

7) 1 又は 2 年間反復経口投与毒性及び発がん性試験

7-1) イヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性

(資料 13)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

検体純度：

供試動物：純系ビーグル犬，1 群雌雄各 5 匹，開始時 7～8 ヲ月齡，試験開始時体重
範囲(雄：10.0～14.5kg，雌：8.8～12.7kg)

投与期間：12 ヲ月間(1998 年 10 月 13 日～1999 年 10 月 13～21 日)

投与方法：検体を 0，200，800，2000 及び 20000ppm の濃度で飼料に混入し，12 ヲ月
間にわたって随時摂食させた．検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した．

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

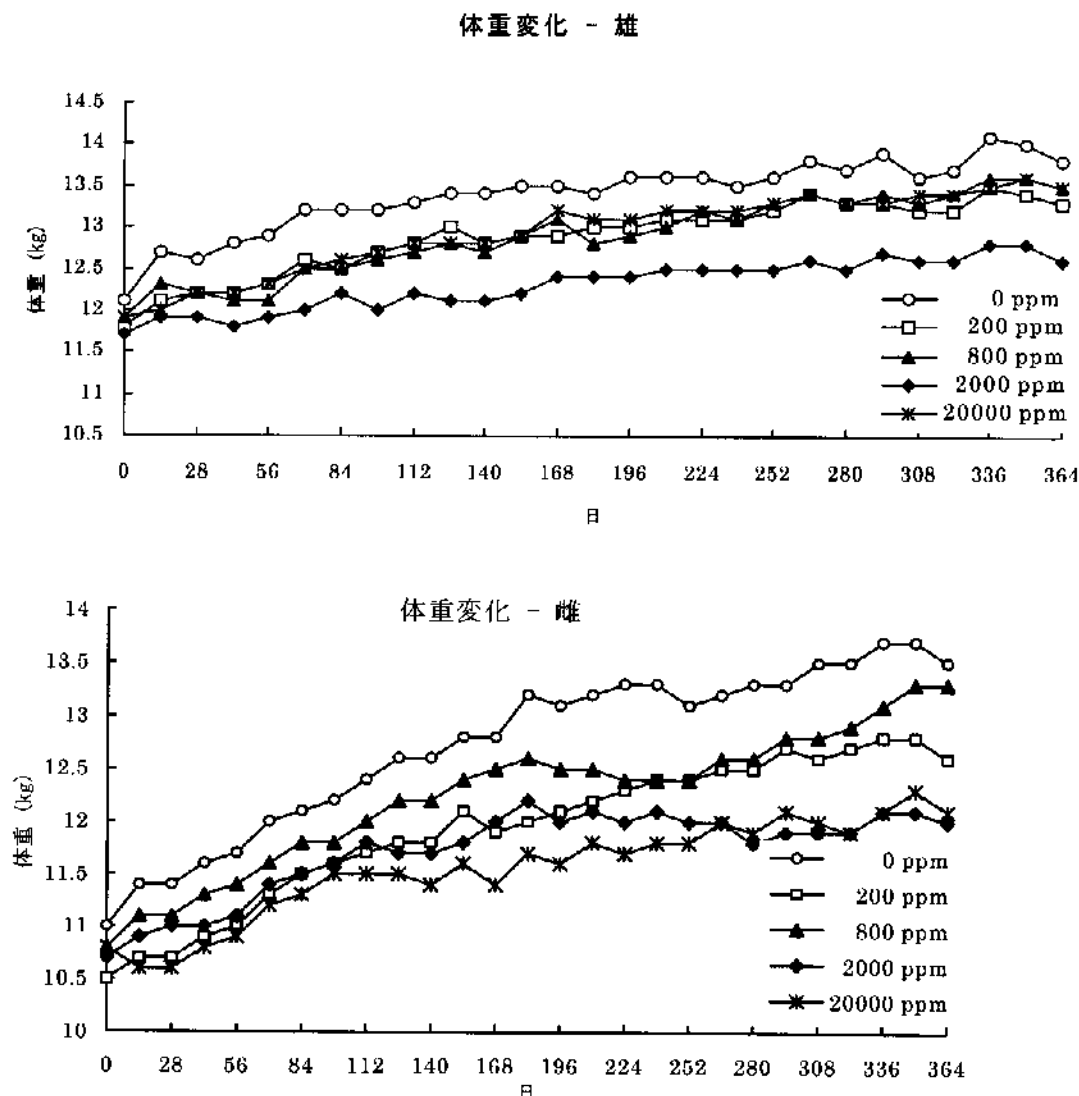
一般状態及び死亡率：一般状態及び生死を毎日観察した．

投与期間中，死亡は認められなかった．

20000ppm 群の全動物において投与開始から投与 350 日まで淡褐色軟便が観察さ
れた．雌雄各 1 例においては剖検前日まで観察されていた．これは検体投与の影
響と考えられた．

体重変化：全動物について週 1 回体重を測定した．

平均体重変化を次図に示す。



体重は、雌雄いずれの投与群においても対照群と比較して統計学的に有意な変化は認められなかった。

体重増加は、2000 及び 20000ppm 群の雄において、投与 14 日目に有意に減少した。さらに、2000ppm 群では統計学的有意ではないものの投与期間を通して平均体重増加が抑制された。しかし 20000ppm 群では投与期間を通して抑制は認められなかったことから、投与 14 日目にみられた統計学的有意差は偶発的なもので、検体投与に関係しないものと思われた。雌では、20000ppm 群において投与 7 日目及び 14 日目に平均体重増加の有意な減少が認められ、全投与期間を通して体重増加抑制が認められた。2000ppm 群の雌においても体重増加抑制が認められた。これらの影響は検体投与に起因するものと考えられた。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を毎日測定し、食餌効率も算出した。

投与期間中の平均摂餌量(%)を次表に示す。

表 1. 平均摂餌量

投与量 (ppm)		0	200	800	2000	20000
平均摂餌量 (%)	雄	100	100	100*	100	100*
	雌	97	98	96	98	97

* 四捨五入により 100 の値となった

表中の数値は給餌量に対する飼料摂取量の割合(%)

摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

2000 及び 20000ppm 群の雌において食餌効率が低下した。

検体摂取量：投与期間中の 1 日当たりの平均検体摂取量は以下の通りであった。

表 2. 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		200	800	2000	20000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	5.5	21.8	57.4	544.0
	雌	5.8	22.1	58.3	592.9

血液学的検査：投与開始前、投与 3、6 及び 12 カ月後に全生存動物を対象として、前腕橈側皮静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、型別白血球数、活性化部分トロンボプラスチン時間(PIT)、プロトロンビン時間(QT)

いずれの検査項目、検査時期においても検体投与の影響を示すような変化は認められなかった。20000ppm 群の雌においてプロトロンビン時間(QT)が統計学的に有意に増加したが($p \leq 0.02$, Kruskal-Wallis 検定及び Mann-Whitney U 検定(両側))、単発的な発生であり検体投与の影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査：血液学的検査で使した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アルカリホスファターゼ(ALP)、血清-γ-グルタミルトランスフェラーゼ(SGGT)、血糖、総ビリルビン、コレステロール、クレアチニン、尿素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、マグネシウム、トリグリセリド

統計学的有意差の認められた項目を表 3 に示す。

表 3. 血液生化学的検査

検査項目	検査 時期 (月)	用量群 (ppm)							
		雄				雌			
		200	800	2000	20000	200	800	2000	20000
ALT	3			↓ 54	↓ 47				↓ 49
	6			↓ 42	↓ 42		↑ 160		
	12			↓ 57	↓ 52				
AST	3								↓ 67
ALP	3			↑ 184	↑ 241				↑ 276
	6			↑ 199	↑ 268				↑ 296
	12				↑ 238				↑ 335
SGGT	6		↓ 78						
塩 素	3				↓ 98				↓ 97
総ビリルビン	12							↓ 65	
総 蛋 白	3								↑ 108
	6								↑ 108
グロブリン	3								↑ 116
トリグリセリド	3				↑ 181		↑ 133		↑ 177
	6			↑ 150	↑ 165				
	12				↑ 150				
コレステロール	3						↑ 127		↑ 160

Kruskal-Wallis 検定及び Mann-Whitney U 検定(両側) ↑ ↓: $p \leq 0.05$, ↑ ↓: $p \leq 0.02$, ↑ ↓: $p \leq 0.002$
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

血清酵素検査の結果、アラニンアミノトランスフェラーゼ活性(ALT)が 20000 及び 2000ppm 群の雄において全検査時期で有意に減少し、20000ppm 群の雌でも投与 3 ヶ月後の検査において有意に減少した。アルカリホスファターゼ活性(ALP)の有意な増加が 20000ppm 群の雌雄において全検査時期において認められ、雄では 2000ppm 群においても投与 3 及び 6 ヶ月後の検査で有意に増加した。投与 3 ヶ月後にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性(AST)の有意な減少が 20000ppm 群の雌に認められた。

血液生化学的検査の結果、20000ppm 群の雄において投与 3 ヶ月後に塩素濃度が有意に減少し、全検査時期でトリグリセリドが増加した。20000ppm 群の雌では投与 3 ヶ月後に総蛋白、グロブリン、トリグリセリド及びコレステロールの増加及び塩素濃度の減少が認められ、投与 6 ヶ月後にも総蛋白の有意な増加が認められた。

その他、いくつかの項目において統計学的有意差がみられたが、いずれも単発的で雌雄の整合性がないことから偶発的なものと考えられた。

尿 検 査：投与開始前、投与 3、6、12 ヶ月後に全動物から採取した尿について以下の項目を検査した。

尿量、色、濁度、亜硝酸塩、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、尿比重、尿沈査

検体投与に関連する変化は認められなかった (Fisher の直接確率計算法)。

眼科学的検査：投与開始前および投与期間終了時に、全動物について検査した。

検体投与に関連する異常は認められなかった。

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

脳、肝臓、腎臓(両側)、副腎、精巣/卵巣(両側)、精巣上体(両側)、甲状腺

次表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

表 4. 臓器重量

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		200	800	2000	20000	200	800	2000	20000
肝 臓	絶対重量		103	118	130		107	109	↑ 142
	相対重量		105	129	132		108	↑ 123	↑ 155
甲状腺	絶対重量			↑ 139	↑ 154				
	相対重量			↑ 143	↑ 157				↑ 144

Kruskal-Wallis 検定及び Wilcoxon 検定(両側)↑↓: $p \leq 0.05$, ↑↑: $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

表中 ↑↓ のない数値に有意差はない。

20000ppm 群の雌において肝臓の絶対重量及び対体重比が有意に増加し、2000ppm 群では対体重比が有意に増加した。2000 及び 20000ppm 群の雄において甲状腺の絶対重量及び対体重比が統計学的に有意に増加した。20000ppm 群の雌においても甲状腺重量の対体重比が有意に増加した。

肉眼的病理検査：全動物について剖検を行った。

いずれの投与群においても対照群と比較して統計学的に有意差の認められた所見はなく (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)、また検体投与の影響と思われる所見も観察されなかった。

病理組織学的検査：全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

全ての肉眼的異常部位、脳、下垂体、甲状腺、上皮上体、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺及び耳下腺)、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓(両側)、副腎(皮質及び髄質)、膵臓、精巣(両側)、精巣上体(両側)、卵巣(両側)、卵管(両側)、子宮/腔、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節(腸間膜及び腋窩)、骨格筋、坐骨神経、脊髓(頸部、胸部、腰部)、胸骨(骨髓

を含む)、骨髄(大腿骨)、眼(両側)、前立腺、乳腺(雌)、皮膚。

統計学的有意差の認められた所見を下表に示す。

表 5. 主な病理組織学的所見所見

性 別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	200	800	2000	20000	0	200	800	2000	20000
臓 器	所見/検査例数	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
甲 状 腺	C 細胞過形成 瀰漫性	0	↑ 4	1	0	2	1	1	1	0	1

