

(3) プロシミドンのマウスにおける慢性・発癌性毒性試験

(資料 7-3)

試験機関：名古屋市立大学

Industrial Bio-Test Laboratories, Inc.

報告書作成年：1979年

検体：プロシミドン原体

検体純度：

供試動物：CD-1系マウス、1群雌雄各50匹、試験開始時5週令、投与開始時群平均体重：雄19.2
~21.9 g、雌16.5~18.0 g

投与期間：18ヵ月間（1975年11月25日~1977年5月26日）

投与方法：検体をアセトンに溶解して、0、30、100、300および1000 ppmの濃度で粉末飼料に
混入し、18ヵ月間にわたって自由に摂食させた。

投与量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率：一般状態および生死を毎日観察した。

試験期間終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		対照群	30	100	300	1000
死亡率 (%)	雄	51	64	62	64	80 ↑
	雌	12	18	14	18	18

χ^2 検定 ↑ : $p < 0.01$

投与期間中、検体投与に関連すると考えられる症状は観察されなかった。

1000 ppm群雄で死亡率の有意な増加が認められたが、その他の群では、検体投与による影響はなかった¹⁾。

体重変化：投与開始時および以後1ヵ月毎に全生存動物の体重を測定した。

投与期間中、検体投与による影響はなかった。

血液学的検査：投与期間終了時に、全群の雌雄それぞれ最大10匹から心臓穿刺により採血し、
総白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値および白血球分類を
調べた。

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を次表に示した。

1) 申請者注：

1000 ppm群雄で認められた死亡率の有意な増加に関して、検体投与の影響と考えられた。

性別・投与群 (ppm) 項目	雄				雌			
	30	100	300	1000	30	100	300	1000
総白血球数	168	131	159	132 ↑	103	239	155↑	174 ↑
赤血球数	106	115 ↑	119 ↑	126	99	101	101	103
ヘモグロビン	100	107	110 ↑	123	96	98	100	98
ヘマトクリット	110	118 ↑	122↑	139 ↑	99	103	102	103
好酸球	1000	800 ↑	200	430	88	200	88	88

Studentの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

100、300および1000 ppm群雄のヘマトクリット値が有意に上昇した。その他の有意差がみられた項目には用量依存性がなかった。個々の動物についてみると、総白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値に異常値が散見されたが、貧血、白血病、炎症性病変などに由来すると考えられるもので、それらの発現に用量依存性がなく、これらの異常値は検体投与の影響ではないと考えられた²⁾。

血液生化学検査：血液学的検査において採取した血液を用いて、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、血清アルカリフォスファターゼ (ALP)、尿素窒素を測定した。また、各群5匹ずつ別の動物から採血し、血糖を測定した。対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

2) 申請者注：血液学的検査

雄の検体投与群に認められたヘマトクリット値の上昇に関して報告書では同系統ラットでの背景データと比較すると正常域内であり、検体投与による影響ではないと考察されていたが、当該記載に関して具体的な数値は報告書内で明記されていなかった。しかし、本試験で使用されたマウスと動物の系統は異なるものの同用量を同期間投与した別試験（資料番号7-4）ではヘマトクリット値の有意な高値は確認されなかった。これは、ヘマトクリットに関する上記の結論を支持するものであると考えられた。

性別・投与群 (ppm) 項目	雄				雌			
	30	100	300	1000	30	100	300	1000
ALT	94	115	112	266 ↑	98	90	113	168
ALP	157	79	68 ↓	128	109	66 ↓	116	126
尿素窒素	111	107	82	86	111	139 ↑	117	184

Studentの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

その結果、1000ppm群雄でALTの統計学的に有意な上昇が認められ、検体投与との関連性が疑われた。

それ以外の変化には、用量反応性は認められず、検体投与との関連性はないものと考えられた。

臓器重量：投与期間終了時に全生存動物の肝臓、腎臓、心臓、脾臓、精巣、卵巣、脳および肺を摘出し秤量した。また、対体重比も算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別・投与群 (ppm) 項目	雄				雌				
	30	100	300	1000	30	100	300	1000	
肝臓	重量	112	95	95	111	97	110 ↑	109	127 ↑
	対体重比	119	96	97	110	100	115 ↑	110 ↑	130 ↑
腎臓	重量	97	94	94	87	105	108	113 ↑	100
	対体重比	102	96	97	88 ↓	109	113 ↑	117 ↑	103
脾臓	重量	106	82	76	71	100	113	119	131 ↑
	対体重比	107	86	80	73	98	114	116	133 ↑
脳	重量	100	96	91 ↓	93	102	100	107 ↑	107 ↑
	対体重比	104	97	93	92	105	105	109 ↑	109 ↑
心臓	重量	91	87	87	87	115 ↑	108	123 ↑	123 ↑
	対体重比	98	90	90	88	117 ↑	112	124 ↑	122 ↑
肺	重量	97	103	93	107	108	100	104	108
	対体重比	100	105	96	105	109	103	104	109
精巣	重量	100	96	83 ↓	88	-	-	-	-
	対体重比	102	97	84 ↓	83 ↓	-	-	-	-
卵巣	重量	-	-	-	-	71	68	63 ↓ *	77
	対体重比	-	-	-	-	74	73	65 ↓ *	81

Studentのt-検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01 - : 対象臓器なし

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

* : 雌300 ppm 異常値を除外した値 (異常値を除外した場合に有意差あり)

100 ppm以上の群の雌において肝臓の重量および対体重比に増加が認められた。雄の精巣において、重量の変化には用量依存性は認められなかったが、対体重比については300 ppmと1000 ppm群で用量依存性の減少が認められた。また、軽微な変化が1000 ppm群雄の腎臓対体重比、30 ppm群雌の心臓ならびに300および1000 ppm群雌の心臓および脳、また1000 ppm群雌の脾臓の絶対重量および対体重比に認められた³⁾。その他については用量依存性の変化は認められなかった。

個々の動物では、卵巣重量に異常値が認められたが、全て卵巣の嚢胞のためであり、その発現に用量依存性がないため、これらの異常値は検体投与の影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査：途中死亡動物および投与期間終了時の全生存動物を対象として検査を行った。用量依存性の変化は認められなかった。

病理組織学的検査：肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、次の臓器および組織を10%中性生食ホルマリン液で固定後、組織切片とし、検査した。

脳、眼球、脊髄、末梢神経、気管、肺、心臓、脾臓、骨髄、腸間膜リンパ節、胸腺、食道、胃、小腸、大腸、唾液腺、肝臓、膵臓、腎臓、膀胱、精巣、前立腺、卵巣、子宮、下垂体、甲状腺、副腎、筋肉、皮膚、組織塊

3) 申請者注：臓器重量

脳および心臓重量の高値に関して、報告書内では同週齢、同系統マウスの正常範囲内であったことが記載されていたが、具体的な数値が記載されていなかった。しかし、病理組織検査を含めた全ての他の検査結果からは脳、心臓への影響を示唆する異常は認められなかった。加えて、本試験と同系統のマウスを用いた80週間毒性試験の対照群の脳および心臓の対体重比相対重量はそれぞれ0.56%、1.41%であり(1)、本試験の検体投与群の各臓器の相対重量(心臓：1000 ppm群0.50%、300 ppm群0.51%、脳：1000 ppm群1.40%、300 ppm群1.40%)はこれを上回るものではなかったことから、報告書結論同様、脳および心臓で認められた重量の有意な増加は検体投与とは関連しない偶発的な変化であると考えられた。また、1000 ppm群雄の腎臓対体重比重量の低値及び1000 ppm群雌の脾臓重量の高値に関して、投与の影響が疑われたが、報告書内で毒性学的意義についての明確な記載が無かった。しかし、腎臓対体重比重量に関して、軽微な変化であり、腎機能と関連する血中の尿素窒素値や病理組織検査等で異常が認められていないことから、毒性学的意義はないと考えられた。また、脾臓重量の高値に関して、病理組織検査及び血液学的検査等の結果から投与に関連する異常は認められておらず、毒性学的意義はないと考えられた。

(1) Gaunt, I. F., Mason, P. L., Grasso, P. and Kiss, I. S., Long-Term Toxicity of Sunset Yellow FCF in Mice. 12: 1-10 (1973)

[非腫瘍性病変]

認められた主な非腫瘍性病変を表1に示した⁴⁾。

肝臓の小葉中心性の肝細胞の腫大ならびに精巣の萎縮が認められた。この変化は、1000ppm群では明瞭であり300および100ppm群ではやや不明瞭となり、30ppm群では対照群との間に差はなかった。

4) 申請者注：病理組織学的検査（非腫瘍性病変）

報告書に統計学的解析結果の記載がなかったため、申請者において統計学的解析を実施した。その結果、下表に示す通り、種々の臓器および組織の検体投与群にアミロイド沈着の発現頻度の有意な増加が認められたほか、肝臓では卵円形細胞増殖の発現頻度の有意な増加が雌雄の100ppm群以上で、腎臓では癒痕の発現頻度の有意な増加が雌1000ppm群で認められた。

アミロイド沈着の発現頻度について（全動物）

投与群 (ppm)		性別		雄					雌				
		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000		
心臓	所見\検査動物数	48	49	44	48	44	47	48	48	47	48		
	アミロイド沈着	29	27	21	16**	38**	22	21	22	13*	32*		
甲状腺	所見\検査動物数	39	38	40	41	40	46	45	41	44	45		
	アミロイド沈着	0	5*	7**	12**	11**	0	11**	8**	9**	13**		
副腎	所見\検査動物数	39	47	46	45	43	42	45	43	41	38		
	アミロイド沈着	35	39	38	43	42	22	37**	30	34**	30*		
肝臓	所見\検査動物数	48	46	44	47	45	48	46	48	46	47		
	アミロイド沈着	34	30	37	41*	44**	29	35	36	34	36		
精巣	所見\検査動物数	48	46	43	45	41	-	-	-	-	-		
	アミロイド沈着	8	12	16*	20**	34**	-	-	-	-	-		

*: $P < 0.05$ **: $P < 0.01$ Fisherの直接確率検定（片側）

アミロイド沈着は老齢CD-1系マウスではしばしば観察され、特に胃、心臓、小腸、腎臓、肝臓、脾臓、甲状腺、上皮小体、副腎、唾液腺、卵巣などでは老化と共に高頻度に自然発生することが知られる(2)。また、アミロイド沈着はカゼイン投与、近親繁殖、グループ内に攻撃的なマウスを共生させることによる外傷やストレスにより誘発することが可能であり、種々のストレス因子を与えることにより、誘発され得ると考えられている(3)-(5)。

本試験では、上表に示す種々の臓器および組織の検体投与群にアミロイド沈着の発現頻度の有意な増加が認められた。しかし、雌雄300ppm群の心臓、雌の甲状腺、雌の副腎に認められたアミロイド沈着の発現頻度には明確な用量反応性は認められず、また、先に記載の通り当該変化は特に本試験で用いられたCD-1系マウスでは高頻度に自然発生することが知られていることから検体投与とは関連しないものと考えられた。また、雄30ppm群の甲状腺でもアミロイド沈着の有意な増加が認められたが、当該系統マウスの自然発生率13%を上回るものではないことから(2)、当該群の変化については検体投与とは関連性はなく、本試験における対照群の自然発生率が背景値と比較し極めて低かったことにより有意な増加を示したものと考えられた。一方、それ以外の検体投与群に認められた種々の臓器および組織のアミロイド沈着については、背景値を上回る発生頻度であり、用量反応性も認められることから、検体投与に起因した影響である可能性が考えられた。しかし、本試験で使用されたマウスと動物の系統は異なるものの同用量を同期間投与した別試験（資料番号7-4）においてこれらの臓器にはアミロイド沈着の頻度の高値は確認されなかったことを考慮すると、特に加齢と共に当該変化が高発現することが知られるCD-1系マウスにおいて、検体投与による何らかのストレスにより自然発生率以上の高発現を示した可能性が考えられた。そのほか、肝臓では卵円形細胞増殖の発現頻度の有意な増加が雌雄の100ppm群以上で、腎臓では癒痕の発現頻度の有意な増加が雌1000ppm群で認められ、検体投与による影響が疑われた。しかし、上記同様に同用量を同期間投与した別試験（資料番号7-4）においてこれらの臓器に当該変化の発現頻度の高値が認められなかったことから、これらの影響に関しては毒性学的意義はないと考えられた。

4) 申請者注：病理組織学的検査（非腫瘍性病変）続き

性別		雄					雌				
		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
投与群(ppm)		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
肝臓	所見\検査動物数	48	46	44	47	45	48	46	48	46	47
	卵円形細胞増殖	0	1	4*	5*	9**	0	2	5*	6*	11**
腎臓	所見\検査動物数	49	46	43	46	44	47	47	47	48	45
	瘢痕	0	0	3	0	0	0	0	1	0	6*

*: $P < 0.05$ **: $P < 0.01$ Fisherの直接確率検定（片側）

- (2) Majeed, S. K., Survey on Spontaneous Systemic Amyloidosis in Aging Mice. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 43: 170-178 (1993)
- (3) Page, D. L., and Glenner, G. G., Social interaction and wounding in the genesis of "Spontaneous" murine amyloidosis. *American J. Pathol.*, 67: 555-567 (1972)
- (4) Andervont, H. B. and Dunn, T. B., Amyloidosis in wild house mice during inbreeding and in hybrids derived from inbred strains and wild mice., *J. Natl. Cancer Inst.* 44: 719-727 (1970)
- (5) Liu C. W., Ogura, M., Toki, J. and Maeda, R., An electron microscopic study on digestive tract amyloidosis in ferric nitrilotriacetate (Fe-NTA)-induced "F1 amyloidosis" mice., *Acta Pathol. Jpn.*, 36: 399-413 (1986)

〔腫瘍性病変〕

認められた全ての腫瘍性病変を表2に示した。

腫瘍性病変は各群に散見された。白血病が検体投与群のみに観察されたが、発生率に用量依存性はなく、検体投与による影響とは考えられなかった。さらに、肺の腺腫も各群に散見されたが、これも検体投与量との関連はなかった。その他認められた腫瘍も散発性であり、検体に発癌性はないと考えられた。

以上の検査結果をもとに、プロシミドン原体のマウス18ヶ月摂食試験における影響として、雄では100 ppm (15.0 mg/kg/日) 以上の投与群で小葉中心性の肝細胞の腫大および精巣の萎縮、300 ppm (45.0 mg/kg/日) 群以上の雄で精巣重量の低値が認められ、1000ppm (150.0 mg/kg/日) 投与群で死亡率の増加およびALTの上昇が認められ、雌では100 ppm (15.0 mg/kg/日) 以上の投与群で肝細胞の腫大および肝臓重量の増加等が認められた。したがって最大無作用量は雌雄とも30 ppm (4.5 mg/kg/日) と判断された。

また、催腫瘍性はないものと考えられた。

- (6) International Program on Chemical Safety, EHC Criteria No. 70, WHO(1987)

表 1. 主な非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	25	32	25	30	35	4	9	6	8	7
	心臓	アミロイド沈着	12	16	13	10	30**	1	1	2	3	3
		石灰沈着	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		出血	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		心筋炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	23	24	24	28	32	3	7	6	7	7
	脾臓	アミロイド沈着	20	14*	15	21	20*	2	3	2	4	1
		過形成	0	0	0	1	0	0	0	1	0	2
	臓器	所見\検査動物数	17	23	24	27	32	4	6	3	8	6
	甲状腺	アミロイド沈着	0	5	6*	11**	11**	0	2	0	2	3
		萎縮	5	4	9	8	5	0	1	0	4	4
	臓器	所見\検査動物数	19	31	27	29	34	3	8	5	5	7
	副腎	アミロイド沈着	18	27	23	28*	33*	1	4	2	4	5
		出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		脂肪変性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	25	31	25	29	34	4	9	6	7	7
	肺	アミロイド沈着	6	7	5	7	16	1	0	0	1	0
		気管支肺炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		うっ血	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0
		浮腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		出血	2	0	0	0	0	0	1	0	1	0
		炎症細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
		肺炎	1	0	0	2	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	25	29	25	29	36	4	8	6	7	6
	肝臓	膿瘍	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		アミロイド沈着	17	20	22	26	36**	2	3	2	4	3
		胆汁色素	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		凝固壊死	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
うっ血		1	0	0	0	4	0	0	1	0	1	
変性		0	0	4*	0	0	0	0	0	0	0	
脂肪変性		0	1	0	0	2	0	1	0	0	1	
巣状壊死		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
出血		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
肝細胞の腫大		0	0	17**	20**	35**	0	0	0	2	2	
炎症細胞浸潤	1	4	0	0	4	0	0	0	1	1		

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*：P<0.05 **：P<0.01 Fisherの直接確率検定（片側）

表 1. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群(ppm)		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	25	29	25	29	36	4	8	5	7	6
	肝臓	核濃縮	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		結節性過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		卵円形細胞増殖	0	0	0	3	6*	0	0	0	0	1
		細網症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		類洞拡張	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	26	29	25	28	35	4	9	6	8	6
	腎臓	アミロイド沈着	25	20**	24	26	35	4	7	2	7	4
		コロイド円柱	0	1	0	0	3	0	0	0	0	1
		うっ血	0	2	0	0	0	0	1	1	0	0
		嚢胞性変化	1	2	0	1	0	1	0	0	0	0
		炎症細胞浸潤	9	10	12	12	15	1	3	2	5	1
		間質性腎炎	5	1	6	6	7	0	0	1	2	1
		腎盂腎炎	1	4	4	4	9*	1	0	0	1	0
		癒痕	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	26	30	27	27	32	-	-	-	-	-
	精巣	アミロイド沈着	4	9	14**	12*	28**	-	-	-	-	-
		萎縮	6	14	16**	13	25**	-	-	-	-	-
		石灰沈着	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
細胞浸潤		0	0	1	0	0	-	-	-	-	-	
嚢胞性変化		0	0	0	1	0	-	-	-	-	-	
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	4	8	5	5	6	
卵巣	アミロイド沈着	-	-	-	-	-	4	4	3	4	5	
	出血	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	
最終層殺	臓器	所見\検査動物数	23	17	19	18	9	43	39	42	39	41
	心臓	アミロイド沈着	17	11	8*	6**	8	21	20	20	10*	29*
		線維症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		炎症細胞浸潤	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	22	17	16	18	9	41	37	41	39	39
	脾臓	アミロイド沈着	14	7	10	9	3	14	14	12	19	19
		脂肪変性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		巨大赤血球症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	22	15	16	14	8	42	39	38	36	39
	甲状腺	アミロイド沈着	0	0	1	1	0	0	9**	8**	7**	10**
萎縮		1	0	1	0	0	5	4	7	2	3	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*：P<0.05 **：P<0.01 Fisherの直接確率検定（片側）

∴ 対象臓器なし

表 1. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群(ppm)		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	19	16	19	16	9	39	37	38	36	31
	副腎	アミロイド沈着	17	12	15	15	9	21	33**	28	30**	25*
		出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	23	17	19	18	9	43	39	42	40	41
	肺	アミロイド沈着	7	9	2	4	3	6	5	0*	5	7
		気管支肺炎	0	0	0	0	0	1	2	0	3	1
		うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		浮腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		炎症細胞浸潤	0	0	0	1	1	0	0	3	1	4*
		リンパ球浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	23	17	19	18	9	44	38	42	39	41
	肝臓	膿瘍	0	0	1	0	0	0	0	2	1	0
		アミロイド沈着	17	10	15	15	8	27	32*	34*	30	33*
		凝固壊死	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪変性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		巣状細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	2	2	0	0
		巣状壊死	0	0	0	0	0	1	0	2	3	1
		肝細胞の腫大	0	0	9**	12**	9**	0	0	1	9**	25**
		炎症細胞浸潤	2	8**	7*	2	0	20	22	19	7**	12
		核濃縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		リンパ球浸潤	1	0	0	1	0	2	0	0	4	1
		卵円形細胞増殖	0	1	4*	2	3*	0	2	5*	6**	10**
	臓器	所見\検査動物数	23	17	18	18	9	43	38	41	40	39
	腎臓	アミロイド沈着	22	15	12*	16	8	36	35	33	29	36
		石灰沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
囊胞性変化		2	1	1	0	1	1	1	1	2	3	
炎症細胞浸潤		11	12	8	8	5	22	20	21	18	20	
間質性腎炎		2	1	2	6	0	6	4	7	11	2	
リンパ球浸潤		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
腎盂腎炎		9	4	7	3	4	10	6	7	6	13	
癒痕		0	0	2	0	0	0	0	1	0	6**	
臓器	所見\検査動物数	22	16	16	18	9	-	-	-	-	-	
精巣	アミロイド沈着	4	3	2	8	6*	-	-	-	-	-	
	萎縮	9	4	7	13*	7	-	-	-	-	-	
	間細胞過形成	0	2	0	0	0	-	-	-	-	-	
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	43	36	36	33	38	
卵巣	アミロイド沈着	-	-	-	-	-	38	28	33	31	34	
	出血	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*：P<0.05 **：P<0.01 Fisherの直接確率検定（片側）

-：対象臓器なし

表 1. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群(ppm)		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
全動物	臓器	所見\検査動物数	48	49	44	48	44	47	48	48	47	48
	心臓	アミロイド沈着	29	27	21	16**	38**	22	21	22	13*	32*
		石灰沈着	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		出血	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		心筋炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		炎症細胞浸潤	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	45	41	40	46	41	44	44	47	46	46
	脾臓	アミロイド沈着	34	21*	25	30	23*	16	17	14	23	20
		脂肪変性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		過形成	0	0	0	1	0	0	0	1	0	3
		巨大赤血球症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	39	38	40	41	40	46	45	41	44	45
	甲状腺	アミロイド沈着	0	5*	7**	12**	11**	0	11**	8**	9**	13**
		萎縮	6	4	10	8	5	5	5	7	6	7
	臓器	所見\検査動物数	39	47	46	45	43	42	45	43	41	38
	副腎	アミロイド沈着	35	39	38	43	42	22	37**	30	34**	30*
		出血	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
		脂肪変性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	48	48	44	47	43	47	48	48	47	48
	肺	アミロイド沈着	13	16	7	11	19	7	5	0**	6	7
		気管支肺炎	0	0	0	0	1	1	2	0	3	2
		うっ血	1	0	0	1	1	1	0	1	0	0
		浮腫	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
		出血	2	0	0	0	0	0	1	0	1	0
		炎症細胞浸潤	0	0	0	1	1	0	1	3	1	5*
リンパ球浸潤		0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	
肺炎		1	0	0	2	0	0	1	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	48	46	44	47	45	48	46	48	46	47	
肝臓	膿瘍	0	0	2	0	0	0	0	2	1	0	
	アミロイド沈着	34	30	37	41*	44**	29	35	36	34	36	
	胆汁色素	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	凝固壊死	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	
	うっ血	1	0	0	0	4	0	0	1	0	1	
	変性	0	0	4*	0	0	0	0	0	0	0	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*：P<0.05 **：P<0.01 Fisherの直接確率検定（片側）

表 1. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群(ppm)		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
全動物	臓器	所見\検査動物数	48	46	44	47	45	48	46	48	46	47
	肝臓	脂肪変性	0	1	1	0	2	0	1	0	0	1
		巣状細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	2	2	0	0
		巣状壊死	0	0	0	1	0	1	0	2	3	1
		出血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞の腫大	0	0	26**	32**	44**	0	0	1	11**	27**
		炎症細胞浸潤	3	12**	7	2	4	20	22	19	8**	13
		核濃縮	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
		リンパ球浸潤	1	0	0	1	0	2	0	0	5	1
		結節性過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		卵円形細胞増殖	0	1	4*	5*	9**	0	2	5*	6*	11**
		細網症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		類洞拡張	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	49	46	43	46	44	47	47	47	48	45	
腎臓	アミロイド沈着	47	35**	36	42	43	40	42	35	36	40	
	コロイド円柱	0	1	0	0	3	0	0	0	0	1	
	石灰沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	うっ血	0	2	0	0	0	0	1	1	0	0	
	嚢胞性変化	3	3	1	1	1	2	1	1	2	3	
	炎症細胞浸潤	20	22	20	20	20	23	23	23	23	21	
	間質性腎炎	7	2	8	12	7	6	4	8	13	3	
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	腎盂腎炎	10	8	11	7	13	11	6	7	7	13	
	癒痕	0	0	3	0	0	0	0	1	0	6*	
臓器	所見\検査動物数	48	46	43	45	41	-	-	-	-	-	
精巣	アミロイド沈着	8	12	16*	20**	34**	-	-	-	-	-	
	萎縮	15	18	23*	26**	32**	-	-	-	-	-	
	石灰沈着	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-	
	細胞浸潤	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-	
	嚢胞性変化	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-	
	間細胞過形成	0	2	0	0	0	-	-	-	-	-	
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	47	44	41	38	44	
卵巣	アミロイド沈着	-	-	-	-	-	42	32*	36	35	39	
	出血	-	-	-	-	-	0	1	0	1	0	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*：P<0.05 **：P<0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)

∴ 対象臓器なし

表 2. 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
死亡・ 切迫 殺	臓器	所見\検査動物数	25	32	25	30	35	4	9	6	8	7
	心臓	平滑筋肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	23	24	24	28	32	3	7	6	7	7
	脾臓	血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	11	14	18	22	23	4	5	5	7	4
	腸間膜リンパ	血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	25	31	25	29	34	4	9	6	7	7
	肺	腺腫(B)	4	1	0	1	2	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	17	23	19	22	28	4	6	4	6	6
	十二指腸	線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	25	30	25	29	36	4	8	5	7	6
	肝臓	腺腫(B)	1	0	0	1	3	0	0	0	0	0
		血管内皮腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚・皮下組織	線維腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	26	32	28	31	36	4	9	6	8	7
全身性	白血病(M)	0	3	1	1	1	0	1	1	1	2	
最終 屠殺	臓器	所見\検査動物数	22	17	16	18	9	41	37	41	39	39
	脾臓	血管腫(B)	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0
		血管内皮腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	18	13	12	17	6	41	28	33	33	37
	腸間膜リンパ	血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	23	17	19	18	9	43	39	42	40	41
	肺	腺腫(B)	1	2	1	1	1	3	1	2	2	3
		乳頭状癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	23	17	19	18	9	44	38	42	39	41
	肝臓	腺腫(B)	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管内皮腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		細網肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	23	17	18	18	9	43	38	41	40	39
	腎臓	細網肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	42	38	39	34	37
子宮	血管腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	1	1	
	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	1	
臓器	所見\検査動物数	23	17	19	18	9	44	40	42	40	41	
全身性	白血病(M)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*：P<0.05 **：P<0.01 Fisher の直接確率検定（片側）

-：対象臓器なし

注) (B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
全動物	臓器	所見\検査動物数	48	49	44	48	44	47	48	48	47	48
	心臓	平滑筋肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	29	27	30	39	29	45	33	38	40	41
	腸間膜リンパ	血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	45	41	40	46	41	44	44	47	46	46
	脾臓	血管腫(B)	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0
		血管内皮腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	48	48	44	47	43	47	48	48	47	48
	肺	腺腫(B)	5	3	1	2	3	3	1	2	2	3
		乳頭状癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	38	39	38	39	37	46	45	46	44	47
	十二指腸	線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	48	47	44	47	45	48	46	47	46	47
	肝臓	腺腫(B)	2	1	0	1	4	0	0	0	0	0
		血管内皮腫(B)	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0
		血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		細網肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	49	46	43	46	44	47	47	47	48	45
	腎臓	細網肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	46	45	44	42	44
子宮	血管腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	1	1	
	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	1	
臓器	所見\検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
皮膚・皮下組織	線維腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	49	49	47	49	45	48	49	48	48	48	
全身性	白血病(M)	0	3	1	2	1	0	1	2	1	3	
合計	検査動物数		49	49	47	49	45	48	49	48	48	48
	腫瘍数	良性	9	7	2	4	7	5	2	2	5	5
		悪性	0	3	3	3	1	0	2	2	1	6
	腫瘍総数		9	10	5	7	8	5	4	4	6	11
	担腫瘍動物数	良性	8	5	2	4	7	5	2	2	5	5
		悪性	0	3	3	3	1	0	2	2	1	5
担腫瘍動物数		8	8	5	7	8	5	4	4	5	10	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*：P<0.05 **：P<0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)

-：対象臓器なし

注) (B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍

(4) プロシミドン原体のマウスにおける慢性毒性・発癌性試験

(資料 7-4)

試験機関^{a)}: Litton Bionetics, Inc.

