

(5) 慢性毒性及び発がん性

(13) クロチアニジンのラットを用いた24か月間混餌投与による慢性毒性・発がん性試験
(資料1-13)

試験機関：Covance Laboratories, Madison
(米国) [GLP対応]

報告書作成年：2000年

検体の純度：

試験動物：CrI:CD[®](SD) IGS BR系ラット、1群雌雄各80匹

(53週時途中計画殺用20匹及び最終計画殺用60匹)

試験開始時34~40日齢(体重；雄105~194g、雌113~162g)

投与53週時に各群雌雄18~20匹を途中計画殺した。最終計画殺は投与終了時に実施した(但し雌は生存数が低下したため、最終屠殺時における病理組織学的検査用動物を十分に確保すべく予定より1週早く屠殺した)。なお、全投与期間を通じて動物は個体別に飼育した。

試験期間：24か月間(1997年10月9日~1999年10月14日)

投与方法：検体を0、150、500、1500及び3000ppmの濃度で飼料に混入し、24か月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は約2週間に1回調製した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を少なくとも1日2回観察し、週1回触診を含む詳細な検査を実施した。

一般状態については、本系統のラットで通常認められる症状のみであり、検体投与に起因した症状は認められなかった。

試験終了時の死亡数及び率は次表の通りであった。

投与量 (ppm)	死亡数/最終屠殺用動物数 (%)	
	雄	雌
0	43/60 (71.7%)	45/60 (75.0%)
150	42/60 (70.0%)	44/60 (73.3%)
500	42/60 (70.0%)	48/60 (80.0%)
1500	36/60 (60.0%)	37/60 (61.7%)
3000	27/60 (45.0%)	30/60 (50.0%)

体重変化；個体別の体重は1～14週は週1回、その後は4週間に1回測定した。また切迫殺動物についても屠殺前に体重を測定した。体重増加量の概要を次表に示す。

3000ppm 投与群雌雄における週平均体重は、対照群と比べて試験の大半の期間を通じて有意に低下した（雄：4.5～14%、雌：9.3～21%）。また1500ppm 投与群の雌では対照群に比べて投与開始から70週時まで有意な低下が認められた。1500ppm 投与群雄については2～14週時、500ppm 投与群雌については3～13週時まで有意に低下し、その後回復が認められた。上記の体重変化は飼料摂取量の低下した時期と相関していることから検体投与に起因したものと考えられた。150ppm 投与群雌雄及び500ppm 投与群雄については対照群と比較して有意な低下は認められなかった。

試験期間を通じての体重増加量（1～102週時）を対照群と比較した場合、3000ppm 投与群の雄で5.4%、雌で29.7%低下していた。また同投与群について試験開始から約1年時までの体重増加量を比較した場合、雄13.3%、雌28.0%の低下であった。

時期	投 与 量 (ppm)							
	雄				雌			
	150	500	1500	3000	150	500	1500	3000
1~13週	98.2	97.4	95.1	87.7**	97.3	94.7	88.0**	74.7**
1~50週	98.4	94.6	94.4	86.7**	107	99.6	87.0**	72.0**
1~102週	95.1	92.1	99.3	94.6	118	103	92.3	70.3**

注) Dunnett's test, *: p<0.05, **: p<0.01

表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す。

飼料摂取量及び飼料効率 ; 個体別の飼料摂取量は1~13週は週1回、その後は4週間に1回測定した。飼料効率は1~13週について計算した。飼料摂取量の概要を下表に示す。

時期	投 与 量 (ppm)							
	雄				雌			
	150	500	1500	3000	150	500	1500	3000
13週時	98.0	100	96.6	89.2**	97.8	94.8	91.1**	83.7**
25週時	102	104	103	94.8**	104	97.7	97.0	88.0**
37週時	99.0	99.0	98.5	94.4**	99.3	97.2	94.5*	86.9**
53週時	102	99.0	98.1	93.2*	102	104	99.3	93.4
77週時	94.6	98.0	96.5	90.1	103	101	93.9	91.8*
101週時	101	104	106	97.7	103	90.2	97.7	93.2

注) Dunnett's test, *: p<0.05, **: p<0.01,

表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す。

3000ppm 投与群雌雄の飼料摂取量は試験期間を通じて全般的に対照群と比較して有意な低下が認められ、雄では試験1~53週時に、雌では試験1~77週時までおおむね継続して有意な低下が認められた。

1500ppm 投与群の雌では投与開始から21週時まで有意な低下が認められた。それ以降は継続して有意差は認められなかったものの依然として低下傾向にあった。

1500ppm 投与群雄及び500ppm 投与群雌については、投与開始から13週時まで飼料摂取量の低下が認められたが、その後は対照群と同等であった。

500ppm 投与群雄及び150ppm 投与群雌雄については、投与開始直後に対照群と比較して有意な低下が散見されたが、その程度は非常に軽微で

あったことから自然発生的な変動と考えられた。それ以降は試験期間を通じておおむね対照群と同等であった。

飼料効率については、検体投与に起因した影響は認められなかった。

飲 水 量 ; 52週時に計画殺する予定の動物(1群雌雄各20匹)を用いて12週、25週及び51週時に飲水量を測定した。

検体投与に関連した飲水量の変化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通りであった。

投与量 (ppm)	検体摂取量 (mg/kg/day)	
	雄	雌
150	8.1	9.7
500	27.4	32.5
1500	82.0	97.8
3000	157.0	193.0

血液学的検査 ; 13週、27週、53週、79週、103/104週(雌)及び105週(雄)時に1群雌雄各10匹について一晩絶食させた後採血し、次の項目について検査した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球数、白血球百分比、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、赤血球形態。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目は次表の通りであった。

検査項目	検査 時期 (週)	投 与 量 (ppm)							
		雄				雌			
		150	500	1500	3000	150	500	1500	3000
赤血球数	13		104*						
	79				111*				
	104						87.6*		

注) Dunnett's test, *: p<0.05

表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す。

検査項目	検査 時期 (週)	投 与 量 (ppm)							
		雄				雌			
		150	500	1500	3000	150	500	1500	3000
H b	13				106*				
	27				106*				
	79				108*				
	104						91.2*		
H t	13				105*				
	79				108*				
	104						90.9*		
MCHC	13				102*				
白血球百分比 (分葉核 好中球%)	13					170*	160*		
	27					186*			
白血球百分比 (リンパ球%)	13					88.2*	88.2*		
	27					82.7*			
白血球百分比 (単球数)	13						200*	200*	200*
白血球百分比 (単球%)	13						233*		

注) Dunnett's test、* : p<0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

上記有意差の認められた項目すべてについて、検査時期を通じて認められた変動ではなかったか及び/あるいは投与量との相関性が認められなかったことから、検体投与に関連したものとは考えられなかった。

血液生化学的検査：上記の血液学的検査時期における同一の検査時期及び動物を対象

にして次の項目について検査した。

グルコース、尿素窒素、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比(A/G比)、コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アルカリフォスファターゼ、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、クレアチンキナーゼ、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目は次表の通りであった。

検査項目	検査時期 (週)	投 与 量 (ppm)							
		雄				雌			
		150	500	1500	3000	150	500	1500	3000
尿素窒素	13								129*
グルコース	27				84.0*				
無機リン	13				113*				
	53				115*				
	79				123*				
	105				120*				
A/G比	27	85.0*		85.0*					
コレステロール	27			74.5*	78.2*				
トリグリセライド	27				51.8*				
ナトリウム	27				98.7*				
	53						98.6*		98.6*

注) Dunnett's test、* : $p < 0.05$

表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す。

検査項目	検査時期 (週)	投 与 量 (ppm)							
		雄				雌			
		150	500	1500	3000	150	500	1500	3000
塩素	27				97.1*				
カリウム	27					82.8*	89.1*	87.5*	89.1*
グリアチン	79					133*	150*		150*
	104/ 105		87.5*						113*
アルブミン	104							114*	
カルシウム	104							107*	105*
カリウム	104								114*

注) Dunnett's test、* : p<0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

3000ppm 投与群の雄において対照群と比較して有意に無機リンの上昇が認められた。この上昇は軽微なものではあったが、検査時期を通じて認められたことから検体投与に起因したものと考えられた。また病理組織学的検査において同投与群で認められた腎盂の鉍質沈着所見数の増加と関連しているものと考えられた。

その他に有意差の認められた検査項目は、検査時期を通じて認められた変動ではなかったか及び/あるいは投与量との相関性が認められなかったことから、検体投与に関連したものとは考えられなかった。

神 經 毒 性 検 査 ; 66~67 週時に 1 群雌雄各 10 匹の動物を用いて神経機能検査 (FOB) を実施した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目は次表の通りであった。

検査項目	検査 時期 (週)	投 与 量 (ppm)							
		雄				雌			
		150	500	1500	3000	150	500	1500	3000
前肢握力 (1回目)	66-67					125*			128*
(2回目)	66-67					125*			125*

注) Dunnett's test, *: p<0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

150 及び 3000ppm 投与群の雌において後肢の握力値が対照群と比較して有意に高かった。この原因は個体別値の変動が大きかったことに起因しているものと考えられた。また握力の高値には毒性学的意義はないものと考えられ、500 及び 1500ppm 投与群の雌では認められず、また雄ではこのような変化が認められなかったことから、検体投与に起因したものとは考えられなかった。

検 眼 鏡 検 査 ; 投与開始前、53 週時及び最終計画殺時に全生存動物について検眼鏡検査を実施した。

いずれの投与群においても検体投与に関連した異常は何ら認められなかった。

尿 検 査 ; 上記の血液学的検査と同一の検査時期及び動物を対象として下記の尿検査を実施した。

外観、量、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、沈査の顕微鏡検査。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目は次表の通りであった。

検査項目	検査 時期 (週)	投 与 量 (ppm)							
		雄				雌			
		150	500	1500	3000	150	500	1500	3000
尿 量	13								39.7*
比 重	13								101*

注) Dunnett's test, *: p<0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

3000ppm 投与群の雌において 13 週時に対照群と比較して有意な尿量の減少及び比重値の増加が認められたが、試験期間を通じて認められたものではなく、検体投与によるものとは考えられなかった。

臓器重量 ; 投与 53 週時の途中計画殺動物 (1 群雌雄各 18~20 匹) 及び最終計画殺動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、下垂体、前立腺、脾臓、精嚢、精巣、胸腺、甲状腺 (上皮小体を含む)、子宮 (頸部を含む)。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目は次表の通りであった。

検査項目	検査時期 (週)	投 与 量 (ppm)							
		雄				雌			
		150	500	1500	3000	150	500	1500	3000
剖検時の体重	53								80.0**
	104								80.6**
副腎/ 対体重比	53								125*
脳/ 対体重比	53				111*				123**
	104								125**
心臓/ 対体重比	53								113*
	104								120**
腎臓/ 対体重比	53								121**
	104								120*
肝臓/ 対体重比	53				111*	114**		115**	124**
	104								123**
肝臓/ 対脳重量比	53					117*			

注) Dunnett's test, *: p<0.05, **: p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

検査項目	検査 時期 (週)	投 与 量 (ppm)							
		雄				雌			
		150	500	1500	3000	150	500	1500	3000
肺/ 対体重比	53				118**				123*
	104								127**
脾臓/ 対体重比	53								122*
子宮/ 対体重比	53								154*
胸腺/ 対体重比	104					69.3*			

注) Dunnett's test, *: p<0.05, **: p<0.01

表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す。

3000ppm投与群の雌において53及び104週時に剖検時の体重が対照群と比較して有意に低下した。また同投与群の雄でも有意差は認められなかったものの低下がみられた。

途中計画殺の動物については、3000ppm投与群の雄及びあるいは雌の副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓及び子宮対体重比に有意な増加が認められた。また、最終計画殺の動物でも同様に脳、心臓、腎臓、肝臓及び肺の対体重比の増加が認められた。これらは3000ppm投与群雌雄で認められた体重増加抑制に起因した二次的な変動と考えられた。加えて途中計画殺用動物では、150及び1500ppm投与群の雌で肝臓/対体重比の増加及び150ppm投与群の雌における肝臓/脳重量比の増加が見られ、最終計画殺時には胸腺/対体重比の低下が150ppm投与群の雌で認められた。これらは臓器重量自体に有意な変化は認められず、また病理組織学的検査所見結果と関連しなかったことより、偶発的な変動であり、検体投与に起因したものと考えられなかった。

肉眼的病理検査；途中計画殺、最終計画殺、途中死亡ならびに切迫殺動物を対象に肉眼的病理検査を行った。

3000ppm投与群雄の腎臓に顆粒物質あるいは結石所見数の増加が認められた。病理組織学的には腎盂の鉱質沈着及びこの所見の二次的な影響と考えられる腎盂移行上皮過形成所見と関連していた。また3000ppm投与群雌雄で腺胃に暗色病巣/部位が認められた。病理組織学的には腺胃の出血及び腺胃粘膜のびらん所見と関連していた。

その他の所見については、通常この系統のラットによく認められる所見であると考えられた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物及び肉眼的異常部位を対象として以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、子宮（頸部）、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼、骨髄（大腿骨）、心臓、回腸、空腸、腎臓、肉眼的病変部、肝臓、肺（気管支幹を含む）、リンパ節（顎下及び腸間膜）、乳腺（雌のみ）、腫瘤及び関連組織、筋肉（大腿）、視神経、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（顎下腺）、坐骨神経、精囊、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、骨髄を含む胸骨、関節、胃、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、膀胱、子宮、膣。

〔非腫瘍性病変〕；認められた主要な非腫瘍性病変を表 1-1～表 1-4（主に統計学的有意差の認められた所見）に示す。

検体投与に関連したものと考えられる所見及び検体投与との関連性は明らかではなかったが、用量相関的に認められた特記すべき所見は下記の通りであった。

1. 腎臓：腎盂鉍質沈着及び腎盂移行上皮過形成

3000ppm 投与群雄において腎盂の鉍質沈着及びこれに関連した腎盂移行上皮過形成の所見数が対照群と比較して有意に増加した。

2. 腺胃：出血、びらん及び浮腫

3000ppm 投与群の雄では腺胃に出血が、また雌では腺胃粘膜にびらんが認められた。更に 3000ppm 投与群雌雄ともに腺胃壁の浮腫も認められた。これら 3000ppm 投与群雌雄で認められた腺胃における所見は、検体の刺激性によって認められたことが示唆された。

3. 卵巣：間質腺過形成

500、1500 及び 3000ppm 投与群雌の卵巣において間質腺過形成の所見数が対照群と比較して有意に増加した。この所見の発生原因については不明であったが、卵胞の発達がほとんどあるいは全く認められないような萎縮した卵巣において認められる傾向にあったことから加齢による変化であると考えられた。対照群と比較してこの発現頻度の差は部分的には最終屠殺時の生存率の差によるものと考えられた。

4. 肝臓：好酸性細胞巣

3000ppm 投与群雌雄の肝臓において好酸性細胞巣の所見数が対照群と比較して有意に増加した。対照群と比較してこの発現頻度の差は部分的には最終屠殺時の生存率の差によるものと考えられた。

その他主に下記の所見について、対照群と比較して統計学的に有意な差が認められたが、検体投与に起因したものは考えられなかった。

1. 肝臓：リンパ/組織球浸潤

全動物の1500及び3000ppm投与群雌の肝臓においてリンパ/組織球浸潤の所見数(1500及び3000ppm投与群ともに55/80例：68.8%)が、対照群と比較して有意に増加した。しかし有意な差は対照群との生存率の差に起因したものと考えられ、また背景データ(0~81.7%)の範囲内であったことから検体投与に起因したものは考えられなかった。

2. 肝臓：胆管嚢胞

途中死亡・切迫殺時の3000ppm投与群雄の肝臓において胆管嚢胞の所見数が対照群と比較して有意に増加した。この所見は先天性の異常であるものと考えられた。また最終計画殺時及び全動物において有意な所見数の増加が認められなかったことから、検体投与に起因したものは考えられなかった。

3. 肺：慢性炎症

全動物の3000ppm投与群雌の肺において慢性炎症の所見数が、対照群と比較して有意に増加した。しかしこの所見自体に生物学的な意義はないものと考えられ、最終計画殺時にこの所見が比較的多く認められたことから、有意な差は対照群との生存率の差に起因したものと考えられた。

4. 副腎髄質：髄質過形成

途中死亡・切迫殺時の3000ppm投与群雄の副腎髄質において髄質過形成の所見数が、対照群と比較して有意に増加した。しかし最終屠殺時及び全動物については有意な差は認められなかったことから、検体投与に起因したものは考えられなかった。

5. 食道：角化亢進

途中死亡・切迫殺時の3000ppm投与群雄の食道において角化亢進の所見数が、対照群と比較して有意に増加した。これは動物の健康状態悪化によって摂食しなくなり、ケラチンの脱落が起らず蓄積したことによって発生したものと考えられた。また全動物については有意な差が認められなかったことから、検体投与に起因したものは考えられなかった。

6. 腎臓：尿細管上皮空胞化

途中死亡・切迫殺時の3000ppm投与群雄の腎臓において尿細管上皮空胞化の所見数が対照群と比較して有意に増加した。3000ppm投与群雄で認められた所見数はわずか4例であり、加えて最終計画殺時及び全動物において有意な所見数の増加が認められなかったことから、検体投与に起因したものは考えられなかった。

7. 腎臓：尿細管鉍質沈着

最終計画殺時の1500及び3000ppm投与群雌の腎臓において尿細管鉍質沈着の所見数が対照群と比較して有意に増加した。この所見は全動物において有意な所見数の増加が認められなかったことから検体投与に起因したものは考えられなかった。

8. 腎臓：腎盂好中球浸潤

最終計画殺時の3000ppm投与群雄の腎臓において腎盂における好中球浸潤の所見数が対照群と比較して有意に増加した。この所見は全動物において有意な所見数の増加が認められなかったことから検体投与に起因したものとは考えられなかった。

9. 腎臓：腎盂血管拡張

全動物の3000ppm投与群雌の腎臓において腎盂血管拡張の所見数が対照群と比較して有意に増加した。この所見は腎盂の血管の膨張から成り、最終計画殺時に屠殺した動物において主に認められた。この有意な差は対照群との生存率の差に起因したものと考えられた。

10. 腎臓：尿細管拡張

全動物の3000ppm投与群雌の腎臓において尿細管拡張の所見数が対照群と比較して有意に増加した。この所見は非常にマイナーな変化であり、主に途中計画殺・切迫殺時に認められたことから、死戦期の二次的な変化であるものと考えられた。

11. 甲状腺：C-細胞過形成

途中死亡・切迫殺時の3000ppm投与群雄の甲状腺においてC-細胞過形成の所見数が対照群と比較して有意に増加した。最終計画殺時及び全動物において有意な所見数の増加が認められなかったことから、検体投与に起因したものとは考えられなかった。

12. 下垂体：血管拡張

全動物の3000ppm投与群雌の下垂体において血管拡張の所見数が対照群と比較して有意に増加した。この発生頻度は、対照群が1/80例(1.3%)に対して3000ppm投与群では7/80例(8.8%)であり、背景データ(0~86%)の範囲内であったことから、検体投与に起因したものとは考えられなかった。本試験における自然発生的に認められた途中死亡動物の死因は主に下垂体腫瘍であり、他群と比べて3000ppm投与群では若干この下垂体腫瘍の発生頻度が少なく認められた。このため3000ppm投与群の雌における下垂体は、この下垂体腫瘍によって破壊される頻度が若干少なかったため、他群より多くの血管拡張所見が検出されたものと考えられた。

13. 下垂体：過形成

全動物の3000ppm投与群雌の下垂体において過形成の所見数が対照群と比較して有意に増加した。この発生頻度は、対照群が10/80例(12.5%)に対して3000ppm投与群では19/80例(23.8%)であり、背景データ(0~30%)の範囲内であったことから、検体投与に起因したものとは考えられなかった。本試験における自然発生的に認められた途中死亡動物の死因は主に下垂体腫瘍であり、他群と比べて3000ppm投与群では若干下垂体腫瘍の発生頻度が少なく認められた。3000ppm投与群の雌における下垂体は、この下垂体腫瘍によって破壊される頻度が若干少なかったため、他群より多くの過形成所見が検出されたものと考えられた。

14. 胸腺：上皮過形成

全動物の3000ppm投与群雌の胸腺において上皮過形成の所見数が対照群と比較して有意に増加した。この有意な差は対照群との生存率との差に起因したものと考えられた。この発生頻度は、対照群が0/73例(0%)に対して3000ppm投与群では5/75例(6.7%)であり、背景データ(0~21.4%)の範囲内であったことから、加齢に関連した変化と考えられ、検体投与に起因したものと考えられなかった。

