

(資料 5-2)

イヌにおける 52 週間反復経口カプセル投与毒性試験

試験機関: ハンティンドン ライフ サイエンス社
英國 [GLP 対応]
報告書作成年: 1999 年

検体の純度:

試験動物 : ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、投与開始時週齢; 約 22~24 週齢
投与開始時体重範囲; 雄 7.7~10.4 kg、雌 7.6~10.0 kg

試験期間 : 投与期間 52 週間(1997 年 10 月 1 日~1998 年 10 月 1 日)

投与方法 : 検体を 10、100 及び 1000 mg/kg/日の用量でゼラチンカプセルに封入し、52 週間にわたり連続して経口投与した。毎日投与する検体量は最も近い時期に測定した体重をもとに投与前に計算した。検体は直接ゼラチンカプセルに秤量し、給餌前に投与した。対照群には 1000 mg/kg/日群の動物と同じサイズの空のカプセルを投与した。

投与量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 毎日症状を観察した。さらに各ケージについて一般状態の悪化を示す跡、例えば吐物、血液あるいは軟便の有無を毎日観察した。

検体投与に関連すると考えられる症状は認められなかった。

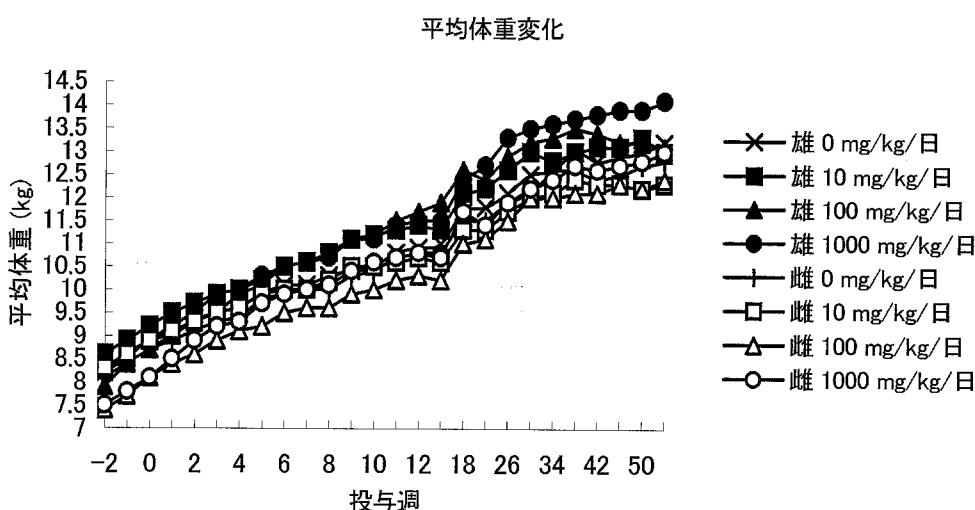
なお、高用量群(1000 mg/kg/日投与群)の雌 2 例は投与期間中(それぞれ投与第 15 週及び第 23 週)に人道的見地から殺処分した。これらの動物で認められた異常は、何れも投与と関連していないことは明らかであった。イヌにおける一連の毒性試験を通して検体投与に対する反応性に一貫性があり、また性差が認められなかつたことから、この高用量群の雌 2 例の死亡は結果の解釈及び試験の信頼性を損なうものではなか

った。

体重変化； 飼育期間中毎週1回、投与開始日、投与第14週まで毎週1回、その後4週間に1回及び剖検前に体重を測定した。

体重増加量は1000 mg/kg/日投与群の雌雄では対照群に比し、軽度に増加した（統計学的有意差なし）。100ならびに300 mg/kg/日投与群の体重増加量は対照群と同様であった。

投与期間中の体重変化を下図に示す。



次表に投与期間中の総体重増加量を示す。

用量群 (mg/kg/日)	雄				雌			
	0	10	100	1000	0	10	100	1000
総体重増加量 (kg)	4.4	3.8	4.5	5.2	4.0	3.5	4.3	5.1

摂餌量； 飼育、投与期間中各2匹ずつペアの動物に与えた給餌量と食べ残し量及びこぼした餌の推定量を毎日記録した。これらの値から飼育期間の終わりの2週間、投与期間のはじめの14週間、その後4週間毎に1週間における各週の1匹あたりの平均摂餌量を計算した。

摂餌量において投与による影響は認められなかった。

次表に総摂餌量を示す。

用量群 (mg/kg/日)	雄				雌			
	0	10	100	1000	0	10	100	1000
1-13週総摂餌量 (kg/匹)	67.2	67.2	67.2	67.2	66.7	67.2	66.5	67.1

眼科学的検査； 投与開始前、投与第51週に全動物について、1.0% tropicamide を点眼後、間接検眼鏡で眼科学的検査を実施した。

投与に関連すると考えられる異常は認められなかった。

血液学的検査； 投与開始前、投与第 13、26 及び 52 週に一晩絶食させた後、全ての動物について頸静脈より採血し、以下の項目について測定した。

ヘマトクリット、血色素量、赤血球数、白血球数及び白血球百分率、血小板数、平均赤血球血色素濃度、平均赤血球血色素量、平均赤血球容積、血液塗抹 (Romanowsky 染色し、正赤芽球及びハウエル ジョリー小体を含む異常の有無を検査)、網赤血球数(ブリリアントクレシルブルー染色し、網赤血球及びハイインツ小体を含む異常にについて検査：網赤血球数は試験開始前に手動計数で、その後の検査では自動計数で行った)、メトヘモグロビン、スルフヘモグロビン、プロトロンビン時間、活性部分トロンボプラスチン時間

次表に投与期間中の検査において統計学的有意差の認められた項目を示す。

項目	用量群 (mg/kg/日)					
	雄			雌		
	10	100	1000	10	100	1000
血色素量	13 週			↓87		
平均赤血球血色素濃度	13 週	↓97	↓95	↓94	↓98	↓94
	26 週	↓95	↓94	↓93	↓94	↓92
	52 週	↓96	↓92		↓94	↓92
平均赤血球容積	13 週			↑108		
	26 週			↑110		
単球	52 週		↓57			
メトヘモグロビン	13 週			↑-		
	26 週			↑-		
網赤血球数	26 週		↑397	↑629		
	52 週		↑284	↑449		

