

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体－イヌ慢毒〉

⑨ 1年間反復経口投与毒性

イヌを用いた1年間の反復経口投与毒性試験

(資料 No. 毒 A20)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1988年

検体純度:

試験動物: 純系ビーグル犬、1群雌雄各4匹、開始時約5~7ヶ月齢

試験期間: 12ヶ月間(1986年8月14日~1987年8月18日)

投与方法: 検体を0、5、10、25 ppmの濃度で飼料に混入し12ヶ月間にわたって随時採食させた。飼料は週に1度調製し、1匹あたり毎日400g給餌した。

投与量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率;一般状態および生死を1日1回観察した。

検体投与に関連する症状は認められなかった。全ての動物は試験終了まで生存した。

体重 ; 試験期間中、週1回測定した。

投与終了時の各群の平均体重および体重増加量を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	5	10	25
平均体重 (kg)	雄	11.43	10.30 (90)	10.48 (92)	11.03 (97)
	雌	9.83	8.95 (91)	9.21 (94)	9.00 (92)
体重増加量 (-1~26週)	雄	3.43	↓2.41 (70)	↓2.44 (71)	↓2.39 (70)
	雌	2.73	1.85 (68)	2.14 (78)	2.10 (77)
体重増加量 (-1~52週)	雄	4.09	3.29 (80)	3.04 (74)	3.34 (82)
	雌	3.19	2.28 (71)	2.80 (88)	2.54 (80)

括弧内の数値は対照群に対する変動率(%)

多重比較法 (Dunnett) ↓ : P<0.05

投与開始直前から投与 26 週までの体重増加量が雄の全ての投与群で有意に減少した。しかしながらこの減少は体重増加量の個体毎の変動に起因すること、また、52 週までの全投与期間の体重増加量では統計学的な有意差が認められていないことから、検体投与の影響ではないと考えられる。

摂餌量 ; 試験期間中、摂餌量を毎日測定し、週毎の摂餌量を算出した。

検体投与によると考えられる摂餌量への影響はみられなかった。

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)		5	10	25
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.20	0.41	1.01
	雌	0.22	0.40	1.03

1-52 週 of 各群の平均薬物摂取量は申請者が算出

眼科学的検査; 投与開始前、投与 26 週および 52 週目に全動物を検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与 13、26 および 52 週目に、全ての動物の頸静脈から採血した。採血前に約 18 時間絶食した。以下に示した項目の測定を行った。

赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、赤血球平均恒数(MCV、MCH、MCHC)、血小板数、総白血球数および白血球百分比

検体投与による影響は認められなかった。

血液生化学検査；投与開始前、投与 13、26 および 52 週目に、全ての動物の頸静脈から採血した。採血前に約 18 時間絶食した。以下に示した項目の測定を行った。

ナトリウム、カリウム、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、カルシウム、無機リン、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、血糖、総コレステロール、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ (ALP)、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、血漿コリンエステラーゼ (偽性コリンエステラーゼ)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性	投与量(ppm)	5			10			25		
	検査時期(週)	13	26	52	13	26	52	13	26	52
雄	GOT				↑152					

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

多重比較法 (Dunnett) ↑:P<0.05

10 ppm 群の雄に GOT 活性の有意な増加がみられた。この変化は同群の 1 匹が高値を示したことによるもので、同群の他の動物或いは 25 ppm 群に変化が認められないことから、投与に関連する影響ではないと考えられる。

尿検査 ； 投与開始前、投与 13、26 および 52 週に、全ての動物から、尿を採取した。以下の項目の測定を行った。

色調、pH、比重、濁度、ブドウ糖、還元物質、ケトン体、蛋白、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣の鏡検

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性	投与量(ppm)	5			10			25		
	検査時期(週)	13	26	52	13	26	52	13	26	52
雌	比重			100			↑101			↑101

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

多重比較法 (Dunnett) ↑:P<0.05、↑↑:P<0.01

群毎の平均値は申請者が算出

検体投与による影響は認められなかった。10 および 25 ppm 群の雌で 52 週目に尿比重の有意な増加が認められた。尿比重は極めて変動しやすいこと、また 13 週目の対照群の値は 52 週目の 10 および 25 ppm 群の値より大きいことから、検体投与による影響ではないと考えられる。

臓器重量； 投与期間終了時に全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓、腎臓、副腎、甲状腺（上皮小体を含む）、脳、精巢、卵巣

統計学的な有意差を伴う投与に関連した影響は認められなかった。25 ppm 群の雄の 2 匹に精巢重量の減少がみられた。

肉眼病理検査； 投与期間終了時に全生存動物を対象として行った。

対照群および投与群において認められた変化を下表に示す。

性別		雄				雌				
検査時期(週)		52				52				
投与量(ppm)		0	5	10	25	0	5	10	25	
計画屠殺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	
	大腸	赤色		1						
		赤色巣								1
	肺	赤色					1			1
		赤色領域				1				
		黒色領域		1						
	卵巣	嚢胞	-	-	-	-	1			1
		嚢胞、多数	-	-	-	-				1
	皮膚／皮下組織	ゼラチン状	1							
	精巢	小型化				1	-	-	-	-
	子宮	肥厚	-	-	-	-				1
	膣	肥厚	-	-	-	-				1

表中の数値は発生数、空欄は所見なし、-は該当しないことを示す。

25 ppm 群の雄の 1 匹に精巢の小型化が認められた。

組織病理学的検査； 以下の組織についてヘマトキシリン・エオシン染色標本を作製し、鏡検した。

皮膚、脳(5 サンプル)、下垂体、甲状腺(上皮小体)、胸腺(認められた場合)、肺、気管、心臓、肋骨および骨髄、唾液腺(顎下腺)、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、舌、精巢・精巢上体、前立腺、卵巣、子宮(体部および頸部)、乳腺、骨格筋(大腿四頭筋)、食道、胃(胃底および幽門)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節(顎下および腸間膜)、坐骨神経、脊髄(頸部、胸部中位、腰部)、眼球と視神経、胆嚢、大動脈(大動脈弓および腹部大動脈)、全ての病変

認められた全ての病変を下表に示す。

性別		雄				雌				
検査時期(週)		52				52				
投与量(ppm)		0	5	10	25	0	5	10	25	
計 画 屠 殺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	
	大動脈	鈣質沈着					1			
	精巣上体	白血球巢	1				-	-	-	
	腎臓	白血球巢				1				
		間質性腎炎		1						
		鈣質沈着、腎乳頭	4	4	3	4	3	4	4	3
		尿管上皮の好塩基性化	1			2	2	1	1	3
	大腸	鬱血		1						
	肝臓	白血球巢	2	2	2	1	4	1	3	2
		胆管増殖								1
	肺	鬱血				1	1			
		白血球巢					2	1	1	
		間質性肺炎		1						1
	顎下リンパ節	色素沈着		1	1	2	1			
		過形成			1					
	腸管膜リンパ節	過形成		1			1			
	食道	白血球巢					1		1	
	卵巢	発情期	-	-	-	-	1			2
	上皮小体	小嚢胞		1	1	2		1		2
	下垂体	嚢胞	1	1				1	1	2
	前立腺	線維化	1		1		-	-	-	-
		腺腔拡張	1				-	-	-	-
		前立腺炎、リンパ球性	1	1			-	-	-	-
	皮膚／皮下組織	出血	1							
		毛嚢炎					1			
	脾臓	毛細血管拡張症		1						
		リンパ球増生			1					
	胃	鈣質沈着		2						
		白血球浸潤	1				2			1
	精巣	精細管萎縮	2	1	2	3	-	-	-	-
多核巨細胞		1				-	-	-	-	
胸腺	退縮			1						
	小嚢胞	3	3	4	4	1	3	2	1	
	異所性組織、甲状腺						1			
甲状腺	甲状腺炎	1	1		1					
舌	白血球巢				1					
子宮	発情期	-	-	-	-				1	
膣	発情期	-	-	-	-				1	

表中の数値は発生数、空欄は所見なし、-は該当しないことを示す。

各群における精巣の精細管萎縮(グレード毎の発生数)を示す。

投与量 (ppm)		0	5	10	25
精巣の 精細管萎縮	発生数 (合計)	2	1	2	3
	グレード 軽微	2	1	1	1
	軽度			1	
	中程度				1
	重度				1

表中の数値は発生数、空欄は所見なしを示す

精巣の精細管萎縮は対照群では限局的で小さな病変(軽微)であったが、25 ppm 群の2匹(中程度～重度)で萎縮は広範であった。本所見は先に実施した90日間反復経口投与試験でみられた精巣への影響と同質であり、検体投与による影響であると考えられる。

その他全ての所見は、研究所で飼育しているビーグル犬のこの月齢でみられる背景の範囲内であり、毒性学的意義はないと考えられる。

以上のことから、検体のイヌに対する慢性毒性の無毒性量 (NOAEL) は雄で 10 ppm (0.41 mg/kg/day) と考えられる。また、本試験で雌に対する毒性影響が高用量群でも認められなかったため、雌の NOAEL は 25 ppm 以上 (1.03 mg/kg/day) と考えられる。

申請者の実施した下記追加試験で 25 ppm 群雌雄に腎臓病症が認められ、雌の NOAEL は 10 ppm (0.40 mg/kg/day) に変更されると考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体－イヌ慢毒〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体-ラット慢毒/発がん性〉

⑩ 1年間反復経口投与毒性

ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与/発がん性併合試験

(資料No. 毒A21)

試験機関:

報告書作成年:1982年

検体純度 :

試験動物 : Fischer系ラット、1群雌雄各80匹、開始時6週齢(5匹/ケージの集団飼育)、26および52週後に各群雌雄8匹を計画屠殺

試験期間 : 24ヶ月(1979年2月20日~1981年2月28日)

投与方法 : 検体を0、10、100、300ppmの濃度で飼料に混入し、24ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週(2~3回)調製した。

投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を少なくとも毎日1回観察した。

検体投与に起因すると考えられる症状はみられなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量(ppm)		0	10	100	300
死亡率(%)	雄	22	27	34	↑42
	雌	30	20	22	↑55

Fisherの直接確率計算法(両側)↑: $P<0.05$, ↑↑: $P<0.01$

高用量群の雌雄で死亡率が有意に増加し、100ppm群雄でもやや高い値を示した。

体重変化 ; 投与開始後26週までは週1回、以降は隔週にすべての動物の体重を測定した。

投与量(ppm)			0	10	100	300
平均体重(g)	52週	雄	456	464(102)	463(102)	↓378(83)
		雌	251	254(101)	↓244(97)	↓194(77)
	104週	雄	464	468(101)	463(100)	↓387(83)
		雌	326	324(99)	↓309(95)	↓203(62)

括弧内の数値は対照群に対する変動率(%)

Studentのt検定 ↓: $P<0.05$, ↓↓: $P<0.01$

300ppm群の雌雄および100ppm群の雌では投与初期より体重増加抑制がみられた。他の群に検体投与の影響はみられなかった。

摂餌量、摂餌効率および飲水量;各群各性とも8ケージについて、体重と同じ頻度で摂餌量を測定し、摂餌効率も計算した。飲水量も摂餌量と同様(4ケージ)に測定した。

300 ppm 群では雌雄とも試験全期間を通じて摂餌量の減少が認められ、総平均値では対照に比べ雄で10%、雌で15%減少した。同群では摂餌効率も低値であった。他の投与群では摂餌量および摂餌効率において対照群との間に差は認められなかった。

飲水量の群平均値を下表に示す。300 ppm 群の雌に飲水量の増加がみられた。他の群は対照と同等であった。

投与量(ppm)		0	10	100	300
飲水量 (ml/匹/日)	雄	20.8	20.8 (100)	20.0 (96)	22.4 (108)
	雌	16.4	16.4 (100)	17.5 (107)	19.6 (120)

括弧内の数値は対照群に対する変動率(%)

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

投与量(ppm)		10	100	300
検体摂取量(mg/kg/day)	雄	0.356	3.56	11.3
	雌	0.428	4.41	14.2

血液学的検査;投与26、52週目には各群各性8匹、104週後には各群各性10匹をエーテル麻酔し、後大動脈より採血し、以下の項目の測定を行った。赤血球平均恒数については104週後のみ算出した。26週の検査で高用量群に貧血傾向が認められたので、52および104週の検査では網赤血球数を算定した。

白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、血色素量(Hb)、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)、血小板数、白血球百分比(尾静脈血)、網赤血球数

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		10	100	300	10	100	300
Ht	26週			↓91			↓85
	52週			↓93			↓80
	104週						↓73
RBC	26週	↓90					↓91
	52週			↓94			↓83
	104週						↓74
Hb	26週						↓86
	52週			↓94			↓81
	104週			↓87			↓74
MCV	104週			↓97			
MCH	104週			↓94			
MCHC	104週			↓97			↑101
WBC	26週						↑127
	52週						↑130
血小板	26週						↑115
	104週	↓78					

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

Studentのt検定 ↑↓: P<0.05, ↑↑↓: P<0.01

300 ppm 群の雌雄にヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数等の統計学的に有意な低下がみられ、雌では白血球数の増加も伴っていた。これらに網赤血球数の変化および造血機能の低下(病理組織)は伴っていなかった。100 ppm 以下の群に投与と関連した変化は認められなかった。

血液生化学検査; 投与 26、52 週目には各群各性 8 匹、104 週後には各群各性 10 匹をエーテル麻酔し、後大動脈より採血し、血漿を用いて以下の項目の測定を行った。

ALP、LDH、BUN、血糖、総コレステロール、GOT、GPT、総ビリルビン、直接型ビリルビン、γ-GTP、カルシウム、ナトリウム、カリウム、総蛋白、蛋白分画

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		10	100	300	10	100	300
ALP	26週			↓89		↓83	
	52週	↑110	↓75	↓83		↓82	
	104週	↑127					
LDH	26週	↓74		↓66		↓85	↓65
	104週	↓75	↓73				↓78
BUN	26週						↑173
	52週		↓86				↑138
	104週	↑110		↑141			↑241
血糖	26週			↑116			
	104週						↓88
総コレステロール	26週						↓73
	52週			↓81	↑107		
	104週						↑154
GOT	26週						↑116
GPT	52週			↓77			
	104週		↑124	↓80			
総ビリルビン	26週	↓67	↓100				
γ-GTP	26週					↑150	↑150
	52週						
	104週			↓78			
カルシウム	26週		↑106	↑104	↑106		
	52週						↓96
ナトリウム	52週			↑101		↓99	
カリウム	26週	↑104		↓88			
	52週			↓88			
	104週		↓95	↓91			
総蛋白	26週						↓89
	52週			↓96			↓91
	104週			↓94			↓92
アルブミン	26週						↓89
	52週						↓86
	104週						↓82
α1-グロブリン	26週						↓67
	52週			↓89			
	104週			↓82			↑144
β-グロブリン	52週		↓91	↓91	↑110		
	104週						↓89
A/G比	26週		↓82			↑108	
	52週			↑114			
	104週						↓77

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

Studentのt検定 ↑↓: P<0.05、↑↑ : P<0.01

300 ppm 群の雌に BUN の増加、総蛋白およびアルブミンの減少が全検査時期に認められた。同群の雄でも BUN の増加(104 週)、総蛋白の減少(52 および 104 週)がみられた。また、100 ppm 以上の投与群雄のカリウム減少とカルシウムの増加(26 週)は BUN の増加とともに腎障害に関連した所見と考えられた。この他に雌雄でみられたいくつかの項目における変動には毒性学的意義はないと考えられる。

尿検査 ; 投与 26、52 週目には各群各性 8 匹、104 週後には各群各性 10 匹を対象として、腰背部圧迫法で尿を採取し、下記項目について分析した。

pH、比重、蛋白、ブドウ糖、ケトン体、潜血

何れの項目にも投与に起因する変化はみられなかった。

臓器重量 ; 投与 26 および 52 週後は各群各性 8 匹、104 週後には全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、心臓、胸腺(26 週のみ)、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、卵巣、骨格筋(下腿三頭筋)

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		10	100	300	10	100	300
体重	26週			↓81			↓82
	52週			↓80			↓76
	104週			↓83			↓62
脳重量 対体重比	26週			↑122			↑121
	52週			↑123			↑133
	104週			↑122			↑158
下垂体重量	26週			↓88			↓69
	104週			↓87			
下垂体重量 対体重比	26週						↓85
	52週			↑124			↑136
	104週						↑168
甲状腺重量	52週		↑114	↓91			
甲状腺重量 対体重比	26週						↑126
	52週		↑112	↑114			↑143
	104週			↑117			↑152
心臓重量	26週			↓95			
	52週				↑111		
	104週						↑118
心臓重量 対体重比	26週			↑116			↑121
	52週			↑126			↑141
	104週			↑140			↑185
肝臓重量	26週			↓86			↓74
	52週			↓83			↓85
	104週			↓86			↓92
肝臓重量 対体重比	26週			↑106			↓91
	52週		↓94				↑112
	104週						↑147
腎臓重量	26週		↑112	↑121		↑107	↑135
	52週			↑113		↑108	↑152
	104週			↑138			↑181
腎臓重量 対体重比	26週		↑110	↑150	↑105	↑111	↑166
	52週			↑141		↑109	↑202
	104週			↑166		↑108	↑289
脾臓重量	26週		↑108			↑108	↑130
	52週					↑109	↑154
	104週						↑151
脾臓重量 対体重比	26週		↑107	↑131	↑106	↑111	↑156
	52週			↑127		↑113	↑206
	104週			↑179			↑238
副腎重量	104週			↑140			↑113
副腎重量 対体重比	26週			↑130			
	52週			↑150			↑137
	104週			↑169			↑180

性別		雄			雌		
		10	100	300	10	100	300
精巣重量 対体重比	26週			↑124	-	-	-
	52週			↑116	-	-	-
卵巣重量 対体重比	26週	-	-	-			↓82
	52週	-	-	-			↑146
筋肉重量 対体重比	26週			↓90			
	104週						↓86
筋肉重量 対体重比	26週			↑111	↑107		↑115
	52週						↑129
	104週			↑115	↑105		↑133

表中の数値は対照群に対する変動率(%), -は該当しないことを示す

Student の t 検定 ↑↓: P<0.05, ↑↑ : P<0.01

高用量群の体重が有意に低く、多くの臓器に湿重量の低下、加えて対体重比の増加が認められた(脳、下垂体、甲状腺、肝臓、精巣、卵巣、筋肉)。

投与に関連した変化は腎臓、脾臓、副腎、心臓にみられた。腎臓は雌雄とも 100 ppm 以上の群で湿重量および対体重比が増加した。脾臓も雌雄とも 100 ppm 以上の群で湿重量(雌)および対体重比(雌雄)が増加した。副腎は 300 ppm 群の雌雄で湿重量(104 週)および対体重比の増加が認められた。心臓は同群雌で湿重量が増加し、雌雄ともに対体重比が増加した。

10 ppm 群には散在性に有意差がみられたが、投与量および投与期間との関連は認められなかった。

肉眼病理検査: 計画屠殺(26、52 および 104 週)、死亡・切迫屠殺動物について剖検を行った。

次頁以降に統計学的有意差の認められた病変および比較的高頻度に見られた病変を表1-1、1-2(計画屠殺動物)、表1-3(死亡・切迫屠殺動物)および表1-4(全動物)に示す。

300 ppm群の雌雄に腎臓の退色・緑色化、腫大、表面顆粒状、副腎の腫大・肥大、雄で精管の黄色結節、雌で肝の退色、上皮小体腫大・肥大・明瞭化の発現頻度が増加した。100 ppm群雄では精管黄色結節が増加した。

その他、種々の所見が認められたが、いずれも検体投与に関連するものとは考えられない。

申請者註: 上皮小体の腫大、肥大および明瞭はまとめて集計したが(報告書に従った)、これらの内訳と組織所見は、雄では腫大が1匹(組織では異常なし)、雌では腫大が4匹(組織では過形成が1匹、異常なしが3匹)、肥大が6匹(過形成が1匹、異常なしが5匹)、明瞭が1匹(過形成)であった。同様に、副腎の腫大または肥大は、組織所見では共に褐色細胞腫、褐色細胞過形成、脂肪化または異常なしを含むものであった。

申請者註: 300 ppm群雌の273番の肉眼所見に脾臓の結節性動脈炎の記載があったが、結節性動脈が正しいと考えられる。

〈表1-1〉 肉眼病理検査 計画屠殺動物(26および52週)

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	10	100	300	0	10	100	300
26週計画屠殺動物									
臓器・所見\検査動物数		8	8	8	8	8	8	8	8
肝臓	結節	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(13)	0(0)
	退色	0(0)	0(0)	0(0)	1(13)	0(0)	0(0)	0(0)	2(25)
腎臓	腫大	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(25)
	退色・緑色化	0(0)	0(0)	0(0)	2(25)	0(0)	0(0)	0(0)	↑8(100)
腹腔内脂肪	結節	0(0)	1(13)	1(13)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
その他	瘠瘦・体型小型化	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	↑4(50)
52週計画屠殺動物									
臓器・所見\検査動物数		8	8	8	8	8	8	8	8
肝臓	結節	0(0)	0(0)	1(13)	1(13)	0(0)	0(0)	1(13)	0(0)
	退色	0(0)	0(0)	0(0)	2(25)	0(0)	0(0)	0(0)	2(25)
腎臓	腫大	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(25)
	表面顆粒状	0(0)	0(0)	0(0)	1(13)	0(0)	0(0)	0(0)	↑8(100)
	退色・緑色化	0(0)	0(0)	0(0)	↑4(50)	0(0)	0(0)	0(0)	↑8(100)
脾臓	腫大・肥大	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	3(38)
精巣	萎縮・軟化	0(0)	0(0)	1(13)	1(13)	-	-	-	-
精管	黄色結節	0(0)	0(0)	2(25)	↑7(88)	-	-	-	-
卵巣	結節	-	-	-	-	0(0)	0(0)	0(0)	↑4(50)
下垂体	結節・腫瘤・腫大・血腫	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(13)	0(0)
副腎	腫大・肥大	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(13)
眼球	白濁・白内障	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(13)	2(25)	0(0)	0(0)
腹腔内脂肪	結節	0(0)	1(13)	2(25)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
その他	削瘦・体型小型化	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	↑6(75)

表中の数値は発生数、括弧内に発生率(%)、-は該当しないことを示す

Fisherの直接確率計算法(片側) †: P<0.05、↑: P<0.01

〈表1-2〉 肉眼病理検査 計画屠殺動物(104週)

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	10	100	300	0	10	100	300
104 週計画屠殺動物									
臓器・所見\検査動物数		50	47	42	37	45	51	50	29
心臓	結節	0(0)	0(0)	1(2)	0(0)	0(0)	1(2)	0(0)	0(0)
肺	結節・腫瘍	5(10)	3(6)	1(2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
肝臓	結節	1(2)	2(4)	5(12)	1(3)	1(2)	2(4)	0(0)	↑6(21)
	腫大	1(2)	0(0)	2(5)	3(8)	0(0)	2(4)	1(2)	3(10)
	表面顆粒状	2(4)	0(0)	0(0)	2(5)	1(2)	1(2)	1(2)	2(7)
	退色	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2)	0(0)	0(0)	↑9(31)
腎臓	白色結節	0(0)	0(0)	0(0)	1(3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	腫大	1(2)	2(4)	3(7)	8(11)	0(0)	1(2)	0(0)	↑9(31)
	表面顆粒状	8(16)	9(19)	5(12)	↑33(89)	1(2)	1(2)	0(0)	↑28(97)
	退色・緑色化	3(6)	8(17)	5(12)	11(30)	0(0)	1(2)	↑7(14)	↑21(72)
	シスト・のう胞	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	↑4(14)
脾臓	腫大・肥大	3(6)	4(9)	2(5)	5(14)	3(7)	6(12)	2(4)	5(17)
腸管	結節・腫瘍	0(0)	0(0)	0(0)	1(3)	0(0)	1(2)	0(0)	0(0)
膵臓	結節	1(2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	動脈瘤・動脈壁肥厚	0(0)	0(0)	1(2)	3(8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
精巣	結節・腫瘍	46(92)	46(98)	39(93)	29(78)	-	-	-	-
	腫大・肥大	19(38)	16(34)	13(31)	9(24)	-	-	-	-
	萎縮・軟化	26(52)	22(47)	22(52)	19(51)	-	-	-	-
精巣 上体	黄色結節	0(0)	0(0)	0(0)	3(8)	-	-	-	-
精管	黄色結節	0(0)	0(0)	↑23(55)	↑34(92)	-	-	-	-
包皮腺	腫瘍	0(0)	0(0)	1(2)	0(0)	-	-	-	-
卵巣	結節	-	-	-	-	1(2)	1(2)	1(2)	0(0)
子宮	結節・腫瘍・ポリープ	-	-	-	-	3(7)	10(20)	3(6)	2(7)
下垂体	結節・腫瘍・腫大・血腫	6(12)	8(17)	6(14)	4(11)	23(51)	24(47)	25(50)	↓8(28)
甲状腺	結節・腫瘍・腫大・肥大	3(6)	6(13)	5(12)	1(3)	4(9)	↓0(0)	3(6)	0(0)
上皮 小体	腫大・肥大・明瞭化	0(0)	1(2)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2)	0(0)	↑8(28)
副腎	結節	1(2)	0(0)	1(2)	1(3)	0(0)	1(2)	2(4)	2(7)
	腫大・肥大	1(2)	↑6(13)	3(7)	↑13(35)	1(2)	2(4)	2(4)	↑5(17)
眼球	白濁・白内障	0(0)	0(0)	3(7)	1(3)	1(2)	4(8)	0(0)	1(3)
皮膚	結節・腫瘍	2(4)	3(6)	3(7)	2(5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
皮下	結節・腫瘍	6(12)	4(9)	8(19)	3(8)	6(13)	10(20)	7(14)	3(10)
	乳腺肥大・増生・ 発育亢進	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	9(20)	11(22)	4(8)	0(0)
腹膜	結節・腫瘍	0(0)	2(4)	0(0)	1(3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
腹腔内 脂肪	結節	0(0)	1(2)	0(0)	0(0)	1(2)	2(4)	1(2)	0(0)
その他	腹水	0(0)	0(0)	0(0)	1(3)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3)
	胸水	0(0)	0(0)	0(0)	2(5)	0(0)	1(2)	0(0)	1(3)
	消瘦・体型小型化	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(4)	0(0)	0(0)	0(0)

