

(11) 1年間反復経口投与毒性および発がん性

1) イヌにおける1年間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T-28)

試験機関: Ciba-Geigy Corp. (米国)

報告書作成年: 1989年 [GLP対応]

検体の純度: %

試験動物: ビーグル犬、開始時5~6か月齢

開始時体重; 雄 5200~8700g、雌 4800~7500g

対照群および最高投与(1000ppm)群では1群雌雄各10匹、その他の群では1群雌雄8匹とした。投与開始後13週時および試験終了時(52週時)に各群の雌雄各4匹を剖検した。また、投与終了時(52週時)に対照群と最高投与量群よりそれぞれ雌雄各2匹を選び4週間の回復試験に供した。

試験期間: 12か月 (1986年11月19日~1987年11月19日)

回復試験 (1987年11月18日~1987年12月17日)

投与方法: 検体を0、100、300および1000ppmの濃度で飼料中に混和し、投与飼料は1匹あたり1日約400gの定量を12か月にわたって摂食させた。

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

また、詳細な身体検査(排泄物/分泌物、被毛の状態、態度、体温、心拍数、胸部聴診、腹部触診、聴覚検査)を投与開始前、投与開始後14週、26週および40週時ならびに投与終了時(52週時)に全動物を対象として、また、回復試験終了時に回復試験用動物を対象として実施した。

死亡例は全く認められなかった。

皮膚炎、扁桃炎/咽頭炎、リンパ節の腫大、体温上昇などが認められたが、用量相関のない変化であり、一般状態に投与の影響はみられなかった。

体重変化; 投与開始前および投与後の最初の13週間は毎週、その後は1か月間隔で全生存動物を対象として体重を測定した。

1000ppm群の雄では投与後1週、および2週時、同群雌で投与後1週時の体重増加率が有意に低く(表1)、投与による影響と考えられた。

100ppmおよび300ppm投与群の雌雄では投与の影響はみられなかった。

表1 体重増加率 (%)

投与量 (ppm)	雄				雌				
	0	100	300	1000	0	100	300	1000	
投与期間	1週	1.862	3.091	2.706	-2.760↓↓	2.192	2.639	0.867	-1.695↓↓
	2週	5.442	7.439	7.362	-0.049↓	5.315	5.907	5.564	1.766
	3週	7.741	12.00	11.422	3.451	8.579	9.288	8.276	4.547
	4週	9.933	15.578	14.893	6.521	10.842	12.841	9.823	6.616
	5週	12.884	18.470	17.277	8.683	12.681	14.858	11.138	7.583
	6週	14.826	21.248	21.250	12.134	15.059	17.820	14.382	10.925
	7週	16.226	22.678	23.169	14.712	17.641	19.034	17.140	13.280
	13週	26.614	34.333	34.433	25.735	27.591	28.288	25.570	23.258
	28週	31.106	35.978	34.972	28.287	28.581	36.248	30.489	27.725
回復期間	52週	41.809	46.537	42.420	36.921	36.315	41.986	37.551	32.170
	53週	42.581	—	—	33.478	23.913	—	—	43.667
	56週	45.806	—	—	42.308	25.362	—	—	53.250

統計 Dunnett 検定、↓:p<0.05, ↓↓:p<0.01

—:該当せず

摂餌量; 投与開始前、投与開始後の最初の13週間は毎週、その後は1か月間隔で全生存動物を対象として摂餌量を測定した。

1000ppm 群雌雄では第1週の摂餌量は有意な低値を示した。1000ppm 群の雄では試験期間を通して摂餌量の低下傾向が認められた(表2)。これらの変化は投与の影響と考えられた。雌の1000ppm 投与群の2週以降の摂餌量は、低下あるいは増加を示し、検体投与による明らかな影響とは考えられなかった。

100ppm および300ppm 投与群の雌雄では、摂餌量に投与に関連した変化は認められなかった。

表2 摂餌量

投与量 (ppm)	雄				雌				
	0	100	300	1000	0	100	300	1000	
投与期間	1週	100	100	95	62↓↓	100	99	101	85↓↓
	2週	100	100	100	81	100	106	106	103↑
	3週	100	97	95	86	100	105	102	104↑
	4週	100	92	97	81↓	100	100	98	98↓↓
	6週	100	98	101	88	100	95	96	101↑
	7週	100	94	97	85	100	97	92	94↓↓
	11週	100	96	93	83↓	100	96	93	94↓↓
	12週	100	95	94	83↓	100	100	96	90↓↓
	13週	100	94	92	83↓	100	98	93	107
	16週	100	104	83	87	100	102	105	108
	28週	100	98	87	76↓	100	100	95	97
	36週	100	102	89	82	100	105	96	91↓
	40週	100	99	80	84	100	112	103	90↓
52週	100	101	87	83	100	103	86	98	
回復期間	53週	100	—	—	102	100	—	—	137
	56週	100	—	—	106	100	—	—	127

統計 Dunnett 検定、↓:p<0.05, ↓↓:p<0.01

—:該当せず

検体摂取量；摂餌量および投与濃度から算出した1日当りの平均検体摂取量は下表のとおりであった。

投与量 (ppm)		100	300	1000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	3.5	9.7	32.7
	雌	3.6	9.7	33.0

眼科学的検査；投与開始前、投与開始後12週および27週時、ならびに投与終了時（52週時）に、間接検眼鏡を用いて、全生存動物を対象として眼科学的検査を行った。検体投与に関連した変化は全く認められなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与開始後約13週、26週および40週時ならびに投与終了時（52週時）に全生存動物を対象として、また、回復試験終了時（56週時）に回復試験動物を対象として血液学的検査を行った。

検査には頸静脈血を用い、検査項目は次のとおりであった；ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、白血球百分率、血小板数、全血凝固時間、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、網状赤血球およびハイツ小体

1000ppm 群雌で、13週時にリンパ球百分率の軽度の低下をともなる好中球比の軽度増加が、また、26週時に全血凝固時間の軽度延長が認められた。これらの変化は、一時的にみられた変化であることから、投与に関連しない変化と考えられた。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査と同一の時期に、同一の動物を対象として同一の血液より得た血清を用いて次の検査を行った。

尿素窒素（BUN）、クレアチニン、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST/GOT）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT/GPT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、無機リン、グルコース、総ビリルビン、コレステロール、総タンパク、アルブミン、グロブリンおよびA/G比

ALPの軽度の上昇が1000ppm 群雌で13週、26週および40週に認められ、投与による影響と考えられた。雄ではALPに変化は認められなかった（表3）。

そのほかにも統計学的に有意な差が認められたが（表4）、いずれも一時的な変化であること、用量相関性が認められないことから、投与とは関連のない変化と考えられた。

表 3 アルカリホスファターゼ (ALP) の変化：単位 (μ/l)

性	投与量	検 査 時 期					
		開始前	13 週	26 週	40 週	終了時	回復試験後
雄	0 ppm	119 (100)	80 (100)	50 (100)	35 (100)	37 (100)	51 (100)
	100ppm	129 (108)	81 (101)	50 (100)	39 (111)	43 (116)	—
	300ppm	135 (113)	90 (113)	62 (124)	45 (129)	49 (132)	—
	1000ppm	124 (104)	99 (124)	71 (142)	53 (151)	60 (162)	50 (98)
雌	0 ppm	115 (100)	73 (100)	41 (100)	34 (100)	56 (100)	51 (100)
	100ppm	126 (110)	82 (112)	55 (134)	46 (135)	55 (98)	—
	300ppm	107 (93)	77 (105)	58 (141)	44 (129)	46 (82)	—
	1000ppm	109 (95)	103* (141)	75* (183)	56* (165)	72 (129)	76 (149)

統計；Dunnett の検定、*：対照群と比較して有意に増加、P<0.05
() の数値は対照群に対する変動率を示す

表 4 血液生化学的検査における統計学的有意差 (統計；Dunnett の検定)

性	投与群	検 査 項 目	時 期
雄	1000ppm	カルシウムの低下	13 週
		GOT の上昇	回復試験終了後
雌	300ppm	血糖の増加	40 週
		総蛋白の低下	40 週、投与終了時
	カルシウムの増加	13 週	
	1000ppm	ナトリウムの増加	26 週

尿 検 査；投与開始前、投与開始後 12 週、14 週、26 週、41 週時および投与終了時 (53 週時) に全生存動物を対象として、また、回復試験終了時 (57 週時) に回復試験動物を対象として、次の項目について検査を行った。

比重、pH、蛋白、糖、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、潜血および沈渣

いずれの検査項目にも検体投与の影響は認められなかった。

臓器重量；投与開始後 13 週時の中間屠殺動物、52 週時の最終屠殺動物および 56 週時の回復試験後屠殺動物を対象として、剖検時に副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、下垂体、脾臓、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）ならびに精巣（精巣上部を含む）又は卵巣の重量を測定した。また、それぞれの臓器の相対重量（体重比および脳重比）を算出した。

表 5 に、統計学的有意差の認められた項目を示す。

雄では、52 週時に腎臓重量（実重量および相対重量）の低下が全投与群で認められた。雄の投与群における腎臓重量の個体別値は、実重量：39.40～51.59g、体重比：0.367～0.578、脳重比：43.7～57.8 であり、試験実施施設の背景データ（腎臓の実重量：36.84～70.90g、体重比：0.319～0.614、1980～2000 年）の範囲内であった。また、病理組織学的検査から腎臓重量の変動を示唆する病理組織所見が認められず、臨床検査値にも影響が認められなかったことから、雄でみられた腎臓重量の低下について毒性学的意義は小さいと考えられた。

1000ppm 投与群雌で下垂体の体重比の増加（52 週時）がみられた。これは、下垂体実重量に差がみられていないことから最終体重が対照群に比べて低値であったことによる変化と考えられた。

13 週時および 52 週時の臓器重量において、その他にも統計学的有意差がみられたが、用量相関性を示さない変化であったことから、投与に関連しない変化と考えられた。

回復期間終了後（56 週）では、雄の 1000ppm 投与群で胸腺の実重量増加、同群雌で下垂体の体重比低下、脾臓の体重比増加がみられたが、いずれも臓器重量の変動を示唆する病理組織所見は認められなかった。

表 5 臓器重量の変化

検査時期	性別 投与群	雄			雌			
		100ppm	300ppm	1000ppm	100ppm	300ppm	1000ppm	
13 週	最終体重	(91)	(108)	(85)	(92)	(97)	(96)	
	副腎 脳重比		↑(133)					
52 週	最終体重	(107)	(96)	(93)	(95)	(92)	(93)	
	腎臓	実重量	(84)	↓(81)	↓↓(73)			
		体重比	↓(79)	(85)	↓(79)			
		脳重比	↓(85)	↓(83)	↓↓(77)			
	肝臓 脳重比					↓(85)		
	下垂体 体重比						↑(154)	
胸腺	実重量					↓(49)		
	体重比					↓(54)		
	脳重比					↓(47)		
56 週 (回復試験後)	最終体重	—	—	(107)	—	—	(108)	
	胸腺 実重量	—	—	↑(123)	—	—		
	下垂体 体重比	—	—		—	—	↓(62)	
	脾臓 体重比	—	—		—	—	↑(174)	

統計；Dunnett 検定、↓(↑)：対照群と比較して有意に減少（増加）、P<0.05

↓↓：対照群と比較して有意に減少、P<0.01

() 内の数値は対照群に対する変動率を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

肉眼的病理検査；上記臓器重量測定時の中間屠殺動物、最終屠殺動物および回復試験用動物を対象として、肉眼的病理検査を行った。
検体投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、病理組織学的検査を行った。

検査組織名は次のとおりである。

副腎、大動脈、脳（大脳皮質、小脳皮質、延髄/橋）、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼球（視神経を含む）、大腿骨（骨髄、関節表面を含む）、胆のう、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節（腋窩、腸間膜）、乳腺（雌）、骨格筋、坐骨神経、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（顎下）、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胸骨（骨髄を含む）、胃、精巣、胸腺（存在する場合）、甲状腺（上皮小体を含む）、舌、膀胱、子宮、膣および肉眼的病変部（腫瘍を含む）

13週時屠殺動物に認められた主な病理組織学的所見を表6に、52週時屠殺動物に認められた主な病理組織学的所見を表7に示した。

13週時、52週時屠殺動物とも種々の病変が散発的に認められたが、検体投与に関連して発生率が増加するような病変は全く認められなかった。

以上の結果から、メトラクロールの52週間混餌投与による慢性毒性試験の影響として、1000ppm群雌雄で試験開始後の早い時期に軽度の体重増加抑制、摂餌量の低下、同群雌でALPの上昇が認められた。

従って、本試験の無毒性量は300ppm（雌雄とも9.7 mg/kg/H）であると判断された。

表 6 主な病理組織学的所見 (13 週屠殺動物)

検査 時期	性 別	雄				雌			
		0	100	300	1000	0	100	300	1000
	投 与 量 (ppm)								
	検 査 動 物 数	4	4	4	4	4	4	4	4
13 週 時	脾臓 : 髓外造血亢進	0	0	0	0	0	0	1	0
	: 鉍物沈着	0	0	1	0	1	0	0	0
	肺 : 急性の化膿性炎症	1	1	0	0	0	0	0	0
	: 気管支肺炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	: 炎症	1	0	0	3	0	0	0	0
	: うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1
	: 線維化	0	0	0	0	0	0	0	1
	唾液腺 : リンパ球性炎症	1	0	0	1	1	1	1	0
	肝臓 : 肝内胆管増生	0	0	0	0	0	1	0	0
	: 内因性色素沈着	0	0	0	1	0	2	0	0
	: 線維化	0	0	0	0	0	2	0	0
	: 鉍物沈着	0	0	1	0	0	0	0	1
	: 壊死	0	0	1	0	0	0	0	0
	: 炎症	0	2	0	1	1	0	1	1
	腎臓 : 嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	0
	: 鉍物沈着	1	2	2	1	0	1	0	0
	: 炎症	0	0	0	1	1	1	0	0
	精巣 : 萎縮	0	0	0	1	—	—	—	—
	: 空胞化	0	0	0	1	—	—	—	—
	精巣上体 : 精子肉芽腫	0	0	1	0	—	—	—	—
	: 精子形成不全	0	0	0	1	—	—	—	—
	膈 : 炎症	—	—	—	—	0	0	0	1
	脳 : 拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
	下垂体 : 嚢胞	1	0	1	0	0	1	2	0
	胸腺 : 過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
	: リンパ球増生	0	0	0	1	0	0	0	0
甲状腺 : 嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0	
: 間質細胞過形成	1	0	1	0	0	0	0	0	

Fisher's exact test で有意差なし

表7 主な病理組織学的所見 (52週屠殺動物と回復試験動物)

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投 与 量 (ppm)				0	100	300	1000
52 週 時	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	リンパ節：リンパ球増生	1	3	0	1	0	0	0	0
	肺：泡沫細胞集簇	1	0	0	1	0	0	0	0
	慢性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓：鉍物沈着	1	1	1	0	1	0	0	0
	尿管拡張	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓：内因性色素沈着	0	0	0	1	1	1	2	1
	線維化	0	1	1	0	0	0	2	0
	鉍物沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
	壊死	0	0	0	1	1	0	0	0
	炎症	0	2	0	1	1	2	0	1
	脾臓：過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣：精子肉芽腫	0	1	0	0	—	—	—	—
	前立腺：炎症	0	1	1	1	—	—	—	—
	下垂体：嚢胞	0	2	2	0	2	1	2	2
	単核細胞巢	0	0	0	1	0	0	0	0
	甲状腺：嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	1
	間質細胞過形成	2	0	0	0	0	0	1	0
回 復 試 験 群	検査動物数	2	—	—	2	2	—	—	2
	リンパ節：リンパ球増生	0	—	—	0	1	—	—	1
	心臓：線維化	0	—	—	1	0	—	—	0
	肺：泡沫細胞集簇	1	—	—	0	0	—	—	0
	慢性炎症	0	—	—	1	—	—	—	0
	胃：リンパ球増生	0	—	—	0	0	—	—	2
	小腸：リンパ球増生	0	—	—	1	0	—	—	0
	肝臓：内因性色素沈着	0	—	—	0	0	—	—	1
	炎症	0	—	—	1	0	—	—	0
	腎臓：鉍物沈着	0	—	—	1	0	—	—	0
	前立腺：炎症	2	—	—	0	0	—	—	0
	卵巣：内因性色素沈着	—	—	—	—	0	—	—	1
下垂体：嚢胞	0	—	—	0	1	—	—	0	
甲状腺：間質細胞過形成	0	—	—	0	1	—	—	0	

Fisher's exact test で有意差なし

2-1) ラットにおける混餌投与による慢性毒性/発がん性試験 (資料 No.T-29)

試験機関：Hazleton Inc. (米国)

報告書作成年：1983 年

検体の純度： %

試験動物：CD-Crl : CD (SD) BR ラット、1 群雌雄各 60 匹

(ただし、対照群および最高投与群は雌雄各 70 匹)、投与開始時 5 週齢。

投与後 12 か月時に対照群および最高投与群の雌雄各 5 匹を中間屠殺し、さらに各 5 匹を 1 か月間の回復試験に供した後、13 か月時に屠殺した。

		投与量 (ppm)			
		0	30	300	3000
雄	発がん性試験群 (24 か月投与)	60	60	60	60
	12 か月時屠殺群	5	—	—	5
	回復試験：13 か月時屠殺群	5	—	—	5
雌	発がん性試験群 (24 か月投与)	60	60	60	60
	12 か月時屠殺群	5	—	—	5
	回復試験：13 か月時屠殺群	5	—	—	5

—：該当せず

試験期間：24 か月 (1980 年 6 月 17 日～1982 年 6 月 22 日)

投与方法：検体を 0、30、300 および 3000ppm の濃度で飼料に混合し、24 か月間にわたって随時摂食させた。検体混合飼料は 1 週間に 1 回調製した。

なお、回復試験期間には基礎飼料のみを投与した。

[用量設定根拠]

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日 2 回観察した。投与後 14 週時からは週 1 回触診を行なった。

投与後 9 週時に雄の 50% および雌の 40% にラットコロナウイルス感染症状を認めたと、2～3 日後には消失し、軽度なものであった。この感染症を含め、一般

状態および触診結果に投与による影響は認められなかった。

試験終了時の死亡率は以下のとおりであり、死亡率に投与の影響はなかった。

表1. 死亡率 (%)

投与量 (ppm)	0	30	300	3000
雄	45.0	43.3	58.3	43.3
雌	45.0	50.0	51.7	33.3

統計: Cox test で有意差なし

体重変化: 投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回、全ての生存動物の体重を測定した。

3000ppm 投与群の雌では体重増加抑制がみられ、投与後 6 週から 78 週時にかけては体重が対照群に比べて有意な低値を示した (表 2)。

雄の全投与群および雌の 300ppm 以下の投与群では、体重変化に投与の影響は認められなかった。

なお、回復試験期間には、統計学的に有意差は認められなかった。

表 2 体重変化

投与量 (ppm)	雄				雌			
	0	30	300	3000	0	30	300	3000
1 週	100	102	102	99	100	101	101	99
2 週	100	103	103↑	100	100	100	100	98
6 週	100	103	104↑	99	100	100	99	96↓
8 週	100	103	104↑	99	100	100	99	95↓
13 週	100	103	104	99	100	100	100	95↓
26 週	100	103	105	98	100	100	101	93↓↓
38 週	100	102	104	98	100	100	102	93↓
52 週	100	103	104	97	100	101	101	90↓↓
78 週	100	101	103	95	100	105	102	91↓
90 週	100	104	103	93	100	104	104	90
104 週	100	105	98	94	100	103	104	90

統計 Dunnett 検定、↑ $p < 0.05$, ↓ $p < 0.01$

摂餌量および食餌効率; 各群より無作為に選定した特定の雌雄各 10 匹についての摂餌量を、投与後 13 週時までは週 1 回、投与後 16 週時以降は 2 週間に 1 回測定した。さらに、全動物についての摂餌量を投与後 20、22、24、40、52、66、78、92、104 週時に測定した。食餌効率は申請者が算出した。

雌の 3000ppm 投与群の摂餌量は、統計学的有意差は散見されたにすぎなかったものの、ほぼ全試験期間を通して低下傾向を示し、投与の影響と考えられた。雄の摂餌量は各投与群と対照群との間に差はなく、また雌の 300ppm 以下の投与群も摂餌量に投与の影響はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

回復試験期間には統計学的有意差は認められなかった。

食餌効率については、投与との関連を示唆する一貫した変化はみられなかった。

検体摂取量；摂餌量および投与濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量は表3のとおりであった。

表3 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		30	300	3000
メトカール摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.35	13.65	141.30
	雌	1.69	18.51	179.86

検体摂取量は申請者が算出した

血液学的検査；試験開始時に無作為に選定した各群雌雄各8匹について、投与後3、6、12、18、24か月時に血液学的検査を行なった（試験開始前に雌雄各10匹の動物を無作為に選定し検査した）。同一群内における変動を調べるために投与後18か月時にさらに各群より雌雄各10匹を選定し検査した。なお、投与12か月後の中間屠殺動物および回復試験後の屠殺動物についても、それぞれの屠殺時期に全例を対象として検査を実施した。

採血は眼窩静脈叢から行ない、赤血球数、白血球数、白血球百分率、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、血小板数を測定した。血液学的に貧血が認められた例については、網状赤血球数およびハインツ小体についても調べた。

表4に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

投与による影響は認められなかった。

投与後24か月時に雌の3000ppm投与群および30ppm投与群に白血球数の減少がみられたが、用量に依存しない変化であった。また、投与後18か月時に雌の3000ppm投与群で単球の減少がみられたが、関連する白血球数に影響はなく、一時的な変動であった。これらのことより、雌にみられた白血球数の減少、単球の減少は投与に関連しない変化と考えられた。