Fisher の直接確率計算法 ↑ ↓, $p \leq 0.05$; ↑ ↓, $p \leq 0.01$ (申請者実施)

検体投与に関連する病理組織学的変化は観察されなかった。また、臓器重量が有意に増加した臓器についても関連するような所見は認められなかった。200ppm 群の雄において甲状腺の瀰漫性 C 細胞過形成が統計学的に有意に増加したが ($p \leq 0.05$, Fisher の直接確率計算法, 申請者実施), 低用量群のみで増加していることから偶発的なものと考えられた。

以上のとおり、本剤のイヌに対する 1 年間反復経口投与毒性試験における毒性影響として、20000ppm 群では雌における体重増加抑制、食餌効率のわずかな減少、雌雄における淡褐色軟便、雌雄のアルカリホスファターゼ及びトリグリセリドの増加、雌の肝重量の増加、雌雄の甲状腺重量の増加が認められた。2000 ppm 群では雌における体重増加抑制ならびに食餌効率の低下、雄におけるアルカリホスファターゼ活性の増加、雌の肝重量の増加、雄の甲状腺重量の増加が認められた。肝重量の増加に関連する病理組織学的所見は認められなかったが、血清アルカリホスファターゼの増加が観察されたことから、重量の増加は肝臓のミクロソーム酵素誘導に起因するものと考えられた。甲状腺重量の増加については臨床的、血液生化学的または病理形態学的変化に関連は認められなかった。

200 及び 800ppm の投与では、検体投与に関連する変化は認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量は 800ppm (雄: 21.8mg/kg 体重/日, 雌: 22.1mg/kg 体重/日) と判断される。

7-2) Wistar 系ラットにおける 24 ヶ月間経口慢性毒性試験

(資料 14)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体純度：

試験動物：Wistar 系 Chbb:THOM ラット，1 群雌雄各 20 匹，開始時雌雄 42 日齢，試験開始時体重範囲(雄：163.5～206.2g，雌：114.4～156.9g)

試験期間：24 ヶ月間(1998 年 1 月 27 日～2000 年 2 月 8 日)

投与方法：検体を 0, 100, 500, 2500 及び 15000ppm の濃度で飼料に混入し，24 ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

しかし，15000ppm 群の動物は投与による低体重及び一般状態不良のため 17 ヶ月目に屠殺し，剖検を含め諸検査を実施しなかった。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。さらに週 1 回，触診を含む詳細な臨床症状を観察した。

15000ppm 群の動物は投与による低体重及び一般状態不良のため 17 ヶ月目に屠殺した。

2500ppm 以下の投与群に検体投与に関連する一般状態の異常及び死亡は認められなかった。

表 1 に各群雌雄の死亡動物数を示す。2500ppm 群雌の死亡動物数が対照群に比し有意に減少したが、検体投与との関係は明らかでなかった。

表 1. 死亡動物数

性 別	雄				雌			
用量群 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
死亡動物数	5	4	6	6	7	3	7	1*

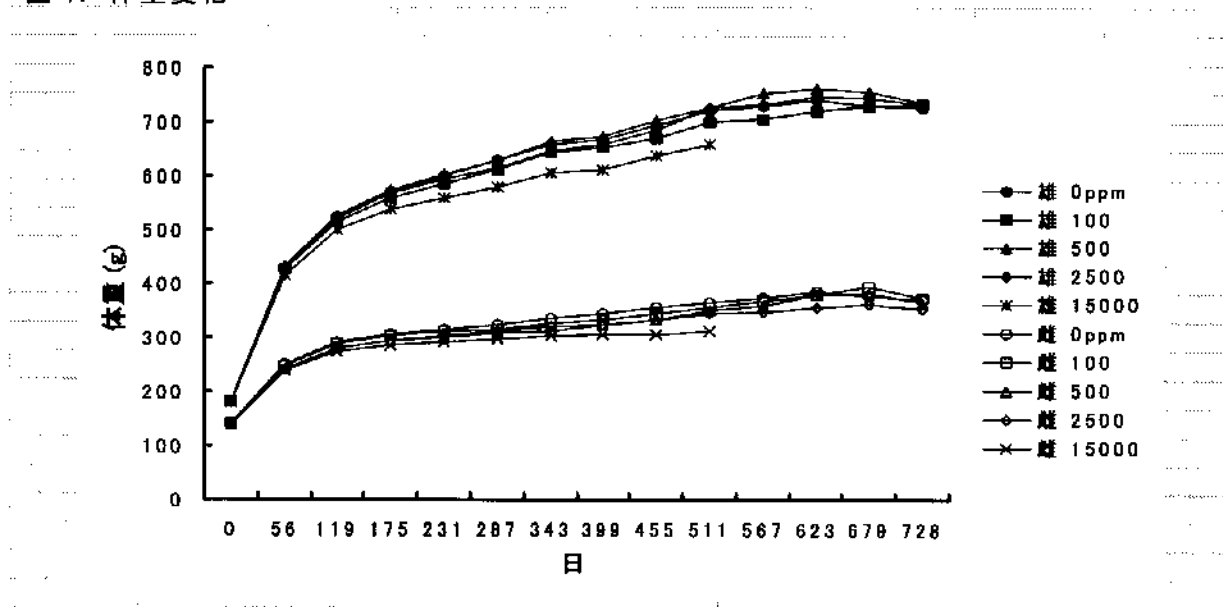
有意差検定：* $p < 0.05$ (Fisher の直接確率計算法，申請者実施)

体重変化；

全動物について、投与開始から 13 週までは毎週 1 回、それ以降は 4 週に 1 回の頻度で、さらに剖検前に体重を測定した。

体重変化を図 1 に示す。

図 1. 体重変化



15000ppm 群の雌雄において体重増加抑制が顕著に認められ、17 ヶ月目には対照群に比し雄は 8.5%、雌は 14.4%の低値を示し、また、体重増加も雄で 11.2%、雌で 21.3%低下した。この時点で試験続行は無意味と判断し投与を中止し、動物を屠殺した。2500ppm 以下の投与群雌雄の体重と体重増加に投与群と対照群の差はなかった。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を投与期間最初の 13 週間は毎週測定し、その後は 4 週毎に、また、剖検前に測定した。食餌効率も算出した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定日を表 2 に示す。

表 2. 摂餌量

試験日／ 投与群 (ppm)	雄				雌			
	100	500	2500	15000	100	500	2500	15000
試験 147 日								↑107
試験 175 日						↑105	↑105	↑107
試験 203 日					↑107	↑108	↑108	↑109
試験 483 日				↓ 91				
試験 17 ヶ月目				↓ 93				

統計学的有意差：↑↓ $p \leq 0.05$ (Anova 及び Dunnett の t 検定，両側)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

上表のように雌雄において，摂餌量の変動が散見されたが，連続性がないことから投与に関連はないと判断された。

飼料効率においても同様に有意な変化 (増加あるいは減少) が散見されたが連続性がないことから投与に関連はないと判断された。

検体摂取量：全投与期間における 1 日あたり平均検体摂取量 (mg/kg 体重) を次表に示す。

表 3. 1 日あたり平均検体摂取量

投与群	投与濃度 (ppm)	検体摂取量, mg/kg 体重	
		雄	雌
1	100	4.4	5.9
2	500	21.9	30.0
3	2500	110.0	150.3

平均検体摂取量の計算に供す測定間隔を一定にするため，試験 7, 35, 63, 91 並びに 119 ~ 707 日までの測定値のみを用いた。

血液学的検査：投与開始後 3 ヶ月，6 ヶ月，12 ヶ月目に非絶食動物から，また 13 ヶ月，18 ヶ月及び 24 ヶ月目に一晚絶食した動物について眼窩静脈叢から採血した。これらの血液について以下の項目を測定した。なお，15000ppm 群は 17 ヶ月目に全生存例を屠殺したので評価の対象にできなかった。

ヘマトクリット値 (PCV)，血色素量 (HB)，赤血球数 (RBC)，白血球 (WBC) 及び白血球型別百分率並びに異常細胞，血小板数 (PLAT)，平均赤血球素濃度 (MCHC)，平均赤血球血色素量 (MCH)，平均赤血球容積 (MCV)，網赤血球数 (Retic)，メトヘモグロビン (MetHB)，プロトロンビン時間 (PT)

さらに，対照群と 15000ppm 群について，雌雄それぞれ投与後 366/365 日まで網赤血球数を測定したが，統計学的有意差はみられなかった。

表 4 に統計学的有意差の認められた項目を示す。

表 4. 血液学的検査成績

検査項目	検査日	用量群 (ppm)							
		雄				雌			
		100	500	2500	15000	100	500	2500	15000
白血球数	86				↓ 84				
	176				↓ 91				
	365				↓ 76				
	721				-*	↑170			-
赤血球数	86				↑105				
	176				↑107				
	365		↑103		↑105				
血色素量	87								↓ 96
	177								↓ 98
	366								↓ 94
ヘマトクリット	86/87				↑103			↓ 97	↓ 96
	366								↓ 95
平均赤血球容積 (MCV)	86/87		↓ 98					↓ 98	↓ 98
	365/366		↓ 97		↓ 97			↓ 98	↓ 98
	547/548		↓ 98		-			↓ 97	-
平均赤血球血色素量 (MCH)	87								↓ 97
	177								↓ 98
	365/366		↓ 98		↓ 97			↓ 97	↓ 97
	547		↓ 96		-				-
血小板数	87								↑109
プロトロンビン時間	86/87				↑111		↓ 96	↓ 93	↓ 91
	176/177				↑109				↓ 87
	366								↓ 94

*: 17 カ月目に全例屠殺したため検査せず

表中の数字は対照群に対する変動率

統計学的有意差: ↑↓ P<0.05, ↓↑ P<0.01 (Anova 及び Dunnett の t 検定, 両側)

2500ppm 群の雌において、一部の検査時にヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量及びプロトロンビン時間が低下した。

500ppm 群の雌において、一部の検査時にプロトロンビン時間が低下した。

100ppm 群の雌及び雄の投与群に異常を認めなかった。

血液生化学的検査：血液学的検査に供した血液の血清を用い以下の項目を検査した。なお、15000ppm 群については屠殺までの検査結果を参考までに示したが評価の対象にできなかった。

アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)*, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)*, アルカリホスファターゼ (ALP)*, γ-グルタミルトランスフェラーゼ (SGGT)*, ナトリウム, カリウム, 塩素, 無機リン, カルシウム, 尿素窒素, クレアチニン, 血糖, 総ビリルビン*, 総蛋白*, アルブミン*, グロブリン*, トリグリセリド*, コレステロール*, マグネシウム

*: 投与後 395 日 (雄) 及び 投与後 400 日 (雌) にも眼窩静脈叢から採血し測定した。

表 5 に統計学的有意差の認められた項目を示す。

表 5. 血液生化学的検査成績

検査項目	検査日	用量群 (ppm)							
		雄				雌			
		100	500	2500	15000	100	500	2500	15000
ALT	87							↓ 85	↓ 87
	176/177			↓ 86	↓ 81	↓ 88	↓ 88	↓ 79	↓ 77
	365/366				↓ 84	↓ 81	↓ 79	↓ 76	↓ 70
	395/400				↓ 82			↓ 88	↓ 86
	547			↓ 76	- ^a				-
AST	177							↓ 74	↓ 69
	366					↓ 76			↓ 72
ALP	86/87		↓ 88	↓ 77	↓ 76		↓ 86	↓ 76	↓ 77
	176/177		↓ 89	↓ 74	↓ 62			↓ 79	↓ 74
	365/366			↓ 71	↓ 64			↓ 74	↓ 67
	395/400			↓ 86	↓ 78			↓ 87	↓ 89
	547/548			↓ 79	- ^a			↓ 83	-
	720/721			↓ 72	-	↑ 134	↑ 124		-
SGGT	86/87	↑ 225	↑ 275	↑ 325	↑ 2100			↑ 257	↑ 971
	176/177		↑ 121	↑ 171	↑ 404	0 ^b	1	0	↑ 26
	365/366		↑ 143	↑ 243	↑ 779			↑ 167	↑ 375
	395/400			↑ 1800	↑ 7500				↑ 600
	547			↑ 205	-				-
	720			↑ 142	-				-
カリウム	176				↑ 105				
塩素	548				-			↓ 98	-
無機リン	86		↓ 95	↓ 91	↓ 94				
カルシウム	365/366		↑ 101					↑ 103	↑ 104
	548				-			↑ 104	-
	721				-	↑ 103		↑ 104	-
尿素窒素	721				-	↑ 130			-
クレアチニン	366					↑ 105		↑ 106	↑ 107
血糖	365	↑ 107	↑ 107	↑ 106					

