

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(11) 反復経口投与毒性及び発がん性

① イヌを用いた飼料混入投与による52週間反復経口投与毒性試験

(資料 No. 15)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1991年

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬、1群雌雄各6匹、開始時5～6ヵ月齢

試験期間：52週間（1989年7月28日～1990年8月1日）

投与方法：検体を0、300、875及び1,750ppmの濃度で飼料に混入し、52週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

投与量設定根拠；

試験項目及び結果：

臨床症状及び死亡率；臨床症状及び生死を毎日観察した。

種々の臨床症状が認められたが、検体投与に関連すると考えられるものはなかった。

死亡例は認められなかった。

体重変化；投与開始前2週間前から週1回全生存動物の体重を測定した。

1,750ppm投与群では雄及び雌の平均体重値が各々投与開始第9週及び4週から試験終了まで統計学的に有意に減少し、さらに平均体重増加量も雌雄で投与開始から13週及び13週から26週にかけて統計学的に有意に減少した。

300及び875ppm投与群では、検体投与に関連した変動は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を毎日測定し、食餌効率も算出した。

全試験期間を通じて1,750ppm投与群雌雄の摂餌量は軽度から中程度の減少を示し、統計学的に有意な減少を示したのは雄で第8週以降（48週は除く）、雌で第6週までと第9、10、12、14、18、20、21、41及び46週であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

875ppm投与群雌で第38週に摂餌量の有意な増加が認められたが、この変化は検体投与に関連するものではないと考えられた。

300ppm投与群では、検体投与に関連した変動は認められなかった。

食餌効率の値は全ての群で大きな振れが認められた。1,750ppm投与群の体重増加量の減少は摂餌量の減少の結果であり、この減少はおそらく検体と飼料の混合物の味が低下したことによるものと考えられた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		300	875	1,750
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	11.9	33.1	67.7
	雌	11.9	36.1	69.0

眼科的検査；投与開始前、投与26及び52週時に全生存動物を検眼鏡及び眼底写真にて検査した。

検体に関連する異常は認められなかった。

心臓血管系検査；投与開始前1回及び投与後52週時に全生存動物について以下の項目を検査した。

直接法による拡張期及び収縮期の血圧測定

第Ⅰ、Ⅱ及びⅢ導出について心電図描画法による心拍数の測定

心律動の検査

心伝導の測定（QRS波の期間及びPR-QTの間隔）

いずれの検査項目においても、検体投与に関連した変動は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前2回、投与後13、26、39及び52週時に全生存動物を対象として、頸動脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン量、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度、
充填赤血球量、赤血球数、平均赤血球容積、血小板数、白血球数及び
白血球ディファレンシャルカウント

なお、網状赤血球数は52週時のみに検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性 別	雄	雌							
		875				1,750			
投与量 (ppm)	875								
検査時期 (週)	52	13	26	39	52	13	26	39	52
MCH						↑106			
血小板数	↑134	119*	125*	127*	123*	121*	↑145	↑144	↑148
全白血球数					↑133				
好中球数					↑143				

分散分析及び Dunnet 検定 ↑ : P < 0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

*-統計学的有意差がないものの、検体投与に関連した増加

875及び1,750ppm投与群の雌において、全試験期間を通じて、用量との相関性を伴う血小板数の増加が認められた。その程度は875ppm投与群で中程度であったが、1,750ppm投与群では中程度から顕著な増加であり、投与後26、39及び52週時では統計学的に有意差が認められた。

一方、雄で認められた血小板数の変動は、増加の程度及び用量との相関性がないことから、検体投与に関連したものとは考えられなかった。

875ppm投与群の雌で52週時に統計学的に有意な中程度の白血球数及び好中球数の増加が認められたが、各個体の値及び用量との相関性が認められないことから、これらの変動は検体投与に関連したものとは考えられなかった。

血液学的検査におけるその他の変動は生物学的に有意なものではないと考えられた。

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

ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、グルコース、
 尿素窒素、総コレステロール、トリグリセリド、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 (A/G比)、
 クレアチニン、アルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、
 クレアチニンフォスフォキナーゼ及びGGT、

次頁に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性 別	雄												雌															
	300				875				1,750				300				875				1,750							
	26	52	13	26	39	52	13	26	39	52	13	26	13	26	52	13	26	39	52	13	26	39	52	13	26	39	52	13
投与量 (ppm)																												
検査時期 (週)																												
カリウム					↓ 89							↓ 89																
カルシウム								↓ 95	↓ 90	↓ 89	↓ 93	↓ 89					↓ 94	↓ 94		↓ 94	↓ 94	↓ 94		↓ 94				↓ 92
無機リン																												
グルコース	↓ 88																											
アルブミン									↓ 91		93*	↓ 86				↓ 85												↓ 91
グロブリン	↑ 115	↑ 125	↑ 113					↑ 121																				
A/G比													↓ 82															
クレアチニン																												
γ-GTP																												
GOT																												
GPT																												
GGT																												

分散分析及び Dunnett 検定 ↑ ↓ : P<0.05, ↑ ↓ : P<0.01, ☆ ☆ : P<0.001

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

*—統計学的有意差がないものの、検体投与に関連した減少又は増加

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

- ①軽度ではあるが、統計学的に有意なカリウム濃度の低下は、性質、程度、発生例の分布などから、検体投与に関連したものとは考えられなかった。
- ②統計学的に有意なカルシウム濃度の低下が認められたが、試験開始前の変動、個体別の値、投与週との相関性が全く認められないことから、試験期間中に観察されたカルシウム濃度の変動は検体投与に関連したものとは考えられなかった。
- ③統計学的に有意なリン濃度の低下は、変動の程度、発生例の分布などから、検体投与に関連したものとは考えられなかった。
- ④300ppm投与群の雄で26週時に軽度ではあるが、統計学的に有意なグルコース濃度の減少が観察されたが、各個体別の値は、全て対照群の範囲内、あるいは、これに非常に近い値であり、この程度の減少は投与開始1週間前にも同投与群の雄で観察されたので、この変動は検体投与に関連したものとは考えられなかった。
- ⑤試験期間を通じて1,750ppm投与群では雌雄とも血清アルブミン濃度の軽度の減少が認められた。この減少は、13週時の雄以外、常に統計学的に有意であった。投与週との相関性は明らかではなかった。さらに、検体投与によるこの減少が26週時の875ppm投与群の雄、13週時の875ppm投与群の雌においても若干認められた。
- ⑥統計学的に有意な血清グロブリン濃度の増加は、発生例の分布、各個体別の検査値、用量との相関性及び投与週との相関性が認められないことから、検体投与に関連したものとは考えられなかった。
- ⑦875ppm投与群の雄及び1,750ppm投与群の雌雄におけるアルカリフォスファターゼ活性の上昇が検体投与に関連するものであることは明らかであった。上昇の程度は、中程度から顕著なものであり、26週時から後に、より強く観察された。さらに、検体投与によるこの上昇が875ppm投与群の雌においても若干認められた。
- ⑧26週時の875及び1,750ppm投与群の雄（投与用量との相関性なし）と39週時の1,750ppm投与群の雄においてみられたGOTの統計学的に有意な減少は、
 - ・雄では52週時統計学的に有意な変動は認められなかった
 - ・875及び1,750ppm投与群の雌において、対照群の雌に比べ、軽度なGOT活性の増加が認められたことから、この変動は検体投与に関連したものとは考えられなかった。
- ⑨26、39及び52週時の1,750ppm投与群の雌で、GPT活性の統計学的に有意な中程度の上昇が認められた。
- ⑩26、39及び52週時の1,750ppm投与群の雌雄で、GGT活性の上昇が認められた。この内、26及び52週時の上昇は、統計学的に有意なものであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

尿量、尿色、比重、pH、蛋白、糖、ウルビリノーゲン、ビリルビン、
ケトン体、血尿、還元物質及び尿沈渣の顕微鏡検査

26週時の875ppm投与群の雌及び1,750ppm投与群の雌雄並びに52週時の1,750ppm投与群の雄に統計学的に有意な尿量の増加が認められたが、個体別の値及び投与開始前の対照群との差を考慮すると、26週時の変動のみが生物学的に有意なものであり、また検体投与に関連したものと考えられた。この尿量の増加に伴い尿比重が低下し、尿色の明調化を伴うものも多く認められた。

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

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、下垂体、卵巣、脾臓、精巣、胸腺及び甲状腺

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性 別		雄		雌		
投与量 (ppm)		875	1,750	300	875	1,750
最終体重			↓ 75			
副腎	重 量					↑ 159
	対体重比		↑ 164			↑ 192
	対脳重量比					↑ 163
脳	対体重比		↑ 143			
心臓	重 量		↓ 84			
	対体重比		↑ 113			
腎臓	対体重比				↑ 125	↑ 150
肝臓	重 量	↑ 122			↑ 136	↑ 125
	対体重比	↑ 127	↑ 154		↑ 142	↑ 162
	対脳重量比				↑ 136	↑ 130
精巣	対脳重量比		↑ 143			
胸腺	重 量		↓ 48			
	対体重比					↑ 200
	対脳重量比		↓ 50	↑ 180		
甲状 腺	重 量				↑ 140	
	対体重比				↑ 133	↑ 133

Dunnettの t 検体及び分散分析 ↑ ↓ : P < 0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

1,750ppm投与群において雌で副腎の重量、対体重比及び対脳重量比が、さらに雄で副腎の対体重比のみが有意に増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

875及び1,750ppm投与群において、雌で肝臓の重量、対体重比及び対脳重量比の増加が認められた。一方、雄でも同様の肝臓重量の増加が認められたが、雌ほど顕著な増加でなく、対体重比は統計学的に有意に増加したが、対脳重量比は統計学的に有意な変動を示さなかった。

その他の臓器においても統計学的に有意な変動を示すことがあったが、これらは毒性学的に有意な変動とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

検体投与に関連する肉眼的異常は認められなかった。剖検時にまれに病変が認められたが、これらは偶発的な病変であると考えられた。

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、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

副腎、大動脈、骨・関節、骨髄塗抹、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球、胆嚢、心臓、空腸、回腸、腎臓、涙腺、肝臓、肺・主要気管支、リンパ節・下顎／腸間膜、乳腺、骨格筋、坐骨神経、食道、視神経、卵巣、膝臓、上皮小体、下垂体、前立腺、直腸、顎下腺、皮膚、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、膣及び全ての肉眼的病変

検体投与に関連すると考えられる病変が肝臓及び腎臓に認められた；肝細胞肥大、星細胞褐色色素沈着及び単核細胞湿潤が875及び1,750ppm投与群の雌雄に認められ、特に1,750ppm投与群では顕著であった。さらに、875及び1,750ppm投与群で肝細胞褐色色素沈着の増加が観察された。すなわち、細胞の肝細胞質内に多形性の褐色色素顆粒が観察され、対照群及び300ppm投与群の顆粒数は同程度であったが、875及び1,750ppm投与群の雌雄では数も多く、大きな顆粒が認められた。

1,750ppm投与群の雌雄各3例及び875ppm投与群の雄1例において、腎臓の近位尿細管上皮褐色色素沈着の増加が認められた。

その他の病変は種々の臓器・組織で観察されたが、それらはビーグル犬において一般に観察されるものであり、偶発性の病変であると考えられた。

1,750ppm投与群の雌で副腎の重量及び対体重比の増加が認められたが、この臓器において、検体投与に関連すると考えられる病変は観察されなかった。

以上の結果から、本剤のイヌに対する52週間飼料混入投与による慢性毒性試験の影響として、875ppm以上の投与群に血小板数の増加、血清アルブミン濃度の減少、アルカリフォスファターゼ活性の上昇、尿量の一時的な増加、肝臓重量の増加並びに肝臓及び腎臓の病理組織学的病変が認められたので、無毒性量は雌雄とも300ppm（雌雄とも11.9mg/kg/日）であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

②-1 ラットを用いた飼料混入投与による24カ月間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

- 12カ月間反復経口投与毒性試験

(資料 No.16-1)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1990年

検体の純度: 96.4%

試験動物: Cr1: CDBR VAF/PLUS系ラット、1群雌雄各20匹、開始時約6週齢
投与後6カ月時に各群雌雄10匹を中間屠殺した。

試験期間: 12カ月間 (投与期間; 1987年6月19日~1988年6月18日)

投与方法: 検体をアセトンに溶解して、0、40、200及び1,000ppmの濃度で飼料に混入し、12カ月間にわたって随時摂取させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。なお、試験期間を通じてほぼ一定量の検体 (体重1kgあたりmg) を投与するために摂餌量増加と比較して体重増加量が非常に大きい投与4週時までは、以下に示すとおり各投与群ともに混餌濃度 (ppm) を下げた。

投与量設定根拠;

投与群	投与量 (ppm)	投与時期 (週)
対照	0	1~終了時
低用量	25	1~2
	35	3~4
	40	5~終了時
中間用量	100	1~2
	140	3~4
	200	5~終了時
高用量	400	1~2
	560	3~4
	1,000	5~終了時

試験項目及び結果:

臨床症状及び死亡率; 臨床症状及び生死を毎日観察した。

投与期間中に認められた臨床症状は、実験用ラットに通常認められないものではなく、発生頻度も対照群と投与群とで同程度であり、投与との明らかな関係はなかった。

投与期間中、対照群の雄1例が13週の間死亡し、中間用量群の雌1例が27週の間切迫屠殺した。さらに、投与終了後であるが、計画屠殺前に低用量群の雄1例が死亡した。これらの死亡は、みかけ上の、かつ投与に関連しないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

体重変化；投与開始1週間前から第14週までは週1回、その後は2週間に1回全生存動物の体重を測定した。

高用量群の雌では13週時の体重と全体の体重増加量（0～24週）の統計学的に有意な減少が観察された。

一方、低用量群雄にみられた38週時の平均体重及び第0～52週の体重増加量の有意な増加以外、雄の体重のデータは投与群と対照群とでほぼ同様であった。この体重増加は、みかけ上の、かつ投与に関連しないと考えられた。

摂餌量及び食餌効率；体重測定時と同じ時期に摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

高用量群の雌の摂餌量が対照群の値よりも低い傾向を示したが、特定期間の統計検定では有意差は認められなかった。

低用量群の雄の摂餌量は対照群の値より概して高かった。これらの差は雌雄どちらについても生物学的に有意があるとは考えられなかった。

一方、食餌効率には著明な差異は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投 与 群		低用量	中間用量	高用量
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.76	8.73	42.30
	雌	2.21	10.72	54.47

眼科的検査；投与開始前は全動物を、投与後6及び12カ月時は計画屠殺を実施した対照群と高用量群の全生存動物を対象として間接検眼鏡及びMydriacyl（散瞳剤）を用いて眼底検査を行った。

6及び12カ月時の検査では、検体に関連した眼の異常を示唆する所見は認められなかった。

血液学的検査；投与後6及び12カ月時に計画屠殺した全動物を対象として、眼窩静脈叢の穿刺により血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数及び細胞形態

なお、白血球のディファレンシャルカウント及び赤血球の細胞形態は対照群及び高用量群のみを検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

6 カ月時中間用量群雄にみられたヘモグロビン量及びヘマトクリット値の統計学的に有意な増加[17.1 対 16.2g/dL 及び 49.4 対 46.6% ($p < 0.05$)]は、12 カ月時でこれらの検査項目の平均に差がなかったことから、検体投与に関連しないものと考えられた。

12 カ月時高用量群雄にみられた有棘赤血球の発生頻度及び程度のわずかな増加は、同群雄の他の血液学的変化がないことから、みかけ上の検体投与に関連しないものと考えられた。

その他の血液学的検査項目は対照群と投与群とで概して同程度であった。

血液生化学検査；血液学的検査で使用了血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

ナトリウム、カリウム、塩素、血糖、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G比)、カルシウム、総ビリルビン、トリグリセリド、無機リン及びGGT

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性 別 投 与 群	雄		雌			
	低用量	高用量		低用量	中間用量	高用量
検査時期 (月)	12	6	12	6	6	6
塩 素				↓ 98		↓ 98
尿素窒素	↓ 88			↑ 130		
アルカリフォスファターゼ		↑ 140				
総 蛋 白						↑ 111
グロブリン	↓ 88		↓ 83	↑ 119		↑ 125
A/G比	↑ 118		↑ 118			
総ビリルビン			*			

Leveneの分散均一性検定及び分散分析 ↑ ↓ : $P \leq 0.05$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

* : 対照群が1 mg/dLに対して高用量群は0 mg/dLであった。

これらのすべての統計学的な有意差は、その変化の重要性が低く、試験期間を通して一貫性のない発生ないしは用量反応の欠如に基づくことから、検体投与に関連しないものと思われた。

尿 検 査；投与後5カ月時は6カ月時に計画屠殺する全動物を、投与後11カ月時は12カ月時に計画屠殺する対照群と高用量群の全動物を対象として以下の項目を検査した。

なお、5カ月時に大部分の動物からわずかな量の尿しか採取できなかったため、対照群と高用量群の全動物について、6カ月時屠殺前に尿をくり返し採取した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

比重、尿量、pH、尿色、糖、ケトン体、蛋白、ビリルビン、
潜血及び尿沈渣の顕微鏡検査

5カ月時に高用量群の雄で、ケトン体の発生頻度及び程度が増加した。さらに、同時期に中間用量群及び高用量群の雄で、無定形結晶及び上皮細胞の発生頻度がわずかに増加し、一方、同群の雌では発生頻度はより少なかった。

6カ月の採取時期までに、高用量群の雄で上皮細胞の最小の増加が認められた。11カ月時に高用量群でケトン体の発生頻度及び程度が増加し、さらに、pH及び潜血陽性所見の発生頻度が減少した。

