

7. 慢性毒性および発癌性

(1) ニテンピラム原体のラットにおける2年間混餌投与慢性毒性・発がん性試験

(資料 7-1)

試験機関：International Research and  
Development Corporation  
[GLP 対応]

報告書作成年：1994年

検体：ニテンピラム原体

検体純度：

供試動物：SD系CDラット、1群雌雄各80匹、約6週齢、群平均体重；雄183g、雌148g  
投与後6、12および18ヵ月時に各群雌雄10匹を中間屠殺した。

投与期間：104週間（投与開始：1991年1月15日、最終屠殺：1993年1月12～15日）

投与方法：検体を0、1000、3000および9000ppmの濃度で飼料に混入し、104週間にわたって摂食させた。飼料は毎週調製した。

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少なくとも1日2回実施した。

試験終了時の死亡率を次表に示した。

投与群 (ppm)		0	1000	3000	9000
死亡率 (%)	雄	56	40	42	42
	雌	62	50	60	54

一般症状について次表に示した。

性 別			雄				雌			
投与群 (ppm)			0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000
期間\所見\検査動物数			80	80	80	80	80	80	80	80
0-13週	眼球	眼瞼/眼周囲赤色	10	↓2	3	5	0	0	0	0
期間\所見\検査動物数			80	80	80	80	80	80	80	80
27-39週	口/鼻	不正咬合	0	0	0	0	11	4	↓3	8
期間\所見\検査動物数			80	80	80	80	80	80	80	80
40-52週	体表	脱毛	6	↓0	1	1	0	0	0	0
	口/鼻	切歯欠損	6	↓0	4	1	0	0	0	0
期間\所見\検査動物数			80	80	80	80	80	80	79	80
53-65週	体表	脱毛	0	0	0	0	4	12	↑13	9
期間\所見\検査動物数			80	80	80	80	80	80	79	80
66-78週	体表	脱毛	10	↓2	5	3	0	0	0	0
	皮下腫瘍	左肛門性器部	0	0	0	0	1	2	↑7	0
		右側胸部	0	0	0	0	3	4	↑11	6
		左後腹部	0	2	2	↑6	0	0	0	0
		右後腹部	0	0	0	0	5	7	8	↑14
期間\所見\検査動物数			80	80	80	80	80	80	79	80
79-91週	呼吸	呼吸困難	9	6	6	↓1	0	0	0	0
期間\所見\検査動物数			80	80	80	80	80	80	79	80
92-104週	皮下腫瘍	左後腹部	2	0	2	↑10	0	0	0	0

申請者注：申請者が Fisher の正確確率法を用いて対照群との有意差検定を行った  
(↑ ↓: P < 0.05)

一般症状、死亡率について、検体投与に関連した異常はいずれの投与群でも認められなかった<sup>申請者注</sup>。

体 重；投与開始前および1~14週は週1回、その後は2週間に1回全動物の体重を測定した。

主な測定時点の体重を次表に示した。

申請者注：一般状態について

66-78週に9000 ppm群の雌雄、92-104週に同群雄で皮下腫瘍の発現頻度に有意差が認められたが、病理組織学的検査で皮膚や乳腺において検体投与に起因した変化は何ら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。

その他、有意な変化が認められたが、用量相関性ないし一貫性が認められないため、毒性学的意義はないと判断した。

性別 投与群 (ppm)	雄			雌		
	1000	3000	9000	1000	3000	9000
4週	↓ 98	99	↓ 94	100	98	↓ 92
8週	↓ 97	99	↓ 93	99	↓ 97	↓ 90
13週	98	100	↓ 93	99	97	↓ 89
20週	99	101	↓ 94	101	97	↓ 88
26週	98	101	↓ 93	100	98	↓ 87
40週	100	103	↓ 94	99	98	↓ 82
52週	102	↑ 105	96	101	99	↓ 82
66週	101	103	↓ 92	102	97	↓ 82
78週	103	105	94	98	96	↓ 80
92週	103	104	95	103	↓ 88	↓ 81
102週	105	102	94	100	↓ 88	↓ 77
104週	107	101	92	99	89	↓ 79

Dunnett または Bonferroni 補正の t 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (↑ ↓:  $P < 0.05$ , ↓ ↓:  $P < 0.01$ )。

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

9000 ppm 群雌の体重は投与期間を通じて対照群を下回り、平均体重は投与 102 週までに対照群を 23% 下回った。同群の雄の体重は投与開始後の約 18 ヶ月間対照群を下回った。3000 ppm 群雌では 14 週までと最後の 6 ヶ月の間、時折体重の低値がみられた。その他の群では検体投与に起因した変化は認められなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を 1～14 週は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回測定し、摂餌効率を 1～14 週について算出した。

主な測定時点の摂餌量を次表に示した。

性別 投与群 (ppm)	雄			雌		
	1000	3000	9000	1000	3000	9000
4週	101	101	102	99	99	98
8週	102	102	↑ 103	101	101	↑ 103
13週	101	99	102	100	101	↑ 106
20週	100	↓ 96	↑ 103	100	101	↑ 105
26週	100	101	101	100	101	103
40週	100	102	↑ 107	103	106	↑ 116
52週	101	101	↑ 110	101	101	↑ 118
66週	97	96	↑ 105	103	100	↑ 113
78週	103	102	109	95	101	↑ 119
92週	102	99	↑ 109	97	108	↑ 114
102週	101	101	103	96	99	↑ 118
104週	95	99	98	98	108	117

Dunnett または Bonferroni 補正の t 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (↑: 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

9000 ppm 群の雌雄の摂餌量は対照群をしばしば上回り、その変化は雌でより顕著であった<sup>申請者注</sup>。他の投与群では散発的に統計学的有意差を示したが、概して対照群と差がなく、検体投与に起因した変化ではないと考えられた。摂餌効率では全投与群で投与 1 週に減少がみられたが、その後は全群において一定の方向性は認められず、明確な検体に起因した変化は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は次の通りであった。

投与群 (ppm)		1000	3000	9000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	42.9	129	403
	雌	53.7	164	529

血液学的検査；投与 3、6、12、18 および 24 ヶ月に、無作為に選択して一夜絶食させた 1 群雌雄各 10 匹の眼窩静脈叢から採血し、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、網赤血球数、血小板数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、白血球分画、プロトロンビン時間 (PT) および全血凝固時間を検査した。

申請者注：9000ppm 群における摂餌量の高値について

雌雄における高値は、投与期間を通じて一貫した変化であり、被検物質投与に関連する変化であると考えられた。

対照群と投与群との間に有意差は認められなかった。

血液生化学的検査；投与 3、6、12、18 および 24 ヶ月に、血液学検査で用いた動物と同じ雌雄各 10 匹の眼窩静脈叢より採血し、得られた血清について、尿素窒素、クレアチニン、グルコース、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、蛋白質分画、トリグリセライド、コレステロール、リン脂質、尿酸、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、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)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、クレアチンフォスフォキナーゼ、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リンを検査した。

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。

検査項目	検査時期	投与群 (ppm)					
		雄			雌		
		1000	3000	9000	1000	3000	9000
リン脂質	18 ヶ月	87	↓ 75	84	111	105	117
尿素窒素	3 ヶ月	108	100	108	88	↓ 81	94
グロブリン	12 ヶ月	100	102	105	98	↓ 84	102
グルコース	12 ヶ月	93	101	91	107	↑ 113	96
コレステロール	18 ヶ月	90	77	84	120	101	↑ 131

Dunnett または Bonferroni 補正の t 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (↑ ↓ : 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

幾つかの項目に有意差がみられたが、軽微な変化であり、用量相関性および一貫性も認められなかったことから、検体投与に起因した変化ではないと考えられた。

尿検査；投与 3、6、12、18 および 24 ヶ月に、血液学検査で用いた動物と同じ雌雄各 10 匹について絶食期間中に尿を採取し、色および外観、尿量、比重、尿沈渣、浸透圧、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、亜硝酸塩、ウロビリノーゲン、白血球を検査した。

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		
		1000	3000	9000	1000	3000	9000
pH	6 ヶ月	113	110	↑ 114	99	103	101
	12 ヶ月	111	↑ 110	↑ 106	97	99	96

Dunnett または Bonferroni 補正の t 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (↑: 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

これらの変化の程度は極軽微で、かつ一貫性の認められない変化であったことから、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

眼科学的検査；投与 6、12、18 および 24 ヶ月に生存動物について検眼鏡を用いて検査した。

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。

検体投与と関連のある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			
		0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000
角膜炎 片眼	24 ヶ月	8	5	↓ 0	3	3	1	2	3

Fisher の正確確率法を用いて対照群との有意差検定を行った (↓: P < 0.01)。

申請者注：右眼、左眼と別々に集計されていた眼科所見を、申請者が片眼として再集計し統計解析を行なった。

臓器重量；投与後 6、12 および 18 ヶ月の中間屠殺動物並びに最終屠殺動物について、脳、副腎、心臓、腎臓、肝臓、肺（主気管支を含む）、唾液腺（顎下腺／舌下腺）、下垂体、前立腺、脾臓、精巣、胸腺の重量を測定し、対体重比および対脳重量比も算出した。

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。

検査時期	検査項目	投与群 (ppm)						
		雄			雌			
		1000	3000	9000	1000	3000	9000	
6 ヵ 月	最終体重	92	97	90	95	95	↓ 87	
	脳	重量	97	102	102	103	101	99
		対体重比	106	106	↑ 114	108	105	113
	下垂体	重量	↓ 79	89	89	92	108	100
		対体重比	89	95	98	100	117	119
		対脳重量	87	89	↓ 86	90	108	103
	胸腺	重量	106	103	71	89	96	↓ 67
		対体重比	116	106	82	93	99	↓ 76
		対脳重量	113	100	70	86	95	↓ 67
12 ヵ 月	最終体重	99	98	96	117	107	83	
	脳	重量	96	100	99	101	100	100
		対体重比	96	101	102	84	92	↑ 118
	心臓	重量	97	101	99	112	103	100
		対体重比	96	101	101	94	96	↑ 119
		対脳重量	100	101	100	111	103	99
	脾臓	重量	98	114	107	↑ 118	107	120
		対体重比	99	↑ 116	111	99	101	144
		対脳重量	101	114	108	↑ 117	107	120
	肝臓	重量	101	102	114	122	115	98
		対体重比	103	105	↑ 120	103	108	↑ 118
		対脳重量	105	102	116	120	115	97
	肺	重量	98	105	98	↑ 115	103	99
		対体重比	98	106	101	97	99	117
		対脳重量	101	104	99	114	102	98
	唾液腺	重量	98	98	109	107	100	107
		対体重比	94	96	109	89	95	↑ 125
		対脳重量	101	97	109	104	99	103
24 ヵ 月	最終体重	105	101	92	99	89	↓ 78	
	脳	重量	98	99	99	98	95	98
		対体重比	94	97	106	99	106	↑ 125
	心臓	重量	102	103	103	114	103	102
		対体重比	98	101	110	114	113	↑ 129
		対脳重量	105	104	104	↑ 117	110	105
	肺	重量	104	102	103	103	104	104
		対体重比	98	99	109	104	118	↑ 135
		対脳重量	106	103	104	105	112	107

DunnettまたはBonferroni補正のt検定を用いて対照群との有意差検定を行った(↑↓: 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 6、12 および 24 ヶ月において、1000 および 3000 ppm 群で絶対重量、対体重比あるいは対脳重量に有意差を示す臓器がみられたが、用量相関性がないかあるいは各検査時期における一貫性が認められなかった。また、9000 ppm 群でみられた幾つかの臓器における対体重比あるいは対脳重量の増加は肉眼的および病理組織学的に対応する変化がなく、体重低下に起因した変化であり、検体投与に関連した変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡動物、切迫屠殺動物、中間および最終屠殺動物の全例について剖検を実施した。

いずれの臓器および組織においても検体投与に関連した肉眼的病理変化はなかった。



検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000
死亡 ・ 切迫 殺	臓器	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	30	27
	眼球	角膜混濁	2	2	2	2	1	6*	2	3
	肝臓	変色、黄褐色	5	6	3	2	2	8*	3	3
	リンパ節	腸骨、腫大	6	0*	0*	2	0	0	0	0
	顎下リンパ節	腫大	6	3	0*	2	1	2	1	3
	乳腺	肥厚	0	0	0	0	0	0	6*	4*
	精囊	小型	6	0*	1	3	-	-	-	-
	精巣	小型	6	3	2	7	-	-	-	-
最終 屠殺	臓器	所見\検査動物数	22	30	29	29	19	24	20	23
	肝臓	小葉俊明瞭	2	1	1	0	4	2	0*	1
	口腔組織	不正咬合	3	5	4	8	4	3	0*	5
	精巣	小型 <sup>申請者注2</sup>	2	7	9	10*	-	-	-	-
全 動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	リンパ節	腸骨、腫大	10	3	2*	5	0	1	0	0
	顎下リンパ節	腫大	7	3	0*	2	1	2	1	4
	乳腺	肥厚 <sup>2</sup>	0	0	0	0	0	2	6*	8**
	下垂体	腫大	19	9*	13	15	33	33	39	33
	精巣	小型	8	10	11	17	-	-	-	-

- : 該当臓器なし

申請者注1 : 申請者が統計検定を行った。

\* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$  Fisher の正確確率法

申請者注2 : 9000 ppm 群の精巣の小型 (最終屠殺)、3000 および 6000 ppm 群の雌の乳腺の肥厚の有意な増加について

精巣において、小型が 9000 ppm 群で有意に増加していたが、低形成や精細管変性など、小型の原因となるような病理組織学的変化の発現頻度は対照群と差が認められていないことや、精巣の絶対、相対重量ともに対照群との差は見られないこと、さらに、病理組織学的検査および重量において副生殖器である前立腺への影響も何ら認められていないことから、検体投与による影響ではないと考えられた。また、3000 および 6000 ppm 群の雌の乳腺の肥厚が認められたが、肉眼的異常に該当する乳腺組織の過形成、腫瘍の発現頻度には対照群と差が認められなかったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

病理組織学的検査；全ての途中死亡動物および切迫殺動物、中間および最終屠殺動物の対照群と9000 ppm 群の全例について、次の臓器および組織の病理組織学的検査を行った。

脳、脊髄（頸部、胸部、腰部）、下垂体、眼、視神経、ハーダー腺、甲状腺／上皮小体、喉頭、肺、気管、心臓、大動脈、唾液腺（顎下腺、舌下腺）、肝臓、膵臓、胸腺、脾臓、リンパ節（顎下、縦隔、腸間膜）、副腎、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、坐骨神経、腎臓、膀胱、骨および骨髄（胸骨、大腿骨）、骨格筋、皮膚、精巣、前立腺、精巣上体、精囊、乳腺、卵巣、子宮、膣および肉眼的異常部位

更に、1000 および 3000 ppm 群の全例については以下の臓器および組織についても検査を行った。

精巣（6ヵ月中間屠殺）、甲状腺／上皮小体（12ヵ月中間屠殺）、肝臓（18ヵ月中間屠殺）、腎臓、肝臓および肺（最終屠殺）

#### [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。

いずれの変化も自然発生的または加齢による変化であり、検体投与に起因したものではないと考えられた。

なお、精巣において低形成と精細管の変性が所見としてとられているが、両者は同一の病理学的過程の異なった段階又は程度を示しており、同一の変化と考えられた。これらをまとめると対照群と9000 ppm 群での発生頻度には差がないこと、ほとんどは片側性の変化であることから、検体投与との関連性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。

いずれの腫瘍も老齢ラットでよくみられるものであり、検体投与に起因したものではないと考えられた。

以上の結果から、ニテンピラム原体のラットに対する飼料混入投与による104週間慢性毒性および発がん性試験における影響として、9000 ppm 群雌雄および3000 ppm 群雌で体重増加抑制および9000 ppm 群雌雄で摂餌量の高値がみられたことから、ラットにおける無毒性量は、雌で1000 ppm (53.7 mg/kg/日)、雄で3000 ppm (129 mg/kg/日)と判断した。

また、ニテンピラム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 (ppm)		0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000
6 カ 月	心臓	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		単核球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
		慢性心筋炎	3	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	所見\検査動物数	9	1	0	10	10	1	0	10
		拡張	1	0	0	2	0	1	0	0
		出血	0	1	0	0	0	0	0	0
		鉍質沈着	0	0	0	1	4	0	0	1
		慢性間質性腎炎	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		炎症	0	0	0	0	0	0	0	1
		壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		鉍質沈着	6	0	0	3	1	0	0	5
		無気肺	0	0	0	0	0	0	0	2
	下垂体	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0
		出血	0	0	0	0	1	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		髄外造血亢進	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣	所見\検査動物数	10	10	10	10	-	-	-	-
		低形成	0	0	0	2	-	-	-	-
精細管変性		0	0	1	0	-	-	-	-	
鉍質沈着		1	0	0	0	-	-	-	-	
甲状腺	所見\検査動物数	10	0	0	10	8	0	0	10	
	嚢後体嚢胞	1	0	0	2	1	0	0	2	
12 カ 月	副腎皮質	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	1	0	10
		うっ血	0	0	0	0	1	0	0	0
		嚢胞	0	0	0	0	3	1	0	1
		出血	0	0	0	0	3	1	0	2
		肥大	0	0	0	1	0	0	0	0
		空胞化	1	0	0	2	0	0	0	0
		フィブリン	0	0	0	0	0	1	0	0
	副腎髄質	所見\検査動物数	10	1	0	10	10	0	0	10
		嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		鉍質沈着	1	0	0	0	0	0	0	0
	心臓	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		線維化	1	0	0	0	0	0	0	0
		慢性心筋炎	6	0	0	4	1	0	0	1
	腎臓	所見\検査動物数	10	1	0	10	10	1	0	10
結石		0	1	0	0	0	0	0	0	
慢性腎症		4	0	0	4	1	1	0	1	
硝子円柱		4	0	0	5	3	1	0	1	

