

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 10. 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	10	100	300	1000	0	10	100	300	1000	
衛星群 (1年間投与群)	肝臓	所見/検査動物数	20	10	10	10	10	20	10	10	10	10	
		小葉中心性・中間帯肝細胞脂肪化(大型脂肪滴) ^{注1,2}	0	0	0	↑10	↑10	0	0	0	0	↑7	
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	↑3	↑10	0	0	0	1	↑7	
		壊死性炎症巣	14	9	7	7	↓0	3	1	1	0	0	
		小葉周辺性肝細胞脂肪化 ^{注2}	0	0	0	0	0	9	3	2	2	↓0	
		小葉中間帯肝細胞脂肪化(小型脂肪滴) ^{注2}	15	10	7	↓0	↓0	1	0	0	0	0	
		肝細胞小増殖巣(好酸性細胞)	4	0	1	4	3	0	1	↑3	2	0	
	肺	所見/検査動物数	20	10	10	10	10	20	10	10	10	10	
		限局性肺胞上皮過形成	0	1	0	↑3	0	0	0	0	0	0	
	膵臓	所見/検査動物数	20	-	-	-	10	20	-	-	-	10	
		限局性外分泌腺細胞萎縮	3	-	-	-	↑6	6	-	-	-	4	
		ラ氏島肥大	0	-	-	-	↑3	0	-	-	-	0	
	甲状腺	所見/検査動物数	20	-	-	-	10	20	-	-	-	10	
		鰓のうのう胞	2	-	-	-	3	3	-	-	-	↑6	
	主群 (2年間投与群)	肝臓	所見/検査動物数	40	20	20	20	20	40	20	20	20	20
			小葉中心性肝細胞脂肪化	2	1	0	1	3	1	2	0	0	↑9
			小葉中心性肝細胞肥大	2	0	0	0	↑6	0	0	0	0	1
			肝細胞小増殖巣(明細胞)	4	2	3	4	↑8	3	2	0	2	5
色素沈着(クッパー細胞)			2	2	0	1	↑9	0	0	0	0	0	
壊死性炎症巣			2	1	4	↑5	↑5	13	5	9	4	11	
肝細胞小増殖巣(好塩基性細胞)			25	11	9	14	14	35	13	17	↓7	15	
肝細胞小増殖巣(空胞細胞)			4	4	5	4	5	11	3	↓0	3	6	
肝紫斑症			22	12	7	12	↓3	6	1	↑8	1	1	
脾臓		所見/検査動物数	40	20	20	20	20	40	20	20	20	20	
	組織球集簇	1	1	0	0	↑8	4	0	2	2	↑14		

Fisher の直接確率計算法 ↑↓, p<0.001 ; ↑↓, p<0.01 ; ↑↓, p<0.05

表中の数字は病変の認められた動物数

注1: 肝臓小葉内の病変部位は雄が小葉中間帯で雌が小葉中心性であった。

注2: 報告書では同時期の肝細胞脂肪化を部位および脂肪滴の大小によって細分化しており、まとめて集計すると群間の差がわからなくなる可能性があったため、上記の表にはそのまま記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 10. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	10	100	300	1000	0	10	100	300	1000
主群 (2年間投与群)	副腎	所見/検査動物数	40	20	20	20	20	40	20	20	20	20
		限局性皮質空胞化	8	5	7	1	5	17	11	10	12	↑ 15
		限局性皮質細胞肥大	2	3	2	1	0	1	1	2	1	↑ 6
	脳	所見/検査動物数	40	12	13	12	20	40	11	13	11	20
		下垂体腫瘍による脳底部陥凹	5	↑6	↑6	2	1	7	4	↑8	↑6	3
	肺	所見/検査動物数	40	20	20	20	20	40	20	20	20	20
		肉芽腫	0	0	0	0	↑ 3	1	0	0	0	1
	眼球	所見/検査動物数	40	15	12	14	20	40	14	17	15	20
		網膜萎縮	30	9	6	10	15	36	↓9	15	13	20
		水晶体変性	29	10	9	10	16	32	↓7	16	12	16
	ハート腺	所見/検査動物数	40	12	11	10	20	40	9	8	9	20
		腺腔拡張	2	1	0	1	↑6	5	0	0	0	1
	心臓	所見/検査動物数	40	12	14	12	20	40	10	8	10	20
		血管壁転移性石灰沈着	37	11	10	11	18	29	5	4	↓3	14
	腎臓	所見/検査動物数	40	20	20	20	20	40	20	20	20	20
		腎盂上皮石灰沈着	0	↑3	0	0	1	2	1	0	3	0
	前立腺	所見/検査動物数	40	10	12	11	20	-	-	-	-	-
		粘膜上皮細胞空胞化	23	↓1	4	4	15	-	-	-	-	-
	小腸	所見/検査動物数	40	14	14	13	20	20	10	8	9	20
		十二指腸上皮細胞肥大	4	↑5	2	2	3	2	0	2	0	1
前胃	所見/検査動物数	40	20	20	20	20	40	20	20	20	20	
	境界縁粘膜上皮過形成	3	1	1	↑6	5	7	3	3	1	3	

Fisher の直接確率計算法 ↑, $p < 0.01$; ↑↓, $p < 0.05$

表中の数字は病変の認められた動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 11. 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	10	100	300	1000	0	10	100	300	1000
衛星群全動物	副腎 ^{a)}	所見/検査動物数	20	1	-	-	10	20	-	-	-	10
		神経節細胞腫 (B)	1	0	-	-	0	0	-	-	-	0
	陰核腺 ^{b)}	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
		腺腫 (B)	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
	下垂体 ^{b)}	所見/検査動物数	20	3	2	1	10	20	3	4	5	10
		前葉腺腫 (B)	6	1	2	0	2	3	1	1	2	2
	甲状腺 ^{a)}	所見/検査動物数	20	-	-	-	10	20	-	-	-	10
		C細胞腺腫 (B)	2	-	-	-	0	0	-	-	-	0
		ろ胞状腺腫 (B)	1	-	-	-	0	0	-	-	-	0
	子宮〔角〕 ^{a)}	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	20	2	2	-	10
内膜ポリープ (B)		-	-	-	-	-	2	0	0	-	0	
主群途中死亡切迫殺動物	副腎	所見/検査動物数	25	11	11	10	6	14	9	8	9	5
		褐色細胞腫 (B)	2	0	1	3	1	0	0	0	0	0
	子宮頸部	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	14	9	8	9	5
		内膜ポリープ (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	1
		神経鞘腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	腎臓	所見/検査動物数	25	11	11	10	6	14	9	8	9	5
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	25	11	11	10	6	14	9	8	9	5
		肝細胞腺腫 (B)	2	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	卵巢	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	14	9	8	9	5
		血管腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	膵臓	所見/検査動物数	25	11	11	10	6	14	8	8	9	5
		島細胞腺腫 (B)	1	1	4	1	0	0	0	0	1	0
	上皮小体	所見/検査動物数	25	10	10	10	6	14	9	8	9	5
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施)

