

5) マウスを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験

(資料 4-5)

試験機関 バイオダイナミックス社

報告書作成年 1980年

検体の純度: % (原体)

供試動物: ICR由来CD-1 COBS系マウス、1群雌雄各30匹、  
開始時6週齢(体重、雄 22~31g、雌 19~28g)

試験期間: 91~92日間(1979年12月20日~1980年3月20、21日)

投与方法: 検体を0、1,000、3,000、6,000ppmの濃度で飼料に混入し、91ないし92日間に亘って随時  
摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

用量設定根拠;

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 毒性学的・薬理学的作用による肉眼的徴候及び生死を1日2回全動物について観察した。局所性あるいは全身性の毒性や薬理学的作用の徴候をみるための詳細な身体検査及び組織腫瘍の触診を週1回行った。

1,000ppm投与群の雄1例と6,000ppm投与群の雄1例がそれぞれ投与3日目と2日目に事故死した。また、6,000ppm投与群の雄1例は、投与78日目に瀕死状態のため切迫殺処分を行った。その他の対照群及び投与群の動物はすべて、試験終了時まで生存した。

外陰部の着染が6,000ppm投与群の雄30匹中8例で投与期間中2~3週間にわたり散見された。その他の投与群では特に異常は認められなかった。

体重変化; 試験期間中週1回、及び試験終了時(絶食後)に体重を測定した。

平均体重の減少が、3,000及び6,000ppm投与群の雌雄で試験期間を通じて認められた。対照群との差は平均すると雄の3,000及び6,000ppm投与群で各々約8%と14%、雌で各々約5%と13%であった。

摂餌量及び食餌効率; 全動物の摂餌量を毎週1回測定し、1日あたりの平均摂餌量を算出した。原報告書中では、食餌効率を算出していなかった為、申請者が個体別体重変化と個体別摂餌量の値に基づき算出し、各群の平均値についてt-検定を行った。

平均摂餌量のデータは、対照群でも投与群でも非常に変動幅が大きかったが、用量相関性の増加あるいは減少傾向は認められず、検体投与に起因する変化はみられなかった。

摂餌量の変動に伴い、食餌効率の値にも、対照群と比して統計学的に有意な変動が散見されたが、用量相関性のある一貫した増加あるいは減少傾向は認められなかった。

飲水量; 各群雌雄各10匹について3日間の飲水量を投与後5週時(1980年1月15~18日、18~21日)、投与後10週時(1980年2月15~18日、18~21日)及び12週時(1980年3月11~14日、14~

17日)に各2回ずつ測定した。

平均飲水量の軽度の増加が1,000、3,000及び6,000ppm投与群の雄で投与10週時の2回の測定期間と投与12週時の2回の測定期間でみられた。絶対飲水量と相対飲水量の増加が3,000及び6,000ppm投与群の雌で投与12週時の2回の3日間の測定期間の両方でみられた。

検体摂取量; 摂餌量及び投与濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量を下表に示す。

(原報告書 TABLE III Three-Month Subacute Feeding Study in Mice Test Substance Intake During Week Indicated)

投与量(ppm)		0	1,000	3,000	6,000
平均検体摂取量 (mg/kg)	雄	0	213.9	673.1	1,286.4
	雌	0	247.9	729.3	1,488.9

血液学的検査; 投与開始後7週時及び試験終了時に各群雌雄各10匹の動物(試験終了時の1,000ppm投与群雄のみ9匹)を一晩絶食させた後、軽麻酔下で眼窩洞(眼球後部静脈叢)の静脈穿刺により採血し、血色素量、ヘマトクリット値、赤血球数、網赤血球数、血小板数、総白血球数、白血球の百分率及び赤血球の形態学的異常について検査した。動物は無作為に選んだが、その後の採血では可能な限り同じ動物を用いた。

下表に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

(原報告書 P.241 E-1 Appendix E)

時期		投与7週時			試験終了時		
投与群(ppm)		1,000	3,000	6,000	1,000	3,000	6,000
血色素量	雄						▽ 91
	雌						
ヘマトクリット値	雄						↓ 93
	雌						
血小板数	雄			↑ 116			
	雌		↑ 121	↑ 120			

Dunnett の検定 ↑ ↓:p<0.05 △▽:p<0.01  
表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

投与7週時の検査時期に平均血小板数の軽度な増加が6,000ppm投与群雌雄と3,000ppm投与群雌に認められた。試験終了時に6,000ppm投与群雄に血色素量及びヘマトクリット値のわずかな減少がみられた。これらの変動については、生物学的な意義があるとは考えられなかった。

血液生化学検査; 上記の血液学的検査と同一の検査時期に同一の動物を対象としてその血漿を用いて、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、尿素窒素、絶食時グルコース、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比を検査した。試験終了時の検査ではコリンエステラーゼ(脳、赤血球、血漿)値も測定した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

(原報告書 P.256 G-1 Appendix G)

時期 投与群(ppm)		投与7週時			試験終了時		
		1,000	3,000	6,000	1,000	3,000	6,000
アルカリフォスファターゼ*	雄			↓ 63			
	雌						
尿素窒素	雄			↑ 152			
	雌						↑ 129
アルブミン	雄						
	雌				↓ 93		
アルブミン/ グロブリン比	雄						
	雌			↑ 113			
血漿コリンエステラーゼ*	雄					△ 135	△ 156
	雌						
脳コリンエステラーゼ*	雄						
	雌						↓ 86

Dunnett の検定またはDunn's Rank Sum ↑ ↓ :p<0.05 △▽:p<0.01  
表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

アルカリフォスファターゼの有意な減少が、6,000ppm投与群雄に投与7週時の検査時期に認められた。尿素窒素の増加が6,000ppm投与群雄に投与7週時の検査時期に、6,000ppm投与群雌に試験終了時に認められた。血漿コリンエステラーゼの値が試験終了時に3,000及び6,000ppm投与群雄及び1,000及び3,000ppm投与群雌で有意に上昇したが、薬理学的作用としては逆方向の変化であり、毒性学的に意味のあるものとは考えられなかった。

試験終了時に脳コリンエステラーゼの平均値の用量に相関した減少が1,000、3,000及び6,000ppm投与群雌に観察され、6,000ppm投与群雌においては、統計学的有意差が認められた。

尿検査;実施しなかった。

臓器重量;試験終了時、全生存動物を対象として、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、脳、精巣(精巣上体を含む)及び卵巣の各重量を測定し、対体重比、対脳重量比も算出した。

下表に対照群と比して統計学的有意を示した項目を示す。

(原報告書 TABLE VIII Three-Month Feeding Study in Mice – Organ Weight及びP.266 H-1 Appendix H)

性 別 投 与 量 (ppm)	雄			雌		
	1,000	3,000	6,000	1,000	3,000	6,000
体重						▽ 81
脳重量			↓ 95		↓ 96	
脳重量対体重比						△ 115
精巣重量		↓ 90	↓ 89			
卵巣重量						▽ 53
卵巣重量対体重比						↓ 63
卵巣重量対 脳重量比						▽ 54
腎重量対体重比						△ 116
肝重量	↑ 122	△ 133	△ 155	↑ 124		
肝重量対体重比	↑ 118	△ 138	△ 171		△ 125	△ 148
肝重量対脳重量比	↑ 124	△ 136	△ 163		↑ 124	△ 128
脾重量						↓ 76
脾重量対脳重量比						↓ 79
心重量						▽ 86

Dunnett の検定またはDunn's Rank Sum ↑ ↓ :p<0.05 △▽:p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

雄においては脳の平均重量が、対照群に比べて6,000ppm投与群で有意に減少したが、脳の比体重値には顕著な差は認められなかった。精巣の平均重量と比脳重量値が、3,000及び6,000ppm投与群の雄で対照群よりもわずかに低い値を示した。しかし、精巣の比体重値の平均は対照群と同等と考えられた。

肝重量、肝臓の比体重値及び比脳重量値が、1,000、3,000及び6,000ppm投与群の雄で有意に増加し、その増加には用量相関性が認められた。

雌においては脳の比体重値が、対照群に比べて6,000ppm投与群で有意に増加した。この変化は同群で試験終了時に観察された体重の減少によるものであった。卵巣の平均値、比体重値及び比脳重量値が、1,000及び3,000ppm投与群ではわずかに減少し、6,000ppm投与群では有意な減少が認められた。

肝臓の平均重量、比体重値及び比脳重量値が、1,000、3,000及び6,000ppm投与群の雌で用量相関性のある増加を示した。

さらに雌の3,000及び6,000ppm投与群では、脾臓の平均重量、比体重値及び比脳重量値がわ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

ずかに減少した。心臓の平均絶対重量及び比脳重量値に軽度の減少が認められた。

肉眼的病理検査;途中死亡動物、投与後7週時の計画殺動物及び試験終了時の全生存動物を対象として、肉眼的病理検査を実施した。

検体の投与に関連した変化はみられなかった。

病理組織学的検査;対照群及び6,000ppm投与群の雌雄各10匹の動物を対象として、重量測定臓器及び副腎(両側)、大動脈(胸部、腹部)、血液塗抹、骨(肋骨肋軟骨接合部)、骨髓、食道、眼(両側及び視神経)、胆のう、腸-盲腸、結腸、十二指腸、回腸、空腸、肺(及び主要気管支)、リンパ節(腸間膜)、神経(右坐骨神経)、膵臓、上皮小体、脳下垂体、前立腺、唾液腺(顎下腺)、精のう(両側)、骨格筋(右側大腿二頭筋)、皮膚及び乳腺(右側そ径部)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、胃、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮(体部及び頸管部)、肉眼的異常部位(同一組織の肉眼的正常部位の断面を含む)について病理組織学的検査を行った。

肝臓、腎臓、心臓及び肉眼的異常部位については試験終了時の全生存動物を対象として病理組織学的検査を実施した。

腎尿細管の拡張が、6,000ppm投与群の雌20例中10例に認められた。この病変は尿細管の管腔の直径の増大と同時に尿細管上皮の扁平化がみられ、腎臓の病変部分において実質組織が明らかに減少するという変化であった。この病変の発生は腎皮質に限定され、近位尿細管だけに認められた。同一の病変が3,000ppm投与群の雌で1例(20例中1例)認められたことから、検体の毒性が3,000ppmで示されるのではないかと考えられる。

尿細管の再生が、単独あるいは尿細管の拡張とともに認められる個体が、6,000ppm投与群の雌20例のうち9例を占めた。この病変は6,000ppm投与群の雄20例中2例、3,000ppm投与群の雄20例中1例、そして対照群の雌20例中1例にも認められた。これらの知見から、尿細管の再生は6,000ppm投与群の雌においては検体の投与に関連した変化であるが、1,000及び3,000ppm投与群の雌ではこうした変化はないということがわかる。また高濃度群の雄20例中2例に認められた軽度の尿細管の再生については、明確な作用ではなかった。

マウスの肝臓で通常みられる異常の肝細胞肥大が、6,000ppm投与群の雄で、20例中2例に観察された。

以上の結果から、本剤のマウスを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、腎尿細管の拡張が6,000ppm投与群雌に高頻度で認められ、同一の病変が3,000ppm投与群雌1例にも観察され、投与との関連が示唆された。肝臓の臓器重量の変動が1,000ppm投与群においてもみられたが対応する病理組織学的所見は認められず、1,000ppm(雄 213.9mg/kg/日、雌 247.9mg/kg/日)を本試験の無毒性量とすることができると判断する。

病理所見の発生頻度 (原報告書 P.323 LESION INCIDENCE)

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
		0	1,000	3,000	6,000	0	1,000	3,000	6,000	
腎臓	剖検動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	
	尿細管再生	1	0	1	2	1	0	1	9	
	尿細管拡張	0	0	0	0	0	0	1	10	
	近位尿細管色素沈着	1	0	0	0	0	0	0	0	
	慢性腎炎	1	0	0	0	1	0	0	0	
	梗塞	0	0	0	0	0	0	0	1	
	のう胞	0	0	0	0	0	0	1	0	
肝臓	剖検動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	
	肝細胞肥大	0	0	0	2	0	0	0	0	
	肝ペリオーシス	0	0	0	1	0	0	0	0	
	クッパー細胞色素沈着	1	0	0	0	0	0	0	0	
	限局性壊死	0	1	1	0	0	0	1	0	
	慢性限局性肝炎	0	0	1	0	0	0	0	0	
胃	剖検動物数	10	1	1	10	10	0	0	10	
	びらん	0	1	1	0	0	0	0	0	
脾臓	剖検動物数	10	0	0	9	10	0	0	10	
	洞様毛細血管 大食細胞色素沈着	1	0	0	0	0	0	0	0	
副腎	剖検動物数	10	0	0	10	10	0	0	10	
	髓質空胞化	0	0	0	0	1	0	0	2	
皮膚	剖検動物数	10	2	0	10	10	0	0	10	
	急性潰瘍	1	2	0	1	0	0	0	0	
脳	剖検動物数	10	1	0	11	10	0	0	10	
	出血	0	1	0	0	0	0	0	0	
卵巣	剖検動物数					11	1	0	12	
	のう胞					2	0	0	1	

(7) 21日間反復経皮投与毒性

ウサギを用いた21日間経皮毒性試験

(資料4-6)

試験機関 インターナショナル・リサーチ・アント・  
デベロップメント・コーポレーション  
報告書作成年 1982年

検体の純度: % (原体)

供試動物: New Zealand White系成熟ウサギ、1群雌雄各10羽、  
(体重、雄 2,101~2,739g、雌 2,134~2,898g)

試験期間: 21日間(1981年4月22、23、24日~1981年5月13、14、15日)

投与方法: 投与前に動物の背部被毛(体表面積の約30%)を電気バリカンで刈った。投与開始後は、必要に応じて剃毛した。各群5羽の皮膚を擦過し、残りの5羽は非擦過とし、擦過部位は毎週2回検体投与前に擦過した。

検体をそのまま、剃毛した皮膚に、0、100、500、2,500mg/kg/日を1日6時間、1週間に5日間の割合で反復して、3週間塗布し続けた。検体投与量と、体表面の割合は以下の通りであった。

投与群(mg/kg/日)	検体を塗布した体表面の割合(%)
対 照	0
100	5~10
500	20
2,500	30

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態を毎日、生死を1日2回観察した。

軟便、脱毛(背部首)、化膿性鼻汁、無便、瘡癩、運動低下、呼吸器閉塞の疑い等の症状が対照群を含む全群に見られたが、いずれも投与によるものと考えられなかった。

試験終了時の死亡率は対照群、100、500、2,500mg/kg/日投与群雄で各々10%、10%、0%、20%、また雌で0%、20%、0%、10%であったが、検体投与に起因するものとは考えられず、気管支肺炎によるものが多かった。

皮膚刺激; 皮膚を擦過したウサギと非擦過のウサギに大きな差は認められなかった。100mg/kg投与群に極軽度~軽度の紅斑、浮腫、落屑、極軽度~中等度のアトニー、革質化、亀裂が認められた。500mg/kg投与群は極軽度~中等度の紅斑、浮腫、アトニー、落屑、極軽度~著明な亀裂、極軽度~軽度の革質化を示した。2,500mg/kg投与群には極軽度~中等度の紅斑、浮腫、アトニー、落屑、革質化、極軽度~著明な亀裂が認められた。痂皮または剥脱はいずれの投与群にも認められなかった。

体重変化;投与開始前及び、投与後は毎週2回すべての生存動物の体重を測定した。対照群と比し統計学的に有意な平均体重または平均体重変化の変動は、いずれの投与群にも認められなかった。

摂餌量;皿に残っている量を目測して、各動物につき摂餌量を毎日推定した。

試験期間を通じて、投与群と対照群との間に大きな差または変化は認められなかった。

血液学的検査;試験開始前及び終了時に、各群につき雌雄各5羽を対象として、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、総白血球数、及び白血球百分率、血小板、網状赤血球数、平均血球量、平均血球ヘモグロビン、平均血球ヘモグロビン濃度について検査した。採取前に動物は一晩絶食させ、耳動脈の穿刺により採血した。

全ての投与群につき、検体投与に関連したと思われる影響は認められなかった。

血液生化学検査;上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血漿を用いてグルコース、血中尿素窒素、GOT、アルカリフォスファターゼ、GPT、総蛋白、アルブミン、グロブリン(計算値)、カルシウム、コレステロール、総ビリルビン、クレアチニン、乳酸脱水素酵素、ナトリウム、カリウム、塩素、リンを測定した。

2,500mg/kg投与群の高グルコース値は、検体投与との関連が疑われ、雌では統計学的有意差が認められた。その他の項目については、いずれの全投与群においても、検体投与に関連したと思われる明確な影響は認められなかった。

臓器重量;試験終了時に全生存動物を対象として、剖検ののち肝臓、腎臓、心臓、精巣、卵巣、副腎、甲状腺(上皮小体)及び下垂体の各重量を測定した。また、対体重比も算出した。

検体投与に関連した臓器重量の変化は認められなかった。100mg/kg投与群雄で甲状腺(上皮小体)の平均絶対重量が、500mg/kg投与群雄で副腎の平均対体重比が変動を示したが、関連した病理所見は認められず毒性学的な意味はないと判断された。

肉眼的病理検査;試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として、腫瘤の触診を含む、外見異常、皮下腫瘤、主要臓器の肉眼的病理検査を行った。検体投与に関連すると考えられる所見として、投与部皮膚の肥厚、紅斑/発赤、痂皮形成及び剥脱が500及び2,500mg/kg投与群雌雄に認められた。

病理組織学的検査;試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として、検体投与皮膚、非投与皮膚、肝臓、腎臓、及びその他組織の肉眼的病変部について、病理組織学的検査を実施した。

全投与群で用量依存性の慢性皮膚炎が認められた。

以上の結果から、本剤のウサギを用いた21日間経皮投与による反復投与毒性試験における影響として、500及び2,500mg/kg投与群の投与部皮膚の肥厚、紅斑/発赤、痂皮形成、剥脱が観察された。また、組織学的所見として、用量依存性の慢性皮膚炎が全投与群に認められた。

いずれの投与群雌雄においても、検体の投与に関連すると考えられる全身性の毒性症状は認められず、検体の反復経皮投与による全身毒性の無毒性量は、2,500mg/kg/日以上であると考えられる。



病理所見の発生頻度(途中死亡) (原報告書 P.58 TABLE8)

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	0.1	0.5	2.5	0	0.1	0.5	2.5
肝臓	<非擦過群>剖検動物数		1	1	0	1	0	1	0	0
	炎症		1	0	0	1				
	壊死		0	1	0	1				
	うっ血						0	1	0	0
肺	<非擦過群>剖検動物数		1	1	0	1	0	1	0	0
	気管支肺炎		0	0	0	1				
	間質性炎症		1	0	0	0				
	間質性肺炎		0	0	0	0				
	出血						0	1	0	0
皮膚 (投与部位)	<非擦過群>剖検動物数		1	1	0	1	0	1	0	0
	皮膚炎		0	1	0	1	0	1	0	0
皮膚 (非投与部位)	<非擦過群>剖検動物数		1	1	0	1	0	1	0	0
	皮膚炎		0	0	0	0	0	1	0	0
	潰瘍		0	0	0	0				
胃	<非擦過群>剖検動物数		1	1	0	1	0	1	0	0
	うっ血		0	0	0	1				
子宮	<非擦過群>剖検動物数		1	1	0	1	0	1	0	0
	出血						0	1	0	0
胸腺	<非擦過群>剖検動物数		1	1	0	1	0	1	0	0
	うっ血		0	0	0	1				
縦隔リンパ節	<非擦過群>剖検動物数		1	1	0	1	0	1	0	0
	うっ血					1				
腎臓 左側	<擦過群>剖検動物数		0	0	0	1	0	1	0	1
	炎症						0	1	0	0
肝臓	<擦過群>剖検動物数		0	0	0	1	0	1	0	1
	壊死						0	0	0	1
	肝炎						0	1	0	0
肺	<擦過群>剖検動物数		0	0	0	1	0	1	0	1
	気管支肺炎		0	0	0	1	0	1	0	1
腸間膜	<擦過群>剖検動物数		0	0	0	1	0	1	0	1
	壊死		0	0	0	1				
皮膚 (投与部位)	<擦過群>剖検動物数		0	0	0	1	0	1	0	1
	皮膚炎		0	0	0	1	0	1	0	1
皮膚 (非投与部位)	<擦過群>剖検動物数		0	0	0	1	0	1	0	1
	皮膚炎		0	0	0	1				
膀胱	<擦過群>剖検動物数		0	0	0	1	0	1	0	1
	膀胱炎						0	1	0	0

病理所見の発生頻度(最終計画殺)－1 (原報告書 P.58 TABLE8)

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	0.1	0.5	2.5	0	0.1	0.5	2.5
眼	<非擦過群>剖検動物数					0	1	0	0	
	結膜炎					0	1	0	0	
腎臓 左側	<非擦過群>剖検動物数	4	4	6 <sup>1)</sup>	4	5	4 <sup>1)</sup>	4	5	
	間質性炎症	2	1	2	2	2	2	1	3	
	皮髄境界部鈣質沈着	1	0	0	0					
	のう胞					1	0	0	0	
肝臓	<非擦過群>剖検動物数	4	4	6 <sup>1)</sup>	4	5	4 <sup>1)</sup>	4	5	
	炎症	1	1	1	1	1	0	1	3	
	壊死	0	0	1	0	0	1	0	0	
	リンパ球浸潤	1	0	2	1	1	1	1	1	
	細胞質空胞化					0	0	1	0	
	肉芽腫					1	0	0	0	
肺	<非擦過群>剖検動物数	1	0	1	0	0	1	1	0	
	間質性肺炎	1	0	1	0	0	0	1	0	
	大食細胞色素沈着					0	1	0	0	
腸間膜リンパ節	<非擦過群>剖検動物数	0	0	1	0					
	リンパ節炎	0	0	1	0					
皮膚 (投与部位)	<非擦過群>剖検動物数	4	4	6 <sup>1)</sup>	4	5	4 <sup>1)</sup>	4	5	
	皮膚炎	3	4	6	4	5	4	4	5	
皮膚 (非投与部位)	<非擦過群>剖検動物数	4	4	6 <sup>1)</sup>	4	5	4 <sup>1)</sup>	4	5	
	皮膚炎	4	4	6	2	5	4	3	5	
	潰瘍	0	1	0	0	0	0	0	1	
脾臓	炎症					0	1	0	0	
	<非擦過群>剖検動物数	0	0	0	1					
	線維化	0	0	0	1					
精巣	肉芽腫	0	0	0	1					
	<非擦過群>剖検動物数	1	0	0	0					
	萎縮	1	0	0	0					
外陰	精上皮変性	1	0	0	0					
	<非擦過群>剖検動物数					0	1	0	0	
皮膚 (頸部及び肩部)	潰瘍性炎症					0	1	0	0	
	<非擦過群>剖検動物数	0	0	1	0					
皮膚 (頸部及び肩部)	皮膚炎	0	0	1	0					
	<非擦過群>剖検動物数	0	0	1	0					

\* 0.5mg/kg/日投与非擦過群のみ雄6匹、雌4匹の群構成であった。

病理所見の発生頻度(最終計画殺)－2 (原報告書 P.58 TABLE8)

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	0.1	0.5	2.5	0	0.1	0.5	2.5
眼	<擦過群>剖検動物数		0	0	1	0				
	結膜炎		0	0	1	0				
腎臓 左側	<擦過群>剖検動物数		5	5	5	4	5	4	5	4
	間質性炎症		1	2	0	0	2	2	3	1
	皮髓境界部鈣質沈着						0	1	1	0
肝臓	<擦過群>剖検動物数		5	5	5	4	5	4	5	4
	線維化		0	0	1	0				
	炎症		0	2	1	1	0	3	0	1
	壊死		0	1	1	0	1	0	0	2
	リンパ球浸潤		1	1	0	0	3	0	3	0
	細胞質空胞化						0	0	1	0
腰椎筋	<擦過群>剖検動物数		0	0	1	0				
	変性		0	0	1	0				
肺	<擦過群>剖検動物数		1	1	0	1	2	1	3	1
	気管支肺炎		0	1	0	0				
	うっ血		1	0	0	1	1	0	1	0
	大食細胞色素沈着						0	0	1	0
	肺炎						1	1	1	1
唾液腺	<擦過群>剖検動物数		5	5	5	4	5	4	5	4
	唾液腺炎						0	1	0	0
皮膚 (投与部位)	<擦過群>剖検動物数		5	5	5	4	5	4	5	4
	皮膚炎		5	5	5	4	4	4	5	4
	壊死		1	0	0	0				
皮膚 (非投与部位)	<擦過群>剖検動物数		5	5	5	4	5	4	5	4
	皮膚炎		5	5	3	3	5	4	3	2
	壊死						1	0	0	0
精巣	<擦過群>剖検動物数		0	0	1	0				
	萎縮		0	0	1	0				
子宮間膜	<擦過群>剖検動物数					0	0	0	1	
	壊死性脂肪結節					0	0	0	1	
膀胱	<擦過群>剖検動物数					0	1	0	0	
	炎症					0	1	0	0	
膣	<擦過群>剖検動物数					0	1	0	0	
	潰瘍性炎症					0	1	0	0	
外陰	<擦過群>剖検動物数					0	1	0	0	
	炎症					0	1	0	0	

(8) 反復経口投与神経毒性

ブタクロールの反復経口投与神経毒性試験

(資料4-7)

提出除外申出書作成者 日本モンサント株式会社  
申出書作成年 2004年

ブタクロールが反復経口投与において神経毒性を示す可能性について、既存の毒性データ及び既知神経毒性物質の化学構造との相関に基づき考察した。

亜急性経口毒性試験からの考察:ラットの亜急性経口毒性試験(資料4-1)において、以下のとおり致死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なかった。

詳細な状態の観察項目;外観、体位、姿勢、自律神経系機能、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実施されている。報告書には個々の観察項目ごとの記載はないが、試験実施機関では試験実施当時、これらの詳細な状態の観察項目について何らかの異常があれば、試験報告書にその旨の記載がされることになっており、この試験の報告書には何らの記載もないことから致死量以下の用量でこれらの項目に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

機能検査項目;刺激に対する感覚運動反応、握力、及び自発運動量については、この試験の報告書中に特に記載はない。

病理組織学的検査項目;

- ① 脳:致死量以下の用量で「脳」に関して、特異的な神経毒性を示唆する病理所見はない。
- ② 坐骨神経:致死量以下の用量で「坐骨神経」に関して、特異的な神経毒性を示唆する病理所見はない。
- ③ 骨格筋:致死量以下の用量で「骨格筋」に関して、特異的な神経毒性を示唆する病理所見はない。
- ④ 脊髄:致死量以下の用量で「脊髄」に関して、特異的な神経毒性を示唆する病理所見はない。
- ⑤ 眼球及びその付属器:致死量以下の用量で「眼球及びその付属器」に関して、特異的な神経毒性を示唆する病理所見はない。

その他の検査における致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見の有無:

- ① 脳重量:致死量以下の用量で「脳重量」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- ② 眼科学的検査:致死量以下の用量で「眼科学的検査」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

その他の試験(90日より長期の試験)からの考察:1年間反復経口投与毒性試験等において、以下のとおり致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

犬を用いたカプセル投与による慢性毒性試験;報告書の要約、考察及び結論の中に致死量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記載されていない。(資料5-1)

ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験;報告書の要約、考察及び結論の中に致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記載されていない。(資料5-2)

ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性試験;報告書の要約、考察及び結論の中に致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記載されていない。(資料5-3)

ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験;報告書の要約、考察及び結論の中に致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記載されていない。(資料5-4)

マウスを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性試験;報告書の要約、考察及び結論の中に致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記載されていない。(資料5-5)

ラットを用いた繁殖試験;報告書の要約、考察及び結論の中に致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記載されていない。(資料7-1)

既知神経毒性物質との化学構造の相関:現在の科学的知見において、ブタクロールは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

以上の考察に基づき、本剤を反復経口投与神経毒性試験実施の対象から除外することが妥当であると判断する。

(9) 28日間反復投与遅発性神経毒性

試験未実施

提出除外根拠序文:

13 生産第 3986 号、4.試験成績の除外について、(2)の⑬

具体的理由:

急性遅発性試験毒性試験を提出する必要がないため

(10) 1年反復投与毒性及び発がん性

1) 犬を用いたカプセル投与による1年間反復投与毒性試験

(資料 5-1)  
試験機関 (財) 残留農薬研究所  
[GLP 対応]  
報告書作成年 1987年

検体の純度: % (原体)

供試動物: ビーグル犬1群雌雄6頭、開始時4~5ヶ月齢  
(体重、雄 7.8~10.0kg、雌 7.3~9.7kg)

試験期間: 12ヵ月 (1985年1月22日~1986年1月29日)

投与方法: 検体を0、1、5、25mg/kg/日の用量でゼラチンカプセル内に封入し、12ヵ月 (52週) にわたって1日1回強制経口投与した。

用量設定根拠;

観察・検査項目と結果:

一般状態及び死亡率; 生死を毎日観察した。いずれの用量群にも投与に関連すると思われる臨床症状は認められなかった。

1mg/kg/日の雄1例 (No.11) が投与19週時に死亡した。死因は出血性肺炎と診断され、検体投与に無関係なものと考えられた。

体重変化; 投与開始後14週時までは毎週1回、その後は2週に1回、全生存動物の体重を測定した。雌雄とも検体投与に伴う変化はなかった。

摂餌量及び食餌効率; 全例の摂餌量を投与期間中毎日測定した。この値から、各用量群の1日1頭あたりの平均飼料摂取量を週ごとに算出した。雌雄とも対照群と投与群間に差は認められなかった。

飲水量; 投与開始前ならびに投与開始後12、25及び50週時に、連続3日間にわたって全個体の飲水量を測定し、その期間における各個体の飲水量を算出した。この値から各用量群の1日1頭あたりの平均飲水量を算出した。雌雄とも対照群と投与群の間に差は認められなかった。

検体摂取量; 本試験では、検体をゼラチンカプセルに封入して強制投与させた。したがって検体の1日当り摂取量は投与量と同じ 0、1、5、25mg/kg/日であった。

血液学的検査;投与開始前ならびに投与後26週及び52週時に各群全例を対象として、一晚絶食させた後に橈側皮静脈から血液を摂取し、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度、血小板数、白血球数、白血球百分比、プロトロンビン時間を測定した。

25mg/kg/日群の雄において投与52週時に平均ヘモグロビン濃度の有意な増加が認められた。しかし、同変化には投与期間との相関性はなく、貧血性の変化も観察されていないため、毒性的には意味のない変動と考えられた。他の項目には雌雄ともいずれの用量群にも有意な変化は認められなかった。

血液生化学的検査;上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血清を用いてALP、GOT、GPT、GGTP、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、尿素窒素、クレアチニン、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、Ca、P、Na及びKを測定した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

(原報告書 P.43 Table17及びP.48 Table18)

項目	1mg/kg/日						5mg/kg/日						25mg/kg/日						
	雄			雌			雄			雌			雄			雌			
検査時期(週)	0	26	52	0	26	52	0	26	52	0	26	52	0	26	52	0	26	52	
ALP																		△ 213	△ 210
クレアチニン																		▽ 84	
総コレステロール														↑ 135					
K					↓ 91														

DunnettまたはSchefféの多重比較法    ↑ ↓ : p<0.05    △▽ : p<0.01

25mg/kg/日群の雄において総コレステロール、雌においてアルカリフォスファターゼ活性がいずれも投与期間を通じ有意に増加あるいは増加傾向を示した。これらの変化は肝細胞の腫大を伴う肝重量の増加とよく対応しており、肝障害の存在を示唆するものと考えられた。25mg/kg/日の雌では投与26週時にクレアチニンの有意な減少も認められたが、52週時には特に変化はなかったため、検体投与とは無関係であると考えられた。

尿検査;投与開始前、投与開始後26週及び52週時に全例について尿検査を実施した。24時間の尿を採取し、尿色検査、尿量の測定及び尿沈渣の鏡検を行なった。新鮮尿について、比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、潜血及びウロビリノーゲン、ビリルビンの準定量試験を行った。

試験開始前の検査において全投与群雄及び5mg/kg/日投与群雌の尿比重が対照群に比し有意に低かったが、試験開始後は対照群と同等の値を示した。52週時の検査において、25mg/kg/日群雌雄の尿量及び5mg/kg/日群と1mg/kg/日群雄のウロビリノーゲンに有意な変動が認められた。これらの変動には用量及び投与期間との相関性は認められず投与に関連するものではないと考えられた。他の項目には、雌雄ともいずれの用量群にも有意な変化は認められなかった。



