

### 3. 皮膚感作性

#### (1) ウニコナゾールP 原体のモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 3-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1985年 (GLP対応)

検 体：ウニコナゾールP 原体

純 度： % (ES体)

試験動物：Hartley系雄モルモット (体重；358~453g)、1群10匹

試験方法：[Buehler法]

感作；モルモットの腹側部を剪毛し、検体感作群では生理食塩水にて湿らせたリント布 (1.5 × 1.5 inch) 上に検体0.5gを展延させたものを、DNCB感作群ではDNCBの0.5%アセトン溶液0.5mlをリント布に含ませたものを貼付し、サージカルテープで24時間閉塞貼布した。適用は隔日、週3回の割合で合計10回行った。

別に設けた検体対照群およびDNCB対照群に対しては感作処置は行わなかった。

惹起；最終感作の2週間後に感作と同様の方法で行った。

各対照群に対しても感作と同様の方法で検体およびDNCBを貼付した。

観察；惹起24および48時間後に局所反応の強さを紅斑と浮腫に分け、Draizeの判定基準に従って採点した。

試験結果；観察した皮膚感作性反応は以下の表の通りである。

群	ウニコナゾールP								DNCB							
	感作				非感作				感作				非感作			
惹起後の時間	24		48		24		48		24		48		24		48	
局所反応 <sup>a)</sup>	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S
反応の 程度 <sup>b)</sup>	0	10 <sup>c)</sup>	10	10	10	10	10	10	0	0	0	0	10	10	10	10
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	3	6	8	6	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	7	3	1	1	0	0	0	0
陽性率	0/10		0/10		0/10		0/10		10/10		10/10		0/10		0/10	

a)：E；紅斑、S；浮腫

b)：0；変化なし、1；軽度な反応 (境界不明瞭)、2；中等度な反応 (境界明瞭)、3；強度な反応

c)：数字はそれぞれの反応を示した動物数を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。  
検体感作群、検体対照群およびDNCB対照群において何ら皮膚反応は認めなかった。  
一方、陽性対照のDNCB感作群では全例において軽度乃至高度の紅斑及び浮腫を認めた。

以上の結果から、ウニコナゾールP原体は感作10回実施するBuehler法において皮膚感作性なしと判定した。

## 4. 急性神経毒性

### ウニコナゾール P の急性神経毒性試験の省略理由

(資料 4)

ウニコナゾール P の急性神経毒性について、関連する試験結果から考察した。

#### 1 急性経口毒性試験

ラットの急性経口毒性試験は、雌雄ともに 0、25、100、200、280、390、550、770、1080 および 1500 mg/kg の用量にて実施された。雌雄共に 280 mg/kg 以上の投与群で死亡の発現が認められた。200mg/kg にて自発運動減少、尿失禁、軟便、下痢、立毛を認めた。死亡を認めた 280mg/kg 以上の用量では、さらに歩行失調、四肢麻痺、正向反射消失、呼吸不規則、呼吸深大、呼吸困難、体温下降、流涙、角膜混濁を認めた。

死亡を認めなかった 200mg/kg にて、尿失禁が認められているが、投与 1 日後のみの一過性の発現であり、自発運動減少、立毛等の全身症状の悪化を示す症状も同時に認めており、特異的な神経系への影響とは考えられなかった。

#### 2 ラットの 90 日間反復経口投与毒性試験

現行の神経毒性試験ガイドラインにおいて、外観、体位、姿勢、自律神経機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系及び異常行動について、詳細な状態の観察が求められている。

一般毒性試験における一般症状観察では、本剤の投与によって最高用量の 3000ppm で一過性の鼻周囲、前肢および性器領域に汚れおよび目に分泌物が認められたが、特異的な神経毒性ではないと考えられる。その他、いずれの観察項目にも本剤が関連したと思われる影響は認められていない。なお、機能検査の一環としての自発運動量、刺激に対する感覚運動反応および握力検査は実施されていない。

神経毒性に関わる坐骨神経、脳、下垂体、脊髄及び眼球及びその付属器における病理組織学的検査では本剤が関連したと思われる異常所見は認められていない。また、脳重量および眼科学的検査が実施されているが、3000ppm 群における体重減少によると思われる脳相対重量の増加以外に本剤が関連したと思われる所見はない。

#### 3 既知神経毒性物質との化学構造の相関

既知神経毒性物質との化学構造に相関はないものと考えられる。

#### 4 考察・結論

ラット急性経口毒性試験において、致死用量以下の用量において、尿失禁が認められているが、投与 1 日後のみの一過性の発現であり、自発運動減少、立毛等の全身症状の悪化を示す症状も同時に認めており、特異的な神経系への影響とは考えられなかった。本剤のラット 90 日間反復経口投与毒性試験においても致死用量以下の用量において特異的な神経毒性を示唆する所見は何ら認められていない。また、本剤の化学構造も既知神経毒性物質と相関はない。従って、以上の点を考慮すると、本剤には特異的な神経毒性作用はないものと判断される。

以上のことから、ウニコナゾール P の急性神経毒性試験実施の必要性はないものと考えられる。

## 5. 亜急性毒性

### (1) ウニコナゾールP原体のラットにおける亜急性毒性試験

(資料5-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1986年 [GLP対応]

検体：ウニコナゾールP原体

純度： % (ES体)

試験動物：SD系ラット(開始時5週令、体重；雄 143~168g、雌 111~130g)、1群雌雄各15匹

投与期間：90日間(投与開始；1984年4月18日、最終解剖；1984年7月20日)

投与方法：検体を0、30、100、1000および3000ppmの濃度で飼料に混入し、自由に90日間摂取させた。飼料は投与期間中4回(最大間隔4週間)調製した。

[投与量設定根拠]

#### 試験項目および試験結果：

一般症状および死亡率：試験期間中、毎日生死および中毒症状を観察した。

3000ppm群雌雄で第1週に鼻周囲、前肢および生殖器周囲の汚れ、眼脂を認めたが、第2週には回復した。その他には各群とも特記すべき一般症状の変化はなかった。

いずれの群にも死亡例は観察されなかった。

体重変化：試験開始日およびその後は週1回体重を測定した。

投与期間中を通じて3000ppm雌雄および1000ppm群雄の体重は、対照群と比べて有意な低値を示し、1000ppm群雌でも5週以後同様な影響が見られた。投与期間中の体重増加量は1000ppm以上の投与群で雌雄とも有意な低値を示した。

摂餌量および摂水量：各週連続3日間の摂餌量および摂水量をケージ単位で測定し、体重kg当たりの1日摂取量を、そのケージの動物の平均体重を用いて算出した。摂餌量(g/kg/日)の低値が1000ppm以上の群の雌雄で第1週に観察された。3000ppm群雄では第2週以降対照群と比べ有意な高値が投与期間中観察されたが、これは体重の低値によるものと考えられた。

摂水量(g/kg/日)は3000ppm群雌雄および1000ppm群雄で第1週に対照群に比べ低値を認めた。その他投与期間中3000ppm群雌雄で摂水量の高値が、特に雄群に多く散見されたが、これは体重の低値によるものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

検体摂取量：試験期間中の平均検体摂取量は次の通りであった。

投与量 (ppm)		30ppm	100ppm	1000ppm	3000ppm
ウコナールP 摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.25	7.48	73.0	228
	雌	2.42	8.36	79.4	229

尿検査：投与期間終了1～2週間前に、全生存動物から腹部圧迫法により新鮮尿を採取し、以下の項目について検査した。

pH、ビリルビン、ブドウ糖、潜血、蛋白、ケトン体、ウロビリノーゲン、沈渣a)

a)：対照群および3000ppm群の雌雄各6匹について、尿沈渣の顕微鏡検査を実施した。

3000ppm群雌雄に蛋白の軽度上昇が認められた以外には検体投与に関連する変化はなかった。

眼科学的検査：投与開始前には全動物を、また投与終了2週間前には対照群および3000ppm群の全生存動物を対象として検査した。なお、検査時、散瞳剤としてミドリンPを使用した。検体投与に関連のある変化は認められなかった。

血液学的検査：投与期間終了後、16時間絶食した全生存動物をエーテル麻酔し、腹大動脈から採血し、以下の検査を行った。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、白血球数、白血球分類、血小板数

対照群と比べて統計学的有意差のある項目を次の表に示した。

項 目	投 与 量 (ppm)							
	雄				雌			
	30	100	1000	3000	30	100	1000	3000
赤血球数			▽97	▼95				▼92
ヘモグロビン濃度		▽97	▼97	▼92			▼96	▼88
ヘマトクリット値		▽96	▼97	▼93				▼90
MCV						▼96		
MCH				▽97		▽97		▼96
MCHC				▽98				▼98
血小板数			▽91	▼84	△108		△110	
白血球数				▽80				
リンパ球	比	▽93		▽95	▼87			
	数	▼77	▽80		▼71			
好中球	比	△140	△135	▲132	▲171			
	数			▲122	▲136			
好酸球	比		△184					

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す。

F検定により等分散性の検定を行い、有意差がない場合はStudentのt検定を、有意差がある場合はFisher-Behrens検定を行った。(▽、△；p<0.05, ▼、▲；p<0.01)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

1000ppm群雄および3000ppm群雌雄に軽度の貧血を示唆する赤血球系パラメーター値の減少が観察された。100ppm群雄および1000ppm群雌のヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の変化は、他のパラメーターの変動がみられないので毒性学的意義はないと考えられた。雄のリンパ球比および好中球比の変動は、これらの実数で比較すると前者では3000ppm群に、後者では1000ppm以上の群において有意差が認められ、これらは毒性学的に意義ある変化と考えられた。また、1000ppm以上の群の雄の血小板数、3000ppm群雄の白血球数の変動は検体投与による影響と考えられたが、それ以外の変動は検体投与と無関係と考えられた。

血液生化学的検査：血液学的検査の項で得た血液から血清を分取し、以下の項目の検査を行った。

アルブミン、ALP、総ビリルビン、尿素窒素、総コレステロール、CPK、クレアチニン、血糖、GOT、GPT、LDH、総蛋白、カルシウム、トリグリセライド、ナトリウム、アルブミン/グロブリン比(A/G比)、カリウム、クロール、コリンエステラーゼ、ロイシンアミノペプチダーゼ(LAP)、リン脂質

対照群と比べて統計学的有意差のある項目を以下の表にまとめた。

項 目	投 与 量 (ppm)							
	雄				雌			
	30	100	1000	3000	30	100	1000	3000
総蛋白			△104	▲112				▲110
アルブミン				▲112				▲108
A/G比								▽94
糖	▼86			▼80				
コレステロール			△118				▲132	▲191
トリグリセライド			▼54	▼2	△197	▲189		
リン脂質				▼68			▲120	▲143
総ビリルビン							▽79	▽74
GOT			▼83	△143				
GPT				▲285				
LDH		▽79	▽76					
LAP				▲116				
コリンエステラーゼ	▲132		△126					
尿素窒素				▲122				
クレアチニン		▽85						
ナトリウム	△101							
カリウム								△108
クロール				▼99				▼98
カルシウム			▲105	▲109			△103	▲108

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す。

F検定により等分散性の検定を行い、有意差がない場合はStudentのt検定を、有意差がある場合はFisher-Behrens検定を行った。(▽、△；p<0.05, ▼、▲；p<0.01)

1000ppm以上の投与群の雌雄に検体投与による影響が観察された。しかし、これらの変動のうち、1000ppm群雄のコレステロール、GOT、LDH、コリンエステラーゼ、また、1000ppm以上の群雌の総ビリルビンの変動は投与量との関連が認められないことから、検体投与に無関係で、毒性学的意義はないと考えられた。更に30および100ppm群雌雄の変動も同様に検体投与と無関係であると考えられた。

肉眼的病理検査：投与期間終了後、全生存動物を屠殺し、肉眼的病理検査を行った。

肝臓において統計学的有意差の認められた所見の発生例数を次の表に示した。

肉眼所見	投 与 量 (ppm)									
	雄					雌				
	0	30	100	1000	3000	0	30	100	1000	3000
検査例数	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
腫大	0	0	0	9↑	15↑	0	0	0	10↑	15↑
褪色	6	4	4	4	15↑	0	0	0	3	7↑
肝小葉構造明瞭化	6	10	6	2	2	1	0	0	8↑	12↑

検定方法；Fisherの直接確率法（↑： $p \leq 0.01$ ）

肝臓の腫大が1000ppm以上の投与群の雌雄で、肝臓の褪色が3000ppm群雌雄で、対照群と比べて発生頻度が有意に増加した。また、肝小葉構造明瞭化が1000ppm以上の群の雌で増加し、検体投与の影響が認められた。その他にもいくつかの所見が観察されたが、それらは自然発生的または偶発的なものと考えられた。