a): 対照群と 1000 ppm 群の統計検定を実施, b): 統計検定を実施せず。

表中の数字は病変の認められた動物数

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 11. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	10	100	300	1000	0	10	100	300	1000
主群途中死亡切迫殺動物	下垂体	所見/検査動物数	25	11	11	10	6	14	9	8	9	5
		前葉腺腫 (B)	15	7	7	3	1	10	3	6	4	3
		前葉癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0
	前立腺	所見/検査動物数	25	10	11	10	6	-	-	-	-	-
		腺腫 (B)	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
	脊髓	所見/検査動物数	25	11	11	10	6	14	9	8	9	5
		星状膠細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見/検査動物数	25	11	11	10	6	14	9	8	9	5
		血管肉腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	前胃	所見/検査動物数	15	9	9	10	14	26	11	12	11	15
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	所見/検査動物数	25	11	11	9	6	-	-	-	-	-
		間細胞腫 (B)	16	5	8	8	5	-	-	-	-	-
	甲状腺	所見/検査動物数	25	11	10	10	6	14	9	8	9	5
		C細胞腺腫 (B)	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0
		ろ胞状腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		C細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		ろ胞状癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	子宮 (角)	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	14	9	8	9	5
		内膜ポリープ (B)	-	-	-	-	-	3	0	0	2	1
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		内膜肉腫 (M)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	骨 (他) ^{b)}	所見/検査動物数	1	1	-	-	1	1	-	-	-	-
		骨肉腫 (M)	0	0	-	-	0	1	-	-	-	-
	口腔 ^{b)}	所見/検査動物数	2	-	-	-	1	2	-	-	1	-
		口蓋乳頭腫 (B)	0	-	-	-	1	0	-	-	-	-
口唇角化棘細胞腫 (B)		0	-	-	-	0	1	-	0	0	0	
陰核腺 ^{b)}	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	1	-	-	1	1	
	腺腫 (B)	-	-	-	-	-	1	-	-	0	0	
	腺癌 (M)	-	-	-	-	-	1	-	-	1	1	
耳 ^{b)}	所見/検査動物数	3	2	1	-	-	-	-	-	-	-	
	皮脂腺乳頭腫 (B)	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施)

a): 対照群と 1000 ppm 群の統計検定を実施, b): 統計検定を実施せず。

表中の数字は病変の認められた動物数, (B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

表 11. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	10	100	300	1000	0	10	100	300	1000
主 群 途 中 死 亡 切 迫 殺 動 物	造血器	所見/検査動物数	25	11	11	10	6	14	9	8	9	5
		LGL白血病 (M)	13	3	6	7	2	2	0	0	5	0
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳腺 (他) ^{b)}	所見/検査動物数	6	2	2	-	-	3	1	2	3	1
		線維腺腫 (B)	0	0	0	-	-	0	1	2	2	3
		腺腫 (B)	0	0	0	-	-	1	0	0	1	1
	鼻腔 ^{b)}	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-
		扁平上皮癌 (M)	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-
	包皮腺 ^{b)}	所見/検査動物数	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
		腺腫 (B)	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
	皮膚 (他) ^{b)}	所見/検査動物数	2	1	1	-	1	1	1	1	-	1
		毛のう上皮腫 (B)	0	1	0	-	0	0	0	0	-	0
		乳頭腫 (B)	0	0	0	-	0	0	0	0	-	1
		基底細胞癌 (M)	0	0	0	-	0	1	0	0	-	0
	皮下 ^{b)}	所見/検査動物数	4	2	1	-	1	1	2	2	3	2
		線維腫 (B)	1	0	0	-	0	0	0	0	0	0
		組織球形肉腫 (M)	0	0	0	-	0	0	1	0	0	0
		神経鞘腫 (M)	1	0	0	-	0	0	0	0	0	0
		脂肪肉腫 (M)	0	0	0	-	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	0	-	0	0	0	0	0	0
		未分化肉腫 (M)	0	1	0	-	0	0	0	0	0	0

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施)

a): 対照群と 1000 ppm 群の統計検定を実施, b): 統計検定を実施せず。

表中の数字は病変の認められた動物数

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 11. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	10	100	300	1000	0	10	100	300	1000
主群途中死亡切迫殺動	後腹膜 (鞘膜) ^{b)}	所見/検査動物数	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		中皮腫 (M)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ジンバル腺 ^{b)}	所見/検査動物数	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-
		腺腫 (B)	-	1	0	-	-	-	-	-	-	-
		腺癌 (M)	-	0	1	-	-	-	-	-	-	-
主群最終屠殺動物	副腎	所見/検査動物数	15	9	9	10	14	26	11	12	11	15
		褐色細胞腫 (B)	1	1	0	2	2	0	0	0	0	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	脳 ^{a)}	所見/検査動物数	15	1	2	2	14	26	2	5	2	15
		星状膠細胞腫 (M)	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
	子宮頸部 ^{a)}	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	25	-	2	0	15
		内膜ポリープ (B)	-	-	-	-	-	1	-	1	0	2
	腎臓	所見/検査動物数	15	9	9	10	14	26	11	12	11	15
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		間葉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	15	9	9	10	14	26	11	12	11	15
		肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		肝細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	15	9	9	10	14	26	11	12	11	15
		腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	卵巣 ^{a)}	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	26	1	-	-	15
		顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	-	-	0
	膵臓 ^{a)}	所見/検査動物数	15	1	1	3	14	26	-	-	-	15
島細胞腺腫 (B)		2	1	0	1	1	2	-	-	-	0	
島細胞癌 (M)		0	0	0	0	1	0	-	-	-	0	

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施)

a): 対照群と 1000 ppm 群の統計検定を実施, b): 統計検定を実施せず。

表中の数字は病変の認められた動物数

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 11. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	10	100	300	1000	0	10	100	300	1000
主 群 最 終 屠 殺 動 物	下垂体 ^{a)}	所見/検査動物数	15	9	7	6	14	26	9	10	9	15
		前葉腺腫 (B)	7	6	4	3	5	12	5	6	7	3
		前葉癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	前立腺 ^{a)}	所見/検査動物数	15	-	1	1	14	-	-	-	-	-
		腺腫 (B)	1	-	0	0	0	-	-	-	-	-
	小腸 ^{a)}	所見/検査動物数	15	3	3	3	14	26	1	-	-	15
		腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	-	-	0
	精巣 ^{a)}	所見/検査動物数	15	9	9	10	14	-	-	-	-	-
		間細胞腫 (B)	14	9	8	9	12	-	-	-	-	-
	胸腺 ^{a)}	所見/検査動物数	15	1	-	-	14	26	-	-	1	15
		胸腺腫 (M)	0	1	-	-	0	1	-	-	0	0
	甲状腺 ^{a)}	所見/検査動物数	15	-	1	1	14	26	-	1	2	15
		C細胞腺腫 (B)	1	-	1	0	1	3	-	1	1	1
		ろ胞状腺腫 (B)	0	-	0	0	0	0	-	0	0	1
	膀胱 ^{a)}	所見/検査動物数	15	1	-	-	14	26	-	-	-	15
		移行上皮乳頭腫 (B)	0	0	-	-	0	1	-	-	-	0
	子宮 (角) ^{a)}	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	25	5	-	3	15
		内膜ポリープ (B)	-	-	-	-	-	3	3	-	2	1
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	1	0	-	0	1
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	1	0	-	0	0
	口腔 ^{b)}	所見/検査動物数	1	-	-	1	-	-	-	2	1	2
		口唇乳頭腫 (B)	0	-	-	0	-	-	-	1	1	0
	陰核腺 ^{b)}	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	0	2	-	1	0
		腺腫 (B)	-	-	-	-	-	0	2	-	1	0
	耳 ^{b)}	所見/検査動物数	1	1	-	1	2	-	-	-	-	-
		乳頭腫 (B)	0	1	-	0	0	-	-	-	-	-
		腺維肉腫 (M)	1	0	-	0	0	-	-	-	-	-

