

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) ラットを用いた飼料混入投与による 24 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-23)

試験機関：

報告書作成年：1982 年

報告書番号：なし

検体純度：

供試動物： Fischer ラット (F344/DuCrj)、1 群雌雄各 80 匹、投与開始時 6 週齢
試験開始後 26、52 および 78 週時に各群雌雄 8 匹を中間屠殺した。

投与期間： 24 ヶ月 (104 週間)

雄；1979 年 9 月 5 日～1981 年 9 月 5 日

雌；1979 年 9 月 11 日～1981 年 9 月 10 日

投与方法： 検体を原体として 0、10、30、100 および 300 ppm (パラコートイオンとして 0、7.1、21.3、71 および 213ppm) の濃度で飼料に混入し、24 ヶ月間にわたって随時摂食させた。
検体を混入した飼料は 1 週間に 4～5 回調製した。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；試験期間中、一般状態および生死を毎日観察した。

試験終了時の死亡率を表 1 に示す。

300ppm 投与群雌において、投与 66～74 週時にかけて他群に比べ死亡・切迫屠殺動物が増加したが、最終累積死亡率においては、差が認められなかったことから、投与の影響ではないと考えられた。

また、一般状態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. 死亡率

投与量 (ppm)		0	10	30	100	300
死亡率 ^{a)} (%)	雄	16/56 (29)	20/56 (36)	15/56 (27)	14/56 (25)	17/56 (30)
	雌	29/56 (52)	22/56 (39)	25/56 (45)	24/56 (43)	31/56 (55)

() 内の%は申請者が算出

統計解析法 (申請者が実施) : Logrank test (有意差なし)

a) 数値は試験期間中の累積死亡動物数 / 中間屠殺群を除外した試験動物数。

体重変化 ; 試験開始後 26 週までは週 1 回、以後 104 週まで隔週に 1 回体重を測定した。

主な検査時期における平均体重を表 2 に示す。

300ppm 群の雄において、全試験期間を通じて明らかな体重増加抑制が認められ、また、300 ppm 群の雌では試験前期 (1~32 週) および試験後期 (92~104 週) に軽度の体重増加抑制が認められた。

100 ppm 以下の投与群では、雌雄ともに対照群と比較して、体重に著しい差は認められなかった。

表 2. 平均体重

検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	10	30	100	300	10	30	100	300
1	102	101	102	↓↓98	↓98	↓↓↓98	↓↓↓97	↓↓↓95
4	101	101	↑↑102	↓↓↓91	99	↓98	↓↓98	↓↓↓91
7	100	100	↑↑102	↓↓↓90	98	99	↓↓98	↓↓↓91
13	99	100	101	↓↓↓85	98	99	↓↓98	↓↓↓91
26	99	100	102	↓↓↓82	99	100	99	↓↓↓95
32	99	100	100	↓↓↓81	98	99	99	↓97
52	99	100	100	↓↓↓82	99	98	98	98
78	100	101	102	↓↓↓88	103	101	106	99
92	100	99	101	↓↓↓88	102	98	100	↓93
104	103	98	102	↓↓↓86	103	102	100	↓↓↓84

統計解析法 : Student の t 検定 (↓ : p < 0.05、↑↑↓ : p < 0.01、↓↓↓ : p < 0.001)。

数値は対照群を 100 とした場合の値。

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。

摂餌量および食餌効率；濃度群毎に試験開始時に指定した8ケージ(5匹/ケージ)について、104週まで週2回摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

主な検査時期における摂餌量及び食餌効率を表3に示す。

300 ppm 群の雌雄ともに試験期間を通じ、軽度な摂餌量の減少が認められ、総摂餌量では、対照群と比べ、雄で16%、雌で13%の減少がみられた。

また、食餌効率についても総平均値において、300 ppm 群の雄で8%、雌で12%の減少がみられた。

100 ppm 以下の投与群では、摂餌量及び食餌効率共に対照群との間に差は認められなかった。

表3. 摂餌量及び食餌効率

項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		10	30	100	300	10	30	100	300
摂餌量	1	102	99	94	93	98	98	93	91
	4	107	96	100	84	103	105	100	89
	7	99	102	105	89	98	99	94	91
	13	102	101	101	83	107	108	103	98
	26	96	97	100	85	99	99	98	89
	32	97	97	97	83	103	102	102	90
	52	96	96	95	81	102	105	101	84
	78	96	100	104	85	108	106	108	80
	92	101	102	98	80	98	104	105	85
	104	99	93	96	77	95	108	98	76
	総摂餌量 (1~104)	99	99	100	84	102	104	103	87
食餌効率		103	97	103	92	103	100	100	88

統計解析法：ケージ毎に測定しており、個体別値が不明であることから、統計解析は実施できなかった。
数値は対照群を100とした場合の値。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は表4のとおりであった。

表4. 検体摂取量

投与量 (ppm)		10	30	100	300
パラコート原体 (mg/kg/日)	雄				
	雌				
パラコートイオン ^{a)} (mg/kg/日)	雄	0.251	0.75	2.50	7.53
	雌	0.305	0.95	3.07	8.31

a)申請者が算出

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。

飲水量； 濃度群毎に試験開始時に指定した4ケージ（5匹/ケージ）について、104週まで週2回飲水量を測定した。

主な検査時期における飲水量を表5に示す。

300 ppm 群雌雄において、試験期間を通じ軽度な飲水量の減少が認められた。総飲水量では、対照群に比べ、雄で21%、雌で19%の減少がみられた。

100 ppm 以下の投与群では、対照群との間で、飲水量に著しい差は認められなかった。

表 5. 飲水量

検査時期 (週)	投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	10	30	100	300	10	30	100	300
1	164	114	111	125	125	103	66	103
4	106	87	92	76	92	75	71	82
7	101	99	92	86	78	81	70	95
13	112	100	105	91	133	124	114	130
26	92	89	108	77	90	95	92	74
32	104	108	94	84	98	102	103	82
52	90	93	91	82	94	103	110	75
78	89	97	97	73	102	102	101	72
92	108	109	104	73	99	111	115	70
104	88	96	95	59	91	120	99	61
総飲水量 (1~104)	100	98	97	79	99	102	98	81

統計解析法：ケージ毎に測定しており、個体別値が不明であることから、統計解析は実施できなかった。数値は対照群を100とした場合の値。

血液学的検査； 試験開始後26、52および78週時に各群雌雄各8匹、また、104週時には各群雌雄各10匹を対象として、後大静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。
26週時； 赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、ヘマトクリット値、白血球数、白血球画分

52、78および104週時； ヘマトクリット値、ヘモグロビン、赤血球数、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)、血小板数、白血球数、白血球画分

