | 49.4               | 48.9   | ↓46.0  | ↓33.4  |         |        |
|                        | 脳        | 絶対            | 1.42   | 1.43   | 1.42   | ↓1.35              | 1.46   | 1.47   | 1.45   | ↓1.37   |        |
|                        |          | 体重比           | 2.92   | 3.13   | 3.05   | ↑3.78              | 2.98   | 3.02   | 3.17   | ↑4.18   |        |
|                        | 胸腺       | 絶対            | 0.206  | 0.190  | 0.190  | ↓0.140             | 0.228  | 0.230  | 0.221  | ↓0.157  |        |
|                        |          | 脳重比           | 14.387 | 13.215 | 13.309 | ↓10.311            | 15.572 | 15.687 | 15.279 | ↓11.345 |        |
|                        | 雄 脾臓     | 絶対            | 0.23   | 0.22   | 0.21   | ↓0.13              | 0.25   | 0.25   | ↓0.21  | ↓0.12   |        |
|                        |          | 体重比           | 0.46   | 0.46   | 0.44   | ↓0.36              | 0.51   | 0.51   | 0.46   | ↓0.35   |        |
|                        |          | 脳重比           | 15.81  | 15.32  | 14.66  | ↓9.78              | 17.32  | 17.20  | ↓14.65 | ↓8.59   |        |
|                        | 臓器重量     | 最終体重 (g)      | 47.4   | 46.2   | 45.1   | ↓34.3              | 46.4   | 45.8   | ↓42.4  | ↓30.7   |        |
|                        |          | 脳             | 絶対     | 1.39   | 1.39   | 1.38               | ↓1.31  | 1.42   | 1.42   | 1.41    | ↓1.31  |
|                        |          |               | 体重比    | 2.94   | 3.01   | 3.08               | ↑3.87  | 3.07   | 3.12   | 3.34    | ↑4.36  |
|                        |          | 胸腺            | 絶対     | 0.213  | 0.206  | 0.194              | ↓0.143 | 0.231  | 0.238  | 0.211   | ↓0.142 |
| 脳重比                    |          |               | 15.352 | 14.806 | 14.041 | ↓10.839            | 16.356 | 16.626 | 14.963 | ↓10.800 |        |
| 脾臓                     |          | 絶対            | 0.23   | 0.23   | 0.21   | ↓0.13              | 0.24   | 0.24   | ↓0.20  | ↓0.10   |        |
|                        |          | 体重比           | 0.49   | 0.50   | 0.47   | ↓0.37              | 0.51   | 0.53   | 0.47   | ↓0.33   |        |
|                        |          | 脳重比           | 16.90  | 16.58  | 15.24  | ↓9.74              | 16.76  | 16.88  | ↓14.38 | ↓7.88   |        |
| 子宮                     |          | 絶対            | 0.09   | ↓0.08  | 0.08   | ↓0.07              | 0.11   | 0.11   | 0.10   | ↓0.08   |        |
|                        |          | 体重比           | 0.19   | 0.17   | 0.18   | 0.20               | 0.23   | 0.23   | 0.24   | ↑0.27   |        |
|                        |          | 脳重比           | 6.30   | ↓5.79  | 5.89   | ↓5.15              | 7.62   | 7.51   | 7.06   | ↓6.19   |        |
| 肉眼的病理検査 <sup>b)</sup>  |          |               |        |        |        |                    |        |        |        |         |        |
| 生後 21 日                |          | 検体投与に起因する異常なし |        |        |        | 検体投与に起因する異常なし      |        |        |        |         |        |
| 生後 32-35 日             |          | 0             |        |        |        | 0                  |        |        |        |         |        |
| 甲状腺 : 大型化              |          | 0             |        |        |        | 0                  |        |        |        |         |        |
| 病理組織学的検査 <sup>i)</sup> |          |               |        |        |        |                    |        |        |        |         |        |
| 雄 肝臓 :                 |          | /             |        |        |        | /                  |        |        |        |         |        |
| 小葉中心性肝細胞肥大             |          |               |        |        |        |                    |        |        |        |         |        |
| 胆管内褐色外来色素              |          |               |        |        |        |                    |        |        |        |         |        |
| 雌 肝臓 :                 |          |               |        |        |        |                    |        |        |        |         |        |
| 小葉中心性肝細胞肥大             |          | 0             |        |        |        | 0                  |        |        |        |         |        |
| 胆管内褐色外来色素              |          | 0             |        |        |        | 0                  |        |        |        |         |        |
| 雌 肝臓 :                 |          | 0             |        |        |        | 0                  |        |        |        |         |        |
| 小葉中心性肝細胞肥大             |          | 0             |        |        |        | 0                  |        |        |        |         |        |
| 胆管内褐色外来色素              |          | 0             |        |        |        | 0                  |        |        |        |         |        |