眼科学的検査;投与開始前ならびに投与開始後26週及び52週時に全例について眼検査を行った。

各検査時期また各投与群とも、検体の投与による影響と考えられる異常は認められなかった。

臓器重量;投与期間終了時の計画殺動物全例について、剖検後、脳、甲状腺、肝臓、脾臓、副腎、前立腺、下垂体、心臓、膵臓、腎臓、精巣及び卵巣の重量を測定し、又、相対重量(比体重値)を算出した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

(原報告書 P.57 Table21及びP.59 Table22)

性別 検査時期	雄			雌		
	52週			52週		
投与群(mg/kg/日)	1	5	25	1	5	25
体重					↑ 117	
肝重量			△ 135		△ 134	△ 150
肝重量対体重比			△ 135			△ 141
膵重量					△ 143	△ 142
膵重量対体重比						△ 132

Dunnett または Scheffé の多重比較法 ↑ ↓ :p<0.05 △▽:p<0.01

25mg/kg/日群では雌雄とも肝臓の絶対及び相対(比体重値)重量が有意に増加した。雌では膵臓の絶対・相対重量も有意な増加を示した。

これらの臓器重量の変動に対応して組織学的検査では、同群雌雄あるいは雄について小葉周辺性もしくはびまん性の肝細胞腫大ならびに膵臓の外分泌腺細胞肥大が観察された。これらの変化はいずれも検体投与に起因するものと考えられた。肝臓及び膵臓の絶対重量の増加は5mg/kg/日群の雌においても観察されたが、相対重量には対照群に比し有意差はなく、組織学的にも関連する異常は認められなかったため、検体投与に起因する変化とは考えられなかった。これらの臓器重量の増加はおそらく剖検時における同群雌の体重が対照群の動物に比べて大きかったことによるものと思われる。

1mg/kg/日群では雌雄の臓器重量には有意な変動は認められなかった。

肉眼的病理検査;全例について外表面、すべての体孔・頭蓋・胸・腹腔及びそれらの内部臓器の観察を含む詳細な剖検を行った。

いずれの用量群においても、検体投与に関連すると思われる異常は観察されなかった。

病理組織学的検査;全例について次の臓器・組織の病理組織学的検査を行なった。脳(大脳、小脳、橋、延髄を含む8カ所)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、末梢神経(坐骨神経)、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体(両側)、副腎(両側)、脾臓(2カ所)、骨、骨髄(胸骨、大腿骨、肋骨)、リンパ節(頸部、腸間膜)、心臓(3カ所)、大動脈、唾液腺、食道、胃(噴門部、胃底部、幽門部)、肝臓(3カ所)、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、鼻腔、喉頭、肺(主要気管支を含む2カ所)、腎臓(両側)、膀胱、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺、卵巣(両側)、子宮(角部、体部、頸管部)、眼球(両側)、骨格筋、皮膚、乳腺(雌のみ)、肉眼的異常部位。

これらの臓器・組織について通常の方法でパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して鏡検した。25mg/kg/日群では雌雄全例において小葉周辺性あるいはびまん性の肝

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

細胞腫大が観察された。加えて雌では膵臓の外分泌腺細胞肥大が対照群(17%)に比し、有意ではないものの増加する傾向(67%)を示した。これらの変化は検体投与に起因するものと考えられた。

その他の用量群では、雌雄とも検体投与に関連すると思われる異常は観察されなかった。

以上の結果から、本剤の犬を用いたカプセル投与による1年間反復投与毒性試験における影響として、25mg/kg/日群の雄において総コレステロールの有意な増加あるいは増加傾向、雌においてアルカリフォスファターゼ活性の有意な増加が、いずれも投与26及び52週の両検査時を通じて認められた。また、病理学的検査では肝臓の絶対・相対重量の増加が雌雄ともに、膵臓の絶対・相対重量の増加が雌において観察された。組織学的には雌雄全例に小葉周辺性あるいはびまん性の肝細胞腫大が認められた他、雌では膵臓の外分泌腺細胞肥大も高頻度(67%)に観察された。これらの所見は、ブタクロールの投与に関連するものと考えられた。5及び1mg/kg/日群では雌雄とも検体投与に関連すると思われる異常は認められなかった。ブタクロールの本試験における無毒性量は5mg/kg/日であると判断される。

病理所見の発生頻度-1 (原報告書 P.61 Table23及びP.64 Table24)

臓器及び病変		投与量(mg/kg/日)	雄				雌			
			0	1	5	25	0	1	5	25
肺	剖検動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
	限局性肉芽腫		1	0	0	1				
	出血性肺炎		0	1	0	0				
	気管支肺炎						1	0	0	0
	気管支炎						0	0	1	1
	細気管支炎						0	0	0	1
	細気管支肺炎						0	0	0	1
	気管支拡張症						0	0	1	0
	粘液分泌の増加を伴う						1	0	1	1
	気管支上皮肥大									
	泡沫状細胞凝集						1	1	0	1
肝	剖検動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
	小葉周辺性/びまん性		0	0	0	6**	0	0	0	6**
	肝細胞腫大									
	単核細胞凝集						0	1	1	0
腎臓	剖検動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
	硝子円柱		0	1	0	0	1	0	0	1
	単核細胞凝集		0	1	1	1				
	限局性尿細管萎縮						0	0	1	2
	リンパ球凝集						1	0	0	0
	線維化						0	0	1	0
脾臓	剖検動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
	限局性うっ血		0	3	3	3				
	うっ血						1	2	2	3
	ガムナーガンディ結節		1	0	0	1	1	0	2	0
唾液腺	剖検動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
	リンパ球凝集		0	0	1	0	2	1	2	0
胃	剖検動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
	粘液分泌増加		0	1	1	2	0	0	0	1
膵臓	剖検動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
	腺房細胞肥大						1	0	1	4
咽頭	剖検動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
	炎症						0	0	0	1
口蓋扁桃	剖検動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
	炎症		1	1	1	1	1	3	1	0
リンパ節	剖検動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
	形質細胞過形成		0	0	1	0				
	好酸球浸潤		0	0	1	0				
	血液吸収		0	1	0	0	0	1	0	0

Fisherの直接確率検定法 \*: $p < 0.05$  \*\*: $p < 0.01$

病理所見の発生頻度-2 (原報告書 P.61 Table23及びP.64 Table24)

臓器及び病変		投与量(mg/kg/日)	雄				雌			
			0	1	5	25	0	1	5	25
パイアー斑	剖検動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
	リンパ球過形成		0	0	1	0				
乳腺	剖検動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
	肥大						1	0	0	0
	過形成 間質性炎症						0	0	1	0
精巣	剖検動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
	限局性精細管萎縮		0	0	1	0				
精巣上体	剖検動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
	精子肉芽腫		1	0	0	0				
	動脈炎		2	2	1	0				
	単核細胞湿潤 線維化		0	0	1	1				
前立腺	剖検動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
	腺腔拡張		0	2	0	0				
尿道	剖検動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
	炎症		0	0	1	0				
子宮	剖検動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
	子宮内膜炎						0	0	0	1
	筋層の肥厚						0	0	1	1
下垂体	剖検動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
	のう胞						0	1	2	0
甲状腺	剖検動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
	のう胞		0	1	0	0				
	明細胞過形成		0	1	1	0	2	2	1	1
	リンパ球凝集		0	0	0	1				
	橋本甲状腺炎様自己 免疫甲状腺炎						1	1	0	0
副腎	剖検動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
	単核細胞凝集		1	0	0	0				
瞬膜	剖検動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
	慢性炎症						1	1	0	0
皮膚	剖検動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
	潰瘍性皮膚炎		0	0	1	0				
	痂皮						1	0	0	0
	皮膚炎						0	0	0	1

Fisherの直接確率検定法 \*:p<0.05 \*\*:p<0.01

2) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験

(資料 5-2)  
試験機関 (財)残留農薬研究所  
[GLP対応]  
報告書作成年 1990年

検体の純度: %(原体)

供試動物: Fischer 系SPF ラット(F-344 /DuCrj)、1群雌雄各90匹、  
開始時5週齢(体重、雄 94~110g、雌 84~98g)

試験期間: 24ヵ月(1986年11月25日~1988年12月2日)

投与方法: 検体をアセトンに溶解して、0、10、100、1,000ppm濃度で混入し、24ヵ月間にわたって随時  
摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。  
用量設定根拠;

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。また、少なくとも毎週1回、詳細な臨床観察を実施した。

検体投与に関連すると思われる異常は、試験期間を通じいずれの群にもみられなかった。  
試験終了時の死亡率を下表に示す。いずれの群においても投与による影響はなかった。

(原報告書 Table3及びTable4)

投与量(ppm)		0	10	100	1,000
死亡率(%)	雄	7.8	15.6	13.3	15.6
	雌	12.2	15.6	13.3	6.7

体重変化; 投与開始後13週までは週1回、その後は4週に1回全動物の体重を測定し、最終解剖時にも測定した。

1,000ppm群では、雌雄とも、投与期間中、対照群に比して体重が低い傾向にあり、週によっては統計学的有意差も認められた。この傾向は試験後半期により明確に認められたが、対照群の体重値との差は10%未満であった。投与期間を通じての体重増加量は雄で8%、雌で9%、対照群より低値を示した。

その他の投与群の体重変化は、雄で統計学的に有意な変動が散見されたものの、概ね対照群と同等であった。

摂餌量及び食餌効率;各用量群雌雄20匹ずつについて摂餌量を投与開始13週までは毎週1回、その後は4週に1回測定した。投与開始後13週までについては、食餌効率も算出した。検体投与群の飼料摂取量は、雌雄とも、統計学的に有意な変動が散見されたものの、投与期間を通じて概ね対照群と同等であった。検体投与群の食餌効率は雌雄とも対照群と同等であった。

検体摂取量;摂餌量、投与濃度及び体重から算出した1日あたりの平均検体摂取量を下表に示す。

(原報告書 P.66 Table9及びP.67 Table10)

投与量 (ppm)		0	10	100	1,000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0	0.365	3.65	37.1
	雌	0	0.432	4.33	43.4

血液学的検査;投与後13、26、52、78及び104週時に各群雌雄10匹ずつ(尿検査と同じ動物)を対象として、後大静脈から採取し、(血液塗抹標本のメイグリュンワルドとギムザ染色を行った。)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、網赤血球数、白血球数を計測し、白血球百分率も計算した。

下表に対照群と比して統計学的有意差のみられた項目を示す。

(原報告書 P.78 Table17及びP.88 Table18)

項目	性別	投与群															
		10 ppm					100 ppm					1,000 ppm					
		検査時期(週)															
		13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	
血色素量	雄																
	雌														↓97		
赤血球数	雄													↑104			
	雌														▽97		
平均赤血球容積	雄												↓98				
	雌																
平均血球血色素濃度	雄																
	雌		↑101														
血小板	雄																
	雌												↓92				
網赤血球数	雄		↓76														
	雌																
白血球数	雄											↑113	△122	△124			
	雌			↑119					△128					△128	↑141		
白血球百分率 リンパ球数	雄			△119					↑119					△126			
	雌			↑121					△126					△126			
白血球百分率 分葉核好中球数	雄												△173				
	雌																

Dunnettの検定 ↑ ↓:p<0.05 △▽:p<0.01  
表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

血色素量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球色素濃度、血小板数及び網赤血球数が1,000及び10ppm群の雌雄で13、26あるいは52週間投与終了後に有意に変動した。しかし、これらの変化には投与期間や用量との相関性がなかったため、検体投与とは無関係な変化と考えられた。また、すべての投与群の雌雄で、13、26、52及び78週間投与終了後に白血球数の有意な増加が、検査時期によってはリンパ球数あるいは好中球(分葉核)数の有意な増加とともに認められ、同変化は52週間投与終了後に最も顕著であった。しかし、その程度は軽度であり、本試験機関における同系統ラットの過去の対照群の値の変動範囲内であった。加えて、この白血球数の変化は投与期間や用量との明確な相関性を欠き、また、病理組織学検査では造血器系及びリンパ系を含むいずれの臓器・組織にもこれに対応する変化が認められなかったことから、この白血球数の増加は毒性学的意義のない変化であると考えられた。

血液生化学検査;26、52、78及び104週間投与終了後に上記の血液学的検査に供した動物を対象として、その血漿を用いてGOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、GGTP、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、グルコース、総コレステロール、トリグリセライド、BUN、クレアチニン、総ビリルビン、Na、K、Ca、Pを測定した。

次頁の表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

(原報告書 P.98 Table19及びP.106 Table20)

投与群(ppm)		10 ppm				100 ppm				1,000 ppm			
検査時期(週)		26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
項目	性別												
G O T	雄									▽ 73	▽ 64		
	雌							▽ 47			▽ 64		
G P T	雄									▽ 77	▽ 66		
	雌												
アルカリフォスタファアーゼ	雄										▽ 85		
	雌												
GGTP	雄									△ 107			△ 179
	雌											↑ 127	
総蛋白	雄									△ 105			
	雌												
アルブミン	雄									△ 105			
	雌			↓ 93									
アルブミン/ グロブリン比	雄												
	雌												
グルコース	雄												
	雌				↑ 113								
トリグリセライド	雄									△ 140	△ 180		△ 218
	雌									△ 134			
BUN	雄												△ 135
	雌										▽ 87		
クレアチニン	雄												△ 123
	雌												
総ビリルビン	雄										↑ 133		△ 167
	雌												
Na	雄												
	雌			↓ 99									
K	雄												
	雌							▽ 78			↓ 82		

Dunnettの検定    ↑ ↓ : p < 0.05    △ ▽ : p < 0.01  
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。



1,000ppm群の雌雄でGGTP及びトリグリセライドが有意に増加した。同群の雄では、BUN、クレアチニン及び総ビリルビンも52あるいは104週間投与終了後に有意に増加した。これらの変化は、同群の動物において認められた肝臓と腎臓の病変(びまん性肝細胞腫大及び腎症)に関連づけられる変化であった。1,000ppm群の雄では、GOT、GPT及びアルカリフォスファターゼの有意な減少が、26あるいは52週間投与終了後に認められた。GOTの有意な減少は、同群の雌においても52週間投与終了後に認められた。しかし、これらの変化は78及び104週間投与終了後には認められず、また、その臨床的意義も不明であることから、これらは毒性学的意義のない変化と考えられた。検体投与群の雌雄では、この他、総蛋白、アルブミン、グルコース、Na及びKなどの項目においても統計学的に有意な変化がみられたが、投与期間や用量との相関性が認められなかったことから、偶発的な変動と考えられた。

尿検査;投与後26、52、78及び104週時に各群雌雄10匹ずつ(血液学的検査と同じ動物)について、外観、比重、pH、蛋白、ブドウ糖、ケトン体、潜血、沈渣及びウロビリノーゲンについて検査した。

下表に対照群と比して統計学的有意差のみられた項目を示す。

(原報告書 P.72 Table15及びP.75 Table16)

投与群(ppm)		100 ppm				1,000 ppm			
検査時期(週)		26	52	78	104	26	52	78	104
項目	性別								
尿比重	雄								▽ 99
	雌								
pH	雄								
	雌				↑				
尿蛋白	雄						↑		
	雌								

Dunnettの検定またはMann-WhitneyのU検定 ↑↓:p<0.05 △▽:p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。変動率で表示できないものは、数値を記入せず。10ppm群では有意な変動はなかった。

1,000ppm群の雄で投与104週時に尿比重の有意な低下が認められ、これらの動物において観察された高度な腎症との関連性が疑われた。pH及び蛋白など、その他の項目においても統計学的に有意な変化が観察されたが、投与期間や用量との相関性を欠いていたため、これらは検体投与とは無関係な変化と考えられた。

眼検査;投与開始前に全動物についてハロゲン検眼鏡を用いて眼検査を行い、異常のある個体を排除した。また、投与開始後26及び52週時には対照群及び1,000ppm群より無作為に選んだ雌雄各20匹について、104週時には対照群及び1,000ppm群のすべての生存動物について眼検査を実施した。

投与104週時に、1,000ppm群の雌の約半数(44匹中21匹)で水晶体の白濁が観察され、同所見の発生頻度は対照群に比し有意に増加した。雄では有意差を示した変化はなかった。このため、さらに10及び100ppm群の雌についても全生存動物を対象として眼検査を行ったが、10及び100ppm群では、雌雄とも、投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量;投与後13、26、52、78週時の中間屠殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として、剖検後、脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣または卵巣の重量を測定し、また、対体重比も算出した。

下表に対照群と比して統計学的有意差を示した項目を示す。

(原報告書 P.140 Table23及びP.150 Table24)

検査時期(週)		13			26			52			78			104			
投与群	性別	10	100	1000	10	100	1000	10	100	1000	10	100	1000	10	100	1000	
体重	雄																↓ 93
	雌																
肝重量	雄			△ 117		↑ 111	△ 121			△ 112							
	雌																
肝重量 対体重比	雄			△ 119		↑ 107	△ 119			△ 113			↑ 106				△ 113
	雌			△ 108						△ 110			△ 112				△ 110
腎重量	雄						△ 109										↑ 106
	雌																↑ 107
腎重量 対体重比	雄			△ 109			↑ 105										△ 113
	雌												△ 109				△ 116
脳重量	雄																
	雌						▽ 96			▽ 97			↓ 98				↓ 98
脳重量 対体重比	雄																△ 106
	雌																
下垂体 対体重比	雄																△ 124
	雌																
甲状腺重量 対体重比	雄																↑ 104
	雌																↑ 117
心重量	雄																
	雌																↑ 105
脾重量	雄																
	雌												↓ 91				
副腎重量	雄			△ 114													
	雌																
副腎重量 対体重比	雄			△ 117													↓ 64
	雌																
卵巣重量	雄																
	雌						▽ 86										

DunnettまたはScheffeの検定 ↑ ↓:p<0.05 △▽:p<0.01  
表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

1,000ppm群の雌雄において、肝臓及び腎臓の絶対・相対重量が有意に増加した。これらの変化は検体投与に関連した変化と考えられた。これらの重量増加は雌よりも雄において顕著であり、病理組織学的に観察されたびまん性肝細胞腫大、肝細胞小増殖巣(好酸性細胞型及び混合型)ならびに慢性腎症といった病変と対応するものであった。肝臓の絶対・相対重量の増加は、100ppm群の雄においても26週間投与終了後に認められた。しかし、同群では、その後の検査時期には肝重量の増加は観察されなかった。100ppm群におけるこの肝重量の軽度な増加は一時的なものであり、また、血液生化学的検査及び病理組織学的検査においてこれに関連するような変化は認められなかった。従って、この変動は通常の生理的変動範囲内の変化であって、毒性的意義はないものと解釈した。1,000ppm群の雌では、26、52、78及び104週間投与終了後に脳の絶対重量が減少したが、その相対重量には変化がなく、対照群と同等であった。また、1,000ppm群の雄あるいは雌では、104週間投与後に、脳、下垂体及び甲状腺の相対重量が有意に増加した。しかし、これらの変化は低体重に関連した二次的変化と考えられた。この他、統計学的に有意な変化が心臓、脾臓、副腎及び卵巣の絶対あるいは相対重量において認められたが、これらは投与期間や用量との相関性を欠いていた。

肉眼的病理検査;投与後13、26、52、78週時の中間屠殺動物、試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として、検査を行った。

1,000ppm群の雄で、肝臓の腫大及び腫瘤ならびに腎臓の退色及び表面粗造が総発生頻度において有意に増加した。腎臓の表面粗造の総発生頻度は同群の雌においても有意に増加した。また、104週間投与終了後の最終計画殺動物における腎臓の表面粗造の発生頻度は、同群の雄で有意に増加し、雌においても(統計学的には有意でないものの)かなり高い値を示した。さらに、同群の雄では肝臓の腫大の発生頻度が26週間投与終了後にも有意に増加した。これらの所見は検体投与に関連する変化と考えられ、病理組織学的に観察されたびまん性肝細胞腫大、肝細胞小増殖巣(好酸性細胞型及び混合型)ならびに慢性腎症といった病変と対応するものであった。なお、腎臓の表面粗造の発生頻度は100ppm群の雄でも有意に増加した。しかし、同群ではこれを裏付けるような明確な病理組織学的変化が認められなかったため、この増加は検体投与とは無関係であると考えられた。1,000ppm群の雌では、投与期間中の死亡・切迫殺動物における子宮の腫瘤/ポリープの発生頻度が有意に増加した。しかし、病理組織学的検査ではこれに対応する変化は観察されず、また、同病変の総発生頻度には用量相関性が認められなかった。さらに、1,000ppm群では子宮腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。従って、この腫瘤/ポリープの発生は検体投与とは無関係な変化と考えられた。

病理組織学的検査;上記の肉眼的病理検査を実施した動物のうち、13週時に中間屠殺した動物を除く、全ての動物を対象として、重量測定臓器を含め、脊髄(頸部、胸部、腰部)、末梢神経(坐骨神経片側)、胸腺、鼻腔(呼吸部粘膜を含む3カ所)、骨・骨髓(胸骨、大腿骨)、膝関節(片側)、リンパ節(頸部、腸間膜)、大動脈、唾液腺、食道、胃(前胃、腺胃)、脾臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、膀胱、精巣上体、前立腺、精のう及び凝固腺、子宮(角部、頸管部)、眼球及びハーダー腺、骨格筋(下腿三頭筋、片側)、皮膚、乳腺(雌のみ)、及び全ての肉眼的異常部位(正常組織との境界部も含む。腫瘍の場合には近傍リンパ節も可能な限り材採)について、病理標本を作成し、鏡検した。

#### [非腫瘍性病変]

病理組織学的検査の結果は、検体投与に関連すると考えられる非腫瘍性病変が、高用量群雌雄の腎臓及び膀胱、雄の肝臓ならびに雌の眼球において観察された。腎臓では、1,000ppm群の雌雄において慢性腎症の発生頻度が有意に増加した。腎症は、尿細管上皮の変性・萎縮、硝子円柱の形成を伴う尿細管の拡張、尿細管上皮の再生、糸球体の硬化ならびに間質の炎症及び線維化などにより特徴づけられる老齢性の病変である。本試験における高用量群の雌雄における腎症の程度は全般的に対照群の動物におけるものより高度であり、また、雌よりも雄において顕著であった。さらに、高用量群の雄では限局性尿細管上皮過形成及び腎盂上皮過形成の発生頻度の有意に増加した。これらを併せ考えると、本試験の結果は、検体の摂取によって高用量群で自然発生性の腎症の発現が促進されたことを示唆しているものと推察した。

膀胱では、1,000ppm群の雌雄において粘膜上皮過形成の発生頻度が有意に増加した。加えて、同群の雌では、粘膜下水腫の発生頻度も有意に増加した。同系統のラットを用いた亜急性経口毒性試験(資料番号4-1)でも高用量群の雌雄において粘膜上皮過形成が高頻度に観察されていることから、これらの病変は検体投与に関連する変化と考えられた。

肝臓では、1,000ppm群の雄で26週間投与終了後にびまん性肝細胞腫大が比較的高頻度に認められた。しかし、その後同病変はほとんど観察されなかった。また、52、78あるいは104週間投与後に、同群の雄で肝細胞小増殖巣(好酸性細胞型及び混合型)の発生頻度の有意な増加が認められた。しかし、肝細胞小増殖巣の生物学的意義については未だ定説がなく、その毒性学的意義についても解明されるに至っていない。

眼球では、1,000ppm群の雌で白内障及び網膜萎縮・変性の発生頻度が有意に増加した。しかし、雄では、いずれの検体投与群にもこのような変化は認められなかった。これらの変化は104週間投与終了後に認められ、また、病変の大部分は片側性であった。ラットでは、過度の照明によっても白内障や網膜変性といった眼病変が惹起されることが知られている。しかし、今回の試験では、光に対する暴露が群間で均一になるように、投与期間中定期的にケージのローテーションを行っていた。従って、今回認められた眼病変は、その発生機序は不明であるものの、検体投与に関連した変化であり、光によるものではないと考えられた。

#### [腫瘍性病変]

腫瘍性病変として、肝細胞腺腫と肝細胞癌が認められたが、個々の腫瘍の発生頻度には対照群と検体投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。しかし、肝細胞腺腫と肝細胞癌を併せた発生頻度を比較した場合には、次頁の表に示すように、雄の高用量群と対照群との間に有意差( $p < 0.05$ )が認められた。

本試験及び過去の対照群のラットにおける肝細胞腫瘍発生頻度

(原報告書 P.160 Table25及びP.170 Table26)

群	性	検査例数	腫瘍を有する動物数(%)				
			腺腫/肝細胞結節性増殖巣	肝細胞癌	合計		
本試験	0 ppm	雄	80	0	0	0	
		雌	80	0	0	0	
	10	雄	80	0	2(2.5)	2(2.5)	
		雌	80	1(1.3)	0	1(1.3)	
	100	雄	80	2(2.5)	0	2(2.5)	
		雌	80	0	0	0	
	1000	雄	80	3(3.8)	2(2.5)	5(6.3)*	
		雌	80	2(2.5)	0	2(2.5)	
	過去の対照群	A	雄	80	4(5.0)	2(2.5)	6(7.5)
			雌	80	2(2.5)	0	2(2.5)
B		雄	60	1(1.7)	0	1(1.7)	
		雌	60	1(1.7)	0	1(1.7)	
C		雄	80	1(1.3)	0	1(1.3)	
		雌	80	0	0	0	
D		雄	80	5(6.3)	0	5(6.3)	
		雌	80	0	0	0	
E		雄	80	3(3.8)	0	3(3.8)	
		雌	80	0	0	0	

Fisherの直接確率検定法(片側) \*:p<0.05

この高用量群の雄において認められた肝細胞腫瘍の軽微な増加と検体投与との関連性について検討した結果、以下の理由により関連性はないものと判断された。1)本試験の雄の対照群における肝細胞腫瘍の発生頻度(0%)は、本試験機関で近年(1985年~1989年)実施された試験の対照群における発生頻度(1.3~6.3%)に比し、異常に低い。すなわち、この期間に行われた試験のうち、雄の対照群で肝細胞腫瘍が1例も認められなかったのは、本試験のみである。2)今回の各検体投与群における肝細胞腫瘍の発生頻度は、本試験機関で飼育された本系統のラットで通常みられる値の範囲内に入る。すなわち、本試験機関でのF344ラットの雄における肝細胞腺腫の発生頻度の過去の対照群の値は1.3~6.3%(平均3.7%)であり、肝細胞腺腫と肝細胞癌を併せた発生頻度は1.3~7.5%(平均4.2%)である。1,000ppmの濃度で検体を投与した雄における肝細胞腺腫の発生頻度(3.8%)は過去の対照群における平均値(3.7%)とほぼ等しく、また、腺腫と癌を併せた肝細胞腫瘍の発生頻度(6.3%)は過去の対照群の値の範囲内にある。3)群間における肝細胞癌の分布には用量相関性がなく、検体投与に関連した肝細胞腫瘍の悪性化が生じていないことを示唆している。4)雄の肝細胞腫瘍は、1例を除き、すべて試験終了時に屠殺された動物でみとめられたものであり、検体投与による腫瘍発生の早期化は認められない。5)雌の検体投与群では肝細胞腫瘍の有意な増加は認められていない。

各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数は次頁の表のとおりであり、腫瘍の発生頻度に関して検体投与による影響はなかった。

(原報告書 P.160 Table25及びP.170 Table26)

投与群 (ppm)		雄				雌			
		対照	10	100	1000	対照	10	100	1000
検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80
腫瘍数	良性	100	97	100	105	57	64	50	63
	悪性	14	17	20	28	13	14	14	22
腫瘍総数		114	114	120	133	70	78	64	85
腫瘍動物数		56	56	58	57	47	45	43	48

Fisherの直接確率検定法(片側)による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

以上のように、本剤のラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験における影響として、1,000ppm投与群雌雄の腎臓における慢性腎症、膀胱における粘膜上皮過形成、1,000ppm投与群雄の肝臓におけるびまん性肝細胞腫大、及び1,000ppm投与群雌の眼球における白内障及び網膜萎縮・変性の発生頻度の増加が認められた。100及び10ppm投与群では、雌雄とも検体の投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。以上の結果に基づき、ブタクロールの本試験における無毒性量は100ppm(雄 3.65mg/kg/日、雌 4.33mg/kg/日)であると判断した。

なお、本試験条件下では、検体を10、100 及び1,000ppmの濃度で雌雄のF344系ラットに慢性混餌投与しても明確な発がん性は認められなかった。

腫瘍性病変の発生頻度(52週) (原報告書 P.160 Table25及びP.170 Table26)

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌				
			0	10	100	1000	0	10	100	1000	
52週	肺	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
		腺腫(良性)	0	1	0	0					
	肝	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
		胆管線維腫(悪性)	0	0	0	1					
	卵巣	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
		腺癌(悪性)					0	1	0	0	
	子宮	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
		内膜間質ポリープ(悪性)					0	0	1	1	
	下垂体	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
		前葉腺腫(良性)					0	1	0	1	
	上皮小体	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
		腺腫(良性)					1	0	0	0	
	良性腫瘍数			0	1	0	0	1	1	1	2
	悪性腫瘍数			0	0	0	1	0	1	0	0
良性及び悪性腫瘍数			0	1	0	1	1	2	1	2	
良性腫瘍発生動物数			0	1	0	0	1	1	1	2	
悪性腫瘍発生動物数			0	0	0	1	0	1	0	0	
腫瘍発生動物数			0	1	0	1	1	2	1	2	

Fisherの直接確率検定法(片側)による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

腫瘍性病変の発生頻度(中間屠殺78週) (原報告書 P.160 Table25及びP.170 Table26)

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	10	100	1000	0	10	100	1000
中間屠殺78週	造血及びリンパ系一般	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		単核球白血病(悪性)	0	0	1	0				
	肺	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		腺腫(良性)	1	1	0	0	0	0	1	0
	肝臓	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		肝細胞腺腫(良性)	0	0	0	1				
	膀胱	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		移行上皮癌(悪性)	0	0	1	0				
	精巣	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		間質細胞腫(良性)	4	5	8	6				
	包皮腺	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		腺腫(良性)	0	1	1	0				
		腺癌(悪性)	0	0	0	1				
	卵巣	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		顆粒-膜細胞腫(良性)					0	0	0	1
	子宮	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		内膜間質ポリープ(良性)					2	0	0	1
	陰核腺	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		腺管内乳頭腫(良性)					0	0	1	0
	下垂体	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
前葉腺腫(良性)		1	0	0	0	0	0	1	3	
<断面に腫瘍なし>						1	0	0	0	
甲状腺	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
	ろ胞腺腫(良性)	0	0	0	2					
	C細胞腺腫(良性)	0	0	1	0	2	0	0	0	
	乳頭状腺癌(悪性)					0	0	0	1	
副腎	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
	褐色細胞腫(良性)					0	1	0	0	
まぶた	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
	神経線維腫(良性)					0	1	0	0	
皮膚	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
	乳頭腫(良性)	1	0	0	0					
	扁平上皮癌(悪性)	1	0	0	0					
	神経線維腫(良性)					0	1	0	0	
乳腺	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
	線維腺腫(良性)					0	0	0	1	
良性腫瘍数			7	7	10	9	4	3	3	6
悪性腫瘍数			1	0	2	1	0	0	0	1
良性及び悪性腫瘍数			8	7	12	10	4	3	3	7
良性腫瘍発生動物数			6	6	8	7	3	2	3	5
悪性腫瘍発生動物数			1	0	2	1	0	0	0	1
腫瘍発生動物数			6	6	8	7	3	2	3	5

Fisherの直接確率検定法(片側)による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。



腫瘍性病変の発生頻度(死亡・切迫殺) - 1 (原報告書 P.160 Table25及びP.170 Table26)

