

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

(8) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

① 豚を用いた52週間反復経口投与毒性試験

(資料No. 1-13)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP対応)

報告書作成年 : 2009年

検体純度 :

供試動物 : ビーグル犬、約23-26週齢、体重 ; 雄8.2-11.0kg 雌7.1-10.6kg、1群雌雄各4匹

投与期間 : 52週間 (2008年5月12日-2009年5月13日)

投与方法 : 検体を0、10、50、125及び250mg/kg/日の用量でゼラチンカプセルに充填し、1日1回、52週間にわたって強制経口投与した。検体量は最新の体重をもとに算出した。対照群には空のゼラチンカプセルのみを同様に投与した。検体を充填したカプセルは毎週調製した。

投与量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 少なくとも1日2回観察した。また、目視による詳細な観察をはじめの1週は毎日、投与2-4週は週2回、投与5-13週は週1回、それ以降は2週に1回行い、さらにより詳細な状態観察(触診)を週1回行った。

投与18週までに、50mg/kg/日群の雄1匹 (No. 1839、18週)、125mg/kg/日群の雄1匹 (No. 1845、14週)、250mg/kg/日群の雄3匹 (No. 1851、4週 ; No. 1855、4週 ; No. 1857、14週) 及び雌1匹 (No. 1858、4週) は、発熱、不活発、食欲不振、消瘦並びに口腔及び耳介の発赤等の症状を示し、状態が悪化したため切迫殺された。症状の程度に用量相関性は認められなかったが、検体投与に起因した死亡と考えられた。250mg/kg/日群の残りの雄では投与に関連した明瞭な症状は認められなかったが、群の維持に科学的意義がないとの理由で投与15週に途中殺された。

生存動物では、50mg/kg/日群の雌1匹で投与26週に呼吸困難、不活発、体温上昇及び口腔の発赤が認められたが、その後回復した。その他、検体投与群の数匹で身体の各部位(皮膚及び口腔)に発赤、食欲不振及び体温上昇が認められたが、一過性の症状であったことから毒性学的意義はないと考えられた。

体重変化 ; 投与開始前、投与開始日(0週)、投与期間中は週1回及び解剖前に全生存動物を対象に測定した。

体重増加量の変化を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄				雌			
	10	50	125	250	10	50	125	250
0-52週	98	83	94	—	101	92	75	78

Williams検定

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

125及び250mg/kg/日群の雌で、体重増加抑制が認められた。

対照群、125及び250mg/kg/日群の雌の個体別体重を次表に示す。

性別	投与量 (mg/kg/日)	個体番号	体重 (kg)		
			投与開始時	52週	0-52週
雌	0	1820	7.1	11.2	4.1
		1822	8.9	15.0	6.1
		1824	9.7	15.0	5.3
		1826	10.0	15.4	5.4
	125	1844	7.5	10.8	3.3
		1846	8.3	11.5	3.2
		1848	9.2	13.6	4.4
		1850	10.6	15.3	4.7
	250	1852	7.6	10.4	2.8
		1854	8.0	12.2	4.2
		1856	9.3	14.6	5.3

表中の数値は実測値を示す。

試験終了時まで生存した125mg/kg/日群の雌2匹 (No. 1844及び1846) 及び250mg/kg/日群の雌1匹 (No. 1852) で、総体重増加量の減少が認められた。その他の生存動物に投与に関連した影響は認められなかった。

切迫殺動物では、状態悪化に伴い体重が減少した。

摂餌量 ; 毎日の給餌量、残量及び推定散逸量の測定結果から、投与開始5週間前から投与期間中の週間摂餌量を個体別に算出した。

摂餌量の変化を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄				雌			
	10	50	125	250	10	50	125	250
1-52週	99	100	100	—	102	104	104	100

Williams, Shirley検定

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

切迫殺動物では食欲不振が認められたが、生存動物に影響は認められなかった。

眼科学的検査 ; 投与開始前及び投与52週に全動物を対象に実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査 (末梢血) ; 投与開始前、投与13、26及び52週に全動物を対象として、頸静脈から採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘムoglobin、ヘマトクリット、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、白血球数、血液像 (白血球百分率及び細胞形態)、血小板数、網状赤血球数、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

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。

投与量 (mg/kg/日)	雄				雌			
	10	50	125	250	10	50	125	250
ヘマトクリット	13週			82 ↓	90 ↓	86 ↓	95 ↓	89 ↓
	26週			—				(92)
	52週			—				(95)
ヘモグロビン	13週			82 ↓	91 ↓	87 ↓	96 ↓	87 ↓
	26週			—				(91)
	52週			—				(93)
赤血球数	13週			81 ↓	92 ↓	89 ↓	95 ↓	90 ↓
	26週			—				(93)
	52週			—				(96)
MCHC	投与前		(102)	(101)				
	26週		102 ↑	102 ↑	—			
血小板数	投与前			(147)				
	13週							137 ↑
	26週			159 ↑	—			167 ↑
	52週				—			163 ↑
APTT	13週				74 ↓			

Williams検定 ↓ ↑: p<0.05 ↓ ↑: p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

()内数値は比較のために算出。

全動物が途中殺された250mg/kg/日群の雄では、ヘマトクリット、ヘモグロビン及び赤血球数の減少並びにヘマトクリットの減少(血漿割合の増加)に対応したAPTTの短縮が認められた。他の切迫殺動物においても同様な貧血所見が認められ、これら動物では、白血球数及び血小板数の減少も認められた。一方、3匹が生存した250mg/kg/日群雌では全期間を通じて血小板数の増加が認められ、検体影響と考えられた。

その他の統計学的有意差の認められた変化並びに対照群及び投与前値からの差異は、軽微で投与開始前に認められた変化を反映していたこと等から、投与による影響とは考えられなかった。投与13週には雌の全投与群で赤血球系パラメータに統計学的有意差が認められたが、他の時期には認められなかった。この変化には用量との相関性がなく、対照群値の多くが背景対照データ(ヘマトクリット[L/L]: 0.386-0.519、ヘモグロビン[g/dL]: 13.2-17.5、赤血球数[10¹²/L]: 5.62-7.38)の上限近くを示していたことから、偶発的なものと考えられた。

血液学的検査(骨髓); 全動物を対象に、途中殺動物は腸骨稜または胸骨から、52週間投与後の計画殺動物は肋骨から骨髓液を採取し、塗抹標本を作製した。計画殺動物については末梢血の細胞組成に検体影響が認められなかったため、途中殺動物についてのみ検査を実施し、骨髓球系/赤芽球系(M/E)比を算出した。

途中殺動物では、赤芽球系及び骨髓/後骨髓球系細胞数の減少、代償性的前骨髓球系細胞数の増加が認められ、M/E比が増加した。

血液生化学的検査; 投与開始前、投与13、26及び52週に全動物を対象として、頸静脈から採血し、以下の項目について検査した。

アルカリホスファターゼ(ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ(gGT)、クレアチンホスホキナーゼ(CK)、総ビリルビン、尿素、クレア

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

チン、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G比)

* 経過観察時には直接及び間接ビリルビンを測定

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。

投与量 (mg/kg/日)		雄				雌			
		10	50	125	250	10	50	125	250
ALP	13週			[増加]	316↑			[増加]	
	26週			172↑	—			[増加]	
	52週			177↑	—			[増加]	
ALT	13週				253↑				[増加]
	52週								[増加]
AST	13週				288↑				152↑
	52週								[増加]
CK	13週								[増加]
	52週								[増加]
トリグリセリド	13週			[増加]	[増加]				
総コレステロール	13週			[増加]	[増加]				73↓
ナトリウム	13週				98↓				
カリウム	13週				[低下]				
カルシウム	13週			91↓	87↓				
	52週		96↓	95↓	—			95↓	94↓
無機リン	13週				82↓				116↑
総蛋白	13週			[増加]	[増加]				
アルブミン	13週			[低下]	[低下]			94↓	94↓
	52週			91↓	—				91↓
A/G比	13週			[低下]	[低下]				
	52週			89↓	—				

Williams検定 ↓↑: p<0.05 ↓↓↑↑: p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

[]内は、群として有意な変化ではなかったが、投与に関連すると考えられる個体変動を示す。

切迫殺動物の多くで、ALP、ALT、AST、総コレステロール、トリグリセリド、直接ビリルビン、尿素及びクレアチニンの増加、並びにカルシウム、無機リン、カリウム、アルブミン及びA/G比の低下が認められた。これらは肝臓及び腎臓に対する影響を示唆する変化であった。

生存動物では、投与52週まで継続してあるいは投与52週時点で、ALPの増加並びにアルブミン及びA/G比の低下が125mg/kg/日群雄で認められ、カルシウムの低下が50及び125mg/kg/日群雄並びに125及び250mg/kg/日群雌で認められた。また個体バールの評価では、125mg/kg/日群の雌でALPの増加が認められ、250mg/kg/日群の雌でALT、AST及びCKの増加が認められた。

その他の対照群及び投与前値からの差異、及び統計学的有意差の認められた

250mg/kg/日群雌における投与13週の総コレステロール及びアルブミンの低下/無機リンの増加、投与52週のアルブミンの低下並びに125mg/kg/日群雌における投与13週のアルブミンの低下は、軽微あるいは投与開始前に認められた変化を反映していたこと等から、投与による影響とは考えられなかった。

尿検査 ; 全動物を対象として、投与開始前、投与13、26及び52週に絶食絶水条件下で一夜尿を採取し、以下の項目について検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

外観/色、尿量、pH、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、血色素、ウビリゲン、沈渣の鏡検

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。

投与量 (mg/kg/日)		雄					雌				
		0	10	50	125	250	0	10	50	125	250
尿量	52週										227 \uparrow
pH #	13週	5.4	5.4	5.4	5.6	6.2 \uparrow	5.1	5.5	5.5	5.5	5.8 \uparrow
比重	13週										(99)
	26週										99 \downarrow
	52週										98 \downarrow

Williams検定 $\downarrow\uparrow$: p<0.05 $\uparrow\downarrow$: p<0.01

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

()内数値は比較のために算出。

切迫殺動物では、外観が正常より暗調化し、ビリルビン及び蛋白の増加が認められた。

生存動物では、250mg/kg/日群雌で尿比重の低下が認められた。

その他、統計学的有意差の認められた変化並びに対照群及び投与前値からの差異は、軽微あるいは正常変動範囲内の変化と考えられた。

臓器重量 ; 途中殺動物を含む全動物を対象に、解剖後、以下の臓器重量を測定し、体重比(相対)を算出した。また、最終体重を基に補正重量も算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、肺(主気管支を含む)卵巣、下垂体、前立腺、唾液腺(顎下腺)、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、子宮(頸部を含む)

計画殺時の測定で認められた主な変化を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄				雌			
		10	50	125	250	10	50	125	250
最終体重		99	94	95	—	101	95	90	88
心臓	相対			119 \uparrow	—			117 \uparrow	117 \uparrow
腎臓	補正				—	(99)	(109)	116 \uparrow	125 \uparrow
	相対				—	(99)	(110)	117 \uparrow	128 \uparrow
肝臓	補正			109	—	(103)	(111)	119	131 \uparrow
	相対			112	—	(102)	(112)	121 \uparrow	134 \uparrow
肺	相対				—			124 \uparrow	117 \uparrow
脾臓	相対			63 \downarrow	—				

Williams検定 $\downarrow\uparrow$: p<0.05 $\uparrow\downarrow$: p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

()内数値は比較のために算出。

切迫殺動物では、腎臓及び肝臓重量の増加が認められた。

計画殺動物では、125及び250mg/kg/日群雌で腎臓及び肝臓の補正及び相対重量の増加が用量相関性に認められた。また、1匹が切迫殺された125mg/kg/日群雄においても、統計学的に有意ではなかったが肝臓の補正及び相対重量の増加が認められ、検体影響と考えられた。

その他の変化は軽微であり、また、用量相関性はなく、関連する病理組織学的変化も認められなかったことから、正常変動範囲内の変化と考えられた。

肉眼的病理検査 ; 全動物を対象に、以下の項目について検査した。

全ての外表及び開口部、脳、下垂体、脳神経、頸部臓器及び組織、胸腔、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

腹腔、骨盤腔並びに内部臓器

切迫殺動物では、腎臓、脾臓及び肝臓の肥大並びに全身所見として貧血に起因した退色/退色部が認められた。また、胆嚢の肥厚及び浮腫、各組織におけるうっ血、各リンパ節における肥大等も認められた。

計画殺動物では、250mg/kg/日群の雌1匹に肝臓の肥大が認められた。その他認められた所見は、ビーグル犬に通常認められるもので、毒性学的意義はないと考えられた。

病理組織学的検査；全動物を対象に、以下の組織の病理組織標本を作製し鏡検した。なお、肉眼的病変部についても全動物を検査した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上部、眼球、大腿骨、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、喉頭、肝臓、肺、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、腋窩リンパ節、瞬膜腺、鼻部(バル3)、食道、視神経、卵巣、膵臓、パイル板、咽頭、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚及び乳腺(尾側)、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、舌、気管、尿管、膀胱、子宮(頸部を含む)、膣

切迫殺動物では、心筋、肺、腎臓、肝臓及び舌で炎症性変化が認められ、この全身性の炎症が切迫殺に至った原因と考えられた。腸間膜及び下顎リンパ節、扁桃腺及び脾臓では二次的な細胞密度の低下が認められたが、正常な免疫応答による変化と考えられた。また、肝臓で単細胞及び巣状壊死も認められた。胸腺では萎縮及び皮質の細胞密度の低下が認められたが、それ以外に起因した変化と考えられた。大腿骨及び胸骨の骨髄では、赤芽球系細胞数の減少が認められ、骨髄塗抹検査で得られた結果と一致していた。

計画殺動物では、投与に関連した変化は認められなかった。

以上、本剤のⅠを用いた1年間反復経口投与毒性試験において、50及び125mg/kg/日群の雄各1匹、250mg/kg/日群の雄3匹及び雌1匹は、一般状態の悪化、体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められたため切迫殺された(後に無症状の250mg/kg/日群の雄1匹も途中殺された)。これら動物では、血液学的検査で貧血を示唆する変化並びに白血球数及び血小板数の減少が認められ、骨髄では赤芽球系及び骨髄/後骨髄球系細胞数の減少、代償性的前骨髄球系細胞数の増加、M/E比の増加が認められた。また、血液生化学的検査では肝臓及び腎臓に対する影響を示唆する変化が認められた。尿検査では、外観の暗調化、ビリルビン及び蛋白の増加が認められた。肉眼的病理検査では腎臓、脾臓及び肝臓の肥大並びに全身所見として貧血に起因した退色/退色部が認められ、胆嚢の肥厚及び浮腫、各組織におけるうっ血、各リンパ節における肥大等も認められた。臓器重量では肝臓及び腎臓重量の増加が認められた。病理組織学的検査では肝臓を始めとする全身性の炎症が認められ、切迫殺に至った原因と考えられた。

生存動物では、250mg/kg/日群の雌で、体重増加抑制、血小板数の増加、ALT、AST及びCKの増加、カルシウム及び尿比重の低下、腎臓及び肝臓重量の増加、肝臓の肥大が認められた。

125mg/kg/日群では、雄でALPの増加及びカルシウム、アルブミン及びA/G比の低下、肝臓重量の増加、雌で体重増加抑制、ALPの増加及びカルシウムの低下、肝臓及び腎臓重量の増加が認められた。

50mg/kg/日群では、雄でカルシウムの低下が認められたが、雌で毒性変化は認められなかった。

10mg/kg/日群では、毒性変化は認められなかった。

従って、無毒性量は雄で10mg/kg/日、雌で50mg/kg/日であると判断された。

② ラットを用いた1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料No. 1-14)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP対応)
報告書作成年 : 2009年

検体純度 :

供試動物 : HsdBrl Han Wistarラット、約5-6週齢、
体重：慢性毒性群；雄77-143g 雌78-130g、発がん性群；雄83-147g 雌79-138g、
慢性毒性群：1群雌雄各20匹、発がん性群：1群雌雄各50匹

投与期間 : 慢性毒性群：52週間(2007年5月9日-2008年5月12日)

発がん性群：104週間(2007年5月9日-2009年5月20日)

投与方法 : 検体を0、50、150(慢性毒性群のみ)、1500、7500(発がん性群のみ)及び15000ppmの濃度で飼料に混入し、52あるいは104週間にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；少なくとも1日2回観察した。また、より詳細な状態観察(触診)を週1回実施した。

各投与期間終了時の生存率を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	50	150	1500	7500	15000
52週生存率 (%)	雄	100	100	100	95	-	100
	雌	100	100	100	100	-	90
104週生存率 (%)	雄	74	68	-	62	72	62
	雌	54	64	-	54	72	74

Peto検定

慢性毒性群では、1500ppm群の雄1匹及び15000 ppm群の雌2匹が死亡したが、何れも投与関連性はないと考えられた。投与に関連した症状は認められなかった。

発がん性群では、172匹(雄81匹、雌91匹)が途中死亡し、7500及び15000ppm群雌で対照群より生存率が高値であったが、有害影響とは考えられず、群間比較で差は認められなかった。投与に関連した症状は認められなかった。

発がん性群における触知可能な腫脹の発現頻度及び時期を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

投与量 (ppm)	雄					雌				
	0	50	1500	7500	15000	0	50	1500	7500	15000
発現動物数	21	25	18	17	8	26	24	18	12	7
総腫脹数	36	39	30	29	15	46	30	25	17	10
平均発現時間(週)	75	74	67	68	63	81	84	82	76	77

7500ppm群雌及び15000ppm群雌雄で触知可能な腫脹の減少が認められたが、これは総体重増加量の減少に関連した変化と考えられ、有害性はなかった。

体重変化 ; 投与開始時(0週)、投与16週までは毎週、それ以降は4週間に1回及び解剖前に全生存動物について測定した。

慢性毒性群の主要期間における体重増加量の変化を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	50	150	1500	15000	50	150	1500	15000
慢性毒性群 (0-1週)	100	97	97	39↓	96	92	92	38↓
慢性毒性群 (1-52週)	105	99	103	79↓	91	94	96	62↓
慢性毒性群 (0-52週)	104	99	102	76↓	92	94	96	59↓

Williams, Shirley検定 ↓↑ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

慢性毒性群では、15000ppm群雌雄で投与期間を通して体重増加量が減少し、特に投与1週に顕著な減少が認められた。52週間の抑制率は雌雄で24-41%であり、最大耐量(MTD)を超えていたと考えられた。

発がん性群の主要期間における体重増加量の変化を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	50	1500	7500	15000	50	1500	7500	15000
発がん性群 (0-1週)	100	103	73↓	35↓	91	95	68↓	41↓
発がん性群 (1-52週)	101	102	90↓	79↓	94	89↓	70↓	60↓
発がん性群 (52-104週)	108	96	73↓	36↓	116	98	43↓	20↓
発がん性群 (0-104週)	100	101	86↓	68↓	103	91	63↓	48↓

Williams, Shirley検定 ↓↑ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

発がん性群では、7500及び15000ppm群雌雄で投与期間を通して体重増加量が減少し、特に2年目に影響が大きかった。また雌で影響が大きかった。104週間の抑制率は7500ppm群で14(雄)-37(雌)%, 15000ppm群で32(雄)-52(雌)%であり、7500ppm群雄の2年目の抑制率が27%に達していたことを考慮すると、これら用量はMTDを超えていたと考えられた。

1500ppm群雌で投与52週までの体重増加量に減少が認められたが、それ以降、影響は認められなかった。

摂餌量 ; 投与開始前(-1週)、投与16週までは毎週、それ以降は4週間に1回測定した。
慢性毒性群の主要期間における摂餌量の変化を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	50	150	1500	15000	50	150	1500	15000
慢性毒性群 (1週)	90	94	89	69	100	99	101	76
慢性毒性群 (1-52週)	101	97	101	88	98	94	101	83

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

慢性毒性群では、15000ppm群雌雄で投与期間を通して摂餌量の減少が認められ、特に投与1週の減少が顕著であった。

発がん性群の主要期間における摂餌量の変化を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	50	1500	7500	15000	50	1500	7500	15000
発がん性群 (1週)	102	102	84	71	103	104	86	76
発がん性群 (1-14週)	101	101	93	85	99	98	88	82
発がん性群 (15-104週)	101	103	97	90	101	100	90	79
発がん性群 (1-104週)	101	103	97	89	101	100	90	79

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

発がん性群では、7500ppm群雌及び15000ppm群雌雄で投与期間を通して摂餌量の減少が認められ、特に投与1週の減少が顕著であった。7500ppm群雄では、最初の投与14週間の摂餌量に僅かな減少が認められたが、その後は正常であった。

検体摂取量 ; 体重、摂餌量及び投与濃度から、期間毎の平均検体摂取量(mg/kg/日)を算出した。

投与量 (ppm)		50	150	1500	7500	15000
慢性毒性群 (1-52週)	雄	2.75	8.13	82.7	-	874
	雌	3.60	10.42	105.7	-	1066
発がん性群 (1-104週)	雄	2.29	-	68.9	362	755
	雌	3.10	-	94.2	488	963

眼科学的検査 ; 慢性毒性群について、投与開始前に全動物を、投与52週に対照群及び15000ppm群動物を対象に実施した。

検体投与の影響は認められなかった。

血液学的検査(末梢血) ; 投与13、26及び52週に慢性毒性群各群の動物番号の大きい雌雄各10匹を対象として、一夜絶食後、舌下静脈から採血し、以下の項目について検査した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、網状赤血球数、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、白血球数、白血球百分率(好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球、大型非染色球)、血液像(細胞形態)、血小板数、プロトロン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)

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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		50	150	1500	15000	50	150	1500	15000
ヘマトクリット	13週						97 ↓		
	26週				104 ↑		96 ↓	96 ↓	
	52週				106 ⇕				
ヘモグロビン	13週				103 ↑		97 ↓	96 ↓	103 ↑
	26週				105 ⇕		95 ↓	95 ↓	(103)
	52週				106 ⇕				(103)
赤血球数	13週							95 ↓	
	26週							94 ⇕	
	52週				108 ⇕				
網状赤血球数	13週				51 ⇕				59 ⇕
	26週				76 ⇕				(81)
	52週				85 ⇕				
MCH	13週				104 ↑				
	26週								
	52週								
MCHC	13週				102 ↑				103 ⇕
	26週								102 ↑
	52週								106 ⇕
白血球数	13週								123 ↑
	26週				145 ↑				145 ⇕
	52週				152 ⇕		66 ↓		153 ⇕
好中球数	13週								
	26週								
	52週								167 ⇕
リンパ球数	13週				(119)				124 ↑
	26週				153 ↑				151 ⇕
	52週				157 ⇕		60 ⇕		151 ⇕
好塩基球数	13週								
	26週				250 ↑				200 ↑
	52週				300 ↑	[0.00]	[0.00]	[0.00]	[0.02] ⇕
単球数	13週								
	26週								
	52週								163 ⇕
大型非染色球数	13週					50 ↓	25 ⇕	50 ↓	
	26週				150 ↑				
	52週				200 ⇕		50 ↓		
血小板数	13週			118 ↑	113 ↑				89 ↓
	26週								
	52週								86 ↓
APTT	13週						112 ↑	112 ↑	104 ↑
	26週								130 ⇕
	52週							114 ↑	122 ⇕

Dunnett, Williams, Shirley, t検定 ↓↑: p<0.05 ⇕⇕: p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

[]内の数値は実測値 (x10⁹/L) を示す。 ()内の数値は比較のために算出。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

15000ppm群雄でヘモグロビンの増加並びに網状赤血球数の減少が一貫して認められ、投与26及び52週にはヘマトクリットの増加、投与52週には赤血球数の増加、投与13週にはMCH及びMCHCの増加が認められた。同群雌では、ヘモグロビン及びMCHCの増加が一貫して認められ、投与13及び26週には網状赤血球数の減少が認められた。赤血球系パラメーターに対する影響は雄でより明らかであった。15000ppm群雌雄では、リンパ球数の増加が一貫して認められた。さらに、同群雌雄で投与26及び52週に好塩基球数の僅かな増加、雄で投与26及び52週に大型非染色球数の僅かな増加、雌で投与52週に好中球数及び単球数の僅かな増加が認められ、総白血球数が増加する結果となった。また、15000ppm群雌では投与13及び52週に血小板数の減少、投与52週にAPTTの延長が認められた。同群雌で投与26週にAPTTの有意な延長が認められたが、対照群の低値による偶発的変化と考えられた(対照群値：14.7秒、背景データ：18.4±3.1秒、90%範囲14.4-23.0秒、84例)。(申請者注：血液系腫瘍が認められなかったことから、異型リンパ球によるものと考えられる)1500ppm群では、雌で52週にAPTTの僅かな延長が認められただけであった。

上記以外の統計学的有意差の認められた変化は、用量相関性がなく、あるいは軽微であったことから、生物学的変動範囲内の変化と考えられた。

血液学的検査(血液塗抹)；投与52、78及び104週に発がん性群の全生存動物を対象として、尾静脈から採血し、血液塗抹標本を作製した。対照群及び15000ppm群について、以下の項目を検査した。

白血球百分率、血液像(細胞形態)

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄		雌	
		0	15000	0	15000
好中球 (%)	52週	25.2	18.3 [73] ↓	24.3	20.3 [84] ↓
	78週	25.5	19.3 [76] ↓	31.4	25.9 [82] ↓
リンパ球数 (%)	52週	71.2	79.6 [112] ↑	73.0	77.2 [106] ↑
	78週	71.5	78.1 [109] ↑	65.6	71.3 [109] ↑
	104週	(67.1)	(69.3 [103])	(61.6)	(67.3 [109])
好酸球数 (%)	52週	2.2	1.3 [59] ↓		
	78週	2.4	1.4 [58] ↓		
	104週			2.7	1.3 [48] ↓
単球 (%)	52週	1.4	0.7 [50] ↓		
	104週	0.6	1.2 [200] ↑		

t, Wilcoxon検定 ↓↑: p<0.05 ↓↑: p<0.01

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

()内の数値は比較のために算出。

15000ppm群雌雄でリンパ球の比率が増加したため、その他の白血球の比率が減少する結果となった。この変化は末梢血におけるリンパ球数の増加と関連していた。投与による腫瘍性変化は認められなかった。

血液学的検査(骨髄)；全屠殺動物を対象として、脛骨あるいは大腿骨から骨髄液を採取し、塗抹標本を作製した。対照群及び15000ppm群の投与52及び104週の計画殺動物について、以下の項目を検査した。

骨髄の細胞密度、細胞分画及び形態

検体投与による影響は認められなかった。

血液生化学的検査；投与26及び52週に慢性毒性群各群の動物番号の大きい雌雄各10匹を対象とし

て、一夜絶食後、舌下静脈から採血し、以下の項目について検査した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、
γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (gGT)、クレアチンホスホキナーゼ (CK)、総ビリルビン、尿素、クレアチニン、
グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、総
蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G比)