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

斜線 : 検査せず。

b) 所見発現児数 (腹数) i) 所見発現児数

臓器重量 絶対 : g、体重比 : %体重、脳重比 : %脳重量

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

Dunnnett 検定 : 臓器重量

Fisher 直接確率検定 : 病理組織学的検査発現頻度

(2) フェンピラザミン原体のラットにおける催奇形性試験

(資料 9-2)

試験機関: Harlan Laboratories Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年: 2009年

検体: フェンピラザミン原体

検体純度:

供試動物: Wistar 系妊娠ラット (交配時 11 週齢以上、体重範囲; 191~236 g)、  
1 群 22 匹

投与期間: 妊娠 6~20 日の 15 日間 (2008 年 2 月 11 日~2008 年 2 月 29 日剖検終了)

投与方法: 検体を 1%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、30、125 および 500 mg/kg/日の投与量で妊娠 6 日<sup>\*</sup>から 20 日までの 15 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 1%カルボキシメチルセルロース水溶液を同様に投与した。

\* ) 膣栓または膣垢中の精子が確認された日を妊娠 0 日として起算した。

[用量設定根拠]

観察・検査項目:

親動物; 全雌動物について、死亡の有無および一般症状を 1 日 2 回以上観察した。体重は妊娠 0 日から 21 日まで毎日測定し、妊娠 0~3、3~6、6~9、9~12、12~15、15~18 および 18~21 日間の摂餌量を測定した。妊娠 21 日に、すべての生存雌動物を安楽殺し、帝王切開により胎児を摘出した。子宮、子宮内容物、子宮内での胎児の位置および黄体数を観察し、すべての内臓の肉眼的検査を行った。また、生存胎児が認められたすべての雌動物について子宮 (内容物を含む) の重量を測定し、補正体重増加量を算出するとともに、胎盤重量を個別別に測定した。

生存胎児; 性別判定、個別別体重の測定、肉眼的外表異常の検査を行った。各同腹児の半数については内臓異常の有無を検査し、残りの胎児については骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査した。

結果: 概要を次表に示した。

親動物；すべての動物が計画殺時まで生存し、毒性症状もみられなかった。500 mg/kg 群において、妊娠 18～21 日の平均摂餌量に統計学的に有意な低値が認められた。500 mg/kg 群では、妊娠 20 および 21 日の平均体重に統計学的に有意な低値が認められ、平均体重増加量が妊娠 13 日以降、統計学的に有意な低値を示した。平均体重増加量は 125 mg/kg 群においても妊娠 19 および 20 日に統計学的に有意な低値が認められた。また、妊娠子宮重量に有意な差はなかったが、500 mg/kg 群では、平均補正体重増加量（剖検日体重－妊娠 6 日体重－妊娠子宮重量）が 500 mg/kg 群で統計学的に有意に低値であった。これらの 125 および 500 mg/kg 群においてみられた体重増加抑制は母動物毒性を示していた。肉眼的病理検査に検体投与の影響はみられなかった。500 mg/kg 群で胎盤重量の統計学的に有意な高値が認められたが、その他の繁殖パラメータに検体投与の影響はみられなかった。

胎児；性比に検体投与の影響はみられなかった。500 mg/kg 群では胎児の発育遅延を示す胎児体重の有意な低値がみられた。内臓検査では、500 mg/kg 群において過剰肝葉および腎盂拡張の発現頻度の統計学的に有意な高値が、また、統計学的に有意ではなかったが、膀胱拡張と尿管拡張の発現頻度の増加が認められた。これらの変化は胎児の発育遅延に関連するものと考えられ、検体投与の直接的な影響ではないと考えられた。骨格検査では 500 mg/kg 群で頬骨弓癒合の発現頻度の統計学的に有意な高値がみられた。また、500 mg/kg 群では胸骨分節の位置異常または異常骨化部、前頭骨不完全骨化ならびに胸骨の肋軟骨非対称配列の発現頻度の増加も認められたが、これら所見は骨および軟骨の変異であり、発育遅延に伴う二次的な変化と考えられた。その他の内臓または骨格検査における所見の発現頻度の増加または減少は、用量相関性がない、あるいは背景データの範囲内であり、偶発的な変化と考えられた。

以上のように、本剤を妊娠 6～20 日に経口投与したときの母動物における無毒性量は 30 mg/kg/日、胎児動物における無毒性量は 125 mg/kg/日であった。また、最高投与量の 500 mg/kg/日でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

---

[申請者註]

