

(3) ウニコナゾールP原体のマウスにおける発癌性試験

(資料7-3)

試験機関：Hazleton Laboratories
America, Inc.

報告書作成年：1989年 [GLP対応]

検 体：ウニコナゾールP原体

純 度： % (ES体)

試験動物：CrI:CD-1 (ICR) BRマウス (試験開始時7週令)、

主群；雌雄各群 50匹、副群；雌雄各群 30匹

開始時体重 (主群) 雄；26.3~35.9g, 雌；20.4~28.6g

(副群) 雄；26.6~34.9g, 雌；21.8~26.8g

投与期間：78週間、ただし52週経過後、副群の各群雌雄各10匹を中間屠殺した。

(1986年1月27日投与開始、1987年8月10日最終屠殺終了)

投与方法：検体を0、10、40、200および1500ppmの濃度で飼料に混入し、自由に摂取させた。

飼料は週2回調製した。

[投与量設定根拠]

試験項目および試験結果：

一般症状および生存率；

投与期間中、毎日生死および毒性徴候を観察し、詳細な身体検査は週2回行った。

一般症状や行動に検体投与の影響は観察されなかった。

78週時の生存率は次頁の表の通りであり、主群の1500ppm群雄では対照群と比較して有意^{a)}な上昇を示した。

a) : The National Cancer Institute Packageを用いて分析した。

投 与 群 (ppm)		対照	10	40	200	1500	
生 存 率 (%)	主 群	雄	22/49 (44.9)	28/50 (56.0)	25/50 (50.0)	28/50 (56.0)	38/50 (76.0)
		雌	35/48 (72.9)	29/49 (59.2)	29/50 (58.0)	33/50 (66.0)	35/50 (70.0)
	副 群	雄	12/20 (60.0)	12/20 (60.0)	10/20 (50.0)	15/20 (75.0)	16/20 (80.0)
		雌	11/20 (55.0)	10/19 (52.6)	14/20 (70.0)	13/19 (68.4)	14/20 (70.0)

体 重；投与開始時と投与開始後1～14週は毎週、それ以降は4週毎に1回全動物について
個体別に測定した。

主群の雄では200ppm群で13、38および78週目に、10ppm群では38週目のみに対照群と比
較して有意な低値を認めたが、投与量と関連のない変化であった。主群の雌および副
群では対照群と差は認められなかった。

摂餌量および摂水量；

摂餌量および摂水量は投与開始後1～14週は毎週、それ以降は4週間に1回全動物に
ついて個体別に測定した。

摂餌量は主群および副群の高用量群雌雄で第2週目に減少を認めたが、それ以降は有
意な変化は観察されなかった。

摂水量は主群および副群の検体投与群で有意な減少あるいは増加が散見されたが、投
与量とは関連していなかった。

検体摂取量；

投与期間中の平均検体摂取量は次の通りであった（脚注参照）。

投 与 群 (ppm)		10	40	200	1500	
ウニコナゾールP 摂取量 (mg/kg/日)	主群	雄	1.37	5.44	27.39	207.79
		雌	1.71	6.75	35.56	264.78
	副群	雄	1.37	5.56	27.35	208.43
		雌	1.72	6.99	34.97	255.60

申請者注：各週の平均検体摂取量より、投与期間中の平均検体摂取量を算出した。
(申請者による算出)

血液学的検査；

投与開始52週には副群の雌雄各群の最初の10匹を、投与終了時(79週目)には主群の雌雄各群からランダムに各10匹をそれぞれ選択し、眼窩静脈叢より採血して、その血液について以下の項目の検査を行った。

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)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、血小板数、白血球数、補正白血球数、白血球分類、血球形態

対照群と比較して、統計学的に有意差の認められた項目を次の表に示した。

項目	測定 時期 (週)	投 与 量 (ppm)							
		雄				雌			
		10	40	200	1500	10	40	200	1500
MCH	52			△104	△107				

表中の数字は各検査時期の対照群に対する変動率(%)を示す(△; p<0.05)。統計学的検定は分散の均一性の検定(Levene's test)を行い、分散が不均一である場合は種々の変換を行ったのち一元配置分散分析(ANOVA)を実施し、有意であればDunnetの方法により行った。

52週目の200ppm以上の投与群の雄で平均赤血球ヘモグロビン量が対照群の値に比較して有意に増加したが、これらの変動は小さく、79週目では明らかでないことより、生物学的な意義は乏しいと考えられた。52および79週目におけるその他の検査値は対照群との間に大きな差異は示さなかった。個体別に散見された背景データの範囲をはずれた値は、マウスの加齢によるものと考えられ、検体投与に関連した変化とは考え難かった。

肉眼所見；投与開始後52週に副群の各群雌雄それぞれ10匹および79週には主群および副群の全生存動物について、肉眼的病理検査を実施した。なお、投与期間中の死亡動物および瀕死期屠殺動物についても同様に実施した。

主要な肉眼所見の発生例数を次の表に示した。

表 主要な肉眼所見

臓器	肉眼所見	投与量 (ppm)										
		雄					雌					
		0	10	40	200	1500	0	10	40	200	1500	
肝臓	副群 途中死亡・ 切迫殺動物	検査例数	0	2	2	3	2	1	0	1	1	2
		腫瘍	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		腫大	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	主群 途中死亡・ 切迫殺動物	検査例数	31	23	25	22	12	16	21	22	19	17
		腫瘍	3	4	2	2	5↑	0	0	2	0	0
		腫大	4	4	5	2	2	1	3	1	2	5
	副群 52週経過後 計画殺動物	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		腫瘍	0	0	0	1	2	1	0	0	1	0
		腫大	0	1	0	1	5↑	0	0	0	0	4↑
	主群 79週経過後 計画殺動物	検査例数	19	27	25	28	38	34	29	28	31	33
		腫瘍	3	5	5	3	10	2	1	0	1	0
		腫大	0	0	0	0	2	0	0	1	0	1
	主群 全動物	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		腫瘍	6	9	7	5	15↑	2	1	2	1	0
		褪色部	2	2	4	2	10↑	2	2	4	2	4
腺胃	主群 79週経過後 計画殺動物	検査例数	19	27	25	28	38	34	29	28	31	33
		暗調部	0	0	1	1	4	2	4	2	3	9↑

Fisherの直接確率検定を実施した(副群途中死亡・切迫殺動物を除く、申請者実施)；↑：p≤0.05

52週屠殺では1500ppm群雌雄で肝臓の腫大が統計学的に有意な高発現を示し、検体投与に関連するものと考えられた。

79週最終屠殺では主群の1500ppm群雄で肝臓の腫瘍の発生頻度が高く、主群全動物においては、有意な増加が認められ、検体投与に関連するものと考えられた。それ以外、検体投与に関連のある変化は認められなかった。途中死亡動物に観察された所見は検体投与と関連していなかったが、肝臓で認められた腫大や腫瘍は検体投与に関連があると考えられた。

申請者注：肉眼所見の統計学的解析の結果、主群全動物を対象とした統計学的解析において1500ppm群雄に認められた褪色部の有意な増加は、検体投与に関連する変化と考えられた。

一方、79週最終屠殺の主群1500ppm群雌で暗調部の有意な増加が認められたが、病理組織学的検査において腺胃に検体投与との関連性が疑われる変化が認められなかったため、当該変化は偶発的な変化と考えられた。

臓器重量；前述の解剖時に以下の臓器の重量を測定し、相対(対体重比)重量を算出した。

肝臓/胆嚢、脳(脳幹全体を含む)、腎臓、精巣および精巣上体、
副腎^{*)}、卵巣^{*)}

a)：固定後測定

対照群と比較して、統計学的に有意差の認められた臓器を次の表に要約した。

臓器			測定 時期 (週)	投与量 (ppm)							
				雄				雌			
				10	40	200	1500	10	40	200	1500
肝臓 (胆嚢を含む)	副群	絶対重量	52				△159				△139
		相対重量					△151				△143
	主群	絶対重量	79				△151				△138
		相対重量			△118		△159				△134
	副群	絶対重量	79				△121				△144
		相対重量					△124				△141
精巣および 精巣上体	副群	絶対重量	52		▽86						
		相対重量									

表中の数字は各検査時期の対照群に対する変動率(%)を示す(△、▽； $p \leq 0.05$)。

統計学的検定は分散の均一性の検定(Levene's test)を行い、分散が不均一である場合は種々の変換を行ったのち一元配置分散分析(ANOVA)を実施し、有意であればDunnetの方法により行った。

雌雄の1500ppm群において、52および79週ともに肝臓(胆嚢を含む)の絶対重量および相対重量の増加を認めた。

その他の変化には検体投与の影響はなかった。

病理組織学的検査；

投与開始後52週(副群)および79週(主群)で屠殺した0および1500ppm群の全動物および全試験群の途中死亡ならびに切迫屠殺動物全例について、以下の臓器のヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、病理組織学的に検査した。

上記で屠殺した10、40および200ppm群の動物については、肺、肝臓、腎臓および肉眼病変部を検査した。

肉眼病変部、脊髄(頸部)、脊髄(中間胸部)、脊髄(腰部)、脳(髄/脳橋、小脳皮質および大脳皮質)、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、肺、心臓、唾液腺(顎下)、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胆嚢、大動脈、膵臓、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、胸骨、子宮(頸部を含む)、膣、乳腺(雌のみ)、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、皮膚、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、坐骨神経、骨髄(大腿骨)、骨格筋、眼、腫瘤および近隣組織

[非腫瘍性病変] 観察された主な非腫瘍性病変を表1～6に示す。

52週計画屠殺群では、1500ppm群雌雄の肝臓において瀰漫性肝細胞肥大の発現頻度の増加が、加えて、同群雄のみに瀰漫性肝細胞空胞化、色素沈着マクロファージ、および限局性壊死の、同群雌のみに肝細胞単細胞壊死の発現頻度の増加をそれぞれ認めた。

79週最終屠殺群では、1500ppm群雌雄の肝臓において、瀰漫性肝細胞肥大、瀰漫性肝細胞空胞化、肝細胞単細胞壊死を認め、同群雄の肝臓では色素沈着マクロファージの発現頻度の増加、精巣では精子低形成の発現頻度の増加を認めた。また、種々の組織でアミロイドシスの発現頻度の増加を観察した。途中死亡および切迫屠殺動物では、主群の1500ppm群雌雄の肝臓において、瀰漫性肝細胞肥大、色素沈着マクロファージ、肝細胞単細胞壊死を、同群雄の肝臓では、慢性炎症の増加を認めた。その他の臓器においても、種々の非腫瘍性病変を認めたが、対照群と比較して同頻度であり、自然発生病変と考えられた。

以上、1500ppm群雌雄の肝臓において検体投与に起因すると考えられる変化を認めた。

[腫瘍性病変] 観察された主な非腫瘍性病変を表7～10に示す。

79週投与を通じて、主群の1500ppm群雄の肝臓において肝細胞腺腫の統計学的に有意な増加を認めた。しかし、下表に示す通り1500ppm群の雄の生存率(76%)が対照群(44.9%)に比較して有意に増加しており、また、最終屠殺した雄動物の発生数をみると(下表参照)、これらの腫瘍のほとんどは試験の最終時に認められている。

全動物(雄)における肝細胞腫瘍を有する動物数

飼料中濃度 (ppm)	肝細胞腫瘍を 有する動物数 (%)	腺腫を有する 動物数 (%)	癌を有する 動物数 (%)	腺腫および癌の 両方を有する動 物数(%)
0	5(10)	4(8)	1(2)	0
10	7(14)	6(12)	1(2)	0
40	5(10)	3(6)	2(4)	0
200	9(18)	8(16)	1(2)	0
1500	17(34)↑	14(28)↑	6(12)	3(6)

(注) 各群の検索匹数は50匹

Fisherの直接確率検定を実施した(申請者実施) ; ↑: $p \leq 0.05$

最終屠殺動物（雄）における肝細胞腫瘍を有する動物数

飼料中濃度 (ppm)	検索 匹数	肝細胞腫瘍を 有する動物数 (%)	腺腫を有する 動物数 (%)	癌を有する 動物数 (%)	腺腫および癌 の両方を有す る動物数 (%)
0	19	3 (16)	3 (16)	0 (0)	0 (0)
10	27	4 (15)	4 (15)	0 (0)	0 (0)
40	25	5 (20)	3 (12)	2 (8)	0 (0)
200	28	7 (25)	7 (25)	0 (0)	0 (0)
1500	38	13 (34)	11 (29)	3 (8)	1 (3)

