

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

ジノテフラン原体(MTI-446)のマウスを用いた混餌投与による 78 週間発がん性試験

(資料 5-1-2)

試験機関: Covance(米国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 2000 年

検体純度:

試験動物: CD-1(ICR) 系マウス、7 週齢、体重: 雄 27.1~36.7g 女 20.0~29.5g

1 群雌雄各 70 匹(各群雌雄 10 匹を投与後 52 週に中間計画殺)

試験期間: 18 ヶ月間(78 週間)(1997 年 6 月 5 日 ~ 1998 年 12 月 9 日)

投与方法: 検体を 0、25、250、2500 及び 25000ppm の濃度で飼料に混入し、18 ヶ月間(78 週間)にわたって隨時摂食させた。

検体を混入した飼料は投与 17 週までは毎週、その後は 1 月に 1 度調製した。

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た。

投与群の雌雄において発生頻度に統計学的有意差がみられた症状を下表に示す。

所見/投与量 (ppm)	雄					雌				
	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000
検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
腹部:腫張	7	8	10	↑19	2	9	9	↓2	8	4
痙攣	34	42	38	33	37	19	19	29	14	↑30
呼吸:不規則	5	2	↓0	3	1	3	4	2	3	2
皮膚及び外表:										
脱毛	0	1	↑5	2	0	3	8	2	6	3
痂皮、右耳	5	4	9	↑18	12	6	5	4	8	8
被毛黄色化	19	13	13	20	↓8	6	3	3	5	7
赤色化、左耳	5	2	1	1	↓0	5	2	1	3	2
蒼白、全身性	1	6	↑7	↑7	4	3	5	3	↑10	↑11
両眼:瞳孔拡張	0	↑9	3	3	↑6	2	1	1	1	1

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

25000ppm 投与群の雄に瞳孔拡張の有意な増加及び被毛黄色化ならびに左耳の赤色化の発生頻度が有意に減少した。雌では、けいれん及び全身性の蒼白の発生頻度の有意な増加が認められた。

2500ppm 投与群の雌雄において全身性の蒼白の発生頻度が有意に増加し、雄ではさらに腹部腫脹及び右耳痴皮の発生頻度が有意に増加した。

250ppm 投与群の雄で脱毛及び全身性の蒼白の有意な増加及び不規則呼吸の有意な減少が認められ、雌では腹部腫脹の発生頻度が有意に減少した。

25ppm 投与群では雄のみに瞳孔拡張の有意な増加が認められた。

いずれの症状も用量相関性が無く、かつ雌雄同時に変動しなかったことから、検体投与の影響によるものではないと判断された。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量(ppm)		0	25	250	2500	25000
死亡率 (%)	雄	27	20	17	28	25
	雌	24	27	20	28	33

死亡率について被験物質投与の影響は認められなかった。

体重変化；全動物の体重を投与開始前及び投与 1 週から 14 週までは毎週、以降は 4 週毎に測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定週を表 1 に示す。

25000ppm 投与群の雄では投与 2 週目から、雌では投与 11 週目から体重増加抑制が認められた。しかし、雌雄の 78 週目の体重変化は、それぞれ対照群の 95.3% 及び 90.9% であり、毒性影響とは判断されなかった。

(申請者注：25000ppm 投与群の雄では投与 2 週目から、雌では投与 11 週目から有意な体重増加抑制が認められたため、申請者として、検体投与による影響と判断した。)

2500ppm 投与以下の投与群では、雌で体重増加抑制が散見されたが、継続性がなく、偶発的な変化と判断された。

表 1. 体重変化

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	25	250	2500	25000	25	250	2500	25000
2週				↓96				
3				↓95				
4				↓97				
5				↓96				
6				↓95				
7				↓95				
8				↓96				
9				↓96				
10				↓96				
11				↓96				↓96
12				↓95				
13				↓95		↓96		↓95
14				↓94				
18				↓94				
22				↓93				↓95
26				↓93				↓94
30				↓92				↓94
34				↓91				↓91
38				↓92				↓92
42				↓90			↓94	↓89
46				↓90		↓93	↓94	↓89
50				↓90				↓90
54				↓92				↓91
58				↓91				↓91
62				↓91				↓91
66				↓93				↓91
70								↓92
74								↓91
78								↓91

注) Dunnett の多重比較法、↑↓ : p<0.05

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を投与 13 週までは毎週、以後は 4 週毎に測定した。食餌効率を投与 13 週まで算出した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定週を下表に示す。

性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	25	250	2500	25000	25	250	2500
1 週					↑ 111			
4					↑ 106			
6	↓ 95							
7					↑ 104			
11	↓ 95							
33				↓ 88			↓ 93	↓ 85

注) Dunnett の多重比較法、↑ ↓ : p<0.05

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

25000ppm 投与群の雄に摂餌量の有意な増加が投与 1、4 及び 7 週目に認められたが、偶発的な変化と判断された。また、2500ppm 以下の投与群においても摂餌量の有意な減少が認められたが、用量相関性がないことから、検体投与によるものではないと判断された。

食餌効率においては、検体投与による変化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を下表に示す。

投与量(ppm)	25	250	2500	25000	
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.353	34.089	345.360	3693.698
	雌	4.375	45.087	441.155	4727.978

飲水量；各群各性 10 匹の動物を投与 13 週までは毎週、それ以後は 4 週間毎に、1 週間のうち 2 日間の飲水量を給水瓶を用いて測定した。

対照群に比し統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	投与量(ppm)	25	250	2500	25000	25	250	2500
29 週			↑ 145					
57 週					↓ 93			

検体投与による変化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三井化学株式会社にある。

血液学的検査；投与 53 週に各群各性 10 匹、79 週に雌雄の全ての生存動物について、少なくとも 4 時間絶食させた後に炭酸ガス麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、次の項目を検査した。

