

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

5) マウスを用いた 18 ヶ月間混餌投与発がん性試験

(資料 No. 毒 A22)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2002 年

検体純度:

供試動物: C57BL/6J Rj 系マウス 1 群雌雄各 50 匹

開始時 8 週齢

投与期間: 18 ヶ月 (雄: 1999 年 11 月 24 日~2001 年 5 月 31 日、雌: 1999 年 11 月 9 日~2001 年 5 月 14 日)

投与方法: 検体を 0、80、800 および 8000 ppm の濃度で飼料に混入し、18 ヶ月間にわたって随時摂取させた。検体を混入した飼料は 5 週以内に 1 回調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態の観察および死亡率;

月曜日~金曜日: 2 回 (午前中、午後遅く)、土曜日・日曜日・祝祭日: 1 回 (午前中)
結膜炎、外傷、自発運動低下、脱毛および腹腔内の腫瘍のような様々な所見が全ての投与群で認められた。これらの所見は、いずれも全ての群で 1 例のみの発生であり、自然発生病変と考えられた。

投与 546 日までに死亡・切迫解剖した動物数を下表に示す。

投与量 (ppm)	0	80	800	8000
雄	3	3	2	3
雌	4	4	3	11(12)*

* 計画解剖期間に死亡

高用量群雌で 4 例が試験の第 1 週に死亡したが、多くは偶発的であり、検体投与とは関連がなかった。したがって、死亡率に検体投与による影響はないと考えられた。

体重変化: 全ての生存動物の体重を投与開始から投与 13 週までは毎週 1 回、その後は 4 週に 1 回測定した。各体重測定日の体重と投与 0 日の体重との差で体重変化量を算出した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

対照群と比べ統計学的有意差の認められた変化を以下の表に示す。

雄では、投与群の平均体重および体重変化量が投与期間中、複数回、僅かだが有意な低値を示した。投与期間終了時には、対照群と比較して 8000 ppm 群（高用量群）で 5.0%、800 ppm 群（中用量群）で 4.0%、80 ppm 群（低用量群）で 4.0% 低値を示した。投与 287 日に、全ての雄で摂餌量減少に起因すると考えられる体重減少がみられた。その後体重があまり変化しなかったため、投与群の体重が対照群よりも低い状態が投与期間終了まで持続して認められた。これら摂餌量と体重の低値の原因は不明であるが、投与期間の後期に突然起こった事象のため、偶発的なもので検体に関連したものではない可能性が高いと考えられた。

一方、雌では、投与群で対照群と比較して平均体重および体重変化量が散発性に有意な増減を示した。散発性の発生のため、これらの変動は偶発的なもので検体投与による影響とは考えられなかった。投与 315 日に、全ての雌で摂餌量減少に起因すると考えられる体重の減少がみられた。しかし、雄とは異なり、その後回復して正常に戻った。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		80	800	8000	80	800	8000
平均体重	投与 7 日				↓97		↓97
	28 日	↓98	↓96	↓94			
	35 日		↓93	↓96	↑103		
	70 日	↓98	↓97	↓95			
	315 日	↓97	↓96	↓94	↓95		↓94
	546 日	↓96	↓96	↓95			

多重比較法 (Dunnett, 両側) ↓: $P \leq 0.05$, ↑↓: $P \leq 0.01$

数値は対照群を 100 とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		80	800	8000	80	800	8000
平均体重 変化量	投与期間 0~7 日			↓40	↓60		↓60
	0~14 日	↓60	↓60	↓14			
	0~119 日		↓89	↓77			↑110
	0~427 日	↓82	↓83	↓80	↓87		↓91

多重比較法 (Dunnett, 両側) ↑↓: $P \leq 0.05$, ↓: $P \leq 0.01$

数値は対照群を 100 とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

摂餌量および摂餌効率；摂餌量は、投与開始から投与 13 週までは毎週 1 回、その後は 4 週に 1 回測定し、動物ごと、日ごとの 1 日平均摂餌量を算出した。摂餌効率は、体重と摂餌量の個別値に基づいて算出した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

対照群と比べ統計学的有意差の認められた変化を以下の表に示す。

全ての群で対照群と比較して摂餌量の有意な増減が数回認められたが、偶発的な所見で検体投与との関連はないと考えられた。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		80	800	8000	80	800	8000
摂餌量	投与 7 日				↓84	↓79	↓73
	91 日			↓87	↓91		↓91
	287 日						↑117
	315 日	↓92		↓89	↓89		↓83
	343 日						↓90
	483 日						↓88

多重比較法 (Dunnett, 両側) ↓: $P \leq 0.05$, ↑↓: $P \leq 0.01$

数値は対照群を 100 とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

摂餌効率は、投与群雌雄で数回、有意な変動があったが、散発性の発生であり、明瞭な傾向はなかったことから、これらの変動は偶発的な所見であり、検体投与とは関連がないと考えられた。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		80	800	8000	80	800	8000
摂餌効率	投与 7 日				↓60		
	119 日			↓50			↑400
	203 日				↓200	↓200	↓300
	315 日			↑200	↓230		↓290
	455 日		↓400	↓300	↓100	↓50	↓100
	546 日					↓550	

多重比較法 (Dunnett, 両側) ↑↓: $P \leq 0.05$, ↑↓: $P \leq 0.01$

数値は対照群を 100 とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

検体摂取量；投与期間中の 1 日平均検体摂取量を下表に示す。平均検体摂取量を算出するために、投与 7、35、63、91 日および投与 119 日から投与 539 日の間の等間隔で設定した日の値のみを使った。

投与量 (ppm)		80	800	8000
検体摂取量 (mg/kg)	雄	19	194	1903
	雌	26	256	2467

眼科学検査；投与期間終了時に対照群と高用量群の全生存動物について眼科学検査を実施した。動物は、散瞳剤投与後、検眼鏡を用いて検査した。

検体投与による影響は認められなかった。水晶体混濁が、雄では高用量群に 11 例、対照

群に12例、雌では高用量群に15例、対照群に13例認められた。

血液学的検査：投与期間中（投与12ヵ月目）は無麻酔で非絶食動物から尾穿刺により採血した。投与期間終了時には絶食動物から麻酔下で断頭して採血した。対照群と高用量群のみについて、血液塗抹標本を光学顕微鏡で観察することにより、白血球百分率を算出するとともに、白血球と赤血球の形態を調べた。

白血球：投与12ヵ月目、投与終了時のいずれにおいても、高用量群雌雄の白血球百分率に検体投与による影響は認められなかった。

赤血球：投与12ヵ月目、投与終了時のいずれにおいても、高用量群雌雄の赤血球の形態に検体投与による影響は認められなかった。

病理学的検査：

臓器重量：計画解剖日に全動物を対象として以下の重量測定を行った。

麻酔動物、肝臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、脾臓、脳、心臓

(絶対重量) 対照群と比較して下記の絶対重量が有意な高値を示した。雌の肝臓の高値は、相対重量の高値も伴い、用量との関連もあり、さらには、高用量群の3例で小葉中心性肝細胞肥大がみられていることなどから、検体投与による影響と考えられた。腎臓重量は、中用量群と高用量群で高値を示したが、その発生に用量との関連はなく、重量の高値に対応する組織学的変化もなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。下記以外の重量パラメータに対照群と比較して各投与群において有意な差を示すものはなかった。

性別	雄			雌			
	投与量(ppm)	80	800	8000	80	800	8000
最終体重		↓95.4	↓94.4	↓93.7			
肝臓						↑105.0	↑110.1
腎臓						↑107.1	↑107.0

Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 ↑↓：P ≤ 0.05、↑↓↓：P ≤ 0.01

数値は対照群を100とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

(相対重量) 対照群と比較して下記の相対重量が有意な高値を示した。上述したように、雌の肝臓の高値は検体投与による影響と考えられた。雄で腎臓と脳が全投与群、精巣と精巣上体が中用量群と高用量群で有意な高値を示したが、対応する組織学的所見がなく、絶対重量には対照群との差がないことから、検体投与による影響はないと考えられた。80 ppm 群の雌の脳の有意な高値は、偶発所見と考えられた。下記以外の重量パラメータに対照群と比較して各投与群において有意な差を示すものはなかった。

性別	雄			雌		
	80	800	8000	80	800	8000
投与量(ppm)						
肝臓	↑116.5	↑109.6	↑107.7		↑107.3	↑110.8
腎臓	↑105.3	↑107.7	↑108.7	↑105.0	↑109.5	↑108.2
精巣		↑107.2	↑104.6			
精巣上体		↑106.7	↑104.7			
脳	↑104.6	↑105.2	↑106.1	↑102.7		

Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 ↑ : $P \leq 0.05$, ↑↑ : $P \leq 0.01$

数値は対照群を100とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

肉眼的病理学検査；投与期間終了時に全動物について解剖し、肉眼的に臓器の観察を行った。途中死亡動物も、死後できる限り速やかに解剖して、肉眼的に臓器の観察を行った。

腺胃のびらん/潰瘍が、高用量群雌で肉眼的に僅かに高い発生率で認められた。雄では、腺胃にびらん/潰瘍を持つ動物は投与群と対照群の間で差はなかった。発生した動物数は下表の通りである。

性別	雄				雌			
	0	80	800	8000	0	80	800	8000
投与量(ppm)								
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
びらん/潰瘍	2	1	2	1	3	5	5	8

Fisher の直接確率検定(両側) (有意差無し、有意水準 : $P \leq 0.05$)

肉眼的な腫瘍を含む全ての肉眼病変は、単発性あるいは対照群と投与群の間で差のない発生を示した。それらは、偶発性あるいは自然発生性であり、検体投与との関連はないと考えられた。

病理組織学検査；肉眼的病理学検査を実施した動物を対象として、以下の臓器・組織を4%中性緩衝ホルムアルデヒド液で固定した。

全ての肉眼異常部位、唾液腺(下顎腺、舌下腺)、食道、胃(前胃、腺胃)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝臓、胆嚢、脾臓、脳、下垂体、坐骨神経、脊髄(頸部、胸部、腰部)、眼球、副腎、甲状腺、上皮小体、気管、肺、咽頭、喉頭、鼻腔、動脈、心臓、骨髄(大腿骨)、リンパ節(腸間膜・下顎)、脾臓、胸腺、腎臓、膀胱、精巣、卵巣、卵管、子宮、陰、精巣上体、前立腺、精嚢、乳腺(雌)、皮膚、骨格筋、胸骨(骨髄含む)、大腿骨(膝関節含む)、眼窩外涙腺

臓器を固定した後、処理し、光学顕微鏡検査および所見の評価を次表にしたがって行った。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

臓器サンプル	投与量 (ppm)			
	0	80	800	8000
全ての肉眼異常部位	A2	A2	A2	A2
唾液腺 (下顎腺、舌下腺)	A1			A1
食道	A1			A1
胃 (前胃、腺胃)	A1			A1
十二指腸、空腸、回腸	A1			A1
盲腸、結腸、直腸	A1			A1
肝臓	A1	A1	A1	A1
胆嚢	A1			A1
脾臓	A1			A1
脳	A1			A1
下垂体	A1			A1
坐骨神経	A1			A1
脊髄 (頸部、胸部、腰部)	A1			A1
眼球	A1			A1
副腎	A1			A1
甲状腺	A1	A1	A1	A1
上皮小体	A1			A1
気管	A1			A1
肺	A1	A1	A1	A1
咽頭	A1			A1
喉頭	A1			A1
鼻腔 (レベルIII)	A1			A1
大動脈	A1			A1
心臓	A1			A1
骨髄 (大腿骨)	A1			A1
リンパ節 (腸間膜・下顎)	A1			A1
脾臓	A1			A1
胸腺	A1			A1
腎臓	A1	A1	A1	A1
膀胱	A1			A1
精巣	A1			A1
卵巣	A1			A1
卵管、子宮、膣	A1			A1
精巣上体、前立腺、精囊	A1			A1
乳腺 (雌)	A1			A1
皮膚	A1			A1
骨格筋	A1			A1
胸骨 (骨髄含む)	A1			A1
大腿骨 (膝関節含む)	A1			A1

A = ヘマトキシリン・エオジン (HE)

1 = 1群の全動物

2 = 1群の全該当動物

途中死亡あるいは切迫解剖した低用量群および中用量群の動物は、組織学検査の範囲

を対照群の動物に準じて定めた。動物番号 254 の腸間膜リンパ節は、肥満細胞同定のためにトルイジン青染色を行った。動物番号 361 の数臓器に対して免疫染色を行った。

(非腫瘍性病変)

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 に示す。

腺胃：

肉眼的に診断された腺胃のびらん/潰瘍の大部分は、組織学的に確認することができた。腺胃の組織検査後のびらん/潰瘍の発生率は、対照群と高用量群の間で差はなかった。発生した動物数は下表の通りである。

性別	雄		雌	
投与量 (ppm)	0	8000	0	8000
検査動物数	50	50	50	50
びらん/潰瘍	4	3	5	8

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準：P≤0.05

肝臓：

雄で軽微あるいは軽度な小葉中心性肝細胞肥大が中用量群、高用量群に観察された。雌では、軽微あるいは軽度な小葉中心性肝細胞肥大は高用量群の 3 例に観察された。肝細胞における巨大核 (核径の増大) が数例の雄で認められた。その発生した動物数は、下表の通りである。

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	0	80	800	8000	0	80	800	8000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
小葉中心性肝細胞肥大	3	1	↑11	↑↑19	0	0	0	3
巨大核	0	2	2	↑7	0	0	0	0

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑：P≤0.05、↑↑：P≤0.001

肝臓のその他の所見は、全て単発性あるいは低頻度の発生か、あるいは対照群と投与群の間で発生数に差のない変化であった。これらの病変は、自然発生あるいは偶発的なもので、検体投与とは関連はないと考えられた。

他臓器：

観察された全ての所見は、単発性あるいは対照群と投与群の間で発生数に差のない病変であった。これらの全ては、偶発性あるいは自然発生病変と考えられ、検体投与による影響はないと考えられた。

表 1. 非腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	80	800	8000	0	80	800	8000
最終 屠殺	臓器	所見/検査動物数	47	47	48	47	46	46	47	38
	咽頭		(46)	(0)	(0)	(47)	(46)	(0)	(0)	(38)
		扁平上皮過形成	0	-	-	1	0	-	-	0
	舌下腺		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(0)	(0)	(38)
		リンパ球浸潤	0	-	-	0	8	-	-	8
		アミロイド沈着	1	-	-	0	0	-	-	0
	下顎腺		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(0)	(0)	(38)
		リンパ球浸潤	39	-	-	34	43	-	-	37
		アミロイド沈着	1	-	-	0	1	-	-	0
		限局性変性	1	-	-	0	16	-	-	6
	食道		(47)	(47)	(47)	(47)	(46)	(45)	(46)	(38)
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0
	前胃		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(1)	(0)	(38)
		角質嚢胞	1	-	-	1	0	0	-	1
		限局性扁平上皮過形成	0	-	-	0	2	0	-	0
	腺胃		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(5)	(3)	(38)
		異所性肝組織	0	-	-	0	1	0	0	0
		びらん/潰瘍	3	-	-	2	4	4	2	4
		アミロイド沈着	2	-	-	1	1	0	0	0
		限局性過形成	1	-	-	0	2	0	0	0
	十二指腸		(47)	(0)	(1)	(47)	(46)	(2)	(3)	(38)
		ブルネル腺嚢胞	3	-	0	6	0	0	0	0
		びらん/潰瘍	0	-	0	0	1	0	0	1
		アミロイド沈着	2	-	0	1	2	0	0	0
		限局性過形成	2	-	1	0	3	1	2	3
	空腸		(47)	(1)	(1)	(47)	(46)	(1)	(0)	(38)
		アミロイド沈着	3	1	0	1	4	0	-	3
		濾胞性過形成	1	0	1	0	2	0	-	0
	回腸		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(0)	(0)	(38)
		アミロイド沈着	2	-	-	3	5	-	-	2
盲腸		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(1)	(0)	(38)	
	アミロイド沈着	0	-	-	1	1	0	-	1	
結腸		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(0)	(0)	(38)	
	アミロイド沈着	0	-	-	1	0	-	-	0	

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準: $P \leq 0.05$

() 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。-: 検査対象外

表 1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	80	800	8000	0	80	800	8000
最 終 層 殺	臓 器	所見/検査動物数	47	47	48	47	46	46	47	38
	肝臓		(47)	(47)	(48)	(47)	(46)	(46)	(47)	(38)
		リンパ球浸潤	35	35	31	32	39	35	38	31
		限局性捻転	0	0	2	0	0	1	2	2
		限局性脂肪変性	4	0	1	4	8	0	0	8
		びまん性脂肪変性	29	35	24	26	41	40	40	36
		小葉中心性脂肪変性	16	10	23	16	3	5	2	0
		アミロイド沈着	1	1	0	1	1	1	3	0
		巣状壊死	3	3	2	4	2	2	3	0
		小葉中心性肝細胞壊死	1	0	0	0	0	0	0	0
		色素蓄積	7	12	5	11	13	15	11	9
		巨大核	0	2	2	7	0	0	0	0
		小葉中心性肝細胞肥大	3	1	↑11	↑↑18	0	0	0	2
		海綿状変性/紫斑症	1	0	0	0	0	0	0	0
		胆管嚢胞	0	1	0	0	0	1	0	1
		胆管過形成	5	5	1	8	4	5	2	4
		小葉構築改変	0	0	0	0	1	0	0	0
		変異肝細胞巢	4	2	0	4	1	1	1	0
		(好塩基性)	1	1	0	2	1	0	0	0
		(好酸性)	3	1	0	1	0	1	1	0
		(明細胞性)	0	0	0	1	0	0	0	0
	(分類不能)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	胆嚢		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(0)	(0)	(38)
		好酸性結晶	4	-	-	5	9	-	-	6
		リンパ球浸潤	0	-	-	2	4	-	-	0
		限局性過形成	1	-	-	1	1	-	-	1
		びまん性過形成	1	-	-	4	0	-	-	0
	脾臓		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(0)	(0)	(38)
		限局性変性	2	-	-	4	1	-	-	1
		アミロイド沈着	0	-	-	0	1	-	-	0
		限局性動脈炎	0	-	-	0	0	-	-	1
		腺房細胞過形成	0	-	-	1	0	-	-	0
		ラ氏島細胞過形成	0	-	-	0	1	-	-	0
	鼻腔 (レベルIII)		(47)	(0)	(0)	(46)	(46)	(0)	(0)	(38)
		嗅上皮萎縮	12	-	-	12	9	-	-	7
		炎症	1	-	-	0	2	-	-	0
	喉頭		(46)	(0)	(0)	(46)	(45)	(0)	(0)	(38)
		炎症	1	-	-	1	0	-	-	1
		扁平上皮化生	0	-	-	0	0	-	-	1
	肺		(47)	(47)	(48)	(47)	(46)	(46)	(47)	(38)
		リンパ球浸潤	6	6	1	2	15	12	12	11
		肺泡組織球症	0	1	3	3	8	6	4	1
		好酸性結晶	0	1	0	1	2	0	0	0
		気管支上皮過形成	0	1	2	2	1	1	0	2

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑: P<0.05、↑↑: P<0.001

() 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。-: 検査対象外

表1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	80	800	8000	0	80	800	8000
最終 屠殺	臓器	所見/検査動物数	47	47	48	47	46	46	47	38
	腎臓		(47)	(47)	(48)	(47)	(46)	(46)	(47)	(38)
		重複腎盂	0	0	1	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	44	43	45	44	41	41	42	33
		嚢胞	3	2	0	0	1	1	0	0
		骨化生	0	2	1	0	0	1	2	0
		限局性動脈炎	1	0	0	1	1	0	0	0
		アミロイド沈着	3	3	2	2	4	7	5	3
		石灰沈着	0	0	0	0	0	0	1	0
		色素性腎症	0	0	0	0	0	0	0	1
		慢性腎症	44	33	38	35	38	35	39	34
		腎盂拡張	0	2	0	1	1	0	1	2
		乳頭壊死	0	1	0	1	0	0	1	0
		尿細管過形成	0	0	1	2	0	0	0	0
		尿管		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)
	拡張		-	-	-	-	-	-	1	0
	びまん性過形成		-	-	-	-	-	-	0	1
	膀胱		(46)	(0)	(1)	(47)	(45)	(0)	(0)	(38)
		リンパ球浸潤	8	-	0	12	33	-	-	31
		拡張	0	-	0	0	1	-	-	1
		びまん性移行上皮過形成	0	-	0	0	0	-	-	1
	精巣		(47)	(1)	(0)	(47)				
		精子瘤	1	0	-	1				
		石灰沈着	1	1	-	0				
		限局性変性	28	1	-	29				
	精巣上体		(47)	(1)	(0)	(47)				
		リンパ球浸潤	5	0	-	4				
		嚢胞	0	0	-	1				
		精子減少	1	1	-	1				
		精子肉芽腫	0	1	-	1				
	精囊		(47)	(32)	(35)	(47)				
		精子流入	0	3	1	1				
		嚢胞状拡張	23	24	29	26				
		出血	0	1	0	0				
		アミロイド沈着	0	3	0	1				
		炎症	0	0	3	1				
		限局性過形成	0	0	0	1				
	前立腺		(47)	(0)	(0)	(47)				
		限局性過形成	0	-	-	1				
	陰核腺						(0)	(1)	(0)	(0)
		嚢胞					-	1	-	-
	卵巢						(46)	(16)	(8)	(38)
		嚢胞					15	12	5	14
		嚢胞性卵巢嚢					2	1	0	1
		萎縮					9	2	1	4
		血管拡張					1	1	1	0
		上皮過形成					1	0	1	2

Fisherの直接確率検定(両側) 有意差無し、有意水準:P<0.05

()内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。-:検査対象外、斜線:該当せず

表 1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	80	800	8000	0	80	800	8000	
最終 屠殺	臓器	所見/検査動物数	47	47	48	47	46	46	47	38	
	卵管		/	/	/	/	(46)	(3)	(1)	(38)	
		嚢胞	/	/	/	/	2	2	0	4	
	子宮		/	/	/	/	(46)	(21)	(22)	(38)	
		拡張	/	/	/	/	0	1	2	1	
		嚢胞性過形成	/	/	/	/	44	18	20	35	
	膈		/	/	/	/	(46)	(0)	(0)	(38)	
		扁平上皮過形成	/	/	/	/	1	-	-	0	
	心臓			(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(0)	(0)	(38)
		限局性石灰沈着		1	-	-	0	1	-	-	0
		アミロイド沈着		1	-	-	1	1	-	-	1
		血管変性		0	-	-	0	0	-	-	1
		限局性動脈炎		1	-	-	2	2	-	-	0
		巣状壊死		2	-	-	2	0	-	-	1
	大動脈			(46)	(0)	(0)	(47)	(46)	(0)	(0)	(38)
		限局性変性		0	-	-	1	0	-	-	0
	後大静脈			(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)
		血栓		-	-	-	-	-	-	1	-
	骨髄			(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(0)	(0)	(38)
		ヘモジリン蓄積		1	-	-	0	0	-	-	0
		細胞密度増加		0	-	-	0	1	-	-	0
	脾臓			(47)	(6)	(3)	(47)	(45)	(5)	(7)	(38)
		血管拡張		0	0	0	2	0	0	0	0
		萎縮		1	0	0	1	0	0	0	0
		アミロイド沈着		3	1	0	1	1	1	1	1
		髓外造血		2	1	1	2	11	1	0	7
		濾胞性過形成		0	2	0	1	3	1	1	1
	胸腺			(46)	(0)	(0)	(45)	(45)	(0)	(0)	(38)
		嚢胞		5	-	-	3	9	-	-	7
		アミロイド沈着		0	-	-	1	0	-	-	1
細胞密度低下			0	-	-	2	1	-	-	1	
リンパ球過形成			0	-	-	0	1	-	-	2	
肝リンパ節			(2)	(2)	(1)	(2)	(4)	(3)	(3)	(3)	
	過形成		0	1	1	0	2	1	1	1	
腸間膜 リンパ節			(47)	(5)	(3)	(47)	(46)	(6)	(5)	(38)	
	アミロイド沈着		1	1	0	1	4	1	1	1	
	限局性動脈炎		0	0	0	1	0	0	0	0	
	過形成		2	0	0	0	2	1	1	3	
縦隔リンパ節			(0)	(0)	(0)	(1)	(4)	(0)	(1)	(1)	
	過形成		-	-	-	0	1	-	0	0	

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準: $P \leq 0.05$

() 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。-: 検査対象外、斜線: 該当せず

表 1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	80	800	8000	0	80	800	8000
最 終 屠 殺	臓器	所見/検査動物数	47	47	48	47	46	46	47	38
	腸骨リンパ節		(0)	(1)	(1)	(0)	(2)	(1)	(2)	(2)
		過形成	-	0	0	-	1	1	0	0
	腎リンパ節		(1)	(0)	(2)	(2)	(1)	(0)	(3)	(6)
		過形成	1	-	0	0	1	-	0	3
	下顎リンパ節		(47)	(0)	(0)	(47)	(45)	(2)	(1)	(38)
		アミロイド沈着	1	-	-	0	0	0	0	0
		過形成	1	-	-	1	6	0	0	6
	脳		(47)	(0)	(0)	(47)	(45)	(0)	(0)	(38)
		圧迫	0	-	-	0	1	-	-	0
		石灰沈着	9	-	-	9	8	-	-	2
	頸髄		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(0)	(0)	(38)
		異所性上皮	0	-	-	0	0	-	-	1
	胸髄		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(0)	(0)	(38)
		封入性嚢胞	0	-	-	0	0	-	-	1
	腰髄		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(0)	(0)	(38)
		リンパ球浸潤	0	-	-	0	2	-	-	0
	眼球		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(0)	(0)	(38)
		角膜石灰沈着	0	-	-	0	3	-	-	2
		角膜上皮過形成	0	-	-	0	1	-	-	0
	副腎皮質		(47)	(0)	(1)	(46)	(46)	(0)	(0)	(38)
		奇形	0	-	0	0	0	-	-	1
		皮質外結節	1	-	0	1	3	-	-	0
		アミロイド沈着	1	-	0	1	6	-	-	3
		脂質性色素沈着	40	-	1	32	42	-	-	↓27
		限局性萎縮	19	-	1	↓8	0	-	-	0
		限局性肥大	6	-	1	5	0	-	-	0
		A細胞過形成	4	-	0	5	2	-	-	4
		限局性過形成	2	-	0	0	1	-	-	0
	副腎髄質		(47)	(0)	(1)	(46)	(46)	(0)	(0)	(38)
		限局性過形成	1	-	0	0	1	-	-	0
	甲状腺		(46)	(47)	(48)	(47)	(46)	(46)	(47)	(38)
		異所性胸腺	0	0	0	0	1	0	1	1
		リンパ球浸潤	7	4	4	2	8	8	12	9
		アミロイド沈着	1	0	0	1	2	0	2	0
		限局性濾胞上皮過形成	4	3	2	1	8	6	10	11
	上皮小体		(46)	(38)	(43)	(47)	(46)	(42)	(42)	(38)
		嚢胞	3	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
		アミロイド沈着	1	0	0	1	1	0	1	1
下垂体		(47)	(0)	(1)	(47)	(46)	(9)	(6)	(37)	
	嚢胞	13	-	1	12	2	0	0	4	
	ラトケ嚢拡張	0	-	0	0	1	0	0	1	
	前葉過形成	2	-	0	0	21	2	2	18	
胸骨 (骨髄含む)		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(0)	(1)	(38)	
	線維性骨性病変	1	-	-	2	25	-	1	22	
	細胞密度増加	0	-	-	0	1	-	0	1	