15. 甲状腺：濾胞性嚢胞

全動物の3000ppm投与群雌の甲状腺において濾胞性嚢胞の所見数が対照群と比較して有意に増加した。この所見は加齢に伴う変化と考えられ、この有意な差は、3000ppm投与群雌における生存率の増加に起因したものと考えられた。

16. 子宮：うっ血

全動物の3000ppm投与群雌の子宮において、うっ血の所見数が対照群と比較して有意に増加した。この発生頻度は3000ppm投与群雌で5例認められ、その内4例は最終計画殺時に認められたものであり、この発生は屠殺時の安楽死の結果として認められたものと考えられ、検体投与に起因したものと考えられなかった。

[腫瘍性病変] ; 認められた全ての腫瘍性病変を表2-1~表2-4に示す。

3000及び1500ppm投与群の雌において甲状腺のC-細胞腺腫の所見数が対照群と比較して有意に増加した。しかしこの所見数に用量相関性は認められず、また前癌病変(C-細胞過形成)の所見数に有意な増加が認められなかったことより、検体投与に起因したものと考えられなかった。またC-細胞腺腫とC-細胞癌の所見数を合計した場合には、対照群と比較して有意な増加は認められなかった。

その他に対照群と比較して有意な所見数の増加あるいは減少を認めた腫瘍があったが、いずれも用量相関性が認められなかったか、あるいは非常に軽微なものであったことから検体投与に起因したものと考えられなかった。

対照群を含む全投与群の種々の臓器及び組織に腫瘍の発生が認められたが、通常ラットで自然発生的によくみられるものであり、クロチアニンに発がん性は認められなかった。

以上の結果より、クロチアニジンの24か月間混餌投与によるラット慢性毒性・発がん性試験における影響として有意な体重増加抑制及び飼料摂取量の低下が1500及び3000ppm投与群の雌雄及び500ppm投与群の雌で認められ、血液生化学的検査において3000ppm投与群の雄で無機リンの上昇が認められたこと、また3000ppm投与群の雄で腎盂の鉍質沈着及び移行上皮過形成、腺胃の出血及び浮腫、肝臓の好酸性細胞巣が、同投与群雌では腺胃のびらん及び浮腫、肝臓の好酸性細胞巣が認められたこと、500ppm、1500ppm及び3000ppm投与群雌において卵巣の間質腺過形成に有意な増加が認められたことから、本試験における無毒性量は雄で500ppm(27.4mg/kg/day)、雌で150ppm(9.7mg/kg/day)と判断される。また、催腫瘍性はないものと判断される。

表1-1 主な非腫瘍性病変の発生率表-53週時途中計画殺動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			投与量 (ppm)									
			0	150	500	1500	3000	0	150	500	1500	3000
53週時途中計画殺	検査動物数		18	18	19	19	20	20	19	20	19	20
	副腎髄質	髄質過形成	1/17	1/18	1/19	0/19	0/20	0/20	0/19	0/19	0/19	1/20
	関節	骨端囊胞	3/18	↑ 10/18	↑ 9/19	7/19	8/20	2/20	2/19	3/20	1/19	1/20
		骨端線維化	2/18	3/18	↑ 8/19	6/19	4/20	0/20	1/19	1/20	0/19	0/20
	腎臓	腎盂移行上皮過形成	4/18	3/18	10/19	9/19	↑ 14/20	13/20	15/19	12/20	15/19	12/20
		腎盂鉍質沈着	7/18	2/18	9/19	10/19	12/20	19/20	17/19	18/20	17/19	20/20
		腎盂血管拡張	0/18	0/18	0/19	1/19	4/20	0/20	1/19	2/20	0/19	1/20
		腎盂拡張	0/18	1/18	1/19	2/19	2/20	0/20	2/19	1/20	0/19	1/20
		尿細管拡張	0/18	0/18	0/19	0/19	0/20	0/20	0/19	0/20	0/19	0/20
		尿細管上皮空胞化	0/18	0/18	0/19	0/19	0/20	0/20	0/19	0/20	0/19	0/20
		尿細管鉍質沈着	6/18	3/18	4/19	6/19	2/20	6/20	7/19	7/20	8/19	10/20
		腎盂好中球浸潤	2/18	2/18	1/19	1/19	0/20	4/20	2/19	1/20	0/19	3/20
		慢性進行性腎症	18/18	17/18	18/19	19/19	18/20	8/20	↑ 14/19	9/20	11/19	9/20
	肝臓	明細胞性細胞巣	4/18	1/18	1/19	2/19	↓ 0/20	0/20	0/19	0/20	0/19	0/20
		好酸性細胞巣	3/18	4/18	0/19	2/19	0/20	1/20	2/19	0/20	4/19	5/20
		胆管囊胞	0/18	0/18	0/19	0/19	0/20	0/20	1/19	1/20	1/19	0/20
		リンパ/組織球浸潤	16/18	15/18	18/19	19/19	19/20	12/20	↑ 18/19	↑ 18/20	16/19	↑ 20/20
	肺	慢性炎症	0/18	2/18	1/19	1/19	0/20	0/20	1/19	0/20	0/19	0/20
	食道	角化亢進	0/18	0/18	0/19	0/19	0/20	1/20	0/19	0/20	0/19	0/20
	顎下リンパ節	リンパ球過形成	5/18	4/18	↓ 0/19	1/19	2/20	0/20	0/19	1/20	1/19	0/20
下垂体	過形成	6/18	↓ 1/18	6/19	3/19	5/20	4/20	↑ 10/18	6/20	4/19	3/20	
	血管拡張	0/18	0/18	0/19	0/19	0/20	0/20	1/18	1/20	0/19	0/20	
甲状腺	C-細胞過形成	3/18	0/18	2/19	3/19	0/20	2/20	5/18	3/20	1/19	0/20	
	濾胞性囊胞	3/18	0/18	5/19	7/19	5/20	1/20	2/18	2/20	0/19	3/20	

Fisher-Irwin exact test, ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01

-: 病理組織学的検査を実施しなかった。

表 1 - 1 (続き) 主な非腫瘍性病変の発生率表-5 3 週時途中計画殺動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			投 与 量 (ppm)									
			0	150	500	1500	3000	0	150	500	1500	3000
5 3 週 時 途 中 計 画 殺	検査動物数		18	18	19	19	20	20	19	20	19	20
	胸腺	上皮過形成	0/18	0/17	0/19	0/19	0/20	0/20	0/19	0/19	0/19	0/18
	腺胃	出血	0/18	0/18	0/19	0/19	0/20	0/20	0/19	0/20	0/19	1/20
		びらん	0/18	0/18	0/19	1/19	1/20	1/20	0/19	0/20	1/19	2/20
		浮腫	0/18	0/18	0/19	0/19	0/20	0/20	0/19	0/20	0/19	0/20
		嚢胞	6/18	3/18	8/19	7/19	↓ 1/20	3/20	5/19	4/20	6/19	5/20
	卵巢	間質腺過形成	-	-	-	-	-	0/20	0/19	0/20	0/19	0/20
	子宮	拡張	-	-	-	-	-	0/20	1/19	4/20	↑ 4/19	2/20
うっ血		-	-	-	-	-	0/20	0/19	0/20	0/19	0/20	

Fisher-Irwin exact test, ↑ ↓ : p<0.05, 0 ↓ : p<0.01

- : 病理組織学的検査を実施しなかった。

表 1-2 主な非腫瘍性病変の発生率表-最終計画殺動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			投 与 量 (ppm)									
			0	150	500	1500	3000	0	150	500	1500	3000
	検査動物数		17	18	18	24	33	15	16	12	23	30
	副腎皮質	皮質過形成	6/17	7/18	5/18	9/24	5/33	4/15	↑ 10/16	↑ 8/12	6/23	5/30
	副腎髄質	髄質過形成	7/17	6/18	3/18	8/24	9/33	3/15	3/16	3/12	3/23	3/30
	大腿骨	骨化石症	0/17	0/18	0/18	0/24	0/33	0/15	↑ 5/16	0/12	0/23	0/30
	脳	鉍質沈着	4/17	↓ 0/18	3/18	6/24	2/33	1/15	0/16	1/12	1/23	1/30
	食道	角化亢進	3/17	2/18	2/18	3/24	4/33	1/15	0/16	4/12	4/23	4/30
最終 計 画 殺	腎臓	嚢胞	4/17	3/18	1/18	1/24	2/33	0/15	↑ 5/16	1/12	2/23	0/30
		腎盂移行 上皮過形成	8/17	8/18	5/18	6/24	24/33	12/15	14/16	10/12	21/23	29/30
		腎盂 鉍質沈着	8/17	10/18	8/18	12/24	23/33	15/15	15/16	11/12	22/23	29/30
		尿細管拡張	0/17	0/18	0/18	1/24	0/33	2/15	1/16	3/12	2/23	5/30
		腎盂拡張	1/17	2/18	0/13	0/24	4/33	0/15	0/18	0/12	1/23	0/30
		尿細管上皮 空胞化	0/17	0/18	0/18	0/24	0/33	0/15	0/16	0/12	1/23	2/30
		腎盂 血管拡張	4/17	2/18	3/18	2/24	6/33	3/15	4/16	1/12	5/23	12/30
		尿細管 鉍質沈着	3/17	5/18	3/18	7/24	7/33	3/15	5/16	6/12	↑ 14/23	↑ 16/30
		腎盂好中球 浸潤	0/17	2/18	1/18	2/24	↑ 7/33	1/15	3/16	2/12	4/23	8/30
		肝臓	うっ血	4/17	3/18	5/18	↑ 15/24	10/33	8/15	3/16	2/12	↓ 1/23
リンパ/ 組織球浸潤	9/17		8/18	11/18	18/24	21/33	12/15	10/16	7/12	17/23	20/30	
胆管嚢胞	1/17		0/18	0/18	2/24	0/33	0/15	1/16	0/12	1/23	2/30	
好酸性 細胞巢	2/17		7/18	3/18	6/24	↑ 13/33	2/15	7/16	4/12	8/23	↑ 19/30	
門脈周囲性 肝細胞 空胞化	0/17		↑ 5/18	↑ 5/18	5/24	5/33	1/15	↑ 8/16	1/12	4/23	1/30	
腋窩 リンパ節	大食細胞 浸潤	0/1	0/1	1/1	0/2	0/1	0/5	2/4	1/7	↑ 3/4	2/9	
顎下 リンパ節	洞拡張	4/17	1/18	3/18	2/24	↓ 1/33	1/15	0/16	0/12	1/23	5/30	
	出血	1/17	1/18	1/18	0/24	2/33	0/15	2/16	1/12	↑ 6/23	1/30	
肺	慢性炎症	0/17	2/18	1/18	0/24	2/33	0/15	0/16	2/12	3/23	↑ 7/30	

Fisher-Irwin exact test, ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01

- : 病理組織学的検査を実施しなかった。

表1-2 (続き) 主な非腫瘍性病変の発生率表-最終計画殺動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			投 与 量 (ppm)									
			0	150	500	1500	3000	0	150	500	1500	3000
最 終 計 画 殺	検査動物数		17	18	18	24	33	15	16	12	23	30
	甲状腺	C-細胞過形成	6/17	2/18	4/18	5/24	8/33	3/15	2/16	4/12	8/23	8/30
		濾胞性濾胞	6/17	11/18	11/18	11/24	14/33	11/15	11/16	8/12	16/23	22/30
	卵巢	間質腺過形成	-	-	-	-	-	3/15	6/16	6/12	↑ 13/23	↑ 22/30
	直腸	寄生虫	3/17	3/18	4/18	2/24	↓ 0/33	4/15	2/16	1/12	3/23	↓ 0/30
	脾臓	髓外造血亢進	0/17	3/18	4/18	↑ 9/24	3/33	3/15	6/16	5/12	8/23	5/30
		色素沈着	5/17	2/18	2/18	↓ 1/24	5/33	5/15	6/16	3/12	10/23	18/30
	腺胃	アミロイド沈着	3/17	2/18	1/18	5/24	↓ 0/33	0/15	0/16	0/12	0/23	0/30
		濾胞	11/17	14/18	16/18	↑ 24/24	26/33	15/15	15/16	10/12	18/23	24/30
		出血	0/17	0/18	0/18	0/24	5/33	0/15	0/16	0/12	1/23	0/30
		浮腫	1/17	0/18	0/18	1/24	8/33	0/15	2/16	2/12	2/23	6/30
		びらん	3/17	2/18	0/18	2/24	7/33	0/15	0/16	1/12	2/23	↑ 7/30
	胸腺	リンパ網内系細胞過形成	0/17	↑ 6/18	↑ 4/16	3/24	2/32	4/13	1/14	2/12	↓ 0/23	2/30
		上皮過形成	2/17	1/18	0/16	0/24	1/32	0/13	0/14	0/12	0/23	5/30
	気管	腺拡張	7/17	3/18	9/18	11/24	15/33	2/15	7/16	4/12	↑ 11/23	10/30
	下垂体	血管拡張	0/17	0/18	1/18	0/24	0/33	0/15	2/16	2/12	2/23	6/30
過形成		8/17	7/18	7/18	8/24	12/33	5/15	6/16	2/12	8/23	12/30	
子宮	うっ血	-	-	-	-	-	0/15	0/16	0/12	0/23	4/30	

Fisher-Irwin exact test, ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01

- : 病理組織学的検査を実施しなかった。

表1-3 主な非腫瘍性病変の発生率表-途中死亡・切迫殺動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			投 与 量 (ppm)									
			0	150	500	1500	3000	0	150	500	1500	3000
途 中 死 亡 ・ 切 迫 殺	検査動物数		45	44	43	37	27	45	45	48	38	30
	副腎皮質	類洞拡張症	0/45	0/44	0/43	0/37	0/27	0/45	0/45	4/48	↑ 4/38	0/30
		囊胞変性	9/45	↓ 2/44	3/43	3/37	1/27	38/45	33/45	35/48	28/38	23/30
	副腎髄質	髓質過形成	7/45	8/44	7/43	7/37	↑ 11/27	1/43	↑ 7/44	↑ 14/48	↑ 7/38	2/28
	脳	脳底圧迫	28/45	35/44	28/43	24/37	18/27	41/45	↓ 31/45	41/48	↓ 28/38	↓ 19/30
		脳室拡張	22/45	28/44	26/43	18/37	11/27	35/45	↓ 25/45	31/48	↓ 19/38	↓ 14/30
	関節	軟骨空洞化	6/43	11/41	5/43	4/37	4/27	10/45	↓ 3/45	7/48	10/38	4/30
		骨端囊胞	18/43	16/41	22/43	12/37	↓ 5/27	7/45	10/45	10/48	6/38	4/30
		骨端線維化	13/43	13/41	↓ 4/43	11/37	4/27	3/45	1/45	8/48	7/38	1/30
	腎臓	尿細管拡張	3/45	1/44	0/43	1/37	4/27	2/45	3/45	5/48	2/38	↑ 8/30
		腎盂移行 上皮過形成	21/45	19/44	14/43	14/37	13/27	35/45	29/45	37/48	29/38	24/30
		腎盂 鉍質沈着	19/45	18/44	17/43	21/37	17/27	43/45	44/45	45/48	36/38	30/30
		腎盂 血管拡張	6/45	3/44	4/43	6/37	6/27	6/45	7/45	2/48	2/38	8/30
		腎盂拡張	5/45	2/44	5/43	3/37	0/27	2/45	3/45	0/48	0/38	0/30
		慢性進行性 腎症	37/45	40/44	37/43	31/37	21/27	27/45	28/45	22/48	↓ 12/38	18/30
		尿細管 鉍質沈着	11/45	6/44	16/43	10/37	7/27	21/45	22/45	23/48	21/38	12/30
		腎盂好中球 浸潤	14/45	17/44	11/43	9/37	10/27	8/45	8/45	8/48	4/38	7/30
		尿細管上皮 空胞化	0/45	0/44	2/43	2/37	↑ 4/27	1/45	3/45	3/48	0/38	2/30
	肝臓	胆管囊胞	0/45	0/44	1/43	0/37	↑ 4/27	2/45	1/45	0/48	1/38	1/30
		好酸性 細胞巢	1/45	1/44	3/43	0/37	3/27	6/45	5/45	2/48	5/38	5/30
リンパ/ 組織球浸潤		23/45	22/44	20/43	16/37	14/27	18/45	17/45	28/48	22/38	15/30	
クッパー 細胞 色素沈着		11/45	11/44	10/43	4/37	2/27	15/45	↓ 6/45	8/48	8/38	9/30	
小葉中心性 肝細胞 空胞化		5/45	↓ 0/44	6/43	2/37	1/27	1/45	↑ 9/45	5/48	2/38	4/30	
門脈周囲性 肝細胞 空胞化		15/45	16/44	↓ 6/43	↓ 5/37	5/27	7/45	6/45	9/48	4/38	3/30	

Fisher-Irwin exact test, ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01, - : 病理組織学的検査を実施しなかった。

表 1-3 (続き) 主な非腫瘍性病変の発生率表-途中死亡・切迫殺動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			投 与 量 (ppm)									
			0	150	500	1500	3000	0	150	500	1500	3000
途中死亡・切迫殺	検査動物数		45	44	43	37	27	45	45	48	38	30
	肺	肺胞大食細胞浸潤	16/45	↑ 27/44	↑ 29/43	↑ 21/37	13/27	24/45	28/45	28/48	16/38	16/30
		慢性炎症	2/45	1/44	1/43	4/37	2/27	2/45	1/45	3/48	1/38	4/30
	乳腺(雌)	乳管拡張	-	-	-	-	-	36/45	↓ 24/45	↓ 21/48	24/38	20/30
		乳腺嚢胞	-	-	-	-	-	13/45	↓ 5/45	14/48	8/38	5/30
		腺過形成	-	-	-	-	-	10/45	4/45	5/48	↓ 1/38	3/30
	骨格筋	変性	5/44	1/44	↓ 0/43	↓ 0/37	2/27	2/45	1/45	2/48	3/38	3/30
	卵巣	間質腺過形成	-	-	-	-	-	2/45	4/45	7/48	↑ 7/38	↑ 11/29
	脾臓	色素性大食細胞浸潤	34/45	↓ 25/44	31/43	24/37	↓ 10/27	5/45	10/45	6/48	2/38	3/30
	皮膚	潰瘍	2/45	2/44	3/43	1/37	1/27	4/45	↑ 11/45	10/48	7/38	3/30
	腺胃	出血	0/45	0/44	0/43	1/37	0/27	0/44	0/45	0/48	0/38	0/30
		びらん	2/45	4/44	3/43	2/37	0/27	1/44	1/45	1/48	4/38	2/30
		浮腫	0/45	1/44	0/43	0/37	0/27	0/44	0/45	0/48	0/38	0/30
		嚢胞	21/45	18/44	24/43	17/37	↑ 19/27	21/44	20/45	29/48	22/38	16/30
	甲状腺	後嚢嚢胞	21/45	29/44	17/43	11/37	9/27	22/45	28/45	20/48	↓ 10/38	18/30
		C-細胞過形成	6/45	6/44	6/43	6/37	↑ 11/27	14/45	17/45	12/48	10/38	7/30
		濾胞性嚢胞	11/45	9/44	8/43	8/37	7/27	5/45	11/45	8/48	9/38	5/30
	下垂体	血管拡張	1/45	0/44	0/43	1/37	0/27	1/45	0/45	0/48	2/38	1/30
		過形成	6/45	3/44	6/43	8/37	2/27	1/45	5/45	5/48	2/38	4/30
	胸腺	上皮過形成	1/43	1/41	0/42	0/36	0/26	0/40	0/43	1/44	0/36	0/27
食道	角化亢進	23/45	29/44	26/43	22/37	↑ 21/27	29/45	28/45	27/48	23/38	14/30	
眼	角膜鉾質沈着	9/45	6/44	↓ 2/43	6/37	↓ 0/27	5/45	↓ 0/45	2/48	2/38	2/30	
子宮	うっ血	-	-	-	-	-	0/45	0/45	0/48	0/38	1/29	