その他にも統計学的有意差がみられたが、用量依存性がなく、あるいは一過性の変動であったことから、投与に関連した変化とは考えられなかった。

表 4 血液学的検査

投与群 性別	30ppm										300ppm									
	雄					雌					雄					雌				
検査時期 (月)	3	6	12	18	24	3	6	12	18	24	3	6	12	18	24	3	6	12	18	24
ヘマトクリット値	↑ (109)										↑ (111)									
赤血球数																				
白血球数																				
好中球																				
リンパ球																				
単球																				
投与群	3000ppm										12か月屠殺(3000ppm)		回復試験(3000ppm)							
性別	雄					雌					雄	雌	雄	雌						
検査時期 (月)	3	6	12	18	24	3	6	12	18	24	12	12	13	13						
ヘマトクリット値																				
赤血球数											↑(105)									
白血球数																				
好中球																				
リンパ球																				
単球																				

() 内の数値は対照群に対する変動率を示した統計；Dunnnettの検定、↑(↓)：対照群と比較して有意に増加(減少)、P<0.05。
回復試験群は3000ppmを12か月間投与した後、基礎飼料を1か月間投与した。

血液生化学検査；上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、その血清を用いて乳酸脱水素酵素 (LDH)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST/GOT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT/GPT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、尿素窒素 (BUN)、グルコース、総タンパク、総コレステロール、直接ビリルビン、総ビリルビン、カルシウムおよびカリウムを測定した。

表 5 に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

3000ppm 投与群雄で、AST(GOT)の低下が投与後 6 か月および 12 か月時に、ALT (GPT) の低下が投与 12 か月時に認められた。また、3000ppm 投与群雌では、AST および ALT の低下が回復試験群の投与後 12 か月時に認められた。

病理組織学的検査 (12 か月時) から AST および ALT の変動を示唆する病理所見がみられていないことから、これらの変化の毒性学的意義は乏しいと考えられた。

3000ppm 投与群の雄では 12 か月屠殺動物に総コレステロールの増加がみられたが、この変化は、12 か月屠殺群の雄の対照群値が低値 (発がん試験群 12 か月検査時の対照群値の 69%) であったことに起因したものであり、投与に関連しな

の、肝臓重量（実重量、体重比および脳重比）の増加が認められ、投与による影響と考えられた。

12 か月中間屠殺動物では、3000ppm 投与群雄で肝臓重量体重比の有意な増加が認められ、13 か月時の回復試験動物でも肝臓重量は高値を示した。

心臓重量は12 か月中間屠殺動物において、3000ppm 投与群の雄で実重量の低下、同群雌で脳重比の低下が認められた。雌雄とも脳重量の変動を示唆する病理組織学所見は認められなかった。

精巣重量に統計学的有意差がみられたが、用量相関性のない変化、あるいは体重の変動に起因する変化、精巣の病理組織所見に影響がなかったことから、精巣重量の変動は偶発的な変化と考えられた。

表6 臓器重量

性別	雄					雌				
	12 か月屠殺	13 か月(回復)	24 か月屠殺			12 か月屠殺	13 か月(回復)	24 か月屠殺		
投与群 (ppm)	3000	3000	30	300	3000	3000	3000	30	300	3000
最終体重	(81)	(104)	(106)	(98)	(94)	(96)	(92)	(103)	(104)	(90)
心臓	実重量	↓(92)				(105)				
	脳重比					↓(89)				
肝臓	実重量	(102)	(114)			(107)				
	体重比	↑↑(125)	(109)			(113)				
	脳重比	(101)	(117)			(105)				
精巣	実重量			↑ (左 113)						
	体重比	↑ (左 124) (右 126)				↑ (右 121)				
	脳重比			↑ (左 111)						

統計；Dunnett の検定、↑ (↓)：対照群と比較して有意に増加（減少）、P<0.05

↑↑：対照群と比較して有意に増加（減少）、P<0.01

() 内の数値は対照群に対する変動率を示す

肉眼的病理検査；投与後 12 か月時の中間屠殺動物、投与後 13 か月時の回復試験動物、試験終了時の全生存動物および途中死亡動物を対象として検査した。

肝の腫大や副腎の腫大等がみられたが、いずれも投与による影響とは考えられなかった。

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を対象として、皮膚、脳、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、肺（気管を含む）、心臓、骨髄（大腿部）、唾液腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、睪臓、性腺、前立腺、子宮、乳腺、筋肉、食

道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、膀胱、リンパ節、坐骨神経、脊髄、眼（視神経を含む）および肉眼的病変部について病理標本を作製し、鏡検した。認められた非腫瘍性病変を表 10 に、腫瘍性病変を表 11 に示した。

下記に示したように肝臓に投与に起因した病理組織所見が認められ、また、EPA の要請により肝臓 HIE 染色標本について Experimental pathology Laboratories, Inc.(EPL)で再評価が実施されており、その評価結果も含めて示した。EPL の再評価では肝細胞病変の分類は Squire & Levitt (Robert A. Squire and Morton H. Levitt, "Report of a Workshop on Classification of Specific Hepatocellular Lesions in Rats", Cancer Reserch, Vol.35, 3214-3223, November 1975) による基準を用いた。再評価後の肝臓の病理組織所見を表 9 に示した。

<非腫瘍性病変> :

肝細胞変異巣の発現頻度を表 7 に示した。

肝臓では、肝細胞の好酸性変異巣が 3000ppm 投与群雌で多くみられ、対照群との比較で有意であった。また、肝細胞変異巣の総発生数も 3000ppm 投与群の雌雄で有意に高かった。この変化は検体投与に起因した変化と考えられた。

その他に、腎症、胆管増生、肝の慢性炎症等がみられたが、これらの変化はすべて自然発生的および偶発的変化であり、検体投与とは関連がないと考えられた。

表 7-a 肝細胞変異巣の発現数：報告書の評価

性 別	雄				雌			
	0	30	300	3000	0	30	300	3000
投与群 (ppm)	0	30	300	3000	0	30	300	3000
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
—好酸性	10	15	14	21	4	7	5	23*
—明調	6	12	11	9	4	6	9	12
—好塩基性	5	5	0	5	7	5	10	11
総発生数	21	32	25	35*	15	18	24	46*
総動物数	19	24	22	29	13	15	18	34*

統計；Fisher's exact test、*：p<0.05

表 7-b 肝細胞変異巣の発現数：Hardisty (EPL、1984 年) の再評価 a

性 別	雄				雌			
	0	30	300	3000	0	30	300	3000
投与群 (ppm)	0	30	300	3000	0	30	300	3000
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
—好酸性	12	13	19	22	5	6	9	17**
—明調	2	0	3	1	2	3	2	4
—好塩基性	5	10	1	4	6	8	11	6
総発生数	19	23	23	27	13	17	22	27*
総動物数	18	21	20	24*	11	16	20	23*

統計；Fisher's exact test、*：p<0.05, **：p<0.01.

a：Hardisty (Experimental Pathology Laboratories, Inc., 1984 年) による再評価

<腫瘍性病変> :

肝臓： 肝細胞腫瘍の発生頻度を表 8 にまとめた。

肝細胞腫瘍の発生が認められ、この所見に対して 2 つの評価がなされた。

1) 報告書の評価では、肝臓の腫瘍性結節（肝細胞腺腫と同義語とみなした）の発生は、雄では 3000ppm 投与群に 4/60 例（6.7%）、雌では 300ppm 投与群に 1/60 例（1.7%）、3000ppm 投与群に 4/60 例（6.7%）であり、雌雄ともに 3000ppm 投与群で若干高値を示したが、対照群との間に統計学的有意差はなかった。肝細胞癌の発生は、雄では対照群を含め投与各群に少数例認められ、用量依存性はなかった。雌では 3000ppm 投与群のみに 2/60 例認められた。

腫瘍性結節および肝細胞癌は、ほとんどが 24 か月最終屠殺時に認められた。

2) Hardisty (EPL, 1984 年) の再評価では、腫瘍性結節は、雄では対照群を含め投与群で観察され、報告書と同様な発生頻度であった。雌では 3000ppm 投与群での腫瘍性結節の発生が 6/60 例（10%）で、有意差も認められた。肝細胞癌については、雌雄とも報告書と同様な発生頻度であった。

報告書および Hardisty の評価とも、観察された腫瘍性結節の発生頻度は、試験実施施設の背景データの範囲内であった（表 8-b）。

これらのことを考慮すると、高投与量の雌では腫瘍性結節の発生率に増加傾向がみられた。

なお、無処置のSDラットにおける自然発生性肝細胞腫瘍の発生率は、CHARLES RIVER LABORATORIES（1991年から1997年）によれば、肝細胞腺腫（腫瘍性結節と同義語）が雄1.43～8.00%、雌0.77～13.33%であり、肝細胞癌が雄0.77～6.67%、雌0.77～1.67%の範囲と報告されている。本試験の雌雄において対照群および投与群に認められた肝細胞腺腫、肝細胞癌の発生率は、この文献の自然発生率の範囲内であった。

表 8-a 肝細胞増殖性病変の発現数

性 別		雄				雌			
		0	30	300	3000	0	30	300	3000
投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
報告書 の 評 価	- 腫瘍性結節 (%)	0	0	0	4 (6.7)	0	0	1 (1.7)	4 (6.7)
	- 肝細胞癌 (%)	2 (3.3)	1 (1.7)	3 (5.0)	2 (3.3)	0	0	0	2 (3.3)
	- 合計 (%)	2 (3.3)	1 (1.7)	3 (5.0)	6 (10)	0	0	1 (1.7)	6 (10)
再 評 価 ^a	腫瘍性結節 (%)	1 (1.7)	1 (1.7)	0	4 (6.7)	0	1 (1.7)	2 (3.3)	6* (10)
	肝細胞癌 (%)	2 (3.3)	1 (1.7)	3 (5.0)	3 (5.0)	0	0	0	1 (1.7)
	- 合計 (%)	3 (5.0)	2 (3.3)	3 (5.0)	7 (11.7)	0	1 (1.7)	2 (3.3)	7* (11.7)

統計：Fisher's exact test, * : p<0.05

a : Hardisty (Experimental Pathology Laboratories, Inc., 1984 年) による再評価

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 8-b 肝細胞腫瘍の試験施設の背景データ[#]

	雄	雌
腫瘍性結節		
発現頻度 (%) の範囲	0/70 - 4/60 (0% - 7%)	0/70 - 6/50 (0% - 12%)
平均発現率	2.3%	1.5%
肝細胞癌		
発現頻度 (%) の範囲	0/60 - 1/55 (0% - 2%)	0/70 - 1/50 (0% - 2%)
平均発現率	0.7%	0.1%

: 1980~1984年に試験が終了した12試験を引用

その他、甲状腺、副腎、下垂体、乳腺等に腫瘍が認められたが、対照群と投与群との間に有意な差はみられず、用量依存性もなく、いずれも投与との関連性を示唆するものではなかった。

以上の結果から、本剤の24か月間混餌投与による慢性毒性/発がん性併合試験における影響として、3000ppm投与群において雌で摂餌量の軽度低下および体重増加抑制、雄で肝臓重量（実重量、体重比と脳重比）の増加、雌雄で肝細胞変異巣の発生頻度増加が認められた。また、3000ppm投与群雌で肝細胞腺腫の発生に増加傾向がみられた。このことから、無毒性量は雌雄とも300ppm（雄：13.65 mg/kg/日、雌：18.51 mg/kg/日）であると判断される。

表9 主な非腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	3000	3000
12 か 月 中 間 屠 殺	臓器	所見/検査動物数	5	-	-	5	5	-	-	5
	副腎	血管拡張	0	-	-	0	2	-	-	1
		変性:皮質細胞	0	-	-	0	1	-	-	0
	肝臓	過形成:胆管	1	-	-	0	0	-	-	0
		変性:肝細胞	0	-	-	0	1	-	-	0
		空胞化:肝細胞	0	-	-	0	1	-	-	0
	腎臓	硝子円柱:尿細管	2	-	-	4	0	-	-	2
		萎縮:皮質尿細管	4	-	-	5	0	-	-	2
		色素沈着:尿細管上皮	0	-	-	1	0	-	-	0
		拡張:腎盂	1	-	-	1	0	-	-	0
鈣質/石灰沈着:腎盂		0	-	-	0	1	-	-	1	
13 か 月 屠 殺	臓器	所見/検査動物数	5	-	-	5	5	-	-	5
	副腎	血管拡張	0	-	-	1	3	-	-	1
		変性:皮質細胞	0	-	-	0	0	-	-	1
		肥大:皮質細胞	0	-	-	1	0	-	-	0
	肺	骨化生	1	-	-	0	0	-	-	0
		無気肺	0	-	-	1	0	-	-	0
	肝臓	浸潤:単核細胞	1	-	-	1	0	-	-	0
		過形成:胆管	2	-	-	1	2	-	-	0
		空胞化:肝細胞	0	-	-	0	1	-	-	0
	腎臓	硝子円柱:尿細管	1	-	-	1	3	-	-	1
		萎縮:皮質尿細管	3	-	-	3	3	-	-	2
		慢性進行性腎症	1	-	-	2	0	-	-	2
		硝子滴変性:皮質尿細管上皮	0	-	-	0	1	-	-	0
		鈣質沈着:尿細管	0	-	-	0	1	-	-	1
	精巣	萎縮/変性:精細管上皮	0	-	-	1	-	-	-	-
	皮膚	線維増殖	0	-	-	0	1	-	-	0
		過角化症	1	-	-	0	0	-	-	0
嚢胞:上皮内		0	-	-	1	0	-	-	0	
最終 屠 殺	臓器	所見/検査動物数	33	34	25	34	33	30	29	40
	下垂体	血管拡張	13	9	4	9	13	3	11	24
		嚢胞:NOS	1	0	1	2	1	1	0	0
		過形成:NOS	1	3	3	1	1	1	0	0
	副腎	片側紛失	2	3	0	2	0	0	0	1
		血管拡張	4	3	3	4	27	20	23	32
		空胞化:皮質細胞	10	7	7	9	1	0	5	4
		変性:皮質細胞	2	1	0	0	17	10	9	17
		壊死:皮質細胞	0	0	0	0	1	0	2	0
		肥大:皮質細胞	4	3	5	1	1	4	3	4
		過形成:皮質細胞	1	2	5	2	11	8	6	12
過形成:髓質細胞		10	7	5	3	1	6	4	4	
萎縮:皮質細胞	1	0	0	0	2	0	0	2		

統計: Fisher's exact test、有意差なし

表9 主な非腫瘍性病変 - 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
最終屠殺	臓器	所見/検査動物数	33	34	25	34	33	30	29	40
	副腎	出血	0	0	0	0	1	0	0	0
		浸潤：単核細胞	0	0	1	0	1	0	0	1
		鉍質沈着：皮質細胞	0	1	0	0	1	2	0	0
		血栓	0	0	0	0	0	1	1	1
		過形成：被膜細胞	0	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺	嚔後体遺残	3	2	1	3	4	1	1	3
		過形成：明細胞	3	1	0	0	3	0	1	3
		嚔胞：コロイド	1	1	1	0	0	1	0	1
		多発性動脈炎	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	骨化生	1	0	0	1	0	0	0	0
		うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0
		出血：肺胞	2	2	0	3	1	3	1	1
		浮腫：肺胞/間質	0	1	1	0	0	2	1	2
		慢性活動性炎症：肺胞	9	3	12	5	12	5	9	16
		慢性活動性炎症：気管支/細気管支	0	0	0	0	0	1	0	0
		急性炎症：肺胞	0	0	0	0	0	0	0	2
		急性炎症：気管支/細気管支	0	0	0	0	0	0	0	1
		鉍質沈着：血管	0	1	0	1	0	0	0	0
		リンパ球増生：血管周囲/気管支周囲	15	16	8	16	11	12	10	16
		マクロファージ過形成：肺胞	7	4	4	3	4	3	2	10
		過形成：肺胞上皮	1	1	3	0	0	0	0	0
		血栓：静脈	2	0	0	0	0	0	0	0
		脾臓	細胞密度の増多：赤脾髄	8	11	9	6	14	10	9
	細胞密度の減少：赤脾髄		2	3	2	5	1	3	1	10
	細胞密度の増多：白脾髄		8	4	2	5	4	2	6	5
	細胞密度の減少：白脾髄		0	0	1	1	2	4	2	3
	ヘモジデリン沈着：赤脾髄		9	2	1	9	13	10	11	24
	ヘモジデリン沈着：白脾髄		0	2	1	3	13	7	4	15
	うっ血		1	7	3	0	0	1	1	1
	多形核細胞浸潤：赤脾髄		0	0	0	0	0	0	0	1
	血管拡張		0	0	1	0	0	0	0	0
	萎縮		0	3	0	0	0	2	0	0
	慢性炎症：被膜		0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	慢性/慢性活動性炎症：門脈	11	18	14	8	6	14	12	8
		慢性/慢性活動性炎症：NOS	1	1	4	1	3	0	1	7
		浸潤：単核細胞	1	0	2	2	5	5	2	2
		過形成：胆管	20	21	17	11	14	17	15	23
		胆管線維症	18	19	15	4	6	13	11	11
		血管拡張	16	18	13	19	12	7	4	14

統計：Fisher's exact test、有意差なし

表9 主な非腫瘍性病変 - 続き

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
最 終 屠 殺	臓器	所見/検査動物数	33	34	25	34	33	30	29	40
	肝臓	変性：肝細胞	1	0	0	2	1	1	0	0
		空胞化：肝細胞	7	3	1	3	8	3	7	5
		壊死：肝細胞	1	2	1	0	3	1	1	0
		細胞変異巣/領域：好酸性	9	14	9	17*	3	4	3	20*
		細胞変異巣/領域：明調	5	12	4	7	3	5	9	9
		細胞変異巣：好塩基性	4	4	0	4	4	4	9	10
		多発性動脈炎	0	0	0	0	1	0	0	0
		嚢胞：胆管	0	0	0	0	1	1	1	1
		一部紛失	1	0	0	0	0	2	1	0
		嚢胞：NOS	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	硝子円柱：尿細管	3	3	5	8	8	6	9	9
		萎縮：皮質尿細管	8	5	6	7	4	5	9	7
		単核細胞浸潤：間質	1	3	3	5	8	3	0	0
		慢性進行性腎症	25	29	19	24	14	12	8	22
		鉍質沈着：尿細管	0	0	0	0	0	3	2	3
		色素沈着：尿細管上皮	0	0	0	0	5	3	2	4
		尿細管嚢胞：皮質	2	1	0	0	2	2	0	0
		多発性動脈炎	0	0	0	1	1	0	0	0
		拡張：腎盂	4	5	3	2	1	2	0	2
		鉍質/石灰沈着：腎盂	3	0	1	2	16	12	17	14
		過形成：腎盂上皮	7	2	3	6	9	6	7	8
		腎盂炎症：NOS	4	2	0	1	4	3	0	2
		腎盂腎炎	0	0	0	1	0	0	0	1
		化膿性炎症：尿細管	1	0	0	1	1	0	0	2
		尿細管/血管拡張：腎乳頭	0	0	0	0	0	0	2	1
		精巣	過形成：間質細胞	0	1	2	1	-	-	-
	萎縮/変性：精細管上皮		6	1	3	2	-	-	-	-
	鉍質沈着：精細管		1	1	0	2	-	-	-	-
	多発性動脈炎		5	6	4	3	-	-	-	-
	慢性肉芽腫性炎症		1	0	0	0	-	-	-	-
	脾臓	多発性動脈炎	2	0	2	2	5	0	0	0
		萎縮：腺房	9	7	8	8	4	3	2	5
		浸潤：多形核細胞	0	0	0	0	0	0	1	0
		浸潤：単核細胞	2	0	1	1	2	0	1	1
	胃	潰瘍：噴門	0	0	1	0	1	0	0	1
		潰瘍：腺性粘膜	0	0	0	1	1	0	0	2
		管腔拡張：粘膜腺	16	20	10	27	25	12	14	22
		萎縮/線維化：腺性粘膜	7	6	3	4	1	2	6	0
		好酸球浸潤：腺性粘膜	2	0	1	1	1	0	1	1
		過形成：扁平上皮-噴門	1	0	0	0	1	0	0	1
		慢性炎症：噴門	1	0	0	0	0	0	0	0

-：対象臓器なし

統計：Fisher's exact test、*：p<0.05

表9 主な非腫瘍性病変 - 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
最終屠殺	臓器	所見/検査動物数	33	34	25	34	33	30	29	40
	胃	多発性動脈炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		単核細胞浸潤：腺性粘膜	0	0	1	0	0	0	0	0
		上皮嚢胞：粘膜下組織	0	1	0	0	0	0	1	0
	眼	片側紛失	1	0	0	1	0	0	0	0
		混合炎症細胞浸潤：角膜	0	0	1	0	0	0	0	0
		慢性線維化：角膜	1	0	0	1	4	0	0	1
		急性炎症：結膜	1	0	0	0	1	0	0	0
		白内障	0	0	0	2	1	0	0	1
		変性：網膜	0	0	1	1	2	0	0	2
		汎眼球炎	0	0	0	0	1	0	1	0
		低形成/異形成	0	0	0	0	2	0	0	0
		急性炎症：眼窩周囲	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮膚	線維形成	0	0	0	1	0	0	0	0
		過角化症	3	1	0	5	0	1	0	0
		嚢胞：上皮内	2	0	2	2	1	0	0	0
		慢性化膿性炎症/膿瘍	0	1	0	0	0	1	0	0
		慢性炎症	2	0	0	1	0	0	0	0
		潰瘍	2	1	0	0	0	0	0	0
		表皮肥厚/上皮過形成	3	1	0	2	0	1	0	0
		多発性動脈炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		貧毛	0	0	2	1	0	0	1	1
		萎縮：上皮および付属器官	0	0	2	0	1	0	0	3
		脂肪沈着：皮下組織	0	2	1	0	1	1	0	1
		急性炎症：表皮	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺	乳腺嚢胞	0	0	1	0	3	4	7	6
		肉芽腫性/慢性化膿性炎症	0	0	0	0	1	2	4	1
		急性炎症：腺房/導管	0	1	0	0	1	0	0	1
	胸腺	萎縮	29	26	19	26	28	30	25	26
		嚢胞：NOS	0	0	0	0	3	0	0	0
		多発性動脈炎	0	0	0	0	0	0	0	1
	腸間膜リンパ節	過形成：リンパ球	7	3	2	4	5	0	3	5
形質細胞分化を伴う過形成：リンパ球		2	2	3	2	4	0	1	5	
血管拡張		0	0	0	1	2	1	0	1	
洞内赤血球		0	0	0	0	3	0	0	0	
多発性動脈炎		0	0	1	0	0	0	0	0	
マクロファージ過形成：リンパ洞		0	0	0	0	0	0	1	0	

