

11. 1年間反復投与経口毒性および発がん性 (資料No. 原体-15)

1) ラットを用いた混餌投与による1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

試験機関:

報告書作成年: 2003年 [GLP対応]

検体純度:

供試動物: SD系ラット

投与開始時6週齢、体重 雄 159~234g 雌 137~196g

発がん性試験群: 1群雌雄各60匹

毒性試験群: 1群雌雄各20匹

回復群: 1群雌雄各10匹

投与期間: 発がん性試験群: 104週 (2000年9月6日~2002年9月11日)

毒性試験群: 52週 (2000年9月6日~2001年9月10日)

回復群: 52週間投与後(2000年9月6日~2001年9月10日)、
13週間の回復期間(2001年9月10日~2001年12月10日)

投与方法: 検体を50、200、750および2500ppmの濃度で飼料に混合し、自由摂取させた。

検体を混合飼料は毎週調製した。対照群には無処理の飼料を与えた。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日2回観察した。

触診を含む詳細な身体検査を週1回実施した。

2500および750ppm群雌の生殖器周囲の黄色着色が認められた。回復期の動物では着色が認められた動物は少数であった。

投与に関連した一般状態の変化および死亡は認められなかった。

各試験終了時の死亡率(%)を下表に示す。

投与量(ppm)		0	50	200	750	2500
発がん性 試験群 (%)	雄	62	53	53	48	52
	雌	65	75	62	60	58
毒性試験群 (%)	雄	0	0	25	0	0
	雌	20	10	15	10	5
回復群 (%)	雄	10	10	0	0	10
	雌	0	0	10	0	10

体重変化；投与開始日、投与開始後16週目までは毎週1回、その後は4週毎に測定した。
平均体重増加率（%）を下表に示した。

性		雄				雌			
投与群 (ppm)		50	200	750	2500	50	200	750	2500
毒性試験群	0-1週目	98	93	88	61	114	64	61	46
	1-2週目	106	102	102	98	94	144	133	111
	0-52週目	101	101	100	95	92	92	87	75
発がん性試験群	0-1週目	102	108	94	67	92	80	68	72
	1-2週目	96	94	94	89	85	104	96	58
	0-80週目	106	106	102	92	90	94	98	84
	0-104週目	101	107	97	89	89	97	102	83

↑ ↓ : P<0.05、||| : P<0.01、Fisherの直接確率検定

数値は対照群の値に対するパーセント

毒性試験群、発がん性試験群とも2500ppm群雌雄、200および750ppm群雌で投与後1週目に体重増加量の有意な減少が認められた。2500ppm群ではその後も体重増加量が減少し、有意差が認められた。200および750ppm群雌はその後は両試験群とも対照群と同様であった。

50ppm群雌、750ppm群雄で1または2週目に有意差がみられたが、一貫性がみられず、毒性学的有意性はないと考えられた。

摂餌量；投与開始後16週目までは毎週1回、その後は4週毎に測定した。

2500ppm群雌雄の1週目に摂餌量の減少が認められた。その後毒性試験の2500ppm群雌で減少傾向が認められた。200ppm群以上の群で飼料散乱（飼料のかき出し）が3週目まで認められた。

2500ppm群雌では毒性及び発がん試験群とも投与後16週間の飼料効率に減少が認められたが、有意差は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量（mg/kg/日）は以下のとおりであった。

投与群 (ppm)		50	200	750	2500
毒性試験群 (52週)	雄	2.5	9.8	37.0	125.5
	雌	3.3	12.9	48.7	163.6
発がん性試験群 (104週)	雄	2.1	8.4	31.5	109.4
	雌	2.8	10.8	41.0	142.2

血液学的検査；投与後13、26及び52週目に毒性試験群の全動物、13週間回復群の全動物、78及び104週目に発がん性試験群から雌雄各20匹について一晚絶食し、眼窩後静脈叢から採血し、以下の項目を検査した。

赤血球数、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)、白血球数、白血球百分率、血小板、プロトロンビン時間(PT)及び活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)。

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。回復群は一括して次頁に示す。

性	雄																			
	50					200					750					2500				
投与群(ppm)	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104
検査時期(週)																				
ヘマトクリット																		↓ 96		↓ 94
ヘモグロビン																 96	 96		 92	
MCH																 97		 96	 95	 94
MCHC						 99		↓ 99			 99		↓ 100	 99		 98	↓ 97	↓ 90	 98	 98
MCV																	 97	 96		↓ 96
プロトロンビン時間								↓ 98												↓ 95
APTT																	↑ 107			

性	雌																				
	50					200					750					2500					
投与群(ppm)	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	
検査時期(週)																					
ヘマトクリット											↓ 98					↓ 97				↓ 96	↓ 95
ヘモグロビン											 97					 96		↓ 95	 96	↓ 94	
赤血球数											↓ 96					↓ 97				 94	
MCHC												↓ 99				 99	↓ 99	 98			
白血球数																↓ 81					↓ 81
リンパ球											↓ 82			↓ 84		↓ 78		 76		↓ 84	
好塩基球				↓ 67																	
単球																↓↓ 74					
好中球											↓ 78					↓↓ 67					
APTT				↑↑ 115														↓ 93			

↑↓ : P<0.05、↑↑↓↓ : P<0.01、↑↑↑↓↓↓ : P<0.001、(Fisher検定、Bartlett検定、Dunnett検定)
数値は対照群の値に対するパーセント

回復期間終了後における有意差の認められた項目を下表に示す。

性	雄				雌			
	50	200	750	2500	50	200	750	2500
投与群 (ppm)	50	200	750	2500	50	200	750	2500
検査時期 (週)	回復期間終了後				回復期間終了後			
MCHC	↑↑ 103			↑ 102				↓ 99
リンパ球					↓ 75	↓ 72	↓ 71	↓ 73
アトロン時間								↑ 105

↑ ↓ : P < 0.05、↑ ↑ ↓ ↓ : P < 0.01、↑ ↑ ↑ ↓ ↓ ↓ : P < 0.001、
(Fisher検定、Bartlett検定、Dunnett検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

2500ppm群雌雄にヘマトクリット、ヘモグロビン、MCHCの減少が認められた。
2500ppm群雄にMCH、MCV、雌に赤血球数、リンパ球の減少が認められた。
2500ppm群のこれらの変化は有意差の認められない週もあったが、各検査時期に認められ、投与の影響と考えられた。
750ppm群雄で13、52、78週目に、雌で26週目、200ppm群雄の13及び52週目にMCHCの減少が認められた。これらの変動は少なく、回復期間終了後では認められず一貫性がないことから、毒性学的に有意ではないと考えられた。
50ppm群雌に78週目に好塩基球、APTT、回復期間終了後にリンパ球に有意差がみられたが、いずれも単発的なものと考えられ、雌雄とも投与に関連した変化は認められなかった。

血液生化学検査；投与後13、26及び52週目に毒性試験群から雌雄各10匹、13週間回復群の全動物、78及び104週目に発がん性試験群から雌雄各10匹について一晩絶食し、眼窩後静脈叢から採血し、以下の項目を検査した。

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 (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (gGT)、クレアチンホスフォキナーゼ (CPK)、総ビリルビン、尿素、クレアチニン、血糖、総コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、総タンパク、アルブミン、A/G比。

次頁に表を示す。

2500ppm群雌雄に総蛋白の増加、A/G比の減少、2500ppm群雄にクレアチニン、コレステロールの増加が認められたが、対照群との差も軽度でクレアチニンを除き何れも投与前半のみしか認められなかった。
750及び200ppm群雄で総蛋白が13及び26週目に増加が認められたが、これらの変化は回復終了後及びその後の検査時期では認められなかった。
2500ppm群雌雄、750ppm群雌雄にカリウム、カルシウム、クロライド、無機リン等に軽度な増加が認められたが、いずれも一貫性は認められず、毒性学的有意性はないものと考えられた。
また、その他有意差の認められた項目についても、一貫性が認められず、毒性学的有意性はないものと考えられた。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。回復群は一括して示した。

性	雄																			
	50					200					750					2500				
投与群 (ppm)	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104
検査時期 (週)																				
ALP																		↑		
ALT																↓↓	↓			↓
AST																↓		↓		
gGT													↑		↑	↓				↑↑
CPK													160		300					↓
ビリルビン																↓↓				↓↓
尿素	↑					↑					↑					↑↑	↑↑			↑↑
クレアチニン	118					106					113					116	119			136
グルコース				↑↑	↑			↑↑	↑↑	↑↑			↑	↑↑	↑↑					↑↑
コレステロール		↑					↑					↑				↑	↑			
ナトリウム	↑					↑↑					↑↑					↑↑				
カリウム	101					101					101					↑↑	↑↑		↑↑	↑↑
クロライド	↑					↑					↑↑			↑	↑	↑↑				↑
カルシウム															↑				↑↑	↑↑
総蛋白						↑	↑				↑	↑				↑↑	↑	↑		
アルブミン						103	103				103	103				↑↑				
A/G比							↓					↓				↓	↓			

↑ ↓ : P<0.05, ↑↑ ↓↓ : P<0.01, ↑↑↑ ↓↓↓ : P<0.001 (Fisher検定、Bartlett検定、Dunnett検定)
 数値は対照群に対するパーセント

性	雌																			
	50					200					750					2500				
投与群 (ppm)	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104
検査時期 (週)																				
ALP			↓ 70		↓↓ 52					↓↓ 56					↓↓ 53					↓↓ 66
ALT																			↓ 53	↓ 53
AST																			↓ 53	
CPK																↓ 50	↓ 57	↓ 72		↓ 50
ビリルビン												↓ 67				↓↓ 67	↓↓ 67			
尿素						↓ 89					↓↓ 85					↓↓ 76	↓↓ 76			
トリアシット																			↓ 50	↓ 59
ナトリウム											↑↑ 101					↑↑ 101				
カリウム													↑↑ 116						↑↑ 116	↑ 118
カルシウム									↑ 104					↑↑ 107					↑ 102	↑↑ 106
無機リン								↑ 113					↑ 113	↑ 115					↑ 116	↑ 114
総蛋白																↑ 106	↑↑ 111	↑ 106		
A/G比																↓↓ 92	↓↓ 89	↓↓ 90		

↑ ↓ : P<0.05, ↑↑ ↓↓ : P<0.01, ↑↑↑ ↓↓↓ : P<0.001 (Fisher検定、Bartlett検定、Dunnnett検定)
 数値は対照群に対するパーセント

回復期間終了後における有意差の認められた項目を下表に示す。

性	雄				雌			
	50	200	750	2500	50	200	750	2500
検査時期(週)	回復期間終了後				回復期間終了後			
グルコース		↑ 121	↑↑ 126	↑↑ 129				
ナトリウム		↑ 101						
カリウム				↑↑ 108				
クロール		↑↑ 102	↑↑ 102	↑↑ 102				
CPK								↓ 61
尿素								↑↑ 135
無機リン					↓↓ 79	↓↓ 89	↓↓ 87	↓↓

↑ ↓ : P<0.05, ↑↑ ↓↓ : P<0.01 (Fisher検定、Bartlett検定、Dunnnett検定)
 数値は対照群に対するパーセント

尿検査；投与後12、25および51週目に毒性試験群から雌雄各10匹、13週間回復群の全動物、77及び103週目に発がん性試験群から雌雄各10匹について一晚採尿し、以下の項目を検査した。

外観、尿量、pH、比重、蛋白、糖、ビリルビン、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、尿沈渣。

投与による影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前に全動物、投与後51週目に毒性試験群の対照群及び高投与群の全生存動物、投与後78及び104週目に発がん性試験群の対照群及び高投与群の雌雄各20匹について検査した。

投与に関連のある変化は認められなかった。

臓器重量；52週目、回復群および104週目の投与終了時に全生存動物について、以下の臓器重量を測定した。

脳、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、甲状腺、副腎、胸腺、精巣、精巣上体、卵巣、子宮。

統計学的有意差の認められた臓器を下表に示す。

性		雄							
検査時期		毒性試験群(52週)				発がん性試験群(104週)			
投与群 (ppm)		50	200	750	2500	50	200	750	2500
心臓	重量								
	対体重比								116 ↑
肝臓	重量				115 ↑				122 ↑ ↑
	対体重比			109 ↑	120 ↑ ↑				134 ↑ ↑
腎臓	重量					109 ↑	109 ↑	109 ↑	122 ↑
	対体重比			109 ↑	113 ↑ ↑			112 ↑	137 ↑ ↑
甲状腺	重量								154 ↑
	対体重比								163 ↑
胸腺	重量					136 ↑			
	対体重比								135 ↑

性		雌							
検査時期		毒性試験群(52週)				発がん性試験群(104週)			
投与群 (ppm)		50	200	750	2500	50	200	750	2500
脳	重量								
	対体重比				118 ↑ ↑				
心臓	重量			90 ↓	87 ↓ ↓				
	対体重比								
肝臓	重量								
	対体重比				119 ↑ ↑				
腎臓	重量								
	対体重比				115 ↑ ↑				
副腎	重量				81 ↓ ↓				53 ↓ ↓
	対体重比								
脾臓	重量				87 ↓				80 ↓ ↓
	対体重比								

↑ ↓ : P < 0.05、↑ ↑ ↓ ↓ : P < 0.01、↑ ↑ ↑ ↓ ↓ ↓ : P < 0.001

(Fisher検定、Bartlett検定、Dunnett検定)、数値は対照群に対するパーセント

毒性試験群の2500ppm群雌雄、750ppm群雄に肝臓及び腎臓の重量または対体重比の増加が認められた。52週目に認められた変化は回復期間終了後には認められず回復が示唆された。

発がん性試験群の2500ppm群雄に肝臓及び腎臓の重量及び対体重比の増加、750ppm群雄に腎臓の重量及び対体重比の増加が認められた。

その他の臓器重量にも有意差が認められたが、雌雄いずれかまたは、用量相関性は認められず、生物学的変動範囲内であるものと考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡および投与終了時の全生存動物について剖検を行なった。

毒性試験群及び回復群において投与に関連した変化は認められなかった。

発がん性試験群では最終屠殺動物で、2500ppm群雄に皮膚腫瘍の増加及び尾の痂皮の減少が認められた。

全動物では、2500ppm群雄に腎臓及び甲状腺腫大が数匹に認められ、有意差が認められた。

2500ppm群雄の尾の痂皮、750ppm群雌の乳腺腫瘍の減少が認められた。

最終屠殺動物、全動物の上記所見の発生数を下表に示した。

最終屠殺動物

性		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500
所見/検査動物数		23	28	28	31	29	21	15	23	24	25
皮膚	腫瘍	4	8	7	13	15*	5	1	1	3	2
尾	痂皮	15	16	16	14	9*	5	8	12	7	12

全動物

性		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500
所見/検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
腎臓	腫大	1	2	1	1	8*	1	0	0	0	0
甲状腺	腫大	0	0	3	2	6*	0	1	1	0	1
皮膚	腫瘍	11	10	20	21	21	10	4	7	6	5
尾	痂皮	28	27	28	25	12**	21	27	23	24	25
乳腺	腫瘍						44	41	33	29**	33

* : P<0.05、** : P<0.01 (Fisher検定)

病理組織学的検査；毒性及び発がん性試験群の動物から以下の臓器および組織を採取し、10%緩衝ホルマリン液中に固定、パラフィン包埋し病理組織標本を作成した。

副腎、大動脈、大腿骨、胸骨、脳、食道、涙腺、心臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、喉頭、肝臓、肺、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、精嚢、精巣上体、精巣、骨格筋、坐骨神経、皮膚、脊髄、脾臓、胃、唾液腺、胸腺、甲状腺（上皮小体含む）、気管、膀胱、子宮および肉眼的異常組織。

眼はDavidson固定液で、精巣上体および精巣はBouin液で固定した。

対照群及び高投与群の全動物、死亡及び切迫屠殺動物は上記全組織について検査した。

毒性及び発がん性試験群の50、200および750ppm群ならびに回復群は肝臓、腎臓、肺について病理組織学的検査を行なった。

病理組織学的検査は病理学者がピアレビューを行なった。

データはFisherの直接確率検定を用いて検定した。

非腫瘍性病変

毒性試験群／回復群

認められた主な非腫瘍性病変を表1-1、1-2（p. 毒-52～毒-56）に示す。

肝臓および腎臓に認められた病変を下表に示す。

性		毒性試験群									
		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500
所見／検査動物数		20	20	15	20	20	16	18	17	18	19
肝 臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	14***	19***	0	0	0	0	0
腎 臓	尿細管好塩基性細胞	7	10	9	20***	20***	7	5	4	4	8
	尿細管硝子滴変性	0	1	0	2	13***	0	0	0	0	0
	髓質顆粒円柱	0	0	0	0	7**	0	0	0	0	0
	尿細管硝子滴円柱	6	5	4	8	17**	7	6	4	3	7

性		回復群									
		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500
所見／検査動物数		9	9	10	10	9	10	10	9	10	9
腎 臓	尿細管好塩基性細胞	8	9	10	8	9	7	7	6	9	5