Fisher-Irwin exact test. ↑ ↓ : p<0.05. ↑ ↓ : p<0.01

- : 病理組織学的検査を実施しなかった。

表1-4 主な非腫瘍性病変の発生率表-全動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			投 与 量 (ppm)									
			0	150	500	1500	3000	0	150	500	1500	3000
検査動物数			80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
全 動 物	副腎皮質	嚢胞変性	11/79	↓ 4/80	6/80	8/80	10/80	57/80	59/80	57/80	57/80	63/80
		皮質過形成	14/79	11/80	9/80	15/80	10/80	8/80	↑ 17/80	14/80	10/80	12/80
		類洞拡張症	0/79	1/80	0/80	3/80	1/80	2/80	1/80	4/80	5/80	1/80
	副腎髄質	髄質過形成	15/79	15/80	11/80	15/80	20/80	4/78	10/79	↑ 17/79	10/80	6/78
	関節	軟骨空胞化	38/80	35/80	48/80	48/80	46/80	39/79	40/80	43/80	46/80	45/80
		骨端嚢胞	27/78	31/77	37/80	28/80	26/80	12/80	14/80	16/80	13/80	10/80
		骨端線維化	20/78	19/77	15/80	19/80	15/80	5/80	2/80	11/80	10/80	3/80
	大腿骨	骨化石症	1/79	2/80	0/80	0/80	0/80	4/80	7/80	1/80	4/80	0/80
	脳	脳底圧迫	34/80	40/80	36/80	31/80	↓ 22/80	52/80	42/80	52/80	47/80	↓ 36/80
		脳室拡張	26/80	30/80	30/80	19/80	↓ 14/80	43/80	↓ 29/80	39/80	↓ 25/80	↓ 25/80
		鉍質沈着	5/80	1/80	4/80	3/80	5/80	1/80	2/80	2/80	1/80	2/80
	子宮 (頸部)	間質過形成	-	-	-	-	-	5/79	↓ 0/80	1/80	↓ 0/80	1/78
	食道	角化亢進	26/80	31/80	28/80	25/80	25/80	31/80	28/80	31/80	27/80	↓ 18/80
	眼	角膜 鉍質沈着	10/80	8/80	↓ 3/80	9/80	↓ 2/80	6/80	2/80	2/80	2/80	3/80
心臓	心筋症	66/80	69/80	60/80	67/80	63/80	50/80	42/80	40/80	↓ 38/80	40/80	

Fisher-Irwin exact test, ↑ ↓ : p<0.05, 0 ↓ : p<0.01

- : 病理組織学的検査を実施しなかった。

表1-4 (続き) 主な非腫瘍性病変の発生率表-全動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌					
			投 与 量 (ppm)										
			0	150	500	1500	3000	0	150	500	1500	3000	
全動物	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	腎臓	腎盂血管拡張	10/80	5/80	7/80	9/80	16/80	9/80	12/80	5/80	7/80	7/80	↑ 21/80
		嚢胞	7/80	5/80	4/80	↓ 1/80	4/80	1/80	6/80	3/80	6/80	2/80	
		尿細管拡張	3/80	1/80	0/80	2/80	4/80	4/80	4/80	3/80	4/80	↑ 13/80	
		腎盂拡張	6/80	5/80	6/80	5/80	6/80	2/80	5/80	1/80	1/80	1/80	
		皮質線維化	5/80	↓ 0/80	2/80	2/80	5/80	1/80	1/80	0/80	2/80	0/80	
		腎盂移行上皮過形成	33/80	30/80	29/80	29/80	↑ 51/80	60/80	58/80	59/80	65/80	65/80	
		腎盂鉍質沈着	34/80	30/80	34/80	43/80	↑ 52/80	77/80	76/80	74/80	75/80	79/80	
		尿細管上皮空胞化	0/80	0/80	2/80	2/80	4/80	1/80	3/80	3/80	1/80	4/80	
		慢性進行性腎症	70/80	75/80	73/80	74/80	69/80	44/80	52/80	41/80	36/80	44/80	
		腎盂好中球浸潤	16/80	21/80	13/80	12/80	17/80	13/80	13/80	11/80	8/80	18/80	
	尿細管鉍質沈着	20/80	14/80	23/80	23/80	16/80	30/80	34/80	36/80	↑ 43/80	38/80		
	肝臓	好塩基性細胞巢	12/80	17/80	8/80	8/80	10/80	6/80	↑ 14/80	11/80	8/80	7/80	
		好酸性細胞巢	6/80	12/80	6/80	8/80	↑ 16/80	9/80	14/80	6/80	17/80	↑ 29/80	
		混合型細胞巢	2/80	4/80	7/80	↑ 8/80	7/80	4/80	0/80	4/80	2/80	8/80	
		リンパ/組織球浸潤	48/80	45/80	49/80	53/80	54/80	42/80	45/80	53/80	↑ 55/80	↑ 55/80	
		クッパー細胞色素沈着	13/80	12/80	14/80	6/80	↓ 5/80	17/80	9/80	10/80	11/80	11/80	
		明細胞性細胞巢	6/80	2/80	4/80	3/80	6/80	0/80	2/80	0/80	2/80	2/80	
		うっ血	12/80	8/80	14/80	19/80	11/80	12/80	10/80	8/80	5/80	8/80	
		胆管嚢胞	1/80	0/80	1/80	2/80	4/80	2/80	3/80	1/80	3/80	3/80	
		門脈周囲性肝細胞空胞化	20/80	24/80	14/80	16/80	17/80	9/80	15/80	12/80	8/80	5/80	
		血管拡張	4/80	7/80	9/80	↑ 13/80	11/80	9/80	14/80	5/80	12/80	14/80	
	小葉中心性肝細胞空胞化	5/80	↓ 0/80	6/80	2/80	1/80	1/80	↑ 10/80	6/80	4/80	4/80		

Fisher-Irwin exact test, ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01

- : 病理組織学的検査を実施しなかった。

表1-4 (続き) 主な非腫瘍性病変の発生率表-全動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			投 与 量 (ppm)									
			0	150	500	1500	3000	0	150	500	1500	3000
	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	腋窩リンパ節	大食細胞浸潤	0/1	0/1	1/3	0/4	0/2	0/18	3/18	2/21	↑ 4/12	2/19
	顎下リンパ節	洞拡張	10/80	4/80	4/80	5/80	↓ 3/80	1/80	5/80	1/79	2/80	5/80
		色素性大食細胞浸潤	0/80	2/80	0/80	1/80	3/80	1/80	2/80	3/79	↑ 8/80	4/80
		リンパ球過形成	15/80	9/80	9/80	9/80	11/80	1/80	6/80	3/79	3/80	5/80
		出血	5/80	5/80	8/80	8/80	6/80	8/80	12/80	13/79	14/80	9/80
	腸間膜リンパ節	出血	2/80	2/80	4/80	1/80	3/80	1/80	↑ 8/79	2/80	2/80	3/79
	肺	慢性炎症	2/80	5/80	3/80	5/80	4/80	2/80	2/80	5/80	4/80	↑ 11/80
		肺胞大食細胞浸潤	29/80	38/80	↑ 42/80	↓ 43/80	38/80	37/80	39/80	39/80	38/80	36/80
		血管鉍質沈着	26/80	31/80	30/80	↑ 42/80	25/80	17/80	18/80	10/80	10/80	14/80
	乳腺(雄)	導管上皮過形成	0/4	0/10	↑ 5/7	2/10	3/10	-	-	-	-	-
	乳腺(雌)	乳管拡張	-	-	-	-	-	48/80	44/80	↓ 33/80	48/80	44/80
		乳腺嚢胞	-	-	-	-	-	25/80	↓ 14/80	22/80	↓ 15/80	17/80
		腺過形成	-	-	-	-	-	12/80	8/80	9/80	↓ 3/80	8/80
	骨髄(大腿骨)	過形成	17/79	12/80	11/80	17/80	11/80	12/80	17/80	21/80	↑ 23/80	15/80
	骨髄(胸骨)	過形成	17/80	12/80	13/80	17/79	11/80	9/79	16/79	↑ 20/78	↑ 22/80	15/80
	骨格筋	変性	5/79	3/80	↓ 0/80	↓ 0/80	2/80	2/80	1/80	2/80	3/80	3/80
	卵巢	間質腺過形成	-	-	-	-	-	5/80	10/80	↑ 13/80	↑ 20/80	↑ 33/79
		色素性大食細胞浸潤	-	-	-	-	-	6/80	2/80	5/80	5/80	↓ 0/79
	脾臓	リンパ/組織球浸潤	1/80	2/80	↑ 7/80	2/80	1/80	5/80	3/80	3/80	4/80	3/80
		色素性大食細胞浸潤	57/80	48/80	57/80	48/80	↓ 40/80	7/80	14/80	7/80	6/80	5/80

Fisher-Irwin exact test, ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01

- : 病理組織学的検査を実施しなかった。

表1-4 (続き) 主な非腫瘍性病変の発生率表-全動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌					
			投 与 量 (ppm)										
			0	150	500	1500	3000	0	150	500	1500	3000	
	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
全動物	下垂体	血管拡張	1/80	0/80	1/80	1/80	0/80	1/80	3/79	3/80	4/80	↑ 7/80	
		過形成	20/80	11/80	19/80	19/80	19/80	10/80	↑ 21/79	13/80	14/80	↑ 19/80	
	前立腺	リンパ/ 組織球浸潤	1/80	2/80	1/80	↑ 7/80	5/80	-	-	-	-	-	
	直腸	寄生虫	9/79	4/78	6/80	6/80	↓ 0/80	6/80	5/80	4/80	10/80	↓ 0/80	
	脾臓	髓外造血 亢進	9/80	11/80	15/80	15/80	7/80	14/80	23/80	20/80	21/80	16/80	
		色素沈着	20/80	18/80	19/80	22/80	21/80	34/80	34/80	30/80	38/80	40/80	
	皮膚	潰瘍	3/80	3/80	4/80	2/80	3/80	4/80	↑ 12/80	↑ 12/80	7/80	4/80	
	腺胃	アミロイド 沈着	15/80	13/80	9/80	10/80	8/80	3/79	0/80	1/80	0/80	1/80	
		嚢胞	38/80	35/80	48/80	48/80	46/80	39/79	40/80	43/80	46/80	45/80	
		浮腫	1/80	1/80	0/80	1/80	↑ 8/80	0/79	2/80	2/80	2/80	↑ 6/80	
		びらん	5/80	6/80	3/80	5/80	8/80	2/79	0/80	2/80	7/80	↑ 11/80	
		出血	0/80	0/80	0/80	1/80	↑ 5/80	0/79	0/80	0/80	1/80	1/80	
	胸腺	上皮過形成	3/78	2/76	0/77	0/79	1/78	0/73	0/76	1/75	0/78	↑ 5/75	
		リンパ 網内系細胞 過形成	0/78	↑ 6/76	4/77	3/79	2/78	4/73	1/76	2/75	0/78	2/75	
	甲状腺	濾胞性嚢胞	20/80	20/80	24/80	26/80	26/80	17/80	24/79	18/80	25/80	↑ 30/80	
		後嚢嚢胞	37/80	46/80	31/80	28/80	30/80	39/80	49/79	38/80	31/80	39/80	
		C-細胞 過形成	15/80	8/80	12/80	14/80	19/80	19/80	24/79	19/80	19/80	15/80	
	気管	腺拡張	47/80	37/80	51/80	42/80	40/80	40/80	39/80	47/80	45/80	33/80	
		リンパ/ 組織球浸潤	5/80	3/80	7/80	↑ 14/80	9/80	9/80	7/80	↓ 2/80	7/80	6/80	
	子宮	うっ血	-	-	-	-	-	0/80	0/80	0/80	0/80	↑ 5/79	
拡張		-	-	-	-	-	0/80	1/80	4/80	↑ 5/80	3/79		

Fisher-Irwin exact test. ↑ ↓ : p<0.05. ↑ ↓ : p<0.01

- : 病理組織学的検査を実施しなかった。

表 2-1 腫瘍性病変の発生率表-途中計画殺動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌					
			投 与 量 (ppm)										
			0	150	500	1500	3000	0	150	500	1500	3000	
5 3 週 途 中 計 画 殺	検査動物数		18	18	19	19	20	20	19	20	19	20	
	副腎皮質	腺腫	B	0/17	0/18	0/19	0/19	0/20	0/20	1/19	0/20	0/19	0/20
	副腎髄質	良性褐色細胞腫	B	0/17	0/18	0/19	1/19	0/20	0/20	0/19	0/19	0/19	0/20
	ジンバル腺	癌	M	1/1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	脳	悪性星状膠細胞腫	M	1/18	0/18	0/19	0/19	0/20	0/20	0/19	0/20	0/19	0/20
	乳腺(雌)	線維腺腫	B	-	-	-	-	-	3/20	2/19	1/20	1/19	0/20
		癌	M	-	-	-	-	-	2/20	1/19	3/20	2/19	1/20
	膵臓	腺房細胞腺腫	B	0/18	0/18	0/19	0/19	0/20	0/20	1/19	0/20	0/19	0/20
	下垂体	腺腫	B	6/18	8/18	6/19	6/19	4/20	10/20	4/18	↑ 4/20	6/19	7/20
	前立腺	腺腫	B	0/18	0/18	1/19	0/19	0/20	-	-	-	-	-
	皮膚	脂肪腫	B	1/18	0/18	0/19	0/19	0/20	0/20	0/19	0/20	0/19	0/20
	尾	角化棘細胞腫	B	-	-	-	-	0/1	-	-	-	1/1	-
	甲状腺	C-細胞腺腫	B	0/18	0/18	2/19	1/19	1/20	0/20	0/18	1/20	1/19	3/20
C-細胞癌		M	0/18	0/18	0/19	0/19	0/20	0/20	0/18	0/20	1/19	0/20	
濾胞細胞癌		M	0/18	0/18	0/19	1/19	0/20	1/20	0/18	0/20	0/19	0/20	
子宮	内臓間質ポリープ	B	-	-	-	-	-	1/20	0/19	1/20	0/19	0/20	

Fisher-Irwin exact test, ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍

-: 病理組織学的検査を実施しなかった。

表 2-2 腫瘍性病変の発生率表-最終計画殺動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌					
			投 与 量 (ppm)										
			0	150	500	1500	3000	0	150	500	1500	3000	
	検査動物数		17	18	18	24	33	15	16	12	23	30	
最終 計 画 殺	副腎皮質	腺腫	B	0/17	1/18	1/18	1/24	0/33	0/15	0/16	0/12	0/23	2/30
	ジンバル腺	癌	M	0/17	0/18	0/18	0/24	1/33	0/15	0/16	0/12	0/23	0/30
	副腎髓質	良性褐色細胞腫	B	5/17	6/18	3/18	7/24	7/33	1/15	5/16	2/12	1/23	2/30
		悪性褐色細胞腫	M	1/17	0/18	0/18	1/24	1/33	0/15	0/16	0/12	1/23	0/30
	脳	顆粒細胞腫	B	0/17	1/18	1/18	0/24	0/33	0/15	0/16	0/12	0/23	0/30
		悪性星状膠細胞腫	M	1/17	0/18	0/18	1/24	2/33	0/15	1/16	0/12	1/23	0/30
	腹腔	脂肪腫	B	0/1	1/1	-	0/1	-	-	-	-	0/1	-
		線維肉腫	M	0/1	0/1	-	1/1	-	-	-	-	0/1	-
	十二指腸	平滑筋腫	B	0/17	0/18	0/18	0/24	0/33	0/15	0/16	0/12	0/23	1/30
	心臓	悪性心内膜神経鞘腫	M	0/17	0/18	0/18	0/24	1/33	0/15	0/16	0/12	0/23	0/30
		血管肉腫	M	1/17	0/18	0/18	0/24	0/33	0/15	0/16	0/12	0/23	0/30
	造血系腫瘍	悪性線維性組織球腫	M	0/17	0/18	0/18	0/24	0/33	0/15	0/16	1/12	0/23	0/30
	腎臓	尿細管細胞腺腫	B	1/17	0/18	0/18	0/24	0/33	0/15	0/16	0/12	0/23	1/30
		脂肪腫	B	0/17	0/18	0/18	1/24	0/33	0/15	0/16	0/12	0/23	0/30
		血管肉腫	M	0/17	0/18	1/18	0/24	0/33	0/15	0/16	0/12	0/23	0/30
		脂肪肉腫	M	0/17	0/18	0/18	0/24	0/33	1/15	0/16	0/12	0/23	0/30
	肝臓	胆管腫	B	0/17	0/18	0/18	0/24	0/33	0/15	0/16	0/12	1/23	0/30
		肝細胞癌	M	0/17	0/18	1/18	0/24	0/33	0/15	1/16	0/12	0/23	0/30
	腋窩リンパ節	癌	M	0/1	0/1	0/1	0/2	0/1	0/5	0/4	0/7	0/4	1/9
	腸間膜リンパ節	血管肉腫	M	0/17	0/18	0/18	1/24	0/33	0/15	0/16	0/12	0/23	0/30
肺	癌	M	0/17	0/18	0/18	0/24	1/33	0/15	0/16	0/12	0/23	0/30	
乳腺(雌)	腺腫	B	-	-	-	-	-	1/15	0/16	0/12	2/23	3/30	
	線維腺腫	B	-	-	-	-	-	3/15	5/16	6/12	9/23	14/30	
	癌	M	-	-	-	-	-	4/15	5/16	5/12	7/23	8/30	
乳腺(雄)	線維腺腫	B	0/1	1/3	0/2	0/3	1/4	-	-	-	-	-	

Fisher-Irwin exact test. ↑↓ : p<0.05. ↑↓ : p<0.01. B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍

-: 病理組織学的検査を実施しなかった。

表 2-2 (続き) 腫瘍性病変の発生率表-最終計画殺動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			投 与 量 (ppm)									
			0	150	500	1500	3000	0	150	500	1500	3000
	検査動物数		17	18	18	24	33	15	16	12	23	30
最終 計 画 殺	骨格筋	線維肉腫 M	0/17	0/18	0/18	1/24	0/33	0/15	0/16	0/12	0/23	0/30
	卵巢	黄体腫 B	-	-	-	-	-	0/15	1/16	0/12	0/23	0/30
		中皮腫 M	-	-	-	-	-	0/15	0/16	0/12	1/23	0/30
		卵黄囊癌 M	-	-	-	-	-	0/15	0/16	0/12	0/23	1/30
	脾臓	腺房細胞腺腫 B	0/17	0/18	1/18	0/24	0/33	0/15	0/16	0/12	0/23	0/30
		島細胞腺腫 B	2/17	3/18	1/18	4/24	2/33	2/15	1/16	1/12	0/23	0/30
		島細胞癌 M	1/17	1/18	0/18	0/24	0/33	0/15	1/16	0/12	0/23	0/30
	上皮小体	腺腫 B	0/17	0/17	0/18	0/24	0/32	0/15	1/16	0/12	0/22	0/28
	下垂体	腺腫 B	8/17	7/18	11/18	11/24	15/33	10/15	12/16	10/12	19/23	23/30
	皮膚	基底細胞腺腫 B	0/17	0/18	0/18	1/24	0/33	0/15	0/16	0/12	0/23	0/30
		皮脂腺腫 B	0/17	1/18	0/18	0/24	1/33	0/15	0/16	0/12	0/23	0/30
		線維腫 B	0/17	0/18	0/18	1/24	3/33	0/15	0/16	1/12	0/23	0/30
		角化棘細胞腫 B	3/17	2/18	0/18	2/24	2/33	0/15	0/16	0/12	0/23	1/30
		扁平上皮乳頭腫 B	0/17	0/18	1/18	1/24	0/33	0/15	0/16	0/12	0/23	0/30
		線維肉腫 M	0/17	0/18	0/18	1/24	0/33	0/15	0/16	0/12	0/23	0/30
	脾臓	血管肉腫 M	0/17	2/18	0/18	0/24	0/33	0/15	0/16	0/12	0/23	0/30
	尾	血管肉腫 M	0/2	0/1	-	0/3	0/8	-	-	1/2	-	0/2
		神経線維肉腫 M	0/2	0/1	-	0/3	0/8	-	-	1/2	-	0/2
	精巣	間細胞腫 B	0/17	1/18	0/18	3/24	2/33	-	-	-	-	-
	甲状腺	C-細胞腺腫 B	4/17	4/18	8/18	9/24	2/33	3/15	6/16	3/12	8/23	6/30
濾胞細胞腺腫 B		2/17	0/18	1/18	0/24	5/33	0/15	0/16	0/12	0/23	1/30	
C-細胞癌 M		1/17	1/18	0/18	1/24	1/33	1/15	2/16	1/12	0/23	0/30	
濾胞細胞癌 M		0/17	0/18	2/18	2/24	0/33	0/15	0/16	0/12	0/23	0/30	
舌	扁平上皮乳頭腫 B	-	1/1	-	-	-	-	-	-	-	-	
子宮	内膜間質ポリープ B	-	-	-	-	-	1/15	0/16	1/12	1/23	5/30	
	癌 M	-	-	-	-	-	0/15	0/16	0/12	1/23	0/30	
膈	線維腫 B	-	-	-	-	-	0/15	0/16	0/12	0/23	1/30	

Fisher-Irwin exact test. ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01, B: 良性腫瘍, M: 悪性腫瘍
 -: 病理組織学的検査を実施しなかった。