^a: 17 カ月目に全例屠殺したため検査せず

^b: 対照群の値が「0」のため、投与群の値は実数を示す。

表中の数字は対照群に対する変動率(%)

統計学的有意差: ↓ p<0.05, ↓↑ p<0.02 (Anova 及び Dunnett の t 検定, 両側)

表 5. 血液生化学的検査成績(つづき)

検査項目	検査日	用量群 (ppm)							
		雄				雌			
		100	500	2500	15000	100	500	2500	15000
総ビリルビン	86/87				↓ 72	↓ 88	↓ 77	↓ 71	↓ 71
	176			↓ 70	↓ 71				
	365		↓ 66	↓ 55	↓ 69				
	395/400			↓ 80	↓ 67	↓ 88	↓ 80	↓ 71	↓ 74
	547		↓ 82	↓ 76	-				-
	720/721			↓ 75	-			↓ 79	-
総蛋白	86/87			↑ 104	↑ 107			↑ 104	↑ 105
	176/177			↑ 103	↑ 104				↑ 106
	365/366				↑ 106			↑ 105	↑ 107
	395/400			↑ 103	↑ 106			↑ 106	↑ 108
	548				-*			↑ 107	-
	721				-			↑ 105	-
アルブミン	86				↑ 104				
	365				↑ 106				
	395				↑ 105				
	720	↑ 107		↑ 106	-				-
グロブリン	86/87			↑ 107	↑ 112			↑ 107	↑ 113
	176/177			↑ 104	↑ 107				↑ 111
	365/366				↑ 106			↑ 106	↑ 111
	395/400			↑ 104	↑ 106			↑ 107	↑ 112
	548				-			↑ 109	-
トリグリセリド	86				↓ 95				
	176/177				↓ 70		↓ 70		↓ 56
	365/366				↓ 60				↓ 66
	395/400	↑ 126							↓ 64
コレステロール	86/87				↑ 107			↑ 118	↑ 139
	177								↑ 132
	366							↑ 119	↑ 144
	395/400			↑ 114	↑ 112	↑ 117	↑ 133	↑ 133	↑ 161
	548				-			↑ 118	-

*: 17 カ月目に全例屠殺したため検査せず

表中の数字は対照群に対する変動率(%)

統計学的有意差: ↓ $p < 0.05$, ↓↑ $p < 0.02$ (Anova 及び Dunnett の t 検定, 両側)

表示したごとく多くの項目に対照群と投与群間に有意な変動が観察されたが、血液生化学的検査における主たる所見は検体投与による肝臓のミクロソーム酵素誘導に伴う変化と考えられる。

γ-グルタミルトランスフェラーゼ、総蛋白、アルブミン、グロブリン及びコレステロールの変化は肝臓における臓器内の酵素、凝固因子、種々の蛋白並びにコレステロール合成への影響を示すものである。

総ビリルビンの低下は肝臓における“第Ⅱ相”酵素誘導によるビリルビン排泄増加に起因するものと判断した。

これらの判断を検証するため肝臓酵素誘導を検索したメカニズム試験(資料 26 参照)を行ったところ、異物代謝に関与する種々の酵素が誘導された。従って、表中の全ての変化は、肝臓におけるミクロソーム酵素誘導によりもたらされたと考えらる。

病理組織学的に小葉中心性肝細胞肥大あるいは好酸性肝細胞小増殖巣の増加が 500ppm あるいは 2500ppm 群の雌雄で認められており、100ppm では何ら肝臓障害は認められていない。従って、肝ミクロソーム酵素誘導の影響は異物による刺激に対応する適応性代謝反応と解釈されるため、肝臓への影響が認められない 100ppm 群は毒性影響ではないと判断した。

アラニン及びアスパラギン酸トランスフェラーゼ並びにアルカリホスファターゼの減少も検体投与の影響と考えられる。しかし、これらの血清中酵素活性低下は毒性に関連する悪影響とは一般的にみなされていない。

検体投与の影響と判断した変化は以下のとおりである。

2500ppm 群：

- ・雌雄における γ -グルタミルトランスフェラーゼ、総蛋白、グロブリンおよびコレステロールの増加、雄におけるアルブミンの増加。
- ・雌雄におけるアラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ及び総ビリルビンの減少、雌におけるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの減少

500ppm 群：

- ・雌におけるコレステロールの増加
- ・雌雄におけるアルカリホスファターゼ及び総ビリルビンの減少

100ppm 群：検体投与による変化はない。

総ビリルビンの減少について（申請者注）

特に、100ppm 群雌における投与 87 及び 400 日後の検査において対照群に比し有意な減少が認められているが、他の検査時期では有意な差がなく、この所見に連続性がないこと、血液学的検査において貧血がみられないこと、尿中のビリルビン及びウロビリノーゲンに対照群との差が認められないことから、100ppm 群の血中総ビリルビンの減少は毒性学的に意義のない偶発的な変動と考える。これに対して、500ppm 群では有意差が認められない場合でも、対照群に比して一定の低下がみられることから検体の影響と判断した。

尿 検 査；血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

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

尿検査に検体投与の影響はなかった。

眼科学的検査；投与開始前 1 回雌雄の全動物について、また、投与期間終了直前に対照群及び 2500ppm 群雌雄の全生存例について眼科学的検査を実施した。

眼科学的検査に検体投与の影響はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

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

肝臓、腎臓(両側)、精巣/卵巣(両側)、脳、副腎、甲状腺

統計学的有意差の認められた項目を表 6 に示す。

表 6. 臓器重量

検査項目		投与群 (ppm)					
		雄			雌		
		100	500	2500	100	500	2500
肝	相対重量						↑111
甲状腺	絶対重量			↑116			

表中の数字は対照群に対する変動率

統計学的有意差：↑ $p \leq 0.05$ ；↑ $p \leq 0.01$ (Kruskal-Wallis 検定及び Wilcoxon 検定，両側)

2500ppm 群雄で甲状腺の絶対重量が増加し、雌では肝臓の相対重量が増加した。これらの動物の病理組織学的検査において、甲状腺に濾胞細胞過形成及び瀰漫性濾胞細胞肥大が観察され、肝臓には小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

500ppm 以下の投与群雌雄の臓器重量に対照群との差はなかった。

肉眼的病理検査：途中死亡、切迫屠殺、試験終了時の全生存動物について剖検した。

表 7 に主な肉眼所見を示す。

表 7. 主な肉眼所見

性 別		雄				雌			
用量群 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
臓 器	所見/検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
精 巣	嚢胞状変化	2	3	2	↑9	-	-	-	-
臓 器	所見/検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
甲 状 腺	肥大	0	0	1	1	0	0	1	0
	斑点	0	0	1	3	0	1	0	1

統計学的有意差：↑ $p < 0.05$ (Fisher の直接確率計算法，申請者実施)

2500ppm 群の雄に精巣嚢胞状変化が増加した。病理組織学的検査においてこれらの動物には瀰漫性精細管萎縮 及び/又は間細胞腫が観察されたが、いずれも本系統老齢雄ラットに通常認められる病変であり、かつ、それらの病変の程度・頻度に対照群との差がなかったところから、本肉眼病変の増加は偶発的变化と判断した。

500 及び 2500ppm 群雄の数例に甲状腺肥大あるいは斑点が観察された。病理組織学的検査では、500ppm 群の所見は濾胞細胞腺腫に対応し、2500ppm 群の肥大は濾胞細胞腺腫、斑点の 1 例は濾胞細胞過形成であった。

投与群に観察されたその他の所見は、いずれも本系統老齢ラットに通常認められる変化であり、それらの発生頻度に対照群と投与群間に差は見られなかった。

病理組織学的検査：対照群及び 2500ppm 群の全動物、並びにその他の投与群の試験途中死亡・切迫殺動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

全ての肉眼的異常部位、脳、下垂体、甲状腺/上皮上体、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺および舌下腺)、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、睪臓、精巣/卵巣、子宮、膈、卵管、精巣上体、前立腺、精囊、皮膚、食道、胃(前胃及び腺胃)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節(腸間膜および顎下)、乳腺(雌)、骨格筋、坐骨神経、胸骨、骨髓(大腿骨)、眼、膝関節、脊髓(頸部、胸部、腰部)

また、100 及び 500ppm 群の全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、鏡検した。

全ての肉眼的異常部位、甲状腺、肺、肝臓、腎臓

[非腫瘍性病変]

肝臓及び甲状腺に検体投与による病変が観察され、表 8 にそれらの頻度を示す。

表 8. 肝臓及び甲状腺における検体投与による病変

性 別		雄				雌			
用量群 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
臓 器	所見/検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	1	↑6	0	0	0	↑16
	好酸性肝細胞小増殖巣	3	4	7	↑9	1	1	2	2
臓 器	所見/検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
	瀰漫性濾胞細胞肥大	3	1	3	6	0	1	0	4
	限局性濾胞細胞過形成	1	1	2	4	0	0	0	2

統計学的有意差：↑ $p < 0.05$, ↑↑ $p < 0.01$ (Fisher の直接確率計算法, 申請者実施)

肝臓において小葉中心性肝細胞肥大が 2500ppm 群雌雄で顕著に増加し、また、好酸性肝細胞小増殖巣が雄の 500 及び 2500ppm 群で増加ないし増加傾向を示した。

甲状腺では対照群に比し有意差はなかったものの、瀰漫性濾胞細胞肥大が 2500ppm 群の雌雄で、限局性濾胞細胞過形成が 2500ppm 群の雄で増加した。

本検体では肝臓における薬物代謝酵素活性の著明な亢進効果がメカニズム試験において明らかにされており(資料 26 参照)、肝臓の所見はその組織学的反応を示すものと考えられる。また、“第 II 相”の抱合系代謝酵素の誘導により甲状腺ホルモン、T3/T4、の異化作用が亢進した結果、下垂体-甲状腺フィードバック機構が活性化し甲状腺濾胞細胞の肥大及び過形成がもたらされたものと考えられる。これら

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

の結果は、同じ投与用量を用い並行して実施したラット発がん性試験(資料 15)において、肝臓及び甲状腺に同様の病理組織学的変化が認められ、濾胞細胞腺腫が僅かに増加(対照群：2500ppm 群、雄 0/50:4/50；雌 0/50:3/50)したと関連していた。

投与群に観察されたその他の所見は、いずれも本系統老齢ラットに通常認められる変化であり、それらの発生頻度に対照群と投与群間に差は見られなかった。

〔腫瘍性病変〕

観察された腫瘍性病変を表 9 に示すが、対照群と投与群間で腫瘍発生数、担腫瘍動物数、担良性・悪性腫瘍動物数に差は見られなかった。

甲状腺濾胞細胞腺腫が雄の 500ppm 群に 2 例、2500ppm 群に 1 例認められたが、用量相関性がなかったところから検体投与の影響とは判断しなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 24 ヶ月間混餌経口慢性毒性試験における毒性影響として、肝臓の薬物代謝酵素活性亢進に起因する変化が、特に 2500ppm 群で認められた。毒性影響として、2500ppm 群では雌雄における γ -グルタミルトランスフェラーゼ、総蛋白、グロブリンおよびコレステロールの増加、雄におけるアルブミンの増加が認められた。甲状腺で、統計学的に有意ではないが、濾胞細胞過形成(雌雄)及び瀰漫性濾胞細胞肥大(雄)を伴い、雄では甲状腺の絶対重量の有意な増加が認められた。又、肝臓では小葉中心性肝細胞肥大(雌雄)及び好酸性肝細胞小増殖巣(雄)の有意な増加を伴い、雌では肝臓の相対重量の増加が認められた。