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を表6に示す。

いずれの投与群においても、投与の影響は認められなかった。

なお、300 ppm 群の雄において、26、52および78週時に軽度ではあるが、対照群と比較して、統計学的に有意な総白血球数の減少が認められた。しかし、104週時には有意な変動は認められず、また、各検査値が対照群の値に対して著しく減少していない点より、この変動は検体投与に関連するものとは考えられなかった。

その他、検体投与群の雌雄において、若干の変動を示す項目が認められたが、検体濃度および投与期間に相関した変化は認められなかった。

表 6. 血液学的検査

項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		10	30	100	300	10	30	100	300
ヘマトクリット 値	52			↓94					
	78						↓↓95		
ヘモグロビン	78						↓96		
赤血球数	52				↓92				
	78						↓95		
MCV	52			↓99					
	104				↑104				
MCH	52		↑107	↑106	↑109				
	104				↑106				
MCHC	52		↑107	↑107	↑108				
	78								↑102
	104								↓98
血小板数	52			↑112					
白血球数	26	↓92			↓↓86				
	52				↓↓↓77				
	78				↓84				
白血球 画分	リンパ球数	52			↓79				
		104			↓67				
	好中球数 (分葉核球)	26				↓71			
		78		↓62					

統計解析法：Student の t 検定 (↑↓ : p < 0.05、↓↓ : p < 0.01、↓↓↓ : p < 0.001)
数値は対照群を 100 とした場合の値。

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

アルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、尿素窒素、血糖、総コレステロール、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)、総ビリルビン、直接ビリルビン、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)、カルシウム、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、ナトリウム、カリウム

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を表 7 に示す。

300 ppm 群の雄で、A/G 比の増加が 52、78 および 104 週時に、グロブリンの減少が 26、78 および 104 週時に認められた。これらの時期における総蛋白とアルブミンの測定値については、総蛋白は統計学的に有意ではないが、やや減少傾向を示し、アルブミンは対照群と同様、ないし軽微に増加した。従って、同群で認められた A/G 比の増加は、グロブリンの相対的減少に起因するものであった。

その他の検査項目においては、検体投与群の雌雄に、検体濃度および検体投与期間に相関した変化は認められなかった。

表 7. 血液生化学的検査

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		10	30	100	300	10	30	100	300
LDH	26				↓↓73				
ALP	26					↑140		↑129	
	78				↑114				
	104	↓81	↓↓74					↓↓61	
AST/GOT	26				↓88				
	52				↓69				
ALT/GPT	52				↓53				
	78				↑↑133				
γ-GPT	26					↓67			↑↑167
	52	↓81	↓81	↓74	↓↓68		↓↓↓63	↓↓↓63	
	78	↑126			↑123				
	104					↓↓68	↓↓72	↓↓↓64	
総ビリルビン	104				↑121		↑141		↑129
直接ビリルビン	26			↑200	↑200				
	52							↓↓86	
	104						↑150		
総蛋白	26				↓98				↓↓↓83
	52				98 ^{a)}				
	78			↑102	100 ^{a)}				
	104				95 ^{a)}				
アルブミン	26				97 ^{a)}				↓↓↓82
	52				102 ^{a)}				
	78				↑103				
	104	↑107			105 ^{a)}				
グロブリン	26				↓97				↓↓↓85
	52				95 ^{a)}				
	78				↓95				
	104				↓87				
A/G 比	26				103 ^{a)}				
	52				↑108				
	78				↑↑109				
	104				↑↑121				
血糖	26			↑117	↑111				
	52	↓93							
尿素窒素	52			↓↓88					
総コレステロール	52				↓↓↓78			↑↑120	
カルシウム	26								↓↓↓92
	52				↓↓96				
	78		↓98						
ナトリウム	26				↓99				
	52				↓↓99				
	78								↑102
カリウム	26								↑↑↑120
	78								↑↑111
	104				↑107			↓91	

統計解析法：Student の t 検定 (↓: p < 0.05, ↑↓: p < 0.01, ↑↑↓: p < 0.001)
 数値は対照群を 100 とした場合の値。a) 統計学的有意差は無いが、参考値として示す。

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。

尿検査； 試験開始後 26、52 および 78 週時の中間屠殺群と試験終了時（104 週時）の全生存動物を対象として、腰背部圧迫法により採取した尿について以下の項目を検査した。
pH、蛋白、ブドウ糖、ケトン体、潜血、比重

検体投与群において、検体投与に関連した変化は観察されず、対照群との間に差は認められなかった。

臓器重量； 試験開始後 26、52 および 78 週時の中間屠殺群と試験終了時（104 週時）の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺（上皮小体含む）、心臓、肺、胸腺（26 週のみ）、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、生殖腺（精巣・卵巣）、骨格筋（下腿三頭筋）

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を表 8 に示す。

300 ppm 群の雌雄において、投与期間に関連した変化として、絶対重量の有意な減少が、脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、卵巣および下腿筋に認められた。また、雄では、肺および精巣重量の対体重比の増加が 26 および 52 週時に認められたが、以後、これらの変化は認められなかった。300 ppm 群の雌雄において認められた種々の臓器の絶対重量の減少については、病理組織学的にはこれらの変動に対応する形態学的異常は認められず（病理組織学的検査の項目参照）、また、摂餌量および飲水量が軽度の減少を示したことから（摂餌量および飲水量の項目参照）、栄養学的な影響がこれらの臓器の重量減少に関与しているとも考えられた。

100 ppm 以下の投与群の雌雄では、有意な変動を示す臓器が若干認められたが、検体濃度および投与期間に相関した変化は観察されなかったことから投与の影響ではないと考えられた。

表 8. 臓器重量

項目		検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			10	30	100	300	10	30	100	300
最終体重		26	101 ^{a)}	102 ^{a)}	103 ^{a)}	↓↓↓83	97 ^{a)}	100 ^{a)}	99 ^{a)}	95 ^{a)}
		52	99 ^{a)}	100 ^{a)}	100 ^{a)}	↓↓↓79	98 ^{a)}	98 ^{a)}	98 ^{a)}	98 ^{a)}
		78	101 ^{a)}	101 ^{a)}	103 ^{a)}	↓89	103 ^{a)}	102 ^{a)}	105 ^{a)}	97 ^{a)}
		104	103 ^{a)}	98 ^{a)}	102 ^{a)}	↓↓↓86	104 ^{a)}	103 ^{a)}	101 ^{a)}	↓↓85
脳	重量	26	↑103		↑103					↓97
	対体重比					↑↑↑120				
	対体重比	52				↑↑↑123				
	重量	78				↓↓96				↓96
	重量	104				↓↓↓96		↓↓98	↓↓98	↓↓↓93
	対体重比					↑↑109				
下垂体	重量	26								↓↓81
	対体重比									↓84
	重量	78				↓↓↓72				
	対体重比					↓↓82				
	対体重比	104	↓91							↑↑123
甲状腺	重量	26						↑120		
	重量	78				↓78				
心臓	重量	26								↓92
	対体重比								↑107	
	重量	52				↓↓84				↓95
	対体重比					↑↑104				
	重量	78			↑107			↓88		↓↓87
	対体重比							↓86		
肺	重量	104				↓↓↓86				↓↓↓86
	重量	26							↑↑112	
	対体重比					↑118			↑111	↑111
	対体重比	52				↑↑↑127				
	重量	78				↓↓86				
肝臓	対体重比	104								↑118
	重量	26				↓↓↓84			↑111	↓88
	対体重比			↑107	↑106		↑109		↑113	↓92
	重量	52				↓↓↓72				
	対体重比					↓91	↑109	↑107		
	重量	78			↑111	↓↓86				
	対体重比									↓88
重量	104				↓↓↓76				↓↓↓77	
対体重比					↓↓↓89				↓92	