以上の観察されたこれらの差は重要性が低く、試験期間を通して概して所見に一貫性がないことは、これらの変化が毒性学的に重要であるかどうか疑わしいことを示唆している。

結論として、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の各項目からは、検体投与に起因しうる明確な変化は認められなかった。

臓器重量；投与後6カ月時の中間屠殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。

脳、腎臓、肝臓、精巣、副腎、卵巣、甲状腺／上皮小体、心臓、脾臓

なお、甲状腺／上皮小体、心臓及び脾臓については、試験終了時のみ測定した。

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性別		雄			雌				
検査時期(月)		6		12		6		12	
投与群		高用量	低用量	高用量	低用量	中間用量	高用量	中間用量	高用量
腎臓	重量	114*		113*			↑119		
	対体重比	↑117		↑115	↑118	↑118	↑135		
	対脳重量比						↑121		
肝臓	重量	115*		113*			↑125		106*
	対体重比	↑117		↑119	↑116	↑117	↑142		↑118
	対脳重量比						↑126		
副腎	重量						↑199		
	対体重比					↑120	↑221		
	対脳重量比						↑196		
甲状腺／ 上皮小体	対脳重量比							↑135	↑118
脾臓	重量		↑125						
	対脳重量比		↑125						

Leveneの分散均一性検定及び分散分析↑: $P \leq 0.05$

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

(申請者注) *—統計学的有意差がないものの、検体投与に関連した増加

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

高用量群の雄ないし雌において、腎臓、肝臓ないし副腎の重量またはこれらの臓器の対体重比の有意な増加が、6カ月ないし12カ月の検査時期に認められた。その他の統計学的な有意差は偶発的であると考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡、中間屠殺動物及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

肉眼的病理検査所見は、概して実験用ラットに一般的に認められるものであり、所見の発生頻度も対照群と投与群とで同程度であった。

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、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

副腎、大動脈、骨・骨髄、脳、精巣上部、食道、眼球・ハーダー腺、生殖器、心臓、腸管、腎臓、喉頭、肝臓、骨髄塗抹、リンパ節・腸間膜／顎下、乳腺（雌）、腫瘤、骨格筋、坐骨神経、膵臓、下垂体、前立腺、顎下腺、精のう・凝固腺、皮膚、脊髄、肺、脾臓、胃、気管、胸腺、甲状腺・上皮小体、膀胱、子宮、膣及び肉眼的病変部

なお、低用量群及び中間用量群については、肝臓、腎臓、肺、甲状腺、精巣、卵巣及び肉眼的病変部のみを検査した。

[非腫瘍性病変]

6カ月時に中間屠殺した高用量群の雌雄に検体に関連した肝臓の小葉中心性肝細胞腫大及び甲状腺ろ胞上皮腫大の発生頻度の増加が認められた。

さらに、副腎皮質の球状帯細胞腫大が対照群と高用量群（雄：各5/10、雌：それぞれ1/10と2/10）に認められた。

また、対照群を含む全群に認められた腎臓の尿細管再生及び尿細管拡張は慢性進行性腎症の初期病変であった。

12カ月時に屠殺した動物の内、高用量群では雌雄に小葉中心性肝細胞腫大が、雌のみに甲状腺ろ胞上皮腫大が認められた。さらに、副腎皮質の球状帯細胞腫大の発生頻度がわずかに増加した（雄：対照群の4/10に対して7/10、雌：対照群の0/10に対して3/10）が、6カ月では対照群と高用量群の雌雄においてほぼ同じ頻度であったことから、投与とこの所見との関係については明らかではない。

以上の所見以外にさまざまな自然発生性の病変と偶発的所見が対照群と投与群に同様の頻度及び程度で認められ、それらは同週齢の本系統のラットによく認められるものであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

[腫瘍性病変]

6カ月時中間屠殺した高用量群の雌1例のみに甲状腺の小さな胞上皮腺腫が認められた。

12カ月時に屠殺した動物では、下垂体腺腫の発生頻度が高用量群（雄：対照群の1/10に対して3/10、雌：対照群の0/10に対して3/10）において、高かった。しかしながら、これらの発生頻度は群間において正常な変動であり、おそらく薄切による偶発的なものかもしれない。なぜなら、下垂体腺腫はラットにおいて約1カ年から発生し始め、通常認められる腫瘍であるからである。本検査時期のこれらの発生頻度の増加は、検体とは関連しないと考えられた。

以上の結果から、本剤のラットに対する24カ月間飼料混入投与による反復経口投与毒性/発がん性併合試験のおける12カ月間反復経口投与毒性試験の影響として、高用量群では、雌の体重減少と体重増加量の減少、雌雄の腎臓・肝臓ないし副腎重量の増加とそれらの臓器の対体重比の増加、雌雄の肝臓の小葉中心性肝細胞腫大及び雄（6カ月のみ）と雌の甲状腺胞上皮腫大が認められたので、無毒性量は雌雄とも中間用量（雄 8.73 mg/kg/日、雌 10.72 mg/kg/日）であると判断される。

表1-1 標的臓器におけるすべての病変の発動物数

性別	雄																	
	対照				低用量				中間用量				高用量					
投与群	U	6ヵ月	12ヵ月	A	U	6ヵ月	12ヵ月	A	U	6ヵ月	12ヵ月	A	U	6ヵ月	12ヵ月	A		
臓器・所見/検査時期	(検査数)	(1)	(9)	(10)	(20)	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(10)	(10)	(20)	
下垂体	腺腫 (B)			1	1											3	3	
	過形成															1	1	
	腫大			2	2											1	1	
	血管拡張症																	
	のう胞		1		1											1	1	
副腎皮質	(検査数)	(1)	(9)	(10)	(20)	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(10)	(10)	(20)		
	球状帯細胞腫大	1	4	4	9	1		0	1			0		5	7	12		
	限局性空胞化			1	1													
	過形成														1	1		
	限局性腫大			1	1													
	うっ血 血嚢胞																	
甲状腺	(検査数)	(1)	(9)	(10)	(20)	(1)	(10)	(9)	(20)	(0)	(10)	(10)	(20)	(0)	(10)	(10)	(20)	
	ろ胞上皮細胞腫大		6	7	13		3	2	5*		7	1	8		10	5	15	
	ろ胞上皮過形成											1	1			1	1	
	ろ胞上皮腺腫 (B)															1	1	
	明細胞過形成																	
	明細胞腺腫 (B)			1	1													
	亜急性炎症																	
肺	(検査数)	(1)	(9)	(10)	(20)	(1)	(10)	(9)	(20)	(0)	(10)	(10)	(20)	(0)	(10)	(10)	(20)	
	気管支周囲の、血管周囲の、湿潤、リンパ様慢性炎症	1	9	7	17	1	10	8	19		10	10	20		10	9	19	
	慢性炎症			2	2			1	1			6	6			2	2	
	肉芽腫性炎症			1	1													
肝臓	(検査数)	(1)	(9)	(10)	(20)	(1)	(10)	(9)	(20)	(0)	(10)	(10)	(20)	(0)	(10)	(10)	(20)	
	小葉中心性肝細胞腫大														8*	5*	13*	
	好酸性細胞小増殖巣			1	1											1	1	
	好塩基性細胞小増殖巣																	
	明細胞小増殖巣							1	1			3	3			2	2	
	慢性炎症			5	5			2	2			*				1	1	
	化膿性炎症			1	1											3	3	
	肉芽腫性炎症										1		1		2		2	
	壊死							1	1		1		1		1	2	3	
	限局性脂肪変性							1	1			2	2					
	脂肪変性	1				1		2	3								1	1
	胆管過形成																	
	のう胞状変性															2	2	
のう胞			1															
充血部																		
腎臓	(検査数)	(1)	(9)	(10)	(20)	(1)	(10)	(9)	(20)	(0)	(10)	(10)	(20)	(0)	(10)	(10)	(20)	
	慢性活動性炎症	1			1													
	腎盂、結石	1			1							1	1					
	腎盂、拡張	1			1													
	移行上皮過形成	1			1													
精巣	のう胞											1						
	尿細管、拡張		1		1		1		1		2		2		1		1	
	尿細管、再生		3		3		2		2		4		4		5		5	
	間質、線維化										1		1					
	慢性進行性腎症			4	4	1		5	6			4	4			6	6	
精巣	(検査数)	(1)	(9)	(10)	(20)	(1)	(10)	(9)	(20)	(0)	(10)	(10)	(20)	(0)	(10)	(10)	(20)	
	変性、両側性											1	1			1	1	
	精子低形成							1	1							1	1	
変性、片側性							1	1										

U: 死亡・切迫殺 A: 全動物

(B): 原発性良性腫瘍 (M): 原発性悪性腫瘍 (N): 転移性腫瘍 (I): 限局性浸潤性腫瘍 (X): 他の腫瘍

空欄は検査したが、所見なし

*-対照群に比して有意差あり(Yatesのカイニ乗検定、P<0.05)

表1-2 標的臓器におけるすべての病変の発動物数

性別	雌																	
	投与群	対照				低用量				中間用量				高用量				
臓器・所見/検査時期	U	6ヵ月	12ヵ月	A	U	6ヵ月	12ヵ月	A	U	6ヵ月	12ヵ月	A	U	6ヵ月	12ヵ月	A		
(検査数)	(0)	(10)	(10)	(20)	(0)	(1)	(6)	(7)	(1)	(1)	(2)	(4)	(0)	(10)	(10)	(20)		
下垂体	腺腫 (B)						2	2			1	1			3	3		
	過形成			1	1		1	1						1	1	2		
	腫大			1	1													
	血管拡張症			1	1			2	2			1	1			2	2	
	のう胞																	
副腎皮質	(検査数)	(0)	(10)	(10)	(20)	(0)	(0)	(3)	(3)	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)	(10)	(10)	(20)	
	球状帯細胞腫大		1	0	1			0		1		0	1		2	3	5	
	限局性空胞化			1	1													
	過形成														1	1		
	限局性腫大		2		2			2	2						1		1	
	うっ血			4	4			2	2						1	1	2	
血嚢胞			3	3			2	2							1	1		
甲状腺	(検査数)	(0)	(10)	(10)	(20)	(0)	(10)	(10)	(20)	(1)	(10)	(9)	(20)	(0)	(10)	(10)	(20)	
	ろ胞上皮細胞腫大		1	1	2		2		2		1	1	2		8*	4	12*	
	ろ胞上皮過形成																	
	ろ胞上皮腺腫 (B)														1		1	
	明細胞過形成															1	1	
	明細胞腺腫 (B)			1	1											1	1	
亜急性炎症																		
肺	(検査数)	(0)	(10)	(10)	(20)	(0)	(10)	(10)	(20)	(1)	(10)	(9)	(20)	(0)	(10)	(10)	(20)	
	気管支周囲の、血管周囲の、湿潤、リンパ様慢性炎症		9	9	18		10	10	20	1	10	9	20		10	10	20	
	肉芽腫性炎症															1	1	
肝臓	(検査数)	(0)	(10)	(10)	(20)	(0)	(10)	(10)	(20)	(1)	(10)	(9)	(20)	(0)	(10)	(10)	(20)	
	小葉中心性肝細胞腫大														9*	10*	19*	
	好酸性細胞小増殖巣							2	2			1	1					
	好塩基性細胞小増殖巣			3	3			1	1			1	1					
	明細胞小増殖巣																	
	慢性炎症		2		2						1	1	2		1	1	2	
	化膿性炎症			2	2													
	肉芽腫性炎症							1	1									
	壊死		1	2	3													
	限局性脂肪変性			3	3		1	2	3						1		1	
臓	脂肪変性			1	1			1	1						1	1		
	胆管過形成			1	1			2	2								1	
	のう胞状変性																	
	のう胞																	
	充血部		1		1						1		1					
	(検査数)	(0)	(10)	(10)	(20)	(0)	(10)	(10)	(20)	(1)	(10)	(9)	(20)	(0)	(10)	(10)	(20)	
腎臓	慢性活動性炎症									1			1					
	腎盂、結石			6	6		2	4	6		2	5	7			6	6	
	腎盂、拡張							1	1	1	1	1	3			1	1	
	移行上皮過形成			1	1		1		1	1			1					
	のう胞								1						1		1	
	尿細管、拡張		1		1		1		1	1	3		4		3		3	
臓	尿細管、再生		1		1		1		1	1		1		2			2	
	間質、線維化									1			1					
	慢性進行性腎症			5	5			6	6			4	4			4	4	
卵巣	(検査数)	(0)	(10)	(10)	(20)	(0)	(10)	(10)	(20)	(1)	(10)	(9)	(20)	(0)	(10)	(10)	(20)	
	良性顆粒膜/莢膜細胞腫 (B)			1	1													
	のう胞			1	1			2	2									
セルトリ様細胞管状過形成			1	1			3	3										

U: 死亡・切迫殺 A: 全動物

(B): 原発性良性腫瘍 (M): 原発性悪性腫瘍 (N): 転移性腫瘍 (I): 限局性浸潤性腫瘍 (X): 他の腫瘍

空欄は検査したが、所見なし

*-対照群に比して有意差あり(Yatesのカイニ乗検定、P<0.05)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

②-2 ラットを用いた飼料混入投与による24カ月間反復経口投与毒性／発がん性併合試験

(資料 No. 16-2)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度：

試験動物：Cr1：CDBR VAF/PLUS系ラット、1群雌雄各60匹、開始時約6週齢

試験期間：24カ月間（投与期間；1987年6月19日～1989年6月18日）

投与方法：検体をアセトンに溶解して、0、40、200及び1,000ppmの濃度で飼料に混入し、24カ月間にわたって随時摂取させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

なお、試験期間を通じてほぼ一定量の検体（体重1kgあたりmg）を投与するために摂餌量増加と比較して体重増加量が非常に大きい投与4週時までは、以下に示すとおり各投与群ともに混餌濃度（ppm）を下げた。

投与量設定根拠；

投与群	投与量 (ppm)	投与時期 (週)
対照	0	1～終了時
低用量	25	1～2
	35	3～4
	40	5～終了時
中間用量	100	1～2
	140	3～4
	200	5～終了時
高用量	400	1～2
	560	3～4
	1,000	5～終了時

試験項目及び結果：

臨床症状及び死亡率；臨床症状及び生死を毎日観察した。

投与期間中に認められた臨床症状は、実験用ラットに通常認められないものではなく、発生頻度も対照群と投与群とで同程度であり、投与との明らかな関係はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

途中死亡例を下表に示す。

性 別	雄				雌			
	対照	低用量	中間用量	高用量	対照	低用量	中間用量	高用量
全供試動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
途中死亡例数	8	15	16	16	10	15	14	11
切迫殺例数	17	21	16	8	28	21	21	22
事故死数	0	0	0	1	0	0	0	0
総死亡例数	25	36	32	25	38	36	35	33

傾向検定 ($p < 0.05$)

死亡率の統計検定において有意差は認められなかった。

体重変化；投与開始1週間前から第14週までは週1回、その後は2週間に1回全生存動物の体重を測定した。なお、0～4週、0～13週、0～26週、0～38週及び0～52週の体重変化量も算出した。

高用量群では、4、13、26、38及び52週時の雌雄並びに66、78及び90週時の雌に体重の統計学的に有意な減少が観察された。

高用量群の雌雄の体重変化量が検定したすべての期間において、それぞれの対照群の値より有意に低かった。

(申請者注)；0～4週、0～26週及び0～38週時中間用量群雌にみられた体重変化量の有意な減少は、0～52週及び104週時の最終体重(対照 144.9g 対 中間用量 145.3g)に有意差がみられなかったことから、生物学的に重要ではなく、検体投与に関連しないものと考えられた。

摂餌量及び食餌効率；体重測定時と同じ時期に摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

高用量群では、1～13週時の雄並びに1～13、1～26、1～38、1～52及び1～66週時の雌の摂餌量が対照群の値よりも統計学的に有意な低下傾向を示した。

(申請者注)：同群では体重減少を示していることから、この摂餌量の減少は検体投与に関連したものと考えられた。

一方、食餌効率には著明な差異は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投 与 群		低用量	中間用量	高用量
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.73	8.46	42.59
	雌	2.13	10.69	55.09

なお、検体摂取量は、飼料中濃度の補正を行った5週時に全群において最も高かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

眼科的検査；投与開始前は全動物を、投与後12及び23カ月時は対照群と高用量群の全生存動物を対象として間接検眼鏡及びMydriacyl（散瞳剤）を用いて眼底検査を行った。

12及び23カ月時の検査では、検体に関連した眼の異常を示唆する所見は認められなかった。

血液学的検査；投与後24カ月時に各群雌雄各10～11匹ずつを対象として、眼窩静脈叢の穿刺により血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数、
補正白血球数及び細胞形態

なお、白血球のディファレンシャルカウント及び赤血球の細胞形態については、24カ月時の対照群及び高用量群並びに切迫殺した全動物を検査した。

高用量群の雄において、単球の絶対数がみかけ上、統計学的に有意に減少した*。
注*—対照4.3%対0.97%、白血球数は、対照群及び高用量群でそれぞれ 11.6×10^3 及び $10.3 \times 10^3 / \mu\text{L}$

その他の血液学的検査項目では、対照群と投与群との間で同程度であった。
結論として、血液学的検査では毒性学的に重要な変化は認められなかった。

血液生化学検査；切迫殺した全動物以外の血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

血糖、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、GOT、GPT、
アルカリホスファターゼ、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、
カルシウム、総ビリルビン、トリグリセリド、無機リン、GGT、ナトリウム、
カリウム及び塩素

高用量群雄のグロブリンの平均値が有意に減少した。この有意な減少は主として対照群における値が1例で増加した（5.2 g/dL）ことと高用量群の値が1例で減少した（1.2 g/dL）ことの結果と思われた。