- : 該当臓器なし

申請者注: 申請者が Fisher の正確率法 (両側) による対照群との有意差検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000
12 カ 月	腎臓	所見\検査動物数	10	1	0	10	10	1	0	10
		過形成	0	0	0	0	0	0	0	2
		急性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0
		慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	1
		梗塞	0	0	0	0	0	0	0	1
		リンパ性過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
		鉍質沈着	1	0	0	1	5	1	0	3
		単核球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮質好塩基性尿管	2	0	0	1	2	0	0	0	
	肝臓	所見\検査動物数	10	0	1	10	10	0	2	10
		胆管増生	0	0	0	0	1	0	1	2
		うっ血	1	0	0	3	0	0	0	1
		出血	0	0	0	0	1	0	0	0
		単核球浸潤	3	0	0	1	1	0	0	1
		壊死	0	0	1	0	0	0	0	0
		空胞化	0	0	0	1	0	0	0	0
		肝細胞空胞化	3	0	0	4	1	0	1	0
	肺	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		鉍質沈着	6	0	0	6	5	0	0	3
		無気肺	0	0	0	0	1	0	0	1
	卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	10	0	2	10
		卵胞嚢胞	—	—	—	—	1	0	1	2
		卵巣嚢嚢胞	—	—	—	—	0	0	1	0
	乳腺	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		乳腺嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1
	下垂体	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	1	1	10
		肥大	3	0	0	1	0	0	1	0
		過形成	0	0	0	0	2	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	10	1	1	10	—	—	—	—
		精子肉芽腫	0	1	0	0	—	—	—	—
		低形成	2	1	1	1	—	—	—	—
		鉍質沈着	0	1	0	1	—	—	—	—
	甲状腺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		線維化	0	1	0	0	0	0	0	0
		C細胞過形成	0	0	0	1	0	1	0	1
		嚢後体嚢胞	5	3	5	5	4	6	6	7
18 カ 月	副腎皮質	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	1	10
		嚢胞	0	0	0	0	8	0	0	8
		血液嚢腫	0	0	0	0	0	0	1	0
		肥大	2	0	0	0	0	0	0	0
		過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
		空胞化	1	0	0	0	1	0	0	1

— : 該当臓器なし

申請者注: 申請者が Fisher の正確確率法 (両側) による対照群との有意差検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000
18 カ 月	副腎髄質	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		過形成	3	0	0	1	1	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
	心臓	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		炎症	0	0	0	0	0	0	0	1
		慢性心筋炎	1	0	0	4	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	10	1	0	10	10	0	1	10
		結石	0	0	0	1	0	0	0	1
		慢性腎症	8	0	0	7	5	0	1	0*
		嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0
		拡張	2	0	0	0	1	0	0	1
		梗塞	0	0	0	0	0	0	0	1
		鉍質沈着	0	0	0	0	0	0	0	2
		胆汁色素	0	0	0	0	0	0	0	1
		皮質好塩基性尿管	1	0	0	0	0	0	0	0
		所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓	胆管増生	2	1	2	3	1	2	2	4
		うっ血	1	0	1	0	0	1	0	0
		線維化	1	0	0	0	0	0	0	0
		肥大	0	0	0	1	0	0	0	1
		慢性炎症	0	0	1	1	1	2	0	0
		肝海綿状変性	3	0	0	2	0	0	0	1
		末梢血管拡張	1	1	1	0	0	0	0	0
		空胞化	0	2	1	0	0	0	1	1
		好塩基性変異細胞巣	1	0	0	0	0	1	1	0
		淡明変異細胞巣	0	0	1	0	0	0	0	0
		好酸性変異細胞巣	0	1	0	0	0	0	0	0
		門脈域の単核球浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
		混合型変異細胞巣	0	2	0	0	0	1	0	0
		所見\検査動物数	10	1	0	10	10	0	1	10
	肺	うっ血	0	1	0	0	0	0	0	0
		水腫	0	0	0	1	1	0	0	0
		慢性炎症	0	0	0	3	1	0	0	0
		炎症	1	0	0	0	1	0	0	0
		空胞化マクロファージ	0	0	0	0	0	0	1	0
		鉍質沈着	7	0	0	6	6	0	0	2
		無気肺	0	0	0	0	0	0	0	1
		所見\検査動物数	10	1	0	10	10	0	1	10
	卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	10	2	3	10
卵巣嚢嚢胞		—	—	—	—	4	2	3	1	

— : 該当臓器なし

申請者注 : 申請者が Fisher の正確確率法 (両側) による対照群との有意差検定を実施した。

\* : P < 0.05 Fisher の正確確率法 (両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000
18 ヵ月	乳腺	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	2	3	10
		乳腺嚢胞	0	0	0	0	3	0	2	5
		小葉過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	10	1	0	9	10	4	2	10
		嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1
		肥大	0	0	0	0	0	0	0	1
		過形成	2	0	0	2	2	0	1	1
	脾臓	所見\検査動物数	10	1	0	10	10	0	1	10
		髄外造血亢進	0	0	0	0	0	0	0	2
		リンパ性過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	10	4	2	10	-	-	-	-
		精子肉芽腫	1	1	0	1	-	-	-	-
		低形成	1	4	2	3	-	-	-	-
		精細管変性	1	0	0	0	-	-	-	-
		鉍質沈着	2	3	0	1	-	-	-	-
		動脈周囲炎	0	0	2	0	-	-	-	-
		精子減少	1	0	0	0	-	-	-	-
	甲状腺	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		C細胞過形成	2	0	0	3	1	0	0	1
		嚢後体嚢胞	4	0	0	1	4	0	0	4
死亡・ 切迫殺	副腎皮質	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	30	27
		萎縮	0	0	0	0	1	1	0	0
		うっ血	2	0	2	2	2	0	0	0
		嚢胞	4	1	4	2	25	21	25	20
		出血	1	0	0	0	0	1	1	0
		肥大	5	3	3	5	9	11	10	12
		過形成	1	1	0	0	0	0	0	0
		梗塞	0	0	0	0	0	0	0	1
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
		髄外造血亢進	0	0	0	1	0	1	0	0
		凝固壊死	0	0	0	1	0	0	1	0
		器質化血栓	0	0	0	0	1	0	0	0
		空胞化	10	8	14	4	12	11	7	6
	副腎髄質	所見\検査動物数	27	20	20	21	31	25	30	27
		うっ血	0	0	1	0	0	0	0	0
		結石	0	0	0	0	0	0	0	1
		過形成	1	1	0	1	0	0	1	0
		梗塞	0	0	0	0	0	0	0	1
		空胞化	0	0	0	1	0	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	30	27
染色質融解		0	0	1	0	0	2	0	1	
拡張		6	2	4	2	7	3	7	7	
水腫		1	0	0	0	0	0	0	0	
神経膠症		0	0	0	0	1	1	0	2	

- : 該当臓器なし

申請者注: 申請者が Fisher の正確率法 (両側) による対照群との有意差検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000
死亡・ 切迫殺	脳	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	30	27
		出血	0	0	1	0	0	0	2	3
		急性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0
		色素	0	0	0	0	0	0	0	1
	心臓	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	30	27
		変性	1	1	2	0	1	0	1	2
		過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
		急性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0
		慢性炎症	0	0	0	1	0	1	0	0
		鈣質沈着	2	2	2	1	2	2	1	1
		慢性心筋炎	12	14	9	8	14	6	7	7
		血栓	0	0	0	0	0	0	1	0
		器質化血栓	0	1	0	0	1	0	0	0
		亜急性炎症	0	0	2	1	1	0	1	1
		細菌塊	0	1	0	1	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	30	27
		結石	1	3	2	2	7	5	7	14
		うっ血	0	0	0	0	1	0	1	2
		慢性腎症	14	9	12	7	4	6	3	3
		嚢胞	4	0	2	2	0	2	3	4
		硝子円柱	10	4	6	6	9	13	8	5
		拡張	0	0	1	1	5	1	1	4
		線維化	0	0	0	0	0	0	0	1
		出血	0	0	1	0	0	0	0	0
		過形成	2	0	0	0	0	1	0	0
		急性炎症	2	0	1	2	1	1	1	1
		梗塞	0	1	1	0	0	0	0	0
		鈣質沈着	1	1	2	1	10	13	13	6
		壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
		褐色色素	1	0	4	1	0	0	2	2
		空胞化	0	0	0	1	1	0	1	0
		腎症	0	0	0	0	2	1	0	0
		亜急性炎症	5	4	6	8	8	13	13	11
		尿細管上皮の好酸性小体	1	1	1	0	0	0	0	0
	細菌塊	2	0	0	2	0	1	0	0	
	皮質好塩基性尿細管	4	2	2	2	1	5	2	1	
肝臓	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	30	27	
	胆管増生	7	10	11	11	8	11	9	13	
	うっ血	3	3	2	2	2	0	2	0	
	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1	
	髄外造血	1	0	0	0	0	0	0	1	
	線維化	0	0	1	0	1	0	1	0	
	出血	0	0	1	0	1	0	0	0	
	組織球症	0	0	0	0	0	0	0	1	
肥大	0	0	1	0	1	1	2	0		

申請者注：申請者が Fisher の正確確率法 (両側) による対照群との有意差検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表 1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000
死亡・切迫殺	肝臓	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	30	27
		慢性炎症	0	0	0	2	1	0	1	1
		肉芽腫性炎	0	0	0	0	0	1	0	1
		髄外造血亢進	0	0	0	0	0	0	1	1
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	2	4	2	1
		鉍質沈着	0	0	0	0	0	1	0	0
		凝固壊死	0	2	0	0	2	0	4	4
		液状壊死	0	0	0	0	0	0	1	1
		肝海綿状変性	0	2	2	1	1	1	1	0
		壊死	0	0	1	2	0	1	2	0
		褐色色素	0	0	1	1	0	0	1	0
		末梢血管拡張	0	1	0	0	0	0	0	0
		空胞化	8	6	10	4	10	11	8	5
		好塩基性変異細胞巣	0	0	0	0	0	1	0	2
		淡明変異細胞巣	0	0	0	1	1	0	0	0
		好酸性変異細胞巣	2	0	1	0	0	0	0	0
		門脈域の単核球浸潤	17	13	15	12	16	17	16	16
		亜急性炎症	0	0	1	0	1	0	3	2
		細菌塊	0	0	0	0	0	0	0	1
		類洞拡張	3	0	1	0	1	1	3	0
混合型変異細胞巣	1	1	1	0	0	1	1	1		
多核巨細胞	1	0	0	0	0	1	0	0		
肺	肺	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	30	27
		肺胞マクロファージ	3	1	0	1	1	1	1	1
		気管支拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
		気管支肺炎	0	0	0	0	2	0	1	1
		うっ血	5	3	2	6	4	1	6	3
		水腫	1	0	1	0	1	1	0	1
		異物	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維化	0	0	1	0	0	0	0	0
		出血	1	0	1	1	1	0	1	1
		慢性炎症	0	0	0	1	1	1	0	1
		鉍質沈着	18	13	11	17	16	16	19	9
		血栓	1	0	0	1	0	0	0	0
		中隔細胞過形成	1	0	0	1	1	3	0	0
		肺胞炎	6	1	1	4	2	6	5	1
		細菌塊	0	0	1	1	0	0	0	0
卵巣	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	31	26	30	27
		うっ血	-	-	-	-	1	0	0	0
		嚢胞	-	-	-	-	1	3	1	1
		出血	-	-	-	-	0	0	1	0
乳腺	乳腺	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	30	27
		拡張	1	0	3	3	4	11*	10	14**
		線維化	0	0	0	0	0	1	0	0

- : 該当臓器なし

申請者注 : 申請者が Fisher の正確確率法 (両側) による対照群との有意差検定を実施した。

\* : P < 0.05、\*\* : P < 0.01 Fisher の正確確率法 (両側)



表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別 投与群 (ppm)	雄				雌				
		0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000	
死亡・切迫殺	乳腺	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	30	27
		乳腺嚢胞	2	0	2	0	8	5	6	7
		過形成	0	0	0	0	1	1	1	0
		リンパ球浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
		鈣質沈着	0	1	0	1	0	3	3	0
		小葉過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
		褐色色素	3	6	7	5	0	1	0	0
		亜急性炎症	0	0	0	0	0	0	1	0
		慢性活動性炎症	0	0	0	0	0	0	1	0
	脂肪浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	
	下垂体	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	29	27
		嚢胞	1	1	0	0	0	0	0	0
		拡張	0	0	0	0	0	1	0	0
		出血	0	0	0	0	1	0	2	0
		肥大	3	3	2	1	0	2	1	3
		過形成	1	0	5	2	0	1	1	4*
		鈣質沈着	1	1	0	0	0	0	0	0
		褐色色素	0	0	0	0	0	1	0	0
		空胞化	0	0	0	1	0	0	0	0
	亜急性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	
	脾臓	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	30	27
		うっ血	1	2	1	0	0	0	0	1
		嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0
		肉芽腫性炎	0	0	0	0	0	0	2	0
		髄外造血亢進	1	7**	3	3	6	6	9	4
		梗塞	0	0	0	0	0	0	1	0
		リンパ球消失	1	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ性過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
		褐色色素	4	1	5	1	2	8*	6	10**
	色素	0	0	0	0	0	0	0	1	
	精巣	所見\検査動物数	28	20	21	21	-	-	-	-
		うっ血	0	1	0	0	-	-	-	-
		出血	1	0	0	0	-	-	-	-
		低形成	1	1	2	3	-	-	-	-
		精細管変性	7	3	5	3	-	-	-	-
		肥大	0	0	0	1	-	-	-	-
肉芽腫性炎		0	0	0	1	-	-	-	-	
中膜石灰化		2	0	0	0	-	-	-	-	
鈣質沈着		7	2	3	6	-	-	-	-	
凝固壊死		0	0	0	1	-	-	-	-	
動脈周囲炎		1	1	1	1	-	-	-	-	
亜急性炎症		1	0	0	1	-	-	-	-	
巨細胞		5	3	3	2	-	-	-	-	

- : 該当臓器なし

申請者注 : 申請者が Fisher の正確確率法 (両側) による対照群との有意差検定を実施した。

\* : P < 0.05、\*\* : P < 0.01 Fisher の正確確率法 (両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000
死亡・ 切迫殺	甲状腺	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	29	27
		コロイド嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0
		拡張	2	0	1	0	0	1	0	0
		肥大	0	0	0	1	0	0	0	1
		リンパ球浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0
		C細胞過形成	7	1	4	1	5	5	3	6
		嚢後体嚢胞	8	3	8	8	11	6	13	7
		亜急性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
		慢性炎症	0	0	0	0	0	0	1	0
最終屠殺	副腎皮質	所見\検査動物数	22	1	1	29	19	2	2	23
		うっ血	1	0	0	1	0	0	0	0
		嚢胞	1	0	0	0	5	2	2	13
		線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
		肥大	18	1	0	17	9	1	2	15
		過形成	0	0	0	1	2	0	0	0
		急性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
		凝固壊死	0	0	0	1	0	0	0	0
		褐色色素	1	0	0	0	0	0	0	1
		器質化血栓	1	0	0	0	0	0	0	0
		空胞化	2	1	1	8	4	2	2	6
		亜急性炎症	0	0	0	2	0	0	0	1
	副腎髄質	所見\検査動物数	22	1	0	29	19	1	2	23
		過形成	2	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
		鉍質沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
		凝固壊死	0	0	0	1	0	0	0	0
		形質細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
		空胞化	0	0	0	0	0	0	0	1
		所見\検査動物数	22	0	0	29	19	0	0	23
	脳	軸索変性	0	0	0	1	0	0	0	0
		拡張	0	0	0	0	1	0	0	2
		肉芽組織	1	0	0	0	0	0	0	0
鉍質沈着		0	0	0	0	0	0	0	1	
亜急性炎症		1	0	0	1	0	0	0	0	
細胞質内封入物		1	0	0	0	0	0	0	0	
髄鞘変性		0	0	0	0	1	0	0	0	
心臓	所見\検査動物数	22	1	0	29	19	0	0	23	
	うっ血	2	0	0	0	0	0	0	0	
	変性	15	0	0	8**	2	0	0	5	
	線維化	0	1	0	0	0	0	0	0	
	鉍質沈着	1	0	0	1	0	0	0	0	
	慢性心筋炎	17	0	0	24	10	0	0	12	
	器質化血栓	0	0	0	1	0	0	0	0	
	亜急性炎症	0	1	0	0	0	0	0	0	

