

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

2) ラットを用いた飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験
(資料 No. T-18)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年

検体純度: %

供試動物: Wistar 系ラット (Hsd Cpb:WU)、一群雌雄各 60 匹 (1 年間中間屠殺群雌雄各 10 匹、
2 年間計画屠殺群雌雄各 50 匹)、開始時 5~6 週齢、
開始時体重 (雄) 131~193 g、(雌) 120~156 g

投与期間: 106 週間 (1998 年 9 月 7 日~2000 年 9 月 28 日)

投与方法: 検体を 0、40、100、1000 及び 5000 ppm (雄) 並びに 0、100、500、2500 及び 12500 ppm
(雌) の濃度で飼料に混和し、106 週間にわたって随時摂食させた。検体を混和した飼
料は週 1 回調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態を1日に2回（週末及び休日は1回）観察し、詳細な臨床観察を週1回実施した。

雄では5000 ppm 群で、下痢が観察された（投与量順の発生頻度 0/2/0/0/6）。しかし、投与後、1～3 週間にのみ認められ、これらの動物にその他の所見が認められないこと^{申請者註1}から検体投与の影響とは考えられなかった。

雌の12500 ppm で他の群に比べ膈からの出血の発生頻度が高かった（投与量順の発生頻度：4/2/5/5/12）。検体投与に関連した影響と判断された。この所見は主に最終週に観察され、最高用量群の所見が認められた12匹の雌のうち5匹が死亡あるいは瀕死状態で発見された。後述する剖検では同様の所見は観察されなかったが、これらの動物のうち数匹では、子宮に腫瘍を有していた。

2年間計画屠殺動物の試験期間中の死亡数を下表に示す。

性別		雄					雌				
		0	40	100	1000	5000	0	100	500	2500	12500
投与量 (ppm)		0	40	100	1000	5000	0	100	500	2500	12500
供試動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
死亡数	104 週	13	10/1 ^{a)}	14	17	14	14	13	18	11	16
	剖検時	14	10/1 ^{a)}	16	19	15	16/1 ^{a)}	14	20	12	17

^{a)} 血液採取中/後に死亡した動物数

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

体重変化；全動物を対象に13週まで週1回、その後2週に1回体重を測定した。

対照群と比べ統計的有意差の認められた測定結果を次表に示す。

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	40	100	1000	5000	100	500	2500	12500
平均 体重 (g)	1週				↓95				↓96
	2週				↓92				↓95
	3週				↓92				↓93
	4週				↓92				↓93
	5週				↓91			↓96	↓91
	6週				↓91				↓91
	7週				↓90			↓96	↓90
	8週				↓90				↓91
	9週				↓90				↓91
	10週				↓90				↓91
	11週				↓90				↓90
	12週				↓90				↓90
	13週				↓90				↓90
	15週				↓91				↓89
	17週				↓92				↓90
	19週				↓91				↓90
	21週				↓92				↓90
	23週				↓92				↓91
	25週				↓92				↓91
	27週				↓92				↓92
	29週				↓92				↓91
	31週				↓92				↓91
	33週				↓92				↓89
	35週				↓93				↓90
	37週				↓92				↓89
	39週				↓92				↓90
	41週				↓92				↓89
	43週				↓92				↓88
	45週				↓92				↓88
47週				↓92				↓89	
49週				↓92				↓89	
51週				↓92				↓89	
53週				↓91			↑105	↓89	
55週				↓91				↓88	
57週				↓90				↓86	
59週				↓91				↓86	

Dunnett 検定 : ↑↓ P ≤ 0.05、↑↑ P ≤ 0.01

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

(つづき)

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		40	100	1000	5000	100	500	2500	12500
平均 体重 (g)	61週				↓90				↓85
	63週				↓91				↓85
	65週				↓90				↓85
	67週				↓91			↓95	↓84
	69週				↓91				↓84
	71週				↓90				↓83
	73週				↓89			↓94	↓82
	75週				↓91			↓94	↓82
	77週				↓91				↓82
	79週				↓91				↓82
	81週				↓91				↓81
	83週				↓90		↑107		↓82
	85週				↓92				↓82
	87週				↓91				↓82
	89週				↓92				↓82
	91週				↓92				↓81
	93週				↓92				↓81
	95週				↓91				↓80
97週				↓91				↓81	
99週				↓91				↓81	
101週				↓91			↓93	↓82	
103週				↓92				↓83	
105週				↓91				↓82	

Dunnett 検定 : ↑↓ P ≤ 0.05, ↑↑ ↓↓ P ≤ 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

雄 5000 ppm 及び雌 12500 ppm では統計学的に有意な体重増加抑制が認められた。雌の 2500 ppm 群では、2 年目に体重が低値を示し、統計学的に有意な低値が散見された。これらは検体投与の影響と考えられた。雄 1000 ppm 及び雌 500 ppm 以下の群では対照群と同等の値を示した。

摂餌量；全動物を対象に 13 週まで週 1 回、その後 4 週に 1 回摂餌量を測定した。

対照群と比較し、統計的有意差の認められた摂餌量を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		40	100	1000	5000	100	500	2500	12500
平均 摂餌量 (g/匹/日)	1週					↑104	↑106		↑109
	2週				↓88				
	3週				↓92				
	4週								↑127
	6週								↑131
	7週								↑130
	8週								↑133
	11週								↑130
	13週				↓95				
	45週	↓93							
	53週				↓95	↑107	↑112	↑107	
	105週						↑113	↑117	
平均 摂餌量 (g/kg/日)	1週					↑103	↑104		↑114
	2週				↓96				↑119
	3週								↑132
	4週								↑137
	5週								↑139
	6週								↑144
	7週							↑111	↑144
	8週			↑106	↑107				↑147
	9週				↑111				↑139
	10週								↑142
	11週			↑106	↑109			↑114	↑144
	12週				↑108			↑111	↑138
	13週					↑106			↑139
	18週				↑105				↑124
	21週				↑106			↑108	↑121
	25週				↑106				↑121
29週				↑104				↑119	
33週				↑105				↑114	

Steel 検定 : ↑↓ P ≤ 0.05, ↑↑ ↓↓ P ≤ 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

(つづき)

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		40	100	1000	5000	100	500	2500	12500
平均 摂餌量 (g/kg/日)	37週				↑105				↑121
	41週								↑118
	45週								↑114
	49週				↑105				↑110
	53週							↑110	↑118
	57週		↑107	↑108	↑111				↑117
	61週			↑108	↑110			↑114	↑121
	65週				↑112				↑118
	69週				↑111			↑115	↑129
	73週				↑113				↑125
	77週				↑112			↑113	↑125
	81週				↑113			↑113	↑132
	85週								↑126
	89週								↑125
	93週								↑139
	97週								↑128
101週								↑131	
105週				↑121			↑123	↑132	

Steel 検定 : ↑↓ P ≤ 0.05, ↑↓ P ≤ 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

12500 ppm の雌で摂餌量が増加した^{申請者註2}。

雄全投与群及び雌 2500 ppm 以下の群では、検体投与に関連した摂餌量の影響は認められなかった^{申請者註3}。

申請者註 2

申請者註 3

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) ^{a)}		40/100	100/500	1000/2500	5000/12500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.1	5.2	53.0	271.9
	雌	6.9	35.2	181.3	1083.2

a) 左数値/右数値はそれぞれ雄の投与量/雌の投与量を示す。

飲水量；全動物を対象に4週に1回飲水量を測定した。

対照群と比較し、統計的有意差の認められた測定結果を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		40	100	1000	5000	100	500	2500	12500
飲水量 (g/kg/日)	1週				(100)			(101)	(102)
	29週					↓93	↓93	↓95	↓92
	33週							↓92	↓87
	37週							↓93	↓89
	41週	↑109							
	49週				↑107			↓89	↓84
	53週				↑111				↓87
	57週	↓93			↑112	↓88	↓87	↓87	↓82
	61週				↑110				↓83
	65週	↓92							
	69週				↑113				
	73週				↑111		↓85		
	77週				↑110				
	81週				↑116				
	85週				↑111				(83)
	89週				↑115				
97週				(114)					
105週				(110)			(97)	(88)	

Steel 検定：↑↓ P ≤ 0.05、↑↑ P ≤ 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

括弧内は参考値。

12500 ppm 群の雌で平均飲水量が減少した。

雄全投与群及び雌 2500 ppm 以下の群では、検体投与に関連した飲水量の影響は認められなかった^{申請者註4}。

血液学的検査；投与 27、54、79 あるいは 105 週に各用量雌雄各 10 匹を対象として、朝、採尿後に絶食及びジエチルエーテル麻酔下で眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目を測定した。さらに、1999 年 11 月 1 日から、瀕死状態で切迫屠殺した全動物（動物番号 38、194、202、435、516 を除く）について、白血球分画を測定した。

白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値 (Ht)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、網赤血球数、血小板数、赤血球形態、トロンボプラスチン時間 (Hepato-Quick)、白血球分画（リンパ球、好中球、単球、好酸球、好塩基球、非定型白血球）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		40	100	1000	5000	100	500	2500	12500
Ht	27							↓96	
白血球数	27	↓77	↓83	↓70					
	79			↓70					
リンパ球数	27			↓63	↓77				
	79			↓65				↓72	↓67
単球数	27	↓52	↓64	↓72					
	79	↓72	↓68	↓62	↓66				
	105	↓56							
好塩基球数	27	↓67		↓67				↓50	↓50
	79			↓50	↓50				
非定型白血球数	27	↓67	↓67	↓67					

Mann-Whitney U 検定：↑↓ P ≤ 0.05、↑↑ P ≤ 0.01

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

上表に示すように雄あるいは雌の各投与群においてヘマトクリット値、白血球数、リンパ球数、単球数、好塩基球数あるいは非定型白血球数に統計学的に有意な変動がみられたが、いずれも対照群との差が小さいか、投与量あるいは投与期間との対応が認められないかのいずれかであるため、検体投与の影響とは判断されなかった。

なお、瀕死状態で切迫屠殺した動物の白血球分画には、激しい変動が認められ、検体投与に関連した特異的な影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査；投与 27、54、79 あるいは 105 週に各用量雌雄各 10 匹を対象として、朝、採尿後に、絶食及びジエチルエーテル麻酔下で眼窩静脈叢から血液を採取し、血漿及び血清を分離後以下の項目を測定した。また、グルコース測定用の血液試料を、採尿直後に絶食、無麻酔の動物の尾静脈から採取し、過塩素酸 (1 : 10) に加えタンパクを除去した。

血漿：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)、アルカリホスファターゼ (ALP)、アルブミン、ビリルビン (Bil)、コレステロール (Chol)、総蛋白質、トリグリセリド (TG)、クレアチニン (Cre)、尿素 (Ure)

血清：塩素、カルシウム、無機リン、カリウム、ナトリウム

タンパク除去した全血：グルコース (Glu)

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。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		40	100	1000	5000	100	500	2500	12500
Glu	79				↓90				
AST	105								↓72
ALT	27				↓71				↓47
	54							↓62	↓54
	79				↓79				
	105								↓63
ALP	79				↓77				
Chol	27								↑138
	54								↑163
TG	27				↓54				
	79						↑182		
Cre	79					↑109	↑111		
Bil	27							↓71	↓57
	54				↓78				
	79		↓64	↓68	↓60			↓68	↓55
	105				↓75				
総蛋白質	79				↓95				
ナトリウム	54							↑101	
塩素	27					↑102		↑103	↑103
	79		↑102	↑102					
カルシウム	54						↑104		
無機リン	54	↓89	↓88	↓86					
	79	↓84		↓83			↓77		
	105		↓84						
A/G 比 ¹⁾	27				↑112	↓91			

