

(3) 皮膚感作性

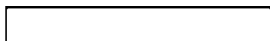
①フラメトピルのモルモットにおける皮膚感作性試験 (Buehler 法)

(資料3-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1991年 [GLP 対応]

検 体：フラメトピル原体



試験動物：ハートレー系雄性モルモット、5～6週令、体重；354～425g、1群5～10匹

観察期間：感作開始後30日間観察

試験方法：Buehler 法 (貼付法) に準じて実施した。

感作；モルモットの腹部側を剪毛し、検体 0.5g を少量の蒸留水にて湿らせたリント布(1.5×1.5インチ)に展延して6時間閉塞貼付して、3回(週1回、1週間間隔)適用した。

尚、1.0%DNCBのアセトン溶液0.5mLを上記と同様に適用した。

誘発；最終感作の2週間後に、検体感作群及び非感作群にはフラメトピルを感作と同様の方法で適用した。DNCB感作群及び非感作群には、0.5%DNCBアセトン溶液を適用した。

観察項目：それぞれの感作及び誘発適用の24時間後及び48時間後に局所反応の強さを紅斑と浮腫に分け、以下の基準で点数化して評価した。

0；変化なし、1；境界不明瞭(軽度)な反応、2；境界明瞭な(中等度)な反応、  
3；強度な反応

試験結果：観察した皮膚感作性反応は以下のとおりである。

	群		供試動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)				
	感作	惹起		皮膚反応の種類	24時間後				48時間後				24時間	48時間		
					皮膚反応評点				計	皮膚反応評点					計	
					0	1	2	3		0	1	2				3
検体	100% 検体	100% 検体	10	紅斑	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
				浮腫	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10		
	媒体	100% 検体	10	紅斑	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
				浮腫	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10		
陽性 対照	1% DNCB	0.5% DNCB	5	紅斑	0	0	5	0	5/5	0	5	0	0	5/5	100	100
				浮腫	0	4	1	0	5/5	2	3	0	0	3/5		
	媒体	0.5% DNCB	5	紅斑	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0
				浮腫	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5		

検体感作群では、誘発 24 及び 48 時間後の観察において、非感作群と同様に皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照の DNCB 感作群では、誘発 24 時間後に全例に中等度の紅斑及び軽度ないし中等度の浮腫を、48 時間後には全例で軽度の紅斑、内 3 例に軽度の浮腫を認めたが、DNCB 非感作群ではいずれの観察時期においても局所反応は認められなかった。

以上の結果より、フラメトピル原体は Buehler 法(貼付法)で皮膚感作性なしと判定した。

②フラメトピル原体のモルモットにおける皮膚感作性試験 (Maximization 法)

(資料3-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1994年

検 体：フラメトピル原体

試験動物：ハートレー系雄性モルモット、6週令、体重；345~474g、1群5~10匹

観察期間：感作開始後24日間観察

試験方法：農林水産省の基準に従ってMaximization法で実施した。

感作：(皮内)モルモットの肩甲骨上を剪毛した皮膚(2×4cm)の正中線をはさんだ両側各3箇所を投与部位とし、以下の試料を1箇所当たり0.05mLずつ皮内投与した。

上 部：蒸留水と Freund's complete adjuvant (以下 FCA と記す) との等量乳化液

中間部：1%検体コーンオイル溶液または0.05%DNCBコーンオイル溶液

下 部：2%検体 FCA 溶液または0.1%DNCB FCA 溶液と蒸留水との等量乳化液  
(経皮)皮内感作の6日後、10%ラウリル硫酸ナトリウムワセリン軟膏0.2gを肩甲骨上部の皮膚(2×4cm)に適用し、その翌日に25%検体ワセリン軟膏の0.4gあるいは0.5%DNCBコーンオイル溶液0.4mLをリント布を用いて48時間閉塞適用した。

別に検体非感作群及びDNCB非感作群を設け、検体あるいはDNCBを除いて同様の処置を行った。

誘発：最終感作の2週間後に、モルモットの腹側部を剪毛し、25%及び5%検体ワセリン軟膏0.2gまたは、0.5%DNCBコーンオイル溶液0.2mLを、リント布を用いて24時間閉塞貼付した。非感作群の動物に対しても同様の処置を行った。

観察項目 誘発の貼付除去後、24及び48時間目に貼付部位の皮膚反応(紅斑、浮腫)を以下の基準に従って観察した。

0；変化なし、1；軽度の反応(境界不明瞭)、2；中等度の反応(境界明瞭)、

3；強度の反応

体重は初回感作時及び誘発時の2回測定した。評価は Magnusson & Kligman の判定基準に従った。

試験結果：観察した皮膚感作性反応は以下のとおりである。

	群		供試動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)				
				皮膚反応の種類	24時間後				計	48時間後				24時間	48時間	
	皮膚反応評点				皮膚反応評点											
	0	1			2	3	0	1		2	3					
検体	一次：1% 検体 二次：25% 検体	5% 検体	10	紅斑	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
				浮腫	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10		
	媒体	5% 検体	5	紅斑	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0
				浮腫	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5		
	一次：1% 検体 二次：25% 検体	25% 検体	10	紅斑	8	2	0	0	2/10	8	2	0	0	2/10	20	20
				浮腫	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10		
	媒体	25% 検体	5	紅斑	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0
				浮腫	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5		
陽性 対照	一次：0.05% DNCB 二次：0.5% DNCB	0.5% DNCB	5	紅斑	0	1	4	0	5/5	0	0	5	0	5/5	100	100
				浮腫	0	5	0	0	5/5	0	2	3	0	5/5		
	媒体	0.5% DNCB	5	紅斑	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0
				浮腫	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5		

DNCB：2，4-ジニトロクロロベンゼン

検体感作群では誘発貼付除去の24及び48時間後の観察において、25%検体ワセリン軟膏貼付部位に10例中2例に軽度の紅斑を認めた。一方、5%ワセリン軟膏貼付部位では、紅斑、浮腫等の局所反応は何等認められなかった。

また、陽性対照のDNCB感作群では、誘発貼付除去の24及び48時間後に全例に軽度ないし中等度の紅斑及び浮腫を認めた。また、各群の体重においても影響は見られなかった。

以上の結果より、フラメトピル原体は本試験条件下（Maximization法）において、軽度の皮膚感作性ありと結論した。

#### 4. 急性神経毒性

フラメトピルの急性神経毒性について

(資料 4)

フラメトピルの急性神経毒性について、関連する試験結果から考察した。

##### 1. 急性経口毒性試験 (資料1-1)

ラットの急性経口毒性試験は、雌雄ともに0、10、30、300、410、550、740 および1000 mg/kgの用量にて実施された。雌雄共に550mg/kg以上の用量から死亡が認められ、雄および雌のLD<sub>50</sub>値はそれぞれ640mg/kg および590mg/kgであった。550mg/kg以上の致死用量では雌雄ともに自発運動減少、低体温、腹臥、側臥、失調性歩行、呼吸不規則、立毛、流涙、尿失禁(雌)および着色尿(雌)を認めた。致死用量以下の用量においても、300 および410mg/kgの雌雄で自発運動減少、低体温、腹臥、側臥、失調性歩行、呼吸不規則、立毛(雄)、流涙(雄) および尿失禁(雌)が認められたが、これらの症状は2日以内に消失した。また、30mg/kgの雄で自発運動減少が認められた。なお、体重に対しては300mg/kg以上の用量群において雌雄ともに体重および体重増加量の有意な低下を認めた。致死用量で認められた上記の症状は必ずしも神経系への影響を示すものではなく全身状態の悪化に伴い発現する所見であると考えられる。致死用量以下の群においても致死用量での症状と同様な所見の発現および体重への影響が認められていることから、全身状態の悪化が示唆された。

##### 2. ラットの90日間反復経口投与毒性試験 (資料5-1)

現行の神経毒性試験ガイドラインにおいて、外観、体位、姿勢、自律神経機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系及び異常行動について、詳細な状態の観察が求められている。

一般毒性試験における一般症状観察では、本剤の投与によっていずれの観察項目にも影響はみられず、本剤に特異的な神経毒性を示唆する所見は得られていない。なお、機能検査の一環としての自発運動量、刺激に対する感覚運動反応および握力検査は実施されていない。神経毒性に関わる坐骨神経、脳、下垂体、脊髄及び眼球及びその付属器における病理組織学的検査では、異常所見は認められていない。また、脳重量および眼科学的検査が実施されているが、本剤が関連したと思われる所見はない。

##### 3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関

有機リン、カーバメート、ピレスロイド化合物などの既知神経毒性物質<sup>1)、2)</sup>との化学構造に相関はないものと考えられる。

##### 4. 考察・結論

ラット急性経口毒性試験において、致死用量以下の用量において、投与後2日以内に消失する一過性の自発運動減少、低体温、腹臥、側臥、失調性歩行、呼吸不規則、立毛、流涙および尿失禁が認められた。しかしながら致死用量においても同様な所見の発現が認められており、これらの所見は全身状態の悪化を示唆すると考えられた。よって、本剤が特異的な神経系への影響を有するとは考えられなかった。本剤のラット90日間反復経口投与毒性試験においても致死用量以下の用量において特異的な神経毒性を示唆する所見は何ら認められていない。また、本剤の化学構造も既知神経毒性物質と相関はない。従って、以上の点を考慮すると、本剤には特異的な神経毒性作用はないものと判断される。

以上のことから、フラメトピルの急性神経毒性試験実施の必要性はないものと考えられる。

#### [参考文献]

- 1) EPA Guidelines for Neurotoxicity Risk Assessment (1998)
- 2) WHO Environmental Health Criteria 223, Neurotoxicity Risk Assessment for Human Health: Principles and Approaches (2001)

---

申請者注：EPAやWHOによれば農薬としては有機リン、カーバメート、ピレスロイド化合物が神経毒性物質として判断されている。これらは主として、神経に対する薬理作用を有することによる。しかしながら、これらの化合物の神経への作用の強さの程度は化合物によって大きく異なり、これらを一律に既知神経毒性物質として定義することは適切ではない。なお、神経毒性試験の要否の判断に際し、これらの農薬との構造類似性の有無は参考になると考えられる。

## 5. 亜急性毒性

### (1) フラメトピル原体のラットにおける 13 週間亜急性毒性試験

(資料 5-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1992 年 (GLP 対応)

検 体：フラメトピル原体

試験動物：SDラット（開始時 5 週齢、体重；雄 124~148g、雌；105~127g）

1 群雌雄各 12 匹

試験期間：13 週間（投与開始；1991 年 3 月 19 日、最終屠殺；1991 年 6 月 19 日）

投与方法：検体を 0、100、3000、6000、12000ppm の濃度で基礎飼料に混入し、13 週間にわたって自由に摂取させた。

#### 試験項目および試験結果：

一般症状および死亡率；投与期間を通じて毎日 1 回、一般症状および死亡の有無を観察した。

投与期間を通じて、死亡は認められず、また、検体投与に起因する一般症状の変化は認められなかった。

体重変化；投与期間を通じて週 1 回の頻度で測定した。

体重増加抑制が雌雄の 3000ppm 以上の群で投与期間を通じて認められた。

摂 餌 量；週 1 回の頻度で体重測定日を含む連続 7 日間の摂餌量をケージ単位で測定し、1 日 1 匹当りの摂餌量を算出した。

摂餌量の低値が雄の 3000ppm 群で投与初期に、6000ppm 以上の群では投与期間を通じて認められた。また、雌の 3000ppm 以上の群でも投与期間を通じて低値が認められた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は次の通りであった。

投与量 (ppm)		100	3000	6000	12000
フラメトピル摂取量 (mg/kg/日)	雄	6.0	183.9	367.8	758.4
	雌	6.7	195.1	392.4	769.2

尿検査；投与 12～13 週目に全動物について新鮮尿を採取し、以下の項目を検査した。

pH、ブドウ糖、蛋白、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン  
雌雄の 12000ppm 群で pH の低下が認められた。雄の 12000ppm 群でウロビリノーゲンの減少が認められたが、軽微な変化であり、血清あるいは尿中ビリルビンに影響が認められていないことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

眼科的検査；投与 12 週目に対照群と最高用量群の全動物の両眼について検査した。

検体投与に起因する変化は認められなかった。

血液学的検査；投与期間終了後、各群の生存動物について約 16 時間絶食させた後、エーテル麻酔下で腹大動脈より採血し、EDTA-2K 加血液を分取し、以下に示す項目について検査した。

赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、  
平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、網赤血球数、  
網赤血球比率、白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数、  
好酸球数、好塩基球数、血小板数

対照群と比べて統計学的に有意差を認めた項目を表にまとめた。

項目	性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
		100	3000	6000	12000	100	3000	6000	12000
血色素量									▼ 91
ヘマトクリット値									▼ 92
網赤血球数			△114	▲123	▲146				▲161
網赤血球比率				▲126	▲145				▲171
好中球数					▲162				
好酸球数									▼ 43

表中の数値は対照群を 100 とした時の比率 (%) を表す。  
有意差の検定は LSD 法を用いて行った (△、▽ ; p<0.05、▲、▼ ; p<0.01)。

これらの変化のうち、網赤血球数の増加、血色素量及びヘマトクリット値の減少は軽度の貧血が惹起されたことを示唆したが、骨髓や脾臓での貧血に対する造血亢進を示す組織学的変化は認められていないことから、赤血球系への影響は軽微なものと考えられた。好酸球数の減少は軽微な変化であり、かつ関連項目への影響が認められていないことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

血液生化学的検査：血液学的検査と同様に採取した血液の一部から血清およびヘパリンナトリウム加血漿を分取し、以下の項目の検査を行った。

総蛋白、アルブミン、 $\alpha_1$ -グロブリン、 $\alpha_2$ -グロブリン、 $\beta$ -グロブリン、 $\gamma$ -グロブリン、A/G比、血糖、トリグリセライド、リン脂質、総コレステロール、尿素窒素、クレアチニン、Na、K、Ca、Cl、無機リン、総ビリルビン、直接ビリルビン、GOT、GPT、 $\gamma$ -GTP、ALP、LDH、CPK、コリンエステラーゼ、LAP

対照群に比べ統計学的に有意な変動がみられた項目を次表に示す。

項目	性別 投与量(ppm)	雄				雌			
		100	3000	6000	12000	100	3000	6000	12000
総蛋白			△105	▲107	▲114			▲107	▲107
アルブミン				▲110	▲116				
$\alpha_1$ -グロブリン					▽ 90			▲129	
$\alpha_2$ -グロブリン <sup>a</sup>			△100	▲100	▲167	▲100	▲133	▲133	▲133
	0.258	0.308	0.325	0.458	0.333	0.392	0.433	0.433	
$\beta$ -グロブリン			▲111	▲122	▲133			▲122	▲144
$\gamma$ -グロブリン									▽ 75
A/G比							▼ 85	▼ 79	▼ 76
トリグリセライド									▼ 41
リン脂質			▲133	▲172	▲232		▲146	▲190	▲196
総コレステロール			▲151	▲198	▲269		▲176	▲251	▲300
尿素窒素					▲123				▲118
Ca					▲106			▲106	▲107
Cl								▽ 98	▼ 98
GOT								▼ 80	▽ 86
$\gamma$ -GTP <sup>b</sup>				▲ 4	▲ 17			△ 6	▲ 46
コリンエステラーゼ								▼ 67	▼ 37
LAP									△109

表中の数値は対照群を100とした時の比率(%)を表す。

有意差の検定はLSD法を用いて行った(△、▽; p<0.05、▲、▼; p<0.01)。

a:  $\alpha_2$ -グロブリンの欄の下段の数値は、統計検定におけるコンピュータの計算結果(平均値; 単位 g/dL)を示す。但し、対照群の数値は雄雌とも 0.25g/dL。

尚、報告書では有効数字1桁の数値を平均値として記載されている。

b:  $\gamma$ -GTPについては対照群の平均値が0であるため、測定値(U/L)を示す。



これらの変化のうち、 $\gamma$ -GTP、LAPの増加は肝臓の壊死性変化および水腫様変性を反映し、A/G比の減少、 $\alpha_2$ 、 $\beta$ -グロブリンの増加は肝臓の炎症にともなう変化、総蛋白、リン脂質、総コレステロールおよびアルブミンの増加は薬物代謝酵素誘導にともなう変化、また、コリンエステラーゼの減少は肝機能の低下に関連した変化と考えられた。雌の100ppm群の $\alpha_2$ -グロブリンの増加および雌の6000ppm以上の群でのCaの増加、Clの減少はいずれも軽微な変化であり、かつ関連項目への影響が認められていないことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。また、GOTの減少については意義は明らかではなかった。

剖 検；採血後、放血致死させた全動物について解剖し、全身諸臓器・組織について詳細に肉眼的観察を行なった。

雄の6000ppm以上の群で肝臓の大型化、3000ppm以上で暗赤色斑あるいは暗赤色化が、雌の3000ppm以上の群で肝臓の大型化、12000ppmで暗赤色化が認められた。これらの発現頻度を以下の表に示す。12000ppm群で前立腺の小型化が認められたが、病理組織学的には変化がなく、投与初期の摂餌量の低下をともなう体重増加抑制に起因した変化と考えられた。その他には検体投与に起因したと考えられる変化は認められなかった。

所見	性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	0	100	3000	6000	12000	0	100	3000	6000	12000
	検査例数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
肝臓	大型化	-	-	-	▲7	▲12	-	-	1	▲9	▲11
	暗赤色斑	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-
	暗赤色化	-	-	-	1	△5	-	-	-	-	4
前立腺	小型化	-	-	-	-	3					

申請者注；剖検所見について統計学的検定を実施した。

有意差検定はFisherの直接確率検定を用いた。(△；P<0.05, ▲；P<0.01)

臓器重量：上記剖検後、以下の臓器重量を測定し、体重比臓器重量を算出した。

脳、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣、前立腺、下垂体\*、  
 甲状腺(上皮小体含む)\*、副腎\*、卵巣\*  
 \*；固定後測定

対照群に比べ統計学的に有意な変動がみられた項目を次表に示す。

性別		雄				雌			
項目	投与量 (ppm)	100	3000	6000	12000	100	3000	6000	12000
	脳	絶対			▽ 96	▼ 90		▼ 95	▼ 91
相対				▲113	▲130		△108	▲114	▲120
胸腺	絶対			▽ 87	▼ 77			▼ 74	▼ 71
	相対								
心臓	絶対			▽ 91	▼ 79			▽ 92	▼ 89
	相対		△106	▲106	▲116		▲112	▲112	▲118
肝臓	絶対		△114	▲120	▲135		▲127	▲149	▲182
	相対		▲122	▲140	▲197		▲143	▲184	▲243
脾臓	絶対				▼ 76				
	相対								
腎臓	絶対			▽ 90	▼ 74				▼ 85
	相対				△107		▲111	▲113	▲113
精巣	絶対					-	-	-	-
	相対			△121	▲147	-	-	-	-
前立腺	絶対			▽ 80	▼ 60	-	-	-	-
	相対					-	-	-	-
甲状腺	絶対								
	相対			△117	▲130			▲138	▲131
副腎	絶対								
	相対				▲131				
卵巢	絶対	-	-	-	-			▽ 88	▼ 69
	相対	-	-	-	-		△113		

表中の数値は対照群を 100 とした時の比率 (%) を表す。

有意差の検定は LSD 法を用いて行った (△、▽ ; p<0.05、▲、▼ ; p<0.01)

これらの変化のうち、肝重量の増加が検体の投与に起因する変化であった。甲状腺重量の増加は、組織学的変化が認められないことから毒性学的意義は低いと考えられた。その他の変化は、投与初期の摂餌量の低下をともなう体重増加抑制に起因した変化と考えられた。

病理組織学的検査：以下の臓器・組織の病理標本を作製し、対照群と 12000ppm 群の全動物について、鏡検した。さらに、全群の全動物について、肺、肝臓、腎臓および肉眼的異常病変部位を鏡検した。

肝臓、腎臓、脾臓、心臓、胸大動脈、肺、気管、脳、脊髄(胸髄)、坐骨神経、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、子宮、陰、胸腺、顎下腺、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、舌、食道、胃、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、大腸(盲腸、結腸、直腸)、膵臓、眼球、ハーダー腺、大腿骨・胸骨(骨髄含む)、筋肉(大腿部)、膀胱、腹部皮膚、乳腺(雌)、肉眼的異常病変部位

雌雄の3000ppm以上の群で肝細胞の小葉中心性肝細胞肥大、12000ppm群で小葉全体にわたる瀰慢性の肝細胞肥大および肝細胞の単細胞あるいは巣状壊死ならびに水腫様変性が認められた。さらに、雄の12000ppm群では肝細胞内空胞の減少が認められた。これらの変化の程度別の発現頻度を以下の表に示す。その他には検体投与に起因した所見は認められなかった。

所見	雄					雌							
	投与量 (ppm)												
	0	100	3000	6000	12000	0	100	3000	6000	12000			
検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12			
肝臓	肝細胞肥大	(1)	-	-	6	9	2	-	-	10	7	-	
		(2)	-	-	-	▲ 1	▲ 8	-	-	-	▲ 5	▲ 6	
		(3)	-	-	-	-	2	-	-	-	-	6	
	単細胞壊死	(1)	3	3	-	3	7	2	2	4	3	7	
		(2)	-	-	-	-	1	△	-	-	-	2	
	巣状壊死	(1)	-	-	1	1	2	△	1	1	-	-	4
		(2)	-	-	-	-	2	△	-	-	-	-	-
	水腫様変性	(1)	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2	
		(2)	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2	
	肝細胞内空胞	(1)	7	7	5	5	2	3	2	4	3	3	
		(2)	1	-	-	-	-	▽	-	-	-	1	2
		(3)	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	

(程度) ; 1 : 軽微、2 : 軽度、3 : 中等度

有意差の検定は、Mann-Whitney 検定を用いて行った (△、▽ ; p<0.05、▲ ; P<0.01)。

申請者注 : 報告書では、所見として肝細胞腫大という用語を使用しているが、肝細胞肥大と同義であるため、本抄録では、肝細胞肥大という用語を使用した。

以上の結果から、フラメトピル原体をSDラットに13週間混餌投与することによって、3000ppm以上の群で摂餌量の減少をともなう体重増加抑制および肝細胞肥大がみられ、12000ppm群で肝細胞の壊死および水腫様変性の増加ならびに肝細胞内空胞の減少が認められた。また、肝機能の変化に関連すると思われる血清中の蛋白あるいは脂質系に変動が認められ、主に肝臓への影響が示唆された。

尚、最低用量である100ppm群においては、雌で $\alpha_2$ -グロブリンの増加が認められたが、総蛋白量を含む蛋白分画量に変動は認められなかったことから、当該変化の毒性学的意義は低いと考えられた。