表中の数値は発生数、括弧内に発生率(%)、-は該当しないことを示す

Fisher の直接確率計算法(片側) ↑↓: P<0.05、↑: P<0.01

<表 1-3> 肉眼病理検査 死亡・切迫屠殺動物

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	10	100	300	0	10	100	300
死亡・切迫屠殺動物									
臓器・所見\検査動物数		14	17	22	27	19	13	14	35
心臓	結節	0(0)	0(0)	0(0)	1(4)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
肺	結節・腫瘤	0(0)	3(18)	0(0)	0(0)	2(11)	0(0)	1(7)	3(9)
肝臓	結節	0(0)	1(6)	0(0)	0(0)	1(5)	1(8)	0(0)	3(9)
	腫大	1(7)	5(29)	2(9)	9(33)	3(16)	1(8)	1(7)	5(14)
	表面顆粒状	1(7)	2(12)	4(18)	5(19)	2(11)	2(15)	4(29)	1(3)
	退色	3(21)	6(35)	5(23)	2(7)	2(11)	4(31)	1(7)	10(29)
腎臓	腫大	0(0)	0(0)	0(0)	↑16(59)	0(0)	0(0)	0(0)	↑13(37)
	表面顆粒状	2(14)	1(6)	1(5)	↑20(74)	1(5)	0(0)	0(0)	↑28(80)
	退色・緑色化	4(29)	↓0(0)	1(5)	4(15)	0(0)	1(8)	1(7)	↑16(46)
	シスト・う胞	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3)
脾臓	結節	0(0)	0(0)	1(5)	0(0)	0(0)	1(8)	0(0)	0(0)
	腫大・肥大	3(21)	8(47)	5(23)	14(52)	7(37)	3(23)	6(43)	6(17)
腸管	結節・腫瘤	1(7)	0(0)	2(9)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
膵臓	結節	1(7)	0(0)	0(0)	0(0)	1(5)	0(0)	0(0)	0(0)
	動脈瘤・動脈壁肥厚	0(0)	0(0)	0(0)	1(4)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	結節性動脈・ 動脈硬化・動脈瘤	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	5(14)
精巣	結節・腫瘤	9(64)	13(76)	14(64)	12(44)	-	-	-	-
	腫大・肥大	2(14)	2(12)	2(9)	1(4)	-	-	-	-
	萎縮・軟化	7(50)	7(41)	11(50)	17(63)	-	-	-	-
精巣 上体	黄色結節	0(0)	0(0)	1(5)	3(11)	-	-	-	-
精管	黄色結節	0(0)	0(0)	7(32)	↑20(74)	-	-	-	-
子宮	結節・腫瘤・ポリープ	-	-	-	-	1(5)	1(8)	0(0)	0(0)
膣	結節	-	-	-	-	1(5)	0(0)	0(0)	0(0)
膀胱	腫瘤	0(0)	0(0)	0(0)	1(4)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
下垂体	結節・腫瘤・腫大・血腫	2(14)	0(0)	4(18)	7(26)	12(63)	6(46)	11(79)	↓9(26)
甲状腺	結節・腫瘤・腫大・肥大	3(21)	0(0)	3(14)	3(11)	1(5)	0(0)	0(0)	1(3)
上皮 小体	腫大・肥大・明瞭化	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(6)
副腎	結節	1(7)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	腫大・肥大	0(0)	0(0)	1(5)	2(7)	1(5)	1(8)	1(7)	7(20)
大脳	結節・腫瘤	1(7)	1(6)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3)
小脳	腫瘤	0(0)	1(6)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
眼球	白濁・白内障	2(14)	1(6)	1(5)	0(0)	1(5)	0(0)	2(14)	1(3)
皮膚	結節・腫瘤	0(0)	1(6)	2(9)	0(0)	1(5)	0(0)	0(0)	1(3)
皮下	結節・腫瘤	3(21)	5(29)	4(18)	1(4)	8(42)	↓1(8)	3(21)	↓4(11)
	乳腺肥大・増生・ 発育亢進	1(7)	0(0)	0(0)	0(0)	6(32)	1(8)	4(29)	↓1(3)
腸間膜	結節	0(0)	0(0)	1(5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
腹腔内	結節	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(15)	0(0)	0(0)
胸膜	結節・腫瘤	0(0)	2(12)	1(5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
腹膜	結節・腫瘤	1(7)	0(0)	1(5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

<表 1-3> 肉眼病理検査 死亡・屠殺動物(つづき)

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	10	100	300	0	10	100	300
死亡・屠殺動物									
臓器・所見\検査動物数		14	17	22	27	19	13	14	35
腹腔内 脂肪	結節	0(0)	1(6)	0(0)	0(0)	2(11)	0(0)	0(0)	0(0)
	腹水	0(0)	0(0)	2(9)	2(7)	0(0)	2(15)	1(7)	1(3)
その他	胸水	0(0)	0(0)	0(0)	4(15)	0(0)	0(0)	0(0)	3(9)
	削瘦・体型小型化	1(7)	0(0)	0(0)	1(4)	3(16)	1(8)	1(7)	11(31)
	貧血	1(7)	2(12)	2(9)	2(7)	3(16)	0(0)	0(0)	2(6)

表中の数値は発生数、括弧内に発生率(%）、-は該当しないことを示す

Fisher の直接確率計算法(片側) ↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

<表 1-4> 肉眼病理検査 全動物

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	10	100	300	0	10	100	300
全動物									
臓器・所見\検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80
心臓	結節	0(0)	0(0)	1(1)	1(1)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
肺	結節・腫瘍	5(6)	6(8)	1(1)	↓0(0)	2(3)	0(0)	1(1)	3(4)
肝臓	結節	1(1)	3(4)	6(8)	2(3)	2(3)	3(4)	2(3)	↑9(11)
	腫大	2(3)	5(6)	4(5)	↑12(15)	3(4)	3(4)	2(3)	↑8(10)
	表面顆粒状	3(4)	2(3)	4(5)	7(9)	3(4)	3(4)	5(6)	3(4)
	退色	3(4)	6(8)	5(6)	5(6)	3(4)	4(5)	1(1)	↑23(29)
腎臓	白色結節	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	腫大	1(1)	2(3)	3(4)	↑20(25)	0(0)	1(1)	0(0)	↑26(33)
	表面顆粒状	10(13)	10(13)	6(8)	↑54(68)	2(3)	1(1)	0(0)	↑64(80)
	退色・緑色化	7(9)	8(10)	6(8)	↑21(26)	0(0)	2(3)	↑8(10)	↑53(66)
	シスト・のう胞	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	↑5(6)
脾臓	結節	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
	腫大・肥大	6(8)	12(15)	7(9)	↑19(24)	10(13)	9(11)	8(10)	14(18)
腸管	結節・腫瘍	1(1)	0(0)	2(3)	1(1)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
膵臓	結節	2(3)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
	動脈瘤・動脈壁肥厚	0(0)	0(0)	1(1)	4(5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	結節性動脈・ 動脈硬化・動脈瘤	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	↑5(6)
精巣	結節・腫瘍	55(69)	59(74)	53(66)	↓41(51)	-	-	-	-
	腫大・肥大	21(26)	18(23)	15(19)	↓10(13)	-	-	-	-
	萎縮・軟化	33(41)	29(36)	34(43)	37(46)	-	-	-	-
精巣 上部	黄色結節	0(0)	0(0)	1(1)	↑6(8)	-	-	-	-
精管	黄色結節	0(0)	0(0)	↑32(40)	↑61(76)	-	-	-	-
包皮腺	腫瘍	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	-	-	-	-
卵巣	結節	-	-	-	-	1(1)	1(1)	1(1)	4(5)
子宮	結節・腫瘍・ポリープ	-	-	-	-	4(5)	11(14)	3(4)	2(3)
膣	結節	-	-	-	-	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
膀胱	腫瘍	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

〈表 1-4〉 肉眼病理検査 全動物(つづき)

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	10	100	300	0	10	100	300
全動物									
臓器・所見\検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80
下垂体	結節・腫瘤・腫大・血腫	8(10)	8(10)	10(13)	11(14)	35(44)	30(38)	37(46)	↓17(21)
甲状腺	結節・腫瘤・腫大・肥大	6(8)	6(8)	8(10)	4(5)	5(6)	↓0(0)	3(4)	1(1)
上皮小体	腫大・肥大・明瞭化	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	↑10(13)
副腎	結節	2(3)	0(0)	1(1)	1(1)	0(0)	1(1)	2(3)	2(3)
	腫大・肥大	1(1)	6(8)	4(5)	↑15(19)	2(3)	3(4)	3(4)	↑13(16)
大脳	結節・腫瘤	1(1)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
小脳	腫瘤	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
眼球	白濁・白内障	2(3)	1(1)	4(5)	1(1)	3(4)	6(8)	2(3)	2(3)
皮膚	結節・腫瘤	2(3)	4(5)	5(6)	2(3)	1(1)	0(0)	0(0)	1(1)
皮下	結節・腫瘤	9(11)	9(11)	12(15)	4(5)	14(18)	11(14)	10(13)	7(9)
	乳腺肥大・増生・発育亢進	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	15(19)	12(15)	8(10)	↓1(1)
腸間膜	結節	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
腹腔内	結節	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(3)	0(0)	0(0)
胸膜	結節・腫瘤	0(0)	2(3)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
腹膜	結節・腫瘤	1(1)	2(3)	1(1)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
腹腔内脂肪	結節	0(0)	4(5)	3(4)	0(0)	3(4)	2(3)	1(1)	0(0)
その他	腹水	0(0)	0(0)	2(3)	3(4)	0(0)	2(3)	1(1)	2(3)
	胸水	0(0)	0(0)	0(0)	↑6(8)	0(0)	1(1)	0(0)	4(5)
	瘠瘦・体型小型化	1(1)	0(0)	0(0)	1(1)	5(6)	1(1)	1(1)	↑21(26)
	貧血	1(1)	2(3)	2(3)	2(3)	3(4)	0(0)	0(0)	2(3)

表中の数値は発生数、括弧内に発生率(%)、-は該当しないことを示す

Fisher の直接確率計算法(片側) ↑↓: P<0.05、↑↓ : P<0.01

病理組織学的検査; 供試動物全例を対象として、以下の組織について病理標本(ヘマトキシリン・エオジン染色)を作製し、鏡検した。一部個体の腎臓については電子顕微鏡的観察を行った。組織をグルタルアルデヒドとオスミウム酸で2重固定し、常法に従いエポン包埋した。切片を酢酸ウラニルとクエン酸鉛で2重染色し、電子顕微鏡で観察した。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、脾臓、骨髄・骨(胸骨、脊椎、大腿骨)、リンパ節(頸部、腸間膜)、心臓、唾液腺、食道、胃、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、精管、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣、子宮、膣、眼球、内涙腺、骨格筋、皮膚、乳腺、肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表2-1、2-2(計画屠殺動物)、表2-3(死亡・切迫屠殺動物)および表2-4(全動物)に示す。

検体投与に起因する変化として300 ppm群に腎臓の近位尿細管上皮変性、遠位尿細管上皮腫大、尿細管上皮単一細胞性壊死が試験初期より発生し、尿細管のう胞化および間質線維増生が試験後期に発生した。腺胃の腸腺上皮化生(試験後期より)が雌雄に、雄では更に精管の粘膜炎と、これに続く精子肉芽腫形成(試験全期間)が高率に認められた。

さらに、精巣上体の精子肉芽腫形成、腎障害の二次的変化と考えられる膵臓の結節性動脈炎(雌雄)および上皮小体過形成(雌)が有意に増加した。

100 ppm群の雌雄にも上記と同様の腎病変が少数例に、腺胃の腸腺上皮化生の有意な増加がみられ、雄では精管精子肉芽腫形成が高率に認められた。

肝臓:塊状肝細胞過形成の発生頻度が300 ppm群の雄で有意に増加し(表2-4の全動物)、小葉周辺性肝細胞腫大が雌で増加した(最終屠殺)。

脾臓:300 ppm群の雌で鬱血、ヘモジデリン沈着の発生が有意に増加した(最終屠殺および全動物)。

副腎:300 ppm群の雄でびまん性皮質脂肪化が増加した(10/80、対照は1/80、全動物および死亡・切迫屠殺動物)。

精巣:300 ppm群の雄で間細胞過形成がわずかに増加した(5/80、対照は0/80)。

胃:300 ppm群の雄で前胃潰瘍がわずかに増加した(7/80、対照は1/80)。

電子顕微鏡所見:26週の剖検例(対照と300 ppm群)の腎を観察し、近位および遠位尿細管ミトコンドリアの膨化、変性を高用量群に認めた。

上記以外に検体投与に関連すると思われる所見は認められなかった。

〈表2-1〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 計画屠殺動物(26および52週)

性別		雄				雌			
		0	10	100	300	0	10	100	300
26週計画屠殺動物									
肝臓	塊状肝細胞過形成	0/8	0/8	0/8	2/8	0/8	0/8	0/8	0/8
	小葉周辺性肝細胞腫大	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	1/8
腎臓	びまん性近位尿細管上皮変性	0/8	0/8	0/8	↑8/8	0/8	0/8	0/8	↑8/8
	びまん性遠位尿細管上皮腫大	0/8	0/8	0/8	↑8/8	0/8	0/8	0/8	↑8/8
脾臓	ヘモジリン沈着増加	0/8	0/8	0/8	0/8	1/8	0/8	0/8	0/8
精巣 上体	精子肉芽腫形成	1/8	0/8	0/8	0/8	-	-	-	-
精管	精子肉芽腫形成	0/8	0/8	1/8	↑5/8	-	-	-	-
	粘膜炎	0/8	0/8	2/8	↑8/8	-	-	-	-
52週計画屠殺動物									
肝臓	塊状肝細胞過形成	0/8	0/8	1/8	1/8	0/8	0/8	0/8	0/8
腎臓	びまん性近位尿細管上皮変性	0/8	0/8	0/8	↑8/8	0/8	0/8	0/8	↑8/8
	びまん性遠位尿細管上皮腫大	0/8	0/8	0/8	↑7/8	0/8	0/8	0/8	↑8/8
	尿細管上皮単一細胞性壊死	0/8	0/8	0/8	2/8	0/8	0/8	0/8	↑8/8
脾臓	鬱血	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	1/8
	ヘモジリン沈着増加	0/8	0/8	0/8	0/8	1/8	1/8	0/8	2/8
精管	精子肉芽腫形成	0/8	0/8	2/8	↑7/8	-	-	-	-
	粘膜炎	0/8	0/8	0/8	2/8	-	-	-	-

表中の分数は病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す

Fisher の直接確率計算法(片側) ↑: P<0.05、↑↑: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体-ラット慢毒/発がん性〉

〈表 2-2〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 計画屠殺動物(104週)

性別		雄				雌			
		臓器・所見\投与量(ppm)							
		0	10	100	300	0	10	100	300
104週計画屠殺動物									
肝臓	塊状肝細胞過形成	3/50	5/47	6/42	6/37	10/45	6/51	5/50	14/29
	小葉周辺性肝細胞腫大	0/50	0/47	0/42	1/37	0/45	1/51	0/50	↑5/29
腎臓	びまん性近位尿細管上皮変性	0/50	0/47	0/42	↑37/37	0/45	0/51	0/50	↑29/29
	びまん性遠位尿細管上皮腫大	0/50	0/47	0/42	↑35/37	0/45	0/51	0/50	↑29/29
	尿細管上皮単一細胞性壊死	0/50	0/47	0/42	↑37/37	0/45	0/51	0/50	↑29/29
	尿細管のう胞化	1/50	0/47	0/42	↑35/37	0/45	0/51	0/50	↑29/29
	皮質鉍質沈着	0/50	0/47	0/42	↑5/37	0/45	0/51	0/50	0/29
	間質線維増生	2/50	0/47	0/42	↑14/37	0/45	0/51	0/50	↑22/29
脾臓	鬱血	23/50	15/47	14/42	16/37	3/45	8/51	8/50	↑11/29
	ヘモデリン沈着増加	0/50	0/47	0/42	0/37	4/45	3/51	2/50	5/29
胃	前胃潰瘍	0/50	0/47	0/42	1/37	0/45	0/51	0/50	0/29
	腺胃粘膜上皮腸腺上皮化生	0/50	0/47	↑14/42	↑28/37	0/45	0/51	↑6/50	↑20/29
脾臓	結節性動脈炎	0/50	1/47	3/42	3/37	0/45	0/51	0/50	1/29
精巣	間細胞過形成	0/50	1/47	0/42	2/37	-	-	-	-
精巣上体	精子肉芽腫形成	0/50	0/47	0/42	↑5/37	-	-	-	-
精管	精子肉芽腫形成	0/50	0/47	↑30/42	↑35/37	-	-	-	-
上皮小体	過形成	0/50	0/47	0/42	0/37	0/45	0/51	0/50	3/29
副腎	びまん性皮質脂肪化	1/50	1/47	0/42	2/37	1/45	1/51	1/50	0/29
	褐色細胞過形成	7/50	5/47	1/42	7/37	3/45	0/51	1/50	↑8/29

表中の分数は病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す

Fisher の直接確率計算法(片側) ↑: P<0.05、↑↑: P<0.01

〈表 2-3〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 死亡・切迫屠殺動物

性別		雄				雌			
臓器・所見\投与量(ppm)		0	10	100	300	0	10	100	300
死亡・切迫屠殺動物									
肝臓	塊状肝細胞過形成	1/14	0/16	1/22	3/27	1/19	2/13	2/14	1/35
	小葉周辺性肝細胞腫大	0/14	2/16	1/22	0/27	0/19	0/13	0/14	0/35
腎臓	びまん性近位尿細管上皮変性	0/13	0/15	1/21	↑27/27	0/19	0/12	1/14	↑33/34
	びまん性遠位尿細管上皮腫大	0/13	0/15	1/21	↑27/27	0/19	0/12	1/14	↑33/34
	尿細管上皮単一細胞性壊死	0/13	0/15	0/21	↑24/27	0/19	0/12	0/14	↑26/34
	尿管のう胞化	0/13	0/15	0/21	↑26/27	0/19	0/12	0/14	↑32/34
	皮質鉍質沈着	0/13	0/15	0/21	0/27	0/19	0/12	0/14	0/34
	間質線維増生	1/13	0/15	0/21	5/27	0/19	0/12	0/14	↑18/34
脾臓	鬱血	1/14	1/17	4/22	3/27	2/19	0/13	1/14	7/35
	ヘモデリン沈着増加	1/14	0/17	1/22	3/27	4/19	1/13	3/14	12/35
胃	前胃潰瘍	1/14	2/17	3/22	6/27	4/19	0/13	0/14	0/34
	腺胃粘膜上皮腸腺上皮化生	0/14	0/17	0/22	5/27	0/19	0/13	0/14	4/34
脾臓	結節性動脈炎	0/13	0/17	0/22	3/27	0/19	0/13	0/14	7/34
精巣	間細胞過形成	0/14	1/17	1/22	3/27	-	-	-	-
精巣上体	精子肉芽腫形成	0/14	0/17	1/21	4/27	-	-	-	-
精管	精子肉芽腫形成	0/14	0/17	↑16/22	↑23/27	-	-	-	-
上皮小体	過形成	0/14	0/17	0/22	0/27	0/19	0/13	0/14	3/33
副腎	びまん性皮質脂肪化	0/14	3/17	1/22	↑8/27	0/19	0/13	0/14	1/35
	褐色細胞過形成	1/14	0/17	2/22	7/27	1/19	0/13	0/14	1/35

表中の分数は病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す

Fisher の直接確率計算法(片側) ↑: P<0.05、↑↑: P<0.01

〈表 2-4〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 全動物

性別		雄				雌			
		臓器・所見\投与量(ppm)							
		0	10	100	300	0	10	100	300
全動物									
肝臓	塊状肝細胞過形成	4/80	5/79	8/80	↑12/80	11/80	8/80	7/80	15/80
	小葉周辺性肝細胞腫大	0/80	2/79	1/80	1/80	0/80	1/80	0/80	↑6/80
腎臓	びまん性近位尿細管上皮変性	0/79	0/78	1/79	↑80/80	0/80	0/79	1/80	↑78/79
	びまん性遠位尿細管上皮腫大	0/79	0/78	1/79	↑77/80	0/80	0/79	1/80	↑78/79
	尿細管上皮単一細胞性壊死	0/79	0/78	0/79	↑63/80	0/80	0/79	0/80	↑63/79
	尿細管のう胞化	1/79	0/78	0/79	↑61/80	0/80	0/79	0/80	↑61/79
	皮質鉍質沈着	0/79	0/78	0/79	↑5/80	0/80	0/79	0/80	0/79
	間質線維増生	3/79	0/78	0/79	↑19/80	0/80	0/79	0/80	↑40/79
脾臓	鬱血	24/80	16/80	18/80	19/80	5/80	8/80	9/80	↑19/80
	ヘモゲリン沈着増加	1/80	0/80	1/80	3/80	10/80	5/80	5/80	↑19/80
胃	前胃潰瘍	1/80	2/80	3/80	↑7/80	4/80	0/80	0/80	0/79
	腺胃粘膜上皮腸腺上皮化生	0/80	0/80	↑14/80	↑33/80	0/80	0/80	↑6/80	↑24/79
脾臓	結節性動脈炎	0/79	1/80	3/80	↑6/80	0/80	0/80	0/80	↑8/79
精巣	間細胞過形成	0/80	2/80	1/80	↑5/80	-	-	-	-
精巣 上体	精子肉芽腫形成	1/80	0/80	1/79	↑9/80	-	-	-	-
精管	精子肉芽腫形成	0/80	0/80	↑49/80	↑70/80	-	-	-	-
	粘膜炎	0/80	0/80	2/80	↑10/80	-	-	-	-
上皮 小体	過形成	0/80	0/80	2/80	0/80	0/80	0/80	0/80	↑6/78
副腎	びまん性皮質脂肪化	1/80	4/80	1/80	↑10/80	1/80	1/80	1/80	1/80
	褐色細胞過形成	8/80	5/80	3/80	14/80	4/80	0/80	1/80	9/80

表中の分数は病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す

Fisherの直接確率計算法(片側) ↑: P<0.05、↑↑: P<0.01

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表3-1(104週計画屠殺動物)、表3-2(死亡・切迫屠殺動物)および表3-3(全動物)に、総腫瘍数および担腫瘍動物数のまとめを表4にそれぞれ示す。なお、26週および52週の計画屠殺時に腫瘍性病変は認められなかったことから、表にはこの時期の動物を含めていない。

300 ppm群では白血病(雄)、副腎の褐色細胞腫(雌雄)が有意に増加した。下表に発生頻度を示す。これらの腫瘍は、その発生年齢の若齢化により2年までの合計発生頻度が高くなったと考えられた。これらの腫瘍発生機序について申請者の考察を後述する。

所見および性		投与量(ppm)			
		0	10	100	300
白血病	雄	4/64 (6.3)	10/64 (16)	4/64 (6.3)	↑23/64 (36)
	雌	2/64 (3.1)	1/64 (1.6)	4/64 (6.3)	↑21/64 (33)
副腎褐色細胞腫	雄	7/64 (11)	7/64 (11)	10/64 (16)	↑36/64 (56)
	雌	2/64 (3.1)	1/64 (1.6)	4/64 (6.3)	↑21/64 (33)

表中の分数は病変発生数/検査動物数、括弧内に発生率(%)を示す
Fisherの直接確率計算法 ↑: P<0.01

上記以外に検体投与に関連すると思われる所見は認められなかった。

<表3-1> 病理組織学的検査 腫瘍性病変 計画屠殺動物(104週)

臓器・所見\投与量(ppm)		雄				雌			
		0	10	100	300	0	10	100	300
造血系	リンパ球性白血病(M)	0/50	0/47	0/42	0/37	0/45	1/51	0/50	0/29
	その他の白血病(M)	2/50	3/47	0/42	6/37	3/45	3/51	2/50	6/29
脾臓	細網細胞肉腫(M)	0/50	0/47	0/42	1/37	0/45	0/51	0/50	0/29
骨髄	肥胖細胞腫(B)	1/50	1/47	1/42	0/37	1/45	1/51	1/50	0/29
肺	肺腺腫(B)	5/50	7/47	2/42	2/37	0/45	1/51	0/50	0/29
腸	平滑筋腫(B)	0/50	0/47	0/42	1/37	0/45	1/51	0/50	0/29
肝臓	肝細胞腺腫(B)	0/50	0/47	2/42	0/37	0/45	0/51	0/50	0/29
膵臓	外分泌細胞腺腫(B)	1/50	0/47	0/42	0/37	0/45	0/51	0/50	0/29
	ラ氏島腺腫(B)	5/50	2/47	0/42	0/37	0/45	0/51	0/50	0/29
腎臓	明細胞腺腫(B)	0/50	0/47	0/42	1/37	0/45	0/51	0/50	1/29
精巣	間細胞腫(B)	50/50	46/47	42/42	34/37	-	-	-	-
尿道	移行上皮癌(M)	0/50	0/47	1/42	0/37	0/45	0/51	0/50	0/29
前立腺	腺腫(B)	0/50	1/47	0/42	0/37	-	-	-	-
卵巣	黄体細胞腫(B)	-	-	-	-	0/45	0/51	1/50	0/29
子宮	子宮腺腺腫(B)	-	-	-	-	0/45	1/51	0/50	0/29
	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	0/45	1/51	0/50	0/29
	子宮内膜肉腫(M)	-	-	-	-	1/45	4/51	0/50	1/29
下垂体	前葉腺腫(B)	5/50	8/47	7/42	4/37	23/45	26/51	25/50	9/29
	前葉腺癌(M)	0/50	0/47	0/42	0/37	0/45	1/51	0/50	0/29
甲状腺	乳頭状腺腫(B)	0/50	0/47	0/42	0/37	0/45	0/51	1/50	0/29
	明細胞腺腫(B)	5/50	9/47	↑12/42	5/37	5/45	4/51	2/50	0/29
副腎	皮質腺腫(B)	0/50	0/47	1/42	0/37	0/45	1/51	2/50	0/29
	褐色細胞腫(B)	6/50	7/47	5/42	↑12/37	2/45	1/51	4/50	↑9/29
大脳	神経膠腫(B)	0/50	0/47	1/42	0/37	0/45	1/51	0/50	0/29
皮膚	乳頭腫(B)	0/50	1/47	2/42	0/37	0/45	0/51	0/50	0/29
	毛のう上皮腫(B)	0/50	0/47	0/42	1/37	0/45	0/51	0/50	0/29
	角化棘細胞腫(B)	0/50	0/47	0/42	0/37	1/45	3/51	0/50	3/29
皮下	線維腫(B)	3/50	2/47	5/42	1/37	0/45	1/51	0/50	0/29
	脂肪腫(B)	0/50	1/47	0/42	0/37	0/45	0/51	0/50	0/29
	線維性組織球腫(B)	1/50	0/47	0/42	0/37	0/45	0/51	1/50	0/29
	骨芽細胞腫(B)	0/50	0/47	0/42	0/37	1/45	0/51	0/50	0/29
	乳腺腺腫(B)	0/50	0/47	1/42	0/37	3/45	4/51	5/50	2/29
	包皮腺腺腫(B)	1/50	1/47	1/42	0/37	-	-	-	-
	線維肉腫(M)	0/50	0/47	1/42	0/37	0/45	0/51	0/50	0/29
	悪性組織球腫(M)	0/50	0/47	0/42	1/37	0/45	0/51	0/50	0/29
	包皮腺癌(M)	1/50	0/47	0/42	0/37	-	-	-	-
	乳腺線維腺腫(B)	0/50	0/47	0/42	0/37	2/45	3/51	2/50	0/29
	陰核腺腺腫(B)	-	-	-	-	0/45	1/51	1/50	0/29
	横紋筋肉腫(M)	0/50	0/47	0/42	0/37	1/45	0/51	0/50	0/29
	その他	腹膜中皮腫(B)	0/50	1/47	0/42	0/37	0/45	0/51	0/50
後腹膜壁腺腫(B)		0/50	1/47	0/42	0/37	0/45	0/51	0/50	0/29
内涙腺腺腫(B)		0/50	1/47	0/42	0/37	0/45	0/51	1/50	0/29
腹腔悪性中皮腫(M)		0/50	0/47	0/42	1/37	0/45	0/51	0/50	0/29
耳介神経鞘腫(B)		0/50	0/47	0/42	0/37	0/45	0/51	1/50	0/29
細網細胞肉腫症(M)		0/50	0/47	0/42	0/37	1/45	0/51	0/50	0/29