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したもの、ただし、13 及び 26 週雄のメトヘモグロビンは対照群が 0 で算出できないため “-” とした。

Wilcoxon 順位和検定あるいはDunnett 法で統計解析を実施 ↓↓:p<0.05 ↑↓:p<0.01 ↑↑:p<0.001

血液学的検査において検体投与に関連した変化が赤血球に関する項目に認められた。変化は 1000 mg/kg/日群で最も顕著であり、10 mg/kg/日投与群では軽微な傾向にあった。投与 13、26 及び 52 週の検査において 1000 mg/kg/日投与群では対照群に比し雌雄ともにヘマトクリット、赤血球数(この 2 項目は統計学的有意差なし)、血色素量(雄 13 週のみ有意差)及び平均赤血球血色素濃度の低下が観察された。また、平均赤血球容積、網赤血球数及びメトヘモグロビンの上昇(何れも雄でのみ有意差)が観察された。同様の結果が 100 mg/kg/日投与群でも認められたが、対照群との群間差は最高用量群に比べて小さい傾向にあった。第 13 週に 1000 mg/kg/日投与群の数例及び 100 mg/kg/日投与群の雌 1 例でスルフヘモグロビンが高かった。また、両投与群の雌雄においてハウエル ジョリー小体及びハイインツ小体が観察された。

10 mg/kg/日投与群では第 26 週の雄で有意差を持ってハウエル ジョリー小体が軽微観察されたが、これは一過性の変化と考えられ、10 mg/kg は中毒量とは考えられなかった。次表にハウエル ジョリー小体及びハイインツ小体の検査結果を示す(統計処理は申請者による。)。

項目	検査 時期	程度	用量群 (mg/kg/日)							
			雄				雌			
			発現数	0	10	100	1000	0	10	100
ハウエル ジョリー小体	13週	なし	4	4	3	1	4	4	1	1
		軽微	0	0	1	0	0	0	0	0
		軽度	0	0	0	3	0	0	3	3
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
		重度	0	0	0	0	0	0	0	0
		発現数	0	0	1	3	0	0	3	3
	26週	なし	4	0	0	0	4	4	0	0
		軽微	0	4	0	0	0	0	0	0
		軽度	0	0	4	4	0	0	4	2
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
		重度	0	0	0	0	0	0	0	0
		発現数	0	↑4	↑4	↑4	0	0	↑4	2
ハインツ小体	52週	なし	4	3	3	0	4	4	2	0
		軽微	0	1	0	0	0	0	0	0
		軽度	0	0	1	4	0	0	2	2
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
		重度	0	0	0	0	0	0	0	0
		発現数	0	1	1	↑4	0	0	2	2
	13週	なし	4	4	2	0	4	4	1	0
		軽微	0	0	0	0	0	0	0	0
		軽度	0	0	1	0	0	0	1	1
		中等度	0	0	1	0	0	0	1	0
		重度	0	0	0	4	0	0	1	3
		発現数	0	0	2	↑4	0	0	3	↑4
	26週	なし	4	3	1	0	4	4	1	0
		軽微	0	0	0	0	0	0	0	0
		軽度	0	1	3	0	0	0	3	0
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
		重度	0	0	0	4	0	0	0	1
		発現数	0	1	3	↑4	0	0	3	2
	52週	なし	4	4	1	0	4	4	0	0
		軽微	0	0	0	0	0	0	0	0
		軽度	0	0	1	0	0	0	3	0
		中等度	0	0	2	0	0	0	1	0
		重度	0	0	0	4	0	0	0	2
		発現数	0	0	3	↑4	0	0	↑4	2

表中の数値は動物数。 Fisher の直接確率計算法で統計解析を実施 ↑:p<0.05。

血液生化学的検査； 投与開始前、投与第 13、26 及び 52 週の血液学的検査と同時に、全ての動物から採血し、以下の項目について測定した。

アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、クレアチニンホスホキナーゼ、 γ -グルタミルトランスペチターゼ、総ビリルビン、グルコース、尿素、クレアチニン、総コレステロール、総蛋白、アルブミン、アルブミン／グロブリン比(A/G 比)、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン

次表に投与期間中の検査において統計学的有意差の認められた項目を示す。

項目		用量群 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		10	100	1000	10	100	1000
総ビリルビン	13週			↑200			↑300
	26週					↑-	↑-
	52週		↑200	↑300			↑500
総蛋白	13週						↑110
ナトリウム	13週		↑101				
塩素	13週					↑103	
無機リン	52週						↓72

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したもの、ただし、26週雌の総ビリルビンは対照群が0で算出できないため“-”とした。

Wilcoxon順位和検定あるいはDunnett法で統計解析を実施 ↑↓:p<0.05 ⇧:p<0.01 ↑↓:p<0.001

1000 mg/kg/日投与群の雌では総ビリルビン濃度が一貫して対照群に比し高かった。雄においては一貫性はなかった。この他にいくつかの項目で対照群に比し有意な群間差が認められたが、何れも小さな変化であること、あるいは用量相関性を欠くまたは検査間で一貫性がないことから、正常な生物学的変動であると考えられた。

尿検査； 投与開始前、投与第12、25及び51週に全ての動物から採尿した。各動物を代謝ケージに移し飼料及び水を取り除き一晩採尿した。採取した尿試料について以下の項目を検査した。

外観、尿量、pH、尿比重、尿蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、血液、尿沈渣の顯微鏡的検査

次表に投与期間中の検査において統計学的有意差の認められた項目を示す。

項目		用量群 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		10	100	1000	10	100	1000
尿量	25週	↓52	↓20				
pH	12週		↑122				

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したもの。

Dunnett法で統計解析を実施 ↑:p<0.05 ↓:p<0.01 ↓:p<0.001

尿量及びpHで対照群に比し有意な群間差が認められたが、何れも用量相関性を欠くこと及び検査間で一貫性がないことから、検体投与に関連しないものと考えられた。

臓器重量； 52週間の投与終了後全動物について以下の臓器重量を測定し、対体重比を計算した。

脳、甲状腺及び上皮小体、胸腺、心臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、卵巢、前列腺、精巣上体、子宮及び子宮頸部

