

(2) プロモプチド原体のラットにおける3ヵ月亜急性毒性試験

(資料5-2)

試験機関：名古屋市立大学医学部

住友化学工業株式会社宝塚総合研究所

報告書作成年：1984年

検体：プロモプチド原体

検体純度：

供試動物：Fischer344系ラット(5週令)、1群雌雄各20匹

投与期間：3ヵ月間

投与方法：プロモプチドを0、100、300、1000および3000 ppmの濃度で含有した飼料を3ヵ月間摂食させた。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および死亡の有無を毎日観察するとともに、週1回の頻度で触診を行った。

雌の3000 ppm群において、尿失禁もしくは陰部の汚れを示す個体が対照群とくらべ有意に増加した。また、雄の3000 ppm投与群で1例の死亡例があった。

体重変化；投与期間中、週1回の頻度で全生存動物の体重を測定した。

雄の3000 ppm投与群において、投与開始後12および13週に体重の有意な抑制が認められ、投与初期より13週間の体重増加量についても有意な低値を示した。雌では3000 ppm投与群において投与開始後7週より、また、1000 ppm群では12週より体重の有意な抑制が試験終了時まで認められ、体重増加量も有意に低下した。

摂餌量および飲水量；投与期間中、週1回の頻度でケージ毎に連続3日間の摂餌量および飲水量を測定した。また、体重当たりの摂餌量を各ケージのその週の平均体重から算出した。

摂餌量については、3000 ppm投与群において雄では、1週目に、雌では1週より4週目まで有意な抑制が認められたが、その後は回復した。飲水量については、雄3000 ppm投与群において、2週目以降より全投与期間にわたって、有意な増加が観察された。

平均検体摂取量 (mg/kg/日)

性別	投与群			
	100 ppm	300 ppm	1000 ppm	3000 ppm
雄	6.71	19.6	67.0	206
雌	6.83	20.1	68.3	203

尿検査；投与期間終了の1～2週間前に各群雌雄それぞれ10匹の動物について、pH、潜血、ブドウ糖、ビリルビン、ケトン体、蛋白質および18時間の蓄尿量を測定した。また、尿沈渣の検鏡も実施した。

全投与群において、尿中pHの軽度な低下傾向がみられたが、プロモプチド投与の影響とは判断し難かった。

眼検査；投与期間終了の1～2週間前に各群雌雄それぞれ10匹の動物について、角膜、結膜、虹彩、水晶体、硝子体、網膜および視神経乳頭の異常の有無を観察した。検査を実施したいずれの動物にも異常は認められなかった。

血液学的検査；投与期間終了時に全ての生存動物について腹大動脈より採血して、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数および平均血球容積を測定した。また、白血球分類を行った。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表にまとめた。

性別	雄				雌			
	100	300	1000	3000	100	300	1000	3000
投与群 (ppm)								
血小板数		▼93			△114		△114	△112
ヘマトクリット値						▼96	▼95	▼95
ヘモグロビン量						▽97	▼94	▼96
平均血球容積	▽98		▼98	▼96	▽98	▽99	▼97	▼96
リンパ球			△104				△106	
好中球			▼70				▽64	

有意差は分散の差異をF検定にて検定し、等分散であればStudentのt検定を、不等分散であればFisher-Behrensの検定を用いて行った。(△, ▽: p < 0.05, ▲, ▼: p < 0.01)

表中の数値は対照群(100)に対する変動率(%)を示す。

平均血球容積が雄では、300 ppm群を除く100 ppm以上の群で、また雌では100 ppm以上の群で有意に減少した。また、雌の300 ppm以上の群でヘマトクリット値およびヘモグロビン量が有意に低下した。雌の血小板数が300 ppm群を除く100 ppm以上の群で有意な増加を示した。

血液生化学的検査；血液学的検査と同時期の血清を用いてアルブミン、ALP、ビリルビン、尿素窒素、総コレステロール、コリンエステラーゼ、血糖、GOT、GPT、LAP、LDH、総蛋白、アルブミン/グロブリン比、Na⁺、Cl⁻、Ca および K⁺ について検査した。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表にまとめた。

性別	雄				雌			
	100	300	1000	3000	100	300	1000	3000
投与群 (ppm)								
GOT		▼79	▼72	▼74				▼87
GPT	▼84	▼73	▼60	▼61	▽83	▽83	▼76	▼70
LDH				△120			▲130	
ALP	▽94	▽94	▽94	▼92	▼87	▼80	▼81	▼75
血清コリンエステラーゼ	▼92			▼90		▼88		▼86
LAP	▼96	▼97			▽97	▽97	▼95	▼94
ビリルビン		▽86			▽74		▽73	
血糖				▼88				
尿素窒素	▽94							
総蛋白			▲105	▲106		▽97		
アルブミン			▲106	▲107				
Ca			▲105	▲103	▽93		▽92	▽93
Na				▽99	▼99		▼99	▽99
Cl	▲102	▲103	▲109	▲111	△102	▲104	▲109	▲110

有意差は分散の差異をF検定にて検定し、等分散であれば Student の t 検定を、不等分散であれば Fisher-Behrens の検定を用いて行った。(△, ▽: p < 0.05, ▲, ▼: p < 0.01)

表中の数値は対照群(100)に対する変動率(%)を示す。

GOT 活性の有意な低下が雄では 300 ppm 以上の群で、雌では 3000 ppm 群で見られた。GPT および ALP の活性低下が雌雄とも 100 ppm 以上の群で、また LAP 活性低下が雌の 100 ppm 以上の群で認められ、雄の 3000 ppm 群における LDH の増加、雌雄とも 3000 ppm 群でのコリンエステラーゼ活性の低下、また総蛋白量の増加が雄の 1000 ppm 以上の群で見られた。また、Cl⁻ の増加が雌雄とも全投与群で認められたが、この Cl⁻ の上昇はプロモプチド由来の Br⁻ の干渉作用によるもので実際には Cl⁻ は増加しなかったと考えられる。また、Na⁺ の軽微な変動が認められたが、プロモプチド投与の影響とは判断し難かった。

肉眼的病理検査；全動物について剖検を行った。

投与に関連すると考えられる変化を下表に示す。

性別		雄					雌				
		0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
臓器	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
盲腸	内容物充満	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0

3000 ppm 群の雄で盲腸の内容物充満が認められた。

臓器重量；試験終了時に生存していた動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肺、心、脾、肝、腎、精巣/卵巣、盲腸（内容物も含む）、下垂体、甲状腺および副腎

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

申請者注：

1. 血液生化学的検査において認められた GOT、GPT、ALP および LAP の変化について
当該検査項目は、高値を示した場合、肝障害を示唆する変化といわれているが、本試験では、いずれも低下を示したことから、当該変化は毒性学的意義はないものと判断される。
 2. コリンエステラーゼ活性の低下について
FAO/WHO¹⁾ の基準では脳あるいは赤血球における活性の低下のみを毒性学的に意義のある変化と判断している。一方、本試験で認められた変化は血清中における活性の低下であることから、毒性学的意義はないものと判断される。
- 1) Pesticide residues, Guideline for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, December 2000

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		100	300	1000	3000	100	300	1000	3000
体重					▽96			▼97	▼96
脳	重量								
	対体重比				△105				
肺	重量				▽94				
	対体重比								
心	重量					▽94			
	対体重比								
脾	重量	△108							
	対体重比								
腎	重量								
	対体重比			▲105	▲109				△106
肝	重量			▲117	▲119	▽95		△105	▲113
	対体重比		△103	▲119	▲124			▲109	▲117
精巣	重量								
	対体重比				▲106				
甲状腺	重量								▲117
	対体重比	▽89							▲122
下垂体	重量		△107		△105				
	対体重比		▲108	▲108	▲110				
副腎	重量				△112				
	対体重比			△109	▲116				△107
卵巢	重量						▽94		
	対体重比								
盲腸	重量	▲160	▲176	▲250	▲250	▲133	▲138	▲174	▲174
	対体重比	▲156	▲180	▲256	▲262	▲135	▲140	▲180	▲181

有意差は分散の差異をF検定にて検定し、等分散であれば Student の t 検定を、不等分散であれば Fisher-Behrens の検定を用いて行った。(△, ▽ : p < 0.05、▲, ▼ : p < 0.01)

表中の数値は対照群(100)に対する変動率(%)を示す。

内容物を含む盲腸重量が、雌雄とも全投与群において増加した。また、肝重量の増加が雄の 300 ppm 以上の群および雌の 1000 ppm 以上の群で認められた。

その他、軽度な臓器重量の増加が、雄の 1000 ppm 以上の群および雌の 3000 ppm 群の腎、雌の 3000 ppm 群の甲状腺、雄の 300 ppm 以上の群の下垂体、および雄の 1000 ppm 以上の群および雌の 3000 ppm 群の副腎でそれぞれ認められた。

病理組織学的検査;全動物を対象として、以下の臓器・組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳、肺、心、脾、肝、腎、精巣/卵巣、下垂体、甲状腺、副腎、眼球、脊髄、坐骨神経、気管、食道、大腿骨(骨髄を含む)、腸間膜リンパ節、胃、脾、小腸、大腸(盲腸も含む)、唾液腺、乳腺、前立腺、精巣上体、子宮、膀胱、皮膚、舌、包皮腺、精囊腺、顎下リンパ節、胸腺、大腿部筋肉、肉眼的異常病変部

主要臓器・組織に観察された病変を表 1-1、表 1-2 に示す。

本系統のラットに通常よく認められる変化が観察されたが、いずれの所見もプロモプチド投与による影響は見られなかった。

以上の試験成績より、プロモプチド投与により雌雄とも全投与群で盲腸の重量が増加した。また、肝に対する軽度な影響が雌雄とも 100 ppm 以上の群で、軽度な腎重量の増加が雄の 1000 ppm 以上の群および雌の 3000 ppm 群で見られた。また、極く軽微のヘマトクリット値、ヘモグロビン量および平均血球容積の低下が雌の 300 ppm 以上の群で認められた。したがって、本試験における無毒性量は最低用量 100ppm を下回ると考えられた。

申請者注：無毒性量について

報告書中には無毒性量について記載していないが、100 ppm で認められた所見についてはいずれも毒性変化と考えられることから、本試験の無毒性量は 100ppm を下回ると考えられた。一方、ラット慢性毒性・発癌性試験(資料 7-1)における無毒性量は 50ppm であったことから、ラット亜急性毒性の無影響量は 100ppm 未満、50ppm 以上と考えられた。

表 1-1. 病理組織学的所見 (雄)

		投与群(ppm)				
		0	100	300	1000	3000
臓器	所見\検査動物数	20	20	20	20	20
肺	うっ血	0	1	0	1	1
	死戦期出血	1	2	1	1	3
	気腫	0	0	1	1	0
	リンパ球過形成	0	0	1	0	0
	泡沫細胞浸潤	0	0	1	0	0
	細動脈の石灰化	8	7	10	5	11
	エオジン好染色性物質の沈着	1	0	0	0	1
	肺胞内の骨片	1	1	0	1	2
臓器	所見\検査動物数	20	20	20	20	20
心臓	線維化	8	10	10	5	9
	心筋炎	13	19	15	15	15
臓器	所見\検査動物数	20	20	20	20	20
脾臓	うっ血	0	2	0	0	0
	大型組織球の浸潤	4	3	2	2	1
臓器	所見\検査動物数	20	20	20	20	20
肝臓	実質細胞空胞化 (脂肪)	3	1	2	0	2
	小巣状細胞増殖	9	14	8	5	8
	線維化	1	0	0	1	0
	胆管増殖	3	0	0	1	1
	胆管線維症	0	0	0	0	1
臓器	所見\検査動物数	20	20	20	20	19
腎臓	自己融解	0	0	0	0	1
	死戦期出血	0	0	0	0	1
	出血	0	0	1	0	0
	間質細胞浸潤	1	1	1	0	1
	尿細管上皮細胞のエオジン好染色性小体	20	19	20	20	19
	尿細管硝子円柱	2	2	4	2	2
	尿細管上皮細胞の萎縮	0	1	3	1	0
	尿細管上皮細胞の再生	12	17	12	14	15
	好塩基性沈着	1	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	20	20	20	20	19
副腎	自己融解	0	0	0	0	1
	皮質の細胞質空胞化	19	18	17	18	17
	嚢胞	1	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	20	20	20	20	19
甲状腺	自己融解	0	0	0	0	1
	嚢嚢遺残	0	0	2	0	0

有意差検定は χ^2 検定により行った。

表 1-1. 病理組織学的所見 (雄) (続き)

投与群(ppm)		0	100	300	1000	3000
臓器	所見\検査動物数	20	20	20	20	20
精巣	萎縮	14	11	9	8	9
	精細管巨細胞形成	0	0	0	1	0
臓器	所見\検査動物数	20	20	20	20	19
小腸	自己融解	0	0	0	0	1
臓器	所見\検査動物数	20	20	20	20	19
大腸	自己融解	0	0	0	0	1
	リンパ球過形成	1	3	5	2	2
臓器	所見\検査動物数	20	20	20	20	19
腸間膜リンパ節	自己融解	0	0	0	0	1
	死戦期出血	0	2	1	0	1
	洞拡張	7	6	4	6	7
	細網内皮細胞の増殖	4	7	4	6	4
	大型組織球浸潤	1	0	3	0	4
	出血	0	0	0	0	1

有意差検定は χ^2 検定により行った。

表 1-2. 病理組織学的所見 (雌)

投与群(ppm)		0	100	300	1000	3000
臓器	所見\検査動物数	20	20	20	20	20
肺	死戦期出血	2	0	2	2	1
	気腫	0	0	1	0	0
	泡沫細胞浸潤	2	0	0	1	1
	細動脈の石灰化	9	7	5	7	8
	肺胞内の骨片	1	0	2	1	0
臓器	所見\検査動物数	20	20	20	20	20
心臓	線維化	7	5	4	7	4
	心筋炎	7	13	7	10	10
臓器	所見\検査動物数	20	20	20	20	20
脾臓	大型組織球の浸潤	1	2	1	1	2
臓器	所見\検査動物数	20	20	20	20	20
肝臓	実質細胞空胞化 (脂肪)	18	15	17	18	14
	巨細胞浸潤	2	0	0	0	0
	小巣状細胞増殖	16	17	9	11	12
	線維化	1	0	1	0	0
	胆管増殖	0	0	1	0	0
臓器	所見\検査動物数	20	20	20	20	20
腎臓	尿細管石灰沈着	20	20	20	20	20
	尿細管硝子円柱	1	0	0	0	0
	尿細管上皮細胞の再生	1	0	1	0	1
臓器	所見\検査動物数	20	20	19	20	20
下垂体	検査なし	0	0	1	0	0
	嚢胞	0	2	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	20	20	20	20	20
甲状腺	嚢嚢遺残	5	1	1	2	0
臓器	所見\検査動物数	20	20	20	20	20
卵巣	褐色色素沈着	20	20	20	20	20
臓器	所見\検査動物数	20	20	20	20	20
小腸	リンパ球過形成	0	1	0	2	0
臓器	所見\検査動物数	20	20	20	20	20
大腸	リンパ球過形成	4	8	3	6	3
臓器	所見\検査動物数	20	20	20	20	20
腸間膜リンパ節	死戦期出血	0	0	1	0	0
	洞拡張	2	3	2	4	2
	細網内皮細胞の増殖	10	10	3	5	3
	大型組織球浸潤	1	0	0	1	1

有意差検定は χ^2 検定により行った。

(3) プロモブチド原体のイヌにおける 3 ヶ月間経口投与試験

(資料 5-3)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1988 年 (GLP 対応)

検 体：プロモブチド原体

検体純度：

供試動物：ビーグル犬、1 群雌雄各 4 頭、開始時 6 ヶ月齢

投与開始時体重；雄 9.3~11.5 kg、雌 5.4~8.7 kg

投与期間：13 週間 (1987 年 6 月 9 日~1987 年 9 月 7~9 日)

投与方法：プロモブチド原体を充填したカプセル (約 900 mg/個) を 100、300、1000 mg/kg/日となるよう必要個数を定期的に測定した体重から算出し強制経口投与した。対照群には高用量群に投与するカプセル数と体重当り同数の空カプセルを投与した。

用量設定根拠：同施設で実施したビーグル犬における 2 週間経口投与試験 (投与量 100、300 および 1000mg/kg/日) では、血液生化学的検査において 300 mg/kg/日以上の群で GOT および GPT の軽度上昇が認められた。また、病理学的検査において 1000mg/kg/日群で肉眼的に肝臓小葉像明瞭が、組織学的に慢性肝細胞空胞化が認められたが、壊死を伴うものではなく、軽度なものと考えられた。これらのことから、本試験では 2 週間経口投与試験と同様、高用量群には 1000 mg/kg/日を設定し、残りの 2 群には 300 および 100 mg/kg/日を設定した。

観察・検査項目および結果：

一般症状：投与期間中毎日、一般症状の変化を 2~3 時間間隔で頻回観察した。

投与期間を通じて動物の死亡例はなく、プロモブチド投与の影響と考えられる臨床的徴候は認められなかった。

(死亡率)

投与量 (mg/kg/日)		対照	100	300	1000
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0
	雌	0	0	0	0

体重変化：毎週 1 回測定した。

投与期間を通じて、ほとんどの投与群で対照群と比べて群平均体重増加量がわずかに低かったが、個別例では全例とも対照群と大差なく、プロモブチド投与の影響は認められなかった。

摂餌量 ; 投与期間中、毎日、摂餌量を測定した。

投与期間を通じて、全例ともに明らかな変化を認めず、プロモプチド投与に関連した変化は認められなかった。

食餌効率 ; 週毎の総摂餌量と体重増加量から食餌効率を算出した。

300 mg/kg/日群の雌で投与 6 週目に対照群に比べて減少を認めたが、用量相関性がなく、プロモプチド投与による影響とは考えられなかった。

眼検査 ; 投与開始前、投与 6 および 12 週目に検査した。

1000 mg/kg/日群の雄 1 例で、投与 7 週目に左眼底に赤色点を認めたが、その 6 日後の再検査時には治癒し、投与 12 週の検査においても異常は認められなかった。また、病理組織学的にも眼球には異常は認められなかった。これらの発生経過から、本所見については検体投与の影響とは考えられなかった。また、100 mg/kg/日群の雄 1 例で、投与 12 週目に右眼にごく軽度の眼脂を認めたが、投与開始前にも時々認められたことから、プロモプチド投与による影響とは考えられなかった。

心電図検査 ; 投与開始前、投与 5 および 12 週目に標準肢第 II 誘導により心電図を記録観察した。併せて心拍数も測定した。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	項目	時期								
		投与開始前			5 週目			12 週目		
		投与群 (mg/kg/日)								
	100	300	1000	100	300	1000	100	300	1000	
雌	振幅 P	△225	▲238	△188		△175		△173	△173	
	QT 時間						▼86			
	QTc						93			

有意差検定はASSIT法により行った。(▽、△ : p<0.05、▲、▼ : p<0.01)

