

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3) マウスを用いた飼料混入投与による反復経口投与慢性毒性/発がん性併合試験

(資料 No. 23)

試験機関:

[GLP 非対応]

報告書作成年: 1984 年

検体純度 :

供試動物 : B6C3F1 系マウス、1 群雌雄各 80 匹

開始時 5 週齢、平均体重 雄 22.2 g、雌 17.4 g

投与後 26、52、78 週時に各群雌雄 9~10 匹ずつを中間屠殺した。

投与期間 : 24 カ月間(1981 年 3 月 27 日~1983 年 3 月 25 日)

投与方法 : 検体を 0、100、400 または 1600 ppm の濃度で飼料に混入し、24 カ月間にわたって随時摂食させた。混合時に粉立ちを防止するためにオリーブ油を 2% 添加した。検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。

観察・検査項目及び結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日 2 回観察した。

立毛、削瘦、歯の異常、脱毛、貧血、体温低下および腫瘍等、老齢化に伴う症状が対照群を含む全群にみられたが、いずれの症状も投与によるものとは考えられない。

104 週目における各群の死亡率(%)は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		0	100	400	1600
死亡率(%)	雄	16.5	7.4	21.5	4.0
	雌	9.3	9.7	14.0	15.7

対照群との有意差検定は実施しなかった

いずれの群においても死亡率は低く、投与による影響はないと思われる。

体重変化; 投与開始から 26 週間は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回全マウスの体重を測定した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

試験期間中の体重増加量を下表に示す。

性別	雄			雌		
	100	400	1600	100	400	1600
投与量 (ppm)						
体重増加量 (0-13 週)			80↓			93↓
体重増加量 (0-104 週)			56↓			90

対照群との有意差検定は、Student の t 検定を用いて行った (↑↓: P < 0.05, ↑↓↓: P < 0.01)
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

1600 ppm 群雌雄では対照群に比して有意な体重増加抑制がみられた。

摂餌量及び食餌効率; 全マウスの摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

試験期間中の食餌効率を下表に示す。

性別	雄			雌		
	100	400	1600	100	400	1600
投与量 (ppm)						
総摂餌量 (0-13 週)				97↓	97↓	96↓
総摂餌量 (0-104 週)				98↓	98↓	98↓
食餌効率 (0-13 週)			78↓			
食餌効率 (0-104 週)			60↓			

対照群との有意差検定は、Student の t 検定を用いて行った (↑↓: P < 0.05, ↑↓↓: P < 0.01)
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

雄の摂餌量は特に異常はなかった。雌では試験前半で投与群の摂餌量は対照群に比して少ない週があったが、いずれも正常範囲内の値として許容できるものであり、また試験後半は各投与群とも対照群と大差なく正常な推移を示した。雄の 1600 ppm 群で食餌効率のわずかな低下が認められた。

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量 (mg/kg/day) は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		100	400	1600
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	16.2	67.4	296
	雌	21.7	88.1	362

血液学的検査; 投与開始前は別に用意した同じ母集団の雌雄各 10 匹について、投与開始後 26、52、78 および 104 週目に、各群雌雄 6~10 匹ずつについて行った。採血は 24 時間絶食後、腹部大動脈から行い、以下の項目について測定した。

総白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、血小板数、白血球百分比、網状赤血球数

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別	投与量 (ppm)	100				400				1600			
	検査時期 (週)	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
雄	ヘモグロビン濃度					102↑							
	赤血球数		97↓								97↓		
	MCV									98↓			
	MCH	103↑	101↑		105↑	104↑	102↑	107↑		102	102↑	104↑	
	MCHC	103↑			103↑	104↑		105↑		104↑	101↑	105↑	
	血小板数											124↑	117↑
	総白血球数		67↓		40↓	56↓	43↓	37↓	56↓	56↓	53↓		
	好中球百分比		133↑			178↑				206↑	178↑		142↑
	リンパ球百分比		93↓			83↓				77↓	83↓		74↓
	網状赤血球数									153↑			
雌	ヘマトクリット値									97↓			
	赤血球数									96↓			
	MCV										102↑	103↑	104↑
	MCH			103↑				102↑		102↑	102↑	104↑	106↑
	MCHC			101↑								101↑	102↑
	血小板数									84↓		113	129↑
	総白血球数										200↑		
	好中球百分比										143↑	146↑	
	リンパ球百分比										87↓	84↓	
	網状赤血球数				66↓		131↑			271↑			

対照群との有意差検定は、Student の t 検定を用いて行った (↑: P < 0.05, ↑↑: P < 0.01)

白血球分画の有意差検定は、Student の t 検定を用い、申請者が実施 (↑: P < 0.05, ↑↑: P < 0.01)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

上記のように種々の項目で有意差が認められた。26 週目に雄の 400 および 1600 ppm 群で総白血球数の減少、好中球の増加、リンパ球の減少が、52 週目にはこれらの群で総白血球数の減少が認められた (1600 ppm 群で好中球の増加、リンパ球の減少)。雌では、雄と異なり、総白血球数の有意な増加が 52 週目のみに認められた。白血球系の変化の他に、1600 ppm 群雌雄には網状赤血球数の増加が 26 週目に、血小板数の増加が 78 および 104 週目に認められ投与の影響と考えられた。これら以外は投与量との関連が乏しい変化 (雄の、ヘモグロビン濃度、MCH、MCHC の増加、赤血球数の減少、雌の網状赤血球数)、連続性のない変化 (雄 100 ppm 群の白血球系、雌の血小板数の減少)、赤血球数およびヘマトクリット値の変化を伴わない赤血球平均恒数の変化 (雌の MCV、MCH、MCHC の変化で 26 週を除く) であり、投与による影響とは考えられない。

血液生化学検査; 投与開始前は別に用意した同じ母集団の雌雄各 10 匹について、投与開始後 26、52、78 および 104 週目に各群雌雄 9~10 匹ずつについて行った。採血は 24 時間絶食後、腹部大動脈から行い、血清を用いて以下の項目について測定した。

糖、BUN、尿酸、無機リン(P)、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、ALP、GPT、GOT、コリンエステラーゼ(ChE)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	投与量 (ppm)	100				400				1600			
		検査時期 (週)	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78
雄	P		79↓		89↓					116↑	104	135↑	105
	血糖										84↓		
	BUN					121↑							
	尿酸									89↓		184↑	
	総コレステロール					79↓		62↓		32↓	43↓		
	総蛋白					96↓				92↓			
	アルブミン					94↓				91↓			
	ALP						88↓			152↑		118↑	
	GOT						119↑			186↑	167	392↑	241↑
	GPT									227↑	306↑	993↑	475↑
ChE			91↓		118↑		89↓		117↑	113↑	113↑	125↑	
雌	P					103		121↑	119↑	122↑	117↑	130↑	134↑
	血糖			128↑		69↓		126↑	141↑			158↑	137↑
	BUN	73↓				69↓	81↓	83↓		81↓		79↓	
	尿酸					92↓				92↓			71↓
	総コレステロール									63↓	82↓		
	総蛋白		96↓				96↓						
	ALP						85↓	72↓					
	GOT					62↓					133↑		
	GPT					50↓							
	ChE					89↓							

対照群との有意差検定は、Student の t 検定を用いて行った(↑:P < 0.05、↑↓:P < 0.01)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

1600 ppm 群雌雄で、GOT、P の増加、総コレステロール、尿酸の減少が、同群雄で GPT、ALP、ChE の増加、総蛋白、アルブミンの減少、同群雌で血糖の増加がみられた。

400 ppm 群の雄では GOT、ChE の増加、総コレステロール、総蛋白、アルブミンの減少が、同群雌では血糖、P の増加、尿酸の減少がみられた。

その他の変動は投与量と関連のない変化(雄の BUN の増加、P、ALP の減少、雌の BUN、総蛋白、ALP、GOT、GPT、ChE の減少)、または一過性の軽微な変化(100 ppm 群雌の血糖増加、1600 ppm 群雄の血糖減少、尿酸増加)で投与とは関連がないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

尿検査; 投与後 26、52、78 および 104 週目に各群雌雄 9~10 匹ずつについて行った。
尿は腹部圧迫法により採取し、以下の項目について検査した。

pH、潜血、ケトン体、糖、蛋白、ウロビリノーゲン、ビリルビン

各検査時期共、対照群と大差なく、異常は認められなかった。

臓器重量; 投与後 26、52 および 78 週目は各群雌雄 9~10 匹ずつ、104 週目には全生存動物を屠殺・解剖し、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、卵巣

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	投与量 (ppm)	100				400				1600				
	検査時期(週)	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	
雄	体重	101	102	106	100	90↓	102	99	97	86↓	88↓	88	79↓	
	脳	絶対								98	98		98↓	
		相対								114↑	110		121↑	
	心臓	絶対					94			100			86↓	
		相対					110↑			116↑			107↑	
	肺	絶対								94	100	95↓	86↓	
		相対								110↑	115↑	102	107	
	肝臓	絶対					102	114		138↑	141↑	133↑	139↑	
		相対					114↑	111↑		159↑	161↑	146↑	169↑	
	腎臓	絶対							111↑	104↑	97	103	107	103
		相対							110	108↑	113↑	115↑	118↑	128↑
	脾臓	絶対									114			
		相対									125↑			
	副腎	絶対					80↓							
相対						73								
精巣	絶対									92↓	100	95↓		
	相対									108	111↑	115↑		
雌	体重	109	105	104	103	108	104	100	99	99	93	89	95	
	脳	絶対								98↓			98↓	
		相対								99			101	
	心臓	絶対				95				95↓			95↓	
		相対				93↓				95			98	
	肺	絶対		111↑									90↓	
		相対		105									97	
	肝臓	絶対				87	113↑	109↑		140↑	133↑	132↑	109	
		相対				84↓	105	104		140↑	139↑	146↑	115	
	腎臓	絶対				96								
		相対				95↓								
	脾臓	絶対								133↑			71↓	
		相対								132↑			75↓	
	副腎	絶対									77↓			
相対										86↓				

対照群との有意差検定は、Student の t 検定を用いて行った(↑: P < 0.05、↑↑: P < 0.01)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

400 および 1600 ppm 群の雌雄に肝臓の重量および/または対体重比の有意な増加がみられた。400 および 1600 ppm 群の雄に腎臓の重量および/または対体重比の有意な増加がみられた。1600 ppm 群の雌雄に脾臓の重量および/または対体重比の有意な増加が単回みられた。上記の変化は検体の影響と考えられた。また、1600 ppm 群では低体重によると考えられる臓器重量の減少および/または対体重比の増加が種々の臓器(雄の脳、心臓、肺、精巣、雌の脳、心臓、肺、脾臓、副腎)で認められ、有意差が散見された。そのほかの変化は投与量と関連のない、単回の変化であり(雄 400 ppm 群の心臓と副腎、雌の 100 ppm 群の心臓、肺、肝臓、腎臓、400 ppm 群の脳、心臓)、検体の影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査;途中死亡、切迫屠殺動物、投与後 26、52、78 および 104 週目の計画屠殺の全動物について剖検を行った。

主要な剖検所見を下表に示す。

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
52 週	所見\検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓	腫大	0	0	0	4	0	0	0	0
78 週	所見\検査動物数		9	10	10	10	9	10	10	10
	肝臓	腫大	0	0	0	9↑	0	0	0	0
104 週	所見\検査動物数		42	46	39	48	46	45	43	42
	肝臓	腫大	0	1	2	3	0	1	0	0
		白色斑	1	2	1	8↑	3	1	5	3
		結節	21	23	22	31	12	7	11	19

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて申請者が実施(↑↓: P < 0.05、↑↓: P < 0.01)

肝臓の腫大と白色斑の出現が 1600 ppm 群雄で 78 および 104 週目にみられた。

その他に胸腺の萎縮、肺の結節、肝臓の結節、脾臓の腫大、卵巣の嚢胞、子宮腔拡張等が対照群を含む全群で比較的高頻度でみられたが、いずれの変化も自然発生的または老齢化による変化であり、検体投与によるものとは考えられない。

病理組織学的検査;52 週目および 104 週目の計画屠殺動物および途中死亡動物の以下の臓器、組織について病理組織学的検査を行った。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、卵巣、下垂体、胆のう、気管支、脊髄、眼、唾液腺、気管、甲状腺、胸腺、食道、胃、小腸、大腸、膵臓、膀胱、前立腺、子宮体部および頸管、頸部リンパ節、坐骨神経、皮膚、乳腺、骨および骨髄、大腿筋、病変部、腫瘍部組織塊および近接リンパ節

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1-1 (52 週計画屠殺動物)、表 1-2 (死亡・切迫屠殺動物)、表 1-3 (最終屠殺動物) および表 1-4 (全動物) に示す。

1600 ppm 群雌雄で、肝臓の脂肪変性および肝細胞結節が有意に増加し (104 週、全動物)、同群雄で肝臓の細胞学的変化 (肝細胞の腫大、核の大小不同) の有意な増加 (52 週、104 週、全動物)、肝細胞の壊死および色素沈着の有意な増加 (104 週、全動物)、小肉芽腫 (肉芽腫性炎症) の僅かな増加 (全動物) がみられた。

投与による肝臓の変化は 400 ppm 群にも認められ、雄では細胞学的変化の有意な増加 (104 週、全動物) と小肉芽腫 (肉芽腫性炎症) の僅かな増加 (全動物) が、雌では脂肪変性の有意な増加 (全動物) がみられた。

肝臓以外にも投与による変化が認められた。1600 ppm 群雌雄で、腎臓の再生上皮、食道の角化亢進が増加し、雄では有意であった (全動物)。色素沈着の有意な増加が 1600 ppm 群雄の腎臓、脾臓および骨髄に、400 および 1600 ppm 群雌の副腎に認められた (104 週、全動物)。

上記所見の他に、胸腺の萎縮、腎臓の脂肪変性、石灰沈着および再生上皮、副腎の皮質表層の紡錘形細胞過形成、脳の視床下部の石灰沈着と延髄上部の硝子体沈着、リンパ節の色素沈着とリンパ球過形成、食道の角化亢進、卵巣の嚢胞、萎縮、出血および色素沈着、子宮の嚢胞状内膜過形成等が対照群を含む全群で比較的高頻度にみられたが、これらは自然発生的または老齢化による変化であり、検体投与によるものとは考えられない。

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表 2-1 (52 週計画屠殺動物)、表 2-2 (死亡・切迫屠殺動物)、表 2-3 (最終屠殺動物) および表 2-4 (全動物) に、総腫瘍数および担腫瘍動物数のまとめを表 3 にそれぞれ示す。

腫瘍性病変としては肺の腺癌、肝臓の腺腫と癌、リンパ節の悪性リンパ腫等が対照群を含む全群で比較的多くみられたが、その発生頻度に差はなく、検体投与による影響ではないと考えられる。

表 1-1 [非腫瘍性病変 - 52 週計画屠殺動物]