統計解析法：Student の t 検定 (↓ : p < 0.05, ↑↑↓ : p < 0.01, ↑↑↑↓ : p < 0.001)

数値は対照群を 100 とした場合の値。

a) 統計学的有意差は無いが、参考値として示す。

(つづく)

表 8. 臓器重量 (つづき)

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		10	30	100	300	10	30	100	300
最終体重	26	101 ^{a)}	102 ^{a)}	103 ^{a)}	↓↓↓83	97 ^{a)}	100 ^{a)}	99 ^{a)}	95 ^{a)}
	52	99 ^{a)}	100 ^{a)}	100 ^{a)}	↓↓↓79	98 ^{a)}	98 ^{a)}	98 ^{a)}	98 ^{a)}
	78	101 ^{a)}	101 ^{a)}	103 ^{a)}	↓89	103 ^{a)}	102 ^{a)}	105 ^{a)}	97 ^{a)}
	104	103 ^{a)}	98 ^{a)}	102 ^{a)}	↓↓↓86	104 ^{a)}	103 ^{a)}	101 ^{a)}	↓↓85
腎臓	重量	26			↓↓86			↑108	
	対体重比	26						↑109	
	重量	52			↓↓81				↓92
	重量	78		↑108	↓↓87				↓↓87
	重量	104			↓↓↓83				↓↓↓84
脾臓	対体重比	26			↑↑113				
	重量	52					↑↑108		
	対体重比	52		↑107					↑106
	重量	78			↓↓↓83				
副腎	重量	26			↓85			↑114	↓↓↓79
	対体重比	26						↑114	↓↓81
	重量	52					↑113		↓↓85
	対体重比	52					↑115		↓85
	重量	78			↓↓↓76		↓87		↓↓77
	対体重比	78	↓91		↓↓82				
	重量	104	↓↓91		↓↓↓82				↓↓↓73
	対体重比	104	↓87						
精巣	対体重比	26			↑↑↑122				
	重量	52		↑113					
	対体重比	52		↑113	↑↑↑130				
	重量	104	↑116						
卵巢	重量	26							↓↓74
	対体重比	26							↓78
	対体重比	78				↓83			↓78
	重量	104							↓↓↓77
下腿筋	重量	26			↓87				
	重量	52			↓↓85				
	対体重比	52		↑109					
	重量	78			↓91				
	対体重比	78			↓↓91				
	重量	104	↑105		↑106	↓95			↓↓↓90
	対体重比	104			↑↑110				

統計解析法：Student の t 検定 (↑: p < 0.05, ↑↑: p < 0.01, ↑↑↑: p < 0.001)

数値は対照群を 100 とした場合の値。

a) 統計学的有意差は無いが、参考値として示す。

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

検体投与に起因すると考えられる肉眼的変化は観察されなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色後、検鏡した。

脳、下垂体、甲状腺（上皮小体含む）、心臓、肺、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、生殖腺（精巣・卵巣）、骨格筋（下腿三頭筋）、脊髄（頸・胸・腰部）、眼および付属腺、唾液腺、喉頭、気管、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、膀胱、精巣上体、前立腺、精嚢・凝固腺、子宮、リンパ節（頸部、腸間膜）、坐骨神経、皮膚（腰背部）、乳腺、大動脈、頭蓋（鼻腔・副鼻腔、舌、口腔、鼻咽頭、中耳）、骨・骨髄（胸骨、脊椎、大腿骨）、膝関節、肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

発生頻度において統計学的有意な変動が認められた病変について投与期間別発生頻度を表9および10に示す。また、認められた全ての非腫瘍性病変を表12に示す。

肺において、300 ppm 群の雌雄および100 ppm 群の雄では、対照群と比較して、肺胞中隔細胞増生の発生頻度において有意な増加が試験の後半に認められた。また、300 ppm 群の雌雄および100 ppm 群の雄では、肺胞上皮過形成においても発生頻度の有意な増加が認められ、肺胞上皮または肺胞壁への障害に対する反応性または修復性変化と考えられた。

眼においては、300 ppm 群の雌雄で、対照群と比較して、試験後期に白内障の発生頻度が有意に増加し、投与の影響と考えられた。

その他の臓器に、投与の影響は認められなかった。

なお、腎臓では、限局性尿細管萎縮の発生頻度が、300 ppm 群の雄において有意に増加したが、尿細管萎縮は、対照群を含む全群で発生が認められた腎症の初期像とみなされるものであり、同群において腎症の発生頻度が低率であったことによる相対的な増加と考えられ、投与の影響とは考えられなかった。

肝臓では、300 ppm 群の雌において、びまん性肝細胞脂肪化が総発生頻度および試験後期の死亡・切迫屠殺例の発生頻度において有意に増加したが、この所見は104週時の最終屠殺例にはみとめられず、投与期間に関連したものではなかったことから、投与の影響ではないと考えられた。

精巣では、30 および 300 ppm 群において、自然発生性に認められる精子細胞多核巨細胞化の発生頻度の増加が認められたが、これらの増加は、対照群の発生頻度が偶然少なかったことに起因するものと考えられた。

