

(5) 90 日間反復経口投与毒性

1) ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 15)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の純度： %

試験動物：CrI：CD® BR 系ラット（試験開始時約 5～8 週齢）、
体重：雄 156～212 g、雌 132～194 g、1 群雌雄各 10 匹

試験期間：90 日間（1997 年 9 月 26 日～1998 年 3 月 24 日）

投与方法：検体を 0、250、750 及び 2500 ppm の濃度で直接粉末飼料に混入し、90 日間にわたって自由摂取させた。検体混入飼料は、約月 1 回調製した。

<用量設定根拠>

試験項目及び結果：

【一般状態及び死亡率】

生死及び一般状態を毎日観察した。

試験 11 日目に 2500 ppm 投与群雌 1 匹の死亡が認められた。その他には、試験期間中に死亡例はみられなかった。検体投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

【体重変化】

週 1 回、全生存動物の体重を測定した。

2500 ppm 投与群雌では投与開始後 1 週時に対照群と比較して平均体重増加の統計学的に有意な抑制が認められ、その後の試験期間中の体重増加量は正常であったが、試験終了時の体重は対照群と比較して低値であった。2500 ppm 投与群雄及びその他の投与群雌雄では、体重及び体重増加量に検体投与の影響は認められなかった。

【摂餌量及び食餌効率】

全生存動物を対象にケージごとの摂餌量を週1回測定し、食餌効率を算出した。いずれの投与群の雌雄とも、試験期間中に投与に関連した摂餌量の変化は認められなかった。2500 ppm 投与群雌では投与開始1週時に食餌効率の低下が認められたが、その後は正常であった。2500 ppm 投与群雄及びその他の投与群雌雄では、食餌効率に対する影響は認められなかった。

【検体摂取量³⁾】

試験期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		250	750	2500
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	♂	18.9	59.8	198.1
	♀	22.5	68.9	231.2

【飲水量】

毎日1回、ケージごとの飲水量を観察した。

試験期間中に、明瞭な群間差は認められなかった。

【眼科学的検査】

投与開始前及び試験終了時に、対照群及び2500 ppm 投与群の全生存動物を対象にして検査した。検体投与に関連した眼科学的変化は認められなかった。

【血液学的検査】

試験終了時に全投与群の全生存動物を対象として、尾静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。なお血液試料は、必要に応じて最終屠殺前に心臓穿刺によっても採取した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、総白血球数、白血球百分比、血小板数、網赤血球数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

いずれの検査項目にも、検体投与に関連した有意な変化は認められなかった。

【血液生化学的検査】

血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目を測定した。

BUN、グルコース、総タンパク、アルブミン、A/G 比、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、クレアチニン、総ビリルビン

雌雄とも、いずれの検査項目にも検体投与に関連した有意な変化は認められなかった。

【尿検査】

血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

尿量、比重、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、還元物質、潜血、沈渣

いずれの検査項目にも、検体投与に関連した変化は認められなかった。

【臓器重量】

試験終了時の全生存動物を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。

副腎、心、肝、脾、脳、腎、卵巣、精巣

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		♂			♀		
投与量 (ppm)		250	750	2500	250	750	2500
体重							
副腎	重量 (g)					84 ↓	
	対体重比						
心	重量 (g)						83 ↓
	対体重比						
脳	重量 (g)						
	対体重比						120 ↑
脾	重量 (g)						78 ↓
	対体重比						

統計学的方法：t-検定、↑↓：p<0.01

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率 (%) を表す。

2500 ppm 投与群雌雄では肝の群平均対体重比に統計学的有意差は認められなかったが、対照群と比較して個体別対体重比に増加が認められた。

2500 ppm 投与群雌では、対照群と比較して心及び脾の重量に統計学的有意な減少が認められたが、対体重比には変化が認められず、関連する病理組織学的変化も認められなかった。2500 ppm 投与群雌では、脳の対体重比の有意な増加も認められた。脳重量の増加を裏づける病理組織学的変化が認められなかった。脳重量の増加は投与の直接的な影響ではなく、最終体重の低値に関連した変化であると推察された。750 ppm 投与群雌では副腎の対体重比に有意な減少が認められたが、用量相関性がみられず、毒性学的意義はないと考えられた。

【肉眼的病理検査】

途中死亡及び試験終了時の全生存動物を対象として剖検を行った。

2500 ppm 投与群の雄 10 匹中 5 匹で肝の腫大が認められた。この群の途中死亡雌動物では、腎及び脾の蒼白ならびに一般的な死後変化が認められた。その他の投与群では、特記すべき変化は認められなかった。

【病理組織学的検査】

対照群及び 2500 ppm 投与群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

副腎、大動脈、骨及び骨髄（後膝関節を含む大腿骨及び胸骨）、脳、盲腸、結腸、十二指腸、眼窩外涙腺、眼球、心、空腸、回腸、腎、肝、肺（気管支を含む）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、乳腺、骨格筋、食道、卵巣、膵、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（下顎）、坐骨神経、精囊、皮膚（後脚）、脊髄（頸部、中胸部、腰部）、脾、胃、精巣（精巣上体を含む）、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、舌、気管、膀胱、子宮、肉眼的病変部

その他の投与群は、肺、肝、腎及び肉眼的病変部について検査した。

認められた顕著な変化を下表に示す。

投与に関連した病変として、750 及び 2500 ppm 投与群の肝で小葉中心性肝細胞肥大が認められた。その他の変化はこの系統の同齢のラットで一般的に認められるものであり、毒性学的意義はないと考えられた。

以上の結果から、本剤のラットに対する 90 日間混餌投与による亜急性毒性試験における影響として 750 及び 2500 ppm 雌雄で肝に病理学的変化が認められ、2500 ppm 投与群雌では体重の減少、食餌効率の低下、雌雄で肝の対体重比の軽度な増加、雄で肝の肉眼的腫大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：18.9 mg/kg/日、雌：22.5 mg/kg/日）であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

検査 時期	性 別		♂				♀			
	投与量 (ppm)		0	250	750	2500	0	250	750	2500
全 動 物	心	所見/検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
	限局性心筋変性		9	—	—	8	6	—	—	7
	腎	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	好塩基性尿細管		6	4	3	5	1	1	1	1
	好塩基性物質沈着		8	9	10	9	0	0	0	0
	肝	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	単核細胞浸潤		10	10	10	10	10	10	10	9
	小葉中心性肝細胞肥大		0	0	5*	9***	0	0	5*	9***
	肺	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	血管/気管支周囲リンパ球集簇		10	10	10	10	10	10	9	9
	肺胞マクロファージ集簇		4	2	3	2	3	3	3	4
	前立腺	所見/検査動物数	10	0	0	10	—	—	—	—
	上皮/上皮細胞炎症		5	—	—	4	—	—	—	—
	脾	所見/検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	9
	髓外造血		10	—	—	10	10	—	—	9
	色素沈着		10	—	—	10	10	—	—	9

統計学的方法：c2 検定 又は Kruskal-Wallis の検定、*：p<0.05、**：p<0.01、***：p<0.001

—：該当せず

2) マウスを用いた亜急性毒性試験

(資料 16)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度: %

試験動物: CD-1 系マウス (試験開始時約 7 週齢)、体重: 雄 24.5~31.0 g、雌 20.0~25.3 g
1 群雌雄各 15 匹

試験期間: 90 日間 (1989 年 7 月 17 日~1989 年 10 月 18 日)

投与方法: 検体を 0、100、300、1000、3000 及び 10000 ppm の濃度で粉末飼料に混入し、90 日間にわたって自由摂取させた。

<用量設定根拠>

試験項目及び結果:

【一般状態及び死亡率】

生死及び一般状態を毎日 2 回 (午前及び午後) 観察し、詳細な全身検査を週 1 回行った。試験期間中に、検体投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。試験期間中の各群の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	100	300	1000	3000	10000
死亡率	♂	1/15	0/15	0/15	0/15	0/15	5/15
	♀	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15	1/15

10000 ppm 投与群の雄 5 匹及び雌 1 匹は投与開始後 8 日までに死亡して発見された。3000 ppm 投与群雌では 2 匹の死亡が認められ、1 匹は試験 24 日に死亡して発見され、別の 1 匹は試験 36 日にケージ事故で死亡した。これら動物の死因は、肉眼的及び病理組織学的検査によっても明らかではなかった。対照群の雄 1 匹は、試験 80 日に死亡して発見された。この動物の死因は、リンパ肉腫によるものであった。10000 ppm 投与群以外の各群の死亡例は、検体投与によるものではないと考えられた。

【体重変化】

週1回、全生存動物の体重を測定した。

試験期間中（試験0～13週）の体重変化（g）を下表に示す。

投与量 (ppm)	0	100	300	1000	3000	10000
♂	6.6	6.7	6.5	7.6	7.4	6.7
♀	5.5	5.0	6.1	6.1	7.0**	6.7*

統計学的方法：t-検定、*：p<0.05、**：p<0.01

10000 ppm 投与群雄では投与開始後1週時に対照群と比較して平均体重増加量の低値が認められたが、試験期間全体の体重増加量には対照群と比較して有意な変化は認められなかった。3000 及び 10000 ppm 投与群雌では投与開始後4週時から群平均体重が対照群と比較して高い傾向にあり、試験期間全体の体重増加量にも有意な増加が認められた。10000 ppm 投与群雄では最終屠殺時に肝重量の増加が認められたので、検体投与による体重の減少が覆い隠された可能性がある。また、雌で認められた平均体重の増加も、肝重量の増加を反映しているものと考えられた。その他の投与群では、対照群と比較して特記すべき変化は認められなかった。

【摂餌量】

全生存動物を対象に、週1回測定した。顕著な飼料の掻き出しが認められた動物のデータは、群平均摂餌量の算出には含めなかった。

いずれの投与群の雌雄とも、試験期間中に投与には関連した摂餌量の変化は認められなかった。

【検体摂取量】

試験期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		100	300	1000	3000	10000
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	♂	19.0	53.7	178.4	560.4	1918.5
	♀	23.7	69.5	235.2	742.5	2295.8

【臓器重量】

試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重比も算出した。

肝、腎、脳（脳幹を含む）、精巣

対照群と比較して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)		100	300	1000	3000	10000	100	300	1000	3000	10000
体重											
肝	重量 (g)			120↑	154↑	281↑		112↑	123↑	145↑	204↑
	体重比		107↑	118↑	151↑	282↑		107↑	120↑	138↑	194↑
	脳重比		108↑	118↑	151↑	276↑		120↑	139↑	198↑	
腎	重量 (g)										
	体重比					85↓					
	脳重比					83↓					

統計学的方法：t-検定、↑↓：p<0.05、↑：p<0.01

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率 (%) を表す。

300 ppm 及びそれ以上の投与群の雌雄では、肝の重量及び対体重比において用量に関連し、対照群と比較して統計学的有意な増加が認められた。100 ppm 投与群でも肝重量の増加傾向が認められた。これらの投与群では、下記のように肝重量の増加に関連した肝の病理学的変化が認められた。

10000 ppm 投与群雄では対照群と比較して腎の重量及び対体重比の減少が認められたが、これに関連した組織学的変化は認められなかった。

【肉眼的病理検査】

途中死亡及び試験終了時の全生存動物を対象として剖検を行った。

用量に関連した変化として、3000 ppm 投与群の雄 15 匹中 2 匹で肝の腫大及び 10000 ppm 投与群の雄 15 匹中 7 匹で肝の腫大/肥大が認められた。その他の組織及び投与群では、特記すべき変化は認められなかった。

【病理組織学的検査】

対照群及び 10000 ppm 投与群の生存動物から無作為に選んだ各群雌雄各 10 匹、及び途中死亡動物を対象として以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

脳、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺部位、肺（主気管支を含む）、心、リンパ節（腸間膜及び下顎）、肝（3葉）、脾、腎、副腎、膵、精巣、精巣上体、卵巣、肉眼的病変部

その他の投与群は各群雌雄各 10 匹を対象にし、肝、腎、精巣、胃、肺、十二指腸、及び肉眼的病変部について検査した。

認められた顕著な変化を別表に示す。

投与に関連した病変として、肝で肝細胞壊死、肥大、過形成、炎症、核大小不同、肝細胞空胞化、胆汁うっ滞、胆管過形成等が認められた。100 及び 300 ppm 投与群雌雄ではこれ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

らの変化は軽微であったが、1000 ppm 及びそれ以上の投与群では軽微及び又は軽度であった。これらの変化は、肝重量の増加と関連があった。

その他には投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する 90 日間混餌投与による亜急性毒性試験における影響として、最低用量の 100 ppm においても肝重量の増加傾向が認められ、肝に病理学的変化が認められたので、無毒性量を設定することができなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

検査時期	性別		♂						♀						
	投与群		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	
途中死亡	肝	所見/検査動物数	1	0	0	0	0	5	0	0	0	0	1	1	
		慢性炎症	0	-	-	-	-	1	-	-	-	-	0	0	
		急性炎症	0	-	-	-	-	1	-	-	-	-	0	0	
		肝細胞壊死	0	-	-	-	-	1	-	-	-	-	0	0	
		核大小不同	0	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	1	
		肝細胞肥大	0	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	0	
		肝細胞過形成	0	-	-	-	-	1	-	-	-	-	0	0	
		リンパ肉腫 (M)	1	-	-	-	-	0	-	-	-	-	0	0	
	脳	所見/検査動物数	1	-	-	-	-	5	0	0	0	0	1	1	
		空胞化	0	-	-	-	-	1	-	-	-	-	0	0	
		髄膜炎	1	-	-	-	-	0	-	-	-	-	0	0	
	精巣	所見/検査動物数	1	0	0	0	0	5	-	-	-	-	-	-	
		精細管変性	0	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	
	肺	所見/検査動物数	1	0	0	0	0	5	0	0	0	0	1	1	
		所見	肺胞組織球症	0	-	-	-	-	1	-	-	-	-	0	0
充血			0	-	-	-	-	1	-	-	-	-	0	0	
全動物	肝	所見/検査動物数	11	10	10	10	10	15	10	10	10	10	11	11	
		慢性炎症	2	1	0	2	2	4	2	4	2	5	3	8*	
		急性炎症	0	4	4	7**	10**	11**	3	3	3	5	7	8	
		肝細胞質空胞化	0	0	1	0	1	7*	0	0	1	0	0	7**	
		肝細胞壊死	0	4	3	8**	10**	10**	2	2	3	5	7	8*	
		胆汁うっ滞	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	
		胆管過形成	0	0	1	1	3	3	0	0	0	0	0	2	
		核大小不同	0	1	5*	10**	10**	11**	0	3	8**	9**	11**	11**	
		肝細胞肥大	0	1	2	10**	10**	11**	0	1	4	10**	11**	10**	
		肝細胞過形成	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	1	
		リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	脳	検査動物数	11	0	0	0	1	15	10	0	0	0	1	11	
		所見	空胞化	0	-	-	-	0	2	1	-	-	-	0	0
			髄膜炎	1	-	-	-	0	0	0	-	-	-	0	0
	精巣	所見/検査動物数	11	10	10	10	10	15	-	-	-	-	-	-	
		精細管変性	0	1	1	0	0	2	-	-	-	-	-	-	
	肺	所見/検査動物数	11	10	10	10	10	15	10	10	10	10	11	11	
		気管支周囲リンパ球過形成	3	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		慢性間質炎	1	1	2	0	0	1	2	0	1	1	0	2	
		肺胞組織球症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		充血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		血管周囲細胞浸潤	0	2	3	3	1	0	0	1	1	0	1	3	
間質性肺炎		0	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0		

群 1 : 0 ppm、群 2 : 100 ppm、群 3 : 300 ppm、群 4 : 1000 ppm、群 5 : 3000 ppm、群 6 : 10000 ppm

- : 該当せず

統計学的方法 : Fisher の直接確率法、* : p<0.05、** : p<0.01

3) イヌを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験

(資料 17)

試験機関：
報告書作成年：1980、1991 年

本試験は

ここに収載した。

検体の純度：メタアルデヒド（原体： %）

試験動物：ビーグル犬（8ヶ月齢）、体重：雄 8.1～9.8 kg、雌 8.2～9.7 kg
1 群雌雄各 6 匹

試験期間：26 週間（1979 年 6 月 15 日～1979 年 12 月 15 日）

試験方法：検体を混入した飼料を体重（kg）当たり 50 g の割合で毎 1 時間投与した。投与量は、0、20、60 及び 90 mg/kg/日とした。検体混入飼料は毎日調製した。

<用量設定根拠>

試験項目及び結果：

【一般症状及び死亡率】

行動（一般的反射反応を含む）、一般状態及び生死を毎日観察した。

また、糞についても記録した。

試験期間中の動物の行動、外観及び糞に変化はなく、一般的反射反応及び神経学的検査でも異常は認められなかった。また、全群で 19 匹の動物に発熱が認められたが、対照群に比して差はなく、死亡例も認められなかった。

【体重変化】

全動物の体重を 1 週間に 1 回測定した。また、毎日の検体投与量を計算するために、体重を毎日測定した。いずれの投与群でも体重増加に影響は認められなかった。

【摂餌量及び検体摂取量】

摂餌量を毎日測定した。

試験期間を通じて摂餌量に有意差はなく、26週における平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与群 (mg/kg/日)	平均検体摂取量 (mg/kg/日)	
	♂	♀
20	20.2	19.7
60	61.5	62.2
90	91.8	86.7

【飲水量】

毎日観察した。

検体投与の影響は認められなかった。

【血液学的検査】

投与開始前、投与後4、8、16、20及び26週に全動物を対象にして、橈側皮静脈から血液を採取し、下記の項目を検査した。

ヘモグロビン濃度、赤血球数、白血球数、白血球百分率、ヘマトクリット値、トロンボプラスチン時間、赤血球沈降速度、血液凝固時間、血小板数、網赤血球数

いずれも明瞭な変化は認められなかった。

【血液生化学的検査】

血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、下記の項目を検査した。

GPT、アルカリホスファターゼ、尿素窒素、血糖、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、GOT、総蛋白、尿酸、総ビリルビン、アルブミン、グロブリン、肝機能、クレアチニン、遊離コレステロール、総コレステロール、遊離脂肪酸、脂肪酸エステル、乳酸脱水素酵素活性、直接ビリルビン、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ

60及び90 mg/kg/日投与群では4週時に対照群と比較して尿酸の有意な増加がみられたが、このときの対照群の値が低かったことによるものであり、これらの投与群でもその後の検査時には対照群と比較して有意差がみられなかったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。その他の検査項目には、いずれの投与群のいずれの検査時期にも投与による影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

【尿検査】

血液検査と同時期に採取した尿について、下記の項目を検査した。

色、比重、蛋白、ビリルビン、ブドウ糖、ヘモグロビン、ケトン体、pH、尿沈渣（上皮細胞数、白血球数、赤血球数、生物数、尿素結晶、その他の異成分）

いずれの投与群でも、検査したいずれの項目にも検体投与による影響は認められず、尿量も対照群と比較して差はなかった。

【心電図】

投与開始前、投与後 13 及び 26 週に、全動物を対象にして投与前及び投与 2 時間後に測定した。

軽微な変化が観察されたが、いずれも正常値の範囲にあり、検体投与による影響は認められなかった。

【循環器系の検査】

投与後 26 週に 90 mg/kg/日投与群及び対照群の動物を対象にし、大循環及び小循環の収縮期圧及び拡張期圧を測定した。

大循環及び小循環の収縮期圧及び拡張期圧に、投与による変化は認められなかった。

【視覚、聴覚及び歯列検査】

投与開始前、投与後 4、8、16、20 及び 26 週に、全動物を対象にして下記の項目を検査した。

視覚：角膜、前眼房、瞳孔、水晶体、硝子体、眼底

聴覚：シンプルノイズテスト

歯列：視診

いずれの投与群でも、検体投与による影響は認められなかった。

【臓器重量】

試験終了時の全動物を対象にして下記の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

心、肺、脾、腎、肝、副腎、胸腺、下垂体、生殖腺、甲状腺、脳

検査したいずれの臓器にも、対照群に比して検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

【肉眼的病理検査】

試験終了時の全動物を対象にして検査を行った。肉眼的病理検査で、検体投与による変化は認められなかった。散発的に認められた変化は、自然発生的であると考えられた。

【病理組織検査】

肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の臓器の病理標本を作製し、検鏡した。

心、肺（主気管支を含む）、肝、脾、膵、腎、副腎、胸腺、下垂体、前立腺、子宮（子宮頸管を含む）、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、直腸、唾液腺、気管、大動脈、食道、膵、リンパ節、末梢神経、骨格筋、皮膚、生殖腺、甲状腺（上皮小体を含む）、脳、眼、膀胱、骨髄、舌、脊髄、胆嚢、乳房

