

7. 慢性毒性および発癌性

(1) ベンスルタップ原体のラットを用いた飼料混入投与による2年間慢性毒性および発癌性試験

(資料7-1)

試験機関：Hazleton Laboratories America, Inc.

報告書作成年：1984年

検体：ベンスルタップ原体

検体純度：

供試動物：CD系ラット、約9週齢、1群雌雄各62匹（第53週屠殺群：雌雄各12匹）

投与開始時体重；雄 245.2~361.8 g、雌 141.8~258.0 g

試験期間：105週間（1980年10月8日~1982年10月12日）

投与方法：検体を0、10、30および90 mg/kgの濃度で飼料に混入し、104週間にわたって随時摂食させた。飼料は毎週1回調製した（前回の体重値および摂餌量を基に調製した）。

投与量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を最初の52週間は1日2回、それ以降は1日3回（週末は2回）観察した。

試験終了時の死亡率を次表に示した。

投与群 (mg/kg)		0	10	30	90
死亡率 (%)	雄	32	48	48	↑ 64
	雌	48	38	50	58

National Cancer Institute Packageによる解析。

90 mg/kg 群雄の死亡率が対照群と比較して有意に高値を示した。

雌の死亡率に有意差は認められなかった。

一般症状については、検体投与に起因した変化は認められなかった。

体重変化；投与開始後 14 週間は毎週、それ以降は 2 週間毎に全動物の体重を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められたデータを次表に示した。

性別	雄			雌		
	10	30	90	10	30	90
投与群 (mg/kg)	100	99	95	98	94	91
第 14 週	100	99	↓ 95	98	↓ 94	↓ 91
第 26 週	↑ 101	99	↓ 94	98	↓ 94	↓ 88
第 38 週	100	101	↓ 93	97	↓ 94	↓ 84
第 52 週	↑ 102	100	↓ 94	100	94	↓ 84
第 64 週	↑ 105	101	↓ 93	100	95	↓ 86
第 78 週	105	99	↓ 90	100	92	↓ 83
第 90 週	107	100	↓ 90	102	96	89

Scheffé の多重比較法または Turkey Kramer 変法 ↓ ↑ : $p < 0.05$

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

90 mg/kg 群雌雄では投与期間を通じて体重低値ないし低値傾向が認められた。

その他の群で認められた変化は、検体投与に関連するとは考えられなかった^{申請者注}。

摂餌量；投与開始後 14 週間は毎週、それ以後は 2 週間毎に全動物の摂餌量を測定した。

平均総摂餌量では対照群と比較して有意差は認められなかった。

統計解析は Bartlett' s test を実施した後、ANOVA による検定を実施した。

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。

投与群 (mg/kg)		0	10	30	90
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.0	9.9	29.7	89.5
	雌	0.0	9.9	29.7	89.7

申請者注：体重について

30 mg/kg 群雌において投与初期に散発的な体重低値が認められたが、程度が極軽微であること、また投与期間の延長に伴う増悪化も認められていないことから、毒性学的意義はないと判断した。

血液学的検査；試験開始前にはプールしておいた雌雄各 16 匹から、第 27、53、79 週および 105 週には 1 群雌雄各 8 匹から採血を行い、第 53 週には腹大動脈から、残りの採血時期は眼窩静脈叢から採血し、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、血小板数、白血球数、白血球分画を検査した。試験開始前に採血した動物は試験に用いず屠殺した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査項目	検査時期	投与群 (mg/kg)					
		雄			雌		
		10	30	90	10	30	90
ヘモグロビン量	第 27 週	↓ 92	↓ 91	↓ 89	98	98	95
	第 53 週	95	96	↓ 88	96	97	94
	第 79 週	97	96	↓ 79	108	106	100
	第 105 週	89	88	88	84	93	86
ヘマトクリット値	第 27 週	↓ 93	↓ 92	↓ 90	98	97	94
	第 53 週	95	96	↓ 88	95	97	94
	第 79 週	98	97	↓ 69	109	100	94
	第 105 週	82	86	82	82	97	87
赤血球数	第 27 週	96	98	97	100	98	97
	第 53 週	95	100	91	97	98	97
	第 79 週	100	101	↓ 72	114	106	100
	第 105 週	84	89	86	84	95	88
血小板数	第 27 週	101	101	106	109	109	↑ 116
	第 53 週	102	105	103	97	95	100
	第 79 週	92	97	95	97	98	87
	第 105 週	89	101	98	98	96	101

Scheffé の多重比較法または Turkey Kramer 変法 ↓ ↑ : $p < 0.05$

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

試験期間を通じ、検体投与群雄においてヘモグロビン量およびヘマトクリット値の低下が認められ、対照群と比較して 90 mg/kg 群でしばしば有意であり、30 および 10 mg/kg 群でも有意差が散見された^{申請者注1}。雌の平均値は対照群とほぼ同等であった^{申請者注2}。

申請者注 1：血液学的検査（ヘモグロビン量、ヘマトクリット値）について

先に実施した 3 ヶ月試験（資料 5-1）においても貧血傾向が認められているため、投与に起因した変化でないことを否定できないものの、投与第 27 週の 10 および 30 mg/kg 群雄で認められたヘモグロビン量、ヘマトクリット値の低値は一貫性がないため、毒性学的意義はないと判断した。

申請者注 2：血液学的検査（その他のパラメーター）について

投与第 79 週の 90 mg/kg 群雄および投与第 27 週の 90 mg/kg 群雌で、それぞれ赤血球数の低値および血小板数の高値が認められたが、一貫性のない変化であることから毒性学的意義のない変化と判断した。

血液生化学的検査；血液学検査において採取した血液を対象に（ただし、105週の生化学的検査には、麻酔後腹大動脈から採取したサンプルを使用）、総コレステロール、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、血糖、アラニンアミノトランスフェラーゼ、乳酸脱水素酵素（LDH）、アルカリホスファターゼ、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、直接ビリルビン（第53および105週計画屠殺動物のみ測定）を検査した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査項目	検査時期	投与群 (mg/kg)					
		雄			雌		
		10	30	90	10	30	90
総コレステロール	第27週	106	141	↑ 156	112	105	123
	第53週	109	112	144	101	126	↑ 144
	第79週	113	115	↑ 229	113	109	126
	第105週	143	120	↑ 186	96	125	↑ 158
クレアチニン	第27週	116	114	116	109	111	93
	第53週	109	113	↑ 128	93	88	↓ 68
	第79週	91	104	176	106	109	108
	第105週	94	80	91	84	81	↓ 78
尿素窒素	第27週	121	109	↑ 127	102	92	84
	第53週	108	96	132	115	113	103
	第79週	104	148	488	91	104	132
	第105週	106	115	↑ 141	140	155	90
カリウム	第27週	98	103	113	98	104	105
	第53週	100	102	102	95	95	110
	第79週	97	105	100	90	↓ 84	92
	第105週	95	105	105	124	95	111
塩素	第27週	101	100	↓ 96	100	99	100
	第53週	99	99	99	99	99	99
	第79週	101	100	95	99	96	97
	第105週	100	102	100	100	97	100
血糖	第27週	112	90	95	113	101	91
	第53週	107	102	86	96	98	89
	第79週	110	114	100	93	92	98
	第105週	81	↓ 67	84	105	85	106
LDH	第27週	77	125	104	134	138	111
	第53週	74	87	75	92	87	74
	第79週	56	75	83	151	140	144
	第105週	88	108	↓ 53	69	95	76

Schefféの多重比較法またはTurkey Kramer変法 ↓ ↑ : p < 0.05

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

試験期間を通じ、90 mg/kg 群で総コレステロール値の有意な増加がしばしば認められた。90 mg/kg 群雄の尿素窒素がわずかだが一貫した増加を示した。他に散見された対照群との有意差は偶発的なものと考えられた^{申請者注¹}。

尿検査；試験開始前に雌雄各 16 匹、第 27、53、79 週および 105 週に雌雄各 8 匹から採取した尿について、尿量、外観、比重、蛋白、pH、ケトン体、ウロビリノーゲンを検査した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した^{申請者注²}。

申請者注 1：血液生化学的検査について

投与第 53 週に 90 mg/kg 群雄でクレアチニンの高値が、また投与第 53 および 105 週に同群雌でクレアチニンの低値が認められたが、いずれも一貫性の認められない変化であるため、毒性学的意義はないと判断した。

また、投与第 105 週に 90 mg/kg 群雄で LDH の低値が認められたが、LDH は逸脱酵素であり、減少方向への変化の生物学的意義は知られていないため、毒性学的意義はないと判断した。さらに、投与第 27 週に 90 mg/kg 群雄で塩素の低値が認められたが、一貫性のない変化であるため、毒性学的意義はないと判断した。

申請者注 2：尿検査について

報告書中では、尿検査において異常は認められなかったと記載されているが、申請者によって統計解析を実施したところ、30 および 90 mg/kg 群の雄で投与第 79 ないし 105 週に比重の低値と尿量の高値が認められた。比重の低値は尿量の高値に起因した可能性が考えられるが、尿量の高値については腎臓において投与に起因した重量高値が認められていること、また、投与群の雄では病理組織学的検査においてラット特有の慢性進行性腎症の程度が用量依存的に増強して認められ、腎症の進展による尿性状への影響が考えられることから、これらは検体投与に起因した毒性学的意義のある変化と判断した。

その他、30 および 90 mg/kg 群の雄で投与第 79 週にウロビリノーゲンの低値が認められたが、用量依存性または一貫性のない変化であることから投与に起因した変化ではないと判断した。また、雌においていくつか有意な変化が認められたが、用量依存性または一貫性のない変化であること、血液生化学的検査において腎臓パラメータに変動がないこと、腎臓の重量および病理所見で検体投与に起因した変化が認められていないことから投与に起因した変化ではないと判断した。

検査項目/検査時期		投与群 (mg/kg)									
		雄				雌					
		0	10	30	90	0	10	30	90		
比重	第 27 週	100	100	100	100	100	100	100	100		
	第 53 週	100	100	100	100	100	101	↑ 101	99		
	第 79 週	100	100	↓ 98	↓ 98	100	↑ 102	100	101		
	第 105 週	100	47	↓ 47	47	100	100	100	100		
ウロビリノーゲン	第 27 週	100	200	250	200	100	133	133	175		
	第 53 週	100	75	100	100	100	100	200	100		
	第 79 週	100	102	↓ 21	↓ 36	100	244	125	269		
	第 105 週	100	213	100	100	100	150	150	150		
尿量	第 27 週	100	84	97	121	100	82	109	108		
	第 53 週	100	108	114	129	100	79	63	134		
	第 79 週	100	111	↑ 222	↑ 395	100	↓ 46	64	75		
	第 105 週	100	126	165	↑ 218	100	76	79	184		
外観	透明度	第 53 週	透明	5	3	2	6	7	7	1	3
			霧がかかる	3	3	6	2	1	1	↑ 6	5
			濁る	0	2	0	0	0	0	1	0
			混濁	0	0	0	0	0	0	0	0
	第 79 週	透明	1	0	0	3	7	1	4	1	
		霧がかかる	5	6	3	0	1	↑ 5	3	↑ 5	
		濁る	2	2	5	5	0	2	1	2	
		混濁	0	0	0	0	0	0	0	0	
	色	第 79 週	淡黄色	4	1	4	5	6	1	1	2
			黄色	3	6	4	3	2	6	7	5
			暗黄色	1	1	0	0	0	1	0	1
			茶色	0	0	0	0	0	↑ 0	↑ 0	0
			無色	0	0	0	0	0	0	0	0
			赤色	0	0	0	0	0	0	0	0
黒色			0	0	0	0	0	0	0	0	
蛋白	第 79 週	陰性	0	0	0	0	0	0	0	0	
		痕跡	0	0	0	0	4	0	0	0	
		30 mg/dℓ	0	1	1	0	4	↑ 5	↑ 5	↑ 4	
		100 mg/dℓ	4	4	7	6	0	2	2	2	
		300 mg/dℓ	4	3	0	2	0	1	1	2	
		1000 mg/dℓ超	0	0	0	0	0	0	0	0	

申請者注：申請者が申請者が統計検定を行った (↓↑: $p < 0.05$, ↓↑: $p < 0.01$)。
 比重、ウロビリノーゲン、尿量は Dunnett または Steel の多重比較検定 (両側)
 外観、蛋白は Wilcoxon 検定 (両側)
 比重、ウロビリノーゲン、尿量の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値
 外観および蛋白の数値は発現例数。

臓器重量；第 53 および 105 週の計画屠殺動物の脳 (脳幹を含む)、心臓、肝臓、腎臓、
 卵巣 (固定後)、精巣 (精巣上体を含む) の重量を測定し、対体重比も算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

第 53 週屠殺群

性 別		雄			雌		
投与群 (mg/kg)		10	30	90	10	30	90
最終体重		95	93	↓ 87	102	89	↓ 79
脳	重量	97	97	97	99	98	98
	対体重比	103	106	↑ 112	97	109	↑ 124
腎臓	重量	103	107	↑ 124	97	93	88
	対体重比	108	↑ 116	↑ 144	95	105	113
心臓	重量	96	95	102	99	95	93
	対体重比	102	102	↑ 117	97	106	↑ 118
肝臓	重量	93	97	↑ 116	102	88	93
	対体重比	98	105	↑ 134	101	101	↑ 119

最終屠殺群

性 別		雄			雌		
投与群 (mg/kg)		10	30	90	10	30	90
最終体重		101	98	↓ 86	94	91	↓ 84
脳	重量	100	99	97	100	100	104
	対体重比	98	99	112	108	111	↑ 123
腎臓	重量	↑ 122	↑ 135	↑ 156	95	111	102
	対体重比	120	↑ 136	↑ 186	100	118	120
心臓	重量	105	104	112	99	98	102
	対体重比	104	105	↑ 131	106	106	↑ 120
肝臓	重量	112	↑ 115	↑ 138	100	100	110
	対体重比	112	↑ 116	↑ 163	104	108	↑ 128

Scheffé の多重比較法または Turkey Kramer 変法 ↓ ↑ : p < 0.05

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

第 53 週屠殺時、腎臓重量が 90 mg/kg 群雄で、対体重比が 30 および 90 mg/kg 群雄で有意に増加した。最終屠殺群では腎臓重量の有意な増加が全投与群雄で認められ、対体重比が 30 および 90 mg/kg 群雄で有意に増加した^{申請者注}。

最終屠殺時の 90 mg/kg 群雄で心臓重量の増加傾向および対体重比の有意な増加が、30 および 90 mg/kg 群雄で肝臓重量および対体重比の有意な増加が認められた^{申請者注}。

申請者注：雄で認められた腎臓、脳および心臓重量変化について

最終屠殺群の 10 mg/kg 群雄において腎臓重量の高値が認められた。しかし、対体重比の有意な増加が認められないこと、また、その他の検査において同群雄に投与に起因した変化は認められていないことから、毒性学的意義はないと判断した。

第 53 週および最終屠殺時に 90 mg/kg 群雄で脳および心臓の対体重比の増加が認められたが、いずれも最終体重で低値が認められていることから、体重低値に起因した二次的変化と考えられた。また、その他の検査において脳や心臓への影響を疑う変化は認められていない。従って、毒性学的意義はないと判断した。

雌では、第 53 週、最終屠殺時共、臓器重量および対体重比がほぼ同等であり、検体投与による傾向は明らかでなかった^{申請者注 1}。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺、第 53 週計画屠殺（1 群雌雄各 12 匹）および試験終了時の全生存例につき剖検を実施した。瘤については硬さを観察し、できる限りその重さと大きさを測定した。

主要な肉眼的病理所見

性別	雄			
	0	10	30	90
投与群 (mg/kg)				
臓器・所見\検査動物数	34	26	26	18
精巢 大きさ不均一	1 (3)	3 (12)	5 (19)	5* (28)

() 内は検査動物数に対する所見を有する動物の百分率

申請者注：申請者が統計検定を行った。

*: $p < 0.05$ Fisher の直接確率検定 (両側)

最終屠殺時の雄の精巢について、左右の大きさが異なるといった不均一性が認められた^{申請者注 2}。

他の所見はすべて性状および発生頻度が対照群とほぼ同等であった。

病理組織学的検査；途中死亡動物、第 53 および 105 週計画屠殺動物の全生存例につき、次の臓器および組織について、病理組織学的検査を行なった。

脳 (前、中、後脳)、下垂体、胸部脊髄、腰部脊髄、眼 (両側)、唾液腺 (顎下)、甲状腺および上皮小体、気管、胸腺、食道、心臓、肝臓、腎臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、乳腺、神経/筋肉、結腸、盲腸、腸間膜リンパ節、膀胱、精巢および精巢上体、前立腺、卵巣、子宮、大腿骨、骨髄 (大腿骨)、肺、脾臓、副腎、膵臓、皮膚、肋骨接合部および肉眼的病変部

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 に示した。

第 53 週屠殺動物では、検体投与に関連した組織形態学的変化は肝臓のみに認められ、すべての検体投与群に小葉中心性肝細胞の腫脹が用量相関性に認められ

申請者注 1：雌で認められた肝臓重量変化について

第 53 週屠殺群および最終屠殺群の 90 mg/kg 群雌において、肝臓の対体重比の増加が認められたが、血液生化学的検査において総コレステロールの高値および病理検査において肝臓への影響が認められていることから、検体投与に起因した変化と判断した。

申請者注 2：精巢の所見について

後述する病理組織学的検査での精巢の所見との関連性が示唆されるが、検体投与の影響とは判断しなかったことから、本変化についても影響とは判断しない。

た申請者注¹。単細胞壊死も 30 および 90 mg/kg 群雌でわずかに頻度が増加した。

第 53 週屠殺動物の検体投与に関連した非腫瘍性病変

臓器・所見\投与群(mg/kg)		雄				雌			
		0	10	30	90	0	10	30	90
肝臓	小葉中心性肝細胞腫脹	0/12	2/12	10/12**	12/12**	0/12	2/12	10/12**	12/12**
	単細胞壊死	2/12	1/12	4/12	2/12	0/12	1/12	4/12	4/12

(発現例数/検査動物数)

申請者注：申請者が統計検定を行った。**：p < 0.01 Fisher の直接確率検定（両側）

この他に第 53 週屠殺動物で認められた病変の発生頻度・程度については、対照群と検体投与群の間に差はなく、検体投与に関連のないものと考えられた申請者注²。

途中死亡または最終屠殺動物では、検体投与に関連した変化が肝臓、腎臓および精巣に認められた。肝臓の小葉中心性肝細胞の腫脹、単一肝細胞壊死、胆管増生、胆管線維症、胆管拡張および肝細胞海綿症の頻度が 30 および 90 mg/kg 群で増加した。

腎臓では、検体投与に関連した皮質嚢胞の頻度の増加、慢性進行性腎症、尿細管拡張および尿細管上皮再生の頻度および程度が 30 あるいは 90 mg/kg 群雄で

申請者注 1：肝臓の小葉中心性肝細胞腫脹について

申請者によって統計解析を実施した結果、雌雄ともに 30 mg/kg 以上の群で有意に増加したことが判明した。従って、投与の影響は雌雄とも 30 mg/kg 以上と判断した。

申請者注 2：その他の所見について

申請者による程度を加味した統計解析の結果、雄の腎臓で慢性進行性腎症および尿細管上皮再生の程度増強あるいは増強傾向が全投与群で、尿細管拡張が最高用量群で程度および頻度の増強が認められた。検体投与の影響ではあるものの、以下の理由により、これらの所見についてはヒトへの毒性学的意義がないものと判断した。

1. 雌にはなんら腎臓に影響は見られず、かつ他の動物種でも腎臓への影響は認めていない。
2. 尿細管上皮再生の頻度・程度は用量相関性が明らかでない。また尿細管拡張の頻度・程度も 90mg/kg 群でわずかに上昇しているのみである。さらに別所見として扱っているが、いずれも慢性進行性腎症に含まれる変化である。
3. 慢性進行性腎症は対照群でも認め、投与群の変化の程度は対照群で認める範囲にほぼ納まっている。
4. 慢性進行性腎症は本系統の雄ラットで好発し、ラット慢性進行性腎症を増悪化させる化学物質がヒトの腎障害（腎症）と関連した事象はなく、ヒトへの安全性に対する毒性指標とはならない¹⁾。

文献 1) Hard GC, Johnson KJ, Cohen SM. A comparison of rat chronic progressive nephropathy with human renal disease—implications for human risk assessment. Crit Rev Toxicol. 39, 332-346, 2009.

増加した^{申請者注1}。また、精巢では30mg/kg以上の群で動脈炎/動脈周囲炎の有意な増加が見られた^{申請者注2}。

検体投与に関連した所見と頻度を次表に示した。

申請者注1：腎臓の所見について

先の申請者注2で記載したように、雄ラットでのみ認められた変化（皮質嚢胞の頻度の増加、慢性進行性腎症、尿細管拡張および尿細管上皮再生）については、いずれも慢性進行性腎症としてまとめられるべき変化で、ヒトへの毒性学的意義はないものと判断した。なお、鉍質沈着が雄の検体投与全群で認められたが、その一方で微細結石は逆に減少しており、微細結石あるいは鉍質沈着のいずれかを持つ動物を集計すると対照群との差は認められないこと、老齢ラットでみられる鉍質沈着は α 2u-グロブリンや慢性進行性腎症との関連性があること^{2,3)}から考えて、毒性学的意義はないものと判断した。

文献2) Hard GC, Bruner RH, Cohen SM, Pletcher JM, Regan KS. Renal histopathology in toxicity and carcinogenicity studies with tert-butyl alcohol administered in drinking water to F344 rats: a pathology working group review and re-evaluation. Regul Toxicol Pharmacol. 59, 430-436. 2011.

文献3) Stout MD, Herbert RA, Kissling GE, Suarez F, Roycroft JH, Chhabra RS, Bucher JR. Toxicity and carcinogenicity of methyl isobutyl ketone in F344N rats and B6C3F1 mice following 2-year inhalation exposure. Toxicology. 244, 209-219. 2008.

