

7. 慢性毒性および発癌性

(1) シペルメトリンのラットを用いた2年間慢性毒性および発癌性試験

(資料 7-1)

試験機関 : Shell Toxicology Laboratory

報告書作成年 : 1978年 (改訂 : 1985年)

検 体 : シペルメトリン原体

検体純度 :

供試動物 : Wistar系ラット、5週齢、群平均体重 ; 雄 125~129 g、雌 ; 129~131 g  
群の割り付けを次に示す。

群	対照		1 ppm		10 ppm		100 ppm		1000 ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
6ヵ月屠殺群	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6
12ヵ月屠殺群	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6
18ヵ月屠殺群	24	24	12	12	12	12	12	12	12	12
24ヵ月屠殺群	48	48	24	24	24	24	24	24	24	24

投与期間 : 24ヵ月間 (1976年6月1日~1978年6月15日)

投与方法 : 検体を0、1、10、100および1000 ppm含有した飼料をラットに摂食させた。検体はアセトンに溶解し、粉末飼料中に混入させた。

投与量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 : 一般状態および生死を毎日観察した。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	1	10	100	1000
死亡率 (%)	雄	33	54	46	29	29
	雌	58	67	62	58	50

試験期間を通じ、対照群と投与群で差異は認められなかった。

体重変化：投与開始後13週間は毎週、それ以降は4週間毎に全動物の体重を測定した。

1000 ppm 群雌雄では、試験期間を通じて対照群と比較して体重増加抑制がみられた。これ以外にも、軽度ではあるが統計的に有意な差が観察された。

体重変化を次の図に示す。

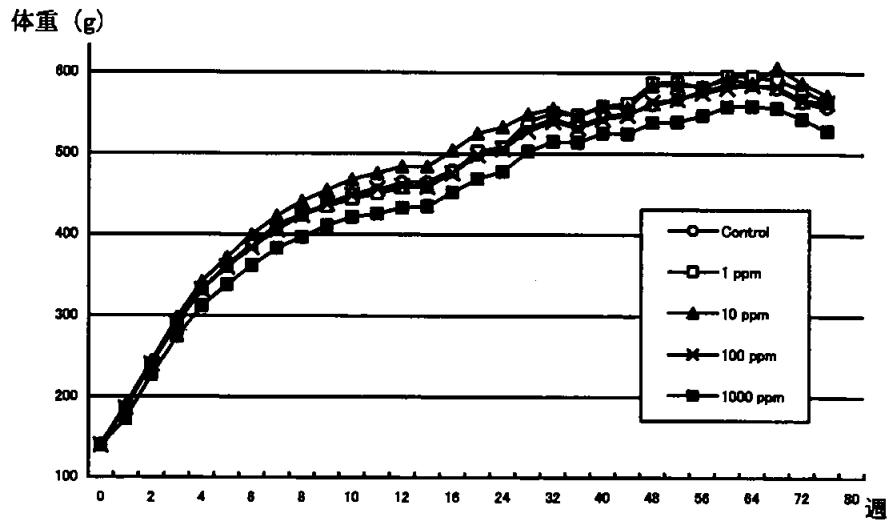


図1 雄の体重変化 (6、12および18ヵ月群)

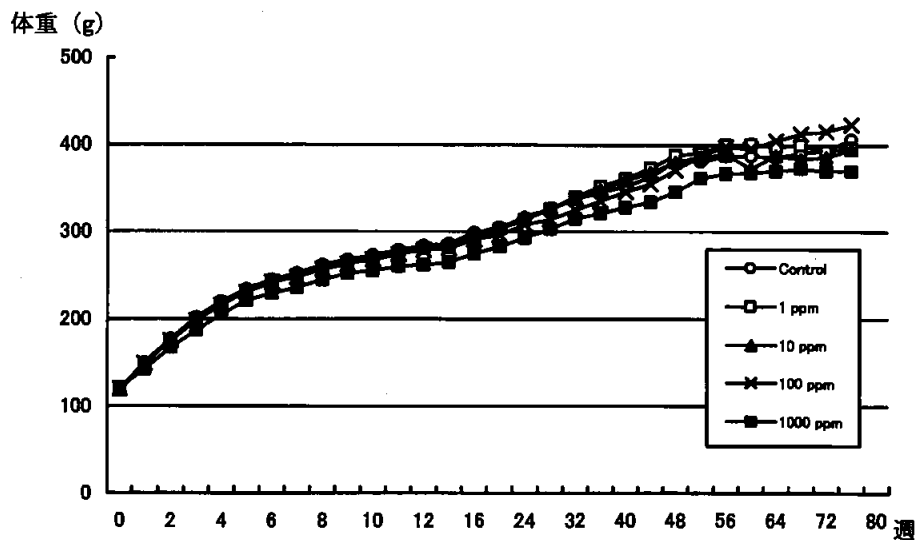


図2 雌の体重変化 (6、12および18ヵ月群)

申請者注：体重変化について

100ppm群以下の変化として、中間屠殺群の10ppm群の雄および100ppm群の雌、2年投与群の100ppm群の雄においても体重の変化が認められたが、その程度は軽度であることに加え、散発的あるいは一時的な変化であったことから、毒性学的意義のない変化と判断した。

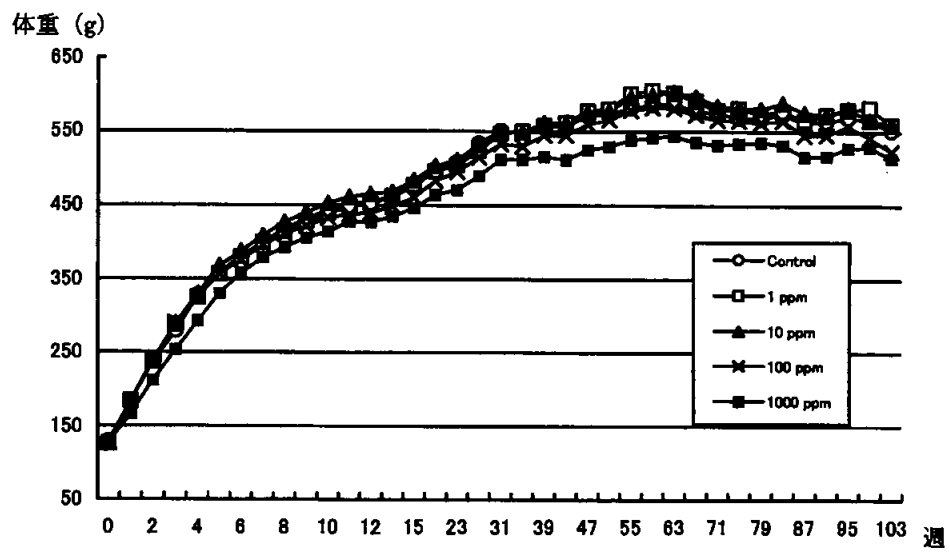


図3 雄の体重変化 (2ヵ年群)

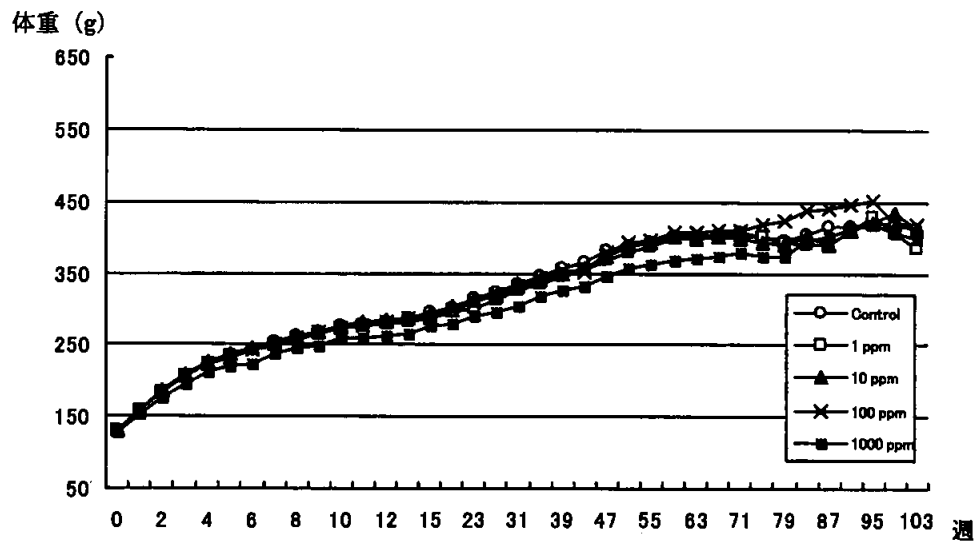


図4 雌の体重変化 (2ヵ年群)

摂餌量：投与開始後13週間は毎週、それ以後は4週間毎に摂餌量を測定した。1000 ppm群雌雄では最初の13週間に摂餌量が減少し、その減少は散発的に有意であった。しかしながら、それ以降はわずかな変動のみであった。摂餌量を次の図に示す。

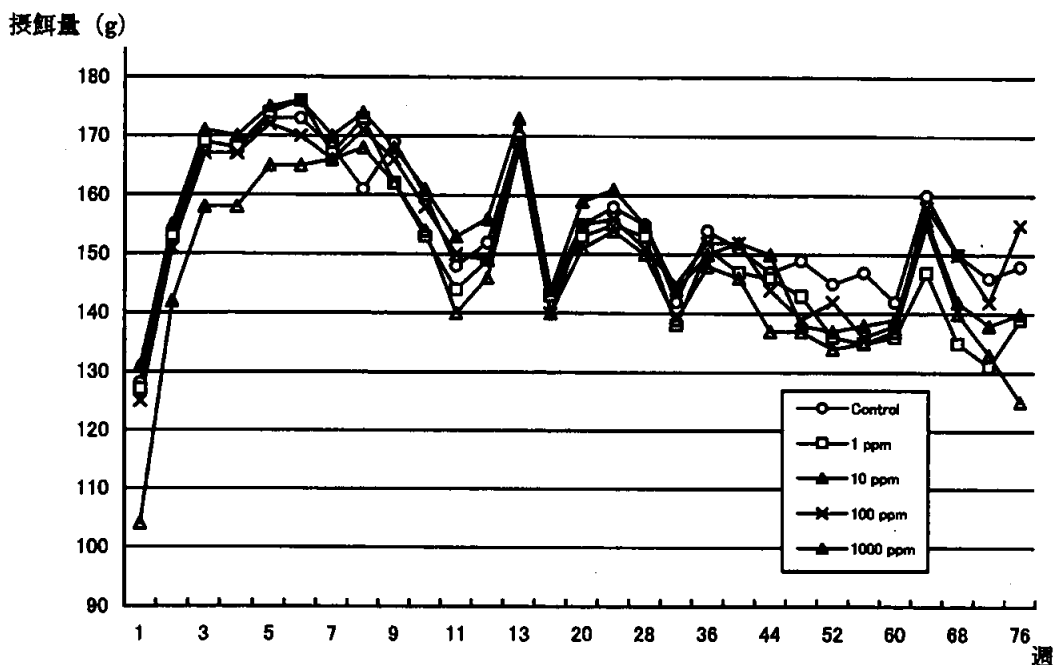


図5 雄の摂餌量 (6、12および18ヵ月群)

申請者注：摂餌量について

100ppm群以下の変化として、中間屠殺群の1、10および100ppm群の雄、2年投与群の1、10および100ppm群の雌雄においても摂餌量の変化が認められたが、散発的な変化であったことから、毒性学的意義のない変化と判断した。

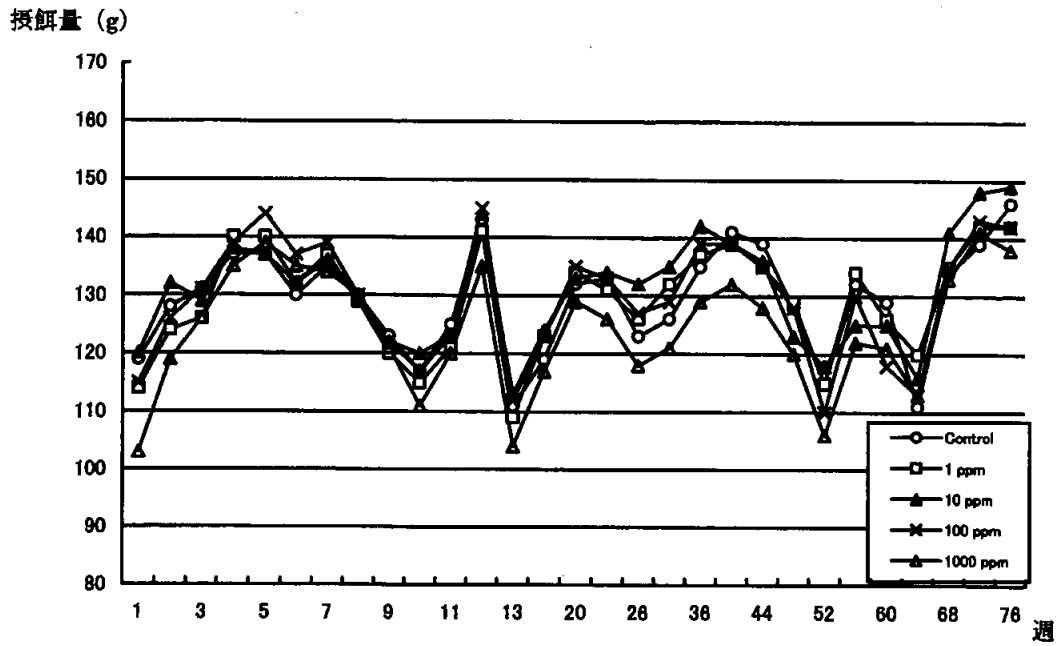


図6 雌の摂餌量 (6、12および18ヵ月群)

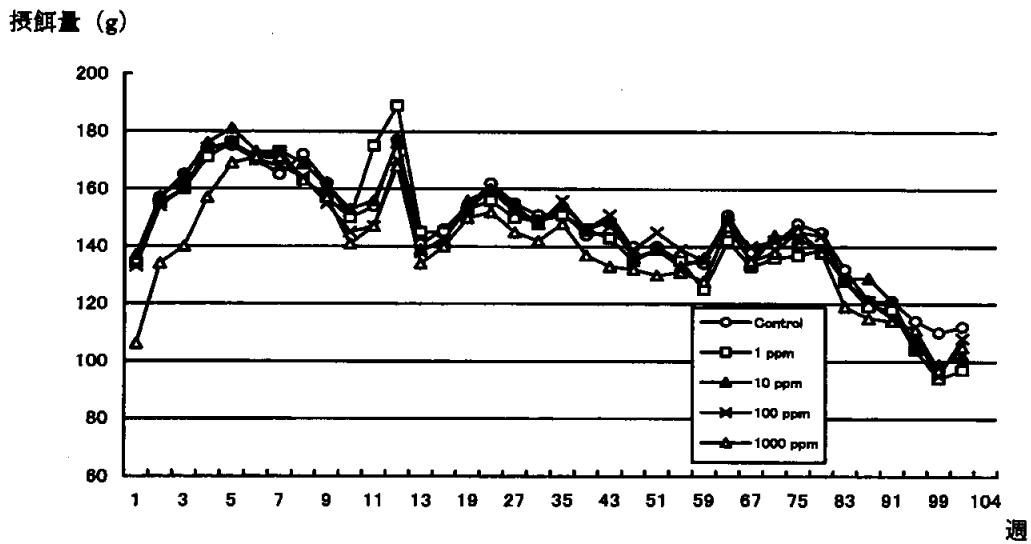


図7 雄の摂餌量 (2年群)

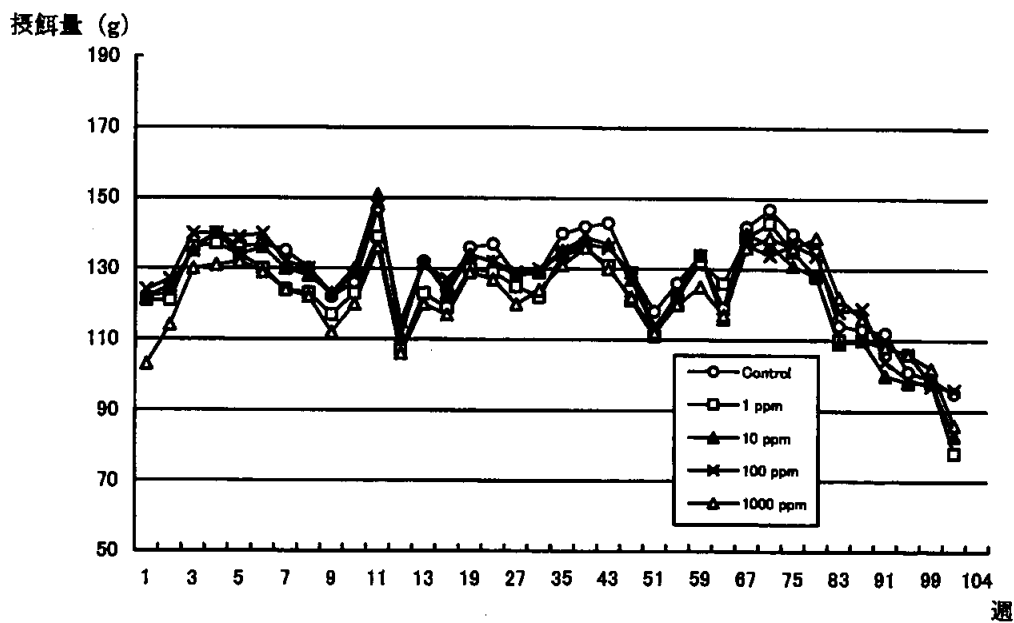


図8 雌の摂餌量 (2年群)

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は次の通りであった。

投与量 (ppm)		1	10	100	1000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.0453	0.463	4.69	47.1
	雌	0.0583	0.588	5.92	60.3

血液学的検査：6、12、18および24ヵ月屠殺群の全生存例を対象とし、致死量のペントバルビタールナトリウムを腹腔内投与し、心穿刺により採血した。全例についてヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、総白血球数、プロトロンビン時間、カオリン-セファリン血液凝固時間、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度を検査した。また、白血球分類は対照群および1000 ppm群(6ヵ月時は100 ppm群を含む)を対象とし、6、12、18および24ヵ月時に検査した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

検査項目	検査時期	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		1	10	100	1000	1	10	100	1000
ヘモグロビン濃度	6 ヶ月	101	99	101	99	97	97	99	96↓
ヘマトクリット値	6 ヶ月	100	100	100	100	96	97	99	96↓
総白血球数	6 ヶ月	96	104	115	109	82	74↓	85	100
	18 ヶ月	88	104	88	80↓	105	79	100	98
平均赤血球容積	12 ヶ月	100	100	98	96	100	98↓	98↓	98↓
	18 ヶ月	102	102	100	102	98	98	98	95↓
平均赤血球ヘモグロビン量	12 ヶ月	102	101	99	98	99	96↓	97↓	97↓
プロトロンビン時間	24 ヶ月	100	101	99	97	99	98	101	104↑
カオリン-セファリン血液凝固時間	6 ヶ月	91	95	92	100	104	101	95	115↑
	12 ヶ月	115	108	104	105	103	104	105	113↑

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

Williams の t-検定または Dunnett の検定法  $P \leq 0.05$  : ↑ ↓  $P \leq 0.01$  : ↑ ↓

6 ヶ月では 1000 ppm 群雌のヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値ならびに 10 ppm 群雌の白血球数が低下し、12 ヶ月では 10、100、1000 ppm 群雌の平均赤血球容積および平均赤血球ヘモグロビン量において低値がみられた。18 ヶ月では 1000 ppm 群雌の白血球数および 1000 ppm 群雌の平均赤血球容積にいずれも低値がみられ、24 ヶ月の検査では 1000 ppm 群雌のプロトロンビン時間の延長が認められた。これらの変動はいずれも軽度であり、相互の関連性もなく、検体投与に関連した病理学的変化もないことから毒性学的意義はないと考えられた。また、1000 ppm 群雌において、カオリン-セファリン血液凝固時間が 6 および 12 ヶ月の検査でわずかに延長した。しかし、以後の検査ではこの変化はみられず、毒性学的意義はないと考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査において採取した血液を対象に、総蛋白、尿素、アルカリフォスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、ナトリウム、カリウム、塩素を検査した。

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。

検査項目	検査時期	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		1	10	100	1000	1	10	100	1000
尿素	12ヵ月	96	97	107	107	98	99	91	108↑
	24ヵ月	95	104	145	158↑	77	70	79	80
ALP	24ヵ月	88	74↓	82↓	78↓	86	95	97	108
ナトリウム	12ヵ月	99	100	100	100	101↑	101↑	101↑	101↑
	24ヵ月	100	100	100	101↑	100	101	100	99
カリウム	6ヵ月	87	91	94	83↓	91	100	98	91
	12ヵ月	98	100	102	107	84	89	78↓	82↓
塩素	18ヵ月	99	99	97↓	98↓	100	101	100	101

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

Williamsのt-検定またはDunnettの検定法  $P \leq 0.05$  : ↑ ↓  $P \leq 0.01$  : ↑ ↓

統計学的に有意な変化として、6ヵ月の1000 ppm群雄、12ヵ月の100および1000 ppm群雌のカリウム濃度の減少、18ヵ月の100および1000 ppm群雄の塩素の減少、12ヵ月の全投与群の雌および24ヵ月の1000 ppm群雄ナトリウム濃度の増加がみられた。しかしながら、これらの変化は軽度であり、毒性学的に意義のあるものとは考えられなかった。24ヵ月の10、100、1000 ppm群雄にみられたALPの低値は量的相関がなく、また、他の臨床生化学的検査値、病理変化とも関連性はみられなかった。その他の変化として12ヵ月の1000 ppm群雌、24ヵ月の1000 ppm群雄において尿素濃度の増加がみられたが、他の検査時には変化を示さず、また、対応するネフローゼ発生頻度あるいは重症度に変化を認めなかった。検体投与との関連性は明確ではなかった。

臓器重量：6、12、18および24ヵ月屠殺群の全生存例につき、脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣重量を測定した。

対照群と比べ以下に示すt-検定で統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。



検査項目	検査時期	投与量 (ppm)								
		雄				雌				
		1	10	100	1000	1	10	100	1000	
(1)	心臓	12 ヲ月	103	107	101	100	98*	94*	96*	91*↓
	肝臓	18 ヲ月	105	106	109	113↑	105	98	102	93
	腎臓	18 ヲ月	98	105	114↑	107↑	99	80	86	84
	精巣	6 ヲ月	101	107	104	90↓	—	—	—	—
(2)	心臓	6 ヲ月	100	103	102	106↑	NS	NS	NS	NS
	肝臓	18 ヲ月	104	103	108	118↑	108	99	101	98
	腎臓	6 ヲ月	100	102	98	101	104	102	105	110↑
		12 ヲ月	111	104	106	108↑	98	99	106	106
(3)	脾臓	6 ヲ月	95	89↓	100	105	95	95	95	100
	心臓	6 ヲ月	100	100	104	108↑	100	97	121	100
		18 ヲ月	93	100	96	111↑	110	100	97	110
		24 ヲ月	97	100	114	110	103	97	85↓	94
	脳	6 ヲ月	102	95	112	114↑	107	103	109	116↑
		12 ヲ月	92	92	100	105	106	100	108	115↑
		18 ヲ月	100	95	100	107↑	110	102	96	114↑
		24 ヲ月	100	98	107↑	110↑	113	98	94	102
	腎臓	6 ヲ月	102	97	98	105	105	102	107	114↑
		12 ヲ月	111	104	107	109	100	100	109	113↑
		18 ヲ月	96	99	112	116↑	113	82	84	96
肝臓	18 ヲ月	104	102	108	122↑	114	100	100	105	
精巣	18 ヲ月	108	103	110	115↑	—	—	—	—	

