

イヌにおける亜急性経口毒性試験

(毒性資料 No. 15)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年月日：1996年8月13日

検体の純度 : %
試験動物 : ビーグル犬, 1群雌雄各4匹
試験開始時 ; 6ヵ月齢未満
試験期間 : 13週間(1995年8月～1995年11月)

【投与方法】

検体を0(対照群)、75、300、1200ppmとなるように均質に飼料(1%コーン油と少量のアセトン添加)に混ぜ90日間投与した。飼料及び水は自由に摂取させた。検体を添加した飼料は、1週間に1回調製した。

投与用量設定の根拠；

【試験項目及び結果】

1)臨床症状

全動物の外観と行動を毎日数回観察した。

全投与群で検体に起因した影響は認められなかった。

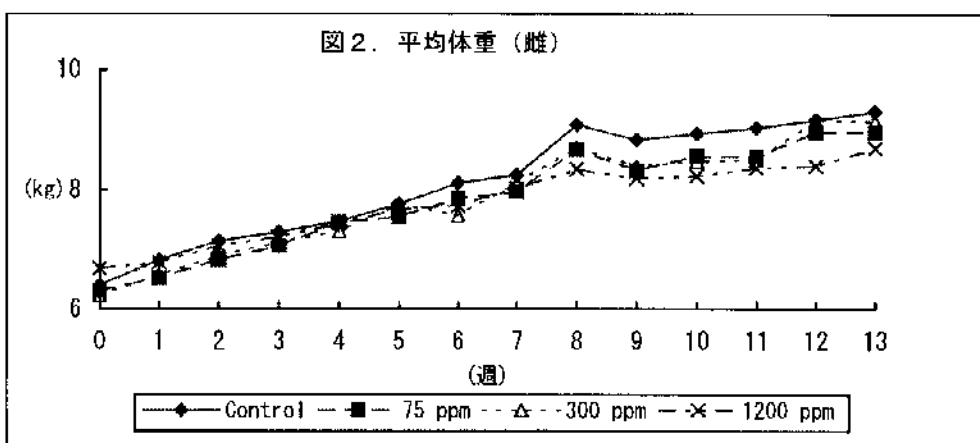
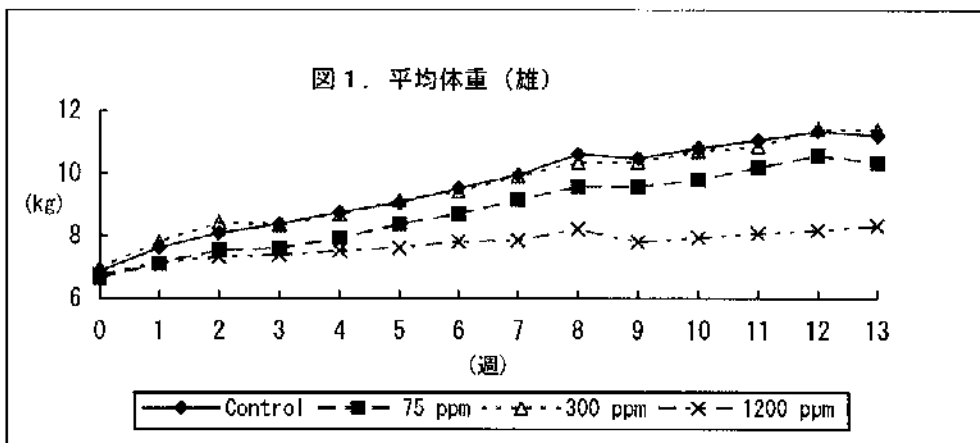
2)死亡率

13週間の試験期間中、全動物が生存し、死亡は認められなかった。

3)体重変化(図1, 図2)

週に1回体重を測定した。

増体重は1200ppm群の雄で有意に抑制され、1200ppm群の雌では試験の後半に抑制傾向が認められた。



4) 摂餌量及び検体摂取量

毎日、摂餌量を測定した。平均摂餌量は週毎に集計して比較した。

摂餌量について、1200ppm 群の雄で有意に減少し、雌でも同じ傾向であった。投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与用量 (ppm)		75	300	1200
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.98	12.3	45.5
	雌	2.95	12.4	43.2

5) 眼科学的検査

各動物の眼科学的な検査に加え前眼房圧及び角膜の厚みについて、試験開始前、投与後 13 週に実施した。

どの検査時においても、検体に起因する所見は認められなかった。

6) 心電図

各動物のP波、R波、QRS時間について第Ⅱ誘導により試験開始前と投与終了時に実施した。

1200ppm群の雄でP波高とP波時間の低下がみられたが、心臓に病理組織学的な変化はみられなかったこと及び摂餌量と体重増加の抑制が著明であったことから、低栄養状態に起因した変化であり、検体の直接的な心筋障害によるものでないと考えられた。

7) 臨床神経学的検査

各動物の一般行動、体位反応、歩行、脳神経反射、脊髄反射について、試験開始前と投与終了時に実施した。

どの検査時においても、検体に起因する所見は認められなかった。

8) 血液生化学的検査

試験開始前（2口と9日）、投与後1、2、3ヶ月に全動物について、橈側皮静脈より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、クレアチンキナーゼ (CK)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、総ビリルビン、コレステロール、血糖、クロリド、クレアチニン、カルシウム、カリウム、ナトリウム、リン、トリグリセリド、尿素、尿酸、総蛋白質、アルブミン、グロブリン、胆汁酸、トリヨードサイロニン (T₃)、サイロキシシン (T₄)、甲状腺刺激ホルモン (TSH)。

1200ppm群では肝機能に関連するASAT（雄：2ヵ月）、ALAT（雄：全検査時）、ALP（雌雄：全検査時）、GGT（雄：2ヵ月、雌：2、3ヵ月）、胆汁酸（雄：2、3ヵ月、雌：1ヵ月）の有意な増加が認められた。300ppm群においても同様にALP（雄：2、3ヵ月、雌：全検査時）、胆汁酸（雌：1ヵ月）の有意な増加がみられた。これらの変化は、直接・間接的に肝臓の代謝機能の変化や後述の胆のう上皮の病変¹⁴⁾に関連しているものと考えられた。75ppm群ではこれらの変化は認められなかった。

¹⁴⁾：申請者による追記

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はパイ・エル・クロップサイエンス株式会社にある。

有意差の認められた項目

検査月	1ヶ月			2ヶ月			3ヶ月		
	75	300	1200	75	300	1200	75	300	1200
—雄—									
Na									↑ 101
尿素		↓ 71	↓ 64					↓ 69	↓ 69
糖									↓ 82
トリグリセリド						↓ 53			↓ 28
クレアチニン	↓ 85	↓ 85	↓ 71	↓ 87		↓ 75	↓ 88	↓ 77	↓ 77
コレステロール			↓ 22			↓ 22			↓ 12
ASAT						↑ 226			
ALAT			↑ 790			↑ 1223			↑ 600
GGT						↑ 200			
ALP			↑ 304		↑ 134	↑ 418		↑ 153	↑ 439
総蛋白質			↓ 83			↓ 80			↓ 80
アルブミン		↓ 90	↓ 74		↓ 90	↓ 71		↓ 90	↓ 75
カルシウム	↓ 93	↓ 95	↓ 88			↓ 92	↓ 96	↓ 97	↓ 89
T4						↓ 45			↓ 39
T3						↓ 50			↓ 80
胆汁酸						↑ 257			↑ 187
—雌—									
K				↓ 93		↓ 93			
トリグリセリド						↓ 57			↓ 32
コレステロール			↓ 27			↓ 21			↓ 22
LDH		↑ 196						↑ 293	
GGT						↑ 166			↑ 200
ALP		↑ 170	↑ 401		↑ 239	↑ 531		↑ 252	↑ 724
総蛋白質			↓ 86		↓ 92	↓ 80		↓ 93	↓ 81
アルブミン			↓ 79		↓ 90	↓ 74		↓ 88	↓ 73
カルシウム			↓ 90		↓ 92	↓ 87		↓ 93	↓ 87
T4						↓ 60			↓ 38
T3				↑ 116		↓ 66			↓ 66
胆汁酸		↑ 166	↑ 266						

表中の値は、対照群に対する変動率(%),
 ↓↑ : P < 0.05 で有意 (ANOVA + Student T-検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

1200ppm 群の雌雄でアルブミン、総蛋白質、コレステロールの有意な減少が全検査時期に、トリグリセリドの有意な減少が2、3ヵ月の検査時にみられた。300ppm 群の雄での全期間のアルブミンの減少と雌での2、3ヵ月の検査時のアルブミンと総蛋白質の減少がみられた。これらの変化は検体による肝機能の亢進により、正常に合成されたものがより多く代謝された結果と推察された。

カルシウムの低下は1200ppm 群の雌雄（全検査時）、300ppm 群の雄（1、3ヵ月）と雌（2、3ヵ月）、75ppm 群の雄（1、3ヵ月）にみられた。これらの変化のうち、1200ppm 群の雄と300ppm と1200ppm 群の雌での減少は背景データの2SDの範囲外にあったので、生物学的に意味のあるものと考えられたが、関連する臨床症状は認められなかった。イヌの低カルシウム血症は低アルブミン血症に伴うとの報告例がある*ことから、血清アルブミンの減少による二次的な変化と推察され、300、1200ppm の低下は影響と考えられた。

T3とT4は1200ppm 群の雌雄の2、3ヵ月の検査で有意に減少した。これらの群ではTSHに変化はみられていないことから、肝臓の酵素誘導による甲状腺ホルモンの排泄の亢進によるものとも考えられる。別試験(毒性資料 No. 20-1)においてUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼの著明な誘導がみられていることもこの変化に関連しているものと考えられた^{注)}。(注:申請者の評価)

クレアチニンの有意な低下は全投与群の雄で全検査時期(300ppm 群の2ヵ月を除く)でみられたが、検体による腎機能への影響とは考えられなかった。この変化は低蛋白質状態での異化作用の反映とも推察され、クレアチニンの減少は病的な反応ではなく、生理的反応と考えられる。

その他の全ての項目については検体に関連のある所見とは考えられなかった。

9) コリンエステラーゼ活性

血漿と赤血球コリンエステラーゼの測定は試験開始前、投与後1、2、3ヵ月に、脳コリンエステラーゼの測定は試験終了時に解剖した動物から摘出された脳で行われた。

いずれの時期のいずれのコリンエステラーゼ活性にも有意な阻害は認められなかった。

*: Veterinary Laboratory Medicine, second ED, 1986
Clinical Biochemistry of Domestic Animals, Fourth ed., 1989

10) 肝臓中の酵素活性

剖検時、肝臓の一部を切除し、O-デメチラーゼ(基質 4-ニトロアニソール)、N-デメチラーゼ(基質 アミノピリン)、チトクローム P450 の測定を全動物について行った。

N-デメチラーゼ、O-デメチラーゼは全投与群の雌雄とも著明に増加した。チトクローム P450 は 75ppm と 300ppm 群の雌で有意に増加し、雄の全投与群と 1200ppm 群の雌では有意ではないが対照群よりも高値を示した。

これらの所見から、検体が肝臓の薬物代謝酵素を誘導するものと考えられた。

また、300、1200ppm 群でみられた変化は、後述の肝臓重量や肝組織学的変化を伴っていたことから、毒性学的な影響と考えられた。一方、75ppm の変化には関連した形態学的変化がみられていないことから、外来性異物に対する生体反応と考えられた。また別試験(毒性資料 No. 20-1)において、肝薬物代謝酵素誘導は投与を中止することによって完全に回復することから、形態学的変化を伴わない薬物代謝酵素誘導は、毒性学的変化を反映したものではないと考えられた。

投与量 (ppm)	N-デメチラーゼ	O-デメチラーゼ	チトクローム P450
—雄—			
75	↑ 317	↑ 260	(125)
300	↑ 479	↑ 260	(199)
1200	↑ 457	↑ 289	(125)
—雌—			
75	↑ 353	↑ 250	↑ 464
300	↑ 482	↑ 373	↑ 1017
1200	↑ 531	↑ 273	(511)

表中の値は、対照群に対する変動率(%), () : 統計的に有意ではないが増加傾向
↑ : P < 0.05 で有意 (ANOVA + Student T-検定)

11) 血液学的検査

試験開始前(2日と9日)、投与後1、2、3ヵ月に血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

白血球、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、網状赤血球、血小板、赤血球形態、白血球百分率。

1200ppm 群の雌の全検査時期の白血球分画の検査で分葉核好中球の比率の有意な減少とリンパ球の比率の有意な増加がみられた。この所見のためにリンパ球と好中球の絶対数が測定された。1200ppm 群の雌雄でリンパ球の絶対数が有意に増加していたことが確認され、リンパ球症であったと推察された。しかし、好中球の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

絶対数には有意な減少は見られず、分葉核好中球の比率の減少は偶発的なものと考えられた。

その他の全ての項目について検体に関連のある所見は認められなかった。

有意差が認められた項目

検査月	1 ヵ月			2 ヵ月			3 ヵ月		
投与量 (ppm)	75	300	1200	75	300	1200	75	300	1200
-雄-									
血小板									↑ 141
赤血球			↑ 110						
MCHC						↓ 97			↓ 97
RDW			↓ 92						
IIDW			↓ 87						
-雌-									
白血球	↓ 72	↓ 72							
白血球分画									
分葉核好中球	↓ 88		↓ 70			↓ 72		↓ 88	↓ 77
リンパ球			↑ 142			↑ 143		↑ 115	↑ 131
好塩基球								↑ 116	↑ 200

表中の値は、対照群に対する変動率(%), ↓ ↑ : P < 0.05 で有意 (ANOVA + Student T-検定)
RDW ; Red cell distribution width, IIDW ; Hemoglobin Distribution Width

12) 尿検査

試験開始前 (2週前) 投与後 1、2、3 ヵ月に全動物で外観、比重、ビリルビン、潜血、糖、ケトン体、pH、ウロビリノーゲン、白血球、蛋白、亜硝酸及び尿沈渣について尿検査を実施した。

その結果、本検体に関連した変動は認められなかった。

13) 剖検

試験終了時に、全動物を Fatal-Plus®麻酔下で放血致死させ剖検した。

剖検時において、1200ppm 群の雌雄で胆のうの肥厚が観察された。

項目	用量 (ppm)	雄				雌			
		0	75	300	1200	0	75	300	1200
【検査数】		4	4	4	4	4	4	4	4
胆のう 肥厚					3				2

14) 臓器重量

全例について、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、卵巣、甲状腺、副腎、胸腺、脳、下垂体の重量を測定すると共に、対体重比についても算出した。

肝臓重量は 300ppm と 1200ppm 群の雌雄で対照群と比較して有意に増加した。この所見は臨床生化学検査、病理組織学的検査の所見とよく一致していた。その他の心臓、脳、胸腺の重量の低下は組織学的な所見がみられなかったことから、その意味は不明である。

すべての臓器で対体重比に有意な変化は認められなかった。

有意差の認められた項目

性別 群		雄			雌		
		75	300	1200	75	300	1200
肝臓	実重量		↑ 122	↑ 109		↑ 114	↑ 143
胸腺	実重量		↓ 66				
脳	実重量						↓ 89
心臓	実重量						↓ 85

表中の値は、対照群に対する変動率(%), ↓ ↑ : P < 0.05 で有意 (ANOVA + Student T-検定)

15) 病理組織学的検査

全動物を対象として、以下の臓器について病理標本を作製し、鏡検した。

脳 (大脳, 小脳, 脳幹), 脊髄 (頸部, 胸部, 腰部), 神経 (視神経, 坐骨神経), 心臓, 大動脈, 気管, 肺, 舌, 食道, 胃, 小腸 (十二指腸, 空腸, 回腸), 盲腸, 結腸, 直腸, 肝臓, 胆のう, 膵臓, 腎臓, 膀胱, 精巣, 精巣上体, 前立腺, 卵巣, 卵管, 子宮, 下垂体, 甲状腺, 上皮小体, 副腎, 脾臓, 骨 (胸骨, 大腿骨, 肋骨), 骨髓, 胸腺, 腸間膜リンパ節, 咽頭後方リンパ節, 唾液腺, 皮膚, 眼球, 筋肉, 乳腺及び肉眼的異常組織

肉眼所見と関連した胆のうの組織学的な変化は、1200ppm 群の雄の 3 例、300ppm と 1200ppm 群の雌の各 1 例でみられた上皮過形成であった。肝臓で 300ppm と 1200ppm 群の雌雄で肝細胞肥大が明瞭に認められ、75ppm 群の雌雄各 1 例ずつで無視できる程度の病変がみられた。

その他には検体の投与に起因する形態学的な変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

項目	用量(ppm)	雄				雌			
		0	75	300	1200	0	75	300	1200
【検査数】		4	4	4	4	4	4	4	4
副腎 過形成/髓質				1					
骨髄 過形成		1		2					
胆のう 上皮過形成					3			1	1
腎臓 石灰化		2	1		2	3	4	4	
肝臓 肝細胞肥大 過形成 空胞化			(1)	4*	4* 1		(1)	3 1	4* 1
肺 鬱血 気腫						1 1			
副甲状腺 のう胞		2	2			1	2	2	2
下垂体 のう胞			2		2	1	1	1	
前立腺 萎縮 線維化		1	2	2	1 3				
胸腺 萎縮				1					
甲状腺 のう胞 のう胞性ろ胞 過形成/C細胞						1 1		1	

* : P < 0.05 % で有意 (χ^2 検定) , () : 無視できる程度の病変

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

以上の結果から、本剤のイヌに対する 13 週間混餌投与による亜急性経口毒性試験における影響として、1200ppm 群雌雄で体重増加の抑制（特に雄）と摂餌量の低下がみられた。血液生化学検査では 300ppm 群以上の雌雄で ALP の増加、アルブミンの減少、300ppm 群以上の雌及び 1200ppm 群の雄で胆汁酸の増加、カルシウムの減少、1200ppm 群の雄で ASAT と ALAT の増加がみられた。また 1200ppm 群の雌雄で蛋白質やコレステロール、トリグリセリドの減少がみられた。そして 1200ppm 群の雌雄で T 3 と T 4 の低下、300ppm 群以上雌雄で肝臓重量の増加、肝細胞の肥大、300ppm 群以上の雌と 1200ppm 群の雄で胆のうの上皮過形成が認められた。尚、75ppm 群以上の雌雄で肝薬物代謝酵素の誘導が認められたが、75ppm ではこの変化に関連した形態学的変化がみられないことから、本試験における無毒性量は 75ppm（雄； 2.98mg/kg/日，雌； 2.95mg/kg/日）であると判断される。

マウスを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験

(毒性資料No.16)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年月日 : 1996年5月9日

検体の純度 : %

試験動物 : B6C3F1系マウス、1群雌雄各10匹

試験開始時平均体重 雄 20g, 雌 18g(5~6週齢)

試験期間 : 15週間(1994年4月26日~1994年8月12日)

【投与方法】

検体を、0(対照群)、20、100、600、3600及び7200ppmの濃度で飼料(1%のピーナツ油添加)に混入し、15週間にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は週毎に調製した。

投与用量設定の根拠 ;

【試験項目及び結果】

1) 臨床症状及び死亡率

臨床症状及び生死を少なくとも1日2回(週末と休日は1回)観察した。個体別の精査は週1回実施した。

その結果、体表面と天然孔、一般行動、姿勢、呼吸及び排泄物に関して7200ppmまで異常所見は認められなかった。

また7200ppmまでの雌雄群に、死亡例は認められなかった。

2) 体重(図1、図2)

投与開始前とその後週1回15週間すべての生存動物の体重を測定した。

雄では100ppm群まで、雌では3600ppm群の用量では、対照群の体重と同様な増加を示した。

雄においては600ppm群で6週から体重増加抑制が認められた。高用量群では体重増加抑制が2週目から明らかであった。試験終了時において、600ppm以上の群では、対照群に比べ、約8%低下していた(統計学的に有意ではあるが用量関連性なし)。

雌では、7200ppm群において4週目に一時的な低下がみられたが、これらは測定エラーによるものと考えられた。

図1. -雄-

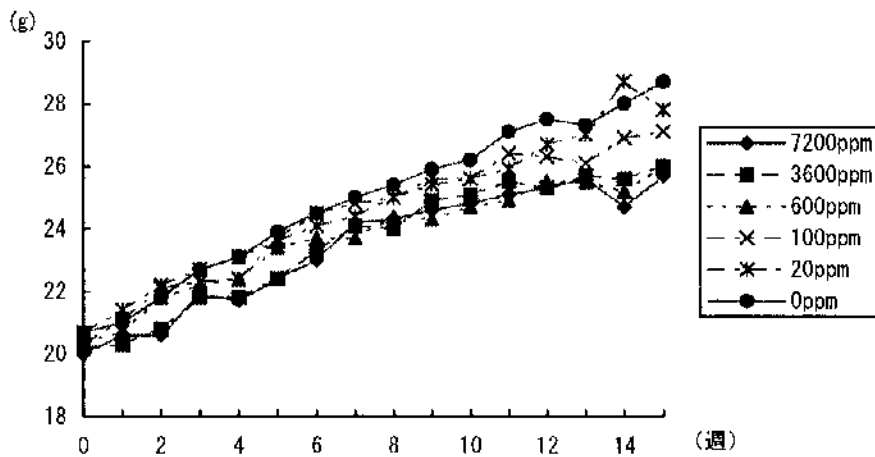
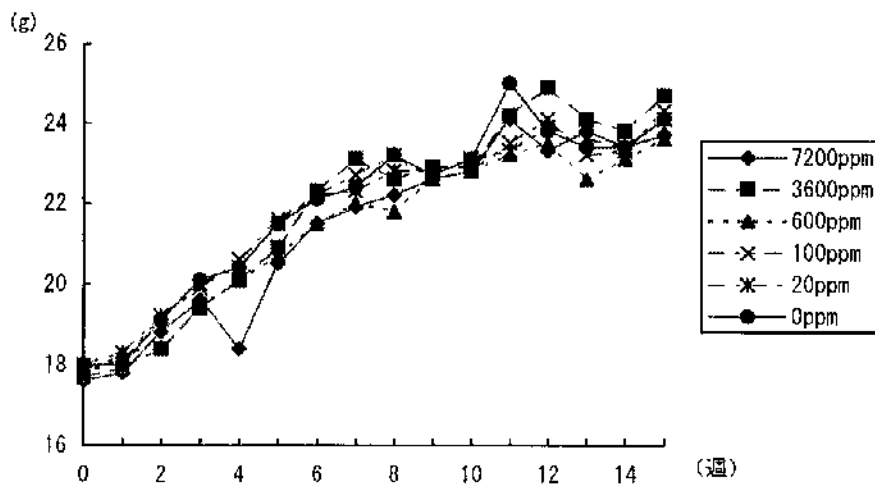


図2. -雌-



3) 摂餌量及び検体摂取量

全動物の摂餌量を週1回個体毎に測定した。

摂餌量では、7200ppm 雄群のみが、対照群より多く摂餌していた。他の雄群及び雌全群では、対照群と同等の摂餌量であった。

検体摂取量は、次の表1に示した。

表1 検体摂取量

投与用量(ppm)		0	20	100	600	3600	7200
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	—	8.1	42.4	266.3	1593.1	3386.2
	雌	—	10.6	55.2	331.8	1877.1	3943.3

