

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

ラットにおける 104 週間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 T-3.2)

試験機関 : RCC Ltd

報告書作成年 : 2006 [GLP 対応]

検体純度 : %

供試動物 : SPF Wistar ラット、慢性毒性群 : 1 群雌雄各 20 匹、発がん性群 : 1 群雌雄各 50 匹、
開始時 6 週齢、開始時体重 ; 雄 112~164g、雌 92~129g

供試動物を以下の試験群に割り付けた。

試験群	投与濃度 (ppm)	試験動物数(匹)			
		慢性毒性群 (52 週間投与)		発がん性群 (104 週間投与)	
		雄	雌	雄	雌
試験群 1	0	20	20	50	50
試験群 2	10	20	20	50	50
試験群 3	100	20	20	50	50
試験群 4	750	20	20	50	50

投与期間 : 慢性毒性群 ; 52 週間 [2003 年 5 月 20 日 ~ 2004 年 5 月 24/25/26/27 日]

発がん性群 ; 104 週間 [2003 年 5 月 20 日 ~ 2005 年 5 月 17/18/19/20/23/24/25/26 日]

投与方法 : 検体を 0、10、100 および 750ppm の濃度で飼料に混入し、52 週間 (慢性毒性群) および 104 週間 (発がん性群) にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は、14 週目まで週 1 回、その後は 2 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠 ;

観察・検査項目および結果 :

一般状態および死亡率 ; 一般状態および生死を毎日観察し、組織腫瘍の触診を週 1 回行った。
発がん性群の投与終了時の死亡率を表 1 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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 1 死亡率

投与量 (ppm)		0	10	100	750
死亡率 (%)	雄	20	36	34	26
	雌	20	30	20	10

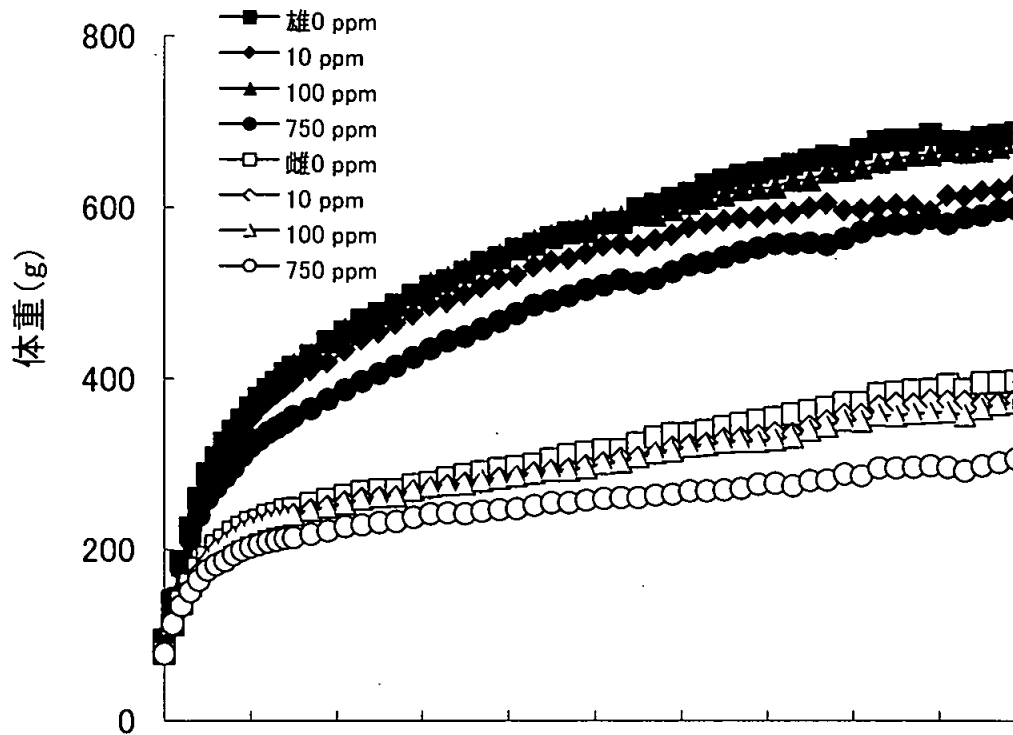
Cox の回帰モデルによる生存解析 ↑: $p < 0.05$, ↑↑: $p < 0.01$

一般状態観察および週 1 回の触診において、投与に関連した異常は認められなかった。また、死亡率に検体投与の影響は認められなかった。

体重変化； 投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は 2 週に 1 回、すべての生存動物の体重を測定した。体重および体重増加量について Dunnett 検定を行った。

体重変化を図 1 および表 2 に示す。

図 1 体重変化



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 2 体重

検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	10	100	750	10	100	750
1				↓97		
2			↓96			↓96
3	↓97		↓94	↓97		↓95
4	↓97		↓92	↓97		↓92
5	↓96		↓90			↓92
6	↓96		↓89			↓89
7	↓96		↓88			↓89
8	↓96		↓87	↓97	↓97	↓88
9	↓96		↓88			↓88
10	↓96		↓88	↓97		↓88
11			↓87			↓88
12			↓87	↓97		↓87
13			↓87			↓87
14	↓96		↓86	↓96	↓97	↓86
15	↓96		↓86	↓97	↓97	↓86
17	↓96		↓85	↓97	↓97	↓86
19	↓95		↓85	↓97	↓97	↓86
21	↓95		↓85	↓97	↓96	↓86
23	↓95		↓85	↓97	↓97	↓85
25	↓95		↓85	↓97	↓97	↓86
27	↓95		↓85	↓97		↓86
29	↓95		↓85	↓97		↓86
31	↓95		↓86			↓87
33	↓95		↓86	↓97		↓86
35	↓95		↓86	↓97	↓96	↓84
37	↓95		↓86	↓96	↓97	↓84
39	↓95		↓86	↓96	↓96	↓84
41	↓94		↓86	↓96	↓97	↓84
43	↓95		↓87	↓97	↓97	↓84
45	↓95		↓87	↓96	↓96	↓83

検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	10	100	750	10	100	750
47	↓95		↓87	↓95	↓94	↓82
49	↓95		↓88	↓95	↓94	↓82
51	↓95		↓87	↓95	↓95	↓82
53	↓96		↓89		↓96	↓82
55	↓93		↓85	↓95	↓95	↓80
57	↓93		↓86	↓94	↓95	↓80
59	↓93		↓86	↓95	↓94	↓79
61	↓94		↓86			↓80
63	↓93		↓85		↓95	↓79
65	↓92		↓86		↓95	↓78
67	↓92		↓86		↓94	↓78
69	↓92		↓86		↓93	↓79
71	↓92		↓86		↓93	↓78
73	↓91		↓86	↓94	↓92	↓77
75	↓91		↓85		↓94	↓77
77	↓92		↓84		↓94	↓77
79	↓91		↓86			↓78
81	↓89		↓86			↓77
83	↓89		↓85		↓93	↓77
85	↓89		↓85		↓93	↓77
87	↓89		↓86		↓93	↓77
89	↓87		↓86		↓93	↓77
91	↓91		↓86		↓92	↓75
93	↓91		↓87		↓92	↓76
95	↓91		↓87		↓92	↓76
97	↓91		↓87		↓93	↓76
99	↓91		↓87			↓77
101	↓90		↓86			↓77
103	↓91		↓87			↓77
104	↓90		↓87			↓78

Dunnett 検定 ↑↓ : p<0.05, ↑↑ : p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の変動率(%)を示したもの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

750 ppm 投与群の雌雄で、体重が投与期間を通じて低値を示した。

10 ppm 投与群の雌雄では、体重が投与期間中、低値を示した週が散見されたが、これらは偶発的なものであり、投与との関連はないと考えられた。

摂餌量；投与開始から13週間は毎週、その後は2週に1週、摂餌量を測定した。
 対照群と比較して統計学的有意差が認められた検査時期を表3に示す。

表3 摂餌量

検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	10	100	750	10	100	750
1	↓91	↓95	↓91	↓90	↓93	↓94
2	↓96	↓96	↓94			↓93
3	↓95		↓94	↓93	↓95	↓90
4	↓94	↓96	↓87	↓93	↓96	↓88
5	↓95		↓92	↓96		↓88
6	↓92		↓85	↓92	↓91	↓84
7	↓88	↓95	↓88	↓93	↓91	↓88
8	↓93		↓93	↓95	↓93	↓86
9	↓90		↓93	↓91	↓92	↓87
10	↓89	↓93	↓89	↓91	↓93	↓84
11	↓89	↓93	↓90	↓89	↓90	↓85
12	↓90	↓91	↓88	↓86	↓86	↓81
13	↓92		↓90	↓91	↓91	↓84
14			↓94		↓93	↓85
16	↓93		↓91		↓91	↓87
18	↓92				↓94	↓88
20	↓92	↓94	↓89	↓93	↓91	↓84
22	↓95		↓94			↓89
24			↓91	↓94		↓85
28	↓91	↓93	↓93		↓92	
30	↓89	↓92	↓92	↓94	↓91	↓88
32				↓95	↓93	↓86
34	↓93		↓90		↓93	↓84
36	↓90	↓92	↓91	↓90	↓92	↓86
38	↓91	↓93	↓93		↓89	↓86
40	↓87		↓88	↓93	↓92	↓87
42			↓95			↓89

検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	10	100	750	10	100	750
44	↓95		↓95		↓91	↓83
46	↓90	↓95		↓90	↓92	↓90
48	↓89	↓94		↓92	↓88	↓92
50	↓89	↓94	↓83	↓91	↓91	↓77
52	↓92		↓94			↓86
54	↓86	↓87	↓91	↓90	↓87	↓83
56						↓88
58	↓91		↓92			↓84
62						↓93
64			↓92			↓85
66	↓89	↓92	↓90			↓90
68						↓87
70	↓94	↓93			↓90	↓90
72	↓90		↓91			↓86
76						↓91
78	↓88					↓85
80	↓88				↓92	↓87
82	↓89				↓92	↓87
84	↓83	↓90	↓89		↓90	↓84
86	↓85					
88	↓76			↓90	↓90	↓84
90	↓87					↓88
92						↓90
94				↓88		↓84
98						↓88
100	↓90		↓91			↓88
102						↓89

Dunnett 検定 ↑↓ : p<0.05, ↑↑↓ : p<0.01

表中の数値は対照群を100とした場合の変動率(%)を示したもの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

全投与群の雌雄で統計学的有意差が散見されたが、明確な用量との関係が明確ではなく、偶発的なものと考えられた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は表 4 のとおりであった。

表 4 検体摂取量

投与量 (ppm)		10	100	750
検体摂取量	雄	0.42	4.18	34.60
(mg/kg/日)	雌	0.52	5.17	41.80

機能検査；投与 52 週目に慢性毒性群の全動物を対象として下記の項目を測定した。

プッシュプル式のひずみゲージ (Mecmesin, AGF 25N) を用いて後肢および前肢握力を測定した。Activity Monitor AM 1052 (Benwick Electronic Equipment Design Manufacture, England) を用いて自発運動量を測定した。動物の自発運動量 (low-beams count) は 10 分間隔で 60 分間記録した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 5 に示す。

表 5 機能検査

検査項目		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		10	100	750	10	100	750
前肢握力		↑128			↓86		
後肢握力		↑182	↑150	↑147	↓70	↓84	↓86
自発運動量	0~10 分	↑154	↑178	↑218			
	10~20						
	20~30						
	30~40 分	↑219					
	40~50						
	50~60						

Dunnett 検定 ↑↓: p<0.05, ↑↑: p<0.01

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

全投与群の雌雄で前肢および/または後肢握力の有意な変化が散見されたが、雌雄で一貫した傾向はなく、用量依存性もなかったことから、偶発的なもので検体投与による影響ではないと考えられた。

全投与群の雄において、0~10 分の自発運動量で有意な高値が認められたが、これは対照群の雄の測定値が低値であったためであり、測定期間を通じて一貫性のある

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

変化は認められなかったことから、偶発的なものと考えられた。

血液学的検査；13、26 および 54 週目に慢性毒性群の全動物を対象として眼窩静脈叢から採血し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、赤血球分布幅 (RDW)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、ヘモグロビン濃度分布幅 (HDW)、網赤血球数 (Reti)、網赤血球成熟度 (成熟度の低い順に L Reti、M Reti、H Reti)、白血球数、白血球分画、血小板数、プロトロンビン時間 (PT)、部分トロンボプラスチン時間 (PTT)、メトヘモグロビン (MetHb)

79 および 105 週目に発がん性群の全動物を対象として眼窩静脈叢から採血し、以下の項目を測定した。

赤血球数、総白血球数、白血球分画

対照群と比較して統計学的有意差または傾向が認められた項目を表 6 に示す。

表 6 血液学的検査

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		10	100	750	10	100	750
赤血球数	13			↓92			97
	26		↓95	↓87			↓94
	54			↓92			↓95
	79			↓93			↓92
	105						↓95
ヘモグロビン量	13			↓95			
	26			↓90			↓94
	54			↓94			↓94
ヘマトクリット値	13						
	26		↓97	↓93			↓97
	54			↓96			↓95
MCV	13		↑103	↑107		↑102	↑106
	26		102	↑107			↑104
	54		↑103	↑104			
RDW	13			103	↑111		↑118
	26			↑108	↑112		↑107
	54						
MCH	13		↑103	↑103			
	26		↑104	↑104			
	54						
MCHC	13			↓96			↓97
	26		↑102	↓97			↓97
	54			↓99			↓99
HDW	13			↓89			
	26			↓93	↑106		
	54				↑105		↑104
Reti (相対数)	13			↑155			↑142
	26		↑118	↑199			↑160
	54		↑114	↑162			↑131
Reti (絶対数)	13			↑143			↑138
	26		↑111	↑174			↑152
	54		↑113	↑147			↑123
L Reti (相対数)	13			↓84			90
	26		↓89	↓74			↓82
	54			↓89			

Dunnnett 検定または Dunn 検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01
 表中の数値は対照群を 100 とした場合の変動率(%)を示したもの。

表 6 血液学的検査 (つづき)

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		10	100	750	10	100	750
M Reti (相対数)	13		↓93	↓88			95
	26		↓95	↓87		106	↑109
	54			↑118			110
H Reti (相対数)	13		↑117	↑143			↑148
	26		↑141	↑202		118	↑184
	54			↑189			
白血球数	13	↑121		↑119			
	26					↑121	↑133
	54						
	79						
	105						
好中球数 (相対数)	13			↓82			
	26					↑120	
	54					↑117	
	79						
	105						
好中球数 (絶対数)	13						
	26					↑148	
	54						
	79						
	105						
好酸球数 (相対数)	13						
	26			↓64			
	54			↑119		↑138	
	79						
	105						↑148
好酸球数 (絶対数)	13						
	26		↓63	↓61			
	54						
	79						
	105						↑141
好塩基球 (相対数)	13						↑175
	26						175
	54						
	79						↓76
	105					↓81	↓79

Dunnett 検定または Dunn 検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01
 表中の数値は対照群を 100 とした場合の変動率(%)を示したもの。

表 6 血液学的検査 (つづき)

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		10	100	750	10	100	750
好塩基球数 (絶対数)	13						↑260
	26						
	54						
	79						↓75
	105						
リンパ球数 (相対数)	13			↑106			
	26			↑107		↓92	
	54					↓92	
リンパ球数 (絶対数)	13	↑122	↑119	↑125			↑130
	26						↑140
	54					↓82	
単球数 (相対数)	13						
	26			↓77			
	54						↑127
	79						
	105						
単球数 (絶対数)	13						
	26			↓73			
	54						
	79						
	105						
大型 非染色球 (絶対数)	13	↑142		↑142			
	26						↑153
	54						
	79						
	105						
血小板数	26			↓93			
	54			↓87			
MetHb	13		↓90			↓91	
	26		↓91	↑108			↑119
	54						
PT	13			↓77			
	26			↓73			
	54			↓90	↑105		↑108
PTT	13			↑111			
	26		↑108	↑108			
	54		↑110				

Dunnett 検定または Dunn 検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01
 表中の数値は対照群を 100 とした場合の変動率(%)を示したものを。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

750ppm 投与群の雌雄において、投与期間を通じて軽度であるものの持続的な貧血(赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の低値)が認められた。また、網赤血球数の高値および網赤血球成熟度の変動(L.Reti の低値、M.Reti の高値あるいは低値、H.Reti.の高値)も観察され、赤血球生成活性の亢進を示唆した変化が認められた。また、同群の雄で MCV、MCH、RDW の高値、MCHC、HDW の低値、同群の雌で MCV、RDW の高値、MCHC の低値が認められ、色素不同症と思われるような変化がみられた。

なお、同群の雌雄でメトヘモグロビン濃度の高値が 26 週時のみ高値を示したが、一過性であった。

100ppm 投与群において、雄では赤血球数、ヘマトクリット値の低値、MCV、MCH の高値、網赤血球数の高値および網赤血球成熟度の変動(L.Reti、M.Reti の低値、H.Reti.の高値)も散見された。雌では MCV の高値が認められたが、軽微であり、一過性であることから、当該変化は有害影響とは考えられなかった。

