

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある

ラットを用いた混餌投与 104 週間反復経口発がん性試験

毒性資料 No. 原体-27-2

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体の純度：

供試動物：Sprague-Dawley ラット (Chales River (UK))、6 週齢、1 群雌雄各 50 匹

投与期間：104 週間 (1985 年 11 月～1987 年 11 月)

投与方法：検体を 0、60、250 及び 1000 ppm の濃度で飼料に混入し、104 週にわたって摂食させた。飼料調製は隔週に行った。

用量設定の根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般症状及び死亡率：一般状態及び生死を毎日観察した。また少なくとも週 1 回の割合で触診を行った。

試験期間中の死亡率を次表に示した。

表. 死亡率

性別	雄				雌			
	0	60	250	1000	0	60	250	1000
投与量 (ppm)	0	60	250	1000	0	60	250	1000
動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
52 週	1 (2.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	0 (0)	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (6.0)	1 (2.0)
76 週	5 (10)	4 (8.0)	8 (16)	5 (10)	9 (18)	8 (16)	7 (14)	6 (12)
104 週	22 (44)	23 (46)	27 (54)	22 (44)	29 (58)	23 (46)	23 (46)	21 (42)

(Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

数値は累積死亡動物数、( ) は死亡率

雌雄共に検体投与による死亡率への影響は認められなかった。

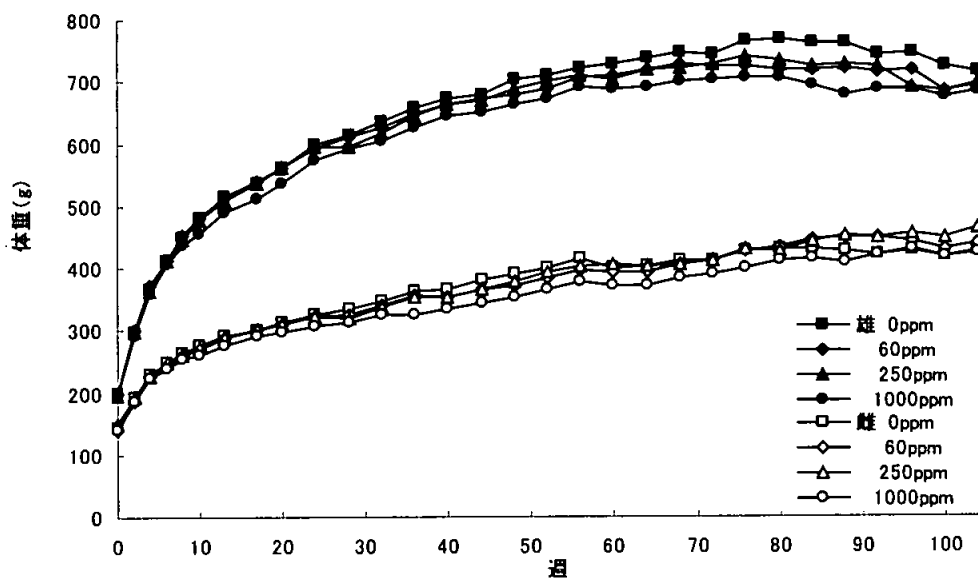
また検体投与に起因したと思われる外徴や行動の変化は観察されなかった。

体 重:すべての動物を対象に投与13週までは毎週、その後は4週毎に測定した。  
 投与13、24、52、76及び104週時の体重、投与期間中の体重増加量を表に示した。また、体重の推移を図に示した。

表. 体重及び体重増加量

性 別	雄			雌		
投与量 (ppm)	60	250	1000	60	250	1000
平均体重						
13 週			↓95			↓94
24 週			(96)			(94)
52 週			(95)			↓92
76 週			(93)			(93)
104 週			(96)			(99)
体重増加量						
0 - 104 週			95			99

◆↓: P<0.01 (平均体重; ANOVA + Student t検定)  
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。  
 ( )は参考値 (有意差なし)



雌雄共 1000ppm 群で対照群に比べて低体重傾向を示した。投与期間中の体重増加量においては明らかな差は認められなかった。60ppm 及び 250ppm 群では雌雄共に検体投与の影響は認めなかった。

摂餌量：全動物を対象に投与13週までは毎週、その後は4週毎に測定した。

雌雄共に投与期間を通じて検体投与による摂餌量への影響は認められなかった。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は次表のとおりであった。

投与量 (ppm)		60	250	1000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	3.1	12.5	50.1
	雌	4.1	16.8	67.5

血液学的検査：投与50または51週、78及び103週時にすべての生存動物を対象として血液塗抹標本を作製した。

各検査時に対照群と1000ppm群のすべての動物について白血球百分比を鏡検した。また、78週時にすべての試験群の雌雄各5匹、103週時には対照群と1000ppm群の雌雄各5匹について、赤血球形態について鏡検した。

表. 赤血球形態

性別	雄				雌				
	0	60	250	1000	0	60	250	1000	
78週 検査数	5	5	5	5	5	5	5	5	
P	Grade 1	3	1	1	0	3	1	0	1
	2	2	3	3	4	2	4	5	4
	3	0	1	1	1	0	0	0	0
S	Grade 1	2	3	0	0	3	2	3	2
	2	0	2	4	3	0	0	0	2
	3	0	0	1	2	0	0	0	1
A	Grade 1	3	0	0	0	4	3	4	1
	2	2	5	3	1	1	2	1	3
	3	0	0	2	4	0	0	0	1
103週 検査数	5	-	-	5	5	-	-	5	
P	Grade 1	0	-	-	0	1	-	-	0
	2	4	-	-	2	3	-	-	3
	3	1	-	-	3	1	-	-	2
S	Grade 1	1	-	-	0	1	-	-	1
	2	2	-	-	2	0	-	-	3
	3	0	-	-	3	0	-	-	1
A	Grade 1	0	-	-	0	3	-	-	0
	2	4	-	-	1	2	-	-	4
	3	1	-	-	4	0	-	-	1

(検定未実施)

P：多染性赤血球 (Polychromasia)

S：球状赤血球 (Spherocytes)

A：大小不同 (Anisocytosis)

Grade 1：Trace amount

Grade 2：Small amount

Grade 3：Large amount

白血球百分比については各検査時共、対照群と1000ppm群との間に明らかな差は認められなかった。

赤血球形態では両検査時共、1000ppm群の雌雄で多染性赤血球、球状赤血球の増加や赤血球の大小不同が観察され、雌よりも雄で明らかだった。

肉眼的病理検査：試験途中で死亡した動物については死亡発見後速やかに、また生存動物については投与終了時に検査した。

統計学的有意差が見られた所見を次表に示した。

表. 肉眼的病理検査所見

性 別	雄				雌			
	0	60	250	1000	0	60	250	1000
投与量 (ppm)	0	60	250	1000	0	60	250	1000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
肝臓：小葉構造明瞭	13	12	13	7	6	↑15	11	12
褪色	7	14	↑17	↑16	19	12	12	11
肺：    褪色	12	10	↓4	13	6	6	7	12
下垂体：    褪色	13	7	6	↓5	8	11	9	7

↑↓：P<0.05、▲◆：P<0.01 (Fisher検定、申請者実施)

各所見共、用量に依存した頻度の明らかな増加または減少はみられなかった。また病理組織所見との関連性は低く、いずれも検体投与に起因した所見とは捉えられなかった。

病理組織学的検査：試験途中で死亡した動物については死亡発見後速やかに、また生存動物については投与終了時に剖検を行った後、以下の組織を固定した。

肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、副腎、精巣、卵巣(卵管含む)、気管、舌<sup>#</sup>、食道、胃、十二指腸<sup>#</sup>、空腸<sup>#</sup>、回腸、盲腸<sup>#</sup>、結腸、直腸<sup>#</sup>、膵臓、膀胱、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節<sup>#</sup>、精巣上体、前立腺、子宮、膣<sup>#</sup>、精囊<sup>#</sup>、皮膚、脊髄(頸部、胸部、腰部)<sup>#</sup>、坐骨神経、骨(胸骨、肋骨)、骨格筋<sup>#</sup>、大動脈弓<sup>#</sup>、眼球<sup>#</sup>、顎下腺、乳腺、肉眼的異常部位

検査は対照群及び1000ppm群については全動物を、60と250ppm群における途中死亡または切迫殺した動物を対象として、上記の組織すべてについて標本作製し鏡検した(但し、#を付した組織は剖検時に異常のあったもののみを対象)。

なお、2000年のEU評価において保存されている腎臓、精巣、精巣上体及び子宮について低及び中用量群を含む再検査が求められ、その結果が報告(試験施設において再検査実施)された。その結果も合わせ以下に掲載した。

[非腫瘍性病変]

統計学的有意に頻度の変動がみられた所見は肝臓、腎臓、子宮及び下垂体で認められた。その他の組織については検体投与に関連したと思われる所見はみられなかった。

表Aに統計学的有意を認めた非腫瘍性所見を示した。

**肝臓**

雌雄共に1000ppm群では肝臓のKupffer細胞やマクロファージへの色素沈着の頻度及び程度が対照群に比べて統計学的有意に増加した。また雄では60及び250ppm、雌で250ppmの各投与群で中等度のマクロファージの色素沈着を示す個体を認めた（雌は有意差なし）。他に肝臓では1000ppm群の雄で中間葉分岐部に泡沫状肝細胞所見の増加が統計学的有意にみられたが、むしろ対照群で1例もみられなかったことによるもので、検体投与との関連は低いと判断した。また雌で壊死巣所見の減少がみられたが、この所見の毒性学的意義は低いと考えられた。

申請者註：肝臓のマクロファージ色素沈着所見に関し、報告書では60及び250ppm群について統計学的有意であったとしている。しかし、この統計解析は所見の程度毎にFisher検定を行った結果であった。また60及び250ppm群については途中死亡動物についてのみの検査であった。そこで肝臓のマクロファージとKupffer細胞の色素沈着所見について全試験群の途中死亡動物を対象として比較を行った。その結果、次表に示したように雌雄共に1000ppm群のみに統計学的有意な増加(累積カイ二乗検定)がみられ、雌雄1000ppmにおける肝の色素沈着所見の増加のみ投与による影響と考えられた。

表. 全試験群の途中死亡動物における肝臓の色素沈着所見

性別	雄				雌				
	0	60	250	1000	0	60	250	1000	
投与量 (ppm)	0	60	250	1000	0	60	250	1000	
肝臓：検査数	22	23	26	20	28	23	23	22	
色素沈着 (マクロファージ)	合計	6	6	10	▲++15	5	2	4	↑+11
	軽微	1	0	0	1	1	0	0	0
	軽度	5	3	6	6	4	2	2	7
	中等度	0	3	4	5	0	0	2	4
	重度	0	0	0	3	0	0	0	0
色素沈着 (Kupffer細胞)	合計	11	5	12	++13	12	11	12	++16
	軽微	3	0	0	0	4	1	0	0
	軽度	7	3	7	2	8	9	10	6
	中等度	1	2	5	8	0	1	2	10
	重度	0	0	0	3	0	0	0	0

↑↓ : P<0.05、▲▼ : P<0.01 (Fisher 検定、申請者実施)

+ : P<0.05, ++ : P<0.01 (所見の程度/累積カイ二乗検定、申請者実施)

## 腎臓

雌1000ppm群の腎臓で尿路上皮（腎乳頭及び腎盂）過形成の頻度が有意に増加した。この所見は鉍質沈着との関連が示唆されるが、本試験において鉍質沈着の増加はとくに認められなかった。また尿細管における色素沈着の頻度及び程度の増加が雌雄の1000ppm群でみられ、雄ではマクロファージの色素沈着も散見された。雄の1000ppm群では慢性腎症の程度の分布に統計学的有意差がみられたが、その差は小さく検体投与との関連性はないと考えられた。

再検査において、上記の所見に関連した結果を表Bに示した。

再検査の結果、1000ppm群雄の腎皮質で尿細管あるいは巣状の色素沈着が、雌で移行上皮過形成の頻度と程度の増加が認められた。しかし60ppm及び250ppm群では雌雄共に計画殺動物を加えた全動物での比較においても対照群との間に明らかな差はみられなかった。

慢性腎症については雌雄各投与群共、頻度や程度の明らかな増加は観察されなかった。なお、雌の250ppm以上の群に有意差を認めたが、極めてわずかな差で検体投与との関連性はないと考えられた。

## 子宮

1000ppm群で間質硬化の頻度が増加し、程度も増大した。また再検査（表B）においても同群で程度の増大が認められた。しかし250ppm群ではこの所見の頻度や程度の増加は観察されなかった。

## 下垂体

雄の1000ppm群で前葉の限局性過形成の頻度が統計学的有意に増加した。しかし本所見は後述の下垂体腺腫と関連しており、実際、雄の1000ppm群における下垂体腺腫の頻度は対照群に比べて低かった。ゆえに両所見を合わせて考えると、対照群と1000ppm群ではほぼ同じ頻度になることから、毒性学的意義は低いと考えられた。

## [腫瘍性病変]

本試験でみられたすべての腫瘍性病変を表C-1（全途中死亡動物）、表C-2（対照及び1000ppm計画殺動物）及び表C-3（全動物（計画殺+途中死亡））に示した。

途中死亡動物での1000ppm群で精巣における間質細胞腫の増加が統計学的有意にみられたが、全動物について検査した再検査結果で見た場合、有意差は雄60ppm群でのみみられ、用量との関連はなかった。また途中死亡動物での250ppm群雌の乳腺線維腺腫にも有意な増加がみられたが、用量に依存した明らかな増加は認められなかった。

本試験でみられた腫瘍数と担腫瘍動物数を次表に示した。

表にみられるように1000ppm群で腫瘍数や担腫瘍動物数の増加は雌雄共に認められず、検体の催腫瘍性を示唆する知見は得られなかった。

表. 腫瘍数及び担腫瘍動物数

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	60	250	1000	0	60	250	1000
検査動物数		50	23 <sup>#</sup>	27 <sup>#</sup>	50	50	23 <sup>#</sup>	23 <sup>#</sup>	50
腫瘍数	良性	91	27	32	74	72	32	32	73
	悪性	12	7	5	11	16	5	7	10
腫瘍総数		103	34	37	85	88	37	39	83
担腫瘍動物数	良性	45	16	20	38	45	17	18	42
	悪性	13	7	6	11	15	6	6	9
	両性	11	4	4	8	14	4	2	6
担腫瘍動物数		47	19	22	41	46	19	22	45

(担腫瘍動物数について Fisher 検定(対照群と 1000ppm 群の比較のみ)、申請者実施)  
#: 途中死亡動物について検査

以上、検体のラットに対する104週間混餌投与による発がん試験において、1000ppmで雌雄共にわずかな低体重、赤血球形態の変化(多染性や大小不同)、肝臓や腎臓へのヘモジデリン沈着、雌で腎臓の尿路上皮過形成、子宮の間質硬化を観察した。しかし催腫瘍性を示唆する所見は認められなかった。本試験における無毒性量は雌雄共に250ppm(雄:12.5mg/kg/日、雌:16.8mg/kg/日)と判断された。

表A. 主な非腫瘍性病変

(対照群、1000ppm群は全動物、60、250ppm群は途中死亡動物のみ検査)

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	60	250	1000	0	60	250	1000
<b>肝臓：検査数<sup>a)</sup></b>		<b>50</b>	<b>23</b>	<b>26</b>	<b>49</b>	<b>49</b>	<b>23</b>	<b>23</b>	<b>50</b>
色素沈着 (マクロファージ)	合計	14	6	10	↑++35	9	2	4	↑++22
	軽微	2	0	0	2	3	0	0	0
	軽度	12	3	6	14	6	2	2	15
	中等度	0	↑3	↑4	↑14	0	0	2	↑6
	重度	0	0	0	↑5	0	0	0	1
色素沈着 (Kupffer細胞)	合計	16	5	12	↑++36	15	11	12	↑++37
	軽微	3	0	0	0	4	1	0	0
	軽度	10	3	7	10	10	9	10	17
	中等度	3	2	5	↑20	1	1	2	↑18
	重度	0	0	0	↑6	0	0	0	1
壊死巣		5	3	0	5	12	2	1	↓3
泡沫状肝細胞		0	1	2	↑6	6	2	3	4
<b>腎臓：検査数</b>		<b>49</b>	<b>23</b>	<b>27</b>	<b>47</b>	<b>49</b>	<b>22</b>	<b>23</b>	<b>49</b>
尿路上皮過形成 (腎乳頭/腎盂)	合計	5	4	2	8	19	6	6	↑++38
	軽微	3	1	0	3	8	4	2	8
	軽度	2	3	2	4	9	2	3	14
	中等度	0	0	0	1	2	0	1	12
	重度	0	0	0	0	0	0	0	4
色素沈着 (尿細管)	合計	1	3	2	↑20	6	2	0	↑17
	軽微	0	0	0	1	1	1	0	9
	軽度	1	2	2	15	5	1	0	5
	中等度	0	1	0	4	0	0	0	3
色素沈着(マクロファージ)		0	1	2	↑5	2	0	0	3
慢性腎症	合計	42	17	21	↑43	31	15	14	36
	軽微	14	4	9	9	18	10	6	26
	軽度	13	9	7	23	8	3	6	9
	中等度	14	1	1	6	5	2	1	1
	重度	1	3	4	5	0	0	1	0