申請者注2：精巢の動脈炎/動脈周囲炎について

精巢の動脈炎/動脈周囲炎が死亡・切迫殺では90mg/kg群、全動物では30mg/kg以上の群で有意に発現が上昇していた。ラットは精巢で動脈炎が生じやすい事は知られていること⁴⁾、精細管には傷害性変化が見られていないことから毒性学的意義不明ではあるが、用量依存性が見られていることから投与に関連した変化であると考えられた。

文献4) 日本毒性病理学会編 毒性病理組織学 各論10章 雄性生殖器, 283-314

性別		雄				雌				
臓器・所見\投与群 (mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90	
肝臓	小葉中心性肝細胞腫脹	生存	1/34	2/26	23/26**	18/18**	1/26	0/31	10/25**	15/21**
		死亡	0/16	0/24	5/24	15/32**	0/24	1/18	0/25	10/29**
		合計	1/50	2/50	28/50**	33/50**	1/50	1/49	10/50**	25/50**
	単細胞壊死	生存	5/34	2/26	5/26	7/18	3/26	3/31	7/25	7/21
		死亡	3/16	2/24	3/24	8/32	2/24	6/18	7/25	10/29*
		合計	8/50	4/50	8/50	15/50	5/50	9/49	14/50*	17/50**
	胆管増生	生存	28/34	22/26	22/26	18/18	12/26	22/31	15/25	20/21**
		死亡	7/16	14/24	16/24	27/32**	10/24	9/18	15/25	21/29*
		合計	35/50	36/50	38/50	45/50*	22/50	31/49	30/50	41/50**
	胆管線維症	生存	25/34	19/26	17/26	7/18*	10/26	15/31	10/25	18/21**
		死亡	4/16	11/24	13/24	15/32	7/24	5/18	10/25	14/29
		合計	29/50	30/50	30/50	22/50	17/50	20/49	20/50	32/50**
	胆管拡張症	生存	20/34	19/26	17/26	6/18	9/26	14/31	9/25	18/21**
		死亡	4/16	7/24	5/24	7/32	1/24	4/18	4/25	9/29*
		合計	24/50	26/50	22/50	13/50	10/50	18/49	13/50	27/50**
	肝細胞海綿症	生存	10/34	7/26	10/26	13/18**	1/26	3/31	2/25	2/21
		死亡	2/16	1/24	4/24	8/32	1/24	1/18	0/25	4/29
		合計	12/50	8/50	14/50	21/50	2/50	4/49	2/50	6/50
腎臓	皮質嚢胞	生存	5/34	4/26	11/26*	14/18**	3/26	0/31	2/25	0/21
		死亡	0/16	2/24	8/24*	15/32**	0/24	0/18	2/25	0/29
		合計	5/50	6/50	19/50**	29/50**	3/50	0/49	4/50	0/50
精巣	動脈炎/ 動脈周囲炎	生存	2/34	5/25	6/26	4/18	-	-	-	-
		死亡	0/16	1/24	4/24*	14/32**	-	-	-	-
		合計	2/50	6/49	10/50*	18/50**	-	-	-	-

(発現例数/検査動物数)

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を行った。

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ Fisher の直接確率検定 (両側)

その他に検体投与に関連した変化は認められなかった申請者注。

申請者注: 30mg/kg および 90mg/kg 群の雄の肺の化膿性肉芽腫性肺炎、および 90mg/kg 群の雄の胸腺の萎縮、唾液腺炎および雌の子宮拡張に有意差が認められたことについて

雄の全動物群では、肺の化膿性肉芽腫性肺炎と胸腺の萎縮が有意に上昇していたが、同変化はほぼ死亡動物で認められた変化であり、死亡・切迫殺群においてその発現頻度に有意差は無かった。従い、死亡動物における状態悪化に起因した変化であると考えられ、全動物で有意差がついた原因は 90mg/kg 群の死亡率の高さに起因するものと考えられ、毒性学的意義はないと考えられた。雄の唾液腺炎についても全動物で有意な上昇が見られたが、最終屠殺群では対照群との間に有意差が見られなかったこと、90mg/kg 群では体重の低値や高い死亡率が認められたことから、状態の悪化に起因するものと考えられ、検体投与による影響とは考えられなかった。投与による雌の子宮拡張については、90mg/kg 群の最終屠殺群と全動物群で有意な増加が見られたが、子宮には拡張以外の変化は認められず、発現頻度も 5/49 例と低いこと、子宮内膜腺嚢胞状拡張とあわせると対照群と差がないこと、卵巣など他の生殖器系への影響が見られないことから、偶発的变化であり毒性学的意義はないと考えられた。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表2に示した。

精巣の一側性および両側性の間細胞腫が90 mg/kg群の生存動物で増加し、これらの病変の発生頻度の合計が統計学的に有意であった申請者注

その他の所見は検体投与とは関連がないと考えられた。

生存動物

臓器・所見\投与群 (mg/kg)		雄				雌			
		0	10	30	90	0	10	30	90
精巣	間細胞増生	2/34	0/25	0/26	2/18	-	-	-	-
	間細胞腫 (一側性)	1/34	1/25	3/26	5/18*	-	-	-	-
	間細胞腫 (両側性)	0/34	0/25	1/26	4/18*	-	-	-	-
	間細胞増生+間細胞腫の 発現総合計	2 ^a /34	1/25	4/26	9 ^b /18*	-	-	-	-

(発現例数/検査動物数)

a : 1例が間細胞増生および間細胞腫を保有

b : 2例が間細胞増生および間細胞腫を保有

申請者注 : 申請者が統計検定を行った。* : $p < 0.05$ Fisherの直接確率検定 (片側)

生存動物+死亡動物合計

臓器・所見\投与群 (mg/kg)		雄				雌				
		0	10	30	90	0	10	30	90	
精巣	間細胞増生	生存	2/34	0/25	0/26	2/18	-	-	-	-
		死亡	0/16	0/24	0/24	1/32	-	-	-	-
		合計	2/50	0/49	0/50	3/50	-	-	-	-
	間細胞腫 (一側性)	生存	1/34	1/25	3/26	5/18*	-	-	-	-
		死亡	0/16	0/24	1/24	0/32	-	-	-	-
		合計	1/50	1/49	4/50	5/50	-	-	-	-
	間細胞腫 (両側性)	生存	0/34	0/25	1/26	4/18*	-	-	-	-
		死亡	0/16	0/24	0/24	0/32	-	-	-	-
		合計	0/50	0/49	1/50	4/50	-	-	-	-
	間細胞増生+間細胞腫の 発現総合計		2 ^a /50	1/49	5/50	10 ^b /50	-	-	-	-

申請者注 : 精巣間細胞腫の発現頻度の増加について

報告書では、精巣間細胞腫の増加についての考察は記載されていないが、以下のとおり、当該所見は、検体投与に起因した変化ではないと判断した。

- 90 mg/kg群における当該所見の発現頻度 (生存動物+死亡動物 9/50例=18%) は背景値 (0%~14.0%) を極軽微に上回る変化で、僅か2例上回ったのみであった。
- 当該腫瘍の前癌病変と考えられる間細胞増生と当該腫瘍を合算して評価した場合、90 mg/kg群の発現頻度 (生存動物+死亡動物の合計) は 10/50例 (20%) であり、背景値の発現頻度 (1.6~34%) 内の変化であった。
- 既知の精巣腫瘍発現作用様式を示唆する変化が精巣を含め、視床下部-下垂体-性腺軸への影響 (例えば副生殖器官の萎縮性変化や繁殖性への影響など) が認められない。
- 以上のことから、最高用量群の雄で認められた精巣間質細胞腫の発現頻度の高値は検体投与に起因した変化とは考えなかった。

(発現例数/検査動物数)

a: 1 例が間細胞増生および間細胞腫を保有

b: 2 例が間細胞増生および間細胞腫を保有

申請者注: 申請者が統計検定を行った。*: $p < 0.05$ Fisher の直接確率検定 (片側)

ベンスルタップ原体のラットを用いた飼料混入投与による 2 年間慢性毒性および発癌性試験における影響として、30 mg/kg 以上の群の雌雄で肝臓への影響 (重量ないし対体重比増加、肝細胞腫脹や単細胞壊死、胆管増生等) が認められた。また、30 mg/kg 以上の群の雄で腎臓への影響 (尿量増加および比重低値、重量及び対体重比の増加) および精巣への影響 (動脈炎/動脈周囲炎の増加) が認められた。さらに、90 mg/kg 群雌雄では体重増加抑制および総コレステロールの高値が、同群雄では生存率の有意な低下、ヘマトクリット値およびヘモグロビン量の低値、ならびに尿素窒素の高値が認められた。

以上の結果から、ラットにおける無毒性量は雄雌とも 10 mg/kg/日と判断した。また、ベンスルタップ原体に発癌性は認められなかった。申請者注

申請者注: 結論について

報告書中には無影響量の記載しかなかったため、申請者がベンスルタップ原体の毒性影響および発癌性について判断した。

表 1 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90
53週	下垂体	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
		嚢胞	3	0	0	0	2	3	0	1
		限局性過形成	0	0	1	1	8	3	5	5
	副腎	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
		限局性皮質空胞変性	5	2	2	2	0	2	1	0
		副副腎	1	0	0	0	0	0	0	0
		うっ血	0	0	0	0	5	0*	1	0*
		血管拡張	0	0	1	1	7	7	3	3
		血栓	0	0	0	0	0	3	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
		濾胞拡張	6	1	3	0*	4	1	1	1
		上皮小体線維化	0	0	0	2	0	0	1	0
		嚢後嚢胞	1	1	0	2	3	3	2	4
		C細胞過形成	0	0	0	1	1	0	1	0
	気管	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
		慢性気管炎	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
		血管周囲/細気管支周囲リンパ球増生	12	12	12	12	11	12	12	12
		肺炎	4	2	2	2	1	0	1	1
		胸膜炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		肺泡マクロファージ	0	3	2	1	0	0	2	4
	心臓	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
		線維化	5	4	3	3	1	3	0	0
		動脈炎/動脈周囲炎	0	1	0	0	0	0	0	0
		心内膜下紡錘細胞過形成	0	0	0	0	0	0	1	0
		心筋壊死	5	3	1	1	0	0	1	0
	脾臓	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
		うっ血/出血	0	0	0	0	0	0	1	0
		髄外造血増加	0	0	0	0	0	0	0	2
	肝臓	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
		限局性単核細胞浸潤	5	4	3	3	3	3	1	3
		胆管増生	8	6	9	9	10	11	9	11
		うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
		非化膿性胆管周囲炎	7	6	8	5	10	5	7	4*
		胆管線維症	1	3	2	1	0	1	0	1
細胞変性巣/領域		2	3	2	1	0	1	3	0	
肝細胞空胞化		1	0	3	1	2	3	2	1	
肝細胞海綿症		1	1	0	0	0	0	0	0	
骨髓造血組織巣		1	0	1	0	0	0	0	1	
梗塞		1	0	0	0	0	0	1	0	
壊死性肝炎		1	0	0	0	0	0	0	0	
出血		2	0	0	0	0	0	0	0	
胆管拡張症	0	2	0	0	0	0	0	2		
単細胞壊死	2	1	4	2	0	1	4	4		

申請者注：申請者が統計検定を行った。

* : p < 0.05 Fisher の直接確率検定 (両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90
53週	肝臓	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
		小葉中心性肝細胞腫脹	0	2	10**	12**	0	2	10**	12**
		壊死	0	0	0	0	0	1	0	0
		類洞細胞色素沈着	0	0	1	0	0	0	0	0
		所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
	腎臓	うっ血	2	5	1	4	3	0	0	0
		慢性進行性腎症 合計	11	12	12	12	5	4	1	9
		軽微	7	2	0	0	5	4	1	9
		軽度	3	9	11	5	0	0	0	0
		中等度	1*	1**	1**	7	0	0	0	0
		高度	0	0	0	0	0	0	0	0
		重度	0	0	0	0	0	0	0	0
		蛋白様円柱	9	11	11	12	7	4	5	4
		尿細管拡張 合計	5	2	6	10	5	2	2	1
		軽微	5	0	6	5	4	1	2	0
		軽度	0	2	0	5	1	1	0	1
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
		高度	0	0	0	0	0	0	0	0
		皮質嚢胞	1	0	0	1	1	0	0	1
		尿細管上皮再生 合計	7	12*	11	12*	1	1	1	2
		軽微	4	3	5	2	1	1	1	2
		軽度	3**	8	6	9	0	0	0	0
		中等度	0	1	0	1	0	0	0	0
		高度	0	0	0	0	0	0	0	0
		微細結石	2	7	2	2	11	10	10	10
	鉍質沈着	4	3	5	7	3	0	1	3	
	微細結石/鉍質沈着	5	8	7	9	12	10	10	10	
	慢性/急性腎盂炎	2	4	2	0	1	1	2	0	
	出血	1	0	0	0	0	0	0	0	
	白血球増加症	0	0	0	2	0	0	0	0	
	皮質線維化/瘢痕	0	0	0	1	0	0	0	0	
	ネフローゼ	0	0	2	0	1	0	0	0	
	胃	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
		過角化症/棘細胞増生	0	3	2	1	2	4	1	1
		びらん/潰瘍	0	1	0	0	1	0	1	0
		胃炎(慢性/急性)	0	0	0	0	0	0	0	1
	膵臓	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
		島細胞過形成	7	5	9	7	4	7	4	3
		腺房萎縮	0	0	0	1	0	0	0	0
		導管拡張	0	0	1	0	0	0	0	0
		慢性膵炎	0	0	0	0	0	0	0	1
	結腸	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
		寄生虫	2	0	2	1	1	0	0	0
		肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
		うっ血	1	2	0	0	1	0	0	0
		着色マクロファージ増加	1	2	0	1	0	0	1	0
		リンパ細胞増生	0	0	0	0	2	2	0	1

申請者注：申請者が統計検定を行った。*：p < 0.05、**：p < 0.01

Fisherの直接確率検定(両側)および程度のある所見はWilcoxon検定(両側)
腎臓の微細結石/鉍質沈着のいずれかを持つ動物については申請者が集計した。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90
53週	精巣	所見\検査動物数	12	12	12	12	-	-	-	-
		萎縮/変性	0	1	1	1	-	-	-	-
		精子肉芽腫	0	0	1	0	-	-	-	-
		鉍質化	0	0	1	0	-	-	-	-
		精子無形成症	0	0	1	0	-	-	-	-
	前立腺	所見\検査動物数	12	12	12	12	-	-	-	-
		慢性進行性炎症	1	2	4	2	-	-	-	-
	膀胱	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
		蛋白性物質	2	2	1	3	0	0	0	0
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	12	12	12	12
		卵巣嚢胞	-	-	-	-	1	0	0	0
		副卵巣嚢胞	-	-	-	-	0	0	1	1
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	12	12	12	12
		子宮内膜腺嚢胞状拡張	-	-	-	-	5	1	0*	1
		拡張	-	-	-	-	1	1	0	0
	胸腺	所見\検査動物数	11	12	12	12	12	12	12	12
		嚢胞	0	1	0	0	3	2	1	3
	乳腺	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
		腺房過形成	0	0	0	0	6	3	1*	9
		導管拡張	0	0	1	0	8	8	6	5
	大腿骨/骨髓	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	11	12
		外骨腫症	0	0	0	0	3	0	0	1
	病変、他	所見\検査動物数	5	2	0	0	1	1	2	0
		リンパ細網過形成	3	1	0	0	0	1	0	0
うっ血		2	1	0	0	1	0	2	0	
死亡・切迫殺	脳	所見\検査動物数	16	24	24	32	24	18	25	29
		腹側圧迫	6	5	6	3*	12	7	8	7
		脳室拡張	0	1	0	0	0	0	2	0
		出血	1	0	1	0	0	1	1	1
		多病巣性化膿性髄膜脳炎	0	0	1	0	0	0	0	0
		化膿性髄膜脳脊髄炎	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管周囲単核細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
		化膿性髄膜脳炎	1	0	0	0	0	0	0	0
	化膿性脳炎	0	0	0	1	0	0	0	2	
	下垂体	所見\検査動物数	16	23	24	30	24	18	25	29
		嚢胞	2	1	3	1	0	0	2	4
		限局性過形成	1	2	2	1	1	0	2	5
	副腎	所見\検査動物数	16	24	24	32	24	18	25	29
		限局性皮質空胞変性	8	6	11	9	12	11	13	13
		うっ血	1	2	1	0	8	4	8	7
		血管拡張	2	1	4	4	16	16	18	17
		血栓	0	1	2	2	8	9	10	10
		白血球増多症	0	0	0	0	0	0	1	0
		限局性皮質過形成/肥厚	1	0	1	0	7	5	3	4
		髄質過形成	3	3	4	2	3	0	1	1
	皮質壊死	0	0	1	1	0	0	0	0	
	アミロイド	1	0	0	0	0	0	0	0	

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を行った。

*: p < 0.05 Fisherの直接確率検定 (両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90
死亡・切迫殺	副腎	所見\検査動物数	16	24	24	32	24	18	25	29
		硬化結節	0	0	1	0	0	0	0	0
		鉍質化	0	0	0	0	1	0	0	1
	甲状腺	所見\検査動物数	16	24	24	31	24	18	25	29
		濾胞拡張	2	3	1	5	8	1	2*	11
		上皮小体線維化	1	0	0	1	0	0	0	0
		嚢後嚢胞	0	1	0	0	2	2	0	0
		C細胞過形成	0	0	0	1	1	1	0	2
		上皮小体過形成	0	0	2	5	2	0	0	0
	気管	所見\検査動物数	16	24	24	32	24	19	25	29
		慢性気管炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		気管腺拡張	3	1	1	0*	0	0	0	1
		気管炎(慢性/急性)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	16	24	24	32	24	19	25	29
		血管周囲/細気管支周囲リンパ球増生	11	12	9	17	15	15	18	16
		肺炎	4	5	3	10	6	5	4	7
		うっ血	7	7	5	2**	5	4	10	5
		水腫	7	6	9	11	3	5	8	7
		胸膜炎	4	7	5	7	4	3	2	4
		肺泡マクロファージ	0	0	0	0	1	1	0	3
		出血	0	3	0	0	0	0	0	0
		白血球増多症	0	0	0	1	1	0	2	0
		気管支肺炎	0	1	1	1	0	1	1	1
		膿瘍	2	2	1	0	0	1	0	1
		化膿性肉芽性肺炎	1	4	7	8	4	0	5	7
		肉芽性肺炎	0	0	0	0	1	0	1	1
		動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	2	0	0	0	0
	心臓	所見\検査動物数	16	24	24	32	24	19	25	29
		線維化	12	16	16	20	7	6	5	5
		鉍質化	5	2	3	8	2	3	1	1
		動脈炎/動脈周囲炎	0	0	1	0	0	0	0	0
		細菌集落	0	0	0	0	0	1	0	0
		心筋炎	13	13	17	27	14	9	13	11
		心内膜炎	0	0	0	0	0	0	1	2
		心外膜炎	3	2	2	2	0	0	2	1
		心筋壊死	2	0	0	0	1	0	1	3
		アミロイド	1	1	0	0	0	0	0	0
		化膿性心膜炎	0	2	4	2	0	1	2	3
		血栓	0	0	2	0	0	0	0	0
		心膜炎	3	3	3	2	1	0	0	0
心内膜線維化		1	0	0	0	0	0	0	0	
出血		0	0	0	1	0	0	0	0	
脾臓	所見\検査動物数	16	24	24	32	24	18	25	29	
	うっ血/出血	1	1	0	1	0	0	0	1	
	髓外造血増加	1	2	3	2	2	3	2	3	
	色素増加	5	5	6	8	11	7	11	9	
	リンパ細網細胞過形成	0	1	0	2	0	0	1	2	

申請者注：申請者が統計検定を行った。

*: p < 0.05, **: p < 0.01 Fisherの直接確率検定(両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90
死亡・ 切迫殺	脾臓	所見\検査動物数	16	24	24	32	24	18	25	29
		漿膜炎	0	0	0	0	0	0	0	2
		アミロイド	1	0	1	0	0	0	0	0
		壊死	0	0	1	0	0	0	0	0
		化膿性壊死性脾臓炎	0	0	2	0	0	0	0	1
		リンパ球枯渇	1	0	0	2	1	0	4	1
		動脈炎/動脈周囲炎	0	0	1	1	0	0	0	0
		嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1
		萎縮	4	4	1	4	3	4	4	5
		鈣質化	0	0	1	1	0	0	0	0
		類白血病反応	0	0	0	0	0	0	3	0
		肝臓	所見\検査動物数	16	24	24	32	24	18	25
	限局性単核細胞浸潤		1	2	0	0	0	0	0	0
	胆管増生		7	14	16	27**	10	9	15	21*
	うっ血		7	13	8	6	8	5	12	6
	血管拡張		1	0	1	1	1	0	1	2
	非化膿性胆管周囲炎		4	10	9	13	7	2	8	14
	胆管線維症		4	11	13	15	7	5	10	14
	細胞変性巣/領域		4	0*	0*	4	7	6	6	8
	肝細胞空胞化		3	5	8	7	5	6	5	6
	肝細胞海綿症		2	1	4	8	1	1	0	4
	骨髓造血組織巣		0	0	0	0	1	1	3	1
	梗塞		0	2	0	0	0	0	0	0
	壊死性肝炎		0	0	1	4	1	0	0	2
	出血		1	1	0	0	0	0	0	0
	胆管拡張症		4	7	5	7	1	4	4	9*
	単細胞壊死		3	2	3	8	2	6	7	10*
	小葉中心性肝細胞腫脹		0	0	5	15**	0	1	0	10**
	髓外造血		0	0	2	1	2	5	1	5
門脈線維化	0		1	1	1	0	0	0	0	
壊死	0		0	1	0	0	0	0	0	
血栓	0		2	3	10*	0	0	0	1	
漿膜炎	0		0	1	2	0	0	1	1	
類洞細胞色素沈着	5		1*	1*	6	4	5	2	7	
アミロイド	1		0	1	0	0	0	0	0	
肝炎	1		0	0	0	0	0	0	0	
小葉中心性壊死	0		1	0	2	2	2	3	4	
肝細胞変性	1		0	0	1	0	0	0	0	
凝固壊死	0	1	2	2	2	0	0	2		
微小肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	0		
膿瘍	0	0	1	0	0	0	0	0		
巨赤芽球増加症	0	0	0	1	0	0	0	1		
嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を行った。

