

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

(資料 毒-8)

(2) AF-02 原体のマウスにおける 90 日間反復経口投与毒性試験

検体純度

供試動物：ICR系SPFマウス(Crj:CD-1)、雌雄、投与開始時5週齢、  
投与開始時体重雄；28.9～34.7 g、雌；22.6～27.6 g、1群雌雄各10匹

投与期間：13週間（雄：2006年6月30日～2006年9月29日、  
雌：2006年7月7日～2006年10月6日）

投与方法：検体を0、50、300および2000 ppmの濃度で飼料に混入し、13週間（91日間）  
にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は投与開始前に1回、投与期  
間中は4週に1回調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率：一般状態および生死についての観察を毎日1回以上行い、触診  
を含む観察を毎週1回行った。

いずれの用量群の雌雄においても、死亡動物はみられず、検体投与に関連した  
一般状態の異常も認められなかった。

体重変化：投与期間中、全動物の体重を週1回測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

対照群と比べ有意な差が認められた体重の変化を次表に示す。

投与週	性および用量 (ppm)					
	雄			雌		
	50	300	2000	50	300	2000
1			↓93			
2			↓91			
3			↓92			
4			↓90			
5			↓90			
6			↓88			
7			↓85			↓92
8			↓85			
9			↓85			
10			↓84			
11			↓84			↓89
12			↓83			↓88
13			↓82			

Dunnett の多重比較検定： ↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合 (%)

2000 ppm 群の雄では投与期間を通じて対照群に比べ有意に低く、雌も投与 7、11 および 12 週に統計学的に有意に低く、これらは検体投与の影響であると判断された。300 および 50 ppm 群の雌雄では対照群との間に差はなかった。

摂餌量および食餌効率：全動物の摂餌量を週 1 回、各ケージ毎 (2 匹/ケージ) に測定し、1 匹あたりの 1 日平均摂餌量を算出した。また、週ごとの群平均食餌効率および全投与期間についての総平均食餌効率を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

対照群と比べ摂餌量に統計学的有意差の認められた測定週を次表に示す。

投与週	性および用量 (ppm)					
	雄			雌		
	50	300	2000	50	300	2000
1			↓63			↓78
4			↓89			
6			↓88			
7			↓88			
8			↓85			
10			↓87			
11			↓90			
12			↓87		↑112	
総平均摂餌量	99	97	87	100	105	94

Dunnett の多重比較検定： ↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合 (%)

総平均食餌効率を次表に示す。

検査項目	性および用量 (ppm)					
	雄			雌		
	50	300	2000	50	300	2000
総平均食餌効率	97	91	55	92	104	63

表中の数値は対照群に対する割合 (%)

2000 ppm 群では、雄で投与 1、4、6-8 および 10-12 週時に、雌で投与 1 週時に対照群に比較し摂餌量が有意に低かった。特に投与 1 週時は検体混合飼料の摂餌忌避によるものと推察された。投与期間を通じて雌雄で食餌効率も低値であったことから、体重変化に検体投与の影響があったと判断された。300 ppm 群の雌では摂餌量が対照群と比較して投与 12 週時に有意に増加したが、用量との関連性がなく一過性であったことから偶発的な変化と考えられた。300 ppm 群の雄および 50 ppm 群の雌雄の摂餌量は、投与期間を通じて対照群と同等であった。300 および 50 ppm 群の雌雄の食餌効率に明らかな変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

検体摂取量：投与期間中の総平均検体摂取量を次表に示す。

投与量 (ppm)		50	300	2000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	6.71	40.4	270
	雌	7.92	47.7	318

血液学的検査：13週間投与後、全生存動物についてエーテル麻酔下で開腹し、後大静脈より採血して以下の項目を測定した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、網赤血球数、白血球数、白血球のディファレンシャルカウント

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。

検査項目	性および用量 (ppm)					
	雄			雌		
	50	300	2000	50	300	2000
平均赤血球容積						↓95
網赤血球数			↑117			(120)

Dunnettの多重比較検定： ↓、 $p \leq 0.05$  ↑↓、 $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合 (%) 括弧内の数値は増加傾向

2000 ppm 群の雌で平均赤血球容積が減少したが、ヘマトクリット値、血色素量および赤血球数に貧血を示唆する明らかな変化は観察されなかったことから、毒性学的な意義はないと判断された。ただし、雌雄で網赤血球数の増加が認められ、28日間反復経口投与毒性試験でも網赤血球数の増加を伴う貧血が観察されていることから、この変化は検体投与に関連した変化であると判断された。

血液生化学的検査：血液学的検査時に採取した血液から得られた血漿を用いて、以下の項目を測定した。

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、アラニンアミノトランスフェラーゼ、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

検査項目	性および用量 (ppm)					
	雄			雌		
	50	300	2000	50	300	2000
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ			↑133			(144)
アラニンアミノトランスフェラーゼ			(154)			(154)
クレアチニン			↑125			
尿素窒素					↑127	↑136
アルブミン	↑111					
グロブリン						↑116
アルブミン/グロブリン比						↓83
総ビリルビン			↓75			↓63

Dunnett の多重比較検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合 (%)    括弧内の数値は増加傾向

2000 ppm 群の雌雄でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよびアラニンアミノトランスフェラーゼの有意な増加または増加傾向が認められ、検体の肝臓に対する影響が示唆された。

2000 ppm 群の雄のクレアチニン、2000 および 300ppm 群の雌の尿素窒素の増加が観察されたが、後述の病理学的検査において腎臓への影響は観察されなかったことから、これらの変化の検体投与との関連性は不明であった。

2000 ppm 群の雌でグロブリンの増加およびアルブミン/グロブリン比の減少が認められた。これらの変化は 28 日間反復経口投与毒性試験でも認められていることから、検体投与の影響と考えられた。

2000 ppm 群の雌雄で総ビリルビンの減少が観察され検体投与との関連性が示唆されたが、毒性学意義は不明であった。

50 ppm の群の雄で観察されたアルブミンの増加は、用量との関連性が明らかではないことから、検体投与との関連性はないと判断した。

**臓器重量：**13 週間投与終了後、全生存動物をエーテル深麻酔下で放血により安楽死させた後、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、心臓、胸腺、肝臓 (胆のうを含む)、腎臓 (両側)、脾臓、副腎 (両側)、精巣 (両側)、精巣上体 (両側)、卵巣 (両側)、子宮

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた臓器を次表に示す。

臓器	性および用量 (ppm)					
	雄			雌		
	50	300	2000	50	300	2000
最終体重	99	96	↓82	99	103	89
脳： 相対重量			↑123			↑114
心臓： 絶対重量			↓89			
胸腺： 絶対重量	↑128					
肝臓： 相対重量			↑117			↑126
脾臓： 絶対重量						↑132
			↑133			↑149
副腎： 相対重量			↑127			
精巣： 絶対重量		↑118		—	—	—
		↑122	↑124			
精巣上部： 絶対重量	↑111			—	—	—
			↑122			

Dunnett の多重比較検定： ↓、 $p \leq 0.05$  ↑↓、 $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合 (%)

2000 ppm 群の雌雄で肝臓の相対重量の増加が認められたが、肝臓においては病理組織学的変化が観察され、28 日間反復経口投与毒性試験においても肝臓の重量増加がみられたことから検体投与による影響と判断した。同群の雄の脾臓の相対重量、雌の脾臓の絶対・相対重量の増加については、病理組織学的検査では貧血に伴う造血亢進などの変化は認められなかったが、脾臓の重量増加は 28 日間反復経口投与毒性試験においても観察されており、検体投与の影響と判断した。2000 ppm 群で雄に心臓の絶対重量の減少が認められたが、後述の病理組織学的検査では同群の雌雄の心臓に変化が見られたことから、この心臓重量の減少については検体投与との関連は明確ではなかった。

300 ppm 群の雄で精巣の絶対・相対重量の増加、50 ppm 群で胸腺および精巣上部の絶対重量の増加が観察されたが、いずれも用量との関連性が明らかでないことから偶発的な変化であると判断した。

肉眼的病理検査：全動物について剖検を行い、肉眼的異常を記録した。

いずれの投与群の雌雄にも、対照群と比べ明らかな差の認められた所見はなかった。

病理組織学的検査：対照群および 2000 ppm 群の全動物を対象とし、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色を施した病理組織標本を作製して鏡検した。

脳（大脳、小脳、橋および延髄）、脊髄（頸部、胸部および腰部）、坐骨神経

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

(片側)、下垂体、胸腺、甲状腺(両側)、上皮小体(両側)、副腎(両側)、脾臓、骨および骨髄(胸骨、片側大腿骨)、リンパ節(頸部および腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺および舌下腺)、食道、胃(前胃および腺胃)、肝臓、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺(気管支を含む)、腎臓(両側)、膀胱、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺、精のう(両側)、凝固腺(両側)、卵巣(両側)、子宮(角部および頸部)、膈、眼球(網膜および視神経を含む、両側)、ハーダ一腺(両側)、下腿三頭筋(片側)、膝関節(片側)、皮膚(腰背部)、乳腺(腹部の相当部)、肉眼的異常部位

さらに 50 および 300 ppm 群の雌雄全動物について以下の組織について病理組織標本を作製して鏡検した。

心臓、肝臓、膀胱、肉眼的異常部位

対照群と比べ統計学的有意差の認められた所見を次表に示す。

臓器：所見	性および用量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	50	300	2000	0	50	300	2000
心臓： [N=]	10	10	10	10	10	10	10	10
弁膜の炎症	0	0	0	↑ 8	0	0	0	↑ 7
肝臓： [N=]	10	10	10	10	10	10	10	10
小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	↑ 10	0	0	0	↑ 10
小肉芽腫	2	1	1	↑ 10	1	1	5	↑ 9
膀胱： [N=]	10	10	10	10	10	10	9	10
粘膜上皮過形成	0	0	0	0	0	0	0	↑ 10
粘膜固有層単核細胞集簇	0	0	0	↑ 8	3	0	7	↑ 9

Fisher の直接確率計算法： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

[N=]：検査動物数、表中の数値は所見発生数

2000 ppm 群の雌雄で心臓の弁膜の炎症が観察された。本所見は本週令での通常のマウスでは稀な変化であり、かつ高用量群のみに観察されたことから検体投与に起因する変化であると考えられた。また、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大および小肉芽腫、膀胱の粘膜固有層単核細胞集簇の発生頻度も対照群に比べ雌雄で増加し、さらに雌では膀胱の粘膜上皮過形成の発生頻度も増加した。これらの増加はいずれも統計学的に有意であったことから検体投与の影響と考えられた。

300 ppm 群の雌では、肝臓の小肉芽腫および膀胱の粘膜固有層単核細胞集簇が、対照群に比べ発生頻度が高値を示した。これらはいずれも統計学的に有意な変化ではなかったが、2000 ppm 群において有意に増加した所見であることから

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

検体投与との関連性があると判断された。

以上の結果から、2000 ppm 群では雌雄とも体重増加抑制が認められ、摂餌量の減少がみられ、食餌効率が対照群と比較して低値で推移した。血液学的検査では雌雄の網赤血球数が増加した。血液生化学的検査では雌雄においてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよびアラニンアミノトランスフェラーゼが増加した。雌ではグロブリンの増加とアルブミン/グロブリン比の減少が認められた。臓器重量では雌雄の肝臓および脾臓の相対重量が増加し、雌では脾臓の絶対重量も増加した。病理組織学的検査では、雌雄で心臓の弁膜の炎症、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大および小肉芽腫、膀胱の単核細胞集簇の発生が増加し、さらに雌の膀胱では粘膜上皮過形成の発生も増加した。

300 ppm 群で雌において肝臓の小肉芽腫および膀胱の単核細胞集簇が観察された。雄では検体投与による影響は観察されなかった。

50 ppm 群では雌雄とも検体投与に関連づけられる変化はなかった。従って、本試験条件下における AF-02 の ICR 系マウスにおける無毒性量 (NOAEL) は雄 300 ppm (40.4 mg/kg/day)、雌 50 ppm (7.92 mg/kg/day) 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Meiji Seikaファルマ株式会社にある。

(資料 毒-9)

(3) AF-02 原体のイヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験

検体純度：

供試動物：ビーグル犬、雌雄、投与開始時 5 ないし 6 カ月齢、

投与開始時体重 雄；8.9～10.8 kg、雌；8.2～10.7 kg、1 群雌雄各 4 匹

投与期間：13 週間 雄：2006 年 9 月 13 日～2006 年 12 月 13 日

雌：2006 年 9 月 21 日～2006 年 12 月 21 日

投与方法：0、2、12 および 70（雌は投与 4 週から 50）mg/kg/day の投与量で検体をゼラチンカプセルに封入し、13 週間にわたって毎日強制経口投与を行った。

用量設定根拠；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

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。

投与期間を通じて死亡動物はみられなかった。雄の 70 mg/kg/day 群の全例で投与 2 から 13 週にかけて飼料嘔吐が観察され、その発生頻度には有意差が認められた。雌の 70/50 mg/kg/day 群では飼料嘔吐が 3 例で 2 ないし 8 週間にわたり観察され、検体投与の影響と考えられた。12 mg/kg/day 以下の投与群では、12 mg/kg/day 群の雌の 1 例で 8 週のみ飼料嘔吐が観察されたのみであり、検体投与と関連するような一般状態の変化はなかった。

詳細な状態の観察；投与開始前および投与期間中は週 1 回、全動物を対象として以下の項目を観察、測定した。

ケージ内：活動性、体位・姿勢、異常行動・常同行動、振戦、痙攣（間代性、強直性）

ケージから取り出すとき：社交性（友好的、無関心、攻撃的）

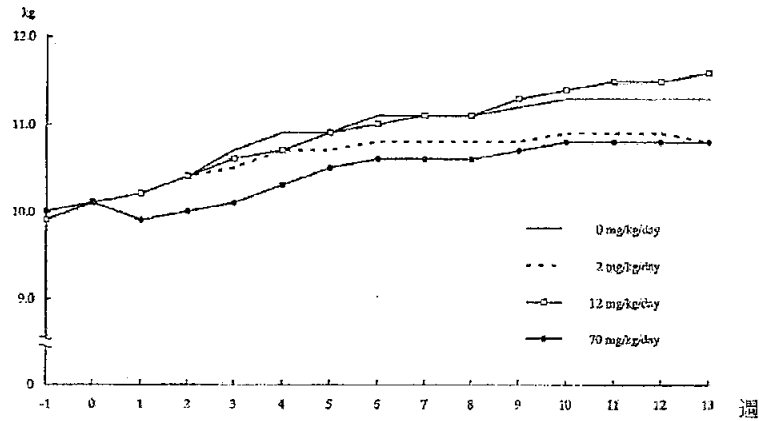
オープンフィールド：活動性（探索行動を含む）、体位・姿勢、異常行動・常同行動、振戦、痙攣、歩行状態（運動協調性を含む）、呼吸状態、皮膚・被毛の状態（立毛など）、眼球の状態、眼瞼の状態（閉鎖の有無）、瞳孔の状態（散瞳、縮瞳）、流涙、流涎、分泌物（眼、耳孔、鼻孔、膣などからの分泌物）、眼球結膜・口腔粘膜の状態（貧血、充血）、異常発声、排便、排尿、鋭い音に対する反応、接触刺激に対する反応

触診：外皮（胼胝、爪の異常）、筋肉（発達、緊張度）

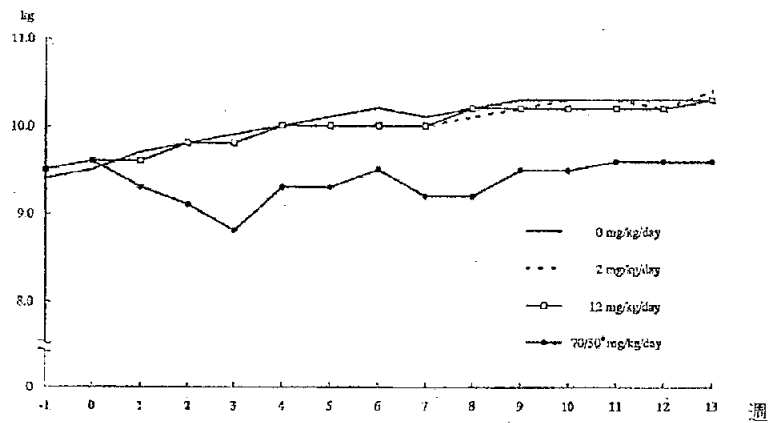
検体投与群において対照群と比較して出現率に有意差のみられた所見は認められなかった。