↑ ↓ : P<0.05, ↑↓ : P<0.01 (Fisher 検定)

+ : P<0.05, ++ : P<0.01

(累積カイ二乗検定/対照群と1000ppm群間の所見の程度について申請者が実施)



表A. 主な非腫瘍性病変 —続き—

(対照群、1000ppm群の全動物、60、250ppm群の途中死亡動物を対象)

性 別	雄				雌			
	0	60	250	1000	0	60	250	1000
子宮：検査数					49	23	23	50
間質硬化					23	10	10	↑+37
合計								
軽微					5	1	3	8
軽度					14	8	4	17
中等度					4	1	3	12
下垂体：検査数	50	23	27	49	50	23	22	49
前葉/限局性過形成	1	1	4	↑10	3	5	1	2

↑↓ : P<0.05、▲▼ : P<0.01 (Fisher 検定)

+ : P<0.05, ++ : P<0.01

(累積カイ二乗検定/対照群と1000ppm群間の所見の程度について申請者が実施)

表B. 再検査による非腫瘍性病変  
(再検査：全試験群の全動物を対象)

性 別	雄				雌			
	0	60	250	1000	0	60	250	1000
腎臓(再検査)：検査数	50	50	50	50	50	50	50	50
移行上皮過形成 合計	4	4	1	4	4	9	11	▲++19
(腎乳頭/限局性) 軽微	1	1	1	3	2	1	3	3
軽度	2	3	0	1	2	3	8	14
中等度	1	0	0	0	0	5	0	2
色素沈着 合計	11	↓3	5	↑++21	7	4	3	13
(皮質尿細管) 軽微	10	2	4	7	6	4	1	7
軽度	1	1	1	12	1	0	2	5
中等度	0	0	0	2	0	0	0	1
色素沈着 合計	5	6	12	▲++23	13	7	7	14
(皮質/巣状) 軽微	4	6	10	17	10	7	7	13
軽度	1	0	2	6	2	0	0	1
中等度	0	0	0	0	1	0	0	0
慢性腎症 合計	39	39	37	45	31	33	+34	+33
軽微	26	21	23	25	22	27	33	32
軽度	11	12	9	14	7	6	1	1
中等度	1	4	4	4	1	0	0	0
中等度～重度	1	1	1	2	1	0	0	0
重度	0	1	0	0	0	0	0	0
子宮(再検査)：検査数	/				50	50	50	50
間質硬化 合計					19	23	20	▲++29
軽微					16	15	16	14
軽度					3	6	3	12
中等度	0	2	1	3				

↑↓：P<0.05、▲▼：P<0.01 (Fisher 検定)

+：P<0.05、++：P<0.01 (所見の程度については累積カイ二乗検定、申請者実施)

表C-1. 腫瘍性病変 (途中死亡動物：全試験群の途中死亡動物を対象)

検査時期	性別	雄				雌							
	投与量 (ppm)	0	60	250	1000	0	60	250	1000				
途中死亡	肝臓：検査数	22	23	26	21	28	23	23	22				
	肝細胞腺腫(B)	0	0	0	0	2	0	1	0				
	肝細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0				
	腎臓：検査数	21	23	27	19	28	22	23	21				
	尿管腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0				
	腎芽腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0				
	腎臓(再検査)：検査数	22	23	27	22	29	23	23	22				
	尿管細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0				
	脂肪腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0				
	副腎：検査数	21	22	26	19	28	22	22	20				
	腺腫(皮質)(B)	0	0	0	0	0	1	0	0				
	良性褐色細胞腫(B)	1	4	5	2	1	0	1	1				
	悪性褐色細胞腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0				
	精巣：検査数	21	23	27	22	/							
	間質細胞腫(B)	0	4	1	↑6								
	精巣(再検査)：検査数	22	23	27	22								
	間質細胞腫(B)	0	4	1	↑6								
	子宮：検査数									28	23	23	22
	ポリープ(B)									2	2	2	0
	子宮(再検査)：検査数									29	23	23	22
	間質ポリープ(B)									0	2	0	0
	子宮頸管：検査数									-	1	-	-
	ポリープ(B)									-	1	-	-
	脳：検査数	22	23	26	22					29	22	23	21
神経膠腫(M)	0	0	0	1	0					0	0	1	
胃：検査数	18	20	24	18	24					23	23	19	
平滑筋肉腫(M)	1	0	0	0	0					0	0	0	
脾臓：検査数	20	22	26	20	28					23	23	21	
島細胞腺腫(B)	2	0	2	2	0					0	0	1	
外分泌腺腫(B)	0	0	1	0	0					0	0	1	
未同定腫瘍(B)	0	0	0	1	0					0	0	0	

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

↑↓：P<0.05、▲▼：P<0.01 (Fisher 検定、申請者実施)

表C-1. 腫瘍性病変 (途中死亡動物：全試験群の途中死亡動物を対象) - 続き -

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	60	250	1000	0	60	250	1000
途中死亡	甲状腺：検査数	19	21	25	18	25	21	22	20
	C細胞腺腫(B)	1	1	0	0	0	3	0	0
	濾胞腺腫(B)	2	0	0	1	0	0	0	0
	濾胞腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	上皮小体：検査数	19	23	25	15	24	21	20	19
	腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	下垂体：検査数	22	23	27	21	29	23	22	21
	腺腫(前葉)(B)	14	13	17	15	15	14	16	16
	腺癌(M)	0	1	1	1	1	2	3	1
	未同定肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚/皮下織：検査数	22	23	27	21	29	23	23	22
	角化棘細胞腫(B)	2	0	3	2	0	0	0	0
	混合付属器腫瘍(B)	0	1	0	1	0	0	0	0
	毛包上皮腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脂肪腫(B)	1	0	0	0	1	0	0	0
	線維腫(B)	3	4	1	0	2	3	0	0
	線維肉腫(M)	2	1	2	0	0	0	1	0
	未同定肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺：検査数	22	23	26	20	28	22	23	22
	腺腫(B)	0	0	0	0	4	0	1	2
	嚢胞腺腫(B)	0	0	0	0	1	3	0	3
線維腺腫(B)	0	0	0	0	3	4	↑10	7	
未同定腫瘍(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
腺癌(M)	0	0	0	1	2	2	2	2	
線維腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
腹腔：検査数				1					
未同定肉腫(M)				1					
骨格筋：検査数				1					
検査数横紋筋肉腫(M)				1					

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

↑↓：P<0.05、↑↓：P<0.01 (Fisher 検定、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある

表C-1. 腫瘍性病変 (途中死亡動物：全試験群の途中死亡動物を対象) -続き-

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	60	250	1000	0	60	250	1000
途中死亡	全身性：検査数	2	4	-	1	4	-	-	-
	組織球肉腫(M)	0	0	-	0	4	-	-	-
	細網肉腫(M)	0	1	-	0	0	-	-	-
	リンパ腫(M)	2	2	-	1	0	-	-	-
	未分化異型リンパ腫(M)	0	1	-	0	0	-	-	-

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

↑↓：P<0.05、◆↓：P<0.01 (Fisher 検定、申請者実施)

表C-2. 腫瘍性病変 (計画殺動物：対照群、1000ppm群の計画殺動物を対象)

検査時期	性別	雄				雌			
		0	60	250	1000	0	60	250	1000
計画殺動物	肝臓：検査数	28	-	-	28	21	-	-	28
	肝細胞腺腫(B)	1	-	-	2	0	-	-	0
	肝細胞癌(M)	2	-	-	1	0	-	-	0
	腎臓：検査数	28	-	-	28	21	-	-	28
	脂肪肉腫(M)	1	-	-	0	0	-	-	0
	腎臓(再検査)：検査数	28	27	23	28	21	23	23	28
	脂肪腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺：検査数	28	-	-	28	21	-	-	28
	肺泡/気管支腺腫(B)	1	-	-	0	0	-	-	0
	副腎：検査数	28	-	-	28	21	-	-	28
	腺腫(皮質)(B)	0	-	-	0	0	-	-	0
	良性褐色細胞腫(B)	12	-	-	7	4	-	-	1
	悪性褐色細胞腫(M)	2	-	-	2	1	-	-	0
	胸腺：検査数	28	-	-	28	21	-	-	28
	胸腺腫(B)	1	-	-	0	0	-	-	1
	精巣：検査数	28	-	-	28	/			
	間質細胞腫(B)	2	-	-	3				
	精巣(再検査)：検査数	28	27	23	28	/			
	間質細胞腫(B)	2	6	5	3				
	卵巣：検査数	/				21	-	-	28
顆粒膜/莢膜細胞腫(B)	0					-	-	1	
子宮：検査数	/				21	-	-	28	
ポリープ(B)					2	-	-	8	
子宮(再検査)：検査数	/				21	27	27	28	
間質ポリープ(B)					3	0	3	5	
子宮頸管：検査数	/				1	-	-	-	
ポリープ(B)					1	-	-	-	
脳：検査数	28	-	-	28	21	-	-	28	
顆粒細胞腫瘍(B)	1	-	-	0	0	-	-	0	
神経膠腫(M)	0	-	-	0	0	-	-	1	

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

↑↓：P<0.05、◆◆：P<0.01 (Fisher 検定、申請者実施)

表C-2. 腫瘍性病変（計画殺動物：対照群、1000ppm群の計画殺動物を対象）－続き－

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	60	250	1000	0	60	250	1000
計画殺動物	甲状腺：検査数	28	-	-	28	21	-	-	28
	C細胞腺腫(B)	5	-	-	1	2	-	-	3
	濾胞腺腫(B)	2	-	-	0	0	-	-	1
	濾胞腺癌(M)	1	-	-	0	0	-	-	0
	下垂体：検査数	28	-	-	28	21	-	-	28
	腺腫(中間葉)(B)	1	-	-	0	0	-	-	0
	腺腫(前葉)(B)	19	-	-	12	14	-	-	21
	腺癌(M)	0	-	-	0	2	-	-	2
	皮膚/皮下織：検査数	28	-	-	28	21	-	-	28
	角化棘細胞腫(B)	8	-	-	7	0	-	-	0
	基底細胞腫(B)	1	-	-	0	0	-	-	0
	乳頭腫(B)	1	-	-	3	0	-	-	0
	脂肪腫(B)	2	-	-	1	0	-	-	0
	線維腫(B)	6	-	-	5	0	-	-	1
	基底細胞癌(M)	0	-	-	0	1	-	-	0
	乳腺：検査数	28	-	-	28	21	-	-	28
	腺腫(B)	1	-	-	0	1	-	-	0
	嚢胞腺腫(B)	0	-	-	0	1	-	-	1
	嚢胞性線維腺腫(B)	0	-	-	0	1	-	-	0
	線維腺腫(B)	1	-	-	0	6	-	-	4
	未同定腫瘍(B)	0	-	-	0	0	-	-	0
	腺癌(M)	0	-	-	1	4	-	-	3
	線維腺癌(M)	0	-	-	0	0	-	-	0
	舌：検査数	1	-	-	-	-	1	-	-
	癌(M)	1	-	-	-	-	1	-	-
	腹腔：検査数	1	-	-	-	-	-	-	-
	未同定肉腫(M)	1	-	-	-	-	-	-	-
	全身性：検査数	-	-	-	-	1	-	-	-
リンパ腫(M)	-	-	-	-	1	-	-	-	

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

↑↓：P<0.05、▲▼：P<0.01 (Fisher 検定、申請者実施)

表C-3. 腫瘍性病変

(全動物：対照群、1000ppm群の全動物、60、250ppm群の途中死亡動物を対象)

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	60	250	1000	0	60	250	1000
全動物	肝臓：検査数	50	23	26	49	49	23	23	50
	肝細胞腺腫(B)	1	0	0	2	2	0	1	0
	肝細胞癌(M)	2	0	1	1	0	0	0	0
	腎臓：検査数	49	23	27	47	49	22	23	49
	尿細管腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎芽腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	脂肪肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓(再検査)：検査数	50	50	50	50	50	50	50	50
	尿細管細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脂肪腫(B)	1	0	1	0	0	0	0	0
	肺：検査数	50	23	27	50	50	23	23	50
	肺胞/気管支腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	副腎：検査数	49	22	26	47	49	22	22	48
	腺腫(皮質)(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	良性褐色細胞腫(B)	13	4	5	9	5	0	1	2
	悪性褐色細胞腫(M)	2	0	1	2	1	0	0	0
	胸腺：検査数	47	19	19	46	41	19	21	46
	胸腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	1	1
	精巣：検査数	49	23	27	50				
	間質細胞腫(B)	2	4	1	9				
精巣(再検査)：検査数	50	50	49	50					
間質細胞腫(B)	2	↑10	6	9					
卵巣：検査数						48	23	23	50
顆粒膜/莢膜細胞腫(B)									
子宮：検査数									
ポリープ(B)									
子宮(再検査)：検査数									
間質ポリープ(B)									

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

↑↓：P<0.05、◆◇：P<0.01

(Fisher 検定、申請者実施/ 再検査臓器以外は対照群と 1000ppm 群間についてのみ実施)



表C-3. 腫瘍性病変 — 続き —

(全動物：対照群、1000ppm群の全動物、60、250ppm群の途中死亡動物を対象)

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	60	250	1000	0	60	250	1000
全動物	子宮頸管：検査数					1	1	-	-
	ポリープ(B)					1	1	-	-
	脳：検査数	50	23	26	50	50	22	23	49
	顆粒細胞腫瘍(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	神経膠腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	2
	胃：検査数	46	20	24	46	45	23	23	47
	平滑筋肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓：検査数	48	22	26	48	49	23	23	49
	島細胞腺腫(B)	2	0	2	2	0	0	0	1
	外分泌腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	1
	未同定腫瘍(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	甲状腺：検査数	47	21	25	46	46	21	22	48
	C細胞腺腫(B)	6	1	0	1	2	3	0	3
	濾胞腺腫(B)	4	0	0	1	0	0	0	1
	濾胞腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	上皮小体：検査数	47	23	25	43	45	21	20	47
	腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	下垂体：検査数	50	23	27	49	50	23	22	49
	腺腫(中間葉)(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腺腫(前葉)(B)	33	13	17	27	38	14	16	37
腺癌(M)	0	1	1	1	3	2	3	3	
未同定肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
皮膚/皮下織：検査数	50	23	27	49	50	23	23	50	
角化棘細胞腫(B)	10	0	3	9	0	0	0	0	
基底細胞腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
混合付属器腫瘍(B)	0	1	0	1	0	0	0	0	
毛包上皮腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
乳頭腫(B)	1	0	0	4	0	0	0	0	

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

↑↓：P<0.05、▲◆：P<0.01

(Fisher検定、対照群と1000ppm群間についてのみ申請者実施)

表C-3. 腫瘍性病変 — 続き —

(全動物：対照群、1000ppm群の全動物、60、250ppm群の途中死亡動物を対象)

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	60	250	1000	0	60	250	1000
全動物	皮膚/皮下織：検査数	50	23	27	49	50	23	23	50
	脂肪腫(B)	3	0	0	1	1	0	0	0
	線維腫(B)	9	4	1	5	2	3	0	1
	線維肉腫(M)	2	1	2	0	0	0	1	0
	基底細胞癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	未同定肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺：検査数	50	23	26	48	49	22	23	50
	腺腫(B)	1	0	0	0	5	0	1	2
	嚢胞腺腫(B)	0	0	0	0	2	3	0	4
	嚢胞性線維腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	線維腺腫(B)	1	0	0	0	9	4	10	11
	未同定腫瘍(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腺癌(M)	0	0	0	2	6	2	2	5
	線維腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	舌：検査数	-	-	-	-	-	1	-	-
	癌(M)	-	-	-	-	-	1	-	-
	骨格筋：検査数	-	-	-	1	-	-	-	-
	横紋筋肉腫(M)	-	-	-	1	-	-	-	-
	腹腔：検査数	1	-	-	1	-	-	-	-
	未同定肉腫(M)	1	-	-	1	-	-	-	-
	全身性：検査数	2	4	-	1	5	-	-	-
	組織球肉腫(M)	0	0	-	0	4	-	-	-
	細網肉腫(M)	0	1	-	0	0	-	-	-
	リンパ腫(M)	2	2	-	1	1	-	-	-
	未分化異型リンパ腫(M)	0	1	-	0	0	-	-	-

