

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

(2) ビーグル犬を用いた3か月亜急性経口毒性試験

(毒性資料 No. 原体-14)

試験機関：

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検体の純度：

供試動物：ビーグル犬（雄 28～31 週齢、雌 28～33 週齢）、各群雌雄 4 匹  
開始時体重 雄； 9.5～13.6kg 雌； 9.3～12.1kg

試験期間：投与期間（13 週間） 1994 年 11 月 7 日～1995 年 2 月 8 日

投与方法：検体 0, 5, 30, 150 及び 500mg/kg をゼラチンカプセルで 1 日 1 回、週 7 日の割合で 13 週間経口投与した。500mg/kg は先の予備試験から本剤の十分な吸収が得られないと推察されるため、2 回（各 250mg/kg）に分けて投与した。飼料は、標準飼料を 1 匹当たり 1 日 350g を与えた。飲料水は水道水を自由に摂取させた。

〈投与量の設定根拠〉

観察・検査項目及び結果：

死亡率；毎日（1 日 2 回）観察した。

500mg/kg 群の雄 1 例 (No. 17) は飼料摂取量の極端な低下と体重減少、自発運動低下がみられたため 66 日目 (10 週) に切迫屠殺した。

その他の動物は投与終了時まで生存した。

一般症状；全動物について一般症状の観察を毎日実施した。

500mg/kg 群の雄 1 例 (No. 17) は、自発運動低下が切迫屠殺前の 2 週間継続して観察された。

150mg/kg 及び 500mg/kg 群雌雄で嘔吐が観察された。150mg/kg 群では主に投与開始 1 週時に限られており、500mg/kg 群ではこの週が最も著しい症状を呈した。さらに 150mg/kg 及び 500mg/kg 群で下痢が観察され、500mg/kg 群ではより増強がみられた。500mg/kg 群雄 1 例 (No. 19) に糞便中に血痕 (13 週時) が観察されたが、この動物にみられた下痢に起因するものと考えられた。

その他、尾の外傷、血腫 (首)、腫脹及び化膿性分泌物 (首)、結膜炎、脱毛が観察されたが、散発的であり投与に関連した症状とは考えられなかった。

[申請者注]

体重変化；全動物の体重を週 1 回測定した。

150 及び 500mg/kg 群雌雄で体重減少がみられ、投与開始前と比較した場合、150mg/kg 群では雄 0.4kg、雌 0.38kg、500mg/kg 群では雄 3.37kg、雌 2.21kg の体重減少であった。500mg/kg 群雄では著しい体重減少のため、No. 17 及び No. 18 については 6~7 週の 12 日間、No. 20 については 8~10 週の 14 日間、本剤投与を中止した。

150mg/kg 群では雄で 4 週以降、雌で 6 週以降に回復がみられたが、投与終了時においても投与前の体重には至らなかった。

5 及び 30mg/kg 群雌雄の体重は対照群と同等であった。

飼料摂取量及び相対飼料摂取量；

飼料摂取量を毎日測定し、また、相対飼料摂取量を算出した。

500mg/kg 群では、投与開始 2 週間に飼料摂取量の著しい減少がみられた。過度の体重減少を防ぐため、給餌時間の延長、飼料形態の変更 (粉末飼料あるいは飼料軟度の調整) により、雌では飼料摂取量が徐々に増え、投与終了時には対照群の 80% にまで回復した。雄では改善に限界がみられ、強制給餌及び本剤投与の一時的中止 (No. 17 及び No. 18 は 6~7 週の 12 日間、No. 20 は 8~10 週の 14 日間) をした。

150mg/kg 群雌雄及び 30mg/kg 群雌では、投与開始 1 週間に飼料摂取量の低下がみられたが、その後回復した。

30mg/kg 群雄及び 5mg/kg 群雌雄の飼料摂取量は対照群と同程度であった。

150 及び 500mg/kg 群雌雄及び 30mg/kg 群雌で相対飼料摂取量の低下が、500mg/kg 群雄で試験後半に相対飼料摂取量の増加が認められ、飼料摂取量の変化を反映したものであった。

血液学的検査；

投与開始前、投与 7 及び 13 週時に一晩絶食した動物の頸静脈から採取した血液について測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、赤血球容積分布幅(RDW)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、ヘモグロビン濃度分布幅(HDW)、白血球数、白血球百分率、血小板数、プロトロンビン時間及び網赤球数

表 1 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示す。

500mg/kg 群の雄で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少がみられ、軽度の低色素性貧血の傾向が認められた。また、同群雌 1 例にも低色素性貧血の傾向が認められた。500mg/kg 群の雄で好酸球の減少と血小板数の増加が認められた。さらに、1 例で好中球及び単球の増加を伴う白血球の増加が認められた。

その他統計学的に有意差が認められた変化は、用量相関性あるいは経時的変化がみられず、個体別値がそれぞれの対照群あるいは投与前の測定値と同程度の値であることから投与によるものとは考えられなかった。

表 1. 血液学的検査

検査 時期	性 別	雄				雌				
		投与量 (mg/kg)	5	30	150	500	5	30	150	500
7 週 時	赤血球数							110 ↑		
	ヘモグロビン濃度					110 ↑				
	ヘマトクリット値					114 ↑		110 ↑		
	MCV									
	RDW					92 ↓-		102 ↑	96 ↓	
	MCHC		99 ↓	97 ↓-	97 ↓-	97 ↓		98 ↓	97 ↓	
	HDW			91 ↓						
	白血球数								83 ↓	
	好酸球比					35 ↓+				
	好酸球数	155 ↑				29 ↓↓		152 ↑		
	好塩基球数								60 ↓	
	リンパ球比									
	単球比						129 ↑		134 ↑	
	単球数						137 ↑	207 ↑+	140 ↑	
	非染色性大型細胞比		67 ↓							
	非染色性大型細胞数		65 ↓					153 ↑		
	13 週 時	赤血球数				79 ↓+				
		ヘモグロビン濃度				77 ↓↓				
		ヘマトクリット値				78 ↓↓				
MCV									103 ↑	
MCHC								98 ↓-	97 ↓-	
HDW							89 ↓	91 ↓-		
白血球数					(167)	125 ↑				
好中球数					(200)					
好酸球比					32 ↓↓					
好塩基球比					20 ↓-					
好塩基球数				65 ↓	28 ↓-					
リンパ球数						134 ↑				
単球数					200 ↑↑					
非染色性大型細胞比				55 ↓-	45 ↓-					
非染色性大型細胞数				57 ↓		168 ↑				
血小板数				170 ↑↑						
プロトロンビン時間	111 ↑									

Wilcoxon の検定、↑ ↓ ; p < 0.05.

Jancckheere の傾向検定、+- ; p < 0.01 (+は増加傾向を、-は減少傾向を示す。)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

( ) 内の数値は統計学的に有意差はみられないが、増加・減少がみられた。

数値の網掛けは投与の影響

血液生化学検査；

投与開始前、投与 7 及び 13 週時に、一晚絶食した動物の頸静脈から採取した血漿を用いて以下の項目を測定した。

糖、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G 比、コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、無機リン、ASAT (GOT)、ALAT (GPT)、アルカリフォスファターゼ、GGT、クレアチンキナーゼ

表 2 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示す。

500mg/kg 群雌雄で、アルブミン、グロブリン、総タンパク及びカルシウムの低下が、雄でカリウムの低下が認められた。

500mg/kg 群雄ならびに 150 及び 500mg/kg 群雌でコレステロール及びリン脂質の低下、30mg/kg 以上の投与群雄及び 150mg/kg 以上の投与群雌でトリグリセライドの軽度増加が認められ、血漿脂質に変化が認められた。

150mg/kg 以上の投与群雌雄でクレアチニン及びクレアチンキナーゼの低下がみられ、150mg/kg 群の変化は 500mg/kg 群に比して軽度であった。この変化は、この群の動物に観察された消瘦並びに体重減少を反映したものであった。

ビリルビン (30mg/kg 以上の投与群雄、150mg/kg 以上の投与群雌)、ASAT (GOT、150mg/kg 以上の投与群雄、30mg/kg 以上の投与群雌)、アルカリフォスファターゼ (500mg/kg 群雄) 及び ALAT (GPT、500mg/kg 群雄、150mg/kg 以上の投与群雌) の低下が認められた。これらの変化は、本剤投与との関連を否定することはできないが、一般に毒性を示唆する方向とは逆を示しており、毒性学的関連はないものと考えられる。

5 及び 30mg/kg 群雌に ALAT (GPT) の統計学有意差がみられたが、これらの値は投与開始前の値との間に関連はみられず、対照群の値が高かったことによるものであった。また、5 及び 30mg/kg 群雌の ALAT (GPT) 個体別値は背景データの範囲内にあった (表 3)。したがって、投与に起因した変化ではないと考えられた。

その他に認められた統計学的に有意な差は、用量相関性あるいは経時的変化がみられず、個体別値がそれぞれの対照群あるいは投与前の値と同等であることから、投与に起因した変化ではないと考えられた。

表2 血液生化学的検査

検査時期	性別	雄				雌				
		投与量 (mg/kg)	5	30	150	500	5	30	150	500
7週時	グルコース		108 ↑							
	クレアチニン			87 ↓	53 ↓			78 ↓	77 ↓	
	総ビリルビン							75 ↓	67 ↓	
	タンパク				88 ↓					
	アルブミン		105 ↑		90 ↓					
	グロブリン				(85)					
	A/G比		115 ↑							
	コレステロール				80 ↓			80 ↓	(89)	
	トリグリセライド		136 ↑	159 ↑	133 ↑			(165)	(156)	
	リン脂質				(80)	117 ↑		84 ↓	(92)	
	カルシウム				94 ↓					
	無機リン							111 +		
	ASAT (GOT)			59 ↓	65 ↓		70 ↓	63 ↓	51 ↓	
	ALAT (GPT)				54 ↓	65 ↓	56 ↓	42 ↓	38 ↓	
	ALP				46 ↓					
	GGT				157 ↑					
	クレアチンキナーゼ			(74)	55 ↓				56 ↓	
	13週時	グルコース			96 ↓					
		尿素					116 ↑			
		クレアチニン				62 ↓			83 ↓	66 ↓
総ビリルビン			73 ↓	(83)	63 ↓			(72)	56 ↓	
タンパク					82 ↓				87 ↓	
アルブミン					82 ↓		105 ↑		85 ↓	
グロブリン					(82)				(91)	
コレステロール		83 ↓			69 ↓			77 ↓	68 ↓	
トリグリセライド			151 ↑	180 ↑	172 ↑			179 ↑	(164)	
リン脂質		86 ↓			(73)			81 ↓	75 ↓	
カリウム					83 ↓			111 ↑		
カルシウム					89 ↓		104 ↑		(93)	
クロール						98 ↓	98 ↓		102 ↑	
無機リン								122 ↑		
ASAT (GOT)				(81)	(83)		71 ↓	64 ↓	63 ↓	
ALAT (GPT)					41 ↓	63 ↓	59 ↓	50 ↓	53 ↓	
クレアチンキナーゼ			(76)	61 ↓			65 ↓	57 ↓		

Wilcoxon の検定、↑ ↓ ; p < 0.05.

Janckheere の傾向検定、+ - ; p < 0.01 (+は増加傾向を、-は減少傾向を示す。)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

( ) 内の数値は統計学的に有意差はみられないが、増加・減少がみられた。

数値の網掛けは投与の影響。 斜体文字は投与との関連は否定できないが、毒性を示唆する方向が逆。

表3 雌の ALAT (GPT)、単位 ; U/l

投与量	0 mg/kg	5 mg/kg	30 mg/kg	150 mg/kg	500 mg/kg	背景データ a
7週時	65.33	42.2 ↓	36.83 ↓	27.43 ↓	24.53 ↓	
	49.6~90.3	32.6~48.1	33.3~40.7	21.5~34.1	19.6~31.8	
13週時	64.30	40.73 ↓	38.1 ↓	31.85 ↓	34.45 ↓	
	53.2~79.0	31.4~44.4	34.7~40.3	25.8~35.5	28.2~46.8	

Wilcoxon の検定、↓ ; p < 0.05.

Janckheere の傾向検定、- ; p < 0.01.

a : 7週 n=140, 13週 n=132.

尿検査 ;

投与開始前、投与 7 及び 13 週時に、一晚絶食した動物からカテーテルを用いて採取した尿について、以下の項目を測定した。

色調、尿比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血及び沈査

雄では 5 及び 500mg/kg 群で尿比重(7 週)に、雌では 150 及び 500mg/kg 群で pH に有意差がみられた(表 4)。しかし、ともに変動はごく軽度であり、また背景データの範囲内(表 4)にあることから、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

表 4 尿比重及び pH

	測定項目	0 mg/kg	5 mg/kg	30 mg/kg	150 mg/kg	500 mg/kg	背景データ a
雄	尿比重 7 週時	1.050	1.034 ↓ (99)	1.035 (99)	1.043 (99)	1.022 ↓ (97)	
		1.044~1.054	1.026~1.040	1.020~1.047	1.039~1.047	1.015~1.034	
雌	pH 13 週時	7.333	6.750 (92)	7.375 (101)	5.875 ↓ (80)	6.0 ↓ (82)	
		6.5~9.0	5.5~9.0	6.0~8.0	5.5~6.0	6.0~6.0	

Wilcoxon の検定、↓ ; p<0.05. ( ) 内の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

a : 尿比重 (雄) ; n=139、 pH (雌) ; n=130。

眼科検査 ;

投与開始前、投与 13 週時に瞳孔反射、外観、虹彩、水晶体及び眼底を検査した。

結膜、強膜、角膜、水晶体及び眼底の検査並びに瞳孔反射には検体投与に関連した異常は認められなかった。

第三眼瞼(瞬膜)の詳細な検査で、投与開始前及び投与 13 週時において、対照群を含む全群の動物に濾胞性結膜炎が認められた。しかし、投与群及び対照群の病変の程度に差異は認められなかった。従って、この所見は投与に関連した変化ではないと考えられた。

臓器重量 ;

投与期間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、相対重量(対体重比)も算出した。

最終体重(放血後)、脳、心、肝、腎、副腎、胸腺、卵巣、精巣、脾及び甲状腺(上皮小体を含む)

表 6 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示す。

150mg/kg 群雌及び 500mg/kg 群雌雄で最終体重の低下が、150mg/kg 群雄で肝重量増加、150 及び 500mg/kg 群雌雄で肝重量体重比の増加が認められた。雄では 500mg/kg 群で心、胸腺及び精巣の重量及び体重比に低下が、脳、腎及び副腎の体重比に増加が認められた。雌では 150 及び 500mg/kg 群で心重量に低下が、500mg/kg 群で胸腺重量の低下と腎重量体重比の増加がみられた。これらの変動は、体重減少並びに栄養状態の悪化に関連した変動と考えられる。胸腺及び精巣については、病理組織学的変化と関連性が認められた。雄の副腎の体重比増加については、病理組織学的変化を伴っていないことから一般症状悪化によるストレス性の変化と考えられる。

雌の 5mg/kg 群でみられた肝の体重比低下については用量相関性がみられないこと、胸腺の重量増加については 1 例が高値であったことによるものであり、投与に関連した変化ではなかった。

[申請者注]

表 5 雄の甲状腺重量

投与量	0 mg/kg	5 mg/kg	30 mg/kg	150 mg/kg	500 mg/kg	背景データ (n=84)
実重量 (g)	0.765 0.732~0.790	0.908 (119) 0.776~1.001	0.914 ↑ (120) 0.884~0.982	1.039 ↑ + (136) 0.902~1.171	0.914 ↓ (81) 0.493~0.704	
体重比	0.071 0.065~0.076	0.087 ↑ (123) 0.073~0.103	0.082 (116) 0.068~0.088	0.097 ↑ (137) 0.085~0.110	0.089 ↑ (125) 0.085~0.096	

Wilcoxon の検定、↑ ↓ ; p<0.05.