従って、本試験における無毒性量（NOAEL）は100ppm（雄：6.0mg/kg/day、雌：6.7mg/kg/day）と考えられた。

(2) フラメトピル原体のマウスにおける 13 週間亜急性毒性試験

(資料 5-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1992 年 (GLP 対応)

検 体：フラメトピル原体

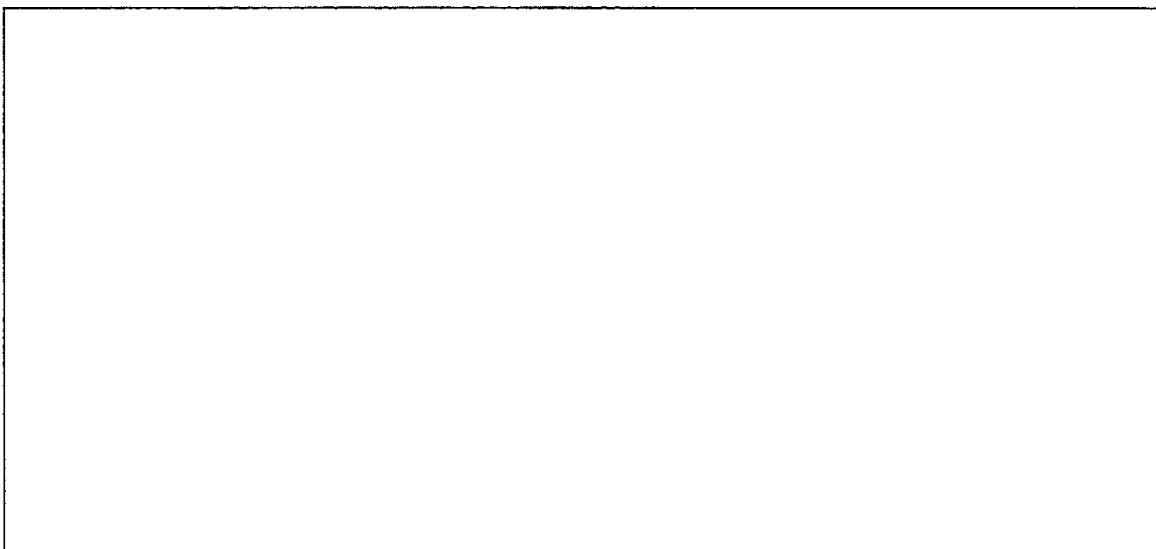


試験動物：ICRマウス（開始時 5 週齢、体重；雄 24.5~29.9g、雌；16.8~24.1g）

1 群雌雄各 12 匹

試験期間：13 週間（投与開始；1991 年 3 月 27 日、最終屠殺；1991 年 6 月 27 日）

投与方法：検体を雄は 0、100、1000、2000、4000ppm、雌は 0、100、2000、4000、8000ppm の濃度で基礎飼料に混入し、13 週間にわたって自由に摂取させた。



試験項目および試験結果：

一般症状および死亡率；投与期間を通じて毎日 1 回、一般症状および死亡の有無を観察した。

投与期間中に 2000ppm 群の雌 1 例が死亡したが、剖検および病理組織学的検査において特記すべき変化は認められず、また中間用量における死亡であることから、検体投与による死亡とは考えられなかった。検体投与に起因する一般症状の変化は認められなかった。

体重変化；投与期間を通じて週 1 回の頻度で測定した。

投与期間を通じて、検体投与による変化は認められなかった。

摂 餌 量；週 1 回の頻度で体重測定日を含む連続 48 時間の摂餌量をケージ単位で測定した。

投与期間を通じて、検体投与による変化は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は次の通りであった。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	100	1000	2000	4000	100	2000	4000	8000
フラメトピル摂取量 (mg/kg/日)	12.3	122.5	243.1	489.3	15.2	310.8	604.2	1294.0

血液学的検査；投与期間終了後、全動物について非絶食条件下でエーテル麻酔し、腹大動脈より採血した。EDTA-2K 加血液を分取し、以下に示す項目について検査した。

赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、  
平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、網赤血球数および比率、  
白血球数、白血球分類（好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、  
好塩基球数）、血小板数

対照群と比べて統計学的に有意差を認めた項目を表にまとめた。

項目	雄				雌			
	投与量 (ppm)							
	100	1000	2000	4000	100	2000	4000	8000
赤血球数						▼ 94	▼ 94	▽ 96
血色素量						▽ 96	▽ 96	▼ 95
ヘマトクリット値						▼ 95	▽ 97	97

表中の数値は対照群を 100 とした時の比率 (%) を表す。  
有意差の検定は LSD 法を用いて行った (△、▽；p<0.05、▼；p<0.01)。

有意差はなかったものの、8000ppm でもヘマトクリット値の減少傾向が認められた。  
よって、赤血球、血色素量およびヘマトクリット値の軽度な減少は検体投与による  
変化と考えられ、血液系への軽度な影響が示唆された。

血液生化学的検査：血液学的検査と同様に採取した血液の一部からヘパリンナトリウム加血漿を分取し、以下の項目の検査を行った。

総蛋白、アルブミン、A/G比、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、  
リン脂質、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、AST、ALT、ALP、  
γ-GTP、LDH、LAP

対照群に比べ統計学的に有意な変動がみられた項目を次表に示す。

項目	雄				雌			
	投与量 (ppm)							
	100	1000	2000	4000	100	2000	4000	8000
アルブミン						▼ 94		▼ 94
A/G比						▽ 91		▼ 87
トリグリセライド		△143	△142	▲174			▲186	▲195
総ビリルビン			▽ 89	▼ 84				
尿素窒素					▲126			
ALT								▲159
ALP							▲147	
γ-GTP <sup>a</sup>		▽	▽	▼				
LDH	▽ 67				▼ 71		▽ 79	▼ 75
LAP							▲120	▲142

表中の数値は対照群を 100 とした時の比率 (%) を表す。

有意差の検定は LSD 法を用いて行った (△、▽ ; p<0.05、▲、▼ ; p<0.01)。

a : 雄の γ-GTP については対照群の平均値が 1 に対し、各群の平均値は 0 であった。

検体投与による変化としてアルブミンおよび A/G 比の軽度な減少およびトリグリセライドの増加が認められ、病理所見と併せて肝臓の蛋白合成および脂質代謝への影響が示唆された。また、LAP および ALT の増加は肝細胞の壊死を反映した変化と考えられた。

雌の 100ppm、4000ppm 以上の群で LDH の低値が認められたが、一般に LDH の低下について生物学的意義は知られていないことから、当該変化の毒性学的意義はないと考えられた。また、γ-GTP の減少および総ビリルビンの減少は極軽微な変化であり、毒性学的意義のない変化と考えられた。その他の変化はいずれも用量相関性がなく、検体投与による変化とは考えられなかった。

申請者注：雌の LDH の低下（下表）について、試験機関における当該検査項目の背景値は 81~283(平均値 ± 2SD : (N=12)) であり、その範囲内であったことから当該変化の毒性学的意義はないと考えられた。

項目	雌				
	投与量 (ppm)				
	0	100	2000	4000	8000
LDH (U/L)	187	133 (▼)	158	148 (▼)	140 (▼)

剖検；採血後、放血致死させた全動物について解剖し、全身諸臓器・組織について詳細に肉眼的観察を行なった。

検体投与によると考えられる所見として、肝臓において白色点あるいは白色域、大型化、小葉像の明瞭化、色調の暗化が認められ、脾臓の大型化が認められた。これらの発現頻度を以下の表に示す。

ただし、2000ppm 群の雄 1 例に認められた肝臓の色調暗化および脾臓の大型化は、この動物で、自然発生病変としてしばしば認められる悪性リンパ腫が認められたことから、これに伴う変化であり検体投与による変化ではないと考えられた。

所見	性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	0	100	1000	2000	4000	0	100	2000	4000	8000
	検査例数	12	12	12	12	12	12	12	11	12	12
肝臓	白色域	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
	白色点	—	—	1	1	—	—	—	—	1	2
	大型化	—	—	—	2	—	—	—	—	4	▲11
	小葉像明瞭化	—	—	—	3	—	—	—	—	1	3
	色調暗化	—	—	—	1 <sup>a)</sup>	1	—	—	—	—	1
脾臓	大型化	—	—	—	1 <sup>a)</sup>	—	—	—	—	2	

a) 悪性リンパ腫が認められた動物の所見であるため評価系より除外した。

申請者注：剖検所見について統計検定を実施した。

有意差の検定は、Fisher の直接確率検定を用いて行った (▲：p<0.01)。

報告書では小葉像明瞭化としているが、用語を整理し、小葉像明瞭化に統一した。

臓器重量：上記剖検後、以下の臓器重量を測定し、体重比臓器重量を算出した。

心臓、肝臓 (胆嚢を含む)、脾臓、腎臓、副腎\*、精巣、卵巣\*、脳

\*；固定後測定

対照群に比べ統計学的に有意な変動がみられた項目を以下の表に示す。

項目		雄				雌			
		投与量 (ppm)							
		100	1000	2000	4000	100	2000	4000	8000
肝臓	絶対		△112	▲123	▲127			▲130	▲154
	相対			▲116	▲130		▲112	▲137	▲158
脾臓	絶対								
	相対								△124
腎臓	絶対								
	相対		▼ 89	▼ 89	▽ 92				▼ 90
副腎	絶対								
	相対	▽ 85		▼ 78					

表中の数値は対照群を 100 とした時の比率 (%) を表す。

有意差の検定は LSD 法を用いて行った (△、▽；p<0.05、▲、▼；p<0.01)。



検体投与による変化として肝臓および脾臓重量の増加が認められた。また、腎臓重量の減少が認められたが、病理組織学的検査において萎縮あるいは障害性変化を示す所見が認められず、かつ血液生化学的検査において機能低下を示す変化もなかったことから、その毒性学的意義は低いと考えられた。

副腎重量の減少は用量相関性がなく、偶発的変化と考えられた。

病理組織学的検査：以下の臓器・組織の病理標本を作製し、対照群と最高用量群の全動物について鏡検した。さらに、全群の全動物について、肝臓、脾臓を鏡検した。

肉眼的異常病変部位、皮膚（腹部）、脳、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、肺（気管を含む）、心臓、骨および骨髄（大腿骨、胸骨）、顎下腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、精巣、精巣上体、精嚢、前立腺、卵巣、子宮、膈、乳腺（雌）、筋肉、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節（顎下リンパ、腸間膜リンパ）、坐骨神経、脊髄（胸髄）、眼球、ハーダー腺、胆嚢、胸大動脈

検体投与によると考えられる所見が肝臓および脾臓に認められた。肝臓においては、薬物代謝酵素の誘導が推察される肝細胞の肥大、肝臓の蛋白合成および脂質代謝への影響が示唆される肝細胞内空胞形成、さらに限局性肝細胞壊死、壊死部に限局した間質褐色色素沈着および単細胞壊死といった障害性変化が認められた。脾臓においては髄外造血の亢進が認められ、骨髄の変化をとみなわないごく軽度の血液系への影響が示唆された。これらの発現頻度を以下の表に示す。

所見 (程度) <sup>a)</sup>	雄					雌				
	投与量 (ppm)									
	0	100	1000	2000	4000	0	100	2000	4000	8000
肝臓 検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	11	12	12
肝細胞肥大										
中心帯 (1)	-	-	7**	1	1	-	-	-	-	-
中間帯 (1)	-	-	-	-	-	-	-	3	1	-
中心、中間帯 (2)	-	-	1	7	6	-	-	4	7	3
(3)	-	-	-	1	4	-	-	-	1	1
全域 (3)	-	-	-	1	1	-	-	-	3	8**
肝細胞内空胞形成										
中心帯 (2)	-	-	-	-	4*	-	-	-	-	-
中間帯 (1)	-	-	1	-	1	-	-	-	1	2
中心、中間帯 (2)	-	-	-	2	1	-	-	-	-	-
(3)	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
限局性肝細胞壊死 (1)	1	1	1	2	5	3	3	3	6	7
間質褐色色素沈着 (1)	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2
単細胞壊死 (1)	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-

a)：所見の程度を示す。(1)：軽微、(2)：軽度、(3)：中等度

\*：p<0.05、\*\*：p<0.01 (Mann-Whitney 検定を用いて対照群と最高用量群との有意差検定を行った。

尚、肝細胞肥大と肝細胞内空胞形成については全群について検定を実施した。

所 見 (程度) <sup>a)</sup>	雄					雌				
	投与量 (ppm)									
	0	100	1000	2000	4000	0	100	2000	4000	8000
脾臓 検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	11	12	12
髄外造血亢進 (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
(2)	-	-	-	1b)	-	-	-	-	-	-

a): 所見の程度を示す。(1): 軽微、(2): 軽度、(3): 中等度

b) 悪性リンパ腫が認められた動物の所見であるため評価系より除外した。

以上の結果から、フラメトピル原体をマウスに 13 週間混餌投与することによって、雄の 1000ppm 以上、雌の 2000ppm 以上の群で肝細胞肥大および肝臓重量の増加が認められ、雄の 4000ppm、雌の 4000ppm 以上の群で限局性肝細胞壊死の増加が認められ、肝臓への影響が示された。また、雌の 2000ppm 以上の群で血液系に軽度な影響を示した。

従って、本試験における無毒性量 (NOAEL) は 100ppm (雄 12.3mg/kg/day、雌 15.2mg/kg/day) と考えられた。

(2) フラメトピル原体のイヌにおける3ヶ月間経口投与毒性試験

(資料5-3)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1993年 [GLP対応]

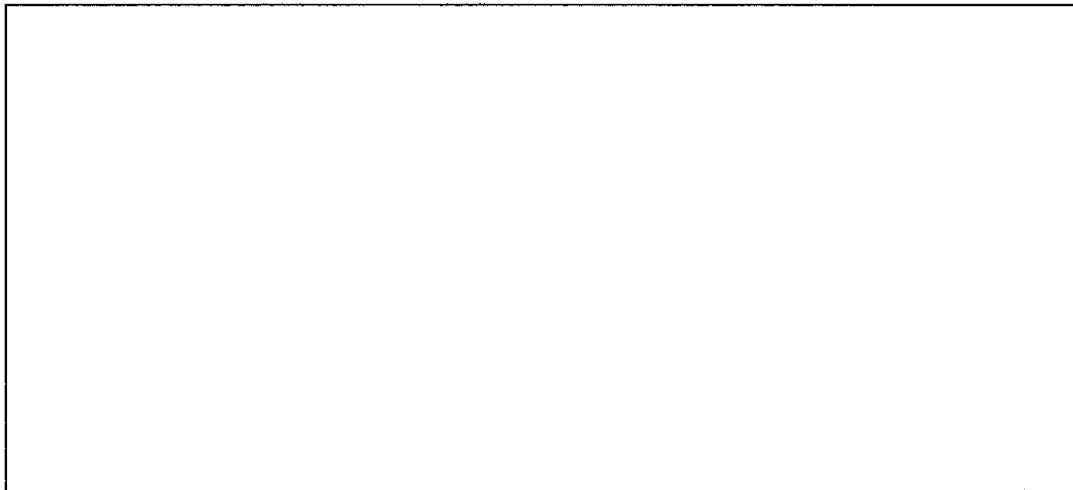
検 体：フラメトピル原体



試験動物：ビーグル犬(投与開始時6ヶ月令、投与開始当日の体重：雄8.8~11.4kg、  
雌5.8~10.2 kg)、1群雌雄各4頭

投与期間：3ヶ月間 (投与開始：1991年11月28日)

投与方法：検体を0.5、5および50mg/kgの割合でゼラチンカプセルに入れ、1日1回、週7日、  
3ヶ月間経口投与した。対照群にはゼラチンカプセルのみを同様に投与した。



試験項目および試験結果：

一般症状および死亡：投与期間を通じ、毎日一般症状ならびに死亡の有無を観察した。

いずれの群においても死亡例はなく、症状では、50mg/kg群の雌1例で投与初期に軽度の流涎を認めたほかは異常は認められなかった。

体 重：投与開始3週間前から毎週1回体重を測定した。

50mg/kg群の雌では投与期間を通して体重の減少あるいは増加抑制を認めた。

摂 餌 量：投与開始2週間前から毎日摂餌量を算出し、結果は毎週の総摂餌量で表した。また、毎週の総摂餌量と体重増加量より食餌効率を算出した。

50mg/kg群の雌では投与期間を通し、同群の雄では投与4週以降、摂餌量の軽度な減少を認めた。また、食餌効率では同群の雌で投与期間を通してマイナス値を散見し、投与7週には対照群に対して統計学的に有意差を認めた。

眼科学的検査：投与0、7および12週に眼科学的検査を実施した。

全例とも本検体によると考えられる変化は認めなかった。

心電図検査：投与0、6および11週に心電図を記録観察した。

全例とも異常を認めなかった。

血液学的検査：投与0、4、8および12週に、橈側皮静脈より採血し、EDTA-2Kにより抗凝固処理後、以下の項目について検査を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、  
平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、網赤血球数、  
白血球数、白血球分類（好中球数、好塩基球数、好酸球数、リンパ球数、  
単球数）、血小板数

また、同時に3.8%クエン酸ナトリウム加血漿で以下の検査を行った。

プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次の表にまとめた。

項目	検査時期 (週)	雄			雌		
		投与量 (mg/kg/日)					
		0.5	5	50	0.5	5	50
血小板数	12			▲161			
単球数	8					▼71	▼74

表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。

有意差検定は、ASSIT法によって行った (▲、▼: p<0.01)。

50mg/kg群の雄で投与12週に血小板数の対照群に対して統計学的に有意な高値を認めたが、個体別では1例で軽度な増加を認めたのみであった。なお、5mg/kg以上の群の雌では単球数の対照群に対して統計学的に有意な低下が認められたが、いずれの群においても投与開始前値と同様の値であり(次表)、検体投与による影響とは考えられなかった。

項目	検査時期 (週)	雌			
		投与量 (mg/kg/日)			
		0	0.5	5	50
単球数 (×10 <sup>3</sup> /μL)	0	0.66	0.76	0.55	0.57
	8	0.73	0.70	0.52(▼)	0.54(▼)

そのほかの検査項目には、全例ともに本検体によると考えられる変化を認めなかった。

血液生化学的検査：投与0、4、8および12週に、橈側皮静脈より採血し、血清分取後、以下に示す項目について検査を行った。

総蛋白、蛋白分画（アルブミン、 $\alpha_1$ -グロブリン、 $\alpha_2$ -グロブリン、 $\beta$ -グロブリン、 $\gamma$ -グロブリン）、A/G比、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、ALP、LDH、CPK、ナトリウム、カリウム、クロライド、カルシウム、無機リン

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次の表にまとめた。

項目	検査 時期 (週)	雄			雌		
		投与量 (mg/kg/日)					
		0.5	5	50	0.5	5	50
$\alpha_1$ -グロブリン	8						▽ 76
総コレステロール	4						▽ 73
	12						▼ 67
リン脂質	8						▼ 79
	12						▼ 72
ALT	4	△140					
$\gamma$ -GTP	4						△125
	8						▲200
	12						▲167
ALP	4			▲189			△534
	8			▲204			
	12			▲211			
クロライド	4					▽ 97	

表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。

有意差検定は、ASSIT法によって行った(△、▽:p<0.05、▲、▼:p<0.01)。

5mg/kg以上の投与群の雌雄でALP活性値の上昇を認め、50mg/kg群の雄では投与期間を通して、同群の雌では投与8週に対照群に対して統計学的に有意な差を認めた。 $\gamma$ -GTP活性値では、50mg/kg群で上昇を認め、雌の投与8週以降は有意な差を認めた。また、50mg/kg群の雌1例でALT活性値の上昇を認めた。なお、0.5mg/kg群の雄でALT活性値の有意な差を認めたが、用量相関性のない変化であった。

総コレステロールおよびリン脂質では、50mg/kg群の雌雄で投与4週以降に減少を認め、これらのうち、雌の投与4、8あるいは12週には対照群に対して統計学的に有意な差を認めた。

そのほか、 $\alpha_1$ -グロブリン比が投与8週の雌の50mg/kg群で対照群に対して有意な差を認めたが、個体別にも対照群で認められる程度の値であった。クロライドが投与4週に対照群に対して有意な差を認めたが、用量相関性のない変化であった。

尿検査：投与0、7および13週に新鮮尿を採取し、外観（色調）を観察後、以下の項目を測定した。

pH、ブドウ糖、蛋白、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、尿沈渣（赤血球、白血球、上皮細胞、小円形細胞、円柱）

さらに蓄尿について、以下の項目を測定した。

尿量、尿比重、ナトリウム、カリウム、クロライド、浸透圧

また、ナトリウム、カリウム、クロライドについては測定値と尿量より1日当りの総排泄量を算出した。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次の表にまとめた。

項目	検査時期 (週)	雄			雌		
		投与量 (mg/kg/日)					
		0.5	5	50	0.5	5	50
ナトリウム 総排泄量	13						▼ 60

表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。

有意差検定は、ASSIT法によって行った(▼:  $p < 0.01$ )。

50mg/kg群の雌で投与13週に尿中ナトリウム総排泄量の対照群に対して統計学的に有意な低値が認められたが、投与開始前値と同様の値であり(次表)、尿中ナトリウム濃度にも異常を認めなかったため、検体投与による影響とは考えられなかった。そのほかの検査項目でも全例ともに本検体によると考えられる変化を認めなかった。

申請者注： $\alpha_1$ -グロブリン比の低下は投与8週のみの一過性の変化であったこと、また、他の蛋白分画には変化は認められなかったことから毒性学的意義はないと判断した。

項目	検査時期 (週)	雌			
		投与量 (mg/kg/日)			
		0	0.5	5	50
尿中ナトリウム 総排泄量 (mmol)	0	30.4	30.6	27.6	29.1
	13	41.0	33.6	35.9	24.6(▼)

糞便検査：投与0、7および13週に約24時間分の糞便を採取し、糞便潜血検査を実施したが、  
全例ともに本検体によると考えられる異常を認めなかった。

肝機能検査 (BSP 停滯率試験)：投与0、7および13週に肝機能検査としてBSP 停滯率試験を実施した。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次の表にまとめた。

項目	検査時期 (週)	雄			雌		
		投与量 (mg/kg/日)					
		0.5	5	50	0.5	5	50
BSP 停滯率	7			▲156			▲146
	13			▲170			▲153

表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。

有意差検定は、ASSIT法によって行った (▲ : p<0.01)。

50mg/kg群の雌雄では、投与7週より停滯率の対照群に対して統計学的に有意な上昇を認めた。また、同群の雄1例で20分値濃度の上昇を認めた。

腎機能検査 (PAH 停滯率試験)：投与0、6および11週に腎機能検査としてPAH 停滯率試験を実施した。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次の表にまとめた。