Hazleton Laboratories America, Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年: 1988 年

検体: プロシミドン原体

検体純度:

供試動物: B6C3F1 系マウス、投与開始時 6 週令、体重; 雄 16.1~23.3g、雌 13.9~21.1g、

1 群主群雌雄各 50 匹、衛星群雌雄各 40 匹

衛星群については、第 26、52 および 78 週に各群雌雄各 10 匹を屠殺、残りは 78 週経過後屠殺した。

投与期間: 105 週間 (1984 年 2 月 15 日~1986 年 2 月 28 日)

投与方法: 検体を 0、30、100、300 および 1000 ppm の濃度で飼料に混入し、105 週間にわたって自由に摂取させた。飼料調製は 1 週間に 1 回行った。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率: 一般状態および生死を毎日 2 回観察した。また、触診を含む詳細な観察を毎週 1 回実施した。

投与期間中を通じて、局所脱毛、眼分泌物、胸部の小痂皮が主群および衛星群の雌雄共多数例に認められ、また投与 2 年目の初期に、間代性瘰癧、不正咬合、眼の混濁が明らかに増加した。しかしながら、これらの変化は用量反応性がなく、投与期間中検体投与に関連のある変化とは考えられなかった。

a) 申請者注:

本試験の試験機関は、Litton Bionetics, Inc. であったが試験期間中 (1985 年 8 月) Hazleton Laboratories America, Inc. に買収されて継続実施された。

触診によって認められた組織塊の出現頻度を下表に示した。

検体投与群の組織塊の数および組織塊を有する動物数は対照群と比べ顕著な差はなかった。なお、衛星群については、第78週で検査が終了したため組織塊の数は主群より少なかった。

投与群 (ppm)		対 照		30		100		300		1000	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
主群	組織塊の数	7	11	10	11	3	5	5	5	9	9
	組織塊をもつ動物数	7	6	8	6	3	4	5	5	8	6
衛星群	組織塊の数	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1
	組織塊をもつ動物数	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1

各群の投与期間における死亡率を下表に示した。

投与群 (ppm)		対 照	30	100	300	1000
主 群 ^{a)}	雄	9/50	6/50	10/50	9/50	10/50
	雌	9/50	13/50	18/50	11/50	14/50
衛星群 ^{a)}	雄	0/40	3/40	3/40	1/40	1/40
	雌	3/40	3/40	2/40	2/40	2/40

統計解析は、米国立癌研究所 (NCI) のコンピュータープログラムを用いて実施した¹⁾。生存の傾向分析は5.0%の片側確率レベルで評価した。

1) Thomas DG., Breslow N. and Gart JJ. Trend and Homogeneity Analysis of Proportions and Life Table Data. Comps of Biomed Res., 10: 373-381, 1977.

a) : 分子; 投与期間中の切迫屠殺を含む死亡動物数
分母; 投与開始時の動物数

主群の投与群雌は投与群雄より死亡率がわずかに増加し、また、対照群雌と比べても明らかに増加した。しかし、この増加は大きなものではなく、用量依存性も認められなかったため、検体投与に関連した影響とは考えられなかった。衛星群の死亡率も雌雄共に用量依存性は認められなかった。

なお、累積生存データの統計的解析においても、雌雄とも群間に検体投与に関連する変化は認められなかった。

体重変化: 投与開始後第14週までは週1回、以後は2週に1回、主群および衛星群の全生存動物について体重を測定した。

投与開始後初期に、主群の 300 ppm 群雄の平均体重に有意な低値が散見された。しかし、これは投与開始時の平均体重の低値に起因するもので、検体投与による変化ではなかった。その他の主群および衛星群の投与群において、統計的に有意な高値あるいは低値が散発的に認められたが、いずれも用量依存性のない変動であった。

摂餌量：投与開始後第 14 週までは週 1 回、以後は 2 週に 1 回、主群および衛星群の全生存動物を対象に、個体別に 1 日当たりの摂餌量を測定した。

主群および衛星群のいずれの投与群においても、一貫性のある用量依存性の統計学的有意差は認められなかった。

検体摂取量：主群の投与期間中の検体摂取量は次の通りであった。

性別	プロシミドン摂取量 (mg/kg)			
	30 ppm	100 ppm	300 ppm	1000 ppm
雄	4.6	15.3	45.8	153.0
雌	6.4	23.4	64.5	206.0

摂水量：投与開始後第 14 週までは週 1 回、以後は 2 週に 1 回、主群の全生存動物を対象に個体別に定性的摂水量（対照群と投与群の間で飲水ボトル中の水の用量を主観的に比較）の評価を実施した。また、第 26、52、78 および 104 週には、主群の各群雌雄 10 匹を対象に、個体別に 1 日当たりの摂水量を定量的に測定した。なお、定量的に測定した週には定性的評価は実施しなかった。

雌雄動物の定性的および定量的摂水量には、対照群と投与群間に顕著な差は認められなかった。

眼科学的検査：投与開始前に主群の全動物について、また、投与第 26、52、78 および 105 週に、主群の対照群および 1000 ppm 群の雌雄各 10 匹について眼科学的検査を行った。

投与期間中、いずれの検査時期においても、検体投与に起因すると考えられる変化は、観察されなかった。なお、他の投与群については、1000 ppm 群の投与期間中の異常発生率に対照群との差を認めなかったため、実施しなかった。

血液学的検査：衛星群の動物について第 26、52 および 78 週に、また、主群の動物について第 105 週に、各群雌雄各 10 匹から眼窩洞穿刺により採血し、以下の項目の検査を行った。

105 週時の採血の前には一晩絶食させた。その他の検査時の採血は絶食させずに

行った。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン、赤血球数、白血球数、白血球分類、網赤血球数、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)、血小板数

対照群と比べて統計学的有意差のある項目を下表に示した。

項目	検査 時期 (週)	雄				雌			
		30 ppm	100 ppm	300 ppm	1000 ppm	30 ppm	100 ppm	300 ppm	1000 ppm
赤血球数	78	107	111	110	107	107	↑111	109	↑108
ヘマトクリット値	78	106	108	110	104	108	↑111	109	109
MCV	26	100	100	101	100	99	100	99	↓98
	52	100	101	100	101	100	↑103	↑102	↑102
MCH	26	↑102	101	↑102	↑102	98	99	97	↓96
MCHC	26	↑102	101	↑102	↑103	99	99	98	99
	52	101	100	100	100	99	99	99	↓97
	105	99	99	98	99	100	↓98 ^{a)}	101	103
白血球数	26	97	86	91	82	97	↓72	↓69	↓76
	52	93	72	↓62	↓64	65	70	71	76
好中球数	26	101	84	78	85	105	↓64	↓62	88
リンパ球数	26	100	89	104	84	96	↓77	↓74	↓75
好酸球数	26	111	133	122	169	72	↓40	↓22	↓20

Dunnett の t-test ↑↓ : p < 0.05

a) rank transformation

表中の数字は変動の目安とした対照群を 100 とした場合の値

第 26 週に多くの項目に認められた変動は、いずれも一過性で、その後の検査時には観察されなかったか一貫性を欠いていた。その変化も比較的小さく、また、用量依存性も認められないため、毒性学的意義はほとんどないと考えられた。その他の検査時の変動も一貫性が認められず、偶発的なものと考えられた。

血液生化学的検査：衛星群の動物について第 26、52 および 78 週に、また、主群の動物について第 105 週に、各群雌雄各 10 匹から眼窩洞穿刺により採血し、得た血清を用いて以下の項目の検査を行った。

アルカリホスファターゼ、カルシウム、血糖、コレステロール、尿素窒素、クレアチニン、ビリルビン^{a)} (総、直接および間接)、乳酸脱水素酵素^{b)}、総蛋白、アルブミン/グロブリン (A/G) 比、アルブミン、グロブ

リン、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ^{a)}、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ^{a)}

a) : 第 26、52 および 78 週検査時には一晩絶食させた動物より採取した試料を用いて検査した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

項目	検査時期(週)	雄				雌			
		30 ppm	100 ppm	300 ppm	1000 ppm	30 ppm	100 ppm	300 ppm	1000 ppm
カルシウム	26	100	↓81	↓80	↓74	104	101	97	97
総蛋白	26	94	90	84	↓78	78	70	53	62
γ-GT	26	100	96	93	93	97	94	↓88	94
	52	↓88	↓88	96	92	95	104	106	100
グロブリン	26	90	86	77	↓65	58	43	15	28
A/G 比	26	110	116	117	↑138	113	141	↑256	↑238
	52	↓79	↓78	94	85	96	109	103	89
尿素窒素	26	83	102	106	↓56	83	106	↓78	81
	52	97	94	90	115	111	91	↓76	↓73
コレステロール	26	98	86	↓77	83	99	93	80	94
クレアチニン	26	95	86	↓67	↓48	0 ^{a)}	8 ^{a)}	0 ^{a)}	0 ^{a)}
	52	95	97	92	97	92	95	↓85	97

Dunnett の t-test ↑↓: p < 0.05

表中の数字は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

a) ほとんどの測定値が 0 であったため、統計解析せず。

第 26 週において種々の変動が認められたが、いずれも一過性のもので、以後の検査では認められなかった。300 ppm 群雌の尿素窒素のみ第 26 週と同様に 52 週でも低下していたが、第 78 週、105 週ではいずれの検査項目も対照群と比べ統計学的有意差は認められなかった。したがって検体投与に起因する変化は認められなかった。

尿検査：衛星群の動物について第 26、52 および 78 週に、また、主群の動物について第 105 週に、各群雌雄各 10 匹から採尿し、以下の項目の検査を行った。

外観、比重、潜血、蛋白質、pH、ビリルビン、ケトン体、ウロビリノーゲン、沈渣、糖

第 26 週に同性の 2 匹の尿を合わせて 1 試料としたほかは、尿の採取は個体別に

行った。なお、個体別に採尿した場合、量が検査に十分でないときは、試料をプールして検査した。尿はいずれも一晩絶食後に採取した。

いずれの検査時期においても、検体投与に関連のある変化は認められなかった。

臓器重量：衛星群については第 26、52 および 78 週、主群の動物については第 105 週に以下の臓器重量を測定し、対体重比および対脳重量比を算出した。

肺、胸腺、心臓、脳、肝臓、腎臓、副腎、下垂体^{a)}、子宮、脾臓、甲状腺（上皮小体を含む）^{a)}、卵巣、精巣

a)：固定後測定

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

項目	検査時期(週)	雄				雌					
		30 ppm	100 ppm	300 ppm	1000 ppm	30 ppm	100 ppm	300 ppm	1000 ppm		
肝臓	絶対	26	103	100	104	↑116	97	97	103	111	
			相対	104	103	107	↑110	93	102	102	111
				脳比	101	99	103	↑113	97	96	97
	絶対	52			100	98	86	96	104	116	112
			相対		103	99	93	101	108	101	115
				脳比	106	102	89	101	107	119	112
	絶対	105			109	↑132 ^{a)}	↑119 ^{a)}	↑148 ^{a)}	101	110	↑121 ^{a)}
			相対		107	127	↑115 ^{a)}	↑146 ^{a)}	101	108	113
				脳比	109	↑134 ^{a)}	↑121 ^{a)}	↑153 ^{a)}	100	109	121
腎臓	絶対	26			102	94	99	102	100	98	↑114
			相対		101	97	101	96	96	103	115
	絶対	78		102	106	102	97	104	96	100	95
			相対	↑109	103	103	98	95	97	102	94
	絶対	105		102	102	97	101	95	93	94	94
			相対	99	95	94	↓93	99	93	86	85
脳	絶対	105		102	100	99	↓97	104	101	100	99
			相対	97	93	96	95	104	102	93	91
副腎	絶対	78		104	111	112	112	119	113	115	125
			相対	111	109	114	116	110	114	116	122
				脳比	105	114	113	117	121	117	↑122
子宮	絶対	78			-	-	-	-	114	123	111
			相対		-	-	-	-	104	124	115
				脳比	-	-	-	-	115	127	117
甲状腺	絶対	26			131	123	108	131	124	124	124
			相対		123	123	100	115	121	129	121
	絶対	52		↑160	140	100	100	100	↓63	↓50	↓63
			相対	↑169	↑146	108	108	104	59	↓56	↓56
	絶対	78		↑180	↑150	100	110	106	65	↓53	↓59
			相対	91	↓83	↓79	↓82	↓77	↓54	↓68	↓66
	絶対	105		96	↓81	↓80	↓82	↓71	↓54	↓69	↓64
			相対	92	85	↓80	86	↓78	↓56	↓71	↓70
	絶対	52		↑120	↑120	120	↑140	↑180 ^{a)}	120	↑140 ^{a)}	↑160 ^{a)}
			相対	112	112	114	↑133	168	108	116	↑133 ^{a)}
	絶対	78		123	↑121	118	↑140	↑171 ^{a)}	107	↑125 ^{a)}	↑149 ^{a)}
			相対	↑250	150	100	100	100	↓60	↓60	↓60
絶対	105	↑200		133	117	117	100	60	73	↓60	
		相対	↑250	↑175	125	125	100	67	78	67	
下垂体	絶対		52	107	84	91	86	↓78	↓67	↓74	↓72
		相対		118	84	93	88	↓73	↓68	↓78	↓72
	絶対		78	109	87	93	91	↓79	↓69	79	↓77
		相対		150	100	100	↓50 ^{a)}	100	100	67	100
	絶対		105	107	81	87	↓60 ^{a)}	139	128	82	100
		相対									

Dunnett の t-test ↑↓: p < 0.05

a) rank transformation, b) Log10 transformation

表中の数字は変動の目安として対照群を100とした場合の値

- : 対象臓器なし 絶対: 臓器重量 相対: 対体重比 脳比: 対脳重量比

肝臓において、1000 ppm 群雄で第 26 週に、1000 ppm 群雌で第 52 週にそれぞれ臓器重量、対体重比および対脳重量比が増加した。第 78 週には、雌雄とも統計学的に有意差は認められなかったが、最終解剖時（第 105 週）には再び 300 ppm 以上の群の雌雄に有意な変動が認められ、これらの変動は検体投与による影響と考えられた。¹⁾

腎臓、副腎、子宮および脳に見られた変化は用量依存性を認めなかった。甲状腺と下垂体では頻繁な変動が観察された。しかし、甲状腺においては絶対重量あるいは対体重比の増加または減少を認めたが、用量依存性あるいは有意差の認められた時期に、明確な傾向は観察されなかった。

下垂体では雌において第 52 週および第 78 週にやや一貫した傾向が認められたが明確な用量依存性はなく、しかも最終屠殺時には変化を認めなかった。また、雄では、第 105 週の 1000ppm 群で有意差を認めた。したがって、下垂体におけるこれらの変化はいずれも、性別、投与量に一貫した関連がなく、偶発的なものと考えられた。

肉眼的病理検査：衛星群および主群の途中死亡動物および計画屠殺動物、投与期間終了時の全生存動物について、剖検を行った。剖検時、全動物の骨髓塗抹標本を作成し、保存した。

肝臓において組織塊や隆起領域が観察され、高投与量群で組織塊の出現頻度の増加が認められた²⁾。主群におけるそれらの所見を下表に示す。

衛星群においては、対照群と投与群間に差は認められなかった。

性別	雄					雌					
	投与量(ppm)	0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
組織塊 ^{a)}	19	24	28	30	36	8	11	9	11	27	
隆起領域 ^{a)}	1	2	2	3	6	1	1	0	3	6	

a)：標本作製工程中に認めた所見を含む。

1) 申請者注：

100 ppm 群雄の第 105 週時の肝臓絶対重量及び脳比重量の高値に関し、相対重量で有意差が無く、体重の変動に起因するものと考えられる点、用量反応性が認められない点、また病理検査の結果から対照群と差がない点などから、検体投与との関連はないと考えられた。

2) 申請者注：

高用量群雌雄(1000ppm)で認められた肝臓における組織塊に関し、用量依存性があり、病理組織学的検査で関連する変化が肝臓に認められていることから、投与による影響と判断された。

病理組織学的検査：途中死亡動物、第 52 週に計画屠殺した衛星群の動物および投与期間終了時（第 105 週）の全生存動物について、以下の臓器・組織の病理標本を作製し、鏡検した。

肉眼的異常部位、副腎、大動脈弓、骨/骨髓（胸骨）、脳（4 ヵ所）、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼（視神経を含む）^{a)}、ハーダー腺、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺（気管支主幹を含む）、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、組織塊、乳腺（2 ヵ所）、食道、卵巣、膵臓、包皮腺（左側のみ）、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経（左側のみ）、精嚢、骨格筋、皮膚、脊髄（胸部、腰部）、脾臓、胃（胃底、幽門）、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、舌、気管、膀胱、子宮（頸管を含む）

a) : Zenker 液で固定

第 52 週屠殺動物（衛星群）に認められた主な病理組織学的所見を表 1、主群における主な非腫瘍性病変を表 2、腫瘍性病変を表 3 に示した。

[非腫瘍性病変]

衛星群においては、肝臓に小葉中心性のごく軽度な肝細胞肥大が観察され、1000ppm 群雄で顕著であった。その他の所見には検体投与の影響は認められなかった。

性別		雄					雌				
		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
臓器	投与群 (ppm)	0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	3	5*	8**	10**	0	1	1	4*	0

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ Fisher の直接確率検定（片側）

申請者注：

- (1) 申請者が統計解析を実施した。
- (2) 上表の小葉中心性肝細胞肥大について、報告書原文には小葉中心性細胞学的変化として記載されていたが、同時に小葉中心域の肝細胞の細胞質が均一な好酸性を呈し、大型化したものであることが記載されていたことから、主群にて認められた小葉中心性肝細胞肥大と同じ変化であると考えられた。したがって、本抄録では報告書原文に記載された衛星群動物の肝臓に認められた小葉中心性細胞学的変化について小葉中心性肝細胞肥大として記載した。
 なお、52 週時の雄で小葉中心性肝細胞肥大の発現が増加したが、同時点では本変化以外に他の病理所見が無く、肝臓の重量及び血液生化学的パラメータにも変化が見られず、105 週時の検査では 100ppm 投与群では本変化は認められなかった。そのため、少なくとも 100ppm の用量に関しては、毒性影響とは考えられなかった。

主群においては、次表に示す通り検体投与の影響として肝臓における小葉中心性肝細胞肥大が観察され、特に 1000 ppm 群雄で高頻度に出現した。また、限局性あるいは多発限局性の肝細胞過形成および脂肪変性が、300 ppm および 1000 ppm 群の雌雄で出現頻度の増加を示した。

その他の所見には、検体投与の影響は認められなかった。

性別		雄					雌				
		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
投与群 (ppm)											
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	1	6*	43**	0	0	0	0	5*
	限局性過形成	3	6	5	8	8	0	3	1	3	5*
	多発限局性過形成	2	0	1	5	8*	0	0	0	2	2
	好酸性細胞巢	1	0	1	5	3	0	1	0	2	10**
	多発限局性脂肪変性	2	1	3	5	11**	0	0	0	4	3
	びまん性脂肪変性	0	3	2	3	3	0	1	1	3	8**

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ Fisher の直接確率検定 (片側)

申請者注：申請者が統計解析を実施した。

[腫瘍性病変]

衛星群においては、検体投与に起因する腫瘍の発生は認められなかった。

主群においては、肝臓における腫瘍の発生頻度に若干増加が認められた。

肝臓における腫瘍別の発生頻度を下表に示す。

性別	投与量 (ppm)	肝細胞腺腫	肝細胞癌	合計 ^{a)}	肝芽細胞腫	担腫瘍動物数 ^{b)}
雄	0	7/50	5/50	11/50	1/50	11/50
	30	11/50	6/50	17/50	0/50	17/50
	100	12/50	9/50	20/50	0/50	20/50
	300	9/49	5/49	14/49	2/49	16/49
	1000	10/49	10/49	16/49	##5/49	16/49
雌	0	1/50	1/50	2/50	0/50	2/50
	30	1/49	1/49	2/49	0/49	2/49
	100	0/48	2/48	2/48	0/48	2/48
	300	3/50	4/50	6/50	0/50	6/50
	1000	*##7/50	2/50	*##9/50	0/50	9/50

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ Fisher の直接確率検定 (片側)

$P < 0.05$ ## $P < 0.01$ Cochran-Armitage 検定 (片側)

a)：肝細胞腺腫および肝細胞癌をもつ動物数。双方の腫瘍をもつ動物は、1動物として集計した。

b)：肝細胞腺腫、肝細胞癌および肝芽細胞腫をもつ動物数。いずれかの腫瘍を持つ動物は、1動物として集計した。

申請者注：申請者が統計解析を実施した。

肝細胞腺腫および肝細胞癌について、両者を別個に取扱った場合と両者を合わせた場合について評価したが、雄のそれらの出現頻度および群間の出現傾向には統計学的有意差は認められなかった。雌では、肝細胞腺腫のみと、肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた場合の出現頻度に統計学的有意差が認められ、群間の出現傾向に正の相関が認められた。

また、雄の肝芽細胞腫については、出現頻度に統計学的有意差は認められなかったが、群間の出現傾向に有意な正の相関が認められた。

以上のように、腫瘍の発生頻度に増加の傾向が認められたが、肝細胞腺腫および肝細胞癌については、この系統のマウスに報告されている出現頻度の範囲内（背景値上限：雄 58 %、雌 21 %）のものであった(1)。肝芽細胞腫については検体投与との関連を示唆するようであったが、肝臓腫瘍すべてを合せ考えると検体投与の影響ではないと考えられた。¹⁾

その他の腫瘍については、検体投与に起因すると思われる発生頻度の増加は、観察されなかった。

以上の結果から、プロシミドン原体のマウスを用いた慢性毒性・発癌性試験における影響として、300 ppm 以上の投与群雄及び 1000 ppm 群の雌において、肝臓重量の増加が見られた。1000 ppm 群の雌雄において肝臓に組織塊の出現頻度の増加が見られた。また病理組織学的検査において、300 ppm 以上の投与群の雄および 1000 ppm 群の雌で肝臓に小葉中心性肝細胞肥大が認められ、1000 ppm 群の雌雄で限局性あるいは多発性の肝細胞過形成の増加が認められた。腫瘍性変化については、肝臓に若干増加傾向が認められたが、プロシミドン投与との関連はないと考えられた。

したがって、無毒性量は雄は 100 ppm (15.3mg/kg/日)、雌は 300 ppm (64.5 mg/kg/日) と判断された。

1) 申請者注：

先に記載の通り、雌雄投与群の肝臓において腫瘍の発生頻度に増加傾向が認められたが、申請者において改めて文献情報に基づく背景値を調査した結果、本試験で用いたマウスと同系統動物の発生率背景値上限は肝細胞癌は雄 29 %、雌 20 %、肝細胞腺腫は雄 60 %、雌 50 %、肝細胞癌+肝細胞腺腫では雄 68 %、雌 56 %であった(2)。即ち、本試験において雌では肝細胞腺腫のみと、肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた場合の出現頻度に統計学的有意差が認められたが、いずれも本試験で用いられた動物と同系統マウスの背景値を大きく下回るものであり、検体投与とは関連しない可能性が考えられた。

(1) Tarone, R. E., et. Al. Variability in the rates of some common-naturally occurring tumors in Fischer 344 rats and (C57BL/6N X C3H/HeN)F1 (B6C3F1) mice. JNCI 66: 1175-1181, 1981

(2) Maronpot, R. R., et. Al. Pathology of the Mouse. Cache River Press, 1st Edition, 1999.

