

② ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験

(資料No. 17)

試験機関： (GLP対応)

報告書作成年：1990年

検体純度 :  
供試動物 : Sprague-Dawley 系ラット、約6週齢  
開始時体重範囲 雄 ; 154~288g 雌 ; 116~168g 1群雌雄各20匹  
試験期間 : 13週間(1988年3月8日~1988年6月14日)  
試験方法 : 検体を100、400、1600及び6400ppmの濃度になるように基礎飼料に混入し、13週間にわたって自由摂取させた。対照群には、基礎飼料を摂取させた。  
検体混入飼料は、投与5週までは、毎週1回、以後は2週に1回調製した。  
投与量設定根拠 ;

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 全ての動物について、一般状態及び死亡の有無を1日1回観察した。さらに、詳細な臨床観察を毎週1回実施した。

投与に関連した症状は認められなかった。

100ppm群の雌1匹が投与10週目に死亡したが、検体投与に関連する所見は認められなかった。

体重変化 ; 全ての生存動物について、毎週1回体重を測定した。

6400ppm群雌雄で、試験期間を通じて対照群と比較して体重は有意に低値を示した。試験期間を通じた総体重増加量(0~13週)は、対照群に対し雄で83%、雌で65%であった。

体重変動及び総体重増加量を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	100	400	1600	6400	100	400	1600	6400
1週	103	105 $\uparrow$	102	91 $\downarrow$	102	102	99	94 $\downarrow$
2週	103	105 $\uparrow$	102	89 $\downarrow$	101	101	99	90 $\downarrow$
3週	103	104	100	87 $\downarrow$	99	100	97	86 $\downarrow$
4週	102	104	101	87 $\downarrow$	98	100	97	84 $\downarrow$
5週	103	105 $\uparrow$	101	88 $\downarrow$	97	100	96	85 $\downarrow$
6週	102	103	101	89 $\downarrow$	97	100	96	85 $\downarrow$
7週	103	104	101	89 $\downarrow$	97	100	96	84 $\downarrow$
8週	102	104	100	89 $\downarrow$	97	100	96	84 $\downarrow$
9週	103	105	101	89 $\downarrow$	96	99	96	84 $\downarrow$
10週	102	104	100	89 $\downarrow$	96	98	95	83 $\downarrow$
11週	102	104	101	90 $\downarrow$	96	99	95	82 $\downarrow$
12週	102	104	100	90 $\downarrow$	97	99	96	81 $\downarrow$
13週	102	104	100	90 $\downarrow$	96	99	96	82 $\downarrow$
総増加量	102	103	97	83	89	97	92	65

Parametric ANOVA 検定又は Student の *t* 検定 (総増加量を除く)

$\uparrow \downarrow$   $p < 0.05$ ,  $\uparrow \downarrow$   $p < 0.01$ ,  $\uparrow \downarrow$   $p < 0.001$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

摂餌量；試験期間中各ケージごとの摂餌量を毎週 1 回測定し、群平均摂餌量を算出した。

6400ppm 群雌では、摂餌量の減少が認められた。

摂餌量の変動表を以下に示した。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	100	400	1600	6400	100	400	1600	6400
1週	106	105	102	96	101	101	96	109
2週	104	105	104	99	98	99	99	101
3週	108	105	101	96	94	98	92	93
4週	108	104	103	95	94	101	97	99
5週	109	106	103	97	97	101	103	88
6週	105	104	101	96	89	109	99	91
7週	109	105	100	98	96	101	96	92
8週	108	105	102	95	100	102	99	88
9週	107	106	103	99	93	102	97	92
10週	105	103	99	97	96	101	97	90
11週	105	102	102	96	92	102	98	90
12週	103	101	100	92	94	109	101	95
13週	96	94	95	91	99	104	97	93
総摂取量	106	103	101	103	96	102	98	94

Parametric ANOVA 検定又は Student の *t* 検定 表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

飼料効率；各週における体重増加量と摂餌量から週毎の平均飼料効率を算出した。

飼料効率は、6400ppm 群雄で 1~4 週まで減少が認められた。

6400ppm 群雌では投与期間中のほとんどで減少した。

検体摂取量；摂餌量及び検体の飼料中設定濃度から、1 日当たりの全期間の平均検体摂取量を算出し、結果を次表に示した。

投与量 (ppm)		100	400	1600	6400
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	7.4	28.8	116	497
	雌	8.9	37.3	147	640

眼科学的検査；投与開始前及び投与 12 週に、対照群及び 6400ppm 群の全ての生存動物を対象にして両眼について検査した。

投与に関連した眼科学的異常症状は認められなかった。

血液学的検査；投与 13 週に、各群とも雌雄各 9~10 匹について、エーテル軽麻酔下で、EDTA を抗凝固剤として眼窩静脈叢から採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、白血球百分比、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、ヘパトクイックテスト (全血凝固能)

統計学的に有意差のみられた検査項目を次表に示した。

性別	雄				雌			
	100	400	1600	6400	100	400	1600	6400
MCH								103♂
MCHC				101↑				103↓

Parametric ANOVA 検定又は Student の t 検定 ↑ ↓ p<0.05, ♂♂ p<0.01, ♂↓ p<0.001  
表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

6400ppm 群の雌の MCH と雌雄に認められた MCHC の変動は 3% 以内と軽微なものであり、また、他の赤血球関連項目に影響が認められなかったため、投与との関連性はないものと考えられた。

血液生化学的検査；投与 13 週に、各群とも雄 8~10 匹、雌 10 匹について、ヘパリンを抗凝固剤として採血し、遠心分離した血漿より以下の項目について検査した。

尿素窒素、グルコース、AST (GOT) 活性、ALT (GPT) 活性、アルカリフォスファターゼ (ALP) 活性、乳酸脱水素 (LDH) 活性、ナトリウム、カリウム、塩素、総タンパク、アルブミン、A/G 比、総コレステロール、クレアチニン、カルシウム、無機リン、総ビリルビン

統計学的に有意差のみられた検査項目を次表に示した。

性別	雄				雌			
	100	400	1600	6400	100	400	1600	6400
ALT (GPT)				125♂				
総タンパク								93↓
アルブミン								92↓
総コレステロール				63↓				71↓
クレアチニン				112↑				
カルシウム								95↓
総ビリルビン				54↓				74↓

Parametric ANOVA 検定又は Student の t 検定 ↑ ↓ p<0.05, ♂♂ p<0.01, ♂↓ p<0.001  
表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

6400ppm 群雌雄で、総コレステロール及び総ビリルビンの減少が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

6400ppm 群雄でクレアチニン及び ALT (GPT) 活性に軽度の増加が観察された。

6400ppm 群雌で、総タンパク、アルブミン、及びカルシウムに認められた有意な減少は、変動の幅が小さいことから偶発的変化と考えられた。

尿検査；投与 13 週に、各群とも雌雄各 8~10 匹について、4 時間以上絶食、絶水させ代謝ケージに個体別に収容し採尿し、以下の項目について検査した。

尿量、pH、比重、タンパク、グルコース、ケトン体、潜血、ビリルビン、ウロビリノーゲン、尿沈渣

検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

臓器重量；投与終了時に、全ての生存動物を対象にして、以下の臓器重量を測定し、剖検時体重を基にして相対重量を算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、下垂体、前立腺、脾臓、精巣(精巣上部を含む)、胸腺、子宮統計学的に有意であった検査項目を次表に示した。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		100	400	1600	6400	100	400	1600	6400
最終体重					90↓				82↓
副腎	絶対重量				90↓				84↓
	相対重量								
心臓	絶対重量								91♁
	相対重量								
腎臓	絶対重量								89↓
	相対重量								
肝臓	絶対重量				86↓				85♁
	相対重量								
肺	絶対重量						107↑		
	相対重量								
胸腺	絶対重量				82♁	83↓			76↓
	相対重量								

Parametric ANOVA 検定又は Student の t 検定 ↑ ↓ p<0.05, ♁♁ p<0.01, ↑↓ p<0.001

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

6400ppm 群雌雄で、副腎、肝臓及び胸腺の絶対重量の減少が認められ、同群雌で心臓及び腎臓の絶対重量の減少が認められた。これらはいずれも体重変動に起因する二次的変化と考えられた。

100ppm 群雌で胸腺の絶対重量の減少が、400ppm 群雌で肺の絶対重量の増加が認められた。これらの変動は他の投与群で明らかな差が認められないことから、偶発的な所見と考えられた。

病理肉眼的検査；投与終了時に、全ての生存動物を対象にして解剖し、外表、開孔部、頭蓋腔、胸腹腔、骨盤腔及び腔内臓器について検査した。

検体投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。

病理組織学的検査；全ての生存動物を対象にし、剖検時に摘出した以下の臓器について検査した。

副腎、大動脈弓、膀胱、脳、眼、心臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、腎臓、肝臓、肺、乳腺、腸間膜リンパ節、筋肉(大腿)、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、坐骨神経、精囊腺、皮膚、脾臓、胃(前胃及び腺胃)、下顎

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

唾液腺、下顎リンパ節、精巣(精巣上体を含む)、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む、認められた場合)、舌、気管、子宮

有意に発生頻度の高かった所見及び有意ではないが比較的多く認められた所見は、次表の通りであった。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	100	400	1600	6400	0	100	400	1600	6400
検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
肝臓	空胞化	2	1	2	1	6					
	炎症	1		1	2			5↑	1		
腎臓	尿細管色素沈着	3	1	2	6	18↑	8	6	10	12	17⇓
	尿細管好塩基性変性		1	3	4						

Fisherの直接確率検定 ↑ ↓ p<0.05, ⇓ ⇑ p<0.01, ⇕ P<0.001 空欄は「0」を示す  
表中の数値は出現動物数

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	100	400	1600	6400	0	100	400	1600	6400
検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
尿細管色素沈着総発現数		3	1	2	6	18↑	8	6	10	12	17⇓
Grade	+/-	3	1	1	6	13⇓	8	5	9	12	13
	+			1		4		1	1		4
	++					1					

Fisherの直接確率検定 ↑ ↓ p<0.05, ⇓ ⇑ p<0.01, ⇕ P<0.001 空欄は「0」を示す  
表中の数値は出現動物数

腎尿細管色素沈着が対照群を含む雌雄で認められた。6400ppm群雌雄ではその程度及び発現頻度の有意な増加が認められ、1600ppm群雌雄では本病変の発現頻度がやや増加しており、検体投与による影響と考えられた。雄の100、400及び1600ppm群で尿細管好塩基性変性の発現頻度の増加を認めた。しかしながら本所見は、本系統のラットに通例認められる所見であり、また群間の発現頻度の差は検体投与に起因する変化ではないと考えられた。

その他、検体投与に関連すると考えられる病変は認められなかった。

以上の結果から、6400ppm群では、雌雄で体重増加抑制、総コレステロール、総ビリルビンの減少及び腎尿細管色素沈着の発現頻度の増加が認められ、雄でクレアチニン及びALT (GPT) 活性の軽度の増加が、雌で摂餌量のわずかな減少が認められた。1600ppm群雌雄で腎尿細管色素沈着の増加傾向が認められた。400あるいは100ppm群では、投与に関連する変化は認められなかった。従って、本試験における無毒性量は400ppm(雄:28.8mg/kg/day、雌:37.3mg/kg/day)と考えられた。

申請者注) 原報告書では、1600ppm群雌雄の腎尿細管色素沈着の増加は検体投与の影響であると考え、無毒性量は雌雄とも400ppmと結論しているが、申請者は1600ppm群の腎尿細管色素沈着の程度は対照群と変わらず、また頻度も統計学的に有意でないことから、無毒性量は1600ppm(雄116mg/kg/day、雌147mg/kg/day)と考える。

(6) 90日間反復経口神経毒性

① ラットを用いた90日間反復経口投与神経毒性試験

(資料No. 47)

試験機関：

(GLP対応)

報告書作成年

：1992年

検体純度：

供試動物：SD (Crj-CD BR)系ラット、1群雌雄各10匹、開始時約7週齢、  
投与開始時体重範囲 雄 249～320g 雌 160～209g

投与期間：13週間（1991年9月6日～1991年12月12日（雄）及び13日（雌））

投与方法：検体を雄では100、1000及び10000ppm、雌では100、1000及び4000ppmの濃度になるように飼料に混合し、13週間にわたって自由に摂取させた。検体を混合した飼料は毎週調製した。対照群には無処理の飼料を摂取させた。

群構成を次表に示す。

群	群番号	投与量 (ppm)		使用動物数 (匹)	
		雄	雌	雄	雌
対照群	群4	0	0	10	10
検体投与群	群3	100	100	10	10
	群2	1000	1000	10	10
	群1	10000	4000	10	10

投与量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

死亡；生死を1日2回観察した。100ppm群雄1匹が投与後3週に死亡した。この動物は死亡前に異常はなく、死亡原因は肉眼的病理検査で明らかにできなかったが、検体投与による影響とは考えられなかった。その他に死亡は認められなかった。

一般状態；1日1回観察した。投与後3週に死亡した100ppm群雄1匹も含め検体投与に関する変化は認められなかった。

体重変化；投与開始前及び投与後は毎週測定した。対照群と比較して統計学的有意差が認められた週及び主要な週を次表に示す。

性		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	4000
体重 (g)	投与開始前 (0週)	285.1	284.6 (100)	287.8 (101)	287.6 (101)	185.5	187.7 (101)	178.7 (96)	195.4 (105)
	投与後 1週	327.9	331.7 (101)	337.9 (103)	311.1 (95)	206.0	210.6 (102)	204.3 (99)	215.8 (105)
	投与後 4週	413.3	428.4 (104)	435.1 (105)	383.6 (93)	249.5	250.6 (100)	242.5 (97)	249.4 (100)
	投与後 6週	469.2	480.7 (102)	491.5 (105)	428.3↓ (91)	277.1	277.3 (100)	266.5 (96)	272.7 (98)
	投与後 8週	498.8	511.0 (102)	529.0 (106)	457.0 (92)	284.1	288.3 (101)	275.9 (97)	284.3 (100)
	投与後 10週	524.5	537.6 (102)	558.0 (106)	475.0↓ (91)	297.4	295.5 (99)	288.7 (97)	292.2 (98)
	投与後 12週	543.1	554.2 (102)	577.8 (106)	493.1 (91)	305.0	305.5 (100)	296.1 (97)	303.3 (99)
	投与後 13週	548.4	562.0 (102)	583.4 (106)	501.1 (91)	302.0	305.3 (101)	290.3 (96)	299.6 (99)
増加量 (g)	投与後 0~1週	42.8	47.1 (110)	50.1↑ (117)	23.5↓ (55)	20.5	22.8 (111)	25.6 (125)	20.4 (100)
	投与後 1~2週	40.6	39.8 (98)	44.7 (110)	35.5 (87)	21.3	21.4 (100)	15.9 (75)	14.3 (67)
	投与後 3~4週	23.1	25.0 (108)	28.1 (122)	20.0 (87)	9.7	7.9 (81)	9.3 (96)	11.9 (123)
	投与後 5~6週	25.5	23.8 (93)	26.1 (102)	19.5 (76)	13.4	10.3 (77)	11.6 (87)	11.1 (83)
	投与後 7~8週	12.3	12.1 (98)	14.8 (120)	10.6 (86)	3.4	7.6 (224)	5.3 (156)	8.0 (235)
	投与後 9~10週	22.7	22.4 (99)	23.1 (102)	11.8↓ (52)	12.2	8.8 (72)	12.0 (98)	8.0 (66)
	投与後 11~12週	7.3	4.3 (59)	5.7 (78)	6.4 (88)	5.0	0.4 (8)	3.3 (66)	6.8 (136)
	投与後 0~13週	263.3	275.3 (105)	295.6 (112)	213.5↓ (81)	116.5	117.5 (101)	111.6 (96)	104.2 (89)

Dunnnett検定    ↑ ↓ : p<0.05    ⇕ ⇓ : p<0.01  
 上段は絶対値 (g)、下段の括弧内は対照群に対する変動率 (%)

体重では、10000ppm 群雄で投与後 6 及び 10 週で対照群と比較して統計学的に有意な減少が認められた。雌の検体投与群は対照群との間に差は見られなかった。体重増加量では、1000ppm 群雄で投与後 0~1 週で対照群と比較して統計学的に有意な増加が、10000ppm 群雄で投与後 0~1 週、9~10 週及び 0~13 週で対照群と比較して統計学的に有意な減少が認められた。雌の検体投与群は対照群との間に統計学的有意差は認められなかったが、投与後 0~13 週で 11%低値であった。

摂餌量；毎週測定した。検体投与に関係する変化は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

性	雄			雌		
投与量 (ppm)	100	1000	10000	100	1000	4000
検体摂取量 (mg/kg/日)	6.3	62.8	706.0	8.1	82.5	315.9

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

詳細な状態の観察；投与開始前、投与後4、8及び13週に、各群雌雄各10匹（100ppm群雄は投与後4、8及び13週は9匹）を対象として、以下の項目について行った。

ホームケージでの観察；ケージからの取り出しやすさ、取扱いやすさ、眼瞼閉鎖、流涙、涙の色、流涎、呼吸、被毛の状態、立毛、身悶え、異常発声、眼球突出

オープンフィールドでの観察；体位、歩行、覚醒、異常行動、常同行動、振戦、旋回、痙攣、歩行始動潜伏時間、立ち上がり回数、痙攣回数、排尿回数（又は多尿）、糞塊数（又は下痢）、接近反射、接触反射、カタレプシー消失、正向反射

詳細な状態の観察で検体投与に関係する変化は認められなかった。

機能検査；投与開始前、投与後4、8及び13週に、各群雌雄各10匹（100ppm群雄は投与後4、8及び13週は9匹）を対象として、以下の項目について行った。

尾振り潜伏時間、握力（前肢及び後肢）、瞳孔反射、着地開脚幅、聴覚性驚愕反射、白発運動量

機能検査で検体投与に関係する変化は認められなかった。

臓器重量；観察期間終了後、各群雌雄4匹（剖検時に灌流固定を行なわなかった全ての動物）の肝臓重量を測定し、対体重比も算出した（100ppm群雄は3匹）。対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性	雄				雌				
	0	100	1000	10000	0	100	1000	4000	
投与量 (ppm)									
剖検時体重 (g)	526.3	541.0	559.6	477.8	283.3	285.0	276.1	280.4	
肝臓	重量 (g)	13.42	13.92	14.16	13.64	7.85	8.65	7.98	8.11
	対体重比	2.539	2.666	2.639	3.002↑	2.746	2.825	2.823	2.951

Dunnett 検定      ↑ ↓ : p<0.05      ⇕ ⇓ : p<0.01

10000ppm群雄の肝臓の対体重比で対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。雌の検体投与群は対照群との間に差は見られなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡動物（100ppm群雄1匹が投与後3週に死亡した。）及び観察期間終了後の全生存動物について検査を行った。

検査は以下の項目について行った。

すべての開口部、屠体、頸部組織及び臓器、頭蓋腔、体表、脳の外表（剖検時）- 脊髄の外表並びに脳及び脊髄の切断面を組織切り出し時に検査、鼻腔及び副鼻腔、胸腔、腹腔及び骨盤腔並びにそれらの内臓

死亡動物の肝臓の腫脹、100及び1000ppm群雄各1匹に腎臓で暗色部、1000ppm群雄2匹で脱毛が見られた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

病理組織学的検査；観察期間終了後、各群雌雄 6 匹の動物を対象にペントバルビタールで麻酔し灌流固定した後、次の組織を中性緩衝 10%ホルマリン液に保存した。

障害部、後根神経節、腓腹神経、脳幹を含む脳（髄質/脳橋、小脳皮質及び大脳皮質）、胸髄中央部、頸髄、ガッセル神経節、近位坐骨神経、脛骨神経、腰髄、後根及び前根線維（C3～C6、L1～L4）

その他に死亡動物及び剖検時に灌流固定を行なわなかった動物を含む全ての動物の肝臓及び障害が見られたときはその障害部も保存した。

病理組織学的検査は、灌流固定を行った対照群及び雄 10000ppm 群と雌 4000ppm 群の次に示した組織及び肝臓について病理標本を作製し鏡検した。

近位坐骨神経、腓腹神経、脛骨神経、前脳、大脳中心部、中脳、小脳、脳橋、延髄、頸腰部脊髄膨大部（C3～C6、L1～L4）、ガッセル神経節、後根神経節、後根及び前根線維（C3～C6、L1～L4）

認められた病理組織学的所見を次表に示す。

性		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	4000
組織	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
肝臓	所見 小葉中心性肥大	0			9	0			0

表中の空欄：検査未実施

10000ppm 群雄の肝臓で 10 匹中 9 匹に軽微又は中等度の小葉中心性肥大が認められた。

神経組織には検体投与に関する変化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 13 週間飼料混入投与による神経毒性試験における影響として、10000ppm 群雄で有意な体重増加量の減少、肝細胞の小葉中心性肥大、4000ppm 群雌で一貫した体重増加量の減少（全体で 10%）が認められたが、試験したいずれの用量にも神経毒性の可能性の徴候はないことから、本試験条件下では無作用量（NOEL）は雌雄ともに 1000ppm（雄 62.8mg/kg、雌 82.5mg/kg）であると判断された。

(7) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

① イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験

(資料No. 21)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：1991年

検体純度：

供試動物：ビーグル犬、約4ヵ月齢、1群雌雄各6匹、  
開始時体重範囲 雄：4.6～8.2 kg 雌：4.2～7.2 kg

試験期間：52週間(1989年6月29日～1990年7月2日)

試験方法：検体をゼラチンカプセルに0.25、1.0、10.0及び40.0mg/kgの濃度で充填し、52週間にわたって毎日経口投与した。対照群には空のゼラチンカプセルを投与した。ゼラチンカプセルへの充填は毎週行った。

投与量設定根拠；

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態は投与後1～3時間に毎日1回、生死の観察は投与期間中毎日2回行った。