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与量(ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
肺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	肉芽腫性炎症 軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ球集簇 軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺胞上皮過形成 軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
腎臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	石灰沈着 軽度	1	1	4	3	0	0	0	0
	脂肪変性 軽度	10	10	10	10↓	1	0	2	1
	肉芽腫性炎症 軽度	2	2	1	1	1	4	2	1
	リンパ球集簇 軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
	再生上皮 軽度	2	5	2	5	0	0	0	2
	蛋白円柱 軽度	0	0	0	1	1	0	1	0
副腎	所見\検査動物数	10	10	8	10	10	10	10	10
	紡錘形細胞過形成 軽度	1	1	1	0	9	9	9	8
肝臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	脂肪変性 軽度	5	3	5	5	3	4	5	4
	中等度	1	3	1	1	0	1	2	0
	高度	0	0	1	4	0	0	0	0
	梗塞 軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
	肉芽腫性炎症 軽度	2	2	3	5	6	4	6	6
	細胞学的変化 軽度	4	2	3	10↑	0	0	0	0
	肝細胞結節 軽度	2	0	1	0	0	1	0	1
肥満細胞数増加 中等度	0	1	0	0	0	0	0	0	
脾臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	色素沈着 軽度	1	1	1	1	10	8	6	10
	細網内皮細胞過形成 軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
	肥満細胞数増加 中等度	0	1	0	0	0	0	0	0
脳	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	視床下部石灰沈着 軽度	2	2	2	0	3	3	3	0
リンパ節	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	色素沈着 軽度	2	1	3	2	0	4	6↑	7↑

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑↓ : P < 0.05、↑↑↓ : P < 0.01)

- : 該当せず

(つづく)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 1-1 〔非腫瘍性病変-52 週計画屠殺動物〕 (つづき)

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
甲状腺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	過形成 軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
	嚢胞 軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
骨髓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	色素沈着 軽度	6	4	4	1	8	7	5	9
精巣	所見\検査動物数	10	10	10	10	-	-	-	-
	萎縮 軽度	1	0	0	0	-	-	-	-
卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	10	10	10	10
	嚢胞 軽度	-	-	-	-	1	1	0	1
	色素沈着 軽度	-	-	-	-	2	2	3	4
子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	10	10	10	10
	嚢胞状内膜過形成 軽度	-	-	-	-	9	9	9	9
下垂体	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	嚢胞 軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
膀胱	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	リンパ球集簇 軽度	0	0	0	0	2	2	0	0

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: $P < 0.05$ 、↑↑: $P < 0.01$)

- : 該当せず

表 1-2 [非腫瘍性病変 - 死亡・切迫屠殺動物]

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与量(ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
肺	所見\検査動物数	8	4	11	2	4	5	7	8
	うっ血 軽度	3	2	3	2	1	0	1	1
	泡沫細胞集簇 軽度	1	0	2	1	0	0	0	0
	リンパ球集簇 軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
	色素沈着 軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺胞上皮過形成 軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
心臓	所見\検査動物数	8	4	11	2	4	5	7	8
	急性炎症 軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
	心筋損傷 軽度	0	0	0	0	0	0	2	0
	内腔拡張 軽度	1	2	4	1	2	1	4	1
胸腺	所見\検査動物数	8	4	10	2	4	5	7	7
	萎縮 軽度	3	3	5	0	3	4	2	4
	中等度	1	1	5	2	1	1	3	2
腎臓	所見\検査動物数	8	4	11	2	4	5	7	8
	梗塞 軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
	石灰沈着 軽度	3	1	7	2	0	1	0	1
	脂肪変性 軽度	6	4	7	0	0	0	0	0
	色素沈着 軽度	0	1	1	0	1	1	1	0
	糸球体硬化症 軽度	0	0	0	0	1	0	0	1
	肉芽腫性炎症 軽度	0	0	0	0	1	2	2	1
	慢性腎盂腎炎 軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
	水腎症 軽度	0	0	2	0	1	0	0	2
	リンパ球集簇 軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
	再生上皮 軽度	2	2	4	1	1	2	0	2
	蛋白円柱 軽度	0	1	1	0	2	1	0	0
	腎症 軽度	0	0	1	0	1	0	0	0
副腎	所見\検査動物数	8	4	11	2	4	5	7	7
	紡錘形細胞過形成 軽度	4	1	6	0	3	5	7	7
	空胞化 軽度	0	1	0	0	0	0	0	0

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P < 0.05、↑↓: P < 0.01)
 - : 該当せず

(つづく)

表 1-2 〔非腫瘍性病変－死亡・切迫屠殺動物〕 (つづき)

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
肝臓	所見\検査動物数	8	4	11	2	4	5	7	8
	石灰沈着 軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪変性 軽度	1	1	1	0	0	0	0	1
	肝細胞壊死 軽度	0	1	2	2	0	1	0	4
	色素沈着 軽度	1	0	3	2	0	0	1	2
	肉芽腫性炎症 軽度	0	0	0	0	0	2	0	2
	ペリオシス様病変 軽度	0	0	0	0	0	0	1	1
	細胞学的変化 軽度	3	0	3	1	1	1	0	0
	細胞学的変化 中等度	1	0	0	1	0	0	0	0
肝細胞結節 軽度	1	0	1	0	0	0	0	2	
脾臓	所見\検査動物数	8	4	11	2	4	5	7	8
	壊死 軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
	梗塞 軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
	色素沈着 軽度	3	2	4	2	4	1	5	3
	リンパ球過形成 軽度	0	0	1	0	0	0	0	1
	萎縮 軽度	1	0	1	0	0	0	0	0
	赤血球産生 軽度	3	3	5	1	2	1	2	2
	顆粒球産生 軽度	0	1	1	1	1	0	0	0
リンパ節	所見\検査動物数	8	4	11	2	4	5	7	8
	色素沈着 軽度	0	1	4	0	2	4	1	0
食道	所見\検査動物数	8	4	11	2	4	5	7	8
	角化亢進 軽度	0	0	0	0	0	1	1	1
骨髄	所見\検査動物数	8	4	11	2	3	5	7	8
	色素沈着 軽度	4	2	7	2	3	5	7	5
	造血亢進 軽度	0	3	4	0	1	2	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	8	4	11	2	4	5	7	8
	過形成 軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
	嚢胞 軽度	0	0	0	0	0	0	0	1

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P < 0.05、↑↑: P < 0.01)

—: 該当せず

(つづく)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 1-2 〔非腫瘍性病変－死亡・切迫屠殺動物〕 (つづき)

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	4	5	7	8
	萎縮 軽度	-	-	-	-	0	2	2	2
	嚢胞 軽度	-	-	-	-	1	0	0	1
	色素沈着 軽度	-	-	-	-	1	0	2	0
	出血 軽度	-	-	-	-	0	0	1	0
子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	4	5	7	8
	嚢胞状内膜過形成 軽度	-	-	-	-	4	3	6	8
下垂体	所見\検査動物数	8	4	11	2	3	5	7	8
	前葉細胞過形成 軽度	0	0	0	0	0	2	0	0
	色素沈着 軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
	血管拡張 軽度	0	0	0	0	0	3	1	1
膀胱	所見\検査動物数	8	4	11	2	3	5	7	8
	リンパ球集簇 軽度	0	0	0	0	1	0	1	1

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: $P < 0.05$ 、↑↑: $P < 0.01$)

- : 該当せず

表 1-3 〔非腫瘍性病変-104 週計画屠殺動物〕

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与量 (ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
肺	所見\検査動物数	42	46	39	48	46	45	43	42
	うっ血 軽度	0	2	0	0	0	2	3	0
	肉芽腫性炎症 軽度	0	0	0	1	2	1	0	0
	泡沫細胞集簇 軽度	0	1	1	0	0	1	0	0
	リンパ球集簇 軽度	2	0	0	0	0	1	0	1
	色素沈着 軽度	0	0	0	0	1	1	0	0
	肺胞上皮過形成 軽度	0	2	1	0	0	0	0	1
	無気肺 軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
心臓	所見\検査動物数	42	46	39	48	46	45	43	42
	線維化 軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
	心筋損傷 軽度	0	1	0	1	1	0	0	0
	内腔拡張 軽度	0	2	1	0	0	1	2	0
胸腺	所見\検査動物数	42	46	39	48	46	45	43	42
	萎縮 軽度	32	43	34	36	41	38	37	38
	中等度	8	2	5	11	5	5	6	4
	高度	0	0	0	1	0	0	0	0
腎臓	所見\検査動物数	42	46	39	48	46	45	43	42
	嚢胞 軽度	0	0	1	1	0	0	0	0
	梗塞 軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
	石灰沈着 軽度	26	24	23	31	2	3	0	3
	脂肪変性 軽度	42	44	36	2↓	1	0	1	2
	色素沈着 軽度	0	0	1	8↑	3	6	2	2
	糸球体硬化 軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
	肉芽腫性炎症 軽度	3	5	2	4	9	7	5	4
	水腎症 軽度	1	0	0	1	0	0	1	0
	リンパ球集簇 軽度	4	2	1	3	2	1	1	1
	再生上皮 軽度	25	28	31	36	11	11	11	16
	蛋白円柱 軽度	3	4	3	3	6	3	1	4
	腎症 軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
	アミロイド沈着 軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
骨化 軽度	0	0	0	0	0	0	2	0	

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑↓ : P < 0.05、↑↑↓ : P < 0.01)

— : 該当せず

(つづく)

表 1-3 〔非腫瘍性病変-104 週計画屠殺動物〕 (つづき)

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与量(ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
副腎	所見\検査動物数	41	44	39	48	46	45	43	42
	アミロイド沈着 軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
	色素沈着 軽度	1	2	0	6	4	11	14↑	24↑
	紡錘形細胞過形成 軽度	26	25	29	20	46	43	42	38
	皮質過形成 軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
	空胞化 軽度	0	0	0	0	1	1	0	0
肝臓	所見\検査動物数	42	46	39	48	46	45	43	42
	石灰沈着 軽度	0	1	0	1	1	0	0	0
	脂肪変性 軽度	10	14	14	29↑	9	10	15	22↑
	中等度	0	2	5	1	0	0	2	1
	肝細胞壊死 軽度	2	2	7↑	38↑	0	0	0	2
	色素沈着 軽度	3	6	8	47↑	4	2	3	2
	髓外造血 軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
	梗塞 軽度	0	0	0	0	0	0	1	1
	肉芽腫性炎症 軽度	7	8	14	14	18	18	13	13
	リンパ球集簇 軽度	2	1	0	3	0	3	3	0
	ペリオシス様病変 軽度	0	0	0	1	1	0	0	0
	細胞学的変化 軽度	8	16	21↑	1↑	1	3	4	2
	中等度	1	0	4	1	0	0	0	0
高度	0	0	0	46	0	0	0	0	
肝細胞結節 軽度	5	15↑	10	20↑	5	6	9	14↑	
脾臓	所見\検査動物数	42	46	39	47	44	45	43	42
	壊死 軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
	梗塞 軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
	色素沈着 軽度	19	18	10	45↑	40	39	38	40
	リンパ球過形成 軽度	6	7	7	5	15	13	6↓	12
	細網内皮細胞過形成 軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
	赤血球産生 軽度	4	7	5	5	8	1↓	2	0↓
	顆粒球産生 軽度	3	2	2	2	2	3	1	2
膵臓	所見\検査動物数	42	46	39	48	46	45	43	42
	リンパ球集簇 軽度	4	0↓	0	0↓	1	5	1	4
	肉芽腫性炎症 軽度	0	1	1	1	6	2	2	1
	腺房細胞萎縮 軽度	0	0	1	0	1	2	0	0

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P < 0.05、↑↓: P < 0.01)

- : 該当せず

(つづく)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 1-3 〔非腫瘍性病変-104 週計画屠殺動物〕 (つづき)

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
脳	所見\検査動物数	42	46	39	48	46	45	43	42
	視床下部石灰沈着 軽度	23	22	12↓	7↓	16	16	12	2↓
	延髄上部硝子体沈着 軽度	7	7	12	12	7	5	4	7
胃	所見\検査動物数	42	46	39	48	46	45	43	42
	前胃上皮過形成 軽度	2	2	3	2	5	1	1	0
	固有腺拡張 軽度	1	1	3	5	1	0	0	2
	粘膜内石灰沈着 軽度	3	1	1	5	2	1	1	1
	潰瘍 軽度	1	2	1	2	1	0	0	0
リンパ節	所見\検査動物数	42	46	39	48	46	45	43	42
	色素沈着 軽度	23	22	18	20	19	18	17	12
	リンパ球過形成 軽度	8	6	8	9	4	6	7	2
顎下腺	所見\検査動物数	42	46	39	48	46	45	43	42
	リンパ球集簇 軽度	9	5	1↓	3	5	4	0	1
甲状腺	所見\検査動物数	41	46	39	48	46	45	43	42
	過形成 軽度	0	0	0	0	0	0	0	2
	慢性炎症 軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
	嚢胞 軽度	1	0	0	0	0	0	1	0
食道	所見\検査動物数	41	46	39	48	46	45	43	42
	角化亢進 軽度	0	3	2	6↑	5	5	6	11
骨髓	所見\検査動物数	41	46	39	48	46	45	43	42
	色素沈着 軽度	28	40↑	35	46↑	44	45	39	35
	造血亢進 軽度	2	3	4	1	0	1	0	0
精巣	所見\検査動物数	41	46	39	48	-	-	-	-
	萎縮 軽度	0	0	0	1	-	-	-	-
	精子減少 軽度	3	0	0	0	-	-	-	-
	石灰沈着 軽度	1	0	0	0	-	-	-	-
	間細胞過形成 軽度	0	0	0	1	-	-	-	-
包皮腺	所見\検査動物数	8	6	3	3	-	-	-	-
	腺腔拡張 軽度	8	6	3	3	-	-	-	-

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑↓: P < 0.05、↑↑↓: P < 0.01)

- : 該当せず

(つづく)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 1-3 〔非腫瘍性病変-104 週計画屠殺動物〕 (つづき)

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	46	45	43	42
	萎縮 軽度	-	-	-	-	7	9	7	9
	嚢胞 軽度	-	-	-	-	7	9	11	9
	石灰沈着 軽度	-	-	-	-	1	1	1	0
	色素沈着 軽度	-	-	-	-	14	14	12	14
	出血 軽度	-	-	-	-	6	14↑	6	10
子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	46	45	43	42
	嚢胞状内膜過形成 軽度	-	-	-	-	43	41	40	36
	色素沈着 軽度	-	-	-	-	5	7	1	1
	水腫 軽度	-	-	-	-	3	1	1	2
下垂体	所見\検査動物数	40	43	37	48	46	44	43	42
	前葉細胞過形成 軽度	2	0	0	0	6	5	10	5
	色素沈着 軽度	0	0	0	0	5	3	3	1
	血管拡張 軽度	0	0	0	0	5	6	5	2
	嚢胞 軽度	2	2	0	0	3	2	3	3
膀胱	所見\検査動物数	42	46	39	48	46	45	43	42
	リンパ球集簇 軽度	0	0	0	1	13	9	2↓	6
骨	所見\検査動物数	0	0	0	0	46	44	43	42
	線維症 軽度	0	0	0	0	5	2	2	1

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑↓: $P < 0.05$ 、↑↓↓: $P < 0.01$)

