

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

3) ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T16)

検体純度：

供試動物：SD 系ラット、1 投与群雌雄各 30 匹（このうち各群雌雄各 5 匹を、投与 64 日後に中間屠殺した）。90 日間投与後、各群雌雄各 5 匹を屠殺せずに回復試験用とした。また、投与前採血用として一群雌雄各 10 匹の追加群を設けた。

投与期間：64 日間および 90 日間（雄 1981 年 1 月 28 日、雌 1981 年 2 月 4 日から投与開始）
なお、90 日間の投与後 4 週間の回復試験を行った。

投与方法：検体を 0、3000、9000 よび 27000 ppm の濃度で飼料に直接混入し、90 日間にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料は試験飼料は試験開始後最初の 2 週間は毎週 1 回、その後は 2 週間に 1 回調製した。なお、対照群には無処理の飼料を摂取させた。90 日間投与の各群における雌雄各 5 匹は投与終了後、無処理の飼料を 4 週間与えた。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡；一般状態および生死を毎日観察した。

下表に示すように、全投与群で検体投与に関連する脱毛が認められた。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	3000	9000	27000	0	3000	9000	27000
試験 期間	1~30	0	5	9	16	0	0	10	8
	31~60	1	0	1	2	0	1	10	6
	61~90	0	0	1	0	0	3	5	10
	91~122	0	0	1	0	0	0	5	4

表中の数値は、脱毛が認められた動物数

脱毛は早期に発生したが、この変化は持続せず、投与後の回復期間中に寛解に向かう傾向が認められた。

これ以外に投与に関連すると思われる変化は認められなかった。

投与期間中、計 6 匹（雄）の動物が死亡した。27000 ppm 投与群の 2 匹に死亡は検体投与に起因していた可能性がある。

体重変化；投与期間および回復期間中、毎週 1 回測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた体重の変化を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

性別		雄			雌		
試験期間(週)		3000	9000	27000	3000	9000	27000
投与期間	0						
	1		↓95	↓↓91			
	2		↓↓94	↓↓90			
	3		↓↓93	↓↓90			
	4		↓↓93	↓↓90		↓95	↓96
	5		↓↓93	↓↓90		↓95	↓96
	6		↓↓94	↓↓90		↓94	↓↓94
	7		↓↓93	↓↓89		↓92	↓↓93
	8		↓↓92	↓↓88		↓93	↓↓93
	9		↓↓92	↓↓86		↓92	↓↓92
	10		↓↓88	↓↓86		↓92	↓↓92
	11	↓90	↓↓90	↓↓87	↓95	↓91	↓↓91
	12	↓95	↓↓92	↓↓87	↓93	↓90	↓↓90
13		↓↓92	↓↓92	↓93	↓89	↓↓88	
回復期間	14						↓89
	15						↓91
	16					↓89	↓90
	17						

Student's t 検定 ↑↓ : P<0.05, ↑↑↓↓ : P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

27000 ppm および 9000 ppm 投与群の雄で用量依存性のある体重減少が投与開始 1 週後から認められた。雌ではこれより軽度の減少が散発的に認められた。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた体重増加量を下表に示す。

性別		雄			雌		
試験期間(週)		3000	9000	27000	3000	9000	27000
投与期間	1		↓↓80	↓↓70			
	2		↓90	↓↓85	↓↓79	↓↓79	↓↓74
	3		↓90	↓83			
	4		0	0			
	5		0	0			
	6		↓↓81	↓85			
	7		0	↓75			
	8		↓↓79	↓↓67			
	9		↓↓85				↓25
	10		0				
	11	↓40	↓↓40		↓38	↓38	↓50
	12		0				
	13		0				
回復期間	14						
	15						↑300
	16			↑171			
	17						↑300

Student's t 検定 ↑↓ : P<0.05, ↑↑↓↓ : P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

27000 ppm 投与群の雄の体重増加量は投与開始から3週間およびその後も散発的に有意な減少を示した。同群雌でも、雄よりも低頻度ではあるが、体重増加量の減少が認められた。13週間の投与期間終了時までの体重増加量の減少は、対照群と比較して雌雄でそれぞれ約15%および10%であった。9000 ppm 投与群の雌雄でも初期の体重増加量の不足が認められたが、残りの投与期間を通しての成長は対照群の速度とほぼ類似していた。3000 ppm 投与群の雌雄では投与期間を通してわずかな体重増加量の減少が認められ、対照群の水準をそれぞれ5%および7%下回った。

全投与群で、回復期間中に体重増加量の回復が認められた。この傾向は27000 ppm 群で特に顕著であった。

摂餌量および食餌効率；各ケージの摂餌量を投与期間および回復期間中週1回測定した。

27000 および9000 ppm 投与群雌雄で、統計学的に有意ではないが、摂餌量の減少がほぼ毎週認められた。3000 ppm 投与群ではこの傾向が投与期間後半に認められた。これらの減少は、回復期間には回復した。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

投与量(ppm)		3000	9000	27000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	202	602	1895
	雌	221	662	1992

飲水量；ケージごとに飲水量を毎週測定した。

全投与群の雌で、投与期間にわたって統計学的に有意ではなかったが、対照群よりわずかに増加した。投与期間終了後の回復期間に正常に復した。

血液学的検査；投与前、投与4 および12 週後に各投与群雌雄各10匹ずつを対象として、エーテル麻酔下で眼窩静脈叢から血液を採取し、EDTA 含有試験管に入れ、以下の項目の測定を行った。

血中血球容積 (PCV)、ヘモグロビン濃度 (Hb)、総赤血球数 (RBC)、血小板数 (Plts)、総白血球数 (WBC)、白血球百分率 (好中球 (Neuts)、リンパ球 (Lymphs)、単球 (Mono)、好酸球 (Eos) および好塩基球 (Baso))、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン (MCH) 対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

27000 および9000 ppm 投与群の雌雄で投与開始4 週後 (雄のみ) および12 週後に、わずかではあるが統計学的に有意な Hb の低下が認められ、3000 ppm 投与群の雌雄で12 週後に同様の変化が認められた。投与群でしばしば認められた軽度ではあるが顕著な PCV および/または赤血球指数の減少は、認められたヘモグロビンの変化が投与に関係していることを示唆している。得られた値は、いずれも本研究所で確立したこの血統および週齢の動物の正常範囲を超えるものではなかったが、検出された群間差の持続性から、ごくわずかな投与に関連した貧血の発生が示唆される。

その他に認められた有意な変化は、再発性または用量との明確な関係が認められない

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

ため、投与に関連するとは考えられなかった。

性別	雄								
	3000			9000			27000		
投与量(ppm)									
検査時期(週)		4	12		4	12		4	12
Hb			↓96		↓↓94	↓↓94		↓96	↓↓94
RBC							↑↑107	↑↑107	
PCV		↓96		↑↑103				↓96	↓↓93
MCV					↓↓94		↓96	↓↓91	
MCH					↓↓92		↓↓93	↓↓91	
MCHC				↓↓97		↓↓98	↓↓96		
Plate			↑120						↑↑131
Neut			↓69			↓↓46			
Lymphs (%)			↑107			↑↑110			
Mono (%)			↓50						
Eos (%)			↓10		↑ ¹⁾				
Neuts (数)			↓68		↓65	↓↓41			
Mono (数)							↓67		
Eos (数)								↓0	

Student's t 検定 ↑↓: P<0.05, ↑↑↓↓: P<0.01, ↑↑↑↓↓↓: P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

¹⁾: 対照群の値が 0、投与群の値が 1 (%)

性別	雌								
	3000			9000			27000		
投与量(ppm)									
検査時期(週)	0	4	12	0	4	12	0	4	12
Hb			↓96		↓↓96	↓↓92			↓95
PCV		↓98			↓↓95	↓↓93		↓95	↓95
MCV	↓97								
MCH					↓↓96	↓↓94		↓97	
Plate									↑↑125
WBC		↑124							
Eos (%)								↓↓0	↓↓0
Mono (数)		↑200							
Neuts (数)			↑172						
Eos (数)			↑ ²⁾			↑ ²⁾		↓0	

Student's t 検定 ↑↓: P<0.05, ↑↑↓↓: P<0.01, ↑↑↑↓↓↓: P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

¹⁾: 対照群の値が 0、投与群の値が 1 (%) ²⁾: 対照群の値が 0、投与群の値が 0.1 (x 10⁹/L)

血液生化学検査；投与前、投与 4 および 12 週後に各投与群雌雄各 10 匹ずつを対象として、エーテル麻酔下で眼窩後方静脈洞から血液をヘパリンリチウム入り試験管に採取し、以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン、総グロブリン、A/G 比、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、グルコース、総コレステロール、総

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリホスファターゼ (AP)、乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH)

また、投与6週後および投与終了後4週目に全生存動物を対象にコレステロール、トリグリセリドおよびALTを測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄														
	3000					9000					27000				
投与量(ppm)	3000					9000					27000				
検査時期(週)	0	4	6	12	17	0	4	6	12	17	0	4	6	12	17
総蛋白		↑↑ 105	-	↑ 106	-		↑↑ 108	-	↑↑ 106	-		↑↑ 109	-	↑ 104	-
アルブミン		↑ 103	-		-		↑↑ 104	-	↑↑ 106	-		↑↑ 105	-		-
総グロブリン		↑↑ 107	-	↑↑ 107	-		↑↑ 112	-	↑ 107	-		↑↑ 113	-	↑ 106	-
A/G比		↓ 92	-	↓ 90	-		↓ 92	-	↓ 90	-		↓ 92	-	↓ 90	-
カルシウム			-	↑ 108	-		↑↑ 109	-		-		↑↑ 105	-	↑↑ 111	-
リン酸塩			-	↑ 118	-		↑↑ 123	-		-		↑↑ 111	-	↑↑ 121	-
ナトリウム			-		-		↑↑ 102	-		-		↑↑ 102	-	↑ 102	-
カリウム		↑ 106	-		-			-	↓ 90	-			-		-
クレアチニン			-		-			-		-		↓↓ 87	-		-
ブドウ糖			-		-			-	↓ 88	-			-		-
総コレステロール		↑↑ 182	↑↑↑ 153	↑↑ 182			↑↑ 204	↑↑↑ 179	↑↑ 200			↑↑ 201	↑↑↑ 226	↑↑ 179	↑ 122
トリグリセリド	-	-		-		-	-	↑ 135	-		-	-	↑↑↑ 195	-	
総ビリルビン			-		-			-	↓↓ 51	-			-	↓ 66	-
AST			-		-			-	↓ 76	-			-	↓ 73	-
ALT							↑ 113							↓ 80	
AP			-		-			-	↓↓ 73	-		↓↓ 76	-	↓↓ 71	-
LDH			-		-		↑↑ 149	-	↑ 141	-		↑↑ 154	-		-

Student's t 検定 ↑↓: P<0.05, ↑↑↓: P<0.01, ↑↑↑↓↓: P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの。

-: 測定せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

性別	雌														
	3000					9000					27000				
投与量(ppm)	3000					9000					27000				
検査時期(週)	0	4	6	12	17	0	4	6	12	17	0	4	6	12	17
総蛋白			-		-		↑ 106	-	↑ 107	-		↑ 107	-		-
アルブミン			-		-	↑↑ 107		-		-			-		-
総グロブリン	↓ 93	↑↑ 110	-	↑↑ 115	-	↓ 95	↑↑ 117	-	↑↑ 120	-	↓↓ 90	↑↑ 114	-		-
A/G 比	↑↑ 117	↓↓ 85	-	↓↓ 85	-	↑↑ 117	↓↓ 77	-	↓↓ 77	-	↑↑ 117	↓↓ 85	-	↓ 92	-
カルシウム			-		-	↑↑ 106		-		-			-		-
ナトリウム			-		-			-		-	↓ 98		-		-
クレアチニン		↓ 93	-	↓ 93	-			-	↓ 93	-	↓ 91	-	↓↓ 91	-	
総コレステロール		↑↑ 148	↑↑↑ 146	↑↑ 139		↑↑ 172	↑↑↑ 183	↑↑ 181			↑↑ 206	↑↑↑ 192	↑↑ 212	↑ 119	
トリグリセリド	-	-	↑ 146	-		-	-	↑↑↑ 151	-		-	-	↑↑ 163	-	
AP		↓↓ 77	-		-	↓↓ 69	-	↓ 80	-				-		-

Student's t 検定 ↑↓: P<0.05, ↑↑↓↓: P<0.01, ↑↑↑↓↓↓: P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

-: 測定せず

全投与群の雌雄で、投与 4、6 および 12 週間後に総コレステロールの有意な上昇が認められ、これは検体投与に関連すると考えられた。しかし、投与中止 4 週間後、3000 および 9000 ppm 投与群雌雄においてはほぼ対照群と同等の数値を示し、27000 ppm 投与群の値はほぼ対照群の測定値の範囲に回復した。また、3000 ppm 投与群の雄を除く全投与群で、6 週間後にトリグリセリドの有意な上昇が認められたが、投与終了後 4 週間目でほぼ対照群と同等の数値に回復した。以上のことから、これらの影響が完全に可逆的である可能性が示唆された。総蛋白質、アルブミンおよび/またはグロブリンの統計学的に有意なわずかな上昇の同時発生は、高コレステロール血症に関連していたと考えられた。その他の投与に関連する影響は認められなかった。

尿検査； 投与 4 および 12 週後に各群雌雄各 10 匹を夕方、絶食絶水下採尿用ケージに 1 匹ずつ收容し、翌朝採取した尿について以下の項目を検査した。

尿量、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、比重、尿沈渣

投与 4 および 12 週間後に全投与群の雌雄から採取した尿サンプルの一部に、検体の尿中排泄を示す橙色から赤茶色の着色が認められた。色の強さは用量に関連している傾向があった。このほかに時折認められた変化は、投与に起因するとは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

臓器重量；中間屠殺動物、投与期間終了時および回復期間終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し対体重比を算出した。

肝臓、腎臓、脾臓、精巣/卵巣、心臓、副腎、脳、下垂体
対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄								
検査時期(週)		中間屠殺			最終屠殺			回復試験終了後		
投与量(ppm)		3000	9000	27000	3000	9000	27000	3000	9000	27000
体重										
脳	重量	↑ 104								
	対体重比					↑↑ 111	↑↑ 116			
下垂体	重量									
	対体重比									
心臓	重量	↑ 113		↑ 112						
	対体重比				↑ 110	↑↑ 110	↑↑↑ 117			
肝臓	重量	↑↑ 142	↑ 150	↑ 169	↑↑↑ 140	↑↑↑ 145	↑↑↑ 170			
	対体重比	↑↑ 134	↑ 163	↑ 174	↑↑↑ 117	↑↑↑ 161	↑↑↑ 202			
脾臓	重量									
	対体重比				↑ 112					
腎臓	重量					↑109				
	対体重比				↑↑↑ 115	↑↑↑ 122	↑↑↑ 127			
副腎	重量									
	対体重比						↑ 118			
性腺	重量		↓ 96				↑ 118			
	対体重比									

Student's t 検定 ↑↓ : P<0.05、↑↑↓↓ : P<0.01、↑↑↑↓↓↓ : P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

性別		雌								
検査時期(週)		中間屠殺			最終屠殺			回復試験終了後		
投与量(ppm)		3000	9000	27000	3000	9000	27000	3000	9000	27000
体重			↓ 92					↓ 94	↓ 86	↓ 89
脳	重量									
	対体重比		↑↑ 110	↑ 110	↑↑ 112	↑↑ 113	↑↑ 113		↑ 112	↑ 113
下垂体	重量			↑ 85						
	対体重比									
心臓	重量									
	対体重比			↑ 112	↑ 106	↑ 112	↑ 109		↑ 113	
肝臓	重量	↑↑ 139	↑↑ 156	↑↑ 168	↑↑↑ 128	↑↑↑ 147	↑↑↑ 170			
	対体重比	↑↑ 139	↑↑ 169	↑↑ 180	↑↑↑ 140	↑↑↑ 168	↑↑↑ 193		↑ 116	↑ 115
脾臓	重量								↓ 91	
	対体重比					↑↑ 120	↑ 115			
腎臓	重量									
	対体重比			↑ 117	↑ 113	↑ 113	↑↑ 113		↑ 117	↑ 113
副腎	重量						↓ 81			
	対体重比									
性腺	重量					↓ 87				
	対体重比									

Student's t 検定 ↑↓: P<0.05, ↑↑↓↓: P<0.01, ↑↑↑↓↓↓: P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

27000、9000 および 3000 ppm 投与群雌雄の肝臓重量は、投与 9 および 13 週間後に有意に増加した。27000 ppm 投与群雌雄では、明らかな肝肥大が認められた。投与中止 4 週間後に、肝臓肥大の寛解が示唆された。

最終屠殺時（投与期間終了時）に認められた脳、心臓および腎臓の重量の増加は、投与の影響と考えられる体重増加量の減少に関連したものであり、見掛け上のものであると考えられた。

他に認められた臓器重量の変化は、その程度または整合性からいずれも投与に関連するとは考えられなかった。

肉眼的病理検査；全途中死亡動物、投与 62 日後の中間屠殺動物（各群雌雄各 5 匹）、および投与終了時（各群雌雄各 10 匹）および回復試験終了時（各群雌雄各 5 匹）に 1 晩絶食、絶水させた後、エーテル麻酔下、心臓穿刺によって放血致死させ、剖検を行った。

27000 ppm 投与群雌雄の中間屠殺動物の肝臓に肥大、外部構造の強調（雄のみ）、表

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

面の暗色化が認められた。表面の暗色化は 27000 ppm 投与群の最終屠殺動物および 9000 ppm 群（雄のみ）の中間屠殺動物にも認められた。これらの変化は、回復群の動物ではまったく認められず、投与を中止した 4 週間の期間中に完全寛解したことが示唆された。認められたその他の肉眼的病理所見は、それらの性質および/または発現率から、毒性学的な意義はないものと考えられた。

病理組織学検査；全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、鏡検した。

大動脈（腹部）、眼球、胸腺、肺、唾液腺、頸部リンパ節、骨・骨髄（胸骨）、甲状腺（上皮小体を含む）*、気管、食道、膵臓、肝臓、脾臓、心臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、副腎、腎臓、盲腸、下垂体、膀胱、子宮/前立腺、精巣/卵巣、精巣上体、膣、骨格筋、脳（3 個所）その他肉眼的に異常の認められた組織

[

]

27000、9000、3000 ppm 投与群の中間屠殺および最終屠殺動物の雌雄に共通して、小葉中心部肝細胞の肥大が認められた。この変化は、完全に可逆性であったが、検体投与の影響であると考えられた。他の組織には投与に関連すると考えられる形態学的な異常は認められなかった。認められた所見を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

病理組織学的検査結果

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		投与群(ppm)		0	3000	9000	27000	0	3000	9000	27000
中間屠殺	所見/検査動物数		5	5	5	5	5	5	5	5	
	肝臓	小葉中心部肝細胞の肥大	軽度	0	5	2	2	0	3	2	1
			中等度	0	0	1	2	0	2	3	2
			重度	0	0	1	0	0	0	0	2
			合計	0	5	4	4	0	5	5	5
		単核球細胞浸潤		2	1	2					
		泡沫状肝細胞群		2	1	2					
		肝細胞壊死			1	1			1		
		被毛の変性					1				
		小葉中心部空胞化					1				
		腎臓	皮質嚢胞			1					
	水腎				1	1					
	拡張尿細管					1					
	尿細管脂肪蓄積*										
	皮髓石灰化						2	1	1		
	皮質癒痕								1		
	巣状性慢性間質性腎炎**										
	心臓	心筋炎および/または心内膜炎		2	2						
	膵臓	膵外分泌腺萎縮		1							
	眼	全眼球炎				1					
	膀胱	限局性上皮過形成					1				
		炎症性細胞浸潤					1				
	頸部リンパ節	血リンパ					1				
	前立腺	前立腺炎					1				
	胃腸管	腔内出血					1				
	肺	血管周囲および細気管支周囲のリンパ凝集		1							
	最終屠殺	所見/検査動物数		11	10	11	11	10	10	10	10
肝臓		小葉中心部肝細胞の肥大	軽度	0	5	4	3	0	9	10	3
			中等度	0	5	5	5	0	1	0	6
			重度	0	0	2	1	0	0	0	1
			合計	0	10	11	9	0	10	10	10
小葉中心部肝細胞の壊死					1			1			
小葉中心部泡沫状空胞化					2						
小葉中心部脂肪蓄積					2						

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		投与群(ppm)		0	3000	9000	27000	0	3000	9000	27000
最終屠殺(続き)	所見/検査動物数		11	10	11	11	10	10	10	10	
	腎臓	水腎							1	1	
		顕著な異栄養性の石灰化				1					
		皮質癒痕							1		
		巣状性慢性間質性腎炎**									
	気道	リンパ組織凝集部における偶発性の病巣、肺炎、硬化									
		気管炎および/または咽頭炎		7			1				
		気管支炎		1							
		細気管支炎						1			
		肺胞内出血		1			1				
		肺水腫					1				
	膵臓	膵炎および/または腺房萎縮		2		1				1	
	精巣	精巣萎縮		1			1				
	眼	網膜症		1				2			
		全眼球炎					1				1
	膀胱	間質性および隣接組織への出血					1				
	前立腺	間質性および隣接組織への出血									
	心臓	心筋炎				1	2				
		転移性の石灰化				1					
	大動脈	転移性の石灰化				1					
	副甲状腺	嚢胞					1				
	リンパ節	過形成	軽度		1						
	全動物	所見/検査動物数		16	15	16	16	15	15	15	15
肝臓		小葉中心部肝細胞の肥大	軽度	0	10	6	5	0	12	12	4
			中等度	0	5	6	7	0	3	3	8
			重度	0	0	3	1	0	0	0	3
			合計	0	15	15	13	0	15	15	15
		肝細胞壊死			1	1			1		
		小葉中心部肝細胞の壊死					1			1	
		小葉中心部空胞化					1				
		小葉中心部脂肪蓄積					2				
		小葉中心部泡沫状空胞化					2				
		単核球細胞浸潤		2	1	2					
被毛の変性					1						
泡沫状肝細胞群		2	1	2							