Janckheere の傾向検定、+ ; p<0.01 (+は増加傾向を示す。)



表 6 臓器重量

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		5	30	150	500	5	30	150	500
最終体重					64 ↓			(95)	(77)
脳	体重比				154 ↑				
心	実重量				50 ↓			(88)	69 ↓-
	体重比				76 -				
肝	実重量			133 ↑+					
	体重比			134 ↑	161 ↑+	92 ↓		(134)	140 ↑+
腎	体重比				136 ↑				121 ↑+
副腎	体重比				184 ↑				
胸腺	実重量				27 ↓	167 ↑			56 ↓
	体重比				39 ↓	163 ↑			
精巣	実重量				38 ↓-	-	-	-	-
	体重比				55 ↓	-	-	-	-
甲状腺	実重量		120 ↑	136 ↑+	81 ↓				
	体重比	123 ↑		137 ↑	125 ↑				

Wilcoxon の検定、↑ ↓ ; p<0.05.

Janckheere の傾向検定、+- ; p<0.01 (+は増加傾向を、-は減少傾向を示す。)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

( ) 内の数値は統計学的に有意差はみられないが、増加・減少が認められた。

数値の網掛けは投与の影響、斜体文字は体重減少による変動。

#### 肉眼的病理検査 ;

切迫屠殺動物及び投与期間終了時の全生存動物を対象として剖検を実施した。

500mg/kg 群の雄 3/4 例、雌 2/4 例に消瘦がみられた。

瀕死状態のため投与 66 日で屠殺した 500mg/kg 群雄 1 例では、胃に斑紋、小腸及び大腸の拡張、胆嚢及び副腎の肥大が観察された。

#### 病理組織学的検査 ;

上記の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組織標本を作製して検鏡した。

皮膚、乳腺、脾、リンパ節 (頸部、腸間膜、膝窩)、肋骨及び軟骨、胸骨及び骨髄、骨格筋、気管、肺、心、大動脈、顎下腺、胆嚢、肝、膵、食道、胃、小腸、大腸、腎、膀胱、精巣、前立腺、精巣上体、膣、子宮、卵巣、下垂体、副腎、甲状腺及び上皮小体、胸腺、末梢神経、脳、脊髄、眼球及び視神経、涙腺並びに肉眼的病変部。

表 7 に認められた主な病理組織学的所見を示す。

肝 : 150 及び 500mg/kg 群雄のそれぞれ 3/4 例ならびに 500mg/kg 群雌の全例に軽度な肝細胞肥大が、500mg/kg 群雄 1 例 (切迫屠殺動物) の肝細胞に著しい細胞質空胞化が認められた。

胆嚢 : 500mg/kg 群の雄 2/4 例、雌 3/4 に胆嚢上皮の軽度から中等度の過形成が認められた。これらの胆嚢上皮粘膜は細くて長いヒダを呈していた。対照群と 500mg/kg 群の胆嚢上皮粘膜 100 $\mu$ m 当たりの細胞数を計測した結果差はみられず、細胞数の増加はみられなかった。

切迫屠殺した 500mg/kg 群雄で、小腸に軽度な粘膜びらんと中等度の炎症性細胞浸潤が、腸腺に中等度の限局性拡張が観察され、これらの変化は投与に関連したものと考えられた。

500mg/kg 群において、雄でリンパ節 (頸部、腸間膜、膝窩)、小腸パイエル板ならびに胸腺の萎縮が、また白脾髄の萎縮 (切迫屠殺動物) が認められた。

雌で腸間膜リンパ節の軽度萎縮が 1/4 例に、胸腺の軽度から中等度の萎縮が 3/4 例に、雌雄で骨格筋の萎縮 (雄 3/4 例、雌 2/4 例) が認められた。

精細管萎縮及び前立腺の腺萎縮が 500mg/kg 群の雄全例に認められ、精巣上体の管腔内で精子の減少が観察された。

これら 500mg/kg 群雌雄で認められた所見は飼料摂取量低下、体重減少とそれに伴う一般症状の悪化に関連した変化と考えられる<sup>(1-3)</sup>。

その他観察された病理組織所見は、通常観察される変化であり、それらの発生頻度、分布及び組織型のいずれにも検体投与との関連性を示唆するものではなかった。

- 1) Gopinath C, Prentice DE and Lewis JD: Atlas of Experimental Toxicological Pathology. The Reproductive System P.97; The Musculoskeletal System and Skin p. 162; The Lymphoid System pp. 122-136. MTP Press, Lancaster 1987
- 2) Benirschke K, Garner FM and Jones TC: Pathology of laboratory Animals. Muscle Diseases pp. 821-887. Springer Verlag New York 1978
- 3) Boormann Ca, Montgomery CA and MacKenzie WF: Pathology of the Fischer Rat. Spleen, Lymph Nodes and Thymus pp. 369-430. Academic Press Inc., San Diego 1990

以上の結果、本剤を 13 週間ビーグル犬にゼラチンカプセルで投与した場合、500mg/kg 群雄では飼料摂取の著しい低下のため、一時的に投与を中止した。雄 1 例については、一般状態悪化のため切迫屠殺した。150 及び 500mg/kg 群雌雄で用量相関性のある飼料摂取量の低下、体重減少、嘔吐及び下痢の頻度増加と程度の増強が認められた。30mg/kg 群雄と 150 及び 500mg/kg 雌雄で血漿脂質の変動が、150 及び 500mg/kg 群雌雄でクレア

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

チニンとクレアチンキナーゼの低下が、500mg/kg 群雌雄で血漿タンパク及びカルシウムの低下、低色素性貧血の傾向が、雄で好酸球の減少と血小板数増加が、雌でカリウムの低下が認められた。

臓器重量では、150mg/kg 群雄で肝重量増加、500mg/kg 群雌雄で肝重量体重比の増加が認められた。体重減少並びに栄養状態悪化に関連した変動として、雄では500mg/kg 群で心、胸腺、精巣の重量と体重比の低下が、脳、腎及び副腎の体重比増加が、雌では150及び500mg/kg 群で心重量低下が、500mg/kg 群で胸腺重量低下と腎重量体重比の増加が認められた。病理組織学的所見として、軽度な肝細胞肥大（150mg/kg 群雄及び500mg/kg 群雌雄）、肝細胞細胞質空胞化（500mg/kg 群雄）、胆嚢上皮の過形成（500mg/kg 群雌雄）が認められた。

これらのことより、標的臓器は肝及び胆嚢であり、無毒性量は雌雄とも5mg/kg/dayと判断された。

[申請者注]

表7 主な病理組織学的所見

性 別	雄					雌				
	0	5	30	150	500	0	5	30	150	500
投与量(mg/kg)										
検 査 動 物	(4)	(4)	(4)	(4)	(4 <sup>a</sup> )	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
骨格筋：筋変性	0	0	0	0	3 <sup>a</sup>	0	0	0	0	2
脾：うっ血	2	3	1	3	2	4	3	2	3	4
白脾髄の萎縮	0	0	0	0	1 <sup>a</sup>	0	0	0	0	0
骨髄：細胞低形成	0	0	0	0	1 <sup>a</sup>	0	0	0	0	0
頸部リンパ節：萎縮	0	0	0	0	2 <sup>a</sup>	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節：うっ血	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1
萎縮	0	0	0	0	3 <sup>a</sup>	0	0	0	0	1
膝窩リンパ節：萎縮	0	0	0	0	3 <sup>a</sup>	0	0	0	0	0
肝：炎症性細胞浸潤	2	3	2	1	1	3	2	4	3	3
肝細胞細胞質空胞化	0	0	0	0	1 <sup>a</sup>	0	0	0	0	0
肝細胞肥大	0	0	0	3	3	0	0	0	0	4*
胆嚢：上皮過形成	0	0	0	0	2 <sup>a</sup>	0	0	0	0	3
腸腺：拡張	0	0	0	0	1 <sup>a</sup>	0	0	0	0	0
小腸：炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	1 <sup>a</sup>	0	0	0	0	0
粘膜びらん	0	0	0	0	1 <sup>a</sup>	0	0	0	0	0
パイエル板萎縮	0	0	0	0	2 <sup>a</sup>	0	0	0	0	0
肺：慢性気管支肺炎	1	1	1	2	2 <sup>a</sup>	1	1	1	0	1
炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
肺泡の肺気腫	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腎：腎盂化膿性炎症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
腎盂炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
精巣：精細管萎縮	0	0	0	0	4* <sup>a</sup>	—	—	—	—	—
前立腺：萎縮	0	0	0	0	4* <sup>a</sup>	—	—	—	—	—
精巣上部：精子肉芽腫	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
下垂体：発達性嚢胞	0	1	1	1	0	1	1	2	1	1
胸腺：萎縮	0	1	1	1	3 <sup>a</sup>	1	0	0	1	3
皮膚：慢性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
表皮角化不全	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Fisher's exact test, \*;p<0.05.

a; 切迫屠殺動物1例を含む。

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

## 7. 21 日間反復経皮投与毒性

### ラットを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験

(毒性資料 No. 原体-15)

#### 試験成績の提出除外

本薬についての 21 日間反復経皮投与毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「第 4 試験成績の除外について (2) -⑩-イ」の規定により提出除外にあてはまる。

#### [除外根拠]

本剤の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考えられることから、上記条文が適用されるため。

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

## ラットを用いた 28 日間経皮投与による亜急性毒性試験

(毒性資料 No. 原体-16)

試験機関 :

報告書作成年 : 1996 年 [GLP 対応]

検体の純度 :

供試動物 : Tif:RAIf (SPF) 系ラット (Sprague-Dawley 由来)、約 8 週齢、1 群雌雄各 5 匹  
開始時体重 雄 : 220.0~245.9g、雌 : 222.9~253.4g

投与期間 : 4 週間 ; 週 5 日 × 4 週間 (1995 年 7 月 12 日 ~ 1995 年 8 月 8 日)

試験方法 :

検体を 0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロースと 0.1% (w/v) ポリソルベート 80 混合水溶液に溶解し、剃毛した背部に 1 日 6 時間、週 5 日として 4 週間経皮投与した。投与容量は 4mL/kg 体重とした。毎日貼付終了後、塗布部を温水で洗浄した。

〈投与量の設定根拠〉

観察・検査項目及び結果 :

死亡率 ; 全動物について生死を 1 日 2 回観察した。

いずれの試験群にも死亡例はみられなかった。

一般症状 ; 全動物について一般症状を毎日観察した。

検体投与に起因する一般症状および行動の変化は認められなかった。

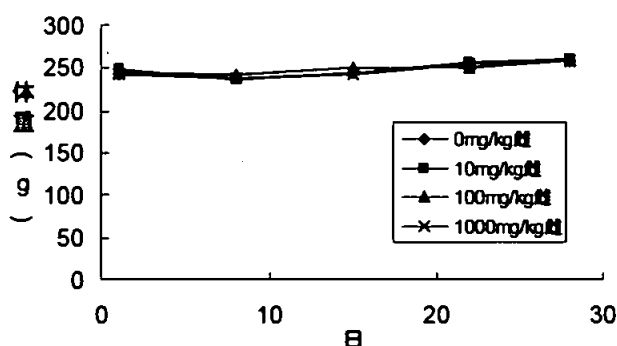
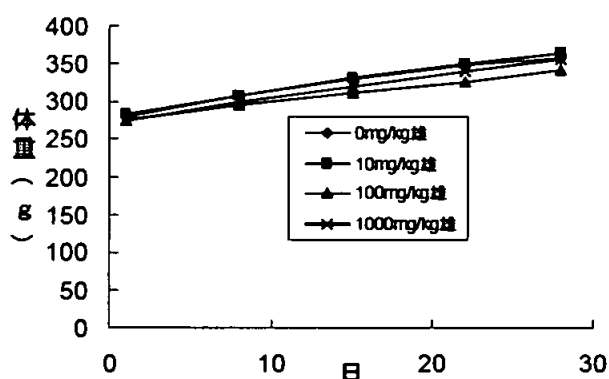
皮膚反応 ; 投与期間中、毎日検体除去約 17 時間後に全動物の投与部位を観察し、紅斑と痂皮の形成、及び浮腫の形成を個体ごとに評価した。

10mg/kg 群の雌 1 例が投与開始後 3~7 日に痂皮と軽度で一過性の紅斑 (評点 1) がみられた。1000mg/kg 群の雌 2 例で投与開始後 15 日から試験終了まで投与部位およびそれとは離れた部位に丘疹がみられた。これらはいずれも物理的的刺激作用によるものと考えられた。

体重変化 ; 全動物の体重を毎週 1 回測定した。

体重変化に投与に起因した影響はみられなかった。

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



飼料摂取量及び相対飼料摂取量；飼料摂取量を毎週1回測定し、体重に対する相対飼料摂取量も算出した。

表 1. 飼料摂取量及び相対飼料摂取量

投与群 (mg/kg)	雄				雌			
	0	10	100	1000	0	10	100	1000
投与前	153 (94)	179 ↑ (110)	167 (102)	173 ↑ (107)	123 (75)	124 (74)	124 (74)	127 (78)
投与開始後1週	191 (98)	196 (99)	181 (95)	184 (96)	116 (68)	113 (65)	115 (67)	116 (69)
2週	191 (89)	193 (90)	176 (85)	189 (90)	139 (83)	137 (82)	144 (85)	136 (82)
3週	192 (83)	197 (85)	180 (82)	187 (84)	152 (89)	150 (88)	136 (78)	144 (85)
4週	188 (77)	205 ↑ (84)	194 (85)	201 (85)	151 (84)	157 (87)	165 (94)	170 (95)

( )は相対摂取量。Wilcoxonの検定, ↑ ↓ ; p<0.05

認められた変動は生理的なものと考えられ投与による影響はみられなかった。

血液学的検査；投与終了時に全生存動物を対象として、キャピラリーチューブを用いて眼窩静脈叢より血液を採取し、以下の項目を測定した。血球数測定用にはEDTAを、凝固検査用には3.8%クエン酸を抗凝固剤として用いた。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、赤血球容積分布幅 (RDW)、ヘモグロビン濃度分布幅 (HDW)、白血球数、白血球百分率、血小板数及びプロトロンビン時間

表 2 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示す。

雌の 1000mg/kg 群で好中球数(1.174 g/L)と単球数(0.384 g/L)、および単球比(0.041)が統計学的有意差を伴って増加した。しかし、これらの値はいずれも背景値(

)の範囲内あるいはその付近であり軽度の変化であった。これらは病理組織学的検査に関連する所見がみられなかったことから、毒性的に意義のある所見とは考えられなかった。その他の変化は用量との関連がなく、偶発的なものと考えられた。

表 2. 血液学的検査

性 別	雄			雌		
	10	100	1000	10	100	1000
投与量(mg/kg)						
MCV					95 ↓	
MCHC					102 ↑	
好中球数						168 ↑
好酸球比		50 ↓				
単球 数						173 ↑
単球 比						137 ↑
非染色性大型細胞比					138 ↑	

Wilcoxon の検定, ↑ ↓ ; p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

血液生化学的検査 ; 血液学的検査と同一時期及び同一動物から得られた血漿 (抗凝固剤として 3.8%クエン酸を使用) を用いて以下の項目について検査した。

糖、尿素、トリグリセリド、クレアチニン、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G 比、コレステロール、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、無機リン、ASAT(GOT)、ALAT(GPT)、ALP

表 3 に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示す。

雄の 100mg/kg 群でグルコースの減少、尿素的増加が認められた。

雌の 100mg/kg 群で総ビリルビンの増加と ALP 活性の低下が認められた。

これらの変化は軽度であり、用量との関連性がなく、また背景データの範囲内であり(表 4)、毒性学的な関連性はないものと考えられた。

表 3. 血液生化学的検査

性 別	雄			雌		
	10	100	1000	10	100	1000
投与量(mg/kg)						
グルコース		89 ↓				
尿素		124 ↑				
総ビリルビン					152 ↑	
ALP					62 ↓	

Wilcoxon の検定, ↑ ↓ ; p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。



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

表 4. 血液生化学的検査値および背景データ (平均値及び範囲)

雄 グルコース 単位 : mmol/L				
0 mg/kg	10 mg/kg	100 mg/kg	1000 mg/kg	背景データ a
8.964	8.076	8.014 ↓	8.390	
8.150~10.55	7.250~8.790	7.380~8.490	6.990~9.690	
雄 尿素 単位 : mmol/L				
0 mg/kg	10 mg/kg	100 mg/kg	1000 mg/kg	背景データ b
5.318	5.246	6.608 ↑	5.726	
4.440~6.230	4.890~5.840	5.290~7.960	5.320~6.110	
雌 総ビリルビン 単位 : µg/mL				
0 mg/kg	10 mg/kg	100 mg/kg	1000 mg/kg	背景データ c
1.864	2.456	2.820 ↑	1.954	
1.360~2.500	1.820~2.730	2.050~3.640	1.360~2.500	
雌 ALP 単位 : U/L				
0 mg/kg	10 mg/kg	100 mg/kg	1000 mg/kg	背景データ d
130.6	118.0	81.60 ↓	98.86	
84.30~181.7	67.40~187.9	59.10~92.90	72.80~139.4	

