

(資料 原体-7)

(6) 90日間反復経口投与毒性

1) ラットを用いた混餌投与による90日間反復経口投与毒性試験

試験機関:

報告書作成年: 2000年 [GLP対応]

検体純度:

供試動物: Wistar (AF)系ラットRJ:WI (IOPS AF)、1群雌雄各10匹

開始時 6~7週齢、体重 雄 243~280g、雌 174~203g

投与期間: 90日間 (1997年9月10日~1997年12月11日)

投与方法: 検体を微粉末に粉碎して、0、5、20、500および2500ppmの濃度で飼料に混入し、90日間にわたり随時摂食させた。検体を混入した飼料は約3週間毎に調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日2回観察した。

2500ppm群雌雄に立毛、運動活性の増加ないし減少が認められた。また、接触に対する過敏性が対照群を含む全群にときどき認められた。

投与終了時の死亡率を下表に示す。

投与群 (ppm)		0	5	20	500	2500
死亡率 (%)	雄	0	0	0	10	80
	雌	0	10	0	30	0

2500ppm群雄8匹、500ppm群雄1匹および雌3匹、5ppm群雌1匹に切迫屠殺または死亡が認められた。2500ppm群および500ppm群で認められた死亡例はいずれも肝臓の病変を伴った出血性病変を呈し、投与に関連していると考えられた。

一方500ppm群雌3匹のうち1匹は採血のための麻酔後に死亡した。残る2匹のうち1匹は肺炎を呈していた。もう1匹は体重増加が全く認められず、病理組織学的検査では胃に潰瘍や粘膜下の炎症などが認められた。5ppm群雌1匹は胃に潰瘍や粘膜びらんなどが認められた。これらの例では死亡した雄の動物に共通して見られた肝臓の病変が認められなかったことから、投与に関連した死亡ではなく偶発的なものと考えられた。

申請者注:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

体重変化；投与開始日、投与期間中毎週1回および剖検前に測定した。

2500ppm群雄では投与開始後5週間、雌では1週間平均体重に对照群と比較して有意な減少が認められた。500、20および5ppm群では影響が認められなかった。

摂餌量；毎週測定した。

2500ppm群雄で投与後3週間、雌では1週間、对照群と比較して有意な減少が認められた。500、20および5ppm群では对照群と同様であった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量(mg/kg/日)は以下のとおりであった。

投与群(ppm)	5	20	500	2500
雄	0.296	1.174	30.484	154.746
雌	0.373	1.503	37.567	187.867

血液学的検査；投与後85、86または87日目に全群の生存動物について一晚絶食後、眼窩後方静脈叢から採血し、以下の項目を検査した。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、白血球数、白血球百分率、血小板数、プロトロンビン時間。

对照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	5	20	500	2500①	5	20	500	2500
ヘモグロビン				93			↓93	↓89
ヘマトクリット				97			↓95	↓92
MCV			↓95	94			↓93	↓90
MCH			↓94	91			↓91	↓88
MCHC	↓98			95				↓97
血小板数				128				↑122
プロトロンビン時間			↑144	265				
リンパ球	↓80	↓80	↓80	73				

↑ ↓ : P < 0.05, ↑ ↓ : P < 0.01 Dunnettの検定またはMann-Whitneyの検定

① : 2500ppm群の雄では、生存数が少なかったため統計的分析を実施しなかった。

表中の数字は変動の目安として对照群を100とした場合の値を表したものの。

2500ppm群雌雄に血小板数の増加、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHCの減少が認められた。500ppm群雌雄にMCV、MCH、同群雌にヘモグロビン、ヘマトクリットの減少が認められた。2500および500ppm群の雄でプロトロンビン時間の延長が認められた。5ppm群雄にMCHCの減少が認められたが、用量との関連は認められないことから毒性学的意義はないと考えられた。20ppm群では影響は認められなかった。

なお、雄の全投与群にリンパ球数の減少が認められたが、背景データの平均値とほぼ同等であった。2500ppm群では、胸腺、リンパ節および脾臓にリンパ球数減少に関連すると考えられる病変が認められたことから投与の影響は否定できないものと考えられた。5、20および500ppm群では、上述の病変は認められず、リンパ球数の割合に有意差は認められなかった。明確な用量相関性も認められず、对照群の数値がわずかに高かったために、統計学的有意差が認められたものと考えられ、これらの変動には毒性学的な意味はないと考えられた。

申請者注：

血液生化学検査；投与後85、86または87日目に全群の生存動物について一晩絶食後、眼窩後方静脈叢から採血し、以下の項目の検査をした。

総ビリルビン、血糖、尿素、クレアチニン、総タンパク、アルブミン、総コレステロール、トリグリセリド、塩素、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALAT)、アルカリホスファターゼ(AP)。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄				雌			
	5	20	500	2500 ^①	5	20	500	2500
投与群(ppm)								
総タンパク			↑108	121			↑119	↑125
血糖							↑134	
AP							↓58	↓66
総コレステロール				144			↑214	↑333
トリグリセリド				111				↑141
塩素							↓97	↓96
カルシウム			↑104	111			↑106	↑109
カリウム				109				↑108
ALAT				256				

↑ ↓ : P < 0.05, ↑ ↓ : P < 0.01 Dunnettの検定またはMann-Whitneyの検定

① : 2500ppm群の雄では、生存数が少なかったため統計的分析を実施しなかった。

表中の数字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。

2500ppm群雌雄に総タンパク、総コレステロール、トリグリセリド、カルシウムおよびカリウムの増加、同群雄でアラニンアミノトランスフェラーゼの増加、500ppm群雌雄に総タンパクおよびカルシウムの増加、同群雌で血糖および総コレステロールの増加、2500および500ppm群の雌にアルカリホスファターゼおよびクロールの減少が認められた。

尿 検 査；投与後91、92、93または94日目に全群の全生存動物から一夜尿を採取し、以下の項目について検査した。

外観、尿量、pH、屈折率、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、タンパク、尿沈査。

投与に関連した変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

ホルモン検査；投与後2、6および13週目に全群の生存動物について一晩絶食後眼窩後方静脈叢から採血し、以下の項目を検査した。

トリヨードサイロニン(T3)、サイロキシシン(T4)および甲状腺刺激ホルモン(TSH)。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄							
	5		20		500		2500	
投与群 (ppm)	5	20	500		2500			
検査時期(週)			2	6	13	2	6	13
T3								↑ 165
T4			↓79	↓78	↓ 81	↓56	↓54	↓60
T S H			↑198	↑220	↑181	↑205	↑300	↑ 196

性 別	雌							
	5		20		500		2500	
投与群 (ppm)	5	20	500		2500			
検査時期(週)			2	6	13	2	6	13
T3							↑151	↑173
T4				↓77			↓75	
T S H			↑158	↑158		↑202	↑260	↑225

↑ ↓ : P < 0.05、↑ ↓ : P < 0.01 Dunnettの検定またはMann-Whitneyの検定
表中の数字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。

2500ppm群および500ppm群雌雄にTSHの増加、2500ppm群雌雄にT3の増加、2500および500ppm群雌雄にT4の減少が各検査時期に認められた。

20および5ppm群ではいずれの検査時期にも影響は認められなかった。

眼科検査；投与開始前に全群、12週目に対照群と2500ppm群の全生存動物を検査した。

投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；投与後91、92、93または94日目に全生存動物の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、卵巣、下垂体、前立腺、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺（上皮体を含む）、子宮。対の臓器は併せて計測した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		5	20	500	2500 ^⓪	5	20	500	2500
肝臓	絶対重量			↑157	257			↑196	↑292
	対体重比			↑148	267			↑200	↑297
甲状腺	絶対重量			↑148	162			↑144	↑156
	対体重比			↑141	170			↑143	↑157
心臓	絶対重量			↑118	116				
	対体重比								↑115
腎臓	絶対重量			↑110					
	対体重比								
脳	絶対重量								
	対体重比								↓96
副腎	絶対重量							↑120	↑127
	対体重比								↑132
卵巣	絶対重量								
	対体重比								↑122

↑ ↓ : P < 0.05, ↑↓ : P < 0.01 Dunnettの検定またはMann-Whitneyの検定

⓪ : 2500ppm群の雄では、生存数が少なかったため統計的分析を実施しなかった。

表中の数字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。

500ppmおよび2500ppm群の雌雄で、肝臓および甲状腺の絶対および対体重比に有意な増加が認められ、投与に関連した変化と考えられた。2500および500ppm群の雌で副腎、雄で心臓の重量増加が認められたが、病理組織学的変化は認められなかったことから、投与の影響とは考えられなかった。その他散見された有意差は偶発的なもので投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡および投与終了時の全生存動物について剖検を行った。

主な病変が認められた動物数を下表に示す。

性別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	5	20	500	2500	0	5	20	500	2500
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	肥大				6	10				6	9
	暗色化				7	9				8	10
甲状腺	肥大				1	3				3	3
腎臓	暗色化		1	1	4	9				7	10

2500および500ppm群雌雄に肝臓肥大および暗色化が認められた。同群雌雄に腎臓の暗色化が認められた。2500ppm群雌雄、500ppm群雌雄に甲状腺の肥大が認められた。その他投与に関連した肉眼的変化は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物から以下の臓器および組織を採取し、10%中性緩衝ホルマリン中に固定し、パラフィン包埋した。

副腎、膵臓、大動脈、下垂体、脳、前立腺、十二指腸、盲腸、直腸、結腸、回腸、空腸、唾液腺(顎下腺)、坐骨神経、精囊、骨格筋、関節面(大腿骨-頸骨)、皮膚、脊髄(頸部、胸部、腰部)、心臓、脾臓、胸骨および骨髄、胃、腎臓、肝臓、胸腺、肺、甲状腺(上皮小体を含む)、喉頭、舌、リンパ節、気管、乳腺、膀胱、食道、子宮、卵巣、陰および肉眼的病部。

眼、視神経、ハーダー腺、精巢上体および精巢はDavidson液で固定した。

また大腿骨骨髓塗抹標本を作成したが、検査はしなかった。

対照群、2500および500ppm群の全動物および死亡動物について、全臓器の病理組織学的検査を行った。20および5ppm群では肝臓、肺、精巢、精巢上体、副腎、甲状腺、腎臓および異常組織について検査した。

主な病変が認められた動物数を下表に示す。

性別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	5	20	500	2500	0	5	20	500	2500
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	肝細胞肥大(全体)	0	0	0	1	7**	0	0	0	3	4
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	8***	2	0	0	0	5*	6*
	黄褐色色素沈着	0	0	0	0	5*	0	0	0	3	8***
	肝細胞壊死	1	4	1	3	9**	1	2	0	1	2
	単細胞壊死	0	0	0	0	2	1	0	0	2	0
甲状腺	濾胞上皮細胞肥大/過形成	0	1	3	10***	7***	0	0	0	8***	10***
腎臓	黄褐色色素沈着	3	5	1	5	7	3	3	3	4	10**

* : P<0.05、** : P<0.01、*** : P<0.001 Fisherの直接確率検定

2500および500ppm群雌雄に肝細胞肥大、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大/過形成が認められた。また、2500ppm群雌雄の肝臓および腎臓に黄褐色色素沈着、2500ppm群雄に肝細胞壊死の増加が認められた。雄の20および5ppm群に認められた濾胞上皮細胞肥大/過形成は軽微な変化であり、統計学的有意差も認められなかったことから、毒性学的有意性はないものと考えられた。なお、甲状腺重量および甲状腺ホルモンに変化は認められなかった。

以上の結果、2500ppm群雄に死亡、雌雄に立毛、運動活性の変動、接触に対する過敏性、体重増加抑制、摂餌量減少、血液学的には血小板数の増加、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCHおよびMCHCの減少、雄にプロトロンビン時間の延長、リンパ球数の減少、血液生化学的には総タンパク、総コレステロール、トリグリセリド、カルシウム、カリウムの増加、TSH、T3の増加、T4の減少、肝臓および甲状腺重量増加および肥大が認められ、病理組織学的に肝細胞肥大、甲状腺濾胞上皮細胞肥大/過形成が認められた。

500ppm群雄に死亡、雌雄にMCV、MCHの減少、総タンパクおよびカルシウムの増加、肝臓および甲状腺の重量増加および肥大、病理組織学的に肝細胞肥大、甲状腺濾胞上皮細胞肥大/過形成が認められた。20ppm群では投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも20ppm(雄 1.2mg/kg/日、雌 1.5mg/kg/日)と判断された。

(資料 原体-8)

2) イヌを用いた混餌投与による90日間反復経口投与毒性試験

試験機関:

報告書作成年: 2001年 [GLP対応]

検体純度:

供試動物: ビーグル犬、1群雌雄各4匹

開始時5~6ヶ月齢、体重 雄6.1~7.9kg、雌4.7~6.6kg

投与期間: 90日間投与 (1998年9月16日~1998年12月17日)

投与方法: 検体を微粉末に粉砕して、0、30、90および200ppmの濃度で飼料に混入し、90日間にわたって随時摂食させた。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日1回観察した。

200ppm群の雌1例は投与後24日目に瀕死状態となり切迫屠殺した。

症状として血便、下痢、被毛の汚れ、虚脱、振せんおよび流涎の増加が認められた。その他の群では、死亡は認められず、一般状態の変化も認められなかった。

体重変化; 毎週1回および剖検前に測定した。

200ppm群雌雄に体重増加抑制が認められ、雄で統計学的有意差が認められた。

90ppm群雄に体重抑制がみられたが、有意差は認められなかった。90ppm群雌および30ppm群雌雄に投与の影響は認められなかった。

平均体重および体重増加量を下表に示す。

性	雄				雌			
	0	30	90	200	0	30	90	200
投与群 (ppm)	0	30	90	200	0	30	90	200
平均体重 (g)	9463.5	9207.0	8278.5	6970.7**	6784.7	7099.7	6824.7	6716.0
増加量 (g/日)	24.4	23.8	13.8	-0.6**	15.3	17.1	13.8	8.23

** : $P \leq 0.01$ Dunnettの検定/Mann-Whitneyの検定

摂餌量; 摂餌量は、投与開始前の4日間および投与期間中は毎日測定し、週毎の平均摂餌量を計算した。

200ppm群の雄で投与開始から5週間軽度の減少が見られたが、統計学的有意差は認められなかった。

検体摂取量；1日当たりの平均検体摂取量(mg/kg/日)を表に示す。

投与群(ppm)	30	90	200
雄	1.0	3.2	7.6
雌	1.1	3.6	8.5

血液学的検査；投与開始前、投与後7および13週目に全生存動物の頸静脈から採血し、以下の項目を検査した。

赤血球数、ヘモグロビン量、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濃度、白血球数、白血球百分率、血小板数、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。

対照群と比較し統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性	雄						雌					
	30		90		200		30		90		200	
投与群(ppm)	30		90		200		30		90		200	
検査時期(週)	7	13	7	13	7	13	7	13	7	13	7	13
好中球百分率							↑103		↑113			
好中球数									↑115			
リンパ球百分率							↓99		↓82			

↑↓: $P \leq 0.05$, ↑↓: $P \leq 0.01$ Dunnettの検定またはMann-Whitneyの検定
数字は対照群を100とした場合の値を示す。

30および90ppm群雌に、白血球百分率に統計学的有意差が認められたが、総白血球数に変化が認められず、1測定時期のみに見られ、200ppm群では認められていないことから、偶発的なものであると考えられた。
他に毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

血液生化学検査；血液学検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目を検査した。

総ビリルビン、血糖、尿素、クレアチニン、総タンパク、アルブミン、A/G比、総コレステロール、トリグリセリド、塩素、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALAT)、アルカリホスファターゼ(AP)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性	雄						雌					
	30		90		200		30		90		200	
投与群(ppm)	30		90		200		30		90		200	
検査時期(週)	7	13	7	13	7	13	7	13	7	13	7	13
アルカリホスファターゼ*											↑154	↑191

↑↓: $P \leq 0.05$ Dunnettの検定またはMann-Whitneyの検定
数字は対照群を100とした場合の値を示す。

200ppm群雌の7および13週目にアルカリホスファターゼの有意な増加が認められた。

尿 検 査；投与開始前および投与後7および13週目に全動物から一晚採尿し、以下の項目を検査した。

外観、pH、屈折率、グルコース、ビリルビン、ケトン体、潜血、蛋白、
ウロビリノーゲンおよび尿沈渣。

投与の影響による変化は認められなかった。

ホルモン検査；投与開始前、投与後2および13週目に全生存動物の頸静脈から採血し、血漿を分離し、冷凍保存して以下の項目を検査した。

サイロキシン(T4)、トリヨードサイロニン(T3)および甲状腺刺激ホルモン(TSH)。

サイロキシンおよびトリヨードサイロニンは、全群雌雄とも投与に関連した変化は認められなかった。

TSHは分析前の試料を長く保存したため、活性が失われデータが得られなかった。

眼科学的検査；馴化期間中および投与期間終了時に眼科学的検査を行った。

投与による影響は認められなかった。

臓器重量；試験終了時に全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定した。

脳、心臓、肝臓、下垂体、脾臓、腎臓、副腎、胸腺、甲状腺、精巣上体、
前立腺、精巣、卵巣、子宮。

対の臓器は併せて計測した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性		雄			雌		
投与群 (ppm)		30	90	200	30	90	200
前立腺	絶対重量	∩41	∩27	∩17			
	対体重比	∩42	∩34	∩23			
	対脳重比	∩41	∩27	∩18			
精 巢	絶対重量		↓ 59	∩44			
	対体重比		↓ 58	∩44			
	対脳重比	↓ 68					
胸 腺	絶対重量			↓ 32			
	対体重比			↓ 31			
	対脳重比						
脳	絶対重量						
	対体重比			↑ 130			

↑ ↓ : $P \leq 0.05$ 、∩∩ : $P \leq 0.01$ Dunnettの検定またはMann-Whitneyの検定
数字は対照群を100とした場合の値を示す。

全投与群の前立腺、200および90ppm群の精巣では統計学的に有意な減少が認められた。また、200ppm群雄では、胸腺の有意な減少が認められた。これらの変化は最終体重の減少と関連していると考えられた。

30ppm群雄で認められた前立腺重量の減少では病理組織学的変化が認められなかった。本試験における投与期間は動物の生殖器官の成長および成熟期間と一致することから、毒性学的に意義のない成長遅延によるものと考えられた。雌ではいずれの臓器重量にも有意差は認められなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡および試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

200ppm群雌1例の切迫屠殺動物では、顕著な痩身が認められ、投与に関連した変化と考えられた。

200ppm群雄1例に精巣および前立腺の小型化が認められ、別の1例に顕著な痩身が認められた。

その他投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。

病理組織学検査；全動物から以下の臓器/組織を採取し、病理組織学的検査を行った。

副腎、脾臓、大腿骨関節、大動脈、下垂体、脳、前立腺、下顎唾液腺、胸骨および骨髄、座骨神経、骨格筋、精巣上体、皮膚、食道、脊髄(頸部、中胸部、腰部)、眼球および視神経、脾臓、胆嚢、胃、心臓、精巣、腸(十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸)、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、腎臓、舌、喉頭、気管、肝臓、膀胱、肺、子宮(子宮頸管を含む)、リンパ節(下顎、腸管膜)、膈、乳腺、卵巣。また大腿骨骨髄塗抹標本を作成したが、検査はしなかった。

認められた主な病変を下表に示す。

性		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	30	90	200	0	30	90	200
臓器 所見\検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
肝 臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	2	1	0	0	0	0
	グリコーゲン枯渇	0	0	0	1	0	0	0	2
胸 腺	萎縮	1	0	2	4	0	0	0	3
精 巣	未成熟	4	4	4	4				
精巣上体	無精子	0	1	1	2				
	精子減少	1	2	2	1				
前立腺	未成熟	0	1	3	4				
	前立腺炎	1	0	0	0				

200ppm群の雄1例および雌2例にグリコーゲン枯渇、200ppm群の雄1例および90ppm群の雄2例に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