表1 病理組織学的所見 (52週)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
52週	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	脳	結石	7	8	8	10	7	7	5	7	8	4
		壊死	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		限局性過形成	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		小葉中心性脂肪変性	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0
		小葉中心性細胞学的変化	0	3	5*	8**	10**	0	1	1	4*	0
		限局性化膿性炎症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		限局性壊死	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		限局性細胞質空胞化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		限局性細胞質好塩基性変性	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0
限局性細胞質ground-glass様変性		0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	
多発性限局性壊死		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
びまん性脂肪変性	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0		
臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
眼	白内障	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
	眼球瘍	0	3	5*	8**	5*	1	1	2	1	2	
臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
ハーダー腺	腺腫(B)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	壊死	7	9	9	9	9	8	9	8	9	9	
	限局性過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
肺	腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	肺胞上皮の限局性過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
腎臓	石灰化	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	リンパ球の炎症性浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	尿細管拡張	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	壊死	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	再生像	3	8*	5	8*	5	0	1	2	0	1	
臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
膵臓	腺房の萎縮	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
	リンパ球の炎症性浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
甲状腺	濾胞の萎縮	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ Fisherの直接確率検定 (片側)

表 1 病理組織学的所見 (52週) (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
52週	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	上皮小体	萎縮	1	0	1	0	3	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	-	-	-	-	-
	精巣	石灰化	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	10	10	10	10	10
	子宮	頸管：平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		内膜：嚢胞様過形成	-	-	-	-	-	10	10	10	10	10
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	10	10	10	10	10
	卵巣	嚢胞	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		濾胞嚢胞	-	-	-	-	-	0	1	0	2	1
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	全身性	悪性リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0

-: 対象臓器なし

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

申請者注: Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表2 非腫瘍性病変 (主群)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	9	6	10	9	10	9	12	15	11	14
	前脳	髄膜、単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		出血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	9	6	10	9	10	9	12	15	11	14
	中脳	髄膜、単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		圧迫症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		出血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	9	6	10	9	10	9	12	15	11	14
	後脳	出血	1	0	1	0	0	0	0	2	0	0
		髄膜、単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	9	6	10	9	9	9	11	15	11	14
	脳幹	小結石	4	4	6	6	3	1	4	6	4	9*
	臓器	所見\検査動物数	7	6	9	8	9	8	10	14	9	14
	下垂体	脈管拡張	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0
		前葉、限局性過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	9	6	9	9	9	9	12	16	11	14
	肺	うっ血	2	2	1	1	0	0	0	0	0	1
		出血	0	0	2	0	1	2	1	0	0	1
		肺胞/気管支上皮限局性過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		血管/気管支周囲リンパ性過形成	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1
		好中球増多症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		小血栓	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		肺胞の組織球増多症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	9	6	10	8	9	9	12	16	11	14
	肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	3	0	0	0	0	1
		限局性過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
多発限局性過形成		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
好塩基性細胞巢		0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
好酸性細胞巢		0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	
Ground-glass細胞巢		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
混合細胞巢		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
多発限局性脂肪変性		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
びまん性脂肪変性		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
小葉中心性脂肪変性		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
嚢胞様胆管	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施した。* $P < 0.05$ Fisherの直接確率検定 (片側)

表2 非腫瘍性病変 (主群) (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	9	6	10	8	9	9	12	16	11	14
	肝臓	梗塞	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		凝固性壊死	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0
		色素沈着	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		髓外造血	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	9	6	9	8	9	9	12	16	11	14
	脾臓	髓外造血増加	1	1	1	2	1	0	2	6	6*	5
	臓器	所見\検査動物数	9	6	10	9	9	9	12	16	11	14
	腎臓	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		単核細胞浸潤	4	2	4	4	4	4	6	11	9	9
		蛋白様円柱	2	1	1	0	1	0	0	0	0	0
		尿管管拡張	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		尿管管再生	1	1	3	1	2	0	0	0	1	2
		小結石	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		皮質の線維化/癒痕	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		水腎症	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
		骨性異形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		尿管管色素沈着	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		アミロイド症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		糸球体腎炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		尿管管線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	9	5	9	8	9	9	12	15	11	14
	脾臓	単核細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	1	0	2	1
		腺房の萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
		脾管の萎縮	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1
慢性炎症		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
慢性活動性炎症		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
臓器	所見\検査動物数	5	4	7	6	5	9	9	14	7	13	
胸腺	リンパ球欠如	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	
	嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	9	6	9	9	9	9	12	16	11	14	
心臓	大動脈石灰化	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	弁の化膿性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
臓器	所見\検査動物数	7	6	8	8	9	8	10	13	11	14	
甲状腺	濾胞嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*P<0.05 Fisherの直接確率検定 (片側)

表2 非腫瘍性病変（主群）（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	9	6	9	9	9	9	12	16	10	14
	副腎皮質	被膜細胞過形成	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	9	6	10	9	9	-	-	-	-	-
	精巣	石灰化	4	2	3	0*	2	-	-	-	-	-
		嚢胞	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
		うっ血	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	9	6	10	9	9	-	-	-	-	-
	精巣上体	単核細胞浸潤	2	2	2	3	2	-	-	-	-	-
		うっ血	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	9	6	9	9	9	-	-	-	-	-
	精囊	分泌物を伴う拡張	1	2	2	2	0	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	9	6	9	9	8	-	-	-	-	-
	前立腺	単核細胞浸潤	1	0	0	1	1	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	9	12	16	11	14
	子宮	嚢胞様子宮内膜過形成	-	-	-	-	-	5	4	11	8	10
		子宮水腫	-	-	-	-	-	0	1	1	1	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	9	12	16	11	14
	卵巣	卵巣周囲嚢胞	-	-	-	-	-	3	1	1	1	1
		濾胞嚢胞	-	-	-	-	-	2	0	1	1	0
		脈管拡張	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
出血		-	-	-	-	-	0	1	1	1	0	
臓器	所見\検査動物数	8	6	10	9	9	9	12	15	11	14	
ハーダー腺	単核細胞浸潤	0	0	3	2	1	0	3	3	1	4	
	限局性過形成	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	
	色素沈着	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	41	44	40	41	40	41	37	32	39	36
	前脳	髄膜、単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	41	44	40	41	40	41	37	32	39	36
	中脳	髄膜、単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	41	44	40	41	40	41	37	32	39	36
	後脳	髄膜、単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	41	44	40	41	40	41	37	32	39	36
	脳幹	小結石	19	20	28	36	23	14	24**	20*	21	25**
	臓器	所見\検査動物数	39	42	37	38	39	38	34	31	38	34
	下垂体	脈管拡張	0	0	0	0	0	6	1	1	1	2
嚢胞		0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	
前葉、限局性過形成		0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	

-: 対象臓器なし

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*P<0.05 **P<0.01 Fisherの直接確率検定（片側）

表2 非腫瘍性病変（主群）（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	41	44	40	41	40	41	37	32	39	36
	肺	うっ血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		出血	3	4	2	0	0	0	1	1	3	3
		肺胞/気管支上皮限局性過形成	1	2	3	0	1	0	0	1	0	1
		血管/気管支周囲リンパ性過形成	0	0	0	1	1	1	1	4	1	0
		間質の炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		肺胞の組織球増多症	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		色素沈着	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		慢性活動性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	41	44	40	41	40	41	37	32	39	36
	肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	1	6*	40**	0	0	0	0	4*
		限局性過形成	3	6	5	8	8	0	3	1	3	4*
		多発限局性過形成	1	0	1	5	8*	0	0	0	2	2
		好塩基性細胞巢	3	7	7	5	3	2	4	2	2	0
		好酸性細胞巢	1	0	1	5	2	0	1	0	1	9**
		Ground-glass細胞巢	6	4	4	7	5	7	6	4	9	5
		混合細胞巢	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0
		限局性脂肪変性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		多発限局性脂肪変性	1	1	3	5	11**	0	0	0	4	3
		びまん性脂肪変性	0	3	2	3	3	0	1	1	3	7**
		小葉中心性脂肪変性	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		嚢胞様胆管	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
		活動性炎症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		肉芽性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		脈管拡張	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0
		梗塞	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
		肝細胞変性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
凝固性壊死		0	2	4	1	2	0	0	0	1	2	
漿膜の嚢胞		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
血液嚢胞		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
線維化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
臓器	所見\検査動物数	41	44	40	41	40	41	37	32	39	36	
脾臓	リンパ性過形成	0	0	0	0	0	3	2	1	4	4	
	髓外造血増加	0	0	1	0	0	1	5	2	1	2	
臓器	所見\検査動物数	41	44	40	41	40	41	37	32	39	36	
腎臓	嚢胞	2	1	1	1	0	0	1	0	0	0	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ Fisherの直接確率検定（片側）

表2 非腫瘍性病変（主群）（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	41	44	40	41	40	41	37	32	39	36
	腎臓	単核細胞浸潤	35	40	37	40	33	34	37**	28	37	32
		蛋白機円柱	2	5	6	5	3	1	1	0	4	1
		尿管拡張	3	1	1	1	1	0	0	0	1	0
		尿管再生	25	31	26	26	30	1	1	0	6*	1
		小結石	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		皮質の線維化/瘢痕	3	1	1	1	2	2	0	2	0	1
		骨性異形成	0	2	0	0	1	0	0	0	2	0
		尿管色素沈着	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腎盂腎炎		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
血栓症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
臓器	所見\検査動物数	41	44	40	41	40	41	37	32	39	36	
膵臓	単核細胞浸潤	5	10	10	11	3	16	17	17	18	19	
	腺房の萎縮	1	1	0	0	0	2	1	0	1	0	
	膵管の萎縮	1	0	0	0	0	1	1	0	1	4	
	石灰化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	線維化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	37	38	35	37	39	39	35	31	33	35	
胸腺	嚢胞	4	9	6	4	3	2	0	1	3	0	
	出血	0	0	0	0	0	1	0	1	0	3	
臓器	所見\検査動物数	41	44	40	41	40	41	37	32	39	36	
心臓	心内膜炎	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	
	単核細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	弁の慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
臓器	所見\検査動物数	41	44	40	41	40	41	37	30	39	36	
甲状腺	単核細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
	濾胞嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	2	1	0	
	濾胞細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
臓器	所見\検査動物数	40	43	37	40	40	40	37	32	39	36	
副腎皮質	限局性/多発限局性巨細胞	2	1	0	2	1	0	0	0	0	0	
	被膜細胞過形成	4	3	0	3	0	0	1	0	0	1	
	リポイド様変性	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	
	嚢胞	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	
	限局性過形成	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	
臓器	所見\検査動物数	41	44	40	41	40	-	-	-	-	-	
精巣	石灰化	20	12*	14	19	11*	-	-	-	-	-	
	精子肉芽腫	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。*P<0.05 **P<0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)

表2 非腫瘍性病変（主群）（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	41	44	40	41	40	-	-	-	-	-
	精巣	低精子形成	2	2	0	1	1	-	-	-	-	-
		間質細胞過形成	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
		萎縮/変性	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	41	44	40	41	40	-	-	-	-	-
	精巣上体	単核細胞浸潤	12	23*	19	23*	23**	-	-	-	-	-
		精子肉芽腫	3	3	0	1	1	-	-	-	-	-
		石灰化	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
		慢性炎症	0	0	1	1	0	-	-	-	-	-
		拡張	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	41	44	40	41	40	-	-	-	-	-
	精囊	分泌物を伴う拡張	11	11	12	14	8	-	-	-	-	-
		単核細胞浸潤	2	0	3	1	1	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	41	44	40	41	39	-	-	-	-	-
	前立腺	単核細胞浸潤	6	15*	12	14*	3	-	-	-	-	-
		出血	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
		慢性炎症	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	41	37	32	39	36
	子宮	嚢胞様子宮内膜過形成	-	-	-	-	-	36	34	32*	39*	36*
		子宮水腫	-	-	-	-	-	0	3	0	0	0
脱落膜の変性		-	-	-	-	-	0	1	0	0	2	
血腫		-	-	-	-	-	0	1	0	2	0	
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	40	37	32	39	36	
卵巣	石灰化	-	-	-	-	-	1	0	0	0	1	
	卵巣周囲嚢胞	-	-	-	-	-	3	5	5	6	9*	
	濾胞嚢胞	-	-	-	-	-	2	0	1	3	2	
	色素沈着	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	
	脈管拡張	-	-	-	-	-	0	0	2	0	0	
臓器	所見\検査動物数	41	44	39	41	39	40	37	32	38	36	
ハーダー腺	単核細胞浸潤	4	5	9	10	10	9	10	13	14	9	
	壊死	4	6	6	4	6	7	2	5	3	5	
	細胞変性	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
	限局性過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	49	50	49	47	50	50
	前脳	髄膜、単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
		出血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	49	50	49	47	50	50
中脳	髄膜、単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	

-: 対象臓器なし

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*P<0.05 **P<0.01 Fisherの直接確率検定（片側）

表2 非腫瘍性病変（主群）（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	49	50	49	47	50	50
	中脳	圧迫症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		出血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	49	50	49	47	50	50
	後脳	出血	1	0	1	0	0	0	0	2	0	0
		髄膜、単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	49	50	48	47	50	50
	脳幹	小結石	23	24	34*	42**	26	15	28**	26*	25*	34**
	臓器	所見\検査動物数	46	48	46	46	48	46	44	45	47	48
	下垂体	脈管拡張	0	1	0	0	0	6	2	2	2	2
		嚢胞	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0
		前葉、限局性過形成	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1
	臓器	所見\検査動物数	50	50	49	50	49	50	49	48	50	50
	肺	うっ血	2	2	1	1	0	0	1	0	0	1
		出血	3	4	4	0	1	2	2	1	3	4
		肺胞/気管支上皮限局性過形成	1	2	3	0	1	0	0	1	0	2
		血管/気管支周囲リンパ性過形成	0	0	0	1	1	2	1	5	2	1
		好中球増多症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		間質の炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		小血栓	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
肺胞の組織球増多症		0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	
色素沈着		0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
慢性活動性炎症		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	49	48	50	50	
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	1	6*	43**	0	0	0	0	5*	
	限局性過形成	3	6	5	8	8	0	3	1	3	5*	
	多発限局性過形成	2	0	1	5	8*	0	0	0	2	2	
	好塩基性細胞巢	3	7	7	5	3	2	5	2	2	1	
	好酸性細胞巢	1	0	1	5	3	0	1	0	2	10**	
	Ground-glass細胞巢	6	4	4	7	5	7	6	5	9	5	
	混合細胞巢	1	1	1	2	0	0	0	1	0	0	
	限局性脂肪変性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	多発限局性脂肪変性	2	1	3	5	11**	0	0	0	4	3	
	びまん性脂肪変性	0	3	2	3	3	0	1	1	3	8**	
	小葉中心性脂肪変性	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	
	嚢胞様胆管	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	
活動性炎症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施した。* $P<0.05$ ** $P<0.01$ Fisherの直接確率検定（片側）

表2 非腫瘍性病変（主群）（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	49	48	50	50
	肝臓	肉芽性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		脈管拡張	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0
		梗塞	1	0	1	1	3	0	0	0	0	0
		肝細胞変性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		凝固性壊死	1	2	4	2	3	1	1	1	2	2
		漿膜の嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		血液嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		色素沈着	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維化	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	髓外造血	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	50	50	49	49	49	50	49	48	50	50
	脾臓	リンパ性過形成	0	0	0	0	0	3	2	1	4	4
		髓外造血増加	1	1	2	2	1	1	7*	8*	7*	7*
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	49	50	49	48	50	50
	腎臓	嚢胞	2	1	1	1	0	0	1	0	1	0
		単核細胞浸潤	39	42	41	44	37	38	43	39	46*	41
		蛋白様円柱	4	6	7	5	4	1	1	0	4	1
		尿細管拡張	3	1	2	2	1	0	0	0	1	0
		尿細管再生	26	32	29	27	32	1	1	0	7*	3
		小結石	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		皮質の線維化/癒痕	4	1	1	1	2	2	0	2	0	1
		水腎症	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
		骨性異形成	0	2	0	0	1	0	0	0	2	0
		尿細管色素沈着	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0
		萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腎盂腎炎		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
アミロイド症		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
糸球体腎炎		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
尿細管線維化		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
血栓症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
臓器	所見\検査動物数	50	49	49	49	49	50	49	47	50	50	
脾臓	単核細胞浸潤	5	10	10	11	4	16	18	17	20	20	
	腺房の萎縮	1	1	0	0	0	3	1	0	2	0	
	脾管の萎縮	1	0	0	1	0	2	1	0	2	5	
	慢性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	石灰化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。* $P < 0.05$ Fisherの直接確率検定（片側）

表2 非腫瘍性病変（主群）（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	49	49	49	49	50	49	47	50	50
	脾臓	線維化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		慢性活動性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	42	42	42	43	44	48	44	45	40	48
	胸腺	リンパ球欠如	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
		嚢胞	4	9	6	5	3	2	0	1	3	0
		出血	0	0	0	0	0	2	0	1	0	3
	臓器	所見\検査動物数	50	50	49	50	49	50	49	48	50	50
	心臓	大動脈石灰化	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		心内膜炎	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
		単核細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		弁の化膿性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		弁の慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	48	50	48	49	49	49	47	43	50	50
	甲状腺	単核細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
		濾胞嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	2	1	1
		濾胞細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	49	49	46	49	49	49	49	48	49	50
	副腎皮質	限局性/多発限局性巨細胞	2	1	0	2	1	0	0	0	0	0
		被膜細胞過形成	6	3	0*	3	1	0	1	0	0	1
		リポイド様変性	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
		嚢胞	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
		限局性過形成	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0
臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	49	-	-	-	-	-	
精巣	石灰化	24	14*	17	19	13*	-	-	-	-	-	
	嚢胞	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	
	精子肉芽腫	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	
	低精子形成	2	2	0	1	1	-	-	-	-	-	
	間質細胞過形成	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	
	うっ血	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-	
	萎縮/変性	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-	
臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	49	-	-	-	-	-	
精巣上体	単核細胞浸潤	14	25*	21	26*	25*	-	-	-	-	-	
	精子肉芽腫	3	3	0	1	1	-	-	-	-	-	
	石灰化	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	
	慢性炎症	0	0	1	1	0	-	-	-	-	-	
	うっ血	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-	
	拡張	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-	

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。*P<0.05 Fisherの直接確率検定 (片側)

表2 非腫瘍性病変（主群）（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	49	50	49	-	-	-	-	-
	精囊	分泌物を伴う拡張	12	13	14	16	8	-	-	-	-	-
		単核細胞浸潤	2	0	3	1	1	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	50	50	49	50	47	-	-	-	-	-
	前立腺	単核細胞浸潤	7	15*	12	15*	4	-	-	-	-	-
		出血	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
		慢性炎症	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	50	49	48	50	50
	子宮	嚢胞様子宮内膜過形成	-	-	-	-	-	41	38	43	47	46
		子宮水腫	-	-	-	-	-	0	4	1	1	0
		脱落膜の変性	-	-	-	-	-	0	1	0	0	2
		血腫	-	-	-	-	-	0	1	0	2	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	49	49	48	50	50
	卵巣	石灰化	-	-	-	-	-	1	0	0	0	1
		卵巣周囲嚢胞	-	-	-	-	-	6	6	6	7	10
		濾胞嚢胞	-	-	-	-	-	4	0	2	4	2
		色素沈着	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		脈管拡張	-	-	-	-	-	0	0	2	1	0
		出血	-	-	-	-	-	0	1	1	1	0
	臓器	所見\検査動物数	49	50	49	50	48	49	49	47	49	50
ハーダー腺	単核細胞浸潤	4	5	12*	12*	11*	9	13	16	15	13	
	壊死	4	6	6	4	6	7	2	5	3	5	
	細胞変性	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
	限局性過形成	1	0	0	0	0	0	2	0	0	1	
	色素沈着	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	

-: 対象臓器なし

申請者注：申請者が統計検定を実施した。* $P < 0.05$ Fisher の直接確率検定（片側）

表3 腫瘍性病変 (主群)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	9	6	10	9	9	9	11	15	11	14
	脳幹	星細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	7	6	9	8	9	8	10	14	9	14
	下垂体	腺腫(前葉) (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	9	6	9	9	9	9	12	16	11	14
	肺	腺腫(B)	0	0	1	1	1	0	0	0	2	0
		癌(M)	2	1	0	0	0	1	0	0	2	0
	臓器	所見\検査動物数	9	6	10	8	9	9	12	16	11	14
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	2	1	0	0	1	0	1	0	0	1
		肝細胞癌(M)	0	2	3	1	2	0	0	0	1	0
		血管肉腫(M)	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		肝芽細胞腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		腫瘍(分類不能) (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	9	6	9	8	9	9	12	16	11	14
	脾臓	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	9	5	9	8	9	9	12	15	11	14
	脾臓	島細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	9	4	8	8	7	9	11	16	11	14
	腺胃	平滑筋肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	9	4	7	5	6	9	8	13	11	11
	空腸	腺腫様ポリープ(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	7	6	8	8	9	8	10	13	11	14
	甲状腺	濾胞細胞癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	9	6	9	9	9	9	12	16	10	14
	副腎皮質	腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	9	6	9	8	9	9	11	16	10	14
	副腎髄質	褐色細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	9	12	16	11	14
	子宮	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	9	12	16	11	14
	卵巢	嚢胞腺腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	9	5	9	8	9	9	12	15	10	14
膀胱	移行性細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	1	0	1	1	0	7	11	15	8	13	
乳腺	腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
臓器	所見\検査動物数	8	6	10	9	9	9	12	15	11	14	
ハーダー腺	腺腫(B)	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1	
臓器	所見\検査動物数	0	0	1	1	0	0	2	2	1	0	
皮膚	腺維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	

・: 対象臓器なし (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

申請者注: Fisherの直接確率検定(片側)の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表3 腫瘍性病変（主群）（続き）

検査時期	性別		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000	
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	筋肉	横紋筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	1	2	2	2	2	3	3	4	3	7	
	血管系	悪性リンパ腫											
		混合型(M)		0	0	0	0	0	0	1	0	0	
		リンパ球性(M)		1	0	0	1	0	0	0	2	1	
		リンパ芽球性(M)		0	0	1	0	1	1	1	0	0	
		分類不能(M)		0	0	1	1	0	1	2	0	0	
	白血病(リンパ球性)(M)		0	1	0	0	1	1	0	0	0		
	組織球肉腫(M)		0	1	0	0	0	0	3	1	4		
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	39	42	37	38	39	38	34	31	38	34	
	下垂体	腺腫(中間部)(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		腺腫(前葉)(B)	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	
	臓器	所見\検査動物数	41	44	40	41	40	41	37	32	39	36	
	肺	腺腫(B)	14	7*	8	7	4**	3	3	2	3	2	
		癌(M)	6	6	5	2	4	0	2	0	2	0	
	臓器	所見\検査動物数	41	44	40	41	40	41	37	32	39	36	
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	5	10	12*	9	9	1	0	0	3	6*	
		肝細胞癌(M)	5	4	6	4	8	1	1	2	3	2	
		肝芽細胞腫(M)	1	0	0	2	4	0	0	0	0	0	
		ITO細胞癌(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	臓器	所見\検査動物数	41	44	40	41	40	41	37	32	39	36	
	脾臓	血管肉腫(M)	2	0	0	0	0	1	0	0	1	0	
		血管腫(B)	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	
	臓器	所見\検査動物数	41	44	40	41	40	41	37	32	39	36	
	脾臓	腺房細胞腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		島細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	41	44	40	41	40	41	37	32	39	36	
	前胃	扁平上皮細胞乳頭腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
		扁平上皮細胞癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	41	44	40	41	40	41	37	32	39	36	
	空腸	腺腫様ポリープ(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		嚢胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	41	44	40	41	40	41	37	30	39	36	
	甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	0	1	0	1	0	0	2	0	1	0	
	臓器	所見\検査動物数	40	43	37	40	40	40	37	32	39	36	
	副腎皮質	腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	40	43	37	39	40	40	37	32	38	35		
副腎髄質	褐色細胞腫(B)	1	1	0	0	2	0	0	0	0	1		

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*P<0.05 **P<0.01 Fisherの直接確率検定（片側）

表3 腫瘍性病変（主群）（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	41	44	40	41	40	-	-	-	-	-
	精巣	間質細胞腫(B)	1	0	0	0	1	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	41	37	32	39	36
	子宮	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	2	0	1
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		子宮内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	-	0	0	1	1	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	40	37	32	39	36
	卵巣	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	1	0	0	1	0
		嚢胞腺腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	41	44	39	41	39	40	37	32	38	36
	ハーダー腺	腺腫(B)	3	11*	1	5	3	7	5	3	1*	2
	臓器	所見\検査動物数	1	1	0	1	1	0	1	0	1	0
	皮膚	組織球肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	1	3	0	3	2	9	5	8	14	6
	血管系	悪性リンパ腫										
		混合型(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
		リンパ球性(M)	1	1	0	1	2	3	1	1	6	1
		リンパ芽球性(M)	0	2	0	1	0	3	2	4	5	0
		白血病(リンパ球性)(M)	0	0	0	0	0	1	2	2	2	3
組織球肉腫(M)	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1		
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	49	50	49	47	50	50
	脳	星細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	46	48	46	46	48	46	44	45	47	48
	下垂体	腺腫(中間部)(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺腫(前葉)(B)	0	0	0	0	0	0	2	1	1	1
	臓器	所見\検査動物数	50	50	49	50	49	50	49	48	50	50
	肺	腺腫(B)	14	7	9	8	5*	3	3	2	5	2
		癌(M)	8	7	5	2*	4	1	2	0	4	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	49	48	50	50
	肝臓	肝細胞腺腫	7	11	12	9	10	1	1	0	3	7*
		肝細胞癌(M)	5	6	9	5	10	1	1	2	4	2
		血管肉腫(M)	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		肝芽細胞腫(M)	1	0	0	2	5	0	0	0	0	0
		腫瘍(分類不能)(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		ITO細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	50	50	49	49	49	50	49	48	50	50
	脾臓	血管肉腫(M)	2	0	0	0	0	1	0	1	1	0
血管腫(B)		0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	

-: 対象臓器なし

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。*P<0.05 Fisherの直接確率検定(片側)

表3 腫瘍性病変（主群）（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	49	49	49	49	50	49	47	50	50
	脾臓	腺房細胞腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		島細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	48	48	49	47	50	48	48	50	50
	腺胃	平滑筋肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	49	48	49	48	50	49	48	50	50
	前胃	扁平上皮細胞乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮細胞癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	48	47	46	46	50	45	45	50	47
	空腸	腺腫様ポリープ(B)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		嚢胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	48	50	48	49	49	49	47	43	50	50
	甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	0	1	0	1	0	0	2	0	1	0
		濾胞細胞癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	49	49	46	49	49	49	49	48	49	50
	副腎皮質	腺腫(B)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	49	49	46	47	49	49	48	48	48	49
	副腎髄質	褐色細胞腫(B)	1	1	0	0	2	0	0	1	0	2
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	49	-	-	-	-	-
	精巣	間質細胞腫(B)	1	0	0	0	1	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	50	49	48	50	50
	子宮	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	2	1	1
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		子宮内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	-	0	0	1	1	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	49	49	48	50	50
	卵巣	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	1	0	0	1	0
		嚢胞腺腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	4	5	5	3	2	47	47	42	43	49
	乳腺	腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
臓器	所見\検査動物数	49	49	49	49	49	50	48	46	48	50	
膀胱	移行性細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	49	50	49	50	48	49	49	47	49	50	
ハーダー腺	腺腫(B)	3	12*	2	6	3	8	5	3	2*	3	
臓器	所見\検査動物数	1	1	1	2	1	0	3	2	2	0	
皮膚	組織球肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	腺維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	
	悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	

-: 対象臓器なし

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。* $P < 0.05$ Fisherの直接確率検定(片側)

表3 腫瘍性病変（主群）（続き）

検査時期	性別		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000	
全動物	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	筋肉	横紋筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	2	5	2	5	4	12	8	12	17	13	
	血管系	悪性リンパ腫											
		混合型(M)		0	0	0	0	0	1	0	1	1	1
		リンパ球性(M)		2	1	0	2	2	3	1	1	8	2
		リンパ芽球性(M)		0	2	1	1	1	4	3	4	5	0
		分類不能(M)		0	0	1	1	0	1	2	0	0	1
白血病(リンパ球性)(M)		0	1	0	0	1	2	2	2	2	4		
組織球肉腫(M)		0	1	0	1	0	1	0	4	1	5		
合計	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	腫瘍数	良性	30	33	23	24	22	14	16	10	15	17	
		悪性	21	20	16	16	24	15	16	19	29	18	
	腫瘍総数		51	53	39	40	46	29	32	29	44	35	
担腫瘍動物数		34	30	29	29	27	23	25	23	34	27		

-: 対象臓器なし

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

申請者注 : Fisherの直接確率検定（片側）の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

(5) プロシミドンのビーグル犬における慢性毒性試験

(資料 7-5)

試験機関：名古屋市立大学

Industrial Bio-Test Laboratories, Inc.