体重変化；入荷時、投与開始前 2 回、投与開始日および投与期間中週 1 回、全動物の体重を給餌前に測定した。

雄の群平均体重変化



雌の群平均体重変化



雄の 70 mg/kg/day 群では投与開始後 2 週にわたり体重が減少し、以降増加抑制傾向がみられ、13 週間投与終了後の値は対照群の 96%であったが、これはこの群の 1 頭の体重の増加が十分でなかったこと（投与終了時に開始時と比較して 0.2 kg 減少）によるものであり、他の 3 頭の体重は対照群と同程度であったことから、検体投与とは関連しない変化であると判断した。雌の 70/50 mg/kg/day 群では、70 mg/kg/day での投与開始後 3 週にわたり体重が減少したため、投与 4 週から検体投与量を 50 mg/kg/day に変更した。用量変更以降もこの群の体重増加抑制傾向は持続し、13 週間投与終了後の値は対照群の 93%であった。したがって、70/50 mg/kg/day 群の雌における体重増加抑制は検体投与の影響と考えた。

12 mg/kg/day 群の雌雄の体重は対照群とほぼ同様に推移した。

2 mg/kg/day 群では、雄で体重増加抑制傾向が投与期間を通じて見られたが、これはこの群の 1 頭の体重増加が緩慢であったことによるものであり、投与用量と関連しない変化であった。雌の体重は対照群と同様に推移した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

摂餌量；全動物の摂餌量を毎日測定した。

平均摂餌量において対照群と比べ統計学的有意差の認められた週を次表に示す。

投与週	性および用量 (mg/kg/day)					
	雄			雌		
	2	12	70	2	12	70/50
1						↓82
2						↓58
3						↓60
6						↓90
7						↓64
8						↓74
9						↓92
10						↓84
11						↓91
12						↓90
13						↓90

Dunnett の多重比較検定： ↓、 $p \leq 0.05$     ↓↑、 $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合 (%)

雄の 70 mg/kg/day 群では、1頭が飼料を残したことにより 8 週間にわたり摂餌量の減少が認められたが対照群との間に有意差は認められなかった。

雌の 70/50 mg/kg/day 群では投与期間を通じて摂餌量が減少し、投与 1 から 3 および 6 から 13 週には有意差も認められ、検体投与の影響であると判断した。12 mg/kg/day 以下の投与群の雌雄には検体投与によると考えられる摂餌量の減少はなかった。

眼科学的検査；投与開始前および試験 13 週時に全動物の以下の項目について眼検査を行った。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底

すべての動物において異常所見は観察されなかった。

尿検査；投与開始前、投与7および13週時に、全動物について以下の項目を検査した。

比重、ウロビリノーゲン、蛋白質、pH、潜血、ケトン体、ビリルビン、ブドウ糖、外観、尿量、尿沈渣

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

いずれの検査時期にも投与群において対照群と比較して有意な変動を示した尿検査項目はなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与7および13週時に、全動物について以下の項目を検査した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、白血球百分比、網状赤血球数、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、白血球のディファレンシャルカウント

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。

検査項目および検査時期		性および用量 (mg/kg/day)					
		雄			雌		
		2	12	70	2	12	70/50
血小板数	-1 <sup>a</sup>		↑125				
	7			↑142			(131)
	13			↑148			(122)

Dunnett の多重比較検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合(%)、括弧内の数値は増加傾向

<sup>a</sup>：検査時期(週)、-1週は投与開始前の値

雄の70 mg/kg/day群では、血小板数が投与7および13週に対照群と比較して有意に増加した。雌の70/50 mg/kg/day群でも血小板数は7および13週に増加傾向を示した。これらの変化は、その発生機序および毒性学的意義が不明なことから検体投与の影響とは考えられなかった。

12および2 mg/kg/day群の雌雄にはいずれの検査時期にも対照群と比較して有意な変動を示した血液学的検査項目はなかった。

血液生化学的検査；投与開始前、投与7および13週時に、全動物について以下の項目を検査した。検査には血液学的検査と同時に採取した血液から得られた血漿を用いた。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、トリグリセライド、血糖、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

検査項目および検査時期		性および用量 (mg/kg/day)					
		雄			雌		
		2	12	70	2	12	70/50
アルカリホスファターゼ	7			(210)			
	13			(365)			
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ	7			(232)			
	13			(311)			
アラニンアミノトランス フェラーゼ	7			(447)			
	13			(739)			
γ-グルタミルトランス ペプチダーゼ	7			(130)			
	13			(167)			
総コレステロール	7			↑155			
	13			↑171			
トリグリセライド	-1 <sup>a</sup>	↑153					
	13			↑200			
総ビリルビン	13		↓67	↓67			↓67
無機リン	7	↓91		↓86			
	13	↓88		↓82			

Dunnett の多重比較検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合(%)、括弧内の数値は増加傾向

<sup>a</sup>：検査時期(週)、-1週は投与開始前の値

雄の 70 mg/kg/day 群において総コレステロールが投与 7 週および 13 週時に対照群と比較して有意に増加し、トリグリセライドは投与 13 週時に有意に増加した。これらは検体投与による脂質代謝に対する影響を示唆するものと判断された。無機リンが投与 7 週および 13 週時に有意に減少し、検体投与による影響であると判断された。統計学的に有意ではなかったが、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、アラニンアミノトランスフェラーゼおよび γ-グルタミルトランスペプチダーゼが投与期間に依存して増加する傾向を示した。総ビリルビンが雄の 70 mg/kg/day 群および雌の 70/50 mg/kg/day 群で投与 13 週時に有意に減少したが、この項目の減少に毒性学的意義はないと考えた。

12 mg/kg/day 群では、雄で総ビリルビンが投与 13 週時に有意に減少したが、この項目の減少に毒性学的意義はないと考えた。雌にはいずれの検査時期にも対照群と比較して有意な変動を示した血液生化学的検査項目はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

2 mg/kg/day 群では、雄で無機リンが投与7週および13週時に有意に減少したが、用量に関連した変化ではなかった。雌にはいずれの検査時期にも対照群に比較して有意な変動を示した血液生化学的検査項目はなかった。

臓器重量；計画殺の全動物を剖検した時に、以下の臓器重量（絶対重量）を測定し、剖検直前の体重に基づき臓器の体重比（相対重量）を算出した。

脳、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、心臓、胸腺、肝臓（胆のうを含む）、腎臓（両側）、脾臓、副腎（両側）、精巣（両側）、精巣上体（両側）、前立腺、卵巣（両側）、子宮

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。

臓器		性および用量 (mg/kg/day)					
		雄			雌		
		2	12	70	2	12	70/50
肝臓	絶対重量			↑168			
	相対重量			↑139			
卵巣	相対重量				↑184		

Dunnett の多重比較検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合（%）

雄の 70 mg/kg/day 群において肝臓の絶対および相対重量が有意に増加し、検体の肝臓への影響を示すものと考えられた。

雌の 70/50 mg/kg/day 群および雌雄の 12 mg/kg/day 群では有意に重量が変動した臓器はなかった。

2 mg/kg/day 群の雌で卵巣の相対重量が有意に増加したが、これは発情終了からの経過時間が短い個体の存在によるもので、用量に関連する変化ではなかった。

雄には重量が有意に増減した臓器は認められなかった。

肉眼的病理検査；13 週間投与終了後に全ての動物について剖検を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

検体投与との関連性が認められた剖検所見を次表に示す。

臓器：病変	性および用量 (mg/kg/day)							
	雄				雌			
	0	2	12	70	0	2	12	70/50
胆のう： (N=)	4	4	4	4	4	4	4	4
膨満	0	0	0	↑4	0	0	0	0
胆汁の希薄化	0	0	0	3	0	0	0	0
壁肥厚	0	0	0	2	0	0	0	0

Fisher の直接確率計算法： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

(N)=検査動物数、表中の数値は所見発生数

雄の 70 mg/kg/day 群において胆のうの膨満が 4 例、胆のうの壁肥厚が 2 例、胆汁の希薄化が 3 例に認められ、胆のうの膨満の発生頻度に有意差が認められた。

その他観察された病変としては、対照群の半陰陽の 1 例における子宮の萎縮および陰核の肥大を除き、いずれもイヌの背景病変に含まれる変化であった。

病理組織学的検査；雌雄全例について以下に示す器官の病理組織学的検査を実施した。顕微鏡観察は通常の方法によって作製したパラフィン切片にヘマトキシリン・エオジン染色を施して行った。

脳（大脳、小脳、橋および延髄）、脊髄（頸部、胸部および腰部）、坐骨神経（片側、筋肉に近い部分）、下垂体、胸腺、甲状腺（両側）、上皮小体（両側）、副腎（両側）、脾臓（中央部および尾部）、骨および骨髄（胸骨および片側大腿骨）、リンパ節（頸部および腸間膜）、心臓（左室壁、右室壁および弁膜部を含む心室中隔）、大動脈、咽頭、唾液腺（下顎腺および耳下腺）、食道、胃（噴門部、胃底部および幽門部）、肝臓（外側左葉、外側右葉および肝門部）、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸（パイエル氏板を含む）、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、喉頭、気管、肺（主要気管支を含む右葉起始部、左後葉および右後葉）、腎臓（両側）、膀胱、精巣（両側）、精巣上体（両側）、前立腺、卵巣（両側）、子宮（角部、体部および頸管部）、瞳、眼球（網膜および視神経を含む、両側）、涙腺（両側）、下腿三頭筋（片側）、皮膚（腰背部）、乳腺（腹部）、肉眼的異常部位



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

検体投与との関連性が認められた組織所見を次表に示す。

臓器：病変	性および用量 (mg/kg/day)							
	雄				雌			
	0	2	12	70	0	2	12	70/50
肝臓： (N=)	4	4	4	4	4	4	4	4
びまん性肝細胞肥大	0	0	0	↑4	0	0	0	0
肝外胆管粘膜上皮過形成	0	0	0	3	0	0	0	2
単一細胞性肝細胞壊死	0	0	0	1	0	0	0	0
炎症性細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
胆のう： (N=)	4	4	4	4	4	4	4	4
粘膜上皮過形成	0	0	0	↑4	0	0	0	3

Fisher の直接確率計算法： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

(N) = 検査動物数、表中の数値は所見発生数

主な病理組織学的変化として、雄では 70 mg/kg/day 群においてびまん性肝細胞肥大が 4 例、肝外胆管の粘膜上皮過形成が 3 例、単一細胞性肝細胞壊死および炎症性細胞浸潤が 1 例に認められた。さらに胆のうでは、粘膜上皮過形成が全例に認められた。雌の 70/50 mg/kg/day 群では、肝外胆管の粘膜上皮過形成が 2 例および胆のうの粘膜上皮過形成が 3 例に認められた。これらの変化は 90 日間反復投与試験のイヌでは通常観察されない所見のため検体投与に起因する可能性が高いと判断された。

12 および 2 mg/kg/day 群においては、雌雄いずれにおいても特記すべき組織学的変化は認められなかった。

対照群の雌の 1 例の卵巣において組織の大部分が精巣類似の組織構造で占められており、周辺部のごく狭い部分に未熟な卵巣組織が観察された。このことからこの個体は、検体投与とは関係のない先天性の半陰陽（雌性偽半陰陽）であることが確認された。

以上のことから AF-02 原体をビーグル犬に 90 日間にわたり反復強制経口投与した結果、70 mg/kg/day 群（雄のみ）では飼料嘔吐が観察され、投与初期の体重減少とその後の増加抑制が認められた。血液生化学的検査では総コレステロールおよびトリグリセライドが増加し、無機リンは減少した。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、アラニンアミノトランスフェラーゼおよびγ-グルタミルトランスペプチダーゼが増加傾向を示した。剖検では胆のうの膨満、胆のう壁の肥厚および胆汁の希薄化が認められ、肝臓の絶対および相対重量が増加した。病理組織学的検査ではびまん性肝細胞肥大、肝外胆管の粘膜上皮過形成、単一細胞性肝細胞壊死および炎症性細胞浸潤、胆のうでは粘

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

膜上皮過形成が認められた。

70/50 mg/kg/day 群（雌のみ）では飼料嘔吐が観察され、体重減少とその後の増加抑制および摂餌量の減少が認められた。病理組織学的検査では肝外胆管の粘膜上皮過形成と胆のうの粘膜上皮過形成が認められた。

12 mg/kg/day 群および2 mg/kg/day 群の雌雄ではいずれにおいても検体投与の影響と考えられる変化は認められなかったことから NOAEL は雌雄ともに 12 mg/kg/day と判断した。

7) 21 日間反復経皮投与毒性 (試験省略理由)

急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性等を有するおそれがないと認められるため、試験成績提出の除外に該当する。

8) 90 日間反復吸入毒性 (試験省略理由)

急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性等を有するおそれがないと認められるため、試験成績提出の除外に該当する。

9) 反復経口投与神経毒性試験 (試験省略理由)

①ラットの 90 日間反復経口毒性試験 (抄録 毒-7 : 報告書 2007 年) からの考察

AF-02 原体のラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験において、以下の通り、致死量以下の用量で特異な神経毒性を示唆する所見はなかった。

ア. 詳細な症状観察 (抄録記載 : 88 頁、報告書記載 : 27 頁)

投与開始前および投与期間中は週 1 回、全動物を対象として以下の項目を観察、測定した。

ホームケージ : 興奮、鎮静、異常姿勢 (腹臥、横臥など)、異常行動 (後ずさり、常同行動、自傷行動など)

ハンドリング : 取り扱い難さ、筋緊張の変化 (亢進、低下)、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔径の変化 (散瞳、縮瞳)、流涎、流涙、分泌物 (鼻孔、耳孔、陰などからの分泌物)、眼球突出、体温の変化 (上昇、下降)、呼吸異常音、被毛の変化 (外陰部湿潤)、皮膚および可視粘膜の変化 (充血)

オープンフィールド : 跳躍、旋回、痙攣、歩様異常 (運動協調性を含む、よろめき歩行、ひきずり歩行、後肢麻痺など)、自発運動 (亢進、低下)、身づくろい動作 (頻度)、立ち上がり姿勢 (頻度)、呼吸 (促迫、緩徐)、発声、立毛、排尿 (回数)、排便 (個数)、異常姿勢 (腹臥、横臥など)、異常行動 (後ずさり、常同行動、自傷行動など)

詳細な状態の観察では検体投与に関連する神経毒性は認められなかった。

イ. 機能検査項目 (抄録記載 : 88 頁 報告書記載 : 27 頁)

試験 11 週時に、全動物を対象として以下の項目を検査した。

自発運動量、感覚運動反応 (位置視覚、接近反応、聴覚反応、触覚反応、痛覚反応、空中立ち直り反射)

握力検査において、2000 ppm 群の雄に前・後肢の握力低下が認められた。しかし、いずれの動物にも脳、脊髄、坐骨神経および下腿筋などの病理組織学的検査では異常は観察されなかった。また、雌では握力の低下はみられなかった。さらに最近の 5 試験における握力の背景データと比較すると、当該試験の動物の握力は対照群のみならず 2000 ppm 群もすべて背景データの範囲内にあった。これらの点を考慮すると、2000 ppm 群の雄でみられた前・後肢の握力低下の毒性学的意義は乏しいと考えられた。

したがって、機能検査から検体投与と関連する神経毒性を示唆する所見は認められなかった。

ウ. 病理組織学的検査（概要書記載：97 頁、報告書記載：34 頁）

脳（大脳、小脳、橋および延髄）、脊髄（頸部、胸部および腰部）、坐骨神経、骨格筋（下腿三頭筋）、眼球（網膜および視神経を含む）について病理組織学的検査を実施したが、これらの組織に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

エ. その他の検査項目

①脳重量（抄録記載：95 頁、報告書記載：32 頁）

2000 ppm 群雌雄で脳の重量の変動が見られたが、低体重に伴う変動であり、さらに、病理組織学的検査ではこれら脳に異常はみとめられなかった。したがって、脳重量では検体投与に関連する特異的な神経毒性を示唆する変化はみられなかった。

②眼科学的検査（抄録記載：91 頁、報告書記載：28 頁）

投与 13 週時に対照群および 2000 ppm 群の全動物について、眼科学的検査の結果、特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。

②その他の試験（90 日より長期の試験）からの考察において以下のとおり致死量以下の容量で特異的な神経毒性を示唆する所見はなかった。

ア. 発がん性試験	(ラット；2009 年 抄録 毒-12)
イ. 発がん性試験	(マウス；2009 年 抄録 毒-8)
ウ. 1 年間反復経口投与毒性試験	(ラット；2008 年 抄録 毒-10)
エ. 1 年間反復経口投与毒性試験	(イヌ；2009 年 抄録 毒-11)
オ. 繁殖毒性試験	(ラット；2009 年 抄録 毒-14)
カ. 催奇形性試験	(ラット；2008 年 抄録 毒-15)
キ. 催奇形性試験	(りせび；2008 年 抄録 毒-16)