Wilcoxon の検定, ↑ ↓ ; p<0.05 背景データについては中央値を示した。

臓器重量 ; 投与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、対体重比を算出した。

脳、心、肝、腎、副腎、胸腺、精巣、卵巣及び脾

表 5 に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示す。

雄の 1000mg/kg 群では肝および腎の絶対重量および対体重比が統計学的有意差を伴って増加した。

雌の 100mg/kg 群に認められた腎重量の統計学的に有意な低下は、軽度であり用量相関性がみられないことから毒性学的に影響のないものと考えられた。

表 5. 臓器重量

性 別	投与量(mg/kg)	雄			雌		
		10	100	1000	10	100	1000
肝	重量			117 ↑			
	体重比			115 ↑			
腎	重量			117 ↑		96 ↓	
	体重比			115 ↑ +			

Wilcoxon の検定, ↑ ↓ ; p<0.05, Jonckheere の検定, + ↑ ↓ ; p<0.01 表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

肉眼的病理検査 ; 投与終了時の全動物を対象として実施した。

投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

病理組織学的検査；

上記の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組織標本を作製し、検鏡した。

脾、膵、肝、腎、甲状腺（上皮小体）、胸腺、皮膚（投与部位および非投与部位）

表5に認められた主な病理組織所見を示した。

軽度の皮膚反応が散見された。これらは剃毛による真皮の反応（びらん）の回復を示すものであり毒性的意義はないものと考えられた。その他に認められた変化は、通常自然発生的にみられる所見であり、その発生頻度および分布のいづれにも投与との関連を示唆するものではなかった。

表6. 主な病理組織学的所見

性 別	雄				雌				
	投 与 量 (ppm)	0	10	100	1000	0	10	100	1000
検 査 動 物 数	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
皮膚(投与部位):局所的反応性変化	1	1	1	2	3	0	0	2	
皮膚(非投与部位):局所的反応性変化	1	1	0	2	0	0	1	1	
肝 : 炎症性細胞浸潤	2	1	3	1	0	0	1	0	
小葉の壊死	2	0	0	0	0	1	0	0	
膵 : 萎縮	0	0	0	0	0	0	2	0	
腎 : 腎石灰沈着症	0	0	0	0	5	5	5	5	

Fisher's exact test で有意差なし。

以上の結果、本剤の28日間経皮投与による亜急性毒性の影響として、雄の1000mg/kg群の肝臓および腎臓が絶対重量および対体重比ともに増加した。このことから、無毒性量は100mg/kgであると判断された。

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

## 8. 90 日間反復吸入毒性

### トリフロキシストロピンの 90 日間反復吸入毒性試験

(毒性資料 No. 原体-17)

#### 試験成績の提出除外

本薬についての 90 日間反復吸入毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「第 4 試験成績の提出の除外について」(2) ⑪イの規定により提出除外にあてはまる。

#### [除外根拠]

本農薬原体の急性吸入毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性は認められていない。

このようなことから、90 日間反復吸入毒性試験の提出は不要であると判断した。

## 9. 反復経口投与神経毒性

### トリフロキシストロピンの90日間反復経口投与神経毒性試験

(毒性資料 No. 原体-18)

本薬についての90日間反復経口投与神経毒性試験成績は実施していない。

#### [除外根拠]

#### 1. ラットの90日反復経口毒性試験からの考察

ラットの90日反復経口毒性試験において、以下のとおり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ない。

##### (1) 詳細な状態の観察項目

- ① 外観
- ② 体位
- ③ 姿勢
- ④ 自律神経系機能
- ⑤ 運動協調性
- ⑥ 歩行の異常
- ⑦ 動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応
- ⑧ 神経系及び異常行動

致死量以下の用量でこれらの「外観、体位、姿勢、自律神経系機能、運動協調性、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系及び異常行動」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

[報告書：P. 31-32(原文 P. 27-28)、P. 50(原文 P. 47) 及び P. 52-53(原文 P. 68-74)]

##### (2) 機能検査項目

- ① 刺激に対する感覚運動反応
- ② 握力
- ③ 自発運動量

致死量以下の用量で「刺激に対する感覚運動反応、握力、自発運動量」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

[報告書：P. 31-33(原文 P. 27-29) 及び P. 52-53(原文 P. 68-94)]

##### (3) 病理組織学的検査項目

- ① 脳
- ② 坐骨神経
- ③ 骨格筋
- ④ 脊髄
- ⑤ 眼球及びその付属器

致死量以下の用量でこれらの臓器の病理組織学的検査項目に関して、特異

的な神経毒性を示唆する所見はない。[報告書：P. 41-43 (原文 P. 37-39) 及び P. 57 (原文 P. 172-178) ]

(4) その他の検査項目

①脳重量

致死量以下の用量で「脳重量」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。[報告書：P. 39(原文 P. 35) 及び P. 55(原文 P. 113)]

②眼科学的検査

致死量以下の用量で「眼科学的検査」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。[報告書：P. 53-54(原文 P. 95)]

2. その他の試験(90日より長期の試験)からの考察

(1) 1年間反復経口投与毒性/発ガン性併合試験(ラット; 1997年)

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。

(2) 1年間反復経口投与毒性試験(イヌ; 1997年)

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) 発ガン性併合試験(マウス; 1997年)

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。

(4) 繁殖試験(ラット; 1997年)

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について

現在の科学的知見において、本農薬トリフロキシストロピンは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

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

## 10. 28日間反復投与遅発性神経毒性

### トリフロキシストロピンの28日間反復投与遅発性神経毒性試験

(毒性資料 No. 原体-19)

#### 試験成績の提出除外

本薬についての28日間反復投与遅発性神経毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「第4 試験成績の提出の除外について」(2) ⑬の規定により提出除外にあてはまる。

#### [除外根拠]

本農薬原体は、リン酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬である。したがって、本農薬原体は遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められるため、28日間反復投与遅発性神経毒性試験の提出は不要であると判断した。

## 11. 1年間反復経口投与毒性及び発癌性試験

### (1) ビーグル犬を用いた12か月慢性試験

(毒性資料 No. 原体-20)

試験機関：

報告書作成年：1997年

[GLP 対応]

検体純度：

供試動物：ビーグル犬（雄 18～28 週齢、雌 20～23 週齢）、1 群雌雄各 4 匹。

開始時体重 雄；6.1～10.7kg、雌；6.9～8.9kg

投与期間：52 週間（1995 年 10 月 16 日～1996 年 10 月 17 日）

投与方法：検体 0, 2, 5, 50 及び 200mg/kg をゼラチンカプセルで 1 日 1 回、週 7 日の割で 52 週間経口投与した。飼料は、標準飼料を 1 匹あたり 1 日 350g の定量を与えた。飲量水は水道水を自由に摂取させた。

〈用量設定根拠〉

ビーグル犬を用いた 13 週間毒性試験(資料 No. 16)：検体をゼラチンカプセルで 0, 5, 30, 150 及び 500mg/kg/day の用量で 13 週間投与した結果、150 及び 500mg/kg 投与で用量に相関した摂餌量の低下、体重減少、嘔吐及び下痢が観察された。500mg/kg 投与の雄 1 例は一般状態悪化のため、10 週で切迫屠殺した。30mg/kg 群雄及び 150mg/kg 以上の投与群雌雄で血漿脂質の変動が、150 及び 500mg/kg 群雌雄でクレアチニンとクレアチンキナーゼの低下が、500mg/kg 群雌雄で血漿タンパク及びカルシウムの低下、低色素性貧血の傾向が、雄で好酸球の減少と血小板数増加が、雌でカリウムの低下が認められた。また、150mg/kg 群雄で肝重量増加、500mg/kg 群雌雄で肝重量体重比の増加が認められ、病理組織学的所見として、軽度な肝細胞肥大（150mg/kg 群雄及び 500mg/kg 群雌雄）、肝細胞細胞質空胞化（500mg/kg 群雄）、胆嚢上皮の過形成（500mg/kg 群雌雄）が認められた。無毒性量は雌雄とも 5mg/kg/day であった。これらのことから、最高用量を 200mg/kg とし、本試験の投与量を設定した。

観察・検査項目及び結果：

死亡率 ; 毎日 (1日2回) 観察した。  
投与期間中に死亡例は認められなかった。

一般症状 ; 全動物の症状観察を毎日実施した。

下痢の頻度増加と程度の増強が 200mg/kg 群雌雄に観察された。50mg/kg 群では投与初期に雄で観察されたのみであった。雌では投与期間中、軽度の軟便傾向が観察された。

嘔吐が 200mg/kg 群雌雄にみられ、その頻度は雌の方がより多く観察された。50mg/kg 群雌でも嘔吐が観察されたが、ごく軽度で、かつ散発的であったことから、毒性学的に意味のある所見とは考えられなかった。

[申請者注]

200mg/kg 群の全動物に脚部、胸部及び腹部の被毛及び皮膚の着色化 (暗色) が観察された。この変化は最初 15 週で脚部に現れ、その後投与期間を通して観察された。投与期間終了に向かって被毛及び皮膚の着色度は軽減し、主に脚部に限定された。50mg/kg 群でも 2 匹を除いて、被毛及び皮膚の着色が雌雄とも 20 週以降に、一過性あるいは投与後半に観察された。この群における変化は脚部のみであった。6 匹の脚部を 9 日間 (48~49 週) 軟性石鹼水で洗浄したが、着色を除くことはできなかった。顕微鏡検査からこの変化は被毛の小皮及びクチクラ層並びに表皮上に観察された表面的な着色であり、毒性との関連はなかった。

体重変化 ; 全動物の体重を週 1 回測定した。

50 及び 200mg/kg 群の雌で体重増加量の軽度低下がみられ、200mg/kg 群の投与初期で顕著な体重増加量低下を認めた。

2 及び 5mg/kg 群の雌、並びに雄の投与群では、投与に関連した変化は認められなかった。

摂餌量及び相対摂餌量 ; 摂餌量は毎日測定し、相対摂餌量を算出した。

200mg/kg 群では、投与初期に雄で軽度の、雌で中等度の摂餌量の低下が認められ、雄ではその後対照群と同程度の摂餌量を示したが、雌では投与期間を通して軽度の低下が認められた。

50mg/kg 群の雌でも、投与期間を通して軽度な摂餌量の低下がみられた。相対摂餌量の変動が、200mg/kg 群の雌雄と 50mg/kg 群の雌に認められ、この変動はこれらの群における摂餌量の低下を反映したものであった。

血液学的検査 ; 投与開始前、投与 13、26 及び 52 週時に一晩絶食した動物の頸静脈から採取した血液について、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、赤血球容



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

積分分布幅 (RDW)、ヘモグロビン濃度分布幅 (HDW)、白血球数、白血球百分率、血小板数、プロトロンビン時間(投与開始前と 13 週時はプロトロンビン時間を、26 及び 52 週時はプロトロンビン活性を測定)及び網赤血球数

表 1 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示す。

200mg/kg 群雄で試験期間を通して好酸球の減少が認められ、50 及び 200mg/kg 群雌で 26 及び 52 週時にプロトロンビン活性の上昇が認められた。

200mg/kg 群雌で血小板数の軽度増加がみられたが、投与開始前の値と比較して明らかな差がないことから投与に関連した変化とは考えられなかった。200mg/kg 群の雄で MCHC の低下(52 週時)が、雌で MCHC の低下(26 及び 52 週時)、MCV(52 週時)及び HDW(26 週時)の増加がみられたが、これらに関連する項目に変動がみられず、変化の程度も小さいことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

その他に統計学的有意差が認められた変化は、それに関連した変動がみられない、または用量相関性あるいは経時的変化がみられないことから、投与に関連するものとは考えられなかった。

[申請者注]

表1 血液学的検査

検査時期	性別	雄				雌			
		2	5	50	200	2	5	50	200
13週時	MCHC		101 ↑						
	好酸球比				{(52)}				
	好酸球数				{(57)}				
26週時	赤血球数	109 ↑							
	ヘモグロビン濃度	107 ↑							
	MCHC								97 ↓-
	HDW								118 ↑
	網赤血球数			148 ↑					
	好酸球比				{(48)}				
	好酸球数				{(43)}				
	好塩基球比			67 ↓					
	好塩基球数			55 ↓	58 -				
	リンパ球比				132 ↑				
	リンパ球数							79 ↓	
	非染色性大型細胞比								
	血小板数								115 ↑
プロトロンビン活性							107 ↑	112 ↑†	
52週時	MCV								103 ↑
	MCHC				98 ↓				98 ↓
	好酸球比				44 ↓↓				47 ↓-
	好酸球数				46 ↓↓				
	好塩基球比			68 ↓					
	好塩基球数			64 ↓					
	非染色性大型細胞比			50 ↓					
	非染色性大型細胞数			48 ↓					
	血小板数								127 ↑
	プロトロンビン活性							111 ↑	110 ↑

Wilcoxon の検定、↑ ↓ : p<0.05. Jonckheere の検定、+- : p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

( ) の数値は、統計学的に有意ではないが増加・減少傾向を示す。

数値の網掛けは投与の影響。

表2 雌の好酸球比(単位: 1)

検査時期	0 mg/kg	200 mg/kg	背景データ
投与開始前	0.025 (0.018~0.032)	0.022 (0.014~0.038)	
13週時	0.023 (0.014~0.036)	0.028 (0.012~0.052)	
26週時	0.023 (0.015~0.035)	0.023 (0.010~0.040)	
52週時	0.051 (0.037~0.069)	0.024*↓ (0.014~0.036)	

血液生化学的検査；投与開始前、投与 13, 26 及び 52 週時に一晚絶食した動物の頸静脈から採取した血漿を用いて、以下の項目を測定した。

糖、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G 比、コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、無機リン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT)、クレアチンキナーゼ

表 3 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示す。

雄では、50 及び 200mg/kg 群で試験期間を通してアルブミンの低下及びアルカリフォスファターゼの上昇が、200mg/kg 群で試験期間を通してトリグリセライドの増加が、52 週時にグロブリンとクロールの増加が認められた。

アルブミン並びにグロブリン濃度の変動に関連して、13 週時では総タンパクの低下が、52 週時では A/G 比の低下が認められた。

雌では、200mg/kg 群で試験期間を通してトリグリセライドの増加とアルカリフォスファターゼの上昇が認められた。

200mg/kg 群の雄で総ビリルビンと ALAT (GPT) の低下が、雌で総ビリルビンと ASAT (GOT) の低下がみられた。これらの変化は、本剤投与との関連を否定することはできないが、一般に毒性を示唆する方向とは逆を示しており、毒性学的関連はないものと考えられる。

雌の投与群で 13 及び 26 週時にカルシウムのわずかな増加がみられたが、その変動幅が小さいこと、個体別の値が背景データの範囲内にあること、投与開始前の値においても同様の変動が観察されていることから投与に関連したものとは考えられなかった (表 4)。

その他に認められた統計学的に有意な差は、その変動の程度が軽微であり、用量あるいは投与期間との関連性もなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。

表 3 血液生化学的検査

検査時期	性別	雄				雌			
		投与量 (mg/kg)	2	5	50	200	2	5	50
13週時	総ビリルビン								66 ↓
	総タンパク				95 ↓ -				
	アルブミン			(97)	93 ↓ -				
	グロブリン							108 ↑	
	トリグリセライド				147 ↑ †				167 ↑ †
	リン脂質							114 ↑	
	ナトリウム							101 ↑	102 ↑ +
	カルシウム					102 ↑	104 ↑ +	105 ↑ +	103 ↑
	ALAT (GPT)				44 ↓ -				
	ALP			(113)	128 ↑ †				(126)
26週時	総ビリルビン				79 ↓				68 ↓ -
	総タンパク	107 ↑							
	アルブミン			94 ↓ ↓	93 ↓ -				
	グロブリン	113 ↑							114 ↑
	A/G 比								87 ↓
	トリグリセライド				(146)				167 ↑ †
	ナトリウム								103 ↑ +
	カリウム								
	カルシウム	103 ↑						104 ↑	106 ↑ +
	無機リン							127 ↑ +	
ASAT (GOT)		125 ↑ +							
ALAT (GPT)				46 ↓					
ALP			129 ↑ †	172 ↑ †				(170)	
クレアチンキナーゼ			133 ↑						
52週時	総ビリルビン								74 ↓
	アルブミン			91 ↓ ↓	87 ↓ -				
	グロブリン				111 ↑ †				
	A/G 比			92 ↓	76 ↓ -				
	トリグリセライド				198 ↑ †				(145)
	ナトリウム				98 -				
	カリウム		108 ↑		111 ↑ +				
	クロール				105 ↑ †				
	ASAT (GOT)								71 ↓
	ALAT (GPT)				58 ↓				
ALP			153 ↑ †	217 ↑ †				182 ↑ †	

Wilcoxon の検定、↑ ↓ : p<0.05. Jonckheere の検定、+- : p<0.01.