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

検査 時期	臓器	性別		雄				雌			
		投与群(ppm)		0	3000	9000	27000	0	3000	9000	27000
全動物(続き)	所見/検査動物数		16	15	16	16	15	15	15	15	
	腎臓	拡張尿細管				1					
		顕著な異栄養性の石灰化				1					
		水腎			1	1			1	1	
		巣状性慢性間質性腎炎**									
		尿細管脂肪蓄積*									
		皮質嚢胞		1							
		皮質癒痕							2		
	皮髄石灰化						2	1	1		
	眼	全眼球炎			1	1				1	
		網膜症	1				2				
	気道	リンパ組織凝集部における偶発性の病巣、肺炎、硬化									
		気管炎および/または咽頭炎		7			1				
		気管支炎		1							
		細気管支炎						1			
		肺水腫					1				
		肺胞内出血		1			1				
	心臓	心筋炎および/または心内膜炎		2	2	1	2				
		転移性の石灰化				1					
	精巣	精巣萎縮		1			1				
	前立腺	間質性および隣接組織への出血									
		前立腺炎					1				
	大動脈	転移性の石灰化				1					
	肺	血管周囲および細気管支周囲のリンパ凝集		1							
	副甲状腺	嚢胞					1				
	膀胱	炎症性細胞浸潤					1				
		間質性および隣接組織への出血					1				
		限局性上皮過形成					1				
	膵臓	膵炎および/または腺房萎縮		2		1					
		膵外分泌腺萎縮		1							
	頸部リンパ節	血リンパ					1				
	リンパ節	過形成	軽度		1						
胃腸管	腔内出血					1					

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与群(ppm)	0	3000	9000	27000	0	3000	9000	27000
回復 期間	所見/検査動物数		5	5	5	5	5	5	5	5
	肝臓	泡沫状肝細胞	1							
		好酸球性肝細胞の明らかな病巣	1							
		小葉中心部肝細胞の空胞形成			2	1				
		偶発性の様々な単核球細胞浸潤								
	精巣	肉芽腫	1							
		限局性の石灰化を伴う精巣萎縮	1							

統計解析は実施していない。

以上の結果から、ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験における影響として、全投与群でごくわずかな脱毛、体重および体重増加量のわずかな減少、ヘモグロビン濃度のわずかな低下、総コレステロール、トリグリセリドおよび総蛋白の顕著な上昇、小葉中心性肝細胞の肥大、肝重量の顕著な増加等が投与の影響として認められた。これらは回復期間中に正常値に回復し、可逆的な変化である可能性が示唆された。

[]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

4) マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T17)

検体純度 :

供試動物 : ICR 系マウス、1 投与群雌雄各 20 匹、投与開始時約 4 週齢、
投与 4 週後および投与終了時の血液生化学検査用として各投与群雌雄各 10 匹を補助投与群とした。

投与期間 : 90 日間 (雄 1981 年 11 月 10 日、雌 1981 年 11 月 17 日から投与開始)

投与方法 : 検体を飼料中に 0、200、1000 および 5000 ppm の濃度で飼料に混入し、90 日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 1 回調製した。

用量設定根拠 :

観察・検査項目および結果 :

一般状態および死亡率 ; 一般状態および生死を毎日観察した。

投与に関連した症状は、雌雄とも認められなかった。また、途中死亡が 5 匹 (200 ppm 投与群の雄 2 匹および雌 1 匹、補助群の対照群雌 1 匹および 5000 ppm 投与群雌 1 匹) 認められたが、いずれも投与によるものとは考えられなかった。

体重変化 ; 投与期間中、毎週 1 回測定した。

全投与群雌雄とも投与に関連した変化は認められなかった。

摂餌量および食餌効率 ; 投与期間中、毎週 1 回測定した。

全投与群雌雄とも投与に関連した変化は認められなかった。

検体摂取量 ; 平均検体摂取量 (mg/kg/day) を下表に示す。

投与群(ppm)		200	1000	5000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	30.3	151.4	757.1
	雌	35.2	176.5	884.9

血液学的検査 ; 投与 4 週後および投与終了時に各群雌雄各 10 匹ずつを対象として後眼窩洞から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球百分比、血小板数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

対照群と比べ有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄						雌					
	200		1000		5000		200		1000		5000	
投与量(ppm)												
検査時期(週)	4	12	4	12	4	12	4	12	4	12	4	12
赤血球数	↓ 96	↓ 95	↓↓ 96	↓↓ 95								
ヘモグロビン量					↓ 97		↑↑ 104					
白血球数		↑ 148					↑↑ 146					
血小板数							↑↑ 127				↑↑ 124	
MCV									↑ 104			

Student's t 検定 ↑↓ : P<0.05, ↑↑↓↓ : P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

いくつかの項目について統計学的に有意な変化が散見されたが、その変化の程度は小さく、かつ用量依存性も認められなかったため、検体投与の影響とは考えられなかった。

血液生化学検査；投与 4 週後および投与終了（12 週時）時に補助群雌雄各 10 匹から、心臓穿刺により採血し、血漿について以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン、総グロブリン、A/G 比、尿素窒素、尿酸、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、リン、GOT、GPT、ALP、LDH

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた測定値は、すべてこの系統のマウスの正常範囲内の値であった。しかしながら、5000 および 1000 ppm 投与群では、投与 12 週後における雄のトリグリセリド、雌の総蛋白、リン、ナトリウムおよび尿素窒素、また、投与 12 週後における雌のカルシウム、リンの各測定値に、各々の対照群と比較して軽微な差が認められ、これが検体投与に起因する可能性は否定できなかった。

[

]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

性別	雄						雌					
	200		1000		5000		200		1000		5000	
検査時期(週)	4	12	4	12	4	12	4	12	4	12	4	12
総蛋白									↑↑↑ 122		↑↑↑ 115	
アルブミン		↑ 106										
A/G 比					↑ 110							
尿素窒素			↑↑ 126			↑ 114			↑ 114		↑↑ 117	
グルコース			↑↑ 122	↑↑ 128						↓ 81		
総コレステロール							↓ 88					
トリグリセリド				↑↑↑ 133		↑↑↑ 152	↓↓ 75				↑ 134	
総ビリルビン		↑ 156							↑ 147			
クレアチニン											↓ 90	↓ 91
ナトリウム									↓↓↓ 98		↓↓ 98	
カリウム	↓ 91	↑ 113	↓↓ 89			↑ 109						
カルシウム						↓ 95			↓ 94	↑↑↑ 108		↑↑↑ 112
リン						↑ 115			↑ 114	↑↑ 119	↑↑ 113	↑↑ 122
ALP	↑ 144											
LDH									↑ 158			

Student's t 検定 ↑↓ : P<0.05, ↑↑↓↓ : P<0.01, ↑↑↑↓↓↓ : P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

尿検査 ; 投与 4 週後および投与終了時に各群雌雄各 20 匹から、18 時間尿を採取し、以下の項目について検査した。

比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、尿沈渣

各検査時期において 5000 および 1000 ppm 投与群雌雄の色調に変化（黄色～赤色）が認められた。その他の変化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アダマ・ジャパン株式会社にある。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、下垂体、甲状腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣および精巣上体、卵巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		200	1000	5000	200	1000	5000
甲状腺	重量	↓ 64				↑ 119	↑ 122
	対体重比	↓ 66				↑ 123	↑ 128
心臓	重量				↑ 109		
肝臓	重量			↑ 121			
	対体重比		↑ 106	↑ 116		↑ 107	↑ 109
脾臓	重量		↓ 90				
	対体重比		↓ 87				
腎臓	重量					↑ 110	
	対体重比					↑ 106	

Student's t 検定 ↑↓：P<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

5000および1000 ppm投与群の雌雄で検体投与に関連する肝臓重量対体重比が上昇した。また5000 ppm投与群の雄では、肝重量も増加した。この他に統計学的有意差を示した変化は個体間の変動を示すものであり、毒性学的には有意ではないと考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺および試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

肝臓の暗色化、卵巣の水腫性変化等が認められたが、これらはいずれも偶発性病変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；肉眼的病理検査を実施した動物（対照群および5000 ppm投与群）を対象として以下の組織について病理標本を作成し、鏡検した。なお、200および1000 ppm投与群の場合には心臓、肝臓、腎臓および肉眼的病理検査で異常が認められた臓器について実施した。

脳（3箇所）、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、肺、気管、心臓、骨・骨髓（胸骨）、唾液腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、睪臓、精巣/卵巣、子宮/前立腺、精巣上体、膈、骨格筋、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、膀胱、頸部リンパ節、眼球、大動脈（腹部）、胆のう

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

認められた病理組織学的所見を次頁以降の表に示す。

5000 ppm 投与群雄に小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度の上昇が認められた。

その他に認められた組織学的変化は、いずれも偶発性病変であり、投与に関連するとは考えられなかった。

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 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として 5000 および 1000 ppm 投与群で肝臓重量の増加および対体重比の上昇が、また 5000 ppm 投与群雄で小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度の上昇が認められたことから、本試験における無毒性量は、200 ppm (雄 30.3 mg/kg/day、雌 35.2 mg/kg/day) と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

病理組織学的所見

臓器	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
肝臓	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
	門脈周囲肝細胞内の脂肪の痕跡	8	0	0	5	5	0	0	0
	門脈周囲肝細胞内のごく軽度の脂肪	6	0	0	0	1	0	0	0
	門脈周囲肝細胞内の軽度の脂肪	4	0	0	0	0	0	0	0
	門脈周囲肝細胞内の中等度の脂肪	1	0	0	0	0	0	0	0
	び慢性脂肪沈着 (軽微)	0	0	0	0	3	0	0	0
	び慢性脂肪沈着 (ごく軽度)	0	0	0	0	4	0	0	10
	び慢性脂肪沈着 (軽度)	0	0	0	0	4	0	0	4
	び慢性脂肪沈着 (中等度)	0	0	0	0	0	0	0	5
	び慢性脂肪沈着 (重度)	0	0	0	0	1	0	0	0
	小葉中心部肝細胞内の脂肪の痕跡	0	0	0	0	1	0	0	1
	ごく軽度の胆管増殖	1	0	0	0	0	0	0	0
	僅かに泡沫状の細胞質を有する門脈周囲肝細胞	1	0	0	0	0	0	0	0
	被膜に付着した線維化小巣	0	0	1	0	0	0	0	0
	顕著な単核細胞巣	0	0	0	2	0	0	0	0
	ごく軽度の小葉中心部肝細胞肥大	0	0	0	3	0	0	0	0
	軽度の小葉中心部肝細胞肥大	0	0	0	2	0	0	0	0
	限局性肝細胞壊死および関連する単核細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
	軽度拡張を示す類洞	0	0	0	0	0	1	0	0
	限局性肝細胞壊死	0	0	0	0	0	1	2	1
軽度の小葉中心部肝細胞空胞化	0	0	0	0	0	1	0	3	
ごく軽度の小葉中心部肝細胞空胞化	0	0	0	0	1	0	0	0	
複数の単核細胞巣	0	0	0	0	1	0	0	1	
肺	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
	ごく軽度の細気管支周囲リンパ凝集	2	0	0	0	1	0	0	0
	顕著な細気管支内急性炎症細胞	0	0	0	1	0	0	0	0
	アーチファクトによる肺胞内出血	0	0	0	0	2	0	0	0
	細気管支周囲および血管周囲の中等度リンパ凝集および関連する肺胞性および間質性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1
腎臓	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
	皮質尿細管内のごく軽度の脂肪	2	0	0	0	0	0	0	4
	小型の皮質癒痕化巣	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮質癒痕化巣	2	0	0	0	0	0	0	0
	限局性慢性間質性腎炎 (片側腎臓)	1	0	0	0	0	0	0	0
	ごく軽度の汎発性尿細管拡張	0	1	0	0	0	0	0	0
	限局性腎乳頭壊死	0	1	0	0	0	0	0	0
好塩基性細胞質を有する顕著な皮質尿細管群 (両側腎臓)	1	0	0	0	0	0	0	0	

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

病理組織学的所見 (続き)

臓器	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
眼	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
	網膜萎縮領域	1	0	0	0	0	0	0	0
	軽度の網膜萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0
	周囲のレンズ核変性および線維化を伴う網膜萎縮	0	0	0	1	0	0	0	0
	角膜癒痕化および石灰化領域	1	0	0	0	0	0	0	0
	水晶体後極に隣接した小線維化巣	1	0	0	0	0	0	0	0
	自己融解変化	0	1	0	0	0	0	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
	異所性胸腺病巣	1	0	0	0	0	0	0	0
陰茎	所見\検査動物数	20	20	20	20	-	-	-	-
	中等度の皮下慢性炎症細胞浸潤	1	0	0	0	-	-	-	-
	皮下混合型炎症細胞浸潤	0	2	0	0	-	-	-	-
	上皮および上皮下のごく軽度の限局性混合型炎症細胞凝集/浸潤	2	0	0	0	-	-	-	-
	隣接する皮下組織内の限局性混合型炎症細胞浸潤	1	0	0	0	-	-	-	-
	関連する混合型炎症細胞浸潤を伴う限局性潰瘍および壊死	0	1	0	0	-	-	-	-
	中等度の皮下混合型炎症細胞浸潤	0	0	0	1	-	-	-	-
	皮下線維化領域および関連する浮腫	0	0	0	1	-	-	-	-
皮膚	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
	扁平上皮に覆われた皮下膿瘍部	1	0	0	0	0	0	0	0
膀胱	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
	ごく軽度の上皮過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
包皮腺	所見\検査動物数	20	20	20	20	-	-	-	-
	膿瘍形成	1	0	0	0	-	-	-	-
	嚢胞状拡張	0	1	0	0	-	-	-	-
脾臓	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
	顕著なリンパ過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
膵臓	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
	外分泌部小型単核細胞巣	0	0	0	1	0	0	0	0
精巣 上体	所見\検査動物数	20	20	20	20	-	-	-	-
	精子遊出および関連した肉芽腫性反応	1	0	0	0	-	-	-	-
副腎	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
	皮質内の顕著な単核細胞巣 (片側)	0	0	0	1	0	0	0	0
頸部 リンパ節	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
	軽度のリンパ過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
咽頭 腫瘤	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
	小型角質嚢腫	0	0	0	0	0	0	1	0
卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	20	20	20	20
	黄体 (少数かつ小型)	-	-	-	-	0	0	0	1
子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	20	20	20	20
	軽度の内腔拡張	-	-	-	-	0	0	0	1

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

(5) 反復経口投与神経毒性

1) ラットにおける 90 日間反復投与神経毒性試験

(資料 No.T18)

検体純度：

試験動物：CrI:CD (SD) IGS BR (CD系由来) ラット、一群雌雄各 10 匹、雌雄 47 日齢

投与期間：13 週間 (2006 年 3 月 6 日～2006 年 6 月 8 日)

投与方法：検体を飼料に混合し、0、250、1750 および 12250 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。

用量設定根拠：

試験項目および結果：

死亡率；生死を毎日観察した。

試験期間中に死亡動物は認められなかった。

一般状態；一般状態を毎日観察した。

12250 ppm 投与群の雌雄で鼻先、頭部、前肢、尾部、全身被毛を含む体の種々の部位にピンク色の着色が認められた。12250 ppm 投与群の雌で 2 週目以降に床が、投与 1 週以降に糞便にピンク色の着色が認められた。これらの変化は飼料中の検体の着色による影響と考えられた。

体重変化；投与開始 1 週間前、投与開始時、投与期間中は週ごとに、また剖検前に測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 1 に示す。

12250 ppm 投与群の雌に対照群と比較し有意な体重増加量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アダマ・ジャパン株式会社にある。

表 1. 体重

性別	雄				雌			
	0	250	1750	12250	0	250	1750	12250
投与量(ppm)								
第 0 週目								
第 8 週目								
第 9 週目								↓ 93
第 10 週目								
第 11 週目								↓ 93
第 12 週目								↓ 92
第 13 週目								↓ 91

Fisher's 正確確率検定 ↓↑ : p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

摂餌量；試験開始 1 週間前、試験期間を通して連続的にケージごとの摂餌量（供給餌重量、残量、推定食べこぼし量）を記録し、1 週 1 回ケージごとの平均摂餌量（g/動物/週）を算出した。

検体投与に関連する摂餌量および食餌効率への影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		250	1750	12250
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	18.5	131	930.6
	雌	24.8	168	1222

神経行動学的検査；全動物を対象に、投与開始前および投与 2、4、8 および 13 週後に以下の機能観察総合評価（FOB）を実施した。

ケージ越し観察 — 姿勢、振戦、単収縮、痙攣、眼瞼閉鎖、異常発声

触診観察 — ケージからの取り出し、流涎、流涙、眼球突出、立毛、抜毛状態、取り出し時の異常発声、取り出し時の反応性

標準アリーナ観察 — 覚醒、歩行、毛づくろい、眼瞼閉鎖、姿勢、活動数、立ち上がり回数、振戦、単収縮、痙攣、尿

ハンドリング時 — 接近反応、触覚反応、聴覚性驚愕反射、テールピンチ反応生向反射、体温、着地開脚幅、体重、握力、瞳孔反射

12250 ppm 投与群の雌雄で投与第 2 週より触診観察において抜毛と尾部のピンク色着色が認められた。これらの変化は飼料中の検体の着色による影響と考えられた。

12250 ppm 投与群の雌で投与 13 週にハンドリング時の体重測定で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アダマ・ジャパン株式会社にある。

運動能力試験；全動物を対象に、投与開始前および投与 2、4、8 および 13 週後に、観測時間を 6 分間ずつ 10 回に分けて行った。

運動能力試験にて統計学的有意差の認められた観測時を表 2 に示す。

表 2. 運動能力観察

性別			雄				雌			
投与量(ppm)			0	250	1750	12250	0	250	1750	12250
投与前	6~12 分時	高		↑134		↑↑144				
	12~18 分時	低				↑↑157				
2 週										
4 週	36~42 分時	高								↓12
		低						↓49	↓↓28	
4 週	42~48 分時	高								↓30
		低								
8 週	合計	高								↓58
		低			↑155	↑124				↓65
13 週		高								
		低								

Fisher's 正確確率検定 ↓↑: P<0.05、↑↑↓↓: P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群の平均光線接触回数を 100 とした場合の値を表したものの。高：高位置光線、低：低位置光線

12250 ppm および 1750 ppm 投与群雄で投与 8 週後に有意な上昇が認められた。また、12250 ppm 投与群で投与 4 週および 8 週後に、1750 ppm 投与群の雌で、投与 4 週後に有意な低下が認められた。

雄では投与前にも同様の変化が認められていること、雌雄とも用量との関係が不明確（12250 ppm 投与群のほうが 1750 ppm 投与群よりも影響が小さい）であること、また雄と雌とで反対の影響が認められていることなどから、これらの変化はいずれも、一過性で偶発的なものであり、検体投与によるものとは考えられなかった。

眼科学的試験；全動物を対象にして試験開始前に、また対照群および 12250 ppm 投与群の動物を対象にして投与 13 週後に眼科的検査を実施した。

投与に関連する眼科学的検査所見は認められなかった。

剖 検；投与 13 週後に、全動物を対象に詳細な肉眼的病理検査を行った。全動物の開口部、外貌を検査し脳、下垂体、脳神経の観察を行い、頭蓋冠を取り除いて露出、摘出し観察した。脳重量の計測も行った。視神経および骨格筋を採取した。

12250 ppm 投与群の動物の消化管にピンク色の内容物が認められた(雄 10/10:雌 7/10)。また 12250 ppm 投与群の全動物の被毛にピンク色の着色が認められた。これらの所見

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

は検体の着色によるもので毒性学的意義はないものと考えられる。

解剖学的測定；各動物を剖検後に脳を第1頸椎の脊髓上部、および嗅脳の部位で切断し脳半球の最長距離と最も幅広い部位の計測を行った。

投与に関連する変化は認められなかった。

脳重量；各動物から脳を採取し重量を測定した。

投与に関連する変化は認められなかった。

病理組織学的検査；グルタルアルデヒドとパラホルムアルデヒドの混合固定液を用いて灌流固定した動物より次の組織を摘出した。

脳、骨格筋－腓腹筋（+）、背側根神経線維－頸部および腰部、脊髓、背側根神経節－頭部および腰部、頸骨神経－膝（+）、眼、頸骨神経－腓腹筋、視神経、神経枝（+）、坐骨神経（+）、腹側根神経－頸部および腰部（+）片側のみを試験に供した。

対照群および12250 ppm投与群の動物の組織は、パラフィン包埋後、薄切しヘマトキシリ・エオジン染色をして鏡検した。

脳－いずれの主要部位を含む6箇所切片を作成

脊髓－頭部、腰膨大の横断縦断切片を作成

背側根神経節－頸部腰部部位を各一つずつ

背側根神経線維－頸部腰部部位の縦断面を一つずつ

腹側根神経線維－頸部腰部部位の縦断面を一つずつ

眼（網膜）－各縦断面一つずつ

視神経－各縦断面一つずつ

骨格筋（腓腹筋）－横断面一つ

次の組織は、樹脂に包埋し切片を作製し、トルイジンブルー染色をして鏡検した。

坐骨神経－坐骨結節および大腿中位での横断縦断切片

頸骨神経－膝とふくらはぎの筋肉の枝の横断縦断切片

投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

まとめ：投与に関連する所見としては、12250 ppm投与群において体の種々の部位にピンク色の着色、床や糞に同様の着色が認められた。また、肉眼的病理検査でも同群の消化管内容物にピンク色の着色が認められた。これらの変化は検体の着色に起因するものと思われ毒性症状ではないと考えられた。また体重増加量の減少が12250 ppm投与群の雌で投与9週後以降に認められた。運動能力試験では1750または12250 ppm投与群雌で記録された対照群より低い運動活動性が認められたが、雄で同様の変化が認められなかったことと、また用量相関性が認められなかったことより、この変化は検体投与による影響とは考えられなかった。眼科学的検査、神経行動学的検査、解剖学的測定、脳重量および病理組織学的検査においては、投与に関連する影響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アダマ・ジャパン株式会社にある。