*: p < 0.05, **: p < 0.01 Fisher の直接確率検定 (両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90	
死亡・切迫殺	所見\検査動物数		16	24	24	32	24	18	25	29	
	うっ血		1	7	0	0	3	1	7	2	
	慢性進行性腎症 合計		14	16	20	31	5	2	4	6	
			軽微	6	8	2	1	2	0	4	6
			軽度	6	5	6	5	2	2	0	0
			中等度	1	3	6	** 13	1	0	0	0
			高度	1	0	4	9	0	0	0	0
			重度	0	0	2	3	0	0	0	0
	蛋白様円柱		13	18	20	32*	11	4	4*	14	
	尿細管拡張 合計		12	13	19	32**	8	1	4	4	
			軽微	2	5	1	2	2	1	3	0
			軽度	9	7	8	** 13	4	* 0	0	4
			中等度	1	1	6	12	2	0	1	0
			高度	0	0	4	5	0	0	0	0
	皮質嚢胞		0	2	8*	15**	0	0	2	0	
	尿細管上皮再生 合計		9	13	19	31**	3	1	3	3	
			軽微	4	6	1	1	1	0	3	2
			軽度	4	5	** 13	** 21	2	1	0	1
			中等度	1	2	4	9	0	0	0	0
			高度	0	0	1	0	0	0	0	0
	微細結石		9	10	3**	0**	20	18	24	26	
	鉍質沈着		2	8	11*	21**	4	1	6	7	
	微細結石/鉍質沈着		10	15	13	21	21	18	24	28	
	慢性/急性腎盂炎		1	1	3	2	5	0	4	2	
	白血球増加症		0	0	0	0	1	0	0	0	
	ネフローゼ		0	1	2	4	0	0	0	0	
	化膿性腎盂腎炎		0	2	1	0	0	0	1	1	
	化膿性腎炎		0	4	2	1	0	0	0	0	
	骨化生		0	0	0	1	0	0	0	0	
	尿細管壊死		0	0	0	0	2	0	0	0	
	血栓		1	0	1	0	0	0	0	0	
	腎盂拡張		0	0	1	1	0	0	2	0	
膿瘍		1	0	0	1	0	0	0	0		
移行上皮過形成		0	1	0	1	0	0	0	0		
所見\検査動物数		16	24	24	32	24	18	25	29		
鉍質沈着		3	0	4	7	0	0	1	0		
過角化症/棘細胞増生		1	4	2	2	2	1	4	5		
びらん/潰瘍		6	0**	4	1**	6	2	5	5		
胃炎 (慢性/急性)		3	2	2	2	0	0	2	4		
粘膜腺拡張		3	3	3	10	6	8	4	8		
アミロイド		0	0	0	1	0	0	0	0		
潰瘍性壊死性胃炎		3	2	1	2	1	0	2	2		
動脈炎/動脈周囲炎		0	0	0	3	0	0	0	0		
変性筋疾患		0	0	2	3	0	0	0	0		
封入嚢胞		0	0	0	0	1	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を行った。*：p < 0.05、**：p < 0.01
 Fisherの直接確率検定 (両側) および程度のある所見はWilcoxon検定 (両側)
 腎臓の微細結石/鉍質沈着のいずれかを持つ動物については申請者が集計した。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90
死亡・切迫殺	脾臓	所見\検査動物数	16	23	24	32	24	18	25	29
		島細胞過形成	1	0	2	9	4	3	2	3
		慢性脾炎	2	2	2	9	0	0	1	0
		動脈炎/動脈周囲炎	0	1	4	6	2	0	0	2
		フィブリノイド壊死(動脈壁)	0	0	0	1	1	0	0	0
		鉍質沈着	1	0	1	2	0	0	0	0
		血栓	0	0	0	0	0	0	0	1
		腺房過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
		膿肉芽腫性脾炎	0	0	0	0	1	0	0	1
	結腸	所見\検査動物数	15	24	24	31	23	18	25	29
		寄生虫	1	0	1	1	2	2	3	1
		うっ血	0	2	0	0	0	0	0	0
		大腸炎(慢性/急性)	0	0	1	0	0	0	0	0
		鉍質沈着	0	0	1	0	0	0	0	0
		動脈炎/動脈周囲炎	0	1	0	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	16	24	23	32	24	19	23	29
		うっ血	1	1	0	2	0	1	2	1
		着色マクロファージ増加	0	0	2	2	2	2	1	1
		リンパ細網細胞増生	0	1	1	1	3	1	1	1
		リンパ管拡張症	0	1	0	0	2	0	0	0
		線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
		膿肉芽腫性リンパ節炎	0	0	0	0	1	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	16	24	24	32	-	-	-	-
		萎縮/変性	4	4	3	6	-	-	-	-
		鉍質化	2	0	2	2	-	-	-	-
		精子無形成症	0	2	0	0	-	-	-	-
		動脈炎/動脈周囲炎	0	1	4	14**	-	-	-	-
		動脈壁線維素様壊死	0	1	3	5	-	-	-	-
		間細胞増生	0	0	0	1	-	-	-	-
		硬化症	0	0	0	1	-	-	-	-
		精液減少症	2	2	1	4	-	-	-	-
	前立腺	慢性進行性炎症	0	0	1	0	-	-	-	-
所見\検査動物数		16	24	24	32	-	-	-	-	
慢性進行性炎症		14	10**	15	20	-	-	-	-	
出血		1	0	0	0	-	-	-	-	
膀胱	動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	1	-	-	-	-	
	所見\検査動物数	15	24	24	31	23	19	25	27	
	蛋白性物質	4	1	3	5	0	0	0	0	
	慢性/急性膀胱炎	2	0	2	3	1	0	0	0	
	出血	1	0	0	0	0	0	0	0	
卵巣	移行上皮過形成	0	0	0	1	0	0	1	0	
	所見\検査動物数	-	-	-	-	24	19	25	27	
	卵巣嚢胞	-	-	-	-	3	3	3	7	
	副卵巣嚢胞	-	-	-	-	2	2	2	1	
卵巣管細胞増生	-	-	-	-	0	0	0	1		

- : 対象臓器なし

申請者注 : 申請者が統計検定を行った。

** : p < 0.01 Fisher の直接確率検定 (両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90
死亡・切迫殺	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	24	19	25	28
		子宮内膜腺嚢胞状拡張	-	-	-	-	3	2	1	2
		拡張	-	-	-	-	0	0	0	1
		子宮内膜過形成	-	-	-	-	0	1	0	0
	唾液腺	所見\検査動物数	16	24	24	32	24	19	25	29
		膿瘍	0	0	0	0	0	0	1	0
		慢性唾液腺炎	7	14	13	30**	0	0	0	0
	胸腺	所見\検査動物数	10	19	12	22	18	15	17	24
		うっ血	1	5	2	3	1	0	0	2
		嚢胞	0	0	0	0	3	4	2	10
		萎縮	0	2	2	4	0	1	0	0
		リンパ細網細胞増生	0	0	0	0	0	0	0	1
	乳腺	所見\検査動物数	14	19	21	29	24	19	25	29
		腺房過形成	0	0	0	0	5	4	4	4
		導管拡張	4	1	1	3	15	10	14	15
		血栓	0	0	0	1	0	0	0	0
	大腿骨/骨髄	慢性活動性炎症	0	0	0	0	0	1	0	1
		所見\検査動物数	15	24	24	31	24	17	25	29
		骨髄過形成	0	2	4	3	0	0	0	1
		骨髄性細胞過形成	1	2	2	6	2	1	7	2
脂肪置換		1	0	1	1	1	1	0	0	
病変、他	線維性骨異栄養症	0	1	0	0	0	0	0	0	
	所見\検査動物数	9	18	17	20	9	6	14	10	
	リンパ細網過形成	4	4	7	8	5	5	7	4	
	うっ血	1	7	2	7	2	0	2	3	
最終屠殺	脳	唾液腺炎	0	0	3	0	0	0	0	0
		所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	25	21
		腹側圧迫	2	2	3	0	2	4	1	0
	下垂体	出血	0	0	0	0	0	0	1	0
		所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	25	21
		嚢胞	3	3	4	1	3	2	2	3
		限局性過形成	6	1	7	2	2	3	1	4
	副腎	所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	25	21
		限局性皮質空胞変性	18	13	16	8	10	21*	12	10
		副副腎	0	0	0	0	0	0	0	1
		うっ血	1	1	2	0	10	7	9	5
		血管拡張	6	3	6	3	19	25	23	16
		血栓	1	2	1	2	12	15	15	10
		限局性皮質過形成/肥厚	6	3	6	3	7	12	3	6
		髓質過形成	4	3	1	4	4	1	4	1
		動脈壁線維素様壊死	1	0	0	0	0	0	0	0
	梗塞	0	0	0	0	0	1	0	0	
	甲状腺	所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	25	21
		濾胞拡張	8	0**	4	1	7	2	0**	10
		上皮小体線維化	0	1	0	0	1	4	1	0
嚢後嚢胞		0	0	0	0	1	2	2	1	

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を行った。

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ Fisherの直接確率検定 (両側)

表 1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90
最終屠殺	甲状腺	所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	25	21
		C細胞過形成	7	2	6	2	7	6	4	1
		上皮小体過形成	2	1	5	3	0	0	0	0
		萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1
	気管	所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	25	21
		気管腺拡張	4	0	2	3	1	0	0	0
		気管炎 (慢性/急性)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	25	21
		血管周囲/細気管支周囲リンパ球増生	32	20	26	16	22	31*	24	21
		肺炎	16	7	8	11	11	9	7	7
		うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0
		水腫	0	0	0	0	0	1	0	0
		胸膜炎	10	7	5	6	7	4	2	3
		肺泡マクロファージ	0	0	0	0	4	6	1	5
		気管支肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		化膿性肉芽性肺炎	0	0	1	1	0	0	1	0
		肉芽性肺炎	1	0	0	0	0	1	1	1
		肺泡/細気管支過形成	1	0	0	0	0	1	0	0
	心臓	所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	25	21
		線維化	32	24	24	12*	12	10	12	8
		鈣質化	2	0	0	0	0	0	0	0
		動脈炎/動脈周囲炎	1	1	0	0	0	0	0	0
		心内膜下紡錘細胞過形成	0	1	1	1	0	0	0	1
		心筋炎	33	25	24	16	18	20	18	15
		心内膜炎	1	0	0	0	1	1	0	0
		心外膜炎	2	0	0	0	1	1	0	0
		心筋壊死	0	0	0	1	0	0	0	0
		血栓	0	0	0	0	0	1	0	0
		心膜炎	1	1	2	3	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	25	21
		うっ血/出血	1	2	0	1	2	1	1	0
		髄外造血増加	0	1	1	0	0	0	0	2
		色素増加	2	1	0	0	2	4	1	1
		リンパ細網細胞過形成	0	0	0	1	0	0	0	1
		漿膜炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		萎縮	0	1	0	1	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	25	21
		限局性単核細胞浸潤	3	0	0	0	3	2	0	2
		胆管増生	28	22	22	18	12	22	15	20**
		うっ血	0	0	1	0	0	0	0	0
血管拡張		2	0	1	0	2	2	1	1	
非化膿性胆管周囲炎		24	20	18	9	13	19	12	14	
胆管線維症		25	19	17	7*	10	15	10	18**	
細胞変性巣/領域		29	18	18	10*	18	23	13	11	

申請者注：申請者が統計検定を行った。

*: p < 0.05, **: p < 0.01 Fisherの直接確率検定 (両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90
最終屠殺	肝臓	所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	25	21
		肝細胞空胞化	6	2	7	8	5	11	7	6
		肝細胞海綿症	10	7	10	13**	1	3	2	2
		骨髓造血組織巢	0	0	1	0	0	0	0	0
		壊死性肝炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		出血	0	0	0	1	0	0	0	0
		胆管拡張症	20	19	17	6	9	14	9	18**
		単細胞壊死	5	2	5	7	3	3	7	7
		小葉中心性肝細胞腫脹	1	2	23**	18**	1	0	10**	15**
		髓外造血	3	3	1	0	1	3	1	2
		門脈線維化	0	2	0	1	0	0	0	0
		血栓	0	1	5*	2	0	0	0	0
		漿膜炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		類洞細胞色素沈着	2	1	3	1	4	3	1	3
		肝炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		小葉中心性壊死	0	0	0	0	0	0	1	0
		肝細胞変性	0	0	0	1	0	0	0	0
		凝固壊死	2	0	0	2	0	1	0	0
		巨赤芽球増加症	0	0	0	0	0	0	1	1
		鉍質化	0	0	0	1	0	0	0	0
	嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	1	
	動脈炎/動脈周囲炎	0	1	1	0	0	0	0	0	
	動脈壁線維素様壊死	0	1	1	0	0	0	0	0	
	所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	25	21	
	うっ血	0	0	0	1	0	0	0	1	
	慢性進行性腎症	合計	33	26	26	18	14	16	14	12
		軽微	4	1	2	0	9	14	8	8
		軽度	14	17	11	2	4	2	5	3
		中等度	10	6	6	** 9	1	0	1	1
		高度	4	1	6	6	0	0	0	0
		重度	1	1	1	1	0	0	0	0
	蛋白様円柱		33	25	25	17	18	11*	15	13
	尿細管拡張	合計	29	23	25	17	9	1**	5	6
	軽微	5	3	6	1	4	1	1	2	
	軽度	16	10	9	** 5	3	** 0	4	4	
	中等度	8	9	8	7	2	0	0	0	
	高度	0	1	2	4	0	0	0	0	
皮質嚢胞		5	4	11*	14**	3	0	2	0	
尿細管上皮再生	合計	32	26	25	18	7	4	8	4	
	軽微	8	6	5	1	4	3	6	2	
	軽度	20	15	14	15	2	1	2	2	
	中等度	4	5	6	2	1	0	0	0	
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	
微細結石		23	23	11	1**	26	31	23	19	
鉍質沈着		0	13**	17**	13**	1	1	1	1	
微細結石/鉍質沈着		23	23	22	14	26	31	23	19	
慢性/急性腎盂炎		2	5	1	1	4	2	6	4	
化膿性腎盂腎炎		2	0	0	0	0	0	0	0	

申請者注：申請者が統計検定を行った。*：p < 0.05、**：p < 0.01

Fisherの直接確率検定(両側)および程度のある所見はWilcoxon検定(両側)

腎臓の微細結石/鉍質沈着のいずれかを持つ動物については申請者が集計した。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90
最終 屠殺	腎臓	所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	25	21
		腎盂拡張	4	1	0	0	0	1	0	0
		尿細管細胞過形成	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維化	0	0	0	0	0	1	0	0
	胃	所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	25	21
		過角化症/棘細胞増生	5	3	1	0	0	0	0	0
		びらん/潰瘍	2	1	0	0	1	2	2	0
		胃炎(慢性/急性)	3	2	0	0	0	1	0	1
		粘膜腺拡張	21	14	15	7	19	26	21	17
		潰瘍性壊死性胃炎	0	1	0	0	0	0	0	0
		封入嚢胞	0	0	0	0	0	0	2	0
	脾臓	所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	25	21
		島細胞過形成	10	6	2	2	1	8*	4	3
		腺房萎縮	0	1	1	0	0	0	0	0
		慢性脾炎	10	5	7	8	0	0	2	1
		動脈炎/動脈周囲炎	2	4	4	3	0	0	3	0
		フィブリノイド壊死(動脈壁)	2	3	3	0	0	0	3	0
		限局性腺房肥大	1	0	0	0	0	0	0	0
		血栓	0	0	1	0	0	0	0	0
		腺房過形成	0	0	1	0	0	0	0	0
		肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	1
	結腸	所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	25	21
		寄生虫	7	0*	2	1	0	2	4	0
		うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0
		動脈炎/動脈周囲炎	0	1	0	0	0	0	1	0
		動脈壁フィブリノイド壊死	0	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ細網細胞増生-リンパ濾胞	0	0	0	0	1	0	0	0
	腸間膜 リンパ 節	所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	25	21
		うっ血	1	0	0	1	0	2	1	0
		着色マクロファージ増加	3	2	3	0	1	7	3	1
		リンパ細網細胞増生	2	0	2	2	3	2	1	1
		リンパ管拡張症	5	1	2	1	2	4	0	1
		血管拡張	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	アミロイド	1	0	0	0	0	0	0	0
所見\検査動物数		34	25	26	18	-	-	-	-	
萎縮/変性		5	4	2	1	-	-	-	-	
鈣質化		1	1	0	0	-	-	-	-	
精子無形成症		0	0	0	1	-	-	-	-	
動脈炎/動脈周囲炎		2	5	6	4	-	-	-	-	
動脈壁線維素様壊死		2	5	3	3	-	-	-	-	
間細胞増生	2	0	0	2	-	-	-	-		
精液減少症	1	3	2	0	-	-	-	-		

-:対象臓器なし

申請者注:申請者が統計検定を行った。

*:p < 0.05 Fisherの直接確率検定(両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90
最終屠殺	精巣	所見\検査動物数	34	25	26	18	-	-	-	-
		萎縮/変性	5	4	2	1	-	-	-	-
		鈣質化	1	1	0	0	-	-	-	-
		精子無形成症	0	0	0	1	-	-	-	-
		動脈炎/動脈周囲炎	2	5	6	4	-	-	-	-
		動脈壁線維素様壊死	2	5	3	3	-	-	-	-
		間細胞増生	2	0	0	2	-	-	-	-
		精液減少症	1	3	2	0	-	-	-	-
	前立腺	所見\検査動物数	34	25	26	18	-	-	-	-
		慢性進行性炎症	26	17	22	13	-	-	-	-
		上皮過形成	0	0	2	0	-	-	-	-
		鈣質沈着	0	0	0	1	-	-	-	-
	膀胱	所見\検査動物数	34	25	26	18	26	31	25	21
		蛋白性物質	6	2	6	2	0	0	0	0
		慢性/急性膀胱炎	0	0	1	1	1	0	2	0
		出血	0	1	0	0	0	0	0	0
		移行上皮過形成	0	0	0	0	0	1	1	0
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	26	31	25	21
		卵巣嚢胞	-	-	-	-	6	5	6	5
		副卵巣嚢胞	-	-	-	-	1	4	3	1
		卵巣管細胞増生	-	-	-	-	0	1	0	1
		卵巣傍膿瘍	-	-	-	-	0	0	1	0
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	26	31	25	21
		子宮内膜腺嚢胞状拡張	-	-	-	-	10	9	7	7
		拡張	-	-	-	-	0	0	2	4*
		慢性活動性炎症	-	-	-	-	0	0	0	2
	唾液腺	所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	25	21
		慢性唾液腺炎	19	22*	12	11	0	0	0	0
	胸腺	所見\検査動物数	29	18	17	14	22	26	22	18
		嚢胞	0	0	1	1	8	11	8	8
		萎縮	0	1	0	1	1	0	0	0
		リンパ細網細胞増生	0	0	0	0	0	0	0	1
	乳腺	所見\検査動物数	32	25	25	15	26	31	25	21
		腺房過形成	0	0	0	0	6	3	2	5
		導管拡張	2	1	3	0	9	10	15	8
		慢性活動性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0
	大腿骨/骨髄	所見\検査動物数	34	26	26	18	26	30	25	20
		骨髄過形成	0	1	2	2	0	0	0	0
		外骨腫症	0	1	0	0	0	0	0	0
		骨髄性細胞過形成	0	1	1	1	0	0	1	0
		脂肪置換	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨髄線維症	0	0	1	0	0	0	0	0
病変、他	所見\検査動物数	23	15	20	13	12	9	13	9	
	リンパ細網過形成	16	4*	9	1**	5	4	7	7	
	うっ血	7	6	6	4	7	4	1*	1	
	唾液涙腺炎	1	2	8**	4*	0	0	0	0	

- : 対象臓器なし

申請者注 : 申請者が統計検定を行った。

* : p < 0.05, ** : p < 0.01 Fisherの直接確率検定 (両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90
全動物	脳	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	49	50	50
		腹側圧迫	8	7	9	3	14	11	9	7
		脳室拡張	0	1	0	0	0	0	2	0
		出血	1	0	1	0	0	1	2	1
		多病巣性化膿性髄膜炎	0	0	1	0	0	0	0	0
		化膿性髄膜炎	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管周囲単核細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
		化膿性髄膜炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		化膿性脳炎	0	0	0	1	0	0	0	2
	下垂体	所見\検査動物数	50	49	50	48	50	49	50	50
		嚢胞	5	4	7	2	3	2	4	7
		限局性過形成	7	3	9	3	3	3	3	9
		所見\検査動物数	50	50	50	50	50	49	50	50
	副腎	限局性皮質空胞変性	26	19	27	17	22	32*	25	23
		副副腎	0	0	0	0	0	0	0	1
		うっ血	2	3	3	0	18	11	17	12
		血管拡張	8	4	10	7	35	41	41	33
		血栓	1	3	3	4	20	24	25	20
		白血球増多症	0	0	0	0	0	0	1	0
		限局性皮質過形成/肥厚	7	3	7	3	14	17	6	10
		髄質過形成	7	6	5	6	7	1	5	2
		皮質壊死	0	0	1	1	0	0	0	0
		動脈壁線維素様壊死	1	0	0	0	0	0	0	0
		アミロイド	1	0	0	0	0	0	0	0
		硬化結節	0	0	1	0	0	0	0	0
		鈣質化	0	0	0	0	1	0	0	1
		梗塞	0	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	50	50	50	49	50	49	50	50
		濾胞拡張	10	3	5	6	15	3**	2**	21
		上皮小体線維化	1	1	0	1	1	4	1	0
		嚢後嚢胞	0	1	0	0	3	4	2	1
		C細胞過形成	7	2	6	3	8	7	4	3
		上皮小体過形成	2	1	7	8	2	0	0	0
		萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1
	気管	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		慢性気管炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		気管腺拡張	7	1	3	3	1	0	0	1
		気管炎(慢性/急性)	0	0	0	2	0	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		血管周囲/細気管支周囲リンパ球増生	43	32*	35	33*	37	46*	42	37
		肺炎	20	12	11	21	17	14	11	14
		うっ血	7	7	5	2	5	5	10	5
水腫		7	6	9	11	3	6	8	7	
胸膜炎		14	14	10	13	11	7	4	7	
肺泡マクロファージ		0	0	0	0	5	7	1	8	
出血		0	3	0	0	0	0	0	0	
白血球増多症	0	0	0	1	1	0	2	0		

申請者注：申請者が統計検定を行った。

*: p < 0.05, **: p < 0.01 Fisherの直接確率検定(両側)

表 1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90
全動物	肺	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		気管支肺炎	0	1	1	1	0	1	1	2
		膿瘍	2	2	1	0	0	1	0	1
		化膿性肉芽性肺炎	1	4	8*	9*	4	0	6	7
		肉芽性肺炎	1	0	0	0	1	1	2	2
		肺胞\細気管支過形成	1	0	0	0	0	1	0	0
		動脈炎\動脈周囲炎	0	0	0	2	0	0	0	0
	心臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		線維化	44	40	40	32**	19	16	17	13
		鈣質化	7	2	3	8	2	3	1	1
		動脈炎\動脈周囲炎	1	1	1	0	0	0	0	0
		細菌集落	0	0	0	0	0	1	0	0
		心内膜下紡錘細胞過形成	0	1	1	1	0	0	0	1
		心筋炎	46	38	41	43	32	29	31	26
		心内膜炎	1	0	0	0	1	1	1	2
		心外膜炎	5	2	2	2	1	1	2	1
		心筋壊死	2	0	0	1	1	0	1	3
		アミロイド	1	1	0	0	0	0	0	0
		化膿性心膜炎	0	2	4	2	0	1	2	3
		血栓	0	0	2	0	0	1	0	0
		心膜炎	4	4	5	5	1	0	0	0
		心内膜線維化	1	0	0	0	0	0	0	0
	血管壁肥厚	1	0	0	0	0	0	0	0	
	出血	0	0	0	1	0	1	0	0	
	脾臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	49	50	50
		うっ血\出血	2	3	0	2	2	1	1	1
		髄外造血増加	1	3	4	2	2	3	2	5
		色素増加	7	6	6	8	13	11	12	10
		リンパ細胞過形成	0	1	0	3	0	0	1	3
		漿膜炎	1	0	0	0	0	0	0	2
		アミロイド	1	0	1	0	0	0	0	0
		壊死	0	0	1	0	0	0	0	0
		化膿性壊死性脾臓炎	0	0	2	0	0	0	0	1
		リンパ球枯渇	1	0	0	2	1	0	4	1
		動脈炎\動脈周囲炎	0	0	1	1	0	0	0	0
		嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1
萎縮		4	5	1	5	3	4	4	5	
鈣質化	0	0	1	1	0	0	0	0		
類白血病反応	0	0	0	0	0	0	3	0		
肝臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	49	50	50	
	限局性単核細胞浸潤	4	2	0	0	3	2	0	2	
	胆管増生	35	36	38	45*	22	31	30	41**	
	うっ血	7	13	9	6	8	5	12	6	
	血管拡張	3	0	2	1	3	2	2	3	
	非化膿性胆管周囲炎	28	30	27	22	20	21	20	28	
	胆管線維症	29	30	30	22	17	20	20	32**	
	細胞変性巣\領域	33	18**	18**	14**	25	29	19	19	
肝細胞空胞化	9	7	15	15	10	17	12	12		