骨格検査において、何らかの所見を有する胎児の発現率が 125 mg/kg で有意に高値であったが、1) 何らかの所見を有する胎児の発現数及び腹数・率には有意差はみられなかったこと、2) 個別の所見において 125 mg/kg 群で検体投与の影響と考えられる発現数の増加はみられなかったことなどから、偶発的な変化と考えられた。



結果の概要

| 投与群 (ng/kg/日) |            | 対照                   | 30    | 125                      | 500  |      |
|---------------|------------|----------------------|-------|--------------------------|--|------|
| 1群あたり動物数      |            | 22                   | 22    | 22                       | 22   |      |
| 妊娠動物数         |            | 22                   | 21    | 22                       | 21 <sup>a)</sup>                             |      |
| 母動物           | 途中死亡/切迫殺数  | 0                    | 0     | 0                        | 0  |      |
|               | 一般症状       | 検体投与に起因する異常は認められなかった |       |                          |  |      |
|               | 平均体重       | -                    | 有意差なし | 有意差なし                    | ↓: 妊娠 20, 21 日                               |      |
|               | 体重増加量      | -                    | 有意差なし | ↓: 妊娠 19 日<br>↓: 妊娠 20 日 | ↓: 妊娠 13~17 日<br>↓: 妊娠 18~21 日<br>↓: 補正体重増加量 |      |
|               | 摂餌量        | -                    | 有意差なし | 有意差なし                    | ↓: 妊娠 18-21 日                                |      |
|               | 妊娠子宮重量 (g) | 86.6                 | 86.8  | 87.9                     | 82.2   |      |
|               | 肉眼的病理所見    | 検体投与に起因する異常は認められなかった |       |                          |  |      |
|               | 着床所見       | 検査母動物数               | 22    | 21                       | 22   | 20   |
|               |            | 平均黄体数                | 14.6  | 14.4                     | 14.9   | 15.0 |
|               |            | 平均着床数                | 14.4  | 14.0                     | 14.3   | 14.5 |
|               |            | 着床率 (%)              | 98.1  | 97.4                     | 96.0   | 96.7 |
|               |            | 胚吸収率 (%)             | 5.4   | 4.8                      | 3.8  | 7.3  |
|               |            | 胎児吸収率 (%)            | 0.6   | 0.3                      | 0.0  | 1.0  |
|               |            | 平均生存胎児数              | 13.5  | 13.3                     | 13.7   | 13.3 |
| 死亡胎児数         |            | 0                    | 0     | 0                        | 0  |      |
| 平均胎盤重量 (g)    | 0.501      | 0.499                | 0.546 | ↑0.715                   |  |      |
| 胎児            | 平均胎児体重 (g) | 雄                    | 5.0   | 5.0                      | 4.8  | ↓4.3 |
|               |            | 雌                    | 4.8   | 4.8                      | 4.6  | ↓4.1 |
|               |            | 合計                   | 4.9   | 4.9                      | 4.7  | ↓4.2 |
|               | 性比         | 47.5                 | 54.1  | 48.7                     | 52.1   |      |

太枠内は検体投与の影響であることを示す。

- : 対照群

a) : 1例は妊娠 21 日の午前に自然分娩したため、統計解析から除外した。

着床率 (%) = (着床数 / 黄体数) × 100

胚吸収率 (%) = (吸収胚数 / 着床数) × 100

胎児吸収率 (%) = (吸収胎児数 / 着床数) × 100

性比 = (雄胎児数 / 雌雄胎児数) × 100

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

Dunnett 検定: 体重、体重増加量、摂餌量、子宮重量、胎児体重

Steel 検定: 黄体数、着床数、生存胎児数

Fisher の直接確率検定: 着床率、胚吸収率、胎児吸収率、性比

(つづく)

結果の概要 (つづき)