したがって、1500ppm群雄の肝臓において、検体投与に起因すると考えられる肝発癌性が疑われるものの、その程度は非常に弱いと考えられた。

その他、種々の臓器において、腫瘍性病変を認めたが、その発現頻度は対照群と比較して同頻度であり、自然発生病変と考えられた。

以上の結果より、ウニコナゾールP原体をマウスに混餌投与した場合、最高投与群の1500ppm群雌で肝腫瘍の増加傾向を認めた。

なお、本試験における無影響量は200ppm（雄；27.39mg/kg/日、雌；35.56mg/kg/日）であると結論する。

[申請者注] 統計学的有意差の認められた病理組織学的所見について

病理組織学的所見の統計検定を行った結果、主群における1500ppm群雄の肝臓において明/好酸性変異肝細胞巢の有意な増加が認められた。同群雄の肝臓では肝細胞腺腫の有意な増加が認められており、当該変化は検体投与に起因する変化と考えられた。

また、本試験を通じて1500ppm群雄の種々臓器においてアミロイドーシスの有意な増加が認められた。しかしながら、当該変化は加齢と共に自然発生することが知られており(1)、1500ppm群雄の79週計画屠殺時の生存率は対照群より有意に高く(対照群:44.9%、1500ppm群76.0%)、生存率では対照群と差のなかった雌ではアミロイドーシスの発現には特段影響はなかったことから、当該変化は生存率の差異によるもので、検体投与による直接的な変化ではない可能性が考えられた。

一方、1500ppm群雄の79週計画屠殺群では精巣における精子低形成、石灰沈着、動脈周囲炎、精巣上体における精子低形成、および腎臓における乳頭壊死の発現頻度が有意に増加した。また、主群、途中死亡および切迫屠殺動物の1500ppm群において精巣の精子低形成、石灰沈着の発現頻度の有意な増加が認められた。これらの変化はいずれも加齢と共に自然発生することが知られており(2,3)、腎臓における乳頭壊死および精巣における精子低形成はアミロイドーシスの発現と関連することも報告されている(4,5)。

従って、当該変化はアミロイドーシスの発現と同様、雄1500ppm群での生存率が高かったため、対照群より高値を示したのではないかと推察された。

また、52週計画屠殺動物では1500ppm群雄の眼球に眼球後部の炎症/出血の発現率の有意な増加が認められたが、79週計画屠殺時には影響が認められなかったことから、偶発的なものと考えられた。

その他、主群途中死亡および切迫屠殺動物の1500ppm群雌雄の脾臓に髓外造血亢進の、同群雄では肺に肺胞内マクロファージの各発現率の有意な増加が見られたが、79週計画屠殺群では増加はなく偶発的なものと考えられた。また種々臓器において発現率の有意な減少が認められたが毒性学的意義のない変化と考えられた。

引用文献

- (1) Frith, C. H. and Chandra, M., Incidence, distribution, and morphology of amyroidosis in Charles Rivers CD-1 mice., Toxicologic Pathol., 19; 123-127 (1991)
- (2) 日本毒性病理学会編、毒性病理組織学「雄性生殖器」、第1版; 283-291 (2000)
- (3) Maronpot, R. R., Boorman, G. A. et al., Pathology of the mouse Reference and Atlas, Cache River Press, 1; 211-213 (1999)
- (4) Frith, C. H. and Ward, J. M., Color Atlas of Neoplastic and Non-neoplastic Lesions in Aging Mice, Elsevier, Amsterdam-Oxford-New York-Tokyo; 68-70 (1988)
- (5) Mohr, U., Dungworth, D. L., et al., Pathology of the Aging Mouse, ILSI Press, Washington, D. C., ; 422-424 (1996)

表1 病理組織学的所見総括表 (副群 途中死亡および切迫殺動物)

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)										
		雄					雌					
		0	10	40	200	1500	0	10	40	200	1500	
検査例数		0	2	2	3	2	1	0	1	1	2	
副群 途中死亡・切迫殺動物	脳	鬱血	—	0	1	1	1	1	—	0	0	1
	下垂体	鬱血	—	0	1	2	1	1	—	0	0	1
	副腎皮質	鬱血	—	0	1	0	1	1	—	0	1	2
		色素沈着	—	1	1	1	0	0	—	1	0	1
		アミロイドーシス	—	0	1	1	0	0	—	0	0	0
		空胞化	—	0	0	0	0	1	—	0	0	0
		被膜下細胞過形成	—	1	1	1	0	1	—	1	0	1
	副腎髄質	慢性炎症	—	0	0	1	0	0	—	0	0	0
	甲状腺	鬱血	—	0	0	0	1	1	—	0	0	0
		アミロイドーシス	—	0	1	1	0	0	—	0	0	1
		嚢胞	—	2	0	1	0	0	—	0	0	0
	上皮小体	アミロイドーシス	—	0	1	0	0	0	—	0	0	1
	肺	鬱血	—	0	1	2	1	1	—	1	1	1
		出血巣	—	0	0	1	0	0	—	0	0	0
		肺胞内マコファージ	—	0	0	0	0	0	—	1	0	0
		白血球増多症	—	1	0	1	0	0	—	0	0	0
		リンパ球浸潤 (気管支周囲/血管周囲)	—	1	2	1	2	0	—	1	1	0
	心臓	アミロイドーシス	—	0	2	1	0	0	—	0	0	1
		単核球浸潤(動脈周囲)	—	0	1	0	0	0	—	0	0	0
		慢性炎症	—	0	1	1	1	0	—	0	0	0
		動脈炎/動脈周囲炎	—	0	0	1	0	0	—	0	0	0
		大動脈炎	—	0	0	0	1	0	—	0	0	0
	脾臓	アミロイドーシス	—	0	1	0	0	0	—	0	0	0
		類白血病反応(Leukemoid response)	—	0	0	1	0	0	—	0	0	0
		髄外造血亢進	—	1	0	0	0	0	—	0	0	0
		動脈病変(Arteriopathy)	—	0	0	0	0	0	—	1	0	0
	肝臓	鬱血	—	0	2	2	2	1	—	1	1	2
		アミロイドーシス	—	0	1	0	0	0	—	0	0	1
		髄外造血亢進	—	1	0	0	0	0	—	0	0	0
		類白血病反応(Leukemoid response)	—	0	0	1	0	0	—	0	0	0
限局性壊死		—	1	0	0	1	0	—	0	0	0	
瀰漫性肝細胞空胞化		—	0	0	0	2	0	—	1	0	0	
瀰漫性肝細胞肥大		—	0	0	0	2	0	—	0	0	1	
慢性炎症		—	0	1	0	0	1	—	1	0	0	
膿腫		—	0	0	1	0	0	—	0	0	0	
梗塞		—	0	0	1	0	0	—	0	0	0	
石灰沈着	—	0	0	1	0	0	—	0	0	0		

— : 対象臓器なし

Fisherの直接確率検定を実施した(申請者実施)

表1 病理組織学的所見総括表 (副群 途中死亡および切迫殺動物) (つづき)

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)										
		雄					雌					
		0	10	40	200	1500	0	10	40	200	1500	
	検査例数	0	2	2	3	2	1	0	1	1	2	
副群 途中死亡・ 切迫殺動物	腎臓	鬱血	—	0	1	1	1	1	—	1	1	1
		アミロイドーシス	—	0	1	1	0	0	—	0	0	0
		近位尿細管上皮の色素沈着	—	0	1	0	0	0	—	0	0	0
		単核細胞浸潤	—	1	2	2	1	0	—	1	0	1
		慢性腎症	—	1	1	1	0	0	—	1	0	1
		腎盂拡張	—	0	0	1	1	0	—	0	0	0
		動脈炎/動脈周囲炎	—	0	0	1	0	0	—	0	0	0
	脾臓	アミロイドーシス	—	0	1	0	0	0	—	0	0	1
		動脈炎/動脈周囲炎	—	0	0	1	0	0	—	0	0	0
	精巣	アミロイドーシス	—	0	2	1	0	—	—	—	—	—
		精子低形成	—	0	2	0	1	—	—	—	—	—
	精巣上体	未熟・異常精子形成	—	1	2	1	1	—	—	—	—	—
	卵巣	アミロイドーシス	—	—	—	—	—	0	—	0	0	1
		血腫	—	—	—	—	—	0	—	1	0	0
		動脈炎/動脈周囲炎	—	—	—	—	—	0	—	1	0	0
	眼球	眼球後部の炎症/出血	—	0	0	0	0	0	—	0	1	0

— : 対象臓器なし

Fisherの直接確率検定を実施した (申請者実施)

表2 病理組織学的所見総括表 (副群 計画殺動物)

臓器	病理組織学的所見 検査例数	投与量 (ppm)										
		雄					雌					
		0	10	40	200	1500	0	10	40	200	1500	
副群 52週経過後計画殺動物	下垂体	嚢胞	0	—	—	—	0	0	—	—	—	1
	副腎皮質	色素沈着	7	—	—	—	3	9	—	—	—	3
		アミロイドーシス	4	—	—	—	5	2	—	—	—	4
		被膜下細胞過形成	5	—	—	—	7	9	—	—	—	9
		限局性細胞肥大	0	—	—	—	2	0	—	—	—	0
	甲状腺	アミロイドーシス	6	—	—	—	7	2	—	—	—	6
		嚢胞	1	—	—	—	1	2	—	—	—	1
	上皮小体	アミロイドーシス	1	—	—	—	3	2	—	—	—	3
	肺	鬱血	0	0	2	0	0	0	1	1	0	0
		出血巣	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		血栓	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		肺胞内マクロファージ	0	0	1	0	1	1	0	1	1	0
		肺炎	0	0	3	0	2	0	0	0	1	0
		リンパ球浸潤 (気管支周囲/血管周囲)	10	10	9	9	9	9	10	10	10	8
		肺胞/細気管支上皮過形成	0	0	0	3	1	0	0	0	1	1
	心臓a)	アミロイドーシス	6	—	—	—	7	3	—	—	—	7
		単核細胞浸潤 (動脈周囲)	0	—	—	—	0	1	—	—	—	0
		慢性炎症	1	—	—	—	2	3	—	—	—	0
	脾臓a)	アミロイドーシス	0	1	1	0	0	0	0	—	0	1
		髄外造血亢進	0	0	2	1	0	0	0	—	1	1
肝臓	出血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	アミロイドーシス	4	3	7	3	3	2	3	3	2	5	
	髄外造血亢進	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	
	類白血病反応	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	色素沈着マクロファージ	0	0	1	0	6↑	3	1	0	1	4	
	肝細胞単細胞壊死	1	1	3	0	5	2	1	0	3	7↑	
	限局性壊死	0	1	1	1	4↑	1	2	1	1	3	
	瀰漫性肝細胞空胞化	4	4	5	6	10↑	5	3	5	5	6	
	肝細胞肥大(小葉中心～中間域)	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	
	瀰漫性肝細胞肥大	0	0	0	0	7↑	0	0	0	0	10↑	
	慢性炎症	10	8	9	9	10	10	10	10	10	10	
	膿腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	石灰沈着	0	0	0	1	2	0	0	0	1	0	
好酸性変異肝細胞巣	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
腎臓	アミロイドーシス	4	5	7	4	3	2	4	4	4	4	
	近位尿細管上皮の色素沈着	0	2	0	0	2	0	0	0	1	0	
	単核細胞浸潤	10	10	10	10	9	9	10	10	10	9	
	慢性腎症	9	9	6	7	8	8	4	9	5	8	
	嚢胞	1	2	1	0	3	0	0	0	1	0	
	腎盂拡張	1	3	0	0	1	0	0	0	0	0	

— : 対象臓器なし

a) : 対照群と1500ppm群のみ統計検定を実施

Fisherの直接確率検定を実施した(申請者実施) ; ↑ : $p \leq 0.05$; ↑↑ : $p \leq 0.01$

表2 病理組織学的所見総括表 (副群 計画殺動物) (つづき)