表中の数字は対照群に対する割合 (%) を示す。

1000 mg/kg/日群雌の投与 5 週目に QT 時間の有意な短縮を認めた。しかしながら、12 週目には回復しており、QTc による評価では影響を認めなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

雌の全投与群で、投与開始前から振幅 P が対照群より有意に高かったが、いずれも明らかな経時的変動はなく、プロモプチド投与による影響とは考えられなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与4、8および12週目に橈側皮静脈より採血し、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤芽球数、網状赤血球数、赤血球沈降速度、白血球数、白血球分類、血小板数を測定し、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を算出した。また、プロトロンビン時間、活性化トロンボプラスチン時間も測定した。対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	項目	時期												
		投与開始前			4週目			8週目			12週目			
		投与群 (mg/kg/日)												
		100	300	1000	100	300	1000	100	300	1000	100	300	1000	
雄	赤血球沈降速度			▽21										

有意差検定はASSITに法より行った。(▽、△：p<0.05、▲、▼：p<0.01)

表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。

1000 mg/kg/日群の雄1例で間質性肺炎の影響と思われる白血球数の増加(4週目)が認められた。また、この例に赤血球数の軽度減少、ヘマトクリット値のごく軽度減少、網状赤血球のごく軽度上昇(いずれも12週目)、赤血球沈降速度の軽度亢進(4、12週目)を認めたが、これらは対照群を含む他の例の中にも同程度の値がみられるか、あるいはごく軽度の変動であったので異常とは考えなかった。

その他には変化を認めなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査のために採取した血液の血清を用いて、総蛋白、蛋白分画、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、LDH、γ-GTP、コリンエステラーゼ、Na、K、Caを測定した。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	項目	時 期											
		投与開始前			4 週目			8 週目			12 週目		
		投与群 (mg/kg/日)											
	100	300	1000	100	300	1000	100	300	1000	100	300	1000	
雄	α-グロブリン					▽85	▽83						
	ALP								△188	△223		△235	△235
	K		▼94						▽90				
雌	アルブミン	△113	△111		△109		▽89						
	β-グロブリン	▽87					△114			▲118		▲121	
	γ-グロブリン											▲145	
	A/G比	△134	△128		△122		▽78						
	尿酸	▽75											
	総ビリルビン						△200			△200			
	直接ビリルビン						▲0.2			▲0.2			
	ALP						△173			△201		▲259	

有意差検定はASSIT法により行った。(▽、△ : p<0.05、▲、▼ : p<0.01)

表中の数字は対照群に対する割合 (%) を示す。

* 対照群の平均値が 0.0 であり、対照群に対する割合は計算できないため表中には測定値 (平均値) を示した。

1000 mg/kg/日群雌の投与 4 および 8 週目で認められた総ビリルビンの増加は、直接ビリルビンの増加に起因するものと考えられる。

GPT、GOT の軽度上昇を散発的に認めたが、対照群と比べて有意差はなかった。ALP では、300、1000 mg/kg/日群の雄および 1000 mg/kg/日群の雌で軽度な上昇を用量相関的に認めた。

蛋白分画、K において散発的に認められた変化は、発現時期が一定しないこと、用量相関性が明らかでないこと、個体別の値では対照群と大差がないことなどから、プロモプチド投与に関連したものとは考えられなかった。

その他の項目では、明らかな変化は認めなかった。

尿検査 ; 投与開始前、投与 6、11 週目に新鮮尿を採取し pH、糖、蛋白、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、尿沈渣を、また、24 時間尿について尿量および尿比重を検査した。

プロモプチド投与の影響と考えられる異常を認めなかった。

糞便検査 ; 投与開始前、投与 6 および 11 週目に 24 時間分の糞便を採取し、糞便重量および潜血を調べた。

投与 6、11 週目の検査ともに、プロモプチド投与の影響と考えられる異常を

認めなかった。

肝機能検査；投与開始前、投与 6、13 週目に BSP 停滞率試験を行った。

プロモブチド投与の影響は認めなかった。

腎機能検査；投与開始前、投与 5、11 週目に PHA 停滞率試験を行った。

投与 5、11 週目の検査ともにプロモブチド投与によると考えられる異常を認めなかった。

臓器重量；投与期間終了後の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、顎下腺、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、肺、心臓、
肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、精巣、前立腺、卵巣、子宮

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別		雄			雌		
投与群 (mg/kg/日)		100	300	1000	100	300	1000
腎臓	重量			▽88			
	対体重比						
脾臓	重量						
	対体重比		△128				

有意差検定はASSIT法により行った。(▽、△：p<0.05、▲、▼：p<0.01)
表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。

雄では 1000 mg/kg/日群で腎臓重量の有意な低下を、また、300 mg/kg/日群で脾臓重量の対体重比で有意差を認めたが、前者は対体重比では異常がなく、後者は用量相関性が認められなかった。

一方、雌では 1000 mg/kg/日群 1 例について肝臓重量の対体重比大を認めた他、卵巣および子宮重量および対体重比の増加例が対照群を含むすべての群で散見された。

上記の変化は肝重量を除き、プロモブチド投与の影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；投与期間終了の全生存動物について剖検を行った。

投与に関連すると考えられた肝臓における病変を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与群 (mg/kg/日)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓	灰白色網状巣	0	0	0	0	0	0	1	0
	軽度脆弱	0	0	0	0	0	0	1	0
	腫大	0	0	0	0	0	0	0	1
	小葉構造明瞭	0	0	0	0	0	0	0	1

肝臓について 300 mg/kg/日群の雌 1 例に軽度脆弱、1000 mg/kg/日群の雌 1 例で腫大および小葉像明瞭が認められ、プロモプチド投与の影響と考えられた。

病理組織学的検査；全動物を対象として、以下の臓器・組織について病理標本を作製し、鏡検した。また、対照群および 1000 mg/kg/日群全例の肝臓について電子顕微鏡による検査を実施した。

眼球（視神経を含む）、耳下腺、舌、顎下リンパ節、喉頭、気管、大動脈、胆嚢、膀胱（尿管を含む）、食道、胃、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、大腸（盲腸、結腸、直腸）、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、精巣上体、臍、肉眼的に異常な部位

投与に関連すると考えられた肝臓における病変を下表に示す。また、主要臓器・組織における病変を表 1 に示す。

性別		雄				雌				
投与群(mg/kg/日)		0	100	300	1000	0	100	300	1000	
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	
肝臓	び慢性肝細胞空胞化	極軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
		軽度	0	0	0	0	0	0	1	1
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	3
	肝細胞単細胞壊死	軽度	0	0	0	0	0	0	0	2

雌の 300 mg/kg/日以上群において小葉周辺性のび慢性肝細胞空胞化を極軽度ないし中等度に、また、1000 mg/kg/日群で肝細胞単細胞壊死を軽度に認めた。これらの変化は、プロモプチド投与による影響と考えられた。

その他、腎臓における乳頭部尿細管石灰沈着、皮質尿細管上皮細胞空胞化が多く動物に、また、その他の臓器にも種々の所見が各群に散発的に認められたが、いずれも自然発生的あるいは偶発的変化であり、プロモプチド投与の影響とは考えられなかった。

電子顕微鏡による検査では、病理組織学的検査で認められた肝細胞空胞化に結びつく所見は得られなかった。

以上より、本試験においては、300、1000 mg/kg/日群で肝臓に対する軽度な影響を認め、他には明らかな異常はなく、無毒性量は100 mg/kg/日と考えられた。

申請者注：

報告書中には無毒性量について記載していないが、300 mg/kg/日投与群で認められた所見については、いずれも毒性変化と考えられることから、無毒性量は100mg/kg/日と判断した。

表1. 主要な臓器・組織における病理組織学的所見

		性別		雄				雌			
		投与群(mg/kg/日)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
肺	小肉芽腫	2	1	0	1	0	1	1	0	0	
	皮膜下嚢胞	1	0	1	0	1	0	0	0	0	
	肺胞内好酸性物質貯留	0	1	0	0	1	0	0	0	0	
	泡沫細胞集簇	0	1	2	0	0	1	0	2		
	肺胞拡張	0	1	0	1	0	1	0	0		
	間質性肺炎	0	0	0	1	0	0	0	0		
	間質結合織増生	0	0	1	0	0	0	0	0		
	限局性細胞浸潤	0	0	0	0	1	1	0	2		
心臓	限局性細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0		
脾臓	限局性うっ血	2	2	3	2	1	1	0	2		
	Gamna-Gandy 結節	0	3	1	0	0	1	1	1		
	脾柱動脈壁出血	0	0	2	0	3	3	1	0		
	被膜限局性肥厚	1	0	0	0	2	1	1	1		
	被膜内出血	1	0	0	0	0	0	0	0		
肝臓	限局性細胞浸潤	4	4	4	4	4	4	4	4		
	毛細胆管内褐色色素沈着	1	0	0	1	0	0	0	0		
	限局性肝細胞空胞化	0	1	0	0	0	0	0	0		
	肝細胞単細胞壊死	0	0	0	0	0	0	0	2		
	び慢性肝細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	2	4		
	被膜限局性肥厚	0	0	0	0	0	0	1	0		
腎臓	乳頭部尿細管石灰沈着	4	3	4	3	4	4	4	4		
	皮質間質限局性線維化	1	0	0	1	0	0	2	0		
	皮質尿細管上皮細胞空胞化	2	2	1	2	3	2	2	4		
	皮質尿細管上皮好酸性顆粒	1	0	0	0	0	0	0	0		
	皮質間質限局性細胞浸潤	0	1	1	0	1	0	0	0		
	髓質尿細管拡張	0	0	1	1	0	0	0	2		
	皮質尿細管拡張	0	0	0	1	0	0	0	0		
	皮質間質石灰沈着	0	0	0	0	1	0	1	0		
下垂体	前葉嚢胞	1	2	0	2	1	3	2	3		
副腎	球状帯細胞空胞形成	0	0	1	0	0	0	1	0		
	束状帯細胞空胞形成	0	0	0	0	0	2	0	0		
甲状腺	濾胞周囲細胞過形成	1	1	0	1	0	3	3	0		
	限局性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0		
	肉芽腫	0	0	0	1	0	0	0	0		
	出血	0	1	0	0	0	0	0	0		

表 1. 病理組織学的所見 (続き)

		性別		雄				雌			
		投与群(mg/kg/日)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
精巣	精細管石灰沈着	0	1	0	0	—	—	—	—	—	
子宮	内膜肥厚	—	—	—	—	1	0	0	0	0	
小腸	腺腔拡張	3	1	3	0	1	1	2	0	0	
	絨毛うっ血	2	0	1	1	3	3	2	0	0	
	粘膜固有層出血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
大腸	腺腔拡張	1	1	1	1	1	0	0	0	0	
	粘膜うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
腸間膜リンパ節	リンパ洞拡張	0	0	0	2	1	1	1	1	1	
	出血	0	1	4	0	0	4	2	0	0	
肉眼病変部位 (胸腔) (大網)	脂肪組織 (出血)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	脾臓組織 (うっ血)	0	0	1	0	0	1	1	0	0	

— : 対象臓器なし

6. 反復経口投与神経毒性

プロモブチド原体の反復経口投与神経毒性

(資料 6)

プロモブチド原体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/イヌの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。

A. ラットの90日反復経口毒性試験(資料 5-2)

一般症状観察では、本剤の投与によって最高投与量の3000ppmの雌において、尿失禁および陰部の汚れが観察されているが、100ppm以上で盲腸重量の増加、肝への影響、1000ppm以上にて腎重量の増加等を認めており、特異的な神経毒性とは考えられなかった。その他、いずれの観察項目にも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においても、本剤が関連したと思われる所見はない。

B. イヌの90日反復経口毒性試験(資料 5-3)

詳細な状態の観察に該当する項目について本剤が関連したと思われる影響はみられず、特異的な神経毒性を示唆する所見は得られていない。なお、機能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、眼球及びその付属器の病理組織学的検査、脳重量および眼科学的検査が実施されているが、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) 慢性毒性試験(ラット;1984年)(資料 7-1)
- (2) 慢性毒性試験(マウス;1984年)(資料 7-2)
- (3) 繁殖試験(ラット;1983年)(資料 8-1)

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

ラット及びイヌの90日間反復経口投与毒性試験において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、プロモブチド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. 慢性毒性及び発癌性

(1) プロモプチド原体のラットにおける 24 ヶ月慢性毒性・発癌性試験

(資料 7-1)

試験機関：残留農薬研究所

報告書作成年：1984 年

検 体：プロモプチド原体

検体純度：

供試動物：Fischer 系ラット、1 群雌雄各 80 匹、開始時 5 週齢

投与後 26、52 および 78 週に各群雌雄 8 匹を中間屠殺した。

投与期間：24 ヶ月間（雄；1980 年 6 月 24 日～1982 年 6 月 25 日、雌；1980 年 7 月 2 日～1982 年 7 月 3 日）

投与方法：プロモプチドを 0、50、250 および 1250 ppm の濃度含有した飼料を 24 ヶ月間授食させた。検体を含有した飼料は、1 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

各濃度群の雌雄ともに、プロモプチド投与に起因すると思われる症状は特に認められなかった。

死亡率の投与群と対照群との間における差は殆どなかった。

[死亡率 (%)]

性別	投与量			
	0 ppm	50 ppm	250 ppm	1250 ppm
雄	30.4	35.7	21.4	21.4
雌	30.9	33.9	33.9	33.9

体重変化；試験開始後 26 週までは週 1 回、その後は 2 週間に 1 回の頻度で生存動物全例の体重を測定した。

プロモプチド 1250 ppm 投与群では、雌雄において軽度の体重増加抑制が投与初期より試験終了時まで認められ、雌ではその抑制がより明瞭であった。

250 ppm 投与群では、雌において投与開始後 23 週より軽度の体重増加抑制傾向が認められた。50 ppm 投与群では特記すべき差異は認められなかった。

摂餌量および食餌効率；摂餌量を週1回測定し、食餌効率を算出した。

摂餌量においてプロモプチド投与群と対照群との間に著しい差異は認められなかった。

食餌効率は1250 ppm投与群の雄では対照群に比し、17%低下した。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

[平均検体摂取量 (mg/kg/日)]

性別	投与量		
	50 ppm	250 ppm	1250 ppm
雄	1.73	8.8	46
雌	2.07	10.6	54

飲水量；週1回測定した。

1250 ppm投与群の雄において軽度の飲水量の増加あるいは増加傾向が認められたが、250 ppmおよび50 ppm投与群では対照群との間に著しい差異は認められなかった。

尿検査；投与開始後26、52および78週時に雌雄とも各群8匹、また103～104週時の生存動物全例について腰背部圧迫法で採尿し、比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体および潜血について測定した。

250 ppmおよび1250 ppm投与群の雄において尿蛋白陽性を示す個体の発生頻度の増加（104週後の検査時）が認められた。その他の投与群では投与期間に関連した著しい変動は見られなかった。

血液学的検査；

投与開始後26、52および78週時に各濃度群の雌雄8匹ずつ、また、104週間投与終了後には各濃度群の雌雄10匹ずつのいずれも尿検査を実施した個体について、後大動脈より採血し、ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球数および白血球分類を測定した。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

性別	雄											
	50				250				1250			
投与群 (ppm)												
検査時期 (週)	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
ヘマトクリット値					↑106	↑103						
血色素量	↓98											
赤血球数					↑105					↑102		
平均赤血球容積						↑102			↓98			
平均赤血球血色素量										↓96		
平均赤血球血色素濃度								↓98		↓97		↓98
血小板数						↓86				↑122		
白血球数												
白血球分類 (分葉核球)												

有意差検定は Student の t 検定により行った。(↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.001, ↑↓: p<0.001)
表中の数値は対照群に対する変動率(%)

性別	雌											
	50				250				1250			
投与群 (ppm)												
検査時期 (週)	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
平均赤血球容積					↓99	↓99			↓96	↓97	↓97	↓98
平均赤血球血色素量											↓98	
平均赤血球血色素濃度					↑102							
血小板数												↑130
白血球数	↑114				↑114		↑122		↑124			
白血球分類 (分葉核球)									↑200			

有意差検定は Student の t 検定により行った。(↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01, ↑↓: p<0.001)
表中の数値は対照群に対する変動率(%)

1250 ppm 投与群の雌において、104 週後に血小板数の増加が認められた。
その他の投与群において、プロモプチド投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

血液生化学的検査；

血液学的検査と同時に、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、アルカリホスファターゼ (ALP)、尿素窒素、血糖、総コレステロール、乳酸脱水素酵素 (LDH)、GOT、GPT、r-GTP、総ビリルビン、直接ビリルビン、Ca、Na⁺および K⁺について検査した。対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

性別	雄											
	50				250				1250			
投与群 (ppm)	50				250				1250			
検査時期 (週)	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
LDH									↑123			
ALP			↓91		↓91		↓86		≠ 91	↓76	↓81	≠ 83
GOT	↓79				≠ 76				↓53	↓54		
GPT					↓72		↓73	↓80	↓39	↓40	↓69	↓80
γ-GTP	↓81		≠ 80		≠ 75		↓83	↑136				↑138
総ビリルビン						↑122				↑144	↑142	↑120
直接ビリルビン						↑118			↑110	↑145	↑140	↑144
総蛋白									↑107	↑103		
アルブミン					↑103				↑107			
グロブリン									↑107			
A/G比	↑102				≠ 103							
Na						≠ 99				↓99	≠ 99	↓99
K									↑106	↓95	↓95	

有意差検定は Student の t 検定により行った。(↑↓: p < 0.05, ≠ ≠ : p < 0.01, ↑↓ : p < 0.001)
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)

性別	雌											
	50				250				1250			
投与群 (ppm)	50				250				1250			
検査時期 (週)	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
LDH										↑139		
GOT					≠ 71				↓60		↓67	
GPT					≠ 67				↓51	↓73		
γ-GTP	≠ 80				↓90							
総ビリルビン							↑125					
直接ビリルビン		↓81										
総蛋白											↑107	
グロブリン							↑105	↑106	≠ 105		↑113	
A/G比								↓93	≠ 96			
血糖									≠ 93	↓91		
尿素窒素	↓93								≠ 92			
総コレステロール									↑106			
Ca	↑103	↓97	↑105				↓96					
Na	↓99					↓98			↑104			
K									↑111			

有意差検定は Student の t 検定により行った。(↑↓: p < 0.05, ≠ ≠ : p < 0.01, ↑↓ : p < 0.001)
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)

