

8. 慢性毒性及び発がん性

(1) フェンピラザミン原体のラットを用いた飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (資料 8-1)

試験機関: Harlan Laboratories Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年: 2009 年

検体: フェンピラザミン原体

検体純度:

供試動物: Wistar 系ラット (HanRcc:WIST)、主群: 1 群雌雄各 50 匹、衛星群: 1 群雌雄各 20 匹、投与開始時約 6 週齢

投与後 52 週時に衛星群の動物を中間屠殺した。

投与期間: 主群: 104 週 (2006 年 5 月 22 日~2008 年 5 月 19 日)

衛星群: 52 週 (2006 年 5 月 22 日~2007 年 5 月 21 日)

投与方法: 検体を 0、100、300、1200 および 2400 ppm の濃度で飼料に混入し、104 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 17 週目までは週 1 回、その後は 2 週間に 1 回の頻度で調製した。

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; 生死を 1 日 2 回観察し、臨床観察を 1 日 1 回、腫瘤の触診を含む詳細な臨床観察を週 1 回の頻度で実施した。

試験期間中に、検体投与に関連した臨床所見は認められなかった。触知できる結節および腫瘤の発現頻度、時期および部位は対照群と投与群間で差がなかった。

試験終了時 (104 週) の死亡率を下表に示す。

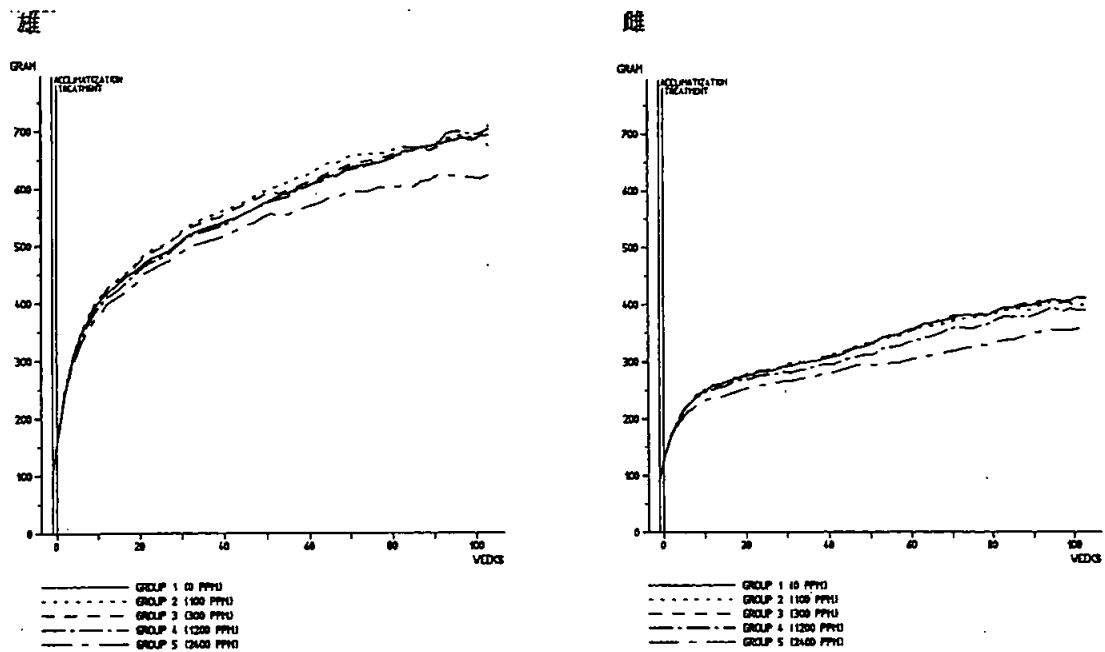
投与量 (ppm)		0	100	300	1200	2400
死亡率 (%)	雄	20	26	26	16	32
	雌	22	26	28	22	16

死亡率に検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重変化；全動物の体重を投与 13 週までは週 1 回、その後は 2 週間に 1 回の頻度で測定した。

主群の 2400 ppm 群では 104 週時の平均体重が対照群と比較して雄で 10.1%、雌で 12.6%減少し、1200 ppm 群でも雌で 5.1%の軽度な減少が認められた。また、体重増加量についても同様に、2400 ppm 群の雌雄および 1200 ppm 群の雌で低値が散見された。衛星群では、2400 ppm 群の雌において体重増加量の低値が認められ、検体投与に起因した影響と考えられた。

その他の群においては検体投与による影響は認められなかった。



摂餌量；全動物の摂餌量を投与 13 週までは週 1 回、その後は 2 週間に 1 回の頻度で測定した。

主群の 2400 ppm 群雌では摂餌量の軽微な減少が散見され、検体投与に関連した影響を示していると考えられた。また摂餌効率のわずかな増加が 2400 ppm 群の雌雄で認められ、検体投与による体重への影響と関連した変化と考えられた。その他の群においては検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		100	300	1200	2400
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	4.25	12.72	51.90	106.76
	雌	5.29	15.64	63.58	130.25

詳細な状態の観察；衛星群の全動物を対象として、投与49週目に以下の項目について観察した。

外観（立毛、流涎、円背姿勢）

運動（運動失調、振戦／筋攣縮、腹臥位、旋回、痙攣）

行動（自発運動亢進、傾眠、探索行動の亢進、身繕いの減少、発声）

呼吸（呼吸困難、頻呼吸、緩徐呼吸）

反射（眼瞼、耳介、虹彩の光反射、圧迫回避（後肢）、疼痛反応、驚愕／聴覚）

その他（流涙、四肢チアノーゼ、散瞳、縮瞳、眼球突出、筋緊張低下）

検体投与に関連した行動への影響は、雌雄ともにいずれの投与量においても認められなかった。

機能検査；衛星群の全動物を対象として、投与49週目に以下の項目の測定を行った。

前後肢握力、自発運動量

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			
	100	300	1200	2400	100	300	1200	2400
投与量 (ppm)	100	300	1200	2400	100	300	1200	2400
後肢握力	(0.74)	(0.73)	(0.75)	(0.66)	(0.60)	(0.55)	(0.52)	↓84
自発運動量 (回)			↓61			↑137	↑138	↑146

対照群との有意差検定は、Dunnett 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とした場合の値を表したもの。

検体投与に関連した影響は、雌雄ともにいずれの投与量においても認められなかった。

2400 ppm 群の雌で後肢握力の軽度低下がみられたが、同様の変化は雄ではみられず、その程度も大きくないことから、一過性の生物学的変動であり検体投与の影響ではないと考えられた。

1200 ppm 群の雄の総自発運動量が有意に減少したが、減少の程度は対照群の標準偏差の範囲内であったことから、毒性的意義はないと考えられた。300、1200

および2400 ppm群の雌の総自発運動量が用量相関的に増加した。しかしながら、増加の程度はわずかに対照群の標準偏差の範囲を上回る程度であったこと、および詳細な状態の観察において興奮性臨床徴候がみられなかったことから、これらの自発運動量の増加は毒性学的意義のない変化、あるいは検体投与の影響ではないものと考えられた。

総自発運動量および標準偏差を次表に示す。

性別	雄		雌			
	0	1200	0	300	1200	2400
投与量 (ppm)	0	1200	0	300	1200	2400
総自発運動量 (回)	516	317	724	990	997	1058
標準偏差	225	171	216	341	279	433

[申請者注]

総自発運動量について

300、1200 および 2400 ppm 群の雌で認められた総自発運動量の増加の程度について、報告書では対照群の標準偏差の範囲内と記載しているが、実際はわずかに標準偏差の範囲を上回った。しかしながら、その程度は軽微であり、上記のとおり詳細な状態の観察において興奮性臨床徴候が認められなかったことから、本変化は毒性学的意義のない変化であると考えられた。

血液学的検査；投与 13、26 および 52 週時に衛星群の全動物を対象として、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、ヘモグロビン量、赤血球数、総白血球数、白血球分類、血小板数、網状赤血球数、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、プロトロンビン時間 (PT)、部分トロンボプラスチン時間 (PTT)

また、投与 78 および 104 週後には主群の全動物を対象として、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。

赤血球数、総白血球数、白血球分類

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

検査 時期	性別	雄				雌				
		投与量 (ppm)	100	300	1200	2400	100	300	1200	2400
13週	赤血球数*						↑103	↑105		
	MCV*							↓97	↓98	
	MCH*							↓96	↓97	
	MCHC*			↑101				↓99		
	網状赤血球数*			↓90						
	白血球数*							↑124		↑126
	好中球数*							↑146		
	単球数*							↑160	↑160	
	血小板数*								↑112	↑115
	PT‡								↑107	↑110
PTT‡					↑114	↓87				
26週	MCV*								↓97	
	MCH*								↓97	
	網状赤血球数*									↑122
	白血球数*						↑125	↑122		
	好中球数*					↓73				
	好酸球*					↓71				
	好塩基球*	↓100	↓100	↓100						
	リンパ球*							↑126		
	単球数*							↑140		
	血小板数*					↑114				
PT‡					↓94		↑107	↑115	↑116	
52週	赤血球数*					↑106				
	ヘモグロビン量*									↓96
	ヘマトクリット値*									↓98
	MCV*			↓96	↓95				↓97	
	MCH*				↓95				↓96	↓97
	MCHC*							↓99		
	網状赤血球数*		↓82							
	白血球数*		↓81							
	好中球数*				↓70	↓70				
	好塩基球*		↓67	↓67						
血小板数*							↑118	↑119	↑115	
PT‡								↑105	↑109	
PTT‡							↑107			
78週	白血球数*							↓83	↓89	
	好塩基球*				↓75			↓100		↓100
	リンパ球数*						↓87	↓77	↓86	↓86
	単球数*									↓82

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

‡: 対照群との有意差検定は、Steel 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。

投与 52 週時に 2400 ppm 群の雌でヘモグロビン、ヘマトクリット値および平均赤血球血色素量の低値が認められた。

投与 13、26 および 52 週時に 1200 および 2400 ppm 群の雌でプロトロンビン時間 (PT) の短縮が認められたが、毒性学的意義が知られている変化とは逆の方向の変化であることから、毒性学的意義はないと考えられた。

その他の変化はいずれも背景値の範囲内、一過性または用量相関性がないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

平均値および背景値の範囲を下表に示す。

検査時期	雄			
	投与量 (ppm)	背景値	1200	2400
26 週	好中球数 ($10^3/\mu l$)	0.119-0.339		1.23
	好酸球 ($10^3/\mu l$)	0.010-0.035		0.10
	血小板数 ($10^3/\mu l$)	708-1168		1032
	PT (rel. l)	0.70-0.97		0.83
52 週	赤血球数 ($10^6/\mu l$)	7.96-9.67		9.39
	MCV (fl)	46.3-56.0	45.9	45.4
	MCH (fmol)	1.02-1.22		1.08
	好中球数 ($10^3/\mu l$)	0.74-2.08*	1.44	1.44

検査時期	雌					
	投与量 (ppm)	背景値	100	300	1200	2400
13 週	MCV (fl)	49.1-58.5			52.0	52.5
	MCH (fmol)	1.10-1.30			1.13	1.14
	白血球数 ($10^3/\mu l$)	1.91-6.14		3.52		3.60
	血小板数 ($10^3/\mu l$)	723-1235			1022	1049
26 週	網状赤血球数 ($10^3/\mu l$)	114-274				195
52 週	血小板数 ($10^3/\mu l$)	671-1206		891	900	875
78 週	リンパ球数 ($10^3/\mu l$)	1.17-4.13	2.45	2.17	2.43	2.42
	単球数 ($10^3/\mu l$)	0.04-0.27				0.09