4) 飲水量

飲水量は、試験開始から観察終了時まで週1回個体毎に測定した。

7200ppm までの群の飲水量に、検体投与に起因した変化は認められなかった。

5) 臨床検査

血液学的及び血液生化学的検査は、全例について10週（血液学的検査）及び12～15週（血液生化学的検査）に実施した。

5-1) 血液学的検査

エーテル麻酔下で、非絶食の動物の眼窩静脈叢から採取した血液を用い、以下の項目について測定又は算定した。

白血球百分率、赤血球形態、赤血球数、ヘモグロビン量、メトヘモグロビン量、ヘマトクリット値、ハインツ小体、白血球数、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球容積(MCV)、血小板数、網状赤血球数

表2に統計学的に有意差の認められた項目を示した。

MCHC、MCH、ヘモグロビン量において、雌雄全群共で統計学的有意差は認められなかった。また、赤血球数、MCV、メトヘモグロビン量、ハインツ小体数、ヘマトクリット値においては、統計学的有意差は散見されたが、用量相関性がないかあるいはその差はとても小さかったため、7200ppm まで雌雄共に毒性学的に関連性のある変化ではないと推察された。

投与群での赤血球の形態学的検査の結果、毒性的影響としてみなされる変化は認められなかった。

網状赤血球数において、7200ppm 雄群で対照群に比べ上昇していた ($p \leq 0.05$)。しかし、
 個体値 (22~44%) は、1991 年に測定した背景データの 2S 幅 (~50%) を越えなかった。従
 ってこの項目に関しても毒性学的影響とは考えられなかった。

血小板は、7200ppm までの投与群で有意な変化を示さなかった。

白血球数は投与群において統計学的に有意な差は示さなかった。

白血球百分率のうち単球に統計学的な差が認められた。しかし、この変動については、
 用量依存性がなく検体による影響ではないと考えられる。

表 2 血液学的検査 (有意差の認められた項目)

性別	雄					雌				
	20	100	600	3600	7200	20	100	600	3600	7200
投与量 (ppm)										
検査時期	10 週					10 週				
赤血球数										↓ 97
ヘマトクリット							↑ 103			
MCV			↓ 98						↑ 102	↑ 102
血小板数									↑ 110	
網状赤血球数					↑ 145					
ハイツ小体	↓ 33				↓ 33					
メトヘモグロビン			↓ 20		↓ 40					
白血球百分率/単球	↓ 40	↓ 20		↓ 25	↓ 30					

↑ ↓ : $P < 0.05$ ↑ ↓ : $P < 0.01$ (ANOVA+Dunnett 検定による) ,
 表中の数値は、対照群に対する変動率 (%)

5-2) 血液生化学的検査

以下の項目について測定を行った。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT)、アスパ
 ラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)、アセチルコリンエステラーゼ (ChE)、グル
 コース、ビリルビン、クレアチニン、アルブミン、コレステロール、総蛋白、尿素、ト
 リグリセリド

なおこれら項目のうち、グルコースは無麻酔下、非絶食の動物の尾静脈から採血し除
 蛋白処理した全血を用い測定した。その他の項目の測定には、エーテル麻酔下で、非絶
 食のマウスの眼窩静脈叢から採血した末梢血の血漿を用いて行った。なお、アセチルコ
 リンエステラーゼについては、赤血球中の活性値 (ChE/E) についても調べた。

表 3 に統計学的に有意差の認められた項目を示した。

表3 血液生化学的検査（有意差の認められた項目）

性別	雄					雌				
	20	100	600	3600	7200	20	100	600	3600	7200
投与量 (ppm)										
検査時期	12 週					12 週				
ChE		↓ 93	↓ 87	↓ 72	↓ 73			↓ 91	↓ 71	↓ 61
ChE/E			↑ 138							
グルコース		↑ 119	↑ 116	↑ 114	↑ 114					
コレステロール					↑ 113			↑ 116	↑ 131	↑ 132
トリグリセリド									↓ 58	
クレアチニン						↓ 81	↓ 78			
尿素					↓ 88			↑ 117		
ビリルビン	↓ 83			↓ 72	↓ 78					↓ 67
総蛋白									↑ 106	↑ 106
アルブミン							↑ 105			

↑ ↓ : P<0.05 ↑ ↓ : P<0.01 (U 検定による) ,

表中の数値は、対照群に対する変動率 (%), 検体の影響と考えられる数値を下線で示した。

AIP、ALAT、ASAT の活性値に関しては、雌雄両群共に、7200ppm まで統計学的に有意な差は認められなかった。

血漿中の ChE 活性は雄では 100ppm 群以上、雌では 600ppm 群以上で低下した。600ppm までの群に認められた ChE 阻害は、わずか 13%以下であったので、これらの変化は毒性変化とは考えられなかった。しかしながら、3600ppm 及び 7200ppm で認められた ChE 阻害は、28%以上の阻害と強く、毒性的変化と考えられた。

赤血球中の ChE 活性は、実施した用量範囲内では、毒性学的意味のある変化は認められなかった。

グルコース、総蛋白、アルブミン、ビリルビン、尿素及びクレアチニン値については、有意差が認められたが、用量相関性がなく、きわめてわずかな差であったので、毒性学的に関連性のある変化とはみなされず、投与による影響を示すものではないと考えられた。

コレステロール値は、7200ppm 群の雄と 600ppm 以上の雌で上昇した。600ppm 群では対照群との差はとて小さくまた全個体値が背景データの 2S 幅内(雄 ; 2.21 ~ 4.19mmol/L, 雌 ; 1.94 ~ 3.13 mmol/L)にあるため、これは毒性学的に関連性があるとは考えられなかった。一方、高用量群において、いくつかの個体値が生理学的範囲外であり、これらの変化は検体に起因した影響と考えられた。

雌の 3600ppm と 7200ppm (有意差なし, 対照群からの変動率 68%) 群では、血漿中のトリグリセリド値が低値を示し、検体による変化と考えられた。

6) 臓器重量

試験終了時、全生存動物を対照として、脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣、卵巣の臓器重量を測定し、それらの対体重比も算出した。

表5に統計学的に有意差の認められた項目を示した。

3600ppm及び7200ppm群では肝臓重量の増加が雌(実重量, 対体重比)雄(対体重比)でみられた。その他の臓器重量の差は、用量相関性がないことや低体重との関連性が示唆されることから、毒性学的に関連のある所見とは考えられなかった。

表5 臓器重量 (有意差の認められた項目)

性別		雄					雌				
検査時期		15週					15週				
投与量		20	100	600	3600	7200	20	100	600	3600	7200
体重						↓89					
肝臓	実重量									↑127	↑128
	対体重比				↑113	↑116				↑122	↑131
腎臓	実重量					↓90					
	対体重比								↑107		
精巣	実重量										
	対体重比					↑109					

↑↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01 (ANOVA+Dunnett 検定), 表中の数値は対照群に対する変動率(%), 検体の影響と考えられる数値を下線で示した。

7) 剖検

試験終了時に、全生存動物をエーテル麻酔下で放血致死させ剖検した。

胆のうの黒色化が、3600ppm群では動物20匹中17匹、7200ppm群では動物20匹中15匹に認められた。この所見の他に、投与に関連した所見は認められなかった。

8) 病理組織学的検査

以下の臓器について病理標本を作成し、鏡検した。

- ・肝臓, 腎臓, 胆のう, 脾臓 — 全動物
- ・副腎 — 雌全動物, 雄の0, 7200ppm群
- ・胃, 小腸, 動脈, 膀胱, 気管, 甲状腺/上皮小体, 食道, 精巣, 卵巣
— 0, 7200ppm群

主要な病理組織学的所見は表6に示した。

表6 主群における主要な病理組織学的所見

性	雄						雌					
	0	20	100	600	3600	7200	0	20	100	600	3600	7200
投与群 (ppm)	0	20	100	600	3600	7200	0	20	100	600	3600	7200
検査動物数/ 臓器/所見	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓												
肝細胞肥大	0	0	0	0	3	10**	0	0	0	0	7**	9**
単細胞壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5*
胆のう												
好酸性不定形物質*	0	0	0	2	9**	7**	0	0	0	2	8**	8**
上皮過形成/粘液分泌過多	0	0	0	1	10**	8**	0	0	0	3	10**	10**
複屈折性結晶	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	1
炎症性細胞浸潤 (限局性)	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	2	6**
腎臓												
空胞減少	0	0	0	2	10**	10**	0	0	0	0	0	0
副腎												
X域の空胞減少	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2	3	9**

*: p<0.05, **: p<0.01 (Fisher の直接確率検定)

100ppm まで投与に起因した臓器の病変は認められなかった。

肝臓では、3600ppm あるいは 7200ppm 群のマウスで肝細胞の肥大（雌雄）と単細胞壊死（雌）が明らかであり、その頻度にほぼ用量依存性がみられた。

胆のうでは、600ppm 以上の群で上皮の過形成が認められ、この所見は粘液分泌過多や腔内の好酸性不定形物質*と関連していた。また、3600ppm 群雄 1 匹と 7200ppm 群の数匹で複屈折性結晶が認められた。更に、3600ppm あるいは 7200ppm 群の数匹で、炎症性細胞浸潤がみられた。別に実施した試験（毒性資料 No. 19-1）の結果、胆のう内固形物（病理組織学的診断では、好酸性不定形物質）は、タウロコール酸を主とした胆汁酸と判明し、胆のう上皮の変化は胆汁酸組成の変化の結果と考えられた^(*)。

腎臓では、600ppm 以上の群の雄で近位尿細管の細胞質の空胞の数が対照群に比べ減少していたが、一般にこのタイプの空胞は雄マウスのみで観察されることから、腎臓に対する直接的な有害作用とは考えられなかった。

高用量群の雌（7200ppm）では、副腎 X-域の空胞の減少を示す例が増加したが、この毒性学的関連性はまだ解明されていない。

以上にあげた所見は、検体投与によるものと考えられた。

上記にあげた臓器以外に、何ら著変は認められなかった。

[*]: 申請者の評価]

*: 申請者により好酸性不定形物質と記載(原文では Eosinophilic contents/concrements)

以上のことから、本剤のマウスに対する3カ月間混餌投与による亜急性毒性試験における主な影響として、600ppm群以上の雄及び7200ppm群の雌で体重増加抑制がみられた。3600ppm群以上の雌雄で血漿コリンエステラーゼの減少がみられ、更に3600ppm群以上の雌と7200ppm群の雄でコレステロールの上昇、3600ppm以上の雌でトリグリセリドの低下が認められた。肝臓重量では3600ppm群以上の雌雄で増加が認められた。また病理検査において、3600ppm群以上の雌雄で肝細胞肥大が、3600ppm群以上の雌で肝細胞壊死が観察された。600ppm群以上の雌雄で胆のう上皮の過形成と粘液分泌過多がみられ、これらのほとんど例の胆のう内には、好酸性不定形物質が認められた。7200ppm群の雌で副腎X-域の空胞の減少を示す例が増加した。

これらの影響から、本試験における無毒性量及び無影響量は、雌雄共に100ppm(雄：42.4mg/kg/日、雌：55.2mg/kg/日)であると判断される。

(7) 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた反復経口投与神経毒性試験

(毒性資料 No.52)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年 2004 年

検体純度： %

供試動物： Wister 系ラット

1 群雌雄各 12 匹

投与時週齢；雌雄 8 週、

投与時体重；雄 224.9～279.2g、雌 152.3～183.7g

投与期間：13 週間

【投与方法】

検体を 0、400、1200 および 3600ppm の濃度で飼料に混和し自由に摂取させた。

用量設定根拠；

【試験項目および結果】

1)臨床症状

ケージサイドからの観察を毎日少なくとも 2 回（週末および休日は 1 日 1 回）実施し、死亡および瀕死に関連する臨床症状を観測した。詳細な身体検査は週 1 回実施した。

投与の影響は認められなかった。

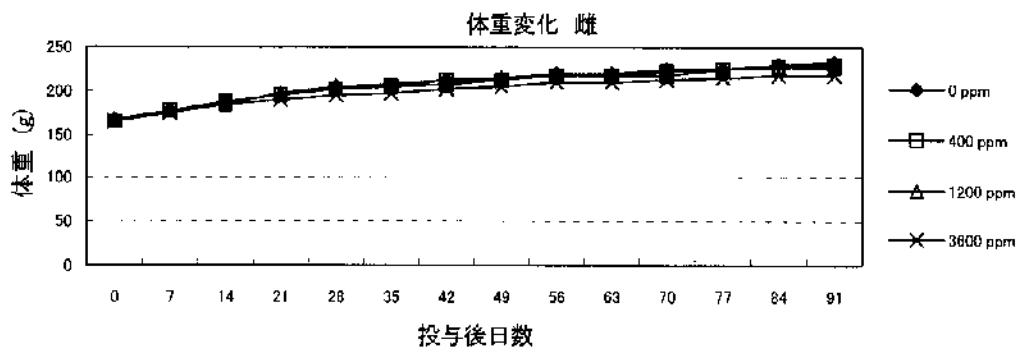
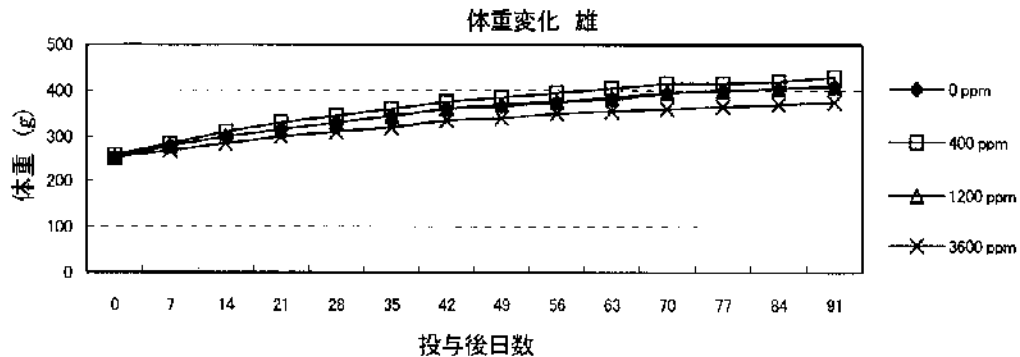
高用量雌 1 匹において投与 4 日目のみ頭部における瘡蓋様の変化が認められた

が、投与の影響とは考えられなかった。

2) 体重

体重を毎週測定した。灌流動物については剖検日にも測定し最終体重とした。

高用量雄の体重が対照群に比べ減少し、35日以降は統計学的有意差が認められた。高用量雌では統計学的有意差は認められないものの、対照群に比較して低い傾向が認められた。低-中用量雌雄では対照群と比べ差は認められなかった。



3) 摂餌量

摂餌量を毎週測定した。

高用量雌では35-42および84-91日目に対照群に比べて摂餌量が有意に減少した。中用量雌でも35日以降対照群に比べ時折有意な摂餌量の減少が認められたが、体重への影響が認められなかったため、毒性影響とはみなさなかった。

雄および低用量雌では影響は認められなかった。

4) 検体摂取量

試験期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量(ppm)		400	1200	3600
検体摂取量 (mg/kg /日)	雄	24.3	77.0	229.2
	雌	31.1	92.9	273.8

5) FOB

試験に供試された全ての生存動物について5回一投与1週間前、2、4、8および13週目に実施した。FOB検査室において下記の項目を順番に観察した：

ホームケージでの観察(HC)；姿勢、立毛、歩行異常、不随意運動、発声、その他

ハンドリング時の観察；ケージからの取り出し易さ、ハンドリングに対する反応、筋肉の状態、眼瞼閉鎖、流涙、流涎、鼻部排泄物、汚れ、その他

オープンフィールドでの観察(OF)；立毛、呼吸異常、姿勢、不随意運動、常同行動、異常行動、歩行異常、発声、覚醒状態、立ち上がり動作、その他、排便、排尿

反射/生理的観察(RF/PO)；対接近反応、対接触反応、聴反応、テールピンチに対する反応、瞳孔径、瞳孔反射、立ち直り反射、握力、体重、体温、着地時間脚

投与の影響と判断される変化は認められなかった。

6) 自発運動量

FOB検査と同日に、FOB検査終了後に、8の字迷路を用いて自発運動量(motor activity)および移動運動量(locomotor activity)を1セッション90分間、各セッション中10分毎のインターバルで検査した。(移動運動量は、自発運動量の計測値から同じビームを連続して遮断したカウントを除いた数値として計測した。)

投与の影響は認められなかった。

対照群に比較して20%以上の変動が時折認められたが、統計学的有意差を伴わないこと、用量との一貫した関連が認められないこと、および投与前の変動範囲とくらべて大きくはずれていないことから、投与の影響とは考えられなかった。

各セッション内のインターバル毎の測定値について、雄に関し対照群と比較して統計学的に有意な差が時折認められたが、用量と関連したパターンが認められず偶発的であり、投与の影響ではないと考えられた。

セッション中の自発運動量および移動運動量

用量 (ppm)	雄					雌				
	投与前	2週	4週	8週	13週	投与前	2週	4週	8週	13週
自発運動量										
400	124	105	100	143	125	90	94	102	86	91
1200	93	105	93	123	97	124	106	115	110	106
3600	104	96	94	131	121	107	126	130	113	127
移動運動量										
400	136	98	105	149	132	102	87	98	88	88
1200	98	106	93	122	93	108	99	104	113	105
3600	105	95	91	129	118	92	122	121	103	118

単位は対照群に対する変動率(%)
統計学的有意差なし(p ≤ 0.05, ANOVA)

7) 眼科学的検査

投与前および試験終了時（12週目）に眼科学的検査を実施した。
試験終了時検査において投与の影響は認められなかった。

8) 剖検

最終投与終了後に全動物について剖検し、全臓器、体腔、切断面、開口部および外表の検査を実施した。

投与の影響は認められなかった。

9) 臓器重量

最終剖検時に各群雌雄各6匹ずつを、フェノバルビタールの腹腔内投与（50mg/kg 体重）による深麻酔下、左心室よりリン酸緩衝亜硝酸ナトリウム、次いでリン酸緩衝 Universal fixative（1%グルタルアルデヒドおよび4%ホルムアルデヒド）で灌流固定した。全脳並びに脊髄、両眼（視神経を含む）、（両側）末梢神経（坐骨、脛骨および腓腹神経）、ガッセル神経節、腓腹筋、両前肢および肉眼的異常の認められた神経組織または骨格筋を取り出し、10%緩衝ホルマリンで固定した。脳重量は、採取直後、固定液に浸漬する前に測定した。灌流固定をしなかった動物は、肝臓を取り出し秤量後10%緩衝ホルマリンにて保管した。

最終体重は対照群に比較して高用量雄で統計学的に有意に減少した。同群雌でも有意差は認められないものの減少傾向が認められた。高用量雄では脳の対体重比、肝臓対体重比が増加した。これらの変化は実重量の変化を伴わず、体重の減少による二次的変化と考えられた。高用量雌では肝臓実重量および対体重比が増加し、投与の影響と考えられた。この変化は、病理組織学的検査において変化が認められなかったため、毒性影響とは考えなかった。

統計学的有意差の認められた臓器重量変化

性		雄			雌		
用量(ppm)		400	1200	3600	400	1200	3600
体重				↓ 90			(94)
脳	対体重比			↑ 107			
肝臓	実重量						↑ 131
	対体重比			↑ 124			↑ 142

↑ ↓ ; $p \leq 0.05$ (Anova および Dunnett's test)

10) 病理組織学的検査

対照群並びに高用量群の組織および肉眼的病理所見の認められた組織について以下の手順で更に処理し組織病理検査を実施した。脳（8冠状断面）および脊椎切片（頸部、胸部、腰部および馬尾）はパラフィンに包埋し、H&Eにて染色した。頸部および腰部後根神経節（後根および前根繊維を含む）、ガッセル神経節はGMA（メタクリル酸グリコール）に包埋し修正 Lee's 染色にて染色した。眼、視神経および腓腹筋はパラフィンに包埋しH&Eで染色した。末梢神経（坐骨、脛骨および腓腹神経）はGMAに包埋し修正 Lee's 染色にて染色した。非還流動物の肝臓は標準的手法に則り加工した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

投与に関連した組織病理学的異常は認められなかった。

以上より、3600ppm 雌雄における体重の減少、雌における摂餌量の減少に基づき、本試験のNOAELは雌雄とも1200ppm（雄；77.0mg/kg体重、雌；92.9mg/kg体重）と判断された。何れの用量においても神経毒性の徴候は認められなかった。

(8) 亜急性遅発性神経毒性試験

雌鶏を用いた経口投与による亜急性遅発性神経毒性試験

(毒性資料 No. 11)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年月日：1999年12月1日

検体 : %
試験動物 : L S L系産卵鶏, 検体群 17~24羽、溶媒対照群 17羽
試験開始時 ; 9ヵ月齢 (1.3~1.9kg)
試験期間 : 約4週間+2週間(回復期間)

【試験目的】

【試験方法】

検体を0(溶媒対照)、50、200、750/500mg/kgの用量で17~24羽の産卵鶏に28日間強制経口投与した。その後2週間の回復期間を設け観察を続けた。最高用量群では投与期間当初に死亡例が多く認められたため、投与用量を投与2週間後から750mg/kgを500mg/kgに減じた。

投与検体は投与直前に調製し、検体調製には2% Cremophor ELを含有する脱塩水を用いた。投与中はマグネティックスターラーで攪拌した。

投与量の設定の理由

【試験項目及び結果】

1. 臨床観察

動物の外観及び行動について少なくとも毎日1回観察を行った。

対照群、50mg/kg群及び200mg/kg群共に臨床症状は何ら認められなかった。高用量群では、以下の臨床症状が認められた：運動性及び反応性の低下、痙攣、暗緑色の糞、とさかの退色。これらの症状は試験2日目からみられたが、試験29日には全ての臨床症状は認められなかった。これは、投与用量を750mg/kgから500mg/kgに減じた結果、症状が改善されたものと考えられた。

2. 死亡率

200mg/kg群では18例中2例(11%)が試験3日及び16日にそれぞれ死亡したが、この2例については中毒症状は認められず、突然死亡したもので、検体による死亡とはみなさなかつた。750mg/kg群では24例中9例(37.5%)が最初の2週間間に死亡し、別の4例(16.7%)は500mg/kgに投与用量を減じた後の20~24日に死亡した。従って最高用量群では50%以上の動物が死亡した。

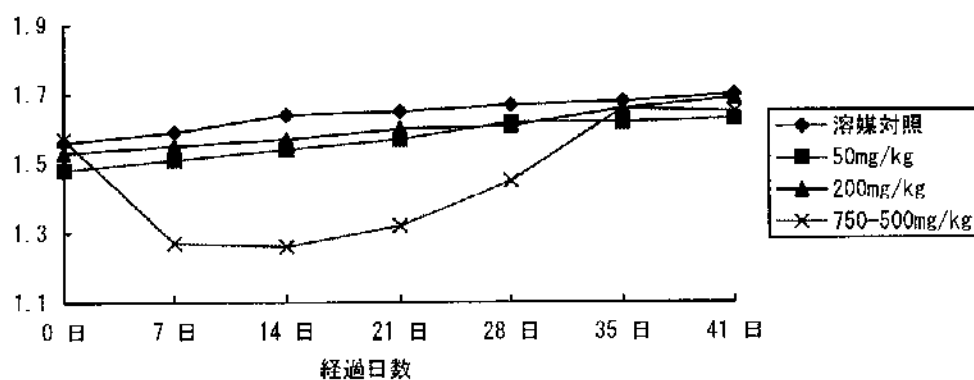
3. 体重(図1)