統計：Fisher's exact test、有意差なし

表9 主な非腫瘍性病変 - 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
最終屠殺	臓器	所見/検査動物数	33	34	25	34	33	30	29	40
	下顎頸部リンパ節	過形成：リンパ球	1	0	0	1	0	0	0	2
		形質細胞分化を伴う過形成：リンパ球	8	9	10	12	24	6	7	12
		洞内赤血球	1	0	2	0	0	0	0	0
		血管拡張	0	0	0	0	1	0	0	0
		マクロファージ過形成：リンパ洞	0	0	0	0	0	0	1	0
	膝窩リンパ節	形質細胞分化を伴う過形成：リンパ球	1	1	0	1	0	0	0	1
		血管拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓リンパ節	血管拡張	1	0	2	1	0	0	0	0
		形質細胞分化を伴う過形成：リンパ球	1	1	1	1	0	0	0	0
	腰/腸骨リンパ節	血管拡張	4	2	3	3	0	0	0	0
		形質細胞分化を伴う過形成：リンパ球	4	4	5	4	3	2	1	0
		慢性化膿性炎症	0	1	0	0	0	0	0	0
		洞内赤血球	0	0	0	0	0	1	0	0
	縦隔/気管支リンパ節	洞内赤血球	1	0	0	0	1	0	0	0
		形質細胞分化を伴う過形成：リンパ球	1	0	0	0	0	0	0	0
	腋窩リンパ節	形質細胞分化を伴う過形成：リンパ球	0	1	2	0	1	0	1	2
		洞内赤血球	0	0	0	0	0	0	0	1
		血管拡張	0	0	0	0	0	0	1	0
	回盲リンパ節	多発性動脈炎	0	0	0	0	1	0	0	0
	鼠径リンパ節	形質細胞分化を伴う過形成：リンパ球	0	0	1	1	0	0	0	0
		血管拡張	0	0	1	0	0	0	0	0
	膀胱	粘液性蛋白質様物質：管腔	6	7	2	11	0	0	0	0
		上皮表面の炎症：NOS	1	1	1	1	1	0	0	1
壁の炎症：NOS		0	1	0	0	0	0	0	0	
過形成：NOS		1	1	0	3	1	0	0	0	
多発性動脈炎		0	0	0	1	0	0	0	0	
石灰質物質：管腔		0	0	0	0	1	0	0	0	
前立腺	慢性化膿性炎症	6	11	4	8	-	-	-	-	
	慢性炎症	1	3	3	2	-	-	-	-	
	急性炎症	7	2	3	3	-	-	-	-	
	膨張：腺	1	0	0	0	-	-	-	-	
	過形成：腺上皮	0	0	1	0	-	-	-	-	
腹膜/腹腔	壊死を伴う慢性炎症：腹膜脂肪	0	0	1	1	1	1	0	3	
	多発性動脈炎	0	0	0	1	2	0	1	2	

-：対象臓器なし

統計：Fisher's exact test、有意差なし

表9 主な非腫瘍性病変 - 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
最終屠殺	臓器	所見/検査動物数	33	34	25	34	33	30	29	40
	腹膜/腹腔	浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1
		血栓：腸間膜血管	0	1	0	0	0	0	0	0
	空腸	多発性動脈炎	1	0	0	0	1	0	0	0
	回腸	多発性動脈炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		管腔拡大	0	0	1	0	0	0	0	0
	盲腸	多発性動脈炎	2	1	0	2	3	0	0	2
		浮腫：粘膜下組織	0	0	0	0	0	1	0	0
	結腸	多発性動脈炎	0	2	0	1	2	0	0	0
	子宮	管腔拡大	-	-	-	-	7	3	5	4
		子宮内膜腺腔拡大	-	-	-	-	4	0	0	1
		嚢胞形成を伴う過形成：子宮内膜	-	-	-	-	5	4	2	3
		扁平上皮化生：子宮内膜	-	-	-	-	2	2	0	1
		増殖：子宮内膜実質	-	-	-	-	0	1	0	1
線維増殖：子宮内膜		-	-	-	-	13	27	21	19	
	炎症細胞浸潤：子宮内膜表面	-	-	-	-	0	0	1	0	
瀕死期屠殺/途中死亡	臓器	所見/検査動物数	27	26	35	26	27	30	31	20
	下垂体	血管拡張	3	4	2	1	10	9	9	2
		嚢胞：NOS	0	1	2	2	0	0	2	0
		過形成：NOS	2	2	2	1	0	1	0	1
		硝子化巣	0	0	0	0	0	1	0	0
	副腎	片側紛失	1	0	2	0	1	1	0	0
		血管拡張	3	1	3	2	14	15	18	11
		空胞化：皮質細胞	2	2	3	3	1	2	4	1
		変性：皮質細胞	1	3	0	0	1	6	4	1
		壊死：皮質細胞	0	1	1	1	0	0	0	0
		肥大：皮質細胞	1	2	2	1	0	0	4	1
		過形成：皮質細胞	0	2	6	5	10	8	5	3
		過形成：髄質細胞	1	2	5	7	0	1	1	2
		萎縮：皮質細胞	0	1	0	0	0	1	0	0
		出血	0	0	0	1	1	0	1	0
		浸潤：単核細胞	1	2	1	0	0	0	0	0
		血栓	1	0	0	1	0	2	1	1
	線維増殖：皮質	0	0	0	0	0	1	0	0	
	甲状腺	片側紛失	1	0	2	0	1	0	0	1
		鰓後体遺残	2	1	0	2	0	1	0	2
過形成：明細胞		1	0	1	1	0	0	0	0	
嚢胞：コロイド		2	0	1	0	0	0	0	0	

- : 対象臓器なし

統計：Fisher's exact test、有意差なし

表9 主な非腫瘍性病変 - 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
瀕死期屠殺 ／ 途中死亡	臓器	所見／検査動物数	27	26	35	26	27	30	31	20
	肺	骨化生	0	0	0	1	0	0	0	0
		無気肺	0	1	0	0	0	0	0	0
		うっ血	7	10	9	5	5	5	6	4
		出血：肺胞	1	1	0	0	0	0	1	0
		浮腫：肺胞／間質	15	10	14	15	8	5	10	5
		慢性活動性炎症：肺胞	1	2	2	4	1	0	2	1
		慢性活動性炎症：気管支／細気管支	2	0	0	0	0	0	0	0
		急性炎症：肺胞	0	0	0	0	1	1	0	0
		急性炎症：気管支／細気管支	0	0	0	0	0	1	0	0
		鉍質沈着：血管	0	2	0	0	0	0	0	0
		リンパ球増生：血管周囲／気管支周囲	0	0	0	1	0	1	0	0
		マクロファージ過形成：肺胞	1	2	2	7	2	3	0	1
		過形成：肺胞上皮	0	0	1	2	0	0	0	0
		急性炎症：間質	1	1	0	0	0	0	0	1
	脾臓	細胞密度の増多：赤脾髄	4	6	12	12	8	10	14	4
		細胞密度の減少：赤脾髄	7	2	2	7	6	6	0	7
		細胞密度の増多：白脾髄	1	3	4	3	1	2	3	2
		細胞密度の減少：白脾髄	1	2	3	5	8	2	0	5
		ヘモジデリン沈着：赤脾髄	3	5	6	4	15	19	21	15
		ヘモジデリン沈着：白脾髄	0	0	3	0	8	6	12	6
		うっ血	4	0	2	0	0	0	0	0
		多形核細胞浸潤：赤脾髄	1	1	0	0	0	0	0	0
		萎縮	5	1	0	3	1	0	0	1
		壊死：白脾髄	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	慢性／慢性活動性炎症：門脈	3	4	5	3	7	14	5	4
		慢性／慢性活動性炎：NOS	2	0	3	1	4	0	1	1
		浸潤：単核細胞	1	2	0	2	0	0	0	0
		過形成：胆管	6	8	15	5	11	13	7	3
		胆管線維症	4	7	9	3	8	14	5	2
		血管拡張	7	4	9	9	1	5	3	3
		変性：肝細胞	1	0	1	1	2	1	2	2
		空胞化：肝細胞	6	4	6	5	8	8	8	4
		壊死：肝細胞	5	1	3	3	5	2	3	2
		細胞変異巣／領域：好酸性	1	1	5	4	1	3	2	3
		細胞変異巣／領域：明調	1	0	7	2	1	1	0	3
		細胞変異巣：好塩基性	1	1	0	1	3	1	1	1
		嚢胞：胆管	0	0	0	0	0	1	0	1
		急性炎症	0	0	0	1	1	0	0	0
		縮小：肝細胞索	0	2	0	0	0	1	1	0
		色素沈着：肝細胞／クッパー細胞	0	0	0	2	0	0	1	0
		拡大：肝細胞	0	0	2	0	0	1	0	0

統計：Fisher's exact test、有意差なし

表9 主な非腫瘍性病変 - 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
瀕死期屠殺／途中死亡	臓器	所見／検査動物数	27	26	35	26	27	30	31	20
	腎臓	硝子門柱：尿細管	3	3	4	1	1	6	3	2
		萎縮：皮質尿細管	3	2	5	0	1	4	4	0
		単核細胞浸潤：間質	2	0	1	0	0	1	2	0
		慢性進行性腎症	16	17	25	23	11	9	11	12
		鉍質沈着：尿細管	0	0	0	2	1	2	2	2
		色素沈着：尿細管上皮	1	0	0	0	2	1	1	0
		尿細管嚢胞：皮質	0	0	1	0	2	0	0	0
		拡張：腎盂	1	1	3	2	1	0	3	1
		鉍質／石灰沈着：腎盂	0	1	0	2	8	11	12	5
		過形成：腎盂上皮	2	1	1	3	3	4	5	2
		腎盂炎症：NOS	5	0	2	0	2	2	2	1
		腎盂腎炎	0	0	0	0	1	0	1	1
		化膿性炎症：尿細管	0	0	1	0	0	0	0	0
		尿細管／血管拡張：腎乳頭	0	1	0	1	0	0	0	1
		変性：曲尿細管上皮	0	0	1	0	0	0	0	1
	鉍質沈着：血管	0	0	1	0	0	0	1	0	
	精巣	過形成：間質細胞	2	1	1	1	-	-	-	-
		萎縮／変性：精細管上皮	0	5	7	10	-	-	-	-
		精子形成異常	0	2	1	1	-	-	-	-
		鉍質沈着：精細管	0	0	0	1	-	-	-	-
		多発性動脈炎	1	2	7	5	-	-	-	-
		出血：間質	0	0	0	1	-	-	-	-
		急性炎症：間質	0	0	1	0	-	-	-	-
	膵臓	多発性動脈炎	0	1	4	7	0	0	1	0
		萎縮：腺房	3	4	3	4	0	1	2	0
		浸潤：単核細胞	0	0	0	1	0	0	0	0
		鉍質沈着：膵管	0	0	0	0	0	0	1	0
	胃	潰瘍：噴門	1	4	6	3	1	1	2	0
		潰瘍：腺性粘膜	0	0	0	0	0	0	0	1
		管腔拡張：粘膜腺	3	3	5	5	3	5	1	3
		萎縮／線維化：腺性粘膜	4	0	4	7	1	1	0	2
		過形成：扁平上皮・噴門	0	1	1	0	0	1	1	2
		慢性炎症：噴門	1	1	2	0	0	0	0	0
		多発性動脈炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		単核細胞浸潤：腺性粘膜	0	0	0	1	0	0	0	0
		過形成：腺上皮	1	0	1	0	0	0	0	0
		壊死：腺性粘膜	3	2	2	0	0	2	0	0
		浮腫：噴門	0	0	4	0	0	0	3	1
		鉍質沈着：粘膜／粘膜下組織	0	1	2	2	0	0	1	0
		鉍質沈着：筋層	0	0	0	2	0	0	1	0
		粘膜下浮腫：腺胃	0	0	1	1	0	0	0	0
		急性炎症：噴門	0	0	0	0	0	0	1	0

-：対象臓器なし

統計：Fisher's exact test、有意差なし

表9 主な非腫瘍性病変 - 続き

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
瀕 死 期 増 殺 ／ 途 中 死 亡	臓器	所見／検査動物数	27	26	35	26	27	30	31	20
	眼	片側紛失	0	0	3	1	1	1	0	0
		慢性線維化：角膜	0	2	1	0	0	1	0	0
		急性炎症：結膜	0	0	0	0	0	0	1	0
		白内障	2	1	3	0	0	0	0	0
		変性：網膜	1	0	1	0	0	1	0	1
		汎眼球炎	0	0	1	0	0	0	0	0
		炎症：前／後眼房	2	1	0	2	1	1	1	0
		急性炎症：角膜	1	2	0	2	1	0	1	0
	皮膚	眼球虚脱	0	0	0	0	0	0	0	1
		過角化症	0	0	1	0	0	0	0	0
		嚢胞：上皮内	1	0	1	1	0	0	0	0
		慢性化膿性炎症／膿瘍	1	2	1	0	0	0	0	0
		潰瘍	0	0	1	0	0	0	0	0
		表皮肥厚／上皮過形成	0	0	1	0	0	0	0	0
		脂肪沈着：皮下組織	0	0	0	0	0	1	2	0
	乳腺	鈣質沈着：真皮	0	0	0	0	1	0	0	0
		乳腺嚢胞	0	1	0	0	2	4	4	3
		急性炎症：腺房／導管	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維化：腺房周囲	0	0	0	1	1	0	0	0
	胸腺	腺房過形成	0	0	0	0	1	1	1	0
		萎縮	21	19	27	16	20	22	25	18
	腸間膜リンパ節	出血	0	1	1	0	1	0	2	0
		過形成：リンパ球	2	1	1	0	1	2	4	0
	腸間膜リンパ節	形質細胞分化を伴う過形成：リンパ球	0	0	0	1	0	0	0	0
		洞内赤血球	1	0	2	3	1	0	0	1
	下顎頸部リンパ節	マクロファージ過形成：リンパ洞	0	0	0	0	1	1	0	0
		過形成：リンパ球	0	0	0	0	2	0	1	0
	膝窩リンパ節	形質細胞分化を伴う過形成：リンパ球	3	3	6	2	4	6	7	1
		洞内赤血球	0	0	2	1	0	0	1	0
	腎臓リンパ節	形質細胞分化を伴う過形成：リンパ球	0	1	0	1	0	0	0	0
		過形成：実質	0	0	0	1	0	0	0	0
	腰／腸骨リンパ節	血管拡張	0	1	2	1	0	0	0	0
		形質細胞分化を伴う過形成：リンパ球	0	1	2	1	0	0	0	0
	縦隔／気管支リンパ節	洞内赤血球	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管拡張	0	0	2	1	0	0	0	0
		形質細胞分化を伴う過形成：リンパ球	0	1	2	1	0	1	0	0
	縦隔／気管支リンパ節	洞内赤血球	1	1	0	1	0	0	0	0
		形質細胞分化を伴う過形成：リンパ球	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管拡張	0	0	0	1	0	0	0	0

統計：Fisher's exact test、有意差なし

表9 主な非腫瘍性病変 - 続き

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
瀕 死 期 屠 殺 / 途 中 死 亡	臓器	所見/検査動物数	27	26	35	26	27	30	31	20
	腋窩リンパ節	形質細胞分化を伴う過形成： リンパ球	0	0	0	0	0	0	1	0
	単径リンパ節	形質細胞分化を伴う過形成： リンパ球	0	0	0	1	0	0	1	0
		過形成：実質	0	0	0	1	0	0	0	0
	膀胱	粘液性蛋白質様物質：管腔	0	3	3	3	0	0	0	0
		上皮表面の炎症：NOS	1	1	2	0	1	0	2	1
		漿膜表面の炎症：NOS	0	0	1	0	0	0	0	0
		壁の炎症：NOS	0	0	1	1	0	0	0	1
		過形成：移行上皮	3	2	2	3	2	0	2	1
		浮腫：上皮下組織	0	0	1	0	0	0	1	0
	前立腺	慢性化膿性炎症	8	7	11	7	-	-	-	-
		慢性炎症	0	0	4	1	-	-	-	-
		急性炎症	3	5	4	1	-	-	-	-
		萎縮：腺房	0	0	0	1	-	-	-	-
		多発性動脈炎	0	0	1	0	-	-	-	-
	腹膜/腹腔	壊死を伴う慢性炎症：腹膜脂肪	0	1	0	0	0	3	0	1
		多発性動脈炎	0	0	2	2	0	0	1	0
		鈣質沈着：腹膜血管	0	0	1	1	0	0	1	0
		癒着を伴う慢性活動性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0
		副脾臓組織	0	0	1	0	0	0	0	0
	回腸	管腔拡大	0	1	0	0	0	0	0	0
		絨毛萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0
	盲腸	浮腫：粘膜下組織	0	0	0	1	0	0	1	0
		急性炎症：粘膜下組織	0	0	0	1	0	0	0	0
		潰瘍を伴う壊死：粘膜	0	0	0	0	1	0	0	0
	結腸	多発性動脈炎	0	0	1	0	0	0	0	0
	子宮	管腔拡大	-	-	-	-	3	7	4	1
		子宮内膜腺腔拡大	-	-	-	-	1	5	3	1
扁平上皮化生：子宮内膜		-	-	-	-	1	3	0	0	
線維増殖：子宮内膜		-	-	-	-	17	23	21	17	
自己融解(中等度)		-	-	-	-	4	2	2	4	

-：対象臓器なし

統計：Fisher's exact test、有意差なし

表9 主な非腫瘍性病変 - 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全動物	臓器	所見/検査動物数	70	60	60	70	67	60	60	70
	下垂体	血管拡張	16	13	6	10	23	12	20	26
		嚢胞：NOS	1	1	3	4	1	1	2	0
		過形成：NOS	3	5	5	2	1	2	0	1
		硝子化巣	0	0	0	0	0	1	0	0
	副腎	片側紛失	3	3	2	2	1	1	0	1
		血管拡張	7	4	6	7	46	35	41	45
		空胞化：皮質細胞	12	9	10	12	3	2	9	5
		変性：皮質細胞	3	4	0	0	18	16	13	19
		壊死：皮質細胞	0	1	1	1	1	0	2	0
		肥大：皮質細胞	5	5	7	3	1	4	7	5
		過形成：皮質細胞	1	4	11	7	21	16	11	5
		過形成：髓質細胞	11	9	10	10	1	7	5	6
		萎縮：皮質細胞	1	1	0	0	2	1	0	2
		出血	0	0	0	1	2	0	1	0
		浸潤：単核細胞	1	2	2	0	1	0	0	1
		鉍質沈着：皮質細胞	0	1	0	0	1	2	0	0
		血栓	1	0	0	1	0	3	2	2
		過形成：被膜細胞	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維形成：皮質	0	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺	片側紛失	1	0	2	0	1	0	0	1
		嚢後体遺残	6	3	1	5	4	2	1	6
		過形成：明細胞	4	1	1	1	3	0	1	3
		嚢胞：コロイド	3	1	2	0	0	1	0	1
		多発性動脈炎	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	骨化生	2	0	0	2	0	0	0	0
		無気肺	0	1	0	1	0	0	0	0
		うっ血	7	10	9	5	5	6	6	4
		出血：肺胞	3	3	0	3	1	3	2	1
		浮腫：肺胞/間質	15	11	15	15	8	7	11	7
		慢性活動性炎症：肺胞	10	5	14	9	13	5	11	17
		慢性活動性炎症：気管支/細気管支	2	0	0	0	0	1	0	0
		急性炎症：肺胞	0	0	0	0	1	1	0	2
		急性炎症：気管支/細気管支	0	0	0	0	0	1	0	1
		鉍質沈着：血管	0	3	0	1	0	0	0	0
		リンパ球増生：血管周囲/気管支周囲	15	16	8	16	11	13	10	16
		マクロファージ過形成：肺胞	8	6	6	10	6	6	2	11
		過形成：肺胞上皮	1	1	4	2	0	0	0	0
		血栓：静脈	2	0	0	0	0	0	0	0
		急性炎症：間質	1	1	0	0	0	0	0	1

-：対象臓器なし

統計：Fisher's exact test、有意差なし

表9 主な非腫瘍性病変 - 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全動物	臓器	所見/検査動物数	70	60	60	70	70	60	60	70
	脾臓	細胞密度の増多：赤脾髄	12	17	21	18	22	20	23	13
		細胞密度の減少：赤脾髄	9	5	4	12	7	9	1	17
		細胞密度の増多：白脾髄	9	7	6	8	5	4	9	7
		細胞密度の減少：白脾髄	1	2	4	6	10	6	2	8
		ヘモジデリン沈着：赤脾髄	12	7	7	13	28	29	32	39
		ヘモジデリン沈着：白脾髄	0	2	4	3	21	13	16	21
		うっ血	5	7	5	0	0	1	1	1
		多形核細胞浸潤：赤脾髄	1	1	0	0	0	0	0	1
		血管拡張	0	0	1	0	0	0	0	0
		萎縮	5	4	0	3	1	2	0	1
	壊死：白脾髄	1	0	0	0	0	0	0	0	
	慢性炎症：被膜	0	0	0	1	0	0	0	0	
	肝臓	慢性/慢性活動性炎症：門脈	14	22	19	11	13	28	17	12
		慢性/慢性活動性炎症：NOS	3	1	7	2	7	0	2	8
		浸潤：単核細胞	3	2	2	5	5	5	2	2
		過形成：胆管	29	29	32	17	27	30	22	26
		胆管線維症	22	26	24	7	14	27	16	13
		血管拡張	23	22	22	28	13	12	7	17
		変性：肝細胞	2	0	1	3	4	2	2	2
		空胞化：肝細胞	13	7	7	8	18	11	15	9
		壊死：肝細胞	6	3	4	3	8	3	4	2
		細胞変異巣/領域：好酸性	10	15	14	21	4	7	5	23*
		細胞変異巣/領域：明調	6	12	11	9	4	6	9	12
		細胞変異巣：好塩基性	5	5	0	5	7	5	10	11
		多発性動脈炎	0	0	0	0	1	0	0	0
		嚢胞：胆管	0	0	0	0	1	2	1	2
		急性炎症	0	0	0	1	1	0	0	0
		縮小：肝細胞索	0	2	0	0	0	1	1	0
	色素沈着：肝細胞/クッパー細胞	0	0	0	2	0	0	1	0	
	嚢胞：NOS	1	0	0	0	0	0	0	0	
	拡大：肝細胞	0	0	2	0	0	1	0	0	
	腎臓	硝子門柱：尿細管	9	6	9	14	12	12	12	14
		萎縮：皮質尿細管	18	7	11	15	8	9	13	11
		単核細胞浸潤：間質	3	3	4	5	8	4	2	0
		慢性進行性腎症	42	46	44	49	25	21	19	36
硝子滴変性：皮質尿細管上皮		0	0	0	0	1	0	0	0	
鉍質沈着：尿細管		0	0	0	2	2	5	4	6	
色素沈着：尿細管上皮		1	0	0	1	7	4	3	4	
尿細管嚢胞：皮質		2	1	1	0	4	2	0	0	
多発性動脈炎	0	0	0	1	1	0	0	0		

-：対象臓器なし

統計：Fisher's exact test、*：p<0.05.