40mg/kg群の雄1匹が投与50週に死亡したが、検体投与の影響と思われる症状、肉眼的剖検所見または組織学的病変は認められなかったため、検体投与に関連したものとは考えられなかった。

その他の全てのイヌは最終計画殺まで生存した。一般状態としては、脱毛、軟便及び流涙が散見されたが、偶発的であり対照群にも認められ、検体投与に関連したものとは考えられなかった。

体重変化；投与開始前から投与後16週までは毎週1回、その後は10週間に1回測定した。

体重及び体重増加量に統計学的有意差は認められなかった。投与後16週まで雄10mg/kg群と40mg/kg群の体重増加量は、各々約21%及び23%抑制されたが、その後の時期は回復し、対照群と同様であった。

次表に体重増加量を示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄					雌				
	0	0.25	1.0	10	40	0	0.25	1.0	10	40
0-16 (週の間)	4.4 (100)	4.3 (97.7)	4.1 (93.2)	3.5 (79.5)	3.4 (77.3)	3.2 (100)	3.4 (106.3)	3.1 (96.9)	3.0 (93.8)	2.9 (90.6)
0-28 (週の間)	5.2 (100)	5.2 (100)	4.8 (92.3)	4.4 (84.6)	4.8 (92.3)	4.0 (100)	4.3 (107.5)	3.8 (95.0)	3.7 (92.5)	3.6 (90.0)
0-52 (週の間)	5.8 (100)	5.4 (93.1)	5.3 (91.4)	5.0 (86.2)	5.4 (93.1)	4.6 (100)	4.8 (104.3)	4.2 (91.3)	4.4 (95.7)	3.9 (84.8)

Dunnett の t 検定

単位 (kg)

( ) 内の数値は対照群に対する変動率 (%)

摂餌量及び飼料効率；投与後 16 週までは毎週 1 回、その後は 4 週間に 1 回測定した。

摂餌量及び飼料効率ともに変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前と最終計画殺前に行った。

検体投与に関連する所見は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与後 13、26 及び 52 週に、一夜絶食、絶水した全動物の頸静脈から採血した。

平均血球血色素 (MCH)、ヘマトクリット (HCT)、白血球数 (WBC)、白血球分類、細胞形態、血色素 (HGB)、平均血球容積 (MCV)、相関した白血球数、血小板数 (PLATE)、赤血球数 (RBC)、平均血球血色素濃度 (MCHC) について測定した。

下表に対照群と比較して統計学的有意差のみられた項目を示す。

検査項目	週	雄				雌			
		投与量 (mg/kg)							
		0.25	1.0	10.0	40.0	0.25	1.0	10.0	40.0
RBC	-1							110 ↑	
	13						110 ↑		
	26								90 ↓
	52								87 ↓
HGB	-1								
	13						111 ↑		
	26								
	52								90 ↓
HCT	-1								
	13						110 ↑		
	26								
	52								89 ↓
MCV	-1								
	13			94 ↓					
	26			96 ↓					
	52			96 ↓					
リンパ球	-1								
	13								
	26				43 ↓				
	52								

Dunnett の t 検定 ↑ ↓ : p < 0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

40mg/kg 群の雌において赤血球数 (投与 26 及び 52 週)、血色素量 (投与 52 週) 及びヘマトクリット値 (投与 52 週) の有意な低下が認められた。40mg/kg 群雄のリンパ球数において、投与 26 週で有意な減少が認められ、52 週まで有意ではないが減少が持続した。その他は偶発的な変動と考えられた。

血液生化学的検査；投与開始前、投与後 26 及び 52 週に、一夜絶食、絶水した全動物の頸静脈から採血した。以下の項目について測定した。

アラニン アミノトランスフェラーゼ (ALT 又は GPT)、アルブミン、  
 アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ (AST 又は GOT)、  
 アルカリ フォスファターゼ、血中尿素窒素 (BUN)、クロール、  
 クレアチニン、グルコース、クレアチン キナーゼ、無機リン、  
 カリウム、ナトリウム、カルシウム、グロブリン、総ビリルビン、  
 総蛋白、総コレステロール

次表に対照群と比較して統計学的有意差のみられた項目を示す

性 別		雄				雌			
検査項目	週	投 与 量 (mg/kg)							
		0.25	1.0	10.0	40.0	0.25	1.0	10.0	40.0
BUN	-1								
	26								
	52			150 ↑					
クレアチニン	-1								
	26								
	52				122 ↑				
総 コレステロール	-1								
	26			79 ↓	73 ↓				
	52			84 ↓	73 ↓				
カリウム	-1								
	26	109 ↑	109 ↑		107 ↑				
	52								

Dunnett の t 検定 ↑ ↓ : p<0.05  
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

10mg/kg 及び 40mg/kg 群の雄で総コレステロール値の有意な低下が、26 及び 52 週時に認められた。この変動は検体投与に関連するものと考えられた。その他は偶発的な変動と考えられた。雌には変化は認められなかった。

尿検査；投与開始前、投与後 13、26 及び 52 週に、一夜絶食、絶水した全動物の一夜尿を採取した。外観、ビリルビン、グルコース、ケトン体、尿量、鏡検による沈渣、pH、蛋白、比重、潜血、ウロビリノーゲン及び還元物質を検査した。

全動物で変化は認められなかった。

臓器重量；最終計画殺時に全生存動物を解剖し、肝臓 (胆汁を排出した胆嚢を含む)、腎臓、脳 (脳幹を含む)、甲状腺 (上皮小体を含む)、副腎、精巣 (精巣上体を含む) 及び脾臓の重量を測定した。最終体重に対する相対重量も算出した。

性別		雄				雌			
検査項目	週	投与量 (mg/kg)							
		0.25	1.0	10.0	40.0	0.25	1.0	10.0	40.0
脳	絶対重量	52					112 ↑		

Dunnett の t 検定 ↑ ↓ : p < 0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

1.0mg/kg 群の雌の脳絶対重量の平均値が有意な増加を示した。しかしながら、この所見は検体投与に関連しないと思われ、偶発的な変動と考えられた。その他の臓器では変化は認められなかった。

病理肉眼的検査；最終計画殺時に全生存動物を検査した。

検体投与に関連する肉眼的病理所見は認められなかった。

投与 50 週で死亡した 40mg/kg 群の雄 1 匹の不定期解剖では、まだら状の肺及び心臓の壁肥厚が認められた。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物の重量測定臓器に加え以下の項目について病理組織標本を作製し、鏡検した。

病変部、脳及び脳幹（髄質、橋、大脳皮質及び小脳皮質）、心臓、胸腺、肺（気管支を含む）、食道、結腸、十二指腸、回腸、空腸、盲腸、顎下リンパ節、精巣上体、唾液腺（顎下腺）、腸間膜リンパ節、膵臓、精巣、卵巣、気管、前立腺、乳腺（雌のみ）、直腸、大腿骨（膝関節を含む）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、皮膚、骨格筋、坐骨神経、胸骨、胸骨骨髓、眼球、胆嚢、副腎（皮質及び髄質）、胃（腺部）、上皮小体を含む甲状腺、下垂体、大動脈（胸部）、膀胱、脾臓、腎臓、肝臓、子宮

投与 50 週で死亡した 40mg/kg 群の雄 1 匹では、多臓器に血管内うっ血が観察された。しかし、この所見は急性死亡動物に通常観察されるものであり、検体投与との関連は否定された。また、局所的な色素沈着が腺胃部で認められたが、この部位に出血または壊死は認められず、この病変は動物の死亡と関連しないと考えられた。10mg/kg 群の雌 1 匹に、急性肺気管支炎及び肝臓の胆管周囲炎が観察された。しかし、高用量群の動物ではこれらの所見は認められなかったため、偶発的な所見であると考えられた。

下垂体嚢胞が雌 0.25、10mg/kg 群で各 1 匹、40mg/kg 群で 2 匹発現したが、本所見は本系統のイヌに通常認められる所見であり、検体投与との関連性は認められなかった。

検体投与に起因する組織形態学変化は認められなかった。

その他、発生頻度が高かった所見は次表の通りである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

主要非腫瘍性病変

性 別		雄					雌				
投与量 (mg/kg/日)		0	0.25	1	10	40	0	0.25	1	10	40
剖検動物数		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
下垂体	検査動物数	6	6	6	6	5	6	6	6	6	6
	嚢胞							1		1	2
甲状腺	検査動物数	6	6	6	6	5	6	6	6	6	6
	C細胞過形成	1	2		1	1	1	1	3	3	1
	慢性炎症		1	2					1		
肺	検査動物数	6	6	6	6	5	6	6	6	6	6
	限局性肺炎	3	1	3	2	3	2			3	1
	気管支/血管周囲 リンパ球浸潤	3	5	3	4	3	5	6	6	5	5
	肉芽腫性炎症				1						
	急性肺気管支炎									1	
脾 臓	検査動物数	6	6	6	6	5	6	6	6	6	6
	色素沈着	1	2	2		1	1				2
肝 臓	検査動物数	6	6	6	6	5	6	6	6	6	6
	亜急性炎症	6	6	6	6	5	5	5	5	5	5
	色素沈着	1					1	1	1		1
	急性胆管周囲炎 空胞化								1		
胆 嚢	検査動物数	6	6	6	6	5	6	6	6	6	6
	単核細胞浸潤	5	1↓	3	5	4	2	4	5	2	
腎 臓	検査動物数	6	6	6	6	5	6	6	6	6	6
	尿細管小結石	6	6	6	6	4	5	6	6	6	6
	単核細胞浸潤	2	1							1	1
	尿細管再生 尿細管色素沈着		1		1	1				2	
胃	検査動物数	6	6	6	6	5	6	6	6	6	6
	粘膜下リンパ濾胞	3	3	5	5	4	2	4	4	4	2
前立腺	検査動物数	6	6	6	6	5	--	--	--	--	--
	亜急性炎症	2		1		1	--	--	--	--	--
唾液腺	検査動物数	6	6	6	0	5	6	6	6	6	6
	単核細胞浸潤	2		1					1		
皮 膚	検査動物数	6	6	6	6	5	6	6	6	6	6
	慢性進行性炎症	1			2	1					

Fisherの直接確率検定 (申請者が実施)

↑ ↓ : p<0.05

空欄は「0」を示す

以上の結果から、体重増加抑制傾向が雄の 40 及び 10mg/kg 群の投与 0～16 週で認められたが、その程度は軽く且つ統計学的に有意ではなかった。<sup>1)</sup> 40mg/kg 群雄ではリンパ球数、雌では赤血球数、血色素量及びヘマトクリット値の統計学的に有意な減少等の血液学的変化、40mg/kg 及び 10mg/kg 群雄の総コレステロールの有意な減少が認められた。このことより、無影響量は 1mg/kg と判断された。しかしながら総コレステロール値の低下は、一般的に毒性影響とは考えられていない。肝機能に関するすべての血液生化学検査項目において、投与群と対照群の値がほぼ同等であったこと、また肝臓を含め、関連する臓器に組織学的変化が認められなかったという事実を併せると、この総コレステロール値の低下は毒性兆候でないことを支持していると考えられた。従って、本試験における無毒性量は、雌雄とも 10.0mg/kg/day と判断された。

申請者注 1) 雄における検体投与群の体重増加抑制は全投与期間 (0～52 週) では用量相関性もなく、且つ統計学的に有意ではなかった。雄の 10 及び 40mg/kg 群の投与初期 (0～16 週) の体重増加抑制は投与 16 週以後は対照群と同等以上に回復していることから、一時的な抑制であり、検体投与との関連性は明らかではないと考えられた。一方、40mg/kg 群雌の体重増加抑制は全投与期間で認められたことより、検体投与に関連している可能性が示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

② ラットを用いた反復経口毒性／発がん性併合試験

(資料No. 19)

試験機関 : (GLP対応)

報告書作成年 : 1992年

検体純度 :

供試動物 : Sprague-Dawley (CrI:CD BR) 系ラット、投与開始時 6 週齢

開始時体重範囲 雄 ; 175.6~263.6g 雌 ; 130.0~207.7g 1群 雌雄 85 匹

試験期間 : 104 週間 (1989 年 4 月 26 日~1991 年 5 月 1 日、105 週目に血液検査、105~106 週目に最終屠殺)

試験方法 : 検体を雌雄のラットに 10、100、1000、2500 ppm、雄ラットにはさらに 5000ppm の濃度で飼料に混入し、104 週間にわたって自由摂取させた。

投与量及び使用動物数

投与量 (ppm)	使用動物数								合 計	
	中間計画殺群						発癌群			
	27 週		53 週		79 週		106 週		雄	雌
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
1. 対照群 (0)	10	10	10	10	10	10	55	55	85	85
2. 10	10	10	10	10	10	10	55	55	85	85
3. 100	10	10	10	10	10	10	55	55	85	85
4. 1000	10	10	10	10	10	10	55	55	85	85
5. 2500	10	10	10	10	10	10	55	55	85	85
6. 5000	10	—	10	—	10	—	55	—	85	—

投与後 27、53、79 週に各群雌雄各 10 匹を中間計画と殺した。投与後 106 週に全生存動物をと殺した。

対照群には基礎飼料を摂取させた。検体混入飼料は、毎週 1 回調製した。

投与量設定根拠 ;

試験項目及び結果 :

一般状態及び生存率 ; 全てのラットについて、中毒症状を 1 日 1 回、死亡の有無を 1 日 2 回観察した。さらに触診を毎週 1 回実施した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

検体の投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

最終と殺群の生存率は以下の通りである。1000ppm 群雄で有意に生存率が低下したが、投与量との関係が明確でないことから検体投与による影響とは認められなかった。その他の群では対照群と差がなかった。

投与量 (ppm)		対照群	10	100	1000	2500	5000
生存率 (%)	雄	49	45	47	33 <sup>(注)</sup>	38	38
	雌	42	40	33	36	40	~

<sup>(注)</sup>：有意に低下 National Cancer Institute Package の方法(1977)で検定

体重変化；投与開始前1週から投与16週までは毎週1回、それ以降は4週間に1回記録した。雄5000ppm群では投与全期間の体重増加量が対照群の75%と有意に抑制された。雄2500ppm群の体重増加量は対照群と同じであった。一方、雌では2500ppm群の体重増加量は投与13週から24週及び投与24週から52週で有意に抑制、投与52週から76週は有意でないが抑制傾向にあった。雌の体重増加抑制は、全期間で有意ではなかったが、投与13週から76週まで連続していることから、投与に関連した変化であると考えられた。

体重増加量を次表に示す。

性別	投与量 (ppm)	0-4	4-13	13-24	24-52	52-76	76-104	全期間 0-104
雄	10	103	96	99	103	81	- <sup>a)</sup>	88
	100	106↑	96	94	97	114	- <sup>a)</sup>	100
	1000	98	98	95	103	61	- <sup>a)</sup>	97
	2500	98	104	98	99	83	- <sup>a)</sup>	102
	5000	92↓	93↓	92	87	87	- <sup>a)</sup>	75↓
雌	10	101	106	91	95	117	- <sup>a)</sup>	84
	100	98	103	81↓	91	114	60	87
	1000	98	106	75↓	91	110	90	83
	2500	98	105	77↓	67↓	81	109	84

a)：減少のため比較できず

Dunnnettのt検定 ↑↓：p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

摂餌量；ケージ毎の摂餌量の測定を投与16週までは毎週1回、それ以降は4週間に1回の頻度で行った。

投与期間を通じて、摂餌量に有意な増加あるいは減少が投与群で散見されが、投与に関連した変化とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

飼料摂取量；

性別	投与量 (ppm)	1-4週	4-13週	13-24週	24-52週	52-76週	76-104週
雄	10	100.0	100.3	99.2	99.6	101.5	97.9
	100	100.3	99.4	95.9↓	97.2	99.6	99.8
	1000	99.6	97.7	97.7	99.4	100.9	97.2
	2500	99.2	96.2↓	100.4	98.6	97.6	97.2
	5000	97.4	96.9↓	99.1	96.6	96.2	90.4
雌	10	100.9	98.2	98.3	97.9	98.8	92.2
	100	98.5	95.6↓	95.2↓	97.0	95.8	96.9
	1000	100.3	97.0	97.3	99.1	98.3	97.3
	2500	97.3	94.4↓	98.4	94.6↓	93.1↓	93.8

Dunnettのt検定 ↑↓: p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

飼料効率；投与52週まで、体重増加量と摂餌量から飼料効率を算出した。

投与群と対照群で差は認められなかった。

検体摂取量；各濃度の飼料摂取量と検体濃度を基に計算した、1日当たりの平均検体摂取量は、以下の通りであった。

投与量 (ppm)		10	100	1000	2500	5000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.44	4.4	43.8	108.3	225.2
	雌	0.56	5.6	56.3	138.6	-

眼科学的検査；眼科学的検査を、投与開始前には全動物、投与26、53、79及び104週には計画殺を行う動物について実施した。

投与に関連する眼科学的異常は観察されなかった。

血液学的検査；投与27、53、79及び105週に、各群とも雌雄各10匹について、一晚絶食後、眼窩静脈より採血し、以下の項目について検査した。

細胞形態、白血球数、補正した白血球数、赤血球数、血色素、

ヘマトクリット(Ht)、白血球分類、血小板数

投与群と対照群の間で統計学的に有意差のある検査項目は認められなかった。

血液生化学的検査；前記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象としてその血清を用いて、以下の項目について検査した。

アラニン アミノトランスフェラーゼ (ALT又はGPT)、アルブミン、アルカリフォスファターゼ、アスパラテート アミノトランスフェラーゼ (AST又はGOT)、血中尿素窒素、カルシウム、クロール、クレアチニンキナーゼ、グロブリン、グルコース、無機リン、カリウム、ナトリウム、総ビリルビン、総コレステロール、総蛋白

統計学的に有意差がみられた検査項目を次表に記載した。

性別		雄					雌			
検査項目	週	投与量 (ppm)								
		10	100	1000	2500	5000	10	100	1000	2500
グルコース	27									
	53									
	79		85 ↓		85 ↓	85 ↓				
	105									
アラニン アミノ トランス フェラーゼ (ALT)	27									
	53									
	79									
	105				56 ↓					
アルカリ フォスファターゼ	27									
	53									
	79									61 ↓
	105									
総コレステロール	27									
	53									
	79									
	105							62 ↓		
総ビリルビン	27									
	53									
	79									
	105							50 ↓		

Dunnett の t 検定 ↑ ↓ : p < 0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

統計学的に有意な変化がいくつかの検査項目に認められたが、いずれも用量に関連した変化はなく、また持続性の変化でもなかった。

尿検査；上記の血液・血液生化学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、一晚絶食後、採尿ケージより尿を採取し、以下の項目について検査した。

外観、ビリルビン、グルコース、ケトン体、鏡検による沈渣、潜血、pH、蛋白、比重、尿量、ウロビリノーゲン

投与群と対照群の間で統計学的に有意差がみられた検査項目は認められなかった。

臓器重量；投与 27、53、79 週の間計画殺及び投与 105、106 週の最終計画殺でと殺した全ての動物を対象にして以下の臓器重量を測定し、体重及び脳重量に対する各々の相対臓器重量を算出した。

副腎、脳(脳幹を含む)、腎臓、肝臓、精巣(精巣上体を含む)、甲状腺及び上皮小体、精嚢、脾臓。

統計学的に有意差が認められた主な臓器を次表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

性別		雄					雌				
検査項目	週	投与量 (ppm)									
		10	100	1000	2500	5000	10	100	1000	2500	
最終体重	27										
	53										
	79										
	105					82 ↓					
腎臓	絶対重量	27									
		53									
		79		133 ↑							
		105									
副腎	絶対重量	27									
		53						159 ↑	155 ↑		
		79									
		105									
	絶対重量 (体重)	27									
		53						168 ↑	174 ↑		
		79									
		105									
	絶対重量 (脳)	27									
		53						165 ↑	151 ↑		
		79									
		105									
脾臓	絶対重量 (脳)	27									
		53									
		79									
		105					72 ↓				
甲状腺 ／ 上皮小体	絶対重量	27									
		53									
		79									
		105			128 ↑						
	絶対重量 (体重)	27									
		53									
		79									
		105			136 ↑		133 ↑				
	絶対重量 (脳)	27									
		53									
		79									
		105			127 ↑	191 ↑					
脳 (脳幹)	絶対重量 (体重)	27									
		53									
		79									
		105					127 ↑				

Dunnett の t 検定    ↑ ↓ : p<0.05  
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

いくつかの臓器重量において、有意差が観察されたが、いずれも投与量に関連した変化はなく、検査時期の一貫性も認められない偶発的な変化であった。

病理肉眼的検査；試験期間中に死亡及び切迫と殺した動物を含めて全ての動物について解剖し、全ての体孔、頸部、体表、頭蓋腔、胸腔、腹腔、骨盤腔及び腔内の諸臓器について肉眼的に観察した。

剖検した全ての動物の所見において、投与との関連性を示唆するような所見は認められなかった。

病理組織学的検査；投与 27、53、79 週の間計画殺及び投与 105、106 週の最終計画殺でと殺した動物、及び試験途中に死亡及び切迫と殺した動物を対象にして以下に記載した臓器について、病理標本を作製した。

副腎、下垂体、甲状腺及び上皮小体、大動脈(胸部)、脳(髄質、橋、大脳皮質、小脳皮質)及び脳幹、脊髄(頸部、胸部中央、腰部)、結腸、盲腸、直腸、十二指腸、空腸、回腸、食道、胃、眼球(両側)、ハーダー腺、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、肺、気管、リンパ節(顎下、腸間膜)、膵臓、精巣上体及び精巣、前立腺、精嚢腺、卵巣、子宮、子宮(頸部)、膣、唾液腺(顎下腺)、坐骨神経、骨格筋、皮膚、乳腺(雌のみ)、大腿骨(膝関節、骨髄を含む)、胸腺、膀胱、腫瘤及び関連組織、病変部