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

( ) の数値は、統計学的に有意ではないが増加・減少傾向を示す。

数値の網掛けは投与の影響。斜体文字は投与との関連は否定できないが、毒性を示唆する方向が逆

表 4 雌のカルシウム値 (mmol/l)

検査時期	0 mg/kg	2 mg/kg	5 mg/kg	50mg/kg	200mg/kg	背景データ
開始前	2.673	2.75 ↑	2.768 ↑	2.743 ↑	2.783 ↑	
	2.61~2.70	2.71~2.81	2.70~2.81	2.71~2.77	2.70~2.85	
13週	2.718	2.79 ↑	2.823 ↑ +	2.85 ↑ +	2.805 ↑	
	2.69~2.76	2.73~2.83	2.79~2.84	2.80~2.90	2.68~2.97	
26週	2.605	2.645	2.688	2.718 ↑	2.77 ↑ +	
	2.56~2.67	2.55~2.70	2.51~2.74	2.67~2.77	2.70~2.82	
52週	2.625	2.663	2.665	2.685	2.660	
	2.51~2.86	2.61~2.70	2.58~2.78	2.58~2.83	2.61~2.79	

Wilcoxon の検定、↑ : p<0.05. Jonckheere の検定、+ : p<0.01.

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

**尿検査** ; 投与開始前、投与第 13, 26 及び 52 週時に一晚絶食した動物からカテーターを用いて採取した尿について、色調、尿比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、赤血球及び尿沈渣を検査した。

雄では 50 及び 200mg/kg 群で尿比重の軽微な上昇(52 週時)が、200mg/kg 群で pH の軽度低下 (26 週時) が観察されたが、これらの変動はいずれも軽微であり、投与期間との関連性がみられなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。

雌では、投与による影響は認められなかった。

**眼科学的検査** ; 投与開始前及び 52 週時に瞳孔反射、外観、虹彩、水晶体及び眼底を検査した。

結膜、強膜、角膜、水晶体及び眼底の検査並びに瞳孔反射に、投与に関連した異常は認められなかった。

第三眼瞼(瞬膜)の詳細な検査で、投与開始前及び 52 週時に対照群を含む全ての動物に濾胞性結膜炎が認められた。投与群及び対照群の濾胞性結膜炎の程度に差は認められなかった。従って、この所見は投与に関連した変化ではないと考えられた。

**臓器重量** ; 投与期間終了時に全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、相対重量(対体重比)を算出した。

最終体重(採血後)、脳、心、肝、腎、副腎、胸腺、卵巣、精巣、脾、甲状腺(上皮小体を含む)

表 5 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示す。

50 及び 200mg/kg 群雌雄で肝の重量及び体重比に増加が認められた。

雄では、50 及び 200mg/kg 群の精巣重量に増加が認められたが、これは対照群の精巣重量が背景データの範囲の低い位置にあったことによるものであった(表 6)。また、これらの個体別値は、背景データの範囲内にあり(表 6)、精巣の組織像にも変化が認められなかったことから、投与に関連したものとは考えられなかった。

200mg/kg 群で副腎の体重比に増加が認められたが、病理組織学的変化が観察されず、副腎重量に変動がみられないことから投与との関連はないものと考えられた。

雌の 2mg/kg 群で脾重量に増加がみられたが、用量相関性がないことから、投与によるものではないと考えられた。

表 5 臓器重量

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		2	5	50	200	2	5	50	200
最終 体重						105 ↑			
脾 重量						158 ↑			
肝	重量			118 ↑	133 ↑ +			(121)	(129)
	対体重比			(115)	139 ↑ +			(125)	136 ↑ +
副腎 対体重比					124 ↑				
精巣	重量			122 ↑	125 ↑ +	—	—	—	—
	対体重比			119 ↑	132 ↑ +	—	—	—	—

Wilcoxon の検定、↑ ; p<0.05. Jonckheere の検定、+ ; p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

( ) 内の数値は統計学的に有意差はみられないが増加を認めた。

数値の網掛けは投与の影響。

表 6 精巣重量 (g)

	0	2	5	50	200	背景データ (n=82)
重 量	17.86	18.85	19.80	21.76 ↑	22.4 ↑ +	
	15.64~19.82	14.57~23.1	16.42~22.21	20.82~22.65	20.9~24.12	
対体重比	1.574	1.540	1.738	1.868 ↑	2.072 ↑ +	
	1.415~1.688	1.214~1.857	1.43~1.938	1.685~1.991	1.925~2.221	

Wilcoxon の検定、↑ ; p<0.05. Jonckheere の検定、+ ; p<0.01

肉眼的病理検査 ; 投与期間終了時の全生存動物を対象として剖検を実施した。

投与に関連した肉眼的病理所見は観察されなかった。

50 及び 200mg/kg 群雌雄の前後肢に褐色の着色化が観察されたが、この変化は組織学的検査結果から、表面的な着色であり、組織変性を伴うものではなかった。

病理組織学的検査 ; 上記の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組織標本を作製して検鏡した。

皮膚、乳腺、脾、リンパ節 (頸部、腸間膜、膝窩)、胸骨及び骨髓、軟骨及び肋骨、大腿筋、気管、肺、心、大動脈、唾液腺、肝、胆嚢、膵、食道、胃、小腸、大腸、腎、膀胱、精巣、前立腺、精巣上体、卵巣、膣、子宮、副腎、下垂体、甲状腺 (上皮小体を含む)、胸腺、末梢神経、脳、脊髄、眼球及び視神経、涙腺並びに肉眼的病変部

表7に認められた主な病理組織所見を示した。

肝において肝細胞肥大の頻度増加が認められ、雄では200mg/kg群で3/4例に、雌では200mg/kg群で4/4例、50mg/kg群で3/4例に観察された。

骨髄において200mg/kg群で骨髄細胞低形成の頻度増加が認められ、雄では3/4例に、雌では4/4例に観察された。

50及び200mg/kg群で精巣重量に増加がみられた。これらの精巣断面及び精細管はともに対照群に比して大きかったが、精巣の組織像は成熟状態、精細胞周期像及び精子形成像ともに全例正常と判断された。全動物の精巣に病理組織学的変化は認められず、また精上皮、セルトリ細胞及びライディヒ細胞にも質的、形態学的異常は観察されなかった。投与群と対照群の精巣の大きさの相違は生理学的変動で生じたものであり、毒性学的関連性はないものと判断される。

その他に認められた病理組織学的変化は自然発生的な変化であり、またその発現頻度、分布及び形態学的特徴から投与に起因するものではなかった。

表7 主な病理組織学的所見

性 別	雄					雌				
	0	2	5	50	200	0	2	5	50	200
投与量 (mg/kg)	0	2	5	50	200	0	2	5	50	200
所見/検査動物数	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
脾 : 急性うっ血	2	2	1	2	2	3	3	3	4	3
胸腺 : 皮質の萎縮	0	3	1	1	0	3	1	1	2	3
骨髄 : 細胞低形成	1	1	1	1	3	2	1	1	2	4
頸部リンパ節 : 類洞拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肝 : 炎症性細胞浸潤	2	2	1	2	2	2	2	0	3	2
肝細胞肥大	1	1	1	1	3	0	0	0	3	4*
肺 : 線維化	1	0	1	2	0	2	0	1	3	2
炎症性細胞浸潤	2	1	3	2	1	3	3	2	2	0
肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
急性気管支肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
膈 : 好中球浸潤	—	—	—	—	—	0	2	0	1	1
副腎 : 皮質細胞肥大	3	2	3	3	3	2	2	2	2	2
下垂体 : 発達性嚢胞	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1
皮膚/皮下 : 炎症性細胞浸潤	2	2	1	0	1	2	1	0	1	2
毛包の炎症性細胞浸潤	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
充血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

Fisher's exact test, \*; p<0.05.

### 投与期間中に観察された体表の皮膚着色化について

投与期間中に投与群の体表に皮膚着色化が観察されたため、

- 1) 全動物の皮膚8カ所について追加標本 (HE 染色) を作製し(表8)検査した。
- 2) 被毛をつけたままの皮膚と被毛を取り除いた皮膚について実体顕微鏡 (倍率 x 10) で検査した。
- 3) 被毛及び皮膚から剥離採取した表面細胞層の生の組織標本を光学顕微鏡 (倍率 x 400) で検査した。
- 4) 200mg/kg 群の雌雄各2匹について、変色した被毛を、表皮をつけたまま採取し、短時間脱水法を用いて HE 染色標本を作製した。

表8 皮膚の採取部位

標本標識	皮膚の部位
Skin 1	胸部
Skin 2	腹部
Skin 3	左前肢
Skin 4	右前肢
Skin 5	左後肢
Skin 6	右後肢
Skin 7	左飛節
Skin 8	右飛節

その結果、

常法による HE 染色標本からは皮膚の着色化について確認できなかったが、迅速処理法による HE 染色標本では、皮膚の着色はかすかに残存した。湿標本の実体顕微鏡ならびに光学顕微鏡検査から、50 及び 200mg/kg 群雌雄に前後肢の背側遠位部及び飛節の外側部の被毛に褐色の着色が認められた。皮膚追加標本の病理組織学的所見は表9に示した。

皮膚の変色(着色)は、湿標本の光学顕微鏡下で被毛の小皮及びクチクラ層に均質な褐色の変色として観察され、通常の毛色にみられる顆粒性色素沈着とは異なっており、表皮層及び他の皮膚組織あるいは皮下組織に変化は認められなかった。皮膚の変色(着色)は、投与濃度と相関性がみられたが、本剤の染色性による物理的あるいは物理化学的作用と推察された。おそらくイヌは摂餌直後に体表を舐める習性があることから、本剤が該当部位に移行付着したものと考えられる。毒性を示す変化がみられなかったことから、皮膚の変色(着色)には毒性学的関連はないものと考えられる。



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

表9 皮膚追加標本の病理組織学的所見

性 別	雄					雌				
	0	2	5	50	200	0	2	5	50	200
投 与 量 (mg/kg)	0	2	5	50	200	0	2	5	50	200
所見/検査動物数	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
毛包、肉芽腫	0	1	2	2	1	0	1	1	1	1
毛包、炎症性細胞浸潤	2	3	2	3	3	3	3	3	2	3
皮下組織、炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0
慢性炎症	4	2	1	0	2	3	0	1	2	1
炎症性細胞浸潤	4	4	3	4	4	3	4	3	4	4
表皮肥厚	2	2	1	1	1	1	0	1	1	0
角化亢進	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
毛包性角化症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
被毛、褐色の変色 (着色)	0	0	0	2	4*	0	0	0	3	4*

Fisher's exact test, \*; p<0.05.

以上の結果、本剤を52週間ビーグル犬にゼラチンカプセルで投与した場合、200mg/kg群雌雄で下痢及び嘔吐が観察され、50mg/kg以上の投与で雌の体重増加量と摂餌量の低下がみられた。200mg/kg群雄で好酸球減少、50及び200mg/kg群雌でプロトロンビン活性の上昇、50mg/kg以上の投与群雄でアルブミンの低下、50mg/kg群雄及び200mg/kg群雌雄でアルカリフォスファターゼの上昇、200mg/kg群雌雄でトリグリセライドの増加が認められた。

さらに、50及び200mg/kg群雌雄で肝重量と体重比の増加が認められ、病理組織学的所見として、肝細胞肥大(50mg/kg群雌及び200mg/kg群雌雄)と骨髄細胞低形成(200mg/kg群雌雄)が認められた。

これらのことより、標的臓器は肝であり、無毒性量は雌雄とも5mg/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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(2) ラットを用いた飼料混入投与による 24 か月慢性毒性／発癌性試験

(毒性資料 No. 原体-21)

試験機関：

報告書作成年：1997 年

[GLP 対応]

検体純度：

供試動物：Tif:RAIf(SPF) ラット (SD系)、約 6~7 週齢

開始時体重；雄 146.7~222.2g、雌 117.3~172.6g

各群の試験構成を下表に示した。

雄	投 与 量	0 ppm	50 ppm	250 ppm	750 ppm	1500ppm
	発癌性試験群(24 か月)	50	50	50	50	50
	中間屠殺群(12 か月)	10	10	10	10	10
	臨床検査用動物群	20	20	20	20	20
雌	投 与 量	0 ppm	50 ppm	250 ppm	750 ppm	1500ppm
	発癌性試験群(24 か月)	50	50	50	50	50
	中間屠殺群(12 か月)	10	10	10	10	10
	臨床検査用動物群	20	20	20	20	20

投与期間：24 か月間 1994 年 10 月 24 日~1996 年 11 月 7 日

投与方法：検体を 0, 50, 250, 750 及び 1500ppm の濃度で飼料に混和し、24 か月間において随時摂食させた。検体混入飼料は 1 か月毎に調製した。飲料水は水道水を自由に摂取させた。

〈用量設定根拠〉

観察・検査項目及び結果：

死亡率；全動物について生死を1日2回観察した。

最終屠殺時の死亡率を表1に示した。

雌雄とも死亡率に投与の影響は認められなかった。雄の750及び1500ppm群並びに雌の1500ppm群の死亡率は低値であった。

表1. 死亡率（発癌性試験群）

投与量(ppm)		0	50	250	750	1500
死亡率 (%)	雄	66	50	54	32**	20**
	雌	34	38	36	34	20

Coxの回帰検定/\*\*; p<0.01.

一般症状及び身体検査；全動物について、一般症状を1日2回観察し、触診を含む身体検査を毎週1回実施した。

試験の終了が近づくにつれて、雄の1500ppm群で下痢の頻度が増加した。触知腫瘍の発現頻度は投与群と対照群で同程度であった。

体重変化；全動物について、最初の3か月間は毎週、その後は4週に1回測定した。

雄の750及び1500ppm群並びに雌の250ppm以上の投与群で、体重増加量の低下が認められ、投与12週時の体重増加量は、対照群と比較して雄では750ppm群で5%、1500ppm群で13%、雌では250ppm群で5%、750ppm群で10%、1500ppm群で19%の減少であった。体重増加量の低下は、雄ではおよそ91週まで、雌では試験期間を通して認められた(表2)。

表2. 累積体重増加量 (g)

投与量		0 ppm			50 ppm		250 ppm		750 ppm		1500 ppm	
性別	試験週	増加量	増加量	%	増加量	%	増加量	%	増加量	%	増加量	%
雄	12	309.5	309.6	0	308.6	-0.3	293.7**	-5.1	270.5**	-12.6		
	51	535.2	535.7	+0.1	535.3	0	507.4	-5.2	447.7**	-16.3		
	91	624.5	612.1	-2.0	618.1	-0.1	583.6	-6.5	521.0**	-16.6		
	103	546.8	583.2	+6.7	580.2	+6.1	553.5	+1.2	511.0	-	-6.5	
雌	12	169.0	168.0	-0.6	160.1	-5.3	151.4**	-10.4	136.7**	-19.1		
	51	268.4	265.5	-1.1	248.6	-7.4	239.5**	-10.8	198.0**	-26.2		
	103	361.0	336.5	-6.8	344.6	-4.5	329.7	-8.7	268.8**	-25.5		

増加量：試験開始時の体重から試験週までの増加量を示す。

%：対照群に対する変動率を示す。

Lepageの検定/\*\*; p<0.01, Jonckheereの検定/-; p<0.01.