連続13週間にわたって飼料混入投与を行った12250 ppmの投与量は耐量として十分な量であった。

以上の結果から、検体の13週間飼料混入投与によって認められた変化は、12250 ppm投与の雌のみに認められた非特異的な軽微な毒性（体重増加量の減少）を伴うものであり、クロフェンテジンが神経毒性を持たないことを示している。本試験における無影響量（NOEL）は雌で1750 ppm（168 mg/kg/day）、雄で12250 ppm（931 mg/kg/day）であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

(6) 1年間反復経口投与毒性および発がん性

1) イヌを用いた飼料混入投与による 52 週間反復経口毒性試験

(資料 No.T19)

検体純度 :

供試動物 : ビーグル犬、一群雌雄各 6 匹、開始時雄平均 23 週齢 雌平均 24 週齢

投与期間 : 52 週間 (1982 年 9 月 23 日~1983 年 9 月 27 日)

投与方法 : 検体を 0、5、1000 および 20000 ppm の濃度で飼料に混入し、52 週間にわたって随時
摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製し、1 日当り 400 g を給餌した。
対照群には無処理の飼料を摂食させた。

用量設定根拠 :

試験項目および結果 :

一般状態および死亡率 ; 一般状態および生死を毎日観察した。

投与に関連した症状並びに死亡は認められなかった。

20000 ppm 投与群で、赤色ないし淡紅色に着色した糞便が認められたが、これは検体の色によるものと考えられた。

体重変化 ; 体重を週 1 回測定した。

20000 ppm 投与群の雌雄で投与初期に、一過性で軽度の体重増加抑制が認められたが、その後は回復した。

摂餌量および食餌効率 ; 全動物の摂餌量を毎日測定した。

雌雄とも摂餌量に異常は認められなかった。

検体摂取量 ; 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与群(ppm)		50	1000	20000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.75	33.2	692.6
	雌	1.70	38.8	719.1

心電図および血圧 ; 投与前、投与 12、24 および 50 週目に心電図および血圧の測定を行った。

20000 ppm 投与群の雄で 50 週目にわずかな心拍数の増加が認められたが、投与に関連

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

すると考えられる心電図および血圧の異常は認められなかった。

獣医学的検査；投与前、投与 26 および 51 週後に、獣医師による検査を行った。

26 週目に 20000 ppm 投与群の全動物の皮膚および毛の表面に赤色ないし淡紅色の着色が認められたが、これは高濃度の検体に直接接触したことによるものであった。その他には何ら異常は認められなかった。

血液学的検査；投与前、投与 4、8、12、26 および 51 週後に、全動物を対象として頸静脈あるいは、橈側皮静脈から採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球百分比、血小板数、平均赤血球恒数 (MCV、MCH、MCHC)、網状赤血球数、赤血球沈降速度、プロトロンビン時間、活性部分トロンボプラスチン時間

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄														
	50					1000					20000				
投与群(ppm)	50					1000					20000				
検査時期(週)	4	8	12	26	51	4	8	12	26	51	4	8	12	26	51
赤血球数	↓ 92					↓↓ 88					↓↓ 88				
ヘモグロビン量													↓ 91		
ヘマトクリット値						↓ 92					↓ 93	↓ 90	↓↓ 85		↓ 90
血小板数		↑ 119					↑ 118		↓ 84			↑↑ 145			
MCV	↑ 106					↑ 110		↓↓ 92	↑ 106		↑ 104	↓↓ 88	↓↓ 86		
MCH	↑ 106	↑ 105				↑ 110	↑ 106				↑ 106	↓ 93	↓↓ 92		
MCHC						↑ 108						↑ 107	↑ 107		

Student's t 検定または Willam's 検定 ↑↓ : P<0.05、↑↑↓↓ : P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

性別	雌														
	50					1000					20000				
投与群(ppm)															
検査時期(週)	4	8	12	26	51	4	8	12	26	51	4	8	12	26	51
赤血球数								↑ 115							
ヘマトクリット値													↓↓ 84		
血小板数							↑ 121					↑ 125	↑ 119		
MCV		↑ 108		↑ 107		↑ 110		↓ 92				↓ 94	↓↓ 85		
MCH								↓ 92					↓ 92		
MCHC				↓ 93		↓ 95							↑↑ 110		

Student's t 検定または Willam's 検定 ↑↓ : P<0.05, ↑↑↓↓ : P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

20000 ppm 投与群の雄で、ヘマトクリット値の有意な低下がほぼ全検査時期に認められた。50 ppm 投与群雌を除く全投与群の雌雄で血小板数の有意な増加、全投与群雄で赤血球数の有意な減少等が認められたが、これらの変化の程度は小さく、また一過性であったことから検体投与の影響とは考えられなかった。

血液生化学検査；血液学的検査とで使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。グルコースの測定については血漿を用いた。

総蛋白、アルブミン、グロブリン、尿素窒素、グルコース、コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、リン、塩素、GOT、GPT、ALP、LDH

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄														
	50					1000					20000				
投与群(ppm)															
検査時期(週)	4	8	12	26	51	4	8	12	26	51	4	8	12	26	51
グルコース		↑ 106						↓ 96			↓ 90		↓↓ 94	↓↓ 93	
コレステロール									↑ 118	↑↑ 127	↑↑ 134	↑↑ 145	↑↑ 136	↑↑ 132	↑↑ 146
トリグリセリド						↑ 127		↑ 121	↑ 123		↑↑ 143	↑ 121	↑ 118	↑ 115	
ALP												↑ 136	↑ 136		

Student's t 検定または Willam's 検定 ↑↓ : P<0.05, ↑↑↓↓ : P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

性別	雌														
	50					1000					20000				
投与群(ppm)															
検査時期(週)	4	8	12	26	51	4	8	12	26	51	4	8	12	26	51
グルコース			↓ 95			↓ 94		↓↓ 94	↓ 92		↓↓ 90		↓↓ 90	↓↓ 91	
コレステロール										↑ 132	↑ 125	↑↑ 145		↑ 137	↑ 133
トリグリセリド						↑↑ 131	↓ 86	↑ 119	↑ 122		↑↑ 154		↑ 120		

Student's t 検定または Williams 検定 ↑↓: P<0.05, ↑↑↓↓: P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

検体投与に関連する変化として、20000 ppm 投与群の雌雄で、ほぼ全検査時期にコレステロールが有意に増加し、1000 ppm 投与群の雌雄においても26~51 週後に増加が認められた。また、20000 および1000 ppm 投与群の雌雄でトリグリセリドの、また20000 ppm 投与群の雄でALPの増加が認められた。全投与群でグルコースの減少が散見されたが、その程度は小さく毒性学的意義はないものと考えられた。

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した尿について、以下の項目を検査した。

尿量、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、総還元物質

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与前、投与26 および51 週後に全動物について検査を行った。

検体投与に関連する異常は認められなかった。

臓器重量；投与終了後、全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、精巣、卵巣、前立腺、子宮

投与と関連すると考えられる臓器重量の変化を下表に示す。

性別	雄			雌		
	50	1000	20000	50	1000	20000
甲状腺	臓器重量					↑^ 121
	対体重比					↑^ 123
肝臓	臓器重量		↑↑^ 122			↑↑^ 127
	対体重比		↑ 112		↑↑^^ 120	↑↑^^ 128
副腎	臓器重量		↑↑^ 119			
	対体重比					

Williams 検定 ↑↓: P<0.05, ↑↑↓↓: P<0.01

Student's t 検定 ^v: P<0.05, ^^vv: P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

20000 ppm 投与群の雌雄で肝臓重量および対体重比が、また1000 ppm 投与群の雌で肝

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

臓重量対体重比が、それぞれ対照群に比較して統計学的に有意に増加/上昇し、これらの変化は検体投与の影響と考えられた。また、20000 ppm 投与群の雄で副腎の重量が、20000 ppm 投与群の雌で甲状腺の重量および対体重比が、それぞれ統計学的に有意に増加/上昇した。

骨髓塗抹標本；投与終了後の全動物の胸骨骨髓の塗抹標本を作製し、骨髓細胞の細胞分画、形態異常、および細胞密度について検査した。

いずれの項目についても、異常は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時の全動物について剖検を行った。

20000 ppm 投与群雄の1例に、肝臓の顆粒状変化が認められた以外には異常は認められなかった。

病理組織学検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し鏡検した。

皮膚、脳（大脳皮質、視床核、中脳、延髄および小脳）、下垂体、甲状腺、胸腺、肺、気管、心臓、胸骨、唾液腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、精巣/卵巣、子宮/前立腺、膣、乳腺、骨格筋、食道、胃（体および洞）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸（上行および下行）、直腸、膀胱、リンパ節（頸部および腸間膜）、坐骨神経、脊髄（頸部、胸部および腰部）、胆のう、大動脈（弓および腹部）

投与と関連のあると思われる肝臓の変化および発生頻度を下表に示す。また、認められたすべての病理組織学的所見を次頁以降の表に示す。

（数値は発生動物数）

性別		雄				雌			
		0	50	1000	20000	0	50	1000	20000
投与群(ppm)		0	50	1000	20000	0	50	1000	20000
臓器	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
門脈周囲の肝細胞	細胞質の好酸性変化を伴う軽度の肥大	0	0	0	4	0	0	0	4
	細胞質の軽度な好酸性変化	0	0	0	0	0	0	2	1

統計解析は実施していない。

20000 ppm 投与群の雌雄において細胞質の好酸性変化を伴う軽度の肥大、また、20000 および 1000 ppm 投与群の雌において細胞質の軽度な好酸性変化が各々門脈周囲の肝細胞に認められ投与の影響と考えられた。その他、甲状腺、肺および肝臓等のリンパ球集簇巣、胃の散発性鉍質化巣、腸管のリンパ球様細胞の過形成等が対照群を含む全群の雌雄に散見されたが、いずれも毒性学的意義のある変化とは考えられなかった。

以上の結果から、本剤のイヌを用いた飼料混入投与による 52 週間反復経口毒性試験において、20000 および 1000 ppm 投与群の雌雄でコレステロールおよびトリグリセリドの増加が、また 20000 ppm 投与群の雄で ALP の増加が認められ、20000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の重量の増加、20000 ppm 投与群の雌雄で門脈周囲の肝細胞に好酸性変化を伴う軽度の肥大が、また 20000 および 1000 ppm 投与群の雌で門脈周囲の肝細胞の細胞質に軽度な好酸性変化が認められたことから、無毒性量は 50 ppm（雄 1.75 mg/kg/day、雌 1.70 mg/kg/day）であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

病理組織学的所見

臓器	性別	雄				雌			
	投与群(ppm)	0	50	1000	20000	0	50	1000	20000
肝臓	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
	細胞質の好酸性増加を伴う 門脈周囲肝細胞の軽微腫大	0	0	0	4	0	0	0	4
	門脈周囲肝細胞の軽度の細胞質好酸性増加	0	0	0	0	0	0	2	1
	巣状のリンパ球集簇	0	0	0	0	0	0	0	1
	被膜下異所性脂肪巣	0	1	0	0	0	0	0	0
腎臓	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
	皮質尿細管上皮への脂肪沈着	2	1	4	1	6	6	6	6
	間質性腎炎	0	1	0	0	0	0	1	0
	腎杯への急性炎症細胞浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0
	髄質への急性炎症細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
	髄質内の少数のシテロサイト およびリンパ球集簇	0	1	0	0	0	0	0	0
	肉芽腫	0	0	0	0	1	0	1	1
	被膜の慢性炎症	0	0	0	0	0	0	1	0
	巣状の好塩基性尿細管	0	1	0	0	0	0	0	0
肺	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
	肺炎病巣	1	1	0	0	0	0	0	0
	巣状のリンパ球集簇	0	0	1	0	1	0	1	0
	慢性肺炎	0	1	0	0	0	1	0	0
	最近の出血	1	0	0	0	1	0	0	0
	巣状の急性炎症細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0
	軽度の血管鬱血	0	0	0	0	1	0	0	0
胃腸管	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
	胃粘膜における軽度リンパ過形成	0	0	0	0	1	0	0	1
	胃粘膜に散在する石灰化巣	1	1	3	0	0	0	0	1
	十二指腸粘膜における軽度鬱血 およびリンパ過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
	空腸粘膜における軽度鬱血	0	0	0	0	0	0	1	0
	空腸における軽度リンパ過形成	1	0	0	0	3	1	0	0
	回腸における軽度鬱血	1	0	0	1	0	1	0	0
	回腸における軽度リンパ過形成	0	1	1	1	0	1	0	0
盲腸粘膜へのごく軽度のリンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1	

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

病理組織学的所見 (つづき)

臓器	性別	雄				雌			
	投与群(ppm)	0	50	1000	20000	0	50	1000	20000
胃腸管	盲腸粘膜における軽度鬱血	0	0	1	0	0	0	0	0
	直腸粘膜下組織における石灰化巣	0	0	0	0	0	1	0	0
	直腸粘膜への軽度リンパ球浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
	直腸粘膜における軽度鬱血	0	0	0	0	0	0	1	0
	直腸における粘膜線維化領域	0	0	0	1	0	0	0	0
	肛門腺における過角化および有棘層肥厚	0	0	0	0	0	1	0	0
生殖器官	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
	頸部における軽度間質増殖	0	0	0	0	0	0	1	0
	外陰部の鬱血	0	0	0	0	1	2	2	1
	乳腺における軽度の分泌活性	0	0	0	0	1	0	0	0
	精巣上部における動脈炎	0	1	2	1	0	0	0	0
	精巣上部におけるリンパ球集簇	0	1	1	1	0	0	0	0
	前立腺へのリンパ球浸潤	0	1	1	1	0	0	0	0
	前立腺腺房の軽度拡大	1	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
	リンパ球性甲状腺炎	0	0	0	0	0	3	0	0
	嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0
	傍濾胞細胞明瞭化	1	1	0	0	1	0	1	0
	巣状のリンパ球集簇	2	1	1	1	0	0	2	0
	動脈炎巣および隣接筋組織における慢性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
	急性炎症細胞巣	0	1	0	0	0	0	0	0
下垂体	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
	前葉嚢胞	2	1	1	2	3	0	1	1
	軽度の鬱血	1	0	0	0	0	0	0	0
	前葉肉芽腫	0	0	1	0	0	0	0	0
心臓	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
	心外膜におけるリンパ球巣	0	0	0	0	0	0	0	1
	心内膜における軽度血管拡張	0	0	0	0	1	0	0	0
脾臓	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
	少数のシデロサイト	1	0	0	0	0	0	1	0
	髓外造血およびガムナ・ガンディ体 (fibrosiderotic nodule)	0	0	0	0	0	0	0	0

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

病理組織学的所見（つづき）

臓器	性別	雄				雌			
	投与群(ppm)	0	50	1000	20000	0	50	1000	20000
リンパ節	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
	最近の軽度出血	0	0	0	0	0	0	0	1
	泡沫状細胞質を伴うマクロファージ	0	0	1	0	0	0	0	0
膀胱	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
	ごく軽度の血管鬱血	0	0	0	1	0	0	0	0
	軽度の上皮下組織リンパ球集簇	0	0	0	0	0	1	0	0
眼	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
	鋸状縁の嚢胞性変性	0	2	2	2	3	2	1	3
膵臓	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
	急性炎症細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
	膵外分泌腺のごく軽度の萎縮	0	0	0	0	0	0	1	0

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

2) ラットを用いた飼料混入投与による 118 週間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 No.T20)

検体純度 :

供試動物 : SD 系ラット、主試験群 ; 一群雌雄各 50 匹、中間屠殺群 ; 一群雌雄各 20 匹、投与前検査群 ; 一群雌雄各 10 匹、開始時 6 週齢
投与後 12 カ月目に各群雌雄 20 匹を中間屠殺した。

投与期間 : 中間屠殺群 ; 52 週間 (雄 1982 年 3 月 16 日 ~ 1983 年 3 月 17 日、雌 1982 年 3 月 30 日 ~ 1983 年 3 月 31 日)

最終屠殺群 ; 118 週間 (雄 1982 年 3 月 16 日 ~ 1984 年 6 月 21 日、雌 1982 年 3 月 31 日 ~ 1984 年 6 月 26 日)

投与方法 : 検体を 0、10、40 および 400 ppm の濃度で直接飼料に混入し、118 週間にわたって随時摂取させた。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・検査項目および結果 :

一般状態および死亡率 ; 一般状態および生死を毎日観察した。また、表皮、皮下および内臓の腫瘍あるいは腫脹について 1 週間に 1 回触診した。各群雌雄で、眼および鼻の汚れ、脱毛および擦過傷などが認められたが、その頻度は低く、投与の影響によるものとは考えられず、触診の結果においても異常は認められなかった。また、死亡率においても検体投与による影響は認められなかった。

試験終了時の死亡率 (主試験群) を下表に示す。

投与群(ppm)		0	10	40	400
死亡率(%)	雄	48	50	44	58
	雌	60	62	58	52

体重変化 ; 投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

いずれの投与群の雌雄においても試験期間を通じて検体投与に伴う体重変化は認めら

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

れなかった。

摂餌量および食餌効率；全動物の摂餌量を投与開始後最初の13週間は毎日、その後は隔週に測定し、食餌効率を算出した。

投与期間を通じて、投与群の摂餌量は対照群のそれと同等であった。また、食餌効率も投与群と対照群との間に差異は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

投与量(ppm)		10	40	400
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.43	1.72	17.3
	雌	0.55	2.18	22.1

飲水量；投与9、17、33および49週後に中間屠殺群について週間総飲水量を測定した。この期間における検体投与群の飲水量は対照群のそれと同等であった。

血液学的検査；投与前は投与前検査群、投与6および12カ月目は中間屠殺群、投与18および27カ月目は主試験群の各群雌雄各10匹を対象として、後眼窩洞から採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球百分比、血小板数、平均赤血球数容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別	雄											
	10				40				400			
投与量(ppm)												
検査時期(月)	6	12	18	27	6	12	18	27	6	12	18	27
好中球(%)												↓77
リンパ球(%)												↑117
好酸球(%)	↓10*				↓10*				↓10*			
MCV									↓97			

Student's t 検定または Kruskal Wallis の層別順位検定 ↑↓ : P<0.05、↑↑↓↓ : P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

* 対照群の実測値が1、投与群の実測値が0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

性別	雌											
	10				40				400			
投与量(ppm)												
検査時期(月)	6	12	18	27	6	12	18	27	6	12	18	27
ヘモグロビン量											↓↓95	↓93
ヘマトクリット値		↑105				↑105						
白血球数									↓89	↓↓70		
リンパ球(%)							↓86					
MCV				↑104								
MCHC						↓↓96					↓97	↓↓98

Student's t 検定または Kruskal Wallis の層別順位検定 ↑↓: P<0.05, ↑↑↓↓: P<0.01
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

400 ppm 投与群雌において投与 18 および 27 カ月後にヘモグロビン量および MCHC の有意な減少が認められたが、その程度はわずかであるので、毒性学的意義は小さいものと考えられた。その他、統計学的に有意な変化が散見されたが、いずれも一過性であり投与量との関係も認められず、検体投与の影響とは考えられなかった。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン、総グロブリン、A/G 比、尿素窒素、尿酸、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、リン、GOT、GPT、ALP、LDH

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別	雄											
	10				40				400			
投与量(ppm)												
検査時期(月)	6	12	18	27	6	12	18	27	6	12	18	27
アルブミン										↓95		
尿酸							↑113	↓76				↓↓81
グルコース									↑109	↑↑117		
トリグリセリド							↓↓59					
クレアチニン	↑106			↓93					↑↑110			↓91
ナトリウム	↓↓↓97		↓99		↓↓97				↓↓↓95	↓↓93		
カルシウム					↑↑↑111				↑108			
リン		↓↓86	↑↑109						↓↓84	↓↓83		
GOT(AST)					↓71							↓55
GPT(ALT)												↓↓45

Student's t 検定または Kruskal Wallis の層別順位検定 ↑↓: P<0.05, ↑↑↓↓: P<0.01, ↑↑↑↓↓: P<0.001
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

性別	雄											
	10				40				400			
投与量(ppm)												
検査時期(月)	6	12	18	27	6	12	18	27	6	12	18	27
アルブミン												
総グロブリン						↓92			↓↓92			
A/G 比									↑↑108		↑108	
尿酸			↓84								↓↓82	
総コレステロール	↓88	↓81										↑133
クレアチニン	↑108								↑108			
ナトリウム									↑↑101			
リン								↓↓↓76				↓88
GOT(AST)											↓68	↓81
LDH	↑147											↓59

Student's t 検定または Kruskal Wallis の層別順位検定 ↑↓: P<0.05, ↑↑↓: P<0.01, ↑↑↑↓↓: P<0.001
表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

また、投与 27 カ月後の全生存動物を対象として、剖検時に腹部大動脈より採血した血清を用い、以下の項目の分析を行った。

総トリヨードサイロニン（結合型および遊離型）、サイロキシシン（結合型および遊離型）、サイロキシシン結合能、遊離サイロキシシン指数、サイロトロピン、テストステロン、エストラジオール、プロゲステロン

400 ppm 投与群雄で投与 27 カ月後に遊離サイロキシシンの有意な増加が認められた。また同投与群雄では 6 および 12 カ月目にグルコースの増加が認められ、ナトリウムおよびリンの減少、さらに同投与群雌では 27 カ月後に総コレステロールの増加が認められたが、これらの変化の程度は小さく一過性であったので、毒性学的有意性は少ないものと考えられた。

性別	雄			雌		
	10	40	400	10	40	400
サイロキシシン(遊離型)			↑↑149			
サイロキシシン結合能		↑113				

Student's t 検定または Kruskal Wallis の層別順位検定 ↑↓: P<0.05, ↑↑↓: P<0.01
表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