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

↑↓：P<0.05、◆◆：P<0.01 (Fisher検定)

(Fisher検定、対照群と1000ppm群間についてのみ申請者実施)

## ラットにおける 52 週間混餌投与毒性試験

毒性資料 No. 原体-28-1

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

### 検体の純度：

供試動物：Sprague-Dawley ラット (Chales River (UK))、6 週齢、1 群雌雄各 20 匹

投与期間：52 週間 (1985 年 12 月～1986 年 12 月)

投与方法：検体を 0、60、250 及び 1000ppm の濃度で飼料に混入し、52 週にわたって摂食させた。飼料調製は隔週に行った。

### 用量設定の根拠：

### 観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率：一般状態及び生死を毎日観察した。また週 1 回の割合で触診を行った。

雌雄各投与群で検体投与に起因したと思われる外徴や行動の変化、死亡は観察されなかった。

試験期間中の 48 週時に皮膚に組織塊をもった雄 1 例 (対照群) を切迫殺した。また、雌 2 例 (対照群、60ppm 群の各 1 例) が 2 週及び 6 週にそれぞれ死亡した。しかしいずれも検体投与に起因したのではないと判断した。

体重：すべての動物を対象に投与 13 週までは毎週、その後は 4 週毎に測定した。投与 13、26 及び 52 週時の体重、投与期間中の体重増加量を表に、体重の推移を図にそれぞれ示した。

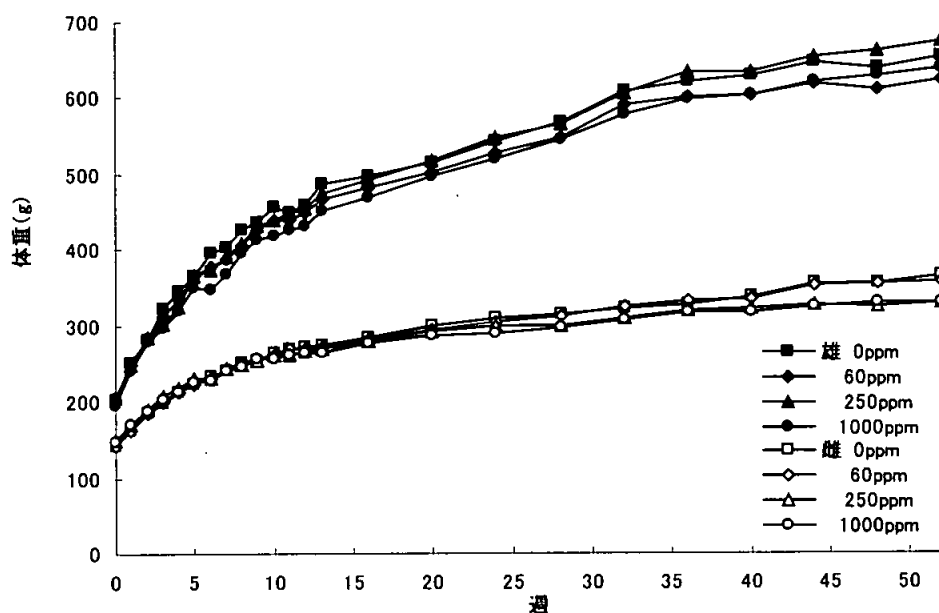
雄では体重への明らかな影響は認められなかった。

雌の 250 及び 1000ppm 群においては、投与後半に統計学的有意な低体重が観察され、体重増加量も対照群に比べて明らかに減少していた (約 20% 減)。

表. 体重及び体重増加量

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	60	250	1000	60	250	1000
平均体重						
28 週					(95)	(94)
52 週					↓90	↓90
体重増加量						
0 - 52 週	93	104	98	96	81	82

↑↓ : P<0.05、▲▼ : P<0.01 (平均体重 ; ANOVA + Student t検定)  
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。  
 ( )は参考値 (有意差なし)



摂餌量 : 全動物を対象に投与13週までは毎週、その後は4週毎に測定した。

雌雄共に投与期間を通じて検体投与による摂餌量への影響は認められなかった。

検体摂取量 : 投与期間中の平均検体摂取量は次表のとおりであった。

投与量 (ppm)		60	250	1000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	4.2	17.3	70.0
	雌	5.1	20.3	83.5

血液学的検査 : 投与13、25及び52週時に雌雄各群10匹を対象に実施した。採血は眼窩静脈叢より行い、下記項目について測定した。

赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、ヘモグロビン濃度(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、血小板数<sup>#</sup>(PLT)、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、白血球分画<sup>#</sup>、血液凝固時間<sup>#</sup>(HQ; ヘパトクイックテスト; 尾より採血)

(#: 白血球分画及び血液凝固時間: 13週時は未実施。)

以下に対照群と比べて統計学的有意差を示した項目を表記した。

表. 血液学的検査結果

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		60	250	1000	60	250	1000
RBC	13週		↓94	↓92		↓97	↓92
	25週			(94)		↓96	↓89
	52週						
Hb	13週		↓96	↓94		↓96	↓93
	25週						↓90
	52週			(95)			
Ht	13週		↓96	↓93		↓96	↓93
	25週			(95)		↓96	↓89
	52週			↓92			
MCHC	13週			↑102			
	25週			↑104			
	52週			↑103			
WBC	25週		↑128	↑133			
Lym <sup>#</sup>	25週	↑124	↑127	↑135			
PLT	25週						↑140
	52週						↑116
HQ	25週						↓92

↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01 (ANOVA + Student t検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。

<sup>#</sup>: リンパ球数 (白血球数と百分比から算出)

( )は参考値 (有意差なし)

投与13週時においては雌雄共、250ppm以上の投与群でRBC、Hb及びHtの有意な減少がみられた。また25週時においても雌雄共1000ppm群でこれら赤血球パラメーターの有意な減少または減少傾向が認められた。投与最終の52週時の検査においては雌では回復を示したが、雄ではなおHbやHtの減少が窺われた。また関連して雄の1000ppm群ではMCHCの統計学的有意な増加が各検査時に認められた。

雄ではWBCとLymの増加が投与25週時にのみみられたが、一過性であることまた他に関連する所見がみられないことから毒性影響とは捉えられなかった。さらにPLTの増加と血液凝固時間(HQ)の短縮が雌の1000ppm群でみられたが、一過性のわずかな変動であるか個別別での変動が大きく偶発性のものと考えられ毒性学的意義があるものとはみなされなかった。

血液生化学的検査：投与25及び52週時に雌雄各群10匹を対象に実施した。採血は眼窩静脈叢より行い、以下の項目について測定した。

尿素窒素、グルコース、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、コリンエステラーゼ(血球(RChE)、血漿)、総蛋白(TP)、アルブミン、A/G、総コレステロール、総ビリルビン、クレアチンキナーゼ、ナトリウム、カリウム、クロール(Cl)、無機リン、カルシウム(Ca)

以下に対照群と比べて統計学的有意差を示した項目を表記した。

表. 血液生化学的検査結果

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		60	250	1000	60	250	1000
TP	52週				↑ 105		↑ 109
A/G	25週					↓ 88	↓ 88
	52週					↓ 94	↓ 88
Cl	52週						↓ 98
Ca	52週						↑ 105
RChE	52週				↑ 111	↑ 116	

↑ ↓ : P<0.05、▲ ▼ : P<0.01 (ANOVA + Student t検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。

雄では各項目、各投与群で明らかな変動はみられなかった。

雌ではいくつかの項目で統計学的有意な変動が認められたが、用量に依存した変動ではないか変動幅が小さく、毒性学的意義を有したものとは捉えられなかった。

尿検査：投与25及び52週時に雌雄各群10匹を対象として、4時間蓄尿で得た尿を用いて以下の項目を測定した。

外観 [目視]、尿量、比重、pH [以上、定量分析]、グルコース、ケトン体、蛋白、潜血、ビリルビン、ウロビリノーゲン [以上、半定量分析]、沈渣 [鏡検]

以下に対照群と比べて統計学的有意差を示した項目を表記した。

表. 尿検査結果

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		60	250	1000	60	250	1000
尿量	25週		↓69	↓57			
比重	25週						↓99

↑↓ : P<0.05、▲▼ : P<0.01 (ANOVA + Student t検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの。

25週時の検査で雄の250ppm以上の群で統計学的有意な尿量の減少が認められた。しかし、個体変動が大きかったことや52週時では明らかな変動がみられなかったことから、検体投与による毒性影響とは捉えられなかった。また、25週の雌1000ppmで比重が有意に低かったがわずかな変化で他に有意な変動もみられないことから毒性学的な意義は有さないものと考えられた。その他には各時期また各投与群共、検体投与による影響と考えられる所見は観察されなかった。

眼科学的検査：試験開始前及び投与52週後、対照群と1000ppm群のすべての生存動物を対象に、間接検眼鏡を用いて検査を実施した。

検体投与に関連したと思われる異常所見は全く観察されなかった。

臓器重量：すべての生存ラットを対象に、屠殺・剖検後、以下の臓器の重量を測定した。また最終体重からその補正重量を求めた。

肝臓、腎臓、肺、脾臓、脳、胸腺、副腎、精巣(精巣上体含む)、卵巣(卵管含む)

以下に対照群と比べて統計学的有意差を示した項目を表記した。

表. 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		60	250	1000	60	250	1000
最終体重						↓90	↓90
腎臓	実重量						↓90
	補正重量#						
脾臓	実重量			↑113			
	補正重量#			(115)			
肺	補正重量#		↓90				

↑↓ : P<0.05、▲▼ : P<0.01 (ANOVA + Student t検定)

# : 体重を共変量として補正

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの。

( )は参考値 (有意差なし)

雄の1000ppm群で脾臓の実重量が統計学的有意に増加し、補正重量も増加傾向を示した。

雌1000ppm群では腎臓実重量の統計学的有意な減少がみられたが、低体重に起因した二次的なものと考えられ組織変化も伴わないことから毒性影響とは捉えられなかった。また雄250ppm群では肺の補正重量で有意な減少がみられたが、用量に依存したものではなく検体投与の影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査：試験途中で死亡した動物については死亡発見後速やかに、また生存動物については投与終了時に検査した。

検体投与に関連した肉眼的異常所見は雌雄共に観察されなかった。

病理組織学的検査：試験途中で死亡した動物については死亡発見後速やかに、また生存動物については投与終了時に剖検を行った後、以下の組織を固定した。骨髄については雌雄各群10匹を選抜して塗沫標本を作製した。

検査は対照群及び1000ppm群の全動物と途中死亡動物を対象として、組織すべてについてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し鏡検した(但し、#を付した組織は剖検時に異常のあったもののみを対象)。加えて60及び250ppm群の動物を対象として肝臓、腎臓及び肺について同様に標本を作製し鏡検した。さらに、すべての雄の動物を対象として、腎臓についてPerl's Prussian Blue染色(PB)を行い、ヘモジデリン沈着の程度を調べた。

肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、副腎、精巣、卵巣(卵管含む)、気管、舌<sup>#</sup>、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膵臓、膀胱、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節<sup>#</sup>、精巣上体、前立腺、子宮、膣<sup>#</sup>、精嚢<sup>#</sup>、皮膚、脊髄、坐骨神経、骨(胸骨、肋骨)、骨格筋、大動脈弓、眼球、顎下腺、乳腺、肉眼的異常部位

統計学的有意にみられた非腫瘍性病変を表Aに、すべての腫瘍性病変を表Bに示した。

#### [非腫瘍性病変]

雌雄共、1000ppm群で肝臓のKupffer細胞における色素沈着の頻度が有意に増加した。また腎臓では雄の250ppm以上の投与群で皮質の尿細管に褐色色素沈着の頻度が統計学的有意に増加した。またPrussian Blue染色(PB)により、この褐色色素がヘモジデリンであることが確認された。

脾臓においては統計学的に有意ではなかったものの、1000ppm群の雄で髄外造血、雌で色素沈着の程度の増強傾向がみられた。

その他に統計学的有意な所見が散見されたが、いずれも頻度が減少したものであり毒性影響とは捉えられなかった。また骨髄塗沫標本の検査からも特記すべき所見は認められなかった。



[腫瘍性病変]

種々の組織で腫瘍性病変が散見されたが、検体投与に関連した所見は認められなかった。

以上、検体のラットに対する52週間混餌投与において、250ppm以上の投与群で雌に体重増加抑制が認められ、雌雄共にRBC、Hb及びHtの減少がみられた。また雄では1000ppmで脾臓重量が増加した。病理組織学的検査で肝臓のKupffer細胞における色素沈着が雌雄の1000ppm、腎臓における色素沈着が雄で250ppmから観察された。本試験の無毒性量は雌雄共、60ppm(雄：4.2mg/kg/日、雌：5.1mg/kg/日)であった。

表 A. 主な非腫瘍性病変

性 別	雄				雌			
	0	60	250	1000	0	60	250	1000
投与量 (ppm)	0	60	250	1000	0	60	250	1000
肝臓：検査数	20	20	20	20	19	19	20	20
色素沈着 (Kupffer 細胞)	3	2	4	↑10	0	0	0	↑12
好塩基性細胞巢	0	0	0	1	17	↓10	↓7	↓3
明細胞性細胞巢	7	8	7	6	6	6	↓1	2
腎臓：検査数	20	20	20	20	19	19	20	20
褐色色素沈着 (皮質/尿細管)	0	2	↑5	↑8	3	1	4	5
腎臓 (PB 染色)：検査数	20	20	20	20	-	-	-	-
ヘモジデリン陽性 合計	16	12	15	↑20	-	-	-	-
軽微	7	5	7	0	-	-	-	-
軽度	8	6	2	3	-	-	-	-
中等度	0	1	3	12	-	-	-	-
重度	1	0	3	5	-	-	-	-
脾臓：検査数	20	-	-	20	19	-	-	20
色素沈着 合計	20	-	-	20	19	-	-	20
軽微	14	-	-	16	3	-	-	0
軽度	6	-	-	4	14	-	-	13
中等度	0	-	-	0	2	-	-	7
髓外造血 合計	9	-	-	15	10	-	-	11
軽微	8	-	-	15	5	-	-	8
軽度	0	-	-	0	4	-	-	3
中等度	1	-	-	0	1	-	-	0
肺：検査数	20	20	20	20	19	20	20	20
間質性肺炎	9	13	9	11	9	6	↓3	8

↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01

(Fisher 直接確率計算法、但し程度別の所見と PB 染色所見は累積カイ二乗検定で申請者実施)

表 B. 腫瘍性病変

性 別	雄				雌			
	0	60	250	1000	0	60	250	1000
投与量 (ppm)	0	60	250	1000	0	60	250	1000
下垂体：検査数	20	1	1	20	19	4	1	20
腺腫(前葉) (B)	6	1	1	1	4	1		6
甲状腺：検査数	20	-	-	20	19	-	1	20
間質細胞腺腫(B)	0	-	-	0	1	-	1	0
濾胞細胞腺癌(M)	0	-	-	1	0	-	0	0
精巣：検査数	20	2	3	20	/			
間質細胞腫(B)	1	0	0	0				
卵巢：検査数	/				19	3	1	20
間質細胞腫瘍(B)					0	1	0	0
乳腺：検査数	18	-	-	19	19	-	-	18
線維腺腫(B)	0	-	-	0	1	-	-	0
線維肉腫(M)	0	-	-	0	0	-	-	1
腺癌(M)	0	-	-	0	0	-	-	1
皮下織：検査数	20		1	20	19	1	-	20
線維腫(B)	1	-	-	0	0	0	-	0
良性角化棘細胞腫(B)	0	-	-	1	0	0	-	0
線維肉腫(M)	1	-	-	0	0	0	-	0
全身性：検査数	20	-	-	20	19	-	-	20
悪性リンパ腫(M)	0	-	-	1	0	-	-	0

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍 (Fisher直接確率計算法)

ラットにおける 104 週間混餌投与発がん性試験

毒性資料 No. 原体-28-2

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体の純度：

供試動物：Sprague-Dawley ラット (Chales River (UK))、6 週齢、1 群雌雄各 50 匹

投与期間：104 週間 (1985 年 12 月～1987 年 12 月)

投与方法：検体を 0、60、250 及び 1000 ppm の濃度で飼料に混入し、104 週にわたって摂食させた。飼料調製は隔週に行った。

用量設定の根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率：一般状態及び生死を毎日観察した。また少なくとも週 1 回の割合で触診を行った。