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す
Fisherの直接確率計算法(片側) ↑: P<0.05、↑↑: P<0.01

<表3-2> 病理組織学的検査 腫瘍性病変 死亡・切迫屠殺動物

臓器・所見\投与量(ppm)		雄				雌			
		0	10	100	300	0	10	100	300
死亡・切迫屠殺動物									
造血系	リンパ球性白血病(M)	1/14	1/17	1/22	2/27	0/19	0/13	2/14	1/35
	肥胖細胞性白血病(M)	0/14	1/17	0/22	0/27	0/19	0/13	0/14	0/35
	その他の白血病(M)	1/14	5/17	3/22	↑15/27	5/19	2/13	4/14	6/35
脾臓	血管腫(B)	0/14	1/17	0/22	0/27	0/19	0/13	0/14	0/35
	細網細胞肉腫(M)	0/14	0/17	1/22	0/27	0/19	0/13	0/14	0/35
肺	肺腺腫(B)	1/14	0/17	1/22	0/27	0/19	0/13	0/14	0/35
	気管支腺癌(M)	0/14	1/17	0/22	0/27	0/19	0/13	0/14	0/35
腸	平滑筋肉腫(M)	1/14	0/17	1/22	0/27	0/19	0/13	0/14	0/35
肝臓	肝細胞腺腫(B)	0/14	0/17	0/22	1/27	0/19	0/13	0/14	1/35
	血管腫(B)	0/14	1/17	0/22	0/27	0/19	0/13	0/14	0/35
	細網細胞肉腫(M)	0/14	0/17	0/22	0/27	0/19	0/13	0/14	1/35
胃	初期腺癌(M)	0/14	0/17	0/22	0/27	0/19	0/13	0/14	1/35
膵臓	ラ氏島腺腫(B)	1/14	1/17	2/22	0/27	0/19	0/13	0/14	0/35
精巣	間細胞腫(B)	12/14	14/17	15/22	17/27	-	-	-	-
膀胱	平滑筋肉腫(M)	0/14	0/17	0/22	1/27	0/19	0/13	0/14	0/35
精巣上体	平滑筋肉腫(M)	0/14	0/17	1/22	0/27	-	-	-	-
子宮	子宮腺腺腫(B)	-	-	-	-	1/19	0/13	0/14	0/35
	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0/19	0/13	0/14	1/35
	子宮内膜肉腫(M)	-	-	-	-	0/19	1/13	0/14	0/35
膣	内膜肉腫(M)	-	-	-	-	1/19	0/13	0/14	0/35
下垂体	前葉腺腫(B)	2/14	0/17	5/22	8/27	11/19	6/13	11/14	9/35
	後葉過誤腫(B)	1/14	0/17	0/22	0/27	0/19	0/13	0/14	0/35
甲状腺	明細胞腺腫(B)	2/14	0/17	1/22	2/27	1/19	0/13	0/14	1/35
	腺癌(M)	0/14	0/17	1/22	0/27	0/19	0/13	0/14	0/35
	未分化癌(M)	1/14	0/17	0/22	0/27	0/19	0/13	0/14	0/35
副腎	皮質腺腫(B)	1/14	0/17	0/22	0/27	1/19	1/13	0/14	0/35
	褐色細胞腫(B)	1/14	0/17	5/22	↑12/27	0/19	0/13	0/14	↑12/35
大脳	髄膜腫(B)	1/14	0/17	1/22	0/27	0/19	0/13	0/14	0/35
	神経膠腫(B)	0/14	0/17	0/22	0/27	0/19	0/13	0/14	2/35
小脳	神経膠腫(B)	0/14	1/17	0/22	0/27	0/19	0/13	1/14	0/35
延髄	神経膠腫(B)	0/14	0/17	1/22	0/27	0/19	0/13	0/14	0/35
皮膚	乳頭腫(B)	0/14	0/17	0/22	0/27	1/19	0/13	0/14	0/35
	毛のう上皮腫(B)	1/14	0/17	0/22	0/27	0/19	0/13	0/14	0/35
	脂腺上皮腫(B)	0/14	0/17	1/22	0/27	0/19	0/13	0/14	0/35
	扁平上皮癌(M)	0/14	2/17	1/22	0/27	1/19	0/13	0/14	0/35
	基底細胞癌(M)	0/14	1/17	0/22	0/27	0/19	0/13	0/14	0/35

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す

Fisher の直接確率計算法(片側) ↑: P<0.05、↑↑: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体-ラット慢毒/発がん性〉

〈表3-2〉 病理組織学的検査 腫瘍性病変 死亡・切迫屠殺動物(つづき)

性別		雄				雌			
		0	10	100	300	0	10	100	300
臓器・所見\投与量(ppm)		死亡・切迫屠殺動物							
皮下	線維腫(B)	1/14	1/17	1/22	0/27	0/19	1/13	0/14	1/35
	乳腺腺腫(B)	1/14	0/17	0/22	0/27	3/19	0/13	3/14	0/35
	包皮腺腺腫(B)	0/14	1/17	1/22	0/27	-	-	-	-
	包皮腺線維腺腫(B)	0/14	1/17	0/22	0/27	-	-	-	-
	線維肉腫(M)	0/14	0/17	1/22	0/27	0/19	0/13	0/14	0/35
	細網細胞肉腫(M)	1/14	0/17	0/22	0/27	0/19	0/13	0/14	0/35
	乳腺線維腺腫(B)	0/14	0/17	0/22	0/27	1/19	0/13	0/14	0/35
	陰核腺腺腫(B)	-	-	-	-	0/19	0/13	0/14	2/35
	乳腺腺癌(M)	0/14	0/17	0/22	0/27	1/19	0/13	0/14	0/35
	横紋筋肉腫(M)	0/14	0/17	0/22	0/27	1/19	0/13	0/14	0/35
その他	腹膜中皮腫(B)	0/14	0/17	0/22	1/27	0/19	1/13	0/14	0/35
	後腹膜悪性間葉系細胞腫(M)	0/14	0/17	1/22	0/27	0/19	0/13	0/14	0/35
	胸腔内骨肉腫(M)	0/14	1/17	0/22	0/27	0/19	0/13	0/14	0/35
	腹腔内悪性線維性組織球腫(M)	1/14	0/17	0/22	0/27	0/19	0/13	0/14	0/35
	腸間膜悪性線維性組織球腫(M)	0/14	0/17	0/22	0/27	0/19	1/13	0/14	0/35

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す

Fisherの直接確率計算法(片側) †: P<0.05、††: P<0.01

〈表3-3〉 病理組織学的検査 腫瘍性病変 全動物

性別		雄				雌			
		0	10	100	300	0	10	100	300
臓器・所見\投与量(ppm)		全動物							
造血系	リンパ球性白血病(M)	1/64	1/64	1/64	2/64	0/64	1/64	2/64	1/64
	肥胖細胞性白血病(M)	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64
	その他の白血病(M)	3/64	8/64	3/64	↑21/64	8/64	5/64	6/64	12/64
脾臓	血管腫(B)	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64
	細網細胞肉腫(M)	0/64	0/64	1/64	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64
骨髓	肥胖細胞腫(B)	1/64	1/64	1/64	0/64	1/64	1/64	1/64	0/64
肺	肺腺腫(B)	6/64	7/64	3/64	2/64	0/64	1/64	0/64	0/64
	気管支腺癌(M)	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64
腸	平滑筋腫(B)	0/64	0/64	0/64	1/64	0/64	1/64	0/64	0/64
	平滑筋肉腫(M)	1/64	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64
肝臓	肝細胞腺腫(B)	0/64	0/64	2/64	1/64	0/64	0/64	0/64	1/64
	血管腫(B)	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64
	細網細胞肉腫(M)	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	1/64
胃	初期腺癌(M)	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	1/64
膵臓	外分泌細胞腺腫(B)	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64
	ラ氏島腺腫(B)	6/64	3/64	2/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64
腎臓	明細胞腺腫(B)	0/64	0/64	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64	1/64
精巣	間細胞腫(B)	62/64	60/64	57/64	↓51/64	-	-	-	-
膀胱	平滑筋肉腫(M)	0/64	0/64	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64
尿道	移行上皮癌(M)	0/64	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64
精巣上体	平滑筋肉腫(M)	0/64	0/64	1/64	0/64	-	-	-	-
前立腺	腺腫(B)	0/64	1/64	0/64	0/64	-	-	-	-
卵巣	黄体細胞腫(B)	-	-	-	-	0/64	0/64	1/64	0/64
子宮	子宮腺腺腫(B)	-	-	-	-	1/64	1/64	0/64	0/64
	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	0/64	1/64	0/64	0/64
	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0/64	0/64	0/64	1/64
	子宮内膜肉腫(M)	-	-	-	-	1/64	5/64	0/64	1/64
膣	内膜肉腫(M)	-	-	-	-	1/64	0/64	0/64	0/64
下垂体	前葉腺腫(B)	7/64	8/64	12/64	12/64	34/64	32/64	36/64	↓18/64
	前葉腺癌(M)	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	1/64	0/64	0/64
	後葉過誤腫(B)	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64
甲状腺	乳頭状腺腫(B)	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	1/64	0/64
	明細胞腺腫(B)	7/64	9/64	13/64	7/64	6/64	4/64	2/64	1/64
	腺癌(M)	0/64	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64
	未分化癌(M)	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64
副腎	皮質腺腫(B)	1/64	0/64	1/64	0/64	1/64	2/64	2/64	0/64
	褐色細胞腫(B)	7/64	7/64	10/64	↑36/64	2/64	1/64	4/64	↑21/64
大脳	髄膜腫(B)	1/64	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64
	神経膠腫(B)	0/64	0/64	1/64	0/64	0/64	1/64	0/64	2/64
小脳	神経膠腫(B)	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64	1/64	0/64
延髄	神経膠腫(B)	0/64	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す

Fisherの直接確率計算法(片側) ↑: P<0.05、↑↑: P<0.01

〈表3-3〉 病理組織学的検査 腫瘍性病変 全動物(つづき)

性別		雄				雌			
		臓器・所見\投与量(ppm)							
		0	10	100	300	0	10	100	300
全動物									
皮膚	乳頭腫(B)	0/64	1/64	2/64	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64
	毛のう上皮腫(B)	1/64	0/64	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64
	脂腺上皮腫(B)	0/64	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64
	角化棘細胞腫(B)	0/64	0/64	0/64	0/64	1/64	3/64	0/64	3/64
	扁平上皮癌(M)	0/64	2/64	1/64	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64
	基底細胞癌(M)	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64
皮下	線維腫(B)	4/64	3/64	6/64	1/64	0/64	2/64	0/64	1/64
	脂肪腫(B)	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64
	線維性組織球腫(B)	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	1/64	0/64
	骨芽細胞腫(B)	0/64	0/64	0/64	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64
	乳腺腺腫(B)	1/64	0/64	1/64	0/64	6/64	4/64	8/64	2/64
	包皮腺腺腫(B)	1/64	2/64	2/64	0/64	-	-	-	-
	包皮腺線維腺腫(B)	0/64	1/64	0/64	0/64	-	-	-	-
	線維肉腫(M)	0/64	0/64	2/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64
	悪性組織球腫(M)	0/64	0/64	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64
	細網細胞肉腫(M)	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64
	包皮腺癌(M)	1/64	0/64	0/64	0/64	-	-	-	-
	乳腺線維腺腫(B)	0/64	0/64	0/64	0/64	3/64	3/64	2/64	0/64
	陰核腺腺腫(B)	-	-	-	-	0/64	1/64	1/64	2/64
	乳腺腺癌(M)	0/64	0/64	0/64	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64
	横紋筋肉腫(M)	0/64	0/64	0/64	0/64	2/64	0/64	0/64	0/64
その他	腹膜中皮腫(B)	0/64	1/64	0/64	1/64	0/64	1/64	0/64	0/64
	後腹膜壁腺腫(B)	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64
	内涙腺腺腫(B)	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64	1/64	0/64
	後腹膜悪性間葉系細胞腫(M)	0/64	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64
	胸腔内骨肉腫(M)	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64
	腹腔悪性中皮腫(M)	0/64	0/64	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64
	腹腔内悪性線維性組織球腫(M)	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64
	耳介神経鞘腫(B)	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	1/64	0/64
	腸間膜悪性線維性組織球腫(M)	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	1/64	0/64	0/64
	細網細胞肉腫症(M)	0/64	0/64	0/64	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す

Fisherの直接確率計算法(片側)に従って P<0.01

各群における腫瘍発生数、担腫瘍動物数、良性および悪性腫瘍数は下表のとおりであり、雄の300 ppm群で良性腫瘍を有する動物数が減少し、悪性腫瘍を有する動物数が増加した。他の群に顕著な変化はみられなかった。

〈表4〉 病理組織学的検査 腫瘍発生数および担腫瘍動物数

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	10	100	300	0	10	100	300
検査動物数		64	64	64	64	64	64	64	64
腫瘍数	(B)	108	110	117	113	57	59	62	52
	(M)	9	15	13	27	15	13	8	17
腫瘍総数		117	125	130	140	72	72	70	69
担腫瘍動物数 ⁵	(B)	64	63	63	↓58	42	41	46	38
	(M)	9	15	13	↑26	15	13	8	16
担腫瘍動物数 ⁵		64	64	64	63	47	46	49	47

⁵ Fisherの直接確率計算法(片側) ↓: P<0.05、↑: P<0.01

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

以上の結果から、検体をラットに24ヵ月間飼料混入投与した場合、300 ppm群の雌雄において、体重増加の抑制、累積死亡率の増加、貧血傾向、総タンパク減少、腎および副腎重量の増加、腎尿細管上皮の腫大、変性、壊死、腺胃の腸腺上皮化生が、雄では精子肉芽腫(精管、精巢上体)が認められた。同群では雄に白血病、雌雄に副腎褐色細胞腫の発生も促進された。100 ppm群では雌に体重増加抑制、雄に累積死亡率と精子肉芽腫の増加、雌雄に腺胃の腸腺上皮化生の増加等が認められた。10 ppm群には投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。従って、無毒性量は雌雄ともに10 ppm(雄で0.356 mg/kg/day、雌で0.428 mg/kg/day)と判断される。

申請者註:

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体-ラット慢毒/発がん性〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体-ラット慢毒/発がん性〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体-ラット慢毒/発がん性〉

⑪ 1年間反復経口投与毒性

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. 毒 A22)

試験機関:

報告書作成年: 1982 年

検体純度 :

試験動物 : ICR 系マウス、1 群雌雄各 80 匹、開始時 6 週齢(4 匹/ケージの集団飼育)、26 および 52 週後に各群雌雄 8 匹を計画屠殺

試験期間 : 24 ヶ月(1979 年 3 月 6 日~1981 年 3 月 17 日)

投与方法 : 検体を 0、10、100、300 ppm の濃度で飼料に混入し、24 ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週(2~3 回)調製した。

投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を少なくとも毎日 1 回観察した。

検体投与に起因すると考えられる症状はみられなかった。

投与終了時の死亡率を下表に示す。

投与量(ppm)		0	10	100	300
104週の死亡率 (%)	雄	70	77	72	↑95
	雌	69	56	70	↑97

Fisher の直接確率計算法 ↑: P<0.01

300 ppm 群の死亡率が顕著に増加し、検体による腎障害に起因すると考えられた。

体重変化; 投与開始後 26 週までは週 1 回、以降は隔週にすべての動物の体重を測定した。

投与量(ppm)			0	10	100	300
平均体重 (g)	26 週	雄	55.7	57.6 (103)	56.7 (102)	↓35.1 (63)
		雌	48.6	↑52.3 (108)	↑51.6 (106)	↓27.1 (56)
	52 週	雄	60.2	62.6 (104)	61.7 (102)	↓37.6 (62)
		雌	58.4	60.9 (104)	60.5 (104)	↓28.4 (49)
	104 週	雄	56.6	53.6 (95)	52.9 (93)	34.4(61)N=3
		雌	51.1	53.2 (104)	49.4 (97)	35.8(70)N=2

括弧内の数値は対照群に対する変動率(%)

Student の t 検定 ↑↓: P<0.01

300 ppm 群では雌雄とも試験全期間を通じ体重増加抑制が認められた。100 および 10 ppm 群の雌では全期間を通じ対照より高い体重値を示し、有意差が継続的に認められた。

摂餌量、摂餌効率および飲水量；各群各性とも 8 ケージについて、体重と同じ頻度で摂餌量を測定し、摂餌効率も計算した。飲水量も摂餌量と同様(4 ケージ)に測定した。

300 ppm 群では雌雄とも試験全期間を通じて摂餌量の減少が認められ、総平均値では対照に比べ雄で 35%、雌で 29%減少した。同群では摂餌効率も低値であった。他の投与群では摂餌量および摂餌効率において対照群との間に差は認められなかった。

飲水量の群平均値を以下に示す。300 ppm 群では雄で減少、雌で増加が、100 ppm 群では雌雄とも増加がみられ、10 ppm 群は対照と同等であった。

投与量(ppm)		0	10	100	300
飲水量 (ml/匹/日)	雄	5.4	5.3 (98)	6.6 (122)	4.7 (87)
	雌	4.9	4.8 (98)	6.0 (122)	5.4 (110)

括弧内の数値は対照群に対する変動率(%)

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

投与量(ppm)		10	100	300
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.833	8.55	26.0
	雌	0.787	7.94	29.5

血液学的検査；投与 26、52 週目には各群各性 8 匹、104 週後には各群各性 10 匹(300 ppm 群は雄 3 匹、雌 2 匹)をエーテル麻酔し、後大動脈より採血し、以下の項目の測定を行った。赤血球平均恒数については 104 週後のみ算出した。

白血球数、赤血球数、血色素量(Hb)、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)、血小板数、白血球百分比

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	投与量(ppm)	雄			雌		
		10	100	300	10	100	300
RBC	52週	↑106	↑110				
Hb	26週			↓88			
	52週					↓85	
Ht	26週			↓93		↓90	
	52週		↑110			↓83	
MCHC	104週		↑102				
WBC	26週			↓69			

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

Student の t 検定 ↑↓: P<0.05、↑↑↓↓: P<0.01

300 ppm 群の雌雄にヘモグロビン、ヘマトクリット値の減少が、雄に白血球数の減少が散見された。他の投与群には赤血球数、ヘマトクリット値あるいは MCHC の増加がみられたが、散発的な発生であり、投与量との関連も認められなかった。

血液生化学検査； 投与 26、52 週目には各群各性 8 匹、104 週後には各群各性 10 匹 (300 ppm 群は雄 3 匹、雌 2 匹) をエーテル麻醉し、後大動脈より採血し、血漿を用いて以下の項目の測定を行った。

総蛋白、BUN、血糖、総コレステロール、ALP、GOT、GPT、カルシウム
統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		10	100	300	10	100	300
総蛋白	26週					↓94	
ALP	26週			↑148			↑208
	52週						↑233
血糖	26週			↓87			
	52週					↓89	↓74
総コレステロール	26週			↓65			
カルシウム	26週			↓87			
	52週			↓91			
BUN	26週						↑183
	52週						↑281
	104週				↑119		

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

Student の t 検定 ↑↓: P<0.05, ↑↓↓: P<0.01

300 ppm 群の雌に BUN の増加、雌雄に ALP の増加と血糖の減少、雄に総コレステロールとカルシウムの減少がみられた。血糖の減少は 100 ppm 群の雌にもみられた。他の群に BUN の増加(雌の 10 ppm 群)、総蛋白の減少(雌の 100 ppm 群)がみられたが、投与量との関連はなかった。

尿検査 ; 投与 26、52 週目には各群各性 8 匹、104 週後には各群各性 10 匹(300 ppm 群は雄 3 匹、雌 2 匹)を対象として、下腹部圧迫法で尿を採取し、下記項目について分析した。

pH、比重、蛋白、ブドウ糖、ケトン体、潜血

何れの項目にも投与に起因する変化はみられなかった。

臓器重量 ; 投与 26 および 52 週後は各群各性 8 匹、104 週後には全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比(%)を算出した。

脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、心臓、胸腺(26 週のみ)、肝臓(胆嚢を含む)、腎臓、脾臓、副腎、精巣、卵巣、骨格筋(下腿三頭筋)

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		10	100	300	10	100	300
体重	26週			↓64			↓59
	52週			↓63			↓48
脳重量	26週						↓90
	52週			↓93			
脳重量 対体重比	26週			↑150			↑158
	52週			↑149			↑207
下垂体重量	26週	↑125					↓57
	52週			↓63			↓68
	104週				↑128		
下垂体重量 対体重比	52週						↑139
	104週				↑119		
甲状腺重量	26週						↓73
甲状腺重量 対体重比	26週			↑171		↓88	
	52週						↑189
心臓重量	26週			↓75	↑112		↓81
	52週			↓73			↓70
	104週				↑108		
心臓重量 対体重比	26週						↑135
	52週			↑115			↑145
胸腺重量	26週			↓29			
胸腺重量 対体重比	26週						↓50
肝臓重量	26週			↓69			↓76
	52週						↓67
肝臓重量 対体重比	26週						↑127
	52週			↑118			↑137
腎臓	52週			↑153		↑121	116
腎臓重量 対体重比	26週			↑177			↑226
	52週			↑249			↑248
脾臓重量	26週			↓70			↓65
	52週						↓66
副腎重量 対体重比	26週			↑200			↑155
	52週		↓73	↑145			↑194
精巣重量 対体重比	26週			↑146	-	-	-
	52週			↑163	-	-	-
卵巢重量	26週	-	-	-			↓37
	52週	-	-	-			↓62
筋肉重量	26週			↓84			↓81
	52週			↓65			↓71
筋肉重量 対体重比	26週			↑133			↑138
	52週						↑149

表中の数値は対照群に対する変動率(%), -は該当しないことを示す

Student の t 検定 ↑↓: P<0.05, ↑↑ ↓↓: P<0.01

300 ppm 群の体重(26 および 52 週)は雌雄とも有意に低値であり、多く

の臓器に湿重量の低下と対体重比の増加を起こした(脳、下垂体、甲状腺、心臓、肝臓、筋肉)。同群では湿重量の低下(対体重比の低下を伴う、または伴わない)が胸腺、脾臓、卵巣に、対体重比の増加(湿重量に有意差なし)が副腎、精巣にみられた。

投与と関連した腎臓の有意な重量増加が 300 ppm 群の雄にみられ(52週)、同群雌雄では対体重比も顕著に増加した。

100 ppm 以下の群に投与と関連した変化は認められなかった。

肉眼病理検査; 計画屠殺(26、52 および 104 週)、死亡・切迫屠殺動物について剖検を行った。

以下に統計学的有意差の認められた病変および比較的高頻度に見られた病変を表1に示す。

〈表1〉 肉眼病理検査

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	10	100	300	0	10	100	300
26 週計画屠殺動物									
臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8
腎臓	退色・褐色化・黄色化	0(0)	0(0)	0(0)	↑5(63)	0(0)	0(0)	0(0)	↑5(63)
	表面粗造・顆粒状	0(0)	0(0)	0(0)	↑6(75)	0(0)	0(0)	0(0)	↑6(75)
	腫大	0(0)	0(0)	0(0)	↑5(63)	0(0)	0(0)	0(0)	3(38)
	肥大	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
52 週計画屠殺動物									
臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8
腎臓	退色・褐色化・黄色化	2(25)	0(0)	0(0)	↑8(100)	0(0)	0(0)	0(0)	↑8(100)
	表面粗造・顆粒状	2(25)	0(0)	0(0)	5(63)	0(0)	0(0)	0(0)	↑8(100)
	腫大	1(13)	0(0)	1(13)	2(25)	0(0)	0(0)	0(0)	3(38)
	肥大	0(0)	0(0)	0(0)	1(13)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
104 週計画屠殺動物および死亡・切迫屠殺動物									
臓器	所見\検査動物数	63	64	64	64	64	64	64	63
胸腔	胸水	7(11)	10(16)	3(5)	↑18(28)	10(16)	3(5)	8(13)	18(29)
腎臓	退色・褐色化・黄色化	25(40)	22(34)	31(48)	↑47(73)	24(38)	18(28)	↑36(56)	↑56(89)
	表面粗造・顆粒状	7(11)	6(9)	4(6)	↑42(66)	9(14)	6(9)	13(20)	↑57(90)
	腫大	21(33)	19(30)	31(48)	↑39(61)	10(16)	5(8)	10(16)	↑21(33)
	肥大	1(2)	0(0)	1(2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	腫瘤	0(0)	0(0)	0(0)	4(6)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
全動物									
臓器	所見\検査動物数	79	80	80	80	80	80	80	79
胸腔	胸水	7(9)	10(13)	3(4)	↑18(23)	10(13)	3(4)	8(10)	18(23)
腎臓	退色・褐色化・黄色化	27(34)	22(28)	31(39)	↑60(80)	24(30)	18(23)	↑36(45)	↑69(87)
	表面粗造・顆粒状	9(11)	6(8)	4(5)	↑53(66)	9(11)	6(8)	13(16)	↑71(90)
	腫大	22(28)	19(24)	32(40)	↑46(58)	10(13)	5(6)	10(13)	↑27(34)
	肥大	1(1)	0(0)	1(1)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	腫瘤	0(0)	0(0)	0(0)	4(5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

表中の数値は発生数と、括弧内に発生率(%)を示す

Fisher の直接確率計算法(片側) ↑: P<0.05、↑↑: P<0.01

雌雄とも 300 ppm 群で腎臓の退色・褐色化・黄色化、表面粗造・顆粒状、

腫大・肥大の発現頻度が有意に増加した。報告書では腎臓の腫大および肥大を一括集計していたので、申請者が腫大および肥大を別個に集計した(雄では3匹に肥大、雌に肥大はみられなかったので雄についてこれらの組織所見を確認した)。肥大の見られた個体には組織でメサンギウム肥厚が対照群に、糸球体硬化症および尿円柱が100 ppm群に、近位尿細管上皮腫大および尿細管拡張が300 ppm群に認められた。腎臓に腫大がみられた群の病理組織変化の特徴は、300 ppm群で近位尿細管上皮腫大、尿細管拡張で、これにのう胞形成、尿円柱、線維化を伴うことが多かった。対照を含む各群で散見された組織所見は腫瘍細胞の増殖、腎盂拡張、アミロイド症、メサンギウム肥厚、糸球体硬化症であった。300 ppm以外の群には限局性尿細管上皮変性、尿細管拡張(近位尿細管上皮腫大を伴わない)が散見された。