尿量、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、尿沈渣

400 ppm 投与群雄で各検査時期に黄赤色の着色尿が認められた。その他、検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

眼科学的検査；主試験群の全生存動物を対象にして、投与 12 および 26 カ月後に検眼鏡を用いて両眼を検査した。

いずれの観察時においても検体投与による影響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アダマ・ジャパン株式会社にある。

臓器重量；投与 12 カ月後の中間屠殺動物および試験終了時の全生存動物を対象として剖検時に以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、および精巣上体、卵巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄						雌					
検査時期(月)		12			27			12			27		
投与量(ppm)		10	40	400	10	40	400	10	40	400	10	40	400
体重						↑↑							
肝臓	重量				↑↑	↑	↑↑↑						↑
	対体重比			↑↑			↑↑↑			↑			↑
脾臓	重量							↓↓		↓			
	対体重比												
心	重量												
	対体重比	↑											
副腎	重量												
	対体重比	↑											
脳	重量						↑						
	対体重比				↓	↓↓							
生殖器	重量				↑		↑↑						
	対体重比												

Student's t 検定または Kruskal Wallis の層別順位検定 ↑↓: P<0.05, ↑↑↓: P<0.01, ↑↑↑↓↓: P<0.001
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

400 ppm 投与群の雌雄で、投与 12 および 27 カ月後に肝臓の対体重比の上昇、投与 27 カ月後に肝臓の重量の増加が認められた。それ以外の変化は、いずれも検体投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；投与 12 カ月後の中間屠殺動物、試験終了時の全生存動物および途中死亡動物について剖検を行った。

いずれの群および検査時期においても、対照群に比較して特異的な所見は認められず、検体投与によると考えられる影響は認められなかった。

病理組織学的検査；投与 12 カ月後の中間屠殺動物、試験終了時の全生存動物および途中死亡動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、鏡検した。

脳（3 箇所）、頭部（下顎を除去）、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

肺、舌、気管、心臓、胸骨（骨・骨髄）、唾液腺（2葉）、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、精巣/卵巣、子宮/前立腺、精巣上体、膈および頸管、骨格筋、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節（頸部および腸間膜）、眼球（ハーダー腺を含む）、大動脈（腹部）、皮膚、乳腺（雌のみ）、坐骨神経、脊髄（3箇所）、腫瘤とその他の病変部およびを他の肉眼的異常を示すすべての臓器

[非腫瘍性病変] 認められた主要臓器の非腫瘍性病変を表-1に示す。

400 ppm 投与群の雄では小葉中心性肝細胞肥大およびハーダー腺の間質性単核細胞浸潤の発生頻度に有意な上昇が認められ投与の影響と考えられた。小葉中心性肝細胞空胞化も認められ、その発生頻度は中間屠殺群において有意に上昇し、他の時期においても同群で上昇傾向にあった。また、甲状腺の充実性コロイドの発生頻度が上昇傾向を示し最終屠殺群においては投与の影響が示唆された。雌では有意な発生頻度を示す非腫瘍性病変は認められなかった。

[

]

[腫瘍性病変] 認められたすべての腫瘍性病変を表-2に示す。

400 ppm 投与群の雄で甲状腺濾胞細胞腫の発生頻度が有意に上昇したが投与との関係を示すものではなかった。その他、甲状腺傍濾胞細胞腫、乳腺腫瘍および副腎髄質細胞腫等が散見されたが、発生頻度について対照群との間に有意差は認められず、検体投与との関連はないと考えられた。

腫瘍発生数に関する総括を下表に示す。

性別		雄				雌				
		0	10	40	400	0	10	40	400	
投与群(ppm)		0	10	40	400	0	10	40	400	
合計	検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	
	腫瘍数	良性	60	75	73	76	84	78	76	61
		悪性	32	25	22	32	15	18	22	10
	腫瘍総数	92	100	95	108	99	96	98	71	
	担腫瘍動物数	良性	20	31	30	19	38	33	32	39
		悪性*	25	22	19	28	14	15	17	9
担腫瘍動物総数	45	53	49	47	52	48	49	48		

腫瘍総数、良性および悪性腫瘍数、腫瘍発生動物数のいずれについても検体投与による影響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アダマ・ジャパン株式会社にある。

以上の結果から、本剤のラットを用いた飼料混入投与による 118 週間反復経口投与毒性/発がん性併合試験における影響として、400 ppm 投与群の雌雄に肝臓の重量および対体重比の増加、小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度の上昇が認められた。同投与群雄では小葉中心性肝細胞空胞化およびハーダー腺の間質性単核細胞浸潤の発生頻度に有意な上昇が認められた。同投与群雄では他に血清中の遊離サイロキシンの増加、甲状腺濾胞細胞腫の軽度増加が認められたが、発生頻度に有意性はなかった。これらのことから無毒性量は 40 ppm (雄 1.72 mg/kg/day、雌 2.18 mg/kg/day) であると判断される。また、最高投与量 400 ppm においても催腫瘍性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表-1 非腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別	雄				雌				
		投与群(ppm)	0	10	40	400	0	10	40	400	
中間屠殺	ハート腺	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	
		間質単核細胞	3	2	5	↑ 10	7	6	4	3	
	腎臓	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	
		慢性間質性腎炎	0	3	0	4	0	0	0	1	
		糸球体尿細管腎症	4	5	4	5	1	3	0	0	
		皮質髓質石灰化	0	0	0	0	4	7	7	3	
		腎盂石灰化	0	0	0	0	6	5	6	8	
		水腎症	3	2	1	1	3	1	3	4	
	肝臓	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	
		門脈周囲/実質単核細胞	18	17	19	18	16	17	16	17	
		限局性肝細胞空胞化	3	3	8	5	0	0	0	0	
		小葉中心性肝細胞空胞化	3	6	1	↑ 10	1	0	0	0	
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	↑↑↑ 18	0	0	0	2	
		胆管増殖	1	1	2	3	2	0	0	0	
		微細空胞化肝細胞群	0	0	0	0	0	1	1	0	
		限局性肝細胞壊死	2	0	0	5	1	1	1	2	
		全体の鬱血	0	0	0	0	0	0	1	0	
		毛細血管拡張症病巣/領域	1	0	0	0	0	0	0	0	
		好酸性細胞巣	1	0	0	0	0	0	0	0	
	肝臓 (ORO 染色)	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	
		小葉中心性脂肪沈着	8	8	7	10	0	0	2	0	
		門脈周囲性脂肪沈着	17	18	19	16	12	14	16	10	
	上皮小体	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	
		過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	
	脾臓	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	
		色素沈着	11	11	10	11	15	18	16	(↑)20	
		髓外造血	0	0	1	0	0	0	2	0	
		perl's 染色陽性色素	0	0	0	0	19	(↑)20	16	(↑)19	
	甲状腺	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	
		傍濾胞細胞過形成	0	0	0	0	1	1	0	1	
		濾胞細胞過形成	0	0	2	1	0	0	0	0	
		濾胞細胞過形成または濾胞細胞腫	0	0	2	1	-	-	-	-	
		コロイド枯渇	15	17	15	17	11	6	14	7	
		濾胞上皮肥大	1	2	2	2	0	0	0	0	
		濾胞の大きさ：大半が小型濾胞	12	11	10	13	1	3	2	4	
		濾胞の大きさ：小型および大型が同数	7	9	10	6	19	17	18	16	
		濾胞の大きさ：大半が大型濾胞	1	0	0	0	0	0	0	0	
	コロイド凝集	10	8	8	(↑)14	1	1	2	2		
	途中死亡	副腎髄質	所見\検査動物数	26	26	23	29	30	31	30	27
			限局性過形成	9	5	7	4	1	5	3	0
限局性過形成または褐色細胞腫			12	14	13	(↓)6	-	-	-	-	
ハート腺		所見\検査動物数	26	26	23	29	30	31	30	27	
		間質単核細胞	4	1	3	6	2	3	3	3	

カイ二乗検定あるいは Kruskal Wallis の層別順位検定
 (↑) : P<0.1、↑↑ : P<0.05、↑↑↑ : P<0.01、↑↑↑↑ : P<0.001 を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表-1 非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与群(ppm)	0	10	40	400	0	10	40	400
途中死亡(つづき)	腎臓	所見\検査動物数	26	26	23	29	30	31	30	27
		慢性間質性腎炎	0	0	3	1	0	0	0	0
		糸球体尿細管腎症	11	15	6	15	6	7	7	↑14
		皮質髄質石灰化	0	0	1	0	2	5	7	5
		腎盂石灰化	0	4	1	1	23	15	18	17
		水腎症	4	7	2	1	3	6	7	1
		腎盂/乳頭上皮過形成	7	7	6	7	8	5	7	7
		腎盂炎	0	2	4	1	4	2	3	1
		皮質嚢胞	1	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓 (ORO 染色)	所見\検査動物数	26	26	23	29	30	31	30	27
		皮質尿細管内脂肪沈着増加	3	3	1	0	1	2	5	6
		顕著な糸球体脂肪沈着	2	2	0	1	1	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	26	26	23	29	30	31	30	27
		門脈周囲/実質単核細胞	20	24	20	22	22	13	18	17
		限局性肝細胞空胞化	5	3	2	4	5	4	5	5
		小葉中心性肝細胞空胞化	0	2	1	0	0	0	0	1
		小葉中心性肝細胞肥大	1	0	0	3	0	0	0	0
		胆管増殖	7	7	2	7	1	7	2	3
		微細空胞化肝細胞群	4	3	1	1	5	3	6	5
		顕著な空胞化肝細胞領域	0	0	0	4	0	0	0	1
		肝細胞の限局性嚢胞性変性	8	5	3	10	0	0	0	0
		門脈周囲肝細胞空胞化	3	6	4	6	8	7	8	4
		限局性肝細胞壊死	3	1	0	3	2	2	0	0
		汎発性鬱血	1	4	0	3	1	2	1	1
		毛細血管拡張症病巣/領域	1	6	3	3	2	3	3	6
		好塩基性細胞巣	0	0	0	0	0	0	0	1
		好酸性細胞巣	0	0	0	1	1	0	0	0
	肝臓 (ORO 染色)	所見\検査動物数	26	26	23	29	30	31	30	27
		小葉中心性脂肪沈着	3	4	1	1	0	1	1	0
		門脈周囲性脂肪沈着	14	13	12	15	16	18	13	11
		非特異的分布を示す脂肪沈着	4	1	3	8	1	5	3	6
	上皮小体	所見\検査動物数	26	26	23	29	30	31	30	27
		過形成	1	0	0	2	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	26	26	23	29	30	31	30	27
		色素沈着	8	12	9	14	23	21	24	25
		髄外造血	8	11	7	7	11	16	14	6
		perl 陽性色素	0	0	0	0	25	23	23	24
	甲状腺	所見\検査動物数	26	26	23	29	30	31	30	27
		傍濾胞細胞過形成	4	3	4	2	2	4	3	1
		濾胞細胞過形成	1	0	1	1	0	0	1	0
		濾胞細胞過形成または濾胞細胞腫	3	0	2	1	-	-	-	-
		コロイド枯渇	13	1	2	7	2	1	1	0
濾胞上皮肥大		3	0	0	3	0	1	0	0	

統計処理法：カイ二乗検定あるいは Kruskal Wallis の層別順位検定
 (↑) : P<0.1、↑↑ : P<0.05、↑↑↑ : P<0.01、↑↑↑↑ : P<0.001 を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表-1 非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		投与群(ppm)		0	10	40	400	0	10	40	400
途中死亡 (つづき)	甲状腺 (つづき)	所見\検査動物数		26	26	23	29	30	31	30	27
		濾胞の大きさ：大半が小型濾胞		8	4	3	10	1	1	3	1
		濾胞の大きさ： 小型および大型が同数		16	21	18	16	24	28	19	21
		濾胞の大きさ：大半が大型濾胞		1	0	1	2	4	1	6	4
		コロイド凝集		15	2	5	13	4	2	1	4
最終屠殺	副腎髄質	所見\検査動物数		24	24	27	21	20	19	20	23
		限局性過形成		10	11	9	8	5	4	5	5
		限局性過形成または褐色細胞腫		16	20	17	16	-	-	-	-
	ハーダー腺	所見\検査動物数		24	24	27	21	20	19	20	23
		間質単核細胞		5	8	7	8	10	8	11	8
	腎臓	所見\検査動物数		24	24	27	21	20	19	20	23
		慢性間質性腎炎		1	1	2	0	1	0	0	0
		糸球体尿管腎症		16	15	13	16	6	7	8	8
		皮質髄質石灰化		0	0	0	0	3	5	2	3
		腎盂石灰化		1	1	2	1	12	7	14	(↑)20
		水腎症		1	3	3	1	3	3	5	6
		腎盂/乳頭上皮過形成		3	3	2	3	4	2	4	8
		腎盂炎		0	1	4	1	0	0	1	0
		皮質嚢胞		2	0	2	1	0	0	0	1
	腎臓 (ORO 染色)	所見\検査動物数		24	24	27	21	20	19	20	23
		顕著な糸球体脂肪沈着		3	0	0	2	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数		24	24	27	21	20	19	20	23
		門脈周囲/実質単核細胞		24	20	21	21	15	18	14	20
		限局性肝細胞空胞化		6	6	6	7	6	6	5	9
		小葉中心性肝細胞空胞化		0	0	0	1	0	0	0	0
		小葉中心性肝細胞肥大		0	0	0	↑↑↑ 10	0	0	0	1
		胆管増殖		8	10	10	8	3	6	7	3
		微細空胞化肝細胞群		10	11	8	15	5	10	9	11
		顕著な空胞化肝細胞領域		1	7	1	3	8	4	3	6
		肝細胞の限局性嚢胞性変性		11	17	17	16	1	1	1	0
		門脈周囲肝細胞空胞化		4	2	6	0	1	8	6	5
		限局性肝細胞壊死		0	1	1	0	2	0	1	0
		毛細血管拡張症病巣/領域		9	11	12	9	10	9	11	16
		好塩基性細胞巣		0	4	0	0	1	0	0	0
		肝臓 (ORO 染色)	所見\検査動物数		24	24	27	21	20	19	20
	門脈周囲性脂肪沈着		13	15	15	8	10	15	12	15	
	非特異的分布を示す脂肪沈着		7	5	6	11	2	2	4	3	
	上皮小体	所見\検査動物数		24	24	27	21	20	19	20	23
		過形成		12	12	15	14	3	8	8	2
	脾臓	所見\検査動物数		24	24	27	21	20	19	20	23
		色素沈着		8	8	8	6	10	10	6	16
		髄外造血		8	14	13	7	8	13	12	17
		perl 陽性色素		0	0	0	0	16	16	17	20

統計処理法：カイ二乗検定あるいは Kruskal Wallis の層別順位検定
(↑) : P<0.1、↑↑ : P<0.05、↑↑↑ : P<0.01、↑↑↑↑ : P<0.001 を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表-1 非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		投与群(ppm)		0	10	40	400	0	10	40	400
最終屠殺(つづき)	甲状腺	所見\検査動物数	24	24	27	21	20	19	20	23	
		傍濾胞細胞過形成	5	5	5	4	5	4	6	3	
		濾胞細胞過形成	1	2	5	3	0	0	0	3	
		濾胞細胞過形成または濾胞細胞腫	1	3	6	↑↑ 11	-	-	-	-	
		コロイド枯渇	4	2	3	4	2	3	1	1	
		濾胞上皮肥大	0	1	1	0	0	0	0	0	
		濾胞の大きさ:大半が小型濾胞	11	9	8	9	3	1	0	1	
		濾胞の大きさ:小型および大型が同数	13	12	19	10	14	15	16	19	
		濾胞の大きさ:大半が大型濾胞	0	2	0	2	3	3	4	3	
		コロイド凝集	12	10	15	↑18	4	2	4	6	
全動物	副腎髄質	所見\検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	
		限局性過形成	19	16	16	12	6	9	8	5	
		限局性過形成または褐色細胞腫	28	34	30	22	-	-	-	-	
	ハート腺	所見\検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	
		間質単核細胞	12	11	15	24	19	17	18	14	
	腎臓	所見\検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	
		慢性間質性腎炎	1	4	5	5	1	0	0	1	
		糸球体尿管腎症	31	35	23	36	13	17	15	22	
		皮質髄質石灰化	0	0	1	0	9	17	16	11	
		腎盂石灰化	1	5	3	2	41	27	38	45	
		水腎症	8	12	6	3	9	10	15	11	
		腎盂/乳頭上皮過形成	10	10	8	10	12	7	11	15	
		腎盂炎	0	3	↑8	2	4	2	4	1	
		皮質嚢胞	3	1	2	1	0	0	0	1	
	腎臓 (ORO 染色)	所見\検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	
皮質尿管管内脂肪沈着増加		3	3	1	0	1	2	5	(↑) 6		
顕著な糸球体脂肪沈着		5	2	(↓) 0	3	1	0	0	0		
肝臓	所見\検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70		
	門脈周囲/実質単核細胞	62	61	60	61	53	48	48	54		
	限局性肝細胞空胞化	14	12	16	16	11	10	10	14		
	小葉中心性肝細胞空胞化	3	8	2	11	1	0	0	1		
	小葉中心性肝細胞肥大	1	0	0	↑↑↑ 31	0	0	0	3		
	胆管増殖	16	18	14	18	6	13	9	6		
	微細空胞化肝細胞群	14	14	9	16	10	14	16	16		
	顕著な空胞化肝細胞領域	1	7	1	7	8	4	3	7		
	肝細胞の限局性嚢胞性変性	19	22	20	26	1	1	1	0		
	門脈周囲肝細胞空胞化	7	8	10	6	9	15	14	9		
	限局性肝細胞壊死	5	2	1	8	5	3	2	2		
	汎発性鬱血	1	4	0	3	1	2	2	1		
	毛細血管拡張症病巣/領域	11	17	15	12	12	12	14	(↑)22		
	好塩基性細胞巣	0	4	0	0	1	0	0	1		
	好酸性細胞巣	1	0	0	1	1	0	0	0		

統計処理法: カイ二乗検定あるいは Kruskal Wallis の層別順位検定
 (↑): P<0.1, ↑↑: P<0.05, ↑↑↑: P<0.01, ↑↑↑↑: P<0.001 を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表-1 非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与群(ppm)	0	10	40	400	0	10	40	400
全動物(つづき)	肝臓 (ORO 染色)	所見\検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70
		小葉中心性脂肪沈着	11	12	8	11	0	1	3	0
		門脈周囲性脂肪沈着	44	46	46	39	38	47	41	36
		非特異的分布を示す脂肪沈着	11	6	9	(↑)19	3	7	7	9
	上皮小体	所見\検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70
		過形成	13	13	15	16	3	8	(↑)8	2
	脾臓	所見\検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70
		色素沈着	27	31	27	31	48	49	46	61
		髓外造血	16	25	21	14	19	↑29	28	23
		perl 陽性色素	0	0	0	0	60	59	56	63
	甲状腺	所見\検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70
		傍濾胞細胞過形成	9	8	9	6	8	9	9	5
		濾胞細胞過形成	2	2	8	5	0	0	1	3
		濾胞細胞過形成または濾胞細胞腫	4	3	10	↑13	3	0	2	4
		コロイド枯渇	32	20	20	28	15	10	16	8
		濾胞上皮肥大	4	3	3	5	0	1	0	0
		濾胞の大きさ：大半が小型濾胞	31	24	21	32	5	5	5	6
		濾胞の大きさ：小型および大型が同数	36	42	47	32	57	60	53	56
		濾胞の大きさ：大半が大型濾胞	2	2	1	4	7	4	10	7
	コロイド凝集	37	20	28	45	9	5	7	12	

統計処理法：カイニ乗検定あるいは Kruskal Wallis の層別順位検定
 (↑) : P<0.1、↑↓ : P<0.05、↑↑↓ : P<0.01、↑↑↑↓↓ : P<0.001 を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表-2 腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		投与群(ppm)		0	10	40	400	0	10	40	400
中間屠殺	下垂体	所見\検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20
		腺腫 (B)		0	2	1	0	3	2	2	2
	胸腺	所見\検査動物数		20	19	20	20	20	20	20	20
		扁平上皮癌および線維肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0
	表皮	所見\検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20
		扁平上皮細胞乳頭腫 (1 腫瘤) (B)		0	0	1	0	0	0	0	0
皮下	所見\検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20	
	線維腫(1 腫瘤) (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	
甲状腺	濾胞細胞過形成または濾胞細胞腫		0	0	2	1	-	-	-	-	
途中死亡	副腎(皮質)	所見\検査動物数		26	26	23	29	30	31	30	27
		副腎皮質腺腫 (B)		0	0	0	1	1	0	0	0
		副腎皮質細胞癌 (M)		1	0	0	0	1	0	0	0
	副腎(髄質)	所見\検査動物数		23	23	22	29	25	26	28	27
		褐色細胞腫 (B)		5	2	2	1	0	5	0	1
		褐色細胞腫 (M)		0	1	0	0	0	0	2	0
		限局性過形成または褐色細胞腫		12	14	13	(↓)6	-	-	-	-
	脳	所見\検査動物数		26	26	23	29	30	31	30	27
		髄膜腫 (B)		0	0	0	1	0	0	0	0
		髄膜腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
		上衣腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0
		松果体腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
		混合性神経膠腫 (M)		0	0	1	1	0	0	0	0
		星状細胞腫 (M)		0	1	1	1	0	0	0	0
	頸部リンパ節	所見\検査動物数		26	26	21	27	30	29	30	26
		細網肉腫 (M)		0	0	0	1	0	1	0	0
	精巣上体	所見\検査動物数		26	26	23	29	·	·	·	·
		中皮腫 - 精巣鞘膜 (M)		0	1	0	0	·	·	·	·
	眼	所見\検査動物数		26	26	23	29	30	31	30	27
		網膜黒色腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0
	心	所見\検査動物数		26	26	23	29	0	0	0	0
		心室神経線維腫 (M)		2	0	1	0	0	0	0	0
	回腸	所見\検査動物数		25	26	23	29	30	31	29	26
		平滑筋肉腫 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0
腎臓	所見\検査動物数		26	26	23	29	30	31	30	27	
	管状腺癌 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	
	移行上皮癌 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0	
肝臓	所見\検査動物数		26	26	23	29	30	31	30	27	
	肝細胞腺腫 (B)		1	0	0	0	1	0	0	0	
	肝細胞癌 (M)		1	0	0	1	0	0	0	0	
	胆管腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	1	
肺	所見\検査動物数		26	26	23	29	30	31	30	27	
	肺腺種 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	