表9 主な非腫瘍性病変 - 続き

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全 動 物	臓器	所見/検査動物数	70	60	60	70	70	60	60	70
	腎臓	拡張:腎盂	6	6	6	5	2	2	3	3
		鈣質/石灰沈着:腎盂	3	1	1	4	25	23	29	20
		過形成:腎盂上皮	9	3	4	9	12	10	12	10
		腎盂炎症:NOS	9	2	2	1	6	5	2	3
		腎盂腎炎	0	0	0	1	1	0	1	2
		化膿性炎症:尿細管	1	0	1	1	1	0	0	2
		尿細管/血管拡張:腎乳頭	0	1	0	1	0	0	2	2
		変性:曲尿細管上皮	0	0	1	0	0	0	0	1
		鈣質沈着:血管	0	0	1	0	0	0	1	0
	精巣	過形成:間質細胞	2	2	3	2	-	-	-	-
		萎縮/変性:精細管上皮	6	6	10	13	-	-	-	-
		精子形成異常	0	2	1	1	-	-	-	-
		鈣質沈着:精細管	1	1	0	3	-	-	-	-
		多発性動脈炎	6	8	11	8	-	-	-	-
		慢性肉芽腫性炎症	1	0	0	0	-	-	-	-
		出血:間質	0	0	0	1	-	-	-	-
		急性炎症:間質	0	0	1	0	-	-	-	-
	膵臓	多発性動脈炎	3	1	6	9	5	0	1	0
		萎縮:腺房	13	11	11	13	4	4	4	6
		空胞化:腺房細胞	0	0	0	0	0	0	0	1
		浸潤:多形核細胞	0	0	0	1	0	0	1	0
		浸潤:単核細胞	2	0	1	2	3	0	1	1
		鈣質沈着:膵管	0	0	0	0	0	0	1	0
	胃	潰瘍:噴門	1	4	7	3	2	1	2	2
		潰瘍:腺性粘膜	0	0	0	1	1	0	0	3
		管腔拡張:粘膜腺	19	23	15	32	28	17	15	25
		萎縮/線維化:腺性粘膜	11	6	7	11	2	3	6	2
		好酸球浸潤:腺性粘膜	2	0	1	1	1	0	1	1
		過形成:扁平上皮-噴門	1	1	1	0	1	1	1	3
		慢性炎症:噴門	2	1	2	0	0	0	0	0
		多発性動脈炎	1	0	0	1	0	0	0	0
		単核細胞浸潤:腺性粘膜	0	0	1	1	0	0	0	0
		上皮嚢胞:粘膜下組織	0	1	0	0	0	0	1	0
		過形成:腺上皮	1	0	1	0	0	0	0	0
		壊死:腺性粘膜	3	2	2	0	0	2	0	0
浮腫:噴門		0	0	4	0	0	0	3	1	
鈣質沈着:粘膜/粘膜下組織		0	1	2	2	0	0	1	0	
鈣質沈着:筋層		0	0	0	2	0	0	1	0	
粘膜下組織浮腫:腺胃		0	0	1	1	0	0	0	0	
急性炎症:噴門	0	0	0	0	0	0	1	0		

-: 対象臓器なし

統計: Fisher's exact test、有意差なし

表9 主な非腫瘍性病変 - 続き

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全 動 物	臓器	所見/検査動物数	70	60	60	70	70	60	60	70
	眼	片側紛失	1	0	3	2	1	1	0	0
		混合炎症細胞浸潤：角膜	0	0	1	0	0	0	0	1
		慢性線維化：角膜	1	2	1	1	4	1	0	2
		急性炎症：結膜	1	0	0	0	1	0	1	0
		白内障	2	1	3	2	1	0	0	1
		変性：網膜	1	0	2	1	2	1	0	3
		汎眼球炎	0	0	1	0	1	0	1	0
		低形成/異形成	0	0	0	0	2	0	0	0
		急性炎症：眼窩周囲	0	0	0	0	0	0	0	1
		炎症：前/後眼房	2	1	0	2	1	1	1	0
		急性炎症：角膜	1	2	0	2	1	0	1	0
		眼球虚脱	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮膚	線維形成	0	0	0	1	1	0	0	0
		過角化症	4	1	1	5	0	1	0	0
		嚢胞：上皮内	3	0	3	4	1	0	0	0
		慢性化膿性炎症/膿瘍	1	3	1	0	0	1	0	0
		慢性炎症	2	0	0	1	0	0	0	0
		潰瘍	2	1	1	0	0	0	0	0
		表皮肥厚/上皮過形成	3	1	1	2	0	1	0	0
		多発性動脈炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		貧毛	0	0	2	1	0	0	1	1
		萎縮：上皮および付属器官	0	0	2	0	1	0	0	3
		脂肪沈着：皮下組織	0	2	1	0	1	2	2	1
		鉍質沈着：真皮	0	0	0	0	1	0	0	0
	急性炎症：表皮	0	1	0	0	0	0	0	0	
	乳腺	乳腺嚢胞	0	1	1	0	7	8	11	11
		肉芽腫性/慢性化膿性炎症	0	0	0	0	1	2	4	1
		急性炎症：腺房/導管	1	1	0	0	1	0	0	1
		線維化：腺房周囲	0	0	0	1	1	0	0	0
		腺房過形成	0	0	0	0	1	1	1	0
	胸腺	萎縮	50	45	46	42	48	52	50	44
		嚢胞：NOS	0	0	0	0	3	0	0	0
		多発性動脈炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		出血	0	1	1	0	1	0	2	0
	腸間膜リンパ節	過形成：リンパ球	9	4	3	4	6	2	7	5
		形質細胞分化を伴う過形成： リンパ球	2	2	3	3	4	0	1	5
		血管拡張	0	0	0	1	2	1	0	1
		洞内赤血球	1	0	2	3	4	0	0	1
		多発性動脈炎	0	0	1	0	0	0	0	0
		マクロファージ過形成：リン パ洞	0	0	0	0	1	1	1	0

-：対象臓器なし

統計：Fisher's exact test、有意差なし

表9 主な非腫瘍性病変 - 続き

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全 動 物	臓器	所見/検査動物数	70	60	60	70	70	60	60	70
	下顎頸部リンパ節	過形成：リンパ球	1	0	0	1	2	0	1	2
		形質細胞分化を伴う過形成：リンパ球	11	12	16	14	28	12	14	13
		洞内赤血球	1	0	4	1	0	0	1	0
		血管拡張	0	0	0	0	1	0	0	0
		マクロファージ過形成：リンパ洞	0	0	0	0	0	0	1	0
	膝窩リンパ節	形質細胞分化を伴う過形成：リンパ球	1	2	0	2	0	0	0	1
		血管拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
		過形成：実質	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓リンパ節	血管拡張	1	1	4	2	0	0	0	0
		形質細胞分化を伴う過形成：リンパ球	1	1	1	1	0	0	0	0
		洞内赤血球	0	0	1	0	0	0	0	0
	腰/腸骨リンパ節	血管拡張	4	2	5	4	0	0	0	0
		形質細胞分化を伴う過形成：リンパ球	4	5	7	5	3	3	1	0
		慢性化膿性炎症	0	1	0	0	0	0	0	0
		洞内赤血球	0	0	0	0	0	1	0	0
	縦隔/気管支リンパ節	洞内赤血球	2	1	0	1	1	0	0	0
		形質細胞分化を伴う過形成：リンパ球	1	0	0	1	0	0	0	0
		血管拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
	腋窩リンパ節	形質細胞分化を伴う過形成：リンパ球	0	1	2	0	1	0	2	2
		洞内赤血球	0	0	0	0	0	0	0	1
		血管拡張	0	0	0	0	0	0	1	0
	回盲リンパ節	多発性動脈炎	0	0	0	0	1	0	0	0
	単径リンパ節	形質細胞分化を伴う過形成：リンパ球	0	0	1	2	0	0	1	0
		血管拡張	0	0	1	0	0	0	0	0
		過形成：実質	0	0	0	1	0	0	0	0
	膀胱	粘液性蛋白質様物質：管腔	6	10	5	15	0	0	0	0
		上皮表面の炎症：NOS	2	2	3	1	2	0	2	2
漿膜表面の炎症：NOS		0	0	1	0	0	0	0	0	
壁の炎症：NOS		0	1	1	1	0	0	0	1	
過形成：移行上皮		4	3	2	6	3	0	2	1	
多発性動脈炎		0	0	0	1	0	0	0	0	
石灰質物質：管腔		0	0	0	0	1	0	0	0	
浮腫：上皮下組織	0	0	1	0	0	0	1	0		

統計：Fisher's exact test、有意差なし

表9 主な非腫瘍性病変 - 続き

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全 動 物	臓器	所見/検査動物数	70	60	60	70	70	60	60	70
	前立腺	慢性化膿性炎症	14	18	15	15	-	-	-	-
		慢性炎症	1	3	7	3	-	-	-	-
		急性炎症	10	7	7	4	-	-	-	-
		膨張：腺	1	0	0	0	-	-	-	-
		過形成：腺上皮	0	0	1	0	-	-	-	-
		萎縮：腺房	0	0	0	1	-	-	-	-
		多発性動脈炎	0	0	1	0	-	-	-	-
	腹膜/腹腔	壊死を伴う慢性炎症：腹膜脂肪	0	1	1	1	1	4	0	4
		多発性動脈炎	0	0	2	3	2	0	2	2
		浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1
		血栓：腸間膜血管	0	1	0	0	0	0	0	0
		鈣質沈着：腹膜血管	0	0	1	1	0	0	1	0
		癒着を伴う慢性活動性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0
		副脾臓組織	0	0	1	0	0	0	0	0
	空腸	多発性動脈炎	1	0	0	0	1	0	0	0
	回腸	多発性動脈炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		管腔拡大	0	1	1	0	0	0	0	0
		絨毛萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0
	盲腸	多発性動脈炎	2	1	0	2	3	0	0	2
		浮腫：粘膜下組織	0	0	0	1	0	1	1	0
		急性炎症：粘膜下組織	0	0	0	1	0	0	0	0
	結腸 子宮	潰瘍を伴う壊死：粘膜	0	0	0	0	1	0	0	0
		多発性動脈炎	0	2	1	1	2	0	0	0
		管腔拡大	-	-	-	-	12	10	9	5
		子宮内膜腺腔拡大	-	-	-	-	5	5	3	2
		嚢胞形成を伴う過形成：子宮内 膜	-	-	-	-	5	4	2	3
		扁平上皮化生：子宮内膜	-	-	-	-	3	5	0	1
		増殖：子宮内膜実質	-	-	-	-	0	1	0	1
	線維増殖：子宮内膜	-	-	-	-	30	50	42	36	
炎症細胞浸潤：子宮内膜表面	-	-	-	-	0	0	1	0		

-：対象臓器なし

統計：Fisher's exact test、有意差なし

表 10 腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
12 か 月 中 間 屠 殺	臓器	所見/検査動物数	5	-	-	5	5	-	-	5
	副腎	皮質腺腫 (B)	0	-	-	0	0	-	-	1
		褐色細胞腫 (B)	1	-	-	0	0	-	-	0
	下垂体	腺腫 NOS (B)	0	-	-	0	2	-	-	1
	甲状腺	濾胞上皮細胞腺腫 (B)	0	-	-	1	0	-	-	0
乳腺	線維腺腫 (B)	0	-	-	0	1	-	-	0	
13 か 月 屠 殺		所見/検査動物数	5	-	-	5	4	-	-	5
	下垂体	腺腫 NOS (B)	0	-	-	1	2	-	-	1
	甲状腺	明細胞腺腫 (B)	0	-	-	0	0	-	-	1
	骨格筋	未分化肉腫 (M)	0	-	-	1	0	-	-	0
24 か 月 時 屠 殺		所見/検査動物数	33	34	25	34	33	30	29	40
	副腎	皮質腺腫 (B)	1	2	3	3	7	6	6	11
		皮質癌 (M)	1	0	0	0	1	1	0	1
		褐色細胞腫 (B)	2	5	3	6	1	1	1	0
		褐色細胞腫 (M)	0	0	1	1	1	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	骨髄	リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	腺腫 NOS (B)	18	15	11	20	22	19	20	31
		癌 (M)	0	0	0	1	1	0	1	5
	脳	下垂体の癌 (M)	0	0	0	1	0	2	2	4
		星状膠細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		髄膜腫 (B)	0	0	0	1	1	0	0	0
		肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	脾臓	島細胞腺腫 (B)	3	4	1	1	2	2	0	2
		島細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1
		腺房細胞腺腫 (B)	1	2	0	0	0	0	0	0
		腺房細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	十二指腸	リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	盲腸	線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	結腸	未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	胃	リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺性粘膜癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
食道	細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

統計 : Fisher's exact test : 有意差なし

表 10 腫瘍性病変 - 続き

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
24 か 月 時 屠 殺	臓器	所見/検査動物数	33	34	25	34	33	30	29	40
	気管	細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	甲状腺	明細胞腺腫 (B)	2	2	2	2	3	2	1	6
		明細胞癌 (M)	1	1	0	1	2	0	0	1
		濾胞上皮細胞腺腫 (B)	0	3	2	1	0	0	1	2
	上皮小体	上皮小体腺腫 (B)	1	0	0	2	0	0	0	0
	眼球	リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		尿細管上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		尿細管上皮腺腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	2
	肝臓	腫瘍性結節 (B)	0	0	0	3	0	0	1	4
		肝細胞癌 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚	細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	2	1	1	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	1	0	2	0	0	0	1
		未分化肉腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	1	0	2	1	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0
		線維腫 (B)	2	2	0	0	0	0	0	1
		基底細胞腫瘍 (B)	2	0	0	0	0	0	0	1
	乳腺	線維腺腫 (B)	0	2	0	0	16	12	18	18
		腺腫 (B)	0	0	0	0	3	2	4	3
		癌 (M)	0	0	0	0	2	0	1	3
	骨格筋	細網細胞肉腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
	肺 気管支	癌 (M)	0	0	0	0	2	0	0	2
		肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腸間膜 リンパ節	リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
細網細胞肉腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	
血管腫 (B)		1	2	0	1	1	1	0	0	
胸腺	リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍
統計 : Fisher's exact test : 有意差なし

表 10 腫瘍性病変 - 続き

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
24 か 月 時 屠 殺	臓器	所見/検査動物数	33	34	25	34	33	30	29	40
	頸部リンパ節	リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	脊髄	星状膠細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	膀胱	リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		移行上皮乳頭状腺腫 (B)	1	0	0	0	0	1	0	2
	前立腺	細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	1	-	-	-	-
	精巣	間細胞腫瘍 (B)	1	2	0	2	-	-	-	-
	子宮	子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	-	2	3	0	2
		子宮内膜間質肉腫 (M)	-	-	-	-	1	1	0	1
	卵巣	顆粒膜/莖膜細胞腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0
		腺腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
	縦隔	細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		傍神経節細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	耳介 / 外耳道	線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0
	腎性リンパ節	リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	口腔	唇の線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		唇の乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	血液リンパ系	リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
	ANT MES L NODE	リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腰部の 腸骨リンパ節	リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腹膜	細網細胞肉腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
尾	乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
膣	間質ポリープ (B)	-	-	-	-	0	0	0	1	
	子宮内膜間質肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

統計 : Fisher's exact test : 有意差なし

表 10 腫瘍性病変 - 続き

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
瀕 死 期 屠 殺 / 途 中 死 亡	臓器	所見/検査動物数	27	26	35	26	27	30	31	20
	副腎	皮質腺腫 (B)	0	1	1	0	4	4	7	1
		褐色細胞腫 (B)	3	3	2	2	0	1	0	0
		褐色細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫(M)	1	1	0	0	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨髄	リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0
		細網細胞肉腫(M)	1	0	1	0	0	0	0	0
	下垂体	腺腫 NOS (B)	11	9	14	13	18	22	20	13
		癌 (M)	0	2	0	0	2	3	4	2
	脳	下垂体の癌 (M)	0	2	0	0	2	2	4	2
		星状膠細胞腫 (M)	2	1	1	0	0	0	0	0
		混合型グリア細胞腫 (M)	0	0	2	1	0	0	0	0
		髄膜腫 (B)	0	0	0	1	0	0	1	0
		リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		脈絡膜乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	膵臓	島細胞腺腫 (B)	2	1	4	1	0	0	0	0
		腺房細胞腺腫 (B)	1	0	0	1	1	0	0	0
		腺房細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	1	1	2	0	0	0	0	0
		癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	十二指腸	細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	回腸	細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	盲腸	細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	結腸	細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	胃	細網細胞肉腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0
	食道	細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	気管	細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
甲状腺	明細胞腺腫 (B)	2	1	3	0	1	0	1	1	
	濾胞上皮細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	1	1	
上皮小体	上皮小体腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0	
眼球	リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	血管周囲細胞腫: 脈絡膜 (B)	0	0	1	2	0	0	0	0	
心臓	細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	肉腫 (M)	0	1	0	0	0	1	0	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍
統計 : Fisher's exact test : 有意差なし

表 10 腫瘍性病変 - 続き

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
瀕 死 期 屠 殺 / 途 中 死 亡	臓器	所見/検査動物数	27	26	35	26	27	30	31	20
	腎臓	リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	腫瘍性結節 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	1	1	3	1	0	0	0	2
		細網細胞肉腫 (M)	2	1	2	1	1	0	0	0
		リンパ肉腫 (M)	0	2	0	0	1	0	0	1
		肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		癌 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
	脾臓	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ肉腫 (M)	0	2	0	0	1	0	0	1
		細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮膚	細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	1	1	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維肉腫 (M)	1	1	1	3	0	0	0	0
		未分化肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	1	1	2	2	0	1	0	1
		基底細胞腫瘍 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0
		線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺	線維腺腫 (B)	0	0	1	1	10	7	8	4
		腺腫 (B)	0	0	0	1	3	8	6	4
		癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	骨格筋	細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0
		横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	坐骨神経	リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺 気管支	癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	1	0	2	0	1	0	0
		リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	2	1	1	1	1	0	1	0
	腸間膜 リンパ節	リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
細網細胞肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0	
血管腫 (B)		1	0	0	1	0	0	0	0	
胸腺	リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	1	
	細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
頸部 リンパ節	胸腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	リンパ肉腫 (M)	0	2	0	0	0	0	0	1	
	細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
膀胱	細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍
統計 : Fisher's exact test : 有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 10 腫瘍性病変 - 続き

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
瀕 死 期 屠 殺 / 途 中 死 亡	臓器	所見/検査動物数	27	26	35	26	27	30	31	20
	前立腺	細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	-	-	-	-
		リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	-	-	-	-
	精巣	中皮腫 (M)	0	0	1	0	-	-	-	-
	子宮	子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	-	0	1	0	0
		子宮内膜腺ポリープ (B)	-	-	-	-	1	0	1	0
	縦隔	細網細胞肉腫 (M)	1	1	1	0	1	0	0	0
		傍神経節細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	耳介/外耳道	線維腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮脂腺腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	膝窩リンパ節	リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎性リンパ節	リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	口腔	エナメル上皮腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	血液リンパ系	リンパ肉腫 (M)	0	2	0	0	1	0	0	1
		細網細胞肉腫 (M)	2	1	2	1	1	0	1	0
	腰部の 腸骨リンパ節	リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腹膜	細網細胞肉腫 (M)	1	1	2	0	0	0	0	0
		リンパ肉腫 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	気管支 リンパ節	リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0
		肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	腋窩リンパ節	リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	膈	間質ポリープ (B)	-	-	-	-	0	1	0	0
上皮ポリープ (B)		-	-	-	-	1	0	0	0	
骨	骨肉腫 (M)	0	1	1	2	0	0	0	0	
	リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
副睾丸	中皮腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