表 2-3 腫瘍性病変の発生率表-途中死亡・切迫殺動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌					
			投 与 量 (ppm)										
			0	150	500	1500	3000	0	150	500	1500	3000	
途中死亡・切迫殺	検査動物数		45	44	43	37	27	45	45	48	38	30	
	脂肪組織	癌	M	0/1	-	1/1	-	-	0/1	0/1	-	-	-
	副腎皮質	腺腫	B	1/45	0/44	0/43	0/37	0/27	0/45	2/45	2/48	1/38	1/30
		癌	M	0/45	0/44	0/43	0/37	0/27	0/45	1/45	0/48	0/38	1/30
		神経線維肉腫	M	0/45	0/44	0/43	0/37	0/27	0/45	1/45	0/48	0/38	0/30
	副腎髄質	良性褐色細胞腫	B	5/45	4/44	6/43	4/37	3/27	1/43	2/44	3/48	1/38	2/28
		悪性褐色細胞腫	M	0/45	1/44	2/43	0/37	0/27	1/43	0/44	0/48	0/38	0/28
	大動脈	神経線維肉腫	M	0/45	0/44	0/43	0/37	0/27	0/45	1/45	0/48	0/38	0/30
	ジンバル腺	癌	M	2/2	-	1/1	-	-	-	-	-	-	-
	脳	顆粒細胞腫	B	0/45	0/44	0/43	0/37	0/27	0/45	0/45	0/48	0/38	1/30
		悪性星状膠細胞腫	M	1/45	1/44	0/43	1/37	0/27	1/45	2/45	1/48	0/38	0/30
	腹腔	脂肪腫	B	0/2	0/2	0/1	-	-	0/1	-	1/2	0/1	0/2
		線維肉腫	M	0/2	0/2	1/1	-	-	0/1	-	0/2	0/1	1/2
		神経鞘腫	M	0/2	0/2	0/1	-	-	0/1	-	0/2	1/1	0/2
	胸腔	神経線維肉腫	M	-	-	-	-	1/1	-	-	-	-	-
	肢	神経線維肉腫	M	0/11	0/6	0/6	1/8	0/7	0/4	0/3	0/2	0/1	0/2
	心臓	悪性心内膜神経鞘腫	M	1/45	0/44	0/43	0/37	0/27	1/45	0/45	0/48	0/38	0/30
	造血系腫瘍	顆粒球性白血病	M	0/45	0/44	0/43	0/37	0/27	0/45	0/45	0/48	1/38	0/30
		LGL性白血病	M	0/45	0/44	0/43	0/37	1/27	0/45	0/45	0/48	0/38	0/30
		リンパ腫	M	0/45	0/44	1/43	0/37	0/27	0/45	0/45	1/48	2/38	0/30
悪性線維性組織球腫		M	0/45	1/44	0/43	0/37	1/27	0/45	1/45	1/48	0/38	0/30	
組織球肉腫		M	1/45	0/44	0/43	0/37	0/27	1/45	0/45	1/48	0/38	0/30	
回腸	癌	M	0/42	0/39	1/39	0/34	0/25	0/43	0/42	0/47	0/33	0/29	
空腸	平滑筋腫	B	0/44	0/34	0/40	0/29	0/25	0/42	0/37	0/48	0/33	1/28	
	癌	M	0/44	0/34	0/40	0/29	1/25	0/42	0/37	0/48	0/33	0/28	

Fisher-Irwin exact test, † ↓ : p<0.05, † † ↓ : p<0.01

B: 良性腫瘍, M: 悪性腫瘍

-: 病理組織学的検査を実施しなかった。

表 2-3 (続き) 腫瘍性病変の発生率表-途中死亡・切迫殺動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			投 与 量 (ppm)									
			0	150	500	1500	3000	0	150	500	1500	3000
途中死亡・切迫殺	検査動物数		45	44	43	37	27	45	45	48	38	30
	腎臓	尿細管細胞腺腫 B	3/45	1/44	0/43	0/37	0/27	0/45	0/45	0/48	0/38	0/30
		脂肪腫 B	1/45	0/44	0/43	0/37	0/27	0/45	0/45	0/48	0/38	0/30
		脂肪肉腫 M	0/45	0/44	0/43	0/37	1/27	0/45	0/45	0/48	0/38	0/30
		腎芽腫 M	1/45	0/44	0/43	0/37	0/27	0/45	0/45	0/48	0/38	0/30
	肝臓	肝細胞癌 M	0/45	0/44	2/43	0/37	↑ 4/27	0/45	0/45	0/48	0/38	0/30
	乳腺(雌)	腺腫 B	-	-	-	-	-	1/45	0/45	1/48	1/38	0/30
		線維腺腫 B	-	-	-	-	-	9/45	12/45	13/48	7/38	6/30
		癌 M	-	-	-	-	-	13/45	14/45	↑ 23/48	12/38	11/30
	乳腺(雄)	線維腺腫 B	0/3	1/7	0/5	0/7	0/7	-	-	-	-	-
		癌 M	0/3	0/7	1/5	0/7	0/7	-	-	-	-	-
	骨髓(胸骨)	血管肉腫 M	0/45	0/44	1/43	0/36	0/27	0/43	0/44	0/46	0/38	0/30
	膵臓	島細胞腺腫 B	1/45	2/44	1/43	0/37	2/27	1/45	1/45	0/48	0/38	0/30
		腺房細胞癌 M	1/45	0/44	0/43	0/37	0/27	0/45	0/45	0/48	0/38	0/30
		島細胞癌 M	2/45	1/44	2/43	1/37	1/27	0/45	0/45	0/48	0/38	0/30
	上皮小体	腺腫 B	0/42	0/42	0/43	1/36	0/26	0/39	0/41	0/46	0/35	0/28
	下垂体	腺腫 B	36/45	39/44	32/43	26/37	23/27	37/45	33/45	42/48	29/38	20/30
		癌 M	0/45	0/44	0/43	0/37	0/27	4/45	2/45	0/48	0/38	0/30
	直腸	平滑筋肉腫 M	0/44	0/43	0/43	0/37	0/27	0/45	0/45	1/48	0/38	0/30
	皮膚	線維腫 B	0/45	1/44	0/43	0/37	1/27	0/45	1/45	0/48	0/38	0/30
角化棘細胞腫 B		0/45	0/44	1/43	↑ 4/37	0/27	0/45	0/45	0/48	0/38	0/30	
脂肪腫 B		0/45	0/44	0/43	0/37	0/27	1/45	1/45	0/48	0/38	0/30	
扁平上皮乳頭腫 B		0/45	0/44	0/43	2/37	0/27	2/45	0/45	0/48	0/38	0/30	
扁平上皮癌 M		2/45	0/44	0/43	0/37	0/27	0/45	0/45	0/48	1/38	0/30	
線維肉腫 M		0/45	0/44	2/43	2/37	1/27	0/45	1/45	0/48	0/38	1/30	
血管肉腫 M		0/45	0/44	1/43	0/37	0/27	0/45	1/45	0/48	0/38	0/30	
神経線維肉腫 M		1/45	0/44	0/43	0/37	0/7	0/45	1/45	0/48	0/38	0/30	

Fisher-Irwin exact test, ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01

B: 良性腫瘍, M: 悪性腫瘍

-: 病理組織学的検査を実施しなかった。

表2-3 (続き) 腫瘍性病変の発生率表-途中死亡・切迫殺動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌					
			投 与 量 (ppm)										
			0	150	500	1500	3000	0	150	500	1500	3000	
検査動物数			45	44	43	37	27	45	45	48	38	30	
途中死亡・切迫殺	脊髄	星状膠細胞腫	M	0/45	0/44	0/43	0/37	0/27	0/45	0/45	1/48	0/38	0/30
	腺胃	癌	M	0/45	0/44	0/43	0/37	1/27	0/44	0/45	0/48	0/38	0/30
	歯	歯牙腫	B	-	-	-	-	-	-	-	-	1/1	-
	尾	神経線維肉腫	M	0/3	0/5	1/9	0/1	0/2	-	1/4	-	0/1	0/2
	精巣	間細胞腫	B	1/45	0/43	2/43	0/37	0/27	-	-	-	-	-
	甲状腺	C-細胞腺腫	B	4/45	9/44	7/43	6/37	2/27	4/45	7/45	5/48	8/38	7/30
		濾胞細胞腺腫	B	5/45	↓ 0/44	1/43	2/37	1/27	0/45	3/45	1/48	0/38	0/30
		C-細胞癌	M	4/45	0/44	1/43	0/37	2/27	1/45	0/45	0/48	0/38	1/30
		濾胞細胞癌	M	2/45	0/44	3/43	0/37	1/27	1/45	0/45	1/48	0/38	0/30
	膀胱	平滑筋腫	B	0/44	0/43	0/43	0/37	1/27	0/45	0/45	0/48	0/37	0/29
		移行上皮乳頭腫	B	0/44	0/43	0/43	0/37	1/27	0/45	0/45	0/48	0/37	0/29
	子宮	内膜間質ポリープ	B	-	-	-	-	-	1/45	1/45	0/48	5/38	0/29
癌		M	-	-	-	-	-	1/45	0/45	0/48	0/38	1/29	
神経鞘腫		M	-	-	-	-	-	1/45	0/45	0/48	0/38	0/29	
膺	扁平上皮癌	M	-	-	-	-	-	0/45	1/45	0/48	1/38	0/29	

Fisher-Irwin exact test, ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01

B : 良性腫瘍, M : 悪性腫瘍

- : 病理組織学的検査を実施しなかった。

表2-4 腫瘍性病変の発生率表-全動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌					
			投 与 量 (ppm)										
			0	150	500	1500	3000	0	150	500	1500	3000	
検査動物数			80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
副腎皮質	腺腫	B	1/79	1/80	1/80	1/80	0/80	0/80	3/80	2/80	1/80	3/80	
	神経線維肉腫	M	0/79	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	
	癌	M	0/79	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80	1/80	0/80	0/80	1/80	
副腎髄質	良性褐色細胞腫	B	10/79	10/80	9/80	12/80	10/80	2/78	7/79	5/79	2/80	4/78	
	悪性褐色細胞腫	M	1/79	1/80	2/80	1/80	1/80	1/78	0/79	0/79	1/80	0/78	
ジンバル線	癌	M	3/3	-	1/1	-	-	-	-	-	-	-	
脳	顆粒細胞腫	B	0/80	1/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	1/80	
	星状膠細胞腫	M	3/80	1/80	0/80	2/80	2/80	1/80	3/80	1/80	1/80	0/80	
腹腔	脂肪腫	B	0/2	1/3	0/1	0/1	-	0/1	-	1/2	0/2	0/1	
	線維肉腫	M	0/2	0/3	1/1	1/1	-	0/1	-	0/2	0/2	1/1	
	神経鞘腫	M	0/2	0/3	0/1	0/1	-	0/1	-	0/2	1/2	0/1	
胸腔	神経線維肉腫	M	-	-	-	-	1/1	-	-	-	-	-	
十二指腸	平滑筋腫	B	0/80	0/77	0/79	0/79	0/80	0/80	0/80	0/79	0/78	1/80	
肢	神経線維肉腫	M	0/16	0/13	0/11	1/13	0/7	0/4	0/4	0/3	0/2	0/3	
心臓	悪性心内膜神経鞘腫	M	1/80	0/80	0/80	0/80	1/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	
	血管肉腫	M	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	
	顆粒球性白血病	M	0/1	0/1	0/1	-	0/2	0/1	0/1	0/4	1/3	-	
造血系腫瘍	LGL性白血病	M	0/1	0/1	0/1	-	1/2	0/1	0/1	0/4	0/3	-	
	リンパ腫	M	0/1	0/1	1/1	-	0/2	0/1	0/1	1/4	2/3	-	
	悪性線維性組織球腫	M	0/1	1/1	0/1	-	1/2	0/1	1/1	2/4	0/3	-	
	組織球肉腫	M	1/1	0/1	0/1	-	0/2	1/1	0/1	1/4	0/3	-	
	癌	M	0/77	0/75	1/76	0/77	0/77	0/78	0/77	0/79	0/75	0/79	
空腸	平滑筋腫	B	0/79	0/70	0/77	0/72	0/78	0/77	0/72	0/80	0/75	1/78	
	癌	M	0/79	0/70	0/77	0/72	1/78	0/77	0/72	0/80	0/75	0/78	

Fisher-Irwin exact test. † ↓ : p<0.05, † ↓ ↓ : p<0.01

B: 良性腫瘍, M: 悪性腫瘍, -: 病理組織学的検査を実施しなかった。

表2-4 (続き) 腫瘍性病変の発生率表-全動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌						
			投 与 量 (ppm)											
			0	150	500	1500	3000	0	150	500	1500	3000		
	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80		
全動物	腎臓	尿細管細胞腺腫	B	4/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	1/80
		脂肪腫	B	1/80	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80
		血管肉腫	M	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80
		脂肪肉腫	M	0/80	0/80	0/80	0/80	1/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80
		腎芽腫	M	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80
	肝臓	胆管腫	B	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80	
		肝細胞癌	M	0/80	0/80	3/80	0/80	4/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	
	腸間膜リンパ節	血管肉腫	M	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/79	0/80	0/80	0/79	
	乳腺(雌)	腺腫	B	-	-	-	-	-	2/80	0/80	1/80	3/80	3/80	
		線維腺腫	B	-	-	-	-	-	15/80	19/80	20/80	17/80	20/80	
		癌	M	-	-	-	-	-	19/80	20/80	↑ 31/80	21/80	20/80	
	乳腺(雄)	線維腺腫	B	0/4	2/10	0/7	0/10	1/10	-	-	-	-	-	
		癌	M	0/4	0/10	1/7	0/10	0/10	-	-	-	-	-	
	骨髄(胸骨)	血管肉腫	M	0/80	0/80	1/80	0/79	0/80	0/79	0/79	0/78	0/80	0/80	
	卵巣	黄体腫	B	-	-	-	-	-	0/80	1/80	0/80	0/80	0/79	
		中皮腫	M	-	-	-	-	-	0/80	0/80	0/80	1/80	0/79	
		卵黄嚢癌	M	-	-	-	-	-	0/80	0/80	0/80	0/80	1/79	
	膵臓	腺房細胞腺腫	B	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	
		島細胞腺腫	B	3/80	5/80	2/80	4/80	4/80	3/80	2/80	1/80	0/80	0/80	
		腺房細胞癌	M	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	
島細胞癌		M	3/80	2/80	2/80	1/80	1/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80		
上皮小体	腺腫	B	0/77	0/76	0/79	1/79	0/78	0/73	1/74	0/76	0/75	0/76		
下垂体	腺腫	B	50/80	54/80	49/80	43/80	42/80	57/80	49/79	56/80	54/80	50/80		
	癌	M	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	4/80	2/79	0/80	0/80	0/80		
前立腺	腺腫	B	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	-	-	-	-	-		
直腸	平滑筋肉腫	M	0/79	0/78	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80		

Fisher-Irwin exact test. ↑ ↓ : p<0.05. ↑ ↓ : p<0.01

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍、-: 病理組織学的検査を実施しなかった。

表2-4 (続き) 腫瘍性病変の発生率表-全動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌					
			投 与 量 (ppm)										
			0	150	500	1500	3000	0	150	500	1500	3000	
	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	
全動物	皮膚	基底細胞腺腫	B	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80
		皮脂腺腫	B	0/80	1/80	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80
		線維腫	B	0/80	1/80	0/80	1/80	4/80	0/80	1/80	1/80	0/80	0/80
		角化棘細胞腫	B	3/80	2/80	1/80	6/80	2/80	0/80	0/80	0/80	0/80	1/80
		脂肪腫	B	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	1/80	1/80	0/80	0/80	0/80
		扁平上皮乳頭腫	B	0/80	0/80	1/80	3/80	0/80	2/80	0/80	0/80	0/80	0/80
		扁平上皮癌	M	2/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80
		線維肉腫	M	0/80	0/80	2/80	3/80	1/80	0/80	1/80	0/80	0/80	1/80
		血管肉腫	M	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80
		神経線維肉腫	M	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80
	脊髄	星状膠細胞腫	M	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80	
	脾臓	血管肉腫	M	0/80	2/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	
	腺胃	癌	M	0/80	0/80	0/80	0/80	1/80	0/79	0/80	0/80	0/80	
	尾	角化棘細胞腫	B	0/5	0/6	0/9	0/4	0/11	-	0/4	0/2	1/2	0/4
		血管肉腫	M	0/5	0/6	0/9	0/4	0/11	-	0/4	1/2	0/2	0/4
		神経線維肉腫	M	0/5	0/6	1/9	0/4	0/11	-	1/4	1/2	0/2	0/4
	歯	歯牙腫	B	-	-	-	-	-	-	-	-	1/1	-
	精巣	間細胞腫	B	0/80	1/79	2/80	3/80	2/80	-	-	-	-	-
	甲状腺	C-細胞腺腫	B	8/80	13/80	↑ 17/80	16/80	5/80	7/80	13/79	9/80	↑ 17/80	↑ 16/80
		C-細胞癌	M	5/80	1/80	1/80	1/80	3/80	2/80	2/79	1/80	1/80	1/80
C-細胞腺腫/癌合計数		-	13/80	14/80	18/80	17/80	8/80	9/80	15/79	10/80	18/80	17/80	
濾胞細胞腺腫		B	7/80	↓ 0/80	2/80	2/80	6/80	0/80	3/79	1/80	0/80	1/80	
濾胞細胞癌		M	2/80	0/80	5/80	3/80	1/80	2/80	0/79	1/80	0/80	0/80	
舌	扁平上皮乳頭腫	B	-	1/1	-	-	-	-	-	-	-	-	

Fisher-Irwin exact test, ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01, B: 良性腫瘍, M: 悪性腫瘍
 -: 病理組織学的検査を実施しなかった。

表 2-4 (続き) 腫瘍性病変の発生率表-全動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌					
			投 与 量 (ppm)										
			0	150	500	1500	3000	0	150	500	1500	3000	
全動物	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	
	膀胱	平滑筋腫	B	0/77	0/78	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/79	0/79
		移行上皮乳頭腫	B	0/77	0/78	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/79	0/79
	子宮	内膜間質ポリープ	B	-	-	-	-	-	3/80	1/80	2/80	6/80	5/79
		癌	M	-	-	-	-	-	1/80	0/80	0/80	1/80	1/79
		神経鞘腫	M	-	-	-	-	-	1/80	0/80	0/80	0/80	0/79
	腫	線維腫	B	-	-	-	-	-	0/79	0/80	0/80	0/80	1/79
		扁平上皮癌	M	-	-	-	-	-	0/79	1/80	0/80	1/80	0/79
	検査動物数			80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	腫瘍数		良 性	90	99	94	107	83	98	112	114	120	121
悪 性			26	8	24	14	21	38	45	53	52	41	
腫瘍総数			116	107	118	121	104	136	157	167	172	163	
担腫瘍動物数		良 性	58	65	58	56	50	66	56	61	60	59	
		悪 性	21	7	21	13	19	30	29	34	29	25	
担腫瘍動物数			79	72	79	69	69	96	85	95	89	84	

Fisher-Irwin exact test. ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍

-: 病理組織学的検査を実施しなかった。

(14) クロチアニジンのマウスを用いた18か月間混餌投与による発がん性試験

(資料 1-14)

試験機関：Covance Laboratories, Madison
(米国) [GLP対応]

報告書作成年：2000年

検体の純度：

試験動物：CrI:CD-1[®](ICR)BR VAF/Plus[®]マウス、1群雌雄各50匹

試験開始時35~41日齢(体重；雄19.8g~33.8g、雌15.8g~25.9g)

最終計画殺は投与18か月時に実施した。なお全投与期間を通じて動物は個体別に飼育した。

試験期間：18か月間(1997年10月10日~1999年4月19日)

投与方法：検体を0、100、350、700及び1250ppmの濃度で飼料に混入して試験を開始したが1250ppm投与群において軽微な毒性徴候しか認められなかったため、試験開始5週時より700ppm投与群を2000ppmへ投与量を上げた。その結果、2000ppm投与群において体重増加抑制が認められたが依然として最大耐量に達していないと考えられたため、試験開始11週時より2000ppm投与群を2500ppmへ投与量を上げた。その後、死亡及び過度の体重増加抑制が認められ最大耐量を超えていると考えられたため、投与開始35週時より投与量を2500ppmから体重増加抑制の程度に応じて雄2000ppm、雌1800ppmへ変更した。

0、100、350及び1250ppm投与群については18か月間にわたって継続して摂食させた。検体を混入した飼料は約2週間に1回調製した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率：一般状態及び生死を少なくとも1日2回観察し、週1回触診を含む詳細な検査を実施した。