表9. 統計学的有意な変動が認められた非腫瘍性病変（雄ラット）

臓器	所見	投与量 (ppm)	投与週								合計
			0~26 B	26 A	27~52 B	52 A	53~78 B	78 A	79~104 B	104 A	
肺	肺胞中隔 細胞増生	0	0/0	0/8	0/2	0/8	0/1	3/8	0/13	5/40	8/80
		10	0/0	0/8	0/0	1/8	0/3	3/8	0/17	2/36	6/80
		30	0/0	0/8	0/1	2/8	0/5	1/8	0/8	11/41	14/79
		100	0/0	1/8	0/0	3/8	0/1	3/8	1/13	14/42*	22/80**
		300	0/0	1/8	0/0	4/8*	0/3	6/8	3/11	29/39***	43/77***
	肺胞上皮 過形成	0	0/0	0/8	0/2	0/8	0/1	1/8	0/13	3/40	4/80
		10	0/0	0/8	0/0	0/8	0/3	1/8	0/17	6/36	7/80
		30	0/0	0/8	0/1	1/8	0/5	0/8	0/8	5/41	6/79
		100	0/0	1/8	0/0	1/8	1/1	3/8	2/13	11/42*	19/80**
		300	0/0	1/8	0/0	1/8	0/3	4/8	2/11	22/39***	30/77***
眼	白内障	0	0/0	0/8	0/2	0/8	0/1	0/8	1/13	7/40	8/80
		10	0/0	0/8	0/0	0/8	0/3	0/8	2/17	2/36	4/80
		30	0/0	0/8	0/1	0/8	1/5	0/8	2/9	4/41	7/80
		100	0/0	0/8	0/0	0/8	0/1	0/8	3/13	6/42	9/80
		300	0/0	0/8	0/0	0/8	0/3	0/7	8/12**	38/39***	46/77***
精巣	精子細胞多核 巨細胞化	0	0/0	0/8	0/2	0/8	0/1	0/8	0/13	0/40	0/80
		10	0/0	0/8	0/0	0/8	0/3	0/8	0/17	1/36	1/80
		30	0/0	0/8	1/1	0/8	0/5	0/8	0/9	4/41	5/80*
		100	0/0	0/8	0/0	0/8	0/1	0/8	0/13	4/42	4/80
		300	0/0	0/8	0/1	0/8	0/3	0/8	2/12	5/39*	7/79**
腎臓	限局性 尿細管萎縮	0	0/0	8/8	2/2	7/8	0/1	5/8	1/13	5/40	28/80
		10	0/0	3/7*	0/0	8/8	0/3	8/8	4/16	7/36	30/78
		30	0/0	3/7*	0/1	7/8	2/4	6/8	0/9	4/41	22/78
		100	0/0	6/8	0/0	6/8	0/1	7/8	1/13	5/42	25/80
		300	0/0	5/8	0/0	4/8	2/3	7/8	1/10	28/39***	47/76**
	腎症	0	0/0	0/8	0/2	0/8	0/1	3/8	12/13	35/40	50/80
		10	0/0	0/7	0/0	0/8	2/3	0/8	12/16	29/36	43/78
		30	0/0	0/7	1/1	0/8	1/4	2/8	8/9	37/41	49/78
		100	0/0	0/8	0/0	0/8	0/1	1/8	10/13	37/42	48/80
		300	0/0	0/8	0/0	0/8	0/3	0/8	6/10	7/39***	13/76***
食道	腔拡張	0	0/0	0/7	1/2	0/6	1/1	0/8	7/13	7/40	16/77
		10	0/0	0/8	0/0	0/8	1/3	0/8	8/17	5/36	14/80
		30	0/0	0/8	1/1	0/7	0/5	0/8	1/9	6/41	8/79
		100	0/0	0/8	0/0	0/8	0/1	0/8	3/13	2/41	5/79*
		300	0/0	0/8	0/2	0/8	0/3	0/8	3/12	3/38	6/79*

A：計画屠殺例、B：死亡・切迫屠殺例

表中の数値は病変発生动物数/検査動物数

統計解析法：Fisherの直接確率検定（*：p<0.05、**：p<0.01、***：p<0.001）

表 10. 統計学的有意な変動が認められた非腫瘍性病変 (雌ラット)

臓器	所見	投与量 (ppm)	投与週								合計
			0~26 B	26 A	27~52 B	52 A	53~78 B	78 A	79~104 B	104 A	
肺	肺胞中隔 細胞増生	0	0/0	0/8	0/0	0/8	1/10	0/8	1/19	6/27	8/80
		10	0/0	0/8	0/1	1/8	0/6	0/8	0/15	8/34	9/80
		30	0/0	0/8	0/0	0/8	0/6	0/8	1/19	7/31	8/80
		100	0/0	0/8	0/3	0/8	0/7	0/8	1/14	12/32	13/80
		300	0/0	1/8	0/1	1/8	5/16	0/8	5/14*	19/25***	31/80***
	肺胞上皮 過形成	0	0/0	0/8	0/0	0/8	0/10	1/8	0/19	4/27	5/80
		10	0/0	0/8	0/1	0/8	0/6	1/8	0/15	1/34	2/80
		30	0/0	0/8	0/0	0/8	0/6	0/8	0/19	1/31	1/80
		100	0/0	0/8	0/3	0/8	0/7	0/8	0/14	6/32	6/80
		300	0/0	0/8	0/1	2/8	1/16	2/8	0/14	11/25*	16/80*
眼	白内障	0	0/0	0/8	0/0	0/8	1/10	0/8	4/19	2/27	7/80
		10	0/0	0/8	0/1	0/8	0/6	0/8	5/15	2/34	7/80
		30	0/0	0/8	0/0	0/8	1/6	0/8	5/19	2/31	8/80
		100	0/0	0/8	0/3	0/8	1/7	2/8	4/14	4/32	11/80
		300	0/0	0/8	0/1	1/8	6/16	0/8	11/14**	24/25***	42/80***
肝臓	びまん性肝細 胞脂肪化	0	0/0	0/8	0/0	0/8	2/10	0/8	2/19	0/27	4/80
		10	0/0	0/8	0/1	0/8	0/6	0/8	2/15	1/34	3/80
		30	0/0	0/8	0/0	0/8	1/6	0/8	1/19	0/31	2/80
		100	0/0	0/8	1/3	0/8	0/7	0/8	4/14	1/32	6/80
		300	0/0	0/8	0/1	0/8	8/16	3/8	6/14*	1/25	18/80**
腎臓	限局性 尿細管萎縮	0	0/0	0/8	0/0	3/8	8/10	8/8	10/19	23/27	52/80
		10	0/0	0/8	0/1	3/8	5/6	5/8	10/15	25/34	48/80
		30	0/0	0/8	0/0	2/8	4/6	6/8	13/19	21/31	46/80
		100	0/0	0/8	2/3	6/8	4/7	5/8	11/14	21/32	49/80
		300	0/0	0/8	0/0	0/8	10/16	5/8	5/14	10/25**	30/79**
	尿円柱	0	0/0	0/8	0/0	3/8	8/10	7/8	12/19	21/27	51/80
		10	0/0	1/8	0/1	3/8	4/6	6/8	11/15	24/34	49/80
		30	0/0	0/8	0/0	3/8	3/6	5/8	14/19	20/31	45/80
		100	0/0	0/8	1/3	5/8	4/7	7/8	10/14	21/32	48/80
		300	0/0	0/8	0/0	0/8	1/16***	1/8**	6/14	8/25**	16/79***
	石灰沈着	0	0/0	3/8	0/0	4/8	3/10	5/8	3/19	6/27	24/80
		10	0/0	4/8	0/1	5/8	3/6	3/8	5/15	13/34	33/80
		30	0/0	1/8	0/0	2/8	2/6	2/8	9/19	9/31	25/80
		100	0/0	1/8	2/3	3/8	2/7	3/8	1/14	3/32	15/80
		300	0/0	0/8	0/0	0/8*	3/16	3/8	3/14	2/25	11/79*
耳	中耳炎	0	0/0	0/8	0/0	0/8	10/10	2/8	12/19	4/27	28/80
		10	0/0	0/8	0/1	0/8	5/6	2/8	9/15	3/33	19/79
		30	0/0	0/8	0/0	1/8	4/6	0/8	12/19	4/31	21/80
		100	0/0	0/8	2/3	0/8	6/7	2/8	5/14	6/32	21/80
		300	0/0	0/8	0/1	0/8	8/16*	0/8	2/14**	3/25	13/80*
脊髄	神経根神経線 維変性	0	0/0	0/8	0/0	0/8	0/10	0/8	2/19	10/27	12/80
		10	0/0	0/8	0/1	0/8	0/6	0/8	1/14	8/34	9/79
		30	0/0	0/8	0/0	0/8	0/6	0/8	0/19	7/31	7/80
		100	0/0	0/8	0/3	0/8	0/7	0/8	1/14	6/31	7/79
		300	0/0	0/8	0/1	0/8	0/16	0/8	1/14	2/25*	3/80*