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	10	100	1000	0	10	100	1000
死亡・切迫殺	一般器官	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6
		全身性組織球肉腫(悪性)	0	0	1	0				
	心臓	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6
		線維腫(良性)	0	0	0	1				
	造血及びリンパ系一般	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6
		悪性リンパ腫(悪性)	1	0	0	0				
		単核球白血病(悪性)	3	4	5	1	4	3	1	2
	骨髓(大腿骨)	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6
		血管肉腫(悪性)	0	0	0	1				
	骨髓(胸骨)	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6
		血管肉腫(悪性)	0	0	0	1				
	骨髓(椎骨)	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6
		血管肉腫(悪性)	0	0	0	1				
	リンパ節(腸間膜)	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6
		線維腫(良性)	0	1	0	0				
		血管肉腫(悪性)	0	0	0	1				
	リンパ節(その他)	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6
		血管肉腫(悪性)	0	0	0	1				
	脾臓	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6
		血管肉腫(悪性)	0	0	0	1				
鼻腔	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6	
	骨肉腫(悪性)	0	1	0	0					
咽頭	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6	
	血管肉腫(悪性)	0	1	0	0					
肺	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6	
	腺腫(良性)	0	0	0	2	1	0	0	0	
	腺癌(悪性)	0	1	0	0	0	0	1	0	
	血管肉腫(悪性)	0	0	0	1					
唇	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6	
	扁平上皮癌(悪性)	0	0	0	1					
顎下腺	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6	
	神経線維腫(良性)	1	0	0	0					
肝臓	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6	
	胆管癌(悪性)	0	0	0	1	0	0	0	1	
	血管肉腫(悪性)	0	0	0	1					
膵臓	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6	
	島細胞腺腫(良性)	0	0	1	0					
大腸	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6	
	平滑筋腫(良性)					0	1	0	0	
腎臓	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6	
	血管肉腫(悪性)	0	0	0	1					
精巣	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6	
	間質細胞腫瘍(良性)	3	8	5	10					

Fisherの直接確率検定法(片側)による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

腫瘍性病変の発生頻度(死亡・切迫殺) - 2

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	10	100	1000	0	10	100	1000
死亡・切迫殺	包皮腺	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6
		腺腫(良性)	0	1	0	0				
		扁平上皮癌(悪性)	0	0	0	1				
		腺癌(悪性)	0	0	0	2				
	卵巢	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6
		神経線維腫(良性)					0	0	0	1
	子宮	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6
		内膜間質ポリープ(良性)					0	4	1	0
		平滑筋腫(良性)					0	0	0	2
		悪性血管外皮細胞腫(悪性)					0	0	0	1
	子宮頸部	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6
		ポリープ(良性)					0	1	0	0
	膣	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6
		神経線維腫(良性)					0	1	0	0
	陰核腺	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6
		腺癌(悪性)					0	0	0	1
	下垂体	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6
		前葉腺腫(良性)	3	4	3	4	5	6	6	2
		前葉腺癌(悪性)	0	1	0	0	1	1	2	0
	甲状腺	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6
ろ細胞腺癌(悪性)		0	0	1	0	0	1	0	0	
C細胞癌(悪性)		0	1	0	0					
上皮小体	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6	
	腺腫(良性)	0	0	0	1					
副腎	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6	
	褐色細胞腫(良性)	1	1	2	2					
大脳	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6	
	神経膠腫(良性)	0	0	0	1	0	0	1	0	
	血管腫(良性)					0	1	0	0	
	悪性神経膠腫(悪性)					0	1	0	0	
骨(大腿骨)	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6	
	骨肉腫(悪性)	0	1	0	0					
骨(その他)	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6	
	骨肉腫(悪性)					0	1	0	0	
骨格筋(下腿三頭)	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6	
	横紋筋肉腫					0	0	0	1	
耳	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6	
	外耳扁平上皮癌(悪性)	0	0	0	1					

Fisherの直接確率検定法(片側)による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

腫瘍性病変の発生頻度(死亡・切迫殺)－3

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌				
			0	10	100	1000	0	10	100	1000	
死亡・切迫殺	耳介	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6	
		線維肉腫(悪性)					0	0	1	0	
	皮膚	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6	
		線維腫(良性)	1	0	1	1					
		毛包上皮腫(良性)					0	1	0	0	
		悪性線維化組織球腫(悪性)	1	0	0	0					
		線維肉腫(悪性)					0	0	1	0	
		横紋筋肉腫(悪性)					0	0	1	0	
		悪性線維肉腫(悪性)					1	0	0	0	
	乳腺	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6	
		腺腫(良性)	0	0	0	1	1	0	0	0	
		線維腺腫(良性)	0	1	0	0	2	1	1	1	
		脂肪肉腫(悪性)					0	0	0	1	
	胸腔	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6	
		骨肉腫(悪性)	0	0	1	0					
	腹腔	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6	
		悪性中皮腫(悪性)	0	0	1	0					
	良性腫瘍数			9	16	12	23	9	16	10	6
	悪性腫瘍数			5	10	9	16	6	7	9	6
	良性及び悪性腫瘍数			14	26	21	39	15	23	19	12
良性腫瘍発生動物数			6	10	8	11	7	11	9	3	
悪性腫瘍発生動物数			5	9	9	8	6	7	8	5	
腫瘍発生動物数			7	13	12	13	11	13	12	6	

腫瘍性病変の発生頻度(最終屠殺104週) - 1 (原報告書 P.160 Table25及びP.170 Table26)

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	10	100	1000	0	10	100	1000
最終屠殺 104週	心臓	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44
		神経線維腫(良性)	1	0	0	0				
	造血及びリンパ系 一般	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44
		単核球白血病(悪性)	1	0	4	1	4	1	1	3
	胸腺	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44
		胸腺腫(良性)	0	0	1	0				
	鼻腔	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44
		乳頭腫(良性)					0	0	0	1
		軟骨腫(良性)					1	0	0	0
	肺	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44
		腺腫(良性)	4	7	1	2	0	0	0	1
		腺癌(悪性)	1	1	0	0	0	0	0	1
	唇	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44
		乳頭腫(良性)	0	1	0	0	2	0	0	0
	舌	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44
		乳頭腫(良性)	0	0	0	1				
	顎下腺	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44
		腺腫(良性)	0	0	0	1				
		腺癌(悪性)	0	0	0	1				
	胃(非腺部)	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44
乳頭腫(良性)		0	0	0	1	1	1	0	0	
扁平上皮癌(悪性)						0	1	0	0	
平滑筋肉腫(悪性)						0	1	0	0	
小腸	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44	
	ムチン癌(悪性)	1	0	0	0					
	平滑筋腫(良性)					1	0	0	0	
	平滑筋肉腫(悪性)					1	0	0	0	
肝臓	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44	
	肝細胞腺腫(良性)	0	0	2	2	0	1	0	2	
	胆管腫(良性)					1	0	0	0	
膵臓	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44	
	島細胞腺腫(良性)	1	2	3	0	0	0	1	0	
腎臓	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44	
	腎盂乳頭腫(良性)	0	0	0	1					
	移行上皮癌(悪性)	0	0	0	1					
	腺癌(悪性)	1	0	0	0					
膀胱	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44	
	乳頭腫(良性)	0	0	0	1					
精巣	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44	
	間質細胞腫(良性)	43	36	38	36					

Fisherの直接確率検定法(片側)による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

腫瘍性病変の発生頻度(最終屠殺104週) - 2

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	10	100	1000	0	10	100	1000
最終屠殺 104週	前立腺	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44
		腺腫(良性)	4	3	6	2				
	包皮腺	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44
		腺腫(良性)	2	1	2	3				
		腺癌(悪性)	1	1	2	0				
	卵巣	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44
		顆粒細胞腫(良性) <断面に腫瘍なし>					0	0	0	1
	子宮	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44
		内膜間質ポリープ(良性)					7	10	3	7
		腺腫(良性)					0	1	0	0
		腺癌(悪性)					0	0	0	1
	陰核腺	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44
		腺腫(良性)					0	1	0	2
		扁平上皮癌(悪性)					0	0	1	0
		腺癌(悪性)					1	2	2	3
	下垂体	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44
		前葉腺腫(良性)	6	7	8	3	14	15	20	15
		前葉腺癌(悪性)	0	1	1	2	0	0	0	3
		<断面に腫瘍なし>	0	0	0	1				
	甲状腺	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44
C細胞腺腫(良性)		4	6	4	4	1	1	1	2	
ろ胞細胞腺腫瘍(良性)						4	4	2	5	
C細胞癌(悪性)		1	0	0	0	1	0	0	0	
<断面に腫瘍なし>		0	0	0	1					
ろ胞細胞癌(悪性)						0	0	0	2	
副腎	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44	
	神経節腫(良性)	0	0	0	1					
	褐色細胞腫(良性)	8	3	8	4	0	1	1	1	
	皮質腺腫(良性)					1	1	0	0	
悪性褐色細胞腫(悪性)	0	1	0	0	0	0	1	1		
大脳	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44	
	神経膠腫(良性)	0	0	2	0	0	0	0	1	
小脳	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44	
	血管腫(良性)	1	0	0	0					
ハーダー腺	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44	
	腺腫(良性)	0	1	0	0					
耳介	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44	
	平滑筋腫(良性)					1	0	0	0	

Fisherの直接確率検定法(片側)による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

腫瘍性病変の発生頻度(最終屠殺104週) - 3

臓器及び病変		投与量(ppm)		雄				雌			
		0	10	100	1000	0	10	100	1000		
最終屠殺104週	皮膚	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44	
		乳頭腫(良性)	4	2	0	2	0	0	0	1	
		線維腫(良性)	3	0	0	2					
		脂肪腫(良性)	0	1	2	0					
		扁平上皮癌(悪性)	0	0	1	0					
		基底細胞癌(悪性)	0	0	0	1					
		<断面に腫瘤なし>	0	0	0	1					
	乳腺	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44	
		乳管内乳頭腫(良性)	0	0	0	1					
		腺腫(良性)	1	1	0	1	0	2	0	2	
		線維腺腫(良性)	0	1	1	0	8	6	7	8	
		線維腫(良性)	2	1	0	4	0	0	1	0	
		嚢胞性腺腫(良性)					1	0	0	0	
	腹腔	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44	
		悪性中皮腫(悪性)	2	1	0	2					
	良性腫瘍数		84	73	78	72	43	44	36	49	
	悪性腫瘍数		8	7	9	10	7	6	5	15	
	良性及び悪性腫瘍数		92	80	87	82	50	50	41	64	
良性腫瘍発生動物数		43	36	38	36	30	26	24	32		
悪性腫瘍発生動物数		8	7	9	9	7	6	5	14		
腫瘍発生動物数		43	36	38	36	32	28	27	35		

Fisherの直接確率検定法(片側)による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

腫瘍性病変の発生頻度(全動物) - 1 (原報告書 P.160 Table25及びP.170 Table26)

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	10	100	1000	0	10	100	1000
全動物	一般器官	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		全身性組織球肉腫	0	0	1	0				
	心臓	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		維腫(良性)	0	0	0	1				
		神経線維腫(良性)	1	0	0	0				
	造血及びリンパ系一般	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		悪性リンパ腫(悪性)	1	0	0	0				
		単核球白血病(悪性)	4	4	10	2	8	4	2	5
	骨髄(大腿骨)	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		血管肉腫(悪性)	0	0	0	1				
	骨髄(胸骨)	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		血管肉腫(悪性)	0	0	0	1				
	骨髄(椎骨)	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		血管肉腫(悪性)	0	0	0	1				
	胸腺	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		胸腺腫(良性)	0	0	1	0				
	リンパ節(腸間膜)	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		線維腫(良性)	0	1	0	0				
		血管肉腫(悪性)	0	0	0	1				
	リンパ節(その他)	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
血管肉腫(悪性)		0	0	0	1					
脾臓	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	
	血管肉腫(悪性)	0	0	0	1					
鼻腔	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	
	乳頭腫(良性)					0	0	0	1	
	軟骨腫(良性)					1	0	0	0	
	骨肉腫(悪性)	0	1	0	0					
咽頭	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	
	血管肉腫(悪性)	0	1	0	0					
肺	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	
	腺腫(良性)	5	9	1	4	1	0	1	1	
	腺癌(悪性)	1	2	0	0	0	0	1	1	
	血管肉腫(悪性)	0	0	0	1					
唇	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	
	乳頭腫(良性)	0	1	0	0	2	0	0	0	
	扁平上皮腫(悪性)	0	0	0	1					
舌	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	
	乳頭腫(良性)	0	0	0	1					
顎下腺	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	
	腺腫(良性)	0	0	0	1					
	神経線維腫(良性)	1	0	0	0					
		腺癌(悪性)	0	0	0	1				

Fisherの直接確率検定法(片側)による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

腫瘍性病変の発生頻度(全動物) - 2

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	10	100	1000	0	10	100	1000
全動物	胃(非腺部)	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		乳頭腫(良性)	0	0	0	1	1	1	0	0
		扁平上皮癌(良性)					0	1	0	0
		平滑筋肉腫(悪性)					0	1	0	0
	小腸	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		ムチン癌(悪性)	1	0	0	0				
		平滑筋腫(良性)					1	0	0	0
		平滑筋肉腫(悪性)					1	0	0	0
	大腸	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		平滑筋腫(良性)					0	1	0	0
	肝臓	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		肝細胞腺腫(良性)	0	0	2	3	0	1	0	2
		肝細胞癌(悪性)	0	2	0	2				
		胆管腫(良性)					1	0	0	0
		胆管癌(悪性)	0	0	0	1				
		血管肉腫(悪性)	0	0	0	1				
	膵臓	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		島細胞腺腫(良性)	1	2	4	0	0	0	1	0
	腎臓	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		腎盂乳頭腫(良性)	0	0	0	1				
移行上皮癌(悪性)		0	0	0	1					
腺腫(悪性)		1	0	0	0					
血管肉腫(悪性)		0	0	0	1					
膀胱	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	
	乳頭腫(良性)	0	0	0	1					
	移行上皮癌(悪性)	0	0	1	0					
精巣	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	
	間質細胞腫(良性)	50	49	51	52					
前立腺	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	
	腺腫(良性)	4	3	6	2					
包皮腺	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	
	腺腫(良性)	2	3	3	3					
	扁平上皮癌(良性)	0	0	0	1					
	腺癌(悪性)	1	1	2	3					
卵巣	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	
	顆粒細胞腫(良性)					0	0	0	1	
	顆粒-膜細胞腫(良性)					0	0	0	1	
	神経線維腫(良性)					0	0	0	1	
	腺癌(悪性)					0	1	0	0	
	<断面に腫瘍なし>					0	0	1	0	

Fisherの直接確率検定法(片側)による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。



腫瘍性病変の発生頻度(全動物) - 3

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	10	100	1000	0	10	100	1000
全動物	子宮	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		内膜間質ポリープ(良性)					9	14	5	9
		腺腫(良性)					0	1	0	0
		平滑筋腫(良性)					0	0	0	2
		腺癌(悪性)					0	0	0	1
		悪性血管外皮細胞腫(悪性)					0	0	0	1
	悪性線維組織球腫(悪性)					0	0	1	0	
	子宮頸部	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		ポリープ(良性)					0	1	0	0
		平滑筋腫(良性)					0	0	1	0
	膣	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		神経線維腫(良性)					0	1	0	0
	陰核腺	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		腺管内乳頭腫(良性)					0	0	1	0
		腺腫(良性)					0	1	0	2
		扁平上皮癌(良性)					0	0	1	0
		腺癌(悪性)					1	2	2	4
	下垂体	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		前葉腺腫(良性)	10	11	11	7	19	22	27	21
		前葉腺癌(悪性)	0	2	1	2	1	1	2	3
<断面に腫瘍なし>		0	0	0	1	1	0	0	0	
甲状腺	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	
	ろ胞腺腫(良性)	0	0	0	2	1	1	1	2	
	C細胞腺腫(良性)	4	6	5	4	6	4	2	5	
	ろ胞腺癌(悪性)	0	0	1	0	0	1	0	2	
	C細胞癌(悪性)	1	1	0	0	1	0	0	0	
	<断面に腫瘍なし>	0	0	0	1					
上皮小体	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	
	腺腫(良性)	0	0	0	1	1	0	0	0	
副腎	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	
	神経節腫(良性)	0	0	0	1					
	褐色細胞腫(良性)	9	4	10	6	0	2	1	1	
	皮質腺腫(良性)					1	1	0	0	
	悪性褐色細胞腫(悪性)	0	1	0	0	0	0	1	1	
大脳	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	
	神経膠腫(良性)	0	0	2	1	0	0	1	1	
	血管腫(良性)					0	1	0	0	
	悪性神経膠腫(悪性)					0	1	0	0	
	悪性髄膜腫(良性)					0	0	1	0	
小脳	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	
	血管腫(良性)	1	0	0	0					
骨(大腿骨)	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	
	骨肉腫(悪性)	0	1	0	0					

Fisherの直接確率検定法(片側)による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

腫瘍性病変の発生頻度(全動物) - 4

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	10	100	1000	0	10	100	1000
全動物	骨(その他)	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		骨肉腫(悪性)					0	1	0	0
	骨格筋(下腿三頭)	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		横紋筋肉腫(悪性)					0	0	0	1
	ハーダー腺	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		腺腫(良性)	0	1	0	0				
	耳	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		外耳扁平上皮癌(悪性)	0	0	0	1				
	まぶた	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		神経線維腫(良性)					0	1	0	0
	耳介	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		平滑筋腫(良性)					1	0	0	0
	皮膚	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		乳頭腫(良性)	5	2	0	2	0	0	0	1
		線維腫(良性)	4	0	1	3				
		脂肪腫(良性)	0	1	2	0				
		毛胞上皮腫(良性)	0	0	1	1	0	1	0	0
		神経線維腫(良性)					0	1	0	0
		扁平上皮癌(悪性)	1	0	1	0				
		基底細胞癌(悪性)	0	0	0	1				
		線維肉腫(悪性)					0	0	1	0
		横紋筋肉腫(悪性)					0	0	1	0
		悪性線維化組織球腫(悪性)	1	0	0	0				
		<断面に腫瘤なし>	0	0	0	1				
		悪性線維肉腫(悪性)					1	0	0	0
	乳腺	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
腺管内乳頭腫(良性)		0	0	0	1					
腺腫(良性)		1	1	0	2	1	2	0	2	
線維腺腫(良性)		0	2	1	0	10	7	8	10	
線維腫(良性)		2	1	0	4	0	0	1	0	
嚢胞性腺腫(良性)						1	0	0	0	
腺癌(悪性)		0	0	1	0	0	1	0	1	
脂肪肉腫(悪性)					0	0	0	1		
胸腔	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	
	骨肉腫(悪性)	0	0	1	0					
腹腔	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	
	悪性中皮腫(悪性)	2	1	1	2					
良性腫瘍数		100	97	100	105	57	64	50	63	
悪性腫瘍数		14	17	20	28	13	14	14	22	
良性及び悪性腫瘍数		114	114	120	133	70	78	64	85	
良性腫瘍発生動物数		55	53	54	54	41	40	37	42	
悪性腫瘍発生動物数		14	16	20	19	13	14	13	20	
腫瘍発生動物数		56	56	58	57	47	45	43	48	

Fisherの直接確率検定法(片側)による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

非腫瘍性病変の発生頻度-1 (原報告書 P.180 Table27及びP.199 Table28)

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	10	100	1000	0	10	100	1000
26週	肝臓	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		びまん性肝細胞腫大	0	0	0	6**	0	0	0	0
	膀胱	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		粘膜上皮過形成	0	0	0	0	0	0	0	10
52週	肝臓	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		肝細胞小増殖巣(好酸性細胞型)	0	0	1	6**	0	0	0	1
	膀胱	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		粘膜上皮過形成	0	0	0	3	0	0	0	10**
78週	肝臓	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		肝細胞小増殖巣(好酸性細胞型)	3	4	6	9**	5	2	1	2
	膀胱	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		粘膜上皮過形成	0	0	0	2	0	0	0	7**
最終屠殺 104週	肝臓	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44
		肝細胞小増殖巣(好酸性細胞型)	32	30	31	35**	15	12	11	17
		肝細胞小増殖巣(混合型)	12	11	14	19**	13	10	12	12
	腎臓	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		慢性腎症	33	29	30	36**	12	8	14	23**
		限局性尿細管上皮過形成	0	1	0	9**	0	0	0	3
		腎盂上皮過形成	0	0	0	18**	0	1	0	2
	膀胱	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		粘膜上皮過形成	0	0	0	14**	0	0	1	21**
		粘膜下水腫	13	3	6	12	5	8	11	25**
眼球	剖検動物数	43	36	38	36	39	36	38	44	
	白内障 網膜萎縮/変性	6 5	3 2	3 3	7 7	4 5	3 2	4 4	31** 24**	
殺切死亡 迫	腎臓	剖検動物数	7	14	12	14	11	14	12	6
		慢性腎症	1	8	5	10**	3	3	5	0
全動物	肝臓	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		びまん性肝細胞腫大	0	0	0	10**	1	0	0	0
		肝細胞小増殖巣(好酸性細胞型)	37	36	40	54	22	16	16	22
		肝細胞小増殖巣(混合型)	15	13	16	27**	16	11	14	13
	腎臓	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		慢性腎症	36	39	37	52**	15	11	19	26*
		限局性尿細管上皮過形成	0	1	0	14**	0	0	0	3
	膀胱	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		粘膜上皮過形成	1	0	1	21**	0	1	2	46**
		粘膜下水腫	19	11	12	20	11	15	16	35**
眼球	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	
	白内障 網膜萎縮/変性	6 5	5 3	5 4	8 9	6 6	4 3	5 4	34** 27**	

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

3) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験

(資料 5-3)

試験機関 バイオダイナミクス社\*  
(財)残留農薬研究所

\*本試験は(財)残留農薬研究所に委託しバイオダイナミクス社において実施した。

報告書作成年 1983年

検体の純度: % (原体)

供試動物: Sprague Dawley CD 系ラット、1群雌雄各80匹、開始時6週齢  
(体重、雄 166~222g、雌 121~166g)

試験期間: 26ヶ月(1980年8月5日~1982年10月7日)

投与方法: 検体をアセトンに溶解して、0、100、1,000、3,000ppm濃度で混入し、26ヶ月間に亘って随時摂食させた。投与開始時に各検体濃度の飼料1バッチずつを調製し、その後定期的に飼料中検体濃度の分析を行なった。

用量設定根拠;

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日2回観察した。また、毎週1回、局所ないし全身性中毒、薬理学的作用による症状に対する詳細な外部検査及び腫瘍の触診を実施した。

外部検査において対照群及び検体投与群に観察された異常は、脱毛、涙液着染、流涙過多及び外陰部汚れで、ラットの慢性毒性試験において一般的に認められるものであった。検体投与に関連すると思われる異常は、試験期間を通じいずれの群にも見られなかった。

100ppm投与群の雌雄では、全試験期間を通じ、死亡率は対照群と同等かあるいは低値であった。1,000及び3,000ppm投与群の雌雄で、試験後半の1年間における死亡率が対照群に比して軽度増加した。試験終了時の死亡率は0、100、1,000、3,000ppm投与群の雄で各々56.3%、50.0%、63.8%、70.0%、また雌で42.5%、46.3%、48.8%、57.5%であった。

体重変化; 投与開始前に2回、開始後14週までは週1回、その後16週から24週までは隔週1回、26週から38週までは4週に1回、40週から112週までは隔週1回全動物の体重を測定し、試験終了時(絶食後)にも測定した。

100ppm投与群の雄並びに100及び1,000ppm投与群の雌の平均体重は、試験期間を通じ、対照群と同等もしくは高値であった。1,000ppm群の雄では、平均体重の減少が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

1,000ppm投与群の雄における対照群とのその差は試験進行と共に拡大し、試験終了時には最大約15%の減少が認められた。1,000ppm投与群の雄で試験後半の1年の間において対照群との間に認められた体重差は、ほとんどの検査時期において統計学的に有意であった。3,000ppm投与群の雌雄の平均体重は、試験期間を通じ対照群より低値であった。対照群との体重差は試験進行と共に拡大し、試験終了時における平均体重は、対照群に比し雄で約18%、雌で約20%の減少を示した。3,000ppm投与群の雌雄における対照群との体重差は、試験期間を通じ統計学的に有意であった。

1,000及び3,000ppm投与群の雄、及び3,000ppm投与群の雌で認められた体重減少は、検体投与に関連するものと思われる。

摂餌量及び食餌効率;投与開始前、開始後14週までは週1回、その後16週から24週までは隔週1回、26週から38週までは4週に1回、そして40週から112週までは隔週1回摂餌量の測定を行なった。各測定時の体重と摂餌量の値を用いて食餌効率も算出した。

1,000及び3,000ppm投与群の雄における平均摂餌量は、対照群に比ししばしば軽度増加した。これらの差は軽微ではあったが、その多くは統計学的に有意であった。同様に、わずかではあるが統計学的に有意な平均摂餌量の増加が1,000及び3,000ppm投与群の雌でしばしば認められた。この傾向は、1,000ppm投与群の雌では投与後約30週まで、3,000ppm投与群の雌では全試験期間を通じて認められた。

検体投与群の雌雄の食餌効率は一定しなかった。対照群に比し統計学的に有意な差が数例で認められたが、検体投与に関連すると思われる一定した傾向は認められなかった。

検体摂取量;摂餌量、投与濃度及び体重から算出した1日あたりの平均検体摂取量は、100、1,000、3,000ppm投与群で雄が各々4.5、45.6、138.5mg/kg/日、また雌が5.7、58.5、190.1mg/kg/日であった。

飲水量;投与開始後12ヶ月、18ヶ月、24ヶ月及び試験終了時にそれぞれ3日間にわたり飲水量を測定し、mg/kg/日の値を算出した。試験終了時に3,000及び1,000ppm投与群の雄で平均飲水量が対照群に比して増加した。しかしこの値は変動幅が広く、対照群との間に統計学的有意差は認められなかった。検体投与群の雌に投与に関連すると思われる一貫した変化は認められなかった。

血液学的検査;投与開始前、投与開始後6、12、18、24及び26ヶ月時に各群雌雄10匹ずつ(尿検査、飲水量検査と同じ動物)を対象として、軽麻酔下において眼窩静脈洞から採血し、血色素量、ヘマトクリット値、赤血球数、血小板数、総白血球数を計測し、白血球百分率及び赤血球の形態も計算した。

次頁の表に対照群と比して統計学的有意差のみられた項目を示す。

(原報告書 Table13及びTable14)

投与群(ppm)		100 ppm					1,000 ppm					3,000 ppm				
検査時期(月)		6	12	18	24	26	6	12	18	24	26	6	12	18	24	26
項目	性別															
血色素量	雄											↓ 94				
	雌												↓ 92			
ヘマトクリット	雄															
	雌												↓ 92			
白血球数	雄															
	雌						↑ 126									

Dunnettの検定    ↑↓:p<0.05    △▽:p<0.01  
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

血色素量が3,000ppm投与群の雄で6ヶ月投与終了後、雌で12ヶ月投与終了後に有意に減少した。また、3,000ppm投与群の雌のヘマトクリット値が12ヶ月投与終了後、1,000ppm投与群の雌の白血球数が6ヶ月投与終了後に有意に変動した。しかし、これらの変化には投与期間や用量との相関性が認められなかったことから、検体投与とは無関係な変化と考えられた。

血液生化学検査;投与開始前、投与開始後6、12、18、24及び26ヶ月時に上記の血液学的検査に供した動物を対象として、その血漿を用いてGOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、LDH、血中尿酸窒素、絶食時グルコース、コレステロール、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、総ビリルビン、直接ビリルビン、ナトリウム、リン、塩素、カリウム及びカルシウムを測定した。

また、別の動物10匹を用いて、脳コリンエステラーゼ活性値を12及び26ヶ月投与終了時に、血球及び血漿コリンエステラーゼ活性値を12、18、24及び26ヶ月投与終了時に測定した。

次頁の表に対照群と比して統計学的に有意差のみられた項目を示す。

(原報告書 Table15及びTable16)

投与群(ppm)		100 ppm					1,000 ppm					3,000 ppm				
検査時期(月)		6	12	18	24	26	6	12	18	24	26	6	12	18	24	26
項目	性別															
GOT	雄								↓ 68				↓ 66		↓ 67	
	雌															
GPT	雄															
	雌										↓ 55	↓ 64				
アルカリフォスファターゼ	雄							↑ 156								
	雌													△ 208		
血中尿素窒素	雄								↑ 184							
	雌															
絶食時 グルコース	雄															
	雌		↑ 119													
コレステロール	雄											△ 185	↑ 203			
	雌															
総ビリルビン	雄															
	雌												▽ 75			

DunnettまたはDunn's Rank Sumの検定    ↑ ↓ : p<0.05    △▽ : p<0.01  
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

1,000及び3,000ppm投与群の雄で、24及び26ヶ月投与終了時において、平均尿素窒素の値が増加した。24ヶ月投与終了時の1,000ppm投与群の雄を除いては、これらの変化は対照群に比して統計学的に有意な増加ではなかった。これらの増加が検体投与に関連したものであるかは不明確であった。

平均コレステロール値が3,000ppm投与群の雄で、6及び12ヶ月投与終了時において、対照群に比し有意に増加した。平均コレステロール値の増加は、12ヶ月投与終了時の1,000ppm投与群の雄、18、24及び26ヶ月投与終了時の1,000 並びに3,000ppm投与群の雄、及び24ヶ月投与終了時の100ppm投与群の雄においても認められた。これらの変化は統計学的に有意ではなく、個体差が大きかったが、1,000及び3,000ppm投与群の雄で認められた対照群との差は検体投与に関連した変化であると考えられた。

平均アルカリフォスファターゼ値が、3,000ppm投与群の雌で、18、24及び26ヶ月投与終了時において、わずかに増加した。これらの変化は、18ヶ月投与終了時においては統計学的に有意であったが、24あるいは26ヶ月投与終了時においては有意ではなかった。24及び26ヶ月投与終了時におけるこの検査値の増加は、主として1個体が高値を示したことに起因するものであった

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

(24ヶ月時:動物番号1824、試験終了時:動物番号1854)。このことから、これらの変化は検体投与に関連しないものと考えられた。

その他、検体投与群において若干の変化が認められたが、それらは検体の濃度や投与期間に相関した変化ではなく、検体投与に起因するものではないと考えられた。

尿検査;投与開始後6、12、18、24及び26ヶ月時に血液学的検査及び血液生化学的検査に供した動物を対象として、外観、屈折率、比重、pH、蛋白、糖、ケトン、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲンの検査及び沈渣の鏡検を実施した。

6、12、24及び26ヶ月投与終了時に3,000ppm投与群の雌で尿蛋白量が100mg/dL以上を示すものが対照群に比して増加した。この傾向は、いくぶん弱いながらも3,000ppm投与群の雄においても認められた。尿蛋白量の増加は検体投与に関連した変化であると考えられた。

眼検査;投与開始前に全動物を対象として眼検査を実施した。眼瞼、涙器、結膜を肉眼的に検査し、角膜、前眼房、レンズ、虹彩、硝子体液、結膜及び視神経乳頭を倒立検眼鏡により検査した。検査に先立ちアトロピンで散瞳させた。同様に、投与開始後6、12、18及び24ヶ月時の全生存動物についても眼検査を実施した。全ての検査時期において検体の投与に関連した異常は認められなかった。

臓器重量;投与後12ヶ月時の中間屠殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として、剖検後、副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、脾臓、精巣(精巣上体を除く)、甲状腺(上皮小体を含む、固定後測定)の重量を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。

次頁の表に対照群と比して統計学的有意差を示した項目を示す。



(原報告書 Table17及びTable18)

検査時期(月)		12			26		
投与群	性別	100	1,000	3,000	100	1,000	3,000
体重	雄					▽ 84	▽ 84
	雌						▽ 79
脳重量	雄						
	雌						▽ 96
脳重量対体重比	雄					△ 119	↑ 118
	雌						△ 118
副腎重量	雄						
	雌						↓ 71
脾重量	雄						
	雌						↓ 65
心重量	雄						
	雌						▽ 85
心重量対脳重量比	雄						
	雌						↓ 89
腎重量	雄						
	雌						↓ 87
腎重量対体重比	雄			△ 120		↑ 140	
	雌						
肝重量対体重比	雄			△ 124		↑ 122	↑ 112
	雌						△ 124
下垂体重量対体重比	雄						
	雌						↑ 141
甲状腺重量	雄						
	雌	↑ 120	↑ 121	↑ 121			
甲状腺重量対体重比	雄			↑ 127			
	雌			△ 141			
甲状腺重量対脳重量比	雄						
	雌		↑ 120	↑ 124		↑ 284	

Dunnett またはDunn's Rank Sumの検定 ↑ ↓ :p<0.05 △▽:p<0.01  
表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

3,000ppm投与群の雄の投与1年時の計画殺動物において、肝臓、腎臓及び甲状腺の平均臓器重量が、それぞれの比体重値及び比脳重量値と同様に軽度増加した。これらの臓器の比体重値の増加はすべて統計学的に有意であり、検体投与に関連した変化と考えられた。

全ての検体投与群の雌で平均甲状腺重量が比体重値及び比脳重量値と同様にわずかに増加した。甲状腺重量の増加は全投与群で統計学的に有意であった。甲状腺の比脳重量値は3,000及び1,000ppm投与群で統計学的に有意であった。比体重値は3,000ppm投与群において