1250及び2000/1800ppm投与群の雌雄において非外傷性の異常発声が認められた。この所見は用量相関的であったことから検体投与に起因したものと考えられた。しかしこの所見に関連した病理組織学的及びその他の検査項目には変化が認められなかったことから、検体投与による有害な影響とは考えられなかった。その他はこの系統のマウスに通常見られ

る所見であり、検体投与に起因したものと考えられなかった。
 試験終了時の死亡率は次表の通りであった。
 検体の発がん性を検索するのに十分な生存数であると考えられた。

投与量 (ppm)	死亡率 (%)	
	雄	雌
0	32	20
100	16	14
350	40	42
1250	20	24
2000	32	-
1800	-	54

体 重 変 化 : 個体別の体重は試験開始時、1~14週時は週1回、その後は4週間に1回すべての生存動物の体重を測定した。また血液検査採血後の動物の健康状態を確認するために投与開始55週時に測定した。試験期間を通じての体重増加量について下表に概要を示す。

時 期	投 与 量 (ppm)							
	雄				雌			
	100	350	1250	2000	100	350	1250	1800
1~50週	93.3	92.7	87.3*	68.0**	101	93.3	76.7**	67.5**
1~78週	93.2	90.1	90.7	76.4**	98.4	86.5	73.6**	64.8**

注) Dunnett's test、*: p<0.05、**: p<0.01

表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す。

1250及び2000/1800ppm投与群の雌雄で対照群と比較して有意な週平均体重の低下が認められた(対照群と比較して2000ppm投与群雄:4.0%~18%低下、1800ppm投与群雌:5.0%~17%低下、1250ppm投与群雄:4.0%~6.0%低下、1250ppm投与群雌:7.0%~13%低下)。100ppm投与群雌及び350ppm投与群雌雄においては試験期間を通じて有意な低下は認められなかった。100ppm投与群の雄において時折有意な低下が認められたが、飼料摂取量と関連せず、偶発的なものと考えられた。

試験期間を通じた体重増加量を対照群と比較した場合、2000ppm投与群雄では23.6%、1800ppm投与群雌では35.2%、1250ppm投与群雌では26.4%の増加抑制が認められたことから、これらは最大耐量に到達しているものと考えられた。1250ppm投与群雄でも試験期間を通じて(特に試験開始時から1年目まで)体重増加抑制が認められ、検体投与に起因したものと考えられた。

100ppm 投与群雌及び 350ppm 投与群雌雄では何ら変化が認められなかった。100ppm 投与群の雄において統計学的に有意な低下が時折認められたが、飼料摂取量と相関していないことより検体投与に起因したものとは考えられなかった。

飼料摂取量及び飼料効率； 個体別の飼料摂取量は 1~14 週時まで週 1 回、その後は 4 週間に 1 回測定した。飼料効率は 1~14 週について計算した。週平均飼料摂取量について概略を下表に示す。

時 期	投 与 量 (ppm)							
	雄				雌			
	100	350	1250	2000	100	350	1250	1800
13 週時	94.5	96.4	97.5	79.0**	99.2	101	95.9	75.9**
25 週時	97.5	99.7	98.6	84.9**	104	110*	97.4	84.1**
37 週時	95.8	97.2	97.8	92.2*	105	105	97.1	95.6
53 週時	94.8	96.2	96.2	94.8	99.7	112	101	103
77 週時	96.9	95.8	96.7	92.8	102	107	96.9	88.9*

注) Dunnett's test、* : p<0.05、** : p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

2000ppm 投与群の雄及び 1800ppm 投与群の雌において試験期間を通じて全般的に統計学的に有意な低下が認められた (2000ppm 投与群雄 : 対照群値の 79.0%~92.5%、1800ppm 投与群雌 : 対照群値の 75.9%~88.9%)。1250ppm 投与群の雌雄では試験期間を通じて対照群と近似していた。100 及び 350ppm 投与群雌雄において、対照群と比較して時折有意な低下が認められたが、これは生物学的な変動によるものと考えられた。

検 体 摂 取 量； 投与期間中の平均検体摂取量は次表の通りであった。

投与量 (ppm)	検体摂取量 (mg/kg/day)	
	雄	雌
100	13.5	17.0
350	47.2	65.1
1250	171.4	215.9
2000	251.9 ^{a)}	-
1800	-	281.1 ^{a)}

a) : 35~79 週までの平均値を示す。

血 液 学 的 検 査； 投与開始 53 週及び 79 週時に全生存動物について血液塗抹標本を作製し、対照群及び 2000/1800ppm 投与群について白血球百分比を測定した。また切迫殺動物についても可能な限り実施した。

検査項目	検査時期 (週)	投 与 量 (ppm)							
		雄				雌			
		100	350	1250	2000	100	350	1250	1800
白血球百分比 (分葉核 好中球%)	79								129*
白血球百分比 (リンパ球%)	79								78.6*

注) Dunnett's test, *: p<0.05

表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す。

1800ppm 投与群の雌において対照群と比較して分葉核好中球%の有意な増加及びリンパ球%の有意な低下が認められた。これらの変化は雌のみに認められたものであり、また試験期間を通じて認められたものではなかったことから偶発的な変化であると考えられた。

臓 器 重 量

最終計画殺時まで生存した全ての動物を対象に以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓(胆嚢を含む)、肺、卵巣、脾臓、精巣。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目は下記の通りであった。

検査項目	投 与 量 (ppm)							
	雄				雌			
	100	350	1250	2000	100	350	1250	1800
剖検時の 体重				91.3*			87.7**	85.1**
脳重量								95.2**
脳/ 対体重比							110*	
心臓重量		91.0*	90.7**	87.3**				
心臓/対 脳重量比		92.3*	90.8**	88.8**				
腎臓重量	91.3*	91.1*	88.6**	83.2**				80.2*
腎臓/ 対体重比			89.8*	91.2*				
腎臓/対 脳重量比	91.2*		88.4**	84.3**				

注) Dunnett's test, *: p<0.05, **: p<0.01

表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す。

検査項目	投 与 量 (ppm)							
	雄				雌			
	100	350	1250	2000	100	350	1250	1800
肝臓重量							84.3*	82.5*
肝臓/対脳重量比							86.0*	
卵巣重量								259*
卵巣/対体重比								290*

注) Dunnett's test, *: p<0.05, **: p<0.01

表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す。

2000ppm 投与群の雄、1800 及び 1250ppm 投与群の雌において有意な剖検時の体重低下が認められた。この低下に起因して 1800ppm 投与群の雌において脳、腎臓及び肝臓重量に有意な低下が認められた。1250ppm 投与群の雌においても肝臓重量の有意な低下が認められた。

1800ppm 投与群の雌において卵巣重量及び卵巣/対体重比に有意な増加、350、1250 及び 2000ppm 投与群の雄においては心臓重量、心臓/対脳重量比の有意な低下、また全投与群雄において腎臓重量、1250 及び 2000ppm 投与群雄において腎臓/対体重比及び/対脳重量比に有意な低下が認められた。また 100ppm 投与群の雄において腎臓/対脳重量比の有意な低下が認められた。これらは病理組織学的検査において特異的な所見が認められなかったことから、検体投与に関連した変化ではないものと考えられた。

1250ppm 投与群の雌において脳/対体重比の有意な増加及び肝臓/対脳重量比の有意な低下が認められた。これらの変化は 1800ppm 投与群雌において認められなかったことから、検体投与に関連したものとは考えられなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時の全計画殺動物、途中死亡または切迫殺した動物を対象に肉眼的病理検査を実施した。

認められた全ての肉眼的病変は自然発生的なものであり、検体投与には関係ないものと考えられた。

病理組織学的検査；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製し、検鏡した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、子宮（頸部）、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼、骨髄（大腿骨）、心臓、回腸、空腸、腎臓、肉眼的病変部、肝臓（胆嚢を含む）、肺（気管支幹を含む）、リンパ節（頸下及び腸間膜）、乳腺（雌のみ）、腫瘤及び関連組織、筋肉（大腿）、視神経、卵巣、隣臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（顎下腺）、坐骨神経、精嚢、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、骨髄を含む胸骨、関節、胃、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、膀胱、子宮、陰。

[非腫瘍性病変] ; 認められた主な非腫瘍性病変を表 1-1～表 1-3 に示す。

途中死亡及び最終屠殺動物において肝臓に軽度から中等度の小葉中心性から小葉全体に及ぶ肝細胞肥大が、1250 及び 1800ppm 投与群の雌及び 100、1250 及び 2000ppm 投与群の雄で認められた。この所見は肝臓の薬物代謝酵素活性が誘導されたために認められたものであり、生体異物に対する薬理学的反応と考えられた。通常、化学物質を投与した場合によく発生する可逆的な生理機能の変化と考えられ、検体投与による有害な影響とは考えられなかった。

その他に対照群と比較して統計学的に有意差が認められた主な所見は下記の通りであった。

1. 子宮（頸部）：線維筋性過形成

途中死亡・切迫殺時の 1800ppm 投与群雌、最終計画殺及び全動物の 1250ppm 及び 1800ppm 投与群雌において対照群と比較して有意な所見数の増加が認められた。これは子宮において加齢でよく認められる嚢胞性内膜過形成の伸展を示すものと考えられ、検体投与に起因したものは考えられなかった。

2. 肺：うっ血

途中死亡・切迫殺時及び全動物の 1800ppm 投与群雌において対照群と比較して有意な所見数の増加が認められた。この所見は全例途中死亡・切迫殺時に認められたものであり、血液検査の採血実施時における麻酔によって影響を受けたものと考えられ、検体投与による影響とは考えられなかった。

3. 腎臓：腎盂拡張

最終計画殺時の 350 及び 1800ppm 投与群雌において対照群と比較して有意に所見数の増加が認められた。しかし全動物については 1800ppm 投与群雌において有意な所見数の増加が認められなかったことから検体投与に起因したものは考えられなかった。

4. 卵巣：嚢胞

最終計画殺時の 1250 及び 1800ppm 投与群雌において対照群と比較して有意に所見数の増加が認められた。しかし全動物についてはいずれの投与群においても有意な所見数の増加は認められなかった。また発生頻度は対照群雌 31/50 例 (62.0%) に対して 1800ppm 投与群雌では 30/49 例 (61.2%) であり、背景データ (43.1～66.7%) の範囲内であったことから検体投与に起因したものは考えられなかった。

5. 顎下腺：腺萎縮

最終計画殺時の 1800ppm 投与群雌において対照群と比較して有意に所見数の増加が認められた。しかし全動物については有意な差が認められなかったことから、検体投与に起因したものは考えられなかった。

6. 脾臓：髄外造血

最終計画殺時の1800ppm投与群雌において対照群と比較して有意な所見数の増加が認められた。しかし全動物については有意な差は認められなかった。また発生頻度は対照群雌 24/50 例 (48.0%) に対して1800ppm投与群雌 25/50 例 (50.0%) であり、背景データ (0~75.0%) の範囲内であったことから、検体投与に起因したものととは考えられなかった。

7. 前胃：角化亢進

最終計画殺時の1800ppm投与群雌において対照群と比較して有意に所見数の増加が認められた。しかし全動物については有意な差は認められなかったことから検体投与に起因したものととは考えられなかった。

8. 胸腺：後鰓嚢胞

最終計画殺時の1250及び2000ppm投与群の雄において対照群と比較して有意な所見数の増加が認められた。しかし全動物については2000ppm投与群雄において有意な差は認められず、用量相関性も認められなかった。この所見は胸腺の正常な胚発育の遺残であるものと考えられ、検体投与に起因したものととは考えられなかった。

9. 脾臓：リンパ球浸潤

最終計画殺時及び全動物時の1800ppm投与群雌において対照群と比較して有意な所見数の減少が認められた。全動物における発生頻度は対照群雌 12/50 例 (24.0%) に対して1800ppm投与群雌 2/50 例 (4.0%) であり、背景データ (0~38.0%) の範囲内であったことから、検体投与に起因したものととは考えられなかった。

10. 副腎皮質：うっ血

全動物の1800ppm投与群雌において対照群と比較して有意に所見数の増加が認められたが、発生がみられたのは全て途中計画殺・切迫殺動物においてであった。この所見は血管の充血を示した非特異的な変化であり、屠殺時の麻酔の影響によって認められる場合もあり、また瀕死状態の後に死亡した動物において発生する場合もある。一般的にこの所見は毒性学的に意義のある変化とは考えられないことから、検体投与に起因したものととは考えられなかった。

11. 顎下腺：リンパ球浸潤

全動物の1800ppm投与群雌において対照群と比較して有意な所見数の減少が認められた。この発生頻度は対照群雌 18/50 例 (36.0%) に対して1800ppm投与群雌では 6/50 例 (12.0%) であり、背景データ (6.7~54.0%) の範囲内であったことから、検体投与に起因したものととは考えられなかった。

〔腫瘍性病変〕：認められた全ての腫瘍性病変を表 2-1～表 2-3 に示す。

対照群を含む全投与群の種々の臓器及び組織に腫瘍の発生が認められたが、腫瘍発生率の統計学的比較において有意差の認められた所見はなく、CD-1 系マウスで一般的に認められる自然発生的な腫瘍であった。

以上の結果より、クロチアニジンの 18 か月間混餌投与によるマウスの発がん性試験における影響として、1250 及び 2000/1800ppm 投与群雌雄において有意な体重増加抑制が、また 2000/1800ppm 投与群雌雄において飼料摂取量の低下が見られたことから、本試験における無毒性量は 350ppm (雄：47.2mg/kg/day、雌：65.1mg/kg/day) と判断される。また、催腫瘍性はないものと判断される。

表 1-1 主な非腫瘍性病変の発生率表-途中死亡・切迫殺動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			投 与 量 (ppm)									
			0	100	350	1250	2000	0	100	350	1250	1800
	検査動物数		16	8	20	10	16	10	7	21	12	27
	副腎皮質	うっ血	0/16	0/8	1/20	0/10	0/15	1/10	0/7	3/21	0/11	11/27
	顎下腺	腺萎縮	0/16	1/8	0/20	0/10	0/16	0/10	0/7	3/21	1/12	0/27
		リンパ球浸潤	3/16	3/8	3/20	1/10	0/16	1/10	1/7	2/21	2/12	1/27
	子宮(頸部)	線維筋性過形成	-	-	-	-	-	1/10	1/7	5/21	4/12	↑ 14/27
	子宮	嚢胞性内膜過形成	-	-	-	-	-	5/10	6/7	12/21	10/12	10/27
	心臓	アミロイド沈着	4/16	↑ 6/8	7/20	5/10	6/16	2/10	4/7	5/21	5/12	4/27
途中死亡	腎臓	アミロイド沈着	7/16	7/8	9/20	7/10	6/16	6/10	5/7	7/21	6/12	↓ 4/27
		腎盂拡張	0/18	0/8	1/20	0/10	1/16	0/10	0/7	1/21	3/12	0/27
		尿管変性	12/16	6/8	↓ 8/20	6/10	↓ 6/16	4/10	5/7	12/21	8/12	5/27
切迫殺	肝臓	アミロイド沈着	3/16	↑ 5/8	10/20	5/10	5/16	2/10	3/7	5/21	5/12	3/27
		肝細胞肥大	4/16	4/8	6/20	3/10	8/16	2/10	2/7	0/21	0/12	3/27
		壊死	0/16	1/8	↑ 5/20	0/10	0/16	0/10	1/7	1/21	3/12	0/27
	肺	うっ血	2/16	0/8	1/20	2/10	3/16	0/10	0/7	2/21	0/12	↑ 13/27
	胸腺	後鰓嚢胞	3/16	2/8	3/18	0/9	1/13	0/10	1/6	2/21	1/12	1/27
	脾臓	髓外造血	6/16	1/8	5/20	2/10	5/16	4/10	2/7	6/21	5/12	6/27
	脾臓	リンパ球浸潤	0/16	2/8	0/20	0/10	1/16	1/10	0/7	0/20	0/12	1/27
	乳腺(雌)	乳管拡張	-	-	-	-	-	0/9	↑ 3/6	↑ 7/20	4/12	0/25
	骨髄(胸骨)	顆粒球過形成	6/16	1/8	5/20	↓ 0/10	3/16	2/10	0/7	5/21	4/12	8/27
	精囊	精液膨満	5/16	3/8	↓ 1/20	3/10	↓ 0/16	-	-	-	-	-
	膀胱	リンパ球浸潤	0/16	2/7	3/20	↑ 4/10	4/16	2/10	1/7	4/20	4/12	6/27
	腺胃	粘膜小嚢腫	2/15	4/8	2/20	1/10	1/16	4/10	2/7	↓ 1/21	2/12	↓ 2/27
	前胃	角化亢進	3/15	2/8	4/20	5/10	4/16	2/10	3/7	9/21	5/12	4/27
	卵巣	嚢胞	-	-	-	-	-	4/10	4/7	15/21	5/12	10/27

Fisher-Irwin exact test, ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01, - : 病理組織学的検査を実施しなかった。

表1-2 主な非腫瘍性病変の発生率表-最終計画殺動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			投与量 (ppm)									
			0	100	350	1250	2000	0	100	350	1250	1800
	検査動物数		34	42	30	40	34	40	43	29	38	23
最終 計 画 殺	副腎皮質	被膜下細胞過形成	13/34	16/41	↑ 22/30	23/39	19/34	34/40	37/43	25/29	28/37	21/23
		うっ血	0/34	0/41	0/30	0/39	0/34	0/40	0/43	0/29	0/37	0/23
	大腿骨	骨内膜過形成	0/34	0/42	0/30	0/40	0/34	7/40	12/43	↑ 12/29	10/38	8/23
	胸骨	骨内膜過形成	0/34	0/42	0/30	0/40	0/34	10/40	14/43	↑ 14/29	12/38	8/23
	脳	鉍質沈着	7/34	14/42	↑ 14/30	11/40	13/34	12/40	11/43	6/29	13/38	7/23
	子宮 (頸部)	線維筋性過形成	-	-	-	-	-	13/40	11/43	7/29	↑ 23/38	↑ 15/23
	眼	角膜鉍質沈着	6/34	3/42	2/30	↓ 1/40	4/34	3/40	8/43	5/29	7/38	6/23
	胆嚢	リンパ球浸潤	2/34	3/42	2/30	2/39	1/34	1/40	5/41	↑ 5/29	0/38	1/23
	心臓	心筋変性	5/34	8/42	4/30	↑ 17/40	4/34	5/40	10/43	7/29	2/38	1/23
		脈管炎	1/34	↑ 8/42	3/30	2/40	2/34	1/40	2/43	2/29	4/38	1/23
	関節	軟骨変性	16/34	↓ 9/42	8/30	12/40	↓ 3/34	10/40	18/43	9/29	5/38	2/23
	腎臓	尿管管嚢胞	14/34	12/42	13/30	25/40	19/34	16/40	16/43	↓ 4/29	17/38	7/23
		腎盂拡張	2/34	4/42	1/30	4/40	1/34	0/40	4/43	↑ 4/29	0/38	↑ 3/23
		リンパ球浸潤	30/34	39/42	27/30	37/40	27/34	38/40	40/43	26/29	35/38	↓ 17/23
	肝臓	肝細胞肥大	13/34	↑ 30/42	9/30	24/40	↑ 32/34	3/40	3/43	3/29	↑ 11/38	↑ 12/23
		リンパ球浸潤	6/34	8/42	7/30	5/40	4/34	9/40	↓ 2/43	10/29	4/38	5/23
	顎下 リンパ節	色素沈着	0/34	↑ 5/41	0/30	0/40	0/34	3/40	3/43	3/28	3/38	1/23
	肺	うっ血	0/34	0/42	0/30	0/40	0/34	0/40	0/43	0/29	0/38	0/23
	胸間膜 リンパ節	リンパ球過形成	9/34	12/41	5/30	↓ 3/40	5/34	11/40	16/43	8/29	11/38	6/23
		急性炎症	0/34	2/41	1/30	2/40	2/34	6/40	↓ 1/43	6/29	4/38	2/23
骨髄 (大腿骨)	顆粒球過形成	1/34	3/42	↑ 7/30	6/40	4/34	2/40	5/43	4/29	4/38	1/23	
	色素沈着	0/34	0/42	↑ 4/30	0/40	1/34	0/40	0/43	0/29	0/38	0/23	
卵巣	嚢胞	-	-	-	-	-	27/40	28/43	23/29	↑ 34/38	↑ 20/22	