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		50	150	1500	15000	50	150	1500	15000
ALP	26週								121 ↑
	52週								
ALT	26週				286 ⇕				144 ⇕
	52週				302 ⇕				226 ⇕
AST	26週				240 ⇕				124 ↑
	52週				263 ⇕				142 ⇕
gGT	26週					[0]	[0]	[2] ⇕	[2] ⇕
	52週								
総ビリルビン	26週								
	52週								67 ↓
尿素	26週				115 ↑				
	52週				120 ⇕				
クレアチニン	26週				129 ⇕	108 ↑	116 ⇕	119 ⇕	119 ⇕
	52週				126 ⇕				113 ⇕
グルコース	26週				78 ⇓				
	52週				80 ⇓	117 ↑	119 ↑	109 ↑	114 ↑
総コレステロール	26週								
	52週				(89)				73 ↓
トリグリセリド	26週			77 ↓	56 ⇓				55 ↓
	52週				58 ⇓				
ナトリウム	26週				99 ↓			99 ⇓	99 ⇓
	52週			(101)	101 ⇕				
カリウム	26週								110 ⇕
	52週							123 ↑	113 ↑
塩素	26週			102 ↑		98 ↓	99 ↓	98 ↓	98 ↓
	52週			103 ⇕	103 ⇕				
カルシウム	26週			97 ↓	104 ⇕			95 ⇓	93 ⇓
	52週								
無機リン	26週		90 ↓	89 ↓				86 ↓	114 ↑
	52週				112 ⇕		83 ↓		
総蛋白	26週				97 ↓				91 ⇓
	52週								
アルブミン	26週								90 ⇓
	52週				103 ↑				
A/G比	26週				111 ⇕				
	52週								

Dunnett, Williams, Shirley検定 ↓↑: p<0.05 ⇕⇓: p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

[]内の数値は実測値 (U/L) を示す。 ()内の数値は比較のために算出。

投与に関連した変化として、ALT及びASTの一貫した増加が15000ppm群雌雄で、尿素の一貫した増加が15000ppm群雄で、クレアチンの増加が投与26及び52週に15000ppm群雄で、投与52週に15000ppm群雌で、グルコースの低下が投与26及び52週に15000ppm群雄で、総コレステロールの低下が投与52週に15000ppm群雌雄で、トリグリセリドの低下が投与26週に1500ppm群雄及び15000ppm群雌雄で、投与52週に15000ppm群雄で、カリウムの増加が投与26週に15000ppm群雌で、カルシウムの低下が投与26週に1500及び15000ppm群雌で、無機リンの増加が投与52週に15000ppm群雄で、総蛋白の低下が投与26週に15000ppm群雌雄で、アルブミンの低下が投与26週に15000ppm群雌で、A/G比の増加が投与26週に15000ppm群雄で認められた。

全投与群雌で投与26週にクレアチンの増加が認められたが、対照群値の低値による変化として、投与関連性はないと考えられた(対照群値: $37 \mu\text{mol/L}$ 、背景データ: $52.9 \pm 7.22 \mu\text{mol/L}$ 、90%範囲 $36-63 \mu\text{mol/L}$ 、88例)。また、全投与群雌で投与52週にグルコースの増加が認められたが、用量との相関がなく、個体別値のほとんどが背景データ範囲内 ($4.66-8.46 \text{mmol/L}$ 、118例)であったことから、投与関連性はないと考えられた。1500及び15000ppm群雌で投与26週にナトリウムの低下、全投与群雌で塩素の低下が認められたが、どれも軽微で、個体別値の全てが背景データ範囲内(ナトリウム: $138-143 \text{mmol/L}$ 、88例; 塩素: $99-104 \text{mmol/L}$ 、88例)であったことから投与関連性はないと考えられた。1500及び15000ppm群雄で投与52週にナトリウム及び塩素の僅かな増加が認められたが、対照群値の低値による変化として、投与関連性はないと考えられた(ナトリウム: 対照群値 140mmol/L 、背景データ $143.5 \pm 3.35 \text{mmol/L}$ 、90%範囲 $139-150 \text{mmol/L}$ 、49例; 塩素: 対照群値 100mmol/L 、背景データ $104.4 \pm 3.42 \text{mmol/L}$ 、90%範囲 $100-110 \text{mmol/L}$ 、49例)。1500及び15000ppm群雌で投与26週にgGTの軽微な増加が各群5匹に認められた。対照群値の 0U/L に対し、1500及び15000ppm群では $1-3 \text{U/L}$ と、背景データ (0.5 ± 0.68 、90%範囲 $0-2 \text{U/L}$ 、40例)を僅かに超えていたが、雄に影響は認められず、片性及び単発的变化であったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

上記以外の統計学的有意差の認められた変化は、用量相関性がなく、あるいは軽微であったことから、生物学的変動範囲内の変化と考えられた。

尿検査 : 投与13、26及び51週に慢性毒性群各群の動物番号の大きい雌雄各10匹を対象として、絶食絶水条件下で一夜尿を採取し、以下の項目について検査した。

外観/色、尿量、pH、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、血色素、ウレリノーゲン、沈渣の鏡検

投与に関連した変化として、尿量の低下が15000ppm群雌雄で一貫して認められ、投与13週には1500ppm群雌で、投与51週には150及び1500ppm群雌でも認められた。また、pHの増加が投与13週に1500及び15000ppm群雌で、投与26週に15000ppm群雌で、比重の増加が一貫して15000ppm群雌雄で、投与51週には150及び1500ppm群雌で、尿蛋白の増加が一貫して15000ppm群雌で認められた。

15000ppm群雄では、投与13週にpHの低下が認められたが、軽微で、その後の検査では確認されず、また雌で認められた変化と異なることから、偶発的变化と考えられた。また、15000ppm群では投与13週に雌雄で、投与26週に雄のみで外観が正常より暗調化したが、投与51週には正常であった。さらに、15000ppm群では投与13週に雄1匹で血色素が認められたが、沈渣の鏡検では確認されず、その後の検査で同様の所見が認められなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	50	150	1500	15000	0	50	150	1500	15000
尿量	13週					(64)				67 ↓	42 ⇓
	26週					(76)					56 ↓
	51週					(71)			66 ↓	62 ⇓	34 ⇓
pH *	13週	7.5	7.4	7.4	7.3	6.8 ↓	5.8	5.8	5.9	6.1 ↑	6.3 ⇓
	26週						6.2	5.9	6.0	6.3	6.7 ↑
	51週										
比重	13週					102 ⇓					101 ↑
	26週					101 ↑					101 ↑
	51週					101 ↑		101 ↑	101 ↑		102 ⇓
尿蛋白	13週										186 ↑
	26週										131 ↑
	51週										133 ↑

Williams, Shirley検定 ↓↑: p<0.05 ⇓⇓: p<0.01

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

臓器重量 ; 投与52及び104週の計画殺動物を対象として、解剖後、以下の臓器重量を測定し、体重比(相対)を算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣、甲状腺(上皮小体を含む)、子宮(頸部を含む)

52週解剖時に対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		50	150	1500	15000	50	150	1500	15000
最終体重		104	100	103	82 ⇓	93	95	98	74 ⇓
副腎	相対				112 ↑				128 ⇓
脳	相対				121 ⇓				133 ⇓
精巣上体	相対				118 ⇓	-	-	-	-
心臓	実				92 ↓				
	相対				112 ⇓				135 ⇓
腎臓	実				88 ⇓				92 ↓
	相対				107 ⇓				123 ⇓
肝臓	実						90 ↓		
	相対				116 ⇓				133 ⇓
脾臓	実				90 ↓				
	相対				110 ↑				137 ⇓
精巣	相対				124 ⇓	-	-	-	-
甲状腺	相対				119 ⇓				140 ⇓
卵巣	相対	-	-	-	-				173 ⇓
子宮	相対	-	-	-	-				131 ↑

Dunnett, Williams, Shirley検定 ↓↑: p<0.05 ⇓⇓: p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

15000ppm群雌雄で副腎、腎臓、肝臓、脾臓及び甲状腺の相対重量の増加並びに腎臓の実重量の減少、雄で脾臓の実重量の減少が認められた。腎臓、肝臓及び脾臓では関連する肉眼的及び病理組織学的変化が認められ、検体影響と考えられた。

一方、副腎及び甲状腺では関連する病理変化は認められず、副腎はストレスに起因した変化、甲状腺は肝細胞肥大に起因した二次的変化と考えられ、毒性学的意義はなかった。また、同群雌雄で脳、心臓、精巣上体、精巣、卵巣及び子宮の相対重量の増加、雄で

心臓の実重量の減少が認められたが、最終体重の減少による二次的変化と考えられた。その他統計学的有意差の認められた変化は用量との相関性が認められなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。

104週解剖時に対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		50	1500	7500	15000	50	1500	7500	15000
最終体重		100	101	89↓	74↓	101	94	74↓	63↓
副腎	実							83↓	97↓
	相対			111↑	149↑			111↑	154↑
脳	実								102↑
	相対			113↑	134↑			138↑	161↑
精巣上体	実					-	-	-	-
	相対			114↑	141↑	-	-	-	-
心臓	実								
	相対			109↑	130↑			133↑	150↑
腎臓	実				86↓			88↓	84↓
	相対			107↑	115↑			120↑	132↑
肝臓	実				89↓		91↓	88↓	88↓
	相対			111↑	121↑			118↑	139↑
脾臓	実				78↓				
	相対				102↑			124↑	136↑
精巣	実					-	-	-	-
	相対			121↑	142↑	-	-	-	-
甲状腺	実							(92)	84↓
	相対			120↑	122↑			120↑	129↑
卵巣	実	-	-	-	-				
	相対	-	-	-	-			146↑	183↑
子宮	実	-	-	-	-				
	相対	-	-	-	-			149↑	186↑

Williams, Shirley検定 ↓↑: p<0.05 ↓↓↑↑: p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

()内数値は比較のために算出。

最終体重が7500及び15000ppm群雌雄で著明に減少したことを反映して、種々の変動が認められた。7500及び15000ppm群雌雄で副腎、腎臓、肝臓及び甲状腺の相対重量の増加、7500ppm群雌及び15000ppm群雌雄で脾臓の相対重量の増加が用量相関性に認められ、何れも雌で影響が大きかった。また、1500及び7500ppm群雌並びに15000ppm群雌雄で肝臓の実重量の減少、7500ppm群雌及び15000ppm群雌雄で腎臓の実重量の減少、15000ppm群雄で脾臓の実重量の減少が認められた。腎臓、肝臓及び脾臓では関連する肉眼的あるいは病理組織学的変化が認められ、検体影響と考えた。一方、副腎及び甲状腺では関連する組織変化が認められず、副腎はストレスに起因した変化、甲状腺は肝細胞肥大に起因した二次的変化と考えられ、毒性学的意義はなかった。

その他統計学的有意差の認められた変化は、最終体重の減少による二次的変化、あるいは軽微であることから偶発的变化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

肉眼的病理検査；全動物を対象に、以下の項目について検査した。

全ての外表及び開口部、脳、下垂体、脳神経、頸部臓器及び組織、胸腔、腹腔、骨盤腔並びに内部臓器

慢性毒性群で認められた主な所見を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	50	150	1500	15000	0	50	150	1500	15000
所見 \ 検査動物数		20	20	20	19	20	20	20	20	20	18
膵臓	暗調化	0	0	0	0	14 \uparrow	0	0	0	0	14 \uparrow
骨格筋	暗調化	0	0	0	0	14 \uparrow	0	0	0	0	10 \uparrow
肺/気管支	退色部	10	13	14	13	17 \uparrow	17	13	16	17	14
腎臓	暗調化	0	0	0	0	0	0	2	1	0	6 \uparrow
脾臓	暗調化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	腫大	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
肝臓	暗調化	0	0	0	1	10 \uparrow	0	0	1	0	11 \uparrow
脂肪組織	暗調化	0	0	0	0	14 \uparrow	0	0	0	1	17 \uparrow

Fisher直接検定 \uparrow : p<0.05 \uparrow : p<0.01

表中の数値は発現動物数を示す。

慢性毒性群では、投与に関連した変化として、15000ppm群雌雄で膵臓、骨格筋、肝臓及び脂肪組織の暗調化の発現頻度が増加し、雌では程度は低い腎臓及び脾臓の暗調化の発現頻度が増加した。また、15000ppm群雌で脾臓の腫大、雄で肺の退色部の発現頻度が増加した。

その他認められた所見は、Han Wistarラットに通常認められるものであった。

発がん性群で認められた主な所見を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	50	1500	7500	15000	0	50	1500	7500	15000
所見 \ 検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
外観	削瘦	4	6	10	13 \uparrow	15 \uparrow	14	10	9	13	10
甲状腺	腫大	3	8	5	13 \uparrow	12 \uparrow	3	4	4	4	0
卵巢	嚢胞	-	-	-	-	-	5	12	7	14 \uparrow	14 \uparrow
	卵巢周囲嚢拡張	-	-	-	-	-	0	4	1	1	6 \uparrow
胸腺	暗調化	3	1	0	1	3	0	0	6 \uparrow	0	1
涙腺	退色部	23	21	29	30	35 \uparrow	3	2	0	1	1
精巣	被膜肥厚	2	2	8 \uparrow	7	6	-	-	-	-	-
腸間膜リンパ節	嚢胞	2	1	0	1	3	0	0	0	1	5 \uparrow
膵臓	暗調化	0	0	1	6 \uparrow	15 \uparrow	1	2	2	12 \uparrow	27 \uparrow
肺/気管支	暗調化	3	1	1	4	7	0	1	0	5 \uparrow	4
	退色部	36	40	43	41	46 \uparrow	42	42	46	44	46
腎臓	嚢胞	0	0	4	2	5 \uparrow	2	1	0	0	2
	暗調化	2	1	0	3	0	5	4	3	9	10
	陥凹部	0	5 \uparrow	5 \uparrow	5 \uparrow	4	2	5	7	5	6
肝臓	嚢胞	0	2	3	1	2	4	1	2	8	11 \uparrow
	暗調化	0	1	1	2	13 \uparrow	2	3	4	20 \uparrow	29 \uparrow
前立腺	退色部	9	8	15	13	28 \uparrow	-	-	-	-	-

乳腺	腫瘤	3	4	1	3	0	17	13	9	3	2
	嚢胞	2	0	0	2	0	11	8	10	5	0
	腫瘤状	1	0	1	0	0	8	11	5	2	0
褐色脂肪	暗調化	0	0	0	1	0	0	0	0	2	5↑
白色脂肪	暗調化	0	0	1	6↑	12↑	1	2	2	14↑	29↑

Fisher直接検定 ↑ : p<0.05 ⇧ : p<0.01

表中の数値は発現動物数を示す。

投与に関連した変化として、7500ppm群雌及び15000ppm群雌雄の肝臓、7500及び15000ppm群雌の腎臓、同群雌雄の白色脂肪組織で暗調化、15000ppm群雄の肺で退色部、15000ppm群雌の肝臓で嚢胞の発現頻度が増加した。また、7500及び15000ppm群雌の乳腺で嚢胞及び腫瘤の発現頻度が減少し、同群雄で消瘦の発現頻度が増加した。その他として、7500及び15000ppm群雌雄の膵臓で暗調化の発現頻度が増加したが、慢性毒性群の組織学的検査で認められた腺房細胞脱顆粒は発がん性群では認められず、毒性学的意義は不明であった。

他の所見は、ラットに通常認められるもので、用量との相関性がなくまた関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、偶発的変化と考えられた。

病理組織学的検査；対照群及び15000ppm群の全動物並びに途中殺または死亡動物を対象に、以下の組織の病理組織標本を作製し鏡検した。他の群では、副腎、腎臓、肝臓、肺、下顎及び腸間膜リンパ節、脾臓並びに胸腺を検査した。慢性毒性群の他の群の計画殺動物では、膵臓及び骨格筋を検査した。発がん性群の他の群の計画殺動物では、眼球、坐骨神経及び白色脂肪組織を検査したほか、雌では、乳腺、卵巣及び子宮を検査した。また、全ての肉眼的病変部を検査した。

脂肪組織、副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球、大腿骨、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺、肝臓、肺、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、左腋窩リンパ節、乳腺、骨髄、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、気管、膀胱、子宮(頸部を含む)、膈

[慢性毒性群]

主要な組織学的病変を表1に示す。

150ppm以上の群の雄並びに15000ppm群の雌において、肺、肝臓、腎臓、脾臓、腸間膜リンパ節及び脂肪組織で投与に関連した変化が認められた。肺では、150及び1500ppm群雄並びに15000ppm群雌雄で泡沫肺胞マクロファージの発現頻度及び程度の増加が認められた。肝臓では、15000ppm群雌雄で小葉中心性の肝細胞肥大の発現頻度の増加並びに門脈域の炎症の発現頻度及び程度の増加、雌で胆管過形成及びマクロファージ色素沈着の発現頻度の増加が認められた。腎臓では、15000ppm群雌で皮質尿細管色素沈着の発現頻度の増加が認められた。脾臓では、15000ppm群雄で髓外造血の発現頻度の増加、雌雄でヘンジリン沈着の発現頻度の増加が認められた。腸間膜リンパ節では、15000ppm群雄で洞赤血球増加/赤血球貪食の発現頻度の増加が認められた。脂肪組織では、15000ppm群雌雄で空胞大小不同、出血及びリンパ球浸潤の増加が認められた。

膵臓では15000ppm群雌雄で腺房細胞脱顆粒が認められたが、病変ではなく生理的特徴と考えられ、毒性学的意義は不明であった。その他認められた変化は、用量相関性が認められない、あるいは片性のみの変化であったことから偶発的変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

[発がん性群-非腫瘍性病変]

主要な非腫瘍性病変を表2に示す。

7500ppm以上の群の雄並びに1500ppm以上の群の雌において、肺、肝臓、腎臓、脾臓、腸間膜及び下顎リンパ節、乳腺、眼球、坐骨神経、卵巣、子宮及び白色脂肪組織で以下の変化が認められた。

肺では、15000ppm群雌で泡沫肺泡マクロファージ及び血管周囲性炎症細胞浸潤の発現頻度の増加が認められた。肝臓では、1500ppm群雌並びに7500及び15000ppm群雌雄で小葉中心性の肝細胞肥大の発現頻度の増加、7500及び15000ppm群雌雄で門脈域の炎症の発現頻度の増加並びに雌で程度の増加、7500及び15000ppm群雌で胆管嚢胞の発現頻度の増加、15000ppm群雌雄で胆管過形成の発現頻度の増加が認められた。また、7500ppm群雌及び15000ppm群雌雄でマクロファージ色素沈着の発現頻度の増加も認められた。腎臓では、7500及び15000ppm群雌で皮質尿細管色素沈着の発現頻度の増加が認められた。脾臓では、7500及び15000ppm群雌雄でヘンジリン沈着の発現頻度の増加並びに15000ppm群雌雄で程度の増加が認められた。腸間膜リンパ節では、15000ppm群雌で洞赤血球増加/赤血球貪食の発現頻度の増加が認められた。下顎リンパ節では、7500及び15000ppm群雌でヘンジリン沈着の発現頻度の増加が認められた。乳腺では、7500及び15000ppm群雌で腺房過形成及び乳瘤の発現頻度の低下、15000ppm群雌で異型過形成の発現頻度の低下が認められた。眼球では、15000ppm群雌雄で網膜外顆粒層消失が認められた。坐骨神経では、7500及び15000ppm群雌雄で線維変性の発現頻度及び程度の増加が認められた。卵巣では、15000ppm群でセルトリ間質細胞過形成の発現頻度及び程度の増加が認められた。子宮では、15000ppm群で腺過形成の発現頻度がやや増加したが有意ではなかった。白色脂肪組織では、7500ppm群雌及び15000ppm群雌雄で空胞大小不同の発現頻度及び程度の増加、15000ppm群雌で褐色脂肪集簇の増加が認められた。

他の変化は、この週齢のラットに通常認められるもので、用量相関性が認められない、あるいは片性のみの変化であったこと等から、偶発的变化であると考えられた。

[発がん性群-腫瘍性病変]

発がん性群で認められた全ての腫瘍性病変を表3に示す。

子宮及び乳腺で腫瘍の発生頻度に変化が認められた。

子宮では、次表に示すように、MTDを超えた用量である15000ppm群の雌で子宮内膜腺癌の増加が認められた。但し、本腫瘍の発現頻度(12%)は背景データ(0-10.0%、1022例)に近似していた。

投与量 (ppm)	0	50	1500	7500	15000
検査動物数	50	50	50	50	50
子宮内膜腺腫	0	2	0	0	0
子宮内膜腺癌	0	2	1	1	6↑

Peto検定 ↑ : p<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日産化学工業株式会社にある。

乳腺では、1500、7500及び15000ppm群雌で線維腺腫及び腺癌の発現頻度の低下が認められたが、減少性の変化に毒性学的意義はないと考えられた。

投与量 (ppm)	0	50	1500	7500	15000
検査動物数	50	50	50	50	50
乳腺線維腺腫	15	15	8	5	0
乳腺腺癌	5	3	0	0	0

Peto検定

その他認められた腫瘍性変化の発現頻度及び種類は、Han Wistarラットに通常認められるもので、投与による影響は認められなかった。

各群における良性及び悪性腫瘍数、腫瘍総数、腫瘍動物数を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄					雌					
	0	50	1500	7500	15000	0	50	1500	7500	15000	
検査動物総数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
腫瘍数	良性	50	45	46	47	48	81	74	77	63	54
	悪性	9	7	13	6	2	10	12	9	6	13
腫瘍総数	59	52	59	53	50	91	86	86	69	67	
腫瘍動物数	良性	36 (72)	32 (64)	32 (64)	31 (62)	38 (76)	45 (90)	43 (86)	45 (90)	45 (90)	37 (74)
	悪性	9 (18)	7 (14)	13 (26)	6 (12)	2 (4)	10 (20)	10 (20)	9 (18)	6 (12)	13 (26)
腫瘍動物総数	39 (78)	35 (70)	39 (78)	34 (68)	39 (78)	46 (92)	45 (90)	45 (90)	47 (94)	42 (84)	

Cochran-Armitage検定

()内の数値は検査動物総数に対する、腫瘍発生动物数の比率 (%) を示す。

本剤のラットを用いた52/104週間飼料混入投与による反復経口投与毒性/発がん性併合試験において、慢性毒性群では、15000ppm群で体重増加量の著しい減少、摂餌量の減少が認められ、最大耐量 (MTD) を超えていたと考えられた。血液学的検査では、雄でヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、MCH及びMCHC、リンパ球数、好塩基球数、大型非染色球数、総白血球数の増加、網状赤血球数の減少が認められ、雌でヘモグロビン、MCHC、リンパ球数、好塩基球数、好中球数、単球数、総白血球数の増加、網状赤血球数、血小板数の減少、APTTの延長が認められた。血液塗抹では、リンパ球の比率が増加したためその他の白血球の比率が減少した。血液生化学的検査では、雄でALT、AST、尿素、クレアチン、無機リン、A/G比の増加、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、総蛋白の低下、雌でALT、AST、クレアチン、カルシウムの増加、総コレステロール、トリグリセリド、カルシウム、総蛋白、アルブミンの低下が認められた。尿検査では、雄で尿量の低下、比重の増加が、雌で尿量の低下、pH、比重、尿蛋白の増加が認められた。臓器重量では、腎臓、肝臓、脾臓の相対重量の増加並びに腎臓、脾臓 (雄) の実重量の減少が認められた。剖検では、膵臓、骨格筋、肝臓、腎臓 (雌)、脾臓 (雌)、脂肪組織の暗調化、脾臓の腫大 (雌)、肺の退色部 (雄) が認められた。組織検査で標的臓器/組織は肺、肝臓、腎臓、脾臓、腸間膜リンパ節及び脂肪組織と考えられ、肺では泡沫肺泡マクロファージ、肝臓では小葉中心性の肝細胞肥大、門脈域の炎症、胆管過形成 (雌)、マクロファージ色素沈着 (雌)、腎臓では皮質尿細管色素沈着 (雌)、脾臓では髄外造血 (雄)、ヘンジテリン沈着、腸間膜リンパ節では洞赤血球増加/赤血球貪食 (雄)、脂肪組織では空胞大小不同、出血、リンパ球浸潤の頻度あるいは程度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日産化学工業株式会社にある。

1500ppm群では、雄でトリグリセリドの低下、肺で泡沫肺胞マクロファージの増加、雌でAPTTの僅かな延長、加齢の低下、尿量の低下、pH及び比重の増加が認められた。

150ppm群では、雄で肺の泡沫肺胞マクロファージの増加、雌で尿量の低下及び比重の増加が認められた。50ppm群では毒性学的意義のある所見は認められなかった。

また、発がん性群では、15000ppm群で体重増加量の著しい減少、摂餌量の減少が認められ、MTDを超えていたと考えられた。肝臓、腎臓、脾臓(雄)の実重量の減少及び肝臓、腎臓、脾臓の相対重量の増加が認められた。剖検では、肝臓、腎臓(雌)、脾臓、白色脂肪組織で暗調化、肺(雄)で退色部、肝臓(雌)で嚢胞、削瘦(雄)が認められ、乳腺(雌)で嚢胞及び腫瘤が減少した。組織検査で標的臓器/組織は肺、肝臓、腎臓、脾臓、腸間膜及び下顎リンパ節、乳腺、眼球、坐骨神経、卵巣、子宮及び白色脂肪組織と考えられ、肺(雌)で泡沫肺胞マクロファージ及び血管周囲性炎症細胞浸潤、肝臓で小葉中心性肝細胞肥大、門脈域の炎症、胆管嚢胞(雌)、胆管過形成、マクロファージ色素沈着、腎臓(雌)で皮質尿細管色素沈着、脾臓でヘンジデリン沈着、腸間膜リンパ節(雌)で洞赤血球増加/赤血球貪食、下顎リンパ節(雌)でヘンジデリン沈着、乳腺(雌)で腺房過形成、乳瘤、異型過形成の低下、眼球で網膜外顆粒層消失、坐骨神経で線維変性、卵巣でセルリ・間質細胞過形成、子宮で腺過形成、白色脂肪組織で空胞大小不同、褐色脂肪集簇(雌)の頻度あるいは程度の増加が認められた。雌で子宮内膜腺癌のやや高頻度の発現が認められた。

7500ppm群では体重増加量の著しい減少、雌で摂餌量の減少が認められ、MTDを超えていたと考えられた。肝臓(雌)、腎臓(雌)の実重量の減少及び肝臓、腎臓、脾臓(雌)の相対重量の増加が認められた。剖検では、肝臓(雌)、腎臓(雌)、脾臓、白色脂肪組織で暗調化、削瘦(雄)が認められ、乳腺(雌)で嚢胞及び腫瘤が減少した。組織検査では、肝臓で小葉中心性の肝細胞肥大、門脈域の炎症、胆管嚢胞(雌)、マクロファージ色素沈着(雌)、腎臓(雌)で皮質尿細管色素沈着、脾臓でヘンジデリン沈着、下顎リンパ節(雌)でヘンジデリン沈着、乳腺(雌)で腺房過形成及び乳瘤の低下、坐骨神経で線維変性、白色脂肪組織(雌)で空胞大小不同の頻度あるいは程度の増加が認められた。