摂餌量及び相対摂餌量；最初の3か月間は毎週、その後は4週毎に測定し、相対摂餌量を算出した。

雌雄の1500ppm群で、投与開始時より摂餌量の低下が観察され、総摂餌量(1~103週)は対照群に比して雄で4%、雌で8%の低下がみられた。

雌の250及び750ppm群でも投与開始2~3週に、摂餌量のわずかな低下が観察され、総摂餌量(1~103週)は4%の低下であった。

相対摂餌量の低値が、750及び1500ppm群雌雄で投与初期に観察された。それ以降は、1500ppm群で相対摂餌量の高値がみられた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量(検体含有量の分析をもとに補正した値)は、表3のとおりであった。

表3. 検体摂取量

投与量(ppm)		50	250	750	1500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.95	9.81	29.7	62.2
	雌	2.22	11.4	34.5	72.8

飲水量；1か月毎に測定した。

雄では1500ppm群で試験期間を通して飲水量の増加が、雌では1500ppm群で試験期間を通して飲水量の低下が観察された。

血液学的検査；投与開始後13, 27, 53, 79及び105週時に臨床検査用動物の各群雌雄20匹を対象として(105週時の検査で、臨床検査用動物が不足した場合には、発癌性試験群の動物より補充し、1群20匹とした)以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、赤血球容積分布幅(RDW)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、ヘモグロビン濃度の分布幅(HDW)、白血球数、白血球百分率、血小板数及びプロトロンビン時間

表4に対照群と比べ有意差のみられた項目を示す。

750及び1500ppm群雌雄で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、MCV、MCH、MCHC及びHDWの軽度な変動がみられたが、用量に関連した変化でないこと、投与期間との間に関連がみられないこと、また変動の程度が小さく、測定値が対照群あるいは背景データの値と同程度(表5、6)であることから、投与に関連した変化とは考えられなかった。

プロトロンビン時間の変動が、250及び750ppm群雄(13週時)、1500ppm群雄(53週時)、1500ppm群雌(53及び79週時)に観察された。これらは一過性の変化であり、変動の程度が小さく、測定値が対照群あるいは背景データの値と同程度(表5、6)であることから投与に関連した変化とは考えられなかった。

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

さらに、その他にも統計学的に有意な変化が認められたが、それらの変化は一過性であり、用量に関連した変化ではなく、あるいはその変動の程度が小さいことから、投与には関連のない変化と考えられた。

雄の 50ppm 群、1 例 (no. 124) に骨髄性白血病が、雌の 750ppm 群、1 例 (no. 699) に芽球細胞性白血病が観察された。これらの所見は、本系統のラットに自然発生する所見であることから、投与との関連性はないものと考えられた。

[申請者注]

表 4. 血液学的検査

検査 時期	性 別 投 与 群 (ppm)	雄				雌			
		50	250	750	1500	50	250	750	1500
13 週 時	赤血球数			104↑ +	105↑ +				
	ヘモグロビン濃度				102 +				
	ヘマトクリット値				103 +				
	MCV			99 -	98 -				
	MCH			98↓ -	97↓ -				
	HDW				85↓ -				
	好酸球比	130 +							
	好塩基球数			109↑					132↑
	リンパ球数			104↑					
プロトロンビン時間		93 -	93 -						
27 週 時	赤血球数								105 +
	ヘモグロビン濃度								103 +
	ヘマトクリット値								105↑ +
	MCH				99 -			99↓	
	MCHC								98↓ -
	HDW				89↓ -				
	好塩基球比					175↑ +	150 +	175 +	
	好塩基球数					159 +		190↑ +	
	MCV				100 -				
53 週 時	MCH			98 -	98 -			99↓	98↓ -
	MCHC							98↓ -	97↓ -
	HDW				87↓ -				
	単球比				119 +				
	非染色性大型細胞比			138↑ +	125 +				
	非染色性大型細胞数				132 +				
	プロトロンビン時間				120 +				115↑
	MCV	104↑ +							
79 週 時	MCH	103 +							
	HDW				86↓ -				
	非染色性大型細胞数				64↓				
	血小板数			87↓ -	90↓ -				
	プロトロンビン時間								115 +
	MCHC								98 -
105 週 時	HDW				85↓ -				
	白血球数			77↓					
	単球比		124 +						
	非染色性大型細胞数			68↓					

Lepage の検定/↑↓ ; p<0.01.

Jonckheere の検定/+ - ; p<0.01 ( + は増加傾向、 - は減少傾向をしめす。 )

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

( ) 内の数値は統計学的に有意差がみられないものの増加がみられた。

表5 測定値と背景データ (雄)

項目 (単位)	検査 時期	雄					背景データ
		0 ppm	50 ppm	250 ppm	750 ppm	1500 ppm	
赤血球数 (T/l)	13週	8.420			8.763	8.875	
		7.72~8.93			8.15~9.26	8.10~9.87	
ヘモグロビン濃度 (mmol/l)	13週	9.28				9.5	
		8.9~9.6				9.1~10.2	
ヘマトクリット値 (l)	13週	0.431				0.446	
		0.405~0.454				0.421~0.478	
MCV (fl)	13週	51.24			50.5	50.36	
		48.6~53.9			48.7~53.4	47.1~52.1	
	53週	52.58				52.35	
		51.3~56.8				49.2~55.2	
	105週	54.77	56.83				
		51.9~59.2	54.6~59.9				
MCH (fmol)	13週	1.105			1.077	1.077	
		1.05~1.15			1.05~1.13	0.99~1.13	
	27週	1.102				1.087	
	1.04~1.06				1.005~1.14		
53週	1.114			1.094	1.086		
1.06~1.18				1.05~1.18	1.005~1.17		
79週	1.112	1.15					
1.04~1.18	1.10~1.22						
HDW (mmol/l)	13週	1.675				1.421	
		1.40~2.21				1.22~1.96	
	27週	1.715				1.517	
	1.42~2.44				1.27~2.21		
	53週	1.745				1.524	
1.45~2.50				1.21~2.08			
79週	1.609				1.377		
1.33~2.18				1.19~1.88			
105週	1.630				1.391		
1.30~2.22					1.18~2.00		
単球比 (l)	53週	0.067				0.08	
0.048~0.113					0.053~0.114		
非染色性大型細胞比 (l)	53週	0.016			0.022	0.02	
0.01~0.023				0.011~0.038	0.012~0.035		
非染色性大型細胞数 (G/l)	53週	0.167				0.22	
		0.10~0.32				0.09~0.35	
	79週	0.564				0.358	
0.25~1.56					0.15~0.57		
105週	0.828				0.561		
0.40~1.65					0.30~1.53		
血小板数 (G/l)	79週	1122			973.6	1011	
941~1272				639~1434	832~1172		
プロトロンビン時間 (sec)	13週	34.85		32.23	32.45		
	29.36~41.64		24.95~37.34	26.52~38.82			
53週	32.31				38.75		
18.36~41.10					28.59~65.77		

上段は平均値、下段は測定範囲

表 6 測定値と背景データ (雌)

項目 (単位)	検査 時期	雌					背景データ
		0 ppm	50 ppm	250 ppm	750 ppm	1500 ppm	
赤血球数 (T/l)	27週	7.941				8.338	
		7.09~9.62				4.89~9.33	
ヘモグロビン濃度 (mmol/l)	27週	9.332				9.65	
		8.60~9.90				6.30~10.8	
ヘマトクリット値 (l)	27週	0.446				0.468	
		0.409~0.475				0.326~0.513	
MCH (fmol)	27週	1.174			1.164		
		1.14~1.23			1.10~1.24		
	53週	1.184			1.168	1.156	
		1.14~1.23			1.10~1.24	1.10~1.21	
MCHC (mmol/l)	27週	20.90				20.56	
		20.54~21.60				19.40~21.10	
	53週	21.14			20.74	20.58	
20.69~21.48				20.21~21.32	20.02~20.91		
	105週	20.70				20.33	
		19.56~22.02				19.67~21.10	
好塩基球比 (l)	27週	0.004		0.007	0.006	0.007	
		0.002~0.006		0.003~0.017	0.003~0.015	0.003~0.012	
好塩基球数 (G/l)	13週	0.028				0.037	
		0.01~0.06				0.01~0.08	
	27週	0.029		0.046		0.055	
		0.01~0.05		0.02~0.11		0.02~0.12	
プロトロンビン時間 (sec)	53週	23.60				27.09	
		17.27~28.09				20.11~31.20	
	79週	22.01				25.22	
		16.08~28.35				16.03~30.86	

上段は平均値、下段は測定範囲

血液生化学的検査；臨床検査用動物を用いて、投与開始後 13, 27 53, 78 及び 105 週時に各群雌雄 10 匹について、以下の項目を測定した。

糖、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G 比、コレステロール、トリグリセライド、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、無機リン、GOT、GPT、ALP 及び  $\gamma$ -GT、

表 7 に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示す。

認められた変動は用量との相関性がみられず、経時的関連性もみられない変化であること、またその変化の程度が小さいことから、毒性学的に投与に関連するものとは考えられなかった。

雌の 750 及び 1500ppm 群に ALAT (GPT) の軽度低下がみられたが、毒性学的関連性を示す方向とは逆の変化であることから、投与に関連したものではないと考えられた。



表 7 血液生化学的検査

検査時期	性別 投与群 (ppm)	雄				雌			
		50	250	750	1500	50	250	750	1500
13 週 時	尿素	115+							119+
	クレアチニン							114+	115+
	コレステロール				114+				
	トリグリセライド							133+	
	ナトリウム	101↑+	101↑					99-	99-
	カリウム				111↑+				
	クロール	98 ↓-	98 ↓-						
27 週 時	クレアチニン	112+	112+						109+
	ナトリウム				99-				
	クロール				98-				97-
53 週 時	グルコース							91-	
	総ビリルビン				70-				
	グロブリン				94-				
	カルシウム							100↑	
	無機リン								123+
	ALAT (GPT)							65-	64-
79 週 時	クレアチニン						86-		
	ナトリウム			99-					
	カリウム							82-	87-
	クロール							98-	98-
	ALAT (GPT)								59 ↓-
105 週 時	ナトリウム			101+	101+				
	カルシウム							104↑+	104+
	ALP								137+

Lepage の検定、↑↓ ; p<0.01.

Jonckheere の検定、+- ; p<0.01 (+は増加傾向、-は減少傾向をしめす。)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

尿検査 ; 臨床検査用動物を用いて、投与開始後 13, 27, 53, 78 及び 105 週時に各群雌雄 10 匹について、一夜尿を採取し、以下の項目を測定した。

尿量、比重、色調、pH、蛋白、糖、ケトン体、赤血球、ウロビリノーゲン、ビリルビン及び沈渣

表 8 に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示す。

pH 値の上昇が、雄では 750 及び 1500ppm 群に、雌では 250ppm 以上の投与群に認められたが、経時的変動がみられないこと、その変化の程度も小さいこと、背景データの範囲内(表 9)にあることから、毒性学的に関連のない変化と考えられた。

その他に認められた変動は、いずれの変化にも用量との関連性がみられず、経時的関連性のなく、その変動の程度も小さいことから、投与に関連したものとは考えられなかった。

表 8 尿検査

検査時期	性別 投与群(ppm)	雄				雌			
		50	250	750	1500	50	250	750	1500
27週時	尿量					186↑+	215↑+		
	尿比重						98↓-		
	pH			109↑+	104+		106+	107↑+	107↑+
53週時	尿量						194↑+		
	尿比重						99↓-		
	ケトン体						0.0-		

Lepage の検定/↑↓ ; p<0.01.

Jonckheere の検定/+ - ; p<0.01 (+は増加傾向、-は減少傾向をしめす。)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

表 9 pH 測定値と背景データ (1)

検査時期	性別	0 ppm	50 ppm	250 ppm	750 ppm	1500 ppm	背景データ (n=89)
27週	雄	6.40 6.0~7.0			6.95↑+ 6.5~7.0	6.667 + 6.5~7.0	
	雌	6.167 6.0~7.5		6.667 + 6.5~7.0	6.60↑+ 6.0~7.0	6.60↑+ 6.5~7.0	

Lepage の検定/↑↓ ; p<0.01.

Jonckheere の検定/+ - ; p<0.01 (+は増加傾向、-は減少傾向をしめす。)

眼科学的検査 ; 試験開始前及び試験 24 か月時には全動物を対象として、試験 6, 12 及び 18 か月時には対照群及び高用量群の動物を対象として実施した。

投与に起因した変化は認められなかった。

臓器重量 ; 53 及び 105 週時に屠殺した動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、相対重量 (対体重比) を算出した。

脳、心、肝、腎、副腎、精巣、卵巣及び脾

表 10 に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示す。

#### 試験 53 週時の中間屠殺

最終体重の低下が雄の 1500ppm 群と雌の 750 及び 1500ppm 群で認められた。

雄では 750 及び 1500ppm 群で肝の体重比増加が、雌では 750 及び 1500ppm 群で心の体重比増加、1500ppm 群で肝及び腎の体重比増加が認められた。

さらに、雌の 1500ppm 群に脳と卵巣の体重比増加がみられ、体重低下に関連した変化と考えられた。

試験 105 週時の最終屠殺

最終体重の低下が雌の 1500ppm 群で認められ、同群で心、肝及び腎の体重比の増加が認められた。

雄では 1500ppm 群で心、副腎及び脾重量の低下が、雌では 1500ppm 群で腎、副腎及び脾重量の低下、脳及び卵巣重量の増加がみられ、体重低下に関連した変動と考えられた。

雄の 1500ppm 群で精巣重量体重比に増加がみられた。これは、雄 1500ppm 群 1 例に認められた白膜内の液貯留による高値 (重量 25.89g、体重比 35.70) がもたらしたものであり、高値を示した 1 例以外の動物の精巣重量および体重比は対照群と同程度であった (表 11)。また、病理組織学的検査結果から精巣重量増加との関連性を示唆する所見はみられなかった。したがって、1500ppm 群雄でみられた精巣重量体重比の増加は投与の影響とは考えられなかった。

表 10 臓器重量

検査時期	性別	雄				雌				
		投与量(ppm)	50	250	750	1500	50	250	750	1500
53 週時	最終体重				(87)			(91)	81↓ -	
	脳	対体重比							125↑ +	
	心	対体重比						(115)	126↑ +	
	肝	重量			120+					
		対体重比			(111)	110+				124↑ +
	腎	対体重比								120↑ +
	卵巣	対体重比								141+
105 週時	最終体重								84↓ -	
	脳	対体重比							118↑ +	
	心	重量				87↓ -				
		対体重比								112↑ +
	肝	対体重比							109↑ +	
	腎	重量								93↓
		対体重比								112↑ +
	副腎	重量				91-				80↓
	脾	重量				88-				80↓ -
	精巣	対体重比				122+	-	-	-	-
卵巣	対体重比	-	-	-	-				107+	

Lepage の検定/↑↓ ; p<0.01.