Fisher の直接確率検定 (両側) ↓: P ≤ 0.05

() 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。-: 検査対象外

表1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	80	800	8000	0	80	800	8000
最終屠殺	臓器	所見/検査動物数	47	47	48	47	46	46	47	38
	大腿骨 (関節含む)		(47)	(0)	(-)	(47)	(46)	(0)	(0)	(38)
		線維性骨性病変	4	-	-	4	22	-	-	15
		骨折	1	-	-	0	0	-	-	1
	骨格筋		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(0)	(0)	(38)
		リンパ球浸潤	0	-	-	0	1	-	-	0
		アミロイド沈着	0	-	-	1	0	-	-	0
		限局性変性	2	-	-	0	0	-	-	0
		限局性動脈炎	0	-	-	1	0	-	-	0
	死亡・切迫	臓器	所見/検査動物数	3	3	2	3	4	4	3
下顎腺			(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
		リンパ球浸潤	0	2	0	1	3	2	0	2
前胃			(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
		限局性扁平上皮過形成	0	1	0	0	0	0	1	0
腺胃			(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
		びらん/潰瘍	1	1	1	1	1	1	0	4
回腸			(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
		アミロイド沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
肝臓			(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
	リンパ球浸潤	0	1	1	0	1	1	2	3	
	びまん性脂肪化	1	0	0	1	0	1	0	0	
	アミロイド沈着	0	0	0	0	1	0	0	0	
	巣状壊死	0	0	1	0	0	0	0	1	
	小葉中心性壊死	0	0	0	1	0	0	0	0	
	小葉辺縁性壊死	1	0	0	0	0	0	0	0	
	肝炎	0	0	0	0	1	0	0	0	
	色素蓄積	0	0	0	0	0	0	0	1	
	小葉中心性肥大	0	0	0	1	0	0	0	1	
小葉構築改変	0	0	0	0	0	0	0	1		
胆嚢		(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)	
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0	
脾臓		(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(2)	(12)	
	空胞化	0	0	0	0	1	0	0	1	
	限局性変性	1	0	0	0	0	0	0	1	
	限局性動脈炎	0	0	0	0	0	1	0	0	
鼻腔 (レベルIII)		(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(11)	
	嗅上皮萎縮	0	0	0	0	0	1	0	1	
	炎症	0	0	0	0	0	0	0	1	
喉頭		(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)	
	炎症	0	0	0	0	0	1	0	0	
肺		(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)	
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	1	1	
	肺胞組織球症	1	0	0	0	0	0	0	1	
	肺胞水腫	0	1	0	0	0	0	0	0	
	肺炎	0	0	0	0	1	0	0	0	
腎臓		(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)	
	重複腎盂	0	0	0	1	0	0	0	1	
	腎盂拡張	0	0	0	0	0	0	0	2	

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準: $P \leq 0.05$

() 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。-: 検査対象外

表1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	80	800	8000	0	80	800	8000
死亡・切迫	臓器	所見/検査動物数	3	3	2	3	4	4	3	12
	腎臓		(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
		リンパ球浸潤	0	1	0	2	1	1	2	2
		限局性動脈炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		石灰沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
		蓄積性腎症	0	0	0	0	0	0	0	1
		多嚢胞性疾患	1	0	0	0	0	0	0	0
	尿管		(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
		慢性腎症	0	0	0	1	1	1	2	4
		拡張	1	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱		(3)	(2)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	2	2	2	4
		拡張	0	0	0	0	1	0	0	1
		限局性動脈炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		びまん性移行上皮過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣		(3)	(3)	(2)	(3)	/	/	/	/
		限局性変性	1	1	0	0	/	/	/	/
	精巣上体		(3)	(3)	(2)	(3)	/	/	/	/
		リンパ球浸潤	0	1	0	0	/	/	/	/
		精子肉芽腫	0	0	1	0	/	/	/	/
	精囊		(3)	(3)	(2)	(3)	/	/	/	/
		嚢胞状拡張	1	2	0	1	/	/	/	/
	卵巣		/	/	/	/	(4)	(4)	(3)	(12)
		嚢胞	/	/	/	/	0	0	0	1
		上皮過形成	/	/	/	/	0	1	0	0
	子宮		/	/	/	/	(4)	(4)	(3)	(12)
		拡張	/	/	/	/	0	0	0	1
		嚢胞状過形成	/	/	/	/	1	0	2	1
	心臓		(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
		血栓	1	0	0	0	0	0	0	0
		限局性石灰沈着	1	0	0	0	0	0	0	0
		限局性動脈炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		巣状壊死	1	0	0	0	0	0	0	1
	骨髄		(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
		細胞密度増加	0	0	0	0	1	1	0	0
	脾臓		(3)	(2)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
		萎縮	1	0	0	0	0	1	1	0
		髓外造血	0	0	0	0	1	1	0	1
		濾胞過形成	0	0	0	0	0	0	1	0
	胸腺		(2)	(2)	(2)	(2)	(4)	(2)	(3)	(10)
		細胞密度低下	1	0	0	1	1	2	1	3
		星空像増加	0	0	0	0	0	0	0	1
	下顎リンパ節		(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
		うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1
	脳		(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
脳室拡張		0	0	0	1	0	0	0	0	
限局性出血		0	0	0	1	0	0	0	0	
腰髄		(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(2)	(12)	
	角質嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0	

Fisherの直接確率検定(両側) 有意差無し、有意水準: $P \leq 0.05$

() 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。斜線: 該当せず

表 1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	80	800	8000	0	80	800	8000
死亡・ 切迫	臓器	所見/検査動物数	3	3	2	3	4	4	3	12
		副腎	(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
		皮質外結節	0	0	0	0	0	1	1	1
		脂質性色素	3	1	0	3	1	1	0	0
		限局性萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0
		限局性肥大	0	0	0	0	0	1	0	0
		甲状腺	(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
		リンパ球浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
		限局性動脈炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		上皮小体	(2)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(11)
		嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0
		下垂体	(3)	(2)	(2)	(3)	(3)	(4)	(3)	(12)
		嚢胞	2	0	0	0	0	0	0	0
		前葉過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
		胸骨 (骨髄含む)	(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
		細胞密度増加	0	0	0	0	1	1	0	0
		大腿骨 (関節含む)	(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
		線維性骨性病変	0	0	0	0	0	0	0	1
	骨格筋	(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)	
	限局性変性	0	0	0	0	0	0	0	1	
	限局性動脈炎	0	0	0	0	0	1	0	0	
全 動 物	臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	咽喉	(49)	(3)	(1)	(50)	(50)	(4)	(3)	(49)	
		扁平上皮過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	舌下腺	(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(4)	(3)	(50)	
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	8	0	0	8
		アミロイド沈着	1	0	0	0	0	0	0	0
	下顎腺	(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(4)	(3)	(50)	
		リンパ球浸潤	39	2	0	35	46	2	0	39
		アミロイド沈着	1	0	0	0	1	0	0	0
		限局性変性	1	0	0	0	16	0	0	6
	食道	(50)	(50)	(49)	(50)	(50)	(49)	(49)	(50)	
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0
	前胃	(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(5)	(3)	(50)	
		角質嚢胞	1	0	0	1	0	0	0	1
		限局性扁平上皮過形成	0	1	0	0	2	0	1	0
	腺胃	(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(9)	(6)	(50)	
		異所性肝組織	0	0	0	0	1	0	0	0
		びらん/潰瘍	4	1	1	3	5	5	2	8
	アミロイド沈着	2	0	0	1	1	0	0	0	
	限局性過形成	1	0	0	0	2	0	0	0	
十二指腸	(50)	(3)	(3)	(50)	(50)	(6)	(6)	(50)		
	ブルネル腺嚢胞	3	0	0	6	0	0	0	0	
	びらん/潰瘍	0	0	0	0	1	0	0	1	
	アミロイド沈着	2	0	0	1	2	0	0	0	
	限局性過形成	2	0	1	0	3	1	2	3	

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準: P<0.05

() 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。

表1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	80	800	8000	0	80	800	8000
全 動 物	臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	空腸		(50)	(4)	(3)	(50)	(50)	(5)	(3)	(50)
		アミロイド沈着	3	1	0	1	4	0	0	3
		濾胞性過形成	1	0	1	0	2	0	0	0
	回腸		(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(4)	(3)	(50)
		アミロイド沈着	2	0	0	3	5	0	0	3
	盲腸		(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(5)	(3)	(50)
		アミロイド沈着	0	0	0	1	1	0	0	1
	結腸		(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(4)	(3)	(50)
		アミロイド沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
		リンパ球浸潤	35	36	32	32	40	36	40	34
		限局性捻転	0	0	2	0	0	1	2	2
		限局性脂肪変性	4	0	1	4	8	0	0	8
		びまん性脂肪変性	30	35	24	27	41	41	40	36
		小葉中心性脂肪変性	16	10	23	16	3	5	2	0
		アミロイド沈着	1	1	0	1	2	1	3	0
		巣状壊死	3	3	3	4	2	2	3	1
		小葉中心性肝細胞壊死	1	0	0	1	0	0	0	0
		小葉辺縁性肝細胞壊死	1	0	0	0	0	0	0	0
		肝炎	0	0	0	0	1	0	0	0
		色素沈着	7	12	5	11	13	15	11	10
		巨大核	0	2	2	↑7	0	0	0	0
		小葉中心性肝細胞肥大	3	1	↑11	↑↑19	0	0	0	3
		海綿状変性/紫斑症	1	0	0	0	0	0	0	0
		胆管嚢胞	0	1	0	0	0	1	0	1
		胆管過形成	5	5	1	8	4	5	2	4
		小葉構築改変	0	0	0	0	1	0	0	1
		変異肝細胞巣	4	2	0	4	1	1	1	0
		(明細胞性)	0	0	0	1	0	0	0	0
	(好塩基性)	1	1	0	2	1	0	0	0	
	(好酸性)	3	1	0	1	0	1	1	0	
	(分類不能)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	胆嚢		(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(4)	(3)	(50)
		好酸性結晶	4	0	0	5	9	0	0	6
		リンパ球浸潤	0	0	0	2	4	0	1	0
		限局性過形成	1	0	0	1	1	0	0	1
		びまん性過形成	1	0	0	4	0	0	0	0
	脾臓		(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(4)	(2)	(50)
		空胞化	0	0	0	0	1	0	0	1
		限局性変性	3	0	0	4	1	0	0	2
		アミロイド沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
限局性動脈炎		0	0	0	0	0	1	0	1	
腺房細胞過形成		0	0	0	1	0	0	0	0	
ラ氏島細胞過形成		0	0	0	0	1	0	0	0	

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑: P<0.05, ↑↑: P<0.001

() 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。

表1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	80	800	8000	0	80	800	8000
全 動 物	臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		鼻腔 (レベルⅢ)	(50)	(3)	(2)	(49)	(50)	(4)	(3)	(49)
		嗅上皮萎縮	12	0	0	12	9	1	0	8
		炎症	1	0	0	0	2	0	0	1
		嗅上皮過形成	1	0	0	1	0	0	0	2
		喉頭	(49)	(3)	(2)	(49)	(49)	(4)	(3)	(50)
		炎症	1	0	0	1	0	1	0	1
		扁平上皮化生	0	0	0	0	0	0	0	1
		肺	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
		リンパ球浸潤	6	6	1	2	15	12	13	12
		肺胞組織球症	1	1	3	3	8	6	4	2
		好酸性結晶	0	1	0	1	2	0	0	0
		肺胞水腫	0	1	0	0	0	0	0	0
		肺炎	0	0	0	0	1	0	0	0
		気管支上皮過形成	0	1	2	2	1	1	0	2
		腎臓	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
		重複腎盂	0	0	1	1	0	0	0	1
		リンパ球浸潤	44	44	45	46	42	42	44	35
		嚢胞	3	2	0	0	1	1	0	0
		多嚢胞性疾患	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨化生	0	2	1	0	0	1	2	0
		限局性動脈炎	1	0	0	1	1	1	0	0
		石灰沈着	0	0	0	0	0	0	1	1
		アミロイド沈着	3	3	2	2	4	7	5	3
		色素性腎症	0	0	0	0	0	0	0	1
		蓄積性腎症	0	0	0	0	0	0	0	1
		慢性腎症	44	33	38	36	39	36	41	38
		腎盂拡張	0	2	0	1	1	0	1	4
		乳頭壊死	0	1	0	1	0	0	1	0
		尿細管過形成	0	0	1	2	0	0	0	0
		尿管	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(2)
		拡張	1	-	-	-	-	-	1	0
		び慢性過形成	0	-	-	-	-	-	0	1
	膀胱	(49)	(2)	(3)	(50)	(49)	(4)	(3)	(50)	
	リンパ球浸潤	8	0	0	12	35	2	2	35	
	拡張	0	0	0	0	2	0	0	2	
	限局性動脈炎	0	0	0	0	0	1	0	0	
	びまん性移行上皮過形成	0	0	0	0	0	0	0	2	
	精巣	(50)	(4)	(2)	(50)					
	精子瘤	1	0	0	1					
	石灰沈着	1	1	0	0					
	限局性変性	29	2	0	29					
	精巣上体	(50)	(4)	(2)	(50)					
	リンパ球浸潤	5	1	0	4					
	嚢胞	0	0	0	1					
	精子減少	1	1	0	1					
	精子肉芽腫	0	1	1	1					

Fisherの直接確率検定(両側) 有意差無し、有意水準:P<0.05

()内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。-:検査対象外、斜線:該当せず

表 1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	80	800	8000	0	80	800	8000	
全動物	臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
	精囊		(50)	(35)	(37)	(50)					
		精子流入	0	3	1	1					
		嚢胞状拡張	24	26	29	27					
		出血	0	1	0	0					
		アミロイド沈着	0	3	0	1					
		炎症	0	0	3	1					
		限局性過形成	0	0	0	1					
	前立腺		(50)	(3)	(2)	(50)					
		限局性過形成	0	0	0	1					
	陰核腺						(0)	(1)	(0)	(0)	
		嚢胞					-	1	-	-	
	卵巣						(50)	(20)	(11)	(50)	
		嚢胞					15	12	5	15	
		嚢胞性卵巣嚢					2	1	0	1	
		萎縮					9	2	1	4	
		血管拡張					1	1	1	0	
		上皮過形成					1	1	1	2	
	卵管						(50)	(7)	(4)	(50)	
		嚢胞					2	2	0	4	
	子宮						(50)	(25)	(25)	(50)	
		拡張					0	1	2	2	
		嚢胞性過形成					45	18	22	36	
	膈						(50)	(4)	(2)	(50)	
		扁平上皮過形成					1	0	0	0	
	心臓			(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(4)	(3)	(50)
		血栓		1	0	0	0	0	0	0	0
		限局性石灰沈着		2	0	0	0	1	0	0	0
		アミロイド沈着		1	0	0	1	1	0	0	1
		血管変性		0	0	0	0	0	0	0	1
		限局性動脈炎		1	0	0	2	2	1	0	0
		果状壊死		3	0	0	2	0	0	0	2
	大動脈		(49)	(2)	(2)	(50)	(50)	(4)	(3)	(50)	
		限局性変性	0	0	0	1	0	0	0	0	
	後大静脈		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	
		血栓	-	-	-	-	-	-	1	-	
	骨髄		(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(4)	(3)	(50)	
		ヘモジデリン蓄積	1	0	0	0	0	0	0	0	
		細胞密度増加	0	0	0	0	2	1	0	0	
	脾臓		(50)	(8)	(5)	(50)	(49)	(9)	(10)	(50)	
		血管拡張	0	0	0	2	0	0	0	0	
		萎縮	2	0	0	1	0	1	1	0	
アミロイド沈着		3	1	0	1	1	1	1	1		
髓外造血		2	1	1	2	12	2	0	8		
濾胞性過形成		0	2	0	1	3	1	2	1		

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準: $P \leq 0.05$

() 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。-: 検査対象外、斜線: 該当せず

表 1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	80	800	8000	0	80	800	8000
全動物	臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	胸腺		(48)	(2)	(2)	(47)	(49)	(2)	(3)	(48)
		嚢胞	5	0	0	3	9	0	0	7
		アミロイド沈着	0	0	0	1	0	0	0	1
		細胞密度低下	1	0	0	3	2	2	1	4
		星空像増加	0	0	0	0	0	0	0	1
		リンパ球過形成	0	0	0	0	1	0	0	2
	肝リンパ節		(2)	(2)	(1)	(2)	(4)	(3)	(3)	(4)
		過形成	0	1	1	0	2	1	1	1
	腸間膜リンパ節		(49)	(6)	(4)	(50)	(50)	(10)	(7)	(49)
		アミロイド沈着	1	1	0	1	4	1	1	1
		限局性動脈炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	縦隔リンパ節		(0)	(0)	(0)	(1)	(4)	(0)	(1)	(1)
		過形成	-	-	-	0	1	-	0	0
	腸骨リンパ節		(0)	(1)	(1)	(0)	(2)	(1)	(2)	(3)
		過形成	-	0	0	-	1	1	0	0
	腎リンパ節		(1)	(0)	(2)	(2)	(1)	(0)	(3)	(8)
		過形成	1	-	0	0	1	-	0	3
	下顎リンパ節		(50)	(3)	(2)	(50)	(49)	(6)	(4)	(50)
		うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1
		アミロイド沈着	1	0	0	0	0	0	0	0
	脳	過形成	1	0	0	1	6	0	0	6
			(50)	(3)	(2)	(50)	(49)	(4)	(3)	(50)
		圧迫	0	0	0	0	1	0	0	0
		脳室拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
		石灰沈着	9	0	0	9	8	0	0	2
		限局性出血	0	0	0	1	0	0	0	0
	頸髄		(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(4)	(3)	(50)
		異所性上皮	0	0	0	0	0	0	0	1
	胸髄		(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(4)	(3)	(50)
		封入性嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1
	腰髄		(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(4)	(2)	(50)
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	2	0	0	0
		角質嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0
	眼球		(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(4)	(3)	(50)
		角膜石灰沈着	0	0	0	0	3	0	0	2
		角膜上皮過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
	副腎皮質		(50)	(3)	(3)	(49)	(50)	(4)	(3)	(50)
		奇形	0	0	0	0	0	0	0	1
		皮質外結節	1	0	0	1	3	1	1	1
		アミロイド沈着	1	0	0	1	6	0	0	3
		脂質性色素沈着	43	1	1	35	43	1	0	↓↓27
限局性萎縮		20	0	1	↓8	0	0	0	0	
限局性肥大		6	0	1	5	0	1	0	0	
A 細胞過形成		4	0	0	5	2	0	0	4	
限局性過形成	2	0	0	0	1	0	0	0		

Fisher の直接確率検定 (両側) ↓: P≤0.05、↓↓: P≤0.001

() 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。-: 検査対象外

表 1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	80	800	8000	0	80	800	8000
全動物	臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	副腎髄質		(50)	(3)	(3)	(49)	(50)	(4)	(2)	(50)
		限局性過形成	1	0	0	0	1	0	0	0
	甲状腺		(49)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
		異所性胸腺	0	0	0	0	1	0	1	1
		リンパ球浸潤	7	4	4	3	8	8	12	9
		アミロイド沈着	1	0	0	1	2	0	2	0
		限局性動脈炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		限局性濾胞上皮過形成	4	3	2	1	8	6	10	11
	上皮小体		(48)	(41)	(45)	(50)	(50)	(46)	(45)	(49)
		嚢胞	4	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
		アミロイド沈着	1	0	0	1	1	0	1	1
	下垂体		(50)	(2)	(3)	(50)	(49)	(13)	(9)	(49)
		嚢胞	15	0	1	12	2	0	0	4
		ラトケ嚢拡張	0	0	0	0	1	0	0	1
		前葉過形成	2	0	0	0	22	2	2	18
	胸骨 (骨髄含む)		(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(4)	(4)	(50)
		線維性骨性病変	1	0	0	2	25	0	1	22
		細胞密度増加	0	0	0	0	2	1	0	1
	大腿骨 (関節含む)		(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(4)	(3)	(50)
		線維性骨性病変	4	0	0	4	22	0	0	16
		骨折	1	0	0	0	0	0	0	1
	骨格筋		(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(4)	(3)	(50)
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0
		アミロイド沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
		限局性変性	2	0	0	0	0	0	0	1
	限局性動脈炎	0	0	0	1	0	1	0	0	

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準: $P \leq 0.05$

() 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。

(腫瘍性病変)

認められたすべての腫瘍性病変を表2に示す。

腫瘍は、下垂体およびリンパ造血器系器官・組織に多く発生した。

下垂体：

雄で高用量群の1例、雌で対照群を含めた各投与群に下垂体前葉の腺腫がみられた。その発生した動物数は下表の通りである。

下垂体	雄				雌			
	投与量(ppm)	0	80	800	8000	0	80	800
検査動物数	50	2	3	50	49	13	9	49
前葉腺腫	0	0	0	1	14	8	6	11

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準：P≤0.05

リンパ造血器系：

悪性リンパ腫および組織球性肉腫が対照群を含めた各投与群に発生した。その発生した動物数は下表の通りである。

リンパ造血器系	雄				雌			
	投与量(ppm)	0	80	800	8000	0	80	800
検査動物数	50	8	8	50	50	14	11	50
悪性リンパ腫	2	4	4	4	6	10	7	7
組織球性肉腫	0	1	2	3	3	0	1	7

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準：P≤0.05

高用量群における組織球性肉腫の雄3例の発生および雌での軽度な発生数の増加は偶発性と考えられた。

他の腫瘍性病変は全て単発性の発生か、あるいは対照群も含めた各投与群に等しい発生を示した。これらの腫瘍性病変は、偶発性あるいは自然発生性であり、検体投与との関連はないと考えられた。

表2. 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	80	800	8000	0	80	800	8000
計画屠殺	臓器	所見/検査動物数	47	47	48	47	46	46	47	38
	前胃		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(1)	(0)	(38)
		扁平上皮乳頭腫 (B)	1	-	-	0	0	0	-	0
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	-	-	0	1	0	-	0
	腺胃		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(5)	(3)	(38)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	-	-	0	1	0	0	0
	十二指腸		(47)	(0)	(1)	(47)	(46)	(2)	(3)	(38)
		腺癌 (M)	0	-	0	0	1	1	0	0
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	-	0	0	0	0	0	1
	空腸		(47)	(1)	(1)	(47)	(46)	(1)	(0)	(38)
		腺癌 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	1	0	0	0	1	1	0	1
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	盲腸		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(1)	(0)	(38)
		平滑筋肉腫 (M)	0	-	-	0	0	1	-	0
	直腸		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(0)	(0)	(38)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	-	-	0	2	-	-	0
	肝臓		(47)	(47)	(48)	(47)	(46)	(46)	(47)	(38)
		肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	1	1	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	2	1	3	5	4	2
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	1	2	1	1	0	1	3
	胆嚢		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(0)	(0)	(38)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	-	-	0	1	-	-	1
	肺		(47)	(47)	(48)	(47)	(46)	(46)	(47)	(38)
		細気管支肺胞上皮腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1
		細気管支肺胞上皮腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	1	0
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	1	0	4	5	5	2
	組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	1	0	0	1	0	0	2	
腎臓		(47)	(47)	(48)	(47)	(46)	(46)	(47)	(38)	
	乳頭腫、腎盂 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	2	2	3	1	
膀胱		(46)	(0)	(1)	(47)	(45)	(0)	(0)	(38)	
	移行上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	2	0	0	2	

Fisherの直接確率検定(両側) 有意差無し、有意水準: P<0.05

()内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

-: 検査対象外

表2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	80	800	8000	0	80	800	8000
計画屠殺	臓器	所見/検査動物数	47	47	48	47	46	46	47	38
	精巣上体		(47)	(1)	(0)	(47)				
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	0	-	1				
	卵巣						(46)	(16)	(8)	(38)
		嚢胞腺腫 (B)					0	0	0	1
		良性顆粒膜細胞腫 (B)					0	0	1	0
		悪性顆粒膜細胞腫 (M)					1	0	0	0
	卵管						(46)	(3)	(1)	(38)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)					1	0	0	0
	子宮						(46)	(21)	(22)	(38)
		子宮内膜肉腫 (M)					1	0	0	0
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)					2	0	1	0
		組織球性肉腫の浸潤 (M)					0	0	0	1
	膈						(46)	(-)	(-)	(38)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)					1	-	-	0
	乳腺		(0)	(0)	(0)	(0)	(46)	(0)	(0)	(38)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	-	-	-	-	1	-	-	0
	心臓		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(0)	(0)	(38)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	-	-	0	2	-	-	0
	骨髄		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(0)	(0)	(38)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	-	-	0	3	-	-	2
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	-	-	1	1	-	-	1
	脾臓		(47)	(6)	(3)	(47)	(45)	(5)	(7)	(38)
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	1	0	2	3	2	4	1
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	0	0	1	3	0	1	2
	胸腺		(46)	(0)	(0)	(45)	(45)	(0)	(0)	(38)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	-	-	0	1	-	-	0
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	-	-	0	1	-	-	1
	肝		(2)	(2)	(1)	(2)	(4)	(3)	(3)	(3)
	リンパ節		0	0	0	1	1	2	2	1
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	1	0	1	0	0	0	1
	腸間膜		(47)	(5)	(3)	(47)	(46)	(6)	(5)	(38)
	リンパ節		0	0	0	0	0	0	0	1
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	1	4	2	3	3	4	2	2
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	0	1	3	3	0	1	1
	縦隔		(0)	(0)	(0)	(1)	(4)	(0)	(1)	(1)
	リンパ節		-	-	-	1	2	-	0	0
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	-	-	-	0	1	-	1	0
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	-	-	-	0	1	-	1	0
	腸骨		(0)	(1)	(1)	(0)	(2)	(1)	(2)	(2)
	リンパ節		-	0	0	-	1	0	0	0
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	-	0	0	-	0	0	1	0
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	-	0	0	-	0	0	1	0
	腎		(1)	(0)	(2)	(2)	(1)	(0)	(3)	(6)
	リンパ節		0	-	2	1	0	-	2	1
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	-	0	1	0	-	1	2
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	-	0	1	0	-	1	2

