

1-3. 慢性毒性および発癌性

1) 1年間反復経口投与毒性

ビーグル犬を用いた強制経口投与による慢性毒性試験

(資料 No. 21)

試験実施機関：株式会社 実医研

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

検体純度： %

被験動物： 純系ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、開始時約 6 ヶ月齢

試験期間： 52 週間 (1998 年 7 月 28 日～1999 年 7 月 29 日)

投与方法： 検体を 0、10、100、1000 mg/kg の投与量でカプセルに充填し、52 週間にわたって毎日経口投与した。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態および生死を毎日、投与前および投与後 1 回観察した。

100 mg/kg 群および 1000 mg/kg 群に嘔吐、流涎、軟便、下痢および被験物質混入便が対照群に比べ高率に観察され、検体投与による影響であると考えられた。投与期間中に死亡は認められなかった。軟便、下痢および嘔吐の発生数 (投与期間中の発生数の累積) を以下に示す。

投与量 (mg/kg/day)		0	10	100	1000
症状	性				
軟便	雄	10	34	198	252
	雌	32	24	93	379
下痢	雄	0	4	28	111
	雌	13	1	3	115
嘔吐	雄	4	4	92	169
	雌	14	1	64	310

体重；体重を投与開始前 1 週間より投与期間終了まで週 1 回測定し、1 週間の体重変化量を算出した。

1000 mg/kg 群の雌雄に投与初期から投与終了まで、統計学的有意差は認められなかったが、明らかな体重増加抑制傾向が認められた。10 mg/kg 群の雄 2 例および雌 1 例で体重増加抑制傾向あるいは減少傾向が認められたが、100 mg/kg 群の雌雄に変化がみられないことから、検体投与による影響ではないと考えられる。52 週における群平均体重を以下の表に示す。

投与量 (mg/kg)		0	10	100	1000
平均体重 (kg)	雄	11.750 (100)	11.288 (96)	11.063 (94)	10.400 (89)
	雌	10.875 (100)	10.150 (93)	10.238 (94)	9.025 (83)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

摂餌量及び摂餌効率；全動物の摂餌量を投与開始 1 週前より、投与終了まで毎日測定した。

1000 mg/kg 群の雄で、投与 24 週頃から摂餌量の減少傾向がみられ、有意差も散見された。52 週における摂餌量の平均値を以下の表に示す。

投与量 (mg/kg)		10	100	1000
摂餌量 (g/week)	雄	113	86	76
	雌	92	85	94

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

血液学的検査；投与開始前、投与 13、26、39 および 52 週目に、一晚絶食した各群雌雄 4 匹ずつを対象として、橈側皮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、白血球数、血小板数、ヘマトクリット値 (Ht)、ヘモグロビン量、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、白血球百分比

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	投与量 (mg/kg)	雄			雌		
		10	100	1000	10	100	1000
Ht	(13 W)		↑ 114				
	(26 W)		↑ 110				
	(52 W)	↑ 110	↑ 109				
ヘモグロビン	(26 W)		↑ 111				
	(39 W)						↑ 114
	(52 W)	↑ 110	↑ 109				↑ 111
MCHC	(26 W)						↑ 103
	(39 W)						↑ 103

(次ページに続く)

(続き)

性別	雄			雌		
	10	100	1000	10	100	1000
投与量 (mg/kg)						
白血球数 (26 W)		↓76	↓65			
白血球百分比						
リンパ球 (13 W)	↓61					
好酸球 (39 W)						↑245
好酸球 (52 W)						↑213
桿状核好中球 (52 W)			↓42			
網赤血球 (13 W)				↓42		

多重比較法 ↑↓: p<0.05 ↑↑: p<0.01
表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

1000 mg/kg群の雄に投与26週目に白血球数の有意な減少、投与52週目に桿状核好中球比の有意な減少、同群の雌に投与39週目および52週目にヘモグロビン量および好酸球比の有意な増加、投与26週目および39週目にMCHCの有意な増加がみられた。雌のヘモグロビン量の高値傾向は投与前から認められ、その増加率(19.4~22.6%)は対照群(17.4~17.6%)と差がないことから、検体投与による影響ではないと考える。MCHCの増加についても、ヘモグロビン量の増加に起因する変化で検体投与による影響ではないと考える。好酸球比の増加の程度は軽度であり、同程度の値が対照群にも認められる事から検体投与による影響ではないと考える。雄の白血球数の減少も背景データ内(12ヶ月齢雄、平均値±2SD: 34.2~189.9×10³/μL)にあり生理的範囲内の変動と考えた。100 mg/kg群の雄に、投与13、26および52週目にみられたヘマトクリット或はヘモグロビン量の有意な増加や10 mg/kg群の雄に投与13週目にみられたリンパ球比の有意な減少、投与52週目にみられたヘモグロビンおよびヘマトクリットの有意な増加、同群の雌に投与13週目にみられた網状赤血球数の有意な減少は、何れも投与量との関連を欠くことや試験経過との関連性がないことから(申請者註)、検体投与による影響ではないと考えられる。

血液凝固検査; 投与開始前、投与 13、26、39 および 52 週目に、一晚絶食した各群雌雄 4 匹ずつを対象として、橈側皮静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、プロトロンビン時間 (PT)

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

血液生化学検査; 投与開始前、投与 13、26、39 および 52 週目に、一晚絶食した各群雌雄 4 匹ずつを対象として、橈側皮静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

GOT、GPT、ALP、γ-GTP、グルコース、総タンパク、アルブミン、A/G 比、総コレステロール、トリグリセリド、リン脂質、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、カルシウム (Ca)、無機リン (IP)、ナトリウム、カリウム、塩素 (Cl)、オルニチン・カルバミル・トランスフェラーゼ (OCT)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(イヌ・慢性)

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	投与量 (mg/kg)	雄			雌		
		10	100	1000	10	100	1000
OCT	(13 W)						↑148
	(39 W)			↑186			↑134
	(52 W)			↑230			↑134
ALP	(13 W)			(↑)170			↑192
	(26 W)			(↑)280			↑273
	(39 W)			(↑)245			↑263
	(52 W)			(↑)363			↑429
総コレステロール	(39 W)			↓71			
	(52 W)			↓68			
リン脂質	(39 W)			↓76			
	(52 W)			↓73			
アルブミン	(52 W)			↓88			
α1 グロブリン分画	(13 W)			↓76			
	(52 W)			↓73			

多重比較法 ↑↓: p<0.05 ↑: p<0.01 (↑): 有意差なし (増加傾向)
表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

1000 mg/kg 群の雌雄に、投与 13~52 週目にみられた ALP および OCT の有意な増加または増加傾向、同群雄にみられた総コレステロールおよびリン脂質の減少、投与 52 週目にみられたアルブミンの有意な減少、投与 13 および 52 週目にみられた α1 グロブリン分画の有意な減少は、何れも検体投与による影響であると考えられる。

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目の測定を行った。

潜血、ケトン体、ブドウ糖、タンパク、pH、ウロビリノーゲン、ビリルビン、沈渣色調、尿量、比重、ナトリウム、カリウム、塩素

10 mg/kg 群の雌に投与 52 週目にみられた比重の高値、カリウムおよび塩素の増加、同群の雄の 1 例に投与 26 週目以降にみられた潜血反応の陽性は何れも投与量との関連を欠くことから、検体投与による影響ではないと考えられる。

眼科的検査；投与開始前、投与 26 および 52 週目に各群雌雄 4 匹ずつを検査した。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈イヌ・慢性〉

臓器重量；投与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。

脳、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、顎下腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、精巣、前立腺、卵巣および子宮

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

肉眼病理検査；投与終了時の全生存動物を対象として剖検を行った。

対照群および投与群において認められた変化を下表に示す。

性別		雄				雌			
検査時期（週）		52				52			
投与量（mg/kg）		0	10	100	1000	0	10	100	1000
臓器	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	所見								
肺	癒着（葉）	1							
脾臓	灰白色斑					1			
下垂体	嚢胞					2	1	1	

表中の数値は匹数、空欄は所見なしを示す

10 mg/kg 群の雌 1 例および 100 mg/kg 群の雌 1 例に下垂体の嚢胞がみられたが、本所見は対照群の雌 2 例にもみられており、検体投与による影響ではないと考えられる。

組織病理学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオシン染色標本を作製し、鏡検した。

脳、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、喉頭、気管、気管支、肺、唾液腺（顎下腺、耳下腺、舌下腺）、心臓、肝臓、胆嚢、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、膣、乳腺（雌のみ）、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、骨および骨髄（大腿骨、胸骨）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、坐骨神経、骨格筋（大腿部）、皮膚、腸間膜リンパ節、頸部リンパ節、大動脈、眼球（視神経を含む）、鼻腔（鼻甲介）および涙腺

認められた全ての病変を次頁の表に示す。

投与群の雌雄に心筋の石灰化、鼻中隔の炎症細胞浸潤等の所見が認められたが、何れの所見も対照群と同程度、同頻度であり、検体投与による影響ではないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(イヌ・慢性)

性別		雄				雌			
検査時期 (週)		52				52			
投与量 (mg/kg)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
臓器	所見 \ 検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓	単核細胞浸潤	4	3	4	3	4	3		1
	小肉芽巣	2			1	1		1	3
	色素沈着					1			
顎下腺	単核細胞浸潤		2	1	1			1	
舌下腺	単核細胞浸潤	1		1	1	1	2	1	1
耳下腺	単核細胞浸潤	2		2		1	3	1	1
	腺房細胞の萎縮	1			1		1		2
舌	単核細胞浸潤							1	
十二指腸	粘膜の嚢胞	4				2			
心臓	心筋の石灰沈着			1					
肺	単核細胞浸潤	2	2	2	1	3	3		3
	小肉芽巣					1		3	
	胸膜の肥厚	1							
	肺胞壁の偏平上皮化生				1				
	肺胞腔の蛋白様物質				1				
	泡沫細胞の集簇		1			1	1	1	
鼻腔	炎症細胞の浸潤						1		
腎臓	乳頭部の石灰沈着	4	4	4	4	4	4	4	4
	単核細胞浸潤	2							
	尿細管の好塩基性化	2		1		1			
	褐色色素沈着				1				
	尿細管組織の異型性				1				
	蛋白円柱			1		1			
	線維化			1					
膀胱	出血	1							
	筋層の硝子化	1				1	1		
	筋層の石灰化					1	1		
脾臓	脾柱の石灰沈着	2	1	1	2	2	1		2
	ヘンジリ沈着の増加	1		2	2	3			2
	被膜の肥厚	1				1			
胸腺	上皮嚢胞		2	1		1	2		
リンパ節 (顎下)	炭粉沈着					1	1		
脳	単核細胞浸潤		1						
下垂体	前葉の嚢胞	1		1	1	3	2	1	3
甲状腺	線維性小嚢	1							
上皮小体	嚢胞	1	2		2		1		1
副腎	皮質細胞の限局性肥大	1							
	被膜の嚢胞	1							

表中の数値は匹数

空欄は所見なしを示す

(次ページへ続く)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈イヌ・慢性〉

(続き)

性別		雄				雌			
検査時期 (週)		52				52			
投与量 (mg/kg)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
臓器	所見 \ 検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
精巣	精細管の限局性萎縮	1			1	—	—	—	—
前立腺	単核細胞浸潤		2	1		—	—	—	—
卵巣	嚢胞	—	—	—	—		1		1
乳腺	管の拡張	—	—	—	—	2	1	2	2
	過形成	—	—	—	—	3	4	3	3
	線維化	—	—	—	—	3	2	2	3
眼球	毛様体の単核細胞浸潤							1	

表中の数値は匹数 空欄は所見なしを示す

以上の結果から、フルアクリピリムをイヌに 52 週間反復経口投与した時の投与の影響として、1000 mg/kg 群に嘔吐、流涎、軟便、下痢および被験物質混入便の発生の増加（雌雄）、体重増加抑制傾向（雌雄）、摂餌量の減少傾向（雄）、オルニチン・カルバミル・トランスフェラーゼおよび ALP の増加（雌雄）、総コレステロール（雄）、リン脂質（雄）、アルブミンおよび α_1 グロブリン分画の減少（雄）がみられた。100 mg/kg 群には、嘔吐、流涎、軟便、下痢の発生の増加（雌雄）が高用量群と同様にみられた。したがって、フルアクリピリムのイヌに対する慢性毒性の無毒性量（NOAEL）は雌雄とも 10 mg/kg/day であると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

2) 1年間反復経口投与毒性/発癌性

ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性/発癌性試験 (資料No. 22)

試験実施機関: Covance Laboratories Inc. (アメリカ)

[GLP対応]

報告書作成年: 2000年

検体純度 : %

試験動物 : CrI: CD® (SD) BR ラット、開始時約 6 週齢 (個別飼育)

1年間反復経口毒性試験群:

1群雌雄各20匹 (53週まで投与し病理検索を目的として屠殺)

発癌性試験群: 1群雌雄各50匹 (105週まで投与)

いずれの群も1年間反復経口毒性評価に必要な各種検査・測定等は最終屠殺まで実施している

試験期間 : 105 週 (1997 年 9 月 9 日～1999 年 9 月 10 日)

投与方法 : 検体を 0、125、1000 および 8000 (雄) または 4000 ppm (雌)の濃度で飼料に混入し、1 年間反復経口毒性試験群は 52 週間、発癌性試験群は 104 週間にわたって随時摂食させた後、それぞれ 53 週、105 週に解剖した。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を少なくとも毎日 2 回観察した。週に 1 回、総合的な臨床症状観察を追加実施した。

(1 年間反復経口毒性試験群)

8000 ppm群の雄に不定形の糞 (軟便) の発生がみられた。その他、観察された所見は、散発的で、本動物種で一般的にみられる所見であった。

(発癌性試験群)

1000 ppm群および8000 ppm群の雄で不定形の糞 (軟便)の増加が、4000 ppm群の雌で蒼白 (身体全体) な動物が増加した。その他、観察された所見は、散発的で、本動物種で一般的にみられる所見であった。試験終了時の死亡率を以下の表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

投与量 (ppm)		0	125	1000	8000(雄)/4000(雌)
(1年間反復 試験群) 不定形の糞	雄	4/20	4/20	2/20	7/20
	雌				
(発癌試験群) 不定形の糞 全身蒼白	雄	13/50	7/50	26/50	32/50
	雌	5/50	4/50	5/50	11/50

投与量 (ppm)		0	125	1000	8000(雄)/4000(雌)
(発癌試験群) 死亡率 (%)	雄	31	31	39	42
	雌	51	58	66	60

Fisher's exact testで有意差なし

死亡率に、検体投与による影響は認められなかった。

体重変化； 投与開始時および投与 15 週目までは週 1 回、投与 18 週目、その後は 4 週おき、53 週目 (毒性試験群のみ)、105 週目 (発癌性試験群) および解剖時にすべての動物の体重を測定した。

(1年間反復経口毒性試験群)

高用量群 (雄8000 ppm/雌4000 ppm群) の雌雄で統計学的に有意な体重増加抑制がみられた。試験終了時の平均体重 (下表) は対照群と比べ雄で8%、雌で11%減少していた。高用量群の雌雄において検体の影響が認められた。