500ppm 群では、雌雄におけるアルカリホスファターゼ及び総ビリルビンの減少傾向、雌におけるコレステロールの増加、肝臓の好酸性肝細胞小増殖巣(雄)の増加傾向が認められた。100ppm 群では検体の毒性影響と考えられる所見は認められなかった。

従って、本試験における無毒性量(NOEL)は雌雄とも 100ppm(雄 4.4mg/kg/日、雌 5.9 mg/kg/日)と判断される。

表 9. 腫瘍性病変

時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
全動物	臓器	所見／検査例数	20	4	6	20	20	3	7	20
	造血器リンパ系	組織球系細胞肉腫 (M)	2	0	0	3	0	1	0	0
	臓器	所見／検査例数	20	20	20	20	20	20	20	20
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	4	4	3	3	2	0	0	2
		肝細胞癌 (M)	0	1	2	0	0	0	0	0
	臓器	所見／検査例数	20	20	20	20	20	20	20	20
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	4	2	3	4	3	5	7	4
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	2	1	0	0	1	0
	臓器	所見／検査例数	20	20	20	18	20	19	20	19
	上皮小体	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見／検査例数	20	8	9	20	20	17	17	20
	下垂体	前葉腺腫 (B)	2	3	0	1	13	7	7	9
		前葉腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見／検査例数	20	4	6	20	20	5	9	20
	脳	顆粒細胞腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	0
		乏神経膠腫, B (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見／検査例数	20	5	7	20	20	3	8	20
	脾臓	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	1
	臓器	所見／検査例数	20	5	6	20	20	3	7	20
	膵臓	島細胞腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見／検査例数	19	4	6	19	20	3	7	20
	胸腺	良性胸腺腫 (B)	0	0	1	0	2	1	2	1
		悪性胸腺腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見／検査例数	20	7	10	20	20	3	7	20
	リンパ節 (腸間膜)	血管腫 (B)	1	1	2	1	0	0	0	0
	臓器	所見／検査例数	20	13	15	20	20	18	18	20
	副腎皮質	骨髓脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見／検査例数	20	13	15	20	19	18	18	20
	副腎髓質	良性腫 (B)	2	3	3	3	0	0	0	0
	臓器	所見／検査例数	20	4	7	20	20	6	7	20
	前胃	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見／検査例数	20	7	7	20	20	3	6	20
	膀胱	移行上皮乳頭腫 (B)	2	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見／検査例数	20	14	16	20	-	-	-	-
	精巣	間細胞腫 (B)	7	9	7	10	-	-	-	-
	臓器	所見／検査例数	20	9	7	20	-	-	-	-
	前立腺	腺腫 (B)	1	1	0	0	-	-	-	-
	臓器	所見／検査例数	-	-	-	-	20	14	16	20
	卵巣	性索腫 (B)	-	-	-	-	2	0	1	1
		顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	2	2	1	2
		黄体腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

表 9. 腫瘍性病変(つづき)

時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
全動物	臓 器	所見／検査例数	-	-	-	-	20	10	13	20
	子 宮	内膜間質肉腫 (M)	-	-	-	-	1	1	2	1
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	0	0	1	0
		腺 癌 (M)	-	-	-	-	0	0	1	1
	臓 器	所見／検査例数	20	9	12	20	20	3	7	20
	皮膚／皮下	角化棘細胞腫 (B)	0	1	0	1	0	0	0	0
		線 維 腫 (B)	1	3	0	0	0	0	0	0
		脂 肪 腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		神経鞘腫, 良性 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		神経鞘腫, 悪性 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	-	-	-	-	20	6	9	20
	乳 腺	線維腺腫 (B)	-	-	-	-	1	2	1	2
		腺 癌 (M)	-	-	-	-	0	1	1	1
	臓 器	所見／検査例数	0	0	0	0	0	0	0	1
	胸 腔	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓 器	所見／検査例数	0	1	0	0	0	0	0	0
	腹 腔	神経鞘腫, 良性 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	0	2	2	2	0	0	1	1
	脂肪組織	神経鞘腫, 良性 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
合 計	検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20
	良性腫瘍数		21	25	22	24	20	18	18	24
	悪性腫瘍数		1	2	2	2	0	2	2	4
	腫瘍総数		22	27	24	26	20	20	20	26
	担良性腫瘍動物数		10	12	11	13	12	12	10	14
	担悪性腫瘍動物数		1	2	2	2	0	2	2	4
	担腫瘍動物数		11	12	11	13	12	12	11	16

7-3) Wistar 系ラットにおける 24 ヶ月間経口発がん性試験

(資料 15)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP対応]

報告書作成年：2001年

検体純度：

試験動物：Wistar 系 Chbb:THOM ラット，1 群雌雄各 50 匹，開始時雄 42 日齢，雌 43 日齢，試験開始時体重範囲(雄；163.5～211.5g，雌；128.3～159.9g)

試験期間：24 ヶ月間(1998 年 2 月 19 日～2000 年 3 月 3 日)

投与方法：検体を 0, 100, 500, 2500 及び 15000ppm の濃度で飼料に混入し，24 ヶ月間に亘り随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。しかし，15000ppm 群の動物は投与による低体重及び一般状態不良のため 17 ヶ月目に屠殺し，死後検査を実施しなかった。

投与量設定根拠；

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。さらに週 1 回，触診を含む詳細な臨床症状を観察した。

15000ppm 群の動物は投与による低体重及び一般状態不良のため 17 ヶ月目に屠殺した。2500ppm 以下の投与群に検体投与に関連する一般状態の異常は認められなかった。

2500ppm 群雄の死亡率が高かったが，死亡動物の多くは最終解剖時直前に観察されたところから，検体投与との関連は考えられなかった。

2500ppm 群雌及び 500ppm 以下の投与群雌雄の死亡率は対照群と同様であった。

表 1 に各群雌雄の死亡率を示す。

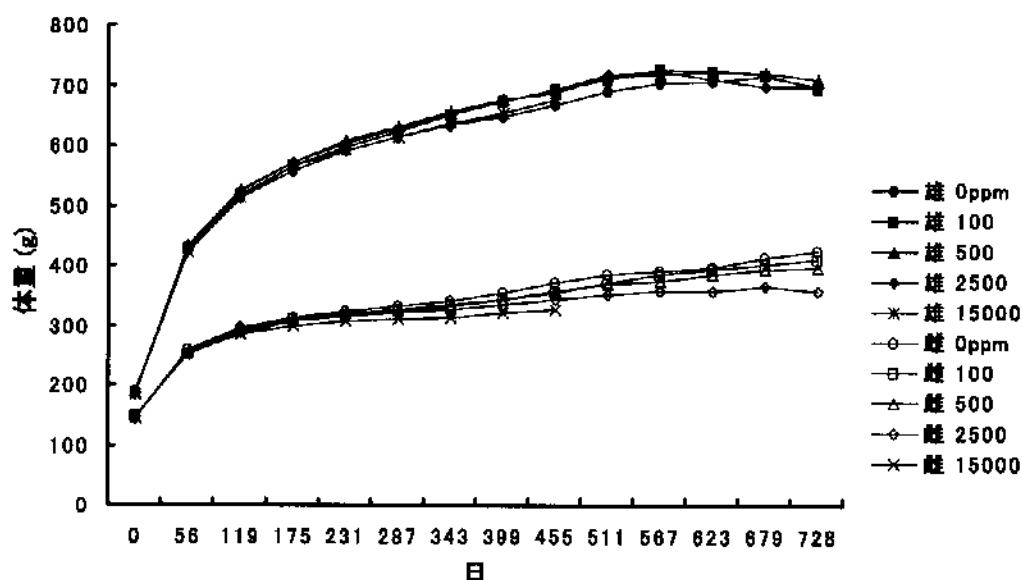
表 1. 死亡率(投与 728 日後)

性 別	雄				雌			
用量群 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
死亡率 (%)	14	24	22	32	28	16	22	20

体重変化：全動物について、投与開始から 13 週までは毎週 1 回、それ以降は 4 週に 1 回の頻度で、さらに剖検前に体重を測定した。

体重変化を図 1 に示す。

図 1. 体重変化



15000ppm 群の雌において体重増加抑制が顕著に認められ、投与後 483 日には対照群に比し 13.2%の低値を示し、また、体重増加も 20.9%低下した。この時点で本投与群の試験続行は無意味と判断し投与を中止し、雌雄とも屠殺した。

2500ppm 群雌の体重は投与後 315 日以降有意に減少し、投与終了時には対照群に比し 15.9%の低値を示し、体重増加も 24.2%低下した。

2500ppm 群雄及び 500ppm 以下の投与群雌雄の体重に異常はなかった。

摂餌量及び食餌効率：全動物の摂餌量を投与期間最初の 13 週間は毎週測定し、その後は 4 週毎に測定した。また、食餌効率も算出した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定日を表 2 に示す。

表 2. 飼料摂取量

試験日／ 投与群 (ppm)	雄				雌			
	100	500	2500	15000	100	500	2500	15000
投与後 28 日	↑103	↑105	↑103		↓ 94	↓ 93	↓ 94	
投与後 35 日	↑104	↑107	↑106					
投与後 42 日	↑105	↑107	↑107	↑103				
投与後 49 日	↑104	↑106	↑104					
投与後 56 日	↑107	↑108	↑107		↓ 94	↓ 94	↓ 94	
投与後 63 日		↑104	↑104					
投与後 70 日	↑104	↑106	↑105					
投与後 77 日						↓ 96		
投与後 84 日		↑106	↑106			↓ 94		
投与後 91 日					↓ 94	↓ 93	↓ 95	
投与後 119 日						↓ 96		
投与後 147 日						↓ 96		
投与後 175 日						↓ 93		
投与後 203 日					↓ 94	↓ 91	↓ 94	
投与後 231 日								↑104
投与後 259 日					↓ 95	↓ 93	↓ 96	
投与後 371 日		↓ 92				↓ 95		
投与後 399 日						↓ 93		

統計学的有意差：↑↓ $p \leq 0.05$, ↑↓ $p \leq 0.01$ (Anova 及び Dunnett の t 検定, 両側)
表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

雄の投与群では投与開始後約 3 ヶ月間に飼料摂取量の有意な増加が頻繁に認められ、一方、雌では有意な減少が試験前半に多く観察された。しかし、これらの変化に明確な用量依存性が認められなかったところから、偶発的変化と判断した。

また、食餌効率も一部の期間で増減したが、投与の影響と考えられる異常はなかった。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は次表のとおりであった。

表 3. 1 日あたり平均検体摂取量

投 与 群	投与濃度 (ppm)	平均検体摂取量, mg/kg 体重/日	
		雄	雌
1	100	4.6	6.0
2	500	23.0	29.7
3	2500	116.1	155.6

平均検体摂取量の計算に供す測定間隔を一定にするため、投与後 7, 35, 63, 91 日並びに 119~707 日までの測定値のみを用いた。

血液学的検査：投与終了時、動物を絶食後麻酔下で断頭により採血し、白血球型別百分率測定用の塗抹標本を作製した。

白血球型別百分率、白血球及び赤血球形態に投与の影響はなかった。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

肝臓、副腎(両側)、精巣/卵巣(両側)、脳、腎臓(両側)、甲状腺(両側)