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

— : 対象臓器なし

(1) 試験開始時体重を共変数として共分散分析し、有意な相関が認められた場合には、平均値を試験開始時体重で補正し、Williams の t-検定または Dunnett 検定を実施。

P<0.05 : ↑ ↓    P<0.01 : ↑ ↓

\* : 試験開始時体重で臓器重量平均値の補正を実施。

(2) 更に試験終了時体重を共変数として共分散分析し、有意な相関が認められた場合は、平均値を試験開始時体重で補正し、Williams の t-検定または Dunnett 検定を実施。相関が認められなかった場合には、追加検定は実施しなかった (NS)。

P<0.05 : ↑ ↓    P<0.01 : ↑ ↓

(3) 申請者が対体重比を算出して Bartlett の分散分析を行い、等分散の場合は Dunnett (片側) のパラメトリック、不等分散の場合は Dunnett (片側) のノンパラメトリック検定を実施。 P<0.05 : ↑ ↓    P<0.01 : ↑ ↓

統計学的に有意な変化として、精巣重量では投与6ヵ月の1000 ppm 群雄で低下が認められたが、投与12ヶ月以降ではこのような変化が認められなかった。心臓重量は投与12ヵ月の1000 ppm 群雌で減少が認められたが、試験終了時体重で補正した重量では差は認められなかった。投与18ヵ月の1000 ppm 群雄で肝臓重量の未補正值(表中(1))および試験開始時体重で補正した補正值(表中(2))の増加が認められたが、関連する血液生化学的検査項目において影響は認められなかった。投与18ヵ月の100および1000 ppm 群雄の腎臓重量の増加が認められ、投与6ヵ月の1000 ppm 群雌および12ヵ月の1000 ppm 群雄の投与終了時体重で補正した重量の増加が認められたが、2年間の投与によっては有意な変化は認められなかった。加えて、上記した臓器については病理所見においても被験物質投与に関連した変化がなかったことから、これらの変化については検体投与に起因するものとは考えられなかった。

肉眼的病理検査：途中死亡例および6、12、18、24ヵ月屠殺群の全生存例につき、剖検を実施した。

いずれの組織においても検体投与に関連した肉眼的病理変化はなかった。

病理組織学的検査：途中死亡例および6、12、18ヵ月屠殺群の1、10 ppm 群を除く各群の全生存例、24ヵ月屠殺群では全群の全生存例につき、次の臓器および組織について、病理組織学的検査を行なった。

---

申請者注：臓器重量について

表(2) 心臓重量については、投与6ヵ月時の1000ppm群雄で高値が認められた。しかしながら、この変化に関して、投与12ヶ月時以降の検査において影響が認められておらず、病理組織学的検査においても関連する変化が認められなかったことから、毒性学的意義のないものと判断した。

表(3) 申請者にて対体重比を算出し、検定を実施した。

投与6ヵ月時の10ppm群雄で脾臓の低値および投与24ヵ月時の100ppm群雌で心臓の低値が認められたが、用量に応じた変化ではなかったため、投与の影響ではないと考えられた。

投与6、18ヵ月時の1000ppm群雄で心臓の高値、投与6、12ヵ月時の1000ppm群雌および投与18ヵ月時の1000ppm群雄で腎臓の高値が見られ、また投与18ヵ月時の1000ppm群雄で肝臓の高値、精巣の高値が観察された。しかしながら、投与24ヵ月時の検査では統計学的な有意差は認められず、血液生化学的検査または肉眼的、病理組織学的検査においてもこれらの所見に関連した変化は認められなかったため、毒性学的意義はないものと判断した。

100ppm以上の群で認められた脳の高値については、体重増加抑制が認められたため、その影響で対体重比が高値を示した可能性が考えられた。また、脳の肉眼的および病理組織学的検査では特段変化は認められなかったため、毒性学的意義のないものと判断した。

脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣または卵巣、胃、膵臓、腸間膜リンパ節、前立腺または子宮、甲状腺および上皮小体、食道、気管、胸腺、眼および涙腺、肺、下垂体、副腎、小腸、大腸、唾液腺、坐骨神経、膀胱およびすべての肉眼的異常組織。

#### [非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表1、坐骨神経のみの非腫瘍性病変を表2に示す。

1年後以降に解剖した動物の坐骨神経で神経線維の変性が認められたため、詳細な検討を実施した結果、表2に示す通り対照群と投与群で認められた変化の重症度に差は認められず、検体投与との関連性はないものと考えられた。

また、対照群と投与群の両方の動物の種々の組織に認められたそのほかの病理変化についても、表2に示す通りいずれも対照群と同程度、もしくは用量反応性のない変化であることから、動物の加齢に伴う変化であり、検体投与と関連のないものと考えられた<sup>#</sup>。

#### [腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表3に示す。

いずれも対照群と同等であり、検体投与とは関連がないと考えられた<sup>##</sup>。

---

#### #申請者注：非腫瘍性病変について

申請者が統計検定を行った結果、投与18ヵ月の1000 ppm群雌において、肺の細気管支周囲リンパ性過形成、脾臓のうっ血が有意に増加したが、投与18ヵ月雄および投与24ヵ月雌雄において差は認められなかったことより、検体投与と関連しないと考えられた。投与24ヵ月の1000 ppm群雌において、肝臓の胆管上皮過形成に有意差が認められたが、いずれの群にもほぼ全例に発現している変化であり、対照群と病変の程度の範囲が同じであったことより、検体投与と関連しないと考えられた。また、同群の肺において、血管壁鉍質沈着が有意に増加したが、対照群においてより程度の強い変化が認められたことより、検体投与と関連しないと考えられた。全投与期間を合わせた10 ppm群以上の雄の肺において、多巢性無気肺の発現が有意に増加したが、投与24ヶ月の雄の投与群において差は認められなかったことより、この有意差は死亡・切迫殺の雄の投与群における発現の増加傾向に起因すると考えられ、検体投与と関連しないと考えられた。

その他、有意差の認められた所見は、いずれも発現の減弱であり毒性学的意義のない変化もしくは用量相関性のない変化であったことより、検体投与と関連しないと考えられた。

#### ##申請者注：腫瘍性病変について

申請者が統計検定を行った結果、全投与期間を合わせた10 ppm群雌の下垂体前葉において腺腫が有意に増加したが、用量相関性がないことより検体投与と関連しないと考えられた。

以上の結果より、本試験におけるシベルメトリン投与に起因する変化は1000 ppm群の雌雄における体重増加抑制であった。また、腫瘍発生にはシベルメトリンの影響は認められなかった。

表1 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000	
6ヶ月	臓器	所見\検査動物数	12	-	-	6	6	7	-	-	5	6	
	副腎	限局性/多発性皮質過形成	0	-	-	0	2	2	-	-	2	1	
	臓器	所見\検査動物数	12	-	-	6	6	12	-	-	6	6	
	心臓	血管壁肥厚	軽微	2	-	-	2	0#	3	-	-	0##	0##
			軽度	0	-	-	0	0	1	-	-	0	0
		限局性心筋細胞融解		0	-	-	1	0	0	-	-	0	0
		間質性線維化		0	-	-	0	1	0	-	-	0	0
	臓器	所見\検査動物数	12	-	-	6	6	12	-	-	6	6	
	腎臓	慢性腎症	軽微	10	-	-	3	3##	4	-	-	3	1#
			軽度	1	-	-	1	0	0	-	-	0	0
			中等度	0	-	-	1	0	0	-	-	0	0
		皮髓腎石灰沈着症	軽微	0	-	-	0	0	5	-	-	4	1
			軽度	0	-	-	0	0	4	-	-	2	3
			中等度	0	-	-	0	0	1	-	-	0	1
		腎盂上皮過形成		1	-	-	2	0	5	-	-	2	1
		腎盂上皮鉍質沈着		0	-	-	0	0	3	-	-	3	1
		腎盂鉍質沈着		0	-	-	0	0	4	-	-	1	2
		腎盂拡張		0	-	-	1	1	2	-	-	1	2
		カタル性腎炎		1	-	-	2	0	1	-	-	1	0
	臓器	所見\検査動物数	12	-	-	6	6	12	-	-	6	6	
	肝臓	組織球集簇	軽微	11	-	-	4	6	9	-	-	5	2##
			軽度	1	-	-	1	0	2	-	-	1	1
		実質糖原性空胞化	軽度	5	-	-	3	2##	5	-	-	4##	3##
			中等度	3	-	-	1	0	6	-	-	0	0
		胆管上皮過形成	軽微	10	-	-	5#	6	2	-	-	1	0
			軽度	1	-	-	0	0	0	-	-	1	1
		胆管線維症		7	-	-	1	4	1	-	-	0	0
		限局性/多発性壊死 (凝固壊死)		3	-	-	1	0	1	-	-	0	0
斑状クッパー細胞過形成		1	-	-	1	0	2	-	-	1	0		

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。#  $P < 0.05$  ##  $P < 0.01$  Wilcoxon 検定 (両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
6ヶ月	臓器	所見\検査動物数	12	-	-	6	6	12	-	-	6	6
	肺	多巣性無気肺 軽微	0	-	-	0	1	0	-	-	0##	0##
		軽度	9	-	-	4	1	3	-	-	4	3
		中等度	3	-	-	2	4	8	-	-	2	3
		高度	0	-	-	0	0	1	-	-	0	0
		細気管支周囲リンパ性過形成 軽微	5	-	-	3	3	7	-	-	2##	3
		軽度	0	-	-	0	2	2	-	-	0	1
		脂肪貪食細胞集簇 軽微	3	-	-	2	1	1	-	-	1#	1
		軽度	3	-	-	2	3	3	-	-	0	1
		中等度	1	-	-	0	1	0	-	-	0	0
		血管壁肥厚 軽微	3	-	-	1##	3	2	-	-	4	1
		軽度	4	-	-	0	1	0	-	-	1	0
		中等度	0	-	-	0	0	2	-	-	0	1
		肺泡拡張 軽微	2	-	-	0##	0	4	-	-	0#	1#
		軽度	4	-	-	1	2	0	-	-	1	0
		中等度	1	-	-	0	1	0	-	-	0	0
		間質性肺炎 軽微	3	-	-	2	3	3	-	-	2	2
		軽度	0	-	-	0	1	0	-	-	0	0
		血管壁鈣質沈着	3	-	-	2	0	1	-	-	2	1
	肺泡内微小石灰化	1	-	-	2	1	0	-	-	1	0	
	限局性/多発性色素沈着マクロファージ	2	-	-	1	0	0	-	-	0	0	
	斑状うっ血	1	-	-	1	0	0	-	-	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	12	-	-	6	6	12	-	-	6	6
	脾臓	うっ血 軽微	0	-	-	1##	0	4	-	-	3##	1
		軽度	4	-	-	5	2	6	-	-	3	4
		中等度	8	-	-	0	4	2	-	-	0	1
		赤血球造血 軽微	4	-	-	3##	3#	8	-	-	2	3
		軽度	6	-	-	3	2	3	-	-	4	3
		中等度	2	-	-	0	1	1	-	-	0	0
		色素沈着 高度	3	-	-	3	2	11	-	-	5##	6
	重篤	0	-	-	0	0	1	-	-	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	12	-	-	6	6	-	-	-	-	-
精巣	斑状/び慢性精細管萎縮	0	-	-	0	1	-	-	-	-	-	
臓器	所見\検査動物数	12	-	-	6	6	6	-	-	5	6	
甲状腺	濾胞腔内鈣質滴 軽微	4	-	-	3	3	1	-	-	0	0	
	嚢後嚢胞	0	-	-	0	0	0	-	-	0	1	

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。# P<0.05 ## P<0.01 Wilcoxon 検定 (両側)

表 1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
12ヶ月	臓器	所見\検査動物数	12	-	-	6	6	9	-	-	6	6
	副腎	限局性/多発性皮質血液嚢胞	0	-	-	0	0	8	-	-	5	3
		皮質脂肪減少	1	-	-	0	0	2	-	-	1	0
		限局性/多発性皮質過形成	2	-	-	0	0	1	-	-	1	0
	臓器	所見\検査動物数	12	-	-	6	6	10	-	-	6	6
	心臓	血管壁肥厚 軽微	4	-	-	3	2	2	-	-	2	2
		軽度	1	-	-	0	1	0	-	-	0	1
		間質性線維化 軽微	2	-	-	0	0	0	-	-	0	2
		血管壁硝子化	1	-	-	0	0	0	-	-	0	0
	臓器	所見\検査動物数	12	-	-	6	6	10	-	-	6	6
	腎臓	慢性腎症 軽微	8	-	-	2	2#	7	-	-	2#	4
		軽度	2	-	-	2	1	2	-	-	1	2
		中等度	2	-	-	1	1	0	-	-	0	0
		皮髓腎石灰沈着症 軽微	0	-	-	0	0	3	-	-	3	3
		軽度	0	-	-	0	0	3	-	-	2	1
		中等度	0	-	-	0	0	2	-	-	1	1
		腎盂上皮過形成 軽微	1	-	-	0	1	1	-	-	1	1
		軽度	1	-	-	0	0	3	-	-	1	1
		中等度	1	-	-	3	2	0	-	-	0	1
		カタル性腎炎	3	-	-	3	3	1	-	-	1	2
		腎盂拡張	4	-	-	1	1	1	-	-	0	2
		腎盂上皮鉍質沈着 軽微	0	-	-	0	0	4	-	-	0#	2
		軽度	0	-	-	0	0	0	-	-	1	1
		中等度	0	-	-	0	0	1	-	-	0	0
腎盂鉍質沈着 軽微	0	-	-	0	0	2	-	-	1	0#		
軽度	0	-	-	0	0	1	-	-	0	0		

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。#  $P < 0.05$  Wilcoxon 検定 (両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
12ヶ月	臓器	所見\検査動物数	12	-	-	6	6	10	-	-	6	6
	肝臓	胆管上皮過形成 軽微	8	-	-	3	3	4	-	-	5##	4
		軽度	1	-	-	3	2	6	-	-	1	1
		中等度	3	-	-	0	1	0	-	-	0	1
		組織球集簇 軽微	9	-	-	6##	3	8	-	-	4	5
		軽度	2	-	-	0	3	2	-	-	1	1
		中等度	1	-	-	0	0	0	-	-	0	0
		限局性実質脂質空胞化 軽微	3	-	-	3	3	2	-	-	3#	5##
		軽度	0	-	-	0	0	8	-	-	3	1
		胆管線維症 軽微	7	-	-	1	2	2	-	-	0##	0##
		軽度	2	-	-	2	2	5	-	-	1	2
		中等度	0	-	-	0	1	1	-	-	0	0
		実質糖原性空胞化 軽度	2	-	-	2	3	1	-	-	1	3
		中等度	2	-	-	1	1	4	-	-	3	0
		高度	0	-	-	1	0	0	-	-	0	0
		多発性壊死(凝固壊死) 軽微	2	-	-	1	1	0	-	-	2	3
		軽度	3	-	-	2	0	0	-	-	1	0
		中等度	0	-	-	2	2	0	-	-	0	0
		斑状クッパー細胞過形成	2	-	-	1	1	3	-	-	2	1
	クッパー細胞色素沈着	3	-	-	2	2	1	-	-	1	0	
	多発性赤血球造血	1	-	-	0	0	1	-	-	0	0	
	び慢性実質萎縮	0	-	-	0	0	1	-	-	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	12	-	-	6	6	10	-	-	6	6
	肺	多巣性無気肺 軽微	1	-	-	0	0	0	-	-	0	0
		軽度	8	-	-	4	4	5	-	-	2	3
		中等度	3	-	-	2	2	3	-	-	3	3
		高度	0	-	-	0	0	2	-	-	1	0
		間質性肺炎 軽微	3	-	-	1	4##	1	-	-	3##	4##
軽度		6	-	-	2	1	7	-	-	1	1	
中等度		1	-	-	1	1	1	-	-	0	0	
高度		2	-	-	1	0	1	-	-	0	1	
脂肪貪食細胞集簇 軽微		1	-	-	1#	2	4	-	-	1#	0#	
軽度		2	-	-	1	1	1	-	-	0	1	
中等度	2	-	-	0	1	2	-	-	1	1		

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。# P<0.05 ## P<0.01 Wilcoxon 検定 (両側)



表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000	
12ヶ月	臓器	所見\検査動物数	12	-	-	6	6	10	-	-	6	6	
	肺	細気管支周囲リンパ性過形成	軽微	4	-	-	2	1	4	-	-	2	2
			軽度	3	-	-	2	1	2	-	-	1	2
			中等度	1	-	-	0	1	0	-	-	0	0
		血管壁肥厚	軽微	2	-	-	3	1	2	-	-	1	1
			軽度	2	-	-	1	1	3	-	-	1	1
		肺泡拡張	軽微	2	-	-	0	1	0	-	-	0	0
			軽度	3	-	-	4	2	1	-	-	1	1
			中等度	1	-	-	0	0	0	-	-	0	0
		血管壁鈣質沈着		3	-	-	2	1	1	-	-	3	3
		限局性/多発性マクロファージ色素沈着		3	-	-	1	1	2	-	-	0	0
		肺泡内微小石灰化		2	-	-	0	1	2	-	-	0	0
		び慢性うっ血		0	-	-	0	0	2	-	-	0	0
		臓器	所見\検査動物数	12	-	-	6	6	10	-	-	6	6
	坐骨神経	線維変性	軽微	2	-	-	0	1	1	-	-	1	2
			軽度	0	-	-	0	0	0	-	-	1	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	10	-	-	6	6	
	卵巣	卵巣嚢胞		-	-	-	-	-	2	-	-	3	1
		卵胞嚢胞		-	-	-	-	-	1	-	-	0	0
	臓器	所見\検査動物数	12	-	-	6	6	10	-	-	6	6	
	下垂体	限局性色素嫌性過形成, 前葉		1	-	-	0	0	4	-	-	2	1
	臓器	所見\検査動物数	12	-	-	6	6	10	-	-	6	6	
	脾臓	赤血球造血	軽微	7	-	-	5##	2	2	-	-	1#	2#
			軽度	4	-	-	1	3	4	-	-	5	3
			中等度	0	-	-	0	1	4	-	-	0	1
			重篤	1	-	-	0	0	0	-	-	0	0
		うっ血	軽微	3	-	-	1	2	4	-	-	2	2
			軽度	9	-	-	3	1	4	-	-	3	4
		中等度	0	-	-	2	3	2	-	-	1	0	
色素沈着		高度	8	-	-	3#	2##	7	-	-	4#	4#	
		重篤	0	-	-	0	0	3	-	-	1	1	
骨髓造血		軽微	1	-	-	2	2	1	-	-	1	0	
幹細胞過形成			1	-	-	0	0	0	-	-	0	0	

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。# P<0.05 ## P<0.01 Wilcoxon 検定 (両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
12ヶ月	臓器	所見\検査動物数	12	-	-	6	6	-	-	-	-	-
	精巣	斑状/び慢性精細管萎縮	1	-	-	1	0	-	-	-	-	-
		精細管閉塞/鉍質沈着	0	-	-	2	0	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	12	-	-	6	6	9	-	-	6	6
	甲状腺	濾胞腔内鉍質滴 軽微	5	-	-	3	4	1	-	-	0	0
		軽度	1	-	-	1	1	0	-	-	0	0
限局性傍濾胞細胞過形成		0	-	-	0	0	1	-	-	0	0	
18ヶ月	臓器	所見\検査動物数	24	-	-	12	12	17	-	-	10	12
	副腎	限局性/多発性皮質血液嚢胞	2	-	-	0	3	17	-	-	10	11
		限局性/多発性皮質過形成	11	-	-	5	3	8	-	-	5	3
		皮質脂肪減少	4	-	-	1	1	2	-	-	1	2
	臓器	所見\検査動物数	24	-	-	12	12	17	-	-	10	12
	心臓	血管壁肥厚 軽微	7	-	-	5	3	6	-	-	2	1
		軽度	6	-	-	0	5	4	-	-	3	5
		中等度	0	-	-	0	0	0	-	-	0	2
		間質性線維化 軽微	8	-	-	2	5	4	-	-	4	7
		軽度	2	-	-	0	0	2	-	-	0	1
		中等度	0	-	-	0	0	1	-	-	0	0
		血管壁硝子化	1	-	-	0	2	5	-	-	1	2
		血管拡張	2	-	-	0	1	0	-	-	0	1
		限局性/多発性心筋細胞融解	1	-	-	2	0	0	-	-	0	1
	臓器	所見\検査動物数	24	-	-	12	12	17	-	-	10	12
	腎臓	慢性腎症 軽微	9	-	-	2	2	9	-	-	7	6
		軽度	6	-	-	1	6	6	-	-	1	2
		中等度	6	-	-	6	1	1	-	-	1	3
高度		3	-	-	3	3	0	-	-	0	0	
重篤		0	-	-	0	0	1	-	-	0	0	
腎盂上皮過形成 軽微		3	-	-	1	1	3	-	-	2	2	
軽度		4	-	-	0	3	7	-	-	4	5	
中等度		1	-	-	0	2	1	-	-	2	0	
皮髓腎石灰沈着症 軽微		0	-	-	0	0	11	-	-	7	10	
軽度		0	-	-	0	0	3	-	-	1	1	
腎盂上皮鉍質沈着 軽微		2	-	-	1	1	3	-	-	2	0	
軽度		0	-	-	0	2	4	-	-	4	3	
中等度	1	-	-	0	0	2	-	-	0	1		
高度	0	-	-	0	0	0	-	-	0	1		