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)										
		雄					雌					
		0	10	40	200	1500	0	10	40	200	1500	
	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
副群 5 2 週 経 過 後 計 画 殺 動 物	脾臓a)	アミロイドーシス	1	—	—	—	0	0	0	0	0	
	精巣a)	アミロイドーシス	4	—	—	—	6	—	—	—	—	
		精子低形成	2	—	—	—	5	—	—	—	—	
	精巣上体a)	未熟・異常精子形成	2	—	—	—	5	—	—	—	—	
	卵巢a)	鬱血	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
		アミロイドーシス	—	—	—	—	—	2	3	1	4	6
		卵胞嚢胞	—	—	—	—	—	4	2	1	6	6
		血腫	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
	眼球a)	角膜炎	0	—	—	—	0	0	—	—	—	1
		虹彩前癒着	0	—	—	—	0	0	—	—	—	1
		角膜輪部の炎症/出血	3	—	0	—	1	1	—	—	—	2
		眼球後部の炎症/出血	1	—	0	—	7↑	3	—	—	—	3
	腺胃a)	アミロイドーシス	3	0	0	0	5	1	0	0	0	6↑
	十二指腸a)	アミロイドーシス	4	0	0	0	6	1	0	0	0	6↑
	盲腸a)	アミロイドーシス	5	0	0	0	5	2	0	0	0	7↑

— : 対象臓器なし

a) : 対照群と1500ppm群のみ統計検定を実施

Fisherの直接確率検定を実施した (申請者実施) ; ↑ : $p \leq 0.05$

表3 非腫瘍性病変 (副群 全動物)

臓器	病理組織学的所見 検査例数	投与量 (ppm)										
		雄					雌					
		0	10	40	200	1500	0	10	40	200	1500	
副群 全動物	脳	鬱血	0	0	1	1	1	1	—	0	—	1
	下垂体	鬱血	0	0	1	2	1	1	—	0	—	1
		嚢胞	0	0	0	0	0	0	—	0	—	1
	副腎皮質	鬱血	0	0	1	0	1	1	—	0	1	2
		色素沈着	7	1	1	1	3↓	9	—	1	0	4↓
		アミロイドーシス	4	0	1	1	5	2	—	0	0	4
		空胞化	0	0	0	0	0	1	—	0	0	0
		被膜下細胞過形成	5	1	1	1	7	10	—	1	0	10
		限局性細胞肥大	0	0	0	0	2	0	—	0	0	0
	副腎髄質	慢性炎症	0	0	0	1	0	0	—	0	0	0
	甲状腺	鬱血	0	0	0	0	1	1	—	0	0	0
		アミロイドーシス	6	0	1	1	7	2	—	0	0	7
		嚢胞	1	2	0	1	1	2	—	0	0	1
	上皮小体	アミロイドーシス	1	0	1	0	3	2	—	0	0	4
	肺	鬱血	0	0	3	2	1	1	1	2	1	1
		出血巣	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0
		血栓	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		肺胞内マクロファージ	0	0	1	0	1	1	0	2	1	0
		白血球増多症	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		肺炎	0	0	3	0	2	0	0	0	1	0
		リンパ球浸潤 (気管支周囲/血管周囲)	10	11	11	10	11	9	10	11	11	8
	肺胞/細気管支上皮 過形成	0	0	0	3	1	0	0	0	1	1	
	心臓	アミロイドーシス	6	0	2	1	7	3	—	0	0	8
		単核細胞浸潤(動脈周囲)	0	0	1	0	0	1	—	0	0	0
		慢性炎症	1	0	1	1	3	3	—	0	0	0
		動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	1	0	0	—	0	0	0
		大動脈炎	0	0	0	0	1	0	—	0	0	0
脾臓	アミロイドーシス	0	1	2	0	0	0	0	0	0	1	
	類白血病反応(Leukemoid response)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	髓外造血亢進	0	1	2	1	0	0	0	0	1	1	
	動脈病変 (Arteriopathy)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
肝臓	鬱血	0	0	2	2	2	1	0	1	1	2	
	出血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	アミロイドーシス	4	3	8	3	3	2	3	3	2	6	
	髓外造血亢進	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	
	類白血病反応(Leukemoid response)	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	
	色素沈着マクロファージ	0	0	1	0	6↑	3	1	0	1	4	
	肝細胞単細胞壊死	1	1	3	0	5	2	1	0	3	7	
	限局性壊死	0	2	1	1	5↑	1	2	1	1	3	
	瀰漫性肝細胞空胞化	4	4	5	6	12↑	5	3	6	5	6	
	肝細胞肥大(小葉中心~中間域)	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	
	瀰漫性肝細胞肥大	0	0	0	0	9↑	0	0	0	0	11↑	
	慢性炎症	10	8	10	9	10	11	10	11	10	10	
	膿腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
	梗塞	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	
石灰沈着	0	0	0	2	2	0	0	0	1	0		
好酸性変異肝細胞巣	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		

— : 対象臓器なし

Fisherの直接確率検定を実施した(申請者実施) ; ↑↓ : p ≤ 0.05 ; ↑ : p ≤ 0.01

表3 非腫瘍性病変 (副群 全動物) (つづき)

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)										
		雄					雌					
		0	10	40	200	1500	0	10	40	200	1500	
	検査例数	10	12	12	13	12	11	10	11	11	12	
副群 全動物	腎臓	鬱血	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1
		アミロイドーシス	4	5	8	5	3	2	4	4	4	4
		近位尿管上皮の色素沈着	0	2	1	0	2	0	0	0	1	0
		単核細胞浸潤	10	11	12	12	10	9	10	11	10	10
		慢性腎症	9	10	7	8	8	8	4	10	5	9
		嚢胞	1	2	1	0	3	0	0	0	1	0
		腎盂拡張	1	3	0	1	2	0	0	0	0	0
		動脈周囲炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	アミロイドーシス	1	0	1	0	0	0	—	0	0	1
		動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	1	0	0	—	0	0	0
	精巣	アミロイドーシス	4	0	2	1	6	—	—	—	—	—
		精子低形成	2	0	2	0	6	—	—	—	—	—
	精巣上体	未熟・異常精子形成	2	1	2	1	6	—	—	—	—	—
	卵巢	鬱血	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
		アミロイドーシス	—	—	—	—	—	2	3	1	4	7
		卵嚢胞	—	—	—	—	—	4	2	1	6	6
		血腫	—	—	—	—	—	0	0	1	1	0
		動脈炎/動脈周囲炎	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	眼球	角膜炎	0	0	0	0	0	0	—	0	0	1
		虹彩前癒着	0	0	0	0	0	0	—	0	0	1
角膜輪部の炎症/出血		3	0	0	0	1	1	—	0	0	2	
眼球後部の炎症/出血		1	0	0	0	7↑	3	—	0	1	3	

— : 対象臓器なし

Fisherの直接確率検定を実施した (申請者実施) ; ↑ : $p \leq 0.05$

表4 非腫瘍性病変 (主群 途中死亡/切迫殺動物)

臓器	病理組織学的所見 検査例数	投与量 (ppm)										
		雄					雌					
		0	10	40	200	1500	0	10	40	200	1500	
主群 途中死亡・切迫殺動物	脳	鬱血	15	9	13	7	6	6	7	4	6	9
		出血	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
		脳室拡張	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		化膿性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		動脈周囲炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	下垂体	鬱血/出血	21	10	14	9	6↓	9	11	8	9	10
		嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	副腎皮質	鬱血	11	4	6	6	5	6	7	6	5	9
		色素沈着	2	2	1	2	0	0	0	0	1	1
		アミロイドーシス	23	20	21	18	11	9	14	17	14	12
		被膜下細胞過形成	19	8↓	13	7↓	3	11	16	17	17	15
		炎症(被膜とその周囲)	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0
		限局性細胞肥大	4	2	2	2	0	0	0	0	0	0
		皮質萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	副腎髄質	鬱血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	鬱血	10	4	7	3	5	4	3	3	2	5
		アミロイドーシス	23	19	20	17	12	9	15	17	14	13
		嚢胞	1	3	0	1	0	1	1	2	0	2
		動脈周囲炎	0	1	2	2	0	1	0	0	0	1
	上皮小体	鬱血	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		アミロイドーシス	15	14	14	8	10↑	4	11	9	12	9
	肺	鬱血	26	14	19	15	8	10	13	11	12	15
		出血巣	1	1	0	1	0	0	0	1	1	2
		血栓	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0
		肺胞内マクロファージ	2	5	2	3	4↑	4	4	5	5	6
		類白血病反応	9	6	3	3	2	2	6	5	6	5
		リンパ球浸潤 (気管支周囲/血管周囲)	24	13	20	14	10	10	14	15	13	15
		限局性肺炎	2	3	0	2	0	2	0	2	1	3
瀰漫性肺炎		0	3	0	0	2	1	2	1	1	1	
慢性炎症		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
膿瘍		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
アミロイドーシス		1	2	0	0	2	0	1	0	1	0	
肺胞/細気管支上皮 過形成		3	1	2	1	1	0	1	0	1	1	
心臓		アミロイドーシス	22	20	20	16	11	9	14	16	14	13
	石灰沈着	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	単核細胞浸潤 (動脈周囲)	7	0↓	5	2	0	1	0	0	0	1	
	化膿性炎症	1	0	0	0	0	0	2	1	0	1	
	慢性炎症	4	3	3	2	0	1	2	3	3	0	
	動脈周囲炎	0	0	2	2	0	1	0	0	0	0	
	大動脈炎	3	4	7	5	1	1	4	2	2	0	
	血栓(心房)	2	2	0	1	3	0	2	2	1	1	
	心膜血腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		

Fisherの直接確率検定を実施した(申請者実施); ↑↓: p ≤ 0.05

表4 非腫瘍性病変 (主群 途中死亡/切迫殺動物) (つづき)

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	10	40	200	1500	0	10	40	200	1500
	検査例数	31	23	25	22	12	16	21	22	19	17
脾臓	アミロイドーシス	19	18	14	9	2↓	9	13	9	10	3↓
	類白血病反応	5	2	1	1	0	0	2	2	1	0
	髄外造血亢進	3	1	7	2	5↑	0	3	8↑	3	5↑
	被膜炎	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
	動脈周囲炎	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	限局性壊死	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
肝臓	鬱血	25	15	16	16	7	11	12	10	11	15
	アミロイドーシス	23	18	18	16	10	9	15	15	14	11
	色素沈着マクローファージ	7	5	3	4	10↑	2	8	1	3	12↑
	類白血病反応	4	1	3	1	0	0	1	1	1	1
	髄外造血亢進	1	0	1	1	1	0	1	4	2	1
	瀰漫性肝細胞肥大	1	0	0	0	12↑	0	0	0	0	17↑
	瀰漫性肝細胞空胞化	1	0	1	0	1	1	1	2	0	4
	肝細胞単細胞壊死	2	2	2	2	5↑	0	0	0	1	5↑
	限局性壊死	5	2	2	2	5	1	2	5	2	3
	膿瘍	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	梗塞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	慢性炎症	18	13	18	15	12↑	11	15	16	14	13
	胆管過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	限局性嚢胞状変性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	限局性類洞拡張	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	限局性過形成	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	好酸性変異肝細胞巣	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0
腎臓	鬱血	17	13	18	12	6	10	7	10	10	12
	アミロイドーシス	23	19	21	18	12	11	15	16	16	11
	近位尿管の色素沈着	6	1	4	2	0	1	1	2	4	1
	単核細胞浸潤	30	20	23	19	12	14	17	16	15	15
	慢性腎症	25	18	18	17	9	10	16	16	13	15
	化膿性炎症	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	細菌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	嚢胞	7	5	1	4	2	2	6	1	0	4
	腎盂拡張	8	3	4	5	5	1	3	0	2	5
	皮質壊死	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳頭壊死	4	3	0	0	2	0	1	1	4	2
	動脈炎/動脈周囲炎	2	2	5	2	1	0	0	0	0	0
	糸球体腎症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	石灰沈着	1	1	0	1	0	1	4	1	0	3
	被膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
片側性形成不全	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	