赤血球数(RBC)、血色素量(HGB)、ヘマトクリット値(HCT)、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(PLT)、白血球数(WBC)、血球形態(赤血球大小不同症、多染性赤血球、変形赤血球症、赤血球血色素減少症、中毒性好中球)、白血球百分比(有核赤血球数(NRBC)、補正白血球数(COR WBC)、分葉核好中球数(N-SEG)、桿状核好中球数(N-BAND)、リンパ球数(LYMPH)、単球数(MONO)、好酸球数(EOSIN)、好塩基球数(BASO))

対照群に比し統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

検査時期	投与量(ppm)	雄				雌			
		25	250	2500	25000	25	250	2500	25000
53 週	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	単球数($\times 10^3/\mu l$)			↑ 233					
	単球百分率(%)			↑ 171					
79 週	検査動物数	47	45	43	44	43	45	41	39
	血小板数($\times 10^3/\mu l$)				↓ 80				

Dunnett の多重比較検定法、↑ ↓ : p<0.05

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

25000ppm 投与群の雄で投与 79 週時に血小板数が有意に減少したが、投与 53 週時に変化がなく、かつ軽度の変化であったことから、毒性影響とは判断されなかつた。

雄の 2500ppm 投与群で投与 53 週時に単球数及び百分率が有意に増加したが、用量相関性がなく、かつ投与 79 週時に変化が認められなかったことから、検体投与による変化と判断されなかつた。

臓器重量；投与 53 週目に中間屠殺した各群雌雄各 10 匹について、また投与 79 週目の最終屠殺動物では各群雌雄の最初に解剖した 10 例について、剖検後以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比を算出した。

副腎(両側)、脳、精巣上体(両側)、心臓、腎臓(両側)、肝臓及び胆のう、卵巣(両側)、下垂体(両側)、前立腺、脾臓、精嚢(両側)、精巣(両側)、胸腺、甲状腺及び上皮小体(両側)、子宮(頸部を含む)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

検査 時期	臓器	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		25	250	2500	25000	25	250	2500	25000
53 週	最終体重								
	肝臓 重量	↑ 121							
	重量					↑ 245	↑ 1549		
	卵巢 対体重比					↑ 263	↑ 1520		↑ 234
	対脳重量比					↑ 257	↑ 1629		
79 週	最終体重								↓ 90
	心臓 対体重比	↓ 83		↓ 84	↓ 84				

Dunnett の多重比較法、↑ ↓ : p<0.05

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

雌の卵巢重量が 53 週に 25、250ppm 投与群で増加し、25000ppm 投与群においても対体重比が増加したが、これらの群の数例に大型のう胞が認められたことによるもので、特記すべき組織学的異常を伴っていなかった。卵巢のう胞は対照群を含めこれらの年齢のマウスでよく観察される所見であることから、検体投与の影響とは判断されなかった。

他の臓器重量における統計学的有意差は、用量および投与期間と関連しないため(申請者注)偶発的な変化と判断された。

肉眼病理学的検査；すべての動物について剖検した。

投与群の全検査動物で対照群に比し有意に増減した所見を下表に示す。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

臓器	所見	検査時期	投与量 (ppm)	0	25	250	2500	25000
子宮	腫瘍	全投与期間	検査動物数	70	70	70	70	70
			異常動物数	6	9	3	8	↑ 14
		53 週	検査動物数	10	10	10	10	10
			異常動物数	0	0	0	0	0
		79 週	検査動物数	43	44	46	42	39
			異常動物数	4	9	3	7	8
		途中死亡・ 切迫殺	検査動物数	17	16	14	18	21
			異常動物数	2	0	0	1	6

Fisher の直接確率計算法、↑ ↓ : 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三井化学株式会社にある。

25000ppm 投与群の雌で子宮の腫瘍の頻度が有意に増加したが、病理組織学的検査において対照群に比し有意に増加した病変がなかったところから、偶発的変化と判断された。

以下に子宮に認められた病理組織学的検査結果を下表に示す。

性		雌				
投与群 (ppm)		0	25	250	2500	25000
臓器	所見					
子宮	検査動物数	70	63	62	62	70
	炎症/化膿性	1	1	0	0	2
	炎症/血管性	2	1	3	2	0
	壊死	0	0	0	0	1
	過形成, 子宮内膜/囊胞性	62	58	55	57	62
	過形成, 子宮内膜	4	1	2	1	2
	過形成, 平滑筋	0	0	1	0	0
	子宮内膜間質ポリープ°	3	2	2	5	1
	血管腫	0	1	0	2	3
	平滑筋腫	0	1	1	2	3
	平滑筋肉腫	1	0	0	0	2
	癌	0	0	0	0	1
	子宮内膜間質肉腫	1	1	1	0	2
	組織球性肉腫	2	0	2	4	2

病理組織学的検査；対照群及び 25000ppm 投与群の全動物に対して以下の病理組織標本を作製し鏡検した。

副腎(両側)、大動脈、脳、盲腸、子宮頸部、結腸、十二指腸、精巣上体(両側)、食道、眼球(両側)、大腿骨(骨髄を含む、遠位関節面)、胆のう、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓(両側)、肝臓、肺(気管支を含む)、リンパ節(下頸及び腸間膜)、乳腺(雌のみ)、腫瘍および周囲組織、筋肉(大腿部)、視神経(両側)、卵巣(両側)、脾臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺(顎下腺、両側)、坐骨神経、精のう、皮膚、脊髄(頸部、胸部及び腰部)、脾臓、胃、精巣(両側)、胸腺、甲状腺及び上皮小体(両側)、舌、気管、膀胱、子宮、腔、肉眼的病変部

また、肉眼的病変部、腫瘍、肺、肝臓及び腎臓については全投与群の全動物について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三井化学株式会社にある。

[非腫瘍性病変]