- : 該当臓器なし

申請者注: 申請者が Fisher の正確確率法 (両側) による対照群との有意差検定を実施した。

\*\* : P < 0.01 Fisher の正確確率法 (両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000
最終屠殺	腎臓	所見\検査動物数	22	30	29	29	19	24	20	23
		結石	1	1	3	5	6	13	14*	8
		うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0
		慢性腎症	18	26	29	25	9	6	3*	4*
		嚢胞	0	4	2	1	0	0	2	0
		硝子円柱	1	2	0	3	6	11	10	9
		拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維化	1	0	0	0	0	0	0	1
		出血	0	0	0	1	0	0	0	0
		過形成	0	0	0	1	0	2	0	0
		鉍質沈着	1	0	0	0	7	4	6	8
		褐色色素	2	1	0	1	0	1	1	1
		色素	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		亜急性炎症	3	4	0	6	6	13	13	14
	皮質好塩基性尿細管	3	3	0	0	1	6	10	2	
	所見\検査動物数	22	30	29	29	19	24	20	23	
	胆管増生	12	18	18	12	6	17	8	11	
	うっ血	1	0	6	6	4	0	1	5	
	嚢胞	1	1	1	0	1	0	0	0	
	拡張	0	0	0	0	0	1	1	0	
	細胞質変化	0	0	0	1	0	0	0	0	
	髄外造血	0	0	1	0	2	0	0	3	
	線維化	0	0	2	1	1	0	0	3	
	出血	1	0	0	0	0	0	0	1	
	組織球症	0	0	0	1	0	0	0	0	
	過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	
	鉍質沈着	1	0	0	0	0	0	0	0	
	凝固壊死	0	3	0	1	1	0	0	1	
	肝海綿状変性	3	6	6	4	0	1	1	1	
	褐色色素	1	0	0	0	0	0	0	0	
	器質化血栓	1	0	0	0	0	0	0	0	
	空胞化	4	7	4	1	3	4	4	3	
好塩基性変異細胞巣	0	1	1	1	1	3	2	1		
淡明変異細胞巣	2	0	2	6	1	0	0	3		
好酸性変異細胞巣	0	1	5	1	0	2	0	1		
門脈域の単核球浸潤	20	27	29	29	18	24	20	23		
亜急性炎症	0	3	0	0	0	0	0	0		
類洞拡張	2	6	2	0	0	8	4	0		
混合型変異細胞巣	0	10	0	0	0	4	4	0		
多核巨細胞	0	0	0	0	0	0	0	1		
所見\検査動物数	22	30	29	29	19	24	20	23		
肺	肺胞マクロファージ	5	0	6	3	0	1	0	2	
	気管支肺炎	0	0	0	0	0	1	0	0	

- : 該当臓器なし

申請者注: 申請者が Fisher の正確確率法 (両側) による対照群との有意差検定を実施した。

\*:  $P < 0.05$  Fisher の正確確率法 (両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000
最終 屠殺	肺	所見\検査動物数	22	30	29	29	19	24	20	23
		うっ血	1	1	0	0	0	0	0	0
		拡張	0	0	0	1	0	0	0	1
		異物	0	0	0	0	0	1	0	0
		出血	1	1	1	0	0	1	1	0
		肥大	1	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
		鈣質沈着	16	23	23	16	10	17	10	19*
		色素	0	0	0	1	0	0	0	0
		器質化血栓	0	0	0	0	0	1	0	0
		中隔細胞過形成	0	0	2	0	0	1	1	0
		骨化	0	0	0	1	0	0	0	0
		肺炎炎	7	2*	3	14	3	0	4	9
		亜急性炎症	3	0	0	0	0	0	0	0
	動脈の中膜肥厚	0	0	0	0	1	0	0	0	
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	19	4	1	23
		嚢胞	-	-	-	-	1	2	1	0
	乳腺	所見\検査動物数	22	0	0	28	19	14	8	23
		拡張	0	0	0	2	6	3	0	5
		線維化	0	0	0	0	0	0	1	1
		乳腺嚢胞	2	0	0	1	1	2	0	3
		過形成	0	0	0	0	1	1	0	0
		急性炎症	1	0	0	0	0	0	0	3
		肥満細胞症	1	0	0	0	0	0	0	0
		鈣質沈着	1	0	0	0	0	0	1	1
		褐色色素	14	0	0	16	0	0	0	0
		黒色色素	1	0	0	0	0	0	0	0
	亜急性炎症	1	0	0	0	1	0	0	2	
	下垂体	所見\検査動物数	22	4	7	29	19	14	15	23
		うっ血	1	0	0	0	0	1	0	0
		嚢胞	4	1	0	3	1	0	0	0
		拡張	0	0	0	0	1	0	0	0
		出血	0	0	0	0	1	0	0	0
		肥大	7	0	0	7	2	1	0	1
		過形成	4	0	0	2	1	0	0	2
	空胞化	0	0	0	0	0	1	0	0	
	脾臓	所見\検査動物数	22	2	2	29	19	0	1	23
		うっ血	1	2	1	2	1	0	0	1
		嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維化	1	0	0	1	0	0	0	0
		急性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
		髓外造血亢進	1	2	2	1	4	0	0	4
線維索性炎		0	0	0	2	0	0	0	0	
リンパ性過形成		2	0	0	1	1	0	0	0	

- : 該当臓器なし

申請者注: 申請者が Fisher の正確確率法 (両側) による対照群との有意差検定を実施した。

\*: P < 0.05 Fisher の正確確率法 (両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000
最終屠殺	脾臓	所見\検査動物数	22	2	2	29	19	0	1	23
		褐色色素	0	0	0	0	3	0	0	1
		異所性組織	1	0	0	0	0	0	0	1
	精巣	所見\検査動物数	22	9	10	29	-	-	-	-
		拡張	0	0	0	1	-	-	-	-
		水腫	0	0	0	1	-	-	-	-
		精子肉芽腫	0	3	0	1	-	-	-	-
		低形成	3	1	2	5	-	-	-	-
		精細管変性	3	5*	7**	4	-	-	-	-
		肉芽腫性炎	0	0	0	1	-	-	-	-
		中膜石灰化	1	0	0	3	-	-	-	-
		鈣質沈着	2	3	6**	4	-	-	-	-
		動脈周囲炎	0	3*	4**	2	-	-	-	-
		器質化血栓	0	1	0	0	-	-	-	-
		亜急性炎症	0	0	0	2	-	-	-	-
	巨細胞	2	3	4	3	-	-	-	-	
	甲状腺	所見\検査動物数	22	1	0	29	19	1	2	23
		拡張	0	0	0	1	2	0	0	0
		C細胞過形成	4	0	0	7	2	0	0	3
		鰓後体嚢胞	7	1	0	9	9	0	0	6
亜急性炎症		0	0	0	2	0	0	0	0	
全動物	副腎皮質	所見\検査動物数	50	21	22	50	50	28	32	50
		萎縮	0	0	0	0	1	1	0	0
		うっ血	3	0	2	3	2	0	0	0
		嚢胞	5	1	4	2	30	23	27	33
		線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
		出血	1	0	0	0	0	1	1	0
		肥大	23	4	3	22	18	12	12	27
		過形成	1	1	0	1	2	0	0	0
		梗塞	0	0	0	0	0	0	0	1
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
		急性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
		髄外造血亢進	0	0	0	1	0	1	0	0
		凝固壊死	0	0	0	2	0	0	1	0
		褐色色素	1	0	0	0	0	0	0	1
		器質化血栓	1	0	0	0	1	0	0	0
		空胞化	12	9	15	12	16	13	9	12
		亜急性炎症	0	0	0	2	0	0	0	1
		副腎髄質	所見\検査動物数	49	21	20	50	50	26	32
	うっ血		0	0	1	0	0	0	0	0
	結石		0	0	0	0	0	0	0	1
	過形成		3	1	0	1	0	0	1	0
	リンパ球浸潤		1	0	0	0	0	0	0	0

- : 該当臓器なし

申請者注: 申請者が Fisher の正確確率法 (両側) による対照群との有意差検定を実施した。

\*: P < 0.05, \*\*: P < 0.01 Fisher の正確確率法 (両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000
全動物	副腎髄質	所見\検査動物数	49	21	20	50	50	26	32	50
		梗塞	0	0	0	0	0	0	0	1
		鉍質沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
		凝固壊死	0	0	0	1	0	0	0	0
		形質細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
		空胞化	0	0	0	1	0	0	0	1
		所見\検査動物数	50	20	21	50	50	26	30	50
	脳	軸索変性	0	0	0	1	0	0	0	0
		染色質融解	0	0	1	0	0	2	0	1
		拡張	6	2	4	2	8	3	7	9
		水腫	1	0	0	0	0	0	0	0
		神経膠症	0	0	0	0	1	1	0	2
		肉芽組織	1	0	0	0	0	0	0	0
		出血	0	0	1	0	0	0	2	3
		鉍質沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
		急性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0
		亜急性炎症	1	0	0	1	0	0	0	0
		細胞質内封入物	1	0	0	0	0	0	0	0
		髄鞘変性	0	0	0	0	1	0	0	0
		色素	0	0	0	0	0	0	0	1
	心臓	所見\検査動物数	50	21	21	50	50	26	30	50
		うっ血	2	0	0	0	0	0	0	0
		変性	16	1	2	8	3	0	1	7
		過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
		急性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0
		慢性炎症	0	0	0	1	0	1	0	0
		線維化	0	1	0	0	0	0	0	0
		鉍質沈着	3	2	2	2	2	2	1	1
		慢性心筋炎	29	14	9	32	24	6	7	19
		血栓	0	0	0	0	0	0	1	0
器質化血栓		0	1	0	1	1	0	0	0	
亜急性炎症		0	1	2	1	1	0	1	1	
細菌塊		0	1	0	1	0	0	0	0	
腎臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
	結石	2	4	5	7	13	18	21	22	
	うっ血	1	0	0	0	1	0	1	2	
	慢性腎症	32	35	41	32	13	12	6	7	
	嚢胞	4	4	4	3	0	2	5	4	
	硝子円柱	11	6	6	9	15	24	18	14	
	拡張	0	0	1	1	5	1	1	5	
	線維化	1	0	0	0	0	0	0	2	
	出血	0	0	1	1	0	0	0	0	
	過形成	2	0	0	1	0	3	0	0	

- : 該当臓器なし

申請者注: 申請者が Fisher の正確確率法 (両側) による対照群との有意差検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000
全動物	腎臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		急性炎症	2	0	1	2	1	1	1	1
		梗塞	0	1	1	0	0	0	0	0
		鉍質沈着	2	1	2	1	17	17	19	14
		壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
		褐色色素	3	1	4	2	0	1	3	3
		色素	0	1	0	0	0	0	0	0
		空胞化	0	0	0	1	1	0	1	0
		腎症	0	0	0	0	2	1	0	0
		血管炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		亜急性炎症	8	8	6	14	14	26*	26*	25*
		尿細管上皮の好酸性小体	1	1	1	0	0	0	0	0
		細菌塊	2	0	0	2	0	1	0	0
		皮質好塩基性尿細管	7	5	2	2	2	11*	12**	3
	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
	胆管増生	19	28	29	23	14	28**	17	24	
	うっ血	4	3	8	8	6	0*	3	5	
	嚢胞	1	1	1	0	1	0	0	1	
	拡張	0	0	0	0	0	1	1	0	
	細胞質変化	0	0	0	1	0	0	0	0	
	髄外造血	1	0	1	0	2	0	0	4	
	線維化	0	0	3	1	2	0	1	3	
	出血	1	0	1	0	1	0	0	1	
	組織球症	0	0	0	1	0	0	0	1	
	肥大	0	0	1	0	1	1	2	0	
	過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	
	慢性炎症	0	0	0	2	1	0	1	1	
	肉芽腫性炎	0	0	0	0	0	1	0	1	
髄外造血亢進	0	0	0	0	0	0	1	1		
リンパ球浸潤	0	0	0	0	2	4	2	1		
鉍質沈着	1	0	0	0	0	1	0	0		
凝固壊死	0	5	0	1	3	0	4	5		
液状壊死	0	0	0	0	0	0	1	1		
肝海綿状変性	3	8	8	5	1	2	2	1		
壊死	0	0	1	2	0	1	2	0		
褐色色素	1	0	1	1	0	0	1	0		
末梢血管拡張	0	1	0	0	0	0	0	0		
器質化血栓	1	0	0	0	0	0	0	0		
空胞化	12	13	14	5	13	15	12	8		
好塩基性変異細胞巢	0	1	1	1	1	4	2	3		
淡明変異細胞巢	2	0	2	7	2	0	0	3		
好酸性変異細胞巢	2	1	6	1	0	2	0	1		
門脈域の単核球浸潤	37	40	44	41	34	41	36	39		

- : 該当臓器なし

申請者注: 申請者が Fisher の正確確率法 (両側) による対照群との有意差検定を実施した。

\*: P < 0.05, \*\*: P < 0.01 Fisher の正確確率法 (両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000
全 動 物	肝臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		亜急性炎症	0	3	1	0	1	0	3	2
		細菌塊	0	0	0	0	0	0	0	1
		類洞拡張	5	6	3	0	1	9*	7	0
		混合型変異細胞巣	1	11**	1	0	0	5	5	1
		多核巨細胞	1	0	0	0	0	1	0	1
	肺	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		肺泡マクロファージ	8	1*	6	4	1	2	1	3
		気管支拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
		気管支肺炎	0	0	0	0	2	1	1	1
		うっ血	6	4	2	6	4	1	6	3
		拡張	0	0	0	1	0	0	0	1
		水腫	1	0	1	0	1	1	0	1
		異物	0	0	0	0	0	1	1	0
		線維化	0	0	1	0	0	0	0	0
		出血	2	1	2	1	1	1	2	1
		肥大	1	0	0	0	0	0	0	0
		慢性炎症	0	0	0	1	1	1	0	1
		リンパ球浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
		鉍質沈着	34	36	34	33	26	33	29	28
		色素	0	0	0	1	0	0	0	0
		血栓	1	0	0	1	0	0	0	0
		器質化血栓	0	0	0	0	0	1	0	0
		中隔細胞過形成	1	0	2	1	1	4	1	0
		骨化	0	0	0	1	0	0	0	0
		肺炎	13	3*	4*	18	5	6	9	10
	亜急性炎症	3	0	0	0	0	0	0	0	
	細菌塊	0	0	1	1	0	0	0	0	
	動脈の中膜肥厚	0	0	0	0	1	0	0	0	
	卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	50	30	31	50
		うっ血	—	—	—	—	1	0	0	0
		嚢胞	—	—	—	—	2	5	2	1
		出血	—	—	—	—	0	0	1	0
乳腺	所見\検査動物数	50	20	21	49	50	40	38	50	
	拡張	1	0	3	5	10	14	10	19	
	線維化	0	0	0	0	0	1	1	1	
	乳腺嚢胞	4	0	2	1	9	7	6	10	
	過形成	0	0	0	0	2	2	1	0	
	急性炎症	1	0	0	0	0	0	0	3	
	リンパ球浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0	
	肥満細胞症	1	0	0	0	0	0	0	0	
	鉍質沈着	1	1	0	1	0	3	4	1	
	小葉過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	
褐色色素	17	6	7	21	0	1	0	0		

— : 該当臓器なし

申請者注 : 申請者が Fisher の正確確率法 (両側) による対照群との有意差検定を実施した。

\* : P < 0.05, \*\* : P < 0.01 Fisher の正確確率法 (両側)



表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000
全 動 物	乳腺	所見\検査動物数	50	20	21	49	50	40	38	50
		黒色素	1	0	0	0	0	0	0	0
		亜急性炎症	1	0	0	0	1	0	1	2
		慢性活動性炎症	0	0	0	0	0	0	1	0
		脂肪浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	50	24	28	50	50	40	44	50
		うっ血	1	0	0	0	0	1	0	0
		嚢胞	5	2	0	3	1	0	0	0
		拡張	0	0	0	0	1	1	0	0
		出血	0	0	0	0	2	0	2	0
		肥大	10	3	2	8	2	3	1	4
		過形成	5	0	5	4	1	1	1	6
		鉍質沈着	1	1	0	0	0	0	0	0
		褐色色素	0	0	0	0	0	1	0	0
		空胞化	0	0	0	1	0	1	0	0
		亜急性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	50	22	23	50	50	26	31	50
		うっ血	2	4	2	2	1	0	0	2
		嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	1
		線維化	1	0	0	1	0	0	0	0
		急性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
		肉芽腫性炎	0	0	0	0	0	0	2	0
		髄外造血亢進	2	9	5	4	10	6	9	8
		線維索性炎	0	0	0	2	0	0	0	0
		梗塞	0	0	0	0	0	0	1	0
		リンパ球消失	1	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ性過形成	2	1	0	1	1	0	0	0
		褐色色素	4	1	5	1	5	8	6	11
		色素	0	0	0	0	0	0	0	1
		異所性組織	1	0	0	0	0	0	0	1
	精巣	所見\検査動物数	50	29	31	50	-	-	-	-
		うっ血	0	1	0	0	-	-	-	-
		拡張	0	0	0	1	-	-	-	-
		水腫	0	0	0	1	-	-	-	-
		精子肉芽腫	0	3	0	1	-	-	-	-
		出血	1	0	0	0	-	-	-	-
低形成		4	2	4	8	-	-	-	-	
精細管変性		10	8	12	7	-	-	-	-	
肥大		0	0	0	1	-	-	-	-	
肉芽腫性炎		0	0	0	2	-	-	-	-	
中膜石灰化		3	0	0	3	-	-	-	-	
鉍質沈着	9	5	9	10	-	-	-	-		