投与量 (ppm)		0	125	1000	8000(雄)/4000(雌)
平均体重 (g)	雄	606	599 (99)	599 (99)	↓557 (92)
	雌	362	375 (104)	343 (95)	↓322 (89)

多重比較法 ↓: p < 0.05 括弧内の数値は対照群に対する変動率 (%)

(発癌性試験群)

高用量群の雌雄に、初期の平均体重および体重増加量の減少がみられた。試験終了時の平均体重 (下表) は対照群と比べて8000 ppm群の雄で8.5%、4000 ppm群の雌で8.2%減少していた。

投与量 (ppm)		0	125	1000	8000(雄)/4000(雌)
平均体重 (g)	雄	551	572 (104)	558 (101)	↓504 (91)
	雌	399	370 (93)	346 (87)	366 (92)

多重比較法 ↓: p < 0.05 括弧内の数値は対照群に対する変動率%

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

摂餌量および摂餌効率; 投与期間の最初の 12 週間は週 1 回、14 週目、17 週目、その後は 4 週おき、および 104 週にすべての動物の摂餌量を測定し、摂餌効率を計算した。

(1年間反復経口毒性試験群)

投与開始時、高用量群の雌雄に忌避作用に起因する摂餌量の減少がみられた。投与開始から投与終了までの摂餌量の合計 (平均値) は1000 ppmおよび4000 ppm群の雌で減少がみられ、検体投与による影響であると考えられる。

(発癌性試験群)

投与開始時、1000 ppm群および高用量群の雌雄に4~5週までに摂餌量の減少がみられ、検体投与の影響であると考えられる。

検体摂取量; 104 週間の平均検体摂取量はそれぞれ以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		125	1000	8000(雄)/4000(雌)
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	5.9	48.8	400.5
	雌	7.8	61.7	249.2

眼科学的検査; 全動物について間接検眼鏡検査を用いて投与開始前、52 週 (1 年間反復経口毒性試験群) および 104 週 (発癌性試験群) に行なった。

何れの時期においても投与と関連した影響は認められなかった。

血液学的検査; 投与 13、26 および 52 週 (1 年間反復経口毒性試験群)、78 および 105 週 (発癌性試験群) に各群各性 20 匹ずつ (死亡により匹数は減る) を対象として、給水、絶食下で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。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数、白血球百分比、血液形態検査、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間

統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

(1年間反復経口毒性試験群)

性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	125	1000	8000	125	1000
ヘモグロビン (13 W)			↓96			
(26 W)			↓96			
(52 W)	↓96	↓96	↓95			
白血球数 (13 W)		↑117				
(26 W)		↑120				
白血球百分比						
リンパ球 (13 W)		↑121				
単球 (13 W)				↑200	100	100

多重比較法 ↑: $p < 0.05$ 表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

ヘモグロビンの減少が1000 ppm群の雄で13週目および26週目に、52週目では全ての投与群の雄にみられたが、何れの時期においても、赤血球数またはヘマトクリット値の変化を伴わないことから、検体投与と関連がないと考えられた。白血球数および白血球百分比にみられた変化は差が僅かであること、あるいは投与量との関連を欠くことから、検体投与による影響ではないと考えられる。

125 ppm群雌における単球の有意な増加は、投与量相関を欠くことから偶発的なものと判断される(申請者註)。

(発癌性試験群)

性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	125	1000	8000	125	1000
ヘモグロビン (78W)				↓96		
白血球数						↓73
白血球百分比						
単球 (105W)		↓60	↓60			↓50
好中球 (78W)						↓56
(105W)					↓51	

多重比較法 ↓: $P < 0.05$, ↓: $P < 0.01$ 表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

8000 ppm群の雄で78週目にヘモグロビンの減少がみられたが、赤血球数またはヘマトクリット値の変化を伴わないことから、検体投与と関連がないと考えられる。白血球数および白血球百分比に統計学的に有意な変化がみられたが、通常バラツキの大きいパラメータであって、これらの差が僅かであること、あるいは投与量との関連を欠くことから、検体投与による影響ではないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

血液生化学検査; 投与 26 および 52 週 (1 年間反復経口毒性試験群) 78 および 105 週 (発癌性試験群) に各群各性 10 匹ずつを対象として、給水、絶食下で眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目について血清を分析した。

グルコース、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン、コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G比、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、ALP、ALT (GPT)、AST (GOT)、 γ -GTP (GGT)

統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

(1年間反復経口毒性試験群)

性別	投与量 (ppm)	雄			雌		
		125	1000	8000	125	1000	4000
ALP	(52 W)			↓71			
AST	(26 W)					↓51	
	(52 W)				↓69	↓63	
ALT	(26 W)				↓48	↓43	
	(52 W)				↓66	↓64	
アルブミン	(26 W)			↑104			
総ビリルビン	(26 W)	↑200					
	(52 W)			↑↓100			
トリグリセリド	(52 W)				↓61	↓52	

多重比較法 ↑: p<0.05、↓: p<0.01 表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

8000 ppm群の雄でALPの減少 (52W)、4000 ppm群の雌でAST (26W、52W)、ALT (26W、52W) およびトリグリセリドの減少 (52W) が認められた。1000 ppm群の雌でも同様にAST (52W)、ALT (26W、52W) およびトリグリセリド (52W) の減少が認められた。これらの変化は、52週で肝臓の重量増加と変異肝細胞巢の増加がみられることから検体投与による影響の可能性も考えられるが、変化の程度が僅かであり生物学的な意味は乏しいものと考えられる。その他の変化 (総ビリルビン、アルブミン) については、変化が軽度であることと投与との相関がないことから偶発的なものと判断される。

(発癌性試験群)

性別	投与量 (ppm)	雄			雌		
		125	1000	8000	125	1000	4000
ALP	(105 W)		↓38	↓42			
AST	(78 W)			↓74			
ALT	(78 W)			↓61			
BUN	(78 W)					↑123	
トリグリセリド	(78 W)					↓48	
GGT	(78 W)			↑300			
K	(78 W)				↑110	↑110	
	(105 W)					↑113	

多重比較法 ↑: p<0.05 表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

1000 ppm群および8000 ppm群の雄にALPの減少 (105W)、8000 ppm群の雄でASTとALTの減少 (78W) およびGGTの増加 (78W) が認められた。また、4000 ppm群の雌においてト

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

リグリセリド (78W) の減少が認められた。これらの変化は、最終解剖で肝臓の重量増加と変異肝細胞巢の増加(雌雄)、肝腫瘍の増加(雄)がみられることから検体投与による影響の可能性も考えられるが、GGTを除き変化の程度が僅かであり生物学的な意味は乏しいものと考えられる。GGTの増加については肝毒性が示唆される。その他の変化(BUN、K)については、変化が軽度であることと投与との相関がないことから偶発的なものと判断される。

尿検査; 投与 13、26 および 52 週目 (1 年間反復経口毒性試験群)、78 および 105 週目 (発癌性試験群) に各群各性 20 匹ずつ (死亡により匹数は減る) を対象として、動物を代謝ケージ (給水、絶食下) に移し夜間尿を採取して、以下の項目について分析した。

外観、pH、尿量 (約16時間)、比重、グルコース、タンパク、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣

何れの時期においても検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量; 1 年間反復経口毒性試験群および発癌性試験群のそれぞれについて、投与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、対体重比および対脳重量比を算出した。

副腎、脳、心臓、肝臓、腎臓、精巣、卵巣、脾臓

統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

(1年間反復経口毒性試験群)

性別	雄			雌			
	投与量 (ppm)	125	1000	8000	125	1000	4000
最終体重				↓91			↓88
脳 (対体重比)							↑111
腎臓 (右、対体重比)				↑109			
心臓 (対体重比)				↑113			↑116
肝臓 (湿重量)			↑113	↑118			↑110
(対体重比)			↑115	↑129			↑125
(対脳重量比)				↑119			↑112
副腎 (右、湿重量)							↓79
(右、対脳重量比)							↓80
精巣 (右、対体重比)				↑119			

多重比較法 \uparrow : $p < 0.05$ 表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

最終体重の有意な減少が高用量群の雌雄でみられた。1000 ppm群の雄の対脳重量比を除き、肝臓重量 (湿重量、対体重比および対脳重量比) の増加が1000 ppm群の雄および高用量群の雌雄に認められた。4000 ppm群の雌に右側副腎重量 (湿重量および対脳重量比) の減少がみられたが、組織検査で関連する病変がみられないことから検体投与に関連がないと考えられる。その他の統計学的に有意な変化 (脳、腎臓、心臓、精巣の対体重比) は高用量群における最終体重の減少に伴う変化で、検体投与とは関連がない変化と考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈ラット・1年間反復経口/発癌性〉

(発癌性試験群)

性別	雄			雌		
	125	1000	8000	125	1000	4000
投与量 (ppm)						
最終体重			↓91			
脳 (対体重比)			↑111			
肝臓 (湿重量)		↑125	↑126			
(対体重比)		↑124	↑138			
(対脳重量比)		↑124	↑124			
副腎 (右、対脳重量比)						↓82

多重比較法 ↑: p < 0.05 表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

最終体重の有意な減少が8000 ppm群の雄にみられた。1000 ppm群および8000 ppm群の雄に肝臓重量 (湿重量、対体重比および対脳重量比) の増加がみられた。8000 ppm群の雄における脳重量 (対体重比) の増加は、対応する組織所見がなく、最終体重の減少に起因すると考えられる。4000 ppm群の雌に右側副腎重量 (対脳重量比) の減少がみられたが、組織検査で関連する病変がみられないことから検体投与に関連がないと変化と考えられる。

肉眼病理検査; 1年間反復経口毒性試験群および発癌性試験群のそれぞれについて、途中死亡、切迫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。

比較的高頻度にみられた所見を次頁の表に示す。

(1年間反復経口毒性試験群)

肝臓、腎臓、精巣、尾、下垂体、卵巣、子宮、乳腺などに対照群を含め各群で異常所見が散見された。それらの発生頻度および分布に投与との関連はみられなかったことから全て偶発所見と判断された。

(発癌性試験群)

雄で投与量に関連した肝臓の腫瘍の発生増加が認められた。発生数は雄の対照群、125 ppm群、1000 ppm群、8000 ppm群の順に1、1、6および10匹であった。また、8000 ppm群の雄および4000 ppm群の雌で肝臓における退色領域の発生率の僅かな増加がみられ、検体の肝臓への影響が示唆された。その他の病変の発生は投与による一定した傾向は認められず全て偶発的な所見であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

肉眼的病理検査 (雄) - 1年間反復経口毒性試験 -

性別		雄 (死亡・切迫屠殺)				雄 (計画屠殺)			
投与量 (ppm)		0	125	1000	8000	0	125	1000	8000
臓器	検査動物数	2	3	3	1	18	17	17	19
	所見								
肝臓	腫大			2 (67)	1 (100)			1 (6)	
腎臓	退色領域		1 (33)				2 (12)	2 (12)	
精巣	半透明化					2 (11)		1 (6)	1 (5)
	萎縮					2 (11)	2 (12)	2 (12)	
尾	糜爛						1 (6)		2 (11)

() は発生率 (%) を示す、空欄は所見なしを示す

肉眼的病理検査 (雌) - 1年間反復経口毒性試験群 -

性別		雌 (死亡・切迫屠殺)				雌 (計画屠殺)			
投与量 (ppm)		0	125	1000	4000	0	125	1000	4000
臓器	検査動物数	2	2	2	0	18	18	18	20
	所見								
下垂体	腫大					5 (28)	5 (28)	1 (6)	2 (10)
	嚢胞					2 (11)			
	暗色領域						2 (11)	1 (6)	1 (5)
卵巣	嚢胞			1 (50)		3 (17)	3 (17)	2 (11)	6 (30)
子宮	拡張					2 (11)	3 (17)	5 (28)	4 (20)
	内腔、液体						3 (17)	4 (22)	3 (15)
乳腺	肥厚	1 (50)				13 (72)	9 (50)	4 (22)	5 (25)

() は発生率%を示す、空欄は所見なしを示す

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

肉眼的病理検査 (雄) - 発癌性試験群 -

性別		雄 (死亡・切迫屠殺)				雄 (計画屠殺)			
投与量 (ppm)		0	125	1000	8000	0	125	1000	8000
臓器	所見	検査動物数							
		17	16	20	21	33	34	30	29
脳	腹側表面の陥没	7 (41)	6 (38)	7 (35)	2 (10)	1 (3)	2 (6)	1 (3)	3 (10)
下垂体	暗色	1 (6)	1 (6)	3 (15)	1 (5)	2 (6)	1 (3)	2 (7)	1 (3)
	不整形	1 (6)	1 (6)	2 (10)	2 (10)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	
	腫大	7 (41)	6 (38)	10 (50)	2 (10)	3 (9)	6 (18)	5 (17)	6 (21)
	斑点	6 (35)	5 (31)	5 (25)	1 (5)	1 (3)	3 (9)	1 (3)	2 (7)
副腎 (皮質)	斑点					5 (15)		2 (7)	4 (14)
脾臓	腫大		1 (6)	1 (5)	1 (5)		1 (3)		
肝臓	腫大	7 (41)	5 (31)	4 (20)	5 (24)			3 (10)	2 (7)
	腫瘤		1 (6)	1 (5)	3 (14)	1 (3)		5 (17)	7 (24)
	退色領域				1 (5)	3 (9)		3 (10)	7 (24)
腺胃	暗色領域	3 (18)	2 (13)	4 (20)	2 (10)	3 (9)		1 (3)	5 (17)
膵臓	腫瘤		1 (6)		2 (10)	1 (3)	1 (3)		1 (3)
精巣	萎縮	2 (12)	3 (19)	1 (5)	1 (5)		2 (6)		
	軟らかい	3 (18)	4 (25)	1 (5)			2 (6)	1 (3)	4 (14)
精囊	萎縮	2 (12)	3 (19)	4 (20)	1 (5)	2 (6)	4 (12)	5 (17)	5 (17)
皮膚	糜爛	2 (12)	5 (31)	7 (35)	5 (24)	2 (6)		3 (10)	3 (10)
	肢、糜爛	1 (6)	1 (6)		1 (5)	4 (12)	8 (24)	3 (10)	3 (10)
	尾、糜爛			1 (5)		23 (70)	5 (15)	14 (47)	9 (31)