試験期間中の死亡率を次表に示した。

表. 死亡数及び死亡率

性別	雄				雌			
	0	60	250	1000	0	60	250	1000
投与量 (ppm)	0	60	250	1000	0	60	250	1000
動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
投与 52 週	0 (0.0)	2 (4.0)	↑5 (10)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
投与 76 週	11 (22)	8 (16)	11 (22)	7 (14)	5 (10)	6 (12)	4 (8.0)	6 (12)
投与 104 週	23 (46)	21 (42)	25 (50)	22 (44)	19 (38)	17 (34)	21 (42)	18 (36)

↑↓：P<0.05 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

累積死亡動物数

( ) 死亡率

投与 52 週で雄 250 ppm 群の死亡数が統計学的有意に多かったが、用量に依存した変動ではなく、その他の時点で雌雄各投与群共に死亡率の増加は全く認め

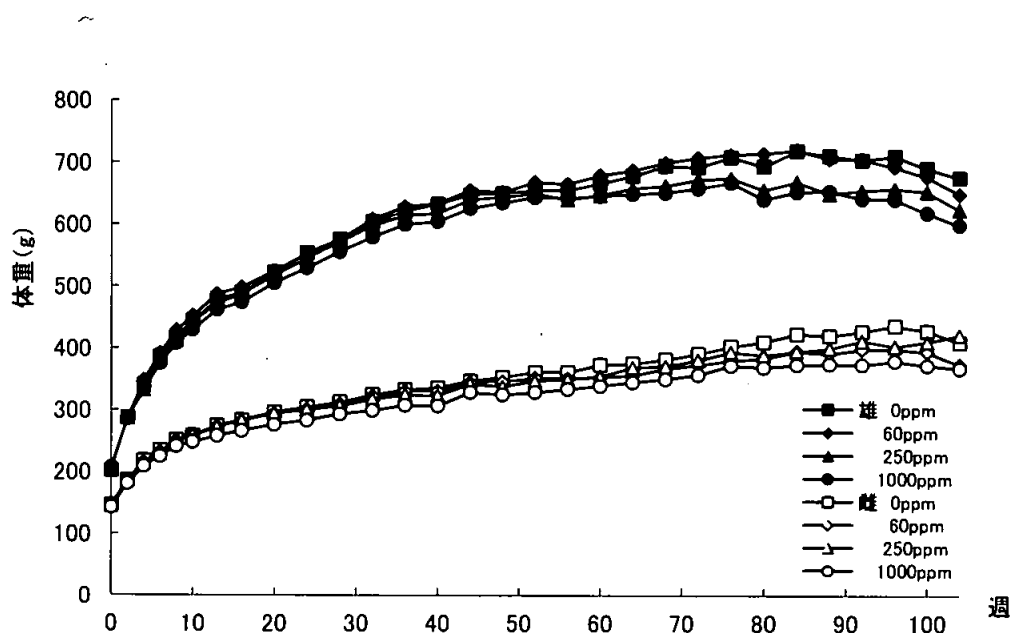
られず、検体投与による死亡率への影響はないと判断した。  
 また検体投与に起因したと思われる外徴や行動の変化は観察されなかった。  
 加齢に伴い通常みられる脱毛等の所見が各群で散見されたがいずれも投与に起因したものではなかった。

体 重:すべての動物を対象に投与13週までは毎週、その後は4週毎に測定した。  
 投与13、26、52、76及び104週時の体重を表に示した。また、体重の推移を次図に示した。

表. 体重及び体重増加量

性 別	雄			雌		
投与量 (ppm)	60	250	1000	60	250	1000
平均体重						
13 週						↓94
24 週						↓93
52 週		(99)	(98)			↓91
76 週		(95)	(94)			(92)
104 週		(92)	(89)			↓90
体重増加量						
0 - 104 週	93	89	83	87	105	85

↑ ↓ : P<0.05、▲ ▼ : P<0.01 (平均体重 ; ANOVA + Student t検定)  
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。  
 ( )は参考値 (有意差なし)



雌の 1000ppm 群で投与期間を通じて統計学的有意に低体重を示した。  
雄では 250 及び 1000ppm 群で投与 2 年目に対照群に比べて低体重の傾向がみられたが統計学的に有意でなかった。しかし投与期間中の体重増加量は 10% 以上の減少を示した。

摂餌量：全動物を対象に投与 13 週までは毎週、その後は 4 週毎に測定した。

雌雄共に投与期間を通じて摂餌量への影響は認められなかった。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は次表のとおりであった。

投与量 (ppm)		60	250	1000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	3.3	13.6	54.8
	雌	4.3	17.9	73.1

血液学的検査：投与103週時に雌雄各群10匹を対象に実施した。採血は眼窩静脈叢より行い、以下の項目について測定した。

赤血球数(RBC)、白血球数、ヘモグロビン濃度(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、血小板数、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、白血球分画、血液凝固時間(ヘパトクイックテスト；尾より採血)

また、投与52、78及び103週時にすべての生存動物を対象として血液塗標本を作製し、対照群と1000ppm群の全動物について白血球分画を検査した。

以下に対照群と比べて統計学的有意差を示した項目を表記した。

表. 血液学的検査結果

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		60	250	1000	60	250	1000
RBC	103週					↓ 95	◆ 83
Hb	103週						(95)
Ht	103週			↓ 91			(94)
Lym <sup>#</sup>	103週						↑ 126

↑ ↓ : P<0.05、◆ ◆ : P<0.01 (ANOVA + Student t検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。

<sup>#</sup> : リンパ球数

( ) は参考値 (有意差なし)

1000ppm群では雄でHtの統計学的有意な減少がみられた。雌では1000ppm群でRBCの有意な減少、Hb及びHtの減少傾向がみられ、また250ppm群でもRBCの統計学的有意な減少が観察された。

雌の1000ppm群ではリンパ球数の増加が統計学的有意にみられたが、WBCでは

明らかな影響がみられなかったこと、個体変動が大きかったことから、検体投与による毒性影響とはみなされなかった。

また他の期間での白血球分画においても、雌雄共に検体投与の影響はみられなかった。

血液生化学的検査：投与103週時に雌雄各群10匹を対象に実施した。採血は眼窩静脈叢より行い、下記項目について測定した。

尿素窒素、グルコース(Glu)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、コリンエステラーゼ(血球、血漿)、総蛋白、アルブミン、A/G、総コレステロール(T. Chol)、総ビリルビン、クレアチンキナーゼ、ナトリウム、カリウム、クロール、無機リン、カルシウム

以下に対照群と比べて統計学的有意差を示した項目を示した。

表. 血液生化学的検査結果

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		60	250	1000	60	250	1000
Glu	103週				↓81		
T. Chol	103週	↓77	↓71	↓66			

↑↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01 (ANOVA + Student t検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。

雄ではT. Cholの統計学的有意な減少が全投与群でみられたが、検体投与に関連したものではなく、対照群の値が通常よりやや高かったことに起因したものと考えられた。雌の60ppm群ではGluの統計学的有意な減少がみられたが、用量に依存した変動ではないことから、検体投与によるものではないと判断された。

尿検査：投与 103 週時に雌雄各群 10 匹を対象として、4 時間蓄尿で得られた尿を用い以下の項目について測定した。

外観 [目視]、尿量、比重、pH [以上、定量分析]、グルコース、ケトン体、蛋白、潜血、ビリルビン、ウロビリノーゲン [以上、半定量分析]、沈渣 [鏡検]

各投与群共、検体投与による影響と考えられる所見は観察されなかった。

眼科学的検査：投与 89 及び 103 週後、対照群と 1000ppm 群のすべての生存動物を対象に、間接検眼鏡を用いて検査を実施した。

検体投与に関連したと思われる異常所見は全く観察されなかった。

肉眼的病理検査：試験途中で死亡した動物については死亡発見後速やかに、また生存動物については投与終了時に検査した。

表. 肉眼的剖検所見

性別	雄				雌			
	0	60	250	1000	0	60	250	1000
投与量 (ppm)	0	60	250	1000	0	60	250	1000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
脾臓： 肥大	3	2	5	8	1	1	2	4

(Fisher検定、申請者実施)

雌雄共に1000ppm群で脾臓肥大の頻度の増加傾向がみられたが、統計学的に有意ではなく、また病理組織学的検査では関連するような所見は認められなかったことから、毒性影響とはみなさなかつた。

病理組織学的検査：試験途中で死亡した動物については死亡発見後速やかに、また生存動物については投与終了時に剖検を行った後、以下の組織を固定した。検査は対照群及び1000ppm群の全動物、及び60と250ppm群における途中死亡または切迫殺した全動物を対象として、すべての組織についてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し鏡検した(但し、#を付した組織は剖検時に異常のあったもののみを対象)。また肝臓、腎臓及び肺については60と250ppm群の計画殺動物についても検査対象とした。

肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、副腎、精巣、卵巣(卵管含む)、気管、舌<sup>#</sup>、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膵臓、膀胱、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節<sup>#</sup>、精巣上体、前立腺、子宮、膣<sup>#</sup>、精嚢<sup>#</sup>、皮膚、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、骨(胸骨、肋骨)、骨格筋、大動脈弓、眼球、顎下腺、乳腺、肉眼的異常部位

#### [非腫瘍性病変]

統計学的有意に頻度の増加がみられた所見を表Aに示した。

1000ppm群では雌雄共に肝臓においてKupffer細胞と門脈周囲の色素沈着(ヘモジデリン)、さらに雄の腎臓で皮質尿細管の色素沈着の各所見に頻度の増加がみられた。また雄250ppm群でも腎臓で皮質尿細管色素沈着所見を統計学的有意に認めた。

1000ppm群雌雄で腎盂上皮の過形成の頻度の増加が観察された。

さらに1000ppm群では雄で前立腺と膀胱で炎症所見、雌では子宮内膜の硬化所見の増加が統計学的有意に認められた。雌では肺肺炎も散見されたが頻度が低く偶発的な所見と考えられた。



また統計学的有意ではなかったが、雌雄共に1000ppm群で骨髄での造血亢進の頻度が対照群に比べ増加傾向を示した。

この他に、統計学的有意に頻度の減少を示す所見が散見されたが、いずれも毒性学的意義が乏しく、検体投与による毒性影響とは考えられなかった。

[腫瘍性病変]

本試験でみられたすべての腫瘍性病変を表B-1（全途中死亡動物）、表B-2（対照及び1000ppm（肝臓、腎臓及び肺のみ全群）の計画殺動物）及び表B-3（全動物（表B-1+表B-2））に示した。

雌雄共に各腫瘍の出現頻度の有意な増加は認められなかった。

本試験でみられた腫瘍数と担腫瘍動物数を次表に示した。

表にみられるように1000ppm群で腫瘍数や担腫瘍動物数の増加は雌雄共に認められなかった。検体の催腫瘍性を示唆する知見は得られなかった。むしろ、担腫瘍動物数では雌の1000ppm群で統計学的有意に減少を示した。

性別		雄				雌			
		0	60	250	1000	0	60	250	1000
投与群 (ppm)		0	60	250	1000	0	60	250	1000
検査動物数		50	21 <sup>#</sup>	25 <sup>#</sup>	50	50	17 <sup>#</sup>	21 <sup>#</sup>	50
腫瘍数	良性	88	21	28	77	90	27	39	71
	悪性	12	7	8	15	10	5	6	12
腫瘍総数		100	28	36	92	100	32	45	83
担腫瘍動物数	良性	45	17	18	42	48	22	25	↓40
	悪性	11	7	8	14	8	5	5	12
	両性	10	2	4	13	6	4	4	7
担腫瘍動物数		46	22	22	43	50	23	26	↓45

↑ ↓ : P<0.05、▲ ▼ : P<0.01 (Fisher 検定)

(担腫瘍動物数について Fisher 検定(対照群と1000ppm群の比較のみ)、申請者実施)

# : 途中死亡動物のみ。但し肝臓、腎臓及び肺は全動物対象で検査されその結果を含む。

以上、検体のラットに対する104週間混餌投与による発がん試験において、1000ppmで雌雄共に低体重、RBC、Hb及びHt（雄はHtのみ）の減少、肝臓や腎臓へのヘモジデリン沈着、腎盂上皮の過形成、骨髄の造血亢進がみられ、さらに雄では前立腺及び膀胱の炎症、雌では子宮内膜の硬化が観察された。また250ppmでは雄で低体重傾向、腎臓へのヘモジデリン沈着、雌では赤血球数の減少がみられた。しかし催腫瘍性を示唆する所見は認められなかった。

本試験における無毒性量は雌雄共に60ppm（雄：3.3mg/kg/日、雌：4.3mg/kg/日）と判断された。

表A. 主な非腫瘍性病変

性別	雄				雌			
	0	60	250	1000	0	60	250	1000
投与量 (ppm)	0	60	250	1000	0	60	250	1000
肝臓：検査数	50	50	49	50	50	50	50	50
色素沈着 <sup>#</sup> 合計	11	5	9	↑++30	4	10	7	↑++31
(Kupffer 細胞) 軽微	9	4	8	15	4	8	4	21
軽度	2	1	1	12	0	2	3	9
中等度	0	0	0	3	0	0	0	1
色素沈着 <sup>#</sup> 合計	8	7	9	↑++24	4	2	8	↑+14
(門脈周囲) 軽微	8	6	5	12	3	2	7	8
軽度	0	1	4	10	1	0	1	6
中等度	0	0	0	2	0	0	0	0
腎臓：検査数	49	50	49	50	50	50	50	50
褐色色素沈着 <sup>#</sup> 合計	2	0	↑10	↑++28	18	↓+6	18	20
(皮質尿細管) 軽微	2	0	7	7	16	6	17	18
軽度	0	0	1	19	2	0	1	2
中等度	0	0	2	2	0	0	0	0
腎盂上皮過形成 合計	14	17	10	↑++25	32	25	30	+35
軽微	11	10	7	15	17	11	10	8
軽度	3	6	3	10	14	14	15	22
中等度	0	1	0	0	1	0	5	5
肺：検査数	50	50	49	50	50	50	50	49
肺炎 合計	1	2	2	1	0	2	3	↑5
軽微	1	0	1	1	0	1	1	3
軽度	0	2	1	0	0	1	2	0
中等度	0	0	0	0	0	0	0	2
前立腺：検査数	47	21	23	50	/			
急性/亜急性炎 合計	2	4	1	↑+11				
軽度	1	2	1	2				
中等度	1	1	0	2				
重度	0	1	0	7				
子宮：検査数	/				49	17	21	50
内膜硬化 合計					22	9	10	↑34
軽度					18	8	10	29
中等度					4	1	0	5

↑ : P<0.05、↑ : P<0.01 (Fisher 検定)

+ : P<0.05, ++ : P<0.01 (所見の程度については累積カイ二乗検定を申請者実施)

(肝臓、腎臓及び肺を除き対照及び1000ppm 群間について実施。)

<sup>#</sup>ヘモジデリン

表A. 主な非腫瘍性病変 -続き-

性 別	雄				雌			
	0	60	250	1000	0	60	250	1000
投与量 (ppm)	0	60	250	1000	0	60	250	1000
膀胱：検査数	48	20	21	47	49	17	21	49
膀胱炎 合計	0	1	0	↑6	2	0	1	0
軽微	0	0	0	0	1	0	0	0
軽度	0	1	0	3	1	0	0	0
中等度	0	0	0	3	0	0	1	0
骨髓（胸骨）：検査数	50	21	25	50	50	17	21	50
造血亢進	7	1	6	15	2	2	6	8

↑ : P<0.05, ◆↓ : P<0.01 (Fisher 検定)

+ : P<0.05, ++ : P<0.01 (所見の程度については累積カイ二乗検定を申請者実施)

(肝臓、腎臓及び肺を除き対照及び1000ppm群間について実施。)

表B-1. 腫瘍性病変（途中死亡動物：全試験群の途中死亡動物を対象）

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	60	250	1000	0	60	250	1000
途中死亡動物	肝臓：検査数	23	21	24	22	19	17	23	18
	肝細胞腺腫(B)	0	2	1	0	0	1	3	1
	肝細胞癌(M)	0	1	1	0	0	0	0	0
	腎臓：検査数	22	21	24	22	19	17	21	18
	脂肪肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	副腎：検査数	22	21	24	21	19	17	21	18
	腺腫(皮質)(B)	0	0	0	1	0	0	2	0
	良性褐色細胞腫(B)	3	0	4	2	1	0	1	1
	悪性褐色細胞腫(M)	0	0	1	0	1	0	0	0
	胸腺：検査数	21	20	24	22	18	17	19	16
	胸腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣：検査数	21	22	24	22				
	間質細胞腺腫(B)	0	1	3	2				
	前立腺：検査数	20	21	23	22				
	腺腫(B)	0	0	0	1				
	子宮：検査数					18	17	21	18
	ポリープ(B)					1	2	0	0
	平滑筋肉腫(M)					0	1	0	0
	未同定肉腫(M)					0	0	0	1
	間質肉腫(M)					0	0	0	1
	腺癌(M)					1	0	0	1
	脳：検査数	23	21	24	22	19	17	21	18
未同定腫瘍(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
骨格筋：検査数	49	21	25	50	50	17	21	50	
未分化肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
膵臓：検査数	21	20	22	21	18	17	21	17	
島細胞腺腫(B)	3	0	0	2	0	0	0	0	
未同定腫瘍(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
島細胞腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

