

5. 亜急性毒性

(1) ジェトフェンカルブ原体のラットを用いた飼料混入投与による3ヵ月間反復経口投与毒性試験

(資料 5-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1986年

検体：ジェトフェンカルブ原体

検体純度：

供試動物：Spreague-Dawley系ラット、1群雌雄各15匹、投与開始時週齢：5週齢、

投与開始時体重：雄132～151g、雌98～115g

投与期間：3ヵ月間（1984年6月27日～9月27日（雄）、28日（雌））

投与方法：検体を0、300、1000、3000および10000ppmの濃度で飼料に混入し、3ヵ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料はほぼ隔週に調製した。

投与量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；全動物について生死、一般行動、中毒症状を毎日2回（休日は1日1回）観察した。

いずれの群においても検体投与に関連した症状はみられなかった。

全群に脱毛と痂皮形成あるいはそのいずれかが認められ、3000ppm群雌1匹の腹部皮下に腫瘤、300および10000ppm群雌各1匹の眼球に混濁部が認められたが、これらの症状と用量との間に明らかな相関関係はなく、検体に関連性があるものとは考えられなかった。

いずれの群にも死亡は認められなかった。

体重変化;全生存動物の体重を投与開始日、投与後2日およびその後は週1回測定した。
 対照群と比べ統計学的有意差の認められた検査時期を下表に示した。

| 項目 | 検査 時期 (日) | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
|-------|-----------------|-----------|------|------|-------|-----|------|------|-------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 300 | 1000 | 3000 | 10000 | 300 | 1000 | 3000 | 10000 |
| 体 重 | 2 | 101 | 99 | 99 | ↓91 | 99 | 99 | ↓96 | ↓93 |
| | 7 | 101 | 99 | 98 | ↓95 | 101 | 101 | 99 | 97 |
| | 14 | 101 | 99 | 98 | ↓95 | 99 | 98 | 98 | ↓95 |
| | 21 | 103 | 100 | 98 | ↓95 | 101 | 97 | 98 | ↓92 |
| | 28 | 102 | 100 | 97 | ↓96 | 98 | 96 | 96 | ↓91 |
| | 35 | 102 | 100 | ↓96 | ↓95 | 100 | 97 | 96 | ↓89 |
| | 42 | 103 | 101 | ↓96 | ↓95 | 100 | 96 | 95 | ↓88 |
| | 49 | 103 | 100 | ↓95 | ↓96 | 100 | 95 | 97 | ↓88 |
| | 56 | 103 | 101 | ↓95 | ↓96 | 99 | 96 | 97 | ↓87 |
| | 63 | 103 | 100 | ↓95 | ↓95 | 96 | 95 | 96 | ↓87 |
| | 70 | 102 | 100 | ↓95 | ↓95 | 99 | ↓94 | 97 | ↓86 |
| | 77 | 102 | 100 | ↓93 | ↓95 | 100 | 102 | 95 | ↓85 |
| | 84 | 103 | 101 | ↓95 | ↓95 | 99 | 94 | 94 | ↓85 |
| 91 | 104 | 102 | ↓95 | 96 | 98 | 93 | 94 | ↓85 | |
| 体重増加量 | 0-91 | 105 | 102 | ↓93 | 95 | 96 | ↓84 | 90 | ↓76 |

F検定を行い、等分散の場合はStudentのt検定、不等分散の場合はFisher-Behrens検定を用いて対照群との有意差検定を行った(↑↓: P < 0.05, ↑↓: P < 0.01)。
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

対照群に比較して有意な体重低値が10000 ppm群においてほぼ全投与期間中、3000 ppm群雄において35日目以降に認められ、また、体重増加量の有意な低値が10000 ppm群雌においてみられた。

3000 ppm群雌では2日後に有意な体重低値が認められたが、その後回復したため、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。その他にも体重あるいは体重増加量の有意な低値が観察されたが、用量相関性は認められず、検体投与に関連性のある変化とは考えられなかった。

摂餌量;2日間の摂餌量をケージ毎に週1回測定し、各ケージの平均体重から体重kg当たりの摂餌量を算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた検査時期を次頁の表に示した。

| 項目 | 検査 時期 (週) | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
|-----|-----------------|-----------|------|------|-------|-----|------|------|-------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 300 | 1000 | 3000 | 10000 | 300 | 1000 | 3000 | 10000 |
| 摂餌量 | 1 | 102 | 102 | 99 | ↓66 | 100 | 99 | 96 | ↓74 |
| | 2 | 101 | 98 | ↓94 | ↓92 | 102 | 99 | 102 | ↓90 |
| | 3 | 100 | 97 | 95 | ↓92 | 102 | 97 | 97 | ↓85 |
| | 4 | 96 | 99 | 95 | 96 | 93 | 92 | 97 | ↓84 |
| | 5 | 100 | 97 | 95 | 92 | 96 | 93 | 99 | ↓79 |
| | 6 | 104 | 99 | 96 | 98 | 102 | 98 | 98 | ↓81 |
| | 7 | 106 | 103 | 98 | 100 | 103 | 100 | 101 | ↓84 |
| | 8 | 106 | 102 | 96 | 98 | 94 | 98 | 98 | ↓81 |
| | 9 | 103 | 101 | 95 | 98 | 103 | 95 | 94 | ↓82 |
| | 10 | 101 | 100 | 96 | 98 | 100 | ↓88 | 93 | ↓81 |
| | 11 | 101 | 102 | 96 | 100 | 91 | 95 | 94 | ↓79 |
| | 12 | 103 | 102 | 97 | 100 | 95 | 93 | 93 | ↓82 |
| | 13 | 105 | ↑105 | 98 | 100 | 95 | 93 | 93 | ↓74 |

F 検定を行い、等分散の場合は Student の t 検定、不等分散の場合は Fisher-Behrens 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (↑ ↓: P < 0.05、↑ ↓: P < 0.01)。表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

平均摂餌量が 10000 ppm 群雄では最初の 3 週間、雌では全投与期間、有意に低下した。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

| 投与量 (ppm) | | 300 | 1000 | 3000 | 10000 |
|--------------------|---|------|------|------|-------|
| 検体摂取量 (mg/kg/日) | 雄 | 23.3 | 78.2 | 232 | 752 |
| | 雌 | 27.2 | 90.8 | 275 | 824 |

摂水量；2 日間の摂水量をケージ毎に週 1 回測定し、各ケージの平均体重から体重 kg 当たりの摂水量を算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた検査時期を次頁の表に示した。

| 項目 | 検査 時期 (週) | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
|-----|-----------------|-----------|------|------|-------|-----|------|------|-------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 300 | 1000 | 3000 | 10000 | 300 | 1000 | 3000 | 10000 |
| 摂水量 | 1 | 106 | 101 | 96 | ↓84 | 103 | 97 | 98 | ↓86 |
| | 2 | 106 | 101 | ↓92 | 101 | 104 | 94 | 101 | 104 |
| | 3 | 101 | 94 | ↓93 | 92 | 110 | 94 | 95 | ↓83 |
| | 5 | 103 | 98 | 94 | ↓88 | 99 | ↓85 | 103 | ↓82 |
| | 6 | 106 | 98 | 95 | 93 | 113 | 96 | 108 | ↓82 |
| | 8 | 106 | 98 | 94 | 92 | 92 | 92 | 116 | ↓78 |
| | 10 | 101 | 97 | 93 | 91 | 99 | ↓79 | 103 | ↓77 |
| | 11 | 102 | 101 | 95 | 91 | 83 | 78 | 87 | ↓64 |

F検定を行い、等分散の場合はStudentのt検定、不等分散の場合はFisher-Behrens検定を用いて対照群との有意差検定を行った(↑↓: P < 0.05, ↑↓: P < 0.01)。表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

平均摂水量は10000 ppm群雄では第1週および5週に有意に低下し、10000 ppm群雌ではほとんど投与期間を通じて低下した。

血液学的検査；投与期間終了時に全動物を対象として、腹部大動脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、血小板数、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、白血球分類(白血球、好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球)

なお、コリンエステラーゼ活性測定のため、絶食は行わなかった。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------|------|------|------|-------|-----|------|------|-------|
| | 300 | 1000 | 3000 | 10000 | 300 | 1000 | 3000 | 10000 |
| 投与量 (ppm) | | | | | | | | |
| 赤血球 | 99 | 99 | 100 | ↓97 | 99 | 100 | 99 | ↓96 |
| ヘモグロビン濃度 | 98 | ↓98 | 98 | ↓96 | 99 | 99 | 98 | ↓95 |
| ヘマトクリット値 | 97 | ↓98 | 98 | ↓96 | 99 | 99 | 98 | ↓95 |
| 血小板数 | 98 | 104 | 109 | ↑112 | 101 | 103 | 108 | 108 |
| 白血球数 | 101 | 111 | ↓80 | 100 | 85 | 90 | 102 | 89 |
| 白血球分類；リンパ球数 | ↑104 | 105 | 103 | 104 | 99 | 94 | 100 | 100 |

F検定を行い、等分散の場合はStudentのt検定、不等分散の場合はFisher-Behrens検定を用いて対照群との有意差検定を行った(↑↓: P < 0.05, ↑↓: P < 0.01)。表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

10000 ppm群の雌雄において、赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリ

ット値の有意な低下が認められた。また、10000 ppm 群雄では血小板数の有意な増加が認められた。

統計学的に有意な変化はその他にも認められたが、用量相関性は認められず、検体投与の影響とは考えられなかった。

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

アルブミン、アルカリホスファターゼ、ビリルビン、尿素窒素、コレステロール、クレアチンホスホキナーゼ、クレアチニン、グルコース、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、カルシウム、トリグリセライド、乳酸脱水素酵素、総蛋白、アルブミン／グロブリン比、ナトリウム、カリウム、リン脂質、クロール、ロイシンアミノペプチダーゼ

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

| 性 別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------------|-----|------|------|-------|-----|------|------|-------|
| | 300 | 1000 | 3000 | 10000 | 300 | 1000 | 3000 | 10000 |
| 投与量 (ppm) | | | | | | | | |
| グルコース | 104 | 105 | 97 | ↓91 | 102 | 97 | 95 | 92 |
| 総蛋白 | 101 | 100 | 100 | 102 | 101 | 102 | 103 | ↑105 |
| アルブミン | 100 | 99 | 101 | ↑103 | 101 | 102 | 103 | ↑107 |
| コレステロール | 103 | 107 | 107 | ↑130 | 112 | 110 | ↑131 | ↑143 |
| リン脂質 | 103 | 106 | 105 | ↑124 | 109 | 103 | 111 | ↑129 |
| ナトリウム | ↓99 | ↓99 | 100 | 99 | 101 | 100 | 100 | 100 |
| クロール | ↓99 | 99 | 100 | ↓99 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| カルシウム | 99 | 99 | 98 | 100 | 101 | 100 | 101 | ↑104 |
| 乳酸脱水素酵素 | 99 | 97 | 109 | 100 | ↓77 | 94 | 112 | 94 |
| ロイシンアミノペプチダーゼ | 108 | 99 | 108 | 101 | 98 | 104 | ↑111 | 106 |

F検定を行い、等分散の場合は Student の t 検定、不等分散の場合は Fisher-Behrens 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (↑ ↓ : P < 0.05, ↑ ↓ : P < 0.01)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

アルブミンおよびリン脂質の増加が 10000 ppm 群で、コレステロールの増加が 10000 ppm 群雄および 3000 ppm 以上の群の雌¹⁾、総蛋白の増加が 10000 ppm 群雌、グルコースの低下が 10000 ppm 群雄で認められた。また、クロールの低下が 10000 ppm 群雄、カルシウムの増加が 10000 ppm 群雌で認められた。その他にみられた統計学的に有意な変化については用量相関性が認められないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

コリンエステラーゼ活性；血液学的検査で採取した血液から血漿と赤血球を分離し、また、新鮮な右半分の脳をホモジナイズして遠心後、上清を分離して、赤血球、血漿および脳のコリンエステラーゼ活性を測定した。対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------|-----|------|------|-------|-----|------|------|-------|
| 投与量 (ppm) | 300 | 1000 | 3000 | 10000 | 300 | 1000 | 3000 | 10000 |
| 脳コリンエステラーゼ活性 | 103 | 100 | 102 | 103 | 99 | ↓98 | 99 | 97 |

F 検定を行い、等分散の場合は Student の t 検定、不等分散の場合は Fisher-Behrens 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (↑ ↓: P < 0.05)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

脳で 1000 ppm 群の雌のみに統計学的に有意な低下がみられたが、用量相関性はなく、検体投与による影響とは考えられなかった。

尿検査；投与期間終了の 1 週間前または 2 週間前に全動物から採取した新鮮尿について以下の項目を検査した。但し、尿沈渣については対照群と 10000 ppm 群および 3000 ppm 群雄から 3~4 時間蓄尿を採取し、赤血球、白血球、円柱、上皮、精子を観察した。

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示した。

1 (申請者注)：コレステロールの高値は肝臓に対する影響と考えられたが、3000 ppm 群の雌では肝臓に対する影響として当該変化のみが認められ、臓器重量や病理組織学的検査において肝臓に異常は認められなかった。これらのことから、同群の雌におけるコレステロールの高値については毒性学的意義はないものと判断した。

| 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------------------|---------|----|-----|------|------|-------|----|-----|------|------|-------|
| 投与量 (ppm) | | 0 | 300 | 1000 | 3000 | 10000 | 0 | 300 | 1000 | 3000 | 10000 |
| pH | 5.0~5.5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | 6.0~6.5 | 3 | 2 | 2 | 1 | 4 | 9 | 4 | 5 | 4 | 2 |
| | 7.0~7.5 | 7 | 4 | 4 | 3 | 3 | 4 | 8 | 5 | 8 | 5 |
| | 8.0~8.5 | 5 | 9 | 9 | 11 | 7 | 1 | 2 | 4 | 2 | 6 |
| | 9.0 | 0 | 0 | 0 | 0* | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0# |
| 蛋白 ^{a)} | - | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | ± | 2 | 1 | 2 | 1 | 6 | 4 | 0 | 3 | 2 | 3 |
| | + | 5 | 7 | 7 | 10 | 5 | 7 | 12 | 8 | 12 | 4 |
| | 2+ | 7 | 6 | 6 | 4 | 1 | 3 | 3 | 3 | 1 | 6 |
| | 3+ | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4+ | 0 | 0 | 0 | 0 | 1* | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ケトン体 ^{b)} | - | 1 | 3 | 2 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| | ± | 2 | 3 | 7 | 2 | 4 | 3 | 2 | 4 | 2 | 1 |
| | + | 12 | 9 | 6 | 10 | 8 | 10 | 13 | 11 | 11 | 10 |
| | 2+ | 0 | 0 | 0* | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| ウロビリノーゲン ^{c)} | ± | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | + | 2 | 3 | 5 | 5 | 8 | 5 | 7 | 6 | 7 | 4 |
| | 2+ | 10 | 10 | 9 | 9 | 6 | 9 | 8 | 8 | 8 | 9 |
| | 3+ | 3 | 1 | 1 | 0# | 0# | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

対照群との有意差検定はU検定を用いて行った (* : P < 0.05, # : P < 0.01)。

表中の数値は動物数。

a) - ; 0~5, ± ; 5~20, + ; 20~70, 2+ ; 70~200, 3+ ; 200~400, 4+ ; >400 (mg/dL)

b) - ; 0, ± ; 0~5, + ; 5~20, 2+ ; 20~45 (mg/dL)

c) ± ; 0.2~1, + ; 1~3, 2+ ; 3~6, 3+ ; 6~12 (Eu/dL)

ウロビリノーゲンの低下が 3000 ppm 以上の群の雄、蛋白の低下が 10000 ppm 群雄、pH の増加が 10000 ppm 群雌で認められた。

その他にも統計学的有意差が認められたが、用量相関性は認められず、検体投与に関連する変化とは考えられなかった。

眼科学的検査 ; 投与期間終了の 1 週間前あるいは 2 週間前に、対照群および 10000 ppm 群の全動物および 3000 ppm 群雌について、角膜、結膜、虹彩、水晶体、硝子体、網膜および視神経乳頭を観察した。

統計検定は実施していないが、検体投与による影響は認められなかった。

10000 ppm 群雌 1 匹の右眼虹彩に暗赤色斑点が認められたが、同群の他の動物に異常が観察されなかったことから、これは偶発的変化であると考えられた。

臓器重量；投与期間終了時、全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肺、心臓、脾臓、腎臓、肝臓、精巣または卵巣、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、副腎

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

| 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|
| 投与量 (ppm) | | 300 | 1000 | 3000 | 10000 | 300 | 1000 | 3000 | 10000 |
| 脳 | 重量 | 101 | 100 | 100 | 101 | ↑103 | ↑102 | 101 | ↑103 |
| | 対体重比 | 97 | 99 | ↑106 | 105 | 105 | ↑109 | 107 | ↑113 |
| 心臓 | 重量 | 99 | 100 | 95 | 97 | 97 | 98 | 96 | ↓89 |
| | 対体重比 | 95 | 98 | 101 | 101 | 99 | ↑105 | 103 | ↑106 |
| 肺 | 重量 | ↑106 | 101 | 98 | 104 | 105 | 100 | 101 | 98 |
| | 対体重比 | 102 | 99 | 104 | ↑109 | ↑107 | ↑107 | ↑108 | ↑116 |
| 肝臓 | 重量 | 107 | 106 | 102 | ↑118 | 105 | 96 | 100 | 108 |
| | 対体重比 | 103 | 104 | ↑108 | ↑123 | 108 | 103 | 107 | ↑128 |
| 脾臓 | 重量 | 98 | 104 | 93 | 107 | 105 | 99 | 108 | 97 |
| | 対体重比 | 95 | 102 | 99 | ↑112 | 108 | 106 | ↑116 | ↑113 |
| 腎臓 (両側) | 重量 | 101 | 101 | 101 | 103 | 92 | 97 | 98 | ↓91 |
| | 対体重比 | 98 | 100 | ↑107 | ↑107 | 95 | 104 | 105 | ↑108 |
| 精巣 (両側) | 重量 | 102 | 101 | 103 | ↑107 | — | — | — | — |
| | 対体重比 | 99 | 99 | ↑109 | ↑112 | — | — | — | — |
| 下垂体 | 重量 | 96 | 98 | 97 | 94 | ↑114 | ↑113 | 112 | 104 |
| | 対体重比 | 92 | 96 | 103 | 98 | ↑116 | ↑120 | ↑118 | ↑122 |
| 甲状腺 (両側) | 重量 | 102 | 112 | 104 | 106 | 97 | 99 | 100 | 100 |
| | 対体重比 | 98 | 110 | 110 | 111 | 99 | 105 | 105 | ↑118 |

F検定を行い、等分散の場合は Student の t 検定、不等分散の場合は Fisher-Behrens 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (↑ ↓ : P < 0.05, ↑ ↓ : P < 0.01)。表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

検体投与による影響として、肝臓重量の増加が 10000 ppm 群雄、対体重比の増加が 3000 ppm 以上の群の雄と 10000 ppm 群雌²、精巣重量の増加が 10000 ppm 群、対体重比の増加が 3000 ppm 以上の群に認められた³。