Jonckheere の検定/+ - ; p<0.01 ( + は増加傾向、 - は減少傾向をしめす。 )

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

( ) 内の数値は統計学的に有意ではないが、減少がみられた。

数値の網掛けは投与の影響、斜体文字は体重低下による変動。

表 11 雄の精巣重量 (105 週時)

投与量(ppm)		0	50	250	750	1500	背景データ
重量 (g)	全動物の平均値	5.130	5.199	5.033	5.383	6.096	
	測定値 最小値	2.939	1.707	2.274	1.946	2.154	
	測定値 最大値	16.67	16.66	16.48	14.91	25.89	
	高値の動物番号	—	—	—	—	No. 339	
	精巣重量	—	—	—	—	25.89	
	除外後の平均値	5.130	5.199	5.033	5.383	5.708	
体重比	除外後の最小値	2.939	1.707	2.274	1.946	2.154	
	除外後の最大値	16.67	16.66	16.48	14.91	16.96	
	全動物の平均値	7.658	7.207	7.012	7.796	9.318 +	
	測定値 最小値	4.752	2.090	4.182	2.659	3.416	
	測定値 最大値	21.93	20.80	20.62	21.07	35.70	
	高値の動物番号	—	—	—	—	No. 339	
精巣体重比	精巣体重比	—	—	—	—	35.70	
	除外後の平均値	7.658	7.207	7.012	7.796	8.802	
	除外後の最小値	4.752	2.090	4.182	2.659	3.416	
	除外後の最大値	21.93	20.80	20.62	21.07	22.96	

Lepage の検定、有意差なし。 Jonckheere の検定/+ ; p<0.01 (+は増加傾向をしめす。)

肉眼的病理検査；中間屠殺群及び発癌性試験群並びに臨床検査用動物の全動物を対象として実施した。

中間屠殺 (試験 53 週時)

投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

発癌性試験群 (試験 105 週時の最終屠殺及び死亡動物)

表 12 に観察された主な肉眼的病理所見を示した。

雄の 750 及び 1500ppm 群並びに雌の 1500ppm 群で、体表の腫瘍及び下垂体の肥大の発現頻度が対照群に比して低値であった。

その他に観察された肉眼的病理所見は、対照群と投与群との間に差はなく、通常ラットで自然発生的にみられる所見と同様であり、投与に起因するものではなかった。

表 12 主な肉眼的病理所見

性 別	雄					雌				
	0	50	250	750	1500	0	50	250	750	1500
投与量 (ppm)	0	50	250	750	1500	0	50	250	750	1500
検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
体表 ; 腫瘍	19	17	18	9↓	9↓	37	40	35	34	27↓
下垂体 ; 肥大	9	7	5	4	3	11	8	3↓	8	5

Fisher's exact test/ ↓; p<0.05. (申請者が実施)

病理組織学的検査；中間屠殺群及び発癌試験群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、検鏡した。

皮膚、乳腺、脾、腸間膜リンパ節、腋窩リンパ節、骨髓を含む胸骨、関節を含む大腿骨、大腿筋、気管、肺、心、大動脈、唾液腺、肝、膵、食道、胃、大腸、小腸、腎、膀胱、前立腺、精のう、精巣、精巣上体、子宮、卵巣、膣、下垂体、副腎、上皮小体を含む甲状腺、胸腺、末梢神経、脳、脊髄、視神経を含む眼球、ハーダー氏腺、眼窩外涙腺、外耳道、鼻腔、舌及び肉眼的病変部

#### 中間屠殺（試験 53 週時）

中間屠殺時に認められた主な非腫瘍性病変を表 19 に示し、腫瘍性病変を表 20 に示した。

#### 〈非腫瘍性病変〉

雌の 750 及び 1500ppm 群で、肝の脂肪化及び膵の脂肪萎縮に発現頻度の減少が認められた(表 13)。

表 13 投与に関連した所見 (53 週時中間屠殺)

性 別	雄					雌				
	0	50	250	750	1500	0	50	250	750	1500
投与量(ppm)	0	50	250	750	1500	0	50	250	750	1500
検査動物数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
肝 : 脂肪化	1	1	1	2	1	1	1	1	0	0
膵 : 脂肪萎縮	9	10	9	9	9	10	7	6	3	3

Fisher' s exact test, 有意差なし。

その他にも試験 53 週時の中間屠殺動物に非腫瘍性病変が認められたが、それらは SD 系ラットに通常観察される所見であり、その発生頻度、分布及び形態学的特徴のいずれも投与との関連性を示唆するものではなかった。

#### 〈腫瘍性病変〉

試験 53 週時の中間屠殺動物に投与に関連した腫瘍性病変は認められなかった。

#### 発癌性試験群（105 週最終屠殺及び死亡動物）

#### 〈非腫瘍性病変〉

表 21 に主な非腫瘍性病変を示した。

投与に関連した変化：

雌の 750 及び 1500ppm 群で、肝の脂肪化及び脾の脂肪萎縮に発現頻度の減少が認められた(表 14)。これらは、750 及び 1500ppm 群の雌に認められた体重低下に関連した変化と考えられる。

表 14 投与に関連した所見

性 別	雄					雌				
	0	50	250	750	1500	0	50	250	750	1500
投与量(ppm)	0	50	250	750	1500	0	50	250	750	1500
検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(49)	(50)	(50)
肝 : 脂肪化										
途中死亡	8	11	12	4	5	8	9	5	3	1
最終屠殺	8	15	11	13	10	12	9	8	8	7
全動物	16	26↑	23	17	15	20	18	13	11	8
脾 : 脂肪萎縮										
途中死亡	23	16	22	9	6	11	10	9	5	5
最終屠殺	15	23	19	29	37	28	27	26	24	23
全動物	38	39	41	38	43	39	37	35	29	28

Gart らの方法、有意差なし。 Fisher's exact test / ↑; p<0.05.

生存率に関連した所見：

雄の 1500ppm 群において、骨格筋の変性、心の線維化を伴った炎症、骨髄の脂肪萎縮、腸間膜リンパ節の血管腫様過形成、前立腺の腺過形成、下垂体の発達性嚢胞、副腎の皮質脂肪化、脊髄神経根の脱髄、末梢神経の脱髄及びハーダー氏腺の慢性炎症の頻度増加が認められた(表 15)。これらは、雄の 1500ppm 群で高い生存率であったことによるものと考えられる。

雄の 1500ppm 群は対照群と比較して特に高い生存率であった(対照群 ; 34%、1500ppm 群 ; 80%)。逆に試験途中で死亡した動物数は投与群より雄の対照群で高い値を示し、この差異により、雄の高投与群では対照群より老齢動物の割合が高く、その結果、加齢に関連した自然発生的所見が 1500ppm 群雄において高頻度に観察されたことによるものと考えられる。

また、これら所見の発現を経時的(1-52 週、53-78 週、79-91 週、92-104 週、最終屠殺)に解析した結果、腸間膜リンパ節の血管腫様過形成及び下垂体の発達性嚢胞を除いて、各群間の発現頻度に統計学的差異は認められなかった。

腸間膜リンパ節の血管腫様過形成について表 15-1 に示す。本所見は全て最終屠殺動物にみられた。前述のように 1500ppm 群では生存率が高かったこと、本所見はラットにおいて自然発生し加齢に関連した所見であること、さらに発現頻度が少数例であることから投与に関連したものとは考えられなかった。

下垂体の発達性嚢胞は、投与開始前の若齢動物ですでに観察される変化が再

び出現したものであることから、投与に関連したものとは考えられなかった。これらのことから、雄の 1500ppm 群で発現頻度が増加した所見は、週齢の差に影響を受けたものと考えられる。

その他に、雄の 750 及び 1500ppm 群で肺のうっ血に、雌の 1500ppm 群で肝細胞肥大に有意差が認められたが、肺のうっ血については、おそらく解剖時に発生したアーティファクトであり、肝細胞肥大については、発現頻度が少数例であることから、ともに投与とは関連しない変化と考えられる。

さらに、観察されたその他の非腫瘍性病変は、SD 系ラットに通常観察される所見であり、それらの発生頻度、分布及び組織型のいずれにも検体投与との関連性を示唆するものではなかった。

表 15 生存率に関連した所見

性 別	雄				
	0	50	250	750	1500
投与量 (ppm)	0	50	250	750	1500
発癌性試験群の動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
途中死亡動物数	33	25	27	16	10
最終屠殺動物数	17	25	23	34	40
骨格筋：変性					
途中死亡	11	10	7	5	5
最終屠殺	17	21	20	28	33
全動物	28	31	27	33	38↑
心：線維化を伴った炎症					
途中死亡	20	18	21	13	7
最終屠殺	17	23	22	31	39
全動物	37	41	43	44	46↑
骨髓：脂肪萎縮					
途中死亡	25	15	20	11	8
最終屠殺	17	24	21	33	40
全動物	42	39	41	44	48↑
腸間膜リンパ節：血管腫様過形成					
途中死亡	0	0	0	0	0
最終屠殺	0	0	0	0	3
全動物	0	0	0	0	3*
前立腺：腺過形成					
途中死亡	7	9	8	5	4
最終屠殺	9	13	12	19	23
全動物	16	22	20	24	27↑
下垂体：発達性嚢胞					
途中死亡	1	3	1	0	3
最終屠殺	1	1	7	5	9
全動物	2	4	8↑	5	12*↑
副腎：皮質脂肪化					
途中死亡	16	16	16	9	7
最終屠殺	13	20	18	28	31
全動物	29	36	34	37	38↑
脊髄神経根：脱髄					
途中死亡	2	0	0	1	1
最終屠殺	8	10	5	12	19
全動物	10	10	1	13	20↑
末梢神経：脱髄					
途中死亡	4	4	1	1	4
最終屠殺	9	13	16	18	20
全動物	13	17	17	19	24↑
ハーダー氏腺：慢性炎症					
途中死亡	1	1	0	0	0
最終屠殺	6	6	5	10	16
全動物	7	7	5	10	16↑

Gartらの方法/\*;p<0.05, Fisher's exact test/↑;p<0.05.



表 15-1. 腸間膜リンパ節でみられた血管腫様過形成の頻度

投与量 (ppm)	0	50	250	750	1500	背景データ <sup>a</sup> (%幅)	RITA (%幅)
途中死亡							
検査動物数	33	25	27	26	10		
頻度 (動物数)	0	0	0	0	0		
(%)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)		—
最終屠殺動物							
検査動物数	17	25	23	24	40		
頻度 (動物数)	0	0	0	0	3		
(%)	(0)	(0)	(0)	(0)	(7.5)		—
全動物							
検査動物数	50	50	50	50	50		
頻度 (動物数)	0	0	0	0	3 <sup>#</sup>		
(%)	(0)	(0)	(0)	(0)	(6.0)		(0 ~ 6.7)

Gart' test/<sup>#</sup>:p<0.05, Fisher' s exact test では有意差なし

a ; 1991 年～1996 年に試験開始した 14 試験

RITA (1983～2001 年) ヨーロッパにおいて動物実験施設を有する企業から得られた対照群における増殖性病変をデータベース化したもの。ハンノーバー医大にて集計。

#### 〈腫瘍性病変〉

表 22 に認められた全ての腫瘍性病変を示した。

雄では、750 及び 1500ppm 群で前立腺の腺腫、下垂体前葉の腺腫、甲状腺の良性 c 細胞腫、乳腺の線維腺腫、皮膚/皮下組織の線維腫と角化棘細胞腫、全身性の腫瘍である組織球性肉腫の発現頻度に減少がみられた。

雌では、750 及び 1500ppm 群で卵巣の良性顆粒膜細胞腫及び脳の良性顆粒細胞腫、並びに乳腺の腺腫 (250ppm 以上の群) と線維腺腫 (1500ppm 群) の発現頻度に減少がみられた。

雄における皮膚/皮下組織の線維腫、雌における乳腺腫瘍の頻度減少は、肉眼的病理所見でみられた体表の腫瘤の発現頻度減少を反映したのもであった。認められたこれら腫瘍の発現頻度減少は、動物の栄養状態に起因するものと考えられ、750 及び 1500ppm 群で観察された体重低下を反映したのもであった。このような非特異的な作用は、食事制限下の試験において体重増加量の減少に関連して認められている (Keenan ら、1995)。

副腎の良性髄質腫の増加が雄の 1500ppm 群でみられた (表 16)。

しかし、良性及び悪性腫瘍を合計した発生頻度には有意差はみられず、副腎髄質腫瘍の発現頻度は背景データの範囲内にあり (表 16)、さらに腫瘍発生時期の早期化もみられなかった。これらを考慮すると毒性学的影響はないものと考えられる。

表 16 副腎の髄質腫瘍<雄>

投与量 (ppm)	0	50	250	750	1500	背景データ (738 ; 10 試験)
検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	
<b>良性髄質腫</b>						
途中死亡	0	0	1	2	1	
最終屠殺	0	2	2	1	4	
全動物	0	2	3	3	5*↑	
(%)	(0)	(4)	(6)	(6)	(10)	
<b>悪性髄質腫</b>						
途中死亡	1	0	0	0	0	
最終屠殺	0	1	0	1	0	
全動物	1	1	0	1	0	
(%)	(2)	(2)	(0)	(2)	(0)	
髄質腫合計	1	3	3	4	5	
(%)	(2)	(6)	(6)	(8)	(10)	

Peto の傾向検定/\*; p<0.05, Fisher' s exact test/↑; p<0.05.

腸間膜リンパ節の血管腫の増加が雄の 1500ppm 群にみられた(表 17)。腸間膜リンパ節の血管腫は、雄ラットの加齢動物によく自然発生することが知られている(Losco & Harleman, 1992)。本試験でも 1500ppm 群で観察された血管腫は全て最終屠殺であったことから加齢と関連したものと考えられる。さらに、血管腫の発現頻度は背景データと同程度であった(表 17)。また、本試験で観察された血管腫の組織学的特徴は、卵円形の核をもつ細長い細胞により囲まれた、大きさが不規則な血液腔をもち、大きな病変では充実性でシート状の卵円形細胞からなっており、自然発生病変の特徴を呈していた。

表 17. 腸間膜リンパ節でみられた血管腫の頻度<雄>

投与量 (ppm)	0	50	250	750	1500	背景データ <sup>a</sup> (%幅)	RITA(%幅)
途中死亡							
検査動物数	33	25	27	26	10		
頻度(動物数)	0	1	0	0	0		
(%)	(0)	(4)	(0)	(0)	(0)		—
最終屠殺動物							
検査動物数	17	25	23	24	40		
頻度(動物数)	0	0	1	2	5		
(%)	(0)	(0)	(4.3)	(8.3)	(12.5)		—
全動物							
検査動物数	50	50	50	50	50		
頻度(動物数)	0 <sup>#</sup>	1	1	2	5*		
(%)	(0)	(2)	(2)	(4)	(10)		(0 ~ 7.2)

Fisher' s exact test/\*; p<0.05, peto傾向検定/#; p<0.05

a ; 1991 年~1996 年に試験開始した 14 試験。

RITA(1983~2001 年) ヨーロッパにおいて動物実験施設を有する企業から得られた対照群における増殖性病変をデータベース化したもの。ハンノーバー医大にて集計。

血管腫の臓器別発生頻度を表 17-1 に示す。1500ppm 群雄でみられた血管腫は主に腸間膜リンパ節と脾臓で認められ、脾臓と腸間膜リンパ節の両方で血管

腫がみられた1例を除き単発性であった。通常、自然発生性の血管の増殖性病変は、他の臓器に比べるとリンパ節や脾臓で見られることが多く、その他の臓器では散発的にしかみられないことが知られており、本試験の1500ppm雄での発生状況と同様であった。また悪性の血管肉腫は250ppmの雄1例のみにみられたのみで、投与に関連した増加はみられなかった。本試験を含む本検体の毒性試験において、リンパ節の血管への影響を示唆する所見は得られておらず、本検体の変異原性試験においても変異原性は認められていないことから、本検体が催腫瘍性を有するとは考えられなかった。

表 17-1. 血管腫の臓器別発生頻度

		雄					雌				
		0	50	250	750	1500	0	50	250	750	1500
1群動物数		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
途中死亡動物数		33	25	27	26	10	17	19	18	17	10
最終屠殺動物数		17	25	23	24	40	33	31	32	33	40
腸間膜 リンパ 節	途中死亡	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	最終屠殺	0	0	1	2	5	0	0	0	0	1
	全動物	0 <sup>#</sup>	1	1	2	5 <sup>*</sup>	0	0	0	0	1
皮下 組織	途中死亡	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	全動物	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脾臓	途中死亡	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	最終屠殺	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0
	全動物	0	2	1	0	1	0	1	0	0	0
子宮	最終屠殺	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	全動物	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1

Petoの傾向検定/ <sup>#</sup>:p<0.05, Fisher's exact test/\*:p<0.05

アンダーライン: 腸間膜リンパ節に血管腫がみられた動物5例のうち1500ppm群の雄1例のみが、脾臓に血管腫が認められた。これ以外の動物では当該臓器以外の部位で血管腫は認められなかった。

腫瘍の経時的発生:

雌の1500ppm群において、乳腺の腺癌が16週で、脳の悪性星状膠細胞腫が26週で観察され、対照群よりも早い時期に腫瘍の発現が認められた。しかしながら、これら腺癌(乳腺)及び悪性星状膠細胞腫(脳)の早期発現頻度は各1例のみであったこと、腫瘍の経時的発現に早期化がみられていないこと、並びに腫瘍発現頻度(総数)の増加がみられていないこと(表18)から、早期に腫瘍が観察されたことと投与の関連性はないものと考えられる。さらに、SD系ラット雌の10週齢で乳腺の腺癌が自然発生したことが報告されている(Oishiら、1995)。

その他に認められた腫瘍の発生は対照群と投与群との間に差異はなく、また、組織型についてもSD系ラットに通常認められる所見であり、投与との関連性を示唆するものではなかった。