検査した全動物において投与群と対照群の間に統計学的有意差の認められた所見を表2に示す。

25000ppm 投与群の雄に骨髓の色素沈着、副腎皮質細胞肥大及びハーダー腺のリンパ形質細胞性細胞浸潤の有意な増加ならびに心臓のリンパ組織球性炎症、脾臓リンパ網内系過形成、脾臓被膜線維化、盲腸のリンパ組織過形成及び精嚢の分泌物増加の有意な減少が認められた。同群の雌では、腎孟拡張及び卵巣傍性のう胞の有意な増加ならびに骨髓線維化、胸腺及び腸管膜リンパ節のリンパ網内系過形成、ハーダー腺及び頸下線のリンパ形質細胞性細胞浸潤の有意な低下が認められた。これらの所見はいずれもこの系統のこの週令のマウスでよく観察される変化であり、検体投与の影響とは判断されなかつた。

2500ppm 以下の投与群では、腎臓の再生尿細管上皮、蛋白様の尿円柱、尿細管萎縮、肝臓の肝細胞空胞化、リンパ形質細胞性細胞浸潤の有意な増加及び肺の胸膜/胸膜下の線維化、肺胞/気管支での過形成、腎臓の皮質線維化の有意な減少が散見された。これらの変化は、いずれも用量相関性のない変化であり、検体投与の影響によるものではないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

[腫瘍性病変]

本試験で観察された腫瘍性病変を表3に示す。

表中、造血系腫瘍(X)とは各臓器で認められた組織球性肉腫(M)またはリンパ腫(M)を示す。

対照群及び投与群に認められた腫瘍は本系統マウスに通常よく観察されるもので、その発生頻度に対照群と投与群間に差は認められなかった。

以上の結果、最高投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかった。

従って、最大無毒性量は雌雄とも 25000ppm(雄 3693.698mg/kg/day、雌 4727.978mg/kg/day)と判断される。

(申請者注: 25000ppm投与群の雄では投与2週目から、雌では投与11週目から有意な体重増加抑制が認められたため、検体投与による影響と判断した。従って、申請者として、雄雌とも 2500ppm(雄 345mg/kg/day、雌 441mg/kg/day)を最大無毒性量と判断した。)

また、発がん性はないものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

表2. 統計学的有意差を示す非腫瘍性病変

性		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000
臓器	所見										
肺	検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
	線維化, 胸膜/胸膜下	5	↓0	2	6	2	0	0	1	2	0
	過形成, 肺胞/気管支	6	2	2	↓0	2	5	↓0	↓0	↓0	4
腎臓	検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
	再生, 尿細管上皮	4	10	↑18	↑21	6	12	9	11	14	6
	線維化, 皮質	7	↓1	5	3	7	6	5	3	2	8
	尿円柱, 蛋白様	9	16	17	13	11	9	11	↑23	14	16
	拡張, 腎盂	10	11	11	14	7	5	5	4	10	↑13
	萎縮, 尿細管	0	0	0	0	0	1	1	↑7	↑8	0
肝臓	検査動物数	70	69	70	70	70	70	70	70	70	70
	空胞化, 肝細胞	12	14	5	12	7	5	↑14	6	7	6
	細胞浸潤, リンパ形質細胞性	10	14	13	10	7	7	↑16	↑16	12	6
骨髓, 大腿骨	検査動物数	69	13	13	17	70	70	15	13	18	70
	細胞密度増加	23	6	6	12	↓11	20	7	6	8	21
	骨髓線維化	1	0	0	0	0	6	2	2	2	↓0
骨髓, 胸骨	検査動物数	70	12	13	17	70	70	16	14	18	70
	細胞密度増加	22	5	6	10	↓11	19	6	6	8	20
	骨髓色素沈着	0	0	0	0	↑5	1	0	0	0	1
心臓	検査動物数	70	13	13	18	70	70	16	14	18	70
	炎症, リンパ組織球性	5	1	0	0	↓0	1	0	0	0	0
脾臓	検査動物数	70	18	23	19	70	70	20	21	25	70
	過形成, リンパ網内系	27	3	3	3	↓13	29	5	8	7	↓17
	線維化, 被膜	5	2	3	1	↓0	1	1	0	0	0
胸腺	検査動物数	60	12	12	15	61	67	19	21	19	68
	過形成, リンパ網内系	17	1	3	1	11	38	8	10	10	↓26
リンパ節, 腸間膜	検査動物数	67	18	19	20	69	70	21	20	21	66
	過形成, リンパ網内系	23	3	8	9	16	24	8	7	7	↓10
副腎	検査動物数	70	13	14	17	69	70	16	14	18	70
	肥大, 皮質細胞	0	0	0	0	↑5	1	0	0	0	0

Fisher-Irwin の直接確率計算法、↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

表 2. 統計学的有意差を示す非腫瘍性病変(つづき)

性		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000
臓器	所見										
ハーダー腺	検査動物数	70	14	13	17	70	70	16	15	18	69
	細胞浸潤, リンパ形質細胞性	6	1	2	3	↑15	32	7	3	2	↓18
盲腸	検査動物数	69	12	11	17	69	70	14	12	17	69
	過形成, リンパ組織	11	0	0	1	↓1	2	0	0	1	3
精のう	検査動物数	70	25	29	31	70	-	-	-	-	-
	分泌物, 増加	23	12	10	15	↓10	-	-	-	-	-
リンパ節, 下頸	検査動物数	69	14	17	20	68	66	16	15	26	66
	過形成, リンパ網内系	5	2	4	6	3	12	4	0	3	↓4
唾液腺 頸下	検査動物数	70	14	14	18	70	70	16	14	18	70
	細胞浸潤, リンパ形質細胞性	6	1	1	1	8	18	2	2	2	↓6
卵巣	検査動物数	-	-	-	-	-	70	57	51	50	70
	のう胞, 卵巣傍性	-	-	-	-	-	2	5	9	2	↑12