のみ有意であった。これらには検体濃度との関連性がなく、また、試験終了時において対照群との間に明らかな差が認められなかったため、その毒性学的意義は明らかでなかった。

3,000ppm投与群の雌では、試験終了時に副腎及び脾臓の臓器重量が、それぞれの比体重値及び比脳重量値と同様に減少した。これらの変動は、大部分が統計学的に有意でなかったが、検体投与に関連する作用とも考えられた。その他の臓器においても、最終計画殺時に重量の変動を認めたが、これらの変動は体重の低下に伴うものと考えられ、検体投与に直接関連した変化とは解釈されなかった。

肉眼的病理検査;投与後12ヶ月時の中間屠殺動物、試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として検査を行った。全動物の肉眼的病理検査の所見をまとめたところ、ある特定の性及び投与群に高い発生頻度で認められた所見として以下のようなものがあつた。

- 1) 3,000ppm投与群雌における胃の結節及び腫瘤
- 2) 3,000ppm投与群雌における副腎の退色
- 3) 3,000ppm投与群雌雄における腎臓の表面粗造化
- 4) 3,000ppm投与群雄における肝臓の退色及び小葉像明瞭化
- 5) 全ての検体投与群の雄における精巣の小型化及び軟化

この剖検時に観察された精巣の小型化の所見は、この所見を示す動物の大部分が試験途中で死亡し、これら途中死亡動物については臓器重量を測定しなかったため精巣重量には反映されていない。精巣の小型化を示す動物の大部分には、組織学的病理検査において、精巣の形成不全、生殖上皮の変性及び萎縮が観察された。

病理組織学的検査;上記の肉眼的病理検査を実施した全動物を対象として、重量測定臓器を含め、大動脈(腹部)、血液塗抹標本(全計画殺動物から採血し、貧血、胸腺腫大、リンパ節疾患、肝脾腫大の認められたとき検査)、骨及び骨髄(肋骨、肋軟骨接合部)、食道、眼(視神経及び隣接のハーダー腺を伴う、両眼)、頭部、腸(盲腸、結腸、十二指腸、回腸、空腸)、肺(主幹気管支及び気管を伴う、両側)、リンパ節(腸間膜及び縦隔)、乳腺(左)、右坐骨神経、睪臓、前立腺、下顎唾液腺、精のう、骨格筋(右大腿二頭筋)、皮膚(乳腺を伴う)、脊髓(頸部、胸部)、胃、胸腺、膀胱、子宮(角及び頸部)、肉眼的病変部、腫瘤または腫瘤を疑われる部分及び近傍のリンパ節について病理標本を作成し、鏡検した。

病理所見の発生頻度については統計学的解析を実施し、対照群との有意差についてはFisherの直接確率検定法による結果を表中に示した。

#### [非腫瘍性病変]

病理組織学的検査の結果、対照群に比し統計学的に有意な発生頻度の増加を示した非腫瘍性病変が胃、鼻部、甲状腺、腎臓、肋骨、肝臓、精巣、精巣上体、精のう、脾臓、睪臓、腸間膜リンパ節に観察された。多くは加齢ラットにおいてしばしば観察されるものであり、自然発生病変と考えられた。検体の投与に関連すると考えられる所見は、以下の通りであった。

- 1) 3,000ppm投与群雌雄の腺胃粘膜腸上皮化生
- 2) 100、1,000及び3,000ppm投与群の雌雄における慢性腎症
- 3) 1,000及び3,000ppm投与群雌雄の甲状腺におけるろ胞嚢胞化及びろ胞上皮過形成
- 4) 100、1,000及び3,000ppm投与群の雌における小葉中心性肝細胞蛋白様変性(混濁腫脹)
- 5) 3,000ppm投与群の雌における小葉中心性肝細胞壊死

[腫瘍性病変]

検体の投与に関連すると考えられる腫瘍性病変の発生頻度の増加が胃、甲状腺、及び鼻部に認められた。各臓器における腫瘍発生動物数は下表の通りであった。

(原報告書 Table21及びTable22)

性別	雄				雌			
	投与群(ppm)	100	1,000	3,000	100	1,000	3,000	
胃:検査動物	78	80	80	79	80	78	80	
腫瘍発生動物数	0	0	0	2	0	0	20**	
甲状腺:検査動物数	77	79	78	79	78	77	80	
腺腫発生動物数	2	7	2	28**	0	1	7**	
腺癌発生動物数	0	1	1	2	1	1	4	
鼻部:検査動物数	79	75	77	79	80	79	77	
腺腫発生動物数	0	0	4	13**	0	0	9**	
腺癌発生動物数	0	0	0	1	0	0	2	

注)表中の数値は良性、悪性いずれの腫瘍の発生の認められた動物の総数。

Fisherの直接確率検定法 \* : $p < 0.05$  \*\* : $p < 0.01$

胃における腫瘍は、3,000ppm投与群のみに認められ、特に雌では対照群に比し統計学的に有意であった。本試験報告書中においてこれらの胃腫瘍は腺胃粘膜及び胃の間葉系組織の悪性腫瘍と診断されたが、その後の詳細な病理組織学的検査の結果、主として悪性の高度に未分化な胃カルチノイドであることが判明した(資料6-3)。その発生メカニズムについても、追加試験研究の結果、胃粘膜に対する毒性が引金となる非遺伝毒性的な閾値のあるメカニズムが関与していることが判明している(資料6-1、2、4~8)。

甲状腺ろ胞腫瘍の発生頻度が3,000ppm群雌雄及び1,000ppm雌において対照群に比し統計学的に有意に増加した。追加試験研究の結果、この腫瘍の発生は、検体の投与による肝UDPGT酵素誘導によって生じる循環甲状腺ホルモン排泄の増加によるもので、ラットに特異的な現象であることが判明している(資料6-2)。

鼻粘膜における腺腫の発生頻度が3,000ppm群雌雄及び1,000ppm雌において対照群に比し統計学的に有意に増加した。追加試験研究の結果、この腫瘍の発生にはラットに特有な代謝が関与する非遺伝毒性的な閾値のあるメカニズムが関与していることが判明している(資料6-2)。

その他、乳腺腫瘍、腎皮質腫瘍、肝腫瘍の発生が認められたが、いずれも対照群に対し統計学的有意差は認められず、検体の投与に関連するものではないと判断された。

各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数は下表の通りであった。

性別		雄				雌			
投与群(ppm)		対照	100	1,000	3,000	対照	100	1,000	3,000
検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80
腫瘍数	良性	53	88	64	108	120	126	147	147
	悪性	38	34	40	33	49	50	59	78
腫瘍総数		91	122	104	141	169	176	206	225
良性腫瘍発生動物数		36	56**	45	55**	62	66	67	63
悪性腫瘍発生動物数		31	28	29	28	35	38	40	50
腫瘍動物数		52	64	52	63	68	71	72	70

Fisherの直接確率検定法 \*:p<0.05 \*\*:p<0.01

試験終了時において、原発性腫瘍を1つ以上有する動物の比率は、対照群より100及び3,000ppm投与群の雄の方が高率であった。100、1,000及び3,000ppm投与群の雄に認められた原発性腫瘍の総数は対照群の雄で観察された比率よりも高かったが、対照群との間の統計学的な有意差はいずれの投与群にも認められなかった。100、1,000及び3,000ppm投与群の雄では、良性腫瘍の総数及び良性腫瘍を1つ以上有する動物の比率が対照群と比較して高い値を示した。しかし、対照群との間に統計学的な有意差が認められたのは、100及び3,000ppm投与群の雄における良性腫瘍を1つ以上有する動物の比率に関してだけであった。1,000ppm投与群の雄で観察された種々の良性腫瘍とそれらの発生頻度を対照群に認められた良性腫瘍と比較した結果、検体投与との関連性はないことが判明した。雄の各投与群では、発生した悪性腫瘍の総数及び悪性腫瘍を1つ以上有する動物の比率は対照群の雄と比較して差がなかった。

試験終了時の検体投与群の全ての雌に関しては、100、1,000及び3,000ppm投与群において原発性腫瘍(悪性・良性)を1つ以上有している動物の比率は、対照群のそれと比べ大差なかった。しかし、その中でも1,000及び3,000ppm投与群の雌では多くの原発性腫瘍(悪性・良性)が認められた。また、1つ以上の悪性腫瘍を有する動物の比率は3,000ppm投与群の雌において最も高かった。但し、これらはいずれも統計学的には有意ではなかった。

本剤のラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験における影響として、3,000ppm投与群では対照群に比し雄で約18%、雌で約20%体重増加が減少し、雌では肝細胞壊死が有意に増加、また雌雄とも死亡率の増加が認められたことから、明らかにこの投与量は、最大耐量を超えるものであったと考えられた。この投与量においては、雌で胃、甲状腺、鼻部の腫瘍、雄では甲状腺及び鼻部の腫瘍の発生頻度が統計学的に有意に増加した。

1,000ppm投与群においても、死亡率、体重、摂餌量及び生化学的検査結果に軽度の変化が認められ、この投与量で最大耐量に達していたことが示唆された。また、雌においては甲状腺及び鼻部の腫瘍の発生頻度が統計学的に有意に増加した。非腫瘍性病変としては雌雄に甲状腺ろ胞嚢胞化及び甲状腺ろ胞上皮過形成、慢性腎症、小葉中心性肝細胞蛋白様変性が認められた。

100ppm投与群では、雌雄に慢性腎症、及び雌に小葉中心性肝細胞蛋白様変性が認められたことから、この投与量を最小中毒量と判定した。

本試験から無毒性量を判定することはできなかった。

腫瘍性病変の発生頻度(12か月中間屠殺前の途中死亡) (原報告書 Table21及びTable22)

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	100	1,000	3,000	0	100	1,000	3,000
12 カ 月 中 間 屠 殺 前 の 途 中 死 亡	脳	剖検動物数	5	0	4	4				
		星状細胞腫	0	0	1	1				
	肺	剖検動物数	6	0	4	4	0	5	3	2
		癌(悪性) 浸潤性潰瘍(悪性)	1	0	0	0	0	1	0	0
	胸腺	剖検動物数	6	0	4	3				
		悪性胸腺腫(悪性)	1	0	0	0				
	脾臓	剖検動物数	6	0	4	4				
		血管肉腫(悪性)	0	0	1	0				
	骨髓	剖検動物数	6	0	3	3	0	4	3	2
		骨髓性白血病(悪性)	1	0	0	0				
		顆粒球性白血病(悪性)					0	1	0	0
	下垂体腺	剖検動物数					0	4	3	2
		末端部:腺癌(良性)					0	1	0	0
	副腎腺	剖検動物数					0	5	3	2
		皮質:腺腫(良性/片側)					0	1	0	0
	乳房	剖検動物数					0	3	2	2
		癌(悪性)					0	0	1	0
	心膜	剖検動物数	1	0	0	0				
		浸潤性腫瘍(悪性)	1	0	0	0				
	乳房その他	剖検動物数					0	2	2	0
線維腺腫(良性)						0	0	1	0	
癌(悪性)						0	1	1	0	
縦隔膜組織	剖検動物数	1	0	2	0					
	中皮腫(悪性)	0	0	1	0					
骨、その他	剖検動物数	0	1	1	0					
	軟骨芽細胞腫(悪性)	0	0	1	0					

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

腫瘍性病変の発生頻度(12か月中間屠殺) (原報告書 Table21及びTable22)

臓器及び病変			投与量(ppm)	雄				雌			
				0	100	1,000	3,000	0	100	1,000	3,000
脳		剖検動物数	10	10	10	10					
		神経膠腫(悪性)	1	0	0	0					
肺		剖検動物数	10	10	10	10					
		癌(悪性)	0	0	0	1					
膵臓		剖検動物数	10	10	10	10					
		腺房細胞腺腫(良性)	0	1	0	0					
膀胱		剖検動物数					10	10	10	10	
		尿路上皮:癌(悪性)					1	0	0	0	
子宮		剖検動物数					10	10	9	10	
		子宮内膜:間質ホリブ(良性)					1	1	0	0	
下垂体腺		剖検動物数	10	9	10	9	10	10	10	10	
		末端部:腺腫(良性)	1	0	1	0	1	1	0	0	
甲状腺		剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
		C細胞癌(悪性)	0	2	0	0	0	0	1	0	
副腎腺		剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
		皮質:腺腫(良性/片側)	0	2	1	2	0	2	3	3	
		皮質:腺腫(良性/両側)					0	0	0	1	
		髄質:腺腫(良性/片側)					0	1	0	0	
乳房		剖検動物数					10	10	10	10	
		癌(悪性)					0	2	0	0	
		腺腫(良性)					0	0	0	1	
乳房その他		剖検動物数					4	2	3	5	
		線維腺腫(良性)					1	0	1	1	
		癌(悪性)					0	1	1	3	
皮膚その他		剖検動物数	1	5	3	1					
		角化棘細胞腫(良性)	1	0	0	1					
良性腫瘍数			2	3	3	2	3	7	5	6	
悪性腫瘍数			3	2	4	2	1	6	4	3	
良性及び悪性腫瘍数			5	5	6	4	4	13	9	9	
良性腫瘍発生動物数			2	2	2	2	3	6	5	4	
悪性腫瘍発生動物数			3	2	3	2	1	4	4	3	
腫瘍発生動物数			5	4	5	4	3	9	8	5	

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

腫瘍性病変の発生頻度(12か月中間屠殺から最終屠殺までの間の途中死亡) - 1

(原報告書 Table21及びTable22)

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	100	1,000	3,000	0	100	1,000	3,000
12ヶ月 中間屠殺から 最終屠殺までの 間の途中死亡	脳	剖検動物数	38	40	47	52	34	32	36	44
		星状細胞腫(悪性)	2	0	0	2	0	0	1	0
		神経膠腫(悪性)	0	0	1	0	1	0	0	0
		乏突起神経膠細胞腫(悪性)	0	0	0	1				
		脳室上衣細胞腫(悪性)	0	0	0	2				
		顆粒細胞腫(悪性)	0	0	1	0				
	神経	剖検動物数	36	38	45	50				
		悪性神経線維腫(悪性)	1	0	0	0				
	心臓	剖検動物数	39	39	47	52				
		悪性神経繊維腫(悪性)	0	0	1	0				
	肺	剖検動物数	39	39	47	52				
		浸潤性腫瘍(悪性)	0	0	0	1				
	縦隔膜リンパ節	剖検動物数	29	39	44	47	33	28	32	41
		悪性リンパ腫(悪性)	1	0	1	0	0	2	0	0
	横隔膜リンパ節	剖検動物数	36	36	44	46	32	29	34	44
		血管肉腫(悪性)	0	1	0	0				
	胸腺	剖検動物数	21	29	28	40	25	14	27	27
		悪性胸腺腫(悪性)					1	0	0	0
	脾臓	剖検動物数	37	38	47	51	33	32	36	41
		顆粒球性白血病(悪性)					0	0	1	0
リンパ球性白血病(悪性)		1	1	2	0	0	0	0	1	
骨髄	剖検動物数	33	37	43	50					
	骨髄性白血病(悪性)	0	0	0	1					
	顆粒球性白血病(悪性)	0	1	0	0					
肝臓	剖検動物数	37	39	46	51	34	32	36	44	
	腫瘍性小結節(良性)	1	0	2	3	1	0	2	4	
	肝細胞性癌(悪性)	1	3	0	1	0	0	0	1	
	悪性リンパ腫(悪性)					0	0	0	1	
	血管肉腫(悪性)					0	0	0	1	
	胆細胞性癌(悪性)					0	0	0	1	
胃	剖検動物数	37	40	47	51	34	30	36	44	
	癌肉腫(悪性)					0	0	0	9	
	粘膜:潜在癌(悪性)	0	0	0	1					
	基底扁平上皮癌(悪性)	0	0	1	0					
	基底細胞癌(悪性)	1	0	1	1					
	癌(悪性)					0	0	0	3	
	未分化肉腫(悪性)					0	0	0	2	
	平滑筋肉腫(悪性)	0	0	0	1	0	0	0	2	
	憩室腺腫(良性)					0	0	1	0	
	脂肪腫(良性)					0	0	0	1	
未分化癌(悪性)					0	0	0	1		

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

腫瘍性病変の発生頻度(12か月中間屠殺から最終屠殺までの間の途中死亡) - 2

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	100	1,000	3,000	0	100	1,000	3,000
12 ヶ 月 中 間 屠 殺 か ら 最 終 屠 殺 ま で の 間 の 途 中 死 亡	膵臓	剖検動物数	37	38	45	52	34	31	36	41
		腺房細胞腺腫(良性)	0	2	1	0				
		島細胞癌(悪性)	1	0	0	1				
		島細胞腺腫(良性)	0	2	0	1	0	1	0	0
	回腸	剖検動物数	20	22	22	27				
		癌(悪性)	0	0	0	1				
	盲腸	剖検動物数	26	31	28	33				
		平滑筋肉腫(悪性)	0	0	1	0				
	腎臓	剖検動物数	38	40	46	52	34	31	36	44
		腎皮質腫瘍(x-u)	3	1	3	8				
		脂肪肉腫(悪性/片側)	0	0	0	2	1	0	0	0
		尿路上皮:乳頭腫(良性/片側)	0	0	0	1				
尿路上皮:癌(悪性/片側)						1	0	0	0	
膀胱	剖検動物数	33	35	40	52	32	29	35	44	
	尿路上皮:癌(悪性)					0	0	0	1	
	尿路上皮:乳頭腫(良性)	0	0	1	0					
精巣	剖検動物数	39	40	47	52					
	間質細胞腫瘍(良性/片側)	1	1	1	2					
	間質細胞腫瘍(良性/両側)	0	0	1	0					
前立腺	剖検動物数	36	38	45	51					
	癌(悪性)	0	0	1	1					
卵巢	剖検動物数					33	32	35	43	
	卵巢男性胚細胞腫(良性/片側)					0	1	0	0	
	悪性顆粒層-膜細胞腫(悪性/片側))					0	0	1	0	
	顆粒層-膜細胞腫(良性/両側)					0	0	1	0	
子宮	剖検動物数					34	32	36	44	
	子宮内膜:間質/血管ホリ-ア(良性)					2	2	2	4	
	平滑筋腫(良性)					1	0	0	0	
	子宮内膜間質肉腫(悪性)					0	1	2	2	
	子宮内膜:癌(悪性)					1	0	1	1	
下垂体腺	剖検動物数	36	36	43	44	32	30	34	40	
	末端部:腺腫(良性)	13	16	15	11	26	17	24	18	
	中間部:腺腫(良性)	0	0	0	3					
	末端部:癌(悪性)					2	6	4	3	
甲状腺	剖検動物数	37	39	45	51	32	31	36	43	
	髄質癌(悪性)	3	5	2	2	2	3	6	2	
	ろ胞腺腫(良性)	0	5	1	22	0	1	2	11	
	ろ胞癌(悪性)	0	1	1	1	0	0	0	1	
上皮小体腺	剖検動物数	27	28	33	41	18	19	29	24	
	腺腫(良性/片側)	0	0	1	2	0	0	1	0	
副腎腺	剖検動物数	36	39	47	52	34	30	36	43	
	皮質:腺腫(良性/片側)	5	10	3	11	8	5	14	6	
	皮質:腺腫(良性/両側)	0	1	1	2	2	0	0	2	
	髄質:腺腫(良性/片側)	5	6	4	7	1	1	0	0	
	髄質:腺腫(良性/両側)	0	2	1	0	0	2	0	0	
	髄質:癌(悪性/片側)	1	1	3	0					
	皮質:癌(悪性/片側)	0	1	0	0					

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。



腫瘍性病変の発生頻度(12か月中間屠殺から最終屠殺までの間の途中死亡) - 3

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	100	1,000	3,000	0	100	1,000	3,000
12ヶ月 中間屠殺から 最終屠殺までの 間の途中死亡	眼	剖検動物数								
		ブドウ膜神経線維(良性/片側)								
	筋肉	剖検動物数	38	37	47	49	34	32	36	42
		線維肉腫(悪性) 脂肪腫(良性)	0	0	0	1	0	0	0	1
	盲腸	剖検動物数	23	27	34	37	33	30	34	40
		乳房(悪性) 線維腺腫(良性)	1	0	0	0	2	1	2	2
	耳	剖検動物数	17	14	14	9				
		扁平上皮乳頭腫	0	0	1	0				
	四肢	剖検動物数	7	9	9	7				
		扁平上皮乳頭腫(良性)	1	0	0	0				
	頭/鼻甲介	剖検動物数	38	39	47	51	34	32	35	43
		神経線維腫(良性) 鼻粘膜:腺腫(良性) 鼻粘膜:癌(悪性)	0	1	0	0	0	0	3	2
		0	0	0	1	0	0	0	0	1
	腸管膜	剖検動物数	8	11	12	18	4	3	2	7
		組織球性肉腫(悪性)	1	0	0	0	1	0	0	7
	乳房その他	剖検動物数					23	23	25	29
		線維腺腫(良性) 癌(悪性) 癌肉腫(悪性) 腺腫(良性)					8	9	15	16
							5	5	11	6
							1	1	1	2
							0	3	2	0
縦隔組織	剖検動物数	17	15	13	22	4	7	5	5	
	悪性傍神経節腫(悪性) 冬眠腺腫(良性) 中皮腫(悪性)	0	0	0	1	0	0	0	1	
	0	1	0	2	0	0	0	0		
皮膚その他	剖検動物数	17	32	26	27	21	22	24	20	
	組織球性肉腫(悪性) 扁平上皮乳頭腫(良性) 線維腫(良性) 基底細胞癌(悪性) 扁平上皮癌(悪性) 角化棘細胞腫(良性) 悪性リンパ腫(悪性) 脂肪腫(良性) 良性鱗状角化症(良性) 線維肉腫(悪性)	2	1	1	0	1	0	0	0	
	1	0	1	0	0	1	0	0		
	1	1	1	4	0	1	2	2		
	0	0	0	1						
	0	0	1	1						
	0	0	1	0	0	1	0	0		
	0	2	0	0	1	0	0	1		
	0	0	1	0						
	0	0	1	0	0	0	0	2		
ジンバル腺	剖検動物数	32	36	45	50	26	32	32	40	
	鱗状-脂肪細胞癌(悪性) 扁平上皮癌(悪性)	0	2	1	1	0	0	0	2	
					1	0	0	1		

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

腫瘍性病変の発生頻度(最終屠殺)－1 (原報告書 Table21及びTable22)

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	100	1,000	3,000	0	100	1,000	3,000
最終屠殺	脳	剖検動物数					36	33	31	24
		神経膠腫(悪性)					0	0	1	0
		顆粒細胞腫(悪性)					1	0	0	0
	縦隔膜リンパ節	剖検動物数	22	26	18	13	33	26	27	22
		悪性リンパ腫(悪性)	1	0	0	0	1	0	0	0
		組織球肉腫(悪性)	1	0	0	0				
	腸管膜リンパ節	剖検動物数	25	30	19	14				
		血管肉腫(悪性)	2	1	0	0				
	脾臓	剖検動物数					36	33	31	24
		血管肉腫(悪性)					0	0	0	1
		未分化肉腫(悪性)					0	0	0	1
	肝臓	剖検動物数	25	30	19	14	36	33	31	24
		腫瘍性結節(良性)	0	2	2	3	3	4	1	1
		肝細胞癌(悪性)	2	2	4	0				
		組織球肉腫(悪性)	1	0	0	0				
	唾液腺	剖検動物数								
		血管肉腫(悪性)								
	胃	剖検動物数					36	33	31	24
		癌肉腫(悪性)					0	0	0	2
		基底扁平上皮癌(悪性)					1	0	0	2
癌(悪性)						0	0	0	2	
噴門瘻:扁平上皮乳頭腫(良性)						0	0	0	1	
膵臓	剖検動物数	25	30	19	14	36	32	30	23	
	島細胞腺腫(良性)	2	3	1	3	4	3	3	0	
	腺房細胞癌(悪性)	0	1	0	0					
空腸	剖検動物数	25	30	19	14					
	平滑筋肉腫(悪性)	0	0	1	0					
腎臓	剖検動物数	25	29	19	14	36	32	31	24	
	腎皮質腫瘍(x-u)	1	1	1	0	0	1	1	3	
	腎皮質腫瘍(x-b)	0	0	0	1					
膀胱	剖検動物数	25	30	19	14	34	31	31	24	
	尿細胞層乳頭腫(良性)	0	0	0	1	0	0	0	1	
精巣	剖検動物数	25	30	19	14					
	間質細胞腫(良性/片側)	2	2	2	2					
	間質細胞腫(良性/両側)	1	1	1	0					
卵巢	剖検動物数					36	33	31	24	
	卵巢男性胚細胞腫(良性/片側)					0	1	0	0	
	顆粒層-膜細胞腫(良性/片側)					1	0	0	0	
	顆粒層-膜細胞腫(良性/両側)					0	0	0	1	

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

腫瘍性病変の発生頻度(最終屠殺) - 2

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	100	1,000	3,000	0	100	1,000	3,000
最終屠殺	子宮	剖検動物数					36	33	30	24
		子宮内膜:間質/血管ホリ-プ(良性)					3	2	1	3
		子宮内膜:間質肉腫(悪性)					0	1	0	0
		子宮内膜:癌(悪性)					1	1	0	2
		子宮内膜:癌肉腫(悪性)					0	0	1	0
	下垂体腺	剖検動物数	18	28	15	13	36	33	27	22
		末端部:腺腫(良性)	5	13	8	4	25	30	21	16
		末端部:癌(悪性)					0	1	0	0
	甲状腺	剖検動物数	25	30	19	14	36	33	31	24
		C細胞癌(悪性)	7	6	7	2	8	5	6	3
		ろ胞細胞腺腫(良性)	2	2	1	6	0	0	5	13
		ろ胞細胞癌(悪性)	0	0	0	1	1	1	4	0
	上皮小体腺	剖検動物数	22	23	18	12	24	26	22	19
		腺腫(良性/片側)	1	1	0	0	1	0	0	0
	副腎腺	剖検動物数	25	30	19	13	35	33	30	24
		皮質:腺腫(良性/片側)	5	1	3	1	5	7	11	5
		皮質:腺腫(良性/両側)	0	0	2	1	4	1	1	3
		髄質:腺腫(良性/片側)	3	4	0	0	4	4	2	0
		髄質:癌(悪性/両側)	0	2	0	0	0	1	0	1
		皮質:癌(悪性/片側)	2	0	1	0	2	2	1	0
皮質:癌(悪性/両側)		1	2	0	1	1	0	0	0	
乳房	剖検動物数					34	31	31	23	
	癌(悪性)					3	2	3	1	
	線維腺腫(良性)					1	2	2	1	
耳	剖検動物数	8	13	5	3					
	線維肉腫(悪性)	1	0	0	0					
四肢	剖検動物数	9	14	6	4					
	扁平上皮乳頭腫(良性)	1	0	0	0					
膣	剖検動物数					36	32	31	22	
	未分化肉腫(悪性)					0	1	0	1	
頭/鼻甲介	剖検動物数	25	27	18	14	36	33	29	22	
	鼻粘膜:腺腫(良性)	0	0	4	6	0	0	6	8	
	鼻粘膜:癌(悪性)					0	0	0	1	
	神経節細胞腫(良性)	0	1	0	0					
	扁平上皮癌(悪性)					0	0	1	1	
腸管膜	剖検動物数	0	4	2	2	2	2	2	0	
	組織球肉腫(悪性)	0	1	0	0					
	神経線維腫(良性)					0	1	0	0	
乳房 その他	剖検動物数	1	2	3	0	19	21	20	16	
	線維腺腫(良性)	0	1	0	0	12	18	14	14	
	癌(悪性)					6	8	5	7	
	腺腫(良性)					1	0	3	1	

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

腫瘍性病変の発生頻度(最終屠殺)－3

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	100	1,000	3,000	0	100	1,000	3,000
最終屠殺	縦隔組織	剖検動物数	1	2	0	0				
		冬眠腺腫(良性)	1	0	0	0				
	皮膚その他	剖検動物数	6	9	8	7	12	8	13	5
		組織球肉腫(悪性)	0	1	0	1	1	0	0	0
		基底細胞癌(悪性)	0	0	1	0				
		線維腫(良性)					2	0	1	0
		扁平上皮癌(悪性)	0	0	1	0				
		角化棘細胞腫(良性)	0	1	1	1	0	0	0	1
		線維肉腫(悪性)					1	1	0	0
		基底－扁平上皮癌(悪性)	1	0	0	0				
	血管肉腫(悪性)	0	0	0	1					
	柔組織	剖検動物数					0	0	2	0
		脂肪肉腫(悪性)					0	0	1	0

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

腫瘍性病変の発生頻度(全動物)－1 (原報告書 Table21及びTable22)

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	100	1,000	3,000	0	100	1,000	3,000
全動物	脳	剖検動物数	78	80	80	80	80	79	80	80
		星状細胞腫(悪性)	2	0	1	3	0	0	1	0
		神経膠腫(悪性)	1	0	1	0	1	0	1	0
		乏突起神経膠細胞腫(悪性)	0	0	0	1				
		脳室上衣細胞腫(悪性)	0	0	0	2				
		顆粒細胞腫(悪性)	0	0	1	0	1	0	0	0
	神経	剖検動物数	77	78	76	77				
		悪性神経線維腫(悪性)	1	0	0	0				
	心臓	剖検動物数	80	79	79	80				
		悪性神経線維腫(悪性)	0	0	1	0				
	肺	剖検動物数	80	79	80	79	80	78	80	80
		癌(悪性)	0	0	0	1	0	1	0	0
		浸潤性腫瘍(悪性)	1	0	0	1				
	縦隔膜リンパ節	剖検動物数	66	73	75	72	76	64	71	73
		悪性リンパ腫(悪性)	2	0	1	0	1	2	0	0
		組織球性肉腫(悪性)	1	0	0	0				
	横隔膜リンパ節	剖検動物数	77	76	77	73	76	76	78	80
		血管肉腫(悪性)	2	2	0	0				
		組織球性肉腫(悪性)					1	0	0	0
	胸腺	剖検動物数	51	62	54	61	59	54	66	57
悪性胸腺腫(悪性)		1	0	0	0	1	0	0	0	
胸腺腫(良性)		0	0	1	0					
脾臓	剖検動物数	78	78	80	79	79	80	80	77	
	顆粒球性白血病(悪性)					0	0	1	0	
	リンパ球性白血病(悪性)	1	1	2	0	0	0	0	1	
	血管肉腫(悪性)	0	0	2	1	0	0	0	1	
	未分化肉腫(悪性)					0	0	0	1	
骨髄	剖検動物数	73	77	73	77	73	72	76	76	
	骨髄性白血病(悪性)	1	0	0	1					
	顆粒球性白血病(悪性)	0	1	0	0	0	1	0	0	
肝臓	剖検動物数	78	79	79	79	80	80	80	80	
	腫瘍性小結節(良性)	1	2	4	6	4	4	3	5	
	肝細胞性癌(悪性)	3	5	4	1	0	0	0	1	
	悪性リンパ腫(悪性)					0	0	0	1	
	血管肉腫(悪性)					0	0	0	1	
	胆細胞性癌(悪性)					0	0	0	1	
	組織球性肉腫(悪性)	1	0	0	0					