Mann-Whitney U 検定：↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

1) 申請者による算出、Dunnett 検定：↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01

雄では、5000 ppm の 27 及び 79 週に ALT 及び 27 週にトリグリセリドが有意に減少し、5000 ppm の 54 及び 105 週並びに 100 ppm 以上の群の 79 週にビリルビン濃度が軽度に減少した。雌では、12500 ppm 群で 27、54 及び 105 週に、2500 ppm の 54 週に ALT の有意な減少が認められ、12500 ppm では更に、AST の減少傾向も認められた。また、12500 ppm では、27 及び 54 週にコレステロール濃度の増加が認められ、2500 ppm 以上の群の 27 及び 79 週にビリルビン濃度が軽度に減少した。ビリルビンにおける変化は軽度で、用量依存性が明確ではないため、低濃度の変化は毒性学的意義が乏しいと考えられた。一方、高用量群におけるこれらの変化は、長期試験の比較的高い濃度の検体投与により引き起こされた肝臓代謝の軽度な機能的影響を示すと考えられる。

その他の項目においても統計学的有意差が認められたが、対照群との差が小さいか、投与量及び/あるいは投与期間との相関性が認められないため、検体投与の影響とは判断されなかった。

尿検査；投与 27、54、79 あるいは 105 週に各用量雌雄各 10 匹を対象として、一晚（16 時間）採尿し、尿検査を行った。採尿の間には水は自由に摂取させたが、飼料は与えなかった。

半定量的項目：血液、ビリルビン、グルコース (Glu)、ケトン体、尿沈渣、
ウロビリノーゲン

定量的項目：比重、蛋白*、尿量、カルシウム*、無機リン酸*、pH

* 総尿排泄量としても示した（濃度×尿量）。

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。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		40	100	1000	5000	100	500	2500	12500
尿量	27								↓63
pH	27								↑117
	79							↑114	↑116
無機リン酸	27				↓18			(69)	↓33
	54							(49)	↓35
	79							↓44	↓34
	105				↓45				
カルシウム*	27					↓58		↓53	↓42
無機リン酸*	27				↓21			↓65	↓20
	54							↓40	↓27
	79							↓38	↓23
	105				↓44				

Mann-Whitney U 検定：↑↓ P ≤ 0.05、↑↑ ↓↓ P ≤ 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

* 総尿排泄量としても示した（濃度×尿量）、括弧内は参考値。

定量的な測定項目では、雄 5000 ppm の 27 及び 105 週並びに雌 2500 ppm 以上の用量の 27、54 及び 79 週で無機リン酸の排泄量の減少が認められた。雌では、12500 ppm の 27 週並びに 2500 ppm 以上の用量の 79 週で pH が軽度上昇した。又、100 及び 2500 ppm 以上の用量の 27 週にカルシウム排泄量の有意な減少が認められた。これは電解質バランスの軽度の影響を示唆したが、血液の電解質濃度測定では、投与に関連した影響は認められなかった。

骨中カルシウム及びリン酸濃度の測定；途中計画屠殺時に全動物から、最終計画屠殺時に各群 10 匹の動物から左大腿骨を摘出し、リンモリブデン吸光光度法でリン酸を、炎光光度法でカルシウムを測定した。

大腿骨中カルシウム及びリン酸の測定結果を下表に示す。

項目		投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	40	100	1000	5000	0	100	500	2500	12500
途中計画屠殺時 (1 年)											
カルシウム (mmol/g)	骨灰	9.19	9.21	9.33	9.06	8.89	9.06	8.76	8.81	8.62	8.78
	新鮮骨	4.09	4.11	4.21	4.23	4.11	4.20	4.14	4.24	4.13	4.13
リン酸 (mmol/g)	骨灰	7.71	7.34	7.91	7.77	7.74	7.80	7.90	7.72	8.00	7.71
	新鮮骨	3.43	3.28	3.57	3.63	3.58	3.62	3.72	3.71	3.84	3.62
最終計画屠殺時 (2 年)											
カルシウム (mmol/g)	骨灰	8.09	7.35	6.94	7.43	6.74	7.89	8.21	7.65	7.61	↓6.71
	新鮮骨	3.86	3.61	3.46	3.60	3.16	3.71	3.87	3.58	3.46	↓3.01
リン酸 (mmol/g)	骨灰	6.84	6.74	7.10	↑7.34	↑7.36	6.71	6.76	6.70	6.71	6.67
	新鮮骨	3.27	3.28	3.53	↑3.56	3.45	3.15	3.17	3.13	3.05	2.98

Dunnett 検定：↑↓ P ≤ 0.05

途中計画屠殺時の骨灰及び新鮮骨中のカルシウム及びリン酸濃度は対照群と同等であり、投与に関連した影響は認められなかった。

最終計画屠殺時の骨灰及び新鮮骨中のカルシウム濃度は、雄では投与の影響が認められなかったが、雌では 12500 ppm で統計学的に有意な減少が認められた（骨灰及び新鮮骨中それぞれ 15 及び 19%減）。この所見は高用量ラットにみられるカルシウム恒常性に関連して認められた二次的な影響と考えられる（Leser and Hartmann, 2001 年）。リン酸濃度については、1000 及び 5000 ppm 群雄の骨灰並びに 1000 ppm 群雄の新鮮骨で有意な増加を認めたが、用量依存性が認められず、他性には認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

機能観察総合検査 (FOB)；投与 53 週に、各群 10 匹（動物番号の小さい順に）の動物を対象として、握力測定及び機能観察総合検査 (FOB) を Moser の方法に準じて行い、以下の項

目を測定した。

ホームケージ内：姿勢、立毛、歩行異常、非自発的運動、異常発声、その他

取り扱い：回避行動の低下、取り扱いに対する反応、筋緊張度、眼瞼閉鎖、流涙、流涎、鼻汁、汚れ、その他

オープンフィールド：立毛、異常呼吸、姿勢、非自発的運動、常同行動、異常行動、歩行異常、異常発声、覚醒度、立ち上がり、脱糞、排尿、その他

反射／生理学的観察：接近反応、接触反応、聴覚反応、疼痛反応、瞳孔サイズ、体温、握力、体重

機能観察総合検査（FOB）では、ホームケージ内、取り扱い中及びオープンフィールド内の検査及び反射／生理学的観察においても、検体投与群に投与に関連した神経毒性学的所見は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始時に全動物について検査し、投与約1年後及び最終計画屠殺前のそれぞれに全生存動物について検査した。両眼の瞳孔反射を暗室で検査し、点眼液で散瞳させた後、倒像検眼鏡とスリットランプを用いて眼球と眼底を検査した。

検体投与に関連した影響は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物をジエチルエーテル麻酔下で屠殺し、剖検を行った後、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎（両側）、脳、心臓、腎臓（両側）、肝臓、脾臓、卵巣及び精巣（両側）、精巣上体（両側、最終計画屠殺時のみ）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

項目	投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	40	100	1000	5000	100	500	2500	12500
途中計画屠殺								
体重 (g)	99	95	97	98	108	109	107	96
肝臓	重量(mg)							(111)
	対体重比							↑115
脾臓	重量(mg)				↑117			
腎臓	対体重比							↑111
最終計画屠殺								
最終体重	100	98	96	↓92	100	105	95	↓83
脳	対体重比			↑108				↑117
副腎	重量(mg)							↓80
心臓	重量(mg)						↓91	↓86
肝臓	対体重比			↑110				↑118
脾臓	重量(mg)			↓84				↓81
腎臓	重量(mg)							↓91
	対体重比							↑109

Dunnett 検定/Mann-Whitney U 検定：↑↓ P ≤ 0.05

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

対体重比：mg/100g 体重

括弧内は参考値。

[途中計画屠殺]

12500 ppm 雌の肝臓で絶対重量及び相対重量が増加し、更に、腎臓の相対重量が軽度に増加した。

[最終計画屠殺]

5000 ppm 雄及び 12500 ppm 雌で肝臓相対重量の有意な増加が認められ、これらの変化は検体投与に関連する影響と考えられた。

その他の臓器では、雌雄とも実重量で低値を示し、相対重量で高値を示していることから体重減少に伴う変化と考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺、途中計画屠殺及び最終計画屠殺の全動物について剖検を行った。

認められた主な肉眼的所見を表 1 に示す。

途中計画屠殺動物には、検体投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

最終計画屠殺動物には、5000 ppm の雄で中等度～重度の盲腸拡張が認められた。さら

に、腎臓の退色及び腎臓表面の変化を有する雄の増加が認められた。盲腸の拡張は、後述する病理組織学的に関連する変化はなかったが、数種のげっ歯類における様々な化合物及び食品添加物への反応で、毒性あるいは適応現象とも解釈されており、検体投与の関連が推測される。一方、腎臓の各所見については、病理組織学的検査では関連する特異的な所見は認められず、全用量群の動物に同等の発生率で観察された重度の慢性進行性腎炎によると考えられた。

その他に多くの所見が途中死亡及び最終計画屠殺動物に認められたが、それらの型、発現率及び重篤度は検体処理群と対照群で大差はなかった。

病理組織学的検査：肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の臓器及び組織を 10% 緩衝ホルマリンで固定後、病理標本を作製し、鏡検を実施した。

皮膚（乳腺領域）、乳腺、頭部（咽頭、鼻腔／鼻甲介、ジンバル腺）、胸骨（骨髄含む）、大腿骨（骨髄及び膝関節含む）、骨格筋、喉頭、気管、肺*、心臓、大動脈、脾臓、リンパ節（顎下、腸間膜）、胸腺、唾液腺、食道、胃（前胃及び腺胃）、膵臓、肝臓、十二指腸、回腸、空腸、盲腸、結腸、直腸、腸の残余、腎臓、尿道、尿管、膀胱*、卵巣（卵管含む）、精巣、子宮（頸部含む）、膈、精巣上体、前立腺、精嚢（凝固腺含む）、副腎、下垂体、甲状腺（上皮小体含む）、脳（大脳、小脳、橋／延髄）、視神経、坐骨神経、脊髄（頸部、胸部、腰部）、眼（眼瞼含む）、眼窩外涙腺、ハーダー腺、舌、個体識別標（尾の入墨部位）、肉眼的病変部位

*：固定液を注入して前固定した

〔非腫瘍性病変〕

認められた主な非腫瘍性病変を表 2 に示す。

途中計画屠殺動物の病理組織学的検査では投与に関連した影響は認められなかった。観察された変性及び炎症性変化は、通常の飼育条件でこの系統及び週齢のラットには一般的なものであった。

最終計画屠殺動物の病理組織学的検査では、いくつかの非腫瘍性病変が認められた。腸間膜リンパ節には、主に洞及び髄質を満たす肥満細胞の増加した動物数に有意な増加がみられ、高用量群の雌雄では程度が軽度に亢進した。腸間膜リンパ節に認められた肥満細胞数の変化は、短期実験でラットに生体異物を投与した後の局所リンパ節での発生が報告されている（Takeoka ら、1962 年）¹⁾。肥満細胞は免疫反応に関与するが（Henz ら、2001 年）²⁾、長期実験のげっ歯類における腸間膜リンパ節の肥満細胞集積は、おそらく加齢に関連した担鉄細胞及び脂肪貪食細胞の集積（Spicer、1960 年）³⁾ により発生する非特異的な変化であり、腸間膜リンパ節の軽度に高い細胞回転を反映していると考えられる。腸間膜リンパ節に担鉄細胞や脂肪貪食細胞の増加は観察されなかったが、前述した盲腸の肥大も考慮し、非特異的な限局性の反応を示す投与に関連した所見と推測