項目	検査時期 (週)	雄			雌		
		投与量 (mg/kg/日)					
		0.5	5	50	0.5	5	50
5分値濃度	6						▽ 83
20分値濃度	11	▽ 89		▼ 84			

表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。

有意差検定は、ASSIT法によって行った (▽ : p<0.05、▼ : p<0.01)。

50mg/kg群の雌で投与6週に対照群に対して有意な5分値濃度の低値を、0.5および50mg/kgの雄で投与11週に20分値濃度の有意な低値をそれぞれ認めたが、これらはいずれも各群の投与開始前値に対して大差ないものであった (下表)。また、

停滞率には全例ともに本検体によると考えられる変化を認めなかった。よって、検体投与による影響とは考えられなかった。

PAH停滞率試験

項目	性	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)			
			0	0.5	5	50
5分値濃度 (mg/dL)	雌	0	1.28	1.21	1.26	1.23
		6	1.44	1.32	1.40	1.20(▽)
20分値濃度 (mg/dL)	雄	0	0.68	0.66	0.69	0.65
		11	0.82	0.73(▽)	0.78	0.69(▼)

骨髄検査：病理解剖時の放血前に麻酔下で胸骨骨髄穿刺により骨髄液を毛細管に採取し、ミエロクリットの測定および骨髄有核細胞分類（ミエログラム）を実施した。対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次の表にまとめた。

項目	雄			雌		
	投与量 (mg/kg/日)					
	0.5	5	50	0.5	5	50
ミエロクリット 血漿層 骨髄有核細胞分類 骨髄芽球 前骨髄球 単球系 リンパ球系 形質細胞		△400 ▲325 ▲250	▲280	△126   ▲210		△126
	▲388				△0	

表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。  
有意差検定は、ASSIT法によって行った (△: p<0.05、▲: p<0.01)。

ミエロクリットでは、0.5および50mg/kg群の雌で血漿層の比率が対照群に対して統計学的に有意な高値であったが、個体別にはいずれも異常を認めなかった。骨髄有核細胞分類では、5mg/kg以上の群の雄で単球系細胞比率が対照群に対して統計学的に有意な高値を示したが、M/Eなど他の項目には異常を認めなかった。

申請者注：ミエロクリットでの血漿層比率に低下について

血漿層比率の高値は有核細胞層比率の低値に起因した可能性が考えられるが、本試験においては有核細胞層比率に統計学的有意差は認められなかった。また、同群の骨髄有核細胞分類においても異常は認められておらず、病理組織学的検査においても骨髄組織への影響は認められなかった。これらのことから、本試験で認められた血漿層比率の高値については毒性学的意義はないと考えられた。



いずれも用量相関性のないものであり、今回の試験においては本検体の骨髄への影響はないものと考えられた。

肉眼的病理所見：投与期間終了時に、全例についてペントバルビタールナトリウム麻酔下で放血致死させ、外形、皮下、胸・腹腔内の観察および全身各臓器の肉眼的観察を行った。

5mg/kg以上の群で肝臓の大型化および小葉構造明瞭化を認めた。また、50mg/kg群の雌1例で腎臓に赤色斑散在を認めた。そのほかには本検体によると考えられる異常を認めなかった。

所見	性別	雄				雌			
	投与量 (mg/kg)	0	0.5	5	50	0	0.5	5	50
	検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓	大型化	-	-	-	3	-	-	1	1
	小葉像明瞭化	-	-	1	3	-	-	-	1
腎臓	赤色斑散在	-	-	-	-	-	-	-	1

申請者注；剖検所見について統計学的検定を実施したが、有意差は認められなかった。

有意差検定はFisherの直接確率検定を用いた。

報告書では「大型」、「小葉像明瞭」という所見名が記載されているが、用語を整理、統一して、「大型化」、「小葉像明瞭化」という表記にした。

臓器重量：病理解剖後、下記の臓器について重量(絶対重量)を測定し、病理解剖時の体重に対する比率(相対重量)を算出した。

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

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目は次表のとおりである。

検査項目		雄			雌		
		投与量 (mg/kg/日)					
		0.5	5	50	0.5	5	50
肺	絶対重量						
	相対重量			▽ 87			▲ 126
肝臓	絶対重量			▲ 154			
	相対重量			▲ 154			▲ 138
脾臓	絶対重量	▼ 72		▽ 79			
	相対重量	▽ 71					
腎臓	絶対重量						
	相対重量						▲ 135

表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。

有意差検定は、ASSIT法により行った (▽:  $p < 0.05$  ▲、▼:  $p < 0.01$ )。

50mg/kg群の雌雄で肝臓の絶対重量あるいは相対重量の対照群に対して統計学的に有意な高値を認めた。そのほか、0.5および50mg/kg群の雄で脾臓の絶対重量あるいは相対重量の有意な低値を認めたが、相対重量では用量相関性がなく、絶対重量では個別別にはいずれも異常を認めなかった。また、50mg/kg群の雌の腎臓で相対重量の有意な高値を、同群の雌雄の肺で相対重量の有意な高値あるいは低値を認めたが、これらはいずれも個別別には異常を認めなかった。

申請者注：0.5mg/kg群の雄の脾臓の絶対および相対重量の低値は5mg/kg群で同様の変化が認められていないことから検体投与の影響とは考えられなかった。また、50mg/kg群の雄の脾臓の絶対重量の低値は相対重量に影響がなく、病理組織学的検査においても影響は認められていないことから毒性学的意義はないと考えられた。50mg/kg群の雌の腎臓の相対重量の高値及び同群の雌雄の肺での相対重量の高値あるいは低値においても病理組織学的検査で影響は認められていないことから毒性学的意義はないと考えられた。

病理組織学的検査：病理解剖時に摘出した下記の臓器・組織を10%中性緩衝ホルマリン液

(眼球および視神経はダビッドソン液で前固定)に浸漬固定後、常法に従って標本を作製し、光学顕微鏡による病理組織学的観察を行った。

さらに、肝臓については屠殺後、1部を速やかに摘出し、常法に従って処理後、対照群および50mg/kg群について電子顕微鏡による観察を行った。

脳、下垂体、顎下腺、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、肺、心臓、肝臓(胆嚢を含む)、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、前立腺、卵巣、子宮、眼球(視神経を含む)、顎下リンパ節、耳下腺、舌、喉頭、気管、大動脈、食道、胃、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、大腸(盲腸、結腸、直腸)、膀胱(尿管を含む)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、腸間膜リンパ節、坐骨神経、大腿部骨格筋、乳腺、胸骨(骨髄を含む)、大腿骨骨髄、精巣上体、膣、その他肉眼的異常部位

主要臓器に認められた所見を表1に示す。

5mg/kg群の雌1例および50mg/kg群の雌雄全例で小葉全体にわたる軽微あるいは軽度な瀰漫性の肝細胞肥大を認めた。これは電子顕微鏡による観察で認められた滑面小胞体の増生と関連した変化であると考えられた。また、50mg/kg群の雌1例で腎臓に軽微な皮質瘢痕化巣を認め、肉眼的観察時の赤色斑散在に対応する所見と考えられたが、本検体との関連性は明らかでなかった。

この他に認められた所見は、いずれも通常飼育下のビーグル犬で認められるか、用量相関性のないものであり、本検体によるものとは考えられなかった。

以上のごとく、フラメトピル原体をビーグル犬に3ヶ月間経口投与した結果、5mg/kg以上の群で、血清酵素活性(ALP、 $\gamma$ -GTP)、BSP停滞率試験など肝機能に関する検査値の変化を、また、病理学的に肝臓重量の高値や肝細胞肥大など主に肝臓に対する影響を認めた。

一方、0.5mg/kg群ではフラメトピル原体投与に起因すると考えられる変化を認めなかったことから、本試験における無影響量は雌雄とも0.5mg/kg/日であると考えられた。

---

申請者注：報告書中には無毒性量について記載していないが、5mg/kg/日投与群で認められた所見については、いずれも毒性変化と考えられることから、無毒性量は0.5mg/kg/日と判断した。

尚、報告書では、所見として肝細胞腫大という用語を使用しているが、肝細胞肥大と同義であるため、本抄録では、肝細胞肥大という用語を使用した。

表1 組織病理学的所見<sup>a</sup>

臓器	性		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	0.5	5	50	0	0.5	5	50
	所見	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
脳	限局性出血		1	0	0	0	0	0	0	0
	石灰沈着		0	1	0	0	0	0	0	0
下垂体	前葉嚢胞 <sup>b</sup>		0	2	0	1	1	0	2	1
顎下リンパ節	褐色色素沈着		1	2	1	0	1	1	2	2
胸腺	皮質退縮		0	0	0	0	0	0	1	0
	出血		0	0	1	0	0	0	0	1
肺	間質細胞浸潤		0	0	1	1	1	0	3	0
	泡沫細胞浸潤		0	0	0	0	0	0	1	0
舌	限局性単核細胞浸潤		0	1	0	0	0	0	0	0
気管	杯細胞増生		0	0	1	0	0	0	0	0
心臓	黄褐色色素沈着		1	0	0	0	0	0	0	0
	石灰沈着		1	0	0	0	0	0	0	0
	限局性出血		0	0	0	1	0	0	0	0
肝臓	肝細胞肥大		0	0	0	△4	0	0	1	△4
	肝細胞単細胞壊死		3	3	1	1	2	4	1	3
	肝細胞空胞化		1	4	2	1	4	4	1	▽0
	小肉芽腫		0	0	2	0	0	0	0	0
脾臓	限局性うっ血		2	3	2	3	2	1	1	1
	Gamna-Gandy様結節		0	0	2	0	0	0	0	0
腎臓	乳頭部石灰沈着		4	2	4	4	3	4	3	4
	尿細管上皮細胞空胞化		2	1	1	0	2	0	3	1
	尿細管内硝子様円柱		0	1	0	0	0	0	0	0
	腎盂炎		0	0	0	0	1	0	0	0
	腎盂リンパ濾胞形成		0	0	0	0	0	1	0	0
	尿細管拡張		0	0	0	0	0	0	1	0
	皮質癒痕化巣		0	0	0	0	0	0	0	1
胃	リンパ濾胞増生		0	0	0	1	0	0	0	0
精巣	精細管内巨細胞形成		0	1	1	0	—	—	—	—
膀胱	粘膜固有層出血		0	0	0	0	0	2	0	1
	粘膜下リンパ濾胞形成		0	0	0	0	0	2	0	1
乳腺	腺細胞増生		0	0	0	0	0	1	0	0
	乳腺線維症		0	0	0	0	0	1	0	0
	間質出血		0	0	0	0	0	1	0	0
卵巣	出血		—	—	—	—	1	0	0	0
	黄体嚢胞		—	—	—	—	0	1	0	0
子宮	内膜肥厚		—	—	—	—	0	1	0	0

a : 表中の数字は所見を有する動物数を示す。 — : 対象臓器なし。

b : 非定量的変化

申請者注 : 病理組織学的所見について、統計学的検定を行った。

有意差検定については、程度のない所見はFisherの直接確率検定を、程度のある所見は、Mann-Whitney検定を用いて行った (△、▽ ; p<0.05)。

尚、50mg/kg/日群の雌において、肝細胞空胞化の発現頻度が減少したが、該当所見の発現は、雌雄の対照群においてもばらつきが認められることから、偶発的な変化であると考えられた。

## 6. 反復経口投与神経毒性

フラメトピルの反復経口投与神経毒性について

(資料 6)

フラメトピルの反復経口投与神経毒性試験について、関連する試験結果から考察した。

### 1. ラットの90日間反復経口投与毒性試験(資料5-1)

現行の神経毒性試験ガイドラインにおいて、外観、体位、姿勢、自律神経機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系及び異常行動について、詳細な状態の観察が求められている。

一般毒性試験における一般症状観察では、本剤の投与によっていずれの観察項目にも影響はみられず、本剤に特異的な神経毒性を示唆する所見は得られていない。なお、機能検査の一環としての自発運動量、刺激に対する感覚運動反応および握力検査は実施されていない。神経毒性に関わる坐骨神経、脳、下垂体、脊髄及び眼球及びその付属器における病理組織学的検査では、異常所見は認められていない。また、脳重量および眼科学的検査が実施されているが、本剤が関連したと思われる所見はない。

### 2. その他の試験(90日より長期の試験)

下記の長期の試験において、レポートの要約、考察及び結論の中に致死量以下の用量で本剤が関連したと思われる特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

#### (1) 3ヶ月亜急性毒性試験(イヌ;1993年)

50mg/kg 群の雌の4例中1例において投与初期の投与操作直後に発現し数分以内に消失する軽度な流涎を認めている。しかし、下記に記載するイヌを用いた1年間の慢性毒性試験においては同様の投与量(50mg/kg)で流涎は認められていない。

#### (2) 慢性毒性試験(イヌ;1994年)

#### (3) 慢性・発癌性試験(ラット;1994年)

#### (4) 発癌性試験(マウス;1994年)

#### (5) 繁殖試験(ラット;1994年)

### 3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関

有機リン、カーバメート、ピレスロイド化合物などの既知神経毒性物質<sup>1), 2)</sup>との化学構造に相関はないものと考えられる。

### 4. 考察・結論

ラット90日間反復経口投与毒性試験において致死用量以下の用量で神経症状を示唆する毒性症状および神経毒性に関わる病理組織学的異常所見は何ら認められていない。90日より長期の試験においても、致死用量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は認められていない。また、本剤の化学構造も既知神経毒性物質と相関はない。従って、本剤には特異的な神経毒性作用はないものと判断される。

以上のことから、フラメトピルの反復経口投与神経毒性試験実施の必要性はないものと考えられる。

#### [参考文献]

1) EPA Guidelines for Neurotoxicity Risk Assessment (1998)

2) WHO Environmental Health Criteria 223, Neurotoxicity Risk Assessment for Human Health: Principles and Approaches (2001)

---

申請者注: EPAやWHOによれば農薬としては有機リン、カーバメート、ピレスロイド化合物が神経毒性物質として判断されている。これらは主として、神経に対する薬理作用を有することによる。しかしながら、これらの化合物の神経への作用の強さの程度は化合物によって大きく異なり、これらを一律に既知神経毒性物質として定義することは適切ではない。なお、神経毒性試験の要否の判断に際し、これらの農薬との構造類似性の有無は参考になると考えられる。

7. 慢性毒性および発癌性

(1) フラメトピルのイヌにおける1年間経口投与試験

(資料7-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1994年 [GLP 対応]

検 体：フラメトピル原体

試験動物：ビーグル犬 (試験開始時7~8ヶ月令、投与開始時8ヶ月令)

投与開始当日の体重；雄 8.2~12.9kg、雌 7.5~10.8kg

各群；雌雄各4頭、計40頭

投与期間：1年間 (投与開始：1992年6月24日)

投与方法：検体を0.5、1.5、5および50mg/kgの割合でカプセルに入れ、1日1回、週7日、1年間経口投与した。対照群には空カプセルのみを同様に投与した。

試験項目および試験結果：

一般症状および死亡：投与期間を通じ、毎日一般症状ならびに死亡の有無を観察した。

いずれの群においても死亡例はなく、症状でも検体投与に起因すると考えられる変化を認めなかった。

体 重：投与開始3週間前から毎週1回体重を測定した。

5mg/kg以上の群の雄で投与13週以降に増加抑制傾向を認めた。雌では投与期間中検体投与群が対照群と比較して低値傾向にあったが、その推移には用量相関性を認めなかった。

摂 餌 量：投与開始2週間前から毎日摂餌量を算出し、結果は週毎の総摂餌量で表した。また、週毎の総摂餌量と体重増加量より食餌効率を算出した。

摂餌量では、1.5mg/kg 群の雌および 50mg/kg 群の雄で投与 47 あるいは 51 週に対照群に対して統計学的に有意な低値を認めたが、個体別では異常を認めなかった。  
 食餌効率では、1.5mg/kg 群の雌で投与 25 週、50mg/kg 群の雄で投与 13 週に対照群に対してそれぞれ統計学的に有意な上昇あるいは低下を認め、そのほかにも各群で変動を認めたが、いずれも一定の傾向はなかった。

眼科学的検査：投与 0、25 および 51 週に眼科学的検査を実施した。

全例とも本検体によると考えられる変化は認めなかった。

血液学的検査：投与 0、13、26、39 および 52 週に、橈側皮静脈より採血し、EDTA-2K により抗凝固処理後、以下の項目について検査を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、  
 平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、網赤血球数、白血球数、白血球分類（好中球数、好塩基球数、好酸球数、リンパ球数、単球数）、血小板数

また、同時に 3.8%クエン酸ナトリウム加血漿で以下の検査を行った。

プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次の表にまとめた。

項目	検査時期 (週)	雄				雌			
		投与量 (mg/kg/日)							
		0.5	1.5	5	50	0.5	1.5	5	50
赤血球数	26					▼ 81			
ヘモグロビン量	26					▼ 85			
平均赤血球ヘモグロビン量	26	△105	△105		△105				
白血球数	52						△144		
リンパ球数	39			▲136					
	52						△146		
血小板数	13								△169
	26				△161				
	39				△166				▲183
プロトロンビン時間	39				△116				
活性化部分 トロンボプラスチン時間	13				▲132				
	26				▲156				▲144
	39				▲136				▲122
	52								▲129

表中の数字は対照群に対する割合 (%) を示す。

有意差検定は、ASSIT法によって行った (△ ; p<0.05、▲、▼ : p<0.01)。

血小板数では、50mg/kg 群の雌雄で投与期間を通して増加を認め、投与 13、26、39 週では対照群に対して統計学的に有意な差であった。個体別では、雄 3 例、雌 2 例で投与期間を通して、また、雌 2 例で投与 26 週以降に増加を認めた。この変化は 4 週間および 3 ヶ月間投与試験と比較して、投与期間延長により増強されるものと考えられた。活性化部分トロンボプラスチン時間では、50mg/kg 群の雄で投与期間を通して、雌で投与 26 週以降に延長を認め、雄では投与 13 週から 39 週、雌では投与 26 週から 52 週の値が対照群に対し統計学的に有意な差であった。個体別では、雌雄各 1 例で投与期間を通して延長を認めた。その他プロトロンビン時間、平均赤血球ヘモグロビン量、赤血球数、ヘモグロビン量、白血球数およびリンパ球数において対照群に対して統計学的に有意な変化を散見したが、個体別では異常のない変化、投与開始前と同様の値あるいは用量相関性のない変化であり、本検体によるものとは考えられなかった。

血液生化学的検査：投与 0、13、26、39 および 52 週に、橈側皮静脈より採血し、血清分取後、以下に示す項目について検査を行った。

総蛋白、蛋白分画（アルブミン、 $\alpha_1$ -グロブリン、 $\alpha_2$ -グロブリン、 $\beta$ -グロブリン、 $\gamma$ -グロブリン）、A/G 比、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、ALP、LDH、CPK、ナトリウム、カリウム、クロライド、カルシウム、無機リン

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次の表にまとめた。

項目	検査 時期 (週)	雄				雌			
		投与量 (mg/kg/日)							
		0.5	1.5	5	50	0.5	1.5	5	50
$\alpha_1$ -グロブリン	13								▽ 68
尿酸	39				▽ 50				
クレアチニン	13					▽ 82			
ALT	13				△ 310				
	52				△ 674				
$\gamma$ -GTP	26								△ 450
	52				▲ 900				△ 780
ALP	13			△ 184	▲ 369				△ 583
	26			△ 203	▲ 383				△ 979
	39			△ 190	▲ 460				△ 714
	52				▲ 597				△ 889
LDH	52				▲ 203				
ナトリウム	26		△ 103	△ 102	▲ 103				
カリウム	26								△ 116
	39								▲ 114
	52				△ 112				▲ 112

表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。

有意差検定は、ASSIT法によって行った (△、▽ : p<0.05、▲ : p<0.01)。



ALP活性値では、5mg/kg群の雄で投与期間中を通し、対照群に対して統計学的に有意な高値を認めた。一方、同群の雌においても2例に高値傾向を認めた。

50mg/kg群では雌雄とも投与期間を通して上昇を認め、これらはいずれも対照群に対して統計学的に有意な差であり、個体別にも全例で投与期間を通して上昇を認めた。 $\gamma$ -GTP活性値では、50mg/kg群の雄で投与26週以降、雌で投与期間を通して上昇を認め、投与26週の雌および投与52週の雌雄の値が対照群に対して統計学的に有意な差であった。個体別では、雌雄各1例で投与期間を通して、雄1例、雌2例で投与26週以降に上昇を認めた。ALT活性値では、50mg/kg群の雌雄で投与期間を通して上昇を認め、雄の投与13週および52週の値が対照群に対して統計学的に有意な差であった。個体別では、雄2例、雌1例で投与期間を通して、雄1例で投与13および52週、雌2例で投与52週に上昇を認めた。そのほか、50mg/kg群の雄1例で投与52週にAST活性値の軽度な上昇を認めた。なお、50mg/kg群の雄では投与52週にLDH活性値の上昇が対照群に対して統計学的に有意な差であったが、投与開始前値と同様の値であり、個体別にも異常を認めなかった。血清蛋白では、50mg/kg群の雌で投与13週に $\alpha_1$ -グロブリン比の対照群に対して統計学的に有意な低値を認めたが、個体別では1例で減少を認めたのみであった。血清脂質では、50mg/kg群の雌雄各1例で投与13週に総コレステロールおよびリン脂質の減少を認めたが、いずれもその後は回復傾向にあった。

そのほか、1.5mg/kg以上の群の雄で投与26週にナトリウムの、50mg/kg群の雄で投与52週および同群の雌で投与26週以降にカリウムのいずれも対照群に対して統計学的に有意な高値を認め、さらに50mg/kg群の雄で投与39週に尿酸の対照群に対して統計学的に有意な低値を認めたが、これらの値はいずれも投与前値と大差なく、個体別にも異常を認めなかった。また、0.5mg/kg群の雌で投与13週にクレアチニンの対照群に対して統計学的に有意な低値を認めたが、用量相関性のない変化であった。

そのほかの項目には、特に検体によると考えられる異常を認めなかった。

尿検査：投与0、12、26、39および52週に新鮮尿を採取し、外観（色調）を観察後、以下の項目を測定した。

pH、ブドウ糖、蛋白、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、尿沈渣（赤血球、白血球、上皮細胞、小円形細胞、円柱）

さらに蓄尿について、以下の項目を測定した。

尿量、尿比重、ナトリウム、カリウム、クロライド、浸透圧

また、ナトリウム、カリウム、クロライドについては測定値と尿量より1日当りの総排泄量を算出した。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次の表にまとめた。

項目	検査 時期 (週)	雄				雌			
		投与量 (mg/kg/日)							
		0.5	1.5	5	50	0.5	1.5	5	50
ナトリウム 総排泄量	39						▼ 64		
	52						▽ 57		
クロライド <sup>*</sup> 総排泄量	39						▽ 55		