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施)

a): 対照群と 1000 ppm 群の統計検定を実施, b): 統計検定を実施せず。

表中の数字は病変の認められた動物数

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 11. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	10	100	300	1000	0	10	100	300	1000
主群 最終屠殺動物	造血器	所見/検査動物数	15	9	9	10	14	26	11	12	11	15
		LGL 白血病 (M)	8	5	4	3	8	3	2	2	0	1
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	乳腺 (他) ^{a)}	所見/検査動物数	3	1	-	1	-	7	3	4	2	5
		線維腺腫 (B)	1	0	-	0	-	4	0	2	1	0
		腺腫 (B)	1	0	-	0	-	0	0	0	1	2
		腺癌 (M)	0	0	-	0	-	0	0	1	0	0
	筋肉 (他) ^{b)}	所見/検査動物数	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
		脂肪腫 (腹壁) (B)	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	包皮腺 ^{b)}	所見/検査動物数	-	1	1	1	-	-	-	-	-	-
		腺腫 (B)	-	0	1	1	-	-	-	-	-	-
	陰のう ^{b)}	所見/検査動物数	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-
		線維肉腫 (M)	-	0	1	-	-	-	-	-	-	-
	皮膚 (他) ^{b)}	所見/検査動物数	2	1	1	3	-	2	2	2	-	2
		角化棘細胞腫 (B)	1	0	0	0	-	0	0	0	-	0
		毛のう上皮腫 (B)	0	0	0	0	-	0	1	0	-	1
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	-	1	0	0	-	0
		基底細胞腫 (B)	0	1	0	0	-	0	1	0	-	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	-	0	0	1	-	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	-	0	0	0	-	1
	皮下 ^{b)}	所見/検査動物数	3	2	1	1	-	4	2	3	2	4
		線維腫 (B)	2	0	0	0	-	0	0	0	0	0
	主群 全動物	副腎	所見/検査動物数	40	20	20	20	20	40	20	20	20
褐色細胞腫 (B)			3	1	1	5	3	0	0	0	0	0
神経節細胞腫 (B)			1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪性褐色細胞腫 (M)			0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
皮質腺腫 (B)			0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施)

a): 対照群と 1000 ppm 群の統計検定を実施, b): 統計検定を実施せず。

表中の数字は病変の認められた動物数

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 11. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	10	100	300	1000	0	10	100	300	1000
主群全動物	脳 ^{a)}	所見/検査動物数	40	12	13	12	20	40	11	13	11	20
		星状膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	子宮頸部 ^{a)}	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	39	9	10	9	20
		内膜ポリープ (B)	-	-	-	-	-	1	1	1	0	2
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	1
		神経鞘腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	腎臓	所見/検査動物数	40	20	20	20	20	40	20	20	20	20
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		間葉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	40	20	20	20	20	40	20	20	20	20
		肝細胞腺腫 (B)	3	0	0	0	2	0	1	1	0	0
		肝細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	40	20	20	20	20	40	20	20	20	20
		腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	卵巣 ^{a)}	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	40	10	8	9	20
		顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		血管腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	膵臓 ^{a)}	所見/検査動物数	40	12	12	13	20	40	8	8	9	20
		島細胞腺腫 (B)	3	2	↑4	2	1	2	0	0	1	0
		島細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	上皮小体 ^{a)}	所見/検査動物数	40	10	10	11	20	40	9	8	9	20
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体 ^{a)}	所見/検査動物数	40	20	18	16	20	40	18	18	18	20
前葉腺腫 (B)		22	13	11	6	6	22	8	12	11	6	
前葉癌 (M)		0	0	0	0	0	1	0	2	1	1	

Fisher の直接確率計算法 ↑, p<0.05 (申請者実施)

a): 対照群と 1000 ppm 群の統計検定を実施, b): 統計検定を実施せず。

表中の数字は病変の認められた動物数

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 11. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	10	100	300	1000	0	10	100	300	1000
主群 全動物	前立腺 ^{a)}	所見/検査動物数	40	10	12	11	20	-	-	-	-	-
		腺腫 (B)	1	0	1	0	0	-	-	-	-	-
	小腸 ^{a)}	所見/検査動物数	40	14	14	13	20	40	10	8	9	20
		腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脊髄 ^{a)}	所見/検査動物数	40	11	11	10	20	40	9	8	9	20
		星状膠細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見/検査動物数	40	20	20	20	20	40	20	20	20	20
		血管肉腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	前胃	所見/検査動物数	40	20	20	20	20	40	20	20	20	20
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣 ^{a)}	所見/検査動物数	40	20	20	19	20	-	-	-	-	-
		間細胞腫 (B)	30	14	16	17	17	-	-	-	-	-
	胸腺 ^{a)}	所見/検査動物数	40	12	11	10	20	40	9	8	10	20
		胸腺腫 (M)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	甲状腺 ^{a)}	所見/検査動物数	40	11	11	11	20	40	9	9	11	20
		C細胞腺腫 (B)	2	1	1	0	2	3	0	2	1	1
		ろ胞状腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
		C細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		ろ胞状癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱 ^{a)}	所見/検査動物数	40	11	11	10	20	40	9	8	9	20
移行上皮乳頭腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
子宮 (角) ^{a)}	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	39	14	8	12	20	
	内膜ポリープ (B)	-	-	-	-	-	6	3	0	4	2	
	腺癌 (M)	-	-	-	-	-	1	1	0	0	1	
	平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	1	0	1	0	0	
	内膜肉腫 (M)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	
骨 (他) ^{b)}	所見/検査動物数	1	1	-	-	1	1	-	-	-	-	
	骨肉腫 (M)	0	0	-	-	0	1	-	-	-	-	

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施)

a): 対照群と 1000 ppm 群の統計検定を実施, b): 統計検定を実施せず。

表中の数字は病変の認められた動物数

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 11. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	10	100	300	1000	0	10	100	300	1000
主 群 全 動 物	口腔 ^{b)}	所見/検査動物数	3	-	-	1	1	2	-	2	2	2
		口唇乳頭腫 (B)	0	-	-	0	0	0	-	1	1	0
		口蓋乳頭腫 (B)	0	-	-	0	1	0	-	0	0	0
		口唇角化棘細胞腫 (B)	0	-	-	0	0	1	-	0	0	0
	陰核腺 ^{b)}	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	1	2	-	2	1
		腺腫 (B)	-	-	-	-	-	1	2	-	1	0
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	0	0	-	1	1
	耳 ^{b)}	所見/検査動物数	4	3	1	1	2	-	-	-	-	-
		皮脂腺乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
		乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	造血器	所見/検査動物数	40	20	20	20	20	40	20	20	20	20
		LGL 白血病 (M)	21	8	10	10	10	5	2	2	5	1
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	乳腺 (他) ^{b)}	所見/検査動物数	9	3	2	1	-	10	4	6	5	6
		線維腺腫 (B)	1	0	0	0	-	4	1	4	3	3
		腺腫 (B)	1	0	0	0	-	1	0	0	2	3
		腺癌 (M)	0	0	0	0	-	0	0	1	0	0
	筋肉 (他) ^{b)}	所見/検査動物数	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-
		脂肪腫 (腹壁) (B)	0	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	鼻腔 ^{b)}	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-
		扁平上皮癌 (M)	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-
	包皮腺 ^{b)}	所見/検査動物数	-	1	2	1	-	-	-	-	-	-
腺腫 (B)		-	0	2	1	-	-	-	-	-	-	
陰のう ^{b)}	所見/検査動物数	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	
	線維肉腫 (M)	-	0	1	-	-	-	-	-	-	-	