#### [非腫瘍性病変]

本試験で認められた主要非腫瘍性病変を表 1 に示した。

検体投与に関連する非腫瘍性病変の組織形態学的変化は観察されなかった。

精嚢腺の萎縮が雄の 1000、2500、5000 ppm 群の最終と殺及び切迫と殺・死亡動物で高い頻度で観察された(5000ppm 群でのみ有意)\*。精嚢腺の萎縮は、腫瘍、慢性進行性腎症あるいは腎症以外の泌尿器生殖器関連の慢性疾患において一般的に観察される非特異的な所見である。今回の変化は、細胞の壊死や炎症性変化を伴わないことから、この発生頻度の増加は、検体投与の直接の影響ではないと考えた。

申請者注) \* 申請者が集計した全動物では 2500ppm でも有意 ( $p < 0.05$ )。

#### [腫瘍性病変]

本試験で認められた腫瘍性病変を表 2 に、腫瘍性病変の総括表を表 3 に示した。

雌雄各群で観察された腫瘍性病変は、いずれも本系統のラットに自然発生することが知られているものであり、統計学的に有意に増加した腫瘍性病変はなかった。

以上の結果から、ハロスルフロンメチル原体を飼料に添加してラットに 104 週間投与することにより、毒性兆候として、雄の 5000ppm 群で明らかな体重増加抑制が、雌の 2500 ppm 群で投与の大部分の期間で体重増加抑制または抑制傾向が認められた。しかし、これらの最高投与量群において雌雄とも発がん性を示す変化は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雄で 2500 ppm (108.3 mg/kg/day)、雌で 1000 ppm (56.3 mg/kg/day) であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-1 主要非腫瘍性病変 【27 週】

検査時期	性 別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	2500	5000	0	10	100	1000	2500
	剖検動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
27 週	肺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		気管支/血管周囲 リンパ球浸潤	10	9	8	10	10	8	9	9	6	7	9
		血管の鈣質沈着	4	3	7	7	3	3	3	3	1	3	4
		慢性炎症	1										
	肝 臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		脂肪変性 (Focal)	1			1		2			1	2	
	腎 臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		腎盂拡張	1	1	3	1							
		慢性腎症	1										
		腎盂結石				1						1	
	精 巣	検査動物数	10	10	10	10	10	10	-	-	-	-	-
		鈣質沈着					1		-	-	-	-	-
	頸 下 リンパ節	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		リンパ球過形成	2					1	1				
	皮 膚	検査動物数	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0
慢性進行性炎症		1											
壊死		1											

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-2 主要非腫瘍性病変 [53 週]

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	2500	5000	0	10	100	1000	2500
	剖検動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
53 週	副腎 (皮質)	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		肥大	1			1			2	1	1	1	
		血嚢胞							1	4	4	1	3
	肺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		気管支/血管周囲 リンパ球浸潤	9	10	9	8	8	8	9	5	7	10	8
		血管の鈣質沈着	4	8	10	7	3	6	4	6	2	4	5
		慢性炎症											1
	心臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		心筋変性			1	3							
	肝臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		脂肪変性 (Focal)		1					1			1	
		脂肪変性		2			1	1					
		好酸性細胞巣	1	2	2	4	1		1				
		好塩基性細胞巣				1			1				
		壊死										2	
		嚢胞変性		1									
	腎臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		腎盂拡張	1								1		
		慢性腎症	2	7↑	7↑	4	3	6	3	3		2	
		腎盂結石									1	1	1
		尿細管小結石								1	1	3	1
	胃 (腺胃)	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		壊死							1				
	精巣	検査動物数	10	10	10	10	10	10	-	-	-	-	-
		鈣質沈着	2	1	1	1	1	2	-	-	-	-	-
前立腺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	-	-	-	-	-	
	化膿性炎	1	2		1	1	4	-	-	-	-	-	
卵巣	検査動物数	-	-	-	-	-	-	10	10	10	10	10	
	嚢胞	-	-	-	-	-	-	1		1	1	1	
	切り様細胞管状過形成	-	-	-	-	-	-		3		1		
子宮	検査動物数		-	-	-	-	-	10	10	10	10	10	
	嚢胞状過形成	-	-	-	-	-	-		1		2		
顎下リンパ節	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	リンパ球過形成		1			1					1		
眼球	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	角膜形成異常	3	3	1	2		4		1	1		2	
骨格筋	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	変性			1									
乳腺	検査動物数	0	0	1	0	0	0	10	10	10	10	9	
	乳腺嚢胞							1	1		1	1	

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

↑ ↓ : p<0.05

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-3 主要非腫瘍性病変【79週】

検査時期	性 別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	2500	5000	0	10	100	1000	2500
	剖検動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
79週	脳	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		脳室拡張										1	1
	副 腎 (皮質)	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		肥大		1									
		血嚢胞			1	1	1		5	6	5	5	6
	肺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		気管支／血管周囲 リンパ球浸潤	9	10	9	10	10	10	9	10	7	8	10
		血管の鈣質沈着	5	6	4	4	2	6	6	2	3	9	7
		慢性炎症			1								
	心 臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		心筋変性	2	3	6	2	4	4			1	1	
	脾 臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		骨髄球過形成										1	1
	肝 臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		脂肪変性 (Focal)				1						1	
		脂肪変性	3	1	2	1		3		1			
		好酸性細胞巢	2		1	2	2	1	1	1			
		好塩基性細胞巢	1								3	1	1
		壊死									1		1
		嚢胞変性	1	2		1	2						
	胆管過形成						1			1	1		
	腎 臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		腎盂拡張						1					
		慢性腎症	3	6	6	6	6	3	2	3	2	1	2
		腎盂結石					1		1		2	1	2
		尿細管小結石							1	1		2	3
	胃 (前胃)	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		棘細胞過形成					1						
浮腫				1									
化膿性炎				1									
胃 (腺胃)	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	壊死	1											
膵 臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	血管炎			1									
精 巣	検査動物数	10	10	10	10	10	10	—	—	—	—	—	
	鈣質沈着	2	2	2		1	1	—	—	—	—	—	
	変性			2		1		—	—	—	—	—	
	血管炎			1				—	—	—	—	—	
前立腺	検査動物数	10	9	10	10	10	10	—	—	—	—	—	
	化膿性炎	2		2	1	3	2	—	—	—	—	—	
	慢性進行性炎症		1			1		—	—	—	—	—	

Fisherの直接確率検定 (申請者が実施)

空欄は「0」を示す



表 1-3 主要非腫瘍性病変【79週】 - 続き -

検査時期	性 別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	2500	5000	0	10	100	1000	2500
	剖検動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
79週 (続き)	精囊腺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	—	—	—	—	—
		化膿性炎					1		—	—	—	—	—
		萎縮		1	1		2	1	—	—	—	—	—
	膀 胱	検査動物数	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		移行上皮過形成					1						
		慢性進行性炎症					1						
	卵 巢	検査動物数	—	—	—	—	—	—	10	10	10	10	10
		嚢胞	—	—	—	—	—	—	5	1	1	1	1
		細胞様細胞管状過形成	—	—	—	—	—	—	2	2	5	4	5
	子 宮	検査動物数	—	—	—	—	—	—	10	10	10	10	10
		拡張	—	—	—	—	—	—	1	4	3	2	2
	顎 下 リンパ節	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
		リンパ球過形成		1	1			1	2		1		2
	眼 球	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		角膜形成異常		1					1	1			
	皮 膚	検査動物数	3	3	2	4	3	2	2	1	2	0	3
		慢性進行性炎症		2		2	1	1					2
		壊死		2									2
		膿瘍	1			2	2						
		過角化症									1		
乳 腺	検査動物数	0	0	0	0	0	0	6	10	10	10	10	
	乳腺嚢胞							2	1		3		
骨 髄 (胸骨)	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	骨髓球過形成									2	2	1	
骨 髄 (大腿)	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	
	骨髓球過形成									2	1		

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-4 主要非腫瘍性病変【最終と殺】

検査時期	性 別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	2500	5000	0	10	100	1000	2500
	剖検動物数		27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22
最終と殺	脳	検査動物数	27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22
		脳室拡張		1	1			1		5↑	2	1	
	副腎 (皮質)	検査動物数	27	24	25	18	20	21	21	22	18	20	22
		肥大	1	3	8♁	4	1	1	6	6	6	8	7
		血嚢胞		1		1		1	18	17	14	18	14
		空胞化	9	14	14	7	6	13↑	7	9	7	4	4
	甲状腺	検査動物数	27	24	25	18	20	21	21	22	18	20	22
		C細胞過形成	1			1	2	1		2	1	1	
	肺	検査動物数	27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22
		気管支/血管周囲 リパ 球浸潤	24	23	25	17	19	20	20	20	14	18	20
		血管の鈣質沈着	21	11↓	13↓	9	14	16	12	15	9	11	12
		慢性炎症			1	3				1		1	3
		間質性肺炎	1						1				
		泡沫細胞集簇	2	1			1		1	1			
	心臓	検査動物数	27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22
		心筋変性	17	10	18	11	12	8	1	1			
		鈣質沈着											1
	脾臓	検査動物数	27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22
		骨髄球過形成		1	1			1		2	2		2
	肝臓	検査動物数	27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22
脂肪変性 (Focal)		1	2	2	1	1			1	3	1	3	
脂肪変性		4	4	2	3	1	1	5	3	3	2	1	
好酸性細胞巣		12	9	9	8	4	1♁	5	5	3	4	3	
好塩基性細胞巣		3	3		2		2	2	4	3	2	1	
明細胞性細胞巣			1	2									
壊死									2	1		2	
嚢胞変性		6	5	5	5	4	1				1		
胆管過形成					1				1		2		
腎臓	検査動物数	27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22	
	腎盂拡張	2					1		2		1		
	慢性腎症	20	19	22	12	16	10	7	2	5	8	5	
	化膿性炎		1	1	1								
	腎盂結石	1				2		6	10	7	2	5	
	尿細管小結石						1	1	1	1	1		
胃 (前胃)	検査動物数	27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22	
	慢性進行性炎症	2				1							
	棘細胞過形成	2	1	2		2						1	
	浮腫	3	1	2		2						1	
	潰瘍	2											
胃 (腺胃)	検査動物数	27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22	
	壊死	1		1							1		
	鈣質沈着		1										

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

↑ ↓ : p<0.05

♁ ♀ : p<0.01

空欄は「0」を示す

表 1-4 主要非腫瘍性病変【最終と殺】～続き～

検査時期	性 別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	2500	5000	0	10	100	1000	2500
	剖検動物数		27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22
最終と殺 (続き)	脾 臓	検査動物数	27	24	25	18	20	21	21	22	18	20	22
		血管炎				3		1					
		血管の鉍質沈着	1	1									
	精 巢	検査動物数	27	24	26	18	20	21	—	—	—	—	—
		鉍質沈着	12	10	12	9	10	14	—	—	—	—	—
		変性	5	3	1	3	1	4	—	—	—	—	—
		血管炎	1	2	1	2	1		—	—	—	—	—
	精 巢 上 体	検査動物数	27	24	26	18	20	21	—	—	—	—	—
		萎縮			1			1	—	—	—	—	—
	前立腺	検査動物数	27	24	26	18	20	21	—	—	—	—	—
		化膿性炎	4	6	5	3	3	4	—	—	—	—	—
		慢性進行性炎症	2	2		2	1	2	—	—	—	—	—
	精囊腺	検査動物数	27	24	26	18	20	21	—	—	—	—	—
		化膿性炎	2					2	—	—	—	—	—
		萎縮	2	3	2	4	3	7↑	—	—	—	—	—
		慢性進行性炎症		2					—	—	—	—	—
	膀 胱	検査動物数	26	24	26	17	20	21	21	22	17	20	21
		移行上皮過形成		1		1		1					1
		慢性進行性炎症		1									
	卵 巣	検査動物数	—	—	—	—	—	—	21	22	17	20	20
嚢胞		—	—	—	—	—	—	6	7	5	11	5	
細胞様細胞管状過形成		—	—	—	—	—	—	13	9	11	14	11	
子 宮	検査動物数	—	—	—	—	—	—	21	22	17	20	21	
	嚢胞状過形成	—	—	—	—	—	—	2	1	3	1	1	
	拡張	—	—	—	—	—	—		4	5↑	5↑	6↑	
腺	検査動物数	—	—	—	—	—	—	21	22	17	20	20	
	化膿性滲出液	—	—	—	—	—	—					1	
顎 下 リンパ節	検査動物数	27	23	26	18	20	21	21	22	18	19	22	
	リンパ球過形成	6		1	1	1	1	3	1	3	2		
胸 腺	検査動物数	23	23	22	16	19	18	19	19	14	19	19	
	リンパ球枯渇		1								1		
大動脈	検査動物数	27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22	
	鉍質沈着		1									1	
眼 球	検査動物数	27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22	
	角膜形成異常	2		5		1		2	1	1	3	2	
骨格筋	検査動物数	27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22	
	変性		1	2	2		2					1	
末 梢 神 経	検査動物数	27	23	26	18	20	21	21	22	18	20	22	
	変性	1		1	1	3	3						

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

↑ ↓ : p<0.05

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-4 主要非腫瘍性病変【最終と殺】 - 続き -

検査時期	性別	雄						雌					
	投与量 (ppm)	0	10	100	1000	2500	5000	0	10	100	1000	2500	
	剖検動物数	27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22	
最終と殺 (続き)	皮膚	検査動物数	16	17	8	6	14	9	4	10	5	5	2
		慢性進行性炎症	9	20	5	3	5	5	1	6	2	1	1
		壊死	4	2	3	3	3	5		5	2	1	1
		膿瘍	2	7		1	2	3		2			
		過角化症	2	3	2		1	2		1	2	2	
		ケラチン嚢胞	3	4	4			1			1		1
	乳腺	検査動物数	4	3	3	0	2	1	21	20	17	20	20
		乳腺嚢胞		1	2		1		7	00	4	6	6
	骨髄 (胸骨)	検査動物数	27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22
		骨髄球過形成		2	1	3	1	1	2	2	3	2	2
	骨髄 (大腿)	検査動物数		1	2	2	1	1	2	3	3	3	2
		骨髄球過形成		1	10	2	1	1	2	3	3	3	2

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

☆☆ : p<0.01

空欄は「0」を示す

表 1-5 主要非腫瘍性病変【死亡・切迫と殺】

検査時期	性 別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	2500	5000	0	10	100	1000	2500
	剖検動物数		28	31	29	37	35	34	34	33	37	35	33
脳	検査動物数	28	31	29	37	35	34	34	33	37	35	33	
	脳室拡張	2	7	2	10↑	6	6	3	4	5	4	9↑	
副 腎 (皮質)	検査動物数	27	31	27	37	35	33	34	32	35	35	31	
	肥大	2	2	3	2	4	3	7	6	5	7	5	
	血嚢胞		5↑	2	3	1	1	17	18	25	20	13	
	空胞化	9	5	3↓	9	5	6	6	6	2	5	6	
中状腺	検査動物数	28	31	29	36	34	34	34	33	36	35	32	
	C細胞過形成				1		1		2	1			
肺	検査動物数	28	31	29	37	35	34	34	33	37	35	33	
	気管支／血管周囲 リンパ球浸潤	20	22	21	29	29	18	25	26	24	27	28	
	血管の鉍質沈着	15	17	19	22	21	15	15	14	14	15	24↑	
	慢性炎症	1							1	1		1	
	間質性肺炎	2	4	4	1	3		3	1				
	泡沫細胞集簇	2	1		2	2	2		3		2		
心 臓	検査動物数	28	31	29	37	35	34	34	33	37	35	33	
	心筋変性	20	10⇓	15	17↓	20	15↓	4	5	4		3	
	鉍質沈着	2	5	6	6	3	2	3	3	1	1	1	
脾 臓	検査動物数	28	31	27	36	34	33	34	32	36	35	33	
	骨髓球過形成	2	2	3	2	2	1	5	4	6	9	1	
肝 臓	検査動物数	28	31	29	36	35	34	34	32	36	35	33	
	脂肪変性 (Focal)	1					1	1		1			
	脂肪変性	9	7	6	12	9	7	6	12	9	11	7	
	好酸性細胞巣		2			1		2	2	2			
	好塩基性細胞巣	2			1	2	1	1	3	3			
	壊死	3	4	2	2	1	2	3	5	5	5	1	
	嚢胞変性	2	8		2	1	2				1		
	胆管過形成		2			2	3			1	1		
腎 臓	検査動物数	27	30	27	36	32	32	34	33	34	35	33	
	腎盂拡張			1	1		2		1	1			
	慢性腎症	13	17	12	24	20	13	12	10	7	6	4↓	
	化膿性炎	2	1		2	1	6		2	1	1	2	
	腎盂結石	3	1				4	13	6⇓	9↓	8↓	6⇓	
	尿管小結石	2		1	3			1	3	2	5	5	
	鉍質沈着		1	5↑	3	2	1	1	1	1		1	
	胃 (前胃)	検査動物数	27	31	27	36	33	33	34	33	35	35	33
慢性進行性炎症		6	6	4	1↓	4	3		2	1	1		
棘細胞過形成		4	4	4	4	4	4		4		4	5↑	
浮腫		7	2↓	5	2↓	0⇓	3	1	1		3	4	
化膿性炎		2	1		2						2	2	
潰瘍		4	3	4	3	2	4		1		3	2	
鉍質沈着		1	3					1			1		

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

↑ ↓ : p<0.05

⇓ ⇓ : p<0.01

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-5 主要非腫瘍性病変【死亡・切迫と殺】—続き—

検査時期	性 別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	2500	5000	0	10	100	1000	2500
	剖検動物数		28	31	29	37	35	34	34	33	37	35	33
死亡・切迫と殺 (続き)	胃 (腺胃)	検査動物数	27	31	24	32	31	29	30	26	29	32	30
		壊死	3	5	1	6	2	6	4	3	4	1	4
		鈣質沈着	2	7	7↑	10↑	6	4	4	1	3	1	1
	脾 臓	検査動物数	27	31	25	36	31	31	33	30	34	34	32
		血管炎					2		3				
		血管の鈣質沈着		3	1				1				
	盲 腸	検査動物数	9	9	9	15	12	11	13	12	12	15	14
		壊死				3	1						
	精 巢	検査動物数	28	31	29	37	35	34	—	—	—	—	—
		精子形成低下			1		1	1	—	—	—	—	—
		鈣質沈着	3	7	7	7	11↑	8	—	—	—	—	—
		変性	3	8	6	8	7	7	—	—	—	—	—
		血管炎	1	1		1			—	—	—	—	—
	精 巢 上 体	検査動物数	28	31	29	37	35	34	—	—	—	—	—
		萎縮	1	2	1			1	—	—	—	—	—
	前立腺	検査動物数	28	31	29	37	35	34	—	—	—	—	—
		化膿性炎	10	14	15	11	15	12	—	—	—	—	—
		慢性進行性炎症	3	5	1	6	6	6	—	—	—	—	—
	精囊腺	検査動物数	27	28	24	36	32	30	—	—	—	—	—
		化膿性炎	3		1	1	1	4	—	—	—	—	—
		萎縮	9	11	9	13	15	18↑	—	—	—	—	—
		慢性進行性炎症	1	2				3	—	—	—	—	—
	膀 胱	検査動物数	26	31	27	34	29	29	34	28	33	34	33
		移行上皮過形成	2	1		3	2	3				2	
		慢性進行性炎症	2	1		1						2	
	卵 巢	検査動物数	—	—	—	—	—	—	34	32	37	35	33
嚢胞		—	—	—	—	—	—	3	7	1	7	4	
ヒトリ様細胞管状過形成		—	—	—	—	—	—	11	8	12	14	19↑	
子 宮	検査動物数	—	—	—	—	—	—	34	31	36	35	33	
	嚢胞状過形成	—	—	—	—	—	—	2	1		2		
	拡張	—	—	—	—	—	—	3	2	2	6	3	
膣	検査動物数	—	—	—	—	—	—	34	32	33	35	33	
	化膿性滲出液	—	—	—	—	—	—	2	1	1	1		
頸 下 リンパ 節	検査動物数	28	31	28	36	34	34	34	33	36	34	30	
	リンパ球過形成	1	1	3			1		2	5↑	1		
胸 腺	検査動物数	22	24	25	31	26	27	27	28	23	27	28	
	リンパ球枯渇	5	6	7	13	6	9	2	3	2	2	2	
大動脈	検査動物数	28	31	29	37	35	34	34	33	36	35	33	
	鈣質沈着	2	6	7	6	4	3	4	1	1	1	1	
眼 球	検査動物数	28	30	27	34	32	31	33	32	31	33	30	
	角膜形成異常	5	2	1	1	1	2		2	3	2	4↑	
	角膜炎		3	2	7↑	4	4	1		1		1	

Fisherの直接確率検定 (申請者が実施)

↑ ↓ : p<0.05

空欄は「0」を示す

表 1-5 主要非腫瘍性病変【死亡・切迫と殺】－続き－

検査時期	性 別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	2500	5000	0	10	100	1000	2500
	剖検動物数		28	31	29	37	35	34	34	33	37	35	33
死亡・切迫と殺 (続き)	骨格筋	検査動物数	28	31	29	37	35	34	34	33	37	35	33
		変性		2		2	2	2				1	
	末梢神経	検査動物数	28	31	29	37	35	34	33	33	37	35	33
		変性		1									
	皮 膚	検査動物数	8	19	15	17	19	15	10	5	9	5	4
		慢性進行性炎症	3	8	6	8	11	6	2	1	4	1	1
		壊死	4	7	6	8	9	3	2		4	1	1
		膿瘍	3	7	5	6	6	3	2	1		1	
		過角化症	2	3	1	2	3	3	4		2	1	1
		ケラチン嚢胞		2		1		1	1		1		
	乳 腺	検査動物数	6	1	5	4	5	3	33	33	36	35	33
		乳腺嚢胞	3		3	3	1	1	11	9	6	5	2↓
	骨 髄 (胸骨)	検査動物数	27	26	29	37	34	34	33	33	35	34	33
		骨髓球過形成	5	6	4	6	5	5	8	4	7	9	2↓
骨 髄 (大腿)	検査動物数	5	8	4	4	4	8	11	6	6	11	3	
	骨髓球過形成	4	5	2	2	4	4	9	4	5	11	2	