ア. ～キ. の試験におけるレポートの要約、考察及び結論の中に致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記されていない。

③既知神経毒性物質との化学構造の相関

現在の科学的知見において、AF-02 原体は既知神経毒性物質との化学的構造相関はない。

10) 28 日間反復経口投与遅発性神経毒性（試験省略理由）

急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないと認められるため、試験成績提出の除外に該当する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

1 1) 1年間反復経口投与毒性および発がん性試験

(資料 毒-10)

(1) AF-02 原体のラットにおける1年間反復経口投与毒性試験

検体純度：

供試動物：Fischer系 SPF ラット[F344/DuCrIj]、雌雄、投与開始時5週齢  
投与開始時体重 雄；97～110 g、雌；89～100 g、1群雌雄各20匹

投与期間：52週間（雄：2006年6月26日～2007年6月25日、  
雌：2006年7月4日～2007年7月4日）

投与方法：検体を0、50、150、500および1500 ppm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から2週に1度調製した。

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。

雌雄いずれの群にも死亡、切迫殺動物数の増加はなかった。

検体投与群で対照群と比較して発生頻度に統計学的有意差が認められた症状を

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

次表に示す。

症状	性および用量(ppm)									
	雄					雌				
	0	50	150	500	1500	0	50	150	500	1500
皮膚： [N=]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]
赤色物付着	0	0	1	0	0	1	3	4	3	↑6

Fisherの直接確率計算法： ↓↑、 $p \leq 0.05$  ↑↓、 $p \leq 0.01$

[N]：検査動物数、表中の数値は病変を示した動物数

1500 ppm 群の雌で皮膚の赤色物付着の発生頻度が有意に増加した。各群におけるこれらの所見は 500 ppm 群の 1 例で外陰部に観察されたことを除き、いずれも眼周囲部に観察されたものであり、後述するハーダー腺の組織学的変化とも対応しており、検体投与との関連性が認められた。

その他の群で認められた各症状の発生頻度には、雌雄とも対照群と比較して有意な差はみられなかった。

詳細な状態の観察；投与開始前および投与期間中は週 1 回、全動物を対象として以下の項目を観察、測定した。

ケージ内： 興奮、鎮静、異常姿勢（腹臥、横臥など）、異常行動（後ずさり、常同行動、自傷行動など）

ハンドリング： 取り扱い難さ、筋緊張の変化（亢進、低下）、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔径の変化（散瞳、縮瞳）、流涎、流涙、分泌物（鼻孔、耳孔、臍などからの分泌物）、眼球突出、体温の変化（上昇、下降）、呼吸異常音、被毛の変化（外陰部湿潤）、皮膚および可視粘膜の変化（充血）

オープンフィールド： 跳躍、旋回、痙攣、歩様異常（運動協調性を含む、よろめき歩行、ひきずり歩行、後肢麻痺など）、自発運動（亢進、低下）、身づくろい動作（頻度）、立ち上がり姿勢（頻度）、呼吸（促進、緩徐）、発声、立毛、排尿（回数）、排便（回数）、異常姿勢（腹臥、横臥など）、異常行動（後ずさり、常同行動、自傷行動など）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた所見を次表に示す。

項目	性および用量(ppm)							
	雄				雌			
	50	150	500	1500	50	150	500	1500
立ち上がり姿勢			↑					

Dunnnettの多重比較検定： ↓↑、 $p \leq 0.05$  ↑↓、 $p \leq 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

対照群と比較してスコアに統計学的有意差が認められた変動として、500 ppm 群の雄における投与 5 週時の立ち上がり姿勢があったが、これは用量との関連がない変動であった。その他の項目のスコアには有意な変動はみられなかった。

機能検査；試験 49 週時に、個体番号の小さい順に各群雌雄 10 匹を対象として以下の項目を検査した。

自発運動量、握力(前肢、後肢)、感覚運動反応(位置視覚、接近反応、聴覚反応、触覚反応、痛覚反応、空中立ち直り反射)

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。

項目	性および用量(ppm)							
	雄				雌			
	50	150	500	1500	50	150	500	1500
後肢握力								↓89

Dunnett の多重比較検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合 (%)

1500 ppm 群では雌において後肢握力が有意に低下した。しかし、雄では握力の低下はみられず、病理組織学的検査でも脳、脊髄、坐骨神経および下腿筋などの異常は観察されなかった。さらに、雌でみられた握力のデータは最近の 3 試験における握力の背景データ(次表参照)の範囲内にあったことから、1500 ppm 群の雌でみられた後肢の握力低下の毒性学的意義は乏しいと考えられた。

Fischer 系雌ラット(約 54 週齢)の握力背景データ (単位：g)

試験の識別 (検査実施年月)	後肢握力	
	平均±標準偏差	最小値～最大値
試験 A (2004 年 2 月)	495±68	384～639
試験 B (2004 年 9 月)	332±35	256～375
試験 C (2007 年 5 月)	468±41	395～556
当該試験 (2007 年 6 月)	0 ppm	453～623
	1500 ppm	↓471±54 391～564

検査例数は試験 A、B は 10 匹、試験 C は 20 匹。

Dunnett の多重比較検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

(当該試験の対照群に対する比較)。

1500 ppm 群の雄および 500 ppm 以下の投与群の雌雄ではいずれの項目にも異常はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

体重変化；全生存動物について、試験1週から13週までは毎週1回、試験16週以降は4週に1回個体別体重を測定した。また、剖検前あるいは死亡発見時に最終体重を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた投与週を次表に示す。

投与週	性および用量(ppm)							
	雄				雌			
	50	150	500	1500	50	150	500	1500
1				↓91				↓93
2				↓91				↓93
3				↓91				↓93
4				↓91				↓88
5				↓84				↓93
6				↓89				↓92
7				↓90				↓91
8				↓89				↓90
9				↓90				↓89
10				↓90				↓89
11				↓90				↓89
12				↓90				↓90
13				↓91				↓89
16				↓90				↓86
20				↓92				↓88
24				↓92				↓88
28				↓91			↓95	↓85
32				↓92				↓88
36				↓92				↓88
40				↓92				↓88
44				↓92				↓87
48				↓91				↓86
52				↓92				↓87

Dunnettの多重比較検定： ↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合 (%)

1500 ppm 群の雌雄の体重は投与期間を通じて対照群に比べ有意に低い値で推移し、後述する摂餌量減少との関連性がみられ、摂食忌避との関連性も疑われたが、その後も体重の低値が持続したことから、検体の直接的影響である可能性は否定できなかった。

500 ppm 以下の投与群の雌雄の体重において統計学的に有意な変動が認められたが、一時的な変動であることから、偶発的なものと判断した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

摂餌量および食餌効率；全ケージについて、試験 1 週から 13 週までは毎週 1 回、試験 16 週以降は 4 週に 1 回、連続 3 日分のケージ別摂餌量を測定し、1 日 1 匹当りの摂餌量を算出した。また、試験 1 週から 13 週まで毎週、群平均体重増加量を群平均摂餌量で除して群平均食餌効率を算出した。

平均摂餌量において対照群と比べ統計学的有意差の認められた週を次表に示す。

投与週	性および用量(ppm)							
	雄				雌			
	50	150	500	1500	50	150	500	1500
1				↓76				↓79
2				↓93				↓91
3	↑108			↓92		↓95		↓91
4	↑106	↑106						
6								↓86
7								↓87
8				↓87				↓89
9				↓87				↓83
10				↓89				↓90
11	↑106			↓89				↓92
12				↓93				↓90
13	↑105			↓92				↓91
16				↓91				↓86
24				↓93				
28				↓93	↓93		↓93	↓81
32					↑110			
40								↓93
44								↓89
52								↓91
総平均値	102	101	100	93	101	101	99	91

Dunnett の多重比較検定： ↓、 $p \leq 0.05$  ↑↓、 $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合 (%)

1500 ppm 群の雌雄の摂餌量は摂餌量の減少は特に投与 1 週時に顕著であり、検体混合飼料に対する摂食忌避によると推察されたが、雌雄の体重ならびに摂餌量は投与 2 週以降も持続的あるいは断続的に低値を示したため、検体の直接的影響である可能性も否定できなかった。500 ppm 以下の投与群の摂餌量は雌雄とも投与期間を通じて概ね対照群と同様であった。また、これらの投与群にみられた統計学的に有意な変動は、より用量の高い群ではみられない変化であるか、一時的な変動であるかのいずれかであり、偶発的なものと判断した。

1500 ppm 群において投与初期に食餌効率が著しい低値を示したが、投与期間を

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

通じて一定の変動傾向はみられなかった。500 ppm以下の投与群の食餌効率には雌雄とも対照群との間に明らかな差は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は次表の通りであった。

投与量 (ppm)		50	150	500	1500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	2.05	6.15	20.4	62.6
	雌	2.62	7.74	26.1	79.1

眼科学的検査；投与開始前は入荷全動物について、試験 52 週は対照群と最高用量群の全生存動物について、以下の項目を検査した。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体／硝子体、眼底

試験 52 週の検査で最高用量群の動物に検体投与に関連した異常所見は観察されなかった。従って、試験 52 週では他の投与群の動物の検査は実施しなかった。

尿検査；試験 13、25 および 51 週時に原則として各群の個体番号の小さい方から雌雄各 10 匹を対象として以下の項目を検査した。

尿比重、ブドウ糖、ビリルビン、ケトン体、潜血、pH、蛋白質、ウロビリノーゲン、尿色、尿量、尿沈渣

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。

項目	検査週	性および用量(ppm)							
		雄				雌			
		50	150	500	1500	50	150	500	1500
尿比重	51								↓98
ケトン体	51								↓
潜血	13				↑				
蛋白質	25								↓
	51								↓
尿量	25							↑166	↑180
	51							↑157	↑169
尿沈渣：赤血球	13				↑				
	25				↑				

Dunnett の多重比較検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合 (%)

1500 ppm 群の雄では投与 13 週時に潜血が有意に増加し、投与 13 および 25 週時

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

に尿沈渣における赤血球の有意な増加が観察された。これらの変化は雌ではみられていないが、同様の変化が90日試験では雌雄で観察されており、検体投与に起因した膀胱病変によるものと考えられた。1500および500 ppm群の雌では投与後半に尿量の増加が観察され、それに伴うとみられる尿比重の低下が1500 ppm群の雌で投与51週時に認められた。1500 ppm群の雌ではケトン体および蛋白質も減少したが、増加の場合と異なりこれらの減少には臨床学的意義が乏しいことから、毒性学的に意味のある変化とは考えなかった。

150 および 50 ppm群では、雌雄においていずれの項目にも有意な変動はみられなかった。

血液学的検査；14 および 26 週間投与終了後に原則として各群の個体番号の小さい方から各群雌雄 10 匹ずつを対象として、一晚絶食後、頸静脈から採取した血液を用いて以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、網赤血球数、白血球数、白血球のディファレンシャルカウント

また、52 週間投与終了後に尿検査に用いた雌雄各 10 匹を対象として、エーテル麻酔下で開腹し、腹大動脈から血液を採取し、上記の検査項目に加えて、以下の項目の測定を行った。

プロトンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

対照群に比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

項目	検査週	性および用量(ppm)							
		雄				雌			
		50	150	500	1500	50	150	500	1500
ヘマトクリット値	14				↓95				↓97
	26				↓94				↓94
	52			↓97	↓91			↓97	↓93
血色素量	14				↓94				
	26				↓93				↓97
	52			↓97	↓89				↓95
赤血球数	14				↓93				↓93
	26				↓93				↓94
	52			↓98	↓90				↓93

Dunnett の多重比較検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

項目	検査週	性および用量(ppm)							
		雄				雌			
		50	150	500	1500	50	150	500	1500
平均赤血球容積	14			↓98	↑103				↑104
	26							↓99	
平均赤血球血色素量	14			↓98	↑102				↑105
	26			↓98					↑103
	52								↑102
平均赤血球血色素濃度	14							↑101	↑101
	26							↑101	↑103
	52				↓98			↑101	↑103
血小板数	14			↑111	↑121				↑106
	26		↑109	↑112	↑121				↑106
	52				↑117				
網赤血球数	14				↑209				↑217
	26				↑185				↑154
	52			↑119	↑221				↑187
活性化部分トロンボプラスチン時間 <sup>a</sup>	52								↑112
白血球数	14				↑119			↑119	↑144
	26				↑120				↑140
	52				↑120				↑154
リンパ球数	14				↑122			↑122	↑151
	26				↑125				↑146
	52								↑158
好中球数	52				↑130				↑151
好酸球数	14				↓71				
	52				↓80				
大型非染色球数	52								↑300
骨髓有核細胞数 <sup>a</sup>	52				↑133				

Dunnettの多重比較検定： ↓、 $p \leq 0.05$  ↑↓、 $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合 (%)

<sup>a</sup> 52週後のみ測定。

1500 ppm 群の雌雄で投与期間を通じて、500 ppm 群の雄で投与 52 週後に貧血 (ヘマトクリット値、血色素量および赤血球数の減少) が観察された。また、500 ppm 群の雌でも投与 52 週後にヘマトクリット値の減少が認められた。検体投与に起因する貧血は 90 日間試験でも雌雄で認められており、後述の血液生化学的検査

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

および病理組織学的検査の結果から、当該試験で観察された貧血も溶血によって生じたものと推察された。1500 ppm 群の雌雄および 500 ppm 群の雄では網赤血球数の、1500 ppm 群の雄では骨髓有核細胞数の増加が認められ、さらに、1500 ppm 群の雌雄では平均赤血球容積も高値を示したことから、貧血に対して反応性の造血が起きていることが示唆された。1500 ppm 群の雌雄では赤血球関連値の変動に伴って平均赤血球血色素量の増加も認められた。赤血球関連以外の血液学的検査項目では、1500 ppm 群の雌雄および 500 ppm 群の雄で投与前半ないし全検査時期を通じて血小板数が増加した。さらに、リンパ球数とそれに伴う白血球数の増加が 1500 ppm 群の雌雄では概ね全検査時期、500 ppm 群の雌では投与 14 週後に認められた。また、1500 ppm 群の雌雄では投与 52 週後に好中球数の増加も観察された。これらは高用量群の雌雄でみられていることから検体投与に起因した変化であると考えられた。投与 52 週後に実施した血液凝固検査では、活性化部分トロンボプラスチン時間が 1500 ppm 群の雌で延長した。これらの動物では血漿蛋白質の低下が認められていることから（後述）検体投与との関連性が考えられた。上記以外にも血液学的検査項目に有意な変動が観察されたが、ごく軽度な変化、用量との関連性を欠く変化あるいは一検査時期のみに観察された変動であることから検体投与とは関連性のない変化と判断された。なお、150 ppm 群の雌および 50 ppm 群の雌雄にはいずれの項目にも有意な変動は認められなかった。

血液生化学的検査；13、26 および 52 週間投与終了後に、血液学的検査を行った動物を対象として、血漿を用いて以下の項目の測定を行った。

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、アラニンアミノトランスフェラーゼ、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチターゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、直接ビリルビン、間接ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

項目	検査週	性および用量(ppm)							
		雄				雌			
		50	150	500	1500	50	150	500	1500
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	14							↑112	↑133
	52				↓81				
アラニンアミノトランスフェラーゼ	14								↑118
	26				↓57			↓84	
	52			↓76	↓67				↓69
γ-グルタミルトランスアミナーゼ	14	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	↑1 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>
	52				↓40				↓33
クレアチニン	26							↑111	↑108
尿素窒素	26	↓90						↑113	↑118
	52	↓93							↑111
総蛋白	14								↓95
	26								↓95
	52								↓92
アルブミン	14								↓91
	26								↓91
	52			↓97				↓94	↓88
グロブリン	14			↑106					
アルブミン/グロブリン比	14			↓94	↓94				↓89
	26		↓94	↓93	↓93			↓93	↓87
	52							↓90	↓85
血糖	14					↑117			
	52				↓91			↓92	↓83
総コレステロール	14				↓85			↓83	↓71
	26				↓84			↓76	↓61
	52							↓83	↓59
トリグリセライド	14			↓65	↓41			↓52	↓41
	26		↓59	↓50	↓30			↓46	↓22
	52			↓61	↓39			↓58	↓19
総ビリルビン (T.Bil)	14				↑220				↑183
	26				↑200				↑183
	52			↑133	↑233		↑113		↑125
直接ビリルビン	14				↑300				↑400
	26				↑400			↑200	↑300
	52			↑100	↑233				↑133
間接ビリルビン	14				↑160				↑140
	26				↑160				↑160
	52				↑175				

Dunnettの多重比較検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合 (%) ただし、a は実測値 (U/L)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