- : 該当臓器なし

申請者注: 申請者が Fisher の正確率法 (両側) による対照群との有意差検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000
全 動 物	精巣	所見\検査動物数	50	29	31	50	—	—	—	—
		凝固壊死	0	0	0	1	—	—	—	—
		動脈周囲炎	1	4	5	3	—	—	—	—
		器質化血栓	0	1	0	0	—	—	—	—
		亜急性炎症	1	0	0	3	—	—	—	—
		巨細胞	7	6	7	5	—	—	—	—
	甲状腺	所見\検査動物数	50	21	21	50	50	27	31	50
		コロイド嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0
		拡張	2	0	1	1	2	1	0	0
		肥大	0	0	0	1	0	0	0	1
		リンパ球浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0
		C細胞過形成	11	1	4	8	7	5	3	9
		嚢後体嚢胞	15	4	8	17	20	6	13	13
		亜急性炎症	1	0	0	2	0	0	0	0
慢性炎症	0	0	0	0	0	0	1	0		

申請者注：申請者が Fisher の正確確率法 (両側) による対照群との有意差検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表2 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000
6 ヵ月	乳腺	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮膚	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
12 ヵ月	副腎皮質	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	1	0	10
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	副腎髄質	所見\検査動物数	10	1	0	10	10	0	0	10
		良性褐色細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腸間膜	所見\検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	1	1	10
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	1
	皮膚	所見\検査動物数	10	0	2	10	10	0	2	10
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0
	甲状腺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		ろ胞細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		C細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
18 ヵ月	副腎髄質	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		神経節細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		良性星状膠細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	血液・リンパ系	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	0	1	0
		顆粒球系白血病 (M)	0	1	0	0	0	0	1	0
	肝臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	2	3	10
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	1	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	1
	脾臓	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		脾島腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	10	1	0	9	10	4	2	10
		腺腫 (B)	2	1	0	0	5	4	1	4
	直腸	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
腺癌 (M)		0	0	0	0	0	0	0	1	
皮膚	所見\検査動物数	10	1	1	10	10	0	0	10	
	角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	乳頭腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	0	
	悪性肥満細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

申請者注：申請者が Fisher の正確確率法 (片側) による対照群との有意差検定を実施したが、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 (ppm)		0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000
18 ヵ月	皮膚・鼻	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮膚・尾	所見\検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮下組織	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	胸腺	所見\検査動物数	10	1	0	9	10	0	0	10
		胸腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		C細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
C細胞癌 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0	
死 亡 ・ 切 迫 殺	白色脂肪織	所見\検査動物数	1	1	0	0	1	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	副腎皮質	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	30	27
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	副腎髄質	所見\検査動物数	27	20	20	21	31	25	30	27
		良性褐色細胞腫 (B)	4	1	0	2	0	0	0	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	1
	大動脈	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	30	26
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	30	27
		良性星状膠細胞腫 (B)	0	0	1	0	1	0	1	0
		悪性星状膠細胞腫 (M)	0	1	1	0	0	0	1	0
		髄膜腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		顆粒細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性細網症 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	心臓	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	30	27
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		良性神経鞘腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	血液・ リンパ系	所見\検査動物数	6	4	1	1	2	0	4	2
顆粒球系白血病 (M)		0	0	0	0	0	0	0	1	
骨髄性白血病 (M)		1	0	0	1	0	0	0	0	
組織球性肉腫 (M)		2	2	0	0	2	0	1	1	
リンパ腫 (M)		3	2	1	0	0	0	1	0	
腎臓	リンパ芽球性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	2	0	
	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	30	27	
喉頭	脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	1	0	0	
	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	30	27	
	ポリープ (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

申請者注：申請者が Fisher の正確率法 (片側) による対照群との有意差検定を実施したが、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 投与群 (ppm)	雄				雌				
		0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000	
死亡・ 切迫殺	肝臓	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	30	27
		肝細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	30	27
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	頸部 リンパ節	所見\検査動物数	27	20	21	21	31	26	29	27
		悪性基底細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	縦隔 リンパ節	所見\検査動物数	26	19	19	21	31	25	28	26
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	30	27
		腺腫 (B)	0	0	0	0	3	0	1	2
		腺癌 (M)	0	0	0	0	10	8	9	6
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	4	4	10	5
		脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	30	27
		腺腫 (B)	2	1	0	2	0	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	1	0
	下垂体	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	29	27
		腺腫 (B)	15	8	13	9	29	19	24	22
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	2	0	0
	包皮腺/ 陰核腺	所見\検査動物数	2	0	2	1	1	1	1	0
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	直腸	所見\検査動物数	28	20	21	20	31	26	30	27
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮膚	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	30	27
		悪性基底細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1
		線維腫 (B)	0	1	1	1	0	2	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	2	0	1	0	0
		血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
角化棘細胞腫 (B)		3	3	3	0	0	0	0	0	
脂肪腫 (B)		0	0	0	0	2	0	0	0	
リンパ管腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0	
神経線維腫 (B)		0	0	1	0	1	0	0	0	
歯芽腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	
外耳道腺腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0	
外耳道腺癌 (M)	1	1	1	1	0	0	0	0		
皮膚・尾	所見\検査動物数	3	0	1	0	1	0	3	0	
	血管周皮腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
軟部組織・ 腹部	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0	
	癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

申請者注 : 申請者が Fisher の正確確率法 (片側) による対照群との有意差検定を実施したが、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 (ppm)		0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000
死亡・切迫殺	軟部組織・足	所見\検査動物数	6	5	3	6	0	0	0	1
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脊髄 (頸部)	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	29	27
		悪性髄膜腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	脊髄 (腰部)	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	29	27
		悪性髄膜腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	脊髄 (胸部)	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	29	27
		悪性髄膜腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣	所見\検査動物数	28	20	21	21	-	-	-	-
		間細胞腫 (B)	1	1	0	0	-	-	-	-
	胸腺	所見\検査動物数	28	17	21	20	30	21	27	27
		癌/腺癌 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		胸腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	甲状腺	所見\検査動物数	28	20	21	21	31	26	29	27
		ろ胞細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	1	0	2
		C細胞腺腫 (B)	1	0	1	2	1	2	1	3
		C細胞癌 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	31	26	30	27
		ポリープ (B)	-	-	-	-	1	1	0	0
子宮頸部	所見\検査動物数	-	-	-	-	31	26	30	27	
	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0	
	平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	0	0	0	1	
膣	所見\検査動物数	-	-	-	-	31	26	30	27	
	ポリープ (B)	-	-	-	-	0	0	0	1	
	平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	0	0	0	1	
最終屠殺	白色脂肪織	所見\検査動物数	0	0	2	0	0	0	1	0
		脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	副腎皮質	所見\検査動物数	22	1	1	29	19	2	2	23
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	副腎髄質	所見\検査動物数	22	1	0	29	19	1	2	23
		良性褐色細胞腫 (B)	0	1	0	5	0	0	0	1
	血液・リンパ系	所見\検査動物数	0	0	1	1	0	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	回腸	所見\検査動物数	22	0	0	29	19	0	1	23
		未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎臓	所見\検査動物数	22	30	29	29	19	24	20	23
		腎癌 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

- : 該当臓器なし

申請者注 : 申請者が Fisher の正確確率法 (片側) による対照群との有意差検定を実施したが、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 投与群 (ppm)	雄				雌				
		0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000	
最終屠殺	喉頭	所見\検査動物数	22	0	0	29	19	0	0	23
		ポリープ (B)	2	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	22	30	29	29	19	24	20	23
		肝細胞腫 (B)	2	2	1	0	0	1	0	0
	肺	所見\検査動物数	22	30	29	29	19	24	20	23
		肺胞細気管支腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	乳腺	所見\検査動物数	22	0	0	28	19	14	8	23
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	3	2	1
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	8**	3*	2
		線維腺腫 (B)	0	0	0	1	2	5	4	5
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	19	4	1	23
		黄体腫 (B)	-	-	-	-	0	2	0	0
		悪性中皮腫 (M)	-	-	-	-	2	0	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	22	0	0	29	18	0	0	23
		腺腫 (B)	2	0	0	4	1	0	0	2
	上皮小体	所見\検査動物数	20	1	0	24	13	1	0	21
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	2
	下垂体	所見\検査動物数	22	4	7	29	19	14	15	23
		腺腫 (B)	14	4	7	16	12	13	15**	20
	皮膚	所見\検査動物数	22	12	8	29	19	3	2	22
		腺癌 (M)	0	0	0	1	1	0	0	1
		良性基底細胞腫 (B)	0	1	2	0	0	0	0	0
		線維腺腫 (B)	0	0	0	1	6	0	0	3
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維腫 (B)	1	0	1	2	0	1	0	0
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
角化棘細胞腫 (B)		2	9**	3	0	0	0	0	0	
脂肪腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	
乳頭腫 (B)		0	1	0	1	0	2	1	0	
扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0		
皮膚・尾	所見\検査動物数	3	2	1	1	0	0	0	0	
	神経線維腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
軟部組織・足	所見\検査動物数	10	8	13	11	0	3	1	1	
	骨軟骨腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
精巣	所見\検査動物数	22	9	10	29	-	-	-	-	
	間細胞腫 (B)	2	0	2	3	-	-	-	-	
甲状腺	所見\検査動物数	22	1	0	29	19	1	2	23	
	ろ細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	ろ細胞腺癌 (M)	1	0	0	1	0	0	1	0	
	C細胞腺腫 (B)	3	0	0	2	0	1	0	3	
	C細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

- : 該当臓器なし

申請者注 : 申請者が Fisher の正確確率法 (片側) による対照群との有意差検定を実施した。

\* : P < 0.05、\*\* : P < 0.01 Fisher の正確確率法 (片側)

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000
最終 屠殺	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	19	4	4	23
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	0	1	0	0
		ポリープ (B)	-	-	-	-	1	2	1	1
	膣	所見\検査動物数	-	-	-	-	19	0	1	23
ポリープ (B)		-	-	-	-	0	0	1	0	
全 動物	白色脂肪織	所見\検査動物数	1	1	2	0	1	0	1	0
		脂肪腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0
	副腎皮質	所見\検査動物数	50	21	22	50	50	28	32	50
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	副腎髄質	所見\検査動物数	49	21	20	50	50	26	32	50
		良性褐色細胞腫 (B)	4	2	0	7	0	0	0	1
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	1
	大動脈	所見\検査動物数	50	20	21	50	50	26	30	49
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	50	20	21	50	50	26	30	50
		良性星状膠細胞腫 (B)	0	0	1	0	1	0	1	0
		悪性星状膠細胞腫 (M)	0	1	1	0	0	0	1	0
		髄膜腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		顆粒細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性細網症 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	心臓	所見\検査動物数	50	21	21	50	50	26	30	50
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		良性神経鞘腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	血液・ リンパ系	所見\検査動物数	6	4	2	2	2	0	4	2
		顆粒球系白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		骨髄性白血病 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	2	2	1	0	2	0	1	1
		リンパ腫 (M)	3	2	1	0	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	回腸	リンパ芽球性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	2	0
		所見\検査動物数	49	19	20	50	50	26	31	49
	腎臓	未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
腎癌 (M)		1	0	1	0	0	0	0	0	
喉頭	脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	1	0	1	
	所見\検査動物数	50	20	21	50	50	26	30	50	
	ポリープ (B)	3	0	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

- : 該当臓器なし

申請者注 : 申請者が Fisher の正確率法 (片側) による対照群との有意差検定を実施したが、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 (ppm)		0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000
全動物	肝臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		肝細胞腫 (B)	2	2	1	0	0	1	0	1
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		肺胞細気管支腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	顎下リンパ節	所見\検査動物数	49	21	23	50	50	29	30	50
		悪性基底細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	縦隔リンパ節	所見\検査動物数	47	20	19	48	49	25	28	47
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	50	20	21	49	50	40	38	50
		腺腫 (B)	0	0	0	0	3	3	3	3
		腺癌 (M)	0	0	0	0	10	16	12	8
		線維腺腫 (B)	0	0	0	1	6	9	14	10
		脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	50	30	31	50
		黄体腫 (B)	—	—	—	—	0	2	0	0
		悪性中皮腫 (M)	—	—	—	—	2	0	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	50	20	21	50	49	26	30	50
		腺腫 (B)	4	1	0	6	1	0	0	2
		腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	1	0
	上皮小体	所見\検査動物数	45	19	17	40	37	19	24	43
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	2
	下垂体	所見\検査動物数	50	24	28	50	50	40	44	50
		腺腫 (B)	29	12	20	25	41	32	39	42
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	2	0	0
	包皮腺/陰核腺	所見\検査動物数	3	0	3	5	2	1	2	0
腺腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0	
腺癌 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0	
直腸	所見\検査動物数	50	20	21	49	50	29	32	49	
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
皮膚	所見\検査動物数	50	32	29	50	50	29	32	49	
	腺癌 (M)	0	0	0	1	1	0	0	1	
	良性基底細胞腫 (B)	0	1	2	0	0	0	0	0	
	悪性基底細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1	
	線維腺腫 (B)	0	0	0	1	6	0	0	3	
	悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	線維腫 (B)	1	1	2	3	0	3	0	0	
	線維肉腫 (M)	0	1	0	2	0	1	0	0	
	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
角化棘細胞腫 (B)	5	12	6	0*	0	0	0	0		

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

— : 該当臓器なし

申請者注 : 申請者が Fisher の正確確率法 (片側) による対照群との有意差検定を実施した。

\* :  $P < 0.05$  Fisher の正確確率法 (片側)

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000
全 動 物	皮膚	所見\検査動物数	50	32	29	50	50	29	32	49
		脂肪腫 (B)	0	1	0	0	2	0	0	0
		リンパ管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		神経線維腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0
		歯芽腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	0	1	0	1	0	2	1	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		外耳道腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		外耳道腺癌 (M)	1	1	1	1	0	0	0	0
	皮膚・尾	所見\検査動物数	6	2	2	1	1	0	3	0
		神経線維腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管周皮腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	軟部組織・ 腹部	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0
		癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	軟部組織・ 足	所見\検査動物数	16	13	16	17	0	3	1	2
		骨軟骨腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脊髄 (頸部)	所見\検査動物数	50	20	21	50	50	26	29	50
		悪性髄膜腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	脊髄 (腰部)	所見\検査動物数	50	20	21	50	50	26	29	50
		悪性髄膜腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	脊髄 (胸部)	所見\検査動物数	50	20	21	50	50	26	29	50
		悪性髄膜腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣	所見\検査動物数	50	29	31	50	-	-	-	-
		間細胞腫 (B)	3	1	2	3	-	-	-	-
	胸腺	所見\検査動物数	47	18	21	47	49	21	27	50
		癌/腺癌 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		胸腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	甲状腺	所見\検査動物数	50	21	21	50	50	27	31	50
		ろ胞細胞腺腫 (B)	2	0	0	0	0	1	0	2
		ろ胞細胞腺癌 (M)	1	0	0	1	0	0	1	0
		C細胞腺腫 (B)	4	0	1	4	1	3	1	6
C細胞癌 (M)		1	1	0	0	1	0	0	0	
子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	50	30	34	50	
	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	0	1	0	0	
	ポリープ (B)	-	-	-	-	2	3	1	1	
子宮頸部	所見\検査動物数	-	-	-	-	50	26	30	50	
	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0	
	平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	0	0	0	1	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

- : 該当臓器なし

申請者注: 申請者が Fisher の正確確率法 (片側) による対照群との有意差検定を実施したが、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 (ppm)		0	1000	3000	9000	0	1000	3000	9000
全 動 物	腫	所見\検査動物数	-	-	-	-	50	26	31	50
		ポリープ (B)	-	-	-	-	0	0	1	1
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	0	0	0	1
合 計	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
	腫瘍数	良性	60	40	37	54	67	62	64	76
		悪性	9	15	9	12	20	21	20	18
	腫瘍総数		69	55	46	66	87	83	84	94
	担腫瘍動物数	良性	36	28	26*	35	45	41	43	46
		悪性	9	10	8	11	16	20	18	15
担腫瘍動物数		40	32	31*	40	47	44	48	47	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

- : 該当臓器なし

申請者注 : 申請者が Fisher の正確確率法 (片側) による対照群との有意差検定を実施した。

\* :  $P < 0.05$  Fisher の正確確率法 (片側)

(2) ニテンピラム原体のマウスにおける 18 ヶ月混餌投与発がん性試験

(資料 7-2)

試験機関：International Research and  
Development Corporation

[GLP 対応]

報告書作成年：1994 年

検体：ニテンピラム原体

検体純度：

供試動物：CD-1 マウス、6 週齢、1 群雌雄各 50 匹、群平均体重；雄 28 g、雌 21~22 g

投与期間：78 週間（投与開始：1991 年 1 月 24 日、最終屠殺：1992 年 7 月 23~29 日）

投与方法：検体を 0、300、1000 および 3000 ppm の濃度で飼料に混入し、78 週間にわたって摂食させた。飼料は毎週調製した。

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	300	1000	3000
死亡率 (%)	雄	26	14	24	28
	雌	24	18	12	28

一般症状について次表に示した。

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000	
期間\所見\検査動物数		50	50	49	47	48	48	49	49	
40-52 週	呼吸	呼吸困難	1	4	2	0	5	0	↓0	↓0
	眼	角膜混濁	1	6	5	↑8	1	3	↑8	4
期間\所見\検査動物数		44	45	45	44	43	47	49	44	
66-78 週	呼吸	呼吸困難	4	1	4	2	4	↓0	4	3