臓器重量：解剖時、全動物について、以下の臓器重量（絶対重量）を測定し、対体重比（相対重量）を求めた。

脳、肺、心臓、脾臓、腎臓、肝臓、精巣/卵巣、下垂体、  
甲状腺（上皮小体を含む）、副腎

対照群と比べて統計学的有意差のある項目を以下の表にまとめた。

項 目		投 与 量 (ppm)							
		雄				雌			
		30	100	1000	3000	30	100	1000	3000
脳	絶対重量								
	相対重量			△106	▲112			▲112	▲113
心臓	絶対重量				▼91				
	相対重量								▲111
肺	絶対重量								
	相対重量			△107	△110				
肝臓	絶対重量			▲129	▲221			▲128	▲192
	相対重量			▲137	▲249		△107	▲142	▲216
腎臓	絶対重量	▼92							
	相対重量				▲107			▲111	▲120
脾臓	絶対重量								
	相対重量			▲114	▲117	-	-	-	-
精巣	絶対重量	▽94	▼93		▼90	-	-	-	-
	相対重量								
卵巢	絶対重量	-	-	-	-				▽88
	相対重量	-	-	-	-				
下垂体	絶対重量								
	相対重量				△110				△108
甲状腺	絶対重量				▲118				
	相対重量			▲117	▲134		△112	△113	▲126
副腎	絶対重量		▼87		▼89				
	相対重量								△111

表中の数字は対照群に対する変動率 (%) を示す。

F検定により等分散性の検定を行い、有意差がない場合はStudentのt検定を、有意差がある場合はFisher-Behrens検定を行った。(▽、△; p<0.05, ▼、▲; p<0.01)

1000ppm以上の投与群雌雄の肝臓および3000ppm群雄の甲状腺の絶対および相対重量が増加し、検体投与の影響が認められた。その他の変動は絶対重量のみの減少、もしくは相対重量のみの増加であり、これらは体重の変動に起因するものと考えられた。

病理組織学的検査：解剖時に摘出したすべての臓器・組織および残体を10%中性リン酸緩衝ホルマリン液(眼球はブアン液)で固定し、以下の臓器・組織のヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、病理組織学的検査を行った。なお、30、100および1000ppm群については\*印の臓器・組織についてのみ検査した。

脳\*、肺\*、心臓\*、脾臓\*、腎臓\*、肝臓\*、精巣\*、卵巢\*、下垂体\*、甲状腺(上皮小体を含む)\*、副腎\*、眼球、脊髄、坐骨神経、気管、食道、大腿骨(骨髄を含む)、胃、膵臓、小腸、大腸、腸間膜リンパ節、唾液腺、前立腺、精巣上体、子宮、膀胱、皮膚、舌、包皮腺、精囊、下顎リンパ腺、胸腺、大腿筋、肉眼的病変\*



観察された主要臓器の病理組織学的所見は表1の通りである。

検体投与の影響と考えられる変化は肝臓および甲状腺に認められた。肝臓においては、小葉中心性肝細胞混濁腫脹の発生頻度の増加ならびに程度の上昇および細胞質内空胞化(脂肪沈着)の程度の上昇が1000ppm以上の投与群の雌雄に観察された。なお、3000ppm群雄全例、雌1例に認められた肝細胞索の解離は人工的なものと考えられた。

一方、甲状腺における所見は、1000ppm以上の投与群雌雄にみられた小型濾胞数増加およびこれらの群の雌にみられた細胞質内空胞化であった。その他の所見は、自然発生的あるいは偶発的なものと考えられた。

以上の如く、ウニコナゾールP原体のラット3ヵ月間亜急性毒性試験において、1000ppm以上の投与群で体重増加抑制、肝臓および甲状腺の病変ならびに軽度の貧血が認められた。

従って、本試験における無影響量は、雌雄とも100ppm(雄;7.48mg/kg/日、雌;8.36mg/kg/日)と結論した。

---

[申請者注]: 甲状腺の病理組織学的検査および無影響量について;

申請者が病理組織学的検査について統計学的処理を実施したところ、100ppm以上の群の雄で甲状腺における細胞質内空胞化に対照群に対して有意な増加が認められ、検体投与の影響と考えられた。従って、本試験における雄の無影響量は30ppm(2.25mg/kg/日)と考えられた。

表1 主要臓器の病理組織学的所見

臓器	病理組織学的所見	雄					雌				
		投 与 量 (ppm)									
		0	30	100	1000	3000	0	30	100	1000	3000
	検査動物数	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
脳	死戦期出血	3	5	6	2	1	1	2	0	0	0
肺	鬱血	0	0	2	2	0	1	0	0	1	0
	出血	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0
	拡張不全	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	細動脈壁石灰沈着	4	7	7	10↑	5	4	4	2	1	6
心臓	線維化	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	3	2	2	1	2	0	0	0	0	0
脾臓	網内系細胞増生	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
肝臓	細胞質内空胞化 (程度)	15 (1.0)	15 (1.0)	13 (1.1)	15 (2.0)	15 (2.9)	15 (1.0)	14 (1.0)	14 (1.0)	15 (1.6)	15 (2.2)
	リンパ球浸潤	8	8	7	2↓	3	2	5	5	2	4
	限局性壊死	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	混濁腫脹	0	0	0	14↑	15↑	0	0	0	14↑	15↑
	肝細胞索の解離	0	0	0	0	15↑	0	0	0	0	1
	小増殖巣	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	鬱血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腎臓	間質細胞浸潤	4	3	3	1	0↓	2	1	1	0	0
	尿細管硝子円柱	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1
甲状腺	小型濾胞数増加	3	2	5	10↑	13↑	2	2	5	13↑	15↑
	上皮の脱落	0	2	2	2	1	1	1	2	0	2
	細胞質内空胞化	8	13	14↑	14↑	15↑	2	1	6	14↑	15↑
	上皮乳頭状増生	0	1	0	2	1	1	0	0	2	4
	嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
下垂体	嚢胞	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	嚢胞線腫様変化	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
副腎	皮質細胞空胞化	1	0	0	0	5	0	0	0	0	0
	鬱血	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巢	死戦期出血	-	-	-	-	-	1	1	0	0	0
	褐色色素沈着	-	-	-	-	-	0	0	2	3	3
	腹膜と癒着	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
子宮	子宮腔水腫	-	-	-	-	-	8	9	3	5	5
	子宮内膜ポリープ	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0

表中の数字は所見を持つ動物数を示す。 - : 対象臓器なし

Fisherの直接確率検定を実施した(申請者実施); ↑↓:  $p \leq 0.05$ ; ↑:  $p \leq 0.01$

(2) ウニコナゾールP 原体のイヌにおける亜急性毒性試験

(資料5-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1986年 [G L P 対応]

検体：ウニコナゾールP 原体

純度： % (E S 体)

試験動物：ビーグル犬 (開始時 6 ヶ月令、体重；雄 6.5~10.8kg、雌 6.7~10.1kg) ,

1 群雌雄各 4 頭

投与期間：3 ヶ月間 (91 日間、投与開始；1985 年 8 月 27 日、最終屠殺；1985 年 11 月 29 日)

投与方法：検体を 5、20、80 および 320mg/kg の割合で硬ゼラチンカプセルに充填し、91 日間毎日

1 回経口投与した。対照群にはゼラチンカプセルのみを同様に投与した。

検体の量は最近時の測定体重に基づいて算出した。

[投与量設定根拠]

試験項目および試験結果：

一般症状および死亡率：投与期間を通じて平日は 1 日 4 回、休日は 1 日 3 回一般症状ならびに死亡の有無を観察した。尚、初回投与時は投与後 2 時間まで観察を継続し、それ以降は 1~2 時間間隔で投与後 9 時間まで行った。

320mg/kg 群で雄 1 例の死亡を認めた。本動物では投与 6 週目以降、摂餌量の減少がみられ、死亡前には自発運動減少、起立不能、摂餌量および体重の顕著な減少などを認め、投与 83 日目に死亡した。死因は衰弱と考えられた。一般症状悪化の誘因として被験物質の肝臓への影響が考えられた。生存動物では投与期間中、対照群を含む各群の動物で嘔吐ならびに糞便性状の変化 (軟便および粘液便) が散見されたが、嘔吐は投与前にも認められており、また、軟便および粘液便は持続性ではなく、量的にも正常便に伴うわずかな量であったことから、被験物質投与による変化ではないと考えられた。その他の所見として投与群、とくに高用量群ではしばしば糞便中に白色物質の混入が認められた。

体重変化：投与期間を通じて週 1 回体重を測定した。

320mg/kg 群の雌雄で投与期間を通じて体重増加抑制を認め、投与期間終了時の体重値は投与開始前値とほぼ同様であった。同群の雌で投与 12 週目および 13 週目に対照群に対して統計学的に有意な低値が認められた。80mg/kg 群の雌では投与 7 週目より増加抑制を認めた。

摂餌量：投与期間を通じて個体別に毎日摂餌量を測定し、週単位で結果をまとめた。食餌効率は週毎に算出した。

320mg/kg群の雄で投与2週目より、また、80および320mg/kgの群の雌で投与1週目より終了時まで軽度な減少を認め、80mg/kg群の雌では投与8週目に対照群に対して有意に減少した。

食餌効率は320mg/kg群の雄では投与7週目に、雌では投与2週目に対照群に対して有意な減少が認められたが、個体毎の変動が大きく、対照群を含む各群に一定の傾向は認められなかった。

血液学的検査：投与開始前ならびに投与4、8および12週目にイヌの橈側皮静脈から採取した血液を用いて以下の項目の検査を行った。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン濃度、赤芽球数、網赤血球数、白血球数、白血球分類、血小板数、赤血球沈降速度、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

投与前値と比べて変動の認められた項目を以下の表にまとめた。

項目	測定時期(週)	投与量 (mg/kg/日)							
		雄				雌			
		5	20	80	320	5	20	80	320
白血球数	8								87 (79)
	12				81 (92)				69 (69)

表中の数字は各検査時期の対照群に対する変動率(%)を示す。

括弧内の数字は各群の投与前値に対する変動率(%)を示す。

統計処理法；A S S I T法（統計学的有意差はなかった）

対照群と比べて統計学的に有意差の認められた項目はなかったが、320mg/kg群において雌の8および12週目ならびに同群雄の12週目に白血球数が投与前値に比べて軽度に減少した。その他の変化として、血小板数の増加が320mg/kg群雄1例(死亡例)で投与8週目にみられた。

尚、80mg/kg群雌1例で投与12週目に白血球数の増加および桿状核好中球比の上昇とリンパ球比の低下を認めたが、解剖前の再検査では回復が認められたため、この変化は一過性のものと考えられた。また、活性化部分トロンボプラスチン時間の軽度な延長が320mg/kg群雌2例および20mg/kg群の雄1例で投与12週目に認められたが、雌の1例については再検査で延長を認めず、別の1例は投与開始前値と同程度であり、雄については偶発的なものと考えられた。従って、これらの変動には毒性学的意義はないと考えられた。

血液生化学的検査：血液学的検査の項で得られた血液から血清を分離し、以下の項目の測定を行った。

総蛋白、蛋白分画、アルブミン/グロブリン比、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、総ビリルビン、直接ビリルビン、GOT、GPT、ALP、CPK、 $\gamma$ -GPT、LDH、OCT、ナトリウム、カリウム、カルシウム

対照群と比べて変動の認められた項目を以下の表にまとめた。

項目	測定 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)							
		雄				雌			
		5	20	80	320	5	20	80	320
$\alpha$ 2-グロブリン	4			$\Delta$ 136	$\Delta$ 126				
GPT	8			156	144			139	134
	12			146	149			141	163
	4			166	210			$\Delta$ 180	158
ALP	8			135	$\Delta$ 185			$\blacktriangle$ 266	$\Delta$ 222
	12			184	267			$\Delta$ 345	255
	8						$\Delta$ 150		
総コレステロール	8						$\Delta$ 150		
トリグリセライド	8						$\Delta$ 310		
リン脂質	8						$\Delta$ 139		
カルシウム	12							$\nabla$ 96	$\nabla$ 94

表中の数字は各検査時期の対照群に対する変動率(%)を示す。  
統計処理法；ASSIT法 ( $\Delta$ 、 $\nabla$ ； $p < 0.05$ ， $\blacktriangle$ ； $p < 0.01$ )