1250 ppm 投与群における雄では直接・総ビリルビンおよび γ -GTP の増加 (104 週後の検査時)、ならびに、 Na^+ の減少が認められた。250 ppm 投与群における雄では γ -GTP の増加 (104 週後の検査時) が認められた。この他、GPT の減少が 250 ppm 以上の投与群の雄で、ALP の減少が 1250 ppm 投与群の雄でそれぞれ認められたが、いずれも減少であるため肝障害を示唆するものではなく、毒性学的意義はないものと考えられた。50 ppm 投与群ではプロモブチド投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験に用いた全ての途中死亡・切迫屠殺・26、52、78 週間投与終了時の計画屠殺および試験終了時の生存動物について剖検を行った。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50	250	1250
26 週	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8
	盲腸	膨満	0	1	3	8***	0	0	0	7***
	皮膚	脱毛・被毛粗鬆化	0	0	0	0	0	0	0	0
52 週	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8
	盲腸	膨満	1	1	3	8***	0	0	0	6**
	皮膚	脱毛・被毛粗鬆化	0	0	0	0	1	0	0	1
78 週	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8
	盲腸	膨満	0	1	1	8***	0	0	0	8***
	皮膚	脱毛・被毛粗鬆化	0	0	1	1	3	2	3	5
104 週	臓器	所見\検査動物数	39	36	44	44	38	37	37	37
	盲腸	膨満	2	0	2	32***	2	2	1	22***
	皮膚	脱毛・被毛粗鬆化	3	4	5	11*	12	12	19	29***
死亡・切迫	臓器	所見\検査動物数	17	20	12	12	18	19	19	19
	盲腸	膨満	0	0	0	2	1	0	0	2
	皮膚	脱毛・被毛粗鬆化	2	1	0	2	4	4	6	7
全動物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	盲腸	膨満	3	3	9	58***	3	2	1	45***
	皮膚	脱毛・被毛粗鬆化	5	5	6	14*	20	18	28	42***

有意差検定は Fisher の直接確率検定により行った (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$)

1250 ppm 投与群の雌雄において、盲腸膨満を示す個体が増加した。

この盲腸膨満は内容物のうつ滞によるものであり、投与期間の増加に伴うこの膨満の重篤化は全く認められなかった。また、粘膜を含む盲腸壁には出血潰瘍などの肉眼的異常も観察されなかった。同群の雌雄では、皮膚の脱毛ないし被毛粗鬆

化を示す個体が総発生頻度において有意に増加した。その他のプロモプチド投与群では、発生頻度において対照群との間に有意な差異は見られなかった。

臓器重量；試験途中の計画屠殺動物および 104 週間投与終了後の生存動物全例について以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、甲状腺、胸腺、腎、副腎、精巣、盲腸、脳下垂体、心、肝、脾、卵巣
および骨格筋

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に表で示した。

1250 ppm 投与群の雌雄ともに、肝および盲腸重量が増加し、腎重量（雄 78 週後、雌雄 104 週後の各検査時）も増加した。雌では、甲状腺、副腎および下腿筋の重量も試験後半の検査時に軽度増加した。250 ppm 投与群の雌雄とも盲腸重量の増加が見られ、雌では肝および腎重量も 104 週後の検査時に増加した。

250 および 50 ppm 投与群の雄ならびに 50 ppm 投与群の雌においても、肝重量の有意な増加が 104 週後の検査時に認められたが、老齢ラットの肝重量を非特異的に増加させると考えられる対照群および投与群に同様の発生頻度で認められた白血病細胞の浸潤増殖および肝細胞結節性増殖巣をもった動物を除外し、検定したところ、雌の 50 ppm 投与群では有意な増加は認められず、また雄の 250 および 50 ppm 投与群では絶対重量に有意な増加が認められたものの、その増加率は非常に軽微であり、相対重量では用量依存性の変化が認められなかったことから、これらの変化はいずれもプロモプチド投与と関連するものとは考えなかった。

その他の投与群では、プロモプチド投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

性別		雄											
投与群 (ppm)		50				250				1250			
検査時期 (週)		26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
体 重										↓96			≠ 95
脳	重量								↑101	↓98			
	対体重比												≠ 107
下垂体	重量												
	対体重比											↑116	
甲状腺	重量												
	対体重比											↑116	
胸腺	重量												
	対体重比	↓79											
肝	重量				↑106				≠ 108	≠ 109			↑104
	対体重比				↑104				↑106	↑114	↑113	≠ 112	≠ 110
腎	重量												
	対体重比											≠ 108	≠ 108
副腎	重量											↑124	
	対体重比									↑110		≠ 133	
精巣	重量												
	対体重比											↑117	
筋肉	重量									≠ 88			↓95
	対体重比									≠ 93			
盲腸	重量							↑115	↑120		↑235	↑240	↑188
	対体重比							↑116	↑116		↑245	↑249	↑195

有意差検定は Student の t 検定により行った。(↑↓: p < 0.05、≠ ≠ : p < 0.01、↑↓ : p < 0.001)
 表中の数字は対照群に対する割合 (%) を示す。

性別		雌											
投与群 (ppm)		50				250				1250			
検査時期 (週)		26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
体 重									↓93				↓87
脳	重量												
	対体重比										↑108		↑114
下垂体	重量												
	対体重比	↑121				↑115							
甲状腺	重量												
	対体重比	↑118										↑120	↑120
胸腺	重量												
	対体重比	↓81											
心臓	重量												
	対体重比								↑104				
肝	重量		↓90										
	対体重比		↓91		↑108				↑109	↑109	↑107	↑120	↑116
腎	重量												
	対体重比								↑108				↑114
副腎	重量								↑110				
	対体重比								↑116				↑111
卵巢	重量									↓79			
	対体重比									↓81			↑110
筋肉	重量								↓94				↓94
	対体重比												↑105
盲腸	重量					↑113	↑136		↑117	↑178	↑201	↑189	↑174
	対体重比					↑114	↑141		↑123	↑186	↑217	↑212	↑198

有意差検定は Student の t 検定により行った。(↑↓: p < 0.05, ↑↓: p < 0.01, ↑↓: p < 0.001)
 表中の数字は対照群に対する割合 (%) を示す。

病理組織学的検査:

試験途中の切迫殺動物、計画殺動物および投与終了時のすべての生存動物を対象として、以下の臓器・組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳 (3 ヲ所)、脳下垂体、甲状腺 (両側)、上皮小体 (両側)、心 (2 ヲ所)、
 胸腺 (52 週以降は胸腺部分)、肝 (2 ヲ所)、腎 (両側)、脾 (2 ヲ所)、
 副腎 (両側)、卵巢 (両側)、精巢 (両側)、子宮 (体部、頸管部)、精巢
 上体 (両側)、前立腺、精囊、眼および付属腺 (両側)、喉頭、舌、唾液腺、
 食道、気管、肺 (主要気管支とすべての肺葉を含む冠状 2 断面)、胸大動脈、

横隔膜、胃（前胃、腺胃、幽門）、十二指腸、脾、空腸、回腸、盲腸、結腸、膀胱、リンパ節（頸部、腸間膜）、皮膚（腰背部）、骨格筋（下腿三頭筋）、乳腺（腹部）、頭（鼻腔、副鼻腔および中耳を含む冠状3断面）、骨・骨髓（胸骨・脊椎、大腿骨および膝関節）、脊髓（頸、胸、腰部）、坐骨神経および肉眼的異常部位（正常組織との境界部も含め、また腫瘍の場合には近傍リンパ節も可能なかぎり採材）

試験途中の死亡動物についても可能なかぎり上記の屠殺動物と同様、臓器・組織を採取し、検鏡した。なお、一部の個体の肝臓については電子顕微鏡的観察を行った。

〔非腫瘍性病変〕

主要臓器・組織において認められた非腫瘍性病変を表1に示す。また、統計学的有意差が認められた臓器・組織における病変を下表に示す。

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50	250	1250
26週	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8
	腎臓	近位直尿細管上皮褐色色素沈着増加	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨髓	造血亢進	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚	毛嚢拡張	0	0	0	0	0	0	0	0 ^a
	眼球	網膜変性萎縮	0	0	0	0	0	0	1	0
52週	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8
	腎臓	近位直尿細管上皮褐色色素沈着増加	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨髓	造血亢進	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚	毛嚢拡張	0	0	0	0	0	0	0	0
	眼球	網膜変性萎縮	0	0	0	0	0	0	1	0
78週	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8
	腎臓	近位直尿細管上皮褐色色素沈着増加	0	0	0	0	0	0	0	8 ^a
	骨髓	造血亢進	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚	毛嚢拡張	0	0	0	0	1	0	2	2
	眼球	網膜変性萎縮	1	0	0	0	0	0	0	1
104週	臓器	所見\検査動物数	39	36	44	44	38	37	37	37
	腎臓	近位直尿細管上皮褐色色素沈着増加	0	0	0	0	3	2	0	35 ^{***}
	骨髓	造血亢進	0	0	4	0	0	4	6 ^a	0
	皮膚	毛嚢拡張	3	1	4	3	5	8	11	16 ^{**}
	眼球	網膜変性萎縮	2	3	9	10	6	8	4	11

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50	250	1250
死亡・ 切迫	臓器	所見\検査動物数	17	20	12	12	18	19	19	19
	腎臓	近位直尿細管上皮褐色色素沈着増加	0	0	0	0	0	0	0	7
	骨髓	造血亢進	12	10	8	8	3	12	9	8
	皮膚	毛嚢拡張	1	1	0	2	3	3	4	6
	眼球	網膜変性萎縮	1	0	3	2	3	3	2	6
全動物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	腎臓	近位直尿細管上皮褐色色素沈着増加	0	0	0	0	3	2	0	50 ^a
	骨髓	造血亢進	12	10	12	9	3	16 ^{**}	15 ^{**}	8
	皮膚	毛嚢拡張	4	2	4	5	9	11	17	24 ^{**}
	眼球	網膜変性萎縮	4	3	12	12	9	11	8	18 [*]

a: 検査動物数は7例

有意差検定は Fisher の直接確率検定により行った (*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001)

1250 ppm 投与群の雌において、腎近位直尿細管上皮の褐色色素 (リポフスチン) 沈着増加および脱毛に対応する毛嚢拡張の発生頻度が有意に増加した。

また、同群の雌における眼球では、組織学的に網膜の変性萎縮 (主として外顆粒層、杵状体・錘状体層の変性・萎縮・消失) が総発生頻度において有意に増加した。しかし、室内照明燈に近いラックで飼育された場合に、この網膜病変は頻発しており、照明燈とラックとの距離が近距離に配置されていたことに起因するもので、プロモプチド投与によるものではないと考えた。また、50 および 250 ppm 群の雌で骨髓の造血亢進が総発生頻度において有意に増加したが、最高用量群の 1250 ppm 群では発生頻度において有意な変化を認めなかったことから、非特異的な変化と考えた。

剖検において、盲腸の膨満を示す個体が 1250 ppm 群で増加し、盲腸重量も 250 および 1250 ppm 群において有意に増加したが、病理組織学的には盲腸に形態学的異常は認められなかった。

その他の投与群においては、プロモプチド投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

【腫瘍性病変】

認められた全ての腫瘍性病変を表 2 に示す。また、統計学的有意差が認められた病変を次頁の表に示す。

1250 ppm 投与群の雄において腫瘍性病変として脾の島細胞腺腫の発生頻度が有意に増加したが、その発生率 (6.3%) は本系統ラットの試験実施機関における

背景的発生頻度 (2.2%) と有意な差がなく、また本系統ラットの島細胞腺腫の自然発生率として報告されている 8% (Maekawa, A. et al. : Spontaneous tumors in F-344/DuCrj rats. Gann, 74 : 365-372, 1983) を下回るものであり、プロモプチド投与との関連性はないものと判断した。

その他の投与群においては、プロモプチド投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50	250	1250
26週	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8
	腺臓	島細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0
52週	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8
	腺臓	島細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0
78週	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8
	腺臓	島細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0
104週	臓器	所見\検査動物数	39	36	44	44	38	37	37	37
	腺臓	島細胞腺腫	0	3	0	4	0	0	2	0
死亡・切迫	臓器	所見\検査動物数	17	20	12	12	18	19	19	19
	腺臓	島細胞腺腫	0	1	0	1	0	0	0	0
全動物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	腺臓	島細胞腺腫	0	4	0	5*	0	0	2	0

有意差検定は Fisher の直接確率検定により行った (* : p<0.05)

以上の結果より、プロモプチドの Fischer 系ラットを用いた 24 ヶ月間の慢性毒性・発癌性試験において発癌性はなく、無毒性量は、雄 50 ppm (1.73 mg/kg/日)、雌 50 ppm (2.07 mg/kg/日) と考えられる。

申請者注：無毒性量について

報告書中では無毒性量について記載されていないが、250 ppm以上の投与群では毒性変化と考えられる所見が認められていることから、無毒性量は50 ppmと判断した。

表 1. [非腫瘍性病変]

検査時期	臓器	性別 投与量 (ppm)	雄				雌				
			0	50	250	1250	0	50	250	1250	
26週	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	
	心臓	限局性心筋炎	5	4	4	4	0	0	0	0	
	肝臓	小肉芽腫	0	1	0	1	3	2	2	1	
		胆管増生	2	0	1	2	0	0	1	1	
		限局性線維化	1	0	0	0	0	0	0	0	
	腎臓	限局性尿細管萎縮	7	6	8	8	0	0	1	0	
		尿門柱	1	0	1	0	0	1	3	0	
		石灰沈着	0	0	0	0	8	8	6	8	
		肉芽腫	0	0	0	0	0	0	1	0	
		腎盂拡張	0	1	1	0	0	0	0	0	
		限局性脂肪浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	
		限局性尿細管上皮過形成	0	0	1	0	0	0	0	0	
		限局性腎盂上皮過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	
		脾臓	褐色色素沈着増加	0	0	0	0	1	0	2	1
		腸間膜リンパ節	洞拡張	1	2	1	0	0	0	0	0
	膵臓	導管増生	0	1	2	3	0	1	1	0	
		限局性線維化	0	0	0	1	0	0	0	0	
		限局性肉芽腫	0	0	1	0	0	0	0	0	
	精巣	精細管萎縮	0	0	3	0	-	-	-	-	
		精子形成低減	0	0	2	2	-	-	-	-	
副腎	限局性皮質脂肪化	0	0	0	0	0	0	1	0		
眼球	網膜変性萎縮	0	0	0	0	0	0	1	0		
52週	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	
	心臓	心筋萎縮線維化	3	5	7	6	0	0	1	0	
		限局性心筋炎・心筋炎	1	1	1	1	0	1	0	0	
	肺臓	泡沫細胞集簇	0	1	0	0	0	0	0	0	
		限局性肺胞上皮過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	
	肝臓	小肉芽腫	5	3	0	0	5	1	0	1	
		胆管増生	8	8	7	2	0	2	3	0	
		限局性肝細胞脂肪化	0	0	1	0	0	0	0	0	
		限局性肝細胞壊死	0	1	0	0	0	0	0	0	
		血栓	0	1	0	0	0	0	0	0	
		血管周囲性単核細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	1	0	
肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞)		0	3	0	0	0	0	0	0		
腎臓	限局性尿細管萎縮	7	6	7	7	2	1	0	1		

- : 対象臓器なし

有意差検定は Fisher の直接確率検定により行った。 (*: P<0.05, **: P<0.01, ***: P<0.001, 死亡・切迫殺は未統計)

表 1. [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50	250	1250
52週	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8
	腎臓	尿円柱	7	5	6	7	3	4	4	2
		石灰沈着	0	0	0	0	8	8	7	8
		腎盂拡張	1	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	褐色色素沈着増加	0	0	0	0	5	7	5	7
	腸間膜リンパ節	洞拡張	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓	導管増生	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	精子形成低減	1	1	0	2	-	-	-	-
		限局性精細管萎縮・精細管萎縮	0	0	0	2	-	-	-	-
		間細胞過形成	1	0	0	0	-	-	-	-
	脳下垂体	前葉細胞形成	0	0	1	0	0	0	0	0
		中間部細胞形成	0	0	0	0	0	0	1	0
		限局性前葉過形成	0	0	0	0	0	0	1	1
	甲状腺	明細胞過形成	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎	びまん性皮質脂肪化	2	2	0	1	0	0	0	0
限局性髄質過形成		0	0	0	1	0	0	1	0	
骨髓	造血亢進	0	0	0	1	0	0	0	0	
眼球	網膜変性萎縮	0	0	0	0	0	0	1	0	
78週	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8
	心臓	心筋萎縮線維化	7	8	8	8	0	4	5	3
		限局性心筋炎	1	0	0	1	1	1	0	0
		大動脈炎	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺臓	肺胞壁肥厚	1	0	0	0	0	0	0	0
		泡沫細胞集簇	0	0	0	0	0	0	0	1
		限局性肺胞上皮過形成	1	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	小肉芽腫	0	1	1	2	3	0	1	3
		胆管増生	8	8	8	5	3	4	5	2
		限局性肝細胞脂肪化	2	2	1	2	0	0	1	0
		限局性肝細胞壊死	0	0	0	0	1	0	1	0
		限局性肝細胞球形様嚢胞化	1	2	0	2	0	0	0	0
		血管周囲性単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	1	1
		小造血巣	0	0	0	0	0	0	1	0
		肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞)	2	2	4	1	6	6	7	4
	(好酸性細胞)	1	0	1	3	1	0	0	1	
	(明細胞)	3	2	1	2	0	0	0	0	
	腎臓	限局性尿管萎縮	8	8	8	8	6	4	6	7
尿円柱		8	8	7	8	6	5	5	7	
石灰沈着		0	0	0	0	4	7	3	2	

- : 対象臓器なし

有意差検定は Fisher の直接確率検定により行った。 (*: P<0.05, **: P<0.01, ***: P<0.001, 死亡・切迫殺は未統計)

表1. [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	臓器	性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
			0	50	250	1250	0	50	250	1250
78週	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8
	腎臓	近位直尿細管上皮褐色色素沈着増加	0	0	0	0	0	0	0	8**
		限局性尿細管上皮過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	うっ血	0	0	0	0	0	0	2	0
		褐色色素沈着増加	1	3	1	1	4	6	6	7
		髓外造血亢進	1	1	0	0	2	1	0	0
	膵臓	導管増生	1	1	0	1	0	0	0	0
		限局性繊維化	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	精子形成低減	3	2	6	6	-	-	-	-
		精細管萎縮	0	0	1	1	-	-	-	-
		限局性間細胞過形成・ 間細胞過形成	0	1	2	2	-	-	-	-
	脳下垂体	ラトケ嚢嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0
		前葉嚢胞形成	0	1	0	0	0	0	0	0
		限局性前葉過形成	1	0	0	0	0	0	2	1
	甲状腺	嚢嚢遺残	0	0	0	0	0	0	1	0
		限局性明細胞過形成・ 明細胞過形成	1	0	0	1	0	1	1	0
		嚢胞状過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	限局性皮質脂肪化	0	1	2	0	1	0	3	0
		洞拡張	0	0	0	0	0	0	1	0
		限局性皮質過形成	0	0	0	0	1	0	1	0
限局性髓質過形成		0	0	1	0	1	0	0	2	
腸間膜のA筋	洞拡張	1	3	0	2	0	2	2	0	
皮膚	毛嚢拡張	0	0	0		1	0	2	2	
眼球	網膜変性萎縮	1	0	0	0	0	0	0	1	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	39	36	44	44	38	37	37	37
	心臓	心筋萎縮線維化	37	34	36	37	9	15	8	6
		限局性心筋炎	1	0	0	0	0	0	1	0
		大動脈炎	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺臓	異物性肺炎	1	1	1	0	1	3	2	1
		泡沫細胞集簇	3	1	0	1	0	1	0	0
		肉芽腫	0	1	0	0	0	0	0	0
		限局性肺胞上皮過形成	2	1	4	2	2	1	2	0
	肝臓	小肉芽腫	5	2	4	6	14	11	13	11
		小造血巣	0	1	0	1	0	1	0	0
		胆管増生	38	35	43	36	26	28	22	26
		間質線維増生	22	16	15	2	1	1	1	1
限局性肝細胞脂肪化		11	11	12	13	11	8	8	5	
小葉周辺性肝細胞脂肪化 限局性肝細胞スポンジ様 嚢胞化		8	8	7	15	0	0	0	0	