他にも雌雄の投与群で種々の所見がみられたが、投与量および投与期間に相関せず、偶発的所見と考えられる。

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、以下の組織について病理標本(ヘマトキシリン・エオジン染色)を作製し、鏡検した。一部の組織については脂肪染色(Oil red O)を行い、26週に計画屠殺した一部の個体については肝臓および腎臓を電子顕微鏡で観察した。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、脾臓、骨・骨髄(胸骨、大腿骨と関節)、リンパ節(頸部、腸間膜)、心臓、唾液腺、食道、胃、肝臓、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、精管、前立腺、精嚢、凝固腺、卵巣、子宮、眼球、内涙腺、骨格筋、皮膚、乳腺(下腹部雌のみ)、肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表2-1(計画屠殺動物)、表2-2(死亡・切迫屠殺動物および全動物)に示す。

検体投与に起因する変化として300 ppm群に近位尿細管上皮の腫大、尿細管の拡張、尿円柱、のう胞形成、間質の線維化、石灰沈着が雌雄とも有意に増加した。同質の腎病変は100 ppm群の雌雄にもみられた。雌の高用量群では腎障害に起因すると考えられる皮下水腫も増加した。

肝臓:小葉周辺性およびびまん性の肝細胞腫大の発生頻度が300 ppm群の雌雄で有意に増加した。

脾臓:白脾髄の萎縮(赤脾髄の萎縮を伴うこともある)が300 ppm群の雌雄で有意に増加した(途中死亡および全動物)。

卵巣:成熟卵胞および黄体の減少・消失からなる実質の萎縮が300 ppm群で増加し、褐色色素の沈着もみられた。

内涙腺:300 ppm群の雄で上皮の萎縮が若干増加した。

電子顕微鏡所見:26週の剖検例(対照と300 ppm群)の肝臓および腎臓を観察し、肝細胞と近位尿細管上皮にミトコンドリアの膨化、クリスタの減少・消失を高用量群に認めた。

上記以外に検体投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。

〈表2-1〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 計画屠殺動物

性別		雄				雌			
		0	10	100	300	0	10	100	300
臓器・所見\投与量(ppm)									
26週計画屠殺動物									
肝臓	小葉周辺性肝細胞腫大	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	2/8
	びまん性肝細胞腫大	0/8	0/8	0/8	3/8	0/8	0/8	0/8	↑4/8
腎臓	近位尿細管上皮腫大	0/8	0/8	0/8	↑7/8	0/8	0/8	↑7/8	↑8/8
	尿管拡張	0/8	0/8	0/8	↑6/8	0/8	0/8	0/8	3/8
	のう胞形成	0/8	0/8	1/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8
	尿円柱	0/8	1/8	0/8	1/8	1/8	1/8	0/8	1/8
	石灰沈着	0/8	0/8	0/8	1/8	0/8	0/8	0/8	0/8
脾臓	白脾髄の萎縮	0/8	0/8	0/8	2/8	0/8	0/8	0/8	1/8
卵巣	萎縮	-	-	-	-	1/8	0/8	0/8	5/8
	褐色色素沈着	-	-	-	-	0/8	0/8	0/8	0/8
内涙腺	腺上皮萎縮	0/8	0/8	1/8	2/8	0/8	0/8	0/8	0/8
52週計画屠殺動物									
肝臓	小葉周辺性肝細胞腫大	0/8	0/8	0/8	1/8	0/8	0/8	0/8	0/8
	びまん性肝細胞腫大	0/8	0/8	0/8	↑4/8	0/8	0/8	0/8	↑6/8
腎臓	近位尿細管上皮腫大	0/8	0/8	↑4/8	↑8/8	0/8	0/8	3/8	↑8/8
	尿管拡張	1/8	0/8	0/8	↑6/8	0/8	0/8	0/8	↑8/8
	のう胞形成	1/8	0/8	0/8	1/8	0/8	1/8	0/8	0/8
	尿円柱	0/8	0/8	1/8	0/8	0/8	1/8	1/8	↑6/8
	石灰沈着	0/8	0/8	0/8	↑5/8	0/8	0/8	0/8	0/8
	線維化	0/8	0/8	0/8	3/8	0/8	0/8	0/8	0/8
脾臓	白脾髄の萎縮	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	1/8
卵巣	萎縮	-	-	-	-	0/8	0/8	1/8	4/8
	褐色色素沈着	-	-	-	-	0/8	0/8	0/8	2/8
内涙腺	腺上皮萎縮	0/8	2/8	1/8	2/8	0/8	0/8	0/8	0/8
104週計画屠殺動物									
肝臓	びまん性肝細胞腫大	0/19	0/15	1/18	↑3/3	0/20	0/28	0/19	↑2/2
腎臓	近位尿細管上皮腫大	0/19	0/15	3/18	↑3/3	0/20	0/28	1/19	↑2/2
	尿管拡張	1/19	1/15	1/18	↑3/3	1/20	0/28	1/19	↑2/2
	のう胞形成	6/19	3/15	7/18	1/3	1/20	2/28	0/19	0/2
	尿円柱	1/19	1/15	1/18	↑2/3	2/20	1/28	4/19	1/2
	石灰沈着	0/19	0/15	1/18	0/3	0/20	0/28	0/19	1/2
	線維化	1/19	0/15	0/18	1/3	0/20	0/28	0/19	0/2
脾臓	白脾髄の萎縮	1/19	0/15	1/18	0/3	0/20	0/28	0/19	0/2
卵巣	萎縮	-	-	-	-	4/20	13/28	10/19	2/2
	褐色色素沈着	-	-	-	-	5/20	8/28	4/19	1/2
内涙腺	腺上皮萎縮	1/19	1/15	1/18	0/3	5/36	7/44	7/35	7/18
皮下	水腫	0/35	0/31	0/34	0/19	0/20	0/28	1/19	0/2

表中の分数は病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す

Fisherの直接確率計算法 ↑: P<0.05、↑↑: P<0.01

〈表2-2〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 死亡・切迫屠殺動物および全動物

臓器・所見\投与量(ppm)		雄				雌			
		0	10	100	300	0	10	100	300
死亡・切迫屠殺動物									
肝臓	小葉周辺性肝細胞腫大	0/43	0/48	0/45	4/57	0/44	0/36	0/44	3/59
	びまん性肝細胞腫大	0/43	0/48	0/45	↑49/57	0/44	0/36	0/44	↑56/59
腎臓	近位尿細管上皮腫大	0/44	0/49	2/45	↑56/60	0/44	0/36	0/45	↑60/60
	尿細管拡張	10/44	11/49	11/45	↑57/60	10/44	4/36	11/45	↑58/60
	のう胞形成	5/44	6/49	1/45	↑39/60	0/44	0/36	1/45	↑33/60
	尿円柱	4/44	7/49	5/45	↑47/60	8/44	7/36	14/45	↑53/60
	石灰沈着	0/44	1/49	0/45	↑11/60	0/44	0/36	0/45	5/60
	線維化	0/44	0/49	0/45	↑26/60	0/44	0/36	0/43	↑21/60
脾臓	白脾髄の萎縮	1/38	2/47	0/44	↑16/57	1/43	0/36	0/43	↑22/57
卵巣	萎縮	-	-	-	-	12/43	8/35	10/45	↑43/56
	褐色色素沈着	-	-	-	-	5/43	5/35	1/45	↑24/56
内涙腺	腺上皮萎縮	4/44	4/48	5/45	10/59	10/44	6/36	7/45	10/60
皮下	水腫	2/44	0/49	2/46	6/60	3/43	1/36	3/45	11/58
全動物									
肝臓	小葉周辺性肝細胞腫大	0/78	0/79	0/79	↑5/76	0/80	0/80	0/79	↑5/77
	びまん性肝細胞腫大	0/78	0/79	1/79	↑59/76	0/80	0/80	0/79	↑68/77
腎臓	近位尿細管上皮腫大	0/79	0/80	↑9/79	↑74/79	0/80	0/80	↑11/80	↑78/78
	尿細管拡張	12/79	12/80	12/79	↑72/79	11/80	4/80	12/80	↑71/78
	のう胞形成	12/79	9/80	9/79	↑41/79	1/80	3/80	1/80	↑33/78
	尿円柱	5/79	9/80	7/79	↑50/79	11/80	10/80	19/80	↑61/78
	石灰沈着	0/79	1/80	1/79	↑17/79	0/80	0/80	0/80	↑6/78
	線維化	1/79	0/80	0/79	↑30/79	0/80	0/80	0/80	↑21/78
脾臓	萎縮	2/73	2/78	1/78	↑18/76	1/79	0/80	0/78	↑24/75
卵巣	萎縮	-	-	-	-	17/79	21/79	21/80	↑54/74
	褐色色素沈着	-	-	-	-	10/79	13/79	5/80	↑27/74
内涙腺	腺上皮萎縮	5/79	7/79	8/79	↑14/78	15/80	13/80	14/80	17/78
皮下	水腫	2/79	0/80	2/80	6/79	3/79	1/80	4/80	↑11/76

表中の分数は病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す

Fisher の直接確率計算法 ↑: P<0.05、↑↑: P<0.01

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表3-1、3-2(計画屠殺動物)、表3-3(死亡・切迫屠殺動物)および表3-4(全動物)に、腫瘍数および担腫瘍動物数のまとめを表4にそれぞれ示す。

300 ppm 群では、体重の顕著な増加抑制と高い死亡率により腫瘍発生は他群より低率であった(表 4)。しかし、腎臓の上皮性腫瘍(充実性明細胞型)*が雄に 7 例、雌に 1 例認められ、検体によると考えられた(70 週時に初発)。以下の表に発生頻度(70 週以降の有効生存動物数を分母とする)を示す。

*マウスの自然発生腎腫瘍の発現は少なく、転移もなく、良性と悪性の形態学的な鑑別は困難とされている。従って報告書では上皮性腫瘍と記載した。抄録では表 3、表 4 に良性と振り分けた。

所見および性		投与量(ppm)			
		0	10	100	300
腎上皮性腫瘍	雄	0/44 (0)	0/47 (0)	0/46 (0)	↑7/30 (23)
	雌	0/53 (0)	0/53 (0)	0/50 (0)	1/26 (4)

表中の分数は病変発生数/検査動物数、括弧内に発生率(%)を示す
Fisher の直接確率計算法(片側) ↑ : P<0.01

上記以外に検体投与に関連すると思われる腫瘍発生は認められなかった。

<表 3-1> 病理組織学的検査 腫瘍性病変 計画屠殺動物(26 および 52 週)

性別		雄				雌			
		0	10	100	300	0	10	100	300
臓器・所見\投与量(ppm)		0	10	100	300	0	10	100	300
26週計画屠殺動物									
胸腺	リンパ肉腫(M)	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	1/8	0/8
子宮	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0/8	0/8	1/8	0/8
52週計画屠殺動物									
造血系	リンパ肉腫症(M)	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	2/8	0/8
	細網細胞肉腫症(M)	1/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	1/8	0/8
肺	腺腫(B)	1/8	0/8	0/8	0/8	0/8	1/8	1/8	0/8
	腺癌(M)	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	1/8
肝臓	肝細胞腺腫(B)	0/8	1/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8
子宮	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0/8	0/8	1/8	0/8
甲状腺	ろ胞状腺腫(B)	0/8	0/8	1/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8
内涙腺	腺腫(B)	1/8	0/8	0/8	0/8	1/8	0/8	0/8	1/8

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す
Fisher の直接確率計算法で有意差なし

<表 3-2> 病理組織学的検査 腫瘍性病変 計画屠殺動物(104 週)

臓器・所見\投与量(ppm)		雄				雌			
		0	10	100	300	0	10	100	300
造血系	リンパ肉腫症(M)	0/19	0/15	0/18	0/3	0/20	1/28	1/19	0/2
	細網細胞肉腫症(M)	2/19	1/15	2/18	0/3	1/20	4/28	↑7/19	0/2
	骨髄性白血病(M)	1/19	0/15	1/18	0/3	0/20	0/28	0/19	0/2
胸腺	リンパ肉腫(M)	0/19	2/15	0/18	0/3	0/20	1/28	0/19	0/2
	細網細胞肉腫(M)	0/19	0/15	0/18	0/3	1/20	1/28	0/19	0/2
脾臓	血管腫(B)	0/19	1/15	0/18	0/3	0/20	0/28	0/19	0/2
	細網細胞肉腫(M)	1/19	0/15	0/18	0/3	2/20	3/28	1/19	1/2
リンパ節	細網細胞肉腫(M)	1/19	0/15	0/18	0/3	3/20	1/28	1/19	0/2
肺	腺腫(B)	5/19	1/15	3/18	0/3	8/20	↓0/28	3/19	0/2
	腺癌(M)	5/19	6/15	9/18	1/3	2/20	5/28	3/19	0/2
前胃	乳頭腫(B)	0/19	0/15	0/18	0/3	0/20	1/28	0/19	0/2
腺胃	腺腫(B)	1/19	0/15	1/18	0/3	0/20	0/28	0/19	0/2
肝臓	肝細胞腺腫(B)	6/19	9/15	8/18	0/3	5/20	11/28	5/19	0/2
	血管腫(B)	0/19	0/15	1/18	0/3	0/20	0/28	0/19	0/2
	血管内皮腫(B)	0/19	0/15	1/18	0/3	0/20	1/28	0/19	0/2
	肝細胞癌(腺癌)(M)	0/19	2/15	0/18	0/3	0/20	0/28	0/19	0/2
胆のう	乳頭腫(B)	0/19	0/15	0/18	0/3	1/20	0/28	0/19	0/2
膵臓	外分泌腺腺腫(B)	1/19	0/15	0/18	0/3	0/20	0/28	0/19	0/2
	島細胞腺腫(B)	2/19	2/15	1/18	0/3	0/20	1/28	0/19	0/2
	未分化肉腫(M)	0/19	0/15	0/18	0/3	0/20	0/28	1/19	0/2
空腸	細網細胞肉腫(M)	0/19	0/15	0/18	0/3	0/20	1/28	0/19	0/2
	血管内皮腫(B)	0/19	0/15	0/18	0/3	1/20	0/28	0/19	0/2
腎臓	上皮性腫瘍 (充実性明細胞型)(B)	0/19	0/15	0/18	1/3	0/20	0/28	0/19	0/2
	上皮性腫瘍 (乳頭状・未分化型)(B)	0/19	0/15	1/18	0/3	0/20	0/28	0/19	0/2
膀胱	移行上皮癌(M)	1/19	0/15	0/18	0/3	0/20	0/28	0/19	0/2
精巣	腺腫・乳頭状腺腫(B)	0/19	1/15	1/18	0/3	-	-	-	-
卵巣	腺腫(B)	-	-	-	-	2/20	2/28	1/19	0/2
	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	0/20	1/28	0/19	0/2
	黄体腫(B)	-	-	-	-	2/20	0/28	1/19	0/2
子宮	腺腫(B)	-	-	-	-	1/20	0/28	0/19	0/2
	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	2/20	0/28	0/19	0/2
	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0/20	2/28	1/19	0/2
子宮間膜	血管内皮腫(B)	-	-	-	-	1/20	0/28	0/19	0/2
乳腺	腺癌(M)	-	-	-	-	1/20	1/28	0/19	0/2
脳下垂体	前葉腺腫(B)	1/19	0/15	3/18	0/3	2/20	6/28	3/19	0/2
甲状腺	ろ胞状腺腫(B)	1/19	0/15	0/18	0/3	0/20	0/28	0/19	0/2
副腎	皮質腺腫(B)	0/19	1/15	2/18	0/3	0/20	0/28	0/19	0/2
	髓質褐色細胞腫(B)	0/19	3/15	0/18	0/3	1/20	0/28	0/19	0/2
	未分化肉腫(M)	0/19	1/15	0/18	0/3	1/20	0/28	0/19	0/2
皮下	血管内皮腫(B)	1/19	0/15	0/18	0/3	0/20	1/28	0/19	0/2
	線維肉腫(M)	1/19	0/15	0/18	0/3	0/20	1/28	0/19	0/2
内涙腺	腺腫(B)	4/19	5/15	3/18	1/3	4/20	6/28	3/19	0/2
精索	血管内皮腫(B)	0/19	1/15	0/18	0/3	-	-	-	-

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す
Fisher の直接確率計算法 ↑: P<0.05、↑↓: P<0.01

<表 3-3> 病理組織学的検査 腫瘍性病変 死亡・切迫屠殺動物

臓器・所見\投与量(ppm)		雄				雌			
		0	10	100	300	0	10	100	300
死亡・切迫屠殺動物									
造血系	リンパ肉腫症(M)	2/44	0/49	3/46	2/60	3/44	1/36	2/45	1/60
	細網細胞肉腫症(M)	7/44	4/49	2/46	7/60	12/44	10/36	10/45	↓1/60
	骨髄性白血病(M)	2/44	5/49	3/46	0/60	5/44	5/36	3/45	↓0/60
胸腺	リンパ肉腫(M)	1/44	0/49	0/46	0/60	0/44	0/36	0/45	0/60
	細網細胞肉腫(M)	1/44	0/49	0/46	0/60	1/44	0/36	1/45	0/60
脾臓	悪性血管内皮腫(M)	0/44	0/49	1/46	0/60	0/44	0/36	0/45	0/60
	細網細胞肉腫(M)	1/44	0/49	0/46	0/60	1/44	1/36	0/45	1/60
リンパ節	リンパ肉腫(M)	0/44	0/49	0/46	0/60	0/44	1/36	0/45	0/60
肺	腺腫(B)	5/44	7/49	7/46	5/60	5/44	1/36	2/45	1/60
	腺癌(M)	10/44	15/49	↓3/46	↓3/60	11/44	6/36	7/45	↓0/60
顎下腺	腺腫(B)	1/44	0/49	0/46	0/60	0/44	0/36	0/45	0/60
耳下腺	腺腫(B)	0/44	0/49	0/46	0/60	1/44	0/36	0/45	0/60
前胃	扁平上皮癌(M)	0/44	0/49	0/46	1/60	0/44	0/36	0/45	0/60
腺胃	悪性血管内皮腫(M)	0/44	0/49	1/46	0/60	0/44	0/36	0/45	0/60
小腸	肉腫(M)	1/44	1/49	0/46	0/60	0/44	0/36	0/45	0/60
肝臓	肝細胞腺腫(B)	15/44	17/49	17/46	↓2/60	5/44	4/36	7/45	↓0/60
	肝細胞癌(腺癌)(M)	0/44	1/49	1/46	0/60	0/44	0/36	0/45	0/60
	肝芽細胞腫(B)	3/44	0/49	1/46	0/60	0/44	0/36	0/45	0/60
	悪性血管内皮腫(M)	1/44	0/49	0/46	0/60	0/44	0/36	0/45	0/60
	多形細胞肉腫(M)	0/44	0/49	1/46	0/60	0/44	0/36	0/45	0/60
膵臓	外分泌腺腺腫(B)	0/44	0/49	1/46	0/60	0/44	0/36	0/45	0/60
	外分泌腺癌(M)	0/44	1/49	0/46	0/60	0/44	0/36	0/45	0/60
	島細胞腺腫(B)	0/44	0/49	0/46	0/60	0/44	1/36	0/45	0/60
空腸	細網細胞肉腫(M)	0/44	0/49	0/46	0/60	1/44	0/36	0/45	0/60
結腸	細網細胞肉腫(M)	0/44	0/49	0/46	0/60	0/44	0/36	1/45	0/60
腎臓	上皮性腫瘍 (充実性明細胞型)(B)	0/44	0/49	0/46	↑6/60	0/44	0/36	0/45	1/60
	上皮性腫瘍 (乳頭状・未分化型)(B)	1/44	0/49	0/46	0/60	0/44	0/36	0/45	0/60
精巣	間細胞腫(B)	0/44	0/49	0/46	1/60	-	-	-	-
精囊	平滑筋肉腫(M)	0/44	1/49	0/46	0/60	-	-	-	-

〈表 3-3〉 病理組織学的検査 腫瘍性病変 死亡・切迫屠殺動物(つづき)

臓器・所見\投与量(ppm)		雄				雌			
		0	10	100	300	0	10	100	300
死亡・切迫屠殺動物									
卵巣	腺腫(B)	-	-	-	-	0/44	3/36	1/45	0/60
	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	0/44	1/36	0/45	0/60
	莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	1/44	0/36	0/45	0/60
卵管	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	1/44	0/36	0/45	0/60
子宮	腺腫(B)	-	-	-	-	0/44	0/36	1/45	0/60
	血管腫(B)	-	-	-	-	1/44	0/36	0/45	0/60
	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	2/44	0/36	0/45	0/60
	線維腫(B)	-	-	-	-	0/44	0/36	1/45	0/60
	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0/44	0/36	1/45	0/60
子宮頸管	棘細胞腫(B)	-	-	-	-	0/44	0/36	1/45	0/60
子宮間膜	悪性血管内皮腫(M)	-	-	-	-	0/44	0/36	1/45	0/60
	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0/44	1/36	0/45	0/60
乳腺	腺腫(B)	-	-	-	-	1/44	0/36	1/45	0/60
	腺癌(M)	-	-	-	-	2/44	2/36	7/45	0/60
	角化棘細胞腫(B)	-	-	-	-	0/44	0/36	1/45	0/60
	扁平上皮癌(M)	-	-	-	-	0/44	1/36	0/45	0/60
脳下垂体	前葉腺腫(B)	0/44	0/49	0/46	0/60	3/44	3/36	3/45	0/60
	前葉腺癌(M)	0/44	0/49	0/46	0/60	1/44	0/36	0/45	0/60
甲状腺	ろ胞状腺腫(B)	0/44	0/49	0/46	1/60	1/44	1/36	0/45	0/60
副腎	皮質腺腫(B)	1/44	0/49	1/46	0/60	0/44	0/36	0/45	0/60
大脳	神経膠腫(B)	0/44	0/49	0/46	0/60	0/44	0/36	0/45	1/60
筋肉	悪性血管内皮腫(M)	1/44	0/49	0/46	0/60	0/44	0/36	0/45	0/60
皮膚	乳頭腫(B)	1/44	0/49	0/46	0/60	0/44	0/36	0/45	0/60
	扁平上皮癌(M)	0/44	1/49	0/46	0/60	0/44	0/36	0/45	0/60
	線維肉腫(M)	0/44	0/49	0/46	0/60	0/44	1/36	0/45	0/60
皮下	線維腫(B)	1/44	0/49	0/46	0/60	0/44	0/36	0/45	0/60
	血管腫(B)	0/44	1/49	0/46	0/60	0/44	0/36	0/45	0/60
	線維肉腫(M)	0/44	0/49	0/46	0/60	1/44	2/36	0/45	0/60
	悪性血管内皮腫(M)	0/44	1/49	1/46	0/60	0/44	0/36	0/45	0/60
	脂肪肉腫(M)	0/44	0/49	0/46	0/60	1/44	0/36	0/45	0/60
	横紋筋肉腫(M)	1/44	0/49	0/46	0/60	0/44	1/36	0/45	0/60
	粘液肉腫(M)	0/44	0/49	0/46	0/60	0/44	1/36	0/45	0/60
多形細胞肉腫(M)	0/44	0/49	0/46	0/60	0/44	1/36	0/45	0/60	
内涙腺	腺腫(B)	5/44	4/49	8/46	2/60	3/44	6/36	6/45	1/60
	腺癌(M)	0/44	0/49	0/46	0/60	0/44	0/36	1/45	0/60
頭蓋	扁平上皮癌(M)	0/44	0/49	1/46	0/60	0/44	0/36	0/45	0/60
脳底部	未分化肉腫(M)	0/44	0/49	0/46	0/60	0/44	1/36	0/45	0/60
胸腔内	多形細胞肉腫(M)	0/44	1/49	0/46	0/60	0/44	0/36	0/45	0/60
腹腔内	未分化肉腫(M)	0/44	0/49	1/46	0/60	0/44	0/36	0/45	0/60
	平滑筋肉腫(M)	0/44	1/49	0/46	0/60	0/44	0/36	0/45	0/60
肛門 周囲腺	腺癌(M)	0/44	0/49	1/46	0/60	0/44	0/36	0/45	0/60
尾部	悪性血管内皮腫(M)	0/44	0/49	1/46	0/60	0/44	0/36	0/45	0/60
後腹腔内	未分化癌(M)	0/44	0/49	0/46	0/60	0/44	0/36	1/45	0/60

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す

Fisherの直接確率計算法 ↑: P<0.05、↓: P<0.01

〈表 3-4〉 病理組織学的検査 腫瘍性病変 全動物

性別		雄				雌			
		臓器・所見\投与量(ppm)							
		0	10	100	300	0	10	100	300
全動物									
造血系	リンパ肉腫症(M)	2/79	0/80	3/80	2/79	3/80	2/80	5/80	1/78
	細網細胞肉腫症(M)	10/79	5/80	4/80	7/79	13/80	14/80	18/80	↓1/78
	骨髄性白血病(M)	3/79	5/80	4/80	0/79	5/80	5/80	3/80	↓0/78
胸腺	リンパ肉腫(M)	1/79	2/80	0/80	0/79	0/80	1/80	1/80	0/78
	細網細胞肉腫(M)	1/79	0/80	0/80	0/79	2/80	1/80	1/80	0/78
脾臓	血管腫(B)	0/79	1/80	0/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
	血管内皮腫(B)	0/79	0/80	0/80	1/79	0/80	0/80	0/80	0/78
	悪性血管内皮腫(M)	0/79	0/80	1/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
	細網細胞肉腫(M)	2/79	0/80	0/80	0/79	3/80	4/80	1/80	2/78
リンパ節	リンパ肉腫(M)	0/79	0/80	0/80	0/79	0/80	1/80	0/80	0/78
	細網細胞肉腫(M)	1/79	0/80	0/80	0/79	3/80	1/80	1/80	0/78
肺	腺腫(B)	11/79	8/80	10/80	5/79	13/80	↓2/80	6/80	↓1/78
	腺癌(M)	15/79	21/80	12/80	↓4/79	13/80	11/80	10/80	↓1/78
顎下腺	腺腫(B)	1/79	0/80	0/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
耳下腺	腺腫(B)	0/79	0/80	0/80	0/79	1/80	0/80	0/80	0/78
前胃	扁平上皮癌(M)	0/79	0/80	0/80	1/79	0/80	0/80	0/80	0/78
	乳頭腫(B)	0/79	0/80	0/80	0/79	0/80	1/80	0/80	0/78
腺胃	腺腫(B)	1/79	0/80	1/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
	悪性血管内皮腫(M)	0/79	0/80	1/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
小腸	肉腫(M)	1/79	1/80	0/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
肝臓	肝細胞腺腫(B)	21/79	27/80	25/80	↓2/79	10/80	15/80	12/80	↓0/78
	血管腫(B)	0/79	0/80	1/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
	血管内皮腫(B)	0/79	0/80	1/80	0/79	0/80	1/80	0/80	0/78
	肝細胞癌(腺癌)(M)	0/79	3/80	1/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
	肝芽細胞腫(B)	3/79	0/80	1/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
	悪性血管内皮腫(M)	1/79	0/80	0/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
	多形細胞肉腫(M)	0/79	0/80	1/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
胆のう	乳頭腫(B)	0/79	0/80	0/80	0/79	1/80	0/80	0/80	0/78
膵臓	外分泌腺腺腫(B)	1/79	0/80	1/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
	外分泌腺癌(M)	0/79	1/80	0/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
	島細胞腺腫(B)	2/79	2/80	1/80	0/79	0/80	2/80	0/80	0/78
	未分化肉腫(M)	0/79	0/80	0/80	0/79	0/80	0/80	1/80	0/78
空腸	細網細胞肉腫(M)	0/79	0/80	0/80	0/79	1/80	1/80	0/80	0/78
	血管内皮腫(B)	0/79	0/80	0/80	0/79	1/80	0/80	0/80	0/78
結腸	細網細胞肉腫(M)	0/79	0/80	0/80	0/79	0/80	0/80	1/80	0/78
腎臓	上皮性腫瘍 (充実性明細胞型)(B)	0/79	0/80	0/80	↑7/79	0/80	0/80	0/80	1/78
	上皮性腫瘍 (乳頭状・未分化型)(B)	1/79	0/80	1/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
膀胱	移行上皮癌(M)	1/79	0/80	0/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
精巣	間細胞腫(B)	0/79	0/80	0/80	1/79	-	-	-	-
	腺腫・乳頭状腺腫(B)	0/79	1/80	1/80	0/79	-	-	-	-
精囊	平滑筋肉腫(M)	0/79	1/80	0/80	0/79	-	-	-	-