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施)

a): 対照群と 1000 ppm 群の統計検定を実施, b): 統計検定を実施せず。

表中の数字は病変の認められた動物数

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 11. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	10	100	300	1000	0	10	100	300	1000	
主 群 全 動 物	皮膚 (他) ^{b)}	所見/検査動物数	4	2	2	3	1	3	3	3	-	3	
		角化棘細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0
		毛のう上皮腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	1	0	-	1
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	-	1
		基底細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	1	0	-	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	-	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	1
		基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	-	0
	皮下 ^{b)}	所見/検査動物数	7	4	2	1	1	5	4	5	5	6	
		線維腫 (B)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
		神経鞘腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		未分化肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	後腹膜 (鞘膜) ^{b)}	所見/検査動物数	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		中皮腫 (M)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	ジバル 腺 ^{b)}	所見/検査動物数	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	
		腺腫 (B)	-	1	0	-	-	-	-	-	-	-	
		腺癌 (M)	-	0	1	-	-	-	-	-	-	-	
	合 計	検査動物数		40	20	20	20	20	40	20	20	20	20
		腫瘍数	良性	72	36	37	33	33	45	19	22	25	20
			悪性	26	12	14	11	13	14	6	9	8	8
		腫瘍総数		98	48	51	44	46	59	25	31	33	28
		担腫瘍動物数	良性	38	19	19	19	19	30	14	15	13	15
			悪性	26	10	13	10	12	14	6	7	7	8
	担腫瘍動物総数		39	19	20	20	19	33	17	18	17	17	

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施)

a): 対照群と 1000 ppm 群の統計検定を実施, b): 統計検定を実施せず。

表中の数字は病変の認められた動物数

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

②イヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験

(資料 2-10)

試験機関：Hazleton UK

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検体純度：

供試動物： ビーグル犬, 1 群雌雄各 4 匹
投与開始時 7~8 カ月齢,
投与開始時体重範囲 雄, 6.75~9.85 kg; 雌 6.35~9.15 kg

投与期間： 52 週間 (1990 年 5 月 29 日~1991 年 5 月 31 日)

投与方法： 検体を 0, 30, 300, 1000 または 3000ppm の濃度で粉末飼料に混入し, 各動物に 1 日 1 回調製飼料の 400 g を 52 週間摂食させた。飼料調製は毎週行なった。

投与用量設定根拠; 投与用量は, 同施設でビーグル犬を用いて実施した 90 日間亜急性経口毒性試験に基づいて設定した。

試験項目および結果：

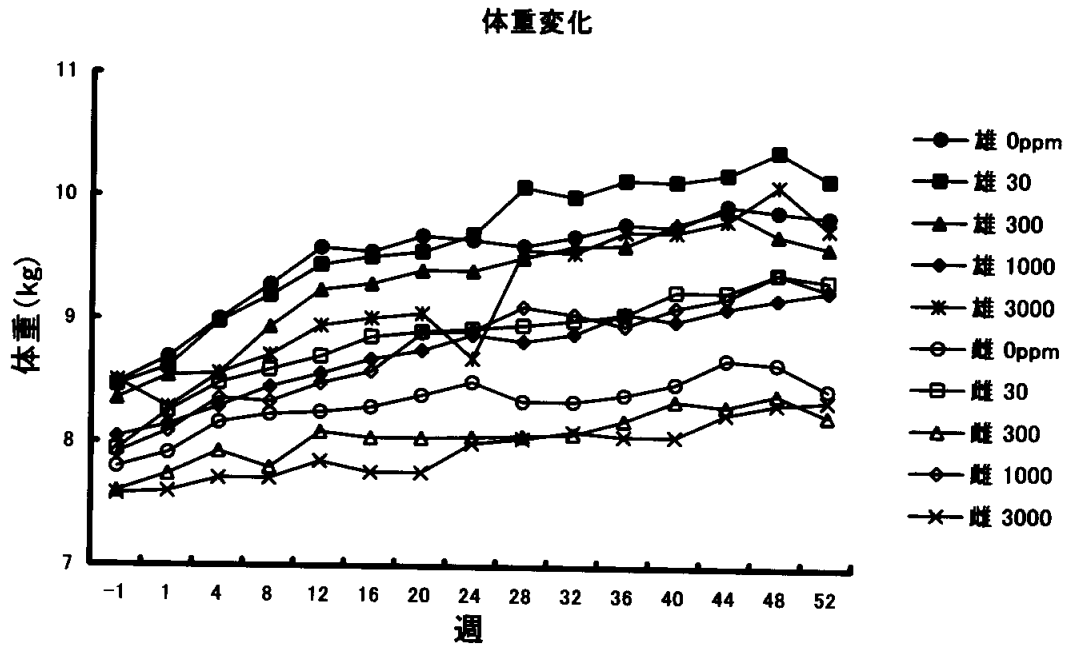
一般状態および死亡率；

試験期間中, 動物の一般状態と生死について毎日, さらに週 1 回は詳細な観察を行ない, 異常の有無を記録した。

3000ppm 群の雄 1 例, 雌 1 例においてそれぞれ投与第 26 及び 39 週以降に眼球混濁が見られた。3000ppm 群の雄 1 例は第 32 週に下痢を伴う体重減少のため切迫殺にされたが, これらの病因に検体投与の影響はないと判断された。その他の群の雌雄に死亡はなかった。

体重； 各動物の体重を, 試験期間中毎週 1 回測定した。
体重推移を図示し, 体重増加量を表 1-1., 1-2. に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。



注) 28週以降は3000ppm群の雄の切迫殺動物1例を除く。

表 1-1. 雄の体重増加量

用量群 (ppm)	体重増加量 (kg) :					
	期間 (週)	-1-13	13-26	26-39	39-52	-1-52
0		1.16	-0.11	0.29	0.04	1.38
30		0.96	0.19	0.56	-0.03	1.69
300		1.08	-0.03	0.43	-0.23	1.25
1000		0.51	0.31	0.21	0.18	1.21
3000		0.46DR↓	-0.18 ^a	0.32 ^a	0.07 ^a	0.72 ^a

^a: 切迫殺動物1例を除く。DR: 回帰分析による傾向検定, ↓, $p < 0.01$

表 1-2. 雌の体重増加量

用量群 (ppm)	体重増加量 (kg) :					
	期間 (週)	-1-13	13-26	26-39	39-52	-1-52
0		0.51	0.11	-0.03	0.05	0.65
30		0.78	0.14	0.31	0.16	1.39
300		0.44	-0.04	0.34	-0.10	0.64
1000		0.60	0.39	0.16	0.20	1.35
3000		0.28	0.09	0.13	0.30	0.79

3000ppm群の雄の投与開始後13週間における体重増加量は対照群に比し低く、傾向検定の結果も有意であった。対照群との間の体重差は試験期間中改善されなかった。

3000ppm群の雌及び1000ppm以下の投与群の雌雄に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

摂餌量； 各動物に1日当り400gの飼料を毎朝給餌し、食べ残した飼料は毎日午後に回収して秤量後廃棄した。摂餌量は、給与量から残量ないし廃棄量を差し引いて求めた。

3000ppm群の摂餌量は第1週にわずかに減少したが、その後は対照群との間に差は認められなかった。1000ppm以下の投与群の雌雄に異常は認められなかった。

平均検体摂取量(mg/kg/日)を表2-1., 2-2.に示す。

表 2-1. 雄の平均検体摂取量 (mg/kg/日)

用量群/投与週	1	7	13	26	39	52	総平均
30ppm	1.2	1.1	1.0	1.0	1.0	0.9	1.1
300ppm	12.6	13.0	11.1	12.0	12.3	11.2	12.1
1000ppm	39.9	40.0	38.1	37.7	35.5	33.8	39.0
3000ppm	96.6	124.2	111.0	106.2	108.5	98.1	110.6

表 2-2. 雌の平均検体摂取量 (mg/kg/日)

用量群/投与週	1	7	13	26	39	52	総平均
30ppm	1.2	1.2	1.0	1.0	1.1	1.0	1.1
300ppm	10.8	10.3	10.0	10.0	10.9	9.2	10.5
1000ppm	39.4	36.1	35.0	34.9	39.1	30.5	36.8
3000ppm	104.9	119.6	103.6	116.8	122.7	106.7	114.2