1500ppm群の雌では、投与52週までの体重増加量の減少、肝臓の実重量の減少、小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。

50ppm群では毒性学的意義のある所見は認められなかった。

以上の結果から、慢性毒性群における無毒性量は50ppm(雄2.75mg/kg/日、雌3.60mg/kg/日)と判断された。また、発がん性群では、MTDを超過していた15000ppm群で子宮内膜腫瘍が認められた。

表1 組織学的病変 (52週計画殺)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	50	150	1500	15000	0	50	150	1500	15000
検査動物総数		20	20	20	19	20	20	20	20	20	18
肺/ 気管支	検査動物数	20	20	20	19	20	20	20	20	20	18
	コレステロール肉芽腫	1	0	3	4	2	0	1	3	1	4↑
	泡沫肺胞マクロファージ	3	6	9↑	9↑	16⇕	8	7	4	7	11
	血管周囲性炎症細胞浸潤	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0
肝臓	検査動物数	20	20	20	19	20	20	20	20	20	18
	肝細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	好塩基性変異細胞巣	1	0	0	1	0	12	5	12	9	3
	明細胞性変異細胞巣	13	13	12	13	8	1	1	1	7↑	1
	胆管過形成	0	0	0	0	0	0	1	0	0	7⇕
	肝細胞肥大、小葉中心性	0	0	0	0	17⇕	0	0	0	0	7⇕
	炎症、門脈	3	6	7	5	17⇕	13	7	11	11	18⇕
	マクロファージ色素沈着	0	0	0	0	0	2	3	5	5	14⇕
腎臓	検査動物数	20	20	20	19	20	20	20	20	20	18
	慢性進行性腎症	8	7	6	5	10	3	4	4	4	1
	皮質尿細管色素沈着	0	0	0	0	1	0	6↑	4	3	13⇕
	過形成、乳頭/腎盂上皮	0	0	1	1	0	1	5	2	4	5
	鈣質沈着、乳頭/腎盂上皮	0	2	0	3	0	10	11	10	3	3
	腎盂結石	1	0	0	1	0	1	3	0	1	0
脾臓	検査動物数	20	20	20	19	20	20	20	20	20	18
	髓外造血	4	2	4	4	10↑	8	5	4	8	5
	ヘンジリン沈着	0	3	3	2	11⇕	13	13	7	3	18⇕
膵臓	検査動物数	20	20	20	19	20	20	20	20	20	18
	腺房萎縮、限局性	5	4	5	4	2	1	2	3	1	0
	腺房細胞脱顆粒	0	0	0	0	3	0	0	0	0	8⇕
	膵島周囲色素沈着	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腸間膜 リンパ節	検査動物数	20	20	20	19	20	20	20	20	20	18
	ヘンジリン沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	洞赤血球増加/赤血球貪食	4	5	6	4	14⇕	3	5	3	1	7
胸腺	検査動物数	20	20	20	19	20	20	20	20	20	18
	胸腺腫(リンパ球性)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	退縮/萎縮	0	1	2	1	0	0	1	0	2	0
副腎	検査動物数	20	20	20	19	20	20	20	20	20	18
	皮質腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	皮質嚢胞/出血性変性	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1
	皮質細胞肥大、束状帯/球状帯	2	3	4	1	0	0	2	2	0	0
	皮質細胞肥大/空胞化、限局性	3	0	2	1	1	3	3	2	2	1
	皮質細胞空胞化	7	7	5	6	3	0	4	0	1	0
	類洞拡張/うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
下顎 リンパ節	検査動物数	20	19	20	19	20	20	20	20	20	18
	ヘンジリン沈着	1	1	0	0	3	0	1	0	1	2
	洞赤血球増加/赤血球貪食	3	4	10↑	3	5	5	4	4	5	6

Fisher検定 ↑: p<0.05 ⇕: p<0.01

表1 組織学的病変 (52週計画殺) —続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	50	150	1500	15000	0	50	150	1500	15000
検査動物総数		20	20	20	19	20	20	20	20	20	18
乳腺	検査動物数	20	0	0	0	20	20	0	2	2	18
	乳腺腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腺房過形成	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	乳瘤	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
坐骨 神経	検査動物数	20	0	0	0	20	20	0	0	0	18
	線維変性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
胸部 脊髄	検査動物数	20	0	0	0	20	20	0	0	0	18
	線維変性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
卵巢	検査動物数	-	-	-	-	-	20	8	6	5	18
	顆粒膜細胞腫	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	黄体消失	-	-	-	-	-	2	2	4	1	1
	卵巢嚢水腫	-	-	-	-	-	1	2	0	0	5
	卵胞嚢胞	-	-	-	-	-	2	0	0	1	3
	間質細胞過形成	-	-	-	-	-	1	4	5	0	2
子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	20	8	10	8	18
	子宮内膜ポリープ	-	-	-	-	-	2	1	1	3	0
	腺拡張	-	-	-	-	-	6	6	8	5	8
	腺過形成	-	-	-	-	-	2	3	4	1	1
	内腔拡張	-	-	-	-	-	7	4	6	5	5
	壁/間質肥大/過形成	-	-	-	-	-	1	3	3	2	2
	扁平上皮化生	-	-	-	-	-	3	0	1	1	1
子宮 頸部	検査動物数	-	-	-	-	-	20	1	1	3	18
	上皮過形成	-	-	-	-	-	1	1	0	2	2
	上皮粘液分泌	-	-	-	-	-	7	0	0	0	4
	角化亢進	-	-	-	-	-	1	0	1	1	0
	壁/間質肥大/過形成	-	-	-	-	-	0	1	1	3	0
膺	検査動物数	-	-	-	-	-	20	0	1	2	18
	上皮粘液分泌	-	-	-	-	-	8	0	1	0	4
脂肪 組織	検査動物数	0	2	3	1	12	0	3	0	1	10
	出血	0	0	0	0	6	0	1	0	0	5
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	6	0	0	0	0	2
	空胞大小不同	0	0	0	0	3	0	0	0	1	8

Fisher検定 ↑: p<0.05 ⇕: p<0.01

表2-1 非腫瘍性病変 (途中死亡)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	50	1500	7500	15000	0	50	1500	7500	15000
検査動物総数		13	16	19	14	19	23	18	23	15	13
肺/ 気管支	検査動物数	13	16	19	14	19	23	18	23	15	13
	コレステロール肉芽腫	2	2	2	1	4	1	0	4	0	2
	泡沫肺泡マクロファージ	8	11	13	10	14	13	9	14	7	11
	血管周囲性炎症細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1
肝臓	検査動物数	13	16	19	14	19	23	18	23	15	13
	好塩基性変異細胞巢	4	4	7	1	1	17	11	13	6	7
	好酸性変異細胞巢	1	3	0	2	0	2	1	2	0	0
	明細胞性変異細胞巢	5	1	8	4	3	5	4	0	1	0
	胆管過形成	0	1	0	0	1	1	1	2	2	7↑
	胆管嚢胞	0	0	1	0	2	0	0	2	2	2
	肝細胞肥大、小葉中心性	0	1	2	2	1	1	0	2	3	1
	肝細胞空胞化、小葉中心性	2	4	5	5	6	4	2	2	1	2
	肝細胞空胞化、びまん性	1	0	2	0	0	0	1	0	0	0
	肝細胞空胞化、門脈周囲性	3	6	6	0	1	7	7	2	1	1
	炎症、門脈	1	1	1	5	5	2	0	5	5	10↑
マクロファージ色素沈着	1	0	3	4	7	3	1	8	6	8↑	
腎臓	検査動物数	13	16	19	14	19	23	18	23	15	13
	慢性進行性腎症	0	3	5	0	3	3	4	4	0	1
	皮質嚢胞	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0
	皮質癒痕	0	2	2	2	2	3	1	1	2	0
	皮質尿管拡張	0	0	0	1	1	0	1	2	4↑	1
	皮質尿管色素沈着	0	1	1	1	2	9	6	5	7	8
	過形成、乳頭/腎盂上皮	0	0	1	0	0	8	4	6	3	2
	鉍質沈着、乳頭/腎盂上皮	2	3	0	5	1	9	7	12	6	2
膀胱	検査動物数	13	16	19	13	18	22	17	23	15	12
	浮腫	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0
	心臓	検査動物数	13	16	19	14	19	23	18	23	15
脾臓	慢性心筋症	3	11↑	9	4	5	3	2	2	2	3
	検査動物数	13	16	19	14	19	23	18	23	15	13
	髓外造血	0	0	3	0	0	3	5	1	1	4
膵臓	ヘジゲリン沈着	8	12	11	12	17	19	13	19	12	13
	検査動物数	13	16	19	14	19	23	18	23	15	13
	腺房萎縮、限局性	1	2	5	1	2	3	3	1	0	1
	腺房細胞脱顆粒	5	2	4	2	2	0	2	2	2	1
腸間膜 リンパ節	膵島周囲色素沈着	7	9	8	2	1	0	0	0	0	0
	検査動物数	13	16	19	14	17	23	18	21	15	13
	ヘジゲリン沈着	0	0	0	1	0	2	1	2	2	0
胸腺	洞赤血球増加/赤血球貪食	2	3	3	3	2	4	3	3	2	4
	検査動物数	11	14	18	14	19	23	18	22	15	13
	嚢胞	1	0	0	2	1	9	5	4	5	5
	上皮過形成	0	0	0	2	1	2	2	1	1	4
退縮/萎縮	0	4	7↑	2	9↑	4	6	4	4	5	

Fisher検定 ↑: p<0.05 ↑↑: p<0.01

表2-1 非腫瘍性病変(途中死亡)ー続きー

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	50	1500	7500	15000	0	50	1500	7500	15000
検査動物総数		13	16	19	14	19	23	18	23	15	13
副腎	検査動物数	13	16	19	14	19	23	18	23	15	13
	皮質嚢胞/出血性変性	0	0	0	0	1	10	3	4	2	0
	皮質過形成、限局性	1	0	0	1	0	2	2	3	1	0
	皮質細胞肥大、束状帯/球状帯	1	3	1	1	2	3	5	6	2	0
	皮質細胞肥大/空胞化、限局性	1	2	4	5	2	7	2	3	2	0
	皮質細胞空胞化	7	8	5	3	2	2	7↑	5	1	2
	類洞拡張/うっ血	0	2	1	3	4	4	7	10	3	2
下顎リンパ節	検査動物数	11	16	19	14	19	23	18	23	15	13
	AGEリン沈着	0	2	0	1	3	1	0	2	3	7↑
	洞赤血球増加/赤血球貪食	1	2	0	0	2	0	3	2	4↑	0
乳腺	検査動物数	13	16	19	14	19	23	18	23	15	13
	腺房過形成	0	0	0	0	0	10	11	9	4	0
	異型過形成	0	0	0	0	0	4	5	9	1	0
	乳瘤	1	0	0	0	0	3	3	3	0	0
眼球	検査動物数	13	16	19	14	19	22	18	23	15	13
	水晶体変性	0	0	0	0	0	3	1	1	0	0
	網膜外顆粒層消失	0	0	0	1	2	7	2	5	2	2
坐骨神経	検査動物数	13	16	19	14	19	23	18	23	15	13
	線維変性	6	10	10	9	18↑	7	5	8	11↑	13↑
腰部脊髄	検査動物数	13	16	19	14	19	23	18	23	15	13
	線維変性	0	3	6↑	7↑	5	4	1	1	4	1
胸部脊髄	検査動物数	13	16	19	14	19	23	18	23	15	13
	線維変性	0	3	6↑	4	7↑	3	1	3	3	0
卵巢	検査動物数	-	-	-	-	-	23	18	23	15	13
	黄体消失	-	-	-	-	-	3	2	1	4	1
	卵巢嚢水腫	-	-	-	-	-	0	0	1	0	1
	卵胞嚢胞	-	-	-	-	-	1	3	1	0	0
	顆粒膜細胞過形成	-	-	-	-	-	0	0	2	0	0
	間質細胞過形成	-	-	-	-	-	10	11	11	8	2
	細胞間質細胞過形成	-	-	-	-	-	8	7	11	4	7
子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	23	18	23	15	13
	腺拡張	-	-	-	-	-	5	3	3	1	3
	腺過形成	-	-	-	-	-	2	2	2	1	1
	内腔拡張	-	-	-	-	-	8	9	8	3	5
	壁/間質肥大/過形成	-	-	-	-	-	1	1	1	0	0
	子宮筋萎縮	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	色素沈着	-	-	-	-	-	1	1	3	1	1
	ホルリット過形成	-	-	-	-	-	1	0	2	0	0
	扁平上皮化生	-	-	-	-	-	0	0	1	1	2
子宮頸部	検査動物数	-	-	-	-	-	23	16	23	15	11
	上皮過形成	-	-	-	-	-	1	0	2	0	2
	上皮粘液分泌	-	-	-	-	-	10	8	5	3	1
	角化亢進	-	-	-	-	-	0	1	2	0	1
	壁/間質肥大/過形成	-	-	-	-	-	1	2	1	0	4↑
膣	検査動物数	-	-	-	-	-	23	17	23	14	13
	上皮粘液分泌	-	-	-	-	-	10	8	9	4	2
	腔内粘液/炎症性細胞浸潤	-	-	-	-	-	8	6	7	4	3

Fisher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日産化学工業株式会社にある。

表2-1 非腫瘍性病変(途中死亡) —続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	50	1500	7500	15000	0	50	1500	7500	15000
検査動物総数		13	16	19	14	19	23	18	23	15	13
精巣	検査動物数	13	16	19	14	19	-	-	-	-	-
	精細管萎縮	1	5	7	6↑	5	-	-	-	-	-
白色脂肪組織	検査動物数	1	1	3	2	3	4	2	2	5	3
	褐色脂肪集簇	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	空胞大小不同	0	0	1	0	2	0	0	0	1	1

Fisher検定 ↑: p<0.05 ♂: p<0.01

表2-2 非腫瘍性病変 (計画殺)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	50	1500	7500	15000	0	50	1500	7500	15000
検査動物総数		37	34	31	36	31	27	32	27	35	37
肺/ 気管支	検査動物数	37	34	31	36	31	27	32	27	35	37
	コレステロール肉芽腫	0	5↑	2	3	4↑	1	3	3	2	4
	泡沫肺胞マクロファージ	28	21	16	20	25	18	20	19	23	32
	血管周囲性炎症細胞浸潤	4	2	5	8	4	5	1	6	7	13
肝臓	検査動物数	37	34	31	36	31	27	32	27	35	37
	好塩基性変異細胞巢	13	12	10	9	4	26	30	18	30	34
	好酸性変異細胞巢	0	0	0	0	2	0	0	0	1	2
	明細胞性変異細胞巢	34	28	26	26	19	13	13	12	23	28↑
	胆管過形成	0	1	0	2	4↑	6	4	0	8	9
	胆管嚢胞	1	2	1	2	1	4	1	0	5	12
	肝細胞肥大、小葉中心性	2	4	4	8↑	9↑	1	2	14↑	14↑	17↑
	肝細胞空胞化、小葉中心性	4	2	3	1	2	0	1	0	0	3
	肝細胞空胞化、門脈周囲性	3	3	2	2	0	5	3	2	9	8
	炎症、門脈	5	1	1	9	14↑	5	8	4	31↑	33↑
	マクロファージ色素沈着	0	1	1	1	0	2	3	2	29↑	27↑
腎臓	検査動物数	37	34	31	36	31	27	32	27	35	37
	慢性進行性腎症	9	2	10	11	5	9	5	8	5	3
	皮質嚢胞	0	0	4↑	2	2	2	1	0	0	1
	皮質癒痕	1	4	6↑	8↑	3	3	4	2	6	2
	皮質尿細管拡張	1	0	0	1	1	0	0	1	1	3
	皮質尿細管色素沈着	1	2	1	2	2	1	9↑	6	17↑	20↑
	過形成、乳頭/腎盂上皮	2	2	3	0	0	4	7	13↑	12	11
	鉍質沈着、乳頭/腎盂上皮	1	4	2	3	0	12	13	18	21	5
膀胱	検査動物数	37	2	1	0	31	27	0	0	0	37
	浮腫	0	1	0	0	4↑	2	0	0	0	4
	心臓	検査動物数	37	0	0	0	31	27	0	0	0
脾臓	検査動物数	37	34	31	36	31	27	32	27	35	37
	慢性心筋症	18	0	0	0	7	10	0	0	0	8
	検査動物数	37	34	31	36	31	27	32	27	35	37
脾臓	検査動物数	36	1	2	8	31	27	3	2	12	37
	髓外造血	1	2	0	0	0	1	2	0	3	5
	腺房萎縮、限局性	14	0	0	1	3	3	0	1	0	4
	腺房細胞脱顆粒	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
腸間膜リンパ節	検査動物数	37	33	31	35	31	27	32	27	35	37
	腺房細胞脱顆粒	6	0	1	1	1	0	0	0	0	0
	検査動物数	37	33	31	35	31	27	32	27	35	37
胸腺	検査動物数	36	34	31	35	31	27	32	27	35	36
	嚢胞	5	3	2	5	3	10	12	10	13	17
	洞赤血球増加/赤血球貪食	12	6	3	12	10	6	4	4	11	16
	検査動物数	36	34	31	35	31	27	32	27	35	36
胸腺	検査動物数	36	34	31	35	31	27	32	27	35	36
	上皮過形成	3	1	4	0	4	7	7	1	12	14
	退縮/萎縮	6	3	2	3	2	0	0	3	1	2

Fisher検定 ↑: p<0.05 ◊: p<0.01

表2-2 非腫瘍性病変(計画殺) —続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	50	1500	7500	15000	0	50	1500	7500	15000
検査動物総数		37	34	31	36	31	27	32	27	35	37
副腎	検査動物数	37	34	31	36	31	27	32	27	35	37
	皮質嚢胞/出血性変性	3	0	3	4	2	6	14	8	7	0
	皮質過形成、限局性	0	1	4↑	3	2	4	7	2	5	2
	皮質細胞肥大、束状帯/球状帯	7	10	11	8	6	8	14	10	6	7
	皮質細胞肥大/空胞化、限局性	15	11	13	6	8	11	11	7	9	4
	皮質細胞空胞化	9	11	10	15	6	1	2	6	3	4
	類洞拡張/うっ血	2	0	0	0	0	15	14	11	5	4
下顎リンパ節	検査動物数	37	34	31	36	30	27	32	27	35	37
	マゼンダリン沈着	1	0	2	2	1	0	3	3	10⇕	6↑
	洞赤血球増加/赤血球貪食	3	4	0	7	6	1	4	3	6	3
乳腺	検査動物数	37	3	0	3	31	27	32	27	35	37
	腺房過形成	0	0	0	0	0	17	13	15	14	10
	異型過形成	2	0	0	0	0	13	11	8	14	5
	乳瘤	2	0	0	0	0	4	4	3	0	0
眼球	検査動物数	37	34	31	36	31	27	32	27	35	37
	水晶体変性	2	5	8↑	7	2	5	9	6	8	2
	網膜外顆粒層消失	1	3	3	0	5	4	8	9	10	16↑
坐骨神経	検査動物数	37	34	31	36	31	27	32	27	35	37
	線維変性	28	27	22	35⇕	31⇕	18	16	11	35⇕	37⇕
腰部脊髄	検査動物数	37	0	0	0	31	27	0	0	0	37
	線維変性	3	0	0	0	0	5	0	0	0	4
胸部脊髄	検査動物数	37	0	0	0	31	27	0	0	0	37
	線維変性	2	0	0	0	0	5	0	0	0	4
卵巢	検査動物数	-	-	-	-	-	27	32	27	35	37
	黄体消失	-	-	-	-	-	2	5	8↑	1	2
	卵巢嚢水腫	-	-	-	-	-	0	5↑	1	4	3
	卵胞嚢胞	-	-	-	-	-	3	6	7	8	10
	顆粒膜細胞過形成	-	-	-	-	-	3	1	4	5	5
	間質細胞過形成	-	-	-	-	-	12	14	11	7	14
	セルリア・間質細胞過形成	-	-	-	-	-	16	15	14	23	31↑
子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	27	32	27	35	37
	腺拡張	-	-	-	-	-	5	8	8	6	7
	腺過形成	-	-	-	-	-	0	1	2	1	6↑
	内腔拡張	-	-	-	-	-	10	15	10	19	18
	壁/間質肥大/過形成	-	-	-	-	-	2	3	4	2	4
	子宮筋萎縮	-	-	-	-	-	2	1	0	0	0
	色素沈着	-	-	-	-	-	3	2	1	2	6
	ポリアロイト過形成	-	-	-	-	-	0	3	3	0	2
	扁平上皮化生	-	-	-	-	-	0	0	2	0	1

Fisher検定 ↑: p<0.05 ⇕: p<0.01

表2-2 非腫瘍性病変(計画殺)―続き―

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	50	1500	7500	15000	0	50	1500	7500	15000
検査動物総数		37	34	31	36	31	27	32	27	35	37
子宮 頸部	検査動物数	-	-	-	-	-	27	7	12	7	37
	上皮過形成	-	-	-	-	-	2	2	2	1	5
	上皮粘液分泌	-	-	-	-	-	11	3	6	2	14
	角化亢進	-	-	-	-	-	1	0	0	0	2
	壁/間質肥大/過形成	-	-	-	-	-	5	7	12	6	7
膺	検査動物数	-	-	-	-	-	27	0	0	3	37
	上皮粘液分泌	-	-	-	-	-	13	0	0	0	15
	腔内粘液/炎症性細胞浸潤	-	-	-	-	-	2	0	0	0	15 [↑]
	壁/間質肥大/過形成	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
精巣	検査動物数	37	6	11	11	31	-	-	-	-	-
	精細管萎縮	5	1	4	4	5	-	-	-	-	-
白色 脂肪 組織	検査動物数	37	34	31	36	31	27	32	27	35	37
	褐色脂肪集簇	0	0	4 [↑]	0	2	0	2	0	1	12 [↑]
	リッパ°球浸潤	7	2	7	11	2	7	9	9	2	9
	空胞大小不同	0	0	1	1	7 [↑]	1	6	1	21 [↑]	32 [↑]

Fisher検定 ↑ : p<0.05 ↑↑ : p<0.01

表2-3 非腫瘍性病変(全動物)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	50	1500	7500	15000	0	50	1500	7500	15000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肺/ 気管支	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	コリステロール肉芽腫	2	7	4	4	8↑	2	3	7	2	6
	泡沫肺泡マクロファージ	36	32	29	30	39	31	29	33	30	43⇓
	血管周囲性炎症細胞浸潤	4	2	5	9	4	5	2	6	7	14↑
肝臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	好塩基性変異細胞巢	17	16	17	10	5	43	41	31	36	41
	好酸性変異細胞巢	1	3	0	2	2	2	1	2	1	2
	明細胞性変異細胞巢	39	29	34	30	22	18	17	12	24	28↑
	胆管過形成	0	2	0	2	5↑	7	5	2	10	16↑
	胆管嚢胞	1	2	2	2	3	4	1	2	7	14⇓
	肝細胞肥大、小葉中心性	2	5	6	10↑	10↑	2	2	16⇓	17⇓	18⇓
	肝細胞空胞化、小葉中心性	6	6	8	6	8	4	3	2	1	5
	肝細胞空胞化、びまん性	1	0	2	0	0	0	1	0	0	0
	肝細胞空胞化、門脈周囲性	6	9	8	2	1	12	10	4	10	9
	炎症、門脈	6	2	2	14↑	19⇓	7	8	9	36⇓	43⇓
マクロファージ色素沈着	1	1	4	5	7↑	5	4	10	35⇓	35⇓	
腎臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	慢性進行性腎症	9	5	15	11	8	12	9	12	5	4
	皮質嚢胞	0	0	4	2	4	2	2	0	0	1
	皮質癒痕	1	6	8↑	10⇓	5	6	5	3	8	2
	皮質尿管細管拡張	1	0	0	2	2	0	1	3	5↑	4
	皮質尿管細管色素沈着	1	3	2	3	4	10	15	11	24⇓	28⇓
	過形成、乳頭/腎盂上皮	2	2	4	0	0	12	11	19	15	13
	鉍質沈着、乳頭/腎盂上皮	3	7	2	8	1	21	20	30	27	7
膀胱	検査動物数	50	18	20	13	49	49	17	23	15	49
	浮腫	1	2	0	0	4	3	1	1	0	4
心臓	検査動物数	50	16	19	14	50	50	18	23	15	50
	慢性心筋症	21	11	9	4	12	13	2	2	2	11
脾臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	髄外造血	1	2	3	0	0	4	7	1	4	9
膵臓	検査動物数	49	17	21	22	50	50	21	25	27	50
	腺房萎縮、限局性	15	2	5	2	5	6	3	2	0	5
	腺房細胞脱顆粒	5	2	4	2	4	0	2	2	2	3
	膵島周囲色素沈着	13	9	9	3	2	0	0	0	0	0
腸間膜 リンパ節	検査動物数	50	49	50	49	48	50	50	48	50	50
	ヘンジテリン沈着	1	1	0	1	0	4	2	2	6	1
	洞赤血球増加/赤血球貪食	14	9	6	15	12	10	7	7	13	20↑
胸腺	検査動物数	47	48	49	49	50	50	50	49	50	49
	嚢胞	6	3	2	7	4	19	17	14	18	22
	上皮過形成	3	1	4	2	5	9	9	2	13	18↑
	退縮/萎縮	6	7	9	5	11	4	6	7	5	7