ALP値は80mg/kg以上の群で上昇を示し、80mg/kg群雌の投与4～12週目ならびに

320mg/kg群雌雄の投与8週目に統計学的有意差がみられた。20mg/kg群においても雌雄各1例で軽度な上昇が認められた。また、統計学的に有意ではないが、80および320mg/kg群雌雄の投与8および12週目にGPT値の軽度な上昇がみられた。その他の血清酵素について個別別にみると、320mg/kg群雌1例で投与8および12週目に $\gamma$ -GPT、OCTおよびLDH値の上昇が認められた。また、80mg/kg以上の群において、雄で $\alpha$ 2-グロブリン比の軽度な増加、雌でカルシウムの軽度な減少がみられた。個別別では320mg/kg群の雌1例で投与4～12週目、死亡した雄1例で投与8週目に脂質関連項目の減少が認められた。

その他、総コレステロール、トリグリセライドおよびリン脂質の増加が20mg/kg群の雌にみられたが、用量相関性はなく、検体投与の影響とは考えられなかった。

尿検査：投与開始前、投与6および12週目に新鮮尿および蓄尿(24時間)を採取し、以下の検査を行った。

外観、pH、ブドウ糖、蛋白質、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、尿沈渣、尿量\*、尿比重\*

\*：蓄尿で検査

統計学的有意差を認める項目はなかったが、320mg/kg群雌雄各1匹で投与12週目に尿量の増加および尿比重の低下が認められた。尿量の増加は検体投与に関連する可能性があるが、腎機能関連の他の検査項目ならびに病理組織学的所見に異常はなく、腎障害を示すものではないと考えられた。

眼科学的検査：投与開始前、投与5および11週目に各群全例について眼底カメラを用いて検査を行った。

投与に関連のする所見は認められなかった。尚、対照群雄1例は両側眼のtapetum lucidumが淡黒色を呈していたが、この所見は投与開始前からみられたものであった。

心電図検査：投与開始前および投与12週目に各群全例について、無麻酔下で標準肢第2誘導により以下の項目を計測した。

振幅 (P、R)、時間 (PR、QRS、QT、RR)、心拍数

いずれの検査時期においても検体の投与に関連する変化は認められなかった。

糞便検査：尿検査と同時期に24時間分の糞便を採取し、潜血検査を実施した。

いずれの検査時期においても検体投与に関連する変化は認められなかった。

肝機能検査：投与開始前、投与6および13週目にBSP (ブロムスルフォレイン) 停滞率試験による肝機能検査を実施し、10分値濃度、20分値濃度および停滞率 (20分値濃度/10分値濃度×100) を求めた。

対照群と比べて変動の認められた項目を以下の表にまとめた。

項目	測定時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)							
		雄				雌			
		5	20	80	320	5	20	80	320
20分濃度	6			△172	137			137	160
停滞率	6				△141			146	129
	13			133	129				153

表中の数字は各検査時期の対照群に対する変動率 (%) を示す。

統計処理法；ASSIT法 (△；p<0.05)

80および320mg/kg群雌雄で投与6および13週目の停滞率に軽度な上昇がみられ、

320mg/kg群の雄で投与6週目に統計学的有意差が認められた。10分および20分値濃度では対照群を含む各群とも投与開始前値に比べて増加傾向にあったが、80mg/kg以上の群の20分値濃度でその増加傾向が明らかであり、80mg/kg群雄の投与6週目に有意差を認めた。これらの所見は検体の肝臓への影響を示唆するものと考えられた。

腎機能検査：投与開始前、投与5および11週目にPHA (パラアミノ馬尿酸) 停滞率試験による腎機能検査を実施し、5分値濃度、20分値濃度および停滞率を求めた。

いずれの検査時期においても検体の投与に関連する変化は認められなかった

肉眼的病理所見：投与期間終了後、全ての生存動物をペントバルビタールナトリウム麻酔下で放血・致死させ、全身の組織・器官を肉眼的に観察した。死亡動物については、死亡後可及的速やかに病理学的検査を行った。

検体投与に関連すると考えられる所見が肝臓に認められた。320mg/kg群雌雄各1例で肝

臓の腫大が、80mg/kg群の雌雄各1例および320mg/kg群雌1例で小葉構造明瞭化が、さらに80mg/kg群雄1例で黄褐色化が認められた。320mg/kg群雄の死亡例では肝臓の腫大、黄色化、脆弱、小葉構造明瞭化が認められた。他にいくつかの臓器に軽度な変化を認めたが、発現例数と投与量との間に相関性はなく、検体投与との関連はないものと考えられた。

臓器重量：剖検時、下記の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、下垂体、顎下腺、甲状腺(上皮小体含む)、胸腺、肺、心臓、肝臓(胆汁を除いた胆嚢つき)、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、前立腺、卵巣、子宮

また、胆嚢内胆汁量の測定を行い、対体重比(V/W%)を算出した。

項 目		投 与 量 (mg/kg/日)							
		雄				雌			
		5	20	80	320	5	20	80	320
肺	絶対重量	97	100	101	97	101	▽77	89	80
	相対重量	93	90	94	104	103	81	101	105
肝臓	絶対重量	97	123	124	123	99	107	96	98
	相対重量	93	112	116	131	101	110	110	134
精巣	絶対重量	91	105	117	84	-	-	-	-
	相対重量	88	98	109	90	-	-	-	-
前立腺	絶対重量	83	64	76	38	-	-	-	-
	相対重量	77	61	69	39	-	-	-	-
卵巣	絶対重量	-	-	-	-	77	35	38	28
	相対重量	-	-	-	-	85	37	44	38
子宮	絶対重量	-	-	-	-	73	23	20	13
	相対重量	-	-	-	-	82	26	24	18
胆汁	絶対重量	113	113	125	150	111	111	89	100
	相対重量	100	89	100	156	113	113	100	125

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す。-：対象臓器なし。

統計処理法；ASITT法(▽；p<0.05)

統計学的に有意な差は認められなかったが、検体投与に関連のある変化として肝臓重量の増加が認められた。20mg/kg以上の群の雄で絶対重量の増加が認められ、20mg/kg以上の群の雌雄で対体重比の増加が認められた。また、死亡した320mg/kg群雄1例で肺、肝臓および腎臓の重量および対体重比に増加がみられた。その他の変化として、20mg/kg群雌でみられた肺重量の有意な減少は投与量との相関性がないものであった。また、生殖器(前立腺、卵巣、子宮)重量に変動を示す個体がみられたが、これらの変化は動物の性成熟度の差によるものと考えられた。

病理組織学的検査：解剖した全動物の下記臓器を10%中性緩衝ホルマリン液に固定後、パラフィン包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行った。また、全例の肝臓ならびに一部の腎臓は固定臓器から凍結切片を作製し、オイルレッド・Oによる脂肪染色を行った。染色

後、光学顕微鏡検査を実施した。さらに、屠殺動物の肝臓については新鮮組織を採取し、3%グルタルアルデヒドおよび2%オスミウム酸による重複固定を行い、エポキシ樹脂に包埋し、対照群と高用量群については、薄切、ウラン・鉛の二重染色を行い、電子顕微鏡検査を実施した。

脳、下垂体、眼球(視神経を含む)、顎下腺、耳下腺、舌、喉頭、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、気管、肺、大動脈、心臓、肝臓、胆嚢、膵臓、脾臓、副腎、腎臓、膀胱(尿管を含む)、食道、胃、小腸、大腸、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、脊髄、坐骨神経、大腿部骨格筋、腹部皮膚、乳腺、胸骨骨髓、大腿骨骨髓、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、膈、その他異常を認めた部位

生存例の主要臓器で観察した病理組織学的所見を次頁の表に示した。

検体投与に関連する変化が肝臓に認められた。80および320mg/kg群の雌雄の肝臓で肝細胞肥大が認められ、肥大の程度は320mg/kg群がより顕著であった。電子顕微鏡検査により320mg/kg群雌雄の肝細胞肥大は滑面小胞体増加によるものであることが明らかとなった。また、80mg/kg群の雌および320mg/kg群雌雄で小葉周辺性肝細胞の軽微な細胞質内空胞化が認められ、脂肪染色によりこれらの空胞化は脂肪滴の蓄積であることが確認された。320mg/kg群雌雄各1例で肝細胞の著しい肥大ならびに細胞質の風船様変性がみられたが、脂肪は認められなかった。

その他には検体投与に関連のある所見は認められなかった。

死亡例においては、肝臓に高度の瀰慢性肝細胞細胞質内空胞化(脂肪染色により脂肪滴を確認)および軽度の横緑色素沈着(胆汁色素と思われる)が認められ、脾臓や胸腺の萎縮、腎臓に尿細管上皮細胞質内空胞化、副腎に皮質細胞の細胞質内空胞増加等の所見が観察された。

ウニコナゾールP原体のイヌにおける3ヵ月亜急性毒性試験において、320mg/kg群雄1例は自発運動減少、起立不能ならびに摂餌量および体重の著明な減少を認め、衰弱死した。生存例では80mg/kg以上の群で体重増加抑制ならびに摂餌量減少を認めた。また、20mg/kg以上の群でALP値の上昇および肝臓重量増加が認められ、80mg/kg以上の群でGPT値上昇、BSP停滞率の上昇、肉眼的肝臓腫大ならびに肝細胞肥大および/あるいは肝細胞細胞質内空胞化が認められた。さらに320mg/kg群では尿量増加、尿比重低下および白血球減少が認められた。

以上の結果から、ウニコナゾールP原体の本試験における無影響量は5mg/kg/日と結論した。



イヌ3ヵ月間経口投与亜急性毒性試験における各臓器の病理組織学的所見（生存例）

臓器	投与量 (mg/kg/日) 所見 検索動物数	雄					雌				
		対照	5	20	80	320	対照	5	20	80	320
下垂体	前葉；嚢胞	0	0	1	1	0	2	2	0	1	1
甲状腺	濾胞周囲；細胞過形成	1	2	0	1	2	2	1	1	3	2
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
上皮小体	出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肺	リンパ球浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺気腫	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	泡沫細胞集簇	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1
	線維化	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肉芽腫	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0
	肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
心臓	出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	右房室弁；浮腫	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	血管炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
脾臓	鬱血(限局性)	3	0	1	2	3	3	2	2	3	2
	被膜；肥厚(限局性)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
肝臓	限局性細胞浸潤	2	1	2	1	1	2	3	1	1	2
	肝細胞；小葉周辺性細胞質内 空胞化	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	肝細胞肥大	0	0	0	2	2	0	0	0	2	3
	風船様変性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	鬱血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	限局性壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
胆嚢	嚢胞形成	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腎臓	尿細管；管腔内硝子様円柱 上皮細胞空胞形成 (脂肪)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	管腔内赤血球円柱	3	2	0	0	3	3	1	1	0	1
	尿細管石灰化	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	間質細胞浸潤	0	0	0	0	0	2	2	2	4	2
	間質細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
精巣	精細管；巨細胞形成	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
前立腺	リンパ球浸潤	0	2	0	0	0	-	-	-	-	-
	腺腔拡張	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-

表中の数字は所見を有する動物数を示す。-：対象臓器なし。

## 6. 反復経口投与神経毒性

### ウニコナゾール P の反復経口投与神経毒性試験の省略理由

(資料 6)

ウニコナゾール P の反復経口投与神経毒性について、関連する試験結果から考察した。

#### 1 ラットの 90 日間反復経口投与毒性試験

現行の神経毒性試験ガイドラインにおいて、外観、体位、姿勢、自律神経機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系及び異常行動について、詳細な状態の観察が求められている。

一般毒性試験における一般症状観察では、本剤の投与によって最高用量の 3000ppm で一過性の鼻周囲、前肢および性器領域に汚れおよび目に分泌物が認められたが、特異的な神経毒性ではないと考えられる。その他、いずれの観察項目にも本剤が関連したと思われる影響は認められていない。なお、機能検査の一環としての自発運動量、刺激に対する感覚運動反応および握力検査は実施されていない。

神経毒性に関わる坐骨神経、脳、下垂体、脊髄及び眼球及びその付属器における病理組織学的検査では本剤が関連したと思われる異常所見は認められていない。また、脳重量および眼科学的検査が実施されているが、3000ppm 群における体重減少によると思われる脳相対重量の増加以外に本剤が関連したと思われる所見はない。

#### 2 その他の試験(90 日より長期の試験)

下記の長期の試験において、レポートの要約、考察及び結論の中に致死量以下の用量で本剤が関連したと思われる特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

- (1) 亜急性毒性試験 (イヌ; 1986 年)
- (2) 慢性毒性試験 (イヌ; 1988 年)
- (3) 慢性・発癌性試験 (ラット; 1989 年)
- (4) 発癌性試験 (マウス; 1989 年)

#### 3 既知神経毒性物質との化学構造の相関

既知神経毒性物質との化学構造に相関はないものと考えられる。

#### 4 考察・結論

ラット 90 日間反復経口投与毒性試験において致死用量以下の用量で特異的な神経症状を示唆する毒性症状および神経毒性に関わる病理組織学的異常所見は何ら認められていない。90 日より長期の試験においても、致死用量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は認められていない。また、本剤の化学構造も既知神経毒性物質と相関はない。従って、本剤には特異的な神経毒性作用はないものと判断される。

以上のことから、ウニコナゾール P の反復経口投与神経毒性試験実施の必要性はないものと考えられる。

## 7. 慢性毒性および発癌性

### (1) ウニコナゾールP原体のイヌにおける慢性毒性試験

(資料7-1)

試験機関：Hazleton Laboratories  
America, Inc.