Fisher-Irwin の直接確率計算法、↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

-: 該当なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

表 3. 腫瘍性病變

Fisher-Twain の直接確率計算法、↑↓： $P < 0.05$ 、△▽： $P < 0.01$
(B)：原発性良性腫瘍、(M)：原発性悪性腫瘍、(N)：転移性腫瘍、(I)：局所浸潤性腫瘍、(X)：その他の腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

表3. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期		全投与期間												79週間投与後											
臓器	所見	性別						53週間投与後						25						25000					
骨盤、大腿骨	検査動物数	雄	69	13	13	17	70	10	0	0	0	0	10	43	0	0	0	45	16	13	13	17	15	15	
	造血系腫瘍(×)	雌	70	15	13	18	70	10	0	0	0	0	10	43	0	0	0	39	17	15	13	18	21	21	
骨頭、大腿骨	検査動物数	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	造血系腫瘍(×)	雌	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
眼	検査動物数	雄	70	12	13	17	70	10	0	0	0	0	10	43	0	0	0	45	17	12	13	17	15	15	
	造血系腫瘍(×)	雌	70	16	14	18	70	10	0	0	0	0	10	43	0	0	0	39	17	16	14	18	21	21	
脳	検査動物数	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	造血系腫瘍(×)	雌	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
脊髓	検査動物数	雄	70	13	13	17	70	10	0	0	0	0	10	43	0	0	0	45	17	13	13	17	15	15	
	造血系腫瘍(×)	雌	70	16	14	18	70	10	0	0	0	0	10	43	0	0	0	39	17	16	14	18	21	21	
心臓	検査動物数	雄	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	造血系腫瘍(×)	雌	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	

Fisher-Irwin の直接確率計算法、↑↓ : $p < 0.05$ 、♂♀ : $p < 0.01$
(B) : 原発性良性腫瘍、(M) : 原発性悪性腫瘍、(N) : 転移性腫瘍、(+) : 局所浸潤性腫瘍、(X) : その他の腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

表3.腫瘍性病変(つづき)

臓器	検査時期	所見	性別	全投与期間												53週間投与後						79週間投与後						途中死亡・切迫死								
				0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	10	42	0	0	45	17	13	13	25	250	2500	0	25	250	2500	25000						
骨格筋		線維肉腫(M)	雄	69	13	13	16	70	10	0	0	0	0	10	43	0	1	0	39	17	16	13	13	16	15	18	21									
			雌	70	16	14	18	70	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
		血管肉腫(M)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
			雌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
		造血系腫瘍(X)	雄	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
			雌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
舌		検査動物数	雄	70	13	13	17	70	10	0	0	0	0	10	43	0	0	0	0	45	17	13	13	17	15	17	15	17	15	17	15	17	15	17		
			雌	70	16	14	18	70	10	0	0	0	0	10	43	0	0	0	0	39	17	16	14	18	21	18	21	18	21	18	21	18	21	18	21	
		扁平上皮乳頭腫(B)	雄	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
			雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		造血系腫瘍(X)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
			雌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
気管		検査動物数	雄	70	13	17	70	10	0	0	0	0	10	43	0	0	0	0	45	17	13	13	17	15	17	15	17	15	17	15	17	15	17	15	17	
			雌	70	16	14	17	70	10	0	0	0	0	10	43	0	0	0	0	39	17	16	14	17	21	17	21	17	21	17	21	17	21	17	21	
		造血系腫瘍(X)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			雌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		検査動物数	雄	70	18	23	19	70	10	1	1	0	10	43	4	9	2	45	17	13	13	17	15	17	15	17	15	17	15	17	15	17	15	17		
			雌	70	20	21	25	70	10	0	0	1	10	43	4	7	6	39	17	16	14	17	21	18	21	18	21	18	21	18	21	18	21	18	21	
脾臓		血管腫(B)	雄	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			雌	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		造血系腫瘍(X)	雄	2	1	2	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			雌	4	2	3	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	1	2	2	1	2	2	1	2	2	1	2	2	1	2	2	1
胸腺		検査動物数	雄	60	12	12	15	61	8	0	0	0	0	8	38	0	2	1	43	14	12	10	14	10	14	10	14	10	14	10	14	10	14	10	14	10
			雌	67	19	21	19	68	10	0	4	0	10	42	3	6	4	38	15	16	11	15	20	15	20	15	20	15	20	15	20	15	20	15	20	15
		造血系腫瘍(X)	雄	3	0	2	3	2	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fisher-Irwin の直接確率計算法、↑↓: p<0.05、↔: p<0.01

(B): 原発性良性腫瘍、(M): 原発性悪性腫瘍、(N): 転移性腫瘍、(I): 局所浸潤性腫瘍、(X): その他の腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

表3. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期	臓器	所見	全投与期間										79週間投与後										途中死亡・切迫致死						
			53週間投与後					25000					25000					25000					0		25		250		2500
腸間膜 リンパ節	平滑筋肉腫(N)	検査動物数	性別	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	10	42	5	5	3	45	15	12	13	17	14				
		雄	雄	67	18	19	20	69	10	1	1	0	10	43	6	9	4	37	17	15	11	16	19						
	造血系腫瘍(X)	雄	雌	70	21	20	21	66	10	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		雄	雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
副腎皮質	被膜下細胞腺腫(B)	検査動物数	性別	1	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	
		雄	雌	1	3	1	3	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	1	2	3	2	1	
	造血系腫瘍(X)	検査動物数	性別	70	13	14	17	69	10	0	0	0	0	9	43	0	1	0	45	17	13	13	17	15	17	15	17	15	
		雄	雌	70	16	14	18	70	10	0	0	0	0	10	43	0	0	0	39	17	16	14	18	21	18	21	18	21	
下垂体	腺腫(B)	検査動物数	性別	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		雄	雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	造血系腫瘍(X)	検査動物数	性別	65	12	13	14	62	6	0	0	0	0	6	43	0	0	0	44	16	12	13	14	12	14	12	14	12	
		雄	雌	62	14	13	18	61	7	0	0	0	0	8	38	1	1	3	34	17	13	12	15	19	15	19	15	19	
甲状腺	造血系腫瘍(X)	検査動物数	性別	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		雄	雌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	造血系腫瘍(X)	検査動物数	性別	70	13	13	17	70	10	0	0	0	0	10	43	0	0	0	45	17	13	13	17	15	17	15	17	15	
		雄	雌	70	16	14	18	70	10	0	0	0	0	10	43	0	0	0	39	17	16	14	18	21	18	21	18	21	
ハーダー腺	腺腫(B)	検査動物数	性別	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		雄	雌	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	
	造血系腫瘍(X)	検査動物数	性別	70	14	13	17	70	10	0	0	0	0	10	43	1	0	0	45	17	13	13	17	15	17	15	17	15	
		雄	雌	70	16	15	18	69	10	0	0	0	0	10	43	0	1	0	38	17	16	14	18	21	18	21	18	21	