従って、このグロブリンにおける変化は毒性学的に重要でないと思われた。

低用量群の雌において、カルシウムのみかけ上の有意な増加が認められた。

結論として、血液生化学的検査では毒性学的に重要な変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

尿 検 査；投与後23カ月時は対照群及び高用量群で、さらに24カ月時は低用量群及び中間用量群で、各群雌雄各10匹ずつを対象として採取した尿について以下の項目を検査した。

比重、尿量、pH、尿色、糖、ケトン体、蛋白、ビリルビン、
潜血及び尿沈渣の顕微鏡検査

23カ月及び24カ月の採取状態は同様であったので、24カ月時の低用量群と中間用量群の値を、23カ月時の対照群と比較した。

雄において、比重値が中間用量群と高用量群で減少する傾向を示し、一方、高用量群ではケトン体陽性例が増加し、潜血陽性例の発生頻度が減少した。

雌において、比重値には明瞭な差はないが、中間用量群と高用量群で潜血陽性例の発生頻度が著明に減少した。ケトン体陽性例な発生頻度が中間用量群の雌でわずかに減少したが、高用量群では影響を示唆するものはなく、投与との明らかな関連は示されなかった。

これらの所見の差は概して重要性が低く、泌尿器系の変化を示す他のデータもないため、毒性学的にはほとんど重要でないと思われた。

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

脳、腎臓、肝臓、精巣、心臓、脾臓、副腎、甲状腺／上皮小体及び卵巣

腎臓、肝臓及び精巣の重量のわずかな増加が、高用量群の雄ないし雌に認められたが、統計学的検定の結果、高用量群の雌で肝臓の対体重比が対照群より統計学的に有意に高かったこと以外有意差は認められなかった。さらに、対脳重量比についても有意差のある値は認められなかった。したがって、高用量群の雌における肝臓の対体重比の増加以外の変化は、検体投与による影響とは考えられない。

肉眼的病理検査；途中死亡及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

試験終了時に高用量群雄の精巣で以下の表に示した所見の発生頻度が増加した。

	投与群	対 照	低用量	中間用量	高用量
発 生 所 見	軟 化	3/35 (9)	2/24 (8)	6/28 (21)	11/35 (31)
	透 明 化	1/35 (3)	0/24 (0)	1/28 (4)	5/35 (14)
	大小不同	5/35 (14)	3/24 (13)	6/28 (21)	12/35 (34)
	暗色／白色物質	1/35 (3)	1/24 (4)	2/28 (7)	10/35 (29)
	腫 大	0/35 (0)	0/24 (0)	0/28 (0)	3/35 (9)

表中の数値：発生動物数／検査動物数（頻度%）

他の所見は概して加齢実験用ラットに一般的に認められるものであり、発生頻度も対照群と投与群で同程度であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

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、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

副腎、大動脈、骨・骨髄、骨髄塗抹、脳、精巣上部、食道、眼球・ハーダー腺、生殖器、心臓、腸管、腎臓、喉頭、肝臓、肺、リンパ節・腸間膜/顎下、乳腺（雌）、腫瘤、骨格筋、坐骨神経、脾臓、下垂体、前立腺、顎下腺、精のう・凝固腺、皮膚、脊髄、脾臓、胃、気管、胸腺、甲状腺・上皮小体、膀胱、子宮、膣及び肉眼的病変部

なお、低用量群及び中間用量群については、肝臓、腎臓、肺、甲状腺、精巣、卵巣及び肉眼的病変部のみを検査した。

さらに、全動物の標的臓器における所見の発生頻度を再検査したのち、以下の表に示したとおり、Cochran-Armitage 傾向検定ないしFisherの直接確率法（対照群対高用量群）の統計検定を実施し、5.0%危険率で評価した。

標的臓器	所見	性別	検定法
甲状腺	腺腫／腺腫と癌の合計	雄	傾向検定及びFisherの直接確率法
		雌	Fisherの直接確率法
肝臓	腺腫／腺腫と癌の合計	雄	傾向検定及びFisherの直接確率法
精巣	間細胞腫	雄	Fisherの直接確率法
卵巣	腺腫	雌	Fisherの直接確率法
	過形成		傾向検定及びFisherの直接確率法

標的臓器におけるすべての病変の発生動物数を表1に示した。

一方、それ以外の組織については、すべての腫瘍性病変の発生動物数を表2、また主要な非腫瘍性病変の発生動物数を表3に示した。

検体に関連した組織形態学的変化は、高用量群の雌雄に認められた。発生頻度が増加したそれらの変化は以下のものであった：

甲状腺における雌雄のろ胞上皮腺腫及び雌の限局性ろ胞上皮過形成
肝臓における雌雄の小葉中心性肝細胞腫大及び好酸性細胞小増殖巣
精巣の良性間細胞腫瘍、卵巣のセルトリ様細胞管状過形成

なお、小葉中心性肝細胞腫大及び好酸性細胞小増殖巣は雄の途中死亡例では増加していなかった。

高用量群雌で発生頻度が増加したセルトリ様細胞管状腺腫（対照群の2/60に対して5/60）の生物学的意義は明らかではないが、この変化に関して、過形成と腺腫の顕微鏡学的鑑別に比較的むずかしいことを考慮すべきで、他の腫瘍でみられる過形成から腺腫への進行がこの場合にも起こったかもしれない。

対照群に比して高用量群の雄にみられた原発性の肝細胞腫瘍の増加は、たぶん自然発生性で検体とは無関係と思われる。なぜなら、対照群での発生頻度がいつもより低く、高用量群の雄の計画殺動物では3例のみの肝細胞癌しか認められなかったからである。

それ以外のさまざまな自然発生性の病変と偶発的所見が対照群と投与群に同様の頻度及び程度で認められ、それらは同週齢の本系統のラットによく認められるものであった。高用量群雄における胸骨と大腿骨骨髓の骨髓過形成の発生頻度減少は、たぶんこの群における皮膚の慢性活動性炎症の発生頻度が低かったことによると思われた。骨髓の過形成の減少は高用量群雌の胸骨骨髓においても認められたが、対照群と高用量群の雌の大腿骨骨髓での発生頻度は同程度であった。

[統計検定結果]

雄；甲状腺腺腫及び甲状腺の腺腫と癌とを合わせた発生頻度に有意な陽性傾向並びに高用量群では有意に高い発生頻度が認められた。

肝臓の腺腫と癌とを合わせた発生頻度の傾向検定は有意であったが、Fisherの直接確率法では高用量群の発生頻度の増加は有意ではなかった。肝臓癌のデータの検定では、投与群と対照群の値に有意差は認められなかった。

精巣の間細胞腫の発生頻度は対照群に比して高用量群で有意に高かった。

雌；甲状腺腺腫、甲状腺の腺腫と癌とを合わせたもの、及び卵巣の腺腫の検定では、対照群と高用量群の間に有意差はなかった。卵巣のセルトリ様細胞管状過形成の発生頻度についての傾向検定では有意であり、Fisherの直接確率法では、高用量群での発生頻度は対照群のものよりも有意に高かった。

以上の結果から、本剤のラットに対する24カ月間飼料混入投与による反復経口投与毒性／発がん性併合試験の影響として、高用量群では、雌雄の体重減少と体重変化量の減少、雌の肝臓の対体重比の増加、精巣の肉眼的病理所見、甲状腺における雌雄のろ胞上皮腺腫及び雌の限局性ろ胞上皮過形成の発生頻度増加、肝臓における雌雄の小葉中心性肝細胞腫大及び好酸性細胞小増殖巣の発生頻度増加、精巣の良性間細胞腫の発生頻度増加並びに卵巣のセルトリ様細胞管状過形成の発生頻度増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも中間用量（雄 8.46 mg/kg/日、雌 10.69 mg/kg/日）であると判断される。

表1 標的臓器におけるすべての病変の発生動物数

性別	投与群	雄																
		対照				低用量				中間用量				高用量				
臓器・所見/検査時期	(検査数)	U	S	A	AB	U	S	A	AB	U	S	A	AB	U	S	A	AB	
甲	限局性ろ胞上皮過形成		1	1	1								1		1	1	2	
	ろ胞上皮細胞腫大				13				5				8					15
	ろ胞、のう胞		1	1	1		1	1	1						3	3	3	
	線維化														1		1	1
	ろ胞上皮細胞細胞質内 コロイド蓄積														1	1	1	
	ろ胞上皮腺腫 (B)	1	3	4	4	1	1	2	2	3	3	6	6	6	9	15*	16*	
	ろ胞上皮癌 (M)	2	2	4	4	1	1	2	2		1	1	1	1	3	4	4	
	明細胞腺腫 (B)	1	3	4	5	1	2	3	3		4	4	4		5	5	5	
	明細胞癌 (M)	2	4	6	6	6	7	13	13	5	1	6	6	2	3	5	5	
	造血系腫瘍 (X)	1		1	1										1		1	1
浸潤性扁平上皮癌 (M)					1		1	1										
肝	(検査数)	(25)	(35)	(60)	(80)	(36)	(24)	(60)	(80)	(32)	(28)	(60)	(80)	(25)	(35)	(60)	(80)	
	小葉中心性肝細胞腫大													1	11	12**	25**	
	好塩基性細胞小増殖巣	3	14	17	17	3	5	8	8	1	7	8	8		14	14	14	
	好酸性細胞小増殖巣		13	13	14		8	8	8		10	10	10		24	24**	25**	
	明細胞小増殖巣	1		1	1				1		1	1	4				2	
	胆管線維化	6	9	15	15	1	3	4**	4**	4	2	6	6	3	2	5**	5**	
	胆管過形成		7	7	7	1	3	4	4		6	6	6	1	5	6	6	
	のう胞状変性	2	9	11	11	2	6	8	8	2	2	4	4	1	15	16	18	
	血管拡張症	2	3	5	5		2	2	2	1	2	3	3		1	1	1	
	慢性胆管炎		2	2	2													
	限局性脂肪変性	1	1	2	2	1	1	2	3		1	1	3		8	8	8	
	血栓		2	2	2	1	1	2	2	2	2	4	4		2	2	2	
	壊死		1	1	1	3	2	5	6	2		2	3	3	1	4	7	
	脂肪変性	4		4	4	5	1	6	9	3	3	6	6	4	1	5	6	
	胆管のう胞				1	1		1	1						1	1	1	
	肉芽腫性炎症										1	1	2		1	1	3	
	白血球増加症	1		1	1	3		3	3									
	単細胞性壊死									1		1	1	2		2	2	
	充血部	1		1	1		1	1	1	1		1	1	1		1	1	
	血管炎症														1	1	1	
	類洞壁細胞色素沈着	4		4	4	2		2	2						1	1	1	
	慢性活動性炎症										1		1	1				
	胆管拡張											1	1	1				
	化膿性炎症				1												3	
	慢性炎症				5				2								1	
	肝細胞癌 (M)		1	1	1	2	1	3	3		2	2	2	1	3	4	4	
	肝細胞腺腫 (B)										2	2	2		2	2	2	
	造血系腫瘍 (X)	3		3	3					2	1	3	3	3	2	5	5	
	胆管癌 (M)														1	1	1	
	転移性悪性褐色細胞腫 (N)					1		1	1									
精	(検査数)	(25)	(35)	(60)	(80)	(36)	(24)	(60)	(80)	(32)	(28)	(60)	(80)	(24)	(35)	(59)	(79)	
	間細胞過形成		2	2	2	3	4	7	7		3	3	3	2	3	5	5	
	変性	5	6	11	11	7	4	11	12	8	7	15	16	2	13	15	16	
	血管炎症	1	1	2	2	2	1	3	3	2	1	3	3		4	4	4	
	石灰沈着	1	5	6	6	3	9	12	12	1	3	4	4	2	7	9	9	
	精子低形成	1		1	1				1	1			1	1			1	
	萎縮														1		1	
巢	肉芽腫性炎症					1		1	1									
	良性間細胞腫 (B)	1	4	5	5	1	4	5	5		3	3	3	4	11	15*	15*	
	造血系腫瘍 (X)									1	1	1	2		2	2		

U: 死亡・切迫殺 S: 最終屠殺 A: 全動物 AB: 12カ月間慢性毒性試験を含む全動物
 (B): 原発性良性腫瘍 (M): 原発性悪性腫瘍 (N): 転移性腫瘍 (I): 限局性浸潤性腫瘍 (X): 他の腫瘍
 空欄は検査したが、所見なし *--対照群に比して有意差あり(Fisherの直接確率法、P<0.05)
 **--対照群に比して有意差あり(Yatesのカイ二乗検定、P<0.05)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

性別		雌																
投与群		対照				低用量				中間用量				高用量				
臓器・所見/検査時期		U	S	A	AB	U	S	A	AB	U	S	A	AB	U	S	A	AB	
(検査数)		(38)	(22)	(60)	(80)	(36)	(24)	(60)	(80)	(35)	(25)	(60)	(80)	(32)	(27)	(59)	(79)	
甲	限局性ろ胞上皮過形成					1		1	1					1	3	4	4	
	ろ胞上皮細胞腫大		1	1	3				2		1	1	3				12**	
	ろ胞、のう胞													1	2	3	3	
	明細胞過形成																1	
	亜急性炎症				1													
	ろ胞上皮腺腫 (B)		1	1	1	2		2	2		1	1	1	3	3	6	7	
腺	ろ胞上皮癌 (M)		1	1	1		1	1	1									
	明細胞腺腫 (B)	4	3	7	8	3	3	6	6	1	3	4	4	1	4	5	6	
	明細胞癌 (M)	1	5	6	6	2	3	5	5	1	4	5	5	2	6	8	8	
	(検査数)	(38)	(22)	(60)	(80)	(36)	(24)	(60)	(80)	(34)	(25)	(59)	(79)	(33)	(27)	(60)	(80)	
	小葉中心性肝細胞腫大	1		1	1									10	19	29**	48**	
	好塩基性細胞小増殖巣	6	15	21	24	7	11	18	19	6	16	22	23	3	9	12	12	
肝	好酸性細胞小増殖巣		5	5	5		2	2	4	1	4	5	6	5	13	18**	18**	
	明細胞小増殖巣	1		1	1										1	1	1	
	胆管線維化	2	3	5	5	2		2	2		1	1	1	6	4	10	10	
	胆管過形成		3	3	4		2	2	4	3	3	6	6	2	3	5	6	
	のう胞状変性						1	1	1			2	2		2	2	2	
	血管拡張症						1	1	1	1	3	4	4	2	1	3	3	
	限局性脂肪変性	1	3	4	7	1	2	3	6		5	5	5		1	1	2	
	血栓	1		1	1		1	1	1									
	壊死	4		4	7	5		5	5	1	2	3	3	4		4	4	
	脂肪変性	8	2	10	11	6	3	9	10	1	2	3	3	4	2	6	7	
	胆管のう胞					2	1	3	3					1	1	2	2	
	肉芽腫性炎症								1					1		1	1	
	白血球増加症					2		2	2						1	1	1	
	単細胞性壊死													1		1	1	
	充血部				1		1	1	1	2	1	3	4					
	臓	類洞壁細胞色素沈着	14	2	16	16	1		1**	1**	3	1	4**	4**	8	2	10	10
		線維化		1	1	1												
		化膿性炎症				2	1		1	1								
		慢性炎症				2								2				2
		肝細胞癌 (M)										1	1	1				
肝細胞腺腫 (B)						1	2	3	3									
造血系腫瘍 (X)		3		3	3						2	2	2	2		2	2	
転移性悪性褐色細胞腫 (N)														1		1	1	
転移性癌肉腫 (N)						1		1	1									
転移性癌 (N)						1		1	1									
(検査数)		(38)	(22)	(60)	(80)	(35)	(24)	(59)	(79)	(35)	(25)	(60)	(80)	(33)	(27)	(60)	(80)	
卵		セルトリ様細胞管状過形成	10	11	21	22	8	11	19	22	10	12	22	22	19	19	38**	38**
	のう胞	5	5	10	11	3	6	9	11	6	2	8	8	1	1	2	2**	
	変性						1	1	1									
	血栓						1	1	1									
	慢性炎症						1	1	1									
	セルトリ様細胞管状腺腫 (B)		2	2	2	1	2	3	3		1	1	1	1	4	5	5	
巢	良性顆粒膜/膜細胞腫 (B)		1	1	2													
	悪性顆粒膜/膜細胞腫 (M)														1	1	1	
	造血系腫瘍 (X)	1		1	1													
	転移性線維肉腫 (N)									1		1	1					

U: 死亡・切迫殺 S: 最終屠殺 A: 全動物 AB: 12カ月間慢性毒性試験を含む全動物
 (B): 原発性良性腫瘍 (M): 原発性悪性腫瘍 (N): 転移性腫瘍 (I): 限局性浸潤性腫瘍 (X): 他の腫瘍
 空欄は検査したが、所見なし
 * - 対照群に比して有意差あり (Fisherの直接確率法、P<0.05)
 ** - 対照群に比して有意差あり (Yatesのカイ二乗検定、P<0.05)