| 投与量 (mg/kg/日) |                    | 対照       | 30       | 125      | 500        |
|---------------|--------------------|----------|----------|----------|------------|
| 外表検査          | 検査胎児 (腹) 数         | 297 (22) | 279 (21) | 302 (22) | 265 (20)   |
|               | 外表異常               |          |          |          |            |
|               | 全身性浮腫              | 0        | 0        | 0        | 1 (1)      |
| 胎児動物<br>内臓検査  | 検査胎児 (腹) 数         | 153 (22) | 143 (21) | 157 (22) | 137 (20)   |
|               | 内臓異常               |          |          |          |            |
|               | 横隔膜腱様部局所重度菲薄化      | 0        | 2 (2)    | 0        | 0          |
|               | 内臓変異               |          |          |          |            |
|               | 頭部皮下浮腫             | 0        | 0        | 1 (1)    | 2 (2)      |
|               | 脳髄膜周囲出血            | 3 (3)    | 3 (3)    | 9 (7)    | 3 (2)      |
|               | 脳髄膜周囲間隙軽度増加        | 3 (3)    | 2 (1)    | 4 (3)    | 1 (1)      |
|               | 眼内部出血              | 0        | 1 (1)    | 0        | 0          |
|               | 眼網膜皺壁              | 0        | 0        | 0        | 1 (1)      |
|               | 甲状腺軽度大型化           | 2 (2)    | 0        | 0        | 6 (6)      |
|               | 胸腺頸部遺残             | 22 (13)  | 14 (11)  | 24 (14)  | 11 (5*)    |
|               | 総頸動脈/鎖骨下動脈起始異常     | 0        | 1 (1)    | 1 (1)    | 2 (2)      |
|               | 動脈管狭窄              | 0        | 0        | 1 (1)    | 0          |
|               | 両側奇静脈遺残            | 0        | 0        | 1 (1)    | 0          |
|               | 肺分葉異常              | 1 (1)    | 3 (3)    | 2 (1)    | 0          |
|               | 横隔膜腱様部局所菲薄化        | 8 (6)    | 4 (3)    | 0** (0*) | 6 (5)      |
|               | 肝分葉異常              | 4 (4)    | 6 (4)    | 8 (8)    | 14** (10*) |
|               | 過剰肝葉               | 2 (2)    | 2 (2)    | 5 (5)    | 11** (9*)  |
|               | 外側葉過剰中裂            | 2 (2)    | 4 (3)    | 3 (3)    | 3 (3)      |
|               | 腎盂/尿管拡張            | 1 (1)    | 0        | 2 (2)    | 10** (7*)  |
|               | 腎盂拡張               | 1 (1)    | 0        | 2 (2)    | 7* (5)     |
|               | 尿管拡張               | 0        | 0        | 0        | 3 (3)      |
|               | 異所性精巣              | 2 (2)    | 2 (2)    | 3 (3)    | 5 (4)      |
|               | 膀胱拡張               | 0        | 0        | 0        | 3 (3)      |
|               | 左側臍動脈              | 13 (8)   | 22 (15)  | 28 (17)  | 32 (11)    |
|               | 皮下出血               | 18 (13)  | 15 (13)  | 22 (17)  | 17 (13)    |
|               | 何らかの所見を有する胎児 (腹) 数 | 64 (21)  | 60 (21)  | 79 (22)  | 78 (20)    |

異常および変異の各所見の数値は異常が認められた胎児 (腹) 数を示す。

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

Fisher の直接確率検定: 異常および変異の発現頻度、未骨化率

(つづく)

結果の概要 (つづき)

| 投与量 (mg/kg/日)    |             | 対照                       | 30       | 125      | 500      |             |
|------------------|-------------|--------------------------|----------|----------|----------|-------------|
| 胎<br>児<br>動<br>物 | 骨格検査        | 検査胎児 (腹) 数               | 144 (22) | 136 (21) | 145 (22) | 128 (20)    |
|                  |             | 骨格異常                     |          |          |          |             |
|                  |             | 頸椎体重度歪曲状と癒合、頸椎弓癒合        | 0        | 0        | 1 (1)    | 0           |
|                  |             | 過剰肋骨の隣接する肋骨との完全癒合、対側肋骨分枝 | 0        | 0        | 1 (1)    | 0           |
|                  |             | 骨格変異                     |          |          |          |             |
|                  |             | 頭頂間骨/頭頂骨分離骨化部            | 0        | 1 (1)    | 0        | 1 (1)       |
|                  |             | 顎間骨不完全骨化                 | 0        | 0        | 0        | 2 (2)       |
|                  |             | 頬骨弓癒合                    | 6 (5)    | 3 (2)    | 13 (7)   | 29** (17**) |
|                  |             | 顎肋                       | 3 (3)    | 1 (1)    | 7 (4)    | 0           |
|                  |             | 胸椎体未骨化/不完全骨化             | 0        | 2 (1)    | 0        | 0           |
|                  |             | 胸椎体歪曲状骨化                 | 0        | 1 (1)    | 0        | 2 (2)       |
|                  |             | 胸椎体二分骨化                  | 0        | 0        | 1 (1)    | 0           |
|                  |             | 波状肋骨                     | 5 (3)    | 0*       | 0*       | 0*          |
|                  |             | 13 肋骨分枝                  | 0        | 1 (1)    | 0        | 0           |
|                  |             | 胸骨分節位置異常/異常骨化部           | 2 (1)    | 0        | 3 (3)    | 7 (7*)      |
|                  |             | 胸骨分節癒合                   | 0        | 0        | 1 (1)    | 2 (2)       |
|                  |             | 胸骨分節二分骨化                 | 0        | 1 (1)    | 1 (1)    | 0           |
|                  |             | 胸骨分節分離骨化部                | 0        | 0        | 0        | 1 (1)       |
|                  |             | 胸骨分節過剰骨化                 | 2 (2)    | 4 (3)    | 6 (4)    | 3 (2)       |
|                  |             | 腰椎体二分骨化                  | 0        | 1 (1)    | 0        | 0           |
|                  | 腰椎弓未骨化域     | 0                        | 1 (1)    | 0        | 0        |             |
|                  | 腰椎弓過剰骨化     | 1 (1)                    | 3 (3)    | 7* (5)   | 0        |             |
|                  | 骨盤腰帯位置異常    | 3 (2)                    | 4 (3)    | 6 (5)    | 5 (5)    |             |
|                  | 恥骨未骨化/不完全骨化 | 0                        | 2 (1)    | 0        | 0        |             |