統計 : Fisher's exact test : 有意差なし

表 10 腫瘍性病変 - 続き

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全 動 物	臓器	所見/検査動物数	70	60	60	70	70	60	60	70
	副腎	皮質腺腫 (B)	1	3	4	3	11	10	13	13
		皮質癌 (M)	1	0	0	0	1	1	0	1
		褐色細胞腫 (B)	6	8	5	8	1	2	1	0
		褐色細胞腫 (M)	1	0	1	1	1	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		細網細胞肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨髄	リンパ肉腫 (M)	1	1	0	0	1	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0
	下垂体	腺腫 NOS (B)	29	24	25	34	44	41	40	46
		癌 (M)	0	2	0	1	3	3	5	7
	脳	下垂体の癌 (M)	0	2	0	1	2	4	6	6
		星状膠細胞腫 (M)	2	1	1	1	0	0	0	0
		混合型グリア細胞腫 (M)	0	0	2	1	0	0	0	0
		髄膜腫 (B)	0	0	0	2	1	0	1	0
		肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		脈絡膜乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	膵臓	島細胞腺腫 (B)	5	5	5	2	2	2	0	2
		島細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1
		腺房細胞腺腫 (B)	2	2	0	1	1	0	0	0
		腺房細胞癌 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0
		リンパ肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	1	1	2	1	0	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	十二指腸	リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	回腸	細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	盲腸	線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	結腸	未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	胃	リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	1	0	1	1	0	0	0	0
		腺性粘膜癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	食道	細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍
統計：Fisher's exact test：有意差なし

表 10 腫瘍性病変 - 続き

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全 動 物	臓器	所見/検査動物数	70	60	60	70	70	60	60	70
	気管	細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0
		リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	明細胞腺腫 (B)	4	3	5	2	4	2	2	8
		明細胞癌 (M)	1	1	0	1	2	0	0	1
		濾胞上皮細胞腺腫 (B)	0	3	2	3	0	0	2	3
	上皮小体	上皮小体腺腫 (B)	2	1	0	2	0	0	0	0
	眼球	リンパ肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0
		血管周囲細胞腫: 脈絡膜 (B)	0	0	1	2	0	0	0	0
	心臓	細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	1	0	0	0	1	0	0
	腎臓	脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		リンパ肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0
		尿細管上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	1	1	0	1	0	0	0	0
		癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓	尿細管上皮腺腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	2
		腫瘍性結節 (B)	0	0	0	4	0	0	1	4
		肝細胞癌 (M)	2	1	3	2	0	0	0	2
		細網細胞肉腫 (M)	2	1	2	2	1	0	0	0
リンパ肉腫 (M)		1	2	0	0	1	0	0	1	
脾臓	肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	癌 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0	
	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	リンパ肉腫 (M)	1	2	0	0	1	0	0	1	
	リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
皮膚	リンパ腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	2	1	0	0	0	
	脂肪腫 (B)	0	0	2	1	1	1	0	0	
	線維肉腫 (M)	1	2	1	5	0	0	0	1	
	未分化肉腫 (M)	2	0	1	0	0	0	0	0	
	乳頭腫 (B)	1	0	2	1	0	0	0	0	
	扁平上皮癌 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0	
	線維腫 (B)	3	3	2	2	0	1	0	2	
	基底細胞腫瘍 (B)	3	0	1	0	0	0	0	1	
	線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	乳腺	線維腺腫 (B)	0	2	1	1	27	19	26	22
腺腫 (B)		0	0	0	1	6	10	10	7	
癌 (M)		0	0	1	0	2	0	1	3	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍
統計 : Fisher's exact test : 有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 10 腫瘍性病変 - 続き

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全 動 物	臓器	所見/検査動物数	70	60	60	70	70	60	60	70
	骨格筋	細網細胞肉腫 (M)	1	1	0	1	1	0	0	0
		横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		未分化肉腫 (M)	0	-	-	1	0	-	-	0
	坐骨神経	リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺 気管支	癌 (M)	0	0	1	0	2	0	0	2
		肉腫 (M)	0	1	0	2	0	1	0	1
		リンパ肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	2	1	1	2	1	0	1	0
	腸間膜 リンパ節	リンパ肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0
		血管腫 (B)	2	2	0	2	1	1	0	0
	胸腺	リンパ肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	1
		細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0
		胸腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	頸部リンパ節	リンパ肉腫 (M)	1	2	0	0	0	0	0	1
		細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	脊椎	星状膠細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	膀胱	リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		移行上皮乳頭状腺腫 (B)	1	0	0	0	0	1	0	2
		細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	前立腺	細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	1	-	-	-	-
		リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	-	-	-	-
	精巣	間細胞腫瘍 (B)	1	2	0	2	-	-	-	-
		中皮腫 (M)	0	0	1	0	-	-	-	-
	子宮	子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	-	2	4	0	2
		子宮内膜間質肉腫 (M)	-	-	-	-	1	1	0	1
		子宮内膜腺ポリープ (B)	-	-	-	-	1	0	1	0
	卵巣	顆粒膜/英膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0
		腺腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
	縦隔	細網細胞肉腫 (M)	1	1	1	1	1	0	0	0
		傍神経節細胞腫 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
リンパ肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	
癌 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	
肉腫 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0	
耳介/外耳道	線維腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0	
	乳頭腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0	
	皮脂腺腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

統計 : Fisher's exact test : 有意差なし

表 10 腫瘍性病変 - 続き

検査 時期	性 別		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000	
全 動 物	臓器	所見/検査動物数	70	60	60	70	70	60	60	70	
	膝窩リンパ節	リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	腎性リンパ節	リンパ肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0	
		細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	
	口腔	唇の線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		唇の乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
		エナメル上皮腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	血液リンパ系	リンパ肉腫 (M)	1	2	0	0	1	0	0	1	
		細網細胞肉腫 (M)	2	2	2	2	1	0	1	0	
	ANT MES L NODE	リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	腰部の 腸骨リンパ節	リンパ肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0	
		細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	腹膜	細網細胞肉腫 (M)	1	2	2	1	0	0	0	0	
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
		リンパ肉腫 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0	
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	尾	乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	気管支 リンパ節	リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
		癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		細網細胞肉腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0	
		肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	腋窩リンパ節	リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	脾	間質ポリープ (B)	-	-	-	-	0	1	0	1	
		子宮内膜間質肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0	
		上皮ポリープ (B)	-	-	-	-	1	0	0	0	
	骨	骨肉腫 (M)	0	1	1	2	0	0	0	0	
		リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	副睾丸	中皮腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
検査動物数			70	60	60	70	70	60	60	70	
腫瘍数			良性	64	62	62	74	104	97	97	117
			悪性	59	58	35	45	27	16	18	32
腫瘍総数			123	120	97	119	131	113	115	149	
担腫瘍動物数			良性	41	41	40	44	56	52	52	57
			悪性	12	16	16	18	11	9	10	15
担腫瘍動物数			44	49	48	52	61	55	54	60	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

統計 : Fisher's exact test : 有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2-2) ラットにおける泥餌投与による慢性毒性/発がん性試験における鼻腔の病理組織検査
(資料 No.T-29b)

試験機関: Experimental Pathology Laboratories (米国)

報告書作成年: 1988 年

目的: ラット慢性毒性・発がん性試験 (メトラクロール資料 No.T-29) における鼻腔の病理組織学的検査を目的とした。

供試試料: 飼料中濃度 0、30、300 および 3000ppm で 24 か月間投与したラットの慢性毒性・発がん性試験から得られた鼻腔の病理組織標本。

鼻腔の病理組織学的検査; 鼻腔の 3 か所で切り出し、病理組織標本を作製し、鏡検した。

組織標本作製部位:

部位 I - 鼻甲介の外側の中央部

部位 II - 鼻中隔

部位 III - 篩骨甲介の後部

認められた非腫瘍性病変を表 2 に、腫瘍性病変を表 3 に示した。

<非腫瘍性病変>:

雌雄とも非腫瘍性病変に投与の影響は認められなかった。

対照群および投与群の大多数の動物で鼻粘膜の炎症性変化 (慢性活動性炎症) がみられた。これらの変化は、リンパ球、形質細胞、好中球並びにまれに単球またはマクロファージからなる炎症性浸潤がみられた。切片部位 I で雌の 300 および 3000ppm 群では慢性活動性炎症の発生頻度が対照群に比べて増加した。しかし、雌の 300 および 3000ppm 群の切片部位 II および切片部位 III では慢性活動性炎症の発現頻度は対照群と同程度であることから、自然発生的および偶発的变化であり、検体投与とは関連がないと考えられた。

この炎症性反応に伴う変化として鼻中隔の変形、上皮の腺様構造 (杯細胞過形成)、上皮過形成および扁平上皮化生などがみられた。

これ以外の変化とした、嗅上皮変性、呼吸上皮化生、歯髄炎および嚢胞が認められたが、対照群および投与群で発生頻度に差がなく、投与に関連したものとは考えられなかった。

<腫瘍性病変>:

鼻腔に腫瘍をもつ動物数を表 1 にまとめた。

雌雄とも腫瘍の発生は散発的であり、発生頻度に有差もなく、腫瘍性病変に投与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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 鼻腔に腫瘍をもつ動物数

性 別	雄				雌			
	0	30	300	3000	0	30	300	3000
投 与 群 (ppm)								
検 査 動 物 数	57	59	53	59	57	52	56	58
ポリープ様腺腫 (呼吸上皮)	1	0	0	1	0	0	1	0
腺 癌 (鼻腺)	0	0	0	1	0	0	0	0
神経線維肉腫 (末梢神経)	0	0	0	1	0	0	0	0
歯芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0
扁平上皮乳頭腫 (頬粘膜)	0	0	0	0	0	0	0	1

統計 ; Fisher's exact test で有意差なし

以上、本剤の 24 か月間混餌投与による慢性毒性/発がん性併合試験における鼻腔の病理組織学的検査において、非腫瘍性病変および腫瘍性病変ともに投与に関連した影響は認められなかった。

表 2-1. 非腫瘍性病変

検査時期	性 別		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000	
24 か 月 時 屠 殺	鼻腔 (部位Ⅰ)	所見/検査動物数	33	34	25	34	33	29	29	40	
		上皮過形成	5	9	2	5	1	1	8**	3	
		扁平上皮化生	2	9*	3	0	2	6	7	7	
		慢性活動性炎症	30	34	24	33	28	29	28	40*	
		鼻中隔の変形	2	1	1	0	7	2	1	2	
		上皮腺様構造	18	16	7	9*	2	4	14**	11*	
		異物	2	1	2	2	1	0	0	1	
		嗅上皮変性	1	0	0	2	1	0	0	1	
		呼吸上皮化生	0	0	0	0	0	0	0	1	
		歯髄炎	4	2	2	3	5	2	2	5	
		嚢胞	0	1	0	1	0	0	0	1	
	鼻腔 (部位Ⅱ)	所見/検査動物数	33	34	25	34	33	29	29	40	
		慢性活動性炎症	33	34	25	33	32	29	29	40	
		鼻中隔の変性	0	0	0	0	1	0	0	0	
		上皮腺様構造	0	0	0	1	1	0	0	0	
		異物	3	2	1	1	2	0	0	0	
		嗅上皮変性	0	0	0	2	1	1	0	2	
		呼吸上皮化生	1	0	0	2	1	0	0	0	
		歯髄炎	0	0	1	1	3	0	0	0	
	嚢胞	0	2	2	0	0	0	0	0		
	鼻腔 (部位Ⅲ)	所見/検査動物数	33	33	25	34	33	29	29	40	
		上皮過形成	0	0	0	0	0	0	1	0	
		慢性活動性炎症	28	25	23	26	33	20	17	29	
		嗅上皮変性	0	0	0	0	0	1	0	1	
		嚢胞	0	0	3	0	0	1	0	0	
	瀕 死 期 屠 殺 / 途 中 死 亡	鼻腔 (部位Ⅰ)	所見/検査動物数	24	25	28	25	24	23	27	18
			上皮過形成	1	2	0	0	1	0	2	0
			扁平上皮化生	0	4	4	0	0	0	2	0
慢性活動性炎症			18	21	27**	20	16	17	25*	15	
鼻中隔の変形			0	1	0	1	0	1	1	0	
上皮腺様構造			1	1	10**	0	1	0	2	0	
異物			0	0	0	1	0	0	0	0	
嗅上皮変性			0	0	0	1	0	0	0	0	
歯髄炎			0	2	0	0	1	1	3	1	
嚢胞			0	1	0	0	0	1	0	1	
血栓			0	0	1	0	0	0	0	0	
鼻腔 (部位Ⅱ)		所見/検査動物数	24	25	28	25	24	27	30	19	
		慢性活動性炎症	20	23	28*	24	24	27	30	19	
		異物	0	0	2	0	1	1	0	1	
		嗅上皮変性	0	0	0	0	1	0	1	0	
		歯髄炎	0	0	0	0	1	0	1	0	
鼻腔 (部位Ⅲ)		所見/検査動物数	24	25	28	25	24	28	29	19	
		上皮過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	
		慢性活動性炎症	18	17	15	17	17	21	24	14	

統計：Fisher's exact test：*p<0.05, **p<0.01。(申請者が実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 2-2. 非腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全 動 物	鼻腔 (部位 I)	所見/検査動物数	57	59	53	59	57	52	56	58
		上皮過形成	6	11	2	5	2	1	10*	3
		扁平上皮化生	2	13**	7	0	2	6	9	7
		慢性活動性炎症	48	55	51	53	44	46	53**	55**
		鼻中隔の変形	2	2	1	1	7	3	2	2
		上皮腺様構造	19	17	17	9*	3	4	16**	11*
		異物	2	1	2	3	1	0	0	1
		嗅上皮変性	1	0	0	3	1	0	0	1
		呼吸上皮化生	0	0	0	0	0	0	0	1
		歯髄炎	4	4	2	3	6	3	5	6
		嚢胞	0	2	0	1	0	1	0	2
		血栓	0	0	1	0	0	0	0	0
		鼻腔 (部位 II)	所見/検査動物数	57	59	53	59	57	56	59
	慢性活動性炎症		53	57	53	57	56	56	59	59
	鼻中隔の変形		0	0	0	0	1	0	0	0
	上皮腺様構造		0	0	0	1	1	0	0	0
	異物		3	2	3	1	3	1	0	1
	嗅上皮変性		0	0	0	2	2	1	1	2
	歯髄炎		0	0	1	1	4	0	1	0
	嚢胞		0	2	2	0	0	0	0	0
	鼻腔 (部位 III)	所見/検査動物数	57	58	53	59	57	57	58	59
		上皮過形成	0	0	0	0	1	0	1	0
		慢性活動性炎症	46	42	38	43	50	41	41*	43
		嗅上皮変性	0	0	0	0	0	1	0	1
		嚢胞	0	0	3	0	0	1	0	0

統計 : Fisher's exact test : *p<0.05, **p<0.01. (申請者が実施)

表 3. 腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
24 か月 時 屠 殺	鼻腔 (部位 I)	所見/検査動物数	33	34	25	34	33	29	29	40
		扁平上皮乳頭腫 (B)、頬粘膜	0	0	0	0	0	0	0	1
	鼻腔 (部位 II)	所見/検査動物数	33	34	25	34	33	29	29	40
		ポリープ様腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	鼻腔 (部位 III)	所見/検査動物数	33	33	25	34	33	29	29	40
		扁平上皮乳頭腫 (B)、頬粘膜	0	0	0	0	0	0	0	1
瀕 死 期 屠 殺 / 途 中 死 亡	鼻腔 (部位 I)	所見/検査動物数	24	25	28	25	24	23	27	18
		腺癌 (M)、鼻腺	0	0	0	1	0	0	0	0
		神経線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	鼻腔 (部位 II)	所見/検査動物数	24	25	28	25	24	27	30	19
		ポリープ様腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0
		腺癌(M)、鼻腺	0	0	0	1	0	0	0	0
		神経線維肉腫 (M)、末梢神経	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0
	鼻腔 (部位 III)	所見/検査動物数	24	25	28	25	24	28	29	19
		腺癌(M)、鼻腺	0	0	0	1	0	0	0	0
		神経線維肉腫 (M)、末梢神経	0	0	0	1	0	0	0	0
	全 動 物	鼻腔 (部位 I)	所見/検査動物数	57	59	53	59	57	52	56
ポリープ様腺腫 (B)			0	0	0	1	0	0	0	0
腺癌(M)、鼻腺			0	0	0	1	0	0	0	0
神経線維肉腫 (M)、末梢神経			0	0	0	1	0	0	0	0
扁平上皮乳頭腫 (B)、頬粘膜			0	0	0	0	0	0	0	1
悪性リンパ腫 (M)			0	1	0	0	0	0	0	0
鼻腔 (部位 II)		所見/検査動物数	57	59	53	59	57	56	59	59
		ポリープ様腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	1	0
		腺癌(M)、鼻腺	0	0	0	1	0	0	0	0
		神経線維肉腫 (M)、末梢神経	0	0	0	1	0	0	0	0
		歯芽腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
鼻腔 (部位 III)		所見/検査動物数	57	58	53	59	57	57	58	59
		腺癌(M)、鼻腺	0	0	0	1	0	0	0	0
		神経線維肉腫 (M)、末梢神経	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

統計 : Fisher's exact test で有意差なし (申請者が実施)

3) マウスにおける混餌投与による発がん性試験

(資料 No.T-30)

試験機関：Hazleton Inc. (米国)

報告書作成年：1982年

検体の純度： %

試験動物：ICR系 (CrI : CD-1 BR) マウス、1群雌雄各68匹、投与開始時4週齢
投与後12および18か月時に各群雌雄各8匹を中間屠殺した。

試験期間：24か月間 (1979年9月6日～1981年9月11日)

投与方法：検体を0、300、1000および3000ppmの濃度で混入し、24か月間にわたって随時摂食させた。

検体を飼料に混入する場合は、最初の18週間はエタノールに混合し、添加したが、19週以後はメトラクロールを直接飼料に添加して良く混合した。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

[用量設定根拠]

試験項目および試験結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

投与後10～13週時に粗毛、佇立、昏睡、低体温などが各群に認められたが、投与による影響は認められなかった。本試験の初期にセンダイウイルス感染が認められたが病理組織学的検査結果の解釈を妨げるものではないと考えられた。

試験終了時の死亡率は対照群、300、1000および3000ppm投与群の雄で各々60、52、40、45%、また雌で各々46、62、53、64%であり、投与による影響は認められなかった。

体重変化；投与開始時から13週間は週1回、16週時以後2週間に1回すべての生存動物の体重を測定した。

投与の影響として、3000ppm投与群雌雄では体重増加抑制が認められ、雄では

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

試験期間を通して 5~10%の抑制、雌では第 44 週から投与終了時に平均 6%の抑制であった。

300 および 1000ppm 投与群の雌雄では、体重変化に投与の影響は認められなかった。

摂餌量；試験開始時に無作為に選定した各群の雌雄各 10 匹について投与後 1 週~13 週時は 1 週間に 1 回、投与後 16 週時以後は 2 週間に 1 回摂餌量を測定した。なお、選定したマウスが死亡した場合は同一群の生存動物から無作為に抽出して補った。

雌雄とも各群間に差はなく、投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；摂餌量および投与濃度から申請者が算出した 1 日当りの平均検体摂取量は以下のとおりであった。

表 1 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		300	1000	3000
メラカロール摂取量 (mg/kg/day)	雄	50.8	174.8	555.7
	雌	68.1	232.9	711.5

検体摂取量は申請者が算出した

血液学的検査；投与後 12、18 および 24 か月時に各群雌雄各 8 匹を対象として、赤血球数、白血球数、白血球百分率、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、血小板数を測定した。また、貧血が認められた場合には網状赤血球数およびハインツ小体数を検査した。なお、採血は眼窩洞から行なった。

表 2 に対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を示す。

3000ppm 投与群の雄において投与後 18 か月時に好中球およびリンパ球に変動がみられたが、他の測定時には何ら変化が認められなかったことから検体投与に関連したものではないと考えられた。

表 2 血液学的検査

投与群 性別	300ppm						1000ppm						3000ppm						
	雄			雌			雄			雌			雄			雌			
検査時期 (月)	12	18	24	12	18	24	12	18	24	12	18	24	12	18	24	12	18	24	
好中球																			
リンパ球																			

統計；Dunnnett の検定、↑ (↓)：対照群と比較して有意に増加 (減少)、P<0.05

() 内の数値は対照群に対する変動率

血液生化学検査；上記の血液学的検査と同 時期に同一動物を対象として、血清を用いてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST/GOT）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT/GPT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、尿素窒素（BUN）、グルコース、総タンパク、総コレステロール、無機リン、尿酸を測定した。

また、試験終了時には、さらに各群雌雄各 8 匹を対象としてγ-グルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）、乳酸脱水素酵素（LDH）、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）、総タンパク、蛋白電気泳動、総ビリルビン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、クロールを測定した。

表 3 に対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を示す。

3000ppm 投与群の雌において投与後 12 か月時に尿酸の低下と AST（GOT）の上昇がみられたが、投与後 18 か月および 24 か月時には変化が認められなかったことから投与に関連したものではないと考えられた。

表 3 血液生化学的検査

投 与 群	300ppm						1000ppm						3000ppm					
	雄			雌			雄			雌			雄			雌		
検査時期（月）	12	18	24	12	18	24	12	18	24	12	18	24	12	18	24	12	18	24
尿酸																		
AST（GOT）																		

統計；Dunnnett の検定、↑（↓）：対照群と比較して有意に増加（減少）、 $P < 0.05$

（ ）内の数値は対照群に対する変動率

尿 検 査；投与後 12、18 および 24 か月時に各群雌雄各 8 匹を対象として、外観、pH、糖、ケトン体、蛋白、ビリルビン、潜血およびウロビリノーゲン、比重、尿量を測定した。