200ppm群雌雄および90ppm群雄に、胸腺の萎縮が認められた。雄の対照群を含む全投与群の精巣の未成熟、200および90ppm群の前立腺の未成熟が認められた。

以上の結果、200ppm群雌1例に死亡、同群雌雄、90ppm群雄に体重増加抑制、200ppm群雌にアルカリホスファターゼの増加、200および90ppm群雄に前立腺、精巣重量の減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも30ppm (雄 1.0mg/kg/日、雌 1.1mg/kg/日)であると判断された。

(資料 原体-9)

(7) 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた混餌投与による90日間反復経口投与神経毒性試験

試験機関：

報告書作成年：2001年 [GLP対応]

検体純度：

供試動物：Crl:CD BR ラット、1群雌雄各10匹、

開始時約7週齢、体重 雄182~197g、雌133g~152g

投与期間：90日間（1999年1月18日~1999年4月19日）

投与方法：検体を0、20、100および400ppmの濃度で飼料に混入し、13週間にわたって随時
摂食させた。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

死亡率；生死を毎日観察した。

死亡例は認められなかった。

一般状態；一般状態を毎日観察した。

投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

体重変化；投与開始1週間前、投与開始日、その後毎週1回全動物の体重を測定した。

体重増加量を下表に示す。

性別	雄				雌			
	0	20	100	400	0	20	100	400
投与群 (ppm)	0	20	100	400	0	20	100	400
体重増加量 (g)	337	325	329	322	115	134	129	117
(%)	(-)	(96)	(98)	(96)	(-)	(117)	(110)	(102)

400ppm群雄で体重増加量の減少がみられたが、有意差は認められなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を週1回測定した。
13週間の平均摂餌量を下表に示す。

(g/動物/週)

性別	雄				雌			
	0	20	100	400	0	20	100	400
1~13週 (%)	2932 (-)	2790 (95)	2854 (97)	2827 (96)	1836 (-)	1943 (106)	1894 (103)	1814 (99)

Student t検定またはWilliams検定

400ppm群の雄の1週目のみに摂餌量が減少し有意差が認められたが、その後は各群間で同等であった。

食餌効率是对照群と同等であった。

検体摂取量；平均検体摂取量を下表に示す。

投与群 (ppm)		20	100	400
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.4	7.2	28.7
	雌	1.7	8.4	33.0

詳細な状態の観察；投与開始前、投与後4、8および13週時に各群全動物を対象として機能観察総合検査を実施し、自発運動量を記録した。

機能観察総合検査では以下4項目について実施した。

第1項目 飼育ケージ内観察	第2項目 掌上での観察	第3項目 アリーナでの観察	第4項目 特定検査での反応
1. 姿勢 2. 痙攣、振せん 筋攣縮の有無 3. 自然発声の有無 4. 眼瞼閉鎖の有無	1. 痙攣、振せん、 筋攣縮の発現 2. 取り扱い易さ 3. 流涎/流涙 4. 眼瞼閉鎖 5. 眼瞼突出 6. 立毛 7. 異常発声	1. 痙攣、振せん、 筋攣縮の発現 2. 活動性(活動回数) 3. 覚醒の程度 4. 立ち上がり回数 5. 身繕い 6. 立毛 7. 歩行状態 8. 糞塊、尿の有無	1. 接近反応 2. 接触反応 3. 驚愕反応 4. 正向反射 5. 尾ピンチ反応 (尾をつまんだ際 の反応) 6. 瞳孔反射 7. 握力:前肢・後肢 8. 着地開脚 9. 体温 10. 体重

対照群と比較して統計学的有意差が認められた検査項目を下表に示す。

(表の数値は動物数)

性 別	雄											
	0			20			100			400		
投与量 (ppm)	0			20			100			400		
検査動物数	10			10			10			10		
検査時期(週)	4	8	13	4	8	13	4	8	13	4	8	13
歩行評価不可能	1	0	2	2	2	1	2	1	3	4	4*	4
身繕い	0	1	0	1	1	2	1	1	0	1	1	1

性 別	雌											
	0			20			100			400		
投与量 (ppm)	0			20			100			400		
検査動物数	10			10			10			10		
検査時期(週)	4	8	13	4	8	13	4	8	13	4	8	13
歩行評価不可能	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
身繕い	2	1	0	4	1	2	2	3	3	3	3	5*

* : P<0.05 Jonckheere-Terpsatra 検定

アリーナでの観察において、400ppm群の雄では、8週目で歩行状態を評価できなかった例が有意に増加した。また、400ppm群の雌の13週目で対照群と比較して身繕いに有意な増加が認められた。しかし、これらの所見において他の観察時点で有意差が認められなかったこと、関連する他の項目に有意差が認められなかったことなどから、偶発的なものと思われた。また、行動に投与に関連した影響は認められなかった。

その他の項目では、対照群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。

臓器重量・脳の測定； 試験終了時に全生存動物を屠殺し、以下の臓器重量および脳については脳長（大脳半球の吻部から小脳の最後部）と脳幅（大脳半球の最も広い部分）を測定した。

脳、甲状腺、肝臓

甲状腺および肝臓重量を下表に示す。

性 別	雄			雌		
	20	100	400	20	100	400
甲状腺		↑124	↑144			↑135
肝 臓			↑122			↑165

↓↑ : P<0.05、↓↑↑ : P<0.01 Studentのt検定、
数値は、対照群の値を100とした場合の値を示す。

400ppm群の雌雄、100ppm群の雄に甲状腺の有意な増加が認められた。

400ppm群の雌雄に、肝臓重量の有意な増加が認められた。

病理組織学的検査；試験終了時に全動物を対象に、ペントバルビタールナトリウムを腹腔内投与により麻酔し、ヘパリン処理フラッシング剤、次いで1.5%グルタルアルデヒド：4%パラホルムアルデヒド溶液を用いて灌流固定した後、以下の組織について病理組織標本を作製した。

坐骨神経および脛骨神経はエポン包埋し、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、H.E.染色した。

神経病理組織学的検査は、対照群と高用量群(400ppm)の雌雄各5匹について行った。

前脳、中脳、小脳および脳橋、延髄、眼(左右)、視神経、骨格筋、右腓腹筋、脊髄(頸膨大および腰膨大)、ガッセル(三叉)神経節、後根神経節、後根線維、前根線維、坐骨神経、脛骨神経

病変は軽微、軽度、中等度、重度にグレード付けした。軸索変性における軽微とは1から4本の線維に影響が認められたものとした。

認められた軸索変性の発生数を下表に示す。

性	雄				雌			
	0	20	100	400	0	20	100	400
投与群 (ppm)	0	20	100	400	0	20	100	400
検査動物数	5	0	0	5	5	0	0	5
脊 髄 (頸部) 軽微	0			1 (No. 33)	0			0
後根線維 (腰部) 軽微	0			0	0			1 (No. 71)
前根線維 (腰部) 軽微	1 (No. 4)			0	0			1 (No. 71)
坐骨神経 (坐骨切痕) 軽微	1 (No. 4)			2 (Nos. 33, 34)	0			1 (No. 73)
坐骨神経 (大腿中部) 軽微	1 (No. 4)			0	1 (No. 41)			0
脛骨神経 (膝窩) 軽微	1 (No. 5)			1 (No. 33)	0			1 (No. 72)
脛骨神経 (腓腹筋分岐) 軽微	0			2 (Nos. 32, 35)	0			0

() は動物番号

投与に関連すると考えられる神経病変は認められなかった。

軽微な軸索変性が認められたが、対照群と400ppm群における発生数は同等で、偶発的なものと考えられた。

以上の結果、400ppm群の雌雄に甲状腺および肝臓の重量増加、100ppm群雄に甲状腺の重量増加が認められたことから、無毒性量は雄で20ppm (1.4mg/kg/日)、雌100ppm(8.4mg/kg/日)と判断された。

本剤の神経毒性に関しては、最高用量の400ppmでも雌雄ともに異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(8) 28日間反復投与遅発性神経毒性

13生産第3986号「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知）の運用についての「4. 試験成績の除外について」（2）⑬の規定に基づき下記の理由により試験を省略した。

- ・有機成分がリン酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬である。

(資料 原体-10)

(9) 1年間反復投与経口毒性および発がん性

1) ラットを用いた混餌投与による1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

試験機関:

報告書作成年: 2001年 [GLP対応]

検体純度:

供試動物: Wistar系 R.J: WI-10PS AFラット

投与開始時6週齢、体重 雄 225~274g 雌 158~203g

発がん性試験群: 1群雌雄各60匹

衛星群: 1群雌雄各10匹

回復群: 1群雌雄各15匹 (衛星群の対照群および高用量群に追加した)

投与期間: 発がん性試験群: 104週 (1998年1月15日~2000年1月30日)

衛星群 : 52週 (1998年1月15日~1999年1月14日)

回復群 : 52週間の投与(1998年1月15日~1999年1月14日)+13週間の回復期間(1999年1月15日~4月15日)

投与方法: 検体を飼料に5、20、75および250ppmの濃度で混入し、自由摂取させた。

検体を混入した飼料は4週毎に調製した。対照群には無処理の飼料を与えた。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日2回観察した。

投与に関連した一般状態の変化および死亡は認められなかった。

2年間の投与終了時の死亡率(%)を下表に示す。

投与量(ppm)	0	5	20	75	250
雄	41	43	44	37	39
雌	26	23	33	37	27

体重変化; 投与開始後13週目までは毎週1回、その後は4週毎に測定した。

250および75ppm群雌雄ならびに20ppm群雄で投与後48週目までは有意な増加が認められた。その後は全投与群で対照群と同様であった。

摂餌量; 投与開始後13週目までは毎週1回、その後は4週毎に測定した。

投与後48週目まで雄の全投与群で有意に増加し、雌の20ppm群で有意に減少した。投与開始後から101週の通算では雄の250、75および5ppm群で有意に増加し、雌の20および5ppm群で有意に減少したが、用量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（mg/kg/日）は以下のとおりであった。

投与群 (ppm)		5	20	75	250
衛星群 (52週)	雄	0.25	0.98	3.73	12.39
	雌	0.34	1.34	5.01	16.51
発がん性試験群 (104週)	雄	0.22	0.85	3.21	10.79
	雌	0.29	1.17	4.40	14.68

血液学的検査；投与後6および12ヶ月目は衛星群／発がん性試験群／回復群の各投与群から雌雄各10匹（対照群／250ppm群は30匹、5/25/75ppm群は20匹）、18、24ヶ月目は発がん試験群の各投与群から雌雄各10匹について、15ヶ月目は回復群の対照群および250ppm群から雌雄各10匹について一晩絶食し、眼窩後静脈叢から採血し、以下の項目を検査した。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、総白血球数、白血球百分率、血小板およびプロトロンビン時間。

性	雄															
	5				20				75				250			
投与群 (ppm)	5				20				75				250			
検査時期(月)	6	12	18	24	6	12	18	24	6	12	18	24	6	12	18	24
ヘモグロビン															↓	
MCV									↑	↑						
MCH											↑					
MCHC															↓	
プロトロンビン時間									↑				↑	↑	↑	
									107				126	109	108	

性	雌															
	5				20				75				250			
投与群 (ppm)	5				20				75				250			
検査時期(月)	6	12	18	24	6	12	18	24	6	12	18	24	6	12	18	24
赤血球数													↑			
ヘモグロビン					↓											
MCV													↓	↓		↓
MCH													↓	↓		↓
MCHC													↓			
血小板数						↑								↑		↑
プロトロンビン時間									↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
									92	93	88	90	89	87	87	87

↑ ↓ : P < 0.05 ↑ ↓ : P < 0.01 ↑ ↓ : P < 0.001

(Dunnett検定またはMann-Whitney U検定)

数値は対照群に対するパーセント

250ppm群雄にヘモグロビン、MCHCの減少、プロトロンビン時間の増加、250ppm雌にMCV、MCH、MCHC、プロトロンビン時間の減少、赤血球数、血小板の増加が認められた。

75ppm群雄でMCV、MCH、プロトロンビン時間の増加、75ppm群雌でプロトロンビン時間の減少が認められた。

20ppm群雌にヘモグロビンの減少、血小板数の増加が認められたが、いずれも一過性であり、投与の影響とは考えられなかった。

回復群ではいずれの項目にも有意差は認められなかった。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用いて、以下の項目の検査をした。

総ビリルビン、血糖、尿素、クレアチニン、総タンパク、アルブミン、総コレステロール、トリグリセリド、塩素、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALAT)、アルカリホスファターゼ(AP)。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性	雄															
	5				20				75				250			
	6	12	18	24	6	12	18	24	6	12	18	24	6	12	18	24
検査時期(月)	6	12	18	24	6	12	18	24	6	12	18	24	6	12	18	24
総ビリルビン							↓		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
							69		76	75	64	70	61	58	50	54
総タンパク													↑	↑		
													110	106		
ASAT									↓		↓		↓	↓	↓	
									66		60		57	59	48	
ALAT			↓						↓				↓		↓	↓
			58						65				56		46	60
AP													↓			↓
													80			69
アルブミン													↑			
													105			
カリウム	↓															
	95															
カルシウム													↑	↑		↑
													104	103		104

↑ ↓ : P < 0.05 ↑ ↓ : P < 0.01 ↑ ↓ : P < 0.001

(Dunnett検定またはMann-Whitney U検定)

数値は対照群に対するパーセント

性	雌															
	5				20				75				250			
投与群 (ppm)																
検査時期(月)	6	12	18	24	6	12	18	24	6	12	18	24	6	12	18	24
総ビリルビン	↓ 79								↓ 56	↓ 65	↓ 67	↓ 59	↓ 43	↓ 40	↓ 53	↓ 50
総タンパク										↑ 104			↑ 109	↑ 108	↑ 107	
コレステロール													↑ 144	↑ 155	↑ 184	
血糖							↑ 113									
ASAT					↑ 128							↓ 66	↓ 90			↓ 71
ALAT			↑ 158								↑ 148					
AP	↑ 124													↓ 83		↓ 65
塩素														↓ 98		
アルブミン	↓ 94				↓ 96											
カルシウム	↓ 97								↓ 98	↑ 104	↑ 105	↑ 102	↑ 105	↑ 106		
無機リン					↑ 113											

↑ ↓ : P<0.05 ↑ ↓ : P<0.01 ↑ ↓ : P<0.001 (Dunnett検定またはMann-Whitney U検定)

数値は対照群に対するパーセント

250ppm群雌雄に総ビリルビンの減少、総タンパクの増加、ASAT、APの減少、雌にコレステロールの増加、雄にALATの減少が認められた。

75ppm群の雌雄に総ビリルビン、ASATの減少、雄ではALATの減少、雌ではALATの増加が認められた。酵素活性の変化については軽度な変動であり、また一貫性がみられないことから、毒性学的意義はないと考えられた。

その他散見された有意差は偶発的なもので、投与による影響とは考えられなかった。

回復群では有意差は認められなかった。

尿検査；投与後6および12ヶ月目は衛星群／発がん性試験群／回復群の各投与群から雌雄各10匹（対照群／250ppm群は30匹、5／25／75ppm群は20匹）、18、24ヶ月目は発がん試験群の各投与群から雌雄各10匹について、15ヶ月目は回復群の対照群および250ppm群から雌雄各10匹について一晚採尿し、以下の項目を検査した。

外観、尿量、pH、尿屈折率、比重、糖、ビリルビン、ケトン体、潜血、タンパク、ウロビリノーゲン、尿沈渣。

250ppm群雌の6および12ヶ月目、75ppm群雌の12ヶ月目にpH値の増加、250ppm群雌の6ヶ月目に屈折率の軽微な減少が認められたのみであった。雌の5および20ppm群、雄の全投与群ではいずれの検査時期にも影響は認められなかった。

甲状腺ホルモン検査；衛星群および回復群（対照群／250ppm群 雌雄各25匹、5/20/75ppm群 雌雄各10匹）については、投与後2、9、24および52週目に、回復群（対照群／250ppm群 雌雄各15匹）については、投与中止後 2、6および13週目に眼窩後静脈叢から採血し、トリヨードサイロニン(T3)、サイロキシン(T4)および甲状腺刺激ホルモン(TSH)を検査した。

結果を下表に示す。

性	雄															
	5				20				75				250			
投与群 (ppm)	5				20				75				250			
検査時期(週)	2	9	24	52	2	9	24	52	2	9	24	52	2	9	24	52
T 3							↑								↑	
							143								155	
T 4													↓	↓		
													92	87		
T S H													↑		↑	
													144		136	

性	雌															
	5				20				75				250			
投与群 (ppm)	5				20				75				250			
検査時期(週)	2	9	24	52	2	9	24	52	2	9	24	52	2	9	24	52
T 3																
T 4												↓		↓		↓
												77		86		86
T S H									↑				↑	↑	↑	↑
									120				160	149	155	143

↑ ↓ : P<0.05 ↑ ↓ : P<0.01 (Dunnett検定またはMann-Whitney U検定)

数値は対照群に対するパーセント

250ppm群雌雄にTSHの増加、T4の減少が認められた。

75ppm群雌では全検査時期にTSHの増加、T4の減少傾向がみられ、9および52週目では有意差が認められた。75ppm群雄も同様にTSHの増加、T4の減少傾向が9および52週目にみられ、有意差は認められなかったが、投与の影響が考えられた。

250および20ppm群雄の24週目のみにT3の有意な増加が認められたが、用量相関がみられず、毒性学的意義は疑わしいと考えられた。

20および5ppm群雌雄では、投与に関連した影響は認められなかった。

回復期の250ppm群雌雄ではTSH、T4いずれも対照群と同様の値であった。

眼 検 査 . . . ; 投与開始前、投与後1年および2年目の全生存動物について検査した。

投与に関連のある変化は認められなかった。

臓器重量；衛星群(52週目)、回復群(66週目)および発がん性試験群(104週目)の投与または回復期間終了時に全生存動物について、以下の臓器重量を測定した。

脳、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、下垂体、甲状腺、副腎、胸腺、前立腺、精巣、精巣上部、卵巣、子宮。

統計学的有意差の認められた項目について下表に示す。

性		雄								
検査時期		衛生群				回復	発がん性試験群			
投与群 (ppm)		5	20	75	250	250	5	20	75	250
心臓	絶対重量									
	対体重比									
	対脳重比									
肝臓	絶対重量				↑130					↑123
	対体重比				↑119					↑125
	対脳重比				↑131					↑125
腎臓	絶対重量						↑108			↑109
	対体重比									
	対脳重比									↑111
副腎	絶対重量					↓80				
	対体重比									
	対脳重比									
甲状腺	絶対重量			↑136	↑168					
	対体重比				↑150					
	対脳重比			↑133	↑170				↑136	↑121

性		雌								
検査時期		衛星群				回復	発がん性試験群			
投与群 (ppm)		5	20	75	250	250	5	20	75	250
心臓	絶対重量									↑108
	対体重比									↑108
	対脳重比									
肝臓	絶対重量				↑145				↑113	↑138
	対体重比			↑114	↑146	↑105			↑114	↑137
	対脳重比			↑118	↑148				↑114	↑138
腎臓	絶対重量								↑112	↑112
	対体重比									
	対脳重比								↑113	↑112
副腎	絶対重量									
	対体重比									
	対脳重比									
甲状腺	絶対重量				↑120				↑128	↑136
	対体重比				↑124	↑118			↑133	↑135
	対脳重比				↑127					↑134

↑ ↓ : P < 0.05 ↑ ↓ : P < 0.01 ↑ ↓ : P < 0.001

(Dunnett検定またはMann-Whitney U検定)

数値は対照群に対するパーセント

衛星群；

250ppm群雌雄に肝臓および甲状腺重量の増加、75ppm群雌に肝重量、75ppm群雄に甲状腺重量の増加が認められ、これらは投与による影響と考えられた。回復群の250ppm群雌に副腎の対体重比減少が認められたが、病理組織学的変化が認められなかったことから、投与によるものではないと考えられた。250ppm群雌の肝臓および甲状腺が対体重比のみわずかに増加し、回復傾向を示した。