統計学的有意差の認められた項目を表 4 に示す。

表 4. 臓器重量

検査項目		投与群 (ppm)					
		雄			雌		
		100	500	2500	100	500	2500
腎臓	重量					↓ 95	↓ 92
精巣	重量		↑ 120				
副腎	対体重比		↓ 86				
甲状腺	重量			↑ 118			
	対体重比			↑ 117			

表中の数字は対照群に対する変動率(%)

統計学的有意差: ↓ $p \leq 0.05$; ↑ ↓ $p \leq 0.01$ (Kruskal-Wallis 検定及び Wilcoxon 検定, 両側)

2500ppm 群雄で甲状腺の重量及び対体重比が増加した。これらの動物は病理組織学的検査で甲状腺に濾胞細胞過形成と瀰漫性濾胞細胞肥大を伴っていたところから、検体投与の影響と判断した。

その他の有意差の認められた腎臓、精巣又は副腎の重量の変化には用量関連性もなく、絶対重量又は相対重量のみで、これらに対応する病理組織学的所見がないことから偶発的と判断した。

肉眼的病理検査; 途中死亡、切迫屠殺、試験終了時の全生存動物について剖検した。

表 5 に投与群において対照群に比し統計学的に有意に変動した肉眼的病理所見を示す。

表 5. 肉眼的病理所見

性 別		雄				雌			
		用量群 (ppm)							
臓器	所見/検査動物数	0	100	500	2500	0	100	500	2500
膵	びらん/潰瘍	50	50	50	50	50	50	50	50
胃	斑点	8	6	12	10	6	↓ 1	6	5
副腎皮質	斑点	16	↑ 26	23	21	41	40	41	35
下垂体	肥大	2	1	2	2	12	10	↓ 4	9

統計学的有意差: ↑ ↓ $p < 0.05$ (Fisher の直接確率計算法, 申請者実施)

これらの一部の所見は対照群に比し有意差がみられたが、用量関連性がみられず偶発的变化と判断した。

病理組織学的検査; 対照群及び 2500ppm 群の全動物、並びにその他の投与群の試験途中死亡・切迫殺動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

全ての肉眼的異常部位、脳、下垂体、甲状腺/上皮上体、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺および舌下腺)、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、精巣/卵巣、子宮、陰、卵管、精巣上体、前立腺、精囊、皮膚、食道、胃(前胃及び腺胃)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

十二指腸，空腸，回腸，盲腸，結腸，直腸，膀胱，リンパ節（腸間膜および顎下），乳腺（雌），骨格筋，坐骨神経，胸骨，骨髓（大腿骨），眼，膝関節，脊髓（頸部，胸部，腰部）。

また，100 及び 500ppm 群の全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，鏡検した。

全ての肉眼的異常部位，甲状腺，肺，肝臓，腎臓，膀胱

〔腫瘍性病変〕

対照群に比し投与群で統計学的に有意に増減した腫瘍性病変は、本検体の標的臓器である甲状腺を含め認められなかった（統計学的検定は申請者が実施した）。しかし，表 6 に示すように甲状腺濾胞細胞腺腫が雄 500 及び 2500ppm 群、雌 2500ppm 群でわずかに多い傾向にあった（申請者注）。

表 6. 甲状腺濾胞細胞腫瘍の発生頻度

性 別		雄				雌				
		0	100	500	2500	0	100	500	2500	
用量群 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500	
本試験	濾胞細胞腺腫	0/50	0/50	1/50	4/50	0/50	1/50	0/50	3/50	
	濾胞細胞腺癌	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	
	合計	1/50	0/50	1/50	4/50	0/50	1/50	0/50	3/50	
	発生率%	濾胞細胞腺腫	0	0	2	8	0	2	0	6
		濾胞細胞腺癌	2	0	0	0	0	0	0	0
		合計	2	0	2	8	0	2	0	6
背景データ (%) ^b	濾胞細胞腺腫	平均 1.0% (範囲 0～6%)				平均 0.7% (範囲 0～10%)				
	濾胞細胞腺癌	平均 0.6% (範囲 0～12%)				平均 0.8% (範囲 0～10%)				
	合計	平均 1.5% (範囲 0～12%)				平均 1.5% (範囲 0～10%)				

^a：混餌投与による 37 試験 (1710 匹) の発生率

申請者注

上表のように，2500ppm 群雄において濾胞細胞腺腫の発生頻度 (8%) は背景データの範囲 (最大 6%) をわずかに越えているが，同じ細胞起源の濾胞細胞癌と合わせると背景データ (最大 12%) の範囲内にある。また，表 8 に示したように濾胞細胞肥大および過形成の顕著な増加が 2500ppm 群で認められた。従って，後述のように本剤による下垂体-甲状腺フィードバック機構の活性化に伴う二次的作用と考えられ，その影響の程度は 2500ppm でも極軽度であり，有意な腫瘍の発生まで至らなかったものと考えられる。

雌の両腫瘍の発生率は背景データの範囲内にあった。

その他の腫瘍性病変は表 7 (後出) に示した。

[非腫瘍性病変]

対照群に比し統計学的有意差が認められた非腫瘍性病変を表 8 に示す。

肝臓において小葉中心性肝細胞肥大が 2500ppm 群雌雄で顕著に増加し、また、好酸性肝細胞小増殖巣が雄の 500 及び 2500ppm 群で統計学的に有意ではないが増加傾向を示した。しかし、肝臓腫瘍の発生頻度は対照群と同等であった。

甲状腺では対照群に比し瀰漫性濾胞細胞肥大及び限局性濾胞細胞過形成が 2500ppm 群の雄では増加、雌では統計学的に有意ではないが増加傾向を示した。

表 8. 主要な非腫瘍性病変

臓 器	性 別 用量群 (ppm)	雄				雌			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
肝 臓	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	2	↑27	0	0	0	↑11
	好酸性肝細胞小増殖巣	3	4	8	9	0	0	0	0
	小葉周辺性脂肪浸潤	9	13	13	8	8	6	5	↓1
甲 状 腺	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	瀰漫性濾胞細胞肥大	2	5	6	↑22	2	0	0	4
	限局性濾胞細胞過形成	1	1	1	↑9	2	2	1	7
	瀰漫性 C 細胞過形成	18	↓6	↓6	15	16	16	17	23
腎 臓	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	皮質髄質沈着					19	↓6	↓8	16
	腎 盂 炎	3	↑10	6	7	0	0	1	0
卵 巢	所見/検査動物数	-	-	-	-	50	40	34	50
	嚢胞	-	-	-	-	20	28	21	↑31
乳腺(雌)	所見/検査動物数	-	-	-	-	49	26	24	50
	嚢胞	-	-	-	-	2	7	8	↑8

統計学的有意差：↑↓ p<0.05, ↑↓ p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

本検体では肝薬物代謝酵素活性の顕著な亢進作用が 15000ppm で明らかにされており(資料 26 参照)、肝臓の所見はその組織学的反応を示すものと考えられる。また、第Ⅱ相の抱合系代謝酵素の誘導により甲状腺ホルモン、T3/T4 の分解が促進された結果、下垂体-甲状腺フィードバック機構が活性化し、二次的に甲状腺の機能を刺激し、甲状腺濾胞細胞の肥大及び過形成を生じたものと考えられる。これらと同様の所見が同じ投与用量を用い並行して実施したラット慢性毒性試験(資料 14 参照)においても観察された。

2500ppm 群雌において卵巣及び乳腺に嚢胞が対照群に比し増加したが、いずれも本系統老齢ラットに通常認められる変化であり、かつ、並行して実施したラット慢性毒性試験では増加しなかったところから検体投与の影響とは判断しなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 24 ヶ月間経口発がん性試験における毒性影響として、2500ppm 群雌に体重増加抑制、肝臓の薬物代謝酵素活性亢進に起因する小葉中心性

肝細胞肥大の増加、甲状腺の機能刺激による甲状腺濾胞細胞の肥大及び過形成の統計学的に有意でない増加傾向、2500ppm 群雄で甲状腺重量の増加、雌と同様に小葉中心性肝細胞肥大並びに甲状腺濾胞細胞肥大及び過形成の増加が認められ、肝臓の好酸性肝細胞小増殖巣及び甲状腺腺腫の統計学的に有意でない増加傾向が見られた。

500ppm 群の雄では肝臓の好酸性肝細胞小増殖巣の統計学的に有意でない増加傾向が見られたが、雌では検体の影響と考えられる変化は認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量 (NOAEL) は雄 100ppm (4.6mg/kg/日)、雌 500ppm (29.7mg/kg/日) と判断した。試験した最高用量の 2500ppm で催腫瘍性はないものと判断する。

表 7. 腫瘍性病変

時 期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
最 終 計 画 殺 動 物	臓 器	所見／検査例数	41	3	0	34	36	1	0	40
	造血器 リンパ系	組織球系細胞肉腫 (M)	0	3	0	0	0	1	0	0
	臓 器	所見／検査例数	41	37	37	34	36	42	39	40
	肝 臓	胆 管 癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 (B)	9	10	10	11	2	6	3	1
		肝細胞癌 (M)	1	0	2	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	41	37	37	34	36	42	39	40
	肺	気管支肺胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	41	37	37	34	36	42	39	40
	甲 状 腺	C 細胞腺腫 (B)	5	3	5	2	7	6	6	5
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	2	0	1	0	3
		C 細胞癌 (M)	0	1	0	1	0	0	1	0
		濾胞細胞腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	39	37	36	34	36	39	30	37
	上皮小体	腺 腫 (B)	0	0	0	1	0	1	0	1
	臓 器	所見／検査例数	41	13	10	34	36	36	34	40
	下垂体	前葉腺腫 (B)	5	8	4	3	21	20	23	21
		前葉腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0
	臓 器	所見／検査例数	41	1	1	34	36	3	15	40
	脳	顆粒細胞腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	41	3	5	34	36	0	0	40
	眼	ブドウ膜黒肉腫 (M)	0	1	0	0	0	-	-	0
	臓 器	所見／検査例数	41	7	7	34	36	0	0	40
	心 臓	心内膜神経鞘腫 (B)	0	1	0	1	0	-	-	0
	臓 器	所見／検査例数	41	0	1	34	36	0	0	40
	顎下腺	良性神経鞘腫 (B)	1	0	0	0	0	-	-	0
	臓 器	所見／検査例数	41	0	1	34	36	0	0	40
	舌下腺	腺 腫 (B)	0	0	0	1	0	-	-	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

表 7. 腫瘍性病変(つづき)

時 期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
最 終 計 画 殺 動 物	臓 器	所見／検査例数	41	10	5	34	36	3	2	40
	脾 臓	血 管 腫 (B)	0	3	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	1	0	0
	臓 器	所見／検査例数	41	3	3	34	36	0	0	40
	膵 臓	外分泌腺細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	-	-	0
		島細胞腺腫 (B)	2	0	1	0	0	-	-	0
	臓 器	所見／検査例数	41	35	35	33	34	41	39	40
	胸 腺	良性胸腺腫 (B)	1	3	2	0	0	4	4	2
		悪性胸腺腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	41	8	4	34	36	1	0	40
	リンパ 節 (腸間膜)	血 管 腫 (B)	2	3	0	4	0	0	-	0
		血管肉腫 (M)	2	1	0	0	0	1	-	0
	臓 器	所見／検査例数	41	0	0	34	36	0	1	40
	リンパ 節 (顎下)	血管肉腫 (M)	0	-	-	0	1	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	41	24	21	34	36	38	33	40
	副腎皮質	腺 腫 (B)	0	0	0	0	0	2	1	0
	臓 器	所見／検査例数	41	24	21	34	36	38	32	40
	副腎髄質	脂 肪 腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		良 性 腫 (B)	7	5	2	5	5	2	2	4
		悪 性 腫 (M)	0	1	1	0	0	2	1	1
	臓 器	所見／検査例数	41	0	0	34	36	3	1	40
	前 胃	平滑筋肉腫 (M)	0	-	-	0	0	0	1	0
	臓 器	所見／検査例数	41	0	0	34	36	0	0	40
	空 腸	平滑筋肉腫 (M)	0	-	-	0	0	-	-	1
	臓 器	所見／検査例数	41	37	37	34	36	42	39	40
	膀 胱	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		移行上皮乳頭腫 (B)	4	3	2	4	0	0	0	0
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓 器	所見／検査例数	41	28	26	34	-	-	-	-
	精 巢	間細胞腫 (B)	18	19	20	18	-	-	-	-