報告書作成年：1979年

検体：プロシミドン原体

検体純度：

試験動物：ビーグル犬、1群雌雄各4匹、試験開始時5.5ヵ月齢、

投与開始時群平均体重：雄 6.95~7.18 kg、雌 6.38~6.73 kg

投与期間：24ヵ月間（1977年1月4日~1979年1月8日）

投与方法：検体を乳鉢で粉碎し、50、150、500 ppmの濃度で飼料に混入し、24ヵ月間にわたって自由に摂食させた。

飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠：

試験項目および試験結果：

一般症状および死亡率：一般状態および生死を毎日観察した。

投与期間中、検体投与に関連すると考えられる症状は観察されなかった。

第54週に50 ppm群雌1例が死亡したが、死因は格闘による内出血であった。

体重変化：投与開始日および週1回、全生存動物の体重を測定した。

投与期間中、検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

摂餌量：毎週餌の消費量を測定した。

対照群と投与群の間にいくつかの統計学的有意差が認められたが、用量相関性はなかった。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は下記の通りであった。

投与群 (ppm)		50	150	500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.80	5.36	18.5
	雌	1.83	5.35	16.6

血液学的検査：投与開始前ならびに開始後3、6、12、18および24ヵ月に全動物について、白血球数、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球容積および白血球分類を調べた。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

項目	検査 時期 (ヵ月)	雄			雌		
		投与群 (ppm)					
		50	150	500	50	150	500
白血球数	6	96	123 ↑	137 ↑	115	117	133
赤血球数	12	100	104	106 ↑	106	103	98
	18	98	101	104	108 ↑	100	102
	24	101	103	98	109 ↑	104	98
ヘモグロビン濃度	12	104	103	107 ↑	103	100	95
平均赤血球 ヘモグロビン濃度	6	100	99	99	100	100	98 ↓
	12	101	101 ↑	102 ↑	100	100	98 ↓
	18	103 ↑	103	103 ↑	101	100	100
	24	102 ↑	101 ↑	101	102	100	99
平均赤血球 ヘモグロビン量	0	105 ↑	101	100	97	97	96
	3	104 ↑	102	101	97	98	97
	6	104 ↑	99	99	97	97	96
	12	104 ↑	99	101	97	97	97
	18	106 ↑	102	103	97	98	98
	24	105 ↑	101	100	98	98	98
平均赤血球容積	0	104 ↑	100	99	97	97	97
	3	103 ↑	100	100	97	97	98
	6	103 ↑	99	100	98	98	98
	12	103 ↑	98	99	97	98	100
リンパ球	3	77	98	79	95	70 ↓	95
	6	95	102	64 ↓	105	85	98
好中球	6	100	101	120 ↑	94	106	100
	18	83 ↓	87	90	86	103	104
単球	12	75	100	38 ↓	60	60	40
	18	500	0	600 ↑	132	200	0
好酸球	3	231 ↑	146	169	104	100	67
	6	85	59	67	152 ↑	100	105
	18	231 ↑	108	46	75	40 ↓	76
	24	260	520 ↑	280	110	129	82

Studentの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

これらの変化は、いずれも投与期間を通じて一定した傾向が認められず、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査：投与開始前ならびに開始後3、6、12、18および24ヵ月に全動物について、血清中のアルカリフォスファターゼ活性（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）、尿素窒素、グルコース、ナトリウム、カリウム、塩素、総蛋白、ビリルビン、アルブミン、 α -1-グロブリン、 α -2-グロブリン、 β -グロブリン、 γ -グロブリンおよびアルブミン/グロブリン比を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

項目	検査 時期 (ヵ月)	雄			雌		
		投与群 (ppm)					
		50	150	500	50	150	500
ALP	0	137	143	151 ↑	94	102	84
	3	108	109	128	85 ↓	90	100
	6	120	117	148 ↑	80	80	116
AST	0	88	106	79	94	124 ↑	87
	6	87	96	73 ↓	101	99	92
	24	86 ↓	97	99	89	104	104
尿素窒素	0	124	101	110	90	93	75 ↓
	3	104	97	81 ↓	117	103	106
グルコース	12	100	95	96	105	108 ↑	110 ↑
ナトリウム	0	101	102	100	98 ↓	102 ↑	99
	12	94 ↓	95 ↓	97 ↓	103 ↑	103	101
	24	101	100	101	100	99	103 ↑
カリウム	0	97	104	96	93	95	89 ↓
	12	96	93	97	98	104	108 ↑
塩素	6	100	99	99	99	98	97 ↓
	12	100	99	100	102	101	106 ↑
	18	103 ↑	100	101	100	99	100
総蛋白	0	104	97	103	98	102	91 ↓
	3	94	90 ↓	89	98	97	99
	12	98	93 ↓	86 ↓	93 ↓	90 ↓	91 ↓
	18	89	74 ↓	103	104	114	108
	24	94	97	98	93 ↓	92 ↓	95

項目	検査 時期 (ヵ月)	雄			雌		
		投与群 (ppm)					
		50	150	500	50	150	500
ビリルビン	0	117	128 ↑	33 ↓	100	100	33 ↓
	3	170 ↑	170 ↑	70	113	120	67
	6	125 ↑	138 ↑	44 ↓	109	105	55 ↓
	12	104	108	123 ↑	96	104	121 ↑
	18	117 ↑	117 ↑	126 ↑	104	92	125
アルブミン	0	104	85 ↓	88 ↓	94	94	99
	3	96	84 ↓	85 ↓	100	95	91
	6	111	107	106 ↑	107	104	105
	12	122 ↑	109 ↑	118	121	112	114
	18	111	92	130 ↑	114	103	115
α-1-グロブリン	0	109	122	113	121	138 ↑	92
	3	105	127 ↑	91	86	107	82
	6	85	104	81 ↓	104	92	100
	12	65 ↓	65 ↓	54 ↓	80	72	80
α-2-グロブリン	0	99	111	128 ↑	85	84	81 ↓
	3	111	124 ↑	125 ↑	99	106	122
	6	81 ↓	99	83 ↓	86	81 ↓	96
	12	79 ↓	89	69 ↓	74 ↓	61 ↓	72 ↓
	18	128	154	200	171	207 ↑	139
β-グロブリン	0	116 ↑	112	117	108	115	78
	3	83	79 ↓	78	100	97	103
	6	80	81	83	78 ↓	95	86
	12	85	77 ↓	64 ↓	73 ↓	77 ↓	74 ↓
	18	76	52 ↓	70 ↓	86	108	92
	24	77	88	79	82 ↓	75 ↓	90
アブミン/グロブリン比	0	99	77 ↓	75 ↓	94	88	119 ↑
	3	107	87 ↓	91	105	95	86
	6	132 ↑	121	128 ↑	126 ↑	120 ↑	123
	12	150 ↑	132 ↑	182 ↑	164 ↑	147 ↑	156
	18	151 ↑	148 ↑	155 ↑	119	84	115
	24	151 ↑	107	133	114	105	109

Studentの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

各項目に対照群と比べて統計学的有意差が認められたが、そのいずれも投与量との間の用量反応性は明らかではなく、投与期間を通じて一定した傾向が認められないことから検体投与による影響とは考えられなかった。

尿検査：投与開始前ならびに開始後3、6、12、18および24ヵ月に全動物について、グルコース、アルブミン、pH、比重および沈渣を検査した。

検体投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。

眼科学的検査：投与開始前ならびに開始後3、6、12、18および24ヵ月に全動物について検査した。

検体投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。

臓器重量：投与期間終了時の全生存動物および途中死亡動物を対象として、脳、心臓、脾臓、腎臓、肝臓、生殖腺、副腎、甲状腺および下垂体の重量を測定した。また、対体重比ならびに対脳重量比を算出した。

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

項目		雄			雌		
		投与群 (ppm)					
		50	150	500	50	150	500
生殖腺	重量	83↓	92	92	102	113	107
	対体重比	83	94	100	100	100	100
	対脳重比	85↓	92	93	100	108	110
甲状腺	重量	91	88	95	131	112	104
	対体重比	100	100	100	100*	100	100
	対脳重比	94	88	96	132	110	111

Studentのt-検定 ↓ : p<0.05

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

*申請者注：

雌の甲状腺対体重比重量において、対照群と50ppm群の間には有意差 (p<0.05) が認められたものの (表中*)、実際の対体重比重量の平均値はいずれの群においても0.01 (g/g×100)であったため、増減については判断出来なかった。

いずれの臓器においても対照群と投与群との間に特記すべき差は認められなかった。

肉眼的病理検査：投与期間終了時の全生存動物および途中死亡動物を対象として、検査を行った。認められた肉眼的病理所見を表1に示した。多くの検体投与群において、肺に小結節が認められたが、後述する病理組織学的所見から検体投与によるものではなかった。

病理組織学的検査：肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、次の臓器および組織について病理標本を作成し、鏡検した。

脳、眼、脊髄、坐骨神経、気管（気管支を含む）、肺、心臓（動脈を含む）、脾臓、骨髄、腸間膜リンパ節、食道、胃、小腸、大腸、唾液腺、肝臓（胆嚢を含む）、膵臓、腎臓、膀胱、精巣、精巣上部、前立腺、卵巣、子宮、下垂体、甲状腺、副腎および筋肉

認められた病理組織学的所見を表2に示した。

多数例の肺に寄生虫体あるいは虫卵による二次的変化（肉芽腫形成など）を認めた。その他にも若干の所見を認めたが、その病変の出現は散発的かつ偶発的なものであった。

以上の結果から、プロシミドン原体のビーグル犬24ヵ月間飼料混入投与による慢性毒性試験において、プロシミドン原体に起因すると考えられる変化は各群において認められず、最大無毒性量は雌雄とも最高投与量の500ppm（雄 18.5mg/kg/日、雌 16.6mg/kg/日）であると判断された。

表 1. 肉眼的病理所見

性 別		雄				雌			
		0	50	150	500	0	50	150	500
投与群 (ppm)		0	50	150	500	0	50	150	500
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
リンパ節	腫大	0	0	0	0	1	0	0	0
脾臓	小型	0	0	1	1	0	0	0	1
	腫大	0	1	0	0	0	0	0	0
	針頭大	0	0	0	1	0	0	0	0
下垂体	暗赤色	0	0	0	0	0	1	0	0
肺	小葉の癒着	0	0	0	0	0	0	0	1
	広範な出血、中間葉	0	0	0	0	0	1	0	0
	小癒痕、寄生虫移行	0	1	0	0	1	0	0	0
	長い肥厚した固い領域、被膜	0	0	0	1	0	0	0	0
	白色隆起域、少数	0	0	0	1	0	0	0	0
	大型隆起域、数個	0	0	0	0	0	0	0	1
	結節性隆起域、数個	0	0	0	0	0	0	2	0
	隆起結節	0	0	1	0	0	0	0	0
	隆起結節、数個	0	0	0	0	0	2	0	0
	隆起性結節	0	0	0	1	0	0	0	0
	隆起性結節、少数	0	0	0	0	0	0	0	1
	小隆起結節	0	1	0	0	0	0	0	0
	腫隆起結節 (赤色)	0	1	0	0	0	0	0	0
肝臓	出血	0	0	0	0	0	0	0	1
腎臓	欠損、左側	0	0	0	0	1	0	0	0
	小結石、腎盂	0	1	0	0	0	0	0	0
膀胱	粘膜出血	0	0	1	0	0	0	0	0
	粘膜粗造-隆起域	0	0	1	0	0	0	0	0
	壁の肥厚	0	0	0	0	0	1	0	0
前立腺	小型	0	1	0	0	0	0	0	0
卵巣	異常形態、左側	0	0	0	0	1	0	0	0

申請者注: Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表 2. 病理組織学的所見

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	150	500	0	50	150	500
途中死亡	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺	うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0
		出血	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓	出血	0	0	0	0	0	1	0	0
		巣状細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎臓	出血	0	0	0	0	0	1	0	0
		空胞化	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0
下垂体	うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0	
	出血	0	0	0	0	0	1	0	0	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	3	4	4
	肺	寄生虫	1	1	1	2	1	1	2	0
		石灰化	0	0	0	0	1	0	0	0
		肉芽腫	2	3	2	2	2	3	3	2
		肺炎	0	0	1	0	0	0	0	0
		肺気腫	0	0	0	0	1	0	0	0
		細気管支上皮増殖	0	0	1	1	0	0	0	2
		卵円形構造物	0	0	0	1	0	0	0	0
		細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
	膿瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	
	臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	3	4	4
	脾臓	うっ血	1	0	0	0	0	1	1	0
		貧血	1	0	0	0	0	0	0	0
		Gandy-Gamna 結節	0	0	0	0	1	2	1	0
	臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	3	4	4
	肝臓	肉芽腫	0	0	0	1	0	0	1	0
		門脈周囲浸潤	2	0	2	0	0	0	0	0
巣状細胞浸潤		1	0	1	0	1	1	2	1	
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	3	4	4	
腎臓	空胞化	2	0	0	0	3	1	2	1	
	リンパ球浸潤	1	2	0	3	0	1	0	0	
	糸球体硝子化	1	0	0	2	0	0	0	1	
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	3	4	4	
甲状腺	濾胞萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0	

申請者注: Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表 2. 病理組織学的所見 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	150	500	0	50	150	500
全動物	臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	肺	寄生虫	1	1	1	2	1	1	2	0
		うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0
		出血	0	0	0	0	0	1	0	0
		石灰化	0	0	0	0	1	0	0	0
		肉芽腫	2	3	2	2	2	3	3	2
		気管支肺炎	0	0	1	0	0	0	0	0
		肺気腫	0	0	0	0	1	0	0	0
		細気管支上皮増殖	0	0	1	1	0	0	0	2
		卵円形構造物	0	0	0	1	0	0	0	0
		細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
		膿瘍	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	脾臓	うっ血	1	0	0	0	0	1	1	0
		貧血	1	0	0	0	0	0	0	0
		Gandy-Gamna 結節	0	0	0	0	1	2	1	0
	臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	肝臓	出血	0	0	0	0	0	1	0	0
		肉芽腫	0	0	0	1	0	0	1	0
		門脈周囲浸潤	2	0	2	0	0	0	0	0
		巣状細胞浸潤	1	0	1	0	1	2	2	1
	臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	腎臓	出血	0	0	0	0	0	1	0	0
		空胞化	2	0	0	0	3	2	2	1
		リンパ球浸潤	1	2	0	3	0	1	0	0
		糸球体硝子化	1	0	0	2	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	3	4	4
下垂体	うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0	
	出血	0	0	0	0	0	1	0	0	
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	
甲状腺	濾胞萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0	

申請者注: Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

(6) プロシミドン原体のイヌにおける1年間慢性毒性試験

(資料 7-6)

試験機関：Hazleton Washington, Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年：1992年

検 体：プロシミドン原体

検体純度：

供試動物：ビーグル犬、試験開始時6~7ヵ月齢、体重 雄8.0~10.4kg、雌5.6~8.5kg、
1群雌雄各4匹

投与期間：12ヵ月間（1991年3月16日~1992年3月16日）

投与方法：検体を0、20、100および500 mg/kgの割合でカプセルに充填し、毎日1回52週間にわたり経口投与した。対照群にはカプセルのみを投与した。なお、投与量は週毎の体重を基に算出した。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。また詳細な身体検査を毎週1回実施した。

500 mg/kg 群雄1例で軟便の頻度が軽度増加した以外に検体投与による影響は認められなかった。

なお、100 mg/kg 群雄1例に健康状態の衰え（体重減少と衰弱）がみられ、回復不能の大腸重積を認めたので第19週に屠殺した。この変化は検体投与と無関係であった。

体重変化：体重は毎週1回測定した。

投与期間中の体重変化には有意な差は認められなかった。なお、個体別では、500 mg/kg 群雄1例に軽度の体重減少が認められた。

摂餌量および食餌効率：毎週1回、摂餌量を測定し、食餌効率を算出した。

各投与群の摂餌量に検体投与の影響はなく、食餌効率も対照群の間に差は認められなかった。

血液学的検査：投与開始前および投与開始後第 13、26、39 および 52 週に全生存動物の頸静脈から採血し、以下の項目の検査を行った。なお、採血前一晩絶食、絶水させた。

ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、補正白血球数、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球容積、血小板数、血球形態、白血球分類、網赤血球数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、網赤血球比率

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次に示した。

項目	検査時期 (週)	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		20	100	500	20	100	500
平均赤血球ヘモグロビン量	26	100	↑103	100	100	99	101
	39	100	↑104	100	100	100	101
リンパ球数	52	78	113	↓43	130	60	90

表中の数字は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

↑↓; $p < 0.05$ 統計学的検定は分散の均一性の検定 (Levene's test) を行った後 (もし分散が不均一である場合は種々の変換を行う)、分散分析 (ANOVA) を行い、有意性を認めた場合 Dunnett の方法により群間の比較検定を行った。

平均赤血球ヘモグロビン量の変化は、赤血球数やヘモグロビン濃度の同様の変化を伴わず、用量反応性のない変化であった。また、リンパ球数については、総白血球数または補正白血球数のいずれの平均値にも影響を与えない程度のもので、検体投与に関連のない変化と考えられた。

血液生化学的検査：投与開始前および投与開始後第 13、26、39 および 52 週に全生存動物の頸静脈から採血し、以下の項目の検査を行った。

カルシウム、無機リン、クロール、ナトリウム、カリウム、血糖、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、尿素窒素、リン脂質、クレアチニン、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、総コレステロール、トリグリセライド、乳酸脱水素酵素、クレアチンキナーゼ、血清蛋白電気泳動、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ

対照群と比べ統計学的有意差を認められた項目を次表に示した。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		20	100	500	20	100	500
総コレステロール	13	121	128	↑134	105	92	113
	52	↑127	117	↑128	100	114	95
総蛋白	13	100	109	↑112	98	102	104
	52	100	↑114	↑114	97	105	105
グロブリン	39	100	122	↑135	100	109	105
	52	96	121	↑133	91	109	100
アルブミン (蛋白泳動)	13	94	100	100	↓97	↑107	107
α ₂ -グロブリン	13	100	125	125	133	133	↑167
	39	100	120	100	120	↑140	↑140
β-グロブリン	52	100	115	↑138	100	109	109
カルシウム	52	104	↑107	105	98	101	101
クレアチナーゼ*	52	↓17	↓26	↓22	103	419	86
クロール	39	↑104	100	101	100	100	99
リン脂質	13	109	↑114	↑117	101	94	104

表中の数字は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

*: 対照群の変動が非常に大きい。(S. D. 雄 360.9)

↑↓; p < 0.05 統計学的検定は分散の均一性の検定 (Levene's test) を行った後 (もし分散が不均一である場合は種々の変換を行う)、分散分析 (ANOVA) を行い、有意性を認めた場合 Dunnett の方法により群間の比較検定を行った。

これらの変化は、その程度が小さく用量反応性に欠けており、標準偏差が大きく経時的な変化に一貫性がないため、検体投与による影響とは考えられなかった。

尿検査: 投与開始前および投与開始後第 13、26、39 および 52 週に全生存動物から一晚絶食、絶水下に尿を採取し、以下の項目の検査を行った。

外観、pH、尿量、比重、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣

各測定時期ともいずれの検査項目においても検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査：投与開始前および投与開始後第 26 および 52 週に全生存動物について眼科学的検査を行った。検査に当たっては散瞳剤として 1% Mydriacyl[®]を用いた。各検査時期とも検体投与に関連のある変化は観察されなかった。

臓器重量：瀕死期屠殺動物および投与期間終了時の全生存動物をチアミラルナトリウム麻酔下で放血致死させ、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

肝臓（胆嚢を含む）、腎臓、脾臓、甲状腺（上皮小体を含む）、精巣（精巣上体を含む）、副腎、卵巣、脳（脳幹を含む）、下垂体、子宮、顎下腺、膵臓、前立腺、肺、心臓、胸腺

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

臓器		投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		20	100	500	20	100	500
脾臓	絶対	100	121	112	74	111	92
	相対	89	104	96	↓70	93	↓73
精巣/ 精巣上体	絶対	133	106	↑137	-	-	-
	相対	127	93	120	-	-	-

表中の数字は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値
 ↑↓; $p < 0.05$ 統計学的検定は分散の均一性の検定 (Levene's test) を行った後 (もし分散が不均一である場合は種々の変換を行う)、分散分析 (ANOVA) を行い、有意性を認めた場合 Dunnett の方法により群間の比較検定を行った。
 - : 対象臓器なし 絶対: 臓器重量 相対: 対体重比

各測定時期ともいずれの検査項目においても検体投与に関連のある変化は認められなかった。

申請者注：脾臓の対体重比の有意な低値が 20ppm 群および 500ppm 群の雌で認められたが、用量反応性が明確でなく、病理組織学的検査において異常は認められなかったことから、毒性学的意義はないものと考えられた。精巣/精巣上体の重量の有意な高値が 500ppm 群の雄で認められたが、病理組織学的検査において異常は認められなかったことから、毒性学的意義はないものと考えられた。

肉眼的病理検査：投与期間終了時に全生存動物をチアミラルナトリウム麻酔下で放血致死させ、剖検した。また、瀕死期屠殺動物についても剖検を行った。

生存動物の剖検においては、検体投与に関連のある異常所見は認められなかった。切迫屠殺動物 (100 mg/kg 群雄 1 例) では、一般状態および死亡率の項で述べたとおり大腸に腸重積が認められた。

病理組織学的検査；剖検時に全ての動物の以下に示す臓器・組織を摘出し、10%中性緩衝ホルマリンで固定した後ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し鏡検した。

脳（脳幹を含む）、下垂体、腎臓、副腎、脾臓、精巣（精巣上体を含む）、前立腺、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、肺、気管、心臓、顎下腺、肝臓（胆嚢を含む）、脾臓、骨格筋、胸骨（骨および骨髄）、乳腺（雌のみ）、眼球、皮膚、卵巣、大動脈（胸部）、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、膀胱、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、坐骨神経、大腿骨（関節表面を含む）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、子宮、肉眼的異常部位

認められた主要臓器・組織の病理組織学的所見を次頁の表に示した。

検体投与に関連のある病理組織学的変化は観察されなかった。観察された所見は、自然発生的あるいは偶発的なものであった。

以上のように、プロシミドン原体のビーグル犬における1年間慢性経口毒性試験において、500 mg/kg 雄1例で軟便の頻度の軽度増加および体重の軽度な減少を認めたが、これらの所見はいずれも毒性学的に意味のあるものとは考えられなかった。

したがって、プロシミドン原体の52週間にわたる経口投与において、明らかな毒性は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも最高投与量の500 mg/kg/日であると判断された。

主要臓器・組織の病理組織学的所見

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg)		0	20	100	500	0	20	100	500
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	4	4	3	4	4	4	4	4
	下垂体	嚢胞	2	0	0	1	0	0	1	0
	甲状腺	慢性炎症	0	0	1	0	0	0	1	0
	肺	肉芽腫様炎症	0	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓	周辺部うっ血	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	細胞質内色素沈着	0	1	0	0	0	1	0	1
	腎臓	尿細管微小結石	4	4	3	4	4	3	4	4
	精巣	慢性炎症	1	0	0	0	-	-	-	-
	卵巣	嚢胞	-	-	-	-	0	0	0	1

- : 対象臓器なし

申請者注: Fisherの直接確率検定(片側)の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

8. 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性

(1) プロシミドン原体のラットを用いた3世代繁殖毒性試験

(資料 8-1)

試験機関：Industrial Bio-Test Laboratories, Inc.