-: 対象臓器なし

申請者注: Fisher の直接確率検定 (片側)、Wilcoxon 検定 (両側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
18 ヶ月	臓器	所見\検査動物数	24	-	-	12	12	17	-	-	10	12
	腎臓	腎盂鉍質沈着 軽微	0	-	-	0	2	4	-	-	2	1
		軽度	2	-	-	0	0	1	-	-	0	1
		中等度	1	-	-	0	0	0	-	-	1	1
		高度	1	-	-	0	0	0	-	-	0	0
		腎盂拡張	5	-	-	5	1	3	-	-	1	1
		カタル性腎炎	6	-	-	2	4	2	-	-	3	1
		皮質微小膿瘍	1	-	-	1	0	1	-	-	0	1
	臓器	所見\検査動物数	24	-	-	12	12	17	-	-	10	12
	肝臓	胆管上皮過形成 軽微	8	-	-	5	5	8	-	-	3	5
		軽度	12	-	-	6	3	6	-	-	3	4
		中等度	3	-	-	1	2	2	-	-	4	2
		高度	0	-	-	0	1	0	-	-	0	1
		組織球集簇 軽微	17	-	-	7	10	15	-	-	6	10
		軽度	5	-	-	3	1	2	-	-	4	2
		中等度	1	-	-	0	0	0	-	-	0	0
		胆管線維症 軽微	8	-	-	3	4	7	-	-	1	6
		軽度	7	-	-	2	3	2	-	-	4	3
		中等度	3	-	-	3	3	4	-	-	2	2
		高度	0	-	-	1	0	0	-	-	1	0
		斑状クッパー細胞過形成	8	-	-	4	2	6	-	-	3	2
		実質糖原性空胞化	9	-	-	3	4	6	-	-	4	0*
		多発性壊死(凝固壊死)	10	-	-	4	6	0	-	-	0	1
		クッパー細胞色素沈着	5	-	-	2	3	1	-	-	0	0
		多発性赤血球造血	2	-	-	2	1	2	-	-	4	0
		び慢性実質萎縮	0	-	-	2	0	3	-	-	0	0
		多発性肉芽腫	2	-	-	2	1	1	-	-	0	0
		骨髓造血	0	-	-	0	0	0	-	-	0	1
	臓器	所見\検査動物数	24	-	-	12	12	17	-	-	10	12
	肺	多巣性無気肺 軽微	4	-	-	0	0	1	-	-	0	3#
		軽度	7	-	-	3	3	4	-	-	1	6
		中等度	10	-	-	9	8	8	-	-	7	3
		高度	3	-	-	0	1	4	-	-	2	0
脂肪貪食細胞集簇 軽微		8	-	-	1	1	3	-	-	2	2	
軽度		6	-	-	3	4	2	-	-	2	2	
中等度		2	-	-	4	2	3	-	-	1	4	
高度	4	-	-	1	2	3	-	-	0	1		

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。#  $P < 0.05$  Wilcoxon 検定 (両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
18 ヶ月	臓器	所見\検査動物数	24	-	-	12	12	17	-	-	10	12
	肺	間質性肺炎 軽微	10	-	-	4	5	9	-	-	6	3
		軽度	3	-	-	3	2	3	-	-	1	5
		中等度	1	-	-	1	0	2	-	-	0	0
		血管壁肥厚 軽微	4	-	-	0#	2	5	-	-	0	5
		軽度	11	-	-	7	2	2	-	-	5	2
		中等度	3	-	-	4	1	3	-	-	0	0
		細気管支周囲リンパ性過形成 軽微	7	-	-	3	5	1	-	-	3	4#
		軽度	7	-	-	3	1	3	-	-	1	4
		中等度	1	-	-	1	2	0	-	-	0	1
		血管壁鈣質沈着 軽微	1	-	-	2	1	1	-	-	1	0
		軽度	4	-	-	3	1	1	-	-	0	0
		中等度	3	-	-	1	1	0	-	-	2	3
		高度	2	-	-	1	0	0	-	-	0	0
		肺胞拡張	10	-	-	5	4	5	-	-	3	2
	多発性マクロファージ色素沈着	6	-	-	1	3	1	-	-	1	3	
	肺胞内微小石灰化	4	-	-	1	0	2	-	-	1	0	
	斑状/び慢性うっ血	1	-	-	0	1	1	-	-	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	24	-	-	12	12	17	-	-	10	12
	坐骨神経	線維変性 軽微	4	-	-	4	3	1	-	-	0	0
軽度		3	-	-	0	1	0	-	-	2	0	
中等度		2	-	-	0	1	0	-	-	0	0	
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	17	-	-	10	12	
卵巣	卵巣嚢胞	-	-	-	-	-	4	-	-	3	6	
臓器	所見\検査動物数	22	-	-	12	12	17	-	-	10	12	
下垂体	限局性色素嫌性過形成, 前葉	4	-	-	1	1	4	-	-	2	2	
	限局性/び慢性過形成, 中間葉	1	-	-	0	1	0	-	-	0	1	

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。# P<0.05 Wilcoxon 検定 (両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000	
18 ヶ月	臓器	所見\検査動物数	24	-	-	12	12	17	-	-	10	12	
	脾臓	うっ血	軽微	5	-	-	3	2	7	-	-	1	1#
			軽度	12	-	-	6	7	8	-	-	8	6
			中等度	7	-	-	3	2	2	-	-	1	5
			高度	0	-	-	0	1	0	-	-	0	0
		赤血球造血	軽微	10	-	-	8	7	1	-	-	1	5
			軽度	7	-	-	1	2	7	-	-	4	3
			中等度	6	-	-	3	0	8	-	-	2	4
			高度	1	-	-	0	3	0	-	-	3	0
			重篤	0	-	-	0	0	1	-	-	0	0
			色素沈着	7	-	-	2	2	5	-	-	3	5
			骨髓造血	6	-	-	2	0	1	-	-	0	1
			幹細胞過形成	2	-	-	0	2	1	-	-	3	0
		血管壁肥厚	0	-	-	0	1	0	-	-	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	24	-	-	12	12	-	-	-	-	-	
	精巣	斑状/び慢性精子形成減少	2	-	-	0	2	-	-	-	-	-	
		精細管閉塞/鉍質沈着	1	-	-	0	3	-	-	-	-	-	
		斑状/び慢性精細管萎縮	3	-	-	0	0	-	-	-	-	-	
		間質性浮腫	2	-	-	1	0	-	-	-	-	-	
		血管壁肥厚	0	-	-	0	1	-	-	-	-	-	
		血管壁鉍質沈着	1	-	-	0	0	-	-	-	-	-	
	臓器	所見\検査動物数	24	-	-	12	12	16	-	-	10	12	
	甲状腺	濾胞腔内鉍質滴	軽微	14	-	-	8	8	5	-	-	3	2
			軽度	5	-	-	3	1	0	-	-	0	1
中等度			1	-	-	0	0	0	-	-	0	0	
嚢後嚢胞		0	-	-	2	1	1	-	-	1	3		
限局性傍濾胞細胞過形成		2	-	-	1	1	1	-	-	0	0		

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。# P<0.05 Wilcoxon 検定 (両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	16	13	11	7	7	28	16	15	14	12
	副腎	限局性/多発性皮質過形成	8	6	6	5	2	15	9	7	4	4
		限局性/多発性皮質血液嚢胞	0	1	2	1	0	21	14	14	10	10
		皮質脂肪減少	9	6	5	1	4	8	4	2	3	3
		び慢性うっ血	0	0	1	0	0	5	2	2	1	1
	臓器	所見\検査動物数	16	13	11	7	7	28	16	15	14	12
	心臓	血管壁肥厚 軽微	0	1	0	0##	0##	2	0	3	1	2
		軽度	5	3	4	3	2	8	7	3	4	1
		中等度	2	2	5	0	0	3	0	2	1	0
		高度	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		間質性線維化 軽微	1	2	2	1	1##	6	8	8	5	4
		軽度	7	2	3	4	0	3	3	2	1	1
		中等度	3	5	2	0	0	5	0	0	1	0
		高度	0	0	2	1	0	0	0	0	1	0
		血管拡張	3	6	6	3	0	6	3	4	2	0
		限局性/多発性心筋細胞融解	4	2	4	1	1	5	1	1	0	1
		血管壁硝子化	1	2	4	0	0	1	2	2	0	0
	臓器	所見\検査動物数	16	13	11	7	7	28	16	15	14	12
	腎臓	自己融解	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		慢性腎症 軽微	0	5	4	1##	1#	10	3	5	10	10##
		軽度	4	0	1	3	1	5	4	2	2	1
		中等度	6	2	1	0	1	5	5	7	1	0
		高度	1	2	0	1	0	2	2	0	0	0
		重篤	5	4	5	2	0	4	0	1	1	0
		腎盂上皮過形成 軽微	0	0	1	0	0#	7	4	6	3	2
		軽度	2	2	3	2	1	8	5	4	4	6
		中等度	0	1	1	1	0	5	3	2	0	1
		高度	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮髓腎石灰沈着症 軽微		0	0	0	0	0	10	10	10	10	4	
軽度		0	1	0	0	0	13	3	2	3	5	
中等度		0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	
高度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施した。#  $P < 0.05$  ##  $P < 0.01$  Wilcoxon 検定 (両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	16	13	11	7	7	28	16	15	14	12
	腎臓	腎盂上皮鉍質沈着 軽微	0	0	0	0	0	8	5	7	4	3
		軽度	1	2	1	0	0	9	4	5	2	4
		中等度	2	0	1	0	0	0	1	1	1	1
		高度	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		腎盂鉍質沈着 軽微	0	0	0	0	0	2	3	2#	0	2
		軽度	0	1	1	0	0	6	1	0	1	1
		中等度	1	0	0	1	0	2	0	0	0	1
		高度	1	0	0	0	0	2	0	0	1	1
		皮質微小膿瘍	2	2	5	1	0	4	5	3	1	0
		腎盂拡張	5	4	7	3	1	1	3	1	4	2
		カタル性腎炎	1	2	1	1	1	0	0	0	1	1
	うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	
	臓器	所見\検査動物数	16	13	11	7	7	28	16	15	14	12
	肝臓	自己融解	2	1	0	0	0	0	0	0	0	1
		胆管上皮過形成 軽微	2	5	2	1	1##	11	7	7	4	5
		軽度	11	6	5	2	1	8	5	5	4	2
		中等度	1	1	3	2	1	1	1	1	2	2
		高度	0	0	1	1	0	0	0	0	2	0
		胆管線維症 軽微	4	0	0	2	1##	6	6	3	1	3
		軽度	3	6	4	2	0	4	4	3	4	1
		中等度	4	4	3	2	1	4	0	1	3	2
		高度	0	0	2	0	0	1	0	2	0	1
		重篤	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		組織球集簇巣 軽微	3	4	9	5##	2##	12	10	8	9	9
		軽度	5	4	2	0	0	9	2	3	2	0
		中等度	1	0	0	0	1	2	0	0	2	1
		斑状クッパー細胞過形成	1	2	1	1	3	6	3	3	2	2
		び慢性実質萎縮	7	5	6	2	2	11	5	3	6	3
		多発性赤血球造血	3	3	2	1	2	8	5	3	5	2
		クッパー細胞色素沈着	5	2	3	1	0	8	3	4	2	3
		実質糖原性空胞化	0	0	1	0	2	1	1	3	0	0
多発性壊死(凝固壊死)		1	1	1	0	0	4	1	1	0	1	
多発性肉芽腫		0	0	1	0	0	1	0	1	1	1	
多発性骨髓造血	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1		
胆管嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		

申請者注：申請者が統計検定を実施した。# P<0.05 ## P<0.01 Wilcoxon 検定 (両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000	
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	16	13	11	7	7	28	16	15	14	12	
	肺	多巢性無気肺	9	8	11	7	7	23	15	14	13	10	
		細気管支周囲リンパ性過形成	0	3##	1	1##	1##	11	4	1	4	3	
			軽度	12	1	3	1	1	3	1	4	4	1
			中等度	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0
			血管壁肥厚	0	0	1	0#	0##	1	1	3	1	3
			軽度	4	3	4	2	1	7	6	1	4	2
			中等度	3	3	3	1	0	1	0	1	2	2
			高度	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
			重篤	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
			脂肪貪食細胞集簇	0	1	0	1	0##	6	2	2	1	0##
			軽度	4	2	1	3	0	5	4	2	3	0
			中等度	1	1	3	1	0	1	1	0	0	0
			高度	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0
			重篤	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
			間質性肺炎	2	2	1	0#	0##	7	6	8	4	4
			軽度	0	1	2	1	0	1	1	1	1	0
			血管壁筋質沈着	0	1	1	1	0##	2	0	0	0	0
			軽度	3	0	1	2	0	7	0	1	1	2
			中等度	2	2	3	1	0	0	1	0	1	0
			高度	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		肺胞拡張	3	7	5	2	1	4	2	1	2	0	
		斑状/び慢性うっ血	7	6	0*	0*	1	7	3	4	2	2	
		多発性マクロファージ色素沈着	0	3	0	0	0	0	0	0	1	0	
		肺胞内微小石灰化	0	2	0	0	0	0	1	0	0	1	
	臓器	所見\検査動物数	16	13	11	7	7	28	15	15	14	12	
	坐骨神経	自己融解	1	0	1	0	0	0	2	3	0	0	
		線維変性	2	1	1	3	1	6	3	1	1	1	
		軽度	3	2	2	0	1	2	5	2	1	1	
		中等度	1	0	1	2	0	1	0	2	0	1	
		高度	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	28	16	15	14	12	
卵巣	卵巣嚢胞	-	-	-	-	-	7	3	1	1	4		
	卵胞嚢胞	-	-	-	-	-	2	0	0	2	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施した。#  $P < 0.05$  ##  $P < 0.01$  Wilcoxon 検定 (両側)

申請者注：申請者が統計検定を実施した。\*  $P < 0.05$  Fisher の直接確率検定 (片側)



表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000	
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	15	11	11	7	6	28	16	15	13	11	
	下垂体	限局性色素嫌性過形成, 前葉	2	2	2	0	1	2	0	0	0	0	
		限局性/び慢性過形成, 中間葉	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	
	臓器	所見\検査動物数	15	13	11	7	7	28	16	14	14	11	
	脾臓	赤血球造血	軽微	2	3	8	1	3#	9	4	5	2#	5
			軽度	7	2	0	2	2	8	4	3	3	2
			中等度	2	3	1	3	1	7	2	2	1	1
			高度	2	1	2	1	1	3	4	3	6	1
			重篤	0	1	0	0	0	1	2	1	2	1
		うっ血	軽微	0	5#	3#	0#	0##	4	4	1	4#	1
			軽度	4	2	2	3	2	9	5	6	3	2
			中等度	5	1	1	3	1	7	2	2	1	1
			高度	2	0	0	0	1	2	2	2	0	5
			色素沈着	2	1	6*	1	0	10	6	5	2	2
	血管壁肥厚	3	4	5	1	0	6	2	0	1	0		
	幹細胞過形成	0	2	1	2	1	4	6	3	6	2		
	骨髓造血	1	1	0	0	5**	3	3	0	3	0		
	臓器	所見\検査動物数	16	13	11	7	6	-	-	-	-	-	
	精巣	斑状/び慢性精子形成減少	7	3	4	3	1	-	-	-	-	-	
		血管壁肥厚	3	4	4	2	0	-	-	-	-	-	
精細管閉塞/鉍質沈着		4	1	2	0	1	-	-	-	-	-		
斑状/び慢性精細管萎縮		3	3	3	0	1	-	-	-	-	-		
血管壁鉍質沈着		2	1	1	1	0	-	-	-	-	-		
急性/亜急性血管炎		0	0	3	1	0	-	-	-	-	-		
間質性浮腫		1	1	0	0	0	-	-	-	-	-		
臓器	所見\検査動物数	15	13	11	7	7	27	16	14	14	12		
甲状腺	濾胞腔内鉍質滴	軽微	2	5	5	3#	3##	9	3	2	3	0	
		軽度	6	5	3	2	1	1	0	0	0	1	
		中等度	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	限局性傍濾胞細胞過形成	3	0	1	0	0	2	1	1	0	1		
	鋸後嚢胞	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1		
臓器	所見\検査動物数	32	11	13	17	17	20	8	9	10	12		
副腎	限局性/多発性皮質過形成	20	7	10	14	10	16	5	5	5	8		
	限局性/多発性皮質血液嚢胞	0	0	0	2	0	18	8	8	10	12		
	皮質脂肪減少	4	1	0	4	1	0	1	3	1	1		
	び慢性うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1		

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。# P<0.05 Wilcoxon 検定 (両側)

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。\*P<0.05 \*\*P<0.01 Fisher の直接確率検定 (片側)

表 1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性 別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	32	11	13	17	17	20	8	9	10	12
	心臓	血管壁肥厚 軽微	2	0	1	2	0	2	2	1	2	4
		軽度	17	4	5	8	7	9	2	3	4	3
		中等度	4	2	4	2	3	3	2	1	1	0
		高度	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		間質性線維化 軽微	11	8	7	7	5	7	4	3	4	4
		軽度	9	1	3	7	5	8	2	3	4	5
		中等度	1	0	2	0	1	1	1	1	1	0
		血管拡張	2	0	3	0	2	1	0	1	0	0
		限局性/多発性心筋細胞融解	5	2	1	2	3	2	0	0	0	0
		血管壁硝子化	1	2	2	0	1	1	2	3	0	0
	臓器	所見\検査動物数	32	11	13	17	17	20	8	9	10	12
	腎臓	慢性腎症 軽微	2	2	1	5	4	4	3	4	5	7
		軽度	10	1	2	4	5	11	0	2	4	3
		中等度	8	7	6	2	1	1	1	1	0	2
		高度	12	1	4	3	4	2	4	1	1	0
		重篤	0	0	0	3	3	1	0	0	0	0
		腎盂上皮過形成 軽微	0	1	1	0	0	4	2	2	4	5
		軽度	5	2	2	0	3	5	2	5	3	1
		中等度	0	0	0	0	1	3	1	1	1	3
		皮髄腎石灰沈着症 軽微	0	0	0	0	0	10	4	3	3	4
		軽度	0	0	0	0	0	5	1	2	3	3
		中等度	0	0	0	0	0	2	0	2	1	0
		腎盂上皮鉍質沈着 軽微	1	0	0	1	1	5	1	4	3##	0
		軽度	5	1	1	0	1	0	2	3	5	5
		中等度	1	0	0	0	0	2	2	2	2	2
		高度	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		腎盂鉍質沈着 軽微	1	0	0	0	0	3	1	2	2	3
		軽度	0	3	0	0	0	8	1	1	2	3
		中等度	1	0	0	0	0	2	0	0	2	0
		高度	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0
		皮質微小膿瘍	7	5	9	6	5	3	2	2	1	2
腎盂拡張	3	1	4	3	1	2	1	0	1	1		
カタル性腎炎	5	1	1	0	3	2	0	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施した。##  $P < 0.01$  Wilcoxon 検定 (両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	32	11	13	17	17	20	8	9	10	12
	肝臓	胆管上皮過形成 軽微	2	2#	5#	6#	2	9	5	5	4	3#
		胆管上皮過形成 軽度	13	8	6	8	8	6	2	3	5	5
		胆管上皮過形成 中等度	14	1	2	3	6	2	0	1	0	4
		胆管上皮過形成 高度	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		胆管線維症 軽微	6	2	2	5	5	6	4	3	3	3
		胆管線維症 軽度	11	4	7	3	4	4	0	2	2	2
		胆管線維症 中等度	11	4	3	6	2	3	2	2	1	2
		胆管線維症 高度	4	1	0	1	5	1	0	0	0	3
		胆管線維症 重篤	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		組織球集簇巣 軽微	10	7#	8#	8	10	11	5	6	8	6
		組織球集簇巣 軽度	18	2	3	7	7	6	1	0	2	4
		組織球集簇巣 中等度	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		斑状クッパー細胞過形成	6	2	3	9	4	8	1	3	6	3
		び慢性実質萎縮	1	0	2	1	0	2	2	0	0	2
		多発性赤血球造血	2	1	1	4	1	5	0	2	1	1
		クッパー細胞色素沈着	2	4	1	1	4	0	0	2	0	1
		実質糖原性空胞化	9	3	4	2	1	5	1	2	2	3
		多発性壊死(凝固壊死)	2	2	1	2	2	2	0	0	4	2
		多発性肉芽腫	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1
多発性骨髓造血		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
胆管嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1		

申請者注：申請者が統計検定を実施した。#  $P < 0.05$  Wilcoxon 検定 (両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	32	11	13	17	17	20	8	9	10	12	
	肺	多巣性無気肺	30	11	13	17	17	20	8	9	10	12	
		細気管支周囲リンパ性過形成	1	3	5	4	2	0	3	2	1	4	
			軽微										
			軽度	17	4	4	8	9	5	0	4	3	3
			中等度	5	0	0	3	1	3	0	0	0	3
			血管壁肥厚	0	2	1	0#	1	1	0	1	0	2
			軽度	10	3	2	4	8	6	1	2	3	3
			中等度	6	2	3	9	1	2	2	2	1	1
			高度	2	0	3	1	0	0	0	0	1	0
			重篤	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
			脂肪貪食細胞集簇	0	1	2	1	0	2	1	1	3##	2
			軽度	3	2	4	6	4	2	0	1	5	2
			中等度	8	3	1	2	4	0	1	0	0	3
			高度	6	1	0	3	0	1	0	1	0	0
			重篤	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
			間質性肺炎	2	2#	1	5	2	6	1	2	3#	3
			軽度	3	2	3	0	1	1	0	1	4	3
			中等度	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
			血管壁鈣質沈着	0	1	3	1	0	0	1	1	3	2#
			軽度	7	0	0	4	6	2	1	0	1	5
		中等度	5	1	0	0	0	1	0	1	0	0	
		高度	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
		肺胞拡張	8	6	2	5	4	1	1	2	0	2	
		斑状/び慢性うっ血	5	0	1	0	1	1	0	0	0	0	
		多発性マクロファージ色素沈着	2	2	1	0	2	0	0	0	0	1	
		肺胞内微小石灰化	3	1	1	1	2	0	0	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	31	11	13	17	17	20	8	9	10	12	
	坐骨神経	線維変性	軽微	5	3	2	2	3	3	1	0	0	1
			軽度	6	3	5	2	7	3	1	3	5	1
			中等度	6	2	3	6	2	2	1	0	0	3
			高度	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	20	8	9	10	12		
卵巣	卵巣嚢胞	-	-	-	-	-	4	0	1	3	1		
	卵胞嚢胞	-	-	-	-	-	1	0	0	2	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施した。#  $P < 0.05$  ##  $P < 0.01$  Wilcoxon 検定 (両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	30	11	11	17	16	20	8	9	10	12	
	下垂体	限局性色素嫌性過形成, 前葉	4	5*	1	5	2	2	1	0	0	3	
		限局性/び慢性過形成, 中間葉	4	2	1	3	1	1	0	0	1	1	
	臓器	所見\検査動物数	32	11	13	17	17	20	8	9	10	12	
	脾臓	赤血球造血	軽微	6	2	6	7	5	1	1	2	1	0
			軽度	13	7	3	4	9	5	1	1	6	7
			中等度	12	2	3	5	2	8	5	5	1	5
			高度	1	0	1	1	1	6	1	0	1	0
			重篤	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
		うっ血	軽微	0	1##	3##	3##	1#	4	3	2	4#	2
			軽度	9	9	5	11	9	7	3	3	4	4
			中等度	15	1	5	3	5	5	1	4	1	4
			高度	8	0	0	0	2	4	0	0	0	0
		色素沈着	0	0	0	1	0	2	3	2	3	2	
		血管壁肥厚	4	2	3	3	2	4	2	1	2	2	
		幹細胞過形成	1	0	1	1	1	7	1	1	3	1	
		骨髓造血	1	0	2	3	0	2	1	1	1	3	
	臓器	所見\検査動物数	32	11	13	17	17	20	8	9	10	12	
	精巣	斑状/び慢性精子形成減少	5	1	0	4	2	-	-	-	-	-	
		血管壁肥厚	1	2	2	4	1	-	-	-	-	-	
		精細管閉塞/鉍質沈着	4	2	2	4	1	-	-	-	-	-	
		斑状/び慢性精細管萎縮	2	2	1	3	1	-	-	-	-	-	
		血管壁鉍質沈着	3	1	0	4	1	-	-	-	-	-	
		急性/亜急性血管炎	4	2	0	3	0	-	-	-	-	-	
		間質性浮腫	4	0	0	1	1	-	-	-	-	-	
		限局性間質細胞過形成	3	1	0	1	1	-	-	-	-	-	
	臓器	所見\検査動物数	32	11	13	17	16	20	8	9	10	12	
	甲状腺	濾胞腔内鉍質滴	軽微	11	6#	11#	9	9	8	5	3	2	2
軽度			8	2	2	5	7	2	0	1	0	1	
中等度			8	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
高度			2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
限局性傍濾胞細胞過形成		2	1	0	2	2	1	0	0	1	1		
嚢後嚢胞		1	0	0	0	0	0	2	0	0	2		