背景値：95%許容限度、*：平均値±SD

[申請者注]

投与 78 週時に認められた雌の投与群のリンパ球数の低値について
いずれの投与群の平均値も上記に示す背景値の範囲内の変化であり、用量に対応しない変化であることから、本変化は検体投与の影響ではないと考えられた。

血液生化学検査；投与 13、26 および 52 週時に衛星群の全動物を対象として、眼窩静脈叢から採取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。ただし、投与 52 週時の雌の総ビリルビンおよび雌雄のリン脂質は測定しなかった。

血糖、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、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)、アルカリ性ホスファターゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、ナトリウム、カリウム、クロライド、カルシウム、無機リン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目および投与の影響が認められた項目を次表に示す。

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	100	300	1200	2400	100	300	1200	2400
13 週	血糖*								U86
	尿素*						U83		U85
	総ビリルビン*	↓86		↓79	↓68				
	トリグリセライド*			↓74					↑118
	ASAT*				U80				
	ALAT*				↓85				
	ナトリウム*		↑101	↑102	↑101	↓99		↑101	↑101
	カリウム*		U92						
	クロライド*		↑101	↑102	↑101			↑101	
26 週	血糖*								↓87
	クレアチニン*				↓91				↓91
	総ビリルビン*						↓79	↓77	↓79
	コレステロール*		↓86						
	ASAT*			U86	U81	↓64	↓62		U55
	ALAT*			↓88	U84		↓56		↓49
	ナトリウム*	↓100			↑101				
	カリウム*						↑109	↑107	
	カルシウム*				↑104				
	無機リン*						↑127	↑115	
	アルブミン*				↑105				
	グロブリン*								↑111
	A/G 比*						↓90		↓90
52 週	血糖*	↑111		↑110	↓92	↑121	↑118	↑124	↑114
	クレアチニン*				U89				↓89
	コレステロール*							↑129	↑138
	トリグリセライド*			↓67					
	ALP*				↑120				
	GGT*			a)	↑b)				
	ナトリウム*	↑101	↑101	↑101	↑102		↑101		
	カリウム*				↑106				
	クロライド*		↑101	↑101	↑102		↑102		
	蛋白*	↑103			↑103		↑104	↑105	↑107
	アルブミン*	↑103		↑104	↑106			↑105	↑105
	グロブリン*					↑108	↑109		↑111

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

§: 対照群との有意差検定は、Steel 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。

a) 対照群平均値 0.0 U/L に対して 0.7 U/L。

b) 対照群平均値 0.0 U/L に対して 5.5 U/L。

肝臓への影響を示唆する変化として、1200 および 2400 ppm 群の雌ならびに 2400 ppm 群の雄で 52 週後に総蛋白の高値、2400 ppm 群の雄で 26 週後に、1200 および 2400 ppm 群の雌雄で 52 週後にアルブミンの高値、1200 および 2400 ppm 群の雌で 52 週後に総コレステロールの高値、2400 ppm 群の雌で 26 および 52 週後にグロブリンの高値が認められたことから、検体投与に起因する蛋白質および脂質代謝への影響が考えられた。

また、2400 ppm 群の雌雄で 26 および 52 週後にクレアチニンの低値、1200 および 2400 ppm 群の雄で 52 週後に γ -グルタミルトランスフェラーゼの高値、ならびに 2400 ppm 群の雄で 52 週後にアルカリ性ホスファターゼの高値が認められたことから、検体投与に起因する肝臓の障害性の変化が示唆された。

投与 13、26 および 52 週後に 2400 ppm 群の雄においてナトリウムの軽度な高値が認められ、投与 13 から 52 週時まで一貫して認められたことから、検体投与による変化と考えられた。しかしながら、2400 ppm 群におけるナトリウムにおいて 13、26 ならびに 52 週と投与期間の延長に伴う増悪化はみられなかったこと、腎等の臓器重量および病理組織学的検査において関連する変化がみ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。

その他、300 および 1200 ppm 群の雄で投与 13 週後ならびに 100、300 および 1200 ppm 群の雄で投与 52 週後にナトリウムの軽度な高値、300、1200 および 2400 ppm 群の雄で投与 13 および 52 週後にクロライドの軽度な高値がみられたが、いずれも背景値内の変化であり、26 週後には変化がみられず投与期間に一貫して認められなかったこと、明らかな用量反応性がないこと、および投与期間の延長に伴う増悪化が個体別値に見られないことから、投与の影響ではないと考えられた。

52 週後の雌の 300 ppm 群で総蛋白の高値が認められたが、用量反応性がないため投与の影響ではないと考えられるグロブリン高値に起因したものであり、投与の影響ではないと考えられた。

52 週後の雌の 100、300、1200 および 2400 ppm 群で血糖の高値が認められたが、雌の対照群の値 (4.67 mmol/l) が背景値の平均値 (5.75 mmol/l) より低いことに起因したものであると考えられ、用量相関性がないことから、投与の影響ではないと考えられた。

その他の変化については、背景値の範囲内の変化であったこと、投与期間を通じて一貫してみられていないこと、用量相関性がないことなどから、正常な生理学的変動であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

平均値および背景データの範囲を次表に示す。

検査時期	雄					
	投与量 (ppm)	背景値	100	300	1200	2400
13 週	総ビリルビン (mmol/L)	1.06-2.42	1.57		1.45	1.25
	ASAT (U/L)	59.7-108.2				79.2
	ALAT (U/L)	22.9-48.9				25.4
	ナトリウム (mmol/L)	138.5-149.2		145.8	146.1	145.8
	クロライド (mmol/L)	99.9-109.2		103.7	104.8	103.8
26 週	ASAT (U/L)	59.7-108.2			80.3	76.8
	ALAT (U/L)	22.9-48.9			32.5	30.8
	ナトリウム (mmol/L)	138.5-149.2	145.2			147.1
	カルシウム (mmol/L)	2.55-2.97				2.88
52 週	血糖 (mmol/L)	3.90-8.86	5.47		5.45	4.53
	ナトリウム (mmol/L)	139.9-148.6	145.0	145.3	145.0	146.2
	クロライド (mmol/L)	92.8-108.9		105.1	105.1	105.3

検査時期	雌					
	投与量 (ppm)	背景値	100	300	1200	2400
13 週	血糖 (mmol/L)	3.67-7.41				3.92
	尿素 (mmol/L)	4.72-8.70		5.66		5.75
	トリグリセリド (mmol/L)	0.18-0.57				0.39
	ナトリウム (mmol/L)	137.8-147.8	141.3		143.9	144.3
26 週	血糖 (mmol/L)	3.67-7.41				4.58
	総ビリルビン (mmol/L)	1.20-3.46		1.78	1.74	1.77
	ASAT (U/L)	56.9-159.8	92.9	89.4		78.8
	ALAT (U/L)	17.7-77.9		30.8		27.3
	A/G 比	1.78-2.61	2.27			2.26

背景値：平均値±SD

尿検査：投与 13、26 および 52 週時に衛星群の全動物を対象として、代謝ケージを用いて屠殺前 18 時間の絶食期間中に採取した尿について以下の項目を検査した。

尿量、比重、浸透圧、色調、外観、pH、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、赤血球、白血球、沈渣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた沈渣以外の項目を下表に示す。

検査 時期	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	100	300	1200	2400	100	300	1200
13 週	尿量 [*]							↑ 186	↑ 195
	比重 [*]							↓ 99	↓ 99
	浸透圧 [*]								↓ 49
	pH [*]							↑ 106	↑ 110
	白血球 [*]				↑ 188	↑ 275			
26 週	比重 [*]						↑ 102		
	糖 [*]					↓ a)			
	白血球 [*]								↑ 221
52 週	白血球 [*]								↑ 488

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

‡ : 対照群との有意差検定は、Steel 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。

a) 対照群平均値 2 に対して 0。

検体投与に関連する影響は認められなかった。

投与 13 週の雄の 1200 ppm 群で認められた白血球の高値については、生理学的変動の範囲内であり検体投与と関連のない変化と考えられた。投与 26 週の 2400 ppm 群の雄で認められた糖の低値は用量対応性が認められず、検体投与と関連のない変化と考えられた。投与 26 週で認められた 300 ppm 群の雌の比重の高値、2400 ppm 群の雌の白血球の高値は、生理学的変動の範囲内であり検体投与と関連のない変化と考えられた。

[申請者注]

尿検査について

投与 13 週の 2400 ppm 群の雄で認められた白血球の高値、1200 および 2400 ppm 群の雌で認められた尿量および pH の高値ならびに比重の低値、2400 ppm 群の雌で認められた浸透圧の低値は投与 52 週時に変化が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。

投与 52 週の 2400 ppm 群の雌で認められた白血球の高値は、腎臓の病理組織学的検査において関連する変化が認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と判断した。

その他、沈査において統計学的に有意な変化が投与 26 および 52 週で認められたが、それらは投与 52 週時には認められなかった変化、あるいは用量対応性の認められなかった変化であったことから毒性学的意義のないものと判断した。

眼科学的検査；試験開始前には全動物について、投与 51 週目には、衛星群の対照群と最高用量群の動物について検査した。

対照群動物と比較して、あるいは試験開始前に行った眼科学的検査で認められた所見と比較して、検体投与に関連した影響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衛星群の全動物および試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		100	300	1200	2400	100	300	1200	2400
52 週	肝臓	重量			108	↑ 119				↑ 111
		対体重比			↑ 108	↑ 120				↑ 118
	腎臓	対体重比		↓ 91						↑ 111
	脾臓	重量			↓ 88					
		対体重比	↓ 84		↓ 84					
	心臓	対体重比								↑ 107
精巣上体	対体重比		↓ 91			-	-	-	-	
104 週	最終体重					↓ 90				↓ 85
	脳	重量							↓ 97	↓ 97
		対体重比				↑ 112				↑ 116
	心臓	対体重比				↑ 110				↑ 117
	肝臓	重量				109				
		対体重比				↑ 122				↑ 110
	腎臓	重量								↓ 91
		対体重比				↑ 129				
	脾臓	重量							↓ 84	↓ 74
		対体重比								↓ 88
精巣	対体重比				↑ 118	-	-	-	-	

対照群との有意差検定は、Dunnnett 検定を用いて行った (↑ ↓ : P < 0.05, ↑ ↓ : P < 0.01)。

- : 対象臓器なし。

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。

52 週時には、1200 および 2400 ppm 群の雄ならびに 2400 ppm 群の雌動物の絶対肝臓重量にそれぞれ 7.7%、18.8% および 11.3% の増加が認められた。相対肝臓重量は 1200 および 2400 ppm 群の雄でそれぞれ 8% および 19.7% 増加し、2400 ppm 群の雌で 18.0% 増加した。2400 ppm 群の雌の腎臓および心臓の相対重量での変

化は、背景値の範囲内の変化であった。その他に認められた変化については用量反応性が認められなかったことから、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

104週時には、2400 ppm 群の雄における肝臓の絶対重量で 8.8%、相対重量では雄で 21.8%、雌で 9.8%の増加が認められた。その他、104週時に認められた心臓、腎臓、精巣、脾臓および脳の重量変化には関連する病理組織学的変化が認められないことから検体投与に起因しない変化と考えられた。

平均値および背景値の範囲を次表に示す。

検査 時期	性別	雌	
	投与量 (ppm)	背景値	2400
52 週	腎臓 (対体重比)	0.466-0.682	0.59
	心臓 (対体重比)	0.259-0.370	0.30