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

表 7. 腫瘍性病変(つづき)

時 期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
最 終 計 画 殺 動 物	臓 器	所見／検査例数	41	9	9	34	-	-	-	-
	前立腺	腺 腫 (B)	3	1	1	3	-	-	-	-
	臓 器	所見／検査例数	41	2	4	34	-	-	-	-
	精巣上体	中 皮 腫 (B)	0	0	1	0	-	-	-	-
	臓 器	所見／検査例数	-	-	-	-	36	32	23	40
	卵 巢	性 素 腫 (B)	-	-	-	-	4	2	4	2
		顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	2	1	1	0
		莢 膜 腫 (B)	-	-	-	-	2	3	1	3
		黄 体 腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	1
	臓 器	所見／検査例数	-	-	-	-	36	10	11	40
	子 宮	間質ポリープ (B)	-	-	-	-	4	1	1	3
		内膜ポリープ (B)	-	-	-	-	0	0	0	2
		内膜間質肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	1
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
		腺 癌 (M)	-	-	-	-	0	0	0	1
	臓 器	所見／検査例数	41	14	17	34	35	3	11	40
	皮膚/皮下	基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	2	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	1
		脂 肪 腫 (B)	0	0	1	1	0	0	1	0
		線 維 腫 (B)	0	2	4	0	0	1	2	2
	臓 器	所見／検査例数	41	14	27	34	35	3	11	40
	皮 膚	扁平上皮癌 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
		良性神経鞘腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	0
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0
	臓 器	所見／検査例数	0	0	0	0	35	18	13	40
	乳 腺	線維腺腫 (B)	-	-	-	-	5	7	2	2
		腺 腫 (B)	-	-	-	-	1	1	0	0
		腺 癌 (M)	-	-	-	-	0	3	3	4

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

表 7. 腫瘍性病変(つづき)

時期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
最終 計画 殺動 物	臓 器	所見／検査例数	-	1	-	-	-	-	-	-
	骨	骨肉腫 (M)	-	1	-	-	-	-	-	-
	臓 器	所見／検査例数	-	1	2	-	36	-	-	40
	体 腔	中皮腫 (B)	-	0	1	-	0	-	-	0
	臓 器	所見／検査例数	14	19	15	10	36	-	-	40
	リンパ節	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	-	-	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

表 7. 腫瘍性病変(つづき)

時 期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
途 中 死 亡 ・ 切 迫 殺 動 物	臓 器	所見／検査例数	9	13	13	16	14	8	11	10
	造血器	組織球系細胞肉腫 (M)	1	1	2	1	0	2	0	4
	リンパ系	悪性リンパ腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	9	13	13	16	14	8	11	10
	肝 臓	胆管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		胆管癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 (B)	2	0	1	1	1	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	0	1	2	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	9	13	13	16	14	8	11	10
	腎 臓	腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓 器	所見／検査例数	9	13	13	16	14	8	11	10
	甲状腺	C 細胞腺腫 (B)	0	2	1	1	1	2	1	0
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	1	2	0	0	0	0
		C 細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	9	13	13	16	14	8	11	10
	下垂体	前葉腺腫 (B)	1	2	4	3	7	7	6	3
		前葉腺癌 (M)	0	0	0	0	3	0	1	2
	臓 器	所見／検査例数	9	13	13	16	14	8	11	10
	脳	顆粒細胞腫 (B)	0	2	0	1	0	0	0	0
		乏神経膠腫, B 型 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	9	13	13	16	14	8	11	10
	脾 臓	血管肉腫 (M)	0	0		1	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	9	13	13	16	14	8	11	10
	睪 臓	外分泌腺細胞腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	9	13	13	16	14	8	11	10
	胸 腺	良性胸腺腫 (B)	0	1	0	1	0	0	1	0
		悪性胸腺腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

表 7. 腫瘍性病変(つづき)

時 期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
途 中 死 亡 ・ 切 迫 殺 動 物	臓 器	所見／検査例数	9	13	13	16	14	8	11	10
	リンパ節 (腸間膜)	血 管 腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	9	13	13	16	14	8	11	10
	副腎皮質	腺 腫 (B)	0	0	0	1	0	0	1	0
	臓 器	所見／検査例数	9	13	13	16	14	8	11	10
	副腎髄質	良 性 腫 (B)	1	1	2	4	0	0	1	0
		悪 性 腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	9	13	13	16	14	8	11	10
	膀 胱	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		移行上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	9	13	13	16	-	-	-	-
	精 巢	間細胞腫 (B)	0	2	3	5	-	-	-	-
	臓 器	所見／検査例数	9	13	13	16	-	-	-	-
	前立腺	腺 腫 (B)	0	0	1	0	-	-	-	-
	臓 器	所見／検査例数	-	-	-	-	14	8	11	10
	卵 巢	黄 体 腫 (B)	-	-	-	-	0	1	0	0
	臓 器	所見／検査例数	-	-	-	-	14	8	11	10
	子 宮	間質ポリープ (B)	-	-	-	-	1	0	0	1
		内膜ポリープ (B)	-	-	-	-	1	0	0	0
		内膜間質肉腫 (M)	-	-	-	-	0	0	1	1
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
		腺 癌 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
		扁平上皮癌 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
	臓 器	所見／検査例数	9	13	13	16	14	8	11	10
	皮膚/皮下	線 維 腫 (B)	0	0	1	1	0	1	0	0
		扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		肉腫、非定型 (M)	0	1	2	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	-	-	1	-	14	8	11	10
	乳 腺	線維腺腫 (B)	-	-	1	-	2	1	1	1
		腺 癌 (M)	-	-	0	-	0	1	1	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

表 7. 腫瘍性病変(つづき)

時 期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
途 中 死 亡 ・ 殺 動 物	臓 器	所見／検査例数	-	1	-	-	-	-	-	-
	骨	骨 肉 腫 (M)	-	1	-	-	-	-	-	-
	臓 器	所見／検査例数	3	4	5	3	-	-	-	-
	リンパ 節	血 管 腫 (B)	1	0	0	0	-	-	-	-

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

表 7. 腫瘍性病変(つづき)

時期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
動物	臓 器	所見／検査例数	50	16	13	50	50	9	11	50
	造血器	組織球系細胞肉腫 (M)	1	4	2	1	0	3	0	4
	リンパ系	悪性リンパ腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50
	肝 臓	胆 管 腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		胆 管 癌 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 (B)	11	10	11	12	3	6	3	1
		肝細胞癌 (M)	1	1	4	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50
	肺	気管支肺胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50
	腎 臓	腺 腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		脂 肪 腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓 器	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50
	甲状腺	C 細胞腺腫 (B)	5	5	6	3	8	8	7	5
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	1	4	0	1	0	3
		C 細胞癌 (M)	0	2	0	1	0	0	1	0
		濾胞細胞腺癌 (M)	1	0	0	0	1	1	1	1
	臓 器	所見／検査例数	48	50	49	50	50	47	41	47
	上皮小体	腺 腫 (B)	0	0	0	1	0	1	0	1
	臓 器	所見／検査例数	50	26	23	50	50	44	45	50
	下垂体	前葉腺腫 (B)	6	10	8	6	28	27	29	24
		前葉腺癌 (M)	0	0	0	0	3	1	2	2
	臓 器	所見／検査例数	50	26	23	50	50	11	26	50
	脳	顆粒細胞腫 (B)	0	2	1	1	0	0	0	0
		乏神経膠腫, B 型 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	50	16	18	50	50	0	0	50
	眼	ブドウ膜黒肉腫 (M)	0	1	0	0	0	-	-	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

表 7. 腫瘍性病変(つづき)

時期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
全 動 物	臓 器	所見／検査例数	50	20	20	50	50	0	0	50
	心 臓	心内膜神経鞘腫(B)	0	1	0	1	0	-	-	0
	臓 器	所見／検査例数	50	13	14	50	50	0	0	50
	顎下腺	良性神経鞘腫(B)	1	0	0	0	0	-	-	0
	臓 器	所見／検査例数	50	13	14	50	50	0	0	50
	舌下腺	腺 腫(B)	0	0	0	1	0	-	-	0
	臓 器	所見／検査例数	50	23	18	50	50	11	13	50
	脾 臓	血 管 腫(B)	0	3	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	1	0	1	0	1	0	0
	臓 器	所見／検査例数	50	16	16	50	50	10	12	50
	膵 臓	外分泌腺細胞腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		外分泌腺細胞腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫(B)	2	0	1	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	49	48	48	47	47	48	50	50
	胸 腺	良性胸腺腫(B)	1	4	2	1	0	4	5	2
		悪性胸腺腫(M)	0	1	0	0	0	1	0	0
	臓 器	所見／検査例数	50	21	16	50	50	9	11	50
	リンパ節 (腸間膜)	血 管 腫(B)	3	3	0	4	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	2	1	0	0	0	1	0	0
	臓 器	所見／検査例数	50	19	17	50	50	9	11	50
	リンパ節 (顎下)	血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	50	37	35	50	50	46	44	50
	副腎皮質	腺 腫(B)	0	0	0	1	0	2	2	0
	臓 器	所見／検査例数	50	36	34	50	50	46	43	50
	副腎髄質	脂 肪 腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		良 性 腫(B)	8	6	4	9	5	2	3	4
		悪 性 腫(M)	1	1	1	1	0	2	1	1
	臓 器	所見／検査例数	50	0	0	50	50	11	12	50
	前 胃	平滑筋肉腫(M)	0	-	-	0	0	0	1	0
	臓 器	所見／検査例数	50	0	0	50	50	8	11	50
	空 腸	平滑筋肉腫(M)	0	-	-	0	0	0	0	1

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

表 7. 腫瘍性病変(つづき)

時期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
全動物	臓 器	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	49	49
	膀胱	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	1	0	0	0	0
		移行上皮乳頭腫 (B)	4	3	3	4	0	0	0	0
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓 器	所見／検査例数	50	41	38	50	-	-	-	-
	精 巢	間細胞腫 (B)	18	21	23	23	-	-	-	-
	臓 器	所見／検査例数	50	22	22	50	-	-	-	-
	前立腺	腺腫 (B)	3	1	2	3	-	-	-	-
	臓 器	所見／検査例数	50	15	16	50	-	-	-	-
	精巢上体	中皮腫 (B)	0	0	1	0	-	-	-	-
	臓 器	所見／検査例数	-	-	-	-	50	40	34	50
	卵 巢	性索腫 (B)	-	-	-	-	4	2	4	2
		顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	2	1	1	0
		英膜腫 (B)	-	-	-	-	2	4	1	3
		黄体腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	1
	臓 器	所見／検査例数	-	-	-	-	50	18	22	50
	子 宮	間質ポリープ (B)	-	-	-	-	5	1	1	4
		内膜ポリープ (B)	-	-	-	-	1	0	0	2
		内膜間質肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	1	2
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	2
		腺癌 (M)	-	-	-	-	2	1	1	0
		扁平上皮癌 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
	臓 器	所見／検査例数	50	27	30	50	49	11	22	50
	皮膚/皮下	基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	2	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	1
		脂肪腫 (B)	0	0	1	1	0	0	1	0
		線維腫 (B)	0	2	5	1	0	1	2	2

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

表 7. 腫瘍性病変(つづき)