体重を週に1回測定した。

200mg/kg群まで体重増加に影響は認められなかった。

高用量群では投与開始初週に約20%まで体重が低下した。体重が約1kgまで減少した動物は死亡した。生存例でも体重減少が認められた。また観察期間最終時のこの群の平均体重は対照群に比べわずかに低値であったが、投与開始時体重より約5%高かった。

図1. 体重



4. 強制運動能

運動失調及び麻痺に重点をおいた運動協調性を評価するために、ニワトリを個別に、約12~13m²の広さの場所で強制的に2~3分づつ週2回(少なくとも1回)歩行させ行動を観察した。

最高用量群では用量を 750mg/kg から 500mg/kg に減じた後すぐに臨床症状が軽減したので、21 日から強制運動能試験を行うことができた。

検体投与群では遅発性神経毒性症状を示唆する歩行異常は認められなかった。

5. NTE 活性(表 1)

NTE 活性測定用の神経組織(脳、脊髄、坐骨神経)は最終投与 24 時間後及び 48 時間後に頸部切断し摘出した。脳は縦断面で(頭部より尾部方向に)切開し、右半分を NTE 測定に使用した。NTE 測定前に全ての組織は重量を測定した。

神経組織により異なるが、NTE活性は高用量群では30~45%の阻害を示したものの、閾値を越えるものではなかった。NTEの阻害は低用量ではほとんど認められず、また最終投与後48時間では最終投与24時間後より阻害の程度は低かった。

陽性対照物質トリ-*o*-クレジルホスフェートを 400mg/kg の用量で単回投与し、その 1 日及び 2 日後に、試験した神経組織の全てに強い NTE 活性の阻害 (>90%) が見られたことは既に示されている(毒性資料 No. 7)。投与 7 日後でも NTE の 60%程度が依然として阻害されていた。この結果からここで使用した試験系の感度が確認されている。

投与量	測定時間 (最終投与後)	平均 NTE 阻害(対照群に対する阻害率%)		
		脳	脊髄	坐骨神経
陽性対照 #	24	98	96	92
50mg/kg 体重/日	24	14 ↓	0	7
	48	4	0	4
200mg/kg 体重/日	24	35 ↓	22	19
	48	22 ↓	13	0
500mg/kg 体重/日*	24	45 ↓	35 ↓ ⁺	30

1×400mg TOCP/kg 体重(毒性資料 No. 7 より抜粋)

* 生存数が少なかったため、1 回の測定のみ実施

↓; p<0.05 (Dunn), ↓⁺; p<0.05 (Dunnett)

6. アセチルコリンエステラーゼ(AChE)活性(表 2)

AChE活性の測定には、上述のように切断した頭部の左半分を使用した。測定前に左半分の脳の重量を秤量した。

検体は脳の AChE 活性に阻害を示したが(高用量群: 22%)、検用例数が少ないことからその有意性は必ずしも明らかではないと推察された。

投与量	測定時間 (最終投与後)	平均 AChE 阻害
		(対照群に対する阻害率%)
50mg/kg 体重/日	24	11
	48	9
200mg/kg 体重/日	24	13
	48	17 [‡]
500mg/kg 体重/日	24	22

[‡] ; p<0.01 (Dunn 及び Dunnett)

7. 剖検所見

死亡例及び回復期終了時に生存例について肉眼的病理検査を行った。なお生存例については、ペントバルビタールで麻酔し磷酸緩衝液で灌流しながら放血した後にを行った。

投与により死亡した動物の体重は、約 1 kg であり、削瘦、砂嚢内の検体の貯留、胃及び腸管内無内容物あるいは緑色内容物、脾臓の退色が認められた。

観察期間終了後に解剖した生存例の剖検では、最高用量群 1 例で心膜の拡張及び肝臓の粗面と、直径 0.2cm の赤色斑 (病理組織学的検査 ; 心膜-出血, 限局性円形細胞浸潤, 肝臓-漿膜炎及び限局性壊死) が認められた。更に 200mg/kg 群 1 例で右近位坐骨神経の肥厚 (病理組織学的検査 ; 中等度の円形細胞浸潤及び軽度の神経線維変性) が認められた。この他には異常は認められなかった。

8. 病理組織学的所見 (表 3)

固定のために 4% 緩衝ホルマリン液で灌流後、脳、脊髄、坐骨神経 (分岐部 (腓骨神経、脛骨神経) を含む) 及び肉眼的に異常がみられた臓器についても病理組織学的検査のため 4% ホルムアルデヒド溶液で固定した。最高投与群及び対照群のみ切片を作製し、H. E.、LFB 及び鍍銀染色を行った。

一側性のわずかな円形細胞浸潤が検査したいくつかの臓器 (主に脳及び坐骨神経) で認められた。さらに、わずかな神経線維の変性が坐骨神経でみられた。見られた所見は対照群にも投与群にも均一に認められ、健康な産卵成鶏で観察される “背景病変*” として良く知られているものであった。

従って有機燐化合物により誘発される遅発性神経障害を示唆するような病理組織学的所見は認められなかった。

表 3 に神経系にみられた所見を示す。

*Bickford, A. A. and G. L. Sprague (1982)

Critical Neurohistopathologic Evaluation of Clinically Healthy Commercial Single-Comb White Leghorn Hens. Avian Diseases 26: 64-88

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 3. 主な病理所見と動物数

投与量	0	50	200	500
所見/動物数	11	12	10	8
大脳	11	-	-	8
円形細胞浸潤 Grade 1	4	-	-	4
小脳	11	-	-	8
円形細胞浸潤 Grade 1	1	-	-	0
脳幹	11	-	-	8
円形細胞浸潤 Grade 1	1	-	-	0
坐骨神経 遠位部	11	-	-	8
限局性円形細胞浸潤				
Grade 1	6	-	-	1
坐骨神経 近位部	11	-	1	8
神経線維変性 Grade 1	1	-	0	1
Grade 2	0	-	1	0
限局性円形細胞浸潤				
Grade 1	8	-	0	5
Grade 3	0	-	1	0

-; 検索せず

Grade 1; 軽微, Grade 2; 軽度, Grade 3; 中等度

遅発性神経障害 (OPIDN) を検知するために感度の高い試験動物とされる雌鶏を使用し、28 日間連続投与による亜急性遅発性神経毒性試験を実施した。臨床症状、生化学 (NTE 及び AChE 活性) 及び神経系組織における病理組織学的な検討を行った。結果に示すように、亜急性条件下において、本検体には 500mg/kg 体重まで遅発性神経毒性を示唆する所見は何ら認められなかった。

(9) 慢性毒性及び発がん性

ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験

(毒性資料 No. 18)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年月日： 1997年9月12日

検体の純度： %

試験動物： ウィスター系ラット (SPF)

[試験開始時 5~6 週齢、体重 雄 110~182g, 雌 102~158g]

1 群雌雄各 50 匹 + 雌雄各 10 匹 (中間検査用 : 12 ヶ月に計画殺)

試験期間： 24 ヶ月 (1994 年 11 月 ~ 1996 年 11 月)

【試験方法】

検体を 0 (対照群)、50、200、1000 及び 3000ppm (雄) 又は 4000ppm (雌) となるように粉末飼料 (1% のピーナツ油添加) に混ぜ、24 ヶ月間ラットに投与した。検体を混入した飼料は週毎に調製した。

用量設定の根拠；

【試験項目及び試験結果】

1) 臨床症状

動物を少なくとも 1 日 2 回 (週末と休日は 1 回) 観察し、臨床症状と異常を記録した。各個体の詳細な検査は週 1 回実施した。不健康な動物あるいは生死にかかわる可能性のある新生物ができた動物については、隔離して、より頻繁に観察し、もし瀕死状態にあれば切迫殺した。

その結果、全ての用量群において、体表、開口部、一般行動、姿勢、呼吸及び排泄物に検体投与に関連した所見は認められなかった。

2) 死亡率(表 1, 図 1)

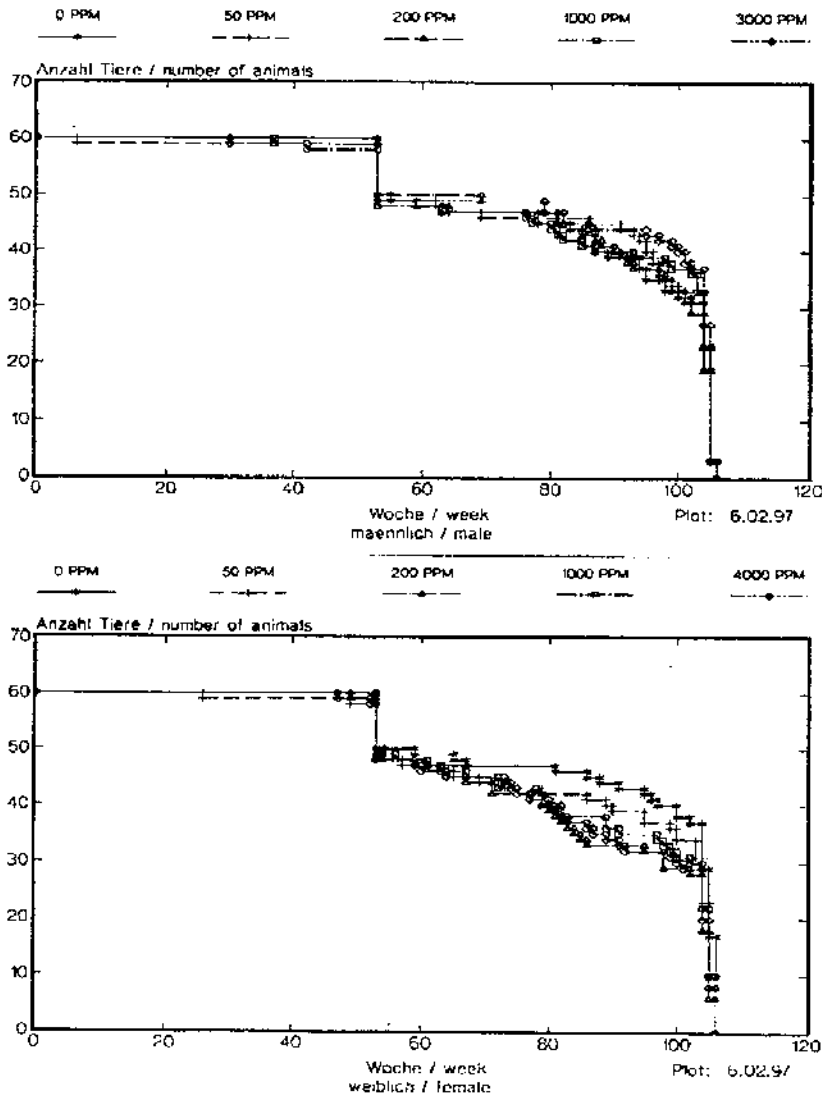
本検体の投与は、雌雄全用量群共に、死亡率に関して影響を示さなかった。

表 1. 死亡率 (104 週までの累積死亡数から求めた。動物数 50 匹)

投与量(ppm)		0	50	200	1000	3000/4000*
死亡率(%)	雄	38	34	42	34	26
	雌	26	38	44	40	42

*: 雄 3000ppm, 雌 4000ppm

図 1. 生存曲線



3) 体重(図 2a, b)

投与開始時から 13 週までは毎週、その後は 105 週まで 2 週間毎に生存動物の体重を測定した。

更に、臓器の対体重比の計算のため、各計画殺直前に体重を測定した。

雄の体重については、最高用量 3000ppm 群を除く他の群では影響は認められなかった。一方 3000ppm 群では、投与 7 週以降増体重が低下し、最大差は 105 週の 11.0% であり、この間のほとんどの週で統計学的有意であった。

一方雌においては、1000ppm までの投与群の体重に毒性学的に有意な影響はみられなかった。1000ppm 群に散見された有意な低値(試験 43~61 週)は対照群との差が極めて小さいこと(最大 6.3%, 51 週)から有害作用とは判断しなかった。一方最高用量である 4000ppm では有意な増体重抑制(13 週以降)がみられ、最大値は 85 週の 14.3% であった。

図 2a. 体重(雄)

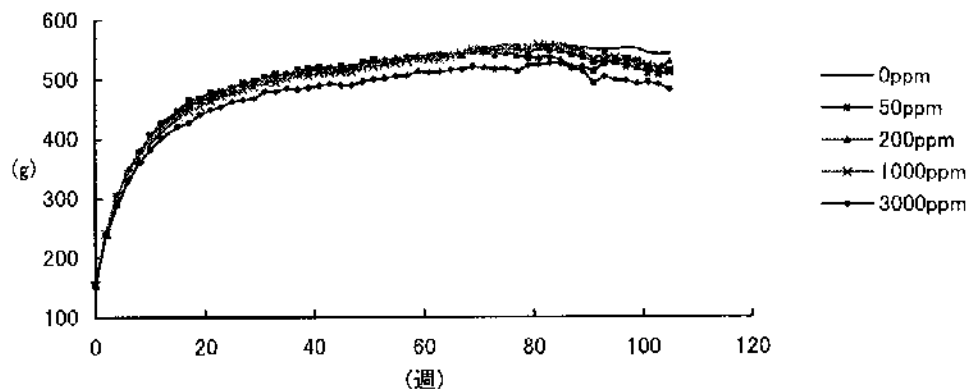
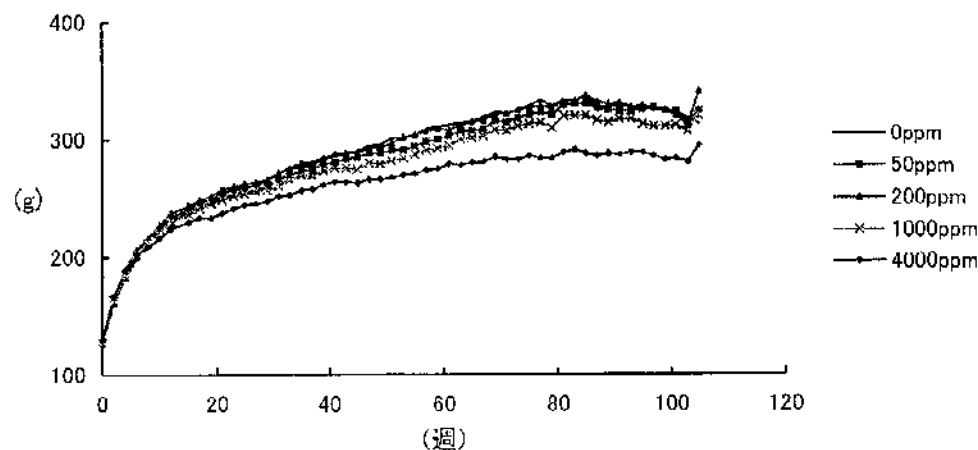


図 2b. 体重(雌)



4) 摂餌量及び検体摂取量 (表 2)

摂餌量を全例について個体毎に 13 週まで週 1 回の間隔で、その後は 4 週間に 1 回の間隔で測定し、これを基に検体摂取量を算定した。

これらの結果から、雄 3000ppm、雌 4000ppm までの群の動物当たりの摂餌量に对照群との差が認められなかった。雄 3000ppm (12.3%)、雌 4000ppm (19.2%) でみられた体重 kg 当たり摂餌量のわずかな増加は、摂餌効率のわずかな減少を示唆するものと考えられた。

また表 2 にみられように、各用量群における検体摂取量は設定用量間差とほぼ一致した。

表 2. 検体摂取量 (mg/kg/日)

投与量 (ppm)		50	200	1000	3000/4000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.5	10.3	52.7	170.4
	雌	3.6	14.6	75.4	326.7

5) 飲水量

飲水量を全例について個体毎に 13 週まで週 1 回の間隔で、その後は 4 週間に 1 回の間隔で測定した。

雌雄共に、全検体投与群に、对照群との差は認められなかった。

6) 臨床検査

各群任意に選抜した動物について下記に示す日程で血液一般検査、生化学的検査、尿検査 (一般、微結晶)、脳コリンエステラーゼ活性測定を行った。

検査	動物数 /群/性*)	実施週				
		26/27	52	78	98/99§	104/105
血液一般検査	10	26/27	52	78		104/105
白血球百分率	10	26/27	52	78		104/105
生化学的検査 (血漿・血球コリンエステラーゼを含む)	10	26/27	52	78		104/105
尿検査						
一般	10	26	52	79	98/99§	103
微結晶の検出 (走査電子顕微鏡)	8					103
脳のコリンエステラーゼ活性	10		52/53			104/105

*) : 設定動物数,

§) : pH 測定及び沈澱の分析のため、冷やして 4 時間尿を採取した。その他は 16 時間の蓄尿 (室温)

4 回の測定時における血液採取には、可能な限り、同一個体を用いた。98/99 週と最終時を除いて、可能な限り、尿のサンプルもこれらの動物から採取した。98/99 週

と最終時には動物番号順に尿サンプルを採取した。尿の走査電子顕微鏡検査では、試験 24 ヶ月日に選抜した動物の新鮮尿数滴を注射筒を用いて採取した。

脳のサンプルを、12 ヶ月後に剖検したラットと 105 週に採血したラットから得た。

6-1) 血液学的検査 (表 3)

非絶食、エーテル麻酔下の動物の眼窩静脈叢から採取した末梢血において、白血球百分率、赤血球形態、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量(HB)、ヘマトクリット値(HCT)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、血小板数(THRO)、ハインツ小体、網状赤血球及びトロンボプラスチン時間(HQUICK)を測定又は算定した。

雌雄 1000ppm までの群における血液一般検査の結果、赤血球系、白血球系に毒性学的影響は認められなかった。これらの群のいくつかの項目に有意差がみられたが、対照群との差が極めて少ないことや用量相関性がみられないこと(赤血球数、MCV、MCH、MCHC あるいはヘマトクリット値)から毒性徴候ではないと考えられた。

一方、雄 3000ppm 群ではヘモグロビン濃度とヘマトクリット値が試験 26/27 週で軽度に減少した。同様の変化がラット亜急性毒性試験の雄にも認められたため(回復性が認められた)、これらの減少は体重増加抑制に伴う検体投与の影響と考えられた。しかしその後の検査時にはみられなかったことから、検体の影響は極めて弱いものと考えられた。

また雌では 4000ppm 群まで血球に悪影響はみられなかった。MCV、MCH、MCHC が低値を示したが、赤血球系の測定値に変動がなかったことから、毒性学的な関連性はないものと判断した。

赤血球形態においても全用量群で毒性学的影響を示唆するような異常は認められなかった。また雌雄各用量群の血小板数にも投与に起因したと考えられる変動はみられなかった。雌 4000ppm 群の試験 26/27 週及び 52 週でみられた血小板数の極軽微な増加は個体値が背景データの範囲(610~1165 10E9/L)にあることから有害作用を反映したものではないと考えられた。さらに、各用量群のトロンボプラスチン時間の平均値は対照群のそれと明らかな差を示さなかった。

さらに、各用量群の網状赤血球数、白血球数及び白血球百分率について毒性学的有意な変動はみられなかった。

表3 血液学的検査（有意差の認められた項目）

検査時期	26/27 週				52 週				78 週				103/104 週			
投与量 (ppm)	50	200	1000	3000/4000	50	200	1000	3000/4000	50	200	1000	3000/4000	50	200	1000	3000/4000
雄																
赤血球						↓94				↓91						
Hb				↓94												
HCT				↓93									↓89		↓87	
MCV			↓91								↓94				↓92	↓93
MCH										↓95						
MCHC													↑103	↑104	↑104	↑103
雌																
MCV				↓95												
MCH				↓93				↓94								
MCHC								↓97				↓96				↓97
THRO				↑114				↑126								
HQUICK												↑113	↑107			
白血球百分率/単球			↓25													

↑ ↓ : P<0.05, ↑ ↓ : P<0.01 (ANOVA+Dunnnett 検定による),
表中の数値は、対照群に対する変動率 (%)

6-2) 血液生化学的検査 (表4)

アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT)、グルタミン酸デヒドロゲナーゼ (GLDH)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、ビリルビン (BIL)、総蛋白 (PROT)、尿素 (UREA)、クレアチニン (CRE)、コレステロール (CHOL)、トリグリセリド (TG)、アルブミン (ALB)、クロリド (CL)、カルシウム (Ca)、カリウム (K)、ナトリウム (Na)、無機リン (P) を末梢血の血漿において、グルコース (GLU) を末梢血全血において測定した。

なお、これらの血液サンプルは、グルコース測定用（無麻酔下の非絶食の動物の尾静脈から採血し、除蛋白処理）を除き、エーテル麻酔下で動物の眼窩静脈叢から採血した。

雌雄 200ppm までの用量群の血漿中 ASAT、ALP、GLDH に著明な変化は認められなかった。1000ppm 以上の群では ASAT、ALP の軽微な低下傾向（一部統計学的有意に）がみられた。しかし、いずれも生理学的変動範囲 [ASAT (U/L) : 雌 18.4~66.0, ALP (U/L) : 雄 22-34 週齢 ; 140~259, 35-60 週齢 ; 127~210, 雌 ; 69~183] にあったことから毒性作用を示唆したものとは考えなかった。

この他、ALAT 活性に変動はみられなかった。

一方、GGT 活性が 3000 又は 4000ppm 群で一時的に軽度 ($P \leq 0.01$) 増加したが、

経時的な増加を示さなかった。

トリグリセリド、ビリルビン及びクレアチニンは、雌雄共に全ての測定時において対照群に比べ有意差は認められなかった。また、全ての用量群のグルコース、コレステロール、尿素も対照群と比較して毒性学的に有意な変動を示さなかった。これら検査項目のうち統計学的有意差が散見されたが、多くの場合用量相関性がなく、対照群との差が1回の測定時にのみ見られたり、あるいは変動が検査した時点の週齢における動物の生理学的変動範囲[グルコース(mmol/L)：雄 4.86~6.50, 尿素(mmol/L)：雌 11-34 週齢；5.26~9.96, 35-120 週齢；4.45~9.37]にあったことから偶発性の変化と考えられた。

雌雄 1000ppm までの用量の総蛋白に著変は認められなかった。3000 又は 4000ppm において、総蛋白が極く軽微な増加傾向を示し、その一部は統計学的に有意であった。

3000 又は 4000ppm 群までの平均アルブミン濃度に毒性学的に関連性のある著変はみられなかった。

雌雄 1000ppm 以上の群では電解質濃度に対照群に比して有意差が散見されたが、単発的で、通常みられる変動範囲内にあり、さらに用量相関性や時間との相関が一定でないため、毒性学的に有意な変化とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表4 血液生化学的検査 (有意差の認められた項目)

検査時期	26/27 週				52 週				78 週				103/104 週			
	50	200	1000	3000/ 4000	50	200	1000	3000/ 4000	50	200	1000	3000/ 4000	50	200	1000	3000/ 4000
雄																
ALP			↓ 83	↓ 79			↓ 84	↓ 85								
GGT				↑ 300												
GLU						↓ 93		↓ 90								
PROT								↑ 104								
ALB		↓ 92														
Na											↓ 99					
K								↓ 89								
Ca								↑ 103								
CL								↑ 102								
P								↑ 117								
雌																
ASAT			↓ 79	↓ 76												
ALP											↓ 81					
GGT												↑ 200				↑*
CHOL																
UREA	↓ 84	↓ 82	↓ 76	↓ 76												↓ 79
PROT												↑ 107				
Na								↑ 101								
CL			↑ 103													
P			↓ 83	↓ 86												

↑ ↓ : P<0.05, ↑↑ ↓↓ : P<0.01 (ANOVA-Dunnett 検定による) ,

表中の数値は、対照群に対する変動率 (%)