表2 標的臓器を除くすべての腫瘍性病変の発生動物数

臓器・所見/投与群	性別	雄				雌			
		対照	低用量	中間用量	高用量	対照	低用量	中間用量	高用量
	(検査数)	(60)	(40)	(37)	(60)	(60)	(46)	(48)	(60)
脳 (皮質/ 脳幹)	星状細胞腫 (M)	2		2	1	3			
	造血系腫瘍 (X)	2							
	浸潤性下垂体腺癌 (I)	1				4		3	3
	顆粒性細胞腫 (B)								1
	(検査数)	(60)	(44)	(45)	(60)	(60)	(58)	(56)	(60)
下垂体	腺腫 (B)	31	33	35	34	49	49	49	51
	造血系腫瘍 (X)	2							
	癌 (M)	1				4		2	3
	(検査数)	(60)	(40)	(38)	(60)	(59)	(49)	(53)	(60)
副腎	腺腫 (B)	3		1	5	3	4	9	5
	造血系腫瘍 (X)	1							
皮質	転移性悪性褐色細胞腫 (N)								1
	癌 (M)						1		
	(検査数)	(60)	(37)	(33)	(60)	(59)	(36)	(35)	(60)
副腎	良性褐色細胞腫 (B)	9	2	2	8	2			3
	悪性褐色細胞腫 (M)		1	1	1	1			1
髓質									
上皮	(検査数)	(60)	(35)	(31)	(57)	(49)	(36)	(29)	(57)
小体	腺腫 (B)	3	1	2		1			
気管	(検査数)	(60)	(36)	(32)	(60)	(60)	(36)	(35)	(60)
喉頭	造血系腫瘍 (X)	1							
	(検査数)	(60)	(36)	(32)	(60)	(60)	(36)	(35)	(60)
肺	造血系腫瘍 (X)	1		2	5	3		2	1
	肺胞上皮/細気管支 上皮腺腫 (B)				1			1	1
	転移性横紋筋肉腫 (N)		1						
	転移性悪性褐色細胞腫 (N)		1			1			1
	転移性明細胞腺癌 (N)					1		1	
	転移性扁平上皮癌 (N)					1			
	転移性子宮内膜肉腫 (N)					1			
	転移性線維肉腫 (N)							1	
	転移性癌 (N)						1		
	転移性癌肉腫 (N)						1		
	(検査数)	(60)	(37)	(32)	(60)	(60)	(36)	(36)	(60)
心臓	造血系腫瘍 (X)				1	1			
	悪性心内膜神経鞘腫 (M)				1				
	血管肉腫 (M)		1						
	(検査数)	(60)	(36)	(34)	(60)	(60)	(37)	(37)	(60)
脾臓	造血系腫瘍 (X)	3		3	4	1			
	転移性悪性褐色細胞腫 (N)		1						
	転移性癌 (N)						1		
	(検査数)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)
腎臓	造血系腫瘍 (X)	2		2	4	1		1	
	尿細管上皮癌 (M)				1				1
	悪性混合腫 (M)			1					
	移行上皮癌 (M)			1					1
	転移性悪性褐色細胞腫 (N)		1						
	脂肪肉腫 (M)							1	
	脂肪腫 (B)						1		
転移性癌 (N)						1			
	(検査数)	(59)	(36)	(34)	(60)	(60)	(35)	(35)	(60)
前胃	基底扁平上皮腺腫 (B)	1							
	造血系腫瘍 (X)	1							1

(B): 原発性、良性腫瘍 (M): 原発性、悪性腫瘍 (N): 転移性腫瘍 (I): 限局性浸潤性腫瘍 (X): 他の腫瘍
空欄は検査したが、所見なし 統計処理実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

臓器・所見/投与群	性別	雄				雌			
		対照	低用量	中間用量	高用量	対照	低用量	中間用量	高用量
	(検査数)	(58)	(36)	(34)	(56)	(58)	(36)	(34)	(60)
腺胃	造血系腫瘍 (X)			1	1	2			2
	転移性悪性褐色細胞腫 (N)		1						
	腺腫 (B)								1
	転移性癌 (N)						1		
十二指腸	(検査数)	(56)	(30)	(22)	(53)	(59)	(33)	(31)	(59)
	造血系腫瘍 (X)					1			2
	転移性癌 (N)						1		
空腸	(検査数)	(56)	(28)	(17)	(50)	(57)	(29)	(29)	(55)
	平滑筋肉腫 (M)			1					
	転移性悪性褐色細胞腫 (N)		1						
	ムチン様癌 (M)								1
	造血系腫瘍 (X)								1
	転移性癌 (N)						1		
回腸	(検査数)	(55)	(23)	(19)	(49)	(55)	(24)	(25)	(49)
	造血系腫瘍 (X)								1
	転移性癌 (N)						1		
膵臓	(検査数)	(60)	(37)	(31)	(60)	(59)	(36)	(37)	(60)
	島細胞腺腫 (B)	4		1	5	2	1		2
	外分泌腺腺腫 (B)	1							1
	島細胞癌 (M)	1	1	1	2	1		2	2
	造血系腫瘍 (X)	1			2	1			2
	外分泌腺腺癌 (M)					1			
	転移性線維肉腫 (N)							1	
転移性癌 (N)						1			
盲腸	(検査数)	(52)	(23)	(17)	(45)	(52)	(24)	(20)	(51)
	造血系腫瘍 (X)	1							
直腸	(検査数)	(57)	(31)	(21)	(53)	(58)	(31)	(28)	(54)
	造血系腫瘍 (X)				1				
リンパ節	(検査数)	(59)	(36)	(33)	(57)	(60)	(36)	(35)	(60)
	造血系腫瘍 (X)	1		1	1	1			1
	血管肉腫 (M)	1	2	1	1				
	腸間膜								
精巣	(検査数)	(59)	(36)	(32)	(57)				
	造血系腫瘍 (X)	1		1	3				
	転移性悪性褐色細胞腫 (N)		1						
上体	(検査数)	(59)	(37)	(34)	(60)				
	腺腫 (B)	1							
前立腺	造血系腫瘍 (X)	2		1	2				
	(検査数)	(58)	(37)	(33)	(55)				
精のう	造血系腫瘍 (X)	2			2				
	(検査数)	(58)	(36)	(30)	(59)				
凝固腺	造血系腫瘍 (X)				2				
	(検査数)	(59)	(34)	(33)	(59)	(60)	(35)	(34)	(59)
膀胱	造血系腫瘍 (X)				1				1
	転移性癌 (N)						1		
	(検査数)	(60)	(45)	(42)	(59)				
子宮	内膜肉腫 (M)					1			
	内膜ポリープ (B)						1	3	
	癌 (M)						2		
子宮	(検査数)	(59)	(36)	(36)	(60)				
	血管腫 (B)							1	
頸部	内膜ポリープ (B)							1	
	(検査数)	(60)	(35)	(35)	(60)				
膣	平滑筋肉腫 (M)					1			
	扁平上皮癌 (M)					1			1

(B): 原発性、良性腫瘍 (M): 原発性、悪性腫瘍 (N): 転移性腫瘍 (I): 限局性浸潤性腫瘍 (X): 他の腫瘍
空欄は検査したが、所見なし 統計処理実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

臓器・所見/投与群	性別	雄				雌			
		対照	低用量	中間用量	高用量	対照	低用量	中間用量	高用量
リンパ節	(検査数)	(58)	(35)	(33)	(60)	(60)	(36)	(35)	(59)
	造血系腫瘍 (X)	2	1	1	3	2	1		
顎下	転移性癌肉腫 (N)		1						
顎下腺	(検査数)	(60)	(36)	(32)	(60)	(60)	(36)	(35)	(60)
	造血系腫瘍 (X)				1				
胸腺	(検査数)	(41)	(20)	(19)	(39)	(39)	(25)	(25)	(46)
	造血系腫瘍 (X)					2			
眼球	(検査数)	(60)	(35)	(32)	(57)	(59)	(35)	(31)	(57)
	造血系腫瘍 (X)	2			1				
	浸潤性星状細胞腫 (I)	1							
ハート腺	(検査数)	(59)	(36)	(32)	(60)	(60)	(36)	(35)	(60)
	造血系腫瘍 (X)	2			1				
骨格筋	(検査数)	(60)	(36)	(32)	(60)	(60)	(36)	(34)	(60)
	造血系腫瘍 (X)	1			1				
乳腺	(検査数)	(1)	(3)	(3)	(7)	(58)	(53)	(51)	(54)
	癌 (M)				1	9	13	9	12
	線維腺腫 (B)		1		2	11	11	11	5
	線維腫 (B)					1	1	1	
	造血系腫瘍 (X)					1			
	腺腫 (B)					1	1	3	
	癌肉腫 (M)						1		
線維肉腫 (M)		1							
骨髓	(検査数)	(58)	(35)	(32)	(60)	(59)	(36)	(35)	(60)
	造血系腫瘍 (X)	2		1	2	2			
胸骨	転移性悪性褐色細胞腫 (N)		1						
骨髓	(検査数)	(59)	(35)	(32)	(60)	(59)	(33)	(35)	(59)
大腿骨	造血系腫瘍 (X)	2		1	2	1			
皮膚	(検査数)	(36)	(36)	(35)	(28)	(12)	(14)	(10)	(9)
	扁平上皮乳頭腫 (B)	1	1	3					1
	角化棘細胞腫 (B)	6	6	4	3				1
	扁平上皮癌 (M)	1							
	造血系腫瘍 (X)			1	1				
	皮脂腺腺腫 (B)			1					
	基底細胞癌 (M)			1					
	基底細胞腫 (B)				1				
骨	(検査数)	(9)	(15)	(3)	(7)	(0)	(0)	(3)	(3)
	造血系腫瘍 (X)	1				-	-		
その他 リンパ節	(検査数)	(9)	(9)	(4)	(8)	(1)	(4)	(3)	(7)
	転移性クッパー細胞肉腫 (N)				1				
	造血系腫瘍 (X)	2		1	2		1		1
	転移性悪性褐色細胞腫 (N)								1
皮下 組織	(検査数)	(3)	(2)	(1)	(5)	(3)	(7)	(2)	(2)
	脂肪腫 (B)	1				1			
	線維腫 (B)	1	2	1	2		3	2	2
	粘液肉腫 (M)				1				
	線維肉腫 (M)				1		2		
口腔	(検査数)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(1)
	神経繊維肉腫 (M)	1	-	-	-	-	-	-	-
腹腔	(検査数)	(2)	(2)	(3)	(4)	(5)	(4)	(3)	(4)
	悪性副神経節腫 (M)				1		1		
	造血系腫瘍 (X)			1	2	1			2
	未分化型肉腫 (M)		1						
	転移性悪性褐色細胞腫 (N)		1						
	浸潤性癌 (I)								1
	線維肉腫 (M)							1	

(B): 原発性、良性腫瘍 (M): 原発性、悪性腫瘍 (N): 転移性腫瘍 (I): 限局性浸潤性腫瘍 (X): 他の腫瘍
空欄は検査したが、所見なし - : 検査できず統計処理実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

臓器・所見／投与群	性別	雄				雌			
		対照	低用量	中間用量	高用量	対照	低用量	中間用量	高用量
	(検査数)	(3)	(1)	(3)	(5)	(3)	(1)	(2)	(2)
血液腫瘍	顆粒球性白血病 (M)	3		1					
	好酸球性白血病 (M)				1	1			
	組織球型悪性リンパ腫 (M)		1	2	4	2	1	2	1
	線維性組織球腫 (M)								1
	(検査数)	(0)	(1)	(0)	(3)	(0)	(0)	(0)	(2)
その他筋肉	線維腫 (B)	—		—	1	—	—	—	
	横紋筋肉腫 (M)	—	1	—		—	—	—	1
	造血系腫瘍 (X)	—		—		—	—	—	1
頭部冠状縫合	(検査数)	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
	線維肉腫 (M)	1		—	—	—	—	—	—
	癌肉腫 (M)		1	—	—	—	—	—	—
	扁平上皮癌 (M)			—	—	—	1	—	—
ジンバル腺	(検査数)	(1)	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
	扁平上皮癌 (M)	1	1	1	—	—	—	—	—
頭蓋腔	(検査数)	(2)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(1)	(1)
	造血系腫瘍 (X)	2	—	—	—	—	—	—	—
胸腔	(検査数)	(0)	(1)	(1)	(1)	(0)	(1)	(0)	(1)
	転移性悪性褐色細胞腫 (N)	—				—	—	—	1
	造血系腫瘍 (X)	—				—	1	—	—
鼻甲介	(検査数)	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)	(1)	(0)	(0)
	浸潤性扁平上皮癌 (I)		—	—	—		1	—	—
陰核腺	(検査数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)
	癌 (M)	—	—	—	—	1	—	—	—

(B): 原発性、良性腫瘍 (M): 原発性、悪性腫瘍 (N): 転移性腫瘍 (I): 限局性浸潤性腫瘍 (X): 他の腫瘍
空欄は検査したが、所見なし —: 検査できず統計処理実施せず

表3 標的臓器を除く主要な非腫瘍性病変の発生動物数

性 別		雄				雌			
臓器・所見／投与群	対 照	低用量	中間用量	高用量	対 照	低用量	中間用量	高用量	
脳 (皮質/ 脳幹)	(検査数)	(60)	(40)	(37)	(60)	(60)	(46)	(48)	(60)
	圧迫症、腹側	11	13	16	3	21	20	34	16
	脳室、拡張	5	13	6		11	7	15	10
下垂体	(検査数)	(60)	(44)	(45)	(60)	(60)	(58)	(56)	(60)
	のう胞	8	2	1	5	1	1	2	1
副腎皮質	(検査数)	(60)	(40)	(38)	(60)	(59)	(49)	(53)	(60)
	血球増多	12	1		4	36	29	38	36
	腫大	10	1	3	4	7	1	1	8
	空胞化	24	8	8	18	10	8	8	14
副腎髄質	(検査数)	(60)	(37)	(33)	(60)	(59)	(36)	(35)	(60)
	過形成	3	4	3	3	2		1	3
肺	(検査数)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)
	気管支周囲の、 血管周囲の、 湿潤、リンパ様	54	46	46	51	50	49	51	59
	石灰沈着、血管	43	38	33	42	31	41	36	33
	慢性炎症	5	6	5	5	4	2	5	4
心臓	(検査数)	(60)	(37)	(32)	(60)	(60)	(36)	(36)	(60)
	心筋病、変性	31	4	15	32	11	4	4	10
脾臓	(検査数)	(60)	(36)	(34)	(60)	(60)	(37)	(37)	(60)
	骨髓、過形成	3	5	1	1	4	5	1	6
腎臓	(検査数)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)
	慢性進行性腎症	49	36	45	45	25	19	26	28
	腎盂、結石	5	2	3	7	47	43	40	46
	腎盂、拡張	7	1		3	3	4	3	6
	化膿性炎症	3	3	3	2		4	3	1
前胃	(検査数)	(59)	(36)	(34)	(60)	(60)	(35)	(35)	(60)
	浮腫	3	4	2	2	1		3	
	棘細胞症		5	2		2	2	2	
腺胃	(検査数)	(58)	(36)	(34)	(56)	(58)	(36)	(34)	(60)
	石灰沈着	1	2	2	3	2	3	1	2
	壊死	3	2	3	6	1	1		1
膵臓	(検査数)	(60)	(37)	(31)	(60)	(59)	(36)	(37)	(60)
	萎縮	11	1	1	10		2		2
直腸	(検査数)	(57)	(31)	(21)	(53)	(58)	(31)	(28)	(54)
	寄生虫感染症	8	2		5	5	4	2	2

空欄は検査したが、所見なし

統計処理実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

性 別		雄				雌			
臓器・所見／投与群		対 照	低用量	中間用量	高用量	対 照	低用量	中間用量	高用量
前立腺	(検査数)	(59)	(37)	(34)	(60)				
	化膿性炎症	12	6	1	5				
	慢性活動性炎症	6	7	5	7				
	慢性炎症	4	1	1	1				
精のう	(検査数)	(58)	(37)	(33)	(55)				
	萎縮	8	12	14	11				
凝固腺	(検査数)	(58)	(36)	(30)	(59)				
	萎縮	4	2	5	6				
膀胱	(検査数)	(59)	(34)	(33)	(59)	(60)	(35)	(34)	(59)
	過形成、移行上皮	6	2	4	4	1	1		
子宮	(検査数)					(60)	(45)	(42)	(59)
	拡張					11	10	5	11
膣	(検査数)					(60)	(35)	(35)	(60)
	滲出液、化膿性					7	2	8	7
リンパ節	(検査数)	(58)	(35)	(33)	(60)	(60)	(36)	(35)	(59)
顎下	過形成、リンパ様	15	3	5	10	4	6	5	13
胸腺	(検査数)	(41)	(20)	(19)	(39)	(39)	(25)	(25)	(46)
	萎縮	8	4		3	1	1	2	1
乳腺	(検査数)	(1)	(3)	(3)	(7)	(58)	(53)	(51)	(54)
	乳腺のう胞				1	15	14	15	10
骨 髄	(検査数)	(58)	(35)	(32)	(60)	(59)	(36)	(35)	(60)
胸 骨	骨髄、過形成	26	13	17	15	19	12	4	12
骨 髄	(検査数)	(59)	(35)	(32)	(60)	(59)	(33)	(35)	(59)
大腿骨	骨髄、過形成	27	12	16	18	20	16	8	24
皮 膚	(検査数)	(36)	(36)	(35)	(28)	(12)	(14)	(10)	(9)
	慢性活動性炎症	29	25	21	14	5	5	4	1
	化膿性炎症	4	8	3	5	2		2	
	角化症	2	1	3	10				
骨	(検査数)	(9)	(15)	(3)	(7)	(0)	(0)	(3)	(3)
	骨病	8	10	3	6	—	—	3	3
その他	(検査数)	(9)	(9)	(4)	(8)	(1)	(4)	(3)	(7)
リンパ節	リンパ管、拡張	5	5	3	4			1	2
	過形成、リンパ様	5	5	2			3	2	4

空欄は検査したが、所見なし

統計処理実施せず

—: 検査できず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

③マウスを用いた飼料混入投与による 18 カ月間発がん性試験

(資料No.56)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体の純度：

供試動物：CD-1系マウス、1群雌雄各50匹、開始時7週齢

投与期間：18ヶ月間

(雄；2002年10月30日 ～ 2004年4月28～30日

(雌；2002年10月31日 ～ 2004年5月3～5日)