主群 途中死亡・切迫殺動物

Fisherの直接確率検定を実施した (申請者実施) ; ↑↓: $p \leq 0.05$; ↑↑↓: $p \leq 0.01$

表4 非腫瘍性病変 (主群 途中死亡/切迫殺動物) (つづき)

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	10	40	200	1500	0	10	40	200	1500
	検査例数	31	23	25	22	12	16	21	22	19	17
脾臓	水腫	1	2	2	2	0	2	1	3	2	0
	アミロイドーシス	6	2	5	2	9↑	5	5	4	5	10
	化膿性炎症	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	動脈炎/動脈周囲炎	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
精巣	アミロイドーシス	19	17	19	17	12↑	—	—	—	—	—
	精子低形成	20	17	18	19	12↑	—	—	—	—	—
	石灰沈着	10	9	3	3	3	—	—	—	—	—
	動脈炎/動脈周囲炎	11	13	11	12	3	—	—	—	—	—
	化膿性炎症	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
	慢性炎症	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
卵巢	鬱血	—	—	—	—	—	2	0	1	0	0
	アミロイドーシス	—	—	—	—	—	9	14	17	14	12
	嚢胞	—	—	—	—	—	8	10	11	9	5
	血腫	—	—	—	—	—	1	4	2	5	3
	動脈炎/動脈周囲炎	—	—	—	—	—	5	7	6	6	1
	膿瘍	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
眼球	石灰沈着(角膜)	0	1	1	2	0	2	1	1	0	2
	角膜炎	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	前眼房蓄膿	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	眼球後部の炎症/出血	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0
	レンズ核変性	1	2	0	1	0	0	0	1	2	0
	網膜変性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腺胃	アミロイドーシス	19	15	17	13	12↑	8	11	14	10	10
	びらん	7	5	2	3	1	0	3	5↑	4	2
前胃	アミロイドーシス	22	19	21	16	12↑	9	15	16	14	13
十二指腸	アミロイドーシス	22	19	19	17	12↑	9	15	16	14	13
回腸	アミロイドーシス	23	19	20	18	12	10	17	20↑	13	13
盲腸	アミロイドーシス	12	7	11	10	9↑	6	4	9	9	8
結腸	アミロイドーシス	5	3	4	3	10↑	1	6	4	4	4
	寄生虫	0	3	2	4↑	1	1	3	2	1	3
精巣上体	精子低形成	17	16	16	15	12↑	—	—	—	—	—
直腸	アミロイドーシス	1	1	1	0	4↑	0	1	0	0	1
脊髓(頸部)	うっ血	8	2	6	1↓	3	4	5	1	2	2
脊髓(胸部)	うっ血	6	2	5	0↓	3	1	2	1	1	2
脊髓(腰部)	うっ血	6	2	5	0	3	1	2	1	1	2
腸間膜リンパ節	血管拡張	7	7	4	4	2	0	7↑	7↑	2	4
	リンパ濾胞過形成	5	0↓	2	1	1	1	2	0	0	3
膀胱	単核細胞浸潤巣	7	5	6	1	0	1	4	8↑	5	4
顎下リンパ節	うっ血	3	1	0	1	2	0	6↑	1	1	3

主群 途中死亡・切迫殺動物

— : 対象臓器なし

Fisherの直接確率検定を実施した(申請者実施) ; ↑↓ : $p \leq 0.05$; ↑ : $p \leq 0.01$

表5 非腫瘍性病変 (主群 計画殺動物)

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)										
		雄					雌					
		0	10	40	200	1500	0	10	40	200	1500	
	検査例数	19	27	25	28	38	34	29	28	31	33	
主群 7 9 週経過後 計画殺動物	脳a)	脳底部圧迫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		慢性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体a)	鬱血/出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2
		嚢胞	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0
		血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		石灰沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎皮質a)	鬱血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2
		アミロイドーシス	4	0	0	0	25↑	24	0	0	0	14↓
		被膜下細胞過形成	12	0	0	0	19	33	0	0	0	33
		限局性細胞肥大	8	0	0	0	9	0	0	0	0	0
	甲状腺a)	鬱血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		アミロイドーシス	5	1	0	0	25↑	24	0	0	0	14↓
		嚢胞	3	0	0	0	5	6	0	0	0	5
		動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	上皮小体a)	アミロイドーシス	2	0	0	0	22↑	17	0	0	0	13
		嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺	鬱血	1	5	6	6	6	13	8	4↓	3↓	5↓
		出血巣	0	0	0	1	2	1	0	1	1	1
		肺胞内マクロファージ	1	1	2	0	4	4	3	2	4	3
		類白血病反応 (Leukemoid response)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2
		リンパ球浸潤 (細気管支周囲/血管周囲)	19	26	23	27	37	34	26	26	29	31
		限局性肺炎	0	2	5↑	1	4	2	2	2	0	5
		瀰漫性肺炎	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
		アミロイドーシス	0	2	0	0	7↑	1	0	1	1	1
		肺胞/細気管支上皮過形成	4	2	4	3	4	3	3	1	6	3
	心臓a)	アミロイドーシス	5	0	0	0	25↑	24	0	0	0	14↓
単核細胞浸潤 (動脈周囲)		2	0	0	0	10	6	0	0	0	2	
化膿性炎症		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
慢性炎症		1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
動脈炎/動脈周囲炎		0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
大動脈炎		2	0	0	0	1	2	0	0	0	3	
血栓 (心房)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
脾臓a)	アミロイドーシス	1	1	2	0	2	21	4	3	4	5↓	
	類白血病反応 (Leukemoid response)	0	0	0	0	1	0	0	2	0	1	
	髄外造血亢進	3	0	3	1	4	3	0	1	3	4	
	被膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

a) : 対照群と1500ppm群間の統計学的解析を実施

Fisherの直接確率検定を実施した (申請者実施) ; ↑↓ : $p \leq 0.05$; ↑↓ : $p \leq 0.01$

表5 非腫瘍性病変（主群 計画殺動物）（つづき）

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)										
		雄					雌					
		0	10	40	200	1500	0	10	40	200	1500	
	検査例数	19	27	25	28	38	34	29	28	31	33	
主群 7 9 週経過後 計画殺動物	肝臓	鬱血	0	1	0	0	1	4	0	2	2	2
		アミロイドーシス	5	8	13	10	25↑	21	18	17	16	13
		色素沈着マクロファージ	3	12↑	15↑	11	36↑	21	15	11	13	27
		類白血病反応 (Leukemoid response)	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1
		髓外造血亢進	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1
		瀰漫性肝細胞肥大	1	0	0	0	38↑	0	0	0	1	33↑
		瀰漫性肝細胞空胞化	2	0	0	0	16↑	0	1	0	0	14↑
		肝細胞単細胞壊死	5	5	10	6	32↑	1	4	3	4	14↑
		限局性壊死	3	4	6	3	10	5	7	3	4	7
		梗塞	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0
		慢性炎症	17	26	23	24	38	33	29	26	30	33
		胆管過形成	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1
		胆管拡張	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1
		限局性類洞拡張	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		石灰沈着	2	0	1	0	3	0	0	0	0	0
		限局性過形成	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
		限局性肝細胞空胞化	3	0	0	0	0↓	2	0	0	0	0
		好酸性変異肝細胞巣	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0
		好塩基性変異肝細胞巣	1	0	1	1	2	0	0	0	0	0
		腎臓	鬱血	2	3	1	0	0	3	2	1	2
アミロイドーシス	5		9	15↑	12	24↑	25	19	18	17	14↓	
近位尿細管の色素沈着	0		1	3	1	0	2	3	2	4	3	
単核細胞浸潤	19		26	25	26	35	33	27	26	29	31	
慢性腎症	17		21	21	26	36	24	22	22	26	19	
嚢胞	1		6	8↑	9↑	10	6	2	5	3	3	
腎盂拡張	0		2	4	4	3	3	1	0	3	1	
皮質壊死	0		0	1	0	0	0	0	0	0	0	
乳頭壊死	0		1	0	0	7↑	1	0	0	1	1	
動脈炎/動脈周囲炎	1		0	2	1	2	0	0	1	1	0	
糸球体腎症	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0	
石灰沈着	1		3	6	3	5	0	1	1	1	1	
脾臓a)	水腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	アミロイドーシス	0	0	0	0	24↑	9	0	0	0	9	
精巣	アミロイドーシス	4	0	0	0	25↑	—	—	—	—	—	
	精子低形成	6	0	1	2	28↑	—	—	—	—	—	
	石灰沈着	2	0	0	2	18↑	—	—	—	—	—	
	動脈炎/動脈周囲炎	1	0	0	0	13↑	—	—	—	—	—	
	血栓	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—	

— : 対象臓器なし

a) : 対照群と1500ppm群間の統計学的解析を実施

Fisherの直接確率検定を実施した（申請者実施）； ↑↓ : $p \leq 0.05$ ； ↑↓ : $p \leq 0.01$

表5 非腫瘍性病変（主群 計画殺動物）（つづき）

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)										
		雄					雌					
		0	10	40	200	1500	0	10	40	200	1500	
	検査例数	19	27	25	28	38	34	29	28	31	33	
主群 79週 経過後 計画殺動物	卵巢a)	嚢血	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
		アミロイドーシス	—	—	—	—	—	19	11	10	10	12
		嚢胞	—	—	—	—	—	25	16	15	19	20
		血腫	—	—	—	—	—	1	0	5	0	0
		動脈炎/動脈周囲炎	—	—	—	—	—	2	0	1	1	1
		血栓	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	眼球	石灰沈着(角膜)	0	0	0	1	2	0	0	0	0	1
		角膜炎	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2
		前眼房蓄膿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		眼球後部の炎症/出血	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		レンズ核変性	1	0	1	0	7	5	1	0	1	3
	腺胃a)	アミロイドーシス	2	—	1	0	24↑	22	3	1	3	13↓
	前胃a)	アミロイドーシス	5	—	—	—	25↑	25	—	1	—	14↓
	十二指腸a)	アミロイドーシス	5	—	—	—	25↑	25	—	—	—	14↓
	空腸a)	アミロイドーシス	5	—	—	—	25↑	25	—	—	—	14↓
	回腸a)	アミロイドーシス	5	—	—	—	25↑	26	—	—	—	17↓
	盲腸a)	アミロイドーシス	4	—	—	—	25↑	14	—	—	—	12
	結腸a)	アミロイドーシス	2	—	—	—	19↑	3	—	—	—	4
	腸間リンパ節a)	アミロイドーシス	3	5	4	3	22↑	23	7	4	10	11↓
	精巣上体a)	精子低形成	4	0	0	2	26↑	—	—	—	—	—
顎下リンパ節a)	アミロイドーシス	1	—	0	—	13↑	2	0	—	0	1	
子宮	アミロイドーシス	—	—	—	—	—	0	2	4↑	2	2	

—：対象臓器なし

a)：対照群と1500ppm群間の統計学的解析を実施

Fisherの直接確率検定を実施した（申請者実施）； ↑↓： $p \leq 0.05$ ； ↑↑↓： $p \leq 0.01$

表6 非腫瘍性病変 (主群 全動物)