試験期間を通じて各群の尿検査値に検体投与の影響は認められなかった。

臓器重量；投与後 12 および 18 か月時に各群雌雄各 8 匹を対象として、心臓、肝臓、腎臓、性腺、脾臓および脳の重量を測定し、また、試験終了の 24 か月時には上記の臓器に加え、副腎、精嚢、肺、胸腺、下垂体、前立腺、甲状腺、唾液腺（舌下腺）および子宮の重量を測定した。なお、各重量の体重比および脳重比を算出した。

表 4 に対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を示す。

1000ppm 以上の投与群の雄では、投与後 24 か月時に脾臓の実重量の低下および 3000ppm 投与群の精嚢重量（実重量と体重比）に低下が認められた。
3000ppm 投与群の雄では、肝臓の体重比増加（12 か月時）、腎臓の体重比増加（12 か月時と 24 か月時）が認められた。

雌の 1000ppm 投与群では肝臓重量の増加（実重量と体重比）、副腎重量の増加（実重量と脳重比）、卵巣実重量の低下がみられたが、用量に相関した変化ではなかったことから、投与に関連しない変化と考えられた。

雌の腎臓体重比は 12 か月時に全投与群で増加したが、18 か月および 24 か月時に同様の影響はなく、12 か月時の病理組織学的検査から腎臓重量の変動を示唆する病理組織所見がみられていないことから、雌でみられた腎臓体重比の増加には毒性学的意義はないものと考えられた。

表 4 臓器重量

投与群		300ppm						1000ppm						3000ppm					
		雄			雌			雄			雌			雄			雌		
検査時期 (月)		12	18	24	12	18	24	12	18	24	12	18	24	12	18	24	12	18	24
肝臓	実重量											↑↑ (121)							
	体重比											↑ (117)		↑↑ (117)					
腎臓	体重比				↑ (115)						↑ (110)			↑↑ (120)		↑↑ (117)	↑↑ (122)		
脾臓	実重量								↓ (62)							↓ (46)			
副腎	実重量												↑ (123)						
	脳重比												↑ (126)						
卵巣	実重量	/	/	/	/	/	/	/	/	/		↓ (31)	/	/	/	/	/		
精嚢	実重量	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	↓↓ (54)	/	/		
	体重比	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	↓↓ (60)	/	/		

統計 ; Dunnett の検定、↑ (↓) : 対照群と比較して有意に増加 (減少)、P<0.05

↑↑ (↓↓) : 対照群と比較して有意に増加 (減少)、P<0.01

() 内の数値は対照群に対する変動率

肉眼的病理検査 ; 投与後 12 および 18 か月時の中間屠殺動物、試験終了時の全生存動物および途中死亡動物を対象として肉眼的病理検査を行なった。

試験初期の死亡例にはウイルス性肺炎に一致した所見がみられ、生存例では子宮の腫大および腎の肥厚、皮膚炎とその局部リンパ節の腫大、脾の腫大などがみられたが、検体投与による影響は認められなかった。

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を対象として、重量測定臓器を含む大動脈、骨髄、盲腸、結腸、食道、眼およびハーダー腺、胆嚢、リンパ節、乳腺、骨格節、視神経、脾、上皮小体、坐骨神経、皮膚、小腸、脊髄、胃、気管、膀胱および肉眼的病変部について病理標本を作製し、鏡検した。

認められた非腫瘍性病変を表5に、腫瘍性病変を表6に示した。

<非腫瘍性病変>：

非腫瘍性病変の発生頻度に投与の影響は認められなかった。

各投与群雌に卵巣嚢胞および子宮内膜の増生が比較的高頻度にみられたが、対照群と同等の発現であった。

また、肺に炎症性病変、肝臓に結節性の増生、腎臓にリンパ球浸潤、皮質嚢胞、アミロイド沈着、糸球体ネフローシス、糸球体硬化症などが散見されたが、統計学的に有意な差や用量相関性がなく、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

<腫瘍性病変>：

腫瘍性病変の発生頻度に投与の影響はなかった。

肺に肺胞原発腫瘍、リンパ肉腫、肝臓にリンパ肉腫、肝細胞癌などが散見されたが、統計学的に有意な差や用量相関性がなく、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性および良性腫瘍数は下表の通りである。なお、雌の1000ppmおよび3000ppm投与群で転移腫瘍数が多かったが、動物数では差がなかった。

以上の結果から、マウスを用いた24か月間混餌投与による慢性毒性/発がん性試験の影響として、3000ppm投与群雌雄で体重増加抑制が認められた。

1000ppm以上の投与群雄で脾臓の実重量の低下、3000ppm投与群雄で精嚢重量（実重量と体重比）の低下、肝臓体重比の増加、腎臓体重比の増加がみられた。しかしながら、病理組織学的検査では、投与に関連した病理組織所見は認められなかった。

従って、一般毒性に対する無毒性量は、雌雄とも1000ppm（雄；174.8 mg/kg/日、雌；232.9 mg/kg/日）であり、発がん性に対する無毒性量は、3000ppm（雄；555.7 mg/kg/H、雌；711.5 mg/kg/日）であると判断された。発がん性はなかった。

表5 認められた主な非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
12 か 月 屠 殺	臓器	所見/検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8
	肺	リンパ球浸潤	0	1	0	0	0	2	1	2
		慢性肺炎	0	0	1	0	0	0	0	0
		急性炎症	0	1	0	0	0	0	0	0
		慢性炎症	0	0	0	1	1	0	0	0
		慢性間質性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	結節性過形成	0	0	1	0	0	0	0	1
		リンパ球浸潤	0	1	1	0	2	1	2	0
		急性炎症	0	1	0	0	0	1	0	0
		慢性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
		壊死	0	1	0	1	0	1	0	0
		急性梗塞	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	リンパ球浸潤	1	3	1	0	3	2	0	0
		水腎症	0	0	1	0	0	0	0	0
		糸球体腎炎	0	0	0	0	1	0	0	0
		急性尿細管性炎症	0	0	0	0	0	0	0	1
	卵巣	卵胞嚢胞	-	-	-	-	1	4	4	2
		卵巣周囲性嚢胞	-	-	-	-	0	0	0	1
		アミロイドーシス	-	-	-	-	1	0	0	0
	子宮	嚢胞性子宮内膜過形成	-	-	-	-	6	7	5	3
18 か 月 屠 殺	臓器	所見/検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8
	肺	肺(臓)炎	1	1	0	0	0	1	0	1
		慢性肺(臓)炎	0	0	0	1	0	0	2	0
	肝臓	結節性過形成	1	0	1	1	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	1	1	2	1	2	1	3	0
		門脈周囲性リンパ球浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
		肝炎	2	0	0	0	0	0	0	0
		化膿性肝炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		胆汁鬱滞	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓	リンパ球浸潤	2	3	4	2	1	0	3	1
		腎盂-リンパ球浸潤	0	1	0	0	0	1	1	0
		糸球体症	0	0	1	2	3	0	0	0
		尿細管細胞過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
		慢性ネフローゼ	0	0	0	0	0	0	1	0
		皮質嚢胞	0	0	0	1	0	1	0	0

-: 対象臓器なし

表5 認められた主な非腫瘍性病変- 続き

検査時期	性別		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000	
18 か月 屠殺	臓器	所見/検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	
	脾臓	アミロイドーシス	0	0	0	0	0	0	0	1	
	卵巣	卵胞嚢胞	-	-	-	-	5	6	3	4	
		出血性卵胞嚢胞	-	-	-	-	1	1	0	0	
		アミロイドーシス	-	-	-	-	0	0	0	1	
		アミロイドーシス：黄体組織	-	-	-	-	0	0	1	0	
	子宮	嚢胞性子宮内膜過形成	-	-	-	-	7	7	5	7	
	皮膚	脱毛	0	0	0	0	0	1	0	0	
		皮下(subcutaneous)浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0	
		萎縮性毛嚢	0	1	0	0	0	0	0	0	
		鉍質沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	
	頸部リンパ節	リンパ様過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	
	最終屠殺	臓器	所見/検査動物数	20	25	29	28	26	20	23	17
		肺	肺炎	0	0	0	1	0	0	0	1
間質性肺炎			1	0	0	0	0	0	0	0	
非化膿性肺炎			0	0	0	0	1	0	0	0	
肉芽腫性肺炎			0	1	0	0	0	0	0	0	
肺(臓)炎			1	0	2	0	0	0	0	0	
慢性胸膜炎			0	0	1	0	1	0	0	0	
慢性炎症			0	0	1	0	1	0	0	0	
リンパ球浸潤			0	0	0	1	0	1	0	0	
泡沫細胞過形成			1	0	1	0	1	0	0	0	
細気管支周囲リンパ様過形成			1	0	0	0	0	0	0	0	
リンパ様過形成			0	0	1	0	0	0	1	1	
慢性浮腫			0	0	0	0	0	0	0	2	
慢性肺胞浮腫			0	0	0	1	0	0	0	0	
肺胞出血			0	0	0	0	0	0	0	1	
無気肺		0	0	4	0	0	0	0	0		
肝臓		結節性過形成	3	7	9	5	1	1	2	1	
		リンパ様過形成	0	0	0	0	0	0	1	1	
		リンパ球浸潤	2	4	3	1	10	4	3	1	
		単核細胞浸潤	1	0	3	1	0	5	0	3	
		化膿性肝炎	1	0	1	0	0	0	0	0	
		慢性肝炎	0	0	0	0	1	0	0	0	
		壊死	0	0	2	2	1	0	1	0	
	梗塞	0	1	1	0	0	0	0	0		
	胆汁鬱滞	0	0	0	0	0	0	0	1		

-: 対象臓器なし

統計: Fisher's exact test: 有意差なし

表 5 認められた主な非腫瘍性病変- 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
最終 増 殺	臓器	所見/検査動物数	20	25	29	28	26	20	23	17
	腎臓	リンパ球浸潤	4	4	3	1	7	5	3	1
		間質性リンパ球浸潤	2	0	0	0	0	0	0	0
		水腎症	0	1	1	0	0	0	0	0
		リンパ様過形成	0	0	0	0	0	0	1	0
		尿細管鉍質沈着	0	0	0	3	0	0	0	0
		尿細管拡張	0	0	0	3	0	0	0	0
		ヘモグロビンネフローゼ	0	0	0	0	0	0	0	1
		皮質嚢胞	4	3	3	7	1	0	1	0
		アミロイドーシス	0	0	0	1	0	0	1	1
		糸球体アミロイドーシス	0	0	0	1	0	0	0	0
	脾臓	アミロイドーシス	0	0	0	0	0	0	1	0
		卵巣	卵嚢胞	-	-	-	-	19	16	13
	子宮	子宮内膜過形成	-	-	-	-	1	0	0	0
		嚢胞性子宮内膜過形成	-	-	-	-	17	16	17	8
		血栓症-子宮間膜	-	-	-	-	0	0	1	0
		壊死-子宮間膜	-	-	-	-	0	0	1	0
	皮膚	慢性潰瘍形成	1	0	1	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	1	1	0	0	0	0	0	0
		慢性皮膚炎	0	1	0	0	1	0	0	0
		脱毛	1	0	0	0	0	0	0	0
		皮質嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0
	頸部リンパ節	反応性過形成	0	0	1	0	0	0	0	0
	腋窩リンパ節	反応性過形成	1	1	0	0	0	0	0	0

-: 対象臓器なし

統計: Fisher's exact test: 有意差なし

表5 認められた主な非腫瘍性病変- 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
死亡・切迫期屠殺	臓器	所見/検査動物数	28	23	20	21	25	30	28	33
	肺	リンパ球浸潤	1	0	0	0	1	0	0	1
		肉芽腫性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
		慢性炎症	1	0	0	1	0	0	1	0
		肺炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		間質性肺炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		急性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		慢性肺炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		肺(臓)炎	3	0	0	3	0	0	1	3
		慢性肺(臓)炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		胸膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0
		浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0
		肺胞浮腫	0	1	0	0	1	1	1	2
		慢性肺胞浮腫	0	0	1	0	0	0	0	0
		うっ血/出血	0	0	0	0	0	0	0	1
		細気管支上皮：扁平上皮化生	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓	結節性過形成	3	1	1	2	0	1	0	0
		網内系細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	2	0	0	0	0	0	1	0
		単核細胞浸潤	1	0	0	2	0	0	0	0
		急性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
		肉芽腫性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0
		壊死	0	0	1	0	0	1	0	1
		梗塞	0	1	0	0	0	0	0	0
		アミロイドーシス	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎臓	リンパ球浸潤	2	1	1	0	0	0	2	2
		腎盂-リンパ球浸潤	0	0	1	0	0	0	0	1
		水腎症	0	2	0	0	0	0	0	0
		糸球体腎炎	0	0	0	0	1	3	0	0
		糸球体症	0	0	0	0	0	2	0	1
		糸球体硬化	2	0	0	1	2	4	1	0
		慢性糸球体硬化	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮質嚢胞	1	0	2	1	1	2	0	0
		腎盂 拡張	1	0	0	0	0	0	0	0
		尿細管細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
		尿細管色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
		単核細胞浸潤	0	2	0	1	0	0	0	0
		腎血管：出血	0	0	0	1	0	0	0	0
		ヘモグロビンネフローゼ	0	0	0	0	0	1	0	0
		アミロイドーシス	1	0	5	2	2	1	1	1
		糸球体アミロイドーシス	0	1	0	2	0	1	0	0

統計：Fisher's exact test：有意差なし

表5 認められた主な非腫瘍性病変- 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
死亡・切迫期屠殺	臓器	所見/検査動物数	24	22	19	20	24	31	27	33
	脾臓	髄外造血	0	6	2	2	1	1	2	1
		リンパ様過形成	0	0	1	0	1	0	0	0
		急性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0
		浮腫	0	0	0	0	0	0	1	0
		アミロイドーシス	1	1	2	1	0	1	0	0
	卵巣	卵胞嚢胞	-	-	-	-	11	12	10	9
		出血性卵胞嚢胞	-	-	-	-	4	2	1	3
		出血	-	-	-	-	1	0	0	0
		化膿性炎症	-	-	-	-	1	0	0	0
		アミロイドーシス	-	-	-	-	1	0	2	1
	子宮	子宮内膜過形成	-	-	-	-	7	3	1	1
		嚢胞性子宮内膜過形成	-	-	-	-	6	6	10	6
		出血性嚢胞性子宮内膜過形成	-	-	-	-	0	0	1	0
		扁平上皮過生	-	-	-	-	0	0	0	1
		ケラチン増殖	-	-	-	-	0	0	0	1
		出血	-	-	-	-	1	0	0	0
	皮膚	脱毛	0	0	0	0	0	1	1	0
		潰瘍形成	0	1	0	1	0	0	0	0
		慢性潰瘍形成	1	0	1	0	0	0	2	1
		化膿性潰瘍形成	0	0	0	1	0	0	0	0
		慢性化膿性潰瘍形成	0	1	0	0	0	0	0	0
		亜急性炎症	0	1	0	1	0	0	0	1
		急性炎症	0	1	0	1	0	0	0	0
		慢性炎症	0	0	0	0	1	0	0	1
		慢性炎症-皮下組織	0	0	1	1	0	0	0	0
		慢性、活動性炎症	0	1	0	0	0	0	0	0
		皮膚炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		急性皮膚炎	0	1	0	0	0	0	0	0
		化膿性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	2
		急性化膿性皮膚炎	0	1	0	0	0	0	0	0
		慢性、活動性皮膚炎	0	0	1	0	0	0	0	0
		慢性皮膚炎	0	2	0	0	0	1	0	0
浮腫		0	0	0	0	0	1	0	0	
皮下(subcutaneous)浮腫		1	0	2	0	1	1	0	0	
皮下(subdermal)浮腫		0	0	0	0	1	0	0	0	
嚢胞		1	0	0	0	0	0	0	0	
封入性類皮腫	0	0	0	0	0	1	0	0		

- : 対象臓器なし

統計 : Fisher's exact test : 有意差なし

表 5 認められた主な非腫瘍性病変- 続き

検査時期	性別		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000	
死亡・屠殺動物	臓器	所見/検査動物数	28	23	19	20	24	28	27	33	
	皮膚	角化嚢胞(表皮嚢胞)	0	1	0	0	0	0	1	0	
		過角化症	0	1	1	0	0	0	2	1	
	頰部リンパ節	リンパ様過形成	0	0	0	0	0	1	1	0	
		組織球性浸潤	0	1	0	0	0	0	1	0	
		単核細胞浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0	
		マクロファージ浸潤	0	0	0	2	1	0	1	0	
		急性炎症	0	1	0	1	0	0	0	1	
		髄外造血	0	0	0	0	0	0	0	1	
		ヘモグロビン貧食	0	0	0	0	1	0	0	0	
		嚢胞性リンパ節症	0	1	0	0	0	0	0	0	
		局部リンパ節	過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
	ヘモグロビン貧食		0	0	0	0	1	0	0	0	
	腋窩リンパ節	単核細胞浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0	
		リンパ球浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0	
		マクロファージ浸潤	0	0	0	2	1	0	1	0	
		リンパ様壊死	0	1	0	0	0	0	0	0	
		リンパ節症	0	1	0	0	0	0	0	0	
		嚢胞変性	0	0	0	0	0	0	1	0	
		亜急性炎症	0	1	0	0	0	0	0	1	
		急性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	
		顎下リンパ節	亜急性炎症	0	1	0	0	0	0	0	0
	組織球浸潤		0	0	0	0	0	0	1	0	
	嚢胞性リンパ節症		0	1	0	0	0	0	0	0	
	全動物	臓器	所見/検査動物数	68	68	68	68	68	68	68	68
		肺	泡沫細胞過形成	1	0	1	0	1	0	0	0
			細気管支周囲リンパ様過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
			リンパ様過形成	0	0	1	0	0	0	1	1
リンパ球浸潤			1	1	0	1	1	3	1	3	
肉芽腫性炎症			1	0	0	0	0	0	0	0	
急性炎症			0	1	0	0	0	0	0	0	
慢性炎症			1	0	1	2	2	0	1	0	
慢性間質性炎症			0	0	0	1	0	0	0	0	
肺炎			0	0	0	1	0	1	0	1	
間質性肺炎			2	0	0	0	0	0	0	0	
急性肺炎			0	0	0	0	0	0	0	1	
慢性肺炎			0	0	1	0	0	1	0	0	
肺(臓)炎			5	1	2	3	0	1	1	4	

統計：Fisher's exact test：有意差なし

表 5 認められた主な非腫瘍性病変- 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
全動物	臓器	所見/検査動物数	68	68	68	68	68	68	68	68
	肺	慢性肺(臓)炎	1	0	0	1	0	0	2	0
		非化膿性肺炎	0	0	0	0	1	0	0	0
		肉芽腫性肺炎	0	1	0	0	0	0	0	0
		胸膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0
		慢性胸膜炎	0	0	1	0	1	0	0	0
		浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0
		慢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	2
		肺胞浮腫	0	1	0	0	1	1	1	2
		慢性肺胞浮腫	0	0	1	1	0	0	0	0
		肺胞出血	0	0	0	0	0	0	0	1
		うっ血/出血	0	0	0	0	0	0	0	1
		細気管支上皮：扁平上皮化生	0	0	0	0	0	0	0	1
		無気肺	0	0	4	0	0	0	0	0
	肝臓	結節性過形成	7	8	12	8	1	2	2	2
		リンパ様過形成	0	0	0	0	0	0	1	1
		網内系細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	5	6	6	2	14	6	9	1
		門脈周囲性リンパ球浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
		単核細胞浸潤	2	0	3	3	0	5	0	3
		肝炎	2	0	0	0	0	0	0	0
		化膿性肝炎	2	0	1	0	0	0	0	0
		慢性肝炎	0	0	0	0	1	0	0	0
		急性炎症	1	1	0	0	0	1	0	0
		慢性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
		肉芽腫性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0
		胆汁鬱滞	0	1	0	0	0	0	0	1
		壊死	0	1	3	3	1	2	1	1
		梗塞	0	2	1	0	0	0	0	0
		急性梗塞	0	0	0	1	0	0	0	0
		アミロイドーシス	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎臓	リンパ様過形成	0	0	0	0	0	0	1	0
		尿細管細胞過形成	1	0	0	1	0	0	0	0
		尿細管色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
		リンパ球浸潤	9	11	9	3	11	7	8	4
		間質性リンパ球浸潤	2	0	0	0	0	0	0	0
単核細胞浸潤		0	2	0	1	0	0	0	0	
腎盂-リンパ球浸潤		0	1	1	0	0	1	1	1	
腎盂-拡張		1	0	0	0	0	0	0	0	
慢性糸球体硬化	0	0	1	0	0	0	0	0		

統計：Fisher's exact test：有意差なし

表5 認められた主な非腫瘍性病変- 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
全動物	臓器	所見/検査動物数	68	68	68	68	68	68	68	68
	腎臓	糸球体硬化	2	0	0	1	2	4	1	0
		尿細管硬化	0	0	0	3	0	0	0	0
		糸球体症	0	0	1	2	3	2	0	1
		水腎症	0	3	2	0	0	0	0	0
		糸球体腎炎	0	0	0	0	2	3	0	0
		急性尿細管炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		尿細管拡張	0	0	0	3	0	0	0	0
		腎血管：出血	0	0	0	1	0	0	0	0
		慢性ネフローゼ	0	0	0	0	0	0	1	0
		ヘモグロビンネフローゼ	0	0	0	0	0	1	0	1
		皮質嚢胞	5	3	5	9	2	3	1	0
		アミロイドーシス	1	0	5	3	2	1	2	2
		糸球体アミロイドーシス	0	1	0	3	0	1	0	0
	脾臓	髄外造血	0	6	2	2	1	1	2	1
		リンパ球浸潤	0	0	1	0	1	0	0	0
		急性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0
		浮腫	0	0	0	0	0	0	1	0
		アミロイドーシス	1	1	2	1	0	1	1	1
	卵巣	卵胞嚢胞	-	-	-	-	36	38	30	25
		出血性卵胞嚢胞	-	-	-	-	5	3	1	3
		卵巣周囲嚢胞	-	-	-	-	0	0	0	1
		出血	-	-	-	-	1	0	0	0
		化膿性炎症	-	-	-	-	1	0	0	0
		アミロイドーシス	-	-	-	-	2	0	2	2
		アミロイドーシス：黄体組織	-	-	-	-	0	0	1	0
	子宮	子宮内膜過形成	-	-	-	-	8	3	1	1
		嚢胞性子宮内膜過形成	-	-	-	-	36	36	37	24
		出血性嚢胞性子宮内膜過形成	-	-	-	-	0	0	1	0
		扁平上皮過生	-	-	-	-	0	0	0	1
		ケラチン増殖	-	-	-	-	0	0	0	1
		血栓症-子宮間膜	-	-	-	-	0	0	1	0
		壊死-子宮間膜	-	-	-	-	0	0	1	0
		出血	-	-	-	-	1	0	0	0
	皮膚	脱手	1	0	0	0	0	2	1	0
		潰瘍形成	0	1	0	1	0	0	0	0
		慢性潰瘍形成	2	0	2	0	0	0	2	1