A : 計画屠殺例、B : 死亡・切迫屠殺例

表中の数値は病変発生動物数/検査動物数

統計解析法 : Fisher の直接確率検定 (* : p < 0.05、** : p < 0.01、*** : p < 0.001)

[腫瘍性病変]

発生頻度において統計学的有意な変動が認められた腫瘍性病変について投与期間別発生頻度を表 11 に示す。また、認められた全ての腫瘍性病変を表 13 に示す。

300 ppm 群の雌で、肺腺腫の発生頻度が 104 週時に有意に増加し、総発生頻度においても有意な増加が認められた。本系統のラットでは、肺腺腫の発生率は比較的 low、2% 程度^{引用文献 1)}であるが、当研究所で実施した他の 24 ヶ月慢性毒性試験では、80 例中 6 例に肺腫瘍を認める対照群もあり、従って、本試験の 300 ppm 群の雌における肺腺腫の発生頻度 80 例中 7 例は、背景的頻度を大きく上回るものではなく、検体投与に起因する変化とは考えられなかった。

その他の腫瘍性病変については、各投与群で発生した病変の種類、発生時期および発生頻度は、対照群と同様であった。

引用文献 1) D.G. Goodman, et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., Vol.48, p.237-248, 1979

表 11. 統計学的有意な変動が認められた腫瘍性病変 (雌ラット)

臓器	所見	投与量 (ppm)	投与週								合計
			0~26 B	26 A	27~52 B	52 A	53~78 B	78 A	79~104 B	104 A	
肺	腺腫	0	0/0	0/8	0/0	0/8	0/10	0/8	0/19	1/27	1/80
		10	0/0	0/8	0/1	0/8	0/6	0/8	0/15	2/34	2/80
		30	0/0	0/8	0/0	0/8	0/6	0/8	0/19	0/31	0/80
		100	0/0	0/8	0/3	0/8	0/7	0/8	0/14	1/32	1/80
		300	0/0	0/8	0/1	0/8	0/16	0/8	0/14	7/25*	7/80*

A : 計画屠殺例、B : 死亡・切迫屠殺例

表中の数値は病変発生動物数/検査動物数

統計解析法 : Fisher の直接確率検定 (* : p < 0.05, ** : p < 0.01, *** : p < 0.001)

以上の結果から、本剤のラットに対する飼料混入投与による 24 ヶ月間反復経口投与毒性試験における影響として、300 ppm 群で、雌雄ともに体重増加抑制、摂餌量、飲水量および食餌効率 (総平均値) の減少、脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、卵巣および下腿筋の絶対重量の減少がみられ、雄のみに総蛋白の減少による A/G 比およびアルブミンの増加並びにグロブリンの減少、肺および精巢の対体重比増加がみられた。病理組織学的検査では同群雌雄で肺胞中隔細胞増生、肺胞上皮過形成および白内障の発生頻度の有意な増加が認められた。100 ppm 群では、雄においてのみ肺胞中隔細胞増生および肺胞上皮過形成の発生頻度の有意な増加が認められた。

したがって、本試験における無毒性量は、雄で 30 ppm (パラコートイオンとして 21.3 ppm、0.75 mg/kg/日 (申請者が算出))、雌で 100 ppm (パラコートイオンとして 71ppm、3.07 mg/kg/日 (申請者が算出)) と判断された。

表 12. その他の全非腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	10	30	100	300	0	10	30	100	300
26 週	心臓	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		心筋萎縮線維化	7	7	7	6	3	0	0	0	0	0
		心筋炎	3	6	7	5	6	0	0	0	0	1
	肺	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		肺胞内類骨形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		細気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		胆管増生	3	1	0	2	0	0	0	0	0	0
		小肉芽腫	2	2	3	0	1	0	1	0	0	2
		小造血巣	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		小葉周辺性肝細胞脂肪化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾臓	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		褐色色素沈着増加	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ 節	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		リンパ球増生	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		形質細胞増生	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		腺胃筋層リンパ球浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		外分泌腺細胞萎縮	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
		外分泌腺細胞空胞化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		導管増生	0	0	1	0	1	0	0	1	2	0
	子宮	所見\検査動物数	/	/	/	/	/	8	8	8	8	8
		腔拡張	/	/	/	/	/	1	1	2	2	2
	甲状腺	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		鰓のう遺残	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
骨・ 骨髄	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	
	骨質増生	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
乳腺	所見\検査動物数	6	7	8	8	8	8	5	8	8	8	
	腺増生	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
眼	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	
	内涙腺炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
腹腔	所見\検査動物数	/	/	/	/	1	/	/	/	/	/	
	漿膜癒着	/	/	/	/	1	/	/	/	/	/	

個表より申請者が作表

統計解析法：実施せず（統計解析は途中死亡・切迫殺動物及び全動物に対してのみ申請者が実施した。）

(つづく)

表 12. その他の全非腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	10	30	100	300	0	10	30	100	300
52 週	心臓	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		心筋萎縮/心筋萎縮線維化	7	8	5	7	5	2	0	2	4	3
		心筋炎	0	0	1	0	0	1	0	1	1	2
	肺	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		限局性泡沫細胞集簇	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
		細気管支炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		胆管増生	8	7	7	5	6	3	3	1	1	1
		小肉芽腫	6	2	0	3	1	2	0	1	0	2
		小造血巣	0	0	0	0	0	2	2	1	0	1
		限局性肝細胞脂肪化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		限局性肝細胞過形成	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞淡明化巣	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		肝細胞スポンジ様のう胞化	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	限局性肝細胞壊死	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	脾臓	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		髄外造血亢進	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		褐色色素沈着増加	0	0	0	0	0	2	2	1	1	0
		被膜線維増生	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	胸腺	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		上皮性細網細胞増生	0	3	2	3	0	0	1	0	0	0
		リンパ球増生	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		のう胞形成	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	リンパ 節	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		リンパ球増生	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
		形質細胞増生	2	5	0	1	3	1	0	0	0	0
細網細胞増生		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	