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準: $P \leq 0.05$

() 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

-: 検査対象外、斜線: 該当せず

表2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	80	800	8000	0	80	800	8000
計画 屠殺	臓器	所見/検査動物数	47	47	48	47	46	46	47	38
	下顎		(47)	(0)	(0)	(47)	(45)	(2)	(1)	(38)
	リンパ節	悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	-	-	1	1	0	0	0
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	-	-	1	2	0	1	0
	リンパ		(47)	(5)	(6)	(47)	(46)	(10)	(8)	(38)
	造血器系	悪性リンパ腫 (M)	2	4	4	4	6	10	7	4
		組織球性肉腫 (M)	0	1	2	3	3	0	1	5
	脳		(47)	(0)	(0)	(47)	(45)	(0)	(0)	(38)
		脂肪腫 (B)	0	-	-	0	1	-	-	0
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	-	-	0	0	-	-	1
	頸髄		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(0)	(0)	(38)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	-	-	0	0	-	-	1
	胸髄		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(0)	(0)	(38)
		悪性シュワン細胞腫 (M)	0	-	-	1	0	-	-	0
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	-	-	0	0	-	-	1
	腰髄		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(0)	(0)	(38)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	-	-	0	0	-	-	1
	坐骨神経		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(0)	(0)	(38)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	-	-	0	1	-	-	0
	ハーダー腺		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)
		腺腫 (B)	-	-	-	-	-	-	1	-
	副腎皮質		(47)	(0)	(1)	(46)	(46)	(0)	(0)	(38)
		A 細胞腺腫 (B)	0	-	0	0	0	-	-	1
	甲状腺		(46)	(47)	(48)	(47)	(46)	(46)	(47)	(38)
		濾胞上皮腺腫 (B)	3	0	0	1	4	3	4	4
	下垂体		(47)	(0)	(1)	(47)	(46)	(9)	(6)	(37)
		前葉腺腫 (B)	0	-	0	1	14	8	6	11
胸骨(骨髄含む)		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(0)	(1)	(38)	
	悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	-	-	1	3	-	0	1	
	組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	-	-	1	1	-	0	0	
骨格筋		(47)	(0)	(0)	(47)	(46)	(0)	(0)	(38)	
	悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	-	-	0	1	-	-	0	
死亡・ 切迫	臓器	所見/検査動物数	3	3	2	3	4	4	3	12
	腺胃		(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓		(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
		転移 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	0	0	0	3
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	0	0	0	2
	喉頭		(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺		(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
転移 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0	
悪性リンパ腫の浸潤 (M)		0	0	0	0	0	0	0	3	
組織球性肉腫の浸潤 (M)		0	0	0	0	0	0	0	2	

Fisherの直接確率検定(両側) 有意差無し、有意水準:P≤0.05

()内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。(B):良性腫瘍、(M):悪性腫瘍

-:検査対象外

表2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	80	800	8000	0	80	800	8000
死亡・切迫	臓器	所見/検査動物数	3	3	2	3	4	4	3	12
	腎臓		(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	膀胱		(3)	(2)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
		移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	卵管		/	/	/	/	(4)	(4)	(3)	(12)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	/	/	/	/	0	0	0	1
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	/	/	/	/	0	0	0	1
	子宮		/	/	/	/	(4)	(4)	(3)	(12)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	/	/	/	/	0	0	0	1
	乳腺		(0)	(0)	(0)	(0)	(4)	(4)	(3)	(12)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	-	-	-	-	0	0	0	1
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	-	-	-	-	0	0	0	1
	大動脈		(3)	(2)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾臓		(3)	(2)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	0	0	0	3
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	0	0	0	2
	胸腺		(2)	(2)	(2)	(3)	(4)	(2)	(3)	(10)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	0	0	0	2
	肝リンパ節		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	-	-	-	-	-	-	-	1
	腸間膜リンパ節		(2)	(1)	(1)	(3)	(4)	(4)	(2)	(11)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	0	0	0	2
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎リンパ節		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	-	-	-	-	-	-	-	1
	下顎リンパ節		(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ造血器系		(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	3
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	2
	脳		(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
		転移 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎皮質		(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)
		転移 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
甲状腺		(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)	
	濾胞上皮腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
胸骨(骨髄含む)		(3)	(3)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(12)	
	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準: P<0.05

() 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

-: 検査対象外、斜線: 該当せず

表2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	80	800	8000	0	80	800	8000
全動物	臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	前胃		(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(5)	(3)	(50)
		扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腺胃		(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(9)	(6)	(50)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	十二指腸		(50)	(3)	(3)	(50)	(50)	(6)	(6)	(50)
		腺癌 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	空腸		(50)	(4)	(3)	(50)	(50)	(5)	(3)	(50)
		腺癌 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	1	0	0	0	1	1	0	1
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	盲腸		(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(5)	(3)	(50)
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	直腸		(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(4)	(3)	(50)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	2	0	0	0
	肝臓		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
		肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	1	1	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		転移 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	2	1	3	5	4	5
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	1	2	1	1	0	1	5
	胆嚢		(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(4)	(3)	(50)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1
	喉頭		(49)	(3)	(2)	(49)	(49)	(4)	(3)	(50)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
		細気管支肺胞上皮腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1
		細気管支肺胞上皮腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	1	0
		転移 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	1	0	4	5	5	5
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	1	0	0	1	0	0	4
腎臓		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	
	乳頭腫、腎盂 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	2	2	3	2	
膀胱		(49)	(2)	(3)	(50)	(49)	(4)	(3)	(50)	
	移行上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	2	0	0	2	
	組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	0	0	1					
精巣上体		(50)	(4)	(2)	(50)					
	組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	0	0	1					
卵巣						(50)	(20)	(11)	(50)	
	嚢胞腺腫 (B)					0	0	0	1	
	良性顆粒膜細胞腫 (B)					0	0	1	0	

Fisherの直接確率検定(両側) 有意差無し、有意水準:P<0.05 -: 検査対象外、斜線: 該当せず
 ()内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍、

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	80	800	8000	0	80	800	8000
全動物	臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	卵巣		/	/	/	/	(50)	(20)	(11)	(50)
		悪性顆粒膜細胞腫 (M)	/	/	/	/	1	0	0	0
	卵管		/	/	/	/	(50)	(7)	(4)	(50)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	/	/	/	/	1	0	0	1
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	/	/	/	/	0	0	0	1
	子宮		/	/	/	/	(50)	(25)	(25)	(50)
		子宮内膜肉腫 (M)	/	/	/	/	1	0	0	0
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	/	/	/	/	2	0	1	1
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	/	/	/	/	0	0	0	1
	膣		/	/	/	/	(50)	(4)	(2)	(50)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	/	/	/	/	1	0	0	0
	乳腺		(0)	(0)	(0)	(0)	(50)	(4)	(3)	(50)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	-	-	-	-	1	0	0	1
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	-	-	-	-	0	0	0	1
	心臓		(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(4)	(3)	(50)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	2	0	0	0
	大動脈		(49)	(2)	(2)	(50)	(50)	(4)	(3)	(50)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	骨髄		(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(4)	(3)	(50)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	3	0	0	2
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	0	0	1	1	0	0	1
	脾臓		(50)	(8)	(5)	(50)	(49)	(9)	(10)	(50)
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	1	0	2	3	2	4	4
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	0	0	1	3	0	1	4
	胸腺		(48)	(2)	(2)	(47)	(49)	(2)	(3)	(48)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	1	0	0	2
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1
	肝リンパ節		(2)	(2)	(1)	(2)	(4)	(3)	(3)	(4)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	1	1	2	2	1
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	1	0	1	0	0	0	2
	腸間膜リンパ節		(49)	(6)	(4)	(50)	(50)	(10)	(7)	(49)
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	1	4	2	3	3	4	2	4
	縦隔リンパ節		(0)	(0)	(0)	(1)	(4)	(0)	(1)	(1)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	-	-	-	1	2	-	0	0
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	-	-	-	0	1	-	1	0
	腸骨リンパ節		(0)	(1)	(1)	(0)	(2)	(1)	(2)	(3)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	-	0	0	-	1	0	0	0
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	-	0	0	-	0	0	1	0
	腎リンパ節		(1)	(0)	(2)	(2)	(1)	(0)	(3)	(8)
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	2	1	0	0	2	2
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	0	0	1	0	0	1	2

Fisherの直接確率検定(両側) 有意差無し、有意水準:P≤0.05

()内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。(B):良性腫瘍、(M):悪性腫瘍

-:検査対象外、斜線:該当せず

表2. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	80	800	8000	0	80	800	8000
全 動 物	臓 器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	下顎		(50)	(3)	(2)	(50)	(49)	(6)	(4)	(50)
	リンパ節	悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	1	1	0	0	1
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	0	0	1	2	0	1	0
	リンパ		(50)	(8)	(8)	(50)	(50)	(14)	(11)	(50)
	造血器系	悪性リンパ腫 (M)	2	4	4	4	6	10	7	7
		組織球性肉腫 (M)	0	1	2	3	3	0	1	7
	脳		(50)	(3)	(2)	(50)	(49)	(4)	(3)	(50)
	脂肪腫	(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		転移 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	頸髄		(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(4)	(3)	(50)
	悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		胸髄		(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(4)	(3)
	悪性シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腰髄		(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(4)	(2)	(50)
	悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		坐骨神経		(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(4)	(2)
	悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		ハーダー腺		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
	腺腫 (B)	-	-	-	-	-	-	-	1	-
	副腎皮質		(50)	(3)	(3)	(49)	(50)	(4)	(3)	(50)
	A 細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	転移 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1
甲状腺		(49)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	
濾胞上皮腺腫 (B)	3	0	0	1	4	3	4	5		
下垂体		(50)	(2)	(3)	(50)	(49)	(13)	(9)	(49)	
前葉腺腫 (B)	0	0	0	1	14	8	6	11		
胸骨 (骨髄含む)		(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(4)	(4)	(50)	
骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	1	3	0	0	1		
組織球性肉腫の浸潤 (M)	0	0	0	1	1	0	0	1		
骨格筋		(50)	(3)	(2)	(50)	(50)	(4)	(3)	(50)	
悪性リンパ腫の浸潤 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0		

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準: $P \leq 0.05$

() 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

-: 検査対象外

(腫瘍発生動物数)

雄では、8000 ppm 群において原発性腫瘍数、悪性腫瘍数および全身性腫瘍数だけでなく、腫瘍発生動物数、悪性腫瘍発生動物数、全身性腫瘍発生動物数が対照群と比較して僅かに多く発生していた。

良性腫瘍発生動物数は、対照群と 8000 ppm 群の間で差はなかった。

雌では、原発性腫瘍数、良性腫瘍数、悪性腫瘍数および全身性腫瘍数、良性腫瘍発生動物数、腫瘍発生動物数、悪性腫瘍発生動物数および全身性腫瘍発生動物数は、対照群と 8000 ppm 群の間で差はなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	80	800	8000	0	80	800	8000
計画屠殺	検査動物数		47	47	48	47	46	46	47	38
	担腫瘍動物数	良性腫瘍	4	0	1	3	17	10	9	15
		良性腫瘍のみ	4	0	1	3	12	7	7	9
		悪性腫瘍	3	5	6	10	12	12	9	10
		悪性腫瘍のみ	3	5	6	10	7	9	7	4
		全身性腫瘍	2	5	6	7	9	10	8	9
	腫瘍数	原発性腫瘍	8	5	7	14	33	23	21	30
		良性腫瘍	5	0	1	4	20	11	12	20
		悪性腫瘍	3	5	6	10	13	12	9	10
		全身性腫瘍	2	5	6	7	9	10	8	9
死亡・切迫	検査動物数		3	3	2	3	4	4	3	12
	担腫瘍動物数	良性腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性腫瘍	0	0	0	0	0	0	1	6
		悪性腫瘍のみ	0	0	0	0	0	0	1	5
		全身性腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	5
		転移性腫瘍	0	0	0	0	0	0	1	0
	腫瘍数	原発性腫瘍	0	0	0	0	0	0	1	7
		良性腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性腫瘍	0	0	0	0	0	0	1	6
		全身性腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	5
転移性腫瘍		0	0	0	0	0	0	1	0	
全動物	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
	担腫瘍動物数	良性腫瘍	4	0	1	3	17	10	9	16
		良性腫瘍のみ	4	0	1	3	12	7	7	9
		悪性腫瘍	3	5	6	10	12	12	10	16
		悪性腫瘍のみ	3	5	6	10	7	9	8	9
		全身性腫瘍	2	5	6	7	9	10	8	14
		転移性腫瘍	0	0	0	0	0	0	1	0
	腫瘍数	原発性腫瘍	8	5	7	14	33	23	22	37
		良性腫瘍	5	0	1	4	20	11	12	21
		悪性腫瘍	3	5	6	10	13	12	10	16
全身性腫瘍		2	5	6	7	9	10	8	14	
転移性腫瘍		0	0	0	0	0	0	1	0	

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準: $P \leq 0.05$

(結論) 検体投与による影響は 8000 ppm 群および 800 ppm 群で肝臓にみられた。無毒性量 (NOAEL) は 80 ppm であった。当検体はマウスに対して発がん性を示さなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

⑮ 繁殖毒性試験

1) ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料No.毒A23)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体純度：

供試動物：Wistar 系 (CriGlxBrIHan:WI) ラット、1 群雌雄各 25 匹、投与開始時 5 週齢

投与期間：P 世代 (=F0 世代)；投与開始から F1 児離乳後の剖検までの約 19 週間、

F1 世代；離乳時から F2 児離乳まで約 19 週間、

(2000 年 10 月 03 日～2001 年 6 月 26 日)

投与方法：検体を 0、4、40、400、4000 ppm 含有した飼料を自由に摂取させた。

検体を混入した飼料は安定性が保証されている頻度で調製した。

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；全動物の全検査期間にわたり一般状態および生死を毎日観察した。

交配および妊娠の確認；交配は、雌雄 1 対 1 で同居させ、翌日の膣垢標本中の精子の有無により交尾を確認した。膣垢標本中に精子が認められた日を妊娠 0 日とした。妊娠の確認は、児動物の出産あるいは子宮内の児動物/着床の確認をもって行った。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

世代		期間 (週間)	作業手順	試験項目
親	児			
P		生育 (75 日)	雌雄 1:1 で交配。交尾は鹽垢標本中の精子で確認 (妊娠 0 日)	体重、餌を週 1 回測定 発情周期の検査 (交配前 21 日間) 交配状況の観察 妊娠 0、7、14、20 日目に体重を測定 餌を毎週 (妊娠 0~7、7~14、14~20) 測定 出産状況の観察 総産児数、生存産児数、死産児数、喰殺児数、死亡児数、外表異常および性別を測定。 母動物の出産後 1、4、7、14、21 日目に体重、出産後 1~4、4~7、7~14 日に餌を測定。 出生後 0、4、7、14、21 日目に生存児数、出生後 1、4、7、14、21 日目に児動物体重測定。 なお、途中死亡および 4 日目屠殺の新生児について肉眼的病理検査。 継代用以外の児動物は屠殺後、肉眼的病理検査、各同腹児雌雄 1 匹については脳、脾臓、胸腺重量を測定。 継代用児動物の性成熟に関する検査を随時実施。
		交配 (最長 2 週)		
		妊娠 (3 週)		
F1		出産 哺育 (3 週)	出産後 4 日目に各同腹児数を雄 4 匹雌 4 匹に調整 (不可能な場合、雌雄合計 8 匹)	F1 児離乳後、F0 親動物を屠殺。 雄は器官重量測定、精子検査 (精子数は対照群と高用量群のみ)、肉眼的病理検査、病理組織学的検査を実施。 雌動物は屠殺日の発情周期の検査、器官重量測定、肉眼的病理検査、病理組織学検査を実施。
		離乳	F1 親のための継代用に各群雌雄 25 匹ずつを 25 腹から無作為に選抜	
F1		生育 (74 日)		

世代		期間 (週間)	作業手順 (P世代に準ずる)	試験項目 (P世代に準ずる)
親	児			
F1	F2	交配 (最長2週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
		妊娠(3週)		
		出産		
		哺育(3週)		
		離乳		<p>雄は器官重量測定、精子検査(精子形態、精子数は対照群と高用量群のみ)、肉眼的病理検査、病理組織学的検査を実施。</p> <p>雌は屠殺日の発情周期の検査、器官重量測定、肉眼的病理検査、病理組織学検査を実施。対照群と高用量群の全例ならびに中低用量群の全不妊例について、種別別卵胞数を計測。</p> <p>全ての児動物を屠殺し、肉眼的病理検査。各同腹児雌雄1匹については脳、脾臓、胸腺重量を測定。</p>

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。

$$\text{雄(雌)の交尾率(\%)} = \frac{\text{交尾が確認された雄(雌)の数}}{\text{雌(雄)と同居させた雄(雌)の数}} \times 100$$

$$\text{雄の受胎率(\%)} = \frac{\text{受胎能が確認された雄の数}}{\text{雌と同居させた雄の数}} \times 100$$

$$\text{雌の受胎率(\%)} = \frac{\text{妊娠した雌の数}}{\text{交尾した雌の数}} \times 100$$

$$\text{出産率(\%)} = \frac{\text{出生日に生存児がいた雌の数}}{\text{妊娠した雌の数}} \times 100$$

$$\text{出生率(\%)} = \frac{\text{出生日の生存産児の数}}{\text{総産児数}} \times 100$$

$$\text{着床後胚損失率(\%)} = \frac{\text{着床数} - \text{産児数}}{\text{着床数}} \times 100$$

$$\text{生存率(\%)} = \frac{\text{生後4日(調整前)の生存児数}}{\text{出生日の生存児数}} \times 100$$

$$\text{哺育率(\%)} = \frac{\text{生後21日の生存児数}}{\text{生後4日(調整後)の生存児数}} \times 100$$

$$\text{性比(\%)} = \frac{\text{生後0または21日における生存雄または雌の児数}}{\text{生後0または21日における雌雄の生存児数}} \times 100$$

病理組織学的検査：F0 世代の雌雄の親動物を対象にして、全群の全動物の眼球、腎臓、甲状腺、対照群および 4000 ppm 群の全動物およびその他の群の不妊が疑われる動物について、膈、子宮頸管、子宮、卵巣、卵管、下垂体、精巣（左側）、精巣上体（左側）、前立腺、精嚢、凝固腺、副腎について病理組織学的観察を行った。さらに、対照群および 4000 ppm 群の全動物およびその他の群の雄動物の肝臓、対照群と高用量群の雌雄全動物の脳、脾臓について病理組織学的観察を行った。なお、肉眼的異常の見られた組織／臓器についても標本を作製し同様に鏡検した。F1 世代については、雌雄の親動物の全群の全動物を対象にして、肉眼所見で異常のみられた組織／臓器を対象に病理組織学的観察を行った。

結果：概要を次々頁以降の表に示した。

[親動物の死亡／症状] 検体投与に起因した死亡は、P 世代および F1 世代の親動物におけるいずれの群にも観察されなかった。検体投与に起因した一般状態として、P および F1 親世代で片側性／両側性の角膜混濁が 40、400 および 4000 ppm 群で認められた。F1 世代の一部の親動物では、角膜混濁とともに二次的と考えられる眼病変（紅涙、白内障、眼球腫大）も認められた。

[親動物の体重] 体重変化では、F1 世代の生育期間（主に投与初期の数週間）に統計学的に有意な体重減少が 40、400 および 4000 ppm 群の雌雄で認められ、検体の影響と考えられた。

[親動物の摂餌量] 摂餌量では、400 および 4000 ppm 群において F1 世代の哺育期間で、統計学的に有意に減少した。

[病理所見] 一般状態で認められた角膜混濁は肉眼的検査でも認められた。この変化は病理組織学的には慢性角膜炎の所見と対応しており、40 ppm 群の雄の F1 親動物および 400、4000 ppm 群の雌雄の P および F1 親動物で認められた。また、絶対または相対腎臓重量の統計学的に有意な増加が 40、400 および 4000 ppm 群の雌雄の P および F1 世代の親動物で認められ、ほとんどの場合で用量依存性が認められた。P および F1 世代の親動物で認められた、その他の臓器の絶対または相対重量の統計学的に有意な変化は、病理組織学検査において対応する所見がなく、検体の影響とは考えられなかった。F1 親動物において、400 ppm 群の雄、4000 ppm 群の雌で嚢胞状尿細管拡張を有する例数の増加、40 ppm 以上の群の雌で皮髄境界部石灰沈着を有する例数の増加がみられた。また、4000 ppm 群の雌において乳頭部限局性石灰沈着を有する例数の増加が、統計学上有意ではないが対照群に比して認められた。さらに、P 親動物の 40 ppm 群の雄および 400 ppm 以上の群の雌雄、F1 親動物の 40 ppm 以上の群の雌雄で薄片状コロイドの発生頻度が増加した。本所見と投与との関連性は否定できなかつたが、有害性については、その形態から、毒性学的意味はあるとしても乏しく、投与に関連した有害な影響を示すものではないと考えられた。また、片側性／両側性の腎盂拡張が F1 親動物の雄で 40、400 および 4000 ppm 群、雌で 4、40、400 および 4000 ppm 群に、用量と関連して認められた。生殖系臓器では、検体投与に関連する病理組織学的変化は認

められなかった。

[繁殖成績] 親動物の交配および受胎能では、各世代、各交配で一定した変化はみられず、検体投与による影響はないと考えられる。P 世代の雄親動物の 4000 ppm 群で異常精子保有例数が僅かに増加したが、異常を示した各個体の値は全て以下の通り背景データの範囲内だった。

項目	異常を示した動物の値	背景データ値範囲 (平均値、匹数)
異常精子率(%)	4.5,4.5,5.0,5.5,6.0,6.0	0.0~78.5 (2.4、177)

400 ppm 群 (F1 雌動物) と 4000 ppm 群 (P および F1 雌動物) における全同腹児または多くの同腹児の死亡の増加は、検体による所見と考えられた。この変化はしばしば養育不良と関連しており、P 世代より F1 世代でより顕著であった。F1 世代の 4 ppm 群で出生率が統計学的に有意に減少したが、主に 1 匹の母動物で認められた死産児数の増加 (全 13 匹中 12 匹の死産児) に起因するものであり、出生率に用量反応関係がなかったため、偶発的なものと考えられた。

400 ppm 群で平均着床後胚損失率の増加が認められたが、検体による子宮内での胚/胎児死亡を示す所見はみられず、子宮内死亡率の単発性の増加による用量反応関係のない偶発的なものと考えられた。

[児動物への影響] 喰殺児または死亡児数が 400 および 4000 ppm 群の F1 および F2 児で統計学的に有意に増加したため、周産期死亡率が増加した。各世代の生存率から明らかなように、児動物の生存率に対する検体の影響は、F2 児の方が F1 児より顕著であった。なお、F1 世代の 4 ppm 群でも死亡児数の統計学的に有意な増加が認められたが、主に 1 匹の母動物で認められたものであり、適切な養育を受けられず死亡したことに起因するものであった。この変化は単発性であり、40 ppm 群では認められなかったことから、自然発生性の事象と考えられた。児動物の平均体重/平均体重増加量が F1 児の 400 ppm 以上の群および F2 児の 40 ppm 以上の群で減少した。これに対応する変化として、脳および脾臓重量の変化ならびに包皮分離遅延が認められた。F1 世代の 4 ppm 群で脾臓重量の有意な減少が認められたことから、以下の通り本試験と同施設の同系統ラットの背景データと比較した。

性別	項目	値の範囲 (平均値)	背景データ値範囲 (平均値、匹数)
雄	絶対重量(g)	0.128~0.327 (0.205)	0.089~0.386 (0.201、166)
	相対重量(%)	0.274~0.617 (0.423)	0.268~0.723 (0.441、166)
雌	絶対重量(g)	0.147~0.277 (0.208)	0.100~0.352 (0.203、166)
	相対重量(%)	0.305~0.568 (0.443)	0.261~0.680 (0.457、166)

その結果、F1 世代の 4 ppm 群で認められた脾臓重量の減少は背景データの範囲内だったことから検体に関連した変化と考えられなかった。

以下に F1 世代の 4 ppm 群の雄の脳の絶

対重量と背景データを示す。

脳の絶対重量値 (g)	背景データ値(g)範囲 (匹数)
1.357~1.572、1.615、1.619、1.634	1.244~1.611 (166)

剖検所見として、角膜混濁 (400 および 4000 ppm の F1 児動物の一部、40 および 400 ppm 群の少数の F2 児)、腎盂拡張および総所見率の増加 (共に 400 および 4000 ppm 群の F1 および F2 児) が認められた。

以上の結果より、P 世代の親動物にみられた影響は以下の通りだった。

400 ppm 以上の群の雌雄で片側性/両側性の角膜混濁、慢性角膜炎が増加した。

40 ppm 以上の群の雌雄で絶対および相対腎臓重量が増加した。

P 世代の児動物 (F1 世代) にみられた影響は以下の通りだった。

4000 ppm 群で角膜混濁の発生頻度が増加した。

400 ppm 以上の群で体重が減少し、喰殺児が統計学的に有意に増加した。さらに同群の雄の脾臓の絶対および相対重量が減少した。

40 ppm 以上の群の雌雄の脳重量および雌の脾臓の絶対および相対重量が減少した。

F1 世代の親動物にみられた影響は以下の通りだった。

4000 ppm 群の雌で腎盂拡張、嚢胞状尿管拡張および乳頭部限局性石灰沈着の発生頻度が増加した。

400 ppm 以上の群の雌雄で片側性/両側性の角膜混濁が認められ、雌において哺育期間の摂餌量が減少した。400 ppm 群の雄では、嚢胞状尿管拡張の発生頻度が増加した。

40 ppm 以上の群の雌雄で生育期間に統計学的に有意な体重減少が認められ、雌で腎臓の相対重量が増加し、皮髄境界部石灰沈着の発生頻度が増加した。同群雄では、絶対または相対腎臓重量および腎盂拡張の発生頻度が増加した。40 ppm 群の雄で片側性/両側性の角膜混濁が認められ、雌雄で慢性角膜炎の発生頻度が増加した。さらに、雌で腎臓の絶対重量が増加した。

4 ppm 以上の群の雌で、腎盂拡張の発生頻度が増加した。

F1 世代の児動物 (F2 世代) にみられた影響は以下の通りだった。

400 ppm 以上の群で喰殺児または死亡児数が統計学的に有意に増加したため、周産期死亡率が増加した。また同群で腎盂拡張の発生頻度が増加した。

40 ppm 以上の群で体重の減少が認められ、雌雄の脳において絶対重量の減少と相対重量の増加、脾臓において絶対および相対重量が減少した。

したがって、一般毒性の無毒性量 (NOAEL) については P 世代の親動物の雌雄が 4 ppm (雄

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

0.3 mg/kg 体重/日、雌 0.4 mg/kg 体重/日)、兒動物の雌雄が 4 ppm (雄 0.3 mg/kg 体重/日、雌 0.4 mg/kg 体重/日) と判断される。

さらに、F1 世代の親動物の雄が 4 ppm (0.5 mg/kg 体重/日)、雌が 4 ppm 未満 (0.5 mg/kg 体重/日未満)、兒動物の雌雄が 4 ppm (0.5 mg/kg 体重/日) と判断される。

P 世代と F1 世代の雄の生殖能にはいずれの用量群にも有害な影響は認められなかった。雌については、P 世代の 4000 ppm 群および F1 世代の 400 ppm 以上の群に死亡児数の増加が認められた。

したがって、繁殖毒性の無毒性量 (NOAEL) については、P 世代の雄が 4000 ppm (355.3 mg/kg 体重/日)、雌が 400 ppm (41.7 mg/kg 体重/日)、F1 世代の雄が 4000 ppm (498.2 mg/kg 体重/日)、雌が 40 ppm (5.0 mg/kg 体重/日) と判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