-: 対象臓器なし

統計：Fisher's exact test：有意差なし

表5 認められた主な非腫瘍性病変- 続き

検査時期	性別		雄				雌			
			投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300
全動物	臓器	所見/検査動物数	68	68	68	68	68	68	68	68
	皮膚	化膿性潰瘍形成	0	0	0	1	0	0	0	0
		慢性化膿性潰瘍形成	0	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	1	1	0	0	0	0	0	0
		亜急性炎症	0	1	0	1	0	0	0	1
		急性炎症	0	1	0	1	0	0	0	0
		慢性炎症	0	0	0	0	1	0	0	1
		慢性炎症-皮下組織	0	0	1	1	0	0	0	0
		慢性、活動性炎症	0	1	0	0	0	0	0	0
		皮膚炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		急性皮膚炎	0	1	0	0	0	0	0	0
		化膿性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	2
		急性化膿性皮膚炎	0	1	0	0	0	0	0	0
		慢性、活動性皮膚炎	0	0	1	0	0	0	0	0
		慢性皮膚炎	0	3	0	0	1	1	0	0
		浮腫	0	0	0	0	0	1	0	0
		皮下(subcutaneous)浮腫	2	0	2	0	1	1	0	0
		皮下(subdermal)浮腫	0	0	0	0	1	0	0	0
		萎縮性毛嚢	0	1	0	0	0	0	0	0
		嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0
		皮質嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0
	封入性類皮腫	0	0	0	0	0	1	0	0	
	角化嚢胞(表皮嚢胞)	0	1	0	0	0	0	1	0	
	過角化症	0	1	1	0	0	0	2	1	
	鉍質沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	
	頸部リンパ節	リンパ様過形成	0	0	0	0	1	1	1	0
		反応性過形成	0	0	1	0	0	0	0	0
		組織球性浸潤	0	1	0	0	0	0	1	0
		単核細胞浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0
		マクロファージ浸潤	0	0	0	2	1	0	1	0
		急性炎症	0	1	0	1	0	0	0	1
		髓外造血	0	0	0	0	0	0	0	1
ヘモグロビン貧食		0	0	0	0	1	0	0	0	
嚢胞性リンパ節症		0	1	0	0	0	0	0	0	
局部リンパ節	過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	
	ヘモグロビン貧食	0	0	0	0	1	0	0	0	

統計: Fisher's exact test: 有意差なし

表5 認められた主な非腫瘍性病変- 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
全動物	臓器	所見/検査動物数	68	68	68	68	68	68	68	68
	腋窩リンパ節	反応性過形成	1	1	0	0	0	0	0	0
		単核細胞浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0
		マクロファージ浸潤	0	0	0	2	1	0	1	0
		リンパ様壊死	0	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ節症	0	1	0	0	0	0	0	0
		嚢胞変性	0	0	0	0	0	0	1	0
		亜急性炎症	0	1	0	0	0	0	0	1
		急性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
	顎下リンパ節	亜急性炎症	0	1	0	0	0	0	0	0
		組織球浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
		嚢胞性リンパ節症	0	1	0	0	0	0	0	0

-: 対象臓器なし

統計: Fisher's exact test: 有意差なし

表6 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
12 か月 屠殺	臓器	所見/検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8
	肺	肺胞腫瘍 (M)	1	1	0	0	1	1	0	0
	ハーダー腺	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	1	0	0
	部位不明	リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
18 か月 屠殺	臓器	所見/検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8
	肺	肺胞腫瘍 (M)	0	4	2	5	2	1	4	3
	脾臓	海綿状血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	頸部リンパ節	細網肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜リンパ節	細網肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	唾液腺	細網肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	ハーダー腺	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	前立腺	海綿状血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	子宮	子宮内膜ポリープ (B)	-	-	-	-	0	0	1	0
		子宮頸部内膜ポリープ (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
部位不明	リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1	
24 か月 屠殺	臓器	所見/検査動物数	20	25	29	28	26	20	23	17
	肺	肺胞腫瘍 (M)	5	11	5	10	6	8	10	4
	副腎	褐色細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	2	0
	肝臓	肝細胞癌 (M)	0	0	3	1	1	0	0	0
	心臓	リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	ハーダー腺	腺腫 (B)	0	0	2	2	2	1	1	0
	上皮小体	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	精巣	リンパ肉腫 (M)	0	0	1	0	-	-	-	-
		間質細胞腫 (B)	1	1	0	0	-	-	-	-
	精巣上体	濾胞状腺腫 (B)	0	0	1	0	-	-	-	-
		子宮	平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	1	0	2
	間質性肉腫 (M)		-	-	-	-	0	1	0	0
	子宮内膜ポリープ (B)		-	-	-	-	1	1	2	2
	平滑筋腫 (B)		-	-	-	-	2	0	0	1
	乳房	乳頭状腺腫,卵管 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0
		膀胱	移行上皮細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体	腺腫 (B)	0	0	0	0	3	1	3	0
	口腔	歯牙腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肋骨	軟骨腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
尾	線維腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	部位不明	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
リンパ肉腫 (M)		2	0	0	0	2	0	0	1	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

統計 : Fisher's exact test : 有意差なし

表6 腫瘍性病変- 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
切迫期屠殺 ／ 途中死亡	臓器	所見／検査動物数	28	23	20	20	24	30	27	33
	肺	リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		肺胞腫瘍 (M)	5	6	1	4	5	5	3	2
		非クロム親和性傍神経節腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	管状腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	副腎	褐色細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	1	0	0	0
		肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	2	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓	海綿状血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	心臓	非クロム親和性傍神経節腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	胃	扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	11	0	0	0	0	0
	盲腸	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	結腸	リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腸間膜リンパ節	リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎部リンパ節	海綿状血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	ハーパー腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		濾胞状腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	涙腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		嚢胞性腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮膚	筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	精巣	間質細胞腫 (B)	0	0	0	1	-	-	-	-
	子宮	間質性肉腫 (M)	-	-	-	-	1	0	0	0
		肉腫 (M)	-	-	-	-	0	0	1	0
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	1	1	1	2
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	2	0	0	1
乳腺	乳腺癌 (M)	0	0	0	0	0	2	0	2	
部位不明	リンパ肉腫 (M)	3	5	3	1	6	7	5	8	
全動物	臓器	所見／検査動物数	68	68	68	68	68	68	68	68
	肺	肺胞腫瘍 (M)	11	22	8	19	14	15	17	9
		リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		非クロム親和性傍神経節腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	管状腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	副腎	褐色細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	2	0
	肝臓	肝細胞癌 (M)	2	0	4	1	1	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	1	0	0	0
		肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

統計 : Fisher's exact test : 有意差なし

表 6 腫瘍性病変- 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
	臓器	所見/検査動物数	68	68	68	68	68	68	68	68
全動物	脾臓	海綿状血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	1	0
	心臓	リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		非クロム親和性傍神経節腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	胃	扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	盲腸	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	結腸	リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	頸部リンパ節	細網肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		リンパ肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜リンパ節	細網肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎部リンパ節	海綿状血管腫 (B)	4	2	2	0	6	3	2	5
		細網肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	唾液腺	腺腫 (B)	1	1	2	2	2	3	1	0
	ハーダー氏腺	濾胞状腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		濾胞状腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	涙腺	嚢胞性腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	上皮小体	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮膚	筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	精巣	リンパ肉腫 (M)	0	0	1	0	-	-	-	-
		間質細胞腫 (B)	1	1	0	1	-	-	-	-
	精巣上体	濾胞状腺腫(B)	0	0	1	0	-	-	-	-
	前立腺	海綿状血管腫(B)	0	0	0	1	-	-	-	-
	子宮	間質性肉腫(M)	-	-	-	-	1	1	0	0
		肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	2	1	3	3
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	2	0	0	1
		乳頭状腺腫,卵管(B)	-	-	-	-	1	0	0	0
		子宮内膜ポリープ(B)	-	-	-	-	1	1	3	2
	子宮頸部内膜ポリープ(B)	-	-	-	-	0	0	0	1	
乳腺	乳腺癌(M)	0	0	0	0	0	2	0	2	
下垂体	腺腫(B)	0	0	0	0	3	1	3	0	
口腔	歯牙腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
肋骨	軟骨腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
尾	線維腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
部位不明	リンパ肉腫(M)	5	5	3	1	10	7	5	10	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

統計 : Fisher's exact test : 有意差なし

表 6 腫瘍性病変- 続き

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
	検査動物数		68	68	68	68	68	68	68	68
	腫瘍数	良性	6	6	7	7	15	10	14	10
		悪性	20	28	17	23	31	26	32	24
	腫瘍総数		26	34	24	30	46	36	46	34
	担腫瘍動物数	良性	3	4	5	7	8	8	12	7
		悪性	17	25	19	22	28	26	31	25
	担腫瘍動物数		20	29	24	29	36	34	43	32

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

統計 : Fisher's exact test ; 有意差なし

(12) 繁殖毒性および催奇形性

1) ラットにおける 2 世代繁殖毒性試験

(資料 No.T-31)

試験機関:Toxi Genics(米国)

報告書作成年:1981年

検体の純度: %

試験動物: チャールス・リバーCD ラット、1 群雄 15 匹、雌 30 匹、投与開始時 4 週齢

投与期間: P 世代; 雄 P 動物は、交配前 14 週間、交配期 2 週間および交配後 3 週間、雌 P はさらに 3 週間の授乳期間を含め投与を行なった。

F₁ 世代; 離乳後雄 F₁ は交配前 17 週間および交配期 2 週間投与し、雌 F₁ はさらに 3 週間の妊娠期間および 3 週間の授乳期間について引き続き投与した。

(1980 年 6 月~1981 年 5 月 20 日)

投与方法: 検体を 0、30、300 および 1000ppm 含有した飼料を自由に摂食させた。

検体を混合した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

方法および試験項目: 概要を表 I に示す。

親動物:

一般状態および死亡率; 試験期間を通し、全動物の一般状態および生死を 1 日 2 回観察した。

体重変化 ; 交配前 (P(F0)親動物では 14 週間、F1 親動物では 17 週間) は毎週測定した。

交配後の雄は屠殺まで 1 か月毎に体重を測定した。雌は妊娠 0、6、15 および 20 日、哺育 0、4、7、14 および 21 日に体重を測定した。

摂餌量 ; 交配前 (P(F0)親動物では 14 週間、F1 親動物では 17 週間) は毎週測定した。

交配および妊娠の確認; 交配は 15 日間、同一投与群内で雄 1 : 雌 2 の比率で行ない、雌雄の組み合わせを 5 日間隔で替えた。雌は最高 3 匹の異なる雄と交配した。交尾の確認は膣栓の存在あるいは膣垢塗抹標本中の精子の存在により行ない、いずれかが認められた日を妊娠 0 日とした。

各雌は妊娠中毎日観察し、妊娠の確認は腔内血管膜の観察や胎児の触診により行なった。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠期の観察に基づき次の指標を算出した。

$$\text{交尾率} = \frac{\text{交尾したの♀動物数}}{\text{発情回数}^*} \times 100$$

*：発情した雌を交配に供した。従って発情回数は交配に用いたの♀動物数を示す。

$$\text{妊娠率} = \frac{\text{妊娠動物数}}{\text{交尾した雌動物数}} \times 100$$

$$\text{出産率} = \frac{\text{出産動物数}}{\text{妊娠動物数}} \times 100$$

$$\text{雌受胎率} = \frac{\text{妊娠動物数}}{\text{交配に用いた雌動物数}} \times 100$$

$$\text{雄授精率} = \frac{\text{授精雄動物数}}{\text{交配に用いた雄動物数}} \times 100$$

病理組織学的検査；P(F0)雄動物は、肉眼的検査を行ない異常な組織と臓器を摘出した。また精巣を摘出し、病理組織学的検査を行なった。全てのP(F0)雌については196日齢で殺処分し、何らかの異常を示した雌は剖検し病理組織学的に検査した。全F₁親動物およびF₁、F₂離乳同腹児の雌雄各5匹については剖検を行ない副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、精巣、甲状腺の重量を測定した。また、副腎、下垂体、大動脈、前立腺、骨（骨髄を含む）、唾液腺、脳、坐骨神経、食道、骨格筋、眼球、皮膚、心臓、小腸、腎臓、脊髄、大腸、脾臓、肝臓、胃、肺（気管支を含む）、精巣（精巣上体を含む）、腸間膜リンパ節、その他のリンパ節、気管、胸腺、乳腺、甲状腺（上皮小体を含む）、卵巣、膀胱、脾臓、子宮および肉眼的病変部について病理標本作製し、鏡検した。

見動物：

一般状態および死亡率；全見動物に一般状態および生死を毎日観察した。出産日に出産児数、生存児数、死亡児数を同腹児ごとに計数した。哺育1、4、7、14および21日に生存児数を計数した。

体重変化；全見動物の体重を哺育4、7、14および21日に測定した。なお、哺育21日（離乳）までは見動物に同腹児内での個体識別番号は付与されなかった。

結 果：概要を表 II に示す。

親 動 物：

死 亡 率；P(F0)世代の雌雄および F1 世代の雄では死亡例はなかった。F1 世代の雌では、交配前に 300ppm 投与群（投与 1 週）と 1000ppm 投与群（投与 4 週）で各 1 例、300ppm 投与群で妊娠 19 日に 1 例が死亡し、対照群の 1 例は哺育 1 日に瀕死屠殺した。

体 重；P(F0)世代および F1 世代とも体重変化に投与の影響はなかった。

摂 餌 量；P(F0)世代では、摂餌量に投与の影響は認められなかった。

F₁ 親世代では、1000ppm 投与群雌で摂餌量の統計学的有意な低値（対照群に比べて 10%の低下）が投与後 1、6、7、8、10、12、13 および 15 週時に認められ、投与による影響と考えられた。

300ppm 投与群雌では、統計学的に有意な低値が投与後 6、7 および 10 週時に認められたが、散発的な変化で用量依存性もないことから投与に関連しない変化と考えられた。

検体摂取量；摂餌量および投与濃度から算出した 1 日あたりの平均検体摂取量は下表の通りであった。

表 平均検体摂取量

投与群 (ppm)		30	300	1000
メタクロール摂取量 (mg/kg/day)	F0 雄	2.23	23.5	75.8
	F0 雌	2.63	26.0	85.7
	F1 雄	2.34	23.7	76.6
	F1 雌	2.58	25.7	84.5

繁殖に対する影響；P(F0)世代および F1 世代とも繁殖成績に投与の影響はみられなかった。

臓器重量；F₁ 世代の 1000ppm 投与群雄で甲状腺重量の体重比および脳重比が統計学的に有意な高値を示し、投与による影響と考えられた。

F₁ 世代の 1000ppm 投与群雌雄で肝臓体重比が高値であった。

F₁ 世代の 30ppm および 1000ppm 投与群雄では脳重量が低値を示したが、用量に依存しない変化であったことから投与に関連しない変化と考えられた。

病理組織学的検査；P(F0)親世代では 300ppm 投与群雄の 2 例に精巣萎縮がみられ、雌では 1000ppm 投与群の 1 例に肺の慢性病変および網膜の萎縮、30ppm 投与群の 1 例に乳腺線維腺腫がみられたが、投与による影響は認められなかった。

F₁ 親世代では耳介の炎症、腎の蛋白円柱、肺におけるリンパ球浸潤等がみら

れたが、投与による影響はみられなかった。

児動物：

同腹児数； P(F0)世代および F1 世代の同腹児数に投与の影響はなかった。

生存率； P(F0)世代および F1 世代の同腹児とも生存率に投与の影響はなかった。

体重； P(F0)世代の 1000ppm 投与群雌雄および F1 世代 1000ppm 投与群雌の生後 21 日の児動物で、低値 ($P < 0.05$) が認められ、投与による影響と考えられた。(申請者注：報告書では、各群の児動物全体の個々の体重に関して統計処理されているが、各腹中の児動物体重は親毎に影響を受けることから、各親毎に同腹児の平均体重を出し、この同腹児平均体重に関して申請者が統計処理した。尚、生後 4、7、14 日の胎児も 21 日と同様に雌雄別に算出した。)

臓器重量； F1 世代の雌児動物では 1000ppm 投与群で肝臓重量が低値であり、この群の児動物体重の増加抑制に起因した変化と考えられた。

F2 世代の雌児動物では、1000ppm 投与群で脳重量および脾臓重量が低値であり、脳、心臓および腎臓の体重比が高値であった。これはこの群の児体重の増加抑制に起因した変化と考えられた。

F1 および F2 世代の雄児動物には投与の影響はなかった。

病理組織学的検査； F₁ 世代児動物では肺に軽度のマイコプラズマ感染症状等がみられたが、投与による影響は認められなかった。

F₂ 世代児動物では、腎臓における嚢胞、肺の細胞浸潤等がみられたが、投与による影響は認められなかった。

以上の結果より、2 世代にわたって本剤を混餌投与した場合、1000ppm 投与群の親動物雄において甲状腺重量の体重比と脳重比の増加、雌において摂餌量の低下、雌雄で肝臓体重比の増加がみられ、児動物では体重増加抑制がみられた。繁殖能に対しては何ら影響がみられなかった。児動物では 1000ppm 群の雌で体重増加抑制に起因した肝臓、脳および脾臓重量の低下、脳、心臓および腎臓の体重比の増加がみられた。これら臓器重量の変動に関連した病理組織所見は認められなかった。

このことから、親動物および児動物に対する無毒性量は雌雄とも 300ppm (P 世代 雄：23.5mg/kg/日、雌：26.0mg/kg/日、F1 世代 雄：23.7 mg/kg/日、雌：25.7 mg/kg/日) であると判断される。

表 I

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
P	生育 (14 週)		体重、摂餌量を毎週測定。
	交配 (2 週)	雄 1 : 雌 2 の比率で交配。 交尾は膣栓あるいは膣垢中の精子の確認によって行なった。	交配終了後、全雄動物の剖検を実施し、異常臓器、組織を摘出した。また、全例の精巢の組織学的検査を行なった。
	妊娠 (3 週)		妊娠 0、6、15、20 日目に体重を測定。 期間中毎日観察し、触診を行なった。
	出産		出産児数、生存児数、死亡児数、食殺児数、性別、外表異常について調べた。 哺育 0、4、7、14、21 日目に P 雌動物の体重を測定した。
F ₁	哺育 (3 週)	哺育 4 日目に各同腹児数を計 10 匹に調整。	哺育 1、4、7、14 および 21 日目に生存児数、4、7、14 および 21 日目に児体重測定。
	離乳	継代用の雄 15 匹と雌 30 匹を無作為に選抜。	P 世代母動物のうち何らかの異常を示した例は剖検し病理組織学的に検査した。 F ₁ 児動物のうち、各群雌雄各 5 匹の剖検を行ない、臓器重量の測定と病理組織学的検査を実施。
	生育 (17 週) 交配 (2 週) 妊娠 (3 週)	} P 世代に準ずる。	
F ₂	出産		(P 世代に準ずる)
	哺育 (3 週) 離乳	(P 世代に準ずる)	全 F ₁ 親動物の剖検を行ない、臓器重量の測定と病理組織学的検査を行なった。 離乳後、F ₂ 児動物のうち各群雌雄各 5 匹について剖検を行ない、臓器重量の測定と病理組織学的検査を行なった。さらに何らかの発育異常を示した F ₂ 児動物の病理学的検査を行なった。

表 II- (1)