<表 3-4> 病理組織学的検査 腫瘍性病変 全動物(つづき)

性別		雄				雌			
臓器・所見\投与量(ppm)		0	10	100	300	0	10	100	300
全動物									
卵巢	腺腫(B)	-	-	-	-	2/80	5/80	2/80	0/78
	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	0/80	2/80	0/80	0/78
	莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	1/80	0/80	0/80	0/78
	黄体腫(B)	-	-	-	-	2/80	0/80	1/80	0/78
卵管	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	1/80	0/80	0/80	0/78
子宮	腺腫(B)	-	-	-	-	1/80	0/80	1/80	0/78
	血管腫(B)	-	-	-	-	1/80	0/80	0/80	0/78
	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	4/80	0/80	0/80	0/78
	線維腫(B)	-	-	-	-	0/80	0/80	1/80	0/78
	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0/80	2/80	4/80	0/78
子宮頸管	棘細胞腫(B)	-	-	-	-	0/80	0/80	1/80	0/78
子宮間膜	血管内皮腫(B)	-	-	-	-	1/80	0/80	0/80	0/78
	悪性血管内皮腫(M)	-	-	-	-	0/80	0/80	1/80	0/78
	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0/80	1/80	0/80	0/78
乳腺	腺腫(B)	-	-	-	-	1/80	0/80	1/80	0/78
	腺癌(M)	-	-	-	-	3/80	3/80	7/80	0/78
	角化棘細胞腫(B)	-	-	-	-	0/80	0/80	1/80	0/78
	扁平上皮癌(M)	-	-	-	-	0/80	1/80	0/80	0/78
脳下垂体	前葉腺腫(B)	1/79	0/80	3/80	0/79	5/80	9/80	6/80	10/78
	前葉腺癌(M)	0/79	0/80	0/80	0/79	1/80	0/80	0/80	0/78
甲状腺	乙胞状腺腫(B)	1/79	0/80	1/80	1/79	1/80	1/80	0/80	0/78
副腎	皮質腺腫(B)	1/79	1/80	3/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
	髓質褐色細胞腫(B)	0/79	3/80	0/80	0/79	1/80	0/80	0/80	0/78
	未分化肉腫(M)	0/79	1/80	0/80	0/79	1/80	0/80	0/80	0/78
大脳	神経膠腫(B)	0/79	0/80	0/80	0/79	0/80	0/80	0/80	1/78
筋肉	悪性血管内皮腫(M)	1/79	0/80	0/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
皮膚	乳頭腫(B)	1/79	0/80	0/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
	扁平上皮癌(M)	0/79	1/80	0/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
	線維肉腫(M)	0/79	0/80	0/80	0/79	0/80	1/80	0/80	0/78
皮下	線維腫(B)	1/79	0/80	0/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
	血管腫(B)	0/79	1/80	0/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
	血管内皮腫(B)	1/79	0/80	0/80	0/79	0/80	1/80	0/80	0/78
	線維肉腫(M)	1/79	0/80	0/80	0/79	1/80	3/80	0/80	0/78
	悪性血管内皮腫(M)	0/79	1/80	1/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
	脂肪肉腫(M)	0/79	0/80	0/80	0/79	1/80	0/80	0/80	0/78
	横紋筋肉腫(M)	1/79	0/80	0/80	0/79	0/80	1/80	0/80	0/78
	粘液肉腫(M)	0/79	0/80	0/80	0/79	0/80	1/80	0/80	0/78
内涙腺	多形細胞肉腫(M)	0/79	0/80	0/80	0/79	0/80	1/80	0/80	0/78
	腺腫(B)	10/79	9/80	11/80	13/79	8/80	12/80	9/80	2/78
	腺癌(M)	0/79	0/80	0/80	0/79	0/80	0/80	1/80	0/78

〈表 3-4〉 病理組織学的検査 腫瘍性病変 全動物(つづき)

性別		雄				雌			
		0	10	100	300	0	10	100	300
臓器・所見\投与量(ppm)		全動物							
頭蓋	扁平上皮癌(M)	0/79	0/80	1/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
脳底部	未分化肉腫(M)	0/79	0/80	0/80	0/79	0/80	1/80	0/80	0/78
胸腔内	多形細胞肉腫(M)	0/79	1/80	0/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
腹腔内	未分化肉腫(M)	0/79	0/80	1/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
	平滑筋肉腫(M)	0/79	1/80	0/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
精索	血管内皮腫(B)	0/79	1/80	0/80	0/79	-	-	-	-
肛門 周囲腺	腺癌(M)	0/79	0/80	1/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
尾部	悪性血管内皮腫(M)	0/79	0/80	1/80	0/79	0/80	0/80	0/80	0/78
後腹腔内	未分化癌(M)	0/79	0/80	0/80	0/79	0/80	0/80	1/80	0/78

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す
Fisherの直接確率計算法 ↓: P<0.05、↓↓: P<0.01

各群における腫瘍発生数、担腫瘍動物数、良性および悪性腫瘍数は下表のとおりである。300 ppm 群雌雄の死亡率が高かったため、同群の腫瘍の発生数と担腫瘍動物数が減少した。他の群に顕著な変化は見られなかった。

〈表 4〉 病理組織学的検査 腫瘍発生数および担腫瘍動物数

性別		雄				雌			
		0	10	100	300	0	10	100	300
投与量 (ppm)		0	10	100	300	0	10	100	300
検査動物数		79	80	80	79	80	80	80	78
腫瘍数	(B)	54	54	60	20	55	51	41	5
	(M)	44	44	33	14	50	56	56	5
腫瘍総数		98	98	93	34	105	107	97	10
担腫瘍動物数 ^s	(B)	39	37	41	↓17	35	34	29	↓5
	(M)	34	35	29	↓13	38	39	44	↓5
担腫瘍動物数 ^s		53	53	53	↓27	55	52	55	↓9

^s Fisherの直接確率計算法(片側) ↓: P<0.01

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

以上の結果から検体の24ヶ月間飼料混入投与による影響として、300 ppm群雌雄における体重増加抑制、摂餌量減少、貧血、腎障害(尿細管上皮腫大、上皮性腫瘍の発生)、肝障害(肝細胞腫大)等の変化がみられた。100 ppm群の雌雄にも軽度な腎障害が認められた。10 ppm群には検体投与の影響はみられなかった。

従って無毒性量は10 ppm(雄で0.833 mg/kg/day、雌で0.787 mg/kg/day)であると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体-マウス発がん性〉

⑫ 繁殖毒性試験

(1)ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 No. 毒 A23)

試験機関:

報告書作成年:1981 年

検体純度 :

供試動物 : Wistar 系ラット(SPF JCL-Wistar 日本クレア)、1 群雌雄各 24 匹
投与開始時 5 週齢

投与期間 : F0 世代; 投与開始から F1 児離乳までの約 32 週間
F1 世代; F1 離乳時から F2 児離乳までの約 32 週間
F2 世代; 離乳後から約 13 週間

投与方法 : 検体を 0、20 および 200 ppm 含有した飼料を自由に摂取させた。なお対照群には検体を混合しない基礎飼料を摂取させた。

投与量設定根拠;

観察・検査項目 :

方法および概要を次頁の表 1 にまとめた。

一般状態および生死; 全動物について全検査期間にわたり、一般状態および生死を観察した。

体重および摂餌量; 各世代の全動物の体重を毎週(雌は妊娠 0、7、14、20 日、哺育 0、7、14、21 日)、摂餌量を毎週測定した。

交配および妊娠の確認; 交配は発情スマアで確かめ、雌雄 1 対 1 で同居させ、翌朝膈内精子または膈栓により交尾を確認した。この日を妊娠 0 日とした。妊娠の確認は出産で行なった。

表1 試験概要

世代	期間	作業手順	試験項目
F0	生育(8週)	雌雄1対1で交配	体重、摂餌量、飲水量を週1回測定 検体摂取量、摂餌効率の算出
	交配(第1回)	交尾は膣垢・膣栓で確認 (妊娠 0日)	交配状況の観察 交尾率の算出
	妊娠(3週)		妊娠0、7、14、20日目体重、餌、飲水量 を測定 妊娠率の算出
	出産		出産状況の観察 妊娠期間、生存/死亡産児の計数
	哺育(3週)	出産後4日目に各群同腹 児数を雄雌各4匹に調整 (不可能の場合には雌雄 計8匹)	出産後0、4、7、14、21日目の生存児数 及び体重測定。0、4、7、14、21日目の 親動物の体重、餌、飲水を測定。
	離乳		すみやかに屠殺し、肉眼的病理検査
	休養(約10日)		
	第2回目交配 哺育(3週)		第一回目と同様
F1	離乳	継代用の各群雌雄24匹ずつ 選抜	母獣は、肉眼病理検査(異常を認めた雄は 病理組織学的検査を含む)及び臓器重量 測定。継代用以外の児動物を屠殺し、肉 眼的病理検査
	生育(10週)		
	交配(第1回)	(F0世代に準じる)	(F0世代に準じる)
	妊娠(3週)		
	出産		
	哺育(3週)		
	第2回目交配		(F0世代に準じる)
出産、哺育、 離乳		(F0世代に準じる)	
F2	生育(10週)		離乳後10週に屠殺し、各群雌雄10匹ずつ臓 器重量測定及び病理組織学的検査

繁殖性に関する指標；交配、妊娠、出産および離乳時期の観察に基づき、次の指標を算出した。

性周期

$$\text{交尾率} = \text{交尾雌数} / \text{交配雌数} \times 100$$

$$\text{妊娠率} = \text{妊娠雌数} / \text{交尾雌数} \times 100$$

$$\text{出産率} = \text{出産雌数} / \text{妊娠雌数} \times 100$$

$$\text{哺育率} = \text{離乳児を得た雌数} / \text{出産雌数} \times 100$$

妊娠期間

新生児数(平均産児数)および性比

$$\text{4日目生存率(新生児生存率)} = \text{生後4日の生存児数} / \text{出産児数} \times 100$$

$$\text{離乳時生存率(離乳率)} = \text{離乳児数} / \text{生後4日に選抜された哺育児数} \times 100$$

臓器重量測定；各世代の親動物のうち雌雄10匹ずつにつき、脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓および生殖腺(精巣または卵巣)の重量を測定し、比体重値を求めた。

肉眼的病理検査；全個体について行った。

病理組織学的検査；各群のF2世代親動物(臓器重量を測定した動物)については、雄で、肝臓、脾臓、腎臓、精巣、精巣上部、精管、精囊、前立腺および膀胱、雌で肝臓、脾臓、腎臓、卵巣、子宮および膀胱につき病理標本を作成し、検鏡した。

結果　　：　概要[1]から[3]に示す。

[親世代の死亡/症状]

F0世代：雌雄とも全ての投与群で投与に起因する死亡、臨床症状は、観察されなかった。

F1世代：雌雄とも全ての投与群で投与に起因する死亡、臨床症状は、観察されな

かった。

[親世代の体重]

F0 世代: 雄には投与による体重への影響はみられなかった。雌の 200 ppm 群では妊娠後期に有意な体重増加抑制がみられた。20 ppm 群の雌には投与による体重への影響はみられなかった。

F1 世代: F0 世代と同様に 雄には投与による体重への影響はみられなかった。雌の 200 ppm 群では妊娠後期に有意な体重増加抑制がみられた。20 ppm 群の雌には投与による体重への影響はみられなかった。

[摂餌量]

F0 世代: 雄には投与による摂餌量への影響はみられなかった。雌の 200 ppm 群では交配前期間の 8 週齢から 13 週齢まで有意な減少がみられた。妊娠期および哺育期も同様な傾向が認められた。20 ppm 群の雌には、投与による影響はみられなかった。

F1 世代: 雄には投与による摂餌量への影響はみられなかった。雌の 200 ppm 群では交配前期間の 4 週齢から 13 週齢まで有意な減少がみられた。妊娠期および哺育期も同様な傾向が認められた。20 ppm 群の雌には、投与による影響はみられなかった。

[飲水量]

F0 世代: 雄には投与による飲水量への影響はみられなかった。雌の 200 ppm 群では第 2 回目交配の妊娠中期および哺育期に有意な減少傾向がみられた。20 ppm 群の雌には、投与による影響はみられなかった。

F1 世代: 雄には投与による飲水量への影響はみられなかった。雌の 200 ppm 群では妊娠中期および第 1 回目交配の哺育初中期に有意な減少がみられた。20 ppm 群の雌には、投与による影響はみられなかった。

[繁殖成績]

F0 世代: 200 ppm 群の妊娠率および平均産児数に有意な低下がみられた。20 ppm 群では、繁殖能に投与による影響はなかった。

F1 世代: F0 世代と同様に 200 ppm 群の妊娠率および平均産児数に有意な低下がみられた。20 ppm 群では、繁殖能に投与による影響はなかった。

200 ppm を投与した場合、雄動物の性的行動(交尾)には影響しないが、受精能を著し阻害することが判明した。その要因は、雄の精巢上体・精管等にみられた精子肉芽腫に起因する精液過少症と考えられた。

[児動物への影響]

F1 児: 200 ppm 群では、産児数の低下が認められたが、新生児生存率や離乳率には、投与による影響はみられなかった。20 ppm 群では、投与による影響はみられなかった。

F2 児：200 ppm 群では、産児数の低下が認められたが、新生児生存率や離乳率には、投与による影響はみられなかった。200 ppm の雌雄の育成期間の後期に、有意な体重増加抑制と摂餌量の低下がみられた。20 ppm 群では、投与による影響はみられなかった。

離乳までの生存率には投与による影響がみられないことから、産児数の低下は検体の雄親動物へ影響であり、出産、哺育に関しては検体の影響はないと考えられる。また、F0 世代で優性致死突然変異誘起性の有無を検討したところ、陰性であった。

[病理所見]

F0 世代：200 ppm 群の雄の肉眼的病理検査では、精管の精液鬱滞・管腔拡張、精巣上体・精管の黄色腫脹が有意に増加した。20 ppm 群には、投与に関連した肉眼的病理変化はみられなかった。

解剖時の臓器重量測定では、雌の200 ppm 群の脾臓および腎臓の重量(湿重量体重補正值)に対照群と比較して有意な増加が認められ、投与による影響と考えられた。雄の200 ppm 群にも同様な傾向がみられた。その他の重量測定臓器の有意な変化は、用量との関連性がないことや片性のみでみられることから、投与による影響とは考えなかった。20 ppm 群に投与による影響はみられなかった。

組織学的検査では、200 ppm 群に精巣上体・精管の精子肉芽腫が観察された。

F1 世代：F0 世代と同様に200 ppm 群の雄の肉眼的病理検査では、精管の精液鬱滞・管腔拡張、精巣上体・精管の黄色腫脹が有意に増加した。20 ppm 群には、投与に関連した肉眼的病理変化はみられなかった。解剖時の臓器重量もF0 世代と同様な結果であった。

F2 離乳児：肉眼的病理検査では200 ppm 群に精管の精液鬱滞・管腔拡張が3/23 例、精巣上体・精管の黄色腫脹が1/23 例観察された。解剖時の臓器重量測定では200 ppm 群の雌に卵巣重量の低下、脳および心臓の体重補正值の増加が、同用量の雄には、肝臓及び脾臓の重量増加傾向が認められた。病理組織検査では、200 ppm 群の雄に精管の粘膜上皮増生および粘膜上皮線癒着の有意な増加が、雌では腎臓に近位尿細管上皮色素変性および遠位尿細管上皮の好酸性腫大・剥離の有意な増加が認められた。

以上の結果から、2 世代にわたって検体を飼料中に混入して投与した場合、200 ppm 群においては親動物に精子肉芽腫に起因する精液過少症による妊娠率の低下、出産児数の低下、体重および摂餌量の低下が認められた。20 ppm 群には、投与による影響は観察されなかった。

本試験条件下で繁殖能力および発生毒性の無毒性量(NOAEL)は20 ppm(F0 世代：雄 1.6 mg/kg/day、雌 1.7 mg/kg/day、F1 世代：雄 1.9 mg/kg/day、雌 2.0 mg/kg/day)であると考えられる。

結果の概要[1]

世代		親:F0 児:F1			親:F1 児:F2		
投与量(ppm)		0	20	200	0	20	200
動物数	雄	24	24	24	24	24	24
	雌	24	24	24	24	24	24
一般状態		異常なし					
死亡数(%)	雄	0	0	0	0	0	1 (4.2)
	雌	0	0	0	0	0	0
体重 妊娠期間	(1回目) 20日			↓93			↓92
	(2回目) 14日			↓95			
	20日			↓89			
摂餌量 育成期間	週齢						
	4週 雌						↓↓91
	5週 雌						↓↓↓87
	6週 雌						↓↓88
	8週 雌			↓93			↓↓93
	9週 雌			↓↓↓87			↓93
	10週 雌						↓93
	11週 雌			↓↓↓93			
	12週 雌			↓93			↓93
	13週 雌			↓↓87			↓93
妊娠期間 動物	(1回目) 0-7日						↓↓↓82
	8-14日						↓↓↓84
	(2回目) 0-7日			↓↓↓83			↓↓↓78
	8-14日			↓↓↓84			↓↓↓75
哺育期間	(1回目) 0-7日			↓82			↓70
	(2回目) 0-7日			↓74			
飲水量 妊娠期間	(1回目) 8-14日						↓84
	(2回目) 8-14日			↓86			↓87
哺育期間	(1回目) 0-7日						↓81
	8-14日						↓78
	(2回目) 0-7日			↓82			
	8-14日			↓78			
検体摂取量 (mg/kg/day)*	雄	0	1.6	16.1	0	1.9	18.8
	雌	0	1.7	15.7	0	2.0	17.8

空欄は変化なしを示した。

体重、摂餌量、飲水量は、Student's or Aspin-Welch's t-test ↓:p<0.05、↓↓:p<0.01、↓↓↓:p<0.001
体重、摂餌量、飲水量は対照群に対する比率(%)を示した。

*:申請者註 検体摂取量は育成期間の平均値で示した。

結果の概要[2]

世代		親:F0 児:F1			親:F1 児:F2			
投与量(ppm)		0	20	200	0	20	200	
動物数	雄	24	24	24	24	24	24	
	雌	24	24	24	24	24	24	
親動物	臓器重量(n=10)							
	脳	雌 体重補正		↑104				
	心臓	雄 重量					↑↑114	
	肝臓	雄 重量		↑↑120			↑114	
		雄 体重補正		↑↑↑117	↑109			
	脾臓	雄 重量			↑↑117		↑112	
		雄 体重補正			↑113			
	脾臓	雌 重量					↑↑114	
		雌 体重補正			↑113		↑↑115	
	腎臓	雄 重量					↑↑119	
		雄 体重補正					↑113	
	腎臓	雌 重量			↑↑114		↑↑115	
		雌 体重補正			↑↑117		↑↑115	
	肉眼的病理検査							
	精管	精液鬱滞、 管腔拡張	0/23	0/24	↑↑↑15/24	0/24	0/24	↑↑7/23
	精巣上体・ 精管	黄色結節	0/23	0/24	↑↑↑12/24	0/24	0/24	↑↑↑15/23
	病理組織検査							
	精巣上体・ 精管	精子肉芽腫			増加			
	繁殖能力							
交尾率(%)	1回目	100	100	100	100	100	100	
	2回目	100	100	100	100	100	100	
妊娠率(%)	1回目	91.7	95.8	↓↓↓41.7	100	87.5	↓↓↓25.0	
	2回目	100	91.7	↓↓↓37.5	83.3	87.5	↓↓↓29.2	
出産率(%)	1回目	100	100	100	100	95.2	100	
	2回目	100	100	100	100	100	100	
哺育率(%)	1回目	100	100	90	100	100	100	
	2回目	100	100	100	100	100	100	
平均産児数	1回目	14.1	14.1	↓8.8	13.4	14.7	↓↓↓7.5	
	2回目	13.7	14.5	↓↓6.6	13.4	13.8	↓9.6	
妊娠期間 (日)	1回目	22.0	22.0	22.1	21.9	21.9	22.0	
	2回目	22.0	22.0	22.3	22.1	22.0	22.1	

空白は変化なしまたは所見なしを示した。

臓器重量は対照群に対する比率(%)を示した。腎臓は両側合計の結果を示した。

臓器重量は、Student's or Aspin-Welch's t-test ↑:P<0.05、↑↑:P<0.01、↑↑↑:P<0.001

肉眼的病理検査は、Fisher's exact test ↑↑:P<0.01、↑↑↑:P<0.001

病理組織検査:精子肉芽腫について発生数等のデータなし(レポートに文章のみ記載)。

妊娠率は、chi-square test ↓↓↓:P<0.001

平均産児数は、Student's or Aspin-Welch's t-test ↓:P<0.05、↓↓:P<0.01、↓↓↓:P<0.001

結果の概要[3]

世代		親:F0 児:F1			親:F1 児:F2		
投与量(ppm)		0	20	200	0	20	200
検査動物数 (腹数)	1回目	22	23	9	24	20	6
	2回目	24	22	9	20	21	7
性比 雄/雌	1回目	1.039	1.146	1.514	1.038	1.007	1.368
	2回目	0.832	0.910	0.871	1.119	1.080	0.634
新生児生存 率(%)	1回目	98.6	95.6	85.0	97.8	95.3	80.7
	2回目	98.0	95.6	98.1	97.5	94.7	90.9
離乳率(%)	1回目	100	99.5	100	100	99.4	100
	2回目	100	98.8	100	100	99.4	100
新生児体重 哺育期間	1回目						
	2回目						
体重 育成 期間	雄 8-13週	—	—	—			増加抑制
	雌 9-13週	—	—	—			増加抑制
摂餌量	雄 6-8週	—	—	—			低下
	4-5週	—	—	—			低下
	雌 8週	—	—	—			低下
	10-13週	—	—	—			低下
臓器重量 (n=10)	脳 雌 体重補正	—	—	—			↑107
	心臓 雌 体重補正	—	—	—			↑↑↑109
脾臓	雄 重量	—	—	—			↑113
	雌 体重補正	—	—	—			↑↑↑122
腎臓	雄 体重補正	—	—	—			↑↑111
	雌 重量	—	—	—			↑↑114
腎臓	雌 体重補正	—	—	—			↑↑↑120
	卵巢 雌 重量	—	—	—			↓83
肉眼的病理検査							
精管	精液鬱滞、 管腔拡張	—	—	—	0/24	0/24	3/23
	精巣上体・ 精管 黄色結節	—	—	—	0/24	0/24	1/23
病理組織検査							
精管	粘膜上皮増生	—	—	—	0/10	0/10	↑↑7/10
	粘膜上皮線毛 癒着	—	—	—	0/10	0/10	↑↑↑8/10
腎 雌	近位尿細管上 皮色素変性	—	—	—	0/10	0/10	↑↑↑8/10
	遠位尿細管上皮の 好酸性腫大・剥離	—	—	—	0/10	0/10	↑↑↑9/10

空白は変化なしまたは所見なし、—は実施していないことを示した。

体重の増加抑制、摂餌量の低下は、Student's or Aspin-Welch's t-test で有意差あり

臓器重量は対照群に対する比率(%)を示した。腎臓は両側合計の結果を示した。

臓器重量は、Student's or Aspin-Welch's t-test ↑↓:p<0.05、↑↑:p<0.01、↑↑↑:p<0.001

病理組織検査は、Fisher's exact test ↑↑:p<0.01、↑↑↑:p<0.001

⑫繁殖毒性試験

(2)ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 No. 毒 A24)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:2015 年

検体純度:

供試動物:SD ラット(Crl:CD)、1 群当たり雌雄各 24 匹

投与開始時週齢;P世代 5 週齢、F₁世代 3 週齢

投与開始時体重;P 世代 雄 167~201 g、雌 128~148 g

F₁世代 雄 63~103 g、雌 60~96 g

投与期間:P 世代 雄;育成開始 (2014 年 2 月 4 日) から交配期間終了後の剖検終了までの約 14 週間

P 世代 雌;育成開始 (2014 年 2 月 4 日) からF₁児を離乳した後の剖検終了までの約 18~20 週間

F₁世代 雄;F₁親動物として選抜された後の育成開始 (2014 年 6 月 3 日) から交配期間終了後の剖検終了までの約 14 週間

F₁世代 雌;F₁親動物として選抜された後の育成開始 (2014 年 6 月 3 日) からF₂児を離乳した後の剖検終了までの約 18 週間

投与方法:検体を 0、25、50 及び 100 ppm の濃度で混合した飼料を自由に摂取させた。なお、飼料に添加する際、所定量の検体を基礎飼料の一部と乳鉢内で混合し、次に所定の濃度になるよう基礎飼料を加え、混合機で攪拌した。検体を混入した飼料の保存は、安定性が保証されている期間 (低温遮光条件下で 5 週間保管後、室温で 21 日間放置) を超えないようにした。対照群の動物には基礎飼料のみを同様に摂取させた。

[用量設定根拠]

交配・同腹児数調整・選抜及び観察・検査項目:概要を表 1 にまとめた。

親動物:

一般状態及び死亡;試験期間中、親動物の一般状態及び死亡の有無を毎日(1日2回)ケージの外から観察した。さらに体重測定日には詳細な検査を行った。

体重;雄の体重は、投与開始日、育成期間中と繁殖期間中は週1回及び剖検日に測定した。
雌の体重は、投与開始日、育成期間中は週1回、繁殖期間中は妊娠0、7、14及び20日、哺育0、4、7、14及び21日並びに剖検日に測定した。

摂餌量;各ケージの1週間ごとの飼料消費量をそれらのケージの収容動物数と給与日数で除して、1匹当たりの1日の平均摂餌量(g/rat/day)として算出した。哺育期間中の雌については、哺育児の摂餌量を含めた1腹当たりの摂餌量として表した。交配期間中は、雌雄とも摂餌量の測定は行わなかった。

検体摂取量;雌雄について、平均体重と平均摂餌量に基づき、育成期間中及び繁殖期間中の検体摂取量(mg/kg/day)について算出した。

交尾及び妊娠の確認;交配は雌の発情を陰垢で確かめ、F₁世代においては兄妹交配を避けて、同群の雄と1対1で最長2週間同居させ、陰栓又は陰垢中の精子の存在により交尾を確認した。陰栓又は陰垢中に精子が検出された日を妊娠0日とした。交配の開始日から2週間を経過しても交尾の証拠が得られない時は、雄を同群内の交尾経験済みの個体と取り替えて更に1週間交配し、雌の妊性を確認した。