* : 対照群の値が 0 U/L のため、変動率の算出不可能 (4000ppm 群平均値 ; 2U/L)

6-3) コリンエステラーゼ (ChE) 活性 (表 5)

エーテル麻酔下で動物の眼窩静脈叢から採血し、血漿コリンエステラーゼ活性と血球コリンエステラーゼ活性を測定した。更に脳中のコリンエステラーゼ活性も測定した。

血漿 ChE において、雌雄共に、統計学的に有意な阻害は認められなかった。

雌雄 200ppm までの用量の血球 ChE に著変は認められなかった。これより高用量群の血球 ChE は対照群に比して用量相関的に、著明に (雄で 82%まで、雌で 90%まで阻害) 低下した。雌 200ppm 群の血球 ChE 活性が 52/53 週で有意に低下したが、他の測定時において 2 高用群で著明な阻害がみられた場合でも著しい低値がみられていないこと、さらに、試験 52/53 週の対照群の値が比較的高値であったことから、偶発的なものと考えられた。

雄の 3000ppm までの全用量群と雌の 200ppm までの用量群の脳 ChE 活性に統計学的、あるいは生物学的有意な影響はみられなかった。雌 1000ppm 及び 4000ppm 群 (最大 41%阻害) の脳 ChE に有意な低下が認められたが、雌 1000ppm 群の最終検査時の 13%又は 52/53 週時の 17%の阻害には、毒性学的に有意性がないと推察された。

表 5 コリンエステラーゼ測定検査 (有意差の認められた活性値)

検査時期	27 週				52/53 週				78 週				103/104/105 週			
	50	200	1000	3000/ 4000	50	200	1000	3000/ 4000	50	200	1000	3000/ 4000	50	200	1000	3000/ 4000
雄																
血球 ChE			↓ 61	↓ 30				↓ 50			↓ 68	↓ 45			↓ 60	↓ 18
雌																
脳 ChE					↓ 96		↓ 83	↓ 63							↓ 87	↓ 59
血球 ChE			↓ 49	↓ 10		↓ 77	↓ 47	↓ 27			↓ 38	↓ 11			↓ 38	↓ 11

↓ : P<0.05, ↓↓ : P<0.01 (ANOVA+Dunnett 検定による),

表中の数値は、対照群に対する変動率 (%)

検体の影響と考えられる数値を下線で示した。

6-4)尿検査 (一般) (表6)

各動物とも血液採取数日前に、16時間蓄尿した。サンプリング中は、給水のみ行い、給餌しなかった。潜血、ビリルビン、糖、ケトン体、pH、蛋白、沈渣、ウロビリノーゲンを半定量的に、比重、尿量、蛋白濃度、採取した尿中の蛋白全量、pH(98/99週のみ)を定量的に測定した。

雄全群の全ての項目において、対照群と比較して、統計学的に有意な差はみられなかった。一方、雌については尿量、比重、蛋白濃度に統計学的有意差が散見されたが、用量相関性が明瞭ではないことから、投与に関連した変化とは考えられなかった。

表6 尿検査 (有意差の認められた項目)

検査時期	26週				52週				79週				103週			
	50	200	1000	3000/ 4000	50	200	1000	3000/ 4000	50	200	1000	3000/ 4000	50	200	1000	3000/ 4000
投与量 (ppm)																
雌																
尿量																
比重																
蛋白濃度																

↑↓: P<0.05 (ANOVA+Dunnett 検定による),
表中の数値は、対照群に対する変動率 (%)

6-5)尿沈渣中の結晶の検査 (走査電子顕微鏡検査)

清潔で殺菌したテーブル上面に動物を1分間置き、自然排尿させた。得られた1滴の尿からエッペンドルフピペットで20μLをとり、ミリポアフィルターの上に滴下した。このフィルターを乾かし、室温に保ち、結晶の走査電顕検査を行った。

これらの解析は、対照群と3000ppmと4000ppm群のみについて行った。

対照群と検体を2年間投与した動物における結晶成分の発現数や形態に差は認められなかった。

7)眼科学的検査

試験開始時(全動物)、54週及び最終計画殺時(最終計画殺動物:雄-0, 200, 1000, 3000ppm, 雌-0, 4000ppm)に瞳孔反射、前眼部を検査した。その後瞳孔を散大させ、眼の屈折領域や眼底を間接検眼鏡やフォトスリットランプを使用して調べた。

雄200ppmまでの群、雌全用量群において、眼科的検査、眼の病理組織学的検査結果に検体投与と相関性のある所見はみられなかった。雄1000、3000ppm群では水晶体上皮の水性亀裂から混濁を示す例の割合が対照群に比して軽度増加した。この病変はこの週齢のラットに、高頻度で種々の程度でみられるものである。従って、対照群との差も小さく、12ヵ月後の検査時には認められていない事からも、これらの所見は検体の眼毒性を示すものではないと考えられた。

8) 剖検

途中死亡動物、中間計画殺動物（52/53 週）及び最終計画殺動物の全動物を剖検した。

8-1) 中間計画殺動物

投与に起因すると考えられる肉眼所見は認められなかった。

8-2) 最終計画殺動物

途中死亡例の剖検並びに最終計画殺例の剖検の結果、雄 3000ppm、雌 4000ppm までの全用量群に用量相関性のある臓器変化は認められなかった。しかし、3000ppm 群の雄 6 例、4000ppm 群の雌 5 例には剖検時に削瘦が記録された。

9) 臓器重量（表 7）

中間計画殺例及び最終計画殺例の副腎、脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、精巣及び卵巣の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

中間計画殺例では肝臓を除いた全ての臓器の実重量、対体重比は対照群と大差なかった。いくつかの有意差が散見されたが、これは体重変動に伴うものと考えられた。雌雄 1000ppm までの用量群における肝重量に著変はみられなかった。一方雄 3000ppm と雌 4000ppm では、肝実重量及び対体重比が共に有意に増加した。

同様に最終計画殺例においても、各用量群の脳、副腎、心臓、腎臓又は卵巣重量は対照群と比較して毒性学的有意な変化を示さなかった。これらの臓器に散見された統計学的な有意差は、極めて小さいもので体重の変動によるものと考えられた。

雌雄 1000ppm までの群の肝重量に著変はみられなかった。しかし、雄 3000ppm 群では肝対体重比、雌 4000ppm 群では肝実重量及び対体重比が対照群に比して有意に増加した。

雌雄 1000ppm までの群では脾重量、精巣重量に著変はみられなかった。しかし最高用量では軽度の脾重量の減少（最大；-23%）が雌雄ともに認められ、精巣対体重比が有意に増加した。このように、脾臓や精巣重量に統計学的に有意な変動がみられたが、病理組織学的検査結果に、重量変動に相関すると考えられる形態学的変化がみられなかったことから、この変化に毒性学的有意性はないと考えられた。

表7 臓器重量 (有意差の認められた項目)

性別	雄								雌																		
	検査時期				52週				105/106週				52週				105/106週										
	投与量		50		200		1000		3000		50		200		1000		4000		50		200		1000		4000		
体 重																											
脳	実重量																										
	対体重比																										
肝 臓	実重量																										
	対体重比																										
心 臓	実重量																										
	対体重比																										
腎 臓	実重量																										
	対体重比																										
脾 臓	実重量																										
	対体重比																										
精 巢	実重量																										
	対体重比																										

↑ ↓ : P<0.05, ↑ ↓ : P<0.01 (ANOVA+Dunnnett 検定), 表中の数値は対照群に対する変動率(%)

9) 病理組織学的検査 (表8~10)

中間計画殺動物 (52/53 週)、途中死亡した動物や切迫殺動物及び最終計画殺動物について以下の臓器、組織について病理標本を作成した。中間計画殺動物については、対照群及び 3000/4000ppm 群の全ての動物の包埋臓器/組織(眼瞼、喉頭、外涙腺、視神経、尿管、尿道及び外耳道腺を除く)について病理組織学的検査を行った。更に、残りの群の全ての動物の心臓、副腎、腎臓、肝臓、肺、膀胱及び肉眼的に異常のあった組織についても病理組織学的検査を実施した。最終計画殺動物については、眼瞼、頭一鼻一咽頭部、尿管、尿道及び外耳道腺を除く下記の組織標本について病理組織学的検査を行った。

副腎、大動脈、脳、腸管(十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腸管残余)、眼球、精巢上体、食道、眼球(眼瞼を含む)、外涙腺、大腿骨(骨髓、膝関節を含む)、ハーダー氏腺、頭-鼻-咽頭、心臓、腎臓、喉頭、肝臓、肺、リンパ節(腸間膜及び顎下)、乳腺、視神経、卵巣(輸卵管を含む)、脾臓、脳下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精のう、骨格筋、皮膚、脊髄(3部位)、脾臓、胸骨、胃、耳介、精巢、胸腺、甲状腺(上皮小体)、舌、気管、尿管、尿道、膀胱、子宮、膈、外耳道腺、異常部位

9-1) 中間計画殺動物の非腫瘍性病変 (表 8, 13)

12 ヶ月中間殺例についての病理組織学的検査の結果、副腎、肝臓、膀胱に検体に起因した病変が認められた。

雄 3000ppm 又は雌 4000ppm の副腎皮質には、束状帯空胞増加の頻度と程度が軽度が増加した。この空胞はおそらく脂質を含有していると考えられ、本検体を用いた他のラットの試験にも認められている。現時点ではこの病変の毒性学的な意味は推定できず、機能的な適応反応か機能障害であるかは不明である。しかし、評価を慎重にするため、毒性学的影響と判定した。

また、雌雄 1000ppm 以上の用量群で、軽度から中等度の主に小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。

さらに膀胱では、雄 200ppm 以上、雌 4000ppm で移行上皮のびまん性過形成 (軽度から中等度) が認められた。このうち雄 200ppm、1000ppm の中間計画殺例にそれぞれ 2 例みられた膀胱移行上皮細胞の過形成は以下の 3 つの理由から検体によるものではないと考えられた。これらの理由として、まず第 1 に雌 1000ppm で膀胱上皮の PCNA 指数 (9-2 項に記載) に増加がみられていないこと、第 2 に 24 ヶ月以上投与された雄 200、1000ppm の膀胱に腫瘍性病変はみられていないこと、第 3 として 1 年以上の週齢のラットの移行上皮細胞過形成が、自然発生的に最高 20% の頻度で見られるという例もあることがあげられる。一方雌雄最高投与群で見られたこの所見は、検体の影響と考えられ、また亜急性毒性試験 (毒性資料 No. 14) で述べた様に走査電子顕微鏡を用いた膀胱上皮の検索の結果、上皮表層の壊死と再生性過形成が観察されており、この結果を考えあわせると細胞毒性とその再生が上皮過形成に結びついたことが伺われた^{*)}。更に別に実施した試験 (代謝資料 No. 4) より代謝物が膀胱上皮に直接的に作用した可能性も考えられた^{*)}。

これら膀胱、肝及び副腎で認められた病変には統計学的有意な傾向が認められた。その他に認められた光顕所見はいずれも偶発性のものと考えられた。

表 8. 主な非腫瘍性病変

性	雄					雌				
	0	50	200	1000	3000	0	50	200	1000	4000
用量 (ppm)										
臓器/所見	動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10
副腎										
束状帯細胞質の空胞増加	§4	6	4	6	10	§2	0	0	0	9
肝										
肝細胞肥大 (小葉中心性)	§0	0	0	6	10	§0	0	0	3	10
膀胱										
移行上皮過形成	#0	0	2	2	3	§0	0	0	0	3

傾向検定; #: p<0.05, §: p<0.01 (Armitage 法)

^{*)} 申請者による追記

9-2) 死亡/切迫殺動物と最終計画殺動物の非腫瘍性病変 (表9, 13)

最終計画殺例からは、この週齢、系統及び供給元の動物に好発することが知られている病変が多数認められた。表9には投与に相関していると考えられた病変の発生数を要約した。

この表にみられるように、雄 1000ppm、雌 200ppm までの用量には、検体投与に起因した非腫瘍性病変は認められなかった。

雄 3000ppm の肝臓において、好酸性変異肝細胞巣、限局性病変 (門脈周囲性)、肝細胞質変化の発生数が (門脈周囲性、小葉中心性) が他の群に比べ著明に増加した。これらの変化は明細胞性変異肝細胞巣数の減少を伴った。雄 0、50、200、1000ppm におけるこれらの変化の発生数は、この週齢のラットの背景範囲内であると推察される。雄の 3000ppm と雌の 1000ppm 以上では小葉中心性肝細胞質の変化、肥大の頻度が増加した。これらの肝臓の変化は薬物代謝酵素誘導を示唆したものと考えられた。さらに雌 4000ppm 群では肝紫斑病巣や単細胞壊死の頻度が増加した。これらの多くは統計学的有意な傾向を示した。

雌雄高用量の膀胱移行上皮の限局性あるいはびまん性過形成を有する動物数が増加した。

雌 4000ppm 群では骨格筋の萎縮 ($P < 0.01$)、筋線維変性 ($P < 0.05$) が他群に比して多発した。

さらに、雄 3000ppm 群、雌 4000ppm 群では坐骨神経の髄鞘変性が増加 (傾向 $P < 0.01$) した。この発生例数は、他の群に比べ多くまた程度も強くなっていることから、検体投与の末梢神経に対する影響が示唆されたが、その他の部位の神経組織にはこの病変は認められなかった。別試験 (毒性資料 No. 18-5) でみられるように、検体は神経細胞のエネルギー代謝、特にグルコースの利用を阻害することが解明されている。この現象は一般的に加齢動物に多く認められ、加齢の因子に加えて検体の神経細胞に対する細胞エネルギー供給の減少により老化の促進を引き起こしたものと考えられた^{②)}。

また雌 4000ppm 群でみられた骨格筋の萎縮と筋線維変性の増加は神経病変の二次的変化と考えられた。

雄 3000ppm 群又は雌 4000ppm 群では甲状腺ろ胞の過形成 (雄)、ろ胞コロイド内鉍質沈着 (雌雄) の発生数が有意に増加した。

更に雄 3000ppm 群で副腎束状帯の空胞が認められた例が増加 (傾向 $P < 0.01$) した。

②) 申請者による追記

表9に、イタリック体で示したその他の病変は、本試験のように、体重増加抑制がみられるような毒性試験でしばしばみられる加齢の遅延による二次的なものと考えられた。それらは、下垂体過形成の減少傾向、雌1000、4000ppm群での副腎、舌、心臓、腎臓の変性変化の減少傾向であった。雌4000ppm群でみられた胃腺拡張の増加 ($P < 0.05$) は非特異的病変で検体投与との関連性はなく、また脾色素沈着の増加 ($P < 0.05$) も検体投与を反映したものではないと考えられた。

膀胱についての免疫組織化学 (PCNA:Proliferating Cell Nuclear Antigen)

雌0、1000及び4000ppmの膀胱上皮を用いて免疫組織化学的検査を行った。

この結果では、PCNA指数の増加は4000ppmの移行上皮のみで、しかも過形成を呈した部分にのみに統計学的有意に認められた。1000ppm及び4000ppmの膀胱上皮の非過形成部分ではPCNA指数は対照群と同等であった。また、4000ppm群における膀胱上皮総PCNA指数は雌対照群や1000ppmに比して著明に増加した。

従って、雌の膀胱移行上皮のPCNA指数についてのNOELは1000ppmと判断された。

尿沈渣についての走査電顕 (SEM) 検査

雄3000ppm、雌4000ppm群尿沈渣を走査電顕的 (SEM) に検査した。

検体投与群における結晶成分の発現数と形態には対照群との差が認められなかった。

表 9. 主な非腫瘍性病変

性	雄					雌				
	0	50	200	1000	3000	0	50	200	1000	4000
用量 (ppm)										
臓器/所見	動物数					50	50	50	50	50
肝臓										
好酸性変異肝細胞巢	# 3	3	1	2	10	#		3	3	3
限局性変性(門脈周囲性)				2	13**					1
明細胞性変異肝細胞巢	36	34	31	35	28	6	9	6	9	7
細胞質変化(門脈周囲性)	§			2	22**					
細胞質変化(小葉中心性)	§		1		14**	§ 1	3	3	8*	38**
肝細胞肥大(小葉中心性)	1	3		1	4	#		1	3	40**
肝紫斑症						§				3
単細胞壊死						§ 4	7	5	5	16
膀胱										
移行上皮過形成(限局性)	§				4	§	1			3
移行上皮単純過形成(びまん性)	§		3		11**	§				20**
骨格筋										
萎縮	# 7	2	9	10	11	§		1	2	9**
筋線維変性(大腿筋)	4	5	6	3	6	# 2		1		7
坐骨神経										
髄鞘変性	§21	25	27	32*	43**	§17	20	13	23	38**
甲状腺										
ろ胞過形成	§ 1	1	2	3	7	2			2	1
ろ胞コロイド鉍質沈着	#33	28	31	35	39	§13	13	17	17	43**
副腎										
束状帯の空胞増加	§ 5	7	3	3	20**	1	2	2	3	4
皮質変性	5	3	3	3	3	19	14	11	8	4
下垂体(前葉)										
過形成(限局性)	10	6	4	13	10	18	13	9	11	9
胃(腺胃)										
腺拡張	6	4	8	7	6	# 7	7	6	8	16
舌										
壊死性動脈炎	7	12	7	11	9	7	7	4	2	0
心臓										
心筋炎	43	45	48	41	45	37	37	33	28	22
腎臓										
慢性腎症	47	47	48	44	48	41	32	36	26	21
びまん性尿路上皮過形成	10	18	16	8	15	35	35	30	21	19
脾臓										
色素沈着	19	24	31	20	27	§ 9	9	11	15	23**

傾向検定; #: p<0.05, §: p<0.01 (Armitage 法).

Fisher 検定(申請者により実施); *:p<0.05, **:p<0.01

イタリック体で示した病変は、体重増加抑制がみられる用量でしばしばみられる加齢の遅延による二次的なものと考えられた。

9-3) 中間計画殺動物の腫瘍性病変 (表 13)

雄対照群 1 例の副腎皮質に腺腫がみられた。また下垂体腺腫が、対照群と 50ppm 群雌各 1 例に認められた。

さらに雌 1000ppm 群では卵巣に顆粒細胞腫、雌 4000ppm 群では甲状腺 C 細胞腫瘍が認められた。

これらの結果から、腫瘍の発生に用量相関性はなかった。

9-4) 死亡/切迫殺動物と最終計画殺動物の腫瘍性病変 (表 10~14)

腫瘍は組織型、良悪、部位について分類した。

表 13 に示したように、雌 4000ppm の膀胱に移行上皮癌 1 例、移行上皮乳頭腫 2 例が (傾向 $P < 0.01$) 認められた。しかし他の雌群及び雄群では、膀胱腫瘍は認められなかった。加えて、雄 3000ppm の尿道で、移行上皮癌が 1 例認められ、検体投与に関連したものと考えられた。ラットにおける自然発生膀胱腫瘍は、特に雌では比較的まれであるが、膀胱腫瘍の増加はいくつかの剤の毒性試験で経験されている。しかしこれらは変異原性、遺伝毒性には関与せず、多くの場合、過形成が腫瘍に関連し、本試験のように過形成の頻度が増加している。これらの剤のなかには、尿 pH の変化、尿の沈渣中の微細結晶の出現あるいは検体や代謝物の濃縮により膀胱上皮への慢性的な刺激が引き金になっていることが多い。これらに共通して考えられる事は膀胱腫瘍は過形成にひき続いて起こっており、検体の直接的な発癌作用ではないことを示している。

高用量 (2500 及び 5000mg/kg 体重) を投与した雌ラットの膀胱上皮を用いて、17 時間曝露した ^{32}P -Postlabeling (^{32}P -付着) 検査を行っている (毒性資料 No. 18-6)。その結果、膀胱上皮に DNA アダクトは検出されなかった。

検体とその尿中代謝物に、遺伝毒性が確認されていないことから、この腫瘍の発生増加には遺伝毒性が関与していないことが示唆される。これまで尿 pH の変化や沈渣中の微細結晶は確認されていないが、検体の 4 個の代謝物中の 2 個 (cyclohexylamine と N-ethylcyclohexylamine) について腐食性作用が示唆されている。前述のように、走査電顕による検査の結果、本検体によりラットの膀胱の上皮表層に細胞壊死と再生性過形成が認められている。従って、膀胱上皮に対する持続的な刺激性又は細胞毒性が細胞増殖の引き金になったものと考えられる。

雄の甲状腺ろ胞において腺腫が 0-0-0-1-2 (傾向 $P < 0.05$)、癌が 0-0-0-0-1 の頻度で認められた。これらに加えろ胞過形成が雄 3000ppm 群 (7 例、対照群 1 例) に他の群に比して多く認められている。さらに、雄 3000 又は雌 4000ppm の甲状腺ろ胞の鉾質沈着が多数例みられ、甲状腺の活性化が示唆された。このような甲状腺活性

化は肝酵素が継続的に誘導された場合にみられる現象として知られおり、ラットの甲状腺は、二次的な腫瘍を好発することも知られている。また、別試験(毒性資料 No. 18-2)でみられた様に、検体は甲状腺ペルオキシダーゼに直接的な作用を示さないことも検体の甲状腺への直接な影響を否定できるものと考えられた^{註)}。

一方、本試験における甲状腺腫瘍の発生数は背景データの範囲にあった(腺腫最多頻度:4.4%、腺癌最多頻度:2%)。

子宮で腺癌(2-2-3-3-8)が雌 4000ppm で他群に比して多く認められた。更にこの群では、扁平上皮癌(P<0.05)も認められた。しかし、これら両腫瘍の発生数は背景データを超えなかったため、検体との関連性は明確ではなかった。

腫瘍発生数の減少が雌群の乳腺線維腫(15-10-7-6-5)と下垂体腺腫(24-18-24-14-11)に認められた。

その他の腫瘍の発生には用量相関性がなく、背景データの値と同等であった。また1群にのみ認められた腫瘍の組織型において、その発生数は対照群と雄 3000ppm 群又は雌 4000ppm 群との間に差が認められなかった。

表 10 には途中死亡/切迫殺例、最終計画殺例別に腫瘍を有する動物数を示した。良性腫瘍、悪性腫瘍あるいは良悪両腫瘍を有する動物数において、途中死亡/切迫殺例及び最終計画殺例とも、対照群と各用量群との間に著明な差は認められなかった。また良性及び悪性腫瘍の発生頻度(表 11)に差は認められなかった。腫瘍の時期別発生に関しては(表 11)、対照群と各用量群に有意な差は認められなかった。

^{註)} 申請者による追記

表 10 良性、悪性腫瘍を有する動物数

性	雄					雌				
	0	50	200	1000	3000	0	50	200	1000	4000
用量 (ppm)										
	途中死亡動物									
試験動物数	21	19	21	17	13	12	20	24	20	22
腫瘍を有する動物数	12	11	13	7	5	10	13	19	12	15
良性腫瘍のみを有する動物数	5	7	10	3	4	8	7	9	7	5
悪性腫瘍のみを有する動物数	5	5	3	2		1	4	5	2	3
良・悪性腫瘍を有する動物数	2			2	1	1	2	5	3	7
	最終計画殺動物									
試験動物数	29	31	29	33	37	38	30	26	30	28
腫瘍を有する動物数	17	16	13	16	21	31	20	22	16	15
良性腫瘍のみを有する動物数	10	11	13	13	19	25	19	15	14	10
悪性腫瘍のみを有する動物数	2	2		2	1	1				1
良・悪性腫瘍を有する動物数	5	3		1	1	5	1	7	2	4
	全動物									
試験動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍を有する動物数	29	27	26	23	26	41	33	41	28	30
良性腫瘍のみを有する動物数	15	18	23	16	23	33	26	24	21	15
悪性腫瘍のみを有する動物数	7	7	3	4	1	2	4	5	2	4
良・悪性腫瘍を有する動物数	7	3		3	2	6	3	12	5	11