統計処理法：カイ二乗検定あるいは Kruskal Wallis の層別順位検定
 (↓) : P<0.1、↑ : P<0.05、↑↑ : P<0.01、↑↑↑ : P<0.001 を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表-2 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別		雄				雌				
		投与群(ppm)		0	10	40	400	0	10	40	400	
途中死亡(10%)	卵巢	所見\検査動物数		・	・	・	・	29	31	30	27	
		卵胞膜細胞腫 (B)	(B)	-	-	-	-	1	0	0	0	
		管状腺腫 (B)	(B)	-	-	-	-	0	0	1	0	
	膵臓	所見\検査動物数		26	26	22	29	30	31	30	26	
		膵島細胞腫 (B)	(B)	1	4	1	1	0	0	1	0	
		島細胞癌 (M)	(M)	0	1	0	1	0	0	0	0	
		外分泌腺腺腫 (B)	(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	副甲状腺	所見\検査動物数		24	24	22	26	27	25	24	26	
		腺腫 (B)	(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	下垂体	所見\検査動物数		26	26	23	28	30	29	29	27	
		腺腫 (B)	(B)	4	12	10	15	23	19	20	21	
		腺癌 (M、推定)	(M、推定)	6	4	1	3	1	3	4	2	
		腺癌 (M)	(M)	0	0	0	0	0	0	1	1	
	唾液腺	所見\検査動物数		25	24	20	29	30	31	30	26	
		管状腺腫 (B)	(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	脾臓	所見\検査動物数		26	26	23	29	30	31	30	27	
		骨髄性白血病 (M)	(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	胃-前胃	所見\検査動物数		26	26	23	29	30	31	30	27	
		扁平上皮乳頭腫 (B)	(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	精巣	所見\検査動物数		26	26	23	29	・	・	・	・	
		ライディッヒ細胞腫 (B)	(B)	1	0	1	1	・	・	・	・	
		ライディッヒ細胞腫 (M)	(M)	0	0	0	1	・	・	・	・	
	胸腺	所見\検査動物数		26	26	23	29	30	31	30	27	
		リンパ肉腫 (M)	(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	甲状腺	所見\検査動物数		26	26	23	29	29	31	28	27	
		傍濾胞細胞腫 (B)	(B)	1	1	0	2	0	2	0	0	
		濾胞上皮細胞腫 (B)	(B)	1	0	0	0	1	0	1	1	
		濾胞上皮細胞腫 (M)	(M)	1	0	1	0	1	0	0	0	
		濾胞細胞過形成または濾胞細胞腫		3	0	2	1	-	-	-	-	
	腫瘍	表皮	所見\検査動物数		25	26	23	29	25	22	18	13
			角化棘細胞腫(1腫瘍) (B)	(B)	5	0	1	5	1	0	2	0
			扁平上皮細胞乳頭腫(1腫瘍) (B)	(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
			扁平上皮細胞乳頭腫(2腫瘍) (B)	(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
			脂腺腺腫 (1腫瘍) (B)	(B)	1	0	1	0	0	0	0	0
			扁平上皮癌(1腫瘍) (M)	(M)	0	0	0	0	1	0	2	0
			所見\検査動物数		25	26	23	29	25	22	18	13
		真皮	真皮線維腫(1腫瘍) (B)	(B)	3	0	0	1	0	0	0	0
			真皮線維肉腫(1腫瘍) (M)	(M)	1	0	0	1	0	0	0	0
			所見\検査動物数		25	26	23	29	25	22	18	13
		乳腺	乳房線維腺腫(1腫瘍) (B)	(B)	0	0	0	0	10	9	8	4
			乳房線維腺腫(2腫瘍) (B)	(B)	0	0	0	0	1	3	1	2
			乳房線維腺腫(3腫瘍) (B)	(B)	0	0	0	0	2	0	1	0
			乳腺腺腫(1腫瘍) (B)	(B)	0	0	0	0	2	5	2	0
			乳腺腺腫(2腫瘍) (B)	(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
			乳腺腺癌(1腫瘍) (M)	(M)	0	0	0	0	2	4	4	1
			乳腺腺癌(2腫瘍) (M)	(M)	0	0	0	0	0	0	0	1

カイ二乗検定あるいは Kruskal Wallis の層別順位検定

(↑↓) : P<0.1、↑↑ : P<0.05、↑↑↑ : P<0.01、↑↑↑↑ : P<0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表-2 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別		雄				雌				
		投与群(ppm)		0	10	40	400	0	10	40	400	
途中死亡(つづき)	腫瘍 (つづき)	皮下	所見\検査動物数		25	26	23	29	25	22	18	13
			脂肪腫(1腫瘍) (B)	2	1	1	0	1	0	1	2	
			線維腫(1腫瘍) (B)	1	2	3	1	0	1	0	0	
			脂肪肉腫(1腫瘍) (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
			線維肉腫(1腫瘍) (M)	1	2	3	0	0	2	0	0	
			粘液線維肉腫(1腫瘍) (M)	1	0	0	1	1	0	0	0	
			未分化肉腫(1腫瘍) (M)	1	0	2	1	0	0	0	0	
		所見\検査動物数		25	26	23	29	25	22	18	13	
		その他	腹腔内脂肪腫(1腫瘍) (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
			腹腔内線維肉腫(1腫瘍) (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
			リンパ肉腫(1腫瘍) (M)	0	0	0	2	0	0	0	0	
			骨肉腫(1腫瘍) (M)	0	0	1	0	0	0	0	1	
			血管肉腫(1腫瘍) (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
			細網肉腫(1腫瘍) (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	
	平滑筋肉腫(1腫瘍) (M)		1	0	0	0	0	0	0	0		
	膀胱	所見\検査動物数		25	26	23	28	30	31	29	27	
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0		
		移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0		
	子宮	所見\検査動物数		30	31	30	27	
		子宮内膜腺腫 (B)	0	1	0	0		
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	1	0		
	他の組織	所見\検査動物数		26	26	23	29	30	31	30	27	
		口腔：扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0		
		顔：扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0		
		大腿骨/脛骨： 骨髄性白血病 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0		
		頭部：扁平上皮癌 (推定耳管腺由来) (M)	0	0	0	0	0	0	1	0		
		後肢：皮下線維肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0		
		下顎：皮膚の扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0		
		尾：角化棘細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0		
		胸部腫瘍：中皮腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0		
		胸部腫瘍皮下： 皮膚の扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0		
		原発不明：細網肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	1	0		
		原発不明：リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0		
		リンパ網 内系腫瘍	所見\検査動物数		26	26	23	29	30	31	30	27
			細網 肉腫	頸部リンパ節 (M)	0	0	0	1	0	1	0	0
	組織腫瘍			1	0	0	1	0	0	0	0	
	原発組織不明			0	1	0	0	0	0	0	0	
	リンパ 肉腫		胸腺 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
			組織腫瘍	0	0	0	2	0	0	0	0	
			原発組織不明	1	0	0	0	0	0	1	0	
	骨髄性 白血病		脾臓 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		大腿骨/脛骨	0	0	1	0	0	0	0	0		

カイニ乗検定あるいは Kruskal Wallis の層別順位検定

(↑) : P<0.1、↑↑ : P<0.05、↑↑↑ : P<0.01、↑↑↑↑ : P<0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表-2 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		投与群(ppm)		0	10	40	400	0	10	40	400
最終屠殺	副腎(皮質)	所見\検査動物数		24	24	27	21	20	19	20	23
		副腎皮質腺腫 (B)		0	0	2	0	0	0	1	1
	副腎(髄質)	所見\検査動物数		24	24	27	21	20	19	20	23
		褐色細胞腫 (B)		2	4	3	3	0	3	1	0
		褐色細胞腫 (M)		0	1	0	1	0	0	0	0
	脳	限局性過形成または褐色細胞腫		16	20	17	16	-	-	-	-
		所見\検査動物数		24	24	27	21	20	19	20	23
		髄膜腫 (B)		0	0	0	1	0	0	0	0
		髄膜腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
	頸部リンパ節	星状細胞腫 (M)		0	1	0	0	0	2	0	1
		所見\検査動物数		24	24	26	21	20	19	20	23
		リンパ肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0
	精巣上体	所見\検査動物数		24	24	27	21	・	・	・	・
		中皮腫 - 精巣鞘膜 (M)		0	0	0	1	・	・	・	・
	腎臓	所見\検査動物数		24	24	27	21	20	19	20	23
		管状腺癌 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪肉腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数		24	24	27	21	20	19	20	23
		肝細胞腺腫 (B)		0	2	1	1	1	0	3	0
		肝細胞癌 (M)		1	1	0	0	0	0	0	0
		胆管腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0
	腸間膜リンパ節	胆管癌 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0
		所見\検査動物数		23	24	27	21	15	14	18	20
		血管腫 (B)		1	1	2	0	0	0	0	0
	鼻甲介	所見\検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
		骨腫 (B)		1	1	0	1	1	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)		1	0	1	0	1	0	0	0
	卵巣	所見\検査動物数		・	・	・	・	20	19	20	23
		顆粒膜細胞腫 (B)		・	・	・	・	0	0	1	0
	睪臓	所見\検査動物数		24	24	27	21	20	19	20	23
		睪島細胞腫 (B)		3	0	7	6	1	1	3	1
	副甲状腺	所見\検査動物数		23	23	26	20	20	18	17	22
		腺腫 (B)		0	0	0	0	0	0	1	0
	下垂体	所見\検査動物数		24	24	27	21	20	19	20	23
		腺腫 (B)		12	15	11	8	15	13	13	13
		腺癌 (M、推定)		0	0	1	0	0	0	0	0
	前立腺	腺癌 (M)		0	0	1	1	0	0	0	0
		所見\検査動物数		24	24	27	21	・	・	・	・
	直腸	腺癌 (M)		0	1	0	0	・	・	・	・
		所見\検査動物数		24	24	27	20	20	19	19	23
	精囊	脂肪腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0
		所見\検査動物数		24	24	27	21	・	・	・	・
脊髄	上皮腺腫 (B)		0	1	0	0	・	・	・	・	
	所見\検査動物数		24	24	27	21	20	19	20	23	
	神経膠腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0	

カイ二乗検定あるいは Kruskal Wallis の層別順位検定

(↑) : P<0.1、↑↑ : P<0.05、↑↑↑ : P<0.01、↑↑↑↑ : P<0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表-2 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別 投与群(ppm)	雄				雌				
			0	10	40	400	0	10	40	400	
最終屠殺(つづき)	脾臓	所見\検査動物数	24	24	27	21	20	19	20	23	
		リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	精巣	所見\検査動物数	24	24	27	21	・	・	・	・	
		ライディッヒ細胞腫 (B)	2	3	2	4	・	・	・	・	
	胸腺	所見\検査動物数	24	24	27	21	20	19	20	23	
		嚢胞性乳頭状腫瘍 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	甲状腺	所見\検査動物数	24	24	27	21	20	19	20	23	
		傍濾胞細胞腫 (B)	4	6	9	3	4	1	3	1	
		傍濾胞細胞腫 (M、推定)	1	1	1	0	0	0	0	0	
		傍濾胞細胞腫 (M)	0	1	0	1	0	1	0	0	
		濾胞上皮細胞腫 (B)	0	1	0	3	1	0	0	0	
		濾胞上皮細胞腫 (M、推定)	0	0	0	2	0	0	0	0	
		濾胞上皮細胞腫 (M)	0	1	1	3	0	0	0	0	
		濾胞細胞過形成または濾胞細胞腫	1	3	6	↑↑ 11	-	-	-	-	
	腫瘍	表皮	所見\検査動物数	24	24	27	21	16	10	16	18
			角化棘細胞腫(1腫瘍) (B)	3	3	4	1	0	0	2	1
			角化棘細胞腫(2腫瘍) (B)	2	0	1	1	0	0	0	0
			扁平上皮細胞乳頭腫(1腫瘍) (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
			脂腺-扁平上皮細胞乳頭腫(1腫瘍) (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
			扁平上皮癌(1腫瘍) (M)	1	0	0	1	0	0	0	0
			基底細胞癌(1腫瘍) (M)	0	0	0	2	1	0	0	0
			脂腺-基底細胞癌(1腫瘍) (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		真皮	所見\検査動物数	24	24	27	21	16	10	16	18
			真皮線維腫(1腫瘍) (B)	0	2	1	1	0	0	1	0
			真皮線維腫(2腫瘍) (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
			真皮脂肪腫(1腫瘍) (B)	0	0	2	0	0	1	0	0
			真皮脂肪腫(2腫瘍) (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
			真皮脂肪腫(3腫瘍) (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
			真皮線維肉腫(1腫瘍) (M)	0	0	1	0	1	0	0	0
			所見\検査動物数	24	24	27	21	16	10	16	18
		乳腺	乳房線維腺腫(1腫瘍) (B)	0	0	0	0	7	2	2	3
			乳房線維腺腫(2腫瘍) (B)	0	0	0	0	1	3	1	1
			乳房線維腺腫(3腫瘍) (B)	0	0	0	0	1	2	2	2
			乳房線維腺腫(4腫瘍) (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	乳房線維腺腫(5腫瘍) (B)		0	0	0	0	0	0	0	1	
	乳腺腺腫(1腫瘍) (B)		0	0	0	0	1	0	1	1	
	乳腺腺腫(2腫瘍) (B)		0	0	0	0	0	0	0	0	
	乳腺腺癌(1腫瘍) (M)		0	0	0	0	4	1	4	2	
	乳腺腺癌(2腫瘍) (M)	0	0	0	0	0	0	0	0		

カイ二乗検定あるいは Kruskal Wallis の層別順位検定

(↑) : P<0.1、↑↑ : P<0.05、↑↑↑ : P<0.01、↑↑↑↑ : P<0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表-2 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器		性別		雄				雌			
			投与群(ppm)		0	10	40	400	0	10	40	400
最終屠殺(つづき)	腫瘍 (つづき)	皮下	所見\検査動物数		24	24	27	21	16	10	16	18
			脂肪腫(1腫瘍)	(B)	1	2	0	4	2	1	1	4
			脂肪腫(2腫瘍)	(B)	0	0	1	0	1	0	0	0
			線維腫(1腫瘍)	(B)	0	4	4	5	2	1	0	0
			線維腫(2腫瘍)	(B)	1	1	0	0	1	1	0	0
			未分化肉腫(1腫瘍)	(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
			脂肪腫および線維腫(1腫瘍)	(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	膀胱	所見\検査動物数		24	24	27	21	20	19	20	23	
		移行上皮性乳頭腫	(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
		移行上皮癌	(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
	他の組織	所見\検査動物数		24	24	27	21	20	19	20	23	
		後肢：骨形成肉腫	(M)	1	0	0	0					
	リンパ網内系腫瘍	所見\検査動物数		24	24	27	21	20	19	20	23	
		リンパ肉腫	頸部リンパ節	(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
			脾臓	(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
			胸腺	(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
全動物	副腎(皮質)	所見\検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	
		副腎皮質腺腫	(B)	0	0	2	1	1	0	1	1	
		副腎皮質細胞癌	(M)	1	0	0	0	1	0	0	0	
	副腎(髄質)	所見\検査動物数		67	67	69	70	65	70	68	70	
		褐色細胞腫	(B)	7	6	5	4	0	18	1	1	
		褐色細胞腫	(M)	0	2	0	1	0	0	2	0	
		限局性過形成または褐色細胞腫		28	34	30	22	-	-	-	-	
	脳	所見\検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	
		髄膜腫	(B)	0	0	0	2	0	0	0	0	
		髄膜腫	(M)	2	0	0	0	0	0	0	0	
		上衣腫	(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		松果体腫	(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		混合性神経膠腫	(M)	0	0	1	1	0	0	0	0	
		星状細胞腫	(M)	0	2	1	1	0	2	0	1	
	頸部リンパ節	所見\検査動物数		70	70	67	68	70	68	69	69	
		細網肉腫	(M)	0	0	0	1	0	1	0	0	
リンパ肉腫		(M)	0	1	0	0	0	0	0	0		
精巣上部	所見\検査動物数		70	70	70	70		
	中皮腫-精巣鞘膜	(M)	0	1	0	1		
心臓	所見\検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	70		
	心室神経線維腫	(M)	2	0	1	0	0	0	0	0		
回腸	所見\検査動物数		69	70	70	70	70	70	69	69		
	平滑筋肉腫	(M)	0	0	0	0	0	1	0	0		
腎	所見\検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	70		
	管状腺癌	(M)	1	0	0	1	0	0	0	0		
	移行上皮癌	(M)	0	0	0	0	0	0	0	1		
	脂肪肉腫	(M)	0	0	0	1	0	0	0	0		

カイニ乗検定あるいは Kruskal Wallis の層別順位検定

(↑) : P<0.1、↑↑ : P<0.05、↑↑↑ : P<0.01、↑↑↑↑ : P<0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表-2 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別		雄				雌				
		投与群(ppm)		0	10	40	400	0	10	40	400	
全動物(つづき)	肝臓	所見\検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	70
		肝細胞腺腫 (B)		1	2	1	1	2	0	3	0	
		肝細胞癌 (M)		2	1	0	1	0	0	0	0	
		胆管腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	1	
		胆管癌 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	
	肺	所見\検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	70
		肺腺種 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	
	腸間膜リンパ節	所見\検査動物数		69	70	70	70	64	65	68	67	
		血管腫 (B)		1	1	2	0	0	0	0	0	
	鼻甲介	所見\検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	
		骨腫 (B)		1	1	0	1	1	0	0	0	
		扁平上皮癌 (M)		1	0	1	0	1	0	0	0	
	卵巢	所見\検査動物数		69	70	70	70	
		卵胞膜細胞腫 (B)		1	0	0	0	
		管状腺腫 (B)		0	0	1	0	
		顆粒膜細胞腫 (B)		0	0	1	0	
		平滑筋腫 (B)		0	1	0	0	
	膵臓	所見\検査動物数		70	68	68	69	70	70	70	69	
		膵島細胞腫 (B)		4	4	8	7	1	1	4	1	
		島細胞癌 (M)		0	1	0	1	0	0	0	0	
		外分泌腺腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0	
	副甲状腺	所見\検査動物数		61	63	63	61	65	60	58	66	
		腺腫 (B)		0	0	0	0	0	0	2	0	
	下垂体	所見\検査動物数		70	70	70	69	70	68	69	70	
		腺腫 (B)		16	29	22	23	41	34	35	36	
		腺癌 (M、推定)		6	4	2	3	1	3	4	2	
		腺癌 (M)		0	0	1	1	0	0	1	1	
	前立腺	所見\検査動物数		69	70	70	70	
		腺癌 (M)		0	1	0	0	
	直腸	所見\検査動物数		70	70	70	69	69	70	69	69	
		脂肪腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0	
	唾液腺	所見\検査動物数		65	65	65	70	70	69	70	68	
管状腺腫 (B)			0	0	0	0	0	1	0	0		
精囊	所見\検査動物数		68	70	69	70		
	上皮腺腫 (B)		0	1	0	0		
脊椎	所見\検査動物数		70	70	70	69	70	70	70	69		
	神経膠腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0		
脾臓	所見\検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	70		
	骨髄性白血病 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0		
	リンパ肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0		
胃-前胃	所見\検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	70		
	扁平上皮乳頭腫 (B)		0	0	0	1	0	0	0	0		
精巣	所見\検査動物数		70	70	70	70		
	ライディッチ細胞腫 (B)		3	3	3	5		
	ライディッチ細胞腫 (M)		0	0	0	1		

カイ二乗検定あるいは Kruskal Wallis の層別順位検定

(↑) : P<0.1、↑↑ : P<0.05、↑↑↑ : P<0.01、↑↑↑↑ : P<0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表-2 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別		雄				雌					
		投与群(ppm)		0	10	40	400	0	10	40	400		
全動物(つづき)	胸腺	所見\検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	
		濾胞性乳頭状腫瘍 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	
		リンパ肉腫 (M)		0	0	0	0	1	0	1	0	0	
		扁平上皮癌および線維肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	甲状腺	所見\検査動物数		70	70	70	70	69	70	68	70	70	
		傍濾胞細胞腫 (B)		5	7	9	5	4	3	3	1	1	
		傍濾胞細胞腫 (M、推定)		1	1	1	0	0	0	0	0	0	
		傍濾胞細胞腫 (M)		0	1	0	1	0	1	0	0	0	
		濾胞上皮細胞腫 (B)		1	1	0	3	2	0	1	1	1	
		濾胞上皮細胞腫 (M、推定)		0	0	0	2	0	0	0	0	0	
		濾胞上皮細胞腫 (M)		1	1	2	3	1	0	0	0	0	
		濾胞上皮細胞腫 (MおよびB)		2	2	2	(↑)8	3	0	1	1	1	
	濾胞細胞過形成または濾胞細胞腫		4	3	10	↑13	3	0	2	4	4		
	腫瘍	表皮	所見\検査動物数		69	70	70	70	70	70	70	70	
			角化棘細胞腫(1腫瘍) (B)		8	3	5	6	1	0	4	1	1
			角化棘細胞腫(2腫瘍) (B)		2	0	1	1	0	0	0	0	0
			扁平上皮細胞乳頭腫(1腫瘍) (B)		0	0	2	1	0	0	0	0	0
			扁平上皮細胞乳頭腫(2腫瘍) (B)		0	0	0	1	0	0	0	0	0
			脂腺腺腫 (B)		1	0	1	0	0	0	0	0	0
			脂腺-扁平上皮細胞乳頭腫(1腫瘍) (B)		0	0	0	1	0	0	0	0	0
			扁平上皮癌(1腫瘍) (M)		1	0	0	1	1	0	2	0	0
			基底細胞癌(1腫瘍) (M)		0	0	0	2	1	0	0	0	0
			脂腺-扁平上皮細胞癌(1腫瘍) (M)		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		脂腺-基底細胞癌(1腫瘍) (M)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		真皮	所見\検査動物数		69	70	70	70	70	70	70	70	70
			真皮線維腫(1腫瘍) (B)		3	2	1	2	0	0	1	0	0
			真皮線維腫(2腫瘍) (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	0
			真皮脂肪腫(1腫瘍) (B)		0	0	2	0	0	1	0	0	0
			真皮脂肪腫(2腫瘍) (B)		0	0	0	0	0	0	0	0	0
			真皮脂肪腫(3腫瘍) (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	0
			真皮線維肉腫(1腫瘍) (M)		1	0	1	1	1	0	0	0	0
		乳腺	所見\検査動物数		69	70	70	70	70	70	70	70	70
乳房線維腺腫(1腫瘍) (B)				0	0	0	0	17	11	10	7	7	
乳房線維腺腫(2腫瘍) (B)			0	0	0	0	2	6	2	3	3		
乳房線維腺腫(3腫瘍) (B)			0	0	0	0	3	2	3	2	2		
乳房線維腺腫(4腫瘍) (B)			0	0	0	0	0	0	0	0	0		
乳房線維腺腫(5腫瘍) (B)			0	0	0	0	0	0	0	0	1		
乳腺腺腫(1腫瘍) (B)			0	1	0	0	3	5	3	1	1		
乳腺腺腫(2腫瘍) (B)			0	0	0	0	1	0	0	0	0		
乳腺腺癌(1腫瘍) (M)			0	0	0	0	6	5	8	3	3		
乳腺腺癌(2腫瘍) (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	1			