↑↓：P<0.05、◆◆：P<0.01 (Fisher検定、申請者実施)

表B-1. 腫瘍性病変（途中死亡動物：全試験群の途中死亡動物を対象） -続き-

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	60	250	1000	0	60	250	1000
途中死亡動物	胃：検査数	23	20	24	22	19	17	21	18
	扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺：検査数	21	20	23	22	16	17	21	18
	間質細胞腺腫 (B)	0	0	0	2	0	1	2	0
	濾胞腺腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0
	間質細胞腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	濾胞腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	上皮小体：検査数	20	20	19	20	18	16	20	16
	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体：検査数	22	21	23	21	18	17	20	18
	腺腫 (中間葉) (B)	1	0	0	0	1	0	0	0
	腺腫 (前葉) (B)	15	13	14	14	15	14	15	13
	腺癌 (前葉) (M)	0	1	0	0	1	2	2	1
	皮膚/皮下織：検査数	23	21	24	22	19	17	21	18
	角化棘細胞腫 (B)	1	1	1	0	0	0	2	0
	基底細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮脂腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脂肪腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0
	線維腫 (B)	1	1	1	2	0	1	1	0
	線維肉腫 (M)	0	2	0	1	0	0	0	0
	乳腺：検査数	20	19	22	21	18	17	21	18
	腺腫 (B)	0	0	0	0	3	1	2	1
線維腺腫 (B)	1	0	0	0	2	1	4	4	
腺癌 (M)	0	0	0	0	1	1	2	2	
線維腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
腸間膜リンパ節：検査数	20	21	24	21	18	17	21	18	
血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
舌：検査数	-	-	-	-	1	-	-	-	
乳頭腫 (B)	-	-	-	-	1	-	-	-	

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

↑↓：P<0.05、▲◆：P<0.01 (Fisher検定、申請者実施)

表B-1. 腫瘍性病変（途中死亡動物：全試験群の途中死亡動物を対象） -続き-

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	60	250	1000	0	60	250	1000
途中死亡動物	骨：検査数	-	-	-	-	-	1	-	-
	骨肉腫(M)	-	-	-	-	-	1	-	-
	ジンバル腺：検査数	-	-	-	2	-	-	1	-
	癌(M)	-	-	-	2	-	-	1	-
	リンパ/造血：検査数	1	1	1	1	-	-	-	1
	リンパ腫(M)	1	1	1	1	-	-	-	1
	腹腔：検査数	-	-	1	-	-	-	-	-
	未分化肉腫(M)	-	-	1	-	-	-	-	-

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

↑↓：P<0.05、▲◆：P<0.01 (Fisher検定、申請者実施)

表B-2 腫瘍性病変

(計画殺動物：肝臓、腎臓及び肺以外は対照群、1000ppm群の計画殺動物のみ対象。)

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	60	250	1000	0	60	250	1000
計画殺動物	肝臓：検査数	27	29	25	28	31	33	29	32
	肝細胞腺腫(B)	4	2	4	4	8	6	6	6
	胆管腫(嚢泡性)(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝細胞癌(M)	2	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓：検査数	27	-	-	28	31	1	1	32
	線維肉腫(M)	1	-	-	0	0	0	0	0
	副腎：検査数	27	-	-	28	31	-	-	32
	腺腫(皮質)(B)	0	-	-	0	1	-	-	1
	良性褐色細胞腫(B)	6	-	-	6	1	-	-	0
	腺癌(皮質)(B)	0	-	-	1	0	-	-	0
	悪性褐色細胞腫(M)	0	-	-	2	1	-	-	0
	精巣：検査数	27	-	-	28	/			
	間質細胞腺腫(B)	5	-	-	4				
	子宮：検査数	/				31	-	-	32
	ポリープ(B)					7	-	-	5
	嚢胞腫瘍(M)					1	-	-	0
	間質肉腫(M)					1	-	-	0
	腺癌(M)					0	-	-	1
	脳：検査数	27	-	-	28	31	-	-	32
	顆粒細胞腫瘍(M)	0	-	-	0	1	-	-	0
	膵臓：検査数	27	-	-	27	31	-	-	32
	島細胞腺腫(B)	8	-	-	3	0	-	-	1
	島細胞腺腫(異型)(B)	2	-	-	0	1	-	-	0
島細胞腺癌(M)	1	-	-	0	0	-	-	0	
顎下腺：検査数	26	1	-	28	31	-	-	32	
線維肉腫(M)	0	1	-	0	0	-	-	0	
胃：検査数	27	-	-	28	31	-	-	31	
扁平上皮癌(M)	1	-	-	1	0	-	-	0	
十二指腸：検査数	27	-	-	28	31	-	-	32	
平滑筋腫(B)	0	-	-	0	1	-	-	1	

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

↑↓：P<0.05、◆◆：P<0.01 (Fisher 検定、申請者実施)

表B-2 腫瘍性病変 -続き-

(計画殺動物：肝臓、腎臓及び肺以外は対照群、1000ppm群の計画殺動物のみ対象。)

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	60	250	1000	0	60	250	1000
計画殺動物	甲状腺：検査数	27	-	-	28	31	-	-	32
	間質細胞腺腫(B)	4	-	-	2	5	-	-	2
	濾胞腺腫(B)	0	-	-	3	0	-	-	0
	間質細胞腺癌(M)	0	-	-	1	0	-	-	0
	濾胞腺癌(M)	2	-	-	0	0	-	-	0
	上皮小体：検査数	27	-	-	28	31	-	-	31
	腺腫(B)	0	-	-	2	0	-	-	1
	下垂体：検査数	27	-	-	28	31	-	-	32
	腺腫(中間葉)(B)	0	-	-	1	0	-	-	0
	腺腫(前葉)(B)	15	-	-	17	23	-	-	22
	腺癌(前葉)(M)	1	-	-	0	1	-	-	2
	皮膚/皮下織：検査数	27	-	-	28	31	-	-	32
	角化棘細胞腫(B)	2	-	-	2	1	-	-	0
	血管腫(B)	0	-	-	1	0	-	-	0
	乳頭腫(B)	3	-	-	1	0	-	-	0
	脂肪腫(B)	2	-	-	2	1	-	-	1
	線維腫(B)	7	-	-	↓1	2	-	-	0
	線維肉腫(M)	1	-	-	3	1	-	-	0
	乳腺：検査数	20	-	-	21	31	-	1	32
	腺腫(B)	0	-	-	0	7	-	0	2
	線維腺腫(B)	0	-	-	0	6	-	0	7
	舌：検査数	-	-	-	-	1	-	-	-
	乳頭腫(B)	-	-	-	-	1	-	-	-
	鼻腔：検査数	-	1	-	-	-	-	-	-
	肉腫(M)	-	1	-	-	-	-	-	-
	骨：検査数	-	-	-	2	-	-	-	-
	骨肉腫(M)	-	-	-	2	-	-	-	-
リンパ/造血：検査数	-	-	-	1	-	1	1	-	
リンパ腫(M)	-	-	-	1	-	1	1	-	

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

↑↓：P<0.05、▲◆：P<0.01 (Fisher 検定、申請者実施)



表B-3 腫瘍性病変

(全動物：肝臓、腎臓及び肺を除いて60、250ppm群は途中死亡動物のみ対象)

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	60	250	1000	0	60	250	1000
全動物	肝臓：検査数	50	50	49	50	50	50	50	50
	肝細胞腺腫(B)	4	4	5	4	8	7	9	7
	胆管腫(嚢胞性)(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝細胞癌(M)	2	1	2	0	0	0	0	0
	腎臓：検査数	49	50	49	50	50	50	50	50
	脂肪肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓：検査数	49	21	22	49	50	18	22	49
	線維肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	副腎：検査数	49	21	24	49	50	17	21	50
	腺腫(皮質)(B)	0	0	0	1	1	0	2	1
	良性褐色細胞腫(B)	9	0	4	8	2	0	1	1
	腺癌(皮質)(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	悪性褐色細胞腫(M)	0	0	1	2	2	0	0	0
	胸腺：検査数	47	20	24	47	48	17	19	47
	胸腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣：検査数	48	22	24	50				
	間質細胞腺腫(B)	5	1	3	6				
	前立腺：検査数	47	21	23	50				
	腺腫(B)	0	0	0	1				
	子宮：検査数					49	17	21	50
	ポリープ(B)					8	2	0	5
	平滑筋肉腫(M)					0	1	0	0
未同定肉腫(M)	0					0	0	1	
嚢胞腫瘍(M)	1					0	0	0	
間質肉腫(M)	1					0	0	1	
腺癌(M)	1	0	0	2					
脳：検査数	50	21	24	50	50	17	21	50	
顆粒細胞腫瘍(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
未同定腫瘍(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

↑↓：P<0.05、◆◇：P<0.01 (Fisher検定、申請者実施)

(肝臓、腎臓及び肺を除き対照及び1000ppm群間についてのみ実施。)

表B-3 腫瘍性病変 -続き-

(全動物：肝臓、腎臓及び肺を除いて60、250ppm群は途中死亡動物のみ対象)

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	60	250	1000	0	60	250	1000
全動物	骨格筋：	49	21	25	50	50	17	21	50
	未分化肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓：検査数	48	20	22	48	49	17	21	49
	島細胞腺腫(B)	11	1	2	5	0	0	0	1
	島細胞腺腫(異型)(B)	2	0	0	0	1	0	0	0
	未同定腫瘍(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	島細胞腺癌(M)	2	0	0	0	0	0	0	0
	外分泌腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	顎下腺：検査数	49	22	25	50	50	17	21	50
	線維肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	胃：検査数	50	20	24	50	50	17	21	49
	扁平上皮癌(M)	2	0	0	1	0	0	0	0
	十二指腸：検査数	46	18	21	46	48	16	21	49
	平滑筋腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	1
	甲状腺：検査数	48	20	23	50	47	17	21	50
	間質細胞腺腫(B)	4	0	0	4	5	1	2	2
	濾胞腺腫(B)	2	0	0	3	0	0	0	0
	間質細胞腺癌(M)	0	0	0	2	0	0	0	0
	濾胞腺癌(M)	2	0	1	0	0	0	0	0
	上皮小体：検査数	47	20	19	48	49	16	20	47
	腺腫(B)	1	0	0	2	0	0	0	1
	下垂体：検査数	49	21	23	49	49	17	20	50
	腺腫(中間葉)(B)	1	0	0	1	1	0	0	0
	腺腫(前葉)(B)	30	13	14	31	38	14	15	35
腺癌(前葉)(M)	1	1	0	0	2	2	2	3	
皮膚/皮下織：検査数	50	21	24	50	50	17	21	50	
角化棘細胞腫(B)	3	1	1	2	1	0	2	0	
基底細胞腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

↑↓：P<0.05、◆◆：P<0.01 (Fisher検定、申請者実施)

(肝臓、腎臓及び肺を除き対照及び1000ppm群間についてのみ実施。)

表B-3 腫瘍性病変 -続き-

(全動物：肝臓、腎臓及び肺を除いて60、250ppm群は途中死亡動物のみ対象)

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	60	250	1000	0	60	250	1000
全動物	皮膚/皮下織：検査数	50	21	24	50	50	17	21	50
	皮脂腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳頭腫(B)	3	0	0	2	0	0	0	0
	脂肪腫(B)	3	0	0	2	2	0	0	1
	線維腫(B)	8	1	1	3	2	1	1	0
	線維肉腫(M)	1	2	0	4	1	0	0	0
	乳腺：検査数	40	19	22	42	49	17	22	50
	腺腫(B)	0	0	0	0	10	1	2	↓3
	線維腺腫(B)	1	0	0	0	8	1	4	11
	腺癌(M)	0	0	0	0	1	1	2	2
	線維腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腸間膜リンパ節：検査数	47	21	24	49	49	18	21	50
	血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	舌：検査数	-	-	-	-	1	-	-	-
	乳頭腫(B)	-	-	-	-	1	-	-	-
	鼻腔：検査数	-	1	-	-	-	-	-	-
	肉腫(M)	-	1	-	-	-	-	-	-
	骨：検査数	-	-	-	2	-	1	-	-
	骨肉腫(M)	-	-	-	2	-	1	-	-
	ジンバル腺：検査数	-	-	-	2	-	-	1	-
癌(M)	-	-	-	2	-	-	1	-	
リンパ/造血：検査数	1	1	1	2	-	1	1	1	
リンパ腫(M)	1	1	1	2	-	1	1	1	
腹腔：検査数	-	-	1	-	-	-	-	-	
未分化肉腫(M)	-	-	1	-	-	-	-	-	

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

↑↓：P<0.05、◆▼：P<0.01 (Fisher検定、申請者実施)

(肝臓、腎臓及び肺を除き対照及び1000ppm群間についてのみ実施。)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある

## ラットにおける慢性毒性・発がん性併合試験

毒性資料 No. 原体-29

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体の純度：

供試動物：Wistar ラット (HsdBrl Han:Wist (UK))、6 週齢

1 群雌雄各 70 匹 (慢性毒性群：雌雄各 20 匹、発がん性群：雌雄各 50 匹)

投与期間：慢性毒性群：52 週間 (2001 年 8 月～2002 年 8 月)

発がん性群：104 週間 (2001 年 8 月～2003 年 8 月)

投与方法：検体を 0、100、500 及び 2500ppm の濃度で飼料に混入し、104 週にわたって摂食させた。飼料調製は毎週行った。

用量設定の根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率：一般状態及び生死を 1 日 2 回観察した。また少なくとも週 1 回の割合で触診を含む詳細な観察を行った。

慢性毒性群：52 週の投与期間中、検体投与による死亡や一般症状は認められなかった。雌 500 及び 2500ppm 群で各 1 例に死亡がみられたが、投与に起因したのではない偶発的なものと考えられた。

発がん性群：検体投与による死亡率への影響はなかった。また検体投与に起因したと思われる外徴や行動の変化も観察されなかった。  
試験期間中の死亡率を次表に示した。

表. 死亡数及び死亡率（発がん性群）

性別	雄				雌			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
52 週	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
78 週	1 (2.0)	3 (6.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	4 (8.0)	5 (10)	5 (10)
104 週	9 (18)	8 (16)	10 (20)	7 (14)	20 (40)	12 (24)	15 (30)	19 (38)

(Fisher の直接確率計算法)

累積死亡動物数

( ) 死亡率

体 重:すべての動物を対象に投与16週までは毎週、その後は4週毎に測定した。

慢性毒性群: 投与期間中の体重の推移を次図に示した。また体重増加量を表に示した。

雄においては検体投与による体重への影響は認められなかった。

雌では 2500ppm 群で対照群に比べてやや低体重で推移した傾向が窺われた。また、投与期間中の体重増加量は対照群に比し 0 ~16 週で 11%減、0~52 週で 14%減と統計学的有意な差が認められた。

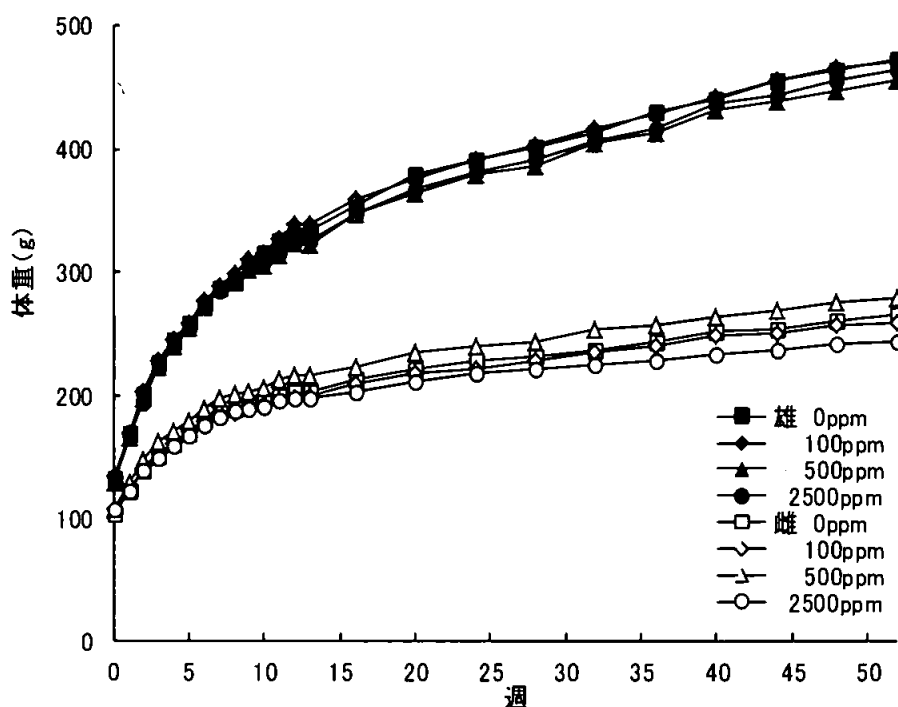


表. 体重増加量 (慢性毒性群)