- : 該当せず

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 1-4 〔非腫瘍性病変—全動物〕

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
肺	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	うっ血 軽度	3	4	3	2	1	2	4	1
	肉芽腫性炎症 軽度	0	0	0	1	2	2	0	0
	泡沫細胞集簇 軽度	1	1	3	1	0	1	0	0
	リンパ球集簇 軽度	2	0	0	0	1	1	0	2
	色素沈着 軽度	0	1	0	0	1	1	0	0
	肺胞上皮過形成 軽度	0	2	3	0	0	0	0	1
	無気肺 軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
心臓	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	急性炎症 軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
	線維化 軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
	心筋損傷 軽度	0	1	0	1	1	0	2	0
	内腔拡張 軽度	1	4	5	1	2	2	6	1
胸腺	所見\検査動物数	60	60	59	60	60	60	60	59
	萎縮 軽度	35	46	39	36	44	42	39	42
	中等度	9	3	10	13	6	6	9	6
	高度	0	0	0	1	0	0	0	0
腎臓	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	嚢胞 軽度	0	0	1	1	0	0	0	0
	梗塞 軽度	1	0	0	0	0	1	0	0
	石灰沈着 軽度	30	26	34	36	2	4	0	4
	脂肪変性 軽度	58	58	53	3↓	2	0	3	3
	色素沈着 軽度	0	1	2	8↑	4	7	3	2
	糸球体硬化 軽度	0	0	0	1	1	0	0	1
	肉芽腫性炎症 軽度	5	7	3	5	11	13	9	6
	慢性腎盂腎炎 軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
	水腎症 軽度	1	0	2	1	1	0	1	2
	リンパ球集簇 軽度	4	2	2	3	2	2	1	1
	再生上皮 軽度	29	35	37	42↑	12	13	11	20
	蛋白円柱 軽度	3	5	4	4	9	4	2	4
	腎症 軽度	0	0	1	1	1	0	0	0
	アミロイド沈着 軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
骨化 軽度	0	0	0	0	0	0	2	0	

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↓: P<0.05、↑↓: P<0.01)

—: 該当せず

(つづく)

表 1-4 〔非腫瘍性病変—全動物〕 (つづき)

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
副腎	所見\検査動物数	59	58	58	60	60	60	60	59
	アミロイド沈着 軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
	色素沈着 軽度	1	2	0	6	4	11	14↑	24↑
	紡錘形細胞過形成 軽度	31	27	36	20↓	58	57	58	53
	皮質過形成 軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
	空胞化 軽度	0	1	0	0	1	1	0	0
肝臓	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	石灰沈着 軽度	1	1	0	1	1	0	0	0
	脂肪変性 軽度	16	18	20	34↑	12	14	20↑	27↑
	中等度	1	5	6	2	0	1	4	1
	高度	0	0	1	4	0	0	0	0
	肝細胞壊死 軽度	2	3	9	40↑	0	1	0	6
	色素沈着 軽度	4	6	11	49↑	4	2	4	4
	髓外造血 軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
	梗塞 軽度	0	0	0	0	0	0	1	2
	肉芽腫性炎症 軽度	9	10	17	19	24	24	19	21
	リンパ球集簇 軽度	2	1	0	3	0	3	3	0
	ペリオシス様病変 軽度	0	0	0	1	1	0	1	1
	細胞学的変化 軽度	15	18	27↑	12↑	2	4	4	2
	中等度	2	0	4	2	0	0	0	0
	高度	0	0	0	46	0	0	0	0
肝細胞結節 軽度	8	15	12	20↑	5	7	9	17↑	
肥満細胞数増加 中等度	0	1	0	0	0	0	0	0	
脾臓	所見\検査動物数	60	60	60	59	58	60	60	60
	壊死 軽度	1	0	0	1	0	0	0	0
	梗塞 軽度	0	0	0	0	1	0	0	1
	色素沈着 軽度	23	21	15	48↑	54	48	49	53
	リンパ球過形成 軽度	6	7	8	5	15	13	6↓	13
	萎縮 軽度	1	0	1	0	0	0	0	0
	細網内皮細胞過形成 軽度	0	0	1	0	1	0	0	0
	赤血球産生 軽度	7	10	10	6	10	2↓	4	2↓
	顆粒球産生 軽度	3	3	3	3	3	3	1	2
	肥満細胞数増加 中等度	0	1	0	0	0	0	0	0

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P < 0.05、↑↑: P < 0.01)

—: 該当せず

(つづく)

表 1-4 〔非腫瘍性病変—全動物〕 (つづき)

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
膵臓	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	リンパ球集簇 軽度	4	0	0	0	1	5	1	4
	肉芽腫性炎症 軽度	0	1	1	1	6	2	2	1
	腺房細胞萎縮 軽度	0	0	1	0	1	2	0	0
脳	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	視床下部石灰沈着 軽度	25	24	14	7↓	19	19	15	2↓
	延髄上部硝子体沈着 軽度	7	7	12	12	7	5	4	7
胃	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	前胃上皮過形成 軽度	2	2	3	2	5	1	1	0
	固有腺拡張 軽度	1	1	3	5	1	0	0	2
	粘膜内石灰沈着 軽度	3	1	1	5	2	1	1	1
	潰瘍 軽度	1	2	1	2	1	0	0	0
リンパ節	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	色素沈着 軽度	25	24	25	22	21	26	24	19
	リンパ球過形成 軽度	8	6	8	9	4	6	7	2
顎下腺	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	リンパ球集簇 軽度	9	5	1↓	3	5	4	0	1
甲状腺	所見\検査動物数	59	60	60	60	60	60	60	60
	過形成 軽度	0	0	1	0	0	0	0	3
	慢性炎症 軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
	嚢胞 軽度	1	0	0	0	0	1	1	1
食道	所見\検査動物数	59	60	60	60	60	60	60	60
	角化亢進 軽度	0	3	2	6↑	5	6	7	12
骨髓	所見\検査動物数	59	60	60	60	59	60	60	60
	色素沈着 軽度	38	46	46	49↑	55	57	51	49
	造血亢進 軽度	2	6	8	1	1	3	0	0
精巣	所見\検査動物数	59	60	60	60	-	-	-	-
	萎縮 軽度	1	0	0	1	-	-	-	-
	精子減少 軽度	3	0	0	0	-	-	-	-
	石灰沈着 軽度	1	0	0	0	-	-	-	-
	間細胞過形成 軽度	0	0	0	1	-	-	-	-

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P < 0.05、↓: P < 0.01)

- : 該当せず

(つづく)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 1-4 〔非腫瘍性病変－全動物〕 (つづき)

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
包皮腺	所見\検査動物数	18	16	13	13	-	-	-	-
	腺腔拡張 軽度	8	6	3	3	-	-	-	-
卵巢	所見\検査動物数	-	-	-	-	60	60	60	60
	萎縮 軽度	-	-	-	-	7	11	9	11
	嚢胞 軽度	-	-	-	-	9	10	11	11
	石灰沈着 軽度	-	-	-	-	1	1	1	0
	色素沈着 軽度	-	-	-	-	17	16	17	18
	出血 軽度	-	-	-	-	6	14	7	10
子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	60	60	60	60
	嚢胞状内膜過形成 軽度	-	-	-	-	56	53	55	53
	色素沈着 軽度	-	-	-	-	5	7	1	1
	水腫 軽度	-	-	-	-	3	1	1	2
下垂体	所見\検査動物数	58	57	58	60	59	59	60	60
	前葉細胞過形成 軽度	2	0	0	0	6	7	10	5
	色素沈着 軽度	0	0	0	0	5	3	4	1
	血管拡張 軽度	0	0	0	0	5	9	6	3
	嚢胞 軽度	2	2	0	0	3	2	4	3
膀胱	所見\検査動物数	60	60	59	60	60	60	60	60
	リンパ球集簇 軽度	0	0	0	1	16	11	3↓	7
骨	所見\検査動物数	59	60	60	60	60	59	60	60
	線維症 軽度	0	0	0	0	5	2	2	1

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P<0.05、↑↓: P<0.01)
 - : 該当せず

表 2-1 〔腫瘍性病変－52 週計画屠殺動物〕

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
肝臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
胃	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P<0.05、↑↓: P<0.01)
 - : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 2-2 〔腫瘍性病変－死亡・切迫屠殺動物〕

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与量 (ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
肺	所見\検査動物数	8	4	11	2	4	5	7	8
	腺腫 (B)	0	0	3	1	0	0	0	0
	腺癌 (M)	1	0	2	0	0	0	0	1
肝臓	所見\検査動物数	8	4	11	2	4	5	7	8
	肝細胞腺腫 (B)	0	0	4	0	1	0	0	0
	肝細胞癌 (M)	2	3	2	0	0	1	0	0
	血管腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0
脾臓	所見\検査動物数	8	4	11	2	4	5	7	8
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	2	0	0
胃	所見\検査動物数	8	4	11	2	4	5	7	8
	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	1
リンパ節	所見\検査動物数	8	4	11	2	4	5	7	8
	悪性リンパ腫 (M)	2	0	1	1	0	1	4	6
ハーダー腺	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	1	2	0
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0
皮膚	所見\検査動物数	8	4	10	2	4	5	7	8
	角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
骨髄	所見\検査動物数	8	4	11	2	3	5	7	8
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	4	5	7	8
	顆粒膜細胞癌 (M)	-	-	-	-	0	0	1	0
乳腺	所見\検査動物数	1	0	1	0	2	4	5	7
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
下垂体	所見\検査動物数	8	4	11	2	3	5	7	8
	視床下漏斗腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
血液	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
	白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑↓: $P < 0.05$ 、↑↓: $P < 0.01$)

—: 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

表 2-3 [腫瘍性病変 - 104 週計画屠殺動物]

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与量 (ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
肺	所見\検査動物数	42	46	39	48	46	45	43	42
	腺腫 (B)	4	11	5	6	0	4	1	0
	腺癌 (M)	2	2	0	0	1	0	0	0
	肺胞細胞腫瘍 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
腎臓	所見\検査動物数	42	46	39	48	46	45	43	42
	腺腫 (B)	0	0	0	3	0	0	0	0
	腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
副腎	所見\検査動物数	41	44	39	48	46	45	43	42
	褐色細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	1	3	0
肝臓	所見\検査動物数	42	46	39	48	46	45	43	42
	肝細胞腺腫 (B)	9	11	10	9	6	0↓	1	4
	肝細胞癌 (M)	3	2	4	3	1	0	1	3
	血管腫 (B)	2	0	0	0	2	0	0	0
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0
	血管周皮腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
脾臓	所見\検査動物数	42	46	39	47	44	45	43	42
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	1	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	血管腫 (B)	0	0	0	0	2	1	1	0
胃	所見\検査動物数	42	46	39	48	46	45	43	42
	乳頭腫 (B)	0	3	1	2	3	1	1	0
リンパ節	所見\検査動物数	42	46	39	48	46	45	43	42
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	1	1	2	5	2	2
	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
ハーダー腺	所見\検査動物数	3	3	3	8	7	3	3	1
	腺腫 (B)	3	3	3	7	7	3	3	1
甲状腺	所見\検査動物数	41	46	39	48	46	45	43	42
	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	C細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	0

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P < 0.05、↑↑: P < 0.01)

—: 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

(つづく)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 2-3 【腫瘍性病変-104 週計画屠殺動物】 (つづき)

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
皮膚	所見\検査動物数	42	46	39	48	46	45	43	42
	表皮嚢胞 (B)	2	1	0	0	0	0	0	0
	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	線維腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	0
骨髓	所見\検査動物数	41	46	39	48	46	45	43	42
	血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
血液	所見\検査動物数	0	1	0	1	1	0	0	0
	白血病 (M)	0	1	0	1	1	0	0	0
卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	46	45	43	42
	顆粒膜細胞癌 (M)	-	-	-	-	1	0	0	0
	血管腫 (B)	-	-	-	-	0	1	0	0
	黄体腫 (B)	-	-	-	-	0	0	1	0
	嚢胞腺腫 (B)	-	-	-	-	0	0	1	0
子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	46	45	43	42
	筋肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	1
	ポリープ (B)	-	-	-	-	0	0	1	0
	子宮内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	0	1	0	0
下垂体	所見\検査動物数	40	43	37	48	46	44	43	42
	視床下漏斗腫 (B)	0	0	0	0	2	2	2	0
	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P<0.05、↑↑: P<0.01)

- : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

表 2-4 [腫瘍性病変 - 全動物]

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
肺	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	腺腫 (B)	4	11	8	7	0	4	1	0
	腺癌 (M)	3	2	2	0	1	0	0	1
	肺胞細胞腫瘍 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
腎臓	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	腺腫 (B)	0	0	0	3	0	0	0	0
	腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
副腎	所見\検査動物数	59	58	58	60	60	60	60	59
	褐色細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	1	3	0
肝臓	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	肝細胞腺腫 (B)	9	11	14	9	8	0↓	1↓	4
	肝細胞癌 (M)	5	5	6	3	1	1	1	3
	血管腫 (B)	3	0	1	0	2	0	0	0
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0
	血管周皮腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
脾臓	所見\検査動物数	60	60	60	59	58	60	60	60
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	2	1	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	血管腫 (B)	0	0	0	0	2	3	1	0
胃	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	乳頭腫 (B)	0	3	1	3	4	1	2	1
リンパ節	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	悪性リンパ腫 (M)	2	0	2	2	2	6	6	8
	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
ハーダー腺	所見\検査動物数	3	3	3	8	8	4	5	1
	腺腫 (B)	3	3	3	7	7	4	4	1
甲状腺	所見\検査動物数	59	60	60	60	60	60	60	60
	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	C細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	0

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P < 0.05、↑↑: P < 0.01)

- : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

(つづく)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 2-4 [腫瘍性病変 - 全動物]

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
皮膚	所見\検査動物数	60	60	59	60	60	60	60	60
	表皮嚢胞 (B)	2	1	0	0	0	0	0	0
	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	線維腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
骨髄	所見\検査動物数	59	60	60	60	59	60	60	60
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
血液	所見\検査動物数	0	1	0	1	1	0	0	1
	白血病 (M)	0	1	0	1	1	0	0	1
卵巢	所見\検査動物数	-	-	-	-	60	60	60	60
	顆粒膜細胞癌 (M)	-	-	-	-	1	0	1	0
	血管腫 (B)	-	-	-	-	0	1	0	0
	黄体腫 (B)	-	-	-	-	0	0	1	0
	嚢胞腺腫 (B)	-	-	-	-	0	0	1	0
子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	60	60	60	60
	筋肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	1
	ポリープ (B)	-	-	-	-	0	0	1	0
	子宮内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	0	1	0	0
乳腺	所見\検査動物数	2	3	1	1	40	40	44	50
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
下垂体	所見\検査動物数	58	57	58	60	59	59	60	60
	視床下漏斗腫 (B)	0	0	0	0	2	2	3	0
	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑↓ : P < 0.05、↑↑ : P < 0.01)

- : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表3 [腫瘍発生数および担腫瘍動物数]

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与量(ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
腫瘍数	良性	21	33	28	31	28	17	19	6
	悪性	10	8	14	10	9	8	8	15
腫瘍総数		31	41	42	41	37	25	27	21
担腫瘍動物数 ⁵	良性	18	22	20	29	22	14	16	6↓
	悪性	10	8	12	8	8	8	8	13
担腫瘍動物数 ⁵		27	29	29	34	26	20	21	17

⁵Fisherの直接確率計算法 ↓↓: P < 0.05、↓↓↓: P < 0.01 (申請者実施)