() は発生率%を示す、空欄は所見なしを示す

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

肉眼的病理検査 (雌) - 発癌性試験群 -

		性別	雌 (死亡・切迫屠殺)				雌 (計画屠殺)			
		投与量 (ppm)	0	125	1000	4000	0	125	1000	4000
臓器	所見	検査動物数	26	29	33	30	24	21	17	20
脳	腹側表面の陥没		17 (65)	21 (72)	23 (70)	18 (60)	9 (38)	8 (38)	6 (35)	7 (35)
下垂体	暗色		7 (27)	10 (34)	14 (42)	12 (40)	3 (13)	6 (29)	3 (18)	2 (10)
	不整形		11 (42)	14 (48)	15 (45)	10 (33)	6 (25)	6 (29)	1 (6)	2 (10)
	腫大		23 (88)	23 (79)	30 (91)	26 (87)	21 (88)	15 (71)	13 (76)	15 (75)
	斑点		13 (50)	9 (31)	10 (30)	9 (30)	11 (46)	5 (24)	7 (41)	8 (40)
副腎 (皮質)	斑点		4 (15)	6 (21)	6 (18)	5 (17)	6 (25)	7 (33)	8 (47)	4 (20)
脾臓	腫大		4 (15)	1 (3)	5 (15)	1 (3)	2 (8)			
肝臓	腫大		2 (8)	2 (7)	3 (9)	2 (7)				
	退色領域		2 (8)		1 (3)	2 (7)				2 (10)
腺胃	暗色領域		5 (19)	1 (3)	3 (9)	2 (7)	2 (8)	4 (19)		
膵臓	腫瘤			1 (3)			1 (4)		2 (12)	
卵巣	嚢胞		4 (15)	2 (7)		2 (7)	5 (21)	3 (14)	5 (29)	3 (15)
子宮	嚢胞		5 (19)	1 (3)	1 (3)		1 (4)			
乳腺	肥厚		9 (35)	11 (38)	12 (36)	4 (13)	2 (8)	3 (14)	1 (6)	
	左腹側前面、 腫瘤		5 (19)	6 (21)	6 (18)	5 (17)	7 (29)	4 (19)	6 (35)	5 (25)
	正中腹側後面、 腫瘤		2 (8)		3 (9)	1 (3)	4 (17)	1 (5)	1 (6)	1 (5)
	右腹側前面、 腫瘤		2 (8)	4 (14)	9 (27)	6 (20)	12 (50)	4 (19)	3 (18)	3 (15)
	右腹側後面、 腫瘤		4 (15)	4 (14)	2 (6)	4 (13)	4 (17)	3 (14)	4 (24)	2 (10)
	左腹側後面、 腫瘤		2 (8)	6 (21)	5 (15)	5 (17)	6 (25)	4 (19)		2 (10)
	正中腹側前面、 腫瘤		1 (4)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	2 (8)	2 (10)	1 (6)	
皮膚	糜爛		1 (4)	3 (10)	4 (12)	2 (7)				
	肢、糜爛			2 (7)	1 (3)		1 (4)			
	尾、糜爛						2 (8)	1 (5)	2 (12)	1 (5)

() は発生率%を示す、空欄は所見なしを示す

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

病理組織学的検査：1年間反復経口毒性試験群および発癌性試験群のそれぞれについて、肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本（ヘマトキシリン・エオジン染色）を作製し、鏡検した。なお、対照群、8000 ppm 群の雄および4000 ppm 群の雌の動物および途中死亡あるいは切迫屠殺した動物について下記の全臓器を観察した。125 ppm 群および1000 ppm 群については肺、肝臓、腎臓および肉眼病変を観察した。

脳、下垂体、眼球（視神経を含む）、眼窩外涙腺、ハーダー腺、唾液腺（顎下腺）、顎下リンパ節、甲状腺/上皮小体、胸骨（骨髄）、胸腺、気管、肺（気管支）、心臓、大動脈、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、凝固腺、精囊、卵巣、子宮頸、子宮、膣、皮膚、食道、胃、十二指腸、膵臓、空腸、回腸、盲腸、結腸、腸間膜リンパ節、直腸、乳腺（雌のみ）、坐骨神経、骨格筋、大腿骨（骨髄および膝関節）、脊髓（頸、胸、腰）、肉眼病変、腫瘍および付属組織

[非腫瘍性病変]

(1年間反復経口毒性試験群)

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

肝臓：好酸性変異肝細胞巣の有意な増加が8000 ppm 群の雄に、好塩基性変異肝細胞巣の有意な増加が高用量群（雄8000 ppm/雌4000 ppm）の雌雄と1000 ppm 群の雌に認められた。また、高用量群の雌雄で肝細胞腫大の有意な増加が認められた。

腎臓：尿細管上皮細胞においてリボフスチンと思われる色素沈着の発生が雄の8000 ppm 群で有意に増加した。また、雄の1000 ppm および雌の4000 ppm 群でも、有意ではないが投与に関連した増加がみられた。

その他の所見は群間での発生率は同程度で、投与量との関連性がないことあるいは発生頻度、程度が低いことから、投与との関連はないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

<表1-1> 病理組織学的検査 [非腫瘍性病変] 死亡/切迫屠殺
 - 1年間反復経口毒性試験群 -

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	125	1000	8000	0	125	1000	4000
	臓器	所見								
死亡/切迫屠殺	肺	慢性炎症	0/2	1/3	1/3	0/1	0/2	0/2	0/2	0/0
	肝臓	好酸性/明細胞変異肝細胞巣	0/2	3/3	1/3	0/1	1/2	0/2	1/2	0/0
		好塩基性変異肝細胞巣	0/2	0/3	1/3	0/1	0/2	0/2	0/2	0/0
		慢性炎症	0/2	1/3	1/3	1/1	1/2	0/2	0/2	0/0
	腎臓	尿細管の色素沈着	0/2	0/3	0/3	1/1	0/2	0/2	0/2	0/0
		腎盂の結石	0/2	1/3	0/3	0/1	0/2	0/2	0/2	0/0
		尿細管の微細結石	2/2	2/3	2/3	0/1	1/2	1/2	1/2	0/0
		慢性腎症	1/2	1/3	0/3	0/1	0/2	0/2	0/2	0/0
	下垂体	過形成	0/2	1/3	0/3	0/1	0/2	0/2	1/2	0/0
	副腎	血管拡張/嚢胞状変性	0/2	0/3	0/3	0/1	0/2	0/2	1/2	0/0
		過形成	0/2	1/3	0/3	0/1	0/2	0/2	0/2	0/0
	心臓	心筋症、変性	1/2	2/3	1/3	0/1	0/2	0/2	0/2	0/0
	直腸	寄生虫感染	0/2	0/3	1/3	0/1	0/2	0/1	0/2	0/0
	前立腺	慢性活動性炎症	1/2	0/3	1/3	1/1	—	—	—	—
	乳腺	嚢胞状拡張	—	—	—	—	1/2	0/2	1/2	0/0
		異形成、上皮	—	—	—	—	0/2	0/2	1/2	0/0
乳腺嚢胞		—	—	—	—	1/2	0/2	0/2	0/0	

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

<表1-2>病理組織学的検査 [非腫瘍性病変]最終屠殺動物
- 1年間反復経口毒性試験群 -

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	125	1000	8000	0	125	1000	4000
	臓器	所見								
53週	肺	慢性炎症	1/18	4/17	0/17	2/19	3/18	0/18	1/18	0/20
	肝臓	好酸性/明細胞 変異肝細胞巢	12/18	10/17	16/17	18/19	3/18	3/18	4/18	6/20
		好塩基性変異肝細胞巢	3/18	4/17	6/17	↑14/19	3/18	4/18	↑9/18	↑10/20
		肝細胞肥大	0/18	0/17	0/17	↑6/19	0/18	0/18	0/18	↑11/20
		胆管増生	6/18	3/17	3/17	2/19	6/18	4/18	2/18	4/20
		慢性炎症	16/18	12/17	13/17	13/19	13/18	11/18	14/18	15/20
	腎臓	尿細管の色素沈着	5/18	4/16	11/17	↑17/19	2/18	1/18	0/18	5/20
		腎盂の結石	2/18	1/16	1/17	0/19	9/18	12/18	9/18	7/20
		尿細管の微細結石	3/18	5/16	4/17	7/19	10/18	11/18	10/18	13/20
		慢性腎症	8/18	6/16	8/17	10/19	4/18	4/18	3/18	5/20
	下垂体	過形成	7/18	0/1	0/0	3/19	6/18	4/18	3/18	5/20
	副腎	血管拡張/囊胞状変性	2/18	0/0	0/1	0/19	13/18	1/2	1/1	9/20
	心臓	心筋症、変性	7/18	0/0	0/0	6/19	4/18	0/0	0/0	3/20
	直腸	寄生虫感染	4/18	0/0	0/0	0/19	1/18	0/0	0/0	2/19
	精巣	萎縮	2/18	1/2	2/2	2/19	-	-	-	-
	前立腺	慢性活動性炎症	11/18	0/0	0/0	12/19	-	-	-	-
	子宮	拡張	-	-	-	-	5/18	2/3	5/5	4/20
	乳腺	囊胞状拡張	-	-	-	-	11/18	8/9	4/4	12/20
		過形成	-	-	-	-	6/18	2/9	0/4	5/20
		異形成、上皮	-	-	-	-	4/18	1/9	1/4	3/20
乳腺囊胞		-	-	-	-	5/18	4/9	0/4	3/20	
骨、胸骨	軟骨粘液性の 囊胞状変性	4/18	0/0	0/0	3/19	1/18	0/0	0/0	1/20	

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す

Fisher's exact test ↑: P <0.05, ↑↑: P <0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

<表1-3> 病理組織学的検査〔非腫瘍性病変〕全動物
 - 1年間反復経口毒性試験群 -

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	125	1000	8000	0	125	1000	4000
	臓器	所見								
全動物	肺	慢性炎症	1/20	5/20	1/20	2/20	3/20	0/20	1/20	0/20
	肝臓	好酸性/明細胞変異肝細胞巢	12/20	13/20	17/20	↑18/20	4/20	3/20	5/20	6/20
		好塩基性変異肝細胞巢	3/20	4/20	7/20	↑14/20	3/20	4/20	↑9/20	↑10/20
		肝細胞肥大	0/20	0/20	0/20	↑6/20	0/20	0/20	0/20	↑11/20
		胆管増生	6/20	3/20	3/20	2/20	6/20	4/20	2/20	4/20
		慢性炎症	16/20	13/20	14/20	14/20	14/20	11/20	14/20	15/20
		腎臓	尿細管の色素沈着	5/20	4/19	11/20	↑18/20	2/20	1/20	0/20
	嚢胞		1/20	0/19	1/20	1/20	3/20	1/20	0/20	0/20
	腎盂の結石		2/20	2/19	1/20	0/20	9/20	12/20	9/20	7/20
	尿細管の微細結石		5/20	7/19	6/20	7/20	11/20	12/20	11/20	13/20
	慢性腎症		9/20	7/19	8/20	10/20	4/20	4/20	3/20	5/20
	下垂体	過形成	7/20	1/4	0/3	3/20	6/20	4/9	4/5	5/20
	副腎	血管拡張/嚢胞状変性	2/20	0/3	0/4	0/20	13/20	1/4	2/3	9/20
	心臓	心筋症、変性	8/20	2/3	1/3	6/20	4/20	0/2	0/2	3/20
	直腸	寄生虫感染	4/20	0/3	1/3	0/20	1/20	0/1	0/2	2/19
	精巣	萎縮	2/20	1/5	2/5	2/20	-	-	-	-
	前立腺	慢性活動性炎症	12/20	0/3	1/3	13/20	-	-	-	-
	子宮	拡張	-	-	-	-	5/20	2/5	5/7	4/20
	乳腺	嚢胞状拡張	-	-	-	-	12/20	8/11	5/6	12/20
		過形成	-	-	-	-	6/20	2/11	0/6	5/20
異形成、上皮		-	-	-	-	4/20	1/11	2/6	3/20	
乳腺嚢胞		-	-	-	-	6/20	4/11	0/6	3/20	
骨(胸骨)	軟骨粘液性の嚢胞状変性	4/20	0/3	0/3	3/20	1/20	0/2	0/2	1/20	

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す

Fisher's exact test ↑: P < 0.05, ↑↑: P < 0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

(発癌性試験群)

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表2に示す。

肝臓；好酸性変異肝細胞巢が、雄の 8000 ppm および 1000 ppm 群で有意に増加し、好塩基性変異肝細胞巢が、高用量群(雄 8000 ppm, 雌 4000 ppm)の雌雄および 1000 ppm 群の雄で有意に増加した。更に、肝細胞肥大の有意な増加が、高用量の雌雄で認められた。胆管増生の発生数の有意な減少が 1000 ppm 群および 8000 ppm 群の雄に認められた。

腎臓；尿細管上皮細胞における色素沈着の発生増加が 8000 ppm 群の雄に認められた。

その他、肝臓の凝固壊死と空胞化、および慢性腎症の発生率に対照群に比べ統計学的有意差が認められたが、投与による一定した傾向は認められなかった(申請者註)。

その他の所見については、群間での発生率が同程度であり、投与量との関連性がないこと、あるいは発生頻度、程度が低いことから、投与との関連はないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

<表2-1> 病理組織学的検査[非腫瘍性病変]死亡/切迫屠殺
- 発癌性試験群 -

検査時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	125	1000	8000	0	125	1000	4000	
	臓器	所見									
死亡/切迫屠殺	肺	鬱血	10/17	7/16	8/20	6/21	6/26	6/29	10/33	4/30	
		肺胞、組織球	5/17	3/16	4/20	8/21	10/26	8/29	11/33	9/30	
		慢性炎症	0/17	0/16	1/20	1/21	0/26	0/29	0/33	0/30	
	肝臓	肝細胞肥大	1/17	1/16	1/20	2/21	2/26	3/29	7/33	19/30	
		好塩基性変異肝細胞巢	3/17	6/16	↑19/20	↑11/21	13/26	20/29	21/33	22/30	
		好酸性/明細胞変異肝細胞巢	4/17	8/16	↑13/20	8/21	9/26	9/29	9/33	11/30	
		胆管増生	8/17	6/16	3/20	3/21	8/26	8/29	5/33	3/30	
		嚢胞状変性	0/17	1/16	3/20	2/21	0/26	3/29	1/33	0/30	
		慢性炎症	2/17	2/16	3/20	5/21	5/26	7/29	5/33	5/30	
		空胞化	2/17	4/16	3/20	0/21	3/26	5/29	2/33	1/30	
		鬱血	9/17	8/16	5/20	5/21	5/26	6/29	9/33	1/30	
		髄外造血の亢進	0/17	0/16	0/20	1/21	6/26	2/29	4/33	5/30	
		凝固壊死	0/17	1/16	0/20	2/21	4/26	1/29	4/33	4/30	
		腎臓	尿細管の色素沈着	2/17	2/16	1/20	↑11/21	7/26	8/29	10/32	10/30
			腎盂の結石	3/17	4/16	1/20	5/21	19/26	26/29	25/32	23/30
	尿細管の微細な結石		4/17	2/16	7/20	4/21	18/26	17/29	23/32	20/30	
	慢性腎症		12/17	15/16	19/20	14/21	16/26	18/29	14/32	16/30	
	尿細管の過形成		0/17	0/16	0/20	0/21	0/26	1/29	1/32	0/30	
	脳	腹側面、圧迫	7/17	7/16	9/20	2/21	21/26	21/29	26/33	22/30	
	下垂体	過形成	2/17	2/16	3/20	6/21	1/26	2/29	1/33	2/30	
		嚢胞	0/17	1/16	1/20	0/21	1/26	0/29	0/33	2/30	
	副腎(皮質)	血管拡張/嚢胞状変性	3/17	2/16	3/20	2/21	24/26	25/29	33/33	25/30	
		空胞化	4/17	5/16	7/20	4/21	10/26	11/29	17/33	9/30	
		肥大	3/17	1/16	1/20	3/21	6/26	3/29	6/33	6/30	
		過形成	1/17	0/16	1/20	1/21	2/26	0/29	0/33	3/30	
	副腎(髄質)	過形成	0/17	2/16	2/20	0/21	1/26	3/29	2/33	2/30	
	甲状腺	C細胞過形成	0/17	0/16	2/20	0/21	3/26	6/29	3/33	3/30	
		濾胞性嚢胞	0/17	0/16	1/20	1/21	0/26	1/29	3/33	1/30	
	上皮小体	肥大	2/17	3/16	5/20	2/18	0/26	2/27	0/33	2/28	
	心臓	心筋症、変性	11/17	15/16	14/20	8/21	13/26	14/29	20/33	13/30	
脾臓	髄外造血の亢進	1/17	1/16	2/20	2/20	6/26	7/29	10/33	7/30		
	リンパ球減少	4/17	2/16	4/20	4/20	4/26	2/29	2/33	4/30		
前胃	棘細胞症	3/17	2/16	4/20	2/21	1/26	3/28	3/33	4/30		
	急性炎症	2/17	1/16	5/20	3/21	1/26	4/28	2/33	3/30		