された。

神経内膜線維化の発生率が 1000 及び 5000 ppm の雄で増加した。高用量群の雄の坐骨神経で増加した神経内膜線維化は、雌では明らかな用量依存性及び同様の影響がなかったが、加齢に関連した現象と思われる。特に前根及び/あるいは末梢神経の神経病変の程度に関係することが知られており、これまでに Bayer AG で実施した試験でも、神経内膜線維化はほとんどが神経根及び/あるいは末梢神経に変性変化を示す動物のみに認められる（下表の背景データ参照）。雌雄ともにこれらの変性変化における検体投与の影響はなかった。

坐骨神経変性変化の背景データ

T5060685		T9060779		T5044223		T1055425		T9059203		T9058349	
雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
38	39	25	34	46	38	26	26	23	20	21	17
1996年7月*		1996年4月		1993年10月		1994年1月		1995年7月		1994年12月	

* 試験開始

12500 ppm の雌では骨髄において骨髄球の過形成の発生率が有意に増加した。12500 ppm 雌の骨髄で認められた骨髄球の過形成の増加は、雄で認められなかったことから、骨髄における検体による直接的な増殖作用によるものではなく、炎症あるいは腫瘍形成等の病理学的変化の二次的及び反応性の影響と考えられ、主に前述の出血を伴う子宮腺癌の発生に関連すると考えられる。又、子宮には、高用量群に限局性腺過形成の発生率の軽度増加が観察された。高用量群雌に認められた限局性の子宮腺過形成は、統計学的解析では有意な増加傾向が示されたが、対照群との 2 群比較では有意差が認められなかった。RITA データベースで収集したこの所見の発生率は、Bayer の試験では 0~6%、収集した全試験では 0~10%であった。当該試験の発生率はこの範囲をやや上回る程度で、ほとんどが偶発的であった。更に、全ての腺過形成は軽微及び軽度であった。その他の所見は、種類、発生率及び程度が対照動物と有意差がない、用量依存性がないかあるいは発生率の差が偶発的であると考えられた。

〔腫瘍性病変〕

認められた全ての腫瘍性病変を表 3 に示す。

高用量 12500 ppm の雌において子宮腺癌の発生率が有意に増加した。

各死亡転帰における子宮腺癌の発生頻度を次表に示す。

性別		雌				
投与量 (ppm)		0	100	500	2500	12500
途中死亡切迫屠殺						
臓器	所見\検査動物数	16	13	20	12	16
子宮	腺癌	2 (13)	1 (8)	1 (5)	2 (17)	5 (31)
最終計画屠殺						
臓器	所見\検査動物数	34	36	30	38	33
子宮	腺癌	1 (3)	0 (0)	1 (3)	3 (8)	5 (15)
全動物						
臓器	所見\検査動物数	50	49	50	50	49
子宮	腺癌	3 (6)	1 (2)	2 (4)	5 (10)	↑10 (20)

Fisher 直接確率計算法 : ↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01

括弧内は発生率 (%)。

子宮腺癌の発生率 (20%) は昨年 Bayer 社で実施した試験 (0~14%) 及び RITA データベース (0~14.3%) に観察された発生率をやや上回り、Omhard and Rinke らにより、1994 年 (0~16%) 及び 1993 年 (0~20%) に報告されたラットを用いた試験の背景データとほぼ同等であった。しかし、当該試験とほぼ同時期に実施された (1999 年 2 月~2001 年 2 月) 2 年間毒性試験の病理組織学的検査では、対照群雌の子宮腺癌の発生率が 24% であり、当該試験の発生率を上回っている。このことは使用した本系統のラットにおいて、この種の腫瘍の自然発生率が増加していることを示唆しているため、本検体の発がん性はないと判断した。

全動物における下垂体及び甲状腺の発生頻度を下表に示す。

性別		雌				
投与量 (ppm)		0	100	500	2500	12500
全動物						
臓器	所見\検査動物数	50	49	50	50	49
下垂体	腺腫	22 (44)	23 (47)	17 (34)	↓11 (22)	↓12 (24)
甲状腺	C 細胞腺腫	1 (2)	↑7 (14)	3 (6)	1 (2)	1 (2)

Fisher 直接確率計算法 : ↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01

括弧内は発生率 (%)。

下垂体腺腫が 2500 及び 12500 ppm の雌では有意に減少したが、毒性学的な意義は認められなかった。申請者註 5

一方、死亡、瀕死等で不定期に剖検した動物では、投与 36 週の雄 (動物番号 16 : 対照群、悪性リンパ腫) 及び 44 週の雌 (動物番号 369 : 100 ppm、乳腺の混合腫瘍) で、最初に腫瘍性病変が確認された。腫瘍性病変の多くは、瀕死状態で安楽死あるいは試験終

了の少し前に死亡した動物に認められており、投与による腫瘍の早期発生は認められなかった。

その他の腫瘍性病変の臓器分布と同様に、種類及び発生率にも投与及び対照群間に有意差は認められなかった。したがって、良性及び悪性腫瘍の発生率と同様に、腫瘍の合計数にも、雌雄に用量依存性のある増加は認められなかった。なお、12500 ppm でやや悪性腫瘍数が増加したが、この用量群における子宮の転移性悪性腫瘍の発生に起因するものであった。

以上の結果から、本剤のラットに対する2年間飼料混入投与による反復経口投与毒性/発がん性併合試験における影響として、雌雄ともに、最高用量群（雄 5000 ppm、雌 12500 ppm）で有意な体重増加抑制、血清中 ALT 活性及びビリルビンの低下、尿中無機リン酸減少並びに肝相対重量の増加、腸管膜リンパ節における肥満細胞の増加が認められた。雄 5000 ppm では血清中トリグリセリドの減少及び盲腸の拡張が認められた。雌 12500 ppm では、摂餌量増加、血清中コレステロールの増加、尿中 pH の上昇、骨髄における骨髄球の増加並びに摂水量の減少、血清中 AST 活性の低下、尿中及び骨中カルシウムの減少が認められた。又、雌 2500 ppm においては、体重増加抑制、尿中無機リン酸及びカルシウムの減少、血清中ビリルビン及び ALT の減少並びに尿中 pH の上昇が認められた。

したがって、無毒性量は雄 1000 ppm (53.0 mg/kg/日)、雌 500 ppm (35.2 mg/kg/日) であると判断された。又、催腫瘍性はないものと判断された。

- 1) Takeoka, O., Angevine, D.M., Lalich, J.J. (1962). Stimulation of mast cells in rats fed various chemicals. *Am.J. Pathol.* 40, 545-554.
- 2) Henz, B.M., Maurer, M. Lippert, U., Worm, M., Babina, M. (2001). Mast cells as initiators of immunity and host response. *Exp. Dermatol.* 10, 1-10.
- 3) Spicer, S.S. (1960). Siderosis associated with increased lipofuscins and mast cells in aging mice. *Am. J. Pathol.* 37, 457-475.

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 1 肉眼的所見

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	40	100	1000	5000	0	100	500	2500	12500
死亡・切迫屠殺											
臓器	所見\検査動物数	14	10	16	19	15	16	14	20	12	17
腎臓	退色	2	1	1	5	↑9	0	0	0	2	4
最終計画屠殺											
臓器	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
盲腸	拡張	0	0	0	0	↑6	0	1	0	0	0
全動物											
臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
盲腸	拡張	0	0	0	0	↑7	0	1	0	0	0
腎臓	退色	4	5	3	7	↑13	1	1	0	5	5
	表面変化	11	9	5	16	↑22	4	3	0	4	1

Fisher 直接確率計算法 : ↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01

表 2〔非腫瘍性病変〕

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	40	100	1000	5000	0	100	500	2500	12500
途中 計画 屠殺	臓器	検査対象動物数/群	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	肺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		単核細胞浸潤	1	3	4	0	3	0	1	1	2	1
		血管鈣質沈着	0	3	1	3	1	0	2	3	0	1
	肝臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		小肉芽腫	5	8	3	3	1	2	3	2	3	3
		胆管増生	6	5	3	5	0	3	0	1	0	4
脂肪変性		9	9	8	10	10	4	6	8	10	8	
死亡・ 切迫 屠殺	臓器	検査対象動物数/群	14	10	16	19	15	16	14	20	12	17
	脳	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16
		脳室拡張	2	2	1	0	1	2	5	↑9	2	3
	坐骨 神経	所見\検査動物数	12	9	16	18	15	16	13	20	12	16
		神経内膜線維症	2	1	4	↑10	8	4	5	2	1	3
	心臓	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16
		単核細胞浸潤	7	8	10	15	12	12	8	14	6	8
		心筋線維化	8	7	15	16	11	11	9	15	7	10
	鼻腔	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16
		好酸性封入体	8	7	↓4	6	6	7	4	6	↓1	↓1
		粘液増加	0	0	↑6	↑7	0	5	4	7	3	5
	喉頭	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16
		単核細胞浸潤	6	6	12	14	3	12	9	10	8	12
		異物	2	0	1	0	1	1	0	3	3	0
	気管	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16
		色素沈着	3	2	2	1	0	8	4	10	3	↓2
		腺拡張	3	2	4	5	2	3	3	6	5	6
		単核細胞浸潤	1	4	4	7	1	10	↓3	11	5	6
	肺	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16
		うっ血	4	3	↑13	8	5	5	1	3	2	4
		黄-褐色色素沈着	4	2	4	3	8	7	7	15	6	3
		単核細胞浸潤	6	1	3	6	3	3	3	4	1	0
		血管鈣質沈着	6	5	9	8	12	6	1	9	2	6
舌	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16	
	単核細胞浸潤	5	3	8	4	6	5	6	4	0	3	
咽頭	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16	
	単核細胞浸潤	7	3	↓2	7	↓3	2	3	8	4	3	

Fisher 直接確率計算法 : ↑↓ P ≤ 0.05, ↑↑ ↓↓ P ≤ 0.01

表2〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	40	100	1000	5000	0	100	500	2500	12500
死亡・ 切迫屠殺	臓器	検査対象動物数/群	14	10	16	19	15	16	14	20	12	17
	結腸	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16
		寄生虫及び卵	2	1	2	1	5	2	1	1	4	4
	肝臓	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16
		脂肪変性	2	3	1	3	7	3	2	6	1	6
		うっ血	3	3	↑13	5	4	5	1	3	3	4
		線維化	3	3	2	5	0	0	0	0	0	1
		単核細胞浸潤	11	8	15	19	12	11	12	16	5	7
		炎症細胞浸潤	4	4	5	11	3	10	7	12	4	8
		明細胞巢	7	3	6	8	9	0	↑4	4	1	2
		好塩基細胞巢	1	↑5	3	2	6	5	7	11	3	7
		胆管増生	8	5	15	14	9	8	4	9	2	3
		胆管線維症	5	4	12	9	4	4	2	3	0	1
		膵臓	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12
	色素沈着		10	9	12	12	9	11	↓2	12	5	↓2
	単核細胞浸潤		3	4	6	2	5	2	4	↑9	3	3
	管増生		0	0	2	1	0	0	0	2	1	1
	腎臓	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16
		尿細管円柱	11	8	15	18	14	10	10	13	9	13
		糸球体硬化症	11	6	12	16	13	4	1	4	4	5
		間質性線維症	7	6	↑15	15	11	1	3	2	4	4
		鉍質沈着	2	0	0	2	2	11	9	15	6	7
	膀胱	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16
		単核細胞浸潤	2	2	3	1	1	2	0	1	0	1
	精巣	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	—	—	—	—	—
		精細管萎縮	7	2	7	9	7	—	—	—	—	—
		鉍質沈着	0	1	0	3	2	—	—	—	—	—
	精巣 上体	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	—	—	—	—	—
		色素沈着	0	3	0	1	0	—	—	—	—	—
		単核細胞浸潤	9	8	15	16	13	—	—	—	—	—
	前立 腺	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	—	—	—	—	—
		単核細胞浸潤	3	4	6	5	5	—	—	—	—	—
		炎症	8	4	7	10	6	—	—	—	—	—
空胞化		5	6	↑13	10	9	—	—	—	—	—	