認められた主要な変化を次表に示す。

性 別		♂				♀			
投与量 (mg/kg/日)		0	20	60	90	0	20	60	90
検査動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
副腎	球状層拡張	0	0	0	3	0	2	4	0
胆嚢	慢性炎症	0	0	0	1	0	0	0	2
肝	単細胞壊死/単核細胞増殖	0	1	2	1	2	3	1	2
	門脈周囲リンパ球浸潤	0	0	0	2	0	1	0	2
	局所性水腫性膨化	1	0	0	2	0	0	1	2
肺	気腫	0	0	1	0	0	1	2	3
腸間膜	濾胞過形成	0	0	0	3	0	0	0	3
リンパ節	寄生虫性肉芽腫	1	2	3	4	1	1	4	2
前立腺	び漫性萎縮	0	0	4	2	—	—	—	—
	局所性萎縮	0	0	0	1	—	—	—	—
脾	うっ血	0	0	0	2	0	1	1	4
精巣	び漫性萎縮	1	0	2	4	—	—	—	—
甲状腺	局所性濾胞萎縮	0	0	2	2	0	0	1	2

—：該当せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

60 及び 90 mg/kg/日投与群で、肝、精巣及び前立腺に軽度な退化性変化が認められた。肝で認められた変化は、イヌにおける自然発生的であると考えられた。しかし、60 及び 90 mg/kg/日投与群の雄で認められた精巣及び前立腺の変化は、検体投与による影響ではないとは判断できない。その他の変化は、いずれも自然発生的変化であった。

以上の結果より、本剤のビーグル犬に対する 26 週間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験における影響として 60 及び 90 mg/kg/日投与群の雄に精巣及び前立腺の退化性変化が認められたので、無影響量は雄で 20 mg/kg/日、雌で 90 mg/kg/日であると考えられる。

(6) 反復経口投与神経毒性

1) ラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 18)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

検体の純度: %

供試動物: Sprague-Dawley CrI: CD® (SD) IGS BR 系ラット (試験開始時 6 週齢)、
体重: 雄 179~243 g、雌 143~186 g、1 群雌雄各 10 匹

投与期間: 90 日間 (2002 年 7 月 4 日~2002 年 10 月 1 日)

投与方法: 検体を 0、100、500 及び 2500 ppm の濃度で直接粉末飼料に混入し、90 日間にわたって自由摂取させた。検体混入飼料は、毎月 1 回調製した。

<用量設定根拠>

観察・検査項目及び結果:

【死亡率及び一般状態】

生死及び一般状態を毎日観察した。

試験期間中の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)	0	100	500	2500
♂	0 / 10	0 / 10	0 / 10	0 / 10
♀	0 / 10	1 / 10	0 / 10	1 / 10

上記の雌 2 匹の死亡はそれぞれ屠殺処分によるもので、2500 ppm 投与群雌 1 匹は 10 日目に後肢機能の低下、呼吸促迫、湿った被毛及び肛門/性器周辺の赤褐色着色が認められ、100 ppm 投与群雌 1 匹は 55 日目に歯の不整配列に起因する異常が認められた。これらは共に回復不能と判断して、それぞれ 22 及び 68 日後に処分した。

上記 2500 ppm 投与群雌 1 匹の症状は、投与初期における検体の大量連続摂取 (240 mg/kg/日と推定される) による毒性に起因する脊髄の損傷に由来するものと疑われた。2500 ppm 群のその他の動物及び他群の各動物には、臨床的に観察されるような神経毒性徴候は認められなかった。

【体重変化】

投与開始前、開始から毎週 1 回及び最終屠殺時に全ての生存動物の体重を測定した。1 週時の 2500 ppm 投与群雌にみられた平均体重増加の統計学的に有意な抑制は一過的であり、その他には検体投与に伴う変化はなかった。

【摂餌量及び食餌効率】

全生存動物の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。いずれの投与群の雌雄とも、試験期間中に投与に関連した摂餌量の変化は認められなかった。食餌効率に対する影響も認められなかった。

【検体摂取量】

投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった（申請者註：

）。

投与量 (ppm)		100	500	2500
検体摂取量 (mg/kg/日)	♂	7	36	178
	♀	8	41	192

【飲水量】

毎日測定した。

投与による影響は認められなかった。

【詳細な状態の観察】

投与開始前、開始から 2、4、8 及び 12 週に全ての生存動物を対象にして、以下の項目の測定を行った。

歩行、振戦、筋収縮性、痙攣、奇異/異常/常同行動、流涎、立毛、眼球突出、流涙、体温異常上昇/下降、被毛色調、呼吸状態、眼瞼閉鎖、排尿、排便、移動覚醒、挙尾

詳細なオープンフィールド観察の結果、神経毒性的な影響は認められなかった。群内及び群間における差異は、この系統及び年齢のラットにおける通常の変動範囲内にあり、毒性的に重要ではなかった。

【機能検査】

投与開始前、開始から 2、4、8 及び 12 週に全ての生存動物を対象にして、以下の項目の測定を行った。

感覚運動反応（把握運動、発声、肢疼痛、尾疼痛、指先接近、接触逃避、瞳孔反射、驚愕反射、瞬反射）、自発運動量及び前肢/後肢握力

結果を下表に示した。

投与量 (ppm)		0				100				500				2500			
性別/検査時期 (週)		2	4	8	12	2	4	8	12	2	4	8	12	2	4	8	12
♂	自発運動量 (平均運動量%)	8.4				5.8				18.2↑				12.2↑			
	後肢握力 (g)		169				203				185				212↑		
♀	驚愕反射 (平均反応%)				0.33				0.42				0.58↑				0.55
	自発運動量 (平均運動量%)				12.7				18.8				32.9↑				36.7↑

↑ 対照群と有意差あり (p<0.05)、↑ 対照群と有意差あり (p<0.01)

12 週時の 500 ppm 投与群雌に驚愕反射パラメータの有意な増加がみられたが、用量相関性が認められなかったため偶発的な変化であり、毒性学的に重要ではないと判断した。

自発運動量パラメータに群間で有意差がみられたが、用量相関性が明瞭ではなく、他に神経毒性の影響を示唆する証拠も認められなかったため、独立した変化と考え全て毒性学的に重要ではないと判断した。

軽度ではあるが統計学的に有意な後肢握力の増加が、4 週時の 2500 ppm 投与群雄に認められたが、その増加量は小さく独立した変化であったため偶発的であると考えられた。

【眼科学的検査】

投与開始前及び最終の週に、対照群及び 2500 ppm 投与群の全生存動物を対象にして、以下の項目を検査した。

眼球の前部構造、瞳孔及び角膜の瞬反射、眼球の内部構造

投与に関連した眼への影響は認められなかった。

【臓器重量】

試験終了時の全生存動物の中から各群雌雄各 5 匹を対象として、脳の重量を測定し、対体重比も算出した。

脳重量に投与に関連した変化は認められず、群間にも統計学的有意差は認められなかった。

【肉眼的病理検査】

試験終了時の全生存動物を対象として剖検を行った。

肉眼的な異常は認められなかった。

【病理組織学的検査】

試験終了時の全生存動物の中から各群雌雄 5 匹を対象に、ヘパリン添加の食塩水で最初に灌流し、次いでグルタルアルデヒド/パラホルムアルデヒドで心臓から灌流固定した後、対照群及び 2500 ppm 投与群の以下の組織について病理標本を作製し（パラフィン包埋・ヘマトキシン及びエオシン染色）、検鏡した。

脳（嗅球、海馬を含む大脳の前脳中心部、中脳、小脳、橋及び延髄）、脊髄神経節（頸部及び腰部域）、背根及び腹根脊髄線維（頸部及び腰部）、眼球、視神経、坐骨神経（近位—縦断及び横断面）、脛骨神経（膝部近位及び腓腹筋分岐部—縦断及び横断面）、骨格筋（腓腹筋）、脊髄（頸部及び腰部、縦断及び横断面）

検査した組織には投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果より、2500 ppm 投与群の雌 1 匹に、試験開始初期における高用量連続投与による毒性に起因すると考えられる脊髄の損傷が疑われた。その他の投与群に神経毒性の証拠は認められなかった。

神経毒性に関する無毒性量は雌雄共に 500 ppm（雄：36 mg/kg/日、雌：41 mg/kg/日）と判断される。

(7) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

1) ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 19)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体の純度: %

試験動物: CD系ラット(試験開始時約8週齢)、体重: 雄 270.8~338.9 g、雌 174.1~227.8 g
1群雌雄各60匹、ただし対照群は雌雄各120匹を第1及び第2対照群に雌雄各60匹ずつ配置。

試験期間: 104週間(1989年3月8日~1991年3月13日)

投与方法: 検体を0、50、1000及び5000 ppmの濃度で直接粉末飼料に混入し、104週間にわたって自由摂取させた。検体混入飼料は、週1回調製した。

<用量設定根拠>

試験項目及び結果:

【一般状態及び死亡率】

生死を毎日2回観察し、一般状態を毎日1回観察した。触診を含む詳細な全身検査を週1回行った。

試験125日目に洗浄のためにケージ架台を動物室から出したとき、第2対照群の雌2匹がケージに残っているのが発見された。これらの動物は直ちに屠殺し、事故死動物に含めた。

試験期間中の生存率は、高くはなかったが対照群1及び2に対して有意差は認められなかった。試験期間中の生存率⁴を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

投与量 (ppm)		0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2
生存率 (%)	♂	20 / 59	17 / 59	22 / 60	20 / 60	24 / 59
	♀	30 / 60	30 / 60	24 / 60	25 / 60	31 / 58

フィッシャー検定

全試験期間中の死亡率に検体投与に関連した影響はみられなかった。

1000 及び 5000 ppm 投与群雌における死亡率の増加傾向は試験最終週における死亡率の増加によるものであり、検体投与に関連した増加ではなかった。

生前に歩行異常が認められた動物が認められたが、脊髄を含め投与に関連した非腫瘍病変は認められなかった。歩行異常に関する症状及び発現時期を下表に示す。

性 別	♂ [観察された最初及び最後の時期 (日)]				
投与量(ppm)	0	50	1000	5000	0
臨床観察結果					
低調な運動量	16 [295-728]	8 [393-710]	13 [557-713]	11 [283-718]	4 [477-722]
脚の不全麻痺	6 [666-728]	3 [575-728]	4 [609-722]	3 [565-728]	2 [407-722]
脚の全麻痺	0	1 [708-722]	0	0	1 [708]
運動失調	4 [516-691]	3 [554-702]	2 [568-660]	8 [489-715]	4 [407-722]
振戦	3 [646-691]	1 [714]	2 [635-646]	4 [564-663]	1 [587]
間代性痙攣	0	0	0	1 [630]	0
性 別	♀ [観察された最初及び最後の時期 (日)]				
低調な運動量	7 [456-729]	11 [421-704]	11 [323-729]	9 [421-728]	13 [463-729]
脚の不全麻痺	0	0	1 [428-429]	4 [274-686]	0
脚の全麻痺	0	0	0	1 [484-485]	0
運動失調	6 [464-666]	9 [422-729]	8 [344-725]	11 [435-728]	5 [530-729]
振戦	2 [358-582]	3 [574-680]	1 [565]	3 [609-678]	0
間代性痙攣	0	1 [715-728]	0	0	0
ヘリコプタリング	0	1 [652-708]	0	1 [603-666]	2 [463-576]
回転	2 [421-593]	5 [446-652]	3 [477-666]	2 [435-624]	1 [468]
平伏	3 [481-582]	11 [547-725]	8 [349-715]	3 [548-609]	5 [468-723]
頭部の傾斜	6 [400-729]	11 [441-729]	10 [505-729]	4 [421-708]	8 [435-729]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

対照群を含む全群の雌雄動物で多くの一般状態の変化が認められたが、生物学的に意義のある一般状態の変化は認められなかった。

触診腫瘍の発現頻度を下表に示す。

性別	♂					♀				
	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2
投与量 (ppm)										
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
担腫瘍動物数	16	16	12	16	12	35	25	35	40	42
持続性単発性担腫瘍動物数	13	14	11	14	11	34	21	34	37	4
持続性多発性担腫瘍動物数	4	1	2	5	5	18	6	14	20	19
持続性腫瘍平均初発日	571	532	530	544	500	483	571 ^a	586 ^a	527	538 ^a

統計学的方法：Savage 又は Wilcoxon の検定法、a：p<0.05（対照群 1 との比較）

50 ppm、1000 ppm 及び対照群 2 の雌では、対照群 1 と比較して持続性腫瘍の平均初発日に統計学的に有意な遅延が認められた。

【体重変化】

投与開始後 14 週間は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回、全生存動物の体重を測定した。

5000 ppm 投与群雌雄では、試験の前半で統計学的に有意な体重の減少及び増加が認められた。1000 ppm 投与群雌雄では試験前半で両対照群と比較して体重及び体重増加量の低値が認められ、統計学的有意差が散発的にみられた。しかし、いずれの投与群でも全試験期間の体重変化には統計学的有意差が認められなかった。

性別	♂					♀				
	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2
投与量 (ppm)										
0~13 週	280.9	283.5	268.1	260.4 ^{bc}	277.9	111.5	112.5	105.7 ^d	99.0 ^{bd}	114.9
0~52 週	459.0	475.3	445.8	430.2 ^{ac}	466.8	200.6	205.9	200.6	182.8	209.9
0~104 週	405.4	398.2	441.9	422.5	441.6	281.9	277.1	299.7	270.3	237.2

統計学的方法：t-検定

a：対照群 1 と比較して p<0.05 で有意

b：対照群 1 と比較して p<0.01 で有意

c：対照群 2 と比較して p<0.05 で有意

d：対照群 2 と比較して p<0.01 で有意

【摂餌量】

全生存動物を対象に投与開始後 14 週間は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回測定した。

5000 ppm 投与群雌雄では試験前半で摂餌量の統計学的に有意な減少が散発的に認められたが、これらの変化は軽度であり、一貫したものではなかったことから、偶発的であり投与に関連したものではないと考えられた。その他の投与群では、特記すべき変化が認められなかった。

【検体摂取量⁵⁾】

投与期間中の検体摂取量は、以下の通りであった。

投与量 (ppm)		50	1000	5000
検体摂取量 (mg/kg/日)	♂	2.2	44.0	224.0
	♀	3.0	60.4	313.9

【眼科学的検査】

投与開始前の全動物及び試験終了時の全生存動物を対象にして検査した。

検体投与に関連した眼科学的变化は認められなかった。

【血液学的検査】

試験 26、52、78 及び 104 週時に各群雌雄各 15 匹の動物を対象として、眼窩後静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、総白血球数、白血球百分比、血小板数、網赤血球数

対照群と比較して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)		50	1000	5000	50	1000	5000
26 週	総白血球数			80 ^b			
	ヘモグロビン		103 ^a	97 ^c			
	MCH		103 ^a	102 ^b			97 ^a
	MCV						97 ^a
	単球	139 ^c		71 ^a			
52 週	MCV		97 ^c	97 ^d			
78 週	好酸球	174 ^a					
	MCV						96 ^a
	MCH						97 ^a

統計学的方法：t-検定

a：対照群 1 と比較して p<0.05 で有意

b：対照群 1 と比較して p<0.01 で有意

c：対照群 2 と比較して p<0.05 で有意

d：対照群 2 と比較して p<0.01 で有意

対照群 1 及び 2 の両方と比較しても有意差の認められた項目は、危険率の小さい方を表示した。

表中の数値は変動の目安として対照群に対する変動率 (%) を表したもの

5000 ppm 投与群雌では 26 及び 78 週時に MCV 及び MCH の有意な減少が認められ、52 週時には有意差はみられなかったが同様に減少傾向が認められた。しかし、104 週時にはこのような傾向は認められず、これらの変化には試験期間中に進展が認められなかったことから生物学的意義はないものと推察された。その他に認められた統計学的有意な変化はいずれも散発的であり、投与に関連した一定の傾向が認められなかった。従って、これらの変化は偶発的であると考えられた。

【血液生化学的検査】

血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目を測定した。

BUN、グルコース、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G 比、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、AST (SGOT)、ALT (SGPT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、g-GTP、クレアチンキナーゼ、クレアチニン、総ビリルビン、直接ビリルビン、間接ビリルビン、総コレステロール

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		♂			♀		
		50	1000	5000	50	1000	5000
26 週	総白血球数			80 ^b			
	ヘモグロビン		103 ^a	97 ^c			
	MCH		103 ^a	102 ^b			97 ^a
	MCV						97 ^a
	単球	139 ^c		71 ^a			
52 週	MCV		97 ^c	97 ^d			
78 週	好酸球	174 ^a					
	MCV						96 ^a
	MCH						97 ^a

a : 対照群 1 と比較して p<0.05 で有意

b : 対照群 1 と比較して p<0.01 で有意

c : 対照群 2 と比較して p<0.05 で有意

d : 対照群 2 と比較して p<0.01 で有意

雄では、いずれの検査項目にも投与に関連した有意な変化は認められなかった。認められた統計学的有意な変化は散発的で、投与に関連した傾向は認められなかった。

雌では、1000 及び 5000 ppm 投与群でいずれの検査時にもコレステロール値の増加が認められた (104 週時には有意差なし)。26 週時に 5000 ppm 投与群雌で認められた総タンパク及びグロブリンの増加ならびにそれに対応した A/G 比の減少も投与による変化であると考えられた。グロブリンの増加及び A/G 比の減少は、52 及び 78 週時にも認められた。その他に統計学的有意差が認められた変化は偶発的であり、投与に関連した傾向は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

【尿検査】

試験 25、51、77 及び 103 週時に、上記と同じ各群雌雄各 15 匹から採取した尿について以下の項目を検査した。

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

試験 77 週時に全投与群の雌で尿量の増加が認められた他には、いずれの検査項目にも投与に関連した変化は認められなかった。

【臓器重量】

試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重比も算出した。

肝、腎、脾、心、脳（脳幹を含む）、副腎、精巣、卵巣

対照群と比較して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)		50	1000	5000	50	1000	5000
26 週	コレステロール	135 ^d	125 ^c	139 ^d		117 ^a	144 ^b
	クレアチニン						100 ^c
	総タンパク				94 ^c		142 ^b
	グロブリン						113 ^b
	A/G 比						89 ^b
	カルシウム				97 ^c		
	塩素						99 ^b
52 週	BUN						115 ^b
	クレアチニン						100 ^b
	グロブリン						113 ^b
	A/G 比						86 ^b
	コレステロール					138 ^b	153 ^b
	塩素				99 ^d	98 ^d	98 ^d
78 週	グロブリン					112 ^a	112 ^b
	A/G 比					86 ^b	86 ^b
	コレステロール					156 ^b	162 ^b
	ALP				74 ^b		
104 週	総ビリルビン		50 ^b	100 ^a			

統計学的方法：t-検定

a：対照群 1 と比較して p<0.05 で有意

c：対照群 2 と比較して p<0.05 で有意

b：対照群 1 と比較して p<0.01 で有意

d：対照群 2 と比較して p<0.01 で有意

—：該当せず

5000 ppm 投与群雌では肝の群平均重量及び対体重比に統計学的に有意な増加が認められ、雄でも両対照群と比較して肝重量の増加が認められたが、有意差はみられなかった。1000 ppm 投与群雌では、対照群と比較して卵巣の重量及び脳重比に統計学的有意な増加が認められたが、用量に関連した増加が認められず、それに関連する病理組織学的変化も認められなかったため、生物学的な意義はないと考えられた。

【肉眼的病理検査】

途中死亡及び試験終了時の全生存動物を対象として剖検を行った。

主要な肉眼的病変を別表 1 に示す。

5000 ppm 投与群雌で、最終屠殺時に肝の腫瘤及び又は小結節の増加傾向が認められた他には、途中死亡動物及び最終屠殺動物で検体投与に関連した変化は認められなかった。

【病理組織学的検査】

対照群及び 5000 ppm 投与群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

副腎、大動脈、胸骨（骨髄を含む）、大腿骨（関節表面を含む）、脳（小脳皮質、大脳皮質、延髄／脳橋）、脊髄（頸部、中胸部、腰部）、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺部位、気管、肺（主気管支を含む）、心臓、唾液腺（下顎）、肝臓、脾臓、腎臓、膵臓、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、子宮（子宮体及び頸管）、陰、乳腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、皮膚、リンパ節（腸間膜及び下顎）、末梢神経（坐骨）、骨格筋（大腿）、眼球、肉眼的病変部

その他の投与群は、肺、肝臓、腎臓及び肉眼的病変部について検査した。

<非腫瘍性病変>

認められた顕著な変化を別表 2 に示す。

1000 ppm 投与群雄及び 5000 ppm 投与群雌雄で、いずれの検査時期にも対照群と比較して軽微～軽度の肝細胞肥大の発現頻度に統計学的有意な増加が認められた。1000 ppm 投与群雌でも対照群と比較して肝細胞肥大の発現頻度に軽度な増加がみられたが有意差は認められなかった。1000 及び 5000 ppm 投与群では肝細胞変異増殖巣の増加傾向が認められた。特に 1000 及び 5000 ppm 投与群では好酸性細胞病巣の軽度な増加傾向が認められた。従って、これらの変化を次表に示すようにさらに細分化して用量相関性を検討したが、対照群と比較して投与に関連した明瞭な差は認められなかった。