投与方法：検体を飼料中に5、50及び250mg/kg/日の規定用量*となるように混合し、18ヶ月にわたって随時摂食させた。飼料調製は、はじめの13週間は1週毎に、その後は1ヶ月毎に調製した。

*—飼料調製直前の動物の体重及び対照群の摂餌量の背景データに基づき、混餌濃度を決定した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与に関連した症状として250mg/kg投与群雄に腹部の膨満が増加し、これらの動物のほとんどでは、検体投与に関連する肝臓の腫大と腫瘍傾向が認められた。そのほかの症状はマウスの加齢に伴う自然発生の変化であり、検体投与に起因するものではなかった。

試験終了時の死亡率を以下に示す。

投与量(mg/kg/日)		0	5	50	250
死亡率 (%)	雄	26(13/50)	18(9/50)	16(8/50)	32(16/50)
	雌	20(10/50)	24(12/50)	24(12/50)	34(17/50)

統計手法名：Gehan-Wilcoxon法

検体投与群と対照群との死亡率に有意差はなく、検体投与の影響はなかったと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

体重変化；投与開始から 13 週間は週 1 回、その後はほぼ 1 ヶ月毎に全生存動物の体重を測定した。また、試験期間中の体重増加量も算出した。

投与群の体重に対照群と比較して統計学的に有意な変動のあった測定日を次表に示す。

測定日	性別及び投与量 (mg/kg/日)					
	雄			雌		
	5	50	250	5	50	250
14						↑104
21		↑104	↑105			↑104
28		↑105	↑104			
35		↑105	↑104		↑104	↑104
42		↑104			↑104	
49		↑105			↑104	↑104
55		↑104			↑105	↑105
62		↑104				
70					↑104	↑104
539			↓94			
545			↓94			

Dunnet 検定：↑↓、 $P \leq 0.05$ Wilcoxon 検定：↓、 $P \leq 0.05$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

検体投与に関連する体重及び体重増加が、50 及び 250mg/kg 投与群雌雄で試験開始 14 日後から 84 日後まで増加し、この期間での高値はしばしば統計学的に有意であった。この体重増加は検体投与に関連した肝細胞肥大に起因するものと考えられた。

また、250mg/kg 投与群の雄では、投与 119 日後以降試験終了時まで平均体重の減少及び体重増加抑制が見られたが、539 及び 545 日のみ統計学的に有意であった。

一方、同群の雌では、投与 175 日後以降試験終了時まで平均体重の減少及び体重増加抑制が見られたが、いずれの測定時点でも統計学的に有意差は認められなかった。

50mg/kg 投与群雌でも投与 259 日後以降試験終了時までの同じ傾向が見られ、いずれの測定時点でも統計学的に有意差は認められなかった。

最終体重は対照群に比べ 250mg/kg 投与群雄で 5.2%、50 及び 250mg/kg 投与群雌でそれぞれ 4.7% 及び 3.9% 体重が減少した。この減少に有意差はなかったが、肝臓重量の増加を相殺すると検体投与の影響であると考えられた。

5mg/kg 投与群の雌雄では、平均体重は対照群と同等であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

摂餌量；投与開始から 13 週間は週 1 回、その後はほぼ 1 ヶ月間に 1 回記録した。

投与群の摂餌量に对照群と比較して統計学的に有意な変動のあった測定日を次表に示す。

測定日	性別及び投与量 (mg/kg/日)					
	雄			雌		
	5	50	250	5	50	250
1-7				↓92	↓94	↓92
21-28	↑104	↑106	↑106			
28-35		↑104		↓93	↓93	↓93
35-42	↑104	↑106	↑104	↓94		↓94
42-49	↑104	↑106	↑106			
49-55	↑104	↑104	↑104			
55-62	↑105	↑104				
62-70	↑104		↑104			
70-77	↑105			↓93	↓91	↓90
77-84			↑106		↓94	↓93
84-91	↑104					
91-98	↑104					
119-126	↑106			↓96		↓94
147-154	↑106	↑106	↑106	↓95	↓93	↓89
175-182	↑106	↑106	↑106	↓93	↓94	↓93
203-210	↑106	↑106	↑106			↓91
231-238		↑104	↑106	↓95		↓93
259-266	↑108	↑108	↑108			
287-294	↑106	↑108	↑110			
315-322	↑104		↑108			
343-350			↑106	↓94		↓94
371-378	↑106		↑108			
399-406			↑110			
427-434			↑105			
455-462		↑106	↑108			
483-490	↑108		↑118			
511-518			↑106			
539-545			↑109			

Dunnet 検定：↑↓、 $P \leq 0.05$

表中の数値は変動の目安として对照群を 100 とした場合の値を表したもの

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

試験期間を通してすべての検体投与群雄の平均摂餌量は、対照群に比べてわずかな増加が見られ、これら高値は統計学的に有意であることが多かった。

一方、雌では最初の1年間はわずかな減少がみられ、統計学的に有意であった。

雌の最後の6ヶ月では、平均摂餌量は対照群と同等であった。

したがって、全体として摂餌量に投与による影響はなかったと考えられた。

食餌効率に検体投与の影響はなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (mg/kg/日)		5	50	250
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	5.0	50.3	252.2
	雌	5.1	50.3	251.9

なお、飼料中の平均濃度は以下のとおりであった。

投与量 (mg/kg/日)		5	50	250
飼料中濃度 (ppm)	雄	41.5	413.8	1972
	雌	33.6	332	1683

血液学的検査；最終屠殺時の全生存例について、後眼窩洞穿刺により血液を採取し、白血球数及び白血球百分比を測定した。なお、全生存例については12ヶ月時に後肢静脈から、瀕死動物には眼窩洞又は尾部から採血し、血液塗抹標本を作製した。

検体投与群の白血球数及び白血球百分比は対照群と同等で、検体投与の影響はなかったと考えられた。

なお、最終屠殺時の生存動物で影響がみられなかったため、12ヶ月時及び瀕死動物の白血球数及び白血球百分比は測定しなかった。

眼科学的検査；投与前及び最終屠殺時の全生存例について実施した。

全動物で投与前と試験終了時に変化なく、正常範囲内であった。

検体投与の影響はなかったと考えられた。

臓器重量；最終屠殺時の全生存動物を対象として、脳、肝臓、腎臓、心臓、副腎、脾臓、精巣、精巣上体、卵巣及び子宮の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

臓器		性別及び投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		5	50	250	5	50	250
最終体重		100	100	95 a	97	95 a	96 a
脳	絶対重量			↓97 b	↓97		↓95 b
肝臓	絶対重量		↑125	↑273		↑111	↑205
	対体重比		↑125	↑286		↑116	↑208
腎臓	絶対重量					↑116	↑117
	対体重比					↑124	↑121
副腎	絶対重量			↑130			
	対体重比			↑137			
脾臓	絶対重量			↑144			
	対体重比			↑156			
心臓	対体重比			↑109 b			

Dunnet および Wilcoxon 検定： ↑↓、 $P \leq 0.05$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

a：統計学的有意差はないが、検体投与による影響

b：最終体重の減少に起因する

50mg/kg 以上の投与群雌雄でみられた肝臓の絶対重量及び対体重比の統計学的に有意な増加は、肝細胞肥大及び肝細胞腫瘍の増加と関連していた。

250mg/kg 投与群雄の副腎重量の増加は、副腎皮質の束状帯肥大を伴うストレスに対する二次的な反応と考えられた。

50mg/kg 以上の投与群雌で腎臓の絶対重量及び対体重比が、また、250mg/kg 投与群雄で脾臓の絶対重量及び対体重比が、統計学的に有意に高く、これらの変化は検体投与に関連すると考えられた。

250mg/kg 投与群において、雌雄でみられた脳の絶対重量の減少及び雄でみられた心臓の対体重比の増加は、体重の減少に伴うものと考えられた。

(申請者注) - 5mg/kg 投与群雌でみられた脳の絶対重量の減少(0.532g 対 0.515g)は、最終体重のわずかな減少と 50mg/kg 投与群雌の脳重量(0.525g) が対照群とほぼ同等であることから、検体投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺及び最終屠殺時の全生存動物について剖検を行った。

検体投与の影響と考えられた所見を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

臓器及び所見		性別及び投与量 (mg/kg/日)							
		雄				雌			
		0	5	50	250	0	5	50	250
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
肝臓	腫大	1	1	3	44 a	1	6	0	40 a
	斑点化	0	0	1	13 a				
	腫瘤/結節	9	12	13	29 a	0	3	2	12 a
腎臓	表面粗ぞう、両側					3	1	3	9
心臓	心房血栓又は斑点					0	0	0	5
皮膚	腹部汚染	1	0	0	6				
全身	脂肪の減少					3	5	9 a	10 a

a : 検体投与による関連する所見

250mg/kg 投与群でみられた肝臓の腫大、腫瘤・結節及び斑点化（雄のみ）の増加は、検体投与に関連した所見と考えられた。

50mg/kg 以上の投与群雌で検体投与に関連した体脂肪の減少がみられ、同群の体重と一致していた。

250mg/kg 投与群雌にみられた両側の腎臓表面粗ぞうの増加は、関連する病理組織学的所見が認められなかったことから、検体投与の影響とは考えなかった。

(申請者注) 250mg/kg 投与群雌にみられた心臓心房の血栓又は斑点化のわずかな増加は、関連する病理組織学的所見が認められたことから、検体投与の影響と考えられた。

病理組織学的検査 ; 対照群及び 250mg/kg 投与群の全動物並びに死亡あるいは瀕死の動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

副腎、卵巣、卵管、大動脈、膵臓、関節面(大腿脛骨の関節)、下垂体、骨(関節含む)、前立腺、骨髄(胸骨)、末梢神経系、脳、精囊、凝固腺、精巣上体、骨格筋、食道、皮膚、眼窩外涙腺(涙腺)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、眼及び視神経、脾臓、胆嚢、胃、ハーダー腺、顎下腺(唾液腺)、心臓、精巣、腸(十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸)、胸腺、腎臓、甲状腺、上皮小体、喉頭/咽頭、舌、肝臓、気管、肺(気管支含む)、膀胱、リンパ腺(顎下、腸間膜)、子宮(頸部含む)、乳腺、膣、鼻(鼻腔)及び肉眼的異常部位

5 及び 50mg/kg 投与群の全動物については、肝臓、胆嚢、肺臓、腎臓、副腎、唾液腺、心臓及び肉眼的異常部位の病理標本を作製し、鏡検した。

[非腫瘍性病変]

対照群に比較して統計学的に有意差の認められた非腫瘍性病変の発生頻度を表 1 に示す。

病理組織学的検査で最も影響を受けた臓器である肝臓の非腫瘍性病変の発生頻度を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

肝臓における非腫瘍性病変及びその程度									
性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	5	50	250	0	5	50	250
検査例数		50	50	50	50	50	50	50	50
胆汁うっ帯	軽微	0	0	0	↑11	0	0	0	↑9
	軽度	0	0	0	↑14	0	0	0	5
	中等度	0	0	0	5	0	0	0	0
変異細胞巢	好塩基	0	0	0	↑9	1	0	1	1
	好酸性	3	0	1	↑21	0	1	0	↑11
	空胞化	0	0	0	↑9	0	0	0	0
胆管増生	軽微	0	0	↑12	↑13	0	0	0	↑14
	軽度	0	1	0	↑17	0	0	0	↑6
	中等度	0	0	0	↑11	0	0	0	0
小葉中心性 肝細胞肥大	軽微	17	25	12	↓0	2	0	5	3
	軽度	1	0	↑24	4	0	1	0	↑30
	中等度	0	0	3	1	0	0	0	0
全小葉 肝細胞肥大	軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
	軽度	1	0	5	↑42	0	0	0	↑12
	中等度	0	0	0	2	0	0	0	0
シヌソイドの炎症	軽度	2	3	1	8	0	0	0	0
壊死、炎症性、 多病巣	軽微	6	3	8	↑24	4	0	1	10
	軽度	3	2	2	↑16	5	2	0	0
マクロファージ 中の胆汁	軽微	0	0	1	↑22	0	1	0	↑29
	軽度	0	0	0	↑21	0	0	0	↑10
	中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
小葉中心性/中間帯 肝細胞空胞化	軽度	1	0	1	↑8	0	0	0	0
単細胞空胞化	軽微	0	0	0	↑15	0	0	0	1

Yates のカイ 2 乗検定： ↑↓ P ≤ 0.05

注：表中に太字で示した数値は、検体投与に関連した所見

250mg/kg 投与群雄において、胆汁うっ帯、変異細胞巢、胆管増生、肝細胞肥大、シヌソイドの炎症、肝細胞壊死、マクロファージへの色素沈着（緑色を呈することから、胆汁と推定）及び肝細胞空胞化の発生頻度が有意に増加した。

さらに、同群の雌では胆汁うっ帯、好酸性細胞巢、胆管増生、肝細胞肥大及びマクロファージ中の胆汁の発生頻度が有意に増加した。

50mg/kg 投与群の雄でみられた検体投与に関連した肝臓への影響は、軽微な胆管増生及び軽度な小葉中心性肝細胞肥大の有意な増加のみであった。

5mg/kg 投与群雄並びに 5 及び 50mg/kg 投与群雌では、肝臓に検体投与に関連する影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

腎臓では、50mg/kg 以上の投与群雄で腎症の発生頻度が統計学的に有意に増加した。しかし、以下の表の通り病変の程度が軽微から軽度の病変が主体で、中等度から重度の病変の発生頻度は対照群と同等であったことから、自然発生の範囲内にあると判断した。

この腎症は皮質尿細管細胞質が軽度に塩基性を呈し、核が密集していることから、初期の段階と考えられ、これらの尿細管の基底膜の厚さは様々であった。

一方、腎症が進行すると、より多くの尿細管が著明な障害を受け、好酸性の蛋白尿円柱が観察されることもありますが、本所見ではこれらの変化は認められなかった。

以上のマウスの腎症に関する説明は、以下の文献を参考にした。

1. Seely, J.C. (1999). Kidney. *In* Maronpot, R.R., Boorman, G.A. and Gaul, B.W. (eds.) Pathology of the Mouse. Reference and Atlas. Cache River Press, Vienna, Illinois, pp. 207-234.
2. Frazier, K.S., Seely, J.C., Hard, G.C., Betton, G., Burnett, R. Nakatsuji, S., Nishikawa, A., Durchfeld-Meyer, B., and Bube, A. (2012). "Proliferative and Nonproliferative Lesions of the Rat and Mouse Urinary System. Toxicol Pathol 40 4S, pp 14-86.

腎臓における非腫瘍性病変及びその程度									
性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	5	50	250	0	5	50	250
検査例数		50	50	50	50	50	50	50	50
腎症	(総数)	36	43	↑47	↑45	30	25	34	38
	軽微	29	35	41	33	22	19	25	27
	軽度	3	4	2	8	4	3	1	3
	中等度	2	2	4	2	2	1	3	6
	重度	2	2	0	2	2	2	5	2

Yates のカイ 2 乗検定： ↑↓ P ≤ 0.05

胆嚢では、250mg/kg 投与群の雌雄で軽度な胆汁うっ帯がみられ、これらの動物では肝臓の胆汁うっ帯を伴っており、検体投与の影響と考えられた。

また、250mg/kg 投与群の雄では、副腎の策状帯の肥大及び唾液腺の腺房細胞肥大の発生頻度が有意に増加した。唾液腺への影響は、検体投与によるストレスに対する二次的な作用と考えられ、投与量設定根拠となった 28 日間混餌投与試験の 1000 mg/kg 投与群でも認められた。

なお、ラット及びマウスにおける唾液腺の腺房細胞肥大は、ストレスに関連するアドレナリンの作用機序で起こることが知られている (Chan and Mahler, 1992)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

250mg/kg 投与群の雌では、心臓の心房に血栓がみられ、その発生頻度は6/50例でわずかであったが、統計学的に有意に増加し、背景データの範囲(0-2)を超えていたことから、検体投与の影響と考えられた。この変化の発生機序は不明であった。また、同一動物に肺臓の肺胞組織球症の発生がみられたが、心房血栓による心不全によるものと考えられた。

〔腫瘍性病変〕

認められた全ての腫瘍性病変を表2に示す。

250mg/kg 投与群雌雄で肝細胞腺腫及び250mg/kg 投与群雄で肝細胞癌が統計学的に有意に増加した。また、以下の表に示すように肝細胞腺腫を発生した動物では複数の腫瘍発生がみられた。

病理所見	投与量(mg/kg/日)および性別							
	雄				雌			
	0	5	50	250	0	5	50	250
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
肝細胞腺腫、個数1	7	8	10	15	0	0	2	↑11
肝細胞腺腫、個数2	1	1	2	↑12	0	1	0	2
肝細胞腺腫、個数3	0	0	1	3	0	0	0	2
肝細胞腺腫、個数4	0	0	1	0	0	0	0	1
肝細胞腺腫、個数5	0	0	0	0	0	0	0	2
肝細胞腺腫、個数8	0	0	0	0	0	0	0	1
肝細胞腺腫、個数1以上	8	9	14	↑30	0	1	2	↑19
肝細胞癌、個数1	1	0	0	↑10	0	0	0	4
肝細胞癌、個数2	0	0	0	3	0	0	0	0
肝細胞癌、個数1 or 2	1	0	0	↑13	0	0	0	4
腫瘍発生動物数	9	9	14	↑31	0	1	2	↑20