脳重量および対体重比の増加が投与群雌で認められたが、用量依存性がなく、かつ背景値の正常範囲内にあるため、これらの変化は検体投与に関係ないものと考えられた⁴。

肺の対体重比の増加が全投与群雌および 10000 ppm 群雄で認められたが、重量に変化がなかったこと、および病理組織学的検査において検体投与に関連のある変化が認められなかったことより、検体投与による影響とは考えられなかった。

その他、心臓、脾臓、腎臓、下垂体および甲状腺の対体重比の増加がみられたが、対応する重量が低下もしくは不変であったことより、これらは平均体重の低下によるものであり、検体投与による影響ではないと考えられた⁵。

2 (申請者注) : 3000 ppm 群の雄で認められた肝臓の対体重比の高値について、同群における肝臓への影響としてはこの他に病理組織学的検査における小葉中心性肝細胞肥大が認められたのみであったことから、これらは反応性的変化と考えられ、毒性学的意義はないものと判断した。

3 (申請者注) : 精巣重量あるいはその対体重比の増加が 3000 ppm 以上の群に認められたが、いずれも病理組織学的検査において検体投与に関連のある変化が認められなかったことにより、毒性学的意義はないものと考えられた。

4 (申請者注) :

5 (申請者注) : 平均体重が低値を示した 1000 ppm 以上の群の雄および 3000 ppm 群の雌以外で認められた変化については、用量相関性がないあるいは対体重比のみの変化で重量には影響がなかったことから、いずれも検体投与の影響ではないものと判断した。

肉眼的病理検査；投与期間終了後、全生存動物について剖検を行った。

認められた肉眼的病理所見を下表に示した。

| 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|---------------|------------|----|-----|------|------|-------|----|-----|------|------|-------|
| | | 0 | 300 | 1000 | 3000 | 10000 | 0 | 300 | 1000 | 3000 | 10000 |
| 投与量 (ppm) | | 0 | 300 | 1000 | 3000 | 10000 | 0 | 300 | 1000 | 3000 | 10000 |
| 臓器および所見\検査動物数 | | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| 脳 | 脳室拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 肺 | 赤色あるいは暗赤色点 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎臓 | 黄白色域 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝臓 | 小葉構造明瞭 | 6 | 2 | 0* | 1 | 4 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肥大 | 0 | 3 | 1 | 0 | 9** | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | 褪色 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 横隔膜ヘルニア | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 膀胱 | 膀胱内白色物質 | 2 | 3 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼 | 白色斑 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 子宮 | 子宮角内液貯留 | — | — | — | — | — | 3 | 5 | 5 | 4 | 6 |
| 腹部皮下 | 腫瘤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |

表中の数値は所見の認められた動物数。

申請者注：申請者が統計検定を行った。

*：P < 0.05、**：P < 0.01 Fisher 直接確率検定（両側）

検体投与の影響として、10000 ppm 群の雄において肝臓の肥大が認められた。

病理組織学的検査；対照群および10000 ppm 群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。300、1000 および 3000 ppm 群については、重量測定臓器と肉眼的病変部位についてのみ検査した（*印）。

脳*、肺*、心臓*、脾臓*、腎臓*、肝臓*、精巣*または卵巣*、下垂体*、甲状腺*、上皮小体*、副腎*、眼球、脊髄、坐骨神経、気管、食道、骨髄（大腿骨）、腸間膜リンパ節、胃、膵臓、小腸、大腸、唾液腺、前立腺、精巣上体、子宮、膀胱、皮膚、舌、包皮腺、精囊、下顎リンパ節、胸腺、大腿筋、肉眼的病変部*

また、対照群および10000 ppm 群の雌雄各5匹の肝臓試料についてグルタルアルデヒド液で固定し、オスミウム酸処理後、ウラン及び鉛染色標本を作製し、電子顕微鏡観察を行った。

認められた主要な病理組織学的所見を表1に示した。

検体投与の影響として、肝臓において、小葉中心性の肝細胞肥大が 3000 ppm 以上の群の雄および 10000 ppm 群雌に認められ⁶、これに関連して電子顕微鏡観察では 10000 ppm 群の雌雄に滑面小胞体の増生が観察された。この他に認められた変化はいずれも対照群にも認められるか少数例にのみ認められた変化、あるいは用量相関性のないもので検体投与と関係のない変化であった。

ジェットフェンカルブ原体のラットに対する飼料混入による 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験における影響として、10000 ppm 群と 3000 ppm 群雌において体重増加抑制、10000 ppm 群において摂餌量、摂水量の低下がみられた。肝臓に対する軽度の影響として、肉眼的病理検査で 10000 ppm 群雌に肝臓肥大、10000 ppm 群において肝臓重量の増加および病理組織学的検査で小葉中心性肝細胞肥大、10000 ppm 群の電子顕微鏡検査で肝細胞滑面小胞体の増生が認められた。血液生化学的検査では 10000 ppm 群においてアルブミン、コレステロールおよびリン脂質の増加、10000 ppm 群雌において総蛋白の増加、10000 ppm 群雌においてグルコースの低下が認められた。これらの変化はおそらく肝臓に対する影響に起因するものと考えられた。血液学的検査では 10000 ppm において軽度の貧血傾向を示唆する赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の低下が認められた。その他、検体投与による軽度の影響と考えられる変化として、尿検査における 3000 ppm 以上の群の雄のウロビリノーゲン低下、10000 ppm 群雄の蛋白低下、10000 ppm 群雌の pH 上昇、血液学的検査における 10000 ppm 群雄の血小板数増加、血液生化学検査における 10000 ppm 群雌のカルシウム増加、10000 ppm 群雄のクロール低下が認められた。

以上の結果から本試験におけるジェットフェンカルブ原体の無毒性量は雄 1000 ppm、雌 3000 ppm (雄 : 78.2 mg/kg/日、雌 : 275 mg/kg/日) であると判断された⁷。

6 (申請者注) : 3000 ppm 群の雄で認められた小葉中心性肝細胞肥大について、同群で認められた肝臓への影響としてはこの他に肝臓の対体重比重量の高値のみであったことから、これらは反応性の変化であり、毒性学的意義はないものと判断した。

7 (申請者注) : 無毒性量については報告書中に明確な記載はないが、以上の結果より雄 1000 ppm、雌 3000 ppm (雄 : 78.2 mg/kg/日、雌 : 275 mg/kg/日) であると考えられた。

表1 病理組織学的所見

| 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-------------|-------------|----|-----|------|------|-------|----|-----|------|------|-------|
| 投与量 (ppm) | | 0 | 300 | 1000 | 3000 | 10000 | 0 | 300 | 1000 | 3000 | 10000 |
| 臓器・所見\検査動物数 | | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| 脳 | 神経膠症 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 水頭症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 肺 | うっ血 | 4 | 5 | 2 | 0 | 4 | 2 | 4 | 3 | 3 | 0 |
| | 死戦期出血 | 3 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| | 出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | リンパ組織過形成 | 4 | 1 | 3 | 2 | 5 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 泡沫細胞浸潤 | 7 | 8 | 1* | 5 | 3 | 5 | 5 | 4 | 3 | 2 |
| | 間質性肺炎 | 3 | 1 | 1 | 5 | 3 | 0 | 1 | 0 | 4 | 1 |
| | 細動脈の石灰沈着 | 5 | 3 | 4 | 4 | 9 | 3 | 1 | 3 | 5 | 2 |
| | 線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 好酸性物質の沈着 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肺胞内骨小片 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| | リンパ球浸潤 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肺胞上皮過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 血管周囲性好酸球浸潤 | 3 | 2 | 2 | 3 | 1 | 3 | 1 | 3 | 4 | 3 |
| | 肺胞壁の肥厚 | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肉芽腫変化 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心臓 | 線維化 | 4 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 心筋炎 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | リンパ球浸潤 | 2 | 3 | 2 | 4 | 2 | 1 | 0 | 1 | 5 | 1 |
| | 心筋変性 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脾臓 | うっ血 | 0 | 3 | 0 | 2 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | ヘンジデリン色素、増加 | 0 | 2 | 2 | 3 | 2 | 6 | 4 | 4 | 6 | 6 |
| 肝臓 | 細胞質空胞化 (脂質) | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | リンパ球浸潤 | 3 | 0 | 0 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 褐色色素沈着 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 細胞増殖巣、小型 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 14 | 15 | 15 | 14 | 15 |
| | 単細胞壊死 | 7 | 5 | 5 | 1* | 3 | 0 | 5* | 1 | 2 | 2 |
| | 巣状壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肉芽腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 小葉中心性肝細胞肥大 | 0 | 0 | 0 | 4 | 15** | 0 | 0 | 0 | 0 | 10** |
| | 卵円形細胞増殖 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| 被膜線維化 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 限局性風船様細胞変性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |

申請者注：申請者が統計検定を行った。

*: P < 0.05, **: P < 0.01 Fisher 直接確率検定 (両側)

表1 病理組織学的所見(続き)

| 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-------------|---------------|----|-----|------|------|-------|----|-----|------|------|-------|
| 投与量 (ppm) | | 0 | 300 | 1000 | 3000 | 10000 | 0 | 300 | 1000 | 3000 | 10000 |
| 臓器・所見\検査動物数 | | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| 腎臓 | うっ血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 出血 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 間質細胞浸潤 | 4 | 3 | 7 | 4 | 5 | 3 | 1 | 0 | 4 | 9 |
| | 尿細管、囊状拡張 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | 尿細管、石灰沈着 | 1 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 1 | 2 | 0 |
| | 尿細管上皮細胞、好酸性小体 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 尿細管、硝子円柱 | 1 | 2 | 2 | 0 | 1 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| | 間質性腎炎 | 3 | 3 | 2 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 水腎症 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 線維化 | 1 | 0 | 3 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 尿細管上皮細胞、萎縮 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 2 | 0 | 1 |
| | 尿細管上皮細胞、再生 | 3 | 3 | 6 | 4 | 4 | 1 | 3 | 4 | 3 | 1 |
| | 糸球体変性 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 細胞残屑 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 | 2 | 1 |
| | 嚢胞 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 褐色色素沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 精巣 | 萎縮 | 4 | 2 | 1 | 0 | 2 | — | — | — | — | |
| 卵巣 | 褐色色素沈着 | — | — | — | — | — | 5 | 6 | 5 | 4 | 5 |
| | 血液嚢腫 | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 下垂体 | 嚢胞 | 0 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 甲状腺 | リンパ球浸潤 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 鰓後体遺残 | 6 | 7 | 5 | 3 | 5 | 4 | 7 | 5 | 4 | 9 |
| 副腎 | うっ血 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | リンパ球浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 皮質、細胞質空胞化 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 5 | 5 | 5 | 5 | 7 |
| 臓器・所見\検査動物数 | | 15 | 0 | 0 | 0 | 15 | 15 | 0 | 0 | 0 | 15 |
| 坐骨神経 | リンパ球浸潤 | 0 | — | — | — | 0 | 0 | — | — | — | 1 |
| 下顎 リンパ節 | 死戦期出血 | 0 | — | — | — | 1 | 0 | — | — | — | 0 |
| | 過形成 | 4 | — | — | — | 5 | 1 | — | — | — | 0 |
| | 組織球浸潤 | 0 | — | — | — | 0 | 0 | — | — | — | 1 |
| | 形質細胞増殖 | 11 | — | — | — | 7 | 5 | — | — | — | 6 |

—: 該当なし

申請者注: 申請者が Fisher 直接確率検定(両側)を実施したが、有意差は認められなかった。

表1 病理組織学的所見(続き)

| 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-------------|----------------|----|-----|------|------|-------|----|-----|------|------|-------|
| 投与量(ppm) | | 0 | 300 | 1000 | 3000 | 10000 | 0 | 300 | 1000 | 3000 | 10000 |
| 臓器・所見\検査動物数 | | 15 | 0 | 0 | 0 | 15 | 15 | 0 | 0 | 0 | 15 |
| 腸間膜 リンパ節 | リンパ洞拡張 | 9 | - | - | - | 5 | 5 | - | - | - | 3 |
| | 組織球浸潤 | 2 | - | - | - | 1 | 2 | - | - | - | 0 |
| 胸腺 | 死戦期出血 | 2 | - | - | - | 4 | 0 | - | - | - | 2 |
| | 嚢胞 | 0 | - | - | - | 0 | 1 | - | - | - | 0 |
| 胃 | リンパ球浸潤 | 0 | - | - | - | 2 | 0 | - | - | - | 0 |
| | 胃底腺拡張 | 4 | - | - | - | 5 | 4 | - | - | - | 4 |
| | 嚢胞 | 0 | - | - | - | 1 | 0 | - | - | - | 0 |
| 膵臓 | リンパ球浸潤 | 2 | - | - | - | 2 | 2 | - | - | - | 0 |
| | 島細胞萎縮 | 0 | - | - | - | 1 | 0 | - | - | - | 0 |
| | 膵炎 | 1 | - | - | - | 0 | 0 | - | - | - | 0 |
| | 線維化 | 3 | - | - | - | 2 | 0 | - | - | - | 1 |
| | 腺房細胞の細胞質空胞化 | 0 | - | - | - | 2 | 0 | - | - | - | 0 |
| | 色素沈着 | 1 | - | - | - | 1 | 0 | - | - | - | 0 |
| | 島細胞壊死 | 2 | - | - | - | 0 | 0 | - | - | - | 0 |
| | 腺房細胞の限局性変性 | 0 | - | - | - | 1 | 0 | - | - | - | 0 |
| 臓器・所見\検査動物数 | | 15 | 3 | 2 | 2 | 15 | 15 | 0 | 0 | 0 | 15 |
| 膀胱 | 内腔、好酸性物質 | 2 | 3 | 2 | 2 | 1 | 0 | - | - | - | 0 |
| | 内腔、精子細胞 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | 0 |
| 臓器・所見\検査動物数 | | 15 | 0 | 0 | 0 | 15 | - | - | - | - | - |
| 前立腺 | リンパ球浸潤 | 6 | - | - | - | 7 | - | - | - | - | - |
| | 細胞残屑 | 3 | - | - | - | 6 | - | - | - | - | - |
| 臓器・所見\検査動物数 | | 15 | 0 | 0 | 0 | 15 | 15 | 0 | 0 | 0 | 15 |
| 包皮腺 | リンパ球浸潤 | 1 | - | - | - | 1 | 0 | - | - | - | 0 |
| | 萎縮 | 0 | - | - | - | 1 | 0 | - | - | - | 1 |
| | 腺炎 | 4 | - | - | - | 2 | 0 | - | - | - | 0 |
| | 膿瘍 | 2 | - | - | - | 3 | 0 | - | - | - | 0 |
| | 巨細胞形成 | 1 | - | - | - | 1 | 0 | - | - | - | 0 |
| | 線維化 | 1 | - | - | - | 0 | 0 | - | - | - | 2 |
| | 肉芽腫 | 0 | - | - | - | 1 | 0 | - | - | - | 0 |
| 臓器・所見\検査動物数 | | - | - | - | - | - | 15 | 5 | 5 | 4 | 15 |
| 子宮 | 子宮水腫(子宮角内腔の拡張) | - | - | - | - | - | 4 | 4 | 4 | 4 | 5 |
| 臓器・所見\検査動物数 | | 15 | 0 | 0 | 0 | 15 | 15 | 0 | 0 | 0 | 15 |
| 筋肉 | リンパ球浸潤 | 0 | - | - | - | 1 | 0 | - | - | - | 2 |
| | 筋炎 | 1 | - | - | - | 0 | 0 | - | - | - | 0 |
| | 筋変性 | 1 | - | - | - | 0 | 0 | - | - | - | 1 |
| 臓器・所見\検査動物数 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 腫瘤 | 腺線維腫 | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | - |

- : 該当なし

申請者注: 申請者が Fisher 直接確率検定(両側)を実施したが、有意差は認められなかった。

(2) ジェトフェンカルブ原体のイヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

(資料 5-2)

試験機関：Hazleton Laboratories America, Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体：ジェトフェンカルブ原体

検体純度：

供試動物：純系ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、投与開始時週齢：26～30 週齢、

投与開始時体重：雄 8.0～11.2 kg、雌 6.8～9.3 kg

投与期間：13 週間（1985 年 12 月 3 日投与開始、1986 年 3 月 6 日最終屠殺）

投与方法：検体をゼラチンカプセルに充填して 10、30、100 および 300 mg/kg の投与量で 13 週間にわたり毎日 1 回経口投与した。対照群には空のゼラチンカプセルを同様に投与した。

投与量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；全動物について死亡および瀕死状態の有無を 1 日 2 回観察し、

一般症状および薬理学的影響を 1 日 1 回観察した。

300 mg/kg 群で嘔吐の発現頻度の増加が認められ、検体投与による影響と考えられた。100 mg/kg 群においても、嘔吐の発現頻度のわずかな増加が認められたが、毒性学的に有意なものとは考えられなかった¹。

申請者注 1：嘔吐について

嘔吐はイヌで通常飼育下においてもしばしば見られる所見であり、本試験においても対照群の雄 1 例や 10 mg/kg 群の雌 1 例（用量反応性はなく偶発的）で投与期間中に 1～2 週の頻度で認められている。300 mg/kg 群では雌雄ともにその発現例数が増加（全例）した上、発現した週数も増加（平均 3.3～5.0 週）したことから毒性影響と判断している。一方、100 mg/kg 群では雄 3 例、雌 2 例で発現し発現例数はやや多かったものの、発現週数（平均 1.5～1.7 週）は偶発的に認められるものと大差はないことから、同群で認められた嘔吐については毒性学的意義がないものと判断した。

嘔吐を認めた動物数および嘔吐を認めた動物の平均嘔吐週数を下表に示した。

| 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-----------------|-----|----|-----|-----|-----|---|-----|----|-----|-----|
| | 0 | 10 | 30 | 100 | 300 | 0 | 10 | 30 | 100 | 300 |
| 嘔吐を認めた動物数 | 1 | 0 | 1 | 3 | 4 | 0 | 1 | 0 | 2 | 4 |
| 嘔吐を認めた動物の平均嘔吐週数 | 1.0 | 0 | 1.0 | 1.7 | 5.0 | 0 | 2.0 | 0 | 1.5 | 3.3 |