Fisher 直接確率計算法：↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01

—：該当なし

表2〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	40	100	1000	5000	0	100	500	2500	12500
死亡・ 切迫屠殺	臓器	検査対象動物数/群	14	10	16	19	15	16	14	20	12	17
	卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	16	13	20	12	16
		嚢胞	—	—	—	—	—	2	0	2	1	3
	卵管	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	16	12	20	12	15
		色素沈着	—	—	—	—	—	0	1	2	0	0
	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	16	13	20	12	16
		線維化	—	—	—	—	—	15	11	19	10	12
		腺嚢胞	—	—	—	—	—	3	4	4	3	2
		単核細胞浸潤	—	—	—	—	—	2	0	1	0	0
	膣	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	15	13	20	11	16
		上皮粘液産生	—	—	—	—	—	9	7	10	4	↑15
		上皮角化	—	—	—	—	—	1	0	4	0	0
		単核細胞浸潤	—	—	—	—	—	0	1	4	1	1
	下垂 体	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16
		ラトケ嚢拡張	3	2	8	9	↑10	5	4	9	5	8
		嚢胞	4	4	2	6	1	2	0	4	0	1
		過形成	1	1	4	0	3	1	1	↑7	2	3
	副腎	所見\検査動物数	12	9	16	18	15	16	13	20	12	16
		細胞質内空胞化	7	3	↓3	7	11	3	1	3	5	3
		巣状過形成	2	1	2	3	7	4	0	0	0	0
		髓質過形成	4	2	4	8	1	3	2	2	1	0
	脾臓	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16
		うっ血	7	8	↑15	12	11	11	9	15	7	7
	骨髓	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16
		骨髓球過形成	1	1	0	5	0	2	3	3	2	↑9
	胸腺	所見\検査動物数	11	9	16	18	12	15	12	19	11	14
		萎縮/退縮	7	9	12	14	10	7	8	14	8	↑13
		管状構造	0	0	0	1	2	6	6	9	4	6
色素沈着		0	1	0	0	1	3	0	2	2	2	
リンパ球増生		0	0	0	0	0	0	↑5	4	2	3	
腸間 膜リ ンパ 節	所見\検査動物数	12	9	16	19	14	15	13	20	12	15	
	出血/血液吸収	0	2	3	5	2	0	1	0	2	0	
	赤血球貪食	7	5	5	12	11	5	4	2	7	6	
	肥満細胞増加	0	2	3	3	↑5	7	5	9	6	12	
	類洞拡張	8	4	7	9	9	13	9	18	↓6	14	
	リンパ球増生	5	3	4	6	2	3	2	4	1	0	

Fisher 直接確率計算法 : ↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01

— : 該当なし

表2 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	40	100	1000	5000	0	100	500	2500	12500
死亡・ 切迫屠殺	臓器	検査対象動物数/群	14	10	16	19	15	16	14	20	12	17
	顎下 リン パ節	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	12	20	12	16
		うっ血	2	0	↑9	5	1	3	1	1	2	0
		形質細胞増生	9	8	15	16	13	16	9	19	10	16
		赤血球貪食	3	1	0	1	1	2	1	3	3	2
		色素沈着	11	9	11	↓10	↓3	15	9	19	10	14
		組織球症	8	5	12	13	7	16	10	19	9	12
		リンパ球増生	10	8	8	12	11	11	10	17	10	12
	唾液 腺	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16
		好塩基性肥大巣	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2
	眼窩 外涙 腺	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16
		色素沈着	0	0	1	0	2	12	11	16	11	7
	乳腺	所見\検査動物数	6	3	10	13	7	16	12	20	12	15
		褐色色素沈着	5	3	10	12	6	10	9	↑19	10	12
		びまん性腺過形成	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	骨格 筋	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16
		単核細胞浸潤	0	1	3	1	1	0	1	1	1	0
	胸骨	所見\検査動物数	12	9	15	19	15	16	13	20	12	16
		軟骨粘液変性	9	7	9	12	11	10	5	14	6	7
	視神 経	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16
変性、網膜		0	0	0	0	0	3	0	1	1	1	
最終 計画 屠殺	臓器	検査対象動物数/群	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
	坐骨 神経	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
		神経内膜線維症	26	34	29	↑29	31	21	22	20	26	20
	心臓	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
		単核細胞浸潤	30	36	31	27	32	20	↑31	↑27	30	17
		心筋線維症	33	37	34	31	31	27	↑35	↑30	34	25
	鼻腔	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
		好酸性封入体	18	25	19	17	18	15	19	19	16	↓6
		粘液増加	11	↑21	14	16	11	9	9	6	10	5
	喉頭	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
		単核細胞浸潤	28	34	24	21	↓18	27	34	↑29	32	26
		異物	0	4	2	3	↑5	1	1	1	2	0
	気管	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
		色素沈着	8	9	7	5	↓1	15	17	18	9	↓6
		腺拡張	4	11	10	↑11	9	13	15	11	19	13
		単核細胞浸潤	18	18	15	14	10	13	12	16	13	17

Fisher 直接確率計算法：↑↓ P ≤ 0.05、↑↑↓ P ≤ 0.01

表2〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	40	100	1000	5000	0	100	500	2500	12500
最終計画屠殺	臓器	検査対象動物数/群	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
	肺	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
		うっ血	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1
		黄-褐色色素沈着	24	↓10	↓11	↓10	↓15	27	27	24	↓22	↓14
		単核細胞浸潤	15	↑26	21	18	20	13	11	12	13	19
		血管鉍質沈着	16	18	13	12	21	16	↓8	14	14	↓7
	舌	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
		単核細胞浸潤	10	15	14	10	14	8	↑17	8	9	15
	咽頭	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
		単核細胞浸潤	15	23	16	14	15	9	8	13	18	9
	結腸	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	37	33
		寄生虫及び卵	1	↑8	5	1	2	4	1	0	1	1
	肝臓	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
		脂肪変性	6	↓1	5	2	9	7	4	↓1	5	10
		うっ血	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
		線維化	12	↓4	6	7	↓2	2	0	2	0	0
		単核細胞浸潤	34	40	34	28	34	33	↓28	28	35	↓25
		炎症細胞浸潤	18	23	21	17	18	26	22	23	27	↓17
		明細胞巢	34	36	31	29	35	16	22	19	26	20
		好塩基細胞巢	18	18	14	13	16	22	24	25	30	24
		胆管増生	34	34	32	↓24	↓17	26	23	19	↓17	↓9
	胆管線維症	31	↓27	25	↓18	↓15	14	10	10	↓5	↓2	
	膵臓	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
		色素沈着	33	37	33	28	30	26	22	18	↓18	↓8
		単核細胞浸潤	27	23	↓17	↓12	24	18	23	18	17	13
		萎縮	5	0	0	1	5	1	0	0	1	0
		管増生	0	4	3	1	0	3	2	2	2	1
腎臓	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33	
	尿管管円柱	36	37	↓28	31	35	31	33	26	31	32	
	糸球体硬化症	31	28	28	26	32	15	19	11	10	13	
	間質性線維症	30	29	31	24	27	14	21	10	15	12	
	鉍質沈着	11	↓2	7	4	11	24	27	25	24	21	
膀胱	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	37	33	
	単核細胞浸潤	11	8	8	8	↓3	3	1	4	5	0	
精巣	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	—	—	—	—	—	
	精細管萎縮	8	12	14	↑14	14	—	—	—	—	—	
	鉍質沈着	0	4	2	1	↑6	—	—	—	—	—	

Fisher 直接確率計算法 : ↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01、— : 該当なし

表2 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	40	100	1000	5000	0	100	500	2500	12500
最終 計画 屠殺	臓器	検査対象動物数/群	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
	精巣 上体	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	—	—	—	—	—
		色素沈着	6	2	3	0	1	—	—	—	—	—
		単核細胞浸潤	32	↑40	34	31	35	—	—	—	—	—
	前立 腺	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	—	—	—	—	—
		色素沈着	8	3	6	2	4	—	—	—	—	—
		単核細胞浸潤	25	22	↓14	↓14	21	—	—	—	—	—
		炎症	29	25	↓20	↓18	21	—	—	—	—	—
	卵巣	肉芽腫性炎	6	↓1	4	1	0	—	—	—	—	—
		所見\検査動物数	—	—	—	—	—	34	36	30	38	33
	卵管	嚢胞	—	—	—	—	—	12	↓3	7	11	6
		所見\検査動物数	—	—	—	—	—	34	35	30	37	33
	子宮	色素沈着	—	—	—	—	—	0	1	↑5	1	0
		所見\検査動物数	—	—	—	—	—	34	36	30	38	33
		線維化	—	—	—	—	—	34	36	30	38	29
		腺嚢胞	—	—	—	—	—	7	11	↑14	12	12
	膈	単核細胞浸潤	—	—	—	—	—	2	1	4	2	↑8
		所見\検査動物数	—	—	—	—	—	34	36	30	38	33
		上皮角化	—	—	—	—	—	2	1	6	2	3
	下垂 体	単核細胞浸潤	—	—	—	—	—	0	↑7	↑5	2	3
		所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
		嚢胞	15	15	14	9	15	1	2	3	↑8	3
	副腎	過形成	10	11	8	7	8	7	9	12	12	7
		所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
		細胞質内空胞化	27	↓20	↓16	↓16	23	5	8	4	10	10
		巣状過形成	27	23	↓12	↓13	↓17	6	5	3	5	5
	脾臓	髓質過形成	10	14	9	10	5	4	3	7	1	1
		所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
	骨髓	うっ血	36	39	34	30	33	33	35	30	34	28
		所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
	胸腺	骨髓球過形成	0	0	1	0	0	0	1	0	1	2
		所見\検査動物数	36	40	34	30	35	34	36	30	38	33
		萎縮/退縮	25	↑35	26	23	21	21	↑33	24	28	26
管状構造		3	6	6	0	8	14	↑28	↑20	22	↑22	
色素沈着		3	3	1	1	0	8	4	2	4	↑2	
	リンパ球増生	8	8	13	10	8	11	11	8	11	5	