次表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

項目	用量群 (mg/kg/日)					
	雄			雌		
	10	100	1000	10	100	1000
絶対重量 脾臓		↑226	△255			↑157
体重比 脾臓		△235	△252			

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したもの
Dunnett 法で統計解析を実施 ↑:p<0.05 △:p<0.01

100 及び 1000 mg/kg/日投与群の雄では脾臓の絶対重量及び体重比が、1000 mg/kg/日投与群の雌では脾臓の絶対重量が対照群に比し有意に増加した。

肉眼的病理検査； 全ての動物を詳細に剖検した。

投与 52 週後の肉眼病理検査において投与に関連した所見は認められなかった。

病理組織学的検査； 全ての動物について以下の組織を検鏡した。また、全群の全ての動物に認められた肉眼的異常部位についても検鏡した。

副腎、卵巣、大動脈(胸部)、脾臓、脳、下垂体、盲腸、前立腺、結腸、直腸、十二指腸、唾液腺、精巣上体、坐骨神経、眼、骨格筋(腿)、大腿骨及び骨髄、脊髄、胆嚢、皮膚、脾臓、心臓、胸骨及び骨髄、回腸、胃、空腸、精巣、腎臓、胸腺、肝臓、甲状腺及び上皮小体、肺、気管、リンパ節(頸下及び腸間膜)、膀胱、子宮及び子宮頸部、乳腺(尾側部)、臍、食道、肉眼的異常部位

次表に切迫殺を含めた動物において統計学的に有意差の認められた所見を示す。

所見	程度	用量群 (mg/kg/日)							
		雄				雌			
		0	10	100	1000	0	10	100	1000
大腿骨：造血亢進	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
	軽度	1	2	3	0	0	3	0	0
	中等度	0	0	1	4	0	0	4	4
脾臓：脾洞うつ血	合計	1	2	4	4	0	3	↑4	↑4
	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
	有り	0	0	1	↑4	0	0	2	2
胸骨：造血亢進	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
	軽度	0	3	3	0	1	1	2	0
	中等度	0	0	1	4	0	0	2	4
	合計	0	3	↑4	↑4	1	1	4	4

Fisher の直接確率計算法で統計解析を実施 ↑:p<0.05

また、次表に全動物の脾臓の赤脾髄うつ血の頻度及び程度について示す。

所見	程度	用量群(mg/kg/日)							
		雄				雌			
		0	10	100	1000	0	10	100	1000
脾臓：赤脾髄うつ血	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
	軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
	軽度	0	1	0	0	1	2	0	1
	中等度	2	1	1	0	3	2	2	0
	重度	1	2	3	4	0	0	2	3
	合計	4	4	4	4	4	4	4	4

Fisher の直接確率計算法で統計解析を実施 有意差なし

投与に関連した顕微鏡的変化が肝臓、脾臓及び骨髄に観察された。上表に示すように脾臓においては 100 及び 1000 mg/kg/日 投与群で脾洞のうつ血が観察された。また、これらの用量では赤脾髄のうつ血の程度が顕著であった。検体投与群の動物の胸骨及び大腿骨骨髄においては用量に相関した造血亢進が認められたが、10 mg/kg/日で観察されたものは、対照群の雄の大腿骨骨髄及び雌の胸骨骨髄で観察されたものと同様な程度であり、正常な生理学的応答の発現が軽度亢進したものと考えられた。投与群の動物の肝臓において種々の程度で褐色色素を含む細胞の凝集が観察されたことから、シュモール染色及びパール染色により褐色色素の特性を確認した結果、投与群では褐色色素(ヘモジデリン陽性)を含む細胞凝集及びクッパー細胞の出現頻度とヘモジデリン沈着の程度が対照群に比し増加した(下表：統計学的有意差なし)。この他に認められた病理組織学的变化は本研究所において同年齢のイヌで認められる変化と同様の種類と頻度であった。

次表に全動物の肝臓の色素沈着の頻度及び程度について示す。

所見	程度	用量群(mg/kg/日)							
		雄				雌			
		0	10	100	1000	0	10	100	1000
肝臓：褐色色素を含む細胞の凝集	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
	軽微	1	0	3	0	1	1	1	1
	軽度	0	1	0	1	1	0	2	0
	中等度	0	1	0	3	0	0	1	2
	重度	0	0	0	0	0	0	0	1
	合計	1	2	3	4	2	1	4	4
肝臓：クッパー細胞；パール染色陽性色素(ヘモジデリン沈着)	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
	軽微	1	2	1	0	0	3	0	0
	軽度	2	1	2	0	1	1	2	1
	中等度	1	1	1	1	1	0	1	1
	重度	0	0	0	2	0	0	1	2
	極度	0	0	0	1	0	0	0	0
	合計	4	4	4	4	2	4	4	4
肝臓：シュモール染色陽性色素	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
	軽微	1	0	1	3	1	1	2	4
	軽度	0	3	1	1	3	1	2	0
	中等度	3	1	1	0	0	2	0	0
	合計	4	4	3	4	4	4	4	4

Fisher の直接確率計算法で統計解析を実施 有意差なし

以上のように、検体のビーグル犬における 52 週間反復経口カプセル投与毒性試験を実施したところ、10、100 及び 1000 mg/kg/日の全ての投与群で検体による死亡は認められなかった。赤血球が毒性の第一次の標的であり、二次的な変化が肝臓及び脾臓に認められ、骨髓で適応応答が見られた。即ち、100、1000 mg/kg/日投与群の雌雄において赤血球に関する多くの検査項目で投与に関連した変化が認められ、また、脾臓の重量増加が雄では絶対重量、体重比とともに 100、1000 mg/kg/日投与群で、雌では 1000 mg/kg/日投与群の絶対重量で認められた。さらに病理組織学的検査では雌雄ともに 1000 mg/kg/日投与群で相対的に重い、100 mg/kg/日投与群で軽い骨髓での造血亢進が認められた。10 mg/kg/日投与群では軽度な一過性の変化が雄の赤血球に認められ、わずかな適応応答が骨髓で観察されたが、この骨髓における変化は同様の強さで対照群の動物においても観察されたことから、正常な生理学的応答の発現が軽度に亢進したものであると考えられた。全体として 10 mg/kg/日投与群における変化が軽微なものであったことから、10 mg/kg/日は本試験における無毒性量 (NOAEL) であると考えられた。