表 11 腫瘍を有する動物の経時的発生数 (途中死亡動物)

性	雄					雌				
	0	50	200	1000	3000	0	50	200	1000	4000
途中死亡動物数	12	11	13	7	5	10	13	19	12	15
腫瘍										
良性	11	9	13	7	7	13	11	17	11	14
悪性	7	5	3	4	1	3	7	9	5	11
総数	18	14	16	11	8	16	18	26	16	25
腫瘍を有する動物数										
週										
0~13		1								
14~26										
27~39										
40~52				1			1	1		
53~65	1	2							2	1
66~78	1		1	1		1	2	4	1	2
79~91	4	2	6	2	2	3	3	8	4	7
92~剖検前	6	6	6	3	3	6	7	6	5	5

以上の結果から、本剤のラットに対する 24 ヶ月間飼料混入投与による慢性毒性及び発がん性併合試験における影響として、最高用量群の雌雄で体重増加の抑制、3000ppm 群の雄でヘモグロビンとヘマトクリット値の低下、1000ppm 群以上の雌雄で血球中のコリンエステラーゼ活性の低下がみられ、脳のコリンエステラーゼ活性については最高用量群の雌で低下がみられた。

また、最高投与群の雌雄で肝臓重量の増加が見られた。病理組織学的には最高用量群の雄で肝臓に好酸性変異肝細胞巣、限局性変性、門脈周囲の好酸性変性などの肝細胞質変化の発生数が増加し、最高用量群の雄と 1000ppm 群以上の雌では小葉中心性肝細胞質変化、肝細胞肥大の頻度が増加した。

最高用量群の雌雄で膀胱移行上皮の限局性あるいはびまん性過形成を有する動物数が増加し、雌では膀胱に移行性上皮細胞癌（1例）、移行上皮乳頭腫（2例）が、雄では尿道に移行性上皮細胞癌（1例）が認められた。そこで、雌の膀胱について免疫組織化学的検査を行った結果、最高用量群で膀胱の移行上皮の過形成を呈した部分にのみ PCNA 指数の増加がみられ、総 PCNA 指数の増加が認められた。

この他最高用量群の雌で骨格筋の萎縮、筋線維変性が他群に比して多発し、最高用量群の雌雄では坐骨神経の髄鞘変性が増加した。

最高用量群の雄で甲状腺ろ胞の過形成及び腺腫（2例）、最高用量群雌雄でろ胞コロイド内鉍質沈着の発生数が有意に増加した。また最高用量群の雄で副腎束状帯の空胞が認められた例が増加した。

また、催腫瘍性はないものと判断される。

以上のことから、本試験条件下において、フェントラザミドの雌雄ラットに対する無毒性量と無影響量（NOAEL＝NOEL）は、飼料中濃度 200ppm（雄：10.3mg/kg/日、雌：14.6mg/kg/日）であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 12-1 主要な非腫瘍性病変

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	50	200	1000	3000	0	50	200	1000	4000
1年	所見\検査動物数										
	肺	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	単核細胞浸潤	4	5	5	4	3	0	1	1	3	1
	鉍質沈着(血管)	6	6	4	5	5	0	0	0	0	0
	心臓	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	単核細胞浸潤	7	3	7	3	2	3	4	5	4	2
	円形細胞浸潤	0	0	0	2	1	0	0	0	0	1
	心筋線維化	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝細胞肥大	0	0	0	6	10	0	0	0	3	10
	明細胞性変異肝細胞巣	5	3	3	6	3	0	3	3	0	0
	好酸性変異肝細胞巣	1	0	0	0	1	0	2	0	1	1
	腎臓	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	慢性腎症	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
	好塩基性尿細管	10	10	10	10	10	4	6	8	5	5
	単核細胞浸潤	8	10	8	8	9	6	2	4	4	9
	下垂体	10	-	-	-	10	10	-	-	-	10
	巣状過形成	1		-	-	2	2	-	-	-	0
	膀胱	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	単核細胞浸潤	2	4	2	1	4	4	3	0	1	2
	移行上皮過形成	0	0	2	2	3	0	0	0	0	3
	胃	10	-	-	-	10	10	-	-	-	10
	腺拡張	6	-	-	-	8	9	-	-	-	7
	脾臓	10	-	-	-	10	10	-	-	-	10
	色素沈着	10	-	-	-	10	10	-	-	-	10
	髄外造血	1	-	-	-	2	1	-	-	-	1
	甲状腺	10	-	-	-	10	10	-	-	-	10
	C細胞過形成	2	-	-	-	0	0	-	-	-	0
	副腎	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	空胞増加	4	6	4	6	10	2	0	0	0	9
巣状空胞	1	0	2	0	0	0	1	0	0	0	
巣状肥大	2	1	4	1	3	0	5	3	0	1	
巣状過形成	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
精巣	10	-	-	2	10	/	/	/	/	/	
精細管萎縮	0	-	-	2	1	/	/	/	/	/	
子宮	/	/	/	/	/	10	-	1	-	10	
色素沈着	/	/	/	/	/	10	-	1	-	10	
子宮頸部	/	/	/	/	/	10	-	1	-	10	
扁平上皮過形成	/	/	/	/	/	0	-	1	-	1	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 12-2 主要な非腫瘍性病変

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	50	200	1000	3000	0	50	200	1000	4000
	所見\検査動物数										
死亡・ 切迫 殺	肺	21	18	21	17	13	12	19	24	20	22
	円形細胞浸潤	3	1	4	2	1	1	0	2	0	1
	鉍質沈着(血管)	14	12	11	13	7	5	6	5	5	4
	心臓	21	18	21	17	13	12	19	24	20	22
	炎症細胞浸潤	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	心筋炎	16	15	19	13	9	6	8	11	7	4
	肝臓	21	18	21	17	13	12	19	24	20	22
	好酸性変異肝細胞巢	1	1	0	0	2	0	0	0	1	2
	限局性変性(門脈周囲性)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	明細胞性変異肝細胞巢	8	7	6	3	1	1	2	2	2	1
	肝細胞肥大(小葉中心性)	0	1	0	0	1	0	0	0	1	13
	肝細胞肥大(門脈周囲性)	0	0	0	0	1	0	1	1	2	0
	肝細胞細胞質変化(小葉中心性)	0	0	0	0	1	0	1	1	2	11
	肝細胞細胞質変化(門脈周囲性)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	単細胞壊死	0	0	0	0	0	0	4	3	2	6
	肝紫斑症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	21	18	21	17	13	12	19	24	20	22
	慢性腎症	19	16	21	14	13	7	10	14	6	6
	びまん性尿路上皮過形成	3	4	6	2	3	5	10	12	3	2
	好塩基性尿細管	0	0	0	2	0	1	0	0	1	1
	炎症細胞浸潤	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0
	のう胞	2	6	4	2	4	1	0	0	0	1
	膀胱	21	18	21	17	13	12	19	23	19	21
	びまん性過形成	0	0	2	0	2	0	0	0	0	8
	びまん性過形成, 反応型	0	1	4	1	0	1	0	0	1	0
	炎症細胞浸潤	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0
	粘膜下細胞浸潤	3	1	3	1	0	1	1	1	1	0
	限局性過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	胃	21	18	21	17	13	12	19	24	20	22
	びらん/潰瘍(腺胃)	1	3	7	2	1	1	3	5	4	2
	腺拡張	2	2	2	1	3	1	2	3	4	6
	脾臓	21	18	21	17	13	12	19	24	20	22
島過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
腺房萎縮	5	3	7	2	7	1	3	6	2	1	
脾臓	21	18	21	17	13	12	19	24	20	22	
色素沈着	7	3	4	2	0	4	4	9	7	12	
髄外造血	3	2	2	3	1	2	11	10	8	5	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 12-3 主要な非腫瘍性病変(つづき)

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与群(ppm)	0	50	200	1000	3000	0	50	200	1000	4000
	所見\検査動物数										
死亡 ・ 切迫 殺	骨格筋	21	18	21	17	13	12	19	24	20	22
	萎縮	3	0	4	2	2	0	0	1	1	4
	筋線維変性	3	2	4	2	3	0	0	1	0	5
	乳腺	21	18	21	17	13	12	19	24	20	22
	びまん性過形成	2	1	1	0	4	4	11	13	8	13
	甲状腺	21	18	21	17	13	12	19	24	20	22
	ろ胞上皮細胞過形成	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0
	限局性C細胞過形成	0	2	0	2	2	1	5	3	3	1
	びまん性C細胞過形成	3	5	4	1	2	6	8	5	3	1
	下垂体	20	18	21	17	13	12	19	24	20	22
	巣状過形成(前葉)	3	3	2	4	0	0	5	1	2	1
	副腎	21	18	21	17	13	12	19	24	20	22
	皮質巣状過形成	2	2	1	1	1	0	0	2	1	0
	髓質過形成	4	6	8	5	7	1	2	1	4	0
	皮質肥大	1	2	2	1	2	1	3	1	3	4
	巣状脂肪化	6	7	11	10	7	0	4	4	5	9
	空胞増加	4	3	3	0	6	0	2	2	3	3
	皮質変性	4	1	1	1	1	2	3	5	4	1
	精巣	21	18	21	17	13	/	/	/	/	/
	精細管萎縮	3	9	13	6	10	/	/	/	/	/
卵巢	/	/	/	/	/	12	19	24	20	22	
生殖索過形成	/	/	/	/	/	1	1	1	0	0	
子宮	/	/	/	/	/	12	19	24	20	22	
内膜過形成	/	/	/	/	/	0	3	1	4	1	
内膜腺過形成	/	/	/	/	/	1	8	4	10	6	
扁平上皮過形成(頸部)	/	/	/	/	/	0	1	3	1	3	
坐骨神経	21	17	20	16	13	12	18	23	19	22	
変性性髄鞘症	4	4	9	7	9	2	7	3	4	16	

表 12-4 主要な非腫瘍性病変(つづき)

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与群(ppm)	0	50	200	1000	3000	0	50	200	1000	4000
最 終 計 画 殺	所見\検査動物数										
	肺	29	31	29	33	37	38	30	26	30	28
	円形細胞浸潤	3	6	4	8	8	2	2	0	2	4
	鉱質沈着(血管)	17	19	9	10	14	9	6	7	10	11
	心臓	29	31	29	33	37	38	30	26	30	28
	心筋炎	27	30	29	28	36	31	29	22	21	18
	円形細胞浸潤	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	29	31	29	33	37	38	30	26	30	28
	好酸性変異肝細胞巢	2	2	1	2	8	0	0	3	2	1
	限局性変性(門脈周囲性)	0	0	0	2	12	0	0	0	0	1
	明細胞性変異肝細胞巢	28	27	25	32	27	5	7	4	7	6
	肝細胞肥大(小葉中心性)	1	2	0	1	3	0	0	1	2	27
	肝細胞肥大(門脈周囲性)	0	0	0	0	1	1	0	0	2	1
	肝細胞細胞質変化(小葉中心性)	0	0	1	0	13	1	2	2	6	27
	肝細胞細胞質変化(門脈周囲性)	0	0	0	2	20	0	0	0	0	0
	単細胞壊死	0	0	0	0	0	4	3	2	3	10
	肝紫斑症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	腎臓	29	31	29	33	37	38	30	26	30	28
	慢性腎症	28	31	27	30	35	34	22	22	20	15
	びまん性尿路上皮過形成	7	14	10	6	12	30	25	18	18	17
	好塩基性尿細管	0	0	2	2	1	3	6	3	8	8
	炎症細胞浸潤	0	3	1	0	2	0	0	0	0	0
	のう胞	2	2	3	4	5	0	1	0	0	1
	膀胱	29	30	29	33	37	38	30	25	30	28
	びまん性過形成	0	0	1	0	9	0	0	0	0	12
	びまん性過形成, 反応型	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	粘膜下細胞浸潤	2	4	2	5	2	1	1	0	2	1
	限局性過形成	0	0	0	0	4	0	0	0	0	2
	胃	29	31	29	33	37	38	30	26	30	28
	びらん/潰瘍(腺胃)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	腺拡張	4	2	6	6	3	6	5	3	4	10
	膵臓	29	31	29	33	37	38	30	26	30	28
	島過形成	2	0	2	0	2	0	0	1	0	0
	萎縮/腺房	0	1	0	0	0	1	3	2	0	3
	脾臓	29	31	29	33	37	38	30	26	30	28
	色素沈着	7	10	15	11	18	5	5	2	8	11
	髓外造血	10	7	5	2	7	20	17	15	11	11

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はパイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 12-5 主要な非腫瘍性病変(つづき)

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	50	200	1000	3000	0	50	200	1000	4000
	所見\検査動物数										
最終 計 画 殺	骨格筋	29	31	29	33	37	38	30	26	30	28
	萎縮	4	2	5	8	9	0	0	0	1	5
	筋線維変性	1	3	2	1	3	2	0	0	0	2
	乳腺	29	30	29	33	37	38	30	26	30	28
	びまん性過形成	4	0	1	1	5	12	5	11	11	11
	甲状腺	29	31	29	33	37	38	30	26	30	28
	ろ胞細胞過形成	0	1	1	3	6	2	0	0	1	1
	限局性C細胞過形成	6	7	6	7	8	10	6	5	6	3
	びまん性C細胞過形成	15	16	14	19	16	26	20	17	18	13
	下垂体	29	31	29	33	37	38	30	26	30	28
	巣状過形成(前葉)	7	3	2	9	10	18	8	8	9	8
	副腎	29	31	29	33	37	38	30	26	30	28
	皮質巣状過形成	5	2	2	3	4	2	0	2	3	4
	髓質過形成	11	11	12	12	11	4	3	4	3	3
	皮質肥大	5	9	6	4	2	3	3	3	1	4
	巣状脂肪化	12	16	19	14	19	4	5	4	4	4
	空胞増加	1	4	0	3	14	1	0	0	0	1
	皮質変性	1	2	2	2	2	17	11	6	4	3
	精巣	29	31	29	33	37	/	/	/	/	/
	精細管萎縮	7	10	7	5	14	/	/	/	/	/
卵巢	/	/	/	/	/	38	30	26	30	28	
生殖索過形成	/	/	/	/	/	1	0	1	3	3	
子宮	/	/	/	/	/	38	30	26	30	28	
内膜過形成	/	/	/	/	/	4	2	1	3	1	
内膜腺過形成	/	/	/	/	/	15	7	5	8	4	
扁平上皮過形成(頸部)	/	/	/	/	/	1	0	0	2	3	
坐骨神経	29	31	29	33	37	38	30	26	30	28	
髄鞘変性	17	21	18	25	34	15	13	10	19	22	

表 12-6 主要な非腫瘍性病変(つづき)

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	50	200	1000	3000	0	50	200	1000	4000
所見\検査動物数											
全 動 物	肺	50	49	50	50	50	50	49	50	50	50
	円形細胞浸潤	6	7	8	10	9	3	2	2	2	5
	鉍質沈着(血管)	31	31	20	23	21	14	12	12	15	15
	心臓	50	49	50	50	50	50	49	50	50	50
	心筋炎	43	45	48	41	45	37	37	33	28	22
	円形細胞浸潤	1	1	0	2	1	1	0	0	0	1
	肝臓	50	49	50	50	50	50	49	50	50	50
	好酸性変異肝細胞巢	#3	3	1	2	10	#0	0	3	3	3
	限局性変性(門脈周囲性)	0	0	0	2	13	0	0	0	0	1
	明細胞性変異肝細胞巢	36	34	31	35	28	6	9	6	9	7
	肝細胞肥大(小葉中心性)	1	3	0	1	4	#0	0	1	3	40**
	肝細胞肥大(門脈周囲性)	0	0	0	0	2	1	1	1	4	1
	肝細胞細胞質変化(小葉中心性)	§0	0	1	0	14**	§1	3	3	8*	38**
	肝細胞細胞質変化(門脈周囲性)	§0	0	0	2	22**	0	0	0	0	0
	単細胞壊死	0	0	0	0	0	§4	7	5	5	16**
	肝紫斑症	0	0	0	0	0	§0	0	0	0	3
	腎臓	50	49	50	50	50	50	49	50	50	50
	慢性腎症	47	47	48	44	48	41	32	36	26	21
	びまん性尿路上皮過形成	10	18	16	8	15	35	35	30	21	19
	好塩基性尿細管	0	0	2	4	1	4	6	3	9	9
	炎症細胞浸潤	1	4	2	0	2	1	1	0	0	0
	のう胞	4	8	7	6	9	1	1	0	0	2
	膀胱	50	48	50	50	50	50	49	48	49	49
	限局性過形成	§0	0	0	0	4	1	0	0	0	3
	びまん性過形成	§0	0	3	0	11**	§0	0	0	0	20**
	びまん性過形成, 反応型	0	2	5	1	0	1	0	0	1	0
	粘膜下細胞浸潤	5	5	5	6	2	2	2	1	3	1
	胃	50	49	50	50	50	50	49	50	50	50
	びらん/潰瘍(腺胃)	1	0	2	2	2	0	2	3	0	4
	腺拡張	6	4	8	7	6	#7	7	6	8	16
膵臓	48	49	50	50	50	50	49	50	50	50	
島過形成	2	0	2	0	2	0	0	2	0	1	
腺房萎縮	7	10	10	6	15	2	6	8	2	4	
脾臓	50	49	50	50	50	50	49	50	50	50	
色素沈着	19	24	31	20	27	§9	9	11	15	23**	
髓外造血	13	9	7	5	8	22	28	25	19	16	
骨格筋	50	49	50	50	50	50	49	50	50	50	
萎縮	7	2	9	10	11	§0	0	1	2	9**	
筋線維変性	4	5	6	3	6	2	0	1	0	7	

全動物,最終計画殺用動物, 傾向検定; #: p<0.05, §: p<0.01 (Armitage 法)
Fisher 検定(申請者により実施); *:p<0.05, **:p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 12-7 主要な非腫瘍性病変(つづき)

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	50	200	1000	3000	0	50	200	1000	4000
	所見\検査動物数										
全 動 物	乳腺	50	48	50	50	50	50	49	50	50	50
	びまん性過形成	6	1	2	1	9	16	16	24	19	24
	甲状腺	50	49	50	50	50	50	49	50	50	50
	ろ胞コロイド鈣質沈着	#33	28	31	35	39	§13	13	17	17	43**
	ろ胞細胞過形成	§1	1	2	3	7	2	0	0	2	1
	限局性C細胞過形成	6	9	6	9	10	11	11	8	9	4
	びまん性C細胞過形成	18	21	18	20	18	32	28	22	21	14
	下垂体	49	49	50	50	50	50	49	50	50	50
	巣状過形成(前葉)	10	6	4	13	10	18	13	9	11	9
	副腎	50	49	50	50	50	50	49	50	50	50
	皮質巣状過形成	7	4	3	4	5	2	0	4	4	4
	髄質過形成	15	17	20	17	18	5	5	5	7	3
	皮質肥大	6	11	8	5	4	4	6	4	4	8
	巣状脂肪化	18	23	30	24	26	4	9	8	9	13
	空胞増加	§5	7	3	3	20**	1	2	2	3	4
	皮質変性	5	3	3	3	3	19	14	11	8	4
	精巣	50	49	50	50	50	/	/	/	/	/
	精細管萎縮	10	19	20	11	24	/	/	/	/	/
	卵巣	/	/	/	/	/	50	49	50	50	50
	生殖索過形成	/	/	/	/	/	2	1	2	3	3
子宮	/	/	/	/	/	50	49	50	50	50	
内膜過形成	/	/	/	/	/	4	5	2	7	2	
内膜腺過形成	/	/	/	/	/	16	15	9	18	10	
色素沈着	/	/	/	/	/	2	0	1	2	1	
扁平上皮過形成(頸部)	/	/	/	/	/	1	1	3	3	6	
坐骨神経	50	48	49	49	50	50	48	49	49	50	
髄鞘変性	§21	25	27	32*	43**	§17	20	13	23	38**	

全動物;最終計画殺用動物, 傾向検定: #: p<0.05, §: p<0.01 (Armitage 法)

Fisher 検定(申請者により実施); *:p<0.05, **:p<0.01

表 13-1 腫瘍性病変

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	50	200	1000	3000	0	50	200	1000	4000
1年	所見\検査動物数										
1年	副腎	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	皮質腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	卵巣	/	/	/	/	/	10	-	-	1	10
	顆粒細胞腫(B)	/	/	/	/	/	0	-	-	1	0
	下垂体	10	-	-	-	10	10	1	-	-	10
	腺腫(B)	0	-	-	-	0	1	1	-	-	0
1年	甲状腺	10	-	-	-	10	10	-	-	-	10
	C細胞腺腫(B)	0	-	-	-	0	0	-	-	-	1
死亡・ 切迫 殺	全身性腫瘍	21	18	21	17	13	12	19	24	20	22
	組織球肉腫(M)	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0
	悪性リンパ腫(M)	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0
	骨髄性白血病(M)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	21	18	21	17	13	12	19	24	20	22
	細気管支-肺胞上皮腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	細気管支-肺胞上皮腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	心臓	21	18	21	17	13	50	49	50	50	50
	心内膜腫瘍(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	21	18	21	17	13	12	19	24	20	22
	肝細胞腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	21	18	21	17	13	12	19	24	20	22
	脂肪肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱	21	18	21	17	13	12	19	23	19	21
	移行上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	移行上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	結腸	19	18	21	17	13	12	19	23	19	21
	線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	脾臓	19	18	21	17	13	12	19	24	20	22
	島細胞腺腫(B)	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	胸腺	20	18	21	17	13	11	19	24	20	20
胸腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	
胸腺腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
腸間膜リンパ節	19	18	21	17	13	12	19	24	19	22	
血管腫(B)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	

M；悪性腫瘍， B；良性腫瘍

表 13-2 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	50	200	1000	3000	0	50	200	1000	4000
	所見\検査動物数										
死亡・ 切迫 殺	皮膚/その他	6	3	3	4	1	1	2	1	2	2
	神経鞘腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	線維腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌(M)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫(B)	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	脂肪腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	基底細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳腺/乳腺分布域	/	/	/	/	/	12	19	24	20	22
腺癌(M)						0	1	1	0	1	
混合腫瘍(M)						0	0	0	1	1	
腺腫(B)						0	1	0	0	0	
線維腺腫(B)						3	3	5	2	3	
陰核腺	/	/	/	/	/	0	1	1	0	0	
扁平上皮癌(M)						0	0	1	0	0	
脳	21	18	21	17	13	12	19	24	20	22	
星状膠細胞腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
顆粒細胞腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
甲状腺	21	18	21	17	13	12	19	24	20	22	
C細胞腺腫(B)	0	3	0	0	1	0	0	2	1	0	
C細胞腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
下垂体	20	18	21	17	13	12	19	24	20	22	
腺癌(前葉)(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
腺腫(前葉)(B)	1	3	6	2	1	7	3	8	7	8	
副腎	21	18	21	17	13	12	19	24	20	22	
皮質腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
皮質腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
悪性褐色細胞腫(M)	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	
褐色細胞腫(B)	3	2	2	1	1	0	2	0	0	0	
精巣	21	18	21	17	13	/	/	/	/	/	
間細胞腫(B)	0	1	0	0	2						
前立腺	21	18	21	17	13	/	/	/	/	/	
線維肉腫(M)	0	0	0	1	0						
卵巣	/	/	/	/	/	12	19	24	20	22	
顆粒細胞腫(B)						1	0	0	0	0	