血液凝固検査項目では、750ppm 投与群の雄で血小板数、PT の低値および PTT の高値が認められ、100ppm 投与群の雄では PTT の高値のみ観察された。雌の投与群では 10ppm および 750ppm 投与群に PT の高値が認められた。

その他、有意な変動が認められた検査項目については、一過性あるいは用量依存性のない変化であり、有害影響とは考えられなかった。

[申請者注]

血液生化学的検査；13、26 および 54 週目に慢性毒性群の全動物を対象として眼窩静脈叢から採血し、以下の項目を測定した。

グルコース、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、コレステロール、中性脂肪、リン脂質、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、グルタミン酸脱水素酵素 (GLDH)、クレアチンキナーゼ (CK)、アルカリホスファターゼ (ALP)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (gGT)、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン、蛋白、総アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)

対照群と比較して統計学的有意差または傾向が認められた項目を表 7 に示す。

表 7 血液生化学的検査

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		10	100	750	10	100	750
グルコース	13	↑116					
	26	↑117					↓88
	54						
尿素窒素	13	↓91	↓91				
	26			↑129			
	54			↑129	↑110		↑113
クレアチニン	13						
	26		↑112	↑116			
	54						
総ビリルビン	13						
	26						↓68
	54		↓78	↓77		↓76	↓82
コレステロール	13			↓57	↑123		
	26			↓52			
	54			↓49			
中性脂肪	13	↑130	↑134	↑141			↑125
	26						↑147
	54						
リン脂質	13	↑110		↓80			
	26			↓75			
	54			↓70			
AST	13						
	26			↑114			
	54		↑116	↑149		↑159	↑160
ALT	13						
	26						
	54			135			

Dunnnett 検定または Dunn 検定 ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01
 表中の数値は対照群を 100 とした場合の変動率(%)を示したもの。

表7 血液生化学的検査 (つづき)

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		10	100	750	10	100	750
GLDH	13		↓72	↓58			↓34
	26			↓45			
	54			268		↑304	357
ALP	13			↑152			↑139
	26			↑172			↑136
	54			↑180			↑158
CK	13						↑142
	26						
	54						
ナトリウム	13		↑101	↑102	↑101	↑101	↑101
	26		↑101	↑102			
	54		↑101	↑101		↑101	↑102
カリウム	13			↑106		107	↑111
	26		↓95		↓93	↓93	
	54						
クロール	13				↓97	↓96	↓93
	26			↑101			↓98
	54		↑101	↑101			
カルシウム	13			↓97			
	26			↓95			
	54			↓96			
無機リン	13						↑139
	26			↑110	↑120		↑121
	54			↑113			113
蛋白	13			↓95			
	26	↓98		↓92			
	54			↓93			
アルブミン	13			↑108			
	26			↑107			
	54			↑109			
グロブリン	13			↓70			↓93
	26			↓66			↓90
	54		↓93	↓69			↓90
A/G 比	13			↑154			↑108
	26			↑162			↑112
	54		108	↑159			↑115

Dunnett 検定または Dunn 検定 ↑↓: p<0.05、↑↑: p<0.01
 表中の数値は対照群を 100 とした場合の変動率(%)を示したもの。

750ppm 投与群の雄で 26 週、54 週時、雌で 54 週時に尿素窒素の高値、100ppm 以上の投与群の雄 26 週時でクレアチニンの高値が認められた。100ppm 以上の投与群の雌雄で 54 週時、750ppm 投与群の雌で 26 週時に総ビリルビンの低値がみられた。

750ppm 投与群の雄で、検査期間を通じて、コレステロールおよびリン脂質の低値が認められた。中性脂肪については、10ppm 以上の投与群の雄で 13 週時に、750ppm 投与群の雌で 13 週および 26 週時にそれぞれ高値が認められた。

750ppm 投与群の雄で 26 週、54 週時、雌で 54 週時および 100ppm 投与群の雌雄で 54 週時に AST の高値がみられ、750ppm 投与群の雄で 54 週時に ALT の高値傾向が観察された。また、750ppm 投与群の雌雄において、検査期間を通じて ALP の高値が観察された。GLDH については、13 週時、26 週時の検査では 100ppm 以上の投与群の雄および 750ppm 投与群の雌で低値が散見されたが、54 週時の検査では 750ppm 投与群の雄、100ppm 以上の投与群の雌で高値あるいは高値傾向を示した。

750ppm 投与群の雌で 13 週時に CK の高値が観察された。

ナトリウム、カリウムおよびクロールの変動が、100ppm 以上の投与群の雄、全投与群の雌で散見されたが、それらは軽微であるか、一過性あるいは一貫性のない変動であった。

750ppm 投与群の雄で検査期間を通じて、カルシウムの低値、無機リンの高値がみられ、同群の雌では、無機リンの高値あるいは高値傾向が認められた。

さらに、750ppm 投与群の雄において、検査期間を通じて、アルブミンの高値、グロブリンの低値および A/G 比の高値が認められ、同群の雌ではグロブリンの低値および A/G 比の高値が観察された。

なお、その他、10ppm および 100ppm 投与群で認められた項目については、一過性あるいは一貫性のない変化であったことから、検体投与によるものではないと考えられた。

[申請者注]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

尿検査； 13、26 および 54 週目に慢性毒性群の全動物を対象として尿を採取し、以下の項目を測定した。

量、色、外観、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン、ウロビリノーゲン、ビリルビン、赤血球、白血球

対照群と比較して統計学的有意差または傾向が認められた項目を表 8 に示す。

表 8 尿検査

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		10	100	750	10	100	750
量	13						
	26						
	54	↑126					↓73
比重	13						
	26						↓99
	54	↓99			↓99		
pH	13			↑105			
	26			↑106			↑116
	54						
蛋白	13			↑215			
	26			↑170			
	54	↓57	↓64				

表 8 尿検査 (つづき)

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		10	100	750	10	100	750
ケトン	13		↑522	↑585			
	26		↑960	↑1267			
	54		↑382	↑773			↑1463
ウロビリノーゲン	13			↑+++			↑++
	26			↑+			↑+
	54			↑+			
ビリルビン	13		↑+	↑++			
	26			↑++			
	54			↑+			↑+
赤血球	13						
	26			↓42			
	54						
白血球	13						↑329
	26			↑278			
	54		↓20				

Dunnett 検定または Dunn 検定 ↑↓ : p<0.05, ↑↑↓ : p<0.01
 表中の数値は対照群を 100 とした場合の変動率(%)を示したもの。
 +/++/+++ : 軽度/中等度/重度の増加

750ppm 投与群の雌雄において、pH、蛋白、ケトン、ウロビリノーゲンおよびビリルビンが高値を示し、検体投与による影響が認められた。

750ppm 投与群の雌雄および100 ppm 投与群の雄で認められたケトンの高値は検体投与により脂肪代謝が亢進されたためではないかと推察された。

また、26 週時の尿サンプルの外観で 100ppm 投与群の雌、750ppm 投与群の雌雄で濁りの発生がやや多かったが、一貫した変化ではなかった。

なお、その他測定項目で有意な変動がみられたが、一貫性がなく、用量依存性もなかったことから、偶発的な変化であると判断した。

[申請者注]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

眼科学的検査；投与開始前に慢性毒性群の全動物を対象として、投与 26 および 52 週目に毒性群の対照群および 750 ppm 投与群を対象として眼科学的検査を行った。

検体投与に関連した異常は認められなかった。

臓器重量；投与終了後にすべての生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比および対脳重量比も算出した。

副腎、心臓、卵巣、子宮、脳、腎臓、脾臓、精巣上体、肝臓、精巣

対照群と比較して統計学的有意差または傾向が認められた項目を表 9 に示す。

表 9 臓器重量

検査 時期 (週)	検査項目		投与量 (ppm)					
			雄			雌		
			10	100	750	10	100	750
53	脳	絶対重量		↑104				
		対体重比						↑121
	心臓	絶対重量					↓92	↓91
		対体重比						↑108
	肝臓	絶対重量			↑122			
		対体重比			↑127			↑129
		対脳重量比			↑120			
	腎臓	絶対重量		↑112	↑123			
		対体重比			↑128			↑125
		対脳重量比			↑121			
脾臓	絶対重量		↑115					
104	脳	対体重比	↑112		↑118			↑127
	心臓	絶対重量	↓92		↓92			↓88
		対体重比			↑107			↑112
		対脳重量比	↓93		↓92			↓88
	肝臓	絶対重量	↓86	↓89			↓85	↓90
		対体重比		↓92	↑112		↓93	↑116
		対脳重量比	↓88	↓88			↓85	↓90
	腎臓	絶対重量	↓87	↓91			↓93	
		対体重比			↑118			↑124
		対脳重量比	↓88	↓90			↓92	
	副腎	絶対重量				↓89	↓89	↓83
		対脳重量比					↓88	↓83
	脾臓	絶対重量			↓69		↓84	↓75
		対体重比						
		対脳重量比			↓68		↓83	↓75
	精巣	対体重比	↑116					
精巣上体	対体重比	↑111		↑112				

Dunnett 検定 ↑↓ : p<0.05, ↑↑ : p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の変動率(%)を示したものの。

<慢性毒性群/54 週投与時>

750ppm 投与群の雌雄において、肝臓および腎臓重量の高値が認められた。

また、100ppm 投与群の雄で腎臓の絶対重量の高値が認められた。

脳、心臓および脾臓に変動が認められたが、病理組織学的検査では特記すべき所見が認められなかったことから、毒性学的に意義はないと考えられた。

<発がん性群/104 週投与時>

750ppm 投与群の雌雄において、肝臓および腎臓重量の対体重比の高値が認められた。

10ppm 以上の投与群の雌の副腎において絶対重量の低値、100ppm 以上の投与群の雌で対脳重量比の低値が認められた。

脳、心臓および脾臓に変動が認められたが、病理組織学的検査では特記すべき所見が認められなかったことから、毒性学的に意義はないと考えられた。

[申請者注]

肉眼的病理検査；途中死亡・切迫屠殺動物、投与終了後にすべての生存動物を対象として検査した。
認められた主な所見を表 10 に示す。

表 10 肉眼的病理検査

検査 時期 (週)	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	10	100	750	0	10	100	750
104	肺	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		病変 (focus/foci)	2	6	6	↑8	5	2	4	3
	肝臓	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		小葉構造明瞭	0	2	↑5	1	0	1	0	0
	精囊	所見/検査動物数	50	50	50	50	-	-	-	-
		小型化	0	↑5	↑5	↑5	-	-	-	-
	卵巣	所見/検査動物数	-	-	-	-	50	50	50	50
		結節	-	-	-	-	2	0	5	↑14
		漿液性嚢胞	-	-	-	-	2	4	4	↑10
	子宮	所見/検査動物数	-	-	-	-	50	50	50	50
		肥厚	-	-	-	-	4	8	5	↑16
	副腎	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		病変 (focus/foci)	1	3	3	3	8	11	7	↑17

Fisher の正確確率検定：↑↓：p<0.05、↑↑：p<0.01

表 10 肉眼的病理検査 (つづき)

検査 時期 (週)	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	10	100	750	0	10	100	750
104	皮膚	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		結節	6	6	5	4	20	↓9	↓8	↓5
	体腔	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		腫瘍	7	4	5	2	6	5	5	1

Fisher の正確確率検定：↑↓：p<0.05、↑↓↓：p<0.01

10ppm 以上の投与群の雄において、104 週間投与後に精囊の小型化の発生頻度の高値が認められた。750ppm 投与群の雌で、卵巣の結節および漿液性嚢胞、子宮の肥厚ならびに副腎の病変 (focus/foci) の発生頻度の高値が観察された。

また、750ppm 投与群の雄で肺の病変 (focus/foci) の発現頻度の高値が認められた。なお、10ppm 以上の投与群の雌で皮膚の結節の発生頻度の低値、750ppm 投与群の雌雄で体腔の腫瘍の発生頻度の低値傾向が認められたが、それらは発生頻度の低値化傾向であることから、有害影響ではないと考えられた。

[申請者注]

病理組織学的検査；慢性毒性群および発がん性群ともに、すべての途中死亡・切迫屠殺動物、投与終了後に生存していた 0 および 750ppm 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、鏡検した。

副腎、動脈、骨 (胸骨および関節含む大腿骨)、骨髓 (大腿骨、胸骨)、脳 (延髄/橋、大脳皮質、小脳皮質)、盲腸、結腸、十二指腸、精巢上体、食道、眼および視神経、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、喉頭、肝臓、肺、リンパ節 (腸間膜、下顎)、乳腺領域、卵巣、膵臓、咽頭、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺 (下顎、舌下)、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊髄 (頸部、胸部中央、腰部)、脾臓、胃、精巢、胸腺、甲状腺 (上皮小体を含む)、舌、気管、膀胱、子宮および子宮頸部、膣、肉眼的病変および組織腫瘍

慢性毒性群の投与終了後に生存していた 10 および 100ppm 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、鏡検した。

副腎、大腿骨、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、胸腺、甲状腺、子宮、子宮頸部、膣、肉眼的病変

発がん性群の投与終了後に生存していた 10 および 100 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、鏡検した。

副腎、大腿骨、腎臓、卵巣、脾臓、胸腺、舌、精囊、前立腺、子宮、子宮頸部、膣、肉眼的病変

非腫瘍性病変

認められた検体投与の影響と考えられる非腫瘍性病変を表 11 (慢性毒性群) および 12 (発がん性群) に示す。

肝臓；

<慢性毒性群/54 週投与時> 750ppm 投与群の雌雄で肝細胞肥大 (主に小葉中心帯) の発生頻度の高値、脂肪変性の発生頻度の低値が認められた。

<発がん性群/104 週投与時> 750ppm 投与群の雌で肝細胞肥大 (主に小葉中心帯) の発生頻度の高値、750ppm 以上の投与群の雌雄で脂肪変性の発生頻度の低値が認められ、炎症細胞集簇巣の発生頻度の高値あるいは高値傾向が観察された。また、全投与群の雌雄で明細胞性変異巣、好塩基性変異巣の発生頻度の低値あるいは低値傾向が認められた。

腎臓；

<慢性毒性群/54 週投与時> 100ppm 以上の投与群の雌雄で腎盂鉍質沈着の発生頻度の高値/高値傾向が認められ、750ppm 投与群の雌で反応性尿路上皮過形成、外方増殖性尿路上皮過形成の発生頻度の高値/高値傾向が認められた。

<発がん性群/104 週投与時> 100ppm 以上の投与群の雌雄で腎盂鉍質沈着の発生頻度の高値が認められ、750ppm 投与群の雌で反応性尿路上皮過形成、外方増殖性尿路上皮過形成の発生頻度の高値が認められた。また、同群の雄で単純性尿路上皮過形成の発生頻度の高値がみられ、750ppm 投与群の雌雄で毛細血管拡張症およびリポフスチンの発生頻度の高値が観察された。

なお、雌 100ppm 以上の投与群で単核細胞集簇巣、雄 10ppm 以上および雌 100ppm 以上の投与群で好塩基性尿細管、雌 10ppm 以上の投与群で尿細管円柱、雄 10ppm 以上の投与群で糸球体硬化症、間質線維化の発生頻度がそれぞれ低値を示した。また、雄 10ppm 以上および雌 100ppm 以上の投与群において、慢性腎症の発生頻度の低値が観察された(申請者注：

)。

副腎；

<発がん性群/104 週投与時> 雌の 750ppm 投与群において、球状帯限局性肥大の発生頻度の高値が認められた。一方、雄では 10ppm 以上の投与群で束状帯びまん性肥大の発生頻度の高値、750ppm 投与群で束状帯限局性肥大の発生頻度の高値が観察された。

なお、雄の 10ppm、750ppm 投与群で限局性過形成、雌の 100ppm 以上の投与群で嚢胞性変性の発生頻度の低値が認められた(申請者注：

)。

[申請者注]

甲状腺；

<慢性毒性群/54 週投与時> 750ppm 投与群の雌において、甲状腺濾胞肥大の発生頻度の高値が認められた。

卵巣；

<発がん性群/104 週投与時> 750ppm 投与群において、卵巣顆粒膜細胞過形成の発生頻度の高値が認められた。

前立腺；

<発がん性群/104 週投与時> 10ppm 以上の投与群において、前立腺炎症の発生頻度の低値がみられ、750ppm 投与群で前立腺上皮萎縮の発生頻度の高値が認められた。

精囊；

<発がん性群/104 週投与時> 100ppm 以上の投与群において、コロイド減少の発生頻度の高値が認められ、750ppm 投与群で上皮萎縮の発生頻度の高値が観察された。

脾臓；

<慢性毒性群/54 週投与時> 750ppm 投与群の雄において、赤血球増生の重症度の高値傾向が認められた。

<発がん性群/104 週投与時> 750ppm 投与群の雌雄において、赤血球増生の重症度の高値傾向が認められた。

大腿骨；

<慢性毒性群/54週投与時> 750 ppm 投与群の雄、10ppm、100ppm 投与群の雌において、骨梁肥厚の発生頻度の高値が認められた。

<発がん性群/104週投与時> 100ppm以上の投与群の雌でにおいて、骨梁肥厚の発生頻度の高値が認められた。一方、雄では当該所見は観察されなかった。

[申請者注]