背景値：95%許容限界

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

主群動物について、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。衛星群では統計学的有意差が認められた項目はなかった。

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	100	300	1200	2400	0	100	300	1200	2400
途 中 死 亡	臓器	所見\検査動物数	10	13	13	8	16	11	13	14	11	8
	脾臓	大型化	4	2	↓0	1	1	0	0	1	0	1
	胸腺	変色	1	3	0	0	3	0	0	1	↑5	2
	皮膚	結節	0	2	4	0	2	5	↓0	3	2	1
最 終 屠 殺	臓器	所見\検査動物数	40	37	37	42	34	39	37	36	39	42
	肝臓	肥大	1	1	1	1	↑6	3	1	3	1	0
		斑	7	8	2	3	3	0	2	↑4	0	1
	腎臓	大型化	0	0	3	1	↑4	0	0	0	0	0
	精巣	大型化	0	2	2	0	↑4	-	-	-	-	-
		斑	0	1	0	0	↑4	-	-	-	-	-
	甲状腺	肥厚	0	0	↑4	2	3	0	0	0	0	0
	子宮	肥厚	-	-	-	-	-	8	9	13	12	↑19
胸腺	肥厚	0	1	1	1	1	4	1	3	3	↓0	
乳腺	結節	-	-	-	-	-	7	↓1	4	2	3	
全 動 物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	脳	圧迫(結節による)	8	6	13	6	12	11	↑21	17	11	8
	子宮	肥厚	-	-	-	-	-	9	10	13	13	↑20
	下垂体	結節	13	8	18	12	13	19	↑31	26	20	18
	胸腺	変色	1	3	0	0	3	0	0	1	↑6	2
	乳腺	結節	-	-	-	-	-	7	↓1	5	2	3
	皮膚	結節	5	6	7	4	8	14	16	10	↓6	↓5
	体腔	結節	4	8	6	4	9	3	6	↑11	3	1

所見発現動物数を示す。

- : 検査せず。

対照群との有意差検定は片側正確 Fisher 検定を用いて行った (↑↓ : P < 0.05)。

主群の 2400 ppm 群の雄 6 例 (12%) に肝臓の肥大が認められた。

その他の肉眼的所見は、いずれも背景データの範囲内の正常な変化と考えられた。

[申請者注]

子宮の肥厚が 2400ppm 群の雌で発現頻度が増加したが、組織学的検査結果より全動物を母数とした対照群との比較で有意差は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。

病理組織学的検査 ; 計画屠殺した対照群および高用量群の動物ならびに途中死亡・切迫屠殺した全動物から採取した以下の組織について病理標本を作成し、鏡検を実施した。また、計画屠殺した中間用量および低用量群の動物から採取した肝臓および甲状腺についても同様に検査した。

副腎、大動脈、骨（胸骨、関節を含む大腿骨）、骨髓（大腿骨、胸骨）、脳（延髄／橋、大脳、小脳）、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼球／視神経、ハーダー腺、心臓、回腸（パイエル板含む）、空腸（パイエル板含む）、腎臓、喉頭、肝臓、肺、リンパ節（腸間膜、顎下）、乳腺、鼻腔（鼻咽頭、副鼻腔含む）、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（顎下、舌下）、坐骨神経、精囊、凝固腺、骨格筋、皮膚、脊髄（頸部、胸部中央、腰部）、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺／上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮、陰、肉眼的病変

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

肝臓では、いくつかの軽度な非腫瘍性病変が誘発されたが、いずれも背景値の範囲内の変化であった。中間屠殺した衛星群の300および1200 ppm群の雄ならびに2400 ppm群の雌雄で軽微ないし軽度の小葉中心性肝細胞肥大が、2400 ppm群の雌雄で脂肪変性の増加が認められた。このうち300 ppm群の雄の小葉中心性肝細胞肥大については、アルブミンやγ-グルタミルトランスフェラーゼといった生化学的パラメータに変化がみられなかったことから、適応性変化と考えられ、毒性学的意義はないと考えられた。また、最終屠殺した主群の1200および2400 ppm群の雌雄で軽微ないし軽度の小葉中心性肝細胞肥大が、2400 ppm群の雌雄では脂肪変性の増加が認められ、さらに、2400 ppm群の雄で空胞化細胞巣の発現の増加が認められ、検体投与に起因する影響と考えられた。

甲状腺では、最終屠殺した主群の2400 ppm群雄の甲状腺でびまん性の濾胞細胞過形成の増加が、2400 ppm群の雌ではびまん性の濾胞細胞肥大の増加が認められたが、発現頻度は背景値の範囲内であった。その他の組織については投与による影響は認められなかった*。

背景値：肝臓において発現頻度の有意な増加が認められた非腫瘍性病変

雄	検査動物数	発現頻度 (%)	平均 (%)	標準偏差 (%)	最少 (%)	最大 (%)
検査動物数	3737					
脂肪変性	1364	36.50	36.81	25.07	0.00	88.61
小葉中心性肝細胞肥大	88	2.35	2.26	5.47	0.00	20.00
空胞化細胞巣	240	6.42	6.89	9.70	0.00	30.00
雌	検査動物数	発現頻度 (%)	平均 (%)	標準偏差 (%)	最少 (%)	最大 (%)
検査動物数	3706					
脂肪変性	629	16.97	16.78	15.47	0.00	62.90
小葉中心性肝細胞肥大	88	2.37	2.25	5.06	0.00	27.00
空胞化細胞巣	78	2.10	2.18	3.96	0.00	14.29

背景値：甲状腺において発現頻度の有意な増加が認められた非腫瘍性病変

雄	検査動物数	発現頻度 (%)	平均 (%)	標準偏差 (%)	最少 (%)	最大 (%)
検査動物数	3686					
濾胞細胞嚢胞	230	6.24	6.15	8.00	0.00	45.45
び漫性濾胞細胞肥大	12	0.33	0.36	0.89	0.00	2.99
び漫性濾胞細胞過形成	224	6.08	5.91	7.98	0.00	36.00
雌	検査動物数	発現頻度 (%)	平均 (%)	標準偏差 (%)	最少 (%)	最大 (%)
検査動物数	3667					
濾胞細胞嚢胞	124	3.38	3.21	5.34	0.00	28.28
び漫性濾胞細胞肥大	5	0.14	0.13	0.50	0.00	2.86
び漫性濾胞細胞過形成	125	3.41	3.22	6.06	0.00	24.74

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表2に示す。

肝臓および甲状腺における腫瘍の発現頻度に、対照群と投与群の間で検体投与に起因する変化は認められなかった。2400 ppm 群の雄の肝細胞癌の発現頻度が背景データの範囲を軽度逸脱したが、肝細胞腺腫および前癌病変の増加は認められなかったことから、肝細胞癌の増加は検体投与の影響ではなく、偶発的な変化と考えられた。その他の組織については投与による影響は認められなかった**。

以上の結果から、本剤のラットに対する飼料混入投与による2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、1200 ppm 群の雌および2400 ppm 群の雌雄で体重増加抑制、2400 ppm 群の雌で貧血、1200 および2400 ppm 群の雌雄で肝臓の蛋白質代謝に対する影響、同群雌で肝臓の脂質代謝に対する影響、1200 ppm 群の雄および2400 ppm 群の雌雄で肝臓の障害性を示唆する変化、1200 ppm 群の雄および2400 ppm 群の雌雄で肝臓重量の高値、1200 および2400 ppm 群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、2400 ppm 群の雌雄で肝細胞の脂肪変性の増加、ならびに2400 ppm 群の雄で肝細胞の空胞化細胞巢の発現の増加が認められたことから、無毒性量 (NOAEL) は雌雄とも 300 ppm (雄 12.7 mg/kg/日、雌 15.6 mg/kg/日) であると判断された。

また、催腫瘍性はないものと判断された。

* (申請者注) : 肝臓および甲状腺以外の組織の非腫瘍性病変について

表1の肝臓、甲状腺以外の組織において、統計学的に有意な変化が投与群において認められているが、病理報告書に記載されているように、いずれも投与量との相関性がない変化、あるいは背景データの範囲内に含まれる変化であることから、投与による影響ではなく、偶発的な変化と考えられた。

また、子宮頸部の肥大が100、300および1200ppm群で有意に発現頻度が増加しているが、この有意差については肉眼的変化が認められた個体の器官・組織に対してのみ、組織学的検査を実施したための見かけ上の差であり、全動物の組織の検査を実施した最高用量群2400ppm群では発現の増加がみられなかったことから、検体投与の影響はないものと考えられた。

** (申請者注) :

表2の最終屠殺群の2400 ppm 群の雄の皮膚において、角化棘細胞腫が統計学的に有意に増加しているが、全動物では有意差がつかないこと、病理報告書に記載されているように、背景データの範囲内に含まれる変化(背景データ;角化棘細胞腫の発現頻度4.11%(最低0%、最高16%)、今回の発現頻度14%)であることから、投与による影響ではなく、偶発的な変化と考えられた。

また、下垂体前葉の腺腫が雌の100ppm群、雌雄の300および1200ppm群で有意に発現頻度が増加しているが、この有意差については肉眼的変化が認められた個体の器官・組織に対してのみ、組織学的検査を実施したための見かけ上の差であり、全動物の組織の検査を実施した最高用量群2400ppm群では発現の増加がみられなかったことから、検体投与の影響はないものと考えられた。

表1 (非腫瘍性病変)

検査時期	性別	雄					雌					
		投与量 (ppm)	0	100	300	1200	2400	0	100	300	1200	2400
52週 — 衛星群	副腎皮質	所見\検査動物数	20	0	0	0	20	20	0	0	0	20
		副副腎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		びまん性脂肪変性	16	0	0	0	17	2	0	0	0	5
		限局性脂肪変性	1	0	0	0	1	2	0	0	0	3
		類洞拡張	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0
		被膜線維化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		造血巣	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
		単核球巣	1	0	0	0	2	8	0	0	0	6
		萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
		限局性球状帯細胞肥大	1	0	0	0	2	2	0	0	0	5
		限局性索状帯細胞肥大	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
		所見\検査動物数	20	0	0	0	20	20	0	0	0	20
	心臓	単核球巣	3	0	0	0	3	1	0	0	0	2
		心筋壊死	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		慢性心臓病	12	0	0	0	7	0	0	0	0	0
		所見\検査動物数	20	0	0	1	20	20	0	0	0	20
	腎臓	腎盂拡張	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		硝子滴	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮質鉍質沈着	0	0	0	0	0	6	0	0	0	↓1
		髓質鉍質沈着	0	0	0	0	0	3	0	0	0	2
		腎盂鉍質沈着	0	0	0	0	0	9	0	0	0	4
		尿細管拡張	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		尿細管好塩基性	6	0	0	0	8	3	0	0	0	5
		尿細管円柱	4	0	0	0	3	6	0	0	0	4
		単核球巣	4	0	0	0	5	2	0	0	0	4
		腎盂炎	6	0	0	0	5	3	0	0	0	2
		間質性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		慢性腎症	6	0	0	0	6	1	0	0	0	2
		尿路上皮過形成	0	0	0	0	0	4	0	0	0	6
		所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	19 ^{a)}	20	20	20
	肝臓	脂肪変性	8	11	14	8	↑16	5	2	7	10	11
		炎症巣	12	14	12	12	14	8	8	5	12	12
		胆管増生	1	0	2	0	0	3	1	0	2	4
		胆管周囲線維化	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		胆管周囲炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		明細胞巣	10	6	6	6	5	0	0	1	0	0
好塩基性巣		0	0	1	1	0	2	1	0	3	1	
空胞化細胞巣		2	0	0	0	3	0	0	0	0	0	
混合巣		0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
ヘモジリン沈着		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
クッパー細胞色素沈着		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
造血巣		0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	
小葉中心性肝細胞肥大		1	3	↑7	↑10	↑8	2	0	4	6	↑12	
うっ血性壊死		0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	
好酸性巣	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0		