(資料 5-3)

マウスを用いた飼料混入投与による 18 カ月間発癌性試験

試験機関：ハンティンドン ライフ サイエンス社
英国 [GLP 対応]
報告書作成年：2000 年

検体純度 :

試験動物 : ICR 系マウス、主群：1 群雌雄各 51 匹、衛星群：1 群雌雄各 15 匹(採血用)、
開始時 37～41 日齢
試験開始時体重範囲(雄；26.1～35.4 g、雌；20.0～30.1 g)
衛星群雌雄各 10 匹について、投与 13、26、52、78 週時に各群の血液学的検査を実施した。主群の全動物について、投与 78 週後剖検及び病理組織学的検査を実施した。

試験期間 : 18 カ月間(1997 年 9 月 7 日～1999 年 3 月 19 日)

投与方法 : 検体を 0、30、450、7000 ppm の濃度で飼料に混入し、18 カ月間にわたって隨時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。
投与量設定根拠 :

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率； 一般状態及び死亡率を毎日観察し、触診を含むより詳細な観察を毎週実施した。

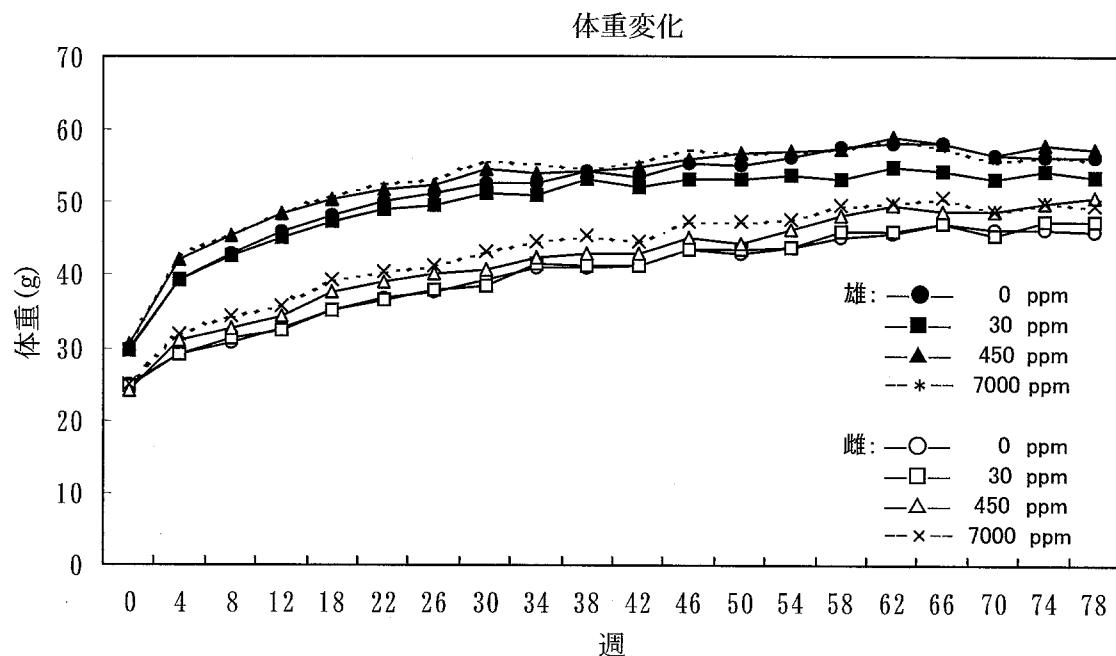
検体投与に関連する症状は観察されず、また、死亡率に検体投与の影響は認められなかった。試験終了時の死亡率を表 1 に示す。

表 1. 死亡率

性別	雄				雌			
	0	30	450	7000	0	30	450	7000
死亡数	21/51	16/51	12/51	16/51	11/51	12/51	14/51	14/51
死亡率(%)	41	31	24	31	22	24	27	27

体重変化； 投与開始から 14 週まで全動物の体重を週 1 回測定した。その後投与終了までは 4 週に 1 回測定した。

体重変化を次図に示す。



450 及び 7000 ppm 群の体重は、雌雄とも投与期間を通して対照群より増加する傾向にあり、投与開始から 4 週間の体重増加量は対照群と比較して有意に高かった。体重増加量を表 2 に示す。

表 2. 体重増加量

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	30	450	7000	0	30	450	7000
体重増 加量(g)	投与 0-4 週	9.4	9.9	↑11.8	↑11.9	4.1	4.5	↑ 6.8	↑ 7.1
	投与 0-78 週	26.0	23.8	27.0	25.4	20.9	22.6	26.3	25.2

Behrens-Fisher 法あるいは Dunnett 法により統計解析を実施 ↑↓: p<0.01

摂餌量及び食餌効率； 全動物の摂餌量を投与開始から 14 週間は毎週、その後は 4 週間に 1 回測定した。食餌効率は投与開始から 14 週間まで算出した。

摂餌量に投与による影響は認められなかった。

450 及び 7000 ppm 群の雌における食餌効率は投与 14 週まで対照群と比較してわずかに高かった。雄ならびに 30 ppm 群の雌に影響は認められなかった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量(ppm)		30	450	7000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.6	53.4	800.0
	雌	4.3	63.3	913.4

血液学的検査； 投与 13、26、52、78 週時に衛星群の生存動物雌雄各 10 例を対象として、後眼窩静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

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

(METHB)、スルフヘモグロビン、網赤血球数、白血球百分率

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表3に示す。

表3. 血液学的検査

検査項目 週	検査週	用量群 (ppm)					
		雄			雌		
		30	450	7000	30	450	7000
ヘマトクリット値	13			↓ 93		↓ 95	↓ 91
	26					↓ 90	↓ 90
	52		↓ 92	↓ 89			↓ 88
血色素量	13		↓ 94	↓ 93		↓ 95	↓ 93
	26					↓ 91	
	52		↓ 90	↓ 90		↓ 91	↓ 91
赤血球数	13		↓ 92	↓ 91		↓ 93	↓ 89
	26					↓ 87	↓ 87
	52		↓ 87	↓ 86		↓ 91	↓ 86
	78						↓ 88
網赤血球数	13		↑159	↑205			↑257
	26		↑186	↑357		↑467	↑917
	52			↑471			↑457
	78						↑269
MCH	13						↑104
	26						↑108
	52						↑106
	78			↑105			
MCV	13		↑104				
	52		↑106				
MCHC	26						↑105
	52		↓ 97				
血小板数	78					↑134	
好酸球	13	↓ 63		↓ 63			
単球	13						↑227
	26						↑411
	52			↓ 4			
好中球	78			↓ 84			↑119
リンパ球	78			↑111			↓ 88

