

(資料No.T-25)

4) ラットを用いた飼料混入投与による113/122週間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

試験機関：

報告書作成年： a) 1983年 b) 1986

報告書番号： a)CTL/C/1225 b)報告書番号なし

検体純度：

供試動物： Fischer 344 ラット、6 週齢、1 群雌雄各 70 匹、  
投与開始 52 週後に各群の雌雄各 10 匹を中間屠殺した。  
組織中のパラコート濃度を測定するための各群雌雄各 5 匹を別途用意し、投与開始 52 週後に中間屠殺した。

投与期間： 雄 113 週間、雌 122 週間 (1978 年 4 月～1980 年 8 月)  
試験計画では 104 週投与としていたが、104 週時における生存率が高かったことから、対照群、低用量群または中用量群のいずれかで生存率が 50%になるまで投与期間を上記の通り延長し、最終屠殺は雄で 113～117 週の間、雌で 122～124 週の間実施した。

投与方法： 検体をパラコートイオンとして 0 (2 群設けた)、25、75 および 150 ppm 含有するように飼料に添加し、雄では最低 113 週間、雌では最低 122 週間にわたり摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 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；一般状態および生死を毎日観察した。また、触知腫瘤を検出するため、毎週1回、触診による検査を行った。

表1に担触知腫瘤動物数を、表2に死亡率を示す。

150 ppm投与群の雌雄および75 ppm投与群の雌で、対照群と比較して、両眼あるいは片眼の混濁頻度の増加が認められた（眼科学的検査および病理組織学的検査の項参照）。その他に投与の影響と考えられる一般状態の変化は認められなかった。

75 ppm 投与群の雄で、対照群と比較して、統計学的に有意な触知腫瘤の増加が認められたが、この変化には用量相関性が認められず、病理組織学的検査の結果、腫瘤は様々な組織に分布しており、ある特定の臓器にみられたものではなかったことから、検体投与に関連するものとは考えられなかった。

死亡率に投与による影響は認められなかった。

表1. 担触知腫瘤動物数

性別 投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	0	25	75	150	0	0	25	75	150
途中死亡/ 切迫屠殺	検査例数	31	29	37	35	27	32	30	31	31	31
	担触知腫瘤動物数	23	21	28	29	21	22	23	23	22	16
中間屠殺	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	担触知腫瘤動物数	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1
最終屠殺	検査例数	29	31	23	25	33	28	30	29	29	29
	担触知腫瘤動物数	22	24	17	24	26	22	24	25	27	24
総腫瘤数		94	91	82	123*	106	97	117	109	111	75*

統計解析法： $\chi^2$ 検定 (\*: p<0.05)

表2. 死亡率（最終屠殺時）

投与量 (ppm)		0	0	25	75	150
死亡率 (%)	雄	52	48	62	58	45
	雌	53	50	52	52	52

雄は117週まで、雌は124週までの死亡率。

統計解析法： $\chi^2$ 検定（有意差なし）

体重変化；投与開始日、投与開始から最初の12週間は毎週1回、投与13週目から68週目までは2週間に1回、その後は毎週1回すべての生存動物の体重を測定した。

表3に体重の推移を示す。

表3. 体重変化

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		25	75	150	25	75	150
平均 体重	0 週	100	99	99	99	99	99
	1 週	100	99	98- -	100	100	98
	4 週	100	98- -	94- -	100	99-	97- -
	12 週	99	99	96- -	100	99	101
	26 週	99	↓98-	↓↓↓93- -	100	100	100
	52 週	99	↓98-	↓↓↓92- -	↑↑103++	100	↓98-
	78 週	100	99	↓↓↓92- -	103+	98	↓↓↓93- -
	104 週	99	98	↓↓↓93- -	102	99	↓↓↓92- -
	113 週	97	96	↓94-	101	98	93- -
	117 週				100	↓95-	↓↓↓91- -
122 週				101	96	↓↓↓90- -	
体重 増加量	0~26 週	99	98-	91- -	102	100	100
	0~52 週	99	98-	90- -	105	99	97
	0~78 週	101	99	91- -	105+	99	90- -
	0~104 週	99	97	92- -	102	98	89- -
	0~113 週	96	94	93-	102	98	91- -
	0~122 週				101	94	87- -

数値は対照群を100とした場合の値 (対照群の値は対照群2群の平均値を用いた)

統計解析:

報告書; Student's t-test (↓: p < 0.05, ↑↑: p < 0.01, ↓↓↓: p < 0.001; 解析は 26、52、78、104、113(雄のみ)、117および 122 週の平均体重にのみ実施)

申請者が実施; Student's t-test (-: p < 0.05, ++- -: p < 0.01; 全測定時期の平均体重及び体重増加量)