発がん性試験群；

250ppm群雌雄に肝臓および甲状腺重量の増加、75ppm群雌に肝重量、75ppm群雌雄に甲状腺重量の増加が認められた。
その他、250ppm群雌雄、75ppm群雌および5ppm群雄に腎臓重量、250ppm群雌に心臓重量の増加が認められた。これら変化は軽度であり、肉眼的または病理組織学的変化は認められず、生物学的意義はないと考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡および投与終了時の全生存動物について剖検を行なった。

衛星群／回復群および発がん性試験群のいずれの投与群の雌雄にも投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物から以下の臓器および組織を採取し、10%緩衝ホルマリン液中に固定し、パラフィン包埋した。

副腎、大動脈、関節面（大腿骨－脛骨）、骨（胸骨）、骨髄、脳、大腸、食道、涙腺、心臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、喉頭、肝臓、肺、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、坐骨神経、貯精囊、骨格筋、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胃、顎下（唾液腺）、胸腺、甲状腺（上皮小体含む）、舌、気管、膀胱、子宮、膣および肉眼的病変部。

眼球／視神経、ハーダー線、精巣上体および精巣はDavidson固定液で保存した。大腿骨骨髄塗抹標本を作製した。

衛星群は対照群および250ppm群の全動物の全臓器の病理組織学的検査を行なった。5、20および75ppm群は全動物の肝臓、腎臓、肺および甲状腺について病理組織学的検査を行なった。

回復群の全動物の肝臓および甲状腺の病理組織学的検査を行なった。

発がん性試験群では全投与群の全動物について病理組織学的検査を行なった。

病理組織学的検査はKevin Isaacs（病理学者）がピアレビューを行なった。

[非腫瘍性病変]

衛星群／回復群

認められた主な非腫瘍性病変を表1-1 (p. 毒-39～毒-40) に示す。

肝臓および甲状腺に認められた病変を下表に示す。

性		雄—衛星群					回復群	
投与群 (ppm)		0	5	20	75	250	0	250
所見／検査動物数		10	10	10	10	10	15	15
肝 臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	1	0	0	0	0	0
甲状腺	濾胞細胞肥大	0	0	1	3	5*	1	5
	コロイド鉍質沈着	0	0	0	0	2	0	7*

性		雌—衛星群					回復群	
投与群 (ppm)		0	5	20	75	250	0	250
所見／検査動物数		10	10	10	10	10	15	15
肝 臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	1	0	10**	0	0
甲状腺	濾胞細胞肥大	0	0	2	3	9**	0	0
	コロイド鉍質沈着	0	0	0	0	4	0	5*

P<0.05、** : P<0.01 Fisherの直接確率検定

肝 臓；衛星群の250ppm群雌全例に小葉中心性肝細胞肥大が認められ、投与に関連した所見と考えられた。

回復群では250ppm群に所見は認められなかった。

甲状腺；衛星群の250、75および20ppm群の雌雄に、軽微から中等度の濾胞細胞肥大が認められた。250ppm群の雌雄にコロイド鉍質沈着が認められた。

回復群の250ppm群の雄に軽度の濾胞細胞肥大が認められたが、雌では認められなかった。コロイド鉍質沈着が250ppm群の雌雄に認められた。

発がん性試験群

認められた主な非腫瘍性病変を表1-2～1-4 (p. 毒-44～毒-52) に示す。

肝臓、甲状腺、腎臓および肺に認められた所見を下表に示す。

性		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
所見/検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
肝 臓	胆管過形成	40	34	34	40	39	19	23	17	29*	33**
	胆管線維化	29	38	36	39*	42*	10	13	7	17	29***
	限局性類洞拡張	4	2	9	8	5	15	13	14	17	30**
	限局性虎斑状好塩基性細胞変異巣	32	35	41	39	51***	42	43	35	39	21
	限局性好酸性細胞変化	26	23	20	20	40**	27	35	32	23	31
甲状腺	コロイド鉍質沈着	9	7	5	14	29***	0	1	3	9**	42***
	びまん性濾胞肥大	2	1	4	3	3	0	0	0	4	20***
腎 臓	進行性慢性腎症	49	44	48	50	57*	41	39	34	42	47
	動脈炎/動脈周囲炎	0	0	1	2	1	0	2	0	3	6*
肺	肺胞大食細胞巣	27	26	25	19	30	23	21	23	27	36*

* : P<0.05、** : P<0.01、*** : P<0.001 Fisherの直接確率検定

肝臓では、250ppm群の雌で胆管の過形成、線維化および限局性類洞拡張、250ppm群の雄で胆管線維化、限局性好酸性細胞変化および虎斑状好塩基性細胞変異巣の増加が認められた。

甲状腺では、250ppm群雌雄および75ppm群雌にコロイド鉍質沈着の増加が認められた。250ppm群雌にびまん性濾胞肥大が認められた。

腎臓では、250ppm群雌雄に進行性慢性腎症重度の病変を示す例が増加し、雌では発生頻度の増加は認められなかったが雄では有意差が認められた。

肺では250ppm群の雌で、肺胞大食細胞の増加が認められた。

その他に認められた病変は、本系統のラットに通常認められる加齢性変化であり、投与に関連したものではないと考えられた。

[腫瘍性病変]

衛星群/回復群

認められた腫瘍性病変を表2-1 (p. 毒-53) に示す。

いずれの投与群の雌雄にも投与に関連した変化は認められなかった。

発がん性試験群

認められた腫瘍性病変を表2-2~2-4 (p. 毒-54~毒-71) に示す。

甲状腺に認められた所見を下表に示す。

性	雄					雌				
	0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
投与群 (ppm)	0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
所見/検査動物数	60	60	59	60	59	59	59	60	60	60
限局性濾胞細胞過形成	2	1	0	1	5	0	1	0	1	2
濾胞細胞腺腫	0	0	0	0	4	0	0	0	0	2
濾胞細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
限局性増殖性病変合計	2	1	0	1	9	0	1	1	2	4

Fisherの直接確率検定

250ppm群の雄に濾胞細胞過形成および腺腫の増加が認められた。

肝臓では、250ppm群の雄3匹に肝細胞腺腫が認められた。

甲状腺および肝臓に見られたこれらの所見に統計学的有意差は認められなかった。

その他に認められた腫瘍性病変は、本系統のラットの加齢に伴い認められる病変であり、投与に関連したものではないと考えられた。

腫瘍発生 の総括を下表に示した。

性	雄					雌					
	0	5	20	75	250	0	5	20	75	250	
投与群 (ppm)	0	5	20	75	250	0	5	20	75	250	
動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
腫瘍数	良 性	60	69	61	80	80	107	124	110	108	111
	悪 性	37	28	34	28	35	26	45	33	24	23
腫瘍総数	97	97	95	108	115	133	169	143	132	134	
担腫瘍動物数 (%)	44 (73)	51 (85)	45 (75)	49 (82)	49 (82)	53 (88)	57 (95)	55 (92)	58 (97)	54 (90)	

以上の結果、250ppm群では血液学的にはプロトロンビン時間が雄で増加、雌で減少、雌に血小板の増加、血液生化学的には雌雄に総タンパクの増加、総ビリルビンの減少、雌にコレステロールの増加、雌雄にTSHの増加、サイロキシンの減少が認められた。同群雌雄に肝臓および甲状腺の重量増加、病理組織学的には甲状腺では雌雄にコロイド鉍質沈着、濾胞細胞肥大、雄に濾胞細胞過形成および腺腫、肝臓では雌に小葉中心性肝細胞肥大、胆管過形成、線維化、限局性類洞拡張、雄に胆管線維化、好酸性および好塩基性虎斑状変異細胞巣、腎臓では雌雄に慢性腎症、肺では雌に肺泡大食細胞が認められた。75ppm群では血液学的にはプロトロンビン時間が雄で増加、雌で減少、血液生化学的に総ビリルビンの減少、TSHの増加、サイロキシンの減少が認められ、雌雄に甲状腺の重量増加、雌に肝臓の重量増加、病理組織学的には雌に甲状腺のコロイド鉍質沈着が認められた。

従って、無毒性量は雌雄とも20ppm(雄 0.85mg/kg/日、雌 1.17mg/kg/日)と判断された。

表1-1 非腫瘍性病変：衛星群および回復群

(1)

—ラット—

検査時期	性	雄								雌																	
		衛星群					回復群			衛星群					回復群												
		投与群 (ppm)		0	5	20	75	250	0	250	0	5	20	75	250	0	250										
死亡 迫屠殺動物	動物数		/					1	2	1	/					0	4										
	肝 臓	検査動物数						/								1			/					4			
		門脈周囲性肝細胞小空胞	/													/								1			
		胆管過形成											/											1			/
	甲状腺	検査動物数	/					1			/							3									
		コロイド鉍質沈着						/											/					1			
最終 屠殺 動物	動物数		10	10	10	10	9						13	14	10	10	10	10						10	15	11	
	肝 臓	検査動物数	10	10	10	10	9	13	14	10	10	10	10	10	15	11											
		小葉中心性肝細胞肥大		1								1		10*		1											
		門脈周囲性肝細胞小空胞			2	2	3	0	1	5	1	5	5	1	9	2											
		限局性肝細胞壊死	1	2			1	2	2	1	1	1		3													
		小円形細胞浸潤	2	3	3	6	3			3		5	2	1													
		限局性好酸性細胞変化	1	1		2	2	8	5				2	1													
		胆管過形成	5	7	4	1	4	10	8	2	3	4	3	4	1	4											
		胆管線維化	3	6	3	4	3		3		1	1	1		3	1											
	甲状腺	検査動物数	10	10	10	10	9	12	14	10	10	10	10	10	15	11											
		濾胞細胞肥大			1	3	5*	1	5			2	3	9*													
		びまん性C細胞過形成	3	5	5	2	3	7	7	7	5	3	5	2	9	8											
		限局性C細胞過形成	2	2	1	2			3	1	3	2	2		2	2											
		濾胞細胞過形成					1							1													
		コロイド鉍質沈着					2		7*					4		4*											
全 動 物	動物数		10	10	10	10	10	15	15	10	10	10	10	10	15	15											
	肝 臓	検査動物数	10	10	10	10	10	14	14	10	10	10	10	10	15	15											
		小葉中心性肝細胞肥大		1								1		10*		1											
		門脈周囲性肝細胞小空胞			2	2	3		1	5	1	5	5	1	9	3											
		限局性肝細胞壊死	1	2			1	2	2	1	1	1		3													
		小円形細胞浸潤	2	3	3	6	3			3		5	2	1													
		限局性好酸性細胞変化	1	1		2	2	8	5				2	1													
		胆管過形成	5	7	4	1	4	11	8	2	3	4	3	4	1	5											
		胆管線維化	3	6	3	4	3		3		1	1	1		3	1											
	甲状腺	検査動物数	10	10	10	10	10	13	14	10	10	10	10	10	15	14											
		濾胞細胞肥大			1	3	5*	1	5			2	3	9*													
		びまん性C細胞過形成	3	5	5	2	3	7	7	7	5	3	5	2	9	8											
		限局性C細胞過形成	2	2	1	2			3	1	3	2	2		2	2											
		濾胞細胞過形成					1							1													
		コロイド鉍質沈着					2		7*					4		5*											

空欄は病変該当せず
Fisherの直接確率検定

表1-1 非腫瘍性病変：衛星群および回復群

—ラット—

(2)

検査時期	性	雄						雌								
		衛星群					回復群	衛星群					回復群			
投与群 (ppm)		0	5	20	75	250	0	250	0	5	20	75	250	0	250	
全動物	動物数	10	10	10	10	10	15	15	10	10	10	10	10	15	15	
	副腎	検査動物数	10		1		10	14	14	10	2	1		10	15	15
		限局性球状帯肥大	4							6	1	1		4		1
		限局性束状帯肥大	2				3			1						1
		限局性束状帯過形成	1				1	1								
	下垂体	検査動物数	10				10	1	1	10	2	2		10	1	4
		過形成					2		1	1		1				2
	肺	検査動物数	10	10	10	10	10	1	0	10	10	10	10	10	0	4
		肺肥大食細胞巣	4	3	3	1	3			1	1	3	2	3		1
		炎症性細胞浸潤	3		3	2	3			1	4	4	1	3		1
	腎臓	検査動物数	10	10	10	10	10	1	0	10	10	10	10	10	0	4
		進行性慢性腎症	1	2	2	1	3					1	1	1		1
		腎盂拡張 (水腎症)				1	1							1		
		腎盂鈣質沈着			1	2	1				1	1	2	1		
		嚢胞変性/萎縮			1											
		尿細管肥大			1		1	1		1						
	ハダ腺	検査動物数	10	1	1	1	10	1	0	10				10	0	3
		変性/炎症性細胞浸潤	2		1		4			5				2		1
		限局性過形成					2									
	心臓	検査動物数	10		1		10	1	0	10				10	0	4
		心筋症	1				5			2						
	乳腺	検査動物数	10			1	9	1	0	10	3	2		9	1	6
		過形成														
	脾臓	検査動物数	10	1	3	1	10	1	0	10	1	4	1	10	0	3
		褐色色素細胞沈着	1				2			7	1	2	1	7		2
		髄外造血	10	1	2		9			10	1	2	1	10		1
		被膜下嚢胞	3	1	3	1	4			3	1	4	1	2		
	前立腺	検査動物数	10		1		10	1	0							
		限局性過形成	1													
		前立腺炎					2									
精巣	検査動物数	10		2	3	10	1	0								
	精細管変性			2	3	4										
	限局性ライディット細胞過形成	3														
卵巣	検査動物数								10			2	10	0	3	
	卵巣嚢胞								5			2	4			
子宮	検査動物数								10	2	4	3	10	0	4	
	子宮内膜過形成								3							

空欄は病変該当せず Fisherの直接確率検定

表1-2 非腫瘍性病変：発がん性試験群（死亡・切迫屠殺動物）

(1)

ーラットー

検査	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
時期	動物数		33	30	31	26	31	22	16	23	26	19
死	肝 臓	検査動物数	33	30	31	26	31	22	16	23	26	19
		門脈周囲性肝細胞肥大	3	2	4		3	9	4	8	4	4
		小葉中心性肝細胞空胞変性	2	1			1		1			
		門脈周囲性肝細胞小空胞	6	1	10	4	5	5	5	4	4	1
		散在性空胞変性	3	1	1	3	3			1	1	1
		小葉中心性肝細胞壊死	4	3	1	1	1	1	3	2	3	3
		限局性肝細胞壊死	6	1	3	1	3		2	3	4	3
		小円形細胞浸潤	1		1	3	2			2		
		限局性類洞拡張	2	1	3	2	3	3	1	4	4	3
		虎斑状好塩基性細胞変異巣	13	13	16	11	24**	14	10	12	12	4
		限局性好酸性細胞変化	9	6	3	3	14	6	7	9	7	7
		胆管過形成	25	21	19	18	20	4	4	5	7	8
		胆管線維化	15	20	16	16	18	2	2	2	4	7*
		切	甲状腺	検査動物数	33	30	30	26	30	21	15	23
びまん性濾胞細胞肥大	2				2	2	1				1	3
びまん性C細胞過形成	9			6	4	1	10	9	9	8	6	7
限局性C細胞過形成	4			7	6	4	5	4	3	5	1	2
限局性濾胞細胞過形成	1			1			4					1
コロイド鉍質沈着	2			2	2	3	11**			1	2	8***
迫	副腎皮質	検査動物数	33	30	31	26	31	22	16	23	25	19
		限局性血管拡張	2	2			1	15	15	18	20	15
		限局性球状帯肥大	16	14	17	13	15	12	7	16	16	9
		限局性束状帯肥大	6	6	7	2	9	9	4	9	8	10
		限局性束状帯過形成	6	6	5		7	1	3	3	6	2
屠	副腎髄質	検査動物数	33	29	31	26	31	22	16	22	25	19
		限局性過形成	8	6	8	4	4	3		4	3	2
		検査動物数	33	30	31	25	30	22	16	21	26	18
		びまん性中間部過形成	3	4	7		8	2		2	4	
		限局性中間部過形成		1			1			2		1
殺	下垂体	検査動物数	33	30	31	25	30	22	16	21	26	18
		限局性後部過形成	15	11	12	4	10	6	6	8	9	8
		検査動物数	33	30	31	26	31	22	15	23	26	18
		肺炎大食細胞巣	15	14	11	5	15	8	3	11	13	10
動物	肺	検査動物数	33	30	31	26	31	22	15	23	26	18
		炎症性細胞浸潤	5	6	3	5	6	3		5	3	

* : P<0.05、 ** : P<0.01、 *** : P<0.001 Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

表1-2 非腫瘍性病変：発がん性試験群（死亡・切迫屠殺動物）

(2)

—ラット—

検査	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
時期	動物数		33	30	31	26	31	22	16	23	26	19
死亡	腎臓	検査動物数	33	30	31	26	31	22	16	23	26	19
		進行性慢性腎症	22	17	20	17	28	11	6	8	13	13
		腎盂拡張(水腎症)	3	1	1	2	4	2	1	2		2
		腎盂上皮下鉍質沈着	9	6	13	9	12	17	12	19	23	11
		動脈炎/動脈周囲炎					1		1			1
		嚢胞変性/萎縮		3	1		2				1	2
		限局性尿細管肥大	2	1	1	2	2	3	1	1	2	
切迫屠殺動物	脳	検査動物数	33	29	31	26	31	22	16	23	26	19
		室拡張	2	1	1	4	1	4	2	2	7	2
		鉍質沈着	1									1
切迫屠殺動物	ハタゲ腺	検査動物数	33	30	31	26	31	22	16	23	26	19
		変性/炎症性細胞浸潤	3		3	3	2	4		2	1	3
		限局性過形成	9	8	6	11	8		1	1	1	
切迫屠殺動物	心臓	検査動物数	33	30	31	26	31	22	15	23	26	19
		心筋症	20	19	22	15	22	6	3	7	8	6
		弁変性	14	14	16	15	19	7	7	11	12	12*
		心房筋肥大	13	7	17	10	15	1	1	1	1	5
切迫屠殺動物	乳腺	検査動物数	33	30	31	26	31	21	16	23	26	19
		間質性線維症						1	2	5	5	3
		過形成		1	2	2	1	11	13	20*	17	14
切迫屠殺動物	脾臓	検査動物数	31	29	31	25	31	22	16	23	26	19
		びまん性萎縮	10	4	7	2	8	3	2	9	5	7
		限局性外分泌腺変性/萎縮	8	5	8	8	7	5	1	2	5	5
切迫屠殺動物	坐骨神経	検査動物数	33	30	30	26	31	22	16	23	26	19
		ミエリン変性	18	16	24*	15	21	2	5	10*	11*	7*
切迫屠殺動物	脾臓	検査動物数	33	29	31	26	31	22	16	23	26	19
		褐色色素細胞沈着	11	11	12	9	9	13	12	19	20	12
		髄外造血(赤血球)	7	8	5	3	9	13	11	10	9	8
		被膜下嚢胞	6	4	11	6	5	6	2	1	7	3
切迫屠殺動物	胃：腺胃	検査動物数	33	30	31	26	31	22	16	23	26	19
		限局性びらん	6	2	6	1	3	3	5	7	6	3
		腺拡張	1	2		3	1	2	5	3	2	2
		びまん性粘膜萎縮/線維症	3	3	9*	4	6	2	3	4	2	1
		限局性再生性過形成	3	3	6	3	4	4	1	1	1	

*: P<0.05 Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

表1-2 非腫瘍性病変：発がん性試験群（死亡・切迫屠殺動物）

(3)

—ラット—

検査	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
時期	動物数		33	30	31	26	31	22	16	23	26	19
死亡・切迫屠殺動物	舌下腺	検査動物数	8	12	16	7	9	7	4	9	8	5
		限局性小管再生性過形成	6	11	12	5	7	5	2	4	6	
		限局性萎縮	4	6	6	2	6	1		3	3	3
	前立腺	検査動物数	33	30	31	26	29					
		びまん性萎縮	9	5	8	6	4					
		前立腺炎	2	1	4	1	3					
		限局性線維症	3	4	8	2	5					
		限局性過形成	1	4	5	1	3					
	精巣	検査動物数	33	30	31	26	31					
		精細管変性	18	16	22	17	19					
		限局性ライイト細胞過形成	2	1	1		1					
	卵巣	検査動物数						22	16	23	26	19
		卵巣嚢胞						7	8	6	15	6
	子宮	検査動物数						22	16	23	26	19
		腺拡張						4	4	4	6	2
子宮内膜過形成							1	1	2	1	2	
びまん性萎縮							11	7	14	18	11	