報告書作成年：1988年 [GLP対応]

検体：ウニコナゾールP原体

純度： % (ES体)

試験動物：ビーグル犬（開始時5ヵ月令、体重；雄 5.3~8.1kg、雌 5.3~7.6kg）、  
1群雌雄各6頭

投与期間：52週間（1986年11月27日投与開始、1987年12月2日最終屠殺）

投与方法：検体を2、20および200mg/kgの割合でゼラチンカプセルに充填し、52週間毎日1回経口投与した。対照群にはゼラチンカプセルのみを同様に投与した。検体の量は最近時の測定体重に基づいて算出した。

[投与量設定根拠]

#### 試験項目および試験結果：

一般症状および死亡率：投与期間を通じて1日2回、一般症状ならびに死亡の有無を観察し、身体検査を週1回実施した。

投与期間中、死亡例はなかった。200mg/kg群雌雄各1例は投与2~4週目に食欲低下あるいは摂餌量減少を示し、自発運動減少、脱水症状、消瘦、円背姿勢を示した。これらの症状は投与2ヵ月目に回復した。その他にみられた投与関連性の所見は、200mg/kg群の大半のイヌに認められた検体色を呈する糞便であった。それ以外の所見はHazletonのイヌにしばしばみられるものであり、検体との関連性はなかった。尚、対照群雌1例に毛嚢虫症(第29週)が発生し悪化傾向が認められたため、薬物治療を行うとともに、伝染防止のために取り扱い時は専用手袋を着用した。また、20mg/kg群雌1例に鼠径部腫脹(第34週)が認められたが、一般状態に異常はなく、処置することなく軽減した。

体重変化：投与期間を通じて週1回体重を測定した。

200mg/kg群の雌雄とも投与期間中、増加抑制を認め、平均体重には有意差は認められないが対照群よりも低値で推移した。雄の投与0~4週目および0~52週目ならびに雌の0~4週目における増加量に統計学的有意差が認められた。52週間の総体重増加量は雄

が対照群の57%、雌が52%であった。尚、2および20mg/kg投与群の体重推移は対照群と同様であった。

摂餌量：投与期間を通じて、週単位で摂餌量を測定した。

投与期間中、全例の摂餌量は同等であり、総摂餌量の平均値も有意差は認められなかった。食餌効率の変動はビーグル犬の体重増加および摂餌量のパターンに照らし合わせた場合、異常ではなかった。

血液学的検査：投与開始前ならびに投与開始後13、26、39および52週目に一夜絶食・絶水した犬の頸静脈から採取した血液を用いて以下の項目の検査を行った。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、白血球数、白血球分類、血小板数、網赤血球数、プロトロンビン時間、活性部分トロンボプラスチン時間

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次の表に示した。

項目	測定時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		2	20	200	2	20	200
網赤血球数	52			△167	▽33		▽44
絶対網赤血球数	39				▽33		
	52				▽33		▽50
血小板数	13						△150
	39						△140
	52						△139
白血球数	26		△128				
赤芽球数	39					△ <sup>a)</sup>	
補正白血球数	26		△128				
好中球数 (分葉核)	26		△153				

表中の数字は各検査時期の対照群に対する変動率 (%) を示す (△、▽; p<0.05)。検定は分散の均一性の検定 (Levene's test) を行い、もし分散が不均一である場合は種々の変換を行ったのち一元配置分散分析 (ANOVA) を実施し、有意であればDunnettの比較によって行った。

a) 対照群の0個/白血球100個に対して、1個/白血球100個であった。

200mg/kg群の雌雄で測定全期を通じて、血小板数の増加(雌で有意)が認められたが、個別別にみた場合、Hazletonにおける正常値の範囲である $250\sim 500 \times 10^3 / \mu\text{L}$ を越えた動物は雄1例、雌2例であった。さらに、測定値のこの程度の変動について生物学的重要性は知られていないので、200mg/kg群の変化は投与に関連するが、毒性学的意義は少ないと考えられた。その他に認められた変動はいずれも用量との相関性がないため、検体投与との関連はないと考えられた。

血液生化学的検査：血液検査の項で得られた血液から血清を分離し、以下の項目の測定を行った。

カルシウム、無機リン、クロール、ナトリウム、カリウム、血糖、GOT、GPT、尿素窒素、アルブミン、グロブリン、総蛋白、総コレステロール、総ビリルビン、LDH、ALP、アルブミン/グロブリン比、クレアチニン、CPK、トリグリセライド、リン脂質、LAP

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次頁の表にまとめた。

項 目	測定 時期 (週)	投 与 量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		2	20	200	2	20	200
カリウム	13			▽ 92			
アルブミン	13			▽ 91			
尿素窒素	39					△165	
クレアチニン	13			▽ 75			
	26			▽ 75			▽ 88
	39		▽ 89	▽ 78			
	52			▽ 78			
総コレステロール	26			△129		△173	
	39					△153	
GOT	52				▽ 71		▽ 71
ALP	13			△437		△155	△555
	26			△784		△186	△859
	39			△708		△212	△831
	52		△160	△884		△232	△704
トリグリセライド	26			△168			
	52			△166			
リン脂質	26			△128			
	52				△141	△139	

表中の数字は各検査時期の対照群に対する変動率(%)を示す(△、▽; p<0.05)。検定は分散の均一性の検定(Levene's test)を行い、もし分散が不均一である場合は種々の変換を行ったのち一元配置分散分析(ANOVA)を実施し、有意であればDunnettの比較によって行った。

20および200mg/kg群雌雄で検体投与の影響を明確に示すALP値の上昇が認められた。また、群全体では対照群に対する有意差を認めなかったが、200mg/kg群の雄2例および雌1例で検体投与に関連する可能性のあるGPT値の軽度な上昇が測定全期に認められ、時折、同群の別の雌2例にも認められた。。その他に、統計学的に有意な、あるいは有意でないが20および200mg/kg群で26、39および52週目に総コレステロールの上昇が認められ、また、200mg/kg群雄では測定全期にクレアチニン値が対照群よりやや低かった。しかし、これらの所見あるいはその他にみられた変動は用量相関性がない、変動が小さい、あるいは投与開始前値と同様の値であったことから、検体投与との関連はないと考えられた。

尿検査：血液学的検査と同時期に約18時間尿を採取し、以下の検査を行った。  
 外観、pH、尿量、比重、蛋白、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、  
 ウロビリノーゲン、尿沈渣

いずれの検査時期においても検体の投与に関連する変化は認められなかった。

眼科学的検査：投与開始前および投与開始後26および52週目に全ての動物について間接検眼鏡で  
 散瞳剤を用いて実施した。

いずれの動物にも検体の投与に関連する変化は認められなかった。

肉眼的病理所見：投与期間終了後、全ての生存動物をチアミラル・ナトリウム麻酔下で放血・致  
 死させ、全身の組織・器官を肉眼的に観察した。

投与に関連すると考えられる所見は、200mg/kg群雌1例における肝臓の中程度の腫大  
 のみであった。

臓器重量：剖検時、下記の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

肝臓（胆汁を除いた胆嚢つき）、腎臓、脳、精巣（精巣上体を含む）、  
 心臓、甲状腺（上皮小体を含む）、下垂体、肺、卵巣、顎下腺、副腎、  
 脾臓、膵臓、胸腺、前立腺、子宮

対照群と比べて統計学的に有意差の認められた項目は次表の通りである。

項 目		投 与 量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		2	20	200	2	20	200
肝臓	絶対重量		△123	△165			△163
	対体重比		△132	△191			△183
脳	絶対重量	▽ 91					
	対体重比						
副腎	絶対重量						
	対体重比			△144			△131
胸腺	絶対重量						
	対体重比					▽ 63	▽ 65
腎臓	絶対重量						
	対体重比			△130			△122
膵臓	絶対重量						
	対体重比						△129

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す(△、▽; p<0.05)。  
 検定は分散の均一性の検定(Levene's test)を行い、もし分散が不均一である場合は  
 種々の変換を行ったのち一元配置分散分析(ANOVA)を実施し、有意であればDunnettの  
 比較によって行った。

検体投与に関連のある変化として肝臓重量の増加が認められた。胸腺、腎臓ならびに  
 副腎については表に示す以外に20mg/kg群および/あるいは200mg/kg群の雌雄で絶対重  
 量にも有意な差はないが、変動が認められた。その他に、脳および膵臓に変動がみら  
 れた。

病理組織学的検査：解剖した全動物の下記臓器を10%中性緩衝ホルマリン液に固定し、パラフィン包埋後、ヘマトキシリン・エオジン染色を行い、鏡検した。

皮膚、病変部、脳(全体)、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、肺(幹気管支を含む)、気管、心臓、骨(大腿骨)、顎下腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、胸骨骨髓、舌、精巣(精巣上体を含む)、前立腺、卵巣、子宮、乳腺(雌)、骨格筋(大腿部)、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、膀胱、リンパ節(腸間膜、顎下)、坐骨神経、脊髄(頸部、中胸部、腰部)、胆嚢、胸部大動脈、視神経、眼球

主要臓器において観察した病理組織学的所見は次表の通りである。

主要臓器の病理組織学的所見

臓器	所見	投与量 (mg/kg/日)							
		雄				雌			
		対照	2	20	200	対照	2	20	200
		検 索 動 物 数							
		6	6	6	6	6	6	6	6
下垂体	嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	3
	限局性肥大	0	1	0	0	0	0	0	0
副腎	皮質；被膜に蛋白様嚢胞	0	1	0	0	1	0	0	0
甲状腺	C細胞過形成	5	5	5	6	5	5	2	3
	濾胞；石灰沈着	3	4	3	1	3	1	4	2
	亜急性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0
肺	石灰沈着	1	0	0	0	0	0	0	0
	肉芽腫性炎症	1	0	0	0	1	0	0	1
	線虫寄生	0	0	0	0	0	0	0	1
脾臓	辺縁部；鬱血	1	0	0	0	0	0	0	0
	網内系細胞過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	鉄様斑点	0	0	0	0	0	0	1	0
肝臓	胆汁色素増加	1	1	2	6	1	0	1	4
	肝細胞肥大、細胞質均質化	0	0	1	6	0	0	0	5
	鬱血	2	0	2	0	1	0	0	0
	肝細胞空胞化	0	0	1	0	0	0	0	0
腎臓	尿細管；微小結石	6	5	4	6	5	6	6	4
	鬱血	1	0	0	0	0	0	0	0
精巣	慢性炎症	0	1	0	0	-	-	-	-
	変性	0	1	0	0	-	-	-	-
	精子低形成	0	1	0	0	-	-	-	-
胸腺	萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0

表中の数字は所見を持つ動物数を示す。

-：対象組織なし

投与に関連する所見として、肝臓に胆汁色素の増加と細胞質均質化を伴う肝細胞肥大が認められたが、2および20mg/kg群で認められた胆汁色素の増加は対照群でも同程度にみられていることから、正常範囲と考えられた。その他の所見は発現頻度が対照群と同程度であったことから、自然発生病変もしくは偶発的な所見と考えられた。尚、胸腺、腎臓、副腎では重量変化に関連するような所見は認められなかった。

以上の如く、ウニコナゾールP原体のイヌにおける52週間の慢性経口毒性試験においては、死亡例は認められなかったが、200mg/kg群雌雄において投与初期に食欲低下、摂餌量減少、元気消失、脱水症状、消瘦等の症状が認められ、同群雌雄に投与期間を通じて体重増加抑制が観察された。また、血液学的検査では毒性学的意義は少ないと考えられる血小板数の軽度増加(200mg/kg群)が、血液生化学的検査ではALP値上昇(20および200mg/kg群)およびGPT値上昇(200mg/kg群)が観察された。肝臓重量は20および200mg/kg群で増加し、剖検で200mg/kg群雌1例で肝臓腫大がみられ、病理組織学的検査で200mg/kg群の肝臓に胆汁色素の増加と20および200mg/kg群に細胞質均質化を伴う肝細胞肥大が認められた。尚、20mg/kg以上の投与群で胸腺重量に、200mg/kg群で腎臓および副腎重量に変動がみられたが、組織学的には異常は認められなかった。

以上の結果より、ウニコナゾールP原体の本試験における無影響量は2mg/kg/日と結論した。



(2) ウニコナゾールP原体のラットを用いた慢性毒性・発癌性併合試験

(資料7-2)

試験機関：Hazleton Laboratories  
America, Inc.