カイニ乗検定あるいは Kruskal Wallis の層別順位検定

(↑) : P<0.1, ↑↑ : P<0.05, ↑↑↑ : P<0.01, ↑↑↑↑ : P<0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表-2 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別		雄				雌				
		投与群(ppm)		0	10	40	400	0	10	40	400	
全動物(つづき)	腫瘍(つづき)	皮下	所見\検査動物数		69	70	70	70	70	70	70	70
			脂肪腫(1腫瘍) (B)	03	3	1	4	3	1	2	6	
			脂肪腫(2腫瘍) (B)	0	0	1	0	1	0	0	0	
			線維腫(1腫瘍) (B)	1	7	7	6	2	2	0	0	
			線維腫(2腫瘍) (B)	1	1	0	0	1	1	0	0	
			脂肪肉腫(1腫瘍) (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
			線維肉腫(1腫瘍) (M)	1	2	3	0	0	2	0	0	
			粘液線維肉腫(1腫瘍) (M)	1	0	0	1	1	0	0	0	
			未分化肉腫(1腫瘍) (M)	1	0	3	1	0	0	0	0	
		脂肪腫および線維腫(1腫瘍) (B)	0	1	0	0	0	0	0	0		
		その他	所見\検査動物数		69	70	70	70	70	70	70	70
			腹腔内脂肪腫(1腫瘍) (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
			腹腔内線維肉腫(1腫瘍) (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
			リンパ肉腫(1腫瘍) (M)	0	0	0	2	0	0	0	0	
			骨肉腫(1腫瘍) (M)	0	0	1	0	0	0	0	1	
			血管肉腫(1腫瘍) (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
			細網肉腫(1腫瘍) (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	
			平滑筋肉腫(1腫瘍) (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	膀胱	所見\検査動物数		69	70	70	69	70	69	69	70	
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0		
		移行上皮性乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0		
		移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0		
	子宮	所見\検査動物数		70	70	70	70	
		子宮内膜腺腫 (B)	0	1	0	0		
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	2	0		
	その他の組織	所見\検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	
		口腔：扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0		
		顔：扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0		
		大腿骨/脛骨：骨髄性白血病 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0		
		頭部：扁平上皮癌* (推定耳管腺由来) (M)	0	0	0	0	0	0	1	0		
		後肢	皮下の線維肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0	
			骨形成肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		下顎：皮膚の扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0		
		尾：角化棘細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0		
		胸部	中皮腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
			腫瘍 扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
		原発不明：細網肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0		
		原発不明：リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	1	0		
		リンパ網内系腫瘍	所見\検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	70
			細網肉腫	頸部リンパ節 (M)	0	0	0	1	0	1	0	0
	組織腫瘍 (M)			1	0	0	1	0	0	0	0	
	原発組織不明 (M)			0	1	0	0	0	0	0	0	

カイ二乗検定あるいは Kruskal Wallis の層別順位検定

(↑) : P<0.1, ↑↑ : P<0.05, ↑↑↑ : P<0.01, ↑↑↑↑ : P<0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表-2 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別		雄				雌				
		投与群(ppm)		0	10	40	400	0	10	40	400	
全動物(つづき)	リンパ網内系腫瘍(つづき)	リンパ肉腫	頸部リンパ節 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
			脾臓 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
			胸腺 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0	0
			組織腫瘍 (M)	0	0	0	2	0	0	0	0	0
			原発組織不明 (M)	1	0	0	0	0	0	1	0	0
		骨髄性白血病	脾臓 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
			大腿骨/脛骨 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0

カイニ乗検定あるいは Kruskal Wallis の層別順位検定

(↑) : P<0.1, ↓ : P<0.05, ↑↑ : P<0.01, ↑↑↑ : P<0.001

[

]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

3) マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 No.T21)

検体純度：

供試動物：ICR 系 CD-1 マウス、一群雌雄各 52 匹、開始時 6 週齢

投与期間：105 週間（1982 年 7 月 27 日～1984 年 7 月 31 日）

投与方法：検体を 0、50、500 および 5000 ppm の濃度で飼料に直接混入し、105 週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。対照群には無処理の飼料を摂取させた。

用量設定根拠；

[

]

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

投与に関連した中毒症状は認められなかった。

試験終了時の死亡数を下表に示す。

投与群(ppm)	0	50	500	5000
雄	38	35	35	40
雌	27	24	25	↑↑42

統計処理 ↑↑：P<0.01

表中の数値は死亡動物数を表したものの。

5000 ppm 投与群雌で統計学的に有意な死亡率の上昇が認められた。対照群および他の投与群と比較して、この群の大多数のマウスにおける死因はアミロイド変性であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

体重変化；週1回、体重を測定した。

投与開始 52 週間後は、5000 ppm 投与群雄の体重増加が対照群に比べ、わずかに抑制された以外、検体投与に伴う変化は認められなかった。統計学的有意差の認められた期間を下表に示す。

性別 期間\投与群(ppm)	雄			雌		
	50	500	5000	50	500	5000
0~26 週			↓↓78			
0~52 週			↓85			
0~104 週						

Willam's 検定 ↑↓ : P<0.05, ↑↑↓↓ : P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

投与開始52週間後に、5000 ppm群の雄マウスの体重増加量は対象群と比較してわずかに減少した。しかしながらその後は差が少なくなり、52週間以降、投与と関連した傾向は明らかでなかった。

摂餌量および食餌効率；全動物の摂餌量を週1回測定し、投与開始後 26 週間（発育期）の食餌効率を算出した。

投与に関連した影響は認められなかった。投与 26 週間後において、5000 ppm 投与群雄の飼料効率に軽度の上昇が認められた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与群(ppm)		50	500	5000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	5.0	50.7	543.4
	雌	5.3	56.9	557.1

血液学的検査；投与 52 週間後および投与終了時に、各群雌雄各 8 匹を対象として眼窩洞から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球百分比、血小板数、平均赤血球恒数 (MCV、MCHC)、網状赤血球数 (貧血が認められた場合のみ)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

性別	雄						雌					
	50		500		5000		50		500		5000	
投与群(ppm)	52	105	52	105	52	105	52	105	52	105	52	105
赤血球数					↓ 88							
総白血球数						↓ 49						
リンパ球		↓ 56		↓ 60		↓ 47						
血小板数					↓ 81							
MCV									↑ 110		↑ 107	

Willam's 検定 ↑↓ : P<0.05、↑↑↓↓ : P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

全投与群の雄で投与 105 週後にリンパ球数の減少が、5000 ppm 投与群雄で、投与 52 週後に赤血球および血小板数の減少が、また投与終了時に白血球数の減少が認められた。5000 ppm および 500 ppm 投与群雌で投与 52 週後に MCV が増加した。52 週に認められた変化は、投与終了時の 105 週には認められず、投与に関するものとは考えられなかった。

[

]

臓器重量：投与終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、
子宮

統計学的有意差の認められた臓器を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

性別		雄			雌		
投与群(ppm)		50	500	5000	50	500	5000
脳	対体重比					↑ 114	
	重量						↑↑ 122
心	対体重比						↑↑ 121
	重量						↑↑ 118
肝	対体重比						↑↑ 124
	重量			↑ 121			
精巣	対体重比			↑ 122			
	重量					↓ 59	

Kruskal Wallis の層別順位検定 ↓: P<0.05、↑↑↓: P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

5000 ppm 投与群雌で肝臓の重量が有意に増加し、肉眼的検査で認められた肝臓腫瘍との関係が示唆され投与の影響と考えられた。また同群で心臓の重量が有意に増加したが肉眼的、あるいは病理組織学的な変化が認められなかったことから毒性学的意義があるとは考えられなかった。同投与群雄で精巣重量が有意に増加したが、対照群との差は微少なものであり、毒性学的有意差があるとは考えられなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺および投与終了時の全生存動物について剖検を行った。

5000 ppm 投与群雌で、肝臓腫瘍の発生頻度の上昇が認められた。5000 ppm 投与群雄で胃粘膜上皮（前胃）に検体による着色と思われる赤紫色化が高頻度に認められた。その他の肉眼的に認められた病変は主に老化などに伴う 2 次的変化によるものであり、またいずれも背景データの範囲内であった。

病理組織学的検査；途中死亡、切迫屠殺および投与終了時の全生存動物を対象として以下の組織について病理標本を作成し、鏡検した。

皮膚、脳（小脳髄質・皮質切片）、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、肺（全分葉・主気管支）、気管、心、胸骨（骨・骨髓）、唾液腺、肝（全分葉）、脾、腎、副腎、膵、精巣（精巣上体）、卵巣、子宮（体部・頸部）、膈、前立腺、乳腺、精囊、骨格筋、食道、胃（腺部・非腺部）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸中央部、直腸、膀胱、リンパ節（頸部・腸間膜）、坐骨神経、脊髄（頸部・胸部・腰部）、眼球、ハーダー腺、胆嚢、大腿骨（関節を含む）、頭部、涙腺、その他肉眼的異常の認められた臓器

[非腫瘍性病変]

認められた主要臓器における非腫瘍性病変を表 1 に示す。

5000 および 500 ppm 投与群雌で肝細胞の限局性好酸性変化の発生頻度が上昇傾向を示

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

した。

対照群を含む全群の雌雄で脾臓に髓外造血および複数の臓器にアミロイド変性が認められたが、用量との明確な関連性は認められなかった。その他に散見された非腫瘍性病変は、すべて自然発生的なものであり、これらは本系統のこの年齢のマウスの正常値範囲内にあり、検体投与によるものとは考えられなかった。

[

]

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表2に示す。

500 ppm 投与群雄で肝細胞腫瘍（良性および/または悪性）の発生頻度が上昇したが、5000 ppm 投与群では低く、投与量と各群の発生頻度の間に依存性は認められなかった。その他検体投与に関連すると思われる腫瘍性病変は認められなかった。

腫瘍発生数に関する総括を下表に示す。

(数値は発生動物数)

性別	雄				雌				
	0	50	500	5000	0	50	500	5000	
投与群(ppm)	0	50	500	5000	0	50	500	5000	
検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52	
腫瘍数 ^{a)}	良性	19	21	22	19	24	28	23	16
	悪性	39	34	47	47	30	33	27	24
腫瘍総数	58	55	68	66	53	61	50	41	
担腫瘍動物数	35	31	42	42	29	41	36	29	

a) : 同一腫瘍が同じ動物に複数認められた場合は、これを1として算出した。

腫瘍総数、良性および悪性腫瘍数、腫瘍発生動物数のいずれについても検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤のマウスを用いた105週間飼料混入投与による発がん性試験において、5000 ppm 投与群雄で体重増加量の減少、5000 ppm 投与群雌で肝臓重量の増加が認められ、また、肉眼的に肝臓に腫瘍の発生頻度が上昇した。しかし、組織学的に肝腫瘍と判断されたものは、このうちの一部に過ぎなかった。500 および 5000 ppm 投与群雌で肝細胞の限局性病変が高頻度に発生した。

したがって、本試験における無毒性量は 50 ppm (雄 5.0 mg/kg/day、雌 5.3 mg/kg/day) であった。また、500 ppm 投与群雄で肝細胞腫瘍（良性および悪性）の発生頻度がわずかに上昇したが、用量相関性は認められず、催腫瘍性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変

臓器	性別	雄				雌			
	投与群(ppm)	0	50	500	5000	0	50	500	5000
心臓	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
	アミロイド変性	8	2	8	7	6	6	6	11
	動脈中膜石灰化	0	0	0	1	0	0	0	0
	動脈中膜硬化	1	0	0	0	0	0	0	0
	心房化膿性塞栓	0	0	0	0	0	0	0	1
	心房血栓	2	4	2	2	0	0	0	0
	心外膜線維症	0	0	0	0	0	1	0	0
	心筋変性	9	12	18	10	3	4	0	4
	心筋線維症	13	10	11	14	1	0	1	1
	心筋炎	14	6	9	9	4	2	0	7
	動脈周囲炎	2	1	0	2	0	2	0	1
	心膜線維症	0	1	1	3	1	2	1	1
	心膜炎	0	1	0	0	0	0	0	1
肺	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
	腺腫症	5	7	10	2	5	7	5	6
	マクロファージ凝集	0	1	0	0	0	0	0	1
	肺胞上皮化	0	1	1	1	0	1	0	0
	肺胞マクロファージ	13	9	8	8	5	9	15	8
	肺胞マクロファージ(汎発性)	2	2	2	3	0	0	0	3
	アミロイド変性	2	2	3	1	0	0	0	3
	細気管支炎	0	0	0	0	0	0	1	0
	気管支肺炎	0	0	1	0	0	0	0	1
	コレステロール裂肉芽腫	0	0	1	0	0	1	1	1
	鬱血	3	1	4	1	0	0	1	2
	肺気腫	0	1	0	0	0	0	0	0
	泡沫状肺胞マクロファージ	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺胞内出血	1	2	1	1	0	0	0	0
	肺葉虚脱	1	0	0	1	0	0	0	0
	大葉性肺炎	0	0	1	0	0	0	0	0
	壊死	1	0	0	0	1	0	0	0
	気管支周囲性リンパ球巣	2	1	0	0	7	0	4	2
	血管周囲性リンパ球巣	1	1	1	0	5	3	4	3
	色素貪食肺胞マクロファージ	1	2	3	3	3	1	1	1
	胸膜癒着	1	0	0	0	0	0	1	0
	胸膜線維症	1	0	0	0	0	2	0	1
	胸膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺炎	2	0	0	1	1	0	2	2
	肺内白血球増加	3	5	0	3	0	1	1	3
	肺水腫	0	0	0	0	0	0	0	1
	胸膜下リンパ球巣	0	0	0	0	2	0	1	0
胸膜下リンパ組織過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	
胸膜下单核細胞	0	0	0	1	0	0	0	0	
化膿性炎症	0	0	0	0	0	0	0	1	
血管血栓	0	0	0	0	1	0	0	0	

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変 (つづき)

臓器	性別	雄				雌			
	投与群(ppm)	0	50	500	5000	0	50	500	5000
肝臓	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
	アミロイド変性	8	3	9	8	5	4	8	15
	血管拡張症	0	0	0	0	0	1	0	0
	好塩基性肝細胞	5	8	6	0	0	2	3	2
	好塩基性/空胞化肝細胞	1	1	1	1	0	0	0	0
	胆管過形成	0	0	1	1	1	0	0	0
	被膜癒着	0	0	0	1	1	0	0	0
	被膜石灰化	1	0	0	0	0	0	0	0
	嚢胞	0	0	0	1	0	1	1	0
	嚢胞/線維症	0	0	1	0	0	0	0	0
	胆管拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
	類洞の鬱血拡張	0	1	0	0	0	0	0	0
	被包化出血	0	0	0	1	0	0	0	0
	好酸性/空胞化肝細胞	0	1	2	0	0	0	1	0
	髄外造血	8	6	5	6	7	10	9	12
	線維症/担鉄赤血球	0	0	1	0	0	0	0	0
	肉芽腫性肝炎/再生性過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
	肉芽腫性肝炎	1	2	0	1	1	1	4	2
	出血/腫瘍の破裂	1	0	0	0	0	0	0	0
	出血性嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝内白血球増加	3	6	2	5	4	4	2	6
	肝炎	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝細胞萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝細胞変性	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝細胞変性/萎縮	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝細胞肥大	26	25	27	17	17	4	15	8
	肝細胞肥大(汎発性)	10	6	9	10	3	6	6	4
	肝細胞壊死	4	6	3	2	5	4	1	10
	肝細胞空胞化	9	9	9	8	25	30	20	14
	肝細胞空胞化(汎発性)	4	1	1	2	6	5	4	5
	肝細胞空胞化/結節性再生(尾状葉)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝細胞の限局性好酸性変化	5	9	8	10	3	4	8	10
	尾状葉梗塞	0	1	2	1	0	1	1	0
	梗塞	0	0	0	0	0	0	0	1
	炎症性細胞巣	3	4	2	1	2	5	4	3
炎症性細胞/肝細胞変性	0	1	1	0	0	0	0	1	
リンパ球巣	0	0	0	1	7	3	2	6	
リンパ球/形質細胞巣	0	0	0	0	1	0	0	0	
核多形性	0	0	0	1	0	0	0	0	
梗塞部器質化	0	0	0	1	0	0	0	0	
色素食食マクロファージ	1	3	1	1	3	2	1	4	
門脈線維症	0	0	0	0	1	0	0	0	
肝細胞の透明化	0	0	1	0	0	0	0	0	

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変 (つづき)

臓器	性別	雄				雌			
	投与群(ppm)	0	50	500	5000	0	50	500	5000
肝臓 (つづき)	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
	肝細胞単細胞壊死	0	0	0	0	1	0	0	0
	化膿性炎症	0	0	0	0	0	0	0	1
	類洞内皮細胞空胞化	0	0	0	1	0	0	0	0
肝臓 ORO 染色	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
	肝細胞内脂肪	13	14	12	15	10	14	6	7
	肝細胞内脂肪(汎発性)	5	2	1	3	5	3	7	7
脾臓	所見\検査動物数	52	52	52	51	52	52	52	52
	アミロイド変性	5	2	4	6	4	2	4	8
	血管拡張症	0	1	0	0	0	0	0	0
	動脈中膜硬化	0	0	0	0	0	0	1	0
	鬱血	0	0	1	0	0	0	0	0
	髓外造血	20	16	21	23	14	19	15	16
	ヘモジデリン変性	3	2	3	1	9	12	6	9
	出血	0	0	0	0	1	1	0	0
	リンパ球増加	1	0	1	1	0	0	0	0
	リンパ組織萎縮	0	1	0	1	2	0	0	1
	リンパ組織過形成	3	6	4	1	11	8	17	6
	壊死	0	0	0	0	1	0	0	0
	形質細胞増加	0	0	0	0	1	0	0	0
	破裂	0	0	0	0	1	0	0	0
化膿性炎症	0	0	0	0	0	0	0	1	
膵臓	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
	アミロイド変性	0	0	1	2	0	0	0	1
	完全な外分泌腺萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0
	嚢胞性膵管	0	0	0	0	1	0	0	0
	外分泌腺房虚脱	0	0	1	0	0	0	0	0
	外分泌腺房好酸球増加	1	0	0	1	0	0	0	0
	外分泌腺萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1
	外分泌腺過形成	0	0	1	0	1	0	1	0
	脂肪壊死/炎症	0	0	0	0	0	0	0	1
	ランゲルハンス島の巨大化	15	15	14	3	8	11	11	5
	出血	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵島の出血/線維症	0	0	1	0	0	0	0	0
	出血/炎症	0	1	0	0	0	0	0	0
	ランゲルハンス島過形成	2	2	1	0	0	0	0	0
	小葉間浮腫	3	2	1	1	3	1	3	2
リンパ球巣	0	0	0	0	0	0	2	2	
腎臓	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
	アミロイド変性	16	10	11	11	16	20	14	21
	好塩基性皮質尿細管	5	7	5	3	1	2	6	1
	代償性肥大	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮質嚢胞	3	4	3	3	1	0	0	0