なお、その他の臓器に認められた所見は一貫性のないものであり、有害影響とは考えなかった。

腫瘍性病変

認められたすべての腫瘍性病変を表13（毒性群）および14（発がん性群）に示す。

慢性毒性群では、原発性腫瘍が雄9例および雌7例で認められた。雄では良性腫瘍が8個、悪性腫瘍が1個であり、雌では良性腫瘍が7個であった。2個以上の腫瘍を呈する動物はなかった。腫瘍が生じた臓器は肝臓、精巣、子宮、下垂体、甲状腺、副腎、胸腺、腸間膜リンパ節および皮膚であった。多くの腫瘍が対照群で認められた。

発がん性群では、全部で433個の原発性腫瘍が認められ、雄で195個、雌で238個であった。これらの合計数のうち、雄では良性腫瘍が107個、悪性腫瘍が45個であり、雌では良性腫瘍が135個、悪性腫瘍が26個であった。腫瘍が生じた臓器は下垂体、血液リンパ細網系、甲状腺、胸腺、卵巣、子宮、乳腺および皮膚であった。

750ppm投与群（発がん性群）で卵巣に良性の顆粒膜細胞腫の発生頻度の高値が認められた。なお、当該所見はWistarラットの卵巣腫瘍で主に認められるもので、ヒトではまれであると言われている¹⁾。

その他にも対照群との間に統計学的有意差が認められた所見もあったが、偶発的なものであり、毒性学的意義はないと考えられた。

引用文献1) Tucker,M.J. : Diseases of the Wistar Rat, Taylor & Francis Books, Oxford (1997)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

以上の結果から、本剤のラットにおける 104 週間飼料混入投与による慢性毒性・発がん性併合試験における影響として、750ppm 投与群の雌雄において、体重増加抑制、血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査において変化が認められ、肝臓および腎臓重量の高値、副腎重量の低値(雌)が認められた。100ppm 投与群においては、雄の血液学的検査、血液生化学的検査、雄の尿検査において変化が認められ、副腎重量の低値(雌)が認められた。病理組織学的検査においてすべての投与群の雌雄で肝臓、腎臓、副腎、雌雄生殖器などに非腫瘍性変化が認められたが、10ppm 投与群では有害影響を示唆する所見は認められなかった。腫瘍性変化として、750ppm 群の雌で卵巣顆粒膜細胞腫の発生頻度が増加したが、本変化はラットに特異的なものと考えられた。

従って、無毒性量は 10ppm (雄 : 0.42mg/kg/日、雌 : 0.52mg/kg/日) と判断された

[申請者注]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 11 非腫瘍性病変：慢性毒性群

検査 時期	臓 器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	10	100	750	0	10	100	750
全 動 物	肝 臓	所見/検査動物数	20	20	19	20	20	20	20	20
		肝細胞肥大 (主に小葉中心帯)								
		グレード1	0	0	2	7	0	0	0	9
		グレード2	0	0	0	12	2	0	0	6
		合計	0	0	2	↑19	2	0	0	↑15
		平均重症度	—	—	1.0	1.6	2.0	—	—	1.4
		脂肪変性								
		グレード1	15	14	6	0	11	11	10	0
		グレード2	2	2	0	0	0	0	0	0
		合計	17	16	6	↓0	11	11	10	↓0
		平均重症度	1.1	1.1	1.0	—	1.0	1.0	1.0	—
		炎症細胞集簇								
		グレード1	15	11	9	18	14	7	13	13
		グレード2	1	1	0	0	1	0	1	0
	合計	16	12	↓9	18	15	↓7	14	13	
	平均重症度	1.1	1.1	1.0	1.0	1.1	1.0	1.1	1.0	
	腎 臓	所見/検査動物数	20	20	19	20	20	20	20	20
		腎盂鉍質沈着								
		グレード1	0	2	5	7	4	6	10	10
		グレード2	0	0	0	0	1	3	1	3
		合計	0	2	↑5	↑7	5	9	↑11	↑13
		平均重症度	—	1.0	1.0	1.0	1.2	1.3	1.1	1.2
		単純性尿路上皮過形成								
		グレード1	1	4	1	3	2	8	8	3
		グレード2	0	0	0	2	1	1	1	2
		合計	1	4	1	5	3	↑9	↑9	5
		平均重症度	1.0	1.0	1.0	1.4	1.3	1.1	1.1	1.4
		反応性尿路上皮過形成								
グレード1		0	0	1	4	3	4	3	5	
グレード2		0	0	0	0	0	0	0	2	
合計	0	0	1	4	3	4	3	7		
平均重症度	—	—	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.3		

Fisher の正確確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01

表 11 非腫瘍性病変：慢性毒性群（つづき）

検査 時期	臓 器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	10	100	750	0	10	100	750
全 動 物	腎 臓	所見/検査動物数	20	20	19	20	20	20	20	20
		外方増殖性尿路上皮過形成								
		グレード1	0	0	0	0	1	0	1	2
		グレード2	0	1	1	0	0	0	1	2
		グレード3	0	0	0	0	0	0	0	3
		合計	0	1	1	0	1	0	2	↑7
		平均重症度	—	2.0	2.0	—	1.0	—	1.5	2.1
	甲 状 腺	所見/検査動物数	20	20	19	20	20	20	20	20
		濾胞肥大								
		グレード1	0	0	0	0	0	0	0	5
		合計	0	0	0	0	0	0	0	↑5
		平均重症度	—	—	—	—	—	—	—	1.0
	脾 臓	所見/検査動物数	20	20	19	20	20	20	20	20
		赤血球増生								
		グレード1	7	6	6	0	6	8	7	6
		グレード2	12	12	7	9	5	3	3	5
		グレード3	1	2	6	11	9	9	9	9
		合計	20	20	19	20	20	20	19	20
	平均重症度	1.7	1.8	2.0	2.6	2.2	2.1	2.1	2.2	
	大 腿 骨	所見/検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
		骨梁肥厚								
		グレード1	0	5	3	3	3	6	5	6
		グレード2	3	1	1	5	0	1	4	0
		グレード3	0	0	1	1	0	2	0	1
合計		3	6	5	↑9	3	↑9	↑9	7	
平均重症度	2.0	1.2	1.6	1.8	1.0	1.6	1.4	1.3		

Fisher の正確確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : 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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 12 非腫瘍性病変：発がん性群

検査 時期	臓 器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	10	100	750	0	10	100	750
全 動 物	肝 臓	所見/検査動物数	50	21	27	49	50	20	16	50
		肝細胞肥大 (主に小葉中心帯)								
		グレード1	0	1	0	2	0	1	0	4
		グレード2	0	1	1	1	0	2	3	4
		グレード3	0	0	0	0	0	1	1	1
		合計	0	2	1	3	0	4	4	↑9
		平均重症度	—	1.5	2.0	1.3	—	2.0	2.3	1.7
		脂肪化								
		グレード1	27	6	7	8	8	3	2	2
		グレード2	6	1	7	4	3	1	2	1
		グレード3	1	3	4	1	2	1	1	0
		グレード4	0	0	1	0	0	1	1	0
		合計	34	10	19	↓13	13	6	6	↓3
		平均重症度	1.2	1.7	1.9	1.5	1.5	2.0	2.2	1.3
		明細胞性変異細胞巢								
		グレード1	14	2	4	18	16	1	3	6
		グレード2	17	2	3	11	1	0	0	0
		グレード3	7	0	0	0	0	0	0	0
		合計	38	4↓	7↓	29	17	1↓	3	↓6
		平均重症度	1.8	1.5	1.4	1.4	1.1	1.0	1.0	1.0
		好塩基性変異細胞巢								
		グレード1	13	0	1	3	12	0	1	7
		グレード2	7	0	0	1	10	0	0	1
		グレード3	2	0	0	0	7	0	0	1
		グレード4	0	0	0	0	1	0	0	0
		合計	22	↓0	↓1	↓4	30	0↓	1↓	↓9
		平均重症度	1.5	—	1.0	1.3	1.9	—	1.0	1.3
		炎症細胞集簇巢								
		グレード1	10	5	5	27	9	2	1	16
		グレード2	2	0	2	4	1	0	0	1
		合計	12	5	7	↑31	10	2	1	17
		平均重症度	1.2	1.0	1.3	1.1	1.1	1.0	1.0	1.1

Fisher の正確確率検定 ↑: p<0.05、↑↓: p<0.01

表 12 非腫瘍性病変：発がん性群（つづき）

検査 時期	臓 器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)				0	10	100	750
全 動 物	卵 巢	所見/検査動物数					50	50	50	50
		老年性萎縮								
		グレード1					6	12	2	5
		グレード2					19	21	23	19
		グレード3					21	15	21	17
		グレード4					1	0	4	2
		合計					47	48	50	43
		平均重症度					2.4	2.1	2.5	2.4
		中皮過形成								
		グレード1					8	6	12	3
		グレード2					2	1	1	0
		合計					10	7	13	↓3
		平均重症度					1.2	1.1	1.1	1.0
		顆粒膜細胞過形成								
		グレード1					2	0	4	2
		グレード2					0	2	5	4
		グレード3					1	2	4	12
		グレード4					2	1	0	5
		グレード5					1	0	0	1
		合計					8	5	13	↑24
	平均重症度					3.0	2.8	2.0	3.0	
	子 宮	所見/検査動物数					50	50	50	50
		子宮水腫					5	2	4	↓0
	子 宮 頸 部	所見/検査動物数					50	49	50	50
		子宮頸部粘膜肥厚								
		グレード2					3	6	5	13
		グレード3					0	1	0	1
		グレード4					0	0	1	0
		合計					3	7	6	↑14
	平均重症度					2.0	2.1	2.3	2.1	

Fisherの正確確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : 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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 12 非腫瘍性病変：発がん性群（つづき）

検査 時期	臓 器	性別		雄				雌				
		投与量 (ppm)		0	10	100	750	0	10	100	750	
全 動 物	膈	所見/検査動物数						50	42	46	50	
		発情休止期						38	35	39	↓28	
		発情期						0	0	0	↑6	
		粘膜萎縮										
		グレード1						2	3	5	0	
		グレード2						4	11	7	1	
		グレード3						5	9	10	0	
		グレード4						1	1	0	1	
		合計						12	↑24	↑22	↓2	
		平均重症度						2.4	2.3	2.2	3.0	
		嚢胞性粘膜変性										
		グレード1						4	8	8	1	
		グレード2						2	2	2	1	
		グレード3						0	0	1	0	
		合計						6	10	11	2	
		平均重症度						1.3	1.2	1.4	1.5	
		粘液分泌										
		グレード1						2	9	7	6	
	グレード2						17	6	13	6		
	グレード3						5	3	7	6		
	グレード4						0	0	0	2		
	合計						24	18	27	20		
	平均重症度						2.1	1.7	2.0	2.2		
	腎 臓		所見/検査動物数		50	49	50	50	50	50	50	50
			腎盂鉍質沈着									
			グレード1		6	11	20	17	27	28	34	27
			グレード2		1	1	1	3	7	6	9	20
			合計		7	12	↑21	↑20	34	34	↑43	↑47
平均重症度		1.1	1.1	1.0	1.2	1.2	1.2	1.2	1.4			

Fisher の正確確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01

表 12 非腫瘍性病変：発がん性群（つづき）

検査 時期	臓 器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	10	100	750	0	10	100	750
全 動 物	腎 臓	所見/検査動物数	50	49	50	50	50	50	50	50
		反応性尿路上皮過形成								
		グレード1	1	5	6	3	12	12	20	23
		グレード2	0	0	0	2	4	3	5	11
		グレード3	0	0	1	0	0	1	0	2
		合計	1	5	↑7	5	16	16	25	↑36
		平均重症度	1.0	1.0	1.3	1.4	1.3	1.3	1.2	1.4
		外方増殖性尿路上皮過形成								
		グレード1	0	0	0	3	5	7	8	3
		グレード2	0	1	3	1	5	1	5	21
		グレード3	0	0	0	0	1	1	0	11
		グレード4	0	0	0	0	0	0	0	2
		合計	0	1	3	4	11	9	13	↑37
		平均重症度	—	2.0	2.0	1.3	1.6	1.3	1.4	2.3
		単純性尿路上皮過形成								
		グレード1	7	5	10	14	14	14	13	17
		グレード2	0	1	1	1	2	2	1	5
		合計	7	6	11	↑15	16	16	14	22
		平均重症度	1.0	1.2	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.2
		毛細血管拡張症								
		グレード1	0	1	1	6	8	8	6	11
		グレード2	0	0	0	2	0	1	3	13
		グレード3	0	0	0	0	0	0	0	8
		グレード4	0	0	0	0	0	0	0	1
		合計	0	1	1	↑8	8	9	9	↑33
		平均重症度	—	1.0	1.0	1.3	1.0	1.1	1.3	2.0
		リポフスチン								
		グレード1	4	3	5	20	11	8	14	26
グレード2	0	0	1	15	0	6	2	18		
グレード3	0	0	0	0	0	0	0	1		
合計	4	3	6	↑35	11	14	16	↑45		
平均重症度	1.0	1.0	1.2	1.4	1.0	1.4	1.1	1.4		

Fisherの正確確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑↓ : 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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 12 非腫瘍性病変：発がん性群（つづき）

検査 時期	臓 器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	10	100	750	0	10	100	750
全 動 物	腎 臓	所見/検査動物数	50	49	50	50	50	50	50	50
		単核細胞集簇								
		グレード1	29	31	32	31	37	33	16	20
		グレード2	11	4	0	7	2	1	1	1
		グレード3	1	0	1	0	0	0	0	0
		合計	41	35	33	38	39	34	↓17	↓21
		平均重症度	1.3	1.1	1.1	1.2	1.1	1.0	1.1	1.0
		好塩基性尿細管								
		グレード1	16	22	23	27	26	20	14	17
		グレード2	14	6	6	5	7	9	0	2
		グレード3	11	3	2	0	2	0	1	0
		グレード4	1	1	0	0	0	0	0	0
		合計	42	↓32	↓31	↓32	35	29	↓15	↓19
		平均重症度	1.9	1.5	1.3	1.2	1.3	1.3	1.1	1.1
		尿細管円柱								
		グレード1	20	26	34	39	31	28	33	29
		グレード2	19	14	9	3	12	7	2	4
		グレード3	8	3	1	0	2	1	0	0
		合計	47	43	44	42	45	↓36	↓35	↓33
		平均重症度	1.7	1.5	1.3	1.1	1.4	1.3	1.1	1.1
		糸球体硬化症								
		グレード1	17	6	6	3	2	2	0	0
		グレード2	5	1	3	0	2	0	0	0
		グレード3	1	1	0	0	0	0	0	0
		合計	23	↓8	↓9	↓3	4	2	0	0
		平均重症度	1.3	1.4	1.3	1.0	1.5	1.0	—	—
		間質線維化								
		グレード1	14	4	4	2	3	4	0	4
		グレード2	4	1	0	1	1	1	1	0
		合計	18	↓5	↓4	↓3	4	5	1	4
平均重症度	1.2	1.2	1.0	1.3	1.3	1.2	2.0	1.0		

Fisher の正確確率検定 ↓↓ : p<0.05、↓↓↓ : p<0.01

表 12 非腫瘍性病変：発がん性群（つづき）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	10	100	750	0	10	100	750
全 動 物	腎 臓	所見/検査動物数	50	49	50	50	50	50	50	50
		慢性腎症 (注)								
		グレード1	16	15	18	19	23	14	9	14
		グレード2	15	12	9	5	6	7	2	2
		グレード3	9	2	1	0	1	1	0	0
		グレード4	1	1	0	0	1	0	0	0
		合計	41	↓30	↓28	↓24	31	22	↓11	↓16
		平均重症度	1.9	1.6	1.4	1.2	1.4	1.4	1.2	1.1
	前 立 腺	所見/検査動物数	50	50	50	50				
		炎症								
		グレード1	8	3	3	4				
		グレード2	11	5	2	1				
		グレード3	6	5	8	2				
		グレード4	1	0	1	0				
グレード5		0	0	1	0					
合計		26	↓13	↓15	↓7					
平均重症度		2.0	2.2	2.7	1.7					
上皮萎縮										
グレード2		1	1	1	7					
グレード3		0	2	4	2					
合計	1	3	5	↑9						
平均重症度	2.0	2.7	2.8	2.2						

Fisher の正確確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01

(注) 慢性腎症：好塩基性尿細管、尿細管円柱、単核細胞巢、糸球体硬化症および線維化のある腎臓病変の総合的診断名。

慢性腎症のグレード（腎臓切片において病変が見られるネフロン割合）：

グレード1；25%以下

グレード2；25-50%

グレード3；50-75%

グレード4；75%以上

なお、腎臓病変はグレード1、2では好塩基性尿細管、尿細管円柱、単核細胞巢から構成され、グレード3、4ではさらに糸球体硬化症、線維化が加わっていた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 12 非腫瘍性病変：発がん性群（つづき）