個表より申請者が作表

統計解析法：実施せず（統計解析は途中死亡・切迫殺動物及び全動物に対してのみ申請者が実施した。）

(つづく)

表 12. その他の全非腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	10	30	100	300	0	10	30	100	300
52 週	胃	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		腺胃腺のう胞化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		外分泌腺細胞萎縮	0	1	0	0	1	2	1	2	1	0
		島線維化	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		導管増生	2	2	4	2	2	2	1	0	0	1
	精巣	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	/	/	/	/	/
		萎縮	0	0	1	0	0	/	/	/	/	/
		精子形成低減	1	1	1	1	0	/	/	/	/	/
		間細胞過形成	2	1	0	2	0	/	/	/	/	/
	前立腺	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	/	/	/	/	/
		前立腺炎	0	0	1	0	0	/	/	/	/	/
	子宮	所見\検査動物数	/	/	/	/	/	8	8	8	8	8
		腔拡張	/	/	/	/	/	2	1	0	1	4
		腺増生	/	/	/	/	/	2	0	1	0	0
		腺のう胞化	/	/	/	/	/	1	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		前葉のう胞形成	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1
		前葉過形成	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		ラトケのう遺残	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		中間部のう胞形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		鰹のう遺残	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
		明細胞過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		皮質過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
限局性皮質脂肪化		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
びまん性皮質脂肪化		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
褐色色素沈着増加		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
骨・ 骨髄	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	
	造血亢進	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	
	肥満細胞増生	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
皮膚・ 皮下	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	
	毛のう拡張	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	

個表より申請者が作表

統計解析法：実施せず（統計解析は途中死亡・切迫殺動物及び全動物に対してのみ申請者が実施した。）

(つづく)

表 12. その他の全非腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	10	30	100	300	0	10	30	100	300
52 週	乳腺	所見\検査動物数	8	8	8	8	7	8	8	8	8	8
		腺増生	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		乳腺線維化	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	眼	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		内涙腺炎	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	喉頭・ 気管	所見\検査動物数	7	8	8	8	8	8	7	8	8	8
		粘膜上皮増生	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	腹腔	所見\検査動物数	/	/	1	/	/	/	/	/	/	/
脂肪壊死巣		/	/	1	/	/	/	/	/	/	/	
78 週	心臓	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		心筋萎縮\心筋萎縮線維化	8	8	7	8	6	3	2	7	6	6
		心筋炎	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	肺	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		泡沫細胞集簇	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		限局性泡沫細胞集簇	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		肺炎	0	0	0	0	0	2	1	0	2	0
		細気管支炎	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		胆管増生\間質・胆管増生	8	8	8	8	8	4	2	4	7	5
		小肉芽腫	2	1	2	0	1	2	4	3	1	3
		小造血巣	0	0	0	0	0	1	1	1	0	2
		胆管拡張	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		限局性肝細胞脂肪化	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
		小葉中心性肝細胞脂肪化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		小葉周辺性肝細胞脂肪化	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		限局性肝細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0
		びまん性肝細胞萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肝細胞淡明化巣		0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	
肝細胞スポンジ様のう胞化		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
限局性肝細胞壊死	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0		

個表より申請者が作表

統計解析法：実施せず（統計解析は途中死亡・切迫殺動物及び全動物に対してのみ申請者が実施した。）

(つづく)

表 12. その他の全非腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	10	30	100	300	0	10	30	100	300
78 週	腎臓	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		髄外造血亢進	0	0	0	0	0	2	1	2	2	2
		褐色色素沈着増加	0	0	0	0	0	3	2	3	1	1
		被膜のう胞形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	胸腺	所見\検査動物数	8	8	8	7	8	8	8	8	8	8
		上皮性細網細胞増生	3	3	2	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ球増生	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		のう胞形成	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	リンパ 節	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		リンパ球増生	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0
		形質細胞増生	4	4	0	1	2	0	0	0	0	0
		洞拡張	1	0	1	0	0	2	2	0	0	0
		洞カタル	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	口腔	所見\検査動物数	8	8	8	8	7	8	8	8	8	8
		粘膜炎	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	唾液腺	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		導管拡張	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	食道	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		腔拡張	0	0	0	0	0	2	2	0	2	0
	腸	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		大腸筋層萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	膵臓	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		外分泌腺細胞萎縮	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1
		外分泌腺細胞過形成	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		導管増生	3	1	1	0	1	0	1	0	1	0
	精巣	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	/	/	/	/	/
		萎縮	1	0	0	0	1	/	/	/	/	/
精子形成低減		5	4	3	2	1	/	/	/	/	/	
間細胞過形成		3	5	3	5	6	/	/	/	/	/	
前立腺	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	/	/	/	/	/	
	前立腺炎	0	0	0	1	0	/	/	/	/	/	
包皮腺	所見\検査動物数	/	/	/	1	/	/	/	/	/	/	
	包皮腺炎	/	/	/	1	/	/	/	/	/	/	

個表より申請者が作表

統計解析法：実施せず（統計解析は途中死亡・切迫殺動物及び全動物に対してのみ申請者が実施した。）

(つづく)

表 12. その他の全非腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	10	30	100	300	0	10	30	100	300
78 週	卵巣	所見\検査動物数	/	/	/	/	/	8	8	8	8	8
		萎縮	/	/	/	/	/	0	1	1	0	0
		卵胞のう胞化	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0
	子宮	所見\検査動物数	/	/	/	/	/	8	8	8	8	8
		腔拡張	/	/	/	/	/	2	1	1	0	1
		内膜増生	/	/	/	/	/	0	0	2	0	0
		内膜乳頭状増生	/	/	/	/	/	2	2	0	0	0
		腺増生	/	/	/	/	/	1	0	3	1	1
		腺のう胞化	/	/	/	/	/	0	0	2	0	1
	膈	所見\検査動物数	/	/	/	/	/	1	1	0	0	0
		粘膜化膿性炎	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	8	8	8	7	8	8	8	8	8	8
		前葉のう胞形成	0	0	0	0	0	1	2	0	1	1
		前葉過形成	0	0	0	0	1	2	0	0	2	1
	甲状腺	所見\検査動物数	8	8	8	7	8	8	8	8	8	8
		小胞のう胞化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		嚢のう遺残	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
		明細胞過形成	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数	8	8	8	7	8	8	8	8	8	8
		類洞拡張	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
		褐色色素沈着増加	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	脳・ 延髄	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		血管周囲性単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	坐骨 神経	所見\検査動物数	7	8	8	8	8	6	8	8	8	8
		神経線維変性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	三叉 神経	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
		神経線維変性	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	骨・ 骨髄	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		造血亢進	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		骨髄球系細胞増生	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
細網細胞増生		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
骨質増生		1	1	1	0	1	0	2	2	3	1	
下腿筋	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	
	萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0	2	2	
皮膚・ 皮下	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	
	毛のう炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	毛のう拡張	2	1	1	0	1	0	0	0	2	0	
乳腺	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	7	8	8	8	
	腺増生	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	
	腺のう胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	