Wilcoxon の順位和検定あるいはDunnett 法により統計解析を実施

↑↓ : P<0.05 ↑↓ : p<0.01 ↑↓ : P<0.001

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したもの

450 及び 7000 ppm 群の雌雄において試験期間を通してヘマトクリット値、血色素量及び赤血球数が低下し、統計学的有意差も認められた。また、7000 ppm 群の雌では平均赤血球血色素量が増加し、投与 26 週時には平均赤血球血色素濃度も増加した。7000 ppm 群の雌雄において網赤血球数が試験期間を通して対照群より増加し、統計学的有意差も認められた。450 ppm 群では投与 13、26 週時の雄ならびに投与 26 週時の雌において網赤血球数が統計学的に有意に増加した。これらの赤血球に関する変化は検体投与に関連したものと考えられる。その他統計学的に有意差の認められた項目

がいくつかあったが、軽度で用量相関性もなく、検査時期の整合性もないことからいずれも検体投与の影響ではなく正常な生物学的変動によるものと考えられた。

450 及び 7000 ppm 群の雌雄において試験期間を通して血液封入体(ハインツ小体、屈折小体、突出小体)が観察された。検査動物数(各 10 例)あたりの血液封入体を有する動物数を表 4 に示す。血液封入体の増加は検体投与に関連した変化と考えられた。

表 4. 血液封入体

検査 時期	性別	雄				雌			
		授与量(ppm)	0	30	450	7000	0	30	450
	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
13 週	ハインツ小体	0	8↑	10↑	10↑	0	4↑	9↑	10↑
	屈折小体	0	0	0	3	0	0	0	0
	突出小体	0	0	2	8↑	0	0	7↑	10↑
26 週	ハインツ小体	0	0	8↑	7↑	0	0	7↑	6↑
	屈折小体	0	0	10↑	9↑	0	0	10↑	10↑
	突出小体	0	0	10↑	9↑	0	0	10↑	10↑
52 週	ハインツ小体	1	1	10↑	10↑	0	1	10↑	10↑
	屈折小体	0	0	0	0	0	0	0	0
	突出小体	0	0	2	8↑	0	0	5↑	10↑
78 週	ハインツ小体	3	0	8↑	10↑	0	0	8↑	10↑
	屈折小体	0	0	0	0	0	0	0	0
	突出小体	0	0	1	10↑	0	0	6↑	10↑

Fisher の直接確率計算法により統計解析を実施 ↑ : P<0.05 ↑↑ : p<0.01 ↑↑↑ : P<0.001 (申請者実施)

臓器重量： 投与終了時の主群の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎(両側)、脳、精巣上体(両側)、心臓、腎臓(両側)、肝臓、卵巣(両側)、脾臓、精巣(両側)、胸腺、甲状腺及び上皮小体、子宮及び子宮頸部

統計学的有意差の認められた項目を表 5 に示す。

表 5. 臓器重量

検査項目	投与量(ppm)					
	雄			雌		
	30	450	7000	30	450	7000
副腎	絶対重量			↓ 75		↓ 86
	対体重比		↓ 73			↓ 74
心臓	絶対重量				↑108	↑112
	対体重比					
肝臓	絶対重量				↑114	↑120
	対体重比					↑112
脾臓	絶対重量				↑159	↑241
	対体重比				↑140	↑235

Behrens-Fisher 検定あるいは Dunnett 法により統計解析を実施 ↑↓ : P<0.05 ↑↑ : p<0.01
表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したもの

450 及び 7000 ppm 群の雌において肝臓の絶対重量が対照群に比べて有意に増加し、7000 ppm 群では対体重比も有意に増加した。450 及び 7000 ppm 群の雌において脾臓の絶対重量及び対体重比が対照群に比べて有意に増加した。雄では変化は認められな

かったが、これらは検体の影響と考えられた。その他、副腎、心臓の重量に対照群と比較して統計学的に有意差が認められたが、散発的でありその差がわずかであったことから検体投与の影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査； 主群の全ての動物について剖検を行った。

450 及び 7000 ppm 群の雌雄で脾臓の腫脹が対照群に比べて有意に増加し、検体投与の影響であると考えられた。この所見の発生頻度を表 6 に示す。

対照群と比べて統計学的有意差の認められたその他の所見を表 7 に示す。いずれの所見も散発的であり投与に関連したものとは考えられなかった。

表 6. 肉眼病理学的所見

検査 時期	組織	性別 投与量(ppm) 所見	雄				雌			
			0	30	450	7000	0	30	450	7000
死亡・ 切迫殺	脾臓	(評価数)	(22)	(16)	(13)	(17)	(11)	(12)	(15)	(14)
		腫脹	11	7	9	12	5	6	↑14	10
最終 屠殺	脾臓	(評価数)	(29)	(35)	(38)	(34)	(40)	(39)	(36)	(37)
		腫脹	4	9	↑17	↑24	7	7	↑21	↑29
合計	脾臓	(評価数)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)
		腫脹	15	16	↑26	↑36	12	13	↑35	↑39

Fisher の直接確率計算法により統計解析を実施 ↑↓ : P<0.05 ↑↓ : P<0.001

表 7. 肉眼病理学的所見(その他)