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)      ↑ ↓ : p<0.05      ⇕ : p<0.01      空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-6 主要非腫瘍性病変【全動物】

検査時期	性 別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	2500	5000	0	10	100	1000	2500
	剖検動物数		85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
全動物	脳	検査動物数	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
		脳室拡張	2	8↑	3	10↑	6	7	3	9	7	6	10↑
	副腎 (皮質)	検査動物数	84	85	82	85	85	84	85	84	83	85	83
		肥大	4	6	11	7	5	4	15	13	12	16	12
		血嚢胞		6↑	3	5↑	2	2	41	46	48	44	36
		空胞化	18	19	17	16	11	19	13	15	9	9	10
	甲状腺	検査動物数	85	85	84	84	84	85	84	85	84	85	84
		C細胞過形成	1			2	2	2		4	2	1	
	肺	検査動物数	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
		気管支/血管周囲 リンパ球浸潤	72	74	72	74	76	64	72	70◇	58◇	70◇	75↑
		血管の鉍質沈着	49	45	53	49	43	46	40	40	29↓	42↑	52↑
		慢性炎症	2		2	3				2	1	1	5↑
		間質性肺炎	3	4	4	1	3		4	1			
		泡沫細胞集簇	4	2		2	3	2	1	4		2	
	心臓	検査動物数	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
		心筋変性	39	23↓	40	33	36	27↓	5	6	5	1	3
		鉍質沈着	2	5	6	6	3	2	3	3	1	1	2
	脾臓	検査動物数	85	85	83	84	84	84	85	84	84	85	85
		骨髓球過形成	2	3	4	2	2	2	5	6	8	10	4
	肝臓	検査動物数	85	85	85	84	85	85	85	84	84	85	85
		脂肪変性 (Focal)	3	3	2	3	1	3	2	1	5	5	3
		脂肪変性	16	14	10	16	11	12	11	16	12	13	8
		好酸性細胞巣	15	13	12	14	8	2◇	9	8	5	4	3
		好塩基性細胞巣	6	3	0↓	4	2	3	4	7	9	3	2
		明細胞性細胞巣		1	2								
		壊死	3	4	2	2	1	2	3	7	7	7	4
		嚢胞変性	9	16	5	8	7	3↓				2	
	胆管過形成		2			3	4		1	3	2	2	
腎臓	検査動物数	85	84	83	84	82	83	85	85	82	85	85	
	腎盂拡張	4	1	4	2		4		3	2	1		
	慢性腎症	39	49	47	46	45	32	24	18	14	17	11↓	
	化膿性炎	2	2	1	3	1	6		2	1	1	2	
	腎盂結石	4	1		1	3	4	20	16	19	13	14	
	尿細管小結石	2		1	3		1	3	6	4	11↑	9	
	鉍質沈着		1	5↑	3	2	1	1	1	1		1	
胃 (前胃)	検査動物数	84	85	83	84	83	84	85	85	83	85	85	
	慢性進行性炎症	8	6	4	1↓	5	3		2	1	1		
	棘細胞過形成	6	5	6	4	7	4		4		4	6↑	
	浮腫	10	3↓	8	2↓	2↓	3↓	1	1		3	5	
	化膿性炎	2	1	1	2						2	2	
	潰瘍	6	3	5	3	2	4		1		3	2	
	鉍質沈着	1	3					1			1		

Fisherの直接確率検定 (申請者が実施)

↑ ↓ : p<0.05   ◇◇ : p<0.01

空欄は「0」を示す



表 1-6 主要非腫瘍性病変【全動物】 - 続き -

検査時期	性 別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	2500	5000	0	10	100	1000	2500
	剖検動物数		85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
胃 (腺胃)	検査動物数		84	85	80	80	81	80	81	78	77	82	82
	壊死		5	5	2	6	2	6	5	3	4	2	4
	鉍質沈着		2	8	7	10↑	6	4	4	1	3	1	1
脾 臓	検査動物数		84	85	80	84	81	82	84	82	82	84	84
	血管炎				1	3	2	1	3				
盲 腸	検査動物数		66	62	64	63	62	62	63	64	58	63	64
	壊死					3	1						
精 巣	検査動物数		85	85	85	85	85	85	-	-	-	-	-
	精子形成低下				1		1	1	-	-	-	-	-
	鉍質沈着		19	20	22	17	24	25	-	-	-	-	-
	変性		8	11	9	11	9	11	-	-	-	-	-
精 巣 上 体	検査動物数		85	85	85	85	85	85	-	-	-	-	-
	萎縮		1	2	2			2	-	-	-	-	-
前立腺	検査動物数		85	85	85	85	85	85	-	-	-	-	-
	化膿性炎		17	22	22	16	22	22	-	-	-	-	-
	慢性進行性炎症		5	8	1	8	8	8	-	-	-	-	-
精囊腺	検査動物数		84	82	80	84	82	81	-	-	-	-	-
	化膿性炎		5	0↓	1	1	2	6	-	-	-	-	-
	萎縮		11	15	12	17	20↑	26⇕	-	-	-	-	-
	慢性進行性炎症		1	4				3	-	-	-	-	-
膀 胱	検査動物数		82	84	83	81	79	80	85	80	80	84	84
	移行上皮過形成		2	2		4	3	4				2	1
	慢性進行性炎症		2	2		1	1					2	
卵 巢	検査動物数		-	-	-	-	-	-	85	84	84	85	83
	嚢胞		-	-	-	-	-	-	15	15	8	20	11
	セトリ様細胞管状過形成		-	-	-	-	-	-	26	22	28	33	35
子 宮	検査動物数		-	-	-	-	-	-	85	83	83	85	84
	嚢胞状過形成		-	-	-	-	-	-	4	3	3	5	1
	拡張		-	-	-	-	-	-	4	10	10	13↑	11↑
膣	検査動物数		-	-	-	-	-	-	85	84	80	85	82
	化膿性滲出液		-	-	-	-	-	-	2	1	1	1	1
顎 下 リンパ 節	検査動物数		85	84	84	84	84	85	85	85	84	83	81
	リンパ 球過形成		9	3	5	10	2↓	4	6	4	9	4	2
胸 腺	検査動物数		73	74	75	74	74	73	72	75	63	74	76
	リンパ 球枯渇		5	7	7	13↑	6	9	2	3	2	3	2
大動脈	検査動物数		85	85	85	85	85	85	85	85	79	84	85
	鉍質沈着		2	7	7	6	4	3	4	1	1	1	2
眼 球	検査動物数		85	84	83	82	82	82	84	84	79	85	82
	角膜形成異常		10	6	7	3↓	2↓	6	3	5	5	5	8
	角膜炎			3	2	7⇕	4	4	1		1		1

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

↑ ↓ : p<0.05

⇕ : p<0.01

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-6 主要非腫瘍性病変【全動物】—続き—

検査時期	性 別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	2500	5000	0	10	100	1000	2500
	剤検動物数		85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
全動物 (続き)	骨格筋	検査動物数	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
		変性		3	3	4	2	4				1	1
	末梢神経	検査動物数	85	84	85	85	85	85	84	84	85	85	85
		変性	1	1	1	1	3	3					
	皮 膚	検査動物数	29	39	26	27	37	26	16	17	13	12	9
		慢性進行性炎症	13	12	11	13	17	12	3	7	6	2	4
		壊死	9	11	9	11	12	8	2	5	6	2	4
		膿瘍	6	14	5	9	10	6	2	3		1	
		過角化症	4	6	3	2	4	5	4	1	5	3	1
		ケラチン嚢胞	3	6	4	1		2	1		2		1
	乳 腺	検査動物数	10	4	9	4	7	4	80	83	83	85	82
		乳腺嚢胞	3	1	5	3	2	1	21	11↓	10↓	15	9↓
	骨 髄 (胸骨)	検査動物数	84	80	85	85	84	83	84	85	83	84	85
		骨髄球過形成	5	8	5	9	6	6	10	6	12	13	5
	骨 髄 (大腿)	検査動物数	5	9	6	6	5	9	13	9	11	15	5
		骨髄球過形成	4	6	3	4	5	5	11	7	10	15	4

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

↑ ↓ : p<0.05

空欄は「0」を示す

表 2-1 腫瘍性病変【27 週】

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	2500	5000	0	10	100	1000	2500
	剖検動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
27 週	下垂体	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		B 腺腫		1									
	乳腺	検査動物数	-	-	-	-	-	-	10	10	10	10	10
		B 線維腺腫	-	-	-	-	-	-			1		

M: 悪性 B: 良性 Fisher の直接確率検定 (申請者が実施) 空欄は「0」を示す

表 2-2 腫瘍性病変【53 週】

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	2500	5000	0	10	100	1000	2500
	剖検動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	下垂体	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		B 腺腫	1	2	1		3	1		3	2	3	
	甲状腺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		B C 細胞腺腫											1
	肝臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		M 肝細胞癌	1				1						
53 週	卵巣	検査動物数	-	-	-	-	-	-	10	10	10	10	10
		B 良性顆粒膜/ 茨膜細胞腫	-	-	-	-	-	-				1	
	胸腺	検査動物数	9	9	10	10	10	10	9	9	7	9	10
		M 悪性胸腺腫	1										
	乳腺	検査動物数	0	0	1	0	0	0	10	10	10	10	9
		B 線維腺腫								1	1	2	
	皮下	検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		B 線維腫						1					

M: 悪性 B: 良性 Fisher の直接確率検定 (申請者が実施) 空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 2-3 腫瘍性病変【79週】

検査時期	性 別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	2500	5000	0	10	100	1000	2500
	剖検動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
79週	下垂体	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		B 腺腫	5	7	5	4	4	7	6	4	7	5	5
	副 腎 (髄質)	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		B 良性褐色細胞腫	1		1		1						
	甲状腺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	9	10	10	10	10
		B C細胞腺腫	1	1		1						2	2
		M C細胞癌							1		2		
		B 濾胞細胞腺腫	1	1									
		M 濾胞細胞癌				1				1	1		
	上 皮 小 体	検査動物数	10	10	9	10	10	10	8	6	10	4	7
		B 腺腫				1							
	肝 臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		B 肝細胞腺腫			1								
		M 肝細胞癌				1		1					
	膵 臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		B 島細胞腺腫					1	1					
	精 巢	検査動物数	10	10	10	10	10	10	-	-	-	-	-
		B 良性間細胞腫				1			-	-	-	-	-
	子 宮	検査動物数	-	-	-	-	-	-	10	10	10	10	10
		B 子宮内膜間質 ポリープ	-	-	-	-	-	-	1				1
	乳 腺	検査動物数	0	0	0	0	0	0	6	10	10	10	10
		B 線維腺腫							3	1	5	2	1
		B 腺腫								1	1		
		M 癌									1		2
	皮 膚	検査動物数	3	3	2	4	3	2	2	1	2	0	3
		B 皮脂腺腫	1						1				
B 角化棘細胞腫			1	1			1						
皮 下	検査動物数	0	0	1	1	1	0	0	0	0	2	1	
	B 線維腫			1	1	1					1		
	B 脂肪腫										1		
胸 腔	検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	M 悪性傍神経節 細胞腫		1										
外耳道 皮脂腺	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	M 扁平上皮癌											1	

M：悪性 B：良性

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

空欄は「0」を示す

表 2-4 腫瘍性病変【最終と殺】

検査時期	性 別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	2500	5000	0	10	100	1000	2500
	剖検動物数		27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22
最終と殺	脳	検査動物数	27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22
		B 顆粒細胞腫				1							
		M 悪性上皮細胞腫		1									
	下垂体	検査動物数	27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22
		B 腺腫	18	18	20	12	16	11	17	21	14	16	14
		M 癌							2		1	2	2
	副 腎 (皮質)	検査動物数	27	24	25	18	20	21	21	22	18	20	22
		B 腺腫				1			2				
		M 癌		1									
	副 腎 (髄質)	検査動物数	27	24	25	18	20	21	21	22	18	20	22
		B 良性褐色細胞腫	3	3	4	4	2	5					
		M 悪性褐色細胞腫				1							1
	甲状腺	検査動物数	27	24	25	18	20	21	21	22	18	20	22
		B C細胞腺腫	1	3		3	3		4	2	3	3	
		M C細胞癌	5	6	4	2	3	4	3	5	6	4	2
		B 濾胞細胞腺腫	1	1			3	1					
		M 濾胞細胞癌		1			1						
	上 皮 小 体	検査動物数	24	23	24	17	19	20	19	16	16	16	20
		B 腺腫	1	1	1								
	肺	検査動物数	27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22
		B 細気管支・肺胞 腺腫					1						
		M 細気管支・肺胞 癌	1										
	心 臓	検査動物数	27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22
		B 中皮腫				1							
		M 心内膜肉腫						1					
	脾 臓	検査動物数	27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22
		M 血管肉腫	1										
肝 臓	検査動物数	27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22	
	B 肝細胞腺腫		1						1				
	M 肝細胞癌	4	1	3		1	1			1			
腎 臓	検査動物数	27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22	
	B 尿細管腺腫	1			1								
	M 尿細管癌									1			
	M 腎芽腫								1				
胃 (前胃)	検査動物数	27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22	
	B 扁平上皮乳頭腫				1								
十 二 指 腸	検査動物数	27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22	
	M 癌		1										
膵 臓	検査動物数	27	24	25	18	20	21	21	22	18	20	22	
	B 島細胞腺腫	7	3	4	2	4	5	1	1	2	4	1	
	M 島細胞癌	2	3	4	1	1							
	B 腺房細胞腺腫	1	1	1			2						

M：悪性 B：良性 Fisherの直接確率検定（申請者が実施）

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 2-4 腫瘍性病変【最終と殺】—続き—

検査時期	性 別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	2500	5000	0	10	100	1000	2500
	剖検動物数		27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22
結 腸	検査動物数		27	24	26	17	20	21	21	22	18	19	22
	B	平滑筋腫	1										
	M	癌					1						
腸間膜 リンパ節	検査動物数		27	24	26	18	20	20	21	22	18	20	22
	M	血管肉腫			1								2
リンパ節 その他	検査動物数		0	0	2	2	0	0	0	0	1	0	0
	M	血管肉腫			1								
精 巢	検査動物数		27	24	26	18	20	21	-	-	-	-	-
	B	良性間細胞腫	1	2	4	2	1	4	-	-	-	-	-
	M	悪性中皮腫			1	1			-	-	-	-	-
前立腺	検査動物数		27	24	26	18	20	21	-	-	-	-	-
	B	腺腫					1		-	-	-	-	-
	M	癌	1						-	-	-	-	-
卵 巢	検査動物数		-	-	-	-	-	-	21	22	17	20	20
	B	良性顆粒膜/ 茨膜細胞腫	-	-	-	-	-	-			1		
	M	悪性顆粒膜/ 茨膜細胞腫	-	-	-	-	-	-			1		
	B	セトリ細胞腫	-	-	-	-	-	-				1	
子 宮	検査動物数		-	-	-	-	-	-	21	22	17	20	21
	B	子宮内膜間質 ポリープ	-	-	-	-	-	-	2		2	1	2
	M	子宮内膜間質 肉腫	-	-	-	-	-	-					1
	B	血管腫	-	-	-	-	-	-				1	1
	M	癌	-	-	-	-	-	-				1	
胸 腺	検査動物数		23	23	22	16	19	18	19	19	14	19	19
	M	悪性胸腺腫							1				
ハ-タ'- 腺	検査動物数		27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22
	M	腺腫		1									
乳 腺	検査動物数		4	3	3	0	2	1	21	20	17	20	20
	B	線維腺腫	1	2					13	13	12	9	14
	B	腺腫					1		2		1	2	
	M	癌	1						2	6	5	7	5
皮 膚	検査動物数		16	17	8	6	14	9	4	10	5	5	2
	B	皮脂腺腫			1		1						
	B	角化棘細胞腫	1	2		1	3						
	B	扁平上皮乳頭腫		1									
	B	基底細胞腺腫					1						
	M	基底細胞癌	1	2									
皮 下	検査動物数		1	4	3	2	3	2	2	4	2	0	1
	B	線維腫	1	4	1	1	1	1		2			1
	M	線維肉腫					1		1		1		
	B	脂肪腫			1		1			1			

M：悪性 B：良性

Fisherの直接確率検定（申請者が実施）

空欄は「0」を示す

表 2-4 腫瘍性病変【最終と殺】 - 続き -

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	2500	5000	0	10	100	1000	2500
	剖検動物数		27	24	26	18	20	21	21	22	18	20	22
最終と殺 (続き)	造血器	検査動物数	27	24	26	18	20	21	20	22	18	20	22
		M 悪性リンパ腫 (リンパ球性)			1					1	1	1	
		M 悪性線維性 組織球腫	1		1	1	1	1		1			
	胸腔	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		B 褐色脂肪腫										1	
	腹腔	検査動物数	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		M 線維肉腫			1								
	骨	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		B 軟骨腫										1	
	外耳道 皮脂腺	検査動物数	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		M 扁平上皮癌		1		1							
	包皮腺	検査動物数	0	1	2	0	0	1	-	-	-	-	-
		M 癌	0	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-

M: 悪性 B: 良性

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 2-5 腫瘍性病変【死亡・切迫と殺】

検査時期	性 別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	2500	5000	0	10	100	1000	2500
	剖検動物数		28	31	29	37	35	34	34	33	37	35	33
死亡・切迫と殺	脳	検査動物数	28	31	29	37	35	34	34	33	37	35	33
		B 顆粒細胞腫			1								
		M 悪性上皮細胞腫				1							
		M 星状膠細胞腫				1			1	1			
		M 髄膜肉腫	1					1					
	下垂体	検査動物数	27	31	29	37	35	33	34	32	36	35	33
		B 腺腫	19	23	23	21	27	21	24	20	28	25	28
		M 癌							1	1	3	1	1
	副腎 (皮質)	検査動物数	27	31	27	37	35	33	34	32	35	35	31
		B 腺腫			1				1		2		
		M 癌					1						
	副腎 (髄質)	検査動物数	27	31	28	37	35	33	34	32	34	34	31
		B 良性褐色細胞腫	1	4	2	4	1	2	1				
		M 悪性褐色細胞腫				1			1				
	甲状腺	検査動物数	28	31	29	36	34	34	34	33	36	35	32
		B C細胞腺腫	1		2			3		2	2	1	
		M C細胞癌	2	1	2	2	2	3	2		2	2	2
		B 濾胞細胞腺腫		1	1	2							
		M 濾胞細胞癌				1							
	上皮小体	検査動物数	28	30	29	35	32	32	34	32	31	28	33
B 腺腫			1	1		1							
肝臓	検査動物数	28	31	29	36	35	34	34	32	36	35	33	
	B 肝細胞腺腫		1										
	M 肝細胞癌		2	1	2	2							
腎臓	検査動物数	27	30	27	36	32	32	34	33	34	35	33	
	B 尿管腺腫						1						
	M 尿管癌								1				
	M 肉腫								1				
膵臓	検査動物数	27	31	25	36	31	31	33	30	34	34	32	
	B 島細胞腺腫	3	2	3	3	1	1	1	2				
	M 島細胞癌	1	1	1	1	1							
	B 腺房細胞腺腫		1		1								
	B 導管細胞腺腫			1									
腸間膜リンパ節	検査動物数	27	31	28	36	32	32	31	31	33	30	32	
	B 血管腫							1					
	M 血管肉腫	1	1	1									
精巣	検査動物数	28	31	29	37	35	34	-	-	-	-	-	
	B 良性間細胞腫	1	2		1		2	-	-	-	-	-	
	B 良性中皮腫	1						-	-	-	-	-	
	M 悪性中皮腫		1					-	-	-	-	-	
前立腺	検査動物数	28	31	29	37	35	34	-	-	-	-	-	
	M 癌		1	1				-	-	-	-	-	

M: 悪性 B: 良性

Fisherの直接確率検定(申請者が実施)

空欄は「0」を示す



表 2-5 腫瘍性病変【死亡・切迫と殺】—続き—

検査時期	性 別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	2500	5000	0	10	100	1000	2500
	剖検動物数		28	31	29	37	35	34	34	33	37	35	33
卵 巢	検査動物数		—	—	—	—	—	—	34	32	37	35	33
	B	良性顆粒膜/ 茨膜細胞腫	—	—	—	—	—	—			1		
子 宮	検査動物数		—	—	—	—	—	—	34	31	36	35	33
	B	子宮内膜間質 ポリープ	—	—	—	—	—	—	1	2	1	2	
	M	子宮内膜間質 肉腫	—	—	—	—	—	—			1		
	M	平滑筋肉腫	—	—	—	—	—	—			1		
子 宮 頸 部	検査動物数		—	—	—	—	—	—	34	32	36	34	33
	M	子宮内膜間質 肉腫	—	—	—	—	—	—		1			
胸 腺	検査動物数		22	24	25	31	26	27	27	28	23	27	28
	B	良性胸腺腫						1					
乳 腺	検査動物数		6	1	5	4	5	3	33	33	36	35	33
	B	線維腺腫	1		1		2		15	13	19	19	13
	B	腺腫							1		1	1	
	M	癌					1		4	6	9	7	4
皮 膚	検査動物数		8	19	15	17	19	15	10	5	9	5	4
	B	角化棘細胞腫	2		3	1	1	1		1			
	B	扁平上皮乳頭腫	1	1		1		1					
	M	扁平上皮癌			2	1	1	1	1		1		
皮 下	検査動物数		5	3	6	6	3	5	6	1	5	4	2
	B	線維腫	1	2	1	1	1	2	1			2	
	M	線維肉腫		1	1		1	1	1				2
	B	脂肪腫							1				
	M	肉腫			1	1					1		
	M	横紋筋肉腫			1								
頭蓋腔	検査動物数		0	0	1	2	1	0	0	0	1	0	0
	M	悪性シュワン細胞腫				1							
造血管	検査動物数		24	30	25	28	31	29	31	31	36	31	30
	M	顆粒球性白血病				1		1		1	1		
	M	単核球性白血病	1					1					
	M	悪性リンパ腫	2	1	2	1	1	1	1	1		1	1
	M	悪性線維性 組織球腫	2	1			2	1	3		3	1	
胸 腔	検査動物数		0	1	0	0	1	1	1	0	2	0	0
	B	褐色脂肪腫		1				1					
骨	検査動物数		0	2	2	2	1	0	1	0	1	1	0
	M	骨肉腫		1			1						
筋 肉	検査動物数		2	0	0	0	0	1	2	0	0	1	1
	M	横紋筋肉腫	1					1					
	M	肉腫	1									1	
外耳道 皮脂腺	検査動物数		0	1	1	1	2	0	0	0	2	0	1
	M	扁平上皮癌		1	1	1	2				2		1