空欄は病変該当せず

Fisherの直接確率検定

表1-3 非腫瘍性病変：発がん性試験群（最終屠殺動物）

(1)

—ラット—

検査	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
時期	動物数		27	30	29	34	29	38	44	37	34	41
最 終 屠 殺 動 物	肝 臓	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
		門脈周囲性肝細胞肥大	0	2	0	2	1	3	3	1	7	9
		小葉中心性肝細胞空胞変性	0	0	1	0	1	1	1	1	2	4
		門脈周囲性肝細胞小空胞	12	11	8	16	12	29	31	25	21	33
		びまん性空胞変性	0	0	0	1	3	0	0	0	1	0
		小葉中心性肝細胞壊死	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		限局性肝細胞壊死	4	2	5	6	4	2	2	1	6	4
		小円形細胞浸潤	4	1	1	1	2	3	1	1	0	2
		限局性類洞拡張	2	1	6	6	2	12	12	10	13	27**
		虎斑状好塩基性細胞変異巣	19	22	25	28	27*	28	33	23	27	17
		限局性好酸性細胞変化	17	17	17	17	26*	21	28	23	16	24
		胆管過形成	15	13	15	22	19	15	19	12	22*	25*
		胆管線維化	14	18	20	23	24*	8	11	5	13	22**
		甲 状 腺	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34
びまん性濾胞細胞肥大	0		1	2	1	2	0	0	0	3	17***	
びまん性C細胞過形成	8		8	6	12	10	21	25	17	17	7	
限局性C細胞過形成	7		5	8	10	9	8	11	10	17**	11	
限局性濾胞細胞過形成	1		0	0	1	1	0	1	0	1	1	
コロイド鉍質沈着	7		5	3	11	18**	0	1	2	7**	34***	
副腎皮質	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41	
	限局性血管拡張	1	3	3	0	2	35	38	36	32	39	
	限局性球状帯肥大	25	27	27	31	26	34	42	35	34	38	
	限局性束状帯肥大	11	10	10	10	13	19	20	20	18	20	
	限局性束状帯過形成	9	10	4	8	9	7	7	8	4	8	
副腎髄質	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41	
	限局性過形成	3	10*	4	5	5	6	2	8	6	3	
下 垂 体	検査動物数	26	30	29	34	29	38	44	36	34	41	
	びまん性中間部過形成	7	8	9	13	7	9	5	7	5	2	
	限局性中間部過形成	0	2	1	1	1	2	2	1	0	2	
	限局性後部過形成	10	13	9	17	16	16	22	13	15	24	
肺	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41	
	肺胞大食細胞巣	12	12	14	14	15	15	18	12	14	26*	
	炎症性細胞浸潤	7	10	6	5	5	9	8	8	5	6	

* : P<0.05、** : P<0.01、*** : P<0.001 Fisherの直接確率検定

表1-3 非腫瘍性病変：発がん性試験群（最終屠殺動物）

(2)

—ラット—

検査	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
時期	動物数		27	30	29	34	29	38	44	37	34	41
最 終 屠 殺 動 物	腎 臓	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41
		進行性慢性腎症	27	27	28	33	29	30	33	26	29	34
		腎盂拡張(水腎症)	4	2	3	0	1	7	3	7	7	8
		腎盂上皮下鉾質沈着	12	11	11	11	14	32	39	29	29	25
		動脈炎/動脈周囲炎	0	0	1	2	0	0	1	0	3	5*
		嚢胞変性/萎縮	3	3	0	2	3	1	3	1	3	0
		限局性尿管肥大	4	5	8	2	2	8	9	8	4	2
	脳	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41
		室拡張	0	0	1	0	1	0	1	1	1	1
		鉾質沈着	1	0	1	0	1	1	1	0	0	2
	ハ-タ-腺	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41
		変性/炎症性細胞浸潤	3	4	3	0	1	6	4	4	3	10
		限局性過形成	14	11	8	16	11	1	3	1	1	3
	心 臓	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41
		心筋症	20	24	19	27	19	18	19	11	22	26
		弁変性	18	18	15	20	17	24	18	16	18	23
		心房筋肥大	19	16	14	21	21	5	6	4	5	4
	乳 腺	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41
		間質性線維症	0	0	0	1	0	5	6	5	5	7
		過形成	2	1	1	2	1	35	39	34	33	38
	膵 臓	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41
		びまん性萎縮	1	2	4	3	2	1	1	1	2	2
		限局性外分泌腺変性/萎縮	17	13	15	19	15	9	6	9	8	9
	坐骨神経	検査動物数	27	29	29	34	29	38	44	37	33	41
		ミエリン変性	26	27	28	29	28	30	32	25	23	28
	脾 臓	検査動物数	27	30	28	34	29	38	44	37	34	41
		褐色色素細胞沈着	7	14	11	10	10	35	34	31	28	35
髄外造血(赤血球)		1	1	2	6	3	18	13	11	14	13	
被膜下嚢胞		3	7	6	5	7	6	12	8	7	6	
胃：腺胃	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41	
	限局性びらん	4	3	2	3	1	2	1	2	2	5	
	腺拡張	8	5	10	7	9	12	9	13	9	12	
	びまん性粘膜萎縮/線維症	8	6	7	7	8	2	1	3	1	2	
	限局性再生性過形成	3	4	3	4	6	5	2	9	6	10	

* : P<0.05 Fisherの直接確率検定

表1-3 非腫瘍性病変：発がん性試験群（最終屠殺動物）

(3)

—ラット—

検査	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
時期	動物数		27	30	29	34	29	38	44	37	34	41
最 終 屠 殺 動 物	舌下腺	検査動物数	21	24	18	20	19	21	22	23	14	18
		限局性小管再生性過形成	19	24	17	18	17	19	20	22	10	17
		限局性萎縮	7	9	1	10	8	3	7	12**	5	6
	前立腺	検査動物数	27	30	29	34	29					
		びまん性萎縮	0	1	1	3	1					
		前立腺炎	3	5	4	4	3					
		限局性線維症	2	5	3	4	3					
		限局性過形成	7	3	2	5	6					
	精巣上体	検査動物数	27	30	29	34	29					
		中皮過形成	0	0	0	2	0					
	精 巢	検査動物数	27	30	29	34	29					
		精細管変性	21	20	21	21	21					
限局性ライイト細胞過形成		1	6	3	1	0						
卵 巢	検査動物数						38	44	37	34	41	
	卵巣嚢胞						26	29	29	24	29	
	検査動物数						38	44	37	34	41	
	腺拡張						6	10	4	10	9	
	子宮内膜過形成						1	6	3	5	4	
子 宮	検査動物数						13	14	12	10	12	
	びまん性萎縮											

** : P<0.01 Fisherの直接確率検定

表1-4 非腫瘍性病変：発がん性試験群（全動物）

(1)

—ラット—

検査	性	雄					雌					
		投与群 (ppm)	0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
時期	動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
全	肝 臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
		門脈周囲性肝細胞肥大	3	4	4	2	4	12	7	9	11	13
		小葉中心性肝細胞空胞変性	2	1	1	0	2	1	2	1	2	4
		門脈周囲性肝細胞小空胞	18	12	18	20	17	34	36	29	25	34
		びまん性空胞変性	3	1	1	4	6	0	0	1	2	1
		小葉中心性肝細胞壊死	4	3	1	2	1	1	3	2	3	3
		限局性肝細胞壊死	10	3	8	7	7	2	4	4	10*	7
		小円形細胞浸潤	5	1	2	4	4	3	1	3	0	2
		限局性類洞拡張	4	2	9	8	5	15	13	14	17	30**
		虎斑状好塩基性細胞変異巣	32	35	41	39	51***	42	43	35	39	21
		限局性好酸性細胞変化	26	23	20	20	40**	27	35	32	23	31
		胆管過形成	40	34	34	40	39	19	23	17	29*	33**
		胆管線維化	29	38	36	39*	42*	10	13	7	17	29***
		動	甲状腺	検査動物数	60	60	59	60	59	59	59	60
びまん性濾胞細胞肥大	2			1	4	3	3	0	0	0	4	20***
びまん性C細胞過形成	17			14	10	13	20	30	34	25	23	14
限局性C細胞過形成	11			12	14	14	14	12	14	15	18	13
限局性濾胞細胞過形成	2			1	0	1	5	0	1	0	1	2
コロイド鉍質沈着	9			7	5	14	29***	0	1	3	9**	42***
物	副腎皮質	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	59	60	
		限局性血管拡張	3	5	3	0	3	50	53	54	52	54
		限局性球状帯肥大	41	41	44	44	41	46	49	51	50	47
		限局性束状帯肥大	17	16	17	12	22	28	24	29	26	30
		限局性束状帯過形成	15	16	12	8	16	8	10	11	10	10
副腎髄質	検査動物数	60	59	60	60	60	60	60	59	59	60	
	限局性過形成	11	16	9	9	9	9	2	12	9	5	
下垂体	検査動物数	59	60	60	59	59	60	60	57	60	59	
	びまん性中間部過形成	10	12	16	13	15	11	5	9	9	2	
	限局性中間部過形成	0	3	1	1	2	2	2	3	0	3	
	限局性後部過形成	25	24	21	21	26	22	28	21	24	32*	
肺	検査動物数	60	60	60	60	60	60	59	60	60	59	
	肺胞大食細胞巣	27	26	25	19	30	23	21	23	27	36*	
	炎症性細胞浸潤	12	16	9	10	11	12	8	13	8	6	

* : P<0.05、** : P<0.01、*** : P<0.001 Fisherの直接確率検定

表1-4 非腫瘍性病変：発がん性試験群（全動物）

(2)

—ラット—

検査	性	雄					雌					
	投与群 (ppm)	0	5	20	75	250	0	5	20	75	250	
時期	動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
全動物	腎臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
		進行性慢性腎症	49	44	48	50	57*	41	39	34	42	47
		腎盂拡張(水腎症)	7	3	4	2	5	9	4	9	7	10
		腎盂鈣質沈着	21	17	24	20	26	49	51	48	52	36
		動脈炎/動脈周囲炎	0	0	1	2	1	0	2	0	3	6*
		嚢胞変性/萎縮	3	6	1	2	5	1	3	1	4	2
	限局性尿細管肥大	6	6	9	4	4	11	10	9	6	2	
	脳	検査動物数	60	59	60	60	60	60	60	60	60	60
		室拡張	2	1	2	4	2	4	3	3	8	3
		鈣質沈着	2	0	1	0	1	1	1	0	0	3
	ハグ腺	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		変性/炎症性細胞浸潤	6	4	6	3	3	10	4	6	4	13
		限局性過形成	23	19	14	27	19	1	4	2	2	3
	心臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	59	60	60	60
		心筋症	40	43	41	42	41	24	22	18	30	32
		弁変性	32	32	31	35	36	31	25	27	30	35
		心房筋肥大	32	23	31	31	36	6	7	5	6	9
	乳腺	検査動物数	60	60	60	60	60	59	60	60	60	60
		間質性線維症	0	0	0	1	0	6	8	10	10	10
		過形成	2	2	3	4	2	46	52	54	50	52
	膵臓	検査動物数	58	59	60	59	60	60	60	60	60	60
		びまん性萎縮	11	6	11	5	10	4	3	10	7	9
		限局性外分泌腺変性/萎縮	25	18	23	27	22	14	7	11	13	14
	坐骨神経	検査動物数	60	59	59	60	60	60	60	60	59	60
		ミエリン変性	44	43	52*	44	49	32	37	35	34	35
	脾臓	検査動物数	60	59	59	60	60	60	60	60	60	60
		褐色色素細胞沈着	18	25	23	19	19	48	46	50	48	47
髄外造血(赤血球)		8	9	7	9	12	31	24	21	23	21	
被膜下嚢胞		9	11	17	11	12	12	14	9	14	9	
胃：腺胃	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
	限局性びらん	10	5	8	4	4	5	6	9	8	8	
	腺拡張	9	7	10	10	10	14	14	16	11	14	
	びまん性粘膜萎縮/線維症	11	9	16	11	14	4	4	7	3	3	
	限局性再生性過形成	6	7	9	7	10	9	3	10	7	10	

*: P<0.05 Fisherの直接確率検定

表1-4 非腫瘍性病変：発がん性試験群（全動物）

(3)

—ラット—

検査	性		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	5	20	75	250	0	5	20	75	250	
時期	動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
全	舌下腺	検査動物数	29	36	34	27	28	28	26	32	22	23	
		限局性小管再生性過形成	25	35	29	23	24	24	22	26	16	17	
		限局性萎縮	11	15	7	12	14	4	7	15**	8	9*	
	前立腺	検査動物数	60	60	60	60	58						
		びまん性萎縮	9	6	9	9	5						
		前立腺炎	5	6	8	5	6						
		限局性線維症	5	9	11	6	8						
		限局性過形成	8	7	7	6	9						
	動	精巣上体	検査動物数	60	60	60	60	60					
			中皮過形成	0	0	0	2	0					
精巣		検査動物数	60	60	60	60	60						
		精細管変性	39	36	43	38	40						
		限局性ライディット細胞過形成	3	7	4	1	1						
物	卵巣	検査動物数						60	60	60	60	60	
		卵巣嚢胞						33	37	35	39	35	
	子宮	検査動物数						60	60	60	60	60	
		腺拡張						10	14	8	16	11	
		子宮内膜過形成						2	7	5	6	6	
		びまん性萎縮					24	21	26	28	23		

* : P<0.05、** : P<0.01 Fisherの直接確率検定

表2-1 腫瘍性病変：衛星群および回復群

—ラット—

検査時期	性	雄						雌								
		衛星群					回復群	衛星群					回復群			
投与群 (ppm)		0	5	20	75	250	0	250	0	5	20	75	250	0	250	
死亡・切迫屠殺動物	動物数					1	2	1						0	4	
	皮下組織	検査動物数													1	
		線維肉腫 (M)													1	
	胸腺	検査動物数						1							4	
血管腫 (B)														1		
最終屠殺動物	動物数	10	10	10	10	9	13	14	10	10	10	10	10	15	11	
	甲状腺	検査動物数	10	10	10	10	9	12	14	10	10	10	10	10	15	11
		濾胞細胞癌 (M)	1													
		C細胞腺腫 (B)		1				1								
	下垂体	検査動物数							1						1	1
		腺腫 (B)													1	1
	乳腺	検査動物数	10			1	8			10	3	2		9	1	2
		線維腺腫 (B)									1					1
		腺癌 (M)														1
		腺腫 (B)													1	
子宮	検査動物数								10	2	4	3	10			
	子宮内膜間質ホリフ								1				1			
全動物	動物数	10	10	10	10	10	15	15	10	10	10	10	10	15	15	
	甲状腺	検査動物数	10	10	10	10	10	13	14	10	10	10	10	10	15	14
		濾胞細胞癌 (M)	1													
		C細胞腺腫 (B)		1					1							
	下垂体	検査動物数						1	1						1	4
		腺腫 (B)													1	1
	脳	検査動物数	10				10			10				10		
		星状膠細胞腫 (M)									1					
	乳腺	検査動物数	10			1	9	1		10	3	2		9	1	6
		線維腺腫 (B)									1					1
		腺癌 (M)														1
		腺腫 (B)													1	
	皮下組織	検査動物数														1
		線維肉腫 (M)														1
	胸腺	検査動物数							1							4
血管腫 (B)															1	
子宮	検査動物数								10	2	4	3	10			
	子宮内膜間質ホリフ								1				1			

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍
 Fisherの直接確率検定
 空欄は病変該当せず

表2-2 腫瘍性病変：発がん性試験群（死亡・切迫屠殺動物）

(1)

—ラット—

検査時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
	動物数		33	30	31	26	31	22	16	23	26	19
死亡・切迫屠殺動物	肝臓	検査動物数	33	30	31	26	31	22	16	23	26	19
		胆管腫(B)				1						
		肝細胞腺腫(B)					1					
		組織球肉腫(M)		1		1						
		悪性リンパ腫(M)	1						1			
	甲状腺	検査動物数	33	30	30	26	30	21	15	23	26	19
		濾胞細胞腺腫(B)					4*					
		C細胞腺腫(B)	3	3	2	2	1	2	2	2	1	2
		C細胞癌(M)					2			1	1	
	副腎皮質	検査動物数	33	30	31	26	31	22	16	23	25	19
		悪性リンパ腫(M)	1									
	副腎髄質	検査動物数	33	29	31	26	31	22	16	22	25	19
		褐色細胞腺腫(B)		1	4	2	3		1			
		悪性褐色細胞腫(M)	1		2		1					
	下垂体	検査動物数	33	30	31	25	30	22	16	21	26	18
		下垂体腺腫(B)	12	16	15	15	13	9	12	13	14	10
		下垂体腺癌(M)						1				
		神経鞘腫(M)	1									
		悪性リンパ腫(M)	1									
	肺	検査動物数	33	30	31	26	31	22	15	23	26	18
細気管支・肺泡腺腫(B)		1										
組織球肉腫(M)					2							
悪性リンパ腫(M)		1						1				
腎臓	検査動物数	33	30	31	26	31	22	16	23	26	19	
	移行上皮細胞癌(M)									1		
	間葉系細胞肉腫(M)								1			
	脂肪腫(B)						1					
	脂肪肉腫(M)					1						
	組織球肉腫(M)		1									
	悪性リンパ腫(M)	1						1				
腹腔	検査動物数	3	1	2	2		2	2	2	1	2	
	血管腫(B)	1										
	血管肉腫(M)										1	
	神経内分泌系腺腫(B)							1				
	神経内分泌系癌(M)						1					
	脊索腫(M)	1										

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

* : P < 0.05 Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

表2-2 腫瘍性病変：発がん性試験群（死亡・切迫屠殺動物）

(2)

—ラット—

検査 時期	性	雄					雌					
		0	5	20	75	250	0	5	20	75	250	
	投与群 (ppm)											
	動物数	33	30	31	26	31	22	16	23	26	19	
死 ・ 切 迫 屠 殺 動 物	骨・骨髄 ：胸骨	検査動物数	33	30	31	26	31	20	16	23	26	19
		組織球肉腫(M)				1						
		悪性リンパ腫(M)	1						1			
	骨： 大腿骨	検査動物数	33	30	31	25	31	22	16	23	26	19
		骨肉腫(M)	1									
		組織球肉腫(M)				1						
	骨：病変部	検査動物数		2								
		血管腫(B)		1								
		骨腫(B)		1								
		軟骨肉腫(M)		1								
	脳	検査動物数	33	29	31	26	31	22	16	23	26	19
		星状膠細胞腫(M)				1	1				2	
		混合型神経膠腫(M)			1							
	眼	検査動物数	33	30	31	26	31	22	16	23	26	19
		神経鞘腫(M)				1						
	頭部/ 鼻腔	検査動物数		1			1					
		扁平上皮癌(M)		1								
	心 臓	検査動物数	33	30	31	26	31	22	15	23	26	19
		神経鞘腫(B)	1			1	1		1			
		神経鞘腫(M)										1
		組織球肉腫(M)		1		1						
		悪性リンパ腫(M)	1						1			
	盲 腸	検査動物数	32	30	31	26	31	22	16	23	26	19
		悪性リンパ腫(M)	1						1			
	結 腸	検査動物数	33	30	31	26	31	22	16	23	26	19
		線維肉腫(M)	1									
腸管膜 リンパ節	検査動物数	33	30	31	26	31	22	16	23	25	19	
	リンパ管腫(B)	1				1				1		
	肉腫(M)				1							
	血管腫(B)		2									
	組織球肉腫(M)				1							
悪性リンパ腫(M)	1						1					
下 顎 リンパ節	検査動物数	32	29	30	26	30	22	14	23	25	19	
	悪性リンパ腫(M)	1						1				
	組織球肉腫(M)				1							