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

腫瘍性病変の発生頻度(全動物)-2

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	100	1,000	3,000	0	100	1,000	3,000
胃		剖検動物数	78	80	80	79	80	78	80	80
		癌肉腫(悪性)					0	0	0	11**
		粘膜:潜在癌(悪性)	0	0	0	1				
		基底扁平上皮癌(悪性)	0	0	1	0	1	0	0	2
		基底細胞癌(悪性)	1	0	1	1				
		癌(悪性)					0	0	0	5
		未分化肉腫(悪性)					0	0	0	2
		平滑筋肉腫(悪性)	0	0	0	1	0	0	0	2
		憩室腺腫(良性)					0	0	1	0
		脂肪腫(良性)					0	0	0	1
		未分化癌(悪性)					0	0	0	1
		噴門窪:扁平上皮乳頭腫(良性)					0	0	0	1
脾臓		剖検動物数	78	78	78	80	80	78	79	75
		腺房細胞腺腫(良性)	0	3	1	0				
		島細胞癌(悪性)	1	0	0	1				
		島細胞腺腫(良性)	2	5	1	4	4	4	3	0
		腺房細胞癌(悪性)	0	1	0	0				
空腸		剖検動物数	70	68	62	66				
		平滑筋肉腫(悪性)	0	0	1	0				
回腸		剖検動物数	59	62	54	54				
		癌(悪性)	0	0	0	1				
盲腸		剖検動物数	66	71	61	59				
		平滑筋肉腫(悪性)	0	0	1	0				
腎臓		剖検動物数	79	79	79	80	80	78	80	80
		腎皮質腫瘍(x-u)	4	2	4	8	0	1	1	3
		腎皮質腫瘍(x-b)	0	0	0	1				
		脂肪肉腫(悪性/片側)	0	0	0	2	1	0	0	0
		尿路上皮:乳頭腫(良性/片側)	0	0	0	1				
		尿路上皮:癌(悪性/片側)					1	0	0	0
膀胱		剖検動物数	74	75	73	79	80	78	80	80
		尿路上皮:癌(悪性)					1	0	0	1
		尿路上皮:乳頭腫(悪性)	0	0	1	1	0	0	0	1
精巣		剖検動物数	80	80	80	80				
		間質細胞腫瘍(良性/片側)	3	3	3	4				
		間質細胞腫瘍(良性/両側)	1	1	2	0				
前立腺		剖検動物数	77	77	78	78				
		癌(悪性)	0	0	1	1				
卵巢		剖検動物数					79	80	79	79
		卵巢男性胚細胞腫(良性/片側)					0	2	0	0
		悪性顆粒層-膜細胞腫(悪性/片側)					0	0	1	0
		顆粒層-膜細胞腫(良性/片側)					1	0	0	0
		顆粒層-膜細胞腫(良性/両側)					0	0	1	1

Fisherの直接確率検定法 \*\*:対照群と有意差あり(p<0.01)

腫瘍性病変の発生頻度(全動物) - 3

臓器及び病変			投与量(ppm)				雄				雌			
			0	100	1,000	3,000	0	100	1,000	3,000	0	100	1,000	3,000
全動物	子宮	剖検動物数					80	77	77	80				
		子宮内膜:間質/血管ホリ-フ(良性)					6	5	3	7				
		平滑筋腫(良性)					1	0	0	0				
		子宮内膜間質肉腫(悪性)					0	2	2	2				
		子宮内膜:癌(悪性)					2	1	1	3				
		子宮内膜:癌肉腫(悪性)					0	0	1	0				
	下垂体腺	剖検動物数	70	73	72	69	78	77	74	74				
		末端部:腺腫(良性)	19	29	24	15	52	49	45	34				
		中間部:腺腫(良性)	0	0	0	3								
		末端部:癌(悪性)					2	7	4	3				
	甲状腺	剖検動物数	77	79	78	79	78	77	74	74				
		C細胞癌(悪性)	10	13	9	4	10	8	13	5				
		ろ胞腺腫(良性)	2	7	2	28**	0	1	7**	24**				
		ろ胞癌(悪性)	0	1	1	2	1	1	4	1				
	上皮小体腺	剖検動物数	63	59	63	65	48	57	63	51				
		腺腫(良性/片側)	1	1	1	2	1	0	1	0				
腎臓	剖検動物数	77	79	80	79	79	78	79	79					
	皮質:腺腫(良性/片側)	10	13	7	14	13	15	28	14					
	皮質:腺腫(良性/両側)	0	1	3	3	6	1	1	6					
	髄質:腺腫(良性/片側)	8	10	4	7	5	6	2	0					
	髄質:腺腫(良性/両側)	0	4	1	0	0	2	0	0					
	髄質:癌(悪性/片側)	3	1	4	0									
	髄質:癌(悪性/両側)					0	1	0	1					
	皮質:癌(悪性/片側)	1	3	0	1	2	3	2	2					
	皮質:癌(悪性/両側)					1	0	0	0					
眼	剖検動物数					80	69	75	71					
	ブドウ膜:神経線維腫(良性/片側)					0	0	0	1					
筋肉	剖検動物数	79	77	79	76	79	80	79	77					
	線維肉腫(悪性)	0	0	0	1									
乳房	剖検動物数	51	55	60	56	77	74	77	75					
	癌(悪性)	1	0	0	0	5	5	6	3					
	腺腫(良性)					0	0	0	1					
	線維腺腫(良性)					2	4	4	3					
耳	剖検動物数	31	29	22	17									
	扁平上皮乳頭腫(良性)	0	0	1	0									
	線維肉腫(悪性)	1	0	0	0									
四肢	剖検動物数	17	23	15	11									
	扁平上皮乳頭腫(良性)	2	0	0	0									
膣	剖検動物数					71	67	69	60					
	未分化肉腫(悪性)					0	1	0	1					
頭/鼻甲介	剖検動物数	79	75	77	79	80	79	77	75					
	神経線維腫(良性)	0	1	0	0									
	鼻粘膜:腺腫(良性)	0	0	4	13**	0	0	9**	10**					
	鼻粘膜:癌(悪性)	0	0	0	1	0	0	0	2					
	神経節細胞腫(良性)	0	1	0	0									
	扁平上皮癌(悪性)					0	0	1	1					

Fisherの直接確率検定法 \*\* : 対照群と有意差あり(p<0.01)

腫瘍性病変の発生頻度(全動物) - 4

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	100	1,000	3,000	0	100	1,000	3,000
全動物	腸管膜	剖検動物数	8	15	16	21	6	6	4	7
		組織球形肉腫(悪性)	1	1	0	0	1	0	0	0
		脂肪腫(良性)	0	1	0	0				
		神経線維腫(良性)					0	1	0	0
	心膜	剖検動物数	4	0	0	3				
		浸潤性腫瘍(悪性)	1	0	0	0				
	乳房その他	剖検動物数	4	5	7	2	46	48	50	50
		線維腺腫(良性)	0	1	0	0	21	27	31	31
		癌(悪性)					11	15	18	16
		癌肉腫(悪性)					1	1	1	2
		腺腫(良性)					1	3	5	1
	縦隔組織	剖検動物数	19	17	15	22	7	9	5	6
		悪性傍神経節腫(悪性)	0	0	0	1				
		冬眠腺腫(良性)	1	1	0	2	0	0	0	1
中皮腫(悪性)		0	1	1	0					
骨、その他	剖検動物数	0	0	1	0					
	軟骨芽細胞腫(悪性)	0	0	1	0					
皮膚その他	剖検動物数	28	46	37	36	35	34	41	28	
	組織球形肉腫(悪性)	2	2	1	1	2	0	0	0	
	扁平上皮乳頭腫(良性)	1	0	1	0					
	線維腫(良性)	1	1	1	4	2	1	3	2	
	基底細胞癌(悪性)	0	0	1	1					
	扁平上皮癌(悪性)	0	0	2	1					
	角化棘細胞腫(良性)	1	1	1	1	0	1	0	1	
	悪性リンパ腫(悪性)	0	0	1	0					
	脂肪腫(良性)	0	2	0	0	1	0	0	1	
	良性鱗状角化症(良性)	0	0	1	0					
	線維肉腫(悪性)					1	1	0	2	
	基底-扁平上皮癌(悪性)	1	0	0	0					
血管肉腫(悪性)	0	0	0	1						
ジンバル腺	剖検動物数	69	69	74	76	69	76	72	71	
	鱗状-脂肪細胞癌(悪性)	0	2	1	1	0	0	0	2	
	扁平上皮癌(悪性)					1	0	0	1	
柔組織	剖検動物数					0	0	3	0	
	粘液肉腫(悪性)					0	0	1	0	
	脂肪肉腫(悪性)					0	0	1	0	
良性腫瘍数			53	88	64	108	120	126	147	147
悪性腫瘍数			38	34	40	33	49	50	59	78
良性及び悪性腫瘍数			91	122	104	141	169	176	206	225
良性腫瘍発生動物数			36	56**	45	55**	62	66	67	63
悪性腫瘍発生動物数			31	28	29	28	35	38	40	50
腫瘍発生動物数			52	64	52	63	68	71	72	70

Fisherの直接確率検定法 \*\*：対照群と有意差あり(p<0.01)



非腫瘍性病変の発生頻度(12ヵ月までの途中死亡・切迫殺) (原報告書 Table21及びTable22)

臓器及び病変			投与量(ppm)	雄				雌			
				0	100	1,000	3,000	0	100	1,000	3,000
12ヶ月までの途中死亡・切迫殺	胃	剖検動物数	6	0	4	4	0	5	3	2	
		前胃扁平上皮過形成	1	0	0	1	0	3	1	2	
		前胃角化亢進	1	0	0	1	0	3	1	2	
		腺胃粘膜:慢性炎症/線維化	0	0	1	1	0	0	0	0	
		胃粘膜:鉍質沈着	0	0	0	2	0	0	0	0	
	鼻組織	剖検動物数	6	0	3	4	0	5	3	2	
		粘膜腺拡張	3	0	0	3	0	1	1	0	
		鼻粘膜杯細胞過形成	0	0	1	1	0	1	1	1	
		鼻腔内滲出物貯留	0	0	1	0	0	0	1	0	
	甲状腺	剖検動物数	5	0	4	4	0	3	3	2	
		ろ胞嚢胞化/ろ胞上皮過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	
	腎臓	剖検動物数	6	0	4	4	0	5	3	2	
		慢性腎症(両側)	3	0	2	2	0	0	0	1	
	肋骨	剖検動物数	6	0	3	3	0	5	3	2	
		骨破壊/骨軟化	1	0	0	0	0	0	0	0	
	肝臓	剖検動物数	6	0	4	4	0	5	3	2	
		肝細胞小増殖巣	0	0	0	0	0	1	0	0	
		小葉中心性肝細胞蛋白様変性	4	0	1	1	0	0	1	1	
	精のう	剖検動物数	6	0	4	4					
		分泌物減少(両側)	0	0	1	1					
肺動脈	剖検動物数	6	0	4	4	0	4	3	2		
	中膜肥厚	0	0	1	1	0	0	0	0		
胸腺	剖検動物数	6	0	4	3	0	3	2	2		
	リンパ球減少	2	0	2	1	0	0	2	0		
脾臓	剖検動物数	6	0	4	4	0	5	3	2		
	リンパ球減少	0	0	2	0	0	0	1	0		
	細網内皮系細胞過形成	0	0	2	0	0	0	0	0		
腸間膜	剖検動物数	6	0	4	3	0	4	3	2		
リンパ節	リンパ球減少	0	0	0	0	0	0	1	0		

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

非腫瘍性病変の発生頻度(12ヵ月中間屠殺) (原報告書 Table21及びTable22)

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	100	1,000	3,000	0	100	1,000	3,000
12ヶ月までの中間屠殺	胃	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		前胃扁平上皮過形成	0	6	4	6	5	7	8	7
		前胃角化亢進	0	6	4	6	5	8	8	7
		腺胃粘膜: 好中球/リンパ球様細胞集簇	5	1	0	0	0	0	1	0
		腺胃粘膜:慢性炎症/線維化	0	0	1	2	0	0	2	1
		胃粘膜:鉄質沈着	0	0	0	2	0	0	0	0
	鼻組織	剖検動物数	10	9	9	10	10	9	10	8
		粘膜腺拡張	3	3	3	1	2	4	5	1
		鼻粘膜杯細胞過形成 鼻腔内滲出物貯留	0 2	0 1	1 2	3 1	0 1	0 0	0 0	0 0
	腎臓	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		慢性腎症(両側)	3	6	7	7	2	0	1	2
	上皮小体	剖検動物数	9	8	8	8	6	9	9	7
		過形成(両側)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		肝細胞小増殖 巣	2	3	4	3	3	3	2	1
		小葉中心性肝細胞蛋白様変性	3	7	4	8	0	2	6	1
		スポンジ様嚢胞化	0	0	1	1	0	0	0	0
		小葉中心性肝細胞壊死 亜急性~慢性炎症	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 1	0 0	0 0
	肺動脈	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		中膜肥厚	1	2	4	0	0	0	0	0
胸腺	剖検動物数	9	10	9	10	9	8	10	10	
	リンパ球減少	0	0	1	0	0	1	0	0	

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

非腫瘍性病変の発生頻度(12ヵ月から最終屠殺までの途中死亡・切迫殺) - 1

(原報告書 Table21及びTable22)

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	100	1,000	3,000	0	100	1,000	3,000
12ヶ月までの中間屠殺	胃	剖検動物数	37	40	47	51	34	30	36	44
		腺胃粘膜腸上皮化生	0	3	5	10	0	1	1	5
		前胃扁平上皮過形成	23	31	36	36	27	23	29	40
		前胃角化亢進	24	31	39	37	27	24	30	40
		腺胃粘膜: 好中球/リンパ球様細胞集簇	5	9	6	15	8	8	4	5
		腺胃粘膜:慢性炎症/線維化	18	15	16	36	5	8	8	12
		胃粘膜:鉍質沈着	9	15	13	18	0	2	2	0
		結節性動脈周囲炎	4	1	4	8	1	1	0	1
	鼻組織	剖検動物数	38	39	47	51	34	32	35	43
		粘膜腺拡張	12	17	13	21	1	11	12	10
		鼻粘膜杯細胞過形成 鼻腔内滲出物貯留	2 4	4 6	10 9	10 11	1 5	0 4	1 14	3 10
	甲状腺	剖検動物数	37	39	45	51	32	31	36	43
ろ胞嚢胞化/ろ胞上皮過形成		4	5	6	5	0	1	3	9	
腎臓	剖検動物数	38	40	46	52	34	31	36	44	
	慢性腎症(両側)	21	32	35	44	2	10	14	19	
上皮小体	剖検動物数	27	28	33	41	18	19	29	24	
	過形成(両側)	7	10	9	14	0	0	0	1	
肋骨	剖検動物数	34	36	43	49	30	27	33	40	
	骨破壊/骨軟化	2	9	5	12	0	1	0	1	
	骨内線維化	2	12	7	17	0	1	0	0	
肝臓	剖検動物数	37	39	46	51	34	32	36	44	
	肝細胞小増殖 巣	3	7	7	11	5	4	8	4	
	小葉中心性肝細胞蛋白様変性	13	16	12	22	8	8	10	3	
	スポンジ様嚢胞化	4	2	12	29	1	0	1	3	
	小葉中心性肝細胞壊死 亜急性~慢性炎症	1 0	1 1	5 1	2 0	0 0	0 4	3 7	21 20	
精巣	剖検動物数	39	40	47	52					
	精上皮成熟停止(両側)	0	5	6	8					
	精上皮変性/萎縮(両側)	4	7	6	19					
	結節性動脈周囲炎(両側)	4	14	11	18					
精巣上体	剖検動物数	39	39	47	52					
	精子減少(両側)	3	7	7	15					
	精巣上体管腔内: 精液成分変性(両側)	2	7	4	11					
精のう	剖検動物数	39	39	44	51					
	分泌物減少(両側)	14	21	13	31					
肺動脈	剖検動物数	39	39	47	52	34	31	36	44	
	中膜肥厚	9	13	11	20	5	6	3	11	
胸腺	剖検動物数	21	29	28	40	25	14	27	27	
	リンパ球減少	20	27	26	38	17	12	25	27	

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

非腫瘍性病変の発生頻度(12ヵ月から最終屠殺までの途中死亡・切迫殺) - 2

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	100	1,000	3,000	0	100	1,000	3,000
12ヶ月までの中間屠殺	脾臓	剖検動物数	37	38	47	51	33	32	36	41
		リンパ球減少	2	0	1	1	9	4	17	19
		細網内皮系細胞過形成	9	7	20	17	2	1	5	7
	縦隔リンパ節	剖検動物数	11	14	8	14	10	15	10	12
		血液吸収を伴う洞拡張	0	0	0	1	1	3	0	0
	膵臓	剖検動物数	37	38	45	52	34	31	36	41
		膵脂肪症	1	0	2	0	0	2	5	2
		結節性動脈周囲炎	6	11	12	20	2	3	4	1
	心筋	剖検動物数	39	39	47	52	33	32	36	44
		鈣質沈着	2	7	8	11	0	0	1	1
	筋	剖検動物数	38	37	47	49	34	32	36	42
		鈣質沈着	0	1	1	0	0	0	0	0
	腸間膜	剖検動物数	8	11	12	18	4	3	2	7
		結節性動脈周囲炎	5	6	9	13	1	1	2	0
腸間膜リンパ節	剖検動物数	36	36	44	46	32	29	34	44	
	リンパ球減少	0	0	1	10	2	1	2	3	

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

非腫瘍性病変の発生頻度(最終屠殺) - 1 (原報告書 Table21及びTable22)

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌				
			0	100	1,000	3,000	0	100	1,000	3,000	
胃	剖検動物数		25	30	19	14	36	33	31	24	
	腺胃粘膜腸上皮化生		1	2	1	5	3	1	2	8	
	前胃扁平上皮過形成		18	16	7	7	2	16	21	18	
	前胃角化亢進		7	10	5	8	12	11	14	18	
	腺胃粘膜: 好中球/リンパ球様細胞集簇		7	3	6	8	8	4	5	13	
	腺胃粘膜:慢性炎症/線維化		24	24	17	13	31	27	22	18	
	胃粘膜:鈣質沈着		0	0	0	2	3	0	0	1	
	結節性動脈周囲炎		0	1	1	2	1	0	0	0	
	鼻組織	剖検動物数		20	19	14	10	27	25	25	20
		粘膜腺拡張		8	8	9	9	6	16	17	6
	鼻粘膜杯細胞過形成		0	2	0	2	1	0	0	1	
	鼻腔内滲出物貯留		1	2	1	1	0	1	1	2	
甲状腺	剖検動物数		25	30	19	14	36	33	31	24	
	ろ胞嚢胞化/ろ胞上皮過形成		3	1	6	7	1	1	6	10	
腎臓	剖検動物数		25	29	19	14	36	32	31	24	
	慢性腎症(両側)		20	25	16	12	11	19	16	14	
上皮小体	剖検動物数		22	23	18	12	24	26	22	19	
	過形成(両側)		0	3	5	5	0	2	1	1	
肋骨	剖検動物数		25	30	18	14	34	31	31	24	
	骨破壊/骨軟化		0	0	0	1	1	1	0	0	
	骨内線維化		0	0	0	1	1	0	0	0	
肝臓	剖検動物数		25	30	19	14	36	33	31	24	
	肝細胞小増殖巣		7	21	12	6	17	22	23	19	
	小葉中心性肝細胞蛋白様変性		1	23	16	2	9	19	14	16	
	スポンジ様嚢胞化		10	6	11	12	1	2	1	4	
	小葉中心性肝細胞壊死		0	0	0	1	0	0	0	0	
	亜急性~慢性炎症		0	0	1	1	1	0	0	0	
精巣	剖検動物数		25	30	19	14					
	精上皮成熟停止(両側)		0	0	1	1					
	精上皮変性/萎縮(両側)		5	8	5	3					
	結節性動脈周囲炎(両側)		2	8	6	2					
精巣上体	剖検動物数		25	28	19	14					
	精子減少(両側)		1	4	5	2					
	精巣上体管腔内: 精液成分変性(両側)		1	3	6	2					
精のう	剖検動物数		6	0	4	4					
	分泌物減少(両側)		0	0	1	1					
肺動脈	剖検動物数		25	30	19	13	36	33	31	24	
	中膜肥厚		0	0	0	0	0	0	0	0	
胸腺	剖検動物数		15	23	13	8	25	29	27	18	
	リンパ球減少		13	22	13	8	24	29	26	16	

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

非腫瘍性病変の発生頻度(最終屠殺) -2

臓器及び病変			投与量(ppm)	雄				雌			
				0	100	1,000	3,000	0	100	1,000	3,000
最終屠殺	脾臓	剖検動物数	25	30	19	14	36	33	31	24	
		リンパ球減少	0	0	0	0	6	3	5	2	
		細網内皮系細胞過形成	3	2	1	3	0	0	1	1	
	縦隔リンパ節	剖検動物数	8	3	3	4	7	3	2	4	
		血液吸収を伴う洞拡張	0	1	0	0	0	0	0	0	
	膵臓	剖検動物数	25	30	19	14	36	32	30	23	
		膵脂肪症	4	6	4	5	2	1	5	14	
		結節性動脈周囲炎	2	4	7	2	7	1	6	1	
	腸間膜リンパ節	剖検動物数	25	30	19	14	34	33	31	24	
		リンパ球減少	0	0	0	1	0	1	0	0	

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

非腫瘍性病変の発生頻度(全動物)－1 (原報告書 Table21及びTable22)

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌				
			0	100	1,000	3,000	0	100	1,000	3,000	
胃	剖検動物数		78	80	80	75	80	78	80	80	
	腺胃粘膜腸上皮化生		1	5	6	15**	3	2	3	13*	
	前胃扁平上皮過形成		42	53	47	50	54	49	59	67*	
	前胃角化亢進		32	47	48*	52**	44	46	53	67**	
	腺胃粘膜: 好中球/リンパ球様細胞集簇		17	13	12	23	16	12	10	18	
	腺胃粘膜:慢性炎症/線維化		42	39	35	52	36	35	32	31	
	胃粘膜:鉍質沈着		9	15	13	24	3	2	2	1	
	結節性動脈周囲炎		4	2	5	10	2	1	0	1	
	鼻組織	剖検動物数		79	75	77	79	80	79	77	75
	粘膜腺拡張		26	28	25	34	9	32**	35**	17	
鼻粘膜杯細胞過形成		2	6	12*	16**	2	1	2	5		
鼻腔内滲出物貯留		7	9	13	13	6	5	16*	12		
甲状腺	剖検動物数		77	79	78	79	78	77	80	79	
ろ胞嚢胞化/ろ胞上皮過形成		8	6	12	12	1	2	9*	19**		
腎臓	剖検動物数		79	79	79	80	80	78	80	80	
慢性腎症(両側)		47	63*	60	65**	15	29*	31*	36**		
上皮小体	剖検動物数		63	59	63	65	48	57	63	51	
過形成(両側)		7	13	14	19	0	2	1	3		
肋骨	剖検動物数		75	76	74	76	73	73	77	76	
骨破壊/骨軟化		3	9	5	13*	1	2	0	1		
骨内線維化		2	12*	7	18**	1	1	0	0		
肝臓	剖検動物数		78	79	79	79	80	80	80	80	
肝細胞小増殖巣		12	31**	23	20	25	30	33	24		
小葉中心性肝細胞蛋白様変性		21	46**	33	33	17	29	31	21		
スポンジ様嚢胞化		14	8	24	42**	2	2	2	7		
小葉中心性肝細胞壊死		1	1	5	3	0	1	3	21**		
亜急性～慢性炎症		0	1	2	1	1	5	7	20**		
精巣	剖検動物数		80	80	80	80					
精上皮成熟停止(両側)		0	5	7*	9**						
精上皮変性/萎縮(両側)		9	15	11	22*						
結節性動脈周囲炎(両側)		6	22	17	20						
精巣上体	剖検動物数		80	77	80	80					
精子減少(両側)		4	11	12	17**						
精巣上体管腔内: 精液成分変性(両側)		3	10	10	13						
精のう	剖検動物数		80	78	77	78					
分泌物減少(両側)		18	30	22	37**						
肺動脈	剖検動物数		80	78	80	79	80	78	80	80	
中膜肥厚		10	15	16	21	5	6	3	11		
胸腺	剖検動物数		35	49	42	47	41	42	53	43	
リンパ球減少		35	49	42	47	41	42	53	43		

Fisherの直接確率検定法 \* : 対照群と有意差あり(p < 0.05) \*\* : 対照群と有意差あり(p < 0.01)

非腫瘍性病変の発生頻度(全動物) - 2

臓器及び病変			投与量(ppm)				雌			
			0	100	1,000	3,000	0	100	1,000	3,000
全動物	脾臓	剖検動物数	78	78	80	79	79	80	80	77
		リンパ球減少	9	16	19	25**	15	7	23	21
		細網内皮系細胞過形成	41	58	61	41	69	68	74	53
	縦隔リンパ節	剖検動物数	20	17	11	20	18	21	14	18
		血液吸収を伴う洞拡張	3	5	2	6	3	7	4	4
	膵臓	剖検動物数	78	78	78	80	80	78	79	75
		膵脂肪症	5	6	6	5	2	3	10*	16**
		結節性動脈周囲炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	心筋	剖検動物数	80	79	79	80	79	80	80	80
		鈣質沈着	2	7	8	11	0	0	0	0
	筋	剖検動物数	79	77	79	76	79	80	79	77
		鈣質沈着	0	1	1	0	0	0	0	0
	腸間膜	剖検動物数	77	76	77	73	76	76	78	80
		結節性動脈周囲炎	0	0	0	1	0	0	0	0
腸間膜リンパ節	剖検動物数	77	76	77	73	76	76	78	80	
	リンパ球減少	0	0	1	11**	2	2	3	3	

Fisherの直接確率検定法 \* : 対照群と有意差あり (p < 0.05) \*\* : 対照群と有意差あり (p < 0.01)



4) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性／発がん性併合試験

(資料 5-4)

試験機関 バイオダイナミクス社\*  
(財)残留農薬研究所

\*本試験は(財)残留農薬研究所に委託しバイオダイナミクス社において実施した。

報告書作成年 1988年

検体の純度: % (原体)

供試動物: Sprague Dawley系 CDラット1群雌雄各80匹、開始時43日齢

(体重、雄 136~210g、雌 107~166g)

投与後12ヶ月時に各群雌雄10匹を計画屠殺した。

観察期間: 24ヶ月 (1984年6月28日~1986年7月24日)

投与方法: 検体を0、5、20及び100ppmの濃度で混入し、24ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 試験期間中毎日(午前1回、午後1回)一般状態及び生死を観察した。

脱毛、血涙、流涙過多、外陰部被毛の汚れが対照群を含む全群にみられたが、投与に関連すると思われる影響は認められなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。死亡動物数において投与に関連した影響は認められなかった。

(原報告書 Table1及びTable2)

投与量(ppm)		0	5	20	100
死亡率 (%)	雄	62.5	58.8	58.8	67.5
	雌	48.8	42.5	38.8	48.8

体重変化; 投与開始前2回、投与開始後14週まで週1回、その後は2週間に1回と終了時(絶食後)に1回すべての生存動物の体重を測定した。5ppm投与群の雌において試験終了年の期間中に散発

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

的に平均値の減少が認められ、対照群と比べ一時的に(70週から84週及び94週から98週にかけて)統計学的に有意な差があったが、これらの変動は用量相関性を欠くことから、投与に関連しないと考えられた。

摂餌量及び食餌効率;投与開始前1回、投与開始後14週まで週1回、それ以後2週間に1回全動物の摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

20及び100ppm投与群の雄の平均飼料摂取量がしばしば対照群よりも軽度ながら増加していた。これらの差は極めて軽微ではあったが、多くの場合、統計学的有意差を伴っていた。

20及び100ppm投与群の雌の平均飼料摂取量において、統計学的に有意な変動が散発的に認められた。しかし、これらは一貫性のない増減で対照群との差は軽微であった。これらの変動は明らかな毒性を示唆しているとは考えられなかった。この傾向は20ppm投与群の雌で約30週まで、100ppm投与群の雌では試験期間を通じて認められた。

投与群の雌雄で平均食餌効率が対照群との間で統計学的有意差を示す変動が認められたが投与との関連を示唆する明らかな一貫性のある傾向は認められなかった。

検体摂取量;摂餌量及び投与濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量を下表に示す。

(原報告書 P.23 8. Test Substance Intake, TABLE9及びTABLE10)

投与量 (ppm)		0	5	20	100
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0	0.2	1.0	4.9
	雌	0	0.3	1.2	6.1

血液学的検査;投与開始前、投与開始後6、12、18及び24ヶ月時に各群雌雄各10匹を無作為に選抜き眼窩静脈叢穿刺によって採血し、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、血小板数、総白血球数、白血球百分率及び赤血球塗沫像を調べた。

20及び100ppm投与群の雄において、6ヶ月時に平均白血球数の軽度の減少がみられたが、他の検査時には認められなかった。また100ppm投与群の雌では6ヶ月時に平均総赤血球数の軽度の増加が認められた。これらの変化は統計学的に有意であったが、期間を通じ、一貫した変化ではなかったことから、検体の投与に起因するものとは考えられなかった。

血液生化学検査;上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象としてその血清を用いてGOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、乳酸脱水素酵素、血中尿素窒素、絶食時血糖、コレステロール、総タンパク、アルブミン、グロブリン、総ビリルビン、直接ビリルビン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウムを測定した。下表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

(原報告書 TABLE13及びTABLE14)

投与群性別	100ppm							
	雄				雌			
性別	検査時期(ヶ月)							
項目	6	12	18	24	6	12	18	24
カルシウム	↓ 95*							
アルブミン						↑ 110**		

↓ ↑ : p<0.05表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

\* : 分散分析及び線形性検定

\*\* : Dunnettの検定

これらの変動は一貫性のない偶発性のもので投与による影響は認められなかった。

尿検査;尿検査は実施しなかった。

眼科学的検査;投与開始前投与開始後6、12、18及び24ヶ月時に各群雌雄全生存例について検査した。いずれの検査時期についても検体の投与に関連した異常は認められなかった。

臓器重量;投与開始後12ヶ月時の中間計画殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として解剖のち脳、腎臓、肝臓、精巣、精巣上体、甲状腺、上皮小体の重量を測定し、対体重比、対脳重量比も算出した。

下表に対照群と比べ統計学的有意差がみられた項目を示す。

(原報告書 Table15及びTable16)

性別	雄						雌					
	12ヶ月			24ヶ月			12ヶ月			24ヶ月		
検査時期												
投与群(ppm)	5	20	100	5	20	100	5	20	100	5	20	100
脳重量	↓96									↓97	↓97	

Dunnettの検定 ↑ ↓ : p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

このごく軽微な脳重量の変動は、用量相関性もなく対応する病理所見もないことから投与に関連しないものと考えられ、いずれの投与群においても検体の投与による影響はみられなかった。

肉眼的病理検査;投与開始後12ヶ月時の中間計画殺動物試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として検査を行った。観察された所見はいずれも自然発生性の変化であり、検体投与によるものではなかった。

病理組織学的検査;100ppm投与群と対照群の動物について、副腎(両側)、腹部大動脈、血液塗抹(計画殺動物についてのみ実施。貧血、胸腺腫大、リンパ節腫大ないし肝腫が見られた場合のみ鏡検)、骨及び骨髄(肋軟骨結合)、脳(3カ所)、食道、眼球・視神経(両側)、ハーダー腺、頭部・鼻甲介(4カ所)、心臓、腸(盲腸、結腸、十二指腸、空腸、回腸)、腎臓(両側)、肝臓(2カ所)、肺(幹気管支を含む2カ所)、リンパ節(腸間膜、縦隔)、乳腺(右鼠蹊部)、坐骨神経(右側)、卵巣(両側)、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺(顎下腺)、精のう、骨格筋(右大腿二頭筋)、皮膚(乳腺を含む)、脊髄(頸部、胸部)、脾臓、胃、精巣・精巣上体(両側)、胸腺、甲状腺・上皮小体(両側)、気管、膀胱、子宮(体部、頸部)、肉眼的異常部位(正常と思われる部位も含む)、腫瘤及び近傍リンパ節の鏡検を行った。

さらに、5及び20ppm投与群については、肝臓、腎臓、甲状腺、胃、精巣、精巣上体、鼻甲介(4カ所)及び肉眼的異常部位を検索した。全ての対臓器、脳、肺、肝臓、胃及び子宮について、固定後の切出しにより作製した多数の切片を鏡検し、所見を記載した。鼻甲介は数カ所切出した後、4つの部位の切片を鏡検した。切片作製部位は次の通りである。

部位1: 上顎切歯と切歯乳頭間の領域を含む

部位2: 切歯乳頭と第1口蓋縫線領域を含む

部位3: 第2口蓋縫線と第1上顎臼歯間の領域を含む

部位4: 第1上顎臼歯と鼻咽腔間の領域を含む

病理所見の発生頻度については、統計学的解析を実施し、対照群との有意差についてはFisherの直接確率検定法を用いて確認した。

[非腫瘍性病変]

12ヶ月時及び24ヶ月時の計画殺動物及び途中死亡例と切迫殺動物の非腫瘍性の病理組織学的検査所見はその大部分が発生頻度ならびに病変の程度において、投与群と対照群の間に差がないか、またはそれらは散発的に発生したものであった。一部の群で2、3の所見の発生頻度がわずかに増加したがそれらは予期した範囲内の変動であって検体の投与に関連した毒性を意味するものではないと考えられた。

[腫瘍性病変]