性別	♂					♀				
	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2
好酸性	9	7	14	13	16	6	10	12	11	4
好塩基性	6	4	9	11	9	12	12	13	6	16
空胞化	1	4	5	2	4	0	2	2	2	2
明細胞性	2	2	1	3	1	0	1	0	1	1
複合	0	1	3	2	0	1	2	3	2	1

5000 ppm 投与群の途中死亡動物では肺にうっ血及び水腫が高頻度で認められたが、死戦期の内臓うっ血によるものであり、毒性学的意義はなかった。

生前に歩行異常が認められた動物の脊髄を含め、その他には投与に関連した非腫瘍性病変は認められなかった。

<腫瘍性病変>

認められた全ての腫瘍性病変を別表 3 に示す。

本試験で最も頻繁に認められた腫瘍は下垂体腺腫であったが、その発現頻度に投与に関連した傾向は認められなかった。副腎の皮質腺腫及び褐色細胞腫も比較的高頻度で認められたが、この系統の加齢ラットにおける典型的な変化であった。雌の乳腺では線維腺腫が比較的高頻度で認められたが、その他に乳腺で認められた腫瘍も含めて一般的なものであった。

5000 ppm 投与群雌では、最終屠殺動物で両対照群と比較して肝細胞腺腫が高頻度で認められた。

性別	♂					♀				
	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2
腺腫	1	0	0	0	0	1	1	0	6 ^c	0
癌	2	4	4	2	0	1	1	0	1	0
腺腫+癌	3	4	4	2	0	2	2	0	7 ^c	0

統計学的方法：Fisher の直接確率法、c：対照群 2 と比較して $p < 0.05$ で有意

しかし、これらのデータは、下表に示す当研究所における最近の背景データの範囲内であった。

性別	♂	♀
腺腫	1/60~7/60	0/60~6/60
癌	0/60~1/60	0/60
腺腫+癌	1/60~8/60	0/60~6/60

以上の結果から、本剤のラットに対する 104 週間混餌投与による 1 年間反復経口投与毒性/発がん性試験における影響として 1000 ppm 投与群雌雄で軽度な体重の減少及び体重増加の抑制、肝細胞肥大の発現頻度の増加、雌で血清コレステロールの増加、5000 ppm 投与群雌雄で体重の減少及び体重増加の抑制、肝の重量及び対体重比の増加、肝の肉眼的及び病理組織学的変化、雌で血液生化学的変化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：2.2 mg/kg/日、雌：3.0 mg/kg/日）であると判断した。また、催腫瘍性はないものと判断される。

表 1 : 肉眼的病変

性別		♂					♀					
		0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	
途 中 死 亡 動 物	所見/検査動物数	40	43	38	40	36	30	30	36	35	29	
	肝	肥大	2	4	3	3	3	1	0	1	1	1
		局所性/多発性変色	13	11	10	13	10	6	6	11	5	5
		び漫性変色	4	5	5	4	4	5	4	1	4	2
		膨大	17	20	17	14	14	11	5	12	12	5
		腫瘤	1	4	4	2	0	1	0	0	1	0
		小結節	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0
	下垂体	肥大	11	7	10	8	7	11	10	13	17	9
		び漫性変色	6	5	5	2	3	1	7	6	6	2
		局所性/多発性変色	2	1	3	7	1	10	4	6	7	5
		腫瘤	10	8	7	8	3	12	14	17	9	8
		小結節	1	2	3	3	0	0	2	3	0	2
	副腎	肥大	7	11	6	8	6	15	9	18	13	14
		局所性/多発性変色	14	16	10	11	10	20	20	21	23	20
		腫瘤	0	2	2	0	0	6	1	1	4	2
		小結節	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳腺	乳腺嚢胞	0	4	4	3	1	9	11	11	10	6
		小結節	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0
		腫瘤	1	2	0	0	0	20	8	19	20	19
	脾	肥大	5	11	2	3	4	5	2	5	5	6
	脳	浮腫	1	2	1	3	1	0	1	0	0	0
		腫瘤	1	0	0	3	3	0	2	0	0	0
		陥没/圧入	14	13	12	13	7	14	20	23	16	14
	精巣	萎縮	11	7	7	10	10	-	-	-	-	-
		腫瘤	1	0	2	0	1	-	-	-	-	-
	精巣 上体	腫瘤	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
		萎縮	5	2	3	8	5	-	-	-	-	-
		小結節	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	精嚢	萎縮	10	5	6	14	6	-	-	-	-	-
	肺	局所性/多発性変色	23	27	23	21	20	9	6	12	13	11
び漫性変色		7	7	9	6	5	3	5	10	11	3	
小結節		0	2	2	2	0	2	0	1	1	2	
腎	び漫性変色	5	7	4	4	2	0	2	3	2	1	
	顆粒状	12	5	5	6	4	3	1	3	2	0	
	水腎症	9	9	6	11	8	3	2	6	2	1	
	肥大	6	9	8	10	8	0	2	2	1	1	
卵巣	嚢胞	-	-	-	-	-	4	1	3	4	5	
子宮	腫瘤	-	-	-	-	-	1	0	1	1	0	

- : 該当せず

表 1：肉眼的病変の続き

性 別		♂					♀					
		0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	
最 終 屠 殺 動 物	所見／検査動物数	20	17	22	20	24	30	30	24	25	31	
	肝	肥大	1	0	0	1	0	0	2	0	0	0
		局所性/多発性変色	11	10	12	14	17	15	16	19	11	17
		び漫性変色	0	0	0	0	3	1	1	1	0	0
		膨大	2	4	3	11	7	8	7	10	7	11
		腫瘍	2	1	4	1	0	0	1	0	5	0
		小結節	1	0	1	2	0	0	1	0	4	1
	下垂体	肥大	4	2	2	4	4	10	10	8	8	12
		び漫性変色	0	0	0	0	0	0	2	4	1	2
		局所性/多発性変色	0	1	1	3	7	12	13	3	8	8
		腫瘍	4	4	3	1	5	8	7	7	6	8
		小結節	1	2	2	3	0	1	8	1	4	3
	副腎	肥大	1	4	5	6	1	14	20	13	15	19
		局所性/多発性変色	8	11	4	12	9	22	25	19	17	22
		腫瘍	1	1	1	1	0	4	2	1	2	1
		小結節	0	0	0	0	0	2	0	1	1	2
	乳腺	乳腺嚢胞	0	1	1	0	2	6	6	2	4	8
		小結節	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		腫瘍	0	0	0	0	1	16	15	14	18	23
	脾	肥大	0	1	1	1	1	3	0	2	1	0
	脳	浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		陥没/圧入	6	3	3	3	4	11	10	10	7	14
	精巣	萎縮	3	1	3	2	1	—	—	—	—	—
		腫瘍	2	2	2	3	4	—	—	—	—	—
	精巣 上体	腫瘍	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—
		萎縮	1	0	0	2	1	—	—	—	—	—
		小結節	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	精囊	萎縮	2	1	1	1	2	—	—	—	—	—
	肺	局所性/多発性変色	6	0	4	4	4	1	5	2	3	4
び漫性変色		3	2	3	0	1	2	1	2	2	0	
小結節		0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	
腎	び漫性変色	5	5	1	3	6	1	0	1	1	4	
	顆粒状	0	0	1	1	1	0	1	1	0	2	
	水腎症	4	5	5	5	6	0	2	3	2	1	
	肥大	1	2	1	2	4	0	1	1	1	1	
卵巣	嚢胞	—	—	—	—	—	9	11	11	8	9	
子宮	腫瘍	—	—	—	—	—	1	0	0	0	1	

—：該当せず

表 2 : 非腫瘍性病変

		性 別		♂					♀				
		投与群 (ppm)		0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2
途 中 死 亡 動 物	所見/検査動物数	40	7	1	40	36	30	1	1	35	27		
	心	石灰沈着	5	2	0	5	4	1	0	0	0	0	
		線維化	29	2	1	28	22	8	1	0	6	10	
		心筋炎	5	3	0	4	5	1	0	0	7	6	
	所見/検査動物数	40	43	38	40	36	30	30	36	35	27		
	肝	うっ血	13	16	12	8	10	2	4	9	6	1	
		肝細胞空胞化	10	9	14	16	8	4	4	8	6	5	
		嚢胞変性	5	13	8	9	6	0	0	1	1	0	
		胆管線維化	2	2	2	5	4	0	1	1	0	1	
		肝細胞壊死	3	7	7	5	4	5	3	3	3	3	
		単核細胞浸潤	11	5	4	6	2	5	3	2	9	3	
		肝細胞肥大	0	3	9	18	0	4	0	6	16	2	
		胆管過形成	18	12	9	15	7	2	6	3	5	4	
	肝細胞変性	7	6	16	9	8	5	5	10	8	8		
	所見/検査動物数	37	1	1	38	36	30	0	2	34	27		
	膵	膵管過形成	1	0	0	6	4	1	—	0	3	0	
	所見/検査動物数	38	19	19	39	35	30	28	34	35	26		
	下垂体	血管拡張	18	15	16	16	9	22	23	28	24	14	
	所見/検査動物数	33	5	8	35	28	27	2	3	34	24		
	甲状腺	傍濾胞細胞過形成	10	3	2	6	8	15	1	2	9	16	
	所見/検査動物数	35	10	14	32	34	27	2	2	28	20		
	上皮小体	過形成	11	6	9	10	14	1	0	2	2	1	
	所見/検査動物数	40	24	17	40	36	30	26	32	35	27		
	副腎	局所性皮質過形成	22	18	11	26	19	18	17	19	22	19	
		髓質細胞過形成	8	4	2	3	4	1	0	2	1	1	
		嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
	所見/検査動物数	4	5	4	7	1	30	17	24	35	27		
乳腺	過形成	3	1	3	6	1	1	0	0	1	1		
	腺/導管拡張	2	3	4	3	1	6	11	9	12	7		
所見/検査動物数	39	13	9	40	36	29	10	11	35	27			
脾	萎縮	5	0	4	8	3	0	1	2	4	3		
	髄外造血	7	4	2	9	7	15	2	4	11	13		
	ヘモシデリン沈着	6	0	1	2	4	3	6	2	12	5		
	リンパ球過形成	0	4	2	4	0	6	1	2	4	3		

— : 該当せず

表 2：非腫瘍性病変の続き

性別		♂					♀					
投与群 (ppm)		0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	
途 中 死 亡 動 物	所見/検査動物数	39	9	12	40	36	—	—	—	—	—	
	精巣	変性	2	2	2	5	6	—	—	—	—	
		萎縮	10	5	6	10	6	—	—	—	—	
	所見/検査動物数		39	5	2	39	35	—	—	—	—	
	前立腺	線維化	10	1	0	9	6	—	—	—	—	
		前立腺炎	17	3	2	16	9	—	—	—	—	
		過形成	4	2	0	7	4	—	—	—	—	
	所見/検査動物数		40	16	13	40	36	30	21	24	35	27
	脳	脳室拡張	2	7	5	4	2	6	9	16	8	4
		所見/検査動物数		40	4	4	40	36	30	3	6	35
	脊髄	軸索変性	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0
		所見/検査動物数		—	—	—	—	—	30	2	5	33
	卵巣	嚢胞	—	—	—	—	—	7	1	2	9	4
		間質細胞過形成	—	—	—	—	—	1	0	0	4	0
	所見/検査動物数		—	—	—	—	—	29	6	8	33	27
	子宮	嚢胞性子宮内膜過形成	—	—	—	—	—	1	0	3	5	6
		所見/検査動物数		40	42	38	40	36	30	30	36	35
	肺	水腫	3	2	0	1	0	0	0	0	0	0
		石灰沈着	10	2	7	4	6	1	2	2	1	0
		充血	12	20	23	12	10	1	5	8	10	3
肺胞組織球症		8	4	2	9	4	8	1	3	5	4	
肺動脈中膜の過形性あるいは肥厚		8	6	7	9	4	1	0	1	3	0	
所見/検査動物数		40	40	38	39	35	27	28	35	31	27	
腎	腎盂拡張	13	20	18	16	16	2	3	5	5	0	
	石灰沈着	5	5	6	1	3	2	9	12	4	6	
	慢性腎症	37	29	28	31	25	13	15	11	20	12	
	尿細管拡張	1	2	2	3	2	1	0	2	2	0	
	間質性腎炎	7	4	4	8	6	1	0	2	4	2	

—：該当せず

表 2：非腫瘍性病変の続き

性別		♂					♀					
		0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	
最終屠殺動物	所見/検査動物数	20	0	0	20	24	30	0	1	25	31	
	心	石灰沈着	0	—	—	0	1	0	—	0	0	0
		線維化	17	—	—	16	22	13	—	0	11	15
		心筋炎	3	—	—	2	4	3	—	0	3	4
	所見/検査動物数	20	17	22	20	24	30	30	24	25	31	
	肝	うっ血	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0
		肝細胞空胞化	5	5	4	10	7	9	8	5	6	6
		嚢胞変性	5	6	5	8	4	0	0	0	1	0
		胆管線維化	2	3	3	3	2	1	1	0	1	0
		肝細胞壊死	0	2	2	1	0	2	0	2	0	1
		単核細胞浸潤	6	3	10	10	12	12	17	8	7	12
		肝細胞肥大	0	3	11 ^{bd}	20 ^{bd}	2	1	0	5	20 ^{bd}	3
		胆管過形成	1	0	0	0	0	0	2	1	2	0
		肝細胞変性	10	9	10	18 ^a	18	13	17	17	12	13
		血管拡張	0	0	0	4 ^c	0	0	0	1	0	0
	所見/検査動物数	20	0	1	20	24	30	0	0	25	31	
	膵	膵管過形成	5	—	0	7	8	0	—	—	2	5
	所見/検査動物数	20	9	6	20	24	30	28	17	25	31	
	下垂体	血管拡張	10	6	5	3 ^a	11	20	21	15	16	22
	所見/検査動物数	20	2	3	19	24	30	1	1	25	31	
	甲状腺	傍濾胞細胞過形成	9	1	1	7	16	19	0	0	13	22
	所見/検査動物数	14	2	1	16	20	25	1	1	21	26	
	上皮小体	過形成	5	1	0	9	8	1	0	0	3	
	所見/検査動物数	20	11	7	19	24	30	26	21	25	31	
	副腎	局所性皮質過形成	17	10	7	13	17	20	22	18	20	24
		髓質細胞過形成	7	2	1	3	2	1	2	1	1	0
血管拡張		1	2	2	3	3	25	20	18	23 ^c	21	
所見/検査動物数	1	1	3	1	2	29	19	17	25	31		
乳腺	過形成	0	1	1	1	2	0	0	0	1	2	
	腺/導管拡張	0	1	1	0	2	7	5	2	7	8	
所見/検査動物数	19	2	3	20	24	30	1	5	25	31		
脾	萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	髓外造血	1	0	0	2	3	7	0	1	6	5	
	ヘモシデリン沈着	0	0	0	1	0	4	0	3	5	7	
	リンパ球過形成	0	0	3	1	1	2	1	2	4	2	

—：該当せず

統計学的方法：Fisher の直接確率法

a：対照群 1 と比較して p<0.05 で有意

c：対照群 2 と比較して p<0.05 で有意

b：対照群 1 と比較して p<0.01 で有意

d：対照群 2 と比較して p<0.01 で有意

表 2：非腫瘍性病変の続き

性別		♂					♀				
		0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2
最 終 屠 殺 動 物	所見/検査動物数	20	4	5	20	24	—	—	—	—	—
	精巣	変性	1	0	1	4	1	—	—	—	—
		萎縮	3	3	4	4	3	—	—	—	—
	所見/検査動物数	20	0	0	20	24	—	—	—	—	—
	精巣上体	萎縮	1	—	—	2	1	—	—	—	—
	所見/検査動物数	20	1	2	19	24	—	—	—	—	—
	精嚢	萎縮	2	0	0	0	1	—	—	—	—
	所見/検査動物数	20	2	0	19	24	—	—	—	—	—
	前立腺	線維化	1	0	—	1	2	—	—	—	—
		前立腺炎	2	2	—	6	7	—	—	—	—
		過形成	4	0	—	3	7	—	—	—	—
	所見/検査動物数	20	3	3	20	24	30	10	10	25	31
	脳	脳室拡張	1	3	0	0	0	1	2	5	2
	所見/検査動物数	20	0	0	20	24	30	1	0	25	31
	脊椎	軸索変性	0	—	—	0	0	1	1	—	0
	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	29	12	13	25	31
	卵巣	嚢胞	—	—	—	—	—	7	10	10	9
		間質細胞過形成	—	—	—	—	—	1	0	0	0
	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	29	3	5	25	31
	子宮	嚢胞性子宮内膜過形成	—	—	—	—	—	7	2	2	12
	所見/検査動物数	20	17	22	20	24	30	30	24	25	31
	肺	石灰沈着	4	0	3	2	1	0	0	0	0
		出血	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		肺胞組織球症	0	0	0	3	1	2	5	2	5
		肺動脈中膜の過形性あるいは肥厚	1	0	1	1	1	0	1	0	0
	所見/検査動物数	20	17	22	20	24	30	30	24	25	31
腎	腎盂拡張	8	6	11	5	10	4	2	3	2	
	石灰沈着	0	1	1	1	0	12	12	4	7	
	慢性進行性腎症	20	17	19	19	24	15	16	12	18	
	尿細管拡張	0	3	1	5 ^a	1	0	0	0	1	
	間質性腎炎	4	5	0 ^d	3	8	1	2	2	2	

—：該当せず

統計学的方法：Fisher の直接確率法

a：対照群 1 と比較して p<0.05 で有意

c：対照群 2 と比較して p<0.05 で有意

b：対照群 1 と比較して p<0.01 で有意

d：対照群 2 と比較して p<0.01 で有意

表 2 : 非腫瘍性病変の続き

性別		♂				♀						
		0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	
全	所見/検査動物数	60	7	1	60	60	60	1	2	60	58	
	心	石灰沈着	5	2	0	5	5	1	0	0	0	0
		線維化	46	2 ^{ac}	1	44	44	21	1	0	17	25
		心筋炎	8	3	0	6	9	4	0	0	10	10
	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	58	
	肝	うっ血	13	17	12	8	10	3	4	10 ^d	6	1
		肝細胞空胞化	15	14	18	26	15	13	12	13	12	11
		嚢胞変性	10	19	13	17	10	0	0	1	2	0
		胆管線維化	4	5	5	8	6	1	2	1	1	1
		肝細胞壊死	3	9	9	6	4	7	3	5	3	4
単核細胞浸潤		17	8	14	16	14	17	20	10	16	15	
肝細胞肥大		0	6 ^a	20 ^{bd}	38 ^{bd}	2	5	0 ^c	11	36 ^{bd}	5	
胆管過形成		1	0	2	1	1	2	4	1	3	1	
肝細胞変異巣		17	15	26	27	26	18	22	27	20	21	
血管拡張	0	0	0	4	0	0	0	1	0	0		
所見/検査動物数	57	1	2	58	60	60	0	2	59	58		
膵	膵管過形成	6	0	0	13	12	1	—	0	5	5	
動	所見/検査動物数	58	28	25	59	59	60	56	51	60	57	
	下垂体	血管拡張	28	21 ^{ad}	21 ^{bd}	19	20	42	44	43 ^c	40	36
	所見/検査動物数	53	7	11	54	52	57	3	4	59	55	
	甲状腺	傍濾胞細胞過形成	19	4	3	13 ^c	24	34	1	2	22 ^{ad}	38
所見/検査動物数	49	12	15	48	54	52	3	3	49	46		
上皮小体	過形成	16	7	9	19	22	2	0	2 ^{ac}	2	4	
物	所見/検査動物数	60	35	24	59	60	60	52	53	60	58	
	副腎	局所性皮質過形成	39	28	18	39	36	38	39	37	42	43
		髓質細胞過形成	15	6	3	6	6	2	2	3	2	1
		嚢胞	—	—	—	—	—	0	0	1	0	1
		血管拡張	6	10 ^{ac}	7 ^{ac}	4	6	43	37	39	41	40
	所見/検査動物数	5	6	7	8	3	59	36	41	60	58	
	乳腺	過形成	3	2	4	7	3	1	0	0	2	3
		腺/導管拡張	2	4	5	3	3	13	16 ^a	11	19	15
	所見/検査動物数	58	15	12	60	60	59	11	16	60	58	
	脾	萎縮	5	0	4 ^{ac}	8	3	0	1	3 ^b	4	3
髓外造血		8	4	2	11	10	22	2	5	17	18	
ヘモシデリン沈着		6	0	1	3	4	7	6 ^{bc}	5	17 ^a	12	
リンパ球過形成		0	4 ^{bd}	5 ^{bd}	5	1	8	2	4	8	5	