繁殖性に関する指標;交配、妊娠及び分娩の観察に基づき、次の指標を調べた。

性成熟;F₁親動物として選抜された全動物を対象に、性成熟の指標として雄の包皮分離を35日齢から、雌の陰開口を26日齢から毎日観察し、完了日齢及び体重を記録した。

発情周期;交配に先立って発情周期に伴う陰垢像の変化を3週間以上観察し、発情周期長(発情期から次の発情期の前日までの日数の平均値)及び発情周期正常雌率を算出した。

交尾率及び交尾所要日数;交尾の確認を陰栓の有無又は陰垢中の精子の有無によって行い、雌雄それぞれについて、次の式から交尾率を求めた。雌ごとに同居を開始した日から交尾の証拠が得られた日までの日数(交尾所要日数)を数えた。

$$\text{雄の交尾率 (\%)} = (\text{交尾を認めた雄数} / \text{交配に用いた雄数}) \times 100$$

$$\text{雌の交尾率 (\%)} = (\text{交尾を認めた雌数} / \text{交配に用いた雌数}) \times 100$$

受胎率;妊娠の確認を分娩の有無及び子宮内の着床痕の有無によって行い、次の式から受胎率を求めた。

$$\text{受胎率 (\%)} = (\text{妊娠雌数} / \text{交尾を認めた雌数}) \times 100$$

出産率;1匹以上の生存児を出産した場合に正常出産とし、次の式から出産率を求めた。

$$\text{出産率 (\%)} = (\text{正常出産雌数} / \text{妊娠雌数}) \times 100$$

妊娠期間;交尾を認めた日から分娩完了までの期間を日数で表した。

着床数;雌の剖検時に子宮内の着床痕の数を数えた。

精子検査;

精巣の精子頭部数;精巣 (原則として右側) から採取した精子頭部について血球計算盤を用いて計数した。

精巣上体の精子数、運動性及び形態;精巣上体尾部 (原則として右側) から採取した精子の数及び運動性は、精子画像解析装置を用いて調べた。精巣上体尾部精子の形態は、10%中性緩衝ホルマリン液で固定して顕微鏡で観察した。

精巣の精子頭部数及び精巣上体尾部の精子数は、組織 1 g 当りの数として表わし、精子の運動性は、自動性を示す精子の百分率として表わした。精子の形態は、各雄につき観察した 200 個当りの正常形態精子の百分率として表わした。

病理学的検査;

剖検;哺育児離乳後の全生存親動物について剖検を行った。雌親動物については、剖検前に膣垢像を観察して発情周期の段階を調べ (原則として発情後期または発情間期の段階で安楽死させた)、剖検時には子宮の着床痕数を記録した。

臓器重量;剖検後、全生存親動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。腎臓、副腎、卵巣、精巣および精巣上体については両側の重量の合計値を算出した。

脳、甲状腺、下垂体、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、卵巣、子宮 (頸部と卵管を含む)、精巣、精巣上体、精囊 (凝固腺とともに分泌物を含む) 及び前立腺(腹側葉)。

病理組織学的検査;対照群及び 100 ppm 群のすべての親動物について、生殖器官 (卵巣、卵管、子宮 (子宮角及び頸部)、膣、精巣 (原則として左側)、精巣上体 (原則として左側)、精囊、凝固腺及び前立腺)、下垂体及び副腎を病理組織学的に検査した。

卵巣の原始卵胞数の測定は、対照群については哺育児を離乳できた F1 雌を無作為に 10 匹選び、高用量群については離乳できた 8 匹の F1 雌全例について、実施した。

低用量群と中間用量群の妊娠の証拠が得られなかった雌雄の組についても生殖器官、下垂体及び副腎の病理組織学的検査を実施した。

精管及び腎臓については、すべてのP及びF₁親動物で病理組織学的検査を行った。

児動物:

一般状態及び死亡;哺育期間中、全児動物の一般状態及び死亡の有無を毎日観察した。さらに体重測定日には詳細な外表検査を行った。

産児数;哺育 0 日に、正常に出産した腹ごとに生存児数と死亡児数を数え、それらの合計を産児数とした。

性比;哺育 0 日に、腹ごとに児の性を識別し、次の式から群ごとに性比を求めた。

$$\text{性比} = \text{総雄産児数} / \text{総産児数}$$

生存率; 哺育 0、4、7、14 及び 21 日における哺育児の生存率を次の式から腹ごとに求めた。

$$\text{哺育 0 日の生存率 (\%)} = (\text{哺育 0 日の生存児数} / \text{産児数}) \times 100$$

$$\text{哺育 4 日の生存率 (\%)} = (\text{哺育 4 日の生存児数} / \text{哺育 0 日の生存児数}) \times 100$$

$$\text{哺育 7 日の生存率 (\%)} = (\text{哺育 7 日の生存児数} / \text{哺育 4 日に選抜した児数}) \times 100$$

$$\text{哺育 14 日の生存率 (\%)} = (\text{哺育 14 日の生存児数} / \text{哺育 4 日に選抜した児数}) \times 100$$

$$\text{哺育 21 日の生存率 (\%)} = (\text{哺育 21 日の生存児数} / \text{哺育 4 日に選抜した児数}) \times 100$$

体重; 各腹について、哺育 0、4、7、14 及び 21 日に児動物の体重を測定した。哺育 0 日には雌雄別に 1 腹分まとめて測定し、哺育 4 日以降は個体別に測定して雌雄ごとの平均体重を算出した。母動物数を標本数として各群の平均値を算出した。

病理学的検査;

剖検; 哺育 4 日に選抜されなかった哺育児は、その日のうちに剖検した。F₁ 世代の親動物に選抜されなかった F₁ 離乳児及びすべての F₂ 離乳児は、26 日齢で剖検した。哺育期間中に死亡した児動物についても、発見後速やかに剖検した。

臓器重量; F₁ 及び F₂ 離乳児のうち、1 腹当り雌雄各 1 匹について、脳、脾臓、胸腺及び子宮の重量を測定し対体重比も算出した。

表 1. 試験の概要

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	育成 (10 週間)	雌雄 1 対 1 で交配。交尾は腔栓又は腔垢中の精子で確認。(妊娠 0 日)	体重、摂餌量を週 1 回測定 投与 8 週時から少なくとも 3 週間雌の発情周期を検査
	交配 (3 週間)		交配状況の観察
	妊娠 (3 週間)		交配期間終了後、全雄親動物について剖検、臓器重量測定、精子検査 母動物の体重を妊娠 0、7、14、20 日に、摂餌量を週 1 回測定
	出産		出産状況の観察 (分娩完了確認日を哺育 0 日) 産児数、死産児数、外表異常及び性別検査

表 1. 試験の概要 (続き)

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	哺育 (3 週間)	哺育 4 日に各同腹児数を雄 4 匹、雌 4 匹に調整 (不可能な場合、雌雄計 8 匹)	母動物の体重を哺育 0、4、7、14、21 日に、摂餌量を週 1 回測定 哺育 0、4、7、14、21 日に生存児数観察、哺育児体重測定 途中死亡及び哺育 4 日に選抜されなかった児動物について剖検
	離乳	F ₁ 親動物用の各群雌雄各 24 匹を無作為に選抜	哺育児の離乳後、全雌親動物について剖検、臓器重量測定 対照群と 100 ppm 群の雌雄及び 25、50 ppm 群の不妊が疑われる動物の生殖器官、下垂体及び副腎について病理組織学的検査 全雄親動物の精管、ならびに全親動物の腎臓について病理組織学的検査 F ₁ 離乳児の剖検、各腹雌雄各 1 匹について脳、脾臓、胸腺及び子宮重量を測定
F ₁	育成 (10 週間)		P 世代に準ずるが、その他に発育指標として、包皮分離及び腔開口を観察
	交配 (3 週間)	(P 世代に準ずるが 兄妹交配を避けた)	(P 世代に準ずる)
	妊娠 (3 週間)		交配期間終了後、全雄親動物について剖検、臓器重量測定、精子検査 (P 世代に準ずる)
	出産		(P 世代に準ずる)
	哺育 (3 週間)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	離乳		F ₁ 親動物及び F ₂ 離乳児の観察・検査を P 世代に準じて実施 対照群と 100 ppm 群の F ₁ 雌親動物について、原始卵胞数を測定

結果:概要を表 2-1~2-9 (親動物) 及び表 3-1~3-2 (児動物) に示す。

親動物に対する影響

一般状態及び死亡;一般状態の観察では、両世代のいずれの投与群においても検体投与に関連した変化は認められなかった。また、実験期間中、F₁親動物の死亡が3例(25 ppm投与群の雄、投与第8週;50 ppm投与群の雄、投与第3週;100 ppm投与群の雌、妊娠17日(投与第13週))みられ、その他にケージ内での事故が原因でP雄1例(25 ppm投与群、投与第11週)を安楽死させたが、いずれも検体投与に関連しているとは考えられなかった。

体重;25、50及び100 ppm投与群の雌雄の平均体重には、検体投与の毒性影響は認められなかった。100 ppm投与群の雌雄の平均体重には、F₁雄の投与第5週から投与第14週の間最終解剖時まで、あるいはP及びF₁雌では実験期間中散発的に、対照群と比較して有意な高値がみられたが、体重が減少するといった毒性影響は認められなかった。

体重増加量;25、50及び100 ppm投与群の雌雄の平均体重増加量には、検体投与の毒性影響は認められなかった。50及び100 ppm投与群の雄の平均体重増加量には、F₁雄で実験期間中継続的に対照群と比較して有意な高値がみられたが、体重増加量が減少するといった毒性影響は認められなかった。また、100 ppm投与群のP雌の妊娠0-14日とF₁雌の0-9週において、統計学的な有意差がみられたが、これらは一過性変化であり、100 ppm投与群の体重や摂餌量に対して投与による明確な毒性影響は認められないことを考慮すると、検体投与とは関連性のない偶発的変動と考えられた。

摂餌量;25、50及び100 ppm投与群の雌雄の平均摂餌量には、検体投与の毒性影響は認められなかった。

繁殖能に関する指標:

性成熟;F₁世代の動物の性成熟について、包皮分離又は膣開口を指標として調べた結果、25、50及び100 ppm投与群では検体投与の影響は認められなかった。

発情周期;正常な周期性を示す動物の頻度(発情周期正常雌率)ならびに発情周期長(発情期から次の発情期の前日までの日数の平均値)には、対照群と投与群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。

交尾率;P及びF₁世代の雌雄の交尾率及び同居開始から交尾までの日数(交尾所要日数)について、対照群と投与群との間で有意な差は認められなかった。

受胎率;P及びF₁雌親動物の受胎率について、25及び50 ppm投与群ではいずれも91.7%以上であり、検体投与の毒性影響はみられなかった。一方、100 ppm投与群のP及びF₁雌親動物の受胎率は、37.5~54.2%と二世代にわたって有意に低い値であった。

出産率;いずれの世代の出産率も、25及び50 ppm投与群では100.0%であった。100 ppm投与群では、受胎率の低下によって妊娠雌数が少なかったものの、出産に至った雌に異常は認められなかった(F₁雌親動物1匹が出産前の妊娠17日に死亡したため、100 ppm投与群のF₁世代の出産率は88.9%となった)。

妊娠期間;P及びF₁世代の雌の妊娠期間について、25、50及び100 ppm投与群では対照群との間で有意な差は認められなかった。

着床数;P及びF₁雌親動物の着床数について、25、50及び100 ppm投与群では対照群との間で有意な差は認められなかった。

精子検査;P及びF₁世代の雄親動物における精巣の精子頭部数には、対照群と投与群との間で有意な差は認められなかった。

P及びF₁世代の雄親動物における精巣上体尾部の精子数、運動率及び正常形態率について、25及び50 ppm投与群では検体投与の影響は認められなかった。

100 ppm投与群では、精巣上体の精子の運動率と正常形態出現率において対照群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。しかし、精巣上体の精子の数については、2世代にわたって対照群と比べて高い値であり、P及びF₁世代の精巣上体尾部当りの精子数、ならびにF₁世代の精巣上体尾部1g当りの精子数で有意な差を認めたことから、検体投与の影響と考えられた。

剖検所見;親動物の剖検では、両世代のいずれの投与群においても検体投与に関連した所見は認められなかった。

臓器重量;25及び50 ppm投与群では、いずれの世代においても雌雄の臓器重量に検体投与の毒性影響は認められなかった。25 ppm投与群ではF₁雌の剖検時体重と肝臓及び腎臓の絶対重量ならびにF₁雌の脳の対体重比で、50 ppm投与群ではP雄の精巣の対体重比とF₁雄の脳の絶対重量で、それぞれ対照群と比較して有意な差を認めたが、投与用量との関連性が明確ではないことから、いずれも検体投与とは関連性のない偶発的変動と考えられた。一方、100 ppm投与群では、F₁雌の腎臓の絶対重量で有意な高値が認められ、雌の腎臓の病理組織学的検査結果をふまえると、検体投与の毒性影響と判断された。100 ppm投与群におけるP及びF₁雄の精囊の絶対重量と対体重比での有意な高値とF₁雄の前立腺の対体重比での有意な低値については、検体投与に関連している変化と考えられた。100 ppm投与群ではP雌の副腎で対照群と比較して有意な差を認めたが、雌の副腎の病理組織学的検査結果をふまえると、検体投与とは関係ない偶発的変動と考えられた。

病理組織学的所見;対照群及び100 ppm投与群におけるすべての親動物の生殖器官、下垂体及び副腎には検体投与の影響は認められなかった。25及び50 ppm投与群の妊娠の証拠が得られなかった雌雄においても、生殖器官、下垂体及び副腎に検体投与に関連すると考えられる異常は認められなかった。

すべてのP及びF₁親動物において、精管及び腎臓の病理組織学的検査を実施した結果、雄の精管では「上皮細胞の変性/再生」が、雌の腎臓では「遠位尿細管細胞の肥大」が、それぞれ二世代にわたって100 ppm投与群で統計学的に有意に高い頻度で認められた。また、100 ppm投与群のP雄の精管では「腔拡張」が対照群と比較して有意に高い頻度で観察された。これらは親動物に対する検体投与による毒性影響と考えられた。

100 ppm投与群のF₁雌の平均原始卵胞数は対照群の値と同等であった。

児動物に対する影響

一般状態及び死亡;いずれの世代においても、検体投与に関連した変化は認められなかった。100 ppm投与群のF₂哺育児では、哺育5~7日に耳介の腫脹が対照群と比較して有意に高い出現率で観察されたが、この所見は哺育8日以降に認められなくなった一過性の変化であったことから、検体投与との関連性はないと判断された。

産児数;F₁及びF₂の平均産児数には、25、50及び100 ppm投与群では対照群との間で有意な差は認められなかった。

性比;F₁哺育児の性比には、対照群と投与群の間で有意な差は認められなかった。F₂哺育児の性比には、25 ppm投与群で有意な低下がみられたが、投与用量との関連性が明らかではないことから、検体投与とは関係のない偶発的変動と考えられた。

生存率;F₁及びF₂哺育児の生存率には、いずれの時点においても対照群と投与群の間で有意な差は認められなかった。100 ppm投与群のF₁哺育児の哺育0日と哺育4日における生存率が対照群と比べてやや低かったが、これらの変化は100 ppm投与群の2腹での全哺育児死亡に由来していると考えられ、100 ppm投与群のF₂哺育児では再現性が認められないことから、検体投与との関連性はないと判断された。

体重;25、50及び100 ppm投与群の雌雄のF₁及びF₂哺育児の平均体重は、哺育期間を通じて対照群と同等、あるいは対照群より高い値であった。

剖検所見;哺育0~4日に死亡した児動物、哺育4日に淘汰した児動物及び離乳児の剖検では、検体投与に関連した異常は認められなかった。100 ppm投与群のF₁哺育児での「部分的喰失」での有意な高値は、100 ppm投与群のF₂哺育児では再現性が認められないことから、検体投与との関連性はないと判断された。

哺育5~21日に発見された死亡児と26日齢の離乳児の剖検では、検体投与に関連した異常は認められなかった。50 ppm投与群のF₂哺育児では、腎臓におけるう胞の出現率で対照群と比較して有意な高値がみられたが、投与用量がより高い100 ppm投与群では出現率は低下して有意差を認めないことから、検体投与とは関連性のない偶発的変動と考えられた。

臓器重量;25、50及び100 ppm投与群では、いずれの世代においても臓器重量に検体投与の影響は認められなかった。剖検時の平均体重と脳、脾臓及び胸腺の臓器重量において、各投与群における雌雄のF₁及びF₂離乳児では、対照群と比較して有意な低値(25 ppm投与群、F₂雄離乳児の脳の体重比)、あるいは有意な高値(25 ppm投与群、F₂雄離乳児の胸腺の絶対重量と体重比:100 ppm投与群、F₁雌離乳児の胸腺の体重比ならびにF₂雄離乳児の剖検時の平均体重)を認めたが、投与用量との関連性が明確ではないこと、あるいは体重や臓器重量が減少するといった変化ではないことから、いずれも毒性影響とは判断されなかった。

親動物に対する検体投与の影響は、25 及び 50 ppm 投与群では認められなかった。一方、100 ppm 投与群では、P 及び F₁ 世代の雌雄の親動物について、体重、体重増加量及び摂餌量には、検体投与の影響は認められなかったが、雄では精囊と前立腺の臓器重量、及び精管の病理組織学的検査結果 (P 及び F₁ 雄の「上皮細胞の変性/再生」、ならびに P 雄の「腔拡張」出現頻度の有意な増加) に、雌では腎臓の臓器重量及び病理組織学的検査結果 (「遠位尿細管細胞の肥大」の出現頻度の有意な増加) に、検体投与の影響が認められ、雄の精管の病理組織学的検査結果と雌の腎臓の臓器重量及び病理組織学的検査結果は毒性影響と判断された。用量設定試験では、200 ppm 以上の用量の投与群で精巣上体に「精子肉芽腫」、100 ppm 以上の用量の投与群で精管の「上皮細胞の変性/再生」が認められている。したがって、精巣上体における「精子肉芽腫」は、精管の「上皮細胞の変性/再生」に続発した変化であると推測される。当該試験では、精巣上体に「精子肉芽腫」は認められなかったが、当該試験で設定した最高の投与用量が 100 ppm であったことによって雄の生殖器官に対する毒性徴候の発現が精管の「上皮細胞の変性/再生」のみに留まったためと考えられる。

繁殖能力に対する検体投与の毒性影響は、100 ppm 投与群で受胎率の低下として認められた。100 ppm 投与群では、P 及び F₁ 世代の雄親動物で精巣上体の精子数の増加が認められたが、性成熟、発情周期、交尾率、出産率、ならびに児動物の性比といった繁殖能力に関わる指標で毒性影響を示唆する変化は何も認められていないことから、当該試験及び用量設定試験の 100 ppm 以上の用量の投与群での精管の病理組織学的検査で認められた「精管の上皮細胞の変性/再生」や「精管の腔拡張」、ならびに当該試験での「精巣上体の精子数増加」から示唆される「精管における精子の通過障害」が受胎率の低下の原因ではないかと考えられた。一方、50 ppm 以下の用量の投与群では、繁殖能力に対する検体投与の影響は認められなかった。

児動物に対する影響は、25、50 及び 100 ppm 投与群のいずれにおいても認められなかった。

以上より、2 世代にわたって検体を飼料中に混入して投与した場合、100 ppm 投与群において、雄親動物の精管の病理組織学的異常 (「上皮細胞の変性/再生」と「腔拡張」)、雌親動物の腎臓における臓器重量の増加と病理組織学的異常 (「遠位尿細管細胞の肥大」)、ならびに親動物の繁殖能力における受胎率の低下が認められた。25 及び 50 ppm 投与群では検体投与の影響は認められなかった。

本試験条件下で親動物の一般毒性に関する無毒性量は、50 ppm (P 世代: 雄 2.79 mg/kg/day、雌 4.23 mg/kg/day、F₁ 世代: 雄 3.33 mg/kg/day、雌 4.48 mg/kg/day) であり、100 ppm 以上の用量は中毒量であると結論される。また、親動物の繁殖能力に対する無毒性量は 50 ppm であり、F₁ 及び F₂ 世代の児動物に対する無毒性量は 100 ppm (P 世代: 雄 5.54 mg/kg/day、雌 8.40 mg/kg/day、F₁ 世代: 雄 6.45 mg/kg/day、雌 8.99 mg/kg/day) であると考えられる。

表 2-1. 結果の概要—親動物

世代		親動物:P、児動物:F ₁				親動物:F ₁ 、児動物:F ₂			
用量 (ppm)		0	25	50	100	0	25	50	100
動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24
一般状態		検体投与に関連した異常は認められなかった。							
死亡数/ 切迫殺数	雄	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	1/0	1/0	0/0
	雌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0
親動物 体重 ^a 雄	投与 0週	— (24)	100 (24)	100 (24)	100 (24)	— (24)	101 (24)	100 (24)	105 (24)
	投与 1週	— (24)	100 (24)	101 (24)	100 (24)	— (24)	102 (24)	101 (24)	107 (24)
	投与 2週	— (24)	100 (24)	101 (24)	100 (24)	— (24)	102 (24)	101 (24)	105 (24)
	投与 3週	— (24)	101 (24)	101 (24)	101 (24)	— (24)	102 (24)	102 (23)	106 (24)
	投与 4週	— (24)	101 (24)	101 (24)	102 (24)	— (24)	103 (24)	103 (23)	106 (24)
	投与 5週	— (24)	101 (24)	102 (24)	102 (24)	— (24)	103 (24)	104 (23)	↑107 (24)
	投与 6週	— (24)	101 (24)	102 (24)	102 (24)	— (24)	103 (24)	105 (23)	↑108 (24)
	投与 7週	— (24)	101 (24)	102 (24)	102 (24)	— (24)	103 (24)	105 (23)	↑107 (24)
	投与 8週	— (24)	101 (24)	102 (24)	103 (24)	— (24)	103 (23)	105 (23)	↑107 (24)
	投与 9週	— (24)	101 (24)	103 (24)	104 (24)	— (24)	103 (23)	105 (23)	↑108 (24)
	投与 10週	— (24)	102 (24)	104 (24)	104 (24)	— (24)	103 (23)	106 (23)	↑107 (24)
	投与 11週	— (24)	101 (23)	105 (24)	105 (24)	— (24)	104 (23)	106 (23)	↑108 (24)
	投与 12週	— (24)	100 (23)	104 (24)	105 (24)	— (24)	104 (23)	106 (23)	↑108 (24)
	投与 13週	— (24)	100 (23)	104 (24)	104 (24)	— (24)	104 (23)	106 (23)	↑108 (24)
最終 体重 (14週)	— (24)	100 (23)	104 (24)	104 (24)	— (24)	104 (23)	106 (23)	↑108 (24)	

体重 (群平均値) は対照群に対する比率 [%] を示した。

^a: 括弧内数値は群平均の算出に用いた例数

↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01 [一元配置分散分析法/Dunnett の多重比較検定法又は Kruskal-Wallis の検定法/Dunnett 型のノンパラメトリック多重比較検定法 (体重)]

表 2-2. 結果の概要—親動物 (続き)

世代		親動物:P、児動物:F ₁				親動物:F ₁ 、児動物:F ₂				
用量 (ppm)		0	25	50	100	0	25	50	100	
親動物	体重 ^a 雌	投与	—	100	100	100	—	103	99	103
		0 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)
		投与	—	101	101	101	—	102	100	105
		1 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)
		投与	—	102	102	102	—	103	101	104
		2 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)
		投与	—	100	101	100	—	103	100	104
		3 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)
		投与	—	100	102	102	—	105	102	106
		4 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)
		投与	—	100	101	102	—	106	104	107
		5 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)
		投与	—	100	102	103	—	108	103	106
		6 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)
		投与	—	100	103	102	—	108	104	107
		7 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)
		投与	—	101	104	103	—	109	104	107
		8 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)
		投与	—	100	103	103	—	↑109	105	↑108
		9 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)
		投与	—	101	104	104	—	↑110	104	107
		10 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)
		妊娠	—	102	104	107	—	109	105	106
		0 日	(22)	(23)	(24)	(13)	(24)	(23)	(22)	(9)
		妊娠	—	102	104	105	—	108	104	106
		7 日	(22)	(23)	(24)	(13)	(24)	(23)	(22)	(9)
		妊娠	—	101	102	103	—	106	104	103
		14 日	(22)	(23)	(24)	(13)	(24)	(23)	(22)	(9)
妊娠	—	100	101	99	—	105	104	103		
20 日	(22)	(23)	(24)	(13)	(24)	(23)	(22)	(8)		
哺育	—	99	102	105	—	110	103	106		
0 日	(22)	(23)	(24)	(13)	(24)	(23)	(22)	(8)		
哺育	—	99	100	101	—	↑108	104	105		
4 日	(22)	(23)	(24)	(11)	(24)	(23)	(22)	(8)		
哺育	—	100	100	103	—	107	104	107		
7 日	(22)	(23)	(24)	(11)	(24)	(23)	(22)	(8)		
哺育	—	101	101	104	—	107	104	108		
14 日	(21)	(23)	(24)	(11)	(24)	(23)	(22)	(8)		
哺育	—	103	103	↑107	—	107	104	106		
21 日	(21)	(23)	(24)	(11)	(24)	(23)	(22)	(8)		
最終 体重 (18 週)	—	101	102	105	—	↑111	103	105		
	(21)	(23)	(24)	(11)	(24)	(23)	(22)	(8)		

体重 (群平均値) は対照群に対する比率 [%] を示した。

^a: 括弧内数値は群平均の算出に用いた例数 (妊娠の証拠が得られなかった雌、および全哺育児の死亡がみられた雌のデータは、群平均の算出からは除外)

↑↓: p<0.05、↑↑↓: p<0.01 [一元配置分散分析法/Dunnett の多重比較検定法又は Kruskal-Wallis の検定法/Dunnett 型のノンパラメトリック多重比較検定法 (体重)]

表 2-3. 結果の概要－親動物 (続き)

世代		親動物:P、児動物:F ₁				親動物:F ₁ 、児動物:F ₂				
用量 (ppm)		0	25	50	100	0	25	50	100	
親動物	体重増加量 ^a	投与	—	102	102	102	—	102	102	109
		0-1 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)
		投与	—	101	102	101	—	103	103	106
		0-2 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)
		投与	—	101	101	102	—	103	104	106
		0-3 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(23)	(24)
		投与	—	102	102	103	—	103	104	106
		0-4 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(23)	(24)
		投与	—	102	103	104	—	103	105	↑107
		0-5 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(23)	(24)
		投与	—	102	103	103	—	104	↑106	↑108
		0-6 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(23)	(24)
		投与	—	102	104	104	—	104	↑106	↑108
		0-7 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(23)	(24)
投与	—	102	104	105	—	103	106	↑108		
0-8 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(23)	(23)	(24)		
投与	—	101	104	106	—	104	↑106	↑108		
0-9 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(23)	(23)	(24)		
投与	—	102	105	107	—	103	↑107	↑108		
0-10 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(23)	(23)	(24)		
投与	—	102	107	108	—	104	↑107	↑108		
0-11 週	(24)	(23)	(24)	(24)	(24)	(23)	(23)	(24)		
妊娠	—	100	106	107	—	104	↑107	↑108		
0-12 日	(24)	(23)	(24)	(24)	(24)	(23)	(23)	(24)		
投与	—	100	106	107	—	104	↑107	↑108		
0-13 週	(24)	(23)	(24)	(24)	(24)	(23)	(23)	(24)		
投与	—	99	106	106	—	105	↑107	↑108		
0-14 週	(24)	(23)	(24)	(24)	(24)	(23)	(23)	(24)		