検査 時期	臓 器	性別		雄				雌			
		投与量 (ppm)		0	10	100	750	0	10	100	750
全 動 物	精 囊	所見/検査動物数		50	50	50	50				
		コロイド減少		2	7	↑8	↑10				
		上皮萎縮									
		グレード2		1	0	3	3				
		グレード3		0	2	2	5				
		グレード4		0	1	0	0				
		合計		1	3	5	↑8				
		平均重症度		2.0	3.3	2.4	2.6				
	副 腎	所見/検査動物数		50	49	50	50	50	50	50	50
		球状帯限局性肥大									
		グレード1		22	17	18	20	22	23	22	31
		グレード2		2	2	5	8	6	8	9	11
		グレード3		0	0	0	1	0	0	1	0
		合計		24	19	23	29	28	31	32	↑42
		平均重症度		1.1	1.1	1.2	1.3	1.2	1.3	1.3	1.3
		束状帯びまん性肥大									
		グレード1		0	1	1	2	0	1	3	1
		グレード2		0	4	5	4	2	5	0	0
		グレード3		0	1	4	0	2	2	1	0
		グレード4		0	0	0	1	0	0	0	1
		合計		0	↑6	↑10	↑7	4	8	4	2
		平均重症度		—	2.0	2.3	2.0	2.5	2.1	1.5	2.5
		束状帯限局性肥大									
		グレード1		4	3	6	6	4	1	4	1
		グレード2		0	0	3	4	6	3	2	4
		グレード3		0	1	0	0	0	0	1	0
		グレード4		0	0	1	1	0	0	0	0
		合計		4	4	10	↑11	10	4	7	5
	平均重症度		1.0	1.5	1.6	1.6	1.6	1.8	1.6	1.8	

Fisher の正確確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01

表 12 非腫瘍性病変：発がん性群（つづき）

検査 時期	臓 器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	10	100	750	0	10	100	750
全 動 物	副 腎	所見/検査動物数	50	49	50	50	50	50	50	50
		限局性過形成								
		グレード1	10	3	8	4	4	2	3	3
		グレード2	7	4	9	4	1	3	8	3
		グレード3	2	1	1	2	2	2	2	0
		グレード4	0	0	1	0	0	0	0	0
		合計	19	↓8	19	↓10	7	7	13	6
		平均重症度	1.6	1.8	1.7	1.8	1.7	2.0	1.9	1.5
		嚢胞性変性								
		グレード1	0	1	2	1	6	2	1	3
		グレード2	1	0	0	0	10	8	3	6
		グレード3	0	0	0	0	7	6	2	1
		合計	1	1	2	1	23	16	↓6	↓10
		平均重症度	2.0	1.0	1.0	1.0	2.0	2.3	2.2	1.8
		びまん性脂肪変性								
		グレード1	22	16	11	26	1	1	3	4
		グレード2	5	4	0	5	0	2	0	1
		グレード3	0	1	0	0	0	0	0	0
	合計	27	21	↓11	31	1	3	3	5	
	平均重症度	1.2	1.3	1.0	1.2	1.0	1.7	1.0	1.2	
	造血巣									
	グレード1	0	0	0	1	1	1	0	4	
	グレード2	0	0	0	0	0	1	1	1	
	合計	0	0	0	1	1	2	1	5	
	平均重症度	—	—	—	1.0	1.0	1.5	2.0	1.2	
	胸 腺	所見/検査動物数	45	49	45	48	49	48	49	48
		退縮/萎縮								
		グレード1	1	0	1	0	0	3	2	1
		グレード2	0	8	2	1	13	17	19	5
		グレード3	23	26	22	25	25	17	17	29
		グレード4	16	8	15	18	6	3	5	11
		グレード5	0	1	2	1	0	1	0	1
		合計	40	43	42	45	44	41	43	47
平均重症度		3.4	3.0	3.4	3.4	2.8	2.6	2.6	3.1	

Fisherの正確確率検定 ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

表 12 非腫瘍性病変：発がん性群（つづき）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	10	100	750	0	10	100	750
全 動 物	脾 臓	所見/検査動物数	50	50	49	50	50	49	50	50
		赤血球増生								
		グレード1	5	16	7	4	8	5	6	2
		グレード2	21	14	19	6	10	16	18	6
		グレード3	17	7	10	29	27	20	18	30
		グレード4	1	1	1	3	1	1	1	10
		グレード5	0	0	0	0	0	1	1	0
		合計	44	38	37	42	46	43	44	48
		平均重症度	2.3	1.8	2.1	2.7	2.5	2.5	2.4	3.0
		舌	所見/検査動物数	49	50	50	50	50	50	50
	唾液腺萎縮									
	グレード1		6	0	0	16	4	13	13	11
	グレード2		5	1	3	5	3	4	7	9
	グレード3		1	0	0	1	0	1	0	3
	合計		12	↓1	↓3	↑22	7	↑18	↑20	↑23
	平均重症度		1.6	2.0	2.0	1.3	1.4	1.3	1.4	1.7
	大 腿 骨	所見/検査動物数	50	18	16	50	50	50	49	50
		骨梁肥厚								
		グレード1	0	0	0	0	1	2	9	5
		グレード2	0	0	0	0	0	0	0	2
		合計	0	0	0	0	1	2	↑9	↑7
平均重症度		—	—	—	—	1.0	1.0	1.0	1.3	

Fisher の正確確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑↓ : 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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 13 腫瘍性病変：慢性毒性群

検査 時期	臓器	性別		雄				雌			
		投与量 (ppm)		0	10	100	750	0	10	100	750
全 動 物	肝臓	所見/検査動物数		20	20	19	20	20	20	20	20
		肝細胞腺腫 (B)		0	0	0	0	1	0	0	0
	精巣	所見/検査動物数		20	0	0	20				
		間細胞腫 (B)		1	0	0	1				
	子宮	所見/検査動物数						20	20	20	20
		間質ポリープ (B)						3	1	0	0
	下垂体	所見/検査動物数		20	0	0	20	20	1	0	20
		前葉腺腫 (B)		2	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺	所見/検査動物数		20	20	19	20	20	20	20	20
		C細胞腺腫 (B)		0	1	0	0	0	1	0	0
	副腎 皮質	所見/検査動物数		20	20	19	20	20	20	20	20
		腺腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0
	胸腺	所見/検査動物数		20	18	19	20	20	20	20	20
		悪性リンパ腫 (胸腺型) (M)		0	0	1	0	0	0	0	0
	腸間膜 リンパ節	所見/検査動物数		20	0	0	20	20	0	0	20
		血管腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚/ 皮下	所見/検査動物数		20	0	1	20	20	1	3	20	
	角化棘細胞腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0	
合 計	検査動物数			20	20	20	20	20	20	20	
	腫瘍数	良性		4	1	2	1	4	3	0	0
		悪性		0	0	1	0	0	0	0	0
	腫瘍総数			4	1	3	1	4	3	0	0
	担腫瘍動物数	良性		4	1	2	1	4	3	0	0
		悪性		0	0	1	0	0	0	0	0
担腫瘍動物数			4	1	3	1	4	3	0	0	

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍

Fisherの正確確率検定 ↑↓：p<0.05、↑↑↓：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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 14 腫瘍性病変：発がん性群

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	10	100	750	0	10	100	750
全 動 物	脳	所見/検査動物数	50	20	22	49	50	24	18	50
		良性稀突起膠腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	小脳	所見/検査動物数	50	20	21	50	50	24	17	50
		顆粒細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	1	0	0
	咽頭	所見/検査動物数	49	18	16	50	50	13	8	50
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	50	22	20	50	50	17	14	50
		細気管支肺胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	舌	所見/検査動物数	49	50	50	50	50	50	50	50
		乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	胃	所見/検査動物数	50	19	18	50	50	15	10	50
		前胃乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	十二 指腸	所見/検査動物数	50	16	16	50	50	15	11	50
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	空腸	所見/検査動物数	50	16	17	50	50	15	10	50
		腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	50	21	27	49	50	19	16	50
		肝細胞腺腫 (B)	3	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	1
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		胆管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	1
		胆管癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1
	膵臓	所見/検査動物数	50	15	16	49	50	13	10	50
		島細胞腺腫 (B)	3	0	1	3	0	0	0	0
		島細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎臓	所見/検査動物数	50	49	50	50	50	50	50	50
尿路上皮乳頭腫 (B)		1	0	0	1	0	0	0	1	
脂肪腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0	
管状腺腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	
腎芽細胞腫 (B)		0	0	0	0	1	0	0	0	
脂肪肉腫 (M)		0	2	0	0	0	0	0	0	
平滑筋肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の正確確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01

表 14 腫瘍性病変：発がん性群（つづき）

検査 時期	臓器	性別		雄				雌			
		投与量 (ppm)		0	10	100	750	0	10	100	750
全 動 物	精巣	所見/検査動物数		50	25	22	50				
		間細胞腫 (B)		0	0	1	3				
	精囊	所見/検査動物数		50	50	50	50				
		腺癌 (M)		0	0	1	0				
	包皮 腺	所見/検査動物数		0	0	2	0				
		腺癌 (M)		0	0	1	0				
	卵巢	所見/検査動物数						50	50	50	50
		良性顆粒膜細胞腫 (B)						0	1	3	↑15
		卵胞膜細胞腫 (B)						1	0	0	0
		嚢胞腺腫 (B)						0	0	1	0
		悪性セルトリ細胞腫 (M)						0	0	1	0
	子宮	所見/検査動物数						50	50	50	50
		間質ポリープ (B)						4	5	6	5
		腺癌 (M)						1	0	0	0
		間質肉腫 (M)						0	1	0	0
	子宮 頸部	所見/検査動物数						50	49	50	50
		顆粒細胞腫 (B)						1	0	0	0
		間質肉腫 (M)						0	0	0	2
	膣	所見/検査動物数						50	42	46	50
		内膜ポリープ (B)						0	0	1	0
	下垂 体	所見/検査動物数		50	22	24	50	50	30	26	50
		前葉腺腫 (B)		16	16	17	17	22	23	20	16
		神経節細胞腫 (B)		0	0	0	1	0	0	0	0
	甲状 腺	所見/検査動物数		49	20	18	49	50	16	10	50
C細胞腺腫 (B)		4	1	0	2	7	2	1	7		
C細胞癌 (M)		0	1	2	0	0	0	0	0		
濾胞腺腫 (B)		2	1	0	4	0	0	0	2		
濾胞癌 (M)		0	1	0	0	2	1	1	0		
上皮 小体	所見/検査動物数		39	14	12	38	37	13	6	38	
	腺腫 (B)		2	0	0	0	0	0	0	0	
副腎 皮質	所見/検査動物数		50	49	50	50	50	50	50	50	
	腺腫 (B)		2	0	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の正確確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑↓ : 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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 14 腫瘍性病変：発がん性群（つづき）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	10	100	750	0	10	100	750
全 動 物	副腎 髄質	所見/検査動物数	50	49	50	50	50	50	50	50
		良性褐色細胞腫 (B)	1	3	1	0	1	0	0	0
		混合型褐色細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	血リンパ 細網系	所見/検査動物数	3	4	3	1	0	0	0	1
		形質細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		組織球性肉腫 (M)	2	2	1	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (M)	1	2	2	0	0	0	0	0
	脾臓	所見/検査動物数	50	50	49	50	50	49	50	50
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	胸 腺	所見/検査動物数	45	49	45	48	49	48	49	48
		良性胸腺腫 (リンパ球型) (B)	2	1	1	2	5	6	6	↓0
		良性胸腺腫 (上皮型) (B)	0	2	0	0	0	0	0	0
		悪性胸腺腫 (リンパ球型) (M)	0	1	1	0	1	0	0	0
		悪性胸腺腫 (上皮型) (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
		リンパ肉腫 (胸腺型) (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腸間膜 リンパ節	所見/検査動物数	50	18	16	50	50	14	10	49
		血管腫 (B)	5	0	1	↓0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	ハダ腺	所見/検査動物数	50	34	36	49	50	25	18	50
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳 腺	所見/検査動物数	50	18	17	50	50	20	16	50
		線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	1	0
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	16	7	5	↓3
		腺癌 (M)	1	0	0	0	3	3	3	0
	皮膚/ 皮下	所見/検査動物数	50	24	23	50	49	22	17	50
		乳頭腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	1	0	0	0	2	0	0	0
脂腺腺腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0	
顆粒細胞腫 (B)		0	0	0	0	1	0	0	0	
基底細胞腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	
脂肪腫 (B)		1	1	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の正確確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : 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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 14 腫瘍性病変：発がん性群（つづき）

検査 時期	臓器	性別		雄				雌			
		投与量 (ppm)		0	10	100	750	0	10	100	750
全 動 物	皮膚/ 皮下	角化棘細胞腫 (B)		1	5	1	1	0	0	0	1
		扁平上皮癌 (M)		1	0	0	1	0	1	0	1
		基底細胞癌 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0
		平滑筋肉腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0
		粘液肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性シュワン細胞腫 (M)		0	1	0	1	0	0	0	0
		神経稜腫瘍 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0
	骨	所見/検査動物数		0	1	0	1	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0
	体腔	所見/検査動物数		7	5	5	3	6	5	5	2
		脂肪腫 (B)		0	0	0	0	1	0	0	0
		中皮腫 (B)		0	0	0	1	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0
	合 計	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍数		良性	51	33	24	37	63	45	45	57	
		悪性	8	16	16	10	8	7	5	8	
腫瘍総数		59	49	40	47	71	52	50	65		
担腫瘍動物数		良性	32	26	22	27	38	30	33	34	
		悪性	8	14	13	10	7	7	5	7	
担腫瘍動物数		36	32	31	34	39	33	34	36		

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍

Fisher の正確確率検定 ↑↓：p<0.05、↑↑：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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

マウスにおける発がん性試験

(資料 T-3.3)

試験機関：RCC Ltd.

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物：CD-1 マウス、1群雌雄各 50 匹、開始時 7 週齢

開始時平均体重；雄 33.4～33.9g、雌 24.8～25.0g

投与期間：78 週間 [2003 年 7 月 10 日から 2005 年 1 月 6/7/10～14 日]

投与方法：検体を 0、50、300 および 1800ppm の濃度で飼料に混入し、78 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 2 週に 1 回調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。さらに、詳細な触診を週 1 回行った。

1800ppm 投与群の雌雄で試験終了が近づくにつれて腹部膨満（雄で約 40 週目から、雌で 50 週目から）、色素尿および毛並みの悪化の発生頻度が増加した。

試験終了時の死亡率を表 1 に示す。

表 1 死亡率

投与量 (ppm)		0	50	300	1800
死亡率 (%)	雄	48	↓18	30	↑68
	雌	20	8	34	↑58

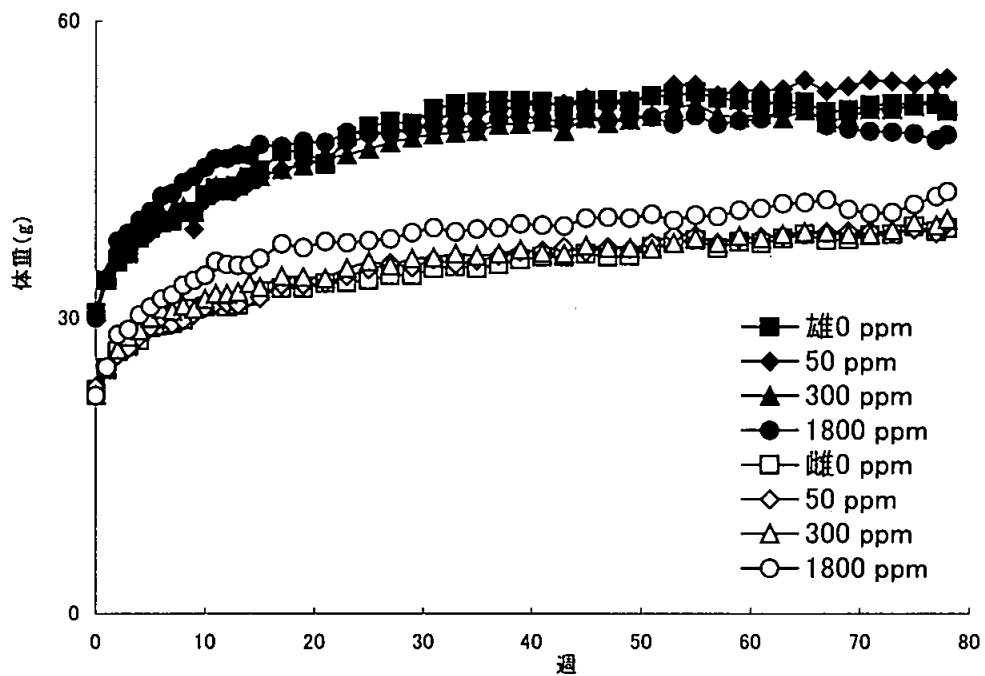
統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↑：p<0.01 (Cox の回帰モデルによる生存解析)