世代		親：P 児：F1					親：F1 児：F2				
投与量 (ppm)		0	4	40	400	4000	0	4	40	400	4000
動物数	雄	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
	雌	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
親動物	一般状態 † (生育期間) 角膜混濁			雄 1、 雌 5	♂雄 11、 ♂雌 20	♂雄 7、 ♂雌 21			♂雄 24、 雌 1	♂雄 25、 ♂雌 23	♂雄 25、 ♂雌 25
	紅涙 白内障 眼球腫大							雄 1 雄 1 雄 2	雄 2 雄 2	雄 3、雌 1 雄 1 雄 2	
	(妊娠期間) 角膜混濁				1	3				♂♂14	♂♂23
	紅涙										1
	(哺育期間) 角膜混濁			6	♂♂22	♂♂22				♂♂19	♂♂15
	紅涙										1
	体重変化 (g) * (生育期間) 雄 0週						73.8	70.5	↓66.5	↓64.0	↓63.7
	1週						119.0	114.7	↓108.1	↓104.5	↓104.1
	2週						166.4	159.1	↓154.9	↓148.1	↓149.9
	3週						206.5	197.6	193.8	↓183.9	↓188.9
	4週						248.8	240.0	236.9	↓225.7	↓229.5
	5週						283.1	277.0	270.9	↓259.9	↓264.4
6週						308.8	302.8	295.8	↓287.9	291.4	
13週						399.7	396.4	390.8	↓373.4	376.8	
14週						407.5	404.9	396.1	↓380.4	385.3	
16週						419.9	421.0	409.6	↓393.3	399.9	
雌 0週						66.9	65.1	62.3	↓56.9	↓57.7	
1週						102.6	102.2	98.8	↓92.1	↓94.5	
2週						129.7	130.0	128.4	↓121.9	124.4	
(妊娠期間) 0-20日 (哺育期間) 1-21日											
摂餌量 (g) * (生育期間) 雄 0-10週											
雌 1週					↑106						
4週				↑106	↑107						
5週					↑106						
(妊娠期間) 0-20日 (哺育期間) 1-4日						31.8	31.9	31.3	28.4	↓27.0 (85)	
4-7日						39.5	38.4	39.5	↓33.2 (84)	↓34.4 (87)	
7-14日						50.4	50.0	50.8	43.5	↓42.6 (85)	
1-14日						40.6	40.1	40.5	35.0 (86)	34.7 (85)	
検体採取量# 雄		0.3	3.5	35.0	355.3		0.5	4.8	49.3	498.2	
雌 (交配前)		0.4	4.1	41.7	418.0		0.5	5.0	52.1	525.7	
(妊娠期間)		0.4	3.6	36.5	372.9		0.4	3.7	37.8	387.0	
(哺育期間)		0.6	6.2	60.8	586.8		0.6	6.1	54.4	541.1	

*: Dunnett 検定 (↓: P≤0.05, ↓↓: P≤0.01)

†: Fisher の直接確率検定 (↑: P≤0.05, ♂: P≤0.01, ♂♂: P≤0.001)

#: mg/kg 体重/日

() 内の数値は対照群を 100 とした場合の値。

空欄は、0 (ゼロ) あるいは異常なしを示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

世代		親 : P 児 : F1					親 : F1 児 : F2				
投与量 (ppm)		0	4	40	400	4000	0	4	40	400	4000
動物数	雄	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
	雌	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
親 動 物	臓器重量*										
	肝臓 (雄) 絶対重量			↑(108)	↑(111)	↑(110)					
	肝臓 (雄) 相対重量			↑(111)	↑(114)	↑(114)			↑(107)	↑(111)	↑(110)
	肝臓 (雌) 絶対重量										
	肝臓 (雌) 相対重量				↑(108)	↑(107)					
	腎臓 (雄) 絶対重量			↑(102)	↑(106)	↑(108)			↑(108)	↑(110)	↑(113)
	腎臓 (雄) 相対重量			↑(105)	↑(110)	↑(112)			↑(111)	↑(118)	↑(120)
	腎臓 (雌) 絶対重量			↑(107)	↑(110)	↑(111)			↑(108)		
	腎臓 (雌) 相対重量			↑(107)	↑(110)	↑(113)			↑(108)	↑(108)	↑(107)
	精巣 絶対重量										
	精巣 相対重量				↑(109)					↑(109)	↑(110)
	精巣上体 絶対重量										
	精巣上体 相対重量									↑(108)	↑(106)
	脾臓 (雄) 絶対重量									↓(90)	↓(85)
	脾臓 (雄) 相対重量										↓(91)
	脾臓 (雌) 絶対重量			↑(111)	↑(110)						↓(91)
	脾臓 (雌) 相対重量			↑(112)	↑(111)						↓(92)
	脳 (雄) 絶対重量								↓(96)	↓(92)	↓(92)
	脳 (雄) 相対重量										
	脳 (雌) 絶対重量									↓(94)	↓(92)
	脳 (雌) 相対重量										↓(94)
	副腎 (雄) 絶対重量										
	副腎 (雄) 相対重量									↑(113)	↑(106)
	副腎 (雌) 絶対重量										
	副腎 (雌) 相対重量				↑(109)				↑(106)	↑(111)	
	甲状腺 (雄) 絶対重量			↑(120)	↑(116)	↑(128)					
	甲状腺 (雄) 相対重量			↑(120)	↑(120)	↑(140)					
	甲状腺 (雌) 絶対重量		↓(93)					↑(113)	↑(111)	↑(121)	↑(113)
甲状腺 (雌) 相対重量							↑(113)		↑(125)	↑(113)	
下垂体 (雄) 絶対重量											
下垂体 (雄) 相対重量											
下垂体 (雌) 絶対重量										↓(87)	
下垂体 (雌) 相対重量										↓(80)	

* : Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 (↑ : P ≤ 0.05, ↑↑ : P ≤ 0.01)

() 内の数値は対照群を 100 とした場合の値。

空欄は、異常なしを示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

世代		親:P 児:F1					親:F1 児:F2				
投与量(ppm)		0	4	40	400	4000	0	4	40	400	4000
動物数	雄	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
	雌	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
親動物	肉眼的物理検査 †										
	角膜混濁			雌 1	♂雄 11、 ♂雌 11	♂雄 8、 ♂雌 18			♂雄 14	♂雄 25、 ♂雌 13	♂雄 24、 ♂雌 19
	腎盂拡張						雄 1、 雌 3	♂雌 8	雄 4、 ♂雌 7	雄 2、 雌 6	
	病理組織学的検査 †										
	慢性角膜炎	雌 1		雄 1、 雌 3	♂雄 10、 ♂雌 24	♂雄 8、 ♂雌 24	雄 1		♂雄 19、 ♂雌 9	♂雄 24、 ♂雌 22	♂雄 25、 ♂雌 24
	腎盂拡張						雄 2	雄 2、 雌 2	雄 6、 雌 5	♂雄 11、 雌 6	♂雄 19、 ♂雌 10
	嚢泡状尿管拡張						雄 1、 雌 1	雄 4	雌 1	♂雄 7、 雌 5	雄 6、 ♂雌 8
	皮髄境界部石灰沈着						雌 2	雌 3	♂雄 14	雄 1、 ♂雌 12	♂雄 18
	乳頭部石灰沈着						雄 2、 雌 3	雌 2	雄 1	雄 1、 雌 3	雄 2、 雌 6
	化膿性腎盂炎								雌 1	雌 1	雌 3
	薄片状コロイド	雄 3、 雌 3	雄 10、 雌 3	♂雄 20、 雌 8	♂雄 24、 ♂雌 17	♂雄 24、 ♂雌 23	雄 7	雄 12、 雌 2	♂雄 21、 ♂雌 13	♂雄 21、 ♂雌 13	♂雄 22、 ♂雌 15
	種類別卵胞数計測 †	—	—	—	—	—		—	—	—	
	発情周期 *	5.2	5.2	5.3	4.7	5.1	4.3	4.3	4.7	4.4	4.2
	精子検査 †, §										
異常精子 4% 雄動物数 ‡	1	3	4	4	↑6						
交尾率 (%) †											
雄	100	100	100	100	100	100	100	100	100	96	
雌	100	100	100	100	100	100	100	100	100	96	
受胎率 (%) †											
雄	100	96	100	100	96	96	92	100	92	84	
雌	100	96	100	100	96	96	92	96	92	88	
出産率 (%) †	100	96	100	92	100	100	100	100	100	100	
出生率 (%) †	99	99	99	99	99	99	↓95	98	99	99	
着床後胚損失率 (%) *	2.5	6.1	3.0	♂14.3	5.8	6.8	12.4	8.6	12.7	6.4	
妊娠期間 (日) *	21.9	21.8	22.1	22.0	22.0	22.0	21.9	21.9	22.0	22.0	
検査動物数 (腹数)	25	23	25	23	24	23	23	24	22	21	
児動物	新生児総数	270	259	284	271	261	239	252	286	248	239
	(平均値) *	(10.8)	(11.3)	(11.4)	(11.8)	(10.9)	(10.4)	(11.0)	(11.9)	(11.3)	(11.4)
	出生児数	266	256	282	267	259	237	239	279	245	237
	出生率 (%) †	99	99	99	99	99	99	↓95	98	99	99
	死産児数 †	4	3	2	4	2	2	↑13	7	3	2
	死亡児数 †	0	3	0	3	↑14	1	↑9	0	↑25	↑32
	喰殺児数 †	1	0	3	↑10	↑10	4	2	6	↑37	↑43
	性比 † (雄%)										
	0日	46.2	52.7	52.8	51.3	53.3	49.8	54.0	52.3	51.4	51.9
	21日	48.5	49.4	51.5	49.7	47.7	47.9	53.3	49.7	49.2	50.8
(雌%)											
0日	53.8	47.3	47.2	48.7	46.7	50.2	46.0	47.7	48.6	48.1	
21日	51.5	50.6	48.5	50.3	52.3	52.1	46.7	50.3	50.8	49.2	
一般状態											
0-21日											

†: Wilcoxon 検定 (有意差無し、有意水準: $P \leq 0.05$)、*: Dunnett 検定 (\uparrow : $P \leq 0.01$ 、有意水準: $P \leq 0.05$)

‡: Bonferroni-Holm 補正 Wilcoxon 検定 (有意差無し、有意水準: $P \leq 0.05$)、

‡: Fisher 直接確率検定 (\uparrow : $P \leq 0.05$ 、 $\uparrow\downarrow$: $P \leq 0.01$ 、 $\uparrow\uparrow$: $P \leq 0.001$)、

空欄は、0 (ゼロ) が異常なしを示す。

—: 検査対象外

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

世代	親:P 児:F1					親:F1 児:F2					
	0	4	40	400	4000	0	4	40	400	4000	
投与量(ppm)	0	4	40	400	4000	0	4	40	400	4000	
検査動物数(腹数)	25	23	25	23	24	23	23	24	22	21	
児動物	同腹生存児体重(g)										
	* (雄) 1日	6.4	6.2	6.6	6.3	6.4	6.5	6.4	6.1	↓5.7	↓6.0
	4日(調整後)	9.7	9.4	9.7	9.2	9.5	9.7	9.5	↓8.7	↓7.7	↓8.5
	7日	15.1	14.8	14.9	14.3	14.3	15.2	15.1	↓13.8	↓12.0	↓12.6
	14日	29.8	29.8	29.4	28.7	28.4	31.0	30.4	↓28.9	↓25.8	↓26.2
	21日	47.3	46.9	46.1	↓43.5	↓42.0	49.7	48.0	↓45.1	↓40.0	↓40.3
	* (雌) 1日	6.1	5.9	6.2	6.0	6.0	6.3	6.1	↓5.8	↓5.3	↓5.6
	4日(調整後)	9.3	9.1	9.3	8.8	8.9	9.4	9.2	↓8.4	↓7.4	↓8.4
	7日	14.5	14.3	14.4	13.6	13.6	14.8	14.6	↓13.3	↓11.4	↓12.6
	14日	29.0	29.1	28.5	27.6	27.1	30.3	29.6	↓28.0	↓24.6	↓26.0
	21日	46.0	45.4	44.6	↓41.4	↓40.0	48.2	46.5	↓43.5	↓38.2	↓39.9
	同腹生存児体重増加量(g)										
	* (雄) 1-4日	3.2	3.1	3.1	↓2.8	3.0	3.2	3.0	↓2.6	↓1.9	↓2.3
	4-7日	5.4	5.4	5.2	5.0	↓4.8	5.5	5.4	5.1	↓4.0	↓4.1
	7-14日	14.6	15.0	14.5	14.4	14.1	15.7	15.4	15.1	↓13.8	↓13.7
	14-21日	17.5	17.1	16.7	↓14.8	↓13.5	18.8	17.6	↓16.2	↓14.2	↓14.0
	4-21日	37.7	37.6	36.4	↓34.3	↓32.6	40.0	38.5	↓36.4	↓32.1	↓31.8
	* (雌) 1-4日	3.1	3.0	3.0	2.8	2.9	3.1	3.0	↓2.5	↓1.9	↓2.5
	4-7日	5.2	5.3	5.1	4.8	↓4.6	5.4	5.2	4.9	↓3.9	↓4.1
	7-14日	14.4	14.7	14.1	13.9	13.6	15.5	15.0	14.7	↓13.2	↓13.5
14-21日	17.0	16.4	16.2	↓13.8	↓12.9	17.9	16.9	↓15.5	↓13.5	↓13.9	
4-21日	36.8	36.5	35.4	↓32.6	↓31.1	38.8	37.2	↓35.2	↓30.6	↓31.6	
生存率(%) † 0-4日	100	99	99	↓96	↓91	98	99	98	↓79	↓68	
哺育率(%) † 4-21日	100	100	100	99	99	95	96	99	92	100	
臓器重量*											
脳(雄) 絶対重量			↓(97)	↓(92)	↓(91)		↓(98)	↓(96)	↓(89)	↓(88)	
相対重量								↑(106)	↑(113)	↑(110)	
脳(雌) 絶対重量			↓(96)	↓(91)	↓(90)			↓(98)	↓(92)	↓(88)	
相対重量								↑(110)	↑(115)	↑(106)	
脾臓(雄) 絶対重量				↓(84)	↓(77)		↓(83)	↓(73)	↓(62)	↓(63)	
相対重量				↓(91)	↓(87)		↓(87)	↓(81)	↓(78)	↓(78)	
脾臓(雌) 絶対重量			↓(91)	↓(84)	↓(76)		↓(86)	↓(77)	↓(74)	↓(73)	
相対重量			↓(94)	↓(92)	↓(88)		↓(87)	↓(85)	↓(91)	↓(87)	
肉眼的病理検査(%) † ‡											
角膜混濁	0.0	0.0	0.0	0.9	↑1.4	0.0	0.0	0.6	0.3	0.0	
腎盂拡張	0.4	0.0	1.5	↑4.2	2.2	1.4	↑4.3	3.1	↑6.0	↑11.4	
総所見率	0.9	0.4	2.3	↑7.9	↑13.6	3.4	7.5	5.2	↑18.1	↑28.9	
性成熟(平均日数)*	検査動物数: 雌雄各25匹/群										
包皮分離	42.8	43.0	↑44.9	↑45.3	↑45.8	-	-	-	-	-	
臍開口						-	-	-	-	-	

*: Dunnett 検定 (↓: P ≤ 0.05, ↑↓: P ≤ 0.01)
 ‡: Fisher 直接確率検定 (↓: P ≤ 0.01, 有意水準: P ≤ 0.05)
 †: Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 (↓: P ≤ 0.05, ↑↓: P ≤ 0.01)
 †: Wilcoxon 検定 (↑: P ≤ 0.05, ↓: P ≤ 0.01)
 () 内の数値は対照群を100とした場合の値。
 空欄は、0(ゼロ)か異常なしを示す。
 #: 1腹当たりの異常児の割合。
 -: 検査対象外

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

2) マウスを用いた繁殖毒性試験

(資料No.毒 A24)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体純度：

供試動物：ICR 系 (Cri Icr : CD1 (SPF)) マウス、1 群雄雌各 30 匹、投与開始時 5 週齢

投与期間：P 世代 (=F0 世代) ; 投与開始から F1 児離乳時まで約 19 週間、

F1 世代 ; 離乳時から F2 児離乳時まで約 20 週間、

F2 世代 ; 離乳時から F3 児離乳時まで約 21 週間、

F3 世代 ; 離乳時まで (離乳時に屠殺)

(2001 年 11 月 06 日 ~ 2003 年 1 月 6 日)

投与方法：検体を 0、20、140、1000、7000 ppm 含有した飼料を自由に摂取させた。

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；全動物の全検査期間にわたり一般状態および生死を毎日観察した。

交配および妊娠の確認；交配は、原則として雄雌 1 対 1 で午前中に同居させ、その後、膣栓あるいは精子により交尾を確認し、この日を妊娠 0 日とした。妊娠の確認は、児動物の出産あるいは子宮内の児動物 / 着床の確認をもって行った。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

世代		期間 (週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
親	児			
P		生育 (11週)		体重、餌を週1回測定 発情周期の検査 (交配前3週間) 眼科学検査 (全動物について投与開始前、対照群と高用量群について生育期間終了時)
		交配 (最長2週)	雌雄1:1で交配。交尾は膣栓あるいは膣垢標本中の精子で確認 (妊娠0日)	交配状況の観察
		妊娠 (3週)		妊娠0、6、9、12、15、18日に体重を測定。 餌を妊娠0~6、6~9、9~12、12~15、15~18日に測定。
F1		出産 ----- 哺育 (3週)	出産後4日目に各同腹児数を雄4匹雌4匹に調整 (不可能な場合、雌雄合計8匹)	出産状況の観察 新生児数、死産児数、喰殺児数、外表異常および性別を測定。 母動物の出産後1、4、7、10、14、17、21日に体重、出産後1~4、4~7、7~10、10~14日に餌を測定。 出生後0、4、7、10、14、17、21日目に生存児数、出生後0、1~4、5~7、8~14、15~21日の死亡児数、出生後1、4、7、10、14、17、21日目に児動物体重測定。 なお、死産児、途中死亡児および4日目屠殺の新生児について異常の検査。 継代用以外の児動物は屠殺後、肉眼的病理検査、各同腹児雌雄1匹については脳、脾臓、胸腺重量を測定。 生後21日の血清チロシン濃度を測定。
	F1	離乳-----	F1親のための継代用に各群雌雄30匹ずつを約30腹から無作為に選抜	継代用児動物の性成熟に関する検査 (膣開口および包皮分離) を随時実施。 F1児離乳後、F0親動物を屠殺。 F0親動物は雌雄各5匹について、剖検時に血清チロシン濃度を測定。雄は器官重量測定、精子検査、肉眼的病理検査、病理組織学的検査を実施。 雌動物は屠殺日の発情周期の検査、器官重量測定、肉眼的病理検査、病理組織学検査を実施。非妊娠動物について、種類別卵胞数を計測。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

世代		期間 (週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
親	児			
F2	F2	生育 (11週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる。ただし眼科学検査については対照群と高用量群について投与開始直後および生育期間終了時に実施。) (PおよびF1世代に準ずる)
		交配 (最長3週)		
		妊娠 (3週)		
	F2	出産 哺育 (3週)	F2親のための継代用に各群雌雄30匹ずつを約30腹から無作為に選抜	(P世代に準ずる。ただし、F1親動物の病理組織学的検査ならびに非妊娠雌動物の種類別卵胞数計測は実施せず。生後4および28日のF2児動物の血清チロシン濃度を測定。)
		離乳		
		生育 (11週)		
		交配 (最長3週)		
		妊娠 (3週)		
		出産 哺育 (3週)		
		離乳		
F3	F3	生育 (11週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる。ただし眼科学検査については対照群と高用量群について、投与開始前、生育期間終了時および剖検前に実施。) (PおよびF1世代に準ずる)
		交配 (最長3週)		
		妊娠 (3週)		
F3	F3	出産 哺育 (3週)	(P世代に準ずる)	雄はP世代に準ずる。 雌は対照群と高用量群について、種類別卵胞数を計測し、低用量群、中低用量群および中用量群の非妊娠動物についても種類別卵胞数を計測した以外はP世代に準ずる。 全ての児動物を屠殺し、肉眼的病理検査。各同腹児雌雄1匹については脳、脾臓、胸腺重量を測定。生後4および28日の児動物の血清チロシン濃度を測定。
		離乳		

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

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。

$$\text{雄（雌）の交尾率（\%）} = \frac{\text{交尾が確認された雄（雌）の数}}{\text{雌（雄）と同居させた雄（雌）の数}} \times 100$$

$$\text{雄の受胎率（\%）} = \frac{\text{受胎能が確認された雄の数}}{\text{雌と同居させた雄の数}} \times 100$$

$$\text{雌の受胎率（\%）} = \frac{\text{妊娠した雌の数}}{\text{交尾した雌の数}} \times 100$$

$$\text{出産率（\%）} = \frac{\text{出生日に生存児がいた雌の数}}{\text{妊娠した雌の数}} \times 100$$

$$\text{出生率（\%）} = \frac{\text{出生時の生存産児数}}{\text{総産児数}} \times 100$$

$$\text{着床後胚損失率（\%）} = \frac{\text{着床数} - \text{産児数}}{\text{着床数}} \times 100$$

$$\text{生存率（\%）} = \frac{\text{生後4日（調整前）の生存児数}}{\text{出生日の生存児数}} \times 100$$

$$\text{哺育率（\%）} = \frac{\text{生後21日の生存児数}}{\text{生後4日（調整後）の生存児数}} \times 100$$

$$\text{性比} = \frac{\text{生後0または21日における雄または雌の生存児数}}{\text{生後0または21日の雌雄の生存児数}} \times 100$$

病理組織学的検査；P および F2 世代の雌雄の親動物を対象にして、肝臓は全群の全動物について、腎臓は P 世代のみ全群の全動物について、F2 世代の腎臓、膈、子宮頸、子宮、卵巣、卵管、下垂体、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺、副腎、甲状腺および眼球は、対照群と高用量（7000 ppm）群について病理組織学的観察を行った。F2 世代の雌の甲状腺については、全群の全動物について病理組織検査を実施した。尚、肉眼的異常の見られた組織／臓器についても標本を作製し同様に鏡検した。更に、授精能に障害の疑われた雄ならびに不妊の雌についても、上記の全ての臓器について病理組織検査を行った。

結果：概要を次々頁以降の表に示した。

[親世代の死亡/症状] P および F1 親動物において、死亡例あるいは切迫屠殺例が散見されたが、いずれも自然発生性であるか、自動給餌機の故障によるストレスに起因するものと考えられた。したがって、検体投与に起因した死亡は P、F1 および F2 親動物におけるいずれの投与群にも観察されなかった。検体投与に起因した臨床症状として、F1 および F2 世代の 7000 ppm 群の雌雄で白内障が認められた。

[親世代の体重] 体重変化では、P 世代の生育期間で検体投与に起因すると考えられる有意な体重増加抑制が 7000 ppm 群の雄でのみ認められ、同群の血清チロシン濃度の明らかな増加（対照群の 7.3 倍）に関連している可能性が考えられた。

[摂餌量] 摂餌量では、P、F1 および F2 世代のいずれの群においても、検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

[眼科学的検査] 検体投与に起因した所見として、F1 および F2 世代の 7000 ppm 群の雌雄で白内障が認められた。

[臨床検査] P、F1 および F2 世代の全検体投与群の雄親動物において、血清チロシン濃度の有意な増加が認められた。雌親動物では、P および F1 世代は 7000 ppm 群、F2 世代では 140、1000 および 7000 ppm 群で、血清チロシン濃度が有意に増加した。20、140、1000 および 7000 ppm の検体に暴露された雌雄の児動物では、全検査時期（生後 4、21 および 28 日）に血清チロシンの有意な増加が認められた。20 ppm 群の雄の児動物では、血清チロシンの有意な増加は離乳前後のみに認められた。

[病理所見] 肝臓の相対肝重量の有意な増加が P、F1 および F2 親動物の 7000 ppm 群の雌雄、F2 親動物の 1000 ppm 群の雌で認められたが、関連した病理組織学的所見は認められず、酵素誘導に関連した変化と推察された。また、精巣上部尾部の相対重量の有意な増加が P、F1 および F2 親動物の 7000 ppm 群で、精巣上部全体の相対重量の有意な増加が F2 世代で認められたが、関連した病理組織学的所見は認められず、いずれの世代の雄動物の生殖能に明らかな影響が認められなかったことから、毒性学的に重要でないと考えられた。F2 親動物の 7000 ppm 群の雌において、甲状腺の相対重量が有意に増加したが、関連した病理組織学検査所見および機能障害の徴候は認められなかった。臨床症状および眼科学検査で認められた白内障は、肉眼的検査でも認められ、7000 ppm 群の F1 および F2 親動物の雌雄で認められた。F2 親動物では、この変化は病理組織学的には水晶体変性の所見と対応しており、非常に高用量の検体量および高濃度の血清チロシンと関連している可能性が考えられた。また、甲状腺濾胞内の断片上コロイドの発現例数の増加が F2 親動物の雌のみで用量相関的に認められたが、ラットの 12 ヶ月間混餌投与慢性毒性試験（資料 No. 毒 A18）で認められたような甲状腺濾胞上皮細胞の肥大や過形成変化を示す所見は認められず、断片状コロイドの有害性については、その形態および雌でのみ認められた変化であることから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。なお、F2 世代の 1000 ppm 群の雄 1 例でも水晶体変性が認められたが、7000 ppm 群では認められなかったため、検体投与による変化とは考えなかった。生殖系臓器

では、検体投与に関連する病理組織学的変化は認められなかった。

〔繁殖成績〕 親動物の交配、受胎および生殖能力では、各世代、各交配で一定した変化はみられず、検体投与による影響はないと考えられる。F1 親動物の 140 ppm 群で発情周期が有意に延長したが、用量との関連性がなく、検体投与による影響ではないと考えられた。また、F2 親動物の 20 ppm 群で、出生率の有意な減少が認められたが、同群の 1 例で同腹児が全て死産児および喰殺児であったことに起因するものであった。

〔児動物への影響〕 検体による発生毒生の徴候は、P、F1 または F2 世代から生まれた児動物のいずれにもみられなかった。出生児数、死産児数および喰殺児数の有意な増減が F1、F2 および F3 児動物に散見されたが、いずれも各群の少数例に認められた自然発生的な喰殺児あるいは死産児数の増加によるもので、用量に関連しない変化であった。また、F2 児動物の 20 および 140 ppm 群で哺育率の有意な減少が認められたが、それぞれ投与とは無関係の事故死および喰殺児数の増加によるものであり、検体による影響ではないと考えられた。各世代の児動物において、体重あるいは体重増加量の有意な増減が散見された。特に生後 14 日以降に認められた体重および体重増加量の減少は、嗜好性による理由から、児動物が母動物の給餌器の粉末飼料をあまり摂取しなかったことによるものと推察された。相対脳重量の有意な増加が 1000 および 7000 ppm 群の F1 児動物で認められたが、離乳時の体重が低かったことによる可能性があり、毒性的に意味があるものとは判断しなかった。包皮分離に達する平均日数が 7000 ppm 群の F1 および F2 児動物で有意に延長したが、いずれも対照群との差は約 1 日であり、生物学的変動の範囲内であるため、投与との関連性はないと考えられた。