Fisher 直接確率計算法 : ↑↓ P ≤ 0.05, ↑↓ P ≤ 0.01

— : 該当なし

表 2 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	40	100	1000	5000	0	100	500	2500	12500	
最終 計 画 屠 殺	臓器	検査対象動物数/群	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33	
	腸間 膜リ ンパ 節	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33	
		出血/血液吸収	0	2	1	0	0	0	3	0	1	1	
		赤血球貪食	25	23	25	22	30	22	17	19	24	16	
		肥満細胞増加	14	12	17	13	↑26	23	25	21	27	↑33	
		類洞拡張	35	39	32	27	32	33	35	27	↓31	31	
		リンパ球増生	14	↑27	10	19	16	9	8	8	7	8	
	顎下 リン パ節	所見\検査動物数	36	40	34	29	34	34	36	30	38	33	
		形質細胞増生	33	39	33	27	31	33	33	30	35	31	
		赤血球貪食	2	2	3	5	5	2	3	2	6	↑8	
		色素沈着	34	36	29	25	↓21	32	36	28	34	↓24	
		組織球症	28	31	21	21	↓15	33	32	28	35	30	
		リンパ球増生	35	36	↓28	28	32	31	29	29	33	27	
	唾液 腺	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33	
		好塩基性肥大巣	0	0	1	1	0	0	1	0	↑6	↑6	
	眼窩 外涙腺	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33	
		色素沈着	3	0	1	1	3	22	↑34	↑27	↑35	28	
	乳腺	所見\検査動物数	22	27	23	26	24	34	34	30	38	33	
		褐色色素沈着	20	27	23	26	22	23	↑30	↑28	31	21	
		びまん性腺過形成	0	0	0	0	0	5	1	0	1	1	
	骨格 筋	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33	
		単核細胞浸潤	1	4	4	4	3	1	3	3	4	2	
	胸骨	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33	
		軟骨粘液変性	21	27	↑27	18	15	19	23	23	20	↓8	
	視神 経	所見\検査動物数	35	40	34	31	35	34	36	30	38	33	
		変性、網膜	0	0	3	2	2	4	2	2	0	2	
	全 動 物	臓器	検査対象動物数/群	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
		坐骨 神経	所見\検査動物数	48	49	50	49	50	50	49	50	50	49
			神経内膜線維症	28	35	33	↑39	↑39	25	27	22	27	23
		心臓	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	50	49
単核細胞浸潤			37	44	41	42	44	32	39	↑41	36	25	
心筋線維症			41	44	↑49	47	42	38	44	45	41	35	
鼻腔		所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	50	49	
		好酸性封入体	26	32	23	23	24	22	23	25	17	↓7	
		粘液増加	11	↑21	20	↑23	11	14	13	13	13	10	
喉頭		所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	50	49	
	単核細胞浸潤	34	40	36	35	↓21	39	43	39	40	38		

Fisher 直接確率計算法 : ↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01

表2〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	40	100	1000	5000	0	100	500	2500	12500
全動物	臓器	検査対象動物数/群	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	気管	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	50	49
		色素沈着	11	11	9	6	↓1	23	21	28	↓12	↓8
		腺拡張	7	13	14	↑16	11	16	18	17	24	19
		単核細胞浸潤	19	22	19	21	↓11	23	15	27	18	23
	肺	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	50	49
		うっ血	4	3	↑13	8	5	5	3	3	2	5
		黄-褐色色素沈着	28	↓12	↓15	↓13	23	34	34	39	28	↓17
		血管鈣質沈着	22	23	22	20	↑33	22	↓9	23	16	13
	舌	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	50	49
		単核細胞浸潤	15	18	22	14	20	13	↑23	12	9	18
	咽頭	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	50	49
		単核細胞浸潤	22	26	18	21	18	11	11	↑21	↑22	12
	結腸	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	49	49
		寄生虫及び卵	3	9	7	2	7	6	2	1	5	5
	肝臓	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	50	49
		うっ血	3	3	↑13	5	4	5	2	4	3	4
		線維化	15	↓7	8	12	↓2	2	0	2	0	1
		単核細胞浸潤	45	48	49	47	46	44	40	44	40	↓32
		炎症細胞浸潤	22	27	26	28	21	36	29	35	31	↓25
		明細胞巢	41	39	37	37	44	16	↑26	23	↑27	22
		好塩基細胞巢	19	23	17	15	22	27	31	↑36	33	31
		胆管增生	42	39	47	38	↓26	34	27	28	↓19	↓12
	胆管線維症	36	31	37	↓27	↓19	18	12	13	↓5	↓3	
	膵臓	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	50	49
		色素沈着	43	46	45	40	39	37	↓24	30	↓23	↓10
		単核細胞浸潤	30	27	23	↓14	29	20	27	27	20	16
萎縮		6	0	↓1	↓1	5	2	0	1	1	0	
管增生		0	3	↑5	2	0	3	2	4	3	2	
腎臓	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	50	49	
	尿細管円柱	47	45	↓43	49	49	41	43	39	40	45	
	糸球体硬化症	42	↓34	40	42	45	19	20	15	14	18	
	間質性線維症	37	35	↑46	39	38	15	↑24	12	19	16	
鈣質沈着	13	↓2	7	6	13	35	36	40	30	28		
膀胱	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	49	49	
	単核細胞浸潤	13	10	11	9	↓4	5	1	5	5	1	
精巣	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	—	—	—	—	—	
	鈣質沈着	0	↑5	2	4	↑8	—	—	—	—	—	

Fisher 直接確率計算法: ↑↓ P ≤ 0.05、↑↑ ↓↓ P ≤ 0.01、—: 該当なし

表2〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	40	100	1000	5000	0	100	500	2500	12500
全動物	臓器	検査対象動物数/群	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	精巣 上体	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	-	-	-	-	-
		色素沈着	6	5	3	↓1	↓1	-	-	-	-	-
		単核細胞浸潤	41	↑48	↑49	47	48	-	-	-	-	-
	前立腺	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	-	-	-	-	-
		色素沈着	8	3	8	↓2	5	-	-	-	-	-
		単核細胞浸潤	28	26	20	↓19	26	-	-	-	-	-
		炎症	37	↓29	↓27	↓28	↓27	-	-	-	-	-
		肉芽腫性炎	7	↓1	5	↓1	0	-	-	-	-	-
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	50	49	50	50	49
		嚢胞	-	-	-	-	-	14	↓3	9	12	9
	卵管	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	50	47	50	49	48
		色素沈着	-	-	-	-	-	0	2	↑7	1	0
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	50	49	50	50	49
		線維化	-	-	-	-	-	49	47	49	48	↓41
	膺	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	49	49	50	49	49
		上皮角化	-	-	-	-	-	3	1	↑10	2	3
		単核細胞浸潤	-	-	-	-	-	0	↑8	↑9	3	4
	下垂体	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	50	49
		過形成	11	12	12	7	11	8	10	↑19	14	10
	副腎	所見\検査動物数	48	49	50	49	50	50	49	50	50	49
		細胞質内空胞化	34	↓23	↓19	↓23	34	8	9	7	15	13
		巣状過形成	29	24	↓14	↓16	24	10	5	↓3	5	5
		髓質過形成	14	16	13	18	↓6	7	5	9	2	↓1
	脾臓	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	50	49
		うっ血	43	47	49	42	44	44	44	45	41	↓35
	骨髓	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	50	49
		骨髓球過形成	1	1	1	5	0	2	4	3	3	↑11
	胸腺	所見\検査動物数	47	49	50	48	47	49	48	49	49	47
		萎縮/退縮	32	↑44	38	37	31	28	↑41	↑38	36	↑39
管状構造		3	6	6	1	↑10	20	↑34	29	26	28	
色素沈着		3	4	1	1	1	11	↓4	↓4	6	4	
リンパ球増生		8	8	13	10	8	11	16	12	13	8	
腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	48	49	50	50	49	49	49	50	50	48	
	出血/血液吸収	0	4	4	↑5	2	0	4	0	3	1	
	赤血球貪食	32	28	30	34	↑41	27	21	21	31	22	
	肥満細胞増加	14	14	20	16	↑31	30	30	30	33	↑45	
	類洞拡張	43	43	39	↑36	41	46	44	45	↓37	45	
	リンパ球増生	19	↑30	14	25	18	12	10	12	8	8	

Fisher 直接確率計算法：↑↓ P ≤ 0.05、↑↑ ↓↓ P ≤ 0.01、- : 該当なし

表2〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	40	100	1000	5000	0	100	500	2500	12500
全 動 物	臓器	検査対象動物数/群	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	顎下 リン パ節	所見\検査動物数	48	49	50	48	49	50	48	50	50	49
		形質細胞増生	42	47	48	43	44	49	↓42	49	45	47
		色素沈着	45	45	↓40	↓35	↓24	47	45	47	44	↓38
		組織球症	36	36	33	34	↓22	49	↓42	47	44	↓42
		リンパ球増生	45	44	↓36	40	43	42	39	46	43	39
	唾液 腺	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	50	49
		好塩基性肥大巣	0	0	1	1	0	1	1	0	↑7	↑8
	眼窩 外涙 腺	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	50	49
		色素沈着	3	0	2	1	5	34	↑45	↑43	↑46	35
	乳腺	所見\検査動物数	28	30	33	39	31	50	46	50	50	48
		褐色色素沈着	25	30	33	38	28	33	↑39	↑47	41	33
		びまん性腺過形成	0	0	0	0	0	7	↓1	0	↓1	↓1
	骨格 筋	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	50	49
		単核細胞浸潤	1	5	↑7	5	4	1	4	4	5	2
	胸骨	所見\検査動物数	48	49	49	50	50	50	49	50	50	49
		軟骨粘液変性	30	34	36	30	26	29	28	37	26	↓15
	視神 経	所見\検査動物数	47	49	50	50	50	50	49	50	50	49
		変性	0	0	3	2	2	7	2	3	↓1	3

Fisher 直接確率計算法 : ↑↓ P ≤ 0.05、↑↑ P ≤ 0.01

表3 [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	40	100	1000	5000	0	100	500	2500	12500
途中計画屠殺	臓器	検査対象動物数/群	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	10	-	-	-	10
		間質ポリープ (B)	-	-	-	-	-	3	-	-	-	0
	膺	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	10	-	-	-	10
		顆粒細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	0	-	-	-	1
	甲状腺	所見\検査動物数	10	---	---	1	10	10	---	---	---	10
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	---	---	1	0	0	---	---	---	1
	脾臓	所見\検査動物数	10	---	---	1	10	10	---	---	---	10
血管肉腫 (M)		0	---	---	1	0	0	---	---	---	0	
死亡・切迫屠殺	臓器	検査対象動物数/群	14	10	16	19	15	16	14	20	12	17
	脳	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16
		星状神経膠細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		乏突起膠細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		神経鞘腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脊髄	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16
		星状神経膠細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	心臓	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16
		神経鞘腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		胆管癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16
		島細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		腺房細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16
		腎間葉系腫瘍 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	-	-	-	-	-
		間細胞腫 (B)	0	1	0	1	0	-	-	-	-	-
	包皮腺	所見\検査動物数	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
		腺癌 (M)	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	16	13	20	12	16
		顆粒膜細胞腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	16	13	20	12	16
		内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	-	-	2	3	2	3	6
		腺ポリープ (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
平滑筋腫 (B)		-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	
腺癌 (M)		-	-	-	-	-	2	1	1	2	5	