項目	検査週	性および用量(ppm)							
		雄				雌			
		50	150	500	1500	50	150	500	1500
無機リン	14				↑126				
カリウム	14				↑110	↓87			
塩素	14			↓99	↓98				
	52				↓99				

Dunnett の多重比較検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合 (%)

肝関連酵素については、1500 ppm 群の雌で投与 14 週後にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよびアラニンアミノトランスフェラーゼの増加が認められた。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼは 500 ppm 群の雌においても投与 14 週後に増加した。これらは雄ではみられなかったが、同様の変化が 90 日間試験でも観察されており、かつ、当該試験では高用量群の雌雄で肝臓重量の増加がみられ、雌では組織学的変化(後述)も観察されていることから、検体は肝臓に対して影響を与えることが示唆された。

腎機能関連項目については、1500 ppm 群の雌で、投与後半に尿素窒素の増加が観察された。病理組織学的検査では腎臓に異常は観察されなかったが、本変化は投与 26 週以降に連続して観察され、また、前述の尿の変化(尿比重の低下および尿量の増加)も観察されていることから、検体投与による影響と考えられた。1500 ないし 500 ppm 群の雌で投与 26 週後に増加したクレアチニンおよび尿素窒素は一検査時期のみの変動であったことから、偶発的な変化と考えられた。

糖および蛋白については、1500 ppm 群の雌雄および 500 ppm 群の雌で投与 52 週後に血糖の減少が観察された。また、1500 ppm 群の雌では全検査時期を通じて総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比の減少が、500 ppm 群の雌では投与後半にアルブミンないしアルブミン/グロブリン比の減少が観察された。これらの変動は 90 日間試験でも観察されており、主に体重増加抑制および摂餌量の減少による影響が原因として考えられた。150 ppm 群以上の雄において観察されたアルブミン/グロブリン比の減少については総蛋白、アルブミンおよびグロブリンの値に大きな変化がなかったことから、検体投与とは関連のない偶発的な変化と考えた。

脂質関連項目では、1500 および 500 ppm 群の雌雄でトリグリセライドの減少が投与期間を通じて観察された。また、1500 ppm 群の雌雄および 500 ppm 群の雌では概ね全検査時期を通じて総コレステロールの減少がみられた。これらの変動は 90 日間試験においても観察されており、検体投与との関連性が考えられた。なお、150 ppm 群の雄においてもトリグリセライドの減少が観察されたが、この変化は投与 26 週後の一検査時期のみに観察された変動であることから、偶発所見とみなした。

1500 ppm 群の雌雄で概ね全検査時期を通じて直接(抱合型)ビリルビンおよび間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

接 (非抱合型) ビリルビンの増加に起因する総ビリルビンの増加が観察された。また、500 ppm 群の雄においても投与 52 週後に総ビリルビンおよび直接ビリルビンの増加が観察された。これらの変化は 90 日間試験でも認められていること、間接ビリルビンの増加は血液学的検査でみられた貧血が溶血性であることを示唆していることから、検体投与による変化と考えられた。

電解質に関しては 1500 ppm 群の雄で投与 14 週後に無機リンおよびカリウムの増加が認められた。また、1500 ppm の雄で投与 14 ないし 52 週後および 500 ppm 群の雄で 14 週後に塩素の減少も観察された。これらの変化は 90 日間試験でも観察されていることから、検体によるものと考えられた。

上述した変化以外にも各投与群において有意な変動が観察されたが、一検査時期のみに観察された変動あるいは用量との関連性がみられないことから検体投与とは無関係な変化と判断された。

臓器重量；計画殺動物のうち個体番号の小さい順から各群雌雄各 10 匹 (尿検査に用いた動物) を対象として、以下の臓器の固定前の重量 (絶対重量) を測定し、対体重比 (相対重量) も算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓 (両側)、脾臓、副腎 (両側)、精巣 (両側)、精巣上体 (両側)、卵巣 (両側)、子宮

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

臓器	性および用量(ppm)							
	雄				雌			
	50	150	500	1500	50	150	500	1500
体重				↓92				↓86
脳： 相対重量				↑108				↑116
心臓： 絶対重量								↓90
肝臓： 相対重量			↑105	↑116				↑115
腎臓： 絶対重量								↓88
腎臓： 相対重量				↑107				
脾臓： 絶対重量				↑138				↑127
脾臓： 相対重量				↑147				↑150
精巣： 相対重量				↑122	—	—	—	—
精巣上体： 絶対重量			↑113	↑114	—	—	—	—
精巣上体： 相対重量				↑129	—	—	—	—

Dunnett の多重比較検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合 (%)

1500 ppm 群では雌雄とも脾臓の絶対および相対重量が有意に増加したが、この



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

変化は血液学的検査において述べた貧血に関連する変化であり、後述する病理学的検査でも対応する病変が観察されている。1500 ppm 群では雌雄および 500 ppm 群の雄では肝臓の相対重量の有意な増加が観察された。

雄の 1500 および 500 ppm 群でみられた精巣上体の重量増加については、組織学的に乏精子症が観察された動物がこれらの群では対照群と比較して有意に少なかったことによる偶発的な変化に対応すると判断されることから、検体の毒性を示すものとは考えなかった。その他にも 1500 ppm 群の雌雄で種々の臓器重量に増減がみられたが、これらは低体重による二次的な変化と考えられた。

肉眼的病理検査；投与期間中の全ての死亡および計画殺動物について剖検を行った。

対照群と比べ発生頻度に統計学的有意差の認められた所見を次表に示す。

52 週間投与後の計画殺動物

臓器：所見	性および用量(ppm)									
	雄					雌				
	0	50	150	500	1500	0	50	150	500	1500
全身/外観 [N=]	[20]	[20]	[20]	[20]	[19]	[20]	[20]	[20]	[20]	[19]
赤色眼脂	0	0	0	0	0	0	2	3	1	↑6
脾臓： [N=]	[20]	[20]	[20]	[20]	[19]	[20]	[20]	[20]	[20]	[19]
暗調化	0	0	0	0	↑19	0	0	0	0	↑15
精巣： [N=]	[20]	[20]	[20]	[20]	[19]	—	—	—	—	—
軟化	5	↓0	4	5	↓0	—	—	—	—	—

Fisher の直接確率計算法： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

[N]= 検査動物数、表中の数値は所見発生数

全動物

臓器：所見	性および用量(ppm)									
	雄					雌				
	0	50	150	500	1500	0	50	150	500	1500
全身/外観 [N=]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]
赤色眼脂	0	0	0	0	0	0	2	3	1	↑6
脾臓： [N=]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]
暗調化	0	0	0	0	↑19	0	0	0	0	↑16
精巣： [N=]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	—	—	—	—	—
軟化	5	↓0	4	5	1	—	—	—	—	—

Fisher の直接確率計算法： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

[N]= 検査動物数、表中の数値は所見発生数

1500 ppm 群の雌雄では、計画殺動物および全動物において脾臓の暗調化および 1500 ppm 群の雌の計画殺動物および全動物では、赤色眼脂の発生頻度が有意に増加し、検体投与との関連性がみられた。これ以外に精巣の軟化が有意に減少したが、毒性的な意義のない変化であった。剖検所見においては 500 ppm 以

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

下の投与群の雌雄には検体投与の影響はみられなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物のうち、対照（0 ppm）群および最高用量（1500 ppm）群の全動物から採取した以下に示す臓器・組織ならびに 50、150 および 500 ppm 群の計画殺動物から採取した雌雄の脾臓、骨髓（胸骨および片側大腿骨）、膀胱および肉眼的異常部位ならびに雌の肝臓およびハーダー腺について、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した病理標本を作製し、鏡検した。

脳（大脳、小脳、橋および延髄）、脊髄（頸部、胸部および腰部）、坐骨神経（片側）、下垂体、胸腺、甲状腺（両側）、上皮小体（両側）、副腎（両側）、脾臓、骨および骨髓（胸骨および片側大腿骨）、リンパ節（頸部および腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺（顎下腺および舌下腺）、食道、胃（前胃および腺胃）、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺（気管支を含む）、腎臓（両側）、膀胱、精巢（両側）、精巢上体（両側）、前立腺、精のう（両側）、凝固腺（両側）、卵巣（両側）、子宮（角部および頸部）、膾、眼球（網膜および視神経を含む、両側）、ハーダー腺（両側）、下腿三頭筋（片側）、膝関節（片側）、皮膚（腰背部）、乳腺（腹部）、肉眼的異常部位

対照群と比べ発生頻度に統計学的有意差の認められた病変を次表に示す。

52 週間投与後の計画殺動物

臓器：所見	性および用量(ppm)									
	雄					雌				
	0	50	150	500	1500	0	50	150	500	1500
骨髓(胸骨)： [N=]	[20]	[20]	[20]	[20]	[19]	[20]	[20]	[20]	[20]	[19]
造血亢進	0	0	0	0	↑16	0	0	1	0	↑14
骨髓(大腿骨)： [N=]	[20]	[20]	[20]	[20]	[19]	[20]	[20]	[20]	[20]	[19]
造血亢進	0	0	0	0	↑15	0	0	1	1	↑13
脾臓： [N=]	[20]	[20]	[20]	[20]	[19]	[20]	[20]	[20]	[20]	[19]
うっ血	0	0	0	0	↑19	0	0	0	0	↑19
髄外造血亢進	0	0	0	4	↑19	0	0	1	0	3
肝臓： [N=]	[20]	[3]	[4]	[1]	[19]	[20]	[20]	[20]	[20]	[19]
変異肝細胞巢 (好塩基性細胞)	11	0	0	0	6	14	↓7	10	11	↑19
小肉芽腫	4	0	0	0	1	5	↓0	3	4	2
膀胱： [N=]	[20]	[20]	[20]	[20]	[19]	[20]	[20]	[20]	[20]	[19]
粘膜上皮過形成	0	0	0	0	↑19	0	0	0	0	3
精巢上体： [N=]	[20]	[1]	[3]	[3]	[19]	—	—	—	—	—
乏精子症	5	1	3	2	↓0	—	—	—	—	—
ハーダー腺： [N=]	[20]	[20]	[20]	[20]	[19]	[20]	[20]	[20]	[20]	[19]
単核細胞浸潤	1	0	0	0	4	7	8	12	10	↑13

Fisher の直接確率計算法： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

[N=]：検査動物数、表中の数値は所見発生数

全動物

臓器：所見	性および用量(ppm)									
	雄					雌				
	0	50	150	500	1500	0	50	150	500	1500
骨髓(胸骨)：[N=]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]
造血亢進	0	0	0	0	↑16	0	0	1	0	↑15
骨髓(大腿骨)：[N=]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]
造血亢進	0	0	0	0	↑15	0	0	1	1	↑14
脾臓：[N=]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]
うっ血	0	0	0	0	↑19	0	0	0	0	↑19
髄外造血亢進	0	0	0	4	↑19	0	0	1	0	3
肝臓：[N=]	[20]	[3]	[4]	[1]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]
変異肝細胞巣 (好塩基性細胞)	11	0	0	0	7	14	↓7	10	11	↑20
小肉芽腫	4	0	0	0	1	5	↓0	3	4	2
膀胱：[N=]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]
粘膜上皮過形成	0	0	0	0	↑20	0	0	0	0	3
ハーダー腺：[N=]	[20]	[0]	[0]	[0]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]
単核細胞浸潤	1	—	—	—	4	7	8	12	10	↑14

Fisherの直接確率計算法： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

[N=]：検査動物数、表中の数値は所見発生数

1500 ppm 群の雌雄では、計画殺動物および全動物において、骨髓(胸骨および大腿骨)の造血亢進および脾臓のうっ血の発生頻度が有意に増加し、さらに500 ppm 群の雄では、発生頻度に統計学的有意差はないものの、脾臓の髄外造血亢進が20例中4例で観察された。さらに雄では、計画殺動物および全動物において、脾臓の髄外造血亢進の発生頻度が有意に増加したが、これらの変化は血液学的検査項目で前述した検体投与に起因する貧血性変化に関連するものと判断された。

1500 ppm 群の雄全例および雌3例において膀胱粘膜上皮過形成が観察された。本病変は90日間試験でも観察されており、前述したように尿検査でも尿沈渣中の赤血球や潜血が観察されたことから、検体投与による膀胱粘膜に対する何らかの影響に関連する変化と推察された。

肝臓に関しては、1500 ppm 群の雌雄および500 ppm 群の雄でみられた相対重量の増加と、1500 ppm 群の雌で変異肝細胞巣(好塩基性細胞)の発生頻度の増加が認められ、検体の同臓器に対する影響が示唆された。

ハーダー腺については、1500 ppm 群の雌において単核細胞浸潤の発生頻度が増加した。本病変はハーダー腺におけるポルフィリンの蓄積に対する炎症反応であり、検体投与に起因した変化と考えられた。

検体投与群にみられたその他の統計学的に有意な変動は、投与用量との関連がない偶発性変化であるか、あるいは発生頻度の減少であるかのいずれかであり、毒性的に意味のない偶発的なものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

以上の結果から、1500 ppm 群では一般状態の観察において皮膚の赤色物付着の発生頻度の増加が雌で認められた。また、雌雄とも体重増加抑制および摂餌量の減少がみられ、食餌効率も低値を示した。尿検査では雄において潜血と尿沈査中の赤血球の増加が、雌では尿量の増加と尿比重の減少が認められた。血液学的検査では雌雄においてヘマトクリット値、血色素量および赤血球数の減少と平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、網赤血球数、血小板数、リンパ球数および好中球数とそれに伴う白血球数の増加が、さらに雄では骨髓有核細胞数の増加が、雌では活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。血液生化学的検査では雌雄において総ビリルビン、直接・間接ビリルビンの増加と血糖、総コレステロール、トリグリセライドの減少が、さらに雄では無機リンおよびカリウムの増加と塩素の減少が、雌ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼおよび尿素窒素の増加と総蛋白、アルブミンおよびアルブミン/グロブリン比の減少が認められた。剖検では雌雄において脾臓の暗調化の、雌では赤色眼脂の発生頻度が増加した。臓器重量では雌雄において脾臓の絶対・相対重量および肝臓の相対重量が増加した。病理組織学的検査では雌雄において骨髓(胸骨および大腿骨)の造血亢進ならびに脾臓のうっ血の発生頻度が増加し、さらに雄では脾臓の髄外造血亢進および膀胱の粘膜上皮過形成の、雌では肝臓の変異肝細胞巣(好塩基性細胞)およびハーダー腺の単核細胞浸潤の発生頻度が増加した。また、脾臓の髄外造血亢進および膀胱の粘膜上皮過形成が認められた。500 ppm 群では尿検査において雌で尿量の増加が認められた。血液学的検査では雄においてヘマトクリット値、血色素量および赤血球数の減少と網赤血球数および血小板数の増加が、雌ではヘマトクリット値の減少ならびにリンパ球数と白血球数の増加が認められた。血液生化学的検査では雌雄においてトリグリセライドの減少が、さらに雄では総ビリルビン、直接ビリルビンの増加と塩素の減少が、雌では AST の増加と血糖、総コレステロール、アルブミンおよびアルブミン/グロブリン比の減少が認められた。臓器重量では雄において肝臓の相対重量が増加した。また、脾臓の髄外造血亢進が観察された。150 ppm 以下の投与群の雌雄では検体投与に関連づけられる変化はなかった。これらの結果に基づき、Fischer 系 SPF ラット (F344/DuCrIj) における AF-02 原体の無毒性量 (NOAEL) は、本試験条件下では雌雄とも 150 ppm (雄 6.15 mg/kg/day、雌 7.74 mg/kg/day) 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Meiji Seikaファルマ株式会社にある。

(資料 毒-11)

(2) AF-02 原体のイヌにおける1年間反復経口投与毒性試験

検体純度：

供試動物：ビーグル犬、雌雄、投与開始時5ないし6カ月齢、  
投与開始時体重 雄；8.6～10.4 kg、雌；8.6～9.9 kg、1群雌雄各4匹

投与期間：1年間 (雄：2007年4月4日～2008年4月2日、  
雌：2007年4月12日～2008年4月10日)