その他の症状はいずれも発現頻度が対照群と同程度か、背景値とほぼ同様であった。

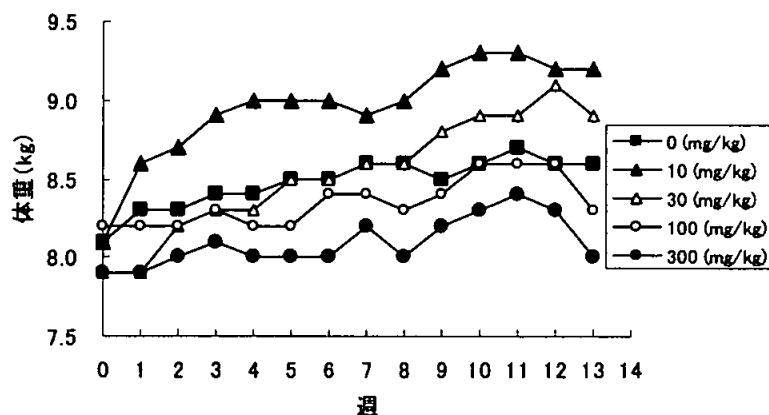
投与期間中、死亡例はなかった。

体重変化；投与開始前およびその後は週1回、全動物の体重を測定した。

300 mg/kg 群の雌で体重の軽度な増加抑制や減少が認められ、検体投与による影響と考えられた。

その他、検体投与群においては、100 mg/kg 群雌1例で体重のわずかな減少(300 g)が認められたが、毒性学的に意義があるものとは考えられなかった。

雌における体重変化を下図に示す。また、0、100 および 300 mg/kg 群の雌について、投与開始から投与13週までの各個体の体重増加量を下表に示す。



| 用量群 (mg/kg) / 性 | 0 | | 100 | | 300 | |
|-----------------|-------|----------|-------|----------|-------|----------|
| | 動物番号 | 増加量 (kg) | 動物番号 | 増加量 (kg) | 動物番号 | 増加量 (kg) |
| 雌 | 23842 | 0.4 | 23866 | 0.1 | 23874 | -0.3 |
| | 23843 | 0.3 | 23867 | -0.3 | 23875 | 1.0 |
| | 23844 | 0.9 | 23868 | 0.5 | 23876 | -0.5 |
| | 23845 | 0.3 | 23869 | 0.1 | 23877 | 0.2 |

摂餌量および食餌効率；全動物の摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。13週間の総摂餌量についてのみ統計検定を行った。

摂餌量および食餌効率について、統計処理は実施していないが、検体投与による影響は認められなかった。

摂餌量では、週毎の群平均値に一貫性のある変化はみられず、また、13週間の総摂餌量に各群間で有意差は認められなかった。

食餌効率では、個体別値および平均値ともに変動が大きかったが、この年齢および体重のイヌでは典型的なものと考えられた。

血液学的検査；投与開始時、4、8および13週に全動物を対象として、頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、血小板数、白血球分類、赤血球形態、網赤血球数、絶対網赤血球数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

| 項目 | 検査時期(週) | 投与群 (mg/kg) | | | | | | | |
|------------------|---------|-------------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 10 | 30 | 100 | 300 | 10 | 30 | 100 | 300 |
| 赤血球数 | 13 | 97 | 98 | 93 | 94 | 98 | 97 | ↓81 | 94 |
| 網赤血球数 | 13 | 86 | 71 | 43 | 43 | 83 | ↓17 | ↓33 | 50 |
| 絶対網赤血球数 | 13 | 100 | 80 | 40 | 40 | 100 | ↓25 | ↓25 | 50 |
| ヘモグロビン濃度 | 13 | 99 | 99 | 96 | 96 | 97 | 96 | ↓83 | 92 |
| ヘマトクリット値 | 13 | 98 | 96 | 95 | 94 | 97 | 97 | ↓83 | 92 |
| プロトロンビン時間 | 4 | 98 | 92 | 105 | 94 | 98 | ↓94 | ↓92 | ↓95 |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間 | 8 | 98 | 95 | ↓87 | 99 | 101 | 99 | 99 | 99 |
| 白血球数 | 8 | 113 | ↑137 | ↑149 | ↑137 | 132 | 160 | 138 | 149 |

一元配置分散分析後、Dunnettのt検定を用いて対照群との有意差検定を行った(↑↓: P < 0.05)。

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

いくつかの項目において統計学的有意差がみられたが、いずれも用量反応性のない変化あるいは一過性の変化であり、一貫性は認められず、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学検査；投与開始時、4、8および13週に全動物を対象として、頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

カルシウム、無機リン、クロール、ナトリウム、カリウム、グルコース、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェ

ラーゼ、アルカリホスファターゼ (ALP)、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G比、総コレステロール、トリグリセリド

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した。

| 項目 | 検査 時期 (週) | 投与群 (mg/kg) | | | | | | | |
|-------|-----------------|-------------|-----|------|------|-----|------|-----|------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 10 | 30 | 100 | 300 | 10 | 30 | 100 | 300 |
| ナトリウム | 8 | 100 | 100 | ↑103 | 100 | 99 | 99 | 100 | 102 |
| カリウム | 0 | 105 | 106 | ↑108 | ↑111 | 103 | 103 | 105 | 104 |
| アルブミン | 8 | 94 | 94 | 97 | ↓92 | 94 | 100 | 94 | 100 |
| | 13 | ↓95 | 97 | 97 | ↓92 | 95 | 100 | 92 | 97 |
| A/G比 | 8 | 89 | ↓85 | 88 | ↓81 | 83 | 99 | 84 | 83 |
| | 13 | 90 | 102 | 86 | ↓83 | 89 | 93 | 86 | 80 |
| 無機リン | 4 | 93 | 102 | 109 | 100 | 114 | ↑127 | 110 | 114 |
| | 8 | 104 | 100 | 110 | 110 | 118 | ↑130 | 116 | ↑120 |
| ALP | 4 | 107 | 100 | 129 | 134 | 90 | 79 | 94 | 121 |
| | 8 | 127 | 108 | 144 | 144 | 97 | 81 | 100 | 147 |
| | 13 ^a | 118 | 91 | 127 | 147 | 100 | 83 | 108 | ↑171 |

一元配置分散分析後、Dunnettのt検定を用いて対照群との有意差検定を行った(↑↓: P < 0.05)。

a: 雄については順位変換データとして解析

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

300 mg/kg 群の雄で8週および13週にアルブミンおよびA/G比の有意な減少が認められ、検体投与による影響と考えられた。その他の群で認められたアルブミン及びA/G比の変化には一貫性がなく、検体投与とは関連ないものと考えられた。

300 mg/kg 群の雌で、投与期間中、この年齢(1年未満)のイヌに典型的なALPの低下が認められなかった。また、4、8および13週にALPの増加(13週には対照群と比較して有意差あり)が認められた²。

その他の統計学的有意差のみられた項目については、いずれも用量反応性のない変化あるいは一過性の変化であり、一貫性は認められず、検体投与による影響とは考えられなかった。

尿検査; 投与開始時、4、8および13週に全動物を対象として、尿受皿から採取した尿について以下の項目を検査した。

申請者注2: 300 mg/kgの雌で認められたALPの増加について

ALPの増加は肝臓に関連した変化であると考えられたが、同群雌における肝臓の変化としては肝臓重量の有意な高値が認められたのみであり、病理組織学的にも異常は認められなかった。したがって、このALPの増加を含む肝臓の変化は検体投与による生体の反応性変化と考えられ、いずれも毒性学的意義がないものと判断した。

外観、pH、尿量、比重、蛋白、糖、還元物質、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、尿沈渣

統計検定は実施していないが、尿検査の結果には明らかな変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前と投与期間終了時に全動物について検査した。

統計検定は実施していないが、検体投与に関連した所見は認められなかった。

13週に認められた所見はいずれも、初回検査で認められていたものか、あるいは自然発生の偶発的なものと考えられた。

臓器重量；投与期間終了時、全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。また、肝臓については対脳重量比も算出した。

肝臓（胆嚢を含む）、腎臓、脾臓、甲状腺（上皮小体を含む）、精巢（精巢上体を含む）、副腎、卵巣、脳、下垂体、子宮、顎下腺、膵臓、前立腺、胸腺、肺および心臓

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|-------------------|-------------------|-----|-----|------|------|-----|-----|-----|------|
| | 10 | 30 | 100 | 300 | 10 | 30 | 100 | 300 | |
| 投与群 (mg/kg) | | | | | | | | | |
| 最終体重 ^a | 108 | 111 | 113 | 109 | 108 | 106 | 98 | 96 | |
| 膵臓 | 重量 | 96 | 89 | ↑132 | 124 | 118 | 118 | 103 | 124 |
| | 対体重比 ^a | 87 | 78 | 114 | 111 | 109 | 112 | 104 | 131 |
| 最終体重 (絶食動物) | 111 | 121 | 120 | 118 | 119 | 112 | 101 | 89 | |
| 肝臓 (絶食動物) | 重量 | 107 | 121 | 121 | ↑130 | 113 | 121 | 108 | 120 |
| | 対体重比 | 96 | 100 | 100 | 108 | 92 | 108 | 108 | ↑133 |
| | 対脳重量比 | 100 | 113 | 116 | ↑131 | 115 | 131 | 112 | 131 |
| 最終体重 (非絶食動物) | 101 | 88 | 96 | 90 | 98 | 100 | 96 | 102 | |
| 肝臓 (非絶食動物) | 重量 | 145 | 102 | 133 | 155 | 96 | 102 | 116 | 135 |
| | 対体重比 | 141 | 114 | 136 | 173 | 100 | 104 | 123 | ↑135 |
| | 対脳重量比 | 151 | 103 | 140 | 163 | 93 | 107 | 123 | 140 |

一元配置分散分析後、Dunnettのt検定を用いて対照群との有意差検定を行った(↑↓: P < 0.05)。但し、人為的ミスにより各群の雄1匹および雌2匹について絶食していなかったため、影響が懸念された最終体重および肝臓の絶対重量、対体重比、対脳重量比については、雌ではまず要因分散分析を実施して影響が示唆された場合にのみ、絶食動物と非絶食動物について別々に、また、雄では絶食動物についてのみ、上記と同様の解析(一元配置分散分析後、Dunnettのt検定)を行った。

a: 雌については順位変換データとして解析

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、肝臓の重量、対体重比および対脳重量比の統計解析の結果、300 mg/kg群では雌雄ともに、肝臓に検体投与によると考えられる有意な影響が認められ

最終体重、肝臓の重量、対体重比および対脳重量比の統計解析の結果、300 mg/kg 群では雌雄ともに、肝臓に検体投与によると考えられる有意な影響が認められた³。雌については絶食動物と非絶食動物に分けて解析したが（雌2匹を絶食していなかったため）、これらの間に有意な差は認められなかった。その他の臓器では検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与期間終了後、全生存動物について剖検を行った。

種々の肉眼的病変が認められたが、これらは低頻度で、全ての群で散見され、検体投与と関連性があると考えられるものはなかった。

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

脳（延髄・橋、小脳皮質および大脳皮質）、下垂体、甲状腺、上皮小体、腎臓、副腎、膵臓、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、胸腺、肺（気管支含む）、気管、心臓、骨髄（大腿骨）、唾液腺（顎下腺を含む）、肝臓、脾臓、骨格筋（大腿部）、胸骨および骨髄、乳腺、眼（両側）、皮膚、視神経、大動脈（胸部）、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、膀胱、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節、坐骨神経、胆嚢、関節表面を含む大腿骨、頸髄、胸髄中間部、腰髄、子宮、舌、肉眼的病変部位

認められた主要な病理組織学的所見を表1に示した。

検体投与に関連した特定の病理組織学的所見は認められなかった。

認められた病理組織学的所見はほとんどが、全ての群において軽微～軽度であり、この月齢のビーグル犬によくみられる自然発生性あるいは偶発性の病変であり、検体投与と関連性のないものと考えられた。

腎臓では、300 mg/kg 群の雌1匹に顕著な所見（中等度の急性腎盂炎）が認められた。対照群および検体投与群の両方の腎盂に軽微～軽度の石灰化が認められたが、その他に、検体投与群の他の動物ではいずれにおいても腎盂に早期の変性、壊死あるいは結石は認められなかったため、1匹で認められた急性腎盂炎は自然発生的なものと考えられた。

肺では30 mg/kg 群の雄2匹および雌1匹で肺泡/気管支上皮細胞の扁平上皮化生を伴う限局性過形成が認められた。これらの病巣は炎症を伴っているが、100および300 mg/kg 群ではこれらの所見がみられなかったことから、この病変は

申請者注3：300 mg/kg の雌雄で認められた肝臓重量の有意な高値について

同群における肝臓への影響を示唆する変化としては、このほかALPの増加が雌で認められたのみであり病理組織学的にも異常は認められなかった。したがって、この肝臓重量の有意な高値については検体投与による生体の反応性変化と考えられ、毒性学的意義はないものと判断した。

偶発的なものであり、検体投与と関連がないものと考えられた。

肝臓では対照群の雌1匹と検体投与群の数匹にびまん性の肝細胞淡明化がみられたが、これはグリコーゲンが貯蔵されたものと組織学的にほぼ同じであり、これらの動物の剖検時における栄養状態を反映しているものと考えられた。

以上の結果から、ジエトフェンカルブ原体をビーグル犬に対して13週間反復経口投与した毒性試験における影響として、300 mg/kg/日群で、雌雄で嘔吐の発現頻度の増加、雌で体重の軽度な増加抑制や減少、雄でアルブミンおよびA/G比の減少が認められた。これらの結果から、本試験における無毒性量は100 mg/kg/日であると判断された⁴。

申請者注4：無毒性量については報告書中に明確な記載はないが、以上の結果より雌雄ともに100 mg/kg であると考えられた。

表1 病理組織学的所見

| 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-------------|------------------------|---|----|----|-----|-----|---|----|----|-----|-----|
| 投与群 (mg/kg) | | 0 | 10 | 30 | 100 | 300 | 0 | 10 | 30 | 100 | 300 |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 脳 | 血管周囲性単核細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 限局性非化膿性脳炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 下垂体 | 嚢胞 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 単核細胞浸潤 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 甲状腺 | C細胞過形成 | 3 | 3 | 4 | 4 | 2 | 4 | 3 | 3 | 3 | 4 |
| | 単核細胞浸潤 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 嚢後体嚢胞 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 副腎皮質 | 嚢胞 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺 | 無気肺 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 誤嚥異物 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肺炎 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | 血管周囲性/細気管支周囲性リンパ系細胞過形成 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | 限局性肉芽腫 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 限局性動脈炎 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肺泡/気管支上皮過形成 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 胸膜/胸膜下線維化 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 限局性扁平上皮化生 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 限局性慢性炎症 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 心臓 | 単核細胞浸潤 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 上行大動脈、限局性鉍質沈着 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脾臓 | うっ血/出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 色素沈着、増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 肝臓 | 門脈域単核細胞浸潤 | 3 | 2 | 0 | 3 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| | 多発性亜急性炎症 | 3 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | びまん性肝細胞淡明化 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | 限局性急性炎症 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎臓 | 限局性単核細胞浸潤 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 2 |
| | 再生性尿細管上皮 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 鉍質沈着 | 3 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | 限局性骨化生 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 動脈炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 急性腎盂炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 精巣 | 精細管萎縮、片側性 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | - | - | - | - | - |
| | 精細管萎縮、両側性 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - |
| 卵巣 | 黄体、多数 | - | - | - | - | - | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 |

- : 該当臓器なし

申請者注: 申請者が Fisher 直接確率検定 (両側) を実施したが、有意差は認められなかった。

(3) ジェトフェンカルブ原体のラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 5-3)

試験機関：(株) パナファーム・ラボラトリーズ

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検 体：ジェトフェンカルブ原体

検体純度：

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 8 週齢、

投与開始時体重；雄 289.4~323.5 g、雌 191.8~229.0 g

投与期間：28 日間 (2001 年 6 月 6 日~2001 年 7 月 4 日)

投与方法：投与開始の約 24 時間前に背部を剪毛し、投与開始後は適宜剪毛した。検体を蒸留水で湿らせ、約 4 cm × 5 cm の剪毛した皮膚に 100、300 および 1000 mg/kg の用量で貼付、6 時間閉塞を 28 日間反復した。対照群には蒸留水を同様に処置した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日の適用前と適用後に観察した。

投与期間を通じ、いずれの投与群においても異常は認められなかった。

皮膚反応；毎日の適用前に Draize 法に従って皮膚反応を観察した。

投与期間を通じ、いずれの投与群においても皮膚反応は認められなかった。

体重変化；全動物について、投与 1 (適用前)、8、15、22 および 28 日 (適用後) に体重を測定した。さらに、剖検日にも最終体重を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

| 項目 | 検査 時期 (日) | 投与量 (mg/kg) | | | | | |
|-----|-----------------|-------------|-----|------|-----|-----|------|
| | | 雄 | | | 雌 | | |
| | | 100 | 300 | 1000 | 100 | 300 | 1000 |
| 体 重 | 15 | 100 | 100 | 100 | 102 | 102 | ↑105 |

対照群との有意差検定は、Dunnett 多重比較検定または Steel 多重比較検定を用いて行った (↑: P < 0.05)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

投与 15 日に、1000 mg/kg 群雌で体重の増加が認められた。しかし、この変化は一過性かつ軽度の変化であったことから毒性学的意義はないと考えられた。

摂餌量；全動物について、投与期間中を通して週 1 回の頻度で摂餌量を測定した。

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した。

| 項目 | 検査 時期 (日) | 投与量 (mg/kg) | | | | | |
|-----|-----------------|-------------|-----|------|-----|-----|------|
| | | 雄 | | | 雌 | | |
| | | 100 | 300 | 1000 | 100 | 300 | 1000 |
| 摂餌量 | 15 | 104 | 109 | 104 | 107 | 109 | ↑114 |

対照群との有意差検定は、Dunnett 多重比較検定または Steel 多重比較検定を用いて行った (↑: P < 0.05)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

投与 15 日に、1000 mg/kg 群雌で摂餌量の増加が認められた。しかし、この変化は一過性かつ軽度の変化であったことから毒性学的意義はないと考えられた。

血液学的検査；試験終了時に全動物を対象として後大静脈より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 項目 | 投与量 (mg/kg) | | | | | |
|------|-------------|-----|------|-----|------|------|
| | 雄 | | | 雌 | | |
| | 100 | 300 | 1000 | 100 | 300 | 1000 |
| MCHC | 100 | 100 | 101 | 100 | ↑101 | ↑101 |
| PT | 99 | 106 | ↑109 | 106 | 103 | 97 |
| 好塩基球 | ↑150 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

対照群との有意差検定は、Dunnett 多重比較検定または Steel 多重比較検定を用いて行った (↑: P < 0.05)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合

300 および 1000 mg/kg 群雌で MCHC の増加が認められたが、いずれも試験機関における同系統および同一週齢の雄ラットの背景値の平均値 ± 2SD (32.5 ~ 37.3

g/dL) の範囲内の変動であることから毒性学的意義のない変化であると考えられた。

本項目の背景値および実測値は下表に示した。

| 項目 | 背景値 (n=39) | 投与量 (mg/kg) | | | |
|-------------|---------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
| | | 雌 | | | |
| | | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| MCHC (g/dL) | 34.9 ±1.2 | 34.8 ±0.2 | 34.7 ±0.5 | ↑35.1 ±0.2 | ↑35.2 ±0.3 |

↑: P < 0.05、表中の数値は実測値の平均値±標準偏差 (SD)

また、1000 mg/kg 群雌でPTの延長が認められたが、試験機関における同系統および同一週齢の雌ラットの背景値の平均値±2SD (10.6~15.4 sec) の範囲内の変動であることから毒性学的意義のない変化であると考えられた。

本項目の背景値および実測値は下表に示した。

| 項目 | 背景値 (n=40) | 投与量 (mg/kg) | | | |
|----------|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| | | 雄 | | | |
| | | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| PT (sec) | 13.0 ±1.2 | 12.8 ±0.6 | 12.7 ±0.8 | 13.6 ±1.1 | ↑13.9 ±1.1 |