性別	雄			雌		
	100	500	2500	100	500	2500
投与量 (ppm)						
0 - 16 週						↓89
0 - 52 週						↓86

↓ : P<0.05、↓ : P<0.01 (Dunnett検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの。

発がん性群 : 同様に投与期間中の体重の推移を次図に示した。また体重増加量を表に示した。

雄では投与期間中の体重増加量において対照群と各投与群間で有意な差はみられなかった。

雌では2500ppm群で明らかな体重増加量の減少が投与期間を通じて観察され、0~104週の体重増加量は対照群の26%減であった。100及び500ppm群では体重への影響はみられなかった。

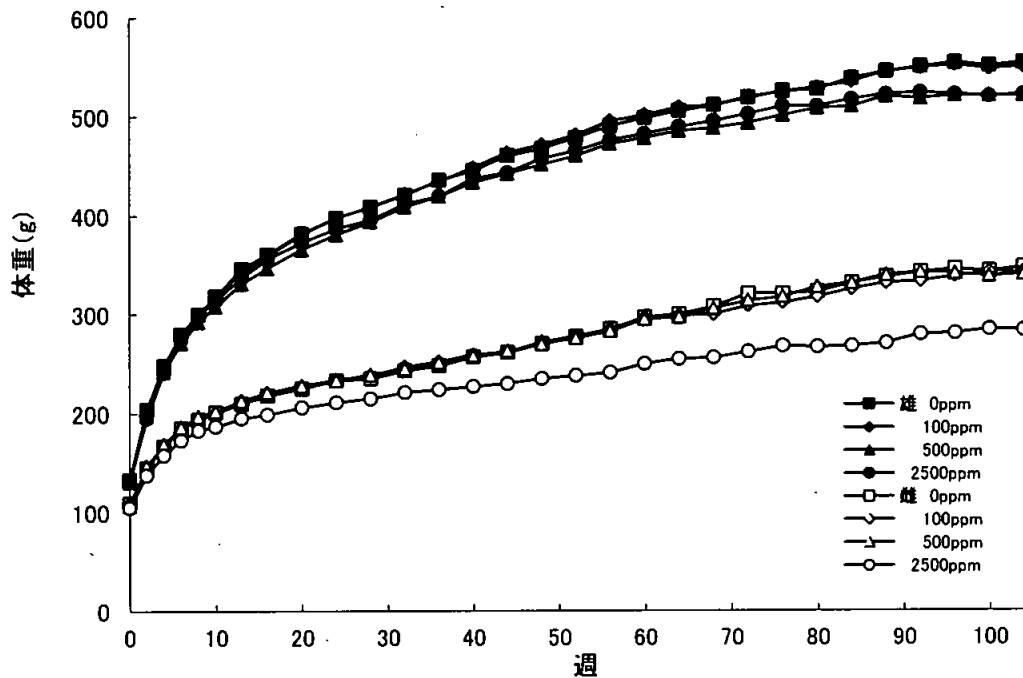


表. 体重増加量 (発がん性群)

性別	雄			雌		
	100	500	2500	100	500	2500
投与量 (ppm)						
0 - 16 週						↓85
0 - 52 週						↓79
0 - 104 週						↓74

↑↓ : P<0.05、▲◆ : P<0.01 (Dunnett検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの。

摂餌量：全動物を対象に投与16週までは毎週、その後は4週毎に測定した。

雄では慢性毒性群、発がん性群共に、投与期間を通じて検体投与による摂餌量への影響は認められなかった。雌では慢性毒性群では各投与群共、明らかな差はみられなかったが、発がん性群においては2500ppm群で対照群に比べ投与期間中の平均摂餌量がやや減少していた（対照100に対して92）。

食餌効率：投与16週までの体重増加量及び摂餌量から、食餌効率を算出した。

その結果、投与開始からの16週間の食餌効率は、慢性毒性群、発がん性群共に雌の2500ppm群で対照群に比べて低値（対照100に対して89または92）を示した。雄の全投与群及び雌の500ppm以下の投与群では影響はみられなかった。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は次表のとおりであった。

慢性毒性群

投与量 (ppm)		100	500	2500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	5.60	27.12	137.02
	雌	7.55	34.99	195.97

発がん性群

投与量 (ppm)		100	500	2500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	4.60	23.60	117.55
	雌	6.42	33.13	170.50

血液学的検査：投与13、26及び52週時に慢性毒性群の雌雄各群10匹、また投与78及び104週時に発がん性群の雌雄各群10匹を対象に実施した。採血は眼窩静脈叢より行い、下記項目について測定した。

赤血球数(RBC)、ヘモグロビン(Hb)、ヘマトクリット(Ht)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、白血球数(WBC)、分画白血球数(好中球/Neu、リンパ球/Lym、好酸球、好塩基球/Bas、単球/Mon、大型未染球)、血小板数(PLT)、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)、メトヘモグロビン(MHb)、網状赤血球数(Retic)、赤血球形態

また、投与51、78及び103週時に発がん性群のすべての生存動物を対象として血液塗抹標本作製した。そして対照群と1000ppm群のすべての動物について白血球百分比を観察した。

次表に対照群と比べて統計学的有意差を示した項目を示した。また、網状赤血球数及び赤血球形態観察でみられた所見の頻度を示した。

表. 血液学的検査結果

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		100	500	2500	100	500	2500
RBC	13週			↓90			↓86
	26週			↓91			↓86
	52週						↓87
	78週						↓90
	104週			↓92			↓92
Hb	13週		↓96	↓90			↓90
	26週			↓91			↓88
	52週			↓97			↓89
	78週			↓95			↓91
	104週			↓94			↓91
Ht	13週		↓95	↓89			↓89
	26週		↓96	↓90			↓87
	52週			↓94			↓87
	78週			↓93			↓90
	104週			↓91			↓91
MCH	13週						↓105
MCV	13週						↓103
	52週			↓92			
MCHC	26週						↑102
	52週			↑103			↑103
	78週		↑102	↑102			
	104週			↑103			
WBC	52週			↑135			
	78週			↑125			
	104週		↑142	↑170			↑148
PLT	13週			↑113			↑116
	26週						↑121
	52週		↑114	↑119			↑116
	78週			↑120			
	104週			↑124			

↑↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01 (Dunnett検定またはSteel検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの。



表. 血液学的検査結果 -続き-

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		100	500	2500	100	500	2500
PT	52週					↓96	↓95
	78週						↑106
APTT	13週						↓85
	52週					↓91	↓88
	78週			↓80			↓78
MHb	13週		↑151	↑176	↑162	↑170	↑214
	26週		↑129	↑129			↑170
	52週						↑138
	78週			↑128			↑181
	104週						↑223

↑↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01 (Dunnett検定またはSteel検定)  
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの。

表. 血液学的検査結果 : 網状赤血球数 (%)

性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500
13週	<2-2	<2-2	<2-3	3-6	<2-4	<2-3	2-4	4-8
26週	<2-2	<2-2	<2-3	2-4	<2-2	<2-2	<2-2	<2-4
52週	<2-3	<2-3	2-3	3-5	<2-2	<2-2	<2-2	3-4
78週	<2-5	<2-3	<2-2	3-10	<2-17	<2-3	<2-3	2-5
104週	<2-2	<2-2	<2-33	<2-5	<2-2	<2-6	<2-3	<2-4

数値は実測値(%)の群での“最低値-最高値”を示したものの。

表. 血液学的検査結果 : 赤血球形態 (赤血球大小不同)

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
13週	陰性	7	8	9	2	10	9	7	7
	軽度	0	1	1	3	0	1	2	3
	中等度	1	0	0	2	0	0	0	0
	重度	1	0	0	2	0	0	0	0
26週	陰性	7	7	9	3	9	9	8	9
	軽度	2	3	1	4	1	0	0	1
	中等度	0	0	0	2	0	1	2	0
	重度	1	0	0	0	0	0	0	0

表. 血液学的検査結果 : 赤血球形態 (赤血球大小不同) -続き-

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
52 週	陰性	8	9	8	0	9	9	8	6
	軽度	1	1	2	4	1	1	2	3
	中等度	1	0	0	5	0	0	0	0
	重度	0	0	0	1	0	0	0	0
78 週	陰性	9	10	9	1	8	9	7	7
	軽度	1	0	1	4	0	0	2	2
	中等度	0	0	0	5	1	0	0	0
	重度	0	0	0	0	1	1	0	0
104 週	陰性	10	9	9	1	10	8	10	8
	軽度	0	1	0	5	0	0	0	2
	中等度	0	0	0	4	0	2	0	0
	重度	0	0	1	0	0	0	0	0

表. 血液学的検査結果 : 赤血球形態 (多染性赤血球増加 (hyperchromasia))

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
13 週	陰性	9	9	10	6	10	10	1	2
	軽度	0	0	0	3	0	0	8	7
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
26 週	陰性	9	3	0	0	10	10	8	4
	軽度	1	7	9	3	0	0	2	6
	中等度	0	0	1	6	0	0	0	0
52 週	陰性	10	10	10	9	10	10	10	9
	軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
78 週	陰性	10	10	9	6	10	10	9	9
	軽度	0	0	1	4	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
104 週	陰性	10	10	10	2	10	10	10	9
	軽度	0	0	0	6	0	0	0	1
	中等度	0	0	0	2	0	0	0	0

雌雄共2500ppm群においてはほぼ投与期間を通じて、RBC、Hb及びHtの統計学的有意な減少が認められた。また雄の500ppm群でも投与の早い時期（26週以

内)にHbやHtの有意な減少が散見された。雌雄共に2500ppm群ではMHbの有意な増加がみられ、雄の500ppm群では投与13及び26週時に、また雌では一過性ではあるが13週時に100及び500ppm群でMHbの統計学的有意な増加がみられた。また、WBC及びPLTの増加が雌雄共2500ppm群で、また雄の500ppm群でも一時的に観察された。また雄2500ppmでAPTT、雌500ppm以上でPTやAPTTのわずかな時間短縮がみられたものの、毒性学的意義としての時間延長はみられなかった。雌雄共2500ppm群では投与13週から78週までに網状赤血球数の増加傾向がみられた。また赤血球形態観察から、雄の2500ppm群ではほぼ投与期間を通じて赤血球の大小不同や多染性赤血球増加の頻度が増加した。雌では投与13及び26週で500ppm以上の投与群で両所見の頻度の増加が観察された。MHbの増加に関連したハインツ小体の増加は各投与群で認められなかった。

申請者注：雌100ppmで13週時にのみMHbの一過性の増加がみられているが、実測濃度(%Hb)で見た場合、対照群0.37に対しこの群では0.60とわずかな差であった。また、赤血球形態観察を含む他の血液検査項目や組織学的検査を含む他の検査項目ではいずれの検査時期にも異常はみられず、毒性影響を示唆するものとは考えられなかった。

血液生化学的検査：血液学的検査と同じ時期に、同じ動物から採血し、その血漿を用いて、以下の項目について測定した。

尿素窒素(BUN)、クレアチニン(Cre)、グルコース、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)、総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)、A/G(TPとAlbから算出)、総コレステロール(T. Chol)、総ビリルビン(T. Bil)、クレアチンホスホキナーゼ(CPK)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、クロール(Cl)、無機リン(P)、カルシウム(Ca)

表に対照群と比べて統計学的有意差を示した項目を示した。

雌雄共、2500ppm群でCreの有意な増加がほぼ投与期間を通じて認められた。また投与13及び52週時には雄の500ppm群でもCreの統計学的有意な増加がみられた。

雌の2500ppm群ではほぼ投与期間を通じて、T. Bilの統計学的有意な増加が観察され、また、雄でもT. Bilの有意な増加を13週の500ppm以上の群で認めた。しかし実測値からみてT. Bil濃度( $\mu\text{mol/L}$ )は対照群と同程度(対照群：1~2に対して2500ppm群：2~3)であり、いずれも毒性的意義は低いものと考えられた。

さらに雌の2500ppm群ではA/Gの有意な減少が投与期間を通じて観察された。

しかし、対照に比しても変動は大きなものではなく、また、78及び104週時にのみAlbの減少を伴ったものの、TPについては投与期間を通じ変動はみとめられず、毒性影響とは捉えられなかった。

その他の項目でも統計学的有意な変動を散見したが、一時的であるか変動がわずかで、用量に依存した変動ではないことから、いずれも偶発的あるいは毒性学的意義を有さない変動と判断した。

表. 血液生化学的検査結果

性別	雄			雌		
	100	500	2500	100	500	2500
ASAT	13週			↑117		
	26週		↑150	↑123		
	52週		↓91	↓88		
GGT	52週	↓50		↓50		
CPK	13週			↑181		↓60
	52週			↓39		
T. Bil	13週		↑200	↑200		↑150
	26週					↑200
	52週					↑150
	78週					↑150
BUN	52週			↑115	↓80	
Cre	13週		↑106	↑112		↑114
	26週			↑112		↑112
	52週		↑109	↑115		↑114
	78週			↑116		↑113
	104週			↑110		
T. Chol	104週			↑142		
Na	13週	↓99	↓99	↓99		
	26週		↑101	↑101	↑101	↑101
	52週			↑101	↑101	↑101
	78週		↑101	↑101		
K	13週			↑105		
	26週		↑108	↑113		
Cl	13週		↑101	↑102	↑101	↑101
	26週			↑102	↑101	↑101

↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01 (Dunnett検定またはSteel検定)  
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。

表. 血液生化学的検査結果 -続き-

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		100	500	2500	100	500	2500
Ca	26週					↑103	
P	13週				↑121		
	52週			↓88			
Alb	13週			↓97			
	26週			↓97			
	78週						↓92
	104週						↓93
A/G	13週						↓89
	26週						↓91
	52週						↓89
	78週						↓88
	104週						↓87

↑↓ : P<0.05、▲▼ : P<0.01 (Dunnett検定またはSteel検定)  
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。

尿検査 : 投与 13、26 及び 52 週時に慢性毒性群の雌雄各群 10 匹、また投与 78 及び 104 週時に発がん性群の雌雄各群 10 匹を対象に実施した。各動物は代謝ケージに個別に収容し、絶食、絶水条件下で約 16 時間の尿を採取し、以下の項目について測定した。

外観 [目視]、尿量、比重、pH、蛋白 [以上、定量分析]、グルコース、ケトン体、潜血、ビリルビン [以上、半定量分析]、沈渣 [鏡検]  
 次表に対照群と比べて統計学的有意差を示した項目を表記した。

表. 尿検査結果

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		100	500	2500	100	500	2500
尿量	104週		↓61	↓61			
比重	13週						↑101
	26週		↓99	↓99			
	104週						↑101
pH	26週			↑106			
蛋白	13週			▲131			

↑↓ : P<0.05、▲▼ : P<0.01 (Dunnett検定またはSteel検定)  
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。

いくつかの項目で統計学的有意な変動を散見したが、いずれも一時的な変動であるか用量との関連がなく、変動幅も小さいことから偶発的あるいは毒性的意義を有さないものと判断した。

眼科学的検査:投与前に全供試動物、投与52週時に慢性毒性群の雌雄各群20匹、また投与78及び104週時に発がん性群の対照群と2500ppm群の全生存動物を対象に、間接検眼鏡を用いて検査した。

検体投与に関連したと思われる明らかな異常所見は観察されなかった。

臓器重量:投与52週時に慢性毒性群、また投与104週時に発がん性群のすべての生存ラットを対象に、屠殺・剖検後、以下の臓器の重量を測定した。また最終体重からその対体重比を算出した。

肝臓、腎臓、心臓、脾臓、脳、胸腺、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、甲状腺、子宮

以下に対照群と比べて統計学的有意差を示した項目を示した。

表. 臓器重量 (慢性毒性群:投与52週)

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		100	500	2500	100	500	2500
最終体重							(92)
腎臓	実重量			↓89			↓90
	対体重比			↓92			
脾臓	実重量			↑121			↑112
	対体重比			↑125			↑132
肝臓	対体重比	↑107					↑108

↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01 (Dunnett検定またはBehren-Fisher検定)  
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。  
 ( )は参考値 (有意差なし)