Fisher-Irwin の直接確率計算法、↑↓ : p<0.05、↑↓↓ : p<0.01

(B)：原発性良性腫瘍、(M)：原発性悪性腫瘍、(I)：転移性悪性腫瘍、(N)：原発性悪性腫瘍、(X)：局所未調査性腫瘍、(O)：その他の腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

表3. 厚生性病変(つづき)

検査時期	臓器	所見	全投与期間										53週間投与後					79週間投与後					途中死亡・効果					
			性別	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000
下頸リンパ節	検査動物数	雄	69	14	17	20	68	10	0	0	1	9	43	2	5	2	45	16	12	12	17	17	14					
		雌	66	16	15	26	66	10	0	0	2	9	40	3	3	7	39	16	13	12	17	17	18					
唾液腺	検査動物数	雄	1	1	1	2	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	
		雌	70	14	14	18	70	10	0	0	0	10	43	1	1	1	45	17	13	13	17	17	15					
脾臓	検査動物数	雄	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	39	17	16	14	18	21					
		雌	0	1	0	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
肺島細胞腺腫(B)	検査動物数	雄	70	12	13	18	70	10	0	0	0	10	43	0	0	0	1	45	17	12	13	17	17	15				
		雌	70	16	14	17	70	10	0	0	0	10	43	0	0	0	0	39	17	16	14	17	17	21				
平滑筋肉腫(N)	検査動物数	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		雌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
造血系腫瘍(X)	検査動物数	雄	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		雌	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
前胃	検査動物数	雄	70	16	13	17	70	10	1	0	0	10	43	2	0	0	45	17	13	13	17	15						
		雌	70	17	15	18	70	10	0	0	0	10	43	1	1	0	39	17	16	14	18	21						
十二指腸	検査動物数	雄	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
脛(N)	検査動物数	雄	69	12	12	15	68	10	0	0	0	10	43	0	0	0	45	16	12	12	15	13						
		雌	69	14	13	15	68	10	0	0	0	10	43	0	1	0	39	16	14	12	15	19						

Fisher-Irwin の直接確率計算法、↑↓ : p<0.05、↑↓↓ : p<0.01

(B) : 原発性良性腫瘍、(M) : 原発性悪性腫瘍、(I) : 転移性腫瘍、(X) : その他の腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

表3.腫瘍生病変(つづき)

検査時期	臓器	所見	全般与期間												53週間投与後						79週間投与後						途中死亡・切迫致死						
			性別	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	0	25	250	2500	0	25	250	2500			
空腸	腺腫(B)	検査動物数	雄	69	12	11	13	67	10	0	0	0	10	43	0	0	1	45	16	12	11	12	12	12	12	12	12	12	12	12			
		雄	67	13	10	15	66	10	0	0	0	0	10	43	0	0	0	39	14	13	10	15	15	17	17	17	17	17	17	17	17		
	造血系腫瘍(X)	雄	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
回腸	検査動物数	雄	69	11	12	14	68	10	0	0	0	0	10	43	0	0	0	45	16	11	12	14	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
		雌	69	14	11	15	69	10	0	0	0	0	10	43	0	0	0	39	16	14	11	15	15	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	造血系腫瘍(X)	雄	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
盲腸	検査動物数	雄	69	12	11	17	69	10	0	0	0	0	10	43	0	0	0	45	16	12	11	17	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	
		雌	70	14	12	17	69	10	0	0	0	0	10	43	0	0	0	39	17	14	12	16	16	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	平滑筋肉腫(M)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
結腸	造血系腫瘍(X)	雄	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		雌	1	1	1	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	検査動物数	雄	70	13	13	17	70	10	0	0	0	0	10	43	0	0	0	45	17	13	13	17	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	
		雌	70	16	14	17	69	10	0	0	0	0	10	43	0	0	0	39	17	17	16	14	17	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
皮膚	粘液腫(B)	雄	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	角化棘細胞腫(B)	雄	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	扁平上皮乳頭腫(B)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		雌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fisher-Irwinの直接確率計算法、↑↓: p<0.05, ⇄: p<0.01
(B): 原発性良性腫瘍、(M): 原発性悪性腫瘍、(N): 転移性腫瘍、(I): 局所浸潤性腫瘍、(X): その他の腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

表3.腫瘍性病変(つづき)