** : P<0.015、*** : P<0.001 (Fisherの直接確率検定)

750及び2500ppm群雄の肝臓に小葉中心性肝細胞肥大、腎臓に尿細管好塩基性細胞の増加が認められ、投与に関連した所見と考えられた。

回復群では投与に関連した所見は認められなかった。尿細管好塩基性細胞の発生は対照群と同様であった。

発がん性試験群

認められた主な非腫瘍性病変を表1-3～1-5 (p. 毒-57～毒-62) に示す。

肝臓、腎臓、膵臓、前立腺、甲状腺に認められた所見を下表に示す。

性		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500
所見/検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
肝臓	明細胞巢	22	29	28	36*	35*	21	12	20	17	23
	好酸性変異細胞巢	13	17	15	19	25*	4	6	5	11	15*
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	2	9**	18***	0	0	0	0	0
	嚢胞変性	13	17	18	23	32***	0	1	0	0	0
腎臓	尿細管円柱	24	30	32	32	45***	23	17	20	24	25
	尿細管拡張	10	9	9	8	27**	8	7	9	12	14
	尿細管硝子滴変性	3	3	3	4	14**	1	2	0	1	0
	嚢胞	3	2	6	9	11*	3	4	1	2	2
	乳頭上皮過形成	14	14	18	20	11	36	28	32	47*	43
	乳頭鉍質沈着	15	4	10	8	18	44	43	44	49	47
検査動物数		60	33	33	32	60	60	45	38	37	59
膵臓	腺房細胞萎縮	17	13	12	10	26	8	2	8	12	11
	腺房脂肪化	16	6	4	7	16	6	3	0	6	16*
検査動物数		60	35	34	31	60					
前立腺	腺細胞萎縮	19	12	7	6	31*					
	検査動物数	60	37	37	35	60	60	48	38	39	59
甲状腺	濾胞細胞過形成										
		0	1	0	4	7*	1	0	1	0	1

* : P<0.05、** : P<0.01、*** : P<0.001 (Fisherの直接確率検定)

肝臓では、750及び2500ppm群雄に小葉中心性肝細胞肥大、嚢胞変性、明細胞巢の増加、2500ppm群雌雄に好酸性変異細胞巢の増加が認められた。

腎臓では、750ppm群以上の雄に尿細管円柱、拡張、硝子滴変性、嚢胞の増加がみられ2500ppm群では有意差が認められた。雌では同様の傾向が認められたが、有意差は認められなかった。

2500ppm群雌雄に膵臓の腺房に萎縮性変化が認められた。

2500ppm群雄に前立腺細胞萎縮が認められた。

2500ppm群雄の甲状腺に濾胞細胞過形成がみられ、有意差が認められた。

その他認められた病変は、本系統のラットに通常認められる病変で投与に関連したものではないと考えられた。

腫瘍性病変

毒性試験群／回復群

認められた腫瘍性病変を表2-1、2-2 (p. 毒-63、64) に示す。

いずれの投与群にも投与に関連した腫瘍性病変は認められなかった。

発がん性試験群

認められた腫瘍性病変を表2-3～2-5 (p. 毒-65～毒-75) に示す。

いずれの投与群にも投与に関連した腫瘍性病変は認められなかった。

腫瘍発生の総括を下表に示した。

性		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500
動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
腫瘍数	良 性	73	64	71	76	89	155	118	139	120	111
	悪 性	19	18	22	21	24	33	32	26	22	27
腫瘍総数		92	82	93	97	113	188	150	165	142	138
担腫瘍動物数	良 性	39	41	42	39	49	59	55	57	53	52
	悪 性	17	16	21	15	19	20	18	22	15	17
担腫瘍動物数		46	42	49	44	54	59	58	59	56	56

以上の結果、2500ppm群雌雄に体重増加抑制、摂餌量の減少、ヘマトクリット、ヘモグロビン、MCH、MCHC、MCVの減少、総蛋白の増加、A/G比の減少が認められた。2500ppm群雌雄、750ppm群雄に肝臓及び腎臓重量の増加がみられ、肉眼的検査で2500ppm群雄に腎臓腫大及び甲状腺腫大の軽度増加が認められた。

病理組織学的には2500及び750ppm群雄の肝臓に小葉中心性肝細胞肥大、腎臓に好塩基性細胞、尿細管円柱、拡張、硝子滴変性、嚢胞が認められた。2500ppm群雌雄に脾臓の萎縮、雄で前立腺腺細胞萎縮が認められた。

従って、無毒性量は雌雄とも200ppm (雄 8.4mg/kg/日、雌 10.8mg/kg/日) と判断された。

表1-1 非腫瘍性病変：毒性試験群（死亡、切迫屠殺動物）

—ラット—

検査 時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500
動物数		0	0	5	0	0	4	2	3	2	1	
死亡 切迫 屠殺 動物	肝 臓	小葉周辺性空胞変性								1		1
		胆管過形成						1				
	腎 臓	皮質尿管好塩基性細胞			2							
		皮質尿管硝子滴変性			1							1
	甲状腺	C細胞過形成								1		
	下垂体	後葉過形成						1				
	膵 臓	腺房細胞萎縮			3			1	1	1		
	胃	腺拡張			2						1	
	胸腺	囊胞								1	1	
		出血			2							
	頸下リンパ	洞赤血球貪食細胞			3				1	2	2	
	精 巢	間質細胞過形成			1							
	子 宮	腔拡張						1		1	1	

空欄は病変該当せず

表1-1 非腫瘍性病変：毒性試験群（最終屠殺動物）

—ラット—

検査 時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500
動物数		20	20	15	20	20	16	18	17	18	19	
最 終 屠 殺 動 物	肝 臓	検査動物数	20	20	15	20	20	16	18	17	18	19
		小葉中心性肝細胞肥大				14***	19***					
		明細胞巢	11	11	8	9	14	5	1	3	4	5
		限局性肝細胞壊死	3	6	1	5	3			1		1
		小葉中心性空胞変性	6	7	4	9	11					
		小葉周辺性空胞変性						6	5	6	1	
		胆管過形成	1	2	3	4	2	3	4	3	1	1
	腎 臓	検査動物数	20	20	15	20	20	16	18	17	18	19
		皮質尿管好塩基性細胞	7	10	9	20***	20***	7	5	4	4	8
		皮質尿管硝子滴変性		1		2	13***					
		髓質顆粒円柱					7**					
		尿管硝子滴円柱	6	5	4	8	17**	7	6	4	3	7
		乳頭上皮過形成	4	1		5	3	2	3	8	7	9*
	甲状腺	検査動物数	20	0	0	1	20	16	0	1	1	19
		C細胞過形成	1			1	3	1				1
	副腎	検査動物数	20	1	0	1	20	16	7	6	1	19
		皮質細胞肥大/空胞化	2					3	1		1	
		皮質細胞肥大					1	1		3		
	下垂体	検査動物数	20	0	1	0	20	16	7	5	2	19
		後葉過形成	1					5	2	2		2
	肺	検査動物数	20	20	15	20	20	16	18	17	18	19
		肺泡マクロファージ凝集	2	1		1	2	3	2	3	2	3
	脾 臓	検査動物数	20	0	0	0	20	16	0	0	1	19
		腺房細胞萎縮	6				9	4				5
	胃	検査動物数	20	2	0	0	20	16	0	0	2	19
		腺拡張	2				2	5				
	胸腺	検査動物数	19	4	3	5	20	16	1	2	1	19
		嚢胞						2	1	1		4
出血		5	3	3	5							
頸下 リンパ節	検査動物数	20	3	1	2	20	16	7	4	1	19	
	洞赤血球貪食細胞	7	2	1	1	1	8	5	1		5	
精 巢	検査動物数	20	4	2	2	20						
	間質細胞過形成	1										
子 宮	検査動物数						16	4	3	2	19	
	腔拡張						2	2	1		4	

*: P<0.05、** : P<0.01、*** : P<0.001、Fisherの直接確率検定、空欄は病変該当せず

表1-1 非腫瘍性病変：毒性試験群（全動物）

—ラット—

検査	性	雄					雌					
		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500	
時期	投与群 (ppm)	0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500	
	動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
全動物	肝臓	検査動物数	20	20	15	20	20	17	18	18	18	20
		小葉中心性肝細胞肥大				14***	19***					
		明細胞巣	11	11	8	9	14	5	1	3	4	5
		限局性肝細胞壊死	3	6	1	5	3			1		1
		小葉中心性空胞変性	6	7	4	9	11					
		小葉周辺性空胞変性						6	5	7	1	1
		胆管過形成	1	2	3	4	2	4	4	3	1	1
	腎臓	検査動物数	20	20	17	20	20	16	18	17	18	20
		皮質尿管好塩基性細胞	7	10	11	20***	20***	7	5	4	4	8
		皮質尿管硝子滴変性		1	1	2	13***					1
		髓質顆粒円柱					7**					
		尿細管硝子滴円柱	6	5	4	8	17**	7	6	4	3	7
		乳頭上皮過形成	4	1		5	3	2	3	8	7	9*
	甲状腺	検査動物数	20	0	0	1	20	16	0	2	1	19
		C細胞過形成	1			1	3	1		1		1
	副腎	検査動物数	20	1	0	1	20	16	7	6	1	19
		皮質細胞肥大/空胞化	2					3	1		1	
		皮質細胞肥大					1	1		3		
	下垂体	検査動物数	20	0	1	0	20	17	7	5	2	19
		後葉過形成	1					6	2	2		2
	肺	検査動物数	20	20	15	20	20	16	18	17	18	19
		肺胞マクロファージ凝集	2	1		1	2	3	2	3	2	3
	膵臓	検査動物数	20	0	3	0	20	17	1	1	1	19
		腺房細胞萎縮	6		3		9	5	1	1		5
	胃	検査動物数	20	2	2	0	20	16	0	0	3	19
		腺拡張	2		2		2	5			1	
	胸腺	検査動物数	19	4	5	5	20	16	1	3	2	19
嚢胞							2	1	2	1	4	
出血		5	3	5	5							
顎下	検査動物数	20	3	4	2	20	16	8	6	3	19	
リンパ節	洞赤血球貪食細胞	7	2	4	1	1	8	6	3	2	5	
	検査動物数	20	4	3	2	20						
間質細胞過形成	1		1									
精巣	検査動物数	20	4	3	2	20						
	間質細胞過形成	1		1								
子宮	検査動物数						17	4	4	3	19	
	腔拡張						3	2	2	1	4	

*: P<0.05、 **: P<0.01、 ***: P<0.001、 Fisherの直接確率検定、 空欄は病変該当せず

表1-2 非腫瘍性病変：回復試験群（切迫及び最終屠殺動物）

—ラット—

検査	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500
時期	動物数		1	1	0	0	1	0	0	1	0	1
切迫 屠殺	肝臓	限局性肝細胞壊死	1				1					
	腎臓	皮質尿細管硝子滴変性	1									
		尿細管硝子滴円柱					1					
回 復 試 験 群 最 終 屠 殺 動 物	動物数		9	9	10	10	9	10	10	9	10	9
	肝 臓	検査動物数	9	9	10	10	9	10	10	9	10	9
		明細胞巣	5	6	7	5	3	2	3	1		3
		限局性肝細胞壊死	2		2	2	1					
		小葉中心性空胞変性		1	2	1	2					
		小葉周辺性空胞変性						4	5	7	3	5
		胆管過形成	3	1	4	3	1	6	3	3		2
	腎 臓	検査動物数	9	9	10	10	9	10	10	9	10	9
		皮質尿細管好塩基性細胞	8	9	10	8	9	7	7	6	9	5
		皮質尿細管硝子滴変性										
		髓質顆粒円柱	6	6	5	7	6					
		尿細管硝子滴円柱						3	5	3	1	2
		乳頭上皮過形成	1		3		1	2	5	5	7	4
	副腎	検査動物数	1	1	2	1	3	6	2	5	5	3
		皮質細胞肥大/空胞化						1		2		
		皮質細胞肥大				1		1				
	下垂体	検査動物数	1	2	0	3	0	5	4	3	5	4
		後葉過形成				1					1	1
	肺	検査動物数	9	9	10	10	9	10	10	9	10	9
		肺泡マクロファージ凝集	1	2	1						1	2
	膵 臓	検査動物数	0	1	1	0	0					
		腺房細胞萎縮			1							
	顎下	検査動物数	2	3	0	2	0	4	3	3	5	4
リンパ節		洞赤血球貪食細胞	1	1		1				1		
精 巣	検査動物数	1	1	0	1	0	/					
	間質細胞過形成		1		1							
子 宮	検査動物数	/					2	2	0	2	3	
	腔拡張						1	2		1	3	

空欄は病変該当せず

表1-2 非腫瘍性病変：回復試験群（全動物）

—ラット—

検査 時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500
動物数				10	10	10	10	10	10	10	10	
回復 試験 群 全 動 物	肝 臓	検査動物数	9	9	10	10	9	10	10	9	10	9
		明細胞巢	5	6	7	5	3	2	3	1		3
		限局性肝細胞壊死	3		2	2	2					
		小葉中心性空胞変性		1	2	1	2					
		小葉周辺性空胞変性						4	5	7	3	5
		胆管過形成	3	1	4	3	1	6	3	3		2
	腎 臓	検査動物数	9	9	10	10	9	10	10	9	10	9
		皮質尿細管好塩基性細胞	8	9	10	8	9	7	7	6	9	5
		皮質尿細管硝子滴変性	1									
		髓質顆粒円柱	6	6	5	7	7					
		尿細管硝子滴円柱						3	5	3	1	2
		乳頭上皮過形成	1		3		1	2	5	5	7	4
	副腎	検査動物数	1	1	2	1	3	6	2	5	5	3
		皮質細胞肥大/空胞化						1		2		
		皮質細胞肥大				1		1				
	下垂体	検査動物数	1	2	0	3	0	5	4	3	5	4
		後葉過形成				1					1	1
	肺	検査動物数	9	9	10	10	9	10	10	9	10	9
		肺胞マクロファージ凝集	1	2	1						1	2
	脾 臓	検査動物数	0	1	1	0	0					
		腺房細胞萎縮			1							
	顎下	検査動物数	2	3	0	2	0	4	3	3	5	4
	リンパ節	洞赤血球食細胞	1	1		1		1			1	
	精 巢	検査動物数	1	1	0	1	0					
		間質細胞過形成		1		1						
	子 宮	検査動物数						2	2	0	2	3
腔拡張							1	2		1	3	

空欄は病変該当せず

表1-3 非腫瘍性病変：発がん性試験群（死亡、切迫屠殺動物）

(1)

—ラット—

検査 時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500
	動物数		37	32	32	29	31	39	45	37	36	35
死 亡 ・ 切 迫	肝 臓	検査動物数	37	32	32	29	31	39	45	37	36	35
		好塩基性変異細胞巢	8	11	8	11	4	31	35	29	20	20
		明細胞巢	8	5	8	11	11	9	6	8	6	11
		好酸性変異細胞巢	5	3	5	4	6		1	3	6**	6**
		胆管過形成	13	12	17	10	11	14	17	10	4	9
		小葉中心性空胞変性	2	5	5	6	8*	1		1		2
		小葉周辺性空胞変性	8	8	7	8	1	18	21	19	21	20
		小葉中心性肝細胞肥大			2	5*	10***					
		限局性肝細胞壊死	3	4	4	7	3	3	1	1		1
		嚢胞変性	6	6	4	6	12					
屠 殺 動 物	腎 臓	検査動物数	37	32	32	29	31	39	45	37	36	35
		尿細管円柱	10	13	11	18**	23***	16	15	13	15	13
		腎盂結石	3		3	3	5	2	3	1	3	4
		皮質尿細管好塩基性細胞	25	23	27	24	25	36	37	34	34	30
		皮質尿細管拡張	4	7	6	4	7	6	5	9	8	8
		皮質尿細管硝子滴変性	3	3	3	2	6	1	1			
		乳頭上皮過形成	5	4	5	8	7	23	15	18	30*	22
		間質性炎症	7	4	7	6	11	3	3	2	3	2
		嚢胞						2	3		2	1
		乳頭鉍質沈着	8	1	2	4	8	28	30	28	31	29
甲 状 腺	検査動物数	検査動物数	37	32	32	29	31	39	45	36	36	
		C細胞過形成	6	6	4	1	31	10	16	14	11	
		濾胞細胞過形成		1		3				1		
副 腎	検査動物数	検査動物数	37	32	32	29	31	39	45	36	36	35
		皮質細胞肥大/空胞化	8	6	3	1	1	17	13	13	12	8
		球状帯限局性細胞肥大	11	7	4	5	4	10	10	5	6	4
下 垂 体	検査動物数	検査動物数	37	31	31	29	31	39	45	37	36	35
		後葉過形成	8	7	7	7	4	3	3		3	3
肺	検査動物数	検査動物数	37	32	32	29	31	39	45	37	36	35
		肺泡マクロファージ凝集	12	5	8	3	3	11	13	11	7	7
脳	検査動物数	検査動物数	37	32	32	29	31	39	45	37	36	35
		室拡張	9	7	4	7	8	13	27*	19	18	17
睪 臓	検査動物数	検査動物数	37	32	32	29	31	39	45	37	36	35
		腺房細胞萎縮	11	13	12	9	11	5	2	8	11	7
		腺房脂肪化	5	6	4	7	5	2	3		6	3
		島周囲色素沈着	5	6	2	4						