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

表2-2 腫瘍性病変：発がん性試験群（死亡・切迫屠殺動物）

(3)

—ラット—

検査時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
	動物数		33	30	31	26	31	22	16	23	26	19
死 亡 切 迫 屠 殺 動 物	乳 腺	検査動物数	33	30	31	26	31	21	16	23	26	19
		線維腺腫(B)				1		6	7	16**	11	6
		異型性線維腺腫(B)							2	2		2
		腺腫(B)							1	2		
		腺癌(M)						3	2	2	2	2
		線維腫(B)						2		1		
	腸管膜	検査動物数	2		1	1		1	1		1	3
		悪性リンパ腫(M)							1			
	脾 臓	検査動物数	31	29	31	25	31	22	16	23	26	19
		外分泌系細胞腺腫(B)				1						
		島細胞腺腫(B)	1	2	3	3	3					
		島細胞腺腫										
		島細胞癌(M)	1	2	2	1	1		1	1		
		悪性リンパ腫(M)	1						1			
	上皮小体	検査動物数	31	26	27	21	28	20	14	22	24	17
		腺腫(B)	1									
	坐骨神経	検査動物数	33	30	30	26	31	22	16	23	26	19
		組織球肉腫(M)		1								
	骨格筋	検査動物数	33	30	31	26	31	22	16	23	26	19
		平滑筋腫(B)					1			1		
		組織球肉腫(M)		1								
	骨格筋： 病変部	検査動物数	2								1	
		横紋筋肉腫(M)	2								1	
		悪性リンパ腫(M)	1									
	皮 膚	検査動物数	33	30	31	25	31	21	16	23	25	19
		基底細胞腺腫(B)		1				1				
	皮膚： 病変部	検査動物数	2	1	8	4	5	2	1	2	3	
良性神経鞘腫(B)				1								
角化棘細胞腫(B)						1						
皮脂細胞腺腫(B)							1					
扁平上皮癌(M)										2		
線維腫(B)		1		1	2	1			1			
脾 臓	検査動物数	33	29	31	26	31	22	16	23	26	19	
	血管肉腫(M)							1				
	組織球肉腫(M)		1		1							
	悪性リンパ腫(M)	1						1				

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

**：P<0.01 Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

表2-2 腫瘍性病変：発がん性試験群（死亡・切迫屠殺動物）

(4)

—ラット—

検査時期	性	雄					雌					
		投与群 (ppm)	0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
		動物数	33	30	31	26	31	22	16	23	26	19
死亡・切迫屠殺動物	胃：腺胃	検査動物数	33	30	31	26	31	22	16	23	26	19
		悪性リンパ腫(M)	1									
	胃：前胃	検査動物数	33	30	31	26	31	22	16	23	26	19
		神経鞘腫(M)			1							
		悪性リンパ腫(M)	1						1			
	皮下組織	検査動物数	8	9	9	2	5	2			1	1
		神経鞘腫(M)	1	1								
		線維腫(B)	2	6	4		2	2				1
		線維肉腫(M)	4	1	4	1					1	
		肉腫(M)		1								
		脂肪腫(B)					3					
		組織球肉腫(M)		1		1						
	下顎腺	検査動物数	32	29	30	26	31	22	15	23	26	19
		悪性リンパ腫(M)	1						1			
	胸腔	検査動物数	3	1	2	1	3	1				1
		神経鞘腫(M)				1						
	胸腺	検査動物数	32	28	30	24	31	20	15	20	24	18
		良性胸腺腫(B)	1			1		2	1	1	1	1
		悪性胸腺腫(M)					1				1	
		組織球肉腫(M)		1		1						
		神経鞘腫(M)		1								
		悪性リンパ腫(M)	1						1			
	気管	検査動物数	33	30	31	26	31	22	15	23	26	18
		悪性リンパ腫(M)	1									
	膀胱	検査動物数	33	30	31	26	30	22	16	22	26	17
		組織球肉腫(M)		1								
	ジンの腺	検査動物数	1								1	
上皮細胞癌(M)		1								1		
精巣上体	検査動物数	33	30	31	26	31						
	中皮腫(M)					1						
	悪性リンパ腫(M)	1										
前立腺	検査動物数	33	30	31	26	29						
	腺腫(B)		1	1		1						
	組織球肉腫(M)		1									
精囊	検査動物数	33	30	31	26	31						
	悪性リンパ腫(M)	1										

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

表2-2 腫瘍性病変：発がん性試験群（死亡・切迫屠殺動物）

(5)

—ラット—

検査時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
動物数			33	30	31	26	31	22	16	23	26	19
死亡・切迫屠殺動物	精巣	検査動物数	33	30	31	26	31					
		腺腫(B)		1		1	1					
		中皮腫(M)					1					
	卵巣	検査動物数						22	16	23	26	19
		顆粒膜細胞腫(B)									1	
		セルトリ細胞様腺腫(B)							1		3	3
		悪性リンパ腫(M)							1			
	子宮	検査動物数						22	16	23	26	19
		内膜間質ポリープ(B)						3	3	1	4	3
		腺癌(M)						1				
神経鞘腫(M)							1	1	1		1	
平滑筋腫(B)							2					
悪性リンパ腫(M)								1				
子宮頸部	検査動物数						22	16	23	26	19	
	神経鞘腫(M)						1		2	1		
腫	検査動物数						22	16	22	26	19	
	良性顆粒細胞性腫瘍(B)							2	1	1		
	肉腫(M)										1	
	神経鞘腫(M)						2					

(B) 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

表2-3 腫瘍性病変：発がん性試験群（最終屠殺動物）

(1)

マウス

検査時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
	動物数		27	30	29	34	29	38	44	37	34	41
最終屠殺動物	肝臓	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41
		胆管腫(B)										1
		肝細胞腺腫(B)					2				1	
		組織球肉腫(M)		1			1		1			
		悪性リンパ腫(M)			1					1		
	甲状腺	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41
		濾胞細胞腺腫(B)										2
		濾胞細胞癌(M)								1	1	
		C細胞腺腫(B)	3	5	2	4	5	9	4	5	4	3
		C細胞癌(M)			1	2			1	1	1	2
		組織球肉腫(M)					1					0
	副腎皮質	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41
		悪性リンパ腫(M)			1							
	副腎髄質	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41
		褐色細胞腺腫(B)	3	1	1	2	2		1	1	3	1
		悪性褐色細胞腫(M)				1	1					1
	下垂体	検査動物数	26	30	29	34	29	38	44	36	34	41
		下垂体腺腫(B)	12	13	11	14	12	23	27	23	21	22
		下垂体腺癌(M)						1				
髄膜腫(M)			1									
悪性リンパ腫(M)				1								
肺	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41	
	細気管支・肺胞腺腫(B)			1								
	線維性組織球腫(M)						1					
	組織球肉腫(M)							1				
	悪性リンパ腫(M)			1					1			
腎臓	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41	
	尿細管腺腫(B)								1		2	
	脂肪腫(B)					1						
	線維性組織球腫(M)						1					
	組織球肉腫(M)					1						
	悪性リンパ腫(M)			1								

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

表2-3 腫瘍性病変：発がん性試験群（最終屠殺動物）

(2)

—ラット—

検査	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
時期	動物数		27	30	29	34	29	38	44	37	34	41
最終屠殺動物	腹腔	検査動物数					2			2		
		組織球肉腫(M)					1					
		神経内分泌系癌(M)					1					
	骨・骨髄 :胸骨	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41
		組織球肉腫(M)				1						
		悪性リンパ腫(M)			1							
	骨: 大腿骨	検査動物数	27	30	27	34	29	38	44	36	33	39
		線維肉腫(M)					1					
		悪性リンパ腫(M)			1							
	骨:病変部	検査動物数		1			1		1			
		血管腫(B)		1								
		骨腫(B)							1			
		骨肉腫(M)					1					
	脳	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41
		星状膠細胞腫(M)		1	1						1	
		未分化神経膠腫(M)		1								
		髄膜腫(B)		1							1	
	ハタゲ腺	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41
		腺腫(B)					1					
	頭部/ 鼻腔	検査動物数					2		2			
扁平上皮癌(M)						1						
心臓	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41	
	神経鞘腫(B)	1		1	1		1					
	神経鞘腫(M)										1	
直腸	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41	
	組織球肉腫(M)							1				
	悪性リンパ腫(M)			1								
結腸	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41	
	ポリープ(B)					1						
腸管膜 リンパ節	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41	
	血管腫(B)				2							
	組織球肉腫(M)		1									
	悪性リンパ腫(M)			1					1			
腎 リンパ節	検査動物数				1		1				1	
	線維性組織球腫(M)						1					

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍 Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

表2-3 腫瘍性病変：発がん性試験群（最終屠殺動物）

(3)

—ラット—

検査 時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
動物数		27	30	29	34	29	38	44	37	34	41	
最 終 屠 殺 動 物	リンパ節	検査動物数		1								
		組織球肉腫(M)		1								
	腋窩 リンパ節	検査動物数								2		
		組織球肉腫(M)								1		
	腰部 リンパ節	検査動物数		1	2	2	1	2				
		悪性リンパ腫(M)			1							
	胸腺 リンパ節	検査動物数						1		1		
		組織球肉腫(M)								1		
	腸骨 リンパ節	検査動物数								1		
		組織球肉腫(M)								1		
	脾 リンパ節	検査動物数		1					2			
		血管肉腫(M)							1			
	乳 腺	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41
		線維腺腫(B)						18	24	15	18	21
		異型性線維腺腫(B)						5	6	3	8	4
		腺腫(B)							2	1	2	1
		腺癌(M)						4	7	8	5	7
		線維腫(B)						1				2
		線維性組織球腫(M)						1				
		組織球肉腫(M)							1			
腸管膜	検査動物数					1				2	1	
	組織球肉腫(M)					1						
脾 臓	検査動物数	27	30	28	34	29	38	44	37	34	41	
	外分泌系細胞腺腫(B)	1			1			1				
	島細胞腺腫(B)	2	3	5	6	7	6	3			1	
	島細胞癌(M)	1	1	1	3	1	1	1	2		2	
	組織球肉腫(M)					2						
	悪性リンパ腫(M)			1								
上皮小体	検査動物数	25	28	25	30	24	35	40	35	28	37	
	腺腫(B)	1	2									
耳 介	検査動物数			1					1			
	良性神経線維腫(B)								1			
	悪性神経線維腫(M)			1								
坐骨神経	検査動物数	27	29	29	34	29	38	44	37	33	41	
	組織球肉腫(M)					1		1				

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

表2-3 腫瘍性病変：発がん性試験群（最終屠殺動物）

(4)

—ラット—

検査時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
動物数		27	30	29	34	29	38	44	37	34	41	
最終屠殺動物	骨格筋	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	33	41
		平滑筋腫(B)								1		
		組織球肉腫(M)					1		1	1		1
	骨格筋：病変部	検査動物数				1						
		血管肉腫(M)				1						
	皮膚	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	36	34	41
		血管腫(B)				1						
	皮膚：病変部	検査動物数	1	4	5	4	3	1	3	2		3
		良性神経鞘腫(B)			1							
		悪性神経鞘腫(M)										1
		毛包腫瘍(B)	1									
		角化棘細胞腫(B)		1		2	1					
		皮脂細胞腺腫(B)					1					
		扁平上皮癌(M)						1				
		線維腫(B)	1	1	2	1	1					
	十二指腸	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41
		平滑筋腫(B)									1	1
	空腸	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41
		平滑筋肉腫(M)			1			1				1
	回腸	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41
平滑筋肉腫(M)										1		
脾臓	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41	
	血管腫(B)	1								1		
	血管肉腫(M)					1						
	組織球肉腫(M)					1						
	悪性リンパ腫(M)			1					1			
胃：腺胃	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41	
	悪性リンパ腫(M)			1								
	組織球肉腫(M)					1						
胃：前胃	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41	
	悪性リンパ腫(M)			1								

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍 Fisherの直接確率検定
空欄は病変該当せず

表2-3 腫瘍性病変：発がん性試験群（最終屠殺動物）

(5)

—ラット—

検査	性	雄					雌					
	投与群 (ppm)	0	5	20	75	250	0	5	20	75	250	
時期	動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41	
最 終 屠 殺 動 物	皮下組織	検査動物数	5	7	6	11	10	2	1	2	1	3
		神経鞘腫(M)		1			1					
		線維腫(B)	5	5	5	9	7	1				1
		線維肉腫(M)	1			2	1		1			
		肉腫(M)								1		
		血管腫(B)				1						
		脂肪腫(B)			1	1	2				1	1
		線維性組織球腫(M)						1				
	組織球肉腫(M)		1			1			1			
	胸 腔	検査動物数				1						
神経鞘腫(M)												
胸 腺	検査動物数	27	30	28	34	29	38	44	37	33	40	
	良性胸腺腫(B)	1	2		1	1	2	2	1		2	
	悪性リンパ腫(M)			1								
気 管	検査動物数	27	30	29	34	29	38	44	37	34	41	
	組織球肉腫(M)					1						
膀 胱	検査動物数	27	30	29	34	28	38	44	36	34	41	
	移行上皮性乳頭腫(B)						1					
	悪性リンパ腫(M)			1								
	線維性組織球腫(M)						1					
	組織球肉腫(M)					1		1				
精巢上体	検査動物数	27	30	29	34	29						
	中皮腫(M)		1		1							
	組織球肉腫(M)					1						
	悪性リンパ腫(M)			1								
前立腺	検査動物数	27	30	29	34	29						
	腺腫(B)	3			3							
	悪性リンパ腫(M)			1								
	組織球肉腫(M)					1						
精 囊	検査動物数	27	29	29	34	29						
	腺癌(M)				1							
	組織球肉腫(M)					1						
	悪性リンパ腫(M)			1								
精 巢	検査動物数	27	30	29	34	29						
	腺腫(B)											
	中皮腫(M)					1						

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

表2-3 腫瘍性病変：発がん性試験群（最終屠殺動物）

(6)

—ラット—

検査時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
	動物数		27	30	29	34	29	38	44	37	34	41
最終屠殺動物	卵巣	検査動物数						38	44	37	34	41
		顆粒膜細胞腫(B)								1		1
		莢膜細胞腫(B)						2				
		セルトリ細胞様腺腫(B)						2	4	1	3	6
		性索間質腫瘍(B)								1		
		管状腺腫(B)						1	2	4		2
	子宮	検査動物数						38	44	37	34	41
		内膜間質ポリープ(B)						4	12*	9	5	8
		腺癌(M)						1	1	1		
		扁平上皮乳頭腫(B)										1
		扁平上皮癌(M)								1		
		神経鞘腫(M)										1
		組織球肉腫(M)							1			
	子宮頸部	検査動物数						38	44	37	34	41
		神経鞘腫(M)							1	1	1	1
膣	検査動物数						38	44	37	34	40	
	良性顆粒細胞性腫瘍(B)							1	1	1	1	
	組織球肉腫(M)							1				

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

空欄は病変該当せず

表2-4 腫瘍性病変：発がん性試験群（全動物）

(1)

—ラット—

検査	性		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	5	20	75	250	0	5	20	75	250	
時期	動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
全動物	肝臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		胆管腫(B)				1							1
		肝細胞腺腫(B)					3				1		
		組織球肉腫(M)		2		1	1		1				
		悪性リンパ腫(M)	1		1				1	1			
	甲状腺	検査動物数	60	60	59	60	59	59	59	60	60	60	60
		濾胞細胞腺腫(B)					4						2
		濾胞細胞癌(M)								1	1		
		C細胞腺腫(B)	6	8	4	6	6	11	6	7	5	5	
		C細胞癌(M)			1	2	2		1	2	2	2	
		組織球肉腫(M)					1						
	副腎皮質	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	59	60	60
		悪性リンパ腫(M)	1		1								
	副腎髄質	検査動物数	60	59	60	60	60	60	60	59	59	60	60
		褐色細胞腺腫(B)	3	2	5	4	5		2	1	3		
		悪性褐色細胞腫(M)	1		2	1	2						1
	下垂体	検査動物数	59	60	60	59	59	60	60	57	60	59	60
		下垂体腺腫(B)	24	29	26	29	25	32	39	36	35	32	
		下垂体腺癌(M)						2					
		神経鞘腫(M)	1										
髄膜腫(M)			1										
悪性リンパ腫(M)		1		1									
肺	検査動物数	60	60	60	60	60	60	59	60	60	59	60	
	細気管支・肺胞腺腫(B)	1		1									
	線維性組織球腫(M)						1						
	組織球肉腫(M)				2			1					
	悪性リンパ腫(M)	1		1				1	1				
腎臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
	移行上皮細胞癌(M)									1			
	尿細管腺腫(B)								1		2		
	間葉系細胞肉腫(M)								1				
	脂肪腫(B)					1	1						
	脂肪肉腫(M)					1							
	線維性組織球腫(M)						1						
	組織球肉腫(M)		1			1							
	悪性リンパ腫(M)	1		1				1					

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

表2-4 腫瘍性病変：発がん性試験群（全動物）

(2)

—ラット—

検査	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
時期	動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
動物	腹腔	検査動物数	3	1	2	2	2	2	2	4	1	2
		血管腫(B)	1									
		血管肉腫(M)										1
		組織球肉腫(M)					1					
		神経内分泌系腺腫(B)						1				
		神経内分泌系癌(M)					1	1				
		脊索腫(M)	1									
	全骨・骨髄	検査動物数	60	60	60	60	60	58	60	60	60	60
		胸骨	組織球肉腫(M)				1					
			悪性リンパ腫(M)	1		1				1		
	骨：大腿骨	検査動物数	60	60	58	59	60	60	60	59	59	58
		骨肉腫(M)	1									
		組織球肉腫(M)				1						
		線維肉腫(M)					1					
		悪性リンパ腫(M)	1		1				1			
	骨：病変部	検査動物数		3			1		1			
		血管腫(B)		1								
		骨腫(B)		1					1			
		骨肉腫(M)					1					
		軟骨肉腫(M)		1								
	脳	検査動物数	60	59	60	60	60	60	60	60	60	60
		星状膠細胞腫(M)		1	1	1	1				3	
		混合型神経膠腫(M)			1							
		未分化神経膠腫(M)		1								
		髄膜腫(B)		1							1	
	眼	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		神経鞘腫(M)				1						
	ハタゲ腺	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		腺腫(B)					1					
	頭部/鼻腔	検査動物数		1			2		2			
扁平上皮癌(M)			1			1						
心臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	59	60	60	60	
	神経鞘腫(B)	2		1	2	1	1	1				
	神経鞘腫(M)									2		
	組織球肉腫(M)		1		1							
	悪性リンパ腫(M)	1						1				

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

表2-4 腫瘍性病変：発がん性試験群（全動物）

(3)

—ラット—

検査	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
時期	動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	盲腸	検査動物数	59	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		悪性リンパ腫(M)	1						1			
	直腸	検査動物数	59	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		組織球肉腫(M)							1			
		悪性リンパ腫(M)			1							
	結腸	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		ポリープ(B)					1					
		線維肉腫(M)	1									
	腸管膜リンパ節	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	59	60
		リンパ管腫(B)	1				1				1	
		肉腫(M)				1						
		血管腫(B)		2		2						
		組織球肉腫(M)		1		1						
		悪性リンパ腫(M)	1		1				1	1		
	下顎リンパ節	検査動物数	59	59	59	60	59	60	58	60	59	60
		悪性リンパ腫(M)	1						1			
		組織球肉腫(M)				1						
	腎リンパ節	検査動物数				2		1			1	1
		線維性組織球腫(M)						1				
	リンパ節	検査動物数		1								1
組織球肉腫(M)			1									
腋窩リンパ節	検査動物数	1							2			
	組織球肉腫(M)	0							1			
腰部リンパ節	検査動物数		1	2	2	1	2					
	悪性リンパ腫(M)			1								
胸腺リンパ節	検査動物数				1		1	1	1			
	組織球肉腫(M)								1			
腸骨リンパ節	検査動物数								1			
	組織球肉腫(M)								1			
膺リンパ節	検査動物数		1					2				
	血管肉腫(M)							1				