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す

Fisher's exact test †: P < 0.05, ††: P < 0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

<表2-1> (続き) 病理組織学的検査 [非腫瘍性病変] 死亡/切迫屠殺
- 発癌性試験群 -

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	125	1000	8000	0	125	1000	4000
	臓器	所見								
死亡 / 切迫屠殺	脾臓	萎縮	1/17	3/16	0/20	0/21	3/26	2/28	2/33	0/30
	直腸	寄生虫感染	1/17	1/14	0/19	0/18	1/26	1/28	1/32	1/29
	リンパ節 (顎下)	リンパ球過形成	0/17	0/16	1/20	0/20	1/26	0/29	0/33	2/30
	胸腺	リンパ球減少	16/16	12/12	19/19	20/20	21/21	23/24	29/30	24/25
		過形成、上皮	0/16	0/12	0/19	0/20	1/21	1/24	2/30	0/25
	大動脈	中膜の鉍物質沈着	1/17	1/16	3/20	1/20	0/26	0/29	0/33	1/30
	眼球	角膜、鉍物質沈着	3/17	0/16	2/20	1/19	1/26	0/28	0/33	0/30
		角膜炎	0/17	0/16	4/20	0/19	1/26	0/28	0/33	0/30
		急性炎症	0/17	0/16	2/20	0/19	0/26	0/28	0/33	0/30
	ハーダー腺	過形成	4/17	0/16	2/20	3/20	1/26	0/29	0/33	0/30
	坐骨神経	変性	5/17	5/16	9/20	3/21	2/26	4/29	7/33	5/29
	精巣	萎縮	3/17	4/16	3/20	3/21	-	-	-	-
		鉍物質沈着	0/17	0/16	0/20	1/21	-	-	-	-
	前立腺	慢性活動性炎症	8/16	12/16	15/20	12/21	-	-	-	-
	精囊	萎縮/分泌減少	2/16	4/16	3/19	1/21	-	-	-	-
	凝固腺	慢性活動性炎症	1/16	0/16	3/20	1/21	-	-	-	-
	卵巣	嚢胞	-	-	-	-	5/25	1/29	1/33	3/30
		過形成、セルリ細胞	-	-	-	-	0/25	2/29	4/33	1/30
		過形成、間質細胞	-	-	-	-	0/25	1/29	2/33	2/30
	子宮	嚢胞性子宮内膜過形成	-	-	-	-	7/26	2/28	4/33	3/30
	乳腺	過形成	-	-	-	-	21/26	23/29	25/32	25/30
		乳腺嚢胞	-	-	-	-	2/26	7/29	5/32	3/30
		嚢胞状拡張	-	-	-	-	21/26	20/29	25/32	24/30
		異形性、上皮	-	-	-	-	6/26	7/29	7/32	10/30
	骨髄(胸骨)	骨髄増生	4/17	-	5/20	1/20	6/25	9/29	7/33	6/30
	骨(胸骨)	軟骨粘液性の変性	8/17	9/16	12/20	12/21	10/25	12/29	11/33	12/30
	骨髄(大腿骨)	骨髄増生	4/17	0/16	5/20	1/20	6/25	9/29	7/33	6/30
	皮膚	潰瘍性足皮膚炎	1/4	2/9	0/12	1/7	0/3	2/7	2/5	0/6
		慢性活動性炎症	2/4	5/9	10/12	5/7	1/3	3/7	2/5	1/6
		潰瘍	0/4	1/9	2/12	1/7	0/3	2/7	2/5	2/6
尾、上皮嚢胞		1/4	1/9	7/12	3/7	0/3	0/7	0/5	0/6	

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す

Fisher's exact testで有意差なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

<表2-2>病理組織学的検査〔非腫瘍性病変〕最終屠殺動物
- 発癌性試験群 -

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	125	1000	8000	0	125	1000	4000
	臓器	所見								
105週	肺	鬱血	1/33	0/34	0/30	0/29	0/24	0/21	0/17	0/20
		肺胞、組織球	10/33	11/34	9/30	10/29	7/24	8/21	7/17	7/20
		慢性炎症	7/33	2/34	2/30	2/29	3/24	1/21	0/17	2/20
	肝臓	肝細胞肥大	7/33	5/34	6/30	↑ 20/29	4/24	4/21	6/17	↑ 11/20
		好塩基性変異肝細胞巢	17/33	18/34	25/30	27/29	15/24	16/21	15/17	20/20
		好酸性/明細胞変異肝細胞巢	19/33	24/34	28/30	27/29	10/24	11/21	13/17	16/20
		胆管増生	22/33	25/34	15/30	6/29	7/24	7/21	5/17	7/20
		嚢胞状変性	7/33	6/34	10/30	12/29	0/24	0/21	0/17	1/20
		慢性炎症	12/33	12/34	4/30	6/29	9/24	4/21	2/17	7/20
		空胞化	0/33	↑ 5/34	0/30	0/29	1/24	2/21	1/17	0/20
		鬱血	0/33	1/34	1/30	0/29	0/24	1/21	0/17	0/20
		髄外造血の亢進	0/33	2/34	1/30	1/29	3/24	1/21	0/17	0/20
		凝固壊死	5/33	2/34	0/30	4/29	4/24	3/21	0/17	2/20
		腎臓	尿細管の色素沈着	7/33	4/34	2/30	11/29	16/24	17/21	16/17
	腎盂の結石		10/33	8/34	5/30	5/29	23/24	19/21	14/17	16/20
	尿細管の微細な結石		12/33	19/34	10/30	12/29	15/24	18/21	11/17	19/20
	慢性腎症		31/33	30/34	30/30	26/29	18/24	13/21	8/17	16/20
	尿細管の過形成		8/33	3/34	6/30	3/29	6/24	5/21	2/17	2/20
	脳	腹側面、圧迫	1/33	2/34	1/1	3/29	12/24	8/21	6/17	9/20
	下垂体	過形成	14/33	0/8	1/11	8/29	2/24	1/18	1/13	1/20
		嚢胞	5/33	0/8	2/11	3/29	2/24	1/18	0/13	0/20
	副腎(皮質)	血管拡張/嚢胞状変性	8/33	1/5	3/5	5/29	24/24	12/12	14/14	18/20
		空胞化	16/33	2/5	4/5	12/29	9/24	7/12	8/14	7/20
		肥大	13/33	2/5	0/5	9/29	7/24	3/12	4/14	5/20
		過形成	3/33	0/5	0/5	2/29	3/24	0/12	0/14	3/20
	副腎(髄質)	過形成	6/33	0/3	1/4	4/29	0/24	2/11	1/10	1/20
	甲状腺	C細胞過形成	6/33	0/1	0/1	6/29	7/24	0/1	0/0	4/20
		濾胞性嚢胞	6/33	0/1	0/1	5/29	0/24	0/1	0/0	2/20
	心臓	心筋症、変性	33/33	0/0	0/0	24/29	22/24	0/0	0/0	18/20
	脾臓	髄外造血の亢進	0/33	1/1	0/1	1/29	4/24	0/0	0/0	3/20
リンパ球減少		0/33	0/1	0/1	0/29	0/24	0/0	0/0	1/20	
前胃	棘細胞症	2/33	0/0	0/0	0/29	0/24	0/0	0/0	0/20	
	急性炎症	2/33	0/0	0/0	0/29	0/24	0/0	0/0	1/20	

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す

Fisher's exact test †: P < 0.05, ††: P < 0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

<表2-2> (続き) 病理組織学的検査 [非腫瘍性病変] 最終屠殺動物
- 発癌性試験群 -

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	125	1000	8000	0	125	1000	4000
	臓器	所見								
105週	脾臓	萎縮	6/33	0/1	0/0	4/29	3/24	0/0	0/2	7/20
	直腸	寄生虫感染	5/33	0/0	0/0	4/29	3/24	0/0	0/0	1/20
	リンパ節 (顎下)	リンパ球過形成	1/33	0/0	0/0	0/29	4/24	0/0	0/0	0/19
	胸腺	リンパ球減少	28/28	0/0	0/0	25/26	19/19	0/0	0/0	20/20
	ハーゲ腺	過形成	4/33	0/0	0/0	5/29	0/24	0/0	0/0	0/20
	坐骨神経	変性	18/33	0/0	0/0	25/29	12/24	0/0	0/0	6/20
	精巣	萎縮	5/33	3/4	1/3	7/29	-	-	-	-
		鉍物質沈着	6/33	0/4	2/3	7/29	-	-	-	-
	前立腺	慢性活動性炎症	20/33	1/1	1/1	19/29	-	-	-	-
	精囊	萎縮/分泌減少	3/33	4/4	5/6	6/29	-	-	-	-
	卵巢	嚢胞	-	-	-	-	5/24	3/3	4/5	1/20
		過形成、セルリ細胞	-	-	-	-	4/24	0/3	0/5	4/20
		過形成、間質細胞	-	-	-	-	4/24	0/3	0/5	4/20
	子宮	嚢胞状子宮内膜過形成	-	-	-	-	4/24	4/5	0/1	3/20
		過形成	-	-	-	-	21/24	4/13	1/13	17/20
	乳腺	乳腺嚢胞	-	-	-	-	7/24	5/13	1/13	1/20
		嚢胞状拡張	-	-	-	-	20/24	5/13	1/13	17/20
		異形性、上皮	-	-	-	-	15/24	7/13	1/13	14/20
		骨髄 (胸骨)	骨髄増生	6/33	0/0	0/0	5/29	9/24	0/0	0/0
	骨 (胸骨)	軟骨粘液性の変性	19/33	0/0	0/0	12/29	9/24	0/0	0/0	4/20
骨髄 (大腿骨)	骨髄増生	5/33	0/0	0/0	5/29	9/24	0/0	0/0	3/20	
皮膚	潰瘍性足皮膚炎	5/26	7/15	1/20	3/12	0/5	0/3	1/3	0/2	
	慢性活動性炎症	21/26	8/15	14/20	8/12	4/5	2/3	3/3	1/2	
	潰瘍	5/26	3/15	6/20	5/12	1/5	2/3	1/3	0/2	
	尾、上皮嚢胞	9/26	3/15	7/20	5/12	1/5	0/3	2/3	0/2	

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す

Fisher's exact testで有意差なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

<表2-3> 病理組織学的検査 [非腫瘍性病変] 全動物 - 発癌性試験群 -

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	125	1000	8000	0	125	1000	4000
	臓器	所見								
全動物	肺	鬱血	11/50	7/50	8/50	6/50	6/50	6/50	10/50	4/50
		肺胞、組織球	15/50	14/50	13/50	18/50	17/50	16/50	18/50	16/50
		慢性炎症	7/50	2/50	3/50	3/50	3/50	1/50	0/50	2/50
	肝臓	肝細胞肥大	8/50	6/50	7/50	↑22/50	6/50	7/50	13/50	↑20/50
		好塩基性変異肝細胞巣	20/50	24/50	↑44/50	↑38/50	28/50	36/50	36/50	↑42/50
		好酸性/明細胞変異肝細胞巣	23/50	32/50	↑41/50	↑35/50	19/50	20/50	22/50	27/50
		胆管増生	30/50	31/50	↓18/50	↓9/50	15/50	15/50	10/50	10/50
		嚢胞状変性	7/50	7/50	13/50	14/50	0/50	3/50	1/50	1/50
		慢性炎症	14/50	14/50	7/50	11/50	14/50	11/50	7/50	12/50
		空胞化	2/50	↑9/50	3/50	0/50	4/50	7/50	3/50	1/50
		鬱血	9/50	9/50	6/50	5/50	5/50	7/50	9/50	1/50
		髄外造血の亢進	0/50	2/50	1/50	2/50	9/50	3/50	4/50	5/50
		凝固壊死	5/50	3/50	10/50	6/50	8/50	4/50	4/50	6/50
		腎臓	尿細管の色素沈着	9/50	6/50	3/50	↑22/50	23/50	25/50	26/49
	腎盂の結石		13/50	12/50	6/50	10/50	42/50	45/50	39/49	39/50
	尿細管の微細な結石		16/50	21/50	17/50	16/50	33/50	35/50	34/49	39/50
	慢性腎症		43/50	45/50	↑49/50	40/50	34/50	31/50	↓22/49	32/50
	尿細管の過形成		8/50	3/50	6/50	3/50	6/50	6/50	3/50	2/50
	脳	腹側面、圧迫	8/50	9/18	10/21	5/50	33/50	29/37	32/39	31/50
	下垂体	過形成	16/50	2/24	4/31	14/50	3/50	3/47	2/38	3/50
		嚢胞	5/50	1/15	3/31	3/50	3/50	1/47	0/38	2/50
	副腎 (皮質)	血管拡張/嚢胞状変性	11/50	3/21	6/25	7/50	48/50	37/41	47/47	43/50
		空胞化	20/50	7/21	11/25	16/50	19/50	18/41	25/47	16/50
		肥大	16/50	3/21	1/25	12/50	13/50	6/41	10/47	11/50
	副腎 (髄質)	過形成	4/50	0/21	1/25	3/50	5/50	0/41	0/47	6/50
		過形成	6/50	2/19	3/24	4/50	1/50	5/40	3/43	3/50
	甲状腺	C細胞過形成	6/50	0/17	2/21	6/50	10/50	6/30	3/33	7/50
濾胞性嚢胞		6/50	0/17	1/21	6/50	0/50	1/30	3/33	3/50	
上皮小体	肥大	6/49	3/16	5/20	4/46	0/49	2/27	0/33	4/47	
心臓	心筋症、変性	44/50	15/16	14/20	32/50	35/50	14/29	20/33	31/50	
脾臓	髄外造血の亢進	1/50	2/17	2/21	3/49	10/50	7/29	10/33	10/50	
	リンパ球減少	4/50	2/17	4/21	4/49	4/50	2/29	2/33	5/50	
前胃	棘細胞症	5/50	2/16	4/20	2/50	1/50	3/28	3/33	4/50	
	急性炎症	4/50	1/16	5/20	3/50	1/50	4/28	2/33	4/50	
膵臓	萎縮	7/50	3/17	0/20	4/50	6/50	2/28	2/35	7/50	
直腸	寄生虫感染	6/50	1/14	0/19	4/47	4/50	1/28	1/32	2/49	