1800 ppm 投与群の雌雄で死亡率が有意に増加した。

体重変化；投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は 2 週に 1 回、すべての生存動物の体重を測定した。

体重および体重増加量について Dunnett 検定を行った。体重変化を図 1 に示す。

図 1 体重変化



体重および体重増加量について対照群と比較して統計学的有意差が認められた検査時期を表 2 および 3 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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 2 体重

検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	50	300	1800	50	300	1800
2	↑103	↑105	↑106			↑106
3		↑104	↑106		↑104	↑106
4			↑105		↑104	↑109
5			↑104		↑103	↑107
6			↑107		↑106	↑109
7			↑107		↑104	↑110
8			↑107		↑105	↑112
9			↑109			↑109
10			↑107			↑110
11			↑107			↑114
12			↑108		↑104	↑114
13			↑107		↑104	↑113
14			↑105		↑104	↑110
15			↑106			↑110
17						↑114
19						↑112
21			↑105			↑113
23						↑112
25					↑106	↑112
27						↑111
29						↑113
31						↑112
33						↑110
35						↑111
37						↑110
39						↑110
41						↑109
43						↑109
45						↑110
47						↑111
49						↑110
51						↑109
57						↑109
59						↑108
61						↑109

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01 (Dunnett 検定)

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 2 体重 (つづき)

検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	50	300	1800	50	300	1800
63						↑109
65						↑108
67						↑111
69						↑108
77						↑109
78						↑109

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01 (Dunnett 検定)

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

表 3 体重増加量

検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	50	300	1800	50	300	1800
2	↑150	↑157	↑200			↑199
3		↑125	↑167		↑149	↑175
4			↑139		↑140	↑189
5			↑129		↑130	↑150
6			↑143		↑140	↑159
7			↑143		↑131	↑163
8			↑141		↑132	↑171
9	↓73		↑149			↑148
10			↑131			↑150
11			↑131		↑119	↑167
12			↑133		↑125	↑169
13			↑131		↑123	↑161
14			↑119		↑119	↑142
15		↓87	↑121			↑141
17	↓84	↓80			↑117	↑154
19		↓82				↑151
21			↑117			↑148
23		↓82				↑145
25		↓81			↑123	↑144
27		↓82				↑138
29					↑120	↑145

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01 (Dunnett 検定)

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表3 体重増加量 (つづき)

検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	50	300	1800	50	300	1800
31		↓81				↑140
33		↓80				↑133
35		↓80				↑138
37		↓83				↑134
39		↓83				↑133
41		↓85				↑126
43		↓82				↑127
45		↓86				↑130
47		↓83				↑134
49						↑132
51		↓85				↑126
53			↓83			
55						↑119
57			↓83			↑126
59						↑127
61						↑129
63						↑127
65						↑124
67						↑131
69						↑125
77						↑126
78						↑125

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01 (Dunnett 検定)

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

1800ppm 投与群の雌で投与期間を通じて、1800ppm 投与群の雄および 300ppm 投与群の雌で最初の 3~4 ヶ月間に体重増加量の高値がみられ、これらの投与群では当該期間に平均体重は対照群よりも高値で推移した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

摂餌量；投与開始から 13 週間は毎週、その後は 2 週に 1 週、摂餌量を記録した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた検査時期を表 4 に示す。

表 4 摂餌量

検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	50	300	1800	50	300	1800
1	↓92	↓94		↓90		
2	↓90	↓84		↓78	↓88	
3	↓85	↓74	↓83	↓83	↓83	↓84
4	↓88	↓92		↓92		
5	↓92		↑107	↓92	↓92	
6			↑110			
7			↑110			
8			↑111			↑110
9			↑119			
10			↑115			↑109
11		↑109	↑125			
12	↑108		↑127			↑120
13			↑118			
14			↑112			↑110
16			↑124			
18		↑109	↑122		↑111	↑119
20	↓88	↓90	↑110			↑114
22	↓81	↓82		↓80	↓85	
24	↓85	↓91		↓88		
26	↓89	↓89	↑107	↓88		
28	↓83	↓85		↓84		
30		↑119	↑131		↑114	↑121
32	↓61			↓83		
34	↓82	↓82		↓84	↓85	
36		↑113	↑123	↑109	↑109	↑125
38	↓91		↑113			↑113
40		↑109	↑117		↑116	↑121
42	↓81	↓84		↓85	↓89	
44					↑115	↑118

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↓↓：p<0.01 (Dunnett 検定)

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 4 摂餌量 (つづき)

検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	50	300	1800	50	300	1800
46		↑110	↑138		↑119	↑141
48			↑118			↑114
50	↓90					↑112
52	↓89	↓87		↓87	↓88	
54			↑110			
56	↓79	↓87		↓83	↓83	
58			↑112			
60	↓89	↓89				↑115
62	↓93	↓93	↓89	↓86	↓83	↓86
64	↓83	↓85		↓83	↓81	
66	↓87	↓85		↓86	↓82	
68		↑109	↑119			↑112
70			↑109			
72						↓85
74	↑112	↑118	↑129			↑116
76			↑122			
78	↓88			↓76	↓72	

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01 (Dunnett 検定)

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

1800ppm 群の雌雄で投与期間をほぼ通じて摂餌量が有意に増加した。
これらの値は飼料の飛散が影響していると考えられた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は表 5 のとおりであった。

表 5 検体摂取量

投与量 (ppm)		50	300	1800
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	5.64	35.37	236.45
	雌	7.91	48.29	297.26

血液学的検査；投与 52 週時および投与終了後にすべての生存動物を対象として眼窩静脈叢から採血し、以下の項目を測定した。

赤血球数、総白血球数、WBC の分類 [好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球、大型非染色球]

対照群と比較して統計学的有意差または傾向が認められた項目を表 6 に示す。

表 6 血液学的検査

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	300	1800	50	300	1800
赤血球	52			↓95		↓94	↓85
	79					95	↓96
白血球	52		↓85				
好中球 (相対数)	79						↑127
好酸球 (絶対数)	52			↓56			↓62
	79			↓43			66
好酸球 (相対数)	52			↓57			↓52
	79			↓54			64
好塩基球 (絶対数)	52	↓67					
好塩基球 (相対数)	52			↑147			
	79						↓72
単球 (絶対数)	52			↑129			↑149
	79			165		↑282	140
単球 (相対数)	52			↑135			124
	79			↑175			118
大型非染色球 (絶対数)	52	↓65	↓73				
	79		↑862	↓46			
大型非染色球 (相対数)	79		↓90				

統計学的有意差：↓↑：p<0.05、↑↑：p<0.01 (Dunnett 検定または Dunn 検定)

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

52 週時の 1800ppm 投与群の雄および 300ppm 以上の投与群の雌において、赤血球数の低値が、79 週時の 300ppm 以上の投与群の雌において、赤血球数の低値あるいは低値傾向が認められ、軽度の貧血が示唆された。

79 週時の 1800ppm 投与群の雌で好中球数 (相対数) の高値が認められた。

52 週および 79 週時の 1800ppm 群の雌雄で好酸球数 (絶対数および相対数) の低値あるいは低値傾向を示した。

52 週時の 1800ppm 投与群の雄で好塩基球数 (相対数) の高値、79 週時の 1800ppm 投与群の雌で好塩基球数 (相対数) の低値が観察された。

52 週および 79 週時の 1800ppm 投与群の雌雄で単球数 (絶対数および相対数) の高値あるいは高値傾向を示した。

[申請者注]

その他にもいくつかの項目で有意差が認められたが、用量依存性がないため、偶発的なものと考えられた。

臓器重量；投与終了後にすべての生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比および対脳重量比も算出した。

脳、心臓、肝臓、胸腺、腎臓、副腎、脾臓、精巣、精巣上体、卵巣

対照群と比較して統計学的有意差または傾向が認められた項目を表7に示す。

表7 臓器重量

検査項目		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	300	1800	50	300	1800
脳	絶対重量						↓95
	対体重比						↓88
心臓	絶対重量			↑121			↑122
	対体重比			↑133			↑112
	対脳重量比			↑123			↑129
肝臓	絶対重量		↑138	↑426		147	↑511
	対体重比		↑140	↑462		↑142	↑461
	対脳重量比		↑137	↑431			↑542
腎臓	絶対重量					↑125	
	対体重比			↑116		↑122	
	対脳重量比					↑123	↑112
副腎	絶対重量			↑220			
	対体重比			↑218			
	対脳重量比			↑202			
精巣上体	絶対重量			↓85			
	対体重比						
	対脳重量比			↓85			

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↑↓：p<0.01 (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

1800ppm 投与群の雌雄で心臓の絶対重量、対体重比および対脳重量比の高値が認められた。300ppm 以上の投与群の雄と 1800ppm 投与群の雌で肝臓の絶対重量、対体重比および対脳重量比の高値が観察された。

300ppm 投与群の雌でも肝臓の対体重比の高値、絶対重量の高値傾向がみられた。

また、1800ppm 投与群の雄で副腎の絶対重量、対体重比および対脳重量比の高値が認められた

[申請者注]

その他の器官（腎臓、精巣上体および脳）で認められた変化は病理組織学的所見との相関がないため、毒性学的に重要とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

肉眼的病理検査；途中死亡・切迫屠殺動物、投与終了後にすべての生存動物を対象として検査した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表8に示す。

表8 肉眼的病理検査

	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	50	300	1800	0	50	300	1800
心臓	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	結節	3	0	4	↑11	0	0	0	↑8
	肥厚	0	0	1	↑8	0	1	0	↑7
肺	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	結節	17	14	18	↓7	5	9	10	5
肝臓	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	肥大	1	0	0	↑18	0	0	0	3
	結節性肥厚	0	0	1	4	0	0	0	↑7
	結節	8	8	14	↑31	1	1	2	↑34
	肥厚	0	1	1	↑14	0	0	↑5	↑10
子宮	所見/検査動物数	/	/	/	/	50	50	50	50
	壁嚢胞性肥厚	/	/	/	/	24	22	↓11	↓1
甲状腺	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	肥厚	0	0	↑6	↑14	1	0	3	↑13
リンパ節	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	肥大	3	3	↑10	4	6	1	11	5
ハダゲ腺	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	病巣 (Focus/Foci)	0	1	↑5	4	5	9	4	4
外涙腺	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	病巣 (Focus/Foci)	0	0	0	↑6	2	0	0	0

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↑↓：p<0.01 (Fisherの正確確率検定)

1800ppm 投与群の雌雄において、心臓で結節または肥厚、肝臓で肥大または肥厚および結節または結節性肥厚の発生頻度の高値が認められた。

1800ppm 投与群の雌雄で甲状腺肥厚の発生頻度の高値も見られた。

[申請者注]

その他に見られた所見で統計学的有意差が認められたが、同系統・同週齢マウスで認められる通常の背景病変であり、また、対応する病理組織学的所見の特異的増加もなかったと

ころから、偶発的所見と考えた。

病理組織学的検査；途中死亡・切迫屠殺動物、投与終了後に生存していた 0 および 1800ppm 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、鏡検した。

副腎、動脈、骨（胸骨および関節を含む大腿骨）、骨髄（大腿骨および胸骨）、脳（延髄／橋、大脳皮質、小脳皮質）、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼および視神経、ハーダー腺、頭部（残り）、心臓、回腸（パイエル板を含む）、空腸（パイエル板を含む）、腎臓、喉頭、肝臓および胆嚢、肺、リンパ節（腸間膜、下顎）、乳腺領域、鼻腔、卵巣、膵臓、咽頭、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（下顎、舌下）、坐骨神経、精嚢および凝固腺、骨格筋、皮膚、脊髄（頸部、胸部中央、腰部）、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、舌、気管、膀胱、子宮および子宮頸部、陰、肉眼的異常部位
投与終了後に生存していた 50 および 300ppm 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、鏡検した。

心臓、肝臓、肉眼的異常部位

心臓および肝臓で認められた所見に関しては対照群と各投与群で発生頻度の有意差検定を行い、残りの臓器で認められた所見に関しては対照群と 1800ppm 投与群で発生頻度の有意差検定を行った。

非腫瘍性病変

認められた検体投与の影響と考えられる非腫瘍性病変を表 9 に示す。

なお、表中のグレードの定義は下記のとおりである。

グレード 1：軽微／非常に少ない／非常に小さい

グレード 2：軽度／少ない／小さい

グレード 3：中等度／中等度の数／中等度の大きさ

グレード 4：顕著／多い／大きい

グレード 5：非常に重度／非常に多い／非常に大きい

1800ppm 投与群の雌雄でアミロイド症の発生頻度の高値あるいは高値傾向を示した。本病変は胃腸管、唾液腺、肝臓、膵臓、心臓、腎臓、生殖器（卵巣、子宮）、副腎、脾臓、リンパ節（下顎、腸間膜）および甲状腺に認められ、雌で特に顕著であった。1800ppm 投与群の雌雄で肉眼的病理検査に認められた甲状腺肥厚は、アミロイド症と相関した。

心臓では 1800ppm 投与群の雌雄で他の試験群よりも心房血栓症の発生頻度が増加した。本所見は当該投与群で認められた心臓重量の高値および心臓の肉眼的変化（結節または肥厚）と相関した。また、本所見が当該投与群の瀕死・死亡例増加の原因であった。

肺では 1800ppm 投与群の雌雄で肺胞組織球症および／またはヒアリン症の発生頻度の高値がみられた。大部分の症例でこれらの変化は心房血栓症に続発した肺血液循環障害によるものであった。

肝臓に対する影響として、50ppm 以上の投与群の雄および 300ppm 以上の投与群の雌において、小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度が高値を示した。本変化の平均重症度は特に 1800ppm 投与群の雌雄で高値であった。1800ppm 投与群の雌雄でびまん性肝細胞脂肪化の平均重症度の高値がみられ、300ppm 以上の投与群の雌雄で色素沈着の発生頻度ならびに平均重症度の高値が認められた。また、1800ppm 投与群の雌雄でリンパ系細胞浸潤の発生頻度および平均重症度の軽微な高値がみられ、同群の雄では単細胞性肝細胞壊死の発生頻度が増加し、同群の雌では限局性肝細胞壊死の発生頻度の高値傾向が認められた。さらに 1800ppm 投与群の雌雄で好塩基性、明細胞性、および好酸性変異細胞巣を含む変異細胞巣の発生頻度の高値が観察された。好酸性変異細胞巣に関しては当該投与群の雌雄で平均重症度の高値もみられた。1800ppm 投与群の雌雄で肝ペリオシスの発生頻度の高値がみられ、後述にある腫瘍性病変の肝細胞腫瘍と関連した。

300ppm 以上の投与群の雌雄で認められた肝臓重量の増加および肉眼的病理検査の 1800ppm 投与群雌雄で認められた肝臓の肥大または肥厚、結節または結節性肥厚は、肝細胞肥大および/または後述にある腫瘍性病変の肝細胞腫瘍と相関した。

前記以外にも雌雄の投与群において種々の病変の発生頻度が対照群に比し有意に変動したが、いずれも本系統の老齢マウスで通常観察される変化で、用量依存性もないところから偶発的变化と判断した。

腫瘍性病変

認められたすべての腫瘍性病変を表 10 に示す。

1800ppm 投与群の雌雄で肝細胞腺腫および肝細胞癌の発生頻度の高値が認められた。

以上の結果から、本剤の 78 週間飼料混入投与による発がん性試験における影響として、1800ppm 投与群で死亡率の増加、血液学的変化、心臓、肝臓および副腎重量の増加が認められ、病理組織学的検査において全身性アミロイド症、心臓、肺および肝臓の非腫瘍性変化、並びに肝臓の腫瘍性変化（肝細胞腺腫および癌）が認められた。さらに、300ppm 投与群で肝臓重量が増加し、300ppm および 50ppm の投与群で肝臓の非腫瘍性変化が認められた。50ppm 投与群で認められた変化は非常に軽微であり、有害影響ではなく適応変化または二次的影響と考えられた。

従って、無毒性量は雌雄ともに 50ppm（雄：5.64 mg/kg/日、雌：7.91 mg/kg/日）と判断される。

また、発がん性影響に関する無影響量は雌雄ともに 300ppm（雄：35.37 mg/kg/日、雌：48.29 mg/kg/日）と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