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。#  $P < 0.05$  ##  $P < 0.01$  Wilcoxon 検定 (両側)

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。\*  $P < 0.05$  Fisher の直接確率検定 (片側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000	
全動物	臓器	所見\検査動物数	48	24	24	24	24	48	24	24	24	24	
	副腎	限局性/多発性皮質過形成	28	13	16	19	12	31	14	12	9*	12	
		限局性/多発性皮質血液嚢胞	0	1	2	3	0	39	22	22	20	22	
		皮質脂肪減少	13	7	5	5	5	8	5	5	4	4	
		び慢性うっ血	0	0	1	0	0	6	2	2	1	2	
	臓器	所見\検査動物数	48	24	24	24	24	48	24	24	24	24	
	心臓	血管壁肥厚	軽微	2	1	1	2	0	4	2	4	3	6#
			軽度	22	7	9	11	9	17	9	6	8	4
			中等度	6	4	9	2	3	6	2	3	2	0
			高度	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		間質性線維化	軽微	12	10	9	8	6	13	12	11	9	8
			軽度	16	3	6	10	5	11	5	5	5	6
			中等度	4	5	4	0	1	6	1	1	2	0
			高度	0	0	2	1	0	0	0	0	1	0
		血管拡張	5	6	9**	3	2	7	3	5	2	0	
		限局性/多発性心筋細胞融解	9	4	5	3	4	7	1	1	0	1	
	血管壁硝子化	2	4	6*	0	1	2	4	5*	0	0		
	臓器	所見\検査動物数	48	24	24	24	24	48	24	24	24	24	
	腎臓	自己融解	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
		慢性腎症	軽微	2	7	5	6	5#	14	6	9	15	17##
			軽度	14	1	3	7	6	16	4	4	6	4
			中等度	14	9	7	2	2	6	6	8	1	2
			高度	13	3	4	4	4	4	6	1	1	0
			重篤	5	4	5	5	3	5	0	1	1	0
		腎盂上皮過形成	軽微	0	1	2	0	0	11	6	8	7	7
			軽度	7	4	5	2	4	13	7	9	7	7
			中等度	0	1	1	1	1	8	4	3	1	4
			高度	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		皮髓腎石灰沈着症	軽微	0	0	0	0	0	20	14	13	13	8
			軽度	0	1	0	0	0	18	4	4	6	8
			中等度	0	0	0	0	0	4	0	3	1	0
			高度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
腎盂上皮鉍質沈着		軽微	1	0	0	1	1	13	6	11##	7	3	
		軽度	6	3	2	0	1	9	6	8	7	9	
	中等度	3	0	1	0	0	2	3	3	3	3		
	高度	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0		

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。# P<0.05 Wilcoxon 検定 (両側)

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。\*P<0.05 \*\*P<0.01 Fisher の直接確率検定 (片側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌						
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000		
全動物	臓器	所見\検査動物数	48	24	24	24	24	48	24	24	24	24		
	腎臓	腎盂鉍質沈着 軽微	1	0	0	0	0	5	4##	4##	2	5		
		軽度	0	4	1	0	0	14	2	1	3	4		
		中等度	2	0	0	1	0	4	0	0	2	1		
		高度	2	0	0	0	1	3	0	0	2	1		
		皮質微小膿瘍	9	7	14**	7	5	7	7	5	2	2		
		腎盂拡張	8	5	11**	6	2	3	4	1	5	3		
		非蛋白性皮質嚢胞	4	3	9**	7*	2	1	3	2	2	0		
		カタル性腎炎	6	3	2	1	4	2	0	0	1	1		
		うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2		
	臓器	所見\検査動物数	48	24	24	24	24	48	24	24	24	24		
	肝臓	自己融解	2	1	0	0	0	0	0	0	0	1		
		胆管上皮過形成	軽微	4	7#	7	7	3	20	12	12	8	8	
			軽度	24	14	11	10	9	14	7	8	9	7	
			中等度	15	2	5	5	7	3	1	2	2	6	
			高度	2	0	1	1	1	0	0	0	2	0	
		胆管線維症	軽微	10	2	3	6	7	12	10	6	4	6	
			軽度	14	10	11	5	4	8	4	5	6	3	
			中等度	15	8	6	8	3	7	2	3	4	4	
			高度	4	1	2	1	5	2	0	2	0	4	
		重篤	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
			組織球集簇巣	軽微	13	11	17	13	12	23	15	14#	17	15
				軽度	23	6	5	7	7	15	3	3	4	4
		中等度		2	0	0	2	1	2	0	0	2	1	
		斑状クッパー細胞過形成	7	4	4	10*	7	14	4	6	8	5		
		び慢性実質萎縮	8	5	8	3	2	13	7	3	6	5		
		多発性赤血球造血	5	4	3	5	3	13	5	5	6	3		
		クッパー細胞色素沈着	7	6	4	2	4	8	3	6	2	4		
		実質糖原性空胞化	9	3	5	2	3	6	2	5	2	3		
		多発性壊死(凝固壊死)	3	3	2	2	2	6	1	1	4	3		
		多発性肉芽腫	1	0	1	0	1	2	0	1	1	2		
	多発性骨髓造血	0	0	0	0	1	0	0	0	2	2			
胆管嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2				

-: 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。# P<0.05 ## P<0.01 Wilcoxon 検定 (両側)

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。\*P<0.05 \*\*P<0.01 Fisher の直接確率検定 (片側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000	
全動物	臓器	所見\検査動物数	48	24	24	24	24	48	24	24	24	24	
	肺	多巣性無気肺	39	19	24*	24*	24*	43	23	23	23	22	
		細気管支周囲リンパ性過形成	1	6##	6##	5	3#	11	7	3	5	7	
			軽微	29	5	7	9	10	8	1	8	7	4
			中等度	6	0	1	4	1	3	0	1	0	3
		血管壁肥厚	軽微	0	2	2#	0	1	2	1	4	1	5
			軽度	14	6	6	6	9	13	7	3	7	5
			中等度	9	5	6	10	1	3	2	3	3	3
			高度	2	0	3	1	0	1	0	0	1	0
			重篤	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
		脂肪食細胞集簇	軽微	0	2	2	2	0	8	3	3	4	2
			軽度	7	4	5	9	4	7	4	3	8	2
			中等度	9	4	4	3	4	1	2	0	0	3
			高度	7	2	1	4	1	2	0	2	0	0
			重篤	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0
		間質性肺炎	軽微	4	4	2#	5	2	13	7	10	7	7
			軽度	3	3	5	1	1	2	1	2	5	3
			中等度	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
			高度	7	2	1	4	1	2	0	2	0	0
		血管壁鈣質沈着	軽微	0	2	4	2	0	2	1	1	3	2
			軽度	10	0	1	6	6	9	1	1	2	7
	中等度		7	3	3	1	0	1	1	1	1	0	
		高度	2	0	0	2	1	0	0	0	0	0	
	肺胞拡張	11	13**	7	7	5	5	3	3	2	2		
	斑状/び慢性うっ血	12	6	1*	0**	2	8	3	4	2	2		
	多発性マクロファージ色素沈着	2	5*	1	0	2	0	0	0	1	1		
	肺胞内微小石灰化	3	3	1	1	2	0	1	0	0	1		
	臓器	所見\検査動物数	47	24	24	24	24	48	23	24	24	24	
	坐骨神経	自己融解	3	4	1	0	0	4	2	3	3	2	
		線維変性	軽微	7	4	3	5	4	9	4	1	1	2
			軽度	9	5	7	2	8	5	6	5	6	2
			中等度	7	2	4	8	2	3	1	2	0	4
	高度	1	0	2	0	1	1	0	1	0	0		
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	48	24	24	24	24		
卵巣	卵巣嚢胞	-	-	-	-	-	11	3	2	4	5		
	卵胞嚢胞	-	-	-	-	-	3	0	0	4	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施した。# P<0.05 ## P<0.01 Wilcoxon 検定 (両側)

申請者注：申請者が統計検定を実施した。\*P<0.05 \*\*P<0.01 Fisher の直接確率検定 (片側)



表 1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性 別		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000	
全動物	臓器	所見\検査動物数	45	22	22	24	22	48	24	24	23	23	
	下垂体	限局性色素嫌性過形成, 前葉	6	7	3	5	3	4	1	0	0	3	
		限局性/び慢性過形成, 中間葉	5	3	1	3	1	1	0	0	2	1	
	臓器	所見\検査動物数	47	24	24	24	24	48	24	23	24	23	
	脾臓	赤血球造血	軽微	8	5	14	8	8	10	5	7	3	5
			軽度	20	9	3	6	11	13	5	4	9	9
			中等度	14	5	4	8	3	15	7	7	2	6
			高度	3	1	3	2	2	9	5	3	7	1
			重篤	0	1	0	0	0	1	2	2	3	1
		うっ血	軽微	0	6##	6##	3##	1	8	7	3	8##	3
			軽度	13	11	7	14	11	16	8	9	7	6
			中等度	20	2	6	6	6	12	3	6	2	5
			高度	10	0	0	0	3	6	2	2	0	5
		色素沈着	2	1	6*	2	0	12	9	7	5	4	
		血管壁肥厚	7	6	8	4	2	10	4	1	3	2	
	幹細胞過形成	1	2	2	3	2	11	7	4	9	3		
	骨髓造血	2	1	2	3	5	5	4	1	4	3		
	臓器	所見\検査動物数	48	24	24	24	23	-	-	-	-	-	
	精巣	斑状/び慢性精子形成減少	12	4	4	7	3	-	-	-	-	-	
		血管壁肥厚	4	6	6	6	1	-	-	-	-	-	
		精細管閉塞/鉍質沈着	8	3	4	4	2	-	-	-	-	-	
		斑状/び慢性精細管萎縮	5	5	4	3	2	-	-	-	-	-	
		血管壁鉍質沈着	5	2	1	5	1	-	-	-	-	-	
急性/亜急性血管炎		4	2	3	4	0	-	-	-	-	-		
間質性浮腫		5	1	0	1	1	-	-	-	-	-		
限局性間質細胞過形成		3	1	0	1	1	-	-	-	-	-		
臓器	所見\検査動物数	47	24	24	24	23	47	24	23	24	24		
甲状腺	濾胞腔内鉍質滴	軽微	13	11##	16##	12	12#	17	8	5	5	2	
		軽度	14	7	5	7	8	3	0	1	0	2	
		中等度	11	0	0	2	0	0	0	0	0	0	
		高度	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	限局性傍濾胞細胞過形成	5	1	1	2	2	3	1	1	1	2		
	嚢後嚢胞	1	0	0	0	0	1	3	1	1	3		

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。# P<0.05 ## P<0.01 Wilcoxon 検定 (両側)

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。\*P<0.05 Fisher の直接確率検定 (片側)

表2 非腫瘍性病変-坐骨神経

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	15	13	11	5	7	28	16	15	11	12
	坐骨神経	変性 0	6	6	5	2	4	15	6	7	8	7
		1	2	1	1	1	1	6	3	1	1	1
		2	3	2	2	0	1	2	5	2	1	1
		3	1	0	1	2	0	1	0	2	0	1
		4	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		自己融解	3	4	1	0	0	4	2	3	1	2
12ヶ月	臓器	所見\検査動物数	12	-	-	6	6	10	-	-	6	6
	坐骨神経	変性 0	10	-	-	6	5	9	-	-	4	4
		1	2	-	-	0	1	1	-	-	1	2
		2	0	-	-	0	0	0	-	-	1	0
18ヶ月	臓器	所見\検査動物数	24	-	-	12	12	24	-	-	12	12
	坐骨神経	変性 0	15	-	-	8	7	22	-	-	8	12
		1	4	-	-	4	3	1	-	-	0	0
		2	3	-	-	0	1	0	-	-	2	0
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	47	24	24	24	24	48	24	24	24	24
	坐骨神経	変性 0	20	9	7	9	9	26	11	12	14	14
		1	7	4	3	4	4	9	4	1	1	2
		2	9	5	7	3	8	5	6	5	6	2
		3	7	2	4	8	2	3	1	2	0	4
		4	1	0	2	0	1	1	0	1	0	0
自己融解	3	4	1	0	0	4	2	3	3	2		
全動物	臓器	所見\検査動物数	83	24	24	42	42	75	24	24	40	42
	坐骨神経	変性 0	45	9	7*	23	21	51	11*	12	26	30
		1	13	4	3#	8	8	11	4	1	2	4
		2	12	5	7	3	9	5	6	5	9	2
		3	9	2	4	8	3	3	1	2	0	4
		4	1	0	2	0	1	1	0	1	0	0
自己融解	3	4	1	0	0	4	2	3	3	2		

-: 対象臓器なし

0: 変性なし, 1: わずか (全切片に1~3), 2: しばしば (全切片に4~10), 3: 中等度, 4: 多数 (線維の10%以上)

自己融解: 通常は死亡動物にみられたが、固定が不十分な例もあった。

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。#  $P < 0.05$  Wilcoxon 検定 (両側)

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。\*  $P < 0.05$  Fisher の直接確率検定 (片側)

表3 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
6ヶ月	臓器	所見\検査動物数	12	-	-	6	6	12	-	-	6	6
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12ヶ月	臓器	所見\検査動物数	12	-	-	6	6	10	-	-	6	6
	下垂体	腺腫, 前葉(B)	0	-	-	1	0	3	-	-	2	0
18ヶ月	臓器	所見\検査動物数	24	-	-	12	12	17	-	-	10	12
	脳	星状膠細胞腫(M)	1	-	-	1	0	0	-	-	0	0
	臓器	所見\検査動物数	24	-	-	12	12	17	-	-	10	12
	腎臓	腎芽腫(M)	0	-	-	1	0	0	-	-	0	0
	臓器	所見\検査動物数	24	-	-	12	12	17	-	-	10	12
	肺	細気管支癌(M)	0	-	-	1	0	0	-	-	0	0
		腺癌(M)	1	-	-	0	0	0	-	-	0	0
	臓器	所見\検査動物数	23	-	-	10	12	17	-	-	10	12
	リンパ節	血管腫(B)	0	-	-	0	0	0	-	-	1	0
		血管肉腫(M)	1	-	-	0	0	0	-	-	0	0
	臓器	所見\検査動物数	23	-	-	12	12	17	-	-	10	12
	脾臓	島細胞腺腫(B)	0	-	-	0	1	0	-	-	0	0
		島細胞腺癌(M)	1	-	-	0	0	0	-	-	0	0
	臓器	所見\検査動物数	8	-	-	5	4	8	-	-	4	4
	上皮小体	腺腫(B)	0	-	-	0	0	0	-	-	0	1
	臓器	所見\検査動物数	22	-	-	12	12	17	-	-	10	12
	下垂体	腺腫, 中間葉(B)	0	-	-	0	0	0	-	-	0	1
		腺腫, 前葉(B)	2	-	-	0	1	19	-	-	10	8
		癌, 前葉(M)	0	-	-	1	0	0	-	-	0	0
	臓器	所見\検査動物数	24	-	-	12	12	17	-	-	10	12
	胃	扁平細胞乳頭腫(B)	0	-	-	0	0	1	-	-	0	0
	臓器	所見\検査動物数	24	-	-	12	12	16	-	-	10	12
	甲状腺	傍濾胞細胞腺腫(B)	1	-	-	0	0	0	-	-	0	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	5	-	-	2	3
	乳腺	腺癌(M)	-	-	-	-	-	1	-	-	0	1
		扁平細胞癌(M)	-	-	-	-	-	0	-	-	1	0
	臓器	所見\検査動物数	17	-	-	6	7	6	-	-	6	2
	皮膚	扁平細胞乳頭腫(B)	1	-	-	0	0	0	-	-	0	0
基底細胞乳頭腫(B)		0	-	-	0	0	0	-	-	1	0	

- : 対象臓器なし

注) (B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

申請者注: Fisherの直接確率検定(片側)の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表3 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性 別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	16	13	11	7	7	28	16	15	14	12
	副腎	皮質腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		未分化肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	16	13	11	7	7	28	16	15	14	12
	脳	顆粒細胞性筋芽腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	16	13	11	7	6	27	16	15	14	12
	眼球	平滑筋肉腫, 虹彩(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	16	13	11	7	7	28	16	15	14	12
	腎臓	移行上皮乳頭腫, 腎盂(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		移行上皮癌, 腎盂(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	14	9	7	7	1	23	12	11	11	11
	リンパ節	血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		血管肉腫(M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	16	13	10	5	7	28	16	15	13	12
	脾臓	島細胞腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	7	8	2	2	3	10	7	6	4	4
	上皮小体	腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	15	11	11	7	6	28	16	15	13	11
	下垂体	腺腫, 前葉(B)	4	1	4	2	1	22	15	15	9	10
		癌, 前葉(M)	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0
		星状膠細胞腫, 後葉(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	14	10	9	7	4	-	-	-	-	-
	前立腺	腺腫(B)	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	16	13	11	7	7	28	16	14	14	12
	小腸	平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	15	13	11	7	7	28	16	14	14	11
	脾臓	血管肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	16	13	11	7	6	28	16	15	14	12
	胃	扁平細胞乳頭腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		基底細胞癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	16	13	11	7	6	-	-	-	-	-	
精巣	間質細胞腫瘍(M)	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	
臓器	所見\検査動物数	2	4	2	3	3	20	7	6	8	7	
胸腺	胸腺腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	

- : 対象臓器なし

注) (B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

申請者注: Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表3 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	15	13	11	7	7	27	16	14	14	12
	甲状腺	濾胞腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	28	16	15	14	12
	子宮	腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		内膜肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	2	0
	臓器	所見\検査動物数	-	2	-	-	1	-	1	-	1	-
	腹腔	腺癌(M), 部位不明	-	0	-	-	0	-	1	-	1	-
	臓器	所見\検査動物数	1	2	-	-	-	1	1	1	1	-
	骨	エナメル上皮腫, 下顎骨(M)	0	1	-	-	-	0	0	0	0	-
	臓器	所見\検査動物数	-	1	1	-	1	-	-	-	-	-
	精巣上体	肉腫(M)	-	0	1	-	0	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	1	-	-	-	-	13	8	3	4	7
	乳腺	腺癌(M)	0	-	-	-	-	4	5	1	1	4
	臓器	所見\検査動物数	-	1	-	1	-	-	-	-	1	-
	骨格筋	未分化肉腫(M)	-	0	-	1	-	-	-	-	0	-
	臓器	所見\検査動物数	11	6	4	4	4	10	5	4	4	4
	皮膚	扁平細胞乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		扁平細胞癌(M)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		皮脂腺乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	2	2	1	-	-	1	1	-	1	-
皮下	線維腫(B)	0	0	1	-	-	0	0	-	0	-	
	線維肉腫(M)	0	2	0	-	-	0	0	-	1	-	
	組織球肉腫(M)	1	0	0	-	-	0	0	-	0	-	
	肉腫, 組織型不明(M)	1	0	0	-	-	1	0	-	0	-	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	32	11	13	17	17	20	8	9	10	12
	副腎	皮質腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮質癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		褐色細胞腫(B)	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	32	11	13	17	17	20	8	9	10	12
	脳	星状膠細胞腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		顆粒細胞性筋芽腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	32	11	13	17	17	20	8	9	10	12
	腎臓	移行上皮乳頭腫, 腎盂(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		皮質脂肪腫(B)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
被膜下血管腫, 腎盂(B)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
腎芽腫(M)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	

- : 対象臓器なし

注) (B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

申請者注: Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表3 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性 別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	32	11	13	17	17	20	8	9	10	12
	肝臓	血管腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		肝細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	32	11	13	17	17	20	8	9	10	12
	肺	腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		低分化癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	32	11	13	17	17	17	8	9	10	12
	リンパ節	線維腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫(B)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	20	8	9	10	12
	卵巣	嚢胞腺腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	31	10	13	17	17	20	7	7	10	12
	膵臓	島細胞腺腫(B)	2	1	1	2	0	0	0	0	0	0
		外分泌腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	30	11	11	17	16	20	8	9	10	12
	下垂体	腺腫, 前葉(B)	12	4	3	3	5	17	7	9	10	8
		癌, 前葉(M)	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
		腺腫, 中間葉(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		星状膠細胞腫, 後葉(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	31	11	13	16	16	-	-	-	-	-
	前立腺	腺腫(B)	0	1	0	0	1	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	32	11	12	17	17	20	8	9	10	12
	唾液腺	未分化癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	32	11	13	17	17	20	8	9	10	12
	脾臓	血管腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	32	11	13	17	17	20	8	9	10	12
	胃	扁平細胞乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	32	11	13	17	17	-	-	-	-	-
精巣	間質細胞腫瘍(B)	1	1	0	0	1	-	-	-	-	-	
臓器	所見\検査動物数	12	5	11	12	10	14	4	7	5	10	
胸腺	胸腺腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	
臓器	所見\検査動物数	32	11	13	17	16	20	8	9	10	12	
甲状腺	傍濾胞細胞腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	

- : 対象臓器なし

注) (B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

申請者注 : Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表3 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	20	8	9	10	12
	子宮	腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
	腹腔	後腹膜類脂肪肉腫(M)	-	-	1	-	-	-	-	-	-	0
	臓器	所見\検査動物数	2	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	頰側口腔	扁平細胞癌(M)	1	-	-	0	-	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	1	8	3	3	2	3
	乳腺	線維腺腫(B)	-	-	-	-	0	3	0	2	1	0
		腺癌(M)	-	-	-	-	0	2	2	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	15	3	6	16	5	7	2	5	3	5
	皮膚	扁平細胞乳頭腫(B)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		基底細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	皮下	線維腫(B)	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		線維肉腫(M)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		肉腫, 組織型不明(M)	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
	胸腔	縦隔傍神経節腫(M)	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
	全動物	臓器	所見\検査動物数	48	24	24	24	24	48	24	24	24
副腎		皮質腺腫(B)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		皮質癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		褐色細胞腫(B)	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0
		未分化肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
臓器		所見\検査動物数	48	24	24	24	24	48	24	24	24	24
脳		星状膠細胞腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		顆粒細胞性筋芽腫(M)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
臓器		所見\検査動物数	48	24	24	24	23	47	24	24	24	24
眼球		平滑筋肉腫, 虹彩(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
臓器		所見\検査動物数	48	24	24	24	24	48	24	24	24	24
腎臓		移行上皮乳頭腫, 腎盂(B)	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
		移行上皮癌, 腎盂(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		皮質脂肪腫(B)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	被膜下血管腫, 腎盂(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	腎芽腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	