— : 該当せず

統計学的手法 : Fisher の直接確率法 ()

a : 対照群 1 と比較して p<0.05 で有意

b : 対照群 1 と比較して p<0.01 で有意

c : 対照群 2 と比較して p<0.05 で有意

d : 対照群 2 と比較して p<0.01 で有意

表 3：腫瘍性病変

性別		♂					♀					
		0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	
途 中 死 亡 動 物	所見/検査動物数	40	43	38	40	36	30	30	36	35	27	
	肝	肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
		肝細胞癌 (M)	1	3	0	2	0	1	0	0	0	0
	所見/検査動物数	38	19	19	39	35	30	28	34	35	26	
	下垂体	腺腫 (B)	26	14	17	22	13	27	22	32	31	21
		癌 (M)	0	1	1	1	0	0	4	1	0	1
	所見/検査動物数	33	5	8	35	28	27	2	3	34	24	
	甲状腺	小濾胞細胞腺腫 (B)	3	1	3	0	4	2	0	0	2	4
		濾胞細胞腺腫 (B)	1	0	0	3	2	0	0	0	4	0
		濾胞状上皮腺癌 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	所見/検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0	
	耳介	扁平上皮癌 (M)	—	1	—	—	—	—	—	—	1	—
	所見/検査動物数	39	9	12	40	36	—	—	—	—	—	
	精巣	間細胞腫 (B)	1	0	3	2	2	—	—	—	—	
	所見/検査動物数	37	1	1	38	36	30	0	2	34	27	
	脾	腺腫 (B)	1	0	0	0	3	0	—	0	0	1
	所見/検査動物数	39	13	9	40	36	29	10	11	35	27	
	脾	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	所見/検査動物数	40	42	38	40	36	30	30	36	35	27	
	肺	腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	所見/検査動物数	4	5	4	7	1	30	17	24	35	27	
	乳腺	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	2	2	5	5	5
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	4	2	2	3	2
		線維腺腫 (B)	0	0	0	1	0	13	6	13	16	15
		囊腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		囊腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	30	2	5	33	27	
卵巢	悪性顆粒細胞膜細胞腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0	
所見/検査動物数	—	—	—	—	—	—	6	8	33	27		
子宮	間質肉腫 (M)	—	—	—	—	—	1	0	0	1	0	
	間質ポリープ (B)	—	—	—	—	—	0	1	3	1	1	
	神経鞘腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0	
	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0	
	未分化肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0	
	卵管ポリープ (B)	—	—	—	—	—	0	2	0	1	0	
所見/検査動物数	—	—	—	—	—	20	2	0	25	24		
子宮頸管	間質ポリープ (B)	—	—	—	—	—	0	0	—	0	1	
所見/検査動物数	—	—	—	—	—	29	3	3	30	27		
膣	間質肉腫 (M)	—	—	—	—	—	1	0	1	0	0	
	間質ポリープ (B)	—	—	—	—	—	1	1	2	1	1	

—：該当せず、(M)：悪性、(B)：良性

表 3：腫瘍性病変の続き

性 別		♂					♀					
		0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	
投与群 (ppm)												
途 中 死 亡 動 物	所見/検査動物数	1	3	2	0	1	0	1	3	1	1	
	脂肪組織 脂肪腫 (B)	1	0	1	—	0	—	0	0	0	0	
	所見/検査動物数	40	24	17	40	36	30	26	32	35	27	
	副腎	褐色細胞腫 (B)	6	7	5	2	2	0	1	0	2	1
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		副腎皮質腺腫 (B)	13	6	6	11	7	15	11	15	23	16
		副腎皮質細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0
	所見/検査動物数	40	16	13	40	36	30	21	24	35	27	
	脳	星状膠細胞腫 (M)	2	0	0	2	1	0	3	1	1	0
		上衣腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		髄膜腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数	40	0	1	40	35	30	0	0	35	27	
	骨	骨肉腫 (M)	0	—	1	0	0	0	—	—	0	0
	所見/検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
	口腔	骨肉腫 (M)	—	—	—	0	—	—	—	—	—	1
	所見/検査動物数	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	舌	神経鞘腫 (M)	0	—	—	1	—	—	—	—	—	—
	所見/検査動物数	40	2	0	39	35	30	0	1	35	26	
	唾液腺	腺腫 (B)	1	0	—	0	0	0	—	1	0	0
		神経鞘腫 (M)	0	0	—	1	0	0	—	0	0	0
	所見/検査動物数	40	6	8	40	36	30	2	5	35	27	
	骨格筋	横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数	40	24	15	39	36	30	13	19	35	27	
	皮膚	乳頭腫 (B)	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮脂腺腫 (B)		2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
基底細胞腫 (B)		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
基底細胞癌 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
未分化肉腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
線維肉腫 (M)		0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
扁平上皮癌 (M)		0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	
所見/検査動物数	6	3	3	3	1	3	0	1	0	4		
皮下組織	線維腫 (B)	3	2	1	0	1	0	—	0	—	0	
	粘液腫 (B)	0	0	0	0	0	0	—	0	—	1	
	線維肉腫 (M)	1	0	1	0	0	0	—	0	—	0	
	未分化肉腫 (M)	0	0	1	0	0	1	—	0	—	1	
	横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	—	0	—	0	
所見/検査動物数	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0		
皮脂腺	癌 (M)	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	
	扁平上皮癌 (M)	—	1	0	—	—	—	—	—	—	—	
所見/検査動物数	35	10	14	32	34	27	2	2	28	20		
上皮小体	腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	

—：該当せず、(M)：悪性、(B)：良性

表 3 : 腫瘍性病変の続き

性 別		♂					♀					
		0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	
途 中 死 亡 動 物	所見/検査動物数	40	4	4	40	36	30	3	6	35	27	
	脊髄											
	星状膠細胞腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	所見/検査動物数	18	1	0	28	25	23	0	0	27	23	
	空腸											
	腺癌 (M)	0	1	—	0	0	0	0	0	0	0	
	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	肛門											
	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	
	所見/検査動物数	40	43	36	40	36	30	30	36	35	29	
	リンパ 細網系	悪性線維性組織球腫 (M)	2	1	1	0	1	2	1	2	0	1
		未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		リンパ肉腫 (M)	0	4	1	0	3	0	0	0	1	1
	所見/検査動物数	40	40	38	39	35	27	28	35	31	27	
	腎	腺腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
脂肪肉腫		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
脂肪腫 (B)		0	1	1	0	2	0	0	0	0	1	

— : 該当せず、(M) : 悪性、(B) : 良性

表 3 : 腫瘍性病変の続き

性 別		♂					♀					
		0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	
最 終 屠 殺 動 物	所見/検査動物数	20	17	22	20	24	30	30	24	25	31	
	肝	肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	1	0	0	5 ^c	0
		肝細胞癌 (M)	1	1	4 ^c	0	0	0	1	0	1	0
	所見/検査動物数	20	9	6	20	24	30	28	17	25	31	
	下垂体	腺腫 (B)	12	8	6	10	18	28	27	16	22	29
		癌 (M)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	所見/検査動物数	20	1	0	20	24	30	4	0	25	31	
	リンパ節	血管肉腫 (M)	0	1	-	0	0	0	-	0	0	
	所見/検査動物数	20	17	22	20	24	30	30	24	25	31	
	リンパ 細網系	リンパ肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性線維性組織球腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	所見/検査動物数	20	11	7	19	24	30	26	21	25	31	
	副腎	褐色細胞腫 (B)	3	4	3	6	2	0	0	0	1	2
		副腎皮質腺腫 (B)	4	3	3	5	7	19	21	15	15	22
		副腎皮質癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	所見/検査動物数	20	17	22	20	24	30	30	24	25	31	
	肺	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	所見/検査動物数	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	
	耳介	乳頭腫 (B)	1	0	-	0	0	0	-	0	0	
	所見/検査動物数	20	4	5	20	24	-	-	-	-	-	
	精巣	間細胞腺腫 (B)	3	2	2	4	5	-	-	-	-	
	所見/検査動物数	20	3	3	20	24	30	10	10	25	31	
	脳	星状膠細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	所見/検査動物数	20	0	1	20	24	30	0	0	25	31	
	脾	腺腫 (B)	2	-	1	2	2	1	-	-	0	
	所見/検査動物数	1	1	3	1	2	29	19	17	25	31	
	乳 腺	腺腫 (B)	1	0	1	0	0	2	0	0	2	7
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	2	4	1	3	3
線維腺腫 (B)		0	0	1	0	0	16	12	14	15	15	
嚢腺腫 (B)		0	0	0	0	0	0	2	1	0	1	
嚢腺癌 (M)		0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
所見/検査動物数	-	-	-	-	-	29	12	13	25	31		
卵巣	顆粒細胞膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	1	
所見/検査動物数	-	-	-	-	-	29	3	5	25	31		
子宮	腺癌 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	
	間質ポリープ (B)	-	-	-	-	-	5	2	1	3	4	
	卵管ポリープ (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	
所見/検査動物数	-	-	-	-	-	22	1	0	21	20		
子宮頸管	間質ポリープ (B)	-	-	-	-	-	0	1	-	0	0	
所見/検査動物数	-	-	-	-	-	29	1	1	25	31		
膣	間質肉腫 (M)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	
	間質ポリープ (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	2	1	

- : 該当せず 統計学的方法 : Fisher の直接確率法

a : 対照群 1 と比較して p<0.05 で有意

b : 対照群 1 と比較して p<0.01 で有意

c : 対照群 2 と比較して p<0.05 で有意

d : 対照群 2 と比較して p<0.01 で有意

(M) : 悪性、(B) : 良性

表 3：腫瘍性病変の続き

性 別		♂					♀					
		0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	
最 終 屠 殺 動 物	所見/検査動物数	20	8	4	20	24	29	7	5	25	31	
	皮膚	乳頭腫 (B)	0	2	0	1	1	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数	1	0	1	1	0	1	0	0	0	2	
	脂肪組織	脂肪腫 (B)	0	—	1	0	—	0	—	—	—	1
	所見/検査動物数	4	3	2	2	2	2	0	0	0	3	
	皮下組織	線維腫 (B)	2	1	1	0	1	0	—	—	—	2
		脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	1	—	—	—	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	—	—	—	0
	所見/検査動物数	14	2	1	16	20	25	1	1	21	26	
	上皮小体	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	所見/検査動物数	20	0	0	20	24	30	0	1	25	31	
	心	神経鞘腫 (M)	0	—	—	0	0	—	0	1	0	
	所見/検査動物数	20	17	22	20	24	30	30	24	25	31	
	腎	悪性間葉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	所見/検査動物数	19	2	3	20	24	30	1	5	25	31	
	脾	血管肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	腹部	線維腫 (B)	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	腹膜	悪性中皮腫	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—
	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	
	腸間膜	脂肪腫 (B)	—	—	—	—	—	0	—	—	1	0
	所見/検査動物数	20	3	1	20	24	30	2	5	25	31	
	骨格筋	未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	所見/検査動物数	20	2	3	19	24	30	1	1	25	31	
	甲状腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		濾胞状腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
濾胞状腺癌 (M)		0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
小濾胞腺腫 (B)		0	0	1	3	3	0	1	1	2	2	
小濾胞癌 (M)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
所見/検査動物数	20	2	0	19	24	—	—	—	—	—		
前立腺	腺腫 (B)	0	0	—	0	1	—	—	—	—		
所見/検査動物数	20	0	0	20	24	29	0	0	25	31		
空腸	腺癌 (M)	0	—	—	0	0	—	—	0	1		
所見/検査動物数	20	0	0	20	24	30	1	0	25	31		
結腸	間質ポリープ (B)	0	—	—	0	0	0	1	—	0	0	

—：該当せず

統計学的方法：Fisher の直接確率法

a：対照群 1 と比較して p<0.05 で有意

c：対照群 2 と比較して p<0.05 で有意

(M)：悪性、(B)：良性

b：対照群 1 と比較して p<0.01 で有意

d：対照群 2 と比較して p<0.01 で有意

表 3 : 腫瘍性病変の続き

性別		♂					♀					
		0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	
全 動 物	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
	リンパ 細網系	リンパ肉腫 (M)	2	5	1	0	3	0	0	0	1	2
		未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性線維性組織球腫 (M)	2	1	1	0	1	3	1	2	0	1
	所見/検査動物数	56	5	4	54	58	59	8	4	57	57	
	リンパ節	血管肉腫 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	58	
	肝	肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	1	1	0	6 ^c	0
		肝細胞癌 (M)	2	4	4	2	0	1	1	0	1	0
	所見/検査動物数	60	7	1	60	60	60	1	2	60	58	
	心	神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	所見/検査動物数	60	59	60	60	60	60	60	60	60	58	
	肺	腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	所見/検査動物数	58	28	25	59	59	60	56	51	60	57	
	下垂体	腺腫 (B)	38	22	23	32	31	55	49	48	53	50
		癌 (M)	0	3	1	1	0	0	5	1	0	1
	所見/検査動物数	53	7	11	54	52	57	3	4	59	55	
	甲状腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		小濾胞腺腫 (B)	3	1	4	3	7	2	1	1	4	6
		小濾胞腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		濾胞腺腫 (B)	1	0	0	4	2	0	0	0	5	1
		濾胞腺癌 (M)	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数	60	35	24	59	60	60	52	53	60	58	
	副腎	褐色細胞腫 (B)	9	11	8	8	4	0	1	0	3	3
		副腎皮質腺腫 (B)	17	9	9	16	14	34	32	30	38	38
		副腎皮質癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	所見/検査動物数	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
舌	神経鞘腫 (M)	0	-	-	1	-	-	-	-	-	-	
所見/検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1		
口腔	骨肉腫 (M)	-	-	-	0	-	-	-	-	-	1	
所見/検査動物数	60	2	0	59	59	60	0	2	60	57		
唾液腺	腺腫 (B)	0	0	-	0	0	0	-	1	0	0	
	神経鞘腫 (M)	0	0	-	1	0	0	-	0	0	0	

- : 該当せず

統計学的方法 : Fisher の直接確率法

a : 対照群 1 と比較して p<0.05 で有意

c : 対照群 2 と比較して p<0.05 で有意

(M) : 悪性、(B) : 良性

b : 対照群 1 と比較して p<0.01 で有意

d : 対照群 2 と比較して p<0.01 で有意

表 3：腫瘍性病変の続き

性 別		♂					♀				
		0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2
所見/検査動物数		60	1	1	60	60	60	0	1	59	55
骨	骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	—	0	0	0
所見/検査動物数		60	9	9	60	60	60	4	10	60	58
骨格筋	横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
所見/検査動物数		2	3	3	1	1	1	1	3	1	3
脂肪組織	脂肪腫 (B)	1	0	2	0	0	0	0	0	0	1
所見/検査動物数		57	1	2	58	60	60	0	2	59	58
脾	腺腫 (B)	3	0	1	2	5	1	—	0	0	1
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	—	0	0	0
所見/検査動物数		58	15	12	60	60	59	11	16	60	58
脾	血管肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
所見/検査動物数		60	19	16	60	60	60	31	34	60	58
脳	星状膠細胞腫 (M)	3	0	0	2	1	0	3	1	1	0
	上衣腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	髄膜腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
所見/検査動物数		1	2	0	1	1	1	1	0	3	0
耳介	扁平上皮癌 (M)	0	1	—	0	0	0	0	—	1	0
	乳頭腫 (B)	1	0	—	0	0	0	0	—	0	0
所見/検査動物数		59	13	17	60	60	—	—	—	—	—
精巣	間細胞腺腫 (B)	4	2	6	6	7	—	—	—	—	—
所見/検査動物数		59	7	2	58	59	—	—	—	—	—
前立腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
所見/検査動物数		49	12	15	48	54	52	3	3	49	46
上皮小体	腺腫 (B)	2	0	0	1	0	1	0	0	1	0
所見/検査動物数		60	4	4	60	60	60	4	6	60	58
脊椎	星状膠細胞腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
所見/検査動物数		10	6	5	5	3	5	0	1	0	7
皮下組織	線維腫 (B)	5	3	2	0	2	0	—	0	—	2
	脂肪腫 (B)	1	1	0	0	0	1	—	0	—	0
	粘液腫 (B)	0	0	0	0	0	0	—	0	—	1
	線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	—	0	—	0
	未分化肉腫 (M)	0	0	1	0	0	1	—	0	—	1
	血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	—	0	—	0
	横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	—	0	—	0
所見/検査動物数		0	2	1	0	0	0	0	0	0	0
皮脂腺	扁平上皮癌 (M)	—	1	0	—	—	—	—	—	—	—
	癌 (M)	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—

—：該当せず

統計学的方法：Fisher の直接確率法

a：対照群 1 と比較して p<0.05 で有意

c：対照群 2 と比較して p<0.05 で有意

(M)：悪性、(B)：良性

b：対照群 1 と比較して p<0.01 で有意

d：対照群 2 と比較して p<0.01 で有意

表 3：腫瘍性病変の続き

性 別		♂					♀					
		0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	
全 動 物	所見/検査動物数	60	32	19	59	60	59	20	24	60	58	
	皮膚	線維腫 (B)	1	1	1	0	3	0	0	0	0	0
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		皮脂腺腫 (B)	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	0	2	1	2	2	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0
		基底細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	未分化肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	所見/検査動物数	60	57	60	59	59	57	58	59	56	58	
	腎	脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	1	1	0	2	0	1	0	0	1
		悪性間葉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
		癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	所見/検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	腹部	線維腫 (B)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	所見/検査動物数	0	1	0	1	1	2	0	0	0	0	
	腹膜	悪性中皮腫 (M)	-	0	-	0	0	1	-	-	-	-
	所見/検査動物数	1	4	2	5	6	2	0	1	3	1	
	腸間膜	脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	-	0	1	0
	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	59	14	18	58	58	
	卵巣	悪性顆粒卵胞膜細胞腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		顆粒膜卵胞膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	1
	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	58	9	13	58	58	
子宮	間質肉腫 (M)	-	-	-	-	-	1	0	0	1	0	
	未分化肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	
	腺癌 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	
	神経鞘腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	
	平滑筋腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	
	卵管ポリープ (B)	-	-	-	-	-	0	3	0	1	0	
	間質ポリープ (B)	-	-	-	-	-	5	3	4	4	5	
所見/検査動物数	-	-	-	-	-	-	3	0	46	44		
子宮頸管	間質ポリープ (B)	-	-	-	-	-	0	1	-	0	1	
所見/検査動物数	-	-	-	-	-	-	4	4	55	58		
膣	間質肉腫 (M)	-	-	-	-	-	2	0	1	0	0	
	間質ポリープ (B)	-	-	-	-	-	1	2	2	3	2	

- : 該当せず

統計学的方法 : Fisher の直接確率法

a : 対照群 1 と比較して $p < 0.05$ で有意

c : 対照群 2 と比較して $p < 0.05$ で有意

b : 対照群 1 と比較して $p < 0.01$ で有意

d : 対照群 2 と比較して $p < 0.01$ で有意

(M) : 悪性、(B) : 良性

表 3：腫瘍性病変の続き

性別		♂					♀					
		0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	
全 動 物	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	肛門	平滑筋腫 (B)										
	所見/検査動物数	47	0	0	49	49	57	1	0	55	53	
	結腸	間質ポリープ (B)										
	所見/検査動物数	38	1	0	48	49	52	0	0	52	54	
	空腸	腺癌 (M)										
	所見/検査動物数	5	6	7	8	3	59	36	41	60	58	
	乳腺	腺癌 (M)										
		腺腫 (B)										
		線維腺腫 (B)										
		嚢胞腺腫 (B)										
		嚢胞腺癌 (M)										
	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	担腫瘍動物数	良性	49	39	31	49	49	58	57	57	48	45
		悪性	13	18	14	11	8	14	16	10	16	17
総担腫瘍動物数		52	47	47	52	51	58	58	57	59	58	
腫瘍数	良性	93	55	59	77	81	137	119	119	157	154	
	悪性	14	21	15	13	8	15	19	12	18	18	
総腫瘍数		107	76	74	90	89	152	138	131	175	172	

—：該当せず

統計学的方法：Fisher の直接確率法

a：対照群 1 と比較して $p < 0.05$ で有意

c：対照群 2 と比較して $p < 0.05$ で有意

(M)：悪性、(B)：良性

b：対照群 1 と比較して $p < 0.01$ で有意

d：対照群 2 と比較して $p < 0.01$ で有意

2) ラットを用いた in vivo 中期肝発がん性試験

(資料 20)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

検体の純度: %

供試動物: F344/N Slc 系雄ラット (試験開始時 5~6 週齢)、体重: 110~131 g

1 群各 15 匹 (イニシエーション処置群) 又は 9 匹 (非イニシエーション処置群)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