[申請者注]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表9 非腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	50	300	1800	0	50	300	1800
全動物	副腎	所見/検査動物数	48	9	15	48	49	4	18	49
		アミロイド症								
		グレード2	4	1	0	1	3	0	0	1
		グレード3	3	1	1	4	1	0	7	6
		グレード4	2	0	5	2	2	0	1	4
		グレード5	0	0	2	2	0	0	0	0
		合計	9	2	8	9	6	0	8	11
		平均重症度	2.8	2.5	4.1	3.6	2.8	—	3.1	3.3
		副副腎皮質組織								
		グレード1	0	3	5	3	5	0	1	1
		グレード2	0	0	0	2	0	0	0	0
		グレード3	0	0	0	1	0	0	0	0
		合計	0	3	5	†6	5	0	1	1
		平均重症度	—	1.0	1.0	1.7	1.0	—	1.0	1.0
	盲腸	所見/検査動物数	47	10	15	43	47	6	16	45
		アミロイド症								
		グレード1	0	0	4	0	0	1	0	0
		グレード2	0	1	2	1	0	0	1	8
		グレード3	0	0	0	2	1	1	2	4
		グレード4	0	0	0	2	0	0	0	0
		合計	0	1	6	†5	1	2	3	†12
		平均重症度	—	2.0	1.3	3.2	3.0	2.0	2.7	2.3
	結腸	所見/検査動物数	49	8	14	47	48	4	16	48
		アミロイド症								
グレード1		0	0	1	0	0	0	1	0	
グレード2		0	0	3	0	0	0	1	7	
グレード3		0	0	0	5	0	0	0	4	
グレード4		0	0	0	4	0	0	0	1	
合計		0	0	4	†9	0	0	2	†12	
平均重症度		—	—	1.8	3.4	—	—	1.5	2.5	
十二指腸	所見/検査動物数	46	9	15	44	46	5	15	47	
	アミロイド症									
	グレード1	0	0	1	0	0	0	1	0	
	グレード2	1	0	1	1	1	0	0	0	
	グレード3	2	2	3	1	2	1	3	6	
	グレード4	4	1	3	6	1	0	4	7	
	合計	7	3	8	8	4	1	8	†13	
	平均重症度	3.4	3.3	3.0	3.6	3.0	3.0	3.3	3.5	

統計学的有意差: †: p<0.05、††: p<0.01 (Fisherの正確確率検定、申請者実施)

表9 非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	50	300	1800	0	50	300	1800
全動物	精巣上体	所見/検査動物数	50	10	15	50				
		アミロイド症								
		グレード2	0	0	1	0				
		合計	0	0	1	0				
		平均重症度	—	—	2.0	—				
		細胞残屑								
		グレード1	2	0	0	1				
		グレード2	1	1	2	1				
		グレード3	1	0	2	2				
		合計	4	1	4	4				
	平均重症度	1.8	2.0	2.5	2.3					
	心臓	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	49	50	50
		アミロイド症								
		グレード1	1	3	2	1	0	2	6	0
		グレード2	2	0	3	1	2	3	6	1
		グレード3	3	0	3	5	1	2	0	5
		グレード4	1	0	3	4	1	1	0	7
		合計	7	3	11	11	4	8	↑12	↑13
		平均重症度	2.6	1.0	2.6	3.1	2.8	2.3	1.5	3.5
		心房血栓症								
		グレード2	0	0	1	0	0	0	0	0
		グレード3	0	0	0	0	0	0	0	3
		グレード4	2	0	3	15	0	0	2	9
		グレード5	0	0	1	1	0	0	0	7
		合計	2	0	5	↑16	0	0	2	↑19
	平均重症度	4.0	—	3.8	4.1	—	—	4.0	4.2	
	回腸	所見/検査動物数	44	8	13	39	46	5	13	45
		アミロイド症								
		グレード1	0	0	1	0	0	0	0	0
		グレード2	2	0	1	0	1	0	0	2
		グレード3	4	0	2	3	5	0	1	9
		グレード4	1	0	1	5	0	0	2	2
		合計	7	0	5	8	6	0	3	13
平均重症度		2.9	—	2.6	3.6	2.8	—	3.7	3.0	
空腸	所見/検査動物数	43	8	15	41	46	4	14	44	
	アミロイド症									
	グレード1	0	0	1	0	0	0	0	0	
	グレード2	2	1	2	1	1	0	0	3	
	グレード3	4	0	3	4	3	0	2	10	
	グレード4	1	1	1	4	0	0	2	2	
	合計	7	2	7	9	4	0	4	↑15	
	平均重症度	2.9	3.0	2.6	3.3	2.8	—	3.5	2.9	

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↑↓：p<0.01 (Fisherの正確確率検定、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表9 非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	50	300	1800	0	50	300	1800
全動物	腎臓	所見/検査動物数	50	15	18	49	50	8	21	49
		アミロイド症								
		グレード1	1	1	0	1	2	0	1	1
		グレード2	0	1	0	0	0	0	3	2
		グレード3	4	2	6	3	0	0	1	5
		グレード4	6	0	2	6	3	1	5	6
		グレード5	0	0	0	0	2	0	0	0
		合計	11	4	8	10	7	1	10	14
		平均重症度	3.4	2.3	3.3	3.4	3.4	4.0	3.0	3.1
	肝臓	所見/検査動物数	49	50	50	46	48	50	48	48
		アミロイド症								
		グレード1	2	0	0	1	1	1	0	1
		グレード2	6	2	6	6	2	2	2	4
		グレード3	0	0	1	2	1	0	4	6
		グレード4	0	0	1	0	1	0	0	0
		グレード5	0	0	0	1	0	0	0	1
		合計	8	2	8	10	5	3	6	12
		平均重症度	1.8	2.0	2.4	2.4	2.4	1.7	2.7	2.7
		好塩基性変異細胞巢								
		グレード1	0	0	0	2	0	0	0	3
		グレード2	0	1	2	2	0	0	0	4
		グレード3	1	1	3	9	0	0	0	7
		グレード4	0	0	0	2	0	0	1	6
		グレード5	0	0	1	1	0	0	0	2
合計	1	2	6	16	0	0	1	22		
平均重症度	3.0	2.5	3.0	2.9	—	—	4.0	3.0		

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↑：p<0.01 (Fisherの正確確率検定、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表9 非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	50	300	1800	0	50	300	1800
全動物	肝臓	所見/検査動物数	49	50	50	46	48	50	48	48
		小葉中心性肝細胞肥大								
		グレード1	6	14	14	5	3	4	10	1
		グレード2	1	3	6	14	0	1	0	11
		グレード3	0	1	0	14	0	0	0	12
		グレード4	0	0	0	0	0	0	0	11
		グレード5	0	0	0	0	0	0	0	1
		合計	7	↑18	↑20	↑33	3	5	↑10	↑36
		平均重症度	1.1	1.3	1.3	2.3	1.0	1.2	1.0	3.0
		明細胞性変異細胞巢								
		グレード1	0	2	0	1	0	0	1	0
		グレード2	0	0	0	7	0	1	1	4
		グレード3	1	1	0	1	0	0	0	1
		グレード4	0	0	0	3	0	0	0	1
		合計	1	3	0	↑12	0	1	2	↑6
		平均重症度	3.0	1.7	—	2.5	—	2.0	1.5	2.5
		好酸性変異細胞巢								
		グレード1	1	0	1	2	0	0	0	1
		グレード2	0	1	1	4	0	0	1	2
		グレード3	0	2	1	4	0	0	0	6
		グレード4	0	0	1	3	0	0	0	5
		グレード5	0	0	0	0	0	0	0	3
		合計	1	3	4	↑13	0	0	1	↑17
		平均重症度	1.0	2.7	2.5	2.6	—	—	2.0	3.4
		びまん性肝細胞脂肪化								
		グレード1	24	4	18	4	28	33	27	2
		グレード2	11	7	2	18	10	9	11	11
		グレード3	2	1	5	18	5	6	1	18
		グレード4	0	1	1	3	0	2	0	8
		合計	37	↓13	↓26	↑43	43	↑50	39	39
平均重症度	1.4	1.9	1.6	2.5	1.5	1.5	1.3	2.8		

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↑：p<0.01 (Fisherの正確確率検定、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表9 非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	50	300	1800	0	50	300	1800
全動物	肝臓	所見/検査動物数	49	50	50	46	48	50	48	48
		限局性壊死								
		グレード1	0	2	1	1	0	1	1	0
		グレード2	1	1	2	1	3	1	3	6
		グレード3	1	3	2	2	1	0	2	6
		グレード4	0	0	1	2	1	0	0	0
		合計	2	6	6	6	5	2	6	12
		平均重症度	2.5	2.2	2.5	2.8	2.6	1.5	2.2	2.5
		リンパ系細胞浸潤								
		グレード1	19	5	20	2	24	20	19	1
		グレード2	2	1	10	23	3	9	10	16
		グレード3	0	2	2	13	0	4	4	21
		合計	21	↓8	↑32	↑38	27	33	33	↑38
		平均重症度	1.1	1.6	1.4	2.3	1.1	1.5	1.5	2.5
		肝ペリオーシス								
		グレード2	1	0	0	3	1	0	0	5
		グレード3	0	0	0	3	0	0	1	4
		グレード4	0	0	0	6	0	0	0	5
		合計	1	0	0	↑12	1	0	1	↑14
		平均重症度	2.0	—	—	3.3	2.0	—	3.0	3.0
		色素沈着								
		グレード1	2	4	18	0	13	14	16	0
		グレード2	0	1	12	20	1	6	11	7
		グレード3	0	0	4	22	1	2	5	27
		グレード4	0	0	0	3	0	1	0	7
		グレード5	0	0	0	0	0	0	0	1
		合計	2	5	↑34	↑45	15	23	↑32	↑42
		平均重症度	1.0	1.2	1.6	2.6	1.2	1.6	1.7	3.0

統計学的有意差: ↑↓: p<0.05、↑↑: p<0.01 (Fisherの正確確率検定、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表9 非腫瘍性病変(つづき)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	50	300	1800	0	50	300	1800
全動物	肝臓	所見/検査動物数	49	50	50	46	48	50	48	48
		単細胞性壊死								
		グレード1	3	4	5	11	2	4	1	4
		グレード2	1	1	2	4	0	0	2	0
		グレード3	0	1	0	2	0	2	1	1
		グレード4	0	0	0	1	0	0	0	0
		合計	4	6	7	↑18	2	6	4	5
		平均重症度	1.3	1.5	1.3	1.6	1.0	1.7	2.0	1.4
	肺	所見/検査動物数	50	22	28	50	49	14	27	50
		肺胞ヒアリン症								
		グレード2	0	0	2	1	0	0	0	2
		グレード3	2	0	1	2	0	0	1	4
		グレード4	1	0	1	2	0	0	0	1
		合計	3	0	4	5	0	0	1	↑7
		平均重症度	3.3	—	2.8	3.2	—	—	3.0	2.9
		肺胞組織球症								
		グレード1	2	2	1	1	1	3	4	2
		グレード2	2	2	5	5	1	0	2	8
		グレード3	0	1	2	6	0	1	2	9
		グレード4	2	0	1	5	0	0	1	8
		グレード5	0	0	0	0	0	0	1	0
		合計	6	5	9	↑17	2	4	10	↑27
	平均重症度	2.3	1.8	2.3	2.9	1.5	1.5	2.3	2.9	
	下顎リンパ節	所見/検査動物数	49	9	19	46	48	5	19	49
		アミロイド症								
		グレード1	0	0	2	0	0	0	1	1
		グレード2	0	1	2	3	1	0	2	6
グレード3		0	0	0	0	0	0	0	2	
グレード4		0	0	0	0	0	0	0	1	
合計		0	1	4	3	1	0	3	↑10	
平均重症度	—	2.0	1.5	2.0	2.0	—	1.7	2.3		

統計学的有意差: †: p<0.05、††: p<0.01 (Fisherの正確確率検定、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表9 非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	50	300	1800	0	50	300	1800	
全動物	腸間膜リンパ節	所見/検査動物数	43	10	13	35	47	7	17	41	
		アミロイド症									
		グレード1	0	1	2	1	4	0	0	2	
		グレード2	2	0	1	2	4	0	1	4	
		グレード3	6	0	5	8	2	0	5	4	
		グレード4	1	0	0	0	0	0	0	5	
		合計	9	1	8	11	10	0	6	15	
		平均重症度	2.9	1.0	2.4	2.6	1.8	—	2.8	2.8	
	卵巣	所見/検査動物数					50	39	40	49	
		アミロイド症									
		グレード2					0	1	1	1	
		グレード3					1	1	3	4	
		グレード4					2	1	1	4	
		グレード5					0	0	2	1	
		合計					3	3	7	↑10	
		平均重症度					3.7	3.0	3.6	3.5	
	脾臓	所見/検査動物数	49	9	14	45	48	4	17	47	
		アミロイド症									
		グレード1	0	0	1	3	0	0	0	2	
		グレード2	0	0	1	0	0	0	2	4	
		グレード3	0	0	1	2	0	0	1	4	
		グレード4	0	0	0	0	0	0	0	1	
		合計	0	0	3	↑5	0	0	3	↑11	
		平均重症度	—	—	2.0	1.8	—	—	2.3	2.4	
	下顎唾液腺	所見/検査動物数	50	10	15	49	49	4	16	49	
		アミロイド症									
		グレード1	0	1	2	1	0	0	0	2	
		グレード2	0	0	4	4	1	0	1	2	
グレード3		0	0	0	0	0	0	3	8		
グレード4		0	0	0	0	0	0	0	5		
合計		0	1	6	↑5	1	0	4	↑17		
平均重症度		—	1.0	1.7	1.8	2.0	—	2.8	2.9		

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↑↓：p<0.01 (Fisherの正確確率検定、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表9 非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	50	300	1800	0	50	300	1800
全動物	舌下唾液腺	所見/検査動物数	50	9	15	49	47	4	15	49
		アミロイド症								
		グレード1	0	0	3	2	0	0	0	3
		グレード2	0	0	1	3	0	0	0	6
		グレード3	0	0	1	0	0	0	0	1
		グレード4	0	0	0	0	0	0	0	1
		合計	0	0	5	15	0	0	0	↑11
		平均重症度	—	—	1.6	1.6	—	—	—	2.0
		脾臓	所見/検査動物数	49	13	20	45	49	8	25
	アミロイド症									
	グレード1		1	1	2	2	2	0	1	7
	グレード2		2	0	2	1	1	1	2	5
	グレード3		4	2	3	0	5	0	1	3
	グレード4		1	0	1	1	1	0	3	0
	グレード5		0	0	1	0	0	0	0	2
	合計		8	3	9	4	9	1	7	↑17
	平均重症度		2.6	2.3	2.7	2.0	2.6	2.0	2.9	2.1
	胃	所見/検査動物数	50	19	24	49	49	8	20	48
		アミロイド症								
		グレード1	1	0	2	0	1	0	0	2
		グレード2	4	2	0	1	1	0	1	2
		グレード3	0	1	5	2	2	1	3	6
		グレード4	0	0	1	7	0	0	2	3
		合計	5	3	8	10	4	1	6	↑13
	平均重症度	1.8	2.3	2.6	3.6	2.3	3.0	3.2	2.8	

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↑：p<0.01 (Fisherの正確確率検定、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表9 非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	50	300	1800	0	50	300	1800
全動物	甲状腺	所見/検査動物数	50	9	15	48	50	4	18	50
		アミロイド症								
		グレード1	0	1	0	0	0	0	0	0
		グレード2	1	0	0	2	1	0	0	2
		グレード3	4	0	0	2	1	0	3	2
		グレード4	5	1	7	8	5	0	6	12
		グレード5	0	0	1	0	0	0	0	1
		合計	10	2	8	12	7	0	9	↑17
	平均重症度	3.4	2.5	4.1	3.5	3.6	—	3.7	3.7	
	子宮頸部及び子宮	所見/検査動物数					50	36	35	49
		アミロイド症								
		グレード1					0	0	1	0
		グレード2					0	1	2	4
		グレード3					0	0	2	8
		合計					0	1	5	↑12
平均重症度						—	2.0	2.2	2.7	

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↑：p<0.01 (Fisherの正確確率検定、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 10 腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	50	300	1800	0	50	300	1800
全動物	皮副腎	所見/検査動物数	48	9	15	48	49	4	18	49
		A細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	髓副腎	所見/検査動物数	46	9	15	46	48	4	18	43
		褐色細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	体腔	所見/検査動物数	1	2	1	3	1	1	3	3
		化骨性肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	ハゲ腺	所見/検査動物数	50	18	29	49	49	27	35	50
		腺腫 (B)	2	2	6	0	1	4	1	2
	腎臓	所見/検査動物数	50	15	18	49	50	8	21	49
		管細胞腺腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	49	50	50	46	48	50	48	48
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管肉腫 (M)	1	1	1	0	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 (B)	4	3	6	↑23	0	0	1	↑18
		肝細胞癌 (M)	2	5	6	↑24	0	0	1	↑30
		クッパー細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	1	0
	肺	所見/検査動物数	50	22	28	50	49	14	27	50
		肺胞/気管支腺腫 (B)	7	6	9	2	3	2	2	2
		肺胞/気管支癌 (M)	5	3	3	2	2	0	3	1