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

表2-4 腫瘍性病変：発がん性試験群（全動物）

(4)

—ラット—

検査	性	雄					雌					
		0	5	20	75	250	0	5	20	75	250	
時期	投与群 (ppm)	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
全動物	動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
	乳腺	検査動物数	60	60	60	60	60	59	60	60	60	
		線維腺腫(B)				1		24	31	31	29	
		異型性線維腺腫(B)						5	8	5	8	
		腺腫(B)							3	3	2	
		腺癌(M)						7	9	10	7	
		線維腫(B)						3		1		
		線維性組織球腫(M)						1				
		組織球肉腫(M)							1			
	動物	腸管膜	検査動物数	2		1	1	1	1	1		3
			組織球肉腫(M)									1
			悪性リンパ腫(M)							1		
	物	脾臓	検査動物数	58	59	60	59	60	60	60	60	60
			外分泌系細胞腺腫(B)	1			2			1		
			島細胞腺腫(B)	3	5	8	9	10	6	3		1
			島細胞癌(M)	2	3	3	4	2	1	2	3	2
			組織球肉腫(M)					2				
			悪性リンパ腫(M)	1		1				1		
	上皮小体	検査動物数	56	54	52	51	52	55	54	57	52	54
		腺腫(B)	2	2								
	耳介	検査動物数			1					1		
			良性神経線維腫(B)							1		
			悪性神経線維腫(M)			1				0		
	坐骨神経	検査動物数	60	59	59	60	60	60	60	60	59	60
			組織球肉腫(M)		1			1		1		
	骨格筋	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	59	60
			平滑筋腫(B)					1		2		
		組織球肉腫(M)		1			1		1	1	1	
骨格筋： 病変部	検査動物数	2			1					1		
		血管肉腫(M)				1						
		横紋筋肉腫(M)	2							1		
		悪性リンパ腫(M)	1									

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

表2-4 腫瘍性病変：発がん性試験群（全動物）

(5)

—ラット—

検査	性	雄					雌					
	投与群 (ppm)	0	5	20	75	250	0	5	20	75	250	
時期	動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
全動物	皮膚	検査動物数	60	60	60	59	60	59	60	59	59	60
		血管腫(B)				1						
		基底細胞腺腫(B)		1				1				
	皮膚：病変部	検査動物数	3	5	13	8	8	3	4	4	3	3
		良性神経鞘腫(B)			2							
		悪性神経鞘腫(M)									1	
		毛包腫瘍(B)	1									
		角化棘細胞腫(B)		1		3	1					
		皮脂細胞腺腫(B)					1	1				
		扁平上皮癌(M)						1			2	
	線維腫(B)	2	1	3	3	2			1			
	十二指腸	検査動物数	59	60	60	60	59	60	60	60	60	60
		平滑筋腫(B)									1	1
	空腸	検査動物数	58	57	60	60	58	60	60	60	60	60
		平滑筋肉腫(M)			1			1				1
回腸	検査動物数	58	53	60	60	57	60	60	59	60	59	
	平滑筋肉腫(M)									1	0	
脾臓	検査動物数	60	59	59	60	60	60	60	60	60	60	
	血管腫(B)	1								1		
	血管肉腫(M)					1		1				
	組織球肉腫(M)		1		1	1						
	悪性リンパ腫(M)	1		1				1	1			
胃：腺胃	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
	悪性リンパ腫(M)	1		1				1				
	組織球肉腫(M)					1						
胃：前胃	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
	神経鞘腫(M)			1								
	悪性リンパ腫(M)	1		1				1				
皮下組織	検査動物数	13	16	15	13	15	4	1	2	2	4	
	神経鞘腫(M)	1	2			1						
	線維腫(B)	7	11	9	9	9	3				2	
	線維肉腫(M)	5	1	4	3	1		1		1		
	肉腫(M)		1						1			
	血管腫(B)				1							
	脂肪腫(B)			1	1	5*				1	1	
	線維性組織球腫(M)						1					
	組織球肉腫(M)		2		1	1			1			

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

*：P < 0.05 Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

表2-4 腫瘍性病変：発がん性試験群（全動物）

(6)

—ラット—

検査	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
時期	動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	下顎腺	検査動物数	59	59	59	60	60	60	59	60	60	60
		悪性リンパ腫(M)	1						1			
	胸腔	検査動物数	3	1	2	2	3	1				1
		神経鞘腫(M)				1						
	胸腺	検査動物数	59	58	58	58	60	58	59	57	57	58
		良性胸腺腫(B)	2	2		2	1	4	3	2	1	3
		悪性胸腺腫(M)					1				1	
		組織球肉腫(M)		1		1						
		神経鞘腫(M)		1								
		悪性リンパ腫(M)	1		1				1			
	気管	検査動物数	60	60	60	60	60	60	59	60	60	59
		悪性リンパ腫(M)	1									
		組織球肉腫(M)					1					
	膀胱	検査動物数	60	60	60	60	58	60	60	58	60	58
		移行上皮性乳頭腫(B)						1				
		悪性リンパ腫(M)			1							
		線維性組織球腫(M)						1				
		組織球肉腫(M)		1			1		1			
	シソハル腺	検査動物数	1								1	
		上皮細胞癌(M)	1								1	
精巣上体	検査動物数	60	60	60	60	60						
	中皮腫(M)		1		1	1						
	組織球肉腫(M)					1						
	悪性リンパ腫(M)	1		1								
前立腺	検査動物数	60	60	60	60	58						
	腺腫(B)	3	1	1	3	1						
	悪性リンパ腫(M)			1								
	組織球肉腫(M)		1			1						
精囊	検査動物数	60	60	60	60	60						
	腺癌(M)				1							
	組織球肉腫(M)					1						
	悪性リンパ腫(M)	1		1								
精巣	検査動物数	60	60	60	60	60						
	腺腫(B)		1		1	1						
	中皮腫(M)					1						

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

表2-4 腫瘍性病変：発がん性試験群（全動物）

(7)

—ラット—

検査	性	雄					雌					
		0	5	20	75	250	0	5	20	75	250	
時期	投与群 (ppm)	0	5	20	75	250	0	5	20	75	250	
	動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
全動物	卵巣	検査動物数						60	60	60	60	60
		顆粒膜細胞腫(B)								1	1	1
		莢膜細胞腫(B)						2				
		セルトリ細胞様腺腫(B)						2	5	1	6	9*
		性索間質腫瘍(B)								1		
		管状腺腫(B)						1	2	4		2
		悪性リンパ腫(M)							1			
	子宮	検査動物数						60	60	60	60	60
		内膜間質ポリープ(B)						7	15*	10	9	11
		腺癌(M)						2	1	1		
		扁平上皮乳頭腫(B)										1
		扁平上皮癌(M)								1		
		神経鞘腫(M)						1	1	1	1	1
		平滑筋腫(B)						2				
		組織球肉腫(M)							1			
	子宮頸部	検査動物数						60	60	60	60	60
		神経鞘腫(M)						1	1	3	2	1
	膣	検査動物数						60	60	59	60	59
良性顆粒細胞性腫瘍(B)								3	2	2	1	
肉腫(M)											1	
神経鞘腫(M)							2					
組織球肉腫(M)								1				

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

*：P<0.05 Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

(資料 原体-11)

2) マウスを用いた78週間混餌投与発がん性試験

試験機関:

報告書作成年: 2001年 [GLP対応]

検体純度:

供試動物: C57BL/6 マウス、1群雌雄各50匹、中間屠殺群: 1群雌雄各10匹

開始時7~8週齢、体重 雄18.2~24.9g 雌13.3~20.2g

投与後52週目に各群雌雄各10匹の中間屠殺群の動物を屠殺した。

投与期間: 78週間 (1998年11月5日~2000年5月4日)

投与方法: 検体を10、50、150および300ppmの濃度で飼料に混入し、78週間にわたって
随時摂食させた。検体混合飼料は1週目から38週目までは毎週、その後は4週に
1回調製した。対照群には無処理の飼料を与えた。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日2回観察した。外観、体位、自律神経系および中枢神経系等について詳細な状態の観察を毎週1回行った。

投与に関連した毒性症状および神経毒性を示唆する所見は認められなかった。

投与終了時(第79週の始め)の死亡率(%)を下表に示す。

投与群 (ppm)		0	10	50	150	300
死亡率	雄	6	12	8	8	8
	雌	8	14	16	12	20

χ^2 検定

300ppm群雌の死亡率が有意差は認められなかったが増加し、投与に関連していると考えられた。

体重変化; 投与開始日および投与開始後13週目までは毎週1回、その後は4週に1回測定した。雌の300、150および50ppm群で投与開始後4週間に対照群よりわずかに減少したが、その後は対照群と同様であった。雄では全群で対照群と同様であった。

摂餌量；投与開始から13週目までは毎週1回、その後は4週に1回測定した。
投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；1日当たりの平均検体摂取量(mg/kg/日)は以下のとおりであった。

投与群(ppm)	10	50	150	300
雄	1.7	8.6	25.6	50.8
雌	1.7	12.5	36.3	73.5

血液学的検査；最終屠殺時の全生存動物および切迫屠殺した動物の尾静脈から採血し血液塗抹標本を作製した。採血前は絶食しなかった。対照群と高用量群の全動物の白血球百分率を以下の項目について検査した。

好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性	雄		雌	
投与群(ppm)	300		300	
検査時期(週)	52	78	52	78
好中球			↓78	
リンパ球			↑112	

Dunnett 検定

数値は対照群の値に対するパーセント

300ppm群雌で、52週目に好中球の減少、リンパ球の増加に有意差が見られた。78週目には認められなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。雄で影響は認められなかった。

血液生化学検査；中間屠殺群の各群雌雄の全生存動物を一晚絶食後、眼窩静脈叢から採血し、以下の項目について検査した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)、
アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALAT)、
アルカリホスファターゼ(ALP)。

対照群と比べ有意差の認められた項目を下表に示す。

性	雄				雌			
投与群(ppm)	10	50	150	300	10	50	150	300
ALAT				↑429				

↑↓:p<0.05 Dunn検定

数値は対照群の値に対するパーセント

300ppm群雄でアラニンアミノトランスフェラーゼの有意な増加が認められた。しかしながら、この項目は変動しやすいこと、2匹の動物での値が特に高く他の動物での値は正常値の範囲内であったこと、および他の酵素活性が有意に増加していないことから、投与による影響かどうか明らかではなかった。

臓器重量； 中間屠殺群および投与終了時の全生存動物から以下の臓器を摘出し重量を測定した。

脳、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮。
対の臓器はあわせて測定した。

以下に有意差の認められた項目を表に示す。

性		雄							
検査時期(週)		52				78			
投与群(ppm)		10	50	150	300	10	50	150	300
肝臓	絶対重量				↑120				↑118
	対体重比				↑119				↑117
	対脳比				↑122				↑117
脾臓	絶対重量				↑125	↑125			
	対体重比				↑123				
	対脳比				↑126	↑125			
心臓	絶対重量								
	対体重比								
	対脳重比								

性		雌							
検査時期(週)		52				78			
投与群(ppm)		10	50	150	300	10	50	150	300
肝臓	絶対重量		↑110		↑115			↑113	↑110
	対体重比				↑114			↑115	↑109
	対脳重比				↑114			↑113	
脾臓	絶対重量								
	対体重比								
	対脳重比								
心臓	絶対重量							↑110	
	対体重比								
	対脳重比								

↑↓:p<0.05 ↑↑:p<0.01 Dunnett検定またはDunn検定

数値は対照群の値に対するパーセント

中間屠殺群の300ppm群雌雄に肝臓の絶対および相対重量の有意な増加が認められた。また300ppm群雄に脾臓重量の増加が認められたが、最終屠殺群では増加が認められず、病理組織学的変化も認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

最終屠殺の300ppm群雌雄、150ppm群の雌で、肝臓の絶対重量ないし相対重量の有意な増加が認められた。300ppm群の雄では、3匹の肝臓の絶対重量が顕著に高いことが影響していた。したがって、毒性学的意義は疑わしいと考えられた。

申請者 注：

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

中間屠殺および最終屠殺の動物とも、認められた変化はいずれも対照群と同様で投与に関連した所見は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物から、以下の臓器および組織を採取し、10%緩衝ホルマリン中に固定し、パラフィン包埋した。(ABC順)

副腎、大動脈、脳、盲腸、大腸、十二指腸、大腿骨(関節含む)、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、喉頭、肝臓、肺・気管支、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺、鼻、食道、卵巣、膵臓、咽頭、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精嚢、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、骨髓、胃、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、膈および肉眼的病変部。

眼、ハーダー腺はDavidson固定液で、精巣および精巣上体はブアン液で固定した。

病理組織学的検査は当研究所で実施し、Kevin Isaacs(病理学者)がピアレビューを行った。

中間屠殺群は全群全動物について、投与終了時では対照群および高投与群の全動物について病理組織学的検査を行った。150、50および10ppm群では肝臓、腎臓、肺および異常組織について検査した。

病理組織学的データはFisherの直接確率検定を用いて統計解析した。

[非腫瘍性病変]

認められた主な非腫瘍性病変を表1(p. 毒-78~毒-83)に示す。

中間屠殺群では、投与に関連した病変は認められなかった。

投与終了時の動物では、肝臓に雄の全投与群で脂肪症が認められた。300、150および10ppm群で増加がみられたが、わずかであり、用量相関性もなく、毒性学的意義はないと考えられた。300ppm群雄で、変異細胞巢の発生数の増加が認められたが、統計学的に有意ではなかった。その他に小円形細胞集簇、限局性または多発性肝細胞凝固壊死、白血球集簇等が対照群を含む全群に認められたが、いずれの変化も対照群と同様であり毒性学的有意性はないものと考えられた。

300ppm群の雌に卵巣のアミロイド症の増加が認められた。しかしこの病変は他の臓器では対照群を含め全群同様に認められ、全身性アミロイド症の一部と考えられ、毒性学的意義はないと考えられた。

その他の器官で認められた変化は対照群と投与群とも同様であり、投与に関連した変化は認められなかった。

肝臓に認められた病変を下表に示す。

性	雄					雌				
	0	10	50	150	300	0	10	50	150	300
投与群 (ppm)	0	10	50	150	300	0	10	50	150	300
所見/検査動物数	47	44	45	45	46	46	42	42	42	40
小円形細胞集簇	38	31	26	21	31	38	29	32	28	27
好塩基性変異細胞巢	3	1	3	4	6	0	0	0	1	0
空胞性変異細胞巢	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0
淡明性変異細胞巢	0	0	3	1	5*	0	0	0	0	0
好酸性変異細胞巢	4	0	1	1	1	1	0	0	1	1
脂肪症	6	11	8	11	16*	1	1	0	2	2
アミロイド症	7	1	3	1	2	1	1	0	0	3
限局性肝細胞凝固壊死	6	3	2	1	4	8	1	1	2	2
多発性肝細胞凝固壊死	0	0	3	1	1	0	1	0	0	1
白血球集簇	1	1	1	2	2	1	3	0	2	1

* : P<0.05 Fisherの直接確率検定

申請者注 :

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表2 (p. 毒-84~毒-87)に示す。

投与終了時の肝臓に認められた腫瘍を下表に示す。

300ppm群の雌に、肝細胞腺腫の増加が認められたが、統計学的な有意差は認められなかった。

肝細胞癌の発生は、対照群も含めすべての群で同様であった。

肝腫瘍の発生頻度

性	雄					雌				
	0	10	50	150	300	0	10	50	150	300
投与群 (ppm)	0	10	50	150	300	0	10	50	150	300
所見/検査動物数	49	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肝細胞腺腫	5	5	4	1	1	0	2	1	2	6*
肝細胞癌	0	3	1	0	1	0	0	0	0	0

* : P<0.05 Fisherの直接確率検定

申請者注 :

腫瘍発生の総括を下表に示した。

性		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	10	50	150	300	0	10	50	150	300
動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
腫瘍数	良性	8	6	4	4	5	8	10	4	4	10
	悪性	10	15	10	3	7	10	20	18	18	11
	合計	18	21	14	7	12	18	30	22	22	21
担腫瘍動物数	良性	8	6	4	4	5	7	8	4	4	10
	悪性	10	14	9	3	6	10	20	18	16	11
	合計	17	18	13	6	9	14	26	21	20	17

以上の結果、300ppm群雌では死亡率の増加および肝臓重量の増加、病理組織学的には肝臓に肝細胞腺腫が認められ、雄ではアラニンアミノトランスフェラーゼの増加、肝臓の重量の増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも150ppm(雄 25.6mg/kg/日、雌 36.3mg/kg/日)と判断された。

申請者注：。

表1-1 非腫瘍性病変：中間屠殺

—マウス—

検査	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	10	50	150	300	0	10	50	150	300
時期	動物数		10	10	10	9	10	10	10	9	8	10
中間屠殺	副腎	被膜下紡錘細胞増殖	4	1	2		2	10	10	9	7	10
		セロイド沈着	7	8	6	5	10	8	8	8	6	8
		ペリオシス						9	9	7	6	8
	腎臓	皮質尿細管上皮空胞化	9	8	7	8	8					
		間質性小円形細胞集簇	1	4	2	1	1	4	3	5	3	2
		小円形細胞集簇	7	4	6	3	4	6	6	6	4	6
	盲腸	アミロイド症		1	4*	1	3	4	3	2	2	6
	ハタゲ腺	壊死巣	6	4	4	5	8	7	5	3	2	2
		間質性小円形細胞集簇	2	1	3	1	1	5	4	2	1	4
	回腸	アミロイド症		1	4*	1	3	5	4	4	7	6
	肝臓	小円形細胞集簇	3	7	7	3	4	8	8	4	3	8
		髄外造血			2			1		2	1	2
		好塩基性変異細胞巣				1	1					
		脂肪症		2		2	4*				1	
		限局性肝細胞凝固壊死			1			1				1
		多発性肝細胞凝固壊死										1
		白血球集簇			1							
	下顎リンパ節	組織球増殖	8	5	8	8	7	5	5	5	5	8
	腸間膜リンパ節	組織球増殖	7	6	8	7	5	7	5	5	4	7
	膵臓	間質性小円形細胞集簇	3	6	6	2	4	7	6	5	4	8
唾液腺	間質性小円形細胞集簇	9	9	9	9	4	7	7	6	6	10	
前立腺	間質性小円形細胞集簇	3	6	6	2	7						
精巣	精上皮細胞変性	6	6	2	3	3						
	剥離精母細胞	4	3	3	3	1						
卵巣	無黄体						3	1	3	3	1	
	拡張嚢包								1	1		

*: P < 0.05 Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

表1-2 非腫瘍性病変：死亡・切迫屠殺

—マウス—

検査 時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	10	50	150	300	0	10	50	150	300
	動物数		3	6	5	6	4	4	8	9	10	10
死 亡 ・ 切 迫 屠 殺 動 物	副 腎	被膜下紡錘細胞増殖	1	1	3		2	4	7	6	10	10
		セロイド沈着	3	2	5	5	2	4	4	7	8	10
		ペリオシス						2		3	1	5
	腎 臓	皮質尿細管上皮空胞化	2	2	3	2	1					
		間質性小円形細胞集簇			3	1				2	1	3
		小円形細胞集簇		2		2	1	2	3	4	2	3
	盲 腸	アミロイド症	2/2	1/5	1/2	2/5	1/3	0/3	1/2	3/6	5/8	4/7
	ハ-タ-腺	壊死巣		1								
		間質性小円形細胞集簇		1	2	2			2	1	2	4
	回 腸	アミロイド症	1/2	1/3	1/3	2/5	1/3	1/3	1/1	4/7	5/10	4/8
	肝 臓	小円形細胞集簇		1	1	4	3	1	2	4	4	3
		髄外造血								1	1	1
		好酸性変異細胞巣									1	1
		脂肪症									4	2
		アミロイド症				2						1
		限局性肝細胞凝固壊死						1				
		多発性肝細胞凝固壊死			2				5			2
		白血球集簇		1	1	2				2		
	下顎 リンパ節	組織球増殖		3/6		3/5	2/4	1/4	1/7	4/7	1/10	2/9
	腸間膜 リンパ節	組織球増殖		3/5	3/5	3/5	2/3	1/4	1/5	2/6	1/10	0/9
脾 臓	間質性小円形細胞集簇	1/3	1/6		2/6		1/4		2/7	1/10	1/10	
唾液腺	間質性小円形細胞集簇		1	2	3	1	1	6	5	8	8	
前立腺	間質性小円形細胞集簇	1	1	2	1							
精 巣	精上皮細胞変性		1		2							
卵 巣	無黄体						3/4	7/7	5/7	8/10	6/8	
	アミロイド症									3/10	3/8	