- : 対象臓器なし

有意差検定は Fisher の直接確率検定により行った。(* : P<0.05, ** : P<0.01, *** : P<0.001, 死亡・切迫殺は未統計)

表 1. [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50	250	1250	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	39	36	44	44	38	37	37	37	
	肝臓	びまん性肝細胞脂肪化	0	0	0	0	0	1	0	0	
		限局性肝細胞壊死	0	0	1	1	2	2	1	1	
		塊状肝細胞壊死	0	0	0	0	0	0	0	1	
		塊状肉芽腫	0	1	0	0	0	0	0	0	
		間質褐色色素沈着	1	0	1	0	0	1	0	0	
		血管周囲性単核細胞浸潤	1	0	0	0	1	1	4	0	
		肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞)	27	24	26	17	32	33	29	31	
		(明細胞)	24	13	25	25	2	1	0	0	
	(好酸性細胞)	24	18	23	22	2	3	0	4		
	腎臓	限局性尿管萎縮	33	29	38	34	20	22	23	22	
		尿円柱	34	29	40	34	32	31	32	34	
		ネフローゼ	5	7	4	10	3	0	0	1	
		石灰沈着	2	0	0	0	19	29	27	22	
		囊胞形成	3	0	0	1	0	0	0	0	
		近位直尿管上皮褐色色素沈着増加	0	0	0	0	3	2	0	35**	
		腎盂拡張	1	0	0	0	0	0	0	0	
		限局性脂肪浸潤	1	1	0	0	0	0	0	0	
		脾臓	うっ血	3	3	2	1	0	0	0	1
			褐色色素沈着増加	18	14	13	14	26	23	26	29
	髓外造血亢進		1	5	4	3	5	9	8	4	
	リンパ球増生・過形成		0	0	0	0	0	0	1	0	
	限局性細網細胞増生		0	1	0	0	0	1	0	0	
	限局性線維化		0	0	1	1	0	0	0	0	
	被膜線維化		0	0	0	0	0	0	0	1	
	腸間膜リンパ節	洞拡張	4	4	7	5	3	3	1	0	
		褐色色素沈着増加	1	0	0	0	0	0	0	0	
		リンパ球増生・過形成	1	0	0	1	0	1	0	0	
	膵臓	導管増生	19	16	21	22	9	14	13	11	
		限局性外分泌腺細胞過形成	2	1	2	3	0	0	0	0	
		島細胞過形成	0	0	1	1	0	0	0	0	
	精巣	精子形成低減	40	36	44	43	-	-	-	-	
		精細管萎縮	4	0	1	2	-	-	-	-	
水腫		1	0	0	0	-	-	-	-		
間細胞過形成		0	0	1	0	-	-	-	-		

- : 対象臓器なし

有意差検定は Fisher の直接確率検定により行った。(+: P<0.05, **: P<0.01, ***: P<0.001, 死亡・切迫殺は未統計)

表 1. [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50	250	1250	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	39	36	44	44	38	37	37	37	
	卵巢	萎縮	-	-	-	-	1	0	0	1	
		卵胞嚢胞形成	-	-	-	-	1	0	1	2	
		脂肪壊死	-	-	-	-	0	0	1	0	
	脳下垂体	ラトケ嚢嚢胞形成	1	1	0	0	0	0	1	0	
		前葉嚢胞形成	1	1	1	1	3	1	1	1	
		前葉褐色色素沈着	0	0	0	1	0	0	0	0	
		限局性前葉過形成	6	3	1	2	3	4	5	5	
		中間部過形成	0	0	1	0	0	0	0	0	
		後葉褐色色素沈着	0	0	1	0	0	0	0	0	
		後葉限局性グリア細胞増生	1	0	0	0	0	0	0	0	
		甲状腺	明細胞過形成	8	4	5	1	5	1	2	4
	限局性単核細胞浸潤		0	0	1	0	0	0	0	0	
	副腎	限局性皮質脂肪化	8	6	5	5	8	8	8	11	
		びまん性皮質脂肪化	0	0	0	0	0	0	1	0	
		小造血巣	0	0	2	0	0	0	1	0	
		洞拡張	0	0	0	0	8	4	9	8	
		褐色色素沈着増加	0	0	1	0	0	0	0	0	
		限局性皮質過形成	1	0	2	2	3	6	1	2	
		限局性髓質過形成	5	6	9	7	4	3	2	1	
	脳	大脳側脳室拡張	0	0	0	0	3	0	0	0	
	眼球	網膜変性萎縮	2	3	9	10	6	8	4	11	
	骨髄	造血亢進	0	0	4	0	0	4	6*	0	
	皮膚	毛嚢拡張	3	1	4	3	5	8	11	16**	
	死亡・切迫殺例	臓器	所見\検査動物数	17	20	12	12	18	19	19	19
		心臓	心筋萎縮線維化	10	8	7	5	2	0	0	0
			心耳血栓	0	0	0	2	0	1	0	0
心外膜炎			0	0	0	1	0	0	0	0	
肺臓		異物性肺炎	5	3	2	6	7	13	10	6	
		肺炎	1	0	0	0	0	0	0	0	
		泡沫細胞集簇	0	0	0	0	0	0	1	1	
		限局性肺胞上皮過形成	0	0	0	0	0	1	0	1	
肝臓		小肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	1	
		胆管増生	15	18	10	4	3	5	7	5	
		間質線維増生	2	3	1	0	0	0	0	0	
		限局性肝細胞脂肪化	2	0	1	0	0	2	5	2	
		小葉中心性肝細胞脂肪化	0	1	1	1	6	3	1	0	
		小葉周辺性肝細胞脂肪化	7	6	1	3	2	1	1	2	
		限局性肝細胞スポンジ様嚢胞化	1	2	1	2	0	0	0	0	
	びまん性肝細胞脂肪化	0	0	0	0	1	0	1	0		

- : 対象臓器なし

有意差検定は Fisher の直接確率検定により行った。(*: P<0.05, **: P<0.01, ***: P<0.001, 死亡・切迫殺は未統計)

表1. [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50	250	1250
死亡・切迫殺例	臓器	所見\検査動物数	17	20	12	12	18	19	19	19
	肝臓	肝細胞萎縮	3	4	1	2	3	6	8	4
		限局性肝細胞壊死	0	5	2	2	0	0	2	0
		塊状肝細胞壊死	0	1	0	0	0	0	0	0
		小葉中心性肝細胞壊死	2	0	3	2	0	0	3	2
		胆管炎	0	1	1	0	0	0	0	0
		間質褐色色素沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
		肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞)	1	8	3	0	2	1	4	2
		(明細胞)	0	0	1	0	0	0	0	0
	(好酸性細胞)	3	0	2	1	0	1	0	0	
	腎臓	限局性尿細管萎縮	8	12	5	3	2	3	2	4
		尿円柱	14	17	8	8	4	10	9	9
		ネフローゼ	1	1	0	2	1	0	1	0
		石灰沈着	0	0	0	0	15	9	15	10
		近位尿細管上皮褐色色素沈着増加	1	0	0	0	3	3	2	0
		近位直尿細管上皮褐色色素沈着増加	0	0	0	0	0	0	0	7
		近位尿細管上皮硝子滴変性	1	0	0	0	1	1	0	0
		近位尿細管上皮空胞化・空胞変性	0	0	0	0	2	0	0	0
		腎盂拡張	0	0	0	0	1	0	0	0
		腎盂炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		脾臓	うっ血	1	1	0	0	0	0	0
	褐色色素沈着増加		3	7	3	7	10	11	11	7
	髓外造血亢進		6	2	4	3	2	1	3	2
	腸間膜リンパ節 ^{a)}	形質細胞増生	0	1	0	0	0	0	1	0
		壊死	0	0	0	0	0	0	1	0
		骨髄球系細胞増殖	0	0	0	0	0	0	1	0
	膵臓	導管増生	8	10	2	4	0	4	3	2
		外分泌腺細胞萎縮	3	4	0	0	3	1	0	2
		化膿性炎・膵炎	0	2	0	0	0	0	0	0
		死後変化	0	0	1	0	0	0	0	0
		島細胞過形成	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	精子形成低減	13	18	9	9	-	-	-	-
		間細胞過形成	0	1	0	0	-	-	-	-
	卵巢	萎縮	-	-	-	-	0	0	2	0
		間質腺増生	-	-	-	-	0	0	1	0
	脳下垂体		ラトケ囊嚢胞形成	0	0	0	0	0	1	0

- : 対象臓器なし a) : 雌の対照群の検査動物数は17例
 有意差検定はFisherの直接確率検定により行った。(+: P<0.05, **: P<0.01, ***: P<0.001,
 死亡・切迫殺は未統計)

表1. [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50	250	1250
死亡・切迫殺例	臓器	所見\検査動物数	17	20	12	12	18	19	19	19
	脳下垂体	限局性前葉過形成	3	1	2	0	0	1	1	0
		前葉のう胞形成	1	0	0	0	1	0	1	1
	副腎	アミロイド沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
		限局性皮質脂肪化	2	4	3	2	3	3	0	2
		びまん性皮質脂肪化	2	0	0	0	1	0	0	0
		小造血巣	0	0	0	0	1	0	0	0
		洞拡張	1	0	0	0	1	0	1	0
		褐色色素沈着増加	0	0	0	0	1	0	0	0
		限局性皮質過形成	1	0	0	0	0	1	2	0
		限局性髄質過形成	1	2	1	1	1	0	0	0
		限局性壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
	脳	大脳側脳室拡張	0	1	0	0	1	0	1	0
		大脳・髄膜下出血	0	0	0	0	0	0	0	1
		大脳軟化壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
	眼球	網膜変性萎縮	1	0	3	2	3	3	2	6
	骨髄	造血亢進	12	10	8	8	3	12	9	8
	皮膚	毛嚢拡張	1	1	0	2	3	3	4	6
	全動物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80
心臓		心筋萎縮線維化	57	55	59	56	11	19	14	9
		限局性心筋炎	8	5	5	6	1	2	1	0
		心耳血栓	0	0	0	2	0	1	0	0
		心外膜炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		大動脈炎	1	0	1	0	0	0	0	0
肺臓		異物性肺炎	6	4	3	6	8	16	12	7
		肺炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		泡沫細胞集簇	3	2	0	1	0	1	1	2
		肉芽腫	0	1	0	0	0	0	0	0
		肺胞壁肥厚	1	0	0	0	0	0	0	0
		限局性肺胞上皮過形成	3	2	4	3	2	2	2	1
肝臓		小肉芽腫	10	7	6	9	26	14	16	17
		小造血巣	0	1	0	1	0	1	1	0
		胆管増生	71	69	69	49	32	39	38	34
		間質線維増生	24	19	16	2	1	1	1	1
		限局性肝細胞脂肪化	15	13	15	15	11	10	14	7
		小葉中心性肝細胞脂肪化	0	1	1	1	6	3	1	0
		小葉周辺性肝細胞脂肪化	7	7	1	3	4	2	5	2
		限局性肝細胞スポンジ様嚢胞化	10	12	8	19	0	0	0	0
	びまん性肝細胞脂肪化	0	0	0	0	1	1	1	0	
	肝細胞萎縮	3	4	1	2	3	6	8	4	

有意差検定はFisherの直接確率検定により行った。(*: P<0.05, **: P<0.01, ***: P<0.001, 死亡・切迫殺は未統計)

表 1. [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別	投与量 (ppm)	雄				雌			
			0	50	250	1250	0	50	250	1250
全動物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	肝臓	限局性肝細胞壊死	0	6	3	3	3	2	4	1
		塊状肝細胞壊死	0	1	0	0	0	0	0	1
		小葉中心性肝細胞壊死	2	0	3	2	0	0	3	2
		塊状肉芽腫	0	1	0	0	0	0	0	0
		胆管炎	0	1	1	0	0	0	0	0
		間質褐色色素沈着	1	0	1	0	1	1	0	0
		限局性線維化	1	0	0	0	0	0	0	0
		血栓	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管周囲性単核細胞浸潤	1	0	0	0	2	2	6	1
		肝細胞小増殖集 (好塩基性細胞)	30	37	33	18	40	40	40	37
		(明細胞)	27	15	27	27	2	1	0	0
	(好酸性細胞)	28	18	26	26	3	4	0	5	
	腎臓	限局性尿細管萎縮	63	61	66	60	30	30	32	34
		尿円柱	64	59	62	57	45	51	53	52
		ネフローゼ	6	8	4	12	4	0	1	1
		石灰沈着	2	0	0	0	54	61	58	50
		嚢胞形成	3	0	0	1	0	0	0	0
		近位尿細管上皮褐色色素沈着増加	1	0	0	0	3	3	2	0
		近位直尿細管上皮褐色色素沈着増加	0	0	0	0	3	2	0	50***
		近位尿細管上皮硝子滴変性	1	0	0	0	1	1	0	0
		近位尿細管上皮空胞化・空胞変性	0	0	0	0	2	0	0	0
		肉芽腫	0	0	0	0	0	0	1	0
		腎盂拡張	2	2	1	0	1	0	0	0
		腎盂炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		限局性脂肪浸潤	2	1	0	0	0	0	0	0
		限局性尿細管上皮過形成	0	1	1	0	0	0	0	0
		限局性腎盂上皮過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	脾臓	うっ血	4	4	2	1	0	0	2	1
		褐色色素沈着増加	22	24	17	22	46	47	50	51
		髓外造血亢進	3	8	8	6	9	11	11	6
		リンパ球増生・過形成	0	0	0	0	0	0	1	0
		限局性細網細胞増生	0	1	0	0	0	1	0	0
		限局性線維化	0	0	1	1	0	0	0	0
		被膜線維化	0	0	0	0	0	0	0	1
	腸間膜リンパ節	洞拡張	6	9	9	7	3	5	3	0
		形質細胞増生	0	1	0	0	0	0	1	0

有意差検定は Fisher の直接確率検定により行った。(*: P<0.05, **: P<0.01, ***: P<0.001, 死亡・切迫殺は未統計)

表1. [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50	250	1250
全動物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	膵臓膜リンパ節 ^{a)}	褐色色素沈着増加	1	0	0	0	0	0	0	0
		壊死	0	0	0	0	0	0	1	0
		リンパ球増生・過形成	1	0	0	1	0	1	0	0
		骨髄球系細胞増殖	0	0	0	0	0	0	1	0
	膵臓	導管増生	28	28	26	30	9	19	17	13
		外分泌腺細胞萎縮	3	4	0	0	3	1	0	2
		限局性外分泌腺細胞過形成	2	1	2	3	0	0	0	0
		化膿性炎・膵炎	0	2	0	0	0	0	0	0
		限局性肉芽腫	0	0	1	0	0	0	0	0
		限局性線維化	1	0	0	1	0	0	0	0
		死後変化	0	0	1	0	0	0	0	0
		島細胞過形成	0	0	2	1	0	0	0	0
	精巣	精子形成低減	57	57	61	62	-	-	-	-
		精細管萎縮	4	0	5	5	-	-	-	-
		水腫	1	0	0	0	-	-	-	-
		間細胞過形成	1	2	3	2	-	-	-	-
	卵巢	萎縮	-	-	-	-	1	0	2	1
		卵胞嚢胞形成	-	-	-	-	1	0	1	2
		脂肪壊死	-	-	-	-	0	0	1	0
		間質腺増生	-	-	-	-	0	0	1	0
	脳下垂体 ^{b)}	ラトケ嚢胞形成	1	1	0	0	0	2	1	0
		限局性前葉過形成	10	4	3	2	3	5	9	7
		前葉嚢胞形成	2	2	2	1	4	1	2	2
		前葉褐色色素沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
		中間部過形成	0	0	1	0	0	0	0	0
		中間部嚢胞形成	0	0	0	0	0	0	1	0
		後葉褐色色素沈着	0	0	1	0	0	0	0	0
		後葉限局性グリア細胞増生	1	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺 ^{c)}	明細胞過形成	9	4	5	2	5	2	4	4
		嚢胞状過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
		限局性単核細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0
		嚢嚢遺残	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎	アミロイド沈着	0	0	0	0	0	0	0	1

- : 対象臓器なし a) : 雌の対照群の検査動物数は79例 b) : 雌の250ppm群の検査動物数は79例

c) : 雌の250および1250ppm群の検査動物数はいずれも79例

有意差検定はFisherの直接確率検定により行った。(*: P<0.05, **: P<0.01, ***: P<0.001,

死亡・切迫殺は未統計)

表 I. [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50	250	1250
全動物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	副腎	限局性皮質脂肪化	10	11	10	7	12	11	12	13
		びまん性皮質脂肪化	4	2	0	1	1	0	1	0
		小造血巣	0	0	2	0	1	0	1	0
		洞拡張	1	0	0	0	9	4	11	8
		褐色色素沈着増加	0	0	1	0	1	0	0	0
		限局性皮質過形成	2	0	2	2	4	7	4	2
		限局性髄質過形成	6	8	11	9	6	3	3	3
		限局性壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
	脳	大脳側脳室拡張	0	1	0	0	4	0	1	0
		大脳・髄膜下出血	0	0	0	0	0	0	0	1
		大脳軟化壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
	骨髓	造血亢進	12	10	12	9	3	16**	15**	8
	皮膚	毛囊拡張	4	2	4	5	9	11	17	24**
	眼球	網膜変性萎縮	4	3	12	12	9	11	8	18'

有意差検定は Fisher の直接確率検定により行った。(*: P<0.05, **: P<0.01, ***: P<0.001, 死亡・切迫殺は未統計)