- : 対象臓器なし

注) (B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

申請者注 : Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表3 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
全動物	臓器	所見\検査動物数	48	24	24	24	24	48	24	24	24	24
	肝臓	血管腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		肝細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	48	24	24	24	24	48	24	24	24	24
	肺	腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		低分化癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	46	20	20	24	18	40	20	20	21	23
	リンパ節	血管腫(B)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0
		細網細胞肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	48	24	24	24	24
	卵巣	嚢胞腺腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	47	23	23	22	24	48	23	22	23	24
	膵臓	島細胞腺腫(B)	2	1	1	3	0	0	0	0	0	0
		外分泌腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	16	11	8	8	9	15	10	7	11	7
	上皮小体	腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	45	22	22	24	22	48	24	24	23	23
	下垂体	腺腫, 前葉(B)	16	5	7	5	6	39	22	24*	19	18
		癌, 前葉(M)	0	1	1	1	1	2	0	0	0	0
		腺腫, 中間葉(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		星状膠細胞腫, 後葉(M)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	45	21	22	23	20	-	-	-	-	-
	前立腺	腺腫(B)	0	2	0	0	1	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	48	23	23	24	24	48	22	24	23	24
	唾液腺	未分化癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	48	24	24	24	24	48	24	23	24	24
	小腸	平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
臓器	所見\検査動物数	47	24	24	24	24	48	24	23	24	23	
脾臓	血管腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	血管肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

- : 対象臓器なし

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

申請者注 : 申請者が統計検定を実施した。\* $P < 0.05$  Fisherの直接確率検定 (片側)



表3 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
全動物	臓器	所見\検査動物数	48	24	24	24	23	48	24	24	24	24
	胃	扁平細胞乳頭腫(B)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		基底細胞癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	48	24	24	24	23	-	-	-	-	-
	精巣	間質細胞腫瘍(B)	1	1	0	0	1	-	-	-	-	-
		間質細胞腫瘍(M)	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	14	9	13	15	13	34	11	13	13	17
	胸腺	胸腺腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	1	2	0
	臓器	所見\検査動物数	47	24	24	24	23	47	24	23	24	24
	甲状腺	濾胞腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		傍濾胞細胞腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	48	24	24	24	24
	子宮	腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	1	0	1	0
		内膜肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	2	0
	臓器	所見\検査動物数	-	2	1	-	1	-	1	-	1	1
	腹腔	後腹膜類脂肪肉腫(M)	-	0	1	-	0	-	0	-	0	0
		腺癌, 部位不明(M)	-	0	0	-	0	-	1	-	1	0
	臓器	所見\検査動物数	1	2	-	-	-	1	1	1	1	-
	骨	軟骨上皮腫, 下顎骨(M)	0	1	-	-	-	0	0	0	0	-
	臓器	所見\検査動物数	2	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	頰側口腔	扁平細胞癌(M)	1	-	-	0	-	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	1	1	-	1	-	-	-	-	-
	精巣上体	肉腫(M)	-	0	1	-	0	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	1	-	-	-	1	21	11	6	6	10
	乳腺	線維腺腫(B)	0	-	-	-	0	3	0	2	1	0
		腺癌(M)	0	-	-	-	0	6	7	2	1	4
	臓器	所見\検査動物数	-	1	-	1	-	-	-	-	1	-
	骨格筋	未分化肉腫(M)	-	0	-	1	-	-	-	-	0	-
	臓器	所見\検査動物数	26	9	10	20	9	17	7	9	7	9
皮膚	扁平細胞乳頭腫(B)	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	
	扁平細胞癌(M)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	皮脂腺乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	基底細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	

- : 対象臓器なし

注) (B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

申請者注 : Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表3 腫瘍性病変（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
全動物	臓器	所見\検査動物数	7	2	1	-	-	1	1	-	1	-
	皮下	線維腫(B)	2	0	1	-	-	0	0	-	0	-
		線維肉腫(M)	1	2	0	-	-	0	0	-	1	-
		組織球肉腫(M)	1	0	0	-	-	0	0	-	0	-
		肉腫, 組織型不明(M)	3	0	0	-	-	1	0	-	0	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
胸腔	縦隔傍神経節腫(M)	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	
合計	検査動物数		48	24	24	24	24	48	24	24	24	24
	腫瘍数	良性	26	10	16	10	14	46	23	27	21	19
		悪性	13	6	8	6	5	12	9	5	11	6
	腫瘍総数		39	16	24	16	19	58	32	32	32	25
	担腫瘍動物数	良性	24	9	14	8	10	41	22	24	19	18
		悪性	12	6	7	6	5	11	9	4	10	6
担腫瘍動物数		36	15	21	14	15	52	31	28	29	24	

- : 対象臓器なし

注) (B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

申請者注 : Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

## (2) シペルメトリン原体のマウスにおける慢性毒性・発癌性試験

(資料 7-2)

試験機関：Imperial Chemical Industries PLC

報告書作成年：1982年

検体：シペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：Swiss系マウス、投与開始時週齢4～5週齢、1群雄雌各70匹（但し対照群は2群設定した）、投与開始時群平均体重；雄28.2～28.7g、雌24.6～25.0g、第52週に各群雌雄各10匹を屠殺した。

投与期間：雄97週間、雌101週間（1979年8月28日～1981年8月7日）

投与方法：1ケージ当り5匹ずつ収容し、検体0、100、400および1600ppmを含有した飼料を上記投与期間（死亡率が80%に達した時期に終了）摂食させた。別途、対照群および1600ppm群（雌雄各10匹）を設け、微生物学的検査を実施した。

投与量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率：一般状態および生死を毎日観察した。試験期間を通じ、認められた症状は本系統マウスで通常みられるもので、用量依存性の変化は認められなかった<sup>##</sup>。試験終了時（雄97週、雌101週）の死亡率を下表に示す。

投与群 (ppm)		対照	対照	100	400	1600
死亡率 (%)	雄	78.5	74.6	72.7	84.7	78.1
	雌	76.7	82.8	85.6	79.4	88.9

統計解析は、米国立癌研究所 (NCI) のコンピュータープログラムを用いて、死亡が認められた全ての週について雌雄別々に生存確率を算出し実施した<sup>1)</sup>。対照群はまとめてし、各投与群間で比較した。

1) Thomas DG., Breslow N. and Gart JJ. Trend and Homogeneity Analysis of Proportions and Life Table Data. Comps of Biomed Res., 10: 373-381, 1977.

## # 申請者注)

高用量については、対照群と比較して雌雄で死亡率の変化は認められず、10%程度の体重増加抑制が認められ、また、血液学的検査で毒性学的な影響が認められていること、中用量については、雌雄とも高用量の1/4を設定し、用量反応性をみていることから、本用量設定は妥当であったと考えられた。

## ## 申請者注)

試験期間を通じて認められた主な症状としては、脱毛、ファイティングによる創傷、汚れ、痂皮、瘻痕、眼の混濁及び削瘦等が認められたが、いずれも本系統のマウスで通常見られるものであったことから、検体の影響ではないと考えられた。

雄では検体投与による影響はなかった。雌では 100ppm および 1600ppm 群でそれぞれ第 64 週と第 68 週以降において 2 群をまとめた対照群と比較して死亡率の増加がみられたが、統計的に有意な差はなく、用量依存性の影響を示す変化は認められなかった。

**体重変化：**投与開始直前から投与開始後第 14 週までは毎週、それ以降は 2 週間毎、さらに試験終了時にマウス全例の体重を測定した。1600ppm 群において、雄では第 52 週まで、雌では第 60 週近くまで体重増加抑制がみられ、対照群との有意差は試験期間を通じ、一貫して認められた。100ppm および 400ppm 群雌雄における体重増加は対照群と比較して何ら変化は認められなかった。

**摂餌量及び食餌効率：**ケージ当りの摂餌量を投与開始後第 1 週で毎日、以後第 13 週までと第 16 週では週毎に記録し、その後は試験終了時まで 4 週毎に週間摂餌量を測定した。また、ケージ当りの食餌効率は当該期間中の総摂餌量をケージ中の全マウスの体重総増加量で除した値として求めた。

投与群において、雄では第 16 週まで、雌では第 13 週まで散発的に対照群と比べて摂餌量の低下がみられたが、投与量との関連性はなかった。食餌効率は、投与群の雄において第 13 週まで対照群より良好であったが、雌では有意差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)		100	400	1600
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	7.08	27.2	128
	雌	8.33	31.5	139

**血液学的検査：**投与開始後第 52 週に 1 群雌雄各 5~8 匹および試験終了時生存例の各群雌雄各 7~12 例から心臓穿刺により採血し、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、総白血球数、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血小板数を測定し、赤血球像観察および白血球分類を行った。また、第 52 週および試験終了時の全屠殺例の骨髓の塗抹標本も検査した。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。

検査項目	検査時期	投与量 (ppm)								
		全体			雄			雌		
		100	400	1600	100	400	1600	100	400	1600
ヘモグロビン量	第 52 週	97	101	91↓	99	103	85↓	96	98	96
	試験終了時	106	100	99	103	98	95	109	102	103
ヘマトクリット値	第 52 週	98	100	91↓	97	101	85↓	98	98	98
	試験終了時	106	101	99	102	97	95	110	104	104
赤血球数	第 52 週	97	101	93↓	97	103	84↓	98	99	101
	試験終了時	105	101	98	102	97	93	109	106	102
平均赤血球容積	第 52 週	100	98	99	101	97	101	100	98	96↓
	試験終了時	99	98	101	99	100	102	100	97	101
平均赤血球ヘモグロビン量	第 52 週	100	99	98	102	99	101	98	99	94↓
	試験終了時	100	99	101	100	101	102	99	96	100
血小板数	第 52 週	114	108	115	126	115	135↑	103	101	95
	試験終了時	96	100	123↑	107	101	129↑	80	98	112
白血球数	第 52 週	126	104	130	95	99	125	164↑*	111	135
	試験終了時	97	81	81	72	79	80	128	83	83
好中球	第 52 週	111	149	195↑	109	166	229↑	110	123	149
	試験終了時	77	80	131	90	79	137	62	82	125
リンパ球	第 52 週	132	94	114	93	83	96	176↑*	105	134
	試験終了時	103	80	66	66	78	62	145	81	71
好酸球	第 52 週	86	86	12↓**	134	94	0**	35	78	27
	試験終了時	91	105	16↓**	69	152	0**	100	79	25

表中の数値は変動の目安として対照群 (2 群の平均値) を 100 とした場合の値  
Student の t-検定 P<0.05 : ↑ ↓ P<0.01 : ↑ ↓

\* 申請者注) : 血液学的検査 (白血球、リンパ球)

100ppm 雌の白血球、リンパ球の高値について、いずれも明確な用量依存性がなく、また最終屠殺時に有意な差が認められなかった事から、検体投与による影響ではないと考えられた。

\*\* 申請者注) : 血液学的検査 (好酸球)

いずれの個体も測定値が「0」であったため、対照群を 100 とした場合の相対値の算出、および統計的な有意差検定は実施できず、表中には測定値「0」をそのまま記載した。しかし対照群の値に比べ明らかに小さいこと、また全動物で統計解析した場合にも有意な低下が認められていることから、当該群についても有意な低下であると判断するのが妥当と考えた。ただし好酸球の値は、白血球数と白血球分類から算出した相対的な数値であるため、当該用量群においては有意に増加した好中球数の影響によって相対的に低下したものと考えられ、毒性学的な意義はないものと考えられた。

検体投与の影響としては、第 52 週 の 1600ppm 群雄のヘモグロビン量、ヘマトクリット値および赤血球数、1600 ppm 群雌の平均赤血球容積および平均赤血球ヘモグロビン量に、統計的に有意な低下が認められた。しかし、試験終了時には有意差は認められなかった。1600 ppm 群雄において、第 52 週に血小板数に統計的に有意な増加がみられ、試験終了時にはより著明になっていた。好中球に関しては第 52 週に統計的に有意な増加がみられたが、試験終了時には有意差は認められなかった。また、第 52 週、試験終了時の両方において、1600 ppm 群雄の好酸球が軽度ではあるが統計的に有意な低下を示した。

第 52 週および試験終了時の全屠殺例の骨髓の塗沫標本は正常であった。

**臓器重量:** 投与開始後第 52 週時に各群雌雄各 8~10 例および試験終了時の全生存例の肝臓(胆嚢を含む)、脾臓、精巣、腎臓、肺(気管を含む)、心臓、脳および脳幹全体の重量を測定した。

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。

検査項目	検査時期		投与量 (ppm)					
			雄			雌		
			100	400	1600	100	400	1600
肝臓	第 52 週	絶対重量	96	120↑	121↑	102	111	116
		体重補正臓器重量	97	114	127↑	108	108	115↑
	試験終了時	絶対重量	93	90	127	100	99	91
		体重補正臓器重量	92	91	123	95	95	97
脾臓	第 52 週	絶対重量	68	99	135	157	114	149
		体重補正臓器重量	67	106	130	161	112	149
	試験終了時	絶対重量	160↑	86	152	121	61	69
		体重補正臓器重量	159↑	86	151	128	67	60
精巣	第 52 週	絶対重量	90	104	85↓			
		体重補正臓器重量	90	104	85↓			
	試験終了時	絶対重量	99	84	103			
		体重補正臓器重量	99	84	102			

表中の数値は変動の目安として対照群 (2 群の平均値) を 100 とした場合の値  
 体重補正臓器重量 : 最終体重を共変数として絶対臓器重量の共分散分析を行った  
 Student の t-検定 P<0.05 : ↑ ↓ P<0.01 : ↑ ↓

第 52 週に 1600 ppm 群の雌雄において肝臓重量の有意な増加が認められ、400 ppm 群の雄においても軽度の肝臓重量の増加がみられたが、これは合成ピレスロイド化合物の投与において予期される反応であった。肝臓重量の増加は時間の経過と

ともにみられなくなり、投与に起因する肝臓の病理組織学的な変化が認められなかったことを考慮すると、検体投与に対する適応性変化と判断でき、毒性学的意義はないと判断された。第52週に1600 ppm群の精巣重量の有意な低下がみられたが、その他の投与群ならびに試験終了時には有意差は認められなかった。試験終了時の脾臓重量にも有意差がみられたが、用量依存性がなく、投与に関連した変化とは考えられなかった。

**肉眼的病理検査：**試験期間中の瀕死動物および第52週における各群雌雄各8～10例あるいは試験終了時生存例を過量のアロセンB P蒸気吸入により致死させ、また、途中死亡例については死後できるだけ速やかに剖検を実施した。  
いずれの臓器および組織についても検体投与に関連した肉眼的病理変化は認められなかった。

**病理組織学的検査：**瀕死動物および途中死亡例ならびに試験終了時の全生存例を対象とし、以下の臓器および組織につき、病理組織学的検査を実施した。  
尚、第52週の中間屠殺例については、坐骨神経および後部脛骨神経についてのみ検査を行ない、それ以外の組織は保存した。

#### [臓器および組織]

副腎、大動脈、膀胱、骨、骨髄、脳、口腔、頸、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、回腸、空腸、十二指腸、盲腸、結腸、乳腺(雌)、精巣上体、精巣、卵巣、眼、舌、唾液腺、気管、皮膚、鼻道、食道、ハーダー腺、後部脛骨神経、坐骨神経、前立腺、精囊、包皮腺、心臓、腎臓、肝臓、胆嚢、肺、脾臓、下垂体、脊髄、脾臓、胃、胸腺、甲状腺および上皮小体、子宮および随意筋、その他異常部位。

#### [非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

第52週の中間屠殺例の対照群の雌雄各8例および1600ppm群の雄7例と雌8例の末梢神経を検査したところ、投与に起因すると考えられるニューロパチーは認められなかった。非腫瘍性病変としては、本系統マウスでは発生頻度が加齢とともに増加する変性的変化の典型的なものがみられたが、投与による影響は認められなかった#。

#### #申請者注)：

申請者が統計検定を実施した結果、いくつかの所見で対照群と比較して投与群で有意差が認められたが、頻度の減少であるため毒性学的意義のない変化もしくは用量相関性のない変化であったことより、いずれも検体投与に関連しないと考えられた。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表2に示す。

腫瘍性病変について、各群の腫瘍発生数および腫瘍発生動物数について、投与による発生頻度の増加は認められなかった。本試験で観察された腫瘍で発生頻度の高いものとして、肝細胞結節、悪性リンパ細網細胞腫、下垂体腫瘍、ハーダー腺腫瘍および肺胞性腫瘍があった。これらは本系統のマウスにおいて通常発生のみられる典型的なものである。

肺の良性腫瘍が下表に示すとおり、1600ppm群雌で対照群よりやや高頻度に観察されたことを除き、その他の腫瘍性変化についてはいずれも投与による影響は認められなかった<sup>##</sup>。

一生涯シペルメトリンを摂取させたマウスにおける肺腫瘍発生頻度

	投 与 量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	100	400	1600	0	100	400	1600
死亡・切迫殺—51週まで [検査動物数]	23	7	7	10	17	10	10	13
総腫瘍	0	1	0	1	0	0	1	0
良性腫瘍(腺腫)	0	0	0	0	0	0	1	0
悪性腫瘍(腺癌)	0	1	0	1	0	0	0	0
死亡・切迫殺—52週以降 [検査動物数]	70	37	44	38	80	42	38	40
総腫瘍	8	6	3	6	7	4	7	10*
良性腫瘍(腺腫)	6	6	3	4	5	4	6	10**
悪性腫瘍(腺癌)	2	0	0	2	2	0	1	0
最終屠殺 [検査動物数]	28	16	9	13	24	9	12	7
総腫瘍	8	4	3	3	3	2	0	3
良性腫瘍(腺腫)	8	4	3	3	3	2	0	3
悪性腫瘍(腺癌)	0	0	0	0	0	0	0	0
全動物 [検査動物数]	121	60	60	61	121	61	60	60
総腫瘍	16	11	6	10	10	6	8	13****
良性腫瘍(腺腫)	14	10	6	7	8	6	7	13****
悪性腫瘍(腺癌)	2	1	0	3	2	0	1	0

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

##申請者注):

申請者が統計検定を実施した結果、いくつかの所見で対照群と比較して投与群で有意差が認められたが、頻度の減少であるため毒性学的意義のない変化もしくは用量相関性のない変化であったことより、いずれも検体投与に関連しないと考えられた。



この肺良性腫瘍は以下の理由により、シペルメトリン投与に起因するものとは考えられなかった#。

1. 高濃度群の雌に良性肺腺腫の潜伏期間の短縮が認められなかった。
2. 高濃度群の雌に悪性腺癌が観察されなかったことより、良性肺腺腫の発生率の増加には悪性への進行が付随して起こらなかった。
3. 過去において、本試験と同系統のマウスを用いた同様の条件下同一研究所で実施した5つの対照群での雌の良性腫瘍の発生率が7~16%の範囲内で、本試験における対照群雌の同腫瘍発生率7%はこの変動範囲の下限にある。

微生物学的検査；対照群および1600 ppm群の雌雄各10匹の試験群を別途設け、切迫殺および死亡動物の死因に微生物が関与しているか検査した。

また、試験終了時に実施した総合的な検査では、病原性細菌、寄生虫およびウイルス抗体の存在も調べた。

その結果、本試験期間を通じて、動物に微生物等に起因した健康状態の悪化はみられず、試験成績に影響を与えることはなかった。

以上の結果より、シペルメトリン原体を飼料中濃度1600 ppmを最高濃度としてマウスに一生涯にわたり混餌投与したところ、発癌性は認められなかった。投与に関連する毒性学的な影響は、1600 ppm群においてのみ、体重増加抑制、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、平均赤血球容積もしくは平均赤血球ヘモグロビン量の低下、血小板数、好中球の増加が認められた。

従って、無毒性量は400 ppm（雄 27.2 mg/kg/日、雌 31.5 mg/kg/日）であった。

#申請者注)：肺良性腫瘍について

1600ppm群の雌における肺良性腫瘍の発現頻度の高値について、報告書では検体投与に起因するものではないと判断しており、これについて以下の通り補足する。

本試験に用いられた Alderley Park 系マウスは Swiss 系由来マウスであり、同系統は肺腫瘍の好発系統であることが知られており<sup>2)</sup>、肺腺腫および肺腺癌の自然発生率は3~31%と報告されている<sup>3,4)</sup>。一方、本試験における当該群では肺腺癌の発現はなく、肺腺腫の発現率(21.7%；13/60例)はこの背景値の範囲内であり、当該群を含めて肺に前癌病変は認められていない。以上のことから、本試験の1600ppm群の雌において認められた肺腺腫の発現頻度の高値は検体投与に起因したものではないと考えられた。

2)伊東信行 編、最新毒性病理学 呼吸器系 B. 喉頭, 気管, 肺、中山書店、95-104, 1994.

3) Sher SP, et. al., Tumors in Control Mice: Literature Tabulation, Toxicol. Appl. Pharmacol., 30: 337-359, 1974

4) Rao GN, et. al., Mouse strains for chemical carcinogenicity studies: overview of a workshop., Fund. Appl. Toxicol. 10: 385-394, 1988.