Fisher検定 ↑: p<0.05 ⇓: p<0.01

表2-3 非腫瘍性病変(全動物) —続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	50	1500	7500	15000	0	50	1500	7500	15000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
副腎	検査動物数:	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	皮質嚢胞/出血性変性	3	0	3	4	3	16	17	12	9	0
	皮質過形成、限局性	1	1	4	4	2	6	9	5	6	2
	皮質細胞肥大、束状帯/球状帯	8	13	12	9	8	11	19	16	8	7
	皮質細胞肥大/空胞化、限局性	16	13	17	11	10	18	13	10	11	4
	皮質細胞空胞化	16	19	15	18	8	3	9	11↑	4	6
	類洞拡張/うっ血	2	2	1	3	4	19	21	21	8	6
下顎 リンパ節	検査動物数	48	50	50	50	49	50	50	50	50	50
	ヘミリンパ沈着	1	2	2	3	4	1	3	5	13↑	13↑
	洞赤血球増加/赤血球貪食	4	6	0	7	8	1	7↑	5	10↑	3
乳腺	検査動物数	50	19	19	17	50	50	50	50	50	50
	腺房過形成	0	0	0	0	0	27	24	24	18	10
	異型過形成	2	0	0	0	0	17	16	17	15	5
	乳瘤	3	0	0	0	0	7	7	6	0	0
眼球	検査動物数	50	50	50	50	50	49	50	50	50	50
	水晶体変性	2	5	8↑	7	2	8	10	7	8	2
	網膜外顆粒層消失	1	3	3	1	7↑	11	10	14	12	18
坐骨 神経	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	線維変性	34	37	32	44↑	49↑	25	21	19	46↑	50↑
腰部 脊髄	検査動物数	50	16	19	14	50	50	18	23	15	50
	線維変性	3	3	6	7	5	9	1	1	4	5
胸部 脊髄	検査動物数	50	16	19	14	50	50	18	23	15	50
	線維変性	2	3	6	4	7	8	1	3	3	4
卵巢	検査動物数	-	-	-	-	-	50	50	50	50	50
	黄体消失	-	-	-	-	-	5	7	9	5	3
	卵巢嚢水腫	-	-	-	-	-	0	5↑	2	4	4
	卵胞嚢胞	-	-	-	-	-	4	9	8	8	10
	顆粒膜細胞過形成	-	-	-	-	-	3	1	6	5	5
	間質細胞過形成	-	-	-	-	-	22	25	22	15	16
	セルリ・間質細胞過形成	-	-	-	-	-	24	22	25	27	38↑
子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	50	50	50	50	50
	腺拡張	-	-	-	-	-	10	11	11	7	10
	腺過形成	-	-	-	-	-	2	3	4	2	7
	-軽度						1	3	3	2	5
	-中等度						1	0	1	0	2
	内腔拡張	-	-	-	-	-	18	24	18	22	23
	壁/間質肥大/過形成	-	-	-	-	-	3	4	5	2	4
	子宮筋萎縮	-	-	-	-	-	3	1	0	0	0
	色素沈着	-	-	-	-	-	4	3	4	3	7
	ホリプロイト過形成	-	-	-	-	-	1	3	5	0	2
扁平上皮化生	-	-	-	-	-	0	0	3	1	3	

Fisher検定 ↑: p<0.05 ⬆: p<0.01

表2-3 非腫瘍性病変(全動物) —続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	50	1500	7500	15000	0	50	1500	7500	15000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
子宮頸部	検査動物数	-	-	-	-	-	50	23	35	22	48
	上皮過形成	-	-	-	-	-	3	2	4	1	7
	上皮粘液分泌	-	-	-	-	-	21	11	11	5	15
	角化亢進	-	-	-	-	-	1	1	2	0	3
	壁/間質肥大/過形成	-	-	-	-	-	6	9	13	6	11
膣	検査動物数	-	-	-	-	-	50	17	23	17	50
	上皮粘液分泌	-	-	-	-	-	23	8	9	4	17
	腔内粘液/炎症性細胞浸潤	-	-	-	-	-	10	6	7	4	18
	壁/間質肥大/過形成	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
精巣	検査動物数	50	22	30	25	50	-	-	-	-	-
	精細管萎縮	6	6	11	10	10	-	-	-	-	-
白色脂肪組織	検査動物数	38	35	34	38	34	31	34	29	40	40
	褐色脂肪集簇	0	0	4	1	3	0	2	0	1	12
	リッパ ^o 球浸潤	7	2	8	11	3	7	9	9	2	9
	空胞大小不同	0	0	2	1	9	1	6	1	22	33

Fisher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日産化学工業株式会社にある。

表3-1 腫瘍性病変 (途中死亡)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	50	1500	7500	15000	0	50	1500	7500	15000
検査動物総数		13	16	19	14	19	23	18	23	15	13
肝臓	検査動物数	13	16	19	14	19	23	18	23	15	13
	B 肝細胞腺腫	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
膵臓	検査動物数	13	16	19	14	19	23	18	23	15	13
	B 膵島細胞腺腫	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0
	M 膵島細胞癌	1	1	2	1	0	0	0	0	1	0
腸間膜リンパ節	検査動物数	13	16	19	14	17	23	18	21	15	13
	B 血管腫	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0
胸腺	検査動物数	11	14	18	14	19	23	18	22	15	13
	B 胸腺腫 (リンパ球性)	2	1	1	0	0	1	0	2	2	0
甲状腺	検査動物数	13	16	19	14	19	23	17	23	15	13
	B C細胞腺腫	0	1	0	2	0	3	3	3	0	0
	B 濾胞細胞腺腫	0	1	3	0	0	1	0	1	0	0
	M C細胞癌	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	M 濾胞細胞癌	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0
上皮小体	検査動物数	12	15	17	14	18	20	15	21	13	13
	B 腺腫	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
副腎	検査動物数	13	16	19	14	19	23	18	23	15	13
	B 皮質腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
下垂体	検査動物数	13	16	19	14	19	23	18	22	15	13
	B 前葉腺腫	10	11	13	10	18	19	12	17	11	8
	B 中間葉腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸	検査動物数	13	16	19	14	19	22	18	22	15	13
	M 腺癌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
空腸	検査動物数	10	16	19	14	18	20	18	23	15	13
	B 平滑筋腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
直腸	検査動物数	12	16	19	14	18	23	18	23	15	13
	M 腺癌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脳	検査動物数	13	16	19	14	19	23	18	23	15	13
	B 顆粒細胞腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	M 悪性顆粒細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
乳腺	検査動物数	13	16	19	14	19	23	18	23	15	13
	B 乳腺線維腺腫	0	0	0	0	0	7	3	6	1	0
	M 乳腺腺癌	1	0	0	0	0	4	3	0	0	0
皮膚	検査動物数	12	15	18	13	16	23	16	20	14	10
	B 線維腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	B 角化棘細胞腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	M 基底細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	M 線維肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	M 骨肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
卵巢	検査動物数	-	-	-	-	-	23	18	23	15	13
	M 悪性性索間葉混合腫瘍	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	23	18	23	15	13
	B 子宮内膜ポリープ	-	-	-	-	-	2	0	2	0	0
	M 子宮内膜腺癌	-	-	-	-	-	0	2	1	0	5
	M シュワン細胞腫	-	-	-	-	-	1	1	0	0	1
	M 扁平上皮癌	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0

Peto検定 ↑ : p<0.05 ◐ : p<0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表3-1 腫瘍性病変(途中死亡) —続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	50	1500	7500	15000	0	50	1500	7500	15000
検査動物総数		13	16	19	14	19	23	18	23	15	13
子宮頸部	検査動物数	-	-	-	-	-	23	16	23	15	11
	B ポリプ	-	-	-	-	-	0	0	1	1	0
造血器腫瘍	検査動物数	13	16	19	14	19	23	18	23	15	13
	M 組織球性肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	M 悪性リンパ腫	0	1	2	0	0	0	0	0	1	0
陰核腺	検査動物数	-	-	-	-	-	0	1	4	3	2
	M 腺癌	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	M 扁平上皮癌	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
口腔	検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	M 扁平上皮癌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭部	検査動物数	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	M シュワン細胞腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	M 扁平上皮癌(シソナル腺)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Peto検定 ↑ : p<0.05 ⇕ : p<0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表3-2 腫瘍性病変(計画殺)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	50	1500	7500	15000	0	50	1500	7500	15000
検査動物総数		37	34	31	36	31	27	32	27	35	37
肝臓	検査動物数	37	34	31	36	31	27	32	27	35	37
	B 胆管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	B 肝細胞腺腫	0	0	0	0	0	1	0	1	1	3
M 肝細胞癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
腎臓	検査動物数	37	34	31	36	31	27	32	27	35	37
	B 尿管腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
膵臓	検査動物数	36	1	2	8	31	27	3	2	12	37
	B 腺房細胞腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	B 膵島細胞腺腫	3	1	0	4	0	1	2	0	0	0
	M 膵島細胞癌	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
腸間膜リンパ節	検査動物数	37	33	31	35	31	27	32	27	35	37
	B 血管腫	2	3	2	2	1	0	0	0	2	1
胸腺	検査動物数	36	34	31	35	31	27	32	27	35	36
	B 胸腺腫(上皮性)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	B 胸腺腫(リンパ球性)	2	0	1	2	0	5	1	2	7	3
甲状腺	検査動物数	37	14	13	19	31	27	11	8	9	37
	B C細胞腺腫	5	2	2	1	6	2	5	1	1	2
	B 濾胞細胞腺腫	5	2	3	3	4	0	1	1	1	1
	M C細胞癌	1	0	1	0	0	1	1	2	0	2
	M 濾胞細胞癌	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
上皮小体	検査動物数	34	1	1	0	30	26	0	0	1	34
	B 腺腫	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
副腎	検査動物数	37	34	31	36	31	27	32	27	35	37
	B 皮質腺腫	0	0	2	3	0	0	1	3	0	1
	B 褐色細胞腫	1	1	1	0	2	0	1	1	0	1
	M 皮質腺癌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	M 悪性褐色細胞腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
下垂体	検査動物数	37	8	11	14	31	27	22	20	25	37
	B 前葉腺腫	14	7	9	13	12	14	16	17	20	20
	B 中間葉腺腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1
骨格筋	検査動物数	37	0	1	0	31	27	0	0	0	37
	M 血管肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
空腸	検査動物数	37	0	0	0	31	27	0	0	2	37
	B 平滑筋腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	M 腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	M 平滑筋肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳	検査動物数	37	4	4	9	31	27	13	16	14	37
	B 顆粒細胞腫	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
	M 悪性顆粒細胞腫	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
乳腺	検査動物数	37	3	0	3	31	27	32	27	35	37
	B 乳腺腺腫	0	0	0	0	0	1	0	3	0	0
	B 乳腺線維腺腫	0	0	0	0	0	8	12	2	4	0
	M 乳腺腺癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

Peto検定 ↑ : p<0.05 ⇕ : p<0.01

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

表3-2 腫瘍性病変(計画殺)一続き一

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	50	1500	7500	15000	0	50	1500	7500	15000
検査動物総数		37	34	31	36	31	27	32	27	35	37
皮膚	検査動物数	36	7	5	6	30	27	1	1	1	37
	B 線維腫	0	3	0	1	0	0	0	0	0	0
	B 角化棘細胞腫	1	1	2	1	0	0	0	0	0	0
	B 皮脂腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	B 扁平上皮乳頭腫	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	B 毛包上皮腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	M 基底細胞癌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	M 線維肉腫	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0
卵巣	検査動物数	-	-	-	-	-	27	32	27	35	37
	B 顆粒膜細胞腫	-	-	-	-	-	3	2	1	2	4
	B 性索間葉混合腫瘍	-	-	-	-	-	0	0	0	1	1
	B セトリ細胞腫	-	-	-	-	-	0	0	1	1	0
	B 管状腺腫	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	M シュワ細胞腫	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	27	32	27	35	37
	B 子宮内膜腺腫	-	-	-	-	-	0	2	0	0	0
	B 子宮内膜ホリ-ブ	-	-	-	-	-	2	6	3	5	2
	M 子宮内膜腺癌	-	-	-	-	-	0	0	0	1	1
	M シュワ細胞腫	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
精巣	検査動物数	37	6	11	11	31	-	-	-	-	-
	B 間細胞(ライディッ)腺腫	1	2	0	2	2	-	-	-	-	-
包皮腺	検査動物数	5	1	4	3	1	-	-	-	-	-
	M 扁平上皮癌	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
造血器腫瘍	検査動物数	37	34	31	36	31	27	32	27	35	37
	M 悪性リンパ腫	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腹腔	検査動物数	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1
	M 脂肪肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	M 中皮腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
腋窩リンパ節	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
	B 血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
陰核腺	検査動物数	-	-	-	-	-	1	3	2	4	0
	M 扁平上皮癌	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
耳下腺	検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	B 腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Peto検定 ↑ : p<0.05 ⇕ : p<0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表3-3 腫瘍性病変(全動物)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	50	1500	7500	15000	0	50	1500	7500	15000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肝臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	B 胆管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	B 肝細胞腺腫	0	0	1	0	0	1	0	2	1	3
	M 肝細胞癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
腎臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	B 尿管腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
膵臓	検査動物数	49	17	21	22	50	50	21	25	27	50
	B 腺房細胞腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	B 膵島細胞腺腫	3	2	0	5	0	2	2	0	0	0
	M 膵島細胞癌	1	1	3	1	0	1	0	1	1	0
腸間膜リンパ節	検査動物数	50	49	50	49	48	50	50	48	50	50
	B 血管腫	2	4	4	2	1	0	0	0	2	1
胸腺	検査動物数	47	48	49	49	50	50	50	49	50	49
	B 胸腺腫(上皮性)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	B 胸腺腫(リンパ球性)	4	1	2	2	0	6	1	4	9	3
甲状腺	検査動物数	50	30	32	33	50	50	28	31	24	50
	B C細胞腺腫	5	3	2	3	6	5	8	4	1	2
	B 濾胞細胞腺腫	5	3	6	3	4	1	1	2	1	1
	M C細胞癌	1	0	2	0	0	1	1	3	0	2
	M 濾胞細胞癌	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1
上皮小体	検査動物数	46	16	18	14	48	46	15	21	14	47
	B 腺腫	0	2	1	0	0	0	0	0	1	1
副腎	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	B 皮質腺腫	0	0	2	3	0	0	1	3	1	1
	B 褐色細胞腫	1	1	1	0	2	0	1	1	0	1
	M 皮質腺癌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	M 悪性褐色細胞腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
下垂体	検査動物数	50	24	30	28	50	50	40	42	40	50
	B 前葉腺腫	24	18	22	23	30	33	28	34	31	28
	B 中間葉腺腫	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1
骨格筋	検査動物数	50	16	20	14	50	50	18	23	15	50
	M 血管肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸	検査動物数	50	16	19	14	50	49	18	22	15	50
	M 腺癌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
空腸	検査動物数	47	16	19	14	49	47	18	23	17	50
	B 平滑筋腫	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	M 腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	M 平滑筋肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸	検査動物数	49	16	20	14	49	50	18	23	15	50
	M 腺癌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脳	検査動物数	50	20	23	23	50	50	31	39	29	50
	B 顆粒細胞腫	0	0	0	0	1	2	1	1	1	1
	M 悪性顆粒細胞腫	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0
乳腺	検査動物数	50	19	19	17	50	50	50	50	50	50
	B 乳腺腺腫	0	0	0	0	0	1	0	3	0	0
	B 乳腺線維腺腫	0	0	0	0	0	15	15	8	5	0
	M 乳腺腺癌	1	0	0	0	0	5	3	0	0	0

Peto検定 ↑ : p<0.05 ⇕ : p<0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表3-3 腫瘍性病変(全動物) —続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	50	1500	7500	15000	0	50	1500	7500	15000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
皮膚	検査動物数	48	22	23	19	46	50	17	21	15	47
	B 線維腫	0	3	0	1	0	0	0	1	0	0
	B 角化棘細胞腫	1	2	2	1	0	0	0	0	0	0
	B 皮脂腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	B 扁平上皮乳頭腫	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	B 毛包上皮腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	M 基底細胞癌	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	M 線維肉腫	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0
	M 骨肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
卵巣	検査動物数	-	-	-	-	-	50	50	50	50	50
	B 顆粒膜細胞腫	-	-	-	-	-	3	2	1	2	4
	B 性索間葉混合腫瘍	-	-	-	-	-	0	0	0	1	1
	B セトリ細胞腫	-	-	-	-	-	0	0	1	1	0
	B 管状腺腫	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	M 悪性性索間葉混合腫瘍	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	M シュワン細胞腫	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	50	50	50	50	50
	B 子宮内膜腺腫	-	-	-	-	-	0	2	0	0	0
	B 子宮内膜ホリ-フ	-	-	-	-	-	4	6	5	5	2
	M 子宮内膜腺癌	-	-	-	-	-	0	2	1	1	6↑
	M シュワン細胞腫	-	-	-	-	-	1	1	0	1	1
	M 扁平上皮癌	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
子宮頸部	検査動物数	-	-	-	-	-	50	23	35	22	48
	B ホリ-フ	-	-	-	-	-	0	0	1	1	0
精巣	検査動物数	50	22	30	25	50	-	-	-	-	-
	B 間細胞(ライディッヒ)腺腫	1	2	0	2	2	-	-	-	-	-
包皮腺	検査動物数	7	3	9	6	2	-	-	-	-	-
	M 扁平上皮癌	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
造血器腫瘍	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	M 組織球性肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	M 悪性リンパ腫	1	2	2	0	0	0	0	0	1	0
腹腔	検査動物数	0	1	1	0	0	0	2	1	2	4
	M 脂肪肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	M 中皮腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
腋窩リンパ節	検査動物数	0	1	1	0	0	1	0	1	1	2
	B 血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
陰核腺	検査動物数	-	-	-	-	-	1	4	6	7	2
	M 腺癌	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	M 扁平上皮癌	-	-	-	-	-	0	2	0	0	0
口腔	検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	M 扁平上皮癌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭部	検査動物数	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	M シュワン細胞腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	M 扁平上皮癌(シノバル腺)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
耳下腺	検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	B 腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Peto検定 ↑ : p<0.05 ◊ : p<0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

③ マウスを用いた発がん性試験

(資料No. 1-15)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP対応)
報告書作成年 : 2009年

検体純度 :

供試動物 : ICR (CrI:CD-1™ BR) マウス、約5-6週齢、体重 ; 雄26.8-38.3g 雌21.3-30.7g、
1群雌雄各51匹

投与期間 : 78週間(2007年6月13日-2008年12月23日)

投与方法 : 検体を0、80、800、4000及び8000ppmの濃度で飼料に混入し、78週間にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料は2週間毎に調製した。
中間屠殺群は設けなかった。

投与量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 少なくとも1日2回観察した。また、より詳細な状態観察(触診)を週1回実施した。

試験終了時の生存率を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	80	800	4000	8000
生存率 (%)	雄	71	65	67	75	80
	雌	73	75	71	71	75

Peto検定

投与に関連した症状及び死亡率増加は認められなかった。

触知可能な腫脹の発現頻度及び時期を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄					雌				
	0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
発現動物数	8	12	13	8	4	2	2	3	10	3
総腫脹数	12	16	15	10	7	2	2	4	15	5
平均発現時間(週)	52	60	55	49	47	56	60	65	49	68

触知可能な腫脹の発現頻度及び時期に、投与による影響は認められなかった。

体重変化 ; 投与開始日(0週)、投与14週までは毎週、それ以降は4週間に1回及び解剖前に全生存動物を対象に測定した。

主要期間における体重増加量の変化を次表に示す。

投与1週に全投与群の雄で、用量との相関性のない体重増加量の減少が認められた。4000及び8000ppm群雄ではその後も低値を示し、総体重増加量が減少する結果となった。8000ppm群雌では総体重増加量に減少が認められたが、統計学的有意差は認められず、投与による影響はないと考えられた。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	80	800	4000	8000	80	800	4000	8000
0-1週	65 \downarrow	37 \downarrow	63 \downarrow	65 \downarrow	88	76	94	124
1-14週	98	114	91	89	94	108	101	85
0-14週	89	92	83 \downarrow	82 \downarrow	93	104	100	91
1-78週	99	106	88	83 \downarrow	104	117	99	86
0-78週	94	93	83 \downarrow	80 \downarrow	102	114	100	89

Dunnett, Williams検定 $\downarrow \uparrow$: $p < 0.05$ $\downarrow \uparrow$: $p < 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものを。

摂餌量 ; 投与14週までは毎週、それ以降は4週間に1回測定した。

全投与期間における摂餌量を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	80	800	4000	8000	80	800	4000	8000
1-78週	105	98	98	98	103	97	103	103

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

検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量 ; 体重、摂餌量及び投与濃度から、期間毎の平均検体摂取量を算出した。

全投与期間における平均検体摂取量を次表に示す。

投与量 (ppm)		80	800	4000	8000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	9.89	89.1	475	948
	雌	11.5	103.5	564	1169

血液学的検査 ; 投与52及び78週の全生存動物を対象として、尾静脈から採血し、血液塗抹標本作製した。対照群及び8000ppm群について、以下の項目を検査した。

白血球百分率、血液像(細胞形態)

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。

投与量 (ppm)		雄		雌	
		0	8000	0	8000
好中球 (%)	52週	42.2	(37.7 [89])	40.5	34.7 [86] \downarrow
	78週				
リンパ球 (%)	52週	51.6	58.0 [112] \uparrow	51.7	62.2 [120] \uparrow
	78週				
好酸球 (%)	52週	3.7	(3.0 [81])	4.7	2.1 [45] \downarrow
	78週				
単球 (%)	52週	2.5	(1.4 [56])	3.1	1.0 [32] \downarrow
	78週			1.4	3.8 [271] \uparrow

t, Wilcoxon検定 $\downarrow \uparrow$: $p < 0.05$ $\downarrow \uparrow$: $p < 0.01$

表中の数値は実測値。[]内の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものを。

()内の数値は比較のために算出。

血液塗抹検査では、毒性学的意義のある変化は認められなかった。

8000ppm群で投与52週に好中球、好酸球及び単球の比率が減少し、リンパ球の比率が増加したが、これら変化は投与78週には認められなかったことから、偶発的变化と考えられた。8000ppm群雌では、投与78週に単球の比率が増加したが、実測値は投与52週時の対照群と同様であったことから、偶発的变化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

臓器重量；投与78週に全動物を解剖し、以下の臓器の重量を測定し、体重比(相対)を算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣、子宮(頸部を含む)

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。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		80	800	4000	8000	80	800	4000	8000
最終体重		99	103	96	95	101	109	101	97
肝臓	実			(106)	121↑			116↑	128↑
	相対			110↑	126↑			113↑	130↑
腎臓	実				92↓				
	相対								
精巣 上体	実					-	-	-	-
	相対				109↑	-	-	-	-
子宮	実	-	-	-	-	160↑			
	相対	-	-	-	-				

Williams, Dunnett, Shirley検定 ↓↑: p<0.05 ↑↓: p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

()内の数値は参考値。

4000ppm群雌及び8000ppm群雌雄で肝臓の実重量及び相対重量の増加が認められ、4000ppm群雄では相対重量の増加のみが有意であった。その他統計学的有意差の認められた変化は軽微あるいは用量相関性がなく、毒性学的意義のない変化と考えられた。

肉眼的病理検査；全動物を対象に、以下の部位及び臓器を検査した。

全ての外表及び開口部、脳、下垂体、脳神経、頸部臓器及び組織、胸腔、腹腔、骨盤腔並びに内部臓器

統計学的有意差の認められた所見を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
検査動物数		51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
外観	削瘦	0	2	4	5↑	1	5	2	5	5	3
	暗調化	0	0	0	2	13↑	1	1	0	1	2
肝臓	退色部	5	7	9	5	15↑	7	4	2	2	3
	退色部	1	0	0	2	0	1	1	2	7↑	3
肺/気管支	退色部	4	11↑	1	5	3	9	7	10	4	10
脾臓	辺縁鈍化	0	1	0	0	0	0	0	0	5↑	0
空腸	隆起領域	1	8↑	2	4	3	9	5	7	7	10
下顎リンパ節	腫大	2	3	8↑	6	3	5	8	3	7	4
腸間膜 リンパ節	暗調化	1	8↑	4	2	4	7	3	6	6	8
	腫大	2	8↑	3	3	5	6	5	6	6	7
腋窩リンパ節	腫大	0	4	0	5↑	0	2	2	1	1	2
眼球	混濁	1	2	2	7↑	2	1	0	0	1	1
皮膚	肥厚	1	0	7↑	3	2	2	2	1	4	1
尾	一部欠損										

Fisher検定 ↑: p<0.05 ↑: p<0.01

表中の数値は発現動物数を示す。

8000ppm群雄で肝臓の暗調化及び退色部の発現頻度が増加した。

その他統計学的有意差の認められた所見は用量相関性がなく、ICRマウスに通常認められ

るもので、毒性学的意義はないと考えられた。

病理組織学的検査；対照群及び8000ppm群並びに試験中に途中殺または死亡した全動物を対象に、以下の組織の病理組織標本を作製し鏡検した。なお、腎臓、肝臓及び肺については80、800及び4000ppm群でも検査した。また、全ての肉眼的病変部を検査した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球、大腿骨、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺、肝臓、肺、下顎リハ^o節、腸間膜リハ^o節、左腋窩リハ^o節、乳腺、食道、視神経、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精嚢、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、膀胱、子宮（頸部を含む）、膣

[非腫瘍性病変]

本試験で認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

標的臓器は肝臓と考えられた。肝臓における変化を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
検査動物数		51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
小葉中心 性肝細胞 肥大	軽微	2	0	0	0	1	0	0	0	3	0
	軽度	6	7	13	17	11	1	0	3	5	11
	中等度	1	2	8	9	26	0	1	1	2	4
	合計	9	9	21 [↑]	26 [↑]	38 [↑]	1	1	4	10 [↑]	15 [↑]
肝細胞空 胞化(総 合)	軽微	1	0	0	2	0	5	4	9	3	0
	軽度	9	7	10	10	11	20	16	15	13	17
	中等度	0	2	5	6	8	3	3	9	8	10
	高度	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
合計	10	9	15	19 [↑]	19 [↑]	28	23	33	25	27	
マクロファージ 色素沈着	軽微	1	1	3	2	2	5	10	3	6	5
	軽度	1	2	2	5	12	5	7	7	14	7
	中等度	0	0	0	0	7	2	1	0	2	2
	合計	2	3	5	7	21 [↑]	12	18	10	22 [↑]	14

Fisher検定 ↑: p<0.05 ◐: p<0.01

表中の数値は発現動物数を示す。

800、4000及び8000ppm群雌雄で小葉中心性の肝細胞肥大の発現頻度及び程度の増加が認められ、雄でより影響が大きかった。800、4000及び8000ppm群雄で肝細胞空胞化の発現頻度及び程度の増加が認められ、雌では程度の増加が認められた。また、4000及び8000ppm群雄でマクロファージ色素沈着の発現頻度及び程度の増加が認められた。

上記以外の変化は、軽微あるいは用量相関性がなく、この週齢のICRマウスで通常認められる変化であったため、毒性学的意義はないと考えられた。

[腫瘍性病変]

本試験で認められた全ての腫瘍性病変を表2に示す。

検体投与に関連すると考えられる腫瘍は認められなかった。

各群における良性及び悪性腫瘍数、腫瘍総数、腫瘍動物数を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

投与量 (ppm)		雄					雌					
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000	
検査動物総数		51	51	51	51	51	51	51	51	51	51	
合計	腫瘍数	良性	32	27	38	33	36	21	28	24	17	19
		悪性	15	17	6	7	13	23	7	11	16	15
	腫瘍総数		47	44	44	40	49	44	35	35	33	34
	腫瘍動物数	良性	24 (47)	20 (39)	25 (49)	21 (41)	21 (41)	17 (33)	22 (43)	19 (37)	13 (25)	13 (25)
		悪性	10 (20)	16 (31)	6 (12)	6 (12)	13 (25)	16 (31)	7 (14)	10 (20)	14 (27)	13 (25)
	腫瘍動物総数		31 (61)	30 (59)	30 (59)	24 (47)	31 (61)	28 (55)	26 (51)	23 (45)	23 (45)	22 (43)