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)										
		雄					雌					
		0	10	40	200	1500	0	10	40	200	1500	
	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
主群 全動物	脳	鬱血	15	9	13	7	6↓	6	7	4	6	9
		出血	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
		脳室拡張	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		脳底部圧迫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		化膿性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		慢性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	下垂体	鬱血/出血	21	10	14	9	6	10	11	8	9	12
		嚢胞	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0
		血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		石灰沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎皮質	鬱血	11	4	6	6	5	7	7	6	5	11
		色素沈着	2	2	1	2	0	0	0	0	1	1
		アミロイドーシス	27	20	21	18	36↑	33	14	17	14	26
		被膜下細胞過形成	31	8	13	7	22	44	16	17	17	48
		炎症(被膜とその周囲)	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0
		限局性細胞肥大	12	2	2	2	9	0	0	0	0	0
	副腎髄質	皮質萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	鬱血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		鬱血	10	4	7	3	5	4	3	3	2	6
		アミロイドーシス	28	20	20	17	37↑	33	15	17	14	27
		嚢胞	4	3	0	1	5	7	1	2	0	7
	上皮小体	動脈炎/動脈周囲炎	0	1	2	2	1	2	0	0	0	1
		鬱血	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		アミロイドーシス	17	14	14	8	32↑	21	11	9	12	22
	肺	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		鬱血	27	19	25	21	14↓	23	21	15	15	20
出血巣		1	1	0	2	2	1	0	2	2	3	
血栓		1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	
肺胞内マクロファージ		3	6	4	3	8	8	7	7	9	9	
類白血病反応 (Leukemoid response)		9	6	4	3	3	2	6	5	6	7	
リンパ球浸潤 (気管支周囲/血管周囲)		43	39	43	41	47	44	40	41	42	46	
限局性肺炎		2	5	5	3	4	4	2	4	1	8	
瀰漫性肺炎		0	3	0	0	3	1	3	1	1	1	
慢性炎症		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
膿瘍		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
アミロイドーシス		1	4	0	0	9↑	1	1	1	2	1	
肺胞/細気管支上皮過形成		7	3	6	4	5	3	4	1	7	4	

Fisherの直接確率検定を実施した (申請者実施) ; ↑↓ : p ≤ 0.05 ; ↑↑ : p ≤ 0.01

表6 非腫瘍性病変 (主群 全動物) (つづき)

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	10	40	200	1500	0	10	40	200	1500
	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
心臓	アミロイドーシス	27	20	20	16	36↑	33	14	16	14	27
	石灰沈着	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	単核細胞浸潤 (動脈周囲)	9	0	5	2	10	7	0	0	0	3
	化膿性炎症	1	0	0	0	0	0	2	1	0	2
	慢性炎症	5	3	3	2	0↓	1	2	3	3	1
	動脈炎/動脈周囲炎	0	0	2	2	2	1	0	0	0	0
	大動脈炎	5	4	7	5	2	3	4	2	2	3
	血栓(心房)	2	2	0	1	4	0	2	2	1	2
	心膜血腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
脾臓	アミロイドーシス	20	19	16	9	4↓	30	17	12	14	8↓
	類白血病反応 (Leukemoid response)	5	2	1	1	1	0	2	4	1	1
	髄外造血亢進	6	1	10	3	9	3	3	9	6	9
	被膜炎	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1
	動脈炎/動脈周囲炎	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	限局性壊死	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
肝臓	鬱血	25	16	16	16	8s	15	12	12	13	17
	アミロイドーシス	28	26	31	26	35	30	33	32	30	24
	色素沈着マクロファージ	10	17	18	15	46↑	23	23	12↓	16	39↑
	類白血病反応 (Leukemoid response)	4	1	4	1	0	0	1	2	8↓	2
	髄外造血亢進	2	0	1	1	3	0	1	4	2	2
	瀰漫性肝細胞肥大	2	0	0	0	50↑	0	0	0	1	50↑
	瀰漫性肝細胞空胞化	3	0	1	0	17↑	1	2	2	0	18↑
	肝細胞単細胞壊死	7	7	12	8	37↑	1	4	3	5	19↑
	限局性壊死	8	6	8	5	15	6	9	8	6	10
	膿瘍	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	梗塞	0	0	1	0	1	0	0	0	2	0
	慢性炎症	35	39	41	39	50↑	44	44	42	44	46
	胆管過形成	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1
	胆管拡張	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1
	限局性嚢胞状変性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	限局性類洞拡張	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	石灰沈着	2	0	1	0	3	0	0	0	0	0
	限局性過形成	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1
	限局性肝細胞空胞化	3	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	明/好酸性変異肝細胞巣	1	0	0	0	7↑	0	0	0	0	0
好塩基性変異肝細胞巣	1	0	1	1	2	0	0	0	0	0	

Fisherの直接確率検定を実施した(申請者実施); ↑↓: $p \leq 0.05$; ↑↓: $p \leq 0.01$

表6 非腫瘍性病変 (主群 全動物) (つづき)

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	10	40	200	1500	0	10	40	200	1500
	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
腎臓	鬱血	19	16	19	12	6s	13	9	11	12	17
	アミロイドーシス	28	28	36	30	36	36	34	34	33	25↓
	近位尿管の色素沈着	6	2	7	3	0↓	3	4	4	8	4
	単核細胞浸潤	49	46	48	45	47	47	44	42	44	46
	慢性腎症	42	39	39	43	45	34	38	38	39	34
	化膿性炎症	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	細菌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	嚢胞	8	11	9	13	12	8	8	6	3	7
	腎盂拡張	8	5	8	9	8	4	4	0	5	6
	皮質壊死	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	乳頭壊死	4	4	0	0	9	1	1	1	5	3
	動脈炎/動脈周囲炎	3	2	7	3	3	0	0	1	1	0
	糸球体腎症	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	石灰沈着	2	4	6	4	5	1	5	2	1	4
	被膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
片側性形成不全	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
脾臓	水腫	1	2	2	2	0	3	1	3	2	0
	アミロイドーシス	6	2	5	2	33↑	14	5	4	5	19
	化膿性炎症	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	動脈炎/動脈周囲炎	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
精巣	アミロイドーシス	23	17	19	17	37↑	—	—	—	—	—
	精子低形成	26	17	19	21	40↑	—	—	—	—	—
	石灰沈着	12	9	3	5	21↑	—	—	—	—	—
	動脈炎/動脈周囲炎	12	13	11	12	16	—	—	—	—	—
	血栓	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
	化膿性炎症	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
	慢性炎症	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
卵巢	鬱血	—	—	—	—	—	3	0	1	0	0
	アミロイドーシス	—	—	—	—	—	28	25	27	24	24
	嚢胞	—	—	—	—	—	33	26	26	28	25
	血腫	—	—	—	—	—	2	4	7	5	3
	動脈炎/動脈周囲炎	—	—	—	—	—	7	7	7	7	2
	膿瘍	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	血栓	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
眼球	石灰沈着(角膜)	0	1	1	3	2	2	1	1	0	3
	角膜炎	0	0	1	2	1	0	0	0	0	2
	前房蓄膿	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	眼球後部の炎症/出血	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0
	レンズ核変性	2	2	1	1	7	5	1	1	3	3
	網膜変性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

— : 対象臓器なし

Fisherの直接確率検定を実施した(申請者実施) ; ↑↓ : $p \leq 0.05$; ↑ : $p \leq 0.01$

表6 非腫瘍性病変 (主群 全動物) (つづき)

臓器		病理組織学的所見	投与量 (ppm)										
			雄					雌					
			0	10	40	200	1500	0	10	40	200	1500	
		検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
主群 全動物	腺胃a)	アミロイドーシス	21	15	18	13	36↑	30	14	15	13	23	
	前胃a)	アミロイドーシス	27	19	21	16	37↑	34	15	16	14	27	
	十二指腸a)	アミロイドーシス	27	19	19	17	37↑	34	15	16	14	27	
	空腸a)	アミロイドーシス	25	19	19	18	36↑	34	16	17	14	25	
	盲腸a)	アミロイドーシス	16	7	11	10	34↑	20	4	9	9	20	
	結腸a)	アミロイドーシス	7	3	4	3	29↑	4	6	4	4	8	
	精巣上体a)	精子低形成	21	16	16	17	38↑	—	—	—	—	—	
	顎下リンパ節a)	アミロイドーシス	6	5	2	2	18↑	3	2	1	1	4	
子宮	内膜過形成	0	0	0	0	0	39	32	24↓	31	32		

— : 対象臓器なし

Fisherの直接確率検定を実施した (申請者実施) ; ↑↓ : $p \leq 0.05$; ↑ : $p \leq 0.01$

表7 腫瘍性病変 (副群)

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	10	40	200	1500	0	10	40	200	1500
検査例数		0	2	2	3	2	1	0	1	1	2
亡・副群 切迫殺動物 途中死	皮下組織	骨肉腫*	—	1	0	—	—	—	—	0	—
	全身性	悪性リンパ腫ないしは白血病*	—	1	—	1	—	—	—	—	1
	腫瘍総数		0	2	0	1	0	0	0	0	1
	良性腫瘍数		0	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性腫瘍数		0	2	0	1	0	0	0	0	1
担腫瘍動物数		0	2	0	1	0	0	0	0	1	

統計学的解析せず

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	10	40	200	1500	0	10	40	200	1500
検査例数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
副群 計画5 殺動物 2週経過後	肺	腺腫	1	0	0	0	0	0	0	2	0
	肝臓	肝細胞腺腫	1	1	0	1	3	0	0	1	0
		血管肉腫*	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	腸間膜リンパ節	血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	子宮	間質性内膜ポリープ	—	—	—	—	—	2	1	0	1
	皮下組織a)	骨肉腫*	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	全身性a)	悪性リンパ腫ないしは白血病*	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	腫瘍総数		3	1	0	1	3	3	1	3	0
	良性腫瘍数		2	1	0	1	3	2	1	3	0
悪性腫瘍数		1	0	0	0	0	1	0	0	1	
担腫瘍動物数		2	1	0	1	3	2	1	3	0	

a) : 統計学的解析せず

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	10	40	200	1500	0	10	40	200	1500
検査例数		18	18	20	15	14	19	20	17	17	16
副群 全動物	肺	腺腫	1	0	0	0	0	0	0	2	0
	肝臓	肝細胞腺腫	1	1	0	1	3	0	0	1	0
		血管肉腫*	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	腸間膜リンパ節	血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	子宮	間質性内膜ポリープ	—	—	—	—	0	2	1	0	1
	皮下組織	骨肉腫*	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	全身性	悪性リンパ腫ないしは白血病*	1	1	0	1	0	0	0	0	2
	腫瘍総数		3	3	0	2	3	3	1	3	0
	良性腫瘍数		2	1	0	1	3	2	1	3	0
悪性腫瘍数		1	2	0	1	0	1	0	0	2	
担腫瘍動物数		2	3	0	2	3	2	1	3	0	

* : 悪性腫瘍

— : 対象臓器なし

Fisherの直接確率検定を実施した (申請者実施)

表8 腫瘍性病変 (主群 途中死亡/切迫殺動物)

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)										
		雄					雌					
		0	10	40	200	1500	0	10	40	200	1500	
	検査例数	31	23	25	22	12	16	21	22	19	17	
主群 途中死亡例・ 瀕死期屠殺例	脳	乏突起細胞腫*	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	副腎髓質	褐色細胞腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	甲状腺b)	濾胞細胞腺腫	1	0	0	0	0	0	0	1	0	
	肺	腺腫	1	1	3	3	1	1	2	2	1	1
		腺癌*	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	血管肉腫*	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	肝臓	肝細胞腺腫	1	2	0	1	3	0	1	0	1	0
		肝細胞癌*	1	1	0	1	3	0	0	0	0	0
		血管肉腫*	1	1	3	1	1	0	0	2	0	0
	十二指腸	腺癌*	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	回腸	血管肉腫*	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	膀胱	癌*	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	卵巢	黄体細胞腫	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		嚢胞状腺腫	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	子宮 (腔を含む)	子宮内膜ポリープ ^o	-	-	-	-	-	1	0	1	0	0
		血管腫	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		血管肉腫*	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	子宮 (頸部を含む)	平滑筋肉腫*	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		平滑筋肉腫*	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	乳腺	腺癌*	-	-	-	-	-	0	1	1	0	0
		癌*	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	骨 (その他) a)	骨肉腫*	-	-	0	-	-	0	1	0	-	0
	筋肉 (その他) a)	血管肉腫*	-	-	-	-	-	0	0	1	-	-
	ハート-氏腺a)	腺腫	1	3	-	-	-	1	1	0	1	-
	全身性b)	悪性リンパ腫 ないしは白血病*	0	3	2	2	0	2	2	2	2	2
		腫瘍総数	9	12	10	8	8	7	9	14	7	3
	良性腫瘍数	4	6	3	4	4	5	4	6	3	1	
	悪性腫瘍数	5	6	7	4	4	2	5	8	4	2	
	担腫瘍動物数	8	8	7	8	5	7	8	10	7	3	

* : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

a) 統計検定実施せず

Fisherの直接確率検定を実施した (申請者実施)

表9 腫瘍性病変 (主群 計画殺動物)