検査時期	臓器	所見	全投与期間										79週間投与後					途中死亡・切迫致死				
			性別	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	0	25	250	2500	25000
皮膚	扁平上皮癌(M)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫(M)	雌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
乳腺	癌(M)	雄	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	造血系腫瘍(X)	雌	68	16	13	14	62	10	0	0	9	42	1	1	37	16	15	12	13	16		
膀胱	検査動物数	雄	70	13	12	18	69	10	0	0	10	43	0	0	1	45	17	13	12	17	14	
	造血系腫瘍(X)	雌	70	15	14	16	68	10	0	0	10	43	0	0	0	38	17	15	14	16	20	
精囊	検査動物数	雄	70	25	29	31	70	10	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腫瘍(B)	雄	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巢	間細胞腫(B)	雄	70	15	14	19	70	10	0	0	10	43	2	1	2	45	17	13	13	16	15	
	血管腫(B)	雄	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮頸部	検査動物数	雄	68	18	17	22	70	10	0	1	10	42	2	3	3	39	16	14	18	21		
	平滑筋腫(B)	雄	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
卵巢	線維腫(B)	雄	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	肉腫(M)(分類せず)	雄	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
子宮	子宮内膜間質肉腫(M)	雄	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	血管肉腫(M)	雄	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
精巢	癌(M)	雄	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	造血系腫瘍(X)	雄	0	0	1	15	4	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1	3	4	
卵巣	検査動物数	雄	70	57	51	50	70	10	4	6	4	10	43	37	31	28	39	17	16	14	18	21
	黄体腫(B)	雄	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
乳腺	顆粒細胞癌(B)	雄	2	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
	顆粒細胞癌(M)	雄	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
甲状腺	造血系腫瘍(X)	雄	2	2	3	5	2	0	0	0	0	1	0	1	2	0	1	2	2	3	2	

Fisher-Irwin の直接確率計算法、↑↓ : p<0.05、△▽ : p<0.01

(B) : 原発性良性腫瘍、(M) : 原発性悪性腫瘍、(I) : 轉移性腫瘍、(N) : 局所浸潤性腫瘍、(X) : その他の腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

表3.腫瘍性病変(つづき)

検査時期	臓器	所見	全投与期間										53週間投与後					79週間投与後					途中死亡・切迫致死					
			性別	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000
子宮	子宮内膜間質ポリープ(B)	検査動物数	70	63	62	62	70	10	6	9	8	10	43	41	39	36	39	17	16	14	18	14	18	21				
		子宮内膜間質ポリープ(B)	3	2	2	5	1	0	0	1	0	0	3	2	2	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		血管腫(B)	0	1	0	2	3	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	平滑筋肉腫(M)	検査動物数	0	1	1	2	3	0	0	0	1	0	0	1	1	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		平滑筋肉腫(M)	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
膀胱	子宮内膜間質肉腫(M)	検査動物数	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		造血系腫瘍(X)	2	0	2	4	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		雌	67	15	15	17	69	10	0	0	0	0	10	42	0	1	0	38	15	15	14	17	17	21				
	造血系腫瘍(X)	雄	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2	2	2	2	
		雄	3	3	2	4	2	0	0	0	0	0	0	1	2	2	1	1	2	1	0	1	0	1	1	1	1	
		雄	7	3	4	6	6	0	0	1	0	0	0	5	1	2	3	2	2	2	1	3	4					
血液	組織球性肉腫(M)	検査動物数	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	
		雄	3	0	2	2	3	0	0	1	0	0	0	2	0	1	1	0	1	0	1	0	1	3	3	3	3	
		雌	3	2	2	3	2	0	0	0	0	0	0	1	2	2	1	1	2	0	0	0	2	1	1	1	1	
	リンパ腫(M)	雄	4	3	2	4	3	0	0	0	0	0	0	3	1	1	2	2	1	2	1	2	0	0	0	0	0	
		雄	5	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	3	2	2	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	1	
		雌	4	1	0	2	0	0	0	0	0	0	1	4	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	
リンパ節、前腸間膜/結腸	造血系腫瘍(X)	検査動物数	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		雄	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		雌	8	4	2	2	4	0	0	0	0	0	0	4	3	1	3	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	リンパ節、その他	検査動物数	4	4	7	2	2	0	0	1	0	0	3	2	3	2	1	1	2	3	0	1	1	0	1	1	1	
		雄	3	1	1	2	2	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	2	0	0	1	1	0	1	0		
		雌	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0		

Fisher-Irwin の直接確率計算法、↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

(B) : 原発性良性腫瘍、(M) : 原発性悪性腫瘍、(N) : 轉移性悪性腫瘍、(I) : 局所浸潤性腫瘍、(X) : その他の腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

表3. 噪露性病変(つき)

検査時期	臓器	所見	全投与期間												79週間投与後						途中死亡・切迫致死			
			性別	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	
リンパ節、 腋窩	雄	1	0	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	
	雌	0	1	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	
	雄	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	雌	0	1	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	
リンパ節、 鼠径	雄	3	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	
	雌	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
	雄	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	
	雌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
リンパ節、 腰部/腸骨	雄	4	1	1	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
	雌	9	9	7	8	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雄	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	2	1	3	3	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	
リンパ節、 平滑筋肉腫(N)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雄	3	3	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	8	8	4	5	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
リンパ節、 腎臓	雄	1	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	3	1	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雄	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
頭蓋骨	雄	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
造血系腫瘍(X)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
頭蓋骨 髄膜肉腫(I)	雄	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Fisher-Tukeyの直接確率計算法、↑↓: p<0.05、△: p<0.01
(B): 原発性良性腫瘍、(M): 原発性悪性腫瘍、(N): 轢移性腫瘍、(I): 局所浸潤性腫瘍、(X): その他の腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

表3. 肿瘍性病変(つづき)

検査時期	臓器	所見	全投与期間						53週間投与後						79週間投与後						途中死亡・切迫殺						
			性別	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	0	0	0
皮下組織	雄	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	雌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	雄	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
尾	雄	2	0	1	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0
	雌	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	雄	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雄	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
尿道	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雄	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	雌	2	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
腹腔	雄	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雄	2	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1	
	雌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	
	雄	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
リンパ節、膝窩	雄	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雄	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雄	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
骨その他	雄	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Fisher-Irwinの直接確率計算法、↑↓: p<0.05、♂♀: p<0.01