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す

Fisher's exact test ↑↓:p<0.05 ↑↓:p<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

<表2-3> (続き)病理組織学的検査 [非腫瘍性病変] 全動物

- 発癌性試験群 -

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	125	1000	8000	0	125	1000	4000
	臓器	所見								
全動物	リンパ節 (顎下)	リンパ球過形成	1/50	0/16	1/20	0/49	5/50	0/29	0/33	2/49
	胸腺	リンパ球減少	44/44	12/12	19/19	45/46	40/40	23/24	29/30	44/45
		過形成、上皮	0/44	0/12	0/19	1/46	9/40	1/24	2/30	10/45
	ハート腺	過形成	8/50	0/16	2/20	8/49	1/50	0/29	0/33	0/50
	坐骨神経	変性	23/50	5/16	9/20	28/50	14/50	4/29	7/33	11/49
	精巣	萎縮	8/50	7/20	4/23	10/50	-	-	-	-
		鉍物質沈着	6/50	0/20	2/23	8/50	-	-	-	-
	前立腺	慢性活動性炎症	28/49	13/17	16/21	31/50	-	-	-	-
	精囊	萎縮/分泌減少	5/49	8/20	8/25	7/50	-	-	-	-
	凝固腺	慢性活動性炎症	1/49	0/16	3/20	1/50	-	-	-	-
	卵巢	嚢胞	-	-	-	-	10/49	4/32	5/38	4/50
		過形成、セルリ細胞	-	-	-	-	4/49	2/32	4/38	5/50
		過形成、間質細胞	-	-	-	-	4/49	1/32	2/38	6/50
	子宮	嚢胞状子宮内膜過形成	-	-	-	-	11/50	6/33	4/34	6/50
	乳腺	過形成	-	-	-	-	42/50	27/42	26/45	42/50
		乳腺嚢胞	-	-	-	-	9/50	12/42	6/45	4/50
		嚢胞状拡張	-	-	-	-	41/50	25/42	26/45	41/50
		異形成、上皮	-	-	-	-	21/50	14/42	8/45	24/50
	骨髓 (胸骨)	骨髓増生	10/50	0/16	5/20	6/49	15/49	9/29	7/33	9/50
	骨 (胸骨)	軟骨粘液性の変性	27/50	9/16	12/20	24/50	19/49	12/29	11/33	16/50
	骨髓 (大腿骨)	骨髓増生	9/50	0/16	5/20	6/49	15/49	9/29	7/33	9/50
	皮膚	潰瘍性足皮膚炎	6/30	9/24	1/32	4/19	0/8	2/10	3/8	0/8
		慢性活動性炎症	23/30	13/24	24/32	13/19	5/8	5/10	5/8	2/8
		潰瘍	5/30	4/24	8/32	6/19	1/8	4/10	3/8	2/8
		尾、上皮嚢胞	10/30	4/24	14/32	8/19	1/8	0/10	2/8	0/8

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す

Fisher's exact testで有意差なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

[腫瘍性病変]

(1年間反復経口毒性試験群)

認められた全ての腫瘍性病変を表3に、総腫瘍数および担腫瘍動物数のまとめを表4にそれぞれ示す。

下垂体の腺腫、乳腺の腺癌と線維腺腫、甲状腺の濾胞細胞腺腫、脳・脊髄における上皮細胞腫、膣の間質性肉腫および組織球肉腫が投与量に関連なく散見された。

担腫瘍動物数は各群それぞれ雄が3/20、1/20、0/20、3/20例で、雌が6/20、3/20、0/20、2/20であった。雌雄とも腫瘍発生率に投与による増加は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

<表3-1> 病理組織学的検査 [腫瘍性病変] 死亡/切迫屠殺動物

－ 1年間反復経口毒性試験群 －

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	125	1000	8000	0	125	1000	4000
	臓器	所見								
死亡 / 切迫屠殺	脳	上皮細胞腫 (M)						1/2		
	乳腺	腺癌 (M)	—	—	—	—	1/2	1/2		
	血液	組織球肉腫 (M)						1/1		

表中の分数は病変発生数/検査動物数を、(B) は良性腫瘍、(M) は悪性腫瘍を示す、空欄は所見なしを示す

<表3-2> 病理組織学的検査 [腫瘍性病変] 最終屠殺動物

－ 1年間反復経口毒性試験群 －

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	125	1000	8000	0	125	1000	4000
	臓器	所見								
52週	下垂体	腺腫 (B)	3/18	1/1		2/19	2/18	1/7		2/20
	甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)				1/19				
	腫	間質性肉腫 (M)	—	—	—	—	1/18			
	乳腺	腺癌 (M)	—	—	—	—	1/18			
		線維腺腫 (B)	—	—	—	—				1/20
	頭蓋	神経線維肉腫 (M)					1/1			

表中の分数は病変発生数/検査動物数を、(B) は良性腫瘍、(M) は悪性腫瘍を示す、空欄は所見なしを示す
Fisher's exact test で有意差なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

<表3-3>病理組織学的検査 [腫瘍性病変] 全動物

- 1年間反復経口毒性試験群 -

検査時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	125	1000	8000	0	125	1000	4000	
	臓器	所見									
全動物	脳	上皮細胞腫 (M)						1/3			
	下垂体	腺腫 (B)	3/20	1/4		2/20	2/20	1/9		2/20	
	甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)				1/20					
	膵	間質性肉腫 (M)	-	-	-	-	1/20				
	乳腺	腺癌 (M)	-	-	-	-	2/20	1/11			
		線維腺腫 (B)	-	-	-	-				1/20	
	頭蓋	神経線維肉腫 (M)					1/1				
	血液	組織球肉腫 (M)						1/1			

表中の分数は病変発生数/検査動物数を、(B) は良性腫瘍、(M) は悪性腫瘍を示す、空欄は所見なしを示す
Fisher's exact testで有意差なし

<表4> 病理組織学的検査 腫瘍発生数および担腫瘍動物数

- 1年間反復経口毒性試験群 -

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	125	1000	8000	0	125	1000	4000
合計	検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20
	腫瘍数	(B)	3	1	0	3	2	1	0	3
		(M)	0	0	0	0	4	3	0	0
	腫瘍総数		3	1	0	3	6	4	0	3
	担腫瘍動物数 [§]	(B)	3	1	0	3	2	1	0	2
		(M)	0	0	0	0	4	2	0	0
	担腫瘍動物数 [§]		3	1	0	3	6	3	0	2

§ Fisher's exact test で有意差なし

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈ラット・1年間反復経口/発癌性〉

(発癌性試験群)

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表5に、総腫瘍数および担腫瘍動物数のまとめを表6にそれぞれ示す。

肝細胞腺腫の雄の発生数において、対照群が0/50例に対し、1000 ppm群が1/50例 (2%)、8000 ppm群が6/50 (12%) と8000 ppm群で有意に増加した。肝細胞癌においても対照群の1/50例 (5%) に対し、1000 ppm群で5/50例 (10%)、8000 ppm群で7/50例 (14%) と同様に8000 ppm群で有意な増加を示した。雄の8000 ppm群においては、肝細胞肥大および変異肝細胞巣の有意な増加を伴っていることから、肝腫瘍発生増加は検体投与によるものと考えられる。雄の1000 ppm群においては肝腫瘍の発生率に有意差はなく、また、125 ppm群には肝腫瘍の発生は認められなかった。雌においては、4000 ppm群の肝腫瘍発生率は対照群と概ね同等であり、125および1000 ppm群では1例も観察されなかった。

雄の8000 ppm群において、組織球肉腫が有意に増加した [対照群: 0/50、8000 ppm: 5/50 (10%)]。しかし、組織球肉腫はCovance Laboratories Inc.の背景データ [0~5/68 (7.4%)]が示すように、比較的発生率が低いながら、試験毎の発生率が大きく変動することから、明らかな投与による影響とすることはできないと判断される。

その他、甲状腺のC細胞腺腫の有意な減少が、4000 ppmの雌で認められた。この自然発生腫瘍の減少と検体投与の関連は不明である(申請者註)。

その他の腫瘍は、群間において発生率に差はなく、投与量との相関も認められないことからすべて偶発的なもので、検体投与とは関連のないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

<表5-1> 病理組織学的検査 [腫瘍性病変] 死亡/切迫屠殺動物

- 発癌性試験群 -

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	125	1000	8000	0	125	1000	4000
	臓器	所見								
死亡/切迫屠殺	肝臓	肝細胞腺癌 (M)			1/20	3/21				
		肝細胞腺腫 (B)					1/26			1/30
	脳	乏突起膠細胞腫 (M)				1/21				
		星状膠細胞腫 (M)			1/20					
	下垂体	腺腫 (B)	8/17	8/16	11/20	3/21	22/26	26/29	26/32	21/30
		腺癌 (M)					3/26		3/32	3/30
	副腎 (皮質)	腺腫 (B)						2/33	1/30	
	副腎 (髄質)	悪性褐色細胞腫 (M)								1/30
		褐色細胞腫 (B)		1/16	3/20		1/26	1/29	2/33	
	甲状腺	C細胞癌 (M)				1/21				
		C細胞腺腫 (B)	1/17	3/16			5/26		3/33	2/30
		濾胞上皮細胞癌 (M)		1/16	1/20				1/33	1/30
		濾胞上皮細胞腺腫 (B)	1/17			1/21				1/30
	心臓	中皮腫 (M)				2/8				
	脾臓	血管肉腫 (M)			1/20	1/20				
	前胃	線維肉腫 (M)								1/30
	腺胃	平滑筋肉腫 (M)			1/20					1/30
	膵臓	ラ氏島腺癌 (M)	2/17	1/16				1/28		1/30
		ラ氏島腺腫 (B)			1/20					
		腺房細胞腺腫 (B)			1/20					
盲腸	平滑筋肉腫 (M)				1/12			1/25		
	腺腫 (B)								1/28	

表中の分数は病変発生数/検査動物数を、(B) は良性腫瘍、(M) は悪性腫瘍を示す、空欄は所見なしを示す Fisher's exact test で有意差なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

<表5-1> (続き)病理組織学的検査 [腫瘍性病変] 死亡/切迫屠殺動物

- 発癌性試験群 -

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	125	1000	8000	0	125	1000	4000
	臓器	所見								
死亡/切迫屠殺	胸腺	胸腺腫 (M)		1/12						
	視神経	神経線維肉腫 (M)			1/20					
	精巣	間細胞腫 (B)			1/20		-	-	-	-
	子宮	間質ポリープ (B)	-	-	-	-	1/26			
	子宮 (頸部)	間質性肉腫 (M)	-	-	-	-		1/29		
	膣	間質性肉腫 (M)	-	-	-	-		1/27	1/33	1/30
	膀胱	移行上皮癌 (M)	1/17							
	乳腺	腺癌 (M)	-	-	-	-	13/26	7/29	11/32	13/30
		線維腺腫 (B)	-	-	-	-	3/26	10/29	10/32	8/30
	血液	組織球肉腫 (M)		1/16		4/21			1/33	
		悪性線維性組織球腫 (M)				1/21				
	皮膚	線維肉腫 (M)	1/4		2/12					1/6
		基底細胞癌 (M)				1/7				
		扁平上皮癌 (M)		1/9	1/12					
		角化棘細胞腫 (B)		2/9						
		毛包上皮腫 (B)				1/7				
		扁平上皮乳頭腫 (B)		1/9	1/12	1/7				
	胸腔	脂肪肉腫 (M)						1/1		
		血管肉腫 (M)				1/1				
	皮下組織	線維肉腫 (M)			2/2			1/1	1/2	1/2
		粘液肉腫 (M)				1/1			1/2	
		肉腫、NOS (M)					1/1			
乳腺 (雄)	腺癌 (M)				1/3					

表中の分数は病変発生数/検査動物数を、(B) は良性腫瘍、(M) は悪性腫瘍を示す、空欄は所見なしを示す
Fisher's exact test で有意差なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

<表5-2> 病理組織学的検査 [腫瘍性病変] 最終屠殺動物

— 発癌性試験群 —

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	125	1000	8000	0	125	1000	4000
	臓器	所見								
1 0 5 週	肺	気管支上皮/肺胞 腺腫 (B)				1/29				
	肝臓	肝細胞腺癌 (M)	1/33		4/30	4/29				
		肝胆管腺腫 (B)				2/29				
		肝細胞腺腫 (B)			1/30	↑ 6/29				1/20
	腎臓	脂肪腫 (M)		2/34				1/21		1/20
	脳	乏突起膠細胞腫 (M)					1/24			
		星状膠細胞腫 (M)	1/33			1/29				
		顆粒細胞腫 (B)								1/20
	下垂体	腺腫 (B)	8/33	7/8	10/11	14/29	17/24	14/18	12/13	14/20
		腺癌 (M)		1/8			5/24	3/18		4/20
	副腎 (皮質)	腺腫 (B)					1/24			
	副腎 (髄質)	悪性褐色細胞腫 (M)		2/3	1/4	2/29				
		褐色細胞腫 (B)	4/33			1/29	1/24	1/11	1/10	
		甲状腺	C細胞癌 (M)	1/33		1/1		1/24	1/1	
	C細胞腺腫 (B)		2/33	1/1		2/29	4/24			
	濾胞上皮細胞腺腫 (B)		1/33			1/29				1/20
	脾臓	血管肉腫 (M)			1/1					
		血管腫 (B)				1/29				
	膵臓	ラ氏島腺癌 (M)	1/33	1/1			1/24		2/2	
		ラ氏島腺腫 (B)	2/33							
顎下腺	悪性神経鞘腫 (M)							1/1		
胸腺	胸腺腫 (M)				1/26					

表中の分数は病変発生数/検査動物数を、(B) は良性腫瘍、(M) は悪性腫瘍を示す、空欄は所見なしを示す
Fisher's exact test ↑: P < 0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

<表5-2> (続き) 病理組織学的検査 [腫瘍性病変] 最終屠殺動物

－ 発癌性試験群

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	125	1000	8000	0	125	1000	4000
	臓器	所見								
105週	精巣	間細胞腫 (B)	2/33	1/4	1/3	2/29	—	—	—	—
	卵巣	顆粒膜/莢膜細胞腫 (B)	—	—	—	—				1/20
	子宮	間質ポリープ (B)	—	—	—	—	1/24	2/5		2/20
	子宮 (頸部)	間質肉腫 (M)	—	—	—	—		1/1		
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	1/24			
	膣	間質肉腫 (M)	—	—	—	—	1/24			
	乳腺	腺癌 (M)	—	—	—	—	15/24	8/13	7/13	8/20
		線維腫 (B)	—	—	—	—	1/24			1/20
		線維腺腫 (B)	—	—	—	—	12/24	6/13	8/13	7/20
	血液	組織球肉腫 (M)			1/30	1/29		1/21		
	皮膚	線維肉腫 (M)	1/26	1/15						
		基底細胞癌 (M)	1/26					1/3		
		扁平上皮癌 (M)					1/5			
		角化棘細胞腫 (B)	3/26	2/15	4/20	2/12				
		皮脂腺腺腫 (B)	1/26							
		基底細胞腫 (B)	1/26							
		扁平上皮乳頭腫 (B)	1/26		1/20		1/5			
		線維腫 (B)		2/15	2/20					
	血管腫 (B)		1/15							
皮下組織	脂肪腫 (B)	1/1		2/2						
腹腔	癌腫、未分化 (B)		1/1							
陰核腺	腺癌 (M)	—	—	—	—		1/2			