申請者注：申請者が統計検定を行った。

*: p < 0.05, **: p < 0.01 Fisher の直接確率検定 (両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌					
	投与群 (mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90		
全動物	肝臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	49	50	50		
		肝細胞海綿症	12	8	14	21	2	4	2	6		
		骨髄造血組織巣	0	0	1	0	1	1	3	1		
		梗塞	0	2	0	0	0	0	0	0		
		壊死性肝炎	1	0	1	4	1	0	0	2		
		出血	1	1	0	1	0	0	0	0		
		胆管拡張症	24	26	22	13	10	18	13	27**		
		単細胞壊死	8	4	8	15	5	9	14*	17**		
		小葉中心性肝細胞腫脹	1	2	28**	33**	1	1	10**	25**		
		髓外造血	3	3	3	1	3	8	2	7		
		門脈線維化	0	3	1	2	0	0	0	0		
		壊死	0	0	1	0	0	0	0	0		
		血栓	0	3	8**	12**	0	0	0	1		
		漿膜炎	1	0	1	2	0	0	1	1		
		類洞細胞色素沈着	7	2	4	7	8	8	3	10		
		アミロイド	1	0	1	0	0	0	0	0		
		肝炎	2	0	0	0	0	0	0	0		
		小葉中心性壊死	0	1	0	2	2	2	4	4		
		肝細胞変性	1	0	0	2	0	0	0	0		
		凝固壊死	2	1	2	4	2	1	0	2		
		微小肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	0		
		膿瘍	0	0	1	0	0	0	0	0		
		巨赤芽球増加症	0	0	0	1	0	0	1	2		
		鈣質化	0	0	0	1	0	0	0	0		
		嚢胞	0	0	0	1	0	1	0	1		
		動脈炎/動脈周囲炎	0	1	1	0	0	0	0	0		
		動脈壁線維素様壊死	0	1	1	0	0	0	0	0		
		全動物	腎臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	49	50	50
				うっ血	1	7	0	1	3	1	7	3
				慢性進行性腎症 合計	47	42	46	49	19	18	18	18
軽微	10			9	4	1	11	14	12	14		
軽度	20			22	17	7	6	4	5	3		
中等度	11			9	12	** 22	2	0	1	1		
高度	5			1	10	15	0	0	0	0		
重度	1			1	3	4	0	0	0	0		
蛋白様円柱	46			43	45	49	29	15**	19	27		
尿細管拡張 合計	41			36	44	49*	17	2**	9	10		
軽微	7			8	7	3	6	2	4	2		
軽度	25			17	* 17	** 18	7	** 0	4	8		
中等度	9			10	14	19	4	0	1	0		
高度	0			1	6	9	0	0	0	0		
皮質嚢胞	5			6	19**	29**	3	0	4	0		
尿細管上皮再生 合計	41			39	44	49*	10	5	11	7		
軽微	12			12	6	2	5	3	9	4		
軽度	24			20	* 27	** 36	4	2	2	3		
中等度	5			7	10	11	1	0	0	0		
高度	0			0	1	0	0	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を行った。* : p < 0.05、** : p < 0.01

Fisherの直接確率検定(両側)および程度のある所見はWilcoxon検定(両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90
腎臓	所見\検査動物数		50	50	50	50	50	49	50	50
	微細結石		32	33	14**	1**	46	49	47	45
	鉍質沈着		2	21**	28**	34**	5	2	7	8
	微細結石/鉍質沈着		33	38	35	35	47	49	47	47
	慢性/急性腎盂炎		3	6	4	3	9	2	10	6
	白血球増加症		0	0	0	0	1	0	0	0
	ネフローゼ		0	1	2	4	0	0	0	0
	化膿性腎盂腎炎		2	2	1	0	0	0	1	1
	化膿性腎炎		0	4	2	1	0	0	0	0
	骨化生		0	0	0	1	0	0	0	0
	尿細管壊死		0	0	0	0	2	0	0	0
	血栓		1	0	1	0	0	0	0	0
	腎盂拡張		4	1	1	1	0	1	2	0
	膿瘍		1	0	0	1	0	0	0	0
	移行上皮過形成		0	1	0	1	0	0	0	0
	尿細管細胞過形成		0	0	0	0	0	0	1	0
線維化		0	0	0	0	0	1	0	0	
全動物	所見\検査動物数		50	50	50	50	50	49	50	50
	鉍質沈着		3	0	4	7	0	0	1	0
	過角化症/棘細胞増生		6	7	3	2	2	1	4	5
	びらん/潰瘍		8	1*	4	1*	7	4	7	5
	胃炎(慢性/急性)		6	4	2	2	0	1	2	5
	粘膜腺拡張		24	17	18	17	25	34	25	25
	アミロイド		0	0	0	1	0	0	0	0
	潰瘍性壊死性胃炎		3	3	1	2	1	0	2	2
	動脈炎/動脈周囲炎		0	0	0	3	0	0	0	0
	変性筋疾患		0	0	2	3	0	0	0	0
	封入嚢胞		0	0	0	0	1	0	2	0
膵臓	所見\検査動物数		50	49	50	50	50	49	50	50
	島細胞過形成		11	6	4	11	5	11	6	6
	腺房萎縮		0	1	1	0	0	0	0	0
	慢性膵炎		12	7	9	17	0	0	3	1
	動脈炎/動脈周囲炎		2	5	8	9	2	0	3	2
	フィブリノイド壊死(動脈壁)		2	3	3	1	1	0	3	0
	鉍質沈着		1	0	1	2	0	0	0	0
	限局性腺房肥大		1	0	0	0	0	0	0	0
	血栓		0	0	1	0	0	0	0	1
	腺房過形成		0	0	1	0	0	0	0	1
	膿肉芽腫性膵炎		0	0	0	0	1	0	0	1
	肉芽腫		0	0	0	0	0	0	0	1
結腸	所見\検査動物数		49	50	50	49	49	49	50	50
	寄生虫		8	0**	3	2	2	4	7	1
	うっ血		0	2	0	1	0	0	0	0
	大腸炎(慢性/急性)		0	0	1	0	0	0	0	0
	鉍質沈着		0	0	1	0	0	0	0	0
	動脈炎/動脈周囲炎		0	2	0	0	0	0	1	0

申請者注：申請者が統計検定を行った。

*: p < 0.05, **: p < 0.01 Fisherの直接確率検定(両側)

腎臓の微細結石/鉍質沈着のいずれかを持つ動物については申請者が集計した。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90
全動物	結腸	所見\検査動物数	49	50	50	49	49	49	50	50
		動脈壁フィブリノイド壊死	0	2	0	0	0	0	0	0
		リンパ細網細胞増生-リンパ濾胞	0	0	0	0	1	0	0	0
	腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	50	50	49	50	50	50	48	50
		うっ血	2	1	0	3	0	3	3	1
		着色マクロファージ増加	3	2	5	2	3	9	4	2
		リンパ細網細胞増生	2	1	3	3	6	3	2	2
		リンパ管拡張症	5	2	2	1	4	4	0	1
		血管拡張	1	0	0	0	0	0	0	0
		アミロイド	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
	膿肉芽腫性リンパ節炎	0	0	0	0	1	0	0	0	
	精巣	所見\検査動物数	50	49	50	50	-	-	-	-
		萎縮/変性	9	8	5	7	-	-	-	-
		鉍質化	3	1	2	2	-	-	-	-
		精子無形成症	0	2	0	1	-	-	-	-
		動脈炎/動脈周囲炎	2	6	10*	18**	-	-	-	-
		動脈壁線維素様壊死	2	6	6	8	-	-	-	-
		間細胞増生	2	0	0	3	-	-	-	-
		硬化症	0	0	0	1	-	-	-	-
		精液減少症	3	5	3	4	-	-	-	-
	慢性進行性炎症	0	0	1	0	-	-	-	-	
	前立腺	所見\検査動物数	50	49	50	50	-	-	-	-
		慢性進行性炎症	40	27*	37	33	-	-	-	-
		出血	1	0	0	0	-	-	-	-
		上皮過形成	0	0	2	0	-	-	-	-
		動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	1	-	-	-	-
	鉍質沈着	0	0	0	1	-	-	-	-	
	膀胱	所見\検査動物数	49	49	50	49	49	50	50	48
		蛋白性物質	10	3*	9	7	0	0	0	0
慢性/急性膀胱炎		2	0	3	4	2	0	2	0	
出血		1	1	0	0	0	0	0	0	
移行上皮過形成	0	0	0	1	0	1	2	0		
卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	50	50	50	48	
	卵巣嚢胞	-	-	-	-	9	8	9	12	
	副卵巣嚢胞	-	-	-	-	3	6	5	2	
	卵巣管細胞増生	-	-	-	-	0	1	0	2	
卵巣傍膿瘍	-	-	-	-	0	0	1	0		
子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	50	50	50	49	
	子宮内膜腺嚢胞状拡張	-	-	-	-	13	11	8	9	
	拡張	-	-	-	-	0	0	2	5*	
	慢性活動性炎症	-	-	-	-	0	0	0	2	
子宮内膜過形成	-	-	-	-	0	1	0	0		
唾液腺	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
	膿瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	
	慢性唾液腺炎	26	36	25	41**	0	0	0	0	

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を行った。

*: p < 0.05, **: p < 0.01 Fisherの直接確率検定(両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90
全 動 物	胸腺	所見\検査動物数	39	37	29	36	40	41	39	42
		うっ血	1	5	2	3	1	0	0	2
		嚢胞	0	0	1	1	11	15	10	18
		萎縮	0	3	2	5*	1	1	0	0
		リンパ細胞増生	0	0	0	0	0	0	0	2
	乳腺	所見\検査動物数	46	44	46	44	50	50	50	50
		腺房過形成	0	0	0	0	11	7	6	9
		導管拡張	6	2	4	3	24	20	29	23
		血栓	0	0	0	1	0	0	0	0
		慢性活動性炎症	0	0	0	0	1	1	0	1
	大腿骨 /骨髄	所見\検査動物数	49	50	50	49	50	47	50	49
		骨髄過形成	0	3	6*	5	0	0	0	1
		外骨腫症	0	1	0	0	0	0	0	0
		骨髄性細胞過形成	1	3	3	7	2	1	8	2
		脂肪置換	2	0	1	1	1	1	0	0
		骨髄線維症	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維性骨異栄養症	0	1	0	0	0	0	0	0
	病変、 他	所見\検査動物数	32	33	37	33	21	15	27	19
		リンパ細胞過形成	20	8**	16	9**	10	9	14	11
		うっ血	8	13	8	11	9	4	3*	4
		唾液腺炎	1	2	11**	4	0	0	0	0

申請者注：申請者が統計検定を行った。

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ Fisher の直接確率検定 (両側)

表2 腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90
53 週	下垂体	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
		腺腫 (B)	2	1	0	1	1	4	0	1
		癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
		C細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
		腫瘍性結節 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	12	12	12	12
		子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	-	0	0	0	2
	皮膚	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		神経線維腫 (B)	0	0	1	0	0	1	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	1	0
	死亡・ 切迫殺	脳	所見\検査動物数	16	24	24	32	24	18	25
星状膠細胞腫 (M)			0	0	1	2	0	0	0	0
顆粒細胞腫 (M)			0	0	0	0	0	1	1	0
悪性髄膜腫 (M)			0	0	1	0	0	0	0	0
下垂体		所見\検査動物数	16	23	24	30	24	18	25	29
		腺腫 (B)	4	6	5	7	10	7	15	10
		癌 (M)	6	4	5	4	9	8	3*	7
		未分化肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
副腎		所見\検査動物数	16	24	24	32	24	18	25	29
		褐色細胞腫 (B)	1	2	0	2	1	1	1	0
		褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		皮質腺腫 (B)	0	1	0	0	1	2	2	0
甲状腺		所見\検査動物数	16	24	24	31	24	18	25	29
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	0
		C細胞癌 (M)	2	0	0	0	1	1	1	1
		上皮小体腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
脾臓		所見\検査動物数	16	24	24	32	24	18	25	29
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
肝臓	所見\検査動物数	16	24	24	32	24	18	25	29	
	腫瘍性結節 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	肝細胞癌 (M)	0	1	2	0	0	0	0	0	
	多発性腫瘍性結節 (B)	0	0	0	0	0	1	1	1	
		多発性肝細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

申請者注 : 申請者が統計検定を行った。

* : p < 0.05 Fisher の直接確率検定 (片側)

表 2 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90
死亡・ 切迫殺	腎臓	所見\検査動物数	16	24	24	32	24	18	25	29
		尿細管細胞腺腫 (B)	0	0	1	3	0	0	0	0
		悪性間葉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0
		尿細管細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	16	24	24	32	24	18	25	29
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	十二指腸	所見\検査動物数	14	21	24	31	23	18	24	28
		腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	空腸	所見\検査動物数	13	23	22	25	21	16	22	27
		粘液性嚢胞腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	回腸	所見\検査動物数	13	23	23	30	21	17	20	25
		粘液性嚢胞腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	16	23	24	32	24	18	25	29
		島細胞癌 (M)	2	1	0	1	1	1	0	0
		島細胞腺腫 (B)	0	1	0	1	1	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	16	24	24	32	-	-	-	-
		片側性間細胞腫 (B)	0	0	1	0	-	-	-	-
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	24	19	25	28
		子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	-	0	0	1	1
		脂肪腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
		子宮内膜間質肉腫 (M)	-	-	-	-	0	0	1	0
	胸腺	所見\検査動物数	10	19	12	22	18	15	17	24
		胸腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚	所見\検査動物数	16	22	23	32	23	19	25	29
		神経線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮脂腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	14	19	21	29	24	19	25	29
線維腺腫 (B)		0	0	0	0	11	7	7	9	
腺癌 (M)		0	0	0	0	3	1	3	3	
多発性腺癌 (M)		0	0	0	0	1	1	0	0	
腺腫 (B)		0	0	0	0	2	0	0	1	
大腿	所見\検査動物数	15	24	24	31	24	17	25	29	
	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

申請者注 : 申請者が Fisher の直接確率検定 (片側) を実施したが有意差は認められなかった。

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90
死亡・切迫殺	組織腫瘍	所見\検査動物数	1	3	2	6	2	3	0	3
		神経線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	1
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維肉腫 (M)	0	0	2	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	0	1	1	2	0	1	0	0
		横紋筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		軟骨肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	1	1	0	1
	病変部	所見\検査動物数	9	18	17	20	9	6	14	10
		腺腫性ポリープ (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ細網	所見\検査動物数	16	24	24	32	23	19	25	29
		悪性組織球性リンパ腫 (M)	1	1	1	0	0	0	0	1
		未確定悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		リンパ球性白血病 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
		リンパ芽球性白血病 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		悪性リンパ球性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	1
	最終屠殺	脳	所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	25
星状膠細胞腫 (M)			1	1	0	0	0	1	1	1
下垂体		所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	25	21
		腺腫 (B)	13	11	8	5	16	20	19	14
		瘍 (M)	2	3	3	0	3	4	3	1
副腎		所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	25	21
		褐色細胞腫 (B)	3	2	6	0	3	1	1	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0
		皮質腺腫 (B)	2	0	2	0	2	2	2	1
		神経節細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		皮質瘍 (M)	0	0	0	0	2	0	1	1
甲状腺		所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	25	21
		C細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	2	2	0	0	0	0	0
		C細胞瘍 (M)	1	0	0	0	0	1	1	1
		濾胞細胞瘍 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0
脾臓		所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	25	21
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
肝臓		所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	25	21
		腫瘍性結節 (B)	1	0	2	0	1	1	1	1
		肝細胞癌 (M)	2	1	0	1	0	0	0	0
		多発性腫瘍性結節 (B)	0	1	0	0	1	0	1	1

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

申請者注 : 申請者が Fisher の直接確率検定 (片側) を実施したが有意差は認められなかった。

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90
最終屠殺	腎臓	所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	25	21
		尿細管細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性間葉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		尿細管細胞癌 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
		混合間葉腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	空腸	所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	24	21
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	25	21
		島細胞癌 (M)	3	0	1	0	4	0*	0	0
		腺房細胞癌 (M)	1	1	0	0	0	0	1	0
		島細胞腺腫 (B)	2	4	1	2	2	2	1	0
		腺房細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	25	21
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	精巣	所見\検査動物数	34	25	26	18	-	-	-	-
		片側性間細胞腫 (B)	1	1	3	5*	-	-	-	-
		両側性間細胞腫 (B)	0	0	1	4*	-	-	-	-
	卵巢	所見\検査動物数	-	-	-	-	26	31	25	21
		顆粒膜/莢膜細胞腫瘍 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	26	31	25	21
		子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	-	3	6	1	0
		腺癌 (M)	-	-	-	-	0	0	1	1
	皮膚	所見\検査動物数	34	26	26	18	26	31	24	21
		線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0
		基底細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	32	25	25	15	26	31	25	21
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	12	16	8	6
		腺癌 (M)	1	1	0	0	0	3	7**	3
		多発性腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	1	1
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維腫 (B)	0	0	0	0	1	3	0	0
		嚢胞腺腫 (B)	0	0	0	0	2	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

申請者注 : 申請者が統計検定を行った。

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ Fisher の直接確率検定 (片側)

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90
最終屠殺	組織腫瘍	所見\検査動物数	1	6	1	2	2	2	0	0
		神経線維肉腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	2	0	0	0	1	0	0
		線維腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	1	1	0	1	0	0	0
		骨腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		骨原性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ細網	所見\検査動物数	33	26	26	18	26	30	25	21
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
		悪性リンパ球性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	2
全動物	脳	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	49	50	50
		星状膠細胞腫 (M)	1	1	1	2	0	1	1	1
		顆粒細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0
		悪性髄膜腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	50	49	50	48	50	49	50	50
		腺腫 (B)	17	17	13	12	26	27	34	24
		癌 (M)	8	7	8	4	12	12	6	8
		未分化肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	49	50	50
		褐色細胞腫 (B)	4	4	6	2	4	2	2	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	0	0	1	0	0	1
		皮質腺腫 (B)	2	1	2	0	3	4	4	1
		神経節細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		皮質癌 (M)	0	0	0	0	2	0	1	1
	甲状腺	所見\検査動物数	50	50	50	49	50	49	50	50
		C細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	2	2	0	1	0	1	0
		C細胞癌 (M)	3	0	0	0	1	2	2	2
		濾胞細胞癌 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0
		上皮小体腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	49	50	50
		血管肉腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	49	50	50
		腫瘍性結節 (B)	1	0	2	0	1	1	1	2
		肝細胞癌 (M)	2	2	2	1	0	0	0	0
		多発性腫瘍性結節 (B)	0	1	0	0	1	1	2	2
多発性肝細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0		

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

申請者注: 申請者が Fisher の直接確率検定 (片側) を実施したが有意差は認められなかった。

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90
全動物	腎臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	49	50	50
		尿細管細胞腺腫 (B)	0	0	1	3	0	0	0	1
		悪性間葉腫 (M)	1	0	0	2	0	0	0	0
		尿細管細胞癌 (M)	0	1	1	1	0	0	0	0
		混合間葉腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	49	50	50
		扁平上皮細胞乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	十二指腸	所見\検査動物数	48	47	50	49	49	49	49	49
		腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	空腸	所見\検査動物数	47	49	48	43	47	47	46	48
		粘液性嚢胞腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	回腸	所見\検査動物数	47	49	49	48	47	48	45	46
		粘液性嚢胞腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	50	49	50	50	50	49	50	50
		島細胞癌 (M)	5	1	1	1	5	1	0*	0*
		腺房細胞癌 (M)	1	1	0	0	0	0	1	0
		島細胞腺腫 (B)	2	5	1	3	3	2	1	0
		腺房細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	50	50	49	50	50	50	48	50
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	精巣	所見\検査動物数	50	49	50	50	-	-	-	-
		片側性間細胞腫 (B)	1	1	4	5	-	-	-	-
		両側性間細胞腫 (B)	0	0	1	4	-	-	-	-
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	50	50	50	48
		顆粒膜/莢膜細胞腫瘍 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	50	50	50	49
		子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	-	3	6	2	1
腺癌 (M)		-	-	-	-	0	0	1	1	
脂肪腫 (B)		-	-	-	-	0	0	0	1	
子宮内膜間質肉腫 (M)		-	-	-	-	0	0	1	0	
胸腺	所見\検査動物数	39	37	29	36	40	41	39	42	
	胸腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
皮膚	所見\検査動物数	50	48	49	50	49	50	49	50	
	神経線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	線維肉腫 (M)	0	0	2	0	0	0	1	0	
	血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

申請者注 : 申請者が統計検定を行った。

* : $p < 0.05$ Fisher の直接確率検定 (片側)

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90
全動物	皮膚	所見\検査動物数	50	48	49	50	49	50	49	50
		線維腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0
		基底細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		皮脂腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	46	44	46	44	50	50	50	50
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	23	23	15	15
		腺癌 (M)	1	1	0	0	3	4	10*	6
		多発性腺癌 (M)	0	0	0	0	1	2	1	1
		腺腫 (B)	0	0	0	0	2	1	0	1
		線維腫 (B)	0	0	0	0	1	3	0	0
		嚢胞腺腫 (B)	0	0	0	0	2	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0
	大腿	所見\検査動物数	49	50	50	49	50	47	50	49
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	組織腫瘍	所見\検査動物数	2	9	3	8	4	5	0	3
		神経線維肉腫 (M)	0	2	0	1	0	0	0	0
		シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	1
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維肉腫 (M)	0	2	2	0	0	1	0	0
		線維腫 (B)	0	2	1	2	0	1	0	0
		脂肪腫 (B)	0	1	1	0	1	0	0	0
		横紋筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		軟骨肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		骨腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	1	1	0	1
		骨原性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	病変部	所見\検査動物数	32	33	37	33	21	15	27	19
		腺腫性ポリープ (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ細網	所見\検査動物数	49	50	50	50	49	49	50	50
		悪性組織球性リンパ腫 (M)	1	1	1	0	0	0	0	1
		未確定悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		リンパ球性白血病 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
		リンパ芽球性白血病 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
悪性リンパ球性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	3		

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

申請者注 : 申請者が統計検定を行った。

* : p < 0.05 Fisher の直接確率検定 (片側)

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90
合計	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
	腫瘍数	良性	32	35	36	35	74	73	63	49
		悪性	27	26	26	14	28	32	29	28
	腫瘍総数		59	61	62	49	102	104	92	77
	担腫瘍動物数	良性	25	41**	25	44**	23	35**	26	37**
		悪性	23	23	20	23	24	22	12*	20
担腫瘍動物数		38	37	40	33	44	46	46	43	

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

申請者注 : 申請者が統計検定を行った。

* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ Fisher の直接確率検定 (片側)

(2) ペンスルタップ原体のマウスを用いた飼料混入投与による 2 年間慢性毒性および発癌性試験

(資料 7-2)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

報告書作成年：1984 年

検体：ペンスルタップ原体

検体純度：

供試動物：ICR 系 (Crj:CD-1) マウス、1 群雌雄各 80 匹 (うち第 52 週屠殺群：雌雄各 10 匹)、投与開始時週齢；5 週齢、投与開始時平均体重；雄 30.3 g、雌 23.8 g

投与期間：104 週間 (雄 1981 年 4 月 2 日～1983 年 4 月 2 日、雌 1981 年 4 月 10 日～1983 年 4 月 12 日)

投与方法：検体を 0、40、200 および 1000 ppm の濃度で飼料に混入し、104 週間にわたって随時摂食させた。飼料は毎週 1 回調製した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

試験終了時の死亡率を次表に示した。

投与群 (ppm)		0	40	200	1000
死亡率 (%)	雄	54	62	70	61
	雌	57	54	59	54

申請者注：統計検定は未実施

試験後期において、検体投与群の死亡率が対照群と比較して、全般に高い傾向を示したが、用量相関性は特になかった。

一般症状については、検体投与に関連した変化は認められなかった。

体重変化；試験開始後 26 週までは毎週、それ以降は 2 週間毎に全動物の体重を測定した。
 対照群と比べ統計学的有意差の認められた時期の概要を次表に示した。

性別	雄			雌		
	40	200	1000	40	200	1000
投与群 (ppm)						
第 17 週	97	98	↓↓ 93	96	↓ 93	↓↓ 90
第 34 週	↓ 96	↓ 96	↓↓ 90	95	↓ 93	↓↓ 88
第 52 週	97	↓ 96	↓↓ 89	96	↓ 93	↓↓ 89
第 70 週	99	98	↓↓ 90	96	↓ 92	↓↓ 89
第 88 週	99	97	↓↓ 88	95	93	↓ 91
第 104 週	102	98	↓ 91	98	100	96