Fisher 直接確率計算法：↑↓ P ≤ 0.05、↑↑↓ P ≤ 0.01

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、-：該当なし、---：検査せず

表3 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	40	100	1000	5000	0	100	500	2500	12500
死亡・ 切迫屠殺	臓器	検査対象動物数/群	14	10	16	19	15	16	14	20	12	17
	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	16	13	20	12	16
		内膜間質肉腫 (M)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	陰核 腺	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	---	---	---	1	---
		腺癌 (M)	—	—	—	—	—	---	---	---	1	---
	下垂 体	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16
		腺腫 (B)	5	0	↓1	3	2	7	7	8	2	4
		神経鞘腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	甲状 腺	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16
		C細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0
		濾胞細胞腺腫 (B)	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数	12	9	16	18	15	16	13	20	12	16
		皮質腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		髓質腫瘍 (B)	2	2	2	0	2	0	0	0	0	0
		髓質腫瘍 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	胸腺	所見\検査動物数	11	9	16	18	12	15	12	19	11	14
		胸腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		胸腺腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	腸間 膜リ ンパ 節	所見\検査動物数	12	9	16	19	14	15	13	20	12	15
		血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	6	3	10	13	7	16	12	20	12	15
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	5	2	9	3	1
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
		混合腫瘍 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
	頭骨	所見\検査動物数	9	8	15	15	13	13	12	18	12	10
顆粒細胞腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
皮膚	所見\検査動物数	12	9	16	19	15	16	13	20	12	16	
	線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	神経鞘腫 (M)	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	
体腔	所見\検査動物数	---	---	---	2	1	2	1	---	2	5	
	脂肪肉腫 (M)	---	---	---	1	0	0	0	---	0	0	

Fisher 直接確率計算法 : ↑↓ P ≤ 0.05、↑↑ P ≤ 0.01

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

— : 該当なし、--- : 検査せず

表3 [腫瘍性病変] (つづき)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	40	100	1000	5000	0	100	500	2500	12500
死亡・切迫屠殺	臓器	検査対象動物数/群	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
	体腔	所見\検査動物数	---	---	---	2	1	2	1	---	2	5
		中皮腫 (M)	---	---	---	0	0	0	0	---	0	1
		横紋筋肉腫 (M)	---	---	---	0	0	0	0	---	1	0
	ジンバル腺	所見\検査動物数	---	---	---	1	---	---	---	---	---	---
		癌 (M)	---	---	---	1	---	---	---	---	---	---
	全身性	所見\検査動物数	13	10	16	19	15	16	13	20	12	15
		リンパ腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	2	0	0	1
最終計画屠殺	脳	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
		脂肪腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	心臓	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
		神経鞘腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	肺	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
		腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	腸	所見\検査動物数	---	1	---	---	---	---	---	1	1	---
		神経鞘腫 (M)	---	0	---	---	---	---	---	0	1	---
	肝臓	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
		肝細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1
	膵臓	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
		島細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
		腺房細胞腺腫 (B)	0	3	0	1	0	0	0	0	0	1
	腎臓	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
		脂肪腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		脂肪肉腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	—	—	—	—	—
		間細胞腫 (B)	4	5	4	2	3	—	—	—	—	—
	卵巢	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	34	36	30	38	33
		顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
		莢膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
		嚢胞状腺腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	34	36	30	38	33
		内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	—	10	14	7	12	14
		腺癌 (M)	—	—	—	—	—	1	0	1	3	5

Fisher 直接確率計算法：↑↓ P ≤ 0.05、↑↑↓↓ P ≤ 0.01

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍

—：該当なし、---：検査せず

表3 [腫瘍性病変] (つづき)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	40	100	1000	5000	0	100	500	2500	12500
最終計画屠殺	臓器	検査対象動物数/群	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	34	36	30	38	33
	頸部	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	1	0	0
	陰核腺	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	1	---	---	---	---
		腺腫 (B)	—	—	—	—	—	1	---	---	---	---
	下垂体	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
		腺腫 (B)	9	8	8	6	7	15	16	9	9	8
	甲状腺	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
		C細胞腺腫 (B)	3	4	3	3	0	1	↑7	2	1	1
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	1	2	↑4	3	0	0	0	0	2
		C細胞腺癌 (M)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	上皮小体	所見\検査動物数	32	40	34	30	35	34	36	30	36	33
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
		皮質腺腫 (B)	1	0	0	0	1	2	0	1	0	2
		髓質腫瘍 (B)	8	3	9	5	4	2	1	1	0	0
		髓質腫瘍 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
		血管腫 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	胸腺	所見\検査動物数	36	40	34	30	35	34	36	30	38	33
		胸腺腫 (B)	0	1	1	0	0	0	0	2	1	1
		胸腺腫 (M)	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
		褐色脂肪腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
		血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
		リンパ管腫 (B)	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0
	顎下リンパ節	所見\検査動物数	36	40	34	29	34	34	36	30	38	33
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻涙管	所見\検査動物数	---	1	---	---	---	---	---	1	---	---	
	扁平上皮癌 (M)	---	1	---	---	---	---	---	0	---	---	
乳腺	所見\検査動物数	22	27	23	26	24	34	34	30	38	33	
	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	4	9	2	3	7	
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	2	3	0	1	2	
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	

Fisher 直接確率計算法: ↑↓ P ≤ 0.05、↑↑ P ≤ 0.01

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

—: 該当なし

---: 検査せず

表3〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	40	100	1000	5000	0	100	500	2500	12500
最終 屠殺	臓器	検査対象動物数/群	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	皮膚	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
		脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		毛嚢腫瘍 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		皮脂腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0
		神経鞘腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	四肢	所見\検査動物数	---	---	1	---	---	---	---	---	---	---
		扁平上皮癌 (M)	---	---	1	---	---	---	---	---	---	---
	体腔	所見\検査動物数	3	---	---	1	---	---	---	---	---	---
		脂肪腫 (B)	1	---	---	0	---	---	---	---	---	---
	全身 性	所見\検査動物数	36	40	34	31	35	34	36	30	38	33
		リンパ腫 (M)	1	0	0	1	0	1	1	2	2	1
		組織球肉腫 (M)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
全動 物	臓器	検査対象動物数/群	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	脳	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	50	49
		脂肪腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		乏突起膠細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		星状神経膠細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		神経鞘腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脊髄	所見\検査動物数	48	49	50	49	50	50	49	50	49	49
		星状神経膠細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	心臓	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	50	49
		神経鞘腫 (B)	0	0	1	2	0	0	0	0	1	0
	肺	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	50	49
		腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	腸	所見\検査動物数	---	1	---	---	---	1	---	1	1	2
		神経鞘腫 (M)	---	0	---	---	---	0	---	0	1	0
	肝臓	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	50	49
		肝細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	1	1	1
		胆管癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
膵臓	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	50	49	
	島細胞腺腫 (B)	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	
	腺房細胞腺腫 (B)	0	3	0	2	0	0	0	0	0	1	

Fisher 直接確率計算法: ↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

---: 検査せず。

表3〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	40	100	1000	5000	0	100	500	2500	12500
全 動 物	臓器	検査対象動物数/群	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	腎臓	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	50	49
		脂肪腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		腎間葉系腫瘍 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		脂肪肉腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	—	—	—	—	—
		間細胞腫 (B)	4	6	4	3	3	—	—	—	—	—
	包皮 腺	所見\検査動物数	---	---	---	1	---	—	—	—	—	—
		腺癌 (M)	---	---	---	1	---	—	—	—	—	—
	卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	50	49	50	50	49
		顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
		莢膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
		嚢胞状腺腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
		顆粒膜細胞腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	50	49	50	50	49
		内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	—	12	17	9	15	20
		腺ポリープ (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
		腺癌 (M)	—	—	—	—	—	3	1	2	5	↑10
		肉腫 (M)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
子宮 頸部	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	49	49	50	50	49	
	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	1	0	0	
陰核 腺	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	1	---	---	1	---	
	腺腫 (B)	—	—	—	—	—	1	---	---	0	---	
	腺癌 (M)	—	—	—	—	—	0	---	---	1	---	
下垂 体	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	50	49	
	腺腫 (B)	14	8	9	9	9	22	23	17	↓11	↓12	
	神経鞘腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
甲状 腺	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	50	49	
	C細胞腺腫 (B)	3	4	4	3	1	1	↑7	3	1	1	
	濾胞細胞腺腫 (B)	1	2	3	4	3	0	0	0	0	2	
	C細胞腺癌 (M)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	
上皮 小体	所見\検査動物数	44	49	50	49	50	50	49	50	48	49	
	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Fisher 直接確率計算法 : ↑↓ P ≤ 0.05、↑↑ P ≤ 0.01

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

— : 該当なし

--- : 検査せず

表3 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	40	100	1000	5000	0	100	500	2500	12500
全 動 物	臓器	検査対象動物数/群	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	副腎	所見\検査動物数	48	49	50	49	50	50	49	50	50	49
		皮質腺腫 (B)	2	0	0	0	1	2	0	1	0	2
		髓質腫瘍 (B)	10	5	11	5	6	2	1	1	0	0
		髓質腫瘍 (M)	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	50	49
		血管腫 (B)	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1
	胸腺	所見\検査動物数	47	49	50	48	47	49	48	49	49	47
		胸腺腫 (B)	0	1	1	1	0	0	0	2	1	1
		胸腺腫 (M)	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0
		冬眠腺腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間 膜リ ンパ 節	所見\検査動物数	48	49	50	50	49	49	49	50	50	48
		血管腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
		リンパ管腫 (B)	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0
	顎下 リン パ節	所見\検査動物数	48	49	50	48	49	50	48	50	50	49
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	鼻涙 管	所見\検査動物数	---	1	---	---	---	---	---	1	---	---
		扁平細胞癌 (M)	---	1	---	---	---	---	---	0	---	---
	乳腺	所見\検査動物数	28	30	33	39	31	50	46	50	50	48
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	9	11	11	6	8
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	2	5	0	1	2
		混合腫瘍 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	1	1	2
	皮膚	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	50	49
		脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		毛嚢腫瘍 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		皮脂腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0
		神経鞘腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	頭部	所見\検査動物数	---	---	1	---	---	---	---	---	---	---
扁平上皮癌 (M)		---	---	1	---	---	---	---	---	---	---	

Fisher 直接確率計算法 : ↑↓ P ≤ 0.05, ↑↑ P ≤ 0.01

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

- : 該当なし

--- : 検査せず

表3 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	40	100	1000	5000	0	100	500	2500	12500
全 動 物	頭骨	所見\検査動物数	45	48	48	46	48	47	47	45	49	41
		顆粒細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	体腔	所見\検査動物数	3	---	---	3	1	2	1	---	2	5
		脂肪腫 (B)	1	---	---	0	0	0	0	---	0	0
		脂肪肉腫 (M)	0	---	---	1	0	0	0	---	0	0
		中皮腫 (M)	0	---	---	0	0	0	0	---	0	1
		横紋筋肉腫 (M)	0	---	---	0	0	0	0	---	1	0
	ジ ン バ ル 腺	所見\検査動物数	---	---	---	1	---	---	---	---	---	---
		癌 (M)	---	---	---	1	---	---	---	---	---	---
	全 身 性	所見\検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50	50	48
		リンパ腫 (M)	2	0	1	1	0	1	1	2	2	1
		組織球性肉腫 (M)	1	0	1	1	0	1	2	0	0	1
	合 計	検査動物数		48	49	50	50	50	50	50	50	49
腫瘍数		良性	41	34	38	36	27	52	68	48	39	54
		悪性	6	5	6	12	2	8	6	8	13	15
腫瘍総数		47	39	44	48	29	60	74	56	52	69	
担腫瘍 動物数		良性	28	24	27	23	23	22	37	35	30	36
		悪性	6	5	5	11	2	8	5	7	12	13
担腫瘍動物総数		30	28	29	30	24	37	40	37	35	41	