表中の分数は病変発生数/検査動物数を、(B) は良性腫瘍、(M) は悪性腫瘍を示す、空欄は所見なしを示す
Fisher's exact test 介: P < 0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

<表5-3> 病理組織学的検査 腫瘍性病変 全動物

- 発癌性試験群 -

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	125	1000	8000	0	125	1000	4000
	臓器	所見								
全動物	肺	気管支上皮/肺胞腺腫 (B)				1/50				
		肝臓	肝細胞腺癌 (M)	1/50		5/50	17/50			
	肝胆管腺腫 (B)					2/50				
	肝細胞腺腫 (B)				1/50	† 6/50	1/50			2/50
	腎臓	脂肪腫 (B)		2/50				1/50		1/50
	脳	希突起膠細胞腫 (M)				1/50	1/50			
		星状膠細胞腫 (M)	1/50		1/21	1/50				
		顆粒細胞腫 (B)								1/50
	下垂体	腺腫 (B)	16/50	15/24	21/31	17/50	39/50	40/47	38/45	35/50
		腺癌 (M)		1/24			8/50	3/47	3/45	7/50
	副腎 (皮質)	腺腫 (B)					1/50		2/47	1/50
	副腎 (髄質)	悪性褐色細胞腫 (M)		2/19	1/24	2/50				1/50
		褐色細胞腫 (B)	4/50	1/19	3/24	1/50	2/50	2/40	3/43	
	甲状腺	C細胞癌 (M)	1/50		1/21	1/50	1/50	1/30		
		C細胞腺腫 (B)	3/50	4/17		2/50	9/50		3/33	↓2/50
		濾胞上皮細胞癌 (M)		1/17	1/21				1/33	1/50
		濾胞上皮細胞腺腫 (B)	2/50			2/50				2/50
	心臓	中皮腫 (M)				2/50				
	脾臓	血管肉腫 (M)			2/21	1/49				
		血管腫 (B)				1/49				
	前胃	線維肉腫 (M)								1/50
	腺胃	平滑筋肉腫 (M)			1/21					1/50
	膵臓	ラ氏島腺癌 (M)	3/50	2/17			1/50	1/28	2/35	1/50
		ラ氏島腺腫 (B)	2/50		1/20					
		腺房細胞腺腫 (B)			1/20					

表中の分数は病変発生数/検査動物数を、(B) は良性腫瘍、(M) は悪性腫瘍を示す、空欄は所見なしを示す

Fisher's exact test†: p<0.05

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

<表5-3> (続き)病理組織学的検査 [腫瘍性病変] 全動物

- 発癌性試験群 -

検査時期	性別		雄				雌					
	臓器	所見	投与量 (ppm)		0	125	1000	8000	0	125	1000	4000
全動物	盲腸	平滑筋肉腫 (M)				1/41					1/25	
		腺腫 (B)										1/48
	顎下腺	悪性神経鞘腫 (M)								1/34		
	胸腺	胸腺腫 (M)		1/12		1/46						
	視神経	神経線維肉腫 (M)			1/20							
	精巣	間細胞腫 (B)	2/50	1/20	2/23	2/50	-	-	-	-	-	-
	卵巢	顆粒膜/莢膜細胞腫 (B)	-	-	-	-						1/50
	子宮	間質ポリープ (B)	-	-	-	-	2/50	2/33				2/50
	子宮 (頸部)	間質肉腫 (M)	-	-	-	-		2/30				
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	1/50					
	膣	間質肉腫 (M)	-	-	-	-	1/50	1/28	1/33			1/50
	膀胱	移行上皮癌 (M)	1/50									
	乳腺	腺癌 (M)	-	-	-	-	28/50	15/42	18/45	21/50		
		線維腫 (B)	-	-	-	-	1/50					1/50
		線維腺腫 (B)	-	-	-	-	15/50	16/42	18/45	15/50		
	血液	組織球肉腫 (M)		1/50	1/50	15/50		1/50	1/50			
		悪性線維性組織球腫 (M)				1/50						
	皮膚	線維肉腫 (M)	2/30	1/24	2/32							1/8
		基底細胞癌 (M)	1/30			1/19		1/10				
		扁平上皮癌 (M)		1/24	1/32		1/8					
角化棘細胞腫 (B)		3/30	4/24	4/32	2/19						1/8	
毛包上皮腫 (B)					1/19							
皮脂腺腺腫 (B)		1/30										
基底細胞腫 (B)		1/30										
扁平上皮乳頭腫 (B)		1/30	1/24	2/32	1/19	1/8						
線維腫 (B)		2/24	2/32									
血管腫 (B)		1/24										

表中の分数は病変発生数/検査動物数を、(B) は良性腫瘍、(M) は悪性腫瘍を示す、空欄は所見なしを示す
Fisher's exact test ↑: p<0.05

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

<表5-3> (続き)病理組織学的検査 [腫瘍性病変] 全動物

- 発癌性試験群 -

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	125	1000	8000	0	125	1000	4000
	臓器	所見								
全動物	胸腔	脂肪肉腫 (M)						1/1		
		血管肉腫 (M)				1/1				
	皮下組織	線維肉腫 (M)			2/4			1/1	1/2	1/2
		粘液肉腫 (M)				1/1			1/2	
		肉腫、NOS (M)					1/1			
		脂肪腫 (B)	1/1		2/4					
	腹腔	癌腫、未分化 (M)		1/1						
	乳腺 (雄)	腺癌 (M)				1/3	-	-	-	-
	陰核腺	腺癌 (M)	-	-	-	-		1/2		

表中の分数は病変発生数/検査動物数を、(B) は良性腫瘍、(M) は悪性腫瘍を示す、空欄は所見なしを示す
Fisher's exact test で有意差なし

<表6> 病理組織学的検査 腫瘍発生数および担腫瘍動物数 - 発癌性試験群 -

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	125	1000	8000	0	125	1000	4000
合計	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
	腫瘍数	(B)	36	31	39	38	72	61	64	63
		(M)	10	11	19	27	42	28	30	38
	腫瘍総数		46	42	58	65	114	89	94	101
	担腫瘍動物数*	(B)	26	24	28	29	42	47	45	41
		(M)	9	11	15	↑22	30	25	23	28
	担腫瘍動物数*		32	30	36	↑42	50	49	46	46

* Fisher's exact test †:p<0.05 ‡:p<0.01

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

以上の結果から、フルアクリピリムをラットに52週間飼料混入投与したとき(1年間反復経口毒性試験群)の投与の影響として、高用量群(雄8000 ppm/雌4000 ppm)に摂餌量および体重の減少(雌雄)、軟便発生の増加(雄)、肝臓重量の増加および肝細胞の肥大と好塩基性変異肝細胞巢の増加(雌雄)、好酸性変異肝細胞巢の増加(雄)、更に尿管上皮細胞色素沈着の増加(雌雄)がみられた。1000 ppm投与群では、尿管上皮細胞における色素沈着の増加(雄)と好塩基性変異肝細胞巢の増加(雌)が高用量群と同様みられた。125 ppm群では、雌雄ともいずれの変化も認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ラット・1年間反復経口/発癌性>

104週間投与(発癌試験群)では、高用量群(雄8000 ppm/雌4000 ppm)において、摂餌量および体重の減少(雌雄)、軟便発生の増加(雄)、肝臓重量の増加(雄)、肝臓の腫瘍の増加(雄)、肝細胞肥大(雌雄)、変異肝細胞巣(好酸性および好塩基性)の増加(雌雄)、肝腫瘍(肝細胞腺腫および肝細胞癌)と組織球肉腫の増加(雄)が認められた。また、1000 ppm群の雄において、軟便発生の増加、肝重量の増加、肝腫瘍の増加および変異肝細胞巣(好酸性および好塩基性)の増加が認められた。1000 ppm群の雌においては、以上のような変化は認められなかった。

したがって、検体を104週間投与したときのNOAELは、雄が125 ppm(5.9 mg/kg/day)、雌が1000 ppm(61.7 mg/kg/day)と判断される。また、フルアクリピリムの1000 ppm(48.8 mg/kg/day)あるいは8000 ppm(400.5 mg/kg/day)の大量を104週間にわたり投与したとき、雄の自然発生腫瘍である肝腫瘍を有意に増加させることが示された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(マウス・発癌性)

3) 発癌性

マウスを用いた飼料混入投与による発癌性試験

(資料No.23)

試験実施機関: ClinTrials BioResearch(カナダ)

[GLP対応]

報告書作成年: 2000年

検体純度: %

試験動物: Swiss Crl:CD^R-1(ICR)BR マウス、一群雌雄各50匹、
開始時約6週齢 (個別飼育)

試験期間: 最低80週間 (1998年1月16日～1999年8月10日)

投与方法: 検体を、0、150、1000、7000 ppmの濃度で飼料に混入し、80週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を少なくとも毎日1回 (休日以外は2回) 観察した。週に1回、総合的な臨床症状観察 (触診を含む) を追加実施した。試験を通してみられた全ての所見 (腫瘍を含む) は投与群と対照群の間で等しく分布しており、従って偶発的と判断される。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	150	1000	7000
死亡率 (%)	雄	14	18	22	16
	雌	14	20	16	14

投与群における死亡率が対照群に比べ増加する傾向はみられなかった。

体重変化; 投与開始時および投与期間の最初の26週間は週1回、その後の52週までは2週間に1回、それ以降は1ヶ月に1回すべての動物の体重を測定した。

7000 ppm群の雄に投与に起因する体重の減少が認められた。試験期間中の対照群の群平均体重と比較すると、群平均体重は軽度に減少した(有意差あり)。試験終了時の値(下表)に有意差はなかった。試験期間中に、150 ppm群の雄に体重の有意な増加が見られたが、偶発的であり生物学的に重要ではないと考えられる。

投与2週間目の体重

投与量 (ppm)		0	150	1000	7000
平均体重 (g)	雄	31.40	31.16 (99)	31.10 (99)	↓30.20 (96)
	雌	23.62	23.71 (100)	24.25 (103)	↑24.71 (105)

投与80週目の体重 (試験終了時)

投与量 (ppm)		0	150	1000	7000
平均体重 (g)	雄	38.45	↑40.67 (105)	39.35 (102)	38.67 (101)
	雌	34.74	34.40 (99)	35.91 (103)	33.91 (98)

多重比較法 ↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01

括弧内の数値は対照群に対する変動率%

摂餌量および摂餌効率; 投与期間の最初の26週間は週1回、その後は52週までは2週間に1回、それ以降は1ヶ月に1回すべての動物の摂餌量を測定し、摂餌効率を計算した。

試験期間中を通して、摂餌量および摂餌効率に投与の影響と考えられる変化は認められなかった。摂餌量に偶発的に統計学的に有意な差が認められたが、科学的な根拠はないものと考えられる。

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)		150	1000	7000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	20	150	1060
	雌	30	190	1320

血液学的検査; 試験期間中は、非麻酔下で動物の尾静脈から採血し、また投与終了時には、イソフルレン麻酔下の動物の腹大動脈より採血し、百分比のための血液塗抹を作製した。52週と78週に白血球数の計測を行ったが、老齢動物にみられる範囲での変化はあったが、投与による影響は認められなかった。

臓器重量; 投与終了時の全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、脳

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		150	1000	7000	150	1000	7000
最終体重*		↑104					
肝臓 [§]	重量	↑115	113	↑136			↑107
	対体重比		↑111	↑142			↑115
副腎 [§]	重量						
	対体重比			↓8			
脳*	重量			↓96		↓96	↓94
	対体重比	↓95					

* 体重、脳 Dunnett-Test ↑↓: p < 0.05, ↑↓: p < 0.01

§ 肝臓、副腎 DUNN-Test ↑↓: p < 0.05, ↑↓: p < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率%

対照群と比較して 7000 ppm 群の雌雄と 1000 ppm 群の雄の肝重量および/もしくは対体重比に有意な増加が認められた。

150 ppm 群の肝重量に有意な増加がみられたが、臓器重量の増加の程度が軽度なことと、組織学検査で変化が認められなかったことから、投与による毒性ではないものと考えられる。

雄の7000 ppm群における副腎の対体重比および脳重量の有意な減少、雌の1000および7000 ppmにおける脳重量の有意な減少は、病理組織検査で変化が認められなかったことから、自然発生的な変化と考えられる。

また、雄の150 ppm群における脳の対体重比の有意な減少は、体重の増加に起因するものであり、投与の影響ではないものと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 マウス・発癌性 〉

肉眼病理検査; 途中死亡、切迫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。

以下に統計学的有意差の認められた病変および比較的高頻度に見られた病変を表に示す。

7000 ppm 群の雌雄に盲腸の暗色領域、十二指腸、空腸の粘膜・壁の膨隆・肥厚、肝臓の小葉に結節・腫瘤の増加が確認された。盲腸の暗色領域は、1000 ppm 群でも有意に増加した。これらの肉眼的病変の毒性学的、発癌性の重要性は、本報告書の組織所見に関連する欄で考察する。

対照群と投与群の途中死亡動物および死亡動物の肉眼病変は、本系統、本週齢のマウスの剖検時に頻繁にみられる典型的な病変であった。

これらの肉眼変化は、フルアクリピリムを投与した群と投与しなかったとの差がなかったことから、自然発生的に生じたものと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(マウス・発癌性)

<病理肉眼所見>

雄 投与量 (ppm)		死亡・切迫屠殺				計画屠殺			
		0	150	1000	7000	0	150	1000	7000
臓器	検査動物数 所見	7	9	10	7	43	41	39	42
盲腸	暗領域		2 (22)	1 (10)	4 (8)	1 (2)	1 (2)	↑ 7 (18)	↑ 21 (50)
十二指腸	隆起領域					1 (2)	1 (2)		5 (12)
	腫瘤								4 (10)
	肥厚			1 (10)	1 (14)		1 (2)		↑ 5 (12)
空腸	隆起領域	1 (14)							2 (6)
	腫瘤								3 (7)
	肥厚								2 (6)
眼	白濁		1 (11)	1 (10)	2 (29)	4 (9)	2 (5)	3 (8)	9 (21)
ハダ腺	暗色巢					6 (14)	5 (12)	4 (10)	6 (14)
下顎リンパ節	腫大	1 (14)	1 (11)	2 (20)		2 (5)	1 (2)	1 (3)	2 (6)
腸間膜リンパ節	暗色領域			1 (10)		1 (2)	1 (2)	7 (18)	6 (14)
	褪色		1 (11)	1 (10)		2 (5)	2 (5)	2 (5)	2 (6)
	肥大	1 (14)		1 (10)		1 (2)		4 (10)	2 (6)
肝臓	褪色領域	3 (43)	1 (11)	2 (20)	1 (14)	6 (14)	6 (15)	7 (18)	↑ 15 (36)
	隆起領域					1 (2)	3 (7)	2 (5)	4 (10)
	肥大	2 (29)		1 (10)	1 (14)				3 (7)
	腫瘤		3 (33)	2 (20)	2 (29)	2 (5)	8 (20)	7 (18)	↑ 11 (26)
肺	褪色領域	1 (14)				2 (5)	1 (2)		4 (10)
	腫瘤	1 (14)			2 (29)	2 (5)	4 (10)	1 (3)	3 (7)
	結節	1 (14)			1 (14)	8 (19)	8 (20)	8 (21)	7 (17)
リンパ節	腫大	2 (29)	2 (22)	3 (30)	2 (29)	5 (12)	2 (5)	1 (3)	5 (12)
前立腺	褪色領域	2 (29)	3 (33)			9 (21)	4 (10)	7 (17)	7 (17)
皮膚 異常部位	痂皮	1 (14)	2 (22)	4 (40)	3 (43)	2 (5)	4 (10)	3 (8)	6 (14)
脾臓	腫大	4 (57)	2 (22)	5 (50)	1 (14)	2 (5)	3 (7)	4 (10)	↑ 10 (24)