以上の結果から、検体のマウスに対する24カ月間飼料混入投与による影響を列挙する。

1600 ppm群の雌雄で、体重増加抑制、血液学的変化(網状赤血球数、血小板数の増加)、血液生化学的変化(GOT、Pの増加、総コレステロール、尿酸の減少)、臓器重量の変化(肝臓、脾臓の重量および対体重比の増加)、病理組織所見(肝臓の脂肪変性、肝細胞結節、腎臓の再生上皮、食道の角化亢進)がみられた。

1600 ppm群の雄では食餌効率の減少、血液学的変化(総白血球数の減少、好中球の増加、リンパ球の減少)、血液生化学的変化(GPT、ALP、ChEの増加、総蛋白、アルブミンの減少)、臓器重量の変化(腎臓の対体重比の増加)、剖検所見(肝臓の腫大、白色斑)、病理組織所見(肝臓の細胞学的変化、壊死、色素沈着、小肉芽腫、腎臓、脾臓および骨髄の色素沈着)、同群雌では血液学的変化(総白血球数の増加)、血液生化学的変化(血糖の増加)、病理組織所見(副腎の色素沈着)がみられた。

400 ppm群の雌雄で、臓器重量の変化(肝臓の重量または対体重比の増加)がみられた。

400 ppm群の雄では血液学的変化(総白血球数の減少、好中球の増加、リンパ球の減少)、血液生化学的変化(GOT、ChEの増加、総コレステロール、総蛋白、アルブミンの減少)、臓器重量の変化(腎臓の重量および対体重比の増加)、病理組織所見(肝臓の細胞学的変化、小肉芽腫)、同群雌では血液生化学的変化(血糖、Pの増加、尿酸の減少)、病理組織所見(肝臓の脂肪変性、副腎の色素沈着)がみられた。

100 ppm群の雌雄には検体投与に関連する変化は認められなかった。

従って、無毒性量は雌雄とも100 ppm(雄 16.2 mg/kg/day、雌 21.7 mg/kg/day)であり、検体に催腫瘍性はないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑬ 繁殖性試験

1) ラットを用いた繁殖毒性試験 (投与量設定のための予備試験) (資料 No. 毒 A24)

試験機関 :

報告書作成年 : 1982 年

検体純度 :

供試動物 : CD (SD) 系ラット、1 群雄 6 匹、雌 6 匹、投与開始時約 10 週齢
投与開始時体重 雄 290~320 g、雌 197~215 g

投与期間 : 同居前 2 週間から分娩後 21 日目までの 9 週間
(1981 年 10 月 26 日~1981 年 12 月 28 日)

投与方法 : 検体を 0、400 および 1200 ppm 含有した飼料を自由に摂取させた。検体混合飼料は週 1 回調製した。

交配・調整・選抜及び観察・検査項目 : 概要を次頁の表にまとめた。

親動物 :

一般状態及び死亡率 ; 全動物について、一般状態及び生死を毎日観察した。

体重 ; 雄は投与終了時まで毎週 2 回体重を測定した。雌は交配までに毎週 2 回、交配後は妊娠 0、2、4、7、9、11、13、15、17 及び 20 日目、哺育期間中は出産後 1、4、7、11、14、18 及び 21 日目に体重を測定した。

交配及び妊娠の確認 ; 雌を同群の雄と 1 対 1 で同居させて交配を行った。翌日の膣垢中に精子が確認されるか膣栓が認められた場合に交尾成立と判断し、妊娠 1 日目とした。

繁殖性に関する指標 ; 交配及び妊娠期の観察に基づき、次の指標を算出した。

交尾率 (%) = (交尾した動物数 / 同居させた動物数) × 100

妊孕率 (%) = (妊娠させた又は妊娠した動物数 / 同居させた動物数) × 100

受胎率 (%) = (妊娠させた又は妊娠した動物数 / 交尾した動物数) × 100

出産率 (%) = (生存児を出産した母動物数 / 生存妊娠動物数) × 100

交配期間 ; 同居開始から交尾確認までの経過時間

妊娠期間 ; 交尾確認から分娩開始までの経過時間

病理学的検査 ; 雄親動物は雌が新生児を出産した時点で、雌親動物は分娩後 21 日目に屠殺して肉眼的異常を検査した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

児動物：

生後 1 日目における観察；分娩から約 24 時間後の生存数、死亡数、体重、性別、一般状態を記録した。

死亡率及び同腹児数；死亡率及び同腹児数の変化について毎日記録し、以下の項目を算出した。

性比；雄を 1 とした時の雌の比率

出産児生存率 (%) = (分娩 1 日目の生存児数 / 総出産児数) × 100

生存率 (%) = (各検査日における生存児数 / 分娩 1 日目の生存児数) × 100

離乳率 (%) = (離乳した生存児数 / 分娩 4 日目の生存児数) × 100

体重；生後 1、4、7、11、14、18 及び 21 日目に母獣毎にまとめて児体重を測定した。

試験の概要

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	生育 (2 週)	雌 1 対雄 1 で交配。交尾は膣栓及び膣垢中精子で確認 (妊娠 1 日目)	症状観察 (毎日) 体重を毎週 2 回測定
	交配 (1 週)		交尾成立動物数を記録 交尾率を算出
	妊娠 (3 週)		妊娠 0、2、4、7、9、11、13、15、17、20 日目に体重測定
	出産		出産状況の観察 妊孕率、受胎率、妊娠率、妊娠期間を算出 雄親動物を屠殺し、肉眼的病理検査
	哺育 (3 週)		出産から約 24 時間後に産児数 (生存及び死亡) を記録 哺育 1、4、7、11、14、18、21 日目の母動物体重測定 生後 1、4、7、11、14、18、21 日目に同腹児体重を測定 生後 1、21 日目に性別を判定
	離乳		雌親動物、F ₁ 児を屠殺し、肉眼的病理検査

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

結 果 : 概要を次頁の表に示した。

一般症状には投与によると思われる影響はみられなかった。

雄では 1200 ppm 群で、雌では 400 ppm 以上の群で体重増加抑制がみられた。

1200 ppm 群では、交配期間に軽度の延長がみられたが、交尾率及び妊孕率には影響がなかった。

400 ppm および 1200 ppm 群では、妊娠期間が約 1 日延長しており、さらに 1200 ppm 群では分娩障害がみられた。生存新生児を分娩したのは 6 匹中 2 匹のみであり、うち 1 匹も出産後 1 日目に衰弱がはげしく屠殺した。1 匹は死産し、他の 2 匹は分娩中に死亡または衰弱がはげしく屠殺した。残りの 1 匹では初期吸収が認められた。

これらの結果、1200 ppm 群では、出産児数、出産児生存率、出産後の児動物生存率が減少していた。

剖検では、分娩障害を示した 1200 ppm 群の 4 匹の雌で子宮内に死亡胎児が認められたが、その他には何ら肉眼的異常はみられなかった。

これらの結果から、本試験における最大投与量は 400 ppm 前後が望ましいと考えられた。

結果の概要

世代		親：P 児：F ₁		
投与量 (ppm)		0	400	1200
動物数	雄	6	6	6
	雌	6	6	6
死亡数	雄	0	0	0
	雌	0	0	4 ^{a)}
一般状態		検体投与に起因する異常なし		
体重	雄	—	有意差なし	増加抑制傾向：全期 投与2週↓
	雌交配前	—	有意差なし	増加抑制傾向：全期
	妊娠中	—	増加抑制傾向：全期 妊娠13日↓	増加抑制傾向：全期 妊娠13日↓
	哺育期間	—	有意差なし	有意差なし
肉眼的病理検査		検体投与に起因する異常なし		
親動物 交配期間	1-4日	6	6	3
	5-8日	0	0	2
	9-12日	0	0	1
交尾率 (%)	雄	100	100	100
	雌	100	100	100
受胎率 (%)	雄	100	100	100
	雌	100	100	100
妊孕率 (%)	雄	100	100	100
	雌	100	100	100
妊娠期間*		22.7	23.3 ↑	23.7 ↑
出産率 (%)		100	100	33
平均着床数		14.7	13.8	12.7

太枠は検体の投与による影響であることを示す。—：対照群

a) 1匹は出産後1日目に衰弱が激しいため屠殺、1匹は死産、2匹は交配後23~24日目に死亡又は衰弱が激しいため屠殺。

対照群との有意差の検定 (↓↑：p<0.05、↑↓：p<0.01)

多元t検定：体重、体重増加量

Mann-WhitneyのU検定：妊娠期間

* 抄録作成者による算出

(つづく)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

結果の概要 (つづき)

世代		親 : P 児 : F ₁			
投与量 (ppm)		0	400	1200	
児 動 物	平均出産児数	13.3	10.5	10.3	
	出産児生存率 (%)	100	94	22	
	生存率 (%)	生後 4 日	100	95	80
		生後 7 日	90	93	80
		生後 11 日	85	88	60
		生後 14 日	85	86	60
		生後 18 日	85	86	60
		生後 21 日	85	86	60
	出産児性比	1.22	0.97	0.72	
	生存児平均 体重 (g)	生後 1 日	6.0	6.0	5.8
		生後 4 日	7.7	8.2	9.5
		生後 7 日	11.6	13.2	15.0
		生後 11 日	18.5	20.5	24.7
		生後 14 日	24.1	26.5	32.3
生後 18 日		31.6	34.2	40.3	
生後 21 日		38.9	42.1	50.0	

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3) ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料No. 毒 A26)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1984 年

検体純度 :

供試動物 : CD系ラット、1群雄 30 匹、雌 30 匹、投与開始時約 5.5 週齢

投与開始時体重 雄 124~170 g、雌 100~139 g

投与期間 : P 世代; 投与開始から F_{1b} 離乳までの 30 週間、F₁ 世代; 離乳時から F_{2b} 離乳までの 30 週間、F₂ 世代; 離乳から 13 週間

(1982 年 7 月 7 日~1983 年 12 月 7 日)

投与方法 : 検体を 0、30、70 または 170 ppm 含有した飼料を自由に摂取させた。
検体混合飼料は週 1 回調製した。

交配・調整・選抜及び観察・検査項目: 概要を次頁の表にまとめた。

親動物

一般状態及び死亡率; 全動物について、一般状態及び生死を毎日観察した。

体重、摂餌量及び摂水量; 交配までは毎週体重、摂餌量及び摂水量を測定した。

交配後は妊娠 1、7、14 及び 21 日目、哺育期間中は出産後 1、4、10、14、21 及び 25 日目に体重を測定した。

交配及び妊娠の確認; 雌を同群の雄と 1 対 1 で同居させて交配を行った。翌日の膣垢中に精子が確認されるか膣栓が認められた場合に交尾成立と判断し、妊娠 1 日目とした。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠及び哺育期の観察に基づき、次の指標を算出した。

性周期；同居前 10 日間に膣垢塗抹標本を採取

交尾率 (%) = (交尾した動物数 / 同居させた動物数) × 100

妊孕率 (%) = (妊娠させた又は妊娠した動物数 / 同居させた動物数) × 100

受胎率 (%) = (妊娠させた又は妊娠した動物数 / 交尾した動物数) × 100

出産率 (%) = (生存児を出産した母動物数 / 生存妊娠動物数) × 100

交配期間；同居開始から交尾確認までの経過時間

妊娠期間；交尾確認から分娩開始までの経過時間

病理学的検査；親動物は第 2 産児動物の離乳後に屠殺して肉眼的異常を検査した。各群雌雄各 10 匹について剖検し、副腎、脳、副睾丸、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、下垂体、前立腺、貯精のう、脾臓、精巣、甲状腺ならびに子宮の重量を測定し、体重比 (%) を算出した。P 及び F1 世代対照群および最高用量群の雌雄各 5 匹の以下に示した臓器について、さらに同群の別の雌雄各 5 匹の生殖系臓器について病理組織学的検査を行った。

副腎、脳、骨髄、盲腸、十二指腸、副睾丸、眼球及び視神経、心臓、回腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、乳腺、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、貯精のう、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、膀胱、子宮、すべての腫瘍

児動物：

生後 1 日目における観察；分娩から約 24 時間後の生存数、死亡数、性別、一般状態を記録した。

死亡率及び同腹児数；死亡率及び同腹児数の変化について毎日記録し、以下の項目を算出した。

性比；雄を 1 とした時の雌の比率

出産児生存率 (%) = (分娩 1 日目の生産児数 / 総出産児数) × 100

生存率 (%) = (各検査日における生存児数 / 分娩 1 日目の生存児数) × 100

離乳率 (%) = (離乳した生存児数 / 分娩 4 日目の生存児数) × 100

体重；生後 1、4、10、14、21 及び 25 日目に同腹児体重を測定した。

身体発育；耳介開展、毛生開始、歯牙萌出、眼瞼開裂の発現及び完了した日を記録した。

聴覚及び視覚機能；離乳時に定性的に検査した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

病理学的検査；全 F_{1a} 及び F_{2a} 児及び継代用に選抜されなかった F_{1b} 及び F_{2b} 児は生後 25 日目に屠殺し、肉眼的異常を検査した。F_{2b} 児は投与 13 週後に各群雌雄各 10 匹の以下の臓器について病理組織学的検査を実施した。

副腎、脳、骨髄、盲腸、十二指腸、副睾丸、眼球及び視神経、心臓、回腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、乳腺、食道、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、貯精のう、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、膀胱、子宮、すべての腫瘍

催奇形性評価：

親動物；妊娠 21 日目に屠殺し、子宮を取り出し、着床数、黄体数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児；体重及び胎盤重量を測定し、性別の判定と外表異常の観察を行った。各同腹児群の約 1/2 の胎児については内臓検査後、骨格標本を作成し、骨格異常の有無を検査した。残りの胎児については粗大切片法により内臓異常の有無を観察した。

試験の概要

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	生育 (13 週)	雌 1 対雄 1 で交配。交尾は膣栓及び膣垢中精子で確認 (妊娠 0 日目)	症状観察 (毎日) 体重、摂餌量、摂水量を毎週測定
	1 回目交配 (1 週)		交尾成立動物数を記録 交尾率を算出
	妊娠 (3 週)		妊娠 1、7、14、21 日目に体重測定
	出産		出産状況の観察 妊孕率、受胎率、妊娠率、妊娠期間を算出 出産から約 24 時間後に産児数 (生存及び死亡) を記録
	哺育 (3 週)	F _{1a} 児の屠殺 (1 回目交配に準ずる)	哺育 1、4、10、14、21、25 日目の母動物体重測定 生後 1、4、10、14、21、25 日目に同腹児体重を測定 生後 1、14、25 日目に性別を判定
	離乳		F _{1a} 児の肉眼的病理検査
	2 回目交配 (1 週)	妊娠 21 日目に各群 15 匹を帝王切開	黄体数、着床数、吸収胚数、生存及び死亡胎児数、胎盤重量を記録 生存胎児の体重測定、性別、外表異常、内臓異常、骨格異常の検査
	妊娠 (3 週)		(1 回目交配に準ずる)
	出産		(F _{1a} 児哺育期に準ずる)
	哺育 (3 週)		(F _{1a} 児哺育期に準ずる)
F ₁	離乳	F _{1b} 離乳児から継代用の各群雄 30 匹、雌 30 匹を選抜	親動物を屠殺し、肉眼的病理検査、臓器重量測定、対照群と 170 ppm 群の病理組織学的検査 継代用以外の F _{1b} 児動物の屠殺・肉眼的病理検査 継代用に選抜された児動物の発育状況、聴覚及び視覚機能検査
	生育 (13 週)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	1 回目交配 (1 週)		(P 世代に準ずる)
	妊娠 (3 週)		(P 世代に準ずる)
	出産		(P 世代に準ずる)
	哺育 (3 週)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	離乳	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	2 回目交配 (1 週)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	妊娠 (3 週)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	出産	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
哺育 (3 週)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)	
F ₂	離乳	F _{2b} 児から離乳後観察用に各群雄 40 匹、雌 40 匹を選抜	(P 世代に準ずる)
	生育 (13 週)		(P 世代に準ずる) 13 週間投与後に各群雌雄各 10 匹を屠殺し、臓器重量測定、病理組織学的検査