Student の t 検定 ↓ : p < 0.05、↓ ↓ : p < 0.01、↓↓ ↓ : p < 0.001
 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

試験期間中の平均体重増加量を次表に示した。

投与群 (ppm)	0～第 52 週		0～第 104 週	
	雄	雌	雄	雌
0	24.3±6.1 (71)	30.9±8.1 (75)	21.3±6.6 (32)	25.5±8.3 (30)
40	22.5±5.8 (72)	28.8±8.7 (75)	22.2±5.3 (26)	24.4±10.3 (32)
200	↓ 22.1±6.0 (73)	↓ 27.1±6.9 (73)	20.9±6.4 (21)	25.3±8.6 (28)
1000	↓↓ 18.6±5.4 (72)	↓↓ 25.1±6.2 (74)	↓ 16.7±4.5 (27)	23.6±7.8 (32)

Student の t 検定 ↓ : p < 0.05、↓ ↓ : p < 0.01、↓↓ ↓ : p < 0.001
 () : 検査動物数、平均±標準偏差 (g)

1000 ppm 群雌雄では、投与期間を通じて対照群に比べ有意な体重低値を示し、明らかな体重増加抑制が認められた。この変化は、投与第 52 週までの試験前半においてより顕著であった。

200 ppm 群雌雄でも投与第 52 週までの試験前半において有意な体重増加抑制が認められ、体重値も対照群と比較して試験期間中一貫して低値が認められた。その他、40 ppm 群では、対照群と比較して極軽度な体重低値が散見されたものの、試験期間を通じて体重増加量に変化はなく、検体投与に起因した変化は認められなかった。

摂餌量および摂餌効率；試験期間中は原則として週 2 回、各濃度群の雌雄ごとに試験開始時に定めた 8 ケージについて摂餌量を測定し、各濃度群の平均摂餌量を試験開始後 26 週時までは週 1 回、それ以降は隔週に 1 回の頻度で算出した。また、各濃度群雌雄の平均体重増加量とそれぞれの平均飼料摂取量から、摂餌効率を算

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は次のとおりであった。

投与群 (ppm)		0	40	200	1000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.0	3.64	17.9	92
	雌	0.0	3.42	17.1	91

摂水量；試験期間中は原則として週 2 回、各群の雌雄ごとに試験開始時に定めた 8 ケージについて摂水量を測定し、各群の平均摂水量を試験開始後第 26 週までは週 1 回、それ以降は隔週に 1 回の頻度で算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた時期の摂水量の概要を次表に示した。

性 別	雄			雌		
	40	200	1000	40	200	1000
投与群 (ppm)	40	200	1000	40	200	1000
第 1 週	94	95	92	↑ 108	100	104
第 3 週	95	95	↓ 88	108	98	102
第 21 週	106	98	104	↑ 111	98	98
第 50 週	122	108	111	↑ 118	108	102
第 78 週	99	103	128	↑ 123	95	97
第 94 週	↓ 76	95	↓ 81	119	88	101
第 104 週	112	99	↓ 78	111	82	111

Student の t 検定 ↓ ↑ : p < 0.05

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

試験期間中、有意な変化は散見されたものの、一貫性あるいは用量依存性が認められず、いずれの群においても検体投与に起因した変化は認められなかった。

血液学的検査；第 52 および第 104 週投与終了後に 1 群雌雄各 10 匹をエーテルの軽麻酔下で開腹、後大静脈より採血し、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、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、血小板数、白血球数、白血球分画、網赤血球数 (貧血が認められた場合に限り検査) を検査した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた時期の摂餌量の概要を次表に示した。

性別 投与群 (ppm)	雄			雌		
	40	200	1000	40	200	1000
第2週	100	100	100	103	97	↑108
第9週	98	98	↓91	102	102	107
第11週	100	100	↓93	105	100	105
第21週	100	98	↓93	103	98	95
第26週	98	96	93	97	↓90	97
第66週	104	102	104	108	↑108	106
第76週	102	98	↓91	97	105	97
第86週	100	98	↓87	103	103	95
第96週	98	98	90	↑118	106	↑121
第100週	108	105	100	↑121	112	↑126

Student の t 検定 ↓↑: p < 0.05、↓↑: p < 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

1000 ppm 群の雄において、軽度ながら摂餌量の減少が散見されたが、試験期間を通じての平均摂餌量に変化は認められなかったため、毒性学的意義のある変化とは考えなかった。その他の検体投与群においても、投与に起因した変化は認められなかった。

試験期間中の各群の摂餌効率の概要を次表に示した。

投与群 (ppm)	0~第52週		0~第104週	
	雄	雌	雄	雌
0	1.48	2.16	0.6	0.9
40	1.38	1.97	0.7	0.8
200	1.35	1.91	0.6	0.9
1000	1.17	1.71	0.5	0.8

摂餌効率は (体重増加量 / 摂餌量) × 100 にて算出した。

申請者注: 統計検定は未実施

摂餌効率は、1000 ppm 群雌雄で対照群と比較して、特に投与第 52 週までの試験前半期において明らかな低下傾向を示した。

その他の検体投与群では、検体投与に起因した変化は認められなかった。

検査項目	検査時期	投与群 (ppm)					
		雄			雌		
		40	200	1000	40	200	1000
赤血球数	第 52 週	99	98	↓ 92	99	97	100
	第 104 週	108	105	105	100	95	94
MCV	第 52 週	102	100	↑ 103	98	100	100
	第 104 週	100	98	98	101	104	↑ 105
MCH	第 52 週	102	99	103	98	99	99
	第 104 週	101	98	98	101	104	↑ 105
白血球数	第 52 週	86	91	129	88	81	85
	第 104 週	95	80	↓ 66	83	92	108

Student の t 検定 ↓ ↑ : p < 0.05

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

1000 ppm 群雄では、投与第 52 週に有意な赤血球数の減少および MCV の増加が認められ、投与第 104 週には、有意な白血球数の減少が認められた。また同群雌では、投与第 104 週に MCV および MCH の高値が認められた^{申請者注}。

200 および 40 ppm 群では、検体投与に起因した変化は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査において採取した血液を対象に、総蛋白、アルカリホスファターゼ、尿素窒素、血糖、総コレステロール、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)、カルシウムを検査した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査項目	検査時期	投与群 (ppm)					
		雄			雌		
		40	200	1000	40	200	1000
血糖	第 52 週	102	106	102	98	92	99
	第 104 週	↑ 118	105	110	99	99	104
尿素窒素	第 52 週	99	91	96	104	↑ 123	114
	第 104 週	97	96	90	105	73	85
ALT	第 52 週	135	165	275	222	122	133
	第 104 週	52	85	↓ 34	132	123	55

Student の t 検定 ↓ ↑ : p < 0.05

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

申請者注：血液学的検査について

1000 ppm 群雌で MCV および MCH の高値が認められたが、赤血球数やヘマトクリット値、ヘモグロビン量に変化がないことから見かけ上の変化であり、極軽微であることから、毒性学的意義のない変化と判断した。

1000 ppm 群雄では、投与第 104 週に ALT の低値が認められた^{申請者注 1}。

その他、1000 ppm 群雌、200 および 40 ppm 群の雌雄では検体投与に起因した変化は認められなかった。

尿検査；投与開始後 52 週時に 1 群雌雄各 10 匹、および 104 週時の生存動物全例から採取した尿について、比重、pH、蛋白、ブドウ糖、ケトン体および潜血を検査した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した^{申請者注 2}。

検査 時期 (週)	検査項目	投与量 (ppm)								
		雄				雌				
		0	40	200	1000	0	40	200	1000	
52	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
	蛋白質	陰性	0	0	0	0	0	0	0	0
		痕跡	0	0	0	0	2	0	0	0
		軽度	1	↑ 1	↓ 5	2	6	↑ 4	5	8
		中等度	0	0	3	2	2	2	2	0
		高度	8	7	2	5	0	2	2	0
	ケトン 体	重度	1	2	0	1	0	2	1	2
		陰性	10	10	10	10	8	6	5	↑ 3
		痕跡	0	0	0	0	2	4	5	7
	104	検査動物数	32	26	21	26	30	32	28	32
潜血		陰性	29	24	21	23	30	28	20	31
		痕跡	0	0	0	0	0	0	0	0
		軽度	2	1	0	1	0	↑ 0	↑ 0	0
		中等度	1	1	0	2	0	2	2	0
		高度	0	0	0	0	0	2	6	1

申請者注：申請者が統計検定を行った。

Wilcoxon 検定 (両側) ↑: $p < 0.05$ 、↓↑: $p < 0.01$

申請者注 1：血液生化学的検査について

投与 104 週に 1000 ppm 群雄で ALT の低値が認められたが、ALT は逸脱酵素であり、減少傾向への毒性学的意義は知られていないことから毒性学的意義はないと判断した。

申請者注 2：尿検査について

投与第 52 週に 200 ppm 群雄で蛋白質の低値、40 ppm 群雌雄で蛋白質の高値、さらに 1000 ppm 群雌でケトン体の高値が認められた。また、投与第 104 週に 40 および 200 ppm 群雌で潜血の高値が認められたが、いずれも一貫性がない、あるいは用量依存性が認められないことから検体投与に起因した変化ではないと判断した。

臓器重量；第 52 週時および 104 週時の計画屠殺動物全例について、脳、下垂体、甲状腺、胸腺（中間計画屠殺動物のみ測定）、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、骨格筋（下腿三頭筋）の重量を測定し、対体重比も算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

性別	雄						雌						
	第 52 週			第 104 週			第 52 週			第 104 週			
投与群 (ppm)	40	200	1000	40	200	1000	40	200	1000	40	200	1000	
最終体重	97	97	89	102	99	↓ 91	95	94	91	98	99	96	
脳	重量 ↓	93	96	95	98	97	98	103 ↑	104	105	101	101	101
	対体重比	95	100	107	97	99	↑ 108	106	106	111	107	103	106
心臓	重量	98	92	98	104	104	102	93	94	99	98	102	100
	対体重比	100	96	109	102	106	↑ 110	100	97	110	100	103	105
胸腺	重量	195	↑ 214	143	-	-	-	59	100	84	-	-	-
	対体重比	175	↑ 200	150	-	-	-	63	113	100	-	-	-
肝臓	重量	97	107	108	86	90	84	97	91	101	89	87	92
	対体重比	100	109	121	83	91	89	103	96	↑ 111	91	88	95
腎臓	重量	91	97	98	103	100	↓ 91	94	97	100	95	101	97
	対体重比	93	100	111	101	101	98	100	101	109	98	102	102
脾臓	重量	86	90	118	111	77	↓ 61	101	90	95	74	88	74
	対体重比	90	95	133	105	76	↓ 68	105	91	100	79	92	79
下腿三頭筋	重量	88	↓ 87	↓ 85	↑ 112	101	104	104	93	102	100	103	96
	対体重比	89	89	93	110	103	↑ 113	109	97	111	104	104	100

Student の t 検定 ↓ ↑ : p < 0.05、↓ ↑ : p < 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

投与第 52 週に 1000 ppm 群雌で肝重量対体重比の増加が認められた。これはマウス 3 ヶ月試験（資料 5-2）での最高用量群（3000 ppm）の雌雄においても同様の変化が認められていることから、検体投与に起因した変化と考えられた^甲。
申請者注。

申請者注：肝臓の対体重比の増加について

報告書中では、当該変化は上記理由のため投与に起因した変化と判断しているが、血液生化学的検査において肝臓に関するパラメーターで変化が認められないこと、また、病理組織学的変化が認められていないことから、当該変化は毒性学的意義のない変化と判断した。

その他、1000 ppm 群の雄雌で脳、同群雄で腎臓、脾臓、下腿三頭筋の有意な変化が認められたが、体重増加抑制に伴って生じた見かけ上の変化であり、後述するように病理組織学的に異常もみられなかったことから毒性学的意義はないと考えられた^{申請者注}。それ以外の変化は用量依存性が認められず、投与による影響とは考えられない。

肉眼的病理検査；供試動物の全例について剖検を実施し、体外表、体孔、頭蓋腔、胸腔、腹腔内の諸臓器・組織を含む全身組織を検査した。

1000 ppm 群では、第 52 週屠殺動物において前胃粘膜の白色肥厚が雄 7 例、雌 5 例で観察され、その発生頻度において対照群との間に有意差が認められた。この変化は他の検体投与群では見られず、対照群の雌 1 例において観察されたのみであった。

その他の臓器・組織においては、検体投与に起因すると考えられる特異的变化はなかった。

200 および 40 ppm 群では、検体投与に関連した肉眼的異常は観察されなかった。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
第 52 週	臓器・所見\検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
	前胃	白色粘膜/粘膜肥厚	0	0	0	7**	0	0	0	5*
死亡・ 切迫殺	臓器・所見\検査動物数		38	43(1) ^a	49	44	39(1) ^b	38	40(2) ^b	38
	前胃	白色粘膜/粘膜肥厚	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	浮腫	3	8	7	5	6	0*	2	0*
	肝臓	腫脹	1	0	5	4	3	9	6	9
	脾臓	白色斑点(雌のみ)/ 白色化	3	3	6	6	2	5	2	8*
	リンパ節	肥大	3	2	9	4	9	10	19*	17
	精囊	茶色	0	5*	2	2	-	-	-	-
	卵巣	卵巣嚢胞拡張	-	-	-	-	1	8*	3	5
	腹腔	脂肪組織増大	0	0	0	0	5	1	2	0*
	腹部膨満		4	2	0*	5	1	0	1	2
貧血 ¹		7	5	12	16	15	15	12	16	

申請者注：脾臓重量および対体重比の低値について

第 104 週の 1000 ppm 群雄で脾臓の重量および対体重比が有意に低下したことについて、報告書中では体重増加抑制に起因した見かけ上の変化と記載されていた。一方、対体重比の低下は体重増加抑制以外の要因も関与している可能性は否定できない。しかしながら、病理組織学的検査において萎縮性変化等、脾臓には投与に起因した変化は何ら認められていないことから当該所見は毒性学的意義のある変化ではないと判断した。

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
最終屠殺	臓器・所見\検査動物数		32	26	21	26	30	32	28	32
	胆嚢	胆汁による拡張	0	0	1	1	0	0	0	5*
	腎臓	腎盂拡張	4	1	1	4	5	1	0*	0*
	精巣	軟化	3	8*	1	4	-	-	-	-
	凝固腺	肥大	14	18*	7	10	-	-	-	-
全動物	臓器・所見\検査動物数		70	69(1) ^a	70	70	69(1) ^b	70	68(2) ^b	70
	前胃	白色粘膜/粘膜肥厚	0	0	0	0	1	0	0	0
	心臓	心耳血栓	2	5	6	8*	0	0	0	0
	肺	浮腫	3	10*	7	5	6	0*	2	0*
	肝臓	腫脹	2	0	8*	5	4	9	6	10
	腎臓	腎盂拡張	8	7	6	7	6	2	0*	0*
	脾臓	結節/腫瘤	3	1	4	0	7	4	2	1*
	リンパ節	肥大	6	5	11	4	11	13	23*	18
	精嚢	茶色	2	9*	4	5	-	-	-	-
	凝固腺	肥大	32	44*	29	24	-	-	-	-
	胸腔	水胸症	5	9	13*	10	6	12	8	12
	貧血	申請者注 ²	7	5	12	16*	15	15	12	16

申請者注1：申請者が統計検定を行った。

Fisherの直接確率検定(片側) * : p < 0.05, ** : p < 0.01

a : () ; 事故死により検査を実施していない動物数

b : () ; 事故死もしくは自己融解進行のため検査を実施していない動物数

なお、当該表の全動物は52週屠殺動物(10匹/群)を除いた動物(70匹/群)を用いて再作成した。

病理組織学的検査；供試動物全例につき、次の臓器および組織について、病理組織学的検査を行なった。但し、死後変化の著しい臓器・組織については評価しなかった。

脳(3カ所)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、末梢神経(坐骨神経)、脳下垂体、胸腺または胸腺部分、甲状腺・上皮小体(両側)、副腎(両側)、脾臓(2カ)

申請者注：1000ppm群で有意な頻度の上昇が認められた脾臓、胆嚢、心臓の所見について
死亡動物の雌の脾臓において、白色斑点/白色化の有意な増加が、最終屠殺群の雌の胆嚢において、胆汁による拡張が見られたが、全動物では有意差はなく、病理組織学的にこれらの組織・器官には投与による影響が認められないことから偶発的な変化であると考えられた。全動物の雄では心臓の心耳血栓の有意な増加が認められたが、病理組織学的検査では心耳血栓の頻度は対照群と有意な差が無く、また傷害性変化など病理組織学的に投与による影響が心臓には認められていないことから偶発的な変化であると考えられた。

申請者注2：1000ppm群の雄の貧血について

申請者が統計検定を行ったところ、1000ppm群の雄で貧血の有意な増加が認められた。該当所見はすべて死亡・切迫殺動物で認められた変化であり、状態悪化による可能性は否定できないが、52週の血液検査で赤血球の軽度な減少が認められていること、病理組織学的検査で骨髄の造血亢進が認められていることから、検体投与によって軽微な貧血が誘発された結果と考えられた。

所)、骨・骨髄(胸骨、大腿骨および膝関節、脊椎)、リンパ節(頸部、腸間膜)、心臓(2ヵ所)、大動脈、舌、唾液腺、食道、胃(前胃、腺胃)、肝臓(2ヵ所)、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、頭部(鼻腔、副鼻腔および中耳を含む3断面)、気管、肺(主要気管支を含む各葉2断面)、横隔膜、腎臓(両側)、膀胱、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣(両側)、子宮(両子宮角、体部、頸管部)、眼球および付属腺(両側)、骨格筋(下腿三頭筋、片側)、皮膚(腰背部)、乳腺(腹部)、肉眼的異常部位(正常組織との境界部も含め、また腫瘍の場合には近傍リンパ節も可能な限り採材)

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示した。

1000 ppm 群雌雄では、前胃粘膜の顕著な角化亢進および上皮増生が高頻度に認められ、発生頻度も検体投与期間に相関して有意に増加した。さらに同群雄では、投与第52週屠殺動物において膀胱粘膜の上皮増生がしばしば認められ、試験期間中の総発生頻度においても対照群と比べ有意に高い発生頻度を示した。その他、投与第53～104週の試験後半に死亡あるいは切迫された1000 ppm 群雄において、骨髄の造血亢進が対照群に比べ有意に高頻度で観察されたが、試験期間中の総発生頻度には特に異常はなかった^{申請者注}。また、同群雌ではびまん性肝細胞脂肪化の総発生頻度が有意に減少したが、体重増加抑制に起因した二次的変化と考えられた。さらに、200および40 ppm 群では、投与第53～104週の試験後半に死亡あるいは切迫殺された雌において、びまん性肝細胞脂肪化の発生頻度が対照群に比べ有意に減少したが、試験期間中の総発生頻度に異常はなかった。

申請者注:1000 ppm 群の雄の死亡・切迫殺群の骨髄造血亢進について

報告書では骨髄の造血亢進は投与の影響としていないが、同群の肉眼的検査で貧血が認められていること、52週の血液検査で赤血球数の軽度な減少が認められていることから、検体投与による貧血に対する二次的な適応反応と考えられた。従って、骨髄造血亢進は検体投与によって引き起こされた変化ではあるものの、毒性的意義はないと考えられた。

検体投与に関連した非腫瘍性病変

		投与群 (ppm)								
性別		雄				雌				
臓器	所見	検査時期 (週)	0	40	200	1000	0	40	200	1000
前胃	粘膜 角化亢進	0~52	2/9	0/7	0/7	6/8*	0/4	1/5	2/5	4/6
		52	0/10	1/10	0/10	8/10***	1/10	0/10	1/10	9/10***
		53~104	1/29	1/36	3/42	24/36***	9/35	7/33	11/35	25/32***
		104	4/32	1/26	1/21	22/26***	2/30	5/32	6/28	22/32***
		合計	7/80	3/79	4/80	60/80***	12/79	13/80	20/78	60/80***
	粘膜 上皮増生	0~52	1/9	0/7	0/7	3/8	0/4	0/5	1/5	1/6
		52	0/10	1/10	0/10	7/10**	1/10	0/10	1/10	6/10*
		53~104	1/29	2/36	1/42	15/36***	4/35	0/33	1/35	19/32***
		104	5/32	2/26	1/21	16/26***	2/30	5/32	7/28	21/32***
		合計	7/80	5/79	2/80	41/80***	7/79	5/80	10/78	47/80***
肝臓	びまん性 肝細胞 脂肪化	0~52	0/9	0/7	1/7	0/8	1/4	3/5	1/5	1/6
		52	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10
		53~104	3/29	0/36	1/42	0/36	13/35	4/33*	5/35*	4/32*
		104	3/32	0/26	1/21	1/26	2/30	7/32	4/28	0/32
		合計	6/80	0/79	3/80	1/80	17/79	14/80	10/78	5/80**
膀胱	粘膜 上皮増生	0~52	0/9	0/7	0/7	0/8	0/4	0/5	0/5	1/6
		52	0/10	0/10	0/10	4/10*	0/10	0/10	1/10	1/10
		53~104	2/29	3/36	2/42	9/36	0/35	0/33	1/35	1/32
		104	2/32	0/26	1/21	3/26	0/30	0/32	0/28	0/32
		合計	4/80	3/79	3/80	16/80**	0/79	0/80	2/78	3/80
骨髓	造血亢進	0~52	0/9	0/7	0/7	1/8	1/4	0/5	0/5	2/6
		52	0/10	0/10	0/10	2/10	0/10	0/10	0/10	1/10
		53~104	7/29	13/36	12/42	17/36*	9/35	8/33	5/35	7/32
		104	6/32	3/26	2/21	2/26	2/30	5/32	3/28	1/32
		合計	13/80	16/79	14/80	22/80	12/79	13/80	8/78	11/80

Fisher の直接確率検定 * : p < 0.05, ** : p < 0.01, *** : p < 0.001
(発現例数/検査動物数)

上記以外の臓器・組織には検体投与に関連する非腫瘍性病変は認められなかった。
申請者注。

申請者注：病理組織学的検査で有意差の認められた項目について

1000 ppm 群の雄のリンパ節において、全動物では有意な褐色色素沈着増加が認められたが、他の臓器を含めて関連する変化が認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。1000 ppm 群雌の最終屠殺群において心臓の動脈炎の有意な増加が認められたが、全動物では有意差がないことから、偶発的な変化と考えられた。その他の変化については、有意な低下あるいは用量に関連のない変化であり、毒性学的意義はないと考えられた。

〔腫瘍性病変〕

認められた全ての腫瘍性病変を表 2 に示した。

検体投与に起因すると思われる特異的腫瘍の発生は認められず、発生した各腫瘍の種類、型、発現時期および発生頻度において、検体投与群と対照群との間に毒性学的に意義のある差はなかった。

ベンスルタップ原体のマウスに対する飼料混入投与による 2 年間慢性毒性および発癌性試験における影響として、200 ppm 以上の雌雄で有意な体重増加抑制が、1000 ppm 群雌雄では摂餌効率の低下、前胃粘膜の変化（白色肥厚、上皮増生、角化亢進）が認められた。1000 ppm 群雄では赤血球数の減少、MCV の増加、白血球数の減少および膀胱粘膜上皮増生が認められた。40 ppm 群では検体投与に起因した変化は認められなかった。