() は発生率%を、空欄は所見のなかったことを示す

Fisher's exact test ; ↑ : p < 0.05、↑↑ : p < 0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(マウス・発癌性)

<病理肉眼所見>

雄 投与量 (ppm)		全動物			
		0	150	1000	7000
検査動物数		50	50	49	49
臓器 所見					
盲腸	暗領域	1 (2)	3 (6)	↑ 8 (16)	↑ 25 (51)
十二指腸	隆起領域	1 (2)	1 (2)		5 (10)
	腫瘤				4 (8)
	肥厚		1 (2)	1 (2)	↑ 6 (12)
空腸	隆起領域	1 (2)			2 (4)
	腫瘤				3 (6)
	肥厚				2 (4)
眼	白濁	4 (8)	3 (6)	4 (8)	11 (22)
ハタゲ腺	暗色巢	6 (12)	5 (10)	4 (8)	6 (12)
下顎リンパ節	腫大	3 (6)	2 (4)	3 (6)	2 (4)
腸間膜リンパ節	暗色領域	1 (2)	1 (2)	8 (16)	6 (12)
	褪色	2 (4)	3 (6)	3 (6)	2 (4)
	腫大	2 (4)		5 (10)	2 (4)
肝臓	褪色領域	9 (18)	7 (14)	9 (18)	16 (33)
	隆起領域	1 (2)	3 (6)	2 (4)	4 (8)
	腫大	2 (4)		1 (2)	4 (8)
	腫瘤	2 (4)	11 (22)	9 (18)	↑ 13 (27)
肺	褪色領域	3 (6)	1 (2)		4 (8)
	腫瘤	3 (6)	4 (8)	1 (2)	5 (10)
	結節	9 (18)	8 (16)	8 (16)	8 (16)
リンパ節	腫大	7 (14)	4 (8)	4 (8)	7 (14)
前立腺	褪色領域	11 (22)	7 (14)	7 (14)	7 (14)
皮膚 異常部位	痂皮	3 (6)	6 (12)	7 (14)	9 (18)
脾臓	腫大	6 (12)	5 (10)	9 (18)	11 (22)

() は発生率%を、空欄は所見のなかったことを示す

Fisher's exact test ; ↑ : p < 0.05, ↑↑ : p < 0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(マウス・発癌性)

<病理肉眼所見>

雌 投与量 (ppm)		死亡・切迫屠殺				計画屠殺				
		0	150	1000	7000	0	150	1000	7000	
臓器		検査動物数	8	10	14	12	43	41	39	42
盲腸	暗領域			1 (10)	4 (29)	4 (33)			↑ 5 (13)	↑ 16 (38)
十二指腸	隆起領域				2 (16)	3 (7)	4 (10)	6 (15)	3 (7)	
	肥厚			1 (10)	3 (25)	1 (2)				↑ 7 (17)
眼	白濁	2 (25)	1 (10)	3 (21)	1 (8)	6 (14)	6 (15)	6 (15)	8 (19)	
ハタゲ腺	暗色巣					4 (9)	5 (12)	1 (3)	4 (10)	
腸間膜	暗色領域	1 (13)	1 (10)	3 (21)		2 (5)	3 (7)	5 (13)	5 (11)	
リンパ節	褪色領域	1 (13)		1 (7)			4 (10)	2 (5)	↑ 5 (11)	
	暗色巣							2 (5)	4 (10)	
肝臓	褪色領域	3 (38)	1 (10)	2 (14)	6 (50)	13(30)	17 (41)	13(33)	12 (29)	
	隆起領域			3 (21)	4 (33)	1 (2)	1 (2)		4 (10)	
肺	結節	1 (13)	1 (10)	1 (7)	1 (8)	5(12)	7(17)	4 (10)	10 (24)	
卵巣	嚢胞	3 (38)	3 (30)	10(71)	9 (75)	24 (55)	22 (54)	24 (62)	28(67)	
子宮	嚢胞	4(50)	2(20)	7(50)	7(58)	28(65)	33(80)	31(79)	29(69)	
	肥厚	2(25)		3(21)	2(17)	20(47)	18(44)	14(36)	11(26)	

() は発生率%を、空欄は所見のなかったことを示す

Fisher's exact test ; ↑: P < 0.05, ↑↑: P < 0.01

<病理肉眼所見> 続き

雌 投与量 (ppm)		全動物			
		0	150	1000	7000
検査動物数		50	50	50	50
臓器 所見					
盲腸	暗領域		1 (2)	↑ 9 (18)	↑ 20 (40)
十二指腸	隆起領域	3 (6)	4 (8)	6 (12)	5 (20)
	肥厚	1 (2)	1 (2)		↑ 10 (20)
眼	白濁	8 (16)	7 (14)	9 (18)	9 (18)
ハタヘ腺	暗色巣	4 (8)	5 (10)	1 (2)	4 (8)
腸間膜リン パ節	暗色領域	3 (6)	4 (8)	8 (16)	5 (10)
	褪色領域	1 (2)	4 (8)	3 (6)	5 (10)
	暗色巣			2 (4)	4 (8)
肝臓	褪色領域	16 (32)	18 (36)	15 (30)	18 (36)
	隆起領域	1 (2)	1 (2)	3 (6)	↑ 8 (16)
肺	結節	6 (12)	8 (16)	5 (10)	11 (22)
卵巣	嚢胞	27 (54)	25 (50)	34 (68)	37 (74)
子宮	嚢胞	32 (64)	35 (70)	38 (76)	36 (72)
	肥厚	22 (44)	18 (36)	17 (34)	13 (26)

() は発生率%を、空欄は所見のなかったことを示す

Fisher's exact test ; ↑ : p < 0.05, ↑↑ : p < 0.01

病理組織学的検査; 組織病理検査は、対照群と7000ppm群の全動物、全途中死亡動物、肉眼所見で確認された病変および150、1000ppm群の標的臓器について行った。以下の組織について病理標本 (ヘマトキシリン・エオジン染色) を作製し、鏡検した。

肉眼病変、副腎、大動脈、胸骨(骨髄)、膝関節を含む大腿骨(骨髄)、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼球、胆嚢、ハタヘ腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺、肝臓、肺、気管、リンパ節(顎下リンパ節、腸間膜リンパ節)、乳腺、視神経、子宮、脾臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精嚢、皮膚、脊髄、骨格筋、脾臓、胃、精巣、胸腺、上皮小体を含む甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、膈

[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。

十二指腸／空腸の粘膜過形成／異形成が、7000 ppm群の雌雄と1000 ppm群の雌で対照群と比較して有意に増加した。1000 ppm群の雄でも統計学的な有意な差はみられなかったが、増加傾向にあった。

1000 ppmおよび7000 ppm群の雌雄の動物に、盲腸粘膜の巣状の褐色色素沈着が認められた。この色素は、小さい巣状の褐色色素で、多くは毛細血管の内皮細胞またはその周囲にみられたが、多くの動物では粘膜下織のマクロファージ内にも観察された。この色素沈着による炎症反応および、炎症に伴う像、もしくは出血などの原因所見もみられなかった。

その他に記載した病変は、本系統、本週齢のマウスにみられる一般的な病変で、自然発生的なものと考えられ、毒性学的に重要性を持たないと判断される。以下に主な病変を列記する。

眼球の水晶体変性（局所性）が高用量群で僅かに増加した。病変は片側に発生することが多く（高用量群雄の最終屠殺動物7匹中5匹）、発生頻度は自然発生の範囲内で、投与との関連はないと考えられる。

ハーダー腺のポルフィリン症が、雄では対照を含む各群に低頻度でみられた。雌では全投与群で本所見の頻度が増加したが、投与量との関連はみられなかった。

脾臓の髄外造血の亢進はよくみられる所見であるが、投与群の雄で発生頻度が増加した。腸間膜リンパ節の洞内出血は投与群の雌で発生頻度が増加した（顎下リンパ節の出血の頻度は対照群雌の 5/50 に対して高用量群雌は 1/47）。これらの発生頻度は自然発生の範囲内であり、他性には全く変化がみられず、投与との関連はないと考えられる。脾臓の髄外造血亢進については他臓器にみられた病変に伴った反応性変化を示唆するとも考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(マウス・発癌性)

<表1> 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 死亡/切迫屠殺動物

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	150	1000	7000	0	150	1000	7000
	臓器	所見								
死亡/切迫屠殺時	副腎	脂質沈着	0/7	0/9	0/10	0/7	4/8	3/10	6/14	6/12
	盲腸	色素沈着	0/7	0/9	1/10	0/7	0/8	0/10	2/14	1/12
	十二指腸/空腸	粘膜過形成/異形成	0/7	0/9	2/10	1/7	0/8	2/10	2/14	3/12
	眼球	水晶体変性	0/7	0/9	0/10	1/7	1/8	0/10	0/14	0/12
	ハタゲ腺	ホルリン症	0/7	0/9	0/10	0/7	0/8	1/10	0/14	0/12
	腎臓	腎症:皮質辺縁領域	1/7	0/9	0/10	1/7	0/8	0/10	1/14	1/12
		尿細管の拡張	0/7	2/9	0/10	0/7	0/8	0/10	3/14	2/12
		皮質嚢胞	0/7	0/9	1/10	0/7	1/8	1/10	1/14	0/12
	腸間膜リンパ節	洞内出血	0/7	0/9	1/10	0/6	0/8	1/10	2/14	0/12
	肝臓	小肉芽巢	1/7	2/9	1/10	0/7	0/8	0/10	1/14	0/12
	肺	気管-肺胞過形成	0/7	0/9	0/10	0/7	1/8	0/10	0/14	0/12
	卵巣	黄体の欠損	-	-	-	-	4/8	5/10	4/14	7/12
		嚢胞	-	-	-	-	1/8	2/10	3/14	5/12
		粘液性嚢胞	-	-	-	-	1/8	1/10	6/14	5/12
		出血性嚢胞	-	-	-	-	1/8	1/10	2/14	3/12
	皮膚異常部位	痂皮/潰瘍	1/1	3/3	6/6	3/3	1/1	1/2	2/3	1/1
	脾臓	造血亢進	4/7	5/9	9/10	4/7	6/8	5/10	10/14	9/12
	精巣	精細管の萎縮	1/7	1/9	1/10	1/7	-	-	-	-
	胸腺	萎縮	5/7	5/8	8/9	6/7	5/8	9/10	9/14	11/11
	膀胱	移行上皮過形成	2/7	0/9	2/10	0/6	0/8	1/10	0/14	0/12
子宮	子宮内膜過形成	-	-	-	-	3/8	1/10	1/14	1/12	
	嚢胞性子宮内膜過形成	-	-	-	-	1/8	1/10	5/14	7/12	

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す

-は観察しなかったことを示す

Fisher's exact testで有意差なし

<表1> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 最終屠殺動物

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	150	1000	7000	0	150	1000	7000
	臓器	所見								
最終屠殺動物	副腎	リポフスチン沈着	12/43	1/2	0/1	11/42	23/42	0/0	0/0	15/38
	盲腸	色素沈着	0/43	1/41	↑9/39	↑27/42	0/42	0/40	↑7/36	↑16/38
	十二指腸/空腸	粘膜過形成/異形成	4/43	2/41	7/39	↑12/42	2/42	5/40	7/36	↑13/38
	眼球	水晶体変性	1/43	1/2	0/3	↑7/42	1/42	1/6	1/6	5/38
	パルチン腺	ホルリン症	4/43	2/6	1/5	3/42	1/42	8/12	7/7	↑7/38
	腎臓	腎症:皮質辺縁領域	6/43	0/3	0/7	5/42	7/42	0/1	0/7	2/38
		尿細管の拡張	0/43	0/3	0/7	0/42	7/42	0/1	2/7	4/38
		皮質嚢胞	12/43	0/3	2/7	3/42	1/42	1/1	1/7	1/38
	腸間膜リンパ節	洞内出血	5/43	↑3/3	↑6/9	8/42	3/42	↑7/7	↑8/11	↑15/38
	肝臓	小肉芽巣	7/43	10/41	5/39	2/42	13/42	6/40	11/36	11/38
		空胞化:皮膜下	2/43	1/41	0/39	2/42	8/42	12/40	3/36	7/38
	肺	気管-肺胞過形成	3/43	2/41	0/39	6/42	6/42	2/40	2/36	4/38
	卵巣	黄体の欠損	-	-	-	-	10/42	10/24	9/25	16/38
		嚢胞	-	-	-	-	14/42	14/24	18/25	20/38
		粘液性嚢胞	-	-	-	-	8/42	3/24	3/25	5/38
		出血性嚢胞	-	-	-	-	0/42	2/24	6/25	1/38
	皮膚異常部位	痂皮/潰瘍	3/3	4/4	4/4	7/8	2/2	3/3	1/3	1/2
	脾臓	造血亢進	7/43	↑4/4	↑4/5	↑27/42	30/41	3/7	↑13/13	29/38
	精巣	精細管の萎縮	7/43	7/12	0/4	7/42	-	-	-	-
	胸腺	萎縮	37/43	2/3	2/2	36/41	31/41	2/5	0/0	25/38
膀胱	移行上皮過形成	2/43	1/6	2/5	5/41	0/42	0/0	1/1	0/38	
子宮	子宮内膜過形成	-	-	-	-	11/42	6/34	5/31	5/38	
	嚢胞性子宮内膜過形成	-	-	-	-	26/42	27/34	24/31	27/38	