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

結 果 : 概要を次頁の表に示した。

30 及び 70 ppm 群では、親動物、生殖能力及び児動物に対して、どの世代においても検体投与による影響はないと考えられる。

最高用量群である 170 ppm 群でも、親世代の生育（死亡率、一般症状、体重変化及び摂餌量）及び臓器重量に一定した変化はなく、F₁ 世代で摂水量の一時的な減少がみられたのみであった。

また、親動物の交配能力、生殖能力に関しても、各世代で一定した変化はなく、検体投与による影響はないと考えられる。

しかしながら、170 ppm 群では P 及び F₁ の各々第 1 回目の交配 (F_{1a} 及び F_{2a}) で妊娠期間の延長がみられた。この変化は 2 回目の交配

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(F_{1b}及びF_{2b})ではみられなかった。

催奇形性検討のために妊娠21日目に屠殺したF_{1b}及びF_{2b}では、170 ppm群で胎盤重量の軽度な増加、体壁と臓器の間に空間のある胎児数の増加、及び尿管水腫の発現頻度の増加(F_{2b}のみ)がみられた。しかしながら、黄体数、着床数、生存胎児数、胎児体重等には影響はなく、胎児の外表、内臓、骨格検査でも、前述した変化を除き、投与によると思われる影響は認められなかった。

新生児(F_{1b}及びF_{2b})の観察においても、生存率、体重、生育(身体の発育、聴覚及び視覚機能)等に影響はみられなかった。170 ppm群のF_{2b}離乳児の剖検では水腎症の発現頻度が若干高かった。

親動物(P及びF₁)及び離乳後13週間投与したF₂動物の病理組織学的検査では、検体投与によると考えられる病変はみられなかった。

以上の結果より、3世代にわたって本剤を飼料中に混入してラットに投与した場合、繁殖能力には本質的な影響はないが、170 ppm濃度では妊娠期間の軽度な延長、胎盤重量の軽度な増加、尿管水腫または水腎症のわずかな増加等がみられた^{申請者註2}。

したがって、無毒性量は親動物及び児動物に対して70 ppm(P:雄4.8 mg/kg/日、雌5.8 mg/kg/日、F₁:雄5.8 mg/kg/日、雌6.6 mg/kg/日、F₂:雄6.0 mg/kg/日、雌6.9 mg/kg/日)と判断され、繁殖については、最高投与量の170 ppmでも本質的な影響はなかった。また、170 ppmでも催奇形性はないと考えられる。

結果の概要—F_{2b}世代離乳まで (つづき)

世代			親 : P 児 : F _{1a} , F _{1b}				親 : F ₁ 児 : F _{2a} , F _{2b}				
投与量 (ppm)			0	30	70	170	0	30	70	170	
親動物	雌	下垂体重量 (mg)	絶対	18	14	12 ↓	14	12	15 ↑	15	16 ↑
			相対	5.2	4.1	3.6 ↓	4.3	3.3	4.3 ↑	4.0	4.3 ↑
		肝臓重量 (g)	絶対	15.1	14.4	15.0	13.9	13.8	14.5	14.6	15.8 ↑
			相対	4.4	4.2	4.3	4.2	4.0	4.1	3.9	4.4 ↑
		脾臓重量 (g)	絶対	0.53	0.54	0.57	0.53	0.53	0.55	0.63 ↑	0.55
			相対	0.16	0.16	0.16	0.16	0.15	0.15	0.17 ↑	0.15
	腎臓重量 (g)	絶対	2.56	2.50	2.66	2.54	2.53	2.62	2.83 ↑	2.86 ↑	
		相対	0.76	0.73	0.77	0.77	0.72	0.73	0.77	0.80 ↑	
	卵巣重量 (mg)	絶対	93	83	93	97	94	90	103	110 ↑	
		相対	27.5	24.0	26.9	29.6	27.1	25.1	28.0	30.9	
	肉眼的病理検査			検体投与に起因する異常なし				検体投与に起因する異常なし			
	病理組織学的検査			検体投与に起因する異常なし				検体投与に起因する異常なし			
1回目交配	親動物繁殖能力	性周期		検体投与に起因する異常なし				検体投与に起因する異常なし			
		交尾率 (%)	雄	100	97	97	93	97	97	100	93
			雌	100	100	97	97	100	97	100	97
		受胎率 (%)	雄	97	97	90	93	83	79	87	71
			雌	97	97	90	93	83	79	87	72
		妊孕率 (%)	雄	97	93	87	87	80	77	87	67
	雌		97	97	87	90	83	77	87	70	
	交配期間			検体投与に起因する異常なし				検体投与に起因する異常なし			
	妊娠期間 (日) *			22.6	22.7	22.6	23.0 ↑	22.7	22.6	22.8	23.0
	出産率 (%)			100	100	96	100	100	100	100	95
	児動物	平均産児数		13.6	13.1	13.1	12.0 ↓	12.1	12.6	12.9	12.6
		出産児生存率 (%)		98	98	97	93	97	95	92	95
生存率 (%)		生後 4 日	89	93	96	93	93	90	82	87	
		生後 10 日	86	87	94	91	90	86	79	86	
		生後 14 日	85	86	93	91	85	81	71	85	
		生後 21 日	84	86	92	90	82	79	69	82	
	生後 25 日	84	86	92	90	82	79	69	82		

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

*抄録作成者による算出

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

Student の t 検定または多元 t 検定 : 同腹児数、臓器重量

Mann-Whitney の U 検定 : 交配期間、妊娠期間

χ² 検定、Fisher の直接確率法または Mann-Whitney の U 検定 : 交尾率、受胎率、妊孕率、
出産率、生存率

(つづく)

結果の概要—F_{2b} 世代離乳まで (つづき)

世代		親 : P 児 : F _{1a} , F _{1b}				親 : F ₁ 児 : F _{2a} , F _{2b}					
投与量 (ppm)		0	30	70	170	0	30	70	170		
1 回 目 交 配	性比	出産児	1.14	1.07	1.02	0.89	1.05	0.83	0.94	0.99	
		生産児	1.13	1.06	1.01	0.92	1.03	0.83	0.96	1.00	
	離乳率 (%)		95	93	97	97	89	88	84	95	
	児 動 物	体重 (g)	生後 1 日	5.8	5.8	5.9	6.1	6.3	6.3	6.2	6.2
			生後 4 日	7.8	7.9	8.0	8.5	9.3	8.9	8.5	9.4
			生後 10 日	17.8	17.3	17.5	18.6	17.7	17.1	16.7	18.4
			生後 14 日	25.2	25.2	24.8	26.4	24.7	23.6	23.7	24.3
			生後 21 日	41.7	41.5	40.4	44.2	42.2	41.8	40.5	42.3
			生後 25 日	59.2	58.7	58.2	61.6	60.4	59.8	59.0	60.9
	肉眼的病理検査		検体投与に起因する異常なし				検体投与に起因する異常なし				
2 回 目 交 配	交尾率 (%)	雄	100	100	97	97	97	87	97	86	
		雌	100	100	100	100	100	90	97	97	
	受胎率 (%)	雄	100	100	97	93	89	96	90	92	
		雌	100	100	97	93	90	96	90	89	
	妊孕率 (%)	雄	100	100	93	90	86	83	87	79	
		雌	100	100	97	93	90	87	87	86	
	交配期間		検体投与に起因する異常なし				検体投与に起因する異常なし				
	妊娠期間 (日) *		22.6	22.7	22.7	22.8	22.6	22.6	22.7	22.7	
	出産率 (%)		100	100	100	100	100	100	100	100	
	平均産児数		13.6	12.9	12.8	14.2	12.9	12.6	12.7	12.6	
出産児生存率 (%)		93	93	97	98	100	100	93	89		
児 動 物	生存率 (%)	生後 4 日	80	97	94	91	91	87	92	95	
		生後 10 日	78	94	83	86	87	85	81	95	
		生後 14 日	77	94	82	85	87	85	81	95	
		生後 21 日	77	94	81	84	87	85	80	90	
		生後 25 日	77	94	81	84	87	85	80	90	

*抄録作成者による算出

対照群との有意差の検定 (↓↑ : p<0.05、↓↑ : p<0.01)

Student の t 検定または多元 t 検定 : 同腹児数

重み付き t 検定 : 胎児体重

Mann-Whitney の U 検定 : 交配期間、妊娠期間

χ² 検定、Fisher の直接確率法または Mann-Whitney の U 検定 : 交尾率、受胎率、妊孕率、
出産率、生存率、性比

(つづく)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

結果の概要—F_{2b} 世代離乳まで (つづき)

世代		親 : P 児 : F _{1a} , F _{1b}				親 : F ₁ 児 : F _{2a} , F _{2b}				
投与量 (ppm)		0	30	70	170	0	30	70	170	
2 回 目 交 配	性比	出産児	1.02	1.10	0.94	0.92	1.02	1.40	0.81	1.05
		生産児	1.01	1.09	0.98	0.93	1.02	1.40	0.81	1.09
	離乳率 (%)		95	98	87	92	95	95	87	94
	体重 (g)	生後 1 日	5.8	6.0	6.1	6.0	6.1	5.9	5.9	6.3
		生後 4 日	8.0	8.5	8.4	8.3	8.4	7.6	8.2	9.2
		生後 10 日	17.4	18.3	18.7	17.2	17.8	16.7	18.4	18.5
		生後 14 日	25.3	25.9	26.9	24.6	25.5	24.6	26.9	26.3
		生後 21 日	42.0	41.2	44.1	39.9	43.7	40.5	43.6	42.7
		生後 25 日	60.4	60.6	62.1	57.5	62.4	58.3	63.7	62.9
	発育分化		検体投与に起因する異常なし				検体投与に起因する異常なし			
	聴覚機能		検体投与に起因する異常なし				検体投与に起因する異常なし			
	視覚機能		検体投与に起因する異常なし				検体投与に起因する異常なし			
	肉眼的病理検査									
	検査児動物数		85	110	91	94	76	56	49	51
片側性水腎症		1.2%	2.7%	5.5%	2.1%	1.3%	3.6%	4.1%	7.8%	
両側性水腎症		0.0%	0.0%	2.2%	0.0%	0.0%	0.0%	2.0%	2.0%	

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

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

Student の t 検定または多元 t 検定 : 体重、体重増加量、同腹児数、臓器重量

重み付き t 検定 : 胎児体重

Mann-Whitney の U 検定 : 交配期間、妊娠期間、黄体数、着床数、吸収数

χ² 検定、Fisher の直接確率法または Mann-Whitney の U 検定 : 交尾率、受胎率、妊孕率、
出産率、生存率、性比

結果の概要—F_{2b} 世代離乳後観察動物

世代		親 : F ₁ 児 : F _{2b}					
投与量 (ppm)		0	30	70	170		
動物数	雄	40	40	40	40		
	雌	40	40	40	40		
死亡数	雄	0	1	0	0		
	雌	0	0	0	0		
一般状態		検体投与に起因する異常なし					
体重		—	有意差なし	有意差なし	有意差なし		
摂餌量		—	有意差なし	有意差なし	有意差なし		
摂水量		—	有意差なし	有意差なし	有意差なし		
検体摂取量 mg/kg/day	雄	—	2.6	6.0	14.5		
	雌	—	3.0	6.9	16.4		
雄	下垂体重量 (mg)	絶対	13	11	10	9 ↓	
		相対	2.4	2.1	2.2	1.8 ↓	
	甲状腺重量 (mg)	絶対	23	22	18 ↓	20 ↓	
		相対	4.4	4.3	3.8	3.9	
	腎臓重量 (g)	絶対	3.55	3.54	3.34	3.77	
		相対	0.67	0.69	0.70	0.73 ↑	
	副腎重量 (mg)	絶対	58	50	47 ↓	50 ↓	
		相対	10.9	9.8	9.8	9.7	
	精巣重量 (g)	絶対	3.21	3.11	3.23	3.41	
		相対	0.61	0.61	0.68 ↑	0.66	
	精巣上体重量 (g)	絶対	1.18	1.18	1.22	1.25	
		相対	0.22	0.23	0.26 ↑	0.24	
	雌	下垂体重量 (mg)	絶対	13	10 ↓	11	14
			相対	4.5	3.6	4.1	4.5
甲状腺重量 (mg)		絶対	17	16	13 ↓	16	
		相対	5.8	5.6	4.8	5.3	
肺重量 (g)		絶対	1.33	1.31	1.34	1.52 ↑	
		相対	0.46	0.46	0.49	0.51	
肝臓重量 (g)		絶対	11.2	10.0	10.0	10.8	
		相対	3.8	3.5 ↓	3.6	3.6 ↓	
子宮重量 (g)		絶対	0.48	0.68 ↑	0.55	0.57	
		相対	0.17	0.24 ↑	0.21	0.19	
病理組織学的検査		検体投与に起因する異常なし					

太枠は検体の投与による影響であることを示す。 — : 対照群

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

Student の t 検定または多元 t 検定 : 体重、摂餌量、摂水量、臓器重量

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

結果の概要－催奇形性評価

世代		親：P 児：F _{1b}				親：F ₁ 児：F _{2b}			
投与量 (ppm)		0	30	70	170	0	30	70	170
妊娠動物数		15	15	14	14	13	13	13	12
着床所見	平均黄体数	16.3	15.4	15.2	16.0	15.1	16.1	15.8	14.7
	平均着床数	15.1	14.8	14.5	14.9	13.9	14.2	15.0	13.5
	平均生存胎児数	13.9	13.8	13.9	13.6	13.0	12.9	14.0	12.7
	平均吸収胚数	1.1	1.0	0.6	1.2	0.9	1.2	1.0	0.8
胎児動物	生存胎児体重	3.27	3.28	3.32	3.37	3.47	3.49	3.39	3.26
	胎盤重量	0.49	0.52	0.51	0.56 ↑	0.53	0.53	0.54	0.59 ↑
	外表検査								
	検査胎児 (腹) 数	209(15)	207(15)	194(14)	191(14)	169(13)	168(13)	182(13)	152(12)
	検体投与に起因する異常なし				検体投与に起因する異常なし				
	内臓検査								
	検査胎児 (腹) 数	109(15)	109(15)	99(14)	99(14)	88(13)	87(13)	94(13)	80(12)
	片側尿管水腫	5.5(5)	11.0(8)	9.1(9)	12.1(9)	5.7(2)	1.1(1)	10.6(7)	6.3(5)
	両側尿管水腫	3.7(2)	5.5(4)	6.1(5)	9.1(7)	1.1(1)	1.1(1)	10.6(4)	16.3(7)
	粗大切片法検査								
	検査胎児 (腹) 数	100(15)	98(15)	95(14)	92(14)	81(13)	81(13)	88(13)	72(12)
	性比 (雄：雌)	46:54	52:46	50:45	45:47	42:39	39:42	46:42	32:40
	片側尿管水腫	8.0(5)	14.3(8)	17.9(9)	10.9(5)	6.2(4)	4.9(3)	6.8(5)	18.1(8)
	両側尿管水腫	4.0(4)	9.2(8)	13.7(8)	7.6(5)	3.7(2)	8.6(3)	9.1(5)	12.5(5)
	体壁と臓器の間に空間	32.0(11)	35.7(11)	33.7(12)	44.6(11)	8.6(4)	12.3(5)	22.2(9)	45.8(11)
	骨格検査								
検査胎児 (腹) 数	109(15)	109(15)	99(14)	99(14)	88(13)	87(13)	94(13)	80(12)	
検体投与に起因する異常なし				検体投与に起因する異常なし					