時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
全動物	臓器	所見／検査例数	50	27	30	50	49	11	22	50
	皮膚/ 皮下	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		扁平上皮癌 (M)	1	1	1	0	0	0	0	0
		良性神経鞘腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	0
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0
		肉腫, 非定型 (M)	0	1	2	0	0	0	0	0
	臓器	所見／検査例数	-	-	1	-	49	26	24	50
	乳腺	線維腺腫 (B)	-	-	0	-	7	8	3	3
		腺腫 (B)	-	-	0	-	1	1	0	0
		腺癌 (M)	-	-	1	-	0	4	4	4
	臓器	所見／検査例数	-	1	-	-	-	-	-	-
	骨	骨肉腫 (M)	-	1	-	-	-	-	-	-
	臓器	所見／検査例数	0	1	3	1	-	-	-	-
	体腔	中皮腫 (B)	0	0	1	0	-	-	-	-
	臓器	所見／検査例数	14	19	15	10	-	-	-	-
	リンパ節	血管腫 (B)	1	0	0	0	-	-	-	-
合計	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
	腫瘍数	良 性	69	79	79	90	71	70	64	61
		悪 性	8	16	14	4	8	17	11	16
	腫瘍総数		77	95	93	94	79	87	75	77
	担腫瘍動物数	良 性	40	44	38	42	41	41	40	38
		悪 性	6	15	13	4	8	15	9	15
	担腫瘍動物数		43	48	43	43	45	46	42	42

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

7-4) マウスにおける 18 ヶ月間経口発がん性試験

(資料 16)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)
[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体純度：

試験動物：C57BL/6 J マウス，1 群雌雄各 50 匹，開始時雌雄約 7 週齢，試験開始時体重
範囲(雄；19.2～22.8g，雌；16.4～19.9g)

試験期間：18 ヶ月間(1998 年 2 月 10 日～1999 年 9 月 8 日)

投与方法：検体を 0，80，400，2000 及び 8000ppm の濃度で飼料に混入し，18 ヶ月間に亘り
随時摂食させた。検体を混入した飼料は 4 週間毎に調製した。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。さらに週 1 回，触診を含む
詳細な臨床症状を観察した。

検体投与に起因する症状及び死亡率の上昇はなかった。

表 1 に各群雌雄の死亡率を示す。

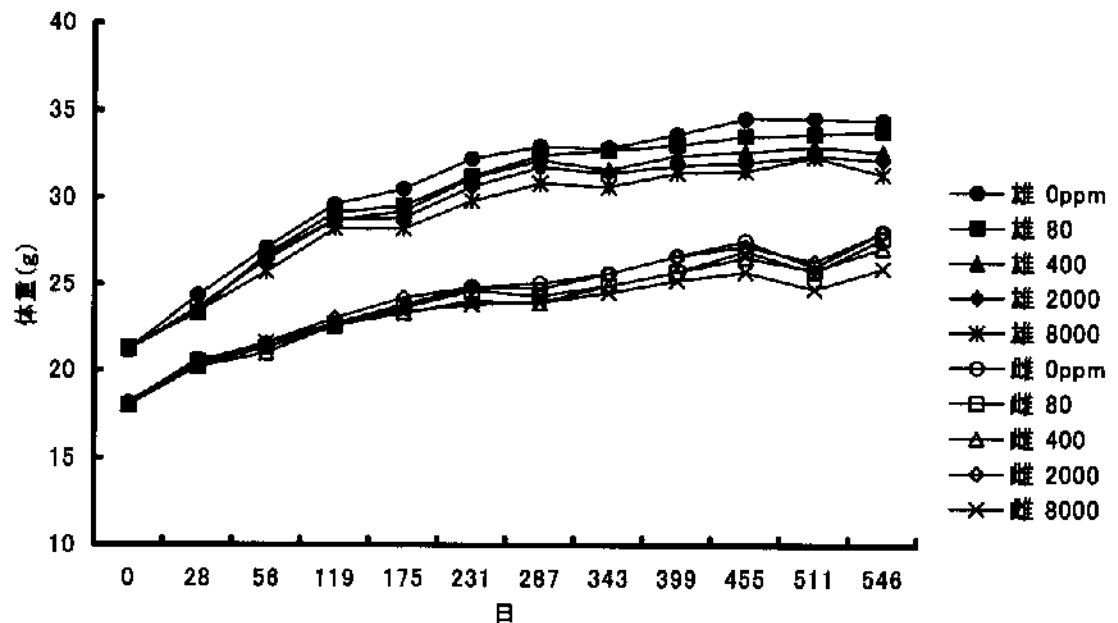
表 1. 死亡率

用量群(ppm)	雄					雌				
	0	80	400	2000	8000	0	80	400	2000	8000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
死亡率(%)	6	10	8	16	6	8	8	4	4	2

体重変化：全動物について、投与開始から 13 週までは毎週 1 回、それ以降は 4 週に 1 回の頻度で、さらに剖検前に体重を測定した。

体重変化を図 1 に示す。

図 1. 体重変化



400ppm 以上の投与群の雄において投与期間中体重及び体重増加が有意に低下した。また、雌では 8000ppm において投与期間の数日で体重及び体重増加が有意に低下した。これらの変化は検体投与の影響と判断した。

80ppm 群の雄及び 2000ppm 以下の投与群の雌に異常はなかった。

摂餌量及び食餌効率：全動物の摂餌量を投与期間最初の 13 週間は毎週測定し、その後は 4 週毎に測定した。また、食餌効率も算出した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定日を表 2 に示す。

対照群及び投与群間に多くの期間で有意差(大部分が減少、一部で増加)が認められた。しかし、それらは一定の傾向を示さないか、あるいは用量相関性を欠いていた。したがって、偶発的変化と判断した。

表 2. 飼料摂取量

試験日／ 投与群 (ppm)	雄				雌			
	80	400	2000	8000	80	400	2000	8000
投与後 7 日	↓ 88	↓ 90	↓ 88	↓ 86	↓ 84	↓ 82	↓ 84	↓ 88
投与後 14 日	↓ 92	↓ 92	↓ 88	↓ 94	↓ 76	↓ 81	↓ 78	↓ 78
投与後 28 日					↓ 86	↓ 87	↓ 90	↓ 90
投与後 35 日					↓ 88	↓ 86	↓ 86	↓ 78
投与後 42 日	↓ 94	↓ 92	↓ 90	↓ 92	↓ 84	↓ 83	↓ 85	↓ 88
投与後 49 日		↓ 92			↓ 88	↓ 86	↓ 91	↓ 88
投与後 56 日			↓ 93	↓ 90	↓ 78	↓ 76	↓ 80	↓ 84
投与後 70 日	↓ 92	↓ 92		↓ 92	↓ 83	↓ 81	↓ 84	↓ 87
投与後 77 日						↓ 90	↓ 90	
投与後 84 日						↓ 83	↓ 84	
投与後 119 日					↓ 86	↓ 83	↓ 84	↓ 84
投与後 147 日					↓ 85	↓ 85	↓ 89	↓ 87
投与後 175 日					↓ 91	↓ 89	↓ 89	↓ 89
投与後 203 日	↓ 88	↓ 85	↓ 86	↓ 88	↓ 86	↓ 89	↓ 87	↓ 85
投与後 231 日	↑ 110	↑ 108						
投与後 371 日						↓ 90	↓ 90	↓ 88
投与後 399 日					↓ 86			
投与後 427 日	↓ 95	↓ 93	↓ 93	↓ 95	↓ 77	↓ 82	↓ 85	↓ 82
投与後 455 日	↑ 107							
投与後 483 日					↑ 113	↑ 125	↑ 130	↑ 128

統計学的有意差：↑↓ $p \leq 0.05$, ↑↑↓ $p \leq 0.01$ (Anova 及び Dunnett の t 検定, 両側)
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は次表のとおりであった。

表 3. 1 日あたり平均検体摂取量, mg/kg 体重

投与群	投与濃度 (ppm)	1 日あたり平均検体摂取量	
		雄	雌
1	80	13	18
2	400	65	90
3	2000	331	443
4	8000	1345	1804

平均検体摂取量の計算に供す測定間隔を一定にするため、投与後 7, 35, 63, 91 日並びに投与後 119 から 539 日までの測定値のみを用いた。

血液学的検査；投与 12 ヶ月目に眼窩静脈叢から穿刺し、また、投与期間終了後の剖検時に断頭して採血し、白血球型別百分率測定用に血液塗抹標本を作製した。

白血球型別百分率、白血球及び赤血球形態に投与の影響はなかった。

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

肝臓、腎臓(両側)、副腎(両側)、精巣/卵巣(両側)

統計学的有意差の認められた項目を表 4 に示す。

表 4. 臓器重量

臓器／群 (ppm)		雄				雌			
		80	400	2000	8000	80	400	2000	8000
肝 臓	絶対重量				↑116			↑108	↑111
	対体重比		↑105	↑114	↑128			↑108	↑118
腎 臓	絶対重量			↓ 93	↓ 86		↓ 96		↓ 96
精 巢	対体重比	↑107	↑108	↑114	↑113				
脳	対体重比		↑107	↑109	↑111				↑106
副 腎	絶対重量	↑114	↑117	↑115	↑117				
	対体重比	↑118	↑127	↑127	↑136				↑114

表中の数字は対照群に対する変動率(%)

統計学的有意差：↑ $p \leq 0.05$ ；↑ ↓ $p \leq 0.01$ (Kruskal-Wallis 検定及び Wilcoxon 検定，両側)

肝臓の重量及び対体重比が 2000ppm 群雌並びに 8000ppm 群雌雄で増加したが，これらの変化は病理組織学的に小葉周辺性肝細胞肥大と一致し，検体投与の影響と判断した。肝臓の相対重量が雄の 400 及び 2000ppm 群でも増加したが，肝臓に病理組織学的変化を伴っていなかったため，これらは検体投与の影響とは考えなかった。

腎臓重量の減少が雄の 2000 及び 8000ppm 群，雌の 400 及び 8000ppm 群に認められたが，相対重量に対照群との差がなく，病理組織学的変化を伴っていないため，検体投与の影響とは判断しなかった。

精巣の対体重比が全投与群で増加したが，(絶対)重量に対照群との差がなく，かつ，病理組織学的変化を伴っていないため，検体投与の影響とは判断しなかった。

脳の対体重比が雄の 400ppm 以上の投与群，雌の 8000ppm 群で増加したが，いずれも(絶対)重量に変化がなく，かつ，病理組織学的変化を伴っていないため，検体投与の影響とは判断しなかった。

副腎重量及び対体重比が雄の全投与群で増加し，雌では対体重比が 8000ppm 群でのみ増加した。しかし，表 5 に示すように，雌雄とも背景データの最小値であったことから，これらの重量変化は偶発的と判断した。

表 5. C57/BL 雄マウスにおける副腎重量の背景データとの比較

		雄			雌		
		検査動物数	重量 (mg)	対体重比	検査動物数	重量 (mg)	対体重比
本試験	0ppm	47	3.532	0.011	46	8.674	0.035
	80ppm	45	4.022	0.013	46	8.413	0.035
	400ppm	46	4.133	0.014	48	8.583	0.036
	2000ppm	42	4.048	0.014	48	8.75	0.035
	8000ppm	47	4.149	0.015	49	9.245	0.04
背景データ ^a	平均		5.017	0.017		9.697	0.037
	最大		6.500	0.024		11.641	0.044
	最小		3.532	0.011		8.674	0.030