報告書作成年：1978年

検体：プロシミドン原体

検体純度：

供試動物：Charles River 白色ラット、1群雄8匹、雌16匹、投与開始時3週齢

投与期間：P世代：投与開始からF_{1b}児離乳時まで、F₁世代：離乳時からF_{2b}児離乳時まで、F₂世代：離乳時からF_{3b}児離乳時まで

投与方法：検体を0、100、300、1000 ppm含有した飼料を自由に摂食させた。

交配・調整・選抜および観察・検査項目：概要を次頁の表にまとめた。

一般状態および死亡率；全動物について、死亡率と行動の異常を毎日観察した。

体重：全動物について、21日齢時に体重を測定し、その後、交配開始まで週1回、ならびに最終剖検時に測定した。

交配および妊娠の確認；100日齢に達した時点で、同群内の雄と雌を1対2で同居させ、交尾の有無を毎日調べた。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠および哺育期間の観察に基づき、次の指標を算出した。

妊娠率 (%) = (妊娠雌動物数 / 交尾数) × 100

雄受胎率 (%) = (親となった雄動物数 / 繁殖能のある雌と交尾した雄数) × 100

雌受胎率 (%) = (妊娠雌動物数 / 繁殖能のある雄と交尾した雌数) × 100

出産率 (%) = (出産雌数 / 妊娠雌数) × 100

出生率 (%) = (生存産児数 / 出産児数) × 100

24時間、4日間生存率 (%) = (哺育1、4日生存児数 / 生産児数) × 100

12、21日間生存率 (%) = (哺育12、21日生存児数 / 哺育4日生存児数) × 100

病理検査；親動物は第2産児を離乳させた後に安楽殺し、雄動物全例と雌動物各群8例について肉眼的病理検査および以下の臓器重量測定を行った。

肝臓、腎臓、脾臓、生殖腺、心臓、脳

さらに、対照群と1000 ppm群の雌雄各5匹を対象として、以下の臓器の病理標本を作成し、検鏡した。また、F_{3b}離乳児の各群雌雄各10匹を対象として、肉眼的病理検査および以下の臓器の病理組織学的検査を行った。

心臓、気管、肺、肝臓、脾臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、脾臓、リンパ節、腎臓、膀胱、精巣、卵巣、前立腺、子宮、下垂体、副腎、唾液腺、甲状腺、上皮小体、骨格筋、骨および骨髄 (胸骨および大腿骨)、坐骨神経、脳 (大脳、小脳、橋)、精囊、食道、脊髄

試験の概要

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	育成期間(11週)		生死および行動の観察(毎日) 体重測定を週1回
	1回目交配(10日間) 妊娠(3週)	雌2対雄1で同居	
	出産		産児数(生存および死亡)を記録
	哺育(21日)	哺育4日に各同腹児数を10匹に調整 (10匹以上の場合)	生後21日の児動物個体別体重測定
	離乳	F ₁ 児の安楽殺・廃棄	
	2回目交配(10日間) 妊娠(3週)		(1回目交配に準ずる)
F ₁	出産		(1回目交配に準ずる)
	哺育(21日)		(1回目交配に準ずる)
	離乳	F ₁ 離乳児から継代用の各群雄8匹雌16匹を選抜、その他は安楽殺・廃棄 親動物の安楽殺	親動物の体重、肉眼的病理検査、臓器重量測定、病理組織学的検査
	育成期間(11週)		(P世代に準ずる)
	1回目交配(10日間) 妊娠(3週)	(P世代に準ずる)	
	出産		(P世代に準ずる)
	哺育(3週)		(P世代に準ずる)
	離乳	(P世代に準ずる)	
	2回目交配(10日間) 妊娠(3週)		(P世代に準ずる)
	出産		(P世代に準ずる)
	哺育(21日)		(P世代に準ずる)
	離乳	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
F ₂	育成期間(11週)		(F ₁ 世代に準ずる)
	1回目交配(10日間) 妊娠(3週)	(F ₁ 世代に準ずる)	
	出産		(F ₁ 世代に準ずる)
	哺育(21日)		(F ₁ 世代に準ずる)
	離乳	(F ₁ 世代に準ずる)	
	2回目交配(10日間) 妊娠(3週)		(F ₁ 世代に準ずる)
F ₃	出産		(F ₁ 世代に準ずる)
	哺育(21日)		(F ₁ 世代に準ずる)
	離乳	F ₃ 離乳児の安楽殺、病理検査用の各群雄雌各10匹を選抜、その他は廃棄 親動物の安楽殺	親動物の肉眼的病理検査、臓器重量測定、病理組織学的検査 選抜離乳児の肉眼的病理検査、病理組織学的検査

結 果：概要を次表に示した。

親動物；300あるいは1000 ppm 群の雌において、各世代の育成期間中の体重増加量あるいは最終体重が、対照群と比較して低値であった。1000 ppm 群 F_1 雄および100 ppm、300 ppm もしくは1000 ppm 群の F_2 雄でも、育成期間中の体重増加量が対照群に比べて低い値を示したが、統計学的な差は認められなかった。また、検体投与に関連すると考えられる死亡や行動異常はなかった。臓器重量および体重比臓器重量では、1000 ppm 群の F_1 雄および F_2 雌で肝臓重量の低値が認められたほか、検体投与群と対照群の間に一貫した有意差はみられなかった。検体投与群と対照群の病理所見は類似し、繁殖能力の各パラメータにも検体投与に関連すると考えられる一貫した低下はみられなかった。

児動物；同腹児数に関しては、群間に統計的有意差を認めなかった。1000 ppm 群の F_{3b} 児動物で出生児数の低値傾向、死産児率の増加傾向および出生率の低下傾向が認められた。また、同群の F_{1b} および F_{3b} 児動物で哺育12および21日生存率の低値傾向が認められた。一方、100 ppm 群の F_{3a} あるいは F_{3b} 児動物で、出生児数ならびに哺育4、12および21日生存率の低値傾向を認めたが、同世代の300ppm 群では同様の変化は認められなかった。¹⁾

離乳児体重には、一貫した群間差はなく、異常の発現頻度や程度についても検体投与群での増加は認められなかった。 F_{3b} 離乳児の病理組織学的検査では、検体投与群と対照群で類似した所見が得られた。

1) 申請者注：生存率

本試験において、児動物の生存率の低下がみられたと記述されているが、以下の理由により検体投与の影響ではないと判断した。

児動物の生存率について、本試験では総数を用いて統計処理を行っているが、かかるデータの統計解析には母動物あたりのデータで処理すべきである。本試験において低下を認めている哺育12日および21日生存率について、母動物あたりのデータで統計解析すると、次表に示すように、3世代を通じて、対照群および投与群間に有意差は認められなかった。

なお、100ppm 群の F_{3b} 児動物で哺育4日に認められた生存率の低下は、同世代の1000ppm 群で何ら影響がみられないことから、検体投与の影響でないとして判断した。

生存率

哺育期間 (日)	投与量 (ppm)	世代					
		F_{1a}	F_{1b}	F_{2a}	F_{2b}	F_{3a}	F_{3b}
12	0	100	98.7	90.2	83.3	92.5	77.8
	100	94.3	96.5	80.5	90.0	58.0	83.3*
	300	97.4	83.2	85.9	85.0	94.6	85.0
	1000	96.4	75.3	85.1	95.0	84.4	73.8
21	0	99.4	83.2	81.6	59.2	72.0	74.4
	100	91.8	85.0	62.2	72.7	40.0	50.0*
	300	94.3	77.7	62.9	70.6	73.1	72.2
	1000	96.4	67.8	71.3	91.3	68.0	61.3

a：データがひとつのため統計解析できなかった。

Wilcoxon の順位検定を実施したが、有意差は認められなかった。

申請者注：検体摂取量の換算

当該試験では摂餌量が測定されていないため、各投与群における検体摂取量 (mg/kg/日) は、Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues (Geneva, December 2000)に基づき、検体濃度 (ppm) を15で除して算出した。

結果の概要

世代		親：P 児：F _{1a} 、F _{1b}				親：F ₁ 児：F _{2a} 、F _{2b}				親：F ₂ 児：F _{3a} 、F _{3b}			
投与量 (ppm)		0	100	300	1000	0	100	300	1000	0	100	300	1000
動物数	雄	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	雌	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
一般状態		検体投与に起因する異常は認められなかった											
死亡数	雄	1	0	0	0	2	0	0	0	3	4	4	2
	雌	0	0	0	0	5	4	6	3	5	3	2	4
育成期 体重変化	雄	—	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし	—	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし	—	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし
	雌	—	有意差 なし	↓:3, 4, 7週	↓:8~ 10週 ↓:7, 11週	—	有意差 なし	有意差 なし	↓:最終 体重	—	有意差 なし	有意差 なし	↓:5, 7週 ↓:6, 8~ 11週 ↓:最終 体重
検体採取量 (mg/kg/日)	雄	—	6.7	20.0	66.7	—	6.7	20.0	66.7	—	6.7	20.0	66.7
	雌	—	6.7	20.0	66.7	—	6.7	20.0	66.7	—	6.7	20.0	66.7
雄 肝臓	重量(g)	19.070	19.753	20.804	20.249	19.233	17.311	15.201	↓12.709	17.984	15.570	14.810	14.147
	体重比	3.2231	3.1468	3.2898	3.2286	2.9684	2.6716	2.7022	↓2.4066	3.1234	2.7239	2.8690	2.8567
	脳重比	8.6500	8.5990	9.2304	8.7974	9.0103	7.9608	7.1621	↓5.8093	8.3346	7.0715	7.1841	6.5810
雌 肝臓	重量(g)	13.728	15.151	13.366	12.331	11.734	12.124	10.113	9.870	11.974	11.872	10.611	↓9.498
	脳重比	6.5930	7.3135	6.4795	6.0551	5.9244	5.8990	5.1917	4.8303	6.0583	6.0435	5.3481	↓4.6561
雌 腎臓	重量(g)	2.686	2.646	2.564	↓2.374	2.450	2.741	2.387	2.349	2.350	2.458	2.335	2.143
雌 脾臓	脳重比	0.3015	0.3134	0.3118	0.2966	0.2859	0.2898	0.2769	0.2506	0.2950	0.2750	0.2767	↓0.2243
雌 心臓	重量(g)	1.331	1.339	1.335	1.229	1.233	1.405	1.214	1.211	1.336	1.340	1.224	↓1.134
雌 脳	体重比	0.5900	0.5664	0.6221	0.6206	0.5230	0.5223	0.5748	0.6202	0.5557	0.5401	0.6041	↑0.6880
肉眼的病理 検査		検体投与に起因する異常は認められなかった											
病理組織学的 検査		検体投与に起因する異常は認められなかった											
交尾数	a	16	18	16	16	19	17	16	17	13	12	12	10
	b	16	16	16	15	15	12	15	9	11	2	8	11
妊娠率 (%)	a	100	88.9	100	100	63.2	94.1	87.5	70.6	84.6	41.7	91.7	100
	b	93.8	100	100	100	73.3	91.7	86.7	88.9	81.8	100	100	90.9

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

—：対照群

対照群との有意差の検定 (↓↑: p < 0.05, ↓↑↑: p < 0.01)

Scheffeの多重比較法またはTukeyの多重比較法：体重、児動物数、臓器重量

結果の概要

世代		親:P 児:F _{1a} 、F _{1b}				親:F ₁ 児:F _{2a} 、F _{2b}				親:F ₂ 児:F _{3a} 、F _{3b}				
投与量 (ppm)		0	100	300	1000	0	100	300	1000	0	100	300	1000	
親動物	雄受胎率 (%)	a	100	100	100	100	57.1	62.5	75.0	37.5	66.7	66.7	60.0	100
		b	100	100	87.5	100	83.3	50.0	87.5	50.0	80.0	66.7	83.3	100
	雌受胎率 (%)	a	100	100	100	100	80.0	100	93.3	85.7	84.6	31.2	78.6	76.9
		b	93.8	100	100	93.8	91.7	84.6	92.9	88.9	81.8	66.7	72.7	100
	出産率 (%)	a	100	100	100	100	83.3	100	92.9	100	100	100	100	100
		b	100	100	93.8	100	90.9	100	92.3	100	100	100	100	100
	出産母動物数	a	16	16	16	16	12	16	14	12	11	5	11	10
		b	15	16	16	15	11	11	13	8	9	2	8	10
	一般状態		検体投与に起因する異常は認められなかった											
	平均出生児数	a	10.4	11.4	11.1	10.7	6.9	8.1	8.8	7.8	9.0	8.6	8.1	7.9
b		11.6	11.2	10.3	11.7	9.5	11.6	9.5	8.9	9.0	5.0	9.5	7.3	
死産児率 (%)	a	0.5	0.3	0.2	0.4	0.3	0.4	0.4	0.3	0.4	0.8	0.5	0.6	
	b	0.4	0.9	0.7	0.5	1.1	0.0	0.3	0.5	0.2	0.0	1.3	2.0	
出生率 (%)	a	95.4	96.8	97.8	96.1	95.8	94.2	95.8	89.4	94.3	91.5	89.9	89.8	
	b	96.7	92.7	93.4	95.6	89.6	100	95.0	86.6	97.6	100	86.4	75.3	
児動物	24時間	a	100	100	99.4	99.4	98.6	97.7	99.1	100	98.0	100	100	98.7
		b	98.9	98.9	99.4	100	97.7	96.9	100	100	98.8	100	97.4	97.3
	哺育4日	a	100	97.3	99.4	98.8	97.1	95.4	98.3	96.8	98.0	100	97.8	96.2
		b	98.9	97.2	99.4	94.3	80.2	96.9	98.2	81.7	96.3	60.0	92.1	97.3
	哺育12日	a	100	96.0	97.3	96.5	88.1	84.3	84.4	83.3	92.4	68.3	95.2	84.0
		b	98.6	96.5	87.8	81.6	84.1	89.6	83.5	92.9	80.0	83.3	86.9	63.8
	哺育21日	a	99.3	93.4	94.0	96.5	77.6	65.2	60.6	69.0	75.0	48.8	72.3	68.0
		b	82.9	84.5	82.1	73.5	61.9	71.7	67.0	89.3	76.0	50.0	70.5	55.0
	雄体重(g) 哺育21日	a	54	↓45	↓42	↓41	51	↓45	↓46	↓43	44	39	↓38	↓37
		b	43	↓36	38	45	45	43	41	40	43	30	36	43
雌体重(g) 哺育21日	a	48	↓41	↓44	↓42	48	42	↓39	43	43	39	↓35	39	
	b	40	44	38	39	40	35	35	40	44	30	35	39	
病理組織学的検査		検体投与に起因する異常は認められなかった												

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

対照群との有意差の検定 (↓↑: p < 0.05, ↓↓↑↑: p < 0.01)

Scheffe の多重比較法または Tukey の多重比較法: 体重、児動物数、臓器重量

(2) プロシミドン原体のラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験

(資料 8-2)

試験機関: Imperial Chemical Industries PLC
報告書作成年: 1988 年 [GLP 対応]
報告書作成年: 1991 年 [GLP 対応] 申請者注 1

検体: プロシミドン原体

検体純度:

供試動物: Alpk:APfSD (Wistar 系由来) ラット、1 群雌雄各 30 匹、開始時約 4 週齢

投与期間: P 世代; 投与開始から F₁ 児離乳まで、F₁ 世代; 離乳時から F₂ 児離乳まで、F₂ 世代;
離乳後から 12 週間

(1986 年 2 月 24 日~1987 年 5 月)

投与方法: 検体を 0、50、250 および 750 ppm 含有した飼料を自由に摂食させた。なお、飼料は 1~4 週間毎に調製した。

[投与量設定根拠]

交配・調整・選抜および観察・検査項目: 概要を次頁の表にまとめた。

一般状態および死亡率; 全動物について、試験期間中毎日、生死、一般状態および行動異常を観察した。親動物の詳細な観察は体重測定時に行った。

体重; 親動物の体重は、各世代とも育成期間には週 1 回測定した。その後雄は交配期間終了後解剖時まで 4 週間間隔で、雌は妊娠 1、8、15、22 日と、哺育 1、8、15、22、29 日および安楽殺時に測定した。

児動物については、生後 1、5、11、22、29、36 日に体重を測定した。

摂餌量; 各世代の親動物について、育成期間に毎週測定した。

交配および妊娠の確認; 各世代とも育成期間終了後、同じ群の雄 1 匹と雌 1 匹を最長 3 週間同居させ、膣垢塗抹を毎日観察し精子の有無によって交尾を確認した (妊娠 1 日)。

繁殖性に関する指標; 交配、妊娠および哺育期間の観察に基づき、次の指標を算出した。

交配期間 (交配開始から膣垢塗抹標本中に精子が確認された日まで)

妊娠期間 (膣垢塗抹標本中に精子が確認された日から生存児出産日まで)

申請者注 1:

先の報告書の補遺: 50 および 250 ppm 群における親動物 (P、F₁)、仔動物 (F_{1b}、F_{2b}) および F_{2b} 育成動物について、肝臓および雄生殖器官等の病理組織学的検査が追加実施され、報告された。

雄繁殖率 (%) = (生存児が得られた雄数 / 繁殖能を有する雌と交尾した雄数) × 100

雌繁殖率 (%) = (生存児を出産した雌数 / 繁殖能を有する雄と交尾した雌数) × 100

出生率 (%) = (生産児数 / 出産児数) × 100

生後 22 日生存率 (%) = (生後 22 日の生存児数 / 生産児数) × 100

病理検査：親動物については、P および F₁ 世代の雄は交配完了後または妊性評価後に、雌は第 2 産児離乳後に、F₂ 動物は 12 週間育成後に、それぞれ安楽死させて剖検し、全例の肝臓、生殖器（精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、頸管を含む子宮）の重量を測定した。また、全 F₂ 雄動物については精巣容積（長さ、幅、奥行きを測定）を測定した。対照群および 750 ppm 群の各世代の肝臓および生殖器、これらの群の F₂ 動物の下垂体と陰茎、および不妊が疑われた F₁ 親動物の下垂体および陰茎について病理組織学的に検査した。また、他の群の生存児が得られなかった親動物の生殖器についても組織学的な検査を行った。さらに、50 および 250 ppm 群の各世代雌雄の肝臓、雄の生殖器、F₂ 動物の下垂体および少数例の陰茎について組織学的に追加検査を行った。

児動物については、F_{1a} では明らかな臨床的異常をもつ児動物のみ剖検したが、F_{1b} では各群雌雄各 5 匹、F_{2a} では各群雌雄各 10 匹を剖検し、肝臓および生殖器の重量を測定し、対照群および 750 ppm 群については組織学的検査を行った。また、F_{2a} および F_{2b} では、外生殖器に異常を持つ児動物の陰茎についても組織学的検査を行った。さらに、50 および 250 ppm 群の剖検した児動物の肝臓について、組織学的に追加検査を行った。

試験の概要

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	育成期間(12週)		一般状態および生死を毎日観察 体重および摂餌量測定を週1回
	1回目交配(3週)	雌1対雄1で交配。交尾は膈垢中の精子で確認(妊娠1日)	交配状況の確認 同居開始から交尾確認までの日数を記録
	妊娠(3週)		妊娠1、8、15、22日に体重を測定
	出産		出産状況の観察、妊娠期間を記録 産児数(生存および死亡)、性別を記録
	哺育(29日)		母動物の哺育1、8、15、22、29日の体重を測定 生後1、5、11、22、29、36日の生存児数、児体重測定
	離乳	生後29日に離乳 36日齢時に F ₁₀ 児から継代用の雌雄各30匹を選抜、その他は安楽殺・廃棄	継代用以外の児動物のうち、明らかな臨床的異常のある児動物の肉眼的病理検査
	2回目交配(3週)	F ₁₀ 児離乳後10日に再交配(1回目交配に準ずる) 交配終了後、雄親動物の安楽殺	(1回目交配に準ずる) 雄親動物の肉眼的病理検査、臓器重量測定、病理組織学的検査
	妊娠(3週)		(1回目交配に準ずる)
	出産		(1回目交配に準ずる)
	哺育(29日)		(1回目交配に準ずる)
F ₁	離乳	生後29日に離乳後、雌親動物は安楽殺 36日齢時に F ₁₀ 離乳児を安楽殺	雌親動物の肉眼的病理検査、臓器重量測定、病理組織学的検査 F ₁₀ 児動物の各群雌雄5匹について肉眼的病理検査、臓器重量測定、病理組織学的検査
	育成期間(12週)		(P世代に準ずる)
	1回目交配(3週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	妊娠(3週)		(P世代に準ずる)
	出産		(P世代に準ずる)
	哺育(29日)		(P世代に準ずる)
	離乳	(P世代に準ずる)	継代用以外の児動物のうち、明らかな臨床的異常のある児動物の肉眼的病理検査 性別判定が困難な児動物は21週齢まで育成後に安楽殺し、肉眼的病理検査、病理組織学的検査
	2回目交配(3週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	妊娠(3週)		(P世代に準ずる)
	出産		(P世代に準ずる)
F ₂	哺育(29日)		(P世代に準ずる) (P世代に準ずる)
	離乳	(P世代に準ずる)	F ₂₀ 児動物の各群雌雄10匹について肉眼的病理検査、臓器重量測定、病理組織学的検査 性別判定が困難な児動物は7週齢まで育成後に安楽殺し、肉眼的病理検査、病理組織学的検査
	育成期間(12週)	選抜から12週経過後に全動物を安楽殺	(F ₁ 世代に準ずる) 全動物について肉眼的病理検査、臓器重量測定、病理組織学的検査

結果：結果を表に示した。

親動物；

一般状態；750 ppm 群において、特殊な臨床的異常として陰茎の外形異常が F₁ 雄 (8/30 例) および F₂ 雄 (6/30 例) に観察された。この所見は、剖検時さらにそれぞれ 4 例および 2 例追加確認されたが、P 雄においては観察されなかった。その他には検体投与に関連した影響は認められなかった。

死亡率；若干の死亡例が各世代において認められたが、用量依存性はなかった。

体重および摂餌量；育成期間中では、各世代とも 750 ppm 群雌雄において体重増加の抑制またはその傾向が認められた。摂餌量は 750 ppm 群の P 世代雄および全世代雌において低下した。摂餌効率は 750 ppm 群の全世代の雌雄において低下した。

妊娠中の体重増加量は、750 ppm 群の P および F₁ 母動物とも第 1 産児および第 2 産児妊娠中いずれも対照群より低値を示したが、哺育期間中の体重増加は、同群で全般に対照群を上回った。

その他の投与群の体重には検体投与の影響は認められなかった。250 ppm 群の F₁ 母動物において哺育中、体重増加量に高値が認められたが、これは初体重がわずかに低値を示したためであった。50 ppm 群の P 世代において第 2 産児哺育中に体重増加の抑制が認められたが用量相関性のない変化であった。

繁殖性；P および F₁ 世代とも雌の繁殖性には検体投与の影響は認められなかった。一方、雄においては P 世代では影響は認められなかったが、F₁ 世代では 750 ppm 群で有意な繁殖率の低下が認められた。これは肉眼的に陰茎の外形異常 (組織学的には尿道下裂、前立腺炎あるいは精囊炎を認めた) を示した動物が不妊性であったことによるものであったが、これらの動物における交配時の膣垢標本は精子陽性を示しており、精子産生と交尾は行われたが、陰茎の外形異常により、交尾中の挿入が完全でなかったことを示唆するものであった。

肉眼的病理所見；陰茎の外形異常が 750 ppm 群の F₁ および F₂ 雄に観察された。異常陰茎に共通した特徴は、尿道下裂 (陰茎先端の小さな円形の開口部の代わりに亀頭の腹側表面にスリット状の開口部が認められる) であり、亀頭に三葉の肉塊様の外観を示す異常も認められた。また、前立腺の小型化が F₁ および F₂ の各群に認められた。この変化は F₂ 世代では対照群にも認められたが、750 ppm 群においては、F₂ の前立腺重量 (精囊を含む) の低下もみられたことから、検体投与に関連する可能性がある。

臓器重量；750 ppm 群において肝臓の実重量および (あるいは) 体重で補正した重量 (最終体重を共変量として共分散分析した重量) の増加が P、F₁ および F₂ 世代の雌雄に認められた。250 ppm 群においても体重で補正した肝臓重量で同様の変化が認められたが、その変化は軽度であった。また、精巣重量が 250 ppm 以上の群の各世代において増加し、F₂ で測定した精巣容積も同様に増加したが、250 ppm 群の変化は軽度であった。その他、前立腺重量の低値が 750 ppm 群 F₂ で認められた。

病理組織学的検査；P 世代では検体投与に起因する変化は認められなかった。F₁ および F₂ 世代では、750 ppm 群において肉眼的に認められた陰茎の異常が、組織学的に尿

道下裂と確認され、陰茎龟头横断切片は重層扁平上皮で区切られた尿生殖洞の腹面尿道開口部を示し、洞壁が雌のように明確な内唇と外唇を示すものもあった。また、尿道憩室の形の洞の原基痕跡や尿道炎も観察された。

下垂体においては、750 ppm 群雄の F₁ および F₂ で好塩基性細胞の肥大と過形成、あるいは去勢細胞の出現が観察された。

前立腺炎および精囊炎が 750 ppm 群の F₁ および F₂ で頻度および重篤度も高く観察された。これらのほとんどは陰茎の外形異常のある動物に認められた。なお、50 および 250 ppm 群の F₁ 動物においても前立腺炎が観察されたが、その頻度および程度は対照群と同程度であり、これらの群の F₂ における変化も検体投与に起因するものではなかった。また、250 ppm 群 F₁ で精囊炎を 1 例に観察したが、その頻度は低く、この系統のラットにみられる自然発生的なものと思われた。

精巣においては、各投与群の F₁ 動物に片側性の精細管の変性が散見された。しかし、いずれも低頻度で、しかも用量相関性のない変化であり、毒性学的意義はないと思われた。