表 2. [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	50	250	1250	0	50	250	1250
52週	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8
	肺臓	腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0
	脳下垂体	前葉腺腫	0	0	1	1	0	0	0	0
	その他	陰窩内中皮腫(精巣・精巣上体白膜)	0	1	0	0	-	-	-	-
78週	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8
	肺臓	腺腫	1	1	1	0	0	1	0	1
	精巣	間細胞腫	8	7	8	8	-	-	-	-
	子宮角	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	1	0	0	0
		子宮内膜肉腫(M)	-	-	-	-	1	0	0	0
	脳下垂体	前葉腺腫	2	2	0	0	2	2	0	5
	甲状腺	明細胞腺腫	1	2	1	0	1	0	1	0
	副腎	褐色細胞腫	0	0	0	1	0	0	0	0
	空腸	平滑筋腫	0	0	0	0	0	0	1	0
	陰核腺(乳腺)	腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	39	36	44	44	38	37	37	37
	心臓	心内膜神経鞘腫	1	0	0	0	1	0	0	0
	血液および造血器系	白血病(M)	0	1	4	1	4	4	3	3
	肺臓	腺腫	2	5	4	3	1	2	3	1
	口蓋	乳頭腫	0	1	0	0	0	0	0	0
	舌	乳頭腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	腺胃	平滑筋肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	外分泌腺腺腫	0	1	0	0	0	0	0	0
		外分泌腺腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫	0	3	0	4	0	0	2	0
	空腸	平滑筋腫	0	0	0	0	0	1	0	0
	肛門	平滑筋腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	肝細胞結節性増殖巣	2	4	2	4	0	1	1	0
		肝細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓	腎芽細胞腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	間細胞腫	39	36	44	44	-	-	-	-
	前立腺	腺腫	1	0	0	0	-	-	-	-
	卵巣	顆粒膜細胞腫	-	-	-	-	0	0	1	0
		莖膜細胞腫	-	-	-	-	0	1	0	0
	子宮	内膜ポリープ	-	-	-	-	11	6	10	6
腺腫		-	-	-	-	0	0	0	1	

- : 対象臓器なし (M) : 悪性腫瘍

有意差検定は Fisher の直接確率検定により行った。(*: P<0.05, **: P<0.01, ***: P<0.001, 死亡・切迫殺は未統計)

表2. [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50	250	1250	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	39	36	44	44	38	37	37	37	
	子宮	平滑筋腫	-	-	-	-	0	2	0	0	
	子宮間膜	線維腫	-	-	-	-	1	0	0	0	
	脳下垂体	前葉腺腫	7	6	5	11	25	23	21	18	
		中間部腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0	
	甲状腺	明細胞腺腫	5	12	12	10	7	1	8	6	
		乳頭状腺腫	0	1	0	0	0	0	0	0	
		明細胞癌・腺癌(M)	1	1	0	1	0	0	0	0	
	上皮小体	腺腫	0	0	0	1	0	1	0	0	
	副腎	褐色細胞腫	9	8	8	10	1	3	3	0	
		皮質腺腫	2	0	1	1	0	0	0	0	
		皮質腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	大脳	神経膠腫	0	0	0	0	0	1	0	0	
	皮膚	乳頭腫	0	1	1	1	0	0	1	0	
		棘細胞腫	1	1	1	0	0	0	0	0	
		皮膚線維腫	0	0	0	2	0	1	0	0	
		基底細胞癌(M)	0	1	1	0	0	0	0	0	
		神経線維腫	0	1	0	0	0	0	0	0	
	皮下	線維腫	5	6	7	6	3	1	1	1	
		脂肪腫	0	1	0	2	0	0	2	0	
		線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	その他	乳腺腺腫	1	0	0	0	7	5	4	3	
		乳腺線維腺腫	1	2	0	4	5	7	4	3	
		乳腺腺癌(M)	0	0	0	0	1	1	0	0	
		ジンバル腺棘細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	2	
		ハーダー腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0	
		包皮腺腺腫	5	3	3	2	-	-	-	-	
		包皮膜扁平上皮癌(M)	0	0	0	1	-	-	-	-	
		陰核腺腺腫	-	-	-	-	1	0	1	0	
		腹腔内悪性中皮腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	死亡・切迫殺例	臓器	所見\検査動物数	17	20	12	12	18	19	19	19
		血液および造血器系	白血病(M)	4	5	2	1	5	6	4	5
鼻腔		神経鞘腫	0	0	0	0	0	0	0	1	

- : 対象臓器なし (M) : 悪性腫瘍

有意差検定は Fisher の直接確率検定により行った。(*: P<0.05, **: P<0.01, ***: P<0.001,

死亡・切迫殺は未統計)

表 2. [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	臓器	性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
			0	50	250	1250	0	50	250	1250
死亡・ 切迫殺例		所見\検査動物数	17	20	12	12	18	19	19	19
	肺臓	腺腫	0	1	0	0	0	1	0	0
		腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	島細胞腺腫	0	1	0	1	0	0	0	0
	肝臓	肝細胞結節性増殖巣	0	1	1	0	0	0	3	0
	精巣	間細胞腫	15	18	10	10	-	-	-	-
	卵巣	腺癌(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
	子宮	内膜ポリープ	-	-	-	-	4	3	2	1
		平滑筋腫	-	-	-	-	1	0	0	0
		血管腫	-	-	-	-	0	0	0	1
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	0	1
		悪性血管内皮腫(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
	膣	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
	膀胱	移行上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	1
	脳下垂体	前葉腺腫	2	5	1	1	6	5	4	4
		前葉腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	甲状腺	明細胞腺腫	4	4	2	1	1	1	1	0
	副腎	褐色細胞腫	0	4	1	3	1	1	2	1
		悪性褐色細胞腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	延髄	悪性神経膠腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脊髄	神経膠腫	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性神経鞘腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	1
	皮膚	乳頭腫	0	0	0	0	0	0	1	0
		扁平上皮癌(M)	1	3	0	0	0	1	0	1
	皮下	線維腫	4	3	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	1	0	0	1	0	0	0	0
		悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		骨肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
その他	乳腺腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0	
	乳腺線維腺腫	0	0	0	0	3	1	3	1	
	乳腺腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	ジンバル腺扁平上皮癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	包皮腺腺腫	3	1	2	0	-	-	-	-	
	陰核腺腺腫	-	-	-	-	1	0	0	0	
	陰嚢内中皮腫	1	0	0	1	-	-	-	-	

- : 対象臓器なし (M) : 悪性腫瘍

有意差検定は Fisher の直接確率検定により行った。(*: P<0.05, **: P<0.01, ***: P<0.001,

死亡・切迫殺は未統計)

表 2. [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50	250	1250
死亡・切迫殺例	臓器	所見\検査動物数	17	20	12	12	18	19	19	19
	その他	陰嚢内悪性中皮腫(M)	0	1	0	0	-	-	-	-
		腹腔内悪性中皮腫(M)	2	0	1	1	0	0	0	0
		頭蓋悪性髄膜腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		原発部位不明骨肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
全動物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	心臓	心内膜神経鞘腫	1	0	0	0	1	0	0	0
	血液および造血器系	白血病(M)	4	6	6	2	9	10	7	8
	鼻腔	神経鞘腫	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺臓	腺腫	3	7	5	4	1	4	3	2
		腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	口蓋	乳頭腫	0	1	0	0	0	0	0	0
	舌	乳頭腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	腺胃	平滑筋肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	外分泌腺腺腫	0	1	0	0	0	0	0	0
		外分泌腺腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫	0	4	0	*5	0	0	2	0
	空腸	平滑筋腫	0	0	0	0	0	1	1	0
	肛門	平滑筋腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	肝細胞結節性増殖巣	2	5	3	4	0	1	4	0
		肝細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓	腎芽細胞腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	間細胞腫	62	61	62	62	-	-	-	-
	前立腺	腺腫	1	0	0	0	-	-	-	-
	卵巢	顆粒膜細胞腫	-	-	-	-	0	0	1	0
		莖膜細胞腫	-	-	-	-	0	1	0	0
		腺癌(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
	子宮	内膜ポリープ	-	-	-	-	15	9	12	7
		腺腫	-	-	-	-	0	0	0	1
		平滑筋腫	-	-	-	-	1	2	0	0
		血管腫	-	-	-	-	0	0	0	1
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	1	0	0	1
		悪性血管内皮腫(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
	子宮間膜	線維腫	-	-	-	-	1	0	0	0
	膈	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
膀胱	移行上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	1	

- : 対象臓器なし (M) : 悪性腫瘍

有意差検定は Fisher の直接確率検定により行った。(*: P<0.05, **: P<0.01, ***: P<0.001,

死亡・切迫殺は未統計)

表2. [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50	250	1250
全動物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	脳下垂体	前葉腺腫		11	14	7	13	33	30	25
前葉腺癌 (M)			0	0	0	0	0	0	1	0
中間部腺腫			0	0	0	1	0	0	0	0
甲状腺	明細胞腺腫		9	16	14	11	8	2	9	6
	乳頭状腺腫		0	1	0	0	0	0	0	0
	明細胞癌・腺癌 (M)		1	1	0	1	0	0	0	0
上皮小体	腺腫		0	0	0	1	0	1	0	0
副腎	褐色細胞腫		9	12	9	14	2	4	5	1
	皮質腺腫		2	0	1	1	0	0	0	0
	悪性褐色細胞腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
	皮質腺癌 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
延髄	悪性神経膠腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0
大脳	神経膠腫		0	0	0	0	0	1	0	0
脊髄	神経膠腫		0	0	0	0	0	0	0	1
	悪性神経鞘腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	1
皮膚	乳頭腫		0	1	1	1	0	0	2	0
	棘細胞腫		1	1	1	0	0	0	0	0
	皮膚線維腫		0	0	0	2	0	1	0	0
	扁平上皮癌 (M)		1	3	0	0	0	1	0	1
	基底細胞癌 (M)		0	1	1	0	0	0	0	0
	神経線維腫		0	1	0	0	0	0	0	0
皮下	線維腫		9	9	8	6	3	1	1	1
	脂肪腫		0	1	0	2	0	0	2	0
	線維肉腫 (M)		1	0	0	2	0	0	0	0
	悪性線維性組織球腫 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0
	骨肉腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0
その他	乳腺腺腫		1	0	0	0	8	5	4	3
	乳腺線維腺腫		1	2	0	4	8	8	7	4
	乳腺腺癌 (M)		0	0	0	0	2	1	0	0
	ジンバル腺扁平上皮癌 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0
	ジンバル腺棘細胞腫		0	0	0	0	0	0	0	2
	ハーダー腺腺腫		1	0	0	0	0	0	0	0
	包皮腺腺腫		8	4	5	2	-	-	-	-
	包皮膜扁平上皮癌 (M)		0	0	0	1	-	-	-	-
	陰核腺腺腫		-	-	-	-	2	0	2	0
陰嚢内中皮腫 (精巣・精巣上体白膜)		1	1	0	1	-	-	-	-	

- : 対象臓器なし (M) : 悪性腫瘍

有意差検定は Fisher の直接確率検定により行った。(*: P<0.05, **: P<0.01, ***: P<0.001,

死亡・切迫殺は未統計)

表2. [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50	250	1250
全動物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	その他	陰嚢内悪性中皮腫(M)	0	1	0	0	-	-	-	-
		腹腔内悪性中皮腫(M)	2	1	1	1	0	0	0	0
		頭蓋悪性髄膜腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		原発部位不明骨肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
合計	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80
	腫瘍数	良性	124	142	116	134	83	71	80	57
		悪性	11	18	12	9	14	12	12	12
	腫瘍総数		135	160	128	143	97	83	92	69
	担腫瘍動物数	良性	62	65	64	64	44	43	48	34
		悪性	10	16	12	8	14	12	11	11
担腫瘍動物数		63	65	64	66	47	45	51	42	

- : 対象臓器なし (M) : 悪性腫瘍

有意差検定は Fisher の直接確率検定により行った。(*: P<0.05, **: P<0.01, ***: P<0.001, 死亡・切迫殺は未統計)

(2) プロモプチド原体のマウスにおける 24 ヶ月慢性毒性・発癌性試験

(資料 7-2)

試験機関：残留農薬研究所

報告書作成年：1984 年

検 体：プロモプチド原体

検体純度：

供試動物：ICR 系マウス、1 群雌雄各 80 匹、開始時 5 週齢

投与後 52 週に各群雌雄 10 匹を中間屠殺した。

投与期間：24 ヶ月間（雄；1980 年 7 月 10 日～1982 年 7 月 12 日、雌；1980 年 7 月 18 日～1982 年 7 月 19 日）

投与方法：プロモプチド原体を 0、50、250 および 1250 ppm 含有した飼料を 24 ヶ月間摂食させた。検体を含有した飼料は、1 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日確認した。

各濃度群の雌雄ともにプロモプチド投与に起因すると思われる症状は認められなかった。

死亡率のプロモプチド投与群と対照群との間における差は殆どなかった。

[死亡率 (%)]

性別	投与量			
	0 ppm	50 ppm	250 ppm	1250 ppm
雄	67.1	54.3	67.1	60.0
雌	65.7	55.7	56.5	55.7

体重変化；試験開始後 26 週までは週 1 回、その後は 2 週間に 1 回の頻度で体重を測定した。

プロモプチド投与に関連づけられる体重の変化は認められなかった。

摂餌量および食餌効率；摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率を算出した。摂餌量においてプロモプチド投与群と対照群との間に著しい差異は認められなかった。食餌効率では、対照群と投与群との間にプロモプチド投与に起因するとみなされる差は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均の検体摂取量は以下のとおりであった。

[平均検体摂取量 (mg/kg/日)]

性別	投与量		
	50 ppm	250 ppm	1250 ppm
雄	4.36	20.9	104
雌	4.09	20.7	107

飲水量；週1回測定した。

プロモプチド投与に関連づけられる変化は認められなかった。

尿検査；投与開始後 52 週時および投与終了時に雌雄とも各群 10 匹ずつについて、体表部圧迫法で採尿し、比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体および潜血を測定した。

投与開始 52 週後の検査時の 1250 ppm 投与群の雌、および試験終了時の 1250 および 250 ppm 投与群の雌でケトン体弱陽性 (+) を示す動物が有意に増加したが、病理組織学的にその変化を示唆する所見はみられず、また同系統のマウスを用いて行った慢性毒性・発癌性試験の対照群の雌においても、この程度 (+) のケトン尿は高頻度に観察されていることから、プロモプチド投与とは関連性のない変化と推察した。その他の投与群においてもプロモプチド投与に関連づけられる変化は認められなかった。

血液学的検査；投与開始後 52 週時および 104 週間投与終了後に、各群の雌雄 10 匹ずつの、いずれも尿検査に供した個体について後大静脈より採血し、ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球数および白血球分類を測定した。

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

性別	雄						雌					
	50		250		1250		50		250		1250	
投与群 (ppm)	52	104	52	104	52	104	52	104	52	104	52	104
ヘマトクリット値									▽94		▽95	
赤血球数									▽93			
平均赤血球血色素量	△103											
平均赤血球血色素濃度	▲103						△101		△103		△103	
血小板数			△115									
白血球数									△121		△147	
白血球分類 (リンパ球)						△211			△133		▲167	

有意差検定は Student の t 検定により行った。(△▽ : p < 0.05、▲▼ : p < 0.01)

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

プロモブチド投与に関連すると考えられる変化は見られなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査に供した血液の血漿を用いて、総蛋白、ALP、尿素窒素、
血糖、総コレステロール、GOT、GPT および Ca を測定した。
対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

性別	雄						雌					
	50		250		1250		50		250		1250	
投与詳 (ppm)	50		250		1250		50		250		1250	
検査時期 (週)	52	104	52	104	52	104	52	104	52	104	52	104
総蛋白			△106									
血糖			△116		△122							
尿素窒素											△124	

有意差検定は Student の t 検定により行った。(△▽ : p < 0.05、▲▼ : p < 0.01)
表中の数値は対照群に対する変動率(%)

プロモブチド投与に関連すると考えられる変化は見られなかった。

肉眼的病理検査；試験に用いた全ての途中死亡・切迫屠殺・52 週間投与終了時の計画屠
殺および試験終了時の生存動物について剖検を行った。
対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50	250	1250
52 週屠殺	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓	結節・腫瘍	1	1	4	3	0	0	0	0
	盲腸	膨満	0	0	0	1	0	0	1	0
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	23	32	23	28	24	31	30	31
	肝臓	結節・腫瘍	8	21 [*]	13	18 [*]	4	3	2	6
	盲腸	膨満	0	0	1	5 [*]	0	0	0	1
死亡・切迫	臓器	所見\検査動物数	47	38	47	42	46	39	40	39
	肝臓	結節・腫瘍	16	20	25	17	7	4	3	9
	盲腸	膨満	0	0	0	1	0	0	0	0
全動物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	肝臓	結節・腫瘍	25	42 ^{**}	42 ^{**}	38 [*]	11	7	5	15
	盲腸	膨満	0	0	1	7 ^{**}	0	0	1	1

有意差検定は Fisher の直接確率検定により行った (* : p < 0.05 , ** : p < 0.01)

1250 ppm 投与群の雄において、最終解剖時に盲腸の膨満を示す個体が有意に増加したが、これらの膨満した盲腸の粘膜面に潰瘍出血等の異常は認められなかった。また、雄の全投与群において、肝の結節・腫瘤（膨隆部、結節状腫大、塊状腫大も含む）をもつ動物数の有意な増加が認められた。

その他の投与群ではプロモプチド投与に関連すると思われる変化は認められなかった。

臓器重量；投与後 52 週の計画屠殺動物および投与終了時のすべての生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、甲状腺、胸腺、脳下垂体、心、肝、腎、副腎、精巣、盲腸、脾、卵巢および骨格筋

対照群に比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

性 別		雄						雌					
投与群 (ppm)		50		250		1250		50		250		1250	
検査時期 (週)		52	104	52	104	52	104	52	104	52	104	52	104
脳	重量		▽98			▽98							
	対体重比												
下垂体	重量					▼85							
	対体重比												
甲状腺	重量										△117		
	対体重比										△120		
心	重量							▽89					
	対体重比												
肝	重量		▲149			△115	▲153						
	対体重比		▲154	△111		▲117	▲158					△112	
腎	重量					▼88			△113				
	対体重比												
盲腸	重量					△122							
	対体重比					▲130							

有意差検定は Student の t 検定により行った。(△▽ : $p < 0.05$ 、▲▼ : $p < 0.01$)
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)

1250 ppm 投与群の雄において、投与開始後 52 週時および最終計画殺時に肝の相対重量が軽度増加した。また、同投与群の雄において、最終解剖時に盲腸の絶対・相対重量も有意に増加した。その他の投与群においては、プロモプチド投与に関連すると思われる変化は認められなかった。

病理組織学的検査；

試験途中の切迫屠殺動物、計画屠殺動物および投与終了時のすべての生存動物を対象として、以下の臓器・組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳（3カ所）、脳下垂体、甲状腺（両側）、上皮小体（両側）、心（2カ所）、胸腺（52週以降は胸腺部分）、肝（2カ所）、腎（両側）、脾（2カ所）、副腎（両側）、卵巣（両側）、精巣（両側）、子宮（体部、頸管部）、精巣上体（両側）、前立腺、精嚢、眼および付属腺（両側）、喉頭、舌、唾液腺、食道、気管、肺（主要気管支とすべての肺葉を含む冠状2断面）、胸大動脈、横隔膜、胃（前胃、腺胃、幽門）、十二指腸、脾、空腸、回腸、盲腸、結腸、膀胱、リンパ節（頸部、腸間膜）、皮膚（腰背部）、骨格筋（下腿三頭筋）、乳腺（腹部）、頭（鼻腔、副鼻腔および中耳を含む冠状3断面）、骨・骨髄（胸骨、脊椎、大腿骨および膝関節）、脊髓（頸、胸、腰部）、坐骨神経および肉眼的異常部位（正常組織との境界部も含め、また腫瘍の場合には近傍リンパ節も可能なかぎり採材）