個表より申請者が作表

統計解析法：実施せず（統計解析は途中死亡・切迫殺動物及び全動物に対してのみ申請者が実施した。）

(つづく)

表 12. その他の全非腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	10	30	100	300	0	10	30	100	300
78 週	眼	所見\検査動物数	8	8	8	8	7	8	8	8	8	8
		網膜萎縮	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0
		角膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	鼻腔	所見\検査動物数	8	8	8	8	7	8	8	8	8	8
		粘膜カタル性炎/化膿性炎	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0
	喉頭・ 気管	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		粘膜上皮増生	0	0	0	0	0	2	2	0	2	0
	腹腔	所見\検査動物数	/	1	1	1	/	/	/	/	/	/
脂肪壊死巣		/	0	1	1	/	/	/	/	/	/	
死亡・ 切迫殺	心臓	所見\検査動物数	16	20	15	14	16	29	22	25	24	31
		心筋萎縮/心筋萎縮線維化	16	20	13	12	14	14	14	17	12	20
		心筋炎	1	0	0	0	1	1	1	1	2	1
		心外膜炎/化膿性心外膜炎	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
		出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		冠状動脈硬化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		大動脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺	所見\検査動物数	16	20	14	14	14	29	22	25	24	31
		うっ血	0	0	0	0	0	1	2	0	1	3
		出血	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
		水腫	0	1	1	0	1	0	4*	1	1	3
		泡沫細胞集簇	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		褐色色素沈着	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		肺炎	8	9	4	5	4	21	14	18	13	12*
		胸膜炎	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	肝臓	所見\検査動物数	16	20	15	14	16	29	22	25	24	31
		胆管増生/間質・胆管増生	16	19	12	14	14	23	14	18	17	15*
		小肉芽腫	1	1	0	0	0	0	1	3	1	4
		小造血巣	0	0	0	0	0	1	2	1	2	0
		うっ血	0	0	0	0	0	1	2	0	2	1
		肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		限局性肝細胞脂肪化	1	2	0	0	0	2	0	2	1	0
		小葉中心性肝細胞脂肪化	1	1	1	3	2	0	3	1	1	0
		小葉周辺性肝細胞脂肪化	5	4	3	2	6	0	2	2	3	4 ^{a)}
限局性肝細胞過形成	0	1	1	0	0	1	0	2	1	3		

個表より申請者が作表 (78 週のみ)

統計解析法: 78 週: 実施せず

死亡・切迫殺動物 (申請者が実施: Fisher's exact test, *: p<0.05)

a)申請者が個表から算出した数は3であった。

(つづく)

表 12. その他の全非腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	10	30	100	300	0	10	30	100	300
死亡・ 切迫殺	肝臓	所見\検査動物数	16	20	15	14	16	29	22	25	24	31
		結節性肝細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		びまん性肝細胞萎縮	1	2	0	1	3	2	0	0	0	1
		肝細胞淡明化巣	0	0	0	0	0	2	1	1	0	3
		肝細胞スポンジ様のう胞化	0	3	3	2	0	0	0	0	0	0
		限局性肝細胞壊死	0	0	1	0	0	0	0	2	1	2
		小葉中心性肝細胞萎縮	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		びまん性肝細胞腫大	0	0	0	2	0	0	1	0	1	1
		肝細胞単一細胞性壊死	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		小葉中心性肝細胞壊死	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		星細胞内褐色色素沈着増加	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
		膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		腎臓	所見\検査動物数	16	19	14	14	13	29	22	25	24
	近位尿細管上皮硝子滴変性		0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	近位尿細管上皮褐色色素沈着増加		1	0	0	1	1	0	0	0	0	2
	びまん性尿細管萎縮		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮質のう胞形成		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎盂粘膜上皮増生		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	化膿性腎盂炎		0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎盂拡張		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	萎縮		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	間質線維化		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	16	20	14	14	15	29	22	25	24	31
		うっ血	1	0	1	1	0	4	1	1	1	1
		萎縮	0	0	0	0	0	8	7	5	2	2
		白髄萎縮	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0
		細網細胞増生	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
		髄外造血亢進	1	5	2	4	3	1	3	6	9	5
		褐色色素沈着増加	3	5	4	5	2	18	15	11	12	11
		梗塞巣	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		被膜出血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		限局性壊死巣	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
線維化巣		0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	
包膜炎		0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	
出血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		

統計解析法 (申請者が実施) : Fisher's exact test (* : p<0.05)
(つづく)

表 12. その他の全非腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	10	30	100	300	0	10	30	100	300
死亡・ 切迫殺	胸腺	所見\検査動物数	14	19	12	13	14	29	21	25	22	31
		上皮性細網細胞増生	1	3	0	1	2	1	1	2	1	0
		リンパ球増生	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		細網細胞増生	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	リンパ 節	所見\検査動物数	16	20	15	14	16	29	22	25	24	30
		リンパ球増生	4	3	3	1	0*	10	4	6	3	6
		形質細胞増生	7	8	4	5	4	5	2	4	4	3
		好酸球浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		洞拡張	3	0	0	0	2	1	0	2	0	3
		洞カタル	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0
		細網細胞増生	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維細胞増生	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		褐色色素沈着増加	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		細網細胞内褐色色素沈着増加	0	0	0	0	0	2	0	1	2	0
	口腔	所見\検査動物数	16	20	15	14	17	29	22	25	24	31
		粘膜炎	2	3	1	1	0	0	0	0	0	0
		粘膜化膿性炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		歯髄炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	唾液腺	所見\検査動物数	16	20	15	13	16	28	20	23	23	28
		限局性腺房細胞萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺上皮萎縮	0	0	0	0	0	2	2	0	1	4
	食道	所見\検査動物数	16	20	15	14	17	28	22	25	24	30
		食道炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	16	20	14	14	15	29	22	25	24	31
		前胃潰瘍/粘膜下水腫	2	0	0	2	3	2	1	1	3	3
		前胃粘膜増生	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺胃びらん/潰瘍/粘膜下水腫	0	0	0	0	0	3	2	0	1	1
単核細胞浸潤		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
腸	所見\検査動物数	16	20	13	14	15	29	22	25	24	31	
	小腸カタル性炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	小腸粘膜水腫	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	
	小腸腸腺増生	0	0	0	0	0	2	0	0	1	1	