報告書作成年：1989 [GLP対応]

検体：ウニコナゾールP原体

純度： % (ES体)

試験動物：CrI:CD<sup>R</sup> BRラット(開始時7週令)、1群雌雄各90匹(主群50、副群40)

開始時体重 雄；176.4~282.4g、雌；141.1~198.8g(主群)

雄；181.8~271.5g、雌；146.1~198.7g(主群)

投与期間：104週間(1986年1月9日投与開始、1988年1月21日最終解剖)、ただし副群では、52週経過後、各群雌雄各10匹を中間屠殺した。

投与方法：検体を0、10、40、200および1000ppmの濃度で飼料に混入し、自由に摂取させた。

[投与量設定根拠]

試験項目および試験結果：

臨床観察所見および生存率；

すべてのラットについて死亡および瀕死状態の有無を1日に2回観察した。詳細な臨床観察(身体検査)は104週を通じて毎週1回行った。明白な毒性症状の有無を毎日ケージ越しに観察した。

腫瘍を含む臨床観察所見の出現頻度には、検体投与の影響は認められなかった。

生存率は下表の通りであり、検体投与の影響は認められなかった。

投与群 (ppm)		0	10	40	200	1000
主群	雄	33/49	37/50	23/49	36/49	37/50
	雌	29/50	22/50	32/50	30/50	38/50
副群	雄	18/30	18/30	17/30	23/30	19/30
	雌	17/29	14/30	18/29	14/29	19/30

体重；個体別の体重は、第1～14週においては毎週、その後は4週毎に1回測定した。

平均体重については、第13、26、38、50、78および104週の測定値を用いて統計学的有意性を検定し、初体重から上記測定時までの体重変化も同様に評価した。また、発育率は雄群では26週まで、雌群では22週までの平均体重を基に評価した。

主群において、平均体重、体重変化、および発育率は、78週までの評価した時点すべてにおいて対応する対照群に比較して1000ppm群雌雄で有意な低値を示した。

副群において、平均体重は、対照群の値に比較して1000ppm群雌雄で第13、26、38および50週に、また78週では雌のみにおいて有意な低値を示した。平均体重変化は、1000ppm群雌雄では0～13週で対照群の値を有意に下回ったが、同群雌では78週までのすべての検査時点において対照群の値を有意に下回った。また、同群雌の発育率(0～22週)も対照群の発育率を有意に下回った。

摂餌量および検体摂取量；

個体別の摂餌量を第1～14週は毎週1回、その後は4週毎に1回測定した。投与開始時から、第13、26、38、50、78および104週までの間のそれぞれの平均総摂餌量について統計学的解析を行った。

1000ppm群雌雄に平均総摂餌量の減少が散見されたが、これらの変動は体重増加の差に関連性のあると思われる一貫したものではなかった。

投与期間中の平均検体摂取量は次表の通りである。

投 与 群 (ppm)		10	40	200	1000	
ウニコナゾールP 摂取量a) (mg/kg/日)	主群	雄	0.42	1.64	8.29	43.06
		雌	0.55	2.17	10.89	57.06
	副群	雄	0.44	1.71	8.71	43.51
		雌	0.53	2.17	11.06	56.72

飲水量；個体別の摂水量を第1～14週は毎週1回、その後は4週毎に1回記録した。

平均飲水量の差には一定の傾向はなく、対照群と検体投与群との間に散発的に増加あるいは減少が認められた。

申請者注：各週の平均検体摂取量より、投与期間中の平均検体摂取量を算出した。  
(申請者による算出)

臨床病理学的検査；

血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査値の測定のため、第13、26、53、78および104週目に、副群の各群雌雄各々20匹のラットから、血液および尿サンプルを採取した。血液学的検査用に最初の10匹のラットから採血した。血液生化学的検査用の採血および尿の採取は第13、26、53、78週目には次の10匹のラットから行ったが、104週目には、最高番号で始めて若い番号に下がっていく方法で10匹の動物から実施した。動物はサンプル採取前、絶食させた。

血液学的検査；以下の項目の検査を行った。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、白血球数、血小板数、白血球分類、血球形態、補正白血球数

対照群と比較して、統計学的に有意差の認められた項目を次の表に示した。

項目	測定時期(週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		10	40	200	1000	10	40	200	1000
赤血球数	13								▽ 93
	26				▽ 91				
ヘマトクリット値	13								▽ 91
	26				▽ 90				▽ 87
	78								▽ 80
血小板数	26								△ 121
	104		△ 127						

表中の数字は各検査時期の対照群に対する変動率 (%) を示す (△、▽ ; p < 0.05)。統計学的検定は分散の均一性の検定 (Levene's test) を行い、もし分散が不均一である場合は種々の変換を行ったのち一元配置分散分析 (ANOVA) を実施し、有意であればDunnetの方法により行った。

ここにみられた変動はいずれも散発的なものであり、生物学的意義のないものと考えられた。

血液液生化学的検査；以下の項目を検査した。

カルシウム、無機リン、クロール、ナトリウム、カリウム、血糖、GOT、GPT、ALP、クレアチニン、ロイシンアミノペプチダーゼ (LAP)、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、CPK、総コレステロール、総ビリルビン、LDH、トリグリセライド

対照群と比較して、統計学的に有意差の認められた項目を次頁の表に示した。

項目	測定 時期 (週)	投 与 量 (ppm)							
		雄				雌			
		10	40	200	1000	10	40	200	1000
無機リン	53		▽ 90		▽ 90				
総ビリルビン	13								▽ 注1
	53								注2
尿素窒素	13					▽ 79		▽ 84	
総コレステロール	13								△ 145
	26								△ 124
	53								△ 142
	104								△ 167
LAP	13	△ 117	△ 117						
トリアセライト	13				▽ 55				
	26								▽ 62

- ・表中の数字は各検査時期の対照群に対する変動率 (%) を示す (△、▽;  $p < 0.05$ )。
- ・統計学的検定は分散の均一性の検定 (Levene's test) を行い、もし分散が不均一である場合は種々の変換を行ったのち一元配置分散分析 (ANOVA) を実施し、有意であればDunnettの方法により行った。

注 1 : 対照群の平均値 0.1mg/dl に対して、1000mg/kg 群の平均値は 0.0mg/dl であった。

注 2 : 1000mg/kg 群の平均値は対照群と同じ 0.2mg/dl であったが、有意差が認められた。

1000mg/kg 群雌の第 13、26、53 および 104 週において、総コレステロール値が対照群の値を有意に上回っており、検体投与に関連した変化と考えられた。その他の変化はその程度が小さく、そして変化に一貫性がないか、あるいは用量相関性がないので、生物学的に意義のある変化とは考えられなかった。

尿検査 ; 以下の項目を検査した。

外観、pH、尿量、比重、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、  
潜血、ウロビリノーゲン、沈渣鏡検

尿検査データにおいて、生物学的に意義のあると考えられる変化は認められなかった。

眼科学的検査 ;

投与開始前には全てのラットについて、第 53 週の間屠殺時には副群の各群雌雄各 10 匹について、最終屠殺時には生存ラット全例について、間接的検眼鏡を用いて検査した。

検眼鏡検査所見では、検体投与に関連した病変は認められなかった。

肉眼的病理所見 ;

52 週間検体投与後に副群の各群雌雄各 10 匹、104 週検体投与後の最終屠殺時に生存していた主群のラット全例について、それぞれ肉眼的病理検査を実施した。また、死亡動物 (切迫屠殺動物を含む) についても剖検を行った。

全群の雌雄において、散発的所見が認められた。腫瘤の出現は、検体投与との明らかな関連性を欠き、全群において散発的であった。これらの所見は検体投与の影響を示唆するものではなかった (申請者注)。

申請者注：統計学的有意差の認められた肉眼的病理所見について

肉眼的病理所見の統計検定を行った結果、下表の通り、104週計画屠殺1000ppm群雌雄の肝臓に褪色部の有意な増加が認められた。また、主群全動物を対象とした統計学的解析においても当該所見に有意な増加が認められた。

同群雌雄肝臓では、検体投与によると考えられる病理組織学的変化が認められたことから、褪色部においても検体投与との関連性が考えられた。

一方、同群子宮では嚢胞の有意な増加が認められたが、病理組織学的検査において子宮には検体投与との関連性を示す変化が認められなかったことから、当該変化は偶発的なものと考えられた。

群	臓器	肉眼所見	投 与 量 (ppm)									
			雄					雌				
			0	10	40	200	1000	0	10	40	200	1000
主群 104週経過後 計画殺動物	検査例数		18	14	27	15	15	25	30	18	22	13
	肝臓	褪色部	4	3	4	1	12↑	3	3	3	7	13↑
	子宮	嚢胞	—	—	—	—	—	1	3	5	4	10↑
主群 全動物	検査例数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	肝臓	褪色部	5	3	4	3	13↑	5	4	3	7	14↑
	子宮	嚢胞	—	—	—	—	—	1	3	7↑	4	10↑

表中の数字は所見を持つ動物数を示す。—：対象臓器なし

Fisherの直接確率検定を実施した（申請者実施）；↑： $p \leq 0.05$ 、↑↑： $p \leq 0.01$

臓器重量；52週間投与後に屠殺した副群の各群雌雄各10匹、104週間投与後に屠殺した主群の各群雌雄各10匹について、下記の臓器を測定し、相対（対体重比）重量を算出した。

肝臓、腎臓、副腎（固定後）、甲状腺および上皮小体（固定後）、脳（脳幹を含む）、精巣および精巣上体、卵巣（固定後）、心臓、脾臓

対照群と比較して、統計学的に有意差の認められた臓器を次の表に要約した。

臓 器	測定 時期 (週)	投 与 量 (ppm)							
		雄				雌			
		10	40	200	1000	10	40	200	1000
最終体重		104							▽ 87
肝 臓	絶対重量	52			△134				△123
	相対重量				△129			△116	△138
	絶対重量	104			△128				
	相対重量				△144				△130
精 巣	絶対重量	52	▽ 88						
	相対重量								

表中の数字は各検査時期の対照群に対する変動率（%）を示す（△、▽； $p < 0.05$ ）。統計学的検定は、分散の均一性の検定（Levene's test）を行い、もし分散が不均一である場合は種々の変換を行ったのち一元配置分散分析（ANOVA）を実施し、有意であればDunnetの方法により行った。

1000ppm群の雌雄における肝臓の絶対および相対重量は有意な高値を示し、検体の影響が認められた。なお、40ppm群雄にみられた精巣重量の変動は偶発的なものと考えられた。

病理組織学的所見；

主群の途中死亡もしくは切迫屠殺動物、副群の第56週を含むそれまでの途中死亡または切迫屠殺動物、および第53週の計画屠殺動物と主群の対照群と高用量群の計画屠殺動物について、下記の臓器のヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、顕微鏡的検査を行った。最終屠殺した主群の他の投与群については、肉眼的病変部または肉眼的に認められる腫瘍、腫瘍の疑われる病変部すべて、および肺、肝臓、腎臓を検査した。

病変部、頸部脊髄、中胸部脊髄、腰部脊髄、脳(延髄・橋、小脳皮質、大脳皮質)、下垂体、甲状腺(上皮小体)、胸腺、気管、肺、心臓、唾液腺(顎下腺)、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胸骨、膵臓、精巣および精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、膣を含む子宮および子宮頸部、乳腺(雌動物のみ)、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、膀胱、皮膚、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、坐骨神経、骨髄(大腿骨)、骨格筋、眼(両眼)、大動脈

[非腫瘍性病変] 観察された主な非腫瘍性病変を表1～5に示す。

52週計画屠殺群では、1000ppm群雌雄の肝臓において小葉中心性肝細胞肥大、および肝細胞空胞化(雄1例は瀰漫性肝細胞空胞化を示した)が認められ、そのうちの8例では肝細胞の単細胞壊死が観察された。200ppm群では、極めて軽度な小葉中心性肝細胞肥大(4例)および肝細胞空胞化(9例)を認めた。さらに、104週計画屠殺群でも1000ppm群雌雄の肝臓において小葉中心性肝細胞肥大と肝細胞空胞化が認められた。その程度は、肝細胞肥大では軽度から中等度まで様々で、ほとんど全ての動物(雄46/50、雌49/50)に認められ、肝細胞空胞化では通常軽微または軽度な変化が雄29例、雌32例にみられ、これら肝臓に認められた変化は検体投与に起因すると考えられた。