Yates のカイ 2 乗検定： ↑↓ P ≤ 0.05

注：表中に太字で示した数値は、検体投与に関連した所見

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

その他発生頻度に統計学的に有意差がみられた以下の所見は、対照群に比して有意な減少であることから、検体投与による悪影響とは考えられなかった。

臓器	所見	投与量 (mg/kg/日) 及び性別
副腎	皮質紡錘形細胞過形成	50、250-雄
肝臓	組織球のマクロファージ集合体	250-雄、雌
	小葉中心性肝細胞肥大	250-雄
	多病巣性壊死	50-雌
肺臓	多病巣性慢性炎症	5、50-雌
子宮	子宮内膜の嚢胞状過形成	250-雌

以上の結果から、本剤のマウスに対する発がん性試験における影響として、250mg/kg 投与群雌雄で最終体重の減少、肝臓重量の増加、肝臓の腫大及び腫瘤・結節、肝臓の非腫瘍性病変（胆汁うっ帯、胆管増生、肝細胞肥大、マクロファージ中の胆汁）、胆嚢の胆汁うっ帯並びに肝細胞腺腫が認められた。さらに、同群の雄では副腎及び脾臓重量の増加、副腎の策状帯肥大、唾液腺の腺房細胞肥大並びに肝細胞癌が認められた。また、同群の雌では腎臓重量の増加、体脂肪の減少及び心臓心房の血栓が認められた。

50mg/kg 投与群において、雌雄では肝臓重量の増加が、雄では軽微な胆管増生及び軽度な小葉中心性肝細胞肥大が、また雌では最終体重の減少、腎臓重量の増加及び体脂肪の減少が認められた。したがって、検体を CD-1 マウス雌雄に 18 ヶ月間混餌経口投与したときの無毒性量及び無影響量は雌雄ともに 5mg/kg/日であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

表1 非腫瘍性病変

臓器	所見	投与量 (mg/kg/日) 及び性別							
		雄				雌			
		0	5	50	250	0	5	50	250
肝臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	組織球のマクロファージ集合体	14	22	22	↓3	31	28	30	↓15
	胆汁うっ帯	0	0	0	↑30	0	0	0	↑14
	好塩基性細胞巢	0	0	0	↑9	1	0	1	1
	好酸性細胞巢	3	0	1	↑21	0	1	0	↑11
	空胞化細胞巢	0	0	0	↑9	0	0	0	0
	胆管増生	0	1	↑12	↑41	0	0	0	↑20
	小葉中心性肝細胞肥大	18	25	↑39	↓5	2	1	5	↑33
	全小葉肝細胞肥大	1	0	5	↑44	0	0	0	↑13
	炎症性/非炎症性多発性肝細胞壊死	9	6	10	↑40	9	2	↓1	10
	マクロファージ色素沈着、胆汁	0	0	1	↑44	0	1	0	↑39
	小葉中心性/中間帯肝細胞空胞化	1	1	2	↑8	0	0	0	0
	肝細胞空胞化、単細胞	0	0	0	↑15	0	0	0	2
胆嚢	所見\検査動物数	50	49	50	49	49	49	50	50
	胆汁うっ帯	0	0	0	↑22	0	0	0	↑15
腎臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	腎症	36	43	↑47	↑45	30	25	34	38
肺	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	肺泡組織球症	0	3	1	4	0	0	3	↑6
副腎	所見\検査動物数	50	48	50	50	50	50	50	50
	皮質紡錘形細胞過形成	28	20	↓12	↓17	44	43	45	36
	策状帯の肥大	8	6	10	↑32	1	1	1	4
心臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	心房血栓、慢性	1	1	0	3	0	0	1	↑6
唾液腺	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49
	びまん性腺房肥大	13	15	20	↑29	0	1	0	0

Yates のカイ 2 乗検定： ↑↓ P ≤ 0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

表2 腫瘍性病変

臓器	所見	投与量 (mg/kg/日) 及び性別							
		雄				雌			
		0	5	50	250	0	5	50	250
肝臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	肝細胞腺腫 [B]、一次的、偶発性	8	9	14	↑30	0	1	2	↑19
	胆管癌 [M]、転移性、一次的、致命的	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝細胞癌 [M]、各様態の総数	1	0	0	↑13	0	0	0	4
	血管肉腫 [M]、二次的	0	1	0	2	0	0	0	0
	血管肉腫 [M]、非転移性、一次的、偶発性	1	0	2	0	0	1	0	0
	平滑筋肉腫 [M]、二次的	0	0	0	0	0	0	0	1
腎臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	尿管腺腫 [B]、一次的、偶発性	0	1	0	0	0	0	0	0
	胆管癌 [M]、二次的	0	1	0	0	0	0	0	0
心臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	組織球性肉腫 [M]、二次的	0	0	0	0	0	1	0	0
	胆管癌 [M]、二次的	0	1	0	0	0	0	0	0
副腎	所見\検査動物数	50	48	50	50	50	50	50	50
	良性褐色細胞腫 [B]、一次的、偶発性	0	0	0	0	1	0	0	0
肺	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	間質細胞肉腫 [M]、二次的	0	0	0	0	0	1	0	0
	細気管支・肺腺腫 [B]、一次的、偶発性	16	17	14	8	5	5	8	6
	胆管癌 [M]、二次的	0	1	0	0	0	0	0	0
	細気管支・肺腺癌 [M]、非転移性、偶発性	4	2	1	0	0	0	1	0
	平滑筋肉腫 [M]、二次的	0	0	0	0	0	1	0	0
上皮小体	所見\検査動物数	47	8	7	45	49	12	9	50
	腺腫 [B]、一次的、偶発性	1	0	0	0	0	0	0	0
下垂体	所見\検査動物数	50	9	8	50	50	11	12	50
	中間部腺腫 [B]、一次的、偶発性	1	0	0	0	0	0	1	0
脾臓	所見\検査動物数	50	9	11	50	50	19	18	50
	血管肉腫 [M]、転移性、一次的、偶発性	0	0	2	0	1	0	0	1
	血管肉腫 [M]、転移性、一次的、致命的	0	1	0	1	0	0	0	0
	血管肉腫 [M]、非転移性、一次的、偶発性	0	0	2	0	1	0	0	1
骨髄	所見\検査動物数	50	9	8	50	50	12	12	50
	血管肉腫 [M]、二次的	0	0	0	2	0	0	0	0

[B]、悪性腫瘍；[M]、良性腫瘍

Yates のカイ 2 乗検定： ↑↓ P ≤ 0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

表2 腫瘍性病変（つづき）

臓器	所見	投与量（mg/kg/日）及び性別							
		雄				雌			
		0	5	50	250	0	5	50	250
リンパ節 (縦隔)	所見\検査動物数	50	9	8	50	50	12	12	50
	胆管癌 [M]、二次的	0	1	0	0	0	0	0	0
リンパ節 (腸間膜)	所見\検査動物数	50	9	8	49	49	12	12	50
	血管肉腫 [M]、二次的	0	0	0	0	0	0	1	1
造血器	所見\検査動物数	3	2	0	2	11	5	4	5
	リンパ肉腫 [M]、一次的、偶発性	3	2	0	2	9	2	2	5
	リンパ肉腫 [M]、一次的、致命的	0	0	0	0	2	3	2	0
胃	所見\検査動物数	50	9	8	50	50	12	12	50
	無腺粘膜乳頭腫 [B]、一次的、偶発性	0	0	0	1	0	0	0	1
腸間膜 組織	所見\検査動物数	50	9	8	50	50	12	12	50
	胆管癌 [M]、二次的	0	1	0	0	0	0	0	0
歯	所見\検査動物数	50	9	8	50	50	12	12	50
	エナメル上皮腫[M]、非転移性、一次的、致命的	0	0	0	0	1	0	0	0
骨格筋	所見\検査動物数	50	9	8	50	50	12	12	50
	胆管癌 [M]、二次的	0	1	0	0	0	0	0	0
皮膚/ 皮下	所見\検査動物数	50	15	15	50	50	17	18	50
	良性角化棘細胞腫 [B]、一次的、偶発性	0	1	0	0	0	0	0	0
	肉腫 [M]、低分化型、二次的	0	0	1	0	0	0	0	0
	肉腫 [M]、低分化型、腹部、非転移性、一次的、偶発性	0	0	1	0	0	0	0	0
	肉腫 [M]、低分化型、背部、非転移性、一次的、偶発性	0	0	1	1	0	0	2	0
ハタゲ腺	所見\検査動物数	50	9	8	50	50	12	12	50
	腺腫 [B]、一次的、偶発性	2	0	0	1	1	0	0	2
乳腺	所見\検査動物数	-	-	-	-	50	11	12	50
	腺癌 [M]、非転移性、一次的、偶発性	-	-	-	-	1	0	0	1
精巣	所見\検査動物数	50	9	10	50	-	-	-	-
	血管腫 [B]、一次的、偶発性	1	0	1	0	-	-	-	-
精巣 上体	所見\検査動物数	50	9	10	50	-	-	-	-
	血管肉腫 [M]、二次的	0	0	0	1	-	-	-	-
	肉腫 [M]、低分化型、転移性	0	0	1	0	-	-	-	-
	肉腫 [M]、低分化型、非転移性	2	0	0	0	-	-	-	-

[B]、悪性腫瘍；[M]、良性腫瘍

Yates のカイ 2 乗検定： ↑↓ P ≤ 0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

表2 腫瘍性病変（つづき）

臓器	所見	投与量（mg/kg/日）及び性別							
		雄				雌			
		0	5	50	250	0	5	50	250
前立腺	所見\検査動物数	50	9	8	50	-	-	-	-
	癌 [M]、低分化型、転移性	1	0	0	0	-	-	-	-
卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	50	25	28	50
	嚢胞状腺腫 [B]、一次的、偶発性	-	-	-	-	1	2	0	1
	絨毛癌 [M]、非転移性、一次的、偶発性	-	-	-	-	0	1	0	0
	血管肉腫 [M]、二次的	-	-	-	-	0	1	0	0
	血管肉腫 [M]、転移性、一次的、致命的	-	-	-	-	0	0	1	0
	平滑筋肉腫 [M]、二次的	-	-	-	-	0	0	0	1
	平滑筋肉腫 [M]、非転移性、一次的、偶発性	-	-	-	-	0	1	0	0
	悪性黄体腫 [M]、一次的、偶発性	-	-	-	-	0	0	1	0
子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	50	45	38	50
	組織球性肉腫 [M]、転移性、一次的、偶発性	-	-	-	-	1	0	0	0
	組織球性肉腫 [M]、非転移性、一次的、偶発性	-	-	-	-	0	1	0	0
	子宮内膜間質ポリープ [B]、一次的、偶発性	-	-	-	-	1	0	2	0
	血管腫 [B]、一次的、偶発性	-	-	-	-	0	0	2	0
	血管肉腫 [M]、転移性、一次的、偶発性	-	-	-	-	0	0	0	1
	血管肉腫 [M]、転移性、一次的、致命的	-	-	-	-	0	1	0	0
	平滑筋肉腫 [M]、転移性、一次的、偶発性	-	-	-	-	0	1	0	1
	平滑筋肉腫 [M]、非転移性、一次的、偶発性	-	-	-	-	2	0	2	0
	間質細胞肉腫 [M]、二次的	-	-	-	-	0	0	0	1
子宮頸部	所見\検査動物数	-	-	-	-	50	13	12	50
	組織球性肉腫 [M]、転移性、一次的、致命的	-	-	-	-	0	2	0	1
	肉腫 [M]、低分化型、転移性、一次的、致命的	-	-	-	-	0	1	0	0
	間質細胞肉腫 [M]、転移性、一次的、偶発性	-	-	-	-	0	1	0	1
	間質細胞肉腫 [M]、転移性、一次的、致命的	-	-	-	-	0	0	1	0
	間質細胞肉腫 [M]、非転移性、一次的、偶発性	-	-	-	-	0	1	0	1
膀胱	所見\検査動物数	50	9	9	50	50	11	12	50
	移行上皮癌 [M]、非転移性、一次的	0	0	0	1	0	0	0	0

[B]、悪性腫瘍；[M]、良性腫瘍

Yates のカイ 2 乗検定： †† P ≤ 0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

表2 腫瘍性病変（つづき）

臓器	所見	投与量（mg/kg/日）及び性別							
		雄				雌			
		0	5	50	250	0	5	50	250
多臓器	所見\検査動物数	2	0	1	0	0	2	1	2
	間質細胞肉腫 [M]、二次的	0	0	0	0	0	0	1	0
	癌 [M]、二次的	1	0	0	0	0	0	0	0
	組織球性肉腫 [M]、二次的	0	0	0	0	0	1	0	1
	肉腫 [M]、低分化型、二次的	0	0	0	0	0	1	0	0

[B]、悪性腫瘍；[M]、良性腫瘍

Yates のカイ 2 乗検定： ↑↓ P ≤ 0.05

腫瘍発生数まとめ

発生数	投与量（mg/kg/日）及び性別							
	雄				雌			
	0	5	50	250	0	5	50	250
腫瘍総数	42	41	38	65	27	33	29	50
担腫瘍動物数	29	26	28	33	20	22	23	27
担腫瘍動物発生率 (%)	58	52	56	66	40	44	46	54
良性腫瘍数	29	28	29	40	9	8	15	29
担良性腫瘍動物数	23	24	24	31	7	8	13	23
担良性腫瘍動物発生率 (%)	46	48	48	62	14	16	26	46
悪性腫瘍数	13	13	9	20	18	25	14	21
担悪性腫瘍動物数	10	6	7	17	15	14	12	14
担悪性腫瘍動物発生率 (%)	20	12	14	34	30	28	24	28
転移腫瘍数	1	7	1	5	1	8	2	5
担転移腫瘍動物数	1	2	1	3	1	5	2	4
担転移腫瘍動物発生率 (%)	2	4	2	6	2	10	4	8

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

④ マウスを用いた飼料混入投与による反復経口投与毒性／発がん性試験

(資料 No. 14)

試験機関：

報告書作成年：1982年

目的：先の発がん性試験（資料 No. 13）で雄マウスのみ肝細胞癌の発生頻度が増加したので、本試験は肝臓腫瘍の毒性学的意義を明らかにするため主としてマウスの発がん作用について病理組織学的評価を行った。

検体の純度：

試験動物：B6C3F1雑種マウス、各群雄42～63匹、開始時5週齢

試験期間：下表の如く、6、15、18及び24カ月間の各試験期間

投与方法：検体を0、20、100、500及び2,500ppmの濃度で固形飼料に混入し、6、15、18及び24カ月間の各試験期間について随時摂食させた。

なお、これらの飼料中の検体を分析したところ、低用量、中間用量及び高用量群の分析濃度が低く、その二つの主な原因は飼料バッチの不正確な調製と飼料中の均一性の不備であると結論された。さらに、この3用量群ともFDAによって薬剤試験のために提唱されている現在の許容基準である名目濃度の15%前後を下回った事実を考慮して、これらのデータの今後の評価は名目濃度よりも以下に示した投与用量の分析平均値を用いるべきである。

試験群	投与量 (ppm) 分析平均値	試験期間 (月)				マウス総数
		6	15	18	24	
対照群 1	0	42	42	42	63	189
対照群 2	0	0	42	42	63	147
低用量群	13.0	0	42	42	63	147
中間用量群	69.5	0	42	42	63	147
高用量群	329.0	0	42	42	63	147
最高用量群	2,262.0	42	42	42	63	189
マウス総数		84	252	252	378	966

試験項目及び結果：

1) 6カ月間の投与期間

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

投与による所見は認められなかった。

対照群及び2,262ppm投与群ともに死亡は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

体重変化；2ないし4週間に1回全生存動物の体重を測定した。

投与10日目までに統計学的に有意な体重増加抑制がみられ、その後試験期間を通じて抑制され続けた。

6カ月後の試験終了時には平均体重は対照群の値の70%であった。

摂餌量；測定時期についての記載なし

味がよくないため、2,262ppm投与群で飼料のこぼしが顕著であり、意味のある成績は得られなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡動物及び試験終了時の全生存動物を対象として検査を行った。

2,262ppm投与群で動物の大多数（90%）に肝臓腫大が認められた。

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、肝臓及び肉眼的病変部について病理標本を作成し、検鏡した。

非腫瘍性病変；2,262ppm投与群で肝細胞肥大が79%、肝細胞過形成が24%、胆管過形成が52%、また胆汁うっ滞が88%の動物に認められた。

腫瘍性病変；全群で病変は認められなかった。

2) 15カ月間の投与期間

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

全群で特記すべき所見は認められなかった。

試験終了時の死亡率は対照群1、対照群2、13、69.5、329及び2,262ppm投与群の雄で各々0、2、0、5、0、0%であり、各群間で有意差は認められなかった。

体重変化；2ないし4週間に1回全生存動物の体重を測定した。

2,262ppm投与群では体重増加抑制がみられ、24日目から対照群との差は有意となり、4カ月目には対照群の値の70%に低下し、それ以降一定してこの水準にとどまった。

13、69.5及び329ppm投与群での体重増加量は試験期間を通じて対照群と同程度であった。

摂餌量；投与2、11、17、31、41及び57週時に全動物の摂餌量を測定した。

各投与群ともこぼしにより、意味のある成績は得られなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡動物及び試験終了時の全生存動物を対象として検査を行った。

剖検所見は主として肝臓に限定されていた。329及び2,262ppm投与群で肉眼病変が、また2,262ppm投与群で肝臓腫大が対照群と比べ明らかに増加していた。

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、肝臓及び肉眼的病変部について病理標本を作成し、検鏡した。

非腫瘍性病変；肝細胞の肥大、過形成及び壊死の発生頻度が2,262ppm投与群で有意に増加し、また胆汁うっ滞及び胆管過形成も有意に増加した。

329及び2,262ppm投与群では肝細胞過形成の発生頻度が対照群に比べ有意に増加した。

腫瘍性病変；対照群と各投与群との間に病変の発生頻度の差はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