空欄は病変該当せず

検査動物数が臓器によって異なった場合、「病変の認められた動物数/検査動物数」として示した。

表1-3 非腫瘍性病変：最終屠殺

(1)

—マウス—

検査	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	10	50	150	300	0	10	50	150	300
時期	動物数		47	44	45	45	46	46	42	42	42	40
最終屠殺動物	副腎	検査動物数	46				46	46				39
		被膜下紡錘細胞増殖	7				7	46				38
		セロイド沈着	42				42	45				36
		ペリオシス						37				29
	腎臓	検査動物数	47	44	45	45	46	46	42	42	42	40
		皮質尿細管上皮空胞化	25	22	22	26	27					
		間質性小円形細胞集簇	15	11	17	16	16	17	16	7	10	14
		小円形細胞集簇	34	24	33	32	32	38	27	20	23	25
	盲腸	検査動物数	47				46	46				40
		アミロイド症	21				16	17				20
	ハート腺	検査動物数	47				46	46	1			39
		間質性小円形細胞集簇	32				27	37	1			22
	回腸	検査動物数	47	1	1		44	46		1	2	40
		アミロイド症	22				16	21			1	23
	肝臓	検査動物数	47	44	45	45	46	46	42	42	42	40
		小円形細胞集簇	38	31	26	21	31	38	29	32	28	27
		髓外造血	1		1		1				1	2
		好塩基性変異細胞巢	3	1	3	4	6				1	
		空胞性変異細胞巢	1			1	1				1	
		淡明性変異細胞巢			3	1	5*					
		好酸性変異細胞巢	4		1	1	1	1			1	1
		脂肪症	6	11	8	11	16*	1	1		2	2
		アミロイド症	7	1	3	1	2	1	1			3
		限局性肝細胞凝固壊死	6	3	2	1	4	8	1	1	2	2
		多発性肝細胞凝固壊死			3	1	1		1			1
	白血球集簇	1	1	1	2	2	1	3		2	1	
	下顎リンパ節	検査動物数	47	2	1	2	45	46	2	3	1	39
		組織球増殖	6	1	3		7	9				6
腸間膜リンパ節	検査動物数	47	12	10	11	45	46	13	12	14	39	
	組織球増殖	15	2	1	3	16	16		2	1	10	

*: P < 0.05 Fisherの直接確率検定または χ^2 検定

空欄は病変該当せず

表1-3 非腫瘍性病変：最終屠殺

(2)

—マウス—

検査	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	10	50	150	300	0	10	50	150	300
時期	動物数		47	44	45	45	46	46	42	42	42	40
最終屠殺動物	膵 臓	検査動物数	47				46	45				38
		間質性小円形細胞集簇	30				24	35		1		26
	唾液腺	検査動物数	47				46	46				40
		間質性小円形細胞集簇	43	1			41	44				33
	前立腺	検査動物数	46	1			46					
		間質性小円形細胞集簇	26				25					
	精 巢	検査動物数	47	2	2	1	46					
		精上皮細胞変性	15	1	2	1	12					
	卵 巢	検査動物数						45	5	5	4	39
		無黄体						26	3	4	2	31
アミロイド症											7**	

** : P < 0.01 Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

表1-4 非腫瘍性病変：全動物

(1)

—マウス—

検査	性		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	10	50	150	300	0	10	50	150	300	
時期	動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
全	副 腎	検査動物数	59	16	15	15	60	60	17	18	18	59	
		被膜下紡錘細胞増殖	12	2	5		11	60	17	15	17	58	
		セロイド沈着	52	10	11	10	54	57	12	15	14	54	
		ペリオシス						48	9	10	7	42	
	腎 臓	検査動物数	59	60	60	60	60	60	60	59	60	60	
		皮質尿細管上皮空胞化	36	32	32	36	36						
		間質性小円形細胞集簇	16	15	22	18	17	21	19	14	14	19	
		小円形細胞集簇	41	30	39	37	37	46	36	30	29	34	
	盲 腸	検査動物数	59	15	11	14	59	59	12	15	16	57	
		アミロイド症	23	2	5	3	20	21	4	5	7	30	
	動	ハタゲ腺	検査動物数	60	16	15	15	60	60	19	18	18	59
			壊死巣	6	5	4	5	8	7	5	3	2	2
間質性小円形細胞集簇			34	2	5	3	28	42	7	3	3	30	
回 腸	検査動物数	59	14	12	14	57	59	11	16	20	58		
	アミロイド症	23	2	5	3	20	27	5	8	13	23		
物	肝 臓	検査動物数	59	60	60	60	60	60	60	59	60	60	
		小円形細胞集簇	41	39	34	28	38	47	39	40	35	38	
		髄外造血	1		3		1	1		3	3	5	
		好塩基性変異細胞巣	3	1	3	5	7				1		
		空胞性変異細胞巣	1			1	1				1		
		淡明性変異細胞巣			3	1	5*						
		好酸性変異細胞巣	4		1	1	1	1			2	2	
		脂肪症	6	13	8	13	20**	1	1		7	4	
		アミロイド症	7	1	3	3	2	1	1			4	
		限局性肝細胞凝固壊死	6	3	3	1	4	10	1	1	2	3	
		多発性肝細胞凝固壊死			5*	1	1		6*			4	
白血球集簇	1	2	3	4	2	1	3	2	2	1			
下顎リンパ節	検査動物数	60	18	16	16	59	60	19	19	19	58		
	組織球増殖	14	9	11	11	16	15	6	9	6	16		
腸間膜リンパ節	検査動物数	59	27	22	25	58	60	28	27	32	57		
	組織球増殖	22	11	9	13	23	24	6	9	6	17		

* : P < 0.05、P < 0.01 Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

表1-4 非腫瘍性病変：全動物

(2)

—マウス—

検査	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	10	50	150	300	0	10	50	150	300
時期	動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
全 動 物	膵 臓	検査動物数	60	16	14	15	59	59	16	16	18	58
		間質性小円形細胞集簇	34	7	6	4	28	43	6	8	5	35
	唾液腺	検査動物数	60	16	15	15	60	60	18	17	18	60
		間質性小円形細胞集簇	52	11	11	12	46	52	13	11	14	51
	前立腺	検査動物数	59	17	15	15	60					
		間質性小円形細胞集簇	30	7	8	3	32					
	精 巢	検査動物数	60	18	17	16	60					
		精上皮細胞変性	21	8	4	6	15					
		剥離精母細胞	4	3	3	3	1					
	卵 巢	検査動物数						59	22	21	22	57
		無黄体						32	11	12	13	38
		拡張嚢包								1	1	
		アミロイド症									3	10***

*** : P < 0.001 Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

表2-1 腫瘍性病変：中間屠殺

—マウス—

検査	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	10	50	150	300	0	10	50	150	300
時期	動物数		10	10	10	9	10	10	10	9	8	10
中間屠殺	盲腸	神経線維腫(B)							1			
	ハタゲ腺	腺腫(B)						1				
	肺および気管支	細気管支・肺胞腺腫(B)							1			

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

Fisherの直接確率検定

空欄は病変該当せず

表2-2 腫瘍性病変：死亡・切迫屠殺

—マウス—

検査	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	10	50	150	300	0	10	50	150	300
時期	動物数		3	6	5	5	4	4	8	8	8	10
死亡・切迫屠殺動物	ハタゲ腺	腺腫(B)				1						
	血液リンパ網内系	リンパ球性リンパ腫(M)	1					1				1
		混合性リンパ腫(M)		1			1		1	1		1
		多形性リンパ腫(M)			1							
		顆粒球性白血病(M)		1				1			2	
	肝臓	組織球肉腫(M)			2				2	1	1	
	乳腺	腺棘細胞腫(M)									1	
	腸間膜リンパ節	組織球肉腫(M)				1/4						
	皮膚	線維性組織球腫(M)		1/1						1/2	1/1	
	脾臓	組織球肉腫(M)							1/7			1/10
	皮下組織	骨肉腫(M)							1/2			
子宮	子宮内膜間質部肉腫(M)							1	2	1		

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

空欄は病変該当せず

検査動物数が臓器によって異なった場合、「病変の認められた動物数/検査動物数」として示した。

表2-3 腫瘍性病変：最終屠殺

—マウス—

検査時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	10	50	150	300	0	10	50	150	300
動物数			47	44	45	45	46	46	42	42	42	40
最終屠殺動物	副腎	検査動物数	46				46	46				39
		皮質腺腫(B)					1					
	ハタゲ腺	検査動物数	47				46	46	1			39
		腺腫(B)					2		1			1
	血液リンパ網内系	検査動物数	47	4	3	1	46	46	10	11	8	40
		リンパ球性リンパ腫(M)								1		2
		混合性リンパ腫(M)	7	4	3	1	3	5	10	9	7	3
		多形性リンパ腫(M)								1	1	
	肝臓	検査動物数	47	44	45	45	46	46	42	42	42	40
		肝細胞腺腫(B)	5	5	4	1	1		2	1	2	6**
肝細胞癌(M)			3	1		1						
組織球肉腫(M)		1		1		1						
肺および気管支	検査動物数	46	44	44	43	46	45	42	41	42	39	
	細気管支・肺胞腺腫(B)	3			1	1			1			
下顎リンパ節	検査動物数	47	2	1	2	45	46	2	3	1	39	
	血管腫(B)						1					
腸間膜リンパ節	検査動物数	47	12	10	11	45	46	12	12	14	38	
	血管肉腫(M)		1									
	組織球肉腫(M)		1	2			2		1	2	2	
卵巣	検査動物数						45	5	5	4	39	
	血管腫(B)						1					
	管状腺腫(B)						1					
下垂体	検査動物数	46				46	46	4	1	3	38	
	好酸性細胞腺腫(B)						5	4		2	2	
皮膚	検査動物数	3	4	4	2	5	2	6	3	6	5	
	乳頭腫(B)							1				
	線維性組織球腫(M)	1	1					1	1			
精巣	検査動物数	47	2	2	1	46						
	ライディヒ細胞腫(B)		1		1							
子宮	検査動物数						46	10	7	8	5	
	子宮内膜ポリープ(B)										1	
	血管筋腫(B)							1				
	子宮内膜間質部肉腫(M)											
	組織球肉腫(M)						1	1				
Unknown	線維性組織球腫(M)		1					1		1	1	
	組織球肉腫(M)		1		1			1				

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

** : P < 0.01 Fisherの直接確率検定

Unknown : 原発部位は特定できなかった。

空欄は病変該当せず

表2-4 腫瘍性病変：全動物

—マウス—

検査	性	雄					雌					
	投与群 (ppm)	0	10	50	150	300	0	10	50	150	300	
時期	動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
全動物	副腎	検査動物数	59	16	15	15	60	60	17	18	18	59
		皮質腺腫(B)					1					
	盲腸	検査動物数	59	15	11	14	59	59	12	15	16	57
		神経線維腫(B)								1		
	ハタゲ腺	検査動物数	60	16	15	15	60	60	19	18	18	59
		腺腫(B)				1	2		2			1
	血液リンパ系	検査動物数	50	10	8	6	50	50	18	20	16	50
		リンパ球性リンパ腫(M)	1					1		1		3
		混合性リンパ腫(M)	7	5	3	1	4	5	11	10	7	4
		多形性リンパ腫(M)			1					1	1	
		顆粒球性白血病(M)		1			1	1			3	
	肝臓	検査動物数	59	60	60	60	60	60	60	59	60	60
		肝細胞腺腫(B)	5	5	4	1	1		2	1	2	6*
		肝細胞癌(M)		3	1		1					
		組織球肉腫(M)	1		3		1		2	1	1	
	肺および気管支	検査動物数	59	60	59	58	60	59	60	58	60	59
		細気管支・肺腺腫(B)	3			1	1			2		
	乳腺	検査動物数	59	16	15	15	58	60	18	17	18	59
		腺棘細胞腫(M)									1	
	下顎リンパ節	検査動物数	60	18	16	16	59	60	19	19	19	58
血管腫(B)							1					
腸間膜リンパ節	検査動物数	59	27	22	25	58	60	28	27	32	57	
	血管肉腫(M)		1									
	組織球肉腫(M)		1	2	1		2		1	2	2	
卵巣	検査動物数						59	22	21	22	57	
	血管腫(B)						1					
	管状腺腫(B)						1					
下垂体	検査動物数	58	16	15	15	60	59	21	19	21	58	
	好酸性細胞腺腫(B)						5	4		2	2	
皮膚	検査動物数	3	5	4	5	7	3	9	5	9	8	
	乳頭腫(B)							1				
	線維性組織球腫(M)	1	2					1	2	1		

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍、空欄は病変該当せず

*：P < 0.05 Fisherの直接確率検定

表2-4 腫瘍性病変：全動物

続き

—マウス—

検査	性	雄					雌					
		0	10	50	150	300	0	10	50	150	300	
時期	投与群 (ppm)	0	10	50	150	300	0	10	50	150	300	
	動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
全動物	脾臓	検査動物数	60	25	22	21	60	60	27	30	31	60
		組織球肉腫(M)							1			1
	皮下組織	検査動物数	1	3	4	1	2		3	2	3	1
		骨肉腫(M)							1			
	精巣	検査動物数	60	18	17	16	60					
		ライディット細胞腫(B)		1		1						
	子宮	検査動物数						60	28	24	26	60
		子宮内膜ポリープ(B)										1
		血管筋腫(B)							1			
		子宮内膜間質部肉腫(M)							1	2	1	
		組織球肉腫(M)						1	1			
	Unknown	線維性組織球腫(M)		1		1			1		1	1
組織球肉腫(M)			1					1				

B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

* : P < 0.05 Fisherの直接確率検定

Unknown : 原発部位が特定できなかった。

空欄は病変該当せず

(資料 原体-12)

3) イヌを用いた混餌投与による1年間経口投与毒性試験

試験機関:

報告書作成年: 2001年 [GLP対応]

検体純度:

供試動物: ビーグル犬、1群雌雄各5匹、開始時約6ヶ月齢

開始時体重 雄6.5~7.9kg、雌5.8~7.7kg

投与期間: 52週間 (1999年7月6日~2000年7月5日)

投与方法: 検体を0、9、30および90ppmの濃度で飼料に混入し、52週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は最初は2週間分、以後4週間に1回調製した。

用量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死について毎日観察した。

死亡例は認められなかった。投与に関連した中毒症状は認められなかった。

また、週1回実施した詳細な検査では、全群に異常な症状は認められなかった。

体重変化; 投与開始日から毎週1回、体重を測定した。平均体重を次表に示す。

性	雄				雌			
	0	9	30	90	0	9	30	90
投与群 (ppm)								
平均体重 (kg) (%)	11.1	10.2 (92)	12.4 (112)	10.3 (93)	9.8	10.5 (107)	10.0 (102)	9.0 (92)

90ppm雌雄で、平均体重および体重増加量が対照群と比較し軽度に減少した。

9ppm群雄の平均体重の減少は1匹の12~16週目に体重増加抑制が認められたことによるもので、摂餌量の変動がみられず、その後この1匹の体重は一定だったことから一時的なものであり、投与の影響とは考えられなかった。

摂餌量; 摂餌量を毎日測定した。

全投与群とも対照群と同様であった。

検体摂取量; 平均検体摂取量 (mg/kg/日) は以下のとおりであった。

投与群 (ppm)	9	30	90
雄	0.27	0.70	2.73
雌	0.22	0.76	2.51

血液学的検査：投与開始前、投与後12、25および51週時に各群全動物の頸静脈から採血し、以下の項目を検査した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積(MCV)、赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、血小板数、白血球、白血球分画、網状赤血球、プロトロンビン時間、活性部分トロンボプラスチン(APTT)、フィブリノーゲン。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性	雄						雌								
	9		30		90		9		30		90				
投与群(ppm)	9		30		90		9		30		90				
検査時期(週)	12	25	51	12	25	51	12	25	51	12	25	51	12	25	51
血小板数						↑ 136									
MCHC									↓ 98						↓↓ 97
好塩基球数							↑ 200								
プロトロンビン時間															↓ 97
APTT				↓ 94	↓ 95	↓ 93	↓ 95								↓ 93

↑ ↓ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01 DunnettまたはDunn検定
対照群の値に対するパーセント

90ppm群雌雄、30ppm雄に活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)の減少、90ppm群雌にプロトロンビン時間およびMCHCの減少、同群雄に血小板数の増加が認められているが一過性であり、また、用量相関性もみられないことから、投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目を検査した。

ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、グルコース、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比(A/G)、コレステロール、トリグリセライド、アルカリフォスファターゼ(ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALAT)、乳酸脱水素酵素(LDH)、クレアチンキナーゼ(CK)、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ(GGT)、アミラーゼ(AMYL)。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性	雄						雌					
	9		30		90		9		30		90	
投与群(ppm)	9		30		90		9		30		90	
検査時期(週)	12	25	51	12	25	51	12	25	51	12	25	51
塩素					↑ 102						↑ 103	↑ 102
ASAT			↑ 130									
コレステロール								↑ 118				↑ 121
ALP								↑ 149				
ALAT											↑ 189	
クレアチニン											↑ 116	
アミラーゼ								↓ 84				↓ 70

↑ ↓ : p<0.05 ↑ ↓ : p<0.01 Dunnett検定

数値は対照群に対するパーセント

いくつかの項目に有意差が散見されているが、散発的であり毒性学的意義はないと考えられた。

ホルモン分析；投与開始2および1週前、投与後1、12週目に各群全動物から採血し、以下の甲状腺ホルモンの濃度測定を行った。

トリヨードサイロニン(T3)、サイロキシン(T4)、甲状腺刺激ホルモン(TSH) 投与に関連した変化は認められなかった。

尿検査；投与開始前、投与後12、25、51週目に全動物の以下の項目を検査した。

外観、色調、尿量、pH、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、亜硝酸塩、潜血、ウロビリノーゲンおよび沈渣。

投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前、投与後13、26および51週目に全動物について眼科学的検査を行った。

投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量；投与終了時に全生存動物の以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

副腎、脳（延髄/橋、小脳および脳皮質）、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、前立腺、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、子宮。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性		雄			雌		
投与群 (ppm)		9	30	90	9	30	90
副腎	絶対重量 対体重比		↑125				
心臓	絶対重量 対体重比		↓78				
胸腺	絶対重量 対体重比	↓61					

↑↓：P≤0.05 Dunnettの検定またはDunnの検定

数字は対照群を100とした場合の値を示す。

上表のような有意な変化が認められたが、いずれも用量との関連もなく、関連する病理組織学的変化も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。

肉眼病理学検査；投与終了時に全動物を剖検し、肉眼的病理検査を行った。

投与に関連した肉眼的病変は認められなかった。

認められた変化は、長期間飼育したビーグル犬に通常発生する変化であり、毒性学的意義はないと考えられた。

病理組織学的検査；剖検時に以下の臓器および組織を摘出し病理組織標本を作製し、

病理組織学的検査を行った。(ABC順)

副腎、大動脈（弓部および腹部）、脳（延髄/橋、小脳および脳皮質）、盲腸、大腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼、大腿骨・関節を含む、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、喉頭、肝臓、肺および気管支、リンパ節（下顎、腸間膜）、乳腺、鼻腔、視神経、卵巣（卵管）、脾臓、咽頭、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（耳下腺および顎下腺）、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胸骨（骨髄を含む）、胃、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、舌、気管、膀胱、子宮（角および頸）、膺。