*: P<0.05, **: P<0.01, ***: P<0.001, Fisherの直接確率検定、空欄は病変該当せず

1-3 非腫瘍性病変：発がん性試験群（死亡、切迫屠殺動物）

(2)

—ラット—

検査 時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500
	動物数		37	32	32	29	31	39	45	37	36	35
死 亡 切 迫 屠 殺 動 物	坐骨神経	検査動物数	37	32	32	29	31	39	45	37	36	35
		変性線維	10	13	11	3	8	3	2	3	1	
	脾臓	検査動物数	37	32	32	29	31	39	45	37	36	35
		褐色色素沈着	17	15	13	11	11	19	31	30**	21	25
		髓外造血	3	5	7	4	7	17	15	12	16	11
	胸腺	検査動物数	37	31	31	28	31	39	45	37	35	34
		嚢胞	3	1		2	1	12	10	10	6	6
	頰下 リンパ節	検査動物数	36	32	32	28	31	39	45	37	36	34
		洞赤血球貪食細胞	2			2		4	9	10	6	9
	前立腺	検査動物数	37	32	32	29	31	/				
腺細胞萎縮		11	10	7	6	13						
精巣		検査動物数	37	32	31	29	31					
精巣	精細管萎縮	10	6	13	11	7	/					
	間質細胞過形成		3	3	6**	3						
	卵巣	検査動物数	/									39
嚢胞	10	8						9	6	7		
子宮	検査動物数	/					39	45	37	36	35	
	腺拡張						5	10	16**	12	10	
	子宮内膜過形成						2	2		2	1	
	萎縮						3	7	7	5	4	
	皮膚/ 皮下織						検査動物数	15	14	15	11	15
皮下織	痂皮	2	3	3		3		2		3		
	炎症	3	3	3		4		2	1	2		
	潰瘍		3	4		3			1	1	2	
尾	検査動物数	15	14	15	13	8	16	23	12	21	15	
	痂皮	11	10	10	11	4	12	13	12	14	7	

* : P<0.05, ** : P<0.01 Fisherの直接確率検定、空欄は病変該当せず

表1-4 非腫瘍性病変：発がん性試験群（最終屠殺動物）

(1)

—ラット—

検査 時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500
	動物数		23	28	28	31	29	21	15	23	24	25
最 終 屠 殺 動 物	肝 臓	検査動物数	23	28	28	31	29	21	15	23	24	25
		好塩基性変異細胞巢	17	18	20	22	13	21	13	22	24	17
		明細胞巢	14	24	20	25	24	12	6	12	11	12
		好酸性変異細胞巢	8	14	10	15	19*	4	5	2	5	9
		胆管過形成	12	19	18	19	18	9	2	6	3	5
		小葉中心性空胞変性	1	1	2	1	2					
		小葉周辺性空胞変性	4	5	6	4	2	11	6	9	11	5
		小葉中心性肝細胞肥大				4	8**					
		限局性肝細胞壊死	4	3		2	5	2		1	2	1
		嚢胞変性	7	11	14	17	20*		1			
屠 殺 動 物	腎 臓	検査動物数	23	28	28	31	29	21	15	23	24	25
		尿細管円柱	14	17	21	14	22	7	2	7	9	12
		腎盂結石	3	2	4	5	3	3	2		1	4
		皮質尿細管好塩基性細胞	23	27	27	29	23	20	14	23	22	24
		皮質尿細管拡張	6	2	3	4	20**	2	2		4	6
		皮質尿細管硝子滴変性				2	8**		1		1	
		乳頭上皮過形成	9	10	13	12	4	13	13	14	17	21
		間質性炎症	7	4	7	11	12	1	2	1	3	9*
		嚢胞	1	1	4	8	10*		1			
		乳頭鉍質沈着	7	3	8	4	11	16	13	16	18	18
屠 殺 動 物	甲状腺	検査動物数	23	5	5	6	29	21	3	2	3	25
		C細胞過形成	4	2	2	1	6	3			1	1
		濾胞細胞過形成				1	7*	1				1
屠 殺 動 物	副腎	検査動物数	23	15	13	17	29	21	12	18	18	25
		皮質細胞肥大/空胞化	6	4	5	5	8	12	7	5	11	4
		球状帯限局性細胞肥大	7	5	9	5	10	7	4	5	7	2
屠 殺 動 物	下垂体	検査動物数	23	12	16	14	28	21	14	18	19	25
		後葉過形成	6	2			11	3			2	5
屠 殺 動 物	肺	検査動物数	23	28	28	31	29	21	15	23	24	25
		肺泡マクロファージ凝集	12	14	5	8	8	5	1	4	2	3
屠 殺 動 物	脳	検査動物数	23	6	4	6	29	21	8	3	10	25
		室拡張	2		1	3	1	2	3	2	2	2
屠 殺 動 物	膵 臓	検査動物数	23	1	1	3	29	21	0	1	1	24
		腺房細胞萎縮	6			1	15	3			1	4
		腺房脂肪化	9				11	4				13*
		島周囲色素沈着	1									

* : P<0.05、** : P<0.01、Fisherの直接確率検定、空欄は病変該当せず

表1-4 非腫瘍性病変：発がん性試験群（最終屠殺動物）

(2)

—ラット—

検査 時期	性		雄					雌													
	投与群 (ppm)		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500									
	動物数		23	28	28	31	29	21	15	23	24	25									
最 終 屠 殺 動 物	坐骨神経	検査動物数	23	0	0	0	29	21	0	0	1	25									
		変性線維	16				18	5			1	1									
	脾臓	検査動物数	23	2	1	3	29	21	0	2	0	25									
		褐色色素沈着	5				9	10		1		12									
		髄外造血	3	1	1	1	4	13				18									
	胸腺	検査動物数	18	0	0	0	27	20	0	0	0	25									
		嚢胞	2				2	11				6									
	頸下 リンパ節	検査動物数	23	5	1	3	29	21	2	3	6	25									
		洞赤血球貪食細胞	1	2	1	1	3	1		1	1	4									
	前立腺	検査動物数	23	3	2	2	29	/													
腺細胞萎縮		8	2			18															
精巣	検査動物数	23	7	7	6	29															
	精細管萎縮	8	4	7	6	12															
	間質細胞過形成	6	1		1	11															
卵巣	検査動物数	/					21						4	11	8	25					
	嚢胞						11						4	7	8	13					
子宮	検査動物数						/						21	6	8	8	25				
	腺拡張												11	2	2	4	10				
	子宮内膜過形成																				
	萎縮											3	2		1						
皮膚/ 皮下織	検査動物数											9	14	10	15	19	5	5	4	4	5
	痂皮											1	2			3				1	
	炎症											1	4	1	2	3				1	
	潰瘍											1	2		1					1	
尾	検査動物数	16	16	17	18	13						8	8	12	8	13					
	痂皮	12	11	15	14	6						5	6	11	7	12					

* : P<0.05、** : P<0.01 Fisherの直接確率検定、空欄は病変該当せず

表1-5 非腫瘍性病変：発がん性試験群（全動物）

(1)

—ラット—

検査 時期	性	雄					雌					
	投与群 (ppm)	0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500	
	動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
全	肝 臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
		好塩基性変異細胞巢	25	29	28	33	17	52	48	51	44	37
		明細胞巢	22	29	28	36*	35*	21	12	20	17	23
		好酸性変異細胞巢	13	17	15	19	25*	4	6	5	11	15*
		胆管過形成	25	31	35	29	29	23	19	16	7	14
		小葉中心性空胞変性	3	6	7	7	10	1		1		2
		小葉周辺性空胞変性	12	13	13	12	3	29	27	28	32	25
		小葉中心性肝細胞肥大			2	9**	18***					
		限局性肝細胞壊死	7	7	4	9	8	5	1	2	2	2
		嚢胞変性	13	17	18	23	32***		1			
動	腎 臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
		尿細管円柱	24	30	32	32	45***	23	17	20	24	25
		腎盂結石	6	2	7	8	8	5	5	1	4	8
		皮質尿細管好塩基性細胞	48	50	54	53	48	56	51	57	56	54
		皮質尿細管拡張	10	9	9	8	27**	8	7	9	12	14
		皮質尿細管硝子滴変性	3	3	3	4	14**	1	2		1	
		乳頭上皮過形成	14	14	18	20	11	36	28	32	47*	43
		間質性炎症	14	8	14	17	23	4	5	3	6	11
		嚢胞	3	2	6	9	11*	3	4	1	2	2
		乳頭鉍質沈着	15	4	10	8	18	44	43	44	49	47
物	甲状腺	検査動物数	60	37	37	35	60	60	48	38	39	59
		C細胞過形成	10	8	6	2	9	13	16	14	12	7
		嚢胞性濾胞細胞過形成		1		4	7*	1		1		1
副腎	検査動物数	60	47	45	46	60	60	57	54	54	60	
	皮質細胞肥大/空胞化	14	10	8	6	9	29	20	18	23	12	
	球状帯限局性細胞肥大	18	12	13	10	14	17	14	10	13	6	
下垂体	検査動物数	60	43	47	43	59	60	59	55	55	60	
	後葉過形成	14	9	7	7	15	6	3		5	8	
肺	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
	肺泡マクロファージ凝集	24	19	13	11	11	16	14	15	9	10	
脳	検査動物数	60	38	36	35	60	60	53	40	46	60	
	室拡張	11	7	5	10	9	15	30	21	20	19	
膵 臓	検査動物数	60	33	33	32	60	60	45	38	37	59	
	腺房細胞萎縮	17	13	12	10	26	8	2	8	12	11	
	腺房脂肪化	16	6	4	7	16	6	3		6	16*	
	島周囲色素沈着	6	6	2	4							

*: P<0.05, **: P<0.01, Fisherの直接確率検定、空欄は病変該当せず

表1-5 非腫瘍性病変：発がん性試験群（全動物）

(2)

—ラット—

検査 時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500
	動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
全 動 物	坐骨神経	検査動物数	60	32	32	29	60	60	45	37	37	60
		変性線維	26	13	11	3	26	8	2	3	2	1
	脾臓	検査動物数	60	34	33	32	60	60	45	39	36	60
		褐色色素沈着	22	15	13	11	20	29	31	31	21	37
		髓外造血	6	6	8	5	11	30	15	12	16	29
	胸腺	検査動物数	55	31	31	28	58	59	45	37	35	59
		嚢胞	5	1		2	3	23	10	10	6	12
	顎下	検査動物数	59	37	33	31	60	60	47	40	42	59
	リンパ節	洞赤血球貪食細胞	3	2	1	3	3	5	9	11	7	13*
		前立腺	検査動物数	60	35	34	31	60				
	腺細胞萎縮	19	12	7	6	31*						
	精巣	検査動物数	60	39	38	35	60					
		精細管萎縮	18	10	20	17	19					
		間質細胞過形成	6	4	3	7	14					
	卵巣	検査動物数						60	49	48	44	59
		嚢胞						21	12	16	14	20
	子宮	検査動物数						60	51	45	44	60
		腺拡張						16	12	18	16	20
		子宮内膜過形成						2	2		2	1
		萎縮						6	9	7	6	4
皮膚/ 皮下織	検査動物数	24	28	25	26	34	20	15	13	10	13	
	痂皮	3	5	3		6		2		4		
	炎症	4	7	4	2	7		2	1	3		
	潰瘍	1	5	4	1	3						
尾	検査動物数	31	30	32	31	21	24	31	24	29	28	
	痂皮	23	21	25	25	10	17	19	23	21	19	

* : P<0.05、** : P<0.01 Fisherの直接確率検定、空欄は病変該当せず

表2-1 腫瘍性病変：毒性試験群（死亡/切迫、52週目屠殺、全動物）

—ラット—

検査時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500
動物数			0	0	5	0	0	4	2	3	2	1
死亡	造血器系	悪性リンパ腫(M)			2							
切迫	下垂体	腺腫(後葉)(B)										1
	皮膚	血管肉腫(M)							1			
毒性試験群 52週目屠殺動物	動物数		20	20	15	20	20	16	18	17	18	19
	肝臓	検査動物数	20	20	15	20	20	16	18	17	18	19
		肝細胞腺腫(B)					1					1
	甲状腺	検査動物数	20	0	0	1	20	16	0	1	1	19
		C細胞腺腫(B)	1					1				1
	下垂体	検査動物数	20	0	1	0	20	16	7	5	2	19
		腺腫(後葉)(B)	4				1	1	3	3	2	1
	脳	検査動物数	20	0	0	0	20	16	1	1	0	19
		星状膠細胞腫(M)					1					
	乳腺	検査動物数	20	0	0	0	19	16	5	7	3	19
		線維腺腫(B)						1	1	1	2	1
		腺癌(M)								3		
	精巣	検査動物数	20	4	2	2	20					
		間質細胞腫(B)			1							
	子宮	検査動物数						16	4	3	2	19
		内膜ポリープ(B)						1	1	1		
	子宮頸部	検査動物数						16	1	2	3	19
		内膜ポリープ(B)									2	
毒性試験群 全動物	動物数		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	肝臓	検査動物数	20	20	15	20	20	17	18	18	18	20
		肝細胞腺腫(B)					1					1
	甲状腺	検査動物数	20	0	0	1	20	17	1	4	2	20
		C細胞腺腫(B)	1					1				1
	下垂体	検査動物数	20	0	1	0	20	17	7	5	2	20
		腺腫(後葉)(B)	4				1	1	3	3	2	2
	脳	検査動物数	20	0	0	0	20	16	1	1	0	20
		星状膠細胞腫(M)					1					
	乳腺	検査動物数	20	0	0	0	19	16	5	7	4	20
		線維腺腫(B)						1	1	1	2	1
		腺癌(M)								3		
	精巣	検査動物数	20	4	2	2	20					
		間質細胞腫(B)			1							
	子宮	検査動物数						17	4	4	3	19
		内膜ポリープ(B)						1	1	1		
	子宮頸部	検査動物数						17	1	3	4	20
		内膜ポリープ(B)									2	
造血器系	検査動物数	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
	悪性リンパ腫(M)			2								
皮膚	検査動物数	3	0	1	1	1	1	1	2	1	0	
	血管肉腫(M)								1			

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍 Fisherの直接確率検定、空欄は病変該当せず

表2-2 腫瘍性病変：回復試験群（死亡/切迫、回復期屠殺、全動物）

—ラット—

検査	性	雄					雌										
		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500						
時期	投与群 (ppm)																
	動物数	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1						
死亡	造血器系	悪性リンパ腫(M)	1														
切迫	肝臓	肝細胞腺腫(B)				1											
回復試験群終了後屠殺動物	動物数		9	9	10	10	9	10	10	9	10	9					
	副腎	検査動物数	1	1	2	1	3	6	2	5	5	3					
		皮質腺腫(B)							1			1					
	十二指腸	検査動物数						1	0	0	0	0					
		平滑筋腫(B)						1									
	肝臓	検査動物数	9	9	10	10	9	10	10	9	10	9					
		肝細胞腺腫(B)	1					1									
	腸間膜	検査動物数	1	0	1	1	1	3	4	1	0	1					
		リンパ節	血管腫(B)	1				1									
	乳腺	検査動物数	/					3	4	8	5	3					
		線維腺腫(B)													5		1
		腺癌(M)												1			
	下垂体	検査動物数	1	2	0	3	0	5	4	3	5	4					
		下垂体腺腫後葉(B)	1	2		2		5	4	3	3	1					
	精巣	検査動物数	1	1	0	1	0	/									
		間質細胞腫(B)		1													
	皮膚/皮下織	検査動物数	0	2	2	3	2	0	1	2	1	0					
基底細胞腫(B)					1												
角化棘細胞腫(B)					1												
線維肉腫(M)					1												
回復	動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10					
	副腎	検査動物数	2	1	2	1	3	6	2	5	5	3					
		皮質腺腫(B)							1			1					
	十二指腸	検査動物数	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0					
		平滑筋腫(B)						1									
	肝臓	検査動物数	10	9	10	10	10	10	10	9	10	9					
		肝細胞腺腫(B)	1				1	1									
	腸間膜	検査動物数	1	0	1	1	1	3	4	1	0	1					
		リンパ節	血管腫(B)	1				1									
	乳腺	検査動物数	/					3	4	8	5	3					
		線維腺腫(B)													5		1
		腺癌(M)												1			
	下垂体	検査動物数	1	2	0	3	0	5	4	3	5	4					
		下垂体腺腫後葉(B)	1	2		2		5	4	3	3	1					
	精巣	検査動物数	1	1	0	1	0	/									
		間質細胞腫(B)		1													
	皮膚/皮下織	検査動物数	0	2	2	3	2	0	1	2	1	0					
基底細胞腫(B)					1												
角化棘細胞腫(B)					1												
線維肉腫(M)					1												
造血器系	検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
	悪性リンパ腫(M)	1															

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍 Fisherの直接確率検定、空欄は病変該当せず

表2-3 腫瘍性病変：発がん性試験群（死亡、切迫屠殺動物）

(1)