体重増加量 (群平均値) は対照群に対する比率 [%] を示した。

^a: 括弧内数値は群平均の算出に用いた例数

↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01 [一元配置分散分析法/Dunnett の多重比較検定法又は Kruskal-Wallis の検定法/Dunnett 型のノンパラメトリック多重比較検定法 (体重増加量)]

表 2-4. 結果の概要—親動物 (続き)

世代		親動物:P、児動物:F ₁				親動物:F ₁ 、児動物:F ₂				
用量 (ppm)		0	25	50	100	0	25	50	100	
親動物	体重増加量 ^a	投与	—	107	107	100	—	103	106	108
		0-1 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)
		投与	—	106	108	106	—	103	101	104
		0-2 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)
		投与	—	101	103	101	—	104	102	106
		0-3 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)
		投与	—	101	104	104	—	107	104	109
		0-4 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)
		投与	—	100	103	104	—	108	105	108
		0-5 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)
		投与	—	101	104	106	—	110	105	107
		0-6 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)
		投与	—	101	106	104	—	111	106	108
		0-7 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)
		投与	—	102	107	105	—	111	107	109
		0-8 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)
		投与	—	101	106	105	—	↑111	107	↑110
		0-9 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)
		投与	—	103	108	107	—	↑112	106	108
		0-10 週	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)
妊娠	—	103	100	91	—	93	100	96		
0-7 日	(22)	(23)	(24)	(13)	(24)	(23)	(22)	(9)		
妊娠	—	97	96	↓86	—	93	100	88		
0-14 日	(22)	(23)	(24)	(13)	(24)	(23)	(22)	(9)		
妊娠	—	97	97	85	—	96	104	98		
0-20 日	(22)	(23)	(24)	(13)	(24)	(23)	(22)	(8)		
哺育	—	95	81	78	—	92	114	100		
0-4 日	(22)	(23)	(24)	(11)	(24)	(23)	(22)	(8)		
哺育	—	110	87	95	—	83	112	117		
0-7 日	(22)	(23)	(24)	(11)	(24)	(23)	(22)	(8)		
哺育	—	105	93	98	—	89	111	120		
0-14 日	(21)	(23)	(24)	(11)	(24)	(23)	(22)	(8)		
哺育	—	148	105	138	—	75	113	113		
0-21 日	(21)	(23)	(24)	(11)	(24)	(23)	(22)	(8)		
投与	—	102	104	108	—	↑113	104	106		
0-18 週	(21)	(23)	(24)	(11)	(24)	(23)	(22)	(8)		

体重増加量 (群平均値) は対照群に対する比率 [%] を示した。

^a: 括弧内数値は群平均の算出に用いた例数 (妊娠の証拠が得られなかった雌、および全哺育児の死亡がみられた雌のデータは、群平均の算出からは除外)

↑↓: p<0.05、↑↑↓↓: p<0.01 [一元配置分散分析法/Dunnett の多重比較検定法又は Kruskal-Wallis の検定法/Dunnett 型のノンパラメトリック多重比較検定法 (体重増加量)]

表 2-5. 結果の概要—親動物 (続き)

世代		親動物:P、児動物:F ₁				親動物:F ₁ 、児動物:F ₂				
用量 (ppm)		0	25	50	100	0	25	50	100	
親動物	摂餌量 ^a 雄	投与	—	101	102	101	—	100	104	105
		1週	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)
		投与	—	101	102	101	—	101	103	103
		2週	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)
		投与	—	101	101	101	—	102	102	102
		3週	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(7)	(8)
		投与	—	102	103	103	—	103	103	103
		4週	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)
		投与	—	103	103	104	—	104	105	105
		5週	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)
		投与	—	102	103	103	—	104	105	105
		6週	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)
		投与	—	103	104	101	—	104	↑107	↑106
7週	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)		
投与	—	102	104	105	—	104	106	106		
8週	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(7)	(8)	(8)		
投与	—	103	105	105	—	103	↑107	106		
9週	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)		
投与	—	102	104	103	—	102	105	104		
10週	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)		
投与	—	100	105	102	—	106	104	106		
12週	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)		
投与	—	101	104	105	—	106	105	107		
13週	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)		

摂餌量 (群平均値) は対照群に対する比率 [%] を示した。

^a: 括弧内数値は群平均の算出に用いたケージ数

↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01 [一元配置分散分析法/Dunnett の多重比較検定法又は Kruskal-Wallis の検定法/Dunnett 型のノンパラメトリック多重比較検定法 (摂餌量)]

表 2-6. 結果の概要—親動物 (続き)

世代		親動物:P、児動物:F ₁				親動物:F ₁ 、児動物:F ₂					
用量 (ppm)		0	25	50	100	0	25	50	100		
親動物	摂餌量 ^a	投与 1 週	— (8)	103 (8)	103 (8)	103 (8)	— (8)	102 (8)	104 (8)	106 (8)	
		投与 2 週	— (8)	101 (8)	102 (8)	101 (8)	— (8)	101 (8)	103 (8)	104 (8)	
		投与 3 週	— (8)	99 (8)	98 (8)	98 (8)	— (8)	102 (8)	102 (8)	103 (8)	
		投与 4 週	— (8)	99 (8)	100 (8)	101 (8)	— (8)	105 (8)	103 (8)	104 (8)	
		投与 5 週	— (8)	100 (8)	101 (8)	101 (8)	— (8)	106 (8)	105 (8)	103 (8)	
		投与 6 週	— (8)	100 (8)	102 (8)	101 (8)	— (8)	107 (8)	105 (8)	106 (8)	
		投与 7 週	— (8)	100 (8)	104 (8)	101 (8)	— (8)	108 (8)	106 (8)	108 (8)	
		投与 8 週	— (8)	102 (8)	104 (8)	104 (8)	— (8)	↑110 (8)	106 (8)	107 (8)	
		投与 9 週	— (8)	102 (8)	105 (8)	103 (8)	— (8)	↑109 (8)	106 (8)	107 (8)	
		投与 10 週	— (8)	102 (8)	106 (8)	102 (8)	— (8)	108 (8)	105 (8)	106 (8)	
		妊娠 0-7 日	— (22)	101 (23)	103 (24)	99 (13)	— (24)	99 (23)	101 (22)	101 (9)	
		妊娠 7-14 日	— (22)	100 (23)	104 (24)	100 (13)	— (24)	99 (23)	105 (22)	100 (9)	
		妊娠 14-20 日	— (22)	98 (23)	100 (24)	98 (13)	— (24)	103 (23)	101 (22)	112 (8)	
	哺育 0-7 日	— (22)	102 (23)	99 (24)	99 (11)	— (24)	96 (23)	102 (22)	107 (8)		
	哺育 7-14 日	— (21)	101 (23)	99 (24)	101 (11)	— (24)	100 (23)	106 (22)	↑113 (8)		
	哺育 14-21 日	— (21)	99 (23)	98 (24)	102 (11)	— (24)	101 (23)	101 (22)	108 (8)		
	検体採取量 ^b	育成期間	雄	—	1.46	2.93	5.84	—	1.76	3.57	6.90
			雌	—	1.75	3.50	6.98	—	1.94	3.97	7.76
		繁殖期間	雄	—	1.03	2.05	4.04	—	1.08	2.10	4.21
			雌	—	2.76	5.45	10.77	—	2.53	5.34	11.03
全期間	雄	—	1.39	2.79	5.54	—	1.65	3.33	6.45		
	雌	—	2.13	4.23	8.40	—	2.16	4.48	8.99		

摂餌量 (群平均値) は対照群に対する比率 [%] を示した。

^a: 括弧内数値は群平均の算出に用いたケージ数 (投与 1~10 週) または測定動物数 (妊娠期間および哺育期間; 妊娠の証拠が得られなかった雌、および全哺育児の死亡がみられた雌のデータは、群平均の算出からは除外)

↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01 [一元配置分散分析法/Dunnett の多重比較検定法又は Kruskal-Wallis の検定法/Dunnett 型のノンパラメトリック多重比較検定法 (摂餌量)]

^b: 期間の平均値 (mg/kg/day)

表 2-7. 結果の概要—親動物 (続き)

世代		親動物:P、児動物:F ₁				親動物:F ₁ 、児動物:F ₂				
用量 (ppm)		0	25	50	100	0	25	50	100	
動物数		雄	24	24	24	24	24	24	24	
		雌	24	24	24	24	24	24	24	24
性成熟	包皮分離完了	日齢 ^a	—				39.8	39.8	40.5	39.9
		体重	—				—	103	↑106	↑107
	陰開口完了	日齢 ^a	—				32.2	30.9	32.0	32.5
		体重	—				—	98	100	108
発情周期長(日) ^a		4.1	4.0	4.0	4.1	4.1	4.1	4.0	4.2	
発情周期正常雌率[%] ^a		24/24 [100.0]	23/24 [95.8]	24/24 [100.0]	23/24 [95.8]	24/24 [100.0]	23/24 [95.8]	23/24 [95.8]	23/24 [95.8]	
雄の交尾率[%] ^a		24/24 [100.0]	24/24 [100.0]	24/24 [100.0]	23/24 [95.8]	24/24 [100.0]	23/23 [100.0]	23/23 [100.0]	24/24 [100.0]	
雌の交尾率[%] ^a		24/24 [100.0]	24/24 [100.0]	24/24 [100.0]	24/24 [100.0]	24/24 [100.0]	24/24 [100.0]	24/24 [100.0]	24/24 [100.0]	
交尾所要日数(日) ^a		1.1	1.0	1.0	1.1	1.3	1.1	1.2	1.5	
親動物	受胎率[%] ^a		22/24 [91.7]	23/24 [95.8]	24/24 [100.0]	↓13/24 [54.2]	24/24 [100.0]	23/24 [95.8]	22/24 [91.7]	↓9/24 [37.5]
	出産率[%] ^a		22/22 [100.0]	23/23 [100.0]	24/24 [100.0]	13/13 [100.0]	24/24 [100.0]	23/23 [100.0]	22/22 [100.0]	8/9 [88.9]
妊娠期間(日) ^a		22.2	22.1	22.1	22.4	22.3	22.3	22.1	22.3	
着床数 ^a		15.1	15.3	14.7	12.2	14.5	13.7	14.9	14.1	
精子検査 ^d	精巣当り精子頭数		— (24)	101 (23)	100 (24)	98 (24)	— (23)	103 (23)	106 (23)	108 (24)
	精巣1g当り精子頭数		— (24)	102 (23)	103 (24)	99 (24)	— (23)	100 (23)	103 (23)	101 (24)
	精巣上体当り精子数		— (24)	101 (23)	98 (24)	↑118 (24)	— (23)	105 (23)	99 (23)	↑123 (24)
	精巣上体1g当り精子数		— (24)	101 (23)	100 (24)	104 (24)	— (23)	104 (23)	100 (23)	↑108 (24)
	運動率[%] ^a		94.1 (24)	94.8 (23)	94.8 (24)	95.6 (24)	94.3 (23)	95.5 (23)	94.5 (23)	95.4 (24)
	正常形態率[%] ^a		99.0 (24)	99.1 (23)	99.0 (24)	99.0 (24)	98.5 (23)	98.8 (23)	98.4 (23)	98.1 (24)

性成熟完了体重 (群平均値)、精子検査結果 (精巣精子頭部数 (×10⁶)、精巣上体精子数 (×10⁶):群平均値) は対照群に対する比率 [%] を示した。

^a: 数値は群平均値

^d: 括弧内数値は測定動物数

↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01 [一元配置分散分析/Dunnettの多重比較検定法又はKruskal-Wallisの検定法/Dunnett型のノンパラメトリック多重比較検定法(性成熟完了体重、着床数、精巣精子頭部数、精巣上体精子数)、Kruskal-Wallisの検定法/Dunnett型のノンパラメトリック多重比較検定法(性成熟完了日齢、発情周期長、交尾所要日数、妊娠期間、精子運動率、精子正常形態率)、Fisher直接確率計算法(発情周期正常雌率、交尾率、受胎率、出産率)]

表 2-8. 結果の概要—親動物 (続き)

世代		親動物:P、児動物:F ₁				親動物:F ₁ 、児動物:F ₂					
用量 (ppm)		0	25	50	100	0	25	50	100		
動物数		雄	24	23	24	24	24	23	24		
親動物	剖検所見 (雄)		検体投与に関連した異常は認められなかった。								
	剖検日体重 ^d		雄	— (24)	100 (23)	104 (24)	104 (24)	— (24)	104 (23)	106 (23)	↑108 (24)
	脳	A	— (24)	100 (23)	101 (24)	101 (24)	— (24)	102 (23)	↑103 (23)	102 (24)	
		R	— (24)	101 (23)	97 (24)	97 (24)	— (24)	98 (23)	97 (23)	94 (24)	
	下垂体	A	— (24)	103 (23)	102 (24)	106 (24)	— (24)	109 (23)	108 (23)	↑111 (24)	
		R	— (24)	103 (23)	97 (24)	101 (24)	— (24)	104 (23)	102 (23)	102 (24)	
	副腎	A	— (24)	99 (23)	102 (24)	107 (24)	— (24)	105 (23)	109 (23)	↑118 (24)	
		R	— (24)	100 (23)	98 (24)	102 (24)	— (24)	101 (23)	103 (23)	110 (24)	
	腎臓	A	— (24)	100 (23)	103 (24)	↑107 (24)	— (24)	103 (23)	103 (23)	107 (24)	
		R	— (24)	101 (23)	99 (24)	103 (24)	— (24)	99 (23)	97 (23)	99 (24)	
	精巣	A	— (24)	99 (23)	95 (24)	99 (24)	— (23)	102 (23)	102 (23)	↑107 (24)	
		R	— (24)	99 (23)	↓91 (24)	95 (24)	— (23)	99 (23)	97 (23)	99 (24)	
	精巣 上体	A	— (24)	101 (23)	97 (24)	105 (24)	— (23)	100 (23)	100 (23)	↑109 (24)	
		R	— (24)	101 (23)	93 (24)	101 (24)	— (23)	97 (23)	95 (23)	101 (24)	
	精囊	A	— (24)	101 (23)	101 (24)	↑119 (24)	— (24)	106 (23)	105 (23)	↑130 (24)	
		R	— (24)	101 (23)	97 (24)	↑114 (24)	— (24)	102 (23)	99 (23)	↑120 (24)	
	前立腺	A	— (24)	100 (23)	97 (24)	87 (24)	— (24)	105 (23)	100 (23)	85 (24)	
		R	— (24)	100 (23)	92 (24)	84 (24)	— (24)	101 (23)	94 (23)	↓80 (24)	

親動物の剖検日体重 (群平均値)、臓器重量 (絶対重量、対体重比:群平均値) は対照群に対する比率 [%] を示した。

^a: 括弧内数値は測定動物数 (対照群におけるF₁雄 1 匹の精巣・精巣上体のデータは、臓器重量に影響を及ぼす肉眼的異常がみられたことから群平均の算出からは除外)、A: 絶対重量、R: 対体重比

^d: 括弧内数値は測定動物数

↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01 [一元配置分散分析/Dunnett の多重比較検定法又は Kruskal-Wallis の検定法/Dunnett 型のノンパラメトリック多重比較検定法(剖検日体重、臓器重量)]

表 2-9. 結果の概要—親動物 (続き)

世代		親動物:P、児動物:F ₁				親動物:F ₁ 、児動物:F ₂					
用量 (ppm)		0	25	50	100	0	25	50	100		
動物数	雄 ^f	24	23	24	24	24	24	24	24		
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24		
剖検所見 (雌)		検体投与に関連した異常は認められなかった。									
剖検日体重 ^d		雌	— (21)	101 (23)	102 (24)	105 (11)	— (24)	↑111 (23)	103 (22)	105 (8)	
臓器重量 ^a	雌	脳	A	— (21)	102 (23)	103 (24)	101 (11)	— (24)	101 (23)	100 (22)	102 (8)
			R	— (21)	101 (23)	101 (24)	96 (11)	— (24)	↓92 (23)	97 (22)	96 (8)
		肝臓	A	— (21)	98 (23)	98 (24)	103 (11)	— (24)	↑115 (23)	104 (22)	104 (8)
			R	— (21)	97 (23)	96 (24)	98 (11)	— (24)	105 (23)	102 (22)	100 (8)
		副腎	A	— (21)	106 (23)	107 (24)	↑115 (11)	— (24)	102 (23)	97 (22)	106 (8)
			R	— (21)	105 (23)	105 (24)	110 (11)	— (24)	93 (23)	94 (22)	101 (8)
	腎臓	A	— (21)	98 (23)	99 (24)	108 (11)	— (24)	↑110 (23)	106 (22)	↑112 (8)	
		R	— (21)	97 (23)	98 (24)	103 (11)	— (24)	99 (23)	102 (22)	107 (8)	
	病理組織学的所見	雄 ^f	腎臓: 遠位尿細管細胞の肥大	0/24	0/23	0/24	0/24	0/24	0/23	0/23	0/24
			精管: 上皮細胞の変性/ 再生	3/24	7/23	8/24	↑22/24	4/24	1/22	6/22	↑19/24
			精管: 腔拡張	2/24	0/23	3/24	↑12/24	2/24	3/22	4/23	6/24
		雌 ^c	腎臓: 遠位尿細管細胞の肥大	0/24	0/24	0/24	↑13/24	0/24	0/24	0/24	↑10/23
原始卵胞数 ^a		—				304	—	—	342		

親動物の剖検日体重 (群平均値)、臓器重量 (絶対重量、対体重比:群平均値) は対照群に対する比率 [%] を示した。

^a: 括弧内数値は測定動物数 (妊娠の証拠が得られなかった雌、および全哺育児の死亡がみられた雌のデータは、群平均の算出からは除外)、A: 絶対重量、R: 対体重比

^c: 妊娠の証拠が得られなかった雌、および全哺育児の死亡がみられた雌も評価対象として含む。

^d: 括弧内数値は測定動物数 (妊娠の証拠が得られなかった雌、および全哺育児の死亡がみられた雌のデータは、群平均の算出からは除外)

^f: 実験期間中に安楽死させた 25 ppm 投与群の P 雄 1 匹は評価対象として含まない。

↑↓: p<0.05、↑↑↓: p<0.01 [一元配置分散分析/Dunnett の多重比較検定法又は Kruskal-Wallis の検定法/Dunnett 型のノンパラメトリック多重比較検定法(剖検日体重、臓器重量)、Fisher 直接確率計算法(病理組織学的所見)、F 検定/Student の t 検定又は F 検定/Aspin-Welch の検定 (原始卵胞数)]

表 3-1. 結果の概要—児動物

世代		親動物:P、児動物:F ₁				親動物:F ₁ 、児動物:F ₂				
用量 (ppm)		0	25	50	100	0	25	50	100	
検査腹数		22	23	24	13	24	23	22	8	
児動物	一般状態:	検体投与に関連した異常は認められなかった。								
	耳介;腫張 (哺育 5-7 日) <腹毎の出現率 [%] ^a >	—				0.0	0.0	0.0	1.6 [↑]	
	産児数 ^a	13.6	14.0	13.8	11.3	13.4	12.1	13.9	13.0	
	性比	0.497	0.458	0.503	0.490	0.522	↓0.446	0.498	0.515	
	生存率 [%] ^a	哺育 0 日	99.7	98.3	97.7	91.3	98.8	96.8	100.0	97.3
		哺育 4 日	99.0	97.6	97.1	83.6	98.5	99.6	99.7	99.2
		哺育 7 日	97.7	97.3	96.9	94.3	98.4	97.3	99.4	100.0
		哺育 14 日	91.5	90.8	92.2	90.9	97.4	95.7	98.9	100.0
		哺育 21 日	91.5	90.8	92.2	90.9	97.4	95.7	98.9	100.0
	体重 ^d	哺育 0 日	雄	— (22)	100 (23)	99 (24)	106 (12)	— (24)	104 (22)	97 (22)
雌			— (22)	100 (23)	98 (24)	105 (12)	— (24)	103 (22)	98 (22)	103 (8)
哺育 4 日		雄	— (22)	99 (23)	101 (24)	111 (11)	— (24)	↑108 (23)	100 (22)	107 (8)
		雌	— (22)	102 (23)	99 (24)	106 (11)	— (24)	109 (23)	104 (22)	108 (8)
哺育 7 日		雄	— (22)	98 (23)	101 (24)	111 (11)	— (24)	104 (23)	99 (22)	106 (8)
		雌	— (22)	101 (23)	97 (24)	102 (11)	— (24)	105 (23)	102 (22)	107 (8)
哺育 14 日		雄	— (21)	102 (21)	98 (24)	108 (11)	— (24)	104 (23)	103 (22)	107 (8)
		雌	— (21)	103 (23)	98 (24)	104 (11)	— (24)	103 (23)	104 (22)	108 (8)
哺育 21 日		雄	— (21)	101 (21)	98 (24)	↑108 (11)	— (24)	102 (23)	98 (22)	104 (8)
		雌	— (21)	102 (23)	98 (24)	104 (11)	— (24)	102 (23)	100 (22)	106 (8)

児動物の体重 (群平均値) は対照群に対する比率 [%] を示した。

^a: 数値は群平均値

^d: 括弧内数値は測定腹数 (動物数)

↑↓: p<0.05, ↑↑↓: p<0.01 [一元配置分散分析/Dunnett の多重比較検定法又は Kruskal-Wallis の検定法/Dunnett 型のノンパラメトリック多重比較検定法(産児数、児の体重)、Kruskal-Wallis の検定法/Dunnett 型のノンパラメトリック多重比較検定法(児の生存率、腹毎の所見の出現率)、Fisher 直接確率計算法(児の性比)]

表 3-2. 結果の概要—児動物 (続き)

世代		親動物:P、児動物:F ₁				親動物:F ₁ 、児動物:F ₂						
用量 (ppm)		0	25	50	100	0	25	50	100			
検査腹数		22	23	24	13	24	23	22	8			
児動物	剖検所見:		検体投与に関連した異常は認められなかった。									
	部分的喰失 <腹毎の出現率 [%] ^{a>}		0.0	0.0	0.6	↑10.6	0.0	3.2	0.0	3.1		
	離乳児 剖検日体重 ^d	雄	— (20)	101 (18)	98 (23)	104 (9)	— (24)	104 (23)	101 (22)	↑108 (8)		
		雌	— (21)	100 (23)	98 (24)	101 (11)	— (24)	104 (23)	101 (22)	107 (8)		
	臓器重量 ^a	雄	脳	A	— (20)	101 (18)	100 (23)	101 (9)	— (24)	100 (23)	101 (22)	103 (8)
				R	— (20)	99 (18)	102 (23)	96 (9)	— (24)	↓95 (23)	100 (22)	95 (8)
			脾臓	A	— (20)	95 (18)	95 (23)	103 (9)	— (24)	106 (23)	105 (22)	107 (8)
				R	— (20)	94 (18)	98 (23)	99 (9)	— (24)	101 (23)	104 (22)	99 (8)
		胸腺	A	— (20)	102 (18)	102 (23)	110 (9)	— (24)	↑116 (23)	107 (22)	105 (8)	
			R	— (20)	101 (18)	103 (23)	106 (9)	— (24)	↑112 (23)	106 (22)	98 (8)	
雌	脳	A	— (21)	101 (23)	101 (24)	99 (11)	— (24)	100 (23)	102 (22)	102 (8)		
		R	— (21)	100 (23)	103 (24)	97 (11)	— (24)	97 (23)	101 (22)	96 (8)		
		脾臓	A	— (21)	102 (23)	103 (24)	103 (11)	— (24)	109 (23)	109 (22)	105 (8)	
			R	— (21)	101 (23)	106 (24)	102 (11)	— (24)	105 (23)	107 (22)	98 (8)	
	胸腺	A	— (21)	103 (23)	107 (24)	115 (11)	— (24)	105 (23)	104 (22)	105 (8)		
		R	— (21)	103 (23)	108 (24)	↑112 (11)	— (24)	103 (23)	104 (22)	98 (8)		
	子宮	A	— (21)	100 (23)	104 (24)	99 (11)	— (24)	103 (23)	107 (22)	99 (8)		
		R	— (21)	100 (23)	106 (24)	98 (11)	— (24)	101 (23)	106 (22)	92 (8)		

離乳児の剖検日体重 (群平均値)、臓器重量 (絶対重量、対体重比:群平均値) は対照群に対する比率 [%] を示した。

^a: 括弧内数値は測定腹数 (動物数)、A: 絶対重量、R: 対体重比

^d: 括弧内数値は測定腹数 (動物数)

↑↓: p<0.05、↑↑↓: p<0.01 [一元配置分散分析/Dunnettの多重比較検定法又はKruskal-Wallisの検定法/Dunnett型のノンパラメトリック多重比較検定法(児の体重、児の臓器重量)、Kruskal-Wallisの検定法/Dunnett型のノンパラメトリック多重比較検定法(腹毎の所見の出現率)]

⑬ 催奇形性試験

(1) ラットにおける催奇形性試験

(資料 No. 毒 A25)

試験機関:

報告書作成年: 1981 年

検体純度 :

供試動物 : JCL-Wistar 系妊娠ラット(日本クレア)約 13 週齢、1 群 20 匹

試験期間 : 器官形成(妊娠 6~15 日)期間 10 日間投与

投与方法 : 検体を蒸留水に溶かして、1、5 および 10 mg/kg/day の投与量で、妊娠後 6 日から 15 日目までの 10 日間毎日 1 回、10 ml/kg 体重の容量で強制経口投与した(膣栓/膣垢中精子の確認日を妊娠 0 日とした)。なお、対照群(0 mg/kg/day)には蒸留水を同様に投与した。

投与量設定根拠;

観察・検査項目

親動物 : 一般状態および生死を毎日観察し、妊娠 6~15、20 日目に体重を測定した。摂餌量は妊娠 0~6、7~9、10~12、13~15、16~20 日目に測定した。妊娠 20 日目に帝王切開し、着床数、生存胎児数および死亡胎児数を記録した。

生存胎児 : すべての胎児について性別判定、体重測定、胎盤重量測定、外表観察を行った後、各腹の胎児の約 1/2 を内臓観察に、残りを骨格観察に用いた。

結果

親動物 : 一般状態について、投与による影響は認められなかった。10 mg/kg/day 群に血管内血液凝固症候群と思われる肺疾患による死亡が 1 匹認められたが、一般症状等から死亡と投与との関連性はない。

10 mg/kg/day 群の体重増加量および摂餌量は、対照群とほぼ同等であったが、投与後半から各値の標準偏差が大きくなり、投与による動物の反応にばらつきがあることが示唆された。5 および 1 mg/kg/day 群の中では、親動物への影響はまったくみられなかった。