世 代		親 : P		児 : F ₁		親 : F ₁		児 : F ₂	
投 与 量 (ppm)		対照群	30	300	1000	対照群	30	300	1000
動 物 数	雄	15	15	15	15	15	15	15	15
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30
一般状態	雄	/	—	—	—	/	—	—	—
	雌	/	—	—	—	/	—	—	—
死亡数 (%)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0
	雌	0	0	0	0	1(3.3)	0	2(6.7)	1(3.3)
体重変化 交配前体重増加量	雄	100	97	100	99	100	91	100	93
	雌	100	99	102	96	100	94	96	94
妊娠 20 日の体重		100	97	101	98	100	97	101	97
哺育 21 日の体重		100	96	99	96	100	101	104	103
親 摂 餌 量 a	雄	/	—	—	—	/	—	—	—
	雌	/	—	—	—	/	—	—	低下
動物 臓器重量 b	雄	/	/	/	/	/	甲状腺重量 98 体重比 104 脳重量 103 脳重比 103 脳重量 95↓	甲状腺重量 103 体重比 102 脳重量 102 脳重比 102 肝重量 101	甲状腺重量 118 体重比 126↑ 脳重量 124↑ 脳重比 94↓
		/	/	/	/	/	肝重量 103 肝体重比 103 肝重量 101 肝体重比 104	肝重量 103 肝体重比 103 肝重量 104 肝体重比 117↑	
	雌	/	/	/	/	/	肝重量 101 肝体重比 104	肝重量 102 肝体重比 102	肝重量 104 肝体重比 109↑
		/	/	/	/	/	—	—	—
肉眼的病理検査	雄	/	—	—	—	/	—	—	—
	雌	/	—	—	—	/	—	—	—
病理組織学的検査	雄	/	—	—	—	/	—	—	—
	雌	/	—	—	—	/	—	—	—
交尾率 ¹⁾ (%)		81.1	90.9	69.0	63.6	60.0	54.9	74.4	60.9
妊娠率 ²⁾ (%)		76.7	90.0	79.3	71.4	88.9	85.7	89.7	89.3
出産率 ³⁾ (%)		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	87.5	96.0	100.0
雌受胎率 ⁴⁾ (%)		76.7	90.0	76.7	66.7	80.0	80.0	89.7	86.2
雄授精率 ⁵⁾ (%)		86.7	100.0	80.0	80.0	80.0	73.3	93.3	93.3
妊娠期間 (日)		22	22	22	22	23	22	22	22

a : 多重比較検定、b : Kruskal-Wallis の分析
 : 対照群と比較して差が認められなかったことを示す。

$$1) : \text{交尾率} = \frac{\text{交尾したのべ雌動物数}}{\text{発情回数}} \times 100$$

$$2) : \text{妊娠率} = \frac{\text{妊娠動物数}}{\text{交尾した雌動物数}} \times 100$$

$$3) : \text{出産率} = \frac{\text{出産動物数}}{\text{妊娠動物数}} \times 100$$

$$4) : \text{雌受胎率} = \frac{\text{妊娠動物数}}{\text{交配に用いた雌動物数}} \times 100$$

$$5) : \text{雄授精率} = \frac{\text{授精雄動物数}}{\text{交配に用いた雄動物数}} \times 100$$

表 II- (2)

世 代		親 : P		児 : F ₁		親 : F ₁		児 : F ₂		
投 与 量 (ppm)		対照群	30	300	1000	対照群	30	300	1000	
見 動 物	新生児数	294	340	298	280	287	272	293	317	
	生存児数	293	337	295	274	281	271	283	312	
	死産児数	0	3	3	5	5	1	9	5	
	屠殺児数	1	0	0	1	1	0	1	0	
	同腹生存児数	12.7	12.5	12.8	13.7	11.7	12.9	11.8	12.5	
	外 表 異 常		小顎症 : 1例	—	—		—	—	—	
	性 比 (雄、%)	48.8	53.1	50.3	53.3	49.8	52.3	44.6	49.8	
	1日生存率 ⁶⁾ (%)	99.3	99.7	98.6	100.0	91.8	98.9	99.3	98.4	
	4日生存率 ⁷⁾ (%)	98.0	98.2	97.3	99.3	90.2	93.7	98.6	97.4	
	7日生存率 ⁸⁾ (%)	99.5	98.5	98.2	99.5	95.8	98.5	99.1	99.2	
	14日生存率 ⁹⁾ (%)	99.5	96.5	95.9	99.0	95.3	98.0	99.1	98.3	
	21日生存率 ¹⁰⁾ (%)	99.5	96.5	95.0	99.0	94.8	98.0	99.1	97.9	
	4日児体重 ^{a)} (g)	雄	10.5	10.0	10.2	9.8	10.1	9.8	10.3	9.5
		雌	9.8	9.6	9.8	9.4	9.9	9.1	9.6	9.0
	7日児体重 ^{a)} (g)	雄	15.9	15.1	15.5	15.0	14.8	14.7	15.2	14.3
		雌	15.2	14.3	14.9	14.3	14.5	13.7	14.3	13.6
	14日児体重 ^{a)} (g)	雄	28.7	28.3	28.4	26.9	27.1	27.3	27.4	26.6
		雌	27.4	26.9	27.3	25.5	26.8	25.4	25.8	25.4
	21日児体重 ^{a)} (g)	雄	47.1	46.1	44.7	42.3*	44.4	43.7	43.0	41.6
		雌	44.3	43.1	42.8	39.8*	42.5	41.0	40.1	39.0*
	一 般 状 態	雄		—	—	—		—	—	—
雌			—	—	—		—	—	—	
臓 器 重 量	雄		—	—	—		—	—	—	
	雌		肝重量 98 肝体重比 96	肝重量 98 肝体重比 107	肝重量 89↓ 肝体重比 108		最終体重 87 脳重量 96 脳体重比 104 心重量 96 心体重比 109 腎重量 95 腎体重比 109 脾重量 87	最終体重 84 脳重量 96 脳体重比 116 心重量 93 心体重比 112 腎重量 94 腎体重比 112 脾重量 76	最終体重 57↓ 脳重量 83↓ 脳体重比 194↑ 心重量 72 心体重比 136↑ 腎重量 69 腎体重比 126↑ 脾重量 54↓	
肉眼的病理検査	雄		—	—	—		—	—	—	
	雌		—	—	—		—	—	—	
病理組織学的検査	雄		—	—	—		—	—	—	
	雌		—	—	—		—	—	—	

^{a)} : 申請者が算出および統計処理

* : 対照群と比較して有意差あり、P<0.05 (student の t 検定)

— : 対照群に比し差の認められなかったことを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

$$6) : 1 \text{ 日生存率} = \frac{\text{哺育 1 日の生存児数}}{\text{出産児数}} \times 100$$

$$7) : 4 \text{ 日生存率} = \frac{\text{哺育 4 日の生存児数}}{\text{出産児数}} \times 100$$

$$8) : 7 \text{ 日生存率} = \frac{\text{哺育 7 日の生存児数}}{\text{哺育 4 日の調整後児数}} \times 100$$

$$9) : 14 \text{ 日生存率} = \frac{\text{哺育 14 日の生存児数}}{\text{哺育 4 日の調整後児数}} \times 100$$

$$10) : 21 \text{ 日生存率} = \frac{\text{哺育 21 日の生存児数}}{\text{哺育 4 日の調整後児数}} \times 100$$

2) ラットにおける催奇形性試験

(資料 No.T-32)

試験機関：Argus Research Lab.Inc. (米国)

報告書作成年：1985年

検体の純度： %

試験動物：Cri: COBS'CD' (SD) BR 妊娠ラット (約13週齢)、1群25匹

試験期間：20日間 (投与期間1985年2月18日～3月2日)

方法：検体をメチルセルロース水溶液に懸濁し、0、30、100、300、1000 mg/kgの用量で妊娠6日から15日までの10日間、毎日1回強制経口投与した。
対照群にはメチルセルロース水溶液を同様に投与した。

<用量設定根拠>

試験項目：

母動物：生死を1日2回および一般状態を1日数回毎日観察し、体重は、交配前並びに妊娠0日および6日～20日まで毎日測定した。摂餌量は、妊娠6日～20日まで毎日測定した。また、妊娠0日から6日までの総摂餌量を測定し、日量に換算した。
妊娠20日に帝王切開し、妊娠の有無、着床数およびその部位、黄体数、生存および死亡胎仔数、並びに早期あるいは後期吸収胚数を検査した。

胎児動物：性別、体重および外表異常の観察を行なった。また、各同腹群の約1/2の胎仔については内臓異常の有無を検査し、残りの胎児については、骨格標本作製し骨格異常の有無を検査した。

試験結果：結果の概要を表1に示す。

親動物：300 mg/kg/日以上投与群において体重増加抑制、摂餌量の低下、唾液分泌亢進、また、1000 mg/kg/日投与群では流涙、腹部被毛の汚れ、強直性あるいは間代性痙攣などの症状が認められた。1000 mg/kg/日投与群では4例が死亡した。
その他の群には投与による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シンジェンタジャパン株式会社にある。

胎児動物：1000 mg/kg/日投与群に体重低下および坐骨の骨化遅延、並びに統計学的に有意ではなかったが尾椎、胸骨、中手骨、趾節骨における骨化部位数の減少がみられ、母体における毒性症状に基づく発育遅延であると考えられた。
これら以外に投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与したときの母動物に対する無毒性量は 100 mg/kg/日であり、胎児に対する無毒性量は 300 mg/kg/日であると判断された。
また、最高投与量の 1000 mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

表 1

投与群 (mg/kg/日)		対照群	30	100	300	1000	
1群当り動物数		25	25	25	25	25	
親	一般状態	異常なし	異常なし	異常なし	唾液分泌亢進	痙攣、流涙、唾液分泌亢進、腹部被毛汚れ	
	死亡率 (%)	0	0	0	0	4/25 (16.0)	
動	妊娠6~11日の体重増加量 (g)	25.0	28.2	24.7	20.5*	13.6**	
	妊娠6~11日の摂餌量 (g/体重kg)	87.2	86.5	84.5	81.4*	77.1**	
物	妊娠率 (%)	24/25 (96.0)	24/25 (96.0)	21/25 (84.0)	24/25 (96.0)	23/25 (92.0)	
	黄体数	17.0	16.8	17.1	16.4	15.7	
	着床数	15.8	15.9	15.7	15.4	14.6	
	早期吸収胚数	0.5	0.3	0.4	0.7	0.8	
	後期吸収胚数	0	0	0	0	0	
	死亡胎児数	0	0	0	0	0	
	生存胎児数	15.2	15.6	15.2	14.7	13.8	
児	体重 (g)	3.46	3.48	3.47	3.41	3.32	
	性比 (雄、%)	51.7	49.8	46.7	52.8	50.1	
	外表異常	異常胎児発生率 (%)	0/366 (0.0)	0/374 (0.0)	1/320 (0.31)	1/353 (0.28)	1/275 (0.36)
		腹発生率 (%)	0/24 (0.0)	0/24 (0.0)	1/21 (4.76)	1/24 (4.17)	1/20 (5.00)
	内臓				短尾：1例	外脳症・耳介低位置付着・舌突出・脊椎裂：1例 ^{a)}	小顎症：1例 ^{b)}
		異常胎児発生率 (%)	3/177 (1.69)	1/182 (0.55)	3/156 (1.92)	1/170 (0.59)	0/132 (0.0)
		腹発生率 (%)	3/24 (12.5)	1/24 (4.17)	2/21 (9.52)	1/24 (4.17)	0/20 (0.0)
	異常		肺葉一部欠損：2例、水頭症：1例	肺形成不全：1例	肺葉一部欠損：2例、肺形成不全：1例	肺葉一部欠損：1例	
		変異胎児発生率 (%)	5/177 (2.82)	1/182 (0.55)	1/156 (0.64)	2/170 (1.18)	3/132 (2.27)
		腹発生率 (%)	4/24 (16.67)	1/24 (4.17)	1/21 (4.76)	1/24 (4.17)	3/20 (15.00)
	骨格		腎盂拡張：5例 脳室拡張：1例	腎盂拡張：1例	腎盂拡張：1例	腎盂拡張：1例 脳室拡張：1例	腎盂拡張：2例 脳室拡張：1例
		異常胎児発生率 (%)	1/189 (0.53)	0/192 (0.0)	0/164 (0.0)	1/183 (0.55)	2/143 (1.40)
		腹発生率 (%)	1/24 (4.17)	0/24 (0.0)	0/21 (0.0)	1/24 (4.17)	2/20 (10.00)
	物		重複胸骨柄：1例			頭蓋骨無形成・椎弓の扁平化：1例 ^{a)}	重複胸骨柄・癒合肋骨：1例 小顎症・短鼻：1例 ^{b)}
		変異胎児発生率 (%)	5/189 (2.65)	3/192 (1.56)	3/164 (1.83)	6/183 (3.28)	3/143 (2.10)
腹発生率 (%)		5/24 (20.83)	3/24 (12.50)	3/21 (14.29)	5/24 (20.83)	3/20 (15.00)	
率骨：骨化遅延胎児発生率 (%)		0/189 (0.0)	0/192 (0.0)	0/164 (0.0)	0/183 (0.0)	2/143 (1.4)**	
骨化部位数 ^{d)}	腹発生率 (%)	0/24 (0.0)	0/24 (0.0)	0/21 (0.0)	0/24 (0.0)	2/20 (10.0)	
	尾椎	4.76	4.94	4.87	4.79	4.68	
	胸骨	3.52	3.54	3.56	3.55	3.40	
	中手骨	3.46	3.49	3.54	3.44	3.24	
	趾節骨	4.42	4.75	4.24	4.21	4.06	

* : 対照群と比較して有意差あり、P<0.05

** : 対照群と比較して有意差あり、P<0.01

a) : 同一胎児

b) : 同一胎児

d) : 記載以外の骨化部位数は対照群と同等であった。

3) ラットにおける催奇形性試験

(資料 No.T-33)

試験機関:Ciba-Geigy Ltd. (スイス国)

報告書作成年:1976年

検体の純度: %

試験動物:SD系妊娠ラット、2か月齢、1群25匹

試験期間:21日(投与年月日不明)

試験方法:検体をカルボキシメチルセルロース2%水溶液に懸濁し、0、60、180および360 mg/kg/日の用量で妊娠6日から15日までの10日間、毎日1回、強制経口投与した。なお、対照群にはカルボキシメチルセルロース水溶液を同様に投与した。

試験項目:

母動物 ; 一般状態、生死を毎日観察し、体重を毎日測定した。妊娠6、11、16および21日目に摂餌量を測定した。

妊娠21日目に帝王切開し、着床数、生存胎仔数、早期あるいは後期吸収胚数および死亡胎児数を検査した。

胎児 ; 体重および外表異常について検査した。

各同腹群の1/3の胎児については内臓異常の有無を検査し、2/3の胎児については骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査した。

試験結果; 結果の概要を表1に示す。

親動物 : 360 mg/kg/日投与群では、投与開始後の5日間における摂餌量が低下した。体重、一般状態等に投与による影響は認められなかった。

胎児 : 胎児検査では、60 mg/kg/日投与群で臍帯ヘルニア、全身浮腫および肋骨分岐が各々1例にみられたが、用量依存性がみられないため、投与の影響ではないと考えられた。胸骨の骨化遅延の発生率が投与群で低値を示した。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与したときの母体における無毒性量は180 mg/kg/Hであると申請者は判断する。また、最高投与量の360 mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1

投与群 (mg/kg/日)		対照群	60	180	360		
1 群 当 り 動 物 数		25	25	25	25		
親	一般状態	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし		
	死亡率 (%)	0	0	0	0		
	体重増加量 (g) ^{a)}	150	150	150	140		
	摂餌量	異常なし	異常なし	異常なし	低下 (妊娠 6~10 日)		
	妊娠率 (%)	24/25 (96.0)	24/25 (96.0)	24/25 (96.0)	24/25 (96.0)		
動物	着床数	13.17	12.54	13.38	14.25		
	早期吸収胚数	1.08	1.17	0.75	1.13		
	後期吸収胚数	0.42	0.04	0	0.13		
	死亡胎児数	0	0	0	0		
	生存胎児数	11.67	11.33	12.63	13.00		
胎児	体重 (g)	5.28	5.29	5.29	5.26		
	外表異常	異常胎児発生率 (%)	0/280 (0.0)	1/272 (0.37)	0/303 (0.0)	0/312 (0.0)	
				臍帯ヘルニア : 1 例			
	内臓異常	異常胎児発生率 (%)	1/95 (1.05)	1/92 (1.09)	0/101 (0.0)	0/108 (0.0)	
			肺形成不全・ 心位置異常 : 1 例	全身浮腫 : 1 例			
	動物	骨格異常	異常胎児発生率 (%)	0/185 (0.0)	1/180 (0.56)	0/202 (0.0)	0/204 (0.0)
					肋骨分岐 : 1 例		
		変異胎児発生率 (%)	3/185 (1.62)	1/180 (0.56)	0/202 (0.50)	0/204 (0.98)	
		骨化遅延発生率 ^{b)} (%)					
		指骨	3/185 (1.62)	5/180 (2.78)	14/202 (6.93)*	12/204 (5.88)	
趾節骨		59/185 (31.89)	50/180 (27.78)	63/202 (31.18)	67/204 (32.84)		
距骨	47/185 (25.40)	42/180 (23.33)	43/202 (21.29)	36/204 (17.65)			
胸骨	131/185 (70.81)	93/180 (51.67)**	105/202 (51.98)**	108/204 (52.94)**			

a) : 図からの読みとりによる概数

b) : 骨化不全、未骨化を含む

* : 対照群と比較して有意差あり、P<0.05 (申請者による X² 検定)

** : 対照群と比較して有意差あり、P<0.001 (申請者による X² 検定)

4) ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No.T-34)

試験機関：Argus Research Lab.Inc. (米国)

報告書作成年：1980年

検体の純度： %

試験動物：ニュージーランドホワイト妊娠ウサギ（人工授精時27週齢）、1群16匹

試験期間：30日（投与期間1980年3月29日～4月13日）

試験方法：検体をヒドロキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、0、36、120 および 360 mg/kg/日の用量で妊娠6日から妊娠18日までの13日間、毎日1回、強制経口投与した。なお、対照群にはヒドロキシメチルセルロース水溶液のみを投与した。投与量の設定は、急性経口毒性試験より得られたLD₅₀値に基づいて行なった。

試験項目：

母動物：一般状態、中毒症状および生死を毎日数回観察し、体重は、投与前に数回並びに妊娠0日、検体投与期間中毎日（妊娠6～18日）および投与終了後（妊娠19～30日）に測定した。なお、摂餌量は日視により「給餌の半分以下しか摂取しなかった動物」を記録した。
妊娠30日に帝王切開し、妊娠の有無、黄体数、着床数、着床部位、早期および後期吸収胚数、生存あるいは死亡胎児数を検査した。

胎児：胎児および自然分娩された児動物を対象として性別、体重、外表異常について調べ、内臓および骨格検査を行なった。

試験結果：結果の概要を表1に示す。

母動物：360mg/kg/日投与群では、縮腫、膣出血、摂餌量の低下および体重増加量の低下が認められ、120mg/kg/日投与群では縮腫の低下が認められた。
36mg/kg/日投与群では投与による影響は認められなかった。

[申請者注]：

胎児：いずれの投与量でも胎児に対する影響は認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ウサギに投与したときの母動物に対する無毒性量は36 mg/kg/日であり、胎児に対する無毒性量は360mg/kg/日であると判断される。

最高投与量の360mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

表 1

投与群 (mg/kg/11)		対照群	36	120	360		
1群当り動物数		16	16	16	16		
親	一般状態	異常なし	異常なし	縮腫	縮腫、臍出血		
	死亡率 (%)	0/16 (0.0)	1/16 (6.25)	0/16 (0.0)	1/16 (6.25)		
	摂餌量	異常なし	異常なし	異常なし	低下		
	体重 (kg)	妊娠 0 日	4.50	4.34	4.50	4.43	
		妊娠 6 日	4.53	4.36	4.53	4.48	
		妊娠 12 日	4.54	4.35	4.50	4.40**	
		妊娠 18 日	4.57	4.39	4.55	4.32**	
		妊娠 30 日	4.53	4.42	4.73	4.48	
	動物	妊娠率 (%)	14/16 (87.50)	14/16 (87.50)	13/16 (81.25)	14/16 (87.50)	
		流産率 (%)	0/14 (0.00)	0/14 (0.00)	1/13 (7.69)	1/14 (7.14)	
帝王切開前の自然分娩率 (%)		1/14 (7.14)	1/13 (7.69)	1/13 (7.69)	1/14 (7.14)		
動物	黄体数	11.2	11.3	10.6	10.3		
	着床数	6.5	8.2	7.4	5.9		
	早期吸収胚数	0.5	1.1	0.8	0.6		
	後期吸収胚数	0.0	0.2	0.0	0.1		
	死亡胎児数	0.1	0.1	0.0	0.0		
	生存胎児数	5.8	7.0	6.5	5.2		
	性比 (雄、%)	49.3	55.4	56.9	48.4		
動物	体重 (g)						
	雄	52.5	50.7	52.2	53.6		
動物	雌	50.2	46.9	53.2	50.5		
	外表異常	異常胎児発生率 (%)	5/83 (6.02)	0/92 (0.00)	3/78 (3.85)	3/65 (4.62)	
		腹発生率 (%)	3/14 (21.43)	0/13 (0.00)	3/12 (25.00)	2/12 (16.67)	
	動物	異常胎児発生率 (%)	1/82 (1.22)	0/87 (0.00)	1/78 (1.28)	0/64 (0.00)	
		腹発生率 (%)	1/14 (7.14)	0/13 (0.00)	1/12 (8.33)	0/12 (0.00)	
	動物	副脾	1例		複合奇形 ^{a)} : 1例		
		骨格異常	異常胎児発生率 (%)	3/83 (3.61)	4/93 (4.30)	4/78 (5.13)	3/65 (4.62)
			腹発生率 (%)	3/14 (21.43)	4/13 (30.77)	3/12 (25.00)	2/12 (16.67)
		動物	椎体癒合 : 3例	椎体癒合 : 1例 肋骨・椎体癒合 : 1例 肋骨局所の肥厚 : 1例 鎖骨局所肥厚 : 1例	椎体癒合 : 2例 肋骨弯曲 : 1例 複合奇形 : 1例 ^{a)}	椎体癒合 : 1例 ドーム型頭部 : 2例 ^{b)}	
	変異胎児発生率 (%)		3/83 (3.61)	1/93 (1.08)	2/78 (2.56)	1/65 (1.54)	
動物	腹発生率 (%)	3/14 (21.43)	1/13 (7.69)	2/12 (16.67)	1/12 (8.33)		
	骨化部位数						
動物	胸椎	12.65	12.69	12.64	12.71		
動物	腰椎	6.43	6.33	6.37	6.27		
動物	仙椎	2.92	2.96	2.97	2.92		
動物	尾椎	17.12	17.35	17.35	17.35		

** : 対照群と比較して有意差あり、P<0.01

a) : 1例に横隔膜以下の体壁欠如、両眼開存、髄膜脊髄脳腫、小下顎骨および下半身退行奇形等の種々の変化がみられた。

b) : 同腹の死産児 (母体番号 : 5144 の胎児 2 例)