申請者注1：申請者が Fisher の正確確率法を用いて対照群との有意差検定を行った (↑↓: P < 0.05)

一般症状、死亡率について、検体投与に関連した異常はいずれの投与群でも認められなかった<sup>2</sup>。

体重；投与開始前、1~14 週は週 1 回、その後は 2 週に 1 回全動物の体重を測定した。全ての投与群の体重は対照群と同等であった。

摂餌量；全動物の摂餌量を 1~14 週は週 1 回、その後は 2 週に 1 回測定し、摂餌効率を 1~14 週について算出した。

摂餌量および摂餌効率ともに検体に関連した影響はみられなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は次の通りであった。

群与量 (ppm)		300	1000	3000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	46.0	143.4	440.3
	雌	56.1	187.4	551.3

血液学的検査；投与 12 および 18 ヶ月に、無作為に選択した 1 群雌雄各 10 匹ずつ、また、切迫殺動物については可能な範囲内で眼窩静脈叢から採血し、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、血小板数、白血球百分比を検査した。

申請者注2：症状所見について

申請者が有意差検定を実施した結果、有意差が認められた所見が散見されたが、呼吸困難については発生頻度が減る方向への変化であり、角膜混濁については一過性の変化であること、投与期間終了後の病理組織学的検査の結果からも、対照群と比較して投与群の発現頻度に変化が認められなかったことから、いずれも毒性学的意義のない変化であると考えられた。

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 (月)	投与群 (ppm)					
		雄			雌		
		300	1000	3000	300	1000	3000
白血球数	18	110	↓ 70	↓ 68	206	43	65
		7.6± 3.31	4.8± 1.36	4.7± 1.10	13.4± 31.59	2.8± 0.58	4.2± 2.71
		12	104	106	107	97	95
ヘモグロビン量	18	97	98	102	103	101	93
	12	105	107	108	96	94	↓ 89
ヘマトクリット値	18	95	97	101	103	100	90

Dunnett または Bonferoni 補正の t 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (↓ : 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

白血球数に関しては下段に実測値を表記した [単位  $\times 10^3/\text{cmm}$ ]。尚、対照群の値は雄 6.9 ± 1.54, 雌 6.5 ± 9.15

最終計画殺時に 1000 および 3000 ppm 群雄で統計学的に有意な白血球数の低値がみられたが、実数値としては個体値のばらつきを加味すると大きな変動ではなく、投与に関連する変化とは考えられなかった。また、投与 12 ヶ月の検査において、3000 ppm 群雌にヘモグロビン量およびヘマトクリット値の有意ではあるがわずかな減少がみられた。最終計画殺時にもわずかに減少したが有意な変化ではなかった。

**臓器重量**；投与期間終了後全生存動物を炭酸ガスにより安楽死させ、副腎、脳、腎臓、肝臓、卵巣および精巣の重量を測定し、対体重比および対脳重量比も算出した。

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		
投与群 (ppm)		300	1000	3000	300	1000	3000
最終体重		105	105	103	100	97	94
腎臓	重量	102	100	93	99	110	99
	対体重比	98	96	↓ 90	102	115	108
	対脳重量	100	100	90	100	115	100
肝臓	重量	98	101	103	97	98	104
	対体重比	95	97	101	99	102	↑ 113
	対脳重量	96	99	102	99	101	107
精巣	重量	91	95	105	-	-	-
	対体重比	↓ 88	93	100	-	-	-
	対脳重量	↓ 89	93	100	-	-	-

DunnettまたはBonferoni補正のt検定を用いて対照群との有意差検定を行った(↓: 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

雄では3000 ppm群に腎臓の対体重比重量の減少、300 ppm群に精巣の対体重比および対脳重量比の減少がみられた。雌では3000 ppm群に肝臓の体重比重量の増加<sup>3</sup>がみられた。しかし、いずれも用量相関性が明らかでなく病理組織学的検査で裏付けられるような組織変化はみられなかったことから、検体投与に関連したものではないと考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡動物、切迫屠殺および試験終了時の全生存例につき剖検を実施した。

いずれの組織においても検体投与に関連した肉眼的病理変化はなかった。

申請者注3：雌3000 ppm群の肝臓の体重比重量の増加について

本変化は用量に対応しており、検体投与との関連は否定できないものの、病理組織学的検査において器質的な変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のない変化であると考えられた。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
所見\検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
眼球	角膜混濁	11	17	18	13	9	12	16	15
肺	結節	6	9	2	6	4	7	3	6
皮膚、耳	一部欠落	5	6	7	5	1	1	2	5
	痂皮	4	7	3	2	4	3	3	4
脾臓	腫大	4	1	4	3	7	5	4	7
胃	肥厚	5	0	3	2	3	4	4	2
卵巣	嚢胞、透明	-	-	-	-	24	24	20	26
	嚢胞、赤色	-	-	-	-	0	2	1	1
子宮	腫大	-	-	-	-	30	24	30	18*

- : 該当せず

申請者注4 : 申請者が統計検定を行った。

\* :  $P < 0.05$  Fisher の正確確率法

病理組織学的検査 ; 全ての途中死亡動物、切迫屠殺動物および対照群並びに 3000 ppm 群の全生存例につき、次の臓器および組織について、病理組織学的検査を行った。

副腎、大動脈、骨 (大腿骨)、骨髓 (大腿骨)、脳、(前、中および後脳)、眼、視神経、ハーダー腺、胆嚢、食道、胃 (腺胃および前胃)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肺および気管支幹、リンパ節 (縦隔洞、腸間膜および腫瘤支配領域のリンパ節)、乳腺、膵臓、下垂体、前立腺および精嚢、唾液腺 (顎下リンパ節を含む顎下腺)、坐骨神経、骨格筋 (大腿部)、皮膚、脊髄 (頸部、胸部および腰部)、脾臓、胸骨、胸腺、甲状腺/上皮小体、舌、気管、卵巣、精巣、精巣上体、心臓、関節 (頸骨および大腿骨)、腎臓、喉頭、肝臓、膀胱、子宮 (両子宮角) および子宮頸部、腔、肉眼的異常部位、腫瘤並びに骨髓塗抹標本 (標本作製のみ実施)

また、300 および 1000 ppm 群については次の臓器および組織について、病理組織学的検査を行った。

肝臓、腎臓、肺

検体投与に起因した病理組織学的変化は認められなかった。

[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。

いずれの変化も対照群と投与群との間に差はなく、検体投与による影響は認められなかった。



[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。

いずれの変化も対照群と投与群との間に差はなく、検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、ニテンピラム原体のマウスに対する飼料混入投与による78週間発がん性試験において、検体投与の影響はみられなかったことから、マウスにおける無毒性量は、3000 ppm以上（雄：440.3 mg/kg/日、雌：551.3 mg/kg/日）と判断した。

また、腫瘍発生にはニテンピラム原体の影響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 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
死亡・ 切迫殺	副腎皮質	所見\検査動物数	13	8	14	14	12	9	7	15
		A細胞過形成	7	2	2	4	9	6	5	10
		アミロイド症	7	4	2	4	5	5	2	9
		うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0
		炎症	0	0	1	0	0	0	0	0
		鉍質沈着	0	0	0	0	1	1	0	0
		褐色色素	3	1	3	3	4	4	2	5
	副腎髄質	所見\検査動物数	13	7	14	14	12	9	7	14
		アミロイド症	0	0	1	0	2	0	0	0
		過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
	脳	所見\検査動物数	13	8	14	14	12	9	7	15
		出血	1	0	0	1	2	1	0	0
		鉍質沈着	2	1	2	1	0	1	1	3
		単核細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0
	十二指腸	所見\検査動物数	13	8	14	14	12	9	7	15
		アミロイド症	2	2	2	2	6	5	2	5
	眼球	所見\検査動物数	13	8	14	14	12	9	7	15
		角膜炎	1	0	3	4	0	0	0	0
		眼球萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0
		角膜鉍質沈着	1	1	0	2	1	2	1	1
	心臓	所見\検査動物数	13	8	14	14	12	9	7	15
		アミロイド症	4	3	1	4	5	5	2	6
		線維化	0	0	1	0	0	0	1	0
		炎症	0	1	3	1	0	0	1	0
		血管周囲炎	1	1	1	0	0	0	1	1
		細菌性塞栓	1	1	0	0	0	0	0	0
		動脈血栓	0	0	0	1	0	1	0	1
		血管鉍質沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
	回腸	所見\検査動物数	13	8	14	14	12	9	7	15
		アミロイド症	7	4	3	5	6	6	5	8
		線虫症	1	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	所見\検査動物数	12	8	14	14	12	9	7	15
		アミロイド症	4	2	1	1	5	5	1	8
		うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0
		炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	13	8	14	14	12	9	7	15
膿瘍		1	0	0	0	0	0	0	1	
アミロイド症		7	3	4	4	5	6	3	10	
円柱		0	0	0	0	1	0	0	0	
嚢胞		1	1	0	1	1	1	2	0	
硝子円柱		0	0	0	0	0	1	0	0	
水腎症		1	0	4	3	0	0	0	2	
炎症		1	0	0	0	0	0	0	0	
梗塞		0	1	0	0	1	1	0	2	
鉍質沈着	7	2	4	0	0	0	0	2		

Fisherの正確確率法による対照群との有意差検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
死亡・ 切迫殺	腎臓	所見\検査動物数	13	8	14	14	12	9	7	15
		細菌塊	0	0	0	0	0	0	0	1
		単核細胞浸潤	0	0	1	1	0	1	0	0
		慢性腎炎	12	6	8	5	9	5	5	7
		壊死	0	2	1	0	1	2	0	2
		褐色色素	1	1	0	0	1	0	0	1
		形質細胞浸潤	1	1	0	2	0	0	0	0
		腎盂腎炎	0	0	2	0	0	0	0	0
		腎盂炎	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	13	8	14	14	12	9	7	15
		膿瘍	1	0	0	0	0	0	0	0
		アミロイド症	4	3	3	2	5	5	2	5
		胆管増生	1	0	0	1	0	0	0	0
		髓外造血	2	1	1	1	0	0	0	1
		線維化	0	0	0	0	0	0	1	0
		炎症	0	0	0	1	2	1	0	0
		クッパー細胞過形成	0	0	0	1	0	0	0	1
		単核細胞浸潤	3	1	0	3	1	0	1	2
		壊死	1	0	0	0	0	0	0	0
		褐色色素	0	0	0	0	0	0	0	1
		末梢血管拡張	0	0	0	0	1	0	0	0
		空胞状変化	0	2	2	1	0	1	0	1
	肺	所見\検査動物数	13	8	14	14	12	9	7	15
		膿瘍	1	1	0	0	0	0	0	0
		肺泡マクロファージ	2	0	0	2	0	3	2	3
		アミロイド症	0	0	0	0	1	0	0	1
		線維化	1	0	0	1	0	2	0	1
		出血	0	1	2	0	0	1	1	0
		過形成	0	0	1	0	0	0	0	0
		鉍質沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
		単核細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0
		胸膜炎	0	1	0	1	0	0	0	0
	唾液腺 (顎下腺)	所見\検査動物数	13	8	14	14	12	9	7	15
		水腫	1	0	2	0	0	0	0	0
		単核細胞浸潤	2	1	3	0	1	1	2	1
		アミロイド症	0	0	0	0	3	2	1	3
卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	12	9	7	15	
	アミロイド症	—	—	—	—	4	4	2	9	
	嚢胞	—	—	—	—	5	3	4	9	
	血液嚢胞	—	—	—	—	0	2	0	1	
	血管周囲炎	—	—	—	—	0	0	0	1	
褐色色素	—	—	—	—	3	1	1	0		

— : 対象臓器なし

Fisher の正確確率法による対照群との有意差検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別 投与群 (ppm)	雄				雌				
		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000	
死亡・切迫殺	脾臓	所見\検査動物数	13	8	14	14	12	9	7	15
		アミロイド症	3	3	2	0	5	4	2	5
		線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
		網内系過形成	0	0	0	0	0	0	1	0
		髄外造血亢進	3	1	5	4	2	1	1	6
	腺胃	所見\検査動物数	13	8	14	14	12	9	7	15
		アミロイド症	1	1	1	1	2	2	1	3
		水腫	1	0	0	0	0	0	0	0
		びらん	0	0	0	0	0	0	1	1
		出血	0	0	1	0	0	0	0	0
		炎症	0	0	0	0	1	0	0	0
		嚢胞状胃小窩粘膜	0	0	0	0	0	0	0	1
		壊死	0	0	0	1	0	0	0	0
		慢性胃炎	1	1	1	2	1	1	1	3
		腺上皮過形成	1	1	3	2	2	1	0	5
	精巣	所見\検査動物数	13	8	14	14	12	9	7	15
		アミロイド症	1	0	1	1	—	—	—	—
		萎縮	1	2	2	2	—	—	—	—
		鉍質沈着	0	0	1	2	—	—	—	—
	胸腺	所見\検査動物数	6	5	11	9	9	7	5	12
		アミロイド症	0	0	0	0	0	1	0	0
		出血	0	0	0	0	0	1	0	0
		生理的退縮	5	5	8	4	2	3	3	7
	甲状腺	所見\検査動物数	12	8	14	13	11	8	7	15
		アミロイド症	6	4	3	3	4	4	2	9
		嚢胞	0	1	1	0	0	0	1	0
		血管周囲炎	0	0	0	0	0	0	1	1
	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	12	9	7	15
アミロイド症		—	—	—	—	3	1	1	4	
嚢胞状過形成		—	—	—	—	3	3	3	5	
出血		—	—	—	—	0	0	0	1	
炎症		—	—	—	—	0	0	0	1	
血栓		—	—	—	—	0	0	0	2	
最終屠殺	副腎皮質	所見\検査動物数	36	0	0	33	38	0	0	35
		A細胞過形成	10	0	0	9	35	0	0	34
		アミロイド症	9	0	0	8	3	0	0	8
		髄外造血	0	0	0	0	0	0	0	1
		肥大	0	0	0	1	0	0	0	0
		褐色色素	10	0	0	7	19	0	0	9
		好塩基性変異細胞巢	1	0	0	0	0	0	0	0
	副腎髄質	所見\検査動物数	34	0	0	30	37	0	0	32
		髄外造血	1	0	0	0	0	0	0	0

— : 対象臓器なし

Fisher の正確確率法による対照群との有意差検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
最終屠殺	脳	所見\検査動物数	37	0	0	36	37	0	0	35
		出血	1	0	0	0	0	0	0	0
		鉍質沈着	13	0	0	12	14	0	0	11
		単核細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管周囲性リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0
	十二指腸	所見\検査動物数	37	0	0	36	38	0	0	35
		アミロイド症	8	0	0	5	4	0	0	7
	眼	所見\検査動物数	37	17	13	36	38	10	15	35
		白内障	1	0	0	0	0	0	0	0
		出血	1	0	0	0	0	0	0	0
		角膜炎	1	4	4	1	1	2	1	2
		鉍質沈着	3	1	0	1	4	0	1	3
		眼球萎縮	0	0	0	0	1	1	0	0
		網膜萎縮	0	0	0	0	3	0	1	0
		角膜鉍質沈着	6	6	3	4	11	3	7	12
	心臓	所見\検査動物数	37	0	0	36	38	1	1	35
		アミロイド症	7	0	0	6	2	0	0	6
		変性	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維化	0	0	0	0	1	0	0	0
		炎症	5	0	0	0	4	0	0	3
		血管周囲炎	0	0	0	0	1	0	0	0
		動脈血栓	2	0	0	0	0	0	1	0
		血栓	0	0	0	0	0	1	0	0
	回腸	所見\検査動物数	37	0	0	36	38	0	0	35
		アミロイド症	12	0	0	12	11	0	0	10
		リンパ系細胞の過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	所見\検査動物数	37	0	0	36	38	0	0	35
		アミロイド症	10	0	0	11	5	0	0	8
	腎臓	所見\検査動物数	37	42	36	36	38	41	43	35
		膿瘍	0	1	0	0	0	0	0	0
		アミロイド症	9	9	4	8	4	7	8	8
		嚢胞	7	0	1	1	1	4	1	4
		糸球体腎炎	1	0	0	0	0	0	0	0
水腎症		3	4	3	2	1	1	1	3	
過形成		1	0	0	0	0	0	0	0	
梗塞		5	7	0	6	5	6	3	4	
骨化生		0	1	0	1	0	0	2	0	
鉍質沈着		11	10	6	4	1	1	1	1	
単核細胞浸潤		0	0	0	1	1	0	0	1	
慢性腎炎		32	38	36	28	30	38	32	30	
壊死		1	0	0	1	0	1	2	1	
褐色色素		2	1	0	0	0	3	0	0	
空胞状変化		0	0	0	1	0	0	0	0	