M ; 悪性腫瘍, B ; 良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 13-3 腫瘍性病変 (続き)

検査	性別 投与群 (ppm)	雄					雌				
		0	50	200	1000	3000	0	50	200	1000	4000
時期	所見\検査動物数										
死亡・ 切迫殺	子宮	/	/	/	/	/	12	19	24	20	22
	腺癌 (M)						0	2	1	2	6
	腺扁平上皮癌 (M)						1	1	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)						0	0	0	0	1
	神経鞘腫 (M)						1	0	1	0	0
	内膜間質肉腫						0	0	0	0	1
	内膜間質ポリープ (B)						1	2	1	1	1
	腺	/	/	/	/	/	12	19	24	20	22
	顆粒細胞腫 (B)						0	0	0	0	1
	骨/部位特定せず	/	/	/	/	/	0	0	1	1	0
	骨肉腫 (M)						0	0	1	0	0
	神経鞘腫 (M)						0	0	0	1	0
	体腔	5	3	7	4	4	1	3	4	2	4
	中皮腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
原発不明											
肺転移 (M)	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	
最終 計画 殺	全身性腫瘍	29	31	29	33	37	38	30	26	30	28
	組織球肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性リンパ腫 (M)	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	29	31	29	33	37	38	30	26	30	28
	細気管支-肺胞上皮腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	心臓	29	31	29	33	37	38	30	26	30	28
	心内膜腫瘍 (M)	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	29	31	29	33	37	38	30	26	30	28
	肝細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	胆管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	胆管癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	29	31	29	33	37	38	30	26	30	28
	腺腫 (R)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	膀胱	29	31	29	33	37	38	30	25	30	28
	移行上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	尿道	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	胃	29	31	29	33	37	38	30	26	30	28
	乳頭腫 (前胃) (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾臓	29	31	29	33	37	38	30	26	30	28
	腺房細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
島細胞腺腫 (B)	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	

M; 悪性腫瘍, B; 良性腫瘍

表 13-4 腫瘍性病変 (続き)

検査	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	50	200	1000	3000	0	50	200	1000	4000
時期	所見\検査動物数										
最終 計画 殺	胸腺	29	31	29	33	37	37	30	26	30	28
	胸腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1
	腸間膜リンパ節	29	31	29	33	37	38	30	26	30	28
	血管腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓	29	31	29	33	37	38	30	26	30	28
	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚/その他	3	0	2	1	3	5	0	1	0	0
	扁平上皮癌 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	毛のう腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺/乳腺分布域	/	/	/	/	/	38	30	26	30	28
	腺癌 (M)						3	0	5	0	1
	混合腫瘍 (M)						1	0	0	0	0
	腺癌 (線維腺腫より発 生) (M)						1	0	0	0	1
	線維腺腫 (B)						12	7	2	4	2
	脳	29	31	29	33	37	38	30	26	30	28
	顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	甲状腺	29	31	29	33	37	38	30	26	30	28
	ろ胞細胞腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	ろ胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	2	1	1	1	1	1
	C細胞腺腫 (B)	3	4	2	2	2	3	2	1	3	3
	下垂体	29	31	29	33	37	38	30	26	30	28
	腺癌 (前葉) (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
腺腫 (前葉) (B)	4	3	5	3	7	17	15	16	7	3	
腺腫 (中葉) (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
副腎	29	31	29	33	37	38	30	26	30	28	
皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	
悪性褐色細胞腫 (M)	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
褐色細胞腫 (B)	7	7	3	7	9	1	1	1	1	0	
精巣	29	31	29	33	37	/	/	/	/	/	
間細胞腫 (B)	1	3	0	1	0						
卵巣	/	/	/	/	/	38	30	26	30	28	
顆粒細胞腫 (B)						0	0	0	0	1	
腫瘍 (生殖索) (B)						0	1	1	1	0	

M; 悪性腫瘍, B; 良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 13-5 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	50	200	1000	3000	0	50	200	1000	4000
最終 計画 殺	所見\検査動物数										
最終 計画 殺	子宮	/	/	/	/	/	38	30	26	30	28
	腺癌 (M)						2	0	2	1	2
	腺腫 (B)						0	0	1	0	0
	腺扁平上皮癌 (M)						0	0	1	0	0
	内膜間質肉腫 (M)						0	1	0	1	0
	内膜間質ポリープ (B)						6	5	3	4	5
	腺様ポリープ (B)						1	0	3	0	0
	体腔	0	2	3	3	1	3	1	0	2	2
	脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0
	線維腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
腸管	腸管	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	線維腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
全 動 物	全身性腫瘍	50	49	50	50	50	50	49	50	50	50
	組織球肉腫 (M)	2	1	0	1	1	0	0	0	0	0
	悪性リンパ腫 (M)	2	1	0	2	0	0	0	1	1	0
	骨髄性白血病 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	50	49	50	50	50	59	49	50	50	50
	細気管支-肺胞上皮腺癌 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	細気管支-肺胞上皮腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	心臓	50	49	50	50	50	50	49	50	50	50
	心内膜腫瘍 (M)	2	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	50	49	50	50	50	50	49	50	50	50
	肝細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞腺腫 (B)	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1
	胆管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	胆管癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	50	49	50	50	50	50	49	50	50	50
	腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	脂肪肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱	50	49	50	50	50	50	49	48	49	49
	移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	移行上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	§0	0	0	0	2
	尿道	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
胃	50	49	50	50	50	50	49	50	50	50	
乳頭腫 (前胃) (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

全動物:最終計画殺用動物, 傾向検定:#: $p < 0.05$, §: $p < 0.01$ (peto法), M; 悪性腫瘍, B; 良性腫瘍
Fisher 検定(申請者により実施); *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

表 13-6 腫瘍性病変 (続き)

検査	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	50	200	1000	3000	0	50	200	1000	4000
時期	所見\検査動物数										
全動物	結腸	50	49	50	50	50	50	49	49	49	49
	線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	脾臓	48	49	50	50	50	50	49	50	50	50
	腺房細胞腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	島細胞腺腫(B)	1	1	2	3	0	1	0	0	0	0
	胸腺	49	49	50	50	50	48	49	50	50	48
	胸腺腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺腫(B)	1	1	0	1	0	0	1	2	0	1
	腸間膜リンパ節	49	49	50	50	50	50	49	50	49	50
	血管腫(B)	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓	50	49	50	50	50	50	49	50	50	50
	血管肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚/その他	9	3	5	5	4	6	2	2	2	2
	神経鞘腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	線維腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌(M)	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫(B)	3	0	2	0	1	0	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	毛のう腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	基底細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳腺/乳腺分布域	/	/	/	/	/	50	49	50	50	50
	腺癌(M)						3	1	6	0	2
	混合腫瘍(M)						1	0	0	1	1
	腺癌(線維腺腫より発生)(M)						1	0	0	0	1
	腺腫(B)						0	1	0	0	0
	線維腺腫(B)						15	10	7	6	5
	陰核腺	/	/	/	/	/	0	1	1	0	0
	扁平上皮癌(M)						0	0	1	0	0
脳	50	49	50	50	50	50	49	50	50	50	
星状膠細胞腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
顆粒細胞腫(R)	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	
甲状腺	50	49	50	50	50	50	49	50	50	50	
ろ胞細胞腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
ろ胞細胞腺腫(B)	#0	0	0	1	2	1	1	1	1	1	
C細胞腺腫(B)	3	7	2	2	3	3	2	3	4	3	
C細胞腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

全動物:最終計画殺用動物, 傾向検定:#: p<0.05, §: p<0.01 (peto法), M; 悪性腫瘍, B; 良性腫瘍
Fisher 検定(申請者により実施): *:p<0.05, **:p<0.01

表 13-7 腫瘍性病変 (続き)

検査	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	50	200	1000	3000	0	50	200	1000	4000
時期	所見\検査動物数										
全動物	下垂体	49	49	50	50	50	50	49	50	50	50
	腺癌(前葉)(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	腺腫(前葉)(B)	5	6	11	5	8	24	18	24	14	11
	腺腫(中葉)(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	副腎	50	49	50	50	50	50	49	50	50	50
	皮質腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮質腺腫(B)	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
	悪性褐色細胞腫(M)	2	1	1	1	0	0	0	1	0	0
	褐色細胞腫(B)	10	9	5	8	10	1	3	1	1	0
	精巣	50	49	50	50	50	/	/	/	/	/
	間細胞腫(B)	1	4	0	1	2					
	前立腺	50	49	50	50	50	/	/	/	/	/
	線維肉腫(M)	0	0	0	1	0					
	卵巣	/	/	/	/	/	50	49	50	50	50
	顆粒細胞腫(M)						0	0	0	0	1
	顆粒細胞腫(B)						1	0	0	0	0
	腫瘍/生殖索(B)						0	1	1	1	0
	子宮	/	/	/	/	/	50	49	50	50	50
	腺癌(M)						§2	2	3	3	8
	腺腫(B)						0	0	1	0	0
	腺扁平上皮癌(M)						1	1	1	0	0
	扁平上皮癌(M)						0	0	0	0	1
	神経鞘腫(M)						1	0	1	0	0
	内膜間質肉腫(M)						0	1	0	1	1
	内膜間質ポリープ(B)						7	7	4	5	6
	腺様ポリープ(B)						1	0	3	0	0
	膣	/	/	/	/	/	50	49	50	50	50
	顆粒細胞腫(B)						0	0	0	0	1
	骨/部位特定せず	/	/	/	/	/	0	0	1	1	0
	骨肉腫(M)						0	0	1	0	0
	神経鞘腫(M)						0	0	0	1	0
	体腔	5	5	10	7	5	4	4	4	4	6
	中皮腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪腫(B)	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	
線維腫(B)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	
腸管	0	0	0	0	0	0	0	2	3	3	
線維腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	
原発不明											
肺転移(M)	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	
良性腫瘍数		29	27	23	32	58	47	47	36	33	
悪性腫瘍数		15	3	7	3	11	8	18	7	16	
総腫瘍数		44	39	30	30	69	55	65	43	49	

全動物:最終計画殺用動物, 傾向検定:#: p<0.05, §: p<0.01 (pct法), M; 悪性腫瘍, B; 良性腫瘍
Fisher 検定(申請者により実施); *:p<0.05, **:p<0.01

マウスを用いた発がん性試験

(毒性資料No.19)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年月日 : 1997年8月22日

検体の純度 : %

試験動物 : B6C3F₁系マウス(SPF)

[試験開始時5~6週齢、体重 雄 17~24g, 雌 14~19g]

1群雌雄各50匹+雌雄各20匹(0ppmと2000ppm群のみ/中間検査用:27週及び53週に計画殺)

試験期間 : 24ヵ月(1994年11月~1996年11月)

【試験方法】

検体を0(対照群)、20、100、500及び2000ppmとなるように粉末飼料(1%のピーナツ油添加)に混ぜ24ヵ月間マウスに投与した。検体を混入した飼料は週毎に調製した。

用量設定の根拠 ;

【試験項目及び試験結果】

1) 臨床症状

動物を少なくとも1日2回(週末と休日は1回)観察し、臨床症状と異常を記録した。各個体の詳細な検査は週1回実施した。不健康な動物あるいは生死にかかわる可能性のある新生物ができた動物については、隔離して、より頻繁に観察し、もし瀕死状態にあれば切迫殺した。

その結果、全ての用量群において、体表、開口部、一般行動、姿勢、呼吸及び排泄物に検体投与に関連した所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

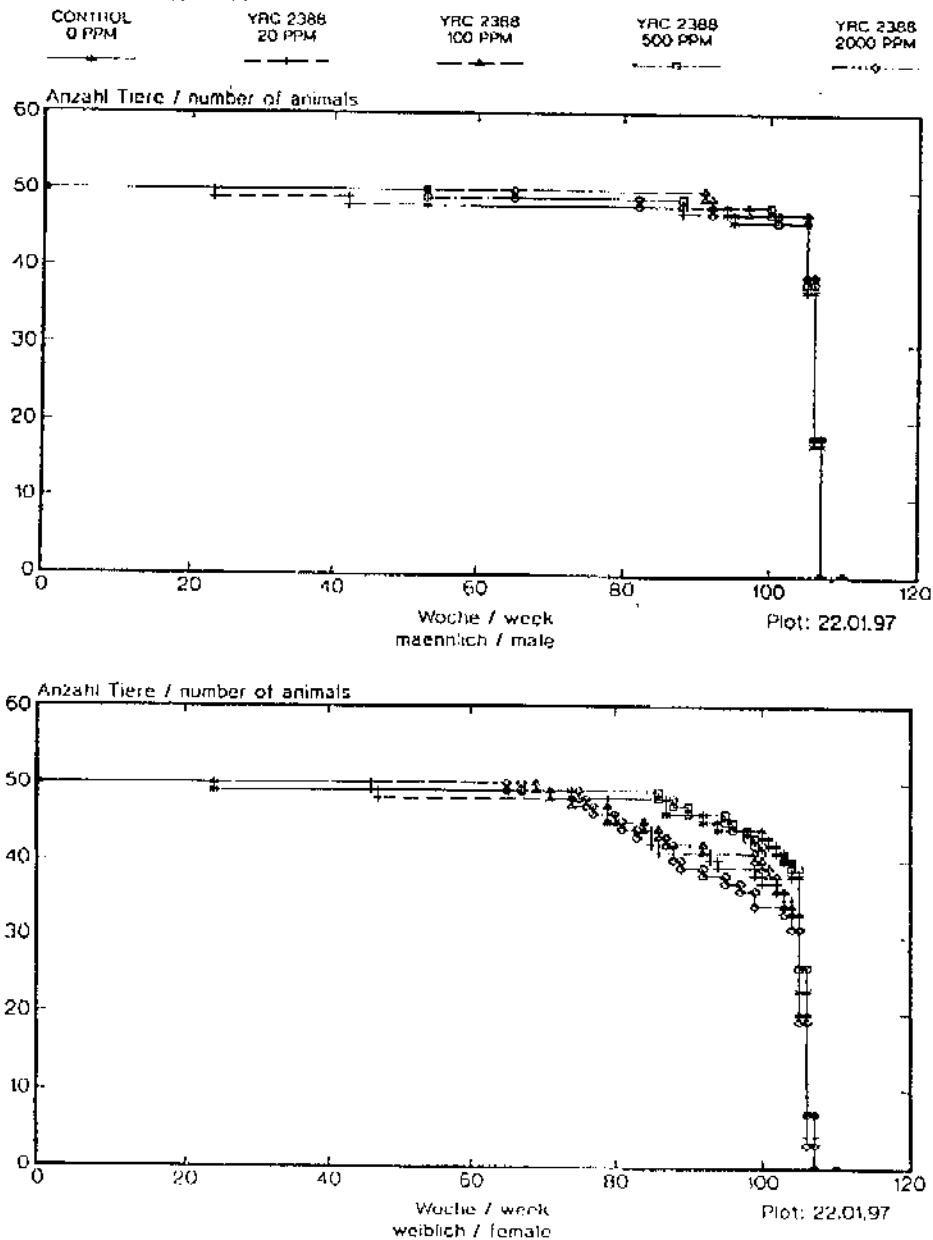
2) 死亡率(表 1, 図 1)

本検体の投与は、2000ppm 群まで雌雄共に、死亡率に関して影響を示さなかった。
 なお、中間検査群については、全ての動物が計画殺前に死亡しなかった。

表 1. 死亡率 (104 週までの累積死亡数から求めた。)

投与量 (ppm)		0	20	100	500	2000
死亡率 (%)	雄	8	6	6	8	6
	雌	22	32	32	20	34

図 1. 生存曲線



3) 体重(図 2-1, 図 2-2)

投与開始前から試験終了まで週 1 回の間隔で、生存動物の体重を測定した。
更に、臓器重量の対体重比の算出のため、各計画殺直前に体重を測定した。

雌の体重については、2000ppm の中間計画殺群にわずかに低い体重 (最大 7.0%, 47 週) が認められたが、偶発的なものとみなされ、全用量群で増体重抑制は認められないと考えられた。

雄の体重については、500ppm 群まで毒性学的に有意な影響は認められなかった。これらの群では、時々有意に低い体重が認められたが、散発的で、対照群との差は少なく (最大 6.6%, 雄 500ppm, 90 週) そのほとんどに用量相関性がみられなかった。雄の 2000ppm 群では、最大 9.6% (最終計画殺群, 79 週) または最大 13.6% (中間計画殺群, 45 週) の低下が、それぞれの対照群と比較して認められた。

図 2-1. 体重 (最終計画殺群)

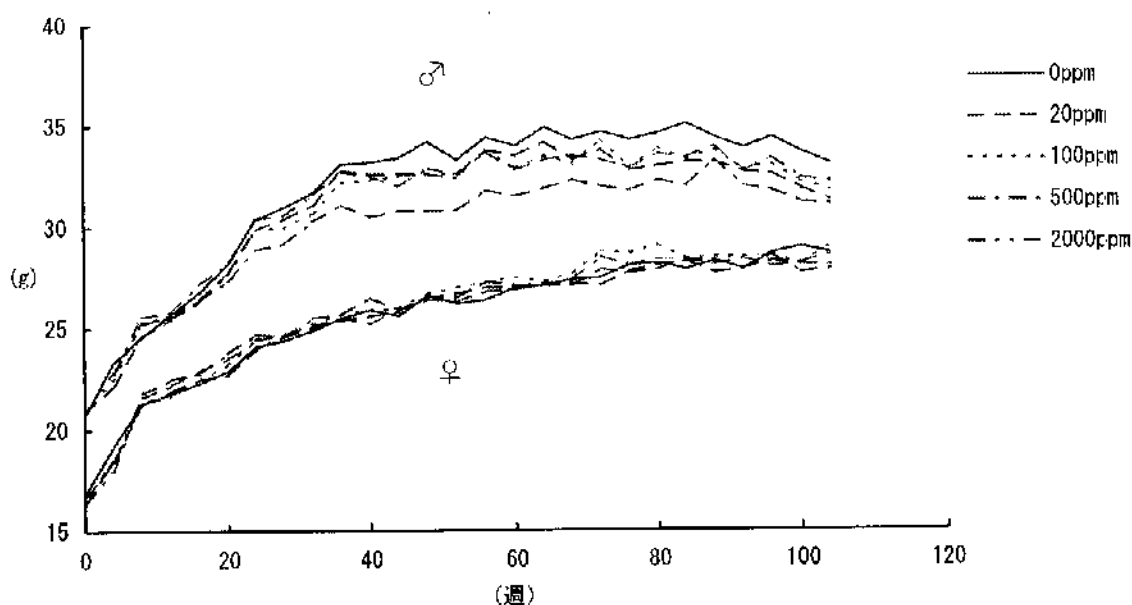
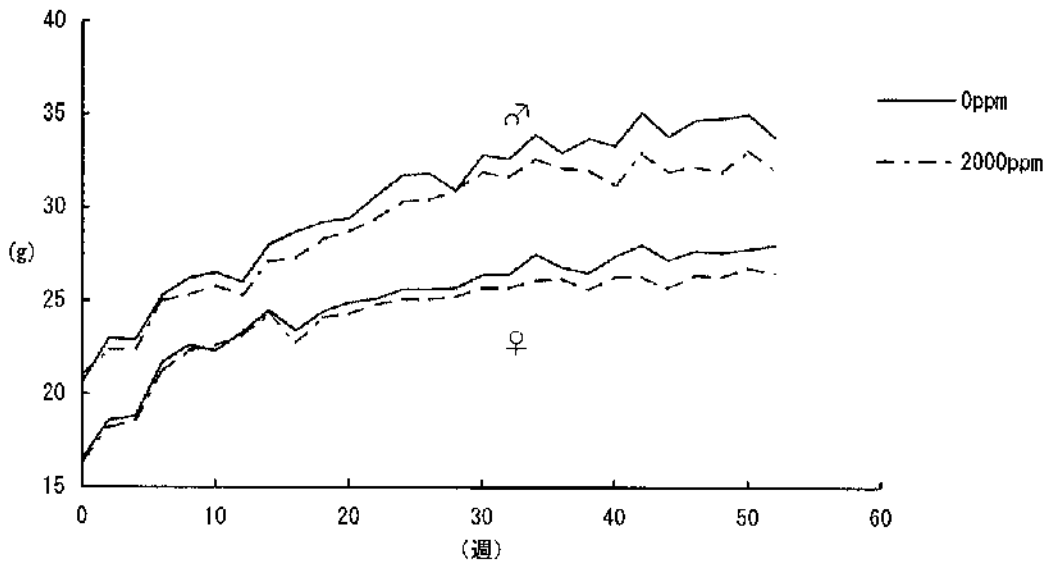


図 2-2. 体重 (中間計画殺群)



4) 摂餌量及び検体摂取量 (表 2)

摂餌量を各群 20 匹について個体毎に 13 週まで週 1 回の間隔で、その後は 4 週間に 1 回の間隔で測定し、これを基に検体摂取量を算定した。

これらの結果から、動物毎又は体重 kg 当たりの摂餌量は全ての投与群で対照群をわずかに上廻った。しかし、その差はわずかであった (20%以下) ことと、用量相関性が無いことから、これらの結果は毒性学的に有意であるとは判断しなかった。

表 2 に示したように、検体摂取量は 2000ppm までの用量においてほぼ設定用量の用量段階と相関した。

以下に検体摂取量 (mg/kg/日) を示す。

表 2. 検体摂取量 (mg/kg/日)

投与量 (ppm)		20	100	500	2000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	5.4	28.0	130.6	575.4
	雌	7.7	41.9	201.2	831.1

5) 臨床検査

各群任意に選抜した 10 例の動物について 53~54 週、79 週 (白血球百分率のみ)、104~106 週に血液学的検査及び血液生化学的検査 (血漿、血球コリンエステラーゼを含む) を行った。一般に血液学的検査と血液生化学検査用の採血は、約 1 週間の間隔をおいて行った。

脳コリンエステラーゼについては、各群 10 例の動物について、28、54 週 (0、2000ppm のみ) 及び最終剖検口 (全群) に測定した。

5-1) 血液学的検査 (表 3)

非絶食、エーテル麻酔下の動物の眼窩静脈叢から採取した末梢血を用い、白血球百分率、赤血球形態、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、及び血小板数を測定又は算定した。

赤血球系の項目及び赤血球形態において、全投与群共に毒性学的に有意な変動は認められなかった。更に白血球数及び白血球百分率においても投与との関連性を示す変化はみられなかった。血小板において、雌雄共に有意差が散見されたが、用量相関性がみられないため、投与による影響とは考えられなかった。

表 3 血液学的検査 (有意差の認められた項目)

投与量 (ppm)	20	100	500	2000	20	100	500	2000
検査時期	53 週				104 週			
雄								
白血球					↓ 68			
血小板数	↓ 92					↑ 123	↑ 124	
雌								
血小板数					↑ 150			

↑ ↓ : P<0.05 (ANOVA+Dunnett 検定による),
表中の数値は、対照群に対する変動率 (%)

5-2) 血液生化学的検査 (表 4)

末梢血の血漿を用いて、アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT)、ビリルビン、総蛋白、尿素、クレアチニン、コレステロール、トリグリセリド、アルブミンを、末梢血全血を用いてグルコースを測定した。