—ラット—

検査 時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500
動物数			37	32	32	29	31	39	45	37	36	35
死 亡 ・ 切 迫 屠 殺 動 物	肝 臓	検査動物数	37	32	32	29	31	39	45	37	36	35
		胆管腫(B)										1
		肝細胞腺腫(B)	2			1	1				1	
		肝細胞腺癌(M)	1				1					
	腎 臓	検査動物数	37	32	32	29	31	39	45	37	36	35
		脂肪腫(B)					1					
		尿細管腺腫(B)	1							1		
		間葉系細胞腫(M)								1		
	肺	検査動物数	37	32	32	29	31					
		細気管支・肺泡腺腫(B)					1					
	甲状腺	検査動物数	37	32	32	29	31	39	45	36	36	34
		C細胞腺腫(B)	2	3	4	4	5	1	2	3	3	2
		濾胞細胞腺腫(B)	1			1	1				1	
		神経節性神経腫(B)		1								
		C細胞癌(M)	1	1	1		1	2	1	2		1
		濾胞細胞癌(M)			1							1
	副腎	検査動物数	37	32	32	29	31	39	45	36	36	35
		皮質腺腫(B)				1						
		皮質腺癌(M)								1		1
		褐色細胞腫(B)	7	5	4	2	3	1	1	4	2	1
		悪性褐色細胞腫(M)	1	1	2	1	3	1				
	下垂体	検査動物数	37	31	31	29	31	39	45	37	36	35
		下垂体腺腫中葉(B)								1		
		下垂体腺腫後葉(B)	16	15	12	12	14	30	36	35*	29	28
		下垂体腺腫後葉(M)									1	1
		神経鞘腫(M)						1				
	脳	検査動物数	37	32	32	29	31	39	45	37	36	35
星状膠細胞腫(M)			1			1					1	
乏突起細胞腫(M)					1							
混合型神経膠腫(M)							1					
髄膜腫(B)											1	
神経鞘腫(M)				1								
心 臓	検査動物数	37	32	32	29	31	39	45	37	36	35	
	神経鞘腫(M)			1							1	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisherの直接確率検定、空欄は病変該当せず

表2-3 腫瘍性病変：発がん性試験群（死亡、切迫屠殺動物）

(2)

—ラット—

検査時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500
動物数				60	60	60	60	60	60	60	60	60
死亡・切迫屠殺動物	造血器系腫瘍	検査動物数	37	32	32	29	31	39	45	37	36	35
		組織球性肉腫(M)	1		2					1		
		顆粒リンパ細胞腫(M)			1							
		悪性リンパ腫(M)	2	1	1		3	1				
	胃	検査動物数	37	32	32	29	31	39	45	37	36	35
		扁平上皮細胞乳頭腫(B)	1									
	結腸	検査動物数	37	31	32	29	29	39	45	36	36	35
		平滑筋腫(B)					1					
	十二指腸	検査動物数	37	31	31	29	28					
		腺癌(M)			1		1					
	腸管膜リンパ節	検査動物数	37	32	32	29	30	39	45	37	36	35
		血管腫(B)	1	1	1	3	1			1		
	そ径リンパ節	検査動物数						17	16	11	9	9
		血管腫(M)						1				
	唾液腺	検査動物数						39	45	37	36	35
		腺癌(M)								1		
	脊髄：頭部	検査動物数	37	32	32	29	31	39	45	37	36	35
		星状細胞腫(M)			1							
	脊髄：腰部	検査動物数	37	32	32	29	31	39	45	35	36	35
		星状細胞腫(M)	1				1					
		肉腫(M)				1						
	骨	検査動物数	2	2	2	0	1	1	1	0	0	2
		線維腫(B)		1								
		骨肉腫(M)		1								
		線維肉腫(M)	1									
	乳腺	検査動物数	37	32	32	29	31	39	45	37	36	35
		線維腺腫(B)					1	26	24	18	15	13
		腺癌(M)		1			1	6	10	9	5	10
唾腺	検査動物数	37	32	32	29	31	39	45	37	36	35	
	腺房細胞腺腫(B)	1	1									
	島細胞腺腫(B)		1	2	1		2	1				
	混合型細胞腺腫(B)		1									
	腺房細胞腺癌(M)				1							
	島細胞癌(M)	1	1	2	1	1	1		1			
上皮小体	検査動物数	33	31	31	27	29	35	42	33	33	33	
	腺腫(B)		3		1	1	1					

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

Fisherの直接確率検定、空欄は病変該当せず

表2-3 腫瘍性病変：発がん性試験群（死亡、切迫屠殺動物）

(3)

—ラット—

検査 時期	性		雄					雌						
	投与群 (ppm)		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500		
動物数				37	32	32	29	31	39	45	37	36	35	
死 亡 切 迫 屠 殺 動 物	骨格筋	検査動物数	6	3	4	2	0	2	1	1	0	2		
		組織球肉腫(M)		1										
		横紋筋肉腫(M)				1								
		肉腫(M)											1	
	皮膚/ 皮下織	検査動物数	15	14	15	11	15	15	10	9	6	8		
		基底細胞腫(B)			1	1		1						
		線維腫(B)	2		2	3	2	5		2		1		
		角化棘細胞腫(B)	2	1	3	1	3	1						
		脂肪腫(B)	1	1	1	2	1							
		皮脂腺腫(B)	1											
		扁平上皮乳頭腫(B)			1		2							
		基底細胞癌(M)			1	1								
		好塩基性扁平上皮癌(M)		1			1							
		線維肉腫(M)	1	2	1			2		1				
		血管肉腫(M)								1				
		肉腫(M)	1				1		1			1		
		組織球肉腫(M)			1									
		横紋筋肉腫(M)	1											
		扁平上皮癌(M)				2			1		2	1		
		脂肪織	検査動物数	1	3	4	2	0	3	4	2	3	2	
線維肉腫(M)			1											
胸 腺	検査動物数	37	31	31	28	31	39	45	37	35	34			
	良性胸腺腫(B)									1				
	悪性胸腺腫(M)				1		1							

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

Fisherの直接確率検定、空欄は病変該当せず

表2-3 腫瘍性病変：発がん性試験群（死亡、切迫屠殺動物）

(4)

—ラット—

検査時期	性		雄					雌																							
	投与群 (ppm)		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500																			
	動物数		37	32	32	29	31	39	45	37	36	35																			
死亡・切迫屠殺動物	前立腺	検査動物数	37	32	32	29	31	/																							
		腺腫(B)				1																									
		腺癌(M)			1																										
	精囊	検査動物数	37	32	32	29	31																								
		腺癌(M)		1																											
		線維肉腫(M)		1																											
	精巣	検査動物数	37	32	31	29	31																								
		間質細胞腫(B)		1	1	1	1																								
	卵巣	検査動物数	/										39	45	37	36	35														
		管状腺腫(B)														1															
	子宮	検査動物数											/					39	45	37	36	35									
		内膜腺腫(B)																				1									
		内膜ポリープ(B)																4	2	4	4	3									
	子宮頸部	検査動物数																/					39	45	37	36	35				
		内膜ポリープ(B)																					2	1	2	1					
		顆粒細胞腫(B)																							1		1				
		内膜肉腫(M)																						1							
	膺	検査動物数																					/					1	3	1	5
顆粒細胞腫(B)										3																					
尾	検査動物数	15						14	15	13	8	16																23	12	21	15
	扁平上皮細胞乳頭腫(B)							1	1																						

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

Fisherの直接確率検定、空欄は病変該当せず

表2-4 腫瘍性病変：発がん性試験群（最終屠殺動物）

(1)

—ラット—

検査 時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500
	動物数		23	28	28	31	29	21	15	23	24	25
最 終 屠 殺 動 物	肝 臓	検査動物数	23	28	28	31	29	21	15	23	24	25
		胆管腫 (B)		1								
		肝細胞腺腫 (B)	1			2	1		2		1	1
		肝細胞腺癌 (M)	1	1	1	1						
	腎 臓	検査動物数	23	28	28	31	29	21	15	23	24	25
		尿細管腺腫 (B)				1						1
		間葉系細胞腫 (M)		1								
		尿細管腺癌 (M)			1		1					
	肺	検査動物数	23	28	28	31	29	21	15	23	24	25
		細気管支・肺腺腫 (B)	1								1	
	甲状腺	検査動物数	23	5	5	6	29	21	3	2	3	25
		C細胞腺腫 (B)	2	1			2	4			2	2
		濾胞細胞腺腫 (B)		1		1	2					1
		C細胞癌 (M)				1	2	1				
		濾胞細胞癌 (M)		1	1							
	副腎	検査動物数	25	15	13	17	29	21	12	18	18	25
		皮質腺腫 (B)					1	2	1	2		
		皮質腺癌 (M)						1				
		褐色細胞腫 (B)	6	2	4	1	11	2	1	1	1	1
		悪性褐色細胞腫 (M)	4			3	2			1	1	
	下垂体	検査動物数	23	12	16	14	28	21	14	18	19	25
		下垂体腺腫中葉 (B)		1								
		下垂体腺腫後葉 (B)	16	9	16	14	8	13	13	18	16	16
下垂体腺癌後葉 (M)							1	1		1	1	
脳	検査動物数	23	6	4	6	29	21	8	3	10	25	
	顆粒細胞腫 (B)			1	1							
	星状膠細胞腫 (M)	1			1	1					1	
造血器系 腫瘍	検査動物数	23	28	28	31	29	21	15	23	24	25	
	組織球性肉腫 (M)		1							1		
	悪性リンパ腫 (M)	1								1		
	骨髄性白血病 (M)					1						
脾 臓	検査動物数	23	2	1	3	29	21	0	2	0	25	
	血管肉腫 (M)				1							
	未分化型肉腫 (M)				1							
胃	検査動物数	23	1	5	4	29	21	0	2	1	25	
	扁平上皮細胞乳頭腫 (B)			1								

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisherの直接確率検定、空欄は病変該当せず

表2-4 腫瘍性病変：発がん性試験群（最終屠殺動物）

(2)

—ラット—

検査時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500
	動物数		23	28	28	31	29	21	15	23	24	25
最終屠殺動物	十二指腸	検査動物数						21	0	0	0	25
		平滑筋腫(B)										1
	腸管膜リンパ節	検査動物数	23	3	4	2	29	21	2	3	6	25
		血管腫(B)		1	2	2	2					
	脾リンパ節	検査動物数	3	2	1	4	2	1	1	2	1	0
		血管腫(B)		1								
	坐骨神経	検査動物数						21	0	0	1	25
		神経鞘腫(B)									1	
	腹腔	検査動物数	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)					1					
	脊髄：頭部	検査動物数	23	0	0	0	29	20	0	0	0	25
		星状細胞腫(M)	1									
	乳腺	検査動物数	23	1	2	1	29	21	12	16	18	25
		腺腫(B)					1	1		1		1
		線維腺腫(B)						14	10	14	14	15
		腺癌(M)						5	2	3	5	2
	脾臓	検査動物数	23	1	1	3	29	21	0	1	1	24
		腺房細胞腺腫(B)		1			1	1				
		島細胞腺腫(B)			1	1	2	1				
		腺房細胞腺癌(M)								1		
		島細胞癌(M)				1					1	
	上皮小体	検査動物数	17	0	0	0	27	0	0	0	0	0
		腺腫(B)					2					
	骨格筋	検査動物数	1	1	1	2	5	21	0	0	0	25
		粘液肉腫(M)			1							
	皮膚/皮下織	検査動物数	9	14	10	15	19	5	5	4	4	5
		基底細胞腫(B)	1	1			2	1				
線維腫(B)		3	2	4	4	2	1			1	1	
角化棘細胞腫(B)		1	2	2	2	5					1	
脂肪腫(B)			1		1			2				
皮脂腺腫(B)				1	1							
扁平上皮乳頭腫(B)		2			2	3	1					
好塩基性扁平上皮癌(M)		1										
線維肉腫(M)				1	1			1				
組織球肉腫(M)					1			1				

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

Fisherの直接確率検定、空欄は病変該当せず

表2-4 腫瘍性病変：発がん性試験群（最終屠殺動物）

(3)

—ラット—

検査 時期	性		雄					雌																												
	投与群 (ppm)		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500																								
動物数			23	28	28	31	29	21	15	23	24	25																								
最 終 屠 殺 動 物	脂肪織	検査動物数	5	4	0	2	2	1	0	2	0	0																								
		線維腫(B)					1																													
		脂肪腫(B)		1			1																													
		線維肉腫(M)						1																												
		血管肉腫(M)		1																																
	前立腺	検査動物数	23	3	2	2	29	/																												
		腺腫(B)	1	1																																
	精 巢	検査動物数	23	7	7	6	29																													
		間細胞腫(B)	1	1	1	2	3																													
	卵 巢	検査動物数	/										21	4	11	8	25																			
		顆粒膜細胞腫(B)											1																							
		莢膜細胞腫(B)																			1															
	子 宮	検査動物数											/					21	6	8	8	25														
		内膜ポリープ(B)																4	3	5	3	2														
		内膜腺癌(M)																		1																
	子宮頸部	検査動物数																/					21	3	3	3	25									
		内膜ポリープ(B)																					2													
		顆粒細胞腫(B)																					1													
		内膜肉腫(M)																							1											
	膣	検査動物数																					/					0	1	1	0	1				
顆粒細胞性腫(B)																																			1	
尾	検査動物数	16																										16	17	18	13	8	8	12	8	13
	扁平上皮細胞乳頭腫(B)																													1						
	線維腫(B)																															1				

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

Fisherの直接確率検定、空欄は病変該当せず

表2-5 腫瘍性病変：発がん性試験群（全動物）

(1)

—ラット—

検査 時期	性	雄					雌				
		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500
動物数	動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	肝 臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60
肝 臓	胆管腫 (B)		1							1	
	肝細胞腺腫 (B)	3			3	2		2		2	
	肝細胞腺癌 (M)	2	1	1	1	1					
	腎 臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60
腎 臓	脂肪腫 (B)					1					
	尿細管腺腫 (B)	1			1			1		1	
	間葉系細胞腫 (M)		1					1			
	尿細管腺癌 (M)			1		1				1	
肺	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	59	
	細気管支・肺腺腫 (B)	1				1				1	
甲状腺	検査動物数	60	37	37	35	60	60	48	38	39	59
	C細胞腺腫 (B)	4	4	4	4	7	5	2	3	5	4
	濾胞細胞腺腫 (B)	1	1		2	3				1	1
	神経節性神経腫 (B)		1								
	C細胞癌 (M)	1	1	1	1	3	3	1	2		1
	濾胞細胞癌 (M)		1	2							1
副腎	検査動物数	60	47	45	46	60	60	57	54	54	60
	皮質腺腫 (B)				1	1	2	1	2		
	皮質腺癌 (M)						1		1		1
	褐色細胞腫 (B)	13	7	8	3	14	3	2	5	3	2
	悪性褐色細胞腫 (M)	5	1	2	4	5	1		1	1	
下垂体	検査動物数	60	43	47	43	59	60	59	55	55	60
	下垂体腺腫中葉 (B)		1						1		
	下垂体腺腫後葉 (B)	32	24	28	26	22	43	49	53	45	44
	下垂体腺癌後葉 (M)						1	1		2	2
	神経鞘腫 (M)						1				
脳	検査動物数	60	38	36	35	60	60	53	40	46	60
	顆粒細胞腫 (B)			1	1						
	星状膠細胞腫 (M)	1	1		1	2					2
	乏突起細胞腫 (M)				1						
	混合型神経膠腫 (M)						1				
	髄膜腫 (B)										1
	神経鞘腫 (M)			1							
心 臓	検査動物数	60	32	33	30	60	60	45	37	36	60
	神経鞘腫 (M)			1							1

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisherの直接確率検定、空欄は病変該当せず

表2-5 腫瘍性病変：発がん性試験群（全動物）

(2)

—ラット—

検査 時期	性		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500	
	動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
全 動 物	造血器系 腫瘍	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
		組織球性肉腫(M)	1	1	2					1	1		
		顆粒リンパ細胞腫(M)			1								
		悪性リンパ腫(M)	3	1	1		3	1				1	
		骨髄性白血病(M)					1						
	脾臓	検査動物数	60	34	33	32	60	60	45	39	36	60	
		血管肉腫(M)				1							
		未分化型肉腫(M)				1							
	胃	検査動物数	60	33	37	33	60	60	45	39	37	60	
		扁平上皮細胞乳頭腫(B)	1		1								
	結腸	検査動物数	60	31	32	29	58	60	45	36	36	60	
		平滑筋腫(B)					1						
	十二指腸	検査動物数	60	31	31	29	57	57	45	37	35	59	
		腺癌(M)			1		1						
		平滑筋腫(B)										1	
	腸管膜 リンパ節	検査動物数	60	35	36	31	59	60	45	37	36	60	
		血管腫(B)	1	2	3	5	3			1			
	そ径 リンパ節	検査動物数	10	8	6	6	13	23	25	20	16	20	
		血管腫(B)						1					
	脾 リンパ節	検査動物数	11	7	9	6	8	7	3	3	6	1	
		血管腫(B)		1									
	唾液腺	検査動物数	60	32	32	28	60	60	45	37	36	59	
		腺癌(M)								1			
	坐骨神経	検査動物数	60	32	32	29	60	60	45	37	37	60	
		神経鞘腫(B)									1		
	腹腔	検査動物数	2	2	1	0	1	0	0	0	0	0	
		線維肉腫(M)					1						
脊髄： 頸部	検査動物数	60	32	32	29	60	59	45	37	36	60		
	星状細胞腫(M)	1		1									
脊髄： 腰部	検査動物数	60	32	32	29	60	60	45	35	36	60		
	星状細胞腫(M)	1				1							
	肉腫(M)				1								
骨	検査動物数	2	2	4	0	4	2	1	0	0	2		
	線維腫(B)		1										
	骨肉腫(M)		1										
	線維肉腫(M)	1											