150ppm投与群の雄で投与52週まで、体重増加抑制がみられ、それに伴い平均体重も統計学的有意な低値であった。投与52週目以降には順調な体重増加がみられたが、平均体重は低値のままであった。同群の雌では、投与26週目から投与期間終了時まで体重増加抑制が認められ、統計学的有意な体重の低値も認められた。75 ppm投与群の雄では投与26週目まで軽度の体重増加抑制が認められ、統計学的有意な体重の低値も認められた。

25ppm投与群雌雄および75ppm投与群雌に、投与の影響は認められなかった。

摂餌量および飼料要求率; ケージごとの摂餌量を週1回測定した。また、投与12週目までは隔週ごとに、また投与1~12、13~26、27~40および41~52週時の各期間における飼料要求率(摂餌量/体重増加量)も算出した。

表4に主な測定時期の平均摂餌量及び平均飼料要求率を示す。

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。

摂餌量では、150 ppm投与群雄で、投与開始時から投与52週目まで対照群と比較して統計学的に有意な低値が認められ、同群雌でも、投与開始時から投与6週目まで、低値が認められた。

飼料要求率では、150 ppm投与群の雌雄で、投与13週目以降に飼料要求率の増加が認められた。

その他の群では、投与の影響は認められなかった。

表4. 時期別平均摂餌量

性別		雄			雌		
		25	75	150	25	75	150
投与量 (ppm)		25	75	150	25	75	150
各週の平均 摂餌量	1週	100	97-	95- -	101	100	96- -
	6週	98	98	96-	101	99	97
	12週	99	103	98	101	102	102
	26週	101	98	94	99	99	99
	38週	98	100	94-	101	99	96
	52週	100	105+	100	103	103	100
	64週	99	101	96- -	104	102	98
	78週	103	106+	102	104	105+	104
	90週	99	103	97	98	96	89- -
	104週	102	104	96	104	109	99
	113週	95	100	89-	99	104	95
122週				99	105	105	
時期別 平均摂餌量	1~26週	99	100	↓↓↓96	100	99	99
	27~52週	99	102	↓↓↓96	103	103	100
	53~78週	101	↑103	99	103	103	99
	79~104週	101	103	97	103	104	99
時期別 平均飼料 要求率	1~12週	100	100	102	99	100	96
	13~26週	99	108	122	98	94	111
	27~40週	101	103	113	90	109	113
	41~52週	97	99	108	81	92	113

数値は対照群を100とした場合の値 (対照群の値は対照群2群の平均値を用いた)

統計解析:

報告書; Student's t-test (↑: p < 0.05、↓↓↓: p < 0.001; 解析は時期別平均摂餌量にのみ実施)

申請者が実施; Student's t-test (+ -: p < 0.05、--: p < 0.01; 全測定時期の平均摂餌量)

時期別平均飼料要求率には統計は実施せず。

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。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		25	75	150
検体摂取量 <sup>a)</sup> (mg/kg/日)	雄	1.00	3.11	6.26
	雌	1.26	3.93	7.91

a) 申請者算出

尿中および組織中の検体濃度； 検体がラットの体内に吸収されているかどうかを調べるため、尿中および組織中のパラコート濃度を測定した。

尿中パラコート濃度の測定； 投与15、27、41、52、65、79、92および102週目に各群2ケージ（各ケージ5匹）より尿を採取し、尿中パラコート濃度を測定した。採取時間は8時間とし、その間、餌および水を与えなかった。

表5に尿中パラコート濃度を示す。

各群の尿中パラコート濃度は用量に伴って増加しており、検体がラットの体内に吸収されている事を示していた。

表5. 尿中パラコート濃度

性別	雄					雌				
	0	0	25	75	150	0	0	25	75	150
投与量 (ppm)	0	0	25	75	150	0	0	25	75	150
濃度 (µg/mL)	<0.05	<0.05	1.14	3.74	7.98	<0.05	<0.05	0.98	3.56	10.17

組織中パラコート濃度の測定； 組織中パラコート測定用の動物を投与開始後52週時に屠殺し、以下の組織についてラジオイムノアッセイ法を用いてパラコート濃度を測定した。

肝臓、肺、腎臓、皮膚、血漿

結果を表6に示す。

全ての投与群において腎臓および血漿中にパラコートが検出され、その量は用量依存的に増加した。75および150ppm投与群では肺でもパラコートが検出された。皮膚では、150ppm投与群雌雄および75ppm投与群雄で、肝臓では150ppm投与群雌でしか検出されなかった。