3) ラットを用いた1年間反復経口投与毒性/発がん性試験

(資料 21、文献)

試験機関：
報告書作成年：1974年

検体の純度：メタアルデヒド（原体： %）

試験動物：Wistar系 SPF ラット（試験開始時4週齢）、体重：40～60g
1群雌雄各25匹

試験期間：107週間

試験方法：検体を飼料中に0、200、1000及び5000ppm混入し、107週間にわたり投与した。検体混入飼料は週2回調製した。

試験項目及び結果：

【一般状態及び死亡率】

一般状態及び生死は毎日観察した。試験期間中、後脚麻痺症状が認められた。

投与量 (ppm)	性別	後脚麻痺の発現	
		初発 (日)	瀕死状態 (日)
200	♂	569	574
1000	♂	657	665
	♀	652	713
5000	♀	19	28
		641	641
		625	676
		659	665
		559	629

5000ppm投与群雌では、対照群及びその他の投与群と比較して死亡率の増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

累積死亡数 (匹)

性別 投与量 (ppm) 経過日数 (週)	♂				♀			
	0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
52	0	0	0	1	0	0	0	2
64	1	0	0	1	0	0	0	3
88	4	2	1	4	2	0	2	4
104	6	8	4	7	3	4	5	11

【体重変化】

全動物の体重を投与開始時及び投与後 13 週は毎週、その後は 1 ヶ月ごとに測定した。検体投与による有意な影響は認められなかった。

【摂餌量】

投与後 1、2、5、9 及び 12 週に全動物の摂餌量を測定した。5000 ppm 投与群雌では、試験前半で摂餌量の減少傾向が認められた。

平均摂餌量 (g/個体/日) の変化を下表に示す。

性別 投与量 (ppm) 経過日数 (週)	♂				♀			
	0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
1	12.5	12.5	12.4	11.5 ^a	10.4	10.4	10.0	9.5 ^a
2	14.4	15.0	15.1	14.5	10.8	11.3	11.0	10.7
5	18.6	17.9	18.1	18.3	12.7	13.9	12.1	11.6
9	18.0	17.1	18.0	16.6	12.8	13.5	11.6	10.6 ^b
12	15.1	14.0 ^a	14.5	15.2	11.2	10.8	9.6 ^a	10.1

Student の t-検定 a : p<0.05, b : p<0.01

【血液学的検査】

投与後 13、52 及び 104 週時に、各群雌雄各 10 匹について赤血球数、ヘモグロビン濃度、充填赤血球量、総白血球数、白血球百分比、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH) 及び平均赤血球血色素濃度 (MCHC) を測定した。

対照群と比較して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)	♂			♀		
	200	1000	5000	200	1000	5000
52 週	MCV		111↑↑	107↑↑		
	MCHC		95↓↓	96↓↓		

表中の数値は変動の目安として対照群の値に対する変動率を表す。

Student の t-検定、↑↑↓↓ : p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

13週時の検査では、検査したいずれの血液学的パラメータも正常であった。52週時には、1000及び5000 ppm 投与群雄でMCVの有意な増加及びMCHCの有意な減少が認められた。

104週時には、検査したいずれの血液学的パラメータも正常であった。

【肝機能検査】

投与後7週の雌雄各5匹に対する肝機能検査でアニリンヒドロキシラーゼ(AH)、アミノピリンデメチラーゼ(APDM)、グルコース-6-ホスファターゼ(G-6-Pase)の薬物代謝酵素の活性を測定した。

性 別		♂				♀			
測定項目	投与量 (ppm)	0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
	経過 日数(週)								
AH	7	166			323 ^b	141		208 ^b	269 ^b
APDM		72	100 ^a	148 ^b	269 ^b	21			86 ^b
G-6-Pase		160		137 ^a	130 ^a	143			

t-検定 a: 0.01 < p < 0.05, b: 0.001 < p < 0.01

【血液生化学的検査】

投与後17、54及び106週時に、各群雌雄各5匹についてアルカリホスファターゼ(ALP)、SGPT及び尿素を検査し、投与後105週時には無機リン及びカルシウムの検査を行った。対照群と比較して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)		200	1000	5000	200	1000	5000
17週	SGPT			67↓			
54週	ALP						50↓
	SGPT			73↓↓		71↓	86↓
	尿素		83↓↓				

表中の数値は変動の目安として対照群の値に対する変動率を表す。

Studentのt-検定、↓: p < 0.05、↓↓: p < 0.01

17週時の検査では5000 ppm 投与群雄で、54週時の検査では5000 ppm 投与群雌雄及び1000 ppm 投与群雌でSGPTの減少が認められた。

5000 ppm 投与群雌では54週時にALPの減少が認められ、1000 ppm 投与群雄では54週時に血中尿素の減少が認められたが、散発的な変化であり、検体投与による影響ではないと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

【尿検査】

試験終了時に各群雌雄 10 匹について、pH、蛋白、糖、潜血、ビリルビン、ケトン体、沈渣を測定した。

いずれの群にも異常は認められなかった。

0、200、1000 及び 5000 ppm 投与群のそれぞれ 11/20、13/20、4/20、2/20 匹で還元物質が認められたが、メタアルデヒド又はその代謝物質であると考えられる。

【肝機能検査】

投与後 7 週時に各群雌雄各 5 匹から肝を摘出し、アニリンヒドロキシラーゼ (AH)、アミノピリンデメチラーゼ (APDM) 及びグルコース-6-ホスファターゼ (G-6-Pase) 活性を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	♂			♀		
	200	1000	5000	200	1000	5000
AH			195↑↑		148↑↑	191↑↑
APDM	139↑	206↑↑	374↑↑			410↑↑
G-6-Pase		86↓	81↓			

表中の数値は変動の目安として対照群の値に対する変動率を表す。

Student の t-検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01

1000 ppm 投与群雌及び 5000 ppm 投与群雌雄で AH 活性の統計学的に有意な上昇がみられ、1000 ppm 投与群雄及び 5000 ppm 投与群雌雄で APDM 活性の統計学的に有意な上昇がみられた。統計学的有意差はみられなかったが、対照群と比較して 1000 ppm 投与群雄では AH 活性の上昇、雌では APDM 活性の上昇が認められた。APDM 活性の上昇は、200 ppm 投与群雄でも認められた。1000 及び 5000 ppm 投与群雄では、G-6-Pase 活性の低下が認められた。

【臓器重量】

試験終了時の生存動物を対象に、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、副腎、甲状腺、下垂体、子宮、卵巣、精巣、前立腺及び脳の重量を測定し、対体重比を算出した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	♂			♀		
	200	1000	5000	200	1000	5000
肝 対体重比			129↑↑			
卵巣 対体重比	-	-	-	138↑		129↑

表中の数値は変動の目安として対照群の値に対する変動率を表す。

Student の t-検定 ↑ : p<0.05、↑↑ : p<0.01

- : 該当せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

5000 ppm 投与群雄で肝の対体重比の有意な増加が認められ、メタアルデヒドによる肝酵素誘導作用による影響と考えられた。

200 及び 5000 ppm 投与群雌で卵巣の対体重比の有意な増加が認められた。これらの変化は軽度であり、検体投与による影響とは考えられない。

【肉眼的病理検査】

途中死亡及び試験終了時の全生存動物を対象として剖検を行った。

【病理組織学的検査】

試験期間中の死亡動物及び投与終了後の生存動物を対象とし、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、副腎、甲状腺、下垂体、子宮、卵巣、精巣、前立腺、脳、肺、胸腺、膵、リンパ節、唾液腺、消化管、膀胱、骨格筋、皮膚、乳腺の病理組織学的検査を行なった。特に脳（3 用量）、脊髄（頸部、胸部、腰部）及び末梢神経（坐骨、脛骨、上腕）に特に注意を払った。

<腫瘍性病変>

性別		♂				♀			
投与量 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
検査動物数		21	24	24	23	25	23	22	24
下垂体	色素嫌性腺腫	4	3	1	2	6	6	4	5
副腎	皮質腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0
	褐色細胞腫	1	3	3	5	0	2	0	0
卵巣	腺癌	—	—	—	—	0	1	0	0
	顆粒膜細胞腫	—	—	—	—	0	0	1	0
膵	島細胞腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	腺癌	0	0	1	1	0	0	0	0
胸腺	胸腺腫	1	0	1	0	0	0	0	0
子宮	腺癌	—	—	—	—	0	0	1	0
精巣	間質細胞腫	1	0	4	2	—	—	—	—
乳腺	線維腺腫	—	—	—	—	2	3	1	1
	腺癌	—	—	—	—	1	1	0	0
皮下	線維腫	0	0	0	0	2	0	0	0

—：該当せず

【非腫瘍性病変】

対照群を含む全群で各種の臓器に病変が認められたが、脊髄の病変を除き、検体投与に関連した変化は認められなかった。臨床的に後脚麻痺が認められた 5000 ppm 投与群の雌 5 匹中 3 匹では、脊髄病変が認められた。200 及び 1000 ppm 投与群雌雄を合わせた動物 3 匹では、脊椎前彎症が認められたに過ぎなかった。脊髄の病変は主として第 5～9 胸椎で認められ、腰部及び頸部でも認められる場合があった。これらの病変は脊柱の障害、すなわち“急激な引きつり”による椎骨の骨折又は変形、その後の脊髄の圧迫によるものでありと考えられた。“引きつり”の原因は、骨軟化症又は筋ジストロフィーによるものではなかった。しかし、メタアルデヒドによる筋系の弛緩作用を否定することはできない。投与群のラットで後脚麻痺を示さなかった動物ではこの病変が認められなかったので、脊髄に対するメタアルデヒドの直接作用は考えられなかった。

以上の結果、ラットを用いた本剤の 2 年間混餌投与 1 年間反復経口投与毒性試験における影響として 200 ppm で後脚麻痺、APDM の誘導が認められ、1000 ppm 以上ではその他に血液学的及び血液生化学的影響等が認められたので、無毒性量を設定することはできなかった。

なお、本試験では最高投与量の 5000 ppm でも催腫瘍性は認められなかった。

4) マウスを用いた発がん性試験

(資料 22)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体の純度 %

試験動物: CD-1 系マウス (試験開始時約 8 週齢)、体重範囲: 雄 25.7~33.1 g、雌 20.2~26.9 g
1 群雌雄各 60 匹 (ただし対照群は、雌雄各 120 匹を第 1 対照群及び第 2 対照群に雌雄各 60 匹ずつ配置)

試験期間: 78 週間 (1990 年 3 月 21 日~1991 年 10 月 1 日)

投与方法: 検体を 0、25、100 及び 300 ppm の濃度で直接粉末飼料に混入し、78 週間にわたって自由摂取させた。検体混入飼料は、週 1 回調製した。

<用量設定根拠>

試験項目及び結果:

【一般状態及び死亡率】

生死を毎日 2 回観察し、一般状態を毎日 1 回観察した。触診を含む詳細な全身検査を週 1 回行った。

試験期間中の生存率⁷を下表に示す。

投与量 (ppm)		0 対照群 1	25	100	300	0 対照群 2
生存率 (%)	♂	73	75	70	77	83
	♀	70	65	75	75	70

全試験期間中の死亡率に、投与に関連した影響はみられなかった。

一般状態及び触診腫瘍の発現頻度にも、投与に関連した影響は認められなかった。

【体重変化】

投与開始後 14 週間は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回、全生存動物の体重を測定した。体重及び体重増加量に統計学的有意な変化が散見されたが、変化に一貫性がみられず、用量相関性がなくその程度もわずかであったので、投与に関連した影響ではないと判断された。

【摂餌量】

全生存動物を対象に投与開始後 14 週間は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回測定した。摂餌量に統計学的有意な変化が散見されたが、変化に一貫性がみられず、用量相関性がなくその程度もわずかであったので、投与に関連した影響ではないと判断された。

【検体摂取量】

投与期間中の検体摂取量は、以下の通りであった。

投与量 (ppm)		25	100	300
検体摂取量 (mg/kg/日)	♂	4	16	49
	♀	5	20	60

【血液学的検査】

試験 52 週時に対照群及び 300 ppm 投与群の各群雌雄各 10 匹の動物を対象として、試験終了時には全群の雌雄各 10 匹を対象として眼窩後静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、総白血球数、白血球百分比、血小板数

対照群と比較して、いずれの検査時期の投与群の雌雄の検査項目において統計学的に有意な変化は認められなかった。

【臓器重量】

試験終了時の全生存動物を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、脾臓、心臓、脳 (脳幹を含む)、副腎、精巣、卵巣

いずれの検査臓器にも、対照群と比較して統計学的有意な変化は認められなかった。

【肉眼的病理検査】

途中死亡及び試験終了時の全生存動物を対象として剖検を行った。
投与に関連した肉眼的病理変化は認められなかった。

【病理組織学的検査】

対照群及び 300 ppm 投与群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

副腎、大動脈、胸骨（骨髄を含む）、大腿骨（関節表面を含む）、脳（小脳皮質、大脳皮質、延髄／脳橋）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺部位、気管、肺（主気管支を含む）、心、唾液腺（下顎）、肝臓、脾臓、腎臓、膵臓、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、子宮（子宮体及び頸管）、膈、乳腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、皮膚、リンパ節（腸間膜及び下顎）、坐骨神経、骨格筋、眼球、肉眼的病変部

その他の投与群は、肺、肝臓、腎臓及び肉眼的病変部について検査した。

<非腫瘍性病変>

認められた顕著な変化を別表に示す。

300 ppm 投与群雌雄では、最終屠殺動物及び全動物で肝細胞肥大の発現頻度に統計学的有意な増加が認められた。その他の非腫瘍性病変には、投与に関連した発現頻度の増加が認められなかった。

<腫瘍性病変>

認められた全ての腫瘍性病変を別表に示す。また下表に肝細胞腺腫と肝がんの有意差を検定の結果を示す。

本試験で最も頻繁に認められた腫瘍は肺腺腫及び肝細胞腺腫であったが、その発現頻度に投与に関連した傾向は認められなかった。

本試験で評価したその他の臓器における腫瘍の発現頻度にも、投与に関連した影響が認められなかった。従って、本試験条件下で検体はこの系統のマウスに対して発がん性を示さないと考えられた。

性 別		♂					♀						
全動物	肝	投与群 (ppm)	対照 1	25	100	300	対照 2	対照 1	25	100	300	対照 2	
		所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		肝細胞腺腫 (B)	8	4	9	15	8	0	1	1	0	1	
		肝細胞腺癌 (M)	1	5	3	3	3	0	0	1	0	0	
		合計	9	9	12	18	11	0	1	2	0	1	

Fisher 直接確率法 ()

a: 対照群 1 と比較して $p < 0.05$ で有意

b: 対照群 1 と比較して $p < 0.01$ で有意

c: 対照群 2 と比較して $p < 0.05$ で有意

d: 対照群 2 と比較して $p < 0.01$ で有意

(M): 悪性、(B): 良性

以上の結果から、本剤のマウスに対する 78 週間混餌投与による発がん性試験における影響として、300 ppm 投与群雌雄で投与に関連した肝細胞肥大の発現頻度の増加が認められたので、無毒性量は雌雄共に 100 ppm (雄: 16 mg/kg/日、雌: 20 mg/kg/日) であると判断した。

非腫瘍性病変

性別		♂					♀					
		0 対照 1	25	100	300	0 対照 2	0 対照 1	25	100	300	0 対照 2	
途 中 死 亡 動 物	投与群 (ppm)											
	所見/検査動物数	16	2	2	14	10	18	2	1	15	18	
	心	アミロイド沈着	3	1	1	6	1	7	2	1	8	6
		心筋変性/線維化	3	0	0	1	2	1	0	0	2	1
		心筋炎	2	1	0	0	1	2	1	0	1	0
	所見/検査動物数	16	15	18	14	10	18	21	15	15	18	
	肝	アミロイド沈着	3	4	4	5	3	8	5	8	7	8
		伊東細胞過形成	2	2	5	3	4	3	0	1	3	3
		肝細胞壊死	3	3	6	3	2	7	2	2	4	6
		単核細胞浸潤	4	7	4	3	2	5	9	7	4	5
		色素沈着肉芽腫	7	2	0	2	5	5	6	3	5	5
		肝炎	1	2	1	1	0	0	0	0	0	1
		肝細胞肥大	2	1	1	3	0	2	0	0	3	2
		肝細胞過形成	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数	16	0	0	14	10	18	3	0	15	18	
	膵	リンパ球浸潤	3	—	—	0	1	2	0	—	2	2
	所見/検査動物数	16	1	1	11	9	16	0	0	14	16	
	下垂体	嚢胞	0	0	0	0	0	—	—	1	0	
	所見/検査動物数	15	0	0	14	10	18	0	0	15	18	
	甲状腺	アミロイド沈着	4	—	—	5	3	8	—	—	8	8
	所見/検査動物数	16	0	5	13	9	18	1	1	15	18	
	副腎	アミロイド沈着	4	—	1	6	2	8	0	0	7	8
		皮質セロイド変性	0	—	0	0	2	3	0	0	6	4
		皮質細胞肥大	0	—	0	0	0	16	1	1	11	14
		被膜下細胞過形成	2	—	1	3	3	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数	15	4	8	14	10	18	12	9	15	18	
	脾	髓外造血	7	2	4	5	3	10	6	4	8	7
		アミロイド沈着	4	1	0	3	1	5	4	4	5	7
所見/検査動物数	15	1	4	12	5	17	8	4	15	17		
腸間膜 リンパ	髓外造血	4	0	3	4	1	3	3	3	3	5	
	アミロイド沈着	2	1	0	3	0	7	0	1	8	5	
	血管拡張	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1	
	ヘモシデリン沈着	2	0	1	0	0	2	0	0	1	1	
所見/検査動物数	15	0	0	14	9	17	3	1	13	12		
胸腺	退縮/萎縮	14	—	—	11	8	16	1	0	12	10	
所見/検査動物数	16	0	0	14	10	18	1	0	15	18		
脊椎	空胞化	1	—	—	0	0	2	0	—	1	0	

— : 該当せず

非腫瘍性病変の続き

性別		♂					♀					
		0 対照 1	25	100	300	0 対照 2	0 対照 1	25	100	300	0 対照 2	
途 中 死 亡 動 物	投与群 (ppm)											
	所見/検査動物数	16	1	4	14	10	—	—	—	—	—	
	精巣	石灰沈着	2	0	0	3	0	—	—	—	—	
		精細管萎縮	4	0	3	2	0	—	—	—	—	
	所見/検査動物数	15	1	3	13	10	—	—	—	—	—	
	前立腺	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	—	—	—	—	
		前立腺炎	5	1	2	4	2	—	—	—	—	
		過形成	0	0	0	0	0	—	—	—	—	
	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	17	9	12	15	18	
	卵巣	嚢胞	—	—	—	—	—	13	8	10	8	8
		出血	—	—	—	—	—	6	2	4	2	6
		アミロイド沈着	—	—	—	—	—	8	4	4	7	9
	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	17	8	6	15	18	
	子宮	嚢胞性子宮内膜過形成	—	—	—	—	—	13	7	4	9	11
		腺拡張	—	—	—	—	—	3	2	0	2	2
	所見/検査動物数	16	15	18	14	10	18	21	15	15	18	
	肺	肺胞組織球症	6	3	2	4	6	3	4	6	4	7
		リンパ球浸潤	0	0	0	1	1	1	3	1	3	2
		間質性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	2	3	2
		胸膜線維化	1	1	1	0	1	0	1	0	1	2
	所見/検査動物数	16	15	18	14	10	18	21	15	15	18	
	腎	嚢胞	4	4	5	3	1	4	2	2	2	2
		水腎症	3	4	5	6	2	1	4	2	5	0
		石灰沈着	0	4	2	2	0	3	1	1	0	2
アミロイド沈着		4	6	6	6	3	10	9	9	9	9	
腎症		5	5	1	5	1	3	4	2	6	4	
間質性腎炎		12	13	15	12	7	16	15	12	13	15	
塩基性尿細管好		5	1	3	2	1	0	0	0	0	0	
所見/検査動物数	16	6	7	12	10	16	0	0	15	17		
膀胱	リンパ球浸潤	4	0	1	2	3	8	—	—	4	5	