表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。

有意差検定は、ASSIT法によって行った (▽ : p<0.05、▼ : p<0.01)。

1.5mg/kg群の雌で投与39週あるいは52週に尿中ナトリウム、クロライド総排泄量の対照群に対して統計学的に有意な低値を、また、個体別では1.5mg/kg群の雄1例で投与39週にビリルビンを認めたが、これらはいずれも用量相関性のない変化であった。そのほかの項目には異常を認めなかった。

糞便検査：投与0、12、26、39および52週に約24時間分の糞便を採取し、糞便潜血検査を実施したが、全例ともに本検体によると考えられる異常を認めなかった。

肝機能検査 (BSP 停滞率試験)：投与0、13、25、38および51週に肝機能検査としてBSP 停滞率試験を実施した。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次の表にまとめた。

項目	検査 時期 (週)	雄				雌			
		投与量 (mg/kg/日)							
		0.5	1.5	5	50	0.5	1.5	5	50
10 分値濃度	38				▽72				
20 分値濃度	13			▲150	▲156				
BSP 停滞率	13			△128	▲195				▲192
	25				▲193				▲163
	38				▲213				▲163
	51				▲183				▲178

表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。

有意差検定は、ASSIT法によって行った (△、▽ : p<0.05、▲ : p<0.01)。

10 分値濃度では、50mg/kg 群の雄で投与 38 週に対照群に対して統計学的に有意な低値を認めたが、投与開始前値と同様の値であり、個体別にも異常を認めなかった。20 分値濃度では、5mg/kg 以上の群の雄で投与 13 週に対照群に対して統計学的に有意な高値を認めたが、5mg/kg 群の値は個体別には投与開始前値と大差のない変化であった。50mg/kg 群では雌雄ともに投与期間を通して上昇を認めたが、個体別では雌雄各 1 例で投与期間を通して、雌 1 例で投与 38 週に上昇を認めた。停滞率では、5mg/kg 群の雄 2 例で投与 38 週あるいは 51 週に、雌 1 例で投与期間を通して上昇を認めた。なお、同群の雄で投与 13 週に対照群に対して統計学的に

有意な高値を認めたが、投与開始前値と大差ないものであり、個体別にも異常を認めなかった。50mg/kg 群では雌雄ともに投与期間を通して対照群に対して統計学的に有意な高値を認め、個体別にもほぼ全例で上昇を認めた。

骨髓検査：病理解剖時の放血前に麻酔下で胸骨骨髓穿刺により骨髓液を毛細管に採取し、ミエロクリットの測定および骨髓有核細胞分類（ミエログラム）を実施した。

ミエロクリットおよびミエログラムともに全例について異常を認めなかった。

肉眼的病理所見：投与期間終了時に、全例についてペントバルビタールナトリウム麻酔下で放血致死させ、外形、皮下、胸・腹腔内の観察および全身各臓器の肉眼的観察を行った。

肝臓では、50mg/kgの雌雄全例で肝臓の大型化を認め、その内雄各2例で表面粗、白色線状巣を、各1例で辺縁部の鈍、微細赤色点散在および赤色巣、退色巣、小葉像明瞭化および灰白色網状巣を認めた。同群雌では各1例で白色線状巣および灰白色陥凹巣を認めた。腎臓では、5mg/kg群の雄1例で皮質の暗赤色巣を、50mg/kg群の各雄1例で淡赤色巣、微細赤色点散在および赤色巣を認めた。

そのほかの臓器では、本検体によると考えられる異常は認めなかった。

所見	性別	雄					雌				
	投与量 (mg/kg)	0	0.5	1.5	5	50	0	0.5	1.5	5	50
	検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓	大型化	-	-	-	-	△4	-	-	-	-	△4
	表面粗	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
	白色線状巣	-	-	-	-	2	-	-	-	-	1
	(辺縁部) 鈍	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
	微細赤色点散在	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
	赤色巣	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
	退色巣	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
	小葉像明瞭化	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
	灰白色網状巣	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
	灰白色陥凹巣	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
腎臓	暗赤色巣	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	淡赤色巣	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
	微細赤色点散在	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
	赤色巣	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-

申請者注；剖検所見について統計学的検定を実施した。有意差検定は Fisher の直接確率検定を用いた (△；P<0.05)。

報告書では「小葉構造明瞭化」という所見名が記載されているが、用語を整理、統一して、「小葉像明瞭化」という表記にした。

臓器重量：病理解剖後、下記の臓器について重量(絶対重量)を測定し、病理解剖時の体重に対する比率(相対重量)を算出した。

脳、下垂体、顎下腺、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、肺、心臓、肝臓(胆嚢を含む)、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、前立腺、卵巣、子宮  
 対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目は次表のとおりである。

項目		雄				雌			
		投与量 (mg/kg/日)							
		0.5	1.5	5	50	0.5	1.5	5	50
肝臓	絶対重量				▲176				▲152
	相対重量				▲186				▲171
顎下腺	絶対重量							▽67	
甲状腺	絶対重量							▽53	
	相対重量						▽70	▽64	
精巣	相対重量			▽80					

表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。

有意差検定は、ASSIT法により行った(▽: p<0.05 ▲: p<0.01)。

50mg/kg群の雌雄で肝臓の絶対あるいは相対重量の対照群に対して統計学的に有意な高値を認めた。個体別でも雌1例の絶対重量を除く全例が高値であった。また、50mg/kg群の雌雄各1例で腎臓の絶対あるいは相対重量の高値を認めた。なお、1.5および5mg/kg群の雌の甲状腺、5mg/kg群の精巣ならびに雌の顎下腺の重量で対照群に対して統計学的に有意な差を認めたが、いずれも用量相関性のない変化であった。

病理組織学的検査：病理解剖時に摘出した下記の臓器・組織を10%中性緩衝ホルマリン液(眼球および視神経はダビッドソン液で前固定)に浸漬固定後、常法に従って標本作製し、光学顕微鏡による病理組織学的観察を行った。

さらに、肝臓については屠殺後、1部を速やかに摘出し、常法に従って処理後、電子顕微鏡による観察を行った。

脳、下垂体、顎下腺、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、肺、心臓、肝臓(胆嚢を含む)、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、前立腺、卵巣、子宮、眼球(視神経を含む)、顎下リンパ節、耳下腺、舌、喉頭、気管、大動脈、食道、胃、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、大腸(盲腸、結腸、直腸)、膀胱(尿管を含む)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、腸間膜リンパ節、坐骨神経、大腿部骨格筋、腹部皮膚、乳腺、胸骨(骨髄を含む)、大腿骨骨髄、精巣上体、膣、その他肉眼的に異常を認めた部位

主要臓器に認められた所見を表1に示す。

5mg/kg群の雌全例および50mg/kg群の全例で軽微あるいは軽度な肝細胞肥大を認めた。これは電子顕微鏡による観察で認められた滑面小胞体の増生および拡張と関連

した変化であると考えられた。そのほか肝臓では、5mg/kg群の雌1例および50mg/kg群の雌雄各3例で軽微から中等度な線維化を、5mg/kg群の雄1例、雌2例および50mg/kg群の雄2例、雌3例で軽微から中等度の風船様細胞を、5mg/kg群の雌1例および50mg/kg群の雌雄各3例では、軽微から中等度な水腫様変性を認めた。また、5mg/kg群の雄1例、雌2例で軽微な、50mg/kg群の雌雄各3例で軽微から中等度の肝細胞巣状壊死を認めた。さらに、5および50mg/kg群の各雌1例で軽微な胆管増生を認めた。腎臓では50mg/kg群の雌1例で軽微な間質細胞浸潤を認めたが、ビーグル犬では自然発生することも知られており、本検体投与との関連性は明らかでなかった。また、同群の雄1例で肉眼的な赤色巣に対応すると考えられる軽微な間質性出血を認めたが、皮質の一部に発生した新鮮な出血であり、本検体投与に関連したものとは考えられなかった。

このほか各臓器で種々の変化を認めたが、肉眼的異常部位を含めて、通常飼育下のビーグル犬で認められるか、時として認められるが、発生頻度およびその程度ともに用量相関性はなく、偶発的と考えられるものであった。

以上のごとく、フラメトピル原体をビーグル犬に1年間経口投与した結果、5mg/kg以上の群で血清酵素活性（ALP、 $\gamma$ -GTP、ALTなど）、BSP停滞率試験など肝機能に関する検査値の変化を、また、病理学的に肝臓重量の高値、肝臓の大型化、肝細胞の肥大、水腫様変性、巣状壊死など主に肝臓に対する影響を認めた。そのほか、50mg/kg群の腎臓では重量の高値や間質細胞浸潤を認めた。1.5mg/kg以下の群ではフラメトピル原体投与に起因すると考えられる変化を認めなかったことから、本試験における最大無作用量は雌雄とも1.5mg/kg/日であると考えられた。

---

申請者注：

報告書中には無毒性量について記載していないが、5mg/kg/日投与群で認められた所見については、いずれも毒性変化と考えられることから、無毒性量は1.5mg/kg/日と判断した。

表1 病理組織学的所見<sup>a</sup>

臓器	性 投与量 (mg/kg/日) 所見 検索動物数	雄					雌				
		0	0.5	1.5	5	50	0	0.5	1.5	5	50
		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓	褐色色素沈着	2	2	2	2	2	4	3	2	2	1
	肝細胞肥大	0	0	0	0	△4	0	0	0	△4	△4
	肝細胞巢状壊死	1	0	0	1	3	0	0	0	2	3
	肝細胞単細胞壊死	3	3	2	3	3	4	3	4	3	2
	血腫 <sup>b</sup>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	線維化	0	0	0	0	3	0	0	0	1	3
	水腫様変性	0	0	0	0	3	0	0	0	1	3
	風船様細胞	0	0	0	1	2	0	0	0	2	3
	胆管増生	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
腎臓	間質性出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	間質細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	間質線維化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	好塩基性尿細管	1	1	1	1	2	1	0	0	0	0
	変性糸球体	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳頭部石灰沈着	3	4	3	4	4	4	4	4	4	4
	尿細管拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	尿細管上皮細胞空胞化	1	1	1	2	2	3	2	2	1	1
	尿細管内硝子様円柱	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	尿細管内赤血球円柱	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮質嚢胞	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0
肺	間質出血	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1
	間質性肺炎	1	0	1	1	2	1	0	0	0	1
	間質単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	2	3	2	0	0
	細気管支上皮過形成	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	泡沫細胞浸潤	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	無気肺	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脾臓	Gamna-Gandy 様結節	1	1	3	0	2	1	0	0	1	2
	褐色色素沈着	2	2	3	3	3	2	3	4	3	2
	限局性うっ血	4	2	2	4	1	3	3	2	2	3
脳	囲管性単核細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	石灰沈着	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0
下垂体	嚢胞	2	0	1	1	1	2	1	1	1	1
甲状腺	限局性単核細胞浸潤	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	周囲結合組織出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	慢性リンパ性甲状腺炎	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0

a : 表中の数字は所見を有する動物数を示す。

b : 非定量的変化

臓器	性 投与量 (mg/kg/日) 所見 検索動物数	雄					雌				
		0	0.5	1.5	5	50	0	0.5	1.5	5	50
		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
上皮小体	嚢胞	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1
顎下リンパ節	褐色色素沈着	2	1	2	2	3	2	1	1	2	2
	小肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸腺	新鮮出血	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0
	嚢胞	3	0	2	2	3	3	1	1	1	2
	皮質退縮	2	0	1	0	1	1	0	1	0	2
腸間膜 リンパ節	洞内血液吸収	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	小肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄	囲管性単核細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳下腺	限局性単核細胞浸潤	1	1	2	0	1	2	0	0	2	1
顎下腺	限局性単核細胞浸潤	1	2	1	0	0	1	0	1	1	1
脾臓	限局性単核細胞浸潤	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	好塩基性細胞巢	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	好酸性細胞巢	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1
大腸	リンパ濾胞増生	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃	胃底腺部腺腔拡張	1	0	0	0	1	0	1	0	1	1
	幽門腺部腺腔拡張	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	粘膜固有層出血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
乳腺	過形成	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
精巣	精細管変性	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	間質単核細胞浸潤	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	多核巨細胞形成	2	1	0	0	1	—	—	—	—	—
前立腺	限局性単核細胞浸潤	1	1	1	1	0	—	—	—	—	—
	腺腔拡張	0	1	0	1	0	—	—	—	—	—
卵巣	黄体腫 <sup>b</sup>	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
	黄体嚢胞	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	大型黄体	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
子宮	子宮腺増生	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
	内膜出血	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	内膜肥厚	—	—	—	—	—	0	0	1	1	0

a: 表中の数字は所見を有する動物数を示す。—: 対象臓器なし。

b: 非定量的変化

申請者注: 病理組織学的所見については統計学的検定を行った。有意差検定については程度のない所見は Fisher 直接確率検定、程度のある所見は Mann-Whitney 検定を用いて行った。(△: P<0.05)

報告書中では「肝細胞腫大」という所見名が記載されているが、用語を整理、統一して、「肝細胞肥大」という表記にした。

(2) フラメトピル原体のラットにおける慢性毒性および発癌性試験

(資料7-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1994年 (GLP 対応)

検 体：フラメトピル原体

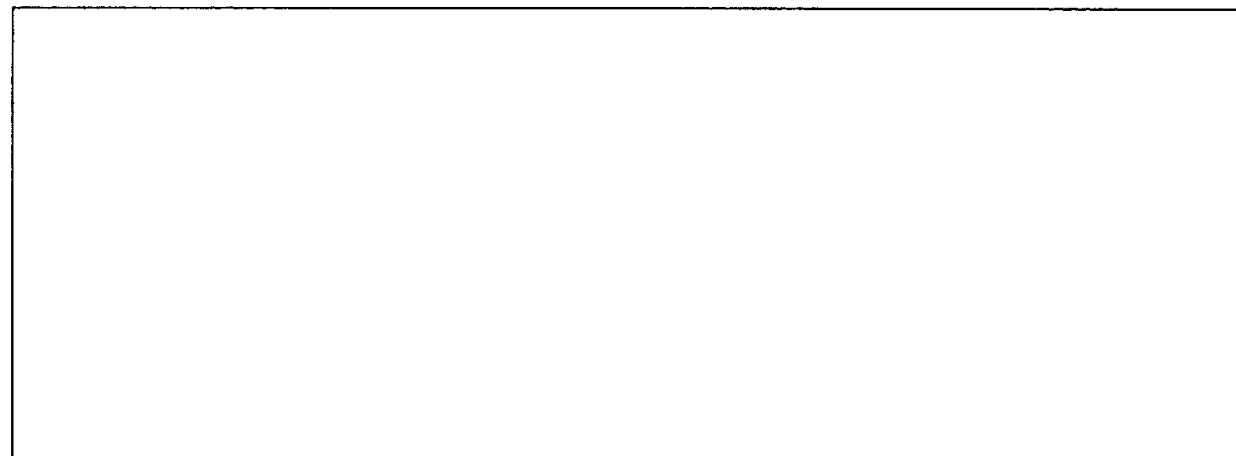
試験動物：SDラット (開始時6週齢、体重；雄155~208g、雌；128~170g)

I群主群雌雄各50匹、衛星群雌雄各14匹

衛星群については52週間投与後に屠殺した。

試験期間：104週間 (投与開始；1991年11月18日、最終屠殺；1993年11月19日)

投与方法：検体を雄に0、20、2000および4000ppm、雌に0、20、1000および2000ppmの濃度で基礎飼料に混入し、104週間にわたって自由に摂取させた。



試験項目および試験結果：

一般症状および死亡率；投与期間を通じて、全動物について一般症状および死亡の有無を1日1回以上観察した。また、1週間に1回の頻度で触診を実施した。

主群、衛星群ともに、検体投与に起因すると思われる症状の発現は認められなかった。

下表に104週目の主群における生存率 (%) を示す。

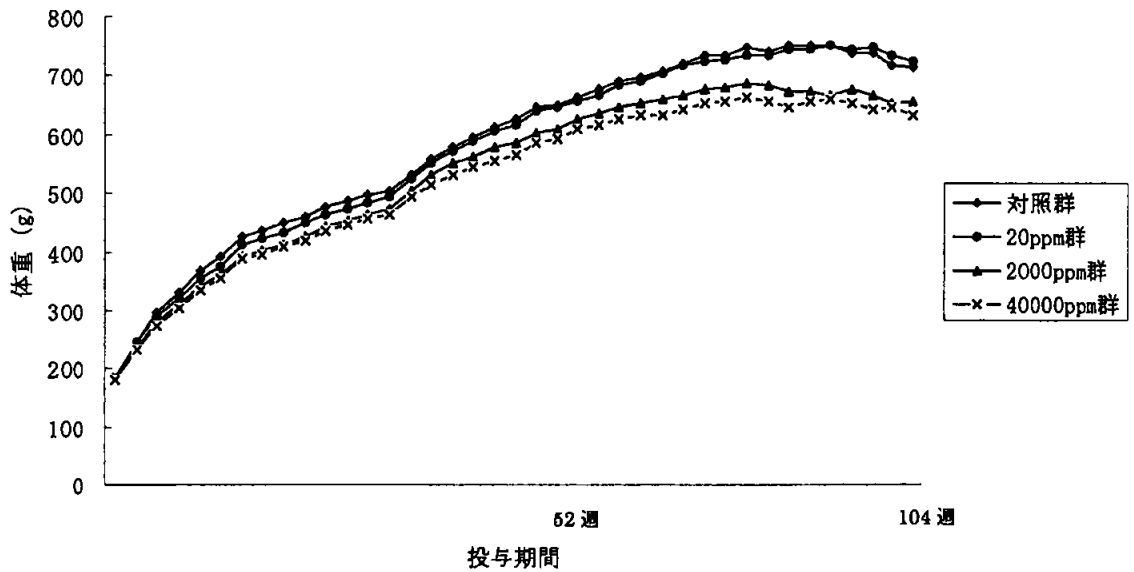
投与量 (ppm)	雄				雌			
	0	20	2000	4000	0	20	1000	2000
生存率 (%)	24/50 (48)	35/50 (70)	32/50 (64)	28/50 (56)	33/50 (66)	31/50 (62)	34/50 (68)	35/50 (70)

投与群と対照群間で明らかな用量相関性をもった差は認められなかった。

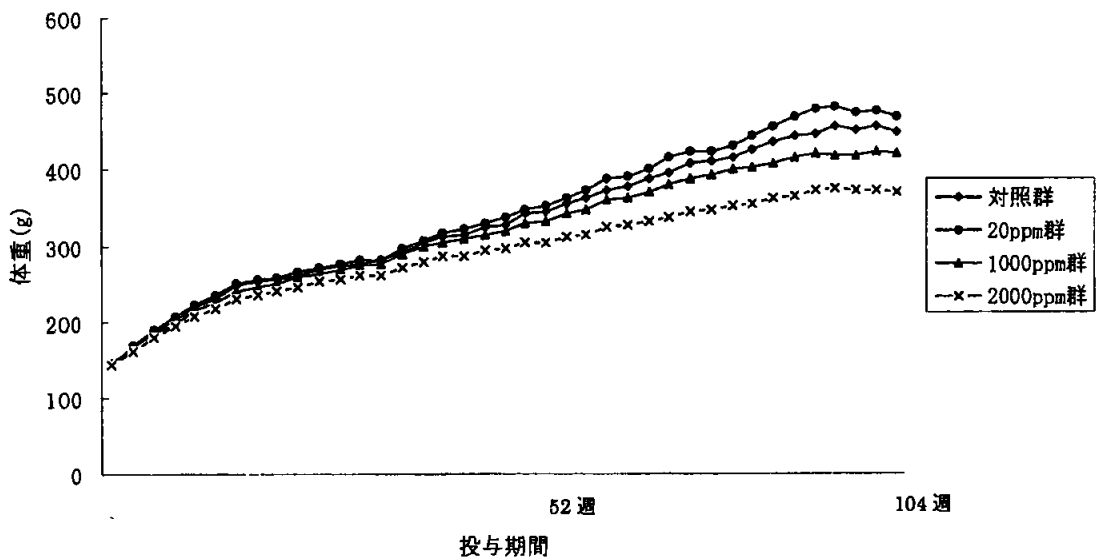


体重変化；衛星群では、投与期間を通じて4週間に1回以上、主群では、投与13週まで週1回、その後4週間に1回以上の頻度で全動物の体重を測定した。また、解剖前には全解剖対象動物の体重を測定した。  
主群と衛星群の体重変化は、次の図のとおりであった。

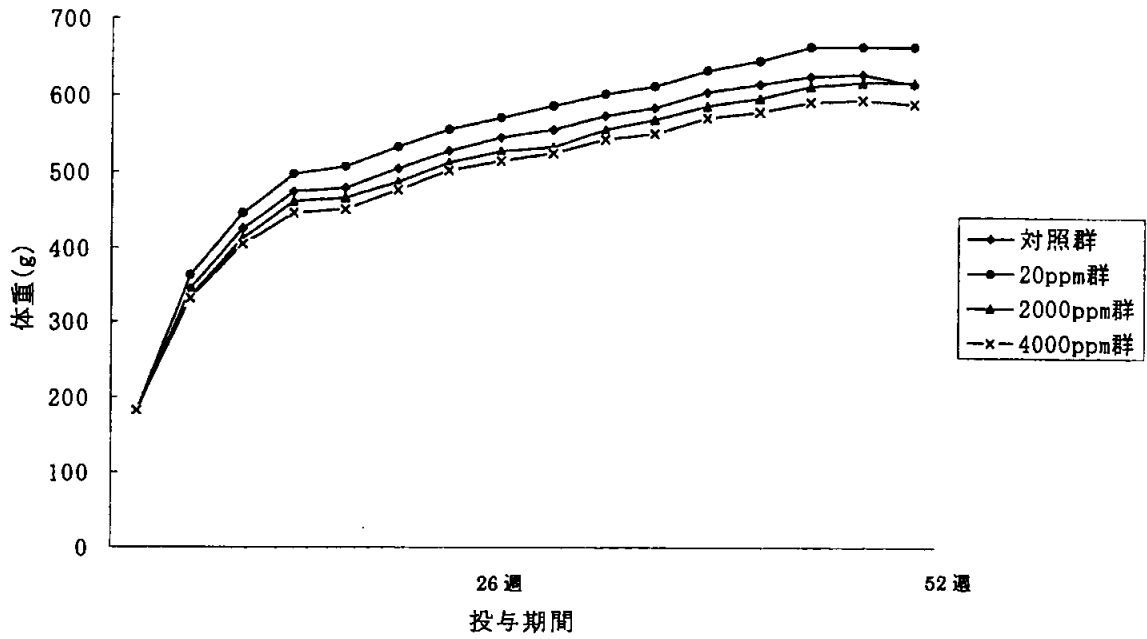
体重変化（主群：雄）



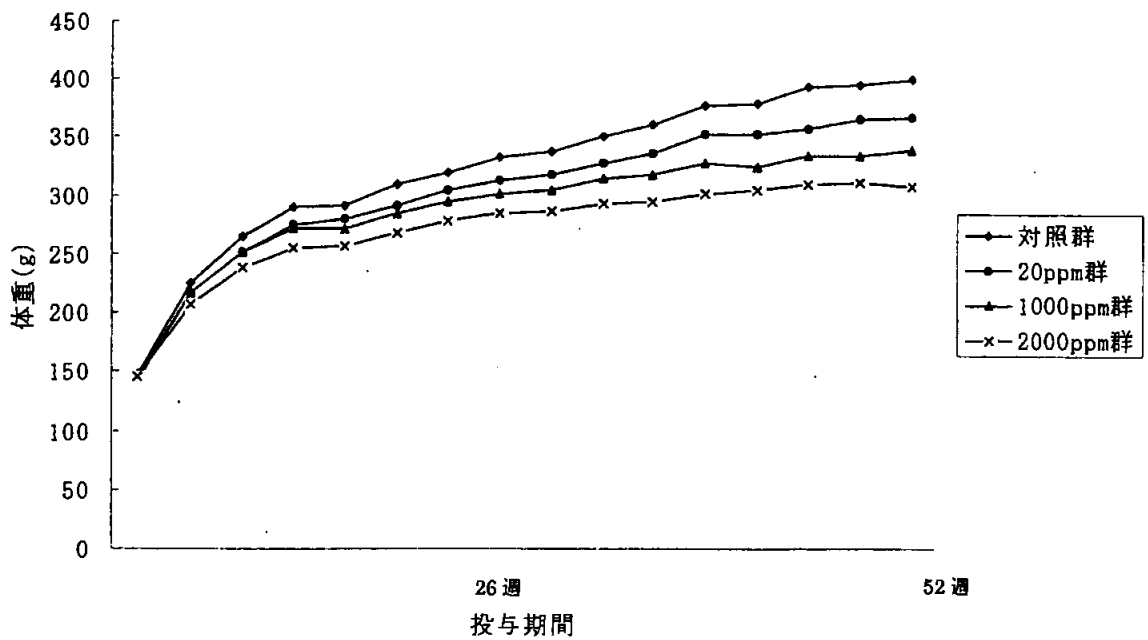
体重変化（主群：雌）



体重変化 (衛星群：雄)