表1 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	93	44	51	48	97	52	48	43
	肝臓	肝細胞空胞化/脂肪化	13	5	4	9	12	6	6	3
		ペリオーシス	0	1	0	1	1	0	1	0
		造血巣	2	5*	0	3	5	2	2	1
		巣状壊死	4	5	6	4	6	6	5	3
		限局性炎症細胞浸潤	3	3	4	1	9	5	3	4
		嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0
		クッパー細胞増生	2	2	2	0	1	0	0	2
		アミロイドーシス	1	0	1	1	0	2	0	0
		限局性細網内皮性増殖	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	93	44	51	48	97	51	48	52
	心臓	限局性心筋変性	6	2	1	6	4	5	4	4
		心筋炎	20	8	14	2**	9	6	1	1
		動脈変性症	4	3	4	2	2	1	1	1
		心膜炎	1	0	1	0	1	1	0	1
		心房性血栓症/石灰沈着	1	1	1	1	0	1	0	1
		心室性血栓症	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	88	43	50	46	96	51	47	50
	副腎	皮質における細網内皮性増殖	14	9	7	4	30	13	12	13
		単核細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
		梗塞	1	1	0	0	0	0	0	0
		網状層における脂質貯蔵/石灰沈着の増加	0	0	0	0	4	3	2	2
		皮質結節	0	0	0	0	0	0	1	0
		肥大	0	0	0	0	1	1	0	0
		嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0
		皮質壊死	0	0	0	0	0	1	1	0
		炎症細胞巣	0	0	1	0	2	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	86	39	46	47	92	51	46	52
下垂体	嚢胞	6	2	2	3	3	0	1	0	
	過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	
	類洞拡張	0	0	0	0	1	0	0	1	
臓器	所見\検査動物数	91	44	49	46	92	49	45	50	
甲状腺	炎症細胞浸潤	0	1	0	0	2	1	1	0	
	コロイドによる濾胞の著明な拡張	0	1	0	0	0	1	0	1	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  Fisherの直接確率検定(片側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	91	44	49	46	92	49	45	50
	甲状腺	濾胞萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0
		嚢胞状濾胞	0	0	1	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	93	44	50	48	100	52	47	52
	脾臓	動脈変性症	5	0	1	0	0	0	1	0
		反応性変化	0	3*	3*	2	0	2	2	2
		萎縮	1	0	1	0	2	0	0	1
		壊死	0	0	0	0	0	1	0	0
		骨化生	0	0	0	0	1	0	0	0
		出血	0	1	0	0	0	0	0	0
		高度の組織球活性	1	0	0	0	1	0	0	0
		アミロイドーシス	0	1	1	1	1	2	0	0
		顕著な髄外造血	9	5	4	6	12	8	3	6
	臓器	所見\検査動物数	91	44	51	48	96	50	47	48
	坐骨神経	ニューロパチー	2	4	4	2	14	2*	4	6
		神経炎	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	93	43	51	48	97	52	48	51
	肺	肺炎	8	2	2	1	2	2	3	1
		限局性肺胞マクロファージ増殖	3	0	3	1	4	3	2	0
		出血	0	2	2	1	1	1	1	0
		うっ血	7	1	3	0	11	3	1*	5
		敗血症性塞栓症	1	0	0	0	0	0	0	0
		胸膜炎	1	1	3	0	1	1	1	0
		限局性反応性腺腫症	0	0	0	0	1	1	0	0
		浮腫	0	0	1	0	4	0	0	0
		気管支および血管周囲への炎症細胞浸潤	0	0	0	0	2	1	1	0
	臓器	所見\検査動物数	93	44	51	48	97	52	48	51
	腎臓	限局性の慢性炎症細胞浸潤	2	0	0	0	0	0	0	1
		片側性萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0
		腎盂炎	2	1	0	2	0	1	1	0
動脈変性症		0	0	0	0	1	0	0	0	
水腎症		27	22*	26**	20	4	1	1	1	
ネフロパチー(変性性腎疾患)		31	13	19	8*	20	13	10	12	
梗塞	0	0	0	1	1	1	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施した。\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  Fisherの直接確率検定 (片側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	93	44	51	48	97	52	48	51
	腎臓	嚢胞	1	0	3	2	5	2	2	3
		腎炎	3	4	9**	5	3	0	0	1
		乳頭状壊死	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	93	43	51	48	-	-	-	-
	精巣	萎縮	10	6	4	4	-	-	-	-
		肉芽腫	1	0	0	0	-	-	-	-
		出血、血栓症および石灰沈着	0	0	1	0	-	-	-	-
		血液嚢胞	1	0	0	0	-	-	-	-
		間質浮腫	1	0	0	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	93	50	48	52
	卵巣	嚢胞	-	-	-	-	20	9	8	16
		血管腫性の変化	-	-	-	-	1	1	1	2
		血栓症/出血	-	-	-	-	9	4	5	2
	最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	28	16	9	13	24	9	12
肝臓		肝細胞空胞化/脂肪化	9	3	2	2	4	0	0	0
		造血巣	0	0	1	0	0	0	0	0
		巣状壊死	0	1	1	0	0	1	0	2
		限局性炎症細胞浸潤	5	1	2	2	3	0	0	1
		限局性粘液腫状変化	0	0	0	0	0	1	0	0
臓器		所見\検査動物数	28	16	9	13	24	9	12	7
心臓		心筋炎	2	0	0	2	0	0	0	1
		動脈変性症	0	0	0	0	1	0	0	0
		心房性血栓症/石灰沈着	0	1	0	0	0	0	0	0
		心室性血栓症	0	0	0	0	0	1	0	0
		心筋壊死	0	0	0	0	1	0	0	0
		心筋線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
臓器		所見\検査動物数	27	15	9	13	24	9	12	7
副腎		皮質における細網内皮性増殖	14	9	3	7	18	7	10	6
		網状層における脂質貯蔵/石灰沈着の増加	0	0	0	0	2	1	0	0
		皮質壊死	0	0	0	0	0	0	1	0
		嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0
臓器		所見\検査動物数	25	15	8	13	24	8	12	7
下垂体		嚢胞	0	3*	0	2	1	0	0	1

申請者注：申請者が統計検定を実施した。\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  Fisherの直接確率検定 (片側)

- : 対象臓器なし

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	28	16	9	12	24	9	12	7
	甲状腺	限局性変性	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	28	16	9	13	24	9	12	7
	脾臓	動脈変性症	1	0	1	0	0	0	0	1
		反応性変化	0	1	0	0	1	0	1	0
		萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0
		顕著な髓外造血	0	1	0	1	2	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	26	15	8	13	21	7	12	7
	坐骨神経	ニューロパチー	8	8	3	4	11	3	7	6
	臓器	所見\検査動物数	28	16	9	13	24	9	12	7
	肺	肺炎	1	0	0	1	0	0	1	0
		限局性肺泡マクロファージ増殖	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	28	16	9	13	24	9	12	7
	腎臓	限局性の慢性炎症細胞浸潤	1	1	1	0	0	1	0	0
		片側性萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0
		腎盂炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		動脈変性症	0	0	0	0	1	0	0	0
		水腎症	7	5	3	2	1	0	0	0
		ネフロパチー(変性腎疾患)	11	6	2	1*	5	3	3	2
		梗塞	0	1	0	1	0	0	0	1
		嚢胞	1	1	0	1	2	0	0	0
		限局性出血	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨化生巣	0	0	0	0	1	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	28	16	9	13	-	-	-	-	
精巣	萎縮	22	11	6	9	-	-	-	-	
	被膜の慢性炎症	0	1	0	0	-	-	-	-	
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	24	8	12	7	
卵巣	嚢胞	-	-	-	-	11	2	4	1	
	血栓症/出血	-	-	-	-	1	0	1	0	
	嚢拡張	-	-	-	-	2	0	0	0	
	ヒアリン化動脈	-	-	-	-	1	0	0	0	
	持続性黄体	-	-	-	-	2	1	0	1	
全動物	臓器	所見\検査動物数	121	60	60	61	121	61	60	50
	肝臓	肝細胞空胞化/脂肪化	22	8	6	11	16	6	6	3
		ペリオーシス	0	1	0	1	1	0	1	0

申請者注：申請者が統計検定を実施した。\*P<0.05 Fisherの直接確率検定(片側)

-：対象臓器なし

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
全動物	臓器	所見\検査動物数	121	60	60	61	121	61	60	50
	肝臓	造血巣	2	5*	1	3	5	2	2	1
		巣状壊死	4	6	7*	4	6	7	5	5
		限局性炎症細胞浸潤	8	4	6	3	12	5	3	5
		嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0
		クッパー細胞増生	2	2	2	0	1	0	0	2
		アミロイドーシス	1	0	1	1	0	2	0	0
		限局性細網内皮性増殖	1	0	0	0	0	0	0	0
		限局性粘液腫状変化	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	121	60	60	61	121	60	60	59
	心臓	限局性心筋変性	6	2	1	6	4	5	4	4
		心筋炎	22	8	14	4*	9	6	1	2
		動脈変性症	4	3	4	2	3	1	1	1
		心膜炎	1	0	1	0	1	1	0	0
		心房性血栓症/石灰沈着	1	2	1	1	0	1	0	1
		心室性血栓症	0	0	1	0	0	1	0	0
		心筋壊死	0	0	0	0	1	0	0	0
		心筋線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	115	58	59	59	120	60	59	57
	副腎	皮質における細網内皮性増殖	28	18	10	11	48	20	22	19
		単核細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
		梗塞	1	1	0	0	0	0	0	0
		網状層における脂質貯蔵/石灰沈着の増加	0	0	0	0	6	4	2	2
		皮質結節	0	0	0	0	0	0	1	0
		肥大	0	0	0	0	1	1	0	0
		嚢胞	1	1	0	0	0	0	0	0
		皮質壊死	0	0	0	0	0	1	2	0
炎症細胞巣		0	0	1	0	2	1	0	0	
臓器	所見\検査動物数	111	54	54	60	116	59	58	59	
下垂体	嚢胞	6	5	2	5	4	0	1	1	
	過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	
	類洞拡張	0	0	0	0	1	0	0	1	
臓器	所見\検査動物数	119	60	58	58	116	58	57	57	
甲状腺	炎症細胞浸潤	0	1	0	0	2	1	1	0	
	コロイドによる濾胞の著明な拡張	0	1	0	0	0	1	0	1	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。\*P<0.05 Fisherの直接確率検定 (片側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
全動物	臓器	所見\検査動物数	119	60	58	58	116	58	57	57
	甲状腺	濾胞萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0
		嚢胞状濾胞	0	0	1	1	0	0	0	0
		限局性変性	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	121	60	59	61	124	61	59	59
	脾臓	動脈変性症	6	0	2	0	0	0	1	1
		反応性変化	0	4*	3*	2	1	2	3	2
		萎縮	1	0	2	0	2	0	0	1
		壊死	0	0	0	0	0	1	0	0
		骨化生	0	0	0	0	1	0	0	0
		出血	0	1	0	0	0	0	0	0
		高度の組織球活性	1	0	0	0	1	0	0	0
		アミロイドーシス	0	1	1	1	1	2	0	0
		顕著な髓外造血	9	6	4	7	14	8	3	6
	臓器	所見\検査動物数	117	59	59	61	117	57	59	55
	坐骨神経	ニューロパシー	10	12*	7	6	25	5*	11	12
		神経炎	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	121	59	60	61	121	61	60	58
	肺	肺炎	9	2	2	2	2	2	4	1
		限局性肺泡マクロファージ増殖	3	0	3	1	5	3	2	0
		出血	0	2	2	1	1	1	1	0
		うっ血	7	1	3	0	11	3	1*	5
		敗血症性塞栓症	1	0	0	0	0	0	0	0
		胸膜炎	1	1	3	0	1	1	1	0
		限局性反応性腺腫症	0	0	0	0	1	1	0	0
		浮腫	0	0	1	0	4	0	0	0
	気管支および血管周囲への炎症細胞浸潤	0	0	0	0	2	1	1	0	
臓器	所見\検査動物数	121	60	60	61	121	61	60	58	
腎臓	限局性の慢性炎症細胞浸潤	3	1	1	0	0	1	0	1	
	片側性萎縮	2	0	0	0	0	0	0	0	
	腎盂炎	2	1	0	2	0	1	1	1	
	動脈変性症	0	0	0	0	2	0	0	0	
	水腎症	34	27*	29**	22	5	1	1	1	
ネフロパシー(変性性腎疾患)	42	19	21	9**	25	16	13	14		

申請者注：申請者が統計検定を実施した。\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  Fisherの直接確率検定 (片側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
全動物	臓器	所見\検査動物数	121	60	60	61	121	61	60	58
	腎臓	梗塞	0	1	0	2	1	1	0	1
		嚢胞	2	1	3	3	7	2	2	3
		腎炎	3	4	9**	5	3	0	0	1
		乳頭状壊死	1	0	0	0	0	0	0	0
		限局性出血	0	0	0	0	1	0	0	0
		骨化生巣	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	121	59	60	61	-	-	-	-
	精巣	萎縮	32	17	10	13	-	-	-	-
		肉芽腫	1	0	0	0	-	-	-	-
		出血、血栓症および石灰沈着	0	0	1	0	-	-	-	-
		血液嚢胞	1	0	0	0	-	-	-	-
		間質浮腫	1	0	0	0	-	-	-	-
		被膜の慢性炎症	0	1	0	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	117	58	60	59
	卵巣	嚢胞	-	-	-	-	31	11	12	17
		血管腫性の変化	-	-	-	-	1	1	1	2
		血栓症/出血	-	-	-	-	10	4	6	2
		嚢拡張	-	-	-	-	2	0	0	0
		ヒアリン化動脈	-	-	-	-	1	0	0	0
		持続性黄体	-	-	-	-	2	1	0	1

申請者注：申請者が統計検定を実施した。\*\* $P < 0.01$  Fisherの直接確率検定 (片側)

-：対象臓器なし



表2 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
死亡・切迫殺 — 51週まで	臓器	所見\検査動物数	23	7	7	10	17	10	10	13
	肝臓	良性肝細胞結節(B)	2	0	0	0	0	0	0	0
		悪性肝細胞結節(M)	0	1	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	21	7	7	10	17	9	9	13
	副腎	皮質癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	20	3	5	9	13	10	9	12
	下垂体	腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	23	7	7	10	17	10	10	13
	造血系および リンパ細網系	悪性リンパ細網細胞腫(M)	4	1	2	4	10	5	2	6
		骨髄性白血病(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	23	6	7	10	17	10	10	13
	骨	骨肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	23	7	7	10	16	10	10	13
	脳	悪性髄膜腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		悪性星状膠細胞腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	23	7	7	10	16	9	10	12
	神経	神経鞘腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	23	7	7	10	17	10	10	13
	肺	良性肺胞性腫瘍(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		悪性肺胞性腫瘍(M)	0	1	0	1	0	0	0	0
死亡・切迫殺 — 52週以降	臓器	所見\検査動物数	70	37	44	38	77	41	38	39
	唾液腺	筋上皮腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	70	37	43	37	79	41	38	38
	口腔	扁平上皮癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	70	37	43	38	80	42	38	39
	胃	扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	70	37	44	38	80	42	38	40
小腸	腺腫様ポリープ(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	

申請者注： Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

表2 腫瘍性病変(続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
死亡・切迫殺 —52週以降	臓器	所見\検査動物数	70	37	44	38	80	42	38	40
	肝臓	良性肝細胞結節(B)	15	4	8	3	1	2	2	1
		悪性肝細胞結節(M)	13	11	12	6	4	2	2	1
	臓器	所見\検査動物数	70	37	44	38	80	42	38	40
	血管	血管腫(子宮広間膜)(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管肉腫(大腿部)(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	67	36	43	36	79	42	38	39
	副腎	皮質腺腫(B)	0	1	1	0	0	0	0	0
		良性褐色細胞腫(B)	0	1	0	0	0	1	1	0
		悪性褐色細胞腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	70	37	43	38	77	41	37	40
	膵臓	島細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	66	36	41	38	79	41	31	40
	下垂体	腺腫(B)	2	3	3	0	26	4**	7	12
	臓器	所見\検査動物数	69	37	43	37	77	40	36	38
	甲状腺	濾胞腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	70	37	44	38	80	42	38	40
	造血系および リンパ系	悪性リンパ細胞腫(M)	33	16	14	14	50	22	23	23
		骨髄性白血病(M)	1	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	70	37	44	38	78	42	38	40
	皮膚および 皮下組織	乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		粘液腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	2
		血管肉腫(M)	2	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	70	37	44	38	80	42	38	40
	骨	骨肉腫(M)	0	0	1	0	1	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0	
関節	滑膜腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。\*\* $P < 0.01$  Fisher の直接確率検定 (片側)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

表 2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
死亡・切迫殺—52週以降	臓器	所見\検査動物数	70	37	44	38	80	42	38	40
	脳	悪性髄膜腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	68	37	44	38	80	41	37	40
	神経	神経鞘腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	67	35	42	35	73	39	33	36
	ハーパー腺	腺腫(B)	5	3	3	4	5	5	3	1
		腺癌(M)	0	0	1	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	70	37	44	38	80	42	38	40
	肺	良性肺胞性腫瘍(B)	6	6	3	4	5	4	6	10**
		悪性肺胞性腫瘍(M)	2	0	0	2	2	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	70	37	44	38	-	-	-	-
	精巣	良性間細胞腫(B)	3	6*	0	3	-	-	-	-
		悪性間細胞腫(M)	0	1	0	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	78	40	38	40
	卵巣	良性顆粒膜-莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	2	1	1	1
		悪性顆粒膜-莢膜細胞腫(M)	-	-	-	-	2	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	79	42	38	40
	子宮/子宮頸部	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	3	1	0	0
		血管肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
		細網細胞肉腫(M)	-	-	-	-	2	2	0	3
低分化肉腫(M)		-	-	-	-	0	0	0	1	
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	77	40	36	38	
乳腺	腺癌(M)	-	-	-	-	5	0	0	0	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	28	16	9	13	24	9	12	7
	肝臓	良性肝細胞結節(B)	7	6	2	1	2	1	2	0
		悪性肝細胞結節(M)	7	4	0	6	3	0	2	1
	臓器	所見\検査動物数	28	16	9	13	24	9	12	7
	血管	血管腫(腎周囲)(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管腫(子宮広間膜)(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
血管肉腫(後腹膜)(M)		1	0	0	0	0	0	0	0	

- : 対象臓器なし

申請者注 : 申請者が統計検定を実施した。\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  Fisher の直接確率検定 (片側)

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

表 2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	27	15	9	13	24	9	12	7
	副腎	皮質腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性褐色細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	28	16	9	13	24	9	12	7
	膵臓	島細胞腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	25	15	8	13	24	8	12	7
	下垂体	腺腫(B)	0	2	0	0	13	2	3	0*
	臓器	所見\検査動物数	28	15	9	12	24	9	12	7
	甲状腺	濾胞腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	28	16	9	13	24	9	12	7
	造血系およびリンパ細網系	悪性リンパ細網細胞腫(M)	15	12	1*	6	19	8	8	6
	臓器	所見\検査動物数	28	16	9	13	24	9	12	7
	皮膚および皮下組織	乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		良性肥満細胞腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	28	16	9	13	24	9	12	7
	ハーダー腺	腺腫(B)	9	4	3	0*	5	1	0	1
		腺癌(M)	0	0	0	0	2	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	28	16	9	13	24	9	12	7
	鼻腔	神経線維腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	28	16	9	13	24	9	12	7
	肺	良性肺胞性腫瘍(B)	8	4	3	3	3	2	0	3
	臓器	所見\検査動物数	28	16	9	13	24	9	12	7
	腎臓	皮質腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	27	16	9	13	-	-	-	-
	前立腺	腺腫(B)	0	1	0	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	28	16	9	13	-	-	-	-
	精巣	良性間細胞腫(B)	1	1	2	1	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	24	8	12	7
卵巣	良性顆粒膜-莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	2	0	1	0	

- : 対象臓器なし

申請者注 : 申請者が統計検定を実施した。\* $P < 0.05$  Fisher の直接確率検定 (片側)

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

表 2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	24	9	12	7
	子宮/子宮頸部	血管腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0
		血管肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
		細網細胞肉腫(M)	-	-	-	-	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	0	0	1	0
膣	血管腫(B)	-	-	-	-	0	0	1	0	
全動物	臓器	所見\検査動物数	120	60	60	61	116	60	60	58
	唾液腺	筋上皮腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	121	59	59	60	119	60	60	58
	口腔	扁平上皮癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	121	60	59	61	121	61	60	59
	胃	扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	121	60	60	61	121	61	59	60
	小腸	腺腫様ポリープ(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	121	60	60	61	121	61	60	60
	肝臓	良性肝細胞結節(B)	24	10	10	4*	3	3	4	1
		悪性肝細胞結節(M)	20	16	12	13	7	2	4	2
	臓器	所見\検査動物数	121	60	60	61	121	61	60	60
	血管	血管腫(腎周囲)(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管腫(子宮広間膜)(B)	0	0	0	0	0	2	0	0
		血管肉腫(大腿部)(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫(後腹膜)(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	115	58	59	59	120	60	59	59
	副腎	皮質腺腫(B)	1	1	1	0	0	0	0	0
		皮質癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		良性褐色細胞腫(B)	0	1	0	0	0	1	1	0
悪性褐色細胞腫(M)		0	1	0	0	0	0	1	0	
臓器	所見\検査動物数	119	60	59	61	117	60	59	60	
膵臓	島細胞腺腫(B)	1	0	0	0	0	1	0	0	
臓器	所見\検査動物数	111	54	54	60	116	59	52	59	
下垂体	腺腫(B)	2	5*	3	0	40	6**	11	12*	

- : 対象臓器なし

申請者注 : 申請者が統計検定を実施した。\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  Fisher の直接確率検定 (片側)

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
全動物	臓器	所見\検査動物数	119	59	58	58	116	58	57	58
	甲状腺	濾胞腺癌(M)	0	0	0	2	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	121	60	60	61	121	61	60	60
	造血系およびリンパ細網系	悪性リンパ細網細胞腫(M)	52	29	17*	24	79	35	33	35
		骨髄性白血病(M)	1	0	0	2	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	121	60	60	61	119	61	60	60
	皮膚および皮下組織	乳頭腫(B)	0	0	1	1	0	0	0	0
		粘液腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		良性肥満細胞腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	2	0	0	0	0	0	1	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	2
	臓器	所見\検査動物数	121	59	60	61	121	61	60	60
	骨	骨肉腫(M)	0	0	1	0	1	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	1	0	0	1	0	0	0	0
	関節	滑膜腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	121	60	60	61	120	61	60	60
	脳	悪性髄膜腫(M)	1	0	0	0	1	0	0	0
		悪性星状膠細胞腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	117	59	59	61	117	57	59	59
	神経	神経鞘腫(B)	0	0	0	0	1	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	115	56	57	58	110	56	51	52
	ハーダー腺	腺腫(B)	14	7	6	4	10	6	3	2
		腺癌(M)	0	0	1	0	2	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	121	59	59	60	119	60	60	58
	鼻腔	神経線維腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0

申請者注：申請者が統計検定を実施した。\* $P < 0.05$  Fisherの直接確率検定 (片側)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600	
全動物	臓器	所見\検査動物数	121	60	60	61	121	61	60	60	
	肺	良性肺胞性腫瘍(B)	14	10	6	7	8	6	7	13***	
		悪性肺胞性腫瘍(M)	2	1	0	3	2	0	1	0	
	臓器	所見\検査動物数	121	60	60	61	121	61	60	60	
	腎臓	皮質腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	119	60	57	59	-	-	-	-	
	前立腺	腺腫(B)	0	1	0	0	-	-	-	-	
	臓器	所見\検査動物数	121	59	60	61	-	-	-	-	
	精巣	良性間細胞腫(B)	4	7*	2	4	-	-	-	-	
		悪性間細胞腫(M)	0	1	0	0	-	-	-	-	
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	118	58	60	60	
	卵巣	良性顆粒膜-莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	4	1	2	1	
		悪性顆粒膜-莢膜細胞腫(M)	-	-	-	-	2	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	119	61	60	60	
	子宮/子宮頸部		血管腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0
			平滑筋腫(B)	-	-	-	-	3	1	0	0
			血管肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	2	0
			細網細胞肉腫(M)	-	-	-	-	3	2	0	3
			低分化肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	0	0	1	0	
腫	血管腫(B)	-	-	-	-	0	0	1	0		
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	116	57	58	55		
乳腺	腺癌(M)	-	-	-	-	5	0	0	0		
合計	検査動物数		121	60	60	61	121	61	60	60	
	腫瘍数	良性	43	44	29	22	71	29	30	29	
		悪性	82	48	31	45	102	40	43	45	
	腫瘍総数		146	92	60	67	173	69	73	74	
	担腫瘍動物数	良性	47	32	23	18	53	22	24	23	
		悪性	64	39	26	40	90	38	37	41	
	担腫瘍動物総数		84	49	41	47	100	44	45	48	

- : 対象臓器なし

申請者注 : 申請者が統計検定を実施した。\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  Fisher の直接確率検定 (片側)

\*: logrank 検定 ( $P < 0.01$ )

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

## (3) シペルメトリン原体のイヌにおける2年間慢性毒性試験

(資料7-3)

試験機関：Shell Toxicology Laboratory

報告書作成年：1981年

検体：シペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：ビーグル犬(5.5~7ヵ月齢)、体重；雄 6.9~10.6 kg、雌；6.3~10.4 kg