表 18 腫瘍の経時的発現数

雄										
投与量 (ppm)	0		50		250		750		1500	
発現時期 (日)	良性	悪性	良性	悪性	良性	悪性	良性	悪性	良性	悪性
1-182	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
183-364	0	0	0	0	0	2	0	1	0	1
365-546	7	1	3	1	3	2	1	1	0	1
547-最終	59	14	54	8	60	8	36	6	55	5
合計	66	15	57	9	63	12	37	8	55	7
雌										
投与量 (ppm)	0		50		250		750		1500	
発現時期 (日)	良性	悪性	良性	悪性	良性	悪性	良性	悪性	良性	悪性
1-182	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 <sup>a</sup>
183-364	0	0	0	2	0	0	0	0	2	1
365-546	3	4	2	2	2	1	1	1	0	0
547-最終	69	8	63	9	53	14	57	10	40	8
合計	72	12	65	13	55	15	58	11	42	11

a: 乳腺腺癌(16週)、悪性星状膠細胞腫(26週)

以上の結果、本剤の24か月間飼料混入投与による慢性毒性/発癌性試験の影響として、雄の750及び1500ppm群、雌の1500ppm群で高い生存率がみられた。750ppm以上の投与群雌雄で体重および体重増加量の低下、1500ppm群雌雄で摂餌量の低下、雄の1500ppm群で飲水量の増加が、雌の1500ppm群で飲水量の減少が認められた。雌の250ppm群でごく軽度の体重増加抑制、250及び750ppm群で投与開始初期にわずかな摂餌量の低下が認められた。

臓器重量の変化として、52週中間屠殺時では750ppm群雌及び1500ppm群雌雄で最終体重低下、750及び1500ppm群雄で肝の体重比増加、750及び1500ppm群雌で心の体重比増加、1500ppm群雌で肝及び腎の体重比増加がみられ、105週の最終屠殺時では雌の1500ppm群で最終体重低下並びに心、肝及び腎の体重比増加が認められた。

組織学的所見として、雌の750及び1500ppm群で肝の脂肪化及び脾の脂肪萎縮の頻度低下が認められた。雌における乳腺腫瘍及び雄における皮膚/皮下組織の線維腫などの腫瘍性病変の頻度低下がみられ、体重低下に関連した変化と考えられた。

これらのことから、無影響量は雄で250ppm(9.81mg/kg/day)、雌で50ppm(2.22mg/kg/day)であり、無毒性量は雄で250ppm(9.81mg/kg/day)、雌では250ppmにおける体重及び摂餌量への影響は軽度であることから250ppm(11.4mg/kg/day)であると判断された。また、発癌性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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 19 53 週時中間屠殺の主な非腫瘍性病変

性 別	雄					雌				
	0	50	250	750	1500	0	50	250	750	1500
投 与 量 (ppm)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
検 査 動 物 数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
心 : 線維化を伴った炎症	5	6	8	5	5	1	0	0	0	0
鉍物沈着	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節 : 肥満細胞浸潤	0	0	0	0	0	2	1	1	1	4
腋窩リンパ節 : 慢性反応性過形成	2	1	1	4	2	2	2	2	2	1
胸腺 : 萎縮	5	7	2	2	4	7	3	5	3	3
腺胃 : 腺拡張	3	1	1	2	4	3	2	2	4	5
肝 : 脂肪化	1	1	1	2	1	1	1	1	0	0
胆管線維化	2	5	3	3	3	4	2	4	6	7
炎症性細胞浸潤	0	1	2	0	2	0	2	0	0	1
壊死	2	3	2	1	0	0	0	0	0	0
脾 : 腺房細胞萎縮	3	4	1	5	5	5	3	3	1	4
脂肪萎縮	9	10	9	9	9	10	7	6	3	3
腺房細胞過形成	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
島細胞過形成	2	2	3	2	1	3	2	3	3	2
肺 : 泡沫細胞集簇	3	1	4	2	5	2	1	2	3	2
腎 : 尿細管萎縮	1	1	1	0	1	0	0	0	1	2
尿細管円柱出現	0	2	1	1	3	2	1	3	3	5
慢性腎症	7	6	6	6	6	2	3	3	3	0
精巣 : 精細管萎縮	4	0	1	4	4	—	—	—	—	—
前立腺 : 腺過形成	1	1	0	1	1	—	—	—	—	—
卵巢 : セロイド沈着	—	—	—	—	—	3	2	2	3	3
生殖索過形成	—	—	—	—	—	1	0	4	1	2
子宮 : 拡張	—	—	—	—	—	2	1	2	1	1
下垂体 : 前葉の過形成	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0
発達性嚢胞	1	1	2	2	2	0	0	0	1	0
甲状腺 : 濾胞細胞過形成	1	1	1	2	1	0	0	0	0	0
副腎 : 皮質脂肪化	4	8	4	2	4	0	0	0	0	0
類洞嚢胞状拡張	0	0	0	0	0	3	1	2	2	1
皮質過形成	1	3	3	1	1	0	2	0	0	1
皮膚/皮下 : 潰瘍	1	1	3	0	2	0	0	0	0	0

Fisher's exact test で有意差なし。

表 20 53 週時中間屠殺の腫瘍性病変

性 別	雄					雌				
	0	50	250	750	1500	0	50	250	750	1500
投 与 量 (ppm)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
検 査 動 物 数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
腸間膜リンパ節 : 血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脾 : 腺房腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
精巣 : 良性ライディッヒ細胞腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
乳腺 : 線維腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
副腎 : 皮質腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍, Fisher's exact test で有意差なし。

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

表 21 発癌性試験群の主な非腫瘍性病変

検査 時期	性別 投与量(ppm)	雄					雌				
		0	50	250	750	1500	0	50	250	750	1500
検査動物数		(33)	(25)	(27)	(16)	(10)	(17)	(19)	(18)	(17)	(10)
死 亡 ・ 切 迫 屠 殺 動 物	骨格筋：変性	11	10	7	5	5	3	2	5	4	0
	心：線維化を伴う炎症	20	18	21	13	7	6	7	7	3	2
	骨髄：脂肪萎縮	25	15	20	11	8	9	6	7	6	4
	骨髄球増生	5	9	5	1	1	0	4	2	0	1
	脾：髓外造血亢進	29	24	23	14	9	15	19	16	13	8
	へモジデリン沈着	26	19	20	12	8	15	12	11	13	5
	腸間膜リンパ節：慢性反応性過形成	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	肥満細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0
	腋窩リンパ節：慢性反応性過形成	5	6	6	1	1	8	3	7	4	3
	胸腺：萎縮	24	21	15	7	7	7	13	16	6	2
	うっ血	6	2	3	2	0	1	0	0	0	0
	上皮過形成	3	4	0	1	0	2	9↑	10	1	1
	腺胃：腺拡張	9	8	4	1	1	4	6	8	10↑	2
	肝：脂肪化	8	11	12	4	5	8	9	5	3	1
	胆管線維化	17	20↑	17	8	3	11	8	8	7	3
	うっ血	17	8	15	8	6	6	2	4	2	1
	胆管嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	髓外造血亢進	0	2	0	2	0	2	8↑	7	2	2
	変異細胞巢	1	2	0	1	0	0	1	0	0	0
	炎症性細胞浸潤	0	2	0	1	0	0	2	0	0	0
	壊死	5	3	5	3	2	2	3	5	3	0
	肝海綿状変性	2	4	2	0	1	0	0	0	0	0
	脾：腺房細胞萎縮	9	5	8	4	1	5	5	7	1	4
	脂肪萎縮	23	16	22	9	6	11	10	9	5	5
	腺房細胞過形成	5	7	6	3	0	0	0	1	0	0
	島細胞過形成	5	3	5	1	0	3	4	2	2	1
	細胞質空胞化	6	3	1	0	0	1	1	1	2	0
	肺：うっ血	15	7	13	8	6	6	2	3	2	1
肺胞浮腫	4	10↑	3	7↑	3	5	1	3	2	1	
泡沫細胞集簇	12	9	12	5	3	6	8	6	10	2	
腎：尿細管円柱出現	2	0	3	4	1	2	3	2	5	4	
うっ血	14	5	15	8	5	5	2	2	4	9	
皮髓境界部鉍物沈着	0	0	0	0	0	17	17	17	17	8	
慢性腎症	25	19	20	11	6	5	8	7	3	2	
腎盂拡張	4	3	1	0	0	1	0	0	0	0	
腎盂移行上皮過形成	4	4	1	1	0	1	2	0	1	0	
膀胱：移行上皮過形成	2	1	1	1	0	1	0	0	0	0	
慢性炎症	6	1	2	3	0	0	0	0	0	0	

Fisher's exact test, ↑: 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

検査 時期	性別 投与量(ppm)	雄					雌				
		0	50	250	750	1500	0	50	250	750	1500
検査動物数		(33)	(25)	(27)	(16)	(10)	(17)	(19)	(18)	(17)	(10)
死 亡 切 迫 屠 殺 動 物	精巣 : 精細管萎縮	10	9	6	9	2	—	—	—	—	—
	白膜拡張	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	精子細胞巨細胞化	3	0	1	2	2					
	ライディット細胞過形成	1	4	1	2	1	—	—	—	—	—
	前立腺 : 腺過形成	7	9	8	5	4	—	—	—	—	—
	慢性炎症	4	0	3	2	0	—	—	—	—	—
	慢性化膿性炎症	9	8	4	5	2	—	—	—	—	—
	卵巢 : 萎縮	—	—	—	—	—	2	1	2	2	0
	セロイド沈着	—	—	—	—	—	4	5	2	5	4
	生殖索過形成	—	—	—	—	—	4	5	4	4	1
	子宮 : 拡張	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	ヘモジデリン沈着	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	嚢胞状過形成	—	—	—	—	—	1	1	1	0	0
	間質ポリープ	—	—	—	—	—	0	1	2	2	0
	下垂体 : 嚢胞	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0
	発達性嚢胞	1	3	1	0	3↑	1	0	0	1	0
	類洞嚢胞状拡張	2	2	3	0	0	0	2	0	1	0
	前葉の過形成	0	0	3	0	0	1	3	2	2	0
	甲状腺 : 濾胞嚢胞状拡張	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	濾胞細胞過形成	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0
	c-細胞過形成	0	2	3	0	0	3	4	2	1	0
	上皮小体 : 線維化	1	0	1	1	0	3	2	2	4	1
	副腎 : 皮質脂肪化	16	16	16	9	7	1	0	3	9↑	1
	うっ血	9	2	8	3	3	3	2	1	2	1
	セロイド沈着	0	0	0	0	0	2	2	2	3	0
	類洞嚢胞状拡張	0	1	0	0	0	11	15	9	7	4
	皮質過形成	11	7	7	2	2	4	3	4	3	1
	髄質過形成	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0
	脳 : 圧迫による萎縮	7	1	3	2	1	4	1	2	2	0
	脊髄神経根 : 脱髄	2	0	0	1	1	1	0	3	4	0
末梢神経 : 脱髄	4	4	1	1	4	0	0	2	3	1	
皮膚/皮下 : 毛包萎縮	4	1	0	0	1	1	0	0	0	1	
慢性炎症	4	0	1	0	0	0	1	0	0	0	
潰瘍	3	3	1	1	1	2	0	1	0	0	
乳腺 : 導管拡張	2	3	2	0	0	5	1	1	2	0	
眼 : 白内障	4	3	4	3	1	0	3	2	3	0	
眼周囲組織 : 線維化を伴った炎症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
涙腺 : 慢性炎症	12	13	11	4	3	0	0	0	0	0	
ハーダー氏腺 : リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	
慢性炎症	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	

Fisher's exact test, ↑: 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

検査 時期	性別 投与量(ppm)	雄					雌				
		0	50	250	750	1500	0	50	250	750	1500
検査動物数		(17)	(25)	(23)	(34)	(40)	(33)	(31)	(32)	(33)	(40)
105 週 屠 殺 動 物	骨格筋：変性	17	21	20	28	33	19	23	18	5	14
	心：線維化を伴う炎症	17	23	22	31	39	26	14	21	19	21
	骨髄：脂肪萎縮	17	24	21	33	40	29	29	27	28	38
	骨髄球増生	0	2	2	0	0	1	0	0	2	0
	脾：髓外造血亢進	16	25	23	34	40	33	31	32	33	39
	ヘモジデリン沈着	17	25	23	33	40	32	31	32	33	40
	腸間膜リンパ節：血管腫様過形成	0	0	0	0	3	0	1	1	0	1
	慢性反応性過形成	1	0	0	1	2	1	0	2	0	0
	肥満細胞浸潤	1	1	0	3	0	3	5	7	4	8
	腋窩リンパ節：慢性反応性過形成	4	10	8	12	10	10	5	10	6	15
	胸腺：萎縮	15	22	19	29	32	29	28	28	22	34
	上皮過形成	6	6	4	6	8	22	24	24	18	24
	腺胃：腺拡張	9	11	7	11	25	27	21	20	26	33
	肝：脂肪化	8	15	11	13	10	12	9	8	8	7
	胆管線維化	16	20	17	28	26	26	25	24	22	33
	うっ血	1	4	3	5	4	4	1	3	3	5
	胆管嚢胞	0	1	1	0	0	3	1	2	2	3
	髓外造血亢進	0	0	0	0	0	1	0	2	1	1
	変異細胞巣	5	5	3	4	8	2	0	0	4	1
	肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	炎症性細胞浸潤	1	1	2	1	2	1	2	1	1	2
	壊死	2	2	0	2	5	0	0	3	0	0
	肝海綿状変性	3	6	2	6	9	0	0	2	0	0
	脾：腺房細胞萎縮	4	7	11	10	10	16	10	10	11	16
	脂肪萎縮	15	23	19	29	37	28	27	26	24	23
	腺房細胞過形成	6	13	8	8	16	1	1	2	3	1
	島細胞過形成	2	4	5	3	3	6	6	3	4	2
	細胞質空胞化	4	5	3	5	12	3	3	3	2	6
	肺：うっ血	2	6	7	11	12	15	7	3	3	10
	泡沫細胞集簇	10	13	12	18	24	19	13	17	14	28
腎：尿管円柱出現	0	0	0	1	0	9	5	7	6	11	
うっ血	1	4	2	2	4	6	1	2	0	9	
皮髄境界部鉾物沈着	0	0	0	0	0	32	31	31	33	40	
慢性腎症	17	25	23	33	40	19	20	18	23	25	
腎盂拡張	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	
腎盂移行上皮過形成	2	1	7	6	2	2	0	3	3	1	
膀胱：移行上皮過形成	0	0	1	2	1	1	0	0	0	0	
慢性炎症	1	0	0	3	1	0	1	2	0	0	

Fisher's exact test で有意差なし。



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

検査 時期	性別	雄					雌				
		0	50	250	750	1500	0	50	250	750	1500
	投与量(ppm)	(17)	(25)	(23)	(34)	(40)	(33)	(31)	(32)	(33)	(40)
105 週 屠 殺 動 物	精巣 : 精細管萎縮	5	12	9	13	18	—	—	—	—	—
	白膜拡張	1	3	2	2	5	—	—	—	—	—
	精子細胞巨細胞化	0	0	0	0	2	—	—	—	—	—
	ライディット細胞過形成	3	3	4	5	7	—	—	—	—	—
	精巣上体 : 精子肉芽腫	0	0	0	0	2	—	—	—	—	—
	前立腺 : 腺過形成	9	13	12	19	23	—	—	—	—	—
	慢性炎症	4	3	3	4	4	—	—	—	—	—
	慢性化膿性炎症	3	8	4	6	7	—	—	—	—	—
	卵巣 : 萎縮	—	—	—	—	—	4	2	2	4	6
	セロイド沈着	—	—	—	—	—	27	21	21	24	33
	生殖索過形成	—	—	—	—	—	15	16	14	16	18
	子宮 : 拡張	—	—	—	—	—	2	0	1	0	3
	ヘモジデリン沈着	—	—	—	—	—	1	1	6↑	0	1
	嚢胞状過形成	—	—	—	—	—	4	6	2	6	5
	間質ポリープ	—	—	—	—	—	4	2	3	1	7
	下垂体 : 嚢胞	1	1	0	2	6	0	0	1	0	2
	発達性嚢胞	1	1	7	5	9	2	0	1	0	1
	類洞嚢胞状拡張	0	3	3	4	4	3	2	0	1	5
	前葉の過形成	0	6↑	1	5	4	6	3	4	5	5
	甲状腺 : 濾胞嚢胞状拡張	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
	濾胞細胞過形成	1	1	1	0	3	3	0	2	2	3
	c-細胞過形成	4	4	2	6	6	6	8	7	5	5
	上皮小体 : 線維化	0	0	2	2	1	5	5	9	4	4
	副腎 : 皮質脂肪化	13	20	18	28	31	11	8	6	8	11
	うっ血	1	1	0	2	2	0	0	0	1	0
	セロイド沈着	0	0	0	0	2	8	6	7	6	12
	類洞嚢胞状拡張	1	0	0	0	2	33	26	25	30	38
	皮質過形成	13	15	13	22	29	4	9	9	10	9
	髄質過形成	2	4	3	1	5	0	2	0	0	1
	脳 : 圧迫による萎縮	2	3	2	2	0	3	1	1	4	2
	脊髄神経根 : 脱髄	8	10	5	12	19	2	14↑	12↑	4	5
	末梢神経 : 脱髄	9	13	16	18	20	14	13	18	15	12
皮膚/皮下 : 毛包萎縮	1	0	2	0	2	2	3	1	2	2	
慢性炎症	1	1	0	1	2	0	0	2	1	1	
潰瘍	2	1	3	4	4	1	1	1	1	0	
乳腺 : 導管拡張	2	1	0	0	0	4	2	0	4	4	
眼 : 白内障	9	10	11	10	10	7	5	6	5	5	
眼周囲の組織 : 出血	6	4	4	3	5	0	0	0	0	0	
線維化を伴った炎症	5	5	4	5	10	13	10	6	8	17	
涙腺 : 慢性炎症	9	10	13	20	25	0	0	1	0	0	
ハーダー氏腺 : リンパ球浸潤	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	
慢性炎症	6	6	5	10	16	0	2	0	0	1	
壊死	3	0	2	0	0	0	1	1	0	0	