↑: P < 0.05、表中の数値は実測値の平均値±標準偏差 (SD)

さらに、100 mg/kg 群雄で好塩基球の高値が認められたが、同様の変化は300および1000 mg/kg 群ではみられなかったことから、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；全動物を対象として血液学的検査用血液採取後に後大静脈より血液を採取し、血清中の以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、アルブミン/グロブリン比、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、アルカリホスファターゼ、γ-グルタミルトランスペプチターゼ、総コレステロール、血糖、尿素窒素、クレアチニン、無機リン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、クロール

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した。

| 項目 | 投与量 (mg/kg) | | | | | |
|----------|-------------|-----|------|-----|------|------|
| | 雄 | | | 雌 | | |
| | 100 | 300 | 1000 | 100 | 300 | 1000 |
| 総コレステロール | 112 | 103 | 103 | 90 | ↓81 | ↓74 |
| 血糖 | 96 | 106 | 107 | 101 | ↑117 | 104 |

対照群との有意差検定は、Dunnett 多重比較検定または Steel 多重比較検定を用いて行った (↑ ↓: P < 0.05、↑ ↓: P < 0.01)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

300 および 1000 mg/kg 群の雌で総コレステロールの低値が認められたが、いずれも試験機関における同系統および同一週齢の雌ラットの背景値の平均値 ± 2SD (35~99 mg/dL) の範囲内の変動であることから毒性学的意義のない変化であると考えられた。

本項目の背景値および実測値は下表に示した。

| 項目 | 背景値 (n=40) | 投与量 (mg/kg) | | | |
|-----------------|---------------|-------------|----------|------------|------------|
| | | 雌 | | | |
| | | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| 総コレステロール (g/dL) | 67 ±16 | 72 ±9 | 65 ±8 | ↓58 ±12 | ↓53 ±13 |

↓: P < 0.05、↓: P < 0.01

表中の数値は実測値の平均値 ± 標準偏差 (SD)

また、300 mg/kg 群雌で血糖の高値が認められたが、同様の変化は 1000 mg/kg 群ではみられなかったことから、検体投与に関連する変化ではないと考えられた。

眼科学的検査; 投与開始前には全動物を対象として、投与 4 週目には対照群と 1000 mg/kg 群を対象として検査した。

統計検定は実施していないが、対照群および 1000 mg/kg 群ともに異常は認められなかった。

臓器重量; 試験終了に全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、肺 (気管支含む)、卵巣、脾臓、精巣、胸腺、子宮

Dunnett 多重比較検定または Steel 多重比較検定を用いて統計検定を行なった

結果、いずれの臓器においても、対照群と比較して統計学的有意差は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時の全動物を対象として剖検を行った。

Fisher の直接確率検定により統計検定を実施した結果、検体の投与に関連する病変は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群と 1000 mg/kg 群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。また、300 mg/kg 群の雄 1 例では、肉眼的病変部について同様に病理標本を作製し、検鏡した。

副腎、大動脈（胸部）、脳（大脳、小脳、延髄／橋）、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼、大腿骨（骨髄含む）、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、喉頭、肝臓、肺（気管支含む）、乳腺（雌のみ）、腸間膜リンパ節、筋肉（大腿二頭筋）、鼻（鼻腔）、視神経、卵巣、膵臓、咽頭、上皮小体、下垂体、前立腺、直腸、網膜、唾液腺（顎下、舌下および耳下腺）、坐骨神経、精囊、皮膚（適用部位および非適用部位）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胸骨（骨髄含む）、胃、顎下リンパ節、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、膣、肉眼的病変部

Mann-Whitney の U 検定により統計検定を実施した結果、いずれの投与群においても、投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、ジエトフェンカルブ原体のラットに対する 28 日間反復経皮投与による影響は認められず、無毒性量は雌雄とも 1000 mg/kg/日であると判断された。

6. 反復経口投与神経毒性

ジエトフェンカルブ原体のラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 6)

試験機関：一般財団法人残留農薬研究所
[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体：ジエトフェンカルブ原体

検体純度：

供試動物：CD (SD) 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 6 週齢、

投与開始時体重；雄 192～235 g、雌 156～183 g

投与期間：91 日間（投与開始日；2012 年 8 月 28 日、投与終了日；2012 年 11 月 30 日）

投与方法：検体を 0、1000、3000 および 10000 ppm の濃度で飼料に混入し、91 日間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は投与開始前に 1 回および投与期間中は 2 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

死亡率；全動物について生死および瀕死状態を少なくとも 1 日 1 回観察した。

試験終了時の死亡率を次表に示す。

| 投与量 (ppm) | | 0 | 1000 | 3000 | 10000 |
|-----------|---|----------|----------|-----------|----------|
| 死亡率 (%) | 雄 | 0 (0/10) | 0 (0/10) | 10 (1/10) | 0 (0/10) |
| | 雌 | 0 (0/10) | 0 (0/10) | 0 (0/10) | 0 (0/10) |

() 内は試験期間中の死亡動物数/有効動物数。

いずれの群においても検体投与に関連した死亡は認められなかった。

3000 ppm 群の雄 1 例で試験 5 日に死亡が認められたが、症状および肉眼的病理所見にも異常は認められず、用量相関性がないことから、偶発的なものであり、検体投与との関連はないと考えられた。

一般状態；全生存動物について一般状態を少なくとも 1 日 1 回観察した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

1000 ppm 群の雌 1 例で眼の混濁および縮腫が認められたが、その他のいずれの動物においても変化は認められず、用量相関性がないことから、この変化は偶発的なもので検体投与と関連のないものと考えられた。

体重変化；投与開始前（試験-1 週）、投与開始時（試験 0 日）およびその後投与期間中週 1 回、全生存動物の体重を測定した。

対照群と比較して、統計学的に有意な変化は認められなかったが、10000 ppm 群の雌の体重は、投与期間を通して、対照群より低値であった。

摂餌量；全生存動物について投与開始前（試験-1 週）および投与期間中毎週、連続 7 日間の摂餌量を測定し、群平均摂餌量 (g/匹/日) および投与期間中の全ての群平均摂餌量の平均値を算出した。

いずれの群の雌雄においても、摂餌量に顕著な変化は認められず、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以下のとおりであった。

| 投与量 (ppm) | | 1000 | 3000 | 10000 |
|--------------------|---|------|------|-------|
| 検体摂取量 (mg/kg/日) | 雄 | 56.7 | 172 | 571 |
| | 雌 | 65.4 | 194 | 654 |

詳細な症状観察；投与開始前（試験-1 週）および投与期間中（試験 2、4、8 および 13 週）に全生存動物を対象として、以下の項目について、ホームケージ内およびオープンフィールドで観察した。

外観（皮膚、被毛、眼、粘膜、分泌物および排泄物）、姿勢および体位（円背位など）、自律神経系機能（流涙、立毛、瞳孔径、呼吸状態、排尿および排便など）、運動協調性、歩行の異常、動物の取り扱い操作あるいは環境刺激に対する反応性（警戒性など）、神経系（振戦、痙攣、骨格筋緊張）、探索行動の変化、常同行動（過度の毛づくろい、異常な頭の動き、旋回など）、異常行動（自咬、後ずさり、異常発声など）、攻撃性

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。

| 項目 | 検査 時期 (週) | 評点 ^a | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
|---------------|-----------------|-----------------|-----------|------|------|-------|----|------|------|-------|
| | | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | | 0 | 1000 | 3000 | 10000 | 0 | 1000 | 3000 | 10000 |
| 保定観察； 瞳孔反射 | 13 | 0 | 10 | 8 | 8 | 5 | 10 | 9 | 8 | 8 |
| | | 1 | 0 | 2 | 1 | 5 | 0 | 1 | 2 | 2 |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | NA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Kruskal-Wallis 検定後 Dunnett 型ノンパラメトリック検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、* : P < 0.05)。

表中の数値は該当する動物数。

a : 評点基準は以下のとおり。

瞳孔反射 : 0 ; 異常なし、1 ; 軽度の低下、2 ; 重度の低下、NA ; 評価不可能

10000 ppm 群の雄で、試験 13 週時に瞳孔反射の低下が認められた。この変化は軽度の低下 (評点 1) であり、この群の雄 1 例では投与前に瞳孔反射の重度の低下 (評点 2) が認められていた。その他、立毛および瞳孔径のような自律神経系機能、振戦および骨格筋緊張のような神経系、位置視覚および接近反応のような視覚機能、握力および着地開脚幅のような神経筋機能に関する項目において、雌雄とも変化は認められなかった。さらに、先に実施された 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (資料 5-1) において検体投与に関連した眼科学的变化や眼球の病理組織学的所見は認められなかった。したがって、この変化は検体投与に関連したものであるが、神経毒性学的影響ではないと考えられた。

その他、いずれの項目においても検体投与に関連した変化は認められなかった。

機能検査 ; 投与開始前 (試験-1 週) および投与期間中 (試験 2、4、8 および 13 週) に全生存動物を対象として、以下の項目について観察した。

感覚運動反応 (位置視覚、接近反応、触覚反応、痛覚反応、聴覚反応、空中正向反射)、体温、握力 (前肢握力および後肢握力)、着地開脚幅、自発運動量 (10 分間隔で 1 時間)

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

| 項目 | 検査 時期 (週) | 投与量 (ppm) | | | | | |
|----------------|-----------------|-----------|------|-------|------|------|-------|
| | | 雄 | | | 雌 | | |
| | | 1000 | 3000 | 10000 | 1000 | 3000 | 10000 |
| 自発運動量 (10~20分) | 4 | 80 | 106 | 103 | 128 | ↑293 | 148 |

対照群との有意差検定は一元配置分散分析後 Dunnett 検定、あるいは Kruskal-Wallis 検定後 Dunnett 型ノンパラメトリック検定を用いて行った (両側検定、 $\uparrow \downarrow$: $P < 0.01$)。表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

3000 ppm 群の雌において、試験 4 週に自発運動量の高値が 10~20 分の測定時に認められたが、この変化は用量相関性が認められないこと、および他の測定時点には認められず一時的なものであることから、偶発的なものと考えられた。その他、いずれの項目においても検体投与に関連した変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与期間終了時、各群雌雄各 5 匹 (可能な限り、詳細な状態の観察および/あるいは機能検査で変化が認められた動物) を対象に、ペントバルビタールナトリウムを腹腔内に投与して麻酔し、1%グルタルアルデヒド/2%パラホルムアルデヒド混合リン酸緩衝液で灌流固定した後、剖検を行った。

認められた肉眼的病理所見を次表に示す。

| 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------|----------|---|------|------|-------|---|------|------|-------|
| 投与量 (ppm) | | 0 | 1000 | 3000 | 10000 | 0 | 1000 | 3000 | 10000 |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 大脳 | 脳室拡張 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

検体投与に関連した変化は認められなかった。

3000 ppm 群の雄 1 例において、大脳の脳室拡張が認められたが、この動物に運動機能への異常は認められず、また、10000 ppm 群で脳室拡張を示す動物が認められなかったことから、検体投与に関連したものではないと考えられた。その他、いずれの投与群においても異常は認められなかった。

病理組織学的検査；0 および 10000 ppm 群の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

前脳 (大脳皮質、基底核、海馬、視床および視床下部を含む)、中脳、小脳、橋、延髄、眼球 (両側、網膜を含む)、視神経 (両側)、脊髄* (頸膨大および腰膨大)、後根神経節 (頸部および腰部)、後根線維および前根線維 (頸部および腰部)、近位の坐骨神経* (坐骨切痕、片側)、近位の脛骨神経* (部、片側)、

脛骨神経の腓腹筋分岐部（片側）、腓腹筋（片側）*；横断面および縦断面の2切片坐骨神経および脛骨神経はプラスチック包埋し、トルイジンブルーで染色した。その他はパラフィン包埋し、ヘマトキシリン-エオジン染色した。

10000 ppm 群の雌雄のいずれにおいても、検体投与に関連した神経病理学的所見は認められなかった。

以上の結果から、ジエトフェンカルブ原体のラットに対する90日間飼料混入投与による神経毒性試験における影響として、10000 ppm 群の雄において瞳孔反射の低下が認められたが、この変化は神経毒性学的影響ではないと考えられた。また、10000 ppm 群の雌において投与期間を通して体重低値が認められた。本試験の最高用量である10000 ppm 群の雌雄のいずれにおいても神経機能的変化も神経病理学的変化も認められなかった。したがって、ジエトフェンカルブ原体の一般毒性に関する無毒性量は雌雄とも3000 ppm（雄172 mg/kg/日、雌194 mg/kg/日）、神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも10000 ppm（雄571 mg/kg/日、雌654 mg/kg/日）であると判断された。

7. 慢性毒性および発癌性

(1) ジェトフェンカルブ原体のラットを用いた飼料混入による1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 7-1)

試験機関: Hazleton Laboratories America, Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体: ジェトフェンカルブ原体

検体純度: (投与開始~投与 23 週)

(投与 24~51 週)

(投与 52 週~投与終了)

供試動物: Sprague-Dawley 系ラット、投与開始時約 7 週齢

主試験群; 1 群雌雄各 50 匹、体重; 雄 225.9~283.6 g、雌 149.7~192.1 g

副試験群; 1 群雌雄各 30 匹、体重; 雄 224.6~283.1 g、雌 144.0~202.3 g

投与 52 週に副試験群の 1 群雌雄各 10 匹を中間屠殺した。

投与期間: 104 週間 (1985 年 5 月 30 日投与開始~1987 年 6 月 5 日剖検完了)

投与方法: 検体を 0、40、200、1000 および 5000 ppm の濃度で飼料中に混入し、104 週間にわたって随時投与させた。飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠;

観察・検査項目および結果:

一般状態および生存率; 生死の確認を 1 日 2 回行い、毒性徴候の有無を毎日観察し、詳細な症状観察を毎週 1 回行った。

投与期間中に一貫した毒性症状はみられなかった。

投与終了時の主試験群の生存率を次頁の表に示した。

| 投与量 (ppm) | | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 |
|-----------|---|----|----|-----|------|------|
| 生存率 (%) | 雄 | 42 | 42 | 56 | 52 | ↑64 |
| | 雌 | 36 | 46 | 46 | 40 | 42 |

対照群との有意差検定は、National Cancer Institute Package を用いて行った (↑: P = 0.0198)。

5000 ppm 群雄の生存率が有意に高値を示した。生存率の高値は毒性学的に重要な影響とは考えられないが、病理組織学的検査で認められた一部の加齢性病変出現頻度のわずかな増加は、この生存率の高値によって説明された。雌の生存率は全ての用量群で同程度であった。

体重変化；投与 14 週目までは毎週 1 回、18 週から 102 週目までは 4 週毎に 1 回測定し、さらに 104 週目および最終屠殺前にも個体別に測定した。体重は第 0、13、26、38、50、78 および 104 週、ならびに体重増加量は第 0~13、0~26、0~38、0~50、0~78 および 0~104 週について、統計学的に比較した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

| 項目 | 検査時期 (週) | 投与量 (ppm) | | | | | | | | |
|------|----------|-----------|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | | |
| | | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | |
| 主試験群 | 体重 | 13 | 100 | 99 | 98 | ↓96 | 99 | 101 | 98 | ↓95 |
| | | 26 | 100 | 100 | 97 | ↓95 | 99 | 102 | 99 | 96 |
| | | 38 | 100 | 99 | 97 | ↓95 | 100 | 100 | 99 | ↓93 |
| | | 78 | 102 | 98 | 97 | 96 | 103 | 100 | 103 | ↓91 |
| | 体重増加量 | 0-13 | 100 | 98 | 96 | 93 | 100 | 102 | 95 | ↓88 |
| | | 0-26 | 100 | 100 | 95 | ↓92 | 100 | 104 | 98 | 91 |
| | | 0-38 | 99 | 98 | 94 | ↓92 | 100 | 100 | 98 | ↓87 |
| | | 0-50 | 101 | 100 | 95 | 93 | 106 | 104 | 103 | ↓90 |
| | | 0-78 | 102 | 96 | 94 | 94 | 107 | 101 | 106 | ↓86 |
| | | 0-104 | 100 | 98 | 97 | 96 | 103 | 100 | 103 | ↓91 |
| 副試験群 | 体重 | 13 | 100 | 103 | 104 | 99 | 100 | 97 | ↓93 | ↓91 |
| | | 26 | 100 | 102 | 105 | 99 | 100 | 99 | 95 | ↓90 |
| | | 38 | 100 | 102 | 105 | 100 | 98 | 97 | 94 | ↓90 |
| | | 50 | 99 | 102 | 103 | 100 | 97 | 99 | 94 | ↓90 |
| | 体重増加量 | 0-13 | 100 | 104 | 107 | 97 | 102 | 96 | ↓88 | ↓81 |
| | | 0-26 | 100 | 102 | 108 | 96 | 101 | 99 | 95 | ↓82 |
| | | 0-38 | 100 | 102 | 107 | 99 | 97 | 97 | 92 | ↓84 |
| | | 0-50 | 98 | 102 | 105 | 99 | 95 | 100 | 93 | ↓84 |
| | | 0-78 | 100 | 100 | 100 | 99 | 100 | 100 | 99 | ↓90 |
| | | 0-104 | 100 | 100 | 100 | 99 | 100 | 100 | 99 | ↓90 |

対照群との有意差検定は、Dunnett の t 検定を用いて行った (↓: P < 0.05)。表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

主試験群の 5000 ppm 群および副試験群の 5000 ppm 群雌で、投与 13、26、38、50、および 78 週の平均体重が対照群よりもやや低下した。これらのうち、主試験群雄の投与 13、26 および 38 週、雌の 13、38 および 78 週、副試験群雌の投

与 13、26、38 および 50 週については統計学的有意差が認められた。同様に、体重増加量についてもこれらの群で低値あるいは低値傾向が認められた。1000 ppm 群の副試験群雌で投与 13 週に認められた体重および体重増加量の統計学的に有意な低下は、その後の測定時点ならびに主試験群の 1000 ppm 群雌に同様な変化がないことから検体投与によるものとは考えられなかった。

摂餌量および食餌効率；投与 14 週目までは毎週 1 回、18 週から 102 週までは 4 週毎に 1 回、個体別摂餌量を測定し、さらに 104 週にも測定した。摂餌量は第 1～13、1～26、1～38、1～50、1～78 および 1～104 週について、統計学的に比較した。対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

| 群 | 検査時期 (週) | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
|------|----------|-----------|-----|------|------|----|-----|------|------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 40 | 200 | 1000 | 5000 |
| 主試験群 | 1-13 | 100 | 97 | 98 | ↓96 | 99 | 100 | ↓96 | ↓94 |
| | 1-26 | 100 | 98 | 98 | 97 | 99 | 101 | 97 | ↓95 |
| | 1-104 | 100 | ↓95 | ↓95 | 99 | 97 | 99 | 97 | 96 |
| 副試験群 | 1-13 | 100 | 103 | 103 | 100 | 97 | 97 | ↓92 | ↓94 |
| | 1-38 | 100 | 103 | 104 | 100 | 97 | 96 | ↓93 | 95 |
| | 1-50 | 100 | 102 | 104 | 100 | 97 | 96 | ↓93 | 95 |