本試験において、投与群の3例に形態学的に異なる鼻粘膜の腫瘍がみられた。これらの変化は5及び20ppmの投与群においてのみみられた。3例のうち1例は5ppm投与群の雄の呼吸粘膜にみられた扁平上皮癌であり、1例は20ppm投与群の雄の呼吸粘膜に発生したポリープ様腺腫で、他の1例は20ppm投与群の雌の嗅粘膜に発生した悪性間葉系腫瘍(分類せず)であった。ポリープ様腺腫は鼻甲介前部(鼻甲介部位II)に認められ、その他の腫瘍は篩状部(鼻甲介部位IV)に位置していた。

この3例の鼻部腫瘍については、次のような理由により検体の投与との関連性はないものと推察された。第一に、3つの腫瘍は形態学的に異なること。第二に、100ppm投与群の動物に鼻粘膜の腫瘍が認められなかったこと。第三に、その発生頻度の統計解析において、統計学的に有意な用量相関性がみられなかったこと、また本試験実施機関で過去に実施された5つの長期毒性試験の無処理対照群動物における鼻粘膜腫瘍の発生頻度と比較しても、統計学的な有意差がなかったことである。

本試験実施機関において過去に同系ラットを用いて実施された5つの長期毒性試験(表1)では、1,016例(雄506例、雌510例)の無処置動物中2例において鼻腔内(部位IV)に原発腫瘍がみられた。また、癌肉腫が雄1例にみられ、他に腺腫が雌1例にみられた。

表 1 鼻甲介原発腫瘍の背景データ  
Charles River Sprague Dawley系ラットを用いた長期毒性・発がん性試験

試験番号	AA		BB		CC		DD		EE	
	*	**	*	**	+	++	+	++	+	++
組織所見(鼻甲介腫瘍)										
検索例数-雄	16	63	31	164	23	37	34	32	44	62
癌肉腫(悪性)				1						
検索例数-雌	10	70	26	170	32	27	45	25	48	57
呼吸/嗅粘膜:腺腫(良性)					1					

\* 投与開始から12ヶ月途中計画殺時まで

\*\* 12ヶ月途中計画殺時から最終計画殺時まで

+ 計画殺例

++ 途中死亡例

投与群と対照群の動物の種々の組織、臓器に腫瘍がみられたが、鼻粘膜の腫瘍以外は、その

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

発生頻度は両群ともに類似しているか、または散発的に生じたものであった。

試験終了時までの全期間を通じて、各投与群(5、20、100ppm投与群)の雌雄において、1つ以上の原発腫瘍を有する動物数はそれぞれの対照群の値と差がないと思われた。また5、20及び100ppm投与の雌雄において、1つ以上の良性もしくは1つ以上の悪性腫瘍を有する動物数はそれぞれの対照群と差がないとみなされた。

(原報告書 Table17及びTable18)

性別	雄				雌				
	投与群(ppm)	対照	5	20	100	対照	5	20	100
検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80
腫瘍数	良性	83	75	79	102	127	103	103	105
	悪性	31	20	17	25	48	16	23	28
腫瘍総数		114	95	96	127	175	119	126	133
腫瘍動物数		67	58	53	66	70	66	66	69

以上のように、本剤のラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験において検体投与に関連すると考えられる所見は5、20、100ppmいずれの投与群においても認められなかったことから、ブタクロールの本試験における無影響量は100ppm(雄 4.9mg/kg/日、雌 6.1mg/kg/日)であると判断する。しかしながら、以前に実施された試験 I(資料5-3)との総合考察において、試験 Iにおいて100ppm投与群を含む全ての投与群において観察された慢性腎症の発生頻度の増加と検体投与との関連は否定できない。従って、ブタクロールの慢性混餌投与のS-D系ラットを用いた試験系における無毒性量は、20ppm(雄 1.0mg/kg/日、雌 1.2mg/kg/日)であると判断する。

腫瘍性病変の発生頻度(12ヵ月中間屠殺) (原報告書 Table17及びTable18)

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	5	20	100	0	5	20	100
12 ヶ 月 中 間 屠 殺	鼻/ 鼻甲介切片2	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		悪性アタマンチノーム(悪性)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	剖検動物数	10	6	3	10	10	3	1	10
		癌(悪性)	0	0	0	0	0	0	0	2
	子宮	剖検動物数					10	1	2	10
		子宮内膜:間質ホリフ(良性)					0	0	0	1
		頸部:間質ホリフ(良性)					0	0	0	1
	下垂体腺	剖検動物数	10	1	1	10	10	3	2	10
		末端部:腺腫(良性)	4	0	1	2	2	3	1	4
	甲状腺	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		髓質細胞癌(悪性)	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎皮質	剖検動物数	10	0	0	10	10	1	0	10
		腺腫(良性/片側)	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮膚	剖検動物数	10	2	2	10	10	1	1	10
		毛質腫(良性)	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳房	剖検動物数	9	0	0	7	10	0	2	8
	癌(悪性)	0	0	0	0	0	0	0	1	
耳	剖検動物数	1	3	3	2	1	2	2	0	
	良性鱗状角化症(良性/片側)	0	1	0	0	0	0	0	0	

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

腫瘍性病変の発生頻度(途中死亡・切迫殺) - 1 (原報告書 Table17及びTable18)

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	5	20	100	0	5	20	100
途中死亡・切迫殺	脳	剖検動物数	50	6	3	54	39	4	2	39
		悪性髄膜腫(悪性)	0	0	0	0	0	0	0	1
		神経膠腫(悪性)	0	0	0	3	2	0	0	0
		剖検動物数	50	47	47	54	38	34	31	39
	鼻/ 鼻甲介 切片2	鼻粘膜:ポリープ状腺腫(良性)	0	0	1	0	0	0	0	0
		歯/顎:悪性混合腫瘍(悪性)	0	0	1	0	1	0	0	0
		剖検動物数	50	47	47	54	38	34	31	39
	鼻/ 鼻甲介 切片4	鼻粘膜:悪性間葉系腫瘍(悪性) (分類せず)	0	0	0	0	0	0	1	0
		鼻粘膜:扁平上皮癌(悪性)	0	1	0	0	0	0	0	0
		剖検動物数	50	47	47	54	38	34	31	39
	肺	剖検動物数	50	32	31	53	39	16	10	39
		扁平上皮癌(悪性)	0	1	0	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	剖検動物数	50	6	7	54	39	4	5	39
		血管腫(良性)	1	0	0	1	0	0	0	0
	胸腺	剖検動物数	46	1	0	44	35	1	1	36
		悪性胸腺腫(悪性)	1	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	剖検動物数	50	47	47	54	39	34	31	39
		肝細胞腺腫(良性)	0	0	0	0	0	0	0	1
		肝細胞癌(悪性)	3	3	0	0	0	0	1	0
		胆管腫(良性)	0	2	0	0	0	0	0	0
唾液腺	剖検動物数	49	1	1	54	38	1	2	38	
	癌(悪性/片側)	1	0	0	0	0	0	0	0	
胃	剖検動物数	50	47	47	54	39	34	31	39	
	噴門窩:扁平上皮乳頭腫(良性)	0	0	0	0	0	2	0	0	
膵臓	剖検動物数	49	3	6	54	39	2	2	39	
	腺房細胞腺腫(良性)	1	0	0	1	0	0	0	0	
	外分泌膵臓:癌肉腫(悪性)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	島細胞腺腫(良性)	3	0	0	3	1	0	0	1	
	島細胞癌(悪性)	1	0	0	3	0	0	0	0	
腎臓	剖検動物数	50	47	47	54	39	34	31	39	
	膨大細胞腫(良性/片側)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	皮質性腺腫(良性/片側)	0	0	2	0	0	1	0	0	
	間質/脂肪腫性腫瘍(悪性/片側)	0	1	1	1	0	0	0	0	
膀胱	剖検動物数	48	2	5	53	39	2	0	39	
	尿路上皮:乳頭腫(良性)	0	0	0	0	0	1	0	1	
精巣	剖検動物数	50	47	47	54					
	間質細胞腫(良性/片側)	1	1	3	0					
	間質細胞腫(良性/両側)	0	0	0	2					
卵巣	剖検動物数					39	6	8	39	
	顆粒層-膜細胞腫瘍(良性/片側)					2	0	1	0	

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

腫瘍性病変の発生頻度(途中死亡・切迫殺) - 2

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	5	20	100	0	5	20	100
途中死亡・切迫殺	子宮	剖検動物数					39	4	3	39
		子宮内膜:間質ホリ-プ(良性)					3	2	1	1
		頸部:間質ホリ-プ(良性)					0	0	0	1
		血管腫(良性)					0	0	0	1
		子宮内膜:扁平上皮癌(悪性)					0	1	0	0
	下垂体腺	剖検動物数	50	28	19	54	37	29	26	39
		末端部:腺腫(良性)	27	26	17	33	24	29	25	33
		中間部:腺腫(良性)	0	0	0	1	0	0	0	0
		末端部:癌(悪性)	0	0	0	1	7	0	0	2
	甲状腺	剖検動物数	49	45	47	53	39	34	31	39
		ろ胞細胞腺腫(良性)	2	2	2	0	1	1	0	0
		ろ胞細胞癌(悪性)	0	1	0	0	0	0	0	0
		髄質細胞腺腫(良性)	7	4	5	8	6	3	2	3
		髄質細胞癌(悪性)	2	1	0	1	1	0	0	2
	上皮小体腺	剖検動物数	48	41	40	50	34	32	24	32
		腺腫(良性)	0	0	0	1	1	0	0	0
	副腎髄質	剖検動物数	50	9	12	54	38	19	12	38
		良性髄質腫瘍(良性/片側)	3	1	3	6	0	2	0	0
		良性髄質腫瘍(良性/両側)	0	2	1	3	0	0	0	0
悪性髄質腫瘍(悪性/片側)		5	1	1	0	0	0	1	0	
副腎皮質	剖検動物数	50	9	12	54	39	19	11	39	
	腺腫(良性/片側)	1	1	0	1	3	2	1	0	
	癌(悪性/片側)	0	0	0	1	2	0	0	1	
	未分化肉腫(悪性/両側)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	腺腫(良性/両側)	1	0	0	0	1	0	0	0	
皮膚	剖検動物数	50	36	37	54	39	31	28	39	
	角化棘細胞腫(良性)	0	2	3	4	0	0	0	0	
	毛質腫(良性)	3	0	4	0	2	0	0	0	
	乳頭腫/角化乳頭腫(良性)	3	2	0	2	0	0	1	0	
	粘液腫(良性)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	線維腫(良性)	1	1	1	2	0	0	0	1	
	神経線維腫(良性)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	扁平上皮癌(悪性)	0	0	1	0	1	0	0	1	
	鱗状-脂肪癌(悪性)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	基底細胞癌(悪性)	0	1	2	1	0	0	0	0	
	線維肉腫(悪性)	0	1	0	0	0	0	1	0	
	悪性神経線維腫(悪性)	1	0	0	1	1	0	0	0	

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。



腫瘍性病変の発生頻度(途中死亡・切迫殺) - 3

臓器及び病変			投与量(ppm)				雄				雌			
			0	5	20	100	0	5	20	100	0	5	20	100
途中死亡・切迫殺	乳房	剖検動物数	45	9	10	41	39	18	19	39				
		腺腫(良性)	0	0	0	0	2	1	0	0				
		繊維腺腫(良性)	0	1	0	0	12	4	3	7				
		癌(悪性)	1	0	0	0	11	4	6	6				
		癌肉腫(悪性)	0	0	0	1	0	0	0	0				
	尾	剖検動物数	27	29	24	34	8	8	3	6				
		角化棘細胞腫(良性)	0	0	0	1	0	0	0	0				
	四肢	剖検動物数	8	17	10	19	5	2	3	1				
		角化棘細胞腫(良性)	0	1	0	0	0	0	0	0				
		脂肪肉腫(悪性)	1	0	0	0	0	0	0	0				
	耳	剖検動物数	10	19	11	9	15	10	11	14				
		乳頭腫(良性/片側)	0	0	0	1	0	0	0	0				
		乳頭腫(良性/両側)	0	1	0	0	0	0	0	0				
		平滑筋肉腫(良性/片側)	0	0	0	1	0	0	0	0				
	脂肪組織	剖検動物数	1	2	1	1	1	1	3	3				
		脂肪腫(良性)	0	2	1	0	0	0	1	0				
	包皮/陰核腺	剖検動物数	5	4	11	7	9	6	3	4				
		扁平上皮癌(悪性)	0	0	1	0	0	0	0	0				
	膣	剖検動物数					14	3	2	10				
		間質ポリープ(良性)					2	0	0	0				
漿膜/腸間膜	剖検動物数	9	9	10	14	8	3	2	2					
	悪性中皮腫(悪性)	0	1	0	0	0	0	0	0					
	繊維肉腫(悪性)	1	0	0	0	0	0	0	0					
リンパ組織	剖検動物数	50	21	16	54	39	12	11	39					
	悪性リンパ/リンパ球性白血病(悪性)	0	2	0	2	0	0	1	0					
	組織球肉腫(悪性)	1	1	3	1	4	1	0	0					
	骨髓肉腫(顆粒球性白血病)(悪性)	0	0	0	1	0	0	0	0					
歯肉	剖検動物数	1	0	0	0	0	0	0	0					
	繊維肉腫(悪性)	1	0	0	0	0	0	0	0					
ジンバル腺	剖検動物数	0	1	0	0	0	0	0	0					
	鱗状脂肪細胞癌(悪性)	0	1	0	0	0	0	0	0					

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

腫瘍性病変の発生頻度(最終屠殺) - 1 (原報告書 Table17及びTable18)

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	5	20	100	0	5	20	100
最終屠殺	脳	剖検動物数	20	0	0	16	31	0	0	31
		悪性髄膜腫(悪性)	1	0	0	0	0	0	0	0
		神経膠腫(悪性)	0	0	0	1	0	0	0	0
	心臓	剖検動物数	20	0	0	16	31	0	0	31
		粘液腫(良性)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺	剖検動物数	20	5	6	15	31	4	2	31
		癌肉腫(悪性)	0	1	0	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	剖検動物数	20	1	3	16	31	0	1	31
		血管腫(良性)	0	1	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫(悪性)	0	0	0	0	0	0	1	0
	胸腺	剖検動物数	16	0	0	16	27	0	0	28
		悪性胸腺腫(悪性)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	剖検動物数	20	23	23	16	31	36	39	31
		肝細胞腺腫(良性)	2	3	1	1	3	0	4	1
		肝細胞癌(悪性)	1	0	1	0	0	0	1	0
		胆管腫(良性)	0	0	0	0	0	0	0	1
		Schirrous胆管癌(悪性)	0	0	1	0	0	0	0	0
	唾液腺	剖検動物数	20	1	1	15	31	0	0	31
		繊維肉腫(悪性/片側)	0	0	0	1	0	0	0	0
	膵臓	剖検動物数	20	1	4	16	31	0	1	31
島細胞腺腫(良性)		0	0	1	1	5	0	0	0	
島細胞癌(悪性)		1	0	1	1	0	0	0	1	
腎臓	剖検動物数	20	23	23	16	31	36	39	31	
	皮質性腺腫(良性/片側)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	皮質癌(悪性/片側)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	間質/脂肪腫性腫瘍(悪性/片側)	0	0	0	0	1	0	0	1	
膀胱	剖検動物数	20	0	0	16	31	0	1	31	
	尿路上皮:乳頭腫(良性)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	尿路上皮:癌(悪性)	1	0	0	0	0	0	0	0	
精巣	剖検動物数	20	23	23	16					
	間質細胞腫(良性)	0	0	0	1					
卵巣	剖検動物数					31	4	6	31	
	顆粒層-膜細胞腫瘍(良性/片側)					0	1	1	0	
子宮	剖検動物数					31	6	12	31	
	子宮内膜:間質ホリ-プ(良性)					4	4	5	3	
	頸部:間質ホリ-プ(良性)					0	0	1	1	
	頸部:繊維腫(良性)					0	0	1	0	
	平滑筋腫(良性)					0	0	1	0	
	冬眠腺腫(良性)					0	0	0	1	
	子宮内膜:間質肉腫(悪性)					1	1	0	0	
	子宮内膜:扁平上皮癌(悪性)					0	1	0	0	

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

腫瘍性病変の発生頻度(最終屠殺) - 2

臓器及び病変			投与量(ppm)				雄				雌			
			0	5	20	100	0	5	20	100	0	5	20	100
最終屠殺	下垂体腺	剖検動物数	19	7	13	16	31	22	28	31	22	28	31	
		末端部:腺腫(良性)	9	7	13	12	28	21	26	23	21	26	23	
		中間部:腺腫(良性)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		末端部:癌(悪性)	0	0	0	0	1	0	1	2	0	0	1	2
	甲状腺	剖検動物数	20	23	23	16	31	36	38	31	36	38	31	
		ろ胞細胞腺腫(良性)	0	3	0	2	1	1	0	0	1	1	0	0
		ろ胞細胞癌(悪性)	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
		髓質細胞腺腫(良性)	5	4	4	3	6	8	6	4	6	8	6	4
		髓質細胞癌(悪性)	2	1	0	0	2	2	0	0	2	2	0	0
	上皮小体腺	剖検動物数	20	21	19	14	28	32	30	28	32	30	28	
		腺腫(良性)	1	2	2	0	0	1	0	1	0	1	0	
	副腎髓質	剖検動物数	20	5	9	16	31	19	22	31	19	22	31	
		良性髓質腫瘍(良性/片側)	0	0	3	2	1	1	1	1	1	1	1	
		良性髓質腫瘍(良性/片側)	1	0	1	2	1	0	1	0	1	0	1	
		悪性髓質腫瘍(悪性/片側)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	副腎皮質	剖検動物数	20	5	9	16	31	20	22	31	20	22	31	
		腺腫(良性/片側)	0	0	0	0	1	3	3	2	1	3	3	
		癌(悪性/片側)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
	皮膚	剖検動物数	20	9	12	16	31	15	18	31	15	18	31	
		角化棘細胞腫(良性)	2	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	
毛質腫(良性)		0	0	2	1	1	0	2	0	1	0	2		
乳頭腫/角化乳頭腫(良性)		3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
良性鱗状脂肪腫瘍(良性)		0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0		
脂肪繊維腺腫(良性)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
繊維腫(良性)		0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	1		
基底細胞癌(悪性)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
繊維肉腫(悪性)		0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0		
乳房	剖検動物数	16	1	2	14	31	17	20	31	17	20	31		
	腺腫(良性)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1		
	繊維腺腫(良性)	1	0	1	0	12	10	13	7	10	13	7		
	癌(悪性)	0	0	1	0	11	4	7	5	11	4	7		
尾	剖検動物数	15	13	17	14	6	7	10	15	13	17	14		
	扁平上皮乳頭腫(良性)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1		
	基底細胞癌(悪性)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0		
脂肪組織	剖検動物数	1	1	2	0	7	3	5	1	7	3	5		
	脂肪腫(良性)	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1		
漿膜/腸間膜	剖検動物数	0	1	1	4	0	0	2	0	1	1	4		
	悪性中皮腫(悪性)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1		
リンパ組織	剖検動物数	20	5	5	16	31	3	6	20	5	5	16		
	悪性リンパ/リンパ球性白血病(悪性)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1		
	組織球肉腫(悪性)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
歯肉	剖検動物数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1		
	扁平上皮癌(悪性)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1		

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

腫瘍性病変の発生頻度(全動物) - 1 (原報告書 Table17及びTable18)

臓器及び病変			投与量(ppm)	雄				雌			
				0	5	20	100	0	5	20	100
全動物	脳	剖検動物数	80	6	3	80	80	4	2	80	
		悪性髄膜腫(悪性)	0	0	0	0	0	0	0	1	
		悪性顆粒細胞腫(悪性)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		神経膠腫(悪性)	0	0	0	4	2	0	0	0	
	心臓	剖検動物数	80	3	2	80	80	0	2	79	
		粘液腫(良性)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	鼻/鼻甲介切片2	剖検動物数	80	80	80	80	79	80	80	80	
		鼻粘膜:ホリブ状腺腫(良性)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		悪性アダムチノム(悪性)	0	1	0	0	0	0	0	0	
		歯/顎:悪性混合腫瘍(悪性)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	鼻/鼻甲介切片4	剖検動物数	80	80	79	80	79	80	80	80	
		鼻粘膜:悪性間葉系腫瘍(悪性)(分類せず)	0	0	0	0	0	0	1	0	
		鼻粘膜:扁平上皮癌(悪性)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	肺	剖検動物数	80	43	40	78	80	23	13	80	
		癌(悪性)	0	0	0	0	0	0	0	2	
		癌肉腫(悪性)	0	1	0	0	0	0	0	0	
		扁平上皮癌(悪性)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	腸間膜リンパ節	剖検動物数	80	7	10	80	80	4	6	80	
		血管腫(良性)	1	1	1	1	0	0	0	0	
		血管肉腫(悪性)	0	0	0	0	0	0	1	0	
胸腺	剖検動物数	72	1	0	69	70	3	1	71		
	悪性胸腺腫(悪性)	2	0	0	1	0	0	0	0		
肝臓	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80		
	肝細胞腺腫(良性)	2	3	1	1	3	0	4	2		
	肝細胞癌(悪性)	4	3	1	0	0	0	2	0		
	胆管腫(良性)	0	2	0	0	0	0	0	1		
	Schirrous胆管癌(悪性)	0	0	1	0	0	0	0	0		
唾液腺	剖検動物数	79	2	2	79	79	1	2	79		
	癌(悪性/片側)	1	0	0	0	0	0	0	0		
	繊維肉腫(悪性/片側)	0	0	0	1	0	0	0	0		
胃	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80		
	噴門癌:扁平上皮癌(悪性)	0	0	0	0	0	2	0	0		
膵臓	剖検動物数	79	4	10	80	80	2	3	80		
	腺房細胞腺腫(良性)	1	0	0	1	0	0	0	0		
	外分泌膵臓:癌肉腫(悪性)	0	0	0	0	0	0	1	0		
	島細胞腺腫(良性)	3	0	1	4	6	0	0	1		
	島細胞癌(悪性)	2	0	1	4	0	0	0	1		
腎臓	剖検動物数	80	80	80	80	80	80	80	80		
	膨大細胞腫(良性/片側)	0	0	0	1	0	0	0	0		
	皮質腺腫(良性/片側)	0	0	2	0	0	2	0	0		
	皮質癌(悪性/片側)	0	0	0	1	0	0	0	0		
	間葉/脂肪腫性腫瘍(悪性/片側)	0	1	1	1	1	0	0	1		
	尿路上皮癌(悪性/片側)	1	0	1	0	0	0	0	0		

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

腫瘍性病変の発生頻度(全動物) - 2

臓器及び病変			投与量(ppm)	雄				雌			
				0	5	20	100	0	5	20	100
全動物	膀胱	剖検動物数	78	2	5	79	80	2	1	80	
		尿路上皮:乳頭腫(良性)	0	0	0	0	0	1	0	2	
		尿路上皮:癌(悪性)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	精巣	剖検動物数	80	80	80	80					
		間質細胞腫(良性/片側)	1	1	3	1					
		間質細胞腫(良性/両側)	0	0	0	2					
	卵巣	剖検動物数					80	10	14	80	
		顆粒層/膜細胞腫(良性/片側)					8	1	2	0	
	子宮	剖検動物数					80	11	17	80	
		子宮内膜:間質ホリフ(良性)					7	6	6	5	
		頸部:間質ホリフ(良性)					0	0	1	3	
		頸部:繊維腫(良性)					0	0	1	0	
		血管腫(良性)					0	0	0	1	
		平滑筋腫(良性)					0	0	1	0	
		冬眠腺腫(良性)					0	0	0	1	
		子宮内膜:間質肉腫(悪性)					1	1	0	0	
	子宮内膜:扁平上皮癌(悪性)					0	2	0	0		
	下垂体腺	剖検動物数	79	36	33	80	78	54	56	80	
		末端部:腺腫(良性)	40	33	31	47	54	53	52	60	
		中間部:腺腫(良性)	0	1	0	1	0	0	0	0	
末端部:癌(悪性)		0	0	0	1	8	0	1	4		
甲状腺	剖検動物数	79	78	80	79	80	80	79	80		
	ろ胞腺腫(良性)	2	5	2	2	2	2	0	0		
	ろ胞癌(悪性)	1	1	1	0	1	0	1	0		
	髄質細胞腺腫(良性)	12	8	9	11	12	11	8	7		
髄質細胞癌(悪性)	4	3	0	1	3	2	0	2			
上皮小体腺	剖検動物数	77	71	69	74	70	71	64	68		
	腺腫(良性)	1	2	2	1	1	1	0	1		
副腎髄質	剖検動物数	80	14	21	80	79	39	34	79		
	良性髄質腫瘍(良性/片側)	3	1	6	8	1	3	1	1		
	良性髄質腫瘍(良性/両側)	1	2	2	5	1	0	1	0		
悪性髄質腫瘍(悪性/片側)	6	1	1	0	0	0	1	0			
副腎皮質	剖検動物数	80	14	21	80	80	40	33	80		
	腺腫(良性/片側)	1	1	0	1	4	6	4	2		
	癌(悪性/片側)	0	0	0	1	2	0	0	2		
	未分化肉腫(悪性/両側)	0	0	1	0	0	0	0	0		
腺腫(良性/両側)	1	0	0	0	1	0	0	0			

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

腫瘍性病変の発生頻度(全動物)-3

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	5	20	100	0	5	20	100
皮膚	剖検動物数		80	47	51	80	80	47	47	80
	角化棘細胞腫(良性)		2	2	4	4	1	0	0	0
	毛質腫(良性)		4	0	6	1	3	0	2	0
	乳頭腫/角化乳頭腫(良性)		6	3	1	2	0	0	1	0
	良性鱗状脂肪腫瘍(良性)		0	0	2	0	0	0	0	0
	脂肪繊維腺腫(良性)		0	1	0	0	0	0	0	0
	粘液腫(良性)		0	1	0	0	0	0	0	0
	繊維腫(良性)		1	1	1	4	0	0	0	2
	神経繊維腫(良性)		0	0	1	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌(悪性)		0	0	1	0	1	0	0	1
	鱗状脂肪癌(悪性)		0	0	0	0	0	1	0	0
	基底細胞癌(悪性)		1	1	2	1	0	0	0	0
	繊維肉腫(悪性)		0	1	1	0	0	1	1	0
悪性神経繊維腫(悪性)		1	0	0	1	1	0	0	0	
乳房	剖検動物数		70	10	12	62	80	35	41	78
	腺腫(良性)		0	0	0	0	2	1	1	1
	繊維腺腫(良性)		1	1	1	0	24	14	16	14
	癌(悪性)		1	0	1	0	22	8	13	12
尾	剖検動物数		43	43	43	49	14	15	16	16
	角化棘細胞腫(良性)		0	0	0	1	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫(良性)		0	0	0	1	0	0	0	0
四肢	剖検動物数		15	27	17	27	11	7	5	3
	角化棘細胞腫(良性)		0	1	0	0	0	0	0	0
耳	剖検動物数		15	27	22	12	24	23	29	24
	良性鱗状角化症(良性/片側)		0	1	0	0	0	0	0	0
	乳頭腫(良性/片側)		0	0	0	1	0	0	0	0
	平滑筋腫(良性/片側)		0	0	0	1	0	0	0	0
脂肪組織	剖検動物数		2	4	3	2	8	4	8	5
	脂肪腫(良性)		0	3	2	0	1	0	2	0
包皮/陰核腺	剖検動物数		9	5	11	10	9	9	7	5
	扁平上皮癌(悪性)		0	0	1	0	0	0	0	0
膣	剖検動物数						41	5	6	29
	間質ポリープ(良性)						2	0	0	0
漿膜/腸間膜	剖検動物数		9	10	11	18	9	3	4	5
	悪性中皮腫(悪性)		0	1	0	1	0	0	0	0
リンパ組織	剖検動物数		80	27	25	80	80	17	19	80
	悪性リンパ/リンパ球性白血病(悪性)		0	2	0	3	0	0	1	0
	組織球肉腫(悪性)		2	1	3	1	4	1	0	1
歯肉	剖検動物数		1	0	0	1	0	0	0	0
	扁平上皮癌(悪性)		0	0	0	1	0	0	0	0
ジンバル腺	剖検動物数		0	1	0	0	0	0	0	0
	鱗状脂肪細胞癌(悪性)		0	1	0	0	0	0	0	0

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

5) マウスを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験

(資料 5-5)

試験機関      ヘイゼルトン研究所\*  
                  (財)残留農薬研究所

\*本試験は(財)残留農薬研究所に委託しヘイゼルトン研究所において実施した。

報告書作成年 1985年

検体の純度:    %または % (原体)

供試動物: Charles River CD-1系マウス (CrI:COBS<sup>®</sup>, CD<sup>®</sup>-1(ICR) )、  
          1群雌雄各100匹、開始時約6週齢  
          (体重、雄 22.8~33.3g、雌 17.8~27.0g)

試験期間: 24ヶ月 (1981年9月22日~1983年9月27日)

投与方法: 検体を0, 50, 500, 2,000ppm濃度で混入し、24ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

用量設定根拠;

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を1日2回観察した。中毒症状と薬理学的作用の詳細な観察及び組織腫瘍の発生頻度と発現部位を投与開始後14週までは週1回、その後は2週に1回記録した。

試験期間中、検体投与に関連した明確な臨床症状は観察されなかった。53週から74週の雌の投与群における被毛粗剛及び76週から104週の雌雄の投与群全群に認められた体部の腫脹は発生頻度において、軽度な増加を示した。雄の500及び2,000ppm投与群において触知し得る組織腫瘍の発生頻度が対照群に比しわずかに増加した。雌の投与群及び対照群における組織腫瘍の発生頻度は同等であった。

試験終了時の死亡率を下表に示した。投与群と対照群の死亡率を比較した場合、試験期間を通じて明らかな差は認められなかった。

(原報告書 P.65 Table1及びP.68 Table2)

投与量 (ppm)		0	50	500	2,000
死亡率 (%)	雄	46.25	50.0	49.77	49.77
	雌	46.25	47.44	55.13	56.96

体重変化; 投与開始後14週までは週1回、その後は2週に1回測定し、記録した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

2,000ppm投与群雌雄において、試験期間中体重増加抑制が持続して認められ、対照群と比較して統計学的に有意な平均体重の減少が測定時の多くに認められた。雄の500ppm投与群の平均体重は、試験期間を通じてやや低値を示し、投与72、92、98週後の測定時には統計学的に有意な減少を示した。雌の500ppm投与群で投与3及び24週後、並びに50ppm投与群で投与3週後に統計学的に有意な平均体重の増加が認められた以外、その他の投与群の平均体重は対照群とほぼ同等であった。

摂餌量及び食餌効率;全例の摂餌量を14週までは週1回、その後は2週に1回測定し、食餌効率も算出した。

雌の2,000ppm投与群の摂餌量は、投与開始から78週時にわたり概ね高値を示し、多くの測定時において統計学的に有意な増加が認められた。しかし、投与開始80週以後は、2,000ppm投与群の雌雄ともに摂餌量が減少し、雄については、84、86、90、94、96、98、100及び102週、雌については、94、96、98、100及び102週に統計学的に有意な減少を示した。この他には一定した増加及び減少は認められなかった。

平均食餌効率は一定ではなく、また検体の投与に関連した一貫した傾向は認められなかった。検体摂取量;摂餌量、投与濃度及び体重から算出した1日当りの平均検体摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	50	500	2,000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0	7.13	72.45	303.63
	雌	0	8.56	85.62	382.43

飲水量;投与後26、52、74、104週時のそれぞれ5日間について、雌雄各群10匹を対象として測定した。

2,000ppm投与群雌雄の飲水量は、持続的に高値を示し、26週時の雌、52及び74週時の雄、及び104週時の雌雄において統計学的に有意な平均値の増加が認められた。

血液学的検査;投与後52週時には各群雌雄10匹ずつ、投与後105週時には各群雌雄15匹ずつ(共に尿検査と同じ動物)を対象として、眼窩静脈叢穿刺により採取し、血色素量、ヘマトクリット値、赤血球数、網赤血球数(貧血が認められた場合)、血小板数、白血球数を計測し、白血球百分率も計算した。

統計学的に有意な変動が認められたのは、2,000ppm投与群雌の105週時のヘマトクリット値の減少のみであった。これに付随して、赤血球数、血色素量の減少及び赤血球形態異常が認められ、貧血が指摘された。しかし、臨床観察(すなわち蒼白やチアノーゼ)及び造血組織における剖検ないし組織学的検査では、この貧血を裏付ける所見は得られなかった。

血液生化学検査;投与後52及び105週時に上記の血液学的検査に供した動物を対象として、その血漿を用いて、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、総蛋白、尿素窒素、総コレステロール、総ビリルビンを測定した。