投与方法：0、2、10および50 mg/kg/dayの投与量で検体をゼラチンカプセルに封入し、1  
年間にわたって毎日強制経口投与を行った。

用量設定根拠：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

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。

投与期間を通じて死亡動物は認められなかった。一般状態では、50 mg/kg/day 群においては、飼料嘔吐（消化あるいは未消化飼料の嘔吐）が観察された。飼料嘔吐は雌雄ともに全例に認められ、その発現個体数において対照群（発生数 1 例）との間で有意差はなかったが、発現週数では明らかに対照群のそれを上回っており、検体投与との関連性が認められた。その他に雌の動物番号 36 では投与 25 週に呼吸促進および全身性の振戦が観察された。本症状発現の原因は不明であるが、一過性で投与期間とも関連がないことから検体投与に起因する変化とは考えられなかった。10 mg/kg/day 群においても雌雄ともに飼料嘔吐が 2 例に観察されたが、発現週数は 50 mg/kg/day 群と比較して大きく減少し、かつ、一部の動物において胃粘膜が直接検体に暴露された際に防御反射的に検体を吐出した反応の発生が推察されたことから 10 mg/kg/day 群の飼料嘔吐は検体の毒性を示すものではないと判断した。2 mg/kg/day 群では雌雄ともに検体投与に関連づけられる変化は認められなかった。

一方、泡沫液嘔吐は対照群を含むすべての用量群で観察されており、その発生頻度に差は認められなかったことから検体投与に起因する変化とは考えられなかった。上記以外に各投与群において種々の症状が観察されたが、いずれもイヌの長期試験では対照群においてもしばしば認められる検体投与とは関連のない非特異的な所見であった。

詳細な状態の観察；投与開始前および投与期間中は週 1 回、全動物を対象として以下の項目を観察、測定した。

ケージ内：活動性、体位・姿勢、異常行動・常同行動、振戦、痙攣（間代性、強直性）

ケージから取り出すとき：社交性（友好的、無関心、攻撃的）

オープンフィールド：活動性（探索行動を含む）、体位・姿勢、異常行動・常同行動、振戦、痙攣、歩行状態（運動協調性を含む）、呼吸状態、皮膚・被毛の状態（立毛など）、眼球の状態、眼瞼の状態（閉鎖の有無）、瞳孔の状態（散瞳、縮瞳）、流涙、流涎、分泌物（眼、耳孔、鼻孔、膣などからの分泌物）、眼球結膜・口腔粘膜の状態（貧血、充血）、異常発声、排便、排尿、鋭い音に対する反応、接触刺激に対する反応

触診：外皮（指間・趾間部の腫脹、爪の異常）、筋肉（発達、緊張度）

検体投与群においては雌雄ともいずれの観察項目においても対照群と比較して有意差のみられた所見は認められなかった

体重変化；入荷時、投与開始前 2 回、投与 1～13 週時に毎週 1 回および 16～52 週時には 4 週間隔で全動物の体重を給餌前に測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

雄では、すべての投与群において投与期間を通じて対照群体重と同様の値で推移した。雌においても、すべての投与群において投与期間を通じて対照群とほぼ同様の値で推移し、体重に対する検体投与の影響はなかったと判断した。

摂餌量；全動物の摂餌量を毎日測定した。

50 mg/kg/day 群の雄においては、1例が飼料を残したことにより投与期間を通じて摂餌量が僅かに減少して推移したが、対照群との間に有意差はなかった。雌では、全個体において摂餌時間の延長および摂餌量の減少傾向が認められ、投与6および7週の値は有意に低く、検体投与の影響があったものと判断した。10 および 2 mg/kg/day 群の雄においては、投与期間を通じて対照群と同じく全量を摂取した。雌では投与期間を通じて対照群とほぼ同様の値で推移した。

眼科学的検査；投与開始前および試験 52 週時に全動物の下記の項目について眼検査を行った。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底

すべての動物において異常所見は観察されなかった。

尿検査；投与開始前、試験13、26および52週時に、全動物について以下の項目を検査した。

比重、ウロビリノーゲン、蛋白質、pH、潜血、ケトン体、ビリルビン、ブドウ糖、外観、尿量、尿沈渣

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。

項目	検査週	性および用量 (mg/kg/day)					
		雄			雌		
		2	10	50	2	10	50
pH	26 <sup>a</sup>						↓
	52						↓

Dunnett 型の多重比較検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

<sup>a</sup>：検査時期（週）

50 mg/kg/day 群の雌において、投与 26 および 52 週時に pH が有意に低下し、検体投与の影響と考えられたが、イヌの尿 pH は生理的に弱酸性とされていることを考慮すると毒性学的に意味のある変化とは考えられなかった。この変化以外には各投与群の雌雄ともにいずれの検査時、観察項目においても対照群と比較

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

して有意差は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前、試験 13、26 および 52 週時に、全動物について以下の項目を検査した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、白血球百分比、網状赤血球数、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、白血球のディファレンシャルカウント

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。

項目	検査週	性および用量 (mg/kg/day)					
		雄			雌		
		2	10	50	2	10	50
単球数	26 <sup>a</sup>			↑233			
血小板数	13						↑156
	26						↑140
	52						↑145
好塩基球数	13					↓50	

Dunnett の多重比較検定： ↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合 (%)

<sup>a</sup>：検査時期 (週)

50 mg/kg/day 群の雄においては、単球数が投与 26 週時に対照群と比較して有意に増加したが、一過性であり投与期間と関連しない変化であることから偶発性的の変化と考えた。同群の雌では、血小板数が投与 13、26 および 52 週時に対照群と比較して有意に増加した。この変化は投与期間中継続していることから検体投与による影響と考えられたが、血小板数増加を誘発する貧血の徴候もなく発現機序は不明であることから毒性学的な意義はないと考えられた。

10 mg/kg/day 群の雌においては、好塩基球数が投与 13 週時に対照群と比較して有意に減少したが、一過性であり投与期間や投与用量と関連しない変化であることから偶発性的の変化と考えた。雄には対照群と比較して有意に増減した項目はなかった。

2 mg/kg/day 群の雌雄においては、対照群と比較して有意に増減した項目は認められなかった。

血液生化学的検査；投与開始前、試験 13、26 および 52 週時に、全動物について以下の項目を検査した。検査には血液学的検査と同時に採取した血液から得られた血漿を用いた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、トリグリセライド、血糖、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、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

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。

項目	検査週	性および用量 (mg/kg/day)					
		雄			雌		
		2	10	50	2	10	50
アルカリホスファターゼ	13 <sup>a</sup>			↑219		(145)	(253)
	26			↑341		(181)	↑301
	52			↑327		(167)	↑284
トリグリセライド	13			(137)			↑137
	26			(150)			(72)
	52			(129)			(89)
無機リン	26			↓88			
塩素	-1			↓98			
	26			↓97			
	52			↓98			
アラニンアミノトランスフェラーゼ	13						(362)
	26						(170)
	52						(187)

Dunnettの多重比較検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合(%)、括弧内の数値は増加あるいは減少傾向

<sup>a</sup>：検査時期(週)、-1週は投与開始前の値

50 mg/kg/day 群の雌雄においては、アルカリホスファターゼが雌の投与 13 週時を除くすべての検査時期で対照群と比較して有意に増加した。雌では動物番号 34 および 36 の値が高く、投与 13 週時のアルカリホスファターゼは対照群との間で有意差はないものの、対照群の値の 2 倍を超えていた。雄ではさらに無機リンが投与 26 週、塩素が投与 26 および 52 週時にそれぞれ有意に減少した。雄のトリグリセライドは対照群と比較して有意差はないものの、投与期間を通じて対照群と比較して 30 ないし 50% 程度高い値で推移した。無機リンとトリグリセライドの変化については先に実施された本検体の 90 日間反復経口投与毒試験においても観察された変化であることから検体投与の影響であると判断した。さらに、対照群と比較して有意差はないものの、雌のアラニンアミノトランスフェラーゼは動物番号 34 および 36 の値が高かったために、投与期間を

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

通じて対照群の 1.7 ないし 3.6 倍程度の高い値で推移し投与期間中持続して認められたことから、検体投与の影響であると判断した。一方、雌においては、トリグリセライドが投与 13 週時に対照群と比較して有意に増加したが、本項目の雌における有意な増加は 13 週のみで認められ、その後は対照群の値を下回って推移したことから偶発性の変化である可能性が考えられた。

10 mg/kg/day 群の雌雄においては、対照群と比較して有意に増減した項目は認められなかったが、雄のアルカリホスファターゼは 2 頭の値が高かったために、投与期間を通じて対照群と比べ 40 ないし 80% 程度高い値で推移した。以下の表に各用量群のアルカリホスファターゼ値と 1 年間反復投与毒性試験における背景値との比較を示す。

検査週	性および用量 (mg/kg/day)									
	雄				背景データ	雌				背景データ
	0	2	10	50		0	2	10	50	
-1	408	387	314	342	400±267 (319)	451	366	463	315	369±231 (314)
	264	345	432	371		330	336	355	398	
	253	262	367	332		456	302	430	319	
	378	336	327	348		414	339	318	421	
13	278	329	168	<u>667</u>	280±180 (68)	310	260	368	396	234±207 (68)
	264	257	281	403		161	230	401	<u>856</u>	
	163	205	249	<u>646</u>		328	201	401	269	
	224	226	231	318		178	238	246	<u>949</u>	
26	235	315	132	<u>803</u>	202±156 (32)	205	150	237	<u>485</u>	194±258 (32)
	238	212	187	<u>409</u>		110	236	418	<u>751</u>	
	120	174	187	<u>928</u>		214	235	341	332	
	141	142	148	<u>369</u>		146	194	227	<u>462</u>	
52	209	301	125	<u>715</u>	209±258 (28)	208	140	221	390	197±258 (28)
	213	202	155	375		96	244	438	<u>771</u>	
	99	172	166	<u>629</u>		206	200	317	361	
	118	117	120	372		222	204	247	<u>556</u>	

個体別値を各用量各検査時期にわけて表示。背景データから逸脱している値を下線で表示  
背景データ：平均値±3 標準偏差値を表示 (N)：サンプル数

表に示すとおり、10 mg/kg/day 群の雌の値はすべて背景データの範囲内であったことから、いずれも生理的変動内の値であると考えられた。

2 mg/kg/day 群の雌雄には対照群と比較して有意に増減した項目はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

臓器重量；計画役の全動物を剖検した時に、以下の臓器重量（絶対重量）を測定し、剖検直前の体重に基づき臓器の体重比（相対重量）を算出した。

脳、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、心臓、胸腺、肝臓（胆のうを含む）、腎臓（両側）、脾臓、副腎（両側）、精巣（両側）、精巣上体（両側）、前立腺、卵巣（両側）、子宮

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。

臓器	性および用量 (mg/kg/day)					
	雄			雌		
	2	10	50	2	10	50
肝臓：	絶対重量					(120)
	相対重量			↑135		(128)
心臓：	絶対重量	↑122				

Dunnett の多重比較検定： ↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合(%)、括弧内の数値は増加傾向

50 mg/kg/day 群の雄において、肝臓の絶対および相対重量が有意に増加した。同群の雌の肝臓に有意な増加はなかったが、絶対および相対重量ともに増加傾向を示した。肝臓重量の増加は検体投与の影響と考えた。

10 mg/kg/day 群においては、対照群と比較して有意に増減した臓器は認められなかった。

2 mg/kg/day 群の雄では心臓の絶対重量の有意な増加がみられたが、相対重量では差はなく、投与用量との関連性もない変化であったため偶発と考えた。

肉眼的病理検査；52 週間投与終了後に全ての動物について剖検を行った。

主たる病変として、50 mg/kg/day 群の雄において胆のうの膨満が 2 例、胆のうの壁肥厚が 1 例に認められた。雌では胆のうの壁肥厚が 3 例に認められた。その他、雄で膀胱の壁肥厚、脾臓の斑/点、肺のう胞が、雌では下垂体のう胞、肺の膨隆部、子宮角部のう胞が認められたが、いずれもイヌの背景病変として観察される変化であった。雄で認められた膀胱内赤色尿貯留は、当該試験において 2 mg/kg/day 群および対照群においてもそれぞれ 1 例に認められたため、検体投与の影響とは考えなかった。

10 および 2 mg/kg/day 群において上記以外の所見として胃の斑あるいは点、胆のうの黒色砂粒状物、腎臓の斑あるいは点、卵巣のう胞が認められたが、いずれもイヌの背景病変に含まれる変化であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

病理組織学的検査；雌雄全例について以下に示す器官の病理組織学的検査を実施した。顕微鏡観察は通常の方法によって作製したパラフィン切片にヘマトキシリン・エオジン染色を施して行った。

脳（大脳、小脳、橋および延髄）、脊髄（頸部、胸部および腰部）、坐骨神経（片側）、下垂体、胸腺、甲状腺および上皮小体（両側）、副腎（両側）、口蓋扁桃、脾臓、骨および骨髄（胸骨、片側大腿骨）、リンパ節（頸部および腸間膜）、心臓、大動脈、舌、口腔粘膜、咽頭、唾液腺（下顎腺および耳下腺）、食道、胃（噴門部、胃底部および幽門部）、肝臓、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸（パイエル氏板を含む）、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、喉頭、気管、肺（主要気管支を含む）、腎臓（両側）、膀胱、精巣（両側）、精巣上体（両側）、前立腺、陰茎、卵巣（両側）、卵管（両側）、子宮（角部、体部および頸管部）、膈、横隔膜、眼球（網膜および視神経を含む、両側）、涙腺（両側）、下腿三頭筋（片側）、皮膚（腰背部）、乳腺（腹部）、肉眼的異常部位

検体投与に関連すると考えられる変化は、肝臓（肝外胆管）および胆のうに認められた。これらの臓器における変化を次表に示す。

臓器：所見	性および用量 (mg/kg/day)							
	雄				雌			
	0	2	10	50	0	2	10	50
肝臓： [N=]	4	4	4	4	4	4	4	4
肝外胆管粘膜上皮過形成	0	0	0	2	0	0	0	3
胆のう： [N=]	4	4	4	4	4	4	4	4
粘膜上皮過形成	0	0	0	↑4	0	0	0	↑4

Fisherの直接確率計算法： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

[N=]：検査動物数、表中の数値は所見発生数

50 mg/kg/day 群において肝外胆管の粘膜上皮過形成が雄で2例、雌で3例に認められ、胆のうの粘膜上皮過形成は雌雄とも全例に認められた。

その他、心臓の冠状動脈における動脈炎が雌の2例に認められたが、本剤の90日間試験では心臓に検体投与の影響はなかったことおよび心臓の動脈炎は背景的にイヌに観察される自然発生性病変であることから検体投与の影響ではないと考えた。

10および2 mg/kg/day 群においては、雌雄いずれにおいても特記すべき組織学的変化は認められなかった。

剖検において膀胱内に赤色尿の認められた50 mg/kg/day 群、2 mg/kg/day 群および対照群の雄の各1例の膀胱に組織学的変化は認められず、腎臓では2 mg/kg/day 群の1例で糸球体に脂肪沈着が認められた以外に組織学的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Meiji Seikaファルマ株式会社にある。

以上から、本検体を雌雄のビーグル犬に1年間にわたり反復強制経口投与した結果、50 mg/kg/day 群では、雌雄ともに飼料嘔吐が高い頻度で観察され、雌では摂餌量が減少した。尿検査において雌でpHが低下もしくは低下傾向を示した。血液学的検査では、雌で血小板数が増加した。血液生化学的検査では、雌雄ともにアルカリホスファターゼが増加し、トリグリセライドが雄で、アラニンアミノトランスフェラーゼが雌で増加する傾向を示した。剖検では雌雄に胆のうの壁肥厚、雄に胆のうの膨満が認められ、肝臓の絶対および相対重量が雄で増加し、雌では増加傾向を示した。病理組織学的検査では雌雄に肝外胆管の粘膜上皮過形成および胆のうの粘膜上皮過形成が認められた。

10 mg/kg/day 群および2 mg/kg/day 群の雌雄には検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

従って、当該試験条件下における無毒性量（NOAEL）は雌雄ともに10 mg/kg/day 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Meiji Seikaファルマ株式会社にある。

(資料 毒-12)

(3) AF-02 原体のラットにおける発がん性試験

検体純度：

供試動物：Fischer系 SPF ラット (F344/DuCrIcRij)、雌雄、投与開始時 5 週齢  
投与開始時体重 雄；95～112 g、雌；88～104 g、1 群雌雄各 50 匹

投与期間：104 週間（雄：2006 年 6 月 26 日～2008 年 6 月 24 日、  
雌：2006 年 7 月 4 日～2008 年 7 月 2 日）

投与方法：検体を 0、150、500 および 1500 ppm の濃度で飼料に混入し、104 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は原則として 2 週に 1 回調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；投与開始前および投与期間中は週 1 回、全動物を対象として以下の項目を観察、測定した。

詳細な状態の観察；投与開始前および投与期間中は週 1 回、全動物を対象と

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

して以下の項目を観察、測定した。

ケージ内：興奮、鎮静、異常姿勢（腹臥、横臥など）、異常行動（後ずさり、常同行動、自傷行動など）

ハンドリング：取り扱い難さ、筋緊張の変化（亢進、低下）、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔径の変化（散瞳、縮瞳）、流涎、流涙、分泌物（鼻孔、耳孔、臍などからの分泌物）、眼球突出、体温の変化（上昇、下降）、呼吸異常音、被毛の変化（外陰部湿潤）、皮膚および可視粘膜の変化（充血）