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)										
		雄					雌					
		0	10	40	200	1500	0	10	40	200	1500	
	検査例数	19	27	25	28	38	34	29	28	31	33	
主群 78週経過後計画殺動物	下垂体a)	腺腫	0	—	1	—	1	0	—	0	1	1
	副腎皮質a)	被膜下細胞腫	0	—	—	—	0	0	—	—	—	1
	甲状腺a)	濾胞細胞癌*	0	0	—	—	0	0	—	—	—	1
	肺	腺腫	0	8	4	5	4	2	1	6	5	3
		腺癌*	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	脾臓a)	血管腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫*	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
	肝臓	肝細胞腺腫	3	4	3	7	11	1	1	0	0	0
		肝細胞癌*	0	0	2	0	3	1	0	0	1	0
		血管肉腫*	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
	胆嚢a)	腺腫	0	—	0	—	0	1	0	0	0	0
	腎臓	腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腺胃a)	腺腫	0	—	0	0	0	1	0	0	0	0
	膵臓a)	ラ氏島細胞腺腫	0	—	—	—	0	0	—	—	—	1
	腸間膜リンパ節a)	血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管肉腫*	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣a)	間細胞腫	0	—	0	1	0	—	—	—	—	—
		血管腫	0	—	1	0	0	—	—	—	—	—
	膀胱	癌*	0	—	—	—	0	0	0	—	—	1
	卵巢a)	黄体細胞腫	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
		嚢胞状腺腫	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	子宮 (腔を含む)	子宮内膜間質ポリープ	—	—	—	—	—	1	2	1	1	5
		平滑筋腫	—	—	—	—	—	1	0	0	1	0
		血管肉腫*	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
		平滑筋肉腫*	—	—	—	—	—	1	1	0	1	1
		組織球性肉腫*	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	子宮a) (頸管を含む)	腺癌*	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
		線維腫	—	—	—	—	—	0	1	—	0	0
皮膚 (その他)b)	平滑筋肉腫*	—	—	—	—	—	0	0	—	0	1	
	線維肉腫*	—	—	—	—	—	0	0	—	0	1	
乳腺a)	腺癌*	—	—	—	—	—	0	—	—	—	1	
ハタゲ-氏腺b)	血管肉腫*	0	1	0	0	0	0	0	0	—	0	
全身性b)	腺腫	1	—	—	—	1	—	—	—	—	2	
	悪性リンパ腫 ないしは白血病*	2	0	0	1	0	2	1	3	0	4	
腫瘍総数		8	14	12	15	21	12	9	11	12	28	
良性腫瘍数		4	12	9	14	17	8	6	7	9	14	
悪性腫瘍数		4	2	3	1	4	4	3	4	3	14	
拒腫瘍動物数		7	12	11	13	16	10	8	9	8	21	

* : 悪性腫瘍

— : 対象臓器なし

a) : 対照群と1500ppm群間の統計学的解析を実施

b) : 統計学的解析せず

Fisherの直接確率検定を実施した (申請者実施)

表10 腫瘍性病変 (主群 全動物)

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	10	40	200	1500	0	10	40	200	1500
	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
主群 合計例	脳a)	乏突起細胞腫*	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	下垂体a)	腺腫	0	0	1	0	1	0	0	0	1
	副腎皮質a)	被膜下細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎髄質a)	褐色細胞腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	甲状腺b)	濾胞細胞腺腫	1	0	0	0	0	0	0	1	0
		濾胞細胞癌*	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺	腺腫	1	9	7	8	5	3	3	8	6
		腺癌*	3	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾臓a)	血管腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管肉腫*	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	肝細胞腺腫	4	6	3	8	14↑	1	2	0	1
		肝細胞癌*	1	1	2	1	6	1	0	0	1
		血管肉腫*	1	2	4	1	2	0	0	2	0
	胆嚢a)	腺腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腺胃a)	腺腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	十二指腸a)	腺癌*	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	回腸a)	血管肉腫*	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	膵臓a)	ラ氏島細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腸間膜リンパ節a)	血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		血管肉腫*	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣a)	間細胞腫	0	0	0	1	0	-	-	-	-
		血管腫	0	0	1	0	0	-	-	-	-
	膀胱a)	癌*	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	卵巣	黄体細胞腫	-	-	-	-	-	1	1	0	0
		嚢胞状腺腫	-	-	-	-	-	0	0	1	0
	子宮a) (膣を含む)	子宮内膜間質ポリープ*	-	-	-	-	-	2	2	2	1
血管腫		-	-	-	-	-	0	0	1	0	
平滑筋腫		-	-	-	-	-	1	0	0	1	
血管肉腫*		-	-	-	-	-	0	0	1	0	
平滑筋肉腫*		-	-	-	-	-	1	1	0	2	
組織球性肉腫*		-	-	-	-	-	0	0	0	0	
子宮a) (頸管を含む)	腺癌*	-	-	-	-	-	0	1	0	0	
	線維腫	-	-	-	-	-	0	1	0	0	
	平滑筋肉腫*	-	-	-	-	-	0	1	0	0	
	線維肉腫*	-	-	-	-	-	0	0	0	1	

* : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

a) : 対照群と1500ppm群間の統計学的解析を実施

Fisherの直接確率検定を実施した (申請者実施) ; ↑ : $p \leq 0.01$

表10 腫瘍性病変 (主群 全動物) (つづき)

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)										
		雄					雌					
		0	10	40	200	1500	0	10	40	200	1500	
	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50		
主群 合計例	乳腺	腺癌*	—	—	—	—	—	0	1	1	0	1
		癌*	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
	皮膚 (その他) b)	血管肉腫*	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨 (その他) b)	骨肉腫*	—	—	0	—	—	0	1	—	—	0
	筋肉 (その他)	血管肉腫*	—	—	—	—	—	0	0	1	—	—
	ハダ ^g -氏腺b)	腺腫	2	3	—	—	1	1	1	—	1	2
	全身性b)	悪性リンパ腫 ないしは白血病*	2	3	2	3	—	4	3	5	2	6
		腫瘍総数	17	26	22	23	29	19	18	25	19	31
		良性腫瘍数	8	18	12	18	21	13	10	13	12	15
		悪性腫瘍数	9	8	10	5	8	6	8	12	7	16
	担腫瘍動物数	15	20	18	21	21	17	16	19	15	24	

* : 悪性腫瘍

— : 対象臓器なし

a) : 対照群と1500ppm群間の統計学的解析を実施

b) : 統計学的解析せず

Fisherの直接確率検定を実施した (申請者実施)

(4) ウニコナゾールP原体のマウス発癌性メカニズムに関する検討

1. マウスにおける薬物代謝酵素誘導試験

(資料7-4)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

尚、ウニコナゾールPの本試験における酵素誘導に対する無影響量は40ppm(4.74~5.04mg/kg/日)であった。

(4) ウニコナゾールP原体のマウス発癌性メカニズムに関する検討

2. ウニコナゾールPの雄マウスにおける肝臓発癌メカニズム検討試験

(資料7-5)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

40ppm以下の用量ではプロモーション作用はないものと判断された。

8. 繁殖毒性及び催奇形性

(1) ウニコナゾールP原体のラットにおける繁殖毒性試験

(資料8-1)

試験機関 : Hazleton Laboratories
America, Inc.

報告書作成年 : 1989年 [GLP 対応]

検 体 : ウニコナゾールP原体

純 度 : % (ES体)

試験動物 : SD系ラット (投与開始時6週令、体重 ; 雄 190.6~216.5g、雌 139.7~178.1g)
1群雌雄各30匹

試験期間 : 39週間 [1986年8月25日 (投与開始) ~1987年5月26日 (最終屠殺)]

投与方法 : 検体を 0、15、150および1500ppmの濃度レベルで飼料中に混入し、ラットに自由に
摂取させた。投与は第1世代の投与開始から第2世代の最終解剖まで連続的に行った。
なお、飼料は週2回調製した。

[投与量設定根拠]

試験方法および試験項目 : 試験は第1世代および第2世代ともに第1産児を得る方法で2世代にわたって行った。その概要を次頁にまとめて示した。

世代	期間	作業手順	試験項目
P	育成 (8週間)		生死観察、一般症状、生死を毎日観察、 体重、摂餌量を週1回測定
	交配 (最長3週間)	雌雄1対1で交配、 交尾は膣栓の有無 および膣垢中の精子 の有無で確認(妊娠0日)	
	妊娠 (約3週間)		体重は妊娠0、4、7、14、21日に、摂餌量は 週1回測定
	出産		出産状況の観察 新生児数、死産児数、性別を記録
	哺育 (3週間)	哺育4日に1腹当たり 8匹に調整(可能な場合、 雌雄同数)	母動物の体重を哺育0、4、7、14、21日に、摂餌量を 週1回測定 児動物の一般状態、生死を観察、体重は哺育0、4、 7、14、21日に測定、哺育期間中の死亡例および 哺育4日に間引きした児動物について剖検、異常 部位をホルマリン液中に保存
	離乳	継代用の動物を28日令 で雌雄各30匹選抜 (原則的に各同腹児から 雌雄各1匹)	継代用以外の児動物を屠殺剖検、肉眼的異常部位を 病理組織学的検査 親動物を屠殺剖検、各群の雌雄の肝臓重量測定、 対照群および1500ppm群の雌雄全例と未交尾動物の 生殖器と脳下垂体、肝臓、並びに各群の肉眼的異常 部位を病理組織学的検査
F ₁	育成 (4週令時より 12週間)		P世代に準ずる
	交配 (最長3週間)	P世代に準ずる	P世代に準ずる
	妊娠 (約3週間)		P世代に準ずる
	出産		P世代に準ずる
	哺育 (3週間)	P世代に準ずる	P世代に準ずる
	離乳		全児動物を屠殺剖検、肉眼的異常部位を病理組織学的 検査 親動物を屠殺剖検、各群の雌雄全動物の肝臓重量測 定、対照群と1500ppm群の雌雄全例と未交尾動物の生 殖器と脳下垂体および各群雌雄全例の肝臓並びに各 群の肉眼的異常部位を病理組織学的検査

一般症状；各世代の親動物について、試験期間中毎日一般状態、生死を観察し、詳細な観察は体重測定時に行った。

体重；各世代とも雄および雌親動物の体重は投与期間を通じ、週1回と剖検日に測定した。交尾した雌は妊娠0、4、7、14および20日に、分娩母動物は分娩後0、4、14および21日に体重を測定した。

摂餌量；各世代において交配期間を除き、検体投与終了まで毎週測定した。

繁殖性；各世代とも育成期間終了後、雄1匹と雌1匹を同居、交配させた。毎朝、膣栓の有無および膣垢中の精子の有無を観察し、交尾を確認（妊娠0日）した。交配期間の限度は3週間とした。妊娠動物は自然分娩させ、哺育4日に哺育児数が8匹を越える母動物については児数を8匹に間引きし、21日間哺育させた。

親動物については、交尾率、妊娠率、出産率および妊娠期間を、児動物については一般状態、生存児数、死産児数、性比、生存率、体重（哺育0、4、7、14および21日）を調べた。

病理学的検査；各世代の親動物、哺育4日の間引き児動物および離乳児は屠殺時剖検し、親動物については生殖器官、下垂体、肝臓および異常部位を、また、離乳児については異常部位を採取し、10%緩衝ホルマリン液中に固定した。病理組織学的検査は、肉眼的に異常が認められた臓器・組織および親動物については対照群および1500ppm群の雌雄全例と未交尾動物の生殖器官（卵巣、子宮、膣または精巣、精巣上体、精嚢、前立腺）、下垂体および肝臓ならびにF₁親動物の15および150ppm群の雌雄全例の肝臓について行った。肝臓重量は各世代の親動物全例について測定した。