体重変化 (衛星群：雌)



体重増加量(主群)について、対照群と比べて統計学的に有意差を認められた時期は次表のとおりであった。

測定 時期 (日)	雄			雌		
	20ppm	2000ppm	4000ppm	20ppm	1000ppm	2000ppm
87		▼90	▼87			▼87
172		▽93	▼89		▽94	▼84
255		▼91	▼87			▼83
362		▼92	▼88		▽92	▼77
457		▼90	▼86			▼77
556		▼90	▼85		▽91	▼75
640		▼85	▼84		▽91	▼75
726		▽90	▼85		▽90	▼74

表中の数値は対照群を 100 とした時の比率 (%) を表す。

有意差の検定は LSD 法を用いて行った (△、▽ ; p<0.05、▲、▼ ; p<0.01)。

主群の投与終了時の平均体重は対照群に対して雄の 2000 および 4000ppm 群でそれぞれ 8 および 12%の低値を示し、累積平均体重増加量では 10 および 15%の低値を示した。また、雌の 1000 および 2000ppm 群の平均体重は対照群に対して 6 および 18%の低値を示し、累積平均体重増加量では 10 および 26%の低値を示した。

衛星群の雄では、検体投与による影響は認められなかったが、雌の投与終了時の平均体重は対照群に対して 1000 および 2000ppm 群でそれぞれ 15 および 23%の低値を示し、累積平均体重増加量では 24 および 36%の低値を示した。

その他の統計学的に有意な変化は、用量相関性のない変化または、衛星群と主群を同一群にまとめた統計処理では有意な差が認められない変化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

**摂餌量** ; 衛星群では、投与期間を通じて 4 週間に 1 回以上、主群では、投与 13 週まで週 1 回、その後 4 週間に 1 回以上の頻度で全動物について体重測定日を含む連続約 7 日間の摂餌量をケージ単位で測定した。また、1 日 1 匹当たりの摂餌量、摂餌効率および平均被験物質摂取量を算出した。

摂取量(主群)について、対照群と比べて統計学的に有意差を認められた時期は次表のとおりであった。

測定 時期 (日)	雄			雌		
	20ppm	2000ppm	4000ppm	20ppm	1000ppm	2000ppm
8		▼95	▼86	100*		▼93
15		▼95	▼91			▽93
22		▼96	▼91			▼93
29	▼96	▼91	▼91			▼94
36	▽96	▼91	▼91		▼94	▼94
44		▼95	▼95			▼94
50		▽95	▼95			100
57		▽95	▼95			▼93
64		▼95	▼95			▼93
71				100*		▽93
78		▽95	▼91			▼93
85		▽95	▼91			
92						▼93
99						▼93
127						▼93
155						▼93
176		▽95	95			▼93
204		▽95	95			▼93
232						▼93
261						▼93
288						▼93
316						▼93
344						▼93
365						▼93
393				△107		
407						▼93
435		▼95	▼95			▼93
463				△107		▼93
491		▼95	▼95			▽93
519		▼91	▼95			▽93
533		▼95	▼95		▽94	▼82
562					▼88	▼82
589					▽88	▼88
617		▼91	▼91			▼94
646						▽88
673						
695						▼88
715						

表中の数値は対照群を100とした時の比率(%)を表す。

有意差の検定はLSD法を用いて行った(△、▽; p<0.05、▲、▼; p<0.01)。

\*: 統計解析の結果、有意差は認められた(p<0.05)が、四捨五入して整数値として表示した平均値は対照群と同じ値であった。

主群では、雄の 2000ppm 以上、雌の 1000ppm 以上の群で減少が認められ、投与 13 週までの摂餌効率では投与初期に雄の 2000ppm 以上と雌の 1000ppm 以上の群に有意な減少が散見された。

衛星群では、雄の 4000ppm 群、雌の 1000ppm 以上の群で減少が認められたが、投与 13 週までの摂餌効率では差は認められなかった。

その他の統計学的に有意な変化は、用量相関性のない変化、連続性のない変化または衛星群と主群を同一群にまとめた統計処理では有意な差が認められない変化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

検体摂取量；主群の投与期間中の一日当りの平均検体摂取量は次の通りであった。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	20	2000	4000	20	1000	2000
検体摂取量 (mg/kg/日)	0.7	73.0	149.1	0.9	45.9	93.5

摂水量・尿検査；投与 27、51 (雄)、52 (雌)、78 および 103 週目に雌雄各群 10 匹について個別に代謝ケージに収容し、絶食給水条件下で約 4 時間尿を採取し、以下の項目について検査を実施し、その間の摂水量を測定した。

pH、ブドウ糖、タンパク、潜血、ケトン体、ビリルビン、  
ウロビリノーゲン、尿量、比重、沈渣

また、約 20 時間尿を採取し、以下の項目について検査を実施した。

外観、尿量

対照群と比べて統計学的に有意差を認めた項目を以下の表にまとめた。

検査項目	検査時期 (週)	雄			雌		
		20ppm	2000ppm	4000ppm	20ppm	1000ppm	2000ppm
摂水量	26		▽ 67	▽ 67			
尿量	52				▽ 67		▼ 58
	104						▽ 65
扁平上皮細胞数	52						△ <sup>a)</sup>
円柱細胞数	52		△ <sup>a)</sup>				
潜血	78		▽ <sup>a)</sup>	▼ <sup>a)</sup>			

表中の数値は対照群を 100 とした時の比率 (%) を表す。

定量値の有意差検定は LSD 法を、定性値の有意差検定は Scheffe type の順位和検定を用いて行った (△、▽ ; p<0.05、▼ ; p<0.01)。

a) ; 定性値

尿量の減少が雌の 2000ppm 群で投与 52 および 104 週終了時に認められた。

投与 52 週終了時の雌の 20ppm 群での尿量の減少および雄の 2000ppm 群での円柱細胞の増加は用量相関性のない変化であった。投与 78 週終了時の雄の 2000ppm 以上の群での潜血陰性例の増加は毒性学的に意義のない変化と考えられた。その他の変化は投与期間を通じて連続性がなく偶発的な変化であった。

眼科的検査；投与 52 および 104 週目に雄の対照および 4000ppm 群ならびに雌の対照群を含む全群の全生存例について眼科的検査を行なった。

検体投与に起因する変化は認められなかった。

血液学的検査；投与 26 および 79 週時に、エーテル麻醉下で雌雄各群 10 例について眼窩静脈叢より、投与 52 および 104 週時の計画屠殺日に、雌雄各 10 例について腹大動脈よりそれぞれ採血し、以下の項目について測定を実施した。また、切迫屠殺動物についても同様に処理し、測定した。

赤血球数、血色素量、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)、網赤血球数および比率、白血球数、血小板数、

白血球分類 (好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数)

対照群と比べて統計学的に有意差を認めた項目を表にまとめた。

検査項目	検査時期 (週)	雄			雌		
		20ppm	2000ppm	4000ppm	20ppm	1000ppm	2000ppm
赤血球数	78				▼ 92	▽ 93	
血色素量	78				▼ 93	▼ 91	
ヘマトクリット値	78				▼ 91	▼ 91	
MCHC	78				△102		
血小板数	78			▼ 82			
好酸球数	26		▽ 67	▼ 53			
	52	△138					
	78			▼ 56			

表中の数値は対照群を 100 とした時の比率 (%) を表す。

有意差の検定は LSD 法を用いて行った (△、▽ ; p<0.05、▲、▼ ; p<0.01)。

好酸球数の減少が雄の 2000ppm 以上の群で投与 26 週終了時に、雄の 4000ppm 群で投与 78 週終了時に認められた。しかし、軽微な変化であり、104 週終了時には変化が認められなかったことから、毒性学的には意義の低い変化と考えられた。

その他の変化は用量相関性のない変化または投与期間を通じて連続性がない偶発的な変化であった。瀕死状態で切迫屠殺された動物より得られた個別別データについては、検体投与による影響はなかった。

血液生化学的検査：

上記の血液学的検査における同一の検査期間、動物を対象として、その血漿を用いて以下の項目について測定した。

総蛋白、蛋白分画、A/G比、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、  
リン脂質、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、AST、ALT、  
ALP、 $\gamma$ -GTP、LDH、CPK、コリンエステラーゼ、  
ロイシンアミノペプチダーゼ、ナトリウム、カリウム、クロール、  
カルシウム、無機リン

対照群に比べて統計学的に有意差を認めた項目を次頁の表にまとめた。

検査項目	検査時期 (週)	雄			雌		
		20ppm	2000ppm	4000ppm	20ppm	1000ppm	2000ppm
総蛋白	26			△104			
	52	▲107	△105	▲110	▲110	▲114	▲116
	78			▲109			
アルブミン	52			▲110		▲117	▲119
	78			▲113			
α <sub>1</sub> -グロブリン	52				▲133	△133	▲133
α <sub>2</sub> -グロブリン	26				△133	▲133	▲167
	78			▲125			
β-グロブリン	104			▲118			
トリグリセライド	78				△168		
リン脂質	26			▲136			▲129
	52			▲141		▲150	▲156
	78			▲137			▲129
総ビリルビン	26			▲114			
総コレステロール	26		△119	▲147		△122	▲163
	52			▲149		▲161	▲180
	78			▲148		▲130	▲146
	104						△121
尿素窒素	52				▲121	△114	
クレアチニン	52				▲114	▲114	△114
	78		△117	▲117			
AST	26						▼ 67
	78		▼ 65				
ALT	26					▼ 64	▼ 57
	52					▽ 70	▽ 63
	78		▼ 53	▽ 61			
ALP	26						▽ 72
	78		▽ 82	▼ 74			
γ-GTP	26			▲200			▲200
	52		△133	▲133			
	78			▲200			▲200
	104			▲250			
ナトリウム	26		△101	△101			
	52				△101	△101	▲102
カリウム	104		▲117				
クロール	52	▲104	▲103	▲102	▲104	▲103	▲104
カルシウム	26				▼ 97	▽ 97	
無機リン	52	△115	▲115				

表中の数値は対照群を100とした時の比率(%)を表す。

有意差の検定はLSD法を用いて行った(△、▽; p<0.05、▲、▼; p<0.01)。



総蛋白、アルブミン、リン脂質、総コレステロールおよび $\gamma$ -GTP活性値の増加は検体投与によって肝臓の薬物代謝酵素が誘導されたために起きた変化と推察された。この他に、雌の1000ppm以上の群で投与26および52週終了時にALT活性値の減少が認められたが、投与78および104週終了時には変化は認められなかったことから毒性学的意義は低いと考えられた。

雄の20および2000ppm群で投与52週終了時に総蛋白の増加が認められたが、この時点では明確な用量相関性がなく、他の検査時期においても変化が認められなかったことから、偶発的な変化と考えられた。また、雌の20ppm以上の群での総蛋白の増加、1000ppm以上の群でのアルブミンの増加を含むその他の変化は用量相関性のない変化または投与期間を通じて連続性がない偶発的な変化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

**臓器重量：**剖検時に摘出した、衛星群と主群の雌雄各群10匹について、以下の臓器、組織について重量測定した。なお、解剖日の体重に基づき相対重量（体重比臓器重量）を算出した。

心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎\*、前立腺、精巣、  
卵巣\*、脳、下垂体\*、甲状腺および上皮小体\*

\* ; 固定後測定

対照群に比べて統計学的に有意差を認めた項目を以下の表にまとめた。

項目	検査時期(週)	雄			雌		
		20	2000	4000	20	1000	2000
脳	相対	52	▼ 89			△115	▲122
	相対	104					▲118
心臓	相対	52				▲121	▲129
	相対	104				△113	▲120
肝臓	絶対	52		▲118			
	相対			▲120		▲124	▲136
	相対	104	▲126	▲123		△116	▲122
腎臓	相対	52				▲117	▲124
精巣	相対	104			△121	—	—
副腎	絶対	52	△116				
	相対					▲129	▲129

表中の数値は対照群を100とした時の比率(%)を表す。

有意差の検定はLSD法を用いて行った(△; p<0.05、▲、▼; p<0.01)。

検体投与の影響として、雄の2000ppm以上、雌の1000ppm以上の群で肝臓重量の増加が認められた。

投与52週終了時の雌の1000ppm以上の群での心臓、腎臓および副腎、投与104週終

了時の雄の 4000ppm 群の精巣ならびに雌の 1000ppm 以上の群の心臓の相対重量の増加は、剖検あるいは組織学的検査では対応する所見がないことから、毒性学的意義の低い変化と考えられた。

その他の変化は体重増加抑制に起因した変化または用量相関性のない変化であった。

剖 検；全ての計画屠殺動物および途中死亡動物について剖検を行なった。

有意差の認められた所見の発現頻度を以下の表に示す。

所見	検査 時期 (週)	雄				雌			
		0ppm	20ppm	2000ppm	4000ppm	0ppm	20ppm	1000ppm	2000ppm
卵巣 周囲液貯留	104	—	—	—	—	0/33	1/31	3/33	6/35△
四肢 腫瘤	104	5/24	4/35	0/32▽	0/28▽	0/33	0/31	0/33	0/35

有意差の検定は Fisher の直接確率計算法を用いて行なった (△、▽ ; p<0.05)。

その他、衛星群の 4000ppm 群の雄 4 例に肝臓の大型化がみられたが、有意差はみられなかった。卵巣の周囲液貯留の増加は病理組織学的検査で対照群と差がなかったことから、毒性学的意義の低い変化と考えられた。

四肢の腫瘤の減少は、本所見が対照群に多く認められたために起きた偶発的な変化と考えられた。

病理組織学的検査: 衛星群の対照群と最高用量群の雌雄各 10 例ならびに主群の対照群と最高用量群全例について、以下に示した全臓器および組織の病理標本を作製し、光学顕微鏡的検査を実施した。なお、肺、肝臓および腎臓については全群の全例について観察し、また、肉眼的異常病変部位についても観察した。

肉眼的異常病変部位、皮膚、脳、下垂体、甲状腺 (上皮小体を含む)、胸腺、肺 (気管を含む)、心臓、大腿骨、胸骨、顎下腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、卵巣、子宮、膺、乳腺 (雌)、筋肉、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節 (顎下リンパ、腸間膜リンパ)、坐骨神経、脊髄 (頸髄、胸髄、腰髄)、眼球、ハーダー腺、大動脈

また、衛星群の対照群と最高用量群の雌雄各 10 例について、投与 104 週時の肝発癌性を予測する目的で変異肝細胞巢の指標となる肝臓のグルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST-P) 胎盤型陽性細胞巢の定量的検索を行なった。さらに、衛星群の対照群および最高用量群の雌雄各 3 例について、肝臓の電子顕微鏡的観察を行なった。

## [非腫瘍性病変]

有意差の認められた非腫瘍性病変を表 1-1、1-2 に示す。

投与 52 週終了時には、雄の 4000ppm 群で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大の増加が認められた。雌の 2000ppm 群でも 2 例に肝臓の小葉中心性肝細胞肥大がみられたが、有意差は認められなかった。雌雄ともに、G S T-P 陽性細胞巢（変異肝細胞巢）の単位面積あたりの個数および面積についての群間における差はみられず、検体投与による影響は認められなかった。雄の 4000ppm 群の 3 例中 2 例および雌の 2000ppm 群の 3 例中 2 例に滑面小胞体の増生が認められた。

投与 104 週終了時には、雄の 2000ppm 以上および雌の 1000ppm 以上の群で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が認められ、雄の 4000ppm 群で肺の泡沫細胞浸潤の増加が、雌の 1000ppm 以上の群で腎臓の腎盂石灰沈着の増加がそれぞれ認められた。

途中死亡および切迫屠殺例では、雄の 2000ppm 以上および雌の 2000ppm 群で肺の泡沫細胞浸潤の増加が、雄の 4000ppm 群で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大の増加が、雌の 1000ppm 以上の群で腎臓の腎盂石灰沈着の増加が、雌の 2000ppm 群で肝臓の肝細胞広範性壊死がそれぞれ認められた。

全動物（計画屠殺および途中死亡・切迫屠殺例）では、雄の 2000ppm 以上および雌の 1000ppm 以上の群で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が、雄の 2000ppm 以上および雌の 2000ppm 群で肺の泡沫細胞浸潤の増加が、雄の 4000ppm 群および雌の 1000ppm 以上の群で腎盂石灰沈着の増加が、雄の 4000ppm 群で腎臓の乳頭部石灰沈着の増加がそれぞれ認められた。

この他、104 週終了時の雌の 2000ppm 群での脾臓の髄外造血亢進の減少および途中死亡・切迫屠殺例の雄の 4000ppm 群での肝臓の限局性うっ血の減少は、これらの変化が対照群に多く認められたために起きた偶発的な変化と考えられた。

## [腫瘍性病変]

観察された腫瘍性病変を表 2-1～2-3 に示す。

検体投与による影響は認められなかった。また、雌雄ともに、良性および悪性腫瘍数、総腫瘍数、担腫瘍動物数、単数および複数腫瘍発現動物数に関して、群間に差はみられず、腫瘍の発生頻度に検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、フラメトピル原体をラットに 104 週間摂食投与することによって、雄の 2000ppm 以上の群および雌の 1000ppm 以上の群で摂餌量の減少、体重増加抑制および肝細胞の肥大がみられ、雌の 2000ppm 群の途中死亡および切迫屠殺例では肝細胞の壊死性変化も認められた。また、肝機能の変化に関連すると思われる血漿中の蛋白および脂質系に変動がみられ、主に肝臓への影響が認められた。しかしながら、最低用量である 20ppm 群では、明らかな毒性学的変化が認められなかったことから、本試験における最大無作用量は 20ppm（雄：0.7mg/kg/day、雌：0.9mg/kg/day）と考えられた。また、本試験の結果より、検体投与に起因した腫瘍性病変の発生ならびに自然発生腫瘍の増加は認められず、発癌性はないものと考えられた。

申請者注：報告書では、所見として肝細胞腫大という用語を使用しているが、肝細胞肥大と同義であるため、本抄録では、肝細胞肥大という用語を使用した。  
また、報告書に記載されている肝細胞小増殖巣という所見は、より一般的には変異肝細胞巣と呼ばれているため、本抄録では変異肝細胞巣と記載した。

報告書中には無毒性量について記載していないが、雄の 2000ppm 群及び雌の 1000ppm 群で認められた所見については、いずれも毒性変化と考えられることから、無毒性量は雌雄共に 20ppm (雄：0.7mg/kg/day、雌：0.9mg/kg/day) と判断した。

表1-1 非腫瘍性病変<sup>a)</sup>

(雄)

臓器・所見(程度)	衛星群												主群											
	投与52週終了時屠殺						途中死亡・切迫殺						最終屠殺						計					
	0	20	2000	4000	0	20	2000	4000	0	20	2000	4000	0	20	2000	4000	0	20	2000	4000				
副腎: (検査動物数)	10	0	0	10	26	15	18	22	24	4	4	28	50	19	20	4000								
(1) 皮質囊胞状変性	0	0	0	0	4	4	6	5	11	0	0	1	15	4	7	15								
(2)	0	0	0	0	4	2	1	4	5	0	0	0	9	2	1	9								
(3)	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	1	1	3	1	1	3								
(4)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0								
皮質細胞空胞化	0	0	0	0	9	4	8	6	12	2	1	16	21	6	9	22								
(1)	0	0	0	0	2	1	1	2	4	0	0	2	6	1	1	4								
(2)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1								
(3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0								
褐色細胞過形成	0	0	0	0	3	1	0	0	2	0	0	1	5	1	0	1								
耳介: (検査動物数)	3	0	1	1	6	1	1	1	1	1	1	3	7	3	1	4								
軟骨変性症	2	0	1	1	6	1	1	1	0	2	0	3	6	3	1	4								
脳: (検査動物数)	10	0	0	10	26	15	18	21	24	6	6	28	50	21	21	49								
下垂体大型化による圧排	0	0	0	0	11	6	11	11	4	6	6	3	15	12	14	17								
(1) 石灰化	0	0	0	0	1	1	0	2	2	0	0	0	3	1	0	5								
(2)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1								
精巣上体: (検査動物数)	10	0	0	10	26	15	18	22	24	3	2	28	50	18	20	50								
慢性炎症	0	0	0	0	0	1	1	2	7	0	0	4	7	1	1	6								

程度: 1=軽微, 2=軽度, 3=中等度, 4=重度

a): 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。

b): 投与量, ppm

有意差の検定については、程度の異なる所見はFisher直接確率法検定、程度のある所見はMann-WhitneyのU検定を用いて行ったが、有意差は認められなかった。

(つづく)