オープンフィールド：跳躍、旋回、痙攣、歩様異常（運動協調性を含む、よろめき歩行、ひきずり歩行、後肢麻痺など）、自発運動（亢進、低下）、身づくろい動作（頻度）、立ち上がり姿勢（頻度）、呼吸（促迫、緩徐）、発声、立毛、排尿（回数）、排便（回数）、異常姿勢（腹臥、横臥など）、異常行動（後ずさり、常同行動、自傷行動など）

全ての投与群の雌雄における累積死亡率および生命表解析による生存率に投与用量に関連した変化はなかった。

104週間投与終了後の累積死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄	雌
0	12/50 (24%)	11/50 (22%)
50	10/50 (20%)	9/50 (18%)
150	9/50 (18%)	6/50 (12%)
1500	8/50 (16%)	9/50 (18%)

生命表解析： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

対照群と比べ統計学的有意差の認められた投与週を次表に示す。

臨床症状	性および用量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	150	500	1500	0	150	500	1500
皮膚： [N=]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]
赤色物付着	9	6	5	4	17	18	16	↑27
腫瘍	38	32	38	↓24	20	21	18	↓8
眼球/眼瞼： [N=]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]
退色	6	6	2	3	2	4	1	↑9
四肢： [N=]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]
胼胝	20	13	15	↓1	1	0	3	0

Fisherの直接確率計算法： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

[N=]：検査動物数、表中の数値は臨床症状を示した動物数。

1500 ppm群の雌で皮膚赤色物付着および眼球退色の発生頻度が有意に増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

皮膚赤色物付着については、発生部位を明らかにするため、部位別発生頻度を調べた。その結果、下表に示すように各群における皮膚赤色物付着のほとんどは眼周囲部に観察されたものであり、当該部位における発生頻度には統計学的有意差が認められた。本変化は剖検においても赤色眼脂の発生頻度が増加した。これらの変化は高用量群でみられており、後述するハーダー腺の組織学的変化とも対応していたことから、検体投与の影響と考えられた。

雌における皮膚赤色物付着の部位別発生頻度を次表に示す。

症状	性および用量 (ppm)			
	雌			
	0	150	500	1500
皮膚： [N=]	[50]	[50]	[50]	[50]
眼周囲部赤色物付着	12	17	15	↑23
鼻周囲部赤色物付着	1	1	0	0
外陰部赤色物付着	6	2	3	6

Fisher の直接確率計算法： ↓、 $p \leq 0.05$  ↑↓、 $p \leq 0.01$

[N]：検査動物数、表中の数値は臨床症状を示した動物数。

また、雌における眼球退色の発生頻度の増加については、本変化も高用量群で観察されていることから、検体投与によるものと推察され、後述する貧血との関連性が考えられた。その他、検体投与群で一部の臨床所見の発生頻度に統計学的に有意な変化が認められたが、これらは発生頻度の減少であり、毒性学的に意味のない偶発的なものと考えられた。

体重変化；全動物について、投与開始時（給餌開始前、0日）、投与1週から13週までは毎週1回、投与16週以降は4週に1回、午前中に測定した。また、全動物について剖検前あるいは死亡発見時に最終体重を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた投与週を次表に示す。

投与週	性および用量 (ppm)					
	雄			雌		
	150	500	1500	150	500	1500
1			↓91		↓97	↓92
2			↓90		↓97	↓91
3			↓91		↓96	↓91
4			↓91		↓96	↓85
5			↓86		↓96	↓90

Dunnett の多重比較検定： ↓、 $p \leq 0.05$  ↑↓、 $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合 (%)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

投与週	性および用量 (ppm)					
	雄			雌		
	150	500	1500	150	500	1500
6			↓90		↓97	↓89
7			↓91		↓96	↓90
8			↓91		↓96	↓89
9			↓91		↓97	↓87
10			↓92			↓87
11			↓91		↓96	↓87
12			↓91			↓87
13			↓92			↓88
16			↓92			↓86
20			↓93		↓96	↓86
28			↓93		↓96	↓86
32			↓93		↓96	↓85
36			↓93		↓95	↓84
40			↓93		↓95	↓84
44			↓93		↓95	↓84
48			↓93		↓95	↓84
52			↓93		↓95	↓83
56			↓93		↓94	↓82
60			↓93		↓94	↓81
64			↓93		↓94	↓80
68			↓92		↓93	↓78
72			↓92		↓93	↓77
76			↓91		↓93	↓75
80			↓92		↓92	↓75
84			↓90		↓92	↓74
88			↓91		↓92	↓73
92			↓90		↓91	↓73
96			↓90		↓92	↓72
100			↓89		↓91	↓71
104			↓88		↓91	↓70

Dunnett の多重比較検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$   
 表中の数値は対照群に対する割合 (%)

1500 ppm 群の雌雄および 500 ppm 群の雌では投与期間を通じて体重増加抑制がみられた。1500 ppm 群の雌雄では概ね投与期間を通じて摂餌量の減少が観察された。これは、検体混合飼料に対する摂食忌避によるものと推察されたが、雌雄の体重ならびに摂餌量は投与 2 週以降も持続的、断続的に低値を示したため、摂食忌避に加えて検体投与の直接的影響である可能性も否定できなかった。また、1500 ppm 群の雌雄では投与 1 週時に食餌効率の低下も認められ、本変化も上記の摂食忌避によるものと考えられた。一方、同群の雌雄では投与 4 ないし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

5週時に食餌効率の著しい減少がみられたが、これは持続性のない一過性の変動であり、本検体のラットにおける90日間反復経口投与毒性試験(以下、90日間試験)においても同時期の食餌効率には異常が認められなかったことから、偶発的変化と考えられた。

摂餌量；全ケージについて、試験1週から13週までは毎週1回、試験16週以降は4週に1回、連続3日あるいは4日分のケージ別摂餌量を測定し、1日1匹当りの摂餌量を算出した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた週を次表に示す。

投与週	性および用量 (ppm)					
	雄			雌		
	150	500	1500	150	500	1500
1			↓81			↓76
2			↓94		↓95	↓93
3			↓92			↓92
4			↓96			
5					↓94	
6			↑107			↓90
7						↓92
8			↓89			↓86
9			↓87			↓82
10			↓91			↓84
11			↓91			↓90
12			↓92			↓90
13			↓92			↓87
16			↓92			↓94
20			↓92			↓93
24			↓96			↓91
28			↓95			↓89
32			↓93			↓93
36			↓94			↓88
40			↓95			↓88
44			↓96			↓85
48						↓86
52			↓96			↓87
56			↓96			↓85
60						↓85
64			↓95			↓84
68			↓96		↓94	↓81
72			↓94			↓83

Dunnettの多重比較検定： ↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

投与週	性および用量 (ppm)					
	雄			雌		
	150	500	1500	150	500	1500
76			↓94			↓81
80			↓96			↓82
84			↓93			↓83
88						↓84
92						↓82
96						↓82
100						↓83
104						↓79
総平均摂餌量	101	102	95	100	97	86

Dunnett の多重比較検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合 (%)

体重において述べたように、1500 ppm 群の雌雄では概ね投与期間を通じて摂餌量の減少が観察されたことから、摂餌量の減少は特に投与 1 週時に顕著であり、検体混合飼料に対する摂食忌避によると推察されたが、雌雄の体重ならびに摂餌量は投与 2 週以降も持続的あるいは断続的に低値を示したため、検体の直接的影響である可能性も否定できなかった。500 ppm 以下の投与群の摂餌量におけるその他の統計学的に有意な変動は一時的な変動であり、偶発的なものと判断した。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は次表の通りであった。

用量 (ppm)	検体摂取量 (mg/kg/day)	
	雄	雌
150	5.33	6.92
500	18.3	23.3
1500	55.1	72.4

血液学的検査；104 週間投与終了後の全ての計画殺動物についてジエチルエーテル麻酔下で腹大動脈より血液を採取し、メイグリューンワルドギムザ染色を施した血液塗抹標本作製した。全ての計画殺動物の白血球数を測定した。対照群および最高用量群の動物の血液塗抹標本を鏡検し、白血球百分比を求めた。また、各血液試料から血液塗抹標本作製し、大型非染色球 (LUC) が  $0.3 \times 10^3 / \mu\text{L}$  を超えていた時に鏡検する白血球百分率算定用標本とした。

白血球数 (WBC)、好中球数 (N)、リンパ球数 (L)、単球数 (M)、好酸球数 (E)、好塩基球数 (B)、大型非染色球数 (LUC)

その結果、検体投与に関連した異常が認められなかったため、その性の残りの

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

群についての検査は実施しなかった。投与期間中の切迫殺動物および 54、78 週間投与終了後に、全生存動物についてジエチルエーテル麻酔下で尾端より微量の血液を採取し、メイグリューンワルドギムザ染色を施した血液塗抹標本を作製した。この内、切迫殺動物について白血球百分率算定を行ったが、104 週間投与終了後の検査で検体投与に関連した異常が認められなかったため、投与 54 週および 78 週に作製した動物の血液塗抹標本は検査しなかった。

対照群と比較して統計学的に有意な変化が認められた血液検査項目を次表に示す。

項目	性および用量 (ppm)					
	雄			雌		
	150	500	1500	150	500	1500
白血球数	↓92					↑136
リンパ球数			↑104			↑151
好酸球数	↓80					
大型非染色球数						↑167

Dunnett の多重比較検定： ↓、 $p \leq 0.05$     ↑、 $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合 (%)

1500 ppm 群の雌でリンパ球数の増加とそれに関連すると考えられる白血球数の増加が認められた。同様の変化は本検体のラットにおける 1 年間試験 (以下、1 年間試験) でも 1500 ppm 群の雌雄で観察されていることから、検体投与に起因する変化と考えられた。白血球数は溶血性貧血の際に増加するという報告があり、かつ検体投与に起因する溶血性貧血は 90 日間試験および 1 年間試験でも雌雄で認められており、前述の一般状態の観察において雌で眼球退色がみられていること、加えて、後述の病理組織学的検査の結果から、当該試験でも溶血性貧血が生じている可能性が高いと推察された。したがって、1500 ppm 群の雌で観察されたリンパ球数とそれに伴う白血球数の増加は、検体投与に起因する溶血性貧血の二次的影響と考えられた。その他の統計学的に有意な変化については、自然発生と考えられる白血病あるいはその他の腫瘍性・非腫瘍性病変による著しい異常値を除いて再検定した結果、いずれの群でも統計学的有意差はみられなかったため、偶発的なものと考えられた。

臓器重量; 104 週間投与終了後に、動物番号の若い順に選んだ各群雌雄 10 匹ずつについて、剖検後、以下の臓器の固定前の重量 (絶対重量) を測定し、最終体重から比体重 (相対重量) を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

脳、心臓、肝臓、腎臓 (両側)、脾臓、副腎 (両側)、精巣 (両側)、精巣上体 (両側)、卵巣 (両側)、子宮

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

臓器	性および用量 (ppm)					
	雄			雌		
	150	500	1500	150	500	1500
体重			↓92		↓86	↓68
脳： 相対重量			↑108		↑118	↑148
心臓： 絶対重量			↓87			↓84
心臓： 相対重量	↓93					↑123
肝臓： 絶対重量						↓87
肝臓： 相対重量			↑110			↑127
腎臓： 絶対重量				↓89	↓89	↓77
腎臓： 相対重量	↓89					
脾臓： 相対重量			↓89			↑342
脾臓： 絶対重量#			↑155			(132)
脾臓： 相対重量#			↑168			↑184
副腎： 絶対重量			↓8			↓78
副腎： 相対重量						↑118
精巣上体： 相対重量			↑146			
子宮： 相対重量					↑193	↑183

Dunnettの多重比較検定： ↓、 $p \leq 0.05$  ↑↓、 $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合 (%) 括弧内の数値は増加傾向

#：自然発生性の組織変化のみられた個体を除いたデータ

臓器重量測定では、一部の臓器に自然発生と考えられる腫瘍性・非腫瘍性による著しい異常値が認められ、これが検定結果に影響を与えている可能性があった。よって、これらの値を除いた場合の再検定を含めて評価を行った。その結果、1500 ppm 群の雌雄で肝臓の相対重量の増加および脾臓に絶対・相対重量の増加ないし増加傾向が認められた。これらの変化は前述の剖検所見および後述する組織学的変化とも一致しており、検体投与による影響と判断した。その他にも1500 ppm 群の雌雄および500 ppm 群の雌で種々の臓器重量に増減がみられたが、これらは低体重による二次的な変化と考えられた。また、150 ppm 群の雌雄でみられたいくつかの臓器重量の増減は、より用量の高い群ではみられない変化であるか、あるいは明らかな投与用量との関連がない変化であるかのいずれかであり、偶発的なものと考えられた。

肉眼的病理検査；投与期間中の全ての死亡および計画殺動物について剖検を行った。

対照群と比較して発生頻度に統計学的有意差の認められた病変を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

104 週間投与後の計画殺動物

臓器/所見	性および用量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	150	500	1500	0	150	500	1500
全身/外観: [N=]	[38]	[40]	[41]	[42]	[39]	[41]	[44]	[41]
赤色眼脂	0	1	1	1	6	9	4	↑15
皮膚: [N=]	[38]	[40]	[41]	[42]	[39]	[41]	[44]	[41]
脱毛	1	1	2	0	6	6	6	↓1
胼胝	15	10	13	↓1	1	0	3	0
腫瘍	28	23	26	↓15	16	14	16	↓6
乳腺: [N=]	[38]	[40]	[41]	[42]	[39]	[41]	[44]	[41]
肥大	0	1	1	0	7	7	8	↓1
脾臓: [N=]	[38]	[40]	[41]	[42]	[39]	[41]	[44]	[41]
暗調化	1	0	2	↑11	0	1	0	↑7
腫大	4	4	5	↑19	0	↑6	1	1
肝臓: [N=]	[38]	[40]	[41]	[42]	[39]	[41]	[44]	[41]
斑/点	1	2	2	↑7	8	15	16	↑19
甲状腺: [N=]	[38]	[40]	[41]	[42]	[39]	[41]	[44]	[41]
腫瘍	9	6	7	↓3	5	3	↓0	3

Fisher の直接確率計算法: ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

[N=]: 検査動物数、表中の数値は所見発生数

死亡・切迫殺動物

臓器/所見	性および用量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	150	500	1500	0	150	500	1500
リンパ節: [N=]	[12]	[10]	[9]	[8]	[11]	[9]	[6]	[9]
腫大	0	3	0	↑3	0	1	1	0
肝臓: [N=]	[12]	[10]	[9]	[8]	[11]	[9]	[6]	[9]
表面粗造	8	5	↓0	2	1	3	0	2
腎臓: [N=]	[12]	[10]	[9]	[8]	[11]	[8]	[6]	[9]
暗調化	0	↑4	0	↑3	0	1	0	3
精巣: [N=]	[12]	[10]	[9]	[8]				
軟化	9	6	5	↓1				

Fisher の直接確率計算法: ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

[N=]: 検査動物数、表中の数値は所見発生数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

全動物

臓器/所見	性および用量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	150	500	1500	0	150	500	1500
全身/外観: [N=]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]
赤色眼脂	7	5	4	3	8	13	7	↑20
皮膚: [N=]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]
脱毛	1	1	2	1	7	9	8	↓1
胼胝	17	12	13	↓1	1	0	3	0
腫瘍	33	26	31	↓15	17	17	17	↓6
乳腺: [N=]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]
肥大	0	1	1	0	7	8	8	↓1
脾臓: [N=]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]
暗調化	2	0	2	↑11	0	1	0	↑7
腫大	11	12	8	↑24	6	9	2	5
肝臓: [N=]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]
斑/点	1	3	3	↑7	10	15	16	↑20
表面粗造	10	9	↓3	4	2	7	2	3
肝横隔膜結節	11	↓4	↓4	7	11	12	8	11
腫瘍	0	2	0	↑5	0	1	0	1
子宮: [N=]	/	/	/	/	[50]	[50]	[50]	[50]
腫瘍	/	/	/	/	5	↓0	9	4
甲状腺: [N=]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]
腫瘍	11	7	7	↓3	5	3	↓0	4