Fisher 直接確率計算法 : ↑↓ P ≤ 0.05、↑↑↓↓ P ≤ 0.01

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

--- : 検査せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

3) マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 No. T-19)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体純度： %

供試動物：CD-1 系マウス、一群雌雄各 50 匹、開始時 6~7 週齢、
開始時体重（雄）23~31 g、（雌）19~25 g

投与期間：78 週間（1998 年 10 月 13 日~2000 年 4 月 9 日）

投与方法：検体を 0、100、700 及び 4200 ppm の濃度で飼料に混和し、78 週間にわたって随時摂食させた。なお、0 ppm は媒体のみを混和した。検体を混和した飼料は週 1 回調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態を 1 日 2 回（週末及び休日は 1 回）観察し、詳細な臨床観察を週 1 回実施した。

試験期間中の死亡数を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	700	4200	0	100	700	4200
供試動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
死亡数	78 週後*	9	8	4	4	7	14	12	11

*剖検時までの死亡数

Fisher の直接確率計算法：↑↓ $P \leq 0.05$ 、↑↓ $P \leq 0.01$ （申請者実施）

死亡率において、雌雄とも検体投与の影響は認められなかった。

いずれの投与群においても雌雄共に一般状態の変化は認められなかった。

体重変化；全動物を対象に週1回体重を測定した。

対照群と比較し、統計的有意差の認められた測定結果を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		100	700	4200	100	700	4200
平均体重 (g)	8週				↓95		
	11週			↓97			
	12週			↓95			
	38週			↓96			
	39週			↓95			
	40週			↓95			
	41週	↓95		↓95			
	66週						↓95

Dunnett 検定：↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

4200 ppm 群では、雌雄とも体重に軽度な増加抑制が認められ、検体投与に関連した弱い影響と考えられた。

700 ppm 群では、体重に検体投与に関連した影響は認められなかった

100 ppm 群雌雄で一過性の体重減少が認められたが、投与量との対応がみられないことから、偶発的な影響と考えられた。

摂餌量；全動物を対象に13週まで週1回、その後4週に1回摂餌量を測定した。

対照群と比較し、統計的有意差の認められた測定結果を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		100	700	4200	100	700	4200
平均 摂餌量 (g/日)	1週						↑123
	2週				↓85	↓89	↓89
	3週	↑132	↑141	↑126			
	4週	↑125	↑133	↑113			
	5週						↑114
	7週		↑115				
	9週					↑120	↑124

Steel 検定：↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

雌雄ともに、検体投与に関連した摂餌量の影響は認められなかった^{申請者註1}。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		100	700	4200
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	18.5	135.4	775.6
	雌	29.5	204.0	1265.1

血液学的検査；投与 52 あるいは 53 週、76 週に各用量雌雄各 20 匹を対象として、投与 78 あるいは 80 週に对照及び最高用量群雌雄とも全生存動物を対象として、非絶食及びジエチルエーテル麻酔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、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、白血球分画 (リンパ球、分葉核好中球、好酸球、単球、桿状核好中球、偽好酸球、非定型白血球、その他)、血球形態 (赤血球不同、好塩基性斑点、血色素減少、ジョリー小体、正常赤血球、有核赤血球、陰影核、異型赤血球、多染性赤血球)

对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。

血液学的検査結果

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	700	4200	100	700	4200
桿状核好中球	78/80	—	—		—	—	↑250

Mann-Whitney U 検定：↑↓ $P \leq 0.05$

表中の数値は変動の目安として对照群を 100 とした場合の値を表したもの。

—：測定せず。

雌雄とも血液学的検査値に、検体投与に関連した明らかな影響は認められなかった^{申請者註2}。

血液生化学的検査；投与 26、53 及び 77 週に各用量雌雄各 10 匹を対象として、非絶食及びジエチルエーテル麻酔下で眼窩静脈叢から血液を採取し、血漿を分離後以下の項目の測定を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アルカリホスファターゼ (ALP)、アルブミン、ビリルビン (Bil)、コレステロール (Chol)、総蛋白質、トリグリセリド (TG)

申請者註1

申請者註2

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。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	700	4200	100	700	4200
AST ^w	26					↓69	↓57
	53					(82)	↓71
	77					↓72	↓60
ALT ^w	26			↓48		↓33	↓17
	53			(44)		↓61	↓31
	77			(31)		↓36	↓25
総蛋白質 ^d	26	↑106					
	77		↓90				
アルブミン ^d	53					↑111	

w : Welsh 検定 : ↑↓ P ≤ 0.05, ↑↑ ↓↓ P ≤ 0.01

d : Dunnett 検定 : ↑↓ P ≤ 0.05, ↑↑ ↓↓ P ≤ 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

括弧内は参考値。

雌では、700 ppm 以上で AST 及び ALT に有意な減少が認められた。雄では、最高用量の 4200 ppm で ALT に有意な減少あるいは減少傾向が認められ、これらの変化は検体投与に関連する影響と考えられた。その他の項目では、雌雄とも血液生化学的検査値に、検体投与に関連した明らかな影響は認められなかった。^{申請者註 3}

尿検査 ; 投与 177、358 及び 520 日に各用量雌雄各 15 匹を対象として、3 匹ずつの蓄積尿 5 試料を用いて尿検査を行った。しかし、データのばらつきが大きく、平均値が振れたため評価には用いなかった。

臓器重量 ; 試験終了時の全生存動物をジエチルエーテル麻酔下で屠殺し、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、腎臓、肝臓、脾臓、精巣

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。

項目	投与量 (ppm)						
	雄			雌			
	100	700	4200	100	700	4200	
体重 (g)	43	43	42	36	37	35	
肝臓	重量 (mg)	(97)	(105)	↑116	(103)	(106)	↑120
	対体重比	(98)	↑108	↑120	(103)	(106)	↑122

Dunnett 検定/Mann-Whitney U 検定 : ↑↓ P ≤ 0.05, ↑↓ P ≤ 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

括弧内は参考値。

対体重比 : mg/100g 体重

雌雄の肝臓で、用量依存的に絶対重量及び相対重量が増加し、4200 ppm の雌雄で有意な増加を認めた。さらに、雄 700 ppm でも相対重量に有意な増加が認められ、これらの変化は検体投与に関連する影響と考えられた。その他の臓器では、雌雄とも検体投与に関連した明らかな影響は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 途中死亡、切迫屠殺、最終屠殺の全動物について剖検を行った。

認められた主な肉眼所見を下表に示す。

検査 時期	性別		雄			
	投与量 (ppm)		0	100	700	4200
最終 屠殺	臓器	所見\検査動物数	41	42	46	46
	精囊	肥大	3	4	10	↑11
全 動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50
	精囊	肥大	4	4	↑12	↑12

Fisher 直接確率計算法 : ↑↓ : P ≤ 0.05 (申請者実施)

検体投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。多くの所見が途中死亡及び最終屠殺動物に認められたが、それらの型、発現率及び重篤度は検体処理群と対照群で大差はなかった。特に、700 及び 4200 ppm の精囊で高頻度に肥大が認められたが、病理組織学的検査では裏付ける所見が認められなかった。申請者註 4

病理組織学的検査 ; 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の臓器及び組織を 10% 緩衝ホルマリンで固定後、病理標本作製し、鏡検を実施した。

皮膚 (乳腺領域)、乳腺、頭部 (咽頭、鼻腔/鼻甲介、ジンバル腺)、胸骨 (骨髄含む)、大腿骨 (骨髄及び膝関節含む)、骨格筋、喉頭、気管、肺*、心臓、大動脈、脾臓、リンパ節 (顎下、腸間膜)、胸腺、唾液腺、食道、胃 (前胃及び腺胃)、胆嚢、

膵臓、肝臓、十二指腸、回腸、空腸、盲腸、結腸、直腸、腸の残余、腎臓、尿道、尿管、膀胱*、卵巣（卵管含む）、精巣、子宮（頸部含む）、膈、精巣上体、前立腺、精囊（凝固腺含む）、副腎、下垂体、甲状腺（上皮小体含む）、脳（大脳、小脳、橋／延髄）、視神経、坐骨神経、脊髄（頸部、胸部、腰部）、眼（眼瞼含む）、眼窩外涙腺、ハーダー腺、舌、個体識別票（尾の入墨部位）、肉眼的病変部位

*：固定液を注入して前固定した

〔非腫瘍性病変〕

認められた主な非腫瘍性病変を表1に示す。

雌 4200 ppm の肝臓に肝細胞肥大が認められた。肝細胞肥大は主に門脈周囲性に認められ、多くの場合、細胞質の好酸性化を伴っていた。これらの変化は検体投与の影響と考えられたが、壊死性の変化は認められなかった。^{申請者註5}

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表2に示す。

腫瘍の発現頻度は、4200 ppm まで対照群との間で有意な増加は認められず、腫瘍の種類や発現期間の変化も認められなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する18ヶ月間飼料混入投与による発がん性試験における影響として、雌雄ともに、4200 ppm で有意な体重増加抑制、ALT の低下ならびに肝絶対及び相対重量の増加が認められた。雌 4200 ppm ではさらに、AST の低下及び肝細胞肥大が認められた。また、700 ppm においては、雌でALT及びASTの有意な低下が、雄で肝相対重量の有意な増加が認められた。したがって、無毒性量は雌雄とも100 ppm（雄：18.5 mg/kg/日、雌：29.5 mg/kg/日）であると判断される。

また、催腫瘍性はないものと判断される。

表 1〔非腫瘍性病変〕

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	700	4200	0	100	700	4200
切迫屠殺 途中死亡	臓器	検査対象動物数/群	9	8	4	4	7	14	12	11
	肝臓	所見\検査動物数	9	8	3	4	7	13	12	11
		小肉芽腫	2	0	0	1	3	4	↓0	↓0
	皮膚	所見\検査動物数	9	8	3	4	7	12	12	11
炎症		2	2	↑3	1	1	1	0	3	
最終屠殺	臓器	検査対象動物数/群	41	42	46	46	43	36	38	39
	脳	所見\検査動物数	41	42	46	46	43	36	38	39
		鉍質沈着、視床	25	25	20	↓18	11	9	9	7
	肝臓	所見\検査動物数	41	42	46	46	43	36	38	39
		肝細胞肥大、門脈周囲性 /小葉中心性	1	2	1	0	0	0	0	↑17
		細胞質好酸性化	0	0	0	0	0	2	0	↑18
		単細胞壊死	3	2	5	4	13	6	↓3	8
	膵臓	所見\検査動物数	41	42	46	46	43	36	38	39
		島細胞過形成	4	3	1	↓0	0	1	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	41	42	46	46	43	36	38	39
		尿細管変性/再生	24	26	30	28	15	↑24	↑22	16
	膀胱	所見\検査動物数	41	42	46	46	43	36	38	39
		リンパ球浸潤	6	8	9	4	4	↑12	↑13	↑12
	卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	43	36	38	39
		嚢胞	—	—	—	—	28	↓15	27	29
	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	43	36	38	39
		嚢胞状内膜過形成	—	—	—	—	36	↓23	30	28
	副腎	所見\検査動物数	41	42	46	46	43	36	38	39
		皮質細胞過形成	12	7	14	17	33	↑34	31	35
	顎下リンパ節	所見\検査動物数	41	42	46	46	43	36	38	39
		リンパ組織過形成	0	1	2	1	2	3	↑9	1
	ハーダー腺	所見\検査動物数	41	42	46	46	43	36	38	39
		リンパ球浸潤	12	7	↓5	↓4	7	9	↑15	7
	膝関節	所見\検査動物数	40	41	46	46	43	35	38	39
		関節症、変性	11	17	↑25	↓4	4	3	3	2
	全動物	臓器	検査対象動物数/群	50	50	50	50	50	50	50
脳		所見\検査動物数	50	50	49	50	50	49	50	50
		鉍質沈着、視床	28	26	21	↓18	11	9	10	8
胃		所見\検査動物数	50	50	49	50	50	49	50	50
	過形成、粘膜、胃底部	13	11	12	13	13	↓5	11	9	