対照群との有意差検定は、Dunnett の t 検定を用いて行った (↓: $P < 0.05$)。表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

これらの変動は測定期間の間で一貫しておらず、用量依存性を欠くこともあり、その上、同一用量でも主試験と副試験の間で一貫していないことから、毒性学的意義をもつとは考えられなかった。

食餌効率は群間でほとんど差がなかった。

検体摂取量；投与期間中の主試験群における平均検体摂取量は次の通りであった。

| 投与量 (ppm) | | 40 | 200 | 1000 | 5000 |
|-----------------|---|------|-------|-------|--------|
| 検体摂取量 (mg/kg/日) | 雄 | 1.69 | 8.42 | 42.74 | 218.95 |
| | 雌 | 2.18 | 10.90 | 54.50 | 288.19 |

摂水量；投与 14 週目までは毎週 1 回、18 週から 102 週目までは 4 週毎に 1 回、個体別摂水量を測定した。摂水量は第 1、4、8、12 および 14 週、その後は第 102 週まで 4 週毎に 1 回について、統計学的に比較した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示した。

| 群 | 検査 時期 (週) | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
|------|-----------------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 40 | 200 | 1000 | 5000 |
| 主試験群 | 1 | 105 | 104 | 103 | 99 | 97 | 101 | 94 | ↓84 |
| | 4 | 102 | 104 | 105 | 99 | 103 | 102 | 95 | ↓83 |
| | 8 | 94 | 94 | 94 | ↓91 | 93 | 96 | 92 | ↓79 |
| | 12 | 105 | 103 | 104 | 96 | 105 | ↑109 | 99 | ↓83 |
| | 14 | 101 | 103 | 102 | 94 | 103 | ↑115 | 103 | ↓89 |
| | 26 | 101 | 96 | 98 | ↓89 | 107 | ↑114 | 107 | 101 |
| | 78 | 106 | ↑113 | 105 | 100 | 127 | ↑135 | ↑132 | 120 |
| | 82 | 101 | 97 | 101 | 95 | ↑132 | 121 | ↑128 | 119 |
| | 90 | 100 | 106 | 110 | 108 | ↑135 | 119 | 120 | 118 |
| 副試験群 | 1 | 101 | 100 | 100 | 96 | ↓89 | 93 | ↓84 | ↓82 |
| | 4 | 105 | 108 | 107 | 96 | 91 | 93 | ↓88 | ↓81 |
| | 8 | 101 | 110 | ↑111 | 99 | 101 | 98 | 97 | 87 |
| | 12 | 110 | 104 | ↑113 | 105 | 102 | 101 | 110 | 96 |
| | 42 | 108 | 105 | ↑113 | 95 | 103 | 102 | 95 | 101 |
| | 54 | 108 | 107 | 110 | 102 | 99 | 110 | 97 | ↑119 |
| | 82 | 93 | 92 | 88 | 102 | 97 | 100 | ↓76 | 105 |

対照群との有意差検定は、Dunnettのt検定を用いて行った(↑↓: P < 0.05)。
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

これらの変動は測定期間の間で一貫しておらず、用量依存性を欠くこともあり、
 その上、同一用量でも主試験と副試験の間で一貫していないことから、毒性学
 的意義をもつとは考えられなかった。

血液学的検査；投与後13、26および78週に副試験の各群雌雄各10匹、52週に副試験の
 各群雌雄各20匹、104週に主試験の各群雌雄各10匹を対象として、眼窩静脈叢
 から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、白血球数、血小板数、
 白血球分類、血球形態

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

| 項目 | 検査 時期 (週) | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
|-------|-----------------|-----------|-----|------|------|-----|-----|------|------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 40 | 200 | 1000 | 5000 |
| 赤血球数 | 26 | 97 | 99 | 93 | ↓92 | 102 | 99 | 100 | 98 |
| 血小板数 | 26 | 101 | 94 | 93 | 101 | 108 | 110 | 109 | ↑121 |
| | 52 | 105 | 102 | 96 | 102 | 106 | 107 | 103 | ↑115 |
| | 78 | 93 | 92 | 88 | 96 | 103 | 110 | 102 | ↑120 |
| リンパ球数 | 13 | 100 | 103 | 96 | 89 | 127 | 106 | 114 | ↑142 |

対照群との有意差検定は、Dunnettのt検定を用いて行った(↑↓: P < 0.05)。
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

これらの変化は検査期間の間で一貫性を欠くため、あるいは変化の程度が小さいため、検体投与に関連するとは考えられなかった。

血球形態検査においては、5000 ppm 群の雄で投与 13、26、52 および 104 週時の有棘赤血球（アkantサイト型）の出現頻度が増加したが、この変化の程度は大きくなく、毒性学的意義は疑わしいと思われた^{申請者注1}。有棘赤血球（アkantサイト型）の発生頻度を下表に示した。

| 検査 時期 | 性別 投与量 (ppm) | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|----------|-----------------|----|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|
| | | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 |
| 13 週 | 検出せず | 5 | 6 | 7 | 6 | 3 | 7 | 9 | 10 | 8 | 7 |
| | 軽微 | 2 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | | 1 | 1 |
| | 軽度 | 3 | | | 1 | 3 | | | | 1 | 2 |
| | 中等度 | | | | | 1 | | | | | |
| 26 週 | 検出せず | | 3 | 3 | 1 | 1 | 8 | 10 | 10 | 9 | 9 |
| | 軽微 | 4 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | | | | 1 |
| | 軽度 | 5 | 5 | 3 | 3 | 2 | | | | 1 | |
| | 中等度 | 1 | | 2 | 5 | 5 | | | | | |
| 52 週 | 検出せず | 12 | 6 | 4 | 5 | 4 | 15 | 18 | 17 | 17 | 14 |
| | 軽微 | 3 | 5 | 10 | 5 | 6 | 2 | 2 | 2 | 3 | 5 |
| | 軽度 | 4 | 8 | 6 | 9 | 8 | | | | | 1 |
| | 中等度 | 1 | 1 | | | 2 | | | | | |
| 104 週 | 検出せず | 4 | 5 | 3 | 7 | 2 | 5 | 6 | 8 | 8 | 4 |
| | 軽微 | 3 | | 3 | 1 | 1 | 2 | | | | 1 |
| | 軽度 | 2 | 4 | 2 | 1 | 2 | 3 | 2 | 1 | 1 | 3 |
| | 中等度 | | 1 | 2 | 1 | 4 | | | 1 | 1 | 1 |
| | 強度 | 1 | | | | 1 | | 2 | | | 1 |

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

カルシウム、無機リン、クロール、ナトリウム、カリウム、血糖、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、クレアチンキナーゼ、総コレステロール、総ビリルビン

申請者注1：有棘赤血球（アkantサイト型）の出現頻度の増加の毒性学的意義は不明ではあるが、本変化は先に実施した4週間反復経口投与の予備試験においても認められていることから、再現性のある変化であり、検体投与による影響であると考えた。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

| 項目 | 検査 時期 (週) | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
|--------------|-----------------|-----------|-----|------|------|-----|-----|------|------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 40 | 200 | 1000 | 5000 |
| カリウム | 78 | ↑111 | 108 | ↑118 | 106 | 97 | 105 | 103 | 104 |
| グロブリン | 13 | 104 | 104 | 108 | 104 | 104 | 100 | 104 | ↑113 |
| | 78 | 97 | 97 | 103 | 91 | 114 | 107 | 103 | ↑117 |
| 総コレステロ ール | 13 | 114 | 104 | 119 | 122 | 118 | 106 | ↑138 | ↑143 |
| | 78 | 78 | 80 | 88 | 79 | 115 | 111 | 154 | ↑166 |
| | 104 | 108 | 112 | 103 | 134 | 122 | 106 | 126 | ↑174 |

対照群との有意差検定は、Dunnett の t 検定を用いて行った (↑: P < 0.05)。
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

5000 ppm 群雌の投与 13、78 および 104 週、ならびに雄の 104 週に総コレステロールの増加あるいは増加傾向が認められた。

1000 ppm 群雌でも 13 週に総コレステロールの有意な増加がみられたが、その後の検査で有意な増加はなく、毒性学的意義はないと考えられた。また、その他の変動は検査期間の間で一貫しておらず、用量依存性を欠くことから検体投与による影響ではないと考えられた。

コリンエステラーゼ測定；血液学的検査で使用した血液から得られた血漿および赤血球、ならびに 52 週に副試験の各群雌雄各 10 匹、104 週投与後に主試験の各群雌雄各 10 匹から採取した脳を用い、コリンエステラーゼ活性を測定した。
対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

| 項目 | 検査 時期 (週) | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
|-----|-----------------|-----------|-----|------|------|----|-----|------|------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 40 | 200 | 1000 | 5000 |
| 赤血球 | 26 | ↑117 | 106 | 104 | 104 | 98 | 97 | 97 | 100 |

対照群との有意差検定は、Dunnett の t 検定を用いて行った (↑: P < 0.05)。
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

40 ppm 群雄で投与 26 週における赤血球コリンエステラーゼ値が対照群に比べて有意に増加したが、測定期間の間で一貫しておらず、用量依存性を欠くことから、偶発的な変化であり、検体投与による影響ではないと考えられた。

尿検査；血液学的検査と同時期に、同じ対象動物から採取した尿について以下の項目を検査した。

外観、pH、尿量、比重、蛋白質、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣

毒性学的に有意な変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前の全ての動物、投与 52 週中間屠殺動物のうち各群雌雄各 10 匹、ならびに最終屠殺前の生存動物全例について、倒像法により検査した。
検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量；投与 52 週時に中間屠殺した副試験の各群雌雄各 10 匹、104 週に最終屠殺した主試験の各群雌雄各 10 匹を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比および対脳重量比を算出した。

肝臓、腎臓、副腎、甲状腺、上皮小体、脳（脳幹を含む）、精巣、精巣上体、
卵巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

| 項目 | 検査時期 (週) | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
|----|----------|-----------|-----|------|------|-----|-----|------|------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 40 | 200 | 1000 | 5000 |
| 肝臓 | 重量 | 107 | 114 | 117 | 118 | 104 | 97 | 96 | 98 |
| | 対体重比 | 104 | 106 | 107 | ↑119 | 101 | 100 | 99 | 111 |
| | 対脳重量比 | 110 | 116 | 119 | 121 | 105 | 97 | 95 | 97 |
| | 重量 | 102 | 93 | 99 | ↑124 | 113 | 94 | 110 | 113 |
| | 対体重比 | 95 | 100 | 101 | 107 | 103 | 90 | 98 | 121 |
| | 対脳重量比 | 105 | 97 | 101 | ↑126 | 115 | 94 | 113 | 112 |
| 腎臓 | 重量 | 88 | 90 | 100 | 90 | 101 | 97 | 98 | 103 |
| | 対体重比 | 87 | 85 | 92 | 91 | 99 | 102 | 102 | ↑118 |
| | 対脳重量比 | 89 | 91 | 99 | 90 | 102 | 99 | 97 | 103 |

対照群との有意差検定は、Dunnett の t 検定を用いて行った (↑: P < 0.05)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

5000 ppm 群雄において、52 週の肝臓重量対体重比および 104 週の肝臓重量および対脳重量比に有意な高値を認め、検体投与との関連性が示唆された。しかし、雌では同様な変化は認められなかった。

5000 ppm 群雌では 52 週の腎臓重量対体重比が高値であったが、体重が低値であったためであり、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はないと考えられた。

肉眼的病理検査；中間屠殺、途中死亡または切迫屠殺動物ならびに試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

いずれの所見も検体投与との関連はなかった。

病理組織学的検査；中間屠殺した副試験の各群雌雄各 10 匹、途中死亡および切迫屠殺した主試験の全動物および試験終了時に最終屠殺した主試験の対照群と 5000 ppm 群の動物を対象として、以下の臓器について病理標本を作製し、鏡検した。また、最終屠殺した主試験の 40、200 および 1000 ppm 群の動物については肺、肝臓、腎臓、甲状腺および肉眼病変部についても同様に組織学的検査を行った。

肉眼病変部、頸部脊髄、中胸部脊髄、腰部脊髄、脳（延髄・橋、小脳皮質、大脳皮質）、下垂体、甲状腺（上皮小体）、胸腺、気管、肺、心臓、唾液腺（顎下腺）、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胸骨、膵臓、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、子宮、子宮頸、膣、乳腺（雌のみ）、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、膀胱、皮膚、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節、坐骨神経、骨髄（大腿骨）、骨格筋（大腿二頭筋）、眼、視神経、大動脈（胸部）

〔非腫瘍性病変〕

主な非腫瘍性病変を表 1 に示した。

検体投与に関連した一貫性のある変化は認められなかった^{申請者注 2}。

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表 2 に示した。

下表に示すように甲状腺において濾胞由来腫瘍の発生頻度が 5000 ppm 群で統計学的に有意に上昇し、検体投与による影響であると考えられた^{申請者注 3}。

その他には検体投与に関連した一貫性のある病変は認められなかった。

申請者注 2：非腫瘍性病変について

申請者が統計検定を行った。5000 ppm 群において腎臓における嚢胞および精巣の動脈炎／動脈周囲炎が発現頻度の増加を示したが、いずれも対照群で発現する変化であり、生存率の高値に関連した加齢性病変のこの僅かな増加が毒性学的に重要とは考えられなかった。特に精巣の変化については 50 例中対照群 2 例（4%）、5000 ppm 群 11 例（22%）の発現であったが、本系統の動物で高発現することが知られており¹⁾、試験実施機関での本系統の動物における背景値（0/50 例から 14/50 例：0%から 28%）の範囲内であり、用量相関性もないことから、対照群の発現頻度が低値であったためと考えられた。その他の有意差を認めたほとんどの所見は、用量相関性を伴った一貫性のある発現頻度の増加ではなかったことから、投与による毒性影響とは考えなかった。

- 1) Takahashi, M. et al., Nonneoplastic changes in testis. 'Pathology of the aging rat. Vol 1. Ed. by Mohr, U., et al. 407-411, ILSI Press

申請者注 3：甲状腺腫瘍の増加について。

本腫瘍の増加はラットに特異的な、ホルモン（TSH）を介した二次的な影響によるものであることが強く示唆されており、ヒトへの外挿性はないと考えられている²⁾。

- 2) 抄録添付資料「ジェトフェンカルブの発癌性に関する考察」2011年9月21日作成版

| 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------|----|----|-----|------|------------------|----|----|-----|------|------|
| | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 |
| 投与量 (ppm) | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 |
| 検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| 腺腫 | 2 | 1 | 0 | 3 | 5 | 0 | 1 | 1 | 0 | 5* |
| 腺癌 | 1 | 0 | 1 | 0 | 7* | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| 濾胞腫瘍を持つ動物数 | 3 | 1 | 1 | 3 | 10 ^{a)} | 1 | 3 | 2 | 1 | 7* |

対照群との有意差検定は、申請者が Fisher 直接確率検定を用いて行った (*: $P < 0.05$)。

a) 2例は腺腫と癌の両方を持っていた。

以上の結果から、ジエトフェンカルブ原体のラットに対する飼料混入による1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験における影響として、5000 ppm で体重増加量低下、有棘赤血球 (アカントサイト型) の発生頻度の増加 (雄のみ)、総コレステロール上昇、肝臓重量増加 (雄のみ) および甲状腺腫瘍出現頻度増加が認められたことから、無毒性量は 1000 ppm (雄 42.74 mg/kg/日、雌 54.50 mg/kg/日) であると判断された。

表1〔非腫瘍性病変〕

| 検査 時期 | 性 別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | | |
|----------|----------|--------------------|----|-----|------|------|-----------|----|-----|------|------|----|
| | | 投与量 (ppm) | | | | | 投与量 (ppm) | | | | | |
| | | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | |
| 52 週 | 下垂 体 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | |
| | | 微小嚢胞 | 1 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 |
| | | 血管拡張/類洞拡張 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 4 | 2 | 6 | 2 |
| | | 限局性過形成 | 2 | 0 | 1 | 2 | 2 | 0 | 2 | 4 | 4 | 5* |
| | 甲状 腺 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | |
| | | 微小嚢胞 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | C細胞過形成 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 3 | 2 |
| | 副腎 皮質 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | |
| | | うっ血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 3 | 3 |
| | | 血管拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 6 | 7 | 9 | 8 |
| | | 血栓 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 1 | 5 | 4 |
| | | 限局性過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 限局性肥大 | 0 | 0 | 2 | 0 | 3 | 2 | 4 | 3 | 2 | 4 |
| | | 限局性空胞化 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 2 |
| | 副腎 髄質 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | |
| | | 限局性過形成 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 肺 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | |
| | | うっ血 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 血栓症 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 気管支/血管周囲リン パ球浸潤 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | | 肺泡マクロファージ | 1 | 0 | 0 | 2 | 2 | 3 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | | 色素沈着肺泡マクロフ ァージ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 限局性肺炎 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 異物 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 心臓 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | |
| | | 進行性心筋症 | 10 | 8 | 9 | 9 | 9 | 6 | 3 | 6 | 8 | 3 |
| | | 亜急性炎症 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管筋質沈着 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脾臓 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | | |
| | 髄外造血増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | | |
| | 被膜線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |

申請者注：申請者が統計検定を行った。

*: P < 0.05 Fisher 直接確率検定 (両側)

表1〔非腫瘍性病変〕(続き)

| 検査 時期 | 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | | |
|----------|-------------|-------------|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|----|
| | 投与量 (ppm) | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | |
| 52 週 | 肝臓 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | | 限局性出血 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肝海綿状変性 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肝細胞空胞化巣/域 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| | | 壊死 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 限局性単核細胞浸潤 | 5 | 5 | 4 | 8 | 6 | 7 | 7 | 7 | 8 | 7 |
| | | 非化膿性胆管周囲炎 | 7 | 9 | 9 | 10 | 10 | 9 | 4 | 8 | 6 | 7 |
| | | 胆管増生 | 2 | 5 | 4 | 4 | 6 | 4 | 2 | 1 | 2 | 2 |
| | | 胆管線維症 | 1 | 3 | 0 | 4 | 4 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 髓外造血増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| | | 限局性肝細胞解離 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肝細胞実質突出 a) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 好酸性/明細胞性細胞巣 | 3 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 好塩基性細胞巣 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 2 | 1 | 6 | 2 |
| 腎臓 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | |
| | うっ血 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | |
| | 慢性進行性腎症 | 9 | 10 | 10 | 10 | 10 | 8 | 8 | 8 | 10 | 7 | |
| | 非化膿性腎盂炎 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| | 腎盂微小結石/鉍質沈着 | 0 | 4 | 0 | 3 | 3 | 10 | 7 | 10 | 10 | 9 | |
| | 移行上皮過形成 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 8 | 4 | 7 | 9 | 5 | |
| | 尿細管微小結石 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | 尿細管鉍質沈着 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 尿細管拡張 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | 腎乳頭壊死 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 腎盂拡張 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 精巣 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | - | - | - | - | - | |
| | 片側性精子形成低下 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - | - | |
| | 両側性精子形成低下 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - | - | |
| | 片側性精子無形成 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | - | - | - | - | - | |
| | 間細胞過形成 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | - | - | - | - | - | |
| 卵巣 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | - | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | |
| | 卵胞嚢胞 | - | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | |

- : 該当なし

a) : 報告書原文の表記は「Protrusion of hepatic parenchyma」であった。

申請者注 : 申請者が Fisher 直接確率検定 (両側) 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 | | | | |
|------------|-----------|-----------|-----|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 |
| 死亡・ 切迫殺 | 脳 | 所見\検査動物数 | 29 | 29 | 22 | 24 | 18 | 32 | 26 | 27 | 30 | 29 |
| | | うっ血 | 9 | 12 | 6 | 10 | 8 | 9 | 8 | 7 | 7 | 8 |
| | | 出血 | 2 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 4 | 1 |
| | | 化膿性炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 慢性炎症 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 髄膜炎 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腹側圧迫 | 15 | 17 | 10 | 10 | 7 | 25 | 16 | 26 | 23 | 19 |
| | 脳室拡張 | 10 | 1** | 7 | 3 | 4 | 13 | 8 | 13 | 10 | 4* | |
| | 下垂 体 | 所見\検査動物数 | 29 | 29 | 22 | 24 | 18 | 32 | 27 | 27 | 30 | 29 |
| | | うっ血 | 9 | 8 | 6 | 9 | 7 | 2 | 4 | 2 | 4 | 5 |
| | | 血管拡張/類洞拡張 | 19 | 22 | 12 | 16 | 8 | 29 | 21 | 26 | 27 | 24 |
| | | 微小嚢胞 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | | 限局性壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 限局性過形成 | 6 | 5 | 4 | 4 | 2 | 2 | 5 | 1 | 4 | 3 |
| | | 胚性細胞遺残 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 副腎 皮質 | 所見\検査動物数 | 29 | 29 | 22 | 24 | 18 | 32 | 27 | 27 | 30 | 29 |
| | | うっ血 | 17 | 16 | 13 | 11 | 12 | 18 | 12 | 16 | 17 | 16 |
| | | 血管拡張/類洞拡張 | 7 | 7 | 10 | 9 | 4 | 30 | 24 | 22 | 28 | 29 |
| | | 髄外造血 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 | 0 | 2 | 3 |
| | | 血栓 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 23 | 17 | 11* | 19 | 24 |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 1 | 1 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 限局性空胞化 | 12 | 15 | 14 | 12 | 9 | 16 | 16 | 12 | 19 | 17 |
| | | 萎縮片側性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 限局性肥大 | 10 | 14 | 12 | 11 | 5 | 22 | 17 | 17 | 19 | 18 |
| | | 限局性過形成 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | 3 | 3 | 3 | 5 | 4 |
| | | 限局性壊死 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 |
| | 広範囲壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 副腎 髄質 | 所見\検査動物数 | 29 | 29 | 22 | 24 | 17 | 32 | 27 | 26 | 30 | 29 | |
| | 限局性過形成 | 10 | 14 | 9 | 11 | 7 | 7 | 4 | 5 | 5 | 4 | |
| 甲状 腺 | 所見\検査動物数 | 29 | 29 | 22 | 24 | 18 | 32 | 27 | 27 | 30 | 29 | |
| | うっ血 | 15 | 12 | 10 | 10 | 11 | 9 | 10 | 11 | 8 | 8 | |
| | 微小嚢胞 | 3 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | |
| | 急性炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| C細胞過形成 | 1 | 1 | 4 | 3 | 0 | 3 | 6 | 3 | 6 | 4 | | |

申請者注：申請者が統計検定を行った。

*: P < 0.05, **: P < 0.01 Fisher 直接確率検定 (両側)

表1〔非腫瘍性病変〕（続き）

| 検査 時期 | 性別 投与量 (ppm) | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------|--------------------|----|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|
| | | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 |
| 死亡・ 切迫殺 | 所見\検査動物数 | 29 | 29 | 22 | 24 | 18 | 32 | 27 | 27 | 30 | 29 |
| | うっ血 | 19 | 19 | 16 | 17 | 12 | 16 | 14 | 20 | 16 | 16 |
| | 出血 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 |
| | 肺胞マクロファージ | 11 | 8 | 8 | 10 | 6 | 7 | 11 | 8 | 10 | 5 |
| | 色素沈着マクロファージ | 0 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 鉍質沈着 | 1 | 2 | 1 | 4 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 |
| | 血栓症 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 異物 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 1 | 1 | 3 |
| | 気管支/血管周囲リン パ球浸潤 | 29 | 29 | 21 | 24 | 17 | 29 | 27 | 26 | 30 | 29 |
| | 限局性肺炎 | 3 | 1 | 2 | 3 | 0 | 6 | 2 | 4 | 4 | 5 |
| | びまん性肺炎 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 |
| | 気管支肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 胸膜線維性肥厚 (癒着) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肺胞/細気管支過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 所見\検査動物数 | 29 | 29 | 22 | 24 | 18 | 32 | 27 | 27 | 30 | 29 |
| | 心房血栓症 | 3 | 0 | 4 | 1 | 2 | 1 | 3 | 0 | 1 | 1 |
| | 房室弁敗血症性血栓 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 化膿性炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 進行性心筋症 | 25 | 27 | 21 | 22 | 14 | 27 | 23 | 24 | 21 | 25 |
| | 心膜炎 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 血管鉍質沈着 | 2 | 3 | 2 | 5 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 3 |
| | 鉍質沈着 | 1 | 2 | 2 | 3 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | 限局性骨化生 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 所見\検査動物数 | 29 | 29 | 22 | 24 | 18 | 32 | 27 | 27 | 30 | 29 |
| | 収縮 | 6 | 7 | 4 | 8 | 4 | 12 | 5 | 7 | 6 | 5 |
| | 髄外造血増加 | 2 | 5 | 0 | 2 | 0 | 5 | 8 | 5 | 8 | 4 |
| | 被膜線維化 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 被膜嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 血管壁鉍質沈着 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |

申請者注：申請者が Fisher 直接確率検定（両側）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 | | | | |
|-------------|-------------|----|----|-----|------|------|----|-----|-----|------|------|
| | 投与量 (ppm) | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 |
| 死亡・ 切迫殺 | 所見\検査動物数 | 29 | 29 | 22 | 24 | 18 | 32 | 27 | 27 | 30 | 29 |
| | うっ血 | 18 | 18 | 15 | 15 | 13 | 17 | 14 | 17 | 14 | 12 |
| | 髄外造血増加 | 6 | 2 | 3 | 1 | 0 | 7 | 11 | 7 | 10 | 9 |
| | 胆汁色素沈着 | 1 | 0 | 1 | 2 | 1 | 4 | 0 | 2 | 1 | 1 |
| | 限局性出血 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 2 |
| | 肝海綿状変性 | 6 | 6 | 8 | 4 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 類洞拡張/血管拡張 | 2 | 4 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 |
| | 肝外胆管拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 門脈血栓 | 1 | 1 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 限局性単核細胞浸潤 | 13 | 19 | 15 | 12 | 10 | 14 | 13 | 16 | 17 | 13 |
| | 非化膿性胆管周囲炎 | 27 | 28 | 19 | 24 | 16 | 26 | 23 | 23 | 22 | 18 |
| | 被膜下線維化/癒着 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 胆管増生 | 25 | 27 | 21 | 24 | 14 | 27 | 14* | 16* | 15** | 15* |
| | 胆管拡張 | 2 | 2 | 5 | 6 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 |
| | 胆管線維症 | 11 | 19 | 14 | 18* | 6 | 11 | 8 | 8 | 5 | 2* |
| | 好酸性/明細胞性細胞巣 | 13 | 8 | 7 | 4* | 7 | 5 | 9 | 7 | 12* | 8 |
| | 好塩基性細胞巣 | 9 | 5 | 5 | 3 | 4 | 11 | 10 | 10 | 13 | 10 |
| | 肝細胞空胞化巣/域 | 6 | 3 | 1 | 4 | 5 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| | 限局性肝細胞解離 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | 小葉中心性空胞化 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 |
| | 門脈周囲性空胞化 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | びまん性空胞化 | 7 | 6 | 6 | 3 | 3 | 5 | 5 | 5 | 4 | 2 |
| | 壊死 | 3 | 5 | 3 | 2 | 1 | 7 | 6 | 2 | 10 | 6 |
| | 梗塞葉 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 所見\検査動物数 | 29 | 29 | 22 | 24 | 18 | 32 | 27 | 27 | 30 | 29 |
| | うっ血 | 17 | 17 | 13 | 14 | 12 | 18 | 17 | 16 | 14 | 18 |
| | 血栓 | 0 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 嚢胞 | 2 | 4 | 8* | 5 | 4 | 1 | 2 | 2 | 1 | 6* | |
| 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | |
| 化膿性炎症 | 0 | 3 | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | |
| 慢性進行性腎症 | 29 | 29 | 22 | 23 | 16 | 29 | 21 | 23 | 23 | 27 | |
| 移行上皮過形成 | 18 | 20 | 16 | 12 | 12 | 28 | 27 | 24 | 28 | 27 | |
| 腎盂微小結石/鉍質沈着 | 11 | 10 | 5 | 8 | 3 | 30 | 27 | 26 | 29 | 25 | |
| 尿細管微小結石 | 0 | 1 | 1 | 2 | 1 | 4 | 2 | 0 | 1 | 8 | |

申請者注：申請者が統計検定を行った。

*: P < 0.05、**: P < 0.01 Fisher 直接確率検定 (両側)

表1〔非腫瘍性病変〕(続き)

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | | |
|------------|-----------|------------|----------|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|----|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | |
| 死亡・ 切迫殺 | 腎臓 | 所見\検査動物数 | 29 | 29 | 22 | 24 | 18 | 32 | 27 | 27 | 30 | 29 | |
| | | 腎盂炎 | 2 | 4 | 2 | 3 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | |
| | | 腎盂拡張 | 3 | 6 | 1 | 5 | 2 | 3 | 4 | 1 | 5 | 6 | |
| | | 腎乳頭壊死 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 尿細管拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | |
| | | 尿細管基底膜鉍質沈着 | 1 | 1 | 3 | 5 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | |
| | | 尿細管上皮過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | |
| | 精巣 | 所見\検査動物数 | 29 | 29 | 22 | 24 | 18 | — | — | — | — | — | |
| | | 片側性精子形成低下 | 2 | 4 | 2 | 0 | 0 | — | — | — | — | — | |
| | | 両側性精子形成低下 | 1 | 7 | 7* | 5 | 3 | — | — | — | — | — | |
| | | 片側性精子無形成 | 4 | 2 | 2 | 2 | 1 | — | — | — | — | — | |
| | | 両側性精子無形成 | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | — | — | — | — | — | |
| | | 鉍質沈着 | 4 | 3 | 2 | 3 | 0 | — | — | — | — | — | |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 2 | 7 | 9** | 5 | 4 | — | — | — | — | — | |
| | 間細胞過形成 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | — | — | — | — | — | | |
| | 卵巣 | 所見\検査動物数 | — | — | — | — | — | 32 | 27 | 27 | 30 | 29 | |
| | | 卵胞嚢胞 | — | — | — | — | — | 7 | 4 | 3 | 2 | 7 | |
| | | 髓質管状過形成 | — | — | — | — | — | 11 | 14 | 9 | 10 | 12 | |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | — | — | — | — | — | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | 最終 屠殺 | 脳 | 所見\検査動物数 | 21 | 2 | 2 | 11 | 32 | 18 | 13 | 10 | 6 | 21 |
| | | | 髄膜炎 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹側圧迫 | | | 0 | 1 | 1 | 7 | 8* | 7 | 9 | 9 | 5 | 6 | |
| 脳室拡張 | | | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 4 | |
| 下垂 体 | | 所見\検査動物数 | 21 | 2 | 8 | 11 | 32 | 18 | 21 | 18 | 16 | 21 | |
| | | うっ血 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 血管拡張/類洞拡張 | 5 | 2 | 7 | 11 | 18* | 12 | 19 | 17 | 15 | 19 | |
| | | 微小嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 4 | 1 | 2 | 1 | 2 | |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | | 限局性過形成 | 8 | 0 | 2 | 1 | 7 | 2 | 1 | 3 | 3 | 1 | |
| 副腎 皮質 | | 所見\検査動物数 | 21 | 5 | 5 | 6 | 32 | 18 | 18 | 13 | 16 | 21 | |
| | | うっ血 | 0 | 0 | 1 | 0 | 4 | 3 | 6 | 3 | 7 | 5 | |
| | | 血管拡張/類洞拡張 | 8 | 0 | 2 | 3 | 10 | 17 | 18 | 12 | 16 | 19 | |
| | | 血栓 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 11 | 15 | 7 | 13 | 11 | |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | |
| | 限局性空胞化 | 16 | 2 | 5 | 4 | 24 | 11 | 12 | 10 | 14 | 15 | | |

—: 該当なし

申請者注: 申請者が統計検定を行った。

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ Fisher 直接確率検定 (両側)

ただし最終屠殺動物については、肺、肝臓、腎臓、甲状腺のみ全群について実施した。その他の臓器は中間群で母集団が異なるため、対照群と 5000 ppm 群間でのみ実施し、中間群については実施していない。

表1〔非腫瘍性病変〕(続き)

| 検査 時期 | 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | | |
|----------|------------|--------------------|----|-----|------|------|-----------|----|-----|------|------|----|
| | | 投与量 (ppm) | | | | | 投与量 (ppm) | | | | | |
| | | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | |
| 最終 屠殺 | 副腎 皮質 | 所見\検査動物数 | 21 | 5 | 5 | 6 | 32 | 18 | 18 | 13 | 16 | 21 |
| | | 萎縮片側性 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 限局性肥大 | 11 | 1 | 5 | 3 | 13 | 10 | 14 | 12 | 14 | 15 |
| | | 限局性過形成 | 3 | 2 | 0 | 0 | 4 | 1 | 3 | 2 | 1 | 3 |
| | | 限局性壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 副腎 髄質 | 所見\検査動物数 | 21 | 5 | 5 | 5 | 32 | 18 | 11 | 12 | 15 | 21 |
| | | 限局性過形成 | 15 | 3 | 2 | 4 | 16 | 4 | 2 | 6 | 3 | 8 |
| | 甲状 腺 | 所見\検査動物数 | 21 | 21 | 28 | 26 | 32 | 18 | 23 | 23 | 20 | 21 |
| | | うっ血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 微小嚢胞 | 3 | 3 | 1 | 0 | 8 | 1 | 3 | 2 | 3 | 1 |
| | | 慢性炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | C細胞過形成 | 9 | 9 | 6 | 8 | 7 | 5 | 6 | 7 | 4 | 6 |
| | 肺 | 所見\検査動物数 | 21 | 21 | 28 | 26 | 32 | 18 | 23 | 23 | 20 | 21 |
| | | うっ血 | 6 | 5 | 5 | 8 | 7 | 1 | 7 | 6 | 5 | 5 |
| | | 出血 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 肺胞マクロファージ | 11 | 3* | 13 | 7 | 14 | 5 | 9 | 10 | 5 | 8 |
| | | 色素沈着マクロファージ | 0 | 0 | 1 | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | 鉍質沈着 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 異物 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 気管支/血管周囲リン パ球浸潤 | 21 | 21 | 28 | 26 | 32 | 18 | 23 | 23 | 20 | 21 |
| | | 限局性肺炎 | 3 | 4 | 6 | 6 | 7 | 5 | 1 | 5 | 1 | 4 |
| | | びまん性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 胸膜線維性肥厚(癒着) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 肺胞/細気管支過形成 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| | 心臓 | 所見\検査動物数 | 21 | 0 | 1 | 2 | 32 | 18 | 0 | 0 | 0 | 21 |
| | | 心房血栓症 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 進行性心筋症 | | 20 | 0 | 1 | 2 | 31 | 18 | 0 | 0 | 0 | 20 | |
| 脾臓 | 所見\検査動物数 | 21 | 1 | 1 | 3 | 32 | 17 | 0 | 0 | 2 | 21 | |
| | 髄外造血増加 | 3 | 1 | 0 | 1 | 2 | 5 | 0 | 0 | 2 | 3 | |
| | 被膜線維化 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 被膜嚢胞 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

申請者注：申請者が統計検定を行った。

*: P < 0.05 Fisher 直接確率検定 (両側)

ただし最終屠殺動物については、肺、肝臓、腎臓、甲状腺のみ全群について実施した。その他の臓器は中間群で母集団が異なるため、対照群と 5000 ppm 群間でのみ実施し、中間群については実施していない。

表1〔非腫瘍性病変〕(続き)

| 検査 時期 | 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-------------|-------------|----|----|-----|------|------|----|------|-----|------|------|
| | 投与量 (ppm) | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 |
| 最終 屠殺 | 所見\検査動物数 | 21 | 21 | 28 | 26 | 32 | 18 | 23 | 23 | 20 | 21 |
| | うっ血 | 0 | 1 | 4 | 3 | 5 | 0 | 1 | 5 | 1 | 0 |
| | 髄外造血増加 | 1 | 6 | 4 | 3 | 2 | 7 | 12 | 11 | 12 | 4 |
| | 限局性出血 | 1 | 0 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| | 肝海綿状変性 | 6 | 6 | 6 | 11 | 10 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 類洞拡張/血管拡張 | 1 | 3 | 6 | 4 | 2 | 4 | 7 | 7 | 5 | 4 |
| | 肝外胆管拡張 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 門脈血栓 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 限局性単核細胞浸潤 | 13 | 14 | 22 | 23* | 25 | 16 | 11** | 16 | 13 | 14 |
| | 非化膿性胆管周囲炎 | 19 | 21 | 28 | 26 | 32 | 16 | 17 | 17 | 18 | 21 |
| | 肉芽腫性炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 胆管増生 | 19 | 20 | 28 | 26 | 31 | 15 | 16 | 14 | 16 | 15 |
| | 胆管拡張 | 7 | 5 | 11 | 9 | 5 | 5 | 2 | 0* | 3 | 4 |
| | 胆管線維症 | 15 | 13 | 15 | 18 | 18 | 9 | 5 | 4* | 6 | 7 |
| | 好酸性/明細胞性細胞巢 | 19 | 19 | 26 | 23 | 32 | 17 | 22 | 18 | 17 | 18 |
| | 好塩基性細胞巢 | 6 | 5 | 15 | 11 | 8 | 10 | 13 | 13 | 16 | 10 |
| | 肝細胞空胞化巣/域 | 0 | 1 | 3 | 5 | 4 | 3 | 6 | 5 | 4 | 3 |
| | 限局性肝細胞解離 | 1 | 0 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | 門脈周囲性空胞化 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| | びまん性空胞化 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 壊死 | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | 所見\検査動物数 | 21 | 21 | 28 | 26 | 32 | 18 | 23 | 23 | 20 | 21 |
| | うっ血 | 2 | 3 | 6 | 6 | 7 | 0 | 5 | 6* | 5* | 3 |
| | 出血 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 血栓 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 嚢胞 | 4 | 6 | 5 | 7 | 12 | 0 | 1 | 0 | 4 | 2 | |
| 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 慢性進行性腎症 | 21 | 21 | 28 | 26 | 32 | 18 | 22 | 22 | 20 | 21 | |
| 移行上皮過形成 | 16 | 14 | 17 | 18 | 17 | 17 | 23 | 22 | 20 | 20 | |
| 腎盂微小結石/鉍質沈着 | 11 | 6 | 14 | 7 | 9 | 18 | 21 | 22 | 20 | 20 | |
| 尿細管微小結石 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | |
| 腎盂炎 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | |
| 腎盂拡張 | 1 | 2 | 1 | 4 | 1 | 2 | 2 | 3 | 1 | 3 | |
| 尿細管拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |

申請者注：申請者が統計検定を行った。

*: P < 0.05, **: P < 0.01 Fisher 直接確率検定 (両側)

ただし最終屠殺動物については、肺、肝臓、腎臓、甲状腺のみ全群について実施した。その他の臓器は中間群で母集団が異なるため、対照群と 5000 ppm 群間でのみ実施し、中間群については実施していない。

表1〔非腫瘍性病変〕(続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-----------|-----------|------------|----|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 |
| 最終屠殺 | 腎臓 | 所見\検査動物数 | 21 | 21 | 28 | 26 | 32 | 18 | 23 | 23 | 20 | 21 |
| | | 尿細管基底膜鉍質沈着 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 尿細管上皮過形成 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 精巣 | 所見\検査動物数 | 21 | 8 | 4 | 5 | 32 | — | — | — | — | — |
| | | 精子形成低下片側性 | 2 | 2 | 0 | 0 | 3 | — | — | — | — | — |
| | | 精子形成低下両側性 | 0 | 1 | 0 | 3 | 3 | — | — | — | — | — |
| | | 精子無形成片側性 | 0 | 4 | 4 | 1 | 3 | — | — | — | — | — |
| | | 精子無形成両側性 | 1 | 1 | 0 | 1 | 3 | — | — | — | — | — |
| | | 鉍質沈着 | 0 | 1 | 0 | 1 | 4 | — | — | — | — | — |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 2 | 1 | 3 | 7* | — | — | — | — | — |
| | | 精子肉芽腫 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | — | — | — | — | — |
| | 間細胞過形成 | 5 | 3 | 1 | 0 | 6 | — | — | — | — | — | |
| | 卵巣 | 所見\検査動物数 | — | — | — | — | — | 18 | 3 | 4 | 2 | 21 |
| | | 卵胞嚢胞 | — | — | — | — | — | 5 | 2 | 2 | 1 | 5 |
| | | 髓質管状過形成 | — | — | — | — | — | 9 | 2 | 3 | 1 | 9 |
| | | 線維化 | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 全動物 | 脳 | 所見\検査動物数 | 50 | 31 | 24 | 35 | 50 | 50 | 39 | 37 | 36 | 50 |
| | | うっ血 | 9 | 12 | 6 | 10 | 8 | 9 | 8 | 7 | 7 | 8 |
| | | 出血 | 2 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 4 | 1 |
| | | 化膿性炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 慢性炎症 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 髄膜炎 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腹側圧迫 | 15 | 18 | 11 | 17 | 15 | 32 | 25 | 35 | 28 | 25 |
| | 脳室拡張 | 10 | 1 | 7 | 3 | 7 | 15 | 8 | 13 | 10 | 8 | |
| | 下垂体 | 所見\検査動物数 | 50 | 31 | 30 | 35 | 50 | 50 | 48 | 45 | 46 | 50 |
| | | うっ血 | 10 | 8 | 6 | 9 | 9 | 2 | 4 | 2 | 4 | 5 |
| | | 血管拡張/類洞拡張 | 24 | 24 | 19 | 27 | 26 | 41 | 40 | 43 | 42 | 43 |
| | | 微小嚢胞 | 1 | 1 | 0 | 2 | 3 | 5 | 2 | 3 | 2 | 2 |
| | | 限局性壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 動脈炎/動脈周囲炎 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 限局性過形成 | 14 | 5 | 6 | 5 | 9 | 4 | 6 | 4 | 7 | 4 | | |
| 胚性細胞遺残 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |

—: 該当なし

申請者注: 申請者が統計検定を行った。

*: $P < 0.05$ Fisher 直接確率検定 (両側)

ただし最終屠殺動物および全動物については、肺、肝臓、腎臓、甲状腺のみ全群について実施した。その他の臓器は中間群で母集団が異なるため、対照群と 5000 ppm 群間でのみ実施し、中間群については実施していない。

表1〔非腫瘍性病変〕(続き)

| 検査 時期 | 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | | |
|-------------|----------|--------------------|----|-----|------|------|-----------|----|-----|------|------|----|
| | | 投与量 (ppm) | | | | | 投与量 (ppm) | | | | | |
| | | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | |
| 全動物 | 副腎 皮質 | 所見\検査動物数 | 50 | 34 | 27 | 30 | 50 | 50 | 45 | 40 | 46 | 50 |
| | | うっ血 | 17 | 16 | 14 | 11 | 16 | 21 | 18 | 19 | 24 | 21 |
| | | 血管拡張/類洞拡張 | 15 | 7 | 12 | 12 | 14 | 47 | 42 | 34 | 44 | 48 |
| | | 髄外造血 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 | 0 | 2 | 3 |
| | | 血栓 | 3 | 0 | 2 | 1 | 1 | 34 | 32 | 18 | 32 | 35 |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| | | 限局性空胞化 | 28 | 17 | 19 | 16 | 33 | 27 | 28 | 22 | 33 | 32 |
| | | 萎縮片側性 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | 限局性肥大 | 21 | 15 | 17 | 14 | 18 | 32 | 31 | 29 | 33 | 33 |
| | | 限局性過形成 | 6 | 4 | 1 | 1 | 4 | 4 | 6 | 5 | 6 | 7 |
| | | 限局性壊死 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 4 | 2 |
| | 広範囲壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| | 副腎 髄質 | 所見\検査動物数 | 50 | 34 | 27 | 29 | 49 | 50 | 38 | 38 | 45 | 50 |
| | | 限局性過形成 | 25 | 17 | 11 | 15 | 23 | 11 | 6 | 11 | 8 | 12 |
| | 甲状腺 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | | うっ血 | 15 | 12 | 10 | 10 | 12 | 9 | 10 | 11 | 8 | 8 |
| | | 微小嚢胞 | 6 | 3 | 2 | 0* | 10 | 2 | 3 | 2 | 4 | 3 |
| | | 急性炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 慢性炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | C細胞過形成 | 10 | 10 | 10 | 11 | 7 | 8 | 12 | 10 | 10 | 10 |
| | 肺 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | | うっ血 | 25 | 24 | 21 | 25 | 19 | 17 | 21 | 26 | 21 | 21 |
| | | 出血 | 0 | 2 | 2 | 1 | 0 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 |
| | | 肺泡マクロファージ | 22 | 11* | 21 | 17 | 20 | 12 | 20 | 18 | 15 | 13 |
| | | 色素沈着マクロファージ | 0 | 1 | 2 | 4 | 5 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | 鉍質沈着 | 1 | 3 | 1 | 4 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 |
| | | 血栓症 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | | 異物 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 2 | 1 | 3 |
| | | 気管支/血管周囲リン パ球浸潤 | 50 | 50 | 49 | 50 | 49 | 47 | 50 | 49 | 50 | 50 |
| | | 限局性肺炎 | 6 | 5 | 8 | 9 | 7 | 11 | 3* | 9 | 5 | 9 |
| | | びまん性肺炎 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 |
| | | 気管支肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胸膜線維性肥厚(癒着) | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 肺泡/細気管支過形成 | | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | |

申請者注：申請者が統計検定を行った。*：P < 0.05 Fisher 直接確率検定 (両側)

ただし全動物については、肺、肝臓、腎臓、甲状腺のみ全群について実施した。その他の臓器は中間群で母集団が異なるため、対照群と5000 ppm 群間でのみ実施し、中間群については実施していない。

表1〔非腫瘍性病変〕(続き)

| 検査 時期 | 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | | |
|-------------|----|-----------|----|-----|------|------|-----------|----|-----|------|------|-----|
| | | 投与量 (ppm) | | | | | 投与量 (ppm) | | | | | |
| | | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | |
| 全動物 | 心臓 | 所見\検査動物数 | 50 | 29 | 23 | 26 | 50 | 50 | 27 | 27 | 30 | 50 |
| | | 心房血栓症 | 3 | 0 | 4 | 2 | 2 | 1 | 3 | 0 | 1 | 1 |
| | | 房室弁敗血症性血栓 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 化膿性炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 進行性心筋症 | 45 | 27 | 22 | 24 | 45 | 45 | 23 | 24 | 21 | 45 |
| | | 心膜炎 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管鈣質沈着 | 2 | 3 | 2 | 5 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 3 |
| | | 鈣質沈着 | 1 | 2 | 2 | 3 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | | 限局性骨化生 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 脾臓 | 所見\検査動物数 | 50 | 30 | 23 | 27 | 50 | 49 | 27 | 27 | 32 | 50 |
| | | 収縮 | 6 | 7 | 4 | 8 | 4 | 12 | 5 | 7 | 6 | 5 |
| | | 髓外造血増加 | 5 | 6 | 0 | 3 | 2 | 10 | 8 | 5 | 10 | 7 |
| | | 被膜線維化 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 被膜嚢胞 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 血管壁鈣質沈着 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 肝臓 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | | うっ血 | 18 | 19 | 19 | 18 | 18 | 17 | 15 | 22 | 15 | 12 |
| | | 髓外造血増加 | 7 | 8 | 7 | 4 | 2 | 14 | 23 | 18 | 22 | 13 |
| | | 胆汁色素沈着 | 1 | 0 | 1 | 2 | 1 | 4 | 0 | 2 | 1 | 1 |
| | | 限局性出血 | 2 | 0 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | | 肝海綿状変性 | 12 | 12 | 14 | 15 | 15 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 類洞拡張/血管拡張 | 3 | 7 | 7 | 6 | 4 | 5 | 9 | 7 | 6 | 5 |
| | | 肝外胆管拡張 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 門脈血栓 | 1 | 1 | 3 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 限局性単核細胞浸潤 | 26 | 33 | 37* | 35 | 35 | 30 | 24 | 32 | 30 | 27 |
| | | 非化膿性胆管周囲炎 | 46 | 49 | 47 | 50 | 48 | 42 | 40 | 40 | 40 | 39 |
| | | 肉芽腫性炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 被膜下線維化/癒着 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 胆管増生 | 44 | 47 | 49 | 50* | 45 | 42 | 30* | 30* | 31* | 30* |
| | | 胆管拡張 | 9 | 7 | 16 | 15 | 7 | 7 | 3 | 2 | 4 | 4 |
| 胆管線維症 | 26 | 32 | 29 | 36 | 24 | 20 | 13 | 12 | 11 | 9* | | |
| 好酸性/明細胞性細胞巢 | 32 | 27 | 33 | 27 | 39 | 22 | 31 | 25 | 29 | 26 | | |
| 好塩基性細胞巢 | 15 | 10 | 20 | 14 | 12 | 21 | 23 | 23 | 29 | 20 | | |

申請者注：申請者が統計検定を行った。*：P < 0.05 Fisher直接確率検定(両側)

ただし全動物については、肺、肝臓、腎臓、甲状腺のみ全群について実施した。その他の臓器は中間群で母集団が異なるため、対照群と5000 ppm群間でのみ実施し、中間群については実施していない。

表1〔非腫瘍性病変〕(続き)

| 検査 時期 | 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | | |
|-------------|------------|-------------|----|-----|------|------|-----|----|-----|------|------|----|
| | 投与量 (ppm) | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | |
| 全 動 物 | 肝臓 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | | 肝細胞空胞化巣/域 | 6 | 4 | 4 | 9 | 9 | 6 | 8 | 6 | 5 | 4 |
| | | 限局性肝細胞解離 | 2 | 0 | 2 | 1 | 2 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 |
| | | 小葉中心性空胞化 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 |
| | | 門脈周囲性空胞化 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| | | びまん性空胞化 | 7 | 6 | 6 | 4 | 3 | 5 | 6 | 5 | 4 | 2 |
| | | 壊死 | 5 | 7 | 3 | 4 | 1 | 7 | 6 | 3 | 11 | 7 |
| | | 梗塞葉 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 腎臓 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | | うっ血 | 19 | 20 | 19 | 20 | 19 | 18 | 22 | 22 | 19 | 21 |
| | | 出血 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 血栓 | 0 | 1 | 1 | 4 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| | | 嚢胞 | 6 | 10 | 13 | 12 | 16* | 1 | 3 | 2 | 5 | 8* |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| | | 化膿性炎症 | 0 | 3 | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | | 慢性進行性腎症 | 50 | 50 | 50 | 49 | 48 | 47 | 43 | 45 | 43 | 48 |
| | | 移行上皮過形成 | 34 | 34 | 33 | 30 | 29 | 45 | 50 | 46 | 48 | 47 |
| | | 腎盂微小結石/鉍質沈着 | 22 | 16 | 19 | 15 | 12 | 48 | 48 | 48 | 49 | 45 |
| | | 尿細管微小結石 | 0 | 1 | 2 | 3 | 1 | 4 | 2 | 0 | 3 | 9 |
| | | 腎盂炎 | 3 | 5 | 2 | 4 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 3 |
| | | 腎盂拡張 | 4 | 8 | 2 | 9 | 3 | 5 | 6 | 4 | 6 | 9 |
| | | 腎乳頭壊死 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 尿細管拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| | 尿細管基底膜鉍質沈着 | 1 | 2 | 3 | 5 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | |
| | 尿細管上皮過形成 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | |
| | 精巣 | 所見\検査動物数 | 50 | 37 | 26 | 29 | 50 | - | - | - | - | - |
| | | 片側性精子形成低下 | 4 | 6 | 2 | 0 | 3 | - | - | - | - | - |
| | | 両側性精子形成低下 | 1 | 8 | 7 | 8 | 6 | - | - | - | - | - |
| | | 片側性精子無形成 | 4 | 6 | 6 | 3 | 4 | - | - | - | - | - |
| | | 両側性精子無形成 | 2 | 2 | 0 | 3 | 3 | - | - | - | - | - |
| | | 鉍質沈着 | 4 | 4 | 2 | 4 | 4 | - | - | - | - | - |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | 2 | 9 | 10 | 8 | 11* | - | - | - | - | - |
| | | 精子肉芽腫 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - |
| 間細胞過形成 | 7 | 5 | 2 | 2 | 7 | - | - | - | - | - | | |

- : 該当なし

申請者注 : 申請者が統計検定を行った。

* : P < 0.05 Fisher 直接確率検定 (両側)

ただし全動物については、肺、肝臓、腎臓、甲状腺のみ全群について実施した。その他の臓器は中間群で母集団が異なるため、対照群と5000 ppm 群間でのみ実施し、中間群については実施していない。

表1〔非腫瘍性病変〕（続き）

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-------------|-----------|-----------|---|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 |
| 全 動 物 | 卵 巣 | 所見\検査動物数 | — | — | — | — | — | 50 | 30 | 31 | 32 | 50 |
| | | 卵胞嚢胞 | — | — | — | — | — | 12 | 6 | 5 | 3 | 12 |
| | | 髓質管状過形成 | — | — | — | — | — | 20 | 16 | 12 | 11 | 21 |
| | | 線維化 | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 動脈炎/動脈周囲炎 | — | — | — | — | — | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |

—：該当なし

申請者注：申請者がFisher直接確率検定（両側）を実施したが、有意差は認められなかった。ただし全動物については、肺、肝臓、腎臓、甲状腺のみ全群について実施した。その他の臓器は中間群で母集団が異なるため、対照群と5000 ppm群間でのみ実施し、中間群については実施していない。

表 2 [腫瘍性病変]

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------|-------------|--------------------|----|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 |
| 52 週 | 下垂体 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | | 腺腫 (B) | 0 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 3 | 1 | 5* | 0 |
| | 甲状腺 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | | 濾胞細胞腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 空腸 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 9 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 精巣 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | - | - | - | - | - |
| | | 中皮腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - |
| | 子宮 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | - | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | | 子宮内膜間質ポリー プ (B) | - | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 乳腺 | 所見\検査動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | | 線維腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | | 腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 皮下 | 所見\検査動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 粘液肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 死亡・ 切迫殺 | 脳 | 所見\検査動物数 | 29 | 29 | 22 | 24 | 18 | 32 | 26 | 27 | 30 | 29 |
| | | 星状膠細胞腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 顆粒細胞腫 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下垂体 | 所見\検査動物数 | 29 | 29 | 22 | 24 | 18 | 32 | 27 | 27 | 30 | 29 | |
| | 腺腫 (B) | 21 | 20 | 11 | 16 | 9 | 24 | 17 | 22 | 25 | 20 | |
| | 癌 (M) | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 3 | 1 | 5 | 1 | 2 | |
| 副腎皮質 | 所見\検査動物数 | 29 | 29 | 22 | 24 | 18 | 32 | 27 | 27 | 30 | 29 | |
| | 腺腫 (B) | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | |
| 副腎髄質 | 所見\検査動物数 | 29 | 29 | 22 | 24 | 17 | 32 | 27 | 26 | 30 | 29 | |
| | 良性褐色細胞腫 (B) | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| | 悪性褐色細胞腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 甲状腺 | 所見\検査動物数 | 29 | 29 | 22 | 24 | 18 | 32 | 27 | 27 | 30 | 29 | |
| | C細胞腺腫 (B) | 2 | 1 | 3 | 0 | 0 | 4 | 1 | 1 | 6 | 3 | |
| | 濾胞細胞腺腫 (B) | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | |
| | 濾胞細胞癌 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | |
| | C細胞癌 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 上皮小体 | 所見\検査動物数 | 27 | 28 | 22 | 22 | 18 | 30 | 21 | 18 | 29 | 23 | |
| | 腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

- : 該当なし

申請者注 : 申請者が統計検定を行った。

* : P < 0.05 Fisher 直接確率検定 (片側)