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表1. 非腫瘍性病変（つづき）

臓器	性別	雄				雌			
	投与群(ppm)	0	50	500	5000	0	50	500	5000
腎臓 (つづき)	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
	皮質炎症	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮質癒痕	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮質尿細管変性	2	5	2	0	1	1	2	0
	ボーマン嚢拡張	0	0	0	0	1	0	1	3
	皮質尿細管拡張	6	3	2	0	0	0	1	0
	尿細管拡張（汎発性）	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮質尿細管の上皮空胞化	1	0	0	0	0	0	0	0
	糸球体腎炎	4	2	3	5	5	4	4	5
	水腎症	0	2	1	1	1	1	2	2
	形成不全	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮髄境界部石灰化	1	1	0	2	1	0	0	1
	皮質石灰化	2	0	2	0	0	0	0	0
	乳頭石灰化	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳頭壊死	1	0	0	2	1	0	0	2
	乳頭炎	0	0	1	0	0	0	0	0
	動脈周囲炎	0	0	0	1	1	0	0	0
	腎盂周囲性炎症性細胞	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎盂周囲性リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
	血管周囲性リンパ球巣	5	3	9	3	8	4	9	5
	多発性嚢胞腎	0	0	0	0	0	0	2	0
	腎内白血球増加	0	1	0	0	0	0	0	0
	被膜下出血	0	0	1	0	0	0	0	0
	化膿性炎症	0	0	0	0	0	0	0	1
化膿性腎炎	1	0	0	0	0	0	0	0	
広範性尿細管拡張	0	0	0	2	0	0	0	0	
甲状腺	所見\検査動物数	51	51	49	52	49	52	50	52
	アミロイド変性	6	3	7	8	7	6	8	16
	嚢胞状濾胞	12	13	11	10	5	3	6	5
	異所性胸腺組織	0	1	0	0	0	0	0	0
	濾胞過形成	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ球巣	0	0	0	0	0	1	0	2
	中膜変性/動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1
	動脈周囲炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	顕著な大型濾胞	0	0	0	0	1	1	0	0
副腎	所見\検査動物数	52	52	51	52	51	52	52	52
	アミロイド変性	7	3	8	7	8	5	8	15
	鬱血	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮質線維症	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮質紡錘状細胞	33	25	21	17	37	43	42	42
	皮質出血	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮質過形成	1	5	2	1	1	2	3	0
	皮質細胞肥大	2	1	1	0	0	0	0	1
空胞化皮質細胞肥大	0	0	0	1	0	0	0	0	

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変 (つづき)

臓器	性別	雄				雌			
	投与群(ppm)	0	50	500	5000	0	50	500	5000
副腎	所見\検査動物数	52	52	51	52	51	52	52	52
	被膜外皮質組織	0	1	0	0	0	1	2	1
	髓外造血	0	0	0	0	1	2	0	2
	髓質過形成	2	7	1	6	2	0	3	0
	顕著なセロイド沈着細胞	4	6	2	0	11	9	4	3
	空胞化皮質細胞	1	0	0	0	0	0	0	0
下垂体	所見\検査動物数	49	49	49	46	50	49	47	49
	下垂体前葉嚢胞	1	2	2	1	0	2	1	0
胃	所見\検査動物数	52	46	52	52	52	52	52	52
	有棘層肥厚/角化亢進(非腺部)	0	1	0	0	0	0	0	0
	腺腫様過形成(腺部)	4	4	2	4	0	3	2	0
	アミロイド変性	5	1	5	5	2	3	6	10
	異所性扁平上皮(腺部)	0	0	0	0	1	0	1	0
	筋層内上皮嚢胞(腺部)	1	1	1	0	0	0	0	0
	上皮過形成(腺部)	9	2	3	5	6	7	3	5
	上皮過形成(非腺部)	0	1	0	0	2	0	0	0
	筋層内腺構造(腺部)	1	0	1	1	0	0	0	0
	角化亢進(非腺部)	4	6	2	9	9	6	9	6
	角化亢進(境界縁)	5	4	4	5	4	4	4	4
	リンパ球巣	0	0	0	0	0	0	1	0
	粘膜壊死(腺部)	3	0	0	1	0	0	1	1
	動脈周囲炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	漿膜上皮嚢胞(腺部)	0	0	1	0	0	0	0	0
	粘膜下炎症(腺部)	0	0	0	0	0	1	0	0
粘膜下角質嚢腫(腺部)	0	0	0	0	1	0	0	0	
粘膜下浮腫(非腺部)	0	0	0	0	0	1	0	1	
十二指腸	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
	アミロイド変性	4	3	7	6	7	6	10	14
	腸壁炎症	0	1	1	0	0	0	0	0
空腸	所見\検査動物数	52	51	51	52	52	52	51	52
	腹壁への癒着	0	0	0	1	0	0	0	0
	アミロイド変性	8	3	8	8	8	8	11	15
	粘膜下浮腫	0	0	0	0	0	1	0	0
回腸	所見\検査動物数	52	52	51	52	52	52	51	52
	アミロイド変性	10	7	13	13	13	12	16	17
	鬱血	1	0	0	0	0	0	0	0
	憩室	1	0	0	0	0	0	0	0
	粘膜鬱血	0	0	0	0	0	1	0	0
	粘膜炎症	0	0	0	0	0	0	0	1
	顕著なリンパ濾胞	0	0	0	0	0	0	0	1
	粘膜下浮腫	0	0	0	0	0	1	0	0
	化膿性回腸炎	0	0	0	0	0	0	0	1
潰瘍	0	0	0	0	0	1	0	0	

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変 (つづき)

臓器	性別	雄				雌			
	投与群(ppm)	0	50	500	5000	0	50	500	5000
盲腸	所見\検査動物数	52	51	50	52	52	52	52	52
	アミロイド変性	2	0	3	3	1	2	3	5
	顕著なリンパ濾胞	0	0	0	0	0	0	0	1
	粘膜下浮腫	1	3	0	3	2	5	3	2
結腸	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
	アミロイド変性	0	0	1	0	0	0	0	2
	細動脈ヒアリン化	0	0	0	0	0	1	0	0
	腸壁炎症	0	0	1	0	0	0	0	0
	粘膜下浮腫	0	1	0	1	0	2	2	1
	粘膜下肉芽腫	0	0	0	0	0	1	0	0
	潰瘍	0	0	1	0	0	0	0	0
直腸	所見\検査動物数	50	51	51	51	51	52	51	52
	粘膜下浮腫	0	0	0	1	0	2	1	0
	アミロイド変性	0	0	0	0	0	0	0	2
脳	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
	脳室拡張	0	0	0	0	0	1	1	0
	背側陥没	0	0	0	0	0	1	0	0
	脳軟化症	0	0	0	0	0	0	0	1
	神経膠症	0	0	0	0	1	0	0	0
	神経膠症/色素貪食マクロファージ	0	0	0	0	0	0	0	1
	出血	0	0	0	0	1	0	0	0
	下垂体腫瘍の浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0
	リンパ球巣	0	0	0	0	0	0	0	1
	髄膜脳炎	0	0	0	0	1	0	0	0
	白質空胞化	1	0	0	0	1	0	0	0
	腹側陥没	0	0	0	0	1	1	2	0

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与群(ppm)	0	50	500	5000	0	50	500	5000
		全検査動物数	39	35	36	41	27	24	25	42
途中死亡	リンパ網内系	所見\検査動物数	9	5	8	8	7	8	4	10
		骨髄性白血病 (M)	1	0	2	4	2	0	0	1
		リンパ性白血病 (M)	0	1	1	0	1	0	0	2
		リンパ肉腫 (M)	5	4	4	4	2	3	3	3
		細網肉腫 (M)	3	0	1	0	2	5	1	4
	気管	所見\検査動物数	27	24	25	10	27	24	25	42
		骨髄性白血病 (M)	1	0	2	2	2	0	0	1
		リンパ性白血病 (M)	0	1	1	0	1	0	0	1
		リンパ肉腫 (M)	1	1	0	1	0	1	0	0
	心臓	所見\検査動物数 (M)	39	35	36	41	27	24	25	42
		骨髄性白血病 (M)	1	0	2	3	2	0	0	1
		リンパ性白血病 (M)	0	1	1	0	1	0	0	2
		リンパ肉腫 (M)	1	1	1	1	0	1	1	1
		細網肉腫 (M)	0	0	0	0	0	3	4	0
	肺	所見\検査動物数	39	35	36	41	27	24	25	42
		肺腺腫(1 腫瘍) (B)	1	1	1	1	1	0	0	0
		肺腺腫(2 腫瘍) (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		肺腺癌(1 腫瘍) (M)	8	2	1	7	0	3	5	2
		肺腺癌(2 腫瘍) (M)	0	2	1	1	0	1	0	1
		肺腺癌(多腫瘍) (M)	1	2	0	0	0	0	0	1
		骨髄性白血病 (M)	1	0	2	4	2	0	0	1
		リンパ性白血病 (M)	0	1	1	0	1	0	0	2
		リンパ肉腫 (M)	3	4	2	2	1	3	2	1
		細網肉腫 (M)	1	0	1	0	1	4	1	2
	胸腺	所見\検査動物数	33	30	29	36	26	23	23	35
		骨髄性白血病 (M)	1	0	2	4	2	0	0	1
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	2
		リンパ肉腫 (M)	3	3	2	3	2	2	2	3
		細網肉腫 (M)	2	0	1	0	1	3	0	4
	リンパ節	所見\検査動物数	39	35	36	41	27	24	25	42
		骨髄性白血病 (M)	1	0	2	4	2	0	0	1
		リンパ性白血病 (M)	0	1	1	0	1	0	0	2
		リンパ肉腫 (M)	5	4	2	4	1	3	2	1
		細網肉腫 (M)	3	0	1	0	1	4	1	4
	肝臓	所見\検査動物数	39	35	36	41	27	24	25	42
		肝細胞腫瘍(1 腫瘍) (B)	2	3	6	2	0	1	0	3
		肝細胞腫瘍(2 腫瘍) (B)	1	0	2	0	0	0	0	1
		肝細胞腫瘍(梗塞性) (B)	1	0	1	0	0	0	0	0
		肝細胞腫瘍(多腫瘍) (B)	1	1	0	3	0	0	1	0
		肝細胞腫瘍(1 腫瘍) (M)	4	7	9	4	0	0	0	0
		肝細胞腫瘍(2 腫瘍) (M)	1	1	1	5	0	0	0	1
		肝細胞腫瘍(3 腫瘍) (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
肝細胞腫瘍(多腫瘍) (M)	1	1	4	5	0	0	0	0		

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		投与群(ppm)		0	50	500	5000	0	50	500	5000
		全検査動物数		39	35	36	41	27	24	25	42
途中死亡(つづき)	肝臓 (つづき)	梗塞性肝細胞腫瘍 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	1	1	0	0	0	1	0	0	1
		骨髄性白血病 (M)	1	0	2	4	2	0	0	0	1
		リンパ性白血病 (M)	0	1	1	0	1	0	0	0	2
		リンパ肉腫 (M)	4	2	3	2	1	3	1	0	0
		細網肉腫 (M)	2	0	1	0	2	3	1	3	0
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(多腫瘤) (M)	0	0	0	0	0	1	1	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	膀胱	所見\検査動物数	37	34	34	39	27	23	23	42	
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	1	
		リンパ肉腫 (M)	3	3	0	2	1	2	0	0	
		骨髄性白血病 (M)	1	0	1	2	2	0	0	0	
		細網肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	脾臓	所見\検査動物数	39	35	36	40	27	24	25	42	
		骨髄性白血病 (M)	1	0	2	4	2	0	0	1	
		リンパ性白血病 (M)	0	1	1	0	1	0	0	2	
		リンパ肉腫 (M)	4	2	2	4	2	3	3	0	
		細網肉腫 (M)	3	0	1	0	2	2	1	4	
		血管肉腫 (M)	1	0	1	0	0	1	1	0	
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0		
	膵臓	所見\検査動物数	39	35	36	41	27	24	25	42	
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	2	
		骨髄性白血病 (M)	1	0	1	2	2	0	0	1	
		リンパ肉腫 (M)	2	3	2	1	1	2	0	0	
		膵島細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		細網肉腫 (M)	1	0	1	0	0	1	0	2	
	腎臓	所見\検査動物数	39	35	36	41	27	24	25	42	
		骨髄性白血病 (M)	1	0	2	4	2	0	0	1	
		リンパ性白血病 (M)	0	1	1	0	1	0	0	2	
		リンパ肉腫 (M)	3	3	1	3	1	2	0	0	
		細網肉腫 (M)	0	0	1	0	0	2	1	2	
		腎腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	膀胱	所見\検査動物数	39	35	36	41	26	24	24	42	
		骨髄性白血病 (M)	0	0	2	3	1	0	0	1	
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	1	
リンパ肉腫 (M)		2	1	0	3	0	3	1	0		
細網肉腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	1		
癌腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0		
前立腺	所見\検査動物数	39	35	35	40	-	-	-	-		
	骨髄性白血病 (M)	1	0	2	4	-	-	-	-		
	リンパ肉腫 (M)	2	1	0	2	-	-	-	-		

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表2. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		投与群(ppm)		0	50	500	5000	0	50	500	5000
		全検査動物数		39	35	36	41	27	24	25	42
途中死亡(つづき)	前立腺 (つづき)	リンパ性白血病 (M)	0	1	1	0	-	-	-	-	
		細網肉腫 (M)	0	0	1	0	-	-	-	-	
	精囊	所見\検査動物数	39	35	35	41	-	-	-	-	
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	-	-	-	-	
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	1	-	-	-	-	
	精巣	細網肉腫 (M)	0	0	1	0	-	-	-	-	
		所見\検査動物数	39	35	36	41	-	-	-	-	
		骨髄性白血病 (M)	0	0	0	1	-	-	-	-	
	精巣上体	血管腫 (B)	1	0	0	0	-	-	-	-	
		間細胞腫 (B)	0	0	2	0	-	-	-	-	
		所見\検査動物数	39	35	36	41	-	-	-	-	
		骨髄性白血病 (M)	0	0	1	2	-	-	-	-	
	子宮	リンパ肉腫 (M)	1	2	0	2	-	-	-	-	
		リンパ性白血病 (M)	0	1	1	0	-	-	-	-	
		細網肉腫 (M)	0	0	1	0	-	-	-	-	
		所見\検査動物数	-	-	-	-	26	24	25	42	
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	1	0	1	0	
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0	
		子宮内膜肉腫 (M)	-	-	-	-	1	0	0	0	
		血管腫 (B)	-	-	-	-	0	0	2	1	
	子宮頸部	リンパ性白血病 (M)	-	-	-	-	1	0	0	2	
		リンパ肉腫 (M)	-	-	-	-	1	1	0	0	
		骨髄性白血病 (M)	-	-	-	-	2	0	0	1	
		細網肉腫 (M)	-	-	-	-	1	2	0	1	
		所見\検査動物数	-	-	-	-	25	24	24	42	
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	1	0	0	0	
	膣	リンパ性白血病 (M)	-	-	-	-	1	0	0	1	
		リンパ肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0	
		骨髄性白血病 (M)	-	-	-	-	2	0	0	1	
		所見\検査動物数	-	-	-	-	25	24	23	42	
	卵巣	リンパ性白血病 (M)	-	-	-	-	1	0	0	1	
		リンパ肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0	
		骨髄性白血病 (M)	-	-	-	-	2	0	0	1	
		所見\検査動物数	-	-	-	-	26	24	25	40	
		血管腫 (B)	-	-	-	-	1	1	0	0	
		卵巣間膜平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0	
		嚢胞腺腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0	
		黄体化顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0	
	リンパ性白血病 (M)	-	-	-	-	1	0	0	2		
	リンパ肉腫 (M)	-	-	-	-	1	2	1	0		
	骨髄性白血病 (M)	-	-	-	-	2	0	0	1		
	細網肉腫 (M)	-	-	-	-	1	1	1	2		

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	臓器	性別		雄				雌			
		投与群(ppm)	0	50	500	5000	0	50	500	5000	
途中死亡(つづき)		全検査動物数	39	35	36	41	27	24	25	42	
	甲状腺	所見\検査動物数	38	35	33	41	24	24	25	42	
		骨髄性白血病 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	
		リンパ肉腫 (M)	1	1	0	1	0	0	0	0	
		濾胞性甲状腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
		濾胞性甲状腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	副甲状腺	所見\検査動物数	30	28	26	34	19	24	22	33	
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	副腎	所見\検査動物数	39	35	35	41	27	24	25	42	
		副腎皮質腺腫 (B)	0	1	1	0	0	0	1	0	
		リンパ性白血病 (M)	0	1	0	0	1	0	0	1	
		骨髄性白血病 (M)	1	0	1	2	2	0	0	1	
		リンパ肉腫 (M)	2	0	1	1	0	2	0	0	
		細網肉腫 (M)	0	0	0	0	0	2	1	0	
	下垂体	所見\検査動物数	38	34	34	38	26	22	24	40	
		骨髄性白血病 (M)	0	0	2	3	2	0	0	1	
		リンパ性白血病 (M)	0	1	0	0	1	0	0	2	
		リンパ肉腫 (M)	1	0	0	1	0	1	0	0	
		腺腫(前部) (B)	0	0	0	0	0	1	2	0	
		腺癌(前部) (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	唾液腺	所見\検査動物数	39	34	36	41	27	24	25	41	
		骨髄性白血病 (M)	1	0	2	3	1	0	0	0	
		リンパ性白血病 (M)	0	1	1	0	1	0	0	1	
		リンパ肉腫 (M)	3	1	0	3	1	2	0	0	
		細網肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	2	
	食道	所見\検査動物数	39	35	36	41	27	24	25	42	
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	胃	所見\検査動物数	36	35	36	41	27	24	25	42	
		リンパ性白血病 (M)	0	1	1	0	1	0	0	1	
		リンパ肉腫 (M)	2	3	0	1	0	1	0	0	
		骨髄性白血病 (M)	1	0	1	2	1	0	0	1	
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	
	十二指腸	所見\検査動物数	39	35	36	41	27	24	25	42	
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0	
		骨髄性白血病 (M)	1	0	1	1	1	0	0	0	
		リンパ肉腫 (M)	1	3	0	1	0	1	0	0	
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	空腸	所見\検査動物数	39	34	35	41	27	24	24	42	
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0	
		骨髄性白血病 (M)	1	0	1	1	1	0	0	0	
リンパ肉腫 (M)		1	2	0	2	0	1	0	0		

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		投与群(ppm)		0	50	500	5000	0	50	500	5000
		全検査動物数		39	35	36	41	27	24	25	42
途中死亡(つづき)	回腸	所見\検査動物数		39	35	35	41	27	24	24	42
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0	
		リンパ肉腫 (M)	2	2	0	2	0	1	0	0	
		骨髄性白血病 (M)	1	0	1	1	1	0	0	0	
	盲腸	所見\検査動物数		39	34	34	41	27	24	25	42
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0	
		リンパ肉腫 (M)	1	3	1	1	0	0	0	0	
		骨髄性白血病 (M)	1	0	1	2	1	0	0	1	
		細網肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	結腸	所見\検査動物数		39	35	36	41	27	24	25	42
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0	
		骨髄性白血病 (M)	1	0	0	1	1	0	0	0	
		リンパ肉腫 (M)	0	2	0	2	0	1	0	0	
		細網肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	直腸	所見\検査動物数		37	34	35	40	26	24	25	42
		骨髄性白血病 (M)	0	0	0	1	1	0	0	0	
		リンパ肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	骨格筋	所見\検査動物数		39	35	36	41	27	24	25	42
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		リンパ性白血病 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1	
		骨髄性白血病 (M)	0	0	1	1	1	0	0	0	
		リンパ肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	1	0	
	乳腺	所見\検査動物数		39	34	36	40	26	24	25	41
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	1	
		リンパ肉腫 (M)	2	1	0	0	0	0	0	0	
		骨髄性白血病 (M)	1	0	1	1	1	0	0	1	
		細網肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	1	1	
	皮膚	所見\検査動物数		39	35	36	41	27	24	25	42
		扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		線維肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0	
		骨髄性白血病 (M)	1	0	1	2	1	0	0	1	
		リンパ肉腫 (M)	1	2	0	0	0	0	0	0	
	眼	所見\検査動物数		39	35	36	41	27	24	25	42
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0	
		骨髄性白血病 (M)	1	0	1	2	1	0	0	0	
		リンパ肉腫 (M)	1	1	0	2	0	1	0	0	
	脊髄	所見\検査動物数		39	35	36	41	27	24	25	42
		リンパ性白血病 (M)	0	1	0	0	1	0	0	2	
		骨髄性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0	
		リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表2. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		投与群(ppm)		0	50	500	5000	0	50	500	5000
		全検査動物数		39	35	36	41	27	24	25	42
途中死亡(つづき)	坐骨神経	所見\検査動物数		39	32	36	41	26	23	24	42
		リンパ性白血病 (M)	0	1	0	0	1	0	0	1	
		骨髄性白血病 (M)	0	0	1	2	1	0	0	0	
		リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	脳	所見\検査動物数		39	35	36	41	27	24	25	42
		髄膜種 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		リンパ性白血病 (M)	0	1	1	0	1	0	0	2	
		リンパ肉腫 (M)	1	1	0	1	1	1	0	0	
		骨髄性白血病 (M)	1	0	0	1	2	0	0	1	
		細網肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	胸骨	所見\検査動物数		39	35	36	41	27	24	25	42
		骨髄性白血病 (M)	1	0	2	4	2	0	0	1	
		リンパ性白血病 (M)	0	1	1	0	1	0	0	2	
		リンパ肉腫 (M)	3	2	1	2	2	1	1	0	
		細網肉腫 (M)	1	0	1	0	1	1	1	2	
	大腿骨	所見\検査動物数		39	35	36	41	27	24	25	42
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	1	
		リンパ肉腫 (M)	2	2	0	0	0	1	0	0	
		骨髄性白血病 (M)	1	0	1	2	1	0	0	0	
	ハート腺	所見\検査動物数		39	35	36	41	27	24	25	42
		嚢胞腺腫 (B)	4	6	2	5	1	2	3	3	
		腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		骨髄性白血病 (M)	1	0	2	3	1	0	0	0	
		リンパ性白血病 (M)	0	1	1	0	1	0	0	1	
		リンパ肉腫 (M)	2	0	0	2	1	1	0	0	
	涙腺	所見\検査動物数		38	32	32	39	22	21	23	35
		リンパ肉腫 (M)	2	2	1	3	1	0	1	0	
		骨髄性白血病 (M)	1	0	1	4	2	0	0	1	
		リンパ性白血病 (M)	0	1	1	0	0	0	0	1	
		細網肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	1	1	
	頭部	所見\検査動物数		1	0	1	1	1	1	2	0
		扁平上皮癌 (耳道) (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
		皮下線維肉腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
		骨腫(頭蓋) (B)	0	0	0	0	0	1	1	0	
	皮下腫瘍	所見\検査動物数		2	0	2	2	0	4	5	2
		線維腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
		乳腺腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	3	1	
		乳腺棘細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0	
		線維肉腫 (M)	1	0	1	2	0	1	2	0	
	骨髄性白血病 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0		