眼はDavidson液に精巣はブアン液に固定した。

投与に関連した病変はいずれの投与群にも認められなかった。

以上の結果、90ppm群の雌雄において体重増加抑制が認められたことから、本剤の無毒性量は雌雄とも30ppm（雄 0.70mg/kg/日、雌 0.76mg/kg/日）と判断された。

病理所見

－イヌ－

検査	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	9	30	90	0	9	30	90
時期	動物数		5	5	5	5	5	5	5	5
最 終	肝 臓	鬱血	1	1	0	0	1	0	0	0
		単核細胞集簇	3	4	5	4	4	3	5	2
		胆管増殖	0	0	0	1	1	0	1	0
		褐色色素細胞沈着	0	0	0	0	0	0	1	0
	甲状腺	嚢胞	1	1	1	0	0	0	0	0
	上皮小体	嚢胞	1	2	1	2	1	1	2	2
	下垂体	嚢胞	2	3	1	2	3	2	2	4
	肺	肺泡出血	0	1	0	1	1	0	0	0
		気管支周囲リンパ球増生	0	2	0	1	2	1	3	1
		囲管リンパ球集合	0	2	2	2	3	2	1	2
		肉芽腫	1	1	1	0	1	0	2	0
		線維症	0	0	0	0	0	0	1	0
胸膜癒着		0	0	1	0	0	0	0	0	
屠	腎 臓	鬱血	2	0	3	3	2	1	1	2
		間質性炎症性細胞浸潤	1	0	0	1	0	0	0	0
		嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	0
		鉍質沈着	5	5	5	5	5	5	5	5
殺	脳	出血	0	1	0	0	0	0	0	0
		神経膠症	0	1	0	0	0	0	0	0
		囲管リンパ球集合	1	1	0	0	0	0	0	0
盲 腸	鬱血	1	1	2	0	1	2	1	1	
十二指腸	鬱血	0	0	0	0	0	0	1	0	
	粘膜嚢胞	1	0	1	0	1	1	0	0	
心 臓	血管過誤腫	0	0	0	0	0	0	1	0	
脾 臓	鬱血	3	2	1	3	4	2	1	0	
	皮膜出血	0	2	0	0	0	0	2	0	
	ヘモジデリン沈着症	0	1	0	0	0	0	1	0	
	皮膜肥厚	0	1	0	0	0	0	0	0	
胸 腺	リンパ球枯渇	4	5	5	4	5	4	5	5	
	嚢胞	1	1	1	1	2	1	3	0	
前立腺	単核細胞集簇	0	1	1	0					
	前立腺炎	1	0	0	0					
	間質細胞集簇	0	0	0	1					
	腺房の拡張	2	3	5	4					

(資料 原体-13)

(10) 繁殖毒性および催奇形性

1) 繁殖毒性

ラットを用いた繁殖毒性試験

試験機関:

報告書作成年: 2001年 [GLP対応]

検体純度:

供試動物: Cr1:CD[SD]IGS BRラット、1群雌雄各30匹、投与開始時約7週齢

体重 雄 205.2~249.4g、雌 153.7~190.5g

投与期間: P世代; 投与開始からF1児離乳までの17週間

F1世代; 離乳時からF2児離乳までの19週間

(2000年3月28日~2000年11月28日)

投与方法: 検体を0、10、75および500ppmの濃度で飼料に混合し自由に摂取させた。

本試験の概要を次表に示した

交配・調整・選抜及び観察・検査項目: 概要を次々頁の表にまとめた。

[親動物]

一般症状および死亡率: 一般状態および生死を毎日観察した。

交配および妊娠の確認: 交配は雌の発情を膣スメアの検査で確かめ、雌雄を1対1で、同居させ毎朝、膣栓あるいは精子により交尾を確認した。膣栓あるいは精子が確認された日を妊娠0日とした。

体重変化: 雌は生育期間中は1週間に1回、妊娠0、7、14および20日目、哺育0、4、7、14および21日目に測定した。

雄は投与開始日から屠殺まで1週間に1回体重を測定した。

摂餌量および食餌効率: 摂餌量は生育期間中は1週間に1回、妊娠0、7、14および20日目、哺育0、4、7、14および21日目に測定し、食餌効率を算出した。

検体摂取量: 生育期間1日当たりの検体摂取量を計算した。

発情周期：生育期間中最後の3週間毎日全雌の膣塗沫標本を作成し発情周期について検査した。

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

$$\text{交尾率} = \frac{\text{精子陽性の雌数}}{\text{交配雌数}} \times 100$$

$$\text{受胎率} = \frac{\text{妊娠雌数}}{\text{精子陽性の雌数}} \times 100$$

$$\text{出産率} = \frac{\text{生存児出産雌数}}{\text{妊娠雌数}} \times 100$$

$$\text{生存児出産率} = \frac{\text{出産時生存児数}}{\text{出産時総児数}} \times 100$$

$$\text{4日生存率} = \frac{\text{出産後4日目の生存児数(調整前)}}{\text{出産時生存児数}} \times 100$$

$$\text{離乳率} = \frac{\text{離乳時生存児数}}{\text{出産後4日目に調整した児数}} \times 100$$

肉眼病理学検査：各母動物は各F1またはF2児離乳後、雄は各児動物が生まれた後に屠殺、剖検した。死亡または切迫屠殺動物は可能な限り迅速に剖検した。

臓器重量：PおよびF1世代の全親動物の以下の臓器重量を測定した。

肝臓、腎臓、脾臓、甲状腺、副腎、下垂体、脳、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣および子宮。

病理組織学的検査：PおよびF1世代の対照群および高投与群雌雄親動物各10匹の以下の臓器および肉眼的病変部について病理組織学的検査を行った

中間および低投与群では肝臓、腎臓、甲状腺および異常と思われる生殖臓器について行った。

肝臓、腎臓、甲状腺、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、子宮および膣。

精子検査：精子の数、運動性および形態、精子細胞核数を測定した。精子産生能/日、精子産生効率/日を算出した。

[同腹児]

出産0日目に生存児数および死産数、性別を検査し、生後4、7、14および20日目に生存児数、性別を検査し、体重を測定し外表検査を行った。

継代用動物の雌は生後22日目から膣開口日を、雄では生後35日目から包皮分離を調べ、膣開口日または包皮分離日の体重測定を行った。

F2児については肛門・生殖結節間距離を測定した。

両世代各群同腹児から雌雄各3匹について剖検を行い、胸腺、脾臓、腎臓、肝臓および脳の重量測定を行った。

試験の概要を下表に示す。

世代	期 間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	生育 (10週間)		一般状態、生死を毎日観察し、体重、摂餌量を毎週測定。
	交配 (2週間)	雌雄1対1で交配。 交尾は膣スメア中の精子 または膣栓で確認した日 を妊娠0日とした。	交配状況の観察。
	妊娠 (3週間)		妊娠0、7、14、20日に体重測定 妊娠0～7、7～14、14～21日に摂餌量 測定。雄は毎週測定した。
	出産	出産後4日目各同腹児数 を10匹(雌雄各5匹)を選 択し、残りは淘汰した。	出産状況を観察し、出産日、妊娠期間、 新生児数、死産児数を検査した。 児動物は生後4、7、14および21日目に 生存児数、性別を検査し体重測定、外 表検査を行った。継代用以外の残りの 動物から各同腹児雌雄3匹について剖 検を行い、臓器重量を測定し固定保存 した。
	哺育 (3週間) 離乳	出産後21日に各群雌雄 各30匹を選択し、F1世代 を構成。	残りの児動物は屠殺廃棄した。 P母動物はF1児動物の離乳まで維持 し、その後剖検し、臓器重量測定。 病理組織学的検査を対照群、高投与群 および異常組織について行った。 雄は精子検査を行い、児動物出産が見 られた後屠殺した。
F1	生育 (10週間) 交配 (2週間) 妊娠 (3週間) 出産 哺育 (3週間) 離乳	P世代に準ずる	P世代に準ずる。 雌の膣開口、雄の包皮分離を確認する まで観察した。
F2			交配、妊娠、出産はP世代に準ずる。 肛門・生殖結節間距離測定 (P世代に準ずる) (F1世代に準ずる、但し腎臓、肝臓お よび甲状腺については雌雄全群を対象 に病理組織学的検査をした) 離乳時に屠殺、肉眼的外表の検査、各 群雌雄3匹/腹ずつを病理組織学的検査

試験結果：

[親動物]

一般状態および死亡率；

PおよびF1世代いずれも死亡は認められず、一般状態に投与による影響は認められなかった。

体重変化；

親動物；PおよびF1世代親の500ppm群雌で統計学的に有意な体重増加抑制が認められた。75および10ppm群は対照群と同様であった。

摂餌量；P世代およびF1世代では、生育期を通じて全群とも同様であった。妊娠期および哺育期は対照群と同様であった。

検体摂取量；P世代およびF1世代の生育期の検体摂取量(mg/kg/日)を下表に示す。

性	雄			雌		
	10	75	500	10	75	500
投与群(ppm)	10	75	500	10	75	500
P世代	0.66	4.77	32.33	0.78	5.82	37.36
F1世代	0.80	6.03	39.63	0.91	6.76	45.20

繁殖に関する成績；

P世代の500ppm群および75ppm群の発情周期に有意差みられたが、当研究所での背景対照値の範囲内()日)であるので、毒性学的に意義はないと考えられた。

交尾率、受胎率、出産率および妊娠期間に投与による影響は認められなかった。F1世代の発情周期、交尾率、受胎率、出産率および妊娠期間に投与による影響は認められなかった。

同腹児に関する成績；

P世代の着床数、出生時生存児数および死産数に投与による影響は認められなかった。

F1世代の着床数、死産数は対照群と同様であった。出生時生存児数は500および75ppm群で有意に減少したが、背景対照値の範囲内()であった。

肉眼的病理検査；

P世代雌およびF1世代雌では、500ppm群で肝臓の暗褐色化および腎臓の暗褐色化が認められた。その他の群では異常は認められなかった。P世代およびF1世代の雄ではいずれの群にも投与による所見は認められなかった。

精子検査；P世代およびF1世代ともに、精子細胞数、精子数、運動性および形態について投与による影響は認められなかった。

臓器重量；

P世代：500ppm群雌雄の肝臓および甲状腺重量、雌の副腎重量が有意に増加した。
75ppm群では雌の肝臓重量に有意な増加が認められたが、病理組織学的所見が認められなかったことから、毒性学的に有意なものとは考えられなかった。雄の精巣および精巣上体の相対重量が有意に増加したが、500ppm群では認められなかったので、投与との関連はないと考えられた。

F1世代：500ppm群雌雄の肝臓重量、雄の甲状腺重量および雌の甲状腺相対重量が有意に増加し、下垂体重量が有意に減少した。
75ppm群雌の肝臓重量が有意に増加したが、病理組織学的所見が認められなかったことから、毒性学的に有意なものとは考えられなかった。
その他に認められた変化は投与によるものではないと考えられた。

病理組織学的検査；

P世代雌では500ppm群に肝細胞肥大および甲状腺濾胞細胞肥大が認められた。
雄では投与による所見が認められなかった。
F1世代の500ppm群雌雄に、甲状腺濾胞細胞の肥大、雄に肝細胞変化および雌に肝細胞肥大ならびに腎症が認められた。

[児動物]

出生後生存率；F1およびF2世代とも投与による影響は認められなかった。

性 比 ；F1およびF2世代とも投与による影響は認められなかった。

体 重 ；F1世代の500ppm群で哺育4日目から21日まで有意に減少した。
F2世代の500ppm群で哺育14日目および21日に有意に減少した。

性成熟 ；F1世代の500ppm群で雄の包皮分離日および雌の膈開口日が有意に遅延したが、低体重に関連するものと考えられた。また、F2世代児動物の出生時の肛門生殖結節間距離に有意差は認められなかった。

肉眼的病理検査；

F1およびF2世代とも投与に関連する所見は認められなかった。

臓器重量；

F1世代：500ppm群雌雄の胸腺、脾臓、腎臓および脳の重量が有意に減少し、肝臓の相対重量は有意に増加した。これらの変化は体重の減少によるものと考えられた。
75ppm群雌の腎臓および10ppm群雌の脳の重量が有意に減少したが、雌にしか認められず、F2世代雌雄には認められていないので、毒性学的意義がないと考えられた。

F2世代：500ppm群雌雄の胸腺、脾臓、腎臓および脳の重量が有意に減少し、肝臓の相対重量が有意に増加した。これらの変化は体重減少によるものと考えられた。
75ppm群雄の胸腺の重量、肝臓の相対重量が有意に増加したが、雄にしか認められず、F1世代雌雄には認められていないので毒性学的意義がないと考えられた。

以上の結果、親動物では500ppm群で、P世代雌およびF1世代雌に体重増加抑制が認められ、P世代雌雄に肝臓および甲状腺の重量増加、雌に副腎の重量増加、F1世代雌雄に肝臓の重量増加、雄に甲状腺の重量増加が認められた。病理組織学的変化がP世代雌およびF1世代雌雄の肝臓および甲状腺に、F1世代雌の腎臓に認められた。75ppm群のP世代およびF1世代の肝臓に認められた重量増加は病理組織学的所見が認められなかったことから、毒性学的に有意性はないと考えられた。

児動物では500ppm群のF1世代およびF2世代に、体重増加抑制および体重低下に伴う臓器重量への影響が認められた。

従って、親動物および児動物に対する無毒性量は75ppm(P世代：雄 4.77mg/kg/日、雌 5.82mg/kg/日、F1世代：雄 6.03mg/kg/日、雌 6.76mg/kg/日)と判断された。

繁殖能に対しては、最高投与量の500ppm群でも影響は認められなかった。

結果の概要

世 代		親 : P		児 : F1		親 : F1		児 : F2		
投 与 量 (ppm)		0	10	75	500	0	10	75	500	
動 物 数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30	
親	一般状態	投与による影響は認められなかった				投与による影響は認められなかった				
	死 亡	投与による死亡なし				投与による死亡なし				
	体重変化	生育期 雌				↓87				
		妊娠期 雌								↓89
	摂 餌 量	投与による影響は認められなかった				投与による影響は認められなかった				
	肉眼的病理検査									
	肝 臓	暗褐色化 雌				18/30				25/30
		腎 臓 暗褐色化 雌				15/30				16/30
	動 物	肝 臓 (絶対)	雄			↑133				↑127
			雌			114***	170***			116***
(相対)		雄				↑136				↑130
		雌				115***	171***			120***
甲 状 腺 (絶対)		雄				↑128				↑132
		雌				↑117				
(相対)		雄				↑129				↑135
		雌				↑118				↑119
副 腎 (絶対)		雌				↑111				
		雌				↑112				
脳 (絶対)	雄					97*	98*		96***	
	雌								↓94	
脾 臓 (絶対)	雌								↓88	
	雌									
下 垂 体 (絶対)	雄						↓91		↓90	
	雌					↓92	↓92		↓78	
(相対)	雄						↓93		↓93	
	雌					↓93			↓83	
精 巢 (相対)	雄				↑108					
	雄				↑108					
病 理 組 織 学 的 検 査	肝細胞肥大 雌				8/10				8/10	
	肝細胞変化 雄								3/10	
	甲状腺濾胞細胞肥大 雄								9/10	
	腎 症 雌				5/10				9/10	
精 子 検 査	運動性精子 (%)	74.9	75.0	77.9	72.1	79.4	83.7	82.3	83.0	
	前進性運動性精子 (%)	61.6	60.8	64.0	59.8	68.9	72.1	70.2	69.3	
	精巢上体内精子濃度 (mil/g)	840.4	869.2	856.6	838.2	778.8	776.6	790.6	765.7	
	精子細胞核濃度 (mil/g)	69.6	66.6	63.5	64.9	53.32	54.59	54.99	53.81	
	精子産生能/日	26.79	25.41	24.50	24.25	20.34	21.42	22.02	20.47	
	精子産生率/日	15.10	14.44	13.78	14.07	11.57	11.84	11.93	11.67	
	異常精子 (%)	7.10	4.16	5.28	6.34	3.14	1.96	1.73	2.27	
発情周期 (日)	4.15	4.44	4.44*	4.56*	4.30	4.58	4.83	4.76		
交尾率 (%)	100.0	100.0	100.0	96.7	90.0	96.7	100.0	96.7		
受胎率 (%)	96.7	96.7	96.7	93.1	92.6	96.6	96.7	96.6		
出産率 (%)	100.0	100.0	100.0	96.3	100.0	100.0	100.0	100.0		
妊娠期間 (日)	22.1	22.0	22.2	22.0	22.0	22.1	22.0	22.0		
生児出産雌数	29	29	29	26	25	28	29	28		

↓↑ : P<0.05、↑↓ : P<0.01、↑↓ : P<0.001 Dunnett検定 * : P<0.05、*** : P<0.001 Individual t検定

世 代		親 : P				親 : F1				親 : F1				児 : F2				
投 与 量 (ppm)		0	10	75	500	0	10	75	500	0	10	75	500	0	10	75	500	
動 物 数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
児	検査親動物数	29a	29	29	26	25b	28	29	28									
	着床数/腹	14.83	15.69	16.62	15.70	15.08	16.57	15.59	15.32									
	出生時生存児数/腹	14.1	14.4	15.4	14.7	15.6	15.4	↓13.9	↓14.0									
	死産児数/腹	0.6	0.3	0.3	0.8	0.1	0.3	0.4	0.7									
	生存児出産率(%)	96.1	97.8	98.0	95.0	99.2	98.4	97.1	94.7									
	性比 雄数/腹(%)	46.5	51.1	53.7	55.1	47.4	50.0	49.1	53.9									
	4日目生存率(%)	95.6	97.4	97.9	97.5	94.8	98.9	98.6	96.7									
	21日目生存率(離乳率)(%)	99.3	97.6	97.6	96.9	98.3	95.4	99.7	99.3									
	平均児動物体重/腹(g)	0日	6.4	6.4	6.4	6.3	6.2	6.2	6.5	6.3								
		4日	10.2	10.0	10.0	↓9.0	9.5	9.7	10.4	9.4								
7日		16.2	15.6	15.2	↓13.0	15.8	15.9	16.7	14.6									
14日		32.8	31.8	31.2	↓26.7	32.6	33.1	33.4	↓29.5									
21日		51.3	50.9	48.1	↓41.4	49.9	50.6	51.2	↓43.6									
膻開口(日)		31.3	31.6	31.5	32.0													
	(体重で補正)	30.8	31.1	31.6	↑32.9													
包皮分離(日)		40.9	41.4	41.4	↑43.6													
	(体重で補正)	40.8	41.4	41.4	↑43.7													
肛門・生殖結節間距離/腹 (mm)	雄					2.05	2.09	2.08	2.06									
	雌					0.97	0.98	0.97	0.98									
肉眼的病理検査		投与による影響は認められなかった				投与による影響は認められなかった												
臓器重量	検査動物数	雄	71	82	85	75	70	84	83	82								
		雌	80	79	84	74	70	82	84	82								
	胸 腺 (絶対)	雄				↓ 82			↑110	↓ 90								
		雌				↓ 84				↓ 88								
	脾 臓 (絶対)	雄				↓ 73				↓ 81								
		雌				↓ 80				↓ 80								
	(相対)	雄				↓ 90												
		雌				↓ 90												
	腎 臓 (絶対)	雄				↓ 75				↓ 79								
		雌			↓ 93	↓ 75				↓ 79								
(相対)	雄				↓ 92				↓ 91									
	雌				↓ 92				↓ 91									
肝 臓 (相対)	雄				↑ 115			↑ 106	↑ 114									
	雌				↑ 119				↑ 114									
脳 (絶対)	雄				↓ 94				↓ 96									
	雌		↓ 97		↓ 93				↓ 95									
(相対)	雄				↑ 117				↑ 110									
	雌				↑ 116				↑ 110									

↓ ↑ : P<0.05, ↓↓ ↑↑ : P<0.01, ↓↑ ↓↓↑ : P<0.001 Dunnett検定

a : 1匹哺育1日目に死亡したので、以降28匹となった。

b : 1匹哺育0日目に行方不明となったので、以降24匹となった。