検査 時期	組織	性別 投与量(ppm) 所見	雄				雌			
			0	30	450	7000	0	30	450	7000
死 亡 ・ 切 迫 殺	肝臓	(評価数)	(22)	(16)	(13)	(17)	(11)	(12)	(15)	(14)
		腫瘍	0	3	1	↑ 4	0	0	1	0
死 亡 ・ 切 迫 殺	リンパ節 腋窩	(評価数)	(22)	(16)	(13)	(17)	(11)	(12)	(15)	(14)
		大型	1	1	↑ 5	2	0	1	2	2
死 亡 ・ 切 迫 殺	皮膚	(評価数)	(22)	(16)	(13)	(17)	(11)	(12)	(15)	(14)
		蒼白	3	5	5	↑ 8	6	4	6	6
最 終 屠 殺	卵巢	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(40)	(39)	(36)	(37)
		変化部位	0	0	0	0	0	1	1	↑ 4
最 終 屠 殺	精巢	(評価数)	(29)	(35)	(38)	(34)	(0)	(0)	(0)	(0)
		精細管突起	1	2	2	↑ 8	0	0	0	0
最 終 屠 殺	その他	(評価数)	(29)	(35)	(38)	(34)	(40)	(39)	(36)	(37)
		肥満	5	↓ 0	8	1	4	8	9	↑ 11
最 終 屠 殺	皮膚	(評価数)	(29)	(35)	(38)	(34)	(40)	(39)	(36)	(37)
		外傷	8	5	↓ 3	4	0	0	0	0

Fisher の直接確率計算法により統計解析を実施 ↑↓ : P<0.05

病理組織学的検査； 肉眼病理学的検査を実施した主群の対照群及び最高用量群(7000 ppm 群)の全動物及び試験途中に死亡した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

副腎(両側)、大動脈(頸部)、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体(両側)、眼(両側)、大腿骨及び骨髓、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓(両側)、外涙腺(両側)、肝臓、肺及び主要気管支、リンパ節(下顎及び腸間膜)、乳腺(尾側部)、食道、卵巣(両側)、膀胱、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺(両側)、坐骨神経(片側)、精のう、骨格筋(大腿部、片側)、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣(両側)、胸腺、甲状腺及び上皮小体、気管、膀胱、子宮及び子宮頸部、臍、肉眼的異常部位

また、30 及び 450 ppm 群の主群の全動物を対象として、腎臓、肝臓、肺、脾臓、肉眼的異常部位について病理標本を作製し、検鏡した。

[非腫瘍性病変]

対照群と比べて統計学的有意差の認められた非腫瘍性病変を表 8 に示す。

450 及び 7000 ppm 群の雌雄における脾臓の髓外造血亢進及びヘモジデリン沈着の増加、450 及び 7000 ppm 群の雄における脾臓のうっ血、7000 ppm 群における肝臓のクッパー細胞色素沈着、7000 ppm 群の雌における腎臓の皮質尿細管色素沈着の増加、7000 ppm 群の雌における副腎皮髓質セロイド沈着の減少等、検体投与に起因すると考えられる病変が認められた。これらは臓器重量、血液学的検査結果とも関連する所見であった。450 ppm 群の雄において肝臓の髓外造血の発生頻度が減少したがこれは偶発的なものと考えられた。

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表 9 に示す。

対照群と比べて統計学的有意差(Fisher の直接確率計算法)の認められた腫瘍性病変はなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する 18 カ月間混餌経口発癌性試験における毒性影響として、450 及び 7000 ppm 群で、細胞の代謝回転(ターンオーバー)の増加を示唆する赤血球の変化が観察された。即ち、450 及び 7000 ppm 群の雌雄において赤血球に関する多くの検査項目で投与に関連した変化が認められ、また、病理組織学的検査では脾臓で髓外造血亢進およびヘモジデリン沈着が 450 及び 7000 ppm 群の雌雄に認められ、肝臓で 7000 ppm 群の雌雄にクッパー細胞色素沈着が、450 及び 7000 ppm 群の雌に髓外造血亢進が認められた。その他、450 及び 7000 ppm 群の雌で肝臓および脾臓の重量増加が認められ、脾臓の腫脹が 450 及び 7000 ppm 群の雌雄に認められた。これらの変化は 30 ppm 群では認められず、本試験における無毒性量は 30 ppm(雄: 3.6 mg/kg/日、雌: 4.3 mg/kg/日)と判断された。また、発がん性はないものと判断された。

表 8-1. 統計学的有意差のみられた全ての非腫瘍性病変

検査 時期	組織	性別 所見 投与量(ppm)	雄				雌			
			0	30	450	7000	0	30	450	7000
死 亡 ・ 切 迫 殺	唾液腺	(評価数)	(22)	(15)	(13)	(17)	(11)	(12)	(15)	(14)
		リンパ球浸潤	4	0	4	2	4	↓0	2	1
	脾臓	(評価数)	(22)	(16)	(13)	(17)	(11)	(12)	(15)	(14)
		ヘモジデリン沈着	0	0	1	↑5	3	1	2	↑10
	腺胃	(評価数)	(22)	(16)	(13)	(16)	(11)	(12)	(14)	(14)
		腺腔拡張	2	↑6	3	3	3	3	3	3
	臍	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(10)	(12)	(15)	(14)
		上皮角化	0	0	0	0	0	↑5	4	5
最 終 屠 殺	副腎	(評価数)	(29)	(5)	(1)	(34)	(40)	(0)	(0)	(37)
		皮髓質セロイド沈着	0	2	1	0	10	0	0	↓2
	腎臓	(評価数)	(29)	(35)	(38)	(34)	(40)	(39)	(35)	(37)
		皮質尿細管色素沈着	0	2	3	2	1	1	3	↑12
	リンパ節	瘢痕	3	6	12	3	2	4	3	↑9
		(評価数)	(29)	(14)	(17)	(34)	(38)	(14)	(9)	(36)
	腸間膜	洞内赤血球貧食	4	4	2	↓0	3	4	0	2
		洞内組織球症	5	1	1	↓0	1	0	1	0
	肝臓	(評価数)	(29)	(35)	(38)	(34)	(40)	(39)	(36)	(37)
		クッパー細胞色素沈着	4	3	12	↑21	8	5	7	↑22
	肺	髓外造血亢進	1	1	0	1	1	2	↑6	↑7
		(評価数)	(29)	(35)	(38)	(34)	(40)	(39)	(36)	(37)
	脾臓	肺胞マクロファージ集簇	0	3	2	1	0	1	1	↑4
		(評価数)	(29)	(35)	(38)	(34)	(40)	(39)	(36)	(37)
	全 動 物	髓外造血亢進	7	15	↑23	↑29	17	19	↑31	↑25
		ヘモジデリン沈着	0	1	↑21	↑24	2	4	↑25	↑31
		うつ血	1	2	↑13	↑14	2	0	3	↑9
	副腎	(評価数)	(51)	(21)	(14)	(51)	(51)	(12)	(15)	(51)
		皮髓質セロイド沈着	0	2	1	0	12	2	1	↓2
	腎臓	(評価数)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)
		皮質尿細管色素沈着	1	3	3	2	2	1	7	↑13
	リンパ節	瘢痕	6	7	14	3	2	4	3	↑9
		(評価数)	(51)	(30)	(30)	(50)	(49)	(26)	(24)	(50)
	腸間膜	洞内赤血球貧食	7	7	2	↓1	3	4	0	3
		(評価数)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)
	肝臓	クッパー細胞色素沈着	6	4	14	↑25	11	8	10	↑29
		髓外造血亢進	6	4	↓0	6	3	4	↑10	↑10
	脾臓	(評価数)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)
		髓外造血亢進	19	25	↑32	↑41	22	25	↑42	↑35
		ヘモジデリン沈着	0	1	↑22	↑29	5	5	↑27	↑41
		うつ血	1	2	↑13	↑14	2	0	3	↑9