1群雄雌各4頭

投与期間：24ヵ月間(1977年10月22日~1979年10月24日)

投与方法：検体0、3、30、300および600\*ppmを含有した飼料をビーグル犬に摂食させる試験(主試験群)および0、300、600\*ppmを含有した飼料を摂食させる試験(補足試験群)を実施した。補足試験群は特殊神経病理組織学検査のために設定されたが、方法が実際的でないことが判明し、また、標準法で処置した主試験群の組織から満足しうるデータが得られたため、不要となった。補足試験群に関しては、主試験群と同様に飼育し処置したが、試験終了時に剖検を行ったあと組織を保存したのみで、その他の検査は行なわなかった。

\*1000 ppmで試験開始したが、重篤な中毒症状が観察されたので、投与開始後第4週に750 ppmに減じ、第6週から第8週にかけての10日間は検体を含まない飼料を与え、第9週以後試験終了まで600 ppmを含有した飼料を与えた。

## 観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率：一般状態および生死を毎日観察した。

投与開始時の最高投与量1000 ppm群で硬直性鶏状歩行、全身性振戦、協同不能性運動失調等が観察され、補足試験群では第4週に雄1頭が痙攣を起こした後、死亡した。そこで同群の投与量を750 ppmに減じたが同様の中毒症状を呈し一般状態の悪化が懸念されたので、更に600 ppmに減じたところ中毒症状は観察されなくなった。300 ppm以下の投与群では試験期間を通じて、対照群と投与群で差異は認められなかった。

体重変化：第16週までは毎週、それ以降は4週毎に全例の体重を測定した。

主試験群の1000 ppm群雄で第2週以後、対照群と比較して平均体重が有意に低かったが、これは最初の食欲不振が小さなイヌのその後の発育速度に影響を与えたものと考えられ、検体投与によるものとは考えられなかった。その他の群では検体投与に関連した有意な変化はなかった。

摂餌量：1頭当り粉末飼料400 gを毎日摂食させた。

1000 ppm群で最初の3週間食欲不振がみられた。しかし、その後のこの群およびその他の群において、検体投与に関連した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次表のとおりであった。



投与群		3ppm	30ppm	300ppm	600ppm
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.0902	0.948	9.16	21.0
	雌	0.0989	0.993	10.3	21.2

申請者注：報告書における週毎の平均体重値および摂餌量から投与期間を通した平均検体摂取量を算出した。

血液学的検査：投与開始前6週、3週および0週ならびに投与開始より6週毎に白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、プロトロンビン時間、カオリン-セファリン血液凝固時間、白血球分類、網状赤血球数を検査した。

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。

検査項目	検査週	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		3	30	300	600	3	30	300	600
赤血球数	24	98	98	107	102	99	109↑	99	100
	84	100	96	101	99	89↓	98	85↓	106
ヘモグロビン濃度	18	101	97	99	97	100	105↑	101	99
	24	97	100	106	101	98	108↑	99	99
	30	103	99	99	96	99	108↑	104	106
	78	103	99	97	97	103	109↑	98	107
	84	101	98	99	99	91↓	99	85↓	104
	102	100	99	98	97	109↑	108	106	102
ヘマトクリット値	6	102	98	100	98	93↓	105	98	98
	18	99	06	97	96	99	105↑	101	99
	24	97	101	108	103	99	109↑	100	100
	78	102	98	95	95	103	112↑	96	109
	84	100	98	100	100	89↓	99	85↓	104
	102	99	98	98	97	109↑	108	106	101
平均赤血球ヘモグロビン量	30	101	105↑	100	102	101	100	101	100
	54	100	104↑	100	103	99	100	100	100

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

Studentのt-検定 P<0.05: ↑ ↓ P<0.01: ↑↓

検査項目	検査週	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		3	30	300	600	3	30	300	600
平均赤血球 ヘモグロビン 濃度	6	101	101	100	101	101↑	101	100	101
	30	102	103↑	101	102	101	100	102	101
	54	101	103↑	101	103↑	99	100	100	101
	90	101	101	101	101	99	99↓	98↓	99
プロトロンビン 時間	6	100	110	108	104	102	105	109↑	101
	60	101	108↑	105	103	101	103	107	101
	102	101	109↑	104	108↑	101	101	107	101
	104	98	105	97	101	103	98	111↑	101
カオリンセファリン 血液凝固時間	6	100	113↑	96	104	101	98	100	100
	12	97	86↓	85	95	104	101	101	104
白血球分類 好中球	104	-	-	-	116↑	-	-	-	94
	リンパ球	54	-	-	-	68↓	-	-	80
単球	96	-	-	-	83	-	-	-	87↓
	30	-	-	-	56↓	-	-	-	73
好酸球	30	-	-	-	140	-	-	-	227↑
好中球 絶対値	36	-	-	-	117	-	-	-	82↓
リンパ球 絶対値	24	-	-	-	77↓	-	-	-	100
	30	-	-	-	76↓	-	-	-	101

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、 - : 測定なし  
Student の t-検定 P<0.05 : ↑ ↓ P<0.01 : ↑ ↓

白血球分類以外の項目には、統計的に有意差を認めるものがあつたが、いずれも投与量と関連性はなかつた。白血球分類は対照群と 600ppm 群について実施した。試験期間を通じて、統計的有意差が散見されたが、毎週一貫してみられたものではなく、また異型白血球も認められなかつたことより、検体投与に関連するものではないと考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査と同時にアルカリフォスファターゼ (ALP)、乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH)、総蛋白、尿素窒素、クレアチニン、グルコース、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)、塩素、ナトリウム、カリウムを検査した。

検査項目	検査週	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		3	30	300	600	3	30	300	600
総蛋白	6	105↑	99	101	100	98	98	100	989
	12	111↑	104	104	104	100	102	102	97
	24	102	102	107↑	102	98	98	103	97
	48	105↑	108↑	106	101	95	100	102	100
	78	106↑	103	102	101	93	100	103	97
	90	109↑	106	100	103	99	98	102	95
	96	106	104	102	101	93↓	98	96	96
尿素窒素	6	94	103	100	114	108	97	105	123↑
ALP	30	97	105	145↑	108	109	78	103	105
	36	93	109	130↑	111	99	93	114	122
	42	93	112	140↑	114	91	79	96	99
	54	103	118	159↑	123	84	89	100	110
	60	105	105	168↑	123	90	83	94	78
	66	105	118	174↑	123	87	87	100	95
	72	97	114	178↑	141	72	77	93	100
	78	118	125	225↑	130	63	76	91	74
	84	112	131	173↑	135	104	106	138	110
	96	120	124	176↑	132	57	76	97	99
ALT	90	68↓	84	74	77	90	90	95	100
AST	6	86	93	100	86	100	87↓	80↓	87
	18	100	107	100	100	120↑	100	107	107
	72	92	100	108	92	120	100	120	130↑
	104	100	108	92	115	140	110	150↑	110
ナトリウム	6	100	100	100	99↓	99	101	101	99
	12	99	99	99	99↓	99	100	99	99
	60	101	101	99↓	99↓	99	101	100	100
	66	100	100	99↓	98↓	100	100	98↓	99
	72	102↑	100	101	100	96	99	98	97
	78	100	99	99	98↓	101	101	99	100
	90	99	99	99↓	99↓	99	100	99	100
	102	99	99	99	98↓	100	100	99	99
	104	100	99	99	99↓	100	101	99	100

検査項目	検査週	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		3	30	300	600	3	30	300	600
カリウム	18	102	100	98	98	93	88↓	98	95
	36	100	100	93↓	100	97	100	110	100
	42	95	98	93↓	95	98	95	98	98
	72	111↑	105	108	105	93	90↓	98	98
	84	105	100	100	108↑	102	98	98	105
塩素	6	96↓	99	98	95↓	103	101	102	101
	12	97	98	99	96↓	101	99	102	98
	18	97↓	98	99	97↓	99	99	97↓	98↓
	24	97	99	98	96↓	99	99	100	100
	36	97↓	100	100	98	100	99	100	99
	48	96↓	99	98	96↓	103	101	101	100
	54	96	98	99	97	100	97↓	100	98↓
	78	98↓	98↓	99	99	101	100	100	100
クレアチニン	18	100	99	103	89↓	98	91	89↓	91
	96	105	111	103	94	110↑	97	97	98
LDH	48	87	116	143	201↑	133	129	123	121
	54	55↓	85	87	68	107	115	94	99
	90	121	125	111	145	174↑	111	173↑	108
	66	104	104	59↓	113	125	115	127	120
	78	111	153↑	117	126	110	110	133	104

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

二元配置分散分析を行い、投薬群および対照群の平均値差の有意性はStudentのt-検定を行った。

Studentのt-検定 P<0.05 : ↑ ↓ P<0.01 : ↑↓

600 ppm 群雄のナトリウム濃度の低下が、第6、12、60、66、78、90、102および104週に認められたが、この低下はわずかであり、それぞれの値は生理的変動内\*であった。300 ppm 群雄ではALPの有意な増加が認められたが、それはこの群の試験期間中を通じて高値を示した個体によるものであった。その他にも有意な差を認めるものがあつたが不規則で用量依存性はなく、検体投与と関連のある変化とは認められなかった。

\*申請者注：個体別の測定値が前値と比較して低下していない事に加え、投与期間を通じた値の変動幅が対照群と同程度であることから、生理的変動内であると考えられた。

眼科的検査：投与開始前、投与開始6ヵ月後、その後は3ヵ月毎に主試験群の全動物を対象として、検眼鏡検査を実施した。その結果、検体投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量：投与期間終了時の全生存動物を対象として、心臓、脳、腎臓、肝臓、精巣、甲状腺および副腎重量を測定した。

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。

検査項目	検査週	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		3	30	300	600	3	30	300	600
脳	104	102	98	110↑	103	101	99	96	98
甲状腺	104	94	90	108	82	102	108	129↑	93
心臓	104	96	94	101	85	103*	86↓*	102*	93*

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

最終体重を共変数とする共分散分析を実施し、有意な場合には臓器重量の平均値を最終体重で補正した。（\*最終体重補正臓器重量）

投薬群および対照群の平均値差の有意性はStudentのt-検定を行った。

Studentのt-検定 P<0.05：↑↓

300 ppm 群雄の脳、300 ppm 群雌の甲状腺および30 ppm 群雌の心臓（最終体重補正値）に有意な差を認めたが、いずれも用量依存性はなかった。

肉眼的病理検査：投与期間終了時の全生存動物に致死量のペントバルビタールナトリウムを静脈内投与し、剖検を実施した。

認められた肉眼的病理所見を表1に示す。いずれの臓器および組織についても検体投与に関連した肉眼的病理変化は認められなかった。

病理組織学的検査：投与期間終了時の全生存動物を対象として、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、脳、卵巣、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、膵臓、肺、胃、胆嚢、十二指腸、回腸、空腸、結腸、直腸、盲腸、膀胱、顎下腺、腸間膜リンパ節、精巣、子宮、下垂体、前立腺、頸部および中胸部脊髄、坐骨神経(左右)を検査した。

認められた病理組織学的所見を表2に示す。

検体投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

以上の結果から、最高投与群(600ppm投与群)において、1000 ppmおよび750 ppmの投与時に雄雌ともに全身性振戦、硬直性鶏状歩行等の中毒症状を認めたが、その他にはシペルメトリン原体投与に関連した変化はいずれの検査においても認められなかった。

表 1 肉眼的病理所見

検査時期	性 別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	3	30	300	600*	0	3	30	300	600*
24 カ 月	臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	肝臓	発赤/出血性域	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		淡色/変色域	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	胸腺	発赤/出血性域	0	3	0	1	0	0	0	1	0	0
		リンパ節	腫大	0	0	1	0	1	0	0	0	1
	淡色/変色域		0	1	0	0	1	0	0	0	0	1
	腸・胃	発赤/出血性域	2	0	0	1	1	2	1	1	0	1
		淡色/変色域	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0
	肺	淡色/変色域	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0
		発赤/出血性域	0	0	1	1	1	0	1	3	1	0
		結節/硬化	0	1	0	0	1	1	1	0	0	1
	精巣	停留(精巣)	0	0	0	1	1	-	-	-	-	-
	脾臓	結節/硬化	0	0	0	0	0	0	1	2	1	0
		発赤/出血性域	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	膀胱		0	0	0	0	0	1	1	2	2	0
	その他	大網嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		心臓; 発赤/出血性域	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		甲状腺嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		甲状腺腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		腎臓; 被膜癒着	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		腎臓; 淡色/変色域	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		腎表面の陥凹域	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
		脾臓; 表面粗造	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		臍ヘルニア	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		脂肪過多	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		胸部脱毛	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		皮膚左側部脱毛	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		皮膚嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下垂体嚢胞		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
乳頭暗色硬化		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
腸間膜リンパ節拡張		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
リンパ節; 発赤/出血性域		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
口腔内の白色病変(驚口瘡)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
精囊; 発赤/出血性域		1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	
子宮角肥厚		-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	
胸膜癒着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
胸腺萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		

- : 対象臓器なし \* : 1000 ppm から減じた投与量

申請者注: Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表 2 病理組織学的所見

検査時期	性 別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	3	30	300	600*	0	3	30	300	600*
24 ヵ 月	臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	肺	慢性非特異性肺炎 (軽微) **	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		慢性非特異性肺炎 (軽微)	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0
		(軽度)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
		(中等度)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		(高度)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		気管支周辺の炎症性細胞浸潤 (軽微)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		肉芽腫 (軽微)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		(中等度)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	肝臓	充血 (軽微)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		空胞化 (肝細胞) (軽度)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	脾臓	充血 (軽微)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	生殖腺	嚢胞 (軽微)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		形成不全精細管を伴った停留精巢	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	甲状腺	リンパ球浸潤 (軽度)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		(中等度)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		細胞過形成 (軽度)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		(中等度)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	胸腺	充血 (軽微)	0	3	0	1	0	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
下垂体	嚢胞 (軽微)	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
	(軽度)	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
胃	慢性炎症性細胞浸潤 (軽微)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
膵臓	充血 (軽微)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
その他	皮膚; 血腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	腸間膜; 副脾	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	精嚢; 充血 (軽微)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	
	精嚢; 慢性炎症性細胞浸潤 (軽微)	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-	

- : 対象臓器なし \* : 1000 ppm から減じた投与量 \*\* : 肺の下葉に急性肺炎

申請者注: Fisher の直接確率検定 (片側)、Wilcoxon 検定 (両側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。



表2 病理組織学的所見 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	3	30	300	600*	0	3	30	300	600*
24 ヵ 月	臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	その他	肺;線虫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		結腸;憩室と慢性炎症性細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		腎臓;基底膜肥厚(軽微)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		腎臓;間質性腎炎巣(軽微)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		リンパ節;慢性炎症性細胞浸潤(軽微)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		リンパ節;充血(軽度)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		肝臓;小肉芽腫(軽微)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		十二指腸;粘膜面の顕著なリンパ節組織	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		脾;類表皮嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		小腸;充血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		膀胱;充血(軽微)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		皮膚;慢性炎症性細胞浸潤(軽微)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
乳腺;管拡張巣(軽度)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		

\* : 1000 ppm から減じた投与量

申請者注 : Fisherの直接確率検定(片側)、Wilcoxon検定(両側)の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

## 8. 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性

## (1) シペルメトリン原体のラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 8-1)

試験機関：Shell Research Limited

報告書作成年：1978年(1985年改訂)

検体：シペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：Wistar系ラット、投与開始時5週齢

1群雌雄各P世代；34～35匹、F<sub>1</sub>世代；25～29匹、F<sub>2</sub>世代；18～21匹投与期間：P世代：投与開始からF<sub>1b</sub>児離乳時までの21週間、F<sub>1</sub>世代：離乳時からF<sub>2b</sub>児離乳時までの22週間、F<sub>2</sub>世代：離乳時からF<sub>3b</sub>児離乳時までの22週間

(1977年2月28日～1978年6月)

投与方法：アセトンに溶解した検体を0、10、100、500ppm含有した飼料を自由に摂取させた。

[投与量設定根拠]

交配・調整・選抜および観察・検査項目：概要を次頁の表にまとめた。

一般状態および死亡率：試験期間中、全動物の一般状態および行動を毎日観察した。

体重および摂餌量：育成期間中は、全動物について体重および摂餌量を週1回測定した。

また、児動物については哺育1、4、7、14および21日に同腹児体重を、哺育21日に個別別体重を記録した。

交配および妊娠の確認：同群内の雄と雌を1対1で、2回の出産が終わるまで同居させた。

妊娠の確認は出産をもって行った。

繁殖性に関する指標：交配、妊娠および哺育期間の観察に基づき、次の指標を算出した。

受胎率(%) = (出産した雌数/雄と同居させた雌数) × 100

生存児出産率(%) = (生産児数/出産児数) × 100

新生児生存率(%) = (哺育4日の生存児数/生産児数) × 100

哺育率(%) = (哺育21日の生存児数/哺育4日の生存児数) × 100

病理組織学的検査：F<sub>2</sub>世代親動物およびそのF<sub>3b</sub>児動物から選抜された対照群および500ppm群の雌雄各10匹から次の組織を採取し、病理標本を作成して検鏡した。

脳(大脳、小脳、中脳、髄)、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣、卵巣、胃、膵臓、リンパ節、前立腺、子宮、膀胱、甲状腺、胸腺、上皮小体、眼、肺、下垂体、副腎、小腸、大腸、食道、唾液腺、坐骨神経、すべての肉眼的病変

試験の概要

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	育成期間(7週)		一般状態および行動の観察(毎日) 体重および摂餌量測定を週1回
	1回目交配 妊娠(3週)	雌1対雄1で同居開始	
	出産	-----	誕生日、産児数(生存および死亡)を記録
	哺育(21日)		生後1日の生存児の性別を記録 生後1、4、7、14、21日の生存児数、同腹児総体重測定 生後21日の児動物個体別体重測定
	離乳	$F_{1a}$ 児の屠殺・廃棄	
	2回目交配 妊娠(3週)		
$F_1$	出産	-----	(1回目交配に準ずる)
	哺育(21日)	同居終了	(1回目交配に準ずる)
	離乳	-----	
	$F_{1b}$ 離乳児から継代用の各腹雌雄各1匹を選抜、その他は屠殺・廃棄		親動物の肉眼的病理検査
	育成期間(7週)		(P世代に準ずる)
	1回目交配 妊娠(3週)	(P世代に準ずる)	
	出産	-----	(P世代に準ずる)
	哺育(3週)		(P世代に準ずる)
	離乳	-----	(P世代に準ずる)
	2回目交配 妊娠(3週)		
	出産	-----	(P世代に準ずる)
	哺育(21日)		(P世代に準ずる)
$F_2$	離乳	-----	(P世代に準ずる)
	育成期間(7週)		( $F_1$ 世代に準ずる)
	1回目交配 妊娠(3週)	( $F_1$ 世代に準ずる)	
	出産	-----	( $F_1$ 世代に準ずる)
	哺育(21日)		( $F_1$ 世代に準ずる)
	離乳	-----	( $F_1$ 世代に準ずる)
	2回目交配 妊娠(3週)		
	出産	-----	( $F_1$ 世代に準ずる)
	哺育(21日)		( $F_1$ 世代に準ずる)
	離乳	-----	
	$F_{2a}$ 離乳児から病理組織学的検査用の対照群と500 ppm群の雌雄各10匹を選抜		全親動物の肉眼的病理検査 選抜離乳児とその親動物の病理組織学的検査

結 果： 概要を次頁の表に示した。

試験期間中にいずれの群にも親動物の死亡はなく、一般状態においても、検体投与群は対照群と比較して差は認められなかった。

育成期間中の体重および摂餌量においては、500 ppm 群の雌雄で体重の低値ないし低値傾向および摂餌量の減少がみられた。

繁殖性に関する指標の受胎率、生存児出産率、新生児生存率および哺育率に関しては、対照群と被験物質投与群との間で差はなかった。

児動物については、F<sub>1</sub> 世代において 500 ppm 群で出生時から哺育期間を通じて F<sub>1a</sub> 児数の低値が、また、哺育 21 日に F<sub>1b</sub> 児体重の低値が認められた。500 ppm 群の F<sub>2</sub> 世代および F<sub>3</sub> 世代には検体投与に関連した影響はみられなかった。

なお、生後 21 日に F<sub>3b</sub> 児体重が 10 ppm から雄で統計学的に有意に低値であったが、同群の雌の体重および雌雄あわせた体重には統計学的に有意な差は認められなかったことから、生物学的に意味のない変化と考えられた。

親動物および離乳児を対象にした病理組織学的検査において、検体投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果より、3 世代にわたって検体を飼料に混入して投与した場合、500 ppm 投与群で親動物に育成期間中の体重および摂餌量の低下が、また児動物に出生児数および児動物体重の低下が認められた。繁殖能力に対しては何ら影響がみられなかった。

従って、シペルメトリン原体の無毒性量は親動物および児動物の一般毒性学的影響に対して 100 ppm (P: 雄 9.8 mg/kg/日、雌 11.0 mg/kg/日、F<sub>1</sub>: 雄 11.0 mg/kg/日、雌 12.3 mg/kg/日、F<sub>2</sub>: 雄 10.4 mg/kg/日、雌 11.8 mg/kg/日) と判断され、繁殖性については最高用量でも影響が認められなかったことから、無毒性量は 500 ppm (P: 雄 49.7 mg/kg/日、雌 55.0 mg/kg/日、F<sub>1</sub>: 雄 55.0 mg/kg/日、雌 62.1 mg/kg/日、F<sub>2</sub>: 雄 50.9 mg/kg/日、雌 57.3 mg/kg/日) であった。