眼科学的検査；すべての動物について投与開始前に眼検査を実施し、その後は以下の頻度で検査した。

0ppm, 3000ppm群 : 6, 13, 22, 26, 30, 34, 39, 43, 47及び52週

1000ppm群 : 7, 13, 22, 26, 30, 34, 39, 43, 47及び52週

30ppm, 300ppm群 : 26及び52週

認められた所見を表3.に示す：

表 3. 眼科学的検査所見

用量群/性	所見	6	13	22	26	30	34	39	43	47	52週
0ppm 雄	小乳頭, 右眼	1 ^a	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	角膜混濁								1	1	1
30ppm 雄	角膜混濁										1
300ppm 雄	水晶体混濁										1
3000ppm 雄	水晶体混濁		2	3	3	3	3	3	3	3	3
	ブドウ膜炎						1	1	1	1	1
0ppm 雌	水晶体混濁								1	1	3
1000ppm 雌	水晶体混濁										1
3000ppm 雌	水晶体混濁	1	3	2	2	2	2	2	2	2	2
	ブドウ膜炎						1	1	1	1	1

^a: 例数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

眼の水晶体の混濁が、3000ppm 群の雄 3 例と雌 2 例の眼検査において発見された。初発時期は試験の第 6 週であった。試験の進行に伴い、この病変の重篤度は全般に高まっていったが、雌の 1 例では投与第 43 週以降その重篤度が低下した。3000ppm 群の他の雌 1 例では、13 週目の検査時のみで水晶体混濁が観察されたが、その後の検査では認められなかった。また、ブドウ膜炎が 3000ppm 群の雄 1 例及び雌 1 例で観察された。

その他の投与群では、投与に関連した病変はなかった。

血液学的検査；投与開始前、第 13、26 及び第 52 週に、約 18 時間絶食させた各動物の頸静脈から血液を採取して、以下の項目について検査した。

血色素量、赤血球数、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、網赤血球数(絶対数及び百分率)、血小板数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、総白血球数および白血球ディファレンシャルカウント

表 4. に統計学的に有意差がある項目を示す。

表 4. 統計学的有意差を示す血液学的検査成績

検査項目	検査週	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		30	300	1000	3000	30	300	1000	3000
血色素量	0	110 ↑	109	108	106	97	103	94	90 ↓
	13					95	103	102	88 ↓
	52	119 ↑	110	109	113	99	105	102	87 ↓
赤血球数	13	115 ↑	114 ↑	111 ↑	118 ↑				
	52	118 ↑	107	111	121 ↑				
ヘマトクリット値 (PCV)	13	116 ↑	113 ↑	110 ↑	114				
	52	119 ↑	105	108	115	102	105	105	87 ↓
平均赤血球容積 (MCV)	52	101	99	98	95 ↓DR				
平均赤血球血色素量 (MCH)	13	100	98	97	95 ↓DR				
	52					92 ↓	99	95	95
血小板数 (PLAT)	0	109	57 ↓	84	79	87	107	106	124
	13	121	104	111	131	95	104	104	144 ↑
	26	109	90	99	135	98	102	108	145 ↑
	52	122	106	110	148 ↑DR	91	100	97	135 ↑DR
プロトロンビン時間 (PT)	26	101	127 ↑	105	99	75	74 ↓	76	95
白血球数 (WBC)	13	100	124	128	136 ↑DR				
	26	87	97	106	152				
	52	86	129	124	135 ↑DR				
好中球数 (N)	26	87	99	104	169 ↑DR				
リンパ球数 (L)	26					112	104	127	191 ↑

数字は対照群に対する投与群の割合 (%)

分散分析および Dunnett 検定, または Wilcoxon 検定: ↑↓, p < 0.05; ↑↓, p < 0.01

DR: 回帰分析または Terpstra-Jonckheere の傾向検定, ↑↓, p < 0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

3000ppm 群の動物における血小板数は対照群よりも多かった。本変化を除き投与の影響で生じたと考えられる異常はなかった。なお、3000ppm 群雄で 26 週時に白血球数・好中球数に高い値がみられたのは、32 週で切迫殺された雄 1 例（慢性腸炎）のためだと考えられた。

血液生化学的検査：

投与開始前、第 13、26 及び第 52 週に、約 18 時間絶食させた各動物の頸静脈から血液を採取して、以下の項目について検査した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)、アルカリホスファターゼ、クレアチンホスホキナーゼ、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、ブドウ糖、尿素、総ビリルビン、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、総コレステロール、トリグリセライド

投与群において対照群に比し有意差の認められた変化を表 5. に示す。

表 5. 統計学的有意差を示す血液生化学的検査成績

検査項目	検査週	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		30	300	1000	3000	30	300	1000	3000
アルカリホスファターゼ	13	101	121	244 ↑	914 ↑	110	113	414	1341 ↑
	26	127	148	329 ↑	926 ↑	114	120	529	1519 ↑
	52	109	176	327 ↑	1231	135 ↑	145 ↑	478 ↑	1554 ↑
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	13	71	57 ↓	71	114	150	100	125	175 ↑
クレアチンホスホキナーゼ	13	127	156	137	158 ↑DR				
	26	266	152	284	237 ↑DR				
塩素	13	101	102	103 ↑	100				
	26					100	101	102 ↑	100
総ビリルビン	13	157	171 ↑	143	114				
総蛋白	52	107	111 ↑	98	111				
アルブミン	13	97	100	93	90 ↓	97	100	94	91 ↓
	26	100	103	93	83 ↓				
	52					90 ↓	97	94	87 ↓
アルブミン/グロブリン比	13	92	92	92	83 ↓	93	93	86	71 ↓
	26					81	88	75 ↓	75
	52					80	100	90	80 ↓

数字は対照群に対する投与群の割合 (%)

分散分析および Dunnett 検定、または Wilcoxon 検定：↑↓, p < 0.05; ↑↓, p < 0.01

DR：回帰分析または Terpstra-Jonckheere の傾向検定, ↑, p < 0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

1000ppm 及び 3000ppm 群の動物では、アルカリホスファターゼ活性が全ての投与週で高かった。但し、3000ppm 群雄の投与 52 週時は統計学的に有意差はなかった。クレアチンホスホキナーゼの活性には投与動物間でばらつきがみられた。投与量並びに投与期間との関連がないところから検体投与の影響とは考えなかった。3000ppm 群の動物では対照群と比較しアルブミン濃度 (及び関連するアルブミン/グロブリン比) の低下傾向が観察された。その他、投与による影響と考えられる変化はなかった。

尿検査； 投与開始前、第 13、26 及び第 52 週に、各動物の膀胱への直接カテーテル挿入により尿を採取して、以下の項目について検査した。

外観(濁度および色調)、比重、pH、蛋白、ブドウ糖、ケトン体、総ビリルビン、
潜血、ウロビリノーゲン、還元物質、沈渣
尿検査に検体投与の影響は認められなかった。

臓器重量； 試験終了時に、各動物を放血によって安楽死させ、以下の臓器重量(絶対重量)を測定し、最終体重について補正した(補正重量, g, 共分散分析の手法による)。

副腎、脳、心臓、腎臓(両側)、肝臓、卵巣(両側)、前立腺、脾臓、精巣および
精巣上体(両側)、甲状腺および上皮小体(両側)

いずれの臓器にも対照群に比し有意な増減はみられなかったが、3000ppm 群の雌雄の肝臓重量は対照群より大きかった。また 3000ppm 群の雄の脾臓および腎臓の重量も、対照群の値を上回った。結果を表 6. に示す。

表 6. 肝臓・脾臓・腎臓重量(補正重量)

投与群 (ppm)	30	300	1000	3000
臓器と性				
肝臓 雄	96	101	102	113
雌	99	105	101	128
脾臓 雄	82	81	79	114
雌	118	98	94	90
腎臓 雄	107	104	96	111
雌	97	90	94	94