以上の結果より、3 世代にわたって検体を飼料中に混入して投与した場合、P 世代の 7000 ppm 群の雄に体重の増加抑制が、F1 および F2 世代の 7000 ppm 群の雌雄に白内障が認められた。親動物の交配、受胎および生殖能力に対しては、何ら影響はなかった。児動物に対する影響も認められなかった。

したがって、P、F1 および F2 親動物の雌雄の無毒性量 (NOAEL) は 140 ppm (P 世代 35.6 mg/kg 体重/日、F1 世代 31.4 mg/kg 体重/日、F2 世代 32.4 mg/kg 体重/日) と判断される。P、F1 および F2 親動物の雌雄の受胎能および生殖能に関する無毒性量 (NOAEL)、各世代の児動物の成長および発達に関する無毒性量 (NOAEL) は 7000 ppm (P 世代 1950.8 mg/kg 体重/日、F1 世代 1530.9 mg/kg 体重/日、F2 世代 1674.4 mg/kg 体重/日) と判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

世代	親:P 児:F1					親:F1 児:F2					親:F2 児:F3				
	0	20	140	1000	7000	0	20	140	1000	7000	0	20	140	1000	7000
動物数	雄 30	雄 30	雄 30	雄 30	雄 30	雄 30	雄 30	雄 30	雄 30	雄 30	雄 30	雄 30	雄 30	雄 30	雄 30
	雌 30	雌 30	雌 30	雌 30	雌 30	雌 30	雌 30	雌 30	雌 30	雌 30	雌 30	雌 30	雌 30	雌 30	雌 30
一般状態 白内障											雄1、雌1				雌3
死亡・切迫層被殺				雄1	雌2	雄1、雌7	雌3	雄3、雌6	雄4、雌10	雌2、雌8					
体重変化(g)* (生育期間) 雄0週						28.3	28.5	28.4	28.0	↓25.3	30.4	30.7	↑32.9	31.7	30.6
1週	29.2	↓26.3	↓26.8	↓26.4	↓25.9						32.3	32.8	↑35.3	34.0	32.7
2週											33.9	35.1	↑37.6	↑36.1	34.4
3週						33.3	33.4	33.3	33.3	↓30.6	35.6	36.3	↑38.3	37.4	35.8
4週											37.2	38.1	↑40.3	38.8	36.9
5週											39.0	39.9	↑42.4	40.6	38.0
6週	35.9	35.0	↓34.0	34.4	↓33.6	29.7	29.5	29.7	29.8	↓27.0	40.3	41.2	↑43.7	41.7	38.7
7週						38.9	39.3	39.4	39.6	↓36.5	41.0	41.9	↑44.8	42.3	39.3
8週						40.8	40.4	41.1	40.8	↓37.5	42.9	43.4	↑46.8	43.4	40.4
9週						41.8	41.5	42.3	41.4	↓38.1	43.6	44.2	↑47.6	44.0	40.6
10週						42.7	42.6	43.4	42.6	↓39.1	44.8	45.7	↑49.3	45.5	↑41.5
11週						42.8	43.3	44.0	43.4	↓39.4	44.6	46.1	↑50.1	45.9	41.7
12週	38.1	36.7	37.0	36.7	↓35.3	41.2	41.0	42.4	42.0	↓38.3	43.3	43.7	↑47.6	43.9	↑40.1
13週	38.9	37.2	37.3	36.9	↓35.5						43.4	43.7	↑46.7	44.0	40.8
14週	38.9	37.3	37.2	36.9	↓35.7										
15週	39.7	37.8	37.7	↓37.1	↓36.3										
16週	40.3	38.6	38.5	37.8	↓36.9										
17週	41.5	39.9	39.7	39.1	↓38.0										
18週	41.2	39.7	39.4	38.7	↓37.6										
雌						22.5	22.4	22.9	22.0	↓21.3	22.7	↑24.1	↑24.6	↑24.3	23.6
0週						23.0	23.5	↑24.5	23.3	23.5	23.9	↑25.7	↑26.3	↑25.7	24.5
1週						23.5	24.3	↑25.3	24.1	24.1	24.8	↑26.4	↑27.4	↑26.5	25.7
2週						24.1	24.9	↑25.7	24.3	24.8	25.0	↑26.9	↑27.5	↑26.9	26.1
3週						24.8	25.6	↑26.6	25.0	25.2	26.0	27.7	↑28.2	27.4	26.6
4週											27.4	28.1	↑29.6	28.3	27.7
5週											28.4	29.9	↑31.2	29.5	28.5
7週						28.4	29.5	↑30.8	29.2	29.8	29.1	30.6	↑32.2	30.1	29.4
8週											28.5	30.4	↑31.5	29.4	28.7
9週											29.0	30.3	↑31.5	29.8	29.2
10週											29.1	31.0	↑32.4	30.4	29.5
11週											29.1	31.0	↑32.4	30.4	29.5
(妊娠期間) 0日	27.0	26.8	↑28.5	27.5	26.9						29.0	30.4	↑31.7	30.6	29.1
6日											32.7	34.0	↑35.5	34.2	31.8
9日											35.3	36.1	↑38.2	36.2	34.6
12日											40.7	41.2	↑44.1	41.4	40.6
15日	47.1	45.7	45.4	↓43.4	↓43.1	48.2	50.6	↑52.0	49.0	49.5	48.3	49.1	↑52.0	49.1	48.3
18日	57.2	55.9	57.1	↓52.7	54.2	58.2	61.1	↑63.2	60.1	60.4	58.5	59.1	↑63.7	59.2	59.1
(哺育期間) 1日											37.4	37.8	↑40.0	38.6	37.6
4日	37.6	36.7	37.2	↓34.7	↓35.5										
10日						38.4	41.2	↑42.8	40.9	40.1	35.3	36.3	↑39.5	↑38.1	↑38.5
14日											33.6	↑37.8	↑37.1	35.9	34.5
17日	38.6	37.4	36.5	↓34.1	↓35.3										
21日											35.5	36.5	↑38.1	35.9	35.5
体重増加量(g)* (生育期間) 雄0-1週	1.5	↓1.2	↓0.9	↓1.5	↓2.0	2.4	2.8	2.4	3.0	↑4.3					
1-2週	2.2	↑4.9	↑4.4	↑4.9	↑4.7						1.6	↑2.3	↑2.4	2.1	1.7
2-3週						0.8	0.9	0.8	0.9	↓0.6	1.6	1.2	↓0.7	1.3	1.4
3-4週											1.7	1.8	2.0	1.4	↓1.1
4-5週	1.2	1.0	0.5	↓0.4	0.7						1.7	1.8	2.1	1.8	↓1.1
5-6週	1.0	0.4	0.3	↓0.1	↓0.2						1.3	1.3	1.3	1.1	↓0.7
7-8週	0.1	0.6	↑1.0	↑1.1	↑0.9	1.9	↓1.1	1.6	1.2	↓0.9	1.8	1.5	2.0	↓1.1	↓1.1
8-9週	-1.1	↓2.1	-1.4	-1.9	-1.4						0.7	0.8	0.8	0.6	↓0.2
9-10週	1.7	↑2.9	2.0	2.3	1.9										
10-11週	1.1	0.6	0.5	0.6	↓0.1	0.1	↑0.8	0.5	↑0.9	0.3	-0.2	↑0.4	↑0.8	↑0.4	0.2

*: Dunnett検定 (↑: P≤0.05, ↑↑: P≤0.01), 空欄は、0 (ゼロ) か異常なしを示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

世代	親:P 児:F1					親:F1 児:F2					親:F2 児:F3					
	0	20	140	1000	7000	0	20	140	1000	7000	0	20	140	1000	7000	
投与量 (ppm)	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
親	体重増加量 (g) *															
	(生育期間) 11-12週	-1.0	-1.4	-0.9	↓1.7	-1.6						-1.3	↓2.5	↓2.5	-2.0	-1.6
	雄 12-13週											0.1	0.0	↓0.9	0.1	0.8
	14-15週						1.5	2.0	↑2.7	1.4	1.1					
	15-16週						0.6	0.4	↓0.7	-0.1	0.1					
	0-16週											13.9	13.8	14.8	12.6	↓10.8
	0-18週	13.5	12.2	11.9	10.8	↓10.0										
	雌 0-1週						0.5	1.1	↑1.5	↑1.4	↑2.2					
	2-3週	1.1	1.3	1.2	0.9	↓0.4										
	3-4週											1.0	0.8	0.7	↓0.4	0.5
	4-5週											1.4	↓0.4	1.3	1.0	1.1
	5-6週											0.6	↑1.6	0.4	0.7	1.1
	6-7週											0.4	0.3	↑1.2	0.4	-0.2
	7-8週	0.3	0.9	↑0.9	0.2	0.6										
	9-10週	0.7	↓0.0	0.4	0.1	0.2	-0.1	↑0.7	0.0	0.2	0.3	0.5	↓0.1	0.0	0.4	0.5
	10-11週											0.1	0.6	↑0.9	0.5	0.3
	0-11週						5.6	6.9	7.4	6.8	↑8.1					
	(妊娠期間) 0-6日	4.7	4.7	3.7	↓3.6	3.9										
	9-12日	5.9	5.4	4.9	↓4.6	↓4.5										
	12-15日	7.7	6.8	6.6	6.1	↓5.7										
	0-18日	30.2	29.1	28.6	↓25.2	27.3										
	(哺育期間) 1-4日	2.0	1.3	1.4	↓0.8	↓0.0										
	4-7日	-0.1	0.7	0.6	↑1.1	0.9										
	7-10日						-2.5	-0.6	↑0.3	-0.9	-0.5					
	10-14日											-1.7	↑1.5	-2.4	-2.2	-3.9
	17-21日	-3.1	-2.0	-1.0	↑0.1	↑0.4										
	動物	摂取量 (g) *														
(生育期間) 雄 0-1週		6.0	↓4.4	↓4.6	↓4.4	↓4.9										
1-2週							8.2	↓6.1	↓6.3	↓6.0	↓5.5					
2-3週		7.6	↓5.7	↓6.4	↓6.0	↓6.3	5.4	5.6	5.6	5.5	↓4.9					
3-4週		7.7	↓6.3	↓6.4	↓6.2	↓6.4										
4-5週		8.2	↓5.3	↓6.1	↓5.5	↓5.2										
5-6週		8.4	↓6.0	↓6.2	↓5.8	↓5.9										
6-7週							7.1	7.3	↑7.6	7.5	7.4					
8-9週		7.3	↓5.0	6.0	↓5.7	↓5.8										
10-11週		9.4	↓5.7	↓6.2	↓6.6	↓5.6										
雌 0-1週							8.1	7.9	6.5	↓6.4	↓6.2					
1-2週		7.0	5.8	5.8	↓5.3	6.3	8.5	7.2	↓6.2	↓5.6	↓5.7					
3-4週		10.5	↓7.1	↓6.9	↓6.6	↓7.8										
4-5週		11.4	↓7.0	↓5.8	↓6.3	↓6.1										
5-6週		11.1	↓6.9	↓6.8	↓7.1	↓7.1										
9-10週												5.6	6.0	6.3	↑6.9	5.9
10-11週		12.2	↓7.1	↓6.8	↓7.5	↓7.0						5.7	6.0	6.4	↑7.0	5.9
(妊娠期間) 12-15日		9.5	↓6.9	↓6.3	↓6.2	↓6.8										
15-18日		7.4	8.2	8.3	7.4	↑9.0										
(哺育期間) 1-4日												11.4	↓9.9	11.7	10.9	10.7
7-10日						14.2	↑16.5	↑18.0	16.1	16.0						
10-14日	16.0	15.3	15.1	↓12.5	14.2	13.6	14.4	↑16.1	14.8	13.1						
検体採取量	(mg/kg 体重/日) 雄															
	雌 (交配前)		3.4	25.8	176.3	1252.2		3.4	24.4	169.8	1231.1		3.3	24.6	165.7	1205.3
	(妊娠期間)		5.5	35.6	261.5	1950.8		4.8	31.4	224.4	1530.9		4.8	32.4	242.9	1674.4
	(哺育期間)		4.5	32.0	202.8	1673.9		4.0	28.9	197.9	1393.2		3.9	26.2	194.6	1340.5
		8.4	60.6	397.2	2847.7		7.2	54.4	372.2	2549.0		6.6	48.5	347.6	2379.8	

*: Dunnett検定 (↓: P≤0.05, ↑↓: P≤0.01)
 空欄は、0 (ゼロ) が異常なしを示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

世代	親:P					児:F1					親:F2					児:F3				
	0	20	140	1000	7000	0	20	140	1000	7000	0	20	140	1000	7000	0	20	140	1000	7000
動物数	雄 30	雌 30	雄 30	雌 30	雄 30	雌 30	雄 30	雌 30	雄 30	雌 30	雄 30	雌 30	雄 30	雌 30	雄 30	雌 30	雄 30	雌 30	雄 30	雌 30
親 動物	眼科学的検査 白内障																			
	血液化学検査*																			
	チロシン (雄)																			
	(雌)																			
	臓器重量*																			
	肝臓 (雄) 絶対重量																			
	肝臓 (雌) 絶対重量																			
	肝臓 (雄) 相対重量																			
	肝臓 (雌) 相対重量																			
	腎臓 (雄) 絶対重量																			
	腎臓 (雌) 絶対重量																			
	腎臓 (雄) 相対重量																			
	腎臓 (雌) 相対重量																			
	脾臓 (雄) 絶対重量																			
	脾臓 (雌) 相対重量																			
	甲状腺 (雄)																			
	絶対重量																			
	甲状腺 (雌)																			
	絶対重量																			
	甲状腺 (雌)																			
	相対重量																			
	副腎 (雄) 絶対重量																			
	副腎 (雌) 相対重量																			
	副腎 (雌) 絶対重量																			
	下垂体 (雌)																			
	絶対重量																			
	精巣 相対重量																			
	精巣上体尾部																			
相対重量																				
精巣上体																				
相対重量																				
卵巣 絶対重量																				
子宮 絶対重量																				
子宮 相対重量																				
肉眼的病理検査																				
白内障																				
病理組織学的検査																				
水晶体変性																				
甲状腺濾胞内																				
断片状コロイド																				
種類別卵胞数計測†																				
発情周期*																				
精子検査																				
交尾率 (%) ‡ 雄																				
雌																				
受胎率 (%) ‡ 雄																				
雌																				
出産率 (%) ‡																				
出生率 (%) ‡																				
着床後胚損失率 (%)*																				
妊娠期間 (日)*																				

*: Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 (↑: p≤0.01、有意水準: p≤0.05)

‡: Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 (↑↓: P≤0.05、↑↑: P≤0.01)

†: Wilcoxon 検定 (有意差無し、有意水準: P≤0.05)

*: Dunnett 検定 (↑: P≤0.05)

‡: Fisher 直接確率検定 (有意差無し、有意水準: P≤0.05)

() 内の数値は対照群を 100 とした場合の値。

空欄は、0 (ゼロ) が異常なしを示す。

-: 検査対象外

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

世代	親:P 児:F1					親:F1 児:F2					親:F2 児:F3					
	0	20	140	1000	7000	0	20	140	1000	7000	0	20	140	1000	7000	
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
検査動物数 (腹数)		29	27	26	28	26	20	25	19	16	19	25	24	26	25	28
児動物	新生児総数	336	310	307	297	299	236	304	252	199	233	303	288	344	302	345
	(平均値)*	(11.6)	(11.5)	(11.8)	(10.6)	(11.5)	(11.8)	(12.2)	(13.3)	(12.4)	(12.3)	(12.1)	(12.0)	(13.2)	(12.1)	(12.3)
	出生児数 †	334	310	307	290	294	236	303	251	198	231	302	↓273	343	301	342
	死産児数 ‡	2	0	0	7	5	0	1	1	1	2	1	↑15	1	1	1
	死亡児数 ‡	4	3	10	2	7	2	5	5	3	2	5	5	3	3	1
	喰殺児数 ‡	7	↑20	11	14	8	2	6	↑9	5	↑9	7	8	13	15	8
	性比 (雄%) †0日	47.6	52.3	56.7	45.2	51.4	53.0	52.5	48.6	51.5	46.8	50.3	51.3	48.4	51.8	44.7
	21日	48.0	52.4	54.1	45.0	50.3	51.3	48.7	50.4	52.8	49.3	50.0	50.0	49.5	50.8	50.2
	(雌%) 0日	52.4	47.7	43.3	54.8	48.6	47.0	47.5	51.4	48.5	53.2	49.7	48.7	51.6	48.2	55.3
	21日	52.0	47.6	45.9	55.0	49.7	48.7	51.3	49.6	47.2	50.7	50.0	50.0	50.5	49.2	49.8
	外表異常 (%) ‡															
	同腹生存児体重 (g)*															
	(雄) 1日	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.8	1.9	1.9	1.8	1.8	1.8	1.9	1.8	1.9	1.9
	4日 (調整後)	3.1	3.2	3.3	3.2	3.0	3.1	3.1	3.1	3.1	3.0	3.0	3.1	3.0	3.0	3.0
	7日	5.3	5.2	5.6	5.4	5.1	5.1	5.2	5.3	5.0	5.0	4.7	4.8	4.9	4.9	4.7
10日	6.9	6.9	↑7.4	7.0	6.6	6.7	7.0	7.1	6.6	6.5	6.1	6.1	6.5	6.5	6.1	
14日	8.3	8.1	8.6	↓7.7	↓7.7	8.0	8.5	8.8	7.9	7.6	7.0	7.5	7.7	7.8	7.1	
17日	9.6	9.0	9.6	↓8.5	↓8.3	8.9	9.1	9.6	8.5	8.1	7.4	8.0	8.1	↑8.4	7.4	
21日	12.7	12.6	13.0	11.7	11.6	12.4	12.6	13.4	11.9	11.4	10.4	10.7	10.8	11.2	10.0	
(雌) 1日	1.8	1.8	1.9	1.8	1.8	1.7	1.8	1.7	1.7	1.8	1.7	1.8	1.8	1.8	1.8	
4日 (調整後)	3.0	3.1	3.1	3.1	2.9	2.9	3.0	2.9	2.9	2.9	2.9	3.0	3.0	3.0	2.9	
7日	5.1	5.1	5.4	5.2	5.0	4.9	5.0	5.1	4.8	4.9	4.6	4.6	4.9	4.8	4.6	
10日	6.8	6.7	7.2	6.9	6.6	6.5	6.8	6.9	6.4	6.4	6.0	6.0	6.4	6.4	6.0	
14日	8.2	7.9	8.5	↓7.5	7.6	7.8	8.3	↑8.7	7.8	7.6	7.0	7.4	7.6	7.7	6.9	
17日	9.4	8.8	9.4	↓8.2	↓8.3	8.6	8.8	9.4	8.4	8.0	7.3	7.8	8.0	8.2	7.3	
21日	12.1	12.1	12.5	11.2	11.4	11.6	12.0	12.7	11.4	10.9	10.1	10.2	10.3	10.8	9.7	
同腹生存児体重増加量 (g)* (雄) 7-10日						1.6	↑1.9	1.7	1.6	1.6						
10-14日	1.4	1.2	1.1	↓0.7	1.0											
14-17日	1.3	0.9	1.0	↓0.8	↓0.7	1.0	0.6	0.8	0.7	↓0.5						
(雌) 10-14日	1.4	1.2	1.2	↓0.6	1.0											
14-17日	1.2	↓0.9	0.9	↓0.7	↓0.6											
血液化学検査*																
チロシン (雄) 4日	-	-	-	-	-		(112)	↑(211)	↑(519)	↑(578)		↑(120)	↑(227)	↑(527)	↑(639)	
21日		↑(287)	↑(446)	↑(540)	↑(567)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
28日							↑(378)	↑(560)	↑(962)	↑(691)		↑(276)	↑(463)	↑(401)	↑(718)	
(雌) 4日	-	-	-	-	-		↑(146)	↑(253)	↑(637)	↑(874)		(110)	↑(253)	↑(426)	↑(640)	
21日		↑(493)	↑(859)	↑(846)	↑(1038)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
28日							↑(308)	↑(520)	↑(793)	↑(739)		↑(196)	↑(400)	↑(507)	↑(661)	
生存率 (%) †0-4日	98	93	96	95	96	98	97	98	96	96	97	96	96	96	98	
哺育率 (%) ‡4-21日	99	100	96	100	98	100	↓95	↓89	98	99	98	99	99	97	100	
臓器重量 (雄+雌) †																
胸腺: 絶対重量				↓(82)	↑(101)											
脾: 相対重量				↑(111)	↑(110)											
肉眼的病理検査 (%) †																
性成熟(平均日数) *																
包皮分離	27.0	26.8	27.3	27.2	↑27.9	28.2	27.8	28.0	28.2	↑29.5	-	-	-	-	-	
臍開口	25.1	24.5	24.0	25.1	25.7	22.3	22.4	21.8	22.8	22.3	-	-	-	-	-	

*: Dunnett 検定 (↑↓: P≤0.05, ↑↑↓: P≤0.01)
 †: Fisher 直接確率検定 (↓: P≤0.01, 有意水準: P≤0.05)
 ‡: Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 (↑: P≤0.05, ↑↑: P=0.01)
 §: Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 (↑: P≤0.05, ↑↓: P≤0.01)
 †: Wilcoxon 検定 (有意差無し、有意水準: P≤0.05)、
 血液化学検査、臓器重量の () 内の数値は対照群を 100 とした場合の値。
 空欄は、0 (ゼロ) か異常なしを示す。
 -: 検査対象外

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

発達神経毒性試験

ラットを用いた発達神経毒性試験

(資料 No. 毒 A25)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

目的：胚、胎児および出生後の神経系の発達に検体が及ぼす可能性のある有害な影響に関する情報を得ること。

検体純度：

供試動物：Wistar (CrlGlxBrlHan:WI) 系ラット、妊娠が推定される 1 群雌各 39 匹 (対照 38 匹)、交配は生産者が行い、交尾後 0 日 (膣栓あるいは精子確認) で入手 (約 10~12 週齢) した。

投与期間：母動物に交尾後 6 日から分娩後 21 日まで (40 日間)

投与方法：目標用量の 0、8、80 および 800 mg/kg 体重/日に近い値が得られるよう、検体濃度を定期的に調整した飼料を自由に摂取させた。

投与量設定根拠：

調整・選抜および観察・検査項目：母動物は通常通り出産させ、児動物を分娩後 4 日 (同腹児数の調整) または 21 日まで哺育させた。分娩後、同腹児が少なくとも 8 匹おり、出産日 (分娩後 0 日) が連続する 4 日間に含まれる腹児のみを各検査に用いた。検査開始 1 日前までに選抜された各腹 8 匹の児動物のうち雌雄各 1 匹をそれぞれ選び 1 群雌雄各 10 匹のサブセット (I~VI) に割り付けた。

サブセットの概要を次表にまとめた。

サブセット	検査期間	動物数 (匹/群)	検査項目
児動物 (I)	生後 11 日	雌雄各 10	灌流固定、脳保存
児動物 (II)	生後 22 日	雌雄各 10	脳重量、灌流固定、神経病理学的検査
児動物 (III)	生後 4、11、21、 35、45、60 日	雌雄各 10	オープンフィールドでの観察 (OFO、Open field observation)
	生後 13、17、21、 60 (±2) 日	雌雄各 10	自発運動量 (MA、Motor activity)
児動物 (IV)	生後 24、60 日	雌雄各 10	聴覚驚愕試験
	生後 62 日	雌雄各 10	脳重量、灌流固定、神経病理学的検査
児動物 (V)	生後 21 (±2) 日	雌雄各 10	学習および記憶試験
児動物 (VI)	生後 60 (±2) 日	雌雄各 10	学習および記憶試験

[母動物]

一般状態および死亡率；全動物について一般状態を 1 日 1 回、生死を少なくとも 1 日 1 回観

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

察した。さらに、巣作り、分娩および哺育行動を少なくとも1日1回（原則として午前中）観察した。

摂餌量；妊娠中は摂餌量を交尾後0、6、13および20日に測定した。哺育期間中は児動物がいる個体について分娩後1、7および14日に測定した。

体重；交尾後0、6、13および20日に体重を測定した。哺育期間中は児動物がいる個体について分娩後1、7、14および21日に測定した。

ケージ外での詳細な状態観察（オープンフィールドでの観察、OFO）；各群10匹の母動物について交尾後7および14ならびに分娩後7および14日にOFOを実施した。

観察項目；取り扱い時の行動、被毛、皮膚、流涎、鼻分泌物、流涙、瞳孔径、姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦、痙攣、異常行動、歩行異常、活動性／覚醒度、糞、尿、その他の所見

生殖および分娩に関する指標；妊娠および分娩期間の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{雌の受胎率 (\%)} = \frac{\text{妊娠動物数}}{\text{交尾した雌動物数}} \times 100$$

$$\text{出産率 (\%)} = \frac{\text{出生日に生存児がいた雌動物数}}{\text{妊娠動物数}} \times 100$$

$$\text{出生率 (\%)} = \frac{\text{出生時の生存産児数}}{\text{総産児数}} \times 100$$

[児動物]

一般状態および死亡率；全動物について一般状態を1日1回、生死を少なくとも1日1回観察した。

体重；生後1（出生翌日）、4（同腹児数の調整前）、11、17および21日に測定した。また、離乳（生後21日）後は週1回測定した。

ケージ外での詳細な状態観察（OFO）；サブセットⅢの児動物について、生後4、11、21、35、45および60日に実施した。

観察項目；取り扱い時の行動、被毛、皮膚、流涎、流涙、瞳孔径、眼球突出、姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦、痙攣、異常行動、歩行異常、活動性／覚醒度、糞（外観／硬さ）、尿、その他の異常

同腹児の生存および哺育に関する指標；哺育期間の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{生存率 (\%)} = \frac{\text{生後 4 日 (調整前) の生存児数}}{\text{出生日の生存児数}} \times 100$$

$$\text{哺育率 (離乳率) (\%)} = \frac{\text{生後 21 日の生存児数}}{\text{生後 4 日 (調整後) の生存児数}} \times 100$$

性比および性成熟に関する指標；出生日（生後 0 日）に児動物の肛門と生殖結節基部の距離を観察して性別を調べた。また、その後肛門性器部の外観や乳腺堤からも性別を確認した。生後 0 および 21 日の観察に基づき、次式から性比を算出した。

$$\text{性比} = \frac{\text{0/21 日における雄または雌の生存児数}}{\text{0/21 日における生存児数}} \times 100$$

選抜した雌の児動物全て（サブセット V の雌を除く）について、生後 27 日以降毎日膣開口を調べ、膣開口日とその日の体重を記録した。

また、選抜した雄の児動物全て（サブセット V の雄を除く）について、生後 40 日以降毎日包皮分離を調べ、包皮分離日とその日の体重を記録した。

自発運動量 (MA) 測定；生後 13、17、21 および 60 日に、サブセット III の児動物について自発運動量測定装置を用い、5 分間隔で計 12 回計測した。測定は無作為な順序で実施した。