Fisher-Irwin exact test, ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01

- : 病理組織学的検査を実施しなかった。

表 1-2 (続き) 主な非腫瘍性病変の発生率表-最終計画殺動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			投 与 量 (ppm)									
			0	100	350	1250	2000	0	100	350	1250	1800
最終 計 画 殺	検査動物数		32	42	30	40	34	40	43	29	38	30
	脾臓	リンパ球 浸潤	2/34	2/42	1/30	2/40	2/34	11/40	5/43	6/29	11/38	↓ 1/23
	下垂体	嚢胞	4/33	↓ 0/40	0/29	2/40	1/34	0/40	1/43	2/29	1/38	3/23
	顎下腺	腺萎縮	4/34	1/42	1/30	1/40	1/34	0/40	0/43	1/29	1/38	↑ 4/23
		リンパ球 浸潤	11/34	19/42	10/30	19/40	10/34	17/40	16/43	8/29	11/38	5/23
	精囊	精液膨満	18/34	17/42	13/30	15/40	↓ 6/34	-	-	-	-	-
	脾臓	髄外造血	8/34	↑ 22/42	↑ 15/30	↑ 18/40	8/34	20/40	14/43	14/29	13/38	↑ 19/23
		リンパ球 過形成	2/34	5/42	0/30	1/40	2/34	5/40	↑ 13/43	5/29	6/38	2/23
	腺胃	粘膜小嚢腫	5/34	↓ 0/42	2/30	1/40	↓ 0/34	1/40	0/43	0/29	0/38	0/23
	前胃	角化亢進	0/34	↑ 6/42	3/30	3/40	1/34	1/40	1/43	3/29	3/38	↑ 5/23
	子宮	嚢胞性内膜 過形成	-	-	-	-	-	39/40	41/43	29/29	38/38	23/23
	胸腺	後嚢嚢胞	2/33	7/41	4/27	↑ 13/39	↑ 8/32	5/39	7/43	1/28	4/37	2/23
		リンパ球 過形成	10/33	10/41	8/27	9/39	↓ 2/32	22/39	31/43	17/28	22/37	↓ 7/23
	甲状腺	濾胞性嚢胞	23/33	24/42	16/30	↓ 16/40	22/34	19/40	15/43	↓ 6/29	14/38	10/23
		炎症	0/33	0/42	0/30	2/40	0/34	0/40	↑ 5/43	2/29	0/38	1/23

Fisher-Irwin exact test, ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01

- : 病理組織学的検査を実施しなかった。

表 1-3 主な非腫瘍性病変の発生率表-全動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			投 与 量 (ppm)									
			0	100	350	1250	2000	0	100	350	1250	1800
	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
全 動 物	副腎皮質	皮質萎縮	5/50	4/49	↓ 0/50	1/49	↓ 0/49	0/50	0/50	0/50	1/48	0/50
		うっ血	0/50	0/49	1/50	0/49	0/49	1/50	0/50	3/50	0/48	↑ 11/50
		被膜下細胞過形成	20/50	21/49	27/50	24/49	22/49	39/50	41/50	41/50	36/48	35/50
		褐色色素変性	16/50	14/49	11/50	18/49	17/49	30/50	33/50	34/50	34/48	↓ 19/50
	大腿骨	骨内膜過形成	0/50	1/50	4/50	0/50	0/50	9/50	14/50	16/50	16/50	12/50
	胸骨	骨内膜過形成	0/50	0/50	2/50	0/50	0/50	12/50	15/50	17/50	18/50	12/50
	脳	鉱質沈着	10/50	14/50	↑ 19/50	12/50	14/50	13/50	11/50	10/50	13/50	10/50
		空胞化	3/50	0/50	0/50	4/50	2/50	11/50	5/50	6/50	5/50	↓ 4/50
	子宮 (頸部)	線維筋性過形成	-	-	-	-	-	14/50	12/50	12/50	↑ 27/50	↑ 29/50
	眼	片側性変性 (眼球ろう)	5/50	↑ 13/50	5/50	9/50	12/50	5/50	10/50	6/50	6/50	↓ 0/50
		角膜 鉱質沈着	6/50	3/50	2/50	1/50	6/50	3/50	8/50	7/50	8/50	7/50
	心臓	アミロイド沈着	9/50	↑ 18/50	9/50	11/50	13/50	13/50	12/50	12/50	10/50	13/50
		心筋変性	8/50	10/50	9/50	↑ 20/50	8/50	6/50	10/50	9/50	5/50	1/50
		脈管炎	1/50	↑ 8/50	5/50	2/50	2/50	1/50	2/50	2/50	5/50	1/50
	回腸	アミロイド沈着	13/50	↑ 22/50	17/50	15/50	19/50	16/50	16/49	15/50	14/50	14/50
	関節	軟骨変性	21/50	↓ 11/50	↓ 11/50	15/50	↓ 5/50	11/50	18/50	12/50	7/50	↓ 4/50
	腎臓	尿細管囊胞	19/50	16/50	18/50	↑ 29/50	23/50	19/50	17/50	↓ 9/50	20/50	15/50
		アミロイド沈着	12/50	20/50	12/50	13/50	17/50	17/50	14/50	16/50	12/50	14/50
		尿細管変性	39/50	40/50	↓ 30/50	40/50	32/50	38/50	45/50	33/50	42/50	↓ 28/50
		腎盂拡張	2/50	4/50	2/50	4/50	2/50	0/50	4/50	↑ 5/50	3/50	3/50
リンパ球浸潤		41/50	43/50	38/50	44/50	33/50	43/50	42/50	↓ 34/50	42/50	↓ 33/50	

Fisher-Irwin exact test, ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01

- : 病理組織学的検査を実施しなかった。

表 1 - 3 (続き) 主な非腫瘍性病変の発生率表-全動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			投 与 量 (ppm)									
			0	100	350	1250	2000	0	100	350	1250	1800
	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
全動物	肝臓	アミロイド沈着	6/50	↑ 15/50	12/50	8/50	11/50	7/50	8/50	11/50	10/50	10/50
		壊死	1/50	2/50	6/50	1/50	0/50	3/50	2/50	2/50	5/60	1/50
		肝細胞肥大	17/50	↑ 34/50	15/50	↑ 27/50	↑ 40/50	5/50	5/50	3/50	11/50	↑ 15/50
		リンパ球浸潤	9/50	10/50	8/50	6/50	4/50	10/50	↓ 2/50	12/50	4/50	5/50
	胆嚢	リンパ球浸潤	2/50	3/50	2/49	2/49	2/50	1/50	5/47	5/50	0/50	1/50
	顎下リンパ節	色素沈着	0/50	↑ 5/49	1/50	1/50	0/49	4/50	5/50	8/49	6/49	2/50
	腸間膜リンパ節	リンパ球過形成	9/50	12/49	8/50	5/50	7/50	12/50	17/50	10/48	12/50	16/50
		急性炎症	5/50	2/49	3/50	3/50	4/50	8/50	↓ 2/50	8/48	4/50	↓ 2/50
	肺	うっ血	2/50	0/50	1/50	2/50	3/50	0/50	0/50	2/50	0/50	↑ 13/50
		リンパ球性炎症	1/50	5/50	3/50	2/50	1/50	8/50	10/50	8/50	11/50	↓ 1/50
	乳腺(雌)	乳管拡張	-	-	-	-	-	6/48	11/48	10/49	8/49	3/48
	骨髄(大腿骨)	顆粒球過形成	4/50	4/50	↑ 12/50	6/50	7/50	3/50	5/50	9/50	8/50	7/50
		色素沈着	0/50	0/50	4/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
	骨髄(胸骨)	色素沈着	2/50	↑ 8/50	6/50	6/50	3/50	1/50	0/50	1/50	1/50	0/50
		顆粒球過形成	8/50	5/50	11/50	6/50	7/50	4/50	5/50	8/50	9/50	9/50
視神経	片側性変性	7/49	7/49	8/48	↑ 15/49	11/49	7/45	8/49	7/48	7/50	8/48	
卵巣	嚢胞	-	-	-	-	-	31/50	32/50	38/50	39/50	30/49	

Fisher-Irwin exact test, ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01

- : 病理組織学的検査を実施しなかった。

表 1-3 (続き) 主な非腫瘍性病変の発生率表-全動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			投 与 量 (ppm)									
			0	100	350	1250	2000	0	100	350	1250	1800
	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
全動物	脾臓	リンパ球浸潤	2/50	4/50	1/50	2/50	3/50	12/50	5/50	6/49	11/50	↓ 2/50
	下垂体	嚢胞	5/49	2/48	1/49	2/49	1/50	0/50	1/50	3/50	1/50	3/50
	顎下腺	リンパ球浸潤	14/50	22/50	13/50	20/50	10/50	18/50	17/50	10/50	13/50	↓ 6/50
		腺萎縮	4/50	2/50	1/50	1/50	1/50	0/50	0/50	4/50	2/50	4/50
	精囊	精液膨満	23/50	20/50	↓ 14/50	18/50	↓ 6/50	-	-	-	-	-
	脾臓	髄外造血	14/50	↑ 23/50	20/50	20/50	13/50	24/50	16/50	20/50	18/50	25/50
		リンパ球過形成	2/50	6/50	1/50	1/50	2/50	5/50	↑ 13/50	5/50	7/50	10/50
	腺胃	粘膜小嚢腫	7/49	4/50	4/50	2/50	↓ 1/50	5/50	2/50	1/50	2/50	2/50
	前胃	角化亢進	3/49	8/50	7/50	8/50	5/50	3/50	4/50	↑ 12/50	8/50	9/50
	精巣	精細管変性	11/50	↑ 21/50	19/50	14/50	11/50	-	-	-	-	-
	膀胱	リンパ球浸潤	6/50	9/49	6/50	6/50	10/50	20/50	19/50	19/49	28/49	16/49
	胸腺	後嚢嚢胞	5/49	9/49	7/45	↑ 13/48	9/45	5/49	8/49	3/49	5/49	3/50
		リンパ球過形成	11/49	11/49	9/45	9/48	↓ 2/45	23/49	31/49	19/49	23/49	↓ 14/50
	甲状腺	濾胞性嚢胞	31/49	27/50	23/50	↓ 20/50	25/50	25/50	17/50	17/50	21/50	19/50
炎症		0/49	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	↑ 5/50	2/50	0/50	1/50	
子宮	嚢胞性内膜過形成	-	-	-	-	-	44/50	47/50	41/50	48/50	↓ 33/50	

Fisher-Irwin exact test, ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01

- : 病理組織学的検査を実施しなかった。

表 2-1 腫瘍性病変の発生率表-途中死亡・切迫殺動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌					
			投 与 量 (ppm)										
			0	100	350	1250	2000	0	100	350	1250	1800	
途中死亡・切迫殺	検査動物数		16	8	20	10	16	10	7	21	12	27	
	大腿骨	血管腫	B	0/16	0/8	0/20	0/10	0/16	0/10	1/7	0/21	0/12	0/27
	肝臓	肝細胞腺腫	B	0/16	0/8	1/20	0/10	0/16	0/10	0/7	0/21	0/12	0/27
		肝細胞癌	M	0/16	0/8	1/20	0/10	0/16	0/10	0/7	0/21	0/12	0/27
	肺	肺腺腫(肺胞/細気管支)	B	0/16	0/8	0/20	0/10	0/16	0/10	1/7	1/21	0/12	0/27
		肺癌(肺胞/細気管支)	M	0/16	0/8	1/20	0/10	0/16	1/10	0/7	0/21	0/12	0/27
	腸間膜リンパ節	血管肉腫	M	0/16	0/8	0/20	0/10	0/16	1/10	0/7	0/19	0/12	0/27
	副腎皮質	副腎皮質腺腫	B	0/16	1/8	0/20	0/10	0/15	0/10	0/7	0/21	0/11	0/27
	精囊	腺腫	B	0/16	1/8	0/20	0/10	0/16	-	-	-	-	-
	精巣	肉腫	M	0/16	1/8	0/20	0/10	0/16	-	-	-	-	-
	乳腺(雌)	腺癌	M	-	-	-	-	-	1/9	0/6	0/20	0/12	0/25
	子宮	間質肉腫	M	-	-	-	-	-	0/10	0/7	1/21	0/12	1/27
		内膜間質ポリープ	B	-	-	-	-	-	1/10	0/7	2/21	0/12	0/27
		平滑筋腫	B	-	-	-	-	-	0/10	0/7	1/21	0/12	0/27
	卵巣	卵管状腺腫	B	-	-	-	-	-	0/10	0/7	0/21	0/12	1/27
	造血系腫瘍	リンパ腫	M	1/16	0/8	2/20	0/10	2/16	3/10	0/7	6/21	0/12	0/27
		顆粒球性白血病	M	1/16	2/8	0/20	0/10	0/16	0/10	0/7	0/21	0/12	0/27
組織球肉腫		M	0/16	0/8	0/20	0/10	0/16	0/10	1/7	2/21	3/12	1/27	
尾	血管肉腫	M	0/1	-	-	0/1	-	-	1/2	-	-	0/1	

Fisher-Irwin exact test、↑↓: p<0.05、↑↑↓↓: p<0.01

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍

-: 病理組織学的検査を実施しなかった。

表 2-2 腫瘍性病変の発生率表-最終計画殺動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌					
			投 与 量 (ppm)										
			0	100	350	1250	2000	0	100	350	1250	1800	
	検査動物数		34	42	30	40	34	40	43	29	38	23	
最 終 計 画 殺 動 物	脳	肉腫様 髄膜腫	M	0/34	0/42	0/30	1/40	0/34	0/40	0/43	0/29	0/38	0/23
		肝臓	B	3/34	2/42	3/30	1/40	1/34	3/40	1/43	0/29	0/38	0/23
	肝臓	肝細胞癌	M	1/34	3/42	1/30	0/40	0/34	1/40	0/43	0/29	0/38	0/23
		血管肉腫	M	0/34	1/42	0/30	0/40	0/34	0/40	1/43	0/29	0/38	1/23
	胆嚢	ポリープ	B	0/34	0/42	1/30	0/39	0/34	0/40	0/41	0/29	0/38	0/23
		乳頭腫	B	0/34	0/42	0/30	0/39	0/34	1/40	0/41	0/29	1/38	0/23
	肺	肺腺腫 (肺胞/細 気管支)	B	4/34	4/42	2/30	3/40	5/34	2/40	3/43	2/29	2/38	3/23
		肺癌 (肺胞/細 気管支)	M	1/34	0/42	3/30	1/40	1/34	0/40	2/43	1/29	0/38	1/23
	腸間膜 リンパ節	血管腫	B	0/33	0/41	2/30	0/40	0/34	0/40	0/43	0/29	1/38	0/23
	脾臓	血管肉腫	M	0/34	1/42	0/30	0/40	0/34	0/40	0/43	0/29	0/38	0/23
	甲状腺	濾胞細胞 腺腫	B	1/33	1/42	0/30	2/40	0/34	1/40	0/43	0/29	0/38	0/23
	副腎皮質	副腎皮質 腺腫	B	1/34	0/41	0/30	0/39	0/34	0/40	0/43	0/29	0/37	0/23
		カプセル 細胞腺腫	B	0/34	0/41	0/30	0/39	0/34	0/40	0/43	1/29	0/37	0/23
		褐色 細胞腫	B	0/34	0/41	0/30	0/39	0/34	0/40	1/43	0/29	0/37	0/23
	下垂体	腺腫	B	0/33	0/40	0/29	0/40	1/34	4/40	2/43	2/29	1/38	0/23
	顎下腺	腺癌	M	0/34	0/42	0/30	0/40	0/34	0/40	1/43	0/29	0/38	0/23
	十二指腸	腺腫	B	0/34	0/42	0/30	1/40	0/34	0/40	0/43	0/29	0/38	0/23
	結腸	血管腫	B	0/34	1/42	0/30	0/40	0/34	0/40	0/42	0/29	0/38	0/23
	皮膚	脂肪腫	B	0/34	0/42	1/30	0/38	1/34	0/40	0/43	0/29	0/38	0/23
		扁平上皮 乳頭腫	B	0/34	0/42	0/30	0/38	0/34	0/40	0/43	1/29	0/38	0/23
乳腺(雌)	腺癌	M	-	-	-	-	-	0/39	1/42	0/29	0/37	0/23	
	悪性 腺表皮癌	M	-	-	-	-	-	1/39	0/42	0/29	0/37	0/23	
	腺腫	B	-	-	-	-	-	0/39	1/42	0/29	0/37	0/23	

Fisher-Irwin exact test, ↑ ↓ : p<0.05, ∩ U : p<0.01

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍

- : 病理組織学的検査を実施しなかった。

表 2-2 (続き) 腫瘍性病変の発生率表-最終計画殺動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			投 与 量 (ppm)									
			0	100	350	1250	2000	0	100	350	1250	1800
最終 計 画 殺	検査動物数		34	42	30	40	34	40	43	29	38	23
	子宮 (頸部)	平滑筋腫 B	-	-	-	-	-	0/40	0/43	1/29	0/38	0/23
		平滑筋肉腫 M	-	-	-	-	-	0/40	2/43	0/29	0/38	0/23
		線維筋性ポリープ B	-	-	-	-	-	0/40	0/43	0/29	0/38	1/23
	子宮	間質肉腫 M	-	-	-	-	-	0/40	1/43	2/29	0/38	0/23
		内膜間質ポリープ B	-	-	-	-	-	1/40	1/43	1/29	2/38	0/23
		平滑筋腫 B	-	-	-	-	-	2/40	2/43	0/29	1/38	0/23
		平滑筋肉腫 M	-	-	-	-	-	0/40	0/43	1/29	0/38	0/23
		血管腫 B	-	-	-	-	-	0/40	0/43	0/29	2/38	0/23
	卵巣	顆粒膜細胞腫 M	-	-	-	-	-	1/40	0/43	0/29	0/38	0/22
		顆粒膜細胞腫 B	-	-	-	-	-	0/40	1/43	0/29	0/38	0/22
		血管腫 B	-	-	-	-	-	0/40	0/43	0/29	0/38	1/22
		乳頭状腺腫 B	-	-	-	-	-	0/40	0/43	0/29	1/38	0/22
	膵	平滑筋腫 B	-	-	-	-	-	0/40	1/43	0/29	0/38	0/23
		平滑筋肉腫 M	-	-	-	-	-	0/40	0/43	1/29	0/38	0/23
	造血系腫瘍	リンパ腫 M	0/34	1/42	1/30	1/40	0/34	4/40	3/43	6/29	4/38	0/23
		組織球肉腫 M	0/34	0/42	0/30	0/40	0/34	0/40	1/43	0/29	0/38	0/23
ハーダー腺	腺腫 B	1/1	1/1	-	0/1	-	0/2	-	1/1	-	-	
尿道球腺	腺腫 B	-	1/1	-	-	-	-	-	-	-	-	
脂肪組織	線維肉腫 M	-	-	-	-	-	-	0/2	-	1/1	-	

Fisher-Irwin exact test, ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01

B : 良性腫瘍、M : 悪性腫瘍

- : 病理組織学的検査を実施しなかった。

表2-3 腫瘍性病変の発生率表-全動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌					
			投 与 量 (ppm)										
			0	100	350	1250	2000	0	100	350	1250	1800	
全動物	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	大腿骨	血管腫	B	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50
	脳	肉腫様髄膜腫	M	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
	肝臓	肝細胞腺腫	B	3/50	2/50	4/50	1/50	1/50	3/50	1/50	0/50	0/50	0/50
		肝細胞癌	M	1/50	3/50	2/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50
		血管肉腫	M	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	1/50
	胆嚢	ポリープ	B	0/50	0/50	1/49	0/49	0/50	0/50	0/47	0/50	0/50	0/50
		乳頭腫	B	0/50	0/50	0/49	0/49	0/50	1/50	0/47	0/50	1/50	0/50
	肺	肺腺腫(肺胞/細気管支)	B	4/50	4/50	2/50	3/50	5/50	2/50	4/50	3/50	2/50	3/50
		肺癌(肺胞/細気管支)	M	1/50	0/50	4/50	1/50	1/50	1/50	2/50	1/50	0/50	1/50
	腸間膜リンパ節	血管肉腫	M	0/50	0/49	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/48	0/50	0/50
		血管腫	B	0/50	0/49	2/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/48	1/50	0/50
	脾臓	血管肉腫	M	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
	甲状腺	濾胞細胞腺腫	B	1/49	1/50	0/50	2/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50
	副腎皮質	副腎皮質腺腫	B	1/50	1/49	0/50	0/49	0/49	0/50	0/50	0/50	0/48	0/50
		カプセル細胞腺腫	B	0/50	0/49	0/50	0/49	0/49	0/50	0/50	1/50	0/48	0/50
		褐色細胞腫	B	0/50	0/49	0/50	0/49	0/49	0/50	1/50	0/50	0/48	0/50
	下垂体	腺腫	B	0/49	0/48	0/49	0/49	1/50	4/50	2/50	2/50	1/50	0/50
	顎下腺	腺癌	M	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50
	十二指腸	腺腫	B	0/49	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/49	0/50	0/50
	結腸	血管腫	B	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/49	0/50	0/50	0/50
	精嚢	腺腫	B	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	-	-	-	-	-
	精巣	肉腫	M	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	-	-	-	-	-
皮膚	脂肪腫	B	0/50	0/50	1/50	0/48	1/50	0/49	0/50	0/50	0/50	0/50	
	扁平上皮乳頭腫	B	0/50	0/50	0/50	0/48	0/50	0/49	0/50	1/50	0/50	0/50	