以上の結果から、マウスを用いた 2 年間混餌投与試験における無毒性量（NOAEL）は雌雄ともに 40 ppm（雄：3.64 mg/kg/日、雌：3.42 mg/kg/日）と判断された。

また、ベンスルタップ原体に発癌性は認められなかった。

表1 非腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg)		0	40	200	1000	0	40	200	1000	
第 52 週	臓器・所見\検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	
	心臓	動脈炎	0	0	0	0	1	0	0	0	
	肺	泡沫細胞集簇	0	1	0	0	0	0	0	0	
		肉芽腫	0	1	0	0	0	0	0	0	
	肝臓	びまん性肝細胞腫張		1	0	0	1	0	0	0	0
		門脈周囲肝細胞腫脹		0	4*	0	2	0	0	0	0
		びまん性肝細胞脂肪化		0	0	0	0	1	0	0	0
		小葉中心性肝細胞脂肪化		4	5	4	2	1	1	0	0
		限局性肝細胞壊死		0	0	1	0	4	5	1	5
		単細胞性肝細胞壊死		0	1	0	1	0	0	0	0
		肝細胞過形成		0	2	0	1	0	0	1	0
		肉芽腫		0	1	0	1	0	0	0	0
		髓外造血増加		0	0	0	0	1	1	1	1
	腎臓	糸球体硬化		1	0	2	0	0	0	0	0
		尿細管萎縮		0	0	0	1	0	0	0	0
		尿細管細胞腫大		0	1	0	0	0	1	0	0
		尿円柱		0	0	0	1	0	0	0	1
		糸球体アミロイド症		1	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	嚢胞		0	1	0	2	4	1	2	2
		リンパ球細胞過形成		0	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ節	髓外造血増加		0	2	2	1	3	4	1	2
		細網細胞過形成		0	0	0	0	0	1	0	0
		形質細胞過形成		1	0	0	0	0	0	0	0
		褐色色素沈着増加		0	0	0	0	0	0	0	1
	前胃	洞拡張		0	0	0	1	0	1	1	0
		粘膜上皮過形成		0	1	0	7**	1	0	1	6*
		粘膜過角化		0	1	0	8**	1	0	1	9**
	膀胱	びらん/潰瘍		0	0	0	1	0	0	0	0
		内腔拡張		1	1	2	0	0	0	0	0
	精巣	粘膜上皮過形成		0	0	0	4*	0	0	1	1
		精子形成減少/萎縮		0	1	0	0	-	-	-	-
	凝固腺	分泌物貯留		2	1	1	0	-	-	-	-
	卵巣	嚢胞		-	-	-	-	3	4	2	4
	子宮角	内腔拡張		-	-	-	-	0	0	3	1
		ポリープ		-	-	-	-	1	0	0	0
	甲状腺	濾胞拡張		0	0	0	0	0	2	1	0
		嚢胞		4	1	1	2	0	0	0	1
	副腎	被膜下細胞増殖		4	3	4	1	5	5	6	5
		褐色色素沈着増加		1	0	2	0	0	1	0	0
	坐骨神経	神経線維変性		0	0	0	0	0	0	2	0
	骨髄	造血亢進		0	0	0	2	0	0	0	1

- : 対象臓器なし

申請者注 : 申請者が統計検定を行った。

* : p < 0.05、** : p < 0.01 Fisher の直接確率検定 (片側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別	雄				雌				
	投与群 (mg/kg)	0	40	200	1000	0	40	200	1000	
死亡・切迫殺	臓器・所見\検査動物数	38	43(1)	49	44	39(1)	38	40(2)	38	
	心臓	心筋萎縮/線維化	12	12	11	9	1	4	3	4
		心筋鈣質化	0	0	0	0	1	0	0	0
		心筋炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		心耳血栓	2	4	6	5	0	0	0	0
		心室血栓	0	0	1	0	0	0	0	0
		単核細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0
		動脈炎	2	0	1	1	2	0	2	1
		心外膜炎	0	2	0	0	0	0	1	0
		心外膜線維化	0	1	1	2	1	0	0	0
	肺	肺胞上皮過形成	1	8*	7	4	4	1	1	1
		肺胞壁肥厚	3	2	2	3	1	2	1	1
		肺炎	0	0	0	0	1	0	1	0
		単核細胞浸潤	1	0	2	0	1	1	0	1
		泡沫細胞集簇	0	1	0	0	0	0	0	0
		褐色色素沈着	0	1	0	0	0	0	0	0
		肺胞壁鈣質化	0	0	0	1	0	0	0	0
		肺胞内組織球細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	1
		出血	0	0	3	3	1	5	2	2
		うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0
		水腫	3	4	1	7	2	0	1	0
		胸膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0
		胸膜線維化	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	びまん性肝細胞腫張	3	3	5	3	1	3	2	2
		小葉中心性肝細胞腫張	1	3	1	2	0	0	1	2
		門脈周囲肝細胞腫脹	0	0	0	0	1	1	1	0
		びまん性肝細胞脂肪化	3	0	2	0	14	7	6*	5*
		小葉中心性肝細胞脂肪化	2	3	1	1	0	2	0	3
		門脈周囲肝細胞脂肪化	0	0	0	2	0	0	0	0
		広範肝細胞壊死	2	1	2	1	0	0	0	0
		限局性肝細胞壊死	1	0	2	0	4	1	4	6
		肝細胞過形成	0	1	3	2	0	0	0	0
		肝細胞の硝子滴変性	3	1	0	1	0	0	0	1
		肝炎	0	0	0	0	0	0	1	0
		単核細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	1	0
		星細胞褐色色素沈着	0	0	0	0	0	2	0	0
		類洞拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
		胆管増殖	1	0	1	0	0	0	0	0
		髓外造血増加	0	0	0	0	2	6	1	2
	うっ血	1	0	0	0	0	0	0	1	
	動脈炎	0	0	0	0	0	0	0	1	
	嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0	
血腫	0	0	0	0	0	0	0	1		
横隔膜への癒着	1	0	0	0	0	0	0	0		

(): 事故死により検査を実施していない動物数

申請者注: 申請者が統計検定を行った。

*: $p < 0.05$ Fisherの直接確率検定 (片側)

表1 非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別 投与群 (mg/kg)	雄				雌					
		0	40	200	1000	0	40	200	1000		
	臓器・所見\検査動物数	38	43(1)	49	44	39(1)	38	40(2)	38		
死亡・ 切迫殺	腎臓	糸球体硬化	6	8	17*	13	12	8	14	8	
		糸球体メサンギウム肥厚	0	0	0	0	1	0	0	0	
		ネフローゼ	0	0	0	0	1	0	1	1	
		尿細管萎縮	2	0	1	0	2	3	1	2	
		近位尿細管細胞の硝子滴 変性	1	0	2	2	1	4	5	3	
		尿細管細胞空胞化	0	1	0	0	1	1	2	0	
		尿細管細胞腫大	0	0	2	0	0	0	0	0	
		尿細管拡張	11	10	8	10	1	1	0	0	
		尿円柱	5	0*	3	4	5	5	6	3	
		腎炎	1	0	0	0	0	0	0	0	
		糸球体アミロイド症	1	1	1	1	0	3	0	2	
		アミロイド腎症	3	0	0	0	0	0	0	0	
		嚢胞	6	1*	8	9	3	3	2	3	
		被膜線維化	1	0	0	0	0	0	0	0	
		褐色色素沈着増加	0	1	1	1	1	2	3	0	
		鉍質化	1	1	2	0	1	1	0	0	
		腎盂拡張	3	11*	8	8	2	2	2	1	
		動脈炎	1	0	0	0	0	0	1	2	
		出血	0	1	0	0	1	0	0	0	
		線維化/萎縮	0	0	1	2	0	0	0	1	
		単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	3	
		脾臓	リンパ球細胞過形成	2	0	3	3	1	3	1	3
			細網細胞過形成	3	1	1	1	0	1	0	0
			形質細胞過形成	1	1	1	0	0	1	1	1
			髄外造血増加	9	14	10	14	8	8	8	14
			褐色色素沈着増加	1	0	0	1	4	5	2	1
			動脈炎	0	0	0	0	0	0	1	0
			萎縮	1	0	1	0	0	0	0	0
			線維化	0	0	1	0	0	0	0	0
壊死	0		0	0	0	0	0	2	0		
血腫	0		1	0	0	0	0	1	0		
うっ血	0		0	1	0	0	0	0	0		
血栓	0		0	0	0	1	0	0	0		
リンパ節	リンパ球細胞過形成		1	0	0	0	1	3	2	2	
	細網細胞過形成	1	2	0	3	0	0	0	0		
	形質細胞過形成	2	2	1	3	2	2	0	0		
	褐色色素沈着増加	0	0	3	2	0	0	0	0		
	洞カタル	0	0	0	0	0	0	0	1		
	リンパ腺炎/洞カタル	0	1	0	1	0	0	0	0		
	アミロイド沈着	0	0	0	1	0	0	0	0		
	骨髓球浸潤	0	1	0	2	0	2	1	0		

(): 事故死により検査を実施していない動物数

申請者注: 申請者が統計検定を行った。

*: $p < 0.05$ Fisherの直接確率検定(片側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別	雄				雌				
		投与群 (mg/kg)				投与群 (mg/kg)				
		0	40	200	1000	0	40	200	1000	
死亡・ 切迫殺	臓器・所見\検査動物数		38	43(1)	49	44	39(1)	38	40(2)	38
	リンパ節	洞拡張	1	1	2	0	2	3	0	0
		出血	2	2	4	5	0	2	0	0
		線維化	0	0	1	0	0	0	0	0
		血栓	0	0	1	0	0	0	1	0
		血腫	0	0	0	0	0	1	0	1
		動脈炎	0	0	0	0	0	0	2	0
	前胃	粘膜上皮過形成	2	2	1	18**	4	0	2	20**
		粘膜過角化	3	1	3	30**	9	8	13	29**
		びらん/潰瘍	0	0	1	1	3	1	0	0
		動脈炎	0	0	0	0	0	0	0	1
	膀胱	内腔拡張	18	26	28	20	0	2	0	0
		出血	4	4	2	1	0	0	0	0
		粘膜上皮過形成	2	3	2	9*	0	0	1	2
		びらん/潰瘍	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	精子形成減少/萎縮	13	9	11	7*	-	-	-	-
		出血	2	0	1	0	-	-	-	-
		精細管拡張	1	0	0	0	-	-	-	-
		褐色色素沈着	0	0	0	1	-	-	-	-
		壊死	0	0	0	1	-	-	-	-
	凝固腺	炎症	0	1	2	1	-	-	-	-
		単核細胞浸潤	0	0	1	0	-	-	-	-
		分泌物質の貯留	19	24	21	11*	-	-	-	-
		腺上皮過形成	0	0	1	0	-	-	-	-
	卵巢	嚢胞	-	-	-	-	14	18	18	14
		血腫	-	-	-	-	4	2	0	5
		褐色色素沈着増加	-	-	-	-	1	0	1	1
		動脈炎	-	-	-	-	1	2	1	1
		萎縮	-	-	-	-	1	1	0	1
		出血	-	-	-	-	0	1	1	1
		線維化	-	-	-	-	0	1	0	0
		間質腺増殖	-	-	-	-	0	0	2	0
アミロイド沈着		-	-	-	-	0	0	0	1	
子宮角	内腔拡張	-	-	-	-	1	1	1	1	
	腺嚢状拡張	-	-	-	-	4	1	2	2	
	腺増殖	-	-	-	-	6	7	7	3	
	ポリープ	-	-	-	-	2	1	3	2	
	動脈炎	-	-	-	-	3	2	1	5	
	子宮内膜上皮過形成	-	-	-	-	0	4	3	2	
	血栓	-	-	-	-	0	0	1	0	
	血腫	-	-	-	-	0	0	0	3	
甲状腺	濾胞細胞過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	
	濾胞拡張	1	1	2	4	4	7	7	5	
	嚢胞	6	3	9	5	2	2	1	3	
	動脈炎	0	0	0	0	1	0	0	0	

-: 対象臓器なし

(): 事故死により検査を実施していない動物数

申請者注: 申請者が統計検定を行った。

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ Fisherの直接確率検定 (片側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
死亡・切迫殺	臓器・所見\検査動物数		38	43(1)	49	44	39(1)	38	40(2)	38
	副腎	被膜下細胞増殖	6	3	7	2	17	17	13	16
		皮質過形成	0	1	2	0	0	0	0	1
		皮質脂肪化	0	0	0	0	0	0	1	0
		皮質壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
		褐色色素沈着増加	1	2	1	0	2	1	1	0
		髓外造血増加	0	0	0	0	1	0	1	1
		髓質過形成	0	5*	3	0	1	0	0	0
		髓質脂肪化	0	1	0	0	0	0	0	0
	脳	萎縮	0	0	0	1	0	0	0	0
		脳幹萎縮	0	0	0	0	1	0	0	1
		海綿状変性	0	0	0	0	1	0	0	0
		神経膠増殖	0	0	0	0	1	0	0	0
		うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0
		脳軟化症	0	0	0	0	0	0	0	1
	坐骨神経	単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
		神経線維変性	1	0	0	0	1	0	3	0
骨髄	神経線維変性/線維症	2	1	2	1	4	3	1	1	
	造血亢進	7	13	12	18*	10	8	5	9	
最終屠殺	臓器・所見\検査動物数		32	26	21	26	30	32	28	32
	心臓	心筋萎縮/線維化	3	11**	6	7	1	0	0	0
		心耳血栓	0	1	2	2	0	0	0	0
		動脈炎	0	1	0	3	0	3	2	5*
		心外膜炎	1	0	0	1	0	0	0	0
		心外膜線維化	0	0	0	1	0	1	0	0
	肺	肺胞上皮過形成	3	3	3	1	2	4	4	3
		肺胞壁肥厚	1	0	2	3	0	1	0	2
		肺炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		単核細胞浸潤	2	1	2	1	0	1	0	1
		泡沫細胞集簇	0	1	0	0	0	0	1	0
		肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	1
		胸膜線維化	0	0	0	0	1	0	1	0
	肝臓	びまん性肝細胞腫脹	3	4	3	2	1	5	2	2
		小葉中心性肝細胞腫脹	1	0	1	2	0	0	0	0
		門脈周囲肝細胞腫脹	0	1	1	2	0	0	0	0
		びまん性肝細胞脂肪化	3	0	1	1	2	7	4	0
		小葉中心性肝細胞脂肪化	3	2	4	2	0	0	2	1
		限局性肝細胞脂肪化	2	1	0	0	0	0	0	0
		広範肝細胞壊死	2	0	0	3	0	0	0	0
		限局性肝細胞壊死	2	0	0	1	2	2	2	5
		単一肝細胞壊死	1	0	0	0	0	1	0	0
		肝細胞過形成	0	0	1	0	0	0	0	0
		肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	2
		単核細胞浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0
	星細胞褐色色素沈着	1	0	0	0	0	0	0	0	

(): 事故死により検査を実施していない動物数

申請者注: 申請者が統計検定を行った。

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ Fisherの直接確率検定(片側)

なお、報告書中では最終屠殺動物に52週屠殺動物(10匹/群)が含まれていたため、当該帳票では52週屠殺動物(10匹/群)を除いた動物数を用いて申請者が再作成した。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
最終屠殺	臓器・所見\検査動物数		32	26	21	26	30	32	28	32
	肝臓	胆管増殖	1	0	0	1	0	0	0	0
		髓外造血増加	1	1	0	1	1	4	4	0
		血栓	0	0	0	1	0	0	0	0
		嚢胞	0	0	0	0	2	0	0	0
	腎臓	糸球体硬化	11	11	10	7	19	15	15	18
		糸球体メサンギウム肥厚	0	1	1	0	0	0	0	0
		ネフローゼ	1	0	1	0	0	0	0	0
		尿細管萎縮	0	3	1	3	0	3	1	1
		近位尿細管細胞の硝子滴 変性	1	0	0	0	0	0	0	1
		尿円柱	2	0	0	0	0	2	0	0
		腎炎	1	1	0	1	0	0	0	0
		嚢胞	10	9	7	7	2	3	1	2
		褐色色素沈着増加	1	1	1	1	3	0	0	0
		腎盂拡張	4	3	1	3	4	1	0	0*
		動脈炎	0	1	2	1	0	1	1	0
		単核細胞浸潤	0	1	2	0	0	0	1	1
	脾臓	リンパ球細胞過形成	0	0	0	0	2	3	1	2
		細網細胞過形成	0	0	0	0	1	0	1	1
		形質細胞過形成	0	1	1	0	0	0	0	0
		髓外造血増加	3	1	2	1	5	7	2	3
		褐色色素沈着増加	0	0	0	0	0	1	3	0
		動脈炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		洞拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ節	リンパ球細胞過形成	0	1	2	0	1	0	0	1
		細網細胞過形成	3	0	0	0	0	1	1	0
		形質細胞過形成	3	0	0	1	0	2	0	1
		褐色色素沈着増加	0	0	0	3	0	1	0	1
		洞カタル	0	0	0	0	0	0	0	1
		リンパ腺炎/洞カタル	1	0	0	0	0	0	0	0
		洞拡張	0	2	0	0	0	1	0	0
		壊死	0	1	0	0	0	0	0	0
		膿瘍	0	0	0	1	0	0	0	0
		うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0
		出血	1	1	0	0	0	1	0	0
		血栓	0	0	0	0	0	0	0	1
	動脈炎	0	0	0	1	0	0	0	0	
	前胃	粘膜上皮過形成	5	2	1	16**	2	5	7	21**
		粘膜過角化	4	1	1	22**	2	5	6	22**
		びらん/潰瘍	0	1	0	0	0	0	0	0
	膀胱	内腔拡張	4	2	4	4	0	0	0	0
		膀胱炎	1	0	0	0	0	0	0	0
動脈炎		0	0	0	0	0	1	0	0	
粘膜上皮過形成		2	0	1	3	0	0	0	0	

申請者注：申請者が統計検定を行った。

*: p < 0.05, **: p < 0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)

なお、報告書中では最終屠殺動物に52週屠殺動物(10匹/群)が含まれていたため、当該帳票では52週屠殺動物(10匹/群)を除いた動物数を用いて申請者が再作成した。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
最終 屠殺	臓器・所見\検査動物数		32	26	21	26	30	32	28	32
	精巣	間質細胞過形成	0	0	1	0	-	-	-	-
		精子形成減少/萎縮	8	10	7	9	-	-	-	-
		精細管拡張	0	0	1	2	-	-	-	-
	凝固腺	炎症	1	0	0	1	-	-	-	-
		分泌物質の貯留	11	15	6	7	-	-	-	-
	卵巢	嚢胞	-	-	-	-	14	15	18	11
		血腫	-	-	-	-	0	2	0	0
		褐色色素沈着増加	-	-	-	-	0	0	1	2
		動脈炎	-	-	-	-	0	0	1	0
		萎縮	-	-	-	-	2	1	0	2
		卵囊の嚢胞状拡張	-	-	-	-	0	0	1	0
	子宮角	内腔拡張	-	-	-	-	4	6	2	0*
		腺嚢状拡張	-	-	-	-	6	3	6	6
		腺増殖	-	-	-	-	3	8	7	4
		ポリープ	-	-	-	-	1	1	3	3
		動脈炎	-	-	-	-	0	1	0	0
	甲状腺	濾胞拡張	2	2	1	1	9	12	4	4
		嚢胞	8	7	5	10	1	3	2	3
		動脈炎	0	0	1	0	0	1	1	0
	副腎	被膜下細胞増殖	12	7	7	9	21	26	15	13*
		皮質萎縮	0	1	0	0	0	0	0	0
		皮質過形成	0	0	1	0	0	0	0	0
		褐色色素沈着増加	3	1	1	0	3	0	0	1
		髓質過形成	4	5	0	4	0	2	1	0
	脳	嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0
		嗅球萎縮	0	0	0	1	0	0	0	0
	坐骨神経	動脈炎	0	0	0	0	0	0	1	0
		神経線維変性	1	2	0	1	0	0	1	2
		神経線維変性/線維症	6	1	0*	4	1	3	2	4
	骨髄	炎症性細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
		造血亢進	6	3	2	2	2	5	3	1
全動物	臓器・所見\検査動物数		70	69(1)	70	70	69(1)	70	68(2)	70
	心臓	心筋萎縮/線維化	15	23	17	16	2	4	3	4
		心筋鈣質化	0	0	0	0	1	0	0	0
		心筋炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		心耳血栓	2	5	8*	7	0	0	0	0
		心室血栓	0	0	1	0	0	0	0	0
		単核細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0
		動脈炎	2	1	1	4	2	3	4	6
		心外膜炎	1	2	0	1	0	0	1	0
	心外膜線維化	0	1	1	3	1	1	0	0	
	肺	肺胞上皮過形成	4	11*	10	5	6	5	5	4
		肺胞壁肥厚	4	2	4	6	1	3	1	3

-: 対象臓器なし

(): 事故死により検査を実施していない動物数

申請者注: 申請者が統計検定を行った。

*: $p < 0.05$ Fisher の直接確率検定 (片側)

なお、報告書中では最終屠殺ならびに全動物に 52 週屠殺動物 (10 匹/群) が含まれていたため、当該帳票では 52 週屠殺動物 (10 匹/群) を除いた動物数を用いて申請者が再作成した。

表 1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別 投与群 (mg/kg)	雄				雌				
		0	40	200	1000	0	40	200	1000	
	臓器・所見\検査動物数	70	69(1)	70	70	69(1)	70	68(2)	70	
全 動 物	肺									
	肺炎	0	0	0	0	1	1	1	0	
	単核細胞浸潤	3	1	4	1	1	2	0	2	
	泡沫細胞集簇	0	2	0	0	0	0	1	0	
	褐色色素沈着	0	1	0	0	0	0	0	0	
	肺胞壁鉍質化	0	0	0	1	0	0	0	0	
	肺胞内組織球細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	1	
	肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	1	
	出血	0	0	3	3	1	5	2	2	
	うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0	
	水腫	3	4	1	7	2	0	1	0	
	胸膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0	
	胸膜線維化	1	0	0	0	1	0	1	0	
	びまん性肝細胞腫張	6	7	8	5	2	8	4	4	
	小葉中心性肝細胞腫張	2	3	2	4	0	0	1	2	
	門脈周囲肝細胞腫張	0	1	1	2	1	1	1	0	
	びまん性肝細胞脂肪化	6	0*	3	1	16	14	10	5**	
	小葉中心性肝細胞脂肪化	5	5	5	3	0	2	2	4	
	門脈周囲肝細胞脂肪化	0	0	0	2	0	0	0	0	
	限局性肝細胞脂肪化	2	1	0	0	0	0	0	0	
	広範肝細胞壊死	4	1	2	4	0	0	0	0	
	限局性肝細胞壊死	3	0	2	1	6	3	6	11	
	単細胞性肝細胞壊死	1	0	0	0	0	1	0	0	
	肝細胞過形成	0	1	4	2	0	0	0	0	
	肝細胞の硝子滴変性	3	1	0	1	0	0	0	1	
	肝炎	0	0	0	0	0	0	1	0	
	肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	2	
	単核細胞浸潤	0	1	0	0	1	0	1	0	
	星細胞褐色色素沈着	1	0	0	0	0	2	0	0	
	類洞拡張	0	0	0	1	0	0	0	0	
	胆管増殖	2	0	1	1	0	0	0	0	
	髓外造血増加	1	1	0	1	3	10*	5	2	
	うっ血	1	0	0	0	0	0	0	1	
	動脈炎	0	0	0	0	0	0	0	1	
	血栓	0	0	0	1	0	0	0	0	
	嚢胞	1	0	0	0	2	0	0	0	
	血腫	0	0	0	0	0	0	0	1	
	横隔膜への癒着	1	0	0	0	0	0	0	0	
	腎臓									
	糸球体硬化	17	19	27	20	31	23	29	26	
	糸球体メサンギウム肥厚	0	1	1	0	1	0	0	0	
	ネフローゼ	1	0	1	0	1	0	1	1	
	尿細管萎縮	2	3	2	3	2	6	2	3	
	近位尿細管細胞の硝子滴 変性	2	0	2	2	1	4	5	4	
	尿細管細胞空胞化	0	1	0	0	1	1	2	0	