表中の数字は対照群に対する百分率。

肉眼病理学的検査；

切迫殺動物および試験終了時の全生存動物を剖検して所見を記録した。

剖検時にはほとんどの組織に異常は見られなかった。眼の混濁と肝臓の退色、斑紋および腫大が 3000ppm 群の動物数例で観察されたが、これらは病理組織学的検査で観察された所見と関連していた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

病理組織学的検査；

切迫殺動物および試験終了時に剖検した各動物の以下の臓器および組織について、病理組織学的に検査して所見を記録した。

副腎(両側)、大動脈(弓および前腹部)、脳(脳幹を含む)、盲腸、結腸、直腸、十二指腸、精巣上体(両側)、眼(両側、視神経を含む)、大腿骨(骨髄および関節表面を含む)、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓(両側)、肝臓、肺(主要気管支を含む)、リンパ節(下顎および腸間膜)、食道、卵巣(両側)、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺(下顎腺)、坐骨神経、骨格筋(大腿四頭筋)、皮膚、乳腺、脊髄(腰部、頸部、中胸部)、脾臓、胸骨(骨髄を含む)、胃、精巣(両側)、胸腺(識別できる場合)、甲状腺および上皮小体(両側)、気管、膀胱、子宮(体部及び頸部)、すべての肉眼的異常部位

眼の水晶体の変性およびこれに伴う病変が、3000ppm 群の雄 3 例および雌 2 例で観察された。3000ppm 群の動物数例で観察され投与に関連した病変は、肝臓の肝細胞肥大、クッパー細胞の色素沈着増加および赤血球貪食、そして脾臓の髓外造血亢進および食細胞色素沈着増加であった。

(申請者注) 雌の 3000ppm 群において気管の扁平上皮化生が増加傾向を示したが、病変は気管のごく一部に限局していたこと、粘膜下織に関連する異常がなかったこと、から偶発的所見と判断した。イヌは肥満防止のため制限給餌をしているところから、給餌時に餌を勢いよくむさばり食べるため、食餌の一部が誤嚥され肺に肉芽腫性炎症巣を形成することも少なくない。このため、気管の扁平上皮化生の原因は明らかでないが、このように誤嚥された食餌による物理的刺激も考慮すべきであろう。

その他の投与群には、投与に関連した所見は認められなかった。

表 7. に上述した病変頻度を表示する。

表 7. 病理組織学的所見

性	雄					雌				
	0	30	300	1000	3000	0	30	300	1000	3000
所見/用量群 (ppm)										
検査動物数	4	4	4 ^a	4	4	4	4	4	4	4
眼										
水晶体変性	0	0	0	0	3	0	0	0	0	2
肝臓										
肝細胞肥大(中間帯/小葉周辺性)	0	0	0	0	3	0	0	0	0	↑4
色素沈着(クッパー細胞)	1	1	1	0	4	1	1	0	3	4
赤血球貪食	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脾臓										
髓外造血亢進	0	0	0	0	↑4	0	0	0	0	2
食細胞色素沈着										
程度										
軽度	3	4	3	4	1	3	3	4	4	0
中等度	0	0	0	0	2	1	0	0	0	4
重度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
気管										
扁平上皮化生	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3

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

^a：脾臓については3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

(申請者注) 眼の水晶体変性(白内障)の原因は明らかでないが、イヌはヒトに比し眼の GSH reductase が 3%¹⁾、ビタミンC 含量が 16%²⁾しかないところから種々の原因による酸化ストレスに極めて脆弱であると推察される。このことが、本検体の種々の試験のうちでイヌのみに白内障が生じた原因と考えられる。一方、カニクイザルで試験したところ、摂餌量低下のない最大量を投与しても白内障は認められず、ヒトへの白内障発症のリスクは極めて低いと判断できる(資料 2-19 参照)。

参考文献

- 1) Rathbun, W.B., Bovis, M.G., and Holleschau, A.M.: Species survey of glutathione peroxidase and glutathione reductase: Search for an animal model of the human lens. *Ophthalmic Res.*, 18; 282-287, 1986.
- 2) Varma, S.D. and Richards, R.D.: Ascorbic acid and the eye lens. *Ophthalmic Res.*, 20; 164-173, 1988.

結論すると、3000ppm の用量では眼の水晶体の変性に加えて、脾臓および肝臓に軽微な変化が引き起こされた。1000ppm の用量では、水晶体の変性や投与の影響を示唆するような顕微鏡で観察される組織の変化はみられなかったが、アルカリホスファターゼ活性に差が認められた。本試験では 300ppm 群に投与の影響を認めなかった。

以上の結果から、本試験における無毒性量 (NOEL) を雌雄とも 300ppm (雄 12.1 mg/kg/日, 雌 10.5 mg/kg/日) と判定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

2) 発癌性

①ラットを用いた飼料混入投与による2年間発癌性試験

(資料 2-11)

試験機関：Sittingbourne Research Centre

[GLP 対応]

報告書作成年：1992年

検体の純度：

供試動物： Fischer系ラット，1群雌雄各50匹，
投与開始時約6～8週齢，
投与開始時体重範囲 雄 109.0～159.1 g，雌 93.2～125.5 g

投与期間： 2年間（1989年5月30日～1991年6月12日）

投与方法： 検体をアセトンにて溶解し，0，100，300，1000ppmの濃度で飼料に混入し，2年間にわたって
摂食させた。

用量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；全動物について，一般状態及び死亡・瀕死動物の有無を毎日観察した。

検体投与に関連した臨床症状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

投与量 (ppm)		0	100	300	1000
死亡率 (%)	雄	40	44	50	34
	雌	34	40	38	32

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。

体重変化； 投与開始後13週間は毎週1回，以降は4週間に1回の頻度で体重を測定した。
1000ppm群の雌雄において投与開始時より体重増加抑制が見られた。雄では特に試験開始後13
週間で顕著であった。雌における抑制は試験期間を通じて持続した。投与期間中の体重増加量
は対照群の値より雄で6%，雌で9%低く，雌の（報告書では雄と記載されていたが雌の誤り）
最終体重は対照群に対し有意に低かった。
300ppm以下の投与群の雌雄の体重に検体投与による悪影響は認められなかった。
体重変化を次の図に，体重増加量を表2に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

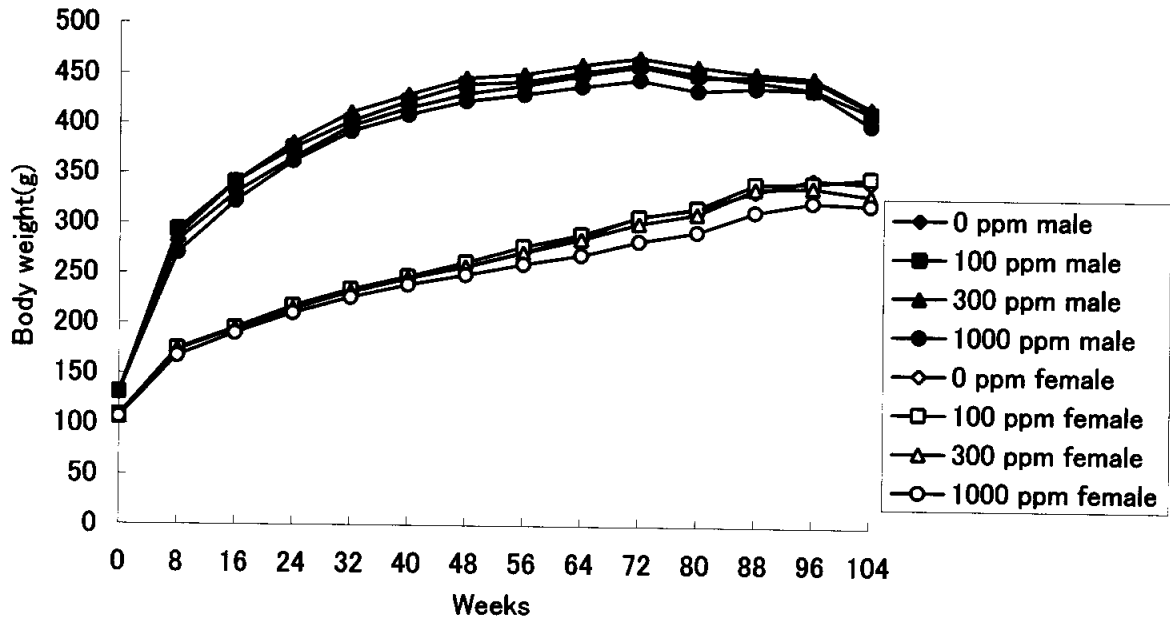


表 2. 体重増加量

投与量 (ppm)	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
0-13 週の増加	103.9	102.4	93.1	99.1	99.5	94.1
16-104 週の増加	83.5	89.6	92.3	102.6	91.6	87.9
0-104 週の増加	98.5	100.1	94.5	102.3	95.3	91.4