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : ↑↓ : p<0.05、↑↑↓ : p<0.01 (Fisherの正確確率検定、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 10 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	50	300	1800	0	50	300	1800
全動物	領域乳腺	所見/検査動物数	50	9	15	48	48	4	18	49
		腺棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	2	0
	腸間膜リンパ節	所見/検査動物数	43	10	13	35	47	7	17	41
		血管腫 (B)	0	0	0	0	2	0	0	0
	卵巢	所見/検査動物数					50	39	40	49
		嚢胞腺腫 (B)					1	0	2	0
		血管腫 (B)					1	0	0	0
		黄体腫 (B)					0	1	1	0
	膵臓	所見/検査動物数	49	9	14	45	48	4	17	47
		島細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	前立腺	所見/検査動物数	50	9	15	50				
		腺癌 (M)	0	0	1	0				
	骨格筋	所見/検査動物数	50	9	15	50	50	4	17	50
		横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮膚/皮下	所見/検査動物数	50	11	21	50	47	8	22	49
		基底細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維性組織球腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : † : p<0.05、†† : p<0.01 (Fisher の正確確率検定、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 10 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	50	300	1800	0	50	300	1800
全動物	胃	所見/検査動物数	50	19	24	49	49	8	20	48
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	全身性	所見/検査動物数	50	12	17	50	50	6	22	50
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		顆粒球性白血病 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0
		リンパ腫 (リンパ芽球性) (M)	0	0	0	0	2	0	3	2
		リンパ腫 (リンパ球性) (M)	1	2	0	0	1	2	1	1
		リンパ腫 (NOS) (M)	0	0	0	0	1	0	2	0
		リンパ腫 (形質細胞性) (M)	0	0	0	1	0	0	2	0
		リンパ腫 (多形性型) (M)	2	3	3	1	1	1	2	3
		肥満細胞腫瘍 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1
	精巣	所見/検査動物数	50	9	15	50				
		間細胞腫 (B)	1	0	0	0				
	甲状腺	所見/検査動物数	50	9	15	48	50	4	18	50
		濾胞 C 細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : \uparrow : $p < 0.05$, $\uparrow\uparrow$: $p < 0.01$ (Fisher の正確確率検定、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 10 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	50	300	1800	0	50	300	1800
全動物	子宮及び子宮頸部	所見/検査動物数					50	36	35	49
		線維性組織球腫 (B)					0	1	0	0
		腺ポリープ (B)					1	0	0	0
		血管腫 (B)					1	0	0	0
		平滑筋腫 (B)					0	5	2	0
		平滑筋肉腫 (M)					0	0	1	0
		リンパ管腫 (B)					1	0	0	0
		間質ポリープ (B)					3	3	1	0
		間質細胞肉腫 (M)					1	0	0	0
	膣	所見/検査動物数					50	4	17	49
		血管腫 (B)					0	0	0	1

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : †† : p<0.05、††† : p<0.01 (Fisher の正確確率検定、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製菓(株)にある。

[補足試験]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アロインターナショナル(株)、科研製薬(株)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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)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住商アロインターナショナル(株)、科研製薬(株)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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)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住商アロインターナショナル(株)、科研製薬(株)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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

12) 繁殖性に及ぼす影響および催奇形性

ラットにおける2世代繁殖試験

(資料 T-4.1)

試験機関：RCC Ltd.

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物：Han Brl: WIST ラット、投与開始時7~8週齢、1群雌雄各24匹

投与期間：P世代；交配前に70日間、交配期間、妊娠期、および哺育期

F1世代；離乳時から投与を開始し、交配前に90日間以上、交配期間、妊娠期、および哺育期

投与方法：検体を0、25、100および400 ppm含有した飼料を自由に摂取させた。対照群には検体を含まない基礎飼料のみを同様に投与した。

用量設定根拠；

交配・調整・選抜予備観察・検査項目：試験概要を表1にまとめた。

一般状態および死亡率；試験期間を通じて全動物の一般状態および生死を毎日観察した。

体重、摂餌量および検体摂取量；表1に示すとおり体重および摂餌量を測定し、親動物の各期間（雄：生育期間および交配後の期間、雌：生育期間、妊娠期、および哺育期）の検体摂取量（g/kg体重/日）を算出した。

交配および妊娠の確認；雌の発情を膣スメアで確認し、雌雄を1対1で最長2週間同居させ、膣栓または膣スメア中の精子の有無により交尾を確認した。
妊娠の確認は分娩または子宮内の着床痕の有無によって行った。
交尾が確認された日を妊娠0日とした。

交配後の雄の観察・検査項目；交配後にも検体投与を継続し、体重および摂餌量を毎週 1 回測定した。最後の出生児が 7 日齢以上になった時に屠殺し、肉眼的検査、臓器重量測定および病理組織学的検査を行った。

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

発情周期

交尾前時間

交尾率 (%) = (交尾雌数 / 交配雌数) × 100

受胎率 (%) = (妊娠雌数 / 交配雌数) × 100

妊娠率 (%) = (妊娠雌数 / 交尾雌数) × 100

出産率 (%) = (出生児を有する雌数 / 妊娠雌数) × 100

妊娠期間：交尾を認めた日から分娩完了までの日数

着床数：子宮内の着床痕の数から、1 腹あたりで算出

出生率 (%) = (出產生児数 / 着床数) × 100

4 日生存率 = (哺育 4 日の生存児数 / 出生児数) × 100

離乳率 (%) = (哺育 21 日の生存児数 / 哺育 4 日の生存児数) × 100

行動学的検査；F1 児動物（離乳時に各群雌雄各 24 匹を無作為に選択）を対象として、6 週齢時に修正 Irwin Screen 検査および自発運動量（low beam counts）の測定を行った。

精子検査；全群の P および F1 雄親動物の各 10 匹を対象とし、屠殺時に左側精巣上体尾部から精子を採取し、精子 100 個について運動性を検査した。対照群および 400ppm 投与群の P 親動物および F1 親動物の各 10 匹を対象とし、精巣上体内精子 500 個について形態を検査した。さらに、左側精巣上体尾部および精巣をホモジナイズして均質化抵抗性精子細胞数を計数した。

臓器重量；すべての P および F1 親動物を対象とし、屠殺時に以下の臓器の重量を測定し、対体重比および対脳重量比を算出した。

脳（脳幹すべてを含む）、腎臓、下垂体、副腎、肝臓、脾臓、甲状腺、精囊（凝固腺および貯留液とともに）、精巣上体（総重量および尾部を単独で）、精巣、前立腺、卵巣、子宮（頸部を含む、卵管を除く）。

また、離乳時に各腹の F1 および F2 児動物から雌雄各 1 匹を無作為に選択し、以下の臓器の重量を測定し、対体重比および対脳重量比を算出した。

脳、脾臓、胸腺、子宮

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

病理組織学的検査；対照群および400 ppm 投与群のすべての親動物および臓器重量を測定した F2 児動物を対象とし、以下の器官・組織について病理組織学的検査を行った。

肉眼的病変、下垂体、副腎、肝臓、腎臓、前立腺、精囊および凝固腺、右側精巣および精巣上体、卵巣、子宮および子宮頸部、膣

100 および 25 ppm 投与群のすべての親動物を対象とし、肉眼的病変が認められた以下の器官について病理組織学的検査を行った。

肝臓、腎臓

100 および 25 ppm 投与群の臓器重量を測定した F2 児動物を対象とし、肉眼的病変が認められた以下の器官について病理組織学的検査を行った。

肝臓

卵巣の定量的病理組織学的検査；対照群および400 ppm 投与群の F1 雌親動物各 10 匹を対象とし、卵巣の組織標本から原始卵胞数、発育卵胞数、胞状卵胞数、および黄体数を計数した。

表 1 試験概要

世代	期間 (週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	生育 (10 週)		一般状態および生死を毎日観察 雌雄の体重および摂餌量を毎週 1 回測定。 8 週時から発情周期を検査。
	交配 (2 週以内)	雌雄 1 対 1 で交配。 交配は膣栓または精子で確認(妊娠 0 日)。	交配状況の観察
	妊娠		母動物の体重を妊娠 0、7、14 および 21 日に測定、摂餌量を体重とともに毎週測定。
	出産		出産状況の観察 (哺育 0 日)。 出生児数、死産児数、性比、肉眼的異常および生存児の体重測定。
	哺育 (3 週)	哺育 4 日に各同腹児数を 8 匹に調整 (可能な場合は雌雄各 4 匹)。	母動物の体重を哺育 1、4、7、14 および 21 日に測定、摂餌量を哺育 2 週まで毎週測定。 児動物の一般状態および生死を毎日観察。 児動物の性比を哺育 1、4 および 21 日に記録。 児動物の体重を哺育 1、4、7、14 および 21 日に測定。
F1	離乳	継代用に各群雌雄各 24 匹を無作為に選抜。行動学的検査用に各群雌雄各 24 匹を無作為に選抜。	すべての P 雌を屠殺し、肉眼的検査、臓器重量の測定および病理組織学的検査。着床部位を計数。 残りの F1 児を屠殺し、肉眼的検査。 各腹の F1 児の雌雄各 1 匹で臓器重量の測定および病理組織学的検査。
	生育 (13 週)		雌雄の体重および摂餌量を毎週 1 回測定。 性成熟 (膣開口、包皮分離) の観察。 行動学的検査 (6 週齢)。 11 週時から発情周期を検査。
	交配 (2 週以内)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	妊娠		(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)	(P 世代に準ずる)
F2	離乳		すべての F1 雌を屠殺し、肉眼的病理検査、臓器重量の測定および病理組織学的検査。 すべての F2 児を屠殺し、肉眼的病理検査。 各腹の F2 児の雌雄各 1 匹で臓器重量の測定および病理組織学的検査。

結 果： 結果の概要を表2に示した。

PおよびF1親動物の一般毒性；

一般状態 — PおよびF1親動物の雌雄とも、計画剖検時まで全動物が生存し、検体投与に関連する異常は認められなかった。

体重変化 — P世代の雄については、投与群の体重に有意な変動は認められなかった。雌については、400ppm投与群において、生育期間中、投与9週目より体重の低値が認められ、妊娠期間中も低値を示し、検体投与の影響が認められた。しかしながら、哺育期間中については、体重に有意な差は認められなかった。

F1世代の雄については、400ppm投与群において、生育期間中、投与1週目(投与1日目)より低値を示したが、9週目以降は有意な変動は認められず、投与開始から投与13週時までの体重増加量には有意差はなかった。雌については、100ppm群で生育期間中、投与1週目(投与1日目)に低値を示したが、投与2週目以降は有意な変動は見られなかった。400ppm投与群においては、交配前の投与期間中および妊娠期間中、低値を示したが、体重増加量には有意差はなく、哺育期間中については、体重に有意な差は観察されなかった。

摂餌量 — P世代の雄については、生育期間および交配後の投与期間中、25ppm投与群および100ppm投与群で摂餌量の高値が散見されたが、用量依存性はなく、400ppm投与群では有意な変動はなかったことから、偶発的な変動と考えられた。雌については、有意な変動は認められなかった。

F1世代の雄については、400ppm投与群で生育期間中、投与1週目および2週目において低値が認められたが、投与3週目以降、影響は見られなかった。100ppm投与群については、測定期間中、高値が散見されたが、用量依存性はないことから、偶発的な変動と考えられた。雌については、生育期間および妊娠期間中、摂餌量の低値傾向があり、有意差のある低値も散見された。哺育期間中については、摂餌量に有意な差は観察されなかった(次表)。

世代	検査時期 (週)	投与量 (ppm)						
		雄			雌			
		25	100	400	25	100	400	
P	生育期	1		↑110				
		3	↑107	↑108				
		9		↑108				
	交配後	3	↑106					

Dunnett 検定：↑↓：p<0.05、↑↓↓：p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

世代	検査時期 (週)	投与量 (ppm)						
		雄			雌			
		25	100	400	25	100	400	
F1	生育期	1			↓91			↓87
		2			↓90			↓91
		4						↓93
		6						↓93
		7						↓93
		9		↑109		↑112		
		11		↑109				
		12		↑108				
		13						↓89
	交配後	1		↑109				
		2		↑108				
	妊娠期	2						↓92
		3						↓94

Dunnett 検定 : ↑↓ : p<0.05, ↑↑ : p<0.01

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

検体摂取量 — P 世代、F1 世代の検体摂取量は下表に示す。

検体摂取量 (mg/kg/日)

世代	検査時期	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		25	100	400	25	100	400
P	生育期	1.7	7.1	28.4	2.1	8.4	33.5
	交配後	1.4	5.4	22.7			
	妊娠期				1.7	7.0	27.4
	哺育期				3.9	15.2	64.3
F1	生育期	2.0	8.0	33.6	2.2	8.9	36.0
	交配後	1.4	5.7	23.6			
	妊娠期				1.7	6.5	25.9
	哺育期				4.1	15.5	62.0

臓器重量 — P 親動物 ; 雌雄 400ppm 投与群において、肝臓および腎臓の絶対重量、対体重比/対脳重量比に高値が認められた。雌 100ppm 投与群においては、腎臓の絶対重量、対体重比/対脳重量比に高値が認められた。

なお、25ppm 投与群において、左腎臓の絶対重量(雄)および対体重比(雄雌)の高値が認められたが、右腎臓重量には変動がなく、病理組織学的所見も特記すべき変化がないことから、偶発的な変動と考えられた。

[申請者注]

F1 親動物；400ppm 投与群において、雄では肝臓および腎臓の絶対重量、対体重比/対脳重量比に高値が認められ、雌では肝臓の対脳重量比の高値、腎臓の絶対重量、対体重比/対脳重量比の高値が認められた。

また、雄 100ppm 投与群においては、腎臓の絶対重量(左右)および脳重量比(右)に高値が認められた。

なお、雄 400ppm 投与群において、精巣の絶対重量、対体重比/対脳重量比の低値、精巣上体(右)の対脳重量比の低値がみられた。また、精巣上体(右)の対脳重量比の低値が観察された。しかしながら、これら組織の病理組織学的所見では特記すべき変化は認められなかったことから、毒性学的意義は小さいと考えられた。

また、雌 400ppm 投与群で認められた下垂体の絶対重量、対脳重量比の低値、卵巣(右)重量の対体重比の高値は、これら組織の病理組織学的所見では特記すべき変化は認められなかったことから、毒性学的意義は小さいと考えられた。その他、有意な変動を認めた項目もあったが、用量依存性がなかったことから、偶発的な変化であると考えられた。

[申請者注]

肉眼的病理検査 — F1 親において、雄 400ppm 投与群で肝臓肥大の発現頻度が高値を示し、雌雄 400ppm 投与群で腎盂拡張の発現頻度が高値を示した。

病理組織学的検査 — P 親；400ppm 投与群で雌雄とも小葉中心性肝細胞肥大の発現頻度が高値を示した。また、同群雄で好塩基性尿細管、腎盂拡張、腎盂鉍質沈着の発現頻度が高値あるいは高値傾向を示した。同群雌では移行上皮過形成、腎盂鉍質沈着の発現頻度が高値を示した。100ppm 投与群では雄で腎盂拡張の発現頻度が高値を示した。

F1 親；雄では 25ppm 以上の投与群で、雌では 400ppm 投与群で小葉中心性肝細胞肥大の発現頻度が高値を示した。なお、400ppm 投与群で腎盂結石(雄のみ)、腎盂拡張、腎乳頭尿細管拡張、移行上皮過形成、腎盂鉍質沈着(雄の

み)および腎乳頭尿管細管鉍質沈着の発現頻度が高値を示した。

[申請者注]

精子検査および卵巣の定量的病理組織学的検査 — P世代、F1世代親について、精子検査を実施した結果、精子運動には影響はなく、形態検査でも異常は認められなかった。また、精巣上体および精巣中の精子頭部数に検体投与による影響は認められなかった。なお、F1世代親について、卵巣の定量的病理組織学的検査を実施した結果、400ppm投与群において、原始卵胞数の低値が認められた。

PおよびF1親動物の繁殖能力； F1親動物において、100ppm以上の投与群で平均着床数の低値が認められたが、その他の繁殖性に関する指標については、検体投与による影響は認められなかった。

F1およびF2児動物への影響；

一般状態 — F1児、F2児の観察期間中、検体投与によると考えられる所見は認められなかった。

出生児数 — 400ppm投与群のF2児動物の平均出生児数の低値が観察された。この変化は同群のF1親動物における平均着床数の低値に起因したものと考えられた。

性比 — F1児では100ppm以上の投与群、F2児では100ppm投与群で性比(雄/雌比)の低値が観察された。

[申請者注]

死亡数および離乳率 — F1 児では検体投与によると考えられる死亡例、離乳率への影響は観察されなかった。F2 児では 400ppm 投与群で哺育 5~21 日の死亡例の高値がみられ、その結果として同群での離乳率の低値が観察された。しかしながら、同群の死亡例 7 例中 3 例は、1 腹に由来しており、腹当りの死亡例では有意な差はなかったことから、当該変化は偶発的なものと考えられた。

体重変化 —

F1 児:400ppm 投与群において、雌雄とも哺育 14 日、21 日で体重の低値が認められた。

[申請者注]

F2 児:400ppm 投与群において、雌雄で哺育 1 あるいは 4 日で体重の高値がみられたが、哺育 14 日、21 日では雌雄とも体重の低値が観察された。

臓器重量 — 400ppm 投与群の F1 児動物の雌雄および F2 児動物の雌雄で胸腺および脾臓の重量および対体重比の低値が、100ppm 投与群の F1 児動物の雌雄で脾臓の重量および対体重比の低値が観察された。400ppm 投与群の F1 児動物の雌雄および F2 児動物の雌雄で認められた脳の対体重比の高値は低体重に起因したものと考えられた。その他の臓器重量についても有意差が散見されたが、偶発的であり通常の個体変動の反映と考えられた。