Fisherの正確確率法による対照群との有意差検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
最終屠殺	肝臓	所見\検査動物数	37	42	36	36	38	41	43	35
		アミロイド症	8	9	1	5	3	5	5	3
		髓外造血	0	0	0	0	0	0	0	1
		肥大	0	3	0	3	0	0	0	0
		炎症	15	12	6	17	18	20	16	11
		鉍質沈着	0	0	0	0	0	1	0	0
		単核細胞浸潤	13	6	7	8	7	4	3	13
		壊死	0	0	0	1	3	1	2	1
		褐色色素	3	1	0	2	7	11	5	6
		空胞状変化	1	0	0	0	0	0	0	0
		好塩基性変異細胞巢	0	1	0	2	0	0	0	0
		所見\検査動物数	37	42	36	36	38	41	43	35
	肺	肺泡マクロファージ	5	3	4	0	3	5	6	2
		アミロイド症	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維化	2	0	1	0	0	0	0	0
		出血	2	0	0	0	1	1	1	1
		過形成	1	0	0	0	1	0	1	0
		炎症	6	7	4	1	0	3	4	2
		鉍質沈着	0	0	1	0	1	1	1	1
		単核細胞浸潤	6	0	2	2	14	7	5	3
		胸膜炎	0	3	2	0	0	0	0	0
		褐色色素	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管鉍質沈着	0	0	0	0	0	2	1	0
		所見\検査動物数	37	42	36	36	38	41	43	35
	唾液腺 (顎下腺)	単核細胞浸潤	13	0	0	14	9	0	0	8
		アミロイド症	0	0	0	0	1	0	0	2
		所見\検査動物数	37	42	36	36	38	41	43	35
	卵巣	アミロイド症	-	-	-	-	5	2	5	6
		嚢胞	-	-	-	-	22	21	13	18
		血液嚢胞	-	-	-	-	2	1	3	3
		肥満細胞症	-	-	-	-	0	0	0	1
		鉍質沈着	-	-	-	-	0	1	0	0
		褐色色素	-	-	-	-	5	3	1	6
		血栓	-	-	-	-	0	1	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	36	0	0	36	37	0	0	34
		嚢胞	4	0	0	1	0	0	0	1
	脾臓	所見\検査動物数	37	1	2	36	38	3	2	35
		アミロイド症	4	0	1	1	2	1	0	2
		線維化	1	1	2	0	0	0	0	0
		髓外造血亢進	4	0	0	2	1	2	2	3
		リンパ系細胞の過形成	2	0	0	0	4	0	0	3

- : 対象臓器なし

Fisher の正確確率法による対照群との有意差検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
最終屠殺	腺胃	所見\検査動物数	37	0	3	36	38	4	4	35
		アミロイド症	2	0	0	1	0	0	0	1
		炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
		鉍質沈着	0	0	0	0	2	0	1	2
		単核細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
		慢性胃炎	14	0	2	12	9	2	2	10
		腺上皮過形成	20	0	3	16	16	4	4	18
		精巣	所見\検査動物数	37	3	2	36	-	-	-
	アミロイド症	5	0	0	4	-	-	-	-	
	萎縮	25	3	2	20	-	-	-	-	
	鉍質沈着	9	1	0	3	-	-	-	-	
	血管鉍質沈着	0	0	0	1	-	-	-	-	
	胸腺	所見\検査動物数	29	0	0	28	36	0	0	32
	嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	3	
	髓外造血	0	0	0	0	0	0	0	1	
	生理的退縮	29	0	0	28	33	0	0	27	
	リンパ系細胞の過形成	0	0	0	1	1	0	0	4	
	甲状舌管嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0	
	甲状腺	所見\検査動物数	37	0	0	35	37	0	0	35
	アミロイド症	8	0	0	7	3	0	0	6	
	嚢胞	17	0	0	5	6	0	0	1	
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	38	23	29	35
	腺癌	-	-	-	-	0	0	0	1	
	アミロイド症	-	-	-	-	0	0	1	0	
	嚢胞状過形成	-	-	-	-	29	22	29	24	
	リンパ管拡張	-	-	-	-	1	0	0	0	
	血栓	-	-	-	-	0	1	0	0	
	全動物	副腎皮質	所見\検査動物数	49	8	14	47	50	9	7
A細胞過形成			17	2	2	13	44	6	5	44
アミロイド症			16	4	2	12	8	5	2	17
うっ血			0	0	0	0	0	1	0	0
髓外造血			0	0	0	0	0	0	0	1
肥大			0	0	0	1	0	0	0	0
炎症			0	0	1	0	0	0	0	0
鉍質沈着			0	0	0	0	1	1	0	0
褐色色素			13	1	3	10	23	4	2	14
好塩基性変異細胞巣			1	0	0	0	0	0	0	0
副腎髄質			所見\検査動物数	47	7	14	44	49	9	7
アミロイド症		0	0	1	0	2	0	0	0	
髓外造血		1	0	0	0	0	0	0	0	
過形成		0	0	0	0	0	1	0	0	

- : 対象臓器なし

Fisherの正確確率法による対照群との有意差検定を実施したが、有意差は認められなかった。

申請者注5: 全動物は申請者が統計検定を行った。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
全 動 物	脳	所見\検査動物数	50	8	14	50	49	9	7	50
		出血	2	0	0	1	2	1	0	0
		鉍質沈着	15	1	2	13	14	1	1	14
		単核細胞浸潤	0	0	0	0	2	0	0	0
		血管周囲性リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0
	十二指腸	所見\検査動物数	50	8	14	50	50	9	7	50
		アミロイド症	10	2	2	7	10	5	2	12
	眼	所見\検査動物数	50	25	27	50	50	19	22	50
		白内障	1	0	0	0	0	0	0	0
		出血	1	0	0	0	0	0	0	0
		角膜炎	2	4	7	5	1	2	1	2
		鉍質沈着	3	1	0	1	4	0	1	3
		眼球萎縮	0	0	1	0	1	1	0	0
		網膜萎縮	0	0	0	0	3	0	1	0
		角膜鉍質沈着	7	7	3	6	12	5	8	13
	心臓	所見\検査動物数	50	8	14	50	50	10	8	50
		アミロイド症	11	3	1	10	7	5	2	12
		変性	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維化	0	0	1	0	1	0	1	0
		炎症	5	1	3	1	4	0	1	3
		血管周囲炎	1	1	1	0	1	0	1	1
		細菌性塞栓	1	1	0	0	0	0	0	0
		動脈血栓	2	0	0	1	0	1	1	1
		血栓	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管鉍質沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
	回腸	所見\検査動物数	50	8	14	50	50	9	7	50
		アミロイド症	19	4	3	17	17	6	5	18
		リンパ系細胞の過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
		線虫症	1	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	所見\検査動物数	49	8	14	50	50	9	7	50
		アミロイド症	14	2	1	12	10	5	1	16
		うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0
炎症		0	0	0	1	0	0	0	0	
腎臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
	膿瘍	1	1	0	0	0	0	0	1	
	アミロイド症	16	12	8	12	9	13	11	18	
	円柱	0	0	0	0	1	0	0	0	
	嚢胞	8	1*	1*	2	2	5	3	4	
	硝子円柱	0	0	0	0	0	1	0	0	
	糸球体腎炎	1	0	0	0	0	0	0	0	
	水腎症	4	4	7	5	1	1	1	5	
	過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	
	炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	
梗塞	5	8	0	6	6	7	3	6		

申請者注6: 申請者が統計検定を行った (\*: P < 0.05 Fisherの正確確率法)。



表 1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
全 動 物	腎 臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		骨化生	0	1	0	1	0	0	2	0
		鉍質沈着	18	12	10	4**	1	1	1	3
		単核細胞浸潤	0	0	1	2	1	1	0	1
		慢性腎炎	44	44	44	33*	39	43	37	37
		壊死	1	2	1	1	1	3	2	3
		褐色色素	3	2	0	0	1	3	0	1
		形質細胞浸潤	1	1	0	2	0	0	0	0
		腎盂腎炎	0	0	2	0	0	0	0	0
		腎盂炎	0	0	1	0	0	0	0	0
		空胞状変化	0	0	0	1	0	0	0	0
		細菌塊	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝 臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		膿瘍	1	0	0	0	0	0	0	0
		アミロイド症	12	12	4	7	8	10	7	8
		胆管増生	1	0	0	1	0	0	0	0
		髄外造血	2	1	1	1	0	0	0	2
		線維化	0	0	0	0	0	0	1	0
		肥大	0	3	0	3	0	0	0	0
		炎症	15	12	6*	18	20	21	16	11
		クッパー細胞過形成	0	0	0	1	0	0	0	1
		鉍質沈着	0	0	0	0	0	1	0	0
		単核細胞浸潤	16	7	7	11	8	4	4	15
		壊死	1	0	0	1	3	1	2	1
		褐色色素	3	1	0	2	7	11	5	7
		末梢血管拡張	0	0	0	0	1	0	0	0
		空胞状変化	1	2	2	1	0	1	0	1
	好塩基性変異細胞巢	0	1	0	2	0	0	0	0	
	肺	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		膿瘍	1	1	0	0	0	0	0	0
		肺泡マクロファージ	7	3	4	2	3	8	8	5
		アミロイド症	0	1	0	0	1	0	0	1
		線維化	3	0	1	1	0	2	0	1
		出血	2	1	2	0	1	2	2	1
		過形成	1	0	1	0	1	0	1	0
		炎症	6	7	4	1	0	3	4	2
鉍質沈着		0	0	1	1	1	1	1	1	
単核細胞浸潤		6	0*	3	2	14	7	5*	3**	
胸膜炎		0	4	2	1	0	0	0	0	
血管周囲リンパ球浸潤		0	0	0	0	2	1	0	0	
褐色色素		0	0	0	0	1	0	0	0	
血管鉍質沈着		0	0	0	0	0	2	1	0	

- : 対象臓器なし

申請者注 7: 申請者が統計検定を行った (\*: P < 0.05、 \*\*: P < 0.01 Fisher の正確確率法)。

表1 非腫瘍性病変（続き）

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
全 動 物	唾液腺 (顎下腺)	所見\検査動物数	50	8	14	50	50	9	7	50
		水腫	1	0	2	0	0	0	0	0
		単核細胞浸潤	15	1	3	14	0	0	0	0
		アミロイド症	0	0	0	0	4	2	1	5
	卵巢	所見\検査動物数	-	-	-	-	50	33	23	49
		アミロイド症	-	-	-	-	9	6	7	15
		嚢胞	-	-	-	-	27	24	17	27
		血液嚢胞	-	-	-	-	2	3	3	4
		肥満細胞症	-	-	-	-	0	0	0	1
		鉍質沈着	-	-	-	-	0	1	0	0
		血管周囲炎	-	-	-	-	0	0	0	1
		褐色色素	-	-	-	-	8	4	2	6
		血栓	-	-	-	-	0	1	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	49	7	14	49	49	7	7	49
		嚢胞	4	0	0	1	0	0	0	1
	脾臓	所見\検査動物数	50	9	16	50	50	12	9	50
		アミロイド症	7	3	3	1	7	5	2	7
		線維化	1	1	2	1	0	0	0	0
		網内系過形成	0	0	0	0	0	0	1	0
		髄外造血亢進	7	1	5	6	3	3	3	9
		リンパ系細胞の過形成	2	0	0	0	4	0	0	3
	胃	所見\検査動物数	50	8	17	50	50	13	11	50
		アミロイド症	3	1	1	2	2	2	1	4
		水腫	1	0	0	0	0	0	0	0
		びらん	0	0	0	0	0	0	1	1
		出血	0	0	1	0	0	0	0	0
		炎症	1	0	0	0	1	0	0	0
		鉍質沈着	0	0	0	0	2	0	1	2
		嚢胞状胃小窩粘膜	0	0	0	0	0	0	0	1
		単核細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
		壊死	0	0	0	1	0	0	0	0
		慢性胃炎	15	1	3	14	10	3	3	13
		腺上皮過形成	21	1	6	18	18	5	4	23
精巣	所見\検査動物数	50	11	16	50	-	-	-	-	
	アミロイド症	6	0	1	5	-	-	-	-	
	萎縮	26	5	4	22	-	-	-	-	
	鉍質沈着	9	1	1	5	-	-	-	-	
	血管鉍質沈着	0	0	0	1	-	-	-	-	

- : 対象臓器なし

申請者注8: 申請者が Fisher の正確確率法による対照群との有意差検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
全 動 物	胸腺	所見\検査動物数	35	5	11	37	45	7	5	44
		アミロイド症	0	0	0	0	0	1	0	0
		嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	3
		髄外造血	0	0	0	0	0	0	0	1
		出血	0	0	0	0	0	1	0	0
		生理的退縮	34	5	8	32	35	3	3	34
		リンパ系細胞の過形成	0	0	0	1	1	0	0	4
		甲状腺舌管嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	49	8	14	48	48	8	7	50
		アミロイド症	14	4	3	10	7	4	2	15
		嚢胞	17	1	1	5**	6	0	1	1
		血管周囲炎	0	0	0	0	0	0	1	1
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	50	32	36	50
		膿瘍	-	-	-	-	0	0	0	1
		アミロイド症	-	-	-	-	3	1	2	4
		嚢胞状過形成	-	-	-	-	32	25	32	29
		出血	-	-	-	-	0	0	0	1
		炎症	-	-	-	-	0	0	0	1
		リンパ管拡張	-	-	-	-	1	0	0	0
	血栓	-	-	-	-	0	1	0	2	

- : 対象臓器なし

申請者注9: 申請者が統計検定を行った (\*\*: P < 0.01 Fisherの正確確率法)。

表 2 腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
死亡・ 切迫殺	副腎髄質	所見\検査動物数	13	7	14	14	12	9	7	14
		褐色細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	ハーダー腺	所見\検査動物数	13	8	14	14	12	9	7	15
		腺腫 (B)	0	0	3	0	1	0	0	0
	血液・ リンパ系	所見\検査動物数	0	0	1	1	5	3	2	5
		顆粒球系白血病 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	2
		リンパ芽球性悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	4	1	2	3
	肝臓	所見\検査動物数	13	8	14	14	12	9	7	15
		肝細胞腺腫 (B)	0	1	1	1	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	13	8	14	14	12	9	7	15
		肺胞細気管支腺腫 (B)	1	0	2	0	1	0	0	2
		肺胞細気管支腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	1	1
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	12	9	7	15
		嚢胞状腺腫 (B)	-	-	-	-	0	0	1	0
	皮膚	所見\検査動物数	13	8	14	14	12	9	7	15
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		皮脂腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
子宮頸部	所見\検査動物数	-	-	-	-	12	9	7	15	
	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0	
最終屠殺	副腎皮質	所見\検査動物数	36	0	0	33	38	0	0	35
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	37	0	0	36	37	0	0	35
		乏突起膠細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	ハーダー腺	所見\検査動物数	37	0	0	36	38	0	0	35
		腺腫 (B)	2	0	0	4	3	0	0	0
	血液・ リンパ系	所見\検査動物数	1	1	0	0	4	2	3	6
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	1	1	0
		胚中心細胞性悪性リンパ腫 (M)	0	1	0	0	1	1	1	0
		リンパ芽球性悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	3
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	2	0	1	3
	肝臓	所見\検査動物数	37	42	36	36	38	41	43	35
		肝細胞腺腫 (B)	2	4	5	6	0	0	1	1
		肝細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	37	42	36	36	38	41	43	35
		肺胞細気管支腺腫 (B)	8	13	6	9	7	11	8	3
		肺胞細気管支腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	2
	乳腺	所見\検査動物数	26	0	0	23	38	0	1	35
		腺癌 (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 10 : 申請者が Fisher の正確確率法による対照群との有意差検定を実施したが、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 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
最終 屠殺	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	37	24	16	34
		卵巣	嚢胞状腺腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	0	1	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
		黄体腫 (B)	-	-	-	-	2	0	0	2
		莢膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0
	皮膚	所見\検査動物数	37	3	5	36	36	2	4	35
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	軟部組織 (脚)	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	37	0	0	35	37	0	0	35
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	38	23	29	35
		線維腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
		ポリープ (B)	-	-	-	-	1	1	3	2
	子宮頸部	所見\検査動物数	-	-	-	-	38	0	2	35
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	0	0	1	0
		ポリープ (B)	-	-	-	-	1	0	0	0
全 動物	副腎皮質	所見\検査動物数	49	8	14	47	50	9	7	50
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	副腎髄質	所見\検査動物数	47	7	14	44	49	9	7	46
		良性褐色細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	50	8	14	50	49	9	7	50
		乏突起膠細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	ハーダー腺	所見\検査動物数	50	8	14	50	50	9	7	50
		腺腫 (B)	2	0	3	4	4	0	0	0
	血液・ リンパ系	所見\検査動物数	1	1	1	1	9	5	5	11
		顆粒球系白血病 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	1	2	1	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	2	1	1	5
		胚中心細胞性悪性リンパ腫 (M)	0	1	0	0	1	1	1	0
		リンパ芽球性悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	5	1	2	6
	肝臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		肝細胞腺腫 (B)	2	5	6	7	0	0	1	1
		肝細胞癌 (M)	2	0	0	0	0	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
肺胞細気管支腺腫 (B)		9	13	8	9	8	11	8	5	
肺胞細気管支腺癌 (M)		0	0	0	1	0	0	1	3	
乳腺	所見\検査動物数	37	8	14	37	50	9	8	50	
	腺癌 (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