10 mg/kg/day 群の胎児死亡率の有意な増加が認められた。着床数や生存胎児数には、投与による影響はみられなかった。

生存胎児 : 生存胎児重量および胎盤重量、性比には、投与による影響はみられなかった。外表、内臓および骨格観察において認められた所見に、投与量との関連および統計学的有意差は認められず、投与による影響はみられなかった。

[外表異常]

外表奇形として、臍帯ヘルニアおよび小下顎症が 1 mg/kg/day 群でそれぞれ 1(0.4%)例に認められたが、出現率に投与による影響は認められなかった。

外表変異は認められなかった。

〔内臓異常〕

内臓奇形として、側脳室拡張が0 および 1 mg/kg/day 群にそれぞれ 1 (0.7%)、1 (0.8%) 例認められた。迷入胸腺が 0、5 および 10 mg/kg/day 群にそれぞれ 1 (0.7%)、2 (1.5%)、1 (0.7%) 例認められた。肺(右葉)分葉異常が 0 および 10 mg/kg/day 群にそれぞれ 1 (0.7%)、1 (0.7%) 例認められた。水腎症が 0、1 および 10 mg/kg/day 群にそれぞれ 1 (0.7%)、2 (1.6%)、1 (0.7%) 例認められた。停留精巣が 5 mg/kg/day 群の 1 例 (0.7%) にみられた。

各所見の出現率に投与による影響は認められなかった。

内臓変異は認められなかった。

〔骨格異常〕

骨格奇形は認められなかった。

骨格変異として、胸骨核の不整が 0、1、5 および 10 mg/kg/day 群にそれぞれ 5 (4.5%)、3 (2.2%)、7 (4.5%)、5 (3.8%) 例認められた。頸肋骨が 0、1、5 および 10 mg/kg/day 群にそれぞれ 1 (0.9%)、1 (0.7%)、1 (0.6%)、1 (0.8%) 例認められた。右側の 13 肋骨短縮が 5 mg/kg/day 群の 1 例 (0.6%) にみられた。各所見の出現率に投与による影響は認められなかった。腰肋が 0、1、5 および 10 mg/kg/day 群にそれぞれ 3 (2.7%)、11 (8.0%)、14 (9.0%)、5 (3.8%) 例認められ、5 mg/kg/day 群の 14 例 (9.0%) に統計学的な有意な増加が認められた。この変化には、用量との関連性が認められず投与による影響とは考えなかった。

以上の結果より、検体を妊娠ラットに投与したときの親動物における無毒性量 (NOAEL) は 5 mg/kg/day であった。胎児への無毒性量 (NOAEL) は 10 mg/kg/day であり、催奇形性はないものと判断される。

投与量 (mg/kg/day)		0	1	5	10	
1群当りの動物数		20	20	20	20	
親動物	一般状態					
	死亡数	0	0	0	1 (肺疾患)	
	妊娠母獣数	18	19	20	20	
	体重増加量 g ± SD	6日	16 ± 5	17 ± 5	18 ± 3	18 ± 5
		7日	16 ± 5	19 ± 5	↑ 20 ± 4	20 ± 6
		8日	18 ± 5	21 ± 5	↑ 22 ± 4	22 ± 7
		9日	21 ± 6	23 ± 5	24 ± 5	24 ± 7
		10日	25 ± 5	27 ± 5	28 ± 5	28 ± 8
		11日	30 ± 5	32 ± 5	33 ± 6	21 ± 9
		12日	34 ± 6	35 ± 5	36 ± 8	36 ± 12
		13日	37 ± 5	39 ± 6	40 ± 8	40 ± 11
		14日	43 ± 6	44 ± 6	45 ± 9	45 ± 12a
		15日	50 ± 6	51 ± 6	51 ± 11	51 ± 13a
	20日	114 ± 14	117 ± 11	121 ± 16	116 ± 20a	
	摂餌量 g/rat/day ± SD	0-6日	15 ± 2	16 ± 3a	16 ± 2	16 ± 2c
		7-9日	16 ± 2	17 ± 2	17 ± 2	16 ± 3b
		10-12日	17 ± 1	17 ± 2	17 ± 3b	16 ± 3
		13-15日	18 ± 1	18 ± 1	18 ± 3b	17 ± 3b
		16-20日	19 ± 1a	20 ± 1	20 ± 2	19 ± 3b
	着床所見	検査動物数	18	19	20	19
着床数/母体		14.6 ± 2.2	15.3 ± 2.3	15.4 ± 2.0	↑ 15.9 ± 1.4	
生存胎児数/母体		13.7 ± 2.4	13.7 ± 2.3	14.5 ± 2.1	14.1 ± 2.5	
胎児死亡率(%)		6.1	10.3	5.8	↑ 11.6	

体重増加量は、Student's t-test または Aspin-Welch 法 ↑: P<0.05、a:19 例

摂餌量は、a:17 例、b:19 例、c:18 例

着床数は、Student's t-test または Aspin-Welch 法 ↑: P<0.05

胎児死亡率は、chi-square test ↑: P<0.05

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体-ラット催奇形〉

投与量 (mg/kg/day)		0	1	5	10	
	平均胎児重量(mg)	雄	3721	3775	3710	3697
		雌	3580	3560	3484	3511
	性比(雄/雌)		0.930	1.088	1.000	1.086
胎 外 表 観 察	検査胎児数		247	261	290	267
	[奇形]					
	臍帯ヘルニア			1 (0.4)		
	小下顎症			1 (0.4)		
児 内 臓 観 察	検査胎児数		136	124	134	136
	[奇形]					
	側脳室拡張		1 (0.7)	1 (0.8)		
	迷入胸腺		1 (0.7)		2 (1.5)	1 (0.7)
	肺(右葉)分葉異常		1 (0.7)			1 (0.7)
	水腎症		1 (0.7)	2 (1.6)		1 (0.7)
	停留精巣			1 (0.7)		
物 骨 格 観 察	検査胎児数		111	137	156	131
	[変異]					
	胸骨核の不整		5 (4.5)	3 (2.2)	7 (4.5)	5 (3.8)
	右側の13肋骨短縮				1 (0.6)	
	頸肋骨		1 (0.9)	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.8)
	腰肋骨		3 (2.7)	11 (8.0)	↑14 (9.0)	5 (3.8)

括弧内の数値は観察胎児数に対する%を、空欄は該当動物なしを示す

骨格観察は、Fisher's exact test ↑: P<0.05

⑬ 催奇形性試験

(2) ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No. 毒 A26)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1992 年

検体純度 :

供試動物 : New Zealand White ウサギ(入荷時約 16~24 週齢)、1 群 16 匹

試験期間 : 器官形成(妊娠 6~18 日)期間 13 日間投与
投与開始日 1991 年 5 月 27 日、投与終了日 1991 年 6 月 15 日

投与方法 : 検体を蒸留水に溶解させ、0、4、8 および 12 mg/kg/day の投与量で、妊娠 6 日目から 18 日目までの 13 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には蒸留水のみを同様にして投与した。

使用した投与懸濁液は濃度分析を実施し、問題のないことを確認した。保存安定性(冷蔵)についても問題のないことを確認した。

妊娠 0 日目 ; 交配日を妊娠 0 日目と定義した。

投与量設定の根拠;

観察・検査項目

親動物 ; 一般症状および生死を毎日観察し、妊娠 2、6、8、10、14、19、23 および 29 日目に体重を測定した。摂餌量は妊娠期間を通して体重測定期間毎に測定した。

妊娠 29 日目に帝王切開し、黄体数、着床数、胎児の生存・死亡および吸収胎児数を記録した。

生存胎児 ; すべての胎児について性別判定、体重測定、外表異常の観察を行い、内臓異常、頭部異常を検査し、さらに骨格異常を検査した。

結果:概要を添付した表に示す。

親動物 ;

12 mg/kg/day 群において、計画屠殺までに生存した動物の症状は投与期間中の食欲不振、排糞量の減少、摂餌量および体重の減少、耳温低下などが認められた。また、同投与群には、3 例の流産と切迫屠殺が 5 例、死亡が 1 例認められた。切迫屠殺および死亡例は、栗色目(Maroon eyes)、削瘦、猫背、嗜眠、落ち着きなし等の症状が観察され、流産も含めてこれらは投与による影響と考えられた。

8 mg/kg/day 群においても食欲不振、耳温低下、体重増加の抑制、摂餌量減少などがみられた。4 mg/kg/day 群の症状、体重、摂餌量には投与による影響は認められなかった。同群に 1 例流産が認められたが、12 mg/kg/day 群でみられた影響が認められないことから、投与による影響ではないと考えられた。

剖検では、12 mg/kg/day 群に肝臓の退色が2例観察された。黄体数、着床数、生存胎児数、吸収数、胎児重量および性比においては投与による影響はみられなかった。

生存胎児；

奇形を持つ胎児数は、対照群が4例(2.8%)、4 mg/kg/day 群が1例(0.8%)、8 mg/kg/day 群が5例(4.4%)、12 mg/kg/day 群が2例(2.7%)であった。外表/内臓異常を持つ胎児数は、対照群が4例(2.6%)、4 mg/kg/day 群が11例(9.8%)、8 mg/kg/day 群が9例(7.6%)、12 mg/kg/day 群が4例(5.3%)で、骨格異常を持つ胎児数は、対照群が22例(15.5%)、4 mg/kg/day 群が34例(25.7%)、8 mg/kg/day 群が11例(12.8%)、12 mg/kg/day 群が14例(20.3%)であった。

これらの所見に、投与量との関連および統計学的有意差は認められず、投与による影響は認められなかった。

[外表観察]

外表奇形として、対照群に前肢屈曲/後肢回転異常が2例、前肢短指と前肢欠指の併発が1例、8 mg/kg/day 群に水頭症、象鼻奇形、単眼症、切歯欠失と前肢屈曲/後肢回転異常の併発が1例、前肢屈曲/後肢回転異常が1例認められた。

外表異常は、眼角膜/水晶体の白濁混濁が対照群と4 mg/kg/day 群にそれぞれ1例、虹彩出血が4 mg/kg/day 群に1例認められた。

[内臓観察]

内臓奇形として、対照群に頸胸部動脈奇形と心室中隔欠損の併発が1例観察された。8 mg/kg/day 群の水頭症等が観察された個体に、外鼻孔欠失、頸胸部動脈奇形、心臓異常位置が認められた。また、髄膜瘤が1例観察された。12 mg/kg/day 群に頸胸部動脈奇形と心室中隔欠損の併発が1例観察された。

内臓異常は頸胸部動脈異常が全ての群に散見され、その他、眼房後室出血、肝臓分葉異常、肝臓・腎臓皮膜下嚢胞、胆嚢縮小/二葉化、腎盂尿道拡張、嚢胞性卵巣、腎臓周囲出血が対照群を含む投与群で1から2例観察された。

[骨格観察]

骨格奇形として、4 mg/kg/day 群に側彎が1例観察された。8 mg/kg/day 群の水頭症等が観察された個体に、前上顎骨/下顎骨癒着、短下顎骨症、脊柱終息、胸骨腹背歪曲、多発性脊椎/不規則肋骨が認められた。また、多発性脊椎/不規則肋骨、扁平頭蓋骨/後頭蓋突出、二分脊椎の併発が1例、扁平頭蓋骨/後頭蓋突出と二分脊椎の併発が1例観察された。12 mg/kg/day 群に頭頂間骨欠失が1例観察された。

骨格異常は、頭部では縫合線骨、頬骨/上顎骨結合や頭蓋骨の不規則骨化が、脊椎では頸部脊椎不規則骨化、胸部脊椎不規則骨が、肋骨では頸肋骨、肋軟骨異常が、胸骨では中心部の癒合結合が主に対照群を含む各投与群に観察された。

以上の結果より、検体を妊娠ウサギに投与した時の親動物における無毒性量(NOEL)は4 mg/kg/day であった。胎児への無毒性量(NOEL)は12 mg/kg/day であり、催奇形性はないと判断される。

結果:親動物

投与量 (mg/kg/day)		0	4	8	12	
1 群当りの動物数		16	16	16	16	
親動物	一般症状			食欲不振、 耳温低下	食欲不振、 排糞量の減少、 耳温低下	
	死亡	0	0	0	1	
	切迫屠殺	0	0	0	5	
	未妊娠	1	0	3	0	
	流産	0	1	0	3	
	胎児を得られた母数	15	15	13	7	
	体重 (g)	0 日	3770	3758	3794	3766
		2 日	3891	3821	3878	3750
		6 日	3978	3900	3912	3865
		8 日	3929	3905	3890	3859
		10 日	3955	3899	3876	3854
		14 日	4070	4024	3951	3953
		19 日	4104	4044	3990	3907
		23 日	4173	4148	4053	4033
	体重 増加 量 (g)	29 日	4293	4293	4247	4202
		8 日	-48	5	-21	-7
		10 日	-22	-28	-36	-11
		14 日	92	123	39	87
		19 日	127	144	78	41
	摂 餌 量 (g)	23 日	196	248	141	168
		29 日	315	393	336	336
		2-5 日	177	173	168	189
		6-7 日	170	171	150	172
		8-9 日	160	154	122	150
		10-13 日	168	156	115	105
		14-18 日	156	143	119	91
	着 床 所 見	19-22 日	167	163	142	137
23-28 日		123	136	152	141	
剖検所見					肝:退色 腎:退色、陥凹	
検査動物数		15	15	13	7	
黄体数/母体		12.0	11.8	11.8	13.1	
着床数/母体		10.6	10.4	10.7	11.6	
生存胎児数/ 母体		9.7	9.4	9.5	10.1	
死亡胎児数/ 母体	0.9	1.0	1.2	1.4		
着床前吸収 胚数 (%)	12.6	11.5	9.6	10.4		
着床後吸収 胚数 (%)	7.9	8.9	10.6	11.3		

空欄は正常、着床所見の統計処理は、Williams' test

結果:胎児観察

投与量 (mg/kg/day)		0	4	8	12	
胎 児 動 物	平均胎児重量 (g)	42.3	42.5	40.4	40.3	
	性比 (雄の%)	49.3	56.7	42.1	42.5	
	検査胎児数/腹数	141/15	140/15	118/13	69/7	
	外表/内臓異常を持つ胎児数/腹数	4/4(2.6)	11/6(9.8)	9/4(7.6)	4/4(5.3)	
	骨格異常を持つ胎児数/腹数	22/11(15.5)	34/13(25.7)	11/6(12.8)	14/6(20.3)	
	外 表	[異常]				
		眼角膜/水晶体の白濁混濁	1/1	1/1		1/1
		眼虹彩出血		1/1		1/1
	内 臓	[異常]				
		眼房後室出血			1/1	1/1
		頸胸部動脈異常	2/2	7/4	1/1	1/1
		肺中葉欠損			2/2	
		肝臓分葉異常			2/2	
		肝臓皮膜下嚢胞		1/1		
		脾臓皮膜下嚢胞			1/1	
		胆嚢縮少/二葉化/分岐		1/1		
		腎盂尿道 極度拡張			1/1	
	骨 格	嚢胞性卵巣	1/1		1/1	
		腎臓周辺出血			1/1	
[異常]						
縫合線骨		5/4	6/4	3/3	1/1	
頬骨/上顎骨結合		6/4	7/4	2/2	2/2	
頭蓋骨不規則骨化		2/2	1/1	1/1		
頭頂間骨減少					3/1	
頸部脊椎不規則骨化		5/5	6/4	2/1	6/4	
頸肋骨		1/1	11/4		2/1	
胸部脊椎不規則骨化		1/1	2/2	1/1		
脊椎癒合結合		1/1				
脊椎欠失				1/1		
肋骨分岐癒合				1/1		
肋骨減少/短小/奇形		1/1				
肋骨欠失				1/1		
肋軟骨異常		3/3	1/1	1/1		
胸骨中心過剰	3/2			1/1		
胸骨中心癒合結合	1/1	3/3	2/2			
胸骨中心奇形分節	1/1					
[変異]						
12 肋骨	63	73	48	36		
13 肋骨	78	67	70	33		
正常胸骨	113	110	93	52		
変異胸骨	28	30	25	17		

空欄は該当所見なしを示す、括弧内は母獣平均(%)を示す

変異のみ胎児数で表示、表中の分数は、所見が認められた胎児数/腹数

胎児重量、性比、有所見胎児発生率の統計処理は、Williams' test

結果:胎児観察

投与量 (mg/kg/day)		0	4	8	12	
胎 児 動 物	検査胎児数/腹数	145/15	141/15	123/13	71/7	
	奇形を持つ胎児数/腹数	4/3(2.8)	1/1(0.8)	5/3(4.4)	2/2(2.7)	
	外 表	[奇形]				
		水頭症			1 ^c /1	
		象鼻奇形			1 ^c /1	
		単眼症			1 ^c /1	
		切歯欠失			1 ^c /1	
		前肢屈曲/後肢回転異常	2/1		2 ^c /2	
		前肢短指	1 ^b /1			
	前肢欠指	1 ^b /1				
	内 臓	[奇形]				
		外鼻孔欠失			1 ^c /1	
		頸胸部動脈奇形	1 ^a /1		1 ^c /1	1 ^f /1
		心室中隔欠損	1 ^a /1		1 ^c /1	1 ^f /1
		心臓異常位置			1 ^c /1	
	髄膜瘤			1/1		
	骨 格	[奇形]				
		頭頂間骨欠失				1/1
前上顎骨/下顎骨癒着				1 ^c /1		
短下顎骨症				1 ^c /1		
扁平頭蓋骨後頭蓋突出				2 ^{d,e} /1		
脊柱終息				1 ^c /1		
多発性脊椎/不規則肋骨				2 ^{c,d} /2		
胸骨腹背歪曲				1 ^c /1		
二分脊椎			2 ^{d,e} /1			
側彎		1/1				

空欄は該当所見なしを示す
 肩記号;同一記号は同一胎児に複数観察所見あり
 括弧内は母獣平均(%)を示す
 表中の分数は、所見が認められた胎児数/腹数
 有所見胎児発生率の統計処理は、Williams' test

⑬ 催奇形性試験

(3) ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No. 毒 A27)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1985 年

検体純度 :

供試動物 : New Zealand White ウサギ(入荷時約 13~16 週齢)、1 群 16-18 匹

試験期間 : 器官形成(妊娠 6~18 日)期間 13 日間投与

妊娠期間(1985 年 1 月 8 日~1985 年 2 月 19 日)

投与方法 : 検体を水に溶解させ、0、2、4 および 8 mg/kg/day の投与量で、妊娠 6 日目から 18 日目までの 13 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には水のみを同様にして投与した。

使用した投与懸濁液は濃度分析を実施し、問題のないことを確認した。保存安定性(冷蔵)についても問題のないことを確認した。

妊娠 0 日目; 交配日を妊娠 0 日目と定義した。

投与量設定の根拠;

観察・検査項目

親動物 ; 一般症状および生死を毎日観察し、妊娠 1、6、8、10、14、19、23 および 29 日目に体重を測定した。摂餌量は妊娠期間を通して体重測定期間毎に測定した。

妊娠 29 日目に帝王切開し、黄体数、着床数、胎児の生存・死亡および吸収胎児数を記録した。

生存胎児 ; すべての胎児について性別判定、体重測定、外表異常の観察を行い、内臓異常、頭部異常を検査し、さらに骨格異常を検査した。

結果:概要を添付した表に示す。

親動物 ;

投与に関連した症状は何れの投与群にも認められなかった。4 mg/kg/day 群を除く投与群で 1 から 3 例の死亡がみられたが、これらは投与過誤や肺疾病、子宮炎症、事故による死亡であり、投与との関連性はみられなかった。

体重、摂餌量および解剖所見にも投与による影響は認められなかった。

4 および 8 mg/kg/day 群に生存胎児数の減少が認められた。この減少は、投与群の着床前吸収胚の増加による着床数減少の影響と考えられる。投与時期から判断すると、検体との関連性は考えられず、偶発的なものと考えられた。死亡胎児数、着床後吸収胚数においては投与による影響はみられなかった。

生存胎児 ;

胎児重量、性比においては投与による影響はみられなかった。

奇形を持つ胎児数は、対照群が 3 例 (3.0%)、2 mg/kg/day 群が 4 例 (3.5%)、4 mg/kg/day 群が 4 例 (3.7%)、8 mg/kg/day 群が 2 例 (1.9%) であった。外表/内臓異常を持つ胎児数は、対照群が 8 例 (7.1%)、2 mg/kg/day 群が 9 例 (8.9%)、4 mg/kg/day 群が 11 例 (14.7%)、8 mg/kg/day 群が 8 例 (9.8%) で、骨格異常を持つ胎児数は、対照群が 13 例 (13.4%)、2 mg/kg/day 群が 18 例 (25.6%)、4 mg/kg/day 群が 17 例 (17.4%)、8 mg/kg/day 群が 13 例 (14.8%) であった。

外表、内臓および骨格観察で認められた所見に、投与との関連および統計学的有意差は認められず、投与による影響は認められなかった。

[外表観察]

外表奇形として、前肢屈曲が対照群に 1 例、水頭症と単眼症が 2 mg/kg/day 群にそれぞれ 1 例認められた。

外表異常は、後指歪みが対照群に 2 例、虹彩出血が 2 mg/kg/day 群に 1 例認められた。

[内臓観察]

内臓奇形として、頸胸部動脈奇形が対照群と 4 mg/kg/day 群にそれぞれ 1 例、心室中隔欠損が 4 mg/kg/day 群に 1 例、横隔膜ヘルニアが 8 mg/kg/day 群に 1 例認められた。

内臓異常は頸胸部動脈異常が各群に散見され、その他、肝臓分葉異常、肝臓肥大、胆嚢縮少/二葉化、嚢胞性卵巣、肺不完全拡張が対照群を含む投与群で数例観察された。

[骨格観察]

骨格奇形として、前頭骨癒合が対照群に 1 例、頭蓋歪曲/前頭骨・頭頂骨癒合が 4 と 8 mg/kg/day 群にそれぞれ 1 例、側彎が対照群、2 および 4 mg/kg/day 群にそれぞれ 1 例認められた。

骨格異常は、頭部では縫合線骨や頭蓋骨の不規則骨化が、脊椎では癒合および結合が、肋骨では頸肋骨、癒合/結合/分岐が、胸骨では癒合/結合、過剰核が主に観察された。

以上の結果より、検体を妊娠ウサギに投与した時の親動物における無毒性量 (NOAEL) は 8 mg/kg/day であった。また、最高用量の 8 mg/kg/day においても胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

結果:親動物

投与量 (mg/kg/day)	0	2	4	8	
1群当りの動物数	17	16	18	16	
一般症状					
投与前の屠殺	2	0	2	0	
投与後の屠殺	1 肺の異常	1 投与過失	0	3 肺の異常、子宮 感染、事故死	
全吸収/流産	0	1	0	1	
母獣の異常	2 一側性子宮	0	0	0	
胎児を得られた母数	12	14	16	12	
体重 (g)	1日	3798	3723	3670	3642
	6日	3924	3834	3822	3798
	8日	3917	3833	3845	3831
	10日	3951	3842	3877	3838
	14日	4069	3951	3987	3935
	19日	4145	4025	4081	4061
	23日	4257	4084	4185	4136
	29日	4305	4180	4345	4246
体重 増 加 量 (g)	8日	-8	-1	23	33
	10日	27	8	55	41
	14日	145	118	166	138
	19日	221	192	259	263
	23日	333	250	363	339
摂 餌 量 (g)	1-5日	199	187	192	189
	6-7日	192	187	193	182
	8-9日	190	179	186	214
	10-13日	190	184	192	169
	14-18日	187	180	177	182
	19-22日	180	154	179	194
23-28日	118	129	163	142	
剖検所見					
着 床 所 見	検査動物数	12	14	16	12
	黄体数/母体	10.8	9.9	10.1	9.3
	着床数/母体	9.9	↓7.5	↓7.6	↓7.8
	生存胎児数/ 母体	8.9	7.1	↓↓6.2	↓6.8
	死亡胎児数/ 母体	1.0	0.4	1.4	1.0
	着床前吸収 胚数 (%)	7.1	↑24.7	↑25.2	14.7
	着床後吸収 胚数 (%)	9.6	4.7	15.0	13.8

空欄は正常

着床所見の統計処理は、Williams' test ↑: P<0.05、↓↓: P<0.05

結果:胎児観察

投与量 (mg/kg/day)		0	2	4	8
	平均胎児重量 (g)	41.3	43.6	46.3	45.6
	性比 (雄の%)	54.8	41.1	47.6	53.2
検査胎児数		107	100	99	82
外表内臓異常を持つ胎児数		8(7.1)	9(8.9)	11(14.7)	8(9.8)
骨格異常を持つ胎児数		13(13.4)	18(25.6)	17(17.4)	13(14.8)
外表	[異常]				
	後指歪み	2			
	眼虹彩出血		1		
内臓	[異常]				
	頸胸部動脈異常	2	6	7	5
	肝臓分葉異常		2		1
	肝臓肥大	3			
	胆嚢縮少/二葉化				1
	嚢胞性卵巣				1
胎児動物	肺不完全拡張	3		4	
	[異常]				
	縫合線骨	1	4	7	1
	椎骨歯状突起				1
	頭蓋骨不規則骨化	1	2		
	頭頂間骨減少	2		1	
	頸部脊椎弓化骨異常	1	1		
	頸肋骨	1	3	1	7
	脊椎癒合/結合	1			
	脊椎欠失	1			2
	肋骨分岐癒合	2			1
	肋骨減少/短小/奇形				1
	肋骨欠失	1			1
	肋軟骨異常		2		1
	胸骨中心過剰	2	3	4	1
	胸骨中心癒合/結合	1	6	2	1
	胸骨中心奇形分節			1	
	距骨の化骨不全	1			
	指骨減少		1		
	鼻骨の化骨異常		1		
[変異]					
観察胎児数	104	96	95	80	
12肋骨	75	70	73	60	
13肋骨	29	26	22	20	
正常胸骨	79	81	77	67	
変異胸骨	25	15	18	13	

空欄は該当所見なしを示す、括弧内は母獣当りの平均(%)を示す
変異のみ胎児数で表示

胎児重量、性比、有所見胎児発生率の統計処理は、Williams' test

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体-ウサギ催奇形〉

結果:胎児観察

投与量 (mg/kg/day)		0	2	4	8	
胎 児 動 物	検査胎児数	107	100	99	82	
	奇形を持つ胎児数	3(3.0)	4(3.5)	4(3.7)	2(1.9)	
	外 表	[奇形]				
		水頭症		1		
		単眼症		1	1 ^b	
		前肢屈曲	1			
	内 臓	[奇形]				
		頸胸部動脈奇形	1 ^a		1	
		心室中隔欠損			1	
		横隔膜ヘルニア				1
骨 格	[奇形]					
	前頭骨癒合	1 ^a				
	頭蓋歪曲/前頭骨・頭頂骨癒合			1	1	
	側彎	1	2	1 ^b		

空欄は該当所見なしを示す

肩記号;同一記号は同一胎児に複数観察所見あり

括弧内は母獣当りの平均(%)を示す

有所見胎児発生率の統計処理は、Williams' test