死亡した児動物についてはその都度剖検し、異常部位を10%緩衝ホルマリン液中に保存した。

試験結果：

親動物；いずれの世代においても、生存率、一般状態に検体投与に関連した影響は認められなかった。1500ppm投与群のP世代で雌雄とも体重増加の抑制がみられ、育成期間および繁殖期間を通じ対照群よりも低く推移したが、哺育期間中の体重増加量には検体投与の影響はみられなかった。また、同群で育成期間中および妊娠初期に摂餌量の減少がみられた。F₁世代においてもP世代と同様に1500ppm投与群で育成期間および繁殖期間を通じ体重が対照群よりも低く推移し、雄の育成期間中および雌の妊娠期間の体重増加量に減少がみられた。また、同群で育成期間中および繁殖期間中の摂餌量に減少がみられた。150ppm投与群ではF₁世代の雄で育成期間の初期（2および3週）に体重増加の抑制がみられたが、継続的なものではなかった。15ppm投与群では体重に検体投与の影響はなかった。15および150ppm投与群の摂餌量についてはいくつかの変動がみられるもの

の、検体投与の影響はなかった。各世代における育成期間中の検体摂取量は次表の通りである。

投与量 (ppm)		15	150	1500	
ウニコナゾールP 摂取量 (mg/kg/日)	雄	P	1.13	11.1	112
		F ₁	1.10	11.2	120
		平均	1.12	11.1	116
	雌	P	1.43	14.2	135
		F ₁	1.27	12.7	133
		平均	1.35	13.5	134

交尾率、妊娠率、出産率および妊娠期間には異常はなく、繁殖能に関しては各世代いずれにおいても検体投与の影響は観察されなかった。

病理学的検査において、1500ppm群の各世代で、肝臓重量の増加がみられ、病理組織学的には肝細胞の肥大ならびに空胞化がみられた。また、同群のF₁世代の雄で肝細胞の壊死も認められた。P世代の150ppm群の雌で肝臓の相対重量に増加が、F₁世代の15および150ppm群の雌で肝臓の絶対重量および相対重量に増加がみられたが、いずれも病理組織学的には異常がなく、これらの変化は毒性学的に意味がないと考えられた。

児動物；F₁およびF₂哺育児とも産児数および性比に検体投与の影響は認められなかった。

F₁哺育児では1500ppm群で生後4日までの死亡児数が対照群よりも多く、生存率がやや低かった。離乳率には各群とも異常はなかった。1500ppm群の雌雄で体重の低値がみられた。

F₂哺育児では各群とも生存率および離乳率に異常はなかったが、1500ppm群の雌雄で体重の低値がみられた。

剖検所見においては各世代とも検体投与の影響は観察されなかった。

以上の如く、ウニコナゾールP原体のラットにおける繁殖毒性試験において、1500ppm群では親動物に体重増加抑制および摂餌量の減少がみられ、病理学的検査では肝臓重量の増加、肝細胞の肥大、空胞化、壊死（F₁世代の雄のみ）が認められ、検体投与の影響がみられた。

親動物の生殖能には影響はなかったが、1500ppm群の哺育児で生存率の低下（F₁哺育児のみ）と体重増加の抑制がみられ、児の生存性および発育に影響が認められた。

これらの結果から、本試験における無影響量は親動物および児動物ともに150ppmであると結論した。

世代			親：P 児：F ₁				親：F ₁ 児：F ₂			
投与量 (ppm)			0	15	150	1500	0	15	150	1500
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30	30
一般状態										
死亡数	育成期	雄	0	0	0	0	0	0	0	1
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0
	繁殖期	雄	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	0	2	0	0	0	0
体重変化d)	育成期	雄				低値 (1~7週)			低値 (2,3週)	低値 (0~11週)
		雌				低値 (3~8週)				低値 (0~11週)
	繁殖期	雄								
		雌				低値 妊娠0~7 日に増加 抑制				低値 妊娠0~7 日に増加 抑制
	育成期	雄				減少 (1,6週)				減少傾向 1~6週の 累積摂餌 量の減少
		雌				減少 (1,3,5,7,8 週)			減少傾向 8~11週 の累積摂 餌量の減 少	減少傾向 1~6週と 8~11週 の累積摂 餌量の減 少
繁殖期	雄									
	雌				減少 (妊娠0~ 7日)				減少(妊娠 期間と哺 育4~7日)	
交尾率 (%)a),e)			100	100	100	100	97	100	100	100
妊娠率 (%) b),e)			97	93	83	100	93	83	100	90
妊娠期間 (日) f)			21.7	21.7	21.9	22.0	22.1	22.0	22.1	22.0
出産率 (%) c), e)			97	100	100	100	100	100	100	100

空欄は特記すべき変化のないことを示す。太字または太字枠は検体投与による影響であることを示す。

a) : (交尾確認雌動物数 + 交尾を確認していないが妊娠した雌動物数 / 交尾雌動物数) × 100

b) : (妊娠動物数 / 交尾確認雌動物数 + 交尾を確認していないが妊娠した雌動物数) × 100

c) : (正常出産雌数 / 妊娠雌数) × 100

検定手法

d) : 一元配置分散分析 (ANOVA) 後、有意な場合にDunnnett型の多重比較法

e) : Fisherの直接確率計算法 (申請者により実施)

f) : Kruskal-Wallisの検定後、有意な場合にDunnnett型の多重比較法 (申請者により実施)

(つづく)

世 代		親：P 児：F ₁				親：F ₁ 児：F ₂				
投与量 (ppm)		0	15	150	1500	0	15	150	1500	
親 動 物	剖検所見 e)	雄				肝臓腫大				肝臓腫大
		雌								
	肝臓重量 d)	雄				絶対重量、相対重量増加		絶対重量、相対重量増加	絶対重量、相対重量増加	絶対重量、相対重量増加
		雌			相対重量増加					
	病理組織学的検査 e)	雄				肝細胞の肥大、空胞化				肝細胞の肥大、空胞化、壊死
		雌								肝細胞の肥大、空胞化

検定手法

d) : 一元配置分散分析 (ANOVA) 後、有意な場合にDunnnett型の多重比較法

e) : Fisherの直接確率計算法 (申請者により実施)

世代			親：P 児：F ₁				親：F ₁ 児：F ₂					
投与量 (ppm)			0	15	150	1500	0	15	150	1500		
母動物数			28	28	25	29	28	25	30	27		
児動物	平均出産 児数 h) (哺育0日)	生存児数	雄	5.7	6.8	6.9	6.3	5.8	6.5	6.4	7.1	
			雌	7.6	7.0	6.9	6.2	6.8	7.3	5.7	5.3*	
		死産児数	雄	0.1	0.2	0.2	0.4	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
			雌	0.0	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2	0.0	0.0
	性 比a),i)			42.7	50.4	51.0	50.2	44.2	47.3	53.0	57.6**	
	生存率 (%) j)	哺育 0日 b)		95.3	96.7	96.6	95.6	98.7	98.2	97.8	99.3	
		哺育 4日 c)		98.3	97.9	98.7	92.1	98.4	98.1	98.2	95.3	
		哺育 21日 d)		100.0	100.0	98.5	97.3	99.1	99.5	98.4	98.6	
	平均 体重 (g) k)	哺育 0日	雄	6.3	6.5	6.6	6.7	6.3	6.3	6.5	6.3	
			雌	6.0	6.1	6.2	6.2	6.1	6.0	6.1	5.9	
		哺育 4日 e)	雄	10.3	10.5	10.3	9.5↓	9.8	10.1	10.0	8.6↓	
			雌	9.8	9.9	9.6	8.8↓	9.5	9.6	9.6	8.2↓	
		哺育 7日	雄	16.5	16.4	15.5	14.2↓	15.3	16.0	15.0	12.7↓	
			雌	15.5	15.6	14.4	13.1↓	14.8	15.2	14.5	12.2↓	
		哺育 14日	雄	31.5	33.0	29.6	26.5↓	30.5	31.6	30.4	24.7↓	
雌			30.4	31.7	28.4	25.3↓	29.9	30.7	29.8	24.2↓		
哺育 21日		雄	50.0	52.6	48.6	40.8↓	49.5	50.7	49.5	38.7↓		
		雌	47.4	50.4	45.7	39.6↓	47.6	48.7	47.4	38.0↓		
剖検所見												
病理組織学的検査 f)												

* : p<0.05、** : p<0.01

a) : 雄児動物数 / 全児動物数 × 100

b) : (哺育0日の生存児数 / 出産児数) × 100

c) : (哺育4日の生存児数 / 哺育0日の生存児数) × 100

d) : (哺育21日の生存児数 / 哺育4日に選抜した児数) × 100

e) : 間引き前平均体重

f) : 肉眼的病変部についての検査

空欄は特記すべき変化のないことを示す。太字または太字枠は検体投与による影響であることを示す。

検定手法

h) : Bartlettの等分散分析を行い、分散が等しい場合は一元配置分散分析 (ANOVA) 後、有意な場合にDunnnett型の多重比較法、分散が等しくない場合はKruskal-Wallisの検定後、有意な場合にDunnnett型の多重比較法を実施。(申請者により実施)

i) : Fisherの直接確率計算法あるいは χ^2 検定法 (申請者により実施)

j) : 一元配置分散分析 (ANOVA) 後、有意な場合にDunnnett型の多重比較法

k) : 一元配置分散分析 (ANOVA) 後、有意な場合はDunnnett型の多重比較法、有意差がない場合は共分散分析 (ANCOVA) を実施。

[申請者注] : 生存児数の低値および性比の高値について ;

F₂世代の1500ppm群において、哺育0日の雌児数が対照群に比べて低値および性比が高値となり、雌児が少ない傾向が疑われた。しかし、対照群では逆に雌児が多かったために有意差が付きやすい状況であったこと、さらにF₁世代では同様の傾向はみられていないことから、1500ppm群の雌児数の低値、それに伴う性比の高値は偶発的な変化と考えられた。なお、本剤のラットにおける催奇形性試験では、性比に影響はみられていない。

(2) ウニコナゾールP原体のラットにおける催奇形性試験

(資料8-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1987年 [GLP対応]

検体：ウニコナゾールP原体

純度： % (ES体)

試験動物：SD系雌ラット (試験開始時；10週令、体重；192~234g)、1群25匹

試験期間：妊娠期間20日間 [交尾開始；1986年2月25日、胎児標本の観察終了；1986年7月14日]

試験方法：検体を0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) に懸濁し、0、1、5、25、および50mg/kg/日を妊娠6日^{a)} から妊娠15日までの10日間、妊娠6日の体重に基づいて、それぞれ5mL/kgの割合で経口投与した。対照群には0.5%CMC液を同様に投与した。

a)；膈垢中に精子を確認した日を妊娠0日とした。

[投与量設定根拠]

試験項目：

母動物；一般状態および生死を毎日観察し、体重は妊娠0、6、9、12、15および20日に測定し、妊娠6日の体重を基準として、各妊娠日の体重増加量を算出した。摂餌量は妊娠6、9、12、15および20日にケージ単位で測定し、1日1匹当たりの摂餌量を算出した。動物は妊娠20日に屠殺・剖検した。剖検時、黄体数を計数し、子宮内の着床数、生存胎児数、死亡胚・児数ならびに死亡時期を調べた。

生存胎児；体重を測定し、性別および外表異常を調べた。その後、各腹の約1/2の胎児について内臓検査を、残りの約1/2の胎児についてアリザリンレッドS染色後、骨格検査を行った。

試験結果：結果の概要は表1に示すとおりである。

母動物；各群とも試験期間を通じ、検体投与による症状は見られなかった。対照群の1例が妊娠12日に呼吸緩徐、体温低下、血尿を呈し、横臥状態で死亡した。剖検において尿道に2~3mm大の結石がみられ、尿道結石による尿の排泄障害による死亡と考えられた。500mg/kg群で妊娠9日の体重に対照群と比べ有意な低値がみられた。また、体重増加量では25mg/kg以上の群で投与初期から抑制がみられ、妊娠9および12日に有意であっ

た。摂餌量では50mg/kg群で妊娠9日に有意な減少がみられたが、その後は各投与群とも対照群と同様であった。剖検所見では各群に検体投与に関連のある変化は認められなかった。子宮内所見では25mg/kg群で着床数に対する死亡胚・児数の割合に有意な低値がみられたが、その他の群では対照群との間に差はなかった。黄体数、着床数および生存胎児数には各群とも対照群との間に差を認めなかった。