Cochran-Armitage検定

()内の数値は検査動物総数に対する、腫瘍発生动物数の比率(%)を示す。

以上、本剤を8000ppmまでの用量でICRマウスに78週間混餌投与した結果、4000及び8000ppm群の雄で体重増加抑制が認められ、4000及び8000ppm群雌雄で肝臓重量の増加、800、4000及び8000ppm群雌雄で肝臓に病理組織学的変化(小葉中心性の肝細胞肥大、空胞化並びにマクロファージ色素沈着の増加)が認められた。肝臓で認められた変化に基づき、本試験における無毒性量(NOEL)は80ppmと判断された(雄9.89mg/kg/日、雌11.5mg/kg/日)。

また、催腫瘍性は認められなかった。

表1-1 非腫瘍性病変(死亡)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
検査動物総数		15	18	17	13	10	14	13	15	15	13
肺/ 気管支	検査動物数	14	18	17	13	10	14	13	15	15	13
	細気管支/肺胞上皮過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管周囲性/気管支周囲性 炎症細胞浸潤	0	0	1	1	0	1	3	2	1	1
肝臓	検査動物数	15	18	17	13	10	14	13	15	15	13
	好塩基性変異細胞巣	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	好酸性変異細胞巣	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝細胞肥大、小葉中心性	1	0	2	3	2	0	1	0	2	1
	肝細胞肥大、びまん性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝細胞壊死、限局性	0	0	0	0	2	0	0	1	0	0
	肝細胞壊死、肝葉捻転	0	1	1	1	0	2	0	1	3	1
	肝細胞空胞化、びまん性、小型	2	3	1	1	2	3	2	3	3	3
	肝細胞空胞化、限局性、大型	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	肝細胞空胞化、小葉中間性、大型	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	多形性増加	1	0	2	2	1	0	0	0	0	0
	炎症、限局性	1	0	0	0	1	3	5	3	1	0
	血管周囲性リンパ球性炎症	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1
マクロファージ色素沈着	0	2	0	0	3	1	3	1	2	3	
腎臓	検査動物数	15	18	17	13	10	14	13	15	15	13
	皮質嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮質尿細管好塩基性	3	1	2	2	0	0	0	1	2	1
	皮質尿細管拡張	7	6	4	5	3	1	0	1	0	1
	皮質尿細管色素沈着	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1
腸間膜 リンパ節	検査動物数	15	16	17	12	10	14	11	14	15	12
	ヘンジデリン沈着	1	2	2	2	0	2	0	2	1	0
	リンパ球過形成	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	洞赤血球増加/赤血球貪食	4	3	2	1	1	3	3	2	0	1
	洞組織球増加	0	1	1	0	1	3	2	3	4	0
胸腺	検査動物数	10	14	11	10	8	14	11	13	13	13
	退縮/萎縮	1	4	6↑	3	2	2	3	4	2	3
	リンパ球過形成	2	2	2	0	1	3	5	5	3	4
下顎 リンパ節	検査動物数	15	16	16	13	10	13	12	15	15	12
	ヘンジデリン沈着	0	3	4	0	0	0	1	1	0	0
涙腺	検査動物数	14	18	17	13	10	14	13	15	14	13
	腺房萎縮	1	2	3	1	0	0	1	0	2	0
	リンパ球集簇	11	8	9	3	5	5	5	11↑	6	6
大腿骨 /関節	検査動物数	15	18	17	13	10	14	13	15	15	13
	軟骨様変性	3	12⇕	8	5	1	5	1	1	0	1
	骨髓-骨髓過形成	4	4	2	3	2	3	3	1	6	3
卵巣	検査動物数	-	-	-	-	-	14	13	15	15	13
	嚢胞	-	-	-	-	-	3	1	5	2	2
	卵巣嚢水腫	-	-	-	-	-	5	5	3	8	5
	卵胞嚢胞	-	-	-	-	-	0	0	1	4	1
	血液嚢胞	-	-	-	-	-	0	3	0	3	3
子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	14	13	15	15	13
	腺筋症	-	-	-	-	-	3	0	1	0	3
	子宮内膜過形成、嚢胞状	-	-	-	-	-	5	5	9	5	7

Fisher検定 ↑: p<0.05 ⇕: p<0.01

表1-2 非腫瘍性病変(計画殺)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
検査動物総数		36	33	34	38	41	37	38	36	36	38
肺/ 気管支	検査動物数	36	33	34	37	41	37	38	36	36	38
	細気管支/肺胞上皮過形成	6	2	3	6	3	1	1	0	2	0
	泡沫肺泡マクロファージ	0	4↑	4	7↑	0	0	0	0	0	0
	血管周囲性/気管支周囲性 炎症細胞浸潤	7	3	3	8	9	10	4	3	17	7
肝臓	検査動物数	36	33	34	38	41	37	38	36	36	38
	好塩基性変異細胞巣	2	4	2	3	3	0	0	0	0	1
	明細胞性変異細胞巣	2	0	3	1	6	0	0	0	0	0
	細胞質希薄化	3	5	3	5	4	10	10	17	15	17
	好酸性変異細胞巣	0	0	2	2	4	1	1	2	0	1
	肝細胞肥大、小葉中心性	8	9	19↑	23↑	36↑	1	0	4	8↑	14↑
	肝細胞肥大、びまん性	0	4↑	3	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞壊死、限局性	2	6	1	2	3	2	6	4	4	2
	肝細胞壊死、肝葉捻転	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1
	肝細胞空胞化、小葉中心性	0	2	9↑	10↑	0	1	1	1	1	0
	肝細胞空胞化、びまん性、小型	4	4	1	1	7	15	11	17	5	4
	肝細胞空胞化、限局性、大型	4	0	4	5	10	8	7	7	8	18↑
	肝細胞空胞化、小葉中間性、大型	0	0	0	0	0	0	2	5↑	8↑	2
	多形性増加	4	10↑	12↑	11	11	0	1	2	2	2
	炎症、限局性	9	0	7	11	7	12	15	11	22↑	8
血管周囲性リンパ球性炎症	1	5	2	0	1	11	1	2	0	7	
マクロファージ色素沈着	2	1	5	7	18↑	11	15	9	20↑	11	
腎臓	検査動物数	36	33	34	38	41	37	38	36	36	38
	皮質嚢胞	7	10	13	11	7	2	4	4	4	3
	皮質尿細管好塩基性	19	20	14	17	21	5	4	3	10	5
	皮質尿細管拡張	0	2	1	0	3	3	1	2	4	0
	皮質尿細管色素沈着	0	0	0	0	0	2	1	1	0	5
	血管周囲性/間質性リンパ球集簇	32	13	16	15	32	22	0	7	26	25
	移行上皮炎症性細胞浸潤	0	18↑	5↑	10↑	0	0	0	0	0	0
尿細管円柱	2	0	1	0	0	2	2	2	9↑	1	
腸間膜 リンパ節	検査動物数	36	6	7	8	41	37	8	6	7	38
	ヘジデリン沈着	8	0	0	0	7	12	0	0	4	13
	リンパ球過形成	3	1	0	0	1	2	1	1	1	5
	洞赤血球増加/赤血球貪食	12	3	5	6	9	12	4	1	5	6
洞組織球増加	3	2	0	1	5	6	1	0	0	11	
胸腺	検査動物数	36	3	3	0	39	34	16	16	19	37
	退縮/萎縮	2	0	0	0	2	5	0	0	0	0
	リンパ球過形成	4	2	3	0	6	24	14	14	17	27
下顎 リンパ節	検査動物数	36	1	1	1	41	37	5	4	2	38
	ヘジデリン沈着	6	0	0	0	13	17	0	0	0	15
涙腺	検査動物数	35	1	2	0	40	37	0	1	0	38
	腺房萎縮	14	1	1	0	6	5	0	0	0	1
	リンパ球集簇	26	0	0	0	25	24	0	0	0	28
大腿骨 /関節	検査動物数	36	3	1	3	41	37	1	3	0	38
	軟骨様変性	24	3	0	3	31	5	1	0	0	9
	骨髄-骨髄過形成	4	0	0	0	1	0	0	0	0	1

Fisher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日産化学工業株式会社にある。

表1-2 非腫瘍性病変(計画殺) - 続き -

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
検査動物総数		36	33	34	38	41	37	38	36	36	38
卵巢	検査動物数	-	-	-	-	-	37	30	29	31	38
	卵巢囊水腫	-	-	-	-	-	6	0	0	8	14↑
	乳頭状過形成、囊胞状	-	-	-	-	-	0	0	1	5	2
	血液囊胞	-	-	-	-	-	8	2	0	0	10
子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	37	36	32	33	37
	腺筋症	-	-	-	-	-	8	3	7	10	3
	子宮内膜過形成、囊胞状	-	-	-	-	-	28	27	28	26	28

Fisher検定 ↑: p<0.05 ⇕: p<0.01

表1-3 非腫瘍性病変(全動物)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
検査動物総数		51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
肺/ 気管支	検査動物数	50	51	51	50	51	51	51	51	51	51
	細気管支/肺胞上皮過形成	6	3	3	6	3	1	1	0	2	0
	泡沫肺胞マクロファージ	0	4	4	7 [△]	0	0	0	0	0	0
	血管周囲性/気管支周囲性 炎症細胞浸潤	7	3	4	9	9	11	7	5	18	8
肝臓	検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
	好塩基性変異細胞巣	2	4	2	3	3	0	0	1	0	1
	明細胞性変異細胞巣	2	0	3	1	6	0	0	0	0	0
	細胞質希薄化	3	5	3	5	4	10	10	17	15	17
	好酸性変異細胞巣	0	0	2	3	4	1	1	2	0	1
	肝細胞肥大、小葉中心性	9	9	21 [△]	26 [△]	38 [△]	1	1	4	10 [△]	15 [△]
	肝細胞肥大、びまん性	0	4	3	1	0	0	0	0	0	0
	肝細胞壊死、限局性	2	6	1	2	5	2	6	5	4	2
	肝細胞壊死、肝葉捻転	0	1	1	1	0	3	0	2	4	2
	肝細胞空胞化、小葉中心性	0	2	9 [△]	10 [△]	0	1	1	1	1	0
	肝細胞空胞化、びまん性、小型	6	7	2	2	9	18	13	20	8	7
	肝細胞空胞化、限局性、大型	4	0	4	6	10	9	7	7	8	18 [△]
	肝細胞空胞化、小葉中間性、大型	0	0	0	1	0	0	2	5 [↑]	8 [△]	2
	多形性増加	5	10	14 [↑]	13 [↑]	12	0	1	2	2	2
	炎症、限局性	10	0	7	11	8	15	20	14	23	8
血管周囲性リンパ球性炎症	1	5	2	0	1	11	2	3	0	8	
マクロファージ色素沈着	2	3	5	7	21 [△]	12	18	10	22 [↑]	14	
腎臓	検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51	51	
	皮質嚢胞	7	10	13	11	7	2	4	4	5	3
	皮質尿細管好塩基性	22	21	16	19	21	5	4	4	12	6
	皮質尿細管拡張	7	8	5	5	6	4	1	3	4	1
	皮質尿細管色素沈着	0	1	0	0	0	2	2	1	0	6
	血管周囲性/間質性リンパ球集簇	40	17	23	21	36	28	5	12	30	30
	移行上皮炎症性細胞浸潤	0	18 [△]	5 [↑]	10 [△]	0	0	0	0	0	0
	尿細管円柱	2	0	1	0	0	2	2	2	9 [↑]	1
腸間膜 リンパ節	検査動物数	51	22	24	20	51	51	19	20	22	50
	ヘジデリン沈着	9	2	2	2	7	14	0	2	5	13
	リンパ球過形成	3	1	0	0	1	2	1	3	1	5
	洞赤血球増加/赤血球貪食	16	6	7	7	10	15	7	3	5	7
	洞組織球増加	3	3	1	1	6	9	3	3	4	11
胸腺	検査動物数	46	17	14	10	47	48	27	29	32	50
	退縮/萎縮	3	4	6	3	4	7	3	4	2	3
	リンパ球過形成	6	4	5	0	7	27	19	19	20	31
下顎 リンパ節	検査動物数	51	17	17	14	51	50	17	19	17	50
	ヘジデリン沈着	6	3	4	0	13	17	1	1	0	15
涙腺	検査動物数	49	19	19	13	50	51	13	16	14	51
	腺房萎縮	15	3	4	1	6	5	1	0	2	1
	リンパ球集簇	37	8	9	3	30	29	5	11	6	34
大腿骨 /関節	検査動物数	51	21	18	16	51	51	14	18	15	51
	軟骨様変性	27	15	8	8	32	10	2	1	0	10
	骨髄-骨髄過形成	8	4	2	3	3	3	3	1	6	4

Fisher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日産化学工業株式会社にある。

表1-3 非腫瘍性病変(全動物) - 続き -

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
検査動物総数		51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
卵巢	検査動物数	-	-	-	-	-	51	43	44	46	51
	囊胞	-	-	-	-	-	22	27	34	22	19
	卵巢囊水腫	-	-	-	-	-	11	5	3	16	19
	乳頭状過形成、囊胞状	-	-	-	-	-	0	0	1	5	2
	卵胞囊胞	-	-	-	-	-	0	0	1	4	1
	血液囊胞	-	-	-	-	-	8	5	0	3	13
子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	51	49	47	48	50
	腺筋症	-	-	-	-	-	11	3	8	10	6
	子宮内膜過形成、囊胞状	-	-	-	-	-	33	32	37	31	35

Fisher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日産化学工業株式会社にある。

表2-1 腫瘍性病変(死亡)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
検査動物総数		15	18	17	13	10	14	13	15	15	13
肺/ 気管支	検査動物数	14	18	17	13	10	14	13	15	15	13
	B 細気管支肺胞腺腫	2	4	4	3	1	1	1	3	0	0
	M 細気管支肺胞腺癌	1	0	2	1	2	1	0	1	0	1
肝臓	検査動物数	15	18	17	13	10	14	13	15	15	13
	B 肝細胞腺腫	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0
	M 血管肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	M 肝細胞癌	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0
膀胱	検査動物数	15	18	16	13	10	14	10	15	13	13
	B 間葉系腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
脾臓	検査動物数	15	18	17	13	10	14	13	14	15	13
	M 組織球性肉腫(未分化型)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳腺	検査動物数	15	18	17	13	10	14	13	14	15	13
	M 乳腺腺癌	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
皮膚	検査動物数	15	18	16	13	10	14	13	14	15	13
	M 線維肉腫	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
脳	検査動物数	15	18	17	13	10	14	13	15	15	13
	M 星状細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄/ 頸部	検査動物数	15	17	17	13	10	14	13	15	15	12
	M 星状細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄/ 胸部	検査動物数	15	18	17	13	10	14	13	15	15	13
	M 星状細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄/ 腰部	検査動物数	15	18	17	13	10	14	13	15	15	13
	M 星状細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巣	検査動物数	-	-	-	-	-	14	13	15	15	13
	B 嚢胞腺腫	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	B 血管腫	-	-	-	-	-	1	0	0	0	1
	B 黄体腫	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
精囊	検査動物数	15	18	17	13	10	-	-	-	-	-
	M 線維肉腫	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	14	13	15	15	13
	B 子宮内膜ポリープ	-	-	-	-	-	3	0	3	1	1
	B 血管腫	-	-	-	-	-	0	0	2	0	0
	M 平滑筋肉腫	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
子宮頸 部	検査動物数	-	-	-	-	-	14	13	15	15	13
	B 腺腫	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	B 血管腫	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	M 平滑筋肉腫	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
精巣	検査動物数	15	18	17	13	10	-	-	-	-	-
	B 間細胞(ライディック)腺腫	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
膣	検査動物数	-	-	-	-	-	14	11	15	14	13
	M ショウ細胞腫	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0

Peto検定 ↑: p<0.05 ♀: p<0.01

B: 良性腫瘍

M: 悪性腫瘍

表2-1 腫瘍性病変(死亡) —続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
検査動物総数		15	18	17	13	10	14	13	15	15	13
腋窩 リンパ節	検査動物数	14	16	15	11	10	14	11	13	15	13
	B 血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
造血器 腫瘍	検査動物数	15	18	17	13	10	14	10	13	15	13
	M 組織球性肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	M 悪性リンパ腫	1	8	1	1	2	3	3	4	6	6
	M 巨核球性白血病	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	M 骨髄性白血病	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
骨	検査動物数	0	2	3	1	0	0	0	1	1	2
	B 骨腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	M 骨肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
ハタゲ腺	検査動物数	2	1	0	0	0	0	0	1	0	1
	B 腺腫	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	M 腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Peto検定 ↑: p<0.05 †: p<0.01

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

表2-2 腫瘍性病変(最終屠殺)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
検査動物総数		36	33	34	38	41	37	38	36	36	38
肺/ 気管支	検査動物数	36	33	34	37	41	37	38	36	36	38
	B 細気管支肺胞腺腫	13	9	15	13	14	7	13	4	4	4
	M 細気管支肺胞腺癌	1	1	0	3	1	2	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	36	33	34	38	41	37	38	36	36	38
	B 血管腫	0	2	1	1	1	0	1	1	1	1
	B 肝細胞腺腫	5	5	7	6	6	1	1	0	1	2
	M 血管肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	M 肝芽細胞腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	M 肝細胞癌	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0
腎臓	検査動物数	36	33	34	38	41	37	38	36	36	38
	B 尿細管腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	検査動物数	36	1	1	1	41	37	2	1	0	38
	B 脾島細胞腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腸間膜 リンパ節	検査動物数	36	6	7	8	41	37	8	6	7	38
	B 血管腫	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
甲状腺	検査動物数	36	1	2	1	41	37	2	2	1	38
	B 濾胞細胞腺腫	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
副腎	検査動物数	36	5	4	8	40	37	3	1	1	38
	B 皮質腺腫	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	B 褐色細胞腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	B 被膜下細胞腺腫	1	0	0	2	0	0	1	0	0	0
下垂体	検査動物数	36	0	0	0	41	37	0	2	0	38
	B 前葉腺腫	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
下顎 リンパ節	検査動物数	36	1	1	1	41	37	5	4	2	38
	B 血管腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
骨格筋	検査動物数	36	0	0	0	41	37	1	0	0	38
	M 平滑筋肉腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
胃	検査動物数	36	3	3	2	41	37	0	0	2	38
	M 扁平上皮癌	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
結腸	検査動物数	36	4	0	1	41	37	0	0	0	38
	M 腺癌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
空腸	検査動物数	36	1	1	1	41	37	1	0	1	38
	B 平滑筋腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
盲腸	検査動物数	36	11	8	7	41	37	5	2	7	38
	M 腺癌	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	M シュワン細胞腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
乳腺	検査動物数	36	1	0	0	41	37	0	1	1	38
	B 乳腺腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	M 腺棘細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
大腿骨 /関節	検査動物数	36	3	1	3	41	37	1	3	0	38
	B 骨腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	M 血管肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Peto検定 ↑: p<0.05 ♀: p<0.01

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

表2-2 腫瘍性病変(最終屠殺) —続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
検査動物総数		36	33	34	38	41	37	38	36	36	38
卵巢	検査動物数	-	-	-	-	-	37	30	29	31	38
	B 嚢胞腺腫	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	B 顆粒膜細胞腫	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	B 血管腫	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	B 黄体腫	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	B 管状間質腺腫	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	37	36	32	33	37
	B 子宮内膜ホリ-フ	-	-	-	-	-	2	2	1	2	3
	B 平滑筋腫	-	-	-	-	-	1	3	2	2	0
	M 子宮内膜腺癌	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	M 平滑筋肉腫	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	M シュワ-ン細胞腫	-	-	-	-	-	1	0	0	1	0
子宮頸部	検査動物数	-	-	-	-	-	37	1	1	5	37
	B 子宮内膜間質ホリ-フ	-	-	-	-	-	1	0	0	0	1
	M シュワ-ン細胞腫	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
精巣	検査動物数	36	9	5	9	41	-	-	-	-	-
	B 間細胞(ライディ-ット)腺腫	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
陰	検査動物数	-	-	-	-	-	37	6	1	3	37
	B 扁平上皮乳頭腫	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	M 扁平上皮癌	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
造血器腫瘍	検査動物数	36	1	1	1	41	37	2	4	4	38
	M 組織球性肉腫	0	0	0	0	0	2	0	0	2	2
	M 悪性リンパ腫	0	0	1	1	2	6	2	4	2	3
	M 骨髄性白血病	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
耳介	検査動物数	0	1	1	0	0	1	1	0	0	2
	B 線維性組織球腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
脂肪組織	検査動物数	1	1	3	0	0	1	1	1	0	1
	M シュワ-ン細胞腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
ハ-ダ-腺	検査動物数	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	B 腺腫	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0

Peto検定 ↑: p<0.05 ⇓: p<0.01

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

表2-3 腫瘍性病変(全動物)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
検査動物総数		51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
肺/ 気管支	検査動物数	50	51	51	50	51	51	51	51	51	51
	B 細気管支肺胞腺腫	15	13	19	16	15	8	14	7	4	4
	M 細気管支肺胞腺癌	2	1	2	4	3	3	0	1	0	1
肝臓	検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
	B 血管腫	0	2	1	1	1	0	1	1	1	1
	B 肝細胞腺腫	5	6	8	6	7	2	2	0	1	2
	M 血管肉腫	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	M 肝芽細胞腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	M 肝細胞癌	3	2	1	1	3	0	0	0	0	0
腎臓	検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
	B 尿管腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱	検査動物数	51	25	20	16	51	50	10	15	14	49
	B 間葉系腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
脾臓	検査動物数	51	23	26	20	51	51	27	31	31	51
	M 組織球性肉腫(未分化型)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膵臓	検査動物数	51	19	18	13	51	51	15	15	15	51
	B 膵島細胞腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腸間膜 リンパ節	検査動物数	51	22	24	20	51	51	19	20	22	50
	B 血管腫	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
甲状腺	検査動物数	51	19	19	14	51	51	15	17	16	51
	B 濾胞細胞腺腫	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
副腎	検査動物数	51	23	21	21	50	51	16	16	16	51
	B 皮質腺腫	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	B 褐色細胞腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	B 被膜下細胞腺腫	1	0	0	2	0	0	1	0	0	0
下垂体	検査動物数	51	18	17	13	51	51	12	17	15	51
	B 前葉腺腫	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
下顎 リンパ節	検査動物数	51	17	17	14	51	50	17	19	17	50
	B 血管腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
骨格筋	検査動物数	51	18	17	13	51	51	13	15	15	51
	M 平滑筋肉腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
胃	検査動物数	51	21	19	15	51	51	12	15	17	51
	M 扁平上皮癌	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
結腸	検査動物数	51	22	16	14	51	51	12	13	14	50
	M 腺癌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
空腸	検査動物数	51	19	15	14	51	50	12	13	15	51
	B 平滑筋腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
盲腸	検査動物数	51	29	24	20	51	50	17	16	22	50
	M 腺癌	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	M シュリン細胞腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

Peto検定 ↑: p<0.05 ♂: p<0.01

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

表2-3 腫瘍性病変(全動物) —続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
検査動物総数		51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
乳腺	検査動物数	51	19	17	13	51	51	13	15	16	51
	B 乳腺腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	M 腺棘細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	M 乳腺腺癌	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
皮膚	検査動物数	50	24	16	20	51	48	16	14	16	50
	M 線維肉腫	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨/関節	検査動物数:	51	21	18	16	51	51	14	18	15	51
	B 骨腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	M 血管肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脳	検査動物数:	51	18	17	13	51	51	13	17	15	51
	M 星状細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄/頸部	検査動物数:	51	17	17	13	51	51	13	15	15	50
	M 星状細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄/胸部	検査動物数:	51	18	17	13	51	51	13	15	15	51
	M 星状細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄/腰部	検査動物数:	51	18	17	13	51	51	13	15	15	51
	M 星状細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巢	検査動物数:	-	-	-	-	-	51	43	44	46	51
	B 嚢胞腺腫	-	-	-	-	-	0	0	1	1	0
	B 顆粒膜細胞腫	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	B 血管腫	-	-	-	-	-	1	0	0	1	1
	B 黄体腫	-	-	-	-	-	0	1	0	0	1
	B 管状間質腺腫	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
精囊	検査動物数:	51	19	20	17	51	-	-	-	-	-
	M 線維肉腫	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
子宮	検査動物数:	-	-	-	-	-	51	49	47	48	50
	B 子宮内膜ポリープ	-	-	-	-	-	5	2	4	3	4
	B 血管腫	-	-	-	-	-	0	0	2	0	0
	B 平滑筋腫	-	-	-	-	-	1	3	2	2	0
	M 子宮内膜腺癌	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	M 平滑筋肉腫	-	-	-	-	-	1	0	0	0	1
子宮頸部	検査動物数:	-	-	-	-	-	51	14	16	20	50
	B 腺腫	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	B 子宮内膜間質ポリープ	-	-	-	-	-	1	0	0	0	1
	B 血管腫	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	M 平滑筋肉腫	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	M シュワン細胞腫	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
精巣	検査動物数:	51	27	22	22	51	-	-	-	-	-
	B 間細胞(ライディッヒ)腺腫	2	0	0	0	0	-	-	-	-	-
膣	検査動物数:	-	-	-	-	-	51	17	16	17	50
	B 扁平上皮乳頭腫	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	M シュワン細胞腫	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	M 扁平上皮癌	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0

Peto検定 ↑: p<0.05 ♯: p<0.01

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

表2-3 腫瘍性病変(全動物) — 続き —

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	80	800	4000	8000	0	80	800	4000	8000
検査動物総数		51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
腋窩 リンパ節	検査動物数:	49	18	16	12	50	50	13	17	16	45
	B 血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
造血器 腫瘍	検査動物数:	51	19	18	14	51	51	12	17	19	51
	M 組織球性肉腫	1	0	0	0	0	2	0	0	2	2
	M 悪性リンパ腫	1	8	2	2	4	9	5	8	8	9
	M 巨核球性白血病	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	M 骨髄性白血病	1	2	0	0	0	1	0	1	0	0
耳介	検査動物数:	1	1	2	1	1	2	1	1	1	2
	B 線維性組織球腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
骨	検査動物数:	1	5	3	2	2	0	0	1	1	2
	B 骨腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	M 骨肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
脂肪組 織	検査動物数:	1	1	5	2	2	2	1	2	4	2
	M シュワン細胞腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
ハダ 腺	検査動物数:	3	2	0	1	0	0	0	1	0	1
	B 腺腫	2	2	0	1	0	0	0	1	0	0
	M 腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Peto検定 ↑: p<0.05 ⇕: p<0.01

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

(9) 繁殖性に及ぼす影響

① ラットを用いた2世代繁殖毒性試験

(資料No. 1-16)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP対応)

報告書作成年 : 2009年

検体純度 :

供試動物 : HsdBrl Han Wistarラット、約6週齢、体重; 雄121-210g 雌94-147g、
1群雌雄各28匹 (F₀)、24匹 (F₁及びF₂)

投与期間 : F₀世代; 投与開始からF₁児離乳時までの約17週間 (交配まで10週間投与)

F₁世代; 離乳時からF₂児離乳時までの約16週間 (交配まで10週間投与)

F₂世代; 離乳時から性成熟完了までの約4週間

(2008年1月21日-2008年10月24日)