M: 悪性 B: 良性 Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 2-6 腫瘍性病変【全動物】

検査時期	性 別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	2500	5000	0	10	100	1000	2500
	剖検動物数		85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
全動物	脳	検査動物数	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
		B 顆粒細胞腫			1	1							
		M 悪性上衣細胞腫				1							
		M 星状膠細胞腫		1		1			1	1			
		M 髄膜肉腫	1					1					
	下垂体	検査動物数	84	85	85	85	85	84	85	84	84	85	85
		B 腺腫	43	51	49	37	50	40	47	48	51	49	47
		M 癌							3	1	4	3	3
	副腎 (皮質)	検査動物数	84	85	82	85	85	84	85	84	83	85	83
		B 腺腫			1	1			3		2		
		M 癌		1			1						
	副腎 (髄質)	検査動物数	84	85	83	84	85	84	85	84	82	84	83
		B 良性褐色細胞腫	5	7	7	8	4	7	1				
		M 悪性褐色細胞腫				2			1				1
	甲状腺	検査動物数	85	85	84	84	84	85	84	85	84	85	84
		B C細胞腺腫	3	4	2	4	3	3	4	4	5	6	3
		M C細胞癌	8	7	6	4	6	7	5	6	8	8	4
		B 濾胞細胞腺腫	2	3	1	2	3	1					
		M 濾胞細胞癌		1		2	1			1	1		
	上皮小体	検査動物数	81	83	82	82	79	82	79	73	76	67	78
		B 腺腫	1	2	2	1	1						
	肺	検査動物数	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
		B 細気管支・肺胞腺腫					1						
		M 細気管支・肺胞癌	1										
	心臓	検査動物数	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
		B 中皮腫				1							
M 心内膜肉腫							1						
脾臓	検査動物数	85	85	83	84	84	84	85	84	84	85	85	
	M 血管肉腫	1											
肝臓	検査動物数	85	85	85	84	85	85	85	84	84	85	85	
	B 肝細胞腺腫		2	1					1				
	M 肝細胞癌	4	3	4	4	3	2			1			
腎臓	検査動物数	84	84	83	84	82	83	85	85	82	85	85	
	B 尿細管腺腫	1			1		1						
	M 尿細管癌								1	1			
	M 腎芽腫								1				
	M 肉腫								1				
胃 (前胃)	検査動物数	84	85	83	84	83	84	85	85	83	85	85	
	B 扁平上皮乳頭腫				1								
十二指腸	検査動物数	72	69	70	68	71	74	71	69	67	71	72	
	M 癌		1										

M: 悪性 B: 良性

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

空欄は「0」を示す

表 2-6 腫瘍性病変【全動物】—続き—

検査時期	性 別		雄					雌						
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	2500	5000	0	10	100	1000	2500	
	剖検動物数		85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	
全動物 (続き)	脾 臓	検査動物数	84	85	80	84	81	82	84	82	82	84	84	
		B 島細胞腺腫	10	5	7	5	6	7		2	3	2	4	1
		M 島細胞癌	3	4	5	2	2							
		B 腺房細胞腺腫	1	2	1	1		2						
		B 導管細胞腺腫			1									
	結 腸	検査動物数	73	74	69	70	68	70	71	69	67	72	72	
		B 平滑筋腫	1											
		M 癌					1							
	腸間膜 リンパ節	検査動物数	84	85	84	84	82	82	82	83	80	80	84	
		B 血管腫							1					
		M 血管肉腫	1	1	2								2	
	リンパ節 その他	検査動物数	3	4	4	5	6	3	2	2	3	4	0	
		M 血管肉腫			1									
	精 巢	検査動物数	85	85	85	85	85	85	-	-	-	-	-	
		B 良性間細胞腫	2	4	4	4	1	6	-	-	-	-	-	
		B 良性中皮腫	1						-	-	-	-	-	
		M 悪性中皮腫		1	1	1			-	-	-	-	-	
	前立腺	検査動物数	85	84	85	85	85	85	-	-	-	-	-	
		B 腺腫					1		-	-	-	-	-	
		M 癌	1	1	1				-	-	-	-	-	
卵 巢	検査動物数	-	-	-	-	-	-	85	84	84	85	83		
	B 良性顆粒膜/ 莢膜細胞腫	-	-	-	-	-	-			2	1			
	M 悪性顆粒膜/ 莢膜細胞腫	-	-	-	-	-	-			1				
	B ヘルリ細胞腫	-	-	-	-	-	-				1			
子 宮	検査動物数	-	-	-	-	-	-	85	83	83	85	84		
	B 子宮内膜間質 ポリアプ	-	-	-	-	-	-	4	2	3	3	3		
	M 子宮内膜間質 肉腫	-	-	-	-	-	-			1		1		
	B 血管腫	-	-	-	-	-	-				1	1		
	M 平滑筋肉腫	-	-	-	-	-	-			1				
	M 癌	-	-	-	-	-	-				1			
子 宮 頸 部	検査動物数	-	-	-	-	-	-	84	84	83	84	84		
	M 子宮内膜間質 肉腫	-	-	-	-	-	-		1					
胸 腺	検査動物数	73	74	75	74	74	73	72	75	63	74	76		
	B 良性胸腺腫						1							
	M 悪性胸腺腫	1						1						
ハ-ダ- 腺	検査動物数	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	84		
	B 腺腫		1											

M: 悪性 B: 良性

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 2-6 腫瘍性病変【全動物】 - 続き -

検査時期	性 別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	2500	5000	0	10	100	1000	2500
	剖検動物数		85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
乳 腺	検査動物数		10	4	9	4	7	4	80	83	83	85	82
	B	線維腺腫	2	2	1		2		31	28	38	32	28
	B	腺腫						1	3	1	3	3	
	M	癌	1				1		6	12	15	16	11
皮 膚	検査動物数		29	39	26	27	37	26	16	17	16	12	9
	B	皮脂腺腫	1		1		1		1				
	B	角化棘細胞腫	3	3	4	2	4	2		1			
	B	扁平上皮乳頭腫	1	2		1		1					
	B	基底細胞腺腫					1						
	M	基底細胞癌	1	2									
	M	扁平上皮癌			2	1	1	1	1		1		
皮 下	検査動物数		6	7	10	9	7	8	8	5	7	6	4
	B	線維腫	2	6	3	3	3	4	1	2		3	1
	M	線維肉腫		1	1		2	1	2		1		2
	B	脂肪腫			1		1		1	1		1	
	M	肉腫			1	1					1		
	M	横紋筋肉腫			1								
頭蓋腔	検査動物数		0	0	1	2	1	0	0	0	1	0	0
	M	悪性淋巴瘤細胞腫				1							
全動物(続き) 造血器	検査動物数		60	64	61	55	60	60	61	63	64	61	62
	M	顆粒球性白血病				1		1		1	1		
	M	単核球性白血病	1					1					
	M	悪性リンパ腫	2	1	2	1	1	1	1			1	
	M	悪性リンパ腫		1	2	1		1	1	2	1	1	1
胸 腔	検査動物数		0	2	0	0	1	1	1	0	2	1	0
	B	褐色脂肪腫		1				1				1	
	M	悪性傍神経節細胞腫		1									
腹 腔	検査動物数		2	6	2	3	3	2	5	1	1	3	3
	M	線維肉腫			1								
骨	検査動物数		0	2	2	2	1	0	1	1	1	2	0
	B	軟骨腫										1	
	M	骨肉腫		1			1						
筋 肉	検査動物数		2	0	0	0	0	1	2	0	0	1	1
	M	横紋筋肉腫	1					1					
	M	肉腫	1									1	
外耳道 皮脂腺	検査動物数		0	2	1	2	2	0	0	0	2	0	2
	M	扁平上皮癌		2	1	2	2				2		2
包皮腺	検査動物数		0	1	3	2	2	3	-	-	-	-	-
	M	癌			1				-	-	-	-	-

M: 悪性 B: 良性

Fisherの直接確率検定 (申請者が実施)

空欄は「0」を示す

表 2-7 腫瘍性病変【合計】

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	2500	5000	0	10	100	1000	2500
	剖検動物数		85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
合計 (発癌群)	剖検動物数		55	55	55	55	55	55	55	55	55	5	55
	病理検査動物数		55	55	55	55	55	55	55	55	55	5	55
	腫瘍数	良性	69	82	77	65	72	66	88	81	89	89	74
		悪性	29	30	33	23	24	19	25	27	41	28	24
	腫瘍総数		98	112	110	88	96	85	113	108	130	117	98
	腫瘍動物数		51	54	52	46	52	49	52	52	54	53	54
合計 (全動物)	剖検動物数		85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
	病理検査動物数		85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
	腫瘍数	良性	79	95	87	73	82	77	99	91	106	106	84
		悪性	31	31	33	26	25	20	25	29	43	32	27
	腫瘍総数		111	126	120	99	107	97	124	120	149	137	111
	腫瘍動物数		61	66	59	53	61	58	59	62	68	67	62

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)





表3-1 腫瘍性病変【総括表：雄】—続き—

臓器名	投与量 (ppm)	雄																	
		0			10			100			1000			2500			5000		
		中間と殺 週	死亡・切迫と殺 週	最終と殺 週	中間と殺 週	死亡・切迫と殺 週	最終と殺 週	中間と殺 週	死亡・切迫と殺 週	最終と殺 週	中間と殺 週	死亡・切迫と殺 週	最終と殺 週	中間と殺 週	死亡・切迫と殺 週	最終と殺 週	中間と殺 週	死亡・切迫と殺 週	最終と殺 週
	良性・悪性	27	53	79	27	53	79	27	53	79	27	53	79	27	53	79	27	53	79
	動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
結腸	B 平滑筋腫																		
	M 癌																		
腸間膜リンパ節	M 血管肉腫	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
リンパ節その他	M 血管肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	M 血管肉腫	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
精巣	B 良性間細胞腫	1	1	2	2	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	B 良性上皮腫	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	M 悪性上皮腫																		
前立腺	B 腺腫	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	M 癌																		
胸腺	B 良性胸腺腫	10	9	22	23	45	73	10	9	8	24	23	47	74	10	10	8	25	22
	M 悪性胸腺腫	1																	
甲状腺	B 腺腫	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	M 癌																		

空欄は「0」を示す

Fisherの直接確率検定 (申請者が実施)

M:悪性 B:良性





表3-1 腫瘍性病変【総括表：雄】—続き—

性別		雄																																		
臓器名	投与量 (ppm)	0			10			100			1000			2500			5000																			
		中間と殺週	死亡・切迫週	発癌群最終と殺	中間と殺週	死亡・切迫週	発癌群最終と殺	中間と殺週	死亡・切迫週	発癌群最終と殺	中間と殺週	死亡・切迫週	発癌群最終と殺	中間と殺週	死亡・切迫週	発癌群最終と殺	中間と殺週	死亡・切迫週	発癌群最終と殺																	
腫瘍名	動物数	10	10	28	27	55	85	10	10	31	24	55	85	10	10	37	18	55	85	10	10	35	20	55	85	10	10	34	21	55	85					
造血管	検査動物数	0	0	9	24	27	51	60	0	0	10	30	24	54	64	0	0	10	25	26	51	61	0	0	9	28	18	46	55	0	0	10	29	21	50	60
	M 顆粒球性白血病			1	1	1	1	1										1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1				
	M 単核球性白血病			2	2	2	2	2			1	1	1	1	1			1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1					
	M 悪性リンパ腫										1	1	1	1	1			1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1					
	M 悪性線維性組織球腫			2	1	3	3	3			1	1	1	1	1																					
胸腔	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
	B 褐色脂肪腫																																			
	M 悪性傍神経節細胞腫										1	1	1	1	1																					
腹腔	検査動物数	0	0	1	1	2	2	2	0	0	0	0	5	1	6	0	0	1	1	2	2	0	0	0	3	0	3	0	3	0	3	0	3	0	3	
	M 線維肉腫																																			
骨	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	M 骨肉腫										1	1	1	1	1																					
筋肉	検査動物数	0	0	2	0	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	M 横紋筋肉腫			1	1	1	1	1																												
	M 内腫			1	1	1	1	1																												
外耳道	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
皮脂腺	M 扁平上皮癌										1	1	2	2	2			1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
包皮腺	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	M 癌																																			

空欄は「0」を示す

Fisherの直接確率検定(申請者が実施)

M:悪性 B:良性

表 3-2 腫瘍性病変【総括表：雌】

臓器名	投与量 (ppm)	雌																						
		0			10			100			1000			2500										
		中間と殺	発癌群	全動物	中間と殺	発癌群	全動物	中間と殺	発癌群	全動物	中間と殺	発癌群	全動物	中間と殺	発癌群	全動物								
腫瘍名	良性・悪性	27 週	53 週	79 週	死亡・切迫と殺	最終と殺	発癌群計	全動物	27 週	53 週	79 週	死亡・切迫と殺	最終と殺	発癌群計	全動物	27 週	53 週	79 週	死亡・切迫と殺	最終と殺	発癌群計	全動物		
動物数		10	10	10	34	21	55	85	10	10	10	34	21	55	85	10	10	10	34	21	55	85		
検査動物数		10	10	10	34	21	55	85	10	10	10	34	21	55	85	10	10	10	34	21	55	85		
臓	M 星状膠細胞腫				1	1	1	1																
下垂体		10	10	10	34	21	55	85	10	10	10	34	21	55	85	10	10	10	34	21	55	85		
副腎 (皮質)	B 腺腫			6	24	17	41	47			3	4	20	21	41	48			2	7	28	14	42	51
	M 癌				1	2	3	3					1	1	1	1					3	1	4	4
		10	10	10	34	21	55	85	10	10	10	34	21	55	85	10	10	10	34	21	55	85		
副腎 (髄質)	B 腺腫				1	2	3	3													2	2	2	2
		10	10	10	34	21	55	85	10	10	10	34	21	55	85	10	10	10	34	21	55	85		
副腎 (髄質)	B 良性褐色細胞腫				1	1	1	1																
	M 悪性褐色細胞腫				1	1	1	1																
甲状腺		10	10	9	34	21	55	84	10	10	10	33	22	55	85	10	10	10	36	18	54	84	84	
	B C細胞腺腫				4	4	4	4					2	2	4	4					2	3	5	5
	M C細胞癌			2	3	5	5	6			1	5	5	6	6						2	6	8	8
	M 濾胞細胞癌										1	1	1	1	1									
肝		10	10	10	34	21	55	85	10	10	10	32	22	54	84	10	10	10	36	18	54	84	84	
	B 肝細胞腺腫												1	1	1									
	M 肝細胞癌																							
腎		10	10	10	34	21	55	85	10	10	10	33	22	55	85	10	10	10	34	18	52	82	82	
	M 尿管癌											1	1	1	1									
	M 尿管癌																							
	M 尿管癌																							

空欄は「0」を示す

Fisherの直接確率検定 (申請者が実施)

M : 悪性 B : 良性



表3-2 腫瘍性病変【総括表：雌】-続き-

臓器名	投与量 (ppm)	雌																																						
		0			10			100			1000			2500																										
		中間と殺 27 週	死亡・切迫と殺 53 週	79 週	中間と殺 27 週	死亡・切迫と殺 53 週	79 週	中間と殺 27 週	死亡・切迫と殺 53 週	79 週	中間と殺 27 週	死亡・切迫と殺 53 週	79 週	中間と殺 27 週	死亡・切迫と殺 53 週	79 週																								
		動物数	発癌群	最終と殺	発癌群計	全動物	動物数	発癌群	最終と殺	発癌群計	全動物	動物数	発癌群	最終と殺	発癌群計	全動物	動物数	発癌群	最終と殺	発癌群計	全動物																			
胸腺		10	10	10	34	21	55	85	10	10	34	21	55	85	10	10	34	21	55	85	10	10	34	21	55	85														
		10	9	7	27	19	46	72	10	9	9	28	19	47	75	10	7	9	23	14	37	63	10	9	9	27	19	46	74	10	10	9	28	19	47	76				
					1	1	1	1																																
乳腺		10	10	6	33	21	54	80	10	10	10	33	20	53	83	10	10	10	36	17	53	83	10	10	10	10	35	20	55	85	10	9	10	33	20	53	82			
				3	15	13	28	31			1	1	13	13	26	28	1	1	5	19	12	31	38			2	2	19	9	28	32			1	13	14	27	28		
					1	2	3	3			1		1	1	1	1			1	1	1	2	3					1	2	3	3									
					4	2	6	6			6	6	12	12					1	9	5	14	15			2		7	7	14	16			2	4	5	9	11		
皮膚		0	0	2	10	4	14	16	1	0	1	5	10	15	17	0	0	2	9	5	14	16	1	1	0	1	0	5	10	12	0	0	3	4	2	6	9			
				1				1																																
					1			1			1		1	1					1																					
皮下		0	0	0	6	2	8	8	0	0	0	1	4	5	5	0	0	0	5	2	7	7	0	0	0	0	0	2	4	0	4	6	0	0	1	2	1	3	4	
					1	1	1	1					2	2	2													1	2		2	3								
					1	1	2	2												1	1	1	1												2					
					1	1	1	1					1	1	1																									
																			1				1																	

M:悪性 B:良性 Fisherの直接確率検定(申請者が実施) 空欄は「0」を示す



③ マウスを用いた発がん性試験

(資料No. 20)

試験機関 : (GLP 対応)

報告書作成年 : 1992 年

検体純度 :

供試動物 : ICR (CrI:CD-1) 系マウス 投与開始時 7 週齢

開始時体重範囲 雄 25.8~35.3 g、雌 17.2~26.6 g、1 群雌雄各 75 匹

試験期間 : 80 週 1989 年 10 月 12 日~1991 年 4 月 19 日

投与方法 : 検体を 30、300、3000 及び 7000 ppm の濃度で飼料中に混入し、最低 78 週間にわたって自由摂取させた。

投与量及び使用動物数

投与量 (ppm)	使用動物数						合計	
	中間計画殺群				発癌群			
	27 週		53 週		79 週		雄	雌
	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
1. 対照群 (0)	10	10	15	15	50	50	75	75
2. 30	10	10	15	15	50	50	75	75
3. 300	10	10	15	15	50	50	75	75
4. 3000	10	10	15	15	50	50	75	75
5. 7000	10	10	15	15	50	50	75	75

投与後 27 週に雌雄各 10 匹を、53 週に雌雄各 15 匹を中間と殺した。投与後 79 週に全生存動物をと殺した。

対照群には、基礎飼料を摂取させた。検体混入飼料は毎週 1 回調整した。

投与量設定根拠 ;

試験査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 全ての動物について、死亡及び瀕死動物の有無を 1 日 2 回、中毒症状の有無を 1 日 1 回観察した。さらに、触診を毎週 1 回実施した。

検体投与に関連すると考えられる症状は観察されなかった。

各群におけるマウスの生存率を次表に示した。

投与量 (ppm)		対照	30	300	3000	7000
生存率 (%)	雄	80	84	82	76	87
	雌	76	70	82	88	82

National Cancer Institute Package の方法 (1977) で検定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は口産化学工業株式会社にある。

体重変化；全ての動物について、投与開始後 16 週までは毎週、その後は 4 週間に 1 回体重を測定した。

雄では、対照群と比較して有意な体重増加量の抑制が、投与 0~4 週の 300、7000ppm 群、投与 4~13 週の 3000、7000 ppm 群において観察された。

また、雌では、対照群と比較して有意な体重増加が投与 4~13 週の 30ppm 群に観察された。投与 24 週以降では、検体投与と対照群の間に統計学的な有意差は認められなかった。全期間を通しての体重増加量は雌雄ともに対照群との間に統計学的有意性はなかった。

#### 体重増加量

性別	投与量 (ppm)	0-4 週	4-13 週	13-24 週	24-52 週	52-78 週	0-78 週
雄	30	91.7	104.2	107.1	133.3	#	96.3
	300	66.7 ↓	95.8	121.4	116.7	#	97.6
	3000	91.7	75.0 ↓	121.4	105.6	#	90.2
	7000	50.0 ↓	79.2 ↓	107.1	105.6	#	91.5
雌	30	109.5	125.0 ↑	89.5	100.0	64.7	108.8
	300	109.5	125.0	78.9	117.6	76.5	97.8
	3000	119.0	95.0	78.9	135.3	82.4	104.4
	7000	90.5	115.0	78.9	100.0	58.8	94.5