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

対照群との有意差の検定 (↓ ↑: p<0.05、↓ ↓: p<0.01)

重み付き t 検定：胎児体重、胎盤重量

Mann-Whitney の U 検定：黄体数、着床数、吸収数

⑱ 催奇形性試験

1) ラットにおける催奇形性試験

(資料 No. 毒 A27)

試験機関：

[GLP 非対応]

報告書作成年：1984 年

検体純度：

供試動物：SD 系妊娠ラット（約 13 週齢）、1 群 24 匹

投与期間：器官形成期 11 日間（1982 年 9 月 27 日～11 月 8 日）

投与方法：検体を 5%アラビアゴム水溶液に懸濁させ、10、35 及び 120 mg/kg/day の投与レベルで妊娠 6 日目^{*)}から 16 日目まで 11 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 5%アラビアゴム水溶液のみを同様に投与した。

*) 交尾確認日を妊娠 0 日目として起算した。

観察・検査項目：

親動物；一般症状及び生死を毎日観察し、体重及び摂餌量は妊娠 0 日目から 20 日目までの毎日、摂水量は妊娠 1、6、11、16、20 日目に測定した。妊娠 20 日目に屠殺し、剖検後、肝臓、腎臓、脾臓、卵巣及び副腎の重量を測定した。さらに、子宮を取り出し、重量を測定後、総着床数、妊娠黄体数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児；体重及び胎盤重量を測定し、性別の判定と外表異常の観察を行った。各同腹児群の約 1/2 の胎児については骨格標本を作成し、骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を観察した。

結 果：概要を次頁の表に示した。

35 mg/kg/day 以上の投与群で体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の減少、肝臓重量の対体重比、脾臓重量及び対体重比の増加が妊娠母体に認められ、投与に関連すると考えられる。腎臓及び卵巣に対する影響は 120 mg/kg 群に比べて 35 mg/kg 群での増加がやや大きいことから、検体投与に関連した影響ではないと考えられた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

生存胎児数では、35 mg/kg 以上の投与量で対照群に比べ有意な減少がみられた。また、生存胎児体重においても雄の胎児では 35 mg/kg 以上の投与量で、雌では 120 mg/kg 群でそれぞれ対照群に比べて有意な減少がみられた。さらに、胎盤重量においては、35 mg/kg 以上の投与群に有意でしかも顕著な増加がみられた。この胎盤肥大に伴って、胎児の後期死亡が高用量になるほど多くなっていることは、両者に何らかの関係があることを示唆するものであった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

胎児異常については、腎盂拡張などの内臓変異が 10 mg/kg 群以上で高頻度に観察された。しかし、低用量と高用量で対照群に対して有意差がみられたが中用量にはみられなかったこと、腎盂拡張の重篤な変化である水腎症がこの異常に伴って増加していないこと、あるいは腎盂拡張はラットにおいてはきわめて自然発生的な変化で、生後完全に回

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復するとの報告 (Woo et al.' 72) があることなどから、腎盂拡張は検体の胎児に対する強い影響を示すものではなく、きわめて軽微な変化と考えられた。

次に、第14肋骨が120 mg/kg群で対照群に比べて有意に増加していた。しかし、これらのほとんどが“Rudimentary rib”であり、Kimmel等 ('73) の報告によれば、催奇形性の可能性を示唆するものではない。現に、骨格奇形については全くどの投与群においても観察されなかった。

胎児の奇形として、10 mg/kg群に水腎症が3例 (1.7%) 観察されたが、対照群の1例 (0.6%) に対し統計学的な有意差は認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与したときの母動物及び胎児動物における無毒性量は10 mg/kg/dayであった。また、最高投与量の120 mg/kgでも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

結果の概要

投与群 (mg/kg/day)		0	10	35	120	
1群あたり動物数		24	24	24	24	
死亡数		0	0	0	0	
一般状態		検体投与に起因する異常は認められなかった				
体重増加量 (g)	妊娠 0-6 日	30.8	27.5	24.1 ↓	24.9 ↓	
	妊娠 6-16 日	49.9	51.7	43.3 ↓	34.3 ↓	
	妊娠 16-20 日	58.7	57.9	49.8 ↓	52.3	
	妊娠 0-20 日	139.4	137.1	117.1 ↓	111.5 ↓	
摂餌量		—	妊娠 2 日 ↑	妊娠 4, 6-8, 13 日 ↓ 妊娠 9, 12, 15-18 日 ↓	妊娠 11 日 ↓ 妊娠 7-11, 12-20 日 ↓	
摂水量		—	妊娠 6 日 ↓	妊娠 11 日 ↓	妊娠 6 日 ↓ 妊娠 11 日 ↓	
臓器重量	肝臓	絶対 (g)	14.93	14.91	14.97	15.38
		相対 (%)	4.55	4.62	4.81 ↑	5.07 ↑
	脾臓	絶対 (g)	0.680	0.659	0.751 ↑	0.774 ↑
		相対 (%)	0.207	0.204	0.242 ↑	0.256 ↑
	腎臓	絶対 (g)	2.013	2.045	2.053	1.953
		相対 (%)	0.613	0.636	0.660 ↑	0.645 ↑
	卵巣	絶対 (g)	0.1273	0.1294	0.1384 ↑	0.1348
		相対 (%)	0.0374	0.0403	0.0444 ↑	0.0446 ↑
剖検所見		検体投与に起因する異常は認められなかった				
着床所見	検査母動物数	24	24	24	24	
	生存胎児が得られた母動物数 (%)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	23 (95.8)	
	平均黄体数	17.7	19.0	18.0	18.0	
	平均着床数	15.0	15.6	14.9	15.1	
	死亡・吸収胚数 (%)	15 (4.2)	16 (4.3)	83 (23.2) ↑	87 (24.0) ↑	
	初期死	14 (3.9)	16 (4.3)	17 (4.7)	14 (3.9)	
	後期死	1 (0.3)	0 (0.0)	66 (18.4) ↑	73 (20.1) ↑	
平均生存胎児数	14.3	15.0	11.5 ↓	11.5 ↓		

太枠内は検体投与の影響であることを示す。 — : 対照群

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

t 検定 : 母動物体重、摂餌量、摂水量、臓器重量

Mann-Whitney の U 検定 : 生存胎児数、胎児死亡率、着床数、黄体数

(つづく)

結果の概要 (つづき)

投与量 (mg/kg/day)		0	10	35	120
平均胎児体重 (g)	雄	3.759	3.734	3.547 ↓	3.481 ↓
	雌	3.529	3.533	3.336	3.249 ↓
性比 (雄%)		45.9	47.4	57.5 ↑	51.8
平均胎盤重量 (g)		0.458	0.489	0.793 ↑	0.851 ↑
外表検査: 検査胎児数		344	359	275	276
外表奇形		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
外表 変 異	皮下出血	4 (1.2)	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0)
	未熟胎児	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)
	尾のくびれ	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
	変異を示した胎児数	4 (1.2)	2 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.4)
内臓検査: 検査胎児数		168	176	125	128
内 臓 奇 形	外水頭症	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	水腎症	1 (0.6)	3 (1.7)	0 (0)	0 (0)
	奇形を示した胎児数	2 (1.2)	3 (1.7)	0 (0)	0 (0)
	奇形を示した腹数	2 (8.3)	3 (12.5)	0 (0)	0 (0)
胎 生 存 児 内 臓 変 異	腎盂拡張	13 (7.7)	29 (16.5) ↑	24 (19.2)	25 (19.5) ↑
	腹腔内出血	2 (1.2)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
	第4脳室拡張	1 (0.6)	6 (3.4)	1 (0.8)	4 (3.1)
	胸腺頸部残留	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.8)	0 (0)
	眼内出血	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
	胸腔内出血	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
	変異を示した胎児数	15 (8.9)	35 (19.9) ↑	28 (22.4)	29 (22.7) ↑
骨格検査: 検査胎児数		176	183	150	148
骨格奇形		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
骨 格 変 異	第14肋骨 (rudimentary)	11 (6.3)	16 (8.7)	16 (10.7)	55 (37.2) ↑
	二葉型椎体	4 (2.3)	1 (0.5)	1 (0.7)	5 (3.4)
	胸椎体分離	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (1.3)	2 (1.4)
	頭蓋骨低形成	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.7)
	胸骨分離	0 (0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)
	頸肋	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)
	第14肋骨 (extra)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)
	二葉型胸骨	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)
変異を示した胎児数		15 (8.5)	2 (10.9)	20 (13.3)	62 (41.9) ↑
骨化進行度		—	有意差なし	有意差なし	有意差なし

太枠内は検体投与の影響であることを示す。胎児観察の括弧内は検査胎児数に対する%を示す。対照群との有意差の検定 (↓↑: p<0.05, ↓↑: p<0.01)

t検定: 胎児体重、胎盤重量 Mann-WhitneyのU検定: 骨化状況、胎児異常発生率、
χ²検定: 性比、異常胎児を有する母動物数

補足試験

2) ラットに対する催奇形性試験の補足試験 (資料 No. 毒 A28)

試験機関 :

報告書作成年 : 1986 年

試験目的 : ラットに対する催奇形性試験 (資料 No. 毒 A27) の低用量群 (10 mg/kg) に軽度の胎盤肥大が 2-3 例の母獣に観察されたので、本検討では、更なる低用量 (3 mg/kg) にて胎盤肥大への影響について検討した。

検体純度 :

供試動物 : SD 系妊娠ラット (約 15 週齢)、1 群 15 匹

試験期間 : 1982 年 10 月 19 日～11 月 17 日

投与方法 : 検体を 5%アラビアゴム水溶液に懸濁させ、3 mg/kg/day の投与レベルで妊娠 6 日目*)から 16 日目まで 11 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 5%アラビアゴム水溶液のみを同様に投与した。

*) 交尾確認日を妊娠 0 日目として起算した。

観察・検査項目 :

親動物 ; 一般症状及び生死を毎日観察し、体重及び摂餌量は妊娠 0 日目から 20 日目までの毎日、摂水量は妊娠 1、6、11、16、20 日目に測定した。妊娠 20 日目に屠殺し、剖検後、肝臓、腎臓、脾臓、卵巣及び副腎の重量を測定した。さらに、子宮を取り出し、重量を測定後、総着床数、妊娠黄体数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児 ; 体重及び胎盤重量を測定し、性別の判定と外表異常の観察を行った。各同腹児群の約 1/2 の胎児については骨格標本を作成し、骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を観察した。

結 果 : 概要を次頁以降の表に示した。

一般症状、平均体重および体重増加量、摂水量には、対照群と比較して統計学的な有意差は認められなかった。摂餌量では、3 mg/kg 投与群で妊娠 18 日目に有意な減少が観察されたが、妊娠 18 日目の対照群の値が高値であり、体重への影響もみられないことから、偶発的な所見と判断した。また、3 mg/kg 投与群の脾臓の対体重比に有意な増加が認められた。この値は先に実施した催奇形性試験 (資料 No. 毒 A27) の対照群と同等であったことから、検体投与に関連した影響ではないと考えられた。その他の臓器重量には、統計学的な有意差は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

生存胎児数、死亡胎児数、生存胎児体重および胎盤重量においても統計学的な有意差は認められず、投与による影響はみられなかった。

胎児異常については、3 mg/kg 投与群に外表異常が1例、骨格異常が2例観察されたが、対照群との間に統計学的な有意差はなく、自然発生的な変化と考えられた。また、腎盂拡張などの内臓変異および第14肋骨などの骨格変異も3 mg/kg 投与群に観察されたが、対照群との間に統計学的な有意差はなく、自然発生的な変化と考えられた。

先に実施した催奇形性試験（資料 No. 毒 A27）では、腎盂拡張が10および120 mg/kg 投与群で、第14肋骨が120 mg/kg 群で対照群に比べて有意に増加していた。今回の3 mg/kg 投与群でのこれらの所見の発生頻度は、対照群と同等で、投与による増加はみられなかった。

以上の結果より、本剤3 mg/kg を妊娠ラットに投与したとき母動物及び胎児動物には、いかなる影響もみられなかった。

結果の概要

投与群 (mg/kg/day)		0	3	
1群あたり妊娠動物数		15	14	
死亡数		0	0	
一般状態		検体投与に起因する異常は認められなかった		
体重増加量 (g)	妊娠 0-6 日	24.4	22.3	
	妊娠 6-16 日	41.7	45.2	
	妊娠 16-20 日	58.7	62.7	
	妊娠 0-20 日	124.7	130.2	
摂餌量		—	妊娠 18 日 ↓	
摂水量		—	影響なし	
臓器重量	肝臓	絶対 (g)	15.30	15.06
		相対 (%)	4.50	4.53
	脾臓	絶対 (g)	0.626	0.670
		相対 (%)	0.184	0.202 ↑
	腎臓	絶対 (g)	2.147	2.102
		相対 (%)	0.633	0.634
	卵巣	絶対 (g)	0.1347	0.1294
		相対 (%)	0.0398	0.0390
	子宮	絶対 (g)	75	81
	剖検所見		検体投与に起因する異常は認められなかった	
着床所見	使用母動物数	15	15	
	生存胎児が得られた母動物数 (%)	15 (100)	14 (93.3)	
	平均黄体数	16.6	18.5	
	平均着床数	14.5	15.5	
	死亡・吸収胚数 (%)	8 (3.7)	10 (4.6)	
	初期死	8 (3.7)	9 (4.1)	
	後期死	0 (0.0)	1 (0.5)	
平均生存胎児数	14.0	14.8		

— : 対照群

対照群との有意差の検定 (↓↑ : p<0.05)

t 検定 : 母動物体重、摂餌量、摂水量、臓器重量

(つづく)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

結果の概要 (つづき)