表2〔腫瘍性病変〕(続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------|-----------------|-----------|----|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 |
| 死亡・ 切迫殺 | 肺 | 所見\検査動物数 | 29 | 29 | 22 | 24 | 18 | 32 | 27 | 27 | 30 | 29 |
| | | 血管肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肝臓 | 所見\検査動物数 | 29 | 29 | 22 | 24 | 18 | 32 | 27 | 27 | 30 | 29 |
| | | 肝細胞腺腫 (B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肝細胞癌 (M) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 胆管癌 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 腎臓 | 所見\検査動物数 | 29 | 29 | 22 | 24 | 18 | 32 | 27 | 27 | 30 | 29 |
| | | 腎腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | | 混合腫瘍 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | 十二指腸 | 所見\検査動物数 | 29 | 29 | 22 | 23 | 18 | 32 | 26 | 27 | 30 | 29 |
| | | 癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 空腸 | 所見\検査動物数 | 28 | 29 | 21 | 24 | 17 | 32 | 25 | 27 | 28 | 29 |
| | | 癌 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 脾臓 | 所見\検査動物数 | 29 | 29 | 22 | 24 | 18 | 32 | 27 | 27 | 30 | 29 |
| | | 島細胞腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| | 結腸 | 所見\検査動物数 | 29 | 29 | 22 | 24 | 18 | 32 | 27 | 27 | 29 | 29 |
| | | 癌 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 直腸 | 所見\検査動物数 | 29 | 29 | 21 | 24 | 18 | 32 | 27 | 27 | 29 | 28 |
| | | 平滑筋肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 精巣 | 所見\検査動物数 | 29 | 29 | 22 | 24 | 18 | - | - | - | - | - |
| 良性間細胞腫 (B) | | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | - | - | - | - | - | |
| 中皮腫 (M) | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - | |
| 前立腺 | 所見\検査動物数 | 29 | 28 | 22 | 24 | 18 | - | - | - | - | - | |
| | 腺癌 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - | |
| 卵巣 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | - | 32 | 27 | 27 | 30 | 29 | |
| | 黄体腫 (B) | - | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 良性顆粒膜/莢膜細胞腫 (B) | - | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 悪性顆粒膜/莢膜細胞腫 (M) | - | - | - | - | - | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 子宮 | 所見\検査動物 | - | - | - | - | - | 32 | 27 | 27 | 30 | 29 | |
| | 子宮内膜間質ポリープ (B) | - | - | - | - | - | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | 子宮内膜間質肉腫 (M) | - | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

- : 該当なし

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

表2〔腫瘍性病変〕(続き)

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------|-----------|-------------|----|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 |
| 死亡・ 切迫殺 | 腫 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | - | 32 | 27 | 27 | 30 | 29 |
| | | 扁平上皮癌 (M) | - | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 平滑筋肉腫 (M) | - | - | - | - | - | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 胸腺 | 所見\検査動物数 | 15 | 18 | 14 | 15 | 13 | 27 | 16 | 20 | 22 | 20 |
| | | 癌 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 乳腺 | 所見\検査動物数 | 3 | 3 | 4 | 4 | 1 | 32 | 27 | 27 | 29 | 29 |
| | | 線維腺腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 12 | 4 | 12 | 7 |
| | | 腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 5 | 6 | 5 | 8 | 5 |
| | 頭部 | 所見\検査動物数 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 線維肉腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ハーダー腺 | 所見\検査動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | ジンバル腺 | 所見\検査動物数 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | 癌 (M) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 胸腔 | 所見\検査動物数 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脂肪肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 腹腔 | 所見\検査動物数 | 3 | 4 | 6 | 4 | 2 | 8 | 3 | 4 | 6 | 1 |
| | | 神経線維肉腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | その他 皮膚 | 所見\検査動物数 | 12 | 15 | 8 | 7 | 1 | 13 | 13 | 11 | 7 | 8 |
| | | 角化棘細胞腫 (B) | 2 | 4 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 毛嚢上皮腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮乳頭腫 (B) | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 扁平上皮癌 (M) | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 皮下組織 | 所見\検査動物数 | 2 | 2 | 5 | 2 | 2 | 4 | 10 | 4 | 11 | 6 | |
| | 線維腫 (B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 脂肪腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | |
| | 軟骨肉腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 骨肉腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 粘液肉腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 線維肉腫 (M) | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

- : 該当なし

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

表2〔腫瘍性病変〕(続き)

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------|-----------|-----------------|----|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 |
| 死亡・ 切迫殺 | 血液 | 所見\検査動物数 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| | | 組織球性悪性リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | | リンパ球性悪性リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 顆粒球性白血病 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 最終屠殺 | 脳 | 所見\検査動物数 | 21 | 2 | 2 | 11 | 32 | 18 | 13 | 10 | 6 | 21 |
| | | 顆粒細胞腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 下垂体 | 所見\検査動物数 | 21 | 2 | 8 | 11 | 32 | 18 | 21 | 18 | 16 | 21 |
| | | 腺腫 (B) | 9 | 2 | 8 | 11 | 20 | 14 | 20 | 15 | 12 | 19 |
| | | 癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 |
| | 副腎皮質 | 所見\検査動物数 | 21 | 5 | 5 | 6 | 32 | 18 | 18 | 13 | 16 | 21 |
| | | 腺腫 (B) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | | 癌 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 副腎髄質 | 所見\検査動物数 | 21 | 5 | 5 | 5 | 32 | 18 | 11 | 12 | 15 | 21 |
| | | 良性褐色細胞腫 (B) | 4 | 0 | 1 | 3 | 5 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| | | 悪性褐色細胞腫 (M) | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 甲状腺 | 所見\検査動物数 | 21 | 21 | 28 | 26 | 32 | 18 | 23 | 23 | 20 | 21 |
| | | C細胞腺腫 (B) | 4 | 3 | 3 | 3 | 4 | 1 | 5 | 2 | 2 | 3 |
| | | 濾胞細胞腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| | | 濾胞細胞癌 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 5 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | C細胞癌 (M) | 1 | 0 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | 肝臓 | 所見\検査動物数 | 21 | 21 | 28 | 26 | 32 | 18 | 23 | 23 | 20 | 21 |
| | | 胆管腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肝細胞腺腫 (B) | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肝細胞癌 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 腎臓 | 所見\検査動物数 | 21 | 21 | 28 | 26 | 32 | 18 | 23 | 23 | 20 | 21 |
| | | 腎腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 混合腫瘍 (M) | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 前胃 | 所見\検査動物数 | 21 | 1 | 1 | 2 | 32 | 18 | 1 | 1 | 1 | 21 |
| | | 扁平上皮乳頭腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 膵臓 | 所見\検査動物数 | 21 | 1 | 0 | 3 | 32 | 18 | 1 | 0 | 0 | 21 |
| | | 島細胞腺腫 (B) | 4 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 島細胞癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腺房細胞癌 (M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

申請者注 : 申請者が Fisher 直接確率検定 (片側) を実施したが、有意差は認められなかった。ただし最終屠殺動物については、肺、肝臓、腎臓、甲状腺のみ全群について実施した。その他の臓器は中間群で母集団が異なるため、対照群と 5000 ppm 群間でのみ実施し、中間群については実施していない。

表 2 (腫瘍性病変) (続き)

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-------------|-------------|--------------------|----|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 |
| 最終 屠殺 | 腸間膜 リンパ節 | 所見\検査動物数 | 21 | 1 | 0 | 2 | 32 | 18 | 0 | 0 | 0 | 21 |
| | | 血管腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 精巣 | 所見\検査動物数 | 21 | 8 | 4 | 5 | 32 | — | — | — | — | — |
| | | 良性間細胞腫 (B) | 1 | 3 | 1 | 1 | 6 | — | — | — | — | — |
| | 卵巣 | 所見\検査動物数 | — | — | — | — | — | 18 | 3 | 4 | 2 | 21 |
| | | 間質腫瘍 (M) | — | — | — | — | — | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 子宮 | 所見\検査動物数 | — | — | — | — | — | 18 | 4 | 6 | 5 | 21 |
| | | 子宮内膜間質ポリー プ (B) | — | — | — | — | — | 1 | 1 | 4 | 2 | 1 |
| | 腫 | 所見\検査動物数 | — | — | — | — | — | 18 | 1 | 1 | 0 | 21 |
| | | ポリープ (B) | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 唾液腺 | 所見\検査動物数 | 20 | 0 | 0 | 1 | 32 | 18 | 0 | 0 | 0 | 21 |
| | | 癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 乳腺 | 所見\検査動物数 | 1 | 0 | 3 | 2 | 7 | 18 | 16 | 17 | 15 | 21 |
| | | 線維腺腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 8 | 10 | 9 | 6 | 12 |
| | | 腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 7 | 3 | 5 | 5 |
| | 包皮腺 | 所見\検査動物数 | 0 | 3 | 2 | 0 | 3 | — | — | — | — | — |
| | | 癌 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | — | — | — | — | — |
| | 頭部 | 所見\検査動物数 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 線維腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | その他 皮膚 | 所見\検査動物数 | 15 | 14 | 21 | 16 | 13 | 9 | 6 | 6 | 7 | 5 |
| 角化棘細胞腫 (B) | | 3 | 1 | 6 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| 扁平上皮乳頭腫 (B) | | 1 | 3 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 扁平上皮癌 (M) | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 皮下組織 | 所見\検査動物数 | 1 | 0 | 3 | 4 | 9 | 1 | 0 | 0 | 1 | 3 | |
| | 線維腫 (B) | 0 | 0 | 2 | 3 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 脂肪腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| | 神経線維腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 血管肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 陰核腺 | 所見\検査動物数 | — | — | — | — | — | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | 癌 (M) | — | — | — | — | — | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

— : 該当なし

申請者注 : 申請者が Fisher 直接確率検定 (片側) を実施したが、有意差は認められなかった。ただし最終屠殺動物については、肺、肝臓、腎臓、甲状腺のみ全群について実施した。その他の臓器は中間群で母集団が異なるため、対照群と 5000 ppm 群間でのみ実施し、中間群については実施していない。

表2〔腫瘍性病変〕(続き)

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-------------|-----------|---------------------|----|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 |
| 最終 屠殺 | 血液 | 所見\検査動物数 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| | | 混合型悪性リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 組織球性悪性リンパ 腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | リンパ球性悪性リン パ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 全 動 物 | 脳 | 所見\検査動物数 | 50 | 31 | 24 | 35 | 50 | 50 | 39 | 37 | 36 | 50 |
| | | 星状膠細胞腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 顆粒細胞腫 (M) | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 下垂体 | 所見\検査動物数 | 50 | 31 | 30 | 35 | 50 | 50 | 48 | 45 | 46 | 50 |
| | | 腺腫 (B) | 30 | 22 | 19 | 27 | 29 | 38 | 37 | 37 | 37 | 39 |
| | | 癌 (M) | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 3 | 2 | 5 | 3 | 3 |
| | 副腎皮質 | 所見\検査動物数 | 50 | 34 | 27 | 30 | 50 | 50 | 45 | 40 | 46 | 50 |
| | | 腺腫 (B) | 2 | 1 | 3 | 0 | 0 | 2 | 3 | 1 | 3 | 0 |
| | | 癌 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 副腎髄質 | 所見\検査動物数 | 50 | 34 | 27 | 29 | 49 | 50 | 38 | 38 | 45 | 50 |
| | | 良性褐色細胞腫 (B) | 5 | 2 | 3 | 4 | 7 | 2 | 0 | 1 | 2 | 2 |
| | | 悪性褐色細胞腫 (M) | 3 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 甲状腺 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | | C細胞腺腫 (B) | 6 | 4 | 6 | 3 | 4 | 5 | 6 | 3 | 8 | 6 |
| | | 濾胞細胞腺腫 (B) | 2 | 1 | 0 | 3 | 5 | 0 | 1 | 1 | 0 | 5* |
| | | 濾胞細胞癌 (M) | 1 | 0 | 1 | 0 | 7* | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| | | C細胞癌 (M) | 2 | 0 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | 上皮小体 | 所見\検査動物数 | 45 | 28 | 22 | 23 | 47 | 45 | 21 | 18 | 29 | 41 |
| | | 腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 肺 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| 血管肉腫 (M) | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 肝臓 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | |
| | 胆管腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | 肝細胞腺腫 (B) | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 肝細胞癌 (M) | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 胆管癌 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

申請者注 : 申請者が統計検定を行った。

* : $P < 0.05$ Fisher 直接確率検定 (片側)

ただし最終屠殺動物および全動物については、肺、肝臓、腎臓、甲状腺のみ全群について実施した。その他の臓器は中間群で母集団が異なるため、対照群と 5000 ppm 群間でのみ実施し、中間群については実施していない。

表2〔腫瘍性病変〕(続き)

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-------------|-----------------|-------------|----|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 |
| 全 動 物 | 腎臓 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | | 腎腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腎腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | | 混合腫瘍 (M) | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | 前胃 | 所見\検査動物数 | 50 | 30 | 23 | 26 | 50 | 50 | 28 | 28 | 30 | 50 |
| | | 扁平上皮乳頭腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 十二指腸 | 所見\検査動物数 | 50 | 29 | 22 | 24 | 50 | 50 | 26 | 27 | 30 | 50 |
| | | 癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 空腸 | 所見\検査動物数 | 49 | 29 | 21 | 24 | 49 | 50 | 25 | 27 | 28 | 50 |
| | | 癌 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 膵臓 | 所見\検査動物数 | 50 | 30 | 22 | 27 | 50 | 50 | 28 | 27 | 30 | 50 |
| | | 島細胞腺腫 (B) | 4 | 0 | 0 | 1 | 3 | 1 | 1 | 0 | 1 | 3 |
| | | 島細胞癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腺房細胞癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 結腸 | 所見\検査動物数 | 50 | 30 | 22 | 24 | 50 | 50 | 27 | 27 | 29 | 50 |
| | | 癌 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 直腸 | 所見\検査動物数 | 50 | 29 | 21 | 24 | 50 | 50 | 27 | 27 | 29 | 49 |
| | | 平滑筋肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 腸間膜 リンパ節 | 所見\検査動物数 | 50 | 30 | 22 | 24 | 50 | 49 | 26 | 26 | 30 | 50 |
| | | 血管腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 精巣 | 所見\検査動物数 | 50 | 37 | 26 | 29 | 50 | — | — | — | — | — |
| | | 良性間細胞腫 (B) | 1 | 5 | 2 | 2 | 6 | — | — | — | — | — |
| | | 中皮腫 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | — | — | — | — | — |
| 前立腺 | 所見\検査動物数 | 50 | 29 | 22 | 28 | 50 | — | — | — | — | — | |
| | 腺癌 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | — | — | — | — | — | |
| 卵巣 | 所見\検査動物数 | — | — | — | — | — | 50 | 30 | 31 | 32 | 50 | |
| | 黄体腫 (B) | — | — | — | — | — | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 良性顆粒膜/莢膜細胞腫 (B) | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 悪性顆粒膜/莢膜細胞腫 (M) | — | — | — | — | — | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | 間質腫瘍 (M) | — | — | — | — | — | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

— : 該当なし

申請者注 : 申請者が Fisher 直接確率検定 (片側) を実施したが、有意差は認められなかった。ただし全動物については、肺、肝臓、腎臓、甲状腺のみ全群について実施した。その他の臓器は中間群で母集団が異なるため、対照群と 5000 ppm 群間でのみ実施し、中間群については実施していない。

表2〔腫瘍性病変〕（続き）

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-------------|------------|--------------------|----|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 |
| 全 動 物 | 子宮 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | - | 50 | 31 | 33 | 35 | 50 |
| | | 子宮内膜間質ポリー プ (B) | - | - | - | - | - | 1 | 2 | 4 | 2 | 1 |
| | | 子宮内膜間質肉腫 (M) | - | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| | 膺 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | - | 50 | 28 | 28 | 30 | 50 |
| | | ポリープ (B) | - | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 扁平上皮癌 (M) | - | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 平滑筋肉腫 (M) | - | - | - | - | - | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 唾液腺 | 所見\検査動物数 | 48 | 29 | 22 | 24 | 50 | 50 | 27 | 27 | 30 | 50 |
| | | 癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 胸腺 | 所見\検査動物数 | 32 | 18 | 14 | 15 | 41 | 37 | 16 | 20 | 23 | 35 |
| | | 癌 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 乳腺 | 所見\検査動物数 | 4 | 3 | 7 | 6 | 8 | 50 | 43 | 44 | 44 | 50 |
| | | 線維腺腫 (B) | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 16 | 22 | 13 | 18 | 19 |
| | | 腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| | | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 10 | 13 | 8 | 13 | 10 |
| | 包皮腺 | 所見\検査動物数 | 0 | 7 | 5 | 1 | 3 | - | - | - | - | - |
| | | 癌 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - |
| | 頭部 | 所見\検査動物数 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | 線維腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線維肉腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 扁平上皮癌 (M) | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| ハーダー腺 | 所見\検査動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | 扁平上皮癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| ジンバル腺 | 所見\検査動物数 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | |
| | 癌 (M) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 胸腔 | 所見\検査動物数 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 脂肪肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 腹腔 | 所見\検査動物数 | 5 | 4 | 9 | 7 | 7 | 10 | 6 | 7 | 8 | 3 | |
| | 神経線維肉腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

- : 該当なし

申請者注：申請者が Fisher 直接確率検定（片側）を実施したが、有意差は認められなかった。ただし全動物については、肺、肝臓、腎臓、甲状腺のみ全群について実施した。その他の臓器は中間群で母集団が異なるため、対照群と 5000 ppm 群間でのみ実施し、中間群については実施していない。

表 2 [腫瘍性病変] (続き)

| 検査 時期 | 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | | |
|-------------|-----------|-----------------|----|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|-----|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | 0 | 40 | 200 | 1000 | 5000 | |
| 全 動 物 | その他 皮膚 | 所見\検査動物数 | 27 | 29 | 29 | 23 | 14 | 22 | 19 | 17 | 14 | 13 | |
| | | 角化棘細胞腫 (B) | 5 | 5 | 8 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | |
| | | 毛嚢上皮腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 扁平上皮乳頭腫 (B) | 3 | 5 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 扁平上皮癌 (M) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 基底細胞癌 (M) | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 皮下組織 | 所見\検査動物数 | 3 | 2 | 8 | 6 | 11 | 5 | 10 | 4 | 12 | 9 | |
| | | 線維腫 (B) | 0 | 1 | 2 | 3 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 脂肪腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | |
| | | 神経線維腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 血管肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 軟骨肉腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 骨肉腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 粘液肉腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 陰核腺 | 所見\検査動物数 | — | — | — | — | — | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | |
| | | 癌 (M) | — | — | — | — | — | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 血液 | 所見\検査動物数 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 3 | 0 | |
| | | 混合型悪性リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 組織球性悪性リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | |
| | | リンパ球性悪性リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | | 顆粒球性白血病 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| | 合 計 | 検査動物数 | | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | |
| | | 腫瘍数 | 良性 | 60 | 48 | 51 | 50 | 63 | 68 | 75 | 61 | 74 | 82 |
| | | | 悪性 | 14 | 14 | 12 | 13 | 16 | 28 | 23 | 18 | 26 | 22 |
| | | 腫瘍総数 | | 74 | 62 | 63 | 63 | 79 | 96 | 98 | 79 | 100 | 104 |
| | | 担腫瘍動物数 | 良性 | 41 | 32 | 32 | 37 | 40 | 41 | 44 | 44 | 48 | 47 |
| | | | 悪性 | 14 | 14 | 12 | 12 | 12 | 25 | 21 | 17 | 21 | 20 |
| 担腫瘍動物数 | | 43 | 41 | 37 | 40 | 41 | 46 | 47 | 49 | 50 | 48 | | |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

— : 該当なし

申請者注 : 申請者が Fisher 直接確率検定 (片側) を実施したが、有意差は認められなかった。ただし全動物については、肺、肝臓、腎臓、甲状腺のみ全群について実施した。その他の臓器は中間群で母集団が異なるため、対照群と 5000 ppm 群間でのみ実施し、中間群については実施していない。