#：対照群が「0」のため比較せず。

Dunnett の t 検定 ↑ ↓ : p < 0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

摂餌量；全ての動物について、投与開始後 16 週までは毎週、その後は 4 週間に 1 回摂餌量を測定した。

区間を区切った平均総摂餌量において対照群と比較して統計学的に有意に低い値が雄の投与群で投与 24 週までの間、観察された。しかしながら、これらの投与群における摂餌量の変動に、投与量に関係した変化は観察されなかった。また、投与 24 週以後では、投与群と対照群と比較において、平均摂餌量に統計学的差異は認められなかった。

#### 飼料摂取量

性別	投与量 (ppm)	1-4 週	4-13 週	13-24 週	24-52 週	52-78 週
雄	30	95.9 ↓	94.3 ↓	98.1	99.5	98.8
	300	95.7 ↓	94.9 ↓	97.2 ↓	101.1	97.9
	3000	95.8 ↓	96.3 ↓	98.1	99.3	100.5
	7000	96.5 ↓	94.8 ↓	95.3 ↓	98.8	101.2
雌	30	97.6	95.8 ↓	97.1	98.7	95.1
	300	95.3 ↓	94.3 ↓	94.4 ↓	96.2	96.8
	3000	94.3 ↓	93.7 ↓	95.2 ↓	96.5	94.4
	7000	94.5 ↓	95.7 ↓	94.1 ↓	95.3 ↓	96.4

Dunnett の t 検定 ↑ ↓ : p < 0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

一方、各週毎の平均摂餌量は次表に示すよう、雄で 4、13 週、雌で 13、24 週で散発的に統計学的に有意な低値が認められたのみで、用量相関性もなく、摂餌量に対する検体の影響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日産化学工業株式会社にある。

飼料摂取量一週平均

投与量 ppm 週	雄				雌			
	30	300	3000	7000	30	300	3000	7000
1	100.9	98.6	98.3	100.6	104.8↓	100.3	96.4	97.3
2	94.7	91.4	92.8	93.0	94.3	89.7	94.0	92.0
3	94.6	93.6	93.6	96.2	94.3	97.6	90.5	96.5
4	93.7↓	98.6	100.6	96.0↓	96.9	96.6	95.8	96.3
5	92.2	92.7	93.8	95.7	96.4	96.4	95.0	100.0
6	93.6	96.5	93.3	92.5	93.9	94.9	97.1	95.2
7	94.7	93.6	93.6	95.2	95.8	91.8	90.5	95.3
8	94.0	94.3	93.5	95.1	93.0	93.8	91.7	97.6
9	93.0	93.2	92.1	96.2	96.3	91.5	90.9	96.0
10	94.6	93.8	94.9	97.3	94.7	94.4	93.3	96.3
11	95.9	95.1	98.1	95.9	93.5	91.4	93.2	95.6
12	97.3	97.3	98.1	95.9	98.4	99.7	95.4	97.8
13	97.9	92.8↓	95.5↓	91.4↓	96.9	92.4↓	91.1↓	89.8↓
14	98.3	98.6	100.0	95.4	96.7	96.2	95.1	96.2
15	96.7	94.6	94.0	92.1	94.7	93.4	90.5	90.7
16	100.9	99.7	101.4	99.4	100.6	103.4	100.9	103.4
20	96.6	96.9	96.1	96.3	96.4	95.6	96.2	98.6
24	99.4	98.8	100.3	97.1	99.7	95.6↓	97.2	95.6
28	103.5	103.2	100.9	98.5	98.4	97.5	91.5	93.4
32	101.8	101.5	100.9	101.8	101.2	99.4	98.8	100.6
36	99.7	101.2	100.6	104.0	97.9	97.6	100.6	97.6
40	98.5	100.0	99.1	101.8	96.5	95.9	97.6	92.9
44	100.9	101.5	100.6	98.8	104.7	94.1	98.8	96.2
48	94.0	98.3	96.0	96.9	98.3	97.4	97.4	95.1
52	100.0	100.6	97.3	99.4	99.1	99.7	94.1	98.5
56	100.0	99.1	100.3	102.4	92.6	91.8	91.8	92.6
60	101.8	98.5	101.8	101.8	98.2	96.4	97.0	98.5
64	99.7	98.8	100.0	104.5	101.2	93.9	95.4	101.2
68	99.7	99.7	104.8	97.6	96.5	97.4	98.6	92.5
72	95.8	98.2	96.7	100.9	93.4	93.1	93.4	95.4
76	104.6	101.8	104.0	104.0	92.8	98.3	94.5	96.0
78	100.0	97.9	101.5	98.8	94.3	94.9	94.9	93.2

Dunnettのt検定 ↑↓: p<0.05  
表中の数値は対照群に対する変動率(%)

飼料効率；投与52週まで、体重増加量と摂餌量から飼料効率を算出した。

投与群と対照群で差は認められなかった。

検体摂取量；各群の飼料摂取量に検体濃度を乗じ、体重で除し、1日当たりの平均検体摂取量を計算した。

投与量 (ppm)		30	300	3000	7000
検体摂取量 (mg/kg/口)	雄	4.0	41.1	410.0	971.9
	雌	5.2	51.0	509.1	1214.6

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

血液学的検査；投与 26、52、78 週に全生存動物から、尾部の部分切除により血液サンプルを採取し、血液塗抹標本を作製した。対照群と 7000 ppm 群について、血液細胞の形態観察と白血球分類を行った。

投与 26 週の 7000 ppm 群の雄の白血球分類において、好中球分葉核数の増加、リンパ球及び単球数の減少が対照群と比較して観察されたが、変動はごく軽微であり、正常範囲内と考えられ、また検査時期を通しての一貫性も認められなかった。その他の検査項目について、統計学的な有意差は認められなかった。

投与量 (ppm)	7000					
性別	雄			雌		
検査項目	26 週	52 週	78 週	26 週	52 週	78 週
好中球分葉核	114.3 ↑					
リンパ球	94.2 ↓					
単球	# ↓					

#：測定値「0」を示す

Dunnett の t 検定    ↑ ↓：p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

マウス肝炎ウイルスの検査；投与 52 週の間計画殺動物より選抜した 20 匹の動物について血清サンプルを採取し、マウス肝炎ウイルス (MHV) 感染の有無を検査した。採取した 20 サンプル全て、MHV に対して陽性抗体価を示した。

検査全動物の結果を以下に示した。

性別	雄					雌				
投与量 (ppm)	0	30	300	3000	7000	0	30	300	3000	7000
検査動物数	4	2	0	2	1	1	3	1	4	2
結果	+	+		+	+	+	+	+	+	+

+: 検査動物数すべてが陽性であったことを示す

臓器重量；投与 27、53 または 54、79 または 80 週で各群雌雄 10 匹ずつを対象にして、以下の臓器重量を測定し、体重と脳重量に対する各々の相対重量を算出した。

副腎、脳、腎臓、肝臓 (胆嚢を含む)、精囊腺、脾臓、精巣 (精巣上体を含む)、甲状腺 (上皮小体)

統計学的に有意差が認められた主な臓器を次表に示した。

検査項目	週	雄				雌			
		投与量 (ppm)							
		30	300	3000	7000	30	300	3000	7000
肝臓	相対重量 (体重)	27							
		53			109 ↑				
		79							
脾臓	絶対重量	27				125 ↑			
		53							
		79							
	相対重量 (脳)	27				125 ↑			
		53							
		79							
脳	相対重量 (体重)	27							
		53						90 ↓	
		79							
副腎	絶対重量	27							
		53							
		79						78 ↓	
	相対重量 (体重)	27							
		53							
		79						71 ↓	
	相対重量 (脳)	27							
		53							
		79						73 ↓	

Dunnett の t 検定    ↑ ↓ : p<0.05  
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

対照群と比較して投与群に有意な差異が観察されたが、これらは全て投与量との関連性、投与時期との関連性がなく、また対応する病理組織学的変化も認められない変動であった。

病理肉眼的検査: 試験期間中に死亡及び切迫屠殺した動物を含めて全ての動物について解剖し、全ての体孔、頸部、体表、鼻腔、副鼻腔、頭蓋腔、胸腔、腹腔、骨盤腔、腔内の諸臓器及び脳の外表について肉眼的観察した。

剖検した全ての動物の所見において、投与との関連を示唆するような所見は認められなかった。

病理組織学的検査: 投与 27、53 または 54 週の間計画殺及び 79 または 80 週の最終計画殺で屠殺した動物、及び試験途中に死亡及び切迫屠殺した動物を対象にして以下に記載した臓器について、病理標本を作製した。

副腎、下垂体、甲状腺及び上皮小体、大動脈 (胸部)、脳 (髄質、橋、大脳皮質、小脳皮質) 及び脳幹、脊髄 (頸部、胸部中央、腰部)、結腸、盲腸、直腸、十二指腸、空腸、回腸、食道、胃、眼球 (両側)、ハーダー腺、心臓、腎臓、肝臓、胆嚢、脾臓、肺、気管、リンパ節 (顎下、腸間膜)、膵臓、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

精巣上体及び精巣、前立腺、精嚢腺、卵巣、子宮、子宮頸部、膣、唾液腺（顎下腺）、坐骨神経、骨格筋、皮膚、乳腺（雌のみ）、大腿骨（膝関節、骨髄を含む）、胸腺、膀胱、腫瘤及び関連組織、病変部

〔非腫瘍性病変〕本試験で認められた主要非腫瘍性病変を表1に示した。

組織学的検査において、精巣上体管の管腔内における小結石の発生率が雄の7000ppm群で有意に増加した。この群で観察された精巣上体管の小結石の発生率は自然発生病変としての発生率内であり、各群の組織標本作製部位の違いを反映した差異と考えられることから、投与に関連した病変ではないと考えた。

大部分のマウスの肝臓で、慢性炎症または慢性進行性炎症が認められた。この肝臓の病変は、原因として有力視されているMHVに合致していた。しかし、この感染症は生存率、肝重量及び組織の形態学的な評価に影響を与えず、本試験に対するその他の影響も認められなかった。（頁VIII-113付録参照）

〔腫瘍性病変〕本試験で認められた腫瘍性病変を表2に、腫瘍性病変の総括表を表3に示した。

雌雄各群で観察された病変は、いずれも本系統のマウスに自然発生することが知られているものであり、統計学的に有意に増加した腫瘍性病変は観察されなかった。

以上の結果から、ハロスルフロメチル原体を飼料に添加してマウスに78週間投与することにより、毒性及び発がん性を示す変化は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄ともに7000ppm（雄971.9mg/kg/日、雌1214.6mg/kg/日）と判断された。

申請者注）本報告書では、無毒性量を雌雄とも最高用量の7000ppmとしているが、雄では、3ヶ月間用量設定試験と同様に7000ppm群で投与0～13週まで連続して有意な体重増加抑制が認められた。

従って、雄の無毒性量は3000ppm（410.0mg/kg/day）と考えた。

〔雌は原報告書に同じ〕。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-1 主要非腫瘍性病変【27 週】

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	7000	0	30	300	3000	7000
	剖検動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
27 週	下垂体	検査動物数	10	9	10	10	10	10	10	10	9	10
		嚢胞			1							
	副腎 (皮質)	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		被膜下細胞過形成	3	3	1	4	2	7	7	5	6	7
		色素沈着	6	4	7	7	8	4	4	8	6	3
		鉍質沈着				1			1			
	肺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		慢性炎症	2				1					
		気管支/血管周囲 リンパ球湿潤						1		1		
		肥大/過形成				2						
	脾臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		リンパ球過形成									1	
	肝臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		慢性炎症			1	1			2	1	2	
		慢性進行性炎症	1	1	2		1	1	3	2	4	3
		凝固壊死								1		1
	腎臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		嚢胞	2	2	1	2		4	1	0↓	2	1
		尿細管再生	3	2	2	4	3	1	3	5	2	2
		尿細管小結石	1	1	1	2	1			1	1	
		慢性炎症	2	3				1				
		腎盂拡張 リンパ球湿潤				1			1			
	回腸	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		マロイド沈着									1	1
	腸間膜 リンパ節	検査動物数	10	10	10	10	10	10	9	10	10	10
		化膿性炎		1		1			1			
		急性出血						2		1		3
マロイド沈着										1		
精巣	検査動物数	10	10	10	10	10	-	-	-	-	-	
	萎縮				1		-	-	-	-	-	
	小結石/鉍質沈着				1		-	-	-	-	-	
精巣上体	検査動物数	10	10	10	10	10	-	-	-	-	-	
	慢性炎症				1		-	-	-	-	-	
	慢性進行性炎症	1					-	-	-	-	-	
精囊腺	検査動物数	10	10	10	10	10	-	-	-	-	-	
	慢性炎症	1		1		1	-	-	-	-	-	

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

↑ ↓ : p<0.05

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-1 主要非腫瘍性病変【27週】 - 続き -

検査時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	7000	0	30	300	3000	7000
	剖検動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
27 週   続 き 	卵 巢	検査動物数	-	-	-	-	-	10	10	10	10	10
		嚢胞	-	-	-	-	-	6	4	2	4	3
		血嚢胞	-	-	-	-	-			2		1
	子 宮	検査動物数	-	-	-	-	-	10	10	10	10	10
		嚢胞状過形成	-	-	-	-	-	8	7	7	5	7
	子 宮 頸 部	検査動物数	-	-	-	-	-	9	10	10	10	10
		急性炎症	-	-	-	-	-		2	3		2
	腫	検査動物数	-	-	-	-	-	10	10	10	10	10
		急性炎症	-	-	-	-	-		2	1		3
	眼 球	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		水晶体変性							1		1	
	ハ-タ- 腺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		亜急性炎症	2	1	1	3	2	2	2	4	5	2
	骨 髄 (胸骨)	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		骨髓球過形成	4	3	5	4	5	2	6	2	4	2
	皮 膚	検査動物数	3	2	2	1	1		2	1		
		慢性進行性炎症	3	1	2	1	1		1	1		
		表皮肥厚	3	1	2	1	1		1	1		
		潰瘍	3		2	1	1		1	1		

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

空欄は「0」を示す

表 1-2 主要非腫瘍性病変【53 週】

検査時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	7000	0	30	300	3000	7000
	剖検動物数		15	15	15	14	13	15	15	15	14	14
53 週	脳	検査動物数	15	15	15	14	13	15	15	15	14	14
		鉍質沈着	6	6	5	5	3	3	4	5	4	3
		閉管性単核細胞浸潤							1			
	下垂体	検査動物数	15	15	15	14	11	14	15	15	12	14
		嚢胞			2		1					
	副腎 (皮質)	検査動物数	15	15	15	13	13	15	15	15	14	14
		被膜下細胞過形成	5	7	9	6	6	13	14	13	13	12
		色素沈着	9	11	9	6	7	8	12	12	8	8
		鉍質沈着	2					1				
	甲状腺	検査動物数	15	15	15	14	12	15	15	15	14	14
		アミロイド沈着							1		1	
	肺	検査動物数	15	15	15	14	13	15	15	15	14	14
		Ⅱ型肺胞上皮過形成			2	1	1	1		1		
		慢性炎症	2	3	1			3	1	1	4	2
		気管支/血管周囲リンパ球浸潤			1	2	1	1	1	2	2	1
	心臓	検査動物数	15	15	15	14	13	15	15	15	14	14
		亜急性炎症	1		1				1			1
		多発性結節性動脈炎						1		1	1	1
	脾臓	検査動物数	15	15	15	14	13	15	15	15	14	14
		髓外造血亢進	1									
		リンパ球過形成						1	1	1		
		骨髓球過形成			1	1	1	1	1	1		2
	肝臓	検査動物数	15	15	15	14	13	15	15	15	14	14
		小葉中心性肝細胞腫大	3	1		2	2					1
		肝細胞過形成	1									
		慢性炎症	4	5	4	8	4	10	10	10	10	10
		慢性進行性炎症	1	5	1	6↑	3	7	8	11	9	6
		凝固壊死		1								
単細胞壊死								1				
胆管好酸性腫大		1										
髓外造血亢進						1	1		1		2	
アミロイド沈着							1					

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

↑ ↓ : p<0.05

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-2 主要非腫瘍性病変【53週】—続き—

検査時期	性別	雄					雌					
	投与量 (ppm)	0	30	300	3000	7000	0	30	300	3000	7000	
	剤検動物数	15	15	15	14	13	15	15	15	14	14	
53週	腎 臓	検査動物数	15	15	15	14	13	15	15	15	14	14
		嚢胞	2	3	2	3	3	4	1	0↓	4	1
		尿細管再生	5	11↑	8	12♁	9	8	13	6	7	4
		尿細管小結石	3	6	5	3	4	1	2		1	1
		慢性炎症	1	1	1	2			1			
		腎症					1			1		1
		腎盂拡張				1	1					
		アミロイド沈着					1		1	1	2	
	リンパ球浸潤	2	2	3	7↑	2	2	3	1	2		
	胃 (腺胃)	検査動物数	15	15	15	14	13	15	15	15	13	14
		亜急性炎症	2	3	3	3	1	1	7↑	3	2	2
		過形成	3	5	5	3	2	2	8↑	4	2	3
回 腸	検査動物数	14	15	15	14	13	15	15	15	14	14	
	アミロイド沈着							1	2	1		
盲 腸	検査動物数	15	15	15	14	13	15	15	15	14	14	
	アミロイド沈着							1				
腸間膜リンパ節	検査動物数	15	15	15	14	13	15	15	15	14	14	
	化膿性炎	1	2	1		1	2	1	1		1	
	急性出血	1		1		2	1			2	1	
	アミロイド沈着									1		
	リンパ球過形成	1	3	1	3	1	1				2	
精 巢	検査動物数	15	15	15	14	13	—	—	—	—	—	
	間細胞過形成	9	12	12	10	13↑	—	—	—	—	—	
	萎縮	1				1	—	—	—	—	—	
	小結石/鉾質沈着			2		2	—	—	—	—	—	
精囊腺	検査動物数	15	15	14	14	13	—	—	—	—	—	
	拡張			1	1		—	—	—	—	—	
卵 巢	検査動物数	—	—	—	—	—	15	15	15	14	14	
	嚢胞	—	—	—	—	—	10	11	10	11	6	
	血嚢胞	—	—	—	—	—	2	2			1	
子 宮	検査動物数	—	—	—	—	—	15	15	15	14	14	
	嚢胞状過形成	—	—	—	—	—	15	14	15	14	13	
子 宮 頸 部	検査動物数	—	—	—	—	—	14	15	15	14	14	
	急性炎症	—	—	—	—	—	6	5	5	5	3	
	線維化	—	—	—	—	—			1			
膈	検査動物数	—	—	—	—	—	15	15	15	14	14	
	急性炎症	—	—	—	—	—	5	5	8	5	5	

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)    ↑ ↓ : p<0.05    ♁ ♀ : p<0.01    空欄は「0」を示す



表 1-2 主要非腫瘍性病変【53週】 - 続き -

検査時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	7000	0	30	300	3000	7000
	剖検動物数		15	15	15	14	13	15	15	15	14	14
53週   続き	眼 球	検査動物数	15	15	15	14	13	15	15	15	14	14
		水晶体変性		1		1		2			1	3
		角膜髄質沈着	1	1				1				1
	ハゲ腺	検査動物数	15	15	15	14	13	15	15	15	14	14
		亜急性炎症	6	2	2	4	2	2	3	5	2	3
		過形成						1				1
	胸 腺	検査動物数	12	11	11	11	8	13	15	14	12	10
		細網細胞過形成				2		2	5	2	2	2
	骨 髄 (胸骨)	検査動物数	15	14	15	14	13	15	15	15	14	14
		骨髓球過形成	3	3	3	4	4	4	6	5	3	5
	皮 膚	検査動物数	4	2	2	1	2	2	3	0	1	3
		慢性進行性炎症	3	1	2	1	2	1	2			2
表皮肥厚		3	1	2	1	2	2	2			2	
潰瘍		3	1	2	1	2	1	2			2	

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-3 主要非腫瘍性病変【最終と殺】

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	7000	0	30	300	3000	7000
	剖検動物数		40	42	41	37	44	38	35	41	45	41
最終と殺	脳	検査動物数	40	42	41	37	43	38	35	41	45	41
		鉍質沈着	19	3	18	15	19	11	14	18	16	16
		血管性単核細胞浸潤				1	1	1	1			
	下垂体	検査動物数	40	42	41	37	44	36	35	41	44	41
		嚢胞	2	2		1	2					
		過形成						2	1			1
	副腎 (皮質)	検査動物数	40	42	41	37	44	38	35	41	45	41
		被膜下細胞過形成	26	24	26	16↓	31	38	33	41	44	37
		色素沈着	30	27	32	25	27	34	25↓	30	35	30
		鉍質沈着	3	2	2		1	2		3		
		肥大/過形成	7	7	5	2	5		1			1
		マイト沈着	2			1	3	1	1	1	1	2
	甲状腺	検査動物数	40	42	41	37	44	38	35	41	45	40
		マイト沈着	2			1	4	1	2	1	2	1
	肺	検査動物数	40	42	41	37	44	38	35	41	45	41
		Ⅱ型肺胞上皮過形成	3	4	2	3	4	1	6↑	3	4	1
		慢性炎症	7	4	3	6	6	10	4	5	5	5
		気管支/血管周囲 リンパ球浸潤	11	6	7	20	8	6	9	5	8	9
	心臓	検査動物数	40	42	41	37	44	38	35	41	45	41
		亜急性炎症		2	2	1		1			1	2
		多発性結節性動脈炎	1	1	3	3			1	2	3	1
		鉍質沈着	1	2	1							
	脾臓	検査動物数	40	42	41	37	44	38	35	41	45	41
		髓外造血亢進	3	2		4			2	2	1	1
		リンパ球過形成	2	1			1	3	2	2	1	3
		骨髓球過形成	1	3	1	4	3	1		6	2	4
線維化			1		2	4				1		
マイト沈着					1	2			1	1	1	

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)    ↑ ↓ : p<0.05    ⇕ : p<0.01    空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-3 主要非腫瘍性病変【最終と殺】—続き—