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

Fisherの直接確率検定、空欄は病変該当せず

表2-5 腫瘍性病変：発がん性試験群（全動物）

(3)

—ラット—

検査 時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500
動物数				60	60	60	60	60	60	60	60	60
全 動 物	乳 腺	検査動物数	60	33	34	30	60	60	57	53	54	60
		腺腫 (B)					1	1		1		1
		線維腺腫 (B)					1	40	34	32	29	28
		腺癌 (M)		1			1	11	12	12	10	12
	膵 臓	検査動物数	60	33	33	32	60	60	45	38	37	59
		腺房細胞腺腫 (B)	1	2			1	1				
		島細胞腺腫 (B)		1	3	2	2	3	1			
		混合型細胞腺腫 (B)		1								
		腺房細胞腺癌 (M)				1				1		
		島細胞癌 (M)	1	1	2	2	1	1		1	1	
	上皮小体	検査動物数	50	31	31	27	56	54	42	33	33	54
		腺腫 (B)		3		1	3	1				
	骨格筋	検査動物数	7	4	5	4	5	3	2	1	1	2
		組織球肉腫 (M)		1								
		粘液肉腫 (M)			1							
		横紋筋肉腫 (M)				1						
		肉腫 (M)										1
	皮膚/ 皮下織	検査動物数	24	28	25	26	34	20	15	13	10	13
		基底細胞腫 (B)	1	1	1	1	2	2				
		線維腫 (B)	5	2	6	7	4	6		2	1	2
角化棘細胞腫 (B)		3	3	5	3	8	1				1	
脂肪腫 (B)		1	2	1	3	1		2				
皮脂腺腫 (B)		1		1	1							
扁平上皮乳頭腫 (B)		2		1	2	5	1					
基底細胞癌 (M)				1	1							
好塩基性扁平上皮癌 (M)		1	1			1						
線維肉腫 (M)		1	2	2	1		2	1	1			
血管肉腫 (M)									1			
肉腫 (M)						1		1			1	
組織球肉腫 (M)				1	1			1				
横紋筋肉腫 (M)		1										
扁平上皮癌 (M)					2			1		2	1	
脂肪織	検査動物数	6	7	4	4	2	4	4	4	3	2	
	線維腫 (B)					1						
	脂肪腫 (B)		1			1						
	線維肉腫 (M)		1				1					
	血管肉腫 (M)		1									

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisherの直接確率検定、空欄は病変該当せず

表2-5 腫瘍性病変：発がん性試験群（全動物）

(4)

—ラット—

検査 時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	50	200	750	2500	0	50	200	750	2500
動物数				60	60	60	60	60	60	60	60	60
全 動 物	胸 腺	検査動物数	55	31	31	28	58	59	45	37	35	59
		良性胸腺腫(B)									1	
		悪性胸腺腫(M)						1				
		腺癌(M)					1					
	前立腺	検査動物数	60	35	34	31	60	/				
		腺腫(B)	1	1		1						
		腺癌(M)			1							
	精 囊	検査動物数	60	32	32	31	60	/				
		腺癌(M)		1								
		線維肉腫(M)		1								
	精 巢	検査動物数	60	39	38	35	60	/				
		間質細胞腫(B)	1	2	2	3	4					
	卵 巢	検査動物数	/					60	49	48	44	59
		顆粒膜細胞腫(B)						1				
		莢膜細胞腫(B)										1
		管状腺腫(B)								1		
	子 宮	検査動物数	/					60	51	45	44	60
		内膜腺腫(B)										1
		内膜ポリープ(B)						8	5	9	7	5
		内膜腺癌(M)								1		
子宮頸部	検査動物数	/					60	48	40	39	60	
	内膜ポリープ(B)						4	1	2	1		
	顆粒細胞腫(B)						2		1		1	
	内膜肉腫(M)							1	1			
膣	検査動物数	/					1	4	2	5	3	
	顆粒細胞性腫(B)									3	1	
尾	検査動物数	31	30	32	31	21	24	31	24	29	28	
	扁平上皮細胞乳頭腫(B)		1	1	1							
	線維腫(B)						1					

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisherの直接確率検定、空欄は病変該当せず

2) マウスを用いた78週間混餌投与発がん性試験

(資料No. 原体-16)

試験機関:

報告書作成年: 2001年 [GLP対応]

検体純度:

供試動物: C57BL/6 マウス、1群雌雄各50匹、中間屠殺群: 1群雌雄各10匹

投与開始時7週齢、体重 雄23.2g(21.5~26.2g)、雌19.5g(17.7~22.3g)

投与後53週目に各群雌雄各10匹の中間屠殺群の動物を屠殺した。

投与期間: 78週間 (2001年4月19日~2002年11月15日)

投与方法: 検体を50、400および3200ppmの濃度で飼料に混合し、78週間にわたって 随時投食させた。検体混合飼料は10日間毎に調製した。対照群には無処理の飼料を与えた。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日2回観察した。外観、体位、自律神経系および中枢神経系等について詳細な状態の観察を毎週1回行った。

4週目から4週毎に、52週目からは2週毎に全動物の触診を行った。

投与に関連した毒性症状および神経毒性を示唆する所見は認められなかった。

投与終了時(78週目)の死亡数(%)を下表に示す。

投与群(ppm)		0	50	400	3200
死亡数	雄 (%)	9 (18)	6 (12)	5 (10)	6 (12)
	雌 (%)	5 (10)	9 (18)	4 (8)	9 (18)

死亡率に投与による影響は認められなかった。

体重変化；投与開始日および投与開始後13週目までは毎週1回、31週目までは4週に1回、その後は2週毎に測定した。
体重増加量を下表に示す。

性	雄				雌			
	0	50	400	3200	0	50	400	3200
投与群 (ppm)								
最終体重 (g)								
体重増加量 (g)								
1～2 (週)	0.8	0.9	0.8	-0.2	0.9	1.1	0.9	-0.1
2～13 (週)	5.9	6.0	5.0	3.9	4.2	4.1	4.5	3.6↓
13～26 (週)	5.1	4.9	4.8	2.2	3.6	4.3	3.9	1.7
26～52 (週)	5.8	6.4	5.3	2.8	5.2	5.7	5.4	2.2
52～78 (週)	0.6	1.9	3.0	1.1	1.4	1.6	2.2	2.5
1～78 (週)	18.3	20.5	18.8	10.0	15.3	16.8	16.9	9.9
対照群との差 (%)	—	12	3	-45	—	10	10	-35

↑ ↓ : P<0.05、||| : P<0.01 (Dunnett検定またはDunn検定)

3200ppm群雌雄で投与後2週目から体重増加抑制がみられ、体重増加量は全期間で減少し有意差が認められた。1から78週間の増加量を対照群と比べると雄では45%、雌では35%減少が認められた。

400および50ppm群では体重および体重増加量に影響は認められなかった。

摂餌量；投与開始から13週目までは毎週1回、30週目までは4週に1回、その後は2週毎に測定した。

1～78週間の平均摂餌量を下表に示す。

週	雄				雌			
	0	50	400	3200	0	50	400	3200
1～78平均 (g/動物/日)	5.4	5.5	5.4	5.0	6.4	6.5	6.5	5.9
(%)	(100)	(102)	(100)	(93)	(100)	(102)	(102)	(92)

↑ ↓ : P<0.05、||| : P<0.01 (Dunnett検定またはDunn検定)

3200ppm群雌雄で平均摂餌量が減少し有意差が認められた。

400および50ppm群では投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；1日当たりの平均検体摂取量(mg/kg/日)は以下のとおりであった。

投与群 (ppm)	50	400	3200
雄	7.9	64.5	551.1
雌	11.5	91.9	772.3

血液塗抹検査；中間および最終屠殺前に全生存動物および可能な場合、切迫屠殺動物の尾静脈から採血し、血液塗抹標本作製した。採血前は絶食しなかった。

また、中間および最終屠殺時の全動物の大腿骨から骨髓塗抹を作製した。

特異的毒性症状が認められないことから、両塗抹標本について白血球百分率は実施しなかった。

血液生化学検査；中間屠殺群の各群雌雄の全生存動物を一晩絶食後、眼窩静脈叢から採血し、以下の項目について検査した。

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)。

対照群と比べ有意差の認められた項目を下表に示す。

性	雄			雌			
	投与群(ppm)	50	400	3200	50	400	3200
ALP			88↓				313

↑↓：P<0.05、|||：P<0.01 (Dunnett検定またはDunn検定)
 数値は対照群の値に対するパーセント

3200ppm群雌にアルカリホスファターゼの有意な増加が認められた。これは2匹の動物に高い値が認められたことによるもので、雄では認められていないことから、生物学的意義はないと考えられた。

臓器重量；中間屠殺及び投与終了時の全生存動物から以下の臓器を摘出し重量を測定した。

脳、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮。

以下に有意差の認められた項目を表に示す。

性	雄						雌								
	52			78			52			78					
検査時期(週)	50		400	3200		50		400	3200		50		400	3200	
検査動物数	10	10	10	44	45	44	10	10	10	41	46	41			
体重	101	113	83	105	101	81	94	94	73	104	103	83			
脳	重量											96			
	対体重比		86↓	114↑						134		114			
肝臓	重量		130	135		118	146			150		133	156		
	対体重比		115	163		115	179			199			181		
腎臓	重量			82			88						86		
	対体重比		78↓				107			477					
心臓	重量			88			94↓						86		
	対体重比		82↓				114			129					
脾臓	重量						80						73		
副腎	対体重比						124			136↑			110↑		
精巣	対体重比			125			122								
精巣上体	対体重比			122↑			126								
子宮	重量									71↓					
	対体重比												131		

↑↓：P<0.05、|||：P<0.01 (Dunnett検定またはDunn検定)
 数値は対照群の値に対するパーセント

400および3200ppm群雌雄の中間屠殺および最終屠殺では、肝臓重量および対体重比の有意な増加が認められ、投与による影響と考えられた。

中間屠殺および最終屠殺の雌雄で、その他の臓器に有意差が認められたが、用量相関性は認められず、病理組織学的変化も認められなかったことから、毒性学的意義のないものと考えられた

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

肝臓に認められた肉眼所見を下表に示す。

性	雄								雌							
	52				78				52				78			
検査時期(週)																
投与群(ppm)	0	50	400	3200	0	50	400	3200	0	50	400	3200	0	50	400	3200
検査動物数	10	10	10	10	50	50	50	50	10	10	10	10	50	50	50	50
肝臓腫大	0	0	1	2	2	6	6	28	0	1	0	0	8	3	5	29
腫瘤/結節	0	0	0	0	5	2	6	10	0	0	0	2	1	2	3	9

52週目の中間屠殺群では肝臓腫大が、雄では400ppm群1匹、3200ppm群2匹、雌では50ppm群に1匹認められた。腫瘤および結節が3200ppm群雌に2匹認められた。

最終屠殺では、3200ppm群雌雄に肝臓腫大、腫瘤および結節が認められた。これらは投与に関連した病変と考えられた。

その他の臓器に認められた肉眼的所見は、対照群と同様であり、投与との関連性はないと考えられた。

病理組織学的検査；最終屠殺の全動物から、以下の臓器および組織を採取し、10%緩衝ホルマリン中に固定後、病理組織標本を作成し、病理組織学的検査を実施した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、大腿骨（関節含む）、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、喉頭、肝臓、肺・気管支、リンパ節（下顎/腸間膜）、乳腺、鼻、食道、卵巣、膵臓、咽頭、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精嚢、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、骨髄、胃、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、膣および肉眼的病変部(ABC順)。

眼、ハーダー腺はDavidson固定液で、精巣および精巣上体はブアン液で固定した。

中間屠殺群は全群の肝臓および肉眼的異常組織について実施した。

病理組織学的検査は当研究所で実施し、Peter Millar(病理学者)がピアレビューを行った。

非腫瘍病変についてはFisherの直接確率検定を用いて統計処理した。

腫瘍病変についてはPeto検定を用いて統計解析した。

[非腫瘍性病変]

認められた主な非腫瘍性病変を表1(p. 毒-80~毒-86)に示す。

投与後52週目に認められた主な肝臓病変を下表に示す。

性	雄				雌			
	0	50	400	3200	0	50	400	3200
投与群 (ppm)	0	50	400	3200	0	50	400	3200
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
肝細胞肥大	0	0	5*	10**	0	0	6**	9**

申請者注：申請者が統計処理を実施した。

* : P<0.05、** : P<0.01 (Fisherの直接確率検定)

52週目の中間屠殺では、400または3200ppm群雌雄に肝細胞肥大が認められ、投与に関連した病変と考えられた。

最終屠殺においても、主な病変は肝臓に認められた。

最終屠殺時に認められた主な肝臓病変を下表に示す。

性	雄				雌			
	0	50	400	3200	0	50	400	3200
投与群 (ppm)	0	50	400	3200	0	50	400	3200
所見/検査動物数(肝臓)	50	50	50	50	49	50	50	50
肝細胞肥大	0	0	20**	49**	0	0	41**	46**
好酸性変異細胞巢	0	3	1	8**	0	1	2	20**
好塩基性変異細胞巢	1	2	0	0	0	0	1	1
明細胞巢	0	1	0	2	0	1	0	1
空胞化細胞巢	0	0	2	4	0	1	0	2
混合型細胞巢	0	2	2	4	0	0	1	1
単核細胞集簇	35	38	38	30	39	40	38	40
髄外造血	8	8	5	2	8	10	1	0
肝細胞空胞化	26	27	32	7	19	17	29	5
肝細胞凝固壊死	6	3	1	2	2	5	4	3

申請者注：申請者が統計処理を実施した。

* : P<0.05、** : P<0.01 (Fisherの直接確率検定)

400および3200ppm群雌雄に肝細胞肥大の増加が認められた。3200ppm群雌雄で変異細胞巢の発生数の増加、特に好酸性細胞巢の増加が認められた。

その他に単核細胞集簇、肝細胞空胞化、肝細胞凝固壊死等が対照群を含む全群に認められたが、いずれの変化も対照群と同様であり毒性学的有意性はないものと考えられた。

その他の臓器で認められた非腫瘍性病変は対照群と投与群とも同様であり、投与に関連した変化は認められなかった。

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表2 (p. 毒-87~毒-90)に示す。

投与後52週目に認められた肝臓腫瘍を下表に示す。

性	雄				雌			
	0	50	400	3200	0	50	400	3200
投与群 (ppm)	0	50	400	3200	0	50	400	3200
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
肝細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	1	3*

* : P<0.0336 (Peto検定)

肝細胞腺腫が雌の400ppm群に1匹、3200ppm群に3匹認められ、3200ppm群は有意差が認められた。

最終屠殺時における肝臓に認められた腫瘍を下表に示す。

性	雄				雌			
	0	50	400	3200	0	50	400	3200
投与群 (ppm)	0	50	400	3200	0	50	400	3200
所見/検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50
肝細胞腺腫	5	0	5	11***	1	2	0	16**
肝細胞癌	3	1	0	2	0	0	2	0

** : P<0.0005、*** : P<0.0401 (Peto検定)

肝細胞腺腫が3200ppm群雌雄に認められ、有意差が認められた。
400および50ppm群では肝腫瘍の発生率は対照群と同様であった。

申請者注 :

腫瘍発生の総括を下表に示す。

性		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	50	400	3200	0	50	400	3200
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
腫瘍数	良性	9	4	7	14	14	9	9	21
	悪性	13	11	6	5	14	10	10	11
	合計	22	15	13	19	28	19	19	32
担腫瘍動物数	良性	8	4	7	13	11	7	9	21
	悪性	12	11	6	5	14	10	10	11
	合計	17	14	13	16	21	16	18	29

以上の結果、3200ppm群雌雄で体重増加抑制、摂餌量の減少、3200および400ppm群雌雄に肝臓重量の増加、3200ppm群雌雄に肝臓腫大、腫瘤および結節の増加、病理組織学的検査で3200および400ppm群雌雄に肝細胞肥大、3200ppm群雌雄に肝細胞腺腫が認められたことから無毒性量は、雌雄とも50ppm(雄 7.9mg/kg/日、雌 11.5mg/kg/日)と判断された。発がん性に対しては400ppm(雄 64.5mg/kg/日、雌 91.9mg/kg/日)と判断された。

表1-1 非腫瘍性病変：中間屠殺

—マウス—

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	400	3200	0	50	400	3200
動物数			10	10	10	10	10	10	10	10
中 間 屠 殺	肝 臓	肝細胞肥大			5*	10**			6**	9**
		好酸性変異細胞巢		1						1
		明細胞巢								1
		髓外造血						1		
		単核細胞集簇	6	6	8	7	10	7	7	6
		肝細胞空胞化	4	5	8			1	4	
		肝細胞凝固壊死	1		1		1			
		小壊死巢	4	1	2	1	3	2	1	1