— : 該当せず

非腫瘍性病変の続き

性別		♂					♀					
		0 対照 1	25	100	300	0 対照 2	0 対照 1	25	100	300	0 対照 2	
最 終 屠 殺 動 物	所見/検査動物数	44	0	0	46	50	42	0	0	45	42	
	心	アミロイド沈着	10	—	—	6	11	5	—	—	4	7
		心筋変性/線維化	3	—	—	6	8	4	—	—	1	2
		心筋炎	2	—	—	1	1	1	—	—	0	3
	所見/検査動物数		44	45	42	46	50	42	39	45	45	42
	肝	アミロイド	9	7	9	7	12	6	5	3	5	5
		伊東細胞過形成	17	18	10	16	19	20	17	15	24	22
		肝細胞壊死	13	11	10	14	14	9	12	14	14	16
		単核細胞浸潤	26	23	26	25	31	26	24	33	30	24
		色素沈着肉芽腫	27	30	26	30	31	28	24	26	28	27
		肝炎	2	3	8 ^a	2	5	3	5	5	3	4
		肝細胞肥大	16	8 ^c	20	34 ^{bd}	20	7	5	6	15 ^d	2
	肝細胞過形成	2	1	2	3	3	0	0	0	0	0	
	所見/検査動物数		44	0	0	46	50	42	0	0	45	42
	脾	リンパ球浸潤	7	—	—	3	8	14	—	—	12	17
	所見/検査動物数		43	0	1	45	50	41	2	0	45	42
	下垂体	嚢胞	0	—	1	1	0	1	0	—	0	0
	所見/検査動物数		44	0	1	46	50	41	1	0	44	42
	甲状腺	アミロイド沈着	10	—	0	6	13	7	1	—	6	8
	所見/検査動物数		44	3	3	46	50	42	0	0	45	42
	副腎	アミロイド沈着	10	0	1	7	12	6	—	—	6	8
		皮質セロイド変性	12	2	0	9	11	15	—	—	11 ^c	19
		皮質細胞肥大	3	0	0	5	5	0	—	—	0	0
		被膜下細胞過形成	18	1	1	14	22	40	—	—	41	39
	所見/検査動物数		44	19	11	46	50	42	11	6	45	42
	脾	髓外造血	1	4	1	1	4	0	4	1	2	2
		アミロイド沈着	8	0	0	2 ^a	7	4	3	1	2	5
	所見/検査動物数		43	7	6	45	49	42	12	13	45	41
腸間膜 リンパ節	髓外造血	14	7	5	15	13	9	8	8	15	13	
	アミロイド沈着	8	2	1	5	8	5	3	4	6	10	
	血管拡張	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	
	ヘモシデリン沈着	1	0	1	5	2	0	3	3	8 ^b	6 ^a	
所見/検査動物数		43	1	1	45	50	42	3	5	45	40	
胸腺	退縮/萎縮	36	1	1	34	41	27	0	0	29	19	
所見/検査動物数		44	0	0	46	50	42	0	0	45	42	
脊椎	空胞化	1	—	—	3	0	12	—	—	18	11	

— : 該当せず

Fisher の直接確率法

a : 対照群 1 と比較して p<0.05 で有意

b : 対照群 1 と比較して p<0.01 で有意

c : 対照群 2 と比較して p<0.05 で有意

d : 対照群 2 と比較して p<0.01 で有意

非腫瘍性病変の続き

性別		♂					♀					
		0 対照 1	25	100	300	0 対照 2	0 対照 1	25	100	300	0 対照 2	
最 終 屠 殺 動 物	所見/検査動物数	44	2	2	46	50	—	—	—	—	—	
	精巣	石灰沈着	6	1	1	6	1 ^a	—	—	—	—	
		精細管萎縮	9	1	2	6	9	—	—	—	—	
	所見/検査動物数	44	0	1	46	50	—	—	—	—		
	前立腺	リンパ球浸潤	3	—	0	2	2	—	—	—	—	
		前立腺炎	1	—	0	2	0	—	—	—	—	
		過形成	0	—	0	1	0	—	—	—	—	
	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	42	32	36	45	42	
	卵巣	嚢胞	—	—	—	—	—	32	28	29	33	24
		出血	—	—	—	—	—	9	8	6	9	6
		アミロイド沈着	—	—	—	—	—	7	4	4	6	8
	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	42	30	37	45	42	
	子宮	嚢胞性子宮内膜過形成	—	—	—	—	—	8	10	8	11	12
		腺拡張	—	—	—	—	—	41	29	37	41	34 ^a
	所見/検査動物数	44	45	42	46	50	42	39	45	45	42	
	肺	肺胞組織球症	3	4	1 ^c	5	8	5	10	3	10	9
		リンパ球浸潤	6	7	8	8	11	14	11	9	5 ^a	11
		間質性肺炎	10	6	6	7	7	4	5	3	2	1
		胸膜線維化	4	2	5	2	4	2	2	0	0	1
	所見/検査動物数	44	45	42	46	50	42	39	45	45	42	
腎	嚢胞	9	13	6	9	12	2	11 ^{bc}	5	1	3	
	水腎症	10	2 ^a	7	10	9	1	2	1	1	0	
	石灰沈着	10	9	4	13	9	0	0	0	1	0	
	アミロイド沈着	10	8	11	8	14	8	8	10	6	7	
	腎症	5	3	5	4	10	1	9 ^b	7	7	4	
	間質性腎炎	42	45	41	46	48	40	36	42	42	40	
	塩基性尿細管	22	21	22	22	29	8	12	11	15	7	
所見/検査動物数	44	3	2	46	50	42	0	0	45	42		
膀胱	リンパ球浸潤	15	0	1	10	14	26	—	—	26	26	

— : 該当せず

Fisher の直接確率法

a : 対照群 1 と比較して p<0.05 で有意

c : 対照群 2 と比較して p<0.05 で有意

b : 対照群 1 と比較して p<0.01 で有意

d : 対照群 2 と比較して p<0.01 で有意

非腫瘍性病変の続き

性別		♂					♀					
投与群 (ppm)		0 対照 1	25	100	300	0 対照 2	0 対照 1	25	100	300	0 対照 2	
全 動 物	所見/検査動物数	60	2	2	60	60	60	2	1	60	60	
	心	アミロイド沈着	13	1	1	12	12	12	2	1	12	13
		心筋変性/線維化	6	0	0	7	10	5	0	0	3	3
		心筋炎	4	1	0	1	2	3	1	0	1	3
	所見/検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	肝	アミロイド沈着	12	11	13	12	15	14	10	11	12	13
		伊東細胞過形成	19	20	15	19	23	23	17	16	27	25
		肝細胞壊死	16	14	16	17	16	16	14	16	18	22
		単核細胞浸潤	30	30	30	28	33	31	33	40	34	29
		色素沈着肉芽腫	34	32	26	32	36	33	30	29	33	32
		肝炎	3	5	9	3	5	3	5	5	3	5
		肝細胞肥大	18	9 ^c	21	37 ^{bd}	20	9	5	6	18 ^d	4
	肝細胞過形成	3	2	3	3	3	0	0	0	0	0	
	所見/検査動物数		60	0	0	60	60	60	3	0	60	60
	膵	リンパ球浸潤	10	—	—	3	9	16	0	—	14	19
	所見/検査動物数		59	1	2	56	59	57	2	0	59	58
	下垂体	嚢胞	0	0	1	1	0	1	0	—	1	0
	所見/検査動物数		59	0	1	60	60	59	1	0	59	60
	甲状腺	アミロイド沈着	14	—	0	11	16	15	1	—	14	16
	所見/検査動物数		60	3	8	59	59	60	1	1	60	60
	副腎	アミロイド沈着	14	0	2	13	14	14	0	0	13	16
		皮質セロイド変性	12	2	0	9	13	18	0	0	17	23
		皮質細胞肥大	3	0	0	5	5	6	1	0	2	4
		被膜下細胞過形成	20	1	2	17	25	56	1	1	52	53
	所見/検査動物数		59	23	19	60	60	60	23	15	60	60
	脾	髓外造血	8	6	5	6	7	10	10	5	10	9
		アミロイド沈着	12	1	0	5	8	9	7	5	7	12
所見/検査動物数		58	8	10	57	54	59	20	17	60	58	
腸間膜 リンパ	髓外造血	18	7	8	19	14	12	11	11	18	18	
	アミロイド沈着	10	3	1	8	8	12	3	5	14	15	
	血管拡張	0	0	0	2	0	0	2	0	0	2	
	ヘモンデリン沈着	3	0	2	5	2	2	3	3	9	7	
所見/検査動物数		58	1	1	59	59	59	6	6	58	52	
胸腺	退縮/萎縮	50	1	1	45	49	43	1	0	41	29	
所見/検査動物数		60	0	0	60	60	60	1	0	60	60	
脊椎	空胞化	2	—	—	3	0	14	0	—	19	11	

— : 該当せず

Fisher の直接確率法

a : 対照群 1 と比較して p<0.05 で有意

b : 対照群 1 と比較して p<0.01 で有意

c : 対照群 2 と比較して p<0.05 で有意

d : 対照群 2 と比較して p<0.01 で有意

非腫瘍性病変の続き

性別		♂					♀					
		0 対照 1	25	100	300	0 対照 2	0 対照 1	25	100	300	0 対照 2	
全 動 物	所見/検査動物数	60	3	6	60	60	—	—	—	—	—	
	精巣	石灰沈着	8	1	1	9 ^c	1 ^a	—	—	—	—	
		精細管萎縮	13	1	5	8	9	—	—	—	—	
	所見/検査動物数	59	1	4	59	60	—	—	—	—		
	前立腺	リンパ球浸潤	3	0	0	2	2	—	—	—	—	
		前立腺炎	6	1	2	6	2	—	—	—	—	
		過形成	0	0	0	1	0	—	—	—	—	
	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	59	41	48	60	60	
	卵巣	嚢胞	—	—	—	—	—	45	36	39	41	32 ^a
		出血	—	—	—	—	—	15	10	10	11	12
		アミロイド沈着	—	—	—	—	—	15	8	8	13	17
	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	59	38	43	60	60	
	子宮	嚢胞性子宮内膜過形成	—	—	—	—	—	54	36	41	50	45 ^a
		腺拡張	—	—	—	—	—	1	0	2	1	2
	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
	肺	肺胞組織球症	9	7	3 ^d	9	14	8	14	9	14	16
		リンパ球浸潤	6	7	8	9	12	15	14	10	8	13
		間質性肺炎	15	8	6	11	9	4	5	5	5	3
		胸膜線維化	5	3	6	2	5	2	3	0	1	3
	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
	腎	嚢胞	13	17	11	12	13	6	13	7	3	5
		水腎症	13	6	12	16	11	2	6 ^c	3	6 ^c	0
		石灰沈着	10	13	6	15	9	3	1	1	1	2
		アミロイド沈着	14	14	17	14	17	18	17	19	15	16
腎症		10	8	6	9	11	4	13 ^a	9	13 ^a	8	
間質性腎炎		54	58	56	58	55	56	51	54	55	55	
塩基性尿細管		27	22	25	24	30	9	13	11	16	7	
所見/検査動物数	60	9	9	58	60	58	0	0	60	59		
膀胱	リンパ球浸潤	19	0	2	12	17	34	—	—	30	31	

— : 該当せず

Fisher の直接確率法

a : 対照群 1 と比較して p<0.05 で有意

c : 対照群 2 と比較して p<0.05 で有意

b : 対照群 1 と比較して p<0.01 で有意

d : 対照群 2 と比較して p<0.01 で有意

腫瘍性病変

性別		♂				♀						
		0 対照 1	25	100	300	0 対照 2	0 対照 1	25	100	300	0 対照 2	
途 中 死 亡 動 物	所見/検査動物数	16	15	18	14	10	18	21	15	15	18	
	肝	肝細胞腺腫 (B)	1	1	1	2	0	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	1	0	0	2	1	0	0	1	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		未分化肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数	16	15	18	14	10	18	21	15	15	18	
	リンパ 細網系	リンパ腫 (M)	0	0	1	0	0	0	3	1	0	4
		顆粒球性白血病 (M)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
		未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		組織球肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	所見/検査動物数	16	0	0	14	10	0	0	1	0	0	
	骨	骨肉腫 (M)	0	-	-	0	0	-	-	1	-	-
	所見/検査動物数	16	1	4	14	10	-	-	-	-	-	
	精巣	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	-	-	-	-	
	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	18	4	1	14	14	
	乳腺	腺癌 (M)	-	-	-	-	-	0	3	1	1	1
		線維腺腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	17	8	6	15	18	
	子宮	間質腺腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		間質ポリープ (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	17	3	1	14	16	
	子宮頸管	内膜肉腫 (M)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	2
	所見/検査動物数	16	15	18	14	10	18	21	15	15	18	
	肺	腺腫 (B)	4	1	3	1	0	1	0	3	0	1
		腺癌 (M)	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1
	所見/検査動物数	16	1	3	14	10	18	0	0	15	18	
	脳	悪性神経鞘腫 (M)	0	1	0	0	0	0	-	-	0	0
	所見/検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	頭部	骨腫 (B)	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
	所見/検査動物数	0	0	2	0	0	0	1	2	1	0	
皮下 組織	血管腫 (B)	-	-	1	-	-	-	0	0	0	-	
	癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
所見/検査動物数	16	8	7	14	10	18	5	7	14	18		
皮膚	基底細胞上皮腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
所見/検査動物数	16	0	0	14	10	18	3	2	15	18		
骨格筋	粘液肉腫 (M)	0	-	-	0	0	0	0	0	1	0	
	冬眠腺腫 (B)	0	-	-	0	0	0	1	0	0	0	

- : 該当せず

(M) : 悪性、(B) : 良性

腫瘍性病変の続き

性別		♂					♀					
		0 対照 1	25	100	300	0 対照 2	0 対照 1	25	100	300	0 対照 2	
最 終 屠 殺 動 物	所見/検査動物数	44	45	42	46	50	42	39	45	45	42	
	肝	肝細胞腺腫 (B)	7	3	8	13	8	0	1	1	0	1
		肝細胞癌 (M)	0	5	3	1	2	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		肝芽腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数	43	0	1	45	50	41	2	0	45	42	
	下垂体	腺腫 (B)	0	-	0	0	0	2	2	-	0	0
	所見/検査動物数	44	0	1	46	50	41	1	0	44	42	
	甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)	2	-	0	0	1	1	0	-	0	0
	所見/検査動物数	44	3	3	46	50	42	0	0	45	42	
	副腎	皮膚細胞腫 (B)	1	0	0	1	1	0	-	-	0	0
	所見/検査動物数	44	19	11	46	50	42	11	6	45	42	
	脾	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
	リンパ 細網系	リンパ肉腫 (M)	0	1	1	0	0	5	7	5	5	13
		組織球肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
		顆粒性白血病 (M)	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0
		未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	所見/検査動物数	43	1	1	45	50	42	3	5	45	40	
脳	悪性髄膜腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
所見/検査動物数	44	2	2	46	50	-	-	-	-	-		
精巣	血管腫 (B)	1	1	1	0	0	-	-	-	-	-	
	間質細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	
所見/検査動物数	-	-	-	-	-	42	32	36	45	42		
卵巣	顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	1	0	1	0	0	
	悪性黄体腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	
	黄体腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	2	0	
	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	
所見/検査動物数	-	-	-	-	-	42	30	37	45	42		
子宮	腺腫 (B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	
	腺癌 (M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	
	癌 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	
	内膜肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	2	3	
	平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	
	卵管ポリープ (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	
	間質ポリープ (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	1	

- : 該当せず

Fisher の直接確率法

a : 対照群 1 と比較して p<0.05 で有意

c : 対照群 2 と比較して p<0.05 で有意

b : 対照群 1 と比較して p<0.01 で有意

d : 対照群 2 と比較して p<0.01 で有意

(M) : 悪性、(B) : 良性

腫瘍性病変の続き

性別		♂					♀					
		0 対照 1	25	100	300	0 対照 2	0 対照 1	25	100	300	0 対照 2	
最 終 屠 殺 動 物	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	41	5	2	45	42	
	子宮 頸管	内膜肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		間質ポリープ (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	42	3	0	44	40	
	膈	神経鞘腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	-	1	0
	所見/検査動物数	44	45	42	46	50	42	39	45	45	42	
	肺	腺腫 (B)	7	9	6	5	15	4	11	1	4	8
		腺癌 (M)	0	1	1	5	2	2	1	1	0	0
	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	40	0	1	44	40	
	乳腺	腺癌 (M)	-	-	-	-	-	1	-	0	3	0
		腺腫 (B)	-	-	-	-	-	0	-	0	0	1
		線維腺腫 (B)	-	-	-	-	-	0	-	0	1	1
	所見/検査動物数	44	0	0	46	50	41	0	0	45	41	
	骨格筋	粘液肉腫 (M)	0	-	-	0	0	0	-	-	1	0
		冬眠腺腫 (B)	0	-	-	0	0	0	-	-	0	0
	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	皮下組織	癌 (M)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
所見/検査動物数	5	2	9	6	4	1	0	0	0	0		
尿道	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	-	-	-	-	
所見/検査動物数	44	0	0	46	50	41	0	0	45	41		
骨	骨肉腫 (M)	0	-	-	0	0	0	-	-	0	1	
所見/検査動物数	44	11	5	46	49	42	3	11	45	42		
皮膚	神経鞘腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	基底細胞上皮腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	

- : 該当せず

Fisher の直接確率法

a : 対照群 1 と比較して p<0.05 で有意

b : 対照群 1 と比較して p<0.01 で有意

c : 対照群 2 と比較して p<0.05 で有意

d : 対照群 2 と比較して p<0.01 で有意

(M) : 悪性、(B) : 良性

腫瘍性病変の続き

性別		♂					♀					
		0 対照 1	25	100	300	0 対照 2	0 対照 1	25	100	300	0 対照 2	
全 動 物	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
	肝	肝細胞腺腫 (B)	8	4	9	15	8	0	1	1	0	1
		肝細胞癌 (M)	1	5	3	3	3	0	0	1	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		未分化肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		肝芽腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数	59	1	2	56	59	57	2	0	59	58	
	下垂体	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	2	2	-	0	0
	所見/検査動物数	59	0	1	60	60	59	1	0	59	60	
	甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)	2	0	0	0	1	1	0	-	0	0
	所見/検査動物数	60	3	8	59	59	60	1	1	60	60	
	副腎	皮質細胞腫 (B)	1	0	0	1	1	0	0	0	0	
	所見/検査動物数	59	23	19	60	60	60	23	15	60	60	
	脾	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	所見/検査動物数	58	8	10	57	54	59	20	17	60	58	
	リンパ 細網系	リンパ肉腫 (M)	0	1	1	0	0	5	7	5	5	13
		組織球肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
		顆粒球性白血病 (M)	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0
		未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	所見/検査動物数	60	1	3	60	60	60	0	0	60	60	
	脳	悪性髄膜腫 (M)	0	0	1	0	0	0	-	-	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)	0	1	0	0	0	0	-	-	0	0
	所見/検査動物数	60	3	6	60	60	-	-	-	-	-	
	精巣	血管腫 (B)	1	2	1	0	0	-	-	-	-	-
		間細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	59	41	48	60	60	
	卵巢	顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	1	0	1	0	0
悪性黄体腫 (M)		-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	
黄体腫 (B)		-	-	-	-	-	0	0	0	2	0	
平滑筋腫 (B)		-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	

- : 該当せず

Fisher の直接確率法

a : 対照群 1 と比較して $p < 0.05$ で有意

b : 対照群 1 と比較して $p < 0.01$ で有意

c : 対照群 2 と比較して $p < 0.05$ で有意

d : 対照群 2 と比較して $p < 0.01$ で有意

(M) : 悪性、(B) : 良性

腫瘍性病変の続き

性別		♂					♀					
		0 対照 1	25	100	300	0 対照 2	0 対照 1	25	100	300	0 対照 2	
全 動 物	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	59	38	43	60	60	
	子宮	間質腺腫 (B)	-	-	-	-	-	1	0	0	1	0
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		癌 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		内膜肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	2	3
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		卵管ポリープ (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		間質ポリープ (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	2
	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	59	8	3	59	60	
	子宮 頸管	内膜肉腫 (M)	-	-	-	-	-	1	0	0	1	2
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		間質ポリープ (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	57	5	0	59	58	
	腫	神経鞘腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
	肺	腺腫 (B)	11	10	9	6	15	5	11	4	4	9
		腺癌 (M)	0	2	1	6 ^a	3	2	1	1	0	1
	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	58	4	2	58	54	
	乳腺	腺癌 (M)	-	-	-	-	-	1	2	1	4	1
		腺腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		線維腺腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	所見/検査動物数	60	0	0	60	60	59	3	2	60	59	
	骨格筋	粘液肉腫 (M)	0	-	-	0	0	0	0	0	1	0
		冬眠腺腫 (B)	0	-	-	0	0	0	1	0	0	0
所見/検査動物数	0	0	2	0	0	0	1	2	2	0		
皮下 組織	癌 (M)	-	-	0	-	-	-	0	0	1	-	