検査時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	7000	0	30	300	3000	7000
	剖検動物数		40	42	41	37	44	38	35	41	45	41
肝 臓	検査動物数		40	42	41	37	44	38	35	41	45	41
	好塩基性細胞巣		2	1	1		4					
	小葉中心性肝細胞腫大			2		1	1					
	肝細胞過形成						1					
	急性炎症						2					
	慢性炎症		21	20	27	17	22	31	27	32	27↓	24↓
	慢性進行性炎症		5	9	4	1	3	8	9	10	14	8
	凝固壊死			2	1		2	1		1	2	1
	単細胞壊死		2	3	4		4	1				1
	胆管好酸性腫大		1		1	1						2
	髓外造血亢進			4	1	1	1	1	1	3	1	3
マクロファージ沈着		2			1	2			1	1	2	
腎 臓	検査動物数		40	42	41	37	44	38	35	41	45	41
	嚢胞		19	19	13	16	19	20	14	14	20	15
	尿細管再生		32	33	32	32	33	15	13	17	22	16
	尿細管小結石		14	22	21	15	15	3	5	3	4	5
	慢性炎症		1					1	3	1	2	1
	腎症			2	2	3	2	2	2	5	4	1
	梗塞			3	3	6↑	4	3	6	4	7	4
	腎盂拡張			2	2	4↑	2					
	マクロファージ沈着		2	1	1	2	4	3	1	2	2	2
リンパ球浸潤		1	1	4	3	1				1		
胃 (腺胃)	検査動物数		40	42	41	37	44	38	35	41	45	41
	亜急性炎症		7	6	10	2	10	8	5	9	9	5
	過形成		11	9	10	6	12	12	10	14	16	10
回 腸	検査動物数		40	42	41	37	44	38	35	41	45	41
	マクロファージ沈着		5	1	3	3	6	2	3	2	3	1
盲 腸	検査動物数		39	42	41	37	44	38	35	41	45	41
	マクロファージ沈着		3			2	4			1	1	
腸間膜リンパ節	検査動物数		40	42	41	37	43	37	35	41	45	40
	化膿性炎		2	4	2	1	4	1				3
	急性出血		5	4	4	4	3	8	10	10	14	11
	マクロファージ沈着		3		1	1	4	2	2	2	2	
リンパ球過形成												

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

↑ ↓ : p<0.05

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-3 主要非腫瘍性病変【最終と殺】—続き—

検査時期	性別	雄					雌					
	投与量 (ppm)	0	30	300	3000	7000	0	30	300	3000	7000	
	剖検動物数	40	42	41	37	44	38	35	41	45	41	
最終と殺—続き—	精 巢	検査動物数	40	42	41	37	44	—	—	—	—	—
		間細胞過形成	31	37	34	27	32	—	—	—	—	—
		萎縮	4	4	4	2	7	—	—	—	—	—
		小結石/鉍質沈着	4	8	6	6	9	—	—	—	—	—
		脂肪沈着				1	3	—	—	—	—	—
	精 巢 上 体	検査動物数	40	42	41	37	44	—	—	—	—	—
		慢性炎症		2	1		3	—	—	—	—	—
		慢性進行性炎症					1	—	—	—	—	—
		小結石/鉍質沈着				1	5↑	—	—	—	—	—
	精 囊 腺	検査動物数	40	42	41	37	44	—	—	—	—	—
		拡張	5	10	6	4	3	—	—	—	—	—
		慢性炎症	1	1		2		—	—	—	—	—
	卵 巢	検査動物数	—	—	—	—	—	38	35	41	45	41
		嚢胞	—	—	—	—	—	29	25	24	37	28
		血嚢胞	—	—	—	—	—	7	6	6	4	6
	子 宮	検査動物数	—	—	—	—	—	38	35	41	45	41
		嚢胞状過形成	—	—	—	—	—	37	33	37	41	34↓
	子 宮 頸 部	検査動物数	—	—	—	—	—	38	34	41	44	39
		急性炎症	—	—	—	—	—	15	9	19	11	20
		線維化	—	—	—	—	—	2	3	1		4
腺	検査動物数	—	—	—	—	—	38	35	41	45	41	
	急性炎症	—	—	—	—	—	13	12	16	12	20	
眼 球	検査動物数	40	42	41	37	44	38	35	41	45	41	
	水晶体変性	1	2	4	3	1	4	4	6	6	8	
	角膜鉍質沈着	4	3	2	2	1	2	2	2	2	3	
ハタゲ腺	検査動物数	40	42	41	37	44	38	35	41	45	41	
	亜急性炎症	3	2		1	2					1	
	過形成	2	3			1				1		
胸 腺	検査動物数	32	30	35	30	37	31	31	31	32	22	
	細網細胞過形成	4	2	2	2	2	8	17↑	8	9	5	
骨 髄 (胸骨)	検査動物数	40	42	41	37	44	38	35	41	45	41	
	骨髓球過形成	11	16	8	10	9	8	4	8	8	11	
皮 膚	検査動物数	6	7	5	13	7	0	2	4	7	4	
	慢性進行性炎症	4	4	2	8	6		1	2	2	3	
	表皮肥厚	5	6	5	9	6		1	1	4	3	
	潰瘍	4	5	2	8	5		1	2	3	2	

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

↑ ↓ : p<0.05

空欄は「0」を示す

表 1-4 主要非腫瘍性病変【死亡・切迫と殺】

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	7000	0	30	300	3000	7000
	剖検動物数		10	8	9	14	8	12	15	9	6	10
死亡・切迫と殺 — 続き —	脳	検査動物数	10	8	9	14	8	12	15	9	6	10
		鉍質沈着	2	1	2	2	2	3	4	2		2
		血管性単核細胞浸潤									1	
	下垂体	検査動物数	10	7	8	14	8	11	15	9	5	9
		嚢胞	1									
		過形成								1		
	副腎 (皮質)	検査動物数	10	7	9	14	8	12	14	9	6	9
		被膜下細胞過形成	4	5	4	3	5	12	9↓	7	4	7
		色素沈着	5	5	5	6	5	6	8	5	4	3
		鉍質沈着		1		1						1
		肥大／過形成	2			1						
		アミロイド沈着	1		1		1	2	2			
	甲状腺	検査動物数	10	7	9	13	8	12	15	9	5	10
		アミロイド沈着	1		1		1	2	2			1
	肺	検査動物数	10	8	9	14	7	12	15	9	6	10
		Ⅱ型肺胞上皮過形成				1		1			2	
		慢性炎症		2	1			1	3	2	1	1
		気管支／血管周囲 リンパ球浸潤	1	1	2	1		1	2	1		
	心臓	検査動物数	10	8	9	14	7	12	15	9	6	10
		亜急性炎症	1	1					4	1		
多発性結節性動脈炎						1	1					
鉍質沈着			3		1	1		1	2		1	
脾臓	検査動物数	9	7	9	12	8	11	14	9	3	9	
	髓外造血亢進		1	2	1	2	3	2	5	1	2	
	リンパ球過形成									1		
	骨髓球過形成	4	4	4	2	3	2	3	2			
	アミロイド沈着			1		2	1					
肝臓	検査動物数	10	7	9	14	7	12	15	9	5	9	
	小葉中心性肝細胞 腫大					3						
	肝細胞過形成	1										
	慢性炎症	2	1	1		1	1		3	1	2	
	凝固壊死	2	1				1	1	1	2	1	
	単細胞壊死			1				1	2			
	髓外造血亢進	4	2	3	3	2	1	1	2			
	アミロイド沈着	1		1	1	1	1	1				

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

↑ ↓ : p<0.05

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-4 主要非腫瘍性病変【死亡・切迫と殺】—続き—

検査時期	性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	0	30	300	3000	7000	0	30	300	3000	7000
	剖検動物数	10	8	9	14	8	12	15	9	6	10
腎 臓	検査動物数	10	7	9	13	8	12	15	9	5	10
	嚢胞	1	3	4	4		5	5	4	1	2
	尿管再生	1	1	1		1				1	
	尿管小結石	2	2	1	1	2	5	3	0↓		0↓
	腎症			1	3		3	4	3		3
	梗塞	1		1	1	2	1				1
	腎盂拡張	1		1	2		1			1	
	アミロイド沈着	2	1	2	2	2	5	4	2		3
	リンパ球浸潤				1	1					
胃 (腺胃)	検査動物数	7	5	7	10	5	9	10	9	3	7
	亜急性炎症		1	1							
	過形成		1		1	1	2	2	1	1	
回 腸	検査動物数	3	3	5	5	4	2	3	5	2	4
	アミロイド沈着			1			2	1	1		
死亡・切迫と殺 —続き— 腸間膜 リンパ節	検査動物数	7	5	9	11	5	8	13	7	3	8
	化膿性炎						1			1	
	急性出血	2		2		1	2	3	1		1
	アミロイド沈着			1			2	1			
	リンパ球過形成										
精 巢	検査動物数	10	8	9	14	8	-	-	-	-	-
	間細胞過形成	1	1	2	2	3	-	-	-	-	-
	萎縮	1		1	1	1	-	-	-	-	-
	小結石/鉍質沈着	1	2	1		1	-	-	-	-	-
	アミロイド沈着	1		1		1	-	-	-	-	-
精 巢 上 体	検査動物数	10	8	9	14	8	-	-	-	-	-
	慢性進行性炎症	1					-	-	-	-	-
精囊腺	検査動物数	8	6	7	10	6	-	-	-	-	-
	拡張	2	1		2		-	-	-	-	-
	慢性炎症	1					-	-	-	-	-
卵 巢	検査動物数	-	-	-	-	-	12	15	9	5	10
	嚢胞	-	-	-	-	-	6	8	6	3	2
	血嚢胞	-	-	-	-	-	1	1			
子 宮	検査動物数	-	-	-	-	-	12	15	9	6	10
	嚢胞状過形成	-	-	-	-	-	9	9	8	3	7
子 宮 頸 部	検査動物数	-	-	-	-	-	11	13	6	6	9
	急性炎症	-	-	-	-	-				1	
	線維化	-	-	-	-	-		1		1	1

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

↑ ↓ : p<0.05

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-4 主要非腫瘍性病変【死亡・切迫と殺】—続き—

検査時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	7000	0	30	300	3000	7000
	剖検動物数		10	8	9	14	8	12	15	9	6	10
死亡・切迫と殺 —続き—	眼 球	検査動物数	8	5	8	8	5	7	14	8	3	8
		水晶体変性		1		2		2	1	3		2
		角膜鉾質沈着			1	1						1
	ハ-ダ-腺	検査動物数	10	8	9	13	8	12	15	9	5	9
		亜急性炎症	1		1	2	2	1	1			
		過形成	1		1							
	胸 腺	検査動物数	3	1	1	8	4	6	7	5	3	5
		細網細胞過形成						1				
	骨 髓 (胸骨)	検査動物数	9	7	9	14	7	12	14	9	4	8
		骨髓球過形成	7	4	6	5	5	6	4	4	1	2
	皮 膚	検査動物数	3	4	4	4	4	4	2	1	1	2
		慢性進行性炎症	1	4	4	3	3	2			1	
		表皮肥厚	1	4	3	3	2	2	1	1	1	1
		潰瘍	1	4	4	4	4	2	1		1	1

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-5 主要非腫瘍性病変【全動物】

検査時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	7000	0	30	300	3000	7000
	剖検動物数		75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
全動物	脳	検査動物数	75	75	75	75	74	75	75	75	74	75
		鈣質沈着	27	10	25	22	24	17	22	25	20	21
		囲管性単核細胞浸潤				1	1	1	2		1	
	下垂体	検査動物数	75	73	74	75	73	71	75	75	70	74
		嚢胞	3	2	3	1	3					
		過形成						2	1	1		1
	副腎 (皮質)	検査動物数	75	74	75	74	75	75	74	75	75	74
		被膜下細胞過形成	38	39	40	29	44	70	63	66	67	63
		色素沈着	50	47	53	44	47	52	49	55	53	44
		鈣質沈着	5	3	2	2	1	3	1	3		1
		肥大/過形成	10	8	6	6	6		1			1
		アミロイド沈着	3		1	1	4	3	3	1	1	2
	甲状腺	検査動物数	75	74	75	74	74	75	75	75	74	74
		アミロイド沈着	3		1	1	5	3	5	1	3	2
	肺	検査動物数	75	75	75	75	74	75	75	75	75	75
		II型肺胞上皮過形成	3	4	4	5	5	3	6	4	6	1
		慢性炎症	11	9	5	6	7	14	8	8	10	8
		気管支/血管周囲 リンパ球浸潤	12	7	10	5	9	9	12	9	10	10
	心臓	検査動物数	75	75	75	75	74	75	75	75	75	75
		亜急性炎症	2	3	3	1		1	5	1	1	3
		多発性結節性動脈炎	1	1	3	3	1	2	1	3	4	2
		鈣質沈着	1	5	1	1	1		1	2		1
	脾臓	検査動物数	74	74	75	73	75	74	74	75	72	74
		髓外造血亢進	4	3	2	5	2	3	4	7	2	3
リンパ球過形成		2	1			1	4	3	3	3	3	
骨髓球過形成		5	7	6	7	7	4	4	9	2	6	
線維化			1		2	5↑				1		
アミロイド沈着				1	1	4	1		1	1	1	

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

↑ ↓ : p<0.05

空欄は「0」を示す



表 1-5 主要非腫瘍性病変【全動物】 - 続き -

検査時期	性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	0	30	300	3000	7000	0	30	300	3000	7000
	剖検動物数	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
肝 臓	検査動物数	75	74	75	75	74	75	75	75	74	74
	好塩基性細胞巢	2	1	1		4					
	小葉中心性肝細胞腫大	3	3		3	6					1
	肝細胞過形成	2				1					
	急性炎症					2					
	慢性炎症	27	26	33	26	27	42	39	46	40	36
	慢性進行性炎症	7	15↑	7	7	7	16	20	23	27↑	17
	凝固壊死	2	4	1		2	2	1	3	4	3
	単細胞壊死	2	3	5		4	1	2	2		1
	胆管好酸性腫大	2		1	1						2
	髓外造血亢進	4	6	4	4	4	3	2	6	1	5
アミロイド沈着	3		1	2	3	1	2	1	1	2	
腎 臓	検査動物数	75	74	75	74	75	75	75	75	74	75
	嚢胞	24	27	20	25	22	33	21↓	18↓	27	19↓
	尿細管再生	41	47	43	48	46	24	29	28	32	22
	尿細管小結石	20	31↑	28	21	22	9	10	4	6	6
	慢性炎症	4	4	1	2		2	4	1	2	1
	腎症		2	3	6↑	3	5	6	9	4	5
	梗塞	1	3	4	7↑	6	4	6	4	7	5
	腎盂拡張	1	2	3	8↑	3	1			1	
	アミロイド沈着	4	2	3	4	7	8	6	5	4	5
リンパ球浸潤	3	3	9	11↑	4	2	4	1	3		
胃 (腺胃)	検査動物数	72	72	73	71	72	72	70	75	71	72
	亜急性炎症	9	10	14	5	11	9	12	12	11	7
	過形成	14	15	15	10	15	16	20	19	19	13
回 腸	検査動物数	67	70	71	66	71	65	63	71	71	69
	アミロイド沈着	5	1	4	3	6	4	5	5	5	2
盲 腸	検査動物数	67	70	71	67	68	64	62	71	71	69
	アミロイド沈着	3			2	4		1	1	1	
腸間膜リンパ節	検査動物数	72	72	75	72	71	70	72	73	72	72
	化膿性炎	3	7	3	2	5	4	2	1	1	4
	急性出血	8	4	7	4	6	13	13	12	16	16
	アミロイド沈着	3		2	1	4	4	3	2	4	
	リンパ球過形成	1	3	2	4	2	2	1	1	3	3

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

↑ ↓ : p<0.05

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-5 主要非腫瘍性病変【全動物】—続き—

検査時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	7000	0	30	300	3000	7000
	剖検動物数		75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
精 巢	検査動物数		75	75	75	75	75	—	—	—	—	—
	間細胞過形成		41	50	48	39	48	—	—	—	—	—
	萎縮		6	4	5	4	9	—	—	—	—	—
	小結石/鉍質沈着		5	10	9	7	12	—	—	—	—	—
	アミド沈着		1	—	1	1	4	—	—	—	—	—
精 巢 上 体	検査動物数		75	75	75	75	75	—	—	—	—	—
	慢性炎症		—	2	1	1	3	—	—	—	—	—
	慢性進行性炎症		1	—	—	—	1	—	—	—	—	—
	小結石/鉍質沈着		—	—	—	1	5↑	—	—	—	—	—
精囊腺	検査動物数		73	73	72	71	73	—	—	—	—	—
	拡張		7	11	7	7	3	—	—	—	—	—
	慢性炎症		3	1	1	2	1	—	—	—	—	—
卵 巢	検査動物数		—	—	—	—	—	75	75	75	74	75
	嚢胞		—	—	—	—	—	51	48	42	55	39↓
	血嚢胞		—	—	—	—	—	10	9	8	4	8
子 宮	検査動物数		—	—	—	—	—	75	75	75	75	75
	嚢胞状過形成		—	—	—	—	—	69	63	67	63	61↓
子 宮 頸 部	検査動物数		—	—	—	—	—	72	72	72	74	72
	急性炎症		—	—	—	—	—	21	16	27	17	25
	線維化		—	—	—	—	—	2	4	2	1	5
膺	検査動物数		—	—	—	—	—	74	74	75	74	74
	急性炎症		—	—	—	—	—	18	19	25	17	28
眼 球	検査動物数		73	72	74	69	72	70	74	74	72	73
	水晶体変性		1	4	4	6↑	1	8	6	9	8	13
	角膜鉍質沈着		5	4	3	3	1	3	2	2	2	5
ハ-タ-腺	検査動物数		75	75	75	74	75	75	75	75	74	74
	亜急性炎症		12	5	4	10	8	5	6	9	7	6
	過形成		3	3	1	—	1	1	—	—	1	1
胸 腺	検査動物数		57	52	57	58	57	60	63	60	55	47
	細網細胞過形成		4	2	2	4	2	11	22↑	10	11	7
骨 髄 (胸骨)	検査動物数		74	73	75	75	74	75	74	75	73	73
	骨髓球過形成		25	26	22	23	23	20	20	19	16	20
皮 膚	検査動物数		16	15	13	19	14	6	9	6	9	9
	慢性進行性炎症		11	10	10	13	12	3	4	3	3	5
	表皮肥厚		12	12	12	14	11	4	5	3	5	6
	潰瘍		11	10	10	14	12	3	5	3	4	5

Fisherの直接確率検定 (申請者が実施)

↑ ↓ : p<0.05

空欄は「0」を示す

表 2-1 腫瘍性病変【27 週】

検査時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	7000	0	30	300	3000	7000
	剖検動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
27 週	肺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		B 細気管支・肺胞腺腫				1						
	ハダ腺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		B 腺腫	1		1	1						
	造血系	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		M 顆粒球性白血病				1						

M：悪性 B：良性 Fisher の直接確率検定（申請者が実施） 空欄は「0」を示す

表 2-2 腫瘍性病変【53 週】

検査時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	7000	0	30	300	3000	7000
	剖検動物数		15	15	15	14	13	15	15	15	14	14
53 週	副腎 (皮質)	検査動物数	15	15	15	13	13	15	15	15	14	14
		M 癌										1
	甲状腺	検査動物数	15	15	15	14	12	15	15	15	14	14
		M 濾胞細胞癌								1		
	上皮小体	検査動物数	13	11	10	14	10	13	10	13	11	11
		B 腺腫								1		
	肺	検査動物数	15	15	15	14	13	15	15	15	14	14
		B 細気管支・肺胞腺腫	1	2	2			2	1	1		
		M 細気管支・肺胞癌	1									
	肝臓	検査動物数	15	15	15	14	13	15	15	15	14	14
		B 肝細胞腺腫	1			1						
	ハダ腺	検査動物数	15	15	15	14	13	15	15	15	14	14
		B 腺腫	1	1	1			1				
	造血系	検査動物数	15	15	15	14	13	15	15	15	14	14
		M 悪性リンパ腫 (リンパ球性)			1			1	1	1	2	
	外耳道皮脂腺	検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
M 扁平上皮癌					1							

M：悪性 B：良性 Fisher の直接確率検定（申請者が実施） 空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 2-3 腫瘍性病変【最終と殺】

検査時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	7000	0	30	300	3000	7000
	剖検動物数		40	42	41	37	44	38	35	41	45	41
下垂体	検査動物数		40	42	41	37	44	36	35	41	44	41
	B	腺腫										1
副 腎	検査動物数		40	42	41	37	44	38	35	41	45	41
	B	腺腫				2						
甲状腺	検査動物数		40	42	41	37	44	38	35	41	45	40
	B	濾胞細胞腺腫	1							1		
肺	検査動物数		40	42	41	37	44	38	35	41	45	41
	B	細気管支・肺胞腺腫	6	6	5	4	6	2	2	3	6	2
	M	細気管支・肺胞癌	3	4	5	4	6	3	5	1	3	2
脾 臓	検査動物数		40	42	41	37	44	38	35	41	45	41
	M	血管肉腫	1		1							
肝 臓	検査動物数		40	42	41	37	44	38	35	41	45	41
	B	肝細胞腺腫	3	7	5	4	2	1	1	1		
	M	肝細胞癌		3	3	1	2					
	M	血管肉腫	1		1	3				1	1	
胃 (前胃)	検査動物数		40	42	41	37	44	38	35	41	45	41
	B	扁平上皮乳頭腫		1								
腸間膜リンパ節	検査動物数		40	42	41	37	43	37	35	41	45	40
	M	血管肉腫			1							
精 巢	検査動物数		40	42	41	37	44	-	-	-	-	-
	B	セトリ細胞腫		1				-	-	-	-	-
	M	悪性間細胞腫	1					-	-	-	-	-
膀 胱	検査動物数		40	42	40	37	44	38	34	40	45	41
	M	移行上皮癌						1				
卵 巢	検査動物数		-	-	-	-	-	38	35	41	45	41
	B	嚢胞状腺腫	-	-	-	-	-	1		2	2	2
	M	平滑筋肉腫	-	-	-	-	-			1		
子 宮	検査動物数		-	-	-	-	-	38	35	41	45	41
	B	子宮内膜間質ポリープ	-	-	-	-	-		1	1		
	M	血管肉腫	-	-	-	-	-			2		
	M	平滑筋肉腫	-	-	-	-	-				1	
	M	癌肉腫	-	-	-	-	-				1	
子 宮 頸 部	検査動物数		-	-	-	-	-	38	34	41	44	39
	M	平滑筋肉腫	-	-	-	-	-	2	1	1	1	1