*: P < 0.05、 **: P < 0.01 Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

表1-2 非腫瘍性病変：死亡/切迫屠殺動物

(1)

—マウス—

検査	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	400	3200	0	50	400	3200
時期	動物数		9	6	5	6	5	9	4	9
死亡・切迫屠殺動物	副腎	検査動物数	9	6	5	6	5	9	4	9
		被膜下紡錘細胞増殖	4	3	1		5	9	4	8
		セロイド変性	4	4	2	2	3	5	4	5
		皮質細胞肥大	3	2		6	3		2	3
	腎臓	検査動物数	8	6	5	6	5	8	4	9
		尿細管好塩基性変性	1	2	2					
		尿細管拡張	1		1	1	1		2	1
		皮質尿細管上皮空胞化	1	1						1
		間質単核細胞集簇	1	2	1		1	2		
		腎盂単核細胞集簇	1	5	3	4	3	6		1
	ハタゲ腺	検査動物数	9	6	5	6	5	8	4	9
		間質単核細胞集簇		2				2	2	2
	肝臓	検査動物数	9	6	5	6	4	9	4	9
		肝細胞肥大				5			1	6
		好酸性変異細胞巣				1		1		2
		好塩基性変異細胞巣							1	
		単核細胞集簇	5	4	2	3	1	6	2	2
		髓外造血	4	2	2	2	1	5		
		肝細胞空胞化	1					1	2	
		肝細胞凝固壊死	2	1				2	1	1
	肺	検査動物数	8	6	5	6	5	9	3	9
		血管周囲リンパ球集簇		3		1		2	1	2
	膵臓	検査動物数	7	6	4	6	3	6	4	7
間質単核細胞集簇		1	4	1	2	1	3	1	2	
唾液腺	検査動物数	9	6	5	6	5	7	4	9	
	間質単核細胞集簇	4	5	3	3	3	7	3	7	

空欄は病変該当せず

表1-2 非腫瘍性病変：死亡/切迫屠殺動物

(2)

—マウス—

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	400	3200	0	50	400	3200
死亡・切迫屠殺動物	動物数		9	6	5	6	5	9	4	9
	皮膚	検査動物数	9	6	5	6	5	9	4	8
		潰瘍	3	2	2	3	2	5	1	
		皮下炎症細胞浸潤	4	2	2	3	2	5		
		棘細胞症	3	2	1	3	2	5		
	前立腺	検査動物数	9	6	5	3				
		間質単核細胞集簇	3	3	3	2				
	精 巢	検査動物数	9	6	5	6				
		精細管変性	1			1				
	卵 巢	検査動物数					5	5	4	7
		無黄体					4	4	2	7

空欄は病変該当せず

表1-3 非腫瘍性病変：最終屠殺

(1)

—マウス—

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	400	3200	0	50	400	3200
	動物数		41	44	45	44	45	41	46	41
最 終 屠 殺 動 物	副 腎	検査動物数	41	44	44	44	45	41	46	41
		被膜下紡錘細胞増殖	16	18	17	17	45	41	45	40
		セロイド変性	35	33	31	30	38	37	43	37
		皮質細胞肥大	5	7	8	6	23	10	24	27
	腎 臓	検査動物数	41	44	45	44	45	41	46	41
		尿細管好塩基性変性	11	29**	15	7	10	6	6	4
		尿細管拡張		3	6	2	3	4	1	2
		皮質尿細管上皮空胞化	28	20	25	5	3			2
		間質単核細胞集簇	10	17*	9	3	18	14	14	11
		腎盂単核細胞集簇	28	32	34	32	29	25	29	29
	ハート腺	検査動物数	41	44	45	44	45	41	46	41
		間質単核細胞集簇	14	19	19	27*	20	24	33	20
	肝 臓	検査動物数	41	44	45	44	45	41	46	41
		肝細胞肥大			20**	44**			40**	40**
		好酸性変異細胞巢		3	1	7**			2	18**
		好塩基性変異細胞巢	1	2						1
		明細胞巢		1		2		1		1
		空胞化細胞巢			2	4		1		2
		混合型細胞巢		2	2	4			1	1
		単核細胞集簇	30	34	36	27	38	34	36	38
髄外造血		4	6	3		7	5	1		
肝細胞空胞化		25	27	32	7	19	16	27	5	
肝細胞凝固壊死		4	2	1	2	2	3	3	2	
肺	検査動物数	41	44	45	44	45	41	46	41	
	血管周囲リンパ球集簇	2	5	7	5	13	21*	23*	26**	
膵臓	検査動物数	41	43	44	44	44	41	46	41	
	間質単核細胞集簇	21	27	26	31*	28	32	33	28	
唾液腺	検査動物数	41	44	45	44	45	41	46	41	
	間質単核細胞集簇	38	43	44	43	40	40	41	37	

* : P < 0.05, ** : P < 0.01 Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

表1-3 非腫瘍性病変：最終屠殺

(2)

—マウス—

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	400	3200	0	50	400	3200
	動物数		41	44	45	44	45	41	46	41
最終屠殺動物	甲状腺	検査動物数	40	44	45	44	42	41	46	40
		のう胞	1			2				
		濾胞細胞過形成						1		
	皮膚	検査動物数	41	44	45	44	45	41	46	41
		潰瘍	7	6		2	5	6	2	1
		皮下炎症細胞浸潤	7	6		2	7	6	3	1
		棘細胞症	6	8		2	7	6	4	1
	前立腺	検査動物数	41	44	45	44				
		間質単核細胞集簇	24	39**	31	36*				
	精巣	検査動物数	41	44	45	44				
		精細管変性	8	8	9	17*				
卵巣	検査動物数					44	40	46	39	
	無黄体					27	24	25	37*	

* : P < 0.05、** : P < 0.01 Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

表1-4 非腫瘍性病変：全動物

(1)

—マウス—

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	400	3200	0	50	400	3200
	動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
全 動 物	副 腎	検査動物数	50	50	49	50	50	50	50	50
		被膜下紡錘細胞増殖	20	21	18	17	50	50	49	48
		セロイド変性	39	37	33	32	41	42	47	42
		皮質細胞肥大	8	9	8	12	26	10	26	30
	腎 臓	検査動物数	49	50	50	50	50	49	50	50
		尿細管好塩基性変性	12	31	17	7	10	6	6	4
		尿細管拡張	1	3	7	3	4	4	3	3
		皮質尿細管上皮空胞化	29	21	25	5	3			3
		間質単核細胞集簇	11	19	10	3	19	16	14	11
		腎盂単核細胞集簇	29	37	37	36	32	31	29	30
	ハタゲ腺	検査動物数	50	50	50	50	50	49	50	50
		間質単核細胞集簇	14	21	19	27**	20	26	35	22
	肝 臓	検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50
		肝細胞肥大			20**	49**			41**	46**
		好酸性変異細胞巢		3	1	8**		1	2	20**
		好塩基性変異細胞巢	1	2					1	1
		明細胞巢		1		2		1		1
		空胞化細胞巢			2	4		1		2
		混合型細胞巢		2	2	4			1	1
		単核細胞集簇	35	38	38	30	39	40	38	40
髓外造血		8	8	5	2	8	10	1		
肝細胞空胞化		26	27	32	7	19	17	29	5	
肝細胞凝固壊死		6	3	1	2	2	5	4	3	
肺	検査動物数	49	50	50	50	50	50	49	50	
	血管周囲リンパ球集簇	2	8*	7	6	13	23*	24*	28**	
脾臓	検査動物数	48	49	48	50	47	47	50	48	
	間質単核細胞集簇	22	31	27	33*	29	35	34	30	
唾液腺	検査動物数	50	50	50	50	50	48	50	50	
	間質単核細胞集簇	42	48*	47	46	43	47*	44	44	

* : P < 0.05、** : P < 0.01 Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

表1-4 非腫瘍性病変：全動物

(2)

—マウス—

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	400	3200	0	50	400	3200
		動物数		50	50	50	50	50	50	50
全 動 物	甲状腺	検査動物数	48	50	50	50	47	49	49	49
		のう胞	1			2				
		濾胞細胞過形成						1		
	皮膚	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49
		潰瘍	10	8	2	5	7	11	3	1
		皮下炎症細胞浸潤	11	8	2	5	9	11	3	1
		棘細胞症	9	10	1	5	9	11	4	1
	前立腺	検査動物数	50	50	50	50				
		間質単核細胞集簇	27	42**	34	38*				
	精 巢	検査動物数	50	50	50	50				
		精細管変性	9	8	9	18*				
	卵 巢	検査動物数					49	45	50	46
		無黄体					31	28	27	44*

* : P < 0.05、** : P < 0.01 Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

表2-1 腫瘍性病変：中間屠殺

—マウス—

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	400	3200	0	50	400	3200
中間	動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
屠殺	肝臓	肝細胞腺腫(B)							1	3*

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍 *：P<0.0336 (Peto検定)

空欄は病変該当せず

表2-2 腫瘍性病変：死亡・切迫屠殺

—マウス—

検査 時期	性		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	50	400	3200	0	50	400	3200	
	動物数		9	6	5	6	5	9	4	9	
死 亡 切 迫 屠 殺 動 物	脳	肉腫(起源不明)(M)		1							
	ハタゲ腺	腺腫(B)			1						
	血液リンパ	リンパ球性リンパ腫(M)					1				
	網内系	濾胞性リンパ腫(M)			1			1	1	1	
	肝臓	肝細胞腺腫(B)		2			1				2
			肝細胞癌(M)	1	1		1				
			組織球性肉腫(M)	1				1	1		1
	唾液腺	腺癌(M)		1							
	皮膚	線維性組織球腫(M)					1				
		肉腫(M)						1			
子宮	組織球性肉腫(M)						1		1		

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍 空欄は病変該当せず

表2-3 腫瘍性病変：最終屠殺

—マウス—

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	400	3200	0	50	400	3200
	検査動物数		41	44	45	44	45	41	46	41
最 終 屠 殺 動 物	脳	髄膜肉腫(M)	1							
		肉腫(起源不明)(M)								
	盲腸	平滑筋腫(B)					1			
	ハタゲ腺	腺腫(B)		1						1
	血液リンパ 網内系	リンパ球性リンパ腫(M)								
		濾胞性リンパ腫(M)	8	5	4	2	11	5	5	8
	回腸	腺癌(M)				1				
	腎臓	移行上皮乳頭腫(B)							1	
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	3		5	10	1	2		14
		肝細胞癌(M)	2			1			2	
		組織球性肉腫(M)		1						
		血管肉腫(M)		1						
	肺	肺胞腺腫(B)	1		1	1	1			
		細気管支/肺胞腺腫(B)	2	3		1	2	1		1
	腸間膜 リンパ節	組織球性肉腫(M)		1						
	下垂体	好酸性細胞腺腫(B)					9	4	5	
	唾液腺	腺癌(M)								
	皮膚	乳頭腫(B)	1							
		線維性組織球腫(M)								
		肉腫(M)								
脾臓	血管腫(B)				1					
	血管肉腫(M)			1						
胸腺	胸腺腫(B)							1		
子宮	血管腫(B)					1				
	組織球性肉腫(M)						1	2		
膣	平滑筋腫(B)					1	1			

B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍 空欄は病変該当せず

表2-4 腫瘍性病変：全動物

—マウス—

検査時期	性		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	50	400	3200	0	50	400	320	
動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	
全動物	脳	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		髄膜肉腫(M)	1								
		肉腫(起源不明)(M)		1							
	盲腸	検査動物数	50	50	50	50	46	47	48	43	
		平滑筋腫(B)						1			
	ハタゲ腺	検査動物数	50	50	50	50	50	49	50	50	
		腺腫(B)		1	1						1
	血液リンパ網内系	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		リンパ球性リンパ腫(M)					1				
		濾胞性リンパ腫(M)	8	5	5	2	11	6	6	9	
	回腸	検査動物数	46	47	48	48	50	50	50	50	
		腺癌(M)				1					
	腎臓	検査動物数	50	50	50	50	50	49	50	50	
		移行上皮乳頭腫(B)							1		
	肝臓	検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50	
		肝細胞腺腫(B)	5		5	11***	1	2		16**	
		肝細胞癌(M)	3	1		2			2		
		組織球性肉腫(M)	1	1			1	1		1	
		血管肉腫(M)		1							
	肺	検査動物数	49	50	50	50	50	50	49	50	
肺腺腫(B)		1		1	1	1					
細気管支/肺腺腫(B)		2	3		1	2	1		1		
腸間膜リンパ節	検査動物数	46	50	49	48	45	47	47	45		
	組織球性肉腫(M)		1								
下垂体	検査動物数	49	49	49	48	50	48	50	50		
	好酸性細胞腺腫(B)					9	4	5			
唾液腺	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50		
	腺癌(M)		1								
皮膚	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49		
	乳頭腫(B)	1									
	線維性組織球腫(M)					1					
	肉腫(M)						1				

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍、空欄は病変該当せず

：P<0.0005、*：P<0.0401 (Peto検定)

表2-4 腫瘍性病変：全動物

続き

—マウス—

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	150	300	0	50	150	300
		動物数		50	50	50	50	50	50	50
全 動 物	脾臓	検査動物数	49	50	49	50	49	49	50	48
		血管腫(B)				1				
		血管肉腫(M)			1					
	胸腺	検査動物数	50	50	50	50	48	47	47	44
		胸腺腫(B)							1	
	子宮	検査動物数	/				49	50	50	48
		血管腫(B)					1			
		組織球性肉腫(M)						2	2	1
	膣	検査動物数	/				50	50	49	48
		平滑筋腫(B)						1	1	

B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍 空欄は病変該当せず

3) イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験

(資料No. 原体-17)

試験機関:

報告書作成年: 2001年 [GLP]

検体純度:

供試動物: ビーグル犬、1群雌雄各5匹、開始時約6ヶ月齢

開始時体重 雄8.9kg(7.9~10.1kg)、雌8.2kg(6.7~10.4kg)

投与期間: 52週間 (2001年4月11日~2002年4月15日)

投与方法: 検体を1%メチルセルロース水溶液に懸濁し0、70、300および1000mg/kgの用量を、52週間にわたり胃内挿管法により経口投与した。投与容量は5ml/kgとした。投与懸濁液は毎日調製した。対照群には溶媒を投与した。

用量設定根拠:

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について毎日観察した。

300mg/kg群の雌1匹が35週目に死亡し死因は特定できなかったが、嘔吐した際に胃内容物が偶発的に肺に吸引されたことが考えられ、投与の影響とは考えられなかった。その他に死亡例は認められなかった。高投与群に流涎が認められた。これは高投与群の投与液の高粘性によるもので、検体の毒性によるものとは考えられなかった。投与に関連した中毒症状は認められなかった。

また、週1回実施した詳細な検査では、全群に異常な症状は認められなかった。

体重変化; 投与開始日から毎週1回、体重を測定した。平均体重を下表に示す。

性	雄				雌			
	0	70	300	1000	0	70	300	1000
投与群(mg/kg)								
平均体重(kg)	9.9	10.8	10.6	8.8	9.7	9.3	9.8	9.0
(%)		(109)	(107)	(89)		(96)	(101)	(93)
体重増加量(kg)	+0.8	+1.9	+1.5	+0.0	+1.3	+1.3	+1.5	+1.0

1000mg/kg群雄では体重増加が認められず、平均体重および体重増加量が対照群に比べ軽度減少し、投与の影響が認められた。

その他の群および雌では投与の影響は認められなかった。

摂餌量；摂餌量を毎日測定した。

全投与群とも対照群と同様であった。

血液学的検査：投与開始前、投与後13、26および51週目に全動物の頸静脈から採血し、以下の項目を検査した。

赤血球数、ヘモグロビン、平均赤血球容積(MCV)、血球容積(PCV)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、血小板、白血球、白血球百分比、網状赤血球、プロトロンビン時間(PT)、活性部分トロンボプラスチン時間(APTT)、フィブリノーゲン。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性	雄									雌								
	70			300			1000			70			300			1000		
検査時期(週)	13	26	51	13	26	51	13	26	51	13	26	51	13	26	51	13	26	51
赤血球													↓					
ヘモグロビン													↓					
PCV													↓					
MCV				↓														
MCHC					↑	↑					↑						↑	
血小板								↑									↑	
好酸球	↓	↓			↓			↓										
単球														↑				
フィブリノーゲン					↓												↓	

↑ ↓ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01 (Dunnnett検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

(雄の投与前に0.05%の有意差で減少が認められた好酸球の値は、70mg/kg群53%、300mg/kg群45%であった)

有意差の見られた項目が散見されたが、いずれも一過性であり用量相関性も認められないことから毒性学的意義はないものと考えられた。

血液生化学検査；投与開始前、投与後13、26および51週目に全動物の頸静脈から採血し、以下の項目を検査した。

ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン、グルコース、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、A/G比、コレステロール、トリグリセリド、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)、クレアチンキナーゼ(CK)、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ(GGT)。