その他の臓器では検体投与に関連した病理組織学的変化は観察されなかった。

[腫瘍性病変] 観察された主な腫瘍性病変を副群は表1, 2に、主群は表6, 7, 8に、各群における担腫瘍動物数および腫瘍数を表9に示す。

種々の臓器に腫瘍の発生がみられたが、いずれも検体の投与に関連するものでなく、自然発生的変化と考えられた。

以上の如く、ウニコナゾールP 原体のCr1:CD<sup>8</sup>BRラットを用いた慢性毒性・発癌性併合試験において、発癌性はみられなかったが、1000ppm群において低体重、コレステロールの高値、肝臓重量の増加を認め、また病理組織学的に肝臓において小葉中心性肝細胞肥大および肝細胞空胞化、肝細胞の単細胞壊死が観察された。従って、本試験における無影響量は200ppm(雄 8.29mg/kg/日、雌 10.89mg/kg/日)であると結論した。

---

[申請者注] 統計学的有意差の認められた病理組織学的所見について

病理組織学的所見について、統計検定を行った結果、104週計画屠殺群において、1000ppm群雌の肝臓において明/好酸性変異肝細胞巢の発現頻度の有意な増加が認められ、被験物質投与に起因する可能性が考えられた。一方、主群全例では同群雌肝臓において、胆管過形成、胆管周囲線維化のわずかな増加が認められたが、これらは加齢と共に自然発生することが知られており(1)、検体投与との関連性はないものと考えられた。

(1) 日本毒性病理学会編、毒性病理組織学「雄性生殖器」、第1版；179-203 (2000)

[申請者注] 無影響量について

病理組織学的検査において、200ppm群で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大および肝細胞空胞化が認められ、被験物質投与に起因した変化であると考えられた。従って、本試験における無影響量は 40ppm(雄1.64mg/kg/日、雌2.17mg/kg/日)と考えられた。

表1 病理組織学的所見総括表 (副群 途中死亡および切迫殺動物)

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)										
		雄					雌					
		0	10	40	200	1000	0	10	40	200	1000	
	検査例数	2	1	0	0	0	1	1	1	3	0	
副群 途中死亡および切迫殺動物 (56週まで)	下垂体	鬱血	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
		過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎皮質	鬱血	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0
		血管拡張/類洞拡張	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		髓外造血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	甲状腺	鬱血	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0
	肺	鬱血	0	0	0	0	0	1	0	1	2	0
		限局性出血	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		白血球増多症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ球浸潤 (気管支周囲/血管周囲)	1	1	0	0	0	1	1	1	2	0
	心臓	炎症・慢性	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	髓外造血・亢進	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	肝臓	鬱血	0	1	0	0	0	1	0	1	2	0
		髓外造血・亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
		小葉中心性肝細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		瀰漫性肝細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		炎症・慢性	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0
		小葉中心性変性/壊死	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
		限局性壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		胆管過形成	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		胆管炎症・慢性	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		胆管周囲線維化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	鬱血	0	0	0	0	0	1	0	1	2	0
		慢性進行性腎症	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		腎盂炎・両側	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		移行上皮過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣	精子低形成・片側	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
卵巢	鬱血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
胸腺	胸腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
乳腺(雌)	腺癌	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	
前頭	線維肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
造血腫瘍	悪性リンパ腫・組織球性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	悪性リンパ腫・リンパ球性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	

Fisherの直接確率検定を実施した(申請者実施); ↑↓: p ≤ 0.05; ⇓: p ≤ 0.01



表2 病理組織学的所見総括表 (副群 計画殺動物)

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	10	40	200	1000	0	10	40	200	1000
	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
脳	星状膠細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	鬱血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
下垂体	血管拡張	0	0	0	0	1	3	2	3	3	1
	微小嚢胞	1	0	2	0	0	1	0	0	0	0
	過形成	3	3	1	1	2	1	3	3	3	3
	腺腫	0	0	1	0	1	2	1	2	3	0
	鬱血	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
副腎皮質	血管拡張/類洞拡張	0	0	1	1	0	9	9	6	6	7
	血栓症	0	0	0	0	0	1	5	1	1	2
	髓外造血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	空胞化	0	0	0	1	0	2	2	0	3	2
	限局性肥大	3	2	2	1	3	3	3	3	4	1
	限局性過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	限局性過形成	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
副腎髄質	鬱血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	微小嚢胞	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	炎症・慢性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺	過形成・C細胞	4	3	2	1	0	3	2	2	2	1
	腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
上皮小体	鬱血	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1
	肺胞内マクロファージ	0	0	1	1	3	1	1	0	2	1
肺	リンパ球浸潤 (気管支周囲/血管周囲)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	限局性肺炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	微小肉芽腫	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	動脈炎/動脈周囲炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	炎症・慢性	7	8	6	4	7	3	4	2	5	3
心臓	炎症・慢性	7	8	6	4	7	3	4	2	5	3
脾臓	髓外造血・亢進	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	鬱血	0	0	0	0	0	2	1	0	1	0
肝臓	限局性出血	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0
	髓外造血・亢進	0	2	1	0	0	0	0	1	1	0
	食細胞色素沈着	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	1	10↑	0	0	0	3	10↑
	化	0	0	0	2	9↑	0	0	0	7↑	10↑
	瀰漫性肝細胞空胞化	2	0	0	1	1	1	0	0	1	0
	炎症・慢性	9	10	10	10	10	10	10	10	9	10
	肝細胞単細胞壊死	0	0	0	0	3	0	0	0	0	5↑
	限局性壊死	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1
	胆管過形成	2	6	5	3	2	6	0↓	6	1↓	5
	胆管炎症・慢性	8	9	8	6	9	9	4↓	7	2↓	7
	胆管周囲線維化	0	3	3	2	0	0	0	1	0	3
	癒着 (被膜の線維性肥厚)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	類洞拡張/血管拡張	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	限局性肝細胞空胞化	1	2	1	0	0	1	1	0	1	0
	好塩基性変異肝細胞巢	1	1	0	0	0	3	3	3	1	3
	明/好酸性変異肝細胞巢	1	0	3	2	0	0	2	0	1	1
腎臓	鬱血	0	0	0	0	0	2	2	0	2	0
	嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	ヘモグロビン円柱	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	慢性進行性腎症	9	9	9	10	10	5	3	4	6	6
	腎盂拡張	0	2	0	1	1	0	0	0	0	2
	腎盂炎・片側	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎盂炎・両側	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	移行上皮過形成	2	2	5	3	2	6	10↑	6	7	7
腎盂の微小結石	1	1	2	2	1	6	10↑	3	8	8	

Fisherの直接確率検定を実施した (申請者実施) ; ↑↓ : p ≤ 0.05 ; ↑↓ : p ≤ 0.01

表2 病理組織学的所見総括表 (副群 計画殺動物) (つづき)

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)										
		雄					雌					
		0	10	40	200	1000	0	10	40	200	1000	
	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
5 2 週 経 過 後 計 画 殺 動 物	精巣	精子低形成・片側	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
		精子低形成・両側	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
		無精子症・片側	0	2	1	1	0	—	—	—	—	—
		無精子症・両側	0	0	1	1	0	—	—	—	—	—
		精子肉芽腫	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
		動脈炎/動脈周囲炎	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
		間細胞過形成	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	間細胞腫	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—	
	卵巢	鬱血	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
		卵胞嚢胞	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
子宮	子宮内膜間質ホリフ*	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0	

— : 対象臓器なし

Fisherの直接確率検定を実施した (申請者実施) ; ↑↓ :  $p \leq 0.05$  ; ↑↑ :  $p \leq 0.01$

表3 非腫瘍性病変 (主群 途中死亡/切迫殺動物)

臓器	病理組織学的所見 検査例数	投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	10	40	200	1000	0	10	40	200	1000
下垂体	鬱血	10	6	13	5	7	9	16	5	10	6
	出血	1	1	2	0	1	4	8	2	8	4
	血管拡張	11	6	18	8	11	23	23	16	17	9
	微小嚢胞	1	4	1	0	1	3	1	2	1	2
	壊死	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	過形成	0	1	4	2	3	1	5	3	5	1
副腎皮質	鬱血	10	8	15	2↓	8	20	21	12	14	12
	血管拡張	6	2	5	3	3	20	26	15	18	11
	血栓症	2	0	1	0	1	14	23	12	13	8
	髓外造血	0	0	2	0	2	3	3	1	2	0
	空胞化	2	6↑	10	7	3	11	13	8	8	6
	壊死	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0
	限局性肥大	3	3	12	3	4	12	14	11	8	6
	限局性過形成	0	0	1	0	0	1	3	0	0	0
副腎髄質	血管拡張	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	限局性過形成	1	3	11↑	5	5	3	9	6	1	3
甲状腺	鬱血	9	6	9	3	7	9	10	3	7	7
	微小嚢胞	1	2	2	1	1	2	0	0	0	1
	炎症・急性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	過形成・C細胞	0	2	4	0	2	5	8	5	4	1
	過形成・濾胞細胞	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
肺	鬱血	15	10	17	5↓	9	14	17	11	14	11
	限局性出血	1	1	2	1	1	0	1	1	0	1
	肺胞内マクロファージ	3	5	10	3	3	6	8	3	4	4
	色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1
	白血球增多症	0	2	1	0	0	4	8	3	2	0
	リンパ球浸潤 (気管支周囲/血管周囲)	17	14	26	14	14	25	29	18	22	13
	限局性肺炎	3	1	2	2	1	2	3	0	0	2
	瀰漫性肺炎	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0
	気管支肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	微小肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	石灰沈着	2	0	2	1	3	1	0	1	1	0
	血栓	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0
	動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	瀰漫性胸膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
心臓	炎症・急性	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0
	心筋症・変性	16	10	21	11	11	11	15	7	9	6
	石灰沈着	2	2	3	1	2	3	0	1	1	0
	冠状動脈石灰沈着	2	2	2	1	2	3	0	1	2	1
	瀰漫性心膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	心房血栓症	0	0	0	0	1	2	0	3	0	0
心房拡張	0	0	5	1	0	1	2	0	0	0	
脾臓	髓外造血・亢進	1	3	4	1	2	6	7	5	2	0
	収縮	0	0	1	1	1	0	2	6↑	3	1
	被膜炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	炎症・急性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
肝臓	鬱血	15	8	14↓	6↓	8	14	18	8	12	8
	限局性出血	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	髓外造血・亢進	0	0	4	0	1	3	2	3	5	2
	白血球增多症	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0
	色素沈着マクロファージ	0	1	6↑	2	4↑	4	4	2	3	2

Fisherの直接確率検定を実施した(申請者実施) ; ↑↓: p ≤ 0.05 ; ↑↑: p ≤ 0.01

表3 非腫瘍性病変（主群 途中死亡/切迫殺動物）（つづき）

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)										
		雄					雌					
		0	10	40	200	1000	0	10	40	200	1000	
	検査例数	18	14	27	15	15	25	30	18	22	13	
主群 途中死亡・切迫殺動物	肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	11↑	0	0	0	0	12↑
	小葉中心性肝細胞空胞化	0	0	1	1	3	1	1	1	1	5↑	
	小葉中心性変性/壊死	0	1	2	0	0	1	1	3	1	1	
	小葉周辺性肝細胞肥大	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	小葉周辺性肝細胞空胞化	3	0	2	0	1	1	2	0	0	0	
	瀰漫性肝細胞空胞化	2	4	6	2	1	2	3	4	4	0	
	炎症・慢性	6	2	3	1	4	5	6	1	2	0	
	肝細胞単細胞壊死	0	0	0	0	0	2	2	1	0	0	
	限局性壊死	1	0	0	1	1	2	6	0	2	2	
	梗塞小葉	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	
	血栓	0	1	1	1	0	2	0	0	0	0	
	肝海綿状変性	2	0	3	2	3	0	0	0	0	1	
	胆管拡張	0	0	2	0	1	0	1	0	0	0	
	胆管過形成	11	8	21	10	12	14	25↑	9	12	11	
	胆管炎症・慢性	13	10	25	9	13	15	24	10	11	7	
	胆管周囲線維化	9	2↓	15	5	8	9	9	6	4	7	
	癒着 (被膜の線維性肥厚)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	小葉間線維化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	類洞拡張/血管拡張	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	
	限局性肝細胞空胞化	0	0	0	1	2	1	1	1	0	0	
	好塩基性変異肝細胞巢	2	2	8	4	2	10	12	5	10	8	
	明/好酸性変異肝細胞巢	2	1	6	5	2	5	2	1	3	3	
	腎臓	鬱血	13	10	14	8	9	17	21	11	15	10
	白血球增多症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	嚢胞	1	1	3	3	2	2	0	0	0	1	
炎症・急性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
慢性進行性腎症	18	12	26	14	15	15	19	8	12	9		
乳頭壊死	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0		
腎盂拡張	1	2	4	4	0	2	4	1	1	1		
腎盂炎・片側	0	3	1	3	0	0	1	1	0	0		
腎盂炎・両側	2	0	1	0	0	0	2	0	0	0		
腎盂腎炎	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0		
移行上皮過形成	11	7	17	9	7	24	27	17	19	10		
腎盂の微小結石	6	3	14	3	6	20	27	18	19	12		
尿細管の微小結石	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0		
石灰沈着	3	3	4	1	4	4	0↓	0	2	1		
精巣	精子低形成・片側	3	0	4	3	1	—	—	—	—	—	
精子低形成・両側	3	1	2	2	2	—	—	—	—	—		
無精子症・片側	2	1	1	1	2	—	—	—	—	—		
無精子症・両側	1	2	2	1	3	—	—	—	—	—		
石灰沈着	2	2	6	1	2	—	—	—	—	—		
動脈炎/動脈周囲炎	2	2	1	0	1	—	—	—	—	—		
間細胞過形成	2	0	0	2	2	—	—	—	—	—		
卵巣	鬱血	—	—	—	—	—	3	6	0	3	1	
卵胞嚢胞	—	—	—	—	—	—	0	2	2	0	1	
髓管過形成	—	—	—	—	—	—	9	13	6	6	2	