肝臓では、250 および 750 ppm 群の F₁ 雄に胆管増生の発現頻度の増加がみられたが、その発現率に用量相関性はなく、P および F₂ においては類似の上昇はみられず、本系統のラットにみられる自然発生的な病変であり、毒性学的意義はないと考えられた。また、肝臓における限局性あるいは多発性の肝炎については、250 ppm 以上の群の雄で発現率の低下をみたが、この変化は毒性学的意義のない変化であった。

雌親動物については、各世代とも検索した臓器・組織に検体投与に関連のある所見は観察されなかった。

児動物；

生存率；出生率は全群の両世代とも高く、検体投与に関連のある変化は認められなかった。

また、生後 22 日の生存率にも検体投与の影響はなかった。

同腹児数は、750 ppm 群 F_{1b} において生後 1 日で有意な低値を認めた。しかし、同群の F₂ 世代では検体投与の影響は認められなかった。

一般状態；検体投与に関連する変化として、750 ppm 群に性別判定困難な児動物の出現を認めた。この変化は肛門—尿道口距離の短縮として生後 1 日に明白に認められた。その他の群でも数例の児動物の性別を誤ったが、これらには肛門—尿道口距離の短縮は認められておらず、検体投与の影響ではなかった。

体重；750 ppm 群 F_{1b} で生後 1 日に雌雄とも有意な高値を認めたとはいえ、対照群と差を認めなかった。体重増加量については、750 ppm 群 F_{1b} で雌雄とも最初の 11 日間わずかに高い値を示したが、同群の F_{2a} および F_{2b} では雌雄とも生後 22 日以降抑制傾向を示した。¹⁾

臓器重量；750 ppm 群雌雄の F_{1b} および F_{2b} で肝臓重量の増加が認められ、250 ppm 群でもより軽度な変化が観察された。精巣重量の増加および前立腺重量（精嚢を含む）と精巣上体重量の減少が 750 ppm 群の F_{1b} および F_{2b} で認められた。これらの変化は 50 および 250 ppm でもみられ用量依存性があったが、非常に軽微な変化であり病理組織学的所見を伴っていなかったことから、毒性学的に有意ではないと考えられた。

〔申請者註〕 250 ppm 群の F_{2b} 雌で子宮重量の高値が認められたが、750 ppm 群で増加がみられず、投与の影響ではないと考えられた。

病理検査；肉眼的所見では、性別困難から飼育を継続していた 750 ppm 群の F_{2a} および F_{2b} 児動物のそれぞれ 1/7 例および 21/40 例に陰茎の外形異常が観察され、組織学的には親動物の所見と同様であった。

他の病理組織学的検査では、肝臓内グリコーゲンの減少が 750 ppm 群の F_{1b} 雌において観察された。この所見の軽微な減少は 750 ppm 群の F_{1b} 雄にもみられたが、対照群でも同様に認められた。

以上の結果より、2 世代にわたってプロシミドン原体を飼料中に混入して投与した結果、親動物に対しては、750 ppm 群で、体重増加の抑制、摂餌の抑制および肝臓重量の増加が認められ、さらに雄では精巣重量と精巣容積の増加が認められた。また 750 ppm 群の F_1 雄および F_2 雄では、外生殖器の外形異常（肛門—尿道口距離の短縮と尿道下裂）がみられた他、陰茎、精嚢、下垂体、前立腺の組織学的変化、および前立腺の小型化と重量低下（ F_2 雄）も認められた。親動物の繁殖性に対しては、750 ppm 群で、陰茎の外形異常に起因すると考えられる繁殖率の低下が F_1 雄で認められた。児動物に対しては、750 ppm 群で、性別判定の困難な腹数の増加、体重増加抑制、および肝臓の重量増加ならびに組織変化（ F_1 雄）が認められた。また 750 ppm 群の雄では、前立腺と精巣上体重量の減少、精巣重量の増加、陰茎の外形異常、ならびに陰茎の組織学的変化が認められた。

従って、プロシミドン原体の無毒性量は親動物および児動物の一般毒性学的影響ならびに繁殖に対して 250 ppm（P：雄 25.69 mg/kg/日、雌 26.98 mg/kg/日、 F_1 ：雄 24.08 mg/kg/日、雌 25.71 mg/kg/日、 F_2 ：雄 22.72 mg/kg/日、雌 24.25 mg/kg/日）と判断された。

1) 申請者註：児動物の体重の高値について

750 ppm 群の F_{1b} で生後 1 日体重が雌雄ともに統計学的に高値であったほか、同群の F_{1b} で雌雄とも最初の 11 日間の体重増加量が統計学的に高値であった。しかしながらこのような変化は F_2 世代では認められなかった。また F_{1a} および F_{1b} の対照群の体重および体重増加量は、 F_{2a} および F_{2b} の対照群の体重および体重増加量より低い値であった。以上のことから、750 ppm 群の F_{1a} および F_{1b} 児動物で認められた体重および体重増加量の統計学的な差は、比較的低い対照群の値に関連した偶発的なものであり、検体投与の影響でないと考えられた。

結果の概要

世代		親：P				親：F ₁				親：F ₂				
投与量 (ppm)		0	50	250	750	0	50	250	750	0	50	250	750	
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
一般状態：														
陰茎外形異常		0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	6	
死亡数	雄	0	1	1	0	0	1	0	1	0	2	0	1	
	雌	0	3	2	1	2	0	0	0	1	0	0	0	
親動物	育成期 体重変化	雄	—	↑:1週 有意差なし	↓:1~12週	—	有意差なし	↑:1週	増加抑制傾向	—	↑:1週	有意差なし	増加抑制傾向:6~11週	
	雌	—	↑:1,4,9,12週 ↑:2,3,6~8,10,11週	↑:1,3週 ↑:2週	↓:4週 ↓:5~12週	—	有意差なし	↑:1,2週	↓:0週 ↓:4~11週	—	↓:4週 ↓:5~11週	↓:4週 ↓:5~11週	↓:3~11週	
親動物	育成期 摂餌量	雄	—	有意差なし	有意差なし	↓:1,4,5,7,8,10週 ↓:2,6,9週	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	↑:5,6週	有意差なし
	雌	—	有意差なし	有意差なし	↓:4~12週	—	↑:1週	有意差なし	↓:1,4,10,11週 ↓:6~8,12週	—	有意差なし	↓:9週	↓:2,4週 ↓:3,9~11週	
親動物	育成期 食餌効率	雄	—	有意差なし	↓:1-4週	↓:1-4週	—	有意差なし	有意差なし	↓:1-4週	—	有意差なし	有意差なし	↓:5-8週
	雌	—	↑:1-4週	有意差なし	↓:5-8週	—	有意差なし	↓:9-13週	↓:5-8週 ↓:1-4,9-13週	—	↓:1-4週	↓:1-4,5-8週	↓:1-4,5-8週	
検体採取量 (mg/kg/日)	雄	—	5.12	25.69	76.98	—	4.81	24.08	73.19	—	4.52	22.72	69.81	
	雌	—	6.35	26.98	79.66	—	5.19	25.71	77.78	—	4.90	24.25	75.06	
肉眼的病理検査 ^{a)} ：														
陰茎外形異常 ^{b)}		0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1	0/0	12/14	0/5	0/0	0/0	↑8/8	
前立腺小型化		0/30	0/29	0/29	0/30	0/30	1/29	1/30	↑5/29	6/30	1/28	1/30	11/29	

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

—：対照群

/：検査せず。

a)：異常発現動物数/検査動物数

b)：尿道下裂または陰茎龜頭に三葉の肉塊様の外観を示す外形異常

対照群との有意差の検定 (↓↑: p < 0.05, ↓↓↑↑: p < 0.01)

Student の t 検定：体重増加量、摂餌量、摂餌効率、臓器重量、児動物体重、生存同腹児数

Fisher 正確確率検定：繁殖率、肉眼的病理検査、病理組織学的検査

申請者注：肉眼的病理検査および病理組織学的検査は申請者が検定を実施した。

結果の概要 (つづき)

世代			親: P				児: F _{1a} , F _{1b}				親: F ₁				児: F _{2a} , F _{2b}				親: F ₂				
投与量 (ppm)			0	50	250	750	0	50	250	750	0	50	250	750	0	50	250	750	0	50	250	750	
臓器重量 (g)	肝臓	雄	実重	20.9	20.8	21.8	↑22.1	21.6	21.5	22.3	↑24.8	19.5	19.6	↑21.7	20.6								
		雌	補正	20.6	20.3	↑21.7	↑22.9	21.5	21.6	↑22.4	↑24.9	19.8	19.6	20.5	↑21.5								
		雄	補正	12.2	12.1	12.4	↑12.9	14.8	14.7	15.5	↑16.7	10.2	10.3	↑10.9	↑11.2								
		雌	補正	12.2	12.1	12.4	↑12.9	14.8	14.7	15.5	↑16.7	10.2	10.3	↑10.9	↑11.2								
	精巣	実重	3.77	3.83	↑3.93	↑4.05	3.62	3.68	↑3.91	↑3.95	3.66	3.62	↑3.92	↑3.84									
		補正	3.76	3.82	↑3.93	↑4.07	3.61	3.68	↑3.91	↑3.95	3.68	3.62	3.82	↑3.92									
	前立腺	実重	0.720	0.748	0.707	0.761	0.773	0.774	0.798	0.785	0.838	0.849	0.832	↓0.709									
	精巣容積 (cm ³)	実重													3191	3200	↑3439	↑3413					
		補正													3211	3200	3343	↑3492					
	親動物	病理組織学的検査																					
陰茎: 検査例数		0	0	0	0	0	1	0	14	5	2	3	8										
尿生殖洞		0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	4										
尿道憩室		0	0	0	0	0	0	0	7	0	0	0	4										
尿道炎		0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	3										
精囊: 検査例数		30	29	29	30	30	29	30	29	29	28	30	29										
精囊炎		0	0	0	0	0	0	1	↑7	0	0	2	↑6										
下垂体: 検査例数		0	0	0	0	0	1	0	14	29	27	30	29										
好塩基性細胞肥大・過形成		0	0	0	0	0	0	0	11	0	0	0	3										
去勢細胞形成		0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	1										
前立腺: 検査例数		30	29	29	30	30	29	30	29	30	28	30	29										
前立腺炎		7	3	6	3	4	4	3	7	3	6	1	7										
肝臓(雄): 検査例数		30	29	29	30	30	29	30	29	30	28	30	29										
限局性多発性肝炎		8	15	4	5	14	11	7	↓5	8	2	↓1	↓0										
胆管増生		2	3	4	3	10	14	↑19	↑19	3	7	2	5										
精巣: 検査例数		30	29	29	30	30	29	30	29	30	28	30	29										
片側性精細管変性		0	1	1	1	0	2	1	1	2	0	0	0										

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

/: 検査せず。

対照群との有意差の検定 (↓↑: p < 0.05, ↓↓↑↑: p < 0.01)

Student の t 検定: 体重増加量、摂餌量、摂餌効率、臓器重量、児動物体重、生存同腹児数

Fisher 正確確率検定: 繁殖率、肉眼的病理検査、病理組織学的検査

申請者注: 肉眼的病理検査および病理組織学的検査は申請者が検定を実施した。

結果の概要 (つづき)

世代		親 : P 児 : F _{1a} , F _{1b}				親 : F ₁ 児 : F _{2a} , F _{2b}					
投与量 (ppm)		0	50	250	750	0	50	250	750		
親動物	妊娠中 体重変化	a	—	有意差なし	有意差なし	↓:22日	—	有意差なし	有意差なし	↓:15日 ↓:22日	
		b	—	↑:8,15日	有意差なし	↓:8~22日	—	有意差なし	有意差なし	↓:15日	
	哺育期間 体重変化	a	—	有意差なし	有意差なし	↑:29日	—	有意差なし	↑:22日	↑:22,29日	
		b	—	↓:15日 ↓:8,22,29日	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	↑:22,29日	↑:22,29日	
	雄繁殖率 (%)	a	93	85	85	97	79	96	93	↓42	
		b	76	88	81	89	92	78	81	↓46	
	雌繁殖率 (%)	a	100	90	93	97	97	93	100	86	
		b	97	86	90	100	93	93	96	97	
	交配期間 (日)	a	2.48	3.78	2.00	1.88	2.36	2.55	2.10	2.93	
		b	1.95	1.97	2.14	1.91	3.24	2.00	2.03	2.00	
	妊娠期間 (日)	a	22.0	22.1	22.1	22.1	22.2	22.0	21.9	22.1	
		b	22.0	21.9	22.1	22.3	22.2	22.1	22.2	22.2	
	児動物	一般状態: 性別判定困難 (腹数)	a	1	0	0	6	0	2	3	5
			b	2	1	1	5	0	0	0	8
生存児出生率 (%)		a	95.0	93.0	97.6	97.4	98.9	99.2	99.5	97.3	
		b	94.4	90.5	93.2	93.8	97.4	98.9	93.7	95.5	
生後22日生存率 (%)		a	93.7	88.6	98.1	94.8	96.0	97.7	97.7	98.2	
		b	97.5	99.3	95.2	94.7	93.2	95.1	97.4	92.3	
哺育1日		a	11.1	11.1	11.0	10.0	9.9	10.0	9.7	9.2	
		b	9.8	8.8	8.8	↓7.8	8.8	10.1	8.3	9.1	
哺育5日		a	10.5	10.0	10.8	9.5	9.5	9.7	9.5	9.0	
		b	9.5	8.8	8.6	↓7.6	8.1	9.5	8.1	8.6	
哺育11日		a	10.4	9.8	10.8	9.5	9.5	9.7	9.5	9.0	
		b	9.5	8.8	8.5	↓7.5	8.0	9.5	8.1	8.6	
哺育22日		a	10.4	9.8	10.8	9.5	9.4	9.7	9.5	9.0	
		b	9.5	8.8	8.5	↓7.5	8.1	9.5	8.1	8.5	

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

— : 対照群

対照群との有意差の検定 (↓↑ : p < 0.05, ↓↓↑↑ : p < 0.01)

Student の t 検定 : 体重増加量、摂餌量、摂餌効率、臓器重量、児動物体重、生存同腹児数

Fisher 正確確率検定 : 繁殖率、肉眼的病理検査、病理組織学的検査

申請者注 : 肉眼的病理検査および病理組織学的検査は申請者が検定を実施した。

結果の概要 (つづき)

世代		親 : P 児 : F _{1a} , F _{1b}				親 : F ₁ 児 : F _{2a} , F _{2b}					
投与量 (ppm)		0	50	250	750	0	50	250	750		
生存 児数	哺育 29 日	a	10.4	9.8	10.8	9.5	9.4	9.7	9.5	9.0	
		b	9.5	8.7	8.3	↓7.4	8.1	9.5	8.1	8.5	
	哺育 36 日	a	10.3	9.8	10.8	9.5	9.4	9.7	9.5	9.0	
		b	9.5	8.7	8.3	↓7.4	8.1	9.5	8.1	8.5	
体重 (g)	哺育 1 日	雄	a	5.8	5.9	6.0	↑6.1	6.2	6.3	6.3	6.2
			b	6.2	6.6	6.4	6.4	6.6	6.6	6.6	6.3
		雌	a	5.4	5.5	5.7	↑5.7	5.9	5.9	5.9	5.9
			b	5.8	6.2	6.0	6.1	5.1	6.1	6.4	6.0
	哺育 36 日	雄	a	121.5	127.0	118.3	118.3	134.0	133.3	136.0	125.3
			b	134.4	133.6	136.3	139.4	140.5	143.6	143.7	135.7
		雌	a	107.5	111.6	103.6	102.1	118.4	119.4	118.6	111.1
			b	118.7	121.7	119.9	118.3	122.0	124.5	126.7	115.4
児動物	生後 1~5 日	雄	a	3.0	3.1	3.1	3.4	3.9	3.7	3.9	3.9
			b	3.4	3.8	3.8	↑4.3	3.7	3.8	4.3	4.2
		雌	a	2.8	3.1	3.0	3.2	3.9	3.5	3.7	3.8
			b	3.3	3.8	3.6	↑4.1	3.7	3.9	↑4.3	4.0
	生後 1~11 日	雄	a	12.2	12.8	11.7	12.6	14.4	14.1	14.4	13.0
			b	13.9	14.8	14.2	↑15.5	14.7	15.5	16.3	15.3
		雌	a	11.5	12.5	11.3	12.0	14.1	13.8	13.9	13.1
			b	13.4	14.4	13.8	↑15.0	14.4	15.2	16.0	14.7
	生後 1~22 日	雄	a	33.2	35.2	30.9	31.6	39.7	38.5	39.9	↓34.6
			b	38.9	40.7	40.1	41.7	41.2	42.1	43.9	39.7
		雌	a	31.5	34.0	29.9	30.0	38.0	37.7	38.2	34.8
			b	37.6	40.0	39.2	39.6	39.8	40.4	42.6	36.8
	生後 1~29 日	雄	a	68.5	71.9	66.1	66.4	79.0	76.4	79.3	↓71.5
			b	76.9	79.2	80.0	82.1	83.0	83.4	86.4	79.2
		雌	a	63.3	66.4	60.9	60.3	73.5	71.9	73.1	67.9
			b	71.9	74.7	74.1	73.9	76.5	76.8	80.1	↓70.5

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

対照群との有意差の検定 (↓↑ : p < 0.05, ↓↓↑↑ : p < 0.01)

Student の t 検定 : 体重増加量、摂餌量、摂餌効率、臓器重量、児動物体重、生存同腹児数

Fisher 正確確率検定 : 繁殖率、肉眼的病理検査、病理組織学的検査

申請者注 : 肉眼的病理検査および病理組織学的検査は申請者が検定を実施した。

結果の概要 (つづき)

世代			親 : P 児 : F _{1a} , F _{1b}				親 : F ₁ 児 : F _{2a} , F _{2b}					
投与量 (ppm)			0	50	250	750	0	50	250	750		
動物	体重増加量 (g)	生後 1~36 日	雄	a	115.6	121.0	112.3	112.2	127.8	127.0	129.7	119.1
			b	128.1	129.0	130.2	133.5	133.9	137.0	137.1	129.3	
		雌	a	102.1	106.0	97.9	↓ 96.4	112.5	113.5	112.7	↓ 105.2	
		b	112.9	115.5	114.0	112.3	115.9	118.4	120.3	109.5		
	臓器重量 (g)	肝臓	雄	実重量	6.59	6.52	6.89	↑ 7.62	6.50	6.71	6.95	↑ 7.37
				補正值	6.60	6.74	6.83	↑ 7.41	6.48	6.63	↑ 6.85	↑ 7.52
			雌	実重量	5.70	5.71	5.80	6.05	5.40	5.68	↑ 6.00	↑ 5.93
				補正值	5.68	5.71	5.74	↑ 6.07	5.44	5.55	↑ 5.80	↑ 6.29
前立腺		実重量	0.216	0.208	↓ 0.187	↓ 0.175	0.223	0.199	0.192	↓ 0.168		
		補正值	0.216	0.218	↓ 0.186	↓ 0.170	0.223	0.198	0.191	↓ 0.171		
精巣上体		実重量	0.158	0.149	↓ 0.136	↓ 0.134	0.168	0.152	0.152	↓ 0.115		
		補正值	0.158	0.155	↓ 0.135	↓ 0.130	0.168	0.151	0.151	↓ 0.117		
精巣		実重量	1.22	1.25	1.32	↑ 1.43	1.23	1.31	↑ 1.36	↑ 1.34		
		補正值	1.22	↑ 1.29	↑ 1.31	↑ 1.39	1.22	1.29	↑ 1.34	↑ 1.36		
子宮		実重量	0.192	0.169	0.187	0.201	0.193	0.208	↑ 0.252	0.159		
		補正值	0.191	0.170	0.186	0.202	0.194	0.206	↑ 0.249	0.164		
肉眼的病理検査 ^{a)} : 陰茎外形異常 ^{b)}	a	0/5	0/3	0/3	0/4	0/4	0/4	0/2	1/7 [1/7]			
	b	0/61	0/48	0/53	0/51	0/58	0/65	0/57	↑ 21/91 ↑ [21/40]			
病理組織学的検査 ^{c)} : 肝臓 : グリコーゲン減少	雄	2/5	1/5	1/5	4/5	0/10	0/10	0/10	0/10			
	雌	0/5	1/5	1/5	↑ 5/5	0/10	0/10	0/10	0/10			
陰茎 ^{c)} : 尿生殖洞 / 尿道憩室	a	/								1/1		
	b	/								19/21		
陰茎 ^{c)} : 尿道炎	a	/								1/1		
	b	/								5/21		

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

/ : 検査せず。

a) : 異常発現動物数 / 検査動物数

b) : 尿道下裂または陰茎亀頭に三葉の肉塊様の外観を示す外形異常

c) : 外生殖器に異常を持つ児動物の陰茎についての病理組織学的検査

[] : うち、性別別困難から飼育を継続していた児動物

対照群との有意差の検定 (↓ ↑ : p < 0.05, ↓ ↓ ↑ : p < 0.01)

Student の t 検定 : 体重増加量、摂餌量、摂餌効率、臓器重量、児動物体重、生存同腹児数

Fisher 正確率検定 : 繁殖率、肉眼的病理検査、病理組織学的検査

申請者注 : 肉眼的病理検査および病理組織学的検査は申請者が検定を実施した。

(3) プロシミドン原体のラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 8-3)

試験機関: ICI Central Toxicology Laboratory

[GLP 対応]

報告書作成年: 1991 年

試験目的: 5 週齢および 10 週齢の雄児動物の主要生殖器官に及ぼす影響を検討する目的で実施した。

検体: プロシミドン原体

検体純度:

供試動物: Alpk: APfSD 系ラット、1 群雌雄各 26 匹、開始時約 4 週齢

投与期間: P 世代; 投与開始から F₁ 児動物離乳まで、F₁ 世代; 離乳時から生後 10 週まで
(1990 年 5 月~1990 年 11 月)

投与方法: 0、2.5、12.5 および 37.5 mg/kg の投与量になるように検体を混入した飼料を自由に摂食させた。なお、飼料は毎週調製した。

[投与量設定根拠]

交配・調整・選抜および観察・検査項目: 概要を次頁の表にまとめた。

一般状態および死亡率; 全動物について、試験期間中毎日、生死、一般状態および行動異常を観察した。親動物の詳細な観察は週 1 回行った。

体重; 育成期間には週 1 回測定した。交配後の雌は、妊娠 1、8、15 および 22 日と、哺育 1、8、15 および 22 日に測定した。

児動物については、生後 1、5、11、16、22 日に体重を測定した。

摂餌量; 育成期間中ケージ当たりの摂餌量を測定し、1 週間単位で記録し、食餌効率も算出した。また、雌の妊娠および哺育期間も同様に摂餌量を測定した。

交配および妊娠の確認; P 世代動物は育成期間終了後、同じ群の雄 1 匹と雌 1 匹を最長 3 週間同居させ、膣垢塗抹を毎日観察し、精子の有無によって交尾を確認した (妊娠 1 日)。

繁殖性に関する指標; 交配、妊娠および哺育期間の観察に基づき、交配期間、妊娠期間および次の指標を算出した。

交尾所要日数 (交配開始から膣垢塗抹標本中に精子が確認された日まで)

妊娠期間 (膣垢塗抹標本中に精子が確認された日から生存児出産日まで)

雄授胎率 (%) = (生存児が得られた雄数 / 繁殖能を有する雌と交尾した雄数) × 100

雌受胎率 (%) = (生存児を出産した雌数 / 繁殖能を有する雄と交尾した雌数) × 100

交尾率 (%) = (生存児を出産した雌数 / 同居させた雌数) × 100

出生率 (%) = (生産児数 / 出産児数) × 100

生後 22 日生存率 (%) = (生後 22 日の生存児数 / 生産児数) × 100

病理検査：P 世代動物については、雄は交配後、雌は離乳後にいずれも安楽殺し、廃棄した。F₁雄動物は、それぞれの安楽殺時に生殖器（精巣、精巣上体、前立腺、精囊）の臓器重量を測定し、体重比を算出した。また、これらの臓器・組織については、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、組織学的に検査した。

試験の概要

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	育成期間(12週)	雌1対雄1で交配。交尾は膺垢中の精子で確認(妊娠1日) 交配終了後、雄親動物を安楽殺・廃棄	一般状態および生死を毎日観察 体重および摂餌量測定を週1回 交配状況の確認 同居開始から交尾確認までの日数を記録
	交配(3週間)		妊娠1、8、15、22日に体重を測定 妊娠期間を記録
	妊娠(3週)		出産状況の観察 産児数(生存および死亡)、性別を記録
	出産		母動物の哺育1、8、15、22日の体重を測定 生後1、5、11、16、22日の生存児数、児体重測定
	哺育(22日)		生後22日に離乳 雌親動物、雌児動物を安楽殺・廃棄
F ₁	離乳	5週経過後に約半数例を安楽殺 10週経過後に残りの動物を安楽殺	(P世代に準ずる) 全動物について肉眼的病理検査、臓器重量測定、病理組織学的検査
	育成期間(10週)		

結果：概要を表に示した。

親動物；育成期間中、検体投与に起因する死亡例はなく、一般状態にも影響は認められなかったが、37.5 mg/kg の投与群の雌に摂餌量の低値を伴う体重増加量の低値が、また、雌雄に摂餌効率の低値も認められた。さらに、37.5 mg/kg 群では妊娠期間中および哺育期間中にも摂餌量の低値もしくは低値傾向が認められた。なお、育成期間中 12.5 mg/kg 群の雌に認められた体重および摂餌量のわずかな低値は、先の多世代繁殖試験(資料8-2)において親動物に何ら影響を認めていないこと、および本試験で摂餌効率に影響がないことから検体投与による影響とは考えられなかった。

繁殖能力では、交尾率が 37.5 mg/kg 群でやや低値(対照群：96.2%、37.5 mg/kg 群：88.5%)を示したが、背景データの範囲内(87.5-93.3%)であり、また、先の多世代試験(資料8-2)においてこの投与量で生殖能力に影響を認めていないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。交配期間および妊娠期間には対照群と差がなかった。出生率は 37.5 mg/kg 群でやや低い値を示したが、離乳までの生存率には検体投与の影響はなかった。