(): 事故死により検査を実施していない動物数

申請者注: 申請者が統計検定を行った。

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ Fisherの直接確率検定 (片側)

なお、報告書中では全動物に 52 週屠殺動物 (10 匹/群) が含まれていたため、当該帳票では 52 週屠殺動物 (10 匹/群) を除いた動物数を用いて申請者が再作成した。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg)		0	40	200	1000	0	40	200	1000	
全動物	臓器・所見\検査動物数		70	69(1)	70	70	69(1)	70	68(2)	70	
	腎臓	尿細管細胞腫大	0	0	2	0	0	0	0	0	
		尿細管拡張	11	10	8	10	1	1	0	0	
		尿円柱	7	0**	3	4	5	7	6	3	
		腎炎	2	1	0	1	0	0	0	0	
		糸球体アミロイド症	1	1	1	1	0	3	0	2	
		アミロイド腎症	3	0	0	0	0	0	0	0	
		嚢胞	16	10	15	16	5	6	3	5	
		被膜線維化	1	0	0	0	0	0	0	0	
		褐色色素沈着増加	1	2	2	2	4	2	3	0	
		鈣質化	1	1	2	0	1	1	0	0	
		腎盂拡張	7	14	9	11	6	3	2	1	
		動脈炎	1	1	2	1	0	1	2	2	
		出血	0	1	0	0	1	0	0	0	
		線維化/萎縮	0	0	1	2	0	0	0	1	
		単核細胞浸潤	0	1	2	0	0	1	1	4	
	脾臓	リンパ球細胞過形成	2	0	3	3	3	6	2	5	
		細網細胞過形成	3	1	1	1	1	1	1	1	
		形質細胞過形成	1	2	2	0	0	1	1	1	
		髄外造血増加	12	15	12	15	13	15	10	17	
		褐色色素沈着増加	1	0	0	1	4	6	5	1	
		動脈炎	0	0	0	0	0	1	1	0	
		萎縮	1	0	1	0	0	0	0	0	
		線維化	0	0	1	0	0	0	0	0	
		洞拡張	0	0	0	0	0	0	0	1	
		壊死	0	0	0	0	0	0	2	0	
		血腫	0	1	0	0	0	0	1	0	
		うっ血	0	0	1	0	0	0	0	0	
		血栓	0	0	0	0	1	0	0	0	
		リンパ節	リンパ球細胞過形成	1	1	2	0	2	3	2	3
			細網細胞過形成	4	2	0	3	0	1	1	0
	形質細胞過形成		5	2	1	4	2	4	0	1	
	褐色色素沈着増加		0	0	3	5*	0	1	0	1	
	洞カタル		0	0	0	0	0	0	0	2	
	リンパ腺炎/洞カタル		1	1	0	1	0	0	0	0	
	アミロイド沈着		0	0	0	1	0	0	0	0	
	骨髓球浸潤		0	1	0	2	0	2	1	0	
	洞拡張		1	3	2	0	2	4	0	0	
	壊死		0	1	0	0	0	0	0	0	
	膿瘍		0	0	0	1	0	0	0	0	
	うっ血		0	0	0	0	0	1	0	0	
	出血	3	3	4	5	0	3	0	0		
線維化	0	0	1	0	0	0	0	0			

(): 事故死により検査を実施していない動物数

申請者注: 申請者が統計検定を行った。

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ Fisherの直接確率検定 (片側)

なお、報告書中では全動物に52週屠殺動物(10匹/群)が含まれていたため、当該帳票では52週屠殺動物(10匹/群)を除いた動物数を用いて申請者が再作成した。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
全動物	臓器・所見\検査動物数		70	69(1)	70	70	69(1)	70	68(2)	70
	リンパ節	血栓	0	0	1	0	0	0	1	1
		血腫	0	0	0	0	0	1	0	1
		動脈炎	0	0	0	1	0	0	2	0
	前胃	粘膜上皮過形成	7	4	2	34**	6	5	9	41**
		粘膜過角化	7	2	4	52**	11	13	19	51**
		びらん/潰瘍	0	1	1	1	3	1	0	0
		動脈炎	0	0	0	0	0	0	0	1
	膀胱	内腔拡張	22	28	32	24	0	2	0	0
		出血	4	4	2	1	0	0	0	0
		膀胱炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		動脈炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		粘膜上皮過形成	4	3	3	12*	0	0	1	2
		びらん/潰瘍	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	間質細胞過形成	0	0	1	0	-	-	-	-
		精子形成減少/萎縮	21	19	18	16	-	-	-	-
		出血	2	0	1	0	-	-	-	-
		精細管拡張	1	0	1	2	-	-	-	-
		褐色色素沈着	0	0	0	1	-	-	-	-
	凝固腺	壊死	0	0	0	1	-	-	-	-
		炎症	1	1	2	2	-	-	-	-
		単核細胞浸潤	0	0	1	0	-	-	-	-
		分泌物質の貯留	30	39	27	18*	-	-	-	-
	卵巣	腺上皮過形成	0	0	1	0	-	-	-	-
		嚢胞	-	-	-	-	28	33	36	25
		血腫	-	-	-	-	4	4	0	5
		褐色色素沈着増加	-	-	-	-	1	0	2	3
		動脈炎	-	-	-	-	1	2	2	1
		萎縮	-	-	-	-	3	2	0	3
		出血	-	-	-	-	0	1	1	1
		線維化	-	-	-	-	0	1	0	0
		間質腺増殖	-	-	-	-	0	0	2	0
		アミロイド沈着	-	-	-	-	0	0	0	1
	子宮角	卵嚢の嚢胞状拡張	-	-	-	-	0	0	1	0
		内腔拡張	-	-	-	-	5	7	3	1
		腺嚢状拡張	-	-	-	-	10	4	8	8
		腺増殖	-	-	-	-	9	15	14	7
		ポリープ	-	-	-	-	3	2	6	5
		動脈炎	-	-	-	-	3	3	1	5
		子宮内膜上皮過形成	-	-	-	-	0	4	3	2
血栓		-	-	-	-	0	0	1	0	
血腫	-	-	-	-	0	0	0	3		

-: 対象臓器なし

(): 事故死により検査を実施していない動物数

申請者注: 申請者が統計検定を行った。

*: p < 0.05, **: p < 0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)

なお、報告書中では全動物に52週屠殺動物(10匹/群)が含まれていたため、当該帳票では52週屠殺動物(10匹/群)を除いた動物数を用いて申請者が再作成した。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
全 動 物	臓器・所見\検査動物数		70	69(1)	70	70	69(1)	70	68(2)	70
	甲状腺	濾胞細胞過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
		濾胞拡張	3	3	3	5	13	19	11	9
		嚢胞	14	10	14	15	3	5	3	6
		動脈炎	0	0	1	0	1	1	1	0
	副腎	被膜下細胞増殖	18	10	14	11	38	43	28	29
		皮質萎縮	0	1	0	0	0	0	0	0
		皮質過形成	0	1	3	0	0	0	0	1
		皮質脂肪化	0	0	0	0	0	0	1	0
		皮質壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
		褐色色素沈着増加	4	3	2	0	5	1	1	1
		髓外造血増加	0	0	0	0	1	0	1	1
		髓質過形成	4	10	3	4	1	2	1	0
		髓質脂肪化	0	1	0	0	0	0	0	0
		嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0
	萎縮	0	0	0	1	0	0	0	0	
	脳	嗅球萎縮	0	0	0	1	0	0	0	0
		脳幹萎縮	0	0	0	0	1	0	0	1
		海綿状変性	0	0	0	0	1	0	0	0
		神経膠増殖	0	0	0	0	1	0	0	0
		動脈炎	0	0	0	0	0	0	1	0
		うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0
		脳軟化症	0	0	0	0	0	0	0	1
	坐骨神経	単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
		神経線維変性	2	2	0	1	1	0	4	2
		神経線維変性/線維症	8	2	2*	5	5	6	3	5
	骨髄	炎症性細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
		造血亢進	13	16	14	20	12	13	8	10

(): 事故死により検査を実施していない動物数

申請者注: 申請者が統計検定を行った。

*: $p < 0.05$ Fisherの直接確率検定(片側)

なお、報告書中では全動物に52週屠殺動物(10匹/群)が含まれていたため、当該帳票では52週屠殺動物(10匹/群)を除いた動物数を用いて申請者が再作成した。

表 2 腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
第 52 週	臓器・所見\検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
	肺	腺腫(B)	3	0	1	2	0	0	1	1
		肝臓	肝細胞腺腫(B)	3	1	3	1	0	0	0
			血管腫(B)	0	0	0	0	0	1	0
	卵巣	腺腫(B)	-	-	-	-	0	1	0	1
	ハーダー 腺	腺腫(B)	0	0	0	1	0	1	0	0
死 亡 ・ 切 迫 殺	臓器・所見\検査動物数		38	43(1)	49	44	39(1)	38	40(2)	38
	全身性	リンパ肉腫症(M)	3	2	3	4	9	9	11	9
		細網肉腫症(M)	2	3	3	2	5	5	7	6
		骨髄性白血病(M)	0	0	1	0	1	3	1	1
		未分化リンパ肉腫症(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾臓	血管肉腫(M)	1	0	0	1	0	1	0	1
		細網肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	胸腺	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	1
	リンパ節	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		細網肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	骨髄	血管腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺	腺腫(B)	9	5	13	6	14	8	6*	5*
		腺癌(M)	6	10	4	5	3	4	7	4
	胃	平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	前胃	乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腺胃	腺腫(B)	1	1	1	1	2	0	0	0
	腸	腺腫(B)	1	1	0	0	0	0	1	0
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	10	8	18	14	3	1	1	0
		肝細胞癌(M)	6	7	5	6	0	0	0	0
		血管腫(B)	3	0	1	0	0	1	0	0
		肝芽腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性組織球腫(M)	0	0	0	1	0	1	0	0
	膵臓	島細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	1
		島細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎臓	腺腫(B)	0	1	0	0	1	0	0	0
		腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	間細胞腫(B)	0	1	0	0	-	-	-	-
	卵巣	腺腫(B)	-	-	-	-	0	2	0	0
黄体腫(B)		-	-	-	-	0	0	0	1	

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

() : 事故死により検査を実施していない動物数

申請者注 : 申請者が統計検定を行った。

* : $p < 0.05$ Fisher の直接確率検定 (片側)

表 2 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg)		0	40	200	1000	0	40	200	1000	
死亡・ 切迫殺	臓器・所見\検査動物数		38	43(1)	49	44	39(1)	38	40(2)	38	
	子宮	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	2	0	1	0	
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	1	1	1	1	
		血管腫(B)	-	-	-	-	0	0	0	1	
	凝固腺	腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	下垂体	前葉腺腫(B)	0	0	1	0	3	0	2	3	
		後葉神経膠細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	0	0	0	2	0	0	0	0	
	副腎	皮質腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	1	0	
		皮質腺癌(M)	0	0	1	0	1	0	0	1	
	皮膚	悪性線維性組織球腫(M)	1	0	1	0	1	2	0	1	
		乳頭腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	2	0	
		角化棘細胞腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
		基底細胞癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
		粘液腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		線維腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		線維肉腫(M)	2	1	1	1	0	1	0	0	
		脂肪肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	1	0	
		血管腫(B)	0	0	1	0	1	0	0	0	
		血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		悪性神経鞘腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	その他	心臓	血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	ハーダ ー腺	腺腫(B)	3	4	3	5	4	5	6	0	
	乳腺	腺癌(M)	0	0	1	1	5	7	2	6	
	骨格筋	横紋筋腫(B)	0	0	0	2	0	0	0	0	
		横紋筋肉腫(M)	0	3	0	0	0	1	1	0	
	骨	骨腫(B)	0	0	0	0	0	3	0	0	
		骨肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	頭蓋腔	横紋筋肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	腹腔	横紋筋肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		血管腫(B)	0	0	1	1	0	0	1	0	
最終 屠殺	臓器・所見\検査動物数		32	26	21	26	30	32	28	32	
	全身性	リンパ肉腫症(M)	1	1	1	0	5	3	4	5	
		細網肉腫症(M)	2	3	0	0	2	4	5	3	
		骨髄性白血病(M)	0	0	0	0	1	1	0	0	
		全身性形質細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

() : 事故死により検査を実施していない動物数

申請者注 : 申請者が Fisher の直接確率検定 (片側) を実施したが、有意差は認められなかった。
 なお、報告書中では最終屠殺に 52 週屠殺動物 (10 匹/群) が含まれていたため、当該帳票では
 52 週屠殺動物 (10 匹/群) を除いた動物数を用いて申請者が再作成した。

表2 腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
最終屠殺	臓器・所見\検査動物数		32	26	21	26	30	32	28	32
	脾臓	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	1	0
		細網肉腫(M)	0	0	0	0	1	2	0	0
	胸腺	リンパ肉腫(M)	1	1	0	0	1	1	1	1
		細網肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	骨髄	血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	鼻腔	乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺	腺腫(B)	9	9	7	11	8	5	5	9
		腺癌(M)	8	3	6	3	2	3	5	3
	前胃	乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	2	0	2
		扁平上皮癌(M)	0	0	1	0	0	0	1	1
	腺胃	腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腸	腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		粘液腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	10	9	12	11	4	3	1	1
		肝細胞癌(M)	4	3	1	2	0	0	1	1
		血管腫(B)	2	2	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎臓	腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	膀胱	移行上皮癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	精巣	間細胞腫(B)	1	3	0	0	-	-	-	-
	精巣上体	悪性線維性組織球腫(M)	1	0	0	0	-	-	-	-
		血管腫(B)	1	0	0	0	-	-	-	-
	卵巣	腺腫(B)	-	-	-	-	0	0	0	2
		莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	0	0	0	1
	子宮	腺腫(B)	-	-	-	-	1	2	0	0
		腺癌(M)	-	-	-	-	1	0	0	0
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	1	4	1	1
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	1	0	1	2
	下垂体	血管腫(B)	-	-	-	-	1	1	0	0
		前葉腺腫(B)	0	0	0	0	2	3	3	4
甲状腺	前葉腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	濾胞細胞腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	1	0	
副腎	皮質腺腫(B)	0	0	0	1	1	0	0	1	
	褐色細胞腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

申請者注 : 申請者が Fisher の直接確率検定 (片側) を実施したが、有意差は認められなかった。
 なお、報告書中では最終屠殺に 52 週屠殺動物 (10 匹/群) が含まれていたため、当該帳票では
 52 週屠殺動物 (10 匹/群) を除いた動物数を用いて申請者が再作成した。

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg)		0	40	200	1000	0	40	200	1000	
最終屠殺	臓器・所見\検査動物数		32	26	21	26	30	32	28	32	
	皮膚	悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	2	
		角化棘細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		粘液腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
		線維肉腫 (M)	2	0	0	0	0	0	0	0	
		血管腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0	
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	その他	ハーダ ー腺	腺腫 (B)	5	3	4	4	3	4	1	4
		腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	乳腺	腺癌 (M)	0	0	0	0	2	5	3	1	
	骨	骨腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	腹腔	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	全動物	臓器・所見\検査動物数		70	69(1)	70	70	69(1)	70	68(2)	70
全身性		リンパ肉腫症 (M)	4	3	4	4	14	12	15	14	
		細網肉腫症 (M)	4	6	3	2	7	9	12	9	
		骨髄性白血病 (M)	0	0	1	0	2	4	1	1	
		全身性形質細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
		未分化リンパ肉腫症 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
脾臓		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
		血管肉腫 (M)	1	0	1	1	0	1	1	1	
		細網肉腫 (M)	0	0	1	0	1	2	0	0	
胸腺		リンパ肉腫 (M)	1	1	0	0	1	2	1	2	
		細網肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
リンパ節		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
		細網肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
骨髄		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0	
鼻腔		乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
肺		腺腫 (B)	18	14	20	17	22	13	11*	14	
		腺癌 (M)	14	13	10	8	5	7	12	7	
胃		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
前胃		乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	2	0	2	
		扁平上皮癌 (M)	1	0	1	0	0	0	1	1	
腺胃		腺腫 (B)	1	1	1	2	2	0	0	0	
腸		腺腫 (B)	1	1	0	0	1	0	1	0	
		粘液腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0		

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

() : 事故死により検査を実施していない動物数

申請者注 : 申請者が統計検定を行った。

* : $p < 0.05$ Fisher の直接確率検定 (片側)

なお、報告書中では最終屠殺ならびに全動物に 52 週屠殺動物 (10 匹/群) が含まれてい
たため、当該帳票では 52 週屠殺動物 (10 匹/群) を除いた動物数を用いて申請者が再作
成した。

表 2 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
全 動 物	臓器・所見\検査動物数		70	69(1)	70	70	69(1)	70	68(2)	70
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	20	17	30	25	7	4	2	1*
		肝細胞癌(M)	10	10	6	8	0	0	1	1
		血管腫(B)	5	2	1	0*	0	1	0	0
		肝芽腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性組織球腫(M)	0	0	0	1	0	1	0	0
	膵臓	島細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	1
		島細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎臓	腺腫(B)	0	1	0	0	1	1	0	0
		腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	膀胱	移行上皮癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	精巣	間細胞腫(B)	1	4	0	0	-	-	-	-
	精巣上体	悪性線維性組織球腫(M)	1	0	0	0	-	-	-	-
		血管腫(B)	1	0	0	0	-	-	-	-
	卵巢	腺腫(B)	-	-	-	-	0	2	0	2
		黄体腫(B)	-	-	-	-	0	0	0	1
		莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	0	0	0	1
	子宮	腺腫(B)	-	-	-	-	1	2	0	0
		腺癌(M)	-	-	-	-	1	0	0	0
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	3	4	2	1
		平滑肉腫(M)	-	-	-	-	2	1	2	3
	凝固腺	血管腫(B)	-	-	-	-	1	1	0	1
		腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体	前葉腺腫(B)	0	0	1	0	5	3	5	7
		前葉腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		後葉神経膠細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	1	0	0	2	0	0	1	0
	副腎	皮質腺腫(B)	0	0	0	1	2	0	1	1
		皮質腺癌(M)	0	0	1	0	1	0	0	1
褐色細胞腫(B)		1	0	0	1	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

() : 事故死により検査を実施していない動物数

申請者注 : 申請者が統計検定を行った。

* : $p < 0.05$ Fisher の直接確率検定 (片側)

なお、報告書中では全動物に 52 週屠殺動物 (10 匹/群) が含まれていたため、当該帳票では 52 週屠殺動物 (10 匹/群) を除いた動物数を用いて申請者が再作成した。

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
全動物	臓器・所見\検査動物数		70	69(1)	70	70	69(1)	70	68(2)	70
	皮膚	悪性線維性組織球腫(M)	1	0	1	0	2	2	0	3
		乳頭腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	2	0
		角化棘細胞腫(B)	1	0	0	0	0	1	0	0
		基底細胞癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		粘液腫(B)	0	0	1	0	0	0	1	0
		線維腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	4	1	1	1	0	1	0	0
		脂肪肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	1	0
		血管腫(B)	0	0	1	0	2	1	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	1	1	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	心臓	血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		その他								
	ハーダ ー腺	腺腫(B)	8	7	7	9	7	9	7	4
		腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳腺	腺癌(M)	0	0	1	1	7	12	5	7
	骨格筋	横紋筋腫(B)	0	0	0	2	0	0	0	0
		横紋筋肉腫(M)	0	3	0	0	0	1	1	0
	骨	骨腫(B)	0	1	0	0	0	3	0	0
		骨肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	1
	頭蓋腔	横紋筋肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		横紋筋肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腹腔	血管腫(B)	0	0	1	1	0	0	1	0
		血管肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

() : 事故死により検査を実施していない動物数

申請者注 : 申請者が Fisher の直接確率検定 (片側) を実施したが、有意差は認められなかった。
 なお、報告書中では全動物ならびに合計に 52 週屠殺動物 (10 匹/群) が含まれていたため、当該帳票では 52 週屠殺動物 (10 匹/群) を除いた動物数を用いて申請者が再作成した。

表2 腫瘍性病変 (続き)

合計	検査動物数		70	69(1)	70	70	69(1)	70	68(2)	70
	腫瘍数	良性	59	50	66	61	54	50	34	38
		悪性	44	38	33	28	45	60	58	54
	腫瘍総数		103	88	99	89	99	110	92	92
	担腫瘍動物数	良性	42	32	44	45	37	40	28	27
		悪性	33	30	29	26	41	49	47	43
担腫瘍動物数		56	51	59	59	57	64	56	57	

(3) ベンスルタップ原体のイヌを用いた1年間慢性毒性試験

(資料7-3)

試験機関: Hazleton Laboratories America, Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986年

検体: ベンスルタップ原体

検体純度:

供試動物: ビーグル犬、1群雌雄各4匹、投与開始時月齢; 約8ヵ月齢、

投与開始時体重; 雄 9.3~11.5 kg、雌 8.1~11.6 kg

投与期間: 1年間 (1984年5月15日~1985年5月24日)

投与方法: 検体を0、200、600および2000 ppmの濃度となるよう基礎飼料中に混和し、1年間にわたって自由摂取させた。検体を混和した飼料は毎週調製した。なお、対照群については基礎飼料のみを与えた。

投与量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態; 各イヌの生死について少なくとも1日2回観察を行った。

毒性徴候の観察は試験開始から112日時までは1日1回、113日時から試験終了時までは1日2回行った。7および9ヵ月時に全てのイヌについて実験動物獣医学者による身体検査を行った。

検体投与に関連した臨床徴候として、2000 ppm 投与群の雌雄で運動失調症、流涎、線維束性収縮、振戦、筋肉の衰弱および反射の低下が認められ、36週時に雄の1匹を瀕死状態のため屠殺した。37週時以降、雄でこれらの所見は回復した。雌でも6ヵ月以降改善が見られたが、雄程には回復しなかった。他の投与群では検体に関連した臨床徴候は認められなかった。

神経学的検査; 38週時および試験終了時に全動物について、歩行、頭、首、前足、後足、尾および肛門の神経学的パラメーターについて神経学的検査を行った。

2000 ppm 投与群の雌で38週時および52週時に四肢の衰弱、運動失調症、手押

し車反応および跳び直り反応の減弱が観察された。これらの所見は検体投与に関連した影響と考えられた。

200 および 600 ppm 投与群では検体投与に関連した所見は認められなかった。

体重変化；個体別体重は試験開始時から 14 週時までは週 1 回、投与 16 週以降は 4 週に 1 回測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた検査時期を次表に示した。