骨格検査の各所見の数値は異常が認められた胎児 (腹) 数を示す。

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

Fisher の直接確率検定: 異常および変異の発現頻度、未骨化率

(つづく)

結果の概要 (つづき)

|                    |                       | 投与量 (mg/kg/日)      | 対照       | 30       | 125                  | 500       |
|--------------------|-----------------------|--------------------|----------|----------|----------------------|-----------|
| 胎<br>児<br>動<br>物   | 骨<br>格<br>検<br>査      | 軟骨変異検査胎児 (腹) 数     | 144 (22) | 135 (21) | 145 (22)             | 128 (20)  |
|                    |                       | 軟骨変異               |          |          |                      |           |
|                    |                       | 上後頭軟骨小孔            | 12 (9)   | 11 (8)   | 5 (3*)               | 7 (6)     |
|                    |                       | 腹側板過剰              | 2 (2)    | 0        | 1 (1)                | 0         |
|                    |                       | 頸椎体歪鈴状             | 0        | 1 (1)    | 0                    | 0         |
|                    |                       | 胸骨肋軟骨非対称配列         | 1 (1)    | 2 (2)    | 4 (4)                | 8* (7*)   |
|                    |                       | 肋軟骨過剰              | 0        | 0        | 1 (1)                | 0         |
|                    |                       | 第 8/9 肋軟骨分枝/隆起遠位端  | 0        | 0        | 2 (2)                | 2 (2)     |
|                    |                       | 腰椎体歪鈴状             | 0        | 1 (1)    | 0                    | 0         |
|                    |                       | 何らかの所見を有する胎児 (腹) 数 | 30 (18)  | 31 (17)  | 45 <sup>b</sup> (18) | 44** (19) |
|                    | 骨<br>化<br>進<br>行<br>度 | 前頭骨不完全骨化率 (%)      | 0        | 0        | 0                    | 25*       |
|                    |                       | 第 1 頸椎体未骨化率 (%)    | 41       | 19       | 5**                  | 5**       |
|                    |                       | 前肢左第 5 基節骨未骨化率 (%) | 73       | 71       | 32*                  | 60        |
|                    |                       | 前肢右第 5 基節骨未骨化率 (%) | 73       | 71       | 27**                 | 65        |
|                    |                       | 左踵骨未骨化率 (%)        | 91       | 90       | 50**                 | 65        |
|                    |                       | 後肢左第 2 基節骨未骨化率 (%) | 55       | 33       | 14**                 | 40        |
|                    |                       | 後肢左第 5 基節骨未骨化率 (%) | 82       | 52       | 18**                 | 65        |
|                    |                       | 右踵骨未骨化率 (%)        | 86       | 95       | 55*                  | 65        |
|                    |                       | 後肢右第 2 基節骨未骨化率 (%) | 41       | 38       | 9*                   | 35        |
| 後肢右第 3 基節骨未骨化率 (%) |                       | 32                 | 19       | 5*       | 30                   |           |
| 後肢右第 5 基節骨未骨化率 (%) | 68                    | 52                 | 18**     | 60       |                      |           |

骨格検査の各所見の数値は異常が認められた胎児 (腹) 数を示す。

b) : 発現率 (%) は統計学的に有意に高値であった ( $p < 0.05$ )

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

Fisher の直接確率検定 : 異常および変異の発現頻度、未骨化率

(3) フェンピラザミン原体のウサギにおける催奇形性試験

(資料 9-3)

試験機関：住友化学株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検体純度：

供試動物：Kb1:NZW 系妊娠ウサギ（投与開始時 20 週齢、体重範囲；3.21~4.66 kg）、  
1 群 24 匹

投与期間：妊娠 6~27 日の 22 日間（2007 年 6 月 18 日投与開始）

投与方法：検体を 1%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、30、50  
および 90 mg/kg/日の投与量で妊娠 6 日から 27 日までの 22 日間、1 日 1 回  
強制経口投与した。対照群には 1%カルボキシメチルセルロースナトリウム  
水溶液を同様に投与した。