表中の数字は対照群に対する百分率。

摂餌量； 投与開始から13週間は週1回、その後は4週間に1回、全動物の摂餌量を測定した。摂餌量を表3-1に、有意差の認められた測定週を表3-2に示す。

表 3-1. 摂餌量

投与量 (ppm)	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
0-13 週	102.7	101.8	93.8	100.0	98.8	95.3
16-104 週	100.8	101.6	98.4	101.0	100.0	97.1
0-104 週	101.6	101.6	97.6	97.9	97.9	95.9

表中の数字は対照群に対する百分率。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 3-2. 摂餌量で有意差の認められた測定週

性別	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
投与期間 (週)	1		↓ 94			↓ 90
	2		↓ 91 ^d	↓ 97	↓ 96	↓ 91
	3		↓ 90			↓ 94
	4	↑104 ^d		↓ 91 ^d		↓ 94
	5			↓ 94 ^d		↓ 94
	6	↑107 ^d		↓ 94 ^d		↓ 96
	7			↓ 95		↓ 94
	8			↓ 94		↓ 95
	9					↓ 95
	10	↑107 ^d	↑111 ^d		↓ 96	↓ 94
	11	↑104 ^d				↓ 95
	13		↑104 ^d			↓ 96
	20	↑105 ^d				
	24					↓ 97
	28			↓ 97		
	40					↓ 97
	44					↓ 96
	48		↑104 ^d			↓ 97
	52					↓ 97
	56					↓ 96
60		↑105 ^d		↓ 95	↓ 93	
64					↓ 93	
68			↓ 95		↓ 92	
72					↓ 93	
80			↓ 94			

表中の数字は対照群に対する百分率。

Williams 多重比較法, ↑↓, p<0.05; ↑↓, p<0.01。

^dはDunnett の多重比較法, ↑↓, p<0.05; ↑↓, p<0.01。

1000ppm 群の雌雄で投与初期より摂餌量がわずかに減少した。雄では試験開始後 8 週まで対照群に比し有意に減少した。雌における減少は試験期間を通して持続した。これらは検体投与の影響と判断した。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

表 4. 検体摂取量

投与量 (ppm)		100	300	1000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	4.61	13.8	46.5
	雌	5.51	16.6	56.2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

眼検査； 投与開始前、各群各性 20 例について眼検査を実施した。さらに、投与 33 週時に対照群雄 24 匹及び雌 25 匹並びに高用量群雌雄各 25 匹について、投与終了時に対照群及び高用量群雌雄各 20 匹について眼検査を実施した。

1000ppm 群の雄で角膜混濁の発生頻度がわずかに上昇したが、この発生率増加は本系統の対照群ラットに観察される背景データの範囲内であり、検体投与とは無関係と考えた。

(申請者注) 報告書には上記のように記載されているが、角膜混濁は 0、1000ppm 群の雌雄ともほぼ検査した全例に認められており、1000ppm 群における発生率の上昇は認められない。また、程度の重篤化も認められなかった。角膜混濁の発生頻度を表 5 に示す。

表 5. 角膜混濁の発生頻度

投与量 (ppm)	雄				雌			
	0	100	300	1000	0	100	300	1000
検査時期								
投与開始前	18/20	16/20	18/20	19/20	18/20	19/20	19/20	18/20
33 週時	23/24	-	-	25/25	23/25	-	-	25/25
投与終了時	20/20	-	-	20/20	18/20	-	-	20/20

角膜混濁のみられた動物数/検査動物数。

- 検査せず。

その他いずれの投与群においても、検体投与に関連した眼病変は認められなかった。

血液学的検査； 投与 52, 78, 101 週時に全生存動物の尾端より血液を採取した。また、試験途中の切迫殺動物については心臓採血によりサンプルを得た。これらの血液より塗抹標本を作製し、赤血球形態及び白血球百分比を観察した。

統計学的に有意差の認められた項目を表 6 に示す。

表 6. 血液学的検査成績

検査項目	検査時期	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	300	1000	100	300	1000
単球	52 週			↑ 127			
好酸球	52 週						↓ 74
	101 週			↓ 65			
赤血球径	52 週			↓ 100			↓ 98
	78 週			↓ 98			
	101 週			↓ 98			
赤血球径標準偏差	101 週			↑ 114 ^{*)}			

表中の数字は対照群に対する百分率。

Williams 多重比較法, ↑ ↓, $p < 0.05$ ↓ ↓, $p < 0.01$ 。

^{*)}は Wilcoxon 検定法, ↑, $p < 0.01$ 。

1000ppm 群の雌雄において 52 週時に赤血球径の減少 (小赤血球症) が見られた。雄ではこの変化は持続性であり、101 週時には球状赤血球症や赤血球の大小不同を伴っていた。

300ppm 以下の雌雄の投与群に異常はなかった。

(申請者注) 1000ppm 群でみられた上記以外の有意な変化はいずれも一時的であり、他に関連する変化もみられなかったため、偶発的なものと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

臓器重量； 試験終了時の全生存動物について以下の臓器重量（絶対重量）を測定し、最終体重について補正した（補正重量，g，体重を共変量とした共分散分析の手法による）。

副腎，脳，心臓，腎臓，肝臓，卵巣，脾臓，精巣

統計学的有意差の認められた項目を表7に示す。

表7. 臓器重量(補正重量)

臓器	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
肝臓			↑112			↑113
副腎			↑107			
腎臓			↑113			
脾臓						↑121

表中の数字は対照群に対する百分率。

Williams 多重比較法，↑， $p < 0.05$ ；↑↑， $p < 0.01$ 。

1000ppm 群の雌雄で、肝臓重量が対照群に比較して有意に高かった。さらに、雄では副腎及び腎臓の、雌では脾臓の重量が有意に高かった。これらの変化は検体投与の影響と判断した。300ppm 以下の投与群雌雄には対照群に対して有意に変動した臓器はなかった。

肉眼病理学的検査；全動物を対象として剖検を行った。

発生頻度に統計学的有意差の認められた肉眼病理学的変化を表8に示す。

表8. 肉眼的病理学的変化

検査時期	性別		雄				雌			
	用量群 (ppm)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
全動物	臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	心臓	白色点/白色斑	1	↑7	↑↑10	↑↑10	7	3	2	3
	腎臓	退色	5	10	↑14	↑14	2	3	2	0
	前胃	潰瘍	5	↑13	↑15	↑14	8	6	11	10
	脾臓	腫大	16	18	18	13	6	9	9	↑14