表1-1 非腫瘍性病変<sup>b)</sup> (つづき)

(雄)

臓器・所見 (程度)	衛星群										主群										
	投与52週終了時屠殺					途中死亡・切迫殺					最終屠殺					合計					
	b)0	20	10	2000	4000	0	20	2000	4000	0	20	2000	4000	0	20	2000	4000	0	20	2000	4000
腎臓: (検査動物数)	10	10	10	10	10	26	15	18	22	24	24	35	28	50	50	50	50	50	50	50	50
好塩基性尿管	(1)	0	1	2	2	3	0	0	0	3	1	0	1	6	1	0	1	0	0	0	1
慢性腎症	(1)	2	1	1	2	3	2	7	6	7	9	11	8	10	11	18	14	14	14	14	14
(2)	0	0	0	0	0	6	1	2	4	8	14	10	10	14	15	12	14	14	14	14	14
(3)	0	0	0	0	0	1	4	1	5	4	4	4	3	5	8	5	8	8	8	8	8
(4)	0	0	0	0	0	2	1	4	0	2	1	0	1	4	2	4	1	4	4	4	1
皮質嚢胞	(1)	0	0	1	0	3	1	3	2	4	8	4	4	7	9	7	6	7	7	7	6
線維性癒痕	(1)	0	0	0	0	3	0	1	2	3	1	6	0	6	1	7	2	7	7	7	2
(2)	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	1	2	3	1	1	4	3	4	4	3	3
(3)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
(4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
乳頭部石灰沈着	(1)	1	0	1	3	0	0	0	3	0	0	0	2	0	0	0	5	0	0	0	△ 5
腎盂石灰沈着	(1)	0	0	2	2	6	2	7	10	8	10	9	12	14	12	16	△22	16	16	16	△22
(2)	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	1	0	2	1	1	0	[ 4	0	0	0	0
腎盂腎炎	(1)	0	0	0	0	2	0	0	0	2	1	0	2	4	1	0	2	4	1	0	2
(2)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0
移行上皮過形成	(1)	0	0	0	1	3	2	0	2	6	5	3	7	9	7	3	9	9	7	3	9
(2)	0	0	0	0	1	3	2	0	2	6	5	3	7	9	7	3	9	9	7	3	9

程度：1＝軽微、2＝軽度、3＝中等度、4＝重度  
 a)：表中の数字は病変をもつ動物数を示す。  
 b)：投与量、ppm  
 有意差の検定については、程度のない所見はFisher 直接確率法検定、程度のある所見はMann-Whitney のU検定を用いて行った。  
 △：p<0.05

(つづく)

表1-1 非腫瘍性病変<sup>a)</sup> (つづき)

(雄)

臓器・所見 (程度)	衛星群												主群											
	投与52週終了時屠殺						途中死亡・切迫殺						最終屠殺						合計					
	b)0	20	10	10	2000	4000	0	20	2000	4000	0	20	2000	4000	0	20	2000	4000	0	20	2000	4000		
肝臓:																								
(検査動物数)	10	10	10	10	10	10	26	15	18	22	24	35	28	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
胆管過形成	2	1	3	1	3	1	3	3	2	6	7	7	5	10	7	10	5	10	10	7	11	11	11	
限局性うつ血	(1)	0	0	0	0	0	7	2	2	▼	8	13	9	10	15	15	10	15	11	10	10	10	10	
(2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
嚢胞状変性	0	0	0	0	0	0	1	1	2	4	5	4	3	6	5	6	3	6	5	5	5	7	7	
変異肝細胞巢	1	3	3	2	3	2	9	3	6	12	23	29	22	26	32	28	26	32	28	28	38	38	38	
小葉中心性肝細胞肥大	(1)	0	0	3	3	△	0	0	1	△	0	0	△	9	0	0	△	9	0	0	△	5	△	
(2)	0	0	0	0	0	△	0	0	0	0	0	0	1	6	0	1	6	0	0	1	1	6	6	
(3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
肝細胞限局性壊死	(1)	2	1	0	0	0	2	2	1	4	0	1	4	3	2	3	3	2	3	5	7	7	7	
(2)	1	1	0	0	0	0	2	1	1	1	2	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	
(3)	1	0	0	0	0	0	2	1	0	1	4	1	0	0	2	6	0	6	2	0	0	1	1	
びまん性肝細胞空胞化	(1)	1	1	2	2	0	6	1	1	4	5	5	8	11	6	9	8	11	6	9	12	12	12	
(2)	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	
(3)	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1	2	2	0	3	2	2	1	3	2	2	2	2	2	
(4)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	
限局性肝細胞空胞化	(1)	5	2	3	3	3	7	3	3	9	15	17	19	14	22	22	14	22	20	22	23	23	23	
肝紫斑症	1	0	0	0	0	0	2	1	3	2	4	0	4	7	6	7	7	6	1	7	9	9	9	
(検査動物数)	10	10	10	10	10	10	26	15	18	22	24	35	28	50	50	50	28	50	50	50	50	50	50	
泡沫細胞浸潤	(1)	6	3	3	3	3	5	4	▲	9	6	12	12	△	13	16	△	13	16	△	25	△	25	
(2)	0	0	0	2	1	1	1	1	4	6	4	4	3	5	5	5	8	5	7	7	14	14	14	
(3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

程度：1=軽微、2=軽度、3=中等度、4=重度

a)：表中の数字は病変をもつ動物数を示す。

b)：投与量、ppm

有意差の検定については、程度のない所見はFisher直接確率法検定、程度のある所見はMann-WhitneyのU検定を用いて行った。

△、▽；p<0.05、▲▼；p<0.01

(つづく)

表1-1 非腫瘍性病変<sup>a)</sup> (つづき)

(雄)

臓器・所見 (程度)	衛生群						主群								
	投与52週終了時屠殺						最終屠殺								
	b)0	20	2000	4000	途中死亡・切迫殺	途中死亡・切迫殺	20	2000	4000	0	20	2000	4000	合計	
脾臓: (検査動物数) 限局性腺房細胞萎縮 (1) (2)	10	0	0	10	26	18	22	24	2	2	0	28	50	18	50
下垂体: (検査動物数) 過形成	10	0	0	10	23	18	22	24	24	13	15	28	47	33	50
前立腺: (検査動物数) 慢性炎症 (1) (2) (3)	10	0	0	10	26	15	18	22	24	1	1	28	50	19	50
脾臓: (検査動物数) ヘモジデリン色素沈着 (1) (2) (3)	10	0	0	10	26	14	18	22	24	4	4	28	50	22	50
精巣: (検査動物数) 精細管萎縮 (1) (2) (3)	10	0	0	10	26	15	18	22	24	7	4	28	50	22	50
胸腺: (検査動物数) 退縮 (1) (2) (3)	10	0	0	10	24	12	14	18	23	0	0	28	47	14	46
膀胱: (検査動物数) 膀胱内好酸性物質 (1) (2) (3)	10	4	1	10	26	13	16	21	24	1	3	28	50	19	49
	3	4	1	1	1	0	2	2	6	1	3	3	7	1	5

程度: 1=軽微、2=軽度、3=中等度  
 a): 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。  
 b): 投与量、ppm  
 有意差の検定については、程度のない所見はFisher直接確率法検定、程度のある所見はMann-WhitneyのU検定を用いて行ったが、有意差は認められなかった。

(つづく)



表 1-2 非腫瘍性病変<sup>a)</sup>

(雌)

臓器・所見 (程度)	衛生群										主群									
	投与52週終了時屠殺					途中死亡・切迫殺					最終屠殺					計				
	20	1000	2000	0	20	20	1000	2000	0	20	20	1000	2000	0	20	0	20	1000	2000	
副腎: (検査動物数)	10	2	2	10	2000	17	19	17	15	2000	33	7	12	35	2000	50	26	29	50	
皮膚囊胞状変性	4	1	0	5		1	0	2	3		1	0	0	6		2	0	2	9	
(1)																				
(2)	0	1	1	1		6	7	4	3		12	0	1	8		18	7	5	11	
(3)	0	0	1	0		6	10	5	7		18	5	9	20		24	15	14	27	
(4)	0	0	0	0		0	0	2	0		1	0	0	0		1	0	2	0	
皮膚細胞空胞化	0	0	0	0		1	0	0	1		4	0	0	3		5	0	0	4	
脳: (検査動物数)	10	1	1	10		17	19	17	15		33	12	11	35		50	31	28	50	
下垂体大型化による圧排	1	0	1	0		14	17	14	10		15	12	11	10		29	29	25	20	
大腿骨/ 骨髓: (検査動物数)	10	0	0	10		17	19	17	15		33	0	0	35		50	19	17	50	
骨髓細胞密度の増加	0	0	0	0		4	8	4	5		4	0	0	7		8	8	4	12	
四肢: (検査動物数)	0	1	0	0		3	2	0	1		5	0	2	3		8	2	2	4	
毛包減少	0	0	0	0		3	1	0	0		4	0	1	1		7	1	1	1	

程度: 1=軽微、2=軽度、3=中等度、4=重度  
 a): 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。  
 b): 投与量、ppm

有意差の検定については、程度のない所見は Fisher 直接確率法検定、程度のある所見は Mann-Whitney の U 検定を用いて行ったが、有意差は認められなかった。

(つづく)

表1-2 非腫瘍性病変<sup>a)</sup> (つづき)

(雌)

臓器・所見(程度)	衛生群												主群											
	投与52週終了時屠殺						途中死亡・切迫殺						最終屠殺						合計					
	20	1000	2000	0	20	1000	2000	0	20	1000	2000	0	20	1000	2000	0	20	1000	2000					
腎臓:	b)0																							
(検査動物数)	10	10	10	10	10	10	17	19	17	15	15	15	33	31	33	35	50	50	50					
好塩基性尿細管	0	0	0	0	1	0	7	7	1	4	4	4	14	4	6	10	21	11	7					
(1)	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1	1	1	0	1	3	4	1	3	5					
(2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0					
(3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
慢性腎症	0	1	0	0	0	0	2	2	3	1	1	1	9	7	10	8	11	9	13					
(1)	0	0	0	0	0	0	2	2	3	1	1	1	1	2	3	4	3	4	6					
(2)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1					
(3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
乳頭部石灰沈着	2	0	0	0	1	1	2	7	0	1	1	1	3	0	6	4	5	7	6					
(1)	4	4	6	3	3	3	16	13	9	12	12	12	29	22	11	22	45	35	20					
腎盂石灰沈着	1	0	0	0	0	0	0	4	7	3	3	3	2	5	18	12	2	9	25					
(1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2	0	0	1	3					
(2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
(3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
移行上皮過形成	1	0	1	0	0	0	16	17	17	15	15	15	31	29	31	34	47	46	48					
(1)	0	1	0	0	0	0	3	1	1	0	0	0	3	2	3	0	6	3	4					
(2)	0	0	0	0	0	0	2	3	0	2	2	2	0	1	0	0	2	4	0					

程度：1＝軽微、2＝軽度、3＝中等度  
 a)：表中の数字は病変をもつ動物数を示す。  
 b)：投与量、ppm  
 有意差の検定については、程度のない所見はFisher 直接確率法検定、程度のある所見はMann-Whitney のU検定を用いて行った。  
 △；p<0.05、▲；p<0.01

(つづく)

(雌)

表 1-2 非腫瘍性病変<sup>a)</sup> (つづき)

臓器・所見 (程度)	衛星群										主群									
	投与52週終了時屠殺					途中死亡・切迫殺					最終屠殺					計				
	b)0	20	1000	2000		0	20	1000	2000		0	20	1000	2000	0	20	1000	2000		
肝臓:																				
(検査動物数)	10	10	10	10	17	19	17	15	33	33	31	33	35	50	50	50	50	50		
胆管過形成	2	3	2	2	6	5	3	2	16	16	16	20	17	22	21	23	19	19		
限局性うっ血	0	0	0	1	3	1	3	3	13	13	15	18	22	16	16	21	25	25		
嚢胞	0	1	0	0	1	0	2	1	3	3	2	4	4	4	2	6	5	5		
髓外造血	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	1	0	2	1	2	2		
(1)	0	1	0	0	4	0	1	0	2	2	0	0	1	6	0	1	1	1		
(2)	0	1	0	0	4	0	1	0	2	2	0	0	1	6	0	1	1	1		
変異肝細胞巢	2	0	0	2	7	10	7	5	18	18	20	19	26	25	30	26	31	31		
小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	▲	▲	0	0	▲	▲	4		
(1)	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	▲	▲	0	0	▲	▲	4		
(2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	21	0	0	2	21	21		
肝細胞広範性壊死	0	0	0	0	0	0	2	△	1	0	0	0	0	0	0	2	△	1		
(1)	0	0	0	0	0	0	2	△	1	0	0	0	0	0	0	2	△	1		
(2)	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
(3)	0	0	0	0	0	0	0	4	4	0	0	0	0	0	0	0	4	4		
びまん性肝細胞空胞化	0	2	0	0	3	5	3	1	6	11	11	8	4	9	16	11	5	5		
(1)	0	2	0	0	3	5	3	1	6	11	11	8	4	9	16	11	5	5		
(2)	0	0	0	0	0	1	2	0	2	2	7	5	1	2	2	7	1	1		
(3)	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	1	0	1	0	3	0	0		
限局性肝細胞空胞化	2	4	2	3	4	3	4	4	12	11	11	9	8	16	14	13	12	12		
(1)	2	4	2	3	4	3	4	4	12	11	11	9	8	16	14	13	12	12		
(2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1		
肝紫斑症	1	0	0	0	3	2	3	3	10	6	6	7	10	13	8	10	13	13		
(1)	1	0	0	0	3	2	3	3	10	6	6	7	10	13	8	10	13	13		
(2)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	2	2	1	2	2	2	2		
顎下リンパ節 (検査動物数)	10	0	0	10	17	19	17	15	33	33	1	1	35	50	20	18	50	50		
形質細胞増多症	0	0	0	0	12	15	15	7	28	1	1	1	32	40	16	16	39	39		
(1)	0	0	0	0	12	15	15	7	28	1	1	1	32	40	16	16	39	39		
(2)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0		

程度：1=軽微、2=軽度、3=中等度  
 a)：表中の数字は病変をもつ動物数を示す。  
 b)：投与量、ppm  
 有意差の検定については、程度のない所見はFisher 直接確率法検定、程度のある所見はMann-Whitney のU 検定を用いて行った。  
 △：p<0.05、▲：p<0.01

(つづく)

表1-2 非腫瘍性病変<sup>a)</sup> (つづき)

(雌)

臓器・所見 (程度)	衛星群										主群									
	投与52週終了時屠殺					途中死亡・切迫殺					最終屠殺					合計				
	b)0	20	1000	2000		0	20	1000	2000		0	20	1000	2000		0	20	1000	2000	
腸間膜リハ節: (検査動物数)	10	0	0	10	17	19	17	15	33	1	2	2	35	50	20	19	50			
赤血球貪食	(1)	0	0	0	0	1	2	1	2	0	0	0	6	2	1	2	7			
(2)	0	0	0	0	1	2	0	0	1	0	0	2	2	2	1	2				
組織球増殖症	(1)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	0	0	2			
(2)	0	0	0	0	1	2	0	2	2	0	0	1	2	3	2	1	4			
肺:	10	10	10	10	17	19	17	15	33	31	33	33	35	50	50	50	50			
(検査動物数)	3	1	2	4	5	7	3	△	7	8	11	11	11	12	15	14	△	19		
泡沫細胞浸潤	(2)	1	1	3	3	2	6	5	5	5	4	4	12	8	7	10	17			
(3)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0			
乳腺:	10	0	1	10	17	19	17	15	33	17	21	21	35	50	36	38	50			
(検査動物数)	1	0	0	0	2	7	5	4	7	1	0	0	5	9	8	5	9			
乳管拡張	(2)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0			
過形成	0	0	0	1	8	6	3	5	9	1	2	2	4	17	7	5	9			
卵巣:	10	3	1	10	17	19	17	15	33	10	14	14	35	50	29	31	50			
(検査動物数)	3	0	1	3	7	7	6	4	14	8	12	12	14	21	15	18	18			
嚢胞	0	0	0	0	1	5	3	3	4	0	0	3	7	5	5	6	10			
間質の増生	10	0	0	10	17	19	17	15	33	0	1	1	35	50	19	18	50			
腺臓:	10	0	0	10	17	19	17	15	33	0	0	0	35	50	18	18	50			
(検査動物数)	0	0	0	0	1	3	2	1	6	0	0	0	2	9	1	2	3			
限局性腺房細胞萎縮	(1)	0	0	1	3	1	2	1	6	0	0	0	0	2	0	0	0			
(2)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0			
(3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1			
下垂体:	10	2	2	10	17	19	17	15	33	19	23	23	34	50	38	40	49			
(検査動物数)	2	0	1	0	2	2	2	2	6	3	3	3	5	8	5	7	7			
過形成 (前葉)																				

程度: 1=軽微、2=軽度、3=中等度  
 a): 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。  
 b): 投与量、ppm  
 有意差の検定については、程度のない所見はFisher 直接確率法検定、程度のある所見はMann-Whitney のU検定を用いて行った。  
 △; p<0.05

(つづく)

(雌)

表1-2 非腫瘍性病変<sup>a)</sup> (つづき)

臓器・所見 (程度)	衛星群										主群									
	投与52週終了時屠殺					途中死亡・切迫殺					最終屠殺					計				
	b)0	20	1000	2000		0	20	1000	2000		0	20	1000	2000		0	20	1000	2000	
脾臓:																				
(検査動物数)	10	1	0	10		17	19	17	15		33	1	2	35		50	20	19	2000	
髄外造血亢進	(1)	0	0	0		3	2	0	3		3	0	0	▽		6	2	0	3	
(2)	0	0	0	0		0	0	1	0		1	0	0	0		1	0	1	0	
(3)	0	1	0	0		0	0	0	0		0	0	0	0		0	0	0	0	
胸骨/骨髓:																				
(検査動物数)	10	0	0	10		17	19	17	15		33	0	0	35		50	19	17	50	
骨髓細胞密度の増加	0	0	0	0		3	7	3	6		2	0	0	5		5	7	3	11	
胸腺:																				
(検査動物数)	10	0	0	10		15	17	15	15		33	0	0	35		48	17	15	50	
退縮	(1)	2	0	0		8	9	12	9		31	0	0	30		39	9	12	39	
(2)	0	0	0	0		3	4	2	4		1	0	0	0		4	4	2	4	
嚢胞	1	0	0	1		0	1	1	2		1	0	0	3		1	1	1	5	
甲状腺:																				
(検査動物数)	10	0	0	10		17	19	17	14		33	0	0	35		50	19	17	49	
傍濾胞細胞過形成	0	0	0	0		4	3	1	0		1	0	0	4		5	3	1	4	
子宮:																				
(検査動物数)	10	1	0	10		17	19	17	15		33	16	9	35		50	35	26	50	
萎縮	(1)	0	0	0		1	1	2	1		0	0	0	4		1	1	2	5	
(2)	0	0	0	0		1	2	0	1		3	0	1	0		4	2	1	1	
嚢胞性腺拡張	0	0	0	0		0	2	1	1		4	0	1	8		4	2	2	9	
拡張	0	0	0	0		2	1	4	2		5	1	2	3		7	2	6	5	
線維組織増加	(1)	0	0	0		4	4	4	4		12	16	5	13		16	20	9	17	

程度: 1=軽微, 2=軽度, 3=中等度  
 a): 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。  
 b): 投与量, ppm  
 有意差の検定については、程度の異なる所見はFisher直接確率法検定、程度のある所見はMann-WhitneyのU検定を用いて行った。  
 ▽; p<0.05

(衛星群)

表 2-1 腫瘍性病変<sup>a)</sup>

臓器・所見(程度)	雄					雌				
	b)0	20	2000	4000	b)0	20	1000	2000		
下垂体: (検査動物数)	10	0	0	10	10	2	2	10	2000	
腺腫	0	0	0	2	1	2	1	0	0	
皮膚/皮下: (検査動物数)	1	1	0	0	0	1	1	2	2	
皮脂腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
乳腺腺癌*	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
乳腺腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
腹腔内: (検査動物数)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	
悪性線維性組織球腫*	0	1	0	0	0	1	0	0	0	
乳腺: (検査動物数)					10	0	1	10	10	
腺腫					0	0	0	1	1	
顎下腺: (検査動物数)	10	0	0	10	10	0	0	10	10	
腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	

a): 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。

b): 投与量、ppm

\*: 悪性腫瘍

各所見については、Fisher 直接確率法検定を用いて、統計学的検定を実施したところ、有意差は認められなかった。

表 2-2 腫瘍性病変<sup>a)</sup>

(雄)

臓器・所見	途中死亡・切迫殺				最終屠殺				合計			
	b)0	20	2000	4000	0	20	2000	4000	0	20	2000	4000
副腎: (検査動物数)	26	15	18	22	24	4	2	28	50	19	20	50
腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
悪性リンパ腫または白血病*	1	2	0	1	0	0	0	0	1	2	0	1
褐色細胞腫	2	4	0	1	2	0	0	1	4	4	0	2
悪性褐色細胞腫*	1	0	0	0	1	3	0	0	2	3	0	0
神経芽腫*	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
大動脈: (検査動物数)	26	15	18	22	24	0	0	28	50	15	18	50
悪性リンパ腫または白血病*	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
脳: (検査動物数)	26	15	18	21	24	6	3	28	50	21	21	49
星状膠細胞腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
悪性リンパ腫または白血病*	2	1	0	1	0	0	0	0	2	1	0	1
悪性星状膠細胞腫*	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
精巣上体: (検査動物数)	26	15	18	22	24	3	2	28	50	18	20	50
悪性リンパ腫または白血病*	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
眼球: (検査動物数)	26	15	18	21	24	3	2	28	50	18	20	49
悪性リンパ腫または白血病*	2	2	0	1	0	0	0	0	2	2	0	1
大腿骨/骨髄: (検査動物数)	26	15	18	22	24	0	0	28	50	15	18	50
悪性リンパ腫または白血病*	2	2	0	1	0	0	0	0	2	2	0	1
四肢: (検査動物数)	4	2	0	1	6	5	0	2	10	7	0	3
線維腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
骨肉腫*	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
ハーダー腺: (検査動物数)	26	15	18	22	24	0	0	28	50	15	18	50
悪性リンパ腫または白血病*	2	2	0	1	0	0	0	0	2	2	0	1
心臓: (検査動物数)	26	15	18	22	24	1	0	28	50	16	18	50
悪性リンパ腫または白血病*	3	2	0	2	0	0	0	0	3	2	0	2
腎臓: (検査動物数)	26	15	18	22	24	35	32	28	50	50	50	50
嚢胞腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
悪性リンパ腫または白血病*	3	3	0	2	0	0	1	0	3	3	1	2
腎細胞腺腫	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0
腎細胞癌*	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
大腸: (検査動物数)	21	9	13	17	24	1	0	28	45	10	13	45
悪性リンパ腫または白血病*	1	2	0	1	0	0	0	0	1	2	0	1
平滑筋肉腫*	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0

a) : 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。

b) : 投与量、ppm \* : 悪性腫瘍

各所見について、Fisher 直接確率法検定を用いて、統計学的検定を実施したところ、有意差は認められなかった。

(つづく)