Cochran-Amitage 法による傾向検定と Fisher の正確確率法による対照群との有意差検定を実施したが、有意差は認められなかった。

申請者注 11 : 最終屠殺群は申請者が Fisher の正確確率法による対照群との有意差検定を実施したが、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 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
全 動 物	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	49	33	23	49
		嚢胞状腺腫 (B)	-	-	-	-	0	0	1	2
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	0	1	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
		黄体腫 (B)	-	-	-	-	2	0	0	2
		莢膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0
	皮膚	所見\検査動物数	50	11	19	50	50	11	11	50
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	2	0
		皮脂腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	軟部組織 (脚)	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	1	1	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	49	8	14	48	48	8	7	50
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	50	32	36	50
		線維腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
		ポリープ (B)	-	-	-	-	1	1	3	2
	子宮頸部	所見\検査動物数	-	-	-	-	50	9	9	50
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	1	0	1	0
		ポリープ (B)	-	-	-	-	1	0	0	0
	合 計	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50
腫瘍数		良性	28	36	34	46	36	28	32	26
		悪性	6	2	2	4	18	12	14	30
腫瘍総数		34	38	36	50	54	40	46	56	
担腫瘍動物数		良性	12	16	15	17	16	13	16	12
		悪性	3	1	1	2	9	6	6	13
担腫瘍動物数		14	17	15	19	22	19	19	23	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

Cochran-Amitage 法による傾向検定と Fisher の正確確率法による対照群との有意差検定を実施したが、有意差は認められなかった。

(3) ニテンピラム原体のイヌを用いた1年間経口投与毒性試験

(資料 7-3)

試験機関：International Research and  
Development Corporation

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年

検体：ニテンピラム原体

検体純度：

供試動物：純血統ビーグル犬、1群雌雄各4匹、

投与開始時体重；雄 8.9～11.7kg、雌 7.3～9.0 kg (6ヵ月齢)

投与期間：1年間 (雄：1992年5月7日～1993年5月6日、雌：1992年5月7日～1993年5月7日)

投与方法：検体を充填したゼラチンカプセルを7、20および60 mg/kgの割合で1日1回経口投与した。対照群の動物には空のゼラチンカプセルを同様の方法で投与した。検体のゼラチンカプセルへの充填は週1回の頻度で行った。

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の確認を1日2回の頻度で観察した。また、詳細な一般状態の観察は週1回の頻度で行った。

全ての動物は投与終了時まで生存した。

検体投与に関連した一般状態の変化は認められなかった<sup>申請者注</sup>。

申請者注：症状所見について

20 mg/kg 群で脱毛に有意差が認められたが、用量相関性を示しておらず、一過性の変化であることから、毒性学的意義のない変化であると考えられた。

性別	雌			
投与量 (mg/kg)	0	7	20	60
期間\所見\検査動物数	4	4	4	4
14-26週   体表面   脱毛	0	1	↑ 4	1

申請者注: 申請者が Fisher の正確確率法を用いて対照群との有意差検定を行った (↑:  $P < 0.05$ )

体重変化; 体重は投与開始前および投与期間中、週 1 回測定した。

投与後の群平均体重と投与前の体重との差のパーセント値を次表に示した。

投与群 (mg/kg)	雄		雌	
	投与前	52週	投与前	52週
0	10.0	14.6 (+46.0)	8.3	12.3 (+48.2)
7	10.0	15.1 (+51.0)	8.2	12.0 (+46.3)
20	10.3	15.6 (+51.5)	8.2	13.8 (+68.3)
60	10.0	15.0 (+50.0)	8.4	11.0 (+31.0)

( ) は増加率 %

検体投与群雄の体重は対照群より僅かに上昇した。検体投与群雌の体重を対照群と比べると、7 mg/kg 群は同等、20 mg/kg 群は僅かに上昇、60 mg/kg 群は僅かに減少した。いずれの投与群も平均値に統計学的な有意差は認められなかった。

飼料摂取量および食餌効率; 飼料摂取量は試験期間中週 1 回測定し、食餌効率は毎週計算した。

飼料摂取量について、対照群と比べて統計学的有意差の認められた週を次表に示した。



検査時期	投与群 (mg/kg)					
	雄			雌		
	7	20	60	7	20	60
21週	↓ 84	↓ 81	↓ 86	100	121	89
23週	81	↓ 75	↓ 76	109	117	110
25週	↓ 76	↓ 78	83	95	114	88
26週	83	↓ 72	84	102	112	90
31週	85	↓ 75	↓ 82	93	100	88
33週	↓ 76	↓ 69	76	92	108	100
34週	↓ 74	↓ 77	↓ 71	104	102	100
37週	79	↓ 76	90	115	97	102
50週	84	↓ 73	79	88	99	88
52週	74	76	↓ 66	105	98	110

Dunnett または Bonferoni 補正の t 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (↓: 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

食餌効率について、対照群と比べ統計学的有意差の認められた週の値を次表に示した。

検査時期	投与群 (mg/kg)							
	雄				雌			
	0	7	20	60	0	7	20	60
1週	9.48	8.59	17.09	14.78	20.01	16.82	10.92	↓-11.73
26週	7.68	-8.46	5.18	5.24	-0.92	3.48	↑ 14.15	-10.46
38週	4.45	-4.29	0.52	-8.08	8.82	0.53	↓-14.29	8.91

Dunnett または Bonferoni 補正の t 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (↑: P < 0.05, ↓: P < 0.01)

検体投与群雄および 7 mg/kg 群雌の飼料摂取量は投与期間を通じて減少した。

雄の平均値は対照群と比較して時折、統計学的有意差を示した。

60 mg/kg 群雌の飼料摂取量は 31 週まで一貫して減少したが、それ以降は概ね対照群と同等の値を示した。雌の平均値に統計学的有意差は認められなかった。

検体投与群の食餌効率が対照群に比べて増加、減少を示したが、明白な傾向は認められなかった<sup>申請者注</sup>。

申請者注：摂餌量および摂餌効率について：

統計学的に有意な変化が見られたが、用量相関性の明確でない変化、雌雄における一貫性のない変化あるいは、散発的で投与期間中の一貫性に欠ける変化であることから、検体投与による影響ではないと考えられた。

摂水量；摂水量は試験期間中、週1回測定した。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた週を次表に示した。

検査時期	投与群 (mg/kg)					
	雄			雌		
	7	20	60	7	20	60
8週	69	↓ 50	76	109	110	81
10週	↓ 66	↓ 61	78	113	141	102
20週	↓ 68	↓ 63	↓ 72	80	87	99
25週	↓ 64	↓ 73	↓ 71	76	96	79
28週	↓ 57	70	↓ 64	126	138	126
32週	64	71	99	110	103	↑ 162

Dunnett または Bonferoni 補正の t 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (↑ ↓: 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

検体投与群雄の摂水量は対照群に比べて減少し、その差は時々統計学的に有意であった。検体投与群雌の摂水量は投与期間を通じて頻繁に増加あるいは減少した。

雌雄ともに散発的に有意差がみられたが、検体投与に起因した変化ではないと考えられた。

眼科学的検査；全動物について、馴化期間と投与 3、6、9 および 12 ヶ月に角膜、結膜、強膜、虹彩および眼底の検眼鏡検査を実施した。

検体投与に起因した変化は認められなかった。

身体検査；全動物について、投与開始前に 1 回と投与 3、6、9 および 12 ヶ月に、一般状態の観察、頭部、頸部、胸部、腹部、外部生殖器、皮膚および四肢の検査を実施した。また、心音および肺音も検査した。

検体投与に起因した変化は認められなかった。

心電図検査；全動物について、投与開始前に 1 回と投与 1、3、6、9 および 12 ヶ月に実施した。Leads I、II、III、AVR、AVL および AVF を記録紙の搬送速度 25 mm/秒で記録した。

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；投与開始前および投与1、3、6および12ヵ月に、全動物を対象として検査を行った。血液サンプルは一晚飼料および飲料水を取り除いた絶食期間の後、頸静脈から採取し、以下の項目について測定を行った。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球分類（好中球数、リンパ球数、好酸球数、単球数、好塩基球数、Other cells）、網赤血球率、プロトロンビン時間

対照群と比べて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		
		7	20	60	7	20	60
赤血球数	3ヵ月	100	↓ 85	97	108	103	100
ヘマトクリット値	3ヵ月	98	↓ 88	97	102	97	97
	6ヵ月	106	97	102	103	99	↓ 92
平均赤血球血色素量	6ヵ月	100	↑ 106	101	97	97	99
平均赤血球血色素濃度	投与前	101	102	104	↑ 104	102	102
	6ヵ月	101	↑ 104	100	101	102	101
血小板数	1ヵ月	123	↑ 151	↑ 158	121	142	137
	6ヵ月	109	↑ 139	↑ 147	117	↑ 154	↑ 160
プロトロンビン時間	1ヵ月	↑ 107	104	100	104	97	96
白血球分類 好中球数	投与前	103	97	103	↑ 166	110	109

Dunnett または Bonferoni 補正の t 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (↑ ↓ :  $P < 0.05$ , ↑ ↓ :  $P < 0.01$ )

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

いくつかの項目に有意差がみられたが、検体投与に起因した変化ではないと考えられた<sup>申請者注</sup>。

血液生学的検査；血液学的検査において採取した血液を対象に、以下の項目の測定を行った。

ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、アルカリホスファターゼ、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 (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、クレ

申請者注：血液学的検査について

血小板数以外の検査項目で認められた有意差はいずれも明確な用量相関性を示しておらず、投与12ヶ月においては有意な変動がみ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考えられた。一方、血小板数については投与1ヶ月および投与6ヶ月において用量相関的に増加しているが、投与3ヶ月および投与12ヶ月においては有意な高値は認められず、一過性的な変化であることから毒性学的意義のない変化であると考えられた。

アチンホスホキナーゼ (CPK)、尿素窒素、クレアチニン、総たん白質、アルブミン、グロブリン、蛋白質分画、トリグリセライド、リン脂質、コレステロール、血糖、尿酸、赤血球グルタチオン

対照群と比べて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		
		7	20	60	7	20	60
塩素	3ヵ月	98	↓ 97	95	99	100	99
カルシウム	3ヵ月	100	↓ 96	98	99	98	96
クレアチニン	12ヵ月	↑ 125	113	↑ 125	100	100	100
アルブミン	6ヵ月	↑ 106	106	110	103	100	103
蛋白質分画 (Peak 6)	投与前	94	99	↓ 89	102	101	97

Dunnett または Bonferoni 補正の t 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (↑↓: 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

いくつかの項目に有意差がみられたが、明確な用量相関性は認められず、検体投与に起因した変化ではないと考えられた。

尿検査; 血液学検査と同時期の絶食期間中に採取した尿について以下の項目を検査した。

色調および外観、尿量、尿比重、沈渣、浸透圧、pH、蛋白、尿糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、亜硝酸塩、ウロビリノーゲン、白血球

検体投与に起因した変化は認められなかった。

臓器重量; 全動物を対象として、以下の臓器について脂肪および結合組織を除去し重量を測定した。また、対体重比も算出した。

副腎、脳、卵巣、精巣 (精巣上体を含む)、心臓、腎臓、肝臓、肺 (気管支を含む)、下垂体、前立腺、下顎腺、脾臓、胸腺、甲状腺 (および上皮小体)、子宮 (および子宮頸部)

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		投与群 (mg/kg)					
		雄			雌		
		7	20	60	7	20	60
肝臓	重量	89	90	89	95	110	87
	対体重比	↓ 86	↓ 84	↓ 87	93	96	95

Dunnett または Bonferoni 補正の t 検定を用いて対照群との有意差検定を行った  
(↓: 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

検体投与群雄で肝臓の重量の減少が散見されたが、対照群と比べ統計学的に有意な差ではなかった。また、同群で肝臓の対体重比が有意な減少を示したが、明白な用量相関性は認められなかった。

肉眼的病理検査；全動物について死後観察を行った。

検体に関連した肉眼的病変はいずれの群にも認められなかった。

病理組織学的検査；全動物について、以下に示す臓器および組織の標本を作製し、病理組織学的検査を行った。

副腎、大動脈、骨および骨髄（大腿骨、肋骨）、骨髄塗抹（保存のみ）、脳（前脳、中脳、後脳）、眼球（視神経を含む）、瞬膜腺、胆嚢、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、卵巣、精巣上体、精巣、心臓、腎臓、喉頭、肝臓、気管支を含む肺、リンパ節（気管支、腸間膜）、乳腺（雌のみ）、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺（顎下腺、舌下腺、耳下腺）、坐骨神経、大腿部骨格筋、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胸骨、胸腺、甲状腺、上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮（両子宮角）および子宮頸部、膣

〔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。

いずれの変化も自然発生的または加齢による変化であり、検体投与に起因したものではないと考えられた。

〔腫瘍性病変〕

認められた腫瘍性病変を表 2 に示した。

皮膚の乳頭腫が対照群の雌 1 例のみに認められた。

本試験では検体に関連した毒性兆候は見られず、ニテンピラム原体の無毒性量はおよそ 60 mg/kg/日であると考えられた。

表1 非腫瘍性病変

性 別		雄				雌			
投与群 (mg/kg)		0	7	20	60	0	7	20	60
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
副腎 (皮質)	空胞化	3	2	2	3	2	4	3	3
	炎症	0	0	0	0	0	0	0	1
心臓	鈣質沈着	0	1	0	0	0	0	0	0
	弁内膜症	1	2	2	2	2	2	3	3
	脂肪浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
腎臓	乳頭部の鈣質沈着	4	4	4	4	0	0	0	0
	慢性間質腎炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	円柱	0	0	0	0	1	0	0	0
	空胞化	0	0	0	0	1	1	3	1
肝臓	うっ血	0	1	0	0	1	0	0	0
	炎症	1	0	0	0	0	0	1	0
	リンパ球浸潤	2	2	2	2	2	1	1	3
	空胞化	0	0	0	1	0	0	0	0
肺	肺泡マクロファージ	1	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
	マクロファージの空胞化	1	0	0	0	0	0	0	0
	異物性肉芽腫	0	0	0	0	0	1	0	0
	色素貧食マクロファージ	0	0	0	0	1	0	0	0
	単核細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺炎	0	0	0	0	0	0	1	0
卵巣	黄体嚢胞	-	-	-	-	0	0	0	1
下垂体	嚢胞	2	2	2	4	2	2	3	2
脾臓	うっ血	2	2	2	1	1	1	3	1
精巣	精子形成欠如による精細管萎縮	0	1	0	0	-	-	-	-
甲状腺	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0
	鈣質沈着	1	0	1	0	0	0	1	0
	嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0
	C細胞過形成	4	1	2	1	1	1	4	3
	甲状舌管嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が Fisher の正確確率法による対照群との有意差検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表2 腫瘍性病変

性 別		雄				雌			
投与群 (mg/kg)		0	7	20	60	0	7	20	60
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
皮膚	乳頭腫	0	0	0	0	1	0	0	0

申請者注: 申請者が Fisher の正確確率法による対照群との有意差検定を実施したが、有意差は認められなかった。

## 8. 繁殖性に及ぼす影響および催奇形性

### (1) ニテンピラム原体のラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 8-1)

試験機関：International Research and  
Development Corporation  
[GLP 対応]

報告書作成年：1994年(1995年改訂)

検体：ニテンピラム原体

検体純度：

供試動物：SD系ラット、投与開始時5週齢、投与開始時体重：雄 159~194g、雌 126~164g  
1群雌雄各26匹(P世代、F<sub>1</sub>世代とも)

投与期間：P世代：投与開始からF<sub>1</sub>児離乳時までの17週間、F<sub>1</sub>世代：離乳時からF<sub>2</sub>児離乳時までの21週間

(1992年7月13日~1993年4月2日)

投与方法：検体を0、1000、6000、20000 ppm混入した飼料を自由に摂取させた。

飼料は週1回調製した。

[投与量設定根拠]

交配・調整・選抜および観察・検査項目：概要を次頁の表にまとめた。

一般状態および死亡率：試験期間中、全動物の生死、外観および行動に現れる毒性徴候の有無を毎日2回観察した。

体重および摂餌量：育成期間中は、全動物について体重および摂餌量を週1回測定した。

交配終了後、交尾した雌動物については妊娠0、6、15、20日および哺育0、7、14、21日、雄動物については安楽死させるまで週1回測定した。児動物については生後0、4、7、14および21日に体重を個別別に測定した。

交配および妊娠の確認：同群内の雄と雌を1対1で、最長3週間同居させた。膣栓または膣スメア中の精子を指標として毎日交尾を確認し、交尾が確認された日を妊娠0日とした。

繁殖性に関する指標：交配、妊娠および哺育期間の観察に基づき、次の指標を算出した。

交尾率(%) = (交尾した雌雄の数 / 同居させた雌雄の数) × 100



受胎率 (%) = (妊娠させた雄または妊娠した雌数 / 同居させた雌雄の数) × 100

妊娠率 (%) = (妊娠した雌数 / 交尾した雌数) × 100

分娩率 (%) = (分娩した雌数 / 妊娠した雌数) × 100

生後 0 日生存率 (%) = (出生児数 / 娩出された児数) × 100

生後 4 日生存率 (%) = (生後 4 日生存児数 / 出生児数) × 100

生後 7 日生存率 (%) = (生後 7 日生存児数 / 生後 4 日調整後児数) × 100

生後 14 日生存率 (%) = (生後 14 日生存児数 / 生後 7 日生存児数) × 100

生後 21 日生存率 (%) = (生後 21 日生存児数 / 生後 14 日生存児数) × 100

病理組織学的検査 : P および F<sub>1</sub> 世代の対照群および 20000 ppm 群の全動物について以下の組織の病理標本を作製し、検鏡した。また、1000 および 6000 ppm 群の全動物の精巣、精巣上体およびすべての肉眼的病変について病理標本を検鏡した。