児動物；出生児の性比は対照群と差がなく、授乳期間中の一般状態にも検体投与に関連の

ある変化は認められなかった。

37.5 mg/kg 群において、生後 1 日における出生児数が対照群より少なく、それに伴って児動物の体重はやや増加し、体重の高値は離乳時まで継続した。しかし、先の多世代試験（資料 8-2）において類似した所見を認めていないので、この変化は検体投与に関連のない変化と考えられた。

F₁ 雄の育成期間において、一般状態に検体投与に起因する変化はみられなかった。なお、2.5 および 12.5 mg/kg 群でそれぞれ 6 例および 8 例の動物が死亡し、あるいは安楽死させた。しかし、37.5 mg/kg 群では死亡例はなく用量相関性のない変化であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

体重では、37.5 mg/kg 群における 5~7 週の体重増加量が統計学的に有意に低下し、その結果、最終体重がわずかであるが対照群を統計学的に有意に下回った。なお、12.5 mg/kg 群で対照群をわずかに下回る値を示したが、その変動は生物学的変動の範囲内にあり、検体投与の影響とは考えられなかった。また、2.5 mg/kg 群の第 1~2 週でみられた高値は偶発的なものと思われた。

摂餌量および摂餌効率には検体投与に関連のある変化はなかった。

肉眼的病理検査では、37.5 mg/kg 群で 5 週齢および 10 週齢それぞれに尿道下裂が 1 および 2 例認められた以外には検体投与に起因する変化はなかった。

臓器重量では、37.5 mg/kg 群において精巣重量が 5 週齢および 10 週齢で高値であった。また、37.5 mg/kg 群では 10 週齢で前立腺・精囊重量の低値が認められた。精巣上体は、5 週齢で 37.5 mg/kg 群に体重比の低値、10 週齢で 12.5 mg/kg 群に実重量の低値がみられたが、37.5 mg/kg 群の 10 週齢ではこのような変化はなく、この所見は検体投与と関係ないと考えられた。

病理組織学的検査では、精巣、精巣上体および前立腺に変化が観察されたが、これらの所見の出現頻度は低く、検体投与に関係のない自然発生的なもので、毒性的意味はないと考えられた。

以上の結果より、1 世代にわたって検体を飼料中に混入して投与した場合、37.5 mg/kg 投与群において P 世代では体重変化、摂餌量/摂餌効率に、F₁ 動物では体重変化に検体投与の影響がみられた。F₁ 雄動物に対しては、37.5 mg/kg の投与群に低率ながら尿道下裂が発現し、また、精巣重量の高値および前立腺・精囊重量の低値が認められた。

したがって、プロシミドン原体の無毒性量は、一般毒性学的影響ならびに児動物の発生に対しては 12.5 mg/kg/日、繁殖性に対しては 37.5 mg/kg/日と判断された。

結果の概要

世代		親 : P 児 : F ₁				
投与量		0 mg/kg	2.5 mg/kg	12.5 mg/kg	37.5 mg/kg	
動物数	雄	26	26	26	26	
	雌	26	26	26	26	
一般状態		検体投与に起因する異常なし				
死亡数	雄	0	1	0	0	
	雌	0	0	1	0	
育成期 体重変化	雄	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	
	雌	—	有意差なし	↓:3,5~7週 ↓:8~12週	↓:5,7週 ↓:8~12週	
育成期 摂餌量	雄	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	
	雌	—	↓:4,9週	↓:1,7,12週 ↓:4~6,8~11週	↓:1,6週 ↓:4,5,7~12週	
育成期 食餌効率	雄	—	有意差なし	有意差なし	↓:5-8週	
	雌	—	有意差なし	有意差なし	↓:5-8,9-12週	
検体摂取量 ^{a)} (mg/kg/日)	雄	—	2.48	12.44	37.40	
	雌	—	2.49	12.53	37.13	
体重増加	妊娠中	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	
	哺育期間	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	
摂餌量	妊娠中	—	有意差なし	有意差なし	↓:1,2週	
	哺育期間	—	有意差なし	有意差なし	低値傾向:2,3週	
雄授胎率 (%)		100	100	100	100	
雌受胎率 (%)		100	100	100	100	
交尾率 (%)		96.2	96.2	96.0	88.5	
交尾所要日数 (日)		2.8	2.8	4.2	3.3	
妊娠期間 (日)		22.1	22.2	22.1	22.1	
児動物	出生率 (%)		98.3	98.5	99.2	95.2
	生後 22 日生存率 (%)		86.9	94.2	92.6	89.4
	性比	哺育 1 日	52.5	51.8	48.4	50.5
		哺育 22 日	53.9	52.3	51.1	48.3

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

— : 対照群

a) : 雄は交配前育成期間、雌は育成期間から妊娠中の平均値

対照群との有意差の検定 (↓↑ : p < 0.05, ↓↓↑↑ : p < 0.01)

Student の t 検定 : 体重増加量、摂餌量、摂餌効率、臓器重量、児動物体重、生存同腹児数

結果の概要 (つづき)

世代		親 : P 児 : F ₁						
投与量		0 mg/kg	2.5 mg/kg	12.5 mg/kg	37.5 mg/kg			
児動物	生存児数	哺育1日	11.3	11.8	10.9	9.6		
		哺育5日	10.1	11.2	10.2	8.8		
		哺育11日	10.1	11.1	10.1	8.7		
		哺育16日	10.1	11.1	10.1	8.7		
		哺育22日	10.1	11.1	10.0	8.7		
	一般状態 : 性別誤判定		0	0	0	1		
	体重(g)	哺育1日	雄	6.1	6.2	6.2	6.4	
			雌	5.7	5.8	5.8	6.0	
		哺育22日	雄	41.3	40.1	39.1	↑45.4	
			雌	38.9	38.4	37.3	↑43.1	
		体重増加量(g)	哺育5日	雄	3.3	3.3	3.0	↑4.2
				雌	3.1	3.2	3.1	↑4.1
			哺育11日	雄	12.8	12.5	11.8	↑14.4
				雌	12.2	12.1	11.5	↑14.0
	哺育16日		雄	21.4	20.4	19.7	↑23.7	
雌			20.3	19.7	19.2	↑22.8		
哺育22日	雄	35.3	33.9	32.9	39.1			
	雌	33.3	32.6	31.5	↑37.2			
育成雄児動物	動物数		129	145	117	93		
	一般状態		検体投与に起因する異常なし					
	死亡数		0	6	8	0		
	体重変化		—	↑ : 1,2週	↑ : 1週 ↓ : 3週	↓ : 5週 ↓ : 6,7週		
	摂餌量		—	有意差なし	↓ : 1週 ↓ : 3,5週	有意差なし		
	食餌効率		—	↑ : 1-2週	↑ : 1-2週	↑ : 1-2週		
	検体摂取量 (mg/kg/日)		—	2.53	12.60	37.21		

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

— : 対照群

対照群との有意差の検定 (↓↑ : p < 0.05, ↓↓↑↑ : p < 0.01)

Student の t 検定 : 体重増加量、摂餌量、摂餌効率、臓器重量、児動物体重、生存同腹児数

結果の概要 (つづき)

世代		親 : P 児 : F ₁						
投与量		0 mg/kg	2.5 mg/kg	12.5 mg/kg	37.5 mg/kg			
育成雄児動物	臓器重量 (g)	5週齢	精巢上体 体重比	0.132	0.131	0.124	↓ 0.121	
			精巢	実重量	1.01	1.05	0.99	↑ 1.21
		体重比		1.03	1.06	1.03	↑ 1.12	
		10週齢	精巢上体	実重量	0.797	0.803	↓ 0.753	0.782
				前立腺+精囊	実重量	1.481	1.497	1.422
			体重比		1.472	1.497	1.442	↓ 1.314
	精巢		実重量	3.12	3.12	3.06	↑ 3.31	
		体重比	3.11	3.12	3.08	↑ 3.30		
	肉眼的所見	5週齢 検査動物数		65	70	53	46	
		尿道下裂		0	0	0	1	
		10週齢 検査動物数		64	69	56	47	
		尿道下裂		0	0	0	2	
病理組織学的検査	5週齢 検査動物数		65	70	53	46		
	前立腺 : 前立腺炎							
		軽微	0	0	1	0		
		軽度	0	0	1	0		
		中等度	0	0	0	1		
	精巢 : 両側精細管変性							
		軽微	0	0	1	0		
		軽度	0	0	3	0		
	10週齢 検査動物数		64	69	56	47		
	前立腺 : 前立腺炎							
		軽度	2	0	0	1		
	精巢 : 片側精細管変性							
	軽微	0	1	0	1			
	軽度	1	0	1	1			
	重度	0	0	2	0			
精巢上体 : 精子減少								
	重度	0	0	2	0			

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

対照群との有意差の検定 (↓↑ : p < 0.05, ↓↓↑↑ : p < 0.01)

Student の t 検定 : 体重増加量、摂餌量、摂餌効率、臓器重量、児動物体重、生存同腹児数

(4) プロシミドン原体のラットにおける催奇形性試験

(資料 8-4)

試験機関：Hazleton Laboratories America., Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年：1980 年

検 体：プロシミドン原体

検体純度：

供試動物：SD 系雌ラット（試験開始時体重；194～314 g）、1 群 25 匹

投与期間：妊娠 6 日から妊娠 15 日までの 10 日間

投与方法：検体をコーンオイルに懸濁し、0、30、100 および 300 mg/kg の割合で妊娠 6 日*から妊娠 15 日までの 10 日間、毎日 1 回経口投与した。

なお、対照群にはコーンオイルを同様に投与した。

*)：陰垢塗抹標本中に精子を確認した日を妊娠 0 日として起算した。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目：

母動物；一般状態および生死を毎日観察し、体重は妊娠 0、6、11、15 および 20 日に測定した。妊娠 20 日に帝王切開を行い剖検し、黄体数、着床数、生存胎児数および死亡胚・児数を調べた。

生存胎児；外表観察、性別の確認、体重および体長の測定を行った後、各同腹児群の 2/3 の胎児についてはアリザリンレッド染色により骨格標本作製し、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。

結 果：概要を次頁の表に示した。

母動物；妊娠期間を通じて母獣に死亡例は認められず、また検体投与によると考えられる体重変化や一般状態の変化は認められなかった。

各投与群の子宮内所見では、検体投与による影響は観察されなかった。

生存胎児；検体投与群の平均体重および体長は対照群と同等であった。性比では 100 mg/kg 以上の投与群で雄の割合が有意に減少したが、検体投与に起因する変化とは考えられなかった。¹⁾胎児の骨格および内臓検査においては、検体投与によると考えられる影響は認められなかった。

以上の結果より、プロシミドン原体を妊娠ラットに投与したときの母動物および胎児動物における無毒性量は 300 mg/kg 以上であった。また、最高投与量の 300 mg/kg でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

1) 申請者注：100 mg/kg 以上の投与群での雄の割合の減少について
投与期間を妊娠 19 日まで延長したラット催奇形性試験（資料 8-5）において、より高用量である 500 mg/kg 投与群でも性比への影響は認められなかったことから、当該試験における雄の割合の有意な減少は偶発的なものであり、検体投与の影響ではないと考えられた。

結果の概要

投与群		0 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	
1群当たり動物数		25	25	25	25	
母動物	死亡数	0	0	0	0	
	妊娠動物数	21	24	23	23	
	一般状態	検体投与に起因する異常なし				
	体重変化	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	
	肉眼的病理検査	検体投与に起因する異常なし				
	妊娠子宮重量 (g)	81.01	83.57	87.79	83.30	
	着床所見	検査親動物数	21	24	23	23
		平均黄体数	16.0	16.9	17.0	17.9
		平均着床数 (%)	13.2(82.8)	13.6(81.0)	14.7(87.4)	14.3(81.4)
		平均生存胎児数 (%)	12.7(96.1)	13.2(96.8)	13.8(94.2)	13.3(93.3)
平均死亡胎児数 (%)		0(0)	0(0)	0.1(0.6)	0(0)	
平均吸収胚数 (%)	0.5(3.9)	0.5(3.3)	0.8(5.2)	1.0(6.8)		
胎児動物	平均体重 (g)	雄	4.04	4.25	4.15	4.05
		雌	4.06	4.00	3.99	3.87
	平均体長 (cm)	雄	3.97	4.00	3.96	3.87
		雌	3.90	3.92	3.90	3.80
	性比	57.5	53.6	↓50.1	↓46.1	
	内臓検査	検査胎児数	84	98	97	98
		内臓異常胎児数	1	0	0	0
		内臓逆位	1	0	0	0
内臓変異胎児数		2	8	3	6	
腎盂拡張		2	8	0	4	
尿管拡張	1	4	3	6		

— : 対照群

性比 = (雄胎児数 / 雌胎児数) × 100

着床率 = (着床数 / 黄体数) × 100

有意差の検定方法 (↓↑ : p < 0.05)

多重対比較法 : 体重増加量、子宮重量、胎児体重、胎児体長

χ²検定 : 繁殖データ、生存能力指標

(つづく)

結果の概要 (つづき)

投与群		0 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	
胎 児 動 物	骨 格 検 査	検査胎児数	183	218	223	208
		骨格異常胎児数	0	0	0	1
		13 肋骨・椎骨接合、12 肋骨以下の椎骨未骨化	0	0	0	1
		右後肢骨重複 (未癒合)・骨化数 13	0	0	0	1
		左後肢骨化数 9	0	0	0	1
		骨格変異胎児数	6	8	10	8
		舌骨未骨化	6	8	8	8
		胸骨分節骨化遅延	0	0	2	0
		尾骨骨化遅延	0	0	3	0
		坐骨・恥骨未骨化	0	0	1	0
		中手骨・中足骨・指骨骨化遅延	0	0	2	0
		後頭上骨不完全骨化	0	0	0	1

有意差の検定方法 (↓↑: $p < 0.05$)

多重対比較法: 体重増加量、子宮重量、胎児体重、胎児体長

χ^2 検定: 繁殖データ、生存能力指標

(5) プロシミドン原体のラットにおける催奇形性試験

(資料 8-5)

試験機関: Argus Research Laboratories, Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

試験目的: 既存のラット催奇形性試験 (資料 8-4) において、最高投与量 300 mg/kg で親動物および胎児への影響が明瞭に認められなかった。一方、ラット 2 世代繁殖性試験 (資料 8-2) においては、最高投与量 750 ppm (37.5 mg/kg) で肛門-尿道口間距離の低値が認められ、外生殖器への影響が雄児動物で観察された。したがって、本試験は生後観察を含めた催奇形性試験 (投与期間も延長) を再度行い、プロシミドンの次世代の発生に対する影響を詳細に調べるために実施した [申請者注: 試験目的は申請者が追加記載した]。

検体: プロシミドン原体

検体純度:

供試動物: Cr1:CD®BR VAF/Plus®系雌ラット (交配時約 12 週齢)、1 群 45 匹

投与期間: 妊娠 6 日から妊娠 19 日まで 14 日間 (1991 年 11 月 18 日~12 月 5 日)

投与方法: 検体をコーンオイルに懸濁し、3.5、12.5、125 および 500 mg/kg/日の投与レベルで妊娠 6 日から妊娠 19 日まで 14 日間、毎日 1 回経口投与した
なお、対照群にはコーンオイルを同様に投与した。

*) : 膣垢塗抹標本中の精子または膣栓を確認した日を妊娠 0 日として起算。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目:

母動物; 妊娠動物は一般状態および生死を毎日観察した。体重および摂餌量は妊娠 0 日と、投与期間中および投与期間終了後も毎日測定した。

各群 23 匹の妊娠動物は妊娠 20 日に剖検し、子宮重量を測定した。子宮内所見として、着床数、生存胎児数、死亡胎児数、早期および後期死亡胚数について観察した。卵巣については黄体数を調べた。各群の残りの妊娠動物は自然分娩させ、児動物を生後 21 日まで哺育させた。分娩しなかった母動物は、妊娠 25 日に安楽殺し、肉眼的病変および着床痕数を調べた。

生存胎児；体重の測定、性別の判定および外表検査を行い、肛門－尿道口間距離を測定した。その後、各同腹児の約半数は内臓検査を、残りについてはアリザリンレッド S 染色標本を作製し、骨格検査を行った。

出生児；出生児 (F₁) は、分娩日に体重を測定し、生後 1 日および 21 日に肛門－尿道口間距離を測定した。育成期間中の一般状態および生死を観察し、体重は生後 1、4、7、14 および 21 日に、それ以後は週 1 回測定した。

F₁ 雄は生後 45 日に、F₁ 雌は生後 51～53 日にそれぞれ最終体重の測定および外表観察 (雄では精巣下降を含む) を行ったのち安楽殺し、肉眼的病理検査を行った。また、以下の臓器重量の測定を行った。

脳、下垂体、前立腺、精巣、精囊 (凝固腺を含む)、精巣上体、子宮 (頸管を含む)、卵巣

なお、雄 (3.5 mg/kg 群を除く) については、精巣、精巣上体、精囊、凝固腺、前立腺、下垂体および肉眼的異常部位のヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、病理組織学的検査を行った。

結 果：概要を表に示した。

母動物；

一般状態；各群とも死亡例は認められなかった。一般状態では、妊娠期間中 125 mg/kg 以上の群で、身づくろいを行わない動物数および腹部被毛の尿による汚れがみられる動物数が増加した。

体重；妊娠中には、125 mg/kg 以上の群で投与期間中の体重増加量が有意に低値であったが、12.5 mg/kg では妊娠 12～13 日に体重増加量が有意に低値であったが、一過性の変化であり、被験物質投与の影響とは考えられなかった。3.5 mg/kg 群には検体投与の影響はなかった。哺育期間中の体重増加量は、500 mg/kg 群で分娩後に有意な高値を示した。

摂餌量；妊娠中、125 mg/kg 以上の群で低値を認めたが、自然分娩群の哺育期間中には影響はみられなかった。3.5 mg/kg 群でも妊娠 12～13 日に低値を認めたが、用量相関性がなく、投与の影響とは考えられなかった。

肉眼的病理所見；帝王切開群および自然分娩群いずれの母動物にも検体投与による影響は認められなかった。

[帝王切開群]

子宮内所見；黄体数、着床数、生存胎児数には対照群と差はなく、死亡胎児数ならびに早期および後期吸収胚数にも検体投与による影響はなかった。

生存胎児；胎児体重は 125mg/kg 以上の群で低値であったが、性比は対照群と差を認めなかった。胎児の外表、内臓および骨格検査では、検体投与による異常は認められなかったが、500 mg/kg 群で骨格変異に分類される二分胸椎体を有する胎児をもつ母動物の出現頻度が有意に高値であった。肛門－尿道口間距離は 12.5 mg/kg 以上の群の雄および雌雄平均値で有意な低値が認められた。

[自然分娩群]

繁殖性；妊娠期間、着床数、出生児数および死産児数には検体投与の影響はなかった。しかし、出生児の体重が 500 mg/kg 群で低値（生後 1 日のみ）を示した。また、哺育期間中に死亡した児の剖検において、500 mg/kg 群で胃内にミルクを認めなかった児動物の出現頻度の増加が認められ、出生児の初期の死亡との関連が示唆された。

出生児 (F₁) ; F₁ の死亡率が 125 mg/kg 以上の群で生後 2~4 日に高値傾向を示し、500 mg/kg 群で有意に高値であった。しかし、その後の生存率には影響はなかった。

生後 21 日までの観察においては、性比および体重（生後 1 日を除く）には対照群と差を認めなかった。肛門-尿道口間距離（生後 1 および 21 日）は 125 mg/kg 以上の群の雄および雌雄平均値で有意な低値が認められた。

離乳後の観察においては、死亡率および体重には検体投与の影響はなかったが、肛門-尿道口間距離は 125 mg/kg 以上の群の雄および雌で有意な低値が認められた。雄では、125 mg/kg 以上の群で精巣未下降の増加が認められた。さらに剖検では、125 mg/kg 以上の群で尿道下裂および包皮腺の拡張がみられ、500 mg/kg 群では前立腺の黄色化あるいは黄色結節が認められた。また臓器重量では、125 mg/kg 以上の群で精巣および前立腺重量の低値が認められた。病理組織学的検査では、125 mg/kg 以上の群で精巣における限局性またはびまん性の萎縮、精巣上体における壊死性生殖細胞、精嚢、前立腺および凝固腺における慢性または化膿性炎症がみられ、尿道下裂および包皮腺拡張も認められた。雌では、125 mg/kg 以上の群で卵巣重量の低値が認められた。

以上のように、プロシミドン原体をラット胎児の器官形成期に投与した場合、母動物に対しては、125 mg/kg 以上の群で一般症状の変化、ならびに体重および摂餌の抑制が認められた。胎児に対しては、125 mg/kg 以上の群で胎児体重の低値、500 mg/kg 群で二分胸椎体の発現頻度の高値がそれぞれ認められた。さらに雄胎児では、12.5 mg/kg 以上の群で肛門-尿道口間距離の低値も認められた。出生児に対しては、125 mg/kg 以上の群で哺育児の死亡率の増加および肛門-尿道口間距離の低値が、500 mg/kg 群で体重の低値がそれぞれ認められた。さらに雄児においては、125 mg/kg 以上の群で生殖器の重量変化、および肉眼的あるいは病理組織学的変化が認められた。また雌児においても卵巣重量の低値が認められた。

したがって、プロシミドン原体を妊娠ラットに投与したときの母動物における無毒性量は 12.5 mg/kg/日、生殖・発生毒性における無毒性量は 12.5 mg/kg/日であると結論した。

結果の概要

投与群 (mg/kg)		0	3.5	12.5	125	500	
1群当たり動物数		45	45	45	45	45	
死亡数		0	0	0	0	0	
妊娠動物数		44	44	42	41	42	
一般状態:							
身構いを行わない		0	0	0	↑ 7	↑ 10	
腹部被毛の尿汚れ		0	0	0	1	2	
母動物	体重変化 (g)	妊娠中	—	有意差なし	↓ : 12-13 日	↓ : 7-8、9-10 日 ↓ : 10-13 日 ↓ : 6-7、6-10、16-20、6-20、0-20 日	↓ : 7-8、6-10、6-20、0-20 日
		哺育期間	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	↑ : 1-4 日 ↑ : 1-21 日
	摂餌量 (g/日)	妊娠中	—	↓ : 12-13 日	有意差なし	↓ : 7-8、8-9、6-10、10-13、6-20、0-20 日	↓ : 9-10 日 ↓ : 7-8、8-9、6-10、10-13、6-20、0-20 日
		哺育期間	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし
肉眼的病理検査		検体投与に起因する異常なし					
妊娠子宮重量		73.93	77.06	75.58	65.82	71.39	

太枠内は検体投与の影響であることを示す。

— : 対照群

有意差の検定方法 (↓ ↑ : $p < 0.05$ 、↓ ↓ ↑ : $p < 0.01$)

Bartlett 検定で有意でない場合は、分散分析を行い、有意な場合は Dunnett 検定で群間の比較を行った。

Bartlett 検定で有意であり同値が 75% 以下の場合は、Kruskal-Wallis 検定を行い、有意な場合は Dunn 検定で群間の比較を行い、同値が 75% を上回る場合は Fisher の直接法で群間の比較を行った。

母動物、胎児および出生児の出現頻度データは 2 項分布の等質性の分散分析で解析した。

結果の概要 (つづき)

		投与群 (mg/kg)	0	3.5	12.5	125	500	
帝王切開群	親動物	着床所見	検査親動物数	23	23	20	21	23
			平均黄体数	16.3	17.0	16.4	15.5	17.5
			平均着床数	14.2	15.0	14.6	13.5	14.5
			平均生存胎児数	13.5	14.1	14.0	12.6	13.7
			死亡胎児数	0	0	0	0	0
			早期吸収胚数	0.8	1.0	0.6	0.8	0.8
			後期吸収胚数	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
	胎児動物	平均体重 (g)	雄	3.40	3.44	3.38	↓ 3.21	3.17
			雌	3.20	3.25	3.21	↓ 3.01	3.09
		性比		53.8	48.0	51.5	52.4	46.7
		肛門-尿道口間距離 (mm)	雄	2.464	2.427	↓ 2.259	↓ 1.631	↓ 1.287
			雌	1.086	1.096	1.090	1.070	1.050
			雌雄	1.824	1.735	↓ 1.692	↓ 1.369	↓ 1.154
		外表検査	検査胎児 (腹) 数	310 (23)	324 (23)	279 (20)	264 (21)	316 (23)
臍帯ヘルニア			1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	
絞扼尾			0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	
内臓検査		検査胎児 (腹) 数	147 (23)	158 (23)	136 (20)	128 (21)	152 (23)	
	逸所性心臓	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
	横隔膜ヘルニア	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)		
	内臓逆位	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)		
	肺動脈拡張	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)		
	腎盂拡張	3 (3)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)		

太枠内は検体投与の影響であることを示す。

— : 対照群

性比 = 雄胎児数 / 雌胎児数

有意差の検定方法 (↓ ↑ : p < 0.05, ↓ ↑ : p < 0.01)

Bartlett 検定で有意でない場合は、分散分析を行い、有意な場合は Dunnett 検定で群間の比較を行った。

Bartlett 検定で有意であり同値が 75% 以下の場合は、Kruskal-Wallis 検定を行い、有意な場合は Dunn 検定で群間の比較を行い、同値が 75% を上回る場合は Fisher の直接法で群間の比較を行った。

母動物、胎児および出生児の出現頻度データは 2 項分布の等質性の分散分析で解析した。

結果の概要 (つづき)