また52週時には、別に選んだ雌雄各群10匹を対象として、眼窩静脈叢穿刺により採取した血液及び屠殺後に採取した脳を用いて、脳、血漿及び赤血球中のコリンエステラーゼを測定した。

投与後54及び105週時に2,000ppm投与群の雌雄において、GOT、GPT及びアルカリフォスファターゼの平均値が上昇したが、統計学的有意差が認められたのは、両測定時における雌の



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

アルカリフォスファターゼ値のみであった。アミノトランスフェラーゼにおける変化は、肝機能障害を示唆するものであるが、剖検で観察された多くの肝病変のほとんどは、投与に関連するものではなかった。54週時に測定した血漿コリンエステラーゼ活性の平均値が雄の全投与群において対照群に比し高値であったが、統計学的有意差が認められたのは2,000ppm投与群のみであった。

尿検査;投与後52及び105週時に前述の血液学的検査に供した動物を対象として、外観、比重、蛋白、pH、ケトン体、ウロビリノーゲン、ブドウ糖、ビリルビンについて測定し、沈渣の鏡検も実施した。

雌の500及び2,000ppm投与群において尿比重の減少傾向が54及び105週時に認められた。また、54週時に雌の2,000ppm投与群でケトン体の量がわずかに増加した。

眼検査;全動物を対象として、投与開始前、開始後26、52、78及び104週時に倒像検眼鏡を用いて検査を実施した。1% tropicamide眼科用溶液(1% Mydriacyl®)を散瞳剤として用いた。最終解剖時の前に直像検眼鏡及び眼底カメラを用いて典型的な眼球病変の写真を撮影した。

104週時に行った検査では、雄の500及び2,000ppm投与群及び雌の全投与群において以下のように白内障の発生頻度が統計学的に有意に増加した。

(原報告書 P.274 Key to Table30、Table30及びP.294 Key to Table31、Table31)

群 (ppm)	雄				雌			
	0	50	500	2,000	0	50	500	2,000
検査動物数	45	40	47	33	43	42	34	33
白内障(片側)	9(20)	6(15)	2(4)	1(3)	9(21)	10(24)	2(6)	0(0)
白内障(両側)	16(36)	16(40)	36(77)	30(91)	12(28)	21(50)	27(79)	30(100)
白内障(片側・両側)	25(56)	22(55)	38(81)	31(94)	21(49)	31(74)	28(82)	33(100)

( )内の数字:パーセント

Fisherの直接確率検定法 \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

この白内障の増加は、片側白内障の発生頻度が投与群では対照群に比しむしろ減少していることから、両側性の白内障の発生頻度における増加に起因するものである。104週後に最終計画殺した個体についての病理組織学的検査では、眼球レンズの両側・片側変性ないし白内障の発現率は眼科的検査の結果より低率であったが、雌雄ともに500及び2,000ppm投与群で有意に増加した。しかし、雌ではその発生頻度は用量相関性のあるものではなかった。眼球についての影響は更に病理組織学的検査によって確認した。

病理組織学的検査における最終計画殺動物の白内障の発現率は次頁の表のとおりであった。

(原報告書 P.42 Text Table4)

群 (ppm)	雄				雌			
	0	50	500	2,000	0	50	500	2,000
検査動物数	42	37	46	29	42	40	34	30
変性・白内障(片側)	3(7)	2(5)	9(20)	2(7)	0(0)	0(0)	1(3)	2(7)
変性・白内障(両側)	1(2)	4(11)	5(11)	12(41)	1(2)	4(10)	8(24)	3(10)
変性・白内障 (片側・両側)	4(10)	6(16)	14(30)	14(98)	1(2)	4(10)	9(26)	5(15)

( )内の数字:パーセント

Fisherの直接確率検定法 \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

雌において組織学的にレンズ変性ないし白内障と診断された症例の殆どは、病変としては軽度であり、著しく重篤な症例は少数であった。さらに、雌雄の投与群に認められた白内障は、対照群における自然発生性のものと形態学的には殆ど同一であり、特異的な変化ではなかった。以上のように、104週時の眼科的検査で雌の投与群において見られた白内障の増加は、組織学的検査成績と一致するものではなく、また、死亡・切迫殺の転帰をとった動物についての眼科的検査は実施されていないことを考え合わせた場合、この104週時の眼科的検査成績は毒性学的評価の参考とはなるが、これのみで最終的な毒性評価を行うことは適切ではないと思われる。しかし、死亡・切迫殺動物及び中間・最終計画殺動物すべてを合併した場合の組織学的に認められたレンズ変性ないし白内障の発生頻度は、以下の通りであり、雌雄の500及び2,000ppm投与群において有意に増加した。

(原報告書 P.48 Text Table7)

群 (ppm)	雄				雌			
	0	50	500	2,000	0	50	500	2,000
検査動物数	89	78	82	81	84	83	79	83
変性・白内障(片側)	5(6)	2(3)	10(12)	6(7)	1(1)	0(0)	1(1)	6(7)
変性・白内障(両側)	4(4)	5(6)	9(11)	24(30)	2(2)	6(7)	10(13)	9(11)
変性・白内障 (片側・両側)	9(10)	7(9)	19(23)	30(37)	3(4)	6(7)	11(14)	15(18)

( )内の数字:パーセント

Fisherの直接確率検定法 \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

従って、これらの投与群における白内障は、自然発生性のものと思われるが、その発生頻度における有意な増加は検体投与に関連する変化と考えられ、雌雄の500及び2,000ppm投与群においては白内障が誘発されると結論された。

臓器重量;投与後52週時の中間屠殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として、剖検後、脳(脳幹を含む)、心臓、肝臓、甲状腺(固定後)、脾臓、腎臓、精巣または卵巣(固定後)の重量を測定し、また対体重比及び対脳重量比も算出した。

下表に、統計学的有意差を示した項目を示す。

(原報告書 P.124 Table18、P.130 Table19、P.136 Table20、P.142 Table21、P.147 Table22  
及びP.153 Table23)

検査時期(週)		52			104		
投与群(ppm)	性別	50	500	2,000	50	500	2,000
体 重	雄						▽ 84
	雌						▽ 89
腎 重 量	雄						↓ 75
	雌			▽ 82		↓ 90	▽ 86
腎重量/対脳重量比	雄						
	雌			▽ 85			
肝 重 量	雄						
	雌			↑ 113			
肝重量/対体重比	雄						
	雌			△ 122		△ 113	△ 134
肝重量/対脳重量比	雄						
	雌			△ 117		↑ 112	↑ 130
脳 重 量	雄						↓ 93
	雌						▽ 92
脳重量/対体重比	雄						△ 112
	雌						
甲状腺/対体重比	雄						
	雌			↑ 139			
脾重量/対脳重量比	雄						▽ 57
	雌						

Bartlettの検定またはSchefféの多重比較法 ↑ ↓:p<0.05 △▽:p<0.01  
表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

検体を500及び2,000ppm投与した動物において、臓器重量、臓器/体重比、及び臓器/脳重量比に変化が認められた。腎臓の絶対重量と脳重量比が減少し、肝臓では実重量、体重比及び脳重量比が増加した。脳の絶対重量及び脾臓の脳重量比に減少が認められたが、脳の体重比及び甲状腺の脳重量比は増加した。腎臓の絶対重量及び対脳重量比が、投与後52週時2,000ppm投与群の雌において減少した。腎臓の絶対重量は、試験終了時においても500及び2,000ppm投与群雌で有意に減少し、また雄においても2,000ppm群に有意な減少が認められた。腎臓についての組織学的検査では、2,000ppm投与群において病変が高頻度に認められ、組織学的には、急性ないし慢性ネフローゼが認められた。このように、臨床及び死後所見から腎臓が検体の誘発毒性に関連する臓器であることが確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

肉眼的病理検査;投与後52週時の中間屠殺動物、試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として検査を行なった。

2,000ppm投与群の雌雄における腎臓と肺に検体の投与に関連した変化が認められた。雄における腎臓の変化としては、退色、腎盂拡張、陥凹部、不整形ないし結節状、大きさの不均一化、表面の顆粒状・点状粗造の発生頻度の増加があった。雌では、退色、腎盂拡張、陥凹部、のう胞、不整形ないし結節状、表面の顆粒状・点状粗造の発生頻度の増加があった。肺では、雌雄において小腫瘍の発生頻度が統計学的に有意ではないが増加した。

その他の所見は偶発性または対照群と同等のものであった。

病理組織学的検査;投与後52週時の中間屠殺動物各群雌雄20匹のうち10匹、及び試験終了時の全生存動物と途中死亡動物を対象として、重量測定臓器を含め、下垂体、脊髄(胸部/腰部)、眼球(ハーダー腺及び視神経を含む)、唾液腺(顎下腺)、気管、胸腺、食道、副腎、膵臓、胆のう、頭部(鼻腔、副鼻腔、舌、口腔、鼻咽頭及び中耳を含む)、胃、皮膚(乳腺を含む)、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、腸間膜リンパ節、膀胱、精巣上体、前立腺、精のう、子宮(角部を含む)、大腿骨、坐骨神経(骨格筋を含む)、骨髓(胸骨)、肺、組織腫留及び異常病変について、病理標本を作成し、鏡検した。

病理組織学的所見の発生頻度については、統計学的解析を実施し、対照群との有意差についてはFisherの直接確率検定法を用いて確認した。

#### [非腫瘍性病変]

病理組織学的検査の結果、腎臓、眼球及び肺が検体の投与に関連する臓器として認められた。腎病変は、試験初期より観察され、臨床及び死後検査所見とも相関した。

肺では、肺胞・細気管支上皮過形成及び肺胞マクロファージの発生頻度における有意な増加が雌の500及び2,000ppm投与群に認められた。

(原報告書 P.48 Text Table7)

群 (ppm)	雄				雌			
	0	50	500	2,000	0	50	500	2,000
検査動物数	90	90	90	90	90	90	90	89
肺胞・細気管支上皮過形成	2(2)	1(1)	6(7)	5(6)	1(1)	4(4)	10(11) **	9(10) **
肺胞マクロファージ	4(4)	7(8)	8(9)	4(4)	5(6)	11(12)	14(16) *	23(26) ***

( )内の数字:パーセント

Fisherの直接確率検定法 \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

肺胞・細気管支上皮過形成は自然発生性にも認められる病変であるが、雌雄の2,000ppm投与群の死亡・切迫殺動物において肺胞・細気管支腺腫の発生頻度が統計学的に有意に増加したことを考え合わせた場合、この上皮過形成がその肺腺腫の前腫瘍性病変であろうとも考えられる。しかし、雌の500ppm投与群における過形成の発生頻度は11%、高用量群のそれは10%であり、対照群(1%)に比し著しく高い発生頻度ではなく、かつ用量相関性のあるものではない。また、雄の投与群では、この上皮過形成の発生頻度における有意な増加は認められなかった。よって、雌の500及び2,000ppm投与群におけるこの上皮過形成の発生頻度の増加は、検体投与に関連す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

るものではないと否定することは出来ないが、2,000ppm投与群において増加した肺腫瘍と必ずしも対応するものではなかったことから、この上皮過形成を前腫瘍性病変とみなすことは今回の成績のみでは断定出来ないと推察された。

一方、雌の500及び2,000ppm投与群において発生頻度の増加として認められた肺胞マクロファージは、マクロファージの限局性肺胞内集簇を特徴とするものであり、肺腫瘍が存在した場合随伴性に認められる病変である。しかし、肺腫瘍が存在しない場合でも、このようなマクロファージの集簇は散見されることもあり、また、雄の2,000ppm投与群における死亡・切迫殺動物では肺腺腫の発生頻度が増加したにもかかわらず、この肺胞マクロファージの病変発生頻度は有意な増加を示さなかった。従って、雌の500及び2,000ppm投与群における肺胞マクロファージの病変には、2,000ppm投与群で増加した肺腫瘍に随伴して発現したものも含まれると思われるが、それのみで本病変の発生頻度の増加を説明することは出来ず、さらに検体に関連する他の何らかの影響がこのマクロファージの発現に関与しているものと考えられた。

#### [腫瘍性病変]

死亡・切迫殺動物及び中間・最終計画殺動物すべてについての病理組織学的検査では、雄の検体投与群において肺の多発性上皮性腫瘍の発生頻度が有意に増加した。しかし、これらの群における担肺腫瘍動物に対する担肺多発腫瘍動物数の比率は、50ppm投与群で35% (7/20例)、500ppm投与群で30% (6/20例)、2,000ppm投与群で25% (8/31例)であり、用量相関性のあるものではなかった。また、残留農薬研究所における同系統マウス(ICR-CRJ, CD-1)についての背景的病変データでは、この多発性肺腫瘍についての比率は22% (6/27例)から67% (20/30例)の範囲にあり、平均値は38%である。これは、マウスでは加齢に伴い、1個体に2個以上の肺腫瘍が発生することは稀なことではないことを示すものである。従って、雄の投与群における多発性肺腫瘍の発生頻度は、予想される発生頻度の範囲内に入るものであり、検体投与に関連するものではないと推察された。

以上のように、本剤のマウスを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験の影響として、2,000ppm投与量群雌雄において、急性・慢性ネフローゼ、白内障、胆のう粘膜過形成、及び肺胞・細気管支上皮過形成の発生頻度の増加が認められた。また、500ppm投与群においても雄で白内障及び胆のう粘膜過形成が、雌では白内障及び肺胞・細気管支上皮過形成の発生頻度の増加が認められた。これらの所見は、検体の投与に関連すると考えられる。この結果に基づき、本試験における無毒性量は50ppm (雄: 7.13mg/kg/日、雌: 8.56mg/kg/日)であると判断した。また、本剤の発がん性を示す明確な所見は本試験では認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

腫瘍性病変の発生頻度(全動物) - 1 (原報告書 Table24及びTable25)

臓器及び病変			投与量(ppm)				雌			
			雄				0	50	500	2,000
			0	50	500	2,000	0	50	500	2,000
全動物	脳	剖検動物数	90	89	90	90	90	90	90	89
		星状細胞腫(悪性)	0	0	0	1				
		悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)	0	1	0	0	2	1	1	0
		悪性神経鞘腫(悪性)					1	0	0	2
	下垂体	剖検動物数	83	77	87	88	86	86	84	85
		腺腫(良性)	1	0	1	0	1	2	0	1
		悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)	1	1	0	0	0	2	0	0
		悪性神経鞘腫(悪性)					1	0	0	1
	副腎	剖検動物数	87	80	87	90	90	89	89	88
		紡錘状細胞腺腫(良性)	1	3	2	0	0	0	1	0
		皮質腺腫(良性)	7	4	5	5	0	0	2	0
		悪性褐色細胞腫(良性)	1	2	0	1				
		悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)	2	3	0	0	6	3	2	2
		褐色細胞腫(良性)	0	2	1	0	0	1	0	0
		顆粒球性白血病(悪性)	0	1	0	0	0	0	1	0
	甲状腺	剖検動物数	85	82	84	90	84	87	85	87
		ろ胞細胞腺腫(良性)	1	1	0	0	0	0	0	1
		悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)					0	1	0	1
	肺	剖検動物数	90	90	9	90	90	90	90	89
肺胞/細気管支腺腫(良性)		17	14	14	28	18	10	14	26	
肺胞/細気管支癌(悪性)		5	6	8	6	5	6	10	9	
悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)		6	10	3	2	11	10	8	6	
未分化肉腫(悪性)		1	0	0	0					
顆粒球性白血病(悪性)		0	1	0	0	0	0	1	0	
心臓	剖検動物数	90	90	90	90	90	90	90	90	
	悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)	2	1	0	0	5	4	2	3	
	横紋筋肉腫(悪性)	0	0	0	1	0	1	0	0	
	血管肉腫(悪性)	0	0	0	1					
	顆粒球性白血病(悪性)	0	1	0	0					
	骨肉腫(悪性)					0	0	1	0	
脾臓	剖検動物数	90	87	86	90	90	88	86	89	
	悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)	8	12	5	4	12	12	12	8	
	血管肉腫(悪性)	3	0	1	0	0	0	1	0	
	顆粒球白血病(悪性)	0	1	0	0	0	0	1	1	
	線維腫(良性)	0	0	1	0					
	血管腫(良性)					2	0	0	1	

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

腫瘍性病変の発生頻度(全動物) - 2

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	50	500	2,000	0	50	500	2,000
肝臓	剖検動物数		90	87	86	90	90	88	86	89
	肝細胞腺腫(良性)		3	5	3	5	3	3	2	4
	肝細胞癌(悪性)		6	13	11	11	0	1	0	4
	悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)		8	10	6	4	14	15	13	8
	血管肉腫(悪性)		1	0	0	0				
	血管腫(良性)		0	0	1	0				
	胆管癌(悪性)		0	0	1	0				
	顆粒球性白血病(悪性)		0	1	0	0	0	0	1	1
	クッファー細胞肉腫(悪性)						0	2	1	3
	胆のう	剖検動物数		72	56	71	63	73	64	69
悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)			1	0	0	0	1	2	1	1
腎臓	剖検動物数		90	90	89	89	90	89	87	89
	悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)		9	9	5	3	10	12	10	7
	細管細胞癌(悪性)		0	2	0	2	0	0	0	3
	細管細胞腺腫(良性)		0	0	1	0				
	悪性褐色細胞腫(悪性)		0	1	0	0				
	顆粒球性白血病(悪性) クッファー細胞肉腫(悪性)		0	1	0	0	0	0	1	0
全動物 胃	剖検動物数		90	90	89	89	85	87	84	85
	悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)		2	1	0	0	1	1	4	3
	腺癌(悪性)		0	0	0	1				
	顆粒球性白血病(悪性)		0	1	0	0				
	腺房細胞癌(悪性)						0	0	0	1
十二指腸	剖検動物数		77	72	78	75	77	76	71	80
	悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)		1	0	0	0	0	2	1	0
	腺癌(悪性)		0	0	1	0				
空腸	剖検動物数		78	73	76	71	75	77	70	76
	悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)		1	0	0	0	2	2	1	0
	腺癌(悪性) 腺腫様ポリープ(良性)		0	0	1	0	0	0	1	0
回腸	剖検動物数		77	67	76	71	78	72	71	77
	悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)		1	0	0	0	2	2	0	0
膵臓	剖検動物数		89	85	86	88	87	89	86	88
	悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)		3	3	0	1	4	3	7	2
	顆粒球性白血病(悪性)		0	1	0	0				
	腺房細胞腺腫(良性) 腺房細胞癌(悪性)						1	0	0	0
	島細胞腺腫(良性)						1	0	0	1

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

腫瘍性病変の発生頻度(全動物)-3

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	50	500	2,000	0	50	500	2,000
全動物	盲腸	剖検動物数	80	67	78	74	74	71	69	72
		腺癌(悪性) 悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)	0	0	1	0	1	0	1	0
	結腸	剖検動物数					83	82	79	83
		悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)					1	0	0	0
	腸管膜 リンパ節	剖検動物数	82	77	77	76	82	84	84	77
		悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)	8	10	3	2	10	11	14	7
		顆粒球性白血病(悪性)	0	1	0	0	0	0	1	1
	精巣	剖検動物数	90	88	89	90				
		セルトリー細胞腫(良性)	1	0	1	1				
		間質細胞腫(悪性)	0	1	0	0				
		悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)	0	1	0	0				
	精巣上部	剖検動物数	90	87	89	90				
		悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)	3	3	0	0				
		線維肉腫(良性)	0	0	0	1				
		平滑筋肉腫(良性)	0	0	1	0				
	前立腺	剖検動物数	87	83	86	90				
		悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)	0	1	0	0				
	精のう	剖検動物数	89	83	88	89				
		血管肉腫(悪性) 悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)	1	0	0	0				
	膀胱	剖検動物数	85	76	81	85	80	76	76	80
悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)		3	1	0	0	2	2	2	1	
神経節細胞腫(良性)						0	1	0	1	
卵巣	剖検動物数					89	90	86	88	
	悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)					3	7	9	2	
	顆粒層/膜細胞腫(良性)					0	1	3	0	
	のう胞腺腫(良性)					0	2	0	1	
	乳頭状のう胞腺癌(悪性)					0	0	0	1	
	細管細胞腺腫(良性)					1	0	1	2	
	血管腫(良性)					0	0	1	0	
	顆粒球性白血病(悪性)					0	0	1	0	
	黄体腫(良性)					0	1	2	1	
間質細胞腫(良性)					1	1	0	0		
子宮	剖検動物数					90	88	87	88	
	血管腫(良性)					4	1	0	0	
	悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)					4	3	6	2	
	子宮内膜間質肉腫(悪性)					2	0	1	1	
	子宮内膜間質ホリフ(良性)					1	3	3	2	
	平滑筋腫(良性)					0	0	1	1	
	顆粒球性白血病(悪性)					0	0	1	0	

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

腫瘍性病変の発生頻度(全動物) - 4

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	50	500	2,000	0	50	500	2,000
唾液腺	剖検動物数		90	89	90	90	89	90	90	89
	悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)		2	5	1	1	3	1	5	1
	顆粒球性白血病(悪性)		0	1	0	0				
胸腺	剖検動物数		20	18	29	29	27	28	17	26
	悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)		2	2	2	1	1	1	0	5
眼	剖検動物数		89	78	82	81	84	83	79	83
	悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)		0	1	0	0	0	0	1	1
	顆粒球性白血病(悪性)		0	1	0	0				
視神経	剖検動物数		75	50	71	75	63	47	75	64
	悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)		3	1	0	0	2	2	4	0
ハーダー腺	剖検動物数		90	87	90	90	90	89	90	89
	腺腫(良性)		5	6	13	5	1	4	3	5
	腺癌(悪性)		1	0	0	0				
	悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)		1	2	0	1	2	2	2	0
	顆粒球性白血病(悪性)		0	1	0	0				
骨格筋	剖検動物数		90	90	90	90	90	90	90	90
	悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)		1	1	0	0	0	0	1	1
	横紋筋肉腫(悪性)						1	0	2	0
	線維肉腫(悪性)						0	0	0	1
皮膚	剖検動物数		90	90	90	90	90	90	90	89
	悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)		0	1	0	1	1	1	1	1
乳腺	剖検動物数						82	83	86	72
	癌(悪性)						1	0	0	0
	悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)						3	3	2	0
	腺癌(悪性)						2	1	0	1
胸骨 (骨髄を含む)	剖検動物数		89	88	88	90	90	90	88	88
	悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)		5	4	2	2	3	6	4	4
	顆粒球性白血病(悪性)						0	0	0	1
大腿骨 (骨髄を含む)	剖検動物数		90	90	88	90	90	90	89	90
	悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)		0	2	0	0	2	0	2	2
	顆粒球性白血病(悪性)		0	1	0	0	0	0	1	1
	骨肉腫(悪性)						0	0	0	1
舌	剖検動物数		90	86	90	90	89	89	89	88
	肺胞気管支癌		0	0	0	0	0	1	0	0
リンパ腺、 その他	剖検動物数		10	12	8	6	18	22	18	11
	悪性リンパ腫(悪性) (分類は「複合臓器」を参照)		6	9	3	1	11	10	11	8
	顆粒球性白血病(悪性)						0	0	1	0

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

腫瘍性病変の発生頻度(全動物) -5

臓器及び病変		投与量(ppm)	雄				雌			
			0	50	500	2,000	0	50	500	2,000
全動物	頭、冠	剖検動物数	5	2	5	3	2	4	3	1
		癌、外耳皮脂腺(悪性)	1	0	0	0				
		悪性リンパ腫(悪性)	0	1	0	0	1	1	2	1
		(分類は「複合臓器」を参照)								
	下顎骨/ 頸リンパ節	剖検動物数	5	2	5	1	8	15	11	7
		悪性リンパ腫(悪性)	2	1	1	1	6	11	7	2
		悪性リンパ腫(悪性)	0	1	0	0	0	0	1	0
		(分類は「複合臓器」を参照)								
	胸腔	剖検動物数	1	0	1	2				
		未分化肉腫(悪性)	1	0	0	0				
		悪性非クモ膜親和性傍神経筋腫(悪性)	0	0	1	0				
	頭蓋腔	剖検動物数					3	0	0	3
		悪性神経鞘腫(悪性)					1	0	0	2
	腹膜腔	剖検動物数	0	1	0	0	1	2	0	2
		顆粒球性白血病(悪性)	0	1	0	0				
		未分化肉腫(悪性)					0	1	0	0
	包皮/陰核腺	剖検動物数					0	0	1	0
		腺癌(悪性)					0	0	1	0
	皮下組織	剖検動物数	0	1	0	3	4	1	1	2
		骨肉腫(悪性)	0	1	0	1	0	0	1	1
繊維肉腫(悪性)		0	0	0	2	0	1	0	1	
繊維腫(良性)						1	0	0	0	
神経繊維肉腫(悪性)						1	0	0	0	
血管腫(良性)						1	0	0	0	
血管肉腫(悪性)						1	0	0	0	
子宮頸	剖検動物数					3	5	2	1	
	悪性リンパ腫(悪性)					1	0	1	0	
	(分類は「複合臓器」を参照)									
	子宮内膜間質肉腫(悪性)					1	0	0	0	
	横紋筋肉腫(悪性)					0	1	0	0	
腫	剖検動物数					0	0	1	1	
	扁平上皮癌(悪性)					0	0	1	0	
複合臓器	剖検動物数	100	100	100	100	100	100	100	100	
	悪性リンパ腫、リンパ芽球(悪性)	8	5	5	1	6	8	8	5	
	悪性リンパ腫、組織球(悪性)	0	0	0	1	6	4	2	0	
	悪性リンパ腫、混合細胞(悪性)	1	3	0	0	1	1	5	2	
	悪性リンパ腫、リンパ球(悪性)	0	4	1	2	2	3	0	3	
	顆粒球性白血病(悪性)	0	1	0	0	0	0	1	1	
	悪性リンパ腫、幹細胞(悪性)	0	1	0	0					
骨、その他	剖検動物数					0	1	3	1	
	骨肉腫(悪性)					0	0	1	0	
	骨腫(良性)					0	0	1	0	
尾	剖検動物数	1	0	0	0					
	血管肉腫(悪性)	1	0	0	0					
皮膚、その他	剖検動物数					2	7	4	3	
	基底細胞癌(悪性)					0	0	1	1	
	腺棘細胞腫(悪性)					0	1	0	0	
尿管	剖検動物数	0	3	0	1	0	2	2	1	
	顆粒球性白血病(悪性)	0	1	0	0					
	悪性リンパ腫(悪性)					0	1	2	0	
	(分類は「複合臓器」を参照)									

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

非腫瘍性病変の発生頻度(途中死亡及び切迫殺動物) (原報告書 Table26及びTable27)

臓器及び病変			投与量(ppm)	雄				雌			
				0	50	500	2,000	0	50	500	2,000
途中死亡 及び切迫 動物	腎臓	剖検動物数	38	43	33	50	38	39	43	49	
		急性ネフローゼ	0	0	1	0	0	0	2	1	
		慢性ネフローゼ	1	2	2	40	0	0	0	29	
		蛋白円柱	1	0	2	32	0	0	1	10	
		尿細管拡張	0	3	2	11	3	1	3	11	
		のう胞	7	5	3	17	4	4	5	16	
		腎盂拡張	2	8	1	10	1	2	2	12	
	眼	剖検動物数	37	31	26	42	32	33	35	43	
		変性・白内障(片側)	2	0	1	4	1	0	0	4	
		変性・白内障(両側)	3	1	4	12	1	2	2	6	
	副腎	剖検動物数	35	39	31	51	38	39	45	48	
		紡錘形細胞過形成	9	8	6	12	24	20	19	17	
	子宮	剖検動物数					38	38	43	48	
		子宮内膜のう胞状過形成					7	12	11	4	
	肺	剖検動物数	38	43	34	51	38	40	46	49	
		肺胞・細気管支上皮過形成 肺胞マクロファージ	1 4	0 2	2 5	1 1	0 2	0 4	2 6	3 14	

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

非腫瘍性病変の発生頻度(最終計画殺動物) (原報告書 Table26及びTable27)

臓器及び病変			投与量(ppm)	雄				雌			
				0	50	500	2,000	0	50	500	2,000
最終計画 殺動物	腎臓	剖検動物数	42	37	46	29	42	40	34	30	
		慢性ネフローゼ	1	3	2	28	1	0	0	26	
		蛋白円柱	2	2	2	17	0	0	0	6	
		尿細管拡張	2	0	0	1	2	0	0	4	
		のう胞	16	13	21	20	3	2	6	19	
		腎盂拡張	1	3	0	1	0	0	1	6	
	眼	剖検動物数	42	37	46	29	42	40	34	30	
		変性・白内障(片側)	3	2	9	2	0	0	1	2	
		変性・白内障(両側)	1	4	5	12	1	4	8	3	
	胆のう	剖検動物数	42	35	45	28	42	40	34	29	
		粘膜過形成	5	2	11	12	8	6	6	7	
	副腎	剖検動物数	42	31	46	29	42	40	34	30	
		紡錘形細胞過形成	12	22	26	9	37	29	26	19	
	子宮	剖検動物数					42	40	34	30	
		子宮内膜のう胞状過形成					28	27	16	6	
	肺	剖検動物数	42	37	46	29	42	40	34	30	
		肺胞・細気管支上皮過形成 肺胞マクロファージ	1 0	1 5	4 3	3 3	1 3	4 7	8 8	5 9	

Fisherの直接確率検定法による統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

非腫瘍性病変の発生頻度(全動物) (原報告書 Table26及びTable27)

臓器及び病変			投与量 (ppm)	雄				雌			
			0	50	500	2,000	0	50	500	2,000	
全動物	腎臓	剖検動物数	90	90	89	89	90	89	87	89	
		急性ネフローゼ	0	0	6	3	0	0	2	6	
		慢性ネフローゼ	2	5	6	75	1	0	1	64	
		蛋白円柱	3	2	5	50	2	0	1	19	
		尿細管拡張	4	3	2	13	6	4	6	17	
		のう胞	23	18	24	37	7	6	11	35	
		腎盂拡張	3	11	1	11	1	2	3	18	
	眼	剖検動物数	89	78	82	81	84	83	79	83	
		変性・白内障(片側)	5	2	10	6	1	0	1	6	
		変性・白内障(両側)	4	5	9	24***	2	6	10*	9*	
		変性・白内障総数(片側・両側)	9	7	19*	30***	3	6	11*	15**	
	胆のう	剖検動物数	72	56	71	63	73	64	69	66	
		粘膜過形成	6	2	11	15	8	10	9	10	
	副腎	剖検動物数	87	80	87	9	90	89	89	88	
		紡錘形細胞過形成	21	30	35	23	69	59	50	43	
	子宮	剖検動物数					90	88	87	88	
		子宮内膜のう胞状過形成					41	48	31	12	
	肺	剖検動物数	90	90	90	90	90	90	90	89	
		肺胞・細気管支上皮過形成	2	1	6	5	1	4	10**	9**	
		肺胞マクロファージ	4	7	8	4	5	11	14*	23***	

Fisherの直接確率検定法 \*p<0.05

\*\*p<0.01

\*\*\*p<0.001

(11) 繁殖毒性及び催奇形性

1) ラットを用いた繁殖試験

(資料 7-1)

試験機関 バイオダイナミクス社  
報告書作成年 1984年

検体の純度: %(原体)

供試動物: Sprague Dawley CD系ラット、1群雌雄各25匹、投与開始時8週齢  
(体重 雄 262~320g、雌 164~209g)

観察期間: F<sub>0</sub>世代<sup>1)</sup>; 投与開始からF<sub>1a</sub>離乳時までの約18週間、及びその後F<sub>1b</sub>離乳時までの約12週間(計約30週間)。

F<sub>1</sub>世代<sup>1)</sup>; 離乳時からF<sub>2a</sub>離乳時までの約19週間、及びその後F<sub>2b</sub>離乳時まで約17週間(計約36週間)。

(1982年8月12日~1983年3月9日)

投与方法: 検体を0、100、1,000、3,000ppm 含有した飼料を自由に摂食させた。  
用量設定根拠;