Fisher の直接確率計算法 ↑， $p < 0.05$ ；↑↑， $p < 0.01$

表中の数字は病変の認められた動物数

すべての検体投与群の雄で前胃の潰瘍の発生頻度が上昇した。（病理組織学的検査非腫瘍性病変を参照）

1000ppm 群の雌では脾臓の腫大の発生頻度が対照群に比較して高かった。（病理組織学的検査腫瘍性病変を参照）

すべての投与群の雄で腎臓の退色の発生頻度が増加した（ただし 100ppm 群では有意差なし）。（病理組織学的検査非腫瘍性病変を参照）

すべての投与群の雄で心臓の白色点/白色斑の発生頻度が有意に増加した。しかし、組織学的検査において発生頻度が増加した所見がなかったことから、この肉眼所見の増加は偶発的なものと判断した。

病理組織学的検査；対照群及び 1000ppm 群の全動物及びその他の群の試験期間中の死亡・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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

副腎、大動脈、骨（膝関節、大腿骨、胸骨、椎骨（報告書には腰椎と記載されているが、椎骨の誤り）3カ所）、脳、子宮頸部、精巣上体、眼球、ハーダー腺、心臓、腸管（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、腎臓、喉頭、肝臓、肺、リンパ節（腸間膜及び下顎）、乳腺、坐骨神経、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺（顎下腺）、精のう、骨格筋（大腿筋）、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺/上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮（角）、肉眼的異常部位

また、100及び300ppm群の計画殺動物については肝臓、肺、腎臓、脾臓及び副腎（標的臓器）並びに肉眼的異常部位について病理組織学的検査を実施した。

[非腫瘍性病変]

発生頻度に統計学的有意差が認められた非腫瘍性病変を表11に示す。

肝臓において1000ppm群の雄では、肝細胞小増殖巣（明細胞、好酸性細胞及び空胞細胞）、小葉中心性肝細胞脂肪化、小葉中心性肝細胞肥大、色素沈着（クッパー細胞）の発生頻度が増加した。小葉中心性肝細胞肥大及び色素沈着（クッパー細胞）は300ppm群の雄でも有意に高い発生頻度で認められた。1000ppm群の雌では肝細胞小増殖巣（明細胞）及び小葉中心性肝細胞脂肪化が増加した。脾臓において脾臓の組織球集簇の発生頻度の増加が1000ppm群の雌雄で認められた。副腎において、皮質空胞化の発生頻度が300及び1000ppm群の雄で有意に高い値を示した。これらの変化はいずれも検体投与に起因する変化であると判断した。

腎臓において1000ppm群の雄では慢性腎症の程度が軽度増加した。総発生頻度に有意差はみられなかったが、これらの動物では腎臓重量の増加が観察されていることから、投与による影響と判断した。

（申請者注）1000ppm群の雄でみられた腎臓の退色は上記の変化に関連している可能性があり、投与の影響と考えられた。これに対し、300及び100ppmの雄の退色には臓器重量や病理組織学的検査において対応する変化がみられなかったことから毒性を示すものとは考えなかった。

肉眼病理学的検査ですべての投与群の雄に前胃の潰瘍の発生頻度の増加が観察され、それに対応する病理組織学的所見として、前胃の棘細胞増生/粘膜上皮過形成、限局性粘膜下織炎あるいはびらん/潰瘍の発生頻度が対照群に比べ高値を示した。

そこで、試験実施施設（SRC）における試験期間が2年以上のFisher系ラットを用いた試験における胃のびらん/潰瘍あるいは炎症性変化の背景データとの比較を行った。以下に過去の7試験のデータを示す。

表9. Fisher系ラット試験における前胃の胃の病変の背景データ

性	試験番号	3803	3798	3588	3460	2885	2670	2604
雄	検査例数	50	39	40	50	50	57	50
	びらん/潰瘍	4	10	12	2	23	21	13
	棘細胞増生/粘膜上皮過形成	9	12	12	8	24	37	25
	水腫/炎症	7	11	13	6	5	23	21
雌	検査例数	49	40	40	50	50	59	50
	びらん/潰瘍	3	4	2	3	10	18	4
	棘細胞増生/粘膜上皮過形成	4	5	5	5	13	27	18
	水腫/炎症	2	6	4	8	8	23	7

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

上記の比較の結果、投与群の発生頻度は背景的発生頻度内である一方、今回の雄の対照群の発生頻度はかなり低値であることが明らかとなった。各群の発生頻度と用量との間に関連性がなくラットの2年間慢性毒性試験やマウス発がん性試験でもこのような変化は認められていないことから、今回雄に見られた潰瘍性・炎症性変化は検体投与とは関連性のない偶発性変化であろうと考えられる。

(申請者注)精巢において1000ppm群の雄で限局性間細胞過形成及び動脈炎が有意に増加した。しかし、間細胞腫の発生頻度は対照群よりむしろ低いこと(表12)、また90日間反復経口投与試験や慢性毒性試験では動脈炎の増加はみられていないことから、これらは検体の毒性とは考えなかった。投与群でみられたその他の有意な変化はいずれも用量と関連がないかあるいは発生頻度の減少であり、偶発的なものと判断された。

[腫瘍性病変]

認められた全腫瘍性病変を表12に示す。

下記のLGL白血病以外に統計学的に有意に増加した変化は認められなかった。1000ppm群の雌においてLGL白血病の発生頻度が有意に増加し、肉眼的病理検査でみとめられた脾臓腫大と対応していた。造血組織でのLGL白血病の発生頻度を表10に示す。

表10. LGL白血病の発生頻度

	投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	100	300	1000	0	100	300	1000
検査例数	50	50(32) ^a	50(31)	50	50	50(22)	50(20)	50
発生頻度	17	22	21	14	5	8	7	↑↑15

^a: 括弧内はプロトコル臓器の検査例数。LGL白血病は各群の全動物について検査した肝臓、脾臓等に初期病変が観察されるところから、発生頻度の有意差検定は対照群と全投与群について母数を50匹として実施した。

↑; Williamsの多重比較法, p<0.05

↑↑; Peto検定, p<0.01

この差は統計学的に有意であったが、雄の発生頻度に対照群との差がないこと、1000ppm群の雌における発生率(30%)は試験実施施設の雌ラットの背景データ(5-28%, 平均10%)をわずかに上回るのみであること、及び公表されている同系統雌ラットの背景データ(6-31%, 平均20%, Haseman et al 1990)の範囲内にあること、さらに同時に実施した2年間慢性毒性試験の1000ppm群雌雄における本腫瘍の発生頻度に異常がなかったことから、偶発性の変化と判断した。その他には統計学的有意な腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかった。

Hasemann et al (1990): Tumor incidences in Fischer 344 rats: NTP historical data. In: Pathology of the Fischer Rat Reference and Atlas (Boorman, Eutis, Elwell, Montgomery, MacKenzie, Eds.) pp 557-564. Academic Press.

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

以上のように、本剤をラットに対し 2 年間飼料混餌投与したところ、発癌性は認められなかった。1000ppm 群では摂餌量のわずかな減少及び体重増加量の減少が見られた。また、小赤血球症及び赤血球形態異常がみられ、脾臓重量の増加及び組織球集簇の発生頻度の増加がみられた。さらに肝臓重量の増加及び肝臓病変（肝細胞小増殖巣（明細胞、好酸性細胞及び空胞細胞）、小葉中心性肝細胞脂肪化、小葉中心性肝細胞肥大、色素沈着（クッパー細胞））の増加、副腎重量の増加及び副腎皮質空胞化の発生頻度増加並びに腎臓重量の増加及び慢性腎症の程度の増加傾向が見られた。300ppm 投与群では、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大及び色素沈着（クッパー細胞）並びに副腎の皮質空胞化が観察された。100ppm（雄 4.61 mg/kg/日、雌 5.51 mg/kg/日）では検体投与に関連する変化は見られず、本濃度が無毒性量（NOAEL）であると結論した。