\*) 人工授精を実施した日を妊娠 0 日として起算した。

[用量設定根拠]

観察・検査項目：

親動物；全雌動物について、試験期間を通じて毎日、死亡の有無および一般症状を観察した。妊娠 0、6、9、12、15、18、21、24、27 および 28 日の体重を測定し、投与開始日（妊娠 6 日）の体重を基準に、各測定日の体重増加量を算出した。摂餌量は妊娠 3~6、6~9、9~12、12~15、15~18、18~21、21~24、24~27 および 27~28 日の間 1 日当たりの摂餌量を算出した。妊娠 28 日に、すべての生存雌動物を安楽死させて剖検し、頸部、胸部および腹部の器官ならびに胎盤の異常を含む肉眼的病変の有無を観察した。妊娠子宮重量の測定後、帝王切開を行い、黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胚・胎児数と子宮内で

のそれらの位置ならびに死亡時期を観察した。流早産した妊娠動物については、安楽死させた後に頸部、胸部および腹部の器官を検査した。その後、黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胚・胎児数と子宮内でのそれらの位置ならびに死亡時期を記録した。

生存胎児；各生存胎児について体重測定、口腔を含む外表観察、内生殖器観察に基づく性別判定を行った。外表異常が認められた胎児を除いて、頸部、胸部および腹部の器官の変化について肉眼的観察を行った後、約半数例の頭部について、冠状縫合横断により観察した。内臓除去後の骨格について、アリザリンレッドSで染色後、骨格異常の観察を行った。

結 果：概要を次頁の表に示した。

親動物；いずれの投与群においても母動物の死亡または瀕死状態は認められなかった。摂餌量の減少に起因すると考えられる流早産が、50 および 90 mg/kg 群のそれぞれ 1 例および 7 例（流早産日不明の 1 例を含む）で認められた。臨床観察では、50 および 90 mg/kg 群において橙色尿またはケージ床網下の赤色液が認められた。90 mg/kg 群では妊娠 15～24 日の母動物の体重増加量がわずかに減少したが、統計学的に有意ではなかった。対照群と投与群の摂餌量に統計学的有意差は認められなかったが、50 および 90 mg/kg 群においてほとんど摂餌しない状態（摂餌量 10 g/日未満）が計 8 例にみられた。これらの動物では重度かつ持続的な体重減少もあわせて認められた。剖検時に、50 mg/kg 群の 1 例で肝臓の退色ならびに盲腸の内容物の暗褐色泥状が認められた。さらに、流早産した動物では、胆嚢の膨満、肝臓の退色、肝臓の白色巣、盲腸の内容物の暗褐色泥状および心臓の退色が認められたが、帝王切開した動物では、投与群に異常は認められなかった。

帝王切開において、黄体数、着床数、着床率、妊娠子宮重量に検体投与に関連した変化は認められなかった。

胎 児；死亡胚・胎児数、生存胎児数、性比および胎児体重の各指標に検体投与に関連した変化は認められなかった。生存胎児の外表、骨格および内臓観察において、検体投与に関連すると考えられる異常または変異は認められなかった。骨格観察において、30 mg/kg 群で中手骨の未骨化の発現頻度が対照群に比して有意に増加した。しかしながら、50 および 90 mg/kg 群では有意な差は認められず、さらに胎児体重および骨化進行にも差はみられなかったことから、この中手骨の未骨化の増加は検体投与に関連したものではないと考えられた。

以上のように、本剤を妊娠 6～27 日に経口投与したときの母動物における無毒性量は 30 mg/kg/日、胚・胎児における無毒性量は 90 mg/kg/日であった。また、最高投与量の 90 mg/kg/日でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