		投与群 (mg/kg)	0	3.5	12.5	125	500	
帝王切開群	胎児動物	骨格検査	検査胎児 (腹) 数	163 (23)	166 (23)	143 (20)	136 (21)	164 (23)
			二分胸椎体	2 (2)	0 (0)	1 (1)	4 (4)	6 (↑ 6)
			胸椎弓癒合	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
			二分腰椎体	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
			腰椎弓不完全骨化	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
			肋骨不完全骨化	0 (0)	1 (1)	1 (1)	2 (1)	1 (1)
			波状肋骨	2 (2)	1 (1)	5 (3)	3 (1)	1 (1)
			第7頸椎の頸肋	3 (3)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
			胸骨分節不完全骨化	6 (3)	2 (1)	3 (2)	8 (5)	4 (3)
			胸骨分節未骨化	5 (3)	3 (3)	0 (0)	2 (2)	4 (2)
			恥骨不完全骨化	9 (3)	↓ 2 (2)	↓ 1 (1)	↓ 4 (3)	↓ 2 (2)
			坐骨不完全骨化	2 (2)	1 (1)	2 (2)	2 (2)	1 (1)
			恥骨未骨化	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
			化骨進行度	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし
自然分娩群	親動物	自然分娩母動物数	21	21	22	20	19	
		妊娠期間 (日)	22.6	22.7	22.5	22.6	22.8	
		平均着床数	14.4	15.0	14.5	15.0	14.9	
	児動物	平均生存産児数	13.1	13.8	13.7	14.1	13.2	
		平均死産児数	0.0	0.1	0.0	0.0	0.2	
		死亡児率 (%)	生後 1 日	0.4	0.3	0.3	0.4	1.6
			生後 2~4 日	1.1	0.3	0.0	2.1	↑ 3.7
			生後 5~7 日	0.0	0.0	0.7	1.1	0.4
	生後 8~14 日		0.0	0.0	0.0	0.4	0.4	
	生後 15~21 日	0.7	0.0	1.0	0.0	0.0		

太枠内は検体投与の影響であることを示す。

— : 対照群

有意差の検定方法 (↓ ↑ : $p < 0.05$, ↓ ↑ : $p < 0.01$)

Bartlett 検定で有意でない場合は、分散分析を行い、有意な場合は Dunnett 検定で群間の比較を行った。

Bartlett 検定で有意であり同値が 75% 以下の場合は、Kruskal-Wallis 検定を行い、有意な場合は Dunn 検定で群間の比較を行い、同値が 75% を上回る場合は Fisher の直接法で群間の比較を行った。

母動物、胎児および出生児の出現頻度データは 2 項分布の等質性の分散分析で解析した。

結果の概要 (つづき)

		投与群 (mg/kg)	0	3.5	12.5	125	500		
自然分娩群	児動物	生後 1-21 日死亡児の肉眼的病理所見：胃内に乳なし		1	0	1	0	↑ 4	
		平均生存児数	生後 1 日	13.1	13.8	13.7	14.1	13.2	
			生後 4 日	12.9	13.7	13.7	13.8	12.5	
			生後 7 日	12.9	13.7	13.6	13.6	12.4	
			生後 14 日	12.9	13.7	13.6	13.6	12.4	
			生後 21 日	12.8	13.7	13.4	13.6	12.4	
		性比 (雄%)	生後 1 日	47.4	54.0	52.2	54.5	48.7	
			生後 4 日	47.7	54.0	52.4	55.8	49.0	
			生後 7 日	47.7	54.0	52.2	56.6	49.2	
			生後 14 日	47.7	54.0	52.2	56.5	49.1	
			生後 21 日	47.8	54.0	52.4	56.5	49.1	
		体重 (g)	生後 1 日	6.0	6.0	6.0	5.8	↓ 5.5	
			生後 4 日	8.8	8.7	8.8	8.2	7.9	
			生後 7 日	12.6	12.6	12.8	11.9	11.8	
			生後 14 日	24.9	24.2	24.6	23.0	24.1	
			生後 21 日	35.5	33.4	34.7	32.2	33.9	
		肛門-尿道口間距離 (mm)	生後 1 日	雄	2.6	2.6	2.6	↓ 1.8	↓ 1.3
				雌	1.1	1.1	1.1	1.0	↓ 1.0
				雌雄	1.8	1.9	1.9	↓ 1.4	↓ 1.1
			生後 21 日	雄	12.3	11.9	11.8	↓ 9.7	↓ 8.3
雌	7.4			7.4	7.5	↓ 6.8	7.1		
雌雄	9.7			9.8	9.8	↓ 8.4	↓ 7.6		

太枠内は検体投与の影響であることを示す。

—：対照群

有意差の検定方法 (↓ ↑ : $p < 0.05$, ↓ ↓ ↑ ↑ : $p < 0.01$)

Bartlett 検定で有意でない場合は、分散分析を行い、有意な場合は Dunnett 検定で群間の比較を行った。

Bartlett 検定で有意であり同値が 75% 以下の場合は、Kruskal-Wallis 検定を行い、有意な場合は Dunn 検定で群間の比較を行い、同値が 75% を上回る場合は Fisher の直接法で群間の比較を行った。

母動物、胎児および出生児の出現頻度データは 2 項分布の等質性の分散分析で解析した。

結果の概要 (つづき)

投与群 (mg/kg)		0	3.5	12.5	125	500			
自然分娩群	離乳後雄児動物	離乳雄児動物数	126	156	157	154	121		
		死亡数	0	1	0	2	0		
		一般症状：精巣未下降	0	0	0	17	↑ 62		
		体重変化	—	有意差なし	有意差なし	↓：8-15、1-45日	有意差なし		
		肉眼的所見	陰茎：尿道下裂	0	0	0	↑ 132	↑ 121	
			包皮腺：拡張	0	0	0	↑ 122	↑ 121	
			前立腺：黄色結節	0	0	0	0	↑ 2	
			黄色化	0	0	0	0	↑ 2	
		臓器重量 (g)	最終体重	210.9	202.6	207.2	↓ 192.4	202.5	
			右精巣	実重量	0.91	0.91	0.92	↓ 0.83	↓ 0.82
				体重比	0.43	0.45	0.44	0.43	↓ 0.41
				脳重量比	50.44	50.34	50.69	↓ 46.65	↓ 46.56
			左精巣	実重量	0.91	0.90	0.91	↓ 0.81	↓ 0.80
				脳重量比	49.99	50.06	50.10	↓ 45.68	↓ 44.92
			前立腺	実重量	0.22	0.22	0.21	↓ 0.16	↓ 0.14
体重比	0.10			0.11	0.10	↓ 0.08	↓ 0.07		
脳重量比	12.04			12.41	11.72	↓ 8.76	↓ 8.09		
肛門—尿道口 間距離 (mm)	実測値		33.0	32.8	32.3	↓ 27.2	↓ 23.1		
	体重比 ^{a)}	15.7	16.2	15.7	↓ 14.2	↓ 11.5			
	脳重量比 ^{b)}	1824.7	1812.0	1783.6	↓ 1534.4	↓ 1304.3			

太枠内は検体投与の影響であることを示す。 —：対照群

a)：体重比 = (肛門—尿道口間距離(mm) / 最終体重(g)) × 100

b)：脳重量比 = (肛門—尿道口間距離(mm) / 脳重量(g)) × 100

有意差の検定方法 (↓ ↑ : p < 0.05, ↓ ↓ ↑ ↑ : p < 0.01)

Bartlett 検定で有意でない場合は、分散分析を行い、有意な場合は Dunnett 検定で群間の比較を行った。

Bartlett 検定で有意であり同値が 75% 以下の場合は、Kruskal-Wallis 検定を行い、有意な場合は Dunn 検定で群間の比較を行い、同値が 75% を上回る場合は Fisher の直接法で群間の比較を行った。

母動物、胎児および出生児の出現頻度データは 2 項分布の等質性の分散分析で解析した。

結果の概要 (つづき)

投与群 (mg/kg)		0	3.5	12.5	125	500	
自然分娩群	離乳後雄児動物 病理組織学的検査	精巣： 検査例数	126	/	157	153	121
		片側びまん性萎縮	0		0	3	8
		片側限局性萎縮	1		0	0	4
		両側びまん性萎縮	0		0	9	18
		両側限局性萎縮	0		0	4	34
		精巣上体： 検査例数	126		157	153	121
		壊死性生殖細胞	6		1	6	15
		精囊： 検査例数	126		157	151	120
		慢性炎症	0		0	1	18
		化膿性炎症	0		0	1	8
		前立腺： 検査例数	126		157	153	119
		慢性炎症	0		0	2	15
		化膿性炎症	0		0	2	20
		凝固腺： 検査例数	126		157	149	85
		慢性炎症	0		0	2	1
		化膿性炎症	0		0	0	1
		陰茎： 検査例数	0		1	129	117
		尿道下裂	0		0	82	66
包皮腺拡張	0	1	105	103			
離乳雌児動物数		143	132	139	117	114	
死亡数		0	1	0	↑ 5	0	
一般症状：脱水症状		2	0	4	↑ 6	0	
平均体重		—	有意差なし	有意差なし	↓：1-8日	有意差なし	
肉眼的病理所見		検体投与に起因する異常なし					
左卵巢重量(g)	実重量	0.039	0.037	0.036	↓ 0.034	↓ 0.035	
肛門-尿道口間距離(mm)	実測量	17.2	17.2	16.7	↓ 16.3	↓ 16.5	

太枠内は検体投与の影響であることを示す。

—：対照群

/：検査せず

有意差の検定方法 (↓ ↑: p < 0.05, ↓ ↓ ↑ ↑: p < 0.01)

Bartlett 検定で有意でない場合は、分散分析を行い、有意な場合は Dunnett 検定で群間の比較を行った。

Bartlett 検定で有意であり同値が 75% 以下の場合は、Kruskal-Wallis 検定を行い、有意な場合は Dunn 検定で群間の比較を行い、同値が 75% を上回る場合は Fisher の直接法で群間の比較を行った。

母動物、胎児および出生児の出現頻度データは 2 項分布の等質性の分散分析で解析した。

(6) プロシミドン原体のウサギにおける催奇形性試験

(資料 8-6)

試験機関：Industrial Bio-Test Laboratories

報告書作成年：1976年

検体：プロシミドン原体

検体純度：

供試動物：New Zealand 系白色種ウサギ、1群 17~20 匹

投与期間：妊娠 6 日から 18 日までの連続 13 日間

投与方法：検体をゼラチンカプセルに入れ、0、10、30 および 100 mg/kg の割合で妊娠 6 日から 18 日まで 13 日間、毎日 1 回経口投与した。なお、対照群には空のゼラチンカプセルを同様に投与した。

*)：受精当日を妊娠 0 日として起算した。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目：

親動物；一般状態および生死を毎日観察し、妊娠 0、6、9、12、15、18 および 29 日に体重を測定した。

妊娠 29 日に帝王切開し、着床数、生存および死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児；体重測定、外表観察を行った。観察後、保育器に移して 24 時間生存率を観察し、全胎児について内臓異常の有無を検査し、骨格標本作製して骨格異常の有無を検査した。

結果：

母動物；妊娠期間中を通じて母動物体重を測定したところ、検体投与によると考えられる体重変化は認められず、検体の投与に起因する死亡や異常行動もみられなかった。また、安楽殺時に得られた繁殖に関連したデータにも検体投与に起因する影響はみられなかった。

生存胎児；検体投与群の胎児平均体重は対照群と同等であり、外表異常検査でも子宮内での検体暴露によると考えられる所見はみられず、児動物の 24 時間生存に対する検体の影響もなかった。胎児内臓検査で異常はみられず、胎児骨格検査でも検体暴露によると考えられる影響は認められなかった。

以上の結果より、プロシミドン原体を妊娠ウサギに投与したときの母動物および胎児動物における無毒性量は 100 mg/kg/日以上であった。また、最高投与量の 100 mg/kg/日でも児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

結果の概要

投与群		0 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg		
1群あたり動物数		17	20	17	17		
母動物	一般状態	検体投与に起因する異常は認められなかった					
	途中死亡動物数	2	9 ^{a)}	2	2		
	妊娠動物数	15	17	15	15		
	流産動物数	0	0	1	0		
	平均体重 (g)	妊娠 6 日	3.77	3.60	3.83	3.81	
		妊娠 9 日	3.80	3.56	3.87	3.86	
		妊娠 12 日	3.81	3.57	3.85	3.81	
		妊娠 15 日	3.83	3.72	3.95	3.89	
		妊娠 18 日	3.81	3.68	3.92	3.86	
		妊娠 29 日	3.96	3.90	4.02	3.95	
	肉眼的病理検査		検体投与に起因する異常は認められなかった				
	着床所見	検査母動物数	15	11	15	15	
		総着床数	143	70	137	155	
吸収胚数		25	19	9	16		
生存胎児数		118	51	114	139		
胎児動物	生存胎児体重 (g)		35.5	38.6	35.2	34.3	
	生存胎児の 24 時間生存率 (%)		90.7	80.4	86.8	87.1	
	胎児検査	検査胎児数		118	51	114	139
		外表異常を有する胎児数		0	0	0	1
		鼻腔欠損・頭蓋浮腫		0	0	0	1
		内臓異常を有する胎児数		0	0	0	0
		骨格異常を有する胎児数		0	0	2	0
		胸骨分岐骨化		0	0	1	0
		前頭骨・頭頂骨不完全骨化		0	0	1	0
		骨格変異を有する胎児数		99	35	89	105
		胸骨不完全骨化		90	25	58	78
		胸骨未骨化		9	1	7	11
	肋骨過剰		45	28	59	59	

a) : 妊娠動物 6 例を含む
統計解析は実施しなかった。

(7) プロシミドン原体のウサギにおける催奇形性試験

(資料 8-7)

試験機関：Imperial Chemical Industries PLC

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検 体：プロシミドン原体

検体純度：

供試動物：New Zealand 系白色種 妊娠ウサギ（人工授精時 17 週齢）、1 群 18 匹

投与期間：妊娠 7 日から 19 日までの連続 13 日間（1986 年 5 月～6 月）

投与方法：検体をコーンオイルに溶解し、0、30、150、750 および 1000 mg/kg の割合で妊娠 7 日から 19 日まで 13 日間、毎日 1 回経口投与した。なお、対照群にはコーンオイルを同様に投与した。

*)：人工授精当日を妊娠 1 日として起算した。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目：

母動物；行動または一般状態の変化を毎日観察し、妊娠 1、4、7～19、22、26 および 30 日に体重を測定した。摂餌量は妊娠 1～4、4～7、7～10、10～13、13～16、16～19、19～22、22～26 および 26～30 日間の摂取量を測定した。

妊娠 30 日に帝王切開し、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児；体重の測定、外表観察を行った。

胎児全例について内臓を検査して内臓異常および性別を調べ、骨格標本を作製して骨格異常の有無を検査した。

結 果：

母動物；いずれの投与量でも、生存、一般状態、体重変化および摂餌量に検体投与による影響はみられなかった。また、肉眼的病理所見および子宮内所見にも検体投与に関連する影響はみられなかった。

検体投与群の 6 例が流産したが、この系統のウサギは自然に流産することが知られており、投与に関連した傾向はみられなかった。また、4 例が途中死亡したが、3 例の死因は誤投与であり、他の 1 例の死因は不明であったが検体投与に関連したものではないと考えられた。

生存胎児；いずれの投与量でも、子宮内胎児の発育および生存に影響はみられなかった。

また、投与に関連した催奇形性あるいは胎児毒性はみられなかった。検体投与群では胆嚢小凝血付着、腰椎の横突起不完全骨化または未骨化の発現頻度が増加したが、用量相関性がなく検体投与の影響ではないと考えられた。また、第5および第6胸骨分節未骨化がみられる胎児数が1000 mg/kg群で有意に増加したが（第5胸骨分節未骨化：11/105例（10.5%）、第6胸骨分節未骨化：9/105例（8.6%）、背景データの範囲内（第5胸骨分節未骨化：3-14%、第6胸骨分節未骨化：1-9%）であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

以上の結果より、プロシミドン原体を妊娠7から19日に投与した時の母動物および胎児動物における無毒性量は1000 mg/kgであった、また、最高投与量の1000 mg/kgでも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0	30	150	750	1000	
1群あたり動物数		18	18	18	18	18	
母動物	一般状態	検体投与に起因する異常は認められなかった					
	途中死亡動物数	1 ^{a)}	1 ^{a)}	1 ^{a)}	0	1 ^{b)}	
	流産動物数	0	2	1	1	2	
	非妊娠動物数	2	2	4	2	2	
	体重変化	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	
	摂餌量	—	↓:妊娠 10-13日	有意差なし	↑:妊娠 16-19日	有意差なし	
	肉眼的病理検査	検体投与に起因する異常は認められなかった					
	病理組織学的検査	検体投与に起因する異常は認められなかった					
	妊娠子宮重量	486.6	406.1	528.4	412.4	502.3	
	着床所見	妊娠動物数	15	13	12	15	13
		生存胎児が得られた動物数	14	12	12	14	13
		平均黄体数	11.0	10.8	12.3	11.4	11.4
		平均着床数	8.88	7.85	9.97	8.69	8.96
早期吸収胚率		3.9	4.0	6.7	8.1	1.6	
後期吸収胚率		10.9	6.0	9.2	8.9	12.3	
生存胎児数		7.67	7.25	8.37	7.18	7.78	
胎児動物	生存胎児体重 (g)	41.72	38.18	40.00	38.21	40.06	
	性比 (雄%)	52.7	45.6	59.0	47.1	49.5	
	外表・内臓異常	検査胎児 (腹) 数	110(14)	90(12)	100(12)	102(14)	105(13)
		奇形を有する胎児 (腹) 数					
		頭部の肉眼的奇形	0(0)	0(0)	2(1)	0(0)	0(0)
		口蓋裂	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
		無眼球	0(0)	1(1)	0(0)	1(1)	0(0)
		水頭	0(0)	0(0)	2(1)	0(0)	0(0)
		側脳室過度拡張	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
		心臓過度肥大	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	1(1)
総動脈幹遺残	1(1)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)		

— : 対照群

a) : 誤投与による死亡

b) : 死因不明。検査せず廃棄

有意差の検定方法 (↓↑: p<0.05)

Student の t 検定: 体重増加量、摂餌量、着床数、生存胎児数、吸収胚率、胎児体重

Fisher の正確検定: 性比、異常および変異の発現頻度

(つづく)

結果の概要 (つづき)

投与量 (mg/kg/日)		0	30	150	750	1000
胎 児 動 物 外 表 ・ 内 臓 異 常	単心室	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	心室中隔欠損	1(1)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
	大動脈過度拡張	2(2)	0(0)	1(1)	0(0)	1(1)
	大動脈過度減形成	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
	肺動脈過度拡張	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	肺動脈過度減形成	2(2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	頸動脈無名動脈癒合	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	肺収縮	0(0)	0(0)	2(1)	1(1)	1(1)
	内臓逆位	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
	腎臓欠損	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
	尿管欠損	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
	前肢過屈曲	1(1)	2(1)	1(1)	2(2)	0(0)
	軽度異常を有する胎児 (腹) 数					
	水晶体混濁	0(0)	0(0)	0(0)	3(1)	0(0)
	肺動脈軽度拡張	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	1(1)
	肺動脈軽度減形成	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
	食道背方鎖骨下動脈	0(0)	0(0)	2(1)	0(0)	1(1)
	過剰血管 (左鎖骨下動脈近位および心臓末端)	3(3)	1(1)	1(1)	0(0)	4(3)
	過剰血管 (左頸動脈と左鎖骨下動脈の間)	2(2)	1(1)	3(2)	1(1)	1(1)
	肺上行大静脈欠損	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
	腹水貯留	0(0)	1(1)	0(0)	1(1)	1(1)
	腹部過度拡張	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
	肝臓暗色化	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	1(1)
	肝臓肥厚	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	1(1)
	胆嚢小凝血付着	6(4)	↑ 15(8)	↑ 15(6)	12(5)	13(7)
	胃内ガス膨満	6(3)	6(2)	4(1)	0(0)	0(0)
脾臓退色	1(1)	3(2)	2(2)	5(1)	2(2)	
尿管軽度拡張	1(1)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	

対照群との有意差の検定 (↑ : p < 0.05, ↑↑ : p < 0.01)

Fisher の正確検定 : 異常および変異の発現頻度

(つづく)

結果の概要 (つづき)

投与量 (mg/kg/日)		0	30	150	750	1000	
胎 児 動 物	骨 格 検 査	検査胎児 (腹) 数	110 (14)	90 (12)	100 (12)	102 (14)	105 (13)
		奇形を有する胎児 (腹) 数					
		猿頭症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
		頭蓋骨の肉眼的奇形	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
		脊柱の奇形	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
		過剰肋骨 (第 3-4 肋骨間)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
		過剰肋骨 (第 4-5 肋骨間)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		過剰肋骨 (第 5-6 肋骨間)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
		過剰肋骨 (第 11-12 肋骨間)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
		軽度異常を有する胎児 (腹) 数					
		頭頂間骨二分	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		頭頂間骨不完全骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
		前頭骨間縫合骨	2 (1)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	1 (1)
		前頭鼻骨縫合骨	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		鼻骨間縫合骨	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
		頭頂骨縫合骨	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		小泉門軽度拡大	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		舌骨未骨化	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		第 2 頸椎弓不完全骨化	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		第 7 頸椎横突起不完全骨化	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		第 1 頸椎弓上過剰骨化部	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		第 1-2 頸椎体間過剰骨化部	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		第 7 頸椎肋骨	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
		第 11-12 胸椎体間過剰半椎	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
		第 3-4 胸椎体間過剰半椎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
		第 4-5 胸椎体間過剰半椎	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		第 5-6 胸椎体間過剰半椎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
		第 2 腰椎横突起完全骨化	3 (2)	3 (2)	1 (1)	6 (4)	4 (3)
第 4 腰椎横突起未骨化	1 (1)	2 (2)	↑ 9 (3)	↑ 6 (1)	↑ 8 (↑ 6)		

対照群との有意差の検定 (↑ : p < 0.05, ↑↑ : p < 0.01)

Fisher の正確検定 : 異常および変異の発現頻度

(つづく)

結果の概要 (つづき)

		投与量 (mg/kg/日)	0	30	150	750	1000
胎児動物	骨格検査	第5腰椎横突起未骨化	1(1)	0(0)	↑6(3)	↑6(1)	4(4)
		第6腰椎横突起未骨化	1(1)	0(0)	4(2)	↑6(1)	1(1)
		第7腰椎横突起未骨化	3(1)	3(3)	7(4)	↑14(↑7)	↑12(5)
		第1仙椎非対称	12(7)	7(6)	8(6)	9(6)	16(8)
		第2仙椎非対称	3(3)	1(1)	4(4)	2(1)	1(1)
		第2~7胸椎弓不整	0(0)	0(0)	1(1)	1(1)	0(0)
		第3~7胸椎弓不整	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
		第7胸椎~第2腰椎弓不整	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
		第9~12腰椎弓不整	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
		第12胸椎と第1腰椎体癒合	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
		脊柱の軽度異常	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	2(2)
		仙椎前椎骨数 25	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
		第1胸骨分節二分	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
		第5胸骨分節二分	1(1)	1(1)	2(1)	2(1)	1(1)
		第6胸骨分節二分	3(2)	0(0)	4(3)	2(2)	2(2)
		第2胸骨分節過度不整	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
		第4胸骨分節過度不整	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	1(1)
		第5胸骨分節過度不整	1(1)	0(0)	0(0)	2(1)	0(0)
		第5胸骨分節変形	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
		第5胸骨分節未骨化	3(3)	4(3)	7(3)	5(3)	↑11(6)
		第6胸骨分節未骨化	2(1)	1(1)	2(1)	5(4)	↑9(5)
		第6胸骨分節不完全骨化	17(10)	8(5)	12(6)	13(7)	13(6)
第4胸骨分節軽度不整	1(1)	0(0)	2(1)	1(1)	0(0)		
第5胸骨分節軽度不整	2(2)	1(1)	1(1)	0(0)	0(0)		
第5-6胸骨分節間過剰骨化	1(1)	1(1)	0(0)	2(2)	0(0)		

対照群との有意差の検定 (↑: p<0.05, ↑↑: p<0.01)

Fisher の正確検定: 異常および変異の発現頻度

(つづく)

結果の概要 (つづき)

		投与量 (mg/kg/日)	0	30	150	750	1000
胎 児 動 物	骨 格 検 査	第1-第2胸骨分節癒合	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	1(1)
		第2-第3胸骨分節癒合	1(1)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
		第3-第4胸骨分節癒合	3(3)	1(1)	0(0)	2(1)	1(1)
		第4-第5胸骨分節癒合	2(2)	2(1)	0(0)	3(2)	1(1)
		骨盤帯非対称配列	12(7)	8(6)	8(6)	9(5)	15(8)
		恥骨未骨化	0(0)	0(0)	0(0)	4(1)	2(2)
		恥骨不完全骨化	1(1)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
		距骨未骨化	0(0)	0(0)	0(0)	↑5(1)	2(2)
		変異を有する胎児 (腹) 数					
		歯突起不完全骨化	4(2)	3(3)	4(3)	4(2)	4(3)
		第2腰椎横突起不完全骨化	38(10)	29(9)	23(7)	24(10)	22(11)
		第3腰椎横突起完全骨化	58(14)	37(9)	32(9)	42(10)	37(12)
		第3腰椎横突起不完全骨化	50(14)	44(11)	36(10)	46(13)	48(13)
		第4腰椎横突起不完全骨化	11(6)	15(7)	↑25(6)	12(6)	↑24(8)
		第5腰椎横突起不完全骨化	4(4)	↑11(5)	↑18(5)	7(6)	↑20(8)
		第6腰椎横突起不完全骨化	5(3)	↑12(5)	↑16(6)	↑12(7)	↑18(7)
		第7腰椎横突起不完全骨化	43(10)	↑60(10)	49(11)	47(11)	↑58(12)
		仙椎前椎骨数 27	55(13)	48(10)	55(11)	55(14)	57(13)
		第5胸骨分節不完全骨化	21(9)	18(7)	↑30(10)	29(11)	30(11)
		13肋骨正常長	70(14)	62(11)	73(12)	72(14)	78(13)
13肋骨正常長・浮遊	1(1)	0(0)	1(1)	1(1)	2(2)		
13肋骨短小	7(4)	8(5)	6(4)	8(5)	10(6)		
13肋骨短小・浮遊	6(4)	5(4)	1(1)	5(3)	13(7)		

対照群との有意差の検定 (↑: p<0.05、↑↑: p<0.01)

Fisher の正確検定: 異常および変異の発現頻度