M: 悪性 B: 良性

Fisherの直接確率検定(申請者が実施)

空欄は「0」を示す

表 2-3 腫瘍性病変【最終と殺】－続き－

検査時期	性別		雄					雌						
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	7000	0	30	300	3000	7000		
	剖検動物数		40	42	41	37	44	38	35	41	45	41		
最終と殺 ―続き―	ハタゲ腺	検査動物数		40	42	41	37	44	38	35	41	45	41	
		B	腺腫	2	5	1	3	3	1	2	4	1	1	
		M	癌			1					1			
	乳腺	検査動物数		0	0	0	0	0	38	35	41	45	41	
		M	癌										1	
	造血器	検査動物数		40	42	41	37	44	38	35	41	45	41	
		M	悪性リンパ腫	リンパ球性	1		1			2	3	6	1	3
				混合型						2	3	1	3	2
		M	顆粒球性白血病				1							
		M	組織球性肉腫							1	2	1	2	
	M	肥胖細胞腫		1										
	陰茎	検査動物数		0	0	1	0	1	—	—	—	—	—	
		M	肉腫			1								
	皮下	検査動物数		0	1	2	1	0	0	0	2	1	0	
		M	肉腫									1		
M		腺癌		1										

M：悪性 B：良性

Fisher の直接確率検定（申請者が実施）

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 2-4 腫瘍性病変【死亡・切迫と殺】

検査時期	性 別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	7000	0	30	300	3000	7000	
	剖検動物数		10	8	9	14	8	12	15	9	6	10	
死亡・切迫と殺	副 腎 (皮質)	検査動物数		10	7	9	14	8	12	14	9	6	9
		M	骨肉腫				1						
	肺	検査動物数		10	8	9	14	7	12	15	9	6	10
		B	細気管支・肺胞腺腫			1	1		3				1
		M	細気管支・肺胞癌	2			2		1	1			1
	肝 臓	検査動物数		10	7	9	14	7	12	15	9	5	9
		B	肝細胞腺腫							1			
		M	肝細胞癌	1	1								
	十 二 指 腸	検査動物数		6	3	5	7	2	3	4	5	2	5
		M	肉腫								1		
	睪 臓	検査動物数		9	7	9	14	7	11	15	9	4	9
		B	島細胞腺腫							1			
	卵 巢	検査動物数		—	—	—	—	—	12	15	9	5	10
		B	嚢胞状腺腫	—	—	—	—	—		1			
	子 宮	検査動物数		—	—	—	—	—	12	15	9	6	10
		B	子宮内膜間質ポリープ	—	—	—	—	—					2
		M	血管肉腫	—	—	—	—	—	1				
		M	平滑筋肉腫	—	—	—	—	—	1				
	ハ-ダ- 腺	検査動物数		10	8	9	13	8	12	15	9	5	9
		B	腺腫					1	1				
乳 腺	検査動物数		0	0	0	0	0	11	13	7	5	7	
	M	線維肉腫						1					
造 血 系	検査動物数		10	8	9	14	8	12	15	9	6	10	
	M	悪性リンパ腫	リンパ球性		1		1		2	2	3		2
			混合型	1			1		1	2			1
			未分類							1			
	M	顆粒球性白血病				1							
M	組織球性肉腫	1	1	1		1	3	2	1	1	1		
皮 下	検査動物数		3	1	1	1	2	3	3	2	1	2	
	M	肉腫			1								
骨格筋	検査動物数		1	0	0	1	0	1	0	1	0	1	
	M	骨肉腫				1							

M : 悪性 B : 良性

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

空欄は「0」を示す

表 2-5 腫瘍性病変【全動物】

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	7000	0	30	300	3000	7000
	剖検動物数		75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
全動物	下垂体	検査動物数	75	73	74	75	73	71	75	75	70	74
		B 腺腫										1
	副腎 (皮質)	検査動物数	75	74	75	74	75	75	74	75	75	74
		B 腺腫				2						
		M 痛										1
		M 骨肉腫				1						
	甲状腺	検査動物数	75	74	75	74	74	75	75	75	74	74
		B 濾胞細胞腺腫	1							1		
		M 濾胞細胞癌								1		
	上皮小体	検査動物数	67	59	62	66	64	66	63	61	65	64
		B 腺腫								1		
	肺	検査動物数	75	75	75	75	74	75	75	75	75	75
		B 細気管支・肺胞腺腫	7	8	8	6	6	7	3	4	6	3
		M 細気管支・肺胞癌	6	4	5	6	6	4	6	1	3	3
	脾臓	検査動物数	74	74	75	73	75	74	74	75	72	74
		M 血管肉腫	1		1							
	肝臓	検査動物数	75	74	75	75	74	75	75	75	74	74
		B 肝細胞腺腫	4	7	5	5	2	1	2	1		
		M 肝細胞癌	1	4	3	1	2					
		M 血管肉腫	1		1	3				1	1	
胃 (前胃)	検査動物数	74	74	75	74	74	74	75	75	73	74	
	B 扁平上皮乳頭腫		1									
十二指腸	検査動物数	71	70	71	68	69	66	64	71	70	70	
	M 肉腫								1			
膵臓	検査動物数	74	74	75	75	74	74	75	75	73	74	
	B 島細胞腺腫							1				
腸間膜リンパ節	検査動物数	72	72	75	72	71	70	72	73	72	72	
	M 血管肉腫			1								
精巣	検査動物数	75	75	75	75	75	-	-	-	-	-	
	B セルリ細胞腫		1				-	-	-	-	-	
	M 悪性間細胞腫	1					-	-	-	-	-	
膀胱	検査動物数	74	73	73	73	74	71	71	72	73	72	
	M 移行上皮癌						1					

M: 悪性 B: 良性

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 2-5 腫瘍性病変【全動物】—続き—

検査時期	性 別		雄					雌						
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	7000	0	30	300	3000	7000		
	剖検動物数		75	75	75	75	75	75	75	75	75	75		
全動物 —続き—	卵 巢	検査動物数		—	—	—	—	—	75	75	75	74	75	
		B	嚢胞状腺腫	—	—	—	—	—	1	1	2	2	2	
		M	平滑筋肉腫	—	—	—	—	—			1			
	子 宮	検査動物数		—	—	—	—	—	75	75	75	75	75	
		B	子宮内膜間質 ポリープ	—	—	—	—	—		1	1		2	
		M	血管肉腫	—	—	—	—	—	1		2			
		M	平滑筋肉腫	—	—	—	—	—	1			1		
		M	癌肉腫	—	—	—	—	—				1		
	子 宮 頸 部	検査動物数		—	—	—	—	—	72	72	72	74	72	
		M	平滑筋肉腫	—	—	—	—	—	2	1	1	1	1	
	ハ-タ- 腺	検査動物数		75	75	75	74	75	75	75	75	74	74	
		B	腺腫	4	6	3	4	4	3	2	4	1	1	
	乳 腺	検査動物数		0	0	0	0	0	68	65	70	71	65	
		M	線維肉腫						1					
		M	癌										1	
	造 器 血 系	検査動物数		75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	
		M	悪性 リンパ腫	リンパ球性	1	1	2	1		5	6	10	3	5
				混合型	1			1		3	5	1	3	3
				未分類							1			
		M	顆粒球性白血病			1	2							
M	組織球性肉腫	1	1	1		1	3	3	3	2	3			
M	肥胖細胞腫	1												
外耳道 皮脂腺	検査動物数		1	0	0	2	0	0	0	0	0	0		
	M	扁平上皮癌				1								
陰 茎	検査動物数		2	1	1	2	3	—	—	—	—	—		
	M	肉腫			1									
皮 下	検査動物数		3	2	3	2	2	3	3	4	2	2		
	M	肉腫			1						1			
	M	腺癌		1										
骨格筋	検査動物数		1	0	0	1	0	1	0	2	0	1		
	M	骨肉腫				1								

M：悪性 B：良性

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

空欄は「0」を示す



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 2-6 腫瘍性病変【合計】

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	7000	0	30	300	3000	7000
	剖検動物数		75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
合計 (発癌群)	剖検動物数		50	50	50	51	52	50	50	50	51	51
	腫瘍数	良性	12	20	12	14	12	9	9	12	9	9
		悪性	13	11	17	15	9	20	21	21	14	16
	腫瘍総数		25	31	29	29	21	29	30	33	23	24
	腫瘍動物数		20	24	20	22	15	21	23	24	18	20
合計 (全動物)	剖検動物数		75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
	腫瘍数	良性	16	23	16	17	12	12	10	14	9	9
		悪性	14	11	18	17	9	21	22	23	16	17
	腫瘍総数		30	34	33	34	21	33	32	37	25	26
	腫瘍動物数		25	27	25	27	15	24	24	27	20	21

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

表 3-1 腫瘍性病変【総括表：雄】

臓器名	腫瘍名	性別		雄																																
		投与量 (ppm)		0			30			300			3000			7000																				
		良・悪性	動物数	中間と殺 27週	中間と殺 53週	死亡・切迫と殺	最終と殺	発癌群計	全動物	中間と殺 27週	中間と殺 53週	死亡・切迫と殺	最終と殺	発癌群計	全動物	中間と殺 27週	中間と殺 53週	死亡・切迫と殺	最終と殺	発癌群計	全動物															
副腎 (皮質)	腺腫	動物数	10	15	10	15	8	42	50	75	10	15	10	15	9	41	50	75	10	15	10	14	14	37	51	75	10	13	8	44	52	75				
		検査動物数	10	15	10	15	7	42	49	74	10	15	10	15	9	41	50	75	10	15	10	14	14	37	51	74	10	13	8	44	52	75				
		B																																		
M																																				
甲状腺	濾胞細胞腺腫	動物数	10	15	10	15	7	42	49	74	10	15	10	15	9	41	50	75	10	15	10	14	13	37	50	74	10	12	8	44	52	74				
		検査動物数	10	15	10	15	8	42	50	75	10	15	10	15	9	41	50	75	10	15	10	14	14	37	51	75	10	13	7	44	51	74				
		B																																		
M																																				
肺	細気管支・肺胞 腫瘍	動物数	10	15	10	15	2	6	6	8	10	15	10	15	2	5	6	8	10	15	10	14	14	1	4	5	6	10	13	7	44	51	74			
		検査動物数	10	15	10	15	7	42	49	74	10	15	10	15	9	41	50	75	10	15	10	14	12	37	49	73	10	13	8	44	52	75				
		B																																		
M																																				
脾臓	血管肉腫	動物数	10	15	10	15	1	1	1	1	10	15	10	15	1	1	1	1	10	15	10	14	14	1	1	1	1	10	13	8	44	52	75			
		検査動物数	10	15	10	15	7	42	49	74	10	15	10	15	9	41	50	75	10	15	10	14	14	14	37	51	75	10	13	7	44	51	74			
		B																																		
M																																				
肝臓	肝細胞腺腫	動物数	10	15	10	15	7	42	49	74	10	15	10	15	7	42	49	74	10	15	10	14	14	1	4	4	5	10	13	7	44	51	74			
		検査動物数	10	15	10	15	7	42	49	74	10	15	10	15	9	41	50	75	10	15	10	14	14	1	4	4	5	10	13	7	44	51	74			
		B																																		
M																																				
胃 (前胃)	扁平上皮乳頭腫	動物数	10	15	10	15	7	42	49	74	10	15	10	15	7	42	49	74	10	15	10	14	13	37	50	74	10	13	7	44	51	74				
		検査動物数	10	15	10	15	5	42	47	72	10	15	10	15	9	41	50	75	10	15	10	14	14	11	37	48	72	10	13	5	43	48	71			
		B																																		
M																																				
腸間膜 小腸	血管肉腫	動物数	10	15	10	15	8	42	50	75	10	15	10	15	8	42	50	75	10	15	10	14	14	1	1	1	1	10	13	8	44	52	75			
		検査動物数	10	15	10	15	8	42	50	75	10	15	10	15	9	41	50	75	10	15	10	14	14	14	37	51	75	10	13	8	44	52	75			
		B																																		
M																																				
精巣	悪性間細胞腫	動物数	10	15	10	15	1	1	1	1	10	15	10	15	1	1	1	1	10	15	10	14	14	1	1	1	1	10	13	8	44	52	75			
		検査動物数	10	15	10	15	8	42	50	75	10	15	10	15	9	41	50	75	10	15	10	14	14	14	37	51	75	10	13	8	44	52	75			
		B																																		
M																																				

空欄は「0」を示す

Fisherの直接確率検定(申請者が実施)

M:悪性 B:良性



表 3-2 腫瘍性病変【総括表：雌】

臓器名	性 別	種 別																																	
		投与量 (ppm)			0			30			300			3000			7000																		
		良・悪性	腫瘍名	検動物数	中間と殺	死亡・切迫と殺	最終と殺	発癌群計	全動物	中間と殺	死亡・切迫と殺	最終と殺	発癌群計	全動物	中間と殺	死亡・切迫と殺	最終と殺	発癌群計	全動物	中間と殺	死亡・切迫と殺	最終と殺	発癌群計												
下垂体		動物数		10	15	12	38	50	75	10	15	15	35	50	75	10	15	9	41	50	75	10	14	6	45	51	75	10	14	10	41	51	75		
		検査動物数		10	14	11	36	47	71	10	14	15	35	50	75	10	15	9	41	50	75	10	14	12	5	44	49	70	10	14	9	41	50	74	
副腎 (皮質)		B 腺腫																																	
		検査動物数		10	15	12	38	50	75	10	15	14	35	49	74	10	15	9	41	50	75	10	14	6	45	51	75	10	14	9	41	50	74		
甲状腺		M 癌																																	
		検査動物数		10	15	12	38	50	75	10	15	15	35	50	75	10	15	9	41	50	75	10	14	5	45	50	74	10	14	10	40	50	74		
上皮小体		B 濾胞細胞腺腫																																	
		検査動物数		7	13	12	34	46	66	8	10	12	33	45	63	8	13	6	34	50	61	10	11	5	39	44	65	8	11	7	38	45	64		
肺		M 濾胞細胞癌																																	
		検査動物数		10	15	12	38	50	75	10	15	15	35	50	75	10	15	9	41	50	75	10	14	6	45	51	75	10	14	10	41	51	75		
肺		B 細気管支・肺胞腺腫																																	
		検査動物数		2	3	2	5	7	1	1	1	2	2	3	4	1	1	3	3	4	1	1	1	1	1	6	6	6	1	2	3	3			
肝臓		M 細気管支・肺胞癌																																	
		検査動物数		10	15	12	38	50	75	10	15	15	35	50	75	10	15	9	41	50	75	10	14	5	45	50	74	10	14	9	41	50	74		
十二指腸		B 肝細胞腺腫																																	
		検査動物数		10	15	12	38	41	66	10	15	4	35	39	64	10	15	3	41	46	71	10	13	2	45	47	70	10	14	5	41	46	70		
膀胱		M 肉腫																																	
		検査動物数		10	15	11	38	49	74	10	15	15	35	50	75	10	15	9	41	50	75	10	14	4	45	49	73	10	14	9	41	50	74		
膀胱		B 癌細胞腺腫																																	
		検査動物数		10	15	8	38	46	71	10	15	12	34	46	71	10	15	7	40	47	72	10	14	4	45	49	73	10	14	7	41	48	72		
膀胱		M 移行上皮癌																																	
		検査動物数		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	

空欄は「0」を示す

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

M: 悪性 B: 良性

表 3-2 腫瘍性病変【総括表：雌】— 続き —

臓器名	投与量 (ppm)	雌																												
		0			30			300			3000			7000																
		中間と殺 27週	中間と殺 53週	全動物	中間と殺 27週	中間と殺 53週	全動物	中間と殺 27週	中間と殺 53週	全動物	中間と殺 27週	中間と殺 53週	全動物	中間と殺 27週	中間と殺 53週	全動物														
		死亡・切迫と殺	最終と殺	発癌群計	死亡・切迫と殺	最終と殺	発癌群計	死亡・切迫と殺	最終と殺	発癌群計	死亡・切迫と殺	最終と殺	発癌群計	死亡・切迫と殺	最終と殺	発癌群計														
卵巣		10	12	38	50	75	10	15	15	35	50	75	10	14	14	45	51	75	10	14	14	41	41	51	75					
		10	12	38	50	75	10	15	15	35	50	75	10	14	14	45	50	74	10	14	14	41	41	51	75					
			1	1	1	1			1	1	1	1				2	2	2				2	2	2	2					
		10	12	38	50	75	10	15	15	35	50	75	10	14	14	45	51	75	10	14	14	41	41	51	75					
									1	1	1	1										2			2					
			1	1	1	1										1	1	1												
			1	1	1	1										1	1	1												
		9	14	38	49	72	10	15	13	34	47	72	10	15	6	41	47	72	10	14	10	14	9	39	48	72				
				2	2	2				1	1	1				1	1	1						1	1	1				
		10	15	38	50	75	10	15	15	35	50	75	10	14	5	45	50	74	10	14	10	14	9	41	50	74				
			1	1	2	3				2	2	2				4	4	4						1	1	1				
																1	1	1												
		9	10	38	49	68	6	11	13	35	48	65	10	12	7	41	48	70	10	11	5	45	50	71	9	8	7	41	48	65
			1	1	1	1																								
		10	15	38	50	75	10	15	15	35	50	75	10	14	6	45	51	75	10	14	10	14	10	41	51	75				
			1	2	4	5		1	2	3	5	6		1	3	6	9	10		2			2	3	5	5				
			1	2	3	3		2	3	5	5	5				1	1	1					1	2	3	3				
								1	1	1	1	1																		
			3	3	3	3		2	1	3	3	3				1	2	3					1	2	3	3				
		0	0	3	0	3	0	0	3	0	3	3	0	0	0	2	2	4	4	0	0	0	0	2	2	0	2			
																1	1	1												

Fisherの直接確率検定 (申請者が実施) 空欄は「0」を示す

M: 悪性 B: 良性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

付録 : 本試験の52週で実施した、MHV 抗体価測定において、検査した全動物が抗体陽性を示し、MHV 感染が証明された。  
しかし、以下に示す如く、背景データと比較してその生存性、肝臓重量は同等であった。

本試験及び背景データにおける生存率

用量 ppm 週	雄						雌						
	0	30	300	3000	7000	背景 データ	0	30	300	3000	7000	背景 データ	
1													
4				98.7									
8				98.7									99.4
12				97.3									99.4
16				97.3		99.2							98.3
20				96.0		99.2							98.3
24				96.0		99.2							98.3
28				95.4		96.7							96.6
32				95.3		96.7					98.5		95.7
36	98.5		98.5	95.2		96.7		98.5		96.9	96.9		95.7
40	98.5		96.9	93.7		94.2		98.5		96.9	96.9		95.7
44	98.5		96.9	93.7		93.3		98.5	98.5	96.9	95.4		94.8
48	98.5		96.9	92.1		93.3		98.5	96.9	96.9	95.4		94.8
52	98.5	96.9	96.9	90.4	93.8	91.7		95.3	96.9	95.4	95.4		93.1
56	96.0	96.0	96.0	87.8	92.3	89.1		94.0	94.0	92.2	92.2		90.6
60	90.0	96.0	92.0	87.8	92.3	88.2	98.0	88.0	92.0	92.2	92.2		86.8
64	86.0	94.0	88.0	85.7	90.4	88.2	94.0	86.0	86.0	92.2	92.2		86.8
68	84.0	92.0	86.0	85.7	90.4	86.2	88.0	86.0	86.0	92.2	90.2		85.9
72	82.0	92.0	86.0	81.6	88.5	86.2	86.0	82.0	86.0	90.2	86.3		81.1
76	80.0	84.0	82.0	75.5	86.5	84.4	76.0	74.0	86.0	90.2	84.3		77.4
78	80.0	84.0	82.0	75.5	86.5	84.3	76.0	70.0	82.0	88.2	82.4		76.9

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

空欄は「100」を示す

申請者注) 原報告書表 2 より抜粋

背景データは原報告書表 14 より抜粋

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

最終解剖 (78 週時) における肝臓重量

単位：g

性別	雄					雌				
	0	30	300	3000	7000	0	30	300	3000	7000
投与量 (ppm)	0	30	300	3000	7000	0	30	300	3000	7000
剖検動物数	40	42	41	37	44	38	35	41	45	41
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓重量(平均)	1.55	1.65	1.70	1.63	1.72	1.44	1.53	1.50	1.43	1.58
SD	0.14	0.15	0.26	0.17	0.18	0.10	0.24	0.44	0.20	0.44

申請者注) 原報告書表 10C より抜粋

背景データ

単位：g

試験名	雄		雌	
	平均	SD	平均	SD
10D	1.646055	0.228962	1.467259	0.195558
20D	1.518279	0.205190	1.498770	0.340779
70D	1.466589	0.158730	1.501644	0.300037
110D	1.540734	0.314632	1.505523	0.319923
260D	1.535229	0.173587	1.524649	0.194835
試験の平均	1.5413772	0.216220	1.499569	0.216226

申請者注) 背景データは原報告書表 14 より抜粋