Fisher の直接確率計算法により統計解析を実施 ↓↓ : P<0.05 ↑↑ : p<0.01 ↑↓ : P<0.001 (一部申請者実施)

表 9-1. 認められた全ての腫瘍性病変

検査 時期	組織	性別 所見	雄				雌			
			投与量(ppm)	0	30	450	7000	0	30	450
死 亡 ・ 切 迫 殺	副腎	(評価数)	(22)	(16)	(13)	(17)	(11)	(12)	(15)	(14)
		皮質腺腫(B)	0	0	1	1	0	0	0	0
	心臓	(評価数)	(22)	(16)	(13)	(17)	(11)	(12)	(15)	(14)
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓	(評価数)	(22)	(16)	(13)	(17)	(11)	(12)	(15)	(14)
		肝細胞腺腫(B)	0	1	0	2	0	0	0	0
		肝細胞癌(M)	0	2	0	1	0	0	0	0
	肺	(評価数)	(22)	(16)	(13)	(17)	(11)	(12)	(15)	(14)
		肺腺腫(B)	2	2	1	2	2	0	2	1
		肺癌(M)	1	0	0	1	0	0	0	0
	乳腺	(評価数)	(22)	(16)	(13)	(17)	(11)	(12)	(15)	(14)
		腺表皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		癌肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	膵臓	(評価数)	(22)	(16)	(13)	(16)	(11)	(12)	(14)	(14)
		島細胞腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	1
	下垂体	(評価数)	(22)	(16)	(13)	(17)	(11)	(12)	(15)	(13)
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	唾液腺	(評価数)	(22)	(15)	(13)	(17)	(11)	(12)	(15)	(14)
		腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	(評価数)	(22)	(16)	(13)	(17)	(11)	(12)	(15)	(13)
		ろ胞細胞腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	子宮	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(11)	(12)	(15)	(14)
		間質ポリープ(B)	0	0	0	0	1	0	0	2
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		平滑筋肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腹部	血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		(評価数)	(3)	(1)	(0)	(1)	(1)	(0)	(1)	(0)
		骨肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	造血器 系腫瘍	(評価数)	(22)	(16)	(13)	(17)	(11)	(12)	(15)	(14)
		悪性リンパ腫(M)	6	4	5	3	1	3	5	5
	筋肉 - 骨組織	組織球系細胞肉腫(M)	3	1	0	0	0	0	2	0
		(評価数)	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)
	ハーダー - 腺	腺腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	0
		(評価数)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)
	乳腺	癌肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		(評価数)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
	その他	癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		(評価数)	(3)	(0)	(4)	(3)	(0)	(1)	(1)	(0)
	筋肉 - 骨組織	骨肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

表 9-2. 認められた全ての腫瘍性病変(続き)

検査 時期	組織	性別 所見	雄				雌			
			投与量(ppm)	0	30	450	7000	0	30	450
死 亡 ・ 切 迫 殺	皮膚	(評価数)	(8)	(7)	(6)	(7)	(4)	(5)	(6)	(5)
		纖維肉腫(M)	0	1	0	1	0	0	0	0
		肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	1
	尾	乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		(評価数)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)	(2)	(1)
	胸部	骨肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		(評価数)	(3)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(4)	(0)
		悪性中皮腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

表 9-3. 認められた全ての腫瘍性病変(続き)

検査 時期	組織	性別 所見	雄				雌			
			投与量(ppm)	0	30	450	7000	0	30	450
最終屠殺	副腎	(評価数)	(29)	(5)	(1)	(34)	(40)	(0)	(0)	(37)
		皮質腺腫(B)	0	2	0	2	0	0	0	0
	結腸	(評価数)	(29)	(1)	(2)	(34)	(40)	(0)	(0)	(37)
		腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	胆嚢	(評価数)	(29)	(6)	(2)	(33)	(37)	(6)	(4)	(36)
		乳頭腫(B)	0	0	0	2	0	0	0	0
	腎臓	(評価数)	(29)	(35)	(38)	(34)	(40)	(39)	(36)	(37)
		皮質腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		尿細管腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	(評価数)	(29)	(35)	(38)	(34)	(40)	(39)	(36)	(37)
		肝細胞腺腫(B)	4	7	5	8	0	0	0	1
		肝細胞癌(M)	1	1	3	2	0	0	0	0
		血管腫(B)	0	0	0	1	1	0	0	0
	肺	(評価数)	(29)	(35)	(38)	(34)	(40)	(39)	(36)	(37)
		肺腺腫(B)	8	11	10	11	6	8	6	5
		肺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	1
	卵巢	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(40)	(32)	(33)	(37)
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	1	0	1	0
		黄体腫(B)	0	0	0	0	0	1	1	0
	下垂体	(評価数)	(29)	(0)	(0)	(34)	(39)	(0)	(1)	(36)
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	胃	(評価数)	(29)	(4)	(2)	(34)	(40)	(1)	(1)	(37)
		扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	(評価数)	(29)	(5)	(7)	(34)	(0)	(0)	(0)	(0)
		間細胞腫(B)	2	0	2	2	0	0	0	0
	甲状腺	(評価数)	(27)	(1)	(0)	(34)	(40)	(0)	(0)	(36)
		滤泡細胞腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	1
	子宮	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(40)	(2)	(0)	(37)
		間質ポリープ(B)	0	0	0	0	1	1	0	0
	頸部	平滑筋腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	子宮	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(40)	(33)	(28)	(37)
		間質ポリープ(B)	0	0	0	0	2	2	4	0
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	1	3	3	1
		平滑筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		内膜癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	造血器系腫瘍	(評価数)	(29)	(35)	(38)	(34)	(40)	(39)	(36)	(37)
		悪性リンパ腫(M)	0	1	1	0	0	2	1	1
		組織球系細胞肉腫(M)	1	1	0	0	0	1	1	0
	ハーダー腺	(評価数)	(0)	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		腺腫(B)	0	1	1	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