Fisher-Irwin exact test, ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍

- : 病理組織学的検査を実施しなかった。

表2-3 (続き) 腫瘍性病変の発生率表-全動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			投 与 量 (ppm)									
			0	100	350	1250	2000	0	100	350	1250	1800
検査動物数			50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
乳 腺 (雌)	腺癌	M	-	-	-	-	-	1/48	1/48	0/49	0/49	0/48
	悪性腺表皮癌	M	-	-	-	-	-	1/48	0/48	0/49	0/49	0/48
	腺腫	B	-	-	-	-	-	0/50	1/50	0/49	0/49	0/48
子宮 (頸部)	平滑筋腫	B	-	-	-	-	-	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50
	平滑筋肉腫	M	-	-	-	-	-	0/50	2/50	0/50	0/50	0/50
	線維筋性ポリープ	B	-	-	-	-	-	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50
子宮	間質肉腫	M	-	-	-	-	-	0/50	1/50	3/50	0/50	1/50
	内膜間質ポリープ	B	-	-	-	-	-	2/50	1/50	3/50	2/50	0/50
	平滑筋腫	B	-	-	-	-	-	2/50	2/50	1/50	1/50	0/50
	平滑筋肉腫	M	-	-	-	-	-	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50
	血管腫	B	-	-	-	-	-	0/50	0/50	0/50	2/50	0/50
卵 巢	卵管状腺腫	B	-	-	-	-	-	0/50	0/50	0/50	0/50	1/49
	顆粒膜細胞腫	B	-	-	-	-	-	0/50	1/50	0/50	0/50	0/49
	血管腫	B	-	-	-	-	-	0/50	0/50	0/50	0/50	1/49
	乳頭状腺腫	B	-	-	-	-	-	0/50	0/50	0/50	1/50	0/49
	顆粒膜細胞腫	M	-	-	-	-	-	1/50	0/50	0/50	0/50	0/49
膣	平滑筋腫	B	-	-	-	-	-	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50
	平滑筋肉腫	M	-	-	-	-	-	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50
造血系腫瘍	リンパ腫	M	1/50	1/50	3/50	1/50	2/50	7/50	3/50	12/50	4/50	0/50
	組織球肉腫	M	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	2/50	2/50	3/50	1/50
	顆粒球性白血病	M	1/50	2/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50

Fisher-Irwin exact test, ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01

B: 良性腫瘍, M: 悪性腫瘍

-: 病理組織学的検査を実施しなかった。

表 2-3 (続き) 腫瘍性病変の発生率表-全動物

検査時期	臓器	所見	雄					雌					
			投 与 量 (ppm)										
			0	100	350	1250	2000	0	100	350	1250	1800	
全動物	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	尿道球腺	腺腫 B	0/1	1/2	0/1	-	-	-	-	-	-	-	-
	ハーダー腺	腺腫 B	1/2	1/1	-	0/1	0/1	0/2	-	1/1	-	-	-
	尾	血管肉腫 M	0/1	0/2	0/2	0/1	-	0/1	1/3	0/1	0/1	0/1	0/1
	脂肪組織	線維肉腫 M	-	-	-	-	-	0/1	0/2	0/2	1/1	-	-
検査動物数			50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
腫瘍数		良 性	11	13	10	7	8	15	15	13	11	6	
		悪 性	4	9	9	3	3	13	14	20	8	4	
腫瘍総数			15	22	19	10	11	28	29	33	19	10	
担腫瘍動物数		良 性	8	12	10	6	7	14	13	12	9	6	
		悪 性	4	7	9	3	3	12	12	19	8	4	
担腫瘍動物数			12	19	19	9	10	26	25	31	17	10	

Fisher-Irwin exact test, ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01

B : 良性腫瘍、M : 悪性腫瘍

- : 病理組織学的検査を実施しなかった。

(15) クロチアニジンのイヌを用いた12か月間混餌投与による慢性毒性試験 (資料1-15)

試験機関 : Covance Laboratories, Vienna
(米国) [GLP対応]

報告書作成年 : 2000年

検体の純度 :

試験動物 : 純系ビーグル犬、1群雌雄各4匹

試験開始時約6~7か月齢 (体重 : 雄9.3~12.8kg、雌8.5~11.0kg)

試験期間 : 12か月間 (1998年9月4日~1999年9月9日)

投与方法 : 検体を0、325、650、1500及び2000ppmの濃度で飼料に混入し、12か月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を少なくとも1日1回観察し、詳細な身体検査を週1回実施した。

全ての動物は試験終了時まで生存した。一般状態では1500ppm投与群の雌及び2000ppm投与群雌雄において耳に局所的な紅斑が認められた。この所見は用量相関的に認められたことより、検体投与に起因したものと考えられたが、これに関連した全身的な変化は認められなかった。その他の所見については検体投与に関連した変化は見られなかった。

体重変化；個体別体重は試験開始前、試験期間中は週1回及び53週時に測定した。試験1～2週及び1～53週時における体重の変動値を次表に示す。

時期	投 与 量 (ppm)									
	雄					雌				
	0	325	650	1500	2000	0	325	650	1500	2000
1～2週	0.3	0.3	0.4	-0.1	-0.2*	0.2	0.2	0.2	0.0	-0.1
1～53週	1.3	1.7	3.3	1.8	1.2	1.5	1.8	1.9	1.7	0.8

注) Dunnett's test, *: $p < 0.05$

表中の数値は体重増加量 (kg) を表す。

2000ppm投与群の雄において投与開始直後に、対照群と比較して有意な体重低下が認められた。また試験期間(1-53週)を通じた体重増加量について比較した場合、統計学的有意差は認められなかったものの2000ppm投与群の雌は対照群と比較して軽度な体重増加抑制が認められた。これらの変動は検体投与に起因したものと考えられた。325、650及び1500ppm投与群雌雄においては検体投与に関連した影響は認められなかった。

飼料摂取量及び飼料効率；個体別の飼料摂取量は試験期間中、週1回測定した。

試験1～2週及び1～53週時における飼料摂取量の概要を次表に示す。

時期	投 与 量 (ppm)							
	雄				雌			
	325	650	1500	2000	325	650	1500	2000
1～2週	117	111	106	88.9	100	94.4	100	77.6*
1～53週	103	110	103	101	106	87.4	93.6	95.2

注) Dunnett's test, *: $p < 0.05$

表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す。

2000ppm 投与群雌において投与開始 1~2 週時に飼料摂取量の有意な低下が認められた。これは検体投与に起因した変化と考えられた。325、650 及び 1500ppm 投与群雌雄及び 2000ppm 投与群雄においては検体投与に関連した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通りであった。

投与量 (ppm)	検体摂取量 (mg/kg/day)	
	雄	雌
325	7.8	8.5
650	16.6	15.0
1500	36.3	40.1
2000	46.4	52.9

神 経 行 動 検 査 ; 26 週、38 週及び 53 週時に全動物を対象にして神経行動検査を実施した。

いずれの投与群においても検体投与に関連した変化は何ら認められなかった。

検 眼 鏡 検 査 ; 投与開始前及び 52 週時に全動物を対象にして検眼鏡検査を実施した。

いずれの投与群においても検体投与に関連した変化は何ら認められなかった。

血 液 学 的 検 査 ; 投与開始前 2 回、5 週、13 週、15 週 (2000ppm 投与群の雄 1 匹について診断のため実施)、26 週、39 週及び 52 週時に全動物を対象として一晩絶食後に以下の項目について実施した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、白血球数、白血球百分比、赤血球形態、網状赤血球数、プロトロンビン時間 (PT)、活性化トロンボプラスチン時間。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目は次表の通りであった。

検査項目	検査 時期 (週)	投 与 量 (ppm)							
		雄				雌			
		325	650	1500	2000	325	650	1500	2000
赤血球数	52								85.1*
網状赤血球 (%)	39							20.0*	40.0*
網状赤血球数	39							25.0*	25.0*
H b	52								83.0*
H t	52								81.9*
P T	-1								110*
	26					122*			
白血球数	5								54.5*
	39								72.6*
白血球百分比 (好中球数)	39								60.0*
白血球百分比 (リンパ球数)	5		76.2*	57.1*	64.3*				
白血球百分比 (単球数)	5								16.7*
	13								33.3*
白血球百分比 (好酸球数)	5								25.0*

注) Dunnett's test, *: $p < 0.05$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

2000ppm 投与群の雌雄において白血球数の減少が認められた。対照群と比較して有意差が認められたのは試験 5 及び 39 週時における 2000ppm 投与群の雌のみであったが、全般的に低下傾向にあった。また同投与群の雄においても同様に低下傾向にあった。この変化は検体投与に起因したものと考えられた。

2000ppm 投与群の雌雄において好中球数の低下が認められた。対照群と比較して有意差が認められたのは試験 39 週時における 2000ppm 投与群の雌のみであったが、2000ppm 投与群雌雄ともに全般的に低下傾向にあった。この変化は検体投与に起因したものと考えられた。

650、1500 及び 2000ppm 投与群雄において、試験 5 週時に対照群と比較してリンパ球数の有意な低下が認められた。これは対照群を含めた全投与群雄の試験開始前(-1 週及び-2 週時)からすでに低下傾向にあり、試験 5 週時の対照群値のみが軽度増加したために、上記投与群において有意な差として認められたものと考えられた。いずれの値も背景データの範囲内であり、検体投与に起因したものと考えられなかった。

2000ppm 投与群雌において試験 52 週時に対照群と比較して赤血球数、Hb 及び Ht の有意な低下が認められた。これらの変動は検査時期を通じて認められたものはなく、また MCV、MCH 及び MCHC に有意な低下が認められなかったことから検体投与に起因したものと考えられなかった。

1500ppm 及び 2000ppm 投与群の雌において試験 39 週時に対照群と比較して網状赤血球数及び%の有意な低下が認められた。これは 1500 及び 2000ppm 投与群の値が低下したことによるものではなく、対照群の値が上昇したために有意な差として低下が認められたものと考えられた。

2000ppm 投与群の雌において試験 5 週時に単球数及び好酸球数、試験 13 週時に単球数の有意な低下が認められた。これらの変化は軽微なものであり、試験期間を通じてみられたものではないことから検体投与に起因したものと考えられなかった。

2000ppm 投与群の雌(-1 週時)及び 325ppm 投与群の雌(26 週時)において対照群と比較して有意な PT 値の上昇が認められた。前者は投与開始前に認められた値であり、また後者は用量相関的ではなかったことから検体投与に起因したものと考えられなかった。

血液生化学検査；上記の血液学的検査と同一検査時期及び動物を対象として以下の項目について検査した。

グルコース、尿素窒素、クレアチンキナーゼ、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比(A/G比)、トリグリセライド、総ビリルビン、総コレステロール、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アルカリフォスファターゼ、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目は次表の通りであった。

検査項目	検査 時期 (週)	投 与 量 (ppm)							
		雄				雌			
		325	650	1500	2000	325	650	1500	2000
クレアチニン	26			120*					
	39				133*				
総コレステロール	-1			128*					
	13				137*				
GGT	52						300*	300*	
ナトリウム	-2					99.3*			
カリウム	-1		111*						
	13					115*			
ALT	13			64.3*	40.5*		68.4*	55.3*	36.8*
	26		70.8*	56.2*	37.5*			46.3*	31.7*
	39			58.1*	37.2*			48.8*	29.3*
	52			62.5*	45.0*			51.4*	27.0*

注) Dunnett's test, *: p<0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

1500 及び 2000ppm 投与群の雌雄において対照群と比較して ALT 値が有意に低下した。また 650ppm 投与群の雄で 26 週時に、雌でも 13 週時に有意な低下が認められた。この ALT 値の低下は用量相関的であったが、病理組織学的検査で何ら肝臓に対して検体投与に関連した変化は認められなかったことから有害な影響とは考えられなかった。

2000ppm 投与群の雄において 39 週時にクレアチニン値が、13 週時に総コレステロール値が対照群と比較して有意に上昇した。これらは一時的な変化であり、試験期間を通じてこの変動が認められなかったことから検体投与に関連したものとは考えられなかった。

1500ppm 投与群の雄において総コレステロール値の上昇(-1 週時)、650ppm 投与群の雄においてカリウム値の上昇(-1 週時)及び325ppm 投与群の雌においてナトリウム値の低下(-2 週時)が有意に認められた。これらの変化は試験開始前に認められたものであり、検体投与に起因したものととは考えられなかった。

1500ppm 投与群の雄において 26 週時にクレアチニン値の有意な上昇、650 及び 1500ppm 投与群の雌において 52 週時に GGT 値の有意な上昇、325ppm 投与群の雌において 13 週時にカリウム値の有意な上昇が認められた。これらの変化は用量相関性が認められなかったことから検体投与に関連したものととは考えられなかった。

尿 検 査 ; 上記の血液学的検査と同一検査時期及び動物を対象として以下の項目について検査した。
 外観、比重、量、pH、蛋白、ウロビリノーゲン、グルコース、ケトン、ビリルビン、潜血、尿沈査。
 いずれの投与群においても検体投与に関連した所見は認められなかった。

臓 器 重 量 ; 試験終了後、全動物を屠殺し、以下の臓器について重量を測定した。また対体重比及び対脳重量比も算出した。
 副腎、脳、肝臓(胆嚢を含む)、心臓、肺、腎臓、卵巣、下垂体、前立腺、脾臓、精巣(精巣上体を含む)、甲状腺(上皮小体を含む)、子宮。
 対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目は次表の通りであった。

検査項目	投 与 量 (ppm)							
	雄				雌			
	325	650	1500	2000	325	650	1500	2000
副腎/ 対体重比								146*

注) Dunnett's test、* : p<0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

2000ppm 投与群の雌において副腎の対体重比に有意な増加が認められたが、絶対重量に有意差は認められず、これに関連した病理組織学的変化も認められなかったことから検体投与に関連したものととは考えられなかった。

肉 眼 的 病 理 検 査 ; 試験終了時に全ての動物について肉眼的病理検査を実施した。
 いずれの投与群においても検体投与に関連した肉眼的病変は認められなかった。認められた肉眼的所見はいずれも自然発生によるものと考えられた。

病理組織学的検査；全動物を対象に以下組織について病理組織学的検査を実施した。

副腎、大動脈、脳、結腸、子宮及びその頸部、回腸、十二指腸、食道、眼（網膜及び視神経）、骨髄（大腿骨）、心臓、空腸、直腸、腎臓、肉眼的病変部、肝臓（胆嚢を含む）、肺（気管支幹を含む）、リンパ節（顎下及び腸間膜）、乳腺（雌のみ）、骨格筋（大腿）、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、盲腸、唾液腺（顎下腺）、坐骨神経、精嚢、皮膚、脊髓（頸部、胸部、腰部）、脾臓、骨髄を含む胸骨、胃、精巣（精巣上体を含む）、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、膈。

認められた全ての病変を表1に示す。

対照群を含めた全投与群の雌雄において肺に細気管支/血管周囲性リンパ球浸潤が、肝臓に炎症が多く動物で認められた。これらの所見の病理組織学的な所見の程度はいずれも軽微なものであった。また用量相関的な所見数の増加が認められなかったことから、検体投与に起因した所見とは考えられなかった。

その他の所見についても対照群と比較して検体投与群において所見数の増加が認められなかったことから、検体投与に起因したものは考えられなかった。

以上より、クロチアニジンをイヌに 325、650、1500 及び 2000ppm の投与量で 12 か月間混餌投与したところ、2000ppm 投与群雌雄において耳部に限局性紅斑、雄で投与開始 1 週時に有意な体重減少、雌で軽度な体重増加抑制及び投与開始時に飼料摂取量の低下、雌雄で白血球数、好中球数の減少及び ALT 値の低下が認められ、加えて 1500ppm 投与群の雌でも耳部の限局性紅斑、650 及び 1500ppm 投与群雌雄においても ALT 値の低下が認められたことから、本試験における無毒性量は 325ppm（雄 7.8mg/kg/day、雌 8.5mg/kg/day）と判断される。

申請者註）2000、1500 及び 650ppm 投与群雌雄で認められた ALT 値の低下は、病理組織学的検査で何ら肝臓に対して検体投与に関連した変化は認められなかったことから有害な影響とは考えられなかった。以上のことから、本試験における無毒性量は雄 1500ppm（36.3mg/kg/day）、雌 650ppm（15.0mg/kg/day）と判断される。

表1 全病理組織学的病変の発生率表

臓器	所見	雄					雌				
		投 与 量 (ppm)									
		0	325	650	1500	2000	0	325	650	1500	2000
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
下垂体	嚢胞	0/4	1/4	1/4	1/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	1/4
甲状腺	リンパ球浸潤	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4
上皮小体	嚢胞	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4	0/4	1/4	0/4
	炎症	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
肺	細気管支/血管周囲性 リンパ球浸潤	4/4	3/4	2/4	3/4	2/4	4/4	4/4	2/4	4/4	4/4
	間質性肺炎	1/4	2/4	3/4	2/4	0/4	2/4	1/4	1/4	2/4	2/4
	好酸球性細気管支炎/ 肺炎	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4	0/4	0/4
	肉芽腫性炎症	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
肝臓	炎症	4/4	4/4	4/4	4/4	3/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4
	空胞化	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4
胆嚢	リンパ球浸潤	1/4	2/4	0/4	2/4	2/4	2/4	2/4	4/4	3/4	0/4
腎臓	硝子円柱	1/4	1/4	0/4	1/4	1/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	炎症	0/4	1/4	0/4	1/4	1/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	尿細管再生	0/4	3/4	3/4	2/4	1/4	1/4	1/4	0/4	0/4	0/4
	糸球体脂質症	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	1/4
	腎盂腎炎	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4
	移行上皮過形成	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4
	移行上皮びらん	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4
腺腎	単核細胞浸潤増加	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4
十二指腸	陰窩腐瘍	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4
脾臓	萎縮	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
顎下 リンパ節	急性炎症	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
顎下腺	炎症	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
胸腺	リンパ球減少	1/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	1/4	0/4	0/4	1/4
精巣	萎縮	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	精細管空胞化	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
前立腺	炎症	0/4	0/4	1/4	1/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4

(6) 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性

(16) クロチアニジンのラットを用いた2世代繁殖試験

(資料1-16)

試験機関：Bayer Corporation (米国)

[GLP対応]

報告書作成年：2000年

検体の純度：

試験動物：Cri:CD[®]SD系ラット、1群雌雄各30匹

投与開始時7~8週齢(体重：雄261.0~272.3g、雌185.1~188.6g)

投与期間：F0世代：投与開始時からF1児離乳時までの雄約16週間、雌20週間

F1世代：離乳時からF2児離乳時までの雄約20週間、雌24週間

(1998年6月29日~1999年4月6日)

投与方法：検体を0、150、500及び2500ppm含有した飼料を自由に摂取させた。

なお、飼料に添加する際、コーンオイルに溶かして行った。

方法及び試験項目：概要を次表にまとめた。

一般状態及び死亡率：全動物の全検査期間に一般状態及び生死を毎日観察した。また親動物の詳細な観察を週1回行った。

体重：親動物について交配前投与期間(10週間)は週1回、妊娠期間中については妊娠0、6、13及び20日、授乳期間中については授乳0、4、7、14及び21日時に測定した。また出生児については授乳4、7、14及び21日時に測定した。

飼料摂取量：交配前には全ての動物について週1回、交配期間後の雄については最終屠殺するまで週1回、雌については妊娠及び授乳期間中の体重測定日と同じ日に測定した。

交配及び妊娠の確認：雌雄1対1で同居させ、膣栓及び/または膣垢中の精子の存在により交尾を確認し、妊娠は分娩により確認した。また、交配用雌動物は、交配前の3週間について性周期を検査した。

繁殖性に関する指標 ; 交尾率、受胎率、出産率、分娩率、交尾間隔、妊娠期間、同腹児数、生存児数、生存率、出生児の体重などにより評価した。

算出方法は次の通りである。

$$\text{交尾率} = (\text{交尾確認雌動物数} / \text{交配雌動物数}) \times 100$$

$$\text{受胎率} = (\text{妊娠雌動物数} / \text{交尾確認雌動物数}) \times 100$$

$$\text{出産率} = (\text{生児出産母動物数} / \text{妊娠雌動物数}) \times 100$$

$$\text{分娩率} = (\text{総出産児数} / \text{着床数}) \times 100$$

交尾間隔 = 雌雄同居から交尾確認までの日数

妊娠期間 = 交尾確認から分娩までの期間

肉眼的病理検査 ; 全ての F0 及び F1 親動物は F1 及び F2 出生児の離乳時に屠殺し、剖検した。また F2 出生児は離乳時に屠殺し、剖検した。

精子検査 ; F0 及び F1 雄親動物の対照群及び 2500ppm 投与群について、屠殺時に精巣の精子頭部数及び精巣上体の尾部精子数を測定し、精子の形態異常についても検査した。また精子の運動性については全雄親動物について検査した。