表. 臓器重量 (発がん性群:投与104週)

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		100	500	2500	100	500	2500
最終体重			(94)	(95)			↓81
腎臓	実重量		↓93	↓92		↓92	↓82
	対体重比		↑115	↑128			↑125

↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01 (Dunnett検定またはBehren-Fisher検定)  
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。  
 ( )は参考値 (有意差なし)

表. 臓器重量 (発がん性群: 投与104週) -続き-

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		100	500	2500	100	500	2500
最終体重			(94)	(95)			↓81
肝臓	対体重比						↑114
脳	実重量					↓96	↓95
	対体重比						↑117
心臓	対体重比						↑116
胸腺	対体重比			↑135			
副腎	実重量						↓89
精巣	対体重比			↑107			
精巣上体	対体重比			↑110			

↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01 (Dunnett検定またはBehren-Fisher検定)  
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの、  
 ( )は参考値 (有意差なし)

52週の慢性毒性群に対する測定では、2500ppmにおいて雄の腎臓ならびに雌雄の脾臓で実重量、対体重比のいずれも有意な減少 (腎臓) ならび増加 (脾臓) が認められ投与による影響と思われた。

また2500ppm群雌で腎臓の実重量減少、肝臓の対体重比増加がそれぞれ統計学的有意に認められたが、いずれも実重量または対体重比の一方の変動であり毒性影響を示唆したものとは判断しなかった。雄100ppmでも肝臓重量対体重比の増加が有意であったが、用量に関連しない変化であった。

104週の発がん性群においては、雄2500ppmで脾臓の実重量および対体重比がいずれも有意に増加し、投与による影響と思われた。

その他にも統計学的有意差が認められた。しかし、いずれも実重量または対体重比の一方の変動であるか、対照群に比しやや低体重にあることに起因して二次的に表れたもので、病理組織学的変化も伴わないことから毒性学的意義を有さないものと考えられた。

肉眼的病理検査: 試験途中で死亡した動物については死亡発見後速やかに、また生存動物については投与52週時に慢性毒性群、また投与104週時に発がん性群のすべてを対象に、剖検を実施した。

以下に対照群と比べて統計学的有意差を示した所見を示した。

表. 肉眼的病理所見 (慢性毒性群 : 投与52週時の生存動物)

性 別	雄				雌			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数	20	20	20	20	20	20	19	19
肺: 褪色(一部)	1	2	5	↑8	4	5	1	8

↑↓ : P<0.05、▲◆ : P<0.01 (Fisher 検定)

表. 肉眼的病理所見 (発がん性群 : 全動物)

性 別	雄				雌			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
下垂体: 組織塊	6	6	8	↑16	24	27	28	24
脾臓: 腫脹	2	6	5	↑10	0	0	4	2
精巣: 脆弱化	8	4	↓1	↓1				

↑↓ : P<0.05、▲◆ : P<0.01 (Fisher検定)

慢性毒性群では雄の2500ppm群で肺の一部褪色化の頻度が統計学的有意に増加した。しかし病理組織学的検査に関連した所見はみられず、偶発的な所見と考えられた。

発がん性群においては、雄の2500ppm群で組織塊をもった下垂体の頻度が増加し、下垂体腺腫と関連した。また、脾臓の腫脹の頻度が有意に増加した。雄の500ppm及び2500ppm群で脆弱化した精巣の頻度の減少が統計学的有意にみられたが、毒性影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査 : 試験途中で死亡した動物については死亡発見後速やかに、また生存動物については投与52週時に慢性毒性群、また投与104週時に発がん性群のすべての動物を対象に剖検を行った後、以下の組織について実施した。

肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、副腎、精巣、卵巣(卵管含む)、気管、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膵臓、膀胱、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、精巣上体、前立腺、子宮、精囊、皮膚、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、骨(大腿骨)、骨髄(大腿骨、胸骨)、骨格筋(大腿部)、大動脈(胸部)、眼球、唾液腺、外涙腺、乳腺、肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

検体投与の影響と考えられる所見が肝臓、脾臓及び腎臓で観察された。

-慢性毒性群-

慢性毒性群の投与52週時計画殺での主な非腫瘍性病変を表A-1に示した。



肝臓では色素沈着したKupffer細胞やマクロファージが、雌雄共2500ppm群で観察された。

また脾臓では雌雄共500ppm以上でうっ血所見を、加えて2500ppm群でヘモジデリン沈着及び髓外造血所見を高頻度に認めた。うっ血所見については雄の100ppm群でも統計学的有意に認められた。

申請者注：雄100ppmでの脾臓のうっ血所見が有意であったが、申請者による累積カイ二乗検定では有意差がなく、所見の程度は軽微なものであり対照でも頻度高くみられている所見であること、また、この群では血液学的検査やその他の検査で異常はみられず、毒性影響を示唆するものとは考えられなかった。

#### -発がん性群-

発がん性群における主な非腫瘍性病変を表A-2に示した。

2500ppm群の雌雄で肝臓に色素沈着したKupffer細胞やマクロファージ、脾臓でうっ血所見が高頻度に認められた。また、雄の脾臓では500ppm以上の投与群でヘモジデリン沈着、2500ppm群で髓外造血所見が統計学的有意に認められた。

また腎臓では腎盂上皮における鉍質沈着と過形成所見が2500ppm群の雌雄で高頻度にみられ、雌ではその程度が強く現れた。また尿細管の色素沈着が2500ppm群の雄では増加、雌では減少が統計学的有意に認められた。また雄の500及び2500ppm群では腎間質の炎症細胞所見が対照群に比べ高頻度に観察された。

その他の組織については検体投与の影響と考えられる所見は全く認められなかった。

#### [腫瘍性病変]

##### -慢性毒性群-

慢性毒性群の52週時計画殺動物にみられたすべての腫瘍性病変を表B-1に示した。

慢性毒性群52週時の計画殺動物において、種々の腫瘍性病変が対照群を含む各試験群で散見された。しかしいずれも低頻度であり、また用量に依存した頻度の増加はみられなかったことから、検体投与に関与しない偶発的所見と判断した。

##### -発がん性群-

発がん性群にみられたすべての腫瘍性病変を表C-1（途中死亡）、表C-2（計画殺）及び表C-3（全動物）に示した。

発がん性群の全動物の結果を対象として行われたPeto法に基づく腫瘍分析の結果では、雄の下垂体前葉における腺腫の頻度が統計学的有意に増加を示した。

その他の腫瘍所見については統計学的有意な変動は観察されなかった。

次表に本試験の発がん性群において下垂体前葉にみられた腺腫、腺癌及び限局性過形成の頻度を示した。

表. 発がん性群における下垂体前葉腺腫、腺癌及び限局性過形成

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
下垂体： 検査数 (前葉) 腺腫 腺癌 限局性過形成	検査数	50	50	50	50	50	50	50	49
	腺腫	#7	7	12	↑19	23	33	26	26
	腺癌	0	0	0	0	3	0	1	2
	限局性過形成	6	8	3	8	14	10	10	5

腫瘍分析 #:  $p < 0.01$  (傾向検定)、↑:  $p < 0.05$  (pair-wise検定)

表に示したように、雄の2500ppm群で腺腫の統計学的有意な頻度の増加が認められた。しかし悪性腫瘍である腺癌、また前癌病変として関連する限局性過形成については、頻度の増加はみられなかった。一方、雌ではいずれの所見とも用量に依存した頻度の増加は観察されなかった。

次表に同施設での雄の下垂体前葉における腺腫の背景対照値を示したが、これと比較すると本試験における腺腫の発生率38% (50例中19例) は背景値の上限と近似した。一方、対照群の頻度 (14%) は明らかに低かった。

表. 試験施設における下垂体前葉腺腫の背景値

試験コード								
検査動物数								
下垂体(前葉) : 腺腫 (%)								

以上、本試験の発がん性群において雄の2500ppm群で下垂体前葉の腺腫の頻度の増加が統計学的有意にみられたが、前癌病変として関連する限局性過形成の増加はみられず、その発生率は背景値と同等であった。さらに雌では全く頻度の増加がみられなかったことより、検体投与に起因したものではなく、対照群の頻度が背景対照に比べて明らかに低かったことに伴ったものと考えられた。

本試験でみられた腫瘍数と担腫瘍動物数を次表に示した。

表. 腫瘍数及び担腫瘍動物数

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍数	良性	43	51	48	51	55	70	55	54
	悪性	7	3	7	3	12	10	12	10
腫瘍総数		50	54	55	54	67	80	67	64
担腫瘍動物数	良性	31	30	34	35	35	42	34	35
	悪性	7	3	7	2	10	8	10	10
	両性	6	↓0	4	2	5	7	3	4
担腫瘍動物数		32	33	37	35	40	43	41	41

↑↓ : P<0.05、▲▼ : P<0.01

(担腫瘍動物数について Fisher 検定、申請者実施)

雌雄共各投与群において腫瘍数及び担腫瘍動物数の増加は観察されなかった。雄の100ppm群で担両性腫瘍動物数が統計学的有意に減少したが、検体投与に関連しない偶発的の変動と考えられた。

以上、検体のラットに対する52週及び104週間混餌投与による慢性毒性・発がん性併合試験において、2500ppm雌で体重増加抑制、摂餌量の軽度な減少が認められ、摂餌効率も低かった。また、2500ppmでは雌雄でRBC、Hb及びHt減少し、WBC、PLT及びMHbが増加し、網状赤血球数、赤血球の大小不同、多染性赤血球が増加した。雌雄でCreの有意な増加も認められた。雌雄で脾臓重量増加、雄で腎重量減少が認められた。雌雄の肝臓で色素沈着したKupffer細胞やマクロファージを認め、脾臓でうっ血、ヘモジデリン沈着及び髓外造血所見を高頻度に認めた。腎臓では雌雄で腎盂上皮に鉍質沈着、過形成が認められ、尿細管の色素沈着が雄で増加、雌で減少した。雄では腎間質に炎症細胞も観察された。

500ppmでも雌雄でMHbの増加、脾臓のうっ血を認めた。雄ではHbやHtの減少、WBC及びPLTの増加が散見され、Creの増加も認めた。加えてヘモジデリン沈着、腎間質に炎症細胞も観察された。雌では赤血球の大小不同や多染性赤血球が増加した。

これらの結果から本試験における無毒性量は雌雄共に100ppm (雄: 4.60mg/kg/日、雌: 6.42mg/kg/日) と判断された。

本試験において催腫瘍性は認められなかった。

表A-1. 主な非腫瘍性病変（慢性毒性群：投与52週時の計画屠殺動物）

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
慢性毒性群 投与52週	肝臓：検査数	20	20	20	20	20	20	19	19
	色素沈着（軽微） （Kupffer細胞）	0	0	1	↑5	0	0	0	↑4
	色素沈着 合計	0	0	0	3	3	5	3	↑10
	（マクロファージ） 軽微	0	0	0	3	3	5	2	10
	中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
	脾臓：検査数	20	20	20	20	20	20	19	19
	うっ血 合計	9	↑17	++▲19	++▲19	2	5	+↑9	++▲18
	軽微	8	16	14	2	2	3	5	4
	軽度	1	1	5	17	0	2	4	14
	ヘムジデリン沈着 合計	4	4	6	↑11	8	12	12	++▲19
	軽微	4	4	6	8	6	9	8	10
	軽度	0	0	0	3	2	3	4	9
髓外造血 合計	10	10	15	++▲20	10	6	12	++▲18	
軽微	10	9	13	9	8	3	6	10	
軽度	0	1	2	11	2	3	6	8	
腎臓：検査数	20	20	20	20	20	20	19	19	
腎盂上皮鉍質沈着	1	0	0	2	6	10	6	11	
尿細管色素沈着	2	4	1	5	12	13	14	16	

↑↓：P<0.05、▲◆：P<0.01（Fisher検定）

+：P<0.05，++：P<0.01（累積カイ二乗検定、所見の程度について申請者実施）

表A-2. 主な非腫瘍性病変（発がん性群：全動物）

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
発がん性群 全動物	肝臓：検査数		50	50	50	50	50	50	50	49
	色素沈着 (Kupffer 細胞)	合計	0	1	2	++▲21	2	1	2	++▲21
		軽微	0	1	2	16	2	1	2	17
		軽度	0	0	0	5	0	0	0	4
	色素沈着 (マクロファージ)	合計	3	1	3	++▲21	8	10	17	++▲24
		軽微	2	1	3	18	8	8	14	20
		軽度	0	0	0	2	0	2	3	4
		中等度	1	0	0	1	0	0	0	0
	脾臓：検査数		50	50	50	50	50	50	50	49
	うっ血	合計	16	23	22	++▲34	3	4	6	++▲22
		軽微	15	22	20	24	3	3	6	19
		軽度	1	1	2	10	0	1	0	3
	ヘミグデリン沈着	合計	20	15	++30	++▲45	38	41	44	43
		軽微	17	11	16	24	13	16	13	8
		軽度	3	4	14	19	21	21	25	27
		中等度	0	0	0	2	3	4	6	8
		著明	0	0	0	0	1	0	0	0
	髓外造血	合計	20	24	27	++▲39	27	24	27	34
		軽微	16	15	16	22	16	12	18	15
		軽度	4	8	8	14	7	6	7	15
中等度		0	1	1	3	4	6	2	3	
著明		0	0	2	0	0	0	0	1	
腎臓：検査数		50	50	50	50	50	50	50	49	
鉍質沈着 (腎盂上皮)	合計	22	18	23	++▲45	42	43	44	++45	
	軽微	21	17	23	44	39	38	39	31	
	軽度	1	0	0	1	3	5	5	13	
	中等度	0	1	0	0	0	0	0	1	
色素沈着 (尿細管)	合計	0	0	0	▲8	23	19	17	↓11	
	軽微	0	0	0	5	19	17	15	10	
	軽度	0	0	0	1	4	2	2	1	
	中等度	0	0	0	2	0	0	0	0	

↑↓：P<0.05、▲▼：P<0.01 (Fisher 検定)

+：P<0.05, ++：P<0.01 (所見の程度については累積カイ二乗検定、申請者実施)

表A-2. 主な非腫瘍性病変（発がん性群：全動物）-続き-

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
発がん性群 全動物	腎臓：検査数	50	50	50	50	50	50	50	49
	過形成 合計	10	13	9	↑23	30	31	32	++38
	(腎盂上皮) 軽微	9	10	8	22	27	23	27	16
	軽度	1	3	1	1	3	8	5	22
	間質/炎症性細胞 合計	22	27	↑34	↑34	20	28	19	25
	軽微	20	25	32	34	20	28	19	22
	軽度	2	2	2	0	0	0	0	3

↑↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01 (Fisher 検定)

+ : P<0.05, ++ : P<0.01 (所見の程度については累積カイ二乗検定、申請者実施)

表B-1. 腫瘍性病変（慢性毒性群：投与52週時の計画屠殺動物）

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
慢性毒性群 投与52週	副腎：検査数	20	20	20	20	20	20	19	19
	腺腫(皮質)(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	良性褐色細胞腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	心臓：検査数	20	20	20	20	20	20	19	19
	血管腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節：検査数	20	20	20	20	20	20	19	19
	血管腫(B)	1	0	2	0	0	0	0	0
	肺：検査数	20	20	20	20	20	20	19	19
	気管支/肺胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳腺：検査数	20	20	20	20	20	20	19	19
	乳腺線維腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	卵巣：検査数	/				20	20	19	19
	嚢胞腺腫(B)					0	0	0	1
	下垂体(前葉)：検査数	20	20	20	20	20	20	19	19
	腺腫(B)	0	0	1	1	0	1	1	1
	唾液腺：検査数	20	20	20	20	20	20	19	19
	腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	甲状腺：検査数	20	20	20	20	20	20	19	19
	濾胞細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	C細胞腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	濾胞細胞腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	子宮：検査数	/				20	20	19	19
	脱落膜腫(B)					1	0	0	0
リンパ系：検査数	20	20	20	20	20	20	19	19	
悪性リンパ腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
皮下織：検査数	2	2	6	3	2	-	1	-	
脂肪腫(B)	2	1	1	0	0	-	0	-	
角化棘細胞腫(B)	0	1	1	0	0	-	0	-	
線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	-	1	-	
尾部：検査数	2	-	-	-	1	-	1	-	
扁平細胞乳頭腫(B)	1	-	-	-	1	-	0	-	