なお、これらの血液サンプルは、グルコース測定用 (無麻酔下の非絶食の動物の尾静脈から採血し、除蛋白処理) を除き、エーテル麻酔下で動物の眼窩静脈叢から採血した。

51 週目のいくつかの群にみられた ASAT、ALAT の平均値の有意な変動は、対照群との差が極めて小さいこと、最終検査時に再現されていないこと、用量相関性がないことから、投与との関連性はないものと考えられた。更に、この時点での対照群の値が比較的良かったことにも原因していると推察された。従って、2000ppm までの雌雄の全ての群では、血漿中の ASAT 及び ALAT 活性に毒性学的有意な変動は認められないものと考えられた。

全ての群のクレアチニン、アルブミン、ビリルビン値は対照群との間に統計学的有意な差を示さなかった。また試験 54 週の雄 100、500ppm 群で認められた総蛋白

における統計学的有意差は、用量相関性がないことから毒性学的な関連性があるとは考えられなかった。全ての雄及び雌 20、100ppm のグルコース値に用量相関性のある変動はみられなかった。しかし、最終検査時の雌 500、2000ppm 群ではわずかに低値 ($p < 0.01$) が認められた。

試験 54 週における雄全群の平均コレステロール値が対照群の値をわずかに上回った ($p < 0.01$ 又は $p < 0.05$)。しかしこれらの変動には用量相関性がなかった。また最終検査時の雄全群のコレステロール値には変動が認められなかった。

雌 20 及び 100ppm 群の平均コレステロール値に有意な変化はみられなかった。500ppm 以上の雌では、明らかな用量相関性はみられなかったが、血中コレステロール値に有意な増加がみられた。一方、本試験の 54 週及び最終週の剖検や病理組織学的検査において、雌雄 500ppm 以上で胆のうの好酸性不定形物質や上皮過形成が見られており、胆汁酸産生の変化が窺われている(毒性資料 No. 19-1)。また、げっ歯類においては HMG CoA 還元酵素が容易に誘導され他の哺乳類(犬やサル)に比べ、減少したコレステロールを(過剰に)補充する能力があると言われている。これらを考えあわせると、雌(54 週と最終週)雄(54 週のみ)の 500ppm 以上^(注)におけるコレステロール値の増加には検体投与の影響が伺える。なお、コレステロールから、胆汁酸が生成される場合、チトクローム P-450 依存性コレステロール 7- α -水酸化酵素(CYP7A)が関与することを考えると、マウスにおいてこの CYP7A 誘導の可能性が考えられる。

雌の全用量及び雄の 100ppm までの群のトリグリセリド値は正常範囲にあった。最終計画殺群の雄 100ppm でみられた軽度の低値 ($p < 0.05$) は、群内の個体間差が比較的大きいこと、54 週検査時点での平均値がこの群で最大であったことを考慮すると、投与に起因したものではないと考えられた。一方最終検査時の雄 500、2000ppm 群における血中トリグリセリド値は有意に低下した。これらのトリグリセリドの減少は胆汁分泌亢進の結果によるものであろうと考えられた。

尿素量では、54 週で雌 100、500、2000ppm 群の有意な高値がみられたが、用量相関性がない事、最終検査時に変動がみられない事から、毒性学的な有意性はないものと判断した。従って 2000ppm までの全群の尿素量に投与に起因した変化は認められないものと考えられた。

(注) : 申請者注) 雌雄 500ppm 以上の群の胆のうに投与に起因したと考えられる胆汁の黒色化と固形物が認められたため、雄マウス 54 週でみられたコレステロール値の変動のうち、500ppm と 2000ppm での変化は検体投与の影響を否定できないと評価した。

表4 血液生化学的検査 (有意差の認められた項目)

投与量 (ppm)	20	100	500	2000	20	100	500	2000
検査時期	54 週				105/106 週			
雄								
ALAT				↓ 81				
グルコース		↑ 113						
コレステロール	↑ 113	↑ 118	↑ 122	↑ 115				
総蛋白		↑ 105	↑ 106					
トリグリセリド					↓ 61	↓ 52	↓ 49	
雌								
ASAT	↑ 123	↑ 124	↑ 117	↑ 119				
ALAT		↑ 164	↑ 133	↑ 161				
グルコース						↓ 88	↓ 87	
コレステロール			↑ 119	↑ 121		↑ 143	↑ 140	
尿素		↑ 117	↑ 118	↑ 115				

↑ ↓ : P<0.05, ↑ ↓ : P<0.01 (ANOVA+Dunnett 検定による),

表中の数値は、対照群に対する変動率 (%)

検体の影響と考えられる数値を下線で示した。(下線のうち点線は申請者の評価)

5-3) コリンエステラーゼ (ChE) 活性 (表5)

エーテル麻酔下で動物の眼窩静脈叢から採血し、血漿コリンエステラーゼ活性、血球コリンエステラーゼ活性を測定した。脳中のコリンエステラーゼ活性も測定した。

雄全群では、血漿・血球・脳 ChE 活性に有意な阻害は認められなかった。

雌における ChE 活性では、全群の脳及び 500ppm までの血漿、血球 ChE に明らかな活性阻害はみられなかった。500ppm 群の雌で血漿 ChE 活性に認められた有意な低下は 14.9%と低く、毒性学的に問題となる阻害ではなかった。2000ppm 群では、血漿コリンエステラーゼ (54 週及び最終週)、血球コリンエステラーゼ (54 週のみ) の有意な低下が認められた。

表5 コリンエステラーゼ測定検査 (有意差の認められた活性値)

投与量 (ppm)	20	2000	20	100	500	2000	20	100	500	2000
検査時期	28 週		54 週				105/106/107 週			
雌										
血漿中	-	-			↓ 85	↓ 70				↓ 68
血球中	-	-				↓ 71				

↑ ↓ : P<0.01 (ANOVA+Dunnett 検定による)

表中の数値は、対照群に対する変動率 (%) , 検体の影響と考えられる数値を下線で示した。

6) 剖検

途中死亡動物、中間計画殺動物（27週、54週）及び最終計画殺動物の全動物を剖検した。

6-1) 27週、53 週途中検査動物（表 6）

表 6 に示したように、雌 2000ppm（両剖検時）の胆のうの拡張と黒色化及び胆汁の黒色化のような投与に関連した剖検所見がみられた。更に、54 週剖検時雄 2000ppm の 2 例の胆のうにも胆汁の黒色化がみられた。その他の臓器には著変は認められなかった。

表 6 胆のうの肉眼病変を呈した動物数（各群 10 例）

性	28 週剖検				54 週剖検			
	雄		雌		雄		雌	
用量 (ppm)	0	2000	0	2000	0	2000	0	2000
拡張				1				7
黒色化				8				
胆汁の黒色化				1		2		8

6-2) 最終計画殺動物（表 7）

24 カ月後の計画殺動物の剖検において、胆のうに検体投与に起因した病変が認められた。表 7 に示したように、雌雄 500ppm 以上の群の胆のうに投与に起因したと考えられる胆汁の黒色化と胆のう内固形物（病理組織学的診断では、好酸性不定形物質）が認められた。

表 7 胆のうの肉眼病変を呈した動物数
最終計画殺動物（動物数 50 例）

性	雄					雌				
	0	20	100	500	2000	0	20	100	500	2000
胆汁の黒色化				1	11		1		8	14
肥大		1								
固形物*				1	2				6	1
拡張							1			
黒色化										1

*: 病理組織学的診断では、好酸性不定形物質

7) 臓器重量（表 8）

試験 28 及び 54 週における中間計画殺例及び試験最終計画殺例の脳、肝臓、腎臓、脾臓及び精巣の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

表8に示したように、試験28、54週時の臓器重量では、2000ppm群の肝重量の有意な増加が実重量（雌）、対体重比（雌雄）ともに認められた。さらに、対照群に比してこの群の精巣対体重比の増加（28、54週）や腎実重量及び対体重比の増加（雌、54週）が認められた。腎重量における軽度な増加は、生化学検査及び形態学的変化を伴っていないことから、偶発的変化と考えられた。試験28、54週における脳、脾に著明な変動は認められなかった。

最終計画殺例では、いずれの用量群の脳、脾、腎の重量に毒性学的な有意な変化は認められなかった。散見された統計学的有意差は極めて小さく、おそらく体重の変動に伴ったものと解釈された。

肝重量では、雄全群、雌100ppmまでの用量に有意な変動はみられなかった。一方明確な用量相関性は伴わなかったが、雌500及び2000ppm群の肝重量は有意に（対体重比 $P<0.01$ ）増加した。

雌2000ppmの精巣対体重比は対照群に比して有意に増加した。また中間計画殺群でも同様に統計学的に有意な増加が認められているが、全て組織学的変化を伴っておらず、また対照群との差もわずかで（ $<8\%$ ）あり、体重にも変化がみられていることから、この増加が毒性学的に有意なものとは考えられなかった。

表8臓器重量（有意差の認められた項目）

性別		雄					雌						
検査時期		28週*	54週*	105/106週			28週	54週	105週				
投与量		2000	2000	20	100	500	2000	2000	2000	20	100	500	2000
体重		↓91											
脳	実重量												
	対体重比	↑108								↑106			
肝臓	実重量							↑114	↑117				
	対体重比	↑115	↑112					↑114	↑124			↑121	↑117
腎臓	実重量						↓93		↑106				
	対体重比								↑112				
脾臓	実重量	↓92					↓73						
	対体重比												
精巣	実重量												
	対体重比	↑108	↑107					↑106					

↑↓： $P<0.05$ ，↑↓： $P<0.01$ （ANOVA+Dunnett検定），表中の数値は対照群に対する変動率（%），
検体の影響と考えられる数値を下線で示した。

*：動物数－10例

8) 病理組織学的検査 (表 9 ~ 14)

28、54 週の 10 例の中間計画殺動物、途中死亡した動物や切迫殺動物及び最終計画殺動物について以下の臓器、組織について病理標本を作製した。中間計画殺動物については、肝臓、胆のう、膵臓(54 週のみ)について、病理組織学的検査を行った。最終計画殺動物については、入れ墨した耳介、眼瞼、尿管、尿道、視神経、腸管残余、外耳道腺を除く下記の組織標本について病理組織学的検査を行った。

副腎、大動脈、脳、腸管(十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腸管残余)、眼球、精巣上部、食道、眼球(眼瞼を含む)、外涙腺、大腿骨(骨髄、膝関節を含む)、胆のう、ハーダー氏腺、頭-鼻-咽頭、心臓、腎臓、喉頭、肝臓、肺、リンパ節(腸間膜及び顎下)、乳腺、視神経、卵巣(輸卵管を含む)、膵臓、脳下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精のう、骨格筋、皮膚、脊髄(3 部位)、脾臓、胸骨、胃、耳介、精巣、胸腺、甲状腺(上皮小体)、舌、気管、尿管、尿道、膀胱、子宮、陰、外耳道腺、異常部位

8-1) 28 及び 54 週後の中間計画殺動物における非腫瘍性病変 (表 9, 表 13)

表 9 に示したように、2000ppm を 28 週間投与された動物の肝細胞に細胞質変化(好酸性化、肥大した核を伴う細胞質肥大)が認められた。また 2000ppm 群の雌 1 例の肝には限局性壊死、雄 1 例には好塩基性細胞巣が認められた。

2000ppm 群の雄 7 例、雌全例の胆のう内に好酸性不定形物質*が存在した。この群の胆のう上皮は過形成を呈し、粘液分泌過多を示していた。また 1 部の例では限局性炎症細胞浸潤も認められた。一方、雌 2000ppm 群の 1 例の胆のうに複屈折性結晶が確認された。

54 週中間計画殺動物は、2000ppm 群の雌雄ほぼ全例に肝細胞細胞質変化が認められた。

また 2000ppm の一部の雄及び雌のほとんどの例の胆のうに好酸性不定形物質*、上皮過形成、粘液分泌過多が認められ、一部の例では炎症細胞浸潤や上皮肥厚を伴った。

膵臓には投与と関連した変化は認められなかった。

表 9. 肝臓及び胆のうにおける病理組織学的変化を示した動物数 (中間計画殺動物)

性	28 週中間計画殺				54 週中間計画殺			
	雄		雌		雄		雌	
用量 (ppm)	0	2000	0	2000	0	2000	0	2000
肝臓								
好酸性化, 細胞質肥大	0	10	0	6	0	9	0	10
クッパー細胞集簇巢	3	1	5	5	1	1	3	2
好塩基性細胞巢	0	1	0	0	0	0	0	0
限局性壊死	0	0	0	1	0	0	0	0
胆のう								
好酸性不定形物質*	0	7	0	10	0	3	0	7
上皮過形成	0	7	0	10	0	4	0	10
粘液分泌過多	0	9	0	10	0	3	0	9
上皮肥厚	0	0	0	0	0	2	0	0
限局性炎症性細胞浸潤	0	4	0	5	0	3	0	6
複屈折性結晶	0	0	0	1	0	0	0	0

*: 申請者により好酸性不定形物質と記載(原文では Eosinophilic contents)

8-2) 最終計画計画殺用動物の非腫瘍性病変 (表 10, 表 13)

投与 24 ヶ月間後に計画殺された動物の病理組織学的検査の結果、多くの非腫瘍性病変が観察された。しかし胆のうと腎臓を除けば、変化の種類、発生頻度と程度は対照群、用量群ともに同様であった。

雌 500ppm、雌雄 2000ppm 群 (最終計画殺例) の胆のう上皮に過形成の発生が著明に ($p < 0.01$) 増加した。加えて粘液分泌過多/上皮肥厚あるいは炎症細胞浸潤も伴った。これらの病変は上皮過形成を伴って 2000ppm の 6 及び 12 ヶ月計画殺例にも認められた。さらに 500ppm 以上の雌雄群において胆のう内容物の変化として好酸性不定形物質*を有する動物数が増加し、検体による影響と考えられた。

同様の病変は 600ppm 以上で投与された 3 ヶ月間の試験 (毒性資料 No. 16) のマウスにおいても見られ、ここでは両性の発生率に明らかな差はみられていない。しかし、本試験では、雄に比して雌における感受性の高いことが示された。

一方、別に実施している試験の結果 (毒性資料 No. 19-1)、検体を 10000ppm で 8 週間投与されたマウスにおいて、胆のう内固形物 (病理組織学的診断では好酸性不定形物質) 中にタウロコール酸の増加 (約 40%) がみられ、胆汁酸組成の変化が示唆された。この変化が、胆のうの形態学的変化をもたらしたものと考えられた。なお、胆汁中の検体やその代謝物は認められず、検体やその代謝物の胆のう上皮への直接的な作用はなかったものと推察される。

*: 申請者により好酸性不定形物質と記載(原文では Inspissated bile/concretions)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

雄 2000ppm の腎近位尿細管の上皮空胞の発生頻度、程度が減少した。この空胞は一般的に雄マウスにみられるとされており、この空胞の減少はしばしば体重減少に伴ってみられる。従って、これらの病変には統計学的に有意な傾向が認められたが、腎臓への直接的な毒性作用とは考えられなかった。

表 10 胆のう及び腎に認められた主な非腫瘍性病変（最終計画屠殺例 動物数 50）

性 用量	雄					雌				
	0	20	100	500	2000	0	20	100	500	2000
臓器/所見										
胆のう										
上皮過形成	§2	1	1	3	14	§4	0	2	13	46
好酸性不定形物質*	§0	0	0	3	26	§1	0	0	24	37
腎臓										
尿細管上皮細胞空胞	§48	47	37	41	26	0	0	1	0	0

傾向検定；§：p<0.01 (Armitage, 1955)

*：申請者により好酸性不定形物質と記載(原文では Inspissated bile/concretions)

8-3) 中間計画殺用動物の腫瘍性病変

腫瘍病変は認められなかった。

8-4) 死亡/切迫殺動物及び最終計画殺動物の腫瘍性病変（表 11～12、表 14）

腫瘍は組織型、良悪、部位について分類した。

神経系、尿路系、雄性生殖器系、消化管、骨髄、脊髄、筋骨格系の良性、悪性腫瘍数は全群で認められなかったか、あるいは少数であった。一方腫瘍の多くは内分泌系、雌生殖器系、肺、肝及び血液リンパ網内系にみられた。

100、500 及び 2000ppm 群では雄の肝細胞腺腫が 0 又は 20ppm 群に比較し、わずかに増加傾向（傾向検定 p<0.05）にあった（3-3-5-7-8）。しかしこれらの発生数は背景データの範囲（50 例中 11 例）を越えなかった。さらに、肝細胞腺腫と同腺癌を合計した場合には有意差は認められない（6-5-14-14-10）。従って肝腫瘍に対する投与の影響は考えられなかった。

2000ppm の子宮内膜間質肉腫の発生は対照群に比して増加傾向（傾向検定 p<0.05）にあった（1-1-0-0-3）。しかし、別の化合物で本試験とほぼ平行して行われた B6C3F₁ マウスを用いた発がん性試験において、対照群雌 50 例中 3 例に子宮肉腫がみられたこと、さらにやはり別の化合物で最近実施した発がん性試験（評価：陰性）の中間用量群にも子宮内膜間質肉腫が 50 例中 3 例みられた事から、この増加傾向は、自然発生によるものと推察された。

雌 2000ppm 群の乳腺腺癌の増加傾向（傾向検定 p<0.01）が他の群に比して認められた（0-0-0-1-3）。しかしこの頻度はバイエル社の背景データ（50 例中 1 例）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

をわずかに上廻ったのみであり、B6C3F₁マウスについての National Institute of Environmental Health Science (1991) の背景データ内 (最大 10%) であることから、おそらく偶発性のものと考えられた。

その他の腫瘍の発生数において、対照群、用量群に著明な差は認められなかった。全ての用量における腫瘍発生数には特記すべきものはなかった。

腫瘍を有する動物数 (表 11) に用量相関性が見られなかった。更に、良性及び悪性腫瘍の発生頻度 (表 14-6) に差は認められなかった。また、腫瘍動物の発生における経時的変化 (表 12) に用量依存性は認められなかった。腫瘍を有する動物が最初に剖検されたのは試験 42 週であった (雄 20ppm)。また腫瘍を有する動物の多くは試験終盤に剖検された。

表 11 良性、悪性腫瘍を有する動物数

性	雄					雌				
	0	20	100	500	2000	0	20	100	500	2000
用量 (ppm)										
	途中死亡動物									
試験動物数	4	3	3	4	3	14	18	18	13	19
腫瘍を有する動物数	2	2	3	4	3	11	16	13	9	13
良性腫瘍のみを有する動物数		1		2	1		1	1		
悪性腫瘍のみを有する動物数	1		2	1	2	8	13	9	9	12
良・悪性腫瘍を有する動物数	1	1	1	1		3	2	3		1
	最終計画殺動物									
試験動物数	46	47	47	46	47	36	32	31	37	31
腫瘍を有する動物数	29	15	18	25	17	24	16	24	24	18
良性腫瘍のみを有する動物数	15	7	9	15	13	9	5	8	8	9
悪性腫瘍のみを有する動物数	10	6	8	9	3	9	6	10	13	5
良・悪性腫瘍を有する動物数	4	2	1	1	1	6	5	6	3	4
	全動物									
試験動物数	50	50	50	50	50	50	50	49	50	50
腫瘍を有する動物数	31	17	21	29	20	35	32	37	33	31
良性腫瘍のみを有する動物数	15	8	9	17	14	9	6	9	8	9
悪性腫瘍のみを有する動物数	11	6	10	10	5	17	19	19	22	17
良・悪性腫瘍を有する動物数	5	3	2	2	1	9	7	9	3	5

表 12 腫瘍を有する動物の経時的発生数 (途中死亡動物)

性	雄					雌				
	0	20	100	500	2000	0	20	100	500	2000
用量 (ppm)										
途中死亡動物数	4	3	3	4	3	14	18	18	13	19
腫瘍										
良性	1	3	1	4	1	3	4	6		1
悪性	5	1	5	2	2	12	15	13	9	15
総数	6	4	6	6	3	15	19	19	9	16
腫瘍を有する動物数										
週										
13~26										
27~39										
40~52		1					1			
53~65				1						
66~78					1	1		1	1	2
79~91		1		1	1	2	6	3	1	4
92~剖検前	2		3	2	1	8	9	9	7	7

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

以上の結果から、本剤のマウスに対する 24 ヶ月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、2000ppm 群雄で体重増加の抑制、500ppm 群以上の雄で血漿中トリグリセリドの低下、500ppm 群以上の雌雄*でコレステロールの増加、2000ppm 群雌で血漿中及び血球中のコリンエステラーゼの低下、2000ppm 群雄及び 500ppm 群以上の雌で肝臓重量の増加が認められた。

剖検では 500ppm 群以上の雌雄で胆のうにおいて胆汁の黒色化、胆のう内固形物がみられ、病理組織学的検査では 500ppm 群以上の雌、2000ppm 群の雄で上皮過形成の増加、好酸性不定形物質が認められた。

肝臓では、中間層殺 2000ppm 群の雌雄で好酸性変化などの細胞質の変化がみられた。

また、催腫瘍性はないものと判断される。

以上のことから、本試験条件下において、フェントラザミドの雌雄マウスに対する無毒性量と無影響量 (NOAEL=NOEL) は、飼料中濃度 100ppm (雄 : 28.0mg/kg/日, 雌 : 41.9mg/kg/日) であった。

*: 雄については、申請者の評価

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 13-1 主要な非腫瘍性病変

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	20	100	500	2000	0	20	100	500	2000
	所見\検査動物数										
28 週	肝臓	10	-	-	-	10	10	-	-	-	10
	細胞質変化	(0)	-	-	-	(10)	(0)	-	-	-	(6)
	細胞質好酸性化	0	-	-	-	10	0	-	-	-	6
	肝細胞肥大	0	-	-	-	10	0	-	-	-	6
	クッパー細胞集簇	3	-	-	-	1	5	-	-	-	5
	好塩基性細胞巢	0	-	-	-	1	0	-	-	-	0
	限局性壊死	0	-	-	-	0	0	-	-	-	1
	胆のう	10	-	-	-	10	10	-	-	-	10
	好酸性不定形物質*	0	-	-	-	7	0	-	-	-	10
	上皮過形成	0	-	-	-	7	0	-	-	-	10
	粘液分泌過多	0	-	-	-	9	0	-	-	-	10
	複屈折性結晶	0	-	-	-	0	0	-	-	-	1
	限局性炎症細胞浸潤	0	-	-	-	4	0	-	-	-	5
54 週	肝臓	10	-	-	-	10	10	-	-	-	10
	細胞質変化	(0)	-	-	-	(9)	(0)	-	-	-	(10)
	細胞質好酸性化	0	-	-	-	9	0	-	-	-	10
	肝細胞肥大	0	-	-	-	9	0	-	-	-	10
	クッパー細胞集簇	1	-	-	-	1	3	-	-	-	2
	胆のう	10	-	-	-	10	9	-	-	-	10
	好酸性不定形物質*	0	-	-	-	3	0	-	-	-	7
	上皮肥厚	0	-	-	-	2	0	-	-	-	0
	上皮過形成	0	-	-	-	4	0	-	-	-	10
	粘液分泌過多	0	-	-	-	3	0	-	-	-	9
	限局性炎症細胞浸潤	0	-	-	-	3	0	-	-	-	6
	膵臓	10	-	-	-	10	10	-	-	-	10
	限局性炎症細胞浸潤	1	-	-	-	1	1	-	-	-	1
死亡・ 切迫殺	肝臓	4	3	3	4	3	13	16	18	13	18
	びまん性肝細胞肥大	0	0	1	0	0	4	1	1	0	4
	クッパー細胞集簇	1	0	1	0	0	4	3	3	1	4
	リンパ球浸潤	6	0	0	0	0	1	1	3	1	6
	単細胞壊死	0	0	0	0	0	2	2	1	0	1
	小肉芽	0	0	1	0	0	0	3	2	0	3
	限局性壊死	0	0	0	1	0	0	1	3	5	0
	胆のう	4	3	3	4	3	13	16	18	13	18
	上皮過形成	0	0	1	0	0	0	0	1	1	17
	好酸性不定形物質	0	0	0	1	1	0	0	0	3	15
	拡張	1	1	0	0	0	1	2	0	0	0
	脳	4	3	3	4	3	13	16	18	13	18
	鉍質沈着	0	1	1	1	0	4	4	6	4	4