投与量 (mg/kg/day)		0	3
平均胎児体重 (g)	雄	3.532	3.628
	雌	3.388	3.442
性比 (雄%)		52.9	54.1
平均胎盤重量 (g)		0.469	0.466
外表検査：検査胎児数		210	207
外表異常 (小顎症、欠指症、短尾の併発)		0 (0)	1 (0.5)
内臓検査：検査胎児数		100	103
内臓異常		0 (0)	0 (0)
内臓変異	腎盂拡張	9 (9.0)	10 (9.7)
	腹腔内出血	2 (2.0)	0 (0)
	胸腔内出血	1 (1.0)	0 (0)
	変異を示した胎児数	11 (11.0)	10 (9.7)
骨格検査：検査胎児数		110	104
骨格異常	片側肋骨欠損、肋骨肥大の併発	0 (0)	1 (1.0)
	椎体癒合	0 (0)	1 (1.0)
	頸椎椎弓癒合	1 (0.9)	0 (0)
	異常を示した胎児数	1 (0.9)	2 (1.9)
骨格変異	第 14 肋骨 (rudimentary)	9 (8.2)	8 (7.7)
	短小肋骨	1 (0.9)	0 (0)
	胸椎椎体二葉型	1 (0.9)	2 (1.9)
	変異を示した胎児数	11 (10.0)	10 (9.6)
骨化進行度		—	有意差なし

胎児観察の括弧内は検査胎児数に対する%を示す。

3) ラットに対する催奇形性試験

(資料 No. 毒 A29)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1986 年

試験目的 : ラットに対する催奇形性試験 (資料 No. 毒 A27) にて、第 14 肋骨 (rudimentary) および腎盂拡張が投与によって増加する傾向が認められていたので、これらの変化が検体投与による影響か否かを検討するために、また、これらの変異の無毒性量を明らかにするために、本検討を実施した。

検体純度 :

供試動物 : SD 系妊娠ラット (約 11 週齢)、1 群 24 匹

試験期間 : 1986 年 3 月 27 日～5 月 1 日

投与方法 : 検体を 5%アラビアゴム水溶液に懸濁させ、3、7、35 mg/kg/day の投与レベルで妊娠 6 日目*から 16 日目まで 11 日間 (器官形成期)、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 5%アラビアゴム水溶液のみを同様に投与した。

*) 交尾確認日を妊娠 0 日目として起算した。

観察・検査項目 :

親動物 ; 一般症状及び生死を毎日観察し、体重及び摂餌量は妊娠 0 日目から 20 日目までの毎日、摂水量は妊娠 1、6、11、16、20 日目に測定した。妊娠 20 日目に屠殺し、剖検後、肝臓、腎臓、脾臓、卵巣及び副腎の重量を測定した。さらに、子宮を取り出し、重量を測定後、総着床数、妊娠黄体数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児 ; 体重及び胎盤重量を測定し、性別の判定と外表異常の観察を行った。各同腹児群の約 1/2 の胎児については骨格標本を作成し、骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を観察した。

結 果 : 概要を次頁以降の表に示した。

35 mg/kg 投与群で体重増加抑制および摂餌量の減少、副腎 (右) 重量の増加および卵巣 (左) の対体重比の減少が認められた。母獣の解剖所見から 35 mg/kg 投与群で後期死数の有意な増加が認められたが、生存児数には統計学的な有意差は認められなかった。後期死数の増加は検体投与による影響と考えられた。3 および 7 mg/kg 投与群には、母獣への影響は観察されなかった。

35 mg/kg 投与群に胎盤重量の有意な増加が認められた。この結果は、資料 No. 毒 A27 と同様であり、検体投与による影響である。胎児重量には、投与群と対照群の間に統計学的な有意差は認められなかった。

胎児観察にて観察された異常および変異は何れの所見においても、投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

資料 No. 毒 A27 にて検体投与により増加傾向を示した第 14 肋骨 (rudimentary) および腎盂拡張について、資料 No. 毒 A27 および本試験の発生数を下表に示した。第 14 肋骨 (rudimentary) および腎盂拡張ともに資料 No. 毒 A27 では、10 mg/kg 以上で増加傾向を示していた。本検討においても第 14 肋骨 (rudimentary) は、見かけ上用量との関連性を示して増加していた。35 mg/kg 投与群の 7 例 (4.5%) は資料 No. 毒 A27 の対照群より低値であり、また背景データ内であった。3 および 7 mg/kg 投与群の発生率は対照群とほぼ同等であることから、少なくとも 3 および 7 mg/kg 投与群の第 14 肋骨 (rudimentary) は、検体の投与に起因するとは考えられない。腎盂拡張については、本試験の発生率は資料 No. 毒 A27 の発生率に比べ低く、再現性が認められなかった。また、用量との関連性もみられなかった。これらのことから、腎盂拡張の発生には、ばらつきがみられ、背景データ内であれば検体投与に起因した変化とは考え難い。

以上の結果から、35 mg/kg 投与群では、母獣の体重増加抑制、摂餌量の減少、後期死の増加、胎盤重量の増加が認められた。資料 No. 毒 A27 にて観察された第 14 肋骨 (rudimentary) および腎盂拡張の増加傾向は、7 mg/kg 投与群では全く増加傾向が認められないことから、母獣および胎児に対する無毒性量は 7 mg/kg/day であった。

腎盂拡張および第 14 肋骨 (rudimentary) の発生数の比較

腎盂拡張						
背景データ：総数 108/1539 (7.0%) 試験毎平均発生率 6.8% (1.8 - 13.5%)						
投与量(mg/kg)	0	3	7	10	35	120
本試験	3 (1.8)	1 (0.6)	0 (0)	—	3 (1.9)	—
資料 No. 毒 A27	13 (7.7)	—	—	29(16.5) ↑	24 (19.2)	25(19.5) ↑
第 14 肋骨 (rudimentary)						
背景データ：総数 60/1657 (3.6%) 試験毎平均発生率 3.0% (0 - 10.8%)						
投与量(mg/kg)	0	3	7	10	35	120
本試験	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	—	7 (4.5)	—
資料 No. 毒 A27	11 (6.3)	—	—	16 (8.7)	16 (10.7)	55(37.2) ↑

発生数 (発生率)、↓↑ : p<0.05

背景データ：CD(SD)ラット 1982-1998 試験数 11

結果の概要

投与群 (mg/kg/day)		0	3	7	35	
1群あたり妊娠動物数		24	23	24	24	
死亡数		0	0	0	0	
一般状態		検体投与に起因する異常は認められなかった				
体重 増加量 (g)	妊娠 0-6 日	34.3	35.6	33.3	31.6	
	妊娠 6-16 日	57.0	56.7	53.0	48.5 ↓	
	妊娠 16-20 日	59.6	63.1	61.7	59.7	
	妊娠 0-20 日	151.0	155.5	148.0	139.8	
摂餌量		—	検体投与に起因する変化なし		妊娠 8,12,19 日 ↓ 妊娠 13-18 日 ↓	
摂水量		—	検体投与に起因する変化なし			
臓器 重量	最終体重	g	332.2	331.2	327.9	318.2
	子宮	絶対 (g)	75.54	80.41	77.77	77.31
	副腎 (右)	絶対 (g)	0.043	0.041	0.041	0.037 ↓
		相対 (%)	0.013	0.012	0.013	0.012
	卵巢 (左)	絶対 (g)	0.061	0.058	0.061	0.069
		相対 (%)	0.018	0.018	0.019	0.022 ↑
剖検所見		検体投与に起因する異常は認められなかった				
着床 所見	使用母動物数	24	24	24	24	
	生存胎児が得られた 母動物数 (%)	24 (100)	23 (95.8)	24 (100)	24 (100)	
	平均黄体数	21.5	20.9	20.7	21.4	
	平均着床数	15.1	15.5	15.3	14.7	
	死亡・吸収胚数 (%)	23 (6.4)	13 (3.7)	24 (6.6)	35 (9.9)	
	初期死	23 (6.4)	12 (3.4)	21 (5.7)	18 (5.1)	
	後期死	0 (0)	1 (0.3)	3 (0.8)	17 (4.8) ↑	
平均生存胎児数	14.1	14.9	14.3	13.2		

— : 対照群

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

Dunnett's または Scheff の検定 : 母動物体重、摂餌量、臓器重量

Mann-Whitney の U 検定 : 死亡・吸収胚数

(つづく)

結果の概要 (つづき)

投与量 (mg/kg/day)		0	3	7	35	
生存胎児	平均胎児体重 (g)	雄	3.378	3.402	3.511	3.325
		雌	3.208	3.225	3.280	3.154
	性比 (雄%)		49.3	48.7	48.8	48.6
	平均胎盤重量 (g)		0.468	0.473	0.483	0.680 ↑
	外表検査：検査胎児数		339	343	342	317
	異常	臍帯ヘルニア	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0)
		無尾	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)
	変異	皮下出血	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0)	0 (0)
		未熟胎児	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
		胎盤出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.6)
	内臓検査：検査胎児数		169	171	171	160
	内臓異常		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	変異	腎盂拡張	3 (1.8)	1 (0.6)	0 (0)	3 (1.9)
		腹腔内出血	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
		第4脳室拡張	2 (1.2)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
		胸腺頸部残留	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.8)	0 (0)
	骨格検査：検査胎児数		170	172	171	157
	骨格異常	波状肋骨	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)
	変異	短小肋骨	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)
		胸椎椎体分離	8 (4.7)	3 (1.7)	4 (2.3)	4 (2.5)
胸椎椎体二葉型		6 (3.5)	7 (4.1)	3 (1.8)	1 (0.6)	
第14肋骨 (rudimentary)		1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	7 (4.5)	
胸骨の二葉型		0 (0)	2 (1.2)	0 (0)	0 (0)	
腰椎の減少		0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	
頸肋		0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (3.2)	
骨化進行度 胸骨数		4.6	4.9	5.0 ↑	4.9	
総奇形数						
異常を持った胎児数 (%)		0 (0)	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0)	
異常児を持った母獣数 (%)		0 (0)	2 (8.7)	2 (8.3)	0 (0)	

胎児観察の括弧内は検査胎児数に対する%を示す。

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

Dunnett's または Scheff の検定：胎盤重量

Mann-Whitney の U 検定：化骨状況

4) ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No. 毒 A30)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1984 年

検体純度 :

供試動物 : ニュージーランド白色種 妊娠ウサギ (5 ヶ月齢)、1 群 15 羽

投与期間 : 器官形成期 13 日間 (1983 年 11 月 6 日~1983 年 11 月 18 日)

投与方法 : 検体を 1.5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、50、100 及び 200 mg/kg/day の投与レベルで妊娠 6 日目*¹)から 18 日目まで 13 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 1.5%アラビアゴム水溶液を同様に投与した。

*¹) 交尾させた日を妊娠 0 日目として起算した。

観察・検査項目 :

親動物 ; 一般症状を毎日観察し、体重を妊娠 0、2、4、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、21、23、25、27、29 日目に、摂餌量を妊娠 1~3、4~6、8~10、12~14、16~18、20~22、24~26、27~29 日目に、摂水量を 2~3、5~6、9~10、13~14、17~18、21~22、25~26、28~29 日目に測定した。妊娠 29 日目に屠殺し、剖検後、子宮を摘出し、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胸腺、卵巣及び死体残渣重量を測定した。

さらに、帝王切開により、黄体数、着床数、生存胎児及び死胚数、胎盤重量を検査した。

生存胎児 ; 分娩後 24 時間の生存率測定後、体重、体長、尾長を測定し、外表異常の有無、性別を検査した。さらに内臓の変異を検査後、骨格標本を作製し、骨格の異常を検査した。

結 果 : 概要を次頁の表に示した。

検体投与により、200 mg/kg 投与群で摂餌量の減少が認められ、体重増加の抑制が母動物にみられ、また、妊娠 29 日目の剖検において卵巣重量の減少、肝臓重量の増加が認められた。100 mg/kg 投与群では投与中期に一過性の摂餌量の減少が認められた。また、100 mg/kg 投与群で腎臓及び脾臓重量の減少が認められたが 200 mg/kg 投与群で同様の変化がみられなかったことから、検体投与に関連した影響ではないと考えられた。

妊娠 29 日目の胎児の観察においては 200 mg/kg 投与群で帝王切開後 24 時間の生存率減少、胎児体重の減少が認められた。これらの減少は母動物の検体投与による毒性に伴う胎児の発育遅延と観察されるが、骨化程度にはこれらの影響が認められなかった。

なお、着床所見や生存胎児の外形、内部臓器、骨格については、検体投与によると考えられる異常は認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ウサギに投与したときの無毒性量は、母動物に対して 50 mg/kg/day、胎児動物に対して 100 mg/kg/day であった。また、最高投与量の 200 mg/kg でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

結果の概要

投与群 (mg/kg/day)		0	50	100	200
1群あたり動物数		15	15	15	15
死亡数		0	0	0	0
一般状態		検体投与に起因する異常は認められなかった			
平均体重	—	有意差なし	有意差なし	妊娠 8, 11-16, 23 日 ↓ 妊娠 17-21, 25-29 日 ↓	
摂餌量	—	妊娠 8-10 日 ↓	妊娠 12-14 日 ↓	妊娠 8-10, 12-14, 16-18 日 ↓	
摂水量	—	妊娠 13-14 日 ↓	妊娠 13-14 日 ↓	妊娠 17-18 日 ↓	
臓器重量 (g)	死体残渣	2784	2664	2691	2654 ↓
	肝臓	92	94	92	106 ↑
	脾臓	1.44	1.28	1.22 ↓	1.68
	腎臓	18.1	16.8	16.9 ↓	17.7
	卵巣	0.96	0.83	0.90	0.75 ↓
剖検所見		検体投与に起因する異常は認められなかった			
着床所見	検査母動物数	13	14	13	14
	平均黄体数	8.7	7.8	8.7	8.4
	平均着床数	7.9	7.1	8.3	8.1
	死亡胚数 (%)	3 (2.9)	13 (13.0)	3 (2.8)	5 (4.4)
	吸収胚数	0	3	3	3
	胎盤遺残数	1	3	0	1
	浸軟胎児数	2	7	0	0
	死亡胎児数	0	0	0	1
平均生存胎児数	7.7	6.2	8.1	7.8	

太枠内は検体投与の影響であることを示す。 — : 対照群

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

Wilcoxon 順位和検定 : 胚死亡率

Student の t 検定 : 体重、摂餌量、摂水量、臓器重量 (分散の等しい測定値)

Aspin-Welch の t 検定 : 体重、摂餌量、摂水量、臓器重量 (分散が等しくない測定値)

(つづく)

結果の概要 (つづき)

投与量 (mg/kg/day)		0	50	100	200	
胎児	24 時間生存率	98.0	90.8	86.7	77.1 ↓	
	性比 (雄/雌)	1.13	1.23	1.02	1.02	
	平均胎児体重 (g)	雄	37.5	35.9	36.1	32.3 ↓
		雌	36.2	35.5	34.3	31.6 ↓
	平均体長 (cm)	雄	9.3	9.7	9.6	9.2
		雌	9.5	9.6	9.5	9.2
	平均尾長 (mm)	雄	12.1	11.7	12.4	11.9
		雌	12.3	11.8	12.1	11.9
	平均胎盤重量 (g)	雄	5.1	4.7	4.5	4.3 ↓
		雌	4.9	4.7	4.4	4.1 ↓
胎児	外表検査：検査胎児数	100	87	105	109	
	外表奇形	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	内臓検査：検査胎児数	100	87	105	109	
	内臓異常					
	右鎖骨下動脈起始異常	0 (0)	4 (4.6)	1 (1.0)	0 (0.0)	
	肺分葉の変異	9 (9.0)	7 (8.0)	4 (3.8)	14 (12.8)	
	重複後大静脈	4 (4.0)	2 (2.3)	4 (3.8)	5 (4.6)	
	骨格検査：検査胎児数	100	87	105	109	
	骨格奇形					
	肋骨癒合	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	胸骨分節癒合	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)	
	骨格変異：					
	腰肋	24 (24.0)	22 (25.3)	46 (43.0)	44 (40.4)	
骨化進行度	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし		