—: 検査せず。 a) 52週の計画屠殺前に死亡した1例を除く。

片側正確 Fisher 検定 (↓↑: P < 0.05, ↓↑↑: P < 0.01)

(つづく)

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別	雄					雌					
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)					
		0	100	300	1200	2400	0	100	300	1200	2400	
52週 — 衛星群	肺	所見\検査動物数	20	1	0	0	20	20	0	0	2	20
		骨化生	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0
		血管鈣質沈着	16	1	0	0	14	11	0	0	0	11
		ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		肺胞マクロファージ	3	1	0	0	1	4	0	0	1	4
		単核球巣	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維化	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		肺肺炎	1	1	0	0	3	3	0	0	0	0
		コレステロール肉芽腫	0	1	0	0	0	2	0	0	0	2
		間質性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		血管性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		肺胞/細気管支過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	20	2	1	5
嚢胞拡張	—		—	—	—	—	3	1	1	↑5	3	
加齢性萎縮	—		—	—	—	—	19	2	1	5	20	
炎症	—		—	—	—	—	1	0	0	0	0	
セルトリ細胞過形成	—		—	—	—	—	3	0	0	0	0	
顆粒膜細胞過形成	—		—	—	—	—	1	0	0	0	1	
下垂体	所見\検査動物数	20	0	1	0	20	20	1	1	1	20	
	唾液腺遺残	0	0	0	0	0	0	0	0	↑1	0	
	嚢胞：前葉	1	0	0	0	2	0	0	0	0	↑5	
	嚢胞：中間葉	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
	嚢胞性裂	0	0	0	0	0	0	↑1	0	↑1	0	
	前葉限局性過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	びまん性過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
脾臓	所見\検査動物数	20	0	0	0	20	20	1	1	0	20	
	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	↑1	0	0	
	うっ血	0	0	0	0	0	0	↑1	0	0	0	
	赤血球増生	20	0	0	0	19	18	1	0	0	17	
	ヘモジデリン沈着	20	0	0	0	20	20	1	↓0	0	20	
精巣	所見\検査動物数	20	0	0	0	20	—	—	—	—	—	
	精細管変性	14	0	0	0	9	—	—	—	—	—	
甲状腺	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	13 ^{a)}	20	20	20	
	胸腺遺残	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	舌管遺残	0	2	1	0	3	1	4	0	1	1	
	濾胞細胞嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
	濾胞細胞拡張	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	
	びまん性濾胞細胞肥大	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
	限局性C細胞過形成	1	2	0	0	1	1	0	0	0	1	
	びまん性C細胞過形成	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
びまん性濾胞細胞過形成	0	0	1	3	0	0	1	0	1	0		
延髄	所見\検査動物数	20	0	0	0	20	20	1	0	0	20	
	神経線維変性	10	0	0	0	↓4	11	0	0	0	14	

—：検査せず。 a) 52週の計画屠殺前に死亡した1例を除く。
片側正確 Fisher 検定 (↓↑：P < 0.05、↓↑↑：P < 0.01)

(つづく)

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査時期	性別	雄					雌					
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)					
		0	100	300	1200	2400	0	100	300	1200	2400	
52週 — 衛星群	結腸	所見\検査動物数	20	0	0	0	20	20	0	0	1	20
		拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	↑1	0
	精囊	所見\検査動物数	20	1	0	0	20	—	—	—	—	—
		被膜線維化	0	↑1	0	0	0	—	—	—	—	—
	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	20	2	2	1	20
		子宮留水症	—	—	—	—	—	0	↑2	1	0	1
	膺	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	20	0	0	0	20
		発情休止期	—	—	—	—	—	7	0	0	0	↓1
	胸腺	所見\検査動物数	19	3	1	1	20	19	1	0	2	20
		うっ血	1	↑2	1	1	0	2	1	0	↑2	0
皮膚/ 皮下織	所見\検査動物数	20	0	1	3	20	20	1	0	0	20	
	封入嚢胞	0	0	0	0	0	0	↑1	0	0	0	
	膿瘍	0	0	0	0	0	0	↑1	0	0	0	
途中死亡・ 切迫屠殺— 主群	副腎皮質	所見\検査動物数	10	13	13	8	16	11	13	14	11	8
		副腎外組織	0	1	1	0	0	0	3	1	3	0
		ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0
		セロイド色素	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		びまん性脂肪変性	2	4	3	0	4	0	0	2	1	1
		限局性脂肪変性	3	6	3	3	6	2	1	2	0	2
		嚢胞性変性	0	0	0	0	1	1	2	0	1	0
		類洞拡張	0	0	0	0	1	10	↓4	↓5	↓1	4
		間質線維化	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
		血栓	0	0	0	0	0	2	3	2	0	0
		被膜線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
		造血巣	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		びまん性肥大	4	2	4	2	2	4	1	1	2	2
		限局性球状帯細胞肥大	3	7	8	4	5	5	7	9	7	4
		限局性索状帯細胞肥大	0	0	0	0	1	2	3	0	2	0
		限局性過形成	1	5	1	3	1	2	0	1	1	1
	副腎髄質	所見\検査動物数	10	13	13	8	16	11	13	14	11	8
		限局性過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	心臓	所見\検査動物数	10	13	13	8	16	11	12	14	11	7
		血栓	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
単核球巣		0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	
動脈炎/動脈周囲炎		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
慢性心臓病		5	9	11	6	12	7	5	6	6	4	

—:検査せず。

片側正確 Fisher 検定 (↓↑: P < 0.05、↓↓: P < 0.01)

(つづく)

表1 (非腫瘍性病変) (つづき)

検査 時期	性別	雄					雌					
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)					
		0	100	300	1200	2400	0	100	300	1200	2400	
途中死亡・切迫屠殺 主群	腎臓	所見\検査動物数	10	13	13	8	16	11	13	14	11	8
	尿細管 囊胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎盂拡張	0	3	0	0	0	1	1	1	0	0	0
	水腎症	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	リボスチン沈着	0	0	0	0	0	4	5	2	2	0	0
	硝子滴	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮質鉍質沈着	0	0	0	0	0	2	4	5	2	1	1
	髓質鉍質沈着	0	0	1	1	0	4	2	2	3	2	2
	腎盂鉍質沈着	1	1	4	2	1	7	10	9	↓2	2	2
	尿細管拡張	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿細管好塩基性	1	2	2	0	1	5	↓1	↓0	1	1	1
	尿細管円柱	1	1	1	1	2	5	4	8	4	1	1
	尿細管 空胞化	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0
	単核球巣	0	0	3	0	2	0	0	2	1	2	2
	動脈炎/動脈周囲炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎乳頭壊死	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎盂腎炎	0	2	2	0	2	0	0	0	0	0	0
	腎盂炎	0	0	4	↑4	2	0	2	2	0	1	1
	腹膜炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	慢性腎症	5	10	7	4	10	1	5	2	3	0	0
毛細血管拡張	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
尿路上皮過形成	0	1	3	0	5	8	7	5	↓3	3	3	
腎臓	所見\検査動物数	10	13	13	8	16	11	13	14	11	8	
脂肪変性	8	6	13	7	10	4	9	8	↑9	5	5	
炎症巣	1	2	5	4	7	5	3	↓0	1	3	3	
胆管増生	1	2	1	2	1	5	8	7	6	↓0	0	
胆管周囲線維化	0	2	2	0	1	6	4	5	5	0	0	
胆管周囲炎症	1	2	1	0	1	5	4	3	5	1	1	
明細胞巣	0	1	1	0	2	0	0	0	1	0	0	
好塩基性巣	1	3	2	0	1	6	4	6	4	1	1	
空胞化細胞巣	0	0	2	0	2	1	1	1	1	0	0	
混合巣	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	
肝細胞変性	3	0	0	0	3	0	1	0	0	2	2	
ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	
造血巣	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	
赤血球増生	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	
小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	1	0	1	1	2	0	0	
被膜線維化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
限局性 線維化	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
胆管囊胞	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	
うっ血性壊死	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	
限局性肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
好酸性巣	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0	

- : 検査せず。

片側正確 Fisher 検定 (↓↑: P < 0.05, ↓↓: P < 0.01)

(つづく)

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	100	300	1200	2400	0	100	300	1200	2400
途中死亡・切迫屠殺主群	肺	所見\検査動物数	10	13	13	8	16	11	12	14	11	7
		骨化生	0	0	2	1	1	0	1	0	1	0
		血管鉍質沈着	4	10	↑12	7	↑13	5	6	10	7	5
		肺胞鉍質沈着	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		うっ血	1	5	2	3	5	1	0	2	3	1
		肺胞浮腫	0	2	1	1	2	0	0	1	1	1
		出血	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		肺胞マクロファージ	5	8	7	3	6	4	4	8	4	2
		単核球巣	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		肺胞炎	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0
		肉芽腫	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0
		コレステロール肉芽腫	1	1	1	0	0	0	2	2	1	0
		間質性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		小葉炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	肺胞過形成	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	
	細気管支過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	11	13	14	11	8
		黄体嚢胞	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		上皮嚢胞	-	-	-	-	-	0	2	0	0	0
嚢胞拡張		-	-	-	-	-	2	1	0	0	0	
うっ血		-	-	-	-	-	1	0	1	0	0	
加齢性萎縮		-	-	-	-	-	11	13	14	10	7	
上皮過形成		-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	
間細胞過形成		-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	
管状過形成		-	-	-	-	-	0	0	0	2	0	
セルトリ細胞過形成		-	-	-	-	-	2	4	4	4	0	
顆粒膜細胞過形成	-	-	-	-	-	1	1	3	0	0		
下垂体	所見\検査動物数	10	13	13	8	16	11	13	14	10	8	
	うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	嚢胞：前葉	0	2	1	0	2	0	0	0	0	0	
	嚢胞：中間葉	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	
	嚢胞性裂	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	類洞拡張	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	前葉限局性過形成	2	0	1	0	0	2	0	2	2	0	
脾臓	所見\検査動物数	10	13	13	8	16	11	13	14	11	8	
	赤血球増生	3	6	6	4	9	9	↓5	7	5	4	
	ヘモジデリン沈着	6	12	12	7	↑16	11	12	13	11	6	
	リンパ系細胞の過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	リンパ組織萎縮	2	5	6	4	↑10	2	5	3	3	3	
炎症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		

- : 検査せず。

片側正確 Fisher 検定 (↓↑ : P < 0.05, ↓↓↑↑ : P < 0.01)

(つづく)