表2-2 腫瘍性病変<sup>a)</sup> (つづき) (雄)

臓器・所見	途中死亡・切迫殺				最終屠殺				合計			
	<sup>b)</sup> 0	20	2000	4000	0	20	2000	4000	0	20	2000	4000
肝臓: (検査動物数)	26	15	18	22	24	35	32	28	50	50	50	50
悪性リンパ腫または白血病*	4	4	0	2	1	0	2	0	5	4	2	2
肝細胞腺腫	0	0	1	1	5	1	1	7	5	1	2	8
肝細胞癌*	1	0	2	1	1	2	3	1	2	2	5	2
顎下リンパ節: (検査動物数)	26	15	18	22	24	1	2	28	50	16	20	50
悪性リンパ腫または白血病*	3	2	0	1	1	0	1	0	4	2	1	1
腸間膜リンパ節: (検査動物数)	26	15	18	22	24	3	2	28	50	18	20	50
血管腫	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0
悪性リンパ腫または白血病*	3	3	0	1	1	0	1	0	4	3	1	1
その他リンパ節: (検査動物数)	3	3	0	3	0	1	1	1	3	4	1	4
悪性リンパ腫または白血病*	2	2	0	2	0	0	1	0	2	2	1	2
肺: (検査動物数)	26	15	18	22	24	35	32	28	50	50	50	50
腺癌*	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
悪性リンパ腫または白血病*	3	4	0	2	0	0	1	0	3	4	1	2
扁平上皮癌*	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
乳腺: (検査動物数)	2	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	1
腺癌*	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
顎下腺: (検査動物数)	26	15	18	22	24	0	0	28	50	15	18	50
悪性リンパ腫または白血病*	2	1	0	1	0	0	0	0	2	1	0	1
膵臓: (検査動物数)	26	15	18	22	24	2	0	28	50	17	18	50
腺房細胞腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
腺房細胞癌*	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
悪性リンパ腫または白血病*	2	2	0	1	0	0	0	0	2	2	0	1
島細胞腺腫	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	3
島細胞癌*	1	0	0	0	0	2	0	0	1	2	0	0
上皮小体: (検査動物数)	26	14	13	22	24	0	0	28	50	14	13	50
腺癌*	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腺腫	2	0	0	0	1	0	0	1	3	0	0	1
悪性リンパ腫または白血病*	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
耳下腺: (検査動物数)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
悪性リンパ腫または白血病*	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
下垂体: (検査動物数)	23	13	18	22	24	13	15	28	47	26	33	50
腺癌*	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
腺腫	14	7	11	14	9	10	8	6	23	17	19	20
悪性リンパ腫または白血病*	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1

a): 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。

b): 投与量、ppm \* : 悪性腫瘍

各所見について、Fisher直接確率法検定を用いて、統計学的検定を実施したところ、有意差は認められなかった。

(つづく)



表 2-2 腫瘍性病変<sup>a)</sup> (つづき) (雄)

臓器・所見	途中死亡・切迫殺				最終屠殺				合計			
	<sup>b)</sup> 0	20	2000	4000	0	20	2000	4000	0	20	2000	4000
前立腺: (検査動物数)	26	15	18	22	24	1	1	28	50	16	19	50
腺癌*	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
悪性リンパ腫または白血病*	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
低分化癌*	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
坐骨神経: (検査動物数)	26	15	18	22	24	0	0	28	50	15	18	50
悪性リンパ腫または白血病*	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1
精囊: (検査動物数)	26	15	18	22	24	2	1	28	50	17	19	50
腺癌*	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
悪性リンパ腫または白血病*	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1
骨格筋: (検査動物数)	26	15	18	22	24	0	0	28	50	15	18	50
悪性リンパ腫または白血病*	1	2	0	1	0	0	0	0	1	2	0	1
腹部皮膚: (検査動物数)	26	15	18	22	24	0	0	28	50	15	18	50
悪性リンパ腫または白血病*	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1
皮膚/皮下: (検査動物数)	10	1	6	8	7	7	9	5	17	8	15	13
基底細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
基底細胞癌*	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
線維腫	3	0	2	1	0	3	2	2	3	3	4	3
悪性リンパ腫または白血病*	2	0	0	1	0	0	1	0	2	0	1	1
平滑筋肉腫*	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
悪性線維性組織球腫*	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
悪性神経鞘腫*	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
骨肉腫*	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
皮脂腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
扁平上皮癌*	1	0	0	3	0	0	0	0	1	0	0	3
腹腔: (検査動物数)	3	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0
悪性神経鞘腫*	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
小腸: (検査動物数)	22	9	13	17	24	0	2	28	46	9	15	45
悪性リンパ腫または白血病*	1	2	0	1	0	0	0	0	1	2	0	1
悪性間葉腫*	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
神経鞘腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
脊椎: (検査動物数)	26	15	18	22	24	0	0	28	50	15	18	50
悪性リンパ腫または白血病*	1	2	0	1	0	0	0	0	1	2	0	1
脾臓: (検査動物数)	26	14	18	22	24	4	4	28	50	18	22	50
悪性リンパ腫または白血病*	2	3	0	2	0	0	2	0	2	3	2	2
組織球腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
胸骨/骨髄: (検査動物数)	26	15	18	22	24	0	0	28	50	15	18	50
悪性リンパ腫または白血病*	2	2	0	1	0	0	0	0	2	2	0	1

a): 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。

b): 投与量、ppm

\*: 悪性腫瘍

各所見について、Fisher 直接確率法検定を用いて、統計学的検定を実施したところ、有意差は認められなかった。

(つづく)

表 2-2 腫瘍性病変<sup>a)</sup> (つづき) (雄)

臓器・所見	途中死亡・切迫殺				最終屠殺				合計			
	<sup>b)</sup> 0	20	2000	4000	0	20	2000	4000	0	20	2000	4000
胃: (検査動物数)	26	15	18	22	24	2	1	28	50	17	19	50
悪性リンパ腫または白血病*	3	2	0	1	0	0	0	0	3	2	0	1
尾: (検査動物数)	2	0	0	1	0	3	4	3	2	3	4	4
線維腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
精巣: (検査動物数)	26	15	18	22	24	7	4	28	50	22	22	50
悪性リンパ腫または白血病*	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
間細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
胸腺: (検査動物数)	24	12	14	18	23	0	0	28	47	12	14	46
悪性リンパ腫または白血病*	1	1	0	2	1	0	0	0	2	1	0	2
甲状腺: (検査動物数)	26	15	18	22	24	1	3	28	50	16	21	50
濾胞細胞腺腫	1	0	0	1	1	0	0	3	2	0	0	4
濾胞細胞癌*	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0
濾胞細胞腺腫	0	0	1	3	1	0	1	0	1	0	2	3
濾胞細胞癌*	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0
悪性リンパ腫または白血病*	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1
舌: (検査動物数)	25	15	18	22	24	0	0	28	49	15	18	50
悪性リンパ腫または白血病*	2	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	1
気管: (検査動物数)	26	15	18	22	24	0	0	28	50	15	18	50
悪性リンパ腫または白血病*	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
膀胱: (検査動物数)	26	13	16	21	24	1	3	28	50	14	19	49
悪性リンパ腫または白血病*	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1
検査動物数	26	15	18	22	24	35	32	28	50	50	50	50
良性腫瘍数	22	11	18	23	22	21	15	22	44	32	33	45
悪性腫瘍数	16	6	7	10	7	9	6	2	23	15	13	12
総腫瘍数	38	17	25	33	29	30	21	24	67	47	46	57
担腫瘍動物数	26	13	14	22	16	18	18	17	42	31	32	39
単数腫瘍発現動物数	16	9	7	13	7	11	15	10	23	20	22	23
複数腫瘍発現動物数	10	4	7	9	9	7	3	7	19	11	10	16

a): 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。

b): 投与量、ppm \* : 悪性腫瘍

各所見について、Fisher 直接確率法検定を用いて、統計学的検定を実施したところ、有意差は認められなかった。

表 2-3 腫瘍性病変<sup>a)</sup>

(雌)

臓器・所見	途中死亡・切迫殺				最終屠殺				合計			
	b) 0	20	1000	2000	0	20	1000	2000	0	20	1000	2000
副腎: (検査動物数)	17	19	17	15	33	7	12	35	50	26	29	50
腺癌*	0	0	0	0	0	1	2	0	0	1	2	0
腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
悪性リンパ腫または白血病*	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
褐色細胞腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
悪性褐色細胞腫*	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0
脳: (検査動物数)	17	19	17	15	33	12	11	35	50	31	28	50
星状膠細胞腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
悪性リンパ腫または白血病*	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
悪性星状膠細胞腫*	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
眼球: (検査動物数)	17	18	16	14	33	1	0	35	50	19	16	49
扁平上皮癌*	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
大腿骨/骨髓: (検査動物数)	17	19	17	15	33	0	0	35	50	19	17	50
悪性リンパ腫または白血病*	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0
心臓: (検査動物数)	17	19	17	15	33	0	0	35	50	19	17	50
悪性内膜腫瘍*	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
悪性リンパ腫または白血病*	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
腎臓: (検査動物数)	17	19	17	15	33	31	33	35	50	50	50	50
悪性リンパ腫または白血病*	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
腎細胞腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
大腸: (検査動物数)	17	18	15	11	33	0	0	35	50	18	15	46
悪性リンパ腫または白血病*	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
肝臓: (検査動物数)	17	19	17	15	33	31	33	35	50	50	50	50
悪性リンパ腫または白血病*	0	0	1	0	1	1	0	0	1	1	1	0
肝細胞腺腫	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	2	1
顎下リンパ節: (検査動物数)	17	19	17	15	33	1	1	35	50	20	18	50
悪性リンパ腫または白血病*	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
腸間膜リンパ節: (検査動物数)	17	19	17	15	33	1	2	35	50	20	19	50
悪性リンパ腫または白血病*	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
その他リンパ節: (検査動物数)	2	2	1	0	1	1	1	0	3	3	2	0
悪性リンパ腫または白血病*	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
肺: (検査動物数)	17	19	17	15	33	31	33	35	50	50	50	50
悪性リンパ腫または白血病*	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0

a): 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。

b): 投与量, ppm

\*: 悪性腫瘍

各所見について、Fisher 直接確率法検定を用いて、統計学的検定を実施したところ、有意差は認められなかった。

表2-2 腫瘍性病変<sup>a)</sup> (つづき) (雌)

臓器・所見	途中死亡・切迫殺				最終屠殺				合計			
	b)0	20	1000	2000	0	20	1000	2000	0	20	1000	2000
乳腺： (検査動物数)	17	19	17	15	33	17	21	35	50	36	38	50
腺癌*	6	6	10	5	7	7	10	7	13	13	20	12
腺腫	0	1	0	0	0	0	0	3	0	1	0	3
線維腺腫	5	6	2	4	13	8	11	9	18	14	13	13
混合腫瘍	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1
卵巣： (検査動物数)	17	19	17	15	33	10	14	35	50	29	31	50
悪性リンパ腫または白血病*	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
下垂体： (検査動物数)	17	19	17	15	33	19	23	34	50	38	40	49
腺癌*	4	2	5	5	3	1	2	1	7	3	7	6
腺腫	9	14	10	6	17	15	17	13	26	29	27	19
包皮腺： (検査動物数)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腺癌*	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
骨格筋： (検査動物数)	17	19	17	15	33	0	0	35	50	19	17	50
悪性リンパ腫または白血病*	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
腹部皮膚： (検査動物数)	17	19	17	15	33	1	1	35	50	20	18	50
線維腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
悪性リンパ腫または白血病*	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
皮膚/皮下： (検査動物数)	4	4	3	3	5	1	5	1	9	5	8	4
基底細胞癌*	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1
線維腫	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0
悪性リンパ腫または白血病*	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0
角化有棘細胞腫*	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1
悪性線維性組織球腫*	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
骨肉腫*	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
扁平上皮癌*	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1
扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
脾臓： (検査動物数)	17	19	17	15	33	1	2	35	50	20	19	50
悪性リンパ腫または白血病*	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
胸骨/骨髄： (検査動物数)	17	19	17	15	33	0	0	35	50	19	17	50
悪性リンパ腫または白血病*	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0
胃： (検査動物数)	17	19	17	15	33	2	3	35	50	21	20	50
悪性リンパ腫または白血病*	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
尾： (検査動物数)	1	0	1	1	2	1	1	1	3	1	2	2
線維腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1

a)：表中の数字は病変をもつ動物数を示す。

b)：投与量、ppm \*：悪性腫瘍

各所見について、Fisher直接確率法検定を用いて、統計学的検定を実施したところ、有意差は認められなかった。

(つづく)

表2-2 腫瘍性病変<sup>a)</sup> (つづき) (雌)

臓器・所見	途中死亡・切迫殺				最終屠殺				合計			
	b)0	20	1000	2000	0	20	1000	2000	0	20	1000	2000
胸腺： (検査動物数)	15	17	15	15	33	0	0	35	48	17	15	50
胸腺腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
甲状腺： (検査動物数)	17	19	17	14	33	0	0	35	50	19	17	49
傍濾胞細胞腺腫	0	1	0	2	1	0	0	0	1	1	0	2
子宮： (検査動物数)	17	19	17	15	33	16	9	35	50	35	26	50
内膜間質ポリープ	0	1	0	0	4	0	0	8	4	1	0	8
内膜間質肉腫*	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
悪性リンパ腫または白血病*	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
褐色脂肪腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
扁平上皮癌*	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
膈： (検査動物数)	16	19	17	14	33	0	0	35	49	19	17	49
平滑筋腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
検査動物数	17	19	17	15	33	31	33	35	50	50	50	50
良性腫瘍数	14	26	15	15	38	24	31	36	52	50	46	51
悪性腫瘍数	14	12	19	13	11	11	15	8	25	23	34	21
総腫瘍数	28	38	34	28	49	35	46	44	77	73	80	72
拒腫瘍動物数	17	19	17	15	25	19	25	24	42	38	42	39
単数腫瘍発現動物数	9	7	5	5	9	5	8	9	18	12	13	14
複数腫瘍発現動物数	8	12	12	10	16	14	17	15	24	26	29	25

a) : 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。

b) : 投与量、ppm \* : 悪性腫瘍

各所見について、Fisher 直接確率法検定を用いて、統計学的検定を実施したところ、有意差は認められなかった。

(3) フラメトピル原体のマウスにおける発癌性試験

(資料7-3)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1994年(GLP対応)

検体：フラメトピル原体

試験動物：ICRマウス（開始時6週齢、体重；雄24.5～33.5g、雌；19.6～25.9g）

1群主群雌雄各54匹、衛星群雌雄各15匹

衛星群については52週間投与後に屠殺した

試験期間：78週間（投与開始；1992年1月23日、最終屠殺；1993年7月30日）

投与方法：検体を0、100、1500および3000ppmの濃度で基礎飼料に混入し、78週間にわたって自由に摂取させた。

試験項目および試験結果：

一般症状および死亡率；投与期間を通じて、全動物について一般症状および死亡の有無を1日1回観察した。また、1週間に1回の頻度で触診を実施した。

主群、衛星群ともに、検体投与に起因すると思われる症状の発現は認められなかった。

下表に78週目の主群における生存率（%）を示す。

投与量 (ppm)	0	100	1500	3000
雄	65	74	65	80
雌	83	72	80	80

投与群と対照群間で明らかな用量相関性をもった差は認められなかった。

体重変化；衛星群では、投与期間を通じて4週間に1回以上、主群では、投与13週まで週1回、その後4週間に1回以上の頻度で全動物の体重を測定した。また、解剖前には全解剖対象動物の体重を測定した。

検体投与による影響は認められなかった。

摂餌量；主群、衛星群ともに、投与13週まで週1回、その後4週間に1回以上の頻度で体重測定日を含む連続約7日間の摂餌量をケージ単位で測定した。また、1日1匹当たりの摂餌量、摂餌効率および平均被験物質摂取量を算出した。

検体投与による変化は認められなかった。

検体摂取量；主群の投与期間中の一日当りの平均検体摂取量は次の通りであった。

投与量 (ppm)		100	1500	3000
フラメトピル摂取量 (mg/kg/日)	雄	10.6	158.9	309.2
	雌	12.3	184.7	355.4

血液学的検査；52週及び78週投与終了時の全生存例、および切迫屠殺例について、非絶食条件にてエーテル麻酔下で腹大動脈より採血し、主群と衛星群の雌雄各群10匹並びに切迫屠殺例について、以下の測定を実施した。また、主群の全例について白血球数および白血球分類の測定を実施した。

赤血球数、血色素量、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)、網赤血球数および比率、

白血球数、血小板数、

白血球分類 (好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数)、

対照群と比べて統計学的に有意差を認めた項目を表にまとめた。

検査項目	検査時期 (週)	雄			雌		
		100ppm	1500ppm	3000ppm	100ppm	1500ppm	3000ppm
平均赤血球容積	52					△103	

表中の数値は対照群(100)に対する変動 (%) を表す。

一元配置分散分析により有意差の認められたものについて LSD 法を用いて有意差の検定を行った (△; p<0.05)。

平均赤血球容積については用量相関性に乏しく、赤血球数およびヘマトクリット値に変化がみられないことから、毒性学的意義はないと考えられた。

臓器重量；剖検時に衛星群と主群の雌雄各群10例から摘出した以下の臓器について重量測定した。なお、解剖日の体重に基づいて相対重量 (体重比臓器重量) を算出した。

肝臓、腎臓、脾臓、脳、精巣、副腎\*

\* ; 固定後測定

対照群に比べ統計学的に有意な変動がみられた項目を次表に示す。

検査項目		検査時期 (週)	雄			雌		
			100ppm	1500ppm	3000ppm	100ppm	1500ppm	3000ppm
肝臓	絶対	52 (衛星群)		△113	▲118		△118	▲125
	相対				△112		▲123	▲139
	絶対	78 (主群)						△123
	相対							▲128

表中の数値は対照群(100)に対する変動(%)を表す。

一元配置分散分析により有意差の認められたものについてLSD法を用いて有意差の検定を行った(△; p<0.05、▲; p<0.01)。

衛星群では雌雄ともに1500ppm以上の群で、主群では雌の3000ppm群で肝臓重量の増加が認められた。肝臓重量の増加は検体投与による変化と考えられた。

剖 検 ; 全ての計画屠殺動物および途中死亡動物について剖検を行なった。

有意差の認められた所見の発現率を以下の表に示す。

性別	所見	屠殺時期 (週)	発生頻度			
			0ppm	100pp	1500ppm	3000ppm
雄	肝臓 色調暗化	52 (衛星群)	0/14	0/14	4/13	▲7/13
雌	肝臓 色調暗化	52 (衛星群)	0/11	0/14	0/15	△6/15
	肝臓 腫瘤	78 (主群)	1/44	4/39	6/43	△9/42

有意差の検定はFisherの直接確率法を用いて行った(△; p<0.05、▲; p<0.01)。

衛星群では、雌雄ともに3000ppm群で肝臓の色調暗化が認められた。

主群では、雌の3000ppm群で腫瘤の発生率の増加が認められた。

病理組織学的検査 : 衛星群の対照群と最高用量群の雌雄各10例ならびに主群の対照群と最高用量群の全例について、以下に示した全臓器および組織の病理標本を作製し、光学顕微鏡的検査を実施した。また、肺、肝臓、腎臓および肉眼的異常部位については主群では全群の全例、衛星群では全群の雌雄各10例について観察した。



なお、途中死亡・切迫屠殺動物については、対照群および最高用量群と同様に検査を実施した。

腹部皮膚、乳腺（雌）、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、顎下腺、胸骨、大腿骨、筋肉（大腿部）、坐骨神経、胸腺、気管、肺、心臓、甲状腺、上皮小体、舌、食道、胃、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、大腸（盲腸、結腸、直腸）、肝臓、胆嚢、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、精嚢、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、膣、脳、下垂体、脊髄（胸髄）、胸大動脈、眼球（視神経を含む）、ハーダー腺、肉眼的病変部位

#### [非腫瘍性病変]

主な非腫瘍性病変を表1-1～1-2に示す。

衛星群では雄の1500ppm以上の群および雌の3000ppm群で小葉中心性の肝細胞肥大が、主群では雌の3000ppm群で小葉中心性の肝細胞肥大および変異肝細胞巣の発生率増加が認められた。

雌でみられた肝臓の肉芽腫の減少については、毒性学的意義は不明である。

この他、皮膚の毛包萎縮が3000ppm群の雌において有意に減少したが、この病変は、鼻部、頭部、背部、頸部、胸部～腹部、腰部、後肢と様々な肉眼的異常部位に一致して認められ、部位別にみた場合には群間に有意差が示されなかったことから、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

#### [腫瘍性病変]

観察された腫瘍性病変を表2-1～2-3に示す。

いずれの病変においても対照群と検体投与群との間で有意な差異は認められなかった。また、雌雄ともに、良性あるいは悪性腫瘍数、総腫瘍数、担腫瘍動物数、単数および複数腫瘍発現動物数に関して、群間には差はみられず、腫瘍の発生頻度に検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、フラメトピル原体をICRマウスに78週間摂食投与することによって、雌の3000ppm群では、肝臓において重量増加、腫瘍の発生率の増加、小葉中心性の肝細胞肥大および変異肝細胞巣の発生増加が認められ、肝臓への影響が明らかとなった。

また、52週間投与時には、雌雄の1500ppm以上の群で肝臓重量の増加、小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。この他には検体投与によると考えられる影響はなかった。

従って、本試験における最大無作用量は上述の肝臓への影響が認められない100ppm（雄：10.6mg/kg/day、雌：12.3mg/kg/day）と判断された。また、本試験の結果より、検体投与に起因した腫瘍性病変の発生ならびに自然発生腫瘍の頻度の統計的に有意な増加は認められず、発癌性はないものと考えられた。

---

申請者注：報告書では、所見して肝細胞小増殖巣という用語を使用しているが、より一般的には変異肝細胞巣と呼ばれているため、本抄録では変異肝細胞巣と記載した。

表1-1 非腫瘍性病変<sup>a)</sup>

(雄)