太枠内は検体投与の影響であることを示す。

胎児観察の括弧内は検査胎児数に対する%を示す。

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

Wilcoxon 順位和検定：生存率、性比、胎児異常の発現率、骨化率

Student の t 検定：胎児体重、体長、尾長、胎盤重量 (分散の等しい測定値)

Aspin-Welch の t 検定：胎児体重、体長、尾長、胎盤重量 (分散が等しくない測定値)

⑳ 変異原性試験

1) 細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 No. 毒 A31)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1987 年

検体純度 :

試験方法 : サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA100、TA98、TA1535、TA1537 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解し、5~5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の範囲の 7 濃度で実施した。試験は 3 反復/濃度とした。

結 果 : 結果を次表に示した。

検体は S-9 mix の非存在下で 50 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ 以上の濃度で、存在下で 500 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ 以上の濃度で菌株の生育阻止を示したが、供試した 5~5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ のいずれの濃度のいずれの菌株においても復帰変異コロニー数の有意な増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、ENNG、9AA、BP 及び 2-AA はすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本実験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

試験結果

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9 mix の有無	復帰突然変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型		フレームシフト型		
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	
溶媒対照 ¹⁾	0	—	114	11	25	10	
検体	5	—	99	11	24	12	
	15.8	—	84	12	22	14	
	50	—	89*	16*	25	13	
	158	—	79*	4*	21*	11*	
	500	—	62*	7*	22*	10*	
	1575	—	50* [#]	10* [#]	21* [#]	8* [#]	
	5000	—	48* [#]	11* [#]	21* [#]	6* [#]	
溶媒対照	0	+	117	10	16	17	
検体	5	+	93	8	23	13	
	15.8	+	103	13	28	7	
	50	+	83	13	22	13	
	158	+	131	7	21	14	
	500	+	86*	9	22	11	
	1575	+	62* [#]	7* [#]	18* [#]	11* [#]	
	5000	+	63* [#]	4* [#]	17* [#]	5* [#]	
陽 性 対 照	AF-2	0.01	—	269			
	ENNG	5	—		786		
	AF-2	0.1	—			164	
	9AA	80	—			>2000	
	BP	5	+	322		161	59
	2-AA	2	+		56		

1) DMSO

* : 菌の生育阻害

: 結晶析出

注) AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9AA : 9-アミノアクリジン

BP : ベンゾ(a)ピレン

2-AA : 2-アミノアントラセン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2) 細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 No. 毒 A32)

試験機関:

報告書作成年: 1983 年

検体純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA100, TA98, TA1535, TA1537, TA1538 株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、8~8000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の範囲の 7 濃度で実施した。試験は 2 連制とした。

結 果 : 結果を次表に示した。

検体は S-9 Mix の有無にかかわらず、80 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ 以上の濃度で菌株の生育阻止を示したが、供試した 8~8000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ のいずれの濃度のいずれの菌株においても復帰変異コロニー数の有意な増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、ENNG、ACR、2-NF 及び 2-AA はすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本実験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

試験結果

(表中の数値は2反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix の有無	復帰突然変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照 ¹⁾	0	—	108	10	16	27	8	13
検体	8	—	113	13	16	23	4	16
	24	—	100	10	12	19	8	11
	80	—	79*	6	17	26	4*	13*
	240	—	64*	11	18	26*	4*	11*
	800	—	39*	8*	24*	15*	2*	16*
	2400	—	22*	10*	13*	13*	—*	9*
	8000	—	24*	3*	11*	9*	—*	3*
溶媒対照	0	+	126	12	19	35	6	19
検体	8	+	111	12	22	23	4	22
	24	+	99	12	21	27	6	14
	80	+	108*	11	16	30*	3*	21*
	240	+	71*	10	22*	20*	1*	11*
	800	+	42*	12*	17*	14*	1*	11*
	2400	+	28*	11*	11*	6*	1*	4*
	8000	+	34*	10*	11*	6*	—*	5*
陽 性 対 照	AF-2	0.01	—		318	212		
	ENNG	5	—		537			
	AF-2	0.1	—				579	
	ACR	80	—				675	
	2-NF	2	—				546	
	2-AA	0.5	+	181		310		305
	2-AA	2	+	116		315		
2-AA	40	+			1332			

1) DMSO

* : 菌の生育阻害が認められた。

注) AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド

ENNG : 1-エチル-2-ニトロ-3-ニトロソグアニジン

ACR : 9-アミノアクリジン

2-NF : 2-ニトロフルオレン

2-AA : 2-アミノアントラセン

3) チャイニーズハムスターの肺線維芽細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 No. 毒 A33)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1987 年

検体純度 :

試験方法 : チャイニーズハムスターの継代培養した肺線維芽細胞 (CHL 細胞) を用い、直接法 (24 および 48 時間処理) および代謝活性化法 (6 時間処理) によって染色体異常誘発性を検討した。

検体は DMSO に溶解して用いた。各濃度 2 枚のシャーレを用い、観察は 1 シャーレあたり 100 個の分裂中期像について行った。

結果 : 結果を次表に示した。

検体は細胞毒性を示した濃度で、直接法 (5~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) および代謝活性化法 (5~40 $\mu\text{g}/\text{mL}$) いずれにおいても染色体異常の出現頻度が 5% 未満であった。また、陰性対照および溶媒対照における染色体異常の出現頻度も 5% 未満であった。

一方、陽性対照における染色体異常の出現頻度はすべて 20% 以上であり、陰性対照に比べて顕著な増加がみられた。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において染色体異常誘発性を有しないものと判断される。

試験結果

薬物	濃度 ($\mu\text{g/L}$)	処理 時間	観察 細胞 数	S-9 Mix	倍数体数		染色体構造異常出現頻度 (%)							
						判 定	ギャ ップ	染色体分体型		染色体型		合計	判 定	
								g	ctb	cte	csb			cse
陰性対照	—	24 時間	200	無	0	—	0	0	0	0	0	0	—	
溶媒対照 (DMSO)	0		200		0	—	1	0	0	0	0	0	0	—
陽性対照 (MMC)	0.05		200		0	—	8	8	20.5	2.5	4.5	30.5	++	
検体	5		200		0	—	0.5	0	0	0	0	0	—	
	10		200		0	—	0.5	0	0.5	0	0	0.5	—	
	20		200		0	—	1.5	0	0	0	0	0	—	
陰性対照	—	48 時間	200	無	0	—	0	0	1	0	0.5	1.5	—	
溶媒対照 (DMSO)	0		200		0	—	0.5	0	0	0	0	0	—	
陽性対照 (MMC)	0.05		200		0	—	15	17.5	32.5	5	6	51	++	
検体	5		200		0	—	0.5	0	0	0	0	0	—	
	10		200		0	—	0.5	0	0.5	0	0	0.5	—	
	20		200		0.5	—	0.5	0	0.5	0	0	0.5	—	
陰性対照	—	6 時間	200	有	0.5	—	0.5	0.5	0	0	0	0.5	—	
溶媒対照 (DMSO)	0		200		0	—	0	0	0.5	0	0	0.5	—	
陽性対照 (MMC)	0.05		200		0	—	14.5	11	23	7.5	8	34.5	++	
検体	5		200		0	—	1	0	0	0	0	0	—	
	10		200		0	—	0	0	0	0	0.5	0.5	—	
	20		200		0	—	1.5	0	0	0.5	0	0.5	—	
	40	200	0	—	0.5	0.5	0	0	0	0.5	—			

*: ギャップを含めない。
MMC: マイトマイシンC

4) マウスを用いた *in vivo* 小核試験

(資料 No. 毒 A34)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1984 年

検体純度 :

供試動物 : CD-1 系マウス、1 群雌雄各 5 匹、平均体重; 雄 36.01 g、雌 25.11 g

試験方法 : 検体を DMSO に溶解し、1600、533.3 及び 160 mg/kg の投与レベルで、強制的に単回経口投与した。なお、陰性対照群には DMSO を同様に投与した。

投与 24 および 48 時間後に動物を屠殺し、各動物から頸骨の骨髄を採取した。骨髄細胞浮遊液をスライドグラスに塗抹してメタノールで固定し、メイ・グリュンワルド染色した後ギムザ染色し、骨髄標本を作製した。

陽性対照群は、24 時間後に動物を屠殺した。

各動物につき 500 個の多染性赤血球を観察し、小核細胞の発現頻度を計数した。成熟赤血球に対する多染性赤血球の頻度は、200 個の多染性赤血球を数えた視野の成熟赤血球を数えて算出した。

結果 : 骨髄標本の観察結果を表に示した。

1600 および 533.3 mg/kg 投与群のすべての動物および 160 mg/kg 投与群の数匹では検体投与後 1 時間以内に呼吸困難がみられ、さらに 1600 mg/kg 群の雌では痙攣もみられた。1600 mg/kg 群の雄 2 匹は死亡した。

このような毒性症状を示す投与量においても、検体は骨髄多染性赤血球中の小核数に有意な増加はみられなかった。

一方、陽性対照である TEM では小核数の有意な増加がみられた。

結論 : 以上の結果から、本試験条件下において検体は骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

観察結果

屠殺時間	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察動物数	MNPCE% (平均値±S.E.)	PCE/ (PCE+NCE) (平均値±S.E.)
24 時間	溶媒対照 (DMSO)	5.0 mL/kg	雄	5	0.20±0.09	14.9±3.5
		5.2 mL/kg	雌	5	0.20±0.09	42.2±15.7
	陽性対照 (TEM)	2.0	雄	5	1.52±0.44**	15.8±2.9
		2.0	雌	5	1.40±0.46**	32.9±9.7
	検体	160	雄	5	0.32±0.05	16.4±3.4
		160	雌	5	0.20±0.11	52.6±20.0
		533.3	雄	5	0.24±0.07	19.9±2.3
		533.3	雌	5	0.32±0.12	30.5±9.3
		1600	雄	5	0.20±0.09	42.0±16.1
		1600	雌	5	0.12±0.08	53.9±36.7
48 時間	検体	160	雄	5	0.16±0.07	13.0±3.1
		160	雌	5	0.16±0.10	17.9±5.8
		533.3	雄	5	0.00±0.00	17.1±2.3
		533.3	雌	5	0.20±0.13	22.2±1.5
		1600	雄	3	0.00±0.00	17.3±0.9
		1600	雌	5	0.16±0.04	94.7±29.9

** : P < 0.01 (最小有意差検定)

PCE : 多染性赤血球数、NCE : 正染性赤血球数

MNPCE : 500 個当りの小核を有する多染性赤血球の割合

TEM ; トリエチレンメラニン

5) 酵母を用いる突然変異誘発性試験

(資料 No. 毒 A35)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1984 年

検体純度：

試験方法：酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) D₄ 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、有糸分裂期の遺伝子転換誘発性を検討した。

検体は DMSO に溶解し、1~1000 µg/プレートの範囲の 7 濃度で実施した。

結果：結果を次表に示した。

検体は 500 µg/プレート以上の濃度では殺菌活性を示し、殺菌活性を示さない 100 µg/プレート以下では、変異数の有意な増加は代謝活性化または非活性化においても認められなかった。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で有糸分裂期の遺伝子転換誘発性を有しないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

試験結果

代謝活性化の有無	化合物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	変異数/プレート
非活性化	溶媒対照 (DMSO)	0	66.5 *
	陽性対照 (MNNG)	10	1079.5 *
	検体	1	77
		5	60
		10	58
		50	48
		100	31
		500	1
1000	0		
活性化	溶媒対照 (DMSO)	0	66 *
	陽性対照 (ステルグマトシスチン)	15	216 *
	検体	1	71
		5	70
		10	63
		50	55
		100	59
		500	5
1000	1		

MNNG ; N-メチル-N-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

* 2プレートの平均値

6) ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験

(資料 No. 毒 A36)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1984 年

検体純度 :

試験方法 : ラット初代肝細胞を用いて *in vitro* で不定期 DNA 合成 (UDS) を検討した。

検体は DMSO に溶解し、12.5 µg/mL ~ 40 µg/mL の範囲の 6 濃度で実施した。試験は 3 連制とした。

結果 : 結果を下表に示す。

検体は 12.5 µg/mL ~ 30 µg/mL の濃度範囲で、ラットの初代肝細胞の核標識において有意な変化を誘発しなかった。この濃度範囲における細胞生存率は 108.1 ~ 79.1% であり、40 µg/mL では完全に死滅した。

一方、陽性対照として用いた 2-AAF では、細胞毒性を示さない濃度で 6 または 20 以上のグレインを含んでいる核が有意に増加した。

以上の結果より、検体は本試験条件下において UDS を誘発せず試験結果は陰性と判断される。

試験結果

(グレイン数は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 (µg/mL)	核当りの不定期 DNA 合成を示したグレイン数	6 以上のグレインを含んでいる核の割合 (%)	20 以上のグレインを含んでいる核の割合 (%)	21.5 時間目の生存率 (%)
溶媒対照 (DMSO)	0	0.91	0.0	0.0	100.0
陽性対照 (2-AAF)	0.1	11.02	70.0	12.0	80.9
検体	40	致死	-	-	0.0
	30	1.41	6.0	0.0	79.1
	25	1.25	2.0	0.0	102.9
	20	1.19	0.7	0.0	103.1
	15	1.56	6.7	0.0	108.1
	12.5	1.23	2.7	0.0	計測せず

注) 2-AAF: 2-アセチルアミノフルオレン

7) 枯草菌を用いる DNA 修復試験

(資料 No. A37)

試験機関：

[GLP 非対応]

報告書作成年：1983 年

検体純度：

試験方法：枯草菌 *Bacillus subtilis* の DNA 修復能保持株 H17 (Rec+) と DNA 修復能欠損変異株 M45 (Rec-) を用い、DNA 損傷の有無を検討した。検体は DMSO に溶解し、24、240、2400 及び 24000 $\mu\text{g}/\text{ディスク}$ の 4 濃度で実施した。試験は 3 連制とした。

試験結果：結果を次表に示した。

検体においては 240 $\mu\text{g}/\text{ディスク}$ 以上の濃度で生育阻止帯が両菌株にみられたが、いずれの濃度でも Rec-株と Rec+株との生育阻止帯差は 0~1 mm であった。

陰性対照薬剤カナマイシンでも両菌株とも同程度の生育阻止帯がみられたが、生育阻止帯差は 0~1 mm であった。

一方、陽性対照薬剤マイトマイシン C は DNA 損傷性を有するため、Rec-株では Rec+株に比して著しい生育阻止帯を生じた。

以上の結果より、検体は本試験条件下で DNA 損傷性を有しないものと判断される。

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ディスク}$)	生育阻止帯 (mm)		生育阻止帯差 (mm)
		M45 (Rec-)	H17 (Rec+)	
溶媒対照 (DMSO)	0	0	0	0
検体	24	0	0	0
	240	5	5	0
	2400	7	7	0
	24000	6	5	1
陰性対照 (カナマイシン)	10	9	8	1
陽性対照 (マイトマイシン C)	0.1	10	1	9