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	雄									雌								
	70			300			1000			70			300			1000		
検査時期(週)	13	26	51	13	26	51	13	26	51	13	26	51	13	26	51	13	26	51
カリウム			↓ 89						↓ 90									
カルシウム	↑ 105													↓ 64				
無機リン																		↓ 80
尿素																		↓ 66
アルブミン	↑ 113	↑ 113																
ALP									↑ 155									
ASAT						↓ 74						↑ 149						
A/G比		↑ 120			↑ 117			↑ 119						↑ 189				
コレステロール																		↑ 142

↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01 (Dunnett検定、Dunn検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

1000mg/kg群雌で51週目にコレステロールの増加が認められ、投与の影響と考えられた。

その他いくつかの項目に有意差が散見されたが、いずれも散発的であり毒性学的意義はないと考えられた。

尿 検 査；投与開始前、投与後13、26、51週目に全動物の以下の項目を検査した。

外観、色調、尿量、pH、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、
亜硝酸塩、潜血、ウロビリノーゲンおよび沈渣。

投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前、投与後12、25および51週目に全動物について眼科学的検査を行った。

投与の影響は認められなかった。

臓器重量；投与終了時に全生存動物の以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣、甲状腺、子宮。
肝臓、腎臓、脾臓および甲状腺重量の変動を下表に示した。

性		雄			雌		
投与群(mg/kg)		70	300	1000	70	300	1000
肝臓	重量	98	111	117	107	107	104
	対体重比	92	104	130	110	106	112
腎臓	重量	94	103	90	101	108	98
	対体重比	90	97	102	104	108	104
脾臓	重量	98	91	81	115	114	89
	対体重比	90	86	92	121	113	96
甲状腺	重量	104	106	97	107	106	115
	対体重比	98	102	114	109	104	113

数値は対照群の値に対するパーセント

変動がみられたもののいずれも統計学的有意差は認められず、投与の影響は認められないと考えられた。

肉眼的病理検査；投与終了時に全動物を剖検し、肉眼的病理検査を行った。
主な病変を下表に示す。

性		雄				雌			
検査動物数		5	5	5	5	5	5	5	5
投与群(mg/kg)		0	70	300	1000	0	70	300	1000
肝臓	腫大	0	0	1	3	0	0	1	0
腎臓	腫大	0	0	1	0	0	0	0	0

1000mg/kg群雄に3匹、300mg/kg群雌雄各1匹に肝臓腫大、300mg/kg群雄1匹に腎臓腫大が認められた。これらの肉眼的変化に対する病理組織学的変化は認められなかった。

その他に認められた変化は、通常認められる病変で、毒性学的意義はないと考えられた。

病理組織学的検査：剖検時に以下の臓器および組織を摘出し病理組織標本を作製し、
病理組織学的検査を行った。

副腎、大動脈、脳（延髄/橋、小脳および脳皮質）、盲腸、大腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼、大腿骨・関節を含む、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、喉頭、肝臓、肺および気管支、リンパ節（下顎、腸間膜）、乳腺、鼻腔、視神経、卵巣、膵臓、咽頭、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（耳下腺および顎下腺）、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胸骨（骨髄を含む）、胃、精巣、胸腺、甲状腺（上皮体を含む）、舌、気管、膀胱、子宮（角および頸部）、膣。

眼はDavidson液に精巣はブアン液に固定した。

投与に関連した病変はいずれの投与群にも認められなかった。

以上の結果、1000mg/kg群雄に体重増加抑制、1000mg/kg群雌にコレステロールの増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも300mg/kg/日と判断された。

病理所見

－イヌ－

性		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	70	300	1000	0	70	300	1000
動物数		5	5	5	5	5	5	5	5
肝臓	単核細胞集簇	1	0	3	0	1	0	0	0
	胆管増殖	1	1	1	2	3	0	1	1
甲状腺	嚢胞	1	1	2	1	0	0	1	1
	間質リンパ球細胞集簇	2	1	1	1	0	0	0	2
下垂体	嚢胞	1	4	3	3	3	4	3	1
肺	慢性間質性肺炎	4	3	2	4	3	3	3	4
	泡沫状肺泡マクロファージ	4	3	3	3	5	3	3	1
	肉芽腫	0	0	0	1	1	0	0	0
	胸膜下線維症	2	0	0	2	0	0	1	1
	線維性癒着	1	0	0	1	1	1	0	0
腎臓	尿細管好塩基性変化	0	0	0	1	0	0	0	0
	間質性単核細胞浸潤	0	1	0	0	1	1	0	0
	間質性線維症	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳頭上皮過形成	0	0	1	0	0	0	0	0
脾臓	皮膜下出血	2	2	2	0	4	3	2	1
胸腺	リンパ球減少	5	5	5	5	5	5	4	5
胸骨骨髓	脂肪化	5	5	5	5	5	5	5	5

12. 繁殖毒性及び催奇形性

(1) ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料No. 原体-18)

試験機関：

[GLP]

報告書作成年：2003年

検体の純度：

試験動物：CDラット、6週齢、F0世代1群雌雄各28匹、F1世代1群雌雄24匹、
体重 雄137～223g、雌120～189g

試験期間：2001年 7月11日～2002年 6月19日
F0世代；交配前からF1離乳まで20週間
F1世代；離乳からF2離乳まで18週間

試験方法：検体を100、500及び2000ppmの濃度になるように飼料に混入し、自由に摂取させた。対照群には無処理の飼料を与えた。

投与量の設定根拠：

試験項目：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日2回観察した。

体重変化；F0世代雄は週1回、F1世代雄は5週目までは週2回以後週1回測定した。F0およびF1世代雌は交配まで雄と同日程で測定し、交配後0、6、13及び20日、分娩後の哺育期間中1、4、7、14及び21日に測定した。

摂餌量及び飼料効率；生育期間中、摂餌量を毎週測定し、雌は交配後0～5、6～12、13～19日、哺育1～3、4～6、7～13日に測定した。生育期間中10週間の飼料効率を計算した。

検体摂取量；生育期間の1日当りの検体摂取量を計算した。雌は妊娠および哺育期間中の検体摂取量も計算した。

交配及び妊娠の確認；雌雄1対1で同居させ、毎日膣洗浄液を検査し発情周期を記録した。交配は精子を認めることにより確認した。交尾を確認した日を妊娠0日とした。

発情周期；交配前22日間全雌の膣塗抹標本を作成し発情周期について検査した。

繁殖性に関する指標：

$$\text{交配率} = \frac{\text{交尾動物数}}{\text{交配動物数}} \times 100$$

$$\text{妊娠率} = \frac{\text{妊娠動物数又は雌を妊娠させた雄の数}}{\text{交尾動物数}} \times 100$$

$$\text{受胎率} = \frac{\text{妊娠動物数又は雌を妊娠させた雄の数}}{\text{交配動物数}} \times 100$$

$$\text{出産率} = \frac{\text{生存同腹児数}}{\text{妊娠動物数}} \times 100$$

肉眼的病理検査；各母動物は児動物離乳後の哺育28日目に屠殺し、雄は児動物離乳後屠殺剖検した。

死亡または瀕死屠殺した動物は、可能な限り迅速に剖検した。

臓器重量；F0およびF1世代親動物の以下の臓器重量を測定した。

脳、副腎、肝臓、腎臓、脾臓、下垂体、甲状腺、胸腺、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、卵巣、子宮。

病理組織学的検査；F0及びF1親動物は剖検した後、臓器重量を測定した臓器及び乳腺、腔ならびに異常組織を10%中性緩衝ホルマリンに固定した。

F0およびF1世代親動物の対照群および2000ppm群の各10匹の以下の組織について、その他の群では異常組織のみ病理組織学的検査を行った。

卵巣、子宮、腔、下垂体、精巣、精巣上体、前立腺、精囊と凝固腺及び異常組織。

また、F0及びF1親全動物の肝臓及び腎臓について病理組織学的検査を追加実施した。

精子検査；F0およびF1世代雄対照群および2000ppm群の精子の運動性、形態、精子数を測定した。

同腹児に関する所見；分娩状態を観察し、同腹児数、生存・死産児数、性別を検査し、児動物体重を分娩後1、4、7、14、21、25および28日に測定した。

分娩後4日目に同腹児から10匹（雌雄各5匹）を選択し、残りは淘汰した。

継代用動物の雌は28日齢から腔開口まで、雄では38日齢から包皮分離がみられるまで検査し、認められた日に体重測定を行った。

生後34日目に各同腹児の雌雄各1匹から以下の臓器を採取し重量を測定した。
脳、脾臓、胸腺。

試験の概要を下表に示す。

世代	期 間	作業手順	試験項目
FO 雄28 雌28	生育期(10週間)		一般状態を1日2回観察し、体重及び摂餌量を毎週測定。
	交 配(3週間)	雌雄1:1で同居、交配。 腔垢中の精子の有無を観察し、交尾を確認した日を妊娠0日とした。	交配状況の観察
	妊 娠(3週間)		体重を妊娠0、6、13及び20日に測定。
	出 産	出産後4日目に同腹児から10匹(雌雄各5匹)を選択し、残りは淘汰した。	出産した雌は交配日、出産日、妊娠期間、出産状況を観察した。児動物は出産後1、4、同腹児数、生存・死産児数、1、4、21日に性別及び異常を検査した。児動物体重を1、4、7、14、21、25、28日に測定した。継代用以外の各群の同腹児雌雄各1匹の脳、脾臓、胸腺重量を測定した。
	哺 育(3週間)	出産後、28日に各群雌雄各24匹を選択し、F1世代を構成。	残りの離乳児動物は屠殺し、剖検した。FO親動物はF1児動物の離乳まで維持し、その後屠殺し剖検し、臓器重量を測定。病理組織学的検査を対照群、高投与群および異常組織について行った。全動物の腎臓及び肝臓について追加検査した。雄は精子検査を行い、児動物出産が見られた後屠殺した。
	離 乳		
F1 雄24 雌24	生 育(10週間)	} FO世代に準ずる。	FO世代に準ずる。
	交 配(2週間)		雌は陰開口、雄は包皮分離を確認するまで毎日観察。
	妊 娠		
	出 産		
	哺 育		F1親動物はF2児動物の離乳まで維持し、その後屠殺し剖検した。
	離 乳		F2児動物は全て34日齢で屠殺した。

試験結果：

親動物：

一般状態及び死亡；F0及びF1世代のいずれも一般症状及び死亡に投与による影響は認められなかった。

F0世代500ppm群の雌1匹は出産後、皮膚および目の蒼白化、円背位、立毛がみられた。児動物3匹は死亡、生存児動物は胎盤がついたままであった。生存児動物、母動物ともに切迫屠殺した。剖検で異常は認められず、投与の関連を示唆する変化は認められなかった。

体重変化；F0及びF1世代親2000ppm群の雌雄に体重減少および/または体重増加抑制がみられ、週により有意差が認められた。

500及び100ppm群は対照群と同様であった。

摂餌量；F0およびF1世代親の2000ppm群では雄の生育期、雌では生育期、妊娠期および哺育期に有意に減少した。

両世代とも500及び100ppm群では投与の影響はみられなかった。

検体摂取量；F0及びF1世代の生育期の平均検体摂取量（mg/kg/日）を下表に示す。

性	雄			雌		
	100	500	2000	100	500	2000
投与群(ppm)						
F0世代	5.2	25.5	103.4	6.4	32.9	127.3
F1世代	5.7	28.3	117.1	6.8	34.6	141.6

繁殖性に関する成績；F0およびF1世代の発情周期に投与の影響は認められなかった。

F0世代では対照群1匹、100ppm群2匹、500ppm群1匹、F1世代では2000ppm群1匹は妊娠しなかった。

F0およびF1世代において交配率、受胎率および妊娠率に投与による影響は認められなかった。妊娠期間は全群で22-23日で、妊娠期間および出産率に影響は認められなかった。

F0世代で同腹児損失は認められなかったが、F1世代で2000ppm群は哺育3日目、500ppm群では哺育4日目に各1匹全同腹児損失が認められた。これらは散発的であり、投与に関連したものとは考えられなかった。

臓器重量；F0およびF1世代において2000ppm群雌雄に腎臓および肝臓重量および対体重比の増加、F0世代に脾臓重量の減少が認められた。その他の臓器に認められた有意差は軽度であり、体重減少の影響と考えられた。

500及び100ppm群で散見された変動は軽度であり、投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；F0及びF1世代親動物の剖検では異常は認められず、投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査；F0及びF1世代2000ppm群雌雄の腎臓及び肝臓、500ppm群雄の肝臓に投与に関連した所見が認められた。500ppm群雄に認められた小葉中心性肝細胞肥大は、肝重量に変動が認められないことから、投与による毒性影響ではなく適応性反応と考えられた（105頁に腎臓及び肝臓所見を示した）。その他投与に関連した所見は認められなかった。

発情周期；投与の影響は認められなかった。

精子検査；F0世代2000ppm群で運動精子および正常精子の軽度減少および断頭精子の増加が認められた。これは1匹の雄に起因したもので、有意差は認められなかった。精子濃度および総精子数は対照群と同様であった。

精子形成および精子成熟に投与による影響は認められなかった。

F1世代ではいずれのパラメーターにも投与による影響は認められなかった。

児動物：

同腹児に関する成績；着床数、出生児数、出生後の生存児数および生存率に投与による影響は認められなかった。

性 比；投与による影響は認められなかった。

体 重；F0およびF1世代2000ppm群雌雄児動物に14日目から有意な体重減少が認められた。体重増加量も同様に減少が認められた。

500および100ppm群では体重および体重増加量に変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与に関連した異常所見は認められなかった。

臓器重量；F0およびF1世代2000ppm群雌雄児動物の脾臓および胸腺重量の減少が認められ、雌では脾臓の対体重比が減少した。

F1世代では500および100ppm群雌の脾重量が増加し有意差が認められたが、これは最終体重の軽度減少に起因しているもので、投与に関連した変化とは考えられなかった。

両世代2000ppm群雌雄児動物の脳の対体重比が増加し有意差が認められたが、投与の影響とは考えられなかった。

以上の結果、2000ppmの混餌投与によりF0及びF1親動物に体重増加抑制、摂餌量の減少が認められた。また同群のF1及びF2児動物に体重増加抑制が認められた。

両世代2000ppm群で腎臓、肝臓重量の増加、脾重量の減少が認められ、児動物では両世代2000ppm群で脾臓および胸腺重量の減少が認められた。

病理組織学的検査で両世代2000ppm群雌雄の腎臓に尿細管上皮好塩基性化、変性及び再生性変化が認められ、両世代2000ppm群雌雄に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。500ppm群雄に認められた所見は毒性影響ではなく肝重量に変動が認められていないことから適応性反応と考えられた。

従って、親動物及び児動物に対する無毒性量は500ppm（F0世代：雄25.5mg/kg/日、雌32.9mg/kg/日、F1世代：雄28.3mg/kg/日、雌34.6mg/kg/日）と判断された。

繁殖については最高投与量の2000ppmでも影響は認められなかった。

試験結果：

世 代		親：F0 児：F1				親：F1 児：F2			
投与群 (ppm)		0	100	500	2000	0	100	500	2000
動物数	雄	28	28	28	28	24	24	24	24
	雌	28	28	28	28	24	24	24	24
一般状態	親	投与による影響は認められなかった				投与による影響は認められなかった			
	児	投与による影響は認められなかった				投与による影響は認められなかった			
死亡	親	投与による死亡はなし				投与による死亡はなし			
体重変化	親	投与による影響は認められなかった				投与による影響は認められなかった			
摂餌量	親	投与による影響は認められなかった				投与による影響は認められなかった			
動物重量	脳 雄 重量								
	対体重比								
	雌 重量				106				109
	対体重比								
	腎臓 雄 重量				110↑				118
	対体重比				116				124
	雌 重量				107				113
	対体重比								
	肝臓 雄 重量		107↑		120				122
	対体重比				127				130
	雌 重量				115			108	117
	対体重比				121				129
	脾臓 雄 重量				88↓				
	対体重比								
	雌 重量				85				85↓
	対体重比				92↓				
甲状腺 雄 重量				113↑				120	
対体重比									
雌 重量			119↑	125				122	
対体重比			118↑	129					
前立腺 雄 重量				118↑					
対体重比									
精囊 雄 重量				117↑				109↑	
対体重比									
精巣 雄 重量				109↑					
上体 対体重比									
精巣 雄 重量				108↑					
対体重比									
卵巢 雌 重量				88↓					
対体重比									
肉眼的病理検査	親	投与による影響は認められなかった				投与による影響は認められなかった			
病理組織学的検査	親	投与による悪影響は認められなかった				投与による悪影響は認められなかった			
	児	腎臓、肝臓に影響が認められた				腎臓、肝臓に影響が認められた			

数値は対照群の値に対するパーセント、↑↓：P<0.05、|||：P<0.01 (Dunnett検定)