Fisher 直接確率計算法：↑↓ P≤0.05、↑↓ P≤0.01、—：該当なし

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	700	4200	0	100	700	4200
全 動 物	臓器	検査対象動物数/群	50	50	50	50	50	50	50	50
	肝臓	所見\検査動物数	50	50	49	50	50	49	50	50
		肝細胞肥大、門脈周囲性 /小葉中心性	3	2	1	0	0	0	0	↑19
		細胞質好酸性化	0	0	0	0	0	2	0	↑18
		単細胞壊死	3	3	5	4	14	8	↓3	10
	腎臓	所見\検査動物数	50	50	49	50	50	49	50	50
		尿細管変性/再生	28	28	31	29	17	↑27	23	18
	膀胱	所見\検査動物数	50	50	49	49	50	49	50	50
		リンパ球浸潤	6	9	9	4	5	↑15	↑16	12
	精巣 上体	所見\検査動物数	50	50	49	50	-	-	-	-
		無精子症	0	↑5	3	3	-	-	-	-
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	50	49	50	50
		嚢胞	-	-	-	-	30	↓20	35	31
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	50	49	50	50
		嚢胞状内膜過形成	-	-	-	-	41	↓28	37	33
	副腎	所見\検査動物数	50	50	49	50	50	49	50	50
		皮質細胞過形成	14	7	15	17	39	↑45	43	43
	顎下リ ンパ節	所見\検査動物数	50	50	49	50	50	49	50	50
		リンパ組織過形成	3	2	3	1	2	4	↑9	3
	眼窩外 涙腺	所見\検査動物数	50	50	49	50	50	48	49	50
		リンパ球浸潤	10	17	↑19	14	26	18	21	27
	膝関節	所見\検査動物数	49	49	49	50	50	48	49	50
		関節症、変性	13	21	↑26	6	5	5	6	3

Fisher 直接確率計算法 : ↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01

- : 該当なし

表 2 [腫瘍性病変]

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	700	4200	0	100	700	4200
死亡・ 切迫屠殺	臓器	検査対象動物数/群	9	8	4	4	7	14	12	11
	脳	所見\検査動物数	9	8	3	4	7	13	12	11
		乏突起膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	9	8	3	4	7	13	12	11
		腺腫、肺泡/細気管支 (B)	1	0	0	0	0	1	2	1
		癌、肺泡/細気管支 (M)	0	0	0	1	0	1	3	0
	肝臓	所見\検査動物数	9	8	3	4	7	13	12	11
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0
	精巣 上体	所見\検査動物数	9	8	3	4	-	-	-	-
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	-	-	-	-
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	7	13	12	11
		間質ポリープ (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
	膈	所見\検査動物数	-	-	-	-	7	13	12	11
		間質ポリープ (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
	ハーダ ー腺	所見\検査動物数	9	8	3	4	7	13	12	11
		腺腫 (B)	0	1	0	0	1	0	1	1
	皮膚	所見\検査動物数	9	8	3	4	7	12	12	11
		扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	9	8	3	4	7	13	12	11
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	2	1	1
	骨格筋	所見\検査動物数	9	8	3	4	7	13	12	11
		肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	体腔	所見\検査動物数	---	---	---	---	0	0	1	1
肉腫 (M)		---	---	---	---	0	0	1	0	
全身性	所見\検査動物数	9	8	3	4	7	13	12	11	
	リンパ腫 (M)	1	1	2	1	0	3	3	1	
	組織球肉腫 (M)	0	0	0	0	1	2	2	2	

Fisher 直接確率計算法: ↑↓ P ≤ 0.05, ↑↑ P ≤ 0.01

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

-: 該当なし

---: 検査せず

表2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	700	4200	0	100	700	4200
最終屠殺	臓器	検査対象動物数/群	41	42	46	46	43	36	38	39
	肺	所見\検査動物数	41	42	46	46	43	36	37	39
		腺腫、肺泡/細気管支 (B)	4	7	6	3	2	4	4	4
		癌、肺泡/細気管支 (M)	5	3	6	4	1	4	1	1
	肝臓	所見\検査動物数	41	42	46	46	43	36	38	39
		肝細胞腺腫 (B)	3	2	1	6	0	0	0	1
		血管腫 (B)	2	2	1	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	2	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	十二指腸	所見\検査動物数	41	42	46	46	43	36	38	39
		神経内分泌細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	41	42	46	46	-	-	-	-
		間細胞腫 (B)	1	0	1	0	-	-	-	-
		卵黄嚢腫 (B)	0	0	0	1	-	-	-	-
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	43	36	38	39
		嚢腺腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
		顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	0	1	0	0
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	43	36	38	39
		血管腫 (B)	-	-	-	-	1	1	0	0
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	1	0	1	3
		間質ポリープ (B)	-	-	-	-	0	3	2	1
		腺腫様ポリープ (B)	-	-	-	-	2	0	0	1
		間質細胞肉腫 (M)	-	-	-	-	2	0	1	1
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	1
	下垂体	所見\検査動物数	41	42	46	46	43	36	38	39
		中間部腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		前葉腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	41	42	46	46	43	36	38	39
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎	所見\検査動物数	41	42	46	46	43	36	38	39
副腎皮質束状帯腺腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0	
被膜下腺腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0	
褐色細胞腫 (B)		0	0	0	0	1	0	0	0	
脾臓	所見\検査動物数	41	42	46	46	43	36	38	39	
	血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	

Fisher 直接確率計算法：↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01、(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、-：該当なし

表 2 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	700	4200	0	100	700	4200
最終 屠殺	臓器	検査対象動物数/群	41	42	46	46	43	36	38	39
	胸腺	所見\検査動物数	41	42	46	46	43	35	38	39
		胸腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	41	42	46	46	43	36	38	39
		血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	ハーパー腺	所見\検査動物数	41	42	46	46	43	36	38	39
		腺腫 (B)	3	3	3	0	2	2	4	2
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮膚	所見\検査動物数	41	42	46	46	43	36	38	39
		扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	眼球	所見\検査動物数	41	42	46	46	43	36	38	39
		皮脂腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	全身性	所見\検査動物数	41	42	46	46	43	36	38	39
		リンパ腫 (M)	0	2	2	2	3	3	3	3
	全 動物	臓器	検査対象動物数/群	50	50	50	50	50	50	50
脳		所見\検査動物数	50	50	49	50	50	49	50	50
		乏突起膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
肺		所見\検査動物数	50	50	49	50	50	49	49	50
		腺腫、肺泡/細気管支 (B)	5	7	6	3	2	5	6	5
		癌、肺泡/細気管支 (M)	5	3	6	5	1	5	4	1
肝臓		所見\検査動物数	50	50	49	50	50	49	50	50
		肝細胞腺腫 (B)	3	2	1	6	0	0	0	1
		血管腫 (B)	3	2	1	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	3	1	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	2	0	0	0	0	1	0
十二 指腸		所見\検査動物数	50	50	49	50	50	49	50	50
		神経内分泌細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
精巣		所見\検査動物数	50	50	49	50	-	-	-	-
		間細胞腫 (B)	1	0	1	0	-	-	-	-
		卵黄囊腫 (B)	0	0	0	1	-	-	-	-
精巣 上体	所見\検査動物数	50	50	49	50	-	-	-	-	
	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	-	-	-	-	

Fisher 直接確率計算法 : ↑↓ P ≤ 0.05, ↑↑ P ≤ 0.01

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

- : 該当なし

表2 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	700	4200	0	100	700	4200
全 動 物	臓器	検査対象動物数/群	50	50	50	50	50	50	50	50
	卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	50	49	50	50
		嚢腺腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	1
		顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0
	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	50	49	50	50
		血管腫 (B)	—	—	—	—	1	1	0	0
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	1	0	1	3
		間質ポリープ (B)	—	—	—	—	0	3	2	2
		腺腫様ポリープ (B)	—	—	—	—	2	0	0	1
		間質細胞肉腫 (M)	—	—	—	—	2	0	1	1
		平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	0	1	0	1
	膈	所見\検査動物数	—	—	—	—	50	49	50	50
		間質ポリープ (B)	—	—	—	—	0	0	0	1
	下垂体	所見\検査動物数	50	50	49	50	50	49	50	50
		中間部腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		前葉腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	50	50	49	50	50	49	50	50
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎	所見\検査動物数	50	50	49	50	50	49	50	50
		副腎皮質束状帯腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		被膜下腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	50	50	49	50	50	49	50	50
		血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	胸腺	所見\検査動物数	50	50	49	50	50	47	50	50
		胸腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜 リンパ 節	所見\検査動物数	50	50	49	50	50	48	50	50
		血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	ハーダ ー腺	所見\検査動物数	50	50	49	50	50	49	50	50
		腺腫 (B)	3	4	3	0	3	2	5	3
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1

Fisher 直接確率計算法 : ↑↓ P ≤ 0.05, ↑↑ P ≤ 0.01

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

— : 該当なし

表3 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	100	700	4200	0	100	700	4200	
全 動 物	臓器	検査対象動物数/群	50	50	50	50	50	50	50	50	
	皮膚	所見\検査動物数	50	50	49	50	50	48	50	50	
		扁平上皮癌 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0	
		基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	0	1	1	
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	乳腺	所見\検査動物数	50	50	49	50	50	49	50	50	
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	2	1	1	
	骨格筋	所見\検査動物数	50	50	49	50	50	49	50	50	
		肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	眼球	所見\検査動物数	50	50	49	50	50	49	50	50	
		皮脂腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	体腔	所見\検査動物数	---	---	---	---	0	0	1	3	
		肉腫 (M)	---	---	---	---	0	0	1	0	
	全身性	所見\検査動物数	50	50	49	50	50	49	50	50	
		リンパ腫 (M)	1	3	4	3	3	6	6	4	
		組織球肉腫 (M)	0	0	0	0	1	2	2	2	
	合 計	検査動物数		50	50	49	50	50	49	50	50
		腫瘍数	良性	17	15	13	10	13	13	16	18
			悪性	12	9	11	10	10	18	17	12
腫瘍総数		29	24	24	20	23	31	33	30		
担腫瘍動物数		良性	15	14	11	9	13	12	14	15	
		悪性	11	10	11	10	10	15	14	12	
担腫瘍動物総数		24	21	21	18	23	22	23	24		

Fisher 直接確率計算法 : ↑↓ P ≤ 0.05、↑↑ P ≤ 0.01

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

--- : 検査せず