臓器・所見(程度)	衛星群										主群									
	投与52週終了時屠殺					途中死亡・切迫殺					最終屠殺					合計				
	b) <sup>b)</sup>	100	1500	3000		0	100	1500	3000		0	100	1500	3000		0	100	1500	3000	
心臓: (検査動物数) 心筋炎 (3)	10	0	0	10	10	19	14	19	11	35	1	1	1	43	54	15	20	54		
頸下リンパ節: (検査動物数) 形質細胞集簇	10	0	0	10	18	14	18	11	35	0	0	0	40	53	14	19	51			
腸管膜リンパ節: (検査動物数) 炎症 (1) (2) (3)	10	0	0	10	19	13	15	10	35	2	1	0	43	54	15	16	53			
反応性組織球症 (1) (2)	0	0	0	0	2	2	4	1	2	0	0	0	4	4	2	4	5			
脾臓: (検査動物数) 髓外造血 (1) 濾胞萎縮 (1) (2) 炎症 (3)	10	0	0	10	19	13	19	11	35	11	3	3	43	54	24	26	54			
骨髄: (検査動物数) 骨髄球過形成 (2)	10	0	0	10	19	14	19	11	35	0	0	0	43	54	14	19	54			

程度: 1=軽度, 2=中等度, 3=重度  
 a) 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。  
 b) 投与量, ppm  
 有意差の検定については, 程度の異なる所見は Fisher 直接確率法検定, 程度のある所見は Mann-Whitney の U 検定を用いて行ったが, 有意差は認められなかった。

(つづく)

表1-1 非腫瘍性病変<sup>a)</sup> (つづき) (雄)

臓器・所見 (程度)	衛星群						主群									
	投与52週終了時屠殺						最終屠殺									
	b)0	100	1500	3000	0	100	1500	3000	0	100	1500	3000				
胸腺: (検査動物数)	10	0	0	10	17	12	19	11	34	0	0	42	51	12	19	53
退縮																
(1)	4	0	0	5	2	1	2	1	10	0	0	0	12	1	2	16
(2)	0	0	0	0	3	1	1	1	6	0	0	0	9	1	1	9
(3)	0	0	0	0	8	9	13	4	7	0	0	9	15	9	13	13
リンパ球過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	4	0	0	1	5	0	0	1
下垂体: (検査動物数)	10	0	0	10	19	12	17	11	35	0	1	43	54	12	18	54
過形成 (前葉)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺: (検査動物数)	10	0	0	10	19	14	19	11	35	0	0	43	54	14	19	54
囊胞性濾胞	1	0	0	1	2	1	0	3	4	0	0	4	6	1	0	7
副腎: (検査動物数)	10	0	0	10	19	14	19	10	35	0	0	43	54	14	19	53
被膜下細胞過形成	1	0	0	2	1	0	0	0	2	0	0	0	3	0	0	0
皮質細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
髓質細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
肺: (検査動物数)	10	10	10	10	19	14	19	11	35	40	35	43	54	54	54	54
炎症																
(1)	0	0	0	0	1	3	2	1	0	2	1	0	1	5	3	1
(2)	0	1	0	0	2	1	0	1	0	0	0	0	2	1	0	1
(3)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
肺胞上皮過形成	1	0	0	0	0	0	1	0	2	7	4	2	2	7	5	2
唾液腺: (検査動物数)	10	0	0	10	19	14	18	11	35	0	0	43	54	14	18	54
リンパ球集簇	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	1	2
胃: (検査動物数)	10	2	2	10	19	14	19	11	35	18	13	43	54	32	32	54
腺胃粘膜過形成	0	2	2	2	2	1	3	0	5	7	10	7	7	8	13	7

程度: 1=軽度, 2=中等度, 3=重度  
 a) 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。  
 b) 投与量, ppm  
 有意差の検定については、程度の異なる所見はMann-WhitneyのU検定を用いて行ったが、有意差は認められなかった。

(つづく)

表1-1-1 非腫瘍性病変<sup>a)</sup> (つづき) (雄)

臓器・所見 (程度)	衛生群												主群											
	投与52週終了時屠殺						途中死亡・切迫殺						最終屠殺											
	0	100	1500	3000	0	100	1500	3000	0	100	1500	3000	0	100	1500	3000	0	100	1500	3000				
肝臓: (検査動物数)	0	10	10	10	10	10	10	19	14	19	11	11	35	40	35	43	0	35	40	43	0	54	54	54
肉芽腫 (1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	6	1	4	3	3	1	4	3	3
小葉中心性肝細胞肥大 (1)	0	0	△	4	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
変異肝細胞巢	0	0	0	0	1	0	0	2	1	1	0	0	6	10	9	7	8	11	10	7	11	10	7	7
腎臓: (検査動物数)	10	10	10	10	10	10	10	19	14	19	11	11	35	40	35	43	0	35	40	43	0	54	54	54
嚢胞 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	2	6	1	4	3	3	1	4	3	3
(2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣: (検査動物数)	10	0	0	0	10	10	10	19	14	19	11	11	35	2	2	43	0	35	2	43	0	54	21	54
萎縮 (1)	2	0	0	0	0	0	0	1	3	2	2	7	1	1	1	7	8	4	3	9	8	3	9	9
(2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
精囊: (検査動物数)	10	0	0	0	10	10	10	19	13	19	11	11	35	3	8	43	0	35	3	43	0	54	27	54
拡張 (1)	0	0	0	0	1	0	0	6	4	5	1	8	3	3	7	6	14	7	12	7	14	7	12	7
皮膚/皮下組織: (検査動物数)	10	0	2	10	19	14	19	19	14	19	11	11	35	5	13	43	0	35	5	43	0	54	32	54
炎症 (1)	1	0	1	0	2	4	2	2	4	2	1	4	0	0	1	1	6	4	3	2	6	4	3	2
(2)	1	0	0	0	1	1	3	0	1	3	0	2	1	1	5	1	3	2	8	1	3	2	8	1
(3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
毛包萎縮 (1)	1	0	2	1	1	5	4	1	1	4	2	3	2	2	9	2	4	7	13	4	4	13	4	4
(2)	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	1	2	1	1	2	1	1	1
ハダ-腺: (検査動物数)	10	0	0	10	19	14	18	19	14	18	11	11	34	0	2	43	0	34	0	43	0	53	20	54
萎縮 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	3	0	0	3	3	0	0	3	3	1	0	4
(2)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

程度: 1=軽度、2=中等度、3=重度  
 a): 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。 b): 投与量、PDM  
 有意差の検定については、程度のない所見はFisher直接確率法検定、程度のある所見はMann-WhitneyのU検定を用いて行った。  
 △; p<0.05、▲; p<0.01

(つづく)

表1-1 非腫瘍性病変<sup>a)</sup> (つづき)

(雌)

臓器・所見 (程度)	衛生群												主群										
	投与52週終了時屠殺						途中死亡・切迫殺						最終屠殺						合計				
	b)0	100	1500	3000	0	100	1500	3000	0	100	1500	3000	0	100	1500	3000	0	100	1500	3000			
心臓: (検査動物数)	10	0	0	10	10	15	11	12	44	0	0	0	0	44	0	0	0	0	0	0	54	11	54
心筋炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顎下リンパ節: (検査動物数)	10	0	1	10	10	15	11	12	44	1	0	0	0	44	1	0	0	0	0	0	54	11	54
形質細胞集簇	0	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	4	0	0
(1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
(2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
腸間膜リンパ節: (検査動物数)	10	0	1	10	7	14	10	11	44	1	0	0	0	44	1	0	0	0	0	0	51	11	53
炎症	1	0	0	1	1	0	1	0	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	4	0	7
(1)	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	4	0	3
(2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
(3)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
反応性組織球症	0	0	0	0	0	1	1	1	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	7	1	12
脾臓: (検査動物数)	10	0	2	10	10	15	11	12	44	10	10	12	12	44	10	9	42	54	25	20	54	20	54
髓外造血	0	0	0	0	0	1	3	1	2	0	0	0	0	2	0	2	0	2	1	5	2	1	
(1)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	
(2)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	
濾胞萎縮	0	0	0	0	2	2	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	2	3	2	2	2	1
(1)	0	0	0	0	1	1	0	1	2	1	1	1	1	2	1	0	5	3	2	0	3	2	6
(1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4	4	4	5	4
骨髓球過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨髄: (検査動物数)	10	0	0	10	10	15	11	12	44	10	10	12	12	44	10	0	42	54	15	11	54	11	54
骨髓球過形成	0	0	0	0	2	3	1	0	8	0	0	0	0	4	0	0	4	10	3	1	4	4	4
(1)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	1	4	4	
(2)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	1	4	4	
胸腺 (検査動物数)	10	0	1	10	9	14	11	12	44	2	1	1	1	44	2	1	42	53	16	12	54	12	54
退縮	4	0	0	4	1	1	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	19	11	1	0	11	0	
(1)	0	0	0	0	1	2	1	3	13	0	0	0	0	13	0	0	4	14	2	1	7	7	
(2)	0	0	0	0	1	1	1	3	6	0	0	0	0	6	0	0	2	7	2	3	3	3	
(3)	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	2	7	2	3	3	3	
リンパ球過形成	3	0	0	2	0	0	0	0	9	1	1	12	9	9	1	1	12	9	1	1	12	1	12

a) 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。 b) 投与量, ppm  
 有意差の検定については、程度のない所見はFisher直接確率法検定、程度のある所見はMann-WhitneyのU検定を用いて行ったが、有意差は認められなかった。(つづく)

表1-2 非腫瘍性病変<sup>a)</sup>

(雌)

臓器・所見(程度)	主群															
	衛星群						主群									
	投与52週終了時屠殺			途中死亡・切迫殺			最終屠殺			合計						
	100	1500	3000	0	100	1500	3000	0	100	1500	3000	0	100	1500	3000	
下垂体: (検査動物数) 過形成(前葉)	b)0	0	0	0	10	15	11	12	44	0	3	42	54	15	14	54
甲状腺: (検査動物数) 囊胞性濾胞 (1) (2)	9	0	0	10	10	15	11	12	44	0	0	42	54	15	11	54
副腎: (検査動物数) 被膜下細胞過形成	10	0	0	10	9	15	11	12	44	0	0	42	53	15	11	54
肺: (検査動物数) 炎症 (1) (2) (3)	10	10	10	10	10	15	11	12	44	39	43	42	54	54	54	54
胃: (検査動物数) 腺胃粘膜過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	3	1	1	0	3	1
唾液腺: (検査動物数) リンパ球集簇 (1)	10	0	0	10	10	15	11	12	44	0	0	42	54	15	11	54
	0	0	0	0	0	0	0	1	5	0	0	5	5	0	0	6
	10	2	2	10	10	15	11	11	44	19	27	42	54	34	38	53
	2	0	0	1	1	0	1	0	8	6	11	10	9	6	12	10

程度: 1=軽度、2=中等度、3=重度  
 a): 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。  
 b): 投与量, ppm  
 有意差の検定については、程度の異なる所見はMann-WhitneyのU検定を用いて行ったが、有意差は認められなかった。  
 (つづく)

表1-2 非腫瘍性病変<sup>a)</sup> (つづき)

(雌)

臓器・所見 (程度)	衛星群						主群											
	投与52週終了時屠殺						途中死亡・切迫殺				最終屠殺				合計			
	b)0	100	1500	3000	0	100	1500	3000	0	100	1500	3000	0	100	1500	3000		
肝臓: (検査動物数)	10	10	10	10	10	10	12	12	44	39	43	42	54	54	54	3000		
小葉中心性肝細胞肥大 (1)	0	0	2	△	5	0	0	1	0	0	1	△	6	0	0	▲		
変異肝細胞巢	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	4	▲	10	1	3	▲		
肉芽種 (1)	0	2	1	2	1	0	0	0	11	9	4	▽	2	12	9	▽		
(2)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1		
腎臓: (検査動物数)	10	10	10	10	10	10	12	12	44	39	43	42	54	54	54	3000		
(1)	0	0	1	0	0	0	0	0	1	2	4	5	1	2	4	5		
卵巣: (検査動物数)	10	2	5	10	10	10	12	12	44	23	16	42	54	38	27	54		
(1)	5	0	0	2	3	5	2	3	14	9	3	12	17	14	5	15		
(2)	0	2	1	1	2	2	1	0	4	3	4	7	6	5	5	7		
(3)	2	0	4	2	2	2	3	5	13	11	6	14	15	13	9	19		
萎縮 (1)	2	1	1	1	1	1	2	2	6	0	0	3	7	1	2	5		
(2)	0	0	0	0	0	0	0	1	3	0	1	1	3	0	1	2		
(3)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
子宮: (検査動物数)	10	3	3	10	10	15	11	12	44	12	18	42	54	27	29	54		
囊胞状内膜過形成	1	2	3	1	1	2	3	0	10	4	11	8	11	6	14	8		
皮膚/皮下組織: (検査動物数)	10	4	5	10	9	15	11	12	44	8	5	42	53	23	16	54		
(1)	0	0	0	0	0	3	0	1	0	2	2	1	0	5	2	2		
(2)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0		
(1)	1	3	5	2	1	3	2	2	9	6	5	▽	2	10	9	4		
毛包萎縮																		
ハダ-腺: (検査動物数)	10	0	0	10	10	15	11	12	44	0	0	42	54	15	11	54		
(1)	0	0	0	2	0	3	0	1	3	0	0	5	3	3	0	6		

程度: 1=軽度、2=中等度、3=重度  
 有意差の検定については、程度の異なる所見はFisher直接確率法検定、程度の異なる所見はMann-WhitneyのU検定を用いて行った。  
 △、▽; p<0.05、▲; p<0.01  
 a): 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。 b): 投与量、ppm

表 2-1 腫瘍性病変<sup>a)</sup>

(衛星群)

臓器・所見 (程度)	雄				雌			
	b)0	100	1500	3000	b)0	100	1500	3000
脾臓: (検査動物数)	10	1	1	10	10	0	2	10
血管腫	0	0	0	1	0	0	0	0
胸腺: (検査動物数)	10	0	0	10	10	0	1	10
悪性リンパ腫*	0	0	0	0	0	0	0	1
甲状腺: (検査動物数)	10	0	0	10	9	0	0	10
濾胞腺癌*	1	0	0	0	0	0	0	0
肺: (検査動物数)	10	10	10	10	10	10	10	10
腺腫	0	1	1	0	1	2	0	0
肝臓: (検査動物数)	10	10	10	10	10	10	10	10
肝細胞腺腫	0	1	1	2	0	0	0	0
子宮: (検査動物数)	—	—	—	—	10	3	3	10
子宮内膜間質肉腫*	—	—	—	—	1	0	1	0
皮膚/皮下組織: (検査動物数)	10	0	2	10	10	4	5	10
乳頭腫	0	0	0	0	0	0	1	0
ハ-ダ'-腺: (検査動物数)	10	0	0	10	10	0	0	10
腺腫	3	0	0	0	0	0	0	0
全身: 悪性リハ*腫または白血病*	0	0	0	0	0	0	1	1

a): 表中の数字は腫瘍の数を示す。

b): 投与量、ppm

\*: 悪性腫瘍

有意差の検定は、Fisher 直接確率法検定を用いて行ったが、有意差は認められなかった。



表 2-2 腫瘍性病変<sup>a)</sup>

(主群・雄)

臓器・所見	途中死亡・切迫殺				最終屠殺				合計			
	<sup>b)</sup> 0	100	1500	3000	0	100	1500	3000	0	100	1500	3000
脾臓: (検査動物数)	19	13	19	11	35	11	7	43	54	24	26	54
血管腫	1	0	0	0	2	1	0	0	3	1	0	0
下垂体(前葉): (検査動物数)	19	12	17	11	35	0	1	43	54	12	18	54
腺癌*	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
甲状腺: (検査動物数)	19	14	19	11	35	0	0	43	54	14	19	54
濾胞腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
上皮小体: (検査動物数)	18	12	15	9	34	0	0	42	52	12	15	51
腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
副腎(皮質): (検査動物数)	19	14	19	10	35	0	0	43	54	14	19	53
腺腫	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1
肺: (検査動物数)	19	14	19	11	35	40	35	43	54	54	54	54
腺腫	2	0	2	1	6	3	4	5	8	3	6	6
腺癌*	0	1	0	0	4	1	2	5	4	2	2	5
胃(腺胃): (検査動物数)	19	14	19	11	35	18	13	43	54	32	32	54
腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
分類不能の腫瘍*	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
肝臓: (検査動物数)	19	14	19	11	35	40	35	43	54	54	54	54
肝細胞腺腫	3	3	1	1	11	6	7	14	14	9	8	15
血管腫	1	0	0	1	0	2	1	2	1	2	1	3
肝細胞癌*	3	2	2	0	4	4	4	2	7	6	6	2
精巣: (検査動物数)	19	14	19	11	35	2	2	43	54	16	21	54
血管肉腫*	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
精囊: (検査動物数)	19	13	19	11	35	3	8	43	54	16	27	54
神経鞘腫	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
皮膚/皮下組織: (検査動物数)	19	14	19	11	35	5	13	43	54	19	32	54
線維肉腫*	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
悪性線維性組織球腫*	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
血管肉腫*	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
ハダ腺: (検査動物数)	19	14	18	11	34	0	2	43	53	14	20	54
腺腫	1	2	0	0	4	0	1	5	5	2	1	5
腺癌*	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1

a): 表中の数字は腫瘍の数を示す。

b): 投与量、ppm \* : 悪性腫瘍

各所見について、Fisher 直接確率法検定を用いて、統計学的検定を実施したところ、有意差は認められなかった。

(つづく)

表 2-2 腫瘍性病変<sup>a)</sup> (つづき) (主群・雄)

臓器・所見	途中死亡・切迫殺				最終屠殺				合計			
	b)0	100	1500	3000	0	100	1500	3000	0	100	1500	3000
腹腔： (検査動物数)	0	1	0	1	1	1	0	0	1	2	0	1
中皮腫*	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
全身：												
悪性リンパ腫または白血病*	2	2	2	3	0	1	1	0	2	3	3	3
尾：												
血管腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
検査動物数	19	14	19	11	35	40	35	43	54	54	54	54
良性腫瘍数	9	5	3	3	25	12	15	28	34	17	18	31
悪性腫瘍数	5	6	4	4	10	8	9	8	15	14	13	12
総腫瘍数	14	11	7	7	35	20	24	36	49	31	31	43
担腫瘍動物数	10	9	7	6	21	14	18	24	31	23	25	30
単数腫瘍発現動物数	6	7	7	5	10	8	13	14	16	15	20	19
複数腫瘍発現動物数	4	2	0	1	11	6	5	10	15	8	5	11

a) : 表中の数字は腫瘍の数を示す。

b) : 投与量、ppm \* : 悪性腫瘍

各所見について、Fisher 直接確率法検定を用いて、統計学的検定を実施したところ、有意差は認められなかった。

表2-3 腫瘍性病変<sup>a)</sup>

(主群・雌)

臓器・所見	途中死亡・切迫殺				最終屠殺				合計			
	b)0	100	1500	3000	0	100	1500	3000	0	100	1500	3000
腸間膜リンパ節: (検査動物数)	7	14	10	11	44	1	1	42	51	15	11	53
悪性リンパ腫*	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
脾臓: (検査動物数)	10	15	11	12	44	10	9	42	54	25	20	54
血管腫	0	0	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0
悪性線維性組織球腫*	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
胸腺: (検査動物数)	9	14	11	12	44	2	1	42	53	16	12	54
悪性リンパ腫*	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0
下垂体(前葉): (検査動物数)	10	15	11	12	44	0	3	42	54	15	14	54
腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
腺癌*	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
肺: (検査動物数)	10	15	11	12	44	39	43	42	54	54	54	54
腺腫	1	0	1	1	2	2	3	3	3	2	4	4
腺癌*	0	0	0	1	1	2	3	3	1	2	3	4
胃: (検査動物数)	10	15	11	11	44	19	27	42	54	34	38	53
平滑筋肉腫*	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
空腸: (検査動物数)	7	14	10	9	44	0	1	42	51	14	11	51
悪性リンパ腫*	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
膵臓: (検査動物数)	10	15	11	11	44	0	1	42	54	15	12	53
ラ氏島腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
肝臓: (検査動物数)	10	15	11	12	44	39	43	42	54	54	54	54
肝細胞腺腫	0	0	0	0	1	1	5	2	1	1	5	2
血管腫	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
肝細胞癌*	0	0	0	0	0	1	1	3	0	1	1	3
膀胱: (検査動物数)	8	15	11	11	44	0	0	42	52	15	11	53
移行上皮癌*	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
陰核腺: (検査動物数)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
腺癌*	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
乳腺: (検査動物数)	9	15	11	12	44	0	1	42	53	15	12	54
腺癌*	0	1	1	1	0	0	1	1	0	1	2	2

a): 表中の数字は腫瘍の数を示す。

b): 投与量、ppm \* : 悪性腫瘍

各所見について、Fisher 直接確率法検定を用いて、統計学的検定を実施したところ、有意差は認められなかった。

(つづく)

表2-2 腫瘍性病変<sup>a)</sup> (つづき) (主群・雌)

臓器・所見	途中死亡・切迫殺				最終屠殺				合計			
	<sup>b)</sup> 0	100	1500	3000	0	100	1500	3000	0	100	1500	3000
卵巣: (検査動物数)	10	15	11	12	44	23	16	42	54	38	27	54
嚢胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
顆粒膜細胞腫*	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
子宮: (検査動物数)	10	15	11	12	44	12	18	42	54	27	29	54
内膜間質ポリープ	0	0	0	0	3	0	1	0	3	0	1	0
平滑筋腫	0	1	0	0	1	0	1	2	1	1	1	2
血管腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
内膜間質肉腫*	0	0	0	0	1	2	0	1	1	2	0	1
平滑筋肉腫*	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0
皮膚/皮下組織: (検査動物数)	9	15	11	12	44	8	5	42	53	23	16	54
基底細胞癌*	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
悪性線維性組織球腫*	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
ハダ腺: (検査動物数)	10	15	11	12	44	0	0	42	54	15	11	54
腺腫	1	0	1	0	1	0	0	0	2	0	1	0
腹腔: (検査動物数)	1	1	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0
脂肪腫	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
全身:												
悪性リウマチ腫または白血病*	6	5	4	7	1	1	2	0	7	6	6	7
検査動物数	10	15	11	12	44	39	43	42	54	54	54	54
良性腫瘍数	3	2	3	1	8	8	12	8	11	10	15	9
悪性腫瘍数	7	8	5	9	10	6	11	8	17	14	16	17
総腫瘍数	10	10	8	10	18	14	23	16	28	24	31	26
担腫瘍動物数	8	7	8	10	13	11	20	13	21	18	28	23
単数腫瘍発現動物数	7	5	8	10	9	8	18	10	16	13	26	20
複数腫瘍発現動物数	1	2	0	0	4	3	2	3	5	5	2	3

a) : 表中の数字は腫瘍の数を示す。

b) : 投与量、ppm \* : 悪性腫瘍

各所見について、Fisher 直接確率法検定を用いて、統計学的検定を実施したところ、有意差は認められなかった。