- : 該当せず

Fisher の直接確率法

a : 対照群 1 と比較して p<0.05 で有意

b : 対照群 1 と比較して p<0.01 で有意

c : 対照群 2 と比較して p<0.05 で有意

d : 対照群 2 と比較して p<0.01 で有意

(M) : 悪性、(B) : 良性

腫瘍性病変の続き

性別		♂				♀						
		0 対照 1	25	100	300	0 対照 2	0 対照 1	25	100	300	0 対照 2	
全 動 物	投与群 (ppm)											
	所見/検査動物数	1	0	1	0	2	1	0	0	0	0	
	尿道	0	—	0	—	0	1	—	—	—	—	
	血管腫 (B)											
	所見/検査動物数	60	0	0	60	60	59	0	1	60	59	
	骨	0	—	—	0	0	0	—	1	0	1	
	骨肉腫 (M)											
	所見/検査動物数	60	19	12	60	59	60	8	18	59	60	
	皮膚											
	神経鞘腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	基底細胞上皮腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
所見/検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
頭部	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—		
骨腫 (B)												
合 計	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
	腫瘍数	良性	24	16	21	22	26	12	18	8	11	17
		悪性	2	11	7	11	7	11	14	12	14	24
	腫瘍総数	26	27	28	33	33	23	32	20	25	41	
	担腫瘍 動物数	良性	22	14	19	20	23	12	16	8	11	16
		悪性	2	10	7	11	7	11	13	11	13	21
担腫瘍動物総数	23	22	25	26	28	22	26	17	22	33		

— : 該当せず

Fisher の直接確率法

a : 対照群 1 と比較して p<0.05 で有意

c : 対照群 2 と比較して p<0.05 で有意

b : 対照群 1 と比較して p<0.01 で有意

d : 対照群 2 と比較して p<0.01 で有意

5) イヌを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験

(資料 23)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体の純度： %

供試動物：ビーグル犬 (6ヶ月齢)、体重：雄 5.4~9.2 kg、雌 5.8~9.2 kg
1群雌雄各4匹

投与期間：52週間 (2002年1月15、16日~2003年1月14、15日)

投与方法：検体を0、10、30及び90 mg/kg/日になるように直接粉末飼料に混入し、52週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎日調製した。

<用量設定根拠>

観察・検査項目及び結果：

【死亡率及び一般状態】

生死及び一般状態を毎日数回観察した。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		0	10	30	90
死亡率 [死亡時期]	♂	0/4	0/4	1/4 [322日]	0/4
	♀	0/4	0/4	1/4 [282日]	1/4 [260日]

90 mg/kg/日投与群では、投与1週から幾つかの全身性の毒性が発現した。運動失調、運動性低下、嘔吐、振戦、痙攣及び流涎がみられたが、その頻度及び重篤度は19週から減少し、影響が残った動物数はごく僅かとなった。

【体重変化】

投与開始前から 13 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回同じ週の日にて全ての生存動物の体重を測定した。

下表に、試験終了時における開始時体重からの増加量（対照群に対する%）を示す。これらの値には統計学的有意差は認められなかった。

投与量 (mg/kg/日)		10	30	90
体重増加量 (対照群に対する%)	♂	70	77	52
	♀	122	98	75

【摂餌量】

全動物の摂餌量を毎日測定した。

全群において検体投与の影響はみられなかった。

【検体摂取量】

全群において完全な食餌摂取がみられ、従って、投与期間中の平均検体摂取量は以下に示す通り設計値となった。

投与量 (mg/kg/日)		10	30	90
検体摂取量 (mg/kg/日)	♂	10	30	90
	♀	10	30	90

【飲水量】

毎日観察した。

検体投与の影響は認められなかった。

【血液学的検査】

投与開始前、投与後 13、26 及び 52 週時に全動物を対象にして、静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

白血球分画百分率、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、血小板数、網赤血球数、トロンボプラスチン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、赤血球沈降速度、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度

10 及び 30 mg/kg 体重/日投与群では、検査したいずれの血液学的検査項目についても検体に関連のある統計学的に有意 ($p \leq 0.01$) な変化は認められなかった。90 mg/kg 体重/日投与群の動物では、検体投与に関連のある以下の変化が認められた。

検査項目	対照群との差 (%)					
	群 4 (90 mg/kg 体重/日群)					
	試験 13 週		試験 26 週		試験 52 週	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
ヘモグロビン濃度	+18↑	+25↑	なし	+13	なし	なし
赤血球数	+14	+25↑	なし	+16	なし	なし
ヘマトクリット値	+18	+26↑	なし	+13	なし	なし
活性化部分トロンボプラスチン時間	-16↑	なし	なし	なし	なし	なし
平均赤血球容積	なし	なし	+5.4↑	なし	+4.4↑	なし
平均赤血球血色素量	なし	なし	+6.9↑	なし	なし	-5.4↑

↑ : $p \leq 0.01$, ↑ : $p \leq 0.05$

試験 13 週に認められた上記検査項目における増加は、試験 26 週には殆ど正常に復した。試験 52 週の投与期間の終了時点では、検査した全血液学的検査項目に大きな変化は認められなかった。

【血液生化学的検査】

血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

アルブミン、アルブミン/グロブリン比、総ビリルビン、総コレステロール、クレアチニン、グルコース、総蛋白、血中尿素、カルシウム、塩素、カリウム、ナトリウム、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、トリグリセライド、無機リン

10 及び 30 mg/kg 体重/日投与群では、血液生化学的検査項目に検体投与に関連のある統計学的に有意な ($p \leq 0.01$) 変化はなかった。90 mg/kg 体重/日投与群では、検体投与に関連のある以下の変化が認められた。

検査項目	対照群との差 (%)					
	群 4 (90 mg/kg 体重/日投与群)					
	試験 13 週		試験 26 週		試験 52 週	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
ビリルビン	なし	+57↑	なし	なし	なし	なし
トリグリセライド	なし	+106↑	なし	+135↑	なし	なし
アルカリホスファターゼ	+106↑	+60	+160↑	+99	+205↑	+127↑
γ -グルタミルトランスフェラーゼ	+24↑	なし	なし	+27↑	なし	なし
総蛋白	なし	+106↑	なし	なし	なし	なし
リン酸	なし	なし	なし	+40	なし	なし

↑ : $p \leq 0.01$, ↑ : $p \leq 0.05$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

【尿検査】

血液学的検査と同時期に採取した尿について、以下の項目を検査した。

容量、色調/濁度、pH、比重、蛋白、グルコース、ビリルビン、ウロビリノーゲン、ケトン体、ヘモグロビン、亜硝酸塩、尿沈渣（表皮細胞数、白血球数、赤血球数、細菌数、結晶、その他の精子、円柱などの成分）

全群において統計学的に有意な検体投与の影響はみられなかった。

【眼科学的及び聴覚検査】

投与開始前、投与後 13、26 及び 52 週時に全動物を対象にして、以下の項目の測定を行った。

眼付属器、結膜、角膜、前眼房、虹彩（散瞳）、水晶体、硝子体、眼底及び単一音による聴力

全群において統計学的に有意な検体投与の影響はみられなかった。

【臓器重量】

試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象にして、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。なお、途中死亡動物についての値は平均値の算出には含めなかった。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、下垂体、前立腺、脾臓、精巣、甲状腺（上皮小体を含む）

10 及び 30 mg/kg/日投与群には、重量及び対体重比共に検体投与による影響は認められなかった。90 mg/kg/日投与群では、以下に示すように肝臓の対体重比に検体投与による影響が有意に認められたが、肝臓には病理組織学的に対応する変化がなく、体重減少に起因する毒性学的意義のない変化と考えられた。

性別		♂			♀		
検査時期 (週)		52					
投与量 (mg/kg/日)		10	30	90	10	30	90
体重		85.7	88.3	82.5	98.6	93.0	84.3
肝臓	重量	83.7	106.3	125.8	99.7	103.1	119.1
	対体重比	99.1	120.5	↑ 150.9	102.7	113.4	↑ 145.2

↑ : p<0.01

【肉眼的病理検査】

試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物について剖検を行った。

試験終了後の剖検では、臓器及び組織に検体投与に関連する所見は認められなかった。

途中死亡動物で認められた所見を下表に示した。

30 mg/kg/日♂：	肺（左葉）	表面の癍痕、暗赤色化
	脾	灰赤色化
	小腸	暗赤色化、緑色沈着物による被膜
	胃粘膜	暗赤色化、緑色沈着物による被膜
30 mg/kg/日♀：	肺（左前葉）	表面の癍痕、暗赤色化
	脾	灰色化
	甲状腺（左側）	小型化
	小腸	緑色沈着物
	胃（基底部）	緑色沈着物
90 mg/kg/日♀：	肺	暗赤色化、水腫様、赤色化泡沫充满
	肝	淡褐緑色化
	心臓（心臓弁）	一部ゼラチン状
	小腸	水腫様肥厚
	胃	拡張
	気管（粘膜）	出血
	喉頭（粘膜）	一部の褐色化

【病理組織検査】

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を作製し、検鏡した。

副腎、腹部大動脈、骨（胸骨及び関節を含む大腿骨）、骨髓（胸骨及び大腿骨）、脳（視神経交叉、漏斗、中脳、脳幹及び小脳を通る横断片）、盲腸、精巣上体、視神経を含む眼、胆嚢、心臓（3部位：左心室及び右心室、中隔）、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、大腸（結腸、直腸）、腎臓及び尿管、涙腺、肝臓、肺（主気管支及び細気管支を含む）、リンパ節（頸部）、リンパ節（腸間膜）、乳腺、筋肉（骨格筋、大腿及び脛骨筋）、神経（坐骨及び脛骨）、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺（下顎、耳下、舌下）、精管、皮膚（左腹側部）、脊髄神経節及び脊髄根を含む脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胃、精巣、胸腺、上皮小体を含む甲状腺、気管（喉頭を含む）、膀胱、子宮（頸部及び卵管を含む）、膣及び肉眼的異常部位

認められた主要な病変を下表に示した。

検査 時期	性別		♂				♀			
	投与量 (mg/kg/日)		0	10	30	90	0	10	30	90
死亡	臓器	所見/検査動物数	0	0	1	0	0	0	1	1
	肺	間質性肺炎	—	—	0	—	—	—	1	0
		化膿性気管支肺炎	—	—	0	—	—	—	0	1
最終屠殺	臓器	所見/検査動物数	4	4	3	4	4	4	3	3
	精巣	萎縮又は変性	0	0	0	3	/	/	/	/
	前立腺	萎縮	0	0	0	3	/	/	/	/

— : 検査せず

上記のように、90 mg/kg/日投与群雄 3 匹の精巣に巨細胞を伴う精上皮の軽度から中等度の限局性萎縮又は変性が観察された。萎縮又は変性した上皮を含む精細管が、不規則に分布していた。この高用量群の雄 3 匹にはごく軽微から中等度の前立腺の萎縮も観察された。30 mg/kg/日投与群雌雄各 1 匹及び 90 mg/kg/日投与群雌 1 匹が途中死亡したが、雄の死因としての病理組織学的所見は認められなかった。

雌 2 匹については、肺に中等度の顕微鏡的所見が認められ、それぞれ間質性肺炎及び化膿性気管支肺炎が観察された。これらの変化が死亡に関係している可能性はあるが、これらの所見は検体とは直接的には関連しない。嘔吐等に伴う検体の気管内への逆流のような二次的な作用の可能性が考えられた。

対照群及び投与群の動物間の他の全ての臓器間では、病理組織学的所見に差は認められず、この系統及び年齢のイヌに通常みられるものであった。

特に、神経節/根（頸部、胸部及び腰部の領域）を含む脊椎における変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のイヌにおける飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験における影響として、90 mg/kg/日投与群の雄に全身的毒性症状が認められ、病理組織学的にも精巣に巨細胞を伴う精上皮の萎縮又は変性及び前立腺の萎縮がみられたこと及び 30 mg/kg/日投与群雌雄に二次的な原因による死亡がみられたことから、無毒性量は雌雄共に 10 mg/kg/日と判断される。

(8) 繁殖毒性及び催奇形性

1) ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 24)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体の純度: %以上

試験動物: CD 系ラット (試験開始時約 6 週齢)

体重: 雄 227.0~227.7g、雌 164.3~165.3g、1 群雌雄各 28 匹

投与期間: P 世代; 投与開始から F₁ 児離乳後親動物屠殺時までの約 16 週間

F₁ 世代; 離乳時から F₂ 児離乳後親動物屠殺時までの約 21 週間

(1991 年 1 月 30 日~1991 年 11 月 7 日)

投与方法: 検体を 0、50、1000 及び 2000 ppm の濃度で混入した飼料を自由摂取させた。検体混入飼料は、週 1 回調製した。

<用量設定根拠>

方法及び試験項目: 概要を表 1 にまとめた。

【一般状態及び死亡率】

全検査期間に、全動物について一般状態及び生死を毎日観察した。

【体重】

雄については試験期間中毎週測定した。

雌については生育期間中は毎週 1 回、妊娠期間中は妊娠 0、6、15 及び 20 日、哺育期間中は産後 0、7、14 及び 21 日に測定した。

【摂餌量】

雄については生育期間中及び交配期間中毎週 1 回測定した。

雌については生育期間中は毎週、妊娠期間中は妊娠 0、4、7、11、14、17 及び 20 日に測定した。哺育期間中は産後 0、4、7、11 及び 14 日に測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

【検体摂取量】

体重、摂餌量及び飼料中の検体濃度から、1日当たりの平均検体摂取量を算出して表中に示した。

【交配及び妊娠の確認】

交配は、同一群の雌雄を1:1で同居させて行った。翌日膣栓及び膣洗浄液中の精子の有無により交尾を確認した。膣栓又は精子の確認された日を妊娠0日とした。

【繁殖性に関する指標】

分娩日に、各腹について出産児数、生存産児数、死産児数及び性別を検査し、各児動物の外見及び行動の異常を観察し、同腹生存児体重を測定した。生存児数及び児動物体重の測定は、産後4、7、14、21及び28日にも行った。哺育4日目に、同腹児数を8匹（可能な限り、雌雄各4匹を無作為に選抜）に調整した。余分な児動物は屠殺した。交配、妊娠、出産及び哺育期間中の観察に基づき、以下の指標を算出した。

雄の交尾率 (%) = 交尾雄動物数/同居させた雄動物数 × 100

雌の交尾率 (%) = 交尾雌動物数/同居させた雌動物数 × 100

雄の授胎率 (%) = 雌を妊娠させた雄動物数/交尾雄動物数 × 100

雌の受胎率 (%) = 妊娠雌動物数/交尾雌動物数 × 100

妊娠率 (%) = 生存児を出産した雌動物数/妊娠動物数 × 100

性比 (%) = 生存雄児動物数/生存児動物数 × 100

生存産児率 (%) = 出産時生存児数/総出産児数 × 100

4日目生存率 (%) = 生後4日目の生存児数（間引き前）/出産時生存児数 × 100

7日目生存率 (%) = 生後7日目の生存児数/生後4日目（間引き後）生存児数 × 100

14日目生存率 (%) = 生後14日目の生存児数/生後7日目生存児数 × 100

21日目生存率 (%) = 生後21日目の生存児数/生後14日目生存児数 × 100

28日目生存率 (%) = 生後28日目の生存児数/生後21日目生存児数 × 100

哺育指数 (%) = 生後21日目の生存児数/生後4日目の生存児数（間引き後） × 100

【臓器重量】

F₁世代親動物の肝重量を測定し、対体重比を算出した。

【肉眼的病理検査】

死亡児動物、F₁及びF₂世代の児動物から無作為に選抜した各群雌雄各10匹、及び全親動物を対象に、完全な肉眼的病理検査を行った。

【病理組織学的検査】

両世代の対照群及び 2000 ppm 投与群の親動物を対象とし、脊椎、膈、子宮、卵巣、精巣、精巣上体、精嚢、前立腺及び肉眼的異常が認められた組織について病理標本を作製し、鏡検した。さらに、低及び中用量群の授精能が疑われる全雄動物を対象に精巣及び精巣状態の検査を行った。

結 果：

親動物 概要を表 2 に示す。

【一般状態及び死亡率】

雄親動物では給餌器傷害による頭部感染症及び肩部破症のため P 世代 50 ppm 投与群の 1 匹を試験 37 日で切迫屠殺し、F₁ 世代 1000 ppm 投与群の 1 匹がリンパ肉腫により死亡して発見されたが、いずれの濃度でも投与に関連した死亡及び全身毒性を示唆する一般状態の変化は認められなかった。

P 世代雌親動物では投与に関連した一般状態の変化は認められなかったが、50 ppm 投与群の 1 匹をケージ事故のため哺育 6 日目に試験から除外し、1 匹が試験 100 日目に死亡して確認された。2000 ppm 投与群では両側性の後脚麻痺のため 3 匹を哺育 16~18 日に切迫屠殺した。

F₁ 世代雌親動物では、50 ppm 投与群の 1 匹が試験 94 日目に死亡して発見され（敗血性塞栓）、別の 1 匹はリンパ肉腫による衰弱のため試験 43 日目に切迫屠殺した。2000 ppm 投与群の 3 匹が試験途中で死亡して発見された。1 匹は敗血性塞栓によるものであり、2 匹は死因が不明であったが、死亡前に投与に関連した特異的な臨床症状が認められず、肉眼的及び病理組織学的検査で投与に関連があると考えられる変化が認められなかったため、投与による影響とは考えられなかった。2000 ppm 投与群の非妊娠雌 1 匹で虚脱、振戦、腹式呼吸及び頻呼吸が認められたが、この動物は試験終了時まで生存した。50 及び 1000 ppm 投与群では、投与に関連した一般状態の異常は認められなかった。

【体重変化】

P 世代及び F₁ 世代の雄親動物で、投与期間中に統計学的有意な体重増加の増減が散発的に認められたが、一貫した変化が認められず、用量に関連した変化が認められなかったため、投与に関連した影響ではないと考えられた。F₁ 世代の雌親動物では、1000 及び 2000 ppm 投与群で生育期間、妊娠期間及び哺育期間中に対照群と比較して体重の低値が認められた。1000 及び 2000 ppm 投与群では生育期間中に体重増加の抑制も認められたが、1000 ppm 投与群で認められた体重増加の抑制は軽度で、一過性であったため、生物学的な意義は明らかでない。次表に親動物の体重変化を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

親動物の体重変化

用量 週数	P ♂				P ♀			
	0	50	1000	2000	0	50	1000	2000
0~1	59.6	55.5*	58.2	54.5**	22.5	19.1	19.2	19.9
1~2	55.9	53.4	53.7	56.7	21.3	27.1**	19.4	25.2*
2~3	40.0	39.6	44.9*	45.5**	18.6	18.0	20.3	12.3
3~4	38.6	34.9	37.3	39.6	13.7	15.4	15.5	19.7**
4~5	29.2	28.0	30.0	30.4	14.5	14.5	11.5*	11.4*
5~6	4.4	23.0	24.2	21.7	9.4	6.6	8.4	9.4
6~7	23.2	16.2*	23.4	23.8	10.0	7.9	9.9	8.8
7~8	21.3	22.9	27.8**	23.8	9.6	9.3	8.9	9.8
8~9	23.6	22.4	19.0*	17.6**	5.1	10.6**	5.7	6.3
9~10	19.5	18.4	18.0	18.8	3.6	1.1	5.1	4.5
10~11	4.3	0.7	2.8	4.9	-	-	-	-
11~12	12.3	8.2	10.5	10.7	-	-	-	-
12~13	6.2	5.7	7.5	8.0	-	-	-	-
13~14	11.4	12.5	8.6	9.1	-	-	-	-
14~15	7.4	7.6	9.9	12.3**	-	-	-	-
15~16	15.7	15.7	13.4	14.8	-	-	-	-
	F ₁ ♂				F ₁ ♀			
0~1	65.1	65.7	67.3	62.5	25.0	26.1	22.9	24.5
1~2	50.1	54.3	54.3	52.3	25.5	25.4	21.5**	19.5**
2~3	30.7	34.3	37.8	39.4	10.3	14.8	14.9	15.4
3~4	33.9	35.4	37.1	37.8	14.5	14.1	14.3	16.4
4~5	28.2	31.1	31.3	28.9	12.4	10.9	7.7**	7.2**
5~6	25.5	28.3	24.5	24.7	10.2	8.2	8.9	10.7
6~7	20.2	23.6	22.4	22.3	6.4	8.2	9.9*	11.3**
7~8	20.0	19.7	17.3	21.0	9.2	10.2	8.1	7.7
8~9	17.1	19.0	16.5	16.2	6.9	4.3	6.4	5.7
9~10	15.6	14.3	14.8	13.0	6.5	8.4	6.5	4.2
10~11	-0.8	-1.3	2.0	0.8	-	-	-	-
11~12	8.1	6.9	4.4	6.7	-	-	-	-
12~13	9.4	8.0	9.1	10.7	-	-	-	-
13~14	8.3	9.0	12.7	13.6	-	-	-	-
14~15	10.8	11.7	8.5	10.6	-	-	-	-
15~16	11.5	6.7*	10.9	8.4	-	-	-	-

* : 対照群と比較して p<0.05 で有意、** : 対照群と比較して p<0.01 で有意

【摂餌量】

P 世代の親動物では、統計学的有意な摂餌量の増減が散発的に認められたが、一貫性がなく、用量相関的な影響が認められなかったため、投与に起因する影響ではないと考えられた。F₁ 世代の雌親動物では、2000 ppm 投与群で妊娠 0～4 日に摂餌量の減少が認められた。