表1 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	100	300	1200	2400	0	100	300	1200	2400
途中死亡・切迫屠殺主群	精巣	所見\検査動物数	10	13	13	8	16	-	-	-	-	-
		精細管浮腫	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
		精細管変性	2	2	4	1	4	-	-	-	-	-
	甲状腺	所見\検査動物数	10	13	13	8	15	11	12	14	11	7
		舌管遺残	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0
		濾胞細胞嚢胞	0	2	1	1	1	0	1	2	2	2
		びまん性濾胞細胞肥大	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1
		限局性C細胞過形成	1	1	1	1	2	5	1	1	1	0
		びまん性C細胞過形成	3	2	4	2	3	0	2	15	2	2
		びまん性濾胞細胞過形成	1	0	0	0	2	1	1	0	0	2
		限局性濾胞細胞過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	単核球巣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	鼻腔	所見\検査動物数	10	13	13	8	16	11	13	14	11	8
		硝子体封入	1	0	0	0	7	8	↓1	↓3	↓3	2
	気管	所見\検査動物数	10	13	13	8	16	11	12	14	10	7
		腺拡張	4	6	2	2	↓0	1	5	3	0	2
	大腿骨 骨髓	所見\検査動物数	10	13	13	8	16	11	13	14	11	8
		細胞減少	4	7	8	4	12	6	5	5	6	↓0
胸腺	所見\検査動物数	10	13	12	5	14	11	11	12	10	7	
	うっ血	2	3	1	0	3	0	0	3	↑4	2	
最終屠殺主群	副腎皮質	所見\検査動物数	40	1	0	1	34	39	5	5	2	42
		副腎外組織	4	0	0	0	2	5	0	0	0	3
		ヘモジリン沈着	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
		セロイド色素	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		びまん性脂肪変性	13	0	0	0	16	0	0	0	0	1
		限局性脂肪変性	21	0	0	0	23	5	1	0	0	3
		嚢胞性変性	2	0	0	0	1	5	0	0	0	6
		類洞拡張	1	0	0	0	1	21	4	4	1	↓10
		間質線維化	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		血栓	0	0	0	0	1	6	2	0	1	2
		単核球巣	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		萎縮	1	0	0	0	2	5	0	1	0	3
		びまん性肥大	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		限局性球状帯細胞肥大	32	0	0	0	22	26	4	2	1	34
	限局性索状帯細胞肥大	7	0	0	0	4	2	0	1	0	2	
	限局性過形成	16	0	0	0	11	4	1	0	1	4	
	副腎髄質	所見\検査動物数	40	1	0	1	34	39	4	2	2	42
		単核球巣	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性過形成		1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
心臓	所見\検査動物数	40	0	0	0	34	39	0	0	0	42	
	単核球巣	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3	
	慢性心臓病	35	0	0	0	27	16	0	0	0	↓6	

- : 検査せず。

片側正確 Fisher 検定 (↓↑ : P < 0.05, ↓↓↑↑ : P < 0.01)

(つづく)

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別	雄					雌				
		0	100	300	1200	2400	0	100	300	1200	2400
最終屠殺—主群	投与量 (ppm)	0	100	300	1200	2400	0	100	300	1200	2400
	所見\検査動物数	40	0	5	1	34	39	1	0	0	42
	腎臓										
	皮質嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿細管嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎盂拡張	2	0	1	0	0	1	1	0	0	1
	リポフスチン沈着	1	0	0	0	0	11	0	0	0	15
	ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	皮質髄質沈着	0	0	0	0	0	13	0	0	0	7
	髄質髄質沈着	0	0	0	0	1	4	0	0	0	9
	腎盂髄質沈着	10	0	1	0	6	23	0	0	0	20
	尿細管好塩基性	3	0	0	0	7	5	0	0	0	2
	尿細管円柱	1	0	0	0	5	13	0	0	0	13
	単核球巢	2	0	0	0	3	10	0	0	0	7
	腎盂腎炎	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	腎盂炎	8	0	0	0	9	1	0	0	0	2
	間質性炎症	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	慢性腎症	35	0	4	1	24	9	1	0	0	12
	毛細血管拡張	0	0	1	0	0	3	0	0	0	6
	尿路上皮過形成	5	0	1	0	5	16	0	0	0	16
	尿細管肥大	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓										
	所見\検査動物数	40	37	37	42	34	39	37	36	39	42
	脂肪変性	22	↓8	↓8	27	↑28	9	3	↓2	7	↑21
	炎症巣	17	16	17	15	14	17	↓7	↓2	↓8	11
	胆管増生	9	11	9	↑19	6	22	19	24	28	26
	胆管周囲線維化	9	6	6	7	7	17	10	14	18	15
	胆管周囲炎症	5	7	5	4	6	16	7	5	11	16
明細胞巣	27	↑34	↑36	↑38	27	16	8	13	11	↓1	
好塩基性巣	13	↑23	↑22	12	6	28	20	26	30	↓18	
空胞化細胞巣	6	↑13	5	7	↑13	5	↓0	↓0	2	3	
混合巣	1	5	3	2	1	2	0	1	3	1	
肝細胞ペリオシス	4	2	2	0	0	1	0	2	0	0	
肝細胞変性	1	0	0	1	3	0	0	0	0	0	
嚢胞	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
肝横隔膜結節	0	0	1	0	1	4	2	1	1	↓0	
うっ血	4	0	0	1	1	0	1	2	0	0	
リンパ管拡張	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	
ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	
赤血球増生	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
巨核球増加	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
小葉中心性肝細胞肥大	0	2	2	↑7	↑5	1	1	0	5	5	
多核性肝細胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	

—: 検査せず。

片側正確 Fisher 検定 (↓↑: P < 0.05, ↓↑↑: P < 0.01)

(つづく)

表1 (非腫瘍性病変) (つづき)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	100	300	1200	2400	0	100	300	1200	2400
最終屠殺主群	肝臓	クッパー細胞増殖	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		類洞白血球	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		胆管嚢胞	1	0	0	1	2	1	1	3	3	4
		肝海綿状変性	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		うっ血性壊死	1	5	0	2	0	1	0	1	0	0
		好酸性巣	0	↑7	2	2	2	1	1	2	5	1
	肺	所見\検査動物数	40	3	7	5	34	39	10	6	13	42
		骨化生	2	0	0	0	3	1	0	0	0	0
		血管絨質沈着	36	↓1	↓2	↓0	↓24	33	↓4	↓1	↓4	32
		出血	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		肺泡マクロファージ	16	1	3	3	↑22	21	5	5	↑12	26
		心不全細胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		単核球巣	3	0	0	0	1	3	0	0	0	0
		線維化	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0
		肺炎	2	0	0	0	2	1	1	1	↑8	5
		肉芽腫	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0
		コレステロール肉芽腫	1	0	↑3	↑2	5	4	3	0	1	4
		間質性炎症	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0
		血管性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		肺泡過形成	1	0	2	0	2	2	0	2	3	3
		肺泡/細気管支過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	39	8	7	10	42
		黄体嚢胞	-	-	-	-	-	0	0	0	1	1
		濾胞細胞嚢胞	-	-	-	-	-	1	0	1	0	0
		上皮嚢胞	-	-	-	-	-	0	↑2	0	0	0
		嚢胞拡張	-	-	-	-	-	0	1	↑3	↑2	3
		うっ血	-	-	-	-	-	2	0	0	0	0
		加齢性萎縮	-	-	-	-	-	39	8	↓5	↓6	41
		セルトリ細胞過形成	-	-	-	-	-	17	3	3	2	23
	顆粒膜細胞過形成	-	-	-	-	-	3	1	↑3	0	8	
	下垂体	所見\検査動物数	40	4	11	7	34	39	23	17	18	42
		唾液腺遺残	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		嚢胞：前葉	5	0	1	0	8	5	0	0	2	5
		嚢胞：中間葉	8	0	2	0	4	7	↓0	0	1	2
		嚢胞性裂	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		ヘモジデリン沈着	0	0	0	1	0	1	0	2	2	0
		類洞拡張	0	0	0	0	0	4	1	2	2	3
		肥大：前葉	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
		前葉限局性過形成	6	0	0	1	5	8	1	2	2	7
		中間葉限局性過形成	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	びまん性過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	

- : 検査せず。

片側正確 Fisher 検定 (↓↑ : P < 0.05, ↓↓↑↑ : P < 0.01)

(つづく)

表1 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査時期	性別	雄					雌					
		投与量 (ppm)		0	100	300	1200	2400	0	100	300	1200
最終屠殺—主群	脾臓	所見\検査動物数	40	2	3	2	34	39	0	3	0	42
		うっ血	0	0	↑2	0	1	0	0	1	0	0
		赤血球増生	39	2	2	2	33	39	0	3	0	40
		ヘモジデリン沈着	40	2	↓1	↓1	33	39	0	2	0	42
		リンパ組織萎縮	0	0	0	0	1	2	0	0	0	4
		壊死	0	↑1	0	0	0	0	0	0	0	0
		間質増殖	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	40	3	4	4	34	—	—	—	—	—
		うっ血	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
		間細胞浮腫	0	0	↑3	1	0	—	—	—	—	—
		精細管浮腫	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
		精細管変性	11	1	2	↑4	3	—	—	—	—	—
		多核巨細胞	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
		動脈炎/動脈周囲炎	2	0	0	0	2	—	—	—	—	—
	ライディヒ細胞過形成	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—	
	甲状腺	所見\検査動物数	40	37	37	42	34	38	37	36	39	42
		胸腺遺残	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		舌管遺残	1	3	2	0	0	0	2	0	3	1
		濾胞細胞嚢胞	2	1	3	1	3	0	4	2	3	4
		濾胞細胞拡張	1	0	4	1	0	0	1	0	1	1
		びまん性濾胞細胞肥大	1	0	0	1	1	0	0	0	0	2
		限局性C細胞過形成	7	3	7	10	5	11	11	5	↓3	5
		びまん性C細胞過形成	9	6	4	4	7	12	7	↓4	↓4	8
		びまん性濾胞細胞過形成	4	5	8	7	9	2	0	1	8	3
		限局性濾胞細胞過形成	1	0	0	1	3	2	0	0	1	5
		単核球巣	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	大脳	所見\検査動物数	40	1	5	1	34	39	10	7	6	42
		圧迫域	2	1	↑5	1	3	6	↑10	↑6	↑6	4
延髄	所見\検査動物数	40	1	5	1	34	39	10	6	6	42	
	神経線維変性	22	0	↓0	0	19	15	↓0	0	1	15	
鼻腔	所見\検査動物数	40	1	0	0	34	39	0	0	0	42	
	硝子体封入	12	0	0	0	9	22	0	0	0	↓5	
	Steno's腺萎縮	0	↑1	0	0	0	0	0	0	0	2	
胃	所見\検査動物数	40	0	1	1	34	39	0	2	1	42	
	前胃潰瘍	3	0	0	1	0	0	0	↑1	↑1	0	
	炎症	3	0	0	1	2	0	0	↑1	↑1	0	
	扁平細胞過形成	2	0	0	1	1	0	0	0	↑1	0	
	角化亢進	1	0	0	↑1	1	0	0	0	0	0	
空腸	所見\検査動物数	40	1	0	0	34	39	1	0	0	42	
	炎症	0	↑1	0	0	0	0	0	0	0	0	
脾臓	所見\検査動物数	40	1	1	1	34	39	1	0	2	42	
	間質浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	↑1	0	

—: 検査せず。

片側正確 Fisher 検定 (↓↑: P < 0.05, ↓↓↑↑: P < 0.01)

(つづく)