聴覚驚愕試験；生後 24 および 60 日に、サブセット IV の児動物について聴覚驚愕試験を 5 秒間隔で 50 回試行し、刺激音レベル 120 dBA に対する驚愕反応を 50 ミリ秒間記録した。10 試行毎の 5 ブロックについてデータ（最大振幅、反応ピーク潜時）を解析した。

学習および記憶試験（水迷路試験）；生後 23 および 30 日にサブセット V の、生後 60 および 67 日にサブセット VI の児動物について、水迷路試験を行った。第 1 週に学習能力（学習 1）を、第 2 週に記憶および再学習能力（学習 2）を検査した。学習 1 は 1 時間間隔で 6 試行、学習 2 の記憶は 1 回の試行で行い、再学習は学習 1 と同様に行った。

神経病理学的検査：

肉眼的病理検査；生後 11 日に、サブセット I の各群雌雄 10 匹を麻酔し、Soerensen のリン酸バッファーで血液を洗浄後、4%中性緩衝ホルマリン液で灌流固定した。その後、頭蓋骨を切断し、4%中性緩衝ホルマリン液に保存した。

生後 22 および 62 日に、サブセット II および IV の各群雌雄 10 匹について体重を測定後、麻酔し、リン酸バッファーで血液を洗浄後、4%中性緩衝ホルマリン液で灌流固定した。灌流固定動物を神経病理学的観点から、見える範囲で可能な限り肉眼病理検査

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

を行った。頭蓋および脊髄を開け、両後肢を剥皮して 4%ホルマリン液中に少なくとも 48 時間保存した。

臓器重量および全脳の長さおよび幅の測定；サブセット II および IV の灌流固定した全児動物から脳を摘出し、脳重量（嗅球を含む）を測定後、脳の長さ（前頭葉の吻側端から小脳／延髄尾側端を結ぶ線）および最大幅（下垂体部分）を計測した。

病理組織学的検査；サブセット II および IV の灌流固定した全児動物から下記組織を採取した。サブセット IV の動物からの試料は 5% グルタルアルデヒドで後固定後、対照群および 800 mg/kg 群の下記組織はエポキシ樹脂に包埋し準超薄切した。切片は、アズール II-メチレン青-塩基性フクシンで染色し、鏡検した。生後 22 および 62 日の対照群および 800 mg/kg 群の児動物の下記組織はパラフィンに包埋し薄切した。また、8 および 80 mg/kg 群の前頭葉、頭頂葉および間脳、小脳、網膜および視神経を含む眼球ならびに全肉眼病変部についても同様に処理した。切片は、ヘマトキシリン・エオジン染色し、鏡検した。

採取器官／組織；嗅球を含む脳、下垂体、網膜および視神経を含む眼球、三叉神経節および三叉神経、脊髄（頸膨大、胸髄、腰膨大）、腓腹筋、鼻・鼻腔*、鼻腔を含む頭部、脊髄後根神経節、同後根線維、同前根線維、近位坐骨神経、膝部の近位脛骨神経、下肢部の遠位脛骨神経、全肉眼病変

[*：生後 22 日でのみ採取，下線：生後 62 日でのみ採取，その他は両日で採取]

エポキシ樹脂包埋；末梢神経系の脊髄後根神経節（C3-C6）、同後根線維、同前根線維、脊髄後根神経節（L1-L4）、同後根線維、同前根線維、近位坐骨神経、膝部の近位脛骨神経、下肢部の遠位脛骨神経

パラフィン包埋；脳（嗅球、前頭葉、頭頂葉および間脳、中脳および後頭葉・側頭葉、橋、小脳、延髄）、脊髄（頸膨大 I および II、胸髄、腰膨大）、脳関連器官／組織（網膜および視神経を含む眼球、下垂体、嗅上皮）、末梢神経系（三叉神経節および三叉神経、腓腹筋）、全肉眼病変

脳主要領域の形態計測；神経病理学的検査用に選抜した児動物の下記組織について厚さ、幅あるいは側方または背腹方向への最大広がり計測した。

新皮質（前頭皮質、頭頂皮質）；皮質外套全層の幅（I～IV層）

尾状核／被殻；左右側方への最大の広がり

脳梁；横断切片の幅

海馬；背腹方向への最大広がり

小脳；小葉（錐体等）の幅

結果：

[母動物に及ぼす影響]

一般状態および死亡率；いずれの群においても、母動物の死亡は認められなかった。

対照群と比べ投与群で顕著に認められた所見を下表に示す。

妊娠中の母動物には、検体投与に起因した一般状態の変化は観察されなかった。しかし、哺育期間中には 80 および 800 mg/kg 群では分娩後 7 日から、8 mg/kg 群では分娩後 13 日から角膜混濁が認められた。用量に関係した発生数の増加も認められ、検体に起因する影響と考えられた。

その他、妊娠および哺育期間中に 8 mg/kg 群で紅涙および前肢の皮膚病変が、80 mg/kg 群で脱毛が、800 mg/kg 群で後背部および左右脇腹の皮膚病変が、さらに、哺育期間中に 800 mg/kg 群で脱毛が認められたが、いずれも散発的に認められ、用量反応関係が明らかではないため偶発的な所見と判断された。

哺育期間 (21 日) 中の一般状態に関する所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	0	8	80	800
検査動物数	35	34	35	32
角膜混濁	0	4	22	12

数値は所見を有する動物数を示す。

体重変化；対照群と比べ投与群で顕著に認められた変動を次頁の表に示す。

800 mg/kg 群では、交尾後 13 日および分娩後 14 日に有意な体重減少が、妊娠 6~13 日に有意な体重増加抑制が認められた。また、80 mg/kg 群では、妊娠 6~13 日に有意な体重増加抑制が認められた。しかし、8 mg/kg 群では、体重および体重変化量のいずれにも検体投与に関連した影響は認められなかった。

妊娠期間および哺育期間中の体重変動

投与量(mg/kg 体重/日)		8	80	800
平均体重	妊娠期間	6日		
		13日		↓97
		20日		
	哺育期間	7日		
		14日		↓96
		21日		
平均体重変化量	妊娠期間	0~6日		
		6~13日		↓90
		13~20日		↓85
		0~20日		
	哺育期間	1~7日		
		7~14日		
		14~21日		
		1~21日		

多重比較 (Dunnett, 両側) ↓:P<0.05、↓↓:P<0.01

数値は対照群を100とした場合の値

摂餌量；対照群と比べ投与群で顕著に認められた変化を下表に示す。

80および800 mg/kg 群では、妊娠6~13日および哺育1~14日に有意な摂餌量の減少が認められた。しかし、8 mg/kg 群では、検体投与に関連した影響は認められなかった。

妊娠期間および哺育期間中の摂餌量の変化

投与量(mg/kg 体重/日)		8	80	800
摂餌量	妊娠期間	0~6日		
		6~13日		↓95
		13~20日		↓95
		0~20日		
	哺育期間	1~7日		↓94
		7~14日		↓92
		1~14日		↓88

多重比較 (Dunnett, 両側) ↓:P<0.05、↓↓:P<0.01

数値は対照群を100とした場合の値

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

検体摂取量；体重および摂餌量から算出した投与期間中の1日当たり平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) を次表に示す。

投与量 (mg/kg 体重/日)	妊娠期間 (交尾後 6~20 日)	哺育期間 (分娩後 1~14 日)
8	8.2	6.7
80	83.7	69.6
800	848.6	739.1

ケージ外での詳細な状態観察 (OFO)；哺育期間中には 80 および 800 mg/kg 群では分娩後 7 日から、8 mg/kg 群では分娩後 13 日から角膜混濁が認められた。用量反応関係も認められ、検体に起因する影響と考えられた。

その他の所見は、投与群と対照群で均等に認められ、単発性であることから偶発的な所見と判断された (一般状態の項参照)。

生殖および分娩に関するデータ；対照群と比べ投与群で顕著に認められた指標の変動を下表に示す。

対照群の母動物 3 匹、8 mg/kg 群 5 匹、80 mg/kg 群 4 匹および 800 mg/kg 群 7 匹に児動物が認められず、受胎率および出産率は、各群ほぼ同等であった。

平均妊娠期間は、対照群 21.7 日に対し、8、80 および 800 mg/kg 群でいずれも 21.9 日で、統計学的に有意となったが、その遅延はわずかで、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

また、総産児数および母動物当たりの平均産児数にも各群で差はなく、出生率も同等であった。

投与量(mg/kg 体重/日)	0	8	80	800
検査動物数	38	39	39	39
生存児を持つ母動物数 _F	35	34	35	32
受胎率(%) _F	92	90	92	82
出産率(%) _F	100	97	97	100
妊娠期間(日) _D	21.7	↑ 21.9	↑ 21.9	↑ 21.9
総産児数	314	279	325	279
母動物当たりの平均産児数 _D	9.0	8.2	9.3	8.7
出生率(%) _F	100	98	98	99

D; 多重比較 (Dunnnett, 両側) ↑ : $P \leq 0.05$

F; Fisher の直接確率検定 (片側) 有意差無し、有意水準 : $P \leq 0.05$

[児動物に及ぼす影響]

同腹児の生存および哺育に関するデータ；対照群と比べ投与群で顕著に認められた指標の変動を次表に示す。

各投与群における同腹当たりの生存産児数、総産児数、出産後死亡児数および食害

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

を含む児動物の事故死は、対照群と同等で検体投与による影響は認められなかった。さらに、各投与群で死産児数が対照群に比べて有意に増加し、総生存産児数が有意に増減していたが、これら変化に生物学的な意味はなく、用量反応関係もみられなかったことから、検体投与による影響ではないと判断された。

投与量(mg/kg 体重/日)	0	8	80	800
検査動物数	35	34	35	32
総産児数	314	279	325	279
総生存産児数	314	↓ 273	↑ 319	↓ 275
死産児数	0	↑ 6	↑ 6	↑ 4
出産後死亡児数	1	0	2	3
食害を含む児動物の事故死	2	1	5	7
同腹当りの生存産児数(day 0)	9.0	8.0	9.1	8.6
同腹当りの生存産児数(day 21)	5.6	4.6	6.3	5.0

Fisher の直接確率検定 (片側) ↑ ↓ : $P \leq 0.05$

哺育期間中の一般状態；各群のいずれの児動物にも被験物質に関連した一般状態の所見はみられなかった。

哺育期間中の体重変化；対照群と比べ投与群で顕著に認められた体重および変化量の変動を次表に示す。

80 および 800 mg/kg 群では、生後 4~21 日に有意な体重減少が認められた。また、両群の雌雄児動物では、全哺育期間を通じて有意な体重増加抑制またはその傾向が認められた。しかし、8 mg/kg 群の雌では、体重増加量が生後 4~11 日および 17~21 日に一時的に有意に減少したが、4~21 日の総平均体重増加量には有意な変動は認められなかった。

投与量(mg/kg 体重/日)		8	80	800	
平均 体重	雄	1日			
		4日*		↓90	↓91
		11日		↓88	↓87
		17日		↓90	↓89
		21日		↓86	↓85
	雌	1日			
		4日*		↓90	↓92
		11日		↓86	↓86
		17日		↓88	↓88
		21日		↓85	↓85
平均 体重 変化量	雄	1~4日		↓83	↓83
		4~11日		↓85	↓84
		11~17日			
		17~21日		↓74	↓71
		4~21日		↓85	↓83
	雌	1~4日		↓83	↓83
		4~11日	↓90	↓82	↓81
		11~17日		↓91	↓92
		17~21日	↓91	↓74	↓72
		4~21日		↓83	↓83

多重比較 (Dunnett、両側) ↓ : $P \leq 0.05$ 、↓↓ : $P \leq 0.01$

数値は対照群を 100 とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

* : 兎動物数調整前の測定値

選抜後の体重変化 (サブセット III~VI) ; 対照群と比べ投与群で顕著に認められた体重および変化量の変動を次表に示す。

全てのサブセットにおいて、80 および 800 mg/kg 群の雌雄で実験期間を通じて有意な体重減少あるいは減少傾向が認められた。さらに両群には有意な体重増加抑制またはその傾向が認められた。8 mg/kg 群の雌雄でも、実験期間を通じて軽度な体重減少が認められ、サブセット IV の雄で実験 2 および 4 週に有意な体重減少が認められた。

サブセットⅢ

投与量(mg/kg 体重/日)		8	80	800	
平均 体重	雄	0週		↓80	↓78
		1週		↓82	↓80
		2週		↓84	↓83
		3週		↓88	↓86
		4週		↓88	↓87
	5週		↓90	↓88	
	雌	0週		↓84	↓85
		1週		↓83	↓85
		2週		↓87	↓88
		3週		↓91	↓91
		4週		↓91	↓92
	5週		↓93	↓93	
平均 体重 変化量	雄	0~1週		↓85	↓82
		1~2週		↓90	↓89
		2~3週			
		3~4週		↓90	↓89
		4~5週			
		0~5週			↓91
	雌	0~1週		↓83	↓86
		1~2週			
		2~3週			
		3~4週			
		4~5週			
		0~5週			

多重比較 (Dunnett、両側) ↓ : $P \leq 0.05$ 、↓↓ : $P \leq 0.01$

数値は対照群を 100 とした場合の値。

空欄は有意差無しを示す。

サブセットIV

投与量(mg/kg 体重/日)		8	80	800	
平均 体重	雄	0週		↓84	↓80
		1週		↓84	↓82
		2週	↓90	↓85	↓83
		3週		↓87	↓87
		4週	↓92	↓88	↓86
	雌	5週		↓90	↓89
		0週		↓78	↓78
		1週		↓84	↓82
		2週		↓89	↓86
		3週			↓91
		4週			↓91
平均 体重 変化量	雄	5週			
		0~1週		↓85	↓86
		1~2週	↓87	↓86	↓84
		2~3週			
		3~4週			↓86
	雌	4~5週			
		0~5週		↓91	↓91
		0~1週			
		1~2週			
		2~3週	↑122	↑122	↑122
		3~4週			
4~5週					
0~5週					

多重比較 (Dunnett, 両側) ↑ ↓ : P ≤ 0.05、↓ ↓ : P ≤ 0.01

数値は対照群を 100 とした場合の値。

空欄は有意差無しを示す。

サブセットV

投与量(mg/kg 体重/日)		8	80	800	
平均 体重	雄	0週		↓85	↓80
		1週		↓87	↓81
	雌	0週		↓78	↓84
		1週		↓82	↓88
平均 体重 変化量	雄	0~1週			↓83
	雌	0~1週		↓87	

多重比較 (Dunnett, 両側) ↓ ↓ : P ≤ 0.05、↓ ↓ : P ≤ 0.01

数値は対照群を 100 とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

サブセットVI

投与量(mg/kg 体重/日)		8	80	800	
平均 体重	雄	0週		↓82	↓85
		1週		↓83	↓86
		2週		↓84	↓87
		3週		↓87	↓90
		4週		↓88	↓90
		5週		↓89	↓91
		6週		↓91	
	雌	0週		↓80	↓79
		1週		↓83	↓84
		2週		↓88	↓88
		3週			↓90
		4週			↓90
		5週			↓90
		6週			
平均 体重 変化量	雄	0~1週		↓84	↓88
		1~2週		↓87	
		2~3週			
		3~4週			
		4~5週			
		5~6週			
		0~6週			
	雌	0~1週			
		1~2週			
		2~3週			
		3~4週			
		4~5週			
		5~6週			
		0~6週			

多重比較 (Dunnett, 両側) ↓ : P ≤ 0.05, ↓↓ : P ≤ 0.01

数値は対照群を 100 とした場合の値。

空欄は有意差無しを示す。

性比および性成熟に関するデータ；対照群と比べ投与群で顕著に認められた指標の変動を次表に示す。

対照、8、80 および 800 mg/kg 各群の性比は同等であり、検体投与による影響は認められなかった。

また、性成熟の指標として雌の膈開口と雄の包皮分離を観察した。膈開口は、生後 28~39 日に認められ、各群の平均成熟日齢は同等であった。しかし、800 mg/kg 群では、生後 29~30 日の膈開口動物数に有意な減少が認められた。一方、包皮分離は、生後

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

41～52日に認められ、平均成熟日齢には、80および800 mg/kg群で統計学的に有意な遅延が認められた。これらの動物では性成熟確認時に体重および/あるいは体重増加量が有意に減少あるいは減少傾向が認められたことから、検体投与に起因する全身的な発達遅延に起因すると考えられた。

投与量(mg/kg 体重/日)		0	8	80	800
性比 (雄/雌)	0日	45.9/54.1	49.5/50.5	48.3/51.7	48.7/51.3
	21日	43.9/56.1	48.7/51.3	48.2/51.8	48.4/51.6
膣開口 動物数 (検査動物 数:30)	28日	2	1	0	0
	29日	6	3	1	↓0
	30日	13	10	8	↓↓3
	31日	19	14	11	13
	32日	25	21	19	20
	39日	30	30	30	30
	平均日齢	31.0	31.8	31.9	32.0
開口時体重 (g)		97.0	96.3	↓88.5	↓86.0
包皮分離 動物数 (検査動物 数:30)	41日	4	0	0	0
	42日	10	↓1	↓0	↓0
	43日	17	11	↓6	↓1
	44日	23	18	↓9	↓6
	45日	25	24	↓15	↓12
	46日	27	28	20	↓17
	47日	29	29	26	23
	52日	30	30	30	30
	平均日齢	43.6	44.3	↑45.6	↑46.3
包皮分離時体重 (g)		195.6	192.6	187.2	191.0

多重比較 (Dunnett, 両側) ↑↓: $P \leq 0.01$ 、有意水準: $P \leq 0.05$

Fisherの直接確率検定 (両側) ↓: $P \leq 0.05$ 、↓↓: $P \leq 0.01$

一般状態および死亡率；選抜された児動物 (サブセットⅢ～Ⅵ) の結果を次表に示す。各群の児動物の死亡率には、用量反応が認められず、生物学的な意味はないと判断された。

80および800 mg/kg群では角膜混濁が認められ、母動物同様に検体に起因する影響と考えられた。

その他、8および800 mg/kg群のそれぞれ1匹で白内障が、さらに、両群のそれぞれ1および2匹で脇腹に皮膚病変が認められた。また、80 mg/kg群の1匹で紅涙が認められたが、いずれも散発的で、用量反応が明らかではないため偶発的な所見と判断された。

性/ 群*	所見	投与量 (mg/kg 体重 /日)	検査 動物数	週								
				1	2	3	4	5	6	7		
雄/ III	死亡	0	10							10#	-	
		8	10							10#	-	
		80	10							10#	-	
		800	10							10#	-	
	白内 障	0	10									-
		8	10									-
		80	10									-
		800	10	1	1	1	1	1	1	1		-
	皮膚 病変 / 脇腹	0	10									-
		8	10						1	1		-
		80	10									-
		800	10						1	1		-
雌/ III	死亡	0	10							10#	-	
		8	10							10#	-	
		80	10							10#	-	
		800	10							10#	-	
	角膜 混濁	0	10									-
		8	10									-
		80	10	1	1							-
		800	10			1	1	1	1	1		-
雄/ IV	死亡	0	10						3	7#	-	
		8	10						3	7#	-	
		80	10						2	8#	-	
		800	10						2	8#	-	
	角膜 混濁	0	10									-
		8	10									-
		80	10									-
		800	10	1	1	1	1	1	1	1		-
	紅涙	0	10									-
		8	10									-
		80	10	1	1	1	1	1	1	1		-
		800	10									-
	皮膚 病変 / 脇腹	0	10									-
		8	10									-
		80	10									-
		800	10						1			-
雌/ IV	死亡	0	10						2	8#	-	
		8	10						3	7#	-	
		80	10						2	8#	-	
		800	10						3	7#	-	
	角膜 混濁	0	10									-
		8	10									-
		80	10									-
		800	10	1	1	1	1	1	1	1		-
雄/ V	死亡	0	10	10#	-	-	-	-	-	-	-	
		8	10	10#	-	-	-	-	-	-	-	
		80	10	10#	-	-	-	-	-	-	-	
		800	10	10#	-	-	-	-	-	-	-	

数値は累積動物数で示す（空欄は累積動物数0を示す）。 -：観察なし

*：サブセット、 #：計画解剖

性/ 群*	所見	投与量 (mg/kg 体重 /日)	検査 動物数	週								
				1	2	3	4	5	6	7		
雌/ V	死亡	0	10	10#	-	-	-	-	-	-	-	
		8	10	10#	-	-	-	-	-	-	-	
		80	10	10#	-	-	-	-	-	-	-	
		800	10	10#	-	-	-	-	-	-	-	
	角膜 混濁	0	10		-	-	-	-	-	-	-	
		8	10		-	-	-	-	-	-	-	
		80	10		-	-	-	-	-	-	-	
		800	10	1	-	-	-	-	-	-	-	
雄/ VI	死亡	0	10								10#	
		8	10								10#	
		80	10								10#	
		800	10								10#	
	白内 障	0	10									
		8	10	1	1	1	1	1	1	1	1	
		80	10									
		800	10									
	角膜 混濁	0	10									
		8	10									
		80	10	1	1	1						
		800	10	1	1	1				2	2	
	皮膚 病変 / 肩	0	10						1	1	1	
		8	10									
		80	10									
		800	10									
雌/ VI	死亡	0	10								10#	
		8	10								10#	
		80	10								10#	
		800	10								10#	

数値は累積動物数で示す（空欄は累積動物数0を示す）。 -：観察なし

*：サブセット、 #：計画解剖

ケージ外での詳細な状態観察（OFO）；検体に起因する影響として雌雄児動物で角膜混濁が認められたが、その他の所見は、投与群と対照群で均等に認められ、単発性であることから偶発的な所見と判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

自発運動量 (MA) 測定; 対照群と比べ投与群で顕著に認められた指標の変動を下表に示す。

区間毎の比較においては、距離または立ち上がり回数で対照群との間に統計学的に有意な変動が認められたが、累積距離および総立ち上がり回数にはいずれの投与群も対照群との間に有意差は認められなかった。区間毎の変動は特定の傾向が認められず、散発的であり、用量反応が明らかでないことから偶発的な所見と判断された。

性別		雄			雌		
測定項目 (測定日)	測定 回数	投与量 (mg/kg 体重/日)			投与量 (mg/kg 体重/日)		
		8	80	800	8	80	800
累積距離 (21日)	3						↓7
	9		↑296	↑420			
累積距離 (21日)	1	↓71	↓74				
	4				↓17		
	5				↓18		
	8	↑696	↑2151	↑1859			
	12		↑1458	↑2397			
立ち上がり 回数(13日)	1				↓8	↓10	
	2				↓21	↓0	
立ち上がり 回数(17日)	1		↓58	↓46	↓54	↓56	
	2		↓49	↓47		↓46	
立ち上がり 回数(21日)	5		↑∞				
	11			↑∞			

Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 (両側) ↑ ↓ : $P \leq 0.05$, ↑ ↓ : $P \leq 0.01$

数値は対照群を 100 とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

∞ : 対照群の個体毎の回数が全て「0」であったため、割合を計算しなかった。

聴覚驚愕試験; 対照群と比べ投与群で顕著に認められた指標の変動を下表に示す。

生後 24 日には、ブロック毎の比較において、各投与群の雌雄で統計学的に有意な驚愕反応最大振幅の減少が認められ、全ブロックを通じた平均最大振幅にも 8 および 800 mg/kg 群の雄ならびに 80 および 800 mg/kg 群の雌で減少が認められた。また、驚愕潜時においても、ブロック毎の比較では 8 および 800 mg/kg 群の雌でわずかに延長が認められたが、全ブロックを通じた平均驚愕潜時には有意差が認められなかった。

生後 60 日には驚愕反応最大振幅および潜時いずれにおいても投与群に有意な変化は認められなかった。

生後 24 日に各投与群で認められた驚愕反応振幅の減少は、生後 60 日には認められなかったことから一時的な影響であり、離乳後の体重の減少による全身的な発達遅延の二次的影響であり、運動機能や感覚機能の障害によるものではないと判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg 体重/日)		8	80	800	8	80	800
驚愕 反応 最大 振幅	1*						
	2				↓ 62	↓ 52	↓ 38
	3	↓ 59	↓ 63	↓ 52		↓ 56	↓ 40
	4	↓ 53	↓ 62		↓ 68	↓ 62	↓ 39
	5						↓ 40
24 日	平均	↓ 70		↓ 62		↓ 66	↓ 46
驚愕 反応 潜時	1						
	2						
	3				↑ 127		↑ 134
	4				↑ 126		↑ 131
	5						
24 日	平均						

Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 (両側) ↑ ↓ : $P \leq 0.05$ 、↓ : $P \leq 0.01$

数値は対照群を 100 とした場合の値。

空欄は有意差無しを示す。

*: ブロック番号

学習および記憶試験 (水迷路試験) ; 対照群と比べ投与群で顕著に認められた指標の変動を次頁の表に示す。

生後 23 および 30 日、生後 60 および 67 日に行った水迷路試験では、サブセット VI の 80 mg/kg 群の雌で再学習 (平均成功試行回数) の有意な減少が認められたが、用量反応が認められず、選抜した雌雄児動物には学習、再学習および記憶に検体投与に関連した影響は認められなかった。

サブセットVIの水迷路試験結果（生後 60 および 67 日）

性別	雄			雌		
投与量 (mg/kg 体重/日)	8	80	800	8	80	800
再学習					↓15	

Fisher の直接確率検定法（片側）、Wilcoxon 検定（片側） ↓: $P \leq 0.01$ 、有意水準: $P \leq 0.05$
 表中の数値は対照群を 100 とした場合の値。
 空欄は有意差無しを示す。

神経病理学的検査：

臓器重量；対照群と比べ投与群で顕著に認められた項目の変動を下表に示す。

生後 22 日および 62 日の脳絶対重量が、80 および 800 mg/kg 群の雌雄ならびに 8 mg/kg 群の生後 22 日の雌および生後 62 日の雄で、統計学的に有意に減少した。また、生後 22 日の 80 および 800 mg/kg 群の雌雄で脳の相対重量が有意に増加した。しかし、生後 62 日では有意な変動が認められなかった。

生後 22 日の体重は雌雄ともに減少しており、80 および 800 mg/kg 群の雌雄で統計学的な有意差が認められた。生後 62 日の体重にも、雌 8 mg/kg 群を除いて雌雄ともに減少傾向が認められ、雌 800 mg/kg 群では統計的有意差が認められた。したがって、生後 22 日および 62 日の検体投与群で認められた脳絶対重量の減少や相対重量の増加は、体重減少に伴う変化と考えられた。

性別	雄			雌		
投与量 (mg/kg 体重/日)	8	80	800	8	80	800
体重	生後 22 日	↓85	↓86	↓93	↓79	↓81
	生後 62 日					↓94
脳絶対重量	生後 22 日	↓93	↓93	↓96	↓87	↓88
	生後 62 日	↓96	↓94	↓95	↓94	↓94
脳相対重量	生後 22 日	↑109	↑108		↑114	↑109
	生後 62 日					

Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定（両側） ↑ ↓: $P \leq 0.05$ 、↑ ↓: $P \leq 0.01$
 数値は対照群を 100 とした場合の値。
 空欄は有意差無しを示す。

肉眼的病理検査；対照群と比べ投与群で顕著に認められた所見を下表に示す。

生後 22 日の観察では、肉眼的な病変は認められなかった。

生後 62 日の観察では、800 mg/kg 群の雌雄 1 匹で角膜の混濁が認められた。また、雄 80 mg/kg 群の 1 匹で紅涙が認められたが、他にはなく自然発生性の病変と考えられた。

生後 62 日の肉眼的病変の観察結果

性別 投与量 (mg/kg 体重/日)	雄				雌			
	0	8	80	800	0	8	80	800
観察動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
紅涙			1					
角膜混濁				1				1

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

空欄は所見を有する動物数 0 を示す。

病理組織学的検査；対照群と比べ投与群で顕著に認められた所見を次表に示す。

生後 22 日群では、雌雄ともに 800 mg/kg 群の全動物および 80 mg/kg 群の各 3 匹ならびに 8 mg/kg 群の雄の眼球で角膜炎が認められ、その程度も高用量群でより重度に認められた。

しかし、神経系には特に変化を認めなかった。

生後 62 日群では、肉眼観察で、800 mg/kg 群の雌雄各 1 匹の眼球で認められた「角膜混濁」に対応する組織変化が認められなかった。

神経系には、800 mg/kg 群の雄 1 匹の前葉および頭頂葉に脳室拡張が認められたが、その他には認められなかったため、自然発生性あるいは固定時の人工産物と考えられた。近位坐骨神経および遠位脛骨神経で、雄あるいは雌の対照群と 800 mg/kg 群で軸索変性が認められたが、単発性で自然発生性と考えられ、中枢および抹稍神経には検体投与に起因する影響は認められなかった。

また、下垂体で、対照群の雄 1 匹および 800 mg/kg 群の雌 1 匹に嚢胞が認められたが、自然発生性と考えられた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

性別	雄				雌			
投与量 (mg/kg 体重/日)	0	8	80	800	0	8	80	800
観察動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
生後 22 日								
眼 (含視神経) 角膜炎		1	3	10			3	10
生後 62 日								
前葉 脳室拡張				1				
頭頂葉 脳室拡張				1				
近位坐骨神経 軸索変性	1			2	1			
遠位脛骨神経 軸索変性				1				
下垂体 嚢胞	1							1

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

空欄は所見を有する動物数 0 を示す。

全脳の長さと同幅の形態測定；対照群と比べ投与群で顕著に認められた項目の変動を下表に示す。

生後 22 日および 62 日の全脳の平均長が、80 および 800 mg/kg 群の雌雄ならびに 8 mg/kg 群の生後 62 日の雄で、統計学的に有意に減少した。

全脳の平均幅は、生後 22 日の 80 および 800 mg/kg 群の雌雄で有意に減少しており、また、雌では 8 mg/kg 群でも統計学的有意に減少した。いずれも脳重量と同様に、生後 22 日および 62 日の検体投与群で認められた体重減少に伴う変化と考えられた。

性別	雄			雌			
投与量 (mg/kg 体重/日)	8	80	800	8	80	800	
長さ	生後 22 日		↓98	↓97		↓96	↓96
	生後 62 日	↓97	↓97	↓97	↓98	↓97	↓97
幅	生後 22 日		↓98	↓98	↓98	↓96	↓97
	生後 62 日						

Bonferroni-Holm 補正した Wilcoxon 検定 (片側) ↓: $P \leq 0.05$, ↓↓: $P \leq 0.01$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値。

空欄は有意差無しを示す。

脳主要領域の形態計測；対照群と比べ投与群で顕著に認められた項目の変動を次頁の表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

両性および両計測時期についての比較で、雌においても雄においても全用量群で様々な領域の計測値に有意な減少が認められた。

しかしながら、生後 62 日に検査した雄ではその他の脳の主要領域の計測値も減少し、海馬や小脳皮質に対する特異的な作用よりも非特異的な成長遅延を示していたこと、雌では生後 22 日の供試動物にも生後 62 日の供試動物にも特異的な影響は認められなかったこと、ならびに中枢および末梢神経系の光学顕微鏡検査では、構造発達異常や機能欠損を示すその他の所見は認められなかったことから、これらの計測値の有意な減少は脳の構造に対する被験物質に関連した特異的な影響ではなく、偶発的なものと考えられた。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg 体重/日)		8	80	800	8	80	800
新皮質 (前頭皮質、頭頂皮質)							
前頭皮質厚 左脳	生後 22 日						↓90
	生後 62 日			↓95		↓92	
前頭皮質厚 右脳	生後 22 日					↓93	↓91
	生後 62 日			↓89		↓91	
頭頂皮質厚 左脳	生後 22 日						
	生後 62 日	↓93		↓90	↓92	↓92	
頭頂皮質厚 右脳	生後 22 日					↓95	↓93
	生後 62 日	↓85	↓92	↓92	↓88	↓88	↓93
尾状核/被殻							
尾状核/被殻 左脳	生後 22 日						
	生後 62 日						↓93
尾状核/被殻 右脳	生後 22 日						
	生後 62 日						↓94
海馬							
左海馬	生後 22 日	↓94	↓92	↓94			↓93
	生後 62 日	↓90	↓89	↓94		↓91	↓94
右海馬	生後 22 日	↓90	↓89	↓93		↓93	↓95
	生後 62 日	↓89	↓89	↓93		↓89	↓94
小脳							
小脳椎体*	生後 22 日		↓92	↓86			
	生後 62 日						

Wilcoxon 検定 (片側) ↓ : $P \leq 0.05$ 、↓↓ : $P \leq 0.01$

* : 小脳椎体 (第Ⅶ小葉) 頂部と基部の中間部分

数値は対照群を 100 とした場合の値。

空欄は有意差無しを示す。

以上の結果より、妊娠が推定される雌ラットに検体を飼料に混入して投与した場合、生後 22 および 62 日の出生児には、高用量群を中心に低用量群の 8 mg/kg 群においても体重減少あるいは体重増加量の抑制が認められた。また、8 mg/kg 以上の群の雌雄あるいはいずれかの性で聴覚驚愕反応の平均最大振幅の有意な減少ならびに振幅の有意な減少を認めた。さらに、検体投与群で、絶対脳重量の減少、脳の長さおよび幅の減少、前頭皮質および／あるいは頭頂皮質の有意な小型化等の脳の形態計測項目の変化が認められた。しかし、中枢および末梢神経の病理組織学的検査では、構造発達異常や機能欠損を示す所見は認められなかった。これらの項目の変化は、いずれも脳または脳の特定領域に対する特異的な影響ではなく、全身的な成長抑制による二次的な影響と考えられた。したがって、臨床的および神経病理学的観点からは、いずれの用量群にも発達神経毒性は認められなかった。

投与に関連した唯一の病変は、生後 22 日の全投与群および生後 62 日の高用量群に認められた角膜炎で、血中チロシン濃度の増加によるものと推察された。

したがって、発達神経毒性の無毒性量 (NOAEL) は 800 mg/kg と判断される。眼病変 (角膜炎) および発生毒性 (体重減少および体重増加抑制) に関する無影響量 (NOEL) はも定められなかった。

⑩ 催奇形性試験

1) ラットを用いた催奇形性試験

(資料 No. 毒 A26)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

検体純度:

供試動物: Wistar 系(CrlGlxBrlHan:WI)妊娠ラット (11 から 14 週齢)、1 群 25 匹

投与期間: 器官形成期間 14 日間 (妊娠 6 日~19 日) 投与

(2000 年 3 月 7 日実験開始~3 月 29 日解剖終了)

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させ、0、100、300、1000 mg/kg 体重/日の投与レベルで、妊娠 6 日から 19 日 (膈内に精子を確認した日を妊娠 0 日とし、着床から分娩予定日前日) までの 14 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液のみを同様にして投与した。

試験開始前に、同等のバッチを用いた検体懸濁液の分析を行い、96 時間以上の室温保存安定性を得た。また、投与期間開始時および終了前の 2 回、検体懸濁液の濃度分析を行い、いずれも設定濃度に対する割合が 90%以上であることが確認された。投与期間開始時の 100 および 1000 mg/kg/日群用の懸濁液については、均一性も確認された。

投与量設定根拠:

観察・検査項目:

親動物: 一般状態および生死を毎日観察した。体重を妊娠 0、1、3、6、8、10、13、15、17、19 および 20 日に測定し、各測定日間の体重変化量も算出した。さらに最終解剖後に補正体重増加量 (妊娠 20 日の最終体重一切開前の子宮重量-妊娠 6 日の体重) を算出した。摂餌量は、妊娠 0 日を除いて体重測定と同日に測定した。妊娠 20 日に剖検し、肉眼病理検査を行い、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胎児 (早期吸収、後期吸収、死亡胎児) 数を記録した。

生存胎児: 親動物の剖検時に、体重を測定し外表異常の観察を行った。同時に胎児の生死ならびに胎盤、臍帯、胎膜、胎水の状態を観察するとともに胎盤重量を測定した。同腹の生存胎児を 2 群に分け、約半数を骨格検査に、残りの半数を内臓検査に供した。

結果: 概要を次々頁以降の表に示した。

[母動物への影響]

全ての検体投与群で投与初期に軽度かつ一時的な体重増加量の抑制が対照群に比べて認められた。

[胎児への影響]

全ての検体投与群で平均胎児重量が雌雄ともに対照群に比べ統計学的有意に低下した。

外表所見

検体投与に関連した所見は認められなかった。

外表奇形として、臍ヘルニア、無眼球（両側）および短尾が 100 mg/kg/日群の 1 例（0.4%）に、全身性浮腫が同群の 1 例（0.4%）に、口蓋裂が 300 mg/kg/日群の 1 例（0.4%）に観察された。

外表奇形を示す異常胎児の 1 腹当たりの平均割合は、対照群、100、300 および 1000 mg/kg/日群でそれぞれ 0.0%、0.6%、0.5% および 0.0% であり、いずれも統計学的に有意な発生率ではなかった。

内臓所見

検体投与に関連した所見は認められなかった。

内臓奇形として、小腎が 100 mg/kg/日群の 1 例（0.8%）に、内臓変異として、脳室拡張、腎盂拡張および尿管拡張が各群に観察されたが、いずれも統計学的に有意な発生率ではなかった。

骨格所見

骨格奇形として、100 および 300 mg/kg/日群で高度の骨化遅延（頭蓋骨、胸骨、椎骨、骨盤骨、前/後肢の骨化遅延、軟骨変化はなし）が各 1 例に観察された。また、300 mg/kg/日群で基底蝶形骨形態異常（翼状骨および鼓室輪と両側性に癒合、両側）が 1 例に、胸骨分節の位置異常および二分（軟骨変化なし）が 1 例に認められた。骨格奇形を示す異常胎児の 1 腹当たりの平均割合は、対照群、100、300 および 1000 mg/kg/日群でそれぞれ 0.0%、0.6%、2.2% および 0.0% であり、300 mg/kg/日群で統計学的に有意な発生率の増加を示したが、用量との関連性がなく、背景データの範囲内であった。

骨格変異として、頭蓋骨（種々の頭蓋骨の骨化遅延/上後頭骨または基（底）後頭骨の孔/舌骨の骨化遅延または未骨化）、脊柱（過剰胸椎または過剰腰椎/頸椎、胸椎、仙椎または尾椎の骨化遅延または未骨化/仙椎形態異常）、肋骨（波状肋骨/過剰肋骨（第 14 肋骨または頸肋））、胸骨（半胸骨分節または胸骨分節形態異常/胸骨分節の骨化遅延または未骨化）、腰帯（恥骨の骨化遅延または未骨化）および四肢（中手骨または中足骨の骨化遅延）が対照群を含む各群に散見された。骨格変異を示す異常胎児の 1 腹当たりの平均割合は、対照群、100、300 および 1000 mg/kg/日群でそれぞれ 83.5%、98.0%、99.3% および 98.3% であり、全ての検体投与群で統計学的に有意な発生率の増加を示した。変異の内、胸椎椎体や胸骨の骨化過程の遅延および過剰椎骨または過剰肋骨を示す異常胎児の 1 腹当たりの平均割合が検体投与群で有意に増加した。これは検体投与によるものと考えられ、少なくともその一部は被験物質投与群における胎児体重の減少に関連するものと考えられた。また、過剰肋骨および過剰胸椎を有する胎児数の増加は、母動物の非特異的ストレスを表わす胚/胎児毒性と評価され、これらの用量における検体の催奇形性を示すものとは考えられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

母動物に対する影響として、全ての検体投与群において投与初期に軽度かつ一時的な体重増加量の抑制が認められた。

胎児への影響については、全ての検体投与群で軽度の軸骨格骨化遅延および軽度の胚/胎児毒性が平均胎児体重の低下とともに認められた。

以上の結果から、母動物および胎児に対する無毒性量 (NOAEL) は、いずれも 100 mg/kg/日未満であったが、胎児に対する催奇形性は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	100	300	1000	
1 群当たりの動物数		25	25	25	25	
母	一般状態					
	死亡数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	体重変化 (g) ^s 0 - 6 日	21.3	19.5	20.3	20.2	
	1 - 3 日	7.9	6.3	↓ 5.8	↓ 5.8	
	6 - 8 日	3.7	2.0	1.6	↓ 1.0	
	8 - 10 日	8.3	↓ 6.0	↓ 6.0	↓ 5.3	
	0 - 20 日	97.4	94.2	93.5	92.2	
	授餌量 (g) ^s 6 - 8 日	18.4	17.1	↓ 16.9	↓ 16.7	
	13 - 15 日	19.9	↓ 18.6	↓ 18.6	18.9	
	臓器重量 妊娠子宮 (g)	51.9	50.3	50.8	47.4	
妊娠数	24 (96)	25 (100)	24 (96)	22 (88)		
動物	剖検所見					
	検査動物数	24	25	24	22	
	着床	平均黄体数	12.5	12.1	11.7	11.5
	平均着床数	10.7	11.1	11.0	10.5	
	所見	平均生存胎児数	10.2	10.3	10.3	9.8
	平均着床前胚死亡率	(14.9)	(8.2)	(5.7)	(9.5)	
	平均着床後胚死亡率	(5.5)	(7.1)	(7.8)	(7.1)	
	平均胎児重量 (g) ^s 雄	3.4	↓ 3.1	↓ 3.2	↓ 3.1	
	雌	3.2	↓ 3.0	↓ 3.0	↓ 3.0	
	平均胎盤重量 (g) 雄	0.42	0.42	0.42	0.41	
雌	0.41	0.39	0.42	0.40		
性比 (雄)	(44)	(44)	(50)	(50)		
胎児	検査胎児数	244	257	246	215	
	臍ヘルニア		1 (0.4) [0.3]			
	無眼球		1 (0.4) [0.3]			
	短尾		1 (0.4) [0.3]			
	全身性浮腫		1 (0.4) [0.3]			
	口蓋裂			1 (0.4) [0.5]		
	《総外表奇形胎児数》		2 (0.8) [0.6]	1 (0.4) [0.5]		
	《外表奇形を示す異常胎児の 1 腹当たりの平均割合 (%)》		0.6	0.5		

^s: Dunnett 検定 ↓: P ≤ 0.05, ↓↓: P ≤ 0.01

空欄は正常あるいは該当する動物なしを示す。() 内の数値は全体数に対する%。

[] 内の数値は 1 腹当たりの平均%。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	100	300	1000
1 群当たりの母動物数		24	25	24	22
内 臓 所 見	検査胎児数	117	123	117	101
	[奇形]				
	小腎		1 (0.8) [0.7]		
	《内臓奇形を示す異常胎児の 1 腹当たりの平均割合 (%)》		0.7		
	[変異]				
	脳室拡張		1 (0.8) [0.7]		1 (1.0) [1.1]
	腎盂拡張	18 (15) [16]	25 (20) [21]	19 (16) [20]	11 (11) [10]
	尿管拡張	4 (3.4) [2.8]	5 (4.1) [4.3]	1 (0.9) [1.0]	2 (2.0) [1.8]
	《総変異胎児数》	18 (15) [16.1]	26 (21) [21.3]	19 (16) [20.0]	12 (12) [11.5]
	《内臓変異を示す異常胎児の 1 腹当たりの平均割合 (%)》	16.1	21.3	20.0	11.5
胎 児 骨 格 所 見	検査胎児数	127	134	129	114
	[奇形]				
	高度の骨化遅延		1 (0.7) [0.6]	1 (0.8) [0.8]	
	基底蝶形骨形態異常			1 (0.8) [0.8]	
	胸骨分節の位置異常 および二分			1 (0.8) [0.8]	
	《総骨格奇形胎児数》		1 (0.7) [0.6]	3 (2.3) [2.2]	
	《骨格奇形を示す異常胎児の 1 腹当たりの平均割合 (%)》		0.6	↑ 2.2	
	[変異 《異常胎児の 1 腹当たりの平均割合 (%) を示す》]				
	基底蝶形骨の孔			↑ 2.1	1.8
	胸椎椎体ダンベル型骨化(軟骨変化なし)		↑ 2.3	2.1	↑ 3.7
	胸椎椎体ダンベル型骨化(ダンベル型椎体軟骨)	0.7	2.8	4.9	↑ 6.0
	胸椎椎体骨化遅延(軟骨変化なし)	2.2	5.3	↑ 12.7	↑ 12.4
	過剰胸椎	1.4	↑ 11.1	↑ 12.2	↑ 12.1
仙椎形態異常	1.3	4.4	↑ 14.7	↑ 11.2	

† : Wilcoxon 検定 ↑ : P ≤ 0.05、↑↑ : P ≤ 0.01

空欄は該当する動物なしを示す。() 内の数値は全体数に対する%。

[] 内の数値は 1 腹当たりの平均%。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	100	300	1000
1 群当たりの母動物数		24	25	24	22
胎 児 所 見	検査胎児数	127	134	129	114
	[変異《異常胎児の1腹当たりの平均割合 (%) を示す》]				
	骨↑ 胸骨分節未骨化 (軟骨変化なし)	14.6	↑44.1	↑38.2	↑49.3
	胸骨分節骨化遅延 (軟骨変化なし)	45.9	52.6	↑64.4	↑66.4
	過剰肋骨 (第14) (軟骨あり)	4.4	↑24.4	↑27.0	↑21.7
	過剰肋骨 (第14) (軟骨なし)	39.6	↑69.0	↑60.6	↑64.5
	《総変異胎児数》	111 (87)	131 (98)	128 (99)	112 (98)
	《骨格変異を示す異常胎児の1腹当たりの平均割合 (%)》	83.5	↑98.0	↑99.3	↑98.3

↑ : Wilcoxon 検定 ↑ : P ≤ 0.05、↑↑ : P ≤ 0.01

空欄は該当する動物なしを示す。() 内の数値は全体数に対する%

2) ラットを用いた催奇形性試験

(資料 No.毒 A27)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

検体純度:

供試動物: Wistar (CriGlxBrIHan:WI) 系妊娠ラット (投与開始時 11~13 週齢、1 群 25 匹)

投与期間: 器官形成期間 12 日間 (妊娠 6~19 日投与)

(2002 年 11 月 18 日投与開始~12 月 4 日最終解剖)

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させ、0、1、5 および 25 mg/kg 体重/日を、着床から分娩予定日前日 (妊娠 6 日~19 日: 膈内に精子を確認した日を妊娠 0 日とした) まで、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液のみを同様にして投与した。試験を開始する前に、別バッチ (N26) の検体を用いた十分低濃度 (0.1 mg/L) の検体液 (媒体は水) 分析を行い、室温での 7 日間の安定性を確認した。また、投与開始時および終了前に検体懸濁液の濃度および均一性 (均一性は投与開始時のみ) について分析を行い、適正に調製されていることを確認した。

投与量設定の根拠:

観察・検査項目:

親動物: 一般症状および生死を少なくとも 1 日 1 回観察し、妊娠 0、1、3、6、8、10、13、15、17、19 および 20 日に体重を測定した。摂餌量は、妊娠 0 日を除いて体重測定と同日に測定した。妊娠 20 日目に頸椎脱臼により屠殺して帝王切開し、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胎児数を記録した。さらに各データから受胎率、着床前/着床後胚死亡率 (%) を算出した。

胎児検査: 体重測定、性別の判定および外表異常の観察を行った。同時に胎盤、臍帯、胎膜、胎水の状態を観察するとともに胎盤重量を測定した。生存胎児はペントバルビタールの皮下投与により屠殺した。各同腹児群の約半数の生存胎児については骨格標本作製し、骨格の異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。

結 果: 概要を次々頁以降に示した。

いずれの用量群においても検体の投与に起因すると考えられる母動物の死亡、一般状態の変化および剖検所見は認められなかった。なお、中間用量の 5 mg/kg/日で 1 匹の左後肢に皮膚病変が、剖検所見として低用量群 1 mg/kg/日で 1 匹の胸腺に出血が認められたが、いずれも単発性で自然発生性と判断された。

高用量群の 25 mg/kg/日でも、母動物の体重および体重増加量、摂餌量には対照群との間に差がなかった。また、妊娠子宮重量、黄体数、死亡・吸収胎児数および生存胎児数に有意な変動は認められず、全用量群で母動物および着床所

見)に検体投与による影響は認められなかった。

高用量の 25 mg/kg/日 で平均胎児重量に統計学的に有意な減少が認められた。他の群では、平均胎児重量が対照群と大差なく、検体投与による影響は認められなかった。胎児観察においては、外表奇形として 1 mg/kg/日 群の 1 例のみに左前肢に多指が認められ、それに関連して骨格奇形で指骨過剰が認められたが、低用量における単発性の病変で用量との関連性がないため検体投与に関連する影響とは考えられなかった。また、外表変異および分類不能所見はいずれの群にも認められなかった。

内臓奇形もいずれの群においても認められなかった。内臓変異として、腎盂拡張および尿管拡張が全群で認められたが、これらの所見は用量相関性がなく、用いた系統のラットでしばしば認められる所見であることから検体投与による影響とは考えられなかった。また、分類不能の内臓所見も認められなかった。

骨格検査においては、胸骨、脊柱、上腕骨あるいは頭蓋骨の各種奇形が各検体投与群に 0.8~2.9%の頻度で観察され、対照群には観察されなかった。しかし、これらの奇形はいずれも明らかな用量相関性がなく、背景データ (0.0~5.4% : 1 腹当たりの平均割合) の範囲内であった。したがって、これらの骨格奇形は検体投与に起因した変化とは考えられなかった。また、骨格変異は、全群で様々な変異が認められ、特に肋骨過剰(第 14)が 5 mg/kg/日 および 25 mg/kg/日 群で有意に増加した (異常胎児の 1 腹当たりの平均割合)。また、過剰胸椎がこれらの用量群で増加し、いずれも検体投与による影響と考えられた。その他の骨格変異は、頭蓋骨 (種々の頭蓋骨または頭蓋骨全体の骨化遅延/上後頭骨の孔/舌骨の骨化遅延または未化骨)、脊柱 (過剰胸椎または過剰腰椎/頸椎、胸椎、腰椎、または仙椎のダンベル型化、二分骨、骨化遅延または未化骨/仙椎形態異常/仙椎椎体・椎弓癒合)、肋骨 (波状肋骨/過剰肋骨)、胸骨 (胸骨分節単一骨化、胸骨分節の二分または形態異常/胸骨分節の骨化遅延または未化骨)、腰帯 (恥骨の骨化遅延) および全身骨格 (全身的な骨化遅延) 等に観察されたが、これらはいずれも明らかな用量相関がないか、群間に生物学的に意味のある差が認められないか、または背景データの範囲内 (0.0~74.6% : 1 腹当たりの平均割合) であり、自然発生性の変化と判断された。さらに、分類不能軟骨所見が対照群を含む全群で認められたが、各群でほぼ同等の発生頻度で、自然発生性の変化と判断された。

本試験の 5 および 25 mg/kg/日 群で認められた肋骨過剰を有する胎児数の増加は、奇形発生の増加を伴っていないことから、母動物の非特異的ストレスを表す胚/胎児毒性と評価され、これらの用量における検体の催奇形性を示すものとは考えられなかった。

以上の結果から、母動物に対する無毒性量 (NOAEL) は、25 mg/kg 体重/日、胎児動物の NOAEL は、1 mg/kg 体重/日である。また、5 mg/kg 体重/日以上用量で軽度の胚/胎児毒性の徴候が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	1	5	25	
1群当たりの動物数		25	25	25	25	
親動物	一般状態 後肢：皮膚病変			1 (4.0)		
	死亡数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	体重変化 (g) ^s	0 - 6日	25.2	25.9	24.4	24.0
		6 - 19日	69.9	74.5	67.8	68.6
		0 - 20日	107.5	112.3	104.7	104.2
	摂餌量(g/匹/日) ^s	0 - 20日	19.2	19.4	19.1	19.0
	妊娠数	23 (92)	21 (84)	24 (96)	22 (88)	
	剖検所見	胸腺：出血		1 (4.0)		
	着床所見	^s 検査動物数	23	21	24	22
		子宮重量*	100	105	97	96
平均黄体数		9.7	10.3	10.0	10.0	
平均生存胎児数		8.8 (96.3)	9.1 (94.0)	8.7 (95.5)	8.6 (92.3)	
平均死亡胎児数		0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	
平均吸収胚数		0.3 (3.7)	0.6 (6.0)	0.5 (4.5)	0.6 (7.7)	
平均着床前胚死亡率		(5.9)	(5.9)	(9.0)	(7.0)	
平均着床後胚死亡率		(3.7)	(6.0)	(4.5)	(7.7)	
胎児動物	平均胎児重量 (g) ^s	雄	3.7	3.6	3.6	↓ 3.4
		雌	3.5	3.5	3.4	3.3
	平均胎盤重量 (g) ^s	0.46	0.47	0.48	0.50	
	性比 (雄)	(46.8)	(58.1)	(57.4)	(45.8)	
	外表所見	検査胎児数	203	191	209	190
[奇形]			1 [0.5]			
多指			1 [0.5]			
[変異]		0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]	
[分類不能所見]		0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]	
内臓所見		検査胎児数	96	89	99	91
		[奇形]	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]
		[変異]	4 [4.0]	5 [5.2]	7 [9.8]	6 [7.0]
		腎盂拡張	4 [4.0]	5 [5.2]	7 [9.8]	6 [7.0]
		尿管拡張	2 [2.2]	2 [1.9]	2 [5.0]	1 [1.1]
[分類不能所見]	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]		