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

腫瘍分析（傾向検定、pair-wise検定）

表C-1. 腫瘍性病変（発がん性群/途中死亡動物）

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
発がん性群・途中死亡動物	副腎：検査数	9	8	10	7	20	12	15	18
	腺腫(皮質)(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	悪性褐色細胞腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	混合型髄質腫瘍(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	脳：検査数	9	8	10	7	20	12	15	19
	顆粒細胞腫瘍(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	星状膠細胞腫(M)	1	0	0	0	0	1	0	0
	乏突起膠細胞腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	空腸：検査数	9	8	10	7	20	12	15	18
	平滑筋腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓：検査数	9	8	10	7	20	12	15	18
	腎芽腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓：検査数	9	8	10	7	20	12	15	18
	肝細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	1	0
	胆管癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜リンパ節：検査数	9	8	10	7	20	12	15	18
	血管腫(B)	0	0	1	0	1	0	1	0
	肺：検査数	9	8	10	7	20	12	15	18
	扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳腺：検査数	9	8	10	7	20	11	15	19
乳腺線維腺腫(B)	0	0	0	0	1	1	0	0	
乳腺腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
膵臓：検査数	9	8	10	7	20	12	15	18	
島細胞腺腫(B)	1	0	1	0	0	0	0	0	
島細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
下垂体(前葉)：検査数	9	8	10	7	20	12	15	19	
腺腫(B)	1	3	5	▲6	9	9	8	9	
腺癌(M)	0	0	0	0	3	0	1	2	
前立腺：検査数	9	8	10	7					
腺腫(B)	1	0	0	0					

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

↑↓：P<0.05、▲▼：P<0.01 (Fisher検定、申請者実施)



表C-1. 腫瘍性病変（発がん性群/途中死亡動物）-続き-

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
発がん性群・途中死亡動物	胸腺：検査数	9	8	10	7	20	10	15	17
	胸腺腫(リンパ性)(B)	0	0	0	0	1	0	0	1
	甲状腺：検査数	9	8	10	7	20	11	14	19
	濾胞細胞腺腫(B)	2	0	0	0	0	0	0	0
	C細胞腺腫(B)	0	1	1	2	2	2	3	1
	子宮：検査数	/				20	12	15	19
	脂肪腫(B)					0	1	0	0
	子宮内膜ポリープ(B)					4	1	0	4
	子宮内膜腺癌(M)					1	2	2	3
	未分化癌(M)					1	0	0	0
	全身性：検査数	9	8	10	7	20	12	15	19
	悪性リンパ腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	組織球肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	1	1
	骨髄性白血病(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	脂肪組織：検査数	3	1	-	1	2	2	3	3
	褐色脂肪腫(B)	1	0	-	0	0	0	0	0
	胆管：検査数	1	-	1	-	3	-	1	1
	腺癌(M)	0	-	0	-	0	-	0	1
	ハーダー氏腺：検査数	-	-	-	-	-	-	1	1
	腺癌(M)	-	-	-	-	-	-	1	0
	乳腺部：検査数	2	1	-	-	12	4	10	4
	乳腺腺腫(B)	0	0	-	-	1	0	0	0
	乳腺線維腺腫(B)	0	0	-	-	5	2	4	1
乳腺腺癌(M)	0	0	-	-	1	0	1	0	
筋肉：検査数	2	-	-	-	-	3	1	3	
神経鞘腫(M)	1	-	-	-	-	0	0	0	
耳下腺：検査数	-	-	-	-	1	1	-	-	
腺腫(B)	-	-	-	-	0	1	-	-	
皮下織：検査数	6	2	2	3	4	2	1	5	
脂肪腫(B)	2	0	1	0	0	0	0	0	

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

↑↓：P<0.05、▲◆：P<0.01 (Fisher検定、申請者実施)

表C-1. 腫瘍性病変（発がん性群/途中死亡動物）-続き-

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
発がん性群・途中死亡動物	皮下織：検査数	6	2	2	3	4	2	1	5
	角化棘細胞腫(B)	1	1	0	2	0	0	0	0
	線維腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	1
	血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

↑↓：P<0.05、◆◆：P<0.01 (Fisher検定、申請者実施)

表C-2. 腫瘍性病変（発がん性群/計画殺動物）

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
発がん性群・計画殺動物	<b>副腎：検査数</b>	41	42	40	43	30	38	35	31
	腺腫(皮質)(B)	0	1	0	1	0	0	1	1
	良性褐色細胞腫(B)	2	3	1	0	0	0	1	2
	悪性褐色細胞腫(M)	1	0	0	1	0	0	0	0
	<b>脳：検査数</b>	41	42	40	43	30	38	35	31
	顆粒細胞腫瘍(B)	0	0	0	0	0	3	0	0
	乏突起膠細胞腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	悪性細網症(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	<b>盲腸：検査数</b>	41	42	40	43	30	38	35	31
	線維肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	<b>精巣上部：検査数</b>	41	42	40	43	/			
	中皮腫(B)	2	1	0	2				
	<b>眼球：検査数</b>	41	42	40	43	30	38	35	31
	平滑筋腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	<b>空腸：検査数</b>	41	42	40	43	30	38	35	31
	平滑筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	<b>腎臓：検査数</b>	41	42	40	43	30	38	35	31
	尿細管癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	<b>腸間膜リンパ節：検査数</b>	41	42	40	43	30	38	35	31
	血管腫(B)	6	4	2	5	2	1	2	2
<b>乳腺：検査数</b>	41	42	40	43	30	38	35	31	
乳腺線維腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	1	2	
<b>卵巣：検査数</b>	/				30	38	35	31	
性線間質腺腫(B)					0	0	0	1	
莢膜/顆粒膜細胞腫(M)					0	1	0	0	
<b>膵臓：検査数</b>	41	42	40	43	30	38	35	31	
島細胞腺腫(B)	1	2	3	1	1	0	0	0	
島細胞癌(M)	0	0	1	1	0	0	0	0	
<b>上皮小体：検査数</b>	37	38	35	39	27	35	31	29	
主細胞腺腫(B)	0	1	1	0	0	0	0	0	

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍  
(Fisher検定、申請者実施)

表C-2. 腫瘍性病変（発がん性群/計画殺動物）-続き-

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
発がん性群・計画殺動物	下垂体(前葉)：検査数	41	42	40	43	30	38	35	30
	腺腫(B)	6	4	7	13	14	24	18	17
	下垂体(中間葉)：検査数	41	42	40	43	30	38	35	30
	腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	前立腺：検査数	41	42	40	43	/			
	腺腫(B)	1	2	0	0				
	唾液腺：検査数	41	42	40	43	30	38	35	31
	腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮膚：検査数	41	42	40	43	30	37	35	31
	脂肪腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓：検査数	41	42	40	43	30	38	35	31
	血管腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	0
	胃：検査数	41	42	40	43	30	38	35	31
	線維肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣：検査数	41	42	40	43	/			
	間質細胞腫(B)	0	1	1	0				
	中皮腫(B)	0	0	0	1				
	精巣網癌(M)	0	0	1	0				
	胸腺：検査数	40	41	39	43	30	38	34	31
	胸腺腫(リンパ性)(B)	0	0	0	2	1	1	1	0
胸腺腫(上皮性)(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
甲状腺：検査数	41	42	40	43	30	38	35	31	
濾胞細胞腺腫(B)	3	3	4	2	0	0	0	0	
C細胞腺腫(B)	5	8	6	1	1	4	3	1	
濾胞細胞腺癌(M)	0	1	0	0	1	0	1	1	
神経節細胞腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
膀胱：検査数	41	42	40	42	30	38	35	31	
移行上皮乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
子宮頸部：検査数	/				30	38	35	30	
ポリープ(B)					0	0	0	1	

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍  
(Fisher検定、申請者実施)

表C-2. 腫瘍性病変（発がん性群/計画殺動物）-続き-

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
発がん性群・計画殺動物	子宮頸部：検査数	/				30	38	35	30
	顆粒細胞腫瘍(B)					1	0	0	1
	神経鞘腫(M)					0	0	1	0
	子宮：検査数	/				30	38	35	30
	子宮内膜腺腫(B)					1	2	0	1
	子宮内膜ポリープ(B)					3	4	2	4
	子宮内膜腺癌(M)	2	1	0	1				
	脂肪組織：検査数	7	7	6	3	8	10	9	3
	血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	脂肪腫(B)	0	0	0	0	0	2	0	0
	褐色脂肪腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	0
	中皮腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	骨：検査数	-	-	1	-	-	-	1	-
	血管肉腫(M)	-	-	0	-	-	-	1	-
	腋下リンパ節：検査数	1	4	4	3	1	6	2	2
	血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺部：検査数	-	3	3	3	12	16	12	6
	乳腺腺腫(B)	-	0	0	0	0	1	1	0
	乳腺線維腺腫(B)	-	0	0	0	4	8	5	5
	線維腫(B)	-	0	1	0	0	0	1	0
角化棘細胞腫(B)	-	0	0	1	0	0	0	0	
毛嚢上皮腫(B)	-	0	0	1	0	0	0	0	
乳腺腺癌(M)	-	0	0	0	1	4	0	0	
筋肉：検査数	-	1	1	3	-	1	-	-	
血管腫(B)	-	0	0	1	-	1	-	-	
線維腫(B)	-	0	1	0	-	0	-	-	
皮下織：検査数	13	17	15	14	3	7	3	3	
脂肪腫(B)	1	6	6	3	0	0	0	1	
角化棘細胞腫(B)	2	3	0	1	0	0	0	0	
線維腫(B)	0	2	3	1	0	0	0	1	

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍  
(Fisher検定、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある

表C-2. 腫瘍性病変（発がん性群/計画殺動物）-続き-

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
発がん性群・ 計画殺動物	皮下織：検査数	13	17	15	14	3	7	3	3
	扁平上皮乳頭腫(B)	0	1	2	0	0	0	0	0
	基底細胞腫(B)	0	1	1	0	0	0	0	0
	乳腺線維腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	尾部：検査数	5	3	2	4	3	7	9	5
	扁平上皮乳頭腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	膣：検査数	-	-	-	-	-	-	3	-
	顆粒細胞腫(B)	-	-	-	-	-	-	1	-

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍  
(Fisher検定、申請者実施)

表C-3. 腫瘍性病変（発がん性群/全動物）

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
発がん性群・全動物	<b>副腎：検査数</b>	50	50	50	50	50	50	50	49
	腺腫(皮質)(B)	0	1	0	1	0	1	1	1
	良性褐色細胞腫(B)	2	3	1	0	0	0	1	2
	悪性褐色細胞腫(M)	1	0	0	2	0	0	0	0
	混合型髄質腫瘍(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	<b>脳：検査数</b>	50	50	50	50	50	50	50	50
	顆粒細胞腫瘍(B)	1	0	0	0	0	3	0	0
	星状膠細胞腫(M)	1	0	0	0	0	1	0	0
	乏突起膠細胞腫(M)	1	0	0	0	1	0	0	0
	悪性細網症(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	<b>盲腸：検査数</b>	50	50	50	50	50	50	50	49
	線維肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	<b>精巣上部：検査数</b>	50	50	50	50				
	中皮腫(B)	2	1	0	2				
	<b>眼球：検査数</b>	50	50	50	50	49	50	49	49
	平滑筋腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	<b>空腸：検査数</b>	50	50	50	50	50	50	50	49
	平滑筋腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	平滑筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	<b>腎臓：検査数</b>	50	50	50	50	50	50	50	49
腎芽腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
尿細管癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
<b>肝臓：検査数</b>	50	50	50	50	50	50	50	49	
肝細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	1	0	
胆管癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
<b>腸間膜リンパ節：検査数</b>	50	50	50	50	50	50	50	49	
血管腫(B)	6	4	3	5	3	1	3	2	
<b>肺：検査数</b>	50	50	50	50	50	50	50	49	
扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍  
腫瘍分析（傾向検定、pair-wise検定）

表C-3. 腫瘍性病変（発がん性群/全動物）-続き-

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
発がん性群・全動物	乳腺：検査数	50	50	50	50	50	49	50	50
	乳腺線維腺腫(B)	0	0	0	0	2	1	1	2
	乳腺腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	卵巢：検査数	/				50	50	50	49
	性線間質腺腫(B)					0	0	0	1
	顆粒膜細胞腫瘍(M)					0	1	0	0
	膵臓：検査数	50	50	50	50	50	50	50	49
	島細胞腺腫(B)	2	2	4	1	1	0	0	0
	島細胞癌(M)	0	0	1	1	0	0	1	0
	上皮小体：検査数	45	46	45	43	44	46	45	46
	主細胞腺腫(B)	0	1	1	0	0	0	0	0
	下垂体(前葉)：検査数	50	50	50	50	50	50	50	49
	腺腫(B)	#7	7	12	↑19	23	33	26	26
	腺癌(M)	0	0	0	0	3	0	1	2
	下垂体(中間葉)：検査数	50	50	50	50	50	50	50	49
	腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	前立腺：検査数	50	50	50	50	/			
	腺腫(B)	2	2	0	0				
	唾液腺：検査数	50	50	50	50	50	49	49	50
	腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
皮膚：検査数	50	50	50	50	50	49	49	50	
脂肪腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
脾臓：検査数	50	50	50	50	50	50	50	49	
血管腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	0	
胃：検査数	50	50	50	50	50	50	50	49	
線維肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
精巣：検査数	50	50	50	50	/				
間質細胞腫(B)	0	1	1	0					
中皮腫(B)	0	0	0	1					
精巣網癌(M)	0	0	1	0					

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍  
腫瘍分析 #：p<0.01 (傾向検定)、↑：p<0.05 (pair-wise検定)



表C-3. 腫瘍性病変（発がん性群/全動物）-続き-

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
発がん性群・全動物	胸腺：検査数	49	49	49	50	50	48	49	48
	胸腺腫(リンパ性)(B)	0	0	0	2	2	1	1	1
	胸腺腫(上皮性)(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	甲状腺：検査数	50	50	50	50	50	49	49	50
	濾胞細胞腺腫(B)	5	3	4	2	0	0	0	0
	C細胞腺腫(B)	5	9	7	3	3	6	6	2
	濾胞細胞腺癌(M)	0	1	0	0	1	0	1	1
	神経節細胞腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	膀胱：検査数	50	50	50	49	50	50	50	50
	移行上皮乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	子宮頸部：検査数	/				50	50	50	49
	ポリープ(B)					0	0	0	1
	顆粒細胞腫瘍(B)					1	0	0	1
	神経鞘腫(M)					0	0	1	0
	子宮：検査数	/				50	50	50	49
	脂肪腫(B)					0	1	0	0
	子宮内膜腺腫(B)					1	2	0	1
	子宮内膜ポリープ(B)					7	5	2	8
	子宮内膜腺癌(M)					3	3	2	4
	未分化癌(M)					1	0	0	0
	リンパ系：検査数	50	50	50	50	50	50	50	50
	悪性リンパ腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	組織球肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	1	1
骨髄性白血病(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
脂肪組織：検査数	10	8	6	4	10	12	12	6	
血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
脂肪腫(B)	0	0	0	0	0	2	0	0	
褐色脂肪腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	0	
内皮腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
胆管：検査数	11	14	13	13	6	3	6	2	
腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

腫瘍分析（傾向検定、pair-wise検定）

C-3. 腫瘍性病変（発がん性群/全動物）-続き-

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
発がん性群・全動物	骨：検査数	-	1	1	-	-	-	1	1
	血管肉腫(M)	-	0	0	-	-	-	1	0
	ハーダー氏腺：検査数	-	1	-	-	-	1	1	1
	腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	1	0
	腋下リンパ節：検査数	3	5	5	3	7	7	7	4
	血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺部：検査数	2	4	3	3	24	20	22	10
	乳腺腺腫(B)	0	0	0	0	1	1	1	0
	乳腺線維腺腫(B)	0	0	0	0	9	10	9	6
	線維腫(B)	0	0	1	0	0	0	1	0
	角化棘細胞腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	毛嚢上皮腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳腺腺癌(M)	0	0	0	0	2	4	1	0
	筋肉：検査数	2	1	1	3	-	4	1	3
	血管腫(B)	0	0	0	1	-	1	0	0
	線維腫(B)	0	0	1	0	-	0	0	0
	神経鞘腫(M)	1	0	0	0	-	0	0	0
	耳下腺：検査数	-	-	-	-	1	1	-	-
	腺腫(B)	-	-	-	-	0	1	-	-
	皮下織：検査数	19	19	17	17	7	9	4	8
	脂肪腫(B)	3	6	7	3	0	0	0	1
	角化棘細胞腫(B)	3	4	0	3	0	0	0	0
	線維腫(B)	1	2	3	2	0	0	0	1
	扁平上皮乳頭腫(B)	0	1	2	0	0	0	0	0
	基底細胞腫瘍(B)	0	1	1	0	0	0	0	0
	乳腺線維腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	尾部：検査数	5	5	3	5	6	11	12	5
	扁平上皮乳頭腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
腫：検査数					1	2	4	2	
顆粒細胞腫瘍(B)					0	0	1	0	