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す

-は観察しなかったことを示す

Fisher's exact test ; ↑: p < 0.05, ↑↑: p < 0.01

<表1> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 全動物

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	150	1000	7000	0	150	1000	7000
	臓器	所見								
全動物	副腎	肺 ⁺ アミン沈着	12/50	1/11	0/11	11/49	27/50	3/10	6/14	21/50
	盲腸	色素沈着	0/50	1/50	↑10/49	↑27/49	0/50	0/50	↑9/50	↑17/50
	十二指腸/空腸	粘膜過形成/異形成	4/50	2/50	9/49	↑13/49	2/50	7/50	↑9/50	↑16/50
	眼球	水晶体変性	1/50	1/11	0/13	↑8/49	2/50	1/16	1/20	5/50
	ハタ ⁺ 腺	ポルフィリン症	4/50	2/15	1/15	3/49	1/50	↑9/22	↑7/21	↑7/50
	腎臓	腎症:皮質辺縁領域	7/50	0/12	0/17	6/49	7/50	0/11	1/21	3/50
		尿管の拡張	0/50	2/12	0/17	0/49	7/50	0/11	5/21	6/50
		皮質嚢胞	12/50	0/12	3/17	3/49	2/50	2/11	2/21	1/50
	腸間膜リンパ節	洞内出血	5/50	3/12	↑7/19	8/49	3/50	↑8/17	↑10/25	↑15/50
	肝臓	小肉芽巣	8/50	12/50	6/49	2/49	13/50	6/50	12/50	11/50
		空胞化:皮膜下	2/50	1/50	0/49	2/49	8/50	12/50	3/50	7/50
	肺	気管-肺胞過形成	3/50	2/50	0/49	6/49	7/50	2/50	2/50	4/50
	卵巢	黄体の欠損	-	-	-	-	14/50	15/34	13/39	23/50
		嚢胞	-	-	-	-	15/50	16/34	21/39	25/50
		粘液性嚢胞	-	-	-	-	9/50	4/34	9/39	10/50
		出血性嚢胞	-	-	-	-	1/50	3/34	8/39	4/50
	皮膚異常部位	痂皮/潰瘍	4/4	7/7	10/10	10/11	3/3	4/5	3/6	2/3
	脾臓	造血亢進	11/50	↑9/13	↑13/15	↑31/49	36/49	↑8/17	23/27	38/50
	精巣	精細管の萎縮	8/50	8/21	1/14	8/49	-	-	-	-
	胸腺	萎縮	42/50	7/11	10/11	42/48	36/49	11/15	9/14	36/49
	膀胱	移行上皮過形成	4/50	1/15	4/15	5/47	0/50	1/10	1/15	0/50
	子宮	子宮内膜過形成	-	-	-	-	14/50	7/44	6/45	6/50
		嚢胞性子宮内膜過形成	-	-	-	-	27/50	28/44	29/45	34/50

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す

-は観察しなかったことを示す

Fisher's exact test ; ↑:p < 0.05, ↑↑:p < 0.01

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表2に、総腫瘍数および担腫瘍動物数のまとめを表3にそれぞれ示す。

十二指腸/空腸部位において腺腫あるいは腺癌の発生が、対照群で全く観察されなかったのに対し、7000 ppm 群の雄で49匹中3例に腺腫がみられ、また腺癌として5例が観察された。腺腫の発生に有意な増加は認められなかったが、腺癌が有意に増加した。一方、雌においては十二指腸/空腸部位に腺腫もしくは腺癌の発生は認められなかった。

肝臓では、7000 ppm 群の雄で肝細胞腺腫の有意な増加が認められた(対照群; 4/50, 7000 ppm; 15/49)。肝細胞腺癌の発生も、対照群に比べ若干高い発生率を示したが(対照群; 1/50, 7000 ppm 群; 5/49)有意差は認められなかった。一方、雌での肝細胞腺腫あるいは腺癌の発生は、7000ppm 群において対照群に比べ増加傾向であり、有意差が腺腫に認められた。肝細胞の腺腫および腺癌は、老齢マウスの雄で頻発に観察される自然発生腫瘍であるが、検体の大量投与(7000 ppm; 1000 mg/kg/day 以上)により発生率が増加する傾向が示された。

肺では、7000 ppm 群の雄あるいは雌で肺胞-腺癌の発生が一見増加する傾向を示したが、雄では、7000 ppm 群の発生率(7/49例)は150 ppm 群(5/50例)と同等であり、また1000 ppm 群(3/49例)は対照群(3/50例)と同等の発生率であった。また、各投与群に統計学的有意差は認められなかった。雌でも7000 ppm 群で発生率が若干高かったが雄と同様の傾向が示された。肺胞腺腫では、過形成との区別が明確ではないことから両者合わせて評価したところ、雌雄とも各群での発生率はほぼ同等であった(下表)。

<肺の過形成と腺腫を区別せずに集計>

性別	雄				雌			
	0	150	1000	7000	0	150	1000	7000
投与量(ppm)	0	150	1000	7000	0	150	1000	7000
検査動物数	50	50	49	49	50	50	50	50
過形成+腺腫	9	10	7	10	11	8	7	13

肺胞の腺腫・腺癌は20ヶ月齢を超える本系統のマウスではほとんどの動物で観察されるごく一般的な病変であり、本例では20ヶ月前に屠殺していることから、自然発生数が少なくなるとまた対照群の発生率の少なさが目立ったものと考えられる。

(マウス・発癌性)

したがって、以上のことから、フルアクリピリムのマウスの発癌性試験で観察された肺の腫瘍は、投与との因果関係は明確でなく、自然発生率の変動範囲内と考えられた。

その他の腫瘍性病変は、本系統および本週齢のマウスで典型的にみられる変化で、自然発生と考えられる。

<表2> 病理組織学的検査 腫瘍性病変 死亡/切迫屠殺動物

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量(ppm)		0	150	1000	7000	0	150	1000	7000
	臓器	所見								
死亡 / 切迫屠殺時	結腸	嚢胞腺腫 (B)						1/10		
	ハタゲ腺	腺腫 (B)								1/12
	血液 リンパ系	悪性リンパ腫 (M)	2/2	1/1	2/2		3/4	2/3	4/7	
		組織球肉腫 (M)					1/4	1/3	3/7	3/3
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)		2/9	2/10	1/7				1/12
		肝細胞腺癌 (M)		1/9	1/10	1/7				2/12
	肺	肺胞/気管支腺腫 (B)	1/7			1/7	1/8	1/10		2/12
		肺胞/気管支腺癌 (M)		1/9		2/7		1/10		1/12
	子宮	腺腫性ポリープ (B)	-	-	-	-		1/10		
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-				1/12
		間質細胞肉腫 (M)	-	-	-	-	1/8			
		血管腫 (B)	-	-	-	-			1/14	
		血管肉腫 (M)	-	-	-	-			1/14	

表中の分数は病変発生数/検査動物数を、(B) は良性腫瘍、(M) は悪性腫瘍を示す
空欄は所見がなかったことを、-は観察しなかったことを示す

Fisher's exact test で有意差なし

<表2> (続き) 病理組織学的検査 腫瘍性病変 最終屠殺動物

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	150	1000	7000	0	150	1000	7000
	臓器	所見								
最終屠殺時	副腎	褐色細胞腫 (M)	1/43							
		皮質腺腫 (B)		1/2	1/1					
	骨異常部位	骨肉腫 (M)			1/1					
	十二指腸 /空腸	腺腫 (B)				3/42				
		腺癌 (M)				↑ 5/42				
	ホルター腺	腺腫 (B)	4/43		1/5	2/42		1/12		1/38
	血液 リンパ系	悪性リンパ腫 (M)	1/1				1/2	1/2	2/4	1/2
		組織球性肉腫 (M)					1/2	1/2	2/4	1/2
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	4/43	7/41	8/39	↑ 14/42		1/40	1/36	↑ 4/38
		肝細胞腺癌 (M)	1/43	3/41	2/39	4/42				2/38
	肺	肺胞/気管支腺腫 (B)	5/43	8/41	7/39	4/42	3/42	6/40	5/36	7/38
		肺胞/気管支腺癌 (M)	3/43	4/41	3/39	5/42		1/40		3/38
	乳腺異常 部位	腺癌 (M)	-	-	-	-			4/4	
		線維腺腫 (B)	-	-	-	-				1/38
	下垂体	中間葉腺腫 (B)								1/38
	皮膚異常 部位	角化棘細胞腫 (B)							1/3	
	脾臓	血管腫 (B)	1/43						1/13	
	精巣	間質細胞腫 (B)	2/43				-	-	-	-
	膀胱	間葉系腫瘍:上皮 (M)	1/43				1/42			
	子宮	腺癌 (M)	-	-	-	-	1/42			
腺腫性ホリフ (B)		-	-	-	-	1/42		1/31		
平滑筋肉腫 (M)		-	-	-	-		1/34	1/31		
線維腫 (B)		-	-	-	-			2/31	1/38	
線維肉腫 (M)		-	-	-	-	1/42			1/38	
間質細胞肉腫 (M)		-	-	-	-	1/42		1/31	1/38	
血管腫 (B)		-	-	-	-	1/42				

表中の分数は病変発生数/検査動物数を、(B) は良性腫瘍、(M) は悪性腫瘍を示す
空欄は所見がなかったことを、- は観察しなかったことを示す

Fisher's exact test : ↑ ; p < 0.05

<表2> (続き) 病理組織学的検査 腫瘍性病変 全動物

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量(ppm)		0	150	1000	7000	0	150	1000	7000
	臓器	所見								
全動物	副腎	褐色細胞腫 (M)	1/50							
		皮質腺腫 (B)		1/11	1/11					
	骨異常部位	骨肉腫 (M)			1/1					
	結腸	嚢胞腺腫 (B)						1/10		
	十二指腸 /空腸	腺腫 (B)				3/49				
		腺癌 (M)				↑5/49				
	ハタゲ腺	腺腫 (B)	4/50		1/15	2/49		1/22		2/50
	血液リンパ系	悪性リンパ腫 (M)	3/3	1/1	2/2		4/6	3/5	6/11	1/5
		組織球性肉腫 (M)					2/6	2/5	5/11	4/5
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	4/50	9/50	10/49	↑15/49		1/50	1/50	↑5/50
		肝細胞腺癌 (M)	1/50	4/50	3/49	5/49				2/50
	肺	肺胞/気管支腺腫 (B)	6/50	8/50	7/49	5/49	4/50	7/50	5/50	9/50
		肺胞/気管支腺癌 (M)	3/50	5/50	3/49	7/49		2/50		4/50
	乳腺異常部位	腺癌 (M)	-	-	-	-			4/18	
		線維腺腫 (B)	-	-	-	-				1/50
	下垂体	中間葉腺腫 (B)								1/50
	皮膚異常部位	角化棘細胞腫 (B)							1/6	
	脾臓	血管腫 (B)	1/50						1/27	
	皮下織	線維肉腫 (M)		1/2						
	精巣	間質細胞腫 (B)	2/50				-	-	-	-
	舌	扁平上皮乳頭腫 (B)								1/50
	膀胱	間葉系腫瘍:上皮下 (M)	1/50				1/50			
	子宮	腺癌 (M)	-	-	-	-	1/50			
		腺腫性ポリプ (B)	-	-	-	-	1/50	1/44	1/45	
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-		1/44	1/45	1/50
		線維腫 (B)	-	-	-	-			2/45	1/50
線維肉腫 (M)		-	-	-	-	1/50			1/50	
間質細胞肉腫 (M)		-	-	-	-	2/50		1/50	1/50	
血管腫 (B)		-	-	-	-	1/50		1/45		
	血管肉腫 (M)	-	-	-	-			1/45		

表中の分数は病変発生数/検査動物数を、(B) は良性腫瘍、(M) は悪性腫瘍を示す
空欄は所見がなかったことを、- は観察しなかったことを示す

Fisher's exact test ; ↑ : p < 0.05, ↑↑ : p < 0.01

<表3> 病理組織学的検査 腫瘍発生数および担腫瘍動物数

検査時期	性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	0	150	1000	7000	0	150	1000	7000	
合計	検査動物数	50	50	49	49	50	50	50	50	
	腫瘍数	(B)	18	18	18	24	6	11	12	23
		(M)	8	11	9	17	11	8	15	17
	腫瘍総数	26	29	27	41	17	19	27	40	
	担腫瘍動物数 ^a	(B)	15	18	17	19	6	11	11	↑18
		(M)	8	10	9	16	10	8	14	14
担腫瘍動物数 ^a	20	25	25	29	15	18	22	↑28		

^aFisher's exact test ; ↑: p < 0.05, ↑↑: p < 0.01
(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

フルアクリピリムの投与による影響と考えられるいくつかの腫瘍性および非腫瘍性病変の発生が認められた。

小腸(十二指腸・空腸)粘膜の腺腫および腺癌の増加傾向は、7000 ppm 群の雄においてのみ認められた。また、7000 ppm 雌雄および1000 ppm 群の雌で投与の影響と考えられる小腸粘膜上皮の過形成/異形成の有意な増加がみられた。1000 ppm 群の雄でも小腸粘膜上皮の過形成/異形成の増加傾向がみられた。

肝細胞腺腫および腺癌の自然発生率を、フルアクリピリムの7000 ppm 投与で増加させる傾向が認められた。

7000 ppm および1000 ppm 群で雌雄の動物にみられた盲腸粘膜下織の色素沈着は、投与による影響を否定できないと考えられる。

対照群および投与群で認められたその他の腫瘍および非腫瘍性変化は全て、本週齢のマウスで通常観察される自然発生的な変化であり、投与の影響ではないものと考えられる。

腫瘍総数は、7000 ppm 群の雌雄で増加した。また良性腫瘍の増加のため担腫瘍動物数が同群の雌で有意に増加した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(マウス・発癌性)

以上の結果から、フルアクリピリムをマウスに 80 週間飼料混入投与したときの投与の影響として、7000 ppm 群に体重の減少(雄)、肝重量および対体重比の増加(雌雄)、盲腸の暗色領域、十二指腸、空腸の粘膜・壁の膨隆・肥厚、肝臓の小葉に結節・腫瘤の増加(雌雄)、十二指腸/空腸の粘膜過形成/異形成の増加(雌雄)、盲腸粘膜の巣状の褐色色素沈着の増加(雌雄)、十二指腸/空腸部位の腺腫あるいは腺癌の発生の増加(雄)、肝細胞腺癌および肝細胞腺腫の増加(雌雄)、1000 ppm 群に肝重量および対体重比の増加(雄)、盲腸の暗色領域の増加(雌雄)、十二指腸/空腸の粘膜過形成/異形成の増加(雌雄)、盲腸粘膜における巣状の褐色色素沈着の増加(雌雄)が認められた。

したがって、無毒性量は雌雄とも 150 ppm (雄 20 mg/kg/day、雌 30 mg/kg/day) と判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

（マウス・発癌性）

申請者考察 (1)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈マウス・発痛性〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 マウス・発癌性 〉

申請者考察 (2)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(マウス・発癌性)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(マウス・発癌性)

申請者考察 (3)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(マウス・発癌性)

申請者考察 (4)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈マウス・発癌性〉

申請者考察 (5)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈マウス・発癌性〉

申請者考察 (6)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 マウス・発癌性 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

（マウス・発癌性）

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 マウス・発癌性 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 マウス・発癌性 〉

申請者考察 (7)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

（マウス・発癌性）

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 マウス・発癌性 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

（マウス・発癌性）

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(マウス・発癌性)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(マウス・発癌性)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(マウス・発癌性)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 マウス・発癌性 〉

申請者考察 (8)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(マウス・発癌性)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(マウス・発癌性)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 マウス・発癌性 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 マウス・発癌性 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

（マウス・発癌性）

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(マウス・発癌性)