試験途中の死亡動物についても可能なかぎり上記の屠殺動物と同様、臓器・組織を検査した。

[非腫瘍性病変]

主要臓器・組織に観察された病変を表1に示す。

最終計画殺時に、1250 ppm 投与群の雄で有意な発生率を示した盲腸膨満の組織像は、粘膜、筋層の菲薄化を伴うものの、ほぼ正常構築を保持していた。盲腸を含めて、プロモプチド投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表2に示す。また、肝臓における肝細胞腺腫および肝細胞癌の発現を下表に示す。

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50	250	1250
52週屠殺	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓	肝細胞腺腫	1	1	2	4	0	1	0	0
		肝細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	23	32	23	28	24	31	30	31
	肝臓	肝細胞腺腫	6	9	5	9	0	0	2	4
		肝細胞癌 (M)	2	9	3	*9	2	2	0	0

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50	250	1250
死亡・切迫	臓器	所見\検査動物数	47	38	47	42	46	39	40	39
	肝臓	肝細胞腺腫	7	5	5	6	1	1	0	2
		肝細胞癌 (M)	8	12	12	7	0	0	1	0
全動物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	肝臓	肝細胞腺腫	14	15	12	19	1	2	2	6
		肝細胞癌 (M)	10	21*	16	16	2	2	1	0

(M) : 悪性腫瘍

有意差検定は Fisher の直接確率検定により行った (*: p<0.05)

剖検において投与群の雄で有意な発生率を示した肝の結節・腫瘤の病理組織学的検索による主要病変は、肝細胞腺腫、肝細胞癌、限局性肝細胞過形成等であったが、いずれの病変もその発生頻度において、用量相関性を認めず、対照群と 1250 ppm 投与群間に有意差がなかった。また、最終計画殺時の 1250 ppm 投与群の雄で、対照群に比べて肝細胞癌の有意な増加が認められたが、計画殺および死亡・切迫殺例の合計値では、両群間に有意差はなかった。同じ肝細胞由来である細胞腺腫が肝細胞癌に移行した可能性も考慮し、両者の発生頻度の合計値についての有意差検定を行ったところ、1250ppm 群では 35/80 例であり、対照群 24/80 例に比べて有意な増加は認められなかった。

従って、この肝細胞癌の発生は、プロモプチド投与に起因するものとは考えられなかった。

その他の投与群においてもプロモプチド投与に関連づけられる腫瘍の発現は認められなかった。

以上の結果より、プロモプチドの ICR 系マウスを用いた 24 ヶ月間の慢性毒性・発癌性試験において発癌性はなく、無毒性量は雄 250 ppm (20.9 mg/kg/日)、雌 1250 ppm (107 mg/kg/日) と考えられる。

申請者注：無毒性量について

報告書中では無毒性量について記載されていないが、雄の 1250 ppm では毒性変化と考えられる所見が認められており、雌では全投与群とも毒性変化は認められていないため、無毒性量は雄 250ppm、雌 1250ppm と判断した。

表 1. [非腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50	250	1250
52週	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	心臓	巣状心筋線維変性	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺臓 ^{a)}	限局性肺胞上皮過形成	2	0	1	2	0	0	1	1
		血管周囲性リンパ球増生	0	1	0	0	0	0	0	0
		動脈血栓	0	0	0	0	0	2	0	0
	肝臓	びまん性肝細胞腫大	2	1	1	2	0	0	0	0
		塊状肝細胞壊死	0	0	0	0	1	0	1	0
		肝細胞脂肪化	5	4	5	4	2	1	1	0
		限局性肝細胞過形成	0	0	1	0	0	0	0	0
		小造血巣	7	3	3	4	7	7	7	4
		小肉芽腫	4	4	8	8	6	6	5	8
		褐色色素沈着	0	0	1	0	0	0	0	0
		腎臓	糸球体硬化症	0	0	0	0	0	1	1
	限局性尿細管萎縮		5	4	4	3	5	3	6	2
	尿細管拡張		0	0	2	1	1	2	1	0
	腎盂拡張		1	0	0	0	0	0	0	0
	尿円柱		4	3	4	6	5	5	5	4
	動脈炎		0	0	2	0	0	0	0	0
	石灰沈着		0	0	1	1	0	0	1	2
	血管周囲性リンパ球増生		0	1	0	1	1	2	0	0
	小肉芽腫		0	0	0	1	0	0	0	0
	脾臓		髓外造血亢進	3	5	6	4	3	5	2
		ろ胞活性化	0	0	0	0	0	0	1	0
		褐色色素沈着増加	0	0	0	0	1	0	0	0
	精巣	限局性精細管萎縮	0	3	5	2	-	-	-	-
	卵巢	のう胞形成	-	-	-	-	0	3	1	1
		間質細胞増生	-	-	-	-	1	0	0	2
		黄体増生	-	-	-	-	2	4	3	1
	甲状腺	のう胞形成	1	2	3	2	0	0	1	1
		動脈炎	0	0	1	0	0	0	0	0
	副腎	被膜下細胞増生	3	3	3	4	7	6	5	10
	大腸	腸気泡症	0	0	0	1	0	0	0	0
腸間膜リンパ節	肉芽腫	0	0	0	1	0	0	0	0	
	褐色色素沈着	0	0	0	0	1	0	0	0	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	23	32	23	28	24	31	30	31
	心臓	心耳血栓	0	1	1	2	0	0	0	0
		巣状心筋線維変性・線維化	2	1	1	1	0	0	0	0
		心外膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0
		動脈炎	0	1	2	3	2	1	0	3

- : 対象臓器なし a) : 検査動物数は雄の 50ppm 群で 9 例

有意差検定は χ^2 検定もしくは Fisher の直接確率検定により行った。

表1. [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50	250	1250	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	23	32	23	28	24	31	30	31	
	肺臓	肺炎	0	1	0	0	0	0	0	0	
		限局性肺胞上皮過形成	0	0	1	3	1	3	2	4	
		肺胞内泡沫細胞集簇	0	4	0	1	0	2	2	1	
		水腫	0	0	0	1	0	0	0	0	
		血管周囲性リンパ球増生	0	0	1	5	2	2	3	0	
		胸膜炎	0	0	0	0	0	0	1	0	
		肺胞上皮腫脹・増生	0	0	0	2	0	0	0	0	
		小肉芽腫	0	1	0	0	0	0	0	0	
	肝臓	びまん性肝細胞腫大	2	5	6	5	2	2	2	1	
		塊状肝細胞壊死	0	0	0	0	0	2	0	0	
		肝細胞脂肪化	3	0	0	2	0	4	1	1	
		限局性肝細胞過形成	1	1	6	1	0	0	0	1	
		小造血巣	2	1	1	1	7	7	13	12	
		小肉芽腫	3	3	2	7	4	8	6	10	
		癒痕	0	0	0	0	0	0	1	0	
		のう胞形成	0	1	0	0	0	0	0	0	
		類洞拡張	0	0	0	0	1	1	0	1	
		褐色色素沈着	1	0	0	0	0	1	0	0	
		腎臓	糸球体硬化症	0	0	0	1	5	2	10	3
			ネフローゼ	0	0	0	1	0	0	0	0
			糸球体アミロイド症	0	0	1	0	0	0	0	0
	限局性尿細管萎縮		20	29	22	21	16	14	14	14	
	近位尿細管上皮褐色色素沈着		2	2	0	1	2	2	1	1	
	尿細管拡張		1	7	2	2	0	1	2	0	
	のう胞形成		5	6	5	5	1	1	0	3	
	腎盂拡張		3	3	1	2	0	0	0	0	
	尿円柱		12	25	14	13	16	16	12	18	
	動脈炎		1	2	2	3	1	0	0	0	
	石灰沈着		1	2	0	1	0	0	0	1	
	血管周囲性リンパ球増生		1	0	1	2	2	1	2	2	
	細網細胞増生		0	0	1	0	0	0	0	0	
	間質類骨形成		0	1	0	0	0	0	0	0	
	顆粒球増生		0	1	0	0	0	0	0	0	
	癒痕		0	0	0	1	0	0	0	0	
	脾臓		髓外造血亢進	2	8	5	11	6	7	5	5
			褐色色素沈着増加	0	0	0	0	3	3	5	8
		細網細胞増生	0	1	0	1	0	1	0	0	
		リンパ球増生	0	0	0	0	1	1	2	1	

有意差検定は χ^2 検定もしくはFisherの直接確率検定により行った。

表 1. [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
			投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	23	32	23	28	24	31	30	31
	脾臓	動脈炎	0	0	0	0	0	0	1	0
		洞拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
		ろ胞活性化	0	1	0	0	0	1	0	1
		実質壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
		うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0
	精巣	限局性精細管萎縮	16	22	15	16	—	—	—	—
		限局性間細胞過形成	0	0	0	1	—	—	—	—
	卵巣	のう胞形成	—	—	—	—	12	18	11	18
		血腫・出血	—	—	—	—	2	2	2	1
		黄体増生	—	—	—	—	1	0	0	0
		アミロイド沈着	—	—	—	—	0	1	0	0
		褐色色素沈着	—	—	—	—	1	0	0	0
		萎縮	—	—	—	—	0	1	0	1
	脳下垂体 ^{a)}	のう胞形成	0	0	1	0	0	0	0	0
		前葉過形成	0	0	0	0	5	2	2	3
		血腫	0	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺	のう胞形成	3	3	3	3	0	1	1	1
		動脈炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		萎縮	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	皮質過形成	5	1	1	1	0	0	0	0
		髄質過形成	0	0	1	1	0	0	0	0
		被膜下細胞増生	12	8	10	10	18	26	28	27
		萎縮	0	1	0	0	0	1	0	0
		血腫	0	0	1	0	0	0	0	0
		血栓	0	0	0	0	1	0	0	0
		組織なし	0	1	0	0	0	0	0	0
	小腸	アミロイド沈着	1	1	1	0	0	1	0	0
		潰瘍	0	0	0	0	0	1	0	0
		動脈炎	0	0	0	0	0	0	1	0
		ろ胞活性化	0	0	0	0	0	0	1	0
腸間膜リンパ節 ^{b)}	洞拡張	1	0	0	0	0	1	0	0	
	髓外造血亢進	0	0	0	0	0	0	1	0	
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	47	38	47	42	46	39	40	39
	心臓	心耳血栓	0	2	7	0	1	0	2	0
		臍状心筋線維変性・線維化	5	1	6	4	3	4	7	1
		心外膜炎	0	1	5	0	0	1	1	3
		動脈炎	2	2	2	1	1	0	4	1

— : 対象臓器なし

a) : 検査動物数は、雄で対照群 21 例、50ppm 群 30 例、雌で 50ppm 群 30 例、1250ppm 群 30 例、250ppm 群 29 例

b) : 検査動物数は、雄で対照群 22 例、250ppm 群 22 例、1250 群で 26 例、雌で対照群 20 例、50ppm 群 28 例、250ppm 群で 27 例、1250ppm 群で 30 例

有意差検定は χ^2 検定もしくは Fisher の直接確率検定により行った。

表 1. [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期			性別		雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	50	250	1250	0	50	250	1250	
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	47	38	47	42	46	39	40	39		
	心臓 ^{a)}	石灰沈着	1	0	0	0	1	2	1	0		
		アミロイド沈着	0	0	0	0	1	0	1	0		
	肺臓 ^{b)}	肺炎	0	0	0	1	1	1	1	1		
		限局性肺胞上皮過形成	2	1	1	0	1	1	0	4		
		肺胞内泡沫細胞集簇	0	0	1	1	1	0	0	1		
		肺胞内出血	4	1	5	2	3	2	5	3		
		水腫	2	0	3	2	1	1	2	1		
		血管周囲性リンパ球増生	3	1	2	1	3	0	4	0		
		うっ血	2	4	5	3	1	2	4	0		
		胸膜炎	0	0	0	0	0	1	0	0		
		肺胞毛細血管内骨髄球系細胞充満	0	0	0	0	0	1	0	0		
		動脈炎	1	0	0	0	0	0	0	0		
		小肉芽腫	0	1	0	0	0	0	0	0		
		肝臓	びまん性肝細胞腫大	6	4	6	5	1	3	0	0	
			塊状肝細胞壊死	3	0	3	3	3	3	1	6	
	胆管増生		0	1	1	0	1	0	0	1		
	肝細胞萎縮		0	0	0	1	0	0	0	0		
	肝細胞脂肪化		5	1	2	1	3	3	3	1		
	限局性肝細胞過形成		1	1	3	4	2	0	2	0		
	動脈炎		0	0	0	0	0	0	1	0		
	小造血巣		7	5	9	4	16	15	11	4		
	小肉芽腫		2	3	2	0	3	2	3	4		
	血腫		0	0	0	1	0	0	0	0		
	被膜炎		0	0	0	0	0	0	0	1		
	うっ血		0	0	0	0	1	0	0	0		
	間質リンパ球増生		0	0	0	0	1	0	0	0		
	類洞拡張		0	0	2	0	0	0	0	0		
	褐色色素沈着		1	0	3	2	1	1	1	2		
	死後変化		1	0	1	2	3	1	2	1		
	腎臓		糸球体硬化症	3	5	15	5	13	11	14	11	
		ネフローゼ	1	0	0	1	0	0	0	0		
		糸球体アミロイド症	0	0	0	0	1	1	1	0		
		限局性尿細管萎縮	15	13	18	12	11	7	6	6		
		近位尿細管上皮褐色色素沈着	1	0	1	1	2	5	1	2		
		近位尿細管上皮硝子滴変性	0	3	0	0	5	2	5	7		
		尿細管拡張	11	8	13	8	10	11	18	7		

a) : 検査動物数は雄の 1250ppm 群で 41 例

b) : 検査動物数は雌の 50ppm 群で 38 例

有意差検定は χ^2 検定もしくは Fisher の直接確率検定により行った。

表 1. [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	臓器	投与量 (ppm)	0	50	250	1250	0	50	250	1250
死亡・切迫殺		所見\検査動物数	47	38	47	42	46	39	40	39
	腎臓	ボーマンのう拡張	0	1	0	0	0	0	0	0
		のう胞形成	8	4	6	4	0	3	0	3
		腎盂拡張	5	7	3	6	4	3	1	5
		臍状尿管壊死	0	0	0	1	0	0	0	0
		尿管柱	16	21	22	14	20	22	24	15
		動脈炎	2	3	2	0	2	0	1	1
		石灰沈着	4	7	1	5	0	0	0	0
		腎盂腎炎	0	2	0	0	0	0	0	0
		血管周囲性リンパ球増生	1	2	4	1	5	4	2	1
		間質形質細胞増生	0	0	1	1	0	0	2	1
		細網細胞増生	1	0	0	0	0	0	0	0
		うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0
		水腫	3	1	0	0	0	0	0	0
		小肉芽腫	0	0	0	0	0	0	1	0
		出血	2	0	0	0	0	0	0	0
		梗塞	0	0	0	0	1	0	0	0
		被膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		死後変化	0	0	1	2	2	0	1	0
		脾臓 ^{a)}	髓外造血亢進	14	11	13	10	18	12	14
	褐色色素沈着増加		3	1	2	1	6	5	8	3
	細網細胞増生		3	0	0	0	0	2	1	0
	リンパ球増生		0	0	0	0	1	0	0	0
	動脈炎		1	0	0	0	1	1	1	0
	萎縮		1	1	2	6	2	2	3	1
	肉芽腫		1	0	0	0	0	0	0	0
	形質細胞増生		0	1	0	0	1	0	1	1
	実質壊死		0	0	0	0	1	0	0	0
	被膜炎		0	0	0	0	0	0	0	1
	アミロイド沈着		0	0	0	0	1	0	0	0
	血腫		0	0	0	0	0	0	1	0
	死後変化		1	2	1	2	4	1	2	1
	精巣	限局性精細管萎縮	20	19	19	22	—	—	—	—
		動脈炎	1	0	1	0	—	—	—	—
		血栓	0	0	1	0	—	—	—	—
		出血	1	0	0	0	—	—	—	—
		死後変化	1	0	0	1	—	—	—	—
	卵巢	のう胞形成	—	—	—	—	19	18	14	18
		血腫・出血	—	—	—	—	0	2	2	2

— : 対象臓器なし a) : 検査動物数は雄の1250ppm群で41例

有意差検定は χ^2 検定もしくはFisherの直接確率検定により行った。

表 1. [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性		雄				雌			
			投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	47	38	47	42	46	39	40	39
		卵巣 ^{b)}								
		間質細胞増生	-	-	-	-	1	0	0	0
		動脈炎	-	-	-	-	5	3	3	3
		動脈瘤	-	-	-	-	0	1	0	0
		アミロイド沈着	-	-	-	-	1	1	1	0
		褐色色素沈着	-	-	-	-	0	1	0	0
		萎縮	-	-	-	-	4	4	5	6
		死後変化	-	-	-	-	1	1	1	2
		脳下垂体 ^{b)}								
			のう胞形成	1	0	0	1	0	0	0
			萎縮	1	0	0	0	0	0	0
			前葉過形成	0	0	0	0	1	0	2
			死後変化	0	0	0	0	0	1	0
		甲状腺 ^{c)}								
			のう胞形成	9	8	8	5	6	6	3
			アミロイド沈着	0	0	0	0	1	0	1
			動脈炎	1	0	0	0	0	0	2
			分泌物うっ滞	0	0	1	0	0	0	0
		副腎 ^{d)}								
			皮質過形成	5	1	1	0	0	0	0
			髓質過形成	0	0	1	0	0	1	0
			被膜下細胞増生	16	14	13	8	28	17	22
			髓外造血亢進	0	0	0	0	2	4	3
			アミロイド沈着	0	0	0	0	1	0	0
			動脈炎	0	0	0	0	0	1	0
			出血	0	0	0	0	0	0	1
			死後変化	0	0	0	1	1	1	0
		小腸								
			アミロイド沈着	0	0	0	0	1	2	1
			潰瘍	0	1	0	0	0	0	1
			動脈炎	0	0	2	0	0	0	1
		ろ胞活性化	0	0	0	0	0	0	1	
		漿膜炎	0	0	0	0	0	0	1	
		粘膜下出血	1	0	0	0	0	0	0	
		死後変化	7	6	8	5	5	8	6	
	大腸									
		びらん・潰瘍	1	0	0	2	0	0	2	
		腸気泡症	0	0	0	1	0	0	0	
		粘膜下水腫	1	1	2	3	2	0	1	
		動脈炎	0	0	1	1	1	0	2	
		ろ胞活性化	1	0	0	0	0	0	1	