3) 18カ月間の投与期間

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

全群で特記すべき所見は認められなかった。

試験終了時の死亡率は対照群1、対照群2、13、69.5、329及び2,262ppm投与群の雄で各々0、0、0、5、2、7%であり、各群間に有意差は認められなかった。

体重変化；2ないし4週間に1回全生存動物の体重を測定した。

体重増加量は2,262ppm投与群を除くすべての投与群で同様であった。

2,262ppm投与群では投与14日目から体重増加抑制がみられ、18カ月間の全投与期間を通じ低水準であった。18カ月後の終了時には2,262ppm投与群の平均体重は対照群の70%であった。

摂餌量；投与2、10、16、29、40、56及び73週時に全動物の摂餌量を測定した。

2,262ppm投与群ではこぼし量が多く、意味のある成績は得られなかった。

摂餌量の最初の測定時期には対照群と比較して13、69.5及び329ppm投与群の値は高かった。これは、味のよくない飼料に馴れるまでの期間、こぼし量が多かったためではないかと思われた。その後は各群間で有意差は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物の内、解剖時に明らかな肝臓病変を示さない動物を灌流群及び非灌流群の両方から無作為に選抜し、肝臓の重量を測定し、対体重比も算出した。

2,262ppm投与群で対体重比は対照群より有意に増加していた。

この増加は灌流群及び非灌流群の両方で認められた。

肉眼的病理検査；途中死亡動物及び試験終了時の全生存動物を対象として検査を行った。

2,262ppm投与群で肝臓の腫大（対照群の10%に対して86%）及び結節・腫瘤（対照群の42%に対して71%）の見かけ上の発生頻度が増加したという点以外には、対照群と投与群との間には差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、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

肝、腎、副腎、膵、脾、肺、心、唾液腺、甲状腺、上皮小体（存在する場合）、気管、食道、胸腺、胃、小腸、盲腸、結腸、皮膚、包皮腺及びその上方の皮膚、精巣上体、精巣、膀胱、精のう、凝固腺、前立腺（副生殖腺）、眼、鼻甲片、脳（嗅球、視交叉、乳頭体・下垂体及び小脳部分）

非腫瘍性病変；2,262ppm投与群で肝細胞過形成、胆管過形成、胆汁うっ滞及び壊死の発生頻度が有意に増加した。

肝細胞肥大の発生頻度は対照群及び各投与群とも15カ月目に観察された値を上回ったが、対照群と各投与群との間には差は認められなかった。

検体濃度と膵臓の島の腫大との間に逆相関があったが、蓄積データ及び膵臓の異なる位置における島の数の変動を考慮すると、この知見は何ら意味を持たない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

腫瘍性病変；肝細胞癌あるいは腺腫と癌の合計の発生頻度には増加は認められなかった。

3) 24カ月間の投与期間

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

全群で特記すべき所見は認められなかった。

試験終了時の死亡率は対照群1、対照群2、13、69.5、329及び2,262ppm投与群の雄で各々29、25、37、33、35、29%であり、各群間に有意差は認められなかった。

体重変化；2ないし4週間に1回全生存動物の体重を測定した。

2,262ppm投与群で投与14日目から体重増加抑制が認められ、試験終了時の24カ月後には、対照群の70%の平均体重であった。

摂餌量；投与2、8、14、30、38、55及び79週時に全動物の摂餌量を測定した。

観察された変動はこぼしにより正確な測定ができなかったためであり、対照群と投与群の間に一定の差異はみられなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物の内、解剖時に明らかな肝臓病変を示さない動物を灌流群及び非灌流群の両方から無作為に選抜し、肝臓の重量を測定し、対体重比も算出した。

2,262ppm投与群で対体重比は対照群の値の約3倍であった。

この傾向は18カ月で終了した試験データと同じであった。

肉眼的病理検査；途中死亡動物及び試験終了時の全生存動物を対象として検査を行った。

肝臓以外の部分の所見には投与群と対照群との間に差は認められなかった。

329及び2,262ppm投与群で肝臓の結節・腫瘍及び肝臓の腫大の発生頻度の増加が認められた。

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、18カ月の投与期間で行ったのと同じ臓器／組織について病理標本を作成し、検鏡した。

非腫瘍性病変；2,262ppm投与群で肝細胞肥大、胆管過形成、胆汁うっ滞及び壊死の発生頻度が有意に増加した。

腫瘍性病変；329及び2,262ppm投与群で肝細胞癌並びに腺腫と癌の合計の発生頻度が増加した。13及び69.5ppm投与群では、これらの増加は認められなかった。

なお、群間で肝細胞過形成に差がみられないのは、原発性の腫瘍の発生頻度を類別する順位方式を採用したため、過形成より重篤な病変がある場合には、表に記載されていないためである。

すなわち、329及び2,262ppm投与群において腺腫及び癌が増加することで過形成の増加がおおいかくされたのである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

前腫瘍性病変（肝細胞過形成）を報告書の表示に従い巣状ないしび慢性過形成と過形成性結節に分け発生頻度を以下に表に示した。

項目/投与量 (ppm)		0	13	69.5	329	2,262
肝臓重量 (g) (体重比)	18 カ月 ^a	2.96 (0.0597)	2.69 (0.0543)	2.80 (0.0564)	3.30 (0.0697)	4.14 (↑0.1234)
	24 カ月 ^a	2.10 (0.0474)	2.39 (0.0571)	2.53 (0.0587)	2.64 (0.0639)	5.72 (↑0.1721)
肝細胞肥大	18 カ月	73/84	↑41/42	37/42	37/42	35/41
	24 カ月	52/126	↑45/63	23/63	24/63	↑51/61
巣状ないしび 慢性過形成	18 カ月	10/84	2/42	5/42	4/42	9/41
	24 カ月	7/126	7/63	3/63	3/63	0/61
過形成性結節	18 カ月	28/84	14/42	9/42	14/42	19/41
	24 カ月	46/126	14/63	23/63	25/63	19/61
過形成病変 合計	18 カ月	38/84	16/42	14/42	18/42	↑28/41
	24 カ月	53/126	21/63	26/63	28/63	19/61

^a: 対照群 1、非灌流処理

統計学的有意差: ↑ p<0.001 (Student t 検定)

 ↑ p<0.05、↑↑ p<0.01 (Fisher の直接確率計算法)

13 ppm群において肝細胞肥大の頻度が18カ月及び24カ月後に有意に増加し、検体投与の影響を疑わせるが、69.5及び329 ppm群の頻度は対照群との差はなく、用量相関性は認められなかった。また、肝細胞肥大があれば臓器の容積を増すと考えられ、臓器重量の増加を伴うと推察されるが、重量・体重比共に対照群と同程度であった。

したがって、13 ppm群には肝細胞の増殖効果はみられなかったと申請者は判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

考 察：本試験機関がまとめた肝臓に認められた非腫瘍性病変及び腫瘍性病変の発生頻度を表1に示した。

プロピザミドを2,262ppmで摂食させたところ、胆管過形成、実質細胞肥大（酵素誘導の反映と思われる）、実質細胞壊死、過形成及び胆汁うっ滞を含む肝臓病変がすべての検査時期に認められた。

18カ月後の検査時期では2,262ppm投与群のみに実質細胞腫瘍に軽度の増加が認められたが、対照群と比べ統計学的に有意ではなかった。

24カ月時には、癌並びに腺腫と癌の合計の発生頻度が329及び2,262ppm投与群で統計学的に有意に増加した。

肥大は酵素誘導に関連してみられる典型的な形態上の変化であり、対照群のマウスにもみられるように加齢の肝臓によくみられる変化であり、病理学的意義はないものと判断する。

胆汁うっ滞及び壊死は、2,262ppm投与群で試験の全期間を通じ認められ、用量が過剰であったと示唆され、この群で体重が急激に低下したことによってもこの推定は支持される。

実質細胞壊死 (parachymal cell necrosis) は対照群を含むすべての群の数例に15カ月以降に発生したが、急激な増加は2,262ppm投与群のみであり、この群においてのみ胆汁うっ滞が相関してみられたので、一部は肝臓に対するプロピザミドの毒作用を反映したものと思われた。

先のマウスの発がん性試験（資料No. 13）と同様、肝臓がプロピザミドの標的臓器であることが示された。

肥大及び過形成はこの系統の無処理加齢マウスに高頻度に見られる病変であるが、プロピザミドはこれらの病変の発症時期を早める傾向を示した。

さらに、329ppm以上の投与群における肝臓腫瘍の増加は、プロピザミドによって肝毒性や肝損傷に関連していることが明らかであった。

また、対照群における肝臓腫瘍の発生頻度は、7～58%の範囲で平均が約32%という対照動物の蓄積データと比較すると幾分低かった。

プロピザミドの催腫瘍性作用についての最終評価では、この点を考慮に入れなくてはならない。

以上の結果から、プロピザミドの腫瘍に関する無毒性量は13 ppm (1.95 mg/kg/日、FDA方式*) であると判断される。

なお、新たに申請者はこの無毒性量を支持する考察を表1の次の頁に示した。

(申請者注)

*—FDA 方式換算式

混餌濃度 13.0ppm x 1ppm に相当する検体摂取量 0.15 mg/kg/日

引用文献：Association of Food and Drug Officials Quarterly Bulletin 18:66 (1954)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

表 1 肝臓に認められた非腫瘍性病変及び腫瘍性病変の発生頻度 (本試験機関による)

肝病変		検査時期	投与量 (ppm)						
			対照群 1	対照群 2	対照群 1+2	13	69.5	329	2,262
非腫瘍性病変	肝細胞肥大	6カ月	1/42	—	1/42	—	—	—	33/42 ↑
		15カ月	15/42	12/42	27/84	12/42	12/42	13/42	32/42 ↑
		18カ月	40/42	33/42	73/84	41/42	37/42	37/42	35/41
		24カ月	26/63	26/63	52/126	45/63 ↑	23/63	24/63	51/61 ↑
	肝細胞過形成 (結節性)	6カ月	0/42	—	0/42	—	—	—	10/42 ↑
		15カ月	7/42	10/42	17/84	3/42	2/42	13/42 ↑	13/42 ↑
		18カ月	14/42	14/42	28/84	14/42	9/42	14/42	19/41
		24カ月	23/63	23/63	46/126	14/63	23/63	25/63	19/61
	胆管過形成	6カ月	0/42	—	0/42	—	—	—	22/42 ↑
		15カ月	0/42	1/42	1/84	0/42	0/42	0/42	11/42 ↑
		18カ月	2/42	0/42	2/84	0/42	0/42	0/42	22/41 ↑
		24カ月	3/63	1/63	4/126	1/63	2/63	0/63	23/61 ↑
	胆汁うっ滞	6カ月	0/42	—	0/42	—	—	—	37/42 ↑
		15カ月	0/42	0/42	0/84	0/42	0/42	0/42	40/42 ↑
		18カ月	0/42	0/42	0/84	0/42	0/42	0/42	34/41 ↑
		24カ月	0/63	0/63	0/126	0/63	0/63	0/63	55/61 ↑
実質細胞壊死*	6カ月	0/42	—	0/42	—	—	—	3/42	
	15カ月	1/42	5/42	6/84	2/42	2/42	3/42	35/42 ↑	
	18カ月	6/42	7/42	13/84	2/42	4/42	4/42	37/41 ↑	
	24カ月	3/63	4/63	7/126	4/63	1/63	1/63	21/61 ↑	
腫瘍性病変	肝細胞癌	6カ月	0/42	—	0/42	—	—	—	0/42
		15カ月	3/42	1/42	4/84	0/42	2/42	2/42	1/42
		18カ月	4/42	2/42	6/84	3/42	3/42	4/42	6/41
		24カ月	5/63	5/63	10/126	9/63	12/63	18/63 ↑	14/61 ↑
	肝細胞腺腫・癌	6カ月	0/42	—	0/42	—	—	—	0/42
		15カ月	5/42	3/42	8/84	1/42	4/42	6/42	4/42
		18カ月	7/42	5/42	12/84	7/42	7/42	6/42	12/41
		24カ月	9/63	11/63	20/126	15/63	19/63	26/63 ↑	42/61 ↑

表中の数値 (n/n) : 症例数/検査例数

— : 検査せず

対照群 1+2 に対する統計学的有意差 : ↑ P<0.01、↑ 0.001<P<0.01、↑ P<0.001

(カイニ乗分割表分析)

*—報告書では、parachymal cell necrosis と記載

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(申請者の考察)

申請者は新たに本試験にて肝臓に認められた非腫瘍性病変及び腫瘍性病変の発生頻度を Fisher の直接確率計算法で統計分析を行い、その結果を以下の表に示した。

肝病変		検査時期	投与量 (ppm)						
			対照群 1	対照群 2	対照群 1+2	13	69.5	329	2,262
非腫瘍性病変	肝細胞肥大	6カ月	1/42	—	1/42	—	—	—	33/42 ♂
		15カ月	15/42	12/42	27/84	12/42	12/42	13/42	32/42 ♂
		18カ月	40/42	33/42	73/84	41/42 ↑	37/42	37/42	35/41
		24カ月	26/63	26/63	52/126	45/63 ♂	23/63	24/63	51/61 ♂
	肝細胞壊死**	6カ月	0/42	—	0/42	—	—	—	3/42
		15カ月	1/42	5/42	6/84	2/42	2/42	3/42	35/42 ♂
		18カ月	6/42	7/42	13/84	2/42	4/42	4/42	37/41 ♂
		24カ月	3/63	4/63	7/126	4/63	1/63	1/63	21/61 ♂
	肝細胞過形成	6カ月	0/42	—	0/42	—	—	—	10/42 ♂
		15カ月	8/42	10/42	18/84	7/42	5/42	16/42 ↑	22/42 ♂
		18カ月	18/42	20/42	38/84	16/42	14/42	18/42	28/41 ↑
		24カ月	27/63	26/63	53/126	21/63	26/63	28/63	19/61
胆管増生	6カ月	0/42	—	0/42	—	—	—	22/42 ♂	
	15カ月	0/42	1/42	1/84	0/42	0/42	0/42	11/42 ♂	
	18カ月	2/42	0/42	2/84	0/42	0/42	0/42	22/41 ♂	
	24カ月	3/63	1/63	4/126	1/63	2/63	0/63	23/61 ♂	
胆汁うっ滞	6カ月	0/42	—	0/42	—	—	—	37/42 ♂	
	15カ月	0/42	0/42	0/84	0/42	0/42	0/42	40/42 ♂	
	18カ月	0/42	0/42	0/84	0/42	0/42	0/42	34/41 ♂	
	24カ月	0/63	0/63	0/126	0/63	0/63	0/63	55/61 ♂	
腫瘍性病変	肝細胞腺腫	6カ月	0/42	—	0/42	—	—	—	0/42
		15カ月	2/42	2/42	4/84	1/42	2/42	4/42	3/42
		18カ月	3/42	3/42	6/84	4/42	4/42	2/42	6/41
		24カ月	4/63	6/63	10/126	6/63	7/63	8/63	28/61 ♂
	肝細胞癌	6カ月	0/42	—	0/42	—	—	—	0/42
		15カ月	3/42	1/42	4/84	0/42	2/42	2/42	1/42
		18カ月	4/42	2/42	6/84	3/42	3/42	4/42	6/41
		24カ月	5/63	5/63	10/126	9/63	12/63 ↑	18/63 ♂	14/61 ♂
	肝細胞腺腫・癌	6カ月	0/42	—	0/42	—	—	—	0/42
		15カ月	5/42	3/42	8/84	1/42	4/42	6/42	4/42
		18カ月	7/42	5/42	12/84	7/42	7/42	6/42	12/41 ↑
		24カ月	9/63	11/63	20/126	15/63	19/63 ↑	26/63 ♂	42/61 ♂

表中の数値 (n/n) : 症例数/検査例数

— : 検査せず

対照群 1+2 に対する統計学的有意差 : ↑ P<0.05, ♂ P<0.01 (Fisher の直接確率計算法)

** - 報告書で parachymal cell necrosis と記載された病変を肝細胞壊死と記述。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

その結果、

- ① 最高用量の 2,262ppm 投与群では、ほぼ全投与期間を通じ肝細胞肥大、肝細胞過形成、胆管増生及び胆汁うっ滞が高頻度で認められ、投与 18 カ月以降では肝細胞腫瘍（肝細胞腺腫あるいは肝細胞癌）の発生頻度が有意に増加した。
- ② 329ppm 投与群では、投与 15 カ月後に肝細胞過形成の発生頻度が有意に増加し、投与 24 カ月後では肝細胞癌の発生頻度及び肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた肝細胞腫瘍の発生頻度がそれぞれ有意に増加した。
- ③ 69.5ppm 投与群では、肝臓の非腫瘍性病変の発生頻度には統計学的に有意な変化はみられなかったが、腫瘍性病変では投与 24 カ月後に肝細胞癌の発生頻度及び肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた肝細胞腫瘍の発生頻度がそれぞれ有意に増加した。
- ④ 最低用量の 13ppm 投与群では、投与 18 及び 24 カ月後に肝細胞肥大の発生頻度が統計学的に有意な増加を示したが、69.5 及び 329ppm 投与群では同病変の発生頻度に異常がなかったことから、偶発所見と解釈した。また、肝臓の腫瘍性病変、すなわち肝細胞腺腫と肝細胞癌あるいは両病変を合わせた肝細胞腫瘍のいずれにおいても発生頻度の増加は認められなかった。

以上の結果から、本試験機関がプロピザミドの催腫瘍性に関する無毒性量を 13 ppm (1.95 mg/kg/日、FDA 方式) と判断したことを申請者は支持する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