Fisher's exact test, ↑ ; 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

検査 時期	性別	雄					雌				
		0	50	250	750	1500	0	50	250	750	1500
	投与量(ppm)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
	検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
全	骨格筋：変性	28	31	27	33	38↑	22	25	23	19	14
	心：線維化を伴う炎症	37	41	43	44	46↑	32	21	28	22	23
	骨髄：脂肪萎縮	42	39	41	44	48↑	38	35	34	34	42
	骨髄球増生	5	11	7	1	1	1	4	2	2	1
	脾：髓外造血亢進	45	49	46	48	49	48	50	48	46	47
	へモジデリン沈着	43	44	43	45	48	47	43	43	46	45
	腸間膜リンパ節：血管腫様過形成	0	0	0	0	3↑	0	1	1	0	1
	慢性反応性過形成	5	1	1	1	2	1	0	2	0	0
	肥満細胞浸潤	1	1	0	3	0	3	5	9	5	8
	腋窩リンパ節：慢性反応性過形成	9	16	14	13	11	18	8	17	10	18
動	胸腺：萎縮	39	43	34	36	39	36	41	44	28	36
	うっ血	6	2	3	2	0	1	0	0	0	0
	上皮過形成	9	10	4	7	8	24	33	34	19	25
	腺胃：腺拡張	18	19	11	12	26	31	27	28	36	35
	肝：脂肪化	16	26↑	23	17	15	20	18	13	11	8
	胆管線維化	33	40	34	36	29	37	33	32	29	36
	うっ血	18	12	18	13	10	10	3	7	5	6
	胆管嚢胞	0	2	1	0	0	3	1	3	2	3
	髓外造血亢進	0	2	0	2	0	3	8	9	3	3
	変異細胞巢	6	7	3	5	8	2	1	0	4	1
物	肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2*
	炎症性細胞浸潤	1	3	2	2	2	1	4	1	1	2
	壊死	7	5	5	5	7	2	3	8↑	3	0
	肝海綿状変性	5	10	4	6	10	0	0	2	0	0
	脾：腺房細胞萎縮	13	12	19	14	11	21	15	17	12	20
	脂肪萎縮	38	39	41	38	43	39	37	35	29	28
	腺房細胞過形成	11	20↑	14	11	16	1	1	3	3	1
	島細胞過形成	7	7	10	4	3	9	10	5	6	3
	細胞質空胞化	10	8	4	5	12	4	4	4	4	6
	肺：うっ血	17	13	20	19*	18*	21	9	6	5	11
肺	肺泡浮腫	4	10	3	7	3	5	1	3	2	1
	泡沫細胞集簇	22	22	24	23	27	25	21	23	24	30
	腎：尿細管円柱出現	2	0	3	5	1	11	8	9	11	15
	うっ血	15	9	17	10	9	11	3	4	4	10
	皮髄境界部鉍物沈着	0	0	0	0	0	49	48	48	50	48
	慢性腎症	42	44	43	44	46	24	28	25	26	27
	腎盂拡張	5	4	1	1	0	1	0	0	2	1
	腎盂移行上皮過形成	6	5	8	7	2	3	2	3	4	1
	膀胱：移行上皮過形成	2	1	2	3	1	2	0	0	0	0
	慢性炎症	7	1	2	4	1	0	1	2	0	0

Gartらの方法、\* $p < 0.05$ , Fisher's exact test, ↑ $p < 0.05$ .



表 22 発癌試験群の腫瘍性病変

検査 時期	性別	雄					雌				
		0	50	250	750	1500	0	50	250	750	1500
	投与量(ppm)										
	検査動物数	(33)	(25)	(27)	(16)	(10)	(17)	(19)	(18)	(17)	(10)
死 亡 ・ 切 迫 屠 殺 動 物	骨格筋：横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	骨：骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	心：心内膜良性シュワン細胞腫 (B)	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0
		心房悪性中皮腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾：血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺：良性胸腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜リンパ節：血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	食道：扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	小腸：腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝：肝細胞癌 (M)	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵：腺房細胞腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺房細胞腺腫 (B)	1	1	4	0	0	0	0	0	0
	肺：良性島細胞腫 (B)	4	1	4	0	4↑	0	0	0	0	0
	肺：細気管支・肺胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎：癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣：良性ライディット細胞腫 (B)	1	1	0	2	0	—	—	—	—	—
		良性中皮腫 (B)	0	0	0	1	0	—	—	—	—
	卵巣：良性顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	2	0	0	0	0
		悪性セルトリ細胞腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	1
	陰核腺：腺腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	子宮：腺腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	1
		子宮間質肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	1
	下垂体：前葉腺腫 (B)	7	5	7	2	1	5	4	4	2	0
	副腎：皮質腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		皮質腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	1	0
		良性髓質腫 (B)	0	0	1	2	1	0	0	0	1
		悪性髓質腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺：濾胞腺腫 (B)	2	2	0	0	0	1	0	0	1	0
		良性c細胞腫 (B)	5	1	1	1	0	0	2	0	1
		悪性c細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0
脳：悪性星状膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
	悪性乏突起膠細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	良性顆粒細胞腫 (B)	1	0	0	0	2	1	0	0	0	
脊髄神経根：悪性シュワン細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
末梢神経：悪性シュワン細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
外耳道皮脂腺：扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
耳：良性シュワン細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	

(B)：良性腫瘍，(M)：悪性腫瘍， Fisher's exact test, ↑; 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

検査 時期	性別 投与量(ppm)	雄					雌				
		0	50	250	750	1500	0	50	250	750	1500
検査動物数		(33)	(25)	(27)	(16)	(10)	(17)	(19)	(18)	(17)	(10)
死 亡 ・ 切 迫 屠 殺 動 物	乳腺 : 腺癌 (M)	0	0	0	0	0	3	5	5	2	2
	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	2	4	0	1	0
	線維腺腫 (B)	2	1	0	0	0	10	11	9	7	2
	線維腺腫を含む腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	悪性混合腫瘍 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮膚/皮下: 扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	線維腫 (B)	9	9	5	3	2	0	2	1	1	2
	線維肉腫 (M)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	良性線維性組織球腫 (B)	1	2	2	0	0	1	0	0	1	0
	悪性線維性組織球腫 (M)	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	平滑筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性黒色腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肉腫 NOS (M)	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	良性毛包腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腹腔 : 線維腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	良性線維性組織球腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪性中皮腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
全身性: 骨髄性白血病 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	
悪性リンパ腫 (M)	0	0	3	2	1	0	0	1	0	0	
組織球性肉腫 (M)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍, Fisher's exact test で有意差なし。

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

検査 時期	性別 投与量(ppm)	雄					雌				
		0	50	250	750	1500	0	50	250	750	1500
	検査動物数	(17)	(25)	(23)	(34)	(40)	(33)	(31)	(32)	(33)	(40)
105 週 屠 殺 動 物	心 : 心内膜良性シュワン細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾 : 血管腫 (B)	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0
	胸腺 : 良性胸腺腫 (B)	0	0	1	1	1	1	0	1	1	0
	腸間膜リンパ節 : 血管腫 (B)	0	0	1	2	5	0	0	0	0	1
	肝 : 肝細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞腺腫 (B)	0	1	1	0	3	0	1	0	0	0
	胆管癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵 : 膵房細胞腺腫 (B)	1	2	2	2	4	0	1	0	0	0
	良性島細胞腫 (B)	3	1	6	2	3	1	1	3	2	1
	悪性島細胞腫瘍 (M)	0	0	2	0	0	1	0	0	0	1
	肺 : 細気管支・肺胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎 : 癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	膀胱 : 移行上皮乳頭腫 (B)	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0
	線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	精巣 : 良性ライディット細胞腫 (B)	2	3	1	1	3	—	—	—	—	—
	精巣網膜腫 (B)	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	前立腺 : 腺腫 (B)	1	3	0	0	0	—	—	—	—	—
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
	卵巢 : 悪性顆粒膜細胞腫 (M)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	子宮 : 腺腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	血管腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	下垂体 : 前葉腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	前葉腺腫 (B)	6	5	9	6	8	9	8	5	8	12
	中間葉腺腫 (B)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	副腎 : 皮質腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0
	皮質腺腫 (B)	1	2	0	1	1	3	1	1	1	0
	良性髓質腫 (B)	0	2	2	1	4	2	0	1	0	0
	悪性髓質腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	甲状腺 : 濾胞腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	濾胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0
	良性c細胞腫 (B)	4	4	4	1	1	2	3	1	6	2
	悪性c細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
脳 : 悪性星状膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	
良性顆粒細胞腫 (B)	1	1	0	2	1	1	0	0	0	0	
末梢神経 : 悪性シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
乳腺 : 腺癌 (M)	0	0	0	0	0	2	1	3	2	0	
腺腫 (B)	0	0	0	0	0	10	5	3	4	3	
線維腺腫 (B)	0	1	0	0	0	16	17	18	19	13	
線維腺腫を含む腺癌 (M)	0	0	0	0	0	2	1	0	1	0	

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍, Fisher's exact test で有意差なし。

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

検査 時期	性別	雄					雌				
		0	50	250	750	1500	0	50	250	750	1500
	投与量(ppm)										
	検査動物数	(17)	(25)	(23)	(34)	(40)	(33)	(31)	(32)	(33)	(40)
105 週 屠 殺 動 物	皮膚/皮下：基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	線維腫 (B)	5	1	6	2	5	2	2	5	0	3
	良性線維性組織球腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪腫 (B)	1	0	1	1	1	0	1	0	0	0
	脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	良性基底細胞腫瘍 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	良性顆粒細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	口腔：扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腹腔：脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	全身性：悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0

(B)：良性腫瘍，(M)：悪性腫瘍， Fisher's exact test で有意差なし。

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

検査 時期	性別	雄					雌				
		0	50	250	750	1500	0	50	250	750	1500
	投与量(ppm)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
	検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
全	骨格筋：横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	骨：骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	心：心内膜良性シュワン細胞腫 (B)	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0
		心房悪性中皮腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾：血管腫 (B)	0	2	1	0	1	0	1	0	0	0
	胸腺：良性胸腺腫 (B)	0	0	1	1	1	1	0	1	2	0
	腸間膜リンパ節：血管腫 (B)	0	1	1	2	5* ↑	0	0	0	0	1
	食道：扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	小腸：腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝：肝細胞癌 (M)	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 (B)	0	1	1	0	3	0	1	0	0
		胆管癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	膵：膵房細胞腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		膵房細胞腺腫 (B)	2	3	6	2	4	0	1	0	0
		良性島細胞腫 (B)	7	2	10	2	7	1	1	3	2
	肺：悪性島細胞腫瘍 (M)	0	0	2	0	0	1	0	0	0	1
		肺：細気管支・肺胞癌 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	動	扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		腎：癌 (M)	0	0	0	1	0	0	1	1	0
		脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
膀胱：移行上皮乳頭腫 (B)	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	
	線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
精巣：良性ライディット細胞腫 (B)	3	4	1	3	3	—	—	—	—	—	
	精巣網膜腫 (B)	0	1	0	0	0	—	—	—	—	
	良性中皮腫 (B)	0	0	0	1	0	—	—	—	—	
前立腺：腺腫 (B)	1	3	0	0	0*	—	—	—	—	—	
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	—	—	—	—	
卵巣：良性顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	2	0	0	0*	0*	
	悪性顆粒膜細胞腫 (M)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	
	悪性セルトリ細胞腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	
陰核腺：腺腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0	
子宮：腺腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	1	
	血管腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	
	平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	
	子宮間質肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	
下垂体：前葉腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	前葉腺腫 (B)	13	10	16	8	9*	14	12	9	10	
	中間葉腺腫 (B)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	
副腎：皮質腺癌 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0	2	0	
	皮質腺腫 (B)	2	2	0	1	1	3	1	2	2	
	良性髓質腫 (B)	0	2	3	3	5* ↑	2	0	1	0	
	悪性髓質腫 (M)	1	1	0	1	0	0	0	0	0	
甲状腺：濾胞腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	
	濾胞腺腫 (B)	2	2	0	1	0	2	1	1	1	
	良性c細胞腫 (B)	9	5	5	2*	1*	2	5	1	7	
	悪性c細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	

(B)：良性腫瘍，(M)：悪性腫瘍，Petoの検定、\*：p<0.05，Fisher's exact test，↑：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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

検査 時期	性別 投与量(ppm)	雄					雌				
		0	50	250	750	1500	0	50	250	750	1500
	検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
全 動	脳 : 悪性星状膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2
	悪性乏突起膠細胞腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	良性顆粒細胞腫 (B)	2	1	0	2	3	2	0	0	0*	0*
	脊髄神経根 : 悪性シュワン細胞腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	末梢神経 : 悪性シュワン細胞腫(M)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1
	外耳道皮脂腺 : 扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	耳 : 良性シュワン細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺 : 腺癌 (M)	0	0	0	0	0	5	6	8	4	2
	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	12	9	3*	5*	3*
	線維腺腫 (B)	2	2	0	0	0*	26	28	27	26	15*
	線維腺腫を含む腺癌 (M)	0	0	0	0	0	2	1	1	2	0
	悪性混合腫瘍 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮膚/皮下 : 基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	物	線維腫 (B)	14	10	11	5	7	2	4	6	1
線維肉腫 (M)		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管腫 (B)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
血管肉腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
良性線維性組織球腫 (B)		1	2	2	0	1	1	0	1	1	0
悪性線維性組織球腫 (M)		0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
角化棘細胞腫 (B)		4	1	2	0*	0*	0	0	0	0	0
平滑筋肉腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
脂肪腫 (B)		2	0	1	1	1	0	1	0	0	0
脂肪肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
悪性黒色腫 (M)		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
肉腫 NOS (M)		1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
良性基底細胞腫瘍 (B)		0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
良性顆粒細胞腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
良性毛包腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔 : 扁平上皮癌 (M)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
腹腔 : 線維腫 (B)		1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
良性線維性組織球腫(B)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
悪性中皮腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
全身性 : 骨髄性白血病 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	
悪性リンパ腫 (M)	0	0	3	2	1	1	0	2	0	0	
組織球性肉腫 (M)	2	0	0	0*	0*	0	0	0	0	1	
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	
良性腫瘍		66	57	63	37	55	72	65	55	58	
悪性腫瘍		15	9	12	8	7	12	13	15	11	
腫瘍総数		71	66	75	45	62	84	78	70	69	
担単発腫瘍動物数		16	23	17	21	13	16	22	24	22	
担多発腫瘍動物数		26	18	24	11	19	26	24	19	20	
総担腫瘍動物数		42	41	41	32	32	42	46	43	36	

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍, Petoの検定、\*: $p < 0.05$ , Fisher's exact test で有意差なし。