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	100	300	1200	2400	0	100	300	1200	2400
最終屠殺—主群	膀胱	所見\検査動物数	39	0	1	0	34	38	1	0	0	42
		拡張	0	0	↑1	0	0	0	↑1	0	0	0
	精巣 上体	所見\検査動物数	40	2	3	3	34	—	—	—	—	—
		上皮空胞化	3	0	0	0	↑10	—	—	—	—	—
		無精子	2	1	↑2	↑3	2	—	—	—	—	—
	前立腺	所見\検査動物数	40	2	5	2	34	—	—	—	—	—
		炎症	11	0	↑5	2	11	—	—	—	—	—
	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	39	19	19	19	42
		嚢胞性過形成	—	—	—	—	—	8	8	↑9	3	8
	子宮 頸部	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	39	9	13	13	42
		肥大	—	—	—	—	—	8	↑8	↑11	↑11	↑18
	膈	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	39	3	3	1	42
		粘液状栓	—	—	—	—	—	5	0	0	0	↓0
	胸腺	所見\検査動物数	40	1	8	3	34	39	4	5	7	42
		退縮/萎縮	38	1	↓1	2	34	33	↓1	3	↓0	39
	腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	40	4	3	1	34	39	1	1	0	42
		ヘモジデリン沈着	0	1	0	0	1	4	1	0	0	↓0
		色素沈着	32	↓1	↓0	1	31	36	0	0	0	40
	頸下 リンパ節	所見\検査動物数	40	12	7	12	34	39	3	4	4	42
		うっ血	2	↑4	1	↑4	3	2	0	0	↑3	0
ヘモジデリン沈着		0	1	0	0	0	6	0	0	0	↓1	
形質細胞増加		33	↓5	4	↓6	29	37	↓1	↓1	4	↓33	
類洞拡張		9	↑10	↑5	↑7	6	6	↑3	↑4	1	3	
ハーダ ー腺	所見\検査動物数	40	22	20	25	34	39	16	12	16	42	
	壊死	0	↑3	0	0	2	1	0	0	0	1	
	炎症	9	↑12	↑10	10	7	8	↑8	3	7	11	
	過形成	9	3	4	↓0	↓0	0	0	0	0	1	
涙腺	所見\検査動物数	28	25	26	29	26	2	1	1	0	2	
	ポルフィリン沈着	17	17	20	21	↑22	0	0	0	0	1	
乳腺	所見\検査動物数	40	0	0	0	34	39	16	8	5	42	
	分泌	3	0	0	0	3	26	↓0	↓0	↓0	↓19	
	管拡張	2	0	0	0	1	17	↓0	↓0	1	12	
	腺過形成	0	0	0	0	0	18	↓0	↓0	0	↓9	
眼	所見\検査動物数	40	1	1	2	34	39	3	4	3	42	
	網膜変性	0	0	0	↑1	3	7	0	2	2	↓1	
	角膜炎	0	0	↑1	0	1	0	0	1	0	0	
	眼球癆	0	↑1	0	↑1	0	0	↑3	1	1	0	

—: 検査せず。

片側正確 Fisher 検定 (↓↑: P < 0.05, ↓↑: P < 0.01)

(つづき)

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別	雄					雌					
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)					
		0	100	300	1200	2400	0	100	300	1200	2400	
全動物 主群	副腎皮質	所見\検査動物数	50	14	13	9	50	50	18	19	13	50
		副腎外組織	4	1	1	0	2	5	3	1	3	3
		ヘモジリン沈着	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0
		セロイド色素	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2
		びまん性脂肪変性	15	4	3	0	20	0	0	2	1	2
		限局性脂肪変性	24	6	3	3	29	7	2	2	0	5
		嚢胞変性	2	0	0	0	2	6	2	0	1	6
		類洞拡張	1	0	0	0	2	31	8	9	↓2	↓14
		間質線維化	0	0	0	0	2	0	1	1	0	0
		血栓	0	0	0	0	1	8	5	2	1	↓2
		被膜線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	↑2	0
		造血巣	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		単核球巣	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		萎縮	1	0	0	0	2	6	0	1	0	3
		びまん性肥大	4	2	4	2	2	5	1	1	2	2
		限局性球状帯細胞肥大	35	7	8	4	27	31	11	11	8	38
	限局性索状帯細胞肥大	7	0	0	0	5	4	3	1	2	2	
	限局性過形成	17	5	1	3	12	6	1	1	2	5	
	副腎髄質	所見\検査動物数	50	14	13	9	50	50	17	16	13	50
単核球巣		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
限局性過形成		1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
心臓	所見\検査動物数	50	13	13	8	50	50	12	14	11	49	
	血栓	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	単核球巣	0	0	0	0	3	0	0	0	1	3	
	動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	慢性心臓病	40	9	11	6	39	23	5	6	6	↓10	
腎臓	所見\検査動物数	50	13	18	9	50	50	14	14	11	50	
	皮質嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	尿細管嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
	腎盂拡張	2	3	1	0	0	2	2	1	0	1	
	水腎症	1	2	0	0	0	0	0	0	0	1	
	リポフスチン沈着	1	0	0	0	0	15	5	2	2	15	
	ヘモジリン沈着	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
	硝子滴	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	皮質髄質沈着	0	0	0	0	0	15	4	5	2	8	
	髄質髄質沈着	0	0	1	1	1	8	2	2	3	11	
	腎盂髄質沈着	11	1	5	2	7	30	10	9	↓2	22	
	尿細管拡張	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	尿細管好塩基性	4	2	2	0	8	10	1	0	1	↓3	
	尿細管円柱	2	1	1	1	7	18	4	8	4	14	
尿細管空胞化	0	0	1	0	0	0	0	↑2	0	0		
単核球巣	2	0	3	0	5	10	0	2	1	9		

—: 検査せず。

片側正確 Fisher 検定 (↓↑: P < 0.05, ↓↓: P < 0.01)

(つづく)

表1 (非腫瘍性病変) (つづき)

検査 時期	性別	雄					雌				
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)				
		0	100	300	1200	2400	0	100	300	1200	2400
腎臓	動脈炎/動脈周囲炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎乳頭壊死	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎盂腎炎	2	2	2	0	4	0	0	0	0	0
	腎盂炎	8	0	4	4	11	1	2	2	0	3
	間質性炎症	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	腹膜炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	慢性腎症	40	10	11	5	34	10	6	2	3	12
	毛細血管拡張	0	0	1	0	0	3	1	0	0	6
	尿路上皮過形成	5	1	4	0	10	24	7	5	3	19
	尿細管肥大	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
全動物 主群 肝臓	脂肪変性	30	↓14	21	34	38	13	12	10	16	↑26
	炎症巣	18	18	22	19	21	22	↓10	↓2	↓9	14
	胆管増生	10	13	10	↑21	7	27	27	31	34	26
	胆管周囲線維化	9	8	8	7	8	23	↓14	19	23	15
	胆管周囲炎症	6	9	6	4	7	21	↓11	↓8	16	17
	明細胞巣	27	35	↑37	↑38	29	16	8	13	12	↓1
	好塩基性巣	14	↑26	↑24	12	7	34	↓24	32	34	↓19
	空胞化細胞巣	6	13	7	7	↑15	6	1	1	3	3
	混合巣	1	5	3	2	1	3	0	1	4	1
	肝細胞ペリオーシス	4	2	2	0	0	1	0	2	0	0
	肝細胞変性	4	0	0	1	6	0	1	0	0	2
	嚢胞	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝横隔膜結節	0	0	1	0	1	4	2	1	1	0
	うっ血	4	0	0	1	1	0	1	2	0	0
	リンパ管拡張	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	1	0	1	1	2
	造血巣	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	赤血球増生	1	0	0	0	1	1	1	0	0	2
	巨核球増加	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	小葉中心性肝細胞肥大	0	2	2	↑7	↑6	1	2	1	↑7	5
	多核性肝細胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	クッパー細胞増殖	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	類洞白血球	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	被膜線維化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	限局性線維化	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
胆管嚢胞	1	0	0	1	4	1	1	3	4	4	
肝海綿状変性	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
うっ血性壊死	1	5	1	3	0	1	1	1	0	0	
限局性肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
好酸性巣	0	↑7	2	2	2	2	3	2	6	1	

—: 検査せず。

片側正確 Fisher 検定 (↓↑: P < 0.05, ↓↑: P < 0.01)

(つづく)

表1 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別	雄					雌					
		0	100	300	1200	2400	0	100	300	1200	2400	
全動物 —主群	投与量 (ppm)	0	100	300	1200	2400	0	100	300	1200	2400	
	所見\検査動物数	50	16	20	13	50	50	22	20	24	49	
	骨化生	2	0	2	1	4	1	1	0	1	0	
	血管鉍質沈着	40	11	14	7	37	38	↓10	11	11	37	
	肺胞鉍質沈着	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	
	うっ血	1	↑5	2	↑3	5	1	0	2	3	1	
	肺胞浮腫	0	2	1	1	2	0	0	1	1	1	
	出血	2	0	0	0	1	0	0	1	0	0	
	肺胞マクロファージ	21	9	10	6	28	25	9	13	16	28	
	心不全細胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	単核球巣	3	0	0	0	2	3	0	0	0	0	
	線維化	1	0	1	0	2	0	0	0	0	0	
	肺炎炎	2	1	1	1	3	2	1	2	↑9	5	
	肉芽腫	0	1	0	1	0	2	1	1	1	0	
	コレステロール肉芽腫	2	1	4	2	5	4	5	2	2	4	
	間質性炎症	1	0	0	0	0	2	1	0	0	0	
	小葉炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
	血管性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	肺胞過形成	1	1	3	0	2	2	0	3	3	3	
	肺胞/細気管支過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	細気管支過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	50	21	21	21	50	
	卵巣	黄体嚢胞	—	—	—	—	—	1	0	0	1	1
	濾胞細胞嚢胞	—	—	—	—	—	—	1	0	1	0	0
	上皮嚢胞	—	—	—	—	—	—	0	↑4	0	0	0
	嚢胞拡張	—	—	—	—	—	—	2	2	3	2	3
	うっ血	—	—	—	—	—	—	3	0	1	0	0
	加齢性萎縮	—	—	—	—	—	—	50	21	19	↓16	48
	上皮過形成	—	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
	間細胞過形成	—	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	管状過形成	—	—	—	—	—	—	0	0	0	2	0
	セルトリ細胞過形成	—	—	—	—	—	—	19	7	7	6	23
	顆粒膜細胞過形成	—	—	—	—	—	—	4	2	↑6	0	8
	所見\検査動物数	50	17	24	15	50	50	36	31	28	50	
	下垂体	唾液腺遺残	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0		
嚢胞：前葉	5	2	2	0	10	5	0	0	2	5		
嚢胞：中間葉	8	0	2	0	5	7	↓0	↓0	2	3		
嚢胞性裂	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0		
ヘモジデリン沈着	0	0	0	1	0	1	0	2	2	0		
類洞拡張	0	0	0	0	0	5	1	2	2	3		
肥大：前葉	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0		
前葉限局性過形成	8	0	1	1	5	10	↓1	4	4	7		
中間葉限局性過形成	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
びまん性過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		

—：検査せず。

片側正確 Fisher 検定 (↓↑: P < 0.05、↓↑: P < 0.01)

(つづく)