臓器重量 ; 親動物について以下の臓器重量を測定した。

卵巣、子宮（卵管及び頸部）、脳、下垂体、胸腺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、精巣上体、精囊（凝固腺及びその内容物を含む）及び前立腺。

離乳児については、各性各腹 1 匹ずつ以下の臓器重量を測定した。

脳、脾臓及び胸腺

病理組織学的検査 ; F0 及び F1 世代の対照群及び 2500ppm 投与群の全動物について以下の組織の標本を作製し、病理組織学的検査を実施した。また F1 世代の対照群及び 2500ppm 投与群の雌 10 匹について原始卵胞、卵胞腔及び黄体小胞数の定量も実施した。

副腎、子宮（卵管及び頸部）、精巣上体、肉眼的病変部、肝臓、卵巣、下垂体、前立腺、精巣、精囊/凝固腺及び膈。

児動物に関する検査 ; 母動物ごとに出産した産児数、死産児数、生存児数及び性比を検査し、児動物の生死、一般状態を観察し、体重を測定した。また F1 児動物について性成熟に関する検査（包皮分離齢及び膈開口齢の測定及びその時の体重測定）を行った。また F2 児動物について肛門-生殖結節間距離 (AGD) を測定した。また生存児について生後 4 日、7 日、14 日及び 21 日にそれぞれ匹数を調べ、個体別に体重を測定した。

$$\text{出生率} = (\text{出產生児数} / \text{総出産児数}) \times 100$$

$$4 \text{ 日生存率} = (\text{授乳 4 日 (児数調整前) の生存児数} / \text{出產生児数 (授乳 0 日)}) \times 100$$

$$\text{授乳率} = (\text{授乳 21 日 (離乳日) の生存児数} / \text{授乳 4 日 (児数調整後) の生存児数}) \times 100$$

世代	期間	作業手順	試験項目
F ₀	生育(10週)	約7-8週齢より投与開始	一般状態及び生死を毎日観察。体重及び飼料摂取量を週1回測定。
	交配(3週)	雌雄1対1で交配。交尾は膣栓及び膣垢中の精子で確認(妊娠0日)	交尾状況の観察(3週)。
	妊娠(3週)	(F ₁) -----	体重及び飼料摂取量を妊娠0、6、13及び20日に測定。
	出産-----		同腹児数、生存児数、性比及び死亡児数の測定、性成熟及び外表異常の検査。
授乳(3週)	出産後4日目に可能な限り、雌雄同数の合計8匹に調整。	一般状態及び生死を毎日観察。授乳0、4、7、14及び21日に体重及び飼料摂取量測定。屠殺及び死亡動物は剖検。	
F ₁	離乳-----	22日齢時に離乳。 離乳時より投与開始	親動物について剖検、臓器重量測定、精子検査及び病理組織学的検査。継代用以外の児動物を屠殺し、剖検及び臓器重量の測定。
	生育(18週)		F ₀ 世代に準ずる。
	交配(3週)		F ₀ 世代に準ずる。
	出産-----	(F ₂) -----	F ₁ 世代に準ずる。
授乳(3週)	F ₁ 世代に準ずる。	F ₁ 世代に準ずる。	
F ₂	離乳-----	22日齢時に離乳。	F ₁ 親動物を剖検、臓器重量の測定、精子検査及び病理組織学的検査。 F ₂ 出生児を剖検、臓器重量の測定、肛門-生殖結節間距離の測定。

結 果 : 結果を次表に示した。

< 親 動 物 > 2500ppm 投与群の両世代ともに生育、交配、妊娠及び授乳期間を通じ、対照群と比較して有意な体重増加抑制が認められた。また 500ppm 投与群の F0 世代では授乳期間を通じ対照群と比較して体重が低下傾向にあり、授乳 14 日目に統計学的に有意な差として認められた。これらは検体投与に起因した変化と考えられた。

2500ppm 投与群の両世代において雌雄ともに胸腺の絶対及び相対重量の有意な低下が認められた(ただし F0 世代雄の相対重量については有意差が認められなかった)。この変化は検体投与によるものと考えられた。胸腺重量はストレス状況下において変化しやすい組織であり、試験期間を通じて認められた体重増加抑制に起因した全身性ストレスによる間接的な影響の可能性も示唆される。なお、病理組織学的検査では顕著な所見は認められなかった。

2500ppm 投与群雌の F0 世代において卵巣の絶対及び相対重量が対照群と比較して有意に低下した。しかし F1 世代ではこのような有意な変化が認められず、病理組織学的検査においても検体投与に起因した所見は認められなかったことから検体投与への直接的な影響というよりは、試験期間を通じて認められた体重増加抑制に関連したものと考えられた。

また、2500ppm 投与群雌の両世代において子宮の絶対重量に有意な低下が認められた。しかし相対重量では低下傾向にあったものの有意な低下は認められず、病理組織学的検査においても検体投与に起因した所見は認められなかったことから検体投与への直接的な影響というよりは、この投与群で認められた親動物の体重増加抑制に関連したものと考えられた。

その他に 2500ppm 投与群で有意な臓器重量の変化が認められたが、試験期間中に認められた親動物の体重増加抑制に起因した二次的なものと考えられた。

全投与群の両世代ともに検体投与に起因した死亡例、一般症状所見、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査所見は認められなかった。

< 児 動 物 > 両世代の 2500ppm 投与群において出生児体重が対照群と比較して有意に低下した。また 500ppm 投与群でも F1 出生児の授乳 7~14 日間に有意な増加抑制が認められた。これらの変動は母動物で認められた体重増加抑制に起因したものであり、検体投与によるものと考えられた。

2500ppm 投与群及び 500ppm 投与群の F1 出生児において対照群と比べて有意な包皮分離齢の延長が、また 2500ppm 投与群の F1 出生児において有意な膈開口齢の延長が認められた。これらの性成熟遅延は、これら投与群でみられた体重増加抑制(発育抑制)に起因したものと考えられた。また肛門-生殖結節間距離には異常がみられなかった。

2500ppm 投与群の F1 及び F2 出生児において雌雄ともに脳、胸腺及び脾臓の絶対重量に有意な低下が認められた(ただし F2 出生児雌の脳重量については有意差が認められなかった)。脾臓については相対重量においても有意な低下が認められたことより、検体投与に起因したものと考えられた。胸腺については対照群と比較して相対重量に有意な変化が認められず、脳については有意な増加が認められたことから、これらの変動は出生児体重の低下に関連した変動と考えられた。また 500ppm 投与群雄の F1 出生児において胸腺の絶対重量に有意な低下が認められたが、相対重量及び F2 出生児において有意な低下が認められなかったことより、検体投与に関連したものととは考えられなかった。

< 繁殖能 >

性周期、交配能力及び繁殖能力への検体投与に関連した影響は何ら認められなかった。

両世代の 2500ppm 投与群の雄において精子運動能が対照群と比較して有意に低下したが、精子数及び精子形態には変化がなく、繁殖能にも影響が認められなかったこと、また病理組織学的検査においても生殖器系臓器に何ら検体投与に起因した所見が認められなかったことより、この精子運動能の低下はこの投与群の体重増加抑制に関連した変化と考えられた。

2500ppm 投与群において死産率が増加傾向にあったが、対照群と比較して有意差は認められず、その程度は軽微であった。また本試験施設の背景データの範囲(0-5.0%)内であったことより、検体投与に関連したものととは考えられなかった。

以上の結果より、クロチアニジンを飼料に混入してラット 2 世代にわたって投与した場合の無毒性量は、親動物に対する毒性に関しては 2500ppm 投与群の両世代において体重増加抑制及び胸腺重量の低下が認められたこと、また 500ppm 投与群の F0 世代において授乳期間に体重増加抑制が認められたことより、150ppm(雄: F0; 9.8mg/kg/day、F1; 10.7mg/kg/day、雌: F0; 11.5mg/kg/day、F1; 12.2mg/kg/day)であると判断される。

出生児に対する発育毒性に関しては、2500ppm 投与群の両世代において体重増加抑制及び脾臓重量の低下が認められたこと、また 500ppm 投与群の F1 出生児において授乳期間に体重増加抑制が認められたことから 150ppm(雄: F0; 9.8mg/kg/day、F1; 10.7mg/kg/day、雌: F0; 11.5mg/kg/day、F1; 12.2mg/kg/day)と判断される。

繁殖能に関してはいずれの投与群においても影響が見られなかったことより、2500ppm(雄: F0; 163.4mg/kg/day、F1; 195.7mg/kg/day、雌: F0; 188.8mg/kg/day、F1; 237.0mg/kg/day)であると判断される。

結果：

親	世代		親：F0 (児：F1)				親：F1 (児：F2)					
	投与量 (ppm)		0	150	500	2500	0	150	500	2500		
動物数	雄	雄	30	30	30	30	30	30	30	30		
		雌	30	30	30	30	30	30	30	30		
死亡数	雄	雄	0	0	0	0	0	0	0	0		
		雌	1	0	0	0	0	1	0	0		
一般状態	雄	検体投与に関連した所見なし				検体投与に関連した所見なし						
		雌	検体投与に関連した所見なし				検体投与に関連した所見なし					
動物	平均体重 (g)		雄	1週	309	313	318	294*	315	308	310	251**
		5週		421	424	428	389**	464	460	458	387**	
			生育期	10週	487	493	498	447**	550	551	551	452**
				15週	536	544	540	493**	594	600	610	497**
			妊娠期	1週	206	206	204	193**	203	205	202	171**
				5週	259	254	252	221**	267	269	261	225**
			授乳期	8週	276	269	267	236**	295	295	284	244**
				0日	287	284	281	251**	305	309	301	257**
				6日	307	302	298	266**	326	330	323	275**
				13日	331	327	319	288**	354	359	352	304**
				20日	408	402	398	352**	428	437	429	371**
				0日	309	304	295	270**	337	344	340	288**
				4日	331	324	318	277**	351	357	347	299**
				7日	336	330	327	288**	361	360	355	307**
				14日	360	351	337*	297**	377	378	378	323**
				21日	338	333	330	303**	350	355	351	305**
		平均飼料摂取量 (g/kg/day)	雄	71.7	71.3	70.4	73.3	75.8	77.2	77.3	87.7	
			雌	81.8	83.1	83.0	84.6	80.4	88.4	88.1	106.2	
		平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0	9.8	31.2	163.4	0	10.7	34.3	195.7	
			雌	0	11.5	36.8	188.8	0	12.2	39.0	237.0	

Dunnett's testあるいはFisher's exact test、*：p<0.05、**：p<0.01

	世 代		親 : F0 (児 : F1)				親 : F1 (児 : F2)			
	投与量 (ppm)		0	150	500	2500	0	150	500	2500
親	剖検時の体重	雄	-	102	100	90.9*	-	101	101	80.9*
		雌	-	99.5	99.8	93.9*	-	99.8	96.7	87.4*
親	脳重量	雄	-	100	101	99.9	-	99.4	99.4	95.3*
		雌	-	99.3	99.2	97.4	-	100	99.8	94.8*
親	腎臓重量	雄	-	95.9	94.0	86.2*	-	95.3	96.8	79.7*
		雌	-	101	101	93.8*	-	98.7	96.5	86.6*
親	肝臓重量	雄	-	102	102	90.7*	-	99.8	99.0	80.1*
		雌	-	99.1	98.5	86.4*	-	93.1	95.6	77.5*
動	脾臓重量	雄	-	99.1	98.5	86.4*	-	93.1	95.6	77.5*
		雌	-	97.3	103	87.7*	-	98.2	104	89.2*
動	精巣重量	雄	-	97.4	99.9	94.5	-	94.6	98.9	93.0*
		雌	-	96.5	96.2	95.9*	-	99.1	100	87.9*
物	精巣上体重量	雄	-	96.5	96.2	95.9*	-	99.1	100	87.9*
		雌	-	96.0	97.1	86.2	-	97.0	88.9	79.8*
物	前立腺重量	雄	-	96.0	97.1	86.2	-	97.0	88.9	79.8*
		雌	-	94.2	97.4	91.6*	-	101	101	86.1*
物	精囊重量	雄	-	94.2	97.4	91.6*	-	101	101	86.1*
		雌	-	96.6	93.4	83.8*	-	105	104	101
物	胸腺重量	雄	-	110	101	84.1*	-	104	263	71.2*
		雌	-	90.5	86.1	64.7*	-	83.4	93.9	59.4*
物	卵巣重量	雄	-	94.2	100	80.6*	-	99.1	95.7	88.8
		雌	-	90.5	95.1	74.7*	-	79.9	118	79.3*

Dunnett's test, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

注) 表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す。なお表中に掲載されていない臓器重量については、全投与群両世代ともに対照群と比較して有意な差が認められなかったことを示す。

	世 代		親 : F0 (児 : F1)				親 : F1 (児 : F2)			
	投与量 (ppm)		0	150	500	2500	0	150	500	2500
親	剖検時の体重	雄	-	102	100	90.9*	-	101	101	80.9*
		雌	-	99.5	99.8	93.9*	-	99.8	96.7	87.4*
親	副腎/対体重比	雄	-	100	100	110	-	100	100	111*
		雌	-	104	104	112	-	104	108	120*
親	脳/対体重比	雄	-	98.7	100	110*	-	99.2	98.6	118*
		雌	-	99.7	99.2	104	-	100	103	108*
動	腎臓/対体重比	雄	-	94.1*	93.1*	94.4	-	94.9	96.0	98.4
	精巣/対体重比	雄	-	95.9	99.0	103	-	94.0	97.7	115*
物	下垂体/対体重比	雄	-	104	95.8	104	-	105	100	118*
	胸腺/対体重比	雄	-	107	100	92.2	-	102	263	86.7*
雌		-	91.0	85.9	67.9*	-	83.5	97.8	68.1*	
物	精巣上体/対体重比	雄	-	94.9	96.8	94.6	-	98.3	99.2	108*
	精囊/対体重比	雄	-	94.5	92.0	90.9	-	104	103	124*
物	卵巢/対体重比	雌	-	93.7	100	84.4*	-	97.1	97.1	100
	子宮/対体重比	雌	-	90.9	94.7	80.4	-	79.9*	120	90.0*
物	肝臓/対体重比	雄	-	104	102	103	-	105	98.0	111*
		雌	-	104	102	103	-	105	98.0	111*

Dunnett's test, *: p<0.05, **: p<0.01

注) 表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。なお表中に掲載されていない臓器/対体重比については、全投与群両世代ともに対照群と比較して有意な差が認められなかったことを示す。

	世代		親：F0 (児：F1)				親：F1 (児：F2)			
	投与量 (ppm)		0	150	500	2500	0	150	500	2500
肉眼的病理検査	雄	検体投与に関連した異常所見なし				検体投与に関連した異常所見なし				
	雌									
病理組織学的検査	雄	検体投与に関連した異常所見なし				検体投与に関連した異常所見なし				
	雌									
親 動 物	交尾率 (%)	雌	89.7	100	100	100	93.3	96.6	93.3	93.3
	受胎率 (%)	雌	92.3	96.7	93.3	96.7	82.1	89.3	75.0	100
	出産率 (%)	雌	100	100	100	100	100	100	95.2	100
	分娩率 (%)	雌	89.8	90.5	94.5	94.0	91.8	93.4	87.4	87.8
	交尾間隔 (日)	雌	2.2	2.7	3.1	2.3	3.4	2.5	2.9	2.5
	妊娠期間 (日)	雌	22.0	22.3	22.1	22.0	22.0	22.2	22.1	22.3
	着床数	雌	14.5	15.3	14.8	14.1	15.0	14.4	13.9	14.0
	性周期数 (回)	雌	3.3	3.6	3.7	3.7	3.4	3.6	3.5	3.4
	性周期期間 (日)	雌	4.2	4.3	4.2	4.1	4.3	4.4	4.3	4.4
	精子形態異常率 (%)	雄	15.9	-	-	16.0	30.0	-	-	29.0
	精巣上体尾部精子数	雄	146.1	-	-	141.6	149.5	-	-	133.7
	精巣の精子頭数	雄	129.9	-	-	129.5	105.3	-	-	103.8
	精子運動性 (%)	雄	82.9	82.6	82.6	79.2	81.7	82.6	79.0	73.4**
	精子前進性 (%)	雄	64.1	66.2	61.5	56.2**	59.9	61.7	53.9	46.1**

Dunnett's test あるいは Fisher's exact test、* : p<0.05、** : p<0.01

世代	児：F1 (親：F0)				児：F2 (親：F1)					
	0	150	500	2500	0	150	500	2500		
投与量 (ppm)	0	150	500	2500	0	150	500	2500		
出産児数	325	402	398	386	316	342	261	352		
死産率 (%)	0.0	0.7	1.5	2.3	0.3	0.9	3.1	3.7		
出生率 (%)	100	99.3	98.4	97.9	99.8	99.1	97.4	96.5		
4日生存率 (%)	99.2	99.4	98.7	92.4	98.0	98.1	98.8	97.0		
授乳率 (%)	99.5	99.6	97.8	96.0	99.5	98.5	97.4	96.0		
出産時同腹児数	13.5	13.9	14.2	13.3	13.7	13.7	13.1	12.6		
出生児 平均同腹児 体重 (g)	出産時	6.5	6.5	6.5	6.0*	6.4	6.6	6.6	6.2	
	4日齢 (淘汰前)	10.0	10.0	9.9	8.4**	10.0	10.3	10.3	9.1	
	7日齢	16.0	15.8	15.7	13.1**	15.9	16.3	16.1	13.9**	
	14日齢	31.6	30.6	29.7	24.5**	31.6	32.1	31.8	26.6**	
	21日齢	雄	49.8	49.6	47.2	37.0**	50.7	51.2	51.1	40.0**
		雌	48.2	46.8	45.5	35.8**	47.7	48.6	48.4	38.3**
出生児 体重増加量 (g)	0~4日齢	3.6	3.5	3.4	2.4**	3.6	3.7	3.6	2.9*	
	4~7日齢	5.9	5.7	5.9	4.5**	6.0	5.9	5.9	4.8**	
	7~14日齢	15.7	14.9	14.0*	11.5**	15.7	15.8	15.7	12.5**	
	14~21日齢	17.6	17.6	16.7	11.8**	17.6	18.0	18.0	12.6**	
性比 (%雄)	48.4	53.8	50.8	48.8	53.9	47.9	50.0	48.7		
包皮分離齢 (体重値 : g)	41.2 (190.1)	41.9 (198.7)	42.5** (191.9)	47.9** (189.7)	-	-	-	-		
臍開口齢 (体重値 : g)	32.4 (104.6)	32.2 (104.4)	32.1 (98.8)	34.7** (90.6)	-	-	-	-		
肛門-生殖結節間距離 (mm)	-	-	-	-	雄 4.1 雌 2.0	雄 4.0 雌 2.1	雄 4.1 雌 2.1	雄 4.0 雌 2.1		

Dunnett's test あるいは Fisher's exact test, *: p<0.05, **: p<0.01

世代	投与量 (ppm)		児：F1 (親：F0)				児：F2 (親：F1)			
			0	150	500	2500	0	150	500	2500
出	脳重量	雄	-	101	99.9	94.7**	-	102	100	95.5*
		雌	-	97.5	98.8	91.9**	-	101	102	96.3
生	胸腺重量	雄	-	97.8	87.0*	71.0**	-	94.8	93.2	74.5**
		雌	-	90.8	89.6	71.7**	-	88.0	98.0	76.5**
児	脾臓重量	雄	-	102	102	70.2**	-	102	97.0	68.8**
		雌	-	98.1	101	64.8**	-	96.9	102	69.9**
児	脳/対体重比	雄	-	101	106	125**	-	99.8	99.4	119**
		雌	-	101	102	122**	-	97.9	97.8	117**
児	脾臓/対体重比	雄	-	102	107	92.8	-	100	95.7	84.4**
		雌	-	101	102	84.4**	-	93.3	97.4	83.3**

Dunnell's test, *: p<0.05, **: p<0.01

注) 表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。なお表中に掲載されていない胸腺重量及び胸腺重量/対体重比については全投与群両差世代ともに対照群と比較して有意な差が認められなかったことを示す。