—：対象臓器なし

Fisherの直接確率検定を実施した（申請者実施）； ↑↓：p≤0.05； ↑↑：p≤0.01

表4 非腫瘍性病変 (主群 計画殺動物)

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)										
		雄					雌					
		0	10	40	200	1000	0	10	40	200	1000	
	検査例数	32	36	23	35	35	25	20	32	28	37	
主群 104 週経過後 計画殺動物	下垂体	鬱血	2	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		出血	0	0	0	0	0	1	1	1	2	1
		血管拡張	11	7	9	3	11	18	15	17	19	24
		微小嚢胞	3	0	1	1	7	5	2	1	0	4
		過形成	14	0	0	0	13	8	4	1	2	9
	副腎皮質	鬱血	4	1	3	2	0↓	8	8	2	8	11
		血管拡張	3	0	4	1	3	23	10	5	13	36
		動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		血栓症	1	0	2	0	1	22	11	4	10	27
		空胞化	14	20	5	4	15	10	7	6	12	20
		萎縮・片側	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		壊死	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		限局性肥大	19	1	3	2	13↓	16	9	7	12	24
		限局性過形成	1	0	0	0	1	0	0	1	0	2
	副腎髄質	血管拡張	1	1	1	0	4	0	0	0	0	0
		限局性過形成	16	1	3	1	13	7	5	2	1	8
	甲状腺	微小嚢胞	1	0	0	0	3	1	0	0	0	2
		動脈炎/動脈周囲炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		過形成・C細胞	11	0	0	0	15	11	0	0	0	15
	肺	鬱血	0	5↑	3	3	4	4	2	5	2	5
		限局性出血	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1
		肺胞内マクロファージ	6	9	7	11	8	7	5	9	8	13
		色素沈着マクロファージ	7	0↓	1	2	1↓	1	0	0	0	3
		白血球増多症	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤 (気管支周囲/血管周囲)	32	36	23	35	35	25	20	32	28	37
		限局性肺炎	9	7	6	9	14	11	8	10	12	13
		瀰漫性肺炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		微小肉芽腫	1	0	0	1	0	0	0	2	0	0
石灰沈着		0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	
限局性線維化		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
肺胞/細気管支上皮 過形成・限局性		1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
心臓		心筋症・変性	28	0	1	0	32	18	0	0	0	20
		冠状動脈石灰沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	心房血栓症	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	
	動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
脾臓	髓外造血・亢進	3	0	1	1	3	4	0	1	2	2	
	収縮	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	線維化	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	被膜嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	

Fisherの直接確率検定を実施した (申請者実施) ; ↑↓:  $p \leq 0.05$ ; ⇓↓:  $p \leq 0.01$

表4 非腫瘍性病変 (主群 計画殺動物) (つづき)

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)										
		雄					雌					
		0	10	40	200	1000	0	10	40	200	1000	
	検査例数	32	36	23	35	35	25	20	32	28	37	
主群 104週経過後計画屠殺例	出血	0	1	1	1	1	0	3	3	1	2	
	限局性出血	2	1	0	0	2	0	1	0	0	1	
	髓外造血・亢進	2	1	0	1	2	5	2	3	6	4	
	色素沈着マクロファージ	1	1	0	2	1	2	1	0	3	3	
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	1	35↑	0	0	0	0	37↑	
	小葉中心性肝細胞空胞化	0	0	1	1	26↑	0	0	0	5	27↑	
	小葉中心性変性/壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
	小葉周辺性肝細胞空胞化	0	0	1	0	0	1	2	0	0	0	
	瀰漫性肝細胞空胞化	0	2	0	0	2	1	0	1	2	0	
	炎症・慢性	22	9↓	6↓	10↓	20	7	7	10	7	13	
	肝細胞の限局性解離	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0	
	肝細胞単細胞壊死	1	1	0	0	2	0	1	1	0	3	
	限局性壊死	1	0	2	2	1	0	2	1	3	2	
	肝海綿状変性	6	5	4	4	9	0	2	0	1	0	
	嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	胆管拡張	3	4	3	2	2	2	0	3	1	5	
	胆管過形成	31	35	22	34	32	24	18	29	25	37	
	胆管炎症・慢性	31	36	22	34	34	24	20	30	25	32	
	胆管周囲線維化	19	20	14	23	14	9	9	16	10	22	
	小葉間線維化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	類洞拡張/血管拡張	0	2	0	1	0	2	2	1	4	1	
	限局性肝細胞空胞化	10	10	8	5	7	1	2	6	3	0	
	好塩基性変異肝細胞巢	14	18	11	19	14	20	14	20	19	20↓	
	明/好酸性変異肝細胞巢	18	22	9	24	23	11	7	15	13	27↑	
	腎臓	出血	1	1	1	1	0	1	6↑	5	2	1
		嚢胞	4	7	2	3	8	3	0	2	1	1
慢性進行性腎症		32	36	23	35	35	21	13	28	21	31	
腎盂拡張		2	3	2	0	1	5	5	2	3	6	
腎盂炎・片側		2	2	1	1	2	0	1	0	0	0	
腎盂炎・両側		3	0	0	2	1	0	0	2	2	1	
腎盂腎炎		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
移行上皮過形成		22	28	17	22	22	24	20	30	26	33	
腎盂の微小結石		17	18	9	12	17	24	20	30	25	32	
尿細管の微小結石		0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	
石灰沈着		0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	
動脈炎/動脈周囲炎		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
尿細管過形成		0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	
精巣	精子低形成・片側	4	0	1	7	2	—	—	—	—	—	
	精子低形成・両側	3	2	0	3	3	—	—	—	—	—	
	無精子症・片側	4	4	2	7	4	—	—	—	—	—	
	無精子症・両側	1	0	3	2	4	—	—	—	—	—	
	石灰沈着	5	3	1	10	8	—	—	—	—	—	
	動脈炎/動脈周囲炎	5	2	1	4	8	—	—	—	—	—	
間細胞過形成	8	3	2	5	9	—	—	—	—	—		
卵巣	卵嚢嚢胞	—	—	—	—	—	10	0	3	4	9	
	粘液嚢嚢胞	—	—	—	—	—	0	1	1	0	1	
	髓管過形成	—	—	—	—	—	10	0	3	4	20	

— : 対象臓器なし

Fisherの直接確率検定を実施した (申請者実施) ; ↑↓ : p ≤ 0.05

表5 非腫瘍性病変 (主群 全動物)

臓器	病理組織学的所見 検査例数	投与量 (ppm)										
		雄					雌					
		0	10	40	200	1000	0	10	40	200	1000	
主群 全動物	下垂体	鬱血	12	6	13	5	8	9	16	6	10	6
		出血	1	1	2	0	1	5	9	3	10	5
		血管拡張	22	13	27	11	22	41	38	33	36	33
		微小嚢胞	4	4	2	1	8	8	3	3	1	6
		壊死	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		過形成	14	1	4	2	16	9	9	4	7	10
	副腎皮質	鬱血	14	9	18	4	8	28	29	14	22	23
		血管拡張	9	2	9	4	6	43	36	20	31	47
		動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		血栓症	3	0	3	0	2	36	34	16	23	35
		髓外造血	0	0	2	0	2	3	3	1	2	0
		空胞化	16	26	15	11	18	21	20	14	20	26
		萎縮・片側	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		壊死	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0
		限局性肥大	22	4	15	5	17	28	23	18	20	30
		限局性過形成	1	0	1	0	1	1	3	1	0	2
	副腎髄質	血管拡張	1	1	2	0	4	0	0	0	0	1
		限局性過形成	17	4	14	6	18	10	14	8	2	11
	甲状腺	鬱血	9	6	9	3	7	9	10	3	7	7
		微小嚢胞	2	2	2	1	4	3	0	0	0	3
		動脈炎/動脈周囲炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		炎症・急性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		過形成・C細胞	11	2	4	0	17	20	8	5	4	16
		過形成・濾胞細胞	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	肺	鬱血	15	15	20	8	13	18	19	16	16	16
		限局性出血	1	2	3	1	1	0	1	1	0	1
		肺胞内マクロファージ	9	14	17	14	11	14	13	12	12	17
		色素沈着マクロファージ	7	0↓	1↓	2	1↓	1	1	1	0	4
		白血球増多症	0	2	2	1	0	4	8	3	2	0
		リンパ球浸潤 (気管支周囲/血管周囲)	49	50	49	49	49	50	49	50	50	50
		限局性肺炎	12	8	8	11	15	13	11	10	12	15
		瀰漫性肺炎	1	1	2	0	1	0	0	0	1	0
		気管支肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		微小肉芽腫	2	0	0	1	0	0	0	2	0	0
		石灰沈着	2	0	2	1	3	2	0	2	1	0
		限局性線維化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血栓	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0
		動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		瀰漫性胸膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		肺胞/細気管支上皮 過形成・限局性	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	心臓	炎症・急性	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0
		心筋症・変性	44	10	22	11	43	29	15	7	9	26
		石灰沈着	2	2	3	1	2	3	0	1	1	0
		冠状動脈石灰沈着	2	2	2	1	2	4	0	1	2	1
		瀰漫性心膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
心房血栓症		0	0	1	0	2	2	0	3	0	0	
心房拡張		0	0	5	1	0	1	2	0	0	0	
動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0		
脾臓	髓外造血・亢進	4	3	5	2	5	10	7	6	4	2	
	収縮	0	0	1	1	1	0	3	6	3	1	
	線維化	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	被膜炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	炎症・急性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	

Fisherの直接確率検定を実施した (申請者実施) ; ↑↓:  $p \leq 0.05$ ; ⇕↓:  $p \leq 0.01$

表5 非腫瘍性病変 (主群 全動物) (つづき)