結果の概要

世代		親 : P				児 : F <sub>1a</sub> , F <sub>1b</sub>				親 : F <sub>2</sub>				児 : F <sub>3a</sub> , F <sub>3b</sub>			
投与量 (ppm)		0	10	100	500	0	10	100	500	0	10	100	500	0	10	100	500
動物数	雄	35	34	35	34	29	25	28	27	18	21	19	19				
	雌	34	34	34	34	29	25	28	27	18	21	19	19				
一般状態		検体投与に起因する異常は認められなかった															
死亡数	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
育成期 体重	雄	—	有意差 なし	有意差 なし	低値 傾向	—	有意差 なし	有意差 なし	↓:5,6 週 ↓:7週	—	有意差 なし	有意差 なし	低値 傾向				
	雌	—	有意差 なし	有意差 なし	↓:4,5 週 ↓:3週	—	有意差 なし	有意差 なし	↓:3週 ↓:4~ 7週	—	有意差 なし	有意差 なし	↓:5~7 週 ↓:4週				
育成期 摂餌量	雄	—	↓:1,3 週 ↓:2週	↓:1,2 週	↓:1,5 週	—	↓:3週	有意差 なし	有意差 なし	—	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし				
	雌	—	有意差 なし	有意差 なし	↓:4週 ↓:1~ 3,5週	—	有意差 なし	↓:4週	↓:4~7 週	—	有意差 なし	有意差 なし	↓:5,7 週				
親動物 検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	—	0.99	9.8	49.7	—	1.08	11.0	55.0	—	1.05	10.4	50.9				
	雌	—	1.11	11.0	55.0	—	1.23	12.3	62.1	—	1.17	11.8	57.3				
肉眼的病理検査		検体投与に起因する異常は認められなかった															
病理組織学的検査		投与に起因する異常なし															
交配数	a	30	30	30	30	28	25	28	25	18	20	19	19				
	b	30	29	30	30	28	25	27	22	17	20	19	19				
受胎率 (%)	a	100	100	96.7	96.7	82.1	96.0	89.3	96.0	88.9	85.0	89.5	94.7				
	b	100	96.6	96.7	93.3	67.9	84.0	81.5	86.4	76.5	85.0	63.2	89.5				
生存児出 産率 (%)	a	98.7	99.2	100	99.5	96.1	↑100	98.9	99.6	97.9	↑99.0	↑97.9	95.2				
	b	96.5	99.2	↑100	↑98.3	100	100	96.8	99.6	100	100	↓94.4	99.0				
新生児生 存率 (%)	a	89.9	89.5	92.7	87.7	82.7	83.9	84.7	88.7	83.4	85.6	93.6	81.0				
	b	92.9	88.1	93.1	88.2	87.1	93.6	78.7	95.4	95.7	88.4	83.9	87.1				
哺育率 (%)	a	96.4	97.6	97.8	97.4	92.1	93.8	96.5	96.8	91.7	92.4	95.0	96.7				
	b	95.1	96.2	99.5	99.7	98.6	98.4	97.9	99.3	93.7	97.0	90.9	99.0				
出産母 動物数	a	30	30	29	29	23	24	25	24	16	17	17	18				
	b	30	28	29	28	19	21	22	19	13	17	12	17				

太枠は検体の投与による影響であることを示す。 — : 対照群 / : 検査せず。  
 対照群との有意差の検定 (↑↓: p < 0.05, ↑↑↓↓: p < 0.01)  
 Williams 検定または Dunnett 検定: 体重、摂餌量  
 Fisher 正確確率検定: 出産母動物数、受胎率、生存児出産率  
 Wilcoxon 順位和検定: 新生児生存率、哺育率

申請者注) 検体摂取量については、報告書中に記載されていなかったため、申請者が体重と摂餌量の値から算出し、記載した。(つづく)

結果の概要

世代		親 : P 児 : F <sub>1a</sub> , F <sub>1b</sub>				親 : F <sub>1</sub> 児 : F <sub>2a</sub> , F <sub>2b</sub>				親 : F <sub>2</sub> 児 : F <sub>3a</sub> , F <sub>3b</sub>				
投与量 (ppm)		0	10	100	500	0	10	100	500	0	10	100	500	
一般状態		検体投与に起因する異常は認められなかった												
平均出生児数	a	13.1	11.5	13.8	↓ 10.6	11.1	12.1	12.3	11.3	12.4	12.6	11.8	11.1	
	b	11.5	12.0	11.9	12.0	12.5	10.7	12.1	12.0	11.8	11.6	11.6	10.5	
出生時平均生存児数	a	12.9	11.4	13.8	↓ 10.5	10.9	12.1	12.2	11.2	12.1	12.5	11.5	10.4	
	b	11.1	11.9	11.9	11.9	12.5	10.7	11.8	11.9	11.8	11.6	11.3	10.4	
生存児数	哺育1日雄	a	5.7	5.6	6.8	5.4	5.6	5.9	5.8	5.0	5.3	5.9	5.7	4.8
	b	5.8	5.0	5.4	5.5	5.7	5.0	5.2	6.4	5.5	5.1	4.8	5.0	
生存児数	哺育1日雌	a	6.3	5.1	6.1	↓ 4.6	4.5	5.2	4.8	5.3	5.4	5.9	5.5	4.7
	b	4.7	↑ 6.2	↑ 5.9	5.4	6.1	5.1	5.1	5.2	6.0	5.6	5.2	4.9	
生存児数	哺育4日	a	11.7	10.2	12.7	↓ 9.4	9.5	10.4	10.4	9.7	10.5	10.6	10.8	9.1
	b	10.3	11.0	10.9	10.5	11.1	9.9	10.1	11.4	11.3	10.2	9.6	9.5	
生存児数	哺育7日	a	11.7	10.1	12.6	↓ 9.3	9.4	10.2	10.3	9.6	10.2	10.5	10.7	9.0
	b	10.1	10.9	10.9	10.5	11.1	9.9	10.0	11.3	10.8	10.0	9.5	9.4	
生存児数	哺育14日	a	11.7	↓ 9.9	12.5	↓ 9.2	8.7	9.8	9.9	9.5	9.8	9.9	10.2	8.9
	b	10.0	10.9	10.9	10.5	10.9	9.8	9.9	11.3	10.6	9.9	9.5	9.4	
生存児数	哺育21日雄	a	5.6	5.2	6.6	4.9	4.7	5.3	5.6	4.5	4.8	5.3	5.3	4.4
	b	5.5	4.9	5.3	5.3	5.4	4.8	5.0	6.1	5.0	4.7	4.6	4.8	
生存児数	哺育21日雌	a	6.0	↓ 4.7	5.8	↓ 4.3	4.0	4.4	4.3	4.8	4.9	4.5	4.9	4.4
	b	4.6	↑ 6.0	↑ 5.6	5.2	5.5	5.0	4.9	5.2	5.6	5.2	4.9	4.6	
児動物	哺育1日	a	6.4	6.6	6.4	6.5	6.4	6.3	6.4	6.3	6.3	6.3	6.5	6.4
	b	6.7	7.1	6.7	6.3	6.4	6.7	6.7	6.6	7.2	6.8	6.6	6.9	
児動物	哺育4日	a	9.4	10.0	9.5	9.5	9.4	9.3	9.7	9.4	9.2	9.5	9.3	9.5
	b	10.1	10.2	10.2	9.6	9.9	10.2	10.1	9.9	11.0	10.6	9.9	10.7	
児動物	哺育7日	a	14.3	15.2	14.0	14.3	14.2	14.3	14.7	14.5	14.3	14.4	14.3	14.8
	b	15.4	16.1	15.8	14.4	15.3	16.0	15.1	15.1	17.0	16.4	15.1	16.6	
児動物	哺育14日	a	27.5	↑ 30.8	26.8	28.5	29.2	29.1	28.6	28.7	29.6	29.9	29.6	29.3
	b	31.2	31.0	31.3	29.2	30.7	32.4	29.5	30.0	34.0	32.2	30.5	32.3	

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

— : 対照群

/ : 検査せず。

対照群との有意差の検定 (↑↓ : p < 0.05, ↑↑↓ : p < 0.01)

Williams 検定または Dunnett 検定 : 児動物体重

Wilcoxon 順位和検定 : 平均出生児数、出生時平均生存児数、生存児数

(つづく)

結果の概要 (つづき)

世代		親 : P				親 : F <sub>1</sub>				親 : F <sub>2</sub>				
投与量 (ppm)		0	10	100	500	0	10	100	500	0	10	100	500	
児動物 体重 (g)	哺乳 21 日	a	45.1	↑ 49.6	44.5	46.4	48.0	46.4	47.4	46.1	47.6	48.7	47.5	46.4
		b	48.4	48.0	48.1	↓ 44.5	49.8	51.0	46.3	46.6	54.3	50.0	48.9	50.4
	哺乳 21 日 雄	a	45.8	↑ 50.8	45.2	47.2	49.4	47.0	48.6	46.8	48.3	49.9	48.8	47.4
		b	49.2	48.5	49.4	46.2	51.1	52.0	47.5	47.3	56.5	↓ 51.1	↓ 50.3	↓ 51.2
	哺乳 21 日 雌	a	44.1	47.4	43.8	45.5	46.5	45.7	46.3	45.6	47.5	47.7	46.2	45.6
		b	47.6	47.6	47.1	↓ 43.2	48.6	49.9	47.4	45.6	53.1	48.9	47.5	49.7
	病理組織学的検査										検体投与に起因する異常なし			

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

— : 対照群

/ : 検査せず。

対照群との有意差の検定 (↑↓ : p < 0.05, ↑↓ : p < 0.01)

Williams 検定または Dunnett 検定 : 児動物体重

(2) シペルメトリン原体のラットにおける催奇形性試験

(資料 8-2)

試験機関：Life Science Research

報告書作成年：1978年

検体：シペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：Sprague-Dawley系妊娠ラット（試験開始時体重202~256g）、1群25匹

投与期間：妊娠6日から15日までの10日間

投与方法：検体をコーン油に溶解し、17.5、35および70mg/kg/日の投与量で妊娠6日<sup>\*</sup>から妊娠15日まで、毎日1回経口投与した。なお、対照群にはコーン油を同様に投与した。

<sup>\*</sup>：産栓を確認した日を妊娠1日として起算した。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目：

母動物；全例について外観および一般症状を毎日観察し、妊娠1、3、6~15、18および21日に体重を測定した。妊娠21日に炭酸ガス吸入により安楽死させて、肉眼的病理検査を実施した。卵巣を含む子宮は摘出後、黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎児および死亡胎児の数および子宮内の位置を調べた。

生存胎児；性別、体重および外表異常の観察を行った。各同腹児の約2/3の胎児については骨格標本作製し、骨格異常の有無、化骨の進行状態を検査した。残りの1/3の胎児についてはブアン液で固定後に内臓異常の有無を検査した。なお、骨格観察に供した約2/3の胎児についても、標本作製前に未固定の状態で胸腹部の内臓観察を実施した。

結果：概要を次頁の表に示した。

母動物；70mg/kg群の25匹中11匹に投与後、開脚歩行、あごの不随意運動、発作的痙攣、音に対する過敏反応などの一時的な神経障害がみられ、2例が死亡した。体重変化については、35および70mg/kg群で投与期間中に用量に依存した体重増加の軽度抑制がみられた。肉眼的病理所見および帝王切開所見には検体投与に関連した変化はなかった。

生存胎児；吸収胚数、生存胎児数、死亡胎児数、胎児体重および性比は検体投与群と対照群で同程度であった。また、内臓検査および骨格検査では、検体投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。



以上の結果より、シペルメトリン原体を妊娠ラットに投与したときの母動物および胎児に対する無毒性量はそれぞれ 17.5 mg/kg/日および 70 mg/kg/日であった。また、最高用量の 70 mg/kg/日でも胎児に対して催奇形作用を及ぼさないと判断された。

結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0	17.5	35	70
1 群当たり動物数		25	25	25	24 <sup>a)</sup>
死亡数 (率)		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (8%)
一般状態		—	検体投与に起因する異常なし		神経障害 <sup>b)</sup> (11)
体重変化 (g)	妊娠 1-6 日	33	36	33	34
	妊娠 6-15 日	60	60	↓53	↓43
	妊娠 15-21 日	80	82	83	86
	妊娠 6-21 日	140	142	136	↓129
肉眼的病理検査		—	検体投与に起因する異常は認められなかった		
母動物 着床所見	検査親動物数	25	25	25	22
	平均黄体数	16.4	15.4	16.0	16.5
	平均着床数	14.3	14.0	14.1	14.3
	平均生存胎児数	13.8	13.2	13.4	14.0
	早期吸収胚数	0.6	0.7	0.6	0.4
	後期吸収胚数	0.0	0.1	0.1	0.0
	着床前損失率 (%)	12.7	8.6	11.8	13.5
	着床後損失率 (%)	3.9	6.0	4.8	2.5
胎児	平均体重 (g)	3.6	3.7	3.6	3.6
	性比	0.94	1.00	1.00	1.09

太枠内は検体投与の影響であることを示す。

— : 対照群

a) 非妊娠 1 例を除く。

b) 開脚歩行、あごの不随意運動、発作的痙攣、音に対する過敏反応などが認められた。

着床前損失率 (%) = ((黄体数 - 着床数) / 黄体数) × 100

着床後損失率 (%) = ((着床数 - 生存胎児数) / 着床数) × 100

性比 = 雄胎児数 / 雌胎児数

分散分析により対照群との有意差を検定した (↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01)

(つづく)

結果の概要 (つづき)

		投与群 (mg/kg/日)	0	17.5	35.0	70.0
外 表 異 常 発 現 率 (%)		検査胎児数	344	330	335	307
		頭部の皮下出血	0.6	0.9	0.6	1.0
		身幹部の皮下出血	0.3	0.3	0.0	0.7
		四肢の皮下出血	1.2	1.2	0.3	0.3
		下唇からの皮膚の剥離	0.0	0.0	0.3	0.0
		頭部の軽度隆起	0.0	0.0	0.3	0.0
		四肢の奇形、短小臍帯、肛門閉塞	0.0	0.3	0.0	0.0
		癒合胎盤	0.0	0.3	0.0	0.0
		低体重胎児 <sup>c)</sup>	4.1	2.4	3.0	4.2
		大胎盤 (0.8 g 以上)	0.0	0.3	0.0	0.7
	胎 児	内 臓 異 常 発 現 率 (%)	検査胎児数 (内臓観察のみ実施した胎児)	114	109	114
脳膜周囲の空洞形成			39.5	33.9	36.0	32.4
頭蓋の皮下出血			0.9	0.0	0.9	1.0
頭蓋周囲の皮下に間隙			0.0	0.9	0.0	0.0
一側性網膜皺襞			0.0	0.9	0.9	0.0
下顎の皮下出血			0.0	0.0	0.0	1.0
肩甲骨の皮下出血			9.6	9.2	5.3	11.8
食道の直径減少			0.0	0.0	0.0	1.0
肝の出血			11.4	9.2	7.0	10.8
臍帯出血			0.9	0.0	0.0	0.0
腹部出血			3.5	4.6	1.8	3.9
腹部の皮下出血			0.9	0.0	0.0	1.0
一側性水腎症			0.9	1.8	0.0	1.0
両側性水腎症			0.0	0.0	1.8	1.0
一側性水尿管症			0.9	0.9	0.0	0.0
両側性水尿管症			0.0	0.0	0.0	1.0
一側性腎出血			0.0	0.9	0.0	0.0
皮下の浮腫	0.0	0.0	0.9	0.0		
	小胎児	0.0	0.0	1.8	0.0	

c) 3.0 g 未満または平均胎児重量よりも 0.5 g 以上小さいもの。

Dunnett 検定または Steel 検定により対照群との有意差を検定した。

(つづく)

結果の概要 (つづき)

		投与群 (mg/kg/日)	0	17.5	35.0	70.0
胎児	内臓異常発現率 (%)	検査胎児数 (骨格観察を実施した胎児)	230	221	221	205
		一側性水尿管症	0.9	2.3	2.3	1.0
		両側性水尿管症	1.3	↑4.5	3.2	↑6.3
		一側性水腎症	0.9	0.9	1.8	1.0
		両側性水腎症	0.9	0.9	1.4	2.0
		一側性精巣發育不全	0.0	1.8	0.0	0.9
	骨格異常発現率 (%)	検査胎児数	230	221	221	205
		前泉門小	0.9	0.9	0.5	1.0
		前泉門中	90.0	91.4	87.8	92.7
		前泉門大	9.1	7.7	11.8	6.3
		頭蓋骨の化骨不全、不整	13.0	↓4.1	10.0	11.2
		前頭骨の縁が前頭縫合部で上昇	0.4	0.9	0.0	0.5
		脊髄髄膜瘤 (前頭縫合部)	0.0	0.5	0.0	0.0
		頭蓋骨を横切る亀裂	0.0	0.0	0.9	1.0
		頭蓋骨の陥凹	0.0	0.9	0.5	0.0
		後頭骨上の骨に斑点	0.0	0.5	0.0	0.0
		舌骨の欠損	12.2	7.2	10.4	15.6
		肋骨数 13	95.2	89.1	92.8	93.7
		肋骨数 13/14	2.6	6.3	5.0	5.9
		肋骨数 14	2.2	4.5	2.3	0.5
胸椎体化骨不全	60.4	45.7	49.8	56.1		
胸椎体化骨非対称	0.4	0.9	0.5	1.5		
腰椎体化骨不全	3.0	↓0.0	2.3	↓0.5		
胸骨分節化骨不全	100.0	100.0	100.0	100.0		
胸骨分節分離/分枝	0.4	1.4	0.5	2.0		
手根骨/足根骨数 3/4	67.0	57.9	60.2	67.8		
手根骨/足根骨数 4/4	32.6	41.2	38.5	29.4		
手根骨/足根骨化骨不全	0.4	0.9	1.4	2.4		
未熟胎児	0.9	0.9	1.8	0.5		
肋骨の末端部肥厚、後肢の短小・よじれ、脛骨と腓骨のわん曲、肥厚	0.0	0.5	0.0	0.0		

Dunnett 検定または Steel 検定により対照群との有意差を検定した。

(↑↓ : p < 0.05, ↑↓ : p < 0.01)

(3) シペルメトリン原体のウサギにおける催奇形性試験

(資料 8-3)

試験機関 : Shell Research Ltd.

報告書作成年 : 1978年

検体 : シペルメトリン原体

検体純度 :

供試動物 : ダッチ種雌ウサギ、

カプセル対照群 ; 1群 30匹、溶媒対照および検体投与群 ; 1群 20匹

投与期間 : 妊娠6日から18日までの連続13日間

投与方法 : 検体をコーンオイルに溶解し、ゼラチンカプセルに入れ、3、10および30 mg/kgの投与量で妊娠6日\*から18日まで、毎日1回経口投与した。

なお、カプセル対照群には空のゼラチンカプセルを、溶媒対照群にはコーンオイルを入れたゼラチンカプセルを同様に投与した。

\*) : 交尾当日を妊娠0日として起算した。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目 :

母動物 ; 一般状態を毎日観察し、体重測定を妊娠0、6、9、12、15、18および28日に行った。妊娠28日に屠殺し、内臓の肉眼的異常所見を記録して、組織学的検査を行った。子宮内の生存および死亡胎児数、吸収胚数、黄体数を検査した。

生存胎児 ; 重量、体長および外表異常を観察した。生存胎児については24時間の生存能力を評価した後に屠殺し、内臓異常を検査し、性別を判定した。また、各同腹胎児群の約1/3を断頭し、連続横断切片を作り、脳、眼、鼻腔の肉眼的観察を行った。残りのすべての胎児については骨格標本作製し、骨格検査を実施した。

結果 : 概要を次頁の表に示した。

母動物 ; 検体投与に起因する死亡、流産あるいは異常臨床徴候は認められなかった。妊娠中の体重増加量において対照群と差はなく、肉眼的病理所見および帝王切開所見には検体投与に関連した変化はなかった

生存胎児 ; 胎児の生存児数、性比、生存胎児体重、生存胎児体長、分娩後24時間の胎児

生存能力、外表異常、骨格異常、内臓異常において、対照群と比べて特記すべき変化を示すものはなかった。

以上の結果より、シペルメトリン原体を妊娠ウサギに投与したときの母動物および胎児における無毒性量は 30 mg/kg/日であった。また、最高用量の 30 mg/kg/日でも胎児に対して催奇形作用を及ぼさないと判断された。

結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		カプセル対照	溶媒対照	3	10	30	
1 群あたり動物数		30	20	20	20	20	
母動物	一般状態	検体投与に起因する異常は認められなかった					
	途中死亡動物数	1	1	1	0	1	
	妊娠動物数	24	18	18	17	19	
	流産動物数	0	1	1	0	0	
	平均体重	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	
	肉眼的病理検査	検体投与に起因する異常は認められなかった					
	病理組織学的検査	検体投与に起因する異常は認められなかった					
	着床所見	検査母動物数	23	17	17	17	18
		着床前死亡数	2.04	2.12	1.35	1.29	2.28
		死亡胎児数	0.35	0.06	0.59	0.18	0.22
吸収胚数		0.43	0.59	1.18	0.47	0.56	
生存胎児数		7.3	8.2	7.2	7.4	7.6	
胎児	生存胎児体重 (g)	28	28	28	29	28	
	生存胎児体長 (cm)	8.1	8.0	8.2	8.2	8.0	
	性比	50	50	46	44	56	
	生存能力 (%)	0.5 時間	↓84	99	92	91	92
		4 時間	56	64	↓42	53	42
24 時間		46	45	28	35	33	

— : 対照群

性比 = (雄胎児数 / 雌胎児数) × 100

↓ : 溶媒対照群と比較して有意差あり (p < 0.05)

有意差の検定方法

Student の t 検定 : 母動物体重、同腹児群データ

2×2 分割表 : 妊娠データ

Wilcoxon 順位和検定 : 胎児の生存能力、その他

(つづく)

結果の概要 (つづき)

投与量 (mg/kg/日)		カプセル対照	溶媒対照	3	10	30
胎 児	検査胎児 (腹) 数	167 (23)	139 (17)	122 (17)	126 (17)	136 (18)
	内臓異常を有する胎児%	7.5	11.5	2.7	6.3	13.0
	胆嚢の異常 <sup>a)</sup>	1.4	11.5	0.5	0.6	2.6
	腎臓の異常 <sup>b)</sup>	4.9	0.0	2.2	5.0	8.9
	腹壁破裂・臍帯ヘルニア	0.9	0.0	0.0	0.0	1.0
	精巣欠損	0.0	0.0	0.0	0.0	0.8
	肝臓に余分の裂け目	0.0	0.0	0.0	0.0	0.9
	結腸のねじれ	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4
	眼球の異常	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6
	小耳	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6
	皮下出血	0.4	0.0	0.0	0.7	0.6
	皮下浮腫/腸間膜等の水腫	0.5	0.0	0.0	0.6	0.0
	心脈管系の異常	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0
	骨格異常を有する胎児%	6.4	5.8	7.3	7.6	11.9
	四肢骨の屈曲 <sup>c)</sup>	0.4	0.0	1.1	0.6	1.4
	四肢骨の異常 <sup>d)</sup>	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0
	胸骨分節の異常 <sup>e)</sup>	3.5	0.9	4.8	1.3	5.3
	椎骨の異常 <sup>f)</sup>	1.5	0.0	0.0	0.7	2.3
	肋骨の異常 <sup>g)</sup>	0.9	0.0	0.0	0.7	1.9
	頭蓋骨一部欠損・顔面骨異常	0.5	0.0	0.0	0.0	0.6
その他の頭蓋骨異常 <sup>h)</sup>	2.4	7.1	3.8	7.7	7.1	
骨格変異						
頭蓋泉門開大	20	13	19	23	26	
化骨遅延	65	70	62	58	72	
片側性 13 肋骨	12	7	10	6	8	
両側性 13 肋骨	26	33	20	32	17	

- a) 小胆嚢、胆嚢欠損、二葉性胆嚢など。
- b) 軽度分葉腎臓、水腎症、腎臓欠損、変位など。
- c) 手根骨屈曲、後ひざ関節屈曲など。
- d) 橈骨欠損など。
- e) 胸骨分節不整形・癒合、第7胸骨分節化骨など。
- f) 胸椎骨不整形、胸椎体形成不全・二分化、半椎骨、頸椎体分離、仙椎骨・尾椎骨欠損など。
- g) 肋骨癒合・二分・分岐・彎曲など。
- h) 数値は頭部の骨格標本を作成した胎児 (約 2/3) のみにおける発現率。上後頭骨形成不全・二分・長大・小型・彎曲、頭頂骨間骨存在、非対称形上後頭骨など。

有意差の検定方法：Wilcoxon 順位和検定