^a: 本試験を含む 10 試験 (合計雄 416 匹, 雌 412 匹) のデータである。

肉眼的病理検査; 途中死亡, 切迫屠殺, 試験終了時の全生存動物について剖検した。

剖検所見に検体投与の影響はなかった。

病理組織学的検査; 対照群及び 8000ppm 群の全動物, 並びにその他の投与群の試験途中死亡・切迫殺動物を対象として, 以下の組織について病理標本を作製し, 鏡検した。全ての肉眼的異常部位, 脳, 下垂体, 甲状腺/上皮上体, 胸腺, 気管, 肺, 心臓, 大動脈, 唾液腺(顎下腺および舌下腺), 肝臓, 脾臓, 腎臓, 副腎, 脾臓, 精巣/卵巣, 子宮, 膈, 卵管, 精巣上体, 前立腺, 精囊, 皮膚, 食道, 胃(前胃及び腺胃), 十二指腸, 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 直腸, 膀胱, リンパ節(腸間膜および顎下), 乳腺(雌), 骨格筋, 坐骨神経, 胸骨, 骨髓(大腿骨), 眼, 膝関節, 脊髓(頸部, 胸部, 腰部), 胆嚢。

また, 80, 400 及び 2000ppm 群の全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, 鏡検した。

全ての肉眼的異常部位, 甲状腺, 肺, 肝臓及び腎臓

病変の発生頻度の比較は, 甲状腺, 肺, 肝臓及び腎臓については対照群と全投与群間で行ったが, その他の臓器は対照群と 8000ppm 群との間でのみ実施した。

[腫瘍性病変]

認められた腫瘍性病変を表 7(後出)に示したが, 投与群において対照群に比し発生頻度が有意に増加した腫瘍性病変はなかった。

[非腫瘍性病変]

肝臓において小葉周辺性肝細胞肥大が 2000ppm 群雌及び 8000ppm 群雌雄で増加した。これらの肝細胞の細胞質は好酸性を増し微細顆粒状を呈していた。本変化は臓器重量における肝臓重量増加と関連し検体投与の影響と判断した。

本病変を含め投与群雌雄において対照群に比し発生頻度が統計学的に有意に増減した病変を表 6(後出)に示す。

雌の肝臓では対照群を含め肝細胞の脂肪性空胞化が多く例で観察されたが、400ppm 以上の投与群では脂肪性空胞化を示す肝細胞の分布が瀰漫性から小葉中心性へ移行していた。これは、2000ppm 以上の投与群では小葉周辺帯肝細胞が肥大していたことと関連していた。400ppm 群には肝臓重量の増加もなく、組織学的に肝細胞肥大もないことから、組織学的に反映されない程度に肝細胞の生理活性が亢進していた結果と考えられ、この変化には毒性学的に意義はないと考えた。

雌の 8000ppm 群で肝臓の卵円形細胞増生(oval cell proliferation)の増加がみられたが、いずれも微小病巣で切片上に単一か数個が散在性にあるにすぎず、かつ、雌雄の発生頻度に用量関連性もなく、雄で有意な増加もなかったことから検体投与の影響とは判断しなかった。

その他の所見の発生頻度は単発性/低頻度で、偶発的又は自然発生的変化であり、検体投与の影響とは判断しなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する 18 ヶ月間経口発がん性試験における毒性影響として、雄の 400ppm 以上の投与群に低体重、2000ppm 群雌及び 8000ppm 群雌雄の肝臓に小葉周辺性肝細胞肥大を伴う重量増加が観察された。また、400ppm 群雌では肝細胞肥大はみられず、肝臓重量の増加もないことから、毒性学的に意義はないと判断した。したがって、本試験における無毒性量(NOEL)は雄 80ppm(13mg/kg/日)、雌 400ppm(90mg/kg/日)と判断した。

催腫瘍性は認められなかった。

表 6. 統計学的有意差を示す非腫瘍性病変

性 別		雄					雌				
病変／投与量 (ppm)		0	80	400	2000	8000	0	80	400	2000	8000
臓 器	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肝 臓	リンパ球浸潤	43	↓35	36	↓34	↓34	37	39	38	43	↑45
	限局性 脂肪性空胞化	9	↓1	6	4	↓2	11	↓3	↓3	6	↓2
	小葉中心性肝細胞 脂肪性空胞化	38	39	39	41	37	10	1	↑25	↑25	↑37
	弥漫性肝細胞 脂肪性空胞化	10	7	7	↓3	10	35	35	↓22	↓23	↓10
	色素沈着	1	2	3	2	6	11	↓2	5	10	11
	卵円形細胞増生	4	2	2	0	6	7	3	2	6	↑15
	小葉周辺性 肝細胞肥大	0	0	0	0	↑29	0	0	0	↑10	↑45
臓 器	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肺	リンパ球浸潤	7	6	6	↓1	4	11	14	10	11	11
臓 器	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
腎 臓	リンパ球浸潤	44	39	44	↓36	41	41	40	39	39	39
	慢性腎症	44	42	↓36	39	48	31	39	↑41	↑42	31
臓 器	所見／検査例数	50	6	4	8	50	-	-	-	-	-
精巣上体	リンパ球浸潤	20	0	1	1	↓10	-	-	-	-	-
精囊	所見／検査例数	50	43	43	40	50	-	-	-	-	-
	炎 症	5	1	0	0	↓0	-	-	-	-	-
臓 器	所見／検査例数	50	5	4	8	50	50	4	2	2	50
副腎皮質	限局性萎縮	33	0	2	0	↓4	1	0	0	0	1
	限局性被膜 細胞過形成	3	0	1	0	4	5	0	0	0	↓0
臓 器	所見／検査例数	50	5	4	8	50	50	4	2	2	50
胸 骨	骨線維化病変	2	0	0	1	2	20	0	0	0	↓6

統計学的有意差：↑↓ p<0.05, ↑↑↓ p<0.01 (Fisher の直接確率計算法, 申請者実施)

表 7. 腫瘍性病変

時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	80	400	2000	8000	0	80	400	2000	8000
最終計画殺動物	臓器	所見／検査例数	47	0	0	1	47	46	0	1	1	49
	前胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	-	-	1	0	0	-	0	0	1
	臓器	所見／検査例数	47	2	0	2	47	46	0	2	3	49
	腺胃	腺腫 (B)	0	2	-	0	0	0	-	0	1	0
	臓器	所見／検査例数	47	0	0	0	47	46	0	1	0	49
	十二指腸	腺腫 (B)	0	-	-	-	1	0	-	1	-	0
		腺癌 (M)	1	-	-	-	0	0	-	0	-	0
	臓器	所見／検査例数	47	1	1	1	47	46	4	0	5	49
	空腸	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	-	0	0
	臓器	所見／検査例数	47	45	46	42	47	46	46	48	48	49
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2
		肝細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見／検査例数	47	45	46	42	47	46	46	48	48	49
	肺	気管支肺胞腺腫 (B)	6	3	↓0	1	↓0	1	0	0	0	1
		気管支肺胞癌 (M)	2	4	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見／検査例数	47	45	46	42	47	46	46	48	48	49
	腎臓	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見／検査例数	-	-	-	-	-	46	18	16	12	49
	卵巣	嚢胞腺腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		血管腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	臓器	所見／検査例数	-	-	-	-	-	46	16	16	12	49
	卵管	乳頭腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	臓器	所見／検査例数	-	-	-	-	-	46	13	20	20	49
	子宮	間質ポリープ (B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		腺様ポリープ (B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	臓器	所見／検査例数	-	-	-	-	-	46	4	10	6	49
	腔	脂腺様腺腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	臓器	所見／検査例数	47	2	3	1	47	46	7	4	6	49
	脾臓	血管腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : ↓ $p < 0.05$ (Fisher の直接確率計算法, 申請者実施)

表 7. 腫瘍性病変(つづき)

時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	80	400	2000	8000	0	80	400	2000	8000
最終計画殺動物	臓 器	所見／検査例数	47	3	2	2	47	46	9	7	9	49
	血管／リンパ系	悪性リンパ腫 (M)	4	3	2	2	2	5	7	3	4	6
		組織球系細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	2	6	2	4	5	4
	臓 器	所見／検査例数	1	1	1	2	1	0	0	0	0	0
	ハタチ腺	腺 腫 (B)	1	1	1	2	1	—	—	—	—	—
	臓 器	所見／検査例数	47	0	0	0	47	46	0	0	0	49
	副腎皮質	腺 腫 (B)	1	—	—	—	0	0	—	—	—	0
	臓 器	所見／検査例数	47	0	1	0	46	46	14	14	21	48
	下垂体	前葉腺腫 (B)	1	—	0	—	1	16	8	12	17	15
		中間葉腺腫 (B)	0	—	0	—	0	1	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

表 7. 腫瘍性病変(つづき)

時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	80	400	2000	8000	0	80	400	2000	8000
途中死亡・切迫殺動物	臓 器											
	肺	所見／検査例数	3	5	4	8	3	4	4	2	2	1
		気管支肺胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺	所見／検査例数	0	0	0	0	0	4	4	2	2	1
		平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	血管／リンパ系	所見／検査例数	3	5	4	8	3	4	4	2	2	1
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	2	0	2	1	0
		組織球系細胞肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨格筋	所見／検査例数	3	5	4	8	3	4	4	2	2	1
		肉 腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

表 7. 腫瘍性病変(つづき)

時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	80	400	2000	8000	0	80	400	2000	8000
全動物	臓器	所見／検査例数	50	5	4	9	50	50	4	3	3	50
	前胃	扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見／検査例数	50	7	4	10	50	50	4	4	5	50
	腺胃	腺腫(B)	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見／検査例数	50	5	4	8	50	50	4	3	2	50
	十二指腸	腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見／検査例数	50	6	5	9	50	50	8	2	7	50
	空腸	腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2
		肝細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	肺	気管支肺胞腺腫(B)	6	3	↓0	2	↓0	1	0	0	0	1
		気管支肺胞癌(M)	2	4	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	腎臓	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見／検査例数	-	-	-	-	-	50	22	18	13	50
	卵巣	嚢胞腺腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		血管腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	臓器	所見／検査例数	-	-	-	-	-	50	20	18	14	50
	卵管	乳頭腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	臓器	所見／検査例数	-	-	-	-	-	50	17	22	22	50
	子宮	間質ポリープ(B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		腺様ポリープ(B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	臓器	所見／検査例数	-	-	-	-	-	50	8	12	8	50
	陰	脂腺様腺腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	臓器	所見／検査例数	-	-	-	-	-	50	4	1	2	50
	乳腺	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : ↓ $p < 0.05$ (Fisher の直接確率計算法, 申請者実施)

表 7. 腫瘍性病変(つづき)

時期	性 別 投与量 (ppm)		雄					雌				
			0	80	400	2000	8000	0	80	400	2000	8000
全 動 物	臓 器	所見／検査例数	50	7	7	9	50	50	11	6	8	50
	脾 臓	血管腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	50	8	6	10	50	50	13	9	11	50
	血管／ リンパ系	悪性リンパ腫 (M)	4	3	2	2	2	7	7	5	5	6
		組織球系細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	2	6	3	4	5	4
	臓 器	所見／検査例数	1	1	1	2	1	0	0	0	0	0
	ハート腺	腺 腫 (B)	1	1	1	2	1	-	-	-	-	-
	臓 器	所見／検査例数	50	0	0	0	50	50	4	2	2	50
	副腎皮質	腺 腫 (B)	1	-	-	-	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	49	4	5	7	49	50	18	15	23	49
	下垂体	前葉腺腫 (B)	1	-	0	-	1	16	8	12	17	15
		中間葉腺腫 (B)	0	-	0	-	0	1	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	50	5	4	8	50	50	4	2	2	50
	骨格筋	肉 腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
合 計	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	腫 瘍 数	良 性	9	8	1	5	4	21	8	17	18	21
		悪 性	8	7	3	3	5	13	11	9	12	10
	腫瘍総数		17	15	4	8	9	34	19	26	30	31
	担腫瘍動物数	良 性	9	7	1	4	4	20	8	14	18	19
		悪 性	8	7	3	3	5	13	11	9	11	10
担腫瘍動物数			14	14	4	7	7	29	18	22	27	24

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