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査時期	性別	雄					雌					
		投与量 (ppm)	0	100	300	1200	2400	0	100	300	1200	2400
全動物—主群	脾臓	所見\検査動物数	50	15	16	10	50	50	13	17	11	50
		うっ血	0	0	2	0	1	0	0	1	0	0
		赤血球増生	42	↓8	↓8	6	42	48	↓5	↓10	↓5	44
		ヘモジデリン沈着	46	14	13	8	49	50	12	15	11	48
		リンパ系細胞の過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		リンパ組織萎縮	2	↑5	↑6	↑4	↑11	4	↑5	3	3	7
		壊死	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		炎症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		間質増殖	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	50	16	17	12	50	—	—	—	—	—
		うっ血	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
		間細胞浮腫	0	0	↑3	1	0	—	—	—	—	—
		精細管浮腫	0	1	0	0	1	—	—	—	—	—
		精細管変性	13	3	6	5	7	—	—	—	—	—
		多核巨細胞	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
		動脈炎/動脈周囲炎	2	0	0	0	2	—	—	—	—	—
		ライディヒ細胞過形成	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
	甲状腺	所見\検査動物数	50	50	50	50	49	49	49	50	50	49
		胸腺遺残	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		舌管遺残	2	3	2	0	1	0	3	0	3	1
		濾胞細胞嚢胞	2	3	4	2	4	0	↑5	4	↑5	↑6
		濾胞細胞拡張	1	0	4	1	0	0	1	0	1	1
		びまん性濾胞細胞肥大	1	0	1	1	2	0	0	0	0	3
		限局性C細胞過形成	8	4	8	11	7	16	12	↓6	↓4	↓5
		びまん性C細胞過形成	12	8	8	6	10	12	9	9	6	10
		びまん性濾胞細胞過形成	5	5	8	7	11	3	1	1	8	5
		限局性濾胞細胞過形成	1	0	0	1	3	3	0	0	1	5
	単核球巣	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	
大脳	所見\検査動物数	50	14	18	9	50	50	23	21	16	49	
	圧迫域	8	6	↑13	↑6	12	11	↑21	↑16	↑11	7	
延髄	所見\検査動物数	50	14	18	9	50	50	23	21	16	49	
	神経線維変性	24	↓2	↓2	↓1	21	16	↓1	5	4	18	
脊椎腰部	所見\検査動物数	50	13	12	8	50	50	13	14	11	50	
	神経根ニューロバシー	30	↓3	6	2	31	19	2	3	3	27	
鼻咽頭管	所見\検査動物数	50	13	13	8	50	50	13	14	11	50	
	炎症性分泌	1	0	1	↑3	0	0	0	1	↑2	0	
鼻腔	所見\検査動物数	50	14	13	8	50	50	13	14	11	50	
	上皮変性	13	↓0	↓0	0	16	30	↓1	↓3	3	↓7	
喉頭	所見\検査動物数	50	13	13	7	49	50	12	14	9	50	
	炎症性分泌	0	0	↑2	1	0	2	0	0	0	0	

—: 検査せず。

片側正確 Fisher 検定 (↓↑: P < 0.05、↓↑: P < 0.01)

(つづく)

表1 (非腫瘍性病変) (つづき)

検査時期	性別	雄					雌					
		0	100	300	1200	2400	0	100	300	1200	2400	
全動物主群	投与量 (ppm)	0	100	300	1200	2400	0	100	300	1200	2400	
	所見\検査動物数	50	13	14	9	50	50	13	16	12	50	
	胃	腺部びらん	2	1	1	0	1	0	2	↑3	0	0
		前胃潰瘍	4	1	1	2	1	0	0	↑4	↑2	0
		炎症	4	2	4	2	8	1	1	↑3	↑3	0
		扁平細胞過形成	2	2	3	2	5	1	1	↑3	↑3	0
		所見\検査動物数	49	13	14	8	50	49	14	13	10	50
	膀胱	拡張	0	0	↑2	0	0	0	1	1	0	0
		所見\検査動物数	50	15	16	11	50	-	-	-	-	-
	精巣 上体	無精子	2	2	3	↑3	4	-	-	-	-	-
		所見\検査動物数	50	15	18	10	50	-	-	-	-	-
	前立腺	炎症	17	5	↑12	↑8	16	-	-	-	-	-
		所見\検査動物数	50	19	16	14	50	-	-	-	-	-
	精囊	コロイド減少	8	↑8	3	5	7	-	-	-	-	-
		炎症	0	↑5	0	0	0	-	-	-	-	-
		所見\検査動物数	-	-	-	-	-	50	22	27	24	50
	子宮 頸部	肥大	-	-	-	-	-	10	↑10	↑11	↑12	18
		所見\検査動物数	-	-	-	-	-	50	16	17	12	50
	膈	粘液状栓	-	-	-	-	-	8	2	1	0	↓0
		炎症性分泌	-	-	-	-	-	0	0	↑3	0	0
		所見\検査動物数	50	13	13	8	50	50	13	14	11	50
	大腿骨 骨髓	顆粒球形形成増加	4	↑4	3	0	3	0	1	0	0	1
		所見\検査動物数	50	14	20	8	48	50	15	17	17	49
	胸腺	うっ血	2	3	1	0	3	0	0	↑3	↑4	2
		嚢胞	9	3	↓0	1	9	19	7	8	5	22
退縮/萎縮		47	13	↓12	7	47	43	10	15	↓9	44	
所見\検査動物数		50	16	16	8	50	50	14	15	11	50	
腸間膜 リンパ節	ヘモジデリン沈着	0	1	0	0	2	6	1	2	2	↓0	
	リンパ萎縮	1	0	↑3	1	0	0	0	0	0	4	
	所見\検査動物数	50	25	20	18	49	50	14	18	13	49	
頸下 リンパ節	うっ血	3	↑7	3	↑5	6	2	0	2	↑5	0	
	形質細胞増加	38	↓12	15	10	38	47	↓10	↓11	10	↓37	
	類洞拡張	11	↑11	6	7	7	7	3	4	2	3	
	所見\検査動物数	50	35	33	32	50	50	29	26	27	49	
ハーダ ー腺	ポルフィリン沈着	49	34	32	32	50	50	29	25	25	↓44	
	壊死	0	↑4	0	0	2	1	0	0	0	1	
	過形成	10	3	6	↓0	↓1	0	1	0	0	1	
涙腺	所見\検査動物数	31	32	31	32	33	2	1	1	0	3	
	ポルフィリン沈着	18	22	↑25	23	25	0	0	0	0	1	
乳腺	所見\検査動物数	50	13	12	7	50	50	29	22	16	50	
	管拡張	3	0	0	0	3	25	10	8	6	↓15	
	腺過形成	0	0	1	0	0	24	↓7	6	5	↓10	
骨格筋	所見\検査動物数	50	13	13	7	50	50	13	14	11	50	
	筋線維変性	12	4	1	1	8	1	1	1	↑3	3	
眼	所見\検査動物数	50	14	14	9	50	50	16	18	14	49	
	出血	2	0	0	0	↑9	4	0	0	1	5	
	角膜炎	0	1	↑2	0	1	0	0	2	1	0	
	眼球癆	0	1	0	1	0	0	↑3	1	1	0	

- : 検査せず。

片側正確 Fisher 検定 (↓↑ : P < 0.05, ↓↑↑ : P < 0.01)

表2〔腫瘍性病変〕

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	100	300	1200	2400	0	100	300	1200	2400
52週 — 衛星群	卵巢	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	20	2	1	5	20
		良性顆粒膜腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	20	0	1	0	20	20	1	1	1	20
		前葉腺腫 (B)	0	0	↑1	0	1	2	1	1	0	1
	甲状腺	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	13	20	20	20
		C細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	胸腺	所見\検査動物数	19	3	1	1	20	19	1	0	2	20
		良性上皮型胸腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	20	0	0	0	20	20	0	0	0	20
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	乳腺	所見\検査動物数	20	0	0	0	20	20	0	0	0	20
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚/ 皮下織	所見\検査動物数	20	0	1	2	20	20	1	0	0	20
		乳頭腫 (B)	0	0	↑1	0	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		骨腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡・ 切迫屠殺— 主群	大脳	所見\検査動物数	10	13	13	8	16	11	13	14	10	7
		顆粒細胞腫 (B)	0	0	1	0	2	1	0	0	0	0
		星状細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		神経膠芽腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	小脳	所見\検査動物数	10	13	13	8	16	11	13	14	10	7
		神経線維腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	脳幹	所見\検査動物数	10	13	13	8	16	11	13	14	10	7
		乏突起神経膠腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	鼻腔	所見\検査動物数	10	13	13	8	16	11	13	14	11	8
		軟骨腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	10	13	13	8	16	11	13	14	11	8
		胆管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		胆管癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	8
	脾臓	所見\検査動物数	10	13	13	7	16	11	13	14	11	8
		島細胞腺腫 (B)	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	10	13	13	8	16	11	13	14	11	8
		脂肪肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	10	13	13	8	16	—	—	—	—	—
		ライディッヒ細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	前立腺	所見\検査動物数	10	13	13	8	16	—	—	—	—	—
腺腫 (B)		0	1	0	0	0	—	—	—	—	—	
腺癌 (M)		0	1	0	0	0	—	—	—	—	—	
卵巢	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	11	13	14	11	8	
	良性顆粒膜腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0	

— : 検査せず。

片側正確 Fisher 検定 (↑↓ : P < 0.05、↑↓ : P < 0.01)

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

表2 (腫瘍性病変) (つづき)

検査時期	性 別		雄					雌				
	投 与 量 (ppm)		0	100	300	1200	2400	0	100	300	1200	2400
死亡・切迫屠殺主群	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	11	13	14	11	8
		間質ポリープ (B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	子宮頸部	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	11	13	14	11	8
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	膺	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	11	13	14	11	8
		間質ポリープ (B)	-	-	-	-	-	1	0	0	1	0
	下垂体	所見\検査動物数	10	13	13	8	16	11	13	14	10	8
		前葉腺腫 (B)	6	6	8	6	10	6	11	9	6	4
		前葉腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	10	13	13	8	15	11	12	14	11	7
		C細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0
		濾胞細胞腺腫 (B)	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	上皮小体	所見\検査動物数	6	12	10	8	12	9	8	10	7	6
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	副腎皮質	所見\検査動物数	10	13	13	8	16	11	13	14	11	8
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	副腎髄質	所見\検査動物数	10	13	13	8	16	11	13	14	11	8
		良性褐色細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		複合型悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	全身	所見\検査動物数	10	13	12	7	16	11	13	14	10	8
		悪性リンパ腫 (M)	3	0	0	1	↓0	0	0	0	0	2
		組織球肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	10	13	13	8	16	11	13	14	11	8
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺	所見\検査動物数	10	13	12	5	14	11	11	12	10	7
良性リンパ型胸腺腫 (B)		0	1	0	0	1	2	2	0	1	0	
線維肉腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	10	12	13	7	16	11	13	14	11	8	
	血管腫 (B)	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	
ハーダー腺	所見\検査動物数	10	13	13	7	16	11	13	14	11	7	
	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
乳腺	所見\検査動物数	10	13	12	7	16	11	13	14	11	8	
	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	3	0	2	1	1	
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	

- : 検査せず。

片側正確 Fisher 検定 (↑↓ : P < 0.05, ↑↓ : P < 0.01)

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

表2 (腫瘍性病変) (つづき)

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	100	300	1200	2400	0	100	300	1200	2400	
死亡・切迫屠殺主群	皮膚/皮下織	所見\検査動物数	10	13	12	8	16	11	13	14	11	8	
		線維腫 (B)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		線維肉腫 (M)	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	
		悪性シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
		ジンバル腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		肉腫 NOS (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	骨	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	腹胸腔内	所見\検査動物数	2	4	0	2	2	0	2	3	1	0	
		脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		肉腫 NOS (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	最終屠殺主群	大脳	所見\検査動物数	40	1	5	1	34	39	10	7	6	42
			顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
舌		所見\検査動物数	40	0	0	1	34	39	1	0	0	42	
		乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
空腸		所見\検査動物数	40	1	0	0	34	39	1	0	0	42	
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	↑1	0	0	0	
盲腸		所見\検査動物数	40	0	0	1	34	39	0	0	0	42	
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	↑1	0	0	0	0	0	0	
肝臓		所見\検査動物数	40	37	37	42	34	39	37	36	39	42	
		肝細胞腺腫 (B)	1	1	1	1	1	2	0	0	0	0	
		肝細胞癌 (M)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
		胆管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	
膵臓		所見\検査動物数	40	1	1	1	34	39	1	0	2	42	
	島細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0		
	島細胞癌 (M)	0	↑1	↑1	↑1	0	1	0	0	1	0		
腎臓	所見\検査動物数	40	0	5	1	34	39	1	0	0	42		
	脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0		
	脂肪肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
膀胱	所見\検査動物数	39	0	1	0	34	38	1	0	0	42		
	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
精巣	所見\検査動物数	40	3	4	4	34	-	-	-	-	-		
	ライディッヒ細胞腫 (B)	1	1	0	0	4	-	-	-	-	-		
精囊	所見\検査動物数	40	6	3	6	34	-	-	-	-	-		
	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-		
卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	39	8	7	10	42		
	セルトリ細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	1	0	1	0	0		
	良性顆粒膜腫 (B)	-	-	-	-	-	3	2	0	↑7	1		
	良性顆粒膜/卵胞膜腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	1		
	茨膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0		
	嚢胞腺腫 (B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0		
悪性顆粒膜腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0			