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

(つづく)

表 12. その他の全非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	10	30	100	300	0	10	30	100	300
死亡・ 切迫殺	膵臓	所見\検査動物数	15	20	14	14	15	29	22	25	24	31
		外分泌腺細胞萎縮	0	2	0	0	2	12	10	12	9	12
		外分泌腺細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
		外分泌腺細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
		島細胞過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		導管拡張	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		導管増生	5	4	4	3	6	7	2	6	1	6
		膵炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		結節性動脈炎	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	チモーゲン顆粒減少	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	
	精巣	所見\検査動物数	16	20	15	14	16	/	/	/	/	/
		萎縮/萎縮・消失	9	7	4	8	7	/	/	/	/	/
		精子形成低減	14	14	8	12	13	/	/	/	/	/
		間細胞過形成	0	2	2	2	1	/	/	/	/	/
		結節性動脈炎	0	0	1	0	0	/	/	/	/	/
	前立腺	所見\検査動物数	16	20	15	13	16	/	/	/	/	/
		前立腺炎	0	0	3	2	0	/	/	/	/	/
	精のう	所見\検査動物数	16	20	15	13	16	/	/	/	/	/
		分泌物うっ滞	0	0	0	1	0	/	/	/	/	/
	卵巣	所見\検査動物数	/	/	/	/	/	29	22	25	24	31
		萎縮	/	/	/	/	/	15	8	12	11	15
		卵胞のう胞化	/	/	/	/	/	2	0	0	0	0
		間質増生	/	/	/	/	/	1	0	0	0	0
		間質腺増生	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1
		黄体増生	/	/	/	/	/	0	2	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数	/	/	/	/	/	29	22	25	24	31
		腔拡張	/	/	/	/	/	1	4	3	1	0
		内膜乳頭状増生	/	/	/	/	/	4	1	0	0	1
		腺増生	/	/	/	/	/	2	1	0	1	1
		腺のう胞化	/	/	/	/	/	2	1	2	4	1
	膣	所見\検査動物数	/	/	/	/	/	2	1	1	2	1
		粘膜化膿性炎	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1
	膀胱	所見\検査動物数	16	20	15	13	16	29	21	25	24	31
		粘膜上皮増生	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		腔拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
結石		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	

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

(つづく)

表 12. その他の全非腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	10	30	100	300	0	10	30	100	300
死亡・ 切迫殺	下垂体	所見\検査動物数	16	20	15	14	16	29	22	25	23	30
		前葉のう胞形成	0	1	0	0	2	2	4	9*	3	5
		前葉過形成	0	0	0	1	1	0	1	2	0	1
		前葉限局性壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		類洞拡張	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		中間部のう胞形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 ^{a)}
	甲状腺	所見\検査動物数	16	20	15	14	15	29	22	25	24	30
		小胞増生	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		小胞のう胞化	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		のう胞状過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		嚢のう遺残	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
		明細胞過形成	2	5	0	2	2	2	1	2	1	0
	副腎	所見\検査動物数	16	20	15	14	16	29	22	25	24	31
		うっ血	0	0	0	0	0	2	1	1	2	0
		類洞拡張	0	0	0	0	0	6	5	3	4	2
		出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		皮質過形成	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
		限局性皮質脂肪化	1	1	0	2	1	4	2	1	3	4
		びまん性皮質脂肪化	3	1	0	2	0	2	1	1	0	4
		髓質過形成	2	0	0	0	0	2	1	3	0	1
小造血巣		0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	
褐色色素沈着増加		0	0	0	0	0	3	2	2	3	1	
髓外造血巣	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0		
脳・ 延髄	所見\検査動物数	16	20	15	14	17	29	22	25	24	31	
	側脳室拡張	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	脳室拡張	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	
	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	出血	0	0	0	0	0	1	2	1	1	3	
	脳膜水腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	脳底部陥凹	0	0	0	0	0	3	0	1	1	0	
	軟化巣	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	
	脳膜膿瘍形成	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	神経膠細胞増生	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2	
血管周囲性単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
脊髄	所見\検査動物数	16	20	15	12	15	29	21	25	24	31	
	軸索膨化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	神経炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	神経膠細胞増生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	

統計解析法 (申請者が実施) : Fisher's exact test (* : p<0.05)

a)申請者が個表から算出した数は1であった。

(つづく)

表 12. その他の全非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	10	30	100	300	0	10	30	100	300
死亡・切迫殺	坐骨神経	所見\検査動物数	16	20	15	14	16	29	20	23	21	30
		神経線維変性	0	1	0	1	0	1	0	0	1	1
	骨・骨髄	所見\検査動物数	16	20	15	14	16	29	22	25	24	31
		うっ血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		造血亢進	3	10	4	6	5	1	5	5	6*	5
		造血低下	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
		骨髄球系細胞増生	3	2	4	1	5	6	4	11	4	4
		好酸球増生	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		肥満細胞増生	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨質増生	11	12	7	11	5*	4	3	6	3	2
		骨膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	下腿筋	所見\検査動物数	16	20	15	14	16	29	22	25	24	31
		萎縮・線維化	0	1	3	2	0	0	0	0	0	0
		萎縮	0	0	0	0	0	8 ^{a)}	5	6	3	8
	皮膚・皮下	所見\検査動物数	16	20	15	14	16	29	21	25	23	31
		毛のう炎	0	0	0	0	0	5 ^{b)}	0	0	0	0*
		毛のう拡張	6	6	3	3	1*	4	3	5	5	2
		表皮のう胞	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
		胼胝	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		炎性肉芽巣	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		皮下水腫	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
		皮下線維増生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	15	20	15	13	16	28	21	25	24	30
		腺増生	0 ^{c)}	0	0	0 ^{d)}	0	7 ^{e)}	5	9	8	9
	眼	所見\検査動物数	16	20	15	14	15	29	22	25	24	31
		網膜萎縮	0	3	2	2	2	1	3	1	0	1
		網膜増生	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		水晶体萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		虹彩・角膜・毛様体線維化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
結膜炎		0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
角膜炎		0	0	0	0	2	0	0	0	1	1	
強膜炎		0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
前眼房内出血		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
化膿性内涙腺炎		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
内涙腺炎		0	0	0	0	0	2	0	1	0	1	
内涙腺上皮萎縮		0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	
視神経萎縮・線維化		0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	

統計解析法 (申請者が実施) : Fisher's exact test (* : p<0.05)

- a) 申請者が個表から算出した数は 10 であった。 b) 申請者が個表から算出した数は 4 であった。
 c) 申請者が個表から算出した数は 1 であった。 d) 申請者が個表から算出した数は 2 であった。
 e) 申請者が個表から算出した数は 8 であった。

(つづく)