臓器	病理組織学的所見 検査例数	投与量 (ppm)										
		雄					雌					
		0	10	40	200	1000	0	10	40	200	1000	
主群 全動物	臓器	鬱血	15	9	15	7↓	9	14	21	11	13	10
		限局性出血	2	1	0	0	2	0	2	0	1	1
		髓外造血・亢進	2	1	4	1	3	8	4	6	11	6
		白血球増多症	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0
		色素沈着マコファージ	1	2	6	4	5	6	5	2	6	5
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	1	46↑	0	0	0	0	49↑
		小葉中心性肝細胞空胞化	0	0	2	2	29↑	1	1	1	6	32↑
		小葉中心性変性/壊死	0	1	2	0	0	1	1	3	1	3
		小葉周辺性肝細胞肥大	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		小葉周辺性肝細胞空胞化	3	0	3	0	1	2	4	0	0	0
		瀰漫性肝細胞空胞化	2	6	6	2	3	3	3	5	6	0
		炎症・慢性	28	11↓	9↓	11↓	24	12	13	11	9	13
		肝細胞の限局性解離	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0
		肝細胞単細胞壊死	1	1	0	0	2	2	3	2	0	3
		限局性壊死	2	0	2	3	2	2	8↑	1	5	4
		梗塞小葉	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0
		血栓	0	1	1	1	0	2	0	0	0	0
		肝海綿状変性	8	5	7	6	12	0	2	0	1	1
		嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		胆管拡張	3	4	5	2	3	2	1	3	1	5
		胆管過形成	42	43	43	44	44	38	43	38	37	48↑
		胆管炎症・慢性	44	46	47	43	47	39	44	40	36	39
		胆管周囲線維化	28	22	29	28	22	18	18	22	14	29↑
		癒着 (被膜の線維性肥厚)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		小葉間線維化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		類洞拡張/血管拡張	0	2	1	2	0	2	3	1	5	1
		限局性肝細胞空胞化	10	10	8	6	9	2	3	7	3	0
		好塩基性変異肝細胞巢	16	20	19	23	16	30	26	25	29	28
		明/好酸性変異肝細胞巢	20	23	15	29	25	16	9	16	16	30↑
		鬱血	14	11	15	9	9	18	27	16	17	11
臓器	白血球増多症	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
	嚢胞	5	8	5	6	10	5	0↓	2	1	2	
	炎症・急性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	慢性進行性腎症	50	48	49	49	50	36	32	36	33	40	
	乳頭壊死	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
	腎盂拡張	3	5	6	4	1	7	9	3	4	7	
	腎盂炎・片側	2	5	2	4	2	0	2	1	0	0	
	腎盂炎・両側	5	0↓	1	2	1	0	2	2	2	1	
	腎盂腎炎	0	0	1	2	0	1	0	0	1	0	
	移行上皮過形成	33	35	34	31	29	48	47	47	45	43	
	腎盂の微小結石	23	21	23	15	23	44	47	48	44	44	
	尿細管の微小結石	0	0	0	0	0	0	3	2	2	1	
	石灰沈着	3	3	4	1	4	5	0	1	2	1	
	動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
尿細管過形成	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0		

Fisherの直接確率検定を実施した (申請者実施) ; ↑↓ : p ≤ 0.05 ; ↑↑↓ : p ≤ 0.01



表5 非腫瘍性病変（主群 全動物）（つづき）

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)										
		雄					雌					
		0	10	40	200	1000	0	10	40	200	1000	
	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
主群 全動物	精巣	精子低形成・片側	7	0	5	10	3	—	—	—	—	—
		精子低形成・両側	6	3	2	5	5	—	—	—	—	—
		無精子症・片側	6	5	3	8	6	—	—	—	—	—
		無精子症・両側	2	2	5	3	7	—	—	—	—	—
		石灰沈着	7	5	7	11	10	—	—	—	—	—
		動脈炎/動脈周囲炎	7	4	2	4	9	—	—	—	—	—
		間細胞過形成	10	3	2	7	11	—	—	—	—	—
	卵巢	鬱血	—	—	—	—	—	3	6	0	3	1
		卵胞嚢胞	—	—	—	—	—	10	2	5	4	10
		粘液嚢嚢胞	—	—	—	—	—	0	1	1	0	1
		髓管過形成	—	—	—	—	—	19	13	9	10	22

—：対象臓器なし

Fisherの直接確率検定を実施した（申請者実施）； ↑↓： $p \leq 0.05$ ； ↑↓↓： $p \leq 0.01$

表6 腫瘍性病変 (主群 途中死亡/切迫殺動物)

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)										
		雄					雌					
		0	10	40	200	1000	0	10	40	200	1000	
	検査例数	18	14	27	15	15	25	30	18	22	13	
主群 途中死亡および切迫殺動物	脳	星状膠細胞腫*	0	0	0	0	1	0	2	0	1	0
		髄膜肉腫*	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	腺腫	13	7	16	8	10	19	20	12	16	8
		癌*	0	0	1	0	0	3	3	1	1	0
	副腎皮質	腺腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
		癌*	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	副腎髓質	褐色細胞腫	2	1	2	1	1	0	0	3	0	0
	甲状腺	C細胞腺腫	2	1	1	1	0	0	2	2	0	0
		C細胞癌*	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		濾胞細胞腺腫	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		濾胞細胞癌*	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	肺泡/細気管支癌*	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	血管肉腫*	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	肝細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		胆管腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		胆管癌*	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	混合腫瘍	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	前胃	扁平上皮乳頭腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	十二指腸	癌*	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	膵臓	ラ氏島腺腫	1	1	2	1	0	0	1	1	1	0
		ラ氏島癌*	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腸管膜リンパ節	リンパ管腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	間細胞腫	1	0	0	0	2	-	-	-	-	-
	膀胱	移行性上皮癌*	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	卵巣	癌*	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	子宮	血管腫	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		子宮内膜間質ポリープ*	-	-	-	-	-	0	1	1	0	0
		子宮内膜間質肉腫*	-	-	-	-	-	0	3	0	0	0
	乳房(雌)	線維腺腫	-	-	-	-	-	5	6	4	5	2
		腺癌*	-	-	-	-	-	8	4	3	6	0↓
	皮膚(その他)	角化棘細胞腫	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫	0	0	1	0	1	0	2	0	0	0
		基底細胞癌*	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
扁平上皮癌*		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
皮下	線維腫	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
	線維肉腫*	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	
外耳道腺	癌*	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	
前頭	珪棘上皮歯牙腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	骨肉腫*	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
口腔	腺癌*	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
腹腔	脂肪腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
リンパ節(その他)	血管腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
造血腫瘍	悪性リンパ腫・リンパ球性*	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
	悪性リンパ腫・組織球性*	1	1	1	3	1	2	0	0	0	0	

\*: 悪性腫瘍

-: 対象臓器なし

Fisherの直接確率検定を実施した(申請者実施); ↓: p ≤ 0.05

表7 腫瘍性病変 (主群 計画殺動物)

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)										
		検査例数	雄					雌				
			0	10	40	200	1000	0	10	40	200	1000
主群 104 週経過後 計画殺動物	脳	星状膠細胞腫*	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	脊髄(頸部)	星状膠細胞腫*	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	下垂体	腺腫	14	7	9	4	15	13	14	15	16	21
		癌*	0	0	0	0	0	3	0	3	3	1
	副腎皮質	腺腫	0	0	0	0	0	0	2	0	2	2
		癌*	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎髄質	褐色細胞腫	6	4	2	0	7	2	0	0	2	1
		悪性褐色細胞腫*	1	0	2	0	2	0	0	0	0	0
	甲状腺	C細胞腺腫	4	0	1	0	7	5	0	0	0	3
		C細胞癌*	2	0	0	1	0	1	0	0	0	1
		濾胞細胞腺腫	1	0	0	0	4	1	0	0	0	1
		濾胞細胞癌*	2	0	1	1	1	0	0	0	0	0
	脾臓	血管肉腫*	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓	肝細胞腺腫	4	3	0	0↓	1	0	0	0	0	0
		肝細胞癌*	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	悪性混合腫瘍*	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	腺胃	線維肉腫*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	前胃	扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	十二指腸	腺腫様ポリープ	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	膵臓	ラ氏島腺腫	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		ラ氏島癌*	3	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	精巣	間細胞腫	6	4	2	4	4	-	-	-	-	-
		中皮腫*	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
	精巣上体	中皮腫*	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
	卵巣	癌*	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	子宮	子宮内膜間質ポリープ	-	-	-	-	-	1	1	1	3	2
		子宮内膜間質肉腫*	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		癌*	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	子宮(頸部)	癌*	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
唾液腺	肉腫*	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
胸腺	胸腺癌*	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	腺腫	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	
	線維腺腫	-	-	-	-	-	4	5	11	8	3	
乳房(雌)	腺癌*	-	-	-	-	-	5	4	4	4	4	
	角化棘細胞腫	3	1	0	1	4	0	1	1	0	0	
	扁平上皮乳頭腫	2	2	0	1	0	0	0	0	0	0	
皮膚(その他)	皮脂腺癌*	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	基底細胞癌*	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	
	扁平上皮癌*	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	線維腫	1	1	1	1	3	0	1	1	0	0	
皮下	脂肪腫	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	線維肉腫*	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	
	腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
乳腺	腺癌*	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	癌*	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
外耳道腺	癌*	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
口腔	血管肉腫*	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
造血腫瘍	線維性組織腫*	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	悪性リンパ腫・組織球性*	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	

\* : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

Fisherの直接確率検定を実施した(申請者実施) ; ↓ : p ≤ 0.05

表8 腫瘍性病変 (主群 全動物)

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	10	40	200	1000	0	10	40	200	1000
	検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
脳	星状膠細胞腫*	0	0	0	0	2	0	2	0	1	0
	髄膜肉腫*	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄(頸部)	星状膠細胞腫*	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
下垂体	腺腫	27	14	25	12	25	32	34	27	32	29
	癌*	0	0	1	0	0	6	3	4	4	1
副腎皮質	腺腫	0	0	0	0	0	0	3	1	2	2
	癌*	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
副腎髄質	褐色細胞腫	8	5	4	1	8	2	0	3	2	1
	悪性褐色細胞腫*	1	0	2	0	2	0	0	0	0	0
甲状腺	C細胞腺腫	6	1	2	1	7	5	2	2	0	3
	C細胞癌*	3	0	0	1	0	1	0	0	0	1
	濾胞細胞腺腫	2	0	0	0	4	1	0	1	0	2
	濾胞細胞癌*	2	0	1	1	1	0	1	0	0	0
肺	肺泡/細気管支癌*	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	血管肉腫*	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肝臓	肝細胞腺腫	4	3	0	0	1	0	0	0	0	1
	胆管腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝細胞癌*	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1
	胆管癌*	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎臓	混合腫瘍	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	悪性混合腫瘍*	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
腺胃	線維肉腫*	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
前胃	扁平上皮乳頭腫	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
十二指腸	腺腫様 <sup>o</sup> リー <sup>o</sup>	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	癌*	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	平滑筋肉腫*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
膵臓	ラ氏島腺腫	2	1	2	1	1	1	1	1	1	0
	ラ氏島癌*	3	1	0	0	1	0	1	0	0	0
腸間膜リンパ節	リンパ管腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣	間細胞腫	7	4	2	4	6	-	-	-	-	-
	中皮腫*	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
精巣上体	中皮腫*	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
膀胱	移行性上皮癌*	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
卵巢	癌*	-	-	-	-	-	0	0	0	1	1
子宮	血管腫	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	子宮内膜間質 <sup>o</sup> リー <sup>o</sup>	-	-	-	-	-	1	2	2	3	2
	子宮内膜間質肉腫*	-	-	-	-	-	0	3	0	0	1
	癌*	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
子宮(頸部)	癌*	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
唾液腺	肉腫*	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
胸腺	胸腺癌*	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
乳房(雌)	腺腫	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	線維腺腫	-	-	-	-	-	9	11	15	13	5
	腺癌*	-	-	-	-	-	13	8	7	10	4
皮膚(その他)	角化棘細胞腫	4	1	1	1	4	0	1	1	0	0
	扁平上皮乳頭腫	2	2	1	1	1	0	2	0	0	0
	皮脂腺癌*	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	基底細胞癌*	0	1	1	2	1	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌*	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0

\*: 悪性腫瘍

-: 対象臓器なし

Fisherの直接確率検定を実施した(申請者実施); ↑↓: p ≤ 0.05; ↑↓: p ≤ 0.01

表8 腫瘍性病変 (主群 全動物) (つづき)

臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)										
		雄					雌					
		0	10	40	200	1000	0	10	40	200	1000	
検査例数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
主群 全動物	皮下	線維腫	1	2	1	2	3	0	1	1	0	0
		脂肪腫	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫*	0	1	1	2	2	2	2	1	0	1
	乳腺	腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺癌*	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	外耳道腺	癌*	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
	前頭	イメル上皮歯牙腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫*	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	口腔	腺癌*	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腹腔	脂肪腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管肉腫*	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	リンパ節 (その他)	血管腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	造血腫瘍	線維性組織腫*	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性リンパ腫・リンパ球性*	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		悪性リンパ腫・組織球性*	1	1	2	3	2	2	0	0	0	0

\* : 悪性腫瘍

Fisherの直接確率検定を実施した (申請者実施) ; ↑↓ :  $p \leq 0.05$  ; ↑↓↓ :  $p \leq 0.01$

表9 腫瘍数および担腫瘍動物数 (主群)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	10	40	200	1000	0	10	40	200	1000
主群 全動物	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	良性腫瘍数	66	35	39	26	30	51	58	56	55	45
	悪性腫瘍数	16	11	11	12	16	24	23	13	20	14
	腫瘍総数	82	46	50	38	76	75	81	69	75	59
	担腫瘍動物数	43	32	35	27	43	43	44	40	45	38