(B)：原発性良性腫瘍、(M)：原発性悪性腫瘍、(N)：転移性腫瘍、(I)：局所浸潤性腫瘍、(X)：その他の腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

ジノテフラン原体(MTI-446)のイヌを用いた混餌投与による 52 週間慢性毒性試験

(資料 5-1-3)

試験機関: Covance(米国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度:

試験動物: ビーグル犬、約 5 ヶ月齢、体重: 雄 8.0-9.8kg、雌 7.1-8.9kg、1 群雌雄各 4 匹

試験期間: 52 週間(1998 年 5 月 27 日～1999 年 5 月 28 日)

投与方法: 検体を 0、640、3200 及び 16000ppm の濃度で飼料に混入し、52 週間にわたって 1 日約 400g を制限給餌した。検体を混入した飼料は 1 ヶ月に 1 回調製した。

投与量設定根拠;

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態を毎日 1 回、生死を毎日 2 回観察した。

いずれの投与群においても死亡例は観察されなかった。

試験期間中、検体投与に起因すると考えられる一般状態の変化も観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

体重変化；全動物の体重を16週目までは毎週1回、その後は4週に1回測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定週を下表に示す。

性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	640	3200	16000	640	3200
2週					↓98	
14					↓93	↓91
15					↓93	↓92
20					↓92	↓91
24					↓92	↓89
32					↓88	↓87
36					↓87	↓84
40					↓87	↓86
44					↓86	↓87
48					↓89	↓89
52					↓89	↓89

注) Dunnett の t-検定、↑ ↓ : p<0.05

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

16000ppm 投与群の雌において投与14週目から52週目まで有意に体重が減少し、対照群の84.0から91.7%であった。また、3200ppm 投与群の雌においても投与2週目及び投与14週目から52週目にかけて有意に体重が減少し、それぞれ対照群の98%及び86.3から92.5%であった。これらは、試験期間を通して摂餌量が減少したことに起因すると考えられた。しかし、体重減少に関連する一般状態変化、臨床病理及び病理学的变化が認められなかったことから毒性影響とは判断されなかつた。

(申請者注: 雌の3200ppm 投与群及び16000ppm 投与群において、統計学的に有意な体重減少が認められたため、申請者として、これらの体重減少は検体投与による影響と判断した。)

640ppm 投与群の雌及び全投与群の雄では検体投与の影響は認められなかつた。

第1週から52週までの体重増加量は、3200及び16000ppm 投与群の雌において有意な低下が認められた。16000ppm 投与群の雄においても有意差は認められなかつたが対照群に比較して低下した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を16週までは毎日、その後は4週に1回測定し、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週を下表に示す。

性別	雄			雌			
	投与量 (ppm)	640	3200	16000	640	3200	16000
12週			↑121	↑118			
13			↑127				
20							↓80

注) Dunnett の t-検定、↑↓ : p<0.05

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

3200ppm 投与群の雌及び 16000ppm 投与群の雌雄では、摂餌量の減少が試験期間中認められたが、有意差が認められたのは 16000ppm 投与群の雌の20週目のみであった。

3200ppm 投与群の雄の12及び13週目、16000ppm 投与群の雄の12週目に摂餌量の有意な増加が認められたが、偶発的な変化であり、検体投与によるものではないと判断された。

640ppm 投与群では影響は認められなかった。

また食餌効率はいずれの投与群においても有意差は認められなかった。

飲水量；全動物の飲水量を16週までは毎週1回2日間測定し、その後は4週に1回2日間測定した。

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下表に示す。

性別	雄			雌			
	投与量 (ppm)	640	3200	16000	640	3200	16000
30日			↑226				

注) Dunnett の t-検定、↑↓ : p<0.05

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

3200ppm 投与群の雄において投与30日に飲水量の有意な増加が認められた。しかし、1日のみの変化であり、飲水量は、個々の動物及び測定日において変動率が大きいため、otoxicological的意義のない変化と判断された。

640及び16000ppm 投与群では、検体投与による影響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三井化学株式会社にある。

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。

投与量(ppm)		640	3200	16000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	20	111	559
	雌	22	108	512

血液学的検査；投与前、投与14、27週及び53週に絶食した全動物の頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、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、白血球数、血球形態、白血球百分比、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

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		640	3200	16000	640	3200	16000
ヘモグロビン量	14週					↑113	
ヘマトクリット値	14週					↑113	
白血球百分比 好中球(%)	53週						↓ 86

注) Dunnett の t-検定、↑↓: p<0.05

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

3200ppm 投与群の雌において14週目の検査時にヘモグロビン量及びヘマトクリット値が有意に増加したが、用量相関性がなく、他の検査時期に変化が認められなかつたことから検体投与の影響によるものではないと判断された。

16000ppm 投与群の雌において53週目の検査時に白血球百分比における好中球の割合(%)が有意に減少したが、軽度な変化であり、他の検査時期や雄に認められなかつたことから、偶発的な変化と考えられた。

640ppm 投与群及び雄では、検体投与の影響は認められなかつた。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用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つた。

グルコース、尿素窒素、クレアチニン、総蛋白、総ビリルビン、アルブミン、グロブリン、A/G 比、コレステロール、トリグリセリド、GOT、GPT、アルカリフオスファターゼ、γ-GTP、クレアチンキナーゼ、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		640	3200	16000	640	3200	16000
尿素窒素	14週	↑140					
	53週	↑133					
アルブミン	53週						↑108
カリウム	53週						↑114

注) Dunnett の t-検定、↑↓: p<0.05

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

640ppm 投与群の雄において投与 14 週及び 53 週目の検査で尿素窒素が有意に増加したが、用量相関性のないことから偶発的な変化と判断された。

16000ppm 投与群の雌の 53 週目の検査においてアルブミン及びカリウムが有意に増加したが、軽度な変化であり、他の検査時期や雄に認められなかったことから、偶発的な変化と考えられた。