表 9-4. 認められた全ての腫瘍性病変(続き)

検査 時期	組織	性別 所見	雄				雌			
			投与量(ppm)	0	30	450	7000	0	30	450
最終 屠殺	乳腺 頭側部	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(1)	(1)	(0)
		癌(M)	0	0	0	0	1	0	1	0
		癌肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	筋肉 組織	(評価数)	(1)	(1)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)
		骨腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚	(評価数)	(7)	(14)	(10)	(3)	(1)	(0)	(2)	(1)
		乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	尾	(評価数)	(1)	(1)	(4)	(2)	(1)	(2)	(3)	(0)
		纖維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		骨肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

表 9-5. 認められた全ての腫瘍性病変(続き)

検査 時期	組織	性別 所見 投与量(ppm)	雄				雌			
			0	30	450	7000	0	30	450	7000
全 動 物	副腎	(評価数)	(51)	(21)	(14)	(51)	(51)	(12)	(15)	(51)
		皮質腺腫(B)	0	2	1	3	0	0	0	0
	結腸	(評価数)	(51)	(17)	(15)	(50)	(50)	(12)	(14)	(51)
		腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	胆嚢	(評価数)	(46)	(18)	(13)	(43)	(45)	(15)	(16)	(48)
		乳頭腫(B)	0	0	0	2	0	0	0	0
	心臓	(評価数)	(51)	(16)	(13)	(51)	(51)	(12)	(15)	(51)
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎臓	(評価数)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)
		皮質腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		尿細管腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	(評価数)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)
		肝細胞腺腫(B)	4	8	5	10	0	0	0	1
		肝細胞癌(M)	1	3	3	3	0	0	0	0
		血管腫(B)	0	0	0	1	1	0	0	0
	肺	(評価数)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)
		肺腺腫(B)	10	13	11	13	8	8	8	6
		肺癌(M)	1	0	0	1	1	0	0	1
	乳腺	(評価数)	(51)	(16)	(13)	(51)	(51)	(12)	(15)	(51)
		腺表皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	尾側部	癌肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(51)	(44)	(47)	(51)
	卵巢	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	1	0	1	0
		黃体腫(B)	0	0	0	0	0	1	1	0
		(評価数)	(51)	(17)	(17)	(49)	(51)	(15)	(20)	(50)
	脾臓	島細胞腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	1
		(評価数)	(51)	(16)	(13)	(51)	(50)	(12)	(16)	(49)
	下垂体	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	2	0
		(評価数)	(50)	(15)	(13)	(51)	(51)	(13)	(15)	(51)
	唾液腺	腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		(評価数)	(51)	(20)	(15)	(50)	(51)	(13)	(15)	(51)
	胃	扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		(評価数)	(51)	(21)	(20)	(51)	(0)	(0)	(0)	(0)
	精巢	間細胞腫(B)	2	0	2	2	0	0	0	0
		(評価数)	(49)	(17)	(13)	(51)	(51)	(12)	(15)	(49)
	甲状腺	滤胞細胞腺腫(B)	0	0	1	1	0	0	0	1
		(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(51)	(14)	(15)	(51)
	子宮	間質ポリープ(B)	0	0	0	0	1	1	0	0
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

表 9-6. 認められた全ての腫瘍性病変(続き)

検査 時期	組織	性別 所見	雄				雌			
			投与量(ppm)	0	30	450	7000	0	30	450
全 動 物	子宮	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(51)	(45)	(43)	(51)
		間質ポリープ(B)	0	0	0	0	3	2	4	2
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	1	4	3	1
		平滑筋肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	1
		内膜癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腹部	血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		(評価数)	(3)	(1)	(0)	(2)	(1)	(0)	(3)	(0)
	造血器 系腫瘍	骨肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		(評価数)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)
		悪性リンパ腫(M)	6	5	6	3	1	5	6	6
ハ-ダ - 腺	乳腺	組織球系細胞肉腫(M)	4	2	0	0	0	1	3	0
		(評価数)	(1)	(1)	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)
		腺腫(B)	1	1	1	1	0	0	0	0
	その他	(評価数)	(0)	(0)	(1)	(0)	(1)	(1)	(2)	(0)
		癌(M)	0	0	0	0	1	0	1	0
		癌肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	1	0
	筋肉 - 組織	(評価数)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		(評価数)	(4)	(1)	(4)	(4)	(0)	(1)	(1)	(0)
皮膚	筋肉 - 組織	骨肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮膚	(評価数)	(15)	(21)	(16)	(10)	(5)	(5)	(8)	(6)
		纖維肉腫(M)	0	1	0	1	0	0	0	0
		肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	1
		乳頭腫(B)	1	0	1	0	0	0	0	0
	尾	(評価数)	(1)	(1)	(4)	(4)	(1)	(2)	(5)	(1)
		纖維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	胸部	骨肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	1	0
		(評価数)	(3)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(5)	(0)
	悪性中皮腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
合 計	(評価数)			(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)
	腫瘍数	良性	19	26	23	34	16	16	20	13
		悪性	13	13	11	9	6	9	15	10
	腫瘍総数		32	39	34	43	22	25	35	23
	担腫瘍動物数	良性	17	23	17	24	13	15	18	11
		悪性	13	12	10	9	6	9	14	9
	担腫瘍動物数		27	29	25	30	18	22	27	18

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