- : 対象臓器なし

a) : 検査動物数は、雌の 50ppm 群 38 例、250ppm 群 39 例

b) : 検査動物数は、雄で 50ppm 群 36 例、250ppm 群 45 例、1250ppm 群 40 例、雌で対照群 44 例、50ppm 群 37 例、250ppm 群 39 例

c) : 検査動物数は雄の 1250ppm 群で 41 例、雌の 250ppm 群で 39 例

d) : 検査動物数は雄の対照群で 46 例

有意差検定は χ^2 検定もしくは Fisher の直接確率検定により行った。

表1. [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期			雄				雌			
			0	50	250	1250	0	50	250	1250
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	47	38	47	42	46	39	40	39
		大腸								
		粘膜下好中球浸潤	0	0	1	0	1	0	0	0
		漿膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0
		(腔内)出血	1	0	0	1	0	0	1	0
		腸炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		死後変化	3	4	5	2	3	5	4	5
		腸間膜リンパ節 ^{a)}								
		洞拡張	0	0	0	1	1	0	1	0
		細網細胞増生	1	0	0	1	1	2	1	0
		形質細胞増生	0	1	0	0	1	0	1	0
		動脈炎	0	0	0	0	2	0	4	0
		髓外造血亢進	0	0	0	0	0	1	0	0
		ろ胞活性化	1	0	0	0	0	0	0	1
	死後変化	0	0	1	0	0	0	0	0	
全動物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		心臓 ^{b)}								
		心耳血栓	0	3	8	2	1	0	2	0
		果状心筋線維変性・線維化	7	2	7	6	3	4	7	1
		心外膜炎	0	1	5	0	1	1	1	3
		動脈炎	2	3	4	4	3	1	4	4
		石灰沈着	1	0	0	0	1	2	1	0
		アミロイド沈着	0	0	0	0	1	0	1	0
		肺臓 ^{c)}								
		肺炎	0	1	0	1	1	1	1	1
		限局性肺胞上皮過形成	4	1	3	5	2	4	3	9
		肺胞内泡沫細胞集簇	0	4	1	2	1	2	2	2
		肺胞内出血	4	1	5	2	3	2	5	3
		水腫	2	0	3	3	1	1	2	1
		血管周囲性リンパ球増生	3	2	3	6	5	2	7	0
		うっ血	2	4	5	3	1	2	4	0
		胸膜炎	0	0	0	0	0	1	1	0
		動脈血栓	0	0	0	0	0	2	0	0
		肺胞毛細血管内骨髓球系細胞充填	0	0	0	0	0	1	0	0
		肺胞上皮腫脹・増生	0	0	0	2	0	0	0	0
		動脈炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		小肉芽腫	0	2	0	0	0	0	0	0
		肝臓								
	びまん性肝細胞腫大	10	10	13	12	3	5	2	1	
	塊状肝細胞壊死	3	0	3	3	4	5	2	6	

a) : 検査動物数は、雄で対照群 45 例、50ppm 群 33 例、250ppm 群 42 例、1250ppm 群 36 例、雌で対照群 40 例、50ppm 群 34 例、250ppm 群 35 例、1250ppm 群 36 例

b) : 検査動物数は雄の 1250ppm 群で 79 例

c) : 検査動物数は雄の 50ppm 群で 79 例、雌の 50ppm 群で 79 例

有意差検定は χ^2 検定もしくは Fisher の直接確率検定により行った。

表1. [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	臓器	性	雄				雌			
			投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
	所見\検査動物数	0	50	250	1250	0	50	250	1250	
全動物	肝臓	胆管増生	0	1	1	0	1	0	0	1
	肝細胞萎縮	0	0	0	1	0	0	0	0	
	肝細胞脂肪化	13	5	7	7	5	8	5	2	
	限局性肝細胞過形成	2	2	10	5	2	0	2	1	
	動脈炎	0	0	0	0	0	0	1	0	
	小造血巣	16	9	13	9	30	29	31	20	
	小肉芽腫	9	10	12	15	13	16	14	22	
	血腫	0	0	0	1	0	0	0	0	
	瘢痕	0	0	0	0	0	0	1	0	
	被膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1	
	うっ血	0	0	0	0	1	0	0	0	
	間質リンパ球増生	0	0	0	0	1	0	0	0	
	のう胞形成	0	1	0	0	0	0	0	0	
	類洞拡張	0	0	2	0	1	1	0	1	
	褐色色素沈着	2	0	4	2	1	2	1	2	
	死後変化	1	0	1	2	3	1	2	1	
	腎臓	糸球体硬化症	3	5	15	6	18	14	25	14
	ネフローゼ	1	0	0	2	0	0	0	0	
	糸球体アミロイド症	0	0	1	0	1	1	1	0	
	限局性尿細管萎縮	40	46	44	36	32	24	26	22	
	近位尿細管上皮褐色色素沈着	3	2	1	2	4	7	2	3	
	近位尿細管上皮硝子滴変性	0	3	0	0	5	2	5	7	
	尿細管拡張	12	15	17	11	11	14	21	7	
	ボーマンのう拡張	0	1	0	0	0	0	0	0	
	のう胞形成	13	10	11	9	1	4	0	6	
	腎盂拡張	9	10	4	8	4	3	1	5	
	巣状尿細管壊死	0	0	0	1	0	0	0	0	
	尿円柱	32	49	40	33	41	43	41	37	
	動脈炎	3	5	6	3	3	0	1	1	
	石灰沈着	5	9	2	7	0	0	1	3	
	腎盂腎炎	0	2	0	0	0	0	0	0	
	血管周囲性リンパ球増生	2	3	5	4	8	7	4	3	
	間質形質細胞増生	0	0	1	1	0	0	2	1	
	細網細胞増生	1	0	1	0	0	0	0	0	
うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0		
水腫	3	1	0	0	0	0	0	0		
小肉芽腫	0	0	0	1	0	0	1	0		
間質類骨形成	0	1	0	0	0	0	0	0		
顆粒球増生	0	1	0	0	0	0	0	0		

有意差検定は χ^2 検定もしくはFisherの直接確率検定により行った。

表1. [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性		雄				雌			
	臓器	投与量 (ppm)	0	50	250	1250	0	50	250	1250
全動物		所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	腎臓	出血	2	0	0	0	0	0	0	0
		梗塞	0	0	0	0	1	0	0	0
		被膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		瘢痕	0	0	0	1	0	0	0	0
		死後変化	0	0	1	2	2	0	1	0
	脾臓 ^{b)}	髓外造血亢進	19	24	24	25	27	24	22	18
		褐色色素沈着増加	3	1	2	1	10	8	13	11
		細網細胞増生	3	1	0	1	0	3	1	0
		リンパ球増生	0	0	0	0	2	1	2	1
		動脈炎	1	0	0	0	1	1	2	0
		萎縮	1	1	2	6	2	2	3	1
		肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	0
		洞拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
		形質細胞増生	0	1	0	0	1	0	1	1
		ろ胞活性化	0	1	0	0	0	1	1	1
		実質壊死	0	0	0	0	1	0	0	1
		被膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		アミロイド沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
		血腫	0	0	0	0	0	0	1	0
		うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0
		死後変化	1	2	1	2	4	1	2	1
		精巣	限局性精細管萎縮	36	44	39	40	—	—	—
	動脈炎		1	0	1	0	—	—	—	—
	限局性間細胞過形成		0	0	0	1	—	—	—	—
	血栓		0	0	1	0	—	—	—	—
	出血		1	0	0	0	—	—	—	—
	死後変化		1	0	0	1	—	—	—	—
	卵巢 ^{b)}	のう胞形成	—	—	—	—	31	39	26	37
		血腫・出血	—	—	—	—	2	4	4	3
		間質細胞増生	—	—	—	—	2	0	0	2
		黄体増生	—	—	—	—	3	4	3	1
		動脈炎	—	—	—	—	5	3	3	3
		動脈瘤	—	—	—	—	0	1	0	0
		アミロイド沈着	—	—	—	—	1	2	1	0
		褐色色素沈着	—	—	—	—	1	1	0	0
		萎縮	—	—	—	—	4	5	5	7
		死後変化	—	—	—	—	1	1	1	2

— : 対象臓器なし

a) : 検査動物数は、雄の1250ppm群で79例

b) : 検査動物数は、雌の50ppm群で79例、250ppm群で79例

有意差検定は χ^2 検定もしくはFisherの直接確率検定により行った。

表 1. [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	臓器	性	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	50	250	1250	0	50	250
全動物		所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	脳下垂体 ^{a)}	のう胞形成	1	0	1	1	0	0	0	0
		前葉過形成	0	0	0	0	6	2	4	3
		萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0
		血腫	0	0	0	0	0	1	0	0
		死後変化	0	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺 ^{b)}	のう胞形成	13	13	14	10	6	7	5	4
		アミロイド沈着	0	0	0	0	1	0	1	0
		動脈炎	1	0	1	1	0	0	2	1
		分泌物うっ滞	0	0	1	0	0	0	0	0
		萎縮	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎 ^{c)}	皮質過形成	10	2	2	1	0	0	0	0
		髓質過形成	0	0	2	1	0	1	0	0
		被膜下細胞増生	31	25	26	22	53	49	55	60
		髄外造血充進	0	0	0	0	2	4	3	0
		アミロイド沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
		萎縮	0	1	0	0	0	1	0	0
		血腫	0	0	1	0	0	0	0	0
		動脈炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		血栓	0	0	0	0	1	0	0	0
		出血	0	0	0	0	0	0	1	0
		死後変化	0	0	0	1	1	1	0	3
	小腸	ポリープ	0	0	0	1	0	0	0	0
		アミロイド沈着	1	1	1	0	1	3	1	0
		潰瘍	0	1	0	0	0	1	1	0
		動脈炎	0	0	2	0	0	0	2	2
		ろ胞活性化	0	0	0	0	0	0	1	1
		漿膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		粘膜下出血	1	0	0	0	0	0	0	0
		死後変化	7	6	8	5	5	8	6	7
	大腸	びらん・潰瘍	1	0	0	2	0	0	2	0
		腸気泡症	0	0	0	2	0	0	0	0
		粘膜下水腫	1	1	2	3	2	0	1	0
動脈炎		0	0	1	1	1	0	2	2	
ろ胞活性化		1	0	0	0	0	0	0	1	

a) : 検査動物数は、雄で対照群 78 例、50ppm 群 76 例、250ppm 群 78 例、1250ppm 群 78 例、雌で対照群 78 例、50ppm 群 77 例、250ppm 群 78 例、1250ppm 群 79 例

b) : 検査動物数は、雄の 1250ppm 群で 79 例、雌の 250ppm 群で 79 例

c) : 検査動物数は、雄の対照群で 79 例、50ppm 群で 79 例

有意差検定は χ^2 検定もしくは Fisher の直接確率検定により行った。

表 1. [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50	250	1250
全動物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	大腸	粘膜下好中球浸潤	0	0	1	0	1	0	0	0
		漿膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0
		(腔内)出血	1	0	0	1	0	0	1	0
		腸炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		死後変化	3	4	5	2	3	5	4	5
	腸間膜リンパ節 ^{a)}	洞拡張	1	0	0	1	1	1	1	0
		細網細胞増生	1	0	0	1	1	2	1	0
		形質細胞増生	0	1	0	0	1	0	1	0
		動脈炎	0	0	0	0	2	0	4	0
		褐色色素沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
		髓外造血亢進	0	0	0	0	0	1	1	0
		肉芽腫	0	0	0	1	0	0	0	0
		ろ胞活性化	1	0	0	0	0	0	0	1
死後変化	0	0	1	0	0	0	0	0		

a) : 検査動物数は、雄で対照群 77 例、50ppm 群 75 例、250ppm 群 74 例、1250ppm 群 72 例、雌で対照群 70 例、

50ppm 群 72 例、250ppm 群 72 例、1250ppm 群 76 例

有意差検定は χ^2 検定もしくは Fisher の直接確率検定により行った。

表 2. [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50	250	1250
52週	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	骨髓	リンパ肉腫症(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肺臓	腺腫	2	1	0	2	1	1	2	0
		腺癌(M)	0	1	0	0	0	1	0	0
	肝臓	肝細胞腺腫	1	1	2	4	0	1	0	0
		肝細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣上体相当部	精巣間質腫	0	0	1	0	-	-	-	-
	卵巣	乳頭状腺腫	-	-	-	-	1	0	0	0
	脾臓	島細胞腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚および皮下	乳頭腫	0	0	0	0	0	1	0	0
扁平上皮癌(M)		0	1	0	0	0	0	0	0	
ハーダー腺	腺腫	1	2	0	0	0	0	0	0	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	23	32	23	28	24	31	30	31
	脾臓	血管腫	0	0	1	1	0	0	0	0
		悪性血管内皮腫(M)	0	0	0	0	2	0	0	2
		細網細胞肉腫症(M)	2	0	1	0	0	0	0	0
	骨髓	リンパ肉腫症(M)	0	0	0	0	0	2	1	1
		細網細胞肉腫症(M)	0	0	0	0	2	1	2	1
	肺臓	腺腫	3	8	4	2	1	4	4	4
		腺癌(M)	7	10	5	10	3	3	2	2
		結節組織なし	0	0	0	0	2	1	0	0
	肝臓	肝細胞腺腫	6	9	5	9	0	0	2	4
		肝細胞癌(M)	2	9	3	9*	2	2	0	0
		血管腫	0	0	0	0	1	0	0	0
		結節組織なし	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		悪性血管内皮腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	精巣	乳頭状腺腫	1	0	0	0	-	-	-	-
	精巣上体近傍部	悪性血管肉腫(M)	0	0	1	0	-	-	-	-
	精のう	腺癌(M)	0	0	1	0	-	-	-	-
	卵巣	乳頭状腺腫	-	-	-	-	0	1	1	0
		莢膜細胞腫	-	-	-	-	1	0	0	0
		顆粒膜細胞腫	-	-	-	-	0	1	1	0
		黄体腫	-	-	-	-	0	0	0	1
		血管腫	-	-	-	-	1	0	0	0
		平滑筋腫	-	-	-	-	0	0	1	0
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0	1	0	1
	子宮	血管腫	-	-	-	-	0	0	0	1
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	2	1

- : 対象臓器なし (M) : 悪性腫瘍

有意差検定は Fisher の直接確率検定により行った。(* : p<0.05, 死亡・切迫殺は未統計)

表2. [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50	250	1250
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	乳腺	腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	3	0	1
	脳下垂体	前葉腺腫	0	0	0	0	2	4	1	2
	皮膚および皮下	乳頭腫	0	0	0	0	0	0	2	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	1	1	1	0
		血管腫	0	0	0	0	1	0	0	1
		線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	1	0	0
		脂肪肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	骨格筋	横紋筋肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	ハーパー腺	腺腫	4	6	8	1	4	3	5	4
		腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	耳道	扁平上皮癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	腹腔	脂肪織悪性血管内皮腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	47	38	47	42	46	39	40	39
	心臓	横紋筋肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脾臓	血管腫	0	0	0	1	1	0	0	0
		悪性血管内皮腫(M)	0	2	1	1	0	1	1	0
		リンパ肉腫症(M)	2	0	7	5	0	0	0	0
		細網細胞肉腫症(M)	3	3	2	0	0	0	0	0
		骨髄性白血病(M)	1	1	1	2	0	0	0	0
		肥満細胞腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨髄	悪性血管内皮腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		リンパ肉腫症(M)	0	0	0	0	9	7	4	11
		細網細胞肉腫症(M)	0	0	0	0	7	6	5	3
		骨髄性白血病(M)	0	0	0	0	1	0	2	3
		白血病(分類不能)(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺臓	腺腫	3	6	3	8	8	6	3	7
		腺癌(M)	11	7	13	9	5	5	4	7
		悪性血管内皮腫(M)	0	0	1	0	0	1	0	0
		結節組織なし	0	0	1	0	0	1	0	0
	腸	腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	肝細胞腺腫	7	5	5	6	1	1	0	2
		肝細胞癌(M)	8	12	12	7	0	0	1	0
		血管腫	0	0	0	0	0	1	0	0
		悪性血管内皮腫(M)	0	1	1	1	0	0	1	0
		胆管癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
舌	横紋筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
胆のう	血管腫	0	0	1	0	0	0	0	0	

(M) : 悪性腫瘍

有意差検定は Fisher の直接確率検定により行った。(死亡・切迫殺は未統計)

表2. [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別 投与量 (ppm)		雄				雌				
			0	50	250	1250	0	50	250	1250	
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	47	38	47	42	46	39	40	39	
	腎臓	明細胞腺腫	1	0	1	0	0	0	0	0	
	精巣	精巣間質腫	1	0	0	0	—	—	—	—	
		間細胞腫	0	1	0	1	—	—	—	—	
	卵巣	顆粒膜細胞腫	—	—	—	—	0	0	0	1	
		血管腫	—	—	—	—	1	0	0	0	
	子宮	血管腫	—	—	—	—	1	0	0	0	
		線維腫	—	—	—	—	1	0	0	0	
	膣	血管腫	—	—	—	—	0	1	0	0	
	乳腺	腺癌(M)	0	0	0	0	5	1	2	1	
	膀胱	移行上皮癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	脳下垂体	前葉腺腫	0	0	0	1	1	0	0	1	
		前葉腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	1	
	副腎	褐色細胞腫	1	1	0	0	0	0	0	0	
	甲状腺	腺腫	2	0	1	0	0	0	0	0	
	脾臓	島細胞腺腫	0	0	0	0	0	2	0	0	
	皮膚および皮下	扁平上皮癌(M)	血管腫	2	1	1	0	2	1	2	0
			血管腫	1	0	0	0	1	1	0	0
			悪性血管内皮腫(M)	1	0	0	0	0	1	2	0
			線維肉腫(M)	1	0	2	2	2	1	1	0
			脂肪肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
			円形細胞肉腫 (死後変化のための分類不可能)	0	0	0	0	1	0	0	0
	大腿骨	骨腫	0	0	0	0	0	1	0	0	
ハーダー腺	腺腫	7	1	2	3	4	0	7	0		
	腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0		
縦隔膜	脂肪肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0		
大腿部筋肉	血管腫	0	0	0	1	0	0	0	0		
胸腔	紡錘形細胞肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0		
頭部三叉神経	悪性神経鞘腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1		
腹腔内脂肪組織	血管腫	0	0	0	0	1	0	0	0		
全動物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	
	心臓	横門筋肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	脾臓	血管腫	0	0	1	2	1	0	0	0	
		悪性血管内皮腫(M)	0	2	1	1	2	1	1	2	
		リンパ肉腫症(M)	2	0	7	5	0	0	0	0	
		細網細胞肉腫症(M)	5	3	3	0	0	0	0	0	
	骨髄性白血病(M)	1	1	1	2	0	0	0	0		

— : 対象臓器なし (M) : 悪性腫瘍

有意差検定は Fisher の直接確率検定により行った。(死亡・切迫殺は未統計)