交配、調整・選抜及び観察・検査項目: 概要を表1にまとめた。

一般状態及び死亡率; 全動物の全試験期間に一般状態及び生死を1日2回観察した。

交配及び妊娠の確認; 雌雄を1対1で最長15日間同居させ、交尾を確認した日(膣栓または精子の確認)を妊娠0日とした。

繁殖性に関する指標; 交尾、妊娠、出産及び哺育時期の観察に基づき、次の指標を算出した<sup>2)</sup>。

$$\text{雌交尾率}(\%) = \frac{\text{交尾を認めた雌動物数}}{\text{交配に用いた雌動物数}} \times 100$$

$$\text{妊娠率}(\%) = \frac{\text{妊娠した雌動物数}}{\text{交尾を認めた雌動物数}} \times 100$$

$$\text{出産率}(\%) = \frac{\text{正常分娩した雌動物数}}{\text{妊娠した雌動物数}} \times 100$$

$$\text{妊娠期間} = \text{交尾を確認した日から分娩完了までの日数}$$

<sup>1)</sup> F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>世代とも第1回目繁殖(F<sub>1a</sub>、F<sub>2a</sub>)と第2回目繁殖(F<sub>1b</sub>、F<sub>2b</sub>)を行った。

<sup>2)</sup> 出産率は、申請者が個別別表で1匹以上の生存児を生んだ母動物と妊娠動物数の比を求めた。性比は、申請者が概要表から計算して求めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

$$\begin{aligned} \text{平均産児数} &= \frac{\text{総産児数}}{\text{正常出産雌数}} \\ \text{性比}(\%) &= \frac{\text{雄児総数}}{\text{総出産児数}} \times 100 \\ \text{哺育0日生存率}(\%) &= \frac{\text{哺育0日生存児数}}{\text{総出産児数}} \times 100 \\ \text{哺育4日生存率}(\%) &= \frac{\text{哺育4日生存児数}}{\text{哺育0日生存児数}} \times 100 \\ \text{哺育14日生存率}(\%) &= \frac{\text{哺育14日生存児数}}{\text{哺育4日生存児数}} \times 100 \\ \text{哺育21日生存率}(\%) &= \frac{\text{哺育21日生存児数}}{\text{哺育4日生存児数}} \times 100 \end{aligned}$$

病理組織学的検査;対照群と3,000ppm群のF<sub>0</sub>及びF<sub>1b</sub>親動物全例について、子宮、膈、卵巢、前立腺、精のう、精巣、精巣上部、及び肉眼的病理検査で異常を示した部位を検査した。F<sub>2b</sub>離乳児は、対照群と3,000ppm群の雌雄各6匹について、21日の屠殺時に次の組織の検査を行った。副腎、骨(胸骨)、骨髓(胸骨髓)、脳(3切片)、食道、眼(視神経を含む)、心臓、頭蓋、盲腸、結腸、十二指腸、回腸、腎臓、肝臓(2葉から2切片)、肺(主幹気管支を含む)、リンパ節、乳腺、神経(坐骨神経)、卵巢、脾臓、下垂体、前立腺/精のう、唾液腺、骨格筋(大腿二頭筋)、皮膚(鼠径部、乳腺を含む)、脾臓、胃、精巣(精巣上皮を含む)、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、気管、膀胱、子宮(子宮及び子宮頸部)、肉眼的病変部、及び腫瘤。

表 1 交配、調整・選抜及び観察・検査項目の概要

世代	期間(週間)	作業手順	観察・検査項目
F0	生育(10週)	8週齢より投与開始	体重、餌を週1回測定
	交配(1~15日)	雌雄1対1で交配。交尾は精子又は膣垢で確認。(妊娠0日)	交配状況の観察
	妊娠(3週)		妊娠0、6、15、20日目体重、餌測定。
	出産		出産状況の観察 生存児数、死亡児数、性別、同腹生存児数、体重測定。
F1a	哺育(3週)	哺育4日目各同腹児数を10匹、可能な限り雌雄同数に調整した。	母動物の出産後0、4、14及び21日目体重を測定。 0、4、14、21日目に生存児数、体重を測定。 なお、途中死亡動物について肉眼的病理検査。
	離乳	(F1a児屠殺。)	F1a児動物全例を屠殺し、肉眼的病理検査。
	休養(2週)	投与は継続。	体重、餌を週1回測定。
	交配(1~15日)		交配状況の観察。
F1b	妊娠(3週)	(F1aに準ずる。)	(F1aに準ずる。)
	出産		
	哺育(3週)		
	離乳	継代用の各群雌雄各25匹ずつ選抜。	親動物全例について肉眼的病理検査。親動物の対照群及び3,000ppm群の組織学的病理検査。 また、継代用以外の哺乳児を屠殺し、肉眼的病理検査。 (F0 世代に準ずる。)
F1	生育(13週)		
	交配(1~2週)	(F0 世代に準ずる。)	(F0 世代に準ずる。)
	妊娠(3週)		
	出産		(F0 世代に準ずる。)
F2a	哺育(3週)	(F0 世代に準ずる。)	(F0 世代に準ずる。)
	離乳	(F2a児屠殺。)	F2a児動物全例を屠殺し肉眼的病理検査。
	休養(2週)	(F0 世代に準ずる。)	
	交配(1~2週)		
F2b	妊娠(3週)	(F0 世代に準ずる。)	
	出産		(F0 世代に準ずる。)
	哺育(3週)		
	離乳	(F2b児屠殺。)	F2b児動物全例を屠殺し、肉眼的病理検査

結 果:概要を表2にまとめた。

一般状態及び死亡率;親動物、児動物共に検体の投与に関連すると思われる異常及び死亡率の変動は認められなかった。

体 重;親動物F0 世代では、3,000ppm群雌雄の体重が生育期間に対照群と比較し有意に低かった。親動物F1 世代においても、1,000ppm及び3,000ppm群の体重が対照群に比較し有意に低

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

かった。妊娠及び哺育中は、F<sub>0</sub> 世代、F<sub>1</sub> 世代とも3,000ppm群において対照群と比較し低く、体重増加も抑制される傾向があった。以上の親動物に観察された体重の低下は、検体投与に関連した毒性症状であると考えられる。

F<sub>1</sub>世代哺育児では、1,000ppm群、3,000ppm群雌雄の体重が哺育14日以降に対照群よりも低かった。F<sub>2</sub>世代哺育児では、2回目の産次(F<sub>2b</sub>)において、3,000ppm群の雌雄が哺育4日以降に対照群よりも低かった。離乳前であっても、すでに哺育14日、21日ごろには、飼料の摂取も始まっており、児動物において観察された体重の低下も、検体投与に関連した毒性症状であると考えられる。

飼料摂取量; F<sub>0</sub> 世代親動物では、各投与群の雌雄において対照群と比較して、統計学的に有意な減少が多くみられ、同群において観察された体重の低下と一貫していた。しかし、F<sub>1</sub> 世代では1,000ppm、3,000ppm群で対照群よりも増加した。このように、検体投与の飼料摂取量に対する一貫した影響は認められなかった。

検体摂取量; 親動物における摂餌量、投与濃度及び体重から算出した1日あたりの平均検体摂取量は、下表のとおりであった。(F<sub>0</sub> 世代は生育期間10週、F<sub>1</sub> 世代は生育期間12週の平均値)。

投与用量(ppm)	世代	検体摂取量(mg/kg/日)	
		雄	雌
100	F <sub>0</sub>	6.74	8.40
	F <sub>1</sub>	8.13	9.58
1,000	F <sub>0</sub>	67.15	84.78
	F <sub>1</sub>	83.97	102.74
3,000	F <sub>0</sub>	198.10	245.65
	F <sub>1</sub>	283.33	319.73

申請者注) 表中の検体摂取量は、申請者が付表6の被験物質摂取量の要約(表1、2)からF<sub>0</sub> 世代では投与後1~10週、F<sub>1</sub> 世代では、投与後2~11週の生育期間における数値の平均を求めた。

繁殖成績; 高用量3,000ppm群及び低用量100ppm群の繁殖成績は、F<sub>0</sub> 世代及びF<sub>1</sub> 世代のいずれの産次においても、有意な変動を示さなかった。中間用量1,000ppm群においては、F<sub>0</sub> 世代及びF<sub>1</sub> 世代の各産児において、交尾率及び妊娠率の低下が認められた。F<sub>0</sub> 世代については、F<sub>1b</sub> の産児の妊娠期間後に、二回の産次を通じ交尾または妊娠が確認されなかった雌雄について検体を投与していない動物との追加の交尾試験を実施した。その結果、雄16例中13例が対照群雌と交尾し、交尾した雌全例が妊娠し、雄の繁殖能に投与の影響がなかったことが確認された。雌では、10例中5例が対照群雄と交尾し、3例に妊娠が確認された。

試験実施機関の同時期の交尾率及び妊娠率の背景データとこの試験の結果を比較したところ、対照群、100ppm群、3,000ppm群の交尾率及び妊娠率、及び1,000ppm群の交尾率については、いずれも背景データの範囲内であった。1,000ppm群の妊娠率については、背景データの範囲内の最低値に近いが、もしくは、わずかに範囲を外れる値であった。

このように、この試験の最高用量である3,000ppmを投与した群において繁殖能に影響がなく、繁殖能の指標に用量相関性のある変動が認められないことから、中間用量1,000ppmで観察された妊娠率の低下は、検体投与との関連はないと判断する。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

児動物における繁殖成績、平均出産児数、性比に検体の投与による影響と考えられる変動は見られなかった。1,000ppm群F<sub>1</sub>の哺育0日の生存率が有意に低下したが、これは、腹1例の12産児の死亡が原因であった。また、3,000ppm群F<sub>1</sub>の哺育4日の生存率が有意に低下したが、この減少の理由のひとつは、母動物1例(動物番号4505)が試験第25週(試験第137日)産児の哺乳2日目に不明の原因により死亡したため、産児7例を屠殺したためであった。しかし、そのことを除外した生存率も3,000ppm群では有意に減少していた。

肉眼的病理所見;親動物対照群及び各投与群に腎盂拡張が見られたが、用量相関も認められないため、検体投与による影響とは考えられなかった。

児動物には各群とも検体投与による影響と思われる異常はなかった。

病理組織学的検査;F<sub>0</sub>及びF<sub>2</sub>の対照群及び3,000ppm群の成熟動物生殖器官の病理組織学的検査の結果、検体投与に関連した所見は認められなかった。泌尿器系臓器の変性及び炎症が最もよく観察された所見であった。その発生頻度は、対照群、3,000ppm群同等で、検体投与との関連は認められなかった。その他、変性また炎症が、各種臓器、組織に散見されたが、発生頻度も低く、所見の分布にも検体投与との関連は認められなかった。

F<sub>2b</sub>の対照群及び3,000ppm群の産児を無作為に選抜し、病理組織学的検査を実施した結果、検体投与に関連した所見は認められなかった。

以上のように2世代にわたってブタクロールを0、100、1,000及び3,000ppmの濃度で混餌投与したところ、最高用量の3,000ppmを投与した群においても親動物の繁殖能に対する影響は認められなかった。親動物雌雄及び児動物の体重の低下が1,000及び3,000ppm投与群に観察され、検体の投与に関連する毒性症状であると考えられた。したがって、本試験における、親動物及び児動物に対する一般毒性の無毒性量は100ppm(雄6.74~8.13mg/kg/日、雌8.40~9.58mg/kg/日)であると判断する。繁殖については、最高用量の3,000ppm(雄198.10~283.33mg/kg/日、雌245.65~319.73mg/kg/日)においても影響はなかった。

表 2 結果の概要

世 代		親:F0 児:F1a, F1b				親:F1b 児:F2a, F2b			
投与量 (ppm)		対照群	100	1,000	3,000	対照群	100	1,000	3,000
動物数	雄 a	25	25	25	25	25	25	25	25
	b	—	—	—	—	30	29	30	23
	雌 a	25	25	25	25	25	25	25	25
	b	24	25	25	25	25	24	25	25
一般状態									
死亡率(%)	雄 a	0	0	0	0	0	0	0	2/25 (8.0)
	b	0	0	0	0	0	0	0	0
	雌 a	1/25 (4.0)	0	0	0	0	1/25 (4.0)	0	0
	b	0	0	0	2/25 (8.0)	0	0	0	0
体重変化 (g) (数値は週を示す) (1~11週の生育期間)	雄				↓2,4,5 ▽6~			▽1	↓7 ▽1~5, 8-11
	雌				↓3 ▽4~10				
	(妊娠期間)				↓				↓
	(哺育期間)				↓				↓
摂餌量の対照群 との有意差	雄				↓7,8 ▽1, △2,9			↑5,9, 10,11	↑7 △3~6, 9-11
	雌		▽1.8 ↓7	▽8	▽1,4,7 8			↑4,5,10 △11	↑5,10 △7,9,11
肉眼的病理検査 (結石を伴う腎盂拡張)									
	雄	3/25	5/25	2/25	3/25	1/25	0/25	2/25	0/25
	雌	7/25	1/25	12/25	6/25	3/25	5/25	0/25	1/25
病理組織学的検査	雄								
	雌								
交尾率(%)	雄 a	—	—	—	—	—	—	—	—
	b	—	—	—	—	—	—	—	—
	雌 a	95.8	92.0	80.0	96.0	84.0	91.7	76.0	84.0
	b	91.7	96.0	84.0	96.0	92.0	91.7	84.0	100
妊娠率(%)	a	95.7	95.7	70.0	87.5	85.7	86.4	78.9	85.7
	b	90.9	75.0	52.3	83.3	73.9	86.4	57.1	72.0
出産率(%)	a	100	100	100	100	100	100	93.3	100
	b	100	100	100	100	100	100	100	100
妊娠期間(日)	a	22.2	22.2	22.1	22.2	22.1	22.2	22.3	21.9
	b	22.6	22.0	22.5	22.2	22.3	22.2	22.1	22.0
妊孕率(%)	a	80.8	96.4	96.3	92.6	96.4	84.6	92.0	96.0
	b	—	—	—	—	66.7	85.0	85.7	95.8 ↑

注) (体重、摂餌量、産児数) Bartlettの検定後にDunnettの または、Kruskal-Wallisの多重比較検定法 ↑ ↓ : <0.05 △▽ : <0.01  
(繁殖能力指標) 未補正カイ二乗検定後、Fisherの直接確率検定法  
空欄は投与に関連する影響なし。

a: F0、F1 親の第1回目繁殖の児をそれぞれ、F1a、F2aとした。  
b: F0、F1 親の第2回目繁殖の児をそれぞれ、F1b、F2bとした。

出産率は申請者が個別別表で1匹以上の生存児を生んだ母動物と妊娠動物数の比を求めた。

表 2 結果の概要 (続き)

世 代		親:F0 児:F1a、F1b				親:F1b 児:F2a、F2b				
投与量 (ppm)		対照群	100	1,000	3,000	対照群	100	1,000	3,000	
児 動 物	平均出産児数	a	12.9	12.0	13.4	12.0	11.6	12.2	9.1	9.1
		b	12.0	12.7	11.3	11.3	10.6	12.7	12.4	10.3
	性 比 (%)	a	50.7	55.0	49.7	45.7	45.6	51.2	41.7	51.2
		b	50.4	49.3	49.1	52.6	50.0	49.6	46.8	53.6
	哺育0日生存率 (%)	a	96.1	94.0	97.9	98.4	98.0	93.1	97.1	99.4
		b	95.0	96.5	87.1*	95.1	94.4	95.9	91.2	98.9
	哺育4日生存率 (%)	a	94.9	96.4	96.2	96.8	97.4	94.0	95.5	97.5
		b	97.4	96.4	95.4	92.6 * A)	97.6	97.4	91.9	97.8
	哺育21日生存率 (%)	a	100	99.5	100	99.5	99.4	99.4	99.0	93.1
		b	99.4	99.4	100	98.1	100	99.4	100	97.5
	児体重 (g)	0日 雄								
		雌								
(a=F1a、F2a児、 b=F1b、F2b児 を示す)	4日 雄								↓ b	
	雌				↓ b				↓ b	
	14日 雄				▽ a,b				▽ b	
	雌			↓ b	▽ a,b				▽ b	
	21日 雄			↓ a,b	▽ a,b				▽ b	
	雌			↓ a,▽ b	▽ a,b				▽ b	
一般状態	雄									
	雌									
肉眼的病理検査		(腎 盂 拡 張)								
		0/15	3/15	2/15	3/15	1/15	0/15	0/15	0/15	
		1/15	3/15	1/15	0/15	4/15	2/15	1/15	0/15	
病理組織学的検査										

注) (体重) Bartlettの検定後にDunnnett または、Kruskal-Wallisの多重比較検定法

(産児生存率) 未補正カイ二乗検定後、Fisherの直接確率検定法

\*: p<0.05

A): 母動物の死亡によって殺処分した腹を除外した生存率

a: F0、F1 親の第1回目繁殖の児をそれぞれ、F1a、F2aとした。

b: F0、F1 親の第2回目繁殖の児をそれぞれ、F1b、F2bとした。

## 2) ラットにおける催奇形性試験

(資料 7-2)

試験機関 インターナショナル・リサーチ・アント・  
ディベロップメント・コーポレーション  
報告書作成年 1980年

検体の純度: % (原体)

供試動物: Charles River 系 CDBS®CD®ラット、1群雌25匹、  
開始時約17週齢(体重、雌 235~355g)

投与方法: 検体を原液のまま49、147及び490 mg/kg/日の投与量<sup>1)</sup>で妊娠6日目から妊娠19日目までの14日間毎日1回強制的に経口投与した。

なお対照群には、高用量群と同量の蒸留水を同様に投与した。

妊娠の判定は、膣栓または精子が確認された日を妊娠0日とした。

用量設定根拠;

### 観察・検査項目:

親動物; 一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠0、6、9、12、16及び20日目に体重を測定した。妊娠20日目に帝王切開し、生存及び死亡胎児の数と位置、初期及び後期吸収胚、総着床数、黄体数を検査した。

生存胎児; 性別、体重及び外表異常の観察を行った。

各同腹児群の1/2の胎児については骨格標本を作製し、骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。

結果: 概要を表1にまとめた。

親動物の490mg/kg/日投与群において、投与開始後3日間(妊娠6~9日)における体重減少がみられ、体重増加抑制も妊娠期間6~20日にみられた。また、対照群及び各投与群で脱毛例数、脱毛範囲の増大がみられ、490mg/kg/日投与群では鼻部の発色例数の増加、呼吸の不規則化、眼の分泌物が観察された。対照群と比較し、490mg/kg/日投与群の平均着床数及び平均生存胎児数がやや減少したが、平均死胚数の増加がないため、生物学的に有意な変動とは考えられなかった。

49mg/kg/日投与群2例がそれぞれ妊娠16日目と20日目に早産したが、出産した胎児は、正常に出産されたラットと体重及び発達段階において同等であり、これは、受胎日の決定を誤ったことが原因であると考えられた。

<sup>1)</sup> 申請者注) 名目投与量は、50、150及び500mg/kg/日であったが、誤って純度91.1%の検体に対する換算係数(1.098)を用いて、用量を計算したため、実際の投与量は49、147及び490mg/kg/日となってしまった。

胎児の奇形学的検査では、490 mg/kg/日投与群において矮小発育症の胎児が同一腹の2例に認められたが、其の発生頻度は同試験機関における本系統のラットの過去の対照群データ(0.1~1.9%)の範囲内であり、検体投与による影響ではないと考えた。その他に対照群と検体投与群との間に生物学のおよび統計学的有意差は見られなかった。

以上の結果に基づき、ブタクロールを妊娠ラットに投与したときの母動物における一般毒性の無毒性量は147mg/kg/日であると結論した。また、最高投与量の490mg/kg/日を含め、いずれの投与群においても胎児に対する検体投与の影響は認められず、検体は催奇形性を示さないと判断された。

表 1 結果の概要

投与群(mg/kg/日)		対照群	49	147	490
1群当り動物数		25	25	25	25
親	一般症状	脱毛	脱毛	脱毛	呼吸の不規則化、 眼の分泌物 脱毛、鼻部の発赤
	死亡数 (%)	1(4%)	0	0	1(4%)
動物	体重変化 (g)	—	—	—	投与開始3日間(妊娠6 ~9日)に減少、 投与期間中体重増加 抑制
	(妊娠6~20日)				
動物	妊娠数 (%)	24(96%)	23(92%)	21(84%)	23(92%)
	検査動物数	23	21	21	22
着床所見	黄体数	16.1	16.4	17.2	17.2
	総着床数 (%)	14.1(87.6%)	14.2(86.6%)	15.0(87.2%)	13.2(76.7%)
	生存胎児数 (%)	12.7(78.9%)	13.5(82.3%)	14.1(82.0%)	11.8(68.6%)
	初期吸収胚数 (%)	1.4( 8.7%)	0.7( 4.3%)	0.9( 5.2%)	1.5( 3.9%)
	後期吸収胚数 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
	死胚数 (%)	1.4( 8.7%)	0.7( 4.3%)	1.0( 5.8%)	1.5( 3.9%)
胎児	体重 (g)	3.6	3.8	3.8	3.6
	性比 (雄%)	51.2%	46.9%	50.3%	52.9%
	外表異常				
	検査胎児数	291	311	296	259
	奇形胎児数 (%)	0	0	0	2(0.8%)
	矮小発育症				2
	骨格異常				
	検査胎児数	149	158	147	129
	奇形胎児数 (%)	1(0.7%)	0.	0	0
	胸骨裂	1			
	変異胎児数 (%)	—	—	—	—
	第27仙骨前椎	1	4	0	0
第14番目痕跡肋骨	25	26	20	10	
第14番目の肋軟骨を有する肋骨	2	0	0	0	
第12番目の肋軟骨を有する肋骨	0	1	0	0	
頭蓋骨不全	0	0	3	0	
舌骨未化骨	2	1	1	2	
恥骨未化骨	0	1	0	0	
坐骨不全	0	0	0	1	
第5と第6胸骨未化骨	9	20	18	19	
他の胸骨未化骨	1	3	2	1	
癒合を伴わない胸骨の不整	0	1	0	1	
寛骨なし	1	0	0	0	
内臓異常					
検査胎児数	142	153	149	129	
奇形胎児数 (%)	1(0.7%)	0	0	0	
右側食道後方大動脈弓	1				
変異胎児数 (%)	9(6.3%)	7(4.6%)	1(0.7%)	1(0.8%)	
腎臓小突起未発達と尿管膨張	9	7	1	1	

Fisherの直接確率検定法、Man WhiteneyのU-検定法、Studentのt-検定、カイ二乗検定、Bartlettの検定、Dunnettの検定等により統計学的解析を実施した結果、有意差は認められなかった。

### 3) ウサギにおける催奇形性試験

(資料 7-3)

試験機関 インターナショナル・リサーチ・アント・  
ディベロップメント・コーポレーション  
報告書作成年 1980年

検体の純度: % (原体)

供試動物: Dutch Belted系妊娠ウサギ、1群雌16羽、開始時約7ヶ月半齢  
(体重、雌2,580~3,300g)

投与方法: 検体を原液のまま49、147及び245mg/kg/日の投与量<sup>1)</sup>で妊娠6日目から妊娠28日目までの22日間、毎日1回強制経口投与した。

なお対照群には、高用量投与群と同量の蒸留水を、同様に投与した。

妊娠の判定は、人工受精法により交配を行った日を妊娠0日として起算した。1日の受精件数は各群とも同数にした。

用量設定根拠:

観察・検査項目:

親動物; 一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠0、6、12、18、24及び28日目に体重を測定した。妊娠28日目に帝王切開し、生存及び死亡胎児の数と位置、初期及び後期吸収胚数、総着床数、黄体数を検査した。

生存胎児; 性別、体重及び内臓異常の観察を行った。

全胎児について内臓異常の有無を検査し、その後骨格標本を作製し、骨格奇形の有無を検査した。

結果: 概要を表1にまとめた。

親動物の147mg/kg/日及び245mg/kg/日投与群において、死亡数の増加、流産の増加、平均体重の減少、平均死胚数の増加がみられた。また、この両投与群において胎児の平均体重が減少した。

胎児の奇形学的検査では、検体投与による影響は認められなかった。

第5、第6胸骨未化骨が対照群を含む全ての群で観察され、147mg/kg/日及び245mg/kg/日投与群では対照群に比べ増加が認められた。第5、第6胸骨未化骨は、一般的に観察される所見で、同試験機関における過去の対照群データでも胎児32例(6.1%)、22腹(27.2%)に観察されている。147mg/kg/日及び245mg/kg/日投与群の親動物には検体投与に関連する毒性が観察されており、親動物における毒性症状の影響としてこれらの群

<sup>1)</sup> 申請者注) 名目投与量は、50、150及び500mg/kg/日であったが、誤って純度91.1%の検体に対する換算係数(1.098)を用いて、用量を計算したため、実際の投与量は49、147及び490mg/kg/日となってしまった。

の胎児体重の低下が認められ、147mg/kg/日投与群では対照群に比し統計学的に有意であった。従って、観察された第5、第6胸骨未化骨の増加は、検体の催奇形性作用によるものではなく、親動物に対する毒性作用によって、胎児体重が低下したことが原因であると考えられる。

245mg/kg/日投与群において腎臓小突起未発達／尿管膨張が2例認められた。同試験機関における過去の対照群データ中には、この所見は観察されていないが、この所見も同群親動物に対する毒性作用によって胎児体重が低下したことが原因であると考えられる。

以上の結果に基づき、ブタクロールを妊娠ウサギに投与したときの母動物における一般毒性の無毒性量は49mg/kg/日であると結論した。147mg/kg/日及び245mg/kg/日投与群の胎児に、親動物における毒性症状の影響から体重の低下が認められたが、最高投与量245mg/kg/日を含むいずれの投与群においても催奇形性作用は認められず、検体は催奇形性を示さないと判断された。



表 1 結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		対照群	49	147	245
1群当り動物数		16	16	16	16
親	一般症状	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし
	死亡数 (%)	0.0	1(6.3%)	2(12.5%)	4(25.0%)
	体重変化 (g) (妊娠 6~28日)	—	—	減少	減少
	妊娠数 (%)	16(100%)	16(100%)	16(100%)	15(93.8%)
	流産及び早産数	0	0	7	3
動物所見	検査動物数	16	15	8	9
	黄体数	8.4	8.5	10.8*	9.0
	総着床数 (%)	6.9(82.1%)	6.4(75.3%)	7.8(72.2%)	6.1(67.8%)
	生存胎児数 (%)	6.2(73.8%)	5.7(67.1%)	6.5(60.2%)	4.9(54.4%)
	初期吸収胚数 (%)	0.4(4.8%)	0.5(5.9%)	1.1(10.2%)	0.5(5.6%)
	後期吸収胚数 (%)	0.3(3.6%)	0.2(2.4%)	0.1(0.9%)	0.8(8.9%)
	死胚数 (%)	0.7(8.3%)	0.7(8.2%)	1.3(12.0%)	1.3(14.4%)
	着床所見				
胎児動物	体重 (g)	33.9	31.5	25.6*	28.0
	性比 (雄%)	57.6%	41.9%*	55.8%	46.2%
	外表異常				
	検査胎児数	99	86	52	39
	奇形胎児数 (%)	0	0	0	2(5.1%)
	口蓋裂	0	0	0	2
	骨格異常				
	検査胎児数	99	86	52	39
	奇形胎児数 (%)	4(4.0%)	2(2.3%)	1(1.9%)	3(7.7%)
	頭蓋骨異常	1	0	0	2
	脊柱側弯	1	1	0	0
	骨島を伴う頸椎奇形	0	0	1	0
	第13番目の痕跡肋骨 化骨中断	0	1	0	0
	肩甲骨奇形	0	0	0	1
	重複奇形	2	0	0	1
	変異胎児数 (%)	—	—	—	—
	第27仙骨前椎	14	6	4	3
	第13番目の肋軟骨を 有する肋骨	4	7	3	2
	第13番目の痕跡肋骨	13	2	6	4
	頭蓋骨異形成	1	0	1	0
	舌骨弓屈曲	0	0	1	0
	頭蓋骨不全	0	0	1	0
	舌骨体未化骨	0	0	2	1
	距骨未化骨	0	0	1	0
	恥骨未化骨	0	1	0	0
	第5、第6胸骨未化骨	4	4	11	6
	癒合を伴った胸骨不整	0	0	0	1
	第7胸骨	0	1	0	0
	内臓異常	—	—	—	—
	検査胎児数	99	86	52	39
	奇形胎児数 (%)	3(3.0%)	0	0	4(10.3%)
	水頭症	1	0	0	0
	内在性白内障	0	0	0	4
小瞳孔	0	0	0	1	
重複奇形	2	0	0	0	
変異胎児数 (%)					
大血管変異	9	11	5	1	
腎臓小突起未発達や 尿管膨張	0	0	0	2	

Bartlett の分散の等質性に関する検定及び Dunnettの多重比較 \* : p < 0.05

(12) 変異原性

1) 遺伝子突然変異原性

① 細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料 8-1)

試験機関 (財)残留農薬研究所  
報告書作成年 1980年

検体の純度: % (分析用標準品)

投与方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA100、TA1535、TA98、TA1537、TA1538株)と、トリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 hcr 株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 mix) の存在下及び非存在下で Amesらの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルフォキシド (DMSO) に溶解し、10~5,000  $\mu$ g/プレートの範囲の6濃度で実施した。試験は2連制とし、2回行った。

用量設定根拠;

試験結果: 結果を表1および2に示した。

S-9 mixの存在下において、TA100株のみに復帰変異コロニー数の増加が認められた。S-9 mixの濃度を変えたプレインキュベーション法試験においても、検体の濃度の上昇及びS-9 mix濃度の上昇に比例して復帰変異コロニー数が増加した。

一方、陽性対照として用いたAF-2、 $\beta$ -プロピオラクトン、9-AA、2-ニトロフルオレンはS-9 mixの非存在下で、2-AA、ジメチルニトロソアミンはS-9 mixの存在下ですべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下でTA100株に弱い復帰変異誘発性を有するものと判断される。しかし、その他の菌株、及び薬物代謝酵素系非存在下では、検体は復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

表 1 復帰変異試験成績 (原報告書 P.6 表-2)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	S-9 Mix	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩素置換型			フレームシフト型			
			WP2 <i>hcr</i>	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98	
対照 (DMSO)		-	11	7	138	8	12	26	
			13	8	126	9	15	24	
ブタクロール	10	-	7	4	115	1	20	21	
			15	7	115	11	10	21	
	50	-	9	6	135	6	13	27	
			12	9	109	6	14	15	
	100	-	12	6	119	4	12	11	
			11	5	123	9	7	22	
	500	-	7	11	143	2	19	11	
			14	6	137	11	13	22	
	1000	-	13	5	129	4	6	20	
			10	10	113	3	9	21	
	5000	-	13	7	126	9	3	20	
			12	6	108	10	6	20	
	対照 (DMSO)		+	9	6	127	11	10	23
				9	7	132	7	10	26
ブタクロール	10	+	11	10	142	4	7	16	
			13	11	138	7	20	23	
	50	+	13	16	132	9	12	23	
			21	8	151	8	15	27	
	100	+	11	8	126	9	14	21	
			15	8	173	6	17	16	
	500	+	16	10	190	4	16	18	
			16	12	164	7	16	20	
	1000	+	18	10	263	8	14	24	
			15	8	321	11	16	12	
	5000	+	11	8	338	4	18	22	
			12	8	214	6	8	26	
	2-アミノアン トラセン	10	-	10	12	161	20	22	37
				11	10	158	10	28	46
10		+	54	388	>3,000	404	>3,000	>3,000	
			69	432	>3,000	396	>3,000	>3,000	
陽性対照		-	a	b	c	d	e	f	
			1,186	1,286	748	>10,000	>3,000	372	
			1,896	1,298	680	>10,000	>3,000	408	

a) 0.25  $\mu\text{g}$ /プレート AF-2

c) 0.05  $\mu\text{g}$ /プレート AF-2

e) 50  $\mu\text{g}$ /プレート 2-ニトロフルオレン

b) 50  $\mu\text{g}$ /プレート  $\beta$ -プロピオラクトン

d) 200  $\mu\text{g}$ /プレート 9-アミノアクリジン

f) 0.1  $\mu\text{g}$ /プレート AF-2

表 2 TA 100株を用いた復帰変異試験成績(プレインキュベーション法)

(原報告書 P.7 表-3)

薬物	濃度 μg/試験管	復帰変異コロニー数/プレート				
		S-9分画量 μL/試験管				
		0	50	100	150	
対 照 (DMSO)		108	100	123	110	
		132	99	137	153	
ブタクロール	10	99	103	116	143	
		120	136	121	146	
	50	97	114	147	121	
		102	118	179	143	
	100	92	121	165	183	
		95	137	152	157	
	500	84	129	212	187	
		88	156	186	261	
	1,000	91	164	228	269	
		105	156	219	248	
	ジメチル- ニトロサミン	2,000	140	213	1,552	>2,000
			108	224	1,388	>2,000
AF-2	0.05 μg/プレート	910				
		902				