^s : Dunnett 検定 ↓ : P ≤ 0.01、有意水準 : P ≤ 0.05

* : 対照群を 100 とした場合の値。

空欄は正常あるいは該当する動物なしを示す。

() 内の数値は全体数に対する%。

[] 内の数値は 1 腹当たりの平均% (Wilcoxon 検定で有意差無し、有意水準 : P ≤ 0.05)。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	1	5	25
検査胎児数		107	102	110	99
胎 児 動 物 見	[奇形]		3 [↑2.9]	2 [1.9]	2 [2.0]
	基底蝶形骨形態異常			1 [0.8]	
	脊柱およびあるいは肋骨の 重度形態異常			1 [1.0]	
	胸骨分節変位および二分 (軟骨変化：無)		1 [1.0]		2 [2.0]
	上腕骨形態異常		1 [1.0]		
	指骨過剰 (軟骨：有)		1 [1.0]		
	[変異]	103 [96.5]	96 [93.9]	107 [97.8]	96 [97.0]
	全身骨化遅延				1 [0.9]
	上後頭骨孔	44 [42.8]	44 [43.8]	48 [43.2]	36 [33.9]
	基底蝶形骨の骨化遅延	2 [1.7]	3 [4.0]	2 [1.9]	1 [0.9]
	頭頂間骨の骨化遅延	31 [27.4]	13 [12.1]	16 [17.2]	17 [16.8]
	頭頂骨の骨化遅延	32 [27.6]	9 [7.9]	14 [14.5]	20 [20.6]
	上後頭骨の骨化遅延 (軟骨変化：無)	15 [13.3]	12 [11.5]	20 [18.8]	21 [25.6]
	頭蓋骨の骨化遅延 (軟骨変化：無)	10 [9.0]	5 [5.5]	5 [4.8]	6 [6.3]
	舌骨の骨化遅延 (軟骨：有)		1 [1.0]	2 [1.9]	1 [1.1]
	舌骨未化骨 (軟骨：有)	2 [1.8]		1 [1.0]	
	前頭骨の骨化遅延 (軟骨変化：無)	3 [2.3]	2 [1.6]	5 [4.2]	4 [3.6]
	頸椎椎体の骨化遅延		1 [1.0]	1 [0.8]	
	胸椎椎体の骨化遅延	2 [1.7]	3 [3.3]	5 [4.4]	9 [9.2]
	胸椎椎体のダンベル型骨化 (軟骨変化：無)	3 [3.9]	2 [2.8]	3 [2.8]	5 [5.2]
	胸椎椎体；ダンベル型 (ダンベル状椎体軟骨)	9 [9.2]	10 [9.8]	13 [11.3]	15 [17.7]
	過剰胸椎	1 [0.9]	1 [0.8]	6 [6.4]	3 [2.7]
	胸椎椎体二分化骨 (ダンベル状椎体軟骨)	1 [2.2]			2 [1.8]
胸椎椎体未化骨 (ダンベル状椎体軟骨)				1 [1.1]	
過剰腰椎				1 [0.9]	
腰椎椎体ダンベル型骨化 (ダンベル状椎体軟骨)	2 [1.7]	2 [2.0]	2 [2.2]		

空欄は該当する動物なしを示す。

[] 内の数値は1腹当たりの平均% (Wilcoxon 検定、↑: P ≤ 0.05)。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/day)		0	1	5	25	
検査胎児数		107	102	110	99	
胎 児 動 物	骨 格 所 見	仙椎の形態異常	1 [0.9]	4 [3.7]	3 [2.4]	4 [3.9]
		仙椎弓の骨化遅延(軟骨:有)	3 [4.1]	2 [2.1]	4 [3.9]	2 [1.7]
		仙椎体および仙椎弓の癒合 (軟骨変化:無)	1 [2.2]	2 [1.9]		
		仙椎の骨化遅延 (軟骨変化:無)		1 [1.2]		
		胸骨分節未化骨 (軟骨変化:無)	19 [16.9]	19 [18.0]	19 [16.5]	27 [30.4]
		胸骨分節の骨化遅延 (軟骨変化:無)	62 [58.6]	62 [61.7]	69 [62.7]	67 [63.8]
		胸骨分節形態異常 (軟骨変化:無)	24 [24.6]	22 [21.5]	23 [19.7]	21 [20.1]
		胸骨分節二分骨化 (軟骨変化:無)	3 [2.6]	1 [1.2]		
		胸骨分節単一骨化 (軟骨変化:無)	4 [4.5]			2 [2.0]
		過剰肋骨(第14)(軟骨:有)	4 [4.1]	8 [6.7]	12 [↑11.9]	13 [↑12.3]
		過剰肋骨(第14)(軟骨:無)	44 [40.9]	41 [41.6]	49 [45.0]	54 [55.9]
		頸肋(軟骨:有)		2 [3.2]	1 [0.7]	
		頸肋(軟骨:無)	5 [4.3]	5 [4.8]	6 [4.9]	2 [1.8]
		波状肋骨	10 [9.6]	2 [2.0]	3 [3.5]	1 [0.9]
		恥骨の骨化遅延	1 [0.9]		1 [0.8]	3 [2.8]
		[分類不能軟骨所見]	50 [45.9]	45 [45.2]	34 [31.3]	31 [30.3]
		基底蝶形骨および基底後頭 骨間の鋸歯状軟骨	3 [2.6]	1 [1.2]		4 [3.9]
		仙椎弓軟骨未結合		1 [1.0]	1 [1.0]	
		剣状突起二分	46 [41.2]	42 [42.5]	29 [26.1]	22 [21.0]
		胸骨柄鋸歯状軟骨	2 [3.0]	4 [4.3]	5 [5.5]	5 [5.2]
肋骨軟骨部消失	1 [2.2]	1 [1.0]		1 [1.1]		
肋骨軟骨癒合		1 [1.0]				
胸骨柄孔			1 [0.7]			

空欄は該当する動物なしを示す。

[] 内の数値は1腹当たりの平均% (Wilcoxon 検定、↑: P ≤ 0.05)。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

3) ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 No. 毒 A28)

試験機関：BASF 実験毒性学および生態学研究所（ドイツ）

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体純度：

供試動物：22 から 25 週齢のヒマラヤウサギ (Chbb:HM (非近交系)) を入荷し、26 から 31 週齢で人工授精させて 1 群 25 匹の妊娠動物を得た。

投与期間：器官形成期間 22 日間 (妊娠 7~28 日) 投与

(1999 年 10 月 11 日実験開始~11 月 18 日解剖終了、2003 年 3 月 4 日実験完了)

投与方法：検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させ、50、150 および 450 mg/kg/日の投与レベルで、妊娠 7 日から 28 日 (人工授精日を妊娠 0 日とし、着床から分娩予定日前日まで) までの 22 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液のみを同様に投与した。投与容量は、最新体重を基に 10 mL/kg とした。

投与量設定根拠：

観察・検査項目：

親動物；一般状態および生死を毎日観察し、妊娠 0、2、4、7、9、11、14、16、19、21、23、25、28、29 日に体重を測定した。摂餌量は、妊娠期間 (妊娠 1~29 日) を通して毎日測定した。妊娠 29 日にペントバルビタールの静脈内注射により屠殺して帝王切開を行い、子宮重量 (切開前)、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胎児数を記録した。

生存胎児；帝王切開時に、体重を測定し外表異常の観察を行った。同時に胎児の生死ならびに胎盤、臍帯、胎膜、胎水の状態を観察するとともに胎盤重量を測定した。全生存胎児についてペントバルビタールの皮下投与により屠殺後、腹腔・胸腔における臓器の形態的異常の観察と性別の判定を行った。各母動物について約半数の胎児の頭部を体幹から切り離した。頭部はブアン液で固定後、約 10 枚の横断切片を作製して検査した。胎児 (一部は頭部なし) を剥皮後、エタノールで固定した。数日固定した後、頭部を残した胎児について頭頂骨部分を横断して脳の観察を行った。その後、更に固定し、骨格染色を施し骨格異常の有無を検査した。

結 果：概要を次々頁以降の表に示した。

投与期間中、検体に関連した死亡は認められなかった。母動物に対しては、450 mg/kg/日群で検体投与による毒性徴候が認められた。主な変化は、妊娠 19~21 日、22~23 日および 24~28 日の平均摂餌量の有意な減少、投与期間中の体重増加抑制および流産であった。

150 および 50 mg/kg/日群では、母動物の一般状態、摂餌量および体重に、検体投与による影響は認められなかった。

剖検では、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。また、受胎率、平均黄体数、総着床数、生存胎児数/死亡胎児数、性比、着床前および着床後胚死亡率に検体投与に関連する影響は認められず、胎盤重量にも検体投与に関連した差は認められなかった。

平均胎児体重では、全ての検体投与群で統計学的に有意な減少を示した。胎児の外表検査では、検体投与に関連すると考えられる異常は認められなかった。内臓検査では、片側性の腎臓/尿管欠損が全ての検体投与群で認められ、50 および 150 mg/kg/日群では統計学的に有意な増加を示したが、450 mg/kg/日群では1例のみの発現であった。

骨格検査では、骨格奇形として短肋骨（第1、軟骨不連続または軟骨欠如）の発生頻度が全ての検体投与群で有意に増加した。しかし、用量依存性は認められなかったため、この変化は検体の特異的な催奇形性影響ではないと考えられた。骨格変異として、全ての検体投与群で過剰胸椎が過剰肋骨とともに有意に増加した。骨格奇形所見を考慮すると、軸骨格の特定部位の骨化が検体によって遅延または障害されていることを示しており、これらの所見は平均胎児体重の減少と一致していた。

以上の結果から、母動物に対する無毒性量（NOAEL）は 150 mg/kg/日であった。胎児に対しては、全ての検体投与（50、150、450 mg/kg/日）群で軸骨格の骨化遅延および骨化障害ならびに胚/胎児毒性を示す所見が認められた。さらに、50 および 150 mg/kg/日群では、片側性の腎臓/尿管欠損が認められたが、その発生頻度は 50 mg/kg/日群が最も高かった。胎児動物の無毒性量は得られなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	50	150	450	
1 群当たりの動物数		25	25	25	25	
親 動 物	一般状態					
	死亡		1			
	流産				3	
	床敷中血液混入				1	
	無便			1	5	
	死亡数 ^f	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	3 (12)	
	体重変化(g) ^s	0 - 7日	2.9	18.0	20.0	27.8
		16 - 19日	9.2	3.5	11.2	↓-15.8
		7 - 28日	193.2	160.4	147.4	↓99.3
		0 - 29日	218.5	197.4	182.4	173.9
	補正体重増加量 (g) [*]	-126.4	-114.4	-141.3	-180.7	
	摂餌量 (g) ^s	19 - 20日	77.7	76.4	76.2	↓55.1
		20 - 21日	73.9	73.3	75.0	↓54.4
		22 - 23日	69.4	73.2	77.8	↓51.7
		24 - 25日	75.6	73.5	69.8	↓58.6
		25 - 26日	82.9	80.4	72.6	↓58.2
		26 - 27日	84.9	82.6	73.6	↓62.3
		27 - 28日	89.2	83.6	79.7	↓64.7
	妊娠数	24 (96)	24 (96)	25 (100)	25 (100)	
	剖検所見					
死亡 動物	自己融解		1 (4.0)			
	水腎症		1 (4.0)			
流産 動物	肺：うっ血				1 (4.0)	
	水様便				1 (4.0)	
計画 動物	肺：うっ血	3 (12)	5 (20)	1 (4.0)	1 (4.0)	
	肺：水腫		2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	
	肺：点状出血	1 (4.0)				
	子宮：子宮角盲端化				1 (4.0)	

\$: Dunnett 検定 ↓ : P ≤ 0.05、↓↓ : P ≤ 0.01、

f : Fisher の直接確率検定 有意水準 : P ≤ 0.05

空欄は該当する動物なしを示す。

() 内の数値は全体数に対する%

* : (妊娠 29 日の最終体重) - (切開前の子宮重量) - (妊娠 7 日の体重)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	50	150	450	
親動物	着床所見 [§]	検査動物数	24	23	25	22
		平均黄体数	8.3	8.2	8.4	9.0
		総着床数	172	162	186	181
		平均生存胎児数	6.7 (92.0)	6.5 (89.8)	6.2 (↓81.7)	7.2 (87.4)
		平均吸収胚数	0.5 (8.0)	0.9 (14.1)	↑1.3 (18.3)	1.0 (12.6)
		平均着床前胚死亡率	(14.4)	(13.9)	(11.4)	(7.4)
		平均着床後胚死亡率	(8.0)	(14.1)	(18.3)	(12.6)
胎児動物	平均胎児重量 (g) [§]	雄	37.9	↓33.1	↓34.5	↓31.1
		雌	37.3	↓34.1	34.5	↓30.9
	平均胎盤重量 [§]	4.5	4.4	4.5	4.2	
	性比 (雄)	(54.0)	(51.4)	(45.5)	(45.3)	
	検査胎児数	161	142	153	159	
	外表異常所見	[奇形]				
		髄膜脳瘤		2 (1.4) [1.2]		
		多発性奇形	1 (0.6) [0.5]			
		小口			1 (0.7) [0.7]	
		小舌				1 (0.6) [0.6]
		口蓋裂		1 (0.7) [0.5]	3 (2.0) [1.7]	
		眼瞼開裂			1 (0.7) [0.7]	
		欠指	1 (0.6) [0.7]			
		小肢症	1 (0.6) [0.7]			
四肢の回旋異常					1 (0.6) [0.6]	
《総外表奇形胎児数》	2 (1.2) [1.2]	3 (2.1) [1.7]	3 (2.0) [1.7]	1 (0.6) [0.6]		

§ : Dunnett 検定 ↑↓ : P ≤ 0.05、↓ : P ≤ 0.01

空欄は該当する動物なしを示す。

() 内の数値は全体数に対する%。

[] 内の数値は1腹当たりの平均% (胎児異常は Wilcoxon 検定で有意差なし、有意水準 : P ≤ 0.05)。

投与群 (mg/kg/日)		0	50	150	450	
胎 児 動 物	外 表 異 常 所 見	[変異] 四肢の過屈曲	3 (1.9) [1.5]	2 (1.4) [1.4]		5 (3.1) [2.6]
		《総外表変異胎児数》	3 (1.9) [1.5]	2 (1.4) [1.4]		5 (3.1) [2.6]
		[その他：分類不能] 羊水過多			2 (1.3) [4.0]	1 (0.6) [0.6]
		胎盤類壊死				1 (0.6) [0.9]
		《総分類不能外表異常胎児数》			2 (1.3) [4.0]	2 (1.3) [1.5]
	内 臓 異 常 所 見	[奇形] 小眼			1 (0.6) [0.8]	1 (0.6) [0.5]
		水頭				1 (0.6) [0.9]
		小胸腺				1 (0.6) [0.4]
		大動脈拡張			1 (0.6) [0.5]	2 (1.3) [1.4]
		動脈管遺残		1 (0.7) [0.8]		
		後食道大動脈弓				1 (0.6) [0.6]
		心室拡張				1 (0.6) [0.5]
		三腔心				1 (0.6) [0.5]
		筋性心室中隔欠損	1 (0.6) [0.5]	5 (3.5) ↑ [3.3]	2 (1.3) [1.4]	2 (1.3) [0.9]
		小肺		1 (0.7) [0.8]		1 (0.6) [0.6]

空欄は該当する動物なしを示す。

() 内の数値は全体数に対する%。

[] 内の数値は1腹当たりの平均% (Wilcoxon 検定 ↑: P ≤ 0.05)。

投与群 (mg/kg/日)		0	50	150	450	
胎 児 動 物	内 臓 異 常 所 見	小脾臓	1 (0.6) [0.5]			1 (0.6) [0.9]
		胆嚢欠損	1 (0.6) [0.8]	1 (0.7) [1.1]	1 (0.6) [0.7]	1 (0.6) [0.6]
		腎臓欠損		9 (6.3) ↑ [6.3]	5 (3.2) ↑ [2.7]	1 (0.6) [0.6]
		腎臓位置異常	1 (0.6) [0.5]			1 (0.6) [0.6]
		腎臓形態異常		1 (0.7) [0.8]		
		副腎欠損		1 (0.7) [0.8]	1 (0.6) [0.7]	
		尿管欠損		9 (6.3) ↑ [6.3]	5 (3.2) ↑ [2.7]	2 (1.3) [1.1]
		卵巣位置異常		1 (0.7) [0.8]		1 (0.6) [0.6]
		卵巣欠損		2 (1.4) [1.3]		
		子宮角欠損		2 (1.4) [1.3]		
		《総内臓奇形胎児数》	2 (1.2) [1.3]	16 (11.0) ↑ [11.5]	10 (6.5) ↑ [6.1]	12 (7.5) ↑ [7.1]
		[変異] 嚢胞状脳拡張		2 (1.4) [1.0]	2 (1.3) [1.2]	
		脳室拡張	1 (0.6) [0.6]			
		頸動脈枝位置 異常	25 (16.0) [15.8]	10 (7.0) [10.8]	8 (5.2) [6.2]	6 (3.8) [2.8]
		小胆嚢		3 (2.1) ↑ [2.4]	1 (0.6) [1.0]	
		腎盂拡張				1 (0.6) [0.6]

空欄は該当する動物なしを示す。

() 内の数値は全体数に対する%。

[] 内の数値は1腹当たりの平均% (Wilcoxon検定 ↑: P ≤ 0.05、↑↑: P ≤ 0.01)。

投与群 (mg/kg/日)		0	50	150	450	
胎 児 動 物	内 臓 異 常 所 見	尿管拡張				1 (0.6) [0.6]
		《総内臓変異胎児数》	26 (16.0) [16.4]	15 (11.0) [14.2]	11 (7.1) [8.4]	7 (4.4) [3.3]
		[その他：分類不能] 腹水	8 (5.0) [4.4]	7 (4.9) [5.1]	2 (1.3) [1.5]	6 (3.8) [3.5]
		肝臓梗塞			1 (0.6) [0.4]	
		肝臓変色		1 (0.7) [0.8]		
		膀胱周囲の凝血	2 (1.2) [1.4]	2 (1.4) [1.7]	5 (3.2) [3.2]	
		膀胱拡張				1 (0.6) [0.6]
		《総分類不能異常胎 児数》	10 (6.2) [5.8]	10 (7.0) [7.5]	8 (5.2) [5.1]	7 (4.4) [4.1]
	骨 格 異 常 所 見	[奇形] 多発性奇形	1 (0.6) [0.5]			
		頸椎癒合（軟骨変化 なし）		1 (0.7) [0.5]	1 (0.6) [0.5]	
		頸椎癒合（椎体軟骨 癒合）	1 (0.6) [1.4]			
		頸椎高度奇形		1 (0.7) [0.8]		1 (0.6) [0.9]
		小頸弓（軟骨変化な し）			2 (1.3) [1.2]	1 (0.6) [0.5]
		胸椎高度奇形			1 (0.6) [0.4]	
腰椎半椎					1 (0.6) [0.5]	

空欄は該当する動物なしを示す。

() 内の数値は全体数に対する%。

[] 内の数値は1腹当たりの平均% (Wilcoxon 検定で有意差なし、有意水準：P≤0.05)。

投与群 (mg/kg/日)		0	50	150	450	
胎 児 動 物	骨 格 異 常 所 見	胸骨分節高度癒合 (骨板) (軟骨変化 なし)		1 (0.7) [0.5]	1 (0.6) [0.7]	1 (0.6) [0.5]
		胸骨分節高度奇形	1 (0.6) [0.7]		2 (1.3) [1.1]	
		肋骨癒合 (軟骨形態 異常)			1 (0.6) [0.4]	
		肋間肋骨		1 (0.7) [0.8]	1 (0.6) [0.4]	
		短肋骨 (第1) (軟骨 不連続)		4 (2.8) ↑ [2.7]	6 (3.9) ↑ [3.3]	4 (2.5) ↑ [2.1]
		短肋骨 (第1) (軟骨 有)			2 (1.3) [1.2]	1 (0.6) [0.4]
		短肋骨 (第1) (軟骨 無)			4 (2.6) ↑ [2.1]	
		肋骨欠損 (第1)			4 (2.6) ↑ [2.2]	
		肋骨分岐 (軟骨分 離)	1 (0.6) [0.7]			
		前肢高度奇形	1 (0.6) [0.7]			
		《総骨格奇形胎児数》	3 (1.9) [2.5]	8 (5.6) [5.3]	17 (11) ↑ [9.2]	7 (4.4) [4.0]
		[変異] 舌骨の骨化遅延 (軟 骨有)	15 (9.3) [8.6]	21 (15) [13.7]	32 (21) ↑ [20.4]	31 (19) ↑ [19.4]
		鼻骨・前頭骨間の過 剰骨化部 (軟骨変化 無)	3 (1.9) [1.3]	6 (4.2) [4.5]	2 (1.3) [1.3]	1 (0.6) [0.6]
		頭頂骨の孔	1 (0.6) [0.4]	1 (0.7) [0.8]		
		前頭骨の骨化遅延 (軟骨変化無し)		1 (0.7) [0.8]		

空欄は該当する動物なしを示す。

() 内の数値は全体数に対する%。

[] 内の数値は1腹当たりの平均% (Wilcoxon 検定 ↑: P ≤ 0.05、↑↑: P ≤ 0.01)。

投与群 (mg/kg/日)		0	50	150	450	
胎 児 動 物	骨 格 異 常 所 見	頭頂間骨の骨化遅延 (軟骨変化無し)			1 (0.6) [0.7]	
		頸椎椎体の骨化遅延 (軟骨変化無し)	8 (5.0) [4.9]	52 (37) ↑ [40.0]	61 (40) ↑ [35.2]	72 (45) ↑ [45.6]
		頸椎椎体間過剰骨化部		15 (11) ↑ [10.1]	19 (12) ↑ [10.7]	17 (11) ↑ [10.4]
		頸椎椎体の未骨化 (軟骨変化無し)		3 (2.1) ↑ [2.4]	12 (7.8) ↑ [6.5]	6 (3.8) ↑ [3.6]
		頸椎椎体の片側骨化 (軟骨変化無し)		1 (0.7) [0.8]		
		頸椎椎体の片側骨化 (ダンベル状軟骨)				1 (0.6) [0.5]
		頸椎椎弓間過剰骨化部			1 (0.6) [0.7]	1 (0.6) [0.9]
		頸椎椎体のダンベル状骨化 (軟骨変化無し)			1 (0.6) [0.5]	
		頸椎の骨化遅延 (軟骨変化無し)		1 (0.7) [0.5]	1 (0.6) [0.7]	2 (1.3) [1.0]
		頸椎の骨化遅延 (軟骨分離)			2 (1.3) [1.2]	1 (0.6) [0.5]
		頸椎の骨化遅延 (軟骨半椎)			1 (0.6) [0.4]	
		過剰胸椎		68 (48) ↑ [46.4]	89 (58) ↑ [51.7]	73 (46) ↑ [44.9]
		胸椎椎体ダンベル状骨化 (軟骨変化無し)		1 (0.7) [0.5]		
		胸椎椎体の骨化遅延 (軟骨変化無し)				1 (0.6) [0.6]
過剰腰椎	1 (0.6) [0.7]	2 (1.4) [1.3]	2 (1.3) [1.6]			

空欄は該当する動物なしを示す。

() 内の数値は全体数に対する%。

[] 内の数値は1腹当たりの平均% (Wilcoxon 検定 ↑: P ≤ 0.05、↑: P ≤ 0.01)。

投与群 (mg/kg/日)		0	50	150	450	
胎 児 動 物	骨 格 異 常 所 見	仙椎形態異常		8 (5.6) ↑ [4.9]	3 (1.9) ↑ [2.0]	7 (4.4) ↑ [4.4]
		胸骨分節の骨化遅延 (軟骨変化無し)	47 (29) [31.6]	13 (9.2) [8.6]	19 (12) [12.3]	17 (11) [12.4]
		胸骨分節癒合 (軟骨変化無し)	12 (7.5) [7.4]	18 (13) [12.3]	20 (13) [13.8]	11 (6.9) [7.2]
		胸骨分節形態異常 (軟骨変化無し)	4 (2.5) [3.0]	11 (7.7) ↑ [7.9]	12 (7.8) [6.8]	9 (5.7) [6.3]
		胸骨分節未骨化 (軟骨変化無し)	46 (29) [25.1]	2 (1.4) [1.3]	6 (3.9) [4.7]	5 (3.1) [2.7]
		胸骨分節過剰骨化部 (軟骨変化無し)		2 (1.4) [1.2]	4 (2.6) ↑ [2.1]	2 (1.3) [1.8]
		過剰肋骨 (第 13) (軟骨有)	3 (1.9) [1.9]	88 (62) ↑ [59.4]	96 (62) ↑ [58.1]	93 (58) ↑ [59.6]
		過剰肋骨 (第 13) (軟骨無)	5 (3.1) [3.2]	38 (27) ↑ [24.6]	25 (16) ↑ [16.9]	34 (21) ↑ [21.3]
		頸肋 (軟骨形態異常)	1 (0.6) [0.5]			
		指骨の骨化遅延 (軟骨有)		1 (0.7) [1.1]	3 (1.9) [1.6]	4 (2.5) ↑ [2.4]
		距骨の未骨化 (軟骨有)			2 (1.3) [1.1]	7 (4.4) ↑ [4.1]
		距骨の骨化遅延 (軟骨有)		4 (2.8) ↑ [3.1]	15 (9.7) ↑ [8.2]	8 (5.0) ↑ [6.2]
		《総骨格変異胎児数》	115 (71) [70.2]	131 (92) ↑ [92.1]	142 (92) ↑ [90.9]	147 (92) ↑ [92.6]
		[分類不能軟骨所見]				
		肋軟骨と胸骨の非接合	53 (33) [35.8]	2 (1.4) [1.0]	6 (3.9) [3.4]	2 (1.3) [1.1]
ノブ状肋軟骨	15 (9.3) [12.9]	12 (8.5) [9.1]	17 (11) [11.9]	21 (13) [14.2]		

空欄は該当する動物なしを示す。

() 内の数値は全体数に対する%。

[] 内の数値は1腹当たりの平均% (Wilcoxon 検定 ↑: P ≤ 0.05、↑↑: P ≤ 0.01)。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	50	150	450	
胎 児 動 物	骨 格 異 常 所 見	肋軟骨癒合	1 (0.6) [0.5]	1 (0.7) [1.1]	5 (3.2) [2.8]	2 (1.3) [1.2]
		肋軟骨分岐	4 (2.5) [2.7]		1 (0.6) [0.5]	
		胸骨分節過剰軟骨部			2 (1.3) [1.1]	1 (0.6) [0.9]
		二分肋軟骨	3 (1.9) [2.3]			
		二分剣状突起	1 (0.6) [0.7]		1 (0.6) [0.4]	1 (0.6) [0.5]
		肋軟骨の位置異常		2 (1.4) [1.3]	11 (7.1) ↑ [5.9]	2 (1.3) [1.4]
		《総分類不能軟骨部異常胎児数》	68 (42) [46.2]	17 (12) [12.5]	36 (23) [22.5]	28 (18) [18.8]
	外表・内臓・骨格において奇形を示した胎児数	4 (2.5) [3.4]	24 (17) ↑ [16.4]	25 (16) ↑ [14.1]	19 (12) ↑ [11.2]	
	外表・内臓・骨格において変異を示した胎児数	122 (76) [74.6]	131 (92) ↑ [92.1]	144 (94) ↑ [92.2]	149 (94) ↑ [93.4]	

空欄は該当する動物なしを示す。

() 内の数値は全体数に対する%。

[] 内の数値は1腹当たりの平均% (Wilcoxon検定 ↑: P ≤ 0.05, 兠: P ≤ 0.01)。