投与方法 : 検体を0、150、500、1500及び3000ppmの濃度で飼料に混入し、自由に摂食させた。飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠;

交配・調整・選抜及び観察・検査項目: 概要を表1にまとめた。

一般状態及び死亡率; 症状は少なくとも1日2回観察し、さらにより詳細な状態観察 (触診) を週1回実施した。

体重変化; 投与開始時及び解剖時の測定に加え、F₀及びF₁世代の雄については週1回測定し、F₀及びF₁世代の雌については、生育及び交配期間には週1回、交尾確認後は妊娠0、6、13及び20日並びに哺育1、4、7、14及び21日に測定した。F₂世代については、離乳後の生後約4週から性成熟後の試験終了時まで、週1回測定した。

摂餌量; F₀及びF₁世代の雌雄について、交配期間を除き週1回測定した。妊娠、哺育中のF₀及びF₁世代の雌並びにF₂世代については、体重測定と同様の間隔で測定した。

発情周期; F₀及びF₁世代の雌について、交配の3週間前から交尾確認まで、膣ヌマヲ採取し発情周期を確認した。離乳後の母動物については、分娩後25-28日の期間に発情周期を確認し、解剖時の発情ステージを確定した。

交配及び交尾・妊娠の確認; 雌雄を1対1で最大2週間同居させ、膣栓あるいはヌマヲ中の精子の存在により交尾を確認した。交尾確認日を妊娠0日とした。

繁殖性に関する指標; 各雌動物毎に、交配、交尾、妊娠及び出産の観察に基づき、以下の指標を算出した。

$$\text{交尾率} = (\text{交尾動物数} / \text{交配動物数}) \times 100$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

$$\text{受胎率} = (\text{妊娠動物数} / \text{交尾動物数}) \times 100$$

$$\text{繁殖率} = (\text{妊娠動物数} / \text{交配動物数}) \times 100$$

$$\text{出産率} = (\text{生存児出産動物数} / \text{妊娠動物数}) \times 100$$

分娩時観察； F_0 及び F_1 世代の妊娠雌は自然分娩させ、分娩状況を1日3回観察した。分娩後、死亡及び生存児数を記録した。また、個体毎に妊娠期間を算出した。

児動物の観察； F_1 及び F_2 児動物について、症状は毎日、生死は哺育期間中及び生後25日に確認した。体重測定は生後1、4（動物数調整前）、7、14、21及び25日に実施した。生後1日に肛門・生殖結節間距離を測定した。性別は生後1、4（動物数調整前後）及び21日に確認した。生後4日に1腹8匹（雌雄各4匹）となるように児動物数を調整した。以下の指標を算出した。

$$\text{性比(雄)} = (\text{雄動物数} / \text{出産あるいは生存児総数}) \times 100$$

$$\text{着床後生存率} = (\text{出産児総数} / \text{着床総数}) \times 100$$

$$\text{1日生存率(出生率)} = (\text{生後1日生存児数} / \text{出産児総数}) \times 100$$

$$\text{4日生存率} = (\text{生後4日[調整前]生存児数} / \text{生後1日生存児数}) \times 100$$

$$\text{哺育率} = (\text{生後21日生存児数} / \text{生後4日[調整後]生存児数}) \times 100$$

F_2 児動物については、離乳前に以下の発達検査を実施した。

平面立ち直り反応、空中立ち直り反応、聴覚性驚愕反射、瞳孔反射

離乳並びに F_1 及び F_2 世代の選抜は生後21日に行った。

また、選抜した F_1 及び F_2 世代については、性成熟を評価する為、包皮分離及び陰開口日を、各々生後38日あるいは25日から毎日観察した。

精子検査； F_0 及び F_1 世代の雄について、屠殺直後、全群を対象として精子の運動性を測定し、対照群と3000ppm群を対象として精子形態、精子数（精巣上体）及び精子細胞数（精巣）を検査した。

肉眼的病理検査； F_0 及び F_1 世代の全生存動物は児動物の離乳後に、 F_2 世代の全生存動物は性成熟後に屠殺し、詳細に検査した。次世代に選抜されなかった F_1 及び F_2 児動物は、外見に異常が認められた場合にのみ詳細に検査した。死亡動物についても検査を実施した。

臓器重量； F_0 及び F_1 世代の全生存動物について、以下の臓器重量を測定し、体重比（相対）を算出した。

副腎、脳、精巣上体、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、前立腺、精嚢、脾臓、精巣、甲状腺（上皮小体を含む）、子宮（頸部及び卵管を含む）

次世代に選抜されなかった F_1 及び F_2 児動物（雌雄各1匹/腹）については、以下の臓器重量を測定し、体重比（相対）を算出した。

脳、脾臓、胸腺及び子宮（頸部及び卵管を含む）

選抜された F_2 世代については、以下の臓器重量を測定し、体重比（相対）を算出した。

精巣上体、卵巣、下垂体、前立腺、精嚢、精巣、子宮（頸部及び卵管を含む）

病理組織学的検査； F_0 及び F_1 世代の対照群及び3000ppm群並びに試験中に途中殺または死亡した全動物を対象に、以下の組織の病理組織標本を作製し鏡検した。さらに、肉眼病変部位並びに繁殖能の低下が認められた動物の生殖器についても鏡検した。また、 F_2 世代では全群について子宮の病理組織標本を作製し鏡検した。

なお、精巣については、詳細な定性的検査（生殖細胞層または特定の種類の欠失、精子細胞の停滞、生殖細胞の多核化または自然死、精子細胞の管腔への脱落等）を実施した。卵巣については、 F_0 雌で原始卵胞、発育卵胞及び黄体の有無を検査し、 F_1 雌で

原始卵胞数の定量的評価を行った。膾については、膾上皮の形態に基づき、発情ステージを確認した。

副腎、精巣上体、卵巣、下垂体、前立腺、精嚢、精巣、子宮(頸部及び卵管を含む)、膾

結果 : 結果の概要を表2に示す。

親動物 ; F_0 、 F_1 及び F_2 世代の何れにおいても検体投与に関連した症状及び死亡は認められなかった。

3000ppm群の F_0 雌、 F_1 雌雄及び F_2 雌並びに1500ppm群の F_0 及び F_1 雌で、各世代(F_2 世代は4週間のみ)における総体重増加量が減少した。

3000ppm群の F_0 及び F_1 雄、1500ppm群の F_0 雄で投与1週の摂餌量に僅かな減少が認められたが、一過性の変化であり、投与による有害影響とは考えられなかった。

3000ppm群の F_2 雌で食餌効率が僅かに低下し、体重増加量の減少を反映した変化と考えられた。

500ppm以上の群の F_0 雄及び3000ppm群の F_1 雌雄で、肝臓の実及び/あるいは相対重量の増加が認められた。この変化は、検体投与に対する適応性変化と考えられるが、用量相関性がないこと、あるいは対照群に対して10%未満の増加であることから、有害影響ではないと考えられた。また、1500ppm以上の群の F_0 雌及び3000ppm群の F_1 雌雄では、屠殺時体重が有意に低下した結果、多数の臓器(F_0 雌:副腎、脳、腎臓及び卵巣、 F_1 雄:脳、腎臓及び精嚢、 F_1 雌:副腎、脾臓及び子宮)で相対重量の増加が認められたが、肉眼的及び病理組織学的変化は認められず、体重減少に起因した二次的変化と考えられた。

1500ppm以上の群の F_2 雄で認められた精巣相対重量の軽微な増加についても、用量との関連が認められず、検体影響とは考えられなかった(申請者注:おそらく僅かな低値を示した最終体重に起因した変化と考えられる)。また、3000ppm群の F_2 雌では子宮膨満の頻度の低下と子宮実及び相対重量の減少が認められ、発情前期を示す動物数がやや少数であったことに関連した変化と考えられたが、発情周期に有意差は認められず、明確な検体影響とは考えられなかった。3000ppm群の F_0 雌雄で肺の退色部が、また1500及び3000ppm群の F_0 雌雄で肺炎/マクロファージ/細気管支上皮過形成及び血管周囲性リンパ球浸潤が対照群と比較してやや高頻度に認められたが、同様の変化は F_1 雌雄では認められず、投与との関連はないと考えられた。

F_0 及び F_1 雌の細分した発情周期の比較で500ppm以上の群で変動が認められたが、一貫性あるいは用量との相関性は認められなかった。また、正常周期(4、4/5、5日)と非正常周期(2/3/6-10日及び無周期)の比較では、3000ppm群の F_0 雌でのみ有意差が認められたが、正常周期割合は背景データ(82-96%)の範囲内であり、この差は偶発的なものと考えられた。また、500ppm以上の群の F_0 雌で交尾期間に有意差が認められたが、無周期を示した数匹の動物による影響であり、投与による影響とは考えられなかった。3000ppm群の F_1 雌では、妊娠期間の僅かな短縮が認められたが、22.5日を示した動物数がやや多かったことに起因しており、大部分が22-23日の正常範囲内であったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

交尾率、受胎率、繁殖率、出産率及び着床数に投与による影響はなかった。

精子検査の結果、 F_0 雄で精子数に有意な増加が認められたが、 F_1 雄で同様の変化は認

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

められておらず、生物学的意義はないと考えられた。精子の運動性及び形態に投与による影響はなかった。

次世代の親動物について、性成熟を雄では包皮分離、雌では膣開口を指標として評価したところ、500ppm以上の群のF₁雌及び1500ppm以上の群のF₂雌で、低体重にも拘らず膣開口の早期化傾向が認められた。ただしF₁雌の500ppm群については、F₂雌で同様の変化がなく、F₁及びF₂世代ともに開口日が背景対照範囲内(32-35日)にあったことなどから、投与による影響ではないと考えられた(申請者注：F₁雌の対照群の開口日が背景データの上限値35日であったことも変化の一因と考えられた)。1500ppm以上の群における変化については、再現性が認められたため投与による影響と考えられたが、膣に肉眼的及び病理組織学的変化はなかった。雄の性成熟に影響が認められず、雌の生殖器に肉眼的及び病理組織学的変化がなかったこと並びに交配能、受胎能あるいは繁殖能に影響がなかったことから、膣開口の早期化は有害影響ではないと考えられた。

児動物 ; F₁及びF₂児動物の3000ppm群で、離乳前の平均体重増加量が減少した。

出生時の同腹児数、離乳までの生存率及び性比に、投与による影響はなかった。

3000ppm群のF₁雄及びF₂雌で生後1日肛門・生殖結節間距離に僅かな影響(F₁雄：高値、F₂雌：低値)が認められたが、片性及び単世代の変化であり再現性がなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。

また、F₂児動物の離乳前検査では、3000ppm群で平面及び空中立ち直り反応の獲得日齢に僅かな増加が認められたが、これは妊娠期間の軽微な短縮に伴う検査時日齢の僅かな若齢化並びにこの群における生育抑制を反映した二次的影響であり、生物学的意義はないと考えられた。

3000ppm群のF₁及びF₂児動物では、屠殺時体重が有意に減少した結果、脳、胸腺及び脾臓で実重量の低下あるいは相対重量の増加が認められたが、体重減少に起因した二次的变化と考えられた。

肉眼的病理所見に投与に関連した変化はなかった。

以上、本剤のラットを用いた混餌投与による2世代繁殖毒性試験において、親動物では体重増加抑制がF₀及びF₁雌の1500ppm以上の群及びF₁雄の3000ppm群で認められた。繁殖能に対する影響はなかった。児動物では、3000ppm群で体重増加抑制が認められた。

従って、本試験の親動物における無毒性量は、雄で1500ppm(F₀雄：112mg/kg/日、F₁雄：141mg/kg/日)、雌で500ppm(F₀雌：42mg/kg/日、F₁雌：49mg/kg/日)であり、児動物における無毒性量は1500ppm(F₀雄：112、F₀雌：128、F₁雄：141、F₁雌：145mg/kg/日)であると判断された。繁殖能に対しては最高用量の3000ppmでも影響がなかった。

表1 試験項目概要

世代	期間(週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
F ₀	生育(10週)	雌雄1対1で交配 交尾は膣栓あるいはSM7 中の精子の存在で確認 (妊娠0日)	症状、生死観察：毎日 体重、摂餌量測定：週1回
	交配(2週)		交配状況観察 体重測定：週1回
	妊娠(3週)		体重、摂餌量測定： 妊娠0、6、13、20日
F ₁	F ₁ 出産	出産後4日目に同腹児数を8匹(雌雄各4)に調整	妊娠期間算出、出産状況の観察： 出産児数、生存児数、死亡児数、外表異常、性別及び同腹生存児体重測定
	F ₁ 哺育(3週)		F ₀ 雌動物の体重、摂餌量測定： 哺育1、4、7、14、21日 F ₁ 動物の生死、症状観察：毎日 F ₁ 動物の体重測定： 哺育1、4、7、14、21、25日 F ₁ 動物の性別確認： 哺育1、4、21日 F ₁ 動物の肛門・生殖結節間距離測定： 哺育1日
	F ₁ 離乳		継代用の雌雄各24匹を可能な限り各腹から選抜
F ₁	生育(10週)	(F ₀ に準ずる)	F ₁ 動物の性成熟検査 (F ₀ に準ずる)
	交配(2週)		(F ₀ に準ずる)
	妊娠(3週)		(F ₀ に準ずる)
F ₂	F ₂ 出産	(F ₁ に準ずる)	(F ₀ /F ₁ に準ずる)
	F ₂ 哺育(3週)		(F ₀ /F ₁ に準ずる) F ₂ 動物の離乳前発達検査
	F ₂ 離乳		(F ₀ /F ₁ に準ずる)
	生育(4週)		(F ₀ /F ₁ に準ずる) F ₂ 動物の臓器重量測定、肉眼的病理検査、病理組織学的検査(子宮)

表2 試験結果

世代		親 : F ₀ 児 : F ₁					親 : F ₁ 児 : F ₂					
投与量 (ppm)		0	150	500	1500	3000	0	150	500	1500	3000	
供試動物数	雄	28	28	28	28	28	24	24	24	24	24	
	雌	28	28	28	28	28	24	24	24	24	24	
検体摂取量* (mg/kg/日)	雄	0	11	37	112	223	0	14	47	141	287	
	雌	0	12	42	128	247	0	15	49	145	300	
一般状態		異常なし					異常なし					
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	0	0	0	0	3.6	0	0	0	0	0	
体重 増加量 (g)	生育 0-1週	雄	45	45	46	43	42	42	46 ↑ [110]	41	42	40
		雌	22	20	20	18	20	34	36	34	33	34
	生育 0-2週	雄						87	88	83	86	82 ↓ [94]
	生育 0-4週	雌	70	69	68	65 ↓ [93]	65 ↓ [93]					
	生育 0-8週	雌	108	108	105	99 ◻ [92]	98 ◻ [91]					
	生育 0-10週	雄	246	253	259	246	244	307	311	299	305	296
		雌	117	120	119	111	110	158	158	157	152	151
	妊娠 0-6日	雌	14	15	14	11	12	16	19	13	11 ◻ [69]	10 ◻ [63]
	妊娠 0-13日		34	36	35	33	30 ↓ [88]	34	38	33	30	26 ◻ [76]
	妊娠 0-20日		100	101	98	94	93	97	107	95	91	87 ↓ [90]
	哺育 1-21日		23	22	23	22	26	23	30	28	28	26
	通期 (生育- 離乳)	雄	295	310	316	302	295	382	383	366	366	351 ◻ [92]
		雌	137	137	136	127 ◻ [93]	124 ◻ [91]	190	192	186	178 ↓ [94]	178 ↓ [94]
	摂餌量 (g/日)	生育 1週	雄	21	20	20	20 ↓ [95]	19 ↓ [90]	15	16	15	15
雌			15	14	14	14	14	13	14	13	13	13
生育 1-10週		雄	22	23	23	22	22	22	22	21	22	21
		雌	15	16	16	16	15	16	16	16	16	16
妊娠 0-5日		雌	18	19	19 ↑ [106]	18	17	18	21 ↑ [117]	21 ◻ [117]	18	18
妊娠 0-19日			20	20	21	20	19	21	22	22	20	20
哺育 1-20日	49		50	50	51	47	51	52	52	51	49	
食餌効率 (%)	雄	15.9	16.2	16.3	15.9	15.8	21.2	21.1	21.1	20.8	21.3	
	雌	10.9	10.9	10.9	10.3	10.5	14.8	14.5	14.5	14.4	14.5	

Dunnnett, Williams, Steel検定 ↓ ↑ : p<0.05 ◻ ◻ : p<0.01

[]内の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

* : 生育期間の値 空欄 : 異常なし

表2 試験結果 -続き-

世代		親 : F ₀ 児 : F ₁					親 : F ₁ 児 : F ₂					
投与量 (ppm)		0	150	500	1500	3000	0	150	500	1500	3000	
供試動物数		雄	28	28	28	28	28	24	24	24	24	24
		雌	28	28	28	28	28	24	24	24	24	24
発情周期	正常	4日	25/28	25/28	22/28	18/28	21/28	21/24	18/24	12/24	16/24	14/24
		4/5日	3/28	3/28	1/28	9/28	3/28	1/24	4/24	6/24	4/24	5/24
		5日	0/28	0/28	0/28	0/28	0/28	0/24	1/24	2/24	0/24	0/24
		2/3/6-10日	0/28	0/28	2/28	0/28	2/28	0/24	0/24	1/24	0/24	1/24
		無周期	0/28	0/28	3/28	1/28	2/28	2/24	1/24	3/24	4/24	4/24
		有意差検定			B	A	B *			A	A	A
分娩後28日発情確認			27/28	28/28	27/28	26/28	26/27	21/24	23/24	23/24	23/24	18/24
交尾前期間1-4日			28/28	28/28	25/28A	25/28A	26/28A	24/24	23/24	23/24	23/24	24/24
交尾率(雌%)			100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
受胎率(雌%)			100	89	100	100	96	96	96	100	96	88
繁殖率(雌%)			100	89	100	100	96	96	96	100	96	88
出産率(%)			100	100	100	100	96	100	96	100	96	100
着床数			12.7	13.1	12.5	12.4	12.7	12.5	14.3	12.6	13.4	11.8
親動物	妊娠期間	22日	5/28	1/25	5/28	2/28	2/27	1/23	0/23	3/24	1/22	2/21
		22.5日	9/28	15/25	12/28	13/28	11/27	6/23	12/23	9/24	12/22	14/21
		23日	12/28	8/25	10/28	13/28	12/27	15/23	8/23	11/24	9/22	4/21
		23.5日	2/28	1/25	1/28	0/28	1/27	1/23	1/23	1/24	0/22	1/21
		24日	0/28	0/25	0/28	0/28	0/27	0/23	1/23	0/24	0/22	0/21
		24.5日	0/28	0/25	0/28	0/28	0/27	0/23	1/23	0/24	0/22	0/21
		有意差検定										
精巣上体尾部精子数(10 ⁶ /g)			693	ND	ND	ND	784 ↑ [113]	851	ND	ND	ND	845
精巣上体尾部精子数(10 ⁶)			149	ND	ND	ND	174 ↑ [117]	184	ND	ND	ND	187
肉眼	肺-退色部	雄	3/28	4/28	7/28	6/28	10/28	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24
		雌	7/28	4/25	7/28	5/28	9/26	0/23	0/22	0/24	0/22	1/21
病理組織	肺*	肺炎等 [§]	雄	0/3	1/3	1/7	5/6	5/10	ND	ND	ND	ND
			雌	0/7	1/4	0/7	2/5	2/9	ND	ND	ND	ND
	血管周囲性リガ球浸潤	雄	0/3	1/3	1/7	5/6	4/10	ND	ND	ND	ND	ND
		雌	0/7	1/4	0/7	3/5	2/9	ND	ND	ND	ND	0/1
卵巢-原始卵胞数			ND					6.5	ND	ND	ND	7.1

Student's t検定 ↓ ↑ : p<0.05 ♀♂ : p<0.01
 Linear-by-Linear検定 A : p<0.05 B : p<0.01 (各区分を順位付けして群間比較)
 Cochran-Armitage検定 * : p<0.05 (正常周期とその他で群間比較)
 表中の分数表示は発現動物数/検査動物数を表す。
 []内の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。
 * : 肉眼所見部位を検査 § : 肺炎/マクファージ/細気管支上皮過形成 ND : 評価せず
 空欄 : 異常なし

表2 試験結果 - 続き -

世代		親 : F ₀ 児 : F ₁					親 : F ₁ 児 : F ₂						
投与量 (ppm)		0	150	500	1500	3000	0	150	500	1500	3000		
親動物	雄	最終体重 (g)	462	474	485	470	460	462	468	449	453	426↓ [92]	
		脳 相対						0.454	0.454	0.464	0.463	0.483↑ [106]	
		肝臓	実	15.39	16.18	17.05↑ [111]	16.47↑ [107]	16.52↑ [107]					
			相対	3.34	3.41	3.52↑ [105]	3.51↑ [105]	3.61↑ [108]	3.55	3.61	3.60	3.73	3.83↑ [108]
		腎臓 相対						0.611	0.593	0.611	0.610	0.643↑ [105]	
		精囊 相対						0.319	0.318	0.337	0.324	0.365↑ [114]	
	雌	最終体重 (g)	258	257	256	247↓ [96]	244↓ [95]	260	266	260	251	246↓ [95]	
		脳 相対	0.733	0.749	0.750	0.766↑ [105]	0.777↑ [106]						
		副腎 相対	0.0307	0.0316	0.0325	0.0328	0.0345↑ [112]	0.0320	0.0327	0.0330	0.0336	0.0353↑ [110]	
		肝臓 相対						4.86	4.97	5.01	4.96	5.21↑ [107]	
		腎臓 相対	0.764	0.763	0.753	0.785	0.806↑ [105]						
		子宮 + 卵管	実						0.648	0.709	0.622	0.714	0.864↑ [133]
			相対						0.250	0.268	0.240	0.284	0.351↑ [140]
		脾臓 相対						0.203	0.220	0.218	0.215	0.220↑ [108]	
	卵巣 相対	0.0409	0.0442	0.0428	0.0442↑ [108]	0.0460↑ [112]							
	性成熟	雄 (包皮分離)	日	—	—	—	—	—	45	46	46	45	46
			体重 (g)	—	—	—	—	—	184	191	181	184	176
		雌 (陰開口)	日	—	—	—	—	—	35	34	33↓ [94]	33↓ [94]	31↓ [89]
体重 (g)			—	—	—	—	—	106	101	96↓ [91]	97↓ [92]	84↓ [79]	

Williams、Shirley検定 ↓↑ : p<0.05 ↓↑ : p<0.01

臓器重量単位 : 実重量は (g)、相対重量は (%)。

[]内の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

— : 対応するデータなし 空欄 : 異常なし

表2 試験結果 - 続き -

世代		親 : F ₀ 児 : F ₁					親 : F ₁ 児 : F ₂						
投与量 (ppm)		0	150	500	1500	3000	0	150	500	1500	3000		
児動物	産児数	11.9	12.2	11.6	11.8	11.7	11.6	13.5	11.9	12.8	11.7		
	性比(雄)	1日	52.1	47.9	51.3	50.7	50.4	48.2	48.3	50.4	48.3	53.5	
		21日	50.6	49.5	47.8	50.9	50.0	48.7	46.3	49.0	48.0	50.6	
	生存率 (%)	1日	98.6	99.4	97.5	98.5	98.3	99.0	97.4	97.3	97.9	99.5	
		21日	100.0	100.0	100.0	99.6	99.5	100.0	99.4	100.0	100.0	100.0	
	体重 (g) 雄	1日	6.4	6.3	6.4	6.4	6.3	6.5	6.3	6.5	6.5	6.3	
		4日(調整後)	9.6	9.1	9.5	9.6	9.3	10.0	9.3	9.9	9.9	9.2	
		21日	47.2	45.8	45.9	47.0	43.1 [↓] [91]	49.5	49.7	49.9	48.9	43.9 [↓] [89]	
		1-21日増加量	40.8	39.5	39.8	40.6	36.8 [↓] [90]	43.0	43.4	43.4	42.4	37.6 [↓] [87]	
	体重 (g) 雌	1日	6.1	6.0	6.1	6.1	6.1	6.2	6.1	6.3	6.1	5.9	
		4日(調整後)	9.2	9.0	9.3	9.3	9.0	9.7	9.0	9.7	9.3	8.9 [↓] [92]	
		21日	46.2	44.6	45.1	45.1	41.7 [↓] [90]	48.3	48.0	48.8	47.0	42.2 [↓] [87]	
		1-21日増加量	40.1	38.6	39.1	39.0	35.6 [↓] [89]	42.1	41.9	42.6	40.9	36.2 [↓] [86]	
	肛門・生殖結節間距離(生後1日)(mm)	雄	3.9	3.9	3.9	4.0	4.1 [↑] [105]	4.0	3.9	4.0	4.1	3.8	
		雌	2.3	2.3	2.2	2.1	2.2	2.0	2.0	1.9	2.1	1.6 [↓] [80]	
	発達検査	平面立ち直り反応(獲得日齢)	ND	ND	ND	ND	ND	3.3	3.7	3.6	3.5	4.0 [↑] [121]	
		空中立ち直り反応(獲得日齢)	ND	ND	ND	ND	ND	17.3	17.4	17.4	17.1	17.8 [↑] [103]	
	一般状態		異常なし					異常なし					
	臓器重量	雄	最終体重 (g)	86.6	85.5	86.0	87.8	82.3 [↓] [95]	92.1	93.9	93.4	91.7	86.1 [↓] [93]
			胸腺 実						0.386	0.383	0.402	0.372	0.329 [↓] [85]
脳 相対								1.777	1.777	1.796	1.797	1.870 [↑] [105]	
雌		最終体重 (g)	82.1	81.3	80.7	79.7	76.3 [↓] [93]	86.0	83.2	87.0	83.5	78.8 [↓] [92]	
		脳 相対	1.909	1.921	1.962	1.973	2.039 [↑] [107]	1.839	1.905	1.841	1.901	1.947 [↑] [106]	
		脾臓 相対						0.328	0.351	0.347	0.352	0.366 [↑] [112]	
肉眼的病理検査		異常なし					異常なし						