精巣、精巣上体、前立腺、精囊、下垂体、卵巣、子宮、膈、肉眼的病変部位

試験の概要

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	育成期間 (8 週)		生死、外観および行動の観察 (毎日) 体重および摂餌量測定を週 1 回
	交配 (3 週)	雌 1 対雄 1 で同居開始	
	妊娠 (3 週)		妊娠 0、6、15、20 日に体重および摂餌量測定
	出産		
		【F1】 分娩終了後、雄親動物は安楽殺	出生日、産児数 (生存および死亡)、肉眼的異常の有無を記録 雄親動物の肉眼的病理検査および病理組織学的検査 雌を妊娠させなかった雄親動物は精子検査および精巣重量測定
	哺育 (21 日)	生後 4 日に可能な限り雌雄同数の合計 8 匹に児数調整	哺育 0、7、14、21 日に雌親動物の体重および摂餌量測定 毎日生死を確認し、生後 0、4、7、14、21 日に児動物個体別体重測定 選抜されなかった児動物は外表検査および肉眼的病理検査
F <sub>1</sub>	離乳		
		生後 21 日に離乳後、雌親動物は安楽殺 F1 離乳児から継代用の各腹雌雄各 1 匹を選抜、その他は安楽殺	雌親動物の肉眼的病理検査および病理組織学的検査 選抜されなかった児動物は外表検査および肉眼的病理検査
	育成期間 (12 週)		(P 世代に準ずる)
	交配 (3 週)	(P 世代に準ずる)	
	妊娠 (3 週)		(P 世代に準ずる)
	出産		(P 世代に準ずる)
		【F2】 (P 世代に準ずる)	
哺育 (21 日)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)	
離乳			
	生後 21 日に離乳後、雌親動物は安楽殺 全ての F2 離乳児を安楽殺	(P 世代に準ずる)	

結 果：概要を次頁の表に示した。

試験期間中に検体投与に起因した親動物の死亡および一般状態の変化はみられなかった。

P世代において20000 ppm群の雄と6000および20000 ppm群の雌、F<sub>1</sub>世代において6000および20000 ppm群の雌雄で体重の低値および摂餌量の低下がみられた。

繁殖能に関し、PおよびF<sub>1</sub>世代において20000 ppm群で着床数の減少がみられた。受胎率、交尾率、妊娠率、分娩率、交尾までの期間および妊娠期間には検体投与の影響はみられなかった。申請者注

児動物については、PおよびF<sub>1</sub>両世代より得られた出生児において20000 ppm群で哺育期間の体重に低値がみられた。出生児の生存性には検体投与の影響はみられなかった。

PおよびF<sub>1</sub>両世代の親動物を対象にした病理組織学的検査において、検体投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果より、2世代にわたって検体を飼料に混入して投与した場合、6000 ppm群で親動物において体重の低値および摂餌量の低下がみられ、20000 ppm群では得られた出生児の体重が低下し、繁殖能力に関して、着床数が減少した。

従って、ニテンピラム原体の無毒性量は親動物の一般毒性学的影響に対して1000 ppm (P:雄71.4 mg/kg/日、雌95.6 mg/kg/日、F<sub>1</sub>:雄73.0 mg/kg/日、雌90.3 mg/kg/日)、繁殖能および出生児発育については6000 ppm (P:雄426.0 mg/kg/日、雌579.7 mg/kg/日、F<sub>1</sub>:雄440.6 mg/kg/日、雌557.4 mg/kg/日)と推定された。

---

申請者注：妊娠期間について

申請者が追加で統計学的検定を行ったところ、F<sub>1</sub>世代の20000ppm群で有意差が認められたが、その数値(22.7日)は当該施設における背景値(21.7~23日)の範囲内であり、検体投与の影響ではないと判断した。

結果の概要

世代		親 : P 児 : F <sub>1</sub>				親 : F <sub>1</sub> 児 : F <sub>2</sub>			
投与群 (ppm)		0	1000	6000	20000	0	1000	6000	20000
動物数	雄	26	26	26	26	26	26	26	26
	雌	26	26	26	26	26	26	26	26
一般状態		検体投与に起因した異常は認められなかった							
死亡数	雄	0	0	0	0	0	0	0	1
	雌	0	0	0	0	1	1	1	0
体重	雄	—	有意差なし	有意差なし	↓:1~15週	—	有意差なし	↓:21~23週齢 ↓:4~20、24週齢	↓:4~24週齢
	雌	—	有意差なし	↓:妊娠15~20日、授乳14日	↓:1~8週、妊娠0~20日、授乳0~21日	—	有意差なし	↓:7~10、12~14、18週齢、妊娠0、20日 ↓:11、15~17週齢、妊娠6、15日、授乳0~21日	↓:4~20週齢、妊娠0~20日、授乳0~21日
摂餌量	雄	—	↓:3週	有意差なし	↓:1~8週、13、14週	—	有意差なし	↓:6、15、22、23週齢 ↓:7~14、16週齢	↓:4~17、21~23週齢
	雌	—	有意差なし	↓:妊娠0~15日	↓:1~8週、妊娠0~20日、授乳0~21日	—	有意差なし	↓:7、10、15週齢	↓:4~17週齢、妊娠0~20日、授乳0~21日
検体採取量 (mg/kg/日)	雄	—	71.381	426.022	1397.117	—	73.001	440.602	1788.939
	雌	—	95.591	579.663	1827.512	—	90.262	557.424	2043.753
肉眼的病理検査		検体投与に起因した異常は認められなかった							
病理組織学的検査		検体投与に起因した異常は認められなかった							
精巣重量 (g)		3.55	3.41	3.37	3.30	3.65	3.94	3.49	2.92
交配数	雄	26	26	26	26	25	25	25	26
	雌	26	26	26	26	25	25	25	26
交尾率 (%)	雄	100	96.2	92.3	96.2	92.0	80.0	96.0	100.0
	雌	100	96.2	92.3	96.2	92.0	80.0	96.0	100.0
受胎率 (%)	雄	84.6	88.5	88.5	84.6	52.0	56.0	68.0	↑92.3
	雌	84.6	88.5	88.5	84.6	56.0	56.0	68.0	↑92.3
妊娠率 (%)		84.6	92.0	95.8	88.0	60.9	70.0	70.8	↑92.3
分娩率 (%)		100	100	100	100	91.7	100	100	100
交尾までの日数		3.7	3.1	3.9	3.0	5.9	5.5	3.6	↓2.1
妊娠期間 (日)		22.1	22.1	22.3	22.4	22.2	22.1	22.5	↑22.7
出産母動物数		22	23	23	22	13	14	17	24

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

— : 対照群

対照群との有意差検定 (↑ ↓: p < 0.05, ↑ ↓: p < 0.01)

一元配置分散分析および Dunnett 多重比較または一対比較: 体重、摂餌量、交尾までの日数、精巣重量

カイ二乗検定または Fisher の直接確率法: 交尾率、受胎率、妊娠率

申請者注: 以下の項目について申請者が統計検定を実施した。

一元配置分散分析および Dunnett 多重比較または一対比較: 妊娠期間

カイ二乗検定または Fisher の直接確率法: 分娩率

結果の概要 (つづき)

世代		親 : P				親 : F <sub>1</sub>				親 : F <sub>2</sub>			
投与群 (ppm)		0	1000	6000	20000	0	1000	6000	20000	0	1000	6000	20000
一般状態		検体投与に起因した異常は認められなかった											
平均着床数		15.9	15.8	15.5	↓13.3	14.5	14.6	14.5	↓11.0				
平均娩出児数		15.3	14.8	14.7	↓12.2	13.9	13.9	14.1	↓10.3				
平均出生児数		雄	8.1	7.1	7.7	↓6.0	6.8	7.4	7.2	5.1			
		雌	7.0	7.5	6.9	6.0	6.8	5.9	6.4	5.0			
児動物	生存率	生後 0 日	100	98.8	98.8	98.1	97.8	95.9	97.1	98.4			
		生後 4 日	96.2	99.1	99.1	95.5	97.7	97.9	98.7	97.5			
		生後 7 日	99.4	98.9	100	100	100	99.1	99.3	100			
		生後 14 日	100	99.4	100	100	100	100	100	100			
		生後 21 日	100	100	100	100	100	100	100	99.4			
	体重 (g)	生後 0 日	5.8	5.9	5.8	↓5.3	5.7	6.1	5.8	5.4			
		生後 4 日	9.1	9.4	9.2	↓7.5	9.5	10.4	9.2	↓7.7			
		生後 7 日	15.6	15.7	15.4	↓11.1	15.2	16.9	14.7	↓10.7			
		生後 14 日	32.4	31.9	31.8	↓20.5	29.7	↑33.0	30.1	↓18.6			
		生後 21 日	雄	52.7	53.5	51.1	↓30.7	48.7	54.4	48.0	↓27.5		
	雌	49.8	50.4	48.2	↓29.3	48.6	51.7	46.1	↓25.8				

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

対照群との有意差検定 (↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01)

一元配置分散分析および Dunnett 多重比較または一対比較 : 平均出生児数、児動物体重  
Kruskal-Wallis 検定 : 児動物生存率

申請者注 : 以下の項目について申請者が統計検定を実施した。

一元配置分散分析および Dunnett 多重比較または一対比較 : 平均着床数、平均娩出児数

(2) ニテンピラム原体のラットにおける催奇形性試験

(資料 8-2)

試験機関：International Research and  
Development Corporation  
[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検体：ニテンピラム原体

検体純度：

供試動物：SD 系妊娠ラット、投与開始時 13 週齢、(妊娠 0 日体重 231~280 g)、1 群 30 匹

投与期間：妊娠 6 日から 15 日までの 10 日間

投与方法：検体をイオン交換水に溶解し、90、300 および 800 mg/kg の投与量で妊娠 6 日から妊娠 15 日<sup>\*</sup>まで、毎日 1 回経口投与した。なお、対照群にはイオン交換水を同様に投与した。

<sup>\*</sup>：膈栓を確認した日を妊娠 0 日として起算した。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目：

母動物；全例について生死、外観および行動に現れる毒性徴候の有無を毎日 2 回観察し、妊娠 0、6、9、12、16 および 20 日に体重を測定するとともに各測定日間ならびに妊娠 0~20 および 6~16 日の間の平均摂餌量を算出した。妊娠 20 日に二酸化炭素吸入により安楽死させて、肉眼的病理検査を実施した。子宮を摘出後、妊娠状態を検査し、妊娠子宮重量を測定した。卵巣および子宮について、黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎児および死亡胎児の数および子宮内の位置を調べた。

生存胎児；性別、体重および外表異常の観察を行った。各同腹児の約 1/2 の胎児についてはアルコールで固定後、アリザリン・レッド S で染色して透明骨格標本作製し、骨格異常・変異の有無を検査した。残りの胎児についてはブアン液で固定後に内臓異常・変異の有無を検査した。

結果：概要を次頁の表に示した。

母動物；死亡は発現せず、一般状態および肉眼的病理所見には検体投与に起因した変化はみられなかった。800 mg/kg 群において体重の低値、体重増加抑制および摂餌量の低下がみられた。また、300 mg/kg 群においても、投与初期(妊娠 6-9 日)に体重増加抑制および摂餌量の低下が認められた。

生存胎児；800 mg/kg 群において胎児体重の低値がみられた。吸収胚数、生存胎児数、死亡胎児数および性比は各検体投与群とも対照群と同程度であり、外表、内臓および骨格には、検体投与に起因した異常・変異は認められなかった。

以上の結果より、ニテンピラム原体を妊娠ラットに投与した場合、母動物では300 mg/kg以上の群で体重増加抑制および摂餌量の低下が認められた<sup>1</sup>。一方、胎児では、800 mg/kg群で胎児体重の低値が認められた。したがって、母動物に対する無毒性量は90 mg/kg/日<sup>1</sup>、胎児に対する無毒性量は300 mg/kg/日と推定された。また、最高投与量の800 mg/kg/日でも胎児に対する催奇形作用を及ぼさないと判断した。

---

申請者注1：300 mg/kg 群で認められた体重増加抑制および摂餌量低下および母動物に対する無毒性量について

報告書では「そのほかの測定期間では認められなかったことから、通常の生物学的変動内にある」とし、当該変動は検体投与の影響ではないと考察され、母動物の無毒性量は300mg/kg/日と記載されているが、一過性ではあるものの統計学的に有意な差が認められており、検体投与の影響であると判断した。従って、本文中の母動物に対する無毒性量は90 mg/kg/日と記載した。

結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0	90	300	800
1 群当たり妊娠動物数		27	29	29	29
死亡数 (率)		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
一般状態		検体投与に起因する異常は認められなかった			
体重 (g)		—	有意差なし	有意差なし	↓: 妊娠 12~20 日
体重変化 (g)	妊娠 6-9 日	10	9	↓5	↓3
	妊娠 9-12 日	14	14	16	13
	妊娠 12-16 日	22	22	21	19
	妊娠 16-20 日	64	60	64	60
	妊娠 6-16 日	46	45	42	↓35
	妊娠 0-20 日	152	146	144	↓135
摂餌量 (g)	妊娠 6-9 日	22.1	22.2	↓20.5	↓18.2
	妊娠 9-12 日	22.8	23.6	22.0	↓20.0
	妊娠 12-16 日	22.9	23.8	21.8	↓20.4
	妊娠 16-20 日	25.3	25.1	25.9	25.6
	妊娠 6-16 日	22.6	23.1	↓21.5	↓19.6
	妊娠 0-20 日	23.1	23.4	22.7	↓21.7
肉眼的病理検査		— 検体投与に起因する異常は認められなかった			
妊娠子宮重量 (g)		83.4	79.2	82.3	78.1
着床所見	検査親動物数	27	29	29	29
	平均黄体数	17.3	17.6	18.2	17.5
	平均着床数	15.9	15.8	16.5	15.8
	平均生存胎児数	15.2	15.0	15.5	15.0
	平均早期吸収胚数	0.7	0.9	1.0	0.8
	平均後期吸収胚数	0.0	0.0	0.0	0.0
	平均着床前死亡率 (%)	7.7	9.4	8.8	8.7
	平均着床後死亡率 (%)	4.7	5.4	6.1	5.2

太枠内は検体投与の影響であることを示す。 — : 対照群

着床前死亡率 (%) = ((黄体数 - 着床数) / 黄体数) × 100

着床後死亡率 (%) = ((着床数 - 生存胎児数) / 着床数) × 100

対照群との有意差検定 (↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01)

一元配置分散分析および Dunnett 多重比較または一対比較: 体重、体重変化、摂餌量、黄体数、着床数、生存胎児数

Kruskal-Wallis 検定: 着床後死亡率

申請者注: 以下の項目について申請者が統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

一元配置分散分析および Dunnett 多重比較: 妊娠子宮重量、早期吸収胚数

Kruskal-Wallis 検定: 着床前死亡率



結果の概要 (つづき)

投与群 (mg/kg/日)		0	90	300	800
平均体重 (g)		3.6	3.4	3.4	↓3.3
性比 (雄胎児数/雌胎児数)		8.4/6.8	*7.2/7.8	*7.5/8.0	7.9/7.1
外表 検査	検査胎児 (腹) 数	410 (27)	434 (29)	449 (29)	434 (29)
	異常				
	頭蓋脊椎裂	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	水頭	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
内臓 検査	検査胎児 (腹) 数	198 (27)	220 (29)	218 (29)	226 (29)
	異常				
	小眼球	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
	網膜皺襞	4 (3)	2 (2)	6 (4)	4 (3)
	心室中隔欠損	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
	動脈幹遺残	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	大動脈弓狭窄	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	肺動脈幹狭窄	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	横隔膜ヘルニア	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
	変異				
	尿管拡張	4 (3)	8 (6)	9 (7)	6 (4)
	腎乳頭未発達	2 (2)	2 (2)	4 (4)	2 (2)
	食道背方大動脈弓	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
胎児 骨格 検査	検査胎児 (腹) 数	212 (27)	214 (29)	231 (29)	209 (29)
	異常				
	肋骨癒合 (T7-T8)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	変異				
	舌骨未骨化	1 (1)	8 (5)	2 (2)	3 (3)
	頭蓋骨骨化遅延	2 (2)	4 (3)	5 (4)	0 (0)
	頭蓋骨形態異常	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	頭蓋骨余剰骨化	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	仙椎前椎骨数 25	1 (1)	2 (2)	1 (1)	2 (2)
	椎弓骨化遅延 (C3-T1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	完全肋骨 13 対未満	6 (6)	9 (5)	10 (7)	5 (4)
	短小 14 肋骨	3 (2)	3 (3)	0 (0)	3 (3)
	頸肋	3 (3)	4 (4)	1 (1)	0 (0)
	肋骨屈曲 (T4-T12)	3 (1)	5 (2)	0 (0)	2 (2)
	胸骨分節未骨化 (第 5/6)	54 (20)	78 (22)	83 (23)	78 (21)
	胸骨分節未骨化 (第 1/2/3/4)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
	胸骨分節配列異常 (第 2/3/4/5)	1 (1)	8 (7)	1 (1)	2 (2)
坐骨骨化遅延	1 (1)	3 (3)	3 (3)	1 (1)	
恥骨未骨化	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	

対照群との有意差検定

一元配置分散分析および Dunnett 多重比較または一対比較：胎児体重 (↑↓:  $p < 0.05$ )

カイ二乗検定又は Fisher の直接確率法：性比、異常および変異をもった腹の割合 (\*:  $p < 0.05$ )