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別	雄				雌				
		投与群(ppm)	0	50	500	5000	0	50	500	5000	
		全検査動物数	39	35	36	41	27	24	25	42	
途中死亡(つづき)	包皮腺	所見\検査動物数	5	11	8	9	0	0	0	0	
		リンパ肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0	
		骨髄性白血病 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		リンパ性白血病 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
		癌腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	耳介	所見\検査動物数	1	2	3	1	0	0	0	1	
		骨髄性白血病 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	尾部	所見\検査動物数	0	0	0	4	0	0	1	1	
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	縦隔	所見\検査動物数	1	1	1	1	0	2	2	3	
		リンパ肉腫 (M)	0	1	1	0	0	1	2	1	
		骨髄性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
		細網肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	脂肪組織	所見\検査動物数	0	2	0	1	3	2	1	2	
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0	
	骨	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	
		骨腫(多腫瘤) (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	最終屠殺	臓器	全検査動物数	13	17	16	11	25	28	27	10
		リンパ網内系	所見\検査動物数	0	1	2	2	2	7	3	2
			リンパ肉腫 (M)	0	0	1	0	1	4	2	0
細網肉腫 (M)			0	1	1	2	1	3	1	2	
気管		所見\検査動物数	13	17	16	11	25	28	27	10	
		骨髄性白血病 (M)	0	0	2	2	0	0	0	0	
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	1	1	1	0	0	
肺		所見\検査動物数	13	17	16	11	25	28	27	10	
		肺腺腫(1腫瘤) (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
		肺腺癌(1腫瘤) (M)	2	3	3	4	4	4	6	3	
		肺腺癌(2腫瘤) (M)	1	1	1	0	1	0	0	0	
		肺腺癌(多腫瘤) (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		リンパ肉腫 (M)	0	0	1	0	0	2	0	0	
胸腺		所見\検査動物数	10	14	13	10	24	27	27	10	
		リンパ肉腫 (M)	0	0	1	0	1	3	1	0	
		細網肉腫 (M)	0	0	0	1	0	2	1	0	
リンパ節		所見\検査動物数	13	17	16	11	25	28	27	10	
		リンパ肉腫 (M)	0	0	1	0	1	3	1	0	
		細網肉腫 (M)	0	0	1	2	1	2	1	1	
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0		

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与群(ppm)	0	50	500	5000	0	50	500	5000
		全検査動物数	13	17	16	11	25	28	27	10
最終屠殺(つづき)	肝臓	所見\検査動物数	13	17	16	11	25	28	27	10
		肝細胞腫瘍(1 腫瘤) (B)	1	1	4	2	4	2	1	2
		肝細胞腫瘍(2 腫瘤) (B)	0	2	0	0	0	0	0	0
		肝細胞腫瘍(多腫瘤) (B)	0	0	1	1	0	0	1	1
		肝細胞腫瘍(1 腫瘤) (M)	3	4	3	2	0	0	0	0
		肝細胞腫瘍(2 腫瘤) (M)	0	0	5	1	0	0	0	0
		肝細胞腫瘍(多腫瘤) (M)	4	2	2	2	0	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		リンパ肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		細網肉腫 (M)	0	0	0	2	0	2	0	0
	膀胱	所見\検査動物数	11	16	14	9	24	28	27	10
		リンパ肉腫 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	13	17	16	11	25	28	27	10
		リンパ肉腫 (M)	0	0	1	0	1	3	1	0
		細網肉腫 (M)	0	1	1	1	1	2	1	1
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	13	17	16	11	25	28	27	10
		リンパ肉腫 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	13	17	16	11	25	28	27	10
		リンパ肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		細網肉腫 (M)	0	0	1	1	0	1	1	0
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	25	28	27	10
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	3	1	0	1
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	0	0	0	0
		子宮内膜肉腫 (M)	-	-	-	-	2	0	0	0
		腺腫 (B)	-	-	-	-	0	2	0	0
		腺癌 (M)	-	-	-	-	0	1	1	0
		リンパ肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
	細網肉腫 (M)	-	-	-	-	1	1	0	1	
	子宮頸部	所見\検査動物数	-	-	-	-	25	27	27	10
		悪性シュワン腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
		細網肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
	膣	所見\検査動物数	-	-	-	-	25	27	26	10
		扁平上皮癌 (M)	-	-	-	-	0	0	1	0
		細網肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	25	28	27	10
		嚢胞腺腫 (B)	-	-	-	-	3	5	2	0
		黄体化顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	0	0	1	0
		リンパ肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
		細網肉腫 (M)	-	-	-	-	1	1	0	0

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与群(ppm)	0	50	500	5000	0	50	500	5000
		全検査動物数	13	17	16	11	25	28	27	10
最終屠殺(つづき)	副腎	所見\検査動物数	13	17	16	11	24	28	27	10
		副腎皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		副腎皮質細胞癌 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	11	15	15	38	24	27	23	9
		腺腫(前部) (B)	0	0	0	0	2	4	0	0
	唾液腺	所見\検査動物数	13	17	16	11	25	27	27	10
		細網肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	胃	所見\検査動物数	13	17	16	11	25	28	27	10
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	回腸	所見\検査動物数	13	17	16	11	25	28	27	10
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	盲腸	所見\検査動物数	13	17	16	11	25	28	27	10
		細網肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	13	17	16	11	25	28	27	10
		リンパ肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮膚	所見\検査動物数	13	17	16	11	25	28	27	10
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	胸骨	所見\検査動物数	13	17	16	11	25	28	27	10
		リンパ肉腫 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0
		細網肉腫 (M)	0	1	0	0	0	2	1	0
	ハーダー腺	所見\検査動物数	13	17	16	11	25	28	27	10
		嚢胞腺腫 (B)	4	3	1	1	3	5	2	3
		腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮下腫瘍	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	1	0	1
		乳腺腺癌 (M)	0	0	0	0	1	1	0	1
	縦隔	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	2	0	0
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	2	0	0
	脂肪組織	所見\検査動物数	0	0	0	1	1	1	2	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	1	0	0
骨腫(頭蓋) (B)		0	0	0	1	0	0	0	0	
骨肉腫 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0	
全動物	臓器	全検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
	リンパ網内系	所見\検査動物数	9	6	10	10	9	15	7	12
		骨髄性白血病 (M)	1	0	2	4	2	0	0	1
		リンパ性白血病 (M)	0	1	1	0	1	0	0	2
		リンパ肉腫 (M)	5	4	5	4	3	7	5	3
		細網肉腫 (M)	3	1	2	2	3	8	2	6
	気管	所見\検査動物数	40	41	41	21	52	52	52	52
骨髄性白血病 (M)		1	0	4	4	2	0	0	1	

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		投与群(ppm)		0	50	500	5000	0	50	500	5000
		全検査動物数		52	52	52	52	52	52	52	52
全動物(つづき)	気管 (つづき)	リンパ性白血病 (M)		0	1	2	0	1	0	0	1
		リンパ肉腫 (M)		1	1	0	2	1	2	0	0
	心臓	所見\検査動物数 (M)		52	52	52	52	52	52	52	52
		骨髄性白血病 (M)		1	0	2	3	2	0	0	1
		リンパ性白血病 (M)		0	1	1	0	1	0	0	2
		リンパ肉腫 (M)		1	1	1	1	0	1	1	1
		細網肉腫 (M)		0	0	0	0	0	3	4	0
	肺	所見\検査動物数		52	52	52	52	52	52	52	52
		骨髄性白血病 (M)		1	0	2	4	2	0	0	1
		リンパ性白血病 (M)		0	1	1	0	1	0	0	2
		リンパ肉腫 (M)		3	4	3	2	1	5	2	1
		肺腺腫(1 腫瘍) (B)		1	2	1	1	1	0	0	0
		肺腺腫(2 腫瘍) (B)		0	1	0	0	0	0	0	0
		肺腺癌(1 腫瘍) (M)		10	5	4	11	4	7	11	5
		肺腺癌(2 腫瘍) (M)		1	3	2	1	1	1	0	1
		肺腺癌(多腫瘍) (M)		1	2	1	0	0	0	0	1
	細網肉腫 (M)		1	0	1	0	1	5	2	2	
	胸腺	所見\検査動物数		43	44	42	46	50	50	50	45
		骨髄性白血病 (M)		1	0	2	4	2	0	0	1
		リンパ性白血病 (M)		0	0	1	0	1	0	0	2
		リンパ肉腫 (M)		3	3	3	3	3	5	3	3
		細網肉腫 (M)		2	0	1	1	1	5	1	4
	リンパ節	所見\検査動物数		52	52	52	52	52	52	52	52
		骨髄性白血病 (M)		1	0	2	4	2	0	0	1
		リンパ性白血病 (M)		0	1	1	0	1	0	0	2
		リンパ肉腫 (M)		5	4	3	4	2	6	3	1
		細網肉腫 (M)		3	0	2	2	2	6	2	5
	肝臓	血管肉腫 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0
		所見\検査動物数		52	52	52	52	52	52	52	52
		肝細胞腫瘍(2 腫瘍) (B)		3	4	10	4	4	3	1	5
		肝細胞腫瘍(3 腫瘍) (B)		1	2	2	0	0	0	0	1
		肝細胞腫瘍(梗塞性) (B)		1	0	1	0	0	0	0	0
		肝細胞腫瘍(多腫瘍) (B)		1	1	1	4	0	0	2	1
		肝細胞腫瘍(2 腫瘍) (M)		7	11	12	6	0	0	0	0
		肝細胞腫瘍(3 腫瘍) (M)		1	1	6	6	0	0	0	1
		肝細胞腫瘍(4 腫瘍) (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞腫瘍(多腫瘍) (M)		5	3	6	7	0	0	0	0
		梗塞性肝細胞腫瘍 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)		1	1	0	0	0	1	1	1
		骨髄性白血病 (M)		1	0	2	4	2	0	0	1
	リンパ性白血病 (M)		0	1	1	0	1	0	0	2	
	リンパ肉腫 (M)		4	2	4	2	1	3	1	0	

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与群(ppm)	0	50	500	5000	0	50	500	5000
		全検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
全動物(つづき)	肝臓 (つづき)	細網肉腫 (M)	2	0	1	2	2	5	1	3
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫(多腫瘤)	0	0	0	0	0	1	1	0
		骨肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	膀胱	所見\検査動物数	48	50	48	48	51	51	50	52
		骨髄性白血病 (M)	1	0	1	2	2	0	0	0
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	1
		リンパ肉腫 (M)	3	3	1	2	1	3	0	0
		細網肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	52	52	52	51	52	52	52	52
		骨髄性白血病 (M)	1	0	2	4	2	0	0	1
		リンパ性白血病 (M)	0	1	1	0	1	0	0	2
		リンパ肉腫 (M)	4	2	3	4	3	6	4	0
		細網肉腫 (M)	3	1	2	1	3	4	2	5
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	1	0	1	0	1	1	1	0
	膵臓	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		骨髄性白血病 (M)	1	0	1	2	2	0	0	1
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	2
		リンパ肉腫 (M)	2	3	3	1	1	3	0	0
		細網肉腫 (M)	1	0	1	0	0	1	0	2
		膵島細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		骨髄性白血病 (M)	1	0	2	4	2	0	0	1
		リンパ性白血病 (M)	0	1	1	0	1	0	0	2
		リンパ肉腫 (M)	3	3	2	3	1	2	0	0
		細網肉腫 (M)	0	0	2	1	0	3	2	2
		腎腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	膀胱	所見\検査動物数	52	52	52	52	51	52	50	52
		骨髄性白血病 (M)	0	0	2	3	1	0	0	1
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	1
		リンパ肉腫 (M)	2	1	0	3	0	3	1	0
		細網肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	1
		癌腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	前立腺	所見\検査動物数	52	52	51	51	-	-	-	-
		骨髄性白血病 (M)	1	0	2	4	-	-	-	-
		リンパ性白血病 (M)	0	1	1	0	-	-	-	-
		リンパ肉腫 (M)	2	1	0	2	-	-	-	-
		細網肉腫 (M)	0	0	1	0	-	-	-	-
	精巣	所見\検査動物数	52	52	52	52	-	-	-	-
骨髄性白血病 (M)		0	0	0	1	-	-	-	-	
血管腫 (B)		1	0	0	0	-	-	-	-	
間細胞腫 (B)		0	0	3	0	-	-	-	-	

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与群(ppm)	0	50	500	5000	0	50	500	5000
		全検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
全動物(つづき)	精囊	所見\検査動物数	52	52	51	52	-	-	-	-
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	-	-	-	-
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	1	-	-	-	-
		細網肉腫 (M)	0	0	1	0	-	-	-	-
	精巣上体	所見\検査動物数	52	52	52	52	-	-	-	-
		骨髄性白血病 (M)	0	0	1	2	-	-	-	-
		リンパ性白血病 (M)	0	1	1	0	-	-	-	-
		リンパ肉腫 (M)	1	2	0	2	-	-	-	-
		細網肉腫 (M)	0	0	1	0	-	-	-	-
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	51	52	52	52
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	4	1	1	1
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
		子宮内膜肉腫 (M)	-	-	-	-	3	0	0	0
		血管腫 (B)	-	-	-	-	0	0	2	1
		リンパ性白血病 (M)	-	-	-	-	1	0	0	2
		リンパ肉腫 (M)	-	-	-	-	1	2	0	0
		骨髄性白血病 (M)	-	-	-	-	2	0	0	1
		細網肉腫 (M)	-	-	-	-	2	3	0	2
		腺癌 (M)	-	-	-	-	0	1	1	0
	腺腫 (B)	-	-	-	-	0	2	0	0	
	子宮頸部	所見\検査動物数	-	-	-	-	50	51	51	52
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	1	0	0	0
		悪性シュワン腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
		リンパ性白血病 (M)	-	-	-	-	1	0	0	1
		リンパ肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
		骨髄性白血病 (M)	-	-	-	-	2	0	0	1
		細網肉腫 (M)	-	-	-	-	1	2	0	1
	膣	所見\検査動物数	-	-	-	-	50	51	49	52
		扁平上皮癌 (M)	-	-	-	-	0	0	1	0
		リンパ性白血病 (M)	-	-	-	-	1	0	0	1
		リンパ肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
		骨髄性白血病 (M)	-	-	-	-	2	0	0	1
		細網肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	51	52	52	50
		血管腫 (B)	-	-	-	-	1	1	0	0
		卵巣間膜平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0
		嚢胞腺腫 (B)	-	-	-	-	4	5	2	0
		黄体化顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	1	0	1	0
		リンパ性白血病 (M)	-	-	-	-	1	0	0	2
		リンパ肉腫 (M)	-	-	-	-	1	3	1	0
		骨髄性白血病 (M)	-	-	-	-	2	0	0	1
	細網肉腫 (M)	-	-	-	-	2	2	1	2	

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与群(ppm)	0	50	500	5000	0	50	500	5000
		全検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
全動物(つづき)	甲状腺	所見\検査動物数	51	51	49	52	49	52	50	52
		リンパ肉腫 (M)	1	1	0	1	0	0	0	0
		骨髄性白血病 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0
		濾胞性甲状腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		濾胞性甲状腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	副甲状腺	所見\検査動物数	36	41	40	41	40	45	46	41
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数	52	52	51	52	51	52	52	52
		副腎皮質腺腫 (B)	0	1	1	0	0	0	2	0
		副腎皮質細胞癌 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0
		リンパ性白血病 (M)	0	1	0	0	1	0	0	1
		骨髄性白血病 (M)	1	0	1	2	2	0	0	1
		リンパ肉腫 (M)	2	0	1	1	0	3	0	0
		細網肉腫 (M)	0	0	0	0	0	2	1	0
	下垂体	所見\検査動物数	49	49	49	76	50	49	47	49
		骨髄性白血病 (M)	0	0	2	3	2	0	0	1
		リンパ性白血病 (M)	0	1	0	0	1	0	0	2
		リンパ肉腫 (M)	1	0	0	1	0	1	0	0
		腺癌(前部) (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腺腫(前部) (B)	0	0	0	0	2	5	2	0	
	唾液腺	所見\検査動物数	52	51	52	52	52	51	52	51
		骨髄性白血病 (M)	1	0	2	3	1	0	0	0
		リンパ性白血病 (M)	0	1	1	0	1	0	0	1
		リンパ肉腫 (M)	3	1	0	3	1	2	0	0
		細網肉腫 (M)	0	0	1	0	0	1	0	2
	食道	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	49	52	52	52	52	52	52	52
		骨髄性白血病 (M)	1	0	1	2	1	0	0	1
		リンパ性白血病 (M)	0	1	1	0	1	0	0	1
		リンパ肉腫 (M)	2	3	0	1	0	1	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	十二指腸	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		骨髄性白血病 (M)	1	0	1	1	1	0	0	0
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0
		リンパ肉腫 (M)	1	3	0	1	0	1	0	0
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	空腸	所見\検査動物数	52	51	51	52	52	52	51	52
		骨髄性白血病 (M)	1	0	1	1	1	0	0	0
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0
		リンパ肉腫 (M)	1	2	0	2	0	1	0	0
血管肉腫 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0	

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与群(ppm)	0	50	500	5000	0	50	500	5000
		全検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
全動物(つづき)	回腸	所見\検査動物数	52	52	51	52	52	52	51	52
		骨髄性白血病 (M)	1	0	1	1	1	0	0	0
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0
		リンパ肉腫 (M)	2	2	0	2	0	2	0	0
	盲腸	所見\検査動物数	52	51	50	52	52	52	52	52
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		骨髄性白血病 (M)	1	0	1	2	1	0	0	1
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0
		リンパ肉腫 (M)	1	3	1	1	0	0	0	0
		細網肉腫 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0
	結腸	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		骨髄性白血病 (M)	1	0	0	1	1	0	0	0
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0
		リンパ肉腫 (M)	0	2	0	2	0	1	0	0
		細網肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	直腸	所見\検査動物数	50	51	51	51	51	52	51	52
		骨髄性白血病 (M)	0	0	0	1	1	0	0	0
		リンパ肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	骨格筋	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		骨髄性白血病 (M)	0	0	1	1	1	0	0	0
		リンパ性白血病 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1
		リンパ肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	1	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	52	51	52	51	51	52	52	51
		骨髄性白血病 (M)	1	0	1	1	1	0	0	1
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	1
		リンパ肉腫 (M)	2	1	1	0	0	0	0	0
		細網肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	1	1
	皮膚	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		骨髄性白血病 (M)	1	0	1	2	1	0	0	1
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0
		リンパ肉腫 (M)	1	2	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	1	1	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	眼	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		骨髄性白血病 (M)	1	0	1	2	1	0	0	0
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0
		リンパ肉腫 (M)	1	1	0	2	0	1	0	0
	脊椎	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		骨髄性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0
		リンパ性白血病 (M)	0	1	0	0	1	0	0	2
		リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表2. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与群(ppm)	0	50	500	5000	0	50	500	5000
		全検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
全動物(つづき)	坐骨神経	所見\検査動物数	52	49	52	52	51	51	51	52
		骨髄性白血病 (M)	0	0	1	2	1	0	0	0
		リンパ性白血病 (M)	0	1	0	0	1	0	0	1
		リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		髄膜種 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨髄性白血病 (M)	1	0	0	1	2	0	0	1
		リンパ性白血病 (M)	0	1	1	0	1	0	0	2
		リンパ肉腫 (M)	1	1	0	1	1	1	0	0
		細網肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	胸骨	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		骨髄性白血病 (M)	1	0	2	4	2	0	0	1
		リンパ性白血病 (M)	0	1	1	0	1	0	0	2
		リンパ肉腫 (M)	3	2	2	2	2	2	1	0
		細網肉腫 (M)	1	1	1	0	1	3	2	2
	大腿骨	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		骨髄性白血病 (M)	1	0	1	2	1	0	0	0
		リンパ性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	1
		リンパ肉腫 (M)	2	2	0	0	0	1	0	0
	ハーダー腺	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		嚢胞腺腫 (B)	8	9	3	6	4	7	5	6
		腺癌 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0
		骨髄性白血病 (M)	1	0	2	3	1	0	0	0
		リンパ性白血病 (M)	0	1	1	0	1	0	0	1
		リンパ肉腫 (M)	2	0	0	2	1	1	0	0
		細網肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	涙腺	所見\検査動物数	51	49	48	50	47	49	50	45
		骨髄性白血病 (M)	1	0	1	4	2	0	0	1
		リンパ性白血病 (M)	0	1	1	0	0	0	0	1
		リンパ肉腫 (M)	2	2	1	3	1	0	1	0
		細網肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	1	1
	頭部	所見\検査動物数	11	10	11	11	11	11	12	10
		扁平上皮癌(耳道) (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		皮下線維肉腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		骨腫(頭蓋) (B)	0	0	0	0	0	1	1	0
	皮下腫瘍	所見\検査動物数	2	0	2	2	1	5	5	3
		線維腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		乳腺腺癌 (M)	0	0	0	0	1	1	3	2
		乳腺棘細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0
		線維肉腫 (M)	1	0	1	2	0	1	2	0
骨髄性白血病 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0	

統計解析は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアダマ・ジャパン株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与群(ppm)	0	50	500	5000	0	50	500	5000
		全検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
全動物(つづき)	包皮腺	所見\検査動物数	10	15	9	9	0	0	0	0
		骨髓性白血病 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		リンパ性白血病 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0
		癌腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	耳介	所見\検査動物数	2	2	3	1	0	1	0	1
		骨髓性白血病 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	尾部	所見\検査動物数	1	0	1	4	0	0	1	1
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	縦隔	所見\検査動物数	1	1	1	1	0	4	2	3
		骨髓性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		リンパ肉腫 (M)	0	1	1	0	0	3	2	1
		細網肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	脂肪組織	所見\検査動物数	0	2	0	2	4	3	3	2
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	1	0	1
		骨腫(多腫瘤) (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		骨腫(頭蓋) (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0

統計解析は実施していない。