Williams、Shirley検定 ↓↑: p<0.05 ↓↑: p<0.01

臓器重量単位: 実重量は (g)、相対重量は (%)。

[]内の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

ND: 評価せず 空欄: 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日産化学工業株式会社にある。

表2 試験結果 - 続き -

世代		親 : F ₀ 児 : F ₁					親 : F ₂ 児 : -						
投与量 (ppm)		0	150	500	1500	3000	0	150	500	1500	3000		
供試動物数	雄	-	-	-	-	-	24	24	24	24	24		
	雌	-	-	-	-	-	24	24	24	24	24		
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	-	-	-	-	-	0	18	59	176	349		
	雌	-	-	-	-	-	0	18	59	174	346		
一般状態							異常なし						
死亡率 (%)	雄	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0		
	雌	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0		
体重 増加量 (g)	生育 0-1週	雄	-	-	-	-	43	43	42	41	41		
		雌	-	-	-	-	34	33	33	32	30 \downarrow [88]		
	生育 0-4週	雄	-	-	-	-	171	175	167	166	165		
		雌	-	-	-	-	100	98	96	97	90 \downarrow [90]		
摂餌量 (g/日)	生育 1週	雄	-	-	-	-	15	15	16	15	15		
		雌	-	-	-	-	13	14	14	13	13		
	生育 1-4週	雄	-	-	-	-	19	19	19	19	19		
		雌	-	-	-	-	15	15	16	15	15		
食餌効率 (%)	雄	-	-	-	-	-	32.3	33.1	31.3	31.8	31.4		
	雌	-	-	-	-	-	24.1	23.8	22.4	23.7	22.1		
生育期動物 臓器重量	雄	最終体重 (g)		-	-	-	-	268	269	265	261	261	
		精巣	相対	-	-	-	-	1.13	1.16	1.18	1.20 \uparrow [106]	1.19 \uparrow [105]	
	雌	最終体重 (g)		-	-	-	-	185	181	182	179	172 \downarrow [93]	
		子宮	実	-	-	-	-	0.506	0.502	0.479	0.548	0.389	
		相対	-	-	-	-	0.271	0.276	0.264	0.304	0.227		
肉	雄						異常なし						
眼	雌	子宮一膨満		-	-	-	-	7/24	6/24	6/24	8/24	1/24	
病理組織	雌	子宮	発情休止期		-	-	-	-	6/24	9/24	8/24	9/24	10/24
			発情前期		-	-	-	-	8/24	9/24	6/24	8/24	4/24
			発情期		-	-	-	-	4/24	2/24	0/24	2/24	1/24
			発情後期		-	-	-	-	6/24	4/24	10/24	5/24	9/24
性成熟	雄 (包皮分離)	日	-	-	-	-	-	45	46	45	45	46	
		体重 (g)	-	-	-	-	-	185	194	186	182	179	
	雌 (膈開口)	日	-	-	-	-	-	33	33	32	31	29 \downarrow [88]	
		体重 (g)	-	-	-	-	-	100	100	97	91 \downarrow [91]	75 \downarrow [75]	

Williams、Shirley検定 $\downarrow\uparrow$: p<0.05 $\downarrow\uparrow$: p<0.01

臓器重量単位 : 実重量は (g)、相対重量は (%)。

表中の分数表示は発現動物数/検査動物数を表す。

[]内の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

ND : 評価せず - : 対応するデータなし

② ラットを用いた催奇形性試験

(資料No. 1-17)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP対応)
報告書作成年 : 2009年

検体純度 :
供試動物 : SD (Cr1:CD IGS BR) ラット、約10週齢、体重 ; 219-271g、1群雌22匹
投与期間 : 妊娠14日間 (2007年10月8日-10月25日)
投与方法 : 検体を0、100、300及び1000mg/kg/日の投与量となるよう1%メチルセルロース水溶液に懸濁し、10ml/kgの容量で妊娠6日から19日の14日間、毎日1回強制経口投与した。投与液量は妊娠17日までは最新体重、それ以降は妊娠17日の体重に基づき算出した。交配成立の証拠が得られた日を妊娠0日とした。

投与量設定根拠 ;

観察・検査項目 :

親動物 ; 一般状態及び生死を少なくとも1日2回観察し、より詳細な状態観察(触診)を妊娠0、5、12、18及び20日に実施した。体重は妊娠0、3日及び6-20日まで毎日測定した。また、妊娠0-2、3-5、6-9、10-13、14-17及び18-19日の各期間について1日当たりの摂餌量を算出した。妊娠20日に屠殺し、肉眼的病理検査を行った後、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、吸収胚数(早期、後期及び総数)、生存及び死亡胎児数、胎盤重量を測定し、妊娠子宮重量を除いた補正体重を算出した。また、以下の指標を求めた。

$$\text{着床前死亡胚率} = \{ (\text{黄体数} - \text{着床数}) / \text{黄体数} \} \times 100$$

$$\text{着床後死亡胚率} = \{ (\text{着床数} - \text{生存胎児数}) / \text{着床数} \} \times 100$$

胎児 ; 体重を測定し、性別、外表異常について検査した。各腹の約半数の胎児については骨格標本作製し骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。胎児の変化は、重大な異常、軽微な異常、変異に分類した〔結果の概要には奇形、変異、骨化変異に再分類して示した〕。

結果 : 概要を表1に示す。

親動物 ; 検体による症状及び死亡は認められなかった。投与群では一過性の流涎及び顎擦りが認められたが、一般的に強制経口投与後に認められる症状で、検体の嗜好性によるものとして検体影響とは考えなかった。また、1000mg/kg/日群で妊娠20日に雌1匹が死亡したが、事前に異常兆候は認められず投与との関連は不明であった。摂餌量の有意な減少が1000mg/kg/日群では投与後に一貫して明瞭に認められたが、300mg/kg/日群では軽度で一時的なものであった。体重増加量は1000mg/kg/日群で投与開始から減少した。300mg/kg/日群では妊娠15-20日に僅かな減少が認められ、投与期間中の総増加量も軽度に減少した。妊娠子宮重量が300及び1000mg/kg/日群で有意に減少したが、妊娠子宮重量を除いた補正体重増加量は1000mg/kg/日群でのみ有意に減少した(29%)。胎盤重量は1000mg/kg/日群で有意に減少した。何れの群においても投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。また、黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎児数、着床前及び着床後死亡胚率に検体投与による影響は認められなかった。

胎児 ; 1000mg/kg/日群では雌雄の胎児重量が有意に減少し(28%)、これに関連して多くの部位で骨化進行度が統計学的に有意に低下し、検体による発育抑制が示唆された。外表検査では体型の小型化に関連して約10%の胎児に皮膚の光沢が有意に認められた。内臓検査では心臓・大血管系の異常(右大動脈弓、心臓異常回転、心室中隔欠損)が1~2例認められた(背景対照データ範囲:0-1匹/試験、12試験)。網膜重層が5例認められ有意であったが、これは1腹における変化(右眼のみに限局)であり、発現機序は不明であった。また、内臓変異として後大・肝静脈の合流異常、精巣転移及び左側臍動脈が有意に認められた。骨格検査では頸肋の発現頻度が有意に増加し、肋骨の肥厚/結節も軽微ではあるが有意に増加した。性比に影響はなかった。

300mg/kg/日群では胎児重量が僅かに減少したが有意差は認められなかった。骨格検査において肩甲骨の形態異常が有意に認められ、上腕骨の形態異常も認められたが、高用量群では認められなかった変化であり、検体影響とは考えられなかった。頭蓋骨及び胸骨分節の骨化の遅延が有意に認められたが、胎児重量の軽微な減少に関連したものと考えられた。また、肋骨の肥厚/結節の発現頻度が軽微ではあるが有意に増加したが、用量との相関が認められず、また成長に伴い消失する変化と考えられることから、毒性変化とは考えられなかった。

100mg/kg/日群では検体投与に関連する影響は認められなかった。

以上の結果より、本剤のラットを用いた器官形成期経口投与による催奇形性試験において、1000mg/kg/日群では、親動物において明瞭な体重増加量、摂餌量及び胎盤重量の減少が認められ、胎児においても明瞭な体重減少と外表/内臓/骨格変異の増加及び骨化遅延が認められた。心臓・大血管系の異常及び網膜重層が少数例認められた。300mg/kg/日群では、一時的な摂餌量の減少と胎児重量及び骨化等への軽微な影響が認められたが、投与による有害影響とは考えられなかった。

従って、本試験における無毒性量(NOEL)は親動物及び胎児ともに300mg/kg/日、無影響量(NEEL)は100mg/kg/日と判断された。また、胎児に対する明確な催奇形性はないと判断された*。

*申請者注 : 原報告書では、1000mg/kg/日群の少数の胎児における内臓奇形について投与関連性が完全には否定できないとしているが、親及び胎児で明瞭な毒性が認められている用量における低頻度の発現であることから、検体の催奇形性を明確に示すものとは考えられなかった。

表1 結果の概要

投与量 (mg/kg/日)		0	100	300	1000	
1群当たりの動物数		22	22	22	22	
親動物	死亡動物数	0	0	0	1	
	非妊娠動物数	0	1	0	0	
	妊娠動物数	22	21	22	21	
	妊娠率 (%)	100	95	100	100	
	妊娠20日生存数	22	21	22	21	
	症状	検体投与に起因する症状なし				
	体重増加量 (g)	(6-20日)	124	123 [99]	115 [93] ↓	98 [79] ↓
		(6-10日)	20	19 [95]	20 [100]	11 [55] ↓
		(10-15日)	32	32 [100]	29 [91]	31 [97]
		(15-20日)	72	71 [99]	66 [92] ↓	56 [78] ↓
	平均補正体重増加量 (g)	(6-20日)	38	38 [100]	36 [95]	27 [71] ↓
	摂餌量 (g/ラット/日)	(0-2日)	23	24 [104]	23 [100]	25 [109]
		(3-5日)	25	25 [100]	24 [96]	26 [104] ↑
		(6-9日)	26	26 [100]	24 [92] ↓	20 [77] ↓
		(10-13日)	29	29 [100]	28 [97]	27 [93] ↓
(14-17日)		31	31 [100]	30 [97]	28 [90] ↓	
(18-19日)		31	32 [103]	28 [90] ↓	26 [84] ↓	
剖検所見		検体投与に起因する所見なし				
着床所見	検査親動物数	22	21	22	21	
	妊娠子宮重量 (g)	85	85 [100]	78 [92] ↓	69 [81] ↓	
	黄体数	16.6	17.4	16.5	16.5	
	着床数	15.1	15.4	14.6	15.4	
	早期吸収胚数	0.6	0.7	0.7	0.7	
	後期吸収胚数	0.0	0.0	0.0	0.0	
	総吸収胚数	0.6	0.7	0.7	0.8	
	生存胎児数	14.5	14.7	13.9	14.7	
	着床前死亡胚率 (%)	8.4	11.2	11.2	7.3	
	着床後死亡胚率 (%)	4.3	4.6	4.5	5.1	
	胎盤重量 (g)	0.58	0.54 [93]	0.55 [95]	0.53 [91] ↓	

Williams検定、Shirley検定、Wilcoxon検定 ↓ ↑: p < 0.05、↑ ↓: p < 0.01

[]内の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

表1 結果の概要 - 続き -

投与量 (mg/kg/日)		0	100	300	1000		
検査親動物数		22	21	22	21		
胎児	同腹児体重 (g)	52.46	54.13 [103]	48.75 [93]	38.85 [74] ↓		
	平均生存胎児体重 (g)	雄	3.75	3.78 [101]	3.60 [96]	2.71 [72] ↓	
		雌	3.56	3.59 [101]	3.44 [97]	2.57 [72] ↓	
	生存胎児の雄性比 (%)		51.1	51.1	52.7	54.5	
	検査胎児数 (腹)		318 (22)	308 (21)	306 (22)	308 (21)	
	外表	皮膚-光沢	1	1		31↑	
	奇形	奇形胎児数 (腹)		4 (3)	0 (0)	7 (4)	8 (4)
		内臓	網膜重層 (右眼)				5 ↑ (1)
			頭部複合奇形	1 (1)			
			心臓異常回転				2 (2)
			右大動脈弓				1 (1)
			心室中隔欠損				2 (2)
			鼠径ヘルニア	2 (2)			
		臍傍ヘルニア	1 (1)				
		骨格	肩甲骨湾曲/変形			7↑ (4)	
			上腕骨湾曲/肥厚/変形			4 (3)	
	内臓検査胎児数 (腹)		160 (22)	153 (21)	154 (22)	153 (21)	
	内臓変異	内臓変異胎児数 (腹)		20 (13)	27 (13)	30 (17)	60 ↑ (18)
		内訳	眼-水晶体大小不同			1	1
			甲状腺-小型/痕跡			3	3
胸腺-部分的頸部遺残			1	1		1	
鎖骨下動脈-大動脈起始			2	1			
後大・肝静脈-合流異常					1	5↑	
横隔膜-肝突出性菲薄化			2	3	2	5	
肝臓-尾状葉亀裂/分葉			3	2	1	1	
肝臓-過剰葉						2	
腎臓-無/痕跡乳頭				2	3	3	
尿管-拡張					1	1	
精巣-転位			1	2	1	12↑	
臍動脈-左側			1	2	1	11↑	
皮下-浮腫						1	
出血	13	16	18	14			

Wald χ^2 検定、Williams 検定 ↑ ↓ : p<0.01

Fisher 検定 ↑ : p<0.05, ↑ : p<0.01 (外表/内臓/骨格検査について申請者が実施)

[]内の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

空欄は「0」を示す。

表1 結果の概要 - 続き -

投与量 (mg/kg/日)		0	100	300	1000		
検査親動物数		22	21	22	21		
骨格検査胎児数 (腹)		158 (22)	155 (21)	152 (22)	155 (21)		
胎児	骨格変異	形態	頭部-癒合/変形	2	1		
			胸椎-成分異常				3
			肋骨-肥厚/結節		1	9 [↑]	8 [↑]
			肋骨-不規則性骨化			3	
			肋骨-分岐	1			
			胸骨分節-分裂骨化				1
			肋軟骨-部分癒合				1
			第7肋軟骨-胸骨不結合			1	6 [↑]
	肩甲骨-変形				1		
	構成	頸肋		2	3	32 [↑]	
		第13肋骨-痕跡	3	2	1	3	
		第14肋骨-片側+両側	11	4	8	12	
		第14肋骨-完全				1	
		胸腰椎数20				1	
	骨化変異	遅延	頭蓋骨	13	21	33 [↑]	108 [↑]
			下顎骨				1
			舌骨	14	8	10	5
			頸椎	1	3	2	3
			胸椎	10	4	13	142 [↑]
腰椎				1	1	12 [↑]	
仙椎			13	15	21	36 [↑]	
肋骨			2		1		
胸骨分節-第5、第6			92	87	125 [↑]	153 [↑]	
胸骨分節-その他			7	4	6	74 [↑]	
胸骨分節-合計			93	88	126 [↑]	154 [↑]	
促進	頸椎椎体 (>4)	骨盤骨	2	8	7	18 [↑]	
		中手/中足骨	5	1	4	15 [↑]	

Fisher検定 ↑ : p<0.05、[↑] : p<0.01 (骨格検査について申請者が実施)
空欄は「0」を示す。

③ ウサギを用いた催奇形性試験

(資料No. 1-18)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP対応)
報告書作成年 : 2008年

検体純度 :

供試動物 : ニュージーランド白色ウサギ、24-28週齢、体重; 3.27-5.00kg、1群雌24匹

投与期間 : 妊娠23日間 (2007年11月11日-12月14日)

投与方法 : 検体を0、20、40、80及び160mg/kg/日の投与量となるよう1%メチルセロソル水溶液に懸濁し、5ml/kgの容量で妊娠6日から28日の23日間、毎日1回強制経口投与した。投与液量は妊娠22日までは最新体重、それ以降は妊娠22日の体重に基づき算出した。交配成立の証拠が得られた日を妊娠0日とした。

投与量設定根拠 ;

観察・検査項目 :

親動物 : 一般状態及び生死を毎日観察し、より詳細な状態観察(触診)を妊娠0、6、12、18、24及び29日に実施した。体重は妊娠0日から、摂餌量は妊娠1日から毎日個体別に測定した。妊娠29日に屠殺し、肉眼的病理検査を行った後、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、吸収胚数(早期、後期及び総数)、生存及び死亡胎児数、胎盤重量を測定し、妊娠子宮重量を除いた補正体重を算出した。また、以下の指標を求めた。

$$\text{着床前死亡胚率} = \{ (\text{黄体数} - \text{着床数}) / \text{黄体数} \} \times 100$$

$$\text{着床後死亡胚率} = \{ (\text{着床数} - \text{生存胎児数}) / \text{着床数} \} \times 100$$

胎児 : 体重を測定し、性別、外表異常について検査した。全胎児について内臓異常の有無を検査した。同腹胎児の半数については頭部を切断後、ブアン固定標本作製し、頭部断面を検査した。残りの胎児と胴体については骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査した。胎児の変化は、重大な異常、軽微な異常、変異に分類した〔結果の概要には奇形、変異、骨化変異に再分類して示した〕。

結果 : 概要を表1に示す。

親動物 : 親動物における毒性は160mg/kg/日群でのみ認められた。死亡は認められなかったが、妊娠24日から体重が減少し、妊娠25日からは摂餌量が統計学的に有意に減少し、多くの動物で飲水量及び排糞量が減少した。妊娠28日には1匹が流産し、妊娠29日には2匹が早産したため、投与に関連した発生と考えられた。
80mg/kg/日群では妊娠29日に1匹が早産し、20mg/kg/日群では妊娠28日に1匹が流産し、妊娠29日には1匹が早産したが、80mg/kg/日以下の群では体重及び摂餌量に変化は認められなかったことから、何れも偶発的な発生と考えられた。
何れの群においても、投与に関連した肉眼的病理所見は認められず、妊娠子宮重量及び補正体重は対照群と同様であった。また、黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎児数、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

胎盤重量、着床前及び着床後死亡胚率に検体投与による影響は認められなかった。

胎児 ; 160mg/kg/日群では胎児体重が僅かに減少したが、統計学的有意差は認められず、胎児の外表、内臓及び骨格検査の何れにおいても検体投与による変化が観察されなかったことから、有害影響はないと考えられた。性比は対照群と同様であった。

以上の結果より、本剤のウサギを用いた器官形成期経口投与による催奇形性試験において、160mg/kg/日群の親動物では飲水量及び排糞量の減少、体重及び摂餌量の減少並びに流産及び早産が妊娠後期に認められたが、胎児に投与による影響は認められなかった。

従って、本試験における無毒性量 (NOAEL) は親動物で80mg/kg/日、胎児で160mg/kg/日と判断された。また、最高用量の160mg/kg/日においても胎児に対する催奇形性はないと判断された。

表1 結果の概要

投与量 (mg/kg/日)		0	20	40	80	160	
1群当たりの動物数		24	24	24	24	24	
親動物	死亡動物数	0	0	0	0	0	
	非妊娠動物数	0	0	0	0	3	
	妊娠動物数	24	24	24	24	21	
	妊娠率 (%)	100	100	100	100	87.5	
	流産動物数	0	1	0	0	1	
	早産動物数	0	1	0	1	2	
	妊娠29日生存胎児腹数	24	22	24	23	18	
	一般状態 (発現動物数)	飲水量減少	12	11	9	5	15
		排糞量減少	5	8	5	2	11
	体重増加量 (kg)	(0-6日)	0.05	0.04 [80]	0.03 [60]	0.01 [20]	0.02 [40]
		(6-7日)	0.00	-0.01	-0.01	-0.01	-0.03 ↓
		(6-29日)	0.20	0.15 [75]	0.23 [115]	0.18 [90]	0.08 [40]
		(24-29日)	0.09	0.05 [56]	0.10 [111]	0.07 [78]	-0.06 [-67]
	平均補正体重 増加量 (kg)	(6-29日)	-0.32	-0.33 [103]	-0.29 [91]	-0.28 [88] *	-0.36 [113] \$
	摂餌量 (g/ウサギ/日)	(18日)	119	144 [121]	147 [124]	132 [111]	158 [133] ↑
		(25日)	107	121 [113]	105 [98]	103 [96]	76 [71] ↓
		(26日)	106	116 [109]	111 [105]	113 [107]	69 [65] ↓
		(27日)	116	113 [97]	121 [104]	111 [96]	73 [63] ↓
(28日)		124	112 [90]	130 [105]	111 [90]	83 [67] ↓	
剖検所見		検体投与に起因する所見なし					
着床所見	検査親動物数	24	22	24	23	18	
	妊娠子宮重量 (kg)	0.52	0.49	0.52	0.49*	0.50\$	
	黄体数	11.8	10.8	10.9	11.7	11.6	
	着床数	10.2	9.0	9.2	9.7	10.4	
	早期吸収胚数	0.7	0.5	0.3 ↓	0.7	0.6	
	後期吸収胚数	0.7	0.2 ↓	0.5	0.7	0.9	
	総吸収胚数	1.4	0.8 ↓	0.8 ↓	1.3	1.6	
	生存胎児数	8.8	8.2	8.4	8.3	8.8	
	着床前死亡胚率 (%)	15.2	17.6	15.9	19.1	10.6	
	着床後死亡胚率 (%)	14.1	7.5	8.8	12.3	13.6	
胎盤重量 (g)	5.1	5.4	5.4	5.0	5.0		

Williams検定、Shirley検定、Wilcoxon検定 ↓ ↑ : p < 0.05、↓ ⇓ : p < 0.01

[]内の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

#: 検査親動物数=22 \$: 検査親動物数=15

表1 結果の概要 - 続き -

投与量 (mg/kg/日)		0	20	40	80	160	
検査親動物数		24	22	24	23	18	
平均生存胎児体重 (g)	雄	39.6	40.9	42.3	38.9	35.8	
	雌	38.7	40.7	41.2	39.8	35.9	
生存胎児の雄性比 (%)		53.3	57.3	53.3	55.5	49.6	
検査胎児数 (腹)		211 (24)	181 (22)	202 (24)	192 (23)	159 (18)	
奇形	奇形胎児数 (腹)		6 (3)	8 (6)	6 (4)	4 (4)	2 (1)
	外表	口蓋裂				1 (1)	
		眼瞼開裂	4 (1)	3 (2)		2 (2)	
		小眼球	1 (1)				
		脊椎二分 (腰椎、仙椎)		1 (1)			
	内臓	網膜重層	1 (1)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	
		大動脈弓拡張					1 (1)
		大血管転移					1 (1)
		心室中隔欠損 (膜性)	1 (1)				2 (1)
		心肥大/大血管異常	1 (1)				
		腎臓/尿管-無形成	1 (1)	2 (2)	3 (1)		
	骨格	胸部脊柱側弯			1 (1)		
	内臓検査胎児数 (腹)		211 (24)	181 (22)	202 (24)	192 (23)	159 (18)
胎児	内臓変異胎児数 (腹)		23 (15)	14 (8)	10 (8)	23 (12)	18 (10)
	内臓変異	甲状腺-肥大		2			
		肺-無気	3	1	1	3	4
		肺-無副葉	10	2	3	6	3
		腹部-体液貯留	1				1
		肝臓-過剰葉	1	1	1	6	2
		肝臓-葉欠損	1				
		肝臓-退色部		2		2	
		肝臓-嚢胞				1	
		胆嚢-出血			2	1	3
		胆嚢-小型/痕跡	1		2	2	
		胆嚢-欠損	1	2	1	5	1
		胆嚢-分葉	4		1		2
		大網-浮腫	1				
		腎臓-形態異常/隆起部	1	1			2
		腎臓-腎盂拡張	2	3		1	
		精巣-欠損					1
		前肢/足-湾曲				2	
	変異胎児数/頭部詳細検査数 (腹) (網膜/硝子体/水晶体/硬膜)		8/110 (5)	5/97 (4)	1/106 (1)	1/102 (1)	1/83 (1)

Wald χ^2 検定、Williams検定
空欄は「0」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日産化学工業株式会社にある。

表1 結果の概要 -続き-

投与量 (mg/kg/日)		0	20	40	80	160		
胎児	骨格検査胎児数 (腹)		211 (24)	181 (22)	202 (24)	192 (23)	159 (18)	
	骨格変異	形態	頭部	7	1	2	1	4
			椎骨			3	1	
			肋骨	3	1	2	3	2
			胸骨	9	22	14	13	6
			剣状軟骨		1		1	
			肋軟骨	4	3	12	4	1
			末端部(肩甲骨/指骨)	1	5			
	骨格変異	構成	頸肋-完全		3	2	1	
			第1肋骨-短縮/痕跡	5				1
			第13肋骨-片側+両側	144	108	130	115	91
			胸腰椎数18		1			
			胸腰椎数20	103	67	78	91	53
			腰帯-異常配列	8	8	4	2	2
	骨化変異	遅延	頸椎/胸椎	3	1	1	3	2
			胸骨分節	9	8	5	8	11
			尾椎	1				
			恥骨			1		1
			骨端	8	4	1	8	5
			距骨	5	3	2		
中手・中足骨/指骨			34	6	23	18	22	
促進		肘頭突起骨化	3	2	1		2	
		横突起伸張	1					

統計は実施せず。 空欄は「0」を示す。

(10) 変異原性

① 細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料No. 1-19)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP対応)

報告書作成年 : 2007年

検体純度 :

試験方法 : ヒストジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA株) を用い、ラットの肝臓から調製した代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、Amesらの方法を用いて復帰変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、試験は各濃度につき3枚のプレートを用い、2回実施した。試験1はプレート法で、5-5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の範囲の7濃度について実施し、試験2はプレートインキュベーション法で、50-5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の範囲の5濃度について実施した。

結果については、復帰変異コロニー数が溶媒対照に比べ2倍 (TA1535及びTA1537株の場合は3倍) 以上に増加し、かつ再現性及び用量依存性が認められた場合を陽性と判定することとした。

陽性対照には2-ニトロフルオレン (2NF)、アジ化ナトリウム (NaN_3)、9-アミノアクリジン (AAC)、4-ニトロキノリン-1-オキシド (NQO)、ベンゾ (a) ピレン (B[a]P) 及び2-アミノアントラセン (AAN) を用いた。

用量設定根拠:

結果 : 結果を表1及び表2に示した。

2試験において、検体はS-9Mixの有無にかかわらず、何れの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照では全ての試験菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において本剤は、代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異誘発性を有しないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表1：試験I(プレート法)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)	-	-	152.7	15.0	64.0	38.3	10.3	
検体	5	-	149.3	15.0	62.0	36.7	11.0	
	15	-	172.0	21.7	67.3	36.3	8.7	
	50	-	178.7	17.7	65.7	35.3	10.3	
	150	-	132.0	13.3	75.0	34.7	12.0	
	500	-	138.3	17.3	47.3	37.3	11.7	
	1500	-	170.0	11.0	73.7	41.0	11.7	
	5000	-	182.7	9.7	58.0	23.7	6.3	
溶媒対照 (DMSO)	-	+	185.7	21.3	66.0	49.3	33.0	
検体	5	+	193.3	21.0	70.7	44.3	18.7	
	15	+	178.0	17.7	64.7	52.0	19.3	
	50	+	189.3	17.0	58.7	38.7	30.7	
	150	+	187.3	13.3	79.3	57.0	24.0	
	500	+	157.3	9.7	73.7	57.0	29.7	
	1500	+	158.0	11.7	66.3	45.7	23.0	
	5000	+	174.0	10.0	59.3	36.3	13.7	
陽性 対照	2NF	2	-			310.3		
	NaN ₃	2	-	1007.7	1017.0			
	AAC	50	-				1316.7	
	NQO	2	-			831.3		
	B[a]P	5	+				294.0	154.0
	AAN	5	+	1776.3	332.0			
	10	+			233.7			