項目	検査 時期 (週)	投与群 (ppm)					
		雄			雌		
		200	600	2000	200	600	2000
体 重	4	98.2	94.5	↓ 83.6	91.6	90.7	86.9
	9	98.3	94.0	↓ 83.8	88.6	88.6	82.5
	10	96.6	93.3	↓ 80.7	90.4	90.4	81.7
	11	97.5	92.4	↓ 78.8	88.7	89.6	81.7
	12	97.5	93.2	↓ 79.7	87.9	87.1	80.2
	13	97.5	92.4	↓ 78.8	86.4	85.6	77.1
	14	98.3	93.2	↓ 78.8	84.7	87.3	77.1
	16	95.0	91.6	↓ 77.3	85.7	84.9	75.6
	20	98.3	92.5	↓ 78.3	88.1	85.6	83.1
	28	96.7	92.6	↓ 80.3	89.1	87.4	74.8
	32	98.4	91.0	80.3	87.9	87.9	71.8
	36	99.2	92.5	85.0	87.6	88.4	72.7
	40	100.8	93.3	88.3	88.6	87.8	75.6
	44	99.2	92.4	88.2	84.8	86.4	74.4
	48	100.8	91.8	86.9	86.5	85.7	73.0
52	96.0	91.2	83.2	85.9	85.2	71.9	

Dunnett's test ↑ ↓: $p < 0.05$

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

2000 ppm 投与群の雄で 4 週時、9 週から 20 週時および 28 週時に対照群と比較して統計学的に有意な体重値の低下が認められた。雌では全投与群において統計学的に有意な体重値の低下は認められなかった^{申請者注}。

体重増加量について、統計検定 (Dunnett's test) を行い、有意水準は $p < 0.05$ としたところ、2000 ppm 投与群の雄で 4 週時に統計学的に有意な体重増加量の

申請者注：2000 ppm 群雌の体重値について

2000 ppm 群雌の体重値については、投与 52 週まで統計学的に有意な低値は認められなかったものの、対照群に比べて低値傾向にあった。また、同群雌の剖検時体重は対照群と比べて統計学的に有意な低値を示した。以上のことから、2000 ppm 群雌については体重値が減少しており、検体投与の影響であると判断した。

減少が認められた。同投与群の雌では 2、3、6 および 9 週時に統計学的に有意な体重増加量の減少が認められた。200 および 600 ppm 投与群に関しては、雌で統計学的に有意な体重増加量の減少が 9 週時に認められたが、これらの群では試験期間を通じてこの期間の他に統計学的に有意な差は認められなかったことから一時的な変動と考えられた。

飼料摂取量；個別飼料摂取量は試験開始時から 14 週時までは週 1 回、投与 16 週以降は 4 週に 1 回測定した。統計検定は Dunnett' s test を行い、有意水準を $p < 0.05$ とした。

2000 ppm 投与群の雄で 2 週、10 週および 11 週時に、雌では 2 週から 6 週時、8 週、10 週および 32 週時に統計学的に有意な飼料摂取量の低下が認められた。

検体摂取量；飼料摂取量および飼料中の検体濃度から算出した 1 日当りの平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与群 (ppm)		200	600	2000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	5.54	15.52	52.01
	雌	5.85	15.88	50.51

検眼鏡検査；全動物について試験開始前および試験終了時に倒像検眼鏡を使用し、検眼鏡検査を実施した。

検体投与に関連した眼の変化は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与 26 および 52 週時に全生存動物について血液学的検査を行った。一晩絶食後、頸静脈より採血し、次の項目について検査した。

赤血球数、ヘモグロビン量 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、総白血球数、白血球百分比、血小板数および有核赤血球数

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査項目	検査 時期 (週)	投与群 (ppm)						
		雄			雌			
		200	600	2000	200	600	2000	
赤血球数	26	90	89	↓ 75	97	102	↓ 83	
	52	96	91	↓ 81	89	94	81	
Hb	26	↓ 89	↓ 89	↓ 76	96	102	↓ 82	
	52	95	93	↓ 83	88	96	80	
Ht	26	91	↓ 89	↓ 78	96	102	↓ 83	
	52	97	91	↓ 83	88	94	81	
血小板数	26	89	111	↑ 175	112	112	↑ 178	
	52	99	115	↑ 168	115	109	↑ 174	
白血球 百分比	リンパ球数	52	113	140	93	72	↓ 61	74
	単球数	26	50	25	↑ 375	50	200	450
	好酸球数	52	43	48	↓ 31	71	45	83
	単球 (%)	26	- a	- a	↑ 400	- a	200	400
	好酸球 (%)	52	57	↓ 43	↓ 29	86	57	86
分葉核好中球 (%)	52	102	100	109	113	↑ 131	↑ 125	

Dunnett's test ↑ ↓ : p < 0.05

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

a : 測定値が 0 のため算出不可

上記所見は検体の間接的な影響すなわち、栄養状態の低下あるいはストレスに起因した二次的なものと考えられた^{申請者注}。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査と同一検査時期に、その血清を用いて次の項目について検査した。

アルブミン、尿素窒素、カルシウム、塩素、クレアチンホスホキナーゼ (CK)、

申請者注：血液学的検査において認められた変化について

血液学的検査で認められた変動について、申請者は以下のように考察した。

2000 ppm 群の雄において赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の低値ならびに血小板数の高値が認められた。また、2000 ppm 群の雌において血小板数の高値が認められた。投与 26 週に 2000 ppm 群雌で赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の有意な低値が認められ、投与 52 週にも統計学的に有意ではないが低値傾向が認められたことから、これらの変化は検体投与による影響と考えられた。

600 ppm 群雌で認められたリンパ球数の低値については、用量対応性がないことから検体投与と関連のない変化と考えられた。

600 ppm 群雄で認められた好酸球 (%) の低値ならびに 600 および 2000 ppm 群雌で認められた分葉核好中球 (%) の有意な高値は、総白血球数やそれぞれの絶対数に影響のない程度のものであることから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

2000 ppm 群雌に認められた好酸球数および好酸球 (%) の低値について、好酸球減少の原因としては骨髄での造血障害が知られているが^{*)}、同群では総白血球数の減少は認められなかったこと、さらには、病理組織学的検査において骨髄にも異常はなかったことから、毒性学的意義はないものと考えられた。

その他に認められた統計学的に有意な変化は、一時的な変化であることから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

*) 酒井健、III-10-② 顆粒球の障害、III-10 血液、毒性学、118-119、南江堂、1982。

クレアチニン、グロブリン、血糖、無機リン、カリウム、アスパラギン酸
 アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ
 (ALT)、ナトリウム、総ビリルビン、総コレステロール、総蛋白質および
 A/G 比

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査項目	検査 時期 (週)	投与群 (ppm)					
		雄			雌		
		200	600	2000	200	600	2000
総蛋白質	26	99	99	82	98	106	↓ 89
	52	106	94	94	96	99	↓ 85
アルブミン	26	92	↓ 86	↓ 70	103	100	↓ 78
	52	92	↓ 89	↓ 81	97	92	↓ 76
グロブリン	52	120	103	109	94	106	94
A/G 比	26	83	83	↓ 67	108	85	↓ 69
	52	↓ 73	82	↓ 73	100	90	↓ 80
総ビリルビン	26	100	100	↑ 150	200	↑ 300	200
AST	26	87	87	139	111	116	116
ALT	26	88	↓ 75	269	112	108	115
クレアチニン	26	100	83	↓ 67	83	83	83
カルシウム	26	101	94	↓ 90	98	↓ 96	↓ 88
	52	99	95	93	96	96	↓ 87
無機リン	26	97	111	↑ 136	105	121	113
	52	103	117	↑ 131	95	95	105

Dunnett's test ↑ ↓ : p < 0.05

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

これらの大部分の変化は検体の間接的な影響すなわち、栄養状態の低下あるいは
 ストレスに起因した二次的なものと考えられた^{申請者注}。

申請者注：血液生化学的検査において認められた変化について

血液生化学的検査で認められた変化について、申請者は以下のように考察した。

2000 ppm 群雄雌で投与 26 および 52 週にアルブミンおよび A/G 比の低値が認められた。また、2000 ppm 群雄雌で投与 26 および 52 週に無機リンの高値が認められ、2000 ppm 群雌では投与 26 および 52 週に総蛋白およびカルシウムの低値が認められた。これらの変化は検体投与の影響と考えられた。

600 ppm 群雄雌で投与 26 および 52 週にアルブミンの低値が認められたが、同群雄雌では体重および摂餌量には変化は認められず、他の検査項目において肝臓や腎臓に異常は認められていないことから、アルブミンの低値は毒性学的意義のない変化と考えられた。

また、200 ppm 群雄雌において投与 52 週に A/G 比の低値が認められたが、600 ppm 群雄雌に統計学的に有意な変化は認められていないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。その他に認められた統計学的に有意な変化は、一時的な変化であることから毒性学的意義のない変化と考えられた。

2000 ppm 投与群の雄で統計学的に有意な程ではないが、ALT および AST 値が上昇したが、これは肝機能の影響が考えられた^{申請者注1}。

一般症状の所見で神経系への影響が示唆されたため、投与 26 週に血漿コリンエステラーゼおよび赤血球コリンエステラーゼを測定し、投与 26 および 52 週に乳酸脱水素酵素 (LDH) の測定、LDH および CK のアイソエンザイムに関する電気泳動を実施した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査項目	検査時期 (週)	投与群 (ppm)							
		雄				雌			
		0	200	600	2000	0	200	600	2000
CK1-BB	26	-	↑ 284	↑ 190	101	-	119	67	↓ 29
CK2-MB	52	-	75	48	↑ 248	-	108	172	242
CK3-MM	26	-	↓ 24	64	89	-	60	173	↑ 265
LD1-H ₄	26	-	100	↑ 3050	↑ 6150	(0)	(0.3)	↑(12.2)	↑(12.7)
LD2-H ₃ M	26	(0)	(0.2)	↑(2.3)	↑(9.2)	-	200	↑ 5650	↑ 10000
LD3-H ₂ M ₂	26	-	- ^a	480	↑ 2250	-	750	↑ 4350	↑ 7625
	52	-	88	102	125	-	113	149	↑ 161
LD5-M ₄	26	-	110	77	↓ 42	-	90	↓ 47	↓ 23

Dunnett's test ↑ ↓ : p < 0.05

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

() : 実測値 (%)

a : 測定値が 0 のため算出不可

投与 26 週時の 2000 ppm 群雌の CK3-MM 分画の上昇は振戦および筋組織の萎縮の結果として、骨格筋に由来していると思われた。2000 ppm 群雄における CK2-MB 分画の上昇は心筋からの放出を表していると考えられた^{申請者注2}。

申請者注 1 : 2000 ppm 群雄で認められた ALT および AST の高値傾向について

2000 ppm 群雄で投与 26 週時に統計学的に有意ではないが、ALT および AST の高値傾向が認められた。投与 36 週に切迫殺した動物では、投与 26 週時点での ALT および AST の高値に加えて、病理組織学的検査で肝細胞肥大が認められていたことから、本屠殺例では肝臓への影響が考えられた。一方、生存例においては、投与 26 週時に ALT および AST の高値傾向が認められたものの、投与 52 週時にはこれらの数値は対照群と同等であり、病理組織学的検査においても異常は認められなかったことから、毒性学的意義のない変化であると判断した。

申請者注 2 : CK のアイソザイム分画の変化について

2000 ppm 群雄における CK2-MB 分画の上昇が認められ、心筋からの放出を表している可能性が考えられたが、病理組織学的検査において心臓に異常は認められていないことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。その他の統計学的に有意な変化は、用量対応性がなく検体投与の影響ではない変化か、一時的で毒性学的意義のない変化と考えられた。

投与 26 週時における LDH アイソエンザイムパターンの変化は心筋あるいは赤血球由来 (LD1 および LD2 の増加) のものである可能性を示唆していた。LD5 分面の低値は骨格筋衰弱と部分的に関連していると考えられた。しかしながら、LDH アイソエンザイムの組織特異性は不完全で複雑なため、投与 26 週時の変化の原因については確定できなかった。また、LD3-H₂M₂ 分面上昇が認められた^{申請者注}。コリンエステラーゼ値については統計学的に有意な影響は認められなかった。

尿検査; 上記の血液学的検査と同一検査時期に尿を採取し、次の項目について検査した。

外観、容量、pH、比重、ビリルビン、潜血、糖、ケトン、蛋白質、ウロビリノーゲンおよび沈渣の顕微鏡検査

Dunnett' s test を行い有意水準を $p < 0.05$ としたところ、統計学的に有意な変化は認められなかった。

臓器重量; 試験終了後、全動物を屠殺し、以下の臓器について臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

肝臓、脳 (脳幹を含む)、腎臓および精巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

項目	投与群 (ppm)						
	雄			雌			
	200	600	2000	200	600	2000	
最終体重	98	91	85	85	84	↓ 68	
腎臓 (左)	重量	99	95	133	112	95	101
	対体重比	101	125	↑ 155	↑ 130	112	↑ 149
腎臓 (右)	重量	98	100	129	114	102	103
	対体重比	99	109	151	↑ 131	120	↑ 150
肝臓	重量	105	104	143	108	110	↑ 131
	対体重比	108	116	↑ 169	↑ 126	↑ 131	↑ 193

Dunnett' s test ↑ ↓ : $p < 0.05$

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

申請者注: LDH のアイソザイム分面の変化について

投与 26 週時のアイソザイム分面の変化について、報告書に記載されているように、心筋、赤血球あるいは骨格筋との関連が考えられたが、LD3-H₂M₂ を除いて投与 52 週時には変化が認められなかったことから、一時的な変化であり毒性学的意義はないと考えられた。また、投与 52 週時に認められた LD3-H₂M₂ の高値については、他のアイソザイム分面の比率の低値を伴わない程度の軽度な変化であったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

試験終了時の体重値について、2000 ppm 投与群の雌のみ統計学的に有意差が認められた。

肝臓絶対重量の増加が2000 ppm 群雌で認められた。また、肝臓相対重量の増加が2000 ppm 群雄および200 ppm 以上の群の雌で認められた。

腎臓相対重量の増加が200 ppm 群の雌および2000 ppm 群雌雄に認められた^{申請者注1}。

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物について、バルビタール麻酔下瀉血によって屠殺し、肉眼的病理検査を実施した。

2000 ppm 投与群の雌で皮膚病変が観察された。これはおそらく検体投与の間接的な影響によるものと考えられた。その他に検体に関連した肉眼的変化は認められなかった^{申請者注2}。

病理組織学的検査；全動物を対象に次の組織について病理組織学的検査を実施した。

皮膚（顔、背腰部、胸部および腹部）、脳（髄/橋、小脳皮質および大脳皮質）、下垂体、甲状腺（上皮小体）、胸腺、肺、気管、心臓、骨髄（胸骨）、唾液腺（下顎腺）、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、精巣、前立腺、卵巣、子宮、乳腺部（雌のみ）、筋肉（三頭筋、四頭筋、大腿筋、側頭筋、輪筋、横隔膜、大腰筋）、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、膀胱、腸管膜リンパ節、顎下リンパ節、神経（坐骨、腓骨、脛骨、大腿骨、尺骨、横隔膜、迷走、交感神経幹、視神経、ガッセル半月神経節）、脊髄（全体）、眼（両側）、胆嚢および大動脈

認められた主要な病変を表1に示した。

検体投与に関連した明確な病理組織学的変化は認められなかった。瀕死状態となったため屠殺した2000 ppm 投与群の雄1匹で肝細胞の肥大が認められたが、おそらく飢餓による衰弱および/あるいは酵素誘導によるものと考えられた。その他の所見は自然発生あるいは投与に対する二次的なものと考えられた。

申請者注1：肝臓および腎臓重量の有意な増加について

2000 ppm 群雌で肝臓絶対重量の増加が認められ、2000 ppm 群雄および200 ppm 以上の群の雌で肝臓相対重量の有意な増加が認められたが、血液生化学的検査および病理組織学的検査においては、生存例では肝臓に影響は認められなかった。以上のことから、生存例ではいずれの群でも肝臓重量の増加に毒性学的意義はないと考えられた。

200 ppm 群の雌で腎臓相対重量の有意な増加が認められたが、600 ppm 群の雌では統計学的に有意な変化が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。また、2000 ppm 群雌雄において腎臓相対重量の有意な増加が認められたが、体重減少に起因する二次的な変化と考えられ、検体投与の直接的な影響ではないと考えられた。

申請者注2：肉眼的病理検査について

申請者がFisherの直接確率検定（両側）を実施したが、2000 ppm 群雌の皮膚病変も含めて、いずれの所見にも有意差は認められなかった。

イヌにおいて一般的な所見ではないが、2000 ppm 群の雌で心房の限局性病変（慢性炎症、血管新生およびマクロファージ色素沈着）ならびに対照群を含めた全投与群で腓および大腿神経根における変性神経疾患が認められたが、これらは自然発生によるものと考えられた。2000 ppm 投与群の雌雄で皮膚病変が認められた。これは横臥による皮膚の圧点に外傷を起し、棘細胞症および角化症を引き起こしたためでイヌの体調による二次的なものと考えられた。

1年間イヌに検体を混餌投与した結果、2000 ppm 投与群の雌雄で運動失調症、流涎、線維束性収縮、振戦および筋肉衰弱などの臨床徴候が認められ、投与36週時に雄1例を瀕死状態のため屠殺した。神経学的検査において雌で四肢の衰弱、運動失調症、手押し車反応および跳び直り反応の減弱が認められた。2000 ppm 群の雄において体重値の減少が認められた^{申請者注1}。2000 ppm 群雌雄において体重増加量および摂餌量の減少が認められた。血液学的検査および血液生化学的検査では検体投与の直接的な影響は認められなかった^{申請者注2}。CKおよびLDHのアイソザイム分画において、臨床的に観察された振戦および骨格筋衰弱に関連したと思われる変化が認められた^{申請者注3}。2000 ppm 群の雌で肝臓絶対重量の増加が認められ、2000 ppm 群雄および200 ppm以上の群の雌で肝臓相対重量の増加が認められた。また、腎臓相対重量の増加が200 ppm群の雌および2000 ppm群雌雄に認められた^{申請者注4}。2000 ppm群の瀕死状態により屠殺した雄で肝細胞の肥大が認められ、おそらく飢餓による

申請者注1：2000 ppm 群雌の体重値について

既出の申請者注の通り、2000 ppm 群雄のほか、2000 ppm 群雌についても、申請者は体重値が減少していると考えた。

申請者注2：血液学的検査および血液生化学的検査の結果について

血液学的検査および血液生化学的検査において統計学的有意差が認められた項目について、既出の申請者注に記載した通り、申請者は以下のように考えた。

血液学的検査では2000 ppm 群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の低値ならびに血小板数の高値が認められた。

血液生化学的検査では、2000 ppm 群雌雄でアルブミンおよびA/G比の低値が認められた。また、2000 ppm 群雄で無機リンの高値が認められ、2000 ppm 群雌では総蛋白およびカルシウムの低値が認められた。

申請者注3：CKおよびLDHのアイソザイム分画で認められた変化について

CKおよびLDHのアイソザイム分画で認められた変化について、既出の申請者注の通り申請者はいずれの変化についても毒性学的意義はないと考えた。

申請者注4：肝臓および腎臓重量の変化について

既出の申請者注の通り、肝臓重量の変化について生存例においては毒性学的意義のない変化であると考えられた。また、腎臓重量について、200 ppm 群雌で認められた変化は検体投与の影響ではない変化であり、2000 ppm 群雌雄で認められた変化は検体投与の直接的な影響ではない変化であると考えられた。

衰弱および／あるいは酵素誘導によるものと考えられた^{申請者注1}。

以上の結果から、本試験の最大無作用量は 600 ppm (雄: 15.52 mg/kg/日、雌: 15.88 mg/kg/日)^{申請者注2}と考えられた。

申請者注1: 途中死亡例で認められた肝臓の変化について

瀕死のため投与 36 週時に屠殺した 2000 ppm 群の雄 1 例では、病理組織学的検査において肝細胞の肥大が認められたほか、投与 26 週時に ALT と AST の増加傾向が認められていたことから、本屠殺例においては肝臓への影響が考えられた。

申請者注2: 本試験の無毒性量について

報告書には最大無作用量が記載されていたため、結果に基づいて申請者が無毒性量を評価したところ、無毒性量は雌雄とも 600 ppm (雄: 15.52 mg/kg/日、雌: 15.88 mg/kg/日) と考えられた。

表 1 病理組織学的病変の発生率表

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	200	600	2000	0	200	600	2000
臓器・所見\検査動物数		4	4	4	3	4	4	4	4
肺	肺炎	2	1	3	2	1	1	3	1
	肺炎、慢性/活動性	0	1	0	0	0	0	0	0
	肉芽腫	0	0	1	0	0	1	0	0
心臓	炎症、慢性	0	0	0	0	0	0	0	1
	血管新生	0	0	0	0	0	0	0	1
	色素沈着、マクロファージ	0	0	0	0	0	0	0	1
腎臓	嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0
	小結石	0	0	0	2	1	1	3	4
	尿細管拡張	0	0	0	0	0	1	1	2
肝臓	単核球浸潤	1	0	1	1	0	1	0	0
	化膿性肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	0
胆嚢	リンパ様病巣、粘膜下組織	3	0	1	0	2	1	0	0
甲状腺	リンパ濾胞状甲状腺炎	1	1	0	0	0	0	1	0
	濾胞状嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0
上皮小体	嚢胞	0	2	1	1	2	1	0	0
下垂体	嚢胞	1	1	1	0	0	0	1	0
副腎	脂肪変性	0	0	0	1	0	0	0	0
胃	石灰化、粘膜	1	0	0	0	0	0	0	0
回腸	萎縮、絨毛先端	0	1	0	0	0	0	0	0
皮膚	棘細胞症	0	0	0	1	0	0	0	3
	角化症	0	0	0	1	0	0	0	3
	炎症、慢性/活動性	0	0	0	0	1	0	0	0
	毛嚢炎	0	0	0	0	0	0	0	3
顎下/頸部リンパ節	色素沈着	1	1	0	1	0	1	1	0
胸腺	嚢胞	1	2	1	2	0	1	2	0
	退縮	3	1	0	1	1	0	2	3
腸間膜リンパ節	炎症、慢性/活動性	1	0	0	0	0	0	0	0
	うっ血	0	0	0	0	0	0	1	0
精巣	石灰化	0	1	0	0	0	0	0	0
皮膚(鼻部)	毛嚢炎	0	0	0	0	2	0	0	1
皮膚(腰背部)	棘細胞症	0	0	0	0	0	0	0	1
	角化症	0	0	0	0	0	0	0	1
皮膚(胸部)	毛嚢炎	0	0	0	0	0	0	0	2
	棘細胞症	0	0	0	0	0	0	0	1
	角化症	0	0	0	0	0	0	0	1
皮膚(胸骨)	皮膚炎、潰瘍性	1	0	0	0	0	0	0	0
	棘細胞症	1	0	0	0	0	0	0	0
	角化症	0	1	0	0	0	0	0	0
神経(腓骨筋)	神経症、変性	2	1	1	1	3	1	2	2
神経(大腿骨)	神経症、変性	0	1	1	2	0	1	2	1
筋肉/側頭部	筋炎	0	0	0	1	0	0	0	0
縦隔/気管支リンパ節	うっ血、髄質	0	1	0	0	0	0	0	1
膝下リンパ節	リンパ網内系過形成	0	0	0	0	1	0	0	1
鼠径リンパ節	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1
前肩甲骨リンパ節	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1

申請者注：申請者が Fisher の直接確率検定(両側)を実施したが、有意差は認められなかった。