病理組織学的検査 — 400ppm 投与群の F2 児動物の雌雄および 100ppm 投与群の F2 児動物の雌で、肝グリコーゲン沈着の発生頻度が有意に高値を示したが、この所見は動物の栄養状態の反映であり、毒性学的な関連性はないと考えられた。400ppm 投与群の F2 児動物の雌雄で肝臓髓外造血の発生頻度の低値が認められた。

以上の結果から、2 世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した結果、400ppm 投与群の親動物の雌雄において、体重および摂餌量の低値、肝臓および腎臓重量の高値など肝臓、腎臓への影響が認められた。400ppm 投与群の F1 親動物の雌では卵巣の原始卵胞数が低値を示し、100ppm 以上の投与群の F1 親動物の雌で着床数の低値が認められた。また、400ppm 投与群の児動物で体重の低値および肝臓外造血の発生頻度の低値が認められ、100ppm 以上の投与群の児動物で胸腺および/または脾臓重量の低値がみられた。従って、親動物における一般毒性に関する無毒性量 (NOAEL) は 100ppm (P: 雄 7.1 mg/kg/日、雌 8.4 mg/kg/日、F1: 雄 8.0 mg/kg/日、雌 8.9 mg/kg/日)、繁殖毒性に関する無影響量 (NOEL) は 25ppm (P: 雄 1.7 mg/kg/日、雌 2.1 mg/kg/日、F1: 雄 2.0 mg/kg/日、雌 2.2 mg/kg/日)、児動物の発達への影響に関する無影響量 (NOEL) は 25ppm (P: 雄 1.7 mg/kg/日、雌 2.1 mg/kg/日、F1: 雄 2.0 mg/kg/日、雌 2.2 mg/kg/日) と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

[申請者注]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 2 結果の概要

世代		親 : P 児 : F1				親 : F1 児 : F2				検定方法*	
投与量 (ppm)		0	25	100	400	0	25	100	400		
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		投与に関連する異常はなかった				投与に関連する異常はなかった				—	
死亡率 (%)		0	0	0	0	0	0	0	0	—	
親動物	雄	生育期(週)	1							↓ 85	①
			2							↓ 88	
			3							↓ 90	
			4							↓ 90	
			5							↓ 92	
			6							↓ 93	
			7							↓ 93	
			8							↓ 94	
			9								
			10								
			11								
			12								
			13								
	交配後(週)	1									
		2									
		3									
		4									
	雌	生育期(週)	1						↓ 91	↓ 82	
			2							↓ 88	
			3							↓ 88	
			4							↓ 88	
			5							↓ 88	
			6							↓ 90	
			7							↓ 89	
			8							↓ 90	
			9				↓ 96			↓ 91	
			10				↓ 95			↓ 92	
			11				↓ 95			↓ 92	
			12							↓ 92	
			13							↓ 92	
14									↓ 93		
妊娠期(日)	0				↓ 94			↓ 92			
	7				↓ 94			↓ 94			
	14				↓ 93			↓ 93			
	21				↓ 94			↓ 92			
哺育期(日)	1										
	4										
	7										
	14										
21											

* : 検定方法

①Dunnett 検定 ↓ : p ≤ 0.05, ↓↓ : p ≤ 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表2 結果の概要 (つづき)

世代		親 : P 児 : F1				親 : F1 児 : F2				検定方法*	
投与量 (ppm)		0	25	100	400	0	25	100	400		
動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24		
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24		
剖検所見		投与に関連する異常はなかった								①	
臓器	/検査動物数 所見	雄	24	24	24	24	24	24	24	24	
		雌	24	24	24	24	24	24	24	24	
肝臓	肝肥大	雄	0	0	0	0	0	4	4	↑13	
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	
腎臓	腎盂拡張	雄	0	1	2	2	6	3	3	↑15	
		雌	2	1	1	1	1	2	3	↑9	
臓器重量 [数値は対照を100とした値 (%)]		(空欄は有意差なし)								②	
脳	(絶対)	雄		↑103		↑104					
		雌									
下垂体	(絶対)	雄									
		雌									↓85
	(相対) (対脳重量比)	雄			↓67						
		雌									
肝臓	(絶対)	雄				↑120				↑126	
		雌				↑108					
	(相対) (対脳重量比)	雄				↑123					↑126
		雌				↑111					↑108
腎臓、右側	(絶対)	雄				↑118			↑110	↑123	
		雌			↑109	↑111					↑115
	(相対) (対脳重量比)	雄				↑120					↑123
		雌			↑109	↑114					↑120
腎臓、左側	(絶対)	雄		↑107		↑117			↑108	↑121	
		雌			↑107	↑112					↑113
	(相対) (対脳重量比)	雄		↑108		↑120					↑121
		雌		↑105	↑108	↑115					↑117
		雄				↑113				↑120	
		雌			↑107	↑112					↑112

* : 検定方法

①Fisherの正確確率検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$, ↑↑ : $p \leq 0.01$

②Dunnnett検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$, ↑↑ : $p \leq 0.01$

③Steel検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$

④Kruskal-Wallis検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$, ↑↑ : $p \leq 0.01$

⑤Fisherの正確確率検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$, ↑↑ : $p \leq 0.01$ (申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 2 結果の概要 (つづき)

世代		親 : P 児 : F1				親 : F1 児 : F2				検定方法*
投与量 (ppm)		0	25	100	400	0	25	100	400	
動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24	
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24	
臓器重量 [数値は対照に対する相対値 (%)] (空欄は有意差なし)										
親動物	脾臓 (絶対)	雄					↑ 116			
		雌								
	(相対)	雄			↓ 90		↑ 113			
		雌								
	(対脳重量比)	雄			↓ 90		↑ 114			
		雌							↓ 89	
	副腎、左側 (絶対)	雄								
		雌							↓ 91	
	(対脳重量比)	雄								
		雌							↓ 90	
	副腎、右側 (対脳重量比)	雄								
		雌							↓ 91	
	精巣、左側 (絶対)	雄					↑ 107			↓ 93
										↓ 93
精巣、右側 (絶対)	雄								↓ 92	
									↓ 92	
(相対)								↓ 91		
(対脳重量比)									↓ 94	
精巣上体、右側 (対脳重量比)	雄								↓ 94	
精巣上体尾部、左側 (相対)	雄				↑ 111					
精囊 (絶対)	雄					↑ 115				
卵巣、右側 (相対)	雌								↑ 110	

* : 検定方法

- ① Fisher の正確確率検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$, ↑↑ : $p \leq 0.01$
- ② Dunnett 検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$, ↑↑ : $p \leq 0.01$
- ③ Steel 検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$
- ④ Kruskal-Wallis 検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$, ↑↑ : $p \leq 0.01$
- ⑤ Fisher の正確確率検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$, ↑↑ : $p \leq 0.01$ (申請者実施)

表2 結果の概要 (つづき)

世代		親 : P 児 : F1				親 : F1 児 : F2				検定方法*	
投与量 (ppm)		0	25	100	400	0	25	100	400		
動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24		
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24		
病理組織学的検査											
臓器	／検査動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24	
	所見	雌	24	24	24	24	24	24	24	24	
親動物臓	好塩基性尿細管	雄	5	6	5	↑12	4	2	2	9	
		雌	3	1	0	5	2	2	3	7	
	腎盂結石	雄	0	0	0	0	2	1	2	↑8	
		雌	0	0	0	0	0	3	1	0	
	腎盂拡張	雄	1	3	↑6	5	7	6	5	↑17	
		雌	3	5	3	4	7	10	10	↑16	
	腎乳頭尿細管拡張	雄	0	0	0	0	0	0	0	↑8	
		雌	0	0	0	0	0	0	1	↑10	
	移行上皮過形成	雄	1	0	2	2	2	1	2	↑10	
		雌	0	0	0	↑5	1	3	5	↑13	
	腎盂鉍質沈着	雄	1	0	3	4	1	3	2	↑7	
		雌	0	1	4	↑8	3	6	6	6	
	腎乳頭尿細管鉍質沈着	雄	0	0	0	0	0	0	2	↑12	
		雌	0	0	0	0	0	0	1	↑14	
	肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	雄	0	0	0	↑10	1	↑10	↑24	↑24
			雌	1	1	0	↑6	0	0	1	↑10

* : 検定方法

- ①Fisherの正確確率検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$, ↑↑ : $p \leq 0.01$
- ②Dunnnett検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$, ↑↑ : $p \leq 0.01$
- ③Steel検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$
- ④Kruskal-Wallis検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$, ↑↑ : $p \leq 0.01$
- ⑤Fisherの正確確率検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$, ↑↑ : $p \leq 0.01$ (申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表2 結果の概要 (つづき)

世代		親:P 児:F1				親:F1 児:F2			
投与量 (ppm)		0	25	100	400	0	25	100	400
動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24
卵巣の定量的病理組織学的検査 n=10 の平均値									
原始卵胞数		-	-	-	-	218.2	250.3	202.4	↓119.3
発育卵胞数		-	-	-	-	24.8	30.3	21.4	25.1
原始卵胞数 + 発育卵胞数		-	-	-	-	243.0	280.6	223.8	↓114.4
胞状卵胞数		-	-	-	-	6.7	↓2.6	↓2.9	4.3
黄体数		-	-	-	-	14.2	14.5	13.9	17.3
精子検査									
非運動精子(%)		9	12	12	9	10	13	11	12
非移動運動精子(%)		35	↓28	30	↓27	28	28	32	27
前進運動精子(%)		56	60	58	64	62	59	60	62
形態学的検査		投与に関連する影響はなかった。				投与に関連する影響はなかった。			
親動物 精子 頭部数	精巣上体 1g 当り	670.80			683.34	606.74			↑695.1
	精巣 1g 当り	132.17			130.66	131.22			131.88
繁殖能力									
発情周期 (日)		4.3	5.3	5.9	5.0	4.1	4.7	4.5	4.2
交尾前時間 (日)		3.4	3.1	4.1	3.5	4.2	4.6	4.3	3.4
交尾率 (%)		100	100	100	100	100	100	100	100
受胎率 (%)		95.8	100	100	100	91.7	91.7	100	100
妊娠率 (%)		95.8	100	100	100	91.7	91.7	100	100
出産率 (%)		100	100	100	100	100	100	100	100
出産動物数		23	23	24	24	22	22	24	24
妊娠期間 (日)		21.5	21.5	21.6	21.5	21.5	21.5	21.6	21.8
平均着床数 (着床部位数/母動物)		14.1	12.6	13.0	13.0	12.9	12.6	↓11.4	↓10.3
出生率 (%)		91.0	↑95.0	88.5	92.9	91.2	93.1	94.5	91.9

*: 検定方法

- ①Fisher の正確確率検定 ↑↓: $p \leq 0.05$, ↑↑: $p \leq 0.01$
- ②Dunnett 検定 ↑↓: $p \leq 0.05$, ↑↑: $p \leq 0.01$
- ③Steel 検定 ↑↓: $p \leq 0.05$
- ④Kruskal-Wallis 検定 ↑↓: $p \leq 0.05$, ↑↑: $p \leq 0.01$
- ⑤Fisher の正確確率検定 ↑↓: $p \leq 0.05$, ↑↑: $p \leq 0.01$ (申請者実施)
- ⑥t 検定 $p < 0.05$

表2 結果の概要 (つづき)

世代		親:P 児:F1				親:F1 児:F2				検定方法*		
投与量 (ppm)		0	25	100	400	0	25	100	400			
動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24	—		
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24			
平均出生児数/腹		12.8	12.0	11.5	12.0	11.7	11.7	10.8	↓9.5	③		
出生児数 (合計)		295	288	276	289	258	258	258	228	—		
死産児数 (合計)		1	1	0	5	2	1	1	0	—		
性比 (哺育0日) 雄/雌 (%)		53/47	54/46	↓44/56	↓46/54	52/48	45/55	↓44/56	49/51	①		
肉眼的異常(哺育0日)		投与に関連する異常はなかった。				投与に関連する異常はなかった。				—		
一般状態 (哺育期)		投与に関連する異常はなかった。				投与に関連する異常はなかった。				—		
哺育0~4日の死亡児数 (合計)		4	5	6	3	0	2	1	1	①		
4日生存率		98.6	98.3	97.8	99.0	100	99.2	99.6	99.6	①		
哺育5~21日の死亡児数 (合計)		2	2	1	1	1 <1>	3 <3>	2 <2>	↑7 <4>	①		
		<>内は死亡例がみられた腹の数										
児動物	児体重 (g)**	哺育1日	雄	5.9	6.3	6.3↑ (107)	5.9	6.0	6.0	6.1	6.4↑ (107)	②
			雌	5.6	5.9	6.1↑ (109)	5.7	5.7	5.8	5.9	6.1↑ (107)	②
		哺育4日	雄	8.5	9.1	9.3↑ (109)	8.6	8.2	8.7	8.7	9.1↑ (111)	②
			雌	8.3	8.7	9.0	8.4	8.0	8.5	8.7	8.7	②
		哺育7日	雄	14.3	14.5	14.7	13.4	13.4	13.8	13.9	13.6	②
			雌	13.9	14.1	14.4	13.0	13.1	13.5	13.7	12.9	②
		哺育14日	雄	30.6	30.4	30.2	27.5↓ (90)	29.0	29.2	29.0	26.7↓ (92)	②
			雌	29.8	29.3	29.6	26.8↓ (90)	28.7	28.8	28.6	25.7↓ (90)	②
		哺育21日	雄	49.4	49.5	48.6	41.8↓ (85)	46.5	46.7	46.1	41.4↓ (89)	②
			雌	47.7	47.3	47.0	40.5↓ (85)	45.6	45.6	45.2	39.8↓ (87)	②
		離乳率 (%)		98.9	98.9	99.5	99.5	99.4	98.3	98.9	↓96.1	①
		性比 (哺育21日)、 雄/雌 (%)		52/48	51/49	45/55	49/51	51/49	47/53	48/52	47/53	①
		臆開口 (日)		34.3	34.6	34.7	34.5	-	-	-	-	②
		包皮分離 (日)		27.3	27.4	27.5	27.6	-	-	-	-	②
行動学的検査		投与に関連する異常はなかった				—				—		
肉眼的病理検査		投与に関連する異常はなかった				投与に関連する異常はなかった				—		

*: 検定方法

①Fisherの正確確率検定 ↑↓: $p \leq 0.05$, ↑↑: $p \leq 0.01$

②Dunnnett検定 ↑↓: $p \leq 0.05$, ↑↑: $p \leq 0.01$

③Steel検定 ↑↓: $p \leq 0.05$

④Kruskal-Wallis検定 ↑↓: $p \leq 0.05$, ↑↑: $p \leq 0.01$

⑤Fisherの正確確率検定 ↑↓: $p \leq 0.05$, ↑↑: $p \leq 0.01$ (申請者実施)

** : 括弧内の数値は対照群を100とした場合の変動率(%)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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表2 結果の概要 (つづき)

世代		親:P 児:F1				親:F1 児:F2				検定方法*	
投与量 (ppm)		0	25	100	400	0	25	100	400		
動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24	*	
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24		
臓器重量 [数値は対照に対する相対値 (%)] (空欄は有意差なし)											
児動物	脳 (絶対)	雄				↓97					②
		雌									
	(相対)	雄				↑117				↑111	
		雌				↑119				↑114	
	胸腺 (絶対)	雄				↓67				↓78	
		雌				↓67				↓74	
	(相対)	雄				↓80				↓88	
		雌				↓83				↓86	
	(対脳重量比)	雄				↓69				↓79	
		雌				↓69				↓76	
	脾臓 (絶対)	雄			↓87	↓59				↓70	
		雌				↓65				↓61	
	(相対)	雄			↓88	↓70				↓79	
		雌				↓76				↓71	
(対脳重量比)	雄			↓88	↓61				↓70		
	雌			↓85	↓65			↓87	↓61		
子宮 (絶対)	雌				↓84				↓88		
									↓89		
病理組織学的検査											
臓器	/検査動物数 所見	雄	-	-	-	-	22	22	24	24	⑤
		雌	-	-	-	-	22	22	24	24	
肝臓	グリコーゲン沈着	雄	-	-	-	-	21	18	17	↓11	
		雌	-	-	-	-	19	15	↓10	↓2	
	髓外造血	雄	-	-	-	-	16	18	17	12	
		雌	-	-	-	-	20	18	17	↓11	

*: 検定方法

①Fisherの正確確率検定 ↑↓: p≤0.05, ↑↑: p≤0.01

②Dunnnett検定 ↑↓: p≤0.05, ↑↑: p≤0.01

③Steel検定 ↑↓: p≤0.05

④Kruskal-Wallis検定 ↑↓: p≤0.05, ↑↑: p≤0.01

⑤Fisherの正確確率検定 ↑↓: p≤0.05, ↑↑: p≤0.01 (申請者実施)