附表

| 投与量 (mg/kg/日) |                | 対照             | 30    | 50    | 90                   |      |
|---------------|----------------|----------------|-------|-------|----------------------|------|
| 1群あたり動物数      |                | 24             | 24    | 24    | 24                   |      |
| 妊娠動物数         |                | 20             | 19    | 21    | 22                   |      |
| 母動物           | 途中死亡/切迫屠殺数     | 1 <sup>a</sup> | 0     | 0     | 0                    |      |
|               | 流産動物数          | 0              | 0     | 1     | 7 <sup>b</sup>       |      |
|               | 一般症状: 橙色尿      | 0/19例          | 0/19例 | 1/21例 | 3/21例                |      |
|               | ケージ床網下赤色液      | 0/19例          | 0/19例 | 1/21例 | 0/21例                |      |
|               | 平均体重           | —              | 有意差なし | 有意差なし | 有意差なし                |      |
|               | 体重増加量          | —              | 有意差なし | 有意差なし | 軽度低値(有意差なし):妊娠15~24日 |      |
|               | 摂餌量: 持続的な重度減少  | 0/19例          | 0/19例 | 2/21例 | 6/21例                |      |
|               | 肉眼的病理所見(計画剖検)  |                |       |       |                      |      |
|               | 肝臓: 退色         | 0/19例          | 0/19例 | 1/20例 | 0/15例                |      |
|               | 盲腸: 内容物暗褐色泥状   | 1/19例          | 0/19例 | 1/20例 | 0/15例                |      |
|               | 肉眼的病理所見(流早産動物) |                |       |       |                      |      |
|               | 心臓: 退色         | 0/0例           | 0/0例  | 0/0例  | 2/6例                 |      |
|               | 胆嚢: 膨満         | 0/0例           | 0/0例  | 0/0例  | 3/6例                 |      |
|               | 肝臓: 退色         | 0/0例           | 0/0例  | 0/0例  | 3/6例                 |      |
|               | 肝臓: 白色臬        | 0/0例           | 0/0例  | 0/0例  | 2/6例                 |      |
|               | 盲腸: 内容物暗褐色泥状   | 0/0例           | 0/0例  | 1/1例  | 6/6例                 |      |
|               | 着床所見           | 検査母動物数         | 19    | 19    | 20                   | 15   |
|               |                | 平均黄体数          | 10.8  | 11.6  | 11.4                 | 11.0 |
|               |                | 平均着床数          | 8.4   | 9.3   | 7.9                  | 6.8  |
|               |                | 着床率(%)         | 77.6  | 80.1  | 68.9                 | 61.8 |
| 胚・胎児死亡率(%)    |                | 11.3           | 5.6   | 8.9   | 5.9                  |      |
| 平均生存胎児数       |                | 7.4            | 8.8   | 7.2   | 6.4                  |      |
| 妊娠子宮重量(g)     |                | 391            | 432   | 361   | 339                  |      |
| 胎児            | 平均胎児体重(g)      | 雄              | 36.8  | 34.9  | 36.7                 | 37.6 |
|               |                | 雌              | 36.3  | 34.3  | 33.3                 | 36.9 |
|               | 性比             | 59             | 53    | 52    | 50                   |      |

太枠内は検体投与の影響であることを示す。

—: 対照群

a: 妊娠12日にカテーテルを嚙み、一部を嚙下したため、安楽殺した。

b: 流早産日が不明であった1例を含む。

着床率(%) = (着床数/黄体数) × 100

胚・胎児死亡率(%) = (死亡胚・胎児数/着床数) × 100

性比 = (雄胎児数/雌胎児数) × 100

対照群との有意差の検定

Dunnnett 多重比較検定または Steel 多重比較検定: 母動物体重、母動物体重増加量、摂餌量、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、生存胎児数、生存胎児体重

Steel 多重比較検定: 着床率、胚・胎児死亡率、性比

(つづく)

付表 (つづき)

| 投与量 (mg/kg/日)    |             | 対照        | 30        | 50        | 90        |
|------------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 胎<br>児<br>動<br>物 | 外表検査： 検査胎児数 | 141       | 167       | 143       | 96        |
|                  | 外表異常発現率 (%) | 0.7       | 0.0       | 0.7       | 1.0       |
|                  | 臍帯ヘルニア      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.0)   |
|                  | 爪欠損         | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (0.7)   | 0 (0.0)   |
|                  | 合指          | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (0.7)   | 0 (0.0)   |
|                  | 髄膜脳瘤        | 1 (0.7)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                  | 内臓検査： 検査胎児数 | 140       | 167       | 142       | 95        |
|                  | 内臓異常発現率 (%) | 2.1       | 2.4       | 0.7       | 1.1       |
|                  | 胆嚢欠損        | 1 (0.7)   | 0 (0.0)   | 1 (0.7)   | 1 (1.1)   |
|                  | 胆嚢小型        | 2 (1.4)   | 3 (1.8)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                  | 肺中間葉欠損      | 0 (0.0)   | 1 (0.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                  | 内臓変異発現率 (%) | 40.0      | 32.3      | 30.3      | 35.8      |
|                  | 肺中間葉小型      | 6 (4.3)   | 5 (3.0)   | 3 (2.1)   | 6 (6.3)   |
|                  | 胸腺頸部残留      | 6 (4.3)   | 0 (0.0)   | 6 (4.2)   | 2 (2.1)   |
|                  | 冠状動脈口過剰     | 38 (27.1) | 34 (20.4) | 25 (17.6) | 20 (21.1) |
|                  | 盲腸虫垂分岐      | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (0.7)   | 0 (0.0)   |
|                  | 胆嚢大型        | 1 (0.7)   | 1 (0.6)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |
|                  | 奇静脈過剰       | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 1 (1.1)   |
|                  | 奇静脈転換       | 0 (0.0)   | 2 (1.2)   | 1 (0.7)   | 1 (1.1)   |
|                  | 後大静脈位置異常    | 4 (2.9)   | 3 (1.8)   | 4 (2.8)   | 3 (3.2)   |
| 重複後大静脈           | 8 (5.7)     | 17 (10.2) | 8 (5.6)   | 5 (5.3)   |           |
| 骨格検査： 検査胎児数      | 140         | 167       | 142       | 95        |           |
| 骨格異常発現率 (%)      | 3.6         | 1.2       | 2.1       | 0.0       |           |
| 肋骨癒合             | 1 (0.7)     | 0 (0.0)   | 1 (0.7)   | 0 (0.0)   |           |
| 胸骨分節癒合           | 4 (2.9)     | 2 (1.2)   | 2 (1.4)   | 0 (0.0)   |           |
| 胸椎体片側欠損          | 1 (0.7)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |           |
| 胸椎体癒合            | 1 (0.7)     | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   | 0 (0.0)   |           |