Fisherの直接確率計算法: ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

[N=]: 検査動物数、表中の数値は所見発生数

1500 ppm 群の雌雄で脾臓の暗調化ならびに肝臓の斑および点の発生頻度が、雄で脾臓の腫大および肝臓の腫瘍の発生頻度が有意に増加した。さらに、1500 ppm 群の雌で赤色眼脂の発生頻度が有意に増加した。これらの変化は後述する組織学的変化と対応しており、検体投与の影響と判断した。また、1500 ppm 群の雄の切迫殺動物において、リンパ節の腫大および腎臓の暗調化の発生頻度が増加した。しかし、これらの病変の発生頻度は 150 ppm 群と同等であり、明らかな用量との関連性がなかったことから、検体投与の影響とは考えなかった。剖検所見の発生頻度におけるその他の統計学的に有意な変動は、より用量の高い群ではみられない変化であるか、あるいは発生頻度の減少であるかのいずれかであり、偶発的なものと考えられた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物のうち、対照群および最高用量群の全動物ならびに最低用量群および中間用量群で死亡した動物から採取した以下に示す臓器・組織、最低用量群および中間用量群の計画殺動物から採取した雌雄の脊髄（腰部）、坐骨神経（片側）、肝臓、腎臓、脾臓、骨髓（胸骨および片側大腿骨）、膀胱および肉眼的異常部位ならびに雌のハーダー腺について、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した病理標本を作製し、鏡検した。

脳（大脳、小脳、橋および延髄）、脊髄（頸部、胸部および腰部）、坐骨神経（片側）、下垂体、胸腺、甲状腺（両側）、上皮小体（両側）、副腎（両側）、脾臓、骨および骨髓（胸骨および片側大腿骨）、リンパ節（頸部および腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺（顎下腺および舌下腺）、食道、胃（前胃および腺胃）、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺（気管支を含む）、腎臓（両側）、膀胱、精巣（両側）、精巣上体（両側）、前立腺、精のう（両側）、凝固腺（両側）、卵巣（両側）、子宮（角部および頸部）、膣、眼球（網膜および視神経を含む、両側）、ハーダー腺（両側）、下腿三頭筋（片側）、膝関節（片側）、皮膚（腰背部）、乳房（腹部）、肉眼的異常部位

#### 腫瘍性病変

観察されたすべての腫瘍性病変を別表1に示す。

検体投与群で腫瘍発生 of 早期化はなく、観察された臓器・組織の種類は対照群と同様であった。また、当研究所の背景データと比較して稀な腫瘍の発生の増加もみられなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

非腫瘍性病変

対照群と比較して発生頻度に統計学的有意差の認められた病変を次表に示す。

104週間投与後の計画殺動物

臓器：所見	性および用量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	150	500	1500	0	150	500	1500
骨髓(胸骨)： [N=]	[38]	[40]	[41]	[42]	[39]	[41]	[44]	[41]
造血亢進	7	8	12	↑24	4	6	6	↑16
骨髓(大腿骨)： [N=]	[38]	[40]	[41]	[42]	[39]	[41]	[44]	[41]
造血亢進	6	8	12	↑25	6	9	7	↑22
脾臓： [N=]	[38]	[40]	[41]	[42]	[39]	[41]	[44]	[41]
うっ血	3	2	8	↑41	3	6	8	↑34
心臓： [N=]	[38]	[0a]	[0a]	[42]	[39]	[1a]	[0a]	[41]
心筋線維化	35	—	—	38	18	0	—	↓6
肝臓： [N=]	[38]	[40]	[41]	[42]	[39]	[41]	[44]	[41]
クッパー細胞褐色色素沈着	0	0	0	↑22	0	0	0	↑32
変異肝細胞巣 (好酸性細胞型)	29	31	33	↑40	13	9	10	17
(好塩基性細胞型)	38	39	41	41	33	34	39	↑40
担変異肝細胞巣動物数	38	40	41	42	35	35	40	41
腎臓： [N=]	[38]	[40]	[41]	[42]	[39]	[41]	[44]	[41]
慢性腎症	34	37	31	33	17	16	12	↑2
近位尿管褐色色素沈着 増加	0	0	1	↑6	0	1	0	↑15
膀胱： [N=]	[38]	[40]	[41]	[42]	[39]	[41]	[44]	[41]
粘膜上皮過形成	1	1	↑7	↑38	2	2	3	↑26

Fisherの直接確率計算法： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

[N=]：検査動物数、表中の数値は所見発生数

a：肉眼的異常を示した動物についてのみ検査。統計検定を実施せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

104 週間投与後の計画殺動物(続き)

臓器：所見	性および用量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	150	500	1500	0	150	500	1500
脊髄(腰部)： [N=]	[38]	[40]	[41]	[42]	[39]	[41]	[44]	[41]
神経根神経症 合計	38	40	41	42	37	40	44	41
軽度	28	25	27	4	31	28	14	1
中等度	10	15	14	31	6	12	24	12
重度	0	0	0	7	0	0	6	28
程度別検定の有意性				↑			↑	↑
坐骨神経： [N=]	[38]	[40]	[41]	[42]	[39]	[41]	[44]	[41]
神経線維変性	2	1	1	↑28	1	0	0	↑38
ハート腺： [N=]	[38]	[0a]	[0a]	[42]	[39]	[41]	[44]	[41]
単核細胞浸潤	2	—	—	5	5	5	7	↑32

Fisher の直接確率計算法： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

Mann-Whitney の U 検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

[N=]：検査動物数、表中の数値は所見発生数

a：肉眼的異常を示した動物についてのみ検査。統計検定を実施せず。

死亡・切迫殺動物

臓器：所見	性および用量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	150	500	1500	0	150	500	1500
腺胃： [N=]	[12]	[10]	[9]	[8]	[11]	[9]	[6]	[9]
びらん/潰瘍	5	4	↓0	3	0	1	1	1
膀胱： [N=]	[12]	[10]	[9]	[8]	[11]	[8]	[6]	[9]
粘膜上皮過形成	0	1	1	↑5	1	0	0	1
脊髄(腰部)： [N=]	[12]	[10]	[9]	[8]	[11]	[9]	[6]	[9]
神経根神経症 合計	9	6	↓2	↓1	3	2	1	6
軽度	8	5	2	1	3	2	1	2
中等度	1	1	0	0	0	0	0	3
重度	0	0	0	0	0	0	0	1
程度別検定の有意性			↓	↓				

Fisher の直接確率計算法： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

Mann-Whitney の U 検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

[N=]：検査動物数、表中の数値は所見発生数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

全動物

臓器：所見	性および用量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	150	500	1500	0	150	500	1500
骨髓(胸骨)： [N=]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]
造血亢進	11	11	15	↑26	10	9	8	↑23
骨髓(大腿骨)： [N=]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]
造血亢進	10	11	15	↑28	12	12	8	↑29
脾臓： [N=]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]
うっ血	3	2	8	↑42	4	7	10	↑36
心臓： [N=]	[50]	[10b]	[9b]	[50]	[50]	[10b]	[6b]	[50]
心筋線維化	38	4	3	42	21	2	1	↓6
肝臓： [N=]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]
クッパー細胞褐色色素沈着	0	0	0	↑23	0	0	0	↑34
変異肝細胞巣(好酸性細胞型)	30	32	35	↑42	15	10	11	17
担変異肝細胞巣動物数	42	44	44	44	40	38	42	44
肝横隔膜結節	11	↓4	↓4	7	11	12	8	11
腎臓： [N=]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[49]	[50]	[50]
慢性腎症	39	40	33	35	20	17	13	↓3
近位尿細管褐色色素沈着増加	0	1	1	↑8	0	1	0	↑17
膀胱： [N=]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[49]	[50]	[50]
粘膜上皮過形成	1	2	↑8	↑43	3	2	3	↑27
脊髄(腰部)： [N=]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]
神経根神経症 合計	47	46	43	43	40	42	45	↑47
軽度	36	30	29	5	34	30	15	3
中等度	11	16	14	31	6	12	24	15
重度	0	0	0	7	0	0	6	29
程度別検定の有意性				↑			↑	↑
坐骨神経： [N=]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[49]	[50]	[50]
神経線維変性	2	1	1	↑28	1	0	0	↑41
ハーパー腺： [N=]	[50]	[10b]	[9b]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]
単核細胞浸潤	2	1	0	5	5	7	8	↑35

Fisherの直接確率計算法： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

Mann-WhitneyのU検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$ 、

[N=]：検査動物数、表中の数値は所見発生数、

b：計画殺動物のうち肉眼的異常を示した動物および全死亡・切迫殺動物について検査。統計検定を実施せず。

脾臓については、1500 ppm 群の雌雄で重量増加と肉眼的な暗調化ないし腫大を伴ううっ血が観察された。これらの変化は1年間試験でも観察されており、検体投与に起因する溶血性貧血と関連するものと考えられた。また、同群の雌雄では骨髓(胸骨および大腿骨)の造血亢進が観察され、貧血に対する造血反応が生じていることが示唆された。

肝臓に関しては、1500 ppm 群の雌雄でクッパー細胞褐色色素沈着の発生頻度が有意に増加した。観察された褐色色素はヘモジデリンであったことから、本変化は検体投与に起因する溶血性貧血と関連するものと推察された。さらに、1500 ppm 群の雄では変異肝細胞巣(好酸性細胞型)の発生頻度が、雌では変異肝細胞巣(好塩基性細胞型)の発生頻度がそれぞれ有意に増加した。剖検時には雌雄の斑および点ならびに雄の腫瘤の発生頻度が増加し、雌雄とも相対重量の増加がみられたこと、また、1年間試験においても雌では同様の変異肝細胞巣(好塩基性細胞型)の発生頻度の増加が観察されていたことから、これらの病変は検体投与による影響を示唆する所見と考えられた。しかし、これらの変化は本検体の最大耐量に相当すると考えられる1500 ppm 群においてのみ認められ、雌雄とも担変異肝細胞巣動物数には差を認めなかったこと、さらに、肝臓の腫瘍発生頻度に統計学的に有意な増加もみられなかったことから、その毒性学的意義は低いものと考えられた。

腎臓については、1500 ppm 群の雌雄において近位尿細管褐色色素沈着増加の発生頻度が有意に増加した。対照群および1500 ppm 群における褐色色素にはリポフスチンも観察されたが、1500 ppm 群において増加した褐色色素の多くはヘモジデリンであったことから、肝臓の褐色色素沈着と同様に本変化も検体投与に起因する溶血性貧血に関連するものと考えられた。

膀胱については、1500 ppm 群の雌雄および500 ppm 群の雄において粘膜上皮過形成の発生頻度が有意に増加した。本病変はラットにおける90日間試験および1年間試験において認められたものと同様であり、検体投与に起因した変化と判断された。しかし、最大耐量に相当すると考えられる1500 ppm 群を含め、いずれの投与群においても膀胱の腫瘍発生頻度に統計学的に有意な増加はみられなかった。

脊髄(腰部)については、神経根神経症の発生頻度が1500 ppm 群の雌で有意に増加し、その程度は1500 ppm 群の雌雄および500 ppm 群の雌で有意に増加した。さらに1500 ppm 群の雌雄では、本病変に伴い坐骨神経の神経線維変性の発生頻度も有意に増加した。神経根神経症は老齢ラットの末梢神経系に頻発する自然発生性の変性病変である。本病変は腰部脊髄の主に腹根に観察され、この程度がより重度なものがみられた1500 ppm 群の雌雄では、その腹根の末梢部と推定される坐骨神経の神経線維変性を伴っており、その発生頻度にも統計学的有意差が認められた。しかし、これらの動物においても後駆に明らかな神経症状を示した個体はなく、また、病理組織学的に大脳、小脳、橋、延髄などの中枢神経系にも異常はみられず、検体が自然発生病変のひとつである神経根神経症を

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

増強した以外に神経病変の誘発はなかった。

ハーダー腺については、1500 ppm 群の雌において単核細胞浸潤の発生頻度が増加した。本病変はハーダー腺におけるポルフィリンの蓄積に対する肉芽腫性の炎症反応であり、ラットに自然発生し、加齢とともに増加することが知られている。本病変は1年間試験でも認められており、検体投与に起因した変化と考えられた。

病理組織学的検査において検体投与群にみられたその他の統計学的に有意な変動は、投与用量との関連がない変化であるか、あるいは発生頻度の減少であるかのいずれかであり、偶発的なものと考えられた。

以上の結果より、1500 ppm 群では、一般状態の観察において眼周囲皮膚の赤色物付着および眼球退色が雌で観察された。また、雌雄とも体重および摂餌量の減少がみられ、投与1週時には食餌効率も低値を示した。血液学的検査では雌において白血球数およびリンパ球数の増加がみられた。剖検では雌雄において脾臓の暗調化ならびに肝臓の斑および点が、雄では脾臓の腫大および肝臓の腫瘤が、雌では赤色眼脂の発生頻度が観察された。臓器重量測定では、雌雄において肝臓の相対重量の増加および脾臓の絶対・相対重量の増加がみられた。病理組織学的検査では、雌雄において骨髓(胸骨および大腿骨)の造血亢進、脾臓のうっ血、肝臓のクッパー細胞褐色色素沈着、腎臓の近位尿細管褐色色素沈着増加、膀胱の粘膜上皮過形成、脊髓(腰部)の神経根神経症ならびに坐骨神経の神経線維変性が観察された。さらに雌では、肝臓の変異肝細胞巣(好酸性細胞型)が、雌では肝臓の変異肝細胞巣(好塩基性細胞型)が観察されたが、雌雄とも変異肝細胞巣動物数に有意な差はみられなかった。雌ではハーダー腺の単核細胞浸潤が観察された。

500 ppm 群では、雌の体重が減少した。病理組織学的検査では雄で膀胱の粘膜上皮過形成が、雌で脊髓(腰部)の神経根神経症が観察された。

150 ppm 群では雌雄とも検体投与に関連する変化はなかった。

体重増加抑制および摂餌量の減少が明らかであった1500 ppm 群は、最大耐量に相当する用量と考えられるが、その用量を含めいずれの投与群にも検体による腫瘍性病変の明らかな増加はみられなかった。また、腫瘍発生の早期化、稀な腫瘍の増加、その他発がん性を示唆するような所見はいずれも認められなかった。従って、AF-02 原体はラットにおいて催腫瘍性を有さないものと結論された。当該試験条件下でのAF-02 原体のFischer系SPFラット(F344/DuCrIj)における無毒性量(NOEL)は、雌雄とも150 ppm(雄 5.33 mg/kg/day、雌 6.92 mg/kg/day)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Meiji Seikaファルマ株式会社にある。

表 1. 腫瘍性病変

転帰	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	150	500	1500	0	150	500	1500
途中死亡・切迫殺	全身性腫瘍	所見\検査動物数	12	10	9	8	11	9	6	9
		悪性リンパ腫(M)	1	1	0	0	0	0	0	0
		組織球性肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		単核細胞性白血病(M)	6	6	4	5	3	4	0	3
	皮膚	所見\検査動物数	11	10	9	8	11	9	6	9
		角化棘細胞腫(B)	2	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫(B)	1	3	1	0	0	0	0	0
		脂肪腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		脂肪肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫(M)	2	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	11	10	8	8	11	8	6	9
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維腺腫(B)	0	0	0	0	0	2	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	12	10	9	8	11	9	6	9
		血管肉腫(M)	1	0	1	0	0	0	0	0
	胸腺	所見\検査動物数	12	10	9	8	11	9	6	9
		横紋筋肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	骨	所見\検査動物数	12	10	9	8	11	9	6	9
		骨肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	12	10	9	8	11	9	6	9
		腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	舌	所見\検査動物数	0	0#	0#	0#	0	1#	1#	0#
		乳頭腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	-
	歯	所見\検査動物数	0	1#	0#	0#	0	0#	0#	0#
		エナメル上皮腫(B)	-	1	-	-	-	-	-	-
	膵臓	所見\検査動物数	12	10	9	8	11	9	6	9
		島細胞腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

Fisherの直接確率計算法：↑↓、 $p \leq 0.05$  ↑↓、 $p \leq 0.01$

#：統計検定実施せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

表 1. 腫瘍性病変 (続き)