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

2NF：2-ニトロフルオレン

NaN₃：アジ化ナトリウム

AAC：9-アミノアクリジン

NQO：4-ニトロキノリン-1-オキシド

B[a]P：ベニグ(a)ピレン

AAN：2-アミノアントラセン

表2：試験2(プレインキュベーション法)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)	-	-	177.0	19.7	60.3	38.0	8.3	
検体	50	-	195.7	16.3	56.3	50.3	11.3	
	150	-	161.0	16.7	47.7	42.7	8.7	
	500	-	165.7	16.3	71.0	31.0	12.3	
	1500	-	126.7	17.0	56.3	38.7	9.0	
	5000	-	133.3	19.0	55.7	38.0	5.0	
溶媒対照 (DMSO)	-	+	195.3	18.7	73.7	50.7	29.3	
検体	50	+	192.0	14.0	64.3	50.0	26.3	
	150	+	141.0	16.7	67.3	51.0	21.3	
	500	+	169.0	21.7	59.7	43.0	19.0	
	1500	+	146.0	18.0	69.7	40.7	20.3	
	5000	+	156.0	10.7	63.0	41.7	15.3	
陽性対照	2NF	2	-			466.0		
	NaN ₃	2	-	1830.7	812.0			
	AAC	50	-				849.3	
	NQO	2	-			1695.0		
	B[a]P	5	+				284.0	126.7
	AAN	5	+	2452.7	306.7			
	10	+			466.7			

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

2NF：2-ニトロフルオレン

NaN₃：アジ化ナトリウム

AAC：9-アミノアクリジン

NQO：4-ニトロキノリン-1-オキソド

B[a]P：ベニゾ(a)ピレン

AAN：2-アミノアントラセン

② ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料No. 1-20)

試験機関 : (財) 食品農医薬品安全性評価センター (GLP対応)
報告書作成年 : 2009年

検体純度 :

試験方法 : 健常者から採取したヒト末梢血リンパ球を用い、代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下において、*in vitro*における染色体異常誘発性を調べた。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) を用いて溶解し、用量として560-4760 $\mu\text{g/ml}$ の計7濃度を設定した。試験は短時間処理法及び連続処理法で実施した。短時間処理ではS-9Mixの存在下及び非存在下で検体を3時間処理し、新鮮培地でさらに21時間培養後、連続処理では検体を24時間処理後、標本を作製した。短時間処理のS-9Mixの存在下では4760 $\mu\text{g/ml}$ でのみ50%を上回る細胞増殖抑制が認められ、非存在下では何れの濃度においても50%を上回る細胞増殖抑制は認められなかったことから、4760 $\mu\text{g/ml}$ を最高濃度に計3濃度を評価対象とし、連続処理では3330 $\mu\text{g/ml}$ 以上で100%の細胞増殖抑制が認められたことから、2330 $\mu\text{g/ml}$ を最高濃度に計4濃度を評価対象とした。観察は1濃度あたり200個の分裂中期細胞について行い、構造異常及び倍数性細胞の出現数を計数した。

結果については、ギャップのみを保有する細胞は除外し、染色体異常細胞の出現頻度が溶媒対照と比較して統計学的に有意に増加し、かつ、濃度依存性あるいは再現性が認められる場合を陽性と判定することとした。

陽性対照としてS-9Mix存在下ではシロホスファミド (CP) を、非存在下ではマイトマイシンC (MMC) を用いた。

用量設定根拠;

結果 : 結果を表1及び2に示した。

短時間処理法のS-9Mixの存在下及び連続処理法において、何れの濃度においても染色体の構造異常及び倍数性細胞の出現頻度に統計学的に有意な増加は認められなかった。

短時間処理法のS-9Mixの非存在下においては、最高濃度の4760 $\mu\text{g/ml}$ で染色体の構造異常及び倍数性細胞の出現頻度に統計学的に有意な増加が認められた。しかし、同じS-9Mixの非存在下における24時間処理 (連続処理法) では、50%程度の細胞増殖抑制が認められた濃度においても染色体異常の誘発は認められなかった。また、これらの発現頻度は10%未満と非常に低く、公比1.4で設定した下の濃度では認められなかったことから、生物学的に有意な反応とは考えられなかった。

一方、陽性対照においては、何れにおいても染色体の構造異常細胞の出現頻度に統計学的に有意な増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において本剤は、代謝活性化の有無にかかわらず、染色体異常誘発性を有しないものと判断された。

表1：短時間処理法

薬物	濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	S-9 Mix の有無	処理時間 ¹⁾		観察 細胞 数	相対 有糸 分裂 指数 (%)	倍数性 細胞 の 出現 頻度 (%)	構造異常を有する細胞数 ²⁾					構造 異常 細胞 の 出現 頻度 (%) ³⁾			
			検体 処理	標本 作製				キ・ヤップ [*]	染色分体型		染色体型			その他		
									切断	交換	切断	交換				
溶媒対照 (DMSO)	—	—	3	24	200	100.0	0.0 [#]	0	0	0	0	0	0	0.0 [#]		
検体	2330					83.5	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0.0	
	3330					67.0	0.5	1	0	0	0	0	0	0	0.0	
	4760					50.5	5.5 [#]	2	10	8	0	0	0	0	6.5 [#]	
陽性対照 (MMC)	0.5					82.4	1.0	6	28	37	0	0	0	30.5 [#]		
溶媒対照 (DMSO)	—	+	3	24	200	100.0	0.5	0	1	0	0	0	0	0.5		
検体	2330					74.7	0.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
	3330					61.3	0.5	2	0	0	0	0	0	0	0	0.0
	4760					30.7	2.5	2	3	2	0	0	0	0	0	2.5
陽性対照 (CP)	25.0					17.3	0.0	21	73	64	0	0	0	0	0	51.5 [#]

Fisher直接検定 * : $p \leq 0.025$

Cochran-Armitage傾向検定 # : $p \leq 0.025$

MMC : マイトマイシンC CP : シクロホスファミド

1) 処理時間：検体処理時間及び検体処理開始後標本作製までの時間

2) 1細胞当り複数の異常を含む。

3) キ・ヤップ^{*}のみのものを除く。

表2：連続処理法

薬物	濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	S-9 Mix の有無	処理時間 ¹⁾		観察 細胞 数	相対 有糸 分裂 指数 (%)	倍数性 細胞 の 出現 頻度 (%)	構造異常を有する細胞数 ²⁾					構造 異常 細胞 の 出現 頻度 (%) ³⁾		
			検体 処理	標本 作製				キ・ヤップ [*]	染色分体型		染色体型			その他	
									切断	交換	切断	交換			
溶媒対照 (DMSO)	—	—	24	24	200	100.0	0.5	1	0	0	0	0	0	0.0 [#]	
検体	800					130.0	0.5	0	1	0	0	0	0	0	0.5
	1140					66.7	0.5	3	0	0	0	0	0	0	0.0
	1630					80.0	0.0	2	1	0	0	0	0	0	0.5
	2330					50.0	0.5	1	3	0	0	0	0	0	1.5
	3330					—	0.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
陽性対照 (MMC)	0.25				200	146.7	0.0	12	37	53	0	0	0	0	37.0 [#]

Fisher直接検定 * : $p \leq 0.025$

Cochran-Armitage傾向検定 # : $p \leq 0.025$

MMC : マイトマイシンC ND : データなし

1) 処理時間：検体処理時間及び検体処理開始後標本作製までの時間

2) 1細胞当り複数の異常を含む。

3) キ・ヤップ^{*}のみのものを除く。

③ マウスを用いた小核試験

(資料No. 1-21)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP対応)
報告書作成年 : 2007年

検体純度 :

供試動物 : ICR (CrI:CD1TM) マウス、約47日齢、体重29.9-40.8g、
1群雄6匹 (陽性対照群は5匹)

試験方法 : 骨髄中の小核を有する多染性赤血球の出現頻度を指標として小核誘発性を調べた。検体を1%メチルブルー (MC) 水溶液に懸濁し、500、1000及び2000mg/kg/日の用量で2回強制経口投与 (24時間間隔) した。溶媒対照群には1% MC水溶液を同様に投与した。陽性対照群にはマイトマイシンC水溶液を12mg/kgの用量で単回強制経口投与した。投与容量は10ml/kg (陽性対照は20ml/kg) とした。最終投与後24時間に動物を屠殺し、大腿骨を摘出してウシ胎児血清を用いて骨髄を洗い出し、骨髄標本を作製した。骨髄標本は、メタノール固定後、アリジンオレンジ染色を施し、蛍光顕微鏡下で、1動物あたり2000個の多染性赤血球について小核の有無を検査した。また、1動物あたり1000個以上の赤血球を観察し、全赤血球中の多染性赤血球の割合についても調べた。

結果については、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に溶媒対照群と比較して統計学的に有意な用量相関性の増加が認められ、個体別値及び (または) 群平均値が当施設の背景データを上回っている場合を陽性と判定することとした。

投与量設定根拠 :

結果 : 骨髄標本の観察結果を次表に示した。

何れの検体投与群においても、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。また、全赤血球中の多染性赤血球の割合に変化は認められなかった。

一方、陽性対照群では、小核を有する多染赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。また、全赤血球中の多染性赤血球の割合に有意な減少が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において本剤は、骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性を有しないものと判断された。

骨髓標本観察結果

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg/日)	性	観察 動物数	MNPCE	PCE/(PCE+NCE) (%)
24	溶媒対照 (1%MC)	-	雄	6	1.0	51.0
	検体	500		6	1.3	47.3
		1000		6	1.0	48.6
		2000		6	1.2	48.6
	陽性対照 (MMC)	12		5	48.6↑	35.9↓

Permutation test ↓↑: p<0.01

MC: メチルカース水溶液 MMC: マイトマイシンC

PCE: 多染性赤血球数 NCE: 正染性赤血球数

MNPCE: 多染性赤血球2000個のうち、小核を有する多染性赤血球数

④ ラットを用いたコメットアッセイ —子宮、肝臓—

(資料No. 1-22)

試験機関 : 日産化学工業株式会社

報告書作成年 : 2009年

試験目的 : ラットを用いた発がん性試験(資料No. 1-14)において、最高用量群で子宮腫瘍がやや高頻度に認められたため、本剤のラットの子宮及び肝臓における *in vivo* DNA初期損傷作用性を検索する目的で実施した。

検体純度 :

供試動物 : Han Wistar (Jcl (GALAS)) ラット、雌、10週齢、体重170.0-193.0g、1群5匹

試験期間 : 4日間 (2009年10月19日-2009年10月22日)

試験方法 : 検体を1%メチルブルー(MC)水溶液に懸濁して、体重100gあたり1mLの割合で500、1000及び2000mg/kg/日を21時間間隔で2回、強制経口投与した。動物は絶食させなかった。同様に溶媒対照として1%MC水溶液を21時間間隔で2回、陽性対照としてメタンスルホン酸メチル(MMS)を単回、何れも強制経口投与した。溶媒対照群及び検体投与群については2回目の投与3時間後、陽性対照群については投与3時間後に子宮及び肝臓を摘出した。子宮は縦に切り開き、肝臓は短冊状に切り、各々ポッター型細胞サイザーを用い500-700 rpmで緩やかに(1ストロークで)細胞サイズし定法によりコメット標本を作製した。核膜を溶解後、1V/cm (250-300mA) で15分間、遮光下で定電圧電気泳動を行った。染色液(25 µg/mL 臭化エチジウム水溶液)にて染色しG励起フィルターを使用し蛍光顕微鏡で観察を行った。動物1個体1臓器につき1枚の標本を200倍で観察し、無作為に抽出した50個の核について画像解析装置(SCG ケイオ電子工業(株)製)を用いてテイルメントを計測した。陽性対照群を除く全ての試験群について等分散に関する検定を行った後、等分散の場合は、Dunnettの多重比較により、不等分散の場合はSteel検定により、溶媒対照群と検体投与群との比較を行った。陽性対照群については、Student-t検定あるいはAspin-Welch-t検定により、溶媒対照群との比較を行った。溶媒対照群よりも有意に高い場合には陽性と判定することとした。

投与量設定根拠 :

結果 : 結果を次表に示した。

何れの処理群においても、溶媒対照と比較してテイルメントの有意な増加は認められなかった。また、溶媒対照値及び陽性対照値は適切な値を示した。

以上の結果から、子宮及び肝臓のDNA鎖切断は生じなかったと判断された。従って、本剤はラットの子宮及び肝臓において *in vivo* DNA初期損傷作用性を有しないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

コメットアッセイ結果(子宮)

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg/日)	性	観察 動物数	テールメント
					平均 ±SE
3	溶媒対照 (1%MC)	-	雌	5	0.44 ±0.063
	検体	500		5	0.39 ±0.043
		1000		5	0.41 ±0.030
		2000		5	0.35 ±0.030
	陽性対照 (MMS)	160		5	1.12 ↑ ±0.114

Student-t 検定 ↓↑: p<0.01

MC: メチルセルロース水溶液

MMS: マンズルホン酸メチル

コメットアッセイ結果(肝臓)

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg/日)	性	観察 動物数	テールメント
					平均 ±SE
3	溶媒対照 (1%MC)	-	雌	5	0.21 ±0.020
	検体	500		5	0.18 ±0.032
		1000		5	0.21 ±0.016
		2000		5	0.18 ±0.012
	陽性対照 (MMS)	160		5	0.78 ↑ ±0.039

Student-t 検定 ↓↑: p<0.01

MC: メチルセルロース水溶液

MMS: マンズルホン酸メチル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

(11) 生体機能影響

① ラット及びイヌを用いた生体機能への影響に関する試験

(資料No. 1-23)

試験機関 : (財) 食品農医薬品安全性評価センター (GLP対応)

報告書作成年 : 2008年

検体純度 :

1 ラットの中樞神経系に対する作用 (一般症状)

供試動物 : SD (CrI:CD) ラット、7週齢、体重 169.6-190.1g、1群雄各5匹

投与方法 : 検体を1%メチルセルロース (MC) 水溶液に懸濁させ、0、200、600、2000mg/kgの用量で単回強制経口投与した。投与容量は1ml/100gとした。投与前、投与後15、30、60、120、180、360分及び24時間に、Irwinの多次元観察法に従い観察した。観察時間毎に、コケージ内での行動を2分間観察した後、反射等について観察した。

結果 : 2000mg/kg群の1匹で投与後180及び360分に眼瞼下垂、別の1匹で投与後360分に流涎が認められたが、何れも投与後24時間には回復し、軽微な発現であった。

2 イヌの呼吸、循環器系に対する作用

供試動物 : ビーグル犬、7ヵ月齢、体重10.6-12.6kg、1群雄各3匹 (計6匹*)

* 最初に0及び125mg/kg群の検査を実施した後、2週間の休薬期間を設けて、同じ動物を各々500及び2000mg/kg群として使用した。

投与方法 : 検体をゼラチンカプセルに充填し、0、125、500、2000mg/kgの用量で単回強制経口投与した。試験は無麻酔下で実施した。投与前、投与後15、30分、1、2、3及び6時間に呼吸数、血圧及び心拍数を測定し、心電図を記録、解析した。

結果 : 対照群と比較して、統計学的有意差の認められた変化を次表に示す。

呼吸数測定では500mg/kg群で投与後60分に実測値が有意な低値を示したが、投与前値からの変化値に差はなく、用量相関性も認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

血圧測定では検体投与による影響は認められなかった。

心拍数測定では投与後60分に500mg/kg群で実測値及び投与前値からの変化値、2000mg/kg群で実測値が有意な低値を示したが、用量相関性は認められず、検体投与による影響とは考えられなかった。

心電図では125mg/kg群で投与後30及び120分にQRS時間、500mg/kg群で投与後30及び60分にPR時間、投与後60分にQT時間、2000mg/kg群で投与後15分にQTc時間、投与後360分にQRS時間の有意な変化が認められたが、何れも用量相関性の認められない軽微な変化であったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

なお、2000mg/kg群は観察終了後の投与翌日に全動物が死亡した。

以上の結果から、検体はラットの一般症状において2000mg/kgの用量で軽微な眼瞼下垂及び流涎を発現した。一方、無麻酔イヌの呼吸、循環器系に対しては影響を示さないものと判断された。

投与量 (mg/kg)			0	125	500	2000	
呼吸数 (回/分)	60分	実測値	26.3	22.0	18.0↓	20.7	
		変化値*	-2.7	-4.3	-4.7	-4.7	
心拍数 (拍数/分)	60分	実測値	121.3	114.3	88.0↓	95.7↓	
		変化値*	3.3	-8.7	-30.7↓	-2.3	
心電図 (ミリ秒)	PR	30分	実測値	92.0	92.0	96.7	99.0
			変化値*	-4.3	-6.0	6.0↑	0.3
		60分	実測値	90.7	89.3	93.3	92.7
			変化値*	-5.7	-8.7	2.7↑	-6.0
	QRS	30分	実測値	47.0	49.0	46.3	48.0
			変化値*	-3.7	5.0↑	-0.7	1.7
		120分	実測値	44.7	47.3	48.0	48.0
			変化値*	-6.0	3.3↑	1.0	1.7
		360分	実測値	47.7	47.0	46.3	49.7
			変化値*	-3.0	3.0	-0.7	3.3↑
	QT	60分	実測値	197.3	189.7	220.3	202.3
			変化値*	-11.3	3.3	21.7↑	4.7
	QTc	15分	実測値	283.7	258.7	259.0	242.7↓
			変化値*	-9.7	-8.3	-20.3	-12.0

Dunnett検定 ↓ ↑ : p<0.05

* : 投与前値からの変化値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

[生体の機能に及ぼす影響に関する試験] の総括表

試験項目	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 (匹/群)	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系 一般症状 [Irwin法] (ラット)	経口 (1%MC)	0 200 600 2000	雄5	2000	600	2000mg/kg群で 眼瞼下垂 (1/5匹) 流涎 (1/5匹)
呼吸・循環器系 呼吸数 血圧 心拍数 心電図 (イヌ)	経口 (セ'ラチンカプセル)	0 125 500 2000	雄3	-	2000	影響なし (但し、2000mg/kg 群は観察終了後の 投与翌日に全動物 死亡)

MC: メチルセルロース水溶液

(12) その他

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

①

(資料No. 1-24)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

②

(資料No. 1-25)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

③

(資料No. 1-26)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

④

(資料No. 1-27)

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑤

(資料No. 1-28)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑥

(資料No. 1-29)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

2. 原体中混在物及び代謝物

(1) 急性毒性

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. 2-1)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP対応)
報告書作成年 : 2009年

検体純度 :

供試動物 : SD (Cr1:CD) ラット、8-12週齢、体重184-245g、1群雌各3匹

観察期間 : 14日間観察 (投与日を1日として起算)

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 検体を1%メチルセルロース水溶液に懸濁して30及び200mg/mlとし、単回強制経口投与した。投与容量は10ml/kgとした。動物は投与前夜より投与約4時間後まで絶食させた。検体の急性毒性に関する情報がなかったため、開始用量として300mg/kgを選択した。300mg/kgにおいて死亡が認められなかったため、2000mg/kgを投与した。

観察・検査項目 : 生死の確認を少なくとも1日2回、一般状態観察を投与直後、第1日の残りの時間は頻回、翌日以降は1日2回、14日間実施した。体重は投与開始前、投与後8及び15日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投与経路	経口
性別	雌
投与量 (mg/kg)	300、2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状なし
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡 ; 死亡は認められなかった。

一般状態 ; 異常は認められなかった。

体重 ; 全動物が体重増加を示した。

肉眼的病理検査 ; 2000mg/kg群の2匹で盲腸のガス膨満が認められた。その他動物に異常は認められなかった。

②

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. 2-2)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP対応)

報告書作成年 : 2009年

検体純度 :

供試動物 : SD (CrI:CD) ラット、8-12週齢、体重183-210g、1群雌各3匹

観察期間 : 14日間観察 (投与日を1日として起算)

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 検体を1%メチルセルロース水溶液に懸濁して200mg/mlとし、単回強制経口投与した。投与容量は10ml/kgとした。動物は投与前夜より投与約4時間後まで絶食させた。最初に雌3匹に2000mg/kgを投与したところ、死亡は1匹のみであったため、さらに雌3匹に2000mg/kgを同様に投与した。

観察・検査項目 : 生死の確認を少なくとも1日2回、一般状態観察を投与直後、第1日の残りの時間は頻回、翌日以降は1日2回、14日間実施した。体重は投与開始前、投与後8及び15日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投与経路	経口
性別	雌
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	投与後5時間
症状発現時間及び消失時間	投与後30分から発現 投与後2日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	-

死亡 ; 投与後5時間に1匹が死亡した。

一般状態 ; 死亡動物で投与後約30分から不活発、腹臥位、状態悪化、立毛、部分的眼瞼閉鎖 (両眼)、振戦、呼吸数増加及び強度の間欠性痙攣 (外的刺激により誘発、約10秒間持続) が認められた。その他動物では投与後約30分から不活発、不安定歩行、立毛及び腹臥位が認められたが、投与後2日には消失した。

体重 ; 死亡動物で体重減少、その他動物では体重増加を示した。

肉眼的病理検査 ; 死亡動物で十二指腸及び小腸にうっ血、胃に淡黄色液体内容物が認められた。その他動物に異常は認められなかった。

③

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. 2-3)

試験機関 : Hazleton Laboratories America Inc. (GLP対応)
報告書作成年 : 1988年

検体純度 :
供試動物 : SD (BR) ラット、体重 ; 雄205. 6-273. 6g、雌206. 6-246. 4g、1群雌雄各5匹
試験期間 : 14日間観察 (投与日を0日として起算)
投与方法 : 検体をコーン油で懸濁して一晚絶食後胃内に単回強制経口投与した。
観察項目 : 生死の確認及び一般状態を投与後1、2、4時間、以後14日間毎日1回観察した。投与前、投与後7日及び14日あるいは死亡時に体重を測定した。
観察期間終了時の全生存動物及び死亡動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投与経路	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	625、1250、2500、5000	625、1250、2500、5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	2806. 2 (1653. 9-4761. 0)	701. 5 (428. 5-1148. 5)
死亡開始時間及び終了時間	1時間/2日	1時間/2日
症状発現時間及び消失時間	1時間/3日	1時間/4日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	1250	—

死亡 ; 625mg/kg群雌で投与後1日に2匹、1250mg/kg群雌で投与後1日に全匹、2500mg/kg雄で投与後1日に2匹、雌で投与後1時間から1日に全匹、5000mg/kg群雌雄で投与後4時間までに全匹が死亡した。

一般状態 ; 主な症状は、鎮静化、衰弱、流涙、運動失調、鼻部や眼部の赤色化及び円背位などが認められたが、遅くとも投与後4日までには回復した。

体重 ; 生存動物では増加が認められた。

肉眼的病理検査 ; 剖検所見としては、肺、肝臓、脾臓、腎臓の退色化及び胃腸に異常内容物が認められた。

(2) 変異原性

① 細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料No. 2-4)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd. (GLP対応)

報告書作成年 : 2009年

検体純度 :

試験方法 : ヒスジジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA株) を用い、ラットの肝臓から調製した代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、Amesらの方法を用いて復帰変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、試験は各濃度につき3枚のプレートを用い、2回実施した。試験1はプレート法で、5-5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の範囲の7濃度について実施し、試験2はプレートインキュベーション法で、50-5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の範囲の5濃度について実施した。

結果については、復帰変異コロニー数が溶媒対照に比べ2倍 (TA1535及びTA1537株の場合は3倍) 以上に増加し、かつ再現性及び用量依存性が認められた場合を陽性と判定した。陽性対照には2-ニトロフルオレン (2NF)、アジ化ナトリウム (NaN_3)、9-アミノアクリジン (AAC)、4-ニトロキノリン-1-オキシド (NQO)、ベンゾ (a) ピレン (B[a]P) 及び2-アミノアントラセン (AAN) を用いた。

用量設定根拠 :

結果 : 結果を表1及び表2に示した。

2試験において、検体処理群ではS-9Mixの有無にかかわらず、何れの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照群では全ての試験菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において本剤は、代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異誘発性を有しないものと判断された。

表1：試験1(プレート法)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)	-	-	117.0	25.0	61.0	31.3	18.7	
検体	5	-	105.7	23.3	51.3	30.3	21.7	
	15	-	106.7	24.3	46.7	30.3	11.0	
	50	-	98.7	15.3	52.7	29.7	16.3	
	150	-	108.7	21.7	58.3	30.3	15.3	
	500	-	116.0	22.7	48.0	29.3	17.7	
	1500	-	120.0	22.3	57.7	28.7	15.7	
	5000	-	107.3	18.3	45.7	27.3	16.7	
溶媒対照 (DMSO)	-	+	165.7	23.0	60.0	42.7	29.3	
検体	5	+	115.7	23.7	59.0	48.0	27.0	
	15	+	135.0	20.3	43.3	35.0	33.3	
	50	+	137.0	24.0	49.7	40.0	25.7	
	150	+	136.3	19.3	47.0	45.7	28.0	
	500	+	141.0	21.0	56.7	44.7	30.3	
	1500	+	144.0	19.3	47.3	44.0	33.0	
	5000	+	129.3	19.7	46.7	40.0	24.7	
陽性 対照	2NF	2	-			129.3		
	NaN ₃	2	-	647.0	752.0			
	AAC	50	-				827.0	
	NQO	2	-			472.0		
	B[a]P	5	+				203.0	
	AAN	5	+	2933.0	268.3			
		10	+			300.0		

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

2NF：2-ニトロフルオレン

NaN₃：アジ化ナトリウム

AAC：9-アミノアクリジン

NQO：4-ニトロキノリン-1-オキシド

B[a]P：ベンゾ(a)ピレン

AAN：2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表2：試験2(フラインクペーション法)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニ数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)	-	-	99.7	19.3	49.0	31.0	10.7	
検体	50	-	123.0	18.0	44.7	30.3	10.7	
	150	-	105.3	20.3	52.3	30.0	10.0	
	500	-	111.0	16.7	46.0	29.3	10.7	
	1500	-	103.0	15.7	55.0	29.0	9.0	
	5000	-	107.0	16.0	44.0	31.0	9.7	
溶媒対照 (DMSO)	-	+	121.7	20.7	58.0	46.0	27.3	
検体	50	+	106.3	18.0	60.7	43.7	26.0	
	150	+	112.0	14.0	53.7	39.7	28.7	
	500	+	119.7	15.0	50.7	40.0	25.3	
	1500	+	123.0	15.7	51.0	36.0	29.0	
	5000	+	106.0	11.7	44.3	38.7	25.0	
陽性 対照	2NF	2	-			179.7		
	NaN ₃	2	-	587.0	801.7			
	AAC	50	-				606.7	
	NQO	2	-			1376.0		
	B[a]P	5	+				179.7	112.7
	AAN	5 10	+	3431.7	279.7			
		+			239.7			

表中の復帰変異コロニ数は3枚のプレートの平均値

2NF：2-ニトロフルオレン

NaN₃：アジ化ナトリウム

AAC：9-アミノアクリジン

NQO：4-ニトロキノリン-1-オキシド

B[a]P：ベンゾ(a)ピレン

AAN：2-アミノアントラセン