表 2. [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
			投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50
全動物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	脾臓	肥満細胞腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨髄	悪性血管内皮腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	9	9	6	12
		細網細胞肉腫(M)	0	0	0	0	9	7	7	4
		骨髄性白血病(M)	0	0	0	0	1	0	2	3
		白血病(分類不能)(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺臓	腺腫	8	15	7	12	10	11	9	11
		腺癌(M)	18	18	18	19	8	9	6	9
		悪性血管内皮腫(M)	0	0	1	0	0	1	0	0
		結節組織なし	0	0	1	0	2	2	0	0
	腸	腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	肝細胞腺腫	14	15	12	19	1	2	2	6
		肝細胞癌(M)	10	21*	16	16	2	2	1	0
		血管腫	0	0	0	0	1	1	0	0
		悪性血管内皮腫(M)	0	1	1	1	0	0	1	0
		胆管癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		結節組織なし	0	0	0	1	0	0	0	0
	舌	横紋筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	胆のう	血管腫	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎臓	明細胞腺腫	1	0	1	0	0	0	0	0
		リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		悪性血管内皮腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	精巣	精巣間質腫	1	0	0	0	-	-	-	-
		間細胞腫	0	1	0	1	-	-	-	-
		乳頭状腺腫	1	0	0	0	-	-	-	-
	精巣上部相当部	精巣間質腫	0	0	1	0	-	-	-	-
	精巣上部近傍部	悪性血管肉腫(M)	0	0	1	0	-	-	-	-
	精のう	腺癌(M)	0	0	1	0	-	-	-	-
	卵巢	乳頭状腺腫	-	-	-	-	1	1	1	0
莖膜細胞腫		-	-	-	-	1	0	0	0	
顆粒膜細胞腫		-	-	-	-	0	1	1	1	
黄体腫		-	-	-	-	0	0	0	1	
血管腫		-	-	-	-	2	0	0	0	
平滑筋腫		-	-	-	-	0	0	1	0	
平滑筋肉腫(M)		-	-	-	-	0	1	0	1	
子宮	血管腫	-	-	-	-	1	0	0	1	
	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	2	1	

- : 対象臓器なし (M) : 悪性腫瘍

有意差検定は Fisher の直接確率検定により行った。(* : p<0.05, 死亡・切迫殺は未統計)

表 2. [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
			0	50	250	1250	0	50	250	1250
全動物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	子宮	線維腫	—	—	—	—	1	0	0	0
	膾	血管腫	—	—	—	—	0	1	0	0
	乳腺	腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0
		腺癌(M)	0	0	0	0	5	4	2	2
	膀胱	移行上皮癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脳下垂体	前葉腺腫	0	0	0	1	3	4	1	3
		前葉腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	1
	副腎	褐色細胞腫	1	1	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	腺腫	2	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓	島細胞腺腫	1	0	0	0	0	2	0	0
	皮膚および皮下	乳頭腫	0	0	0	0	0	1	2	0
		扁平上皮癌(M)	2	2	1	0	3	2	3	0
		血管腫	1	0	0	0	2	1	0	1
		悪性血管内皮腫(M)	1	0	0	0	0	1	2	0
		線維肉腫(M)	1	0	2	3	2	2	1	0
		脂肪肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	1
		円形細胞肉腫 (死後変化のための分類不可能)	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨格筋	横紋筋肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	大腿骨	骨腫	0	0	0	0	0	1	0	0
	ハーダー腺	腺腫	12	9	10	4	8	3	12	4
		腺癌(M)	1	0	0	1	0	0	0	0
	耳道	扁平上皮癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	縦隔膜	脂肪肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	大腿部筋間	血管腫	0	0	0	1	0	0	0	0
	胸腔	紡錘形細胞肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	腹腔	脂肪織悪性血管内皮腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
頭部三叉神経	悪性神経鞘腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
腹腔内脂肪組織	血管腫	0	0	0	0	1	0	0	0	
合計	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80
	腫瘍数	良性	42	41	35	41	33	29	30	29
		悪性	40	52	55	50	42	43	35	39
	担腫瘍動物数	良性	28	36	30	34	23	23	25	24
		悪性	39	39	42	38	34	37	28	34
担腫瘍動物数		59	62	59	63	48	50	44	51	

— : 対象臓器なし (M) : 悪性腫瘍

有意差検定は Fisher の直接確率検定により行った。(死亡・切迫殺は未統計)

(3) プロモブチド原体のイヌにおける強制経口投与による12カ月間慢性毒性試験

(資料7-3)

試験機関：実医研

報告書作成年：1998年 [GLP対応]

検 体：プロモブチド原体

検体純度：

使用動物：ビーグル犬(投与開始時6カ月齢、体重：雄8.4~10.2 kg、雌7.8~9.2 kg)

1群雌雄各4頭

投与期間：52週間(1996年3月27日~1997年3月26あるいは27日)

投与方法：所定量の検体をカプセルに充填し、3、30および300 mg/kg の割合で52週間毎日

1回経口投与した。対照群には高用量群と同じ数の空カプセルを投与した。

[投与量設定の根拠]

観察・検査項目および結果：

一般症状および死亡：投与前および投与後2時間に毒性症状と行動の変化を観察した。また、1日2回生死および瀕死期動物の有無を確認した。

投与期間中、いずれの投与群にも死亡例は認められなかった。投与期間中、300 mg/kg群の雌雄全例で検体混入便の排泄が継続的または断続的に認められた。300 mg/kg 群の雄1例では投与開始後76~293日に頸部皮膚の脱毛が認められたが、無処置動物でもしばしば認められることから、自然発生変化と考えられた。その他、各投与群の雄および30 mg/kg 以上の投与群の雌各1~4例に嘔吐あるいは軟便が認められたが、いずれも一過性の変化であることから毒性学的意義はないと判断された。

体 重：投与開始前2週より投与期間終了時まで毎週1回測定した。

投与期間中、対照群と投与群の間に統計的に有意な差は認められなかったが、300 mg/kg 群の雌 3 例に体重の減少あるいは増加抑制傾向が認められた。この他、30 mg/kg群の雄 2 例でも体重の減少あるいは増加抑制傾向が認められたが、雄の 300 mg/kg群では同様の変化は認められず、検体投与の影響とは考えられなかった。

摂餌量：投与開始前 2 週より 1 日 1 回残餌量を測定して算出した。

投与期間中、各投与群の雌雄では有意な変化は認められなかった。一時的に低値を示す例が見られたが、その頻度および程度から正常範囲内の変動と考えられた。

食餌効率：投与開始前 2 週より投与期間終了時まで食餌効率を算出した。

投与期間中、30 mg/kg 群の雄では投与開始後 26 週に有意な低値が認められたが、軽度な一過性の変化であり 300 mg/kg群では同様の変化は認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。この他の投与群では有意な変化は認められなかった。

尿検査：投与開始前と投与 13、26、39 および 52 週に検査を行った。検査当日、強制的に 200 mL の水を飲ませ、最初の自然排尿を採取して新鮮尿とした。蓄尿は、午後 4 時から翌朝 9 時までの約 17 時間尿を採取した。

新鮮尿を用いて以下の検査を行った。

潜血、ケトン体、ブドウ糖、蛋白、pH、ウロビリノーゲン、ビリルビン、沈渣
蓄尿を用いて以下の検査を行った。

比重、色調、尿量

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

項目	検査時期 週	雄			雌		
		投与量 (mg/kg)					
		3	30	300	3	30	300
尿量	投与前				149	143	177
	26				△193	▲211	△188

有意差検定は、分散に均一性が認められた場合には一元配置の分散分析および Dunnett の方法、分散が均一でない場合には Kruskal-Wallis の H 検定および Steel の方法により行った。(▽、△：P<0.05、▲、▼：P<0.01)

表中の数字は対照群に対する割合 (%) を示す。

雌の全検体投与群において投与26週に尿量の有意な高値が認められたが、投与開始前から見られた傾向であるため、対照群の低値に起因する偶発的な変化と考えられた。この他潜血、蛋白などに陽性反応を示す例が見られたが、その発現頻度および程度は対照群と投与群で同程度であった。従って、検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査：投与開始前と投与13、26、39および52週に橈側皮静脈から採取した血液をEDTA・2Kで処理し、以下の検査項目を測定した。

赤血球数、白血球数、血小板数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、MCH、MCV、MCHC、網赤血球数、白血球百分比

また、採取血液をクエン酸ナトリウム処理し、遠心分離して得られた血漿を用いて以下の検査項目を測定した。

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

各検査時に、各投与群の雌雄では対照群と比較して有意な変化および特記すべき変化は認められなかった。

血液生化学的検査：投与開始前と投与13、26、39および52週に血液学的検査と同時に採取した血液を遠心分離し、得られた血清を用いて以下の諸項目を測定した。

GOT、GPT、ALP、 γ -GTP、グルコース、総蛋白、総コレステロール、総ビリルビン、直接ビリルビン、BUN、尿酸、クレアチニン、トリグリセリド、リン脂質、無機リン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、クロール、蛋白分画、A/G比

また、同時に採取した血液をヘパリン処理し、遠心分離して得られた血漿を用いて以下の項目を測定した。

LDH、CPK

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表にまとめた。

項目	検査 時期	雄				雌			
		投与量 (mg/kg)							
		週	0	3	30	300	0	3	30
ALP	13						△160		△155
	39								△208
リン脂質	投与前				85				
	26				▽83				
トリグリセリド (mg/dl)	投与前								(50.60)
	13								△213 (48.13)
尿酸	39		△133						
グルコース	13								▽86
	26								▽88
	39		△111						
アルブミン (%)	投与前						(55.08)		(64.90)
	39						▽91 (54.33)		▽90 (53.58)
α1-グロブリン	投与前		▽78	▽80	▼72				
	26		▽79		▼65				
	52		▽75	▽71	▼64				
γ-グロブリン (%)	投与前	(6.35)			(6.95)	(5.93)			(7.05)
	13	(8.23)			(9.25)				
	26	(7.03)			(8.70)	(5.73)			▲146 (8.38)
	39	(5.73)			(7.50)	(5.10)			▲138 (7.05)
	52	(6.18)			▲130 (8.03)				
A/G比 (比)	投与前						(1.233)		(1.223)
	39						▽80 (1.198)		▼78 (1.158)
クロール	39			▽97					

表中の数字は対照群に対する割合 (%) を示す。()には群平均の実測値を示した。
 有意差検定は、分散に均一性が認められた場合には一元配置の分散分析およびDunnettの
 方法、分散が均一でない場合には Kruskal-Wallis の H 検定およびSteelの方法により行っ
 た。(▽、△ : P<0.05、▲、▼ : P<0.01)

雌の300 mg/kg 群において投与13および26週にグルコースの有意な低値を認め
 たが、その後回復した。

この他、α1グロブリン比の有意な低値が3および300 mg/kg 群の雄で投与26週
 に、全投与群の雄で投与52週にて認められたが、いずれも投与開始前から同様の

傾向が認められており、対照群の高値に起因する変化と考えられた。また、アルブミン比およびA/G比の有意な低値が3および300 mg/kg群の雌で投与39週に認められたが、いずれも投与前と同程度の値であり検体投与の影響ではないと考えられた。加えて、 γ グロブリン比の有意な高値が300 mg/kg群の雌雄で認められた。雄では投与52週に認められたが、その値(群平均値：8.03%)は対照群の経時的な変動の範囲内(群平均値：5.73~8.23%)にあることから、検体投与の影響ではないと考えられた。また、雌では投与26および39週に認められたが、その値は投与前から対照群と比較してやや高値であるとともに投与前と比較しても同程度あるいは軽微な増加であることから、検体投与の影響ではないと考えられた。ALPは成長に伴い低下傾向を示すことが知られているが、投与開始前と比較してALPの増加している個体が各群に認められ、雌の3 mg/kg群の投与13週および300 mg/kg群の投与13および39週においては、ALPが有意な高値を示した。しかしながら、ALPが増加している個体は各群1あるいは2例で用量との関連も明確でなく、また、対照群の雄でも1例に高値が認められていること、関連する病理学的変化も認められていないことから検体投与との関連はないものと考えられた。

その他、雄の300 mg/kg群でリン脂質の有意な低値、雌の300 mg/kg群でトリグリセリドの有意な高値、雄の30 mg/kg群でクロールの有意な低値、雄の3mg/kg群で尿酸およびグルコースの有意な高値がみられたが、いずれも軽微な変化であり、投与前値と同程度あるいは高用量群に認められないことなどから、検体投与の影響ではないと考えられた。

眼科学的検査：投与開始前、投与26週および52週に検眼鏡を用いて前眼部を観察後、検査用散瞳剤を点眼して眼底カメラで中間透光帯(硝子体)および眼底像を観察し、撮影した。

いずれの検査時においても対照群を含む各投与群に異常は認められなかった。

臓器重量：投与終了の翌日に、全ての動物を麻酔下で放血致死させ、以下の臓器について重量の測定を行い、最終体重に対する相対重量を算出した。

脳、下垂体、甲状腺(左右、上皮小体を含む)、胸腺、顎下腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓(左右)、副腎(左右)、精巣(左右)、前立腺、卵巣(左右)、子宮

対照群と比較して統計学的に有意な差の認められた項目を次表に示した。

項目	雄				雌				
	投与量 (mg/kg)								
	3	30	300		3	30		300	
			変動率	個体別値		変動率	個体別値	変動率	個体別値
甲状腺 (右) 相対			△150	0.30 0.44 0.55 0.44					
背景値 (N=16)	平均値±SD : 0.286±0.066 -2SD : 0.158 +2SD : 0.418								
甲状腺 (左) 絶対			△168	0.34 0.44 0.76 0.67					
背景値 (N=16)	平均値±SD : 0.356±0.068 -2SD : 0.221 +2SD : 0.491								
肺 絶対			▽91	79.81 72.67 74.79 85.80					
背景値 (N=16)	平均値±SD : 82.472±11.501 -2SD : 59.471 +2SD : 105.473								
脾臓 絶対					▲121	27.71 26.37 28.63 25.83			
背景値 (N=16)					平均値 : 23.432±4.448 -2SD : 14.536 +2SD : 32.327				
脾臓 相対							△128	28.91 25.78 19.05 28.41	
背景値 (N=16)					平均値 : 23.592±4.160 -2SD : 15.272 +2SD : 31.912				

表中の変動率は対照群に対する割合 (%) を示す。また、個体別値の単位について絶対重量は(g)、相対重量は(g/10 kg)。
 有意差検定は、分散に均一性が認められた場合には一元配置の分散分析およびDunnettの方法、分散が均一でない場合には Kruskal-Wallis の H 検定およびSteelの方法により行った。(▽、△ : P<0.05、▲、▼ : P<0.01)

雄の300 mg/kg 群で甲状腺の重量に有意な高値が認められた。個体別に見ると剖検で甲状腺の肥大が認められた2例が背景値を僅かに上回る程度の値を示したが、病理組織学的に異常が認められなかったことからその毒性学的意義はないものと考えられた。

雄の300 mg/kg群で肺の絶対重量に有意な低値が見られ、雌の300 mg/kgで脾臓の相対重量および雌の30 mg/kg 群で脾臓の絶対重量に有意な高値が認められた。しかしながら、いずれも背景値内の変動であり、病理組織学的に異常が認められないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

この他、300 mg/kg 群の雄2例において腎臓重量、雌雄各1例において副腎重量の高値が見られ、30 mg/kg 群の雌1例において副腎重量の高値が認められたが、いずれについても背景値内の変化もしくは低頻度の発現であり、ともに病理組織学的に異常が認められないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

肉眼病理検査：投与終了の翌日に、全ての動物を麻酔下で放血致死させ、剖検を行った。

雄の300 mg/kg 群で甲状腺肥大と腎臓の肥大が各2例に認められた。また、300 mg/kg群の雌雄各1例および30 mg/kg 群の雌1例において副腎の肥大が認められた。その他、30 mg/kg 群の雌雄各1例では回腸に暗赤色斑、3 mg/kg 群の雄1例では下垂体に嚢胞がみられたが、いずれも無処置動物においてしばしば認められる変化であることから、自然発生病変と考えられた。

病理組織学的検査：

下記臓器について、眼球はグルタルアルデヒド・ホルマリン固定液、精巣はブアン固定液、その他の臓器は10%中性緩衝ホルマリン水溶液で固定し、パラフィン包埋切片のヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製して鏡検した。

脳、下垂体、甲状腺(左右、上皮小体を含む)、胸腺、喉頭、気管、肺、唾液腺(顎下、耳下、舌下)、心臓、肝臓、胆嚢、脾臓、膵臓、腎臓(左右)、副腎(左右)、精巣(左右)、精巣上体(左右)、前立腺、卵巣(左右)、子宮、陰、乳腺(雌のみ)、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、大腿骨骨髓、胸骨(骨髓を含む)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、骨格筋(大腿部)、皮膚、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、大動脈、眼球(視神経を含む)、涙腺

主要臓器に観察された病理組織学的所見およびその例数を次頁表に示した。

各投与群の雌雄において、肝臓の単核細胞浸潤、腎臓の尿細管に空胞化、単核細胞浸潤、乳頭部の石灰沈着、脾臓にガンディーーガムナ結節、胸腺の萎縮などが比較的高頻度に認められたが、その頻度および程度において対照群と差異はなく、いずれも自然発生の病変と考えられた。従って、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。

以上のように、本試験では雌の300 mg/kg群で血中グルコースの減少および体重の減少傾向あるいは増加抑制が認められた。雄では毒性学的に意義のある変化は認められなかった。従って、本試験における無毒性量は雄では300 mg/kg/日、雌では30 mg/kg/日と判断された。

申請者注：無毒性量について

報告書中では無毒性量について記載されていないが、雄の300 mg/kg/日投与群で認められた甲状腺重量の高値は、病理組織学的変化を伴わず、報告書の記載の通り毒性学的意義はないものと判断される。雌については、300 mg/kg/日投与群で認められた所見は毒性変化と考えられた。従って、本試験における無毒性量は雄では300 mg/kg/日、雌では30 mg/kg/日と判断された。

表 1. 病理組織学的所見

臓器	所見	雄				雌			
		投与量 (mg/kg)							
		0	3	30	300	0	3	30	300
肝臓	単核細胞浸潤	3	2	3	4	4	4	3	3
肺	泡沫細胞集簇	0	0	0	0	1	0	0	1
腎臓	近位尿細管空胞化	2	1	2	2	3	2	3	2
	単核細胞浸潤	1	0	0	1	1	0	0	0
	好塩基性尿細管	1	0	1	1	0	0	0	0
	乳頭部石灰沈着	3	2	4	4	4	4	4	2
	尿細管褐色色素沈着	1	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	うっ血	1	0	0	1	0	0	1	0
	ヘンジリン色素増加	1	0	0	2	1	2	2	1
	ガンギョウ結節	3	3	4	0	2	3	2	0
胸腺	出血	0	0	1	0	0	0	0	0
	萎縮	4	3	2	4	2	1	3	2
下垂体	前葉囊胞	1	1	0	2	1	2	2	1
上皮小体	囊胞	1	1	0	1	0	0	1	0
精巣	巨細胞形成	0	1	1	0	-	-	-	-
	精細管萎縮	0	1	1	0	-	-	-	-

a) 表中の数字は検査動物数4匹のうち所見を有する動物数を示す。

- : 対象臓器なし