転帰	臓器	性別		雄				雌																		
		投与量 (ppm)	0	150	500	1500	0	150	500	1500																
途中死亡・切迫殺	腎臓	所見\検査動物数	12	10	9	8	11	8	6	9																
		脂肪肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0																
		腎芽細胞腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0																
	精巣	所見\検査動物数	12	10	9	8	/																			
		間質細胞腫(B)	8	7	3	3																				
	子宮角部	所見\検査動物数	/								11	9	6	9												
		腺癌(M)									0	0	0	1												
		内膜間質ポリープ(B)									1	1	0	0												
		悪性神経鞘腫(M)									0	0	0	1												
	子宮頸部	所見\検査動物数									/				11	8	6	9								
		内膜間質ポリープ(B)													1	0	0	0								
		悪性神経鞘腫(M)													0	0	1	0								
	陰核腺	所見\検査動物数													/				1	0#	0#	0#				
		癌(M)																	1	-	-	-				
	下垂体	所見\検査動物数																	12	10	9	8	11	9	6	9
		前葉腺腫(B)																	4	0	0	0	3	2	2	0
		前葉腺癌(M)																	0	1	0	0	1	2	2	0
	甲状腺	所見\検査動物数																	12	10	9	8	11	9	6	9
		C細胞腺腫(B)																	1	1	0	0	1	0	0	1
		C細胞癌(M)																	2	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数																	12	10	9	8	11	9	6	9
		褐色細胞腫(B)																	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性褐色細胞腫(M)																	1	1	0	0	0	0	0	0
		皮質腺腫(B)																	0	0	0	0	1	0	0	0
皮質腺癌(M)		0																	0	0	0	1	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisherの直接確率計算法 : ↑↓、 $p \leq 0.05$  ↑↘、 $p \leq 0.01$

# : 統計検定実施せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

表 1. 腫瘍性病変 (続き)

転帰	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	150	500	1500	0	150	500	1500
途中死亡・切迫殺	脊髄	所見\検査動物数	12	10	9	8	11	9	6	9
		希突起膠細胞腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	胸腔	所見\検査動物数	0	0#	0#	0#	1	0#	0#	1#
		骨肉腫(M)	-	-	-	-	1	-	-	1
	腹腔	所見\検査動物数	2	1#	1#	0#	1	0#	0#	3#
		悪性中皮腫(M)	0	0	0	-	0	-	-	1
悪性神経鞘腫(M)		0	1	0	-	0	-	-	1	
合計	良性腫瘍数		18	12	5	3	7	5	3	1
	悪性腫瘍数		13	10	10	5	8	8	5	8
	腫瘍総数		31	22	15	8	15	13	8	9
	担良性腫瘍動物数		10	8	3	3	6	3	3	1
	担悪性腫瘍動物数		10	9	8	5	8	7	5	8
	担腫瘍動物数		12	10	9	7	11	8	6	8

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisherの直接確率計算法 : ↑↓、 $p \leq 0.05$  ↑↓、 $p \leq 0.01$

# : 統計検定実施せず。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

表 1. 腫瘍性病変 (続き)

転帰	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	150	500	1500	0	150	500	1500
最終計 面殺	全身性 腫瘍	所見\検査動物数	38	40	41	42	39	41	44	41
		単核細胞性白血病(M)	4	3	3	7	0	4	1	2
	皮膚	所見\検査動物数	38	30#	32#	42	39	8#	10#	41
		乳頭腫(B)	0	0	3	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	2	1	2	0	0	0	0
		角化棘細胞腫(B)	5	3	4	2	0	0	0	0
		皮脂腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維腫(B)	14	8	9	↓6	0	1	0	1
		脂肪腫(B)	5	5	4	2	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫(M)	2	1	0	1	0	0	0	0
		組織球性肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		乳腺	所見\検査動物数	38	2#	2#	42	39	14#	19#
	腺腫(B)		0	1	0	0	1	0	1	0
	腺癌(M)		0	0	0	0	1	0	0	0
	線維腺腫(B)		0	1	1	0	10	11	14	4
	肺	所見\検査動物数	38	2#	3#	42	39	0#	2#	41
		腺腫(B)	1	0	1	1	0	-	1	1
		悪性脊索腫原発巣不明(M)	0	0	0	0	1	-	0	0
	心臓	所見\検査動物数	38	0#	0#	42	39	1#	0#	41
		悪性神経鞘腫(M)	0	-	-	1	0	0	-	0
	口腔	所見\検査動物数	0	0#	0#	1#	0	0#	0#	0#
		扁平上皮癌(M)	-	-	-	1	-	-	-	-
	舌	所見\検査動物数	0	0#	0#	1#	0	0#	1#	1#
		乳頭腫(B)	-	-	-	0	-	-	0	1
		扁平上皮癌(M)	-	-	-	1	-	-	0	0
	歯	所見\検査動物数	0	0#	1#	0#	1	1#	0#	0#
		線維肉腫(M)	-	-	0	-	1	0	-	-

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 : ↑↓、 $p \leq 0.05$  ↑↓、 $p \leq 0.01$

# : 統計検定実施せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

表 1. 腫瘍性病変 (続き)

転帰	臓器	性別	雄				雌						
		投与量 (ppm)	0	150	500	1500	0	150	500	1500			
最終計画殺	唾液腺	所見\検査動物数	38	1#	0#	42	39	0#	0#	41			
		悪性混合腫瘍(M)	0	1	-	0	0	-	-	0			
	小腸	所見\検査動物数	38	0#	0#	42	39	0#	0#	41			
		腺癌(M)	0	-	-	0	0	-	-	1			
	肝臓	所見\検査動物数	38	40	41	42	39	41	44	41			
		肝細胞腺腫(B)	0	0	0	3	0	0	0	3			
	膵臓	所見\検査動物数	38	0#	0#	42	39	0#	0#	41			
		島細胞腺腫(B)	1	-	-	0	0	-	-	0			
	腎臓	所見\検査動物数	38	40	41	42	39	41	44	41			
		移行上皮癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0			
		脂肪肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0			
	膀胱	所見\検査動物数	38	40	41	42	39	41	44	41			
		扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1			
		移行上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0			
		移行上皮癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	1			
	精巣	所見\検査動物数	38	34#	34#	42	/						
		間細胞腫(B)	28	30	29	34							
	前立腺	所見\検査動物数	38	0#	0#	42							
		腺腫(B)	3	-	-	1							
	包皮腺	所見\検査動物数	2	1#	0#	2#							
腺腫(B)		0	1	-	0								
癌(M)		0	0	-	1								
卵巢	所見\検査動物数	/				39					1#	1#	41
	顆粒膜細胞腫(B)					0					1	0	0
	悪性顆粒膜細胞腫(M)					0					0	0	1

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisherの直接確率計算法 : ↑↓、 $p \leq 0.05$  ㇀↓、 $p \leq 0.01$

# : 統計検定実施せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

表 1. 腫瘍性病変 (続き)

転帰	臓器	性別	雄				雌							
			投与量 (ppm)				投与量 (ppm)							
			0	150	500	1500	0	150	500	1500				
最終計画殺	子宮角部	所見\検査動物数	/				39	12#	18#	41				
		腺腫(B)					0	1	0	1				
		腺癌(M)					1	0	0	0				
		平滑筋肉腫(M)					1	0	0	0				
		内膜間質ポリープ(B)					11	5	14	↓3				
		内膜間質肉腫(M)					0	0	0	1				
	子宮頸部	所見\検査動物数					39	0#	0#	41				
		乳頭腫(B)					0	-	-	1				
	膈	所見\検査動物数					39	1#	0#	41				
		顆粒細胞腫(B)					1	0	-	0				
	下垂体	所見\検査動物数					38	13#	16#	42	39	30#	28#	41
		前葉腺腫(B)					10	9	10	8	10	13	10	7
		前葉腺癌(M)					0	0	0	0	1	0	0	0
		中間部腺腫(B)					1	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数					38	10#	8#	42	39	5#	1#	41
		C細胞腺腫(B)					20	8	2	17	10	2	1	7
		C細胞癌(M)					5	3	4	2	5	2	0	3
		濾胞細胞癌(M)					1	0	0	0	0	1	0	0
	上皮小体	所見\検査動物数					38	0#	0#	42	39	0#	0#	41
		腺腫(B)					0	-	-	1	0	-	-	0
	副腎	所見\検査動物数					38	2#	2#	42	39	0#	0#	41
		皮質腺腫(B)					0	0	0	1	0	-	-	0
		褐色細胞腫(B)					5	1	0	1	1	-	-	2
悪性褐色細胞腫(M)		2	1	2	0	0	-	-	0					
混合型褐色細胞腫(B)		0	0	1	0	0	-	-	0					

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍  
 Fisher の直接確率計算法 : ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$   
 # : 統計検定実施せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

表 1. 腫瘍性病変 (続き)

転帰	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	150	500	1500	0	150	500	1500
最終計画殺	大脳	所見\検査動物数	38	0#	0#	42	39	0#	0#	41
		希突起膠細胞腫(M)	0	-	-	1	0	-	-	0
	延髄	所見\検査動物数	38	0#	0#	42	39	0#	0#	41
		悪性細網症(M)	1	-	-	0	0	-	-	0
	脊髄	所見\検査動物数	38	40	41	42	39	41	44	41
		悪性細網症(M)	0	0	0	1	1	0	0	0
	腹腔	所見\検査動物数	1	2#	3#	3#	0	0#	0#	0#
		悪性中皮腫(M)	1	2	2	3	-	-	-	-
合計	良性腫瘍数	93	68	64	77	45	34	41	32	
	悪性腫瘍数	16	13	13	23	12	8	1	9	
	腫瘍総数	109	81	77	100	57	42	42	41	
	担良性腫瘍動物数	38	37	37	39	29	20	28	24	
	担悪性腫瘍動物数	15	11	9	16	11	7	1	8	
	担腫瘍動物数	38	38	37	39	32	22	28	28	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 : ↑↓、 $p \leq 0.05$  ↑↓、 $p \leq 0.01$

# : 統計検定実施せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

表 1. 腫瘍性病変 (続き)

転帰	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	150	500	1500	0	150	500	1500
全動物	全身性腫瘍	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		悪性リンパ腫(M)	1	1	0	0	0	0	0	0
		組織球性肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		単核細胞性白血病(M)	10	9	7	12	3	8	1	5
	皮膚	所見\検査動物数	49	40#	41#	50	50	17#	16#	50
		乳頭腫(B)	0	0	3	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	2	1	2	0	0	0	0
		角化棘細胞腫(B)	7	3	4	2	0	0	0	0
		皮脂腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維腫(B)	15	11	10	↓6	0	1	0	1
		脂肪腫(B)	5	5	5	2	0	0	0	0
		脂肪肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫(M)	4	1	0	1	0	0	0	0
		組織球性肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	49	12#	10#	50	50	22#	25#	50
		腺腫(B)	0	1	0	0	1	0	1	0
		腺癌(M)	0	0	0	0	1	1	0	0
		線維腺腫(B)	0	1	1	0	10	13	14	4
	脾臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		血管肉腫(M)	1	0	1	0	0	0	0	0
	胸腺	所見\検査動物数	50	10#	10#	50	50	9#	6#	50
		横紋筋肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	骨	所見\検査動物数	50	10#	10#	50	50	10#	6#	50
		骨肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisherの直接確率計算法 : ↑↓、 $p \leq 0.05$     ↑↓、 $p \leq 0.01$

# : 統計検定実施せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

表 1. 腫瘍性病変 (続き)

転帰	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	150	500	1500	0	150	500	1500
全動物	肺	所見\検査動物数	50	12#	12#	50	50	9#	8#	50
		腺腫(B)	1	0	1	1	0	0	1	1
		腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性脊索腫原発巣不明(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	心臓	所見\検査動物数	50	10#	9#	50	50	10#	6#	50
		悪性神経鞘腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	口腔	所見\検査動物数	0	0#	0#	1#	0	0#	0#	0#
		扁平上皮癌(M)	-	-	-	1	-	-	-	-
	舌	所見\検査動物数	0	0#	0#	1#	0	1#	2#	1#
		乳頭腫(B)	-	-	-	0	-	0	1	1
		扁平上皮癌(M)	-	-	-	1	-	0	0	0
	歯	所見\検査動物数	0	1#	1#	0#	1	1#	0#	0#
		線維肉腫(M)	-	0	0	-	1	0	-	-
		エナメル上皮腫(B)	-	1	0	-	0	0	-	-
	唾液腺	所見\検査動物数	50	11#	9#	50	50	9#	6#	50
		悪性混合腫瘍(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	小腸	所見\検査動物数	50	10#	9#	50	50	9#	6#	50
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		肝細胞腺腫(B)	0	0	0	3	0	0	0	3
	膵臓	所見\検査動物数	50	10#	9#	50	50	9#	6#	50
		島細胞腺腫(B)	2	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	49	50	50
		移行上皮癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		脂肪肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	1	0
		腎芽細胞腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	膀胱	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	49	50	50
		扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
移行上皮乳頭腫(B)		0	0	0	0	1	0	0	0	
移行上皮癌(M)		0	0	0	1	0	0	0	1	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisherの直接確率計算法 : ↑↓、 $p \leq 0.05$  ↑↓、 $p \leq 0.01$

# : 統計検定実施せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

表 1. 腫瘍性病変 (続き)

転帰	臓器	性別		雄				雌																										
		投与量 (ppm)	0	150	500	1500	0	150	500	1500																								
全動物	精巣	所見\検査動物数	50	44#	43#	50	/																											
		間細胞腫(B)	36	37	32	37																												
	前立腺	所見\検査動物数	50	10#	9#	50																												
		腺腫(B)	3	0	0	1																												
	包皮腺	所見\検査動物数	2	1#	0#	2#																												
		腺腫(B)	0	1	-	0																												
		癌(M)	0	0	-	1																												
	卵巢	所見\検査動物数	/								50	10#	7#	50																				
		顆粒膜細胞腫(B)									0	1	0	0																				
		悪性顆粒膜細胞腫(M)									0	0	0	1																				
	子宮角部	所見\検査動物数									/				50	21#	24#	50																
		腺腫(B)													0	1	0	1																
		腺癌(M)													1	0	0	1																
		平滑筋肉腫(M)													1	0	0	0																
		内膜間質ポリープ(B)													12	6	14	↓3																
		内膜間質肉腫(M)													0	0	0	1																
		悪性神経鞘腫(M)													0	0	0	1																
	子宮頸部	所見\検査動物数													/				50	8#	6#	50												
		乳頭腫(B)																	0	0	0	1												
		内膜間質ポリープ(B)																	1	0	0	0												
		悪性神経鞘腫(M)																	0	0	1	0												
	膣	所見\検査動物数																	/				50	9#	6#	50								
		顆粒細胞腫(B)																					1	0	0	0								
	陰核腺	所見\検査動物数																					/				1	0#	0#	1#				
		癌(M)																									1	-	-	0				
	下垂体	所見\検査動物数																									50	23#	25#	50	50	39#	34#	50
		前葉腺腫(B)																									14	9	10	8	13	15	12	7
		前葉腺癌(M)																									0	1	0	0	2	2	2	0
中間部腺腫(B)		1					0	0	0	0																	0	0	0					

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 : ↑↓、 $p \leq 0.05$  ↑↑、 $p \leq 0.01$

# : 統計検定実施せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seikaファルマ株式会社にある。

表 1. 腫瘍性病変 (続き)

転帰	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	150	500	1500	0	150	500	1500
全動物	甲状腺	所見\検査動物数	50	20#	17#	50	50	14#	7#	50
		C細胞腺腫(B)	21	9	2	17	11	2	1	8
		C細胞癌(M)	7	3	4	2	5	2	0	3
		濾胞細胞癌(M)	1	0	0	0	0	1	0	0
	上皮小体	所見\検査動物数	50	10#	9#	49	50	9#	6#	50
		腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数	50	12#	11#	50	50	9#	6#	50
		皮質腺腫(B)	0	0	0	1	1	0	0	0
		皮質腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		褐色細胞腫(B)	6	1	0	1	1	0	0	2
		悪性褐色細胞腫(M)	3	2	2	0	0	0	0	0
		混合型褐色細胞腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	大脳	所見\検査動物数	50	10#	9#	50	50	9#	6#	50
		希突起膠細胞腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	延髄	所見\検査動物数	50	10#	9#	50	50	9#	6#	50
		悪性細網症(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	脊髄	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		希突起膠細胞腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		悪性細網症(M)	0	0	0	1	1	0	0	0
	胸腔	所見\検査動物数	0	0#	0#	1#	1	0#	0#	1#
		骨肉腫(M)	-	-	-	0	1	-	-	1
	腹腔	所見\検査動物数	3	3#	4#	3#	1	0#	0#	3#
		悪性中皮腫(M)	1	2	2	3	0	-	-	1
悪性神経鞘腫(M)		0	1	0	0	0	-	-	1	
合計	良性腫瘍数	111	80	69	80	52	39	44	33	
	悪性腫瘍数	29	23	23	28	20	16	6	17	
	腫瘍総数	140	103	92	108	72	55	50	50	
	担良性腫瘍動物数	48	45	40	42	35	23	31	25	
	担悪性腫瘍動物数	25	20	17	21	19	14	6	16	
	担腫瘍動物数	50	48	46	46	43	30	34	36	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisherの直接確率計算法 : ↑↓、 $p \leq 0.05$  ↑↓、 $p \leq 0.01$

# : 統計検定実施せず。