*: 申請者により好酸性不定形物質と記載(原文では Eosinophilic contents)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 13-2 主要な非腫瘍性病変(つづき)

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与群(ppm)	0	20	100	500	2000	0	20	100	500	2000
	所見\検査動物数										
死亡・ 切迫殺	坐骨神経	4	3	2	4	3	13	16	17	12	16
	神経線維変性	1	0	1	0	1	5	7	6	4	9
	心臓	4	3	3	4	3	13	16	17	13	18
	心室拡張	0	1	0	1	0	1	5	0	0	2
	肺	4	3	3	4	3	13	16	18	13	18
	リンパ組織過形成	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	腎臓	4	3	3	4	3	13	16	18	13	18
	リンパ球浸潤	1	1	2	4	1	8	5	9	4	9
	尿管変性/再生	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	尿管上皮空胞化	4	0	0	3	1	0	0	1	0	0
	膀胱	4	3	3	4	3	7	15	18	13	18
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	1	1	2	1	1
	精巣	4	3	3	4	3	/	/	/	/	/
	精細管萎縮	0	0	0	1	1	/	/	/	/	/
	卵巢	/	/	/	/	/	13	15	18	13	18
	のう胞	/	/	/	/	/	7	3	7	3	4
	子宮	/	/	/	/	/	13	15	18	13	18
	のう胞性子宮内膜過形成	/	/	/	/	/	12	14	12	7	11
	拡張	/	/	/	/	/	2	0	0	1	1
	炎症	/	/	/	/	/	0	1	2	0	1
	甲状腺	4	3	3	4	3	13	16	18	13	18
	限局性ろ胞細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	4
	副腎皮質	4	3	3	4	3	13	16	18	13	18
	A細胞過形成	2	0	0	3	2	12	14	16	13	18
	B細胞過形成	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	脾臓	4	3	3	4	3	13	16	18	13	18
	髓外造血亢進	2	0	0	0	0	3	5	10	5	6
	リンパ組織過形成	1	1	0	0	0	2	2	2	1	2
骨髓	4	3	3	4	3	13	16	18	13	18	
骨髓過形成	1	0	0	0	0	4	5	7	3	7	
びまん性萎縮	0	1	0	0	0	0	1	2	1	0	
視神経	2	1	2	3	3	9	11	15	10	12	
神経線維変性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	

表 13-3 主要な非腫瘍性病変(つづき)

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	20	100	500	2000	0	20	100	500	2000
時期	所見\検査動物数										
最終 計 画 殺	肝臓	46	47	47	46	47	36	32	31	37	31
	中心性肝細胞肥大	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	びまん性肝細胞肥大	0	1	4	1	0	0	1	2	1	0
	クッパー細胞集簇	7	13	8	7	8	13	18	11	14	10
	リンパ球浸潤	17	16	13	7	19	19	17	16	21	13
	単細胞壊死	11	21	8	4	7	27	20	7	11	22
	小肉芽	16	22	16	13	13	28	26	20	28	22
	限局性壊死	0	1	1	3	0	1	1	1	0	0
	胆のう	46	47	47	46	47	36	32	31	37	31
	上皮過形成	2	1	0	3	14	4	0	1	12	29
	好酸性不定形物質**	0	0	0	2	25	1	0	0	21	22
	拡張	2	1	0	0	0	3	0	0	0	1
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	脾臓	46	46	47	46	47	36	32	31	37	31
	炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	2	0	0	0	0	1	1	0	0	1
	脳	46	46	47	46	47	36	32	31	37	31
	鈣質沈着	35	36	41	35	31	22	22	19	24	19
	坐骨神経	46	46	47	45	46	36	32	30	37	31
	神経線維変性	32	32	33	26	32	25	26	24	26	17
	心臓	46	47	47	46	47	36	32	31	37	31
	心室拡張	2	0	2	0	2	4	0	0	0	0
	肺	46	46	47	46	47	36	32	31	37	31
	リンパ組織過形成	5	1	3	2	1	7	10	4	10	14
	胃	46	46	47	46	47	36	32	31	37	31
	扁平上皮のう胞	2	2	2	2	3	0	1	2	2	1
	腎臓	46	47	47	46	47	36	32	31	37	31
	リンパ球浸潤	37	44	34	42	40	30	29	23	30	29
	尿細管変性/再生	39	35	21	31	40	8	2	2	3	4
	尿細管上皮空胞化	44	47	37	38	25	0	0	0	0	0
	膀胱	46	46	47	46	47	36	32	31	37	31
リンパ球浸潤	7	8	4	6	8	14	5	14	13	9	
精巣	46	46	47	46	47	/	/	/	/	/	
精細管萎縮	4	3	3	1	2	/	/	/	/	/	
卵巣	/	/	/	/	/	36	32	31	37	31	
のう胞	/	/	/	/	/	25	17	16	18	11	

**：申請者により好酸性不定形物質と記載(原文では Inspissated bile/concretions)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 13-4 主要な非腫瘍性病変(つづき)

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	20	100	500	2000	0	20	100	500	2000
最終 計画 画殺	子宮	/	/	/	/	/	36	32	31	37	31
	のう胞性子宮内膜過形成	/	/	/	/	/	35	32	28	35	30
	拡張	/	/	/	/	/	5	3	4	5	2
	炎症	/	/	/	/	/	1	1	0	0	1
	下垂体	44	46	46	46	47	36	32	31	36	31
	巣状過形成(前葉)	0	0	0	0	0	0	0	3	1	1
	甲状腺	46	46	47	46	47	36	32	31	37	31
	びまん性ろ胞細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	限局性ろ胞細胞過形成	0	1	0	0	0	0	2	1	1	4
	副腎皮質	46	47	47	46	47	36	32	31	37	31
	A細胞過形成	42	42	41	42	44	36	32	30	37	31
	B細胞過形成	2	6	4	3	6	0	0	0	0	2
	X帯変性	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	副腎髄質	46	45	47	46	47	36	32	31	37	31
	巣状過形成	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
	脾臓	46	46	47	46	47	36	32	31	37	31
	髄外造血充進	5	4	8	4	6	4	7	7	10	6
	リンパ組織過形成	3	3	6	6	7	14	9	8	8	16
	骨髄	46	46	47	46	47	36	32	31	37	31
	骨髄過形成	6	2	0	0	1	3	1	4	2	4
	乳腺	/	/	/	/	/	36	32	31	37	31
	限局性腺管上皮過形成	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0
	骨格筋	46	47	47	46	47	36	32	31	36	31
	リンパ球浸潤	0	1	0	1	0	1	0	0	3	0
	視神経	37	43	31	35	39	28	24	21	24	21
	神経線維変性	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 13-5 主要な非腫瘍性病変(つづき)

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	20	100	500	2000	0	20	100	500	2000
	所見\検査動物数										
全 動 物	肝臓	50	50	50	50	50	49	48	49	50	49
	中心性肝細胞肥大	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	びまん性肝細胞肥大	0	1	5	1	0	4	2	3	1	4
	クッパー細胞集簇	8	13	9	7	8	17	21	14	15	14
	リンパ球浸潤	17	16	13	7	19	20	18	19	22	19
	単細胞壊死	11	21	8	4	7	29	22	8	11	23
	小肉芽	16	22	17	13	13	31	28	26	28	25
	限局性壊死	0	1	1	4	0	1	2	4	5	0
	胆のう	50	50	50	50	50	49	48	49	50	49
	上皮過形成	§2	1	1	3	14 [~]	§4	0	2	13 ¹	46 ^{**}
	好酸性不定形物質 ^{**}	§0	0	0	3	26 ^{**}	§1	0	0	24	37 ^{**}
	拡張	3	2	0	0	0	4	2	0	0	1
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	膵臓	50	49	50	50	50	49	48	49	50	48
	炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	2	0	0	0	0	1	1	0	0	1
	脳	50	49	50	50	50	49	48	49	50	49
	鈣質沈着	35	37	42	36	31	26	26	25	28	23
	坐骨神経	50	49	49	49	49	49	48	47	49	47
	神経線維変性	33	32	34	26	33	30	33	30	30	26
	心臓	50	50	50	50	50	49	48	48	50	49
	心室拡張	2	1	2	1	2	5	5	0	2	2
	肺	50	49	50	50	50	49	48	49	50	49
	リンパ組織過形成	5	1	3	2	1	8	10	5	10	14
	間質性肺炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	気管支肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	胃	50	49	50	50	50	49	48	49	50	49
	扁平上皮のう胞	2	2	2	2	3	0	1	2	2	1
	腎臓	50	50	50	50	50	49	48	49	50	49
	リンパ球浸潤	38	45	36	46	41	38	34	32	34	38
	尿細管変性/再生	39	35	21	32	41	8	2	2	3	4
	尿細管上皮空胞化	§48	47	37 ^{**}	41	26 ^{**}	0	0	1	0	0
膀胱	50	49	50	50	50	49	47	49	50	49	
リンパ球浸潤	7	8	4	6	8	15	6	16	14	10	
精巣	50	49	50	50	50	/	/	/	/	/	
精細管萎縮	4	3	3	2	3	/	/	/	/	/	

全動物:最終計画殺用動物, 傾向検定; #: p<0.05, §: p<0.01 (Armitage 法)

Fisher 検定(申請者により実施); †: p<0.05, ++: p<0.01

** : 申請者により好酸性不定形物質と記載(原文では Inspissated bile/concretions)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 13-6 主要な非腫瘍性病変(つづき)

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	20	100	500	2000	0	20	100	500	2000
	所見\検査動物数										
全 動 物	卵巣	/	/	/	/	/	49	47	49	50	49
	のう胞	/	/	/	/	/	32	20	23	21	15
	子宮	/	/	/	/	/	49	47	49	50	49
	のう胞性子宮内膜過形成	/	/	/	/	/	47	46	40	42	41
	拡張	/	/	/	/	/	7	3	4	6	3
	炎症	/	/	/	/	/	1	2	2	0	2
	下垂体	48	48	49	50	50	49	47	49	48	49
	巣状過形成(前葉)	0	0	0	0	0	0	0	3	1	1
	甲状腺	50	49	50	50	50	49	48	49	50	49
	びまん性ろ胞細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	限局性ろ胞細胞過形成	0	1	0	0	0	0	2	2	1	4
	副腎皮質	50	50	50	50	50	49	48	49	50	49
	A細胞過形成	44	42	41	45	46	48	46	46	50	49
	B細胞過形成	2	6	4	3	6	1	0	1	0	2
	X帯変性	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	副腎髄質	50	48	50	49	50	49	48	49	50	49
	巣状過形成	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
	脾臓	50	49	50	50	50	49	48	49	50	49
	髄外造血亢進	7	4	8	4	6	7	12	17	15	12
	リンパ組織過形成	4	4	6	6	7	16	11	10	9	18
骨髄	50	49	50	50	50	49	48	49	50	49	
骨髄過形成	7	2	0	0	1	7	6	11	5	11	
びまん性萎縮	0	1	0	0	0	0	1	2	1	0	
乳腺	/	/	/	/	/	49	48	49	50	49	
限局性腺管上皮過形成	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0	
骨格筋	50	50	50	50	50	49	48	49	49	49	
リンパ球浸潤	0	1	0	1	0	1	0	0	3	0	
視神経	39	44	33	38	42	37	35	36	34	33	
神経線維変性	0	0	0	1	2	0	1	0	0	0	

全動物;最終計画殺用動物, 傾向検定; #: p<0.05, §: p<0.01 (Armitage法)

Fisher検定(申請者により実施); +:p<0.05, ++:p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 14-1 腫瘍性病変

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	20	100	500	2000	0	20	100	500	2000
	所見\検査動物数										
死亡・ 切迫 殺	肝臓	4	3	3	4	3	13	16	18	13	18
	肝細胞腺腫(B)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	肝細胞癌(M)	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0
	血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	胆管細胞癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺	4	3	3	4	3	13	16	18	13	18
	肺胞上皮-気管支腺腫(B)	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0
	肺胞上皮-気管支癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1
	脾臓	4	4	3	4	3	13	16	18	13	18
	血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	全身性腫瘍	4	3	3	4	3	13	16	18	13	18
	悪性リンパ腫(M)	1	0	1	1	2	7	10	6	8	9
	組織球肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	2	2	0	1
	下垂体	4	2	3	4	3	13	16	18	12	18
	腺腫(前葉)(B)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	下垂体細胞腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	4	3	3	4	3	13	17	18	13	18
	濾胞細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	上皮小体	4	3	3	4	3	14	18	19	13	19
	腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	ハーダー氏腺(B)	4	3	3	4	3	12	16	17	12	18
	腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	皮膚	4	3	3	4	3	13	17	18	13	18
	扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0
	肉腫(分類不能)(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
神経鞘腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
乳腺	/	/	/	/	/	13	17	18	13	18	
腺癌(M)	/	/	/	/	/	0	0	0	0	3	
卵巣	/	/	/	/	/	13	16	18	13	18	
のう胞腺腫(B)	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0	
莖膜細胞腫(B)	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0	
血管腫(B)	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0	
血管肉腫(M)	/	/	/	/	/	0	0	0	1	0	

M; 悪性腫瘍, B; 良性腫瘍

表 14-2 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	20	100	500	2000	0	20	100	500	2000
死亡・ 切迫 殺	所見\検査動物数										
	子宮	/	/	/	/	/	14	15	18	13	18
	平滑筋腫 (B)	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0
	腺腫様ポリープ (B)	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0
	間質ポリープ (B)	/	/	/	/	/	1	0	1	0	0
	内膜間質肉腫 (M)	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0
	腺癌 (M)	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0
	盲腸	4	3	3	4	3	14	18	19	13	19
	腺腫様ポリープ (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨髄	50	49	50	50	50	49	48	49	50	49
	血管肉腫 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎髄	4	3	3	4	3	14	18	19	13	19
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	骨格筋 肉腫 (分類不能) (M)	4	3	3	4	3	14	18	19	13	19
尿管 ^{*)} 血管肉腫 (M)	1	0	2	0	0	0	0	1	0	0	
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
最終 計画 殺	肝臓	46	47	47	46	47	36	32	31	37	31
	肝細胞腺腫 (B)	3	3	4	7	7	3	1	1	2	1
	肝細胞癌 (M)	2	2	7	6	2	0	1	0	3	0
	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1
	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	46	47	47	46	47	36	32	31	37	31
	尿細管細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0
	肺	46	46	47	46	47	36	32	31	37	31
	肺胞上皮-気管支腺腫 (B)	5	1	1	1	2	3	0	0	1	1
	肺胞上皮-気管支癌 (M)	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	脾臓	46	46	47	46	47	36	32	31	37	31
	島細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	46	46	47	46	47	36	32	31	37	31
	血管腫 (B)	2	0	0	2	1	0	0	0	0	0
血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	
全身性腫瘍	46	47	47	46	47	36	32	31	37	31	
悪性リンパ腫 (M)	8	2	2	3	1	13	6	13	13	6	
組織球肉腫 (M)	2	0	0	0	1	0	2	1	0	1	

M ; 悪性腫瘍, B ; 良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 14-3 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	20	100	500	2000	0	20	100	500	2000
最終 計画 殺	腸間膜リンパ節	46	46	47	46	47	36	32	31	37	31
	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	副腎 (皮質)	46	47	47	46	47	36	32	31	37	31
	A細胞腺腫 (B)	3	1	1	4	0	0	0	2	0	0
	束状帯腺腫 (B)	3	1	1	3	2	0	0	0	0	0
	副腎 (髄質)	46	45	47	46	47	36	32	31	37	31
	クロム親和性細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1
	複合型クロム親和性細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	44	46	46	46	47	36	32	31	36	31
	腺腫 (前葉) (B)	0	0	0	0	0	5	3	3	3	3
	甲状腺	46	46	47	46	47	36	32	31	37	31
	ろ胞細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0
	ハーダー氏腺 (B)	46	46	47	46	47	36	32	31	37	31
	腺腫 (B)	4	1	0	1	2	3	3	3	0	2
	皮膚	46	46	47	46	47	36	32	31	37	31
	顆粒細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肥満細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	/	/	/	/	/	36	32	31	37	31
	腺癌 (M)	/	/	/	/	/	0	0	0	1	0
	卵巣	/	/	/	/	/	36	32	31	37	31
	管状間質腺腫 (B)	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0
	のう胞腺腫 (B)	/	/	/	/	/	0	2	0	1	0
	顆粒膜細胞腫 (R)	/	/	/	/	/	0	1	2	0	0
	黄体腫 (B)	/	/	/	/	/	0	0	0	1	0
	子宮	/	/	/	/	/	36	32	31	37	31
	血管腫 (B)	/	/	/	/	/	0	0	1	0	1
	平滑筋腫 (B)	/	/	/	/	/	0	0	0	1	1
	間質ポリープ (B)	/	/	/	/	/	6	1	1	3	3
	扁平上皮癌 (M)	/	/	/	/	/	1	0	0	0	0
	内膜間質肉腫 (M)	/	/	/	/	/	0	1	0	0	3
胃	46	46	47	46	47	36	32	31	37	31	
扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
十二指腸	46	46	47	46	47	36	32	31	37	31	
腺癌 (M)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	

M; 悪性腫瘍, B; 良性腫瘍

表 14-4 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別 投与群 (ppm)	雄					雌				
		0	20	100	500	2000	0	20	100	500	2000
最終 計画 殺	空腸	46	46	47	46	47	36	32	31	37	31
	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	骨髓	46	46	47	46	47	36	32	31	37	31
	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	体腔 ^{&)} 肉腫 (分類不能) (M)	0	0	2	0	0	0	0	3	0	0
全 動物	肝臓	50	50	50	50	50	49	48	49	50	49
	肝細胞腺腫 (B)	#3	3	5	7	8	3	1	1	2	1
	肝細胞癌 (M)	3	2	9	7	2	0	1	0	3	0
	血管腫 (B)	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1
	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	胆管細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	50	50	50	50	50	49	48	49	50	49
	尿細管細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0
	肺	50	49	50	50	50	49	48	49	50	49
	肺胞上皮-気管支腺腫 (B)	6	1	1	2	2	4	0	1	1	1
	肺胞上皮-気管支癌 (M)	1	1	0	0	0	0	0	3	0	1
	脾臓	50	49	50	50	50	49	48	49	50	48
	島細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	50	50	50	50	50	49	48	49	50	49
	血管腫 (B)	2	1	0	2	1	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	1	1	0	0	1	2	0	0	0
	全身性腫瘍	50	50	50	50	50	49	48	49	50	49
	悪性リンパ腫 (M)	9	2	3	4	3	20	16	19	21	15
	組織球肉腫 (M)	2	0	0	0	1	0	4	3	0	2
	腸間膜リンパ節	50	49	50	50	50	49	47	49	49	47
	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	副腎 (皮質)	50	50	50	50	50	49	48	49	50	49
	A 細胞腺腫 (B)	3	1	1	4	0	0	0	2	0	0
束状帯腺腫 (B)	3	1	1	3	2	0	0	0	0	0	
副腎 (髄質)	50	48	50	49	50	49	49	49	50	49	
クロム親和性細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1	
複合型クロム親和性細胞 腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

全動物:最終計画殺用動物, 傾向検定 (Peto ϵ) # : $p < 0.05$, § : $p < 0.01$,

M; 悪性腫瘍, B; 良性腫瘍, &): 肉眼的異常所見についてのみ検索

Fisher 検定 (申請者により実施); +: $p < 0.05$, ++: $p < 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 14-5 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別 投与群 (ppm)	雄					雌				
		0	20	100	500	2000	0	20	100	500	2000
全 動 物	下垂体	48	48	49	50	50	49	48	49	48	49
	腺腫 (前葉) (B)	0	0	0	1	0	5	3	4	3	3
	下垂体細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	50	49	50	50	50	49	49	49	50	49
	ろ細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	1	2	0	0
	上皮小体	43	44	45	43	48	44	37	45	45	44
	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	ハーダー氏腺 (B)	50	49	50	50	50	48	48	48	49	49
	腺腫 (B)	4	1	0	1	2	4	3	3	0	3
	皮膚	50	49	50	50	50	49	49	49	50	49
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	線維肉腫	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0
	顆粒細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肥満細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	肉腫 (分類不能) (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳腺	/	/	/	/	/	49	49	49	50	49
	腺癌 (M)	/	/	/	/	/	§ 0	0	0	1	3
	卵巣	/	/	/	/	/	49	48	49	50	49
	管状間質腺腫 (B)	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0
	のう胞腺腫	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0
	顆粒膜細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	莢膜細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	黄体腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	子宮	/	/	/	/	/	50	47	49	50	49
血管腫 (B)	/	/	/	/	/	0	0	1	0	1	
平滑筋腫 (B)	/	/	/	/	/	0	1	0	1	1	
腺腫様ポリープ (B)	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0	
間質ポリープ (B)	/	/	/	/	/	7	1	2	3	3	
内膜間質肉腫 (M)	/	/	/	/	/	# 1	1	0	0	3	
扁平上皮癌 (M)	/	/	/	/	/	1	0	0	0	0	
腺癌 (M)	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0	
胃	50	49	50	50	50	49	49	49	50	49	
扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
十二指腸	50	49	50	50	50	49	48	49	50	49	
腺癌 (M)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	

全動物:最終計画殺用動物, 傾向検定 (Peto's) # : p<0.05, § : p<0.01,
M; 悪性腫瘍, B; 良性腫瘍, & : 肉眼的異常所見についてのみ検索
Fisher 検定 (申請者により実施); +: p<0.05, ++: p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 14-6 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別 投与群 (ppm)	雄					雌					
		0	20	100	500	2000	0	20	100	500	2000	
全 動 物	空腸	50	49	50	50	50	49	48	49	50	49	
	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	肉腫 (分類不能) (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	盲腸	50	49	50	50	50	49	48	49	50	49	
	腺腫様ポリープ (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	骨髓	50	49	50	50	50	49	48	49	50	49	
	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	
	血管肉腫 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
	脊髓	50	49	50	50	50	49	48	49	50	49	
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	骨格筋	50	49	50	50	50	49	48	49	50	49	
	肉腫 (分類不能) (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	尿管 ^{&)}	1	0	2	0	0	0	0	1	0	0	
	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	体腔 ^{&)}	0	0	2	0	0	1	0	6	1	1	
	肉腫 (分類不能) (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	良性腫瘍数		23	12	11	23	16	24	17	25	13	15
	悪性腫瘍数		19	10	15	12	6	27	26	29	26	25
	総腫瘍数		42	22	26	35	22	51	43	54	39	40

全動物:最終計画屠殺用動物, 傾向検定 (Peto ら) # : p<0.05, § : p<0.01,

M; 悪性腫瘍, B; 良性腫瘍, &): 肉眼的異常所見についてのみ検索

Fisher 検定 (申請者により実施); +:p<0.05, ++:p<0.01