生存胎児；生存胎児体重は25mg/kg群の雌雄ともに有意な高値を示したが、より高用量の50mg/kg群で差がないことから検体投与の影響とは考えられなかった。性比に差は認められなかった。外表異常では1mg/kg群で頸部浮腫を伴う未熟児を1例認めたが、本系統ラットで自然発生することが知られており、偶発的なものと考えられた。骨格検査では、50mg/kg群で頸肋の出現頻度が有意に増加し、25mg/kg以上の群で14肋骨の出現頻度が有意に増加した。これらの骨格変異の出現頻度は高用量で高く、検体投与の影響と考えられた。25mg/kg群の雌に仙尾椎化骨数の有意な増加がみられたが、同群の胎児体重の増加に関連するもので、検体投与との関連性はないと考えられた。他に、骨格および内臓検査でいくつかの異常あるいは変異がみられたが、本系統ラットで自然発生することが知られており、検体投与の影響とは考えられなかった。

以上の如く、ウニコナゾールP原体をラット胎児の器官形成期に経口投与すると25mg/kg以上で母動物の体重増加抑制および胎児に骨格変異の発現頻度の上昇を認めたが、催奇形作用および胚・児致死作用は観察されなかった。

これらの結果から、ウニコナゾールP原体の母動物および胎児に対する無影響量は5 mg/kg/日と考えられた。

表 1

投与群 (mg/kg/日)		対 照	1	5	25	50		
交尾確認動物数		25	25	25	25	25		
親動物	一般状態							
	死亡数	1 ^{a)}						
	体重 k)				増加抑制 (投与初期)	低値(妊娠9日) 増加抑制 (投与初期)		
	摂餌量 l)					減少(妊娠9日)		
	剖検所見							
母動物数		21	23	24	21	23		
子宮内所見	平均黄体数 k)	14.2	13.7	13.8	13.4	13.8		
	平均着床数 k)	12.5	12.5	12.5	12.5	11.7		
	死亡胚・児数(%) b), m)	20(7.6)	17(5.9)	28(9.3)	7*(2.7)	16(5.9)		
	平均生存胎児数 k)	11.5	11.7	11.4	12.2	11.0		
胎児	平均胎児体重(g) k)	雄	3.46	3.48	3.51	3.55*	3.49	
		雌	3.25	3.28	3.29	3.36*	3.31	
	性 比(%) c), m)		116	84	88	127	108	
	外表検査 d), m)		0/242	1 ^{e)} /270	0/273	0/256	0/254	
	奇 形 ^{d)}		0/113	1 ^{f)} /132	0/132	1 ^{g)} /123	1 ^{h)} /123	
	内臓検査	異常(%)	肺動脈分岐異常	0.9	0	2.3	2.4	0
			腎乳頭欠損	0	0	0.8	0	0.8
			肺分葉異常	0	0	0	0	0.8
		変異(%)	異常(%)	胸腺頭部遺残	9.7	8.3	6.8	12.2
	冠状動脈口過剰			0.9	0.8	0	0.8	0.8
	左臍帯動脈走行異常			0.9	0	0.8	2.4	1.6
	尿管蛇行			0.9	0	0	0.8	1.6
	異 常 ^{d)}		1 ^{j)} /129	2 ^{j)} /137	0/141	1 ^{j)} /133	0/131	
	骨格検査	変異(%)	14肋骨	3.9	0	2.8	10.5**	21.4**
			頸肋	0.8	0	3.5	4.5	8.4*
胸椎体分離			1.6	0	0	0	0	
仙椎前椎骨数27			0	0	0.7	0	0.8	
肋骨短小			0	0	0.7	0	0	
平均仙尾椎化骨数 k)	雄	8.7	8.7	8.9	8.8	8.7		
	雌	8.4	8.6	8.6	8.8*	8.4		

空欄は特記すべき変化のないことを示す。太枠は検体の影響のあることを示す。

* : p<0.05, ** : p<0.01

a) 尿道結石による尿の排泄障害による死亡

b) (死亡胚・児数/着床数) × 100

c) (雄生存胎児数/雌生存胎児数) × 100

d) 異常をもつ胎児数/観察胎児数

e) 頸部浮腫を伴う未熟児

f) 心室中隔欠損

g) 右眼小眼球を伴う両側性の視神経欠損

h) 重複下行大動脈を伴う右大動脈弓

i) 波状肋骨

j) 波状肋骨 (i)、頸椎弓癒合 (i)

検定手法

k) : t-検定

l) : 一元配置分散分析

m) : 順位和検定

(3) ウニコナゾールP原体のウサギにおける催奇形性試験

(資料8-3)

試験機関：Hazleton Laboratories
America, Inc.

報告書作成年：1987年 [GLP対応]

検体：ウニコナゾールP原体

純度： % (ES体)

試験動物：New Zealand White種雌ウサギ（試験開始時；約6ヶ月令、体重；3.12~4.20kg）、
1群16匹

試験期間：妊娠期間29日間 [人工授精開始；1986年5月12日、最終帝王切開；1986年6月13日]

試験方法：検体を0.5%MC (methylcellulose)に懸濁し、0、1、3、10および25mg/kg/日を妊娠7日⁹⁾から妊娠19日までの13日間、妊娠7日の体重に基づいて、それぞれ2mL/kgの割合で経口投与した。対照群には0.5%MC液を同様に投与した。

- a) ; ヒト胎盤性性腺ホルモン(HCG)の静脈内注射により排卵を誘発し、人工授精(2回；1回目はHCG投与後1~1.5時間、2回目は1回目の授精後2~3時間)した日を妊娠0日とした。

[投与量設定根拠]

試験項目：

母動物；一般状態および生死を毎日観察し、体重は妊娠0、7、8、10、13、16、19、20、23、26および29日に測定し、摂餌量は妊娠0日を除く、体重測定日に測定(妊娠0~7日、以降は前回測定日から累積摂餌量)した。

生存動物は妊娠29日に屠殺・剖検した。剖検時、妊娠子宮重量を測定し、着床数、生存胎児数、死亡胎児数、早期および後期吸収胚数を調べた。また、黄体数を調べた。流産あるいは早産した動物は剖検し、黄体数を調べ、子宮の着床数および発育の程度を調べた。また、早期吸収胚数、後期吸収胚数および正常発育胎児数を調べた。各母動物について、剖検時異常のみられた臓器は10%中性緩衝ホルマリン液中に保存した。

生存胎児；外表検査を行い、体重を測定した後、開腹し性別を調べ、Staples変法により内臓検査を行った後、アリザリンレッドS染色を行い、骨格検査を実施した。

試験結果：結果の概要は表1に示すとおりである。

母動物：対照群および10mg/kg群の各1例が死亡したが、剖検の結果、誤投与によるものであった。3および20mg/kg群の各1例がそれぞれ妊娠23および24日に流産したので屠殺した。投与開始後に全ての群で数例に食欲不振がみられたが、各群とも対照群と同程度の発現であった、また、喘鳴、軟便、尿による汚れおよび泌尿生殖器部位からの赤色排泄物が各群に散見されたが、検体投与の影響と考えられる発現頻度の増加は認められなかった。

20mg/kg群で投与期間中（妊娠7～19日）の平均体重および体重増加量に有意ではないが低値がみられた。しかし、同群の投与期間終了後（妊娠20～29日）の体重増加量は有意に対照群を上回った。摂餌量については、20mg/kg群で体重と関連して投与期間中（妊娠10～13日、13～16日）に有意な減少がみられ、投与期間終了後（妊娠23～26日、26～29日）に有意な増加がみられた。3 mg/kg群で妊娠8～10日の摂餌量に有意な減少がみられたが、偶発的なものと考えられた。

剖検所見では、各群に特記すべき変化はなかった。

子宮内所見においても、検体投与の影響と考えられる変化はなかった。

生存胎児：胎児体重および性比には検体投与の影響は認められなかった。胎児の外表検査、内臓検査および骨格検査においても、各群に種々の異常および変異が認められたが、統計学的な有意差はなく、検体投与に関連のある変化はなかった。

以上の如く、ウニコナゾールP原体をウサギ胎児の器官形成期に経口投与すると、20mg/kg群で体重増加の抑制および摂餌量の減少がみられ、母動物毒性が示されたが、胎児への催奇形作用はなかった。10mg/kg以下の群では母動物および胎児いずれにも検体投与の影響はなかった。

これらの結果から、ウニコナゾールP原体の母動物に対する無影響量は10mg/kg/日、胎児に対する無影響量は20mg/kg/日と考えられた。

表 1

投与群 (mg/kg/日)		対 照	1	3	10	20		
人工授精動物数		16	16	16	16	16		
親動物	一般状態							
	死亡数 a)	1			1			
	流産数			1		1		
	体重 d)					増加抑制傾向 (投与期間中) 増加(投与期間 終了後)		
	摂餌量 d)			減少 (妊娠8~10日)		減少 (投与期間中) 増加(投与期間 終了後)		
	剖検所見							
母動物数		12	16	14	13	12		
妊娠子宮重量 (kg) e)		0.377	0.376	0.422	0.422	0.355		
子宮内所見	平均黄体数 e)	12.5	12.9	11.4	12.5	10.4		
	平均着床数 e)	7.2	6.7	7.7	8.1	6.9		
	平均着床率 b), e)	56	52	67	68	68		
	平均生存胎児数 e)	5.8	5.8	6.9	6.8	5.8		
	平均死亡胎児数 e)	0.1	0	0	0	0		
	平均死亡胚・児数 e)	1.3	0.9	0.8	1.3	1.2		
胎児	生存胎児を有する母動物数		11	14	13	13	11	
	平均胎児体重 (g) f)	雄	43.9	46.0	42.4	43.4	44.3	
		雌	43.2	43.5	41.8	44.2	43.8	
	性 比 (%) c), h)		33/37	44/48	55/42	42/46	35/34	
	検査対象胎児数		70	92	97	88	69	
	外表検査	奇形を有する胎児数		2	0	1	3	0
		内 訳	痕跡尾	1	0	0	1	0
			腹壁裂	1	0	0	1	0
			無尾	0	0	1	0	0
			外脳症	0	0	0	1	0
内臓検査	異常を有する胎児数		1	0	0	2	0	
	内 訳	腎臓の位置異常と尿管の短縮	1	0	0	0	0	
		水頭症と水腎症	0	0	0	1	0	
		外脳症	0	0	0	1	0	
		変 異 (%)	10	11	5.2	5.7	5.8	

空欄は特記すべき変化のないことを示す。太枠は検体の影響のあることを示す。

a) 誤投与による死亡 b) (着床数/黄体数) × 100 c) 雄胎児数/雌胎児数

検定手法

d) : 一元配置分散分析 (ANOVA) 後、有意な場合にDunnnett型の多重比較法

e) : Bartlettの等分散分析を行い、分散が等しい場合は一元配置分散分析 (ANOVA) 後、有意な場合にDunnnett型の多重比較法、分散が等しくない場合はKruskal-Wallisの検定後、有意な場合にDunnnett型の多重比較法を実施。(申請者により実施)

f) : 一元配置分散分析 (ANOVA) 後、有意な場合はDunnnett型の多重比較法、有意差がない場合は共分散分析 (ANCOVA) を実施。h) : 期待値が5以上の場合には χ^2 検定、期待値が5未満の場合にはFisherの直接確率計算法を実施。(申請者により実施)

投与群 (mg/kg/日)		対 照	1	3	10	20	
胎 児	検査対象胎児数	70	92	97	88	69	
	異常を有する胎児数	3	2	2	5	1	
	骨 格 検 査 ニ 関 ス ル 内 訳	肋骨異常を伴う椎骨異常・短尾	1	0	0	1	0
		基盤状胸骨分節	1	0	0	1	0
		肋骨異常を伴う椎骨異常	1	2	1	0	1
		無尾	0	0	1	0	0
		癒着頭蓋骨	0	0	0	1	0
		肋骨異常を伴う椎骨異常・尾椎奇形	0	0	0	1	0
		外脳症による頭蓋骨不全	0	0	0	1	0
		変 異 (%)	77	60*	81	69	68

空欄は特記すべき変化のないことを示す。

* : p<0.05、** : p<0.01

検定手法

h) : 期待値が5以上の場合には χ^2 検定、期待値が5未満の場合にはFisherの直接確率計算法を実施。
(申請者により実施)