【検体摂取量】

体重、摂餌量及び飼料中の検体濃度から算出した。

世 代		親：P 児：F ₁			親：F ₁ 児：F ₂		
投与量 (ppm)		50	1000	2000	50	1000	2000
検体摂取量 (mg/kg/日)	♂	3.4	69	138	3.2	65	134
	♀	4.2	81	160	4.0	81	164

【繁殖性に関する指標】

いずれの世代においても、繁殖性に関する指標には投与に関連した影響は認められなかった。

【臓器重量】

F₁ 世代の親動物について肝重量を測定した。2000 ppm 投与群雄で肝の対体重比の増加、雌で肝の重量及び対体重比の増加が認められた。

【肉眼的病理検査】

P 世代の親動物では、後脚麻痺のため切迫屠殺した 2000 ppm 投与群の雌 3 匹中 2 匹で脊椎骨折又は脱臼が認められた。その他に脊椎の損傷に関連した変化として、膀胱の拡張/膨満及び/又は出血が認められた。試験終了時まで生存した動物では、いずれの世代とも投与に関連した異常は認められなかった。

【病理組織学的検査】

後脚麻痺のため切迫屠殺した P 世代 2000 ppm 投与群雌 3 匹で脊椎の出血及び/又は壊死が認められ、試験終了時まで生存した 2000 ppm 投与群雌 1 匹にも脊椎に軽微な出血が認められた。その他には、いずれの世代とも、投与に関連した変化は認められなかった。

【**児動物**】 概要を表 3 に示す。

【死亡率】

児動物の生存率には、投与に関連した影響は認められなかった。
2000 ppm 投与群の生存児動物数の減少は、親動物の切迫屠殺時にその児動物も屠殺したためである。

【体重】

2000 ppm 投与群の児動物では、両世代とも哺育後期に体重増加の抑制は認められなかった。F₂世代の児動物では 50 及び 1000 ppm 投与群でも統計学的有意な体重増加の抑制が認められたが、変化が軽度であり、生物学的な意義はないと考えられた。

【生存率】

いずれの世代とも、児動物の生存率には投与に関連した影響が認められなかった。

【肉眼的病理検査】

F₂世代の児動物で、投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果、本剤をラットに2世代にわたって摂食させた影響として、2000 ppm では後脚の完全麻痺を伴う脊椎骨折/脱臼の有意な増加並びに体重及び肝重量に明瞭な影響が認められ、親動物に対する毒性が認められた。1000 ppm 投与群でも体重に明瞭な影響が認められ、親動物に対する毒性が認められた。児動物に対しては、1000 及び 2000 ppm 投与群の児動物では体重（及び体重増加量）に軽度で一過性の影響が認められた。繁殖能又は繁殖組織に対する悪影響は、最高用量の 2000 ppm でも認められなかった。

従って、親動物に対する無毒性量は 50 ppm（雄：3.4 mg/kg/日、雌：4.2 mg/kg/日）であると考えられる。また、繁殖性についての無毒性量は 2000 ppm（雄：138 mg/kg/日、雌：160 mg/kg/日）以上と考えられる。

表 1

世代	期間 (週)	作業手順	試験項目
P	生育 (10 週)		一般状態、生死を毎日観察。体重、餌を週 1 回測定。
	交配 (3 週)	雌雄 1 対 1 で交配。交配は膣栓又は膣洗浄液中の精子の存在で確認 (妊娠 0 日)。	交配状況の観察。
	妊娠 (3 週)		妊娠 0、6、15 及び 20 日目に体重を測定。餌を 3~4 日ごとに測定。
	出産		出産状況の観察。総出産児数、生存産児数、死産児数、性別、外表異常、行動の異常及び同腹生存児体重の測定。
	哺育 (3 週)	産後 4 日目各同腹児数を雌雄各 4 匹に調整 (不可能な場合、雌雄計 8 匹)	母動物の産後 0、7、14 及び 21 日目に体重を測定。餌を 3~4 日ごとに測定。
	離乳		生後 4、7、14、21 及び 28 日目に生存児数、性比、体重を測定。一般状態を毎日観察。 なお、途中死亡児動物について肉眼的異常の有無を検査。哺育 4 日目屠殺児動物の外表異常の検査。 全親動物及び継代用以外の児動物を屠殺し、肉眼的病理検査。 対照群及び 2000 ppm 投与群の親動物、途中死亡又は切迫屠殺動物について病理組織学的検査。 低及び中用量群の受 (授) 精能の減少が疑われる動物について生殖器の病理組織学的検査。 各群雌雄各 10 匹の児動物を無作為に選抜し、肉眼的病理検査。
F ₁	生育 (10 週)	離乳 1 週間後に継代用の各群雌雄各 28 匹を無作為に選抜	
	交配 (3 週)	(P 世代に準じる)	(P 世代に準ずる)
	妊娠 (3 週)		(P 世代に準ずる)
	出産		(P 世代に準ずる)
	哺育 (3 週)	(P 世代に準ずる)	(F ₁ 世代に準ずる)
	離乳	(F ₁ 世代に準じる)	(世代及び F ₁ 世代に準じる) 親動物の肝重量を測定し、対体重比も算出。

表 2

世 代		親 : P				親 : F ₁				親 : F ₁				児 : F ₂			
投与量 (ppm)		0		50		1000		2000		0		50		1000		2000	
動 物 数	♂	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28
	♀	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28
一般状態 (後脚麻痺)	♂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	♀	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡率	♂	0/28	1/28	0/28	0/28	0/28	0/28	0/28	0/28	0/28	0/28	1/28	0/28	0/28	0/28	0/28	0/28
	♀	0/28	2/28	0/28	3/28	0/28	2/28	0/28	2/28	0/28	2/28	0/28	0/28	0/28	0/28	0/28	3/28
体重変化 (g)	生育期間 ^a (0~10週)	♂	335.1	319.5	337.3	332.5	312.4	325.6	323.3	318.2							
		♀	128.4	129.5	124.0	127.3	126.9	131.7	121.1	122.5							
	妊娠体重 (0~20週) ^a	141.7	144.3	128.2	131.2	153.7	142.6	139.3	141.5								
	哺育期間 (0~21週)	8.43	8.20	15.2	19.4	22.0	14.4	18.16	31.26								
摂餌量 (g/動物/日)	生育期間 ^a (0~10週)	♂	27.9	27.4	28.6	28.5	30.9	31.5	32.4	31.4							
		♀	19.3	20.2	19.1	19.2	21.5	21.6	21.0	20.8							
	妊娠期間 (0~20週) ^a	25.5	26.6	24.7	24.9	27.2	27.1	26.4	25.9								
	哺育期間 (0~14週)	46.0	45.5	47.8	44.2	48.9	45.1	45.0	45.4								
検体摂取量 (mg/kg/日)	♂	0	3.4	69	138	0	3.2	65	134								
	♀	0	4.2	81	160	0	4.0	81	164								
臓器	最終体重																
重 量 (g)	肝重量	♂	-	-	-	-											
		♀	-	-	-	-				112↑							
	対体重比	♂	-	-	-	-				115↑							
		♀	-	-	-	-				111↑							
肉眼的病理検査	♂																
	♀					脊椎変化											
病理組織学的検査	♂																
	♀					脊椎出血											
交尾率 (%)	♂	100	96.4	92.9	100	100	96.3	96.4	96.4								
	♀	100	96.4	96.4	100	100	100	100	100								
受 (授) 胎率 (%)	♂	89.3	92.6	92.3	92.9	96.4	84.6	85.2	85.2								
	♀	89.3	96.3	92.6	96.4	96.4	88.9	82.1	85.7								
妊娠率 (%)		100	96.2	96.0	100	100	91.4	100	91.7								
妊娠期間 (日)		22.0	22.1	22.0	22.0	22.0	22.0	22.0	22.0								

表中の空欄は異常のないことを示す。

- : 該当せず

t-検定、↑↓ 又は * : p<0.05、↑↓ 又は ** : p<0.01

a :

表 3

世 代		親 : P				親 : F ₁				
投与量 (ppm)		0	50	1000	2000	0	50	1000	2000	
動 物 数	♂	28	28	28	28	28	28	28	28	
	♀	28	28	28	28	28	28	28	28	
児	総産児数	13.8	14.2	13.9	13.6	15.5	13.6	13.4	15.2	
	生存産児数	13.7	14.0	13.8	13.6	15.3	13.5	13.3	15.2	
	性比 (♂/腹)	51.6	49.4	45.1	57.1	52.5	49.1	47.5	53.7	
	生存産児率 (%)	99.4	98.9	99.7	99.7	98.8	99.2	98.9	100	
	4日目生存率 (%)	98.5	89.4	95.0	97.9	95.9	91.5	96.1	92.4	
	7日目生存率 (%)	100	100	100	100	99.5	100	100	94.6	
	14日目生存率 (%)	99.0	99.5	99.5	100	95.8	97.7	94.6	97.3	
	21日目生存率 (%)	99.5	98.9	99.5	88.9	99.5	98.9	100	99.3	
	28日目生存率 (%)	100	100	100	100	100	100	99.5	100	
	哺育指数 (%)	98.5	98.4	98.9	88.9	94.9	96.6	94.6	91.4	
動	体重変化 (g) (哺育 1~4 日)	♂	3.65	3.75	3.59	3.57	3.23	3.47	3.81	3.24
	♀	3.50	3.54	3.48	3.39	3.22	3.36	3.63	3.11	
物	体重変化 (g) (哺育 4~7 日)	♂	6.86	6.62	6.60	6.19	6.82	6.76	6.32	6.66
	♀	6.54	6.17	6.35	5.80**	6.71	6.57	6.16	6.36	
物	体重変化 (g) (哺育 7~14 日)	♂	18.73	18.56	19.49	17.42	19.59	18.63	18.26	17.52
	♀	18.07	17.71	18.88	17.01	19.33	17.85*	17.94*	17.02**	
物	体重変化 (g) (哺育 14~21 日)	♂	23.16	22.97	23.30	21.88	23.38	22.94	22.56	21.77
	♀	21.79	21.16	21.90	20.48	22.32	21.45	21.45	20.71	
物	体重変化 (g) (哺育 21~28 日)	♂	44.51	44.99	44.88	43.29	40.35	40.95	41.40	39.29
	♀	38.13	37.83	37.63	36.80	34.87	35.03	34.10	34.31	
肉眼的病理検査										
病理組織学的検査		-	-	-	-					

表中の空欄は異常のないことを示す。

- : 該当せず

t-検定、↑↓ 又は * : p<0.05、↑↓ 又は ** : p<0.01

a :

2) ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 25、文献)

試験機関:

報告書作成年: 1974 年

検体の純度: メタアルデヒド (原体: %)

試験動物: Wistar 系ラット (投与開始時 3 週齢) 1 群雄 10 匹、雌 20 匹

試験期間: P 世代: 投与開始から F_{1b} 児離乳時迄 (但し、雌 10 匹は F_{1c} 出産 2 日前迄)

F₁ 世代: 離乳時から F_{2b} 児離乳時迄 (但し、雌 10 匹は F_{2c} の出産 2 日前迄)

F₂ 世代: 離乳時から F_{3b} 児離乳時迄 (但し、雌 10 匹は F_{3c} の出産 2 日前迄)

試験方法: 検体を 0、200、1000 及び 5000 ppm 含有した飼料を自由に摂取させた。

投与量は、短期毒性試験の結果に基づいて設定した。即ち、2500、10000、20000 及び 50000 ppm をラットに混餌投与した時、2500 ppm 投与群では摂餌量の減少が認められたのみであった。10000 ppm 以上の投与群では体重増加の抑制、肝の肥大、死亡率の増加、後肢の麻痺が認められたので、本試験における最高投与量は、5000 ppm に設定した。

試験項目: 概要を後記の表にまとめた。

【一般状態及び死亡率】

全動物の全検査期間に一般状態及び生死を毎日観察した。

【交配】

交配は雌雄 2 対 1 で 1 週間同居させて行なった。

【繁殖性に関する指標】

交配、妊娠、出産及び離乳時の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{妊 娠 率}(\%) = \frac{\text{妊娠した動物数}}{\text{交配に用いた動物数}} \times 100$$

$$\text{哺育5日目の生存率}(\%) = \frac{\text{哺育5日目の生存児数}}{\text{生存産児数}} \times 100$$

$$\text{哺 育 率}(\%) = \frac{\text{離乳時生存児数}}{\text{哺育5日目の生存児数}} \times 100$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

F_{1c}、F_{2c} 及び F_{3c} 出産 2 日前に帝王切開し、着床数及び死亡、吸収胎児数を検査した。胎児については、外表、内臓及び骨格異常を検査した。

【血液学的検査】

各世代の試験終了時に、各群雌雄各 10 匹の親動物を対象にして、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、総白血球数、白血球百分比、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度を測定した。

【血液生化学的検査及び肝ミクロソーム酵素活性の検査】

上記の血液学的検査における同一時期に、各群雌雄各 5 匹（但し、P 世代は各群雌雄各 10 匹）を対象にして、GPT、アルカリホスファターゼ、尿素、アニリンヒドロキシラーゼ、アミノピリンデメチラーゼ及びグルコース-6-ホスファターゼを測定した。

【臓器重量】

F_{1b}、F_{2b} 及び F_{3b} 同腹児離乳時に、F_{1c}、F_{2c} 及び F_{3c} 同胎児を出産させるために選抜した各世代雌親動物の各群 10 匹を残して、屠殺した後、脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、甲状腺、下垂体、精巣、前立腺、子宮及び卵巣の重量を測定し、対体重比を算出した。

【病理組織学的検査】

対照群及び 5000 ppm 群の各世代の親動物を対象として、上記の重量測定臓器を含め、肺、胸膜、膵臓、リンパ節、唾液腺、消化管、膀胱、骨格筋、皮膚、乳腺、脊髄及び末梢神経（坐骨神経、頸骨神経、腕神経叢）について病理標本作製し、検鏡した。

200 及び 1000 ppm 投与群の P 世代では全親動物を対象にし、F₁ 及び F₂ 世代では後脚麻痺及びその他の肉眼的異常が認められた動物を対象にして、脳、肝臓、脾臓、脊髄及び末梢神経について検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

世代	期間(週間)	作業手順	試験項目
P	生育(13週)		体重を週1回、餌を1、2、5、9、12週時に測定。
	交配(1週)	雌雄2対1で交配	
	妊娠(3週)		
	F _{1a} 出産		出産状態の観察。 生存産児数、死亡児数測定。
	哺育(3週)		1日目に生存児数測定。5、21日目に生存児数及び体重を測定。
	離乳	継代用の各群雌20匹、雄10匹を選抜	残りの児動物屠殺、廃棄。
	生育(0週)		
	交配(1週)	(1回目交配に準ずる)	
	妊娠(3週)		
	F _{1b} 出産		(F _{1a} に準ずる)
	哺育(3週)		(F _{1a} に準ずる)
	離乳		児動物屠殺、廃棄。
	生育(0週)		
交配(1週)	(1回目交配に準ずる)	出産2日前に帝王切開。	
妊娠(3週)		親動物の臓器重量測定、子宮内検査、病理組織学的検査、血液学的検査及び肝マイクロソーム酵素活性の検査。 胎児の外表、内臓及び骨格検査。	
F ₁	生育(13週)		(P世代に準ずる)
	交配(1週)	(P世代に準ずる)	
	妊娠(3週)		
	F _{2a} 出産		(F _{1a} に準ずる)
	哺育(3週)		(F _{1a} に準ずる)
	離乳	(F _{1a} に準ずる)	(F _{1a} に準ずる)
F ₂	生育		
	交配(1週)	(P世代に準ずる)	
	妊娠(3週)		
	F _{2b} 出産		(F _{1a} に準ずる)
	哺育(3週)		(F _{1a} に準ずる)
	離乳		(F _{1b} に準ずる)
	生育(0週)		
交配(1週)	(P世代に準ずる)		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
	妊娠 (3 週)		(F _{1c} に準ずる)
	生育 (13 週)		(P 世代に準ずる)
	交配 (1 週)	(P 世代に準ずる)	
	妊娠 (3 週)		
	F _{3a} 出産		(F _{1a} に準ずる)
	哺育 (3 週)		(F _{1a} に準ずる)
	離乳		児動物屠殺、廃棄。
	生育 (0 週)		(P 世代に準ずる)
	交配 (1 週)	(P 世代に準ずる)	
	妊娠 (3 週)		
	F _{3b} 出産		(F _{1a} に準ずる)
	哺育 (3 週)		(F _{1a} に準ずる)
	離乳		(F _{1b} に準ずる)
	生育 (0 週)		
	交配 (1 週)	(P 世代に準ずる)	
	妊娠 (3 週)		(F _{1c} に準ずる)

結果：

世代		親：P 児：F ₁				親：F ₁ 児：F ₂				親：F ₂ 児：F ₃			
投与量 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
動物数	♂	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	♀	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
一般状態	後脚麻痺												
					12		1	15			3	10	
死亡数	♂		1										
	♀				13		1	15			3	10	
体重変化	♂												減少
	♀												減少
摂餌量	♂												
	♀												
血液学的検査	ヘモグロビン	♂							減少			減少	
		♀						増加					減少
	ヘマトクリット	♂										減少	
		♀											減少
	赤血球	♂							増加			減少	
		♀							減少				減少
血液生化学的検査	白血球	♂											
		♀						減少					
	アルカリ	♂		↓62	↓65	↓61							
		♀										↓34	↓25
	GPT	♂											
		♀										↓46	↓50
尿素	♂		↑131	↑131									
	♀											↓45	
肝酵素検査	アミリン デヒドロゲ	♂							↑644			↑176	↑440
		♀											-
	アソルミド キナーゼ	♂							↑146	↑231			↑218
		♀							↑152				↑158

注) ↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01, ↑↓: p<0.001, 空欄は「異常なし」

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

	世代		親:P 児:F ₁				親:F ₁ 児:F ₂				親:F ₂ 児:F ₃			
	投与量 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	5000	5000	0	200	1000	5000
親 動物	臓器重量対体重比	検査動物数	♂	9		9	9	-	-	9	5	-	-	5
		♀	9		-	9	-	-	5	5	-	-	5	
	肝	♂												↑108
		♀								↑127				
	腎	♂												
		♀												↓91
	脾	♂												
		♀								↓87				
	甲状腺	♂				↑129								↓86
		♀								↓67				↓78
下垂体	♂													
	♀													
子宮	♀												↓60	
脳	♂													
	♀								↓82				↑113	
病理組織学的検査	検査動物数	♂	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		♀	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	脊椎外傷性病変	♂												
		♀				12			15				10	
児動物	妊娠率 (%)		70	85	95	75	86	70	55	50	80	70	60	55
	哺育5日目の生存率 (%)		94	89	82	77	86	99	52	75	81	89	83	67
	哺育率 (%)		92	94	92	57	93	95	96	74	86	92	91	47
	離乳時平均体重 (g)		35	36	37	32	37	37	31	32	41	35	37	30

注) ↑↓: p<0.05、↑↑↓: p<0.01、↑↑↓↑: p<0.001、空欄は「異常なし」

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

1000 ppm 以上の投与群では、F₁ 及び F₂ 世代の親動物で投与量に相関したアニリンヒドロキシラーゼ及びアミノピリンデメチラーゼの上昇が認められた。

5000 ppm 投与群では、P、F₁ 及び F₂ 世代の雌で死亡率の増加、後脚麻痺、脊椎の外傷性変化が認められ、F₁ 及び F₂ 世代の雌では、甲状腺重量の対体重比の減少、F₁ 世代の雌で脾重量の対体重比の減少、F₂ 世代の雌では腎及び子宮重量の対体重比の減少が認められた。その他の変化は自然発生的な変化であり、検体投与によるとは考えられなかった。親動物の繁殖能力では、1000 ppm 以上の投与群の F₁ 及び F₂ 世代で、妊娠率の低下が認められ、5000 ppm 投与群では P 世代でも妊娠率の低下が認められた。

5000 ppm 投与群では各世代の児動物の哺育 5 日目の生存率及び哺育率が対照群に比して低かった。F_{1c} 世代の死亡吸収胎児数、胎児体重、内臓及び骨格異常に変化は認められなかった。

以上の結果より、3 世代にわたってメタアルデヒドを飼料中に混入して投与した場合、1000 ppm 以上の投与群の親動物でアニリンヒドロキシラーゼ及びアミノピリンデメチラーゼの上昇、妊娠率の低下が認められ、5000 ppm 投与群では動物の死亡率の増加、後脚麻痺、脊椎の外傷性変化、児動物の生存率及び哺育率の低下が認められたので、無毒性量は親動物で 200 ppm、児動物で 1000 ppm であると判断される。