⑤ マウスを用いた飼料混入投与による18カ月間発がん性試験（参考資料）

（資料 No. 13）

試験機関：

報告書作成年：1974年

検体の純度：

試験動物：交雑系（C57BL/6 雌 x C3H/Anf 雄）マウス、開始時約6週齢

試験開始時の動物数及び中間屠殺動物数は以下の表の通り

供試検体	投与量	動物数(匹)		
		開始時	中間屠殺時期	
			26週	30週
陰性対照	0	雌雄各125	—	雌雄各25
プロピザミド	1,000ppm	雄124、雌125	—	雄24、雌25
プロピザミド	2,000ppm	雄123、雌125	—	雄24、雌25
陽性対照：				
AAF	600ppm	雄100、雌98	—	—
DEN	4mg/kg/day	雌雄各25	—	—
DEN	0-6mg/kg/day	雌雄各50	雌雄各10	—

AAF：2-アセトアミドフルオレン、DEN：ジエチルニトロソアミン
—：中間屠殺せず

試験期間：18カ月間（78週間）

投与方法：プロピザミドを0、1,000及び2,000ppmの濃度で飼料に混入し、18カ月間にわたって随時摂食させた。

陽性対照としてAAFを600ppmの濃度で飼料に混入し、18カ月間にわたって随時摂食させた。

また、もう一方の陽性対照DENは1日当り4mg/kg及び0-6mg/kg（高用量群）となるように飲水に添加して30週間投与した。

*-高用量群の時期別投与量は次の通り

投与量 (mg/kg)	投与時期 (週)
6	1-16
0	17-19
4	20-30

投与量設定根拠：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

試験項目及び結果：

死亡率；生死を毎日観察した。

DEN高用量群（0-6mg/kg）では第16週から死亡がみられ、30週目には雄18例、雌24例が死亡した。

DEN 4 mg/kg投与群では30週目に雄 2 例、雌 1 例が死亡した。

試験終了時の死亡率は陰性対照群、プロピザミド1,000ppm投与群、プロピザミド2,000ppm投与群及びAAF投与群の雄で各々 2、4、2、63%、また雌で4、4、1、99%であった。

DEN及びAAFの陽性対照群に投与による死亡率の増加が認められた。

体重変化；投与開始から週 1 回全生存動物の体重を測定した。

プロピザミド2,000ppm投与群の雌では、投与2週の後から試験終了にいたるまで有意な体重増加抑制が認められた。

一方、雄では試験終了時に殺処分したマウスの最終体重が有意に抑制された。

さらに、AAF投与群の雌及びDEN投与群の雌雄では有意な体重増加抑制が認められた。

臓器重量；投与後30週時の中間屠殺動物及び試験終了時の全生存動物を対象として、肝の重量を測定し、対体重比も算出した。

なお、AAF投与群は検査しなかった。

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性 別	雄						雌					
	30週				78週		30週				78週	
検査時期	プロピザミド		DEN	DEN	プロピザミド		プロピザミド		DEN	DEN	プロピザミド	
投与量 (ppm)	1,000	2,000	4 mg/kg	0-6 mg/kg	1,000	2,000	1,000	2,000	4 mg/kg	0-6 mg/kg	1,000	2,000
体 重	↓ 84	↓ 86	↓ 71	↓ 60		↓ 89			↓ 69	↓ 62		↓ 84
肝重量		↑ 129	↓ 76	↓ 84			↑ 112	↑ 125		↑ 129		
対体重比	↑ 122	↑ 150		↑ 140	↑ 124	↑ 141	↑ 117	↑ 130	↑ 146	↑ 206	↑ 114	↑ 136

t 検定 ↑ ↓ : P < 0.05 表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

30週に屠殺した動物において、プロピザミド1,000ppm投与群の雌及び2,000ppm投与群の雌雄で肝重量の統計学的に有意な増加を示した。

78週に屠殺した動物において、プロピザミド1,000及び2,000ppm投与群の雌雄で肝の対体重比が有意かつ用量相関性の増加を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

病理組織学的検査；以下の表に示した動物を対象として、心、肺、肝、腎、膀胱、脾、胃、小腸、大腸、盲腸、リンパ節、骨髄、骨格筋、皮膚、脳、下垂体、胸腺、甲状腺、膵、副腎、生殖腺及び肉眼的病変部について病理標本を作成し、検鏡した。

投与量 (ppm)	検査対象動物
陰性対照	投与後30週時の中間屠殺／試験終了時の全生存／途中死亡
プロピザミド 1,000	試験終了時の全生存／途中死亡
プロピザミド 2,000	投与後30週時の中間屠殺／試験終了時の全生存／途中死亡
AAF 600	試験終了時の全生存／途中死亡
DEN高用量 (0-6mg/kg)	投与後26週時の中間屠殺／試験終了時の全生存／途中死亡

30週時に中間屠殺したプロピザミド2,000ppm投与群では投与に起因するような病理学的変化ないし細胞学的変化は全く認められなかった。

一方、DEN高用量群では肝臓の癌腫が多く動物に存在し、肺の病理学的変化も高頻度で認められた。

試験終了時の各群における非腫瘍性病変及び腫瘍性病変並びにそれぞれの発生動物数は次頁の表のとおりである。

その結果、プロピザミド1,000及び2,000ppm投与群の雌では、腫瘍性病変及び非腫瘍性病変とも陰性対照群に比べ有意な増加は認められなかった。

一方、1,000ppm投与群の雄では非腫瘍性病変の発生頻度は低かったが、肝細胞癌を有する動物が20例認められ、陰性対照群の7例を有意に上回った。

2,000ppm投与群の雄では胆汁分泌停止が28例認められ、腫瘍性病変として肝細胞癌が26例認められた。

リンパ肉腫が5例認められたが、陰性及び陽性対照群と比較したところ、因果関係は示唆されなかった。

以上の結果より、本剤のマウスに対する18カ月間飼料混入投与による発がん性試験の影響として、プロピザミド1,000及び2,000ppm投与群で雄マウスのみ肝細胞癌の発生頻度に有意な増加が認められたので、本試験からは無毒性量は求められなかった。

従って、雄マウスのみを用いた慢性毒性／発がん性試験（資料No. 14）を行った。

（申請者注）：

本試験は報告書作成年が1974年と古く、non-GLP試験であることから、参考資料とします。

性別	雄				雌			
	陰性対照	AAF 600	プロピザミド 1,000	プロピザミド 2,000	陰性対照	AAF 600	プロピザミド 1,000	プロピザミド 2,000
非腫瘍性病変の総数	100	100	100	99	100	98	100	99
検査動物数	7	14	6	30	13	8	4	5
感染及び肉芽腫	3		2		4		4	2
肝臓のう胞	1							
肝臓脂肪性湿潤	2							
胆管のう胞					1			
肝臓リンパ球集簇				28	1			
胆汁分泌停止				1				
胆汁性肝硬変				1		5		
感染								
腸リンパ球過形成	1	1	1					
脳石灰沈着		2				1		
膀胱過形成		13						
膀胱過形成及び扁平上皮化生						1		
腎石灰沈着症						1		
前立腺のう胞			1					
卵胞のう胞					6			3
子宮内膜のう胞化					1			
腫瘍性病変の総数	8	50	24	34	2	17	3	5
細網細胞肉腫	1							
気管支腺腫		1						
甲状腺腺癌		1						
膀胱癌		15				17		
良性腫瘍			2	2				3
肝臓紫斑病				1				
肝細胞癌	7	30	18	24		89*	1	2
肝細胞癌? a			2	2				
リンパ肉腫		3	1	5	2		2	
リンパ肉腫? b			1					
リンパ肉腫及び細網細胞肉腫						3		
皮膚内膜肉腫								
皮膚線維腫						1		
胆管癌						1		
胆管癌及び肝細胞癌						2		
限局性肝癌						3		
子宮内膜肉腫						1		

注：a - 肝細胞癌の存在が疑われるような病変 b - リンパ肉腫の存在が疑われるような病変
 空欄は所見なし * - 肝細胞癌の総数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

⑥ ラットを用いた飼料混入投与による24ヵ月間反復経口投与毒性試験（参考資料）

（資料 No. 11）

試験機関：

報告書作成年：1970年

検体の純度：

試験動物：CD系ラット、1群雌雄各30匹、開始時4週齢

投与後6ヵ月時に各群雌雄5匹を中間屠殺した。

試験期間：24ヵ月間

投与方法：検体を0、30、100及び300ppmの濃度で飼料に混入し、24ヵ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

試験項目及び結果：

死亡数；

性	投与量 (ppm)	52	65	78	91	95	99	104 (週)
雌	0	0/25	2/25	5/25	6/25	6/25	7/25	10/25
	30	0/25	1/25	3/25	7/25	8/25	16/25	17/25
	100	0/25	1/25	5/25	6/25	7/25	9/25	11/25
	300	0/25	1/25	4/25	5/25	5/25	7/25	10/25
雄	0	0/25	0/25	0/25	2/25	3/25	4/25	7/25
	30	1/25	2/25	2/25	2/25	2/25	3/25	4/25
	100	0/25	0/25	0/25	2/25	5/25	6/25	9/25
	300	0/25	1/25	2/25	4/25	5/25	7/25	9/25

死亡数は30ppm投与群の雌を除き、各群とも差異はなかった。

雌の30ppm投与群に死亡が集中したのはまったく偶然であり、検体投与による影響ではなかった。

体重変化；週1回全生存動物の体重を測定した。

体重増加抑制は雌投与群にのみ認められ、30ppmでは45週時に、100ppmでは9、11、12及び26週時に、また300ppmでは9～12週までであった。

雌投与群の体重増加抑制は検体濃度と相関が認められず、雄の全群では体重増加抑制が認められなかった。

以上、雌投与群の体重増加抑制は検体投与による影響とは考えられない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

摂餌量；全動物の摂餌量を投与後4、13、26、52、78及び104週時に測定した。

雄の摂餌量は13週時において300ppm投与群が、また78及び104週時においてすべての投与群が対照群に比して少なかった。

雌では52週時においてすべての投与群が、また104週時において30及び100ppm投与群が対照群に比して少なかった。

摂餌量の低下したいずれの時期にも体重の増加抑制は認められなかった。

血液学的検査；投与後4、13、26、52、78及び104週時に各群雌雄5匹ずつを対象として、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数及び白血球分画を測定した。

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性 別	雄				雌	
	100		300		30	100
投与量 (ppm)	100		300		30	100
検査時期 (週)	13	52	13	104	13	52
ヘモグロビン量	↓90	↑113	↓90		↑110	↑127
ヘマトクリット値				↓89		

t 検定 ↑ ↓ : P<0.05 表中の数値は対照群に対する変動率(%)

以上、投与群と対照群との間に時として差異を認めるが、投与期間を通じ一貫した傾向はなく、検体投与による影響とは考えられない。

尿 検 査；血液学的検査と同時期に採取した尿について、以下の項目を検査した。

比重、還元物質、蛋白、結晶性沈査、不定形物質、粘液系、上皮細胞、赤血球及び白血数

また、投与後26、52、78及び104週時にpH、グルコース、アセトン及び血液を測定した。

100及び300ppm投与群の雌において、104週時にpH及び比重の増加が認められた。100ppm投与群の雄において、13週時に蛋白の減少、104週時にpHの減少が認められた。

300ppm投与群の雄では104週時に比重の増加が認められた。

以上、投与群と対照群との間に時として差異を認めるが、投与期間を通じ一貫した傾向はなく、検体投与による影響とは考えられない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

臓器重量；投与後6カ月の中間屠殺動物及び試験終了時の全生存動物を対象として、心、肝、腎、脾及び生殖腺の重量を測定し、対体重比も算出した。

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性 別		雄		
検査時期		24カ月		
投与群 (ppm)		30	100	300
体 重				
心	対体重比		↓ 82	
肝	重 量	↑ 115		
	対体重比		↓ 88	
脾	重 量	↑ 117		
生殖腺	重 量	↑ 114		

t検定 ↑ ↓ : P<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

雄の投与群では、二三の統計学的有意差を示すものがあつたが、その変化は用量相関性が認められず、投与による影響とは考えられない。

病理組織学的検査；途中死亡、中間屠殺動物及び試験終了時の全生存動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

心、肝、脾、生殖腺、肺、膀胱、胃、小腸、大腸、盲腸、リンパ節、骨髄、骨格筋、皮膚、脳、下垂体、胸腺、甲状腺、脾及び副腎

6カ月時に中間屠殺した対照群・投与群とも全く検体投与による病変は認められなかった。

24カ月時に屠殺した動物又は途中死亡した動物では病変の種類及び頻度において投与群と対照群との間の差が認められず、検体投与に起因する変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する24カ月間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験において、すべての投与群に検体投与に起因する影響は認められなかったもので、無毒性量は雌雄とも300ppm以上 (15mg/kg/日、FDA方式) であると申請者は判断する。

(申請者注)：

本試験は報告書作成年が1970年と古く、non-GLP試験であることから、参考資料とします。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

⑦ イヌを用いた飼料混入投与による24ヵ月間反復経口投与毒性試験（参考資料）

（資料 No. 12）

試験機関：

報告書作成年：1970年

検体の純度：

試験動物：純系ビーグル犬、1群雌雄各4匹、開始時4.5ヵ月齢
投与後12ヵ月時に各群雌雄1匹を中間屠殺した。

試験期間：24ヵ月間

投与方法：検体を0、30、100及び300ppmの濃度で飼料に混入し、24ヵ月間にわたって随時
摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

試験項目及び結果：

死亡数；すべての投与群で死亡は認められなかった。

体重変化；週1回全生存動物の体重を測定した。
検体投与に伴う変化はなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を毎日測定した。
各群間に著明な差はみられなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		30	100	300
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.86	2.91	8.57
	雌	0.89	2.95	8.77

血液学的検査；投与開始前、投与後4、13、26、52、78及び104週時に全生存動物を対象としてヘマトクリット値、ヘモグロビン量、白血球数及び白血球分画を測定した。
30及び300ppm投与群の雌において、13週時に白血球数の増加（t検定、 $P < 0.05$ ）が認められたが、生理値の範囲内であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

血液生化学検査；投与開始前、投与後4、13及び104週時に全動物を、また投与後26、52及び78週時に対照群及び300ppm投与群を対象として以下の項目の測定を行った。

血糖値、尿素窒素、GPT、アルカリフォスファターゼ、コリンエステラーゼ、プロトロンビン時間、BSP

試験開始時（0週）から肝障害を持っていたと考えられる300ppm投与群の雄の1例にGPT、アルカリフォスファターゼの異常値が認められた。それ以外の投与群ではいずれの検査値も生理値の範囲内にとどまり、検体投与と関連した一定の傾向は認められなかった。

尿検査；血液学的検査と同じ時期に採取した尿について、以下の項目を検査した。

比重、還元物質、蛋白、結晶性沈査、不定形物質、粘液系、上皮細胞、白血球及び赤血球

また、投与後26、52、78及び104週時に色、pH、グルコース、アセトン、血液及びアルブミンについても測定した。

各検査時期とも各群間で特に注目すべき差異は認められなかった。

外部リンパ腺；投与開始前から月1回全生存動物について触診を行った。

時にリンパ腺炎を示す例があったが、病理組織所見の上では特別の反応を見い出せなかった。

発情検査；投与開始から毎日雌の全生存動物について発情の有無及び周期を検査した。

各投与群とも差異はみられなかった。

生殖器検査；投与前、投与後4、13、26、52及び104週時に全動物を対象として検査を行った。

検体投与による変化は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として、心、脾、腎、肝及び精巣の重量を測定し、対体重比も算出した。

以下に統計学的有意差の認められる項目を表に示す。

性 別		雄	雌	
検査時期（月）		24	24	
投与量（ppm）		30	100	300
脾	重 量		↓ 63	↓ 65
	対体重比			↓ 61
腎	重 量		↑ 115	↑ 119
	対体重比	↓ 66		
精巣	対体重比	↓ 66		

t 検定 ↑ ↓ : P < 0.05

表中の数値は対照群に対する変動率（%）

100及び300ppm投与群の雌で脾重量の減少が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

病理組織学的検査；中間屠殺動物及び試験終了時の全生存動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

心、脾、腎、肝、精巣、肺、膀胱、胃、小腸、大腸、盲腸、リンパ節、骨髄、骨格筋、皮膚、脳、下垂体、甲状腺、睪、副腎、生殖腺、眼球、動脈、肋骨及び大腿骨

対照群：非特異的リンパ性甲状腺炎（1例）

30 ppm：肺の胸膜肥厚を伴った限局性の拡張不全（1例）

腎の小血腫（1例）

100ppm：髄膜の限局性孤立性石灰沈着（1例）

300ppm：慢性甲状腺炎（1例）、肺の気管支梢炎（1例）

以上の対照群及び投与群にみられた病変は自然発生的であり、検体投与によるものとは考えられない。

また、300ppm投与群の雄1例に慢性の胆管周囲炎を伴った肝門脈の線維化が認められ、この所見が血液生化学検査の異常を伴ったとみられる。

以上の結果から、本剤のイヌに対する24ヵ月間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験において、

- ① 100ppm以上の投与群の雌に脾重量の減少がみられたが、病理所見では異常が認められなかったこと
- ② GPT及びアルカリフォスファターゼの増加がみられた300ppm投与群の雄1例は試験開始時から肝障害を持っていたと考えられること
- ③ 対照群を含む全群でみられた病変はいずれも自然発生的であり、検体投与による影響ではなかったこと

から、無毒性量は雌雄とも300ppm以上（雄 8.57 mg/kg/日、雌 8.77mg/kg/日）であると申請者は判断する。

（申請者注）：

本試験は報告書作成年が1970年と古く、non-GLP試験であることから、参考資料とします。