異常及び変異の各所見の数値は異常が認められた胎児数、カッコ内の数値はその発現頻度 (%) を示す。

対照群との有意差の検定

Steel 多重比較検定：外表異常、内臓異常および変異、骨格異常の発現頻度

(つづく)



附表 (つづき)

| 投与量 (ug/kg/日)      |                       | 対照         | 30           | 50         | 90        |      |
|--------------------|-----------------------|------------|--------------|------------|-----------|------|
| 胎<br>児<br>動<br>物   | 骨格検査: 検査胎児数           | 140        | 167          | 142        | 95        |      |
|                    | 骨格変異発現率 (%)           | 85.7       | 78.4         | 76.1       | 73.7      |      |
|                    | 舌骨不完全骨化               | 7 (7.3)    | 16 (14.4)    | 9 (9.3)    | 1 (6.7)   |      |
|                    | 舌骨弯曲                  | 0 (0.0)    | 1 (0.9)      | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   |      |
|                    | 仙骨前椎骨数 25             | 0 (0.0)    | 0 (0.0)      | 2 (1.4)    | 0 (0.0)   |      |
|                    | 頸肋                    | 1 (0.7)    | 1 (0.6)      | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   |      |
|                    | 13 肋骨                 | 111 (79.3) | 112 (67.1)   | 103 (72.5) | 68 (71.6) |      |
|                    | 胸骨分節二分骨化              | 10 (7.1)   | 7 (4.2)      | 1 (0.7)    | 2 (2.1)   |      |
|                    | 胸骨分節非対称               | 1 (0.7)    | 1 (0.6)      | 2 (1.4)    | 0 (0.0)   |      |
|                    | 恥骨未骨化                 | 3 (2.1)    | 14 (8.4)     | 2 (1.4)    | 2 (2.1)   |      |
|                    | 中手骨未骨化                | 4 (2.9)    | 42 (25.1) ↑↑ | 6 (4.2)    | 6 (6.3)   |      |
|                    | 中節骨 (趾) 未骨化           | 1 (0.7)    | 1 (0.6)      | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   |      |
|                    | 距骨未骨化                 | 3 (2.1)    | 4 (2.4)      | 2 (1.4)    | 0 (0.0)   |      |
|                    | 基節骨 (指) 未骨化           | 1 (0.7)    | 1 (0.6)      | 2 (1.4)    | 0 (0.0)   |      |
|                    | 仙尾椎体偏位                | 2 (1.4)    | 0 (0.0)      | 0 (0.0)    | 0 (0.0)   |      |
|                    | 骨<br>化<br>進<br>行<br>度 | 仙尾椎体骨化数    | 雄            | 19.8       | 19.9      | 19.9 |
| 雌                  |                       |            | 19.6         | 19.9       | 19.6      | 19.9 |
| 中節骨 (指) 骨化数        |                       | 雄          | 3.8          | 3.9        | 3.8       | 3.9  |
|                    |                       | 雌          | 3.7          | 3.8        | 3.8       | 3.8  |
| 第 5/6 胸骨分節未骨化率 (%) | 20.7                  | 23.4       | 23.9         | 18.9       |           |      |

骨格変異の各所見の数値は異常が認められた胎児数、カッコ内の数値はその発現頻度 (%) を示す。

対照群との有意差の検定 (↑:  $p < 0.01$ )

Dunnnett 多重比較検定または Steel 多重比較検定: 仙尾椎体骨化数、指骨の中節骨骨化数

Steel 多重比較検定: 骨格変異の発現頻度、第 5 または第 6 胸骨分節未骨化率