3200ppm 投与群では検体投与の影響は認められなかった。

尿検査； 血液学的検査と同時期に採取した蓄尿(約 16 時間)について以下の項目を検査した。

尿量、比重、pH、蛋白質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、尿沈査、外観

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	測定週	投与量 (ppm)	pH					
			6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5
雌	27 週	0	0	0	3	1	0	0
		640	0	1	2	1	0	0
		3200	0	0	4	0	0	0
		16000↑	0	0	1	0	1	2

注) Dunnett の t-検定、↑↓: p<0.05

16000ppm 投与群の雌において投与 27 週の尿の pH が有意に上昇したが、その後の検査では観察されなかったことから、偶発的変化と考えられた。

640 及び 3200ppm 投与群では検体投与の影響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三井化学株式会社にある。

眼科的検査；全動物について投与開始前及び投与52週目に眼科的検査を実施した。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

臓器重量；試験終了時に全動物について以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、胆嚢を含む肝臓、肺、卵巢、脾臓、下垂体、前立腺、脾臓、精巣、胸腺、上皮小体を含む甲状腺、子宮頸管を含む子宮

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雌		
投与量(ppm)		640	3200	16000
最終体重			↓ 86	↓ 86
卵巢	重量	↑ 209		
	対体重比	↑ 212	↑ 153	↑ 126
	対脳重量比	↑ 204		
子宮	重量	↑ 365		
	対体重比	↑ 370	↑ 195	
	対脳重量比	↑ 356		

注) Dunnett の t-検定、↑ ↓ : p<0.05

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

3200ppm ならびに 16000ppm 投与群の雌において最終体重が有意に減少した。
3200ppm 投与群の雌の卵巢及び子宮の対体重比ならびに 16000ppm 投与群の雌の卵巢の対体重比が有意に増加したが、低体重に起因する変化であり、検体投与の影響とは判断されなかった。

640ppm 投与群の雌の卵巢及び子宮重量、対体重比、対脳重量比が有意に増加したが、この変化は発情に関連する変化であった。

雄においては、検体投与に関連のある変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物について剖検を行った。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物に対して以下の組織病理標本を作製し、検鏡した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、子宮頸管、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼球、骨髄を含む大腿骨(末端の関節面)、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節(頸部表在及び腸間膜)、乳腺(雌)、筋肉(大腿)、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

視神経、卵巣、臍臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺(顎下腺)、坐骨神経、皮膚、脊髄(頸部、中胸部、腰部)、脾臓、骨髓を含む胸骨、胃、精巣、胸腺、上皮小体を含む甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、腫、肉眼的病変部

本試験で認められた組織病理学的所見を次表に示す。いずれの所見も検体投与に関連のある変化とは認められなかった。

性		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	640	3200	16000	0	640	3200	16000
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
臓器	所見								
肺	結石/鉱質化肺胞内 分泌物/巢状	0	0	1	0	0	0	0	0
	気腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	線維症, 胸膜/胸膜下	0	0	1	0	0	0	0	0
	細胞浸潤, 食細胞性, 肺胞	0	0	0	0	0	0	1	0
	炎症, 慢性	1	0	1	1	0	0	0	0
	炎症, 慢性活動性	0	0	0	0	0	2	1	0
	炎症, 顆粒球性	0	0	0	0	0	1	0	0
腎	鉱質化, 尿細管	3	2	4	4	4	2	2	2
胸腺	囊胞, 鰓後体性	0	0	3	2	1	1	1	1
	枯渴, リンパ球性	0	1	2	0	1	1	1	0
舌	炎症, 慢性	0	0	0	0	0	1	0	0
甲状腺	囊胞, 鰓後体性	2	1	0	1	0	1	0	1
	炎症, 慢性	0	0	2	0	1	0	0	1
	鉱質化	1	0	0	0	1	0	0	0
上皮小体	囊胞, 鰓後体性	1	2	1	1	1	2	0	2
	異所性胸腺	0	0	0	0	1	0	0	0
	炎症, 慢性	0	1	0	0	0	0	0	0
副腎/皮質	空胞化	1	0	0	0	0	0	0	0
下垂体	囊胞	0	1	1	0	1	0	3	0
リンパ節/ 腸間膜	浮腫	0	0	1	0	0	0	0	0
	出血	1	1	0	0	1	0	3	1
胃	鉱質化	0	0	0	0	1	0	0	0
リンパ節/ 浅頸	出血	0	0	0	1	1	0	0	0
	細胞浸潤, 食細胞性, 色素貪食性	1	1	1	2	1	1	2	1
下顎腺	炎症, 慢性	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚	浮腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	びらん	0	0	0	0	1	0	0	0
	線維症	0	0	0	0	1	1	0	0
	異物	0	0	0	0	0	1	0	0
	炎症, 急性	0	0	0	0	1	1	0	0
	炎症, 慢性	1	0	0	0	0	0	0	0
乳腺(雌)	反応性	-				0	4	2	1
精巣	若年性精巣	1	0	0	0	-			
精巣上体	精子減少	2	0	1	1	-			
卵管	囊胞	-				1	0	0	0

-: 該当なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

以上の結果から、本剤のイヌに対する52週間飼料混入投与による慢性毒性試験において3200及び16000ppm投与群の雌に摂餌量の低下を伴う体重減少が認められたが、関連する一般状態変化、臨床病理及び病理学的変化が認められなかつたことから毒性影響とは判断されなかつた。従つて、最大無毒性量は雌雄とも16000ppm(雄 559mg/kg/day、雌 512mg/kg/day)であると判断される。
(申請者注:雌の3200ppm投与群及び16000ppm投与群において、統計学的に有意な体重減少が認められたため、申請者として、検体投与による影響と判断した。従つて、雄で16000ppm(559mg/kg/day)、雌で640ppm(22mg/kg/day)を最大無毒性量と判断した。)