続き

世 代		親 : F0				親 : F1				親 : F1				児 : F2			
投与群 (ppm)		0	100	500	2000	0	100	500	2000	0	100	500	2000	0	100	500	2000
動物数	雄	28	28	28	28	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
	雌	28	28	28	28	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
親 動	運動精子率 (%)	95			90	90			90	90			90	90			90
	前進性運動精子率 (%)	39			38	38			38	38			40	38			40
	精巣上体重量 (g)	0.255			0.264	0.264			0.264	0.264			0.265	0.264			0.265
	精巣上体内精子数 (mil/g)	586			600	577			577	577			587	577			587
	精巣上体内総精子数 (mil)	149			158	157			157	157			155	157			155
	精巣重量 (g)	1.90			1.94	1.91			1.91	1.91			1.92	1.91			1.92
	精巣内精子数 (mil/g)	54			54	111			111	111			127	111			127
	精巣内総精子数	103			103	214			214	214			244	214			244
	検査精子総数	5602			5600	4626			4626	4626			4801	4626			4801
	正常 (%)	96.9			94.6	94.1			94.1	94.1			97.6	94.1			97.6
	断頭精子 (%)	2.2			4.3	5.0			5.0	5.0			1.3	5.0			1.3
	異常精子 (%)	0.9			1.1	0.9			0.9	0.9			1.1	0.9			1.1
	交 配 率 (%)	雄	100	100	100	100	100	100	96	100	100	100	96	100	100	100	96
雌		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
受胎率 (%)	雄	96	93	96	100	100	100	96	100	100	100	96	100	100	100	96	100
	雌	96	93	96	100	100	100	100	100	100	100	100	96	100	100	96	100
妊 娠 率 (%)	雄	96	93	96	100	100	100	100	100	100	100	100	96	100	100	96	100
	雌	96	93	96	100	100	100	100	100	100	100	100	96	100	100	96	100
出 産 率 (%)		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
妊 娠 期 間 (%)	22日	37	42	48	29	54	58	71	39	54	58	71	39	54	58	71	39
	22.5日	41	27	33	39	21	29	8	35	21	29	8	35	21	29	8	35
	23日	22	31	19	32	25	13	21	26	25	13	21	26	25	13	21	26
全同腹児損失	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0

↑ ↓ : P<0.05、↑↑↑ : P<0.01 (Dunnett検定)

試験結果：

世代		親：F0				親：F1					
投与群 (ppm)		0	100	500	2000	0	100	500	2000		
動物数	雄	28	28	28	28	24	24	24	24		
	雌	28	28	28	28	24	24	24	24		
児	着床数	14.4	14.7	15.7	14.9	15.6	16.1	15.4	15.3		
	総同腹児数	13.5	14.1	14.6	13.9	14.8	15.4	15.0	14.4		
	生存児数	1日	13.2	13.7	14.5	13.6	14.5	14.9	14.8	14.3	
		4日	9.6	9.2	10.0	9.8	10.0	10.0	9.7	10.0	
		7日	9.6	9.2	10.0	9.8	10.0	9.8	9.7	10.0	
		14日	9.6	9.1	9.9	9.8	9.9	9.6	9.5	9.9	
		21日	9.6	9.1	9.9	9.8	9.9	9.6	9.5	9.9	
		25日	9.6	9.1	9.6	9.8	9.9	9.6	9.5	9.8	
		28日	9.6	9.1	9.0	9.5	9.9	9.6	9.5	9.8	
		着床後生存率(%)	94.5	95.4	93.1	92.9	94.8	95.1	97.0	94.2	
	生存児出生率(%)	98.3	97.8	99.3	98.1	98.3	96.5	99.3	99.4		
	生存率(%)	98.9	95.9	98.3	99.3	98.8	97.1	97.7	97.2		
	哺育率(%)	7日	100.0	99.6	100.0	100.0	100.0	98.8	99.6	100.0	
		21日	100.0	98.8	99.6	99.6	99.2	96.2	98.3	99.1	
	動物	平均児動物	1日	6.8	6.8	6.7	7.0	6.5	6.5	6.5	6.6
体重(g)			4日	9.6	9.5	9.4	9.4	9.3	9.2	9.0	9.0
雄		7日	15.7	15.1	15.2	14.8	14.7	14.7	14.2	14.0	
		14日	33.0	32.9	32.6	30.4**	31.4	31.3	30.7	28.4**	
		21日	52.3	52.0	51.5	48.0**	44.9	44.7	43.8	38.9**	
		25日	70.5	69.8	69.3	64.4**	63.2	61.9	60.6	54.9**	
		28日	86.7	85.5	85.1	79.3**	78.6	76.2	75.1	68.9**	
		雌	1日	6.4	6.4	6.3	6.6	6.1	6.1	6.1	6.2
			4日	9.1	9.3	8.9	9.0	8.7	8.7	8.5	8.6
			7日	14.9	14.6	14.4	14.2	13.9	14.0	13.7	13.4
14日	31.9		32.3	31.1	29.4**	29.9	30.2	29.6	27.3**		
21日	50.1		50.5	48.8	46.3**	42.8	43.7	42.3	37.7**		
25日	66.2		67.2	64.9	61.1**	59.5	59.4	57.4	53.1**		
28日	79.4	80.4	77.9	73.8**	72.5	72.0	69.8	65.3**			
性比(%雄) 1日		47.5	50.2	50.7	54.8	46.7	47.9	54.1	48.7		
臓器重量	雄	脳 重量	1.711	1.694	1.714	1.686	1.641	1.626	1.639	1.587	
		対体重比	1.3449	1.3361	1.3534	1.4233*	1.4174	1.4750	1.4968	1.5910**	
	脾臓	重量	0.493	0.490	0.454	0.441*	0.439	0.423	0.428	0.356**	
		対体重比	0.3846	0.3839	0.3577	0.3708	0.3722	0.3805	0.3842	0.3543	
	胸腺	重量	0.544	0.521	0.512	0.486**	0.492	0.464	0.451	0.411**	
		対体重比	0.4265	0.4091	0.4021	0.4101	0.4232	0.4179	0.4097	0.4091	
	雌	脳	重量	1.665	1.657	1.628	1.613*	1.585	1.554	1.587	1.572
			対体重比	1.4692	1.4559	1.5032	1.5835**	1.5404	1.6370	1.6443*	1.7131**
		脾臓	重量	0.402	0.400	0.369	0.334**	0.375	0.331*	0.335*	0.305**
			対体重比	0.3523	0.3482	0.3376	0.3255*	0.3643	0.3423	0.3424	0.3309*
		胸腺	重量	0.468	0.477	0.457	0.424*	0.462	0.402	0.435	0.411*
			対体重比	0.4129	0.4177	0.4215	0.4154	0.4475	0.4182	0.4479	0.4467

*: P<0.05、** : P<0.01 (Williams、Dunnett検定)

続き

世 代		親：F0				親：F1			
投与群 (ppm)		0	100	500	2000	0	100	500	2000
児	動物数 雄	28	28	28	28	24	24	24	24
	雌	28	28	28	28	24	24	24	24
動物	肉眼的病理検査	投与による影響は認められなかった				投与による影響は認められなかった			
	腔開口 (日)	/				35.0	34.4	34.9	35.2
	開口日の体重(g)					116.7	118.5	115.8	111.3
	包皮分離 (日)					44.4	44.6	45.0	45.9
	完了日の体重(g)					219.8	217.4	223.5	220.9

*: P<0.05、** : P<0.01 (Williams、Dunnett検定)

他の試験から腎臓及び肝臓は標的臓器であることが示唆されたことから、F0及びF1親動物の腎臓及び肝臓について病理組織学的検査を追加実施し、その結果を下表に示した。

	性	雄				雌				
		0	100	500	2000	0	100	500	2000	
F0親動物	投与群 (ppm)	0	100	500	2000	0	100	500	2000	
	所見/検査動物数	28	28	28	28	28	28	28	28	
	腎 臓	尿細管好塩基性化	12	16	19	28**	13	10	19	24**
		尿細管硝子滴変性	1	1	0	28**	0	0	0	0
		髓質顆粒円柱	0	0	1	20**	0	0	0	0
		間質細胞浸潤	6	5	9	15*	0	3	5*	2
		皮質癒痕	2	2	2	10*	1	2	3	3
		尿細管硝子滴円柱	2	2	4	10*	3	1	3	0
		尿細管拡張	1	0	0	0	0	0	3	12**
	鉍質沈着	0	0	0	1	3	4	3	10	
肝 臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	9**	28**	0	0	0	12**	
F1親動物	所見/検査動物数	24	24	24	24	24	24	24	24	
	腎 臓	尿細管好塩基性化	10	0	11	23**	10	7	9	22**
		尿細管硝子滴変性	0	0	0	22**	0	0	0	0
		髓質顆粒円柱	0	0	0	14**	0	0	0	0
		皮質癒痕	0	0	1	6*	1	1	0	1
		尿細管硝子滴円柱	2	2	5	13**	1	1	1	0
		尿細管拡張	1	4	0	5	1	1	2	11**
		鉍質沈着	0	0	0	0	3	0	5	8
	皮質顆粒円柱	0	0	0	2	0	0	0	0	
肝 臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	8**	24**	0	0	0	20**	

*: P<0.05、** : P<0.01、Fisherの直接確率検定

F0及びF1世代の2000ppm群の腎臓及び500ppm群以上の肝臓に投与に関連した変化が認められた。しかし、500ppm群雄の肝臓に認められた小葉中心性肝細胞肥大は肝重量に変動が認められていないことから、投与による毒性影響ではなく、適応性反応と考えられた。2000ppm群の腎臓に変化が認められたことから無毒性量は500ppmと判断され、本試験の結果と変わらなかった。

申請者注：2000ppm群は肝重量の増加が認められており、肝臓に認められた所見は毒性影響と考える。

(2) ラットを用いた催奇形性試験

(資料No. 原体-19)

試験機関:

報告書作成年: 2001年 [GLP対応]

検体純度:

供試動物: SD系妊娠ラット、8~10週齢、1群雌23匹

投与期間: 妊娠7日から20日までの14日間 (1999年11月2日~1999年11月29日)

投与方法: 検体を1%メチルセルロース水溶液に懸濁して、0、5、60、700 mg/kgの用量で妊娠7日目から20日目までの14日間、各動物の最新の体重に基づき、5ml/kgの容量で毎日1回強制経口投与した。投与液は毎日調製した。

対照群の動物には1%メチルセルロース水溶液のみを同様に投与した。

交配日を妊娠0日目、精子の認められた日を妊娠1日目とした。

投与量設定根拠

観察・検査項目:

親動物; 一般状態及び生死を毎日観察し、体重を妊娠 1、4、7、10、14、17、19及び21日に測定した。摂餌量は妊娠1~4、4~7、7~10、10~14、14~17、17~19及び19~21日目に測定した。

妊娠21日目に動物を屠殺し帝王切開により胎児を取り出した。全動物の肉眼的検査を行った。妊娠子宮重量を測定し、黄体数、着床数、早期及び後期吸収胚数、生存及び死亡胎児数を検査した。また、着床痕について検査した。

胎児; 体重を測定し、性別及び外表異常を検査した。各腹の半数の胎児をブアン固定して内臓検査を行い、残りの半数は骨格標本作製して、骨格異常の検査を行った。内臓及び骨格の変化は大奇形(major defect)、小奇形(minor defect)、変異及び遅延に分類した。

試験結果：

投与群 (mg/kg/日)		0	5	60	700
親動物	1群当たり動物数	23	23	23	23
	死亡動物数	0	0	0	0
	不妊動物数	1	2	1	2
	妊娠動物数 (%)	22(96)	21(91)	22(96)	21(91)
	一般状態	投与による影響は認められなかった			
	体重増加量 (g)		投与による影響は認められなかった		10~21日減少 ↓98%
	摂餌量 (g/日)		投与による影響は認められなかった		1~4日減少 有意差なし
	剖検所見	投与による影響は認められなかった			
	妊娠子宮重量 (g)	70.46	75.14	72.11	66.40
	着床(1腹所り)動物	黄体数	15.5	16.0	14.9
着床数		13.8	14.8	14.1	13.3
着床前胚損失率		10.8	7.0	5.3	12.5
着床後胚損失率		8.2	6.8	4.5	1.6
早期吸収胚 (%)		0.9	0.9	0.6	0.2
生存胎児 (%)		12.9	13.9	13.5	13.0
死亡胎児 (%)		0.0	0.32	0.0	0.0

↓ : p < 0.05 (Wilcoxon検定、t検定)

投与群 (mg/kg/日)		0	5	60	700	背景データ (%)
胎	総胎児数	284	291	297	274	
	胎児体重(g)	3.7	3.7	3.6	3.4 ↓	
	性 比 (%雄)	53.9	47.4	41.2	48.2	
	頭臀長(mm)	36.2	36.0	36.1	34.8 ↓	
	胎盤重量(g)	0.57	0.53	0.53	0.52 ↓	
外 表 異 常	検査胎児数	136	141	144	132	
	大奇形					
	小眼球症	0	0	0	1(0.8%)	0.0-0.0
	腰椎、仙椎、尾椎形成不全	0	0	1(0.7%)	0	0.0-0.5
動 骨 格 異 常	検査胎児数	148	150	153	142	
	化					
	骨					
	遅					
	延					
	尾椎骨化遅延 (2個以下)	10	51* (34.0%)	37* (24.2%)	117* (82.4%)	11.0-35.3
	胸骨分節未骨化	9	31* (20.3%)	32* (20.9%)	102* (71.8%)	12.8-36.3
	第5中手骨未骨化	7	41* (27.3%)	29* (19.0%)	102* (71.8%)	7.1-33.6
	第5中足骨未骨化	1	1	2	10(7.0%)	0.0-5.7
	後肢第3指骨未骨化	2	0	0	8(5.6%)	0.0-2.3
	変					
	異					
	第7頸椎の過剰肋骨/短小	3	0	1	5(3.5%)	0.0-0.3
	腰肋骨	9	14	7	10	6.0-21.1
小 奇 形	胸椎弓無形性、異形性、癒合	0	0	1	4(2.8%)	0.0-0.5
	胸椎中心無/異形性、断片化、癒合、位置異常	0	0	1	10*(7.0%)	0.0-1.2
	胸骨分節断片化、垂直転位	0	0	0	3(2.1%)	0.0-1.4
	第9肋骨無/異形性、短小、癒合	0	0	1	6(4.2%)	0.0-0.3
	波状肋骨/肥厚	1	1	0	5(3.5%)	0.0-1.5
	内					
臓 異 常	検査胎児数	136	141	144	132	
	変異					
	右腎臓位置変異	0	0	0	1(0.8%)	0.0-0.5
小 奇 形	腎盂拡張	1	1	3	5(3.8%)	0.0-5.0
	子宮拡張	1	0	0	4(3%)	0.0-2.4

↓ : P<0.05 (t検定及びwilks検定)

* : P<0.05 (Jackknife t検定)

背景データは22試験からの対照群からの値を集積したものである。

親動物；

死亡：死亡例は認められなかった。

一般症状：いずれの投与群も対照群と同様で、投与に関連した影響は認められなかった。

体重：体重増加量は、700mg/kg群で妊娠10日目から21日目に有意に減少した。

60及び5mg/kg群では影響は認められなかった。

摂餌量：700mg/kg群で妊娠1日目から4日目に減少がみられたが、有意差は認められなかった。60及び5mg/kg群では影響は認められなかった。

剖検：妊娠子宮重量は全群で同様であった。

剖検では投与に関連した影響は認められなかった。

黄体数、着床前及び着床後胚損失率には投与と関連した影響は認められなかった。

胎児； 1腹当たりの同腹児数、生存及び死亡胎児数及び性比に影響は認められなかった。

700mg/kg群で平均胎児体重、頭臀長及び胎盤重量が軽度減少し、有意差が認められた。60及び5mg/kg群では対照群と同様であった。

外表検査：60mg/kg群1匹に腰椎、仙椎、尾椎の形成不全、700mg/kg群1匹に小眼球症が認められた。これらの所見は単発発生であることから偶発的なものと考えられた。

内臓検査：いずれの投与群でも投与に関連した影響は認められなかった。

骨格検査：700mg/kg群の胎児に認められた骨格異常は、胸椎弓の無形成、異形成または癒合、胸椎中心の無形成、異形成、断片化、癒合または位置異常、胸骨分節の断片化または垂直方向への転位、第9肋骨の無形成、異形成、短小、癒合、波状肋骨及び／または肥厚等が認められた。これらの発生率は統計学的に有意または背景データを上回っており、投与による影響と考えられた。

700mg/kg群において第7頸椎の過剰肋骨の発生率が、背景データを上回ったが、対照群と比較し統計学的有意差は認められず、投与の影響によるものかは疑わしいと考えられた。

700mg/kg群において尾椎骨中心2個以下の骨化、胸骨分節未骨化、第5中手骨未骨化が有意に増加した。同群では5中足骨の未骨化、後肢第3指節骨の未骨化の増加が認められた。これらの発生率は背景データに比べ増加し投与に起因するものと考えられた。5及び60mg/kg群において有意差が認められた変化は、背景データの範囲内であり、また用量依存性は認められないことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

その他に認められた所見は有意差は認められず、また背景データ範囲内であった。

以上の結果、700 mg/kg群母動物の体重及び摂餌量が軽度減少し母体毒性が認められ、同群胎児において平均胎児体重及び頭臀長の軽度減少、骨化遅延、胸椎、胸骨分節及び肋骨に小奇形が認められたことから、親動物及び児動物の無毒性量は 60 mg/kg/日であった。