- : 検査せず。

片側正確 Fisher 検定 (↑↓ : P < 0.05, ↑↑↓ : P < 0.01)

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

表2 (腫瘍性病変) (つづき)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投 与 量 (ppm)		0	100	300	1200	2400	0	100	300	1200	2400
最終屠殺—主群	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	39	19	19	19	42
		間質ポリープ (B)	-	-	-	-	-	3	3	4	3	3
		脂肪腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		間質肉腫 (M)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	子宮頸部	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	39	9	13	13	42
		顆粒細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		間質肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		扁平上皮肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	膈	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	39	3	3	1	42
		間質ポリープ (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	↑1	1
	下垂体	所見\検査動物数	40	4	11	7	34	39	23	17	18	42
		前葉腺腫 (B)	9	3	↑10	↑6	8	15	↑22	↑15	↑14	17
		中間葉腺腫 (B)	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	40	37	37	42	34	38	37	36	39	42
		C細胞腺腫 (B)	4	2	2	8	2	6	3	3	5	↓1
		C細胞癌 (M)	0	↑4	0	0	3	0	1	1	2	2
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	3	2	3	2	1	0	1	1	4
		濾胞細胞癌 (M)	0	1	1	0	3	0	2	0	0	0
		遺残腺管癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	上皮小体	所見\検査動物数	35	2	0	1	23	30	0	0	0	33
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎皮質	所見\検査動物数	40	1	0	1	34	39	5	5	2	42
腺腫 (B)		0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
副腎髄質	所見\検査動物数	40	1	0	1	34	39	4	2	2	42	
	良性褐色細胞腫 (B)	0	↑1	0	↑1	2	0	0	0	0	0	
	悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	所見\検査動物数	40	0	1	1	34	39	0	0	0	42	
全身	悪性リンパ腫 (M)	0	0	↑1	0	0	0	0	0	0	0	
	組織球肉腫 (M)	0	0	0	↑1	0	0	0	0	0	0	
	所見\検査動物数	40	2	3	2	34	39	0	3	0	42	
脾臓	血管肉腫 (M)	0	↑1	0	0	0	0	0	0	0	1	
	所見\検査動物数	40	1	8	3	34	39	4	5	7	42	
胸腺	良性上皮型胸腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	良性リンパ型胸腺腫 (B)	2	0	↑6	1	0	6	↑3	1	↑6	3	
	所見\検査動物数	40	4	3	1	34	39	1	1	0	42	
腸間膜 リンパ節	血管腫 (B)	1	1	0	↑1	0	1	0	0	0	0	
	悪性シュワン細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	血管肉腫 (M)	1	↑2	1	0	1	0	0	↑1	0	0	

- : 検査せず。

片側正確 Fisher 検定 (↑↓ : P < 0.05, ↑↓ : P < 0.01)

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

表2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投 与 量 (ppm)		0	100	300	1200	2400	0	100	300	1200	2400
最終屠殺 —主群	乳腺	所見\検査動物数	40	0	0	0	34	39	16	8	5	42
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	10	↑11	4	↑5	↓3
		線維腺腫内癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	2	3	↑5	0	3
	皮膚/ 皮下織	所見\検査動物数	40	5	5	6	34	39	18	12	4	42
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維腫 (B)	2	1	1	1	0	0	0	1	0	0
		基底細胞腫瘍 (B)	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
		脂肪腫 (B)	1	↑2	0	0	0	0	1	0	1	0
		角化棘細胞腫 (B)	2	0	1	2	↑7	0	0	0	0	0
		毛包上皮腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		無色素性悪性黒色腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腹胸腔内	所見\検査動物数	3	5	6	6	6	3	5	8	2	1	
	脂肪腫 (B)	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	
	血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	悪性シュワン細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
全動物 —主群	大脳	所見\検査動物数	50	14	18	9	50	50	23	21	16	49
		顆粒細胞腫 (B)	0	0	1	0	2	2	0	0	0	0
		星状細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		神経膠芽腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	小脳	所見\検査動物数	50	14	18	9	50	50	23	20	16	49
		神経織癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	脳幹	所見\検査動物数	50	14	18	9	50	50	23	20	16	49
		乏突起神経膠腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	鼻腔	所見\検査動物数	50	14	13	8	50	50	13	14	11	50
		軟骨腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	舌	所見\検査動物数	50	13	13	8	49	50	13	14	9	50
		乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	空腸	所見\検査動物数	50	14	13	8	50	50	14	14	11	50
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	盲腸	所見\検査動物数	50	13	13	9	50	50	13	14	11	50
		平滑筋腫 (B)	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
		肝細胞腺腫 (B)	1	1	1	1	1	2	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		胆管腫 (B)	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	膵臓	胆管癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		所見\検査動物数	50	14	14	8	50	50	14	14	13	50
		島細胞腺腫 (B)	0	1	1	0	1	1	1	1	0	0
		島細胞癌 (M)	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0

—: 検査せず。

片側正確 Fisher 検定 (↑↓: P < 0.05, ↑↓: P < 0.01)

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

表2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性 別 投 与 量 (ppm)	雄					雌					
		0	100	300	1200	2400	0	100	300	1200	2400	
全動物 主群	腎臓	所見\検査動物数	50	13	18	9	50	50	14	14	11	50
		脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
		脂肪肉腫 (M)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱	所見\検査動物数	49	13	14	8	50	49	14	13	10	50
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	50	16	17	12	50	-	-	-	-	-
		ライディツヒ細胞腫 (B)	1	2	0	0	4	-	-	-	-	-
	前立腺	所見\検査動物数	50	15	18	10	50	-	-	-	-	-
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
		腺癌 (M)	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
	精囊	所見\検査動物数	50	19	16	14	50	-	-	-	-	-
		腺癌 (M)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	50	21	21	21	50
		セルトリ細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	1	0	1	0	0
		良性顆粒膜腫 (B)	-	-	-	-	-	3	3	0	7	1
		良性顆粒膜/卵胞膜腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	1
		莢膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		嚢胞腺腫 (B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		悪性顆粒膜腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	50	32	33	39	50
間質ポリープ (B)		-	-	-	-	-	4	3	4	3	3	
脂肪腫 (B)		-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	
平滑筋肉腫 (M)		-	-	-	-	-	1	0	0	0	1	
腺癌 (M)		-	-	-	-	-	0	0	0	0	2	
間質肉腫 (M)		-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	
子宮頸部	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	50	22	27	24	50	
	顆粒細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	
	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	
	間質肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	
	扁平上皮肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	
膣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	50	16	17	12	50	
	間質ポリープ (B)	-	-	-	-	-	1	0	0	2	1	
下垂体	所見\検査動物数	50	17	24	15	50	50	36	31	28	50	
	前葉腺腫 (B)	15	9	↑18	↑12	18	21	↑33	↑24	↑20	21	
	中間葉腺腫 (B)	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	前葉腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	
甲状腺	所見\検査動物数	50	50	50	50	49	49	49	50	50	49	
	C細胞腺腫 (B)	4	2	2	8	3	6	4	4	5	1	
	C細胞癌 (M)	0	4	0	0	3	0	1	1	2	2	
	濾胞細胞腺腫 (B)	2	4	2	3	3	1	0	1	1	4	
	濾胞細胞癌 (M)	0	1	1	0	3	0	2	0	0	0	
	遺残腺管癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

- : 検査せず。

片側正確 Fisher 検定 (↑↓ : P < 0.05, ↑↓ : P < 0.01)

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

表2 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投 与 量 (ppm)		0	100	300	1200	2400	0	100	300	1200	2400
全動物 主群	上皮小体	所見\検査動物数	41	14	10	9	35	39	8	10	7	39
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
		癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	副腎皮質	所見\検査動物数	50	14	13	9	50	50	18	19	13	50
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
		癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	副腎髄質	所見\検査動物数	50	14	13	9	50	50	17	16	13	50
		良性褐色細胞腫 (B)	0	↑2	0	1	2	0	0	0	0	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		複合型悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	全身	所見\検査動物数	50	13	13	8	50	50	13	14	10	50
		悪性リンパ腫 (M)	3	0	1	1	0	0	0	0	0	2
		組織球肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	50	15	16	10	50	50	13	17	11	50
		血管肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	胸腺	所見\検査動物数	50	14	20	8	48	50	15	17	17	49
		良性上皮型胸腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		良性リンパ型胸腺腫 (B)	2	1	6	1	1	8	5	1	7	3
		線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	50	16	16	8	50	50	14	15	11	50
		血管腫 (B)	1	1	1	1	1	2	0	1	0	0
		悪性シュワン細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	ハーダー 腺	所見\検査動物数	50	35	33	32	50	50	29	26	27	49
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	乳腺	所見\検査動物数	50	13	12	7	50	50	29	22	16	50
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	13	11	6	6	↓4
		線維腺腫内癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	4	3	6	0	3
	皮膚/ 皮下織	所見\検査動物数	50	18	17	14	50	50	31	26	15	50
乳頭腫 (B)		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
線維腫 (B)		2	1	3	1	0	0	0	1	0	0	
基底細胞腫瘍 (B)		0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	
脂肪腫 (B)		1	2	0	0	1	0	1	0	1	0	
角化棘細胞腫 (B)		2	0	1	2	7	0	0	0	0	0	
毛包上皮腫 (B)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
線維肉腫 (M)		0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	
無色素性悪性黒色腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
悪性シュワン細胞腫 (M)		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
ジンバル腺癌 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
肉腫 NOS (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		

— : 検査せず。

片側正確 Fisher 検定 (↑↓ : P < 0.05, ↑↓ : P < 0.01)

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

表2 (腫瘍性病変) (つづき)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投 与 量 (ppm)		0	100	300	1200	2400	0	100	300	1200	2400
全 動 物 — 主 群	骨	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腹 胸 腔 内	所見\検査動物数	5	9	6	8	8	3	7	11	3	1
		脂肪腫 (B)	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性シュワン細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肉腫 NOS (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
合 計	検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	
	腫瘍数	良性	39	28	38	22	51	76	67	43	50	46
		悪性	9	15	9	8	12	8	7	13	5	13
	腫瘍総数		48	43	47	30	63	84	74	56	55	59
	担腫瘍動物数	良性	31	22	29	20	35	43	45	33	34	35
		悪性	8	15	9	7	11	8	7	12	4	11
担腫瘍動物総数		36	32	37	24	38	44	46	38	35	38	

—: 検査せず。

片側正確 Fisher 検定 ($\uparrow\downarrow$: $P < 0.05$, $\uparrow\downarrow$: $P < 0.01$)

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