表6. 組織中パラコート濃度

性別	雄				雌			
	0	25	75	150	0	25	75	150
投与量 (ppm)	0	25	75	150	0	25	75	150
肺 (µg/g)	<0.1	<0.1	0.13	0.34	<0.1	<0.1	0.25	0.43
腎臓 (µg/g)	<0.1	0.11	0.28	0.70	<0.1	0.11	0.36	0.65
肝臓 (µg/g)	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.11
皮膚 (µg/g)	<0.1	<0.1	0.20	0.17	<0.1	<0.1	<0.1	0.12
血漿 (µg/mL)	<0.1	0.0068	0.0128	0.037	<0.1	0.0062	0.013	0.051

検出限界は組織で0.1µg/g、血漿で0.006µg/mLであった。

平均値は申請者が算出 (ndは0.1µg/gとして計算)

飲水量； ケージごとの飲水量を投与1～4、13、26、41、52、65、78、92および101週目の各週に3日間の飲水量を測定した。

試験期間前半に150ppm投与群雌で、試験期間後半に同群雌雄で飲水量の低値が散見されたが、対照群にも同様の変動がみられたことから、150ppm投与群と対照群の間に差はないと考えられた。

血液学的検査； 投与14、26、40、53、66、79、92、102週目および雄では111（112）週目、雌では118（119）週目に1群雌雄各10匹の生存動物を対象として眼窩静脈叢より採血し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値（Ht）、ヘモグロビン（Hb）、赤血球数、網赤血球数、平均赤血球色素濃度（MCHC）、平均赤血球容積（MCV）、総白血球数、白血球百分画、血小板数および正赤芽球数、プロトロンビン時間（PT）、部分トロンプラスチン時間（PTT）

また、雄では投与17週目に第2対照群および75 ppm投与群の各群5匹を対象として血小板数、PTおよびPTTを測定し、投与29週目に第1対照群および150 ppm投与群の各群雌雄各5匹を対象として網赤血球数を測定し、投与54週目に第1対照群および25 ppm投与群の各群5匹を対象としてPTおよびPTTを測定した。

雌では、投与29週目に第1対照群、75および150 ppm投与群の各群5匹を対象として網赤血球数、第1対照群および150ppm投与群の各群5匹を対象としてPTおよびPTTを測定し、投与54週目に全群の各5匹を対象としてPTおよびPTTを測定し、投与96週目に第2対照群および25 ppm投与群の各群5匹を対象としてPTおよびPTTを測定した。

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた検査項目を表7に示す。

いずれの群でも、投与の影響は認められなかった。

なお、150 ppm投与群の雌雄で、投与14週時に赤血球数およびHtの減少が認められたが、これらは一過性のものであり、検体投与に関連する変化とは考えられなかった。150 ppm投与群の雄で、投与52週時まで総白血球数、好中球数またはリンパ球数の軽度な減少が認められたが、その後の測定時には好中球数を除き統計学的有意な変化は認められず、毒性学的意義はないものと考えられた。投与期間を通して150ppm投与群雄でPTTの延長がみられ、投与53および66週時に血小板数の低下がみられたが、変化の程度が軽度であったことから投与の影響ではないと考えられた。

表 7. 血液学的検査結果

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄			雌		
		25	75	150	25	75	150
14 週時	Ht			↓↓↓96			↓99
	Hb	↑102					
	赤血球数			↓97	↑102		↓98
	網赤血球数		↑↑133				
	総白血球数				↓91	↓93	↓91
	リンパ球数					↓92	
	好酸球数						↓0 <sup>a)</sup>
17 週時 <sup>b)</sup>	PTT		↑132				
26 週時	赤血球数					↓98	
	総白血球数	↓↓77	↓↓76	↓↓↓68			
	リンパ球数	↓↓↓77	↓↓↓77	↓↓↓70			
	血小板数		↑109				
40 週時	Hb						↓↓98
	総白血球数	↓82		↓↓75	↑115		
	リンパ球数			↓83	↑118		
	好酸球数				↓0 <sup>a)</sup>		
	血小板数		↓85				
	PT	↑↑105					
	PTT			108 <sup>c)</sup>			
53 週時	Hb					↓99	
	網赤血球数				↑↑200		
	総白血球数		↓83	↓↓↓68	↑122		
	好中球数			↓57			
	リンパ球数			↓↓↓73	↑119		
	血小板数			↓↓82			↓96
	PTT			113 <sup>c)</sup>		↓↓87	
66 週時	Ht				↑102		
	Hb		↓98		↑103		
	MCV					↓98	
	好中球数			↓55			
	血小板数			↓↓84			
	PTT			↑↑120			
79 週時	Ht		↓97				
	Hb		↓↓94	↓↓94			
	赤血球数		↓↓96				
	MCHC		↓97	↓↓97	↑100		↑100
92 週時	MCHC					↑103	
	好中球数			↓52			
	PTT			112 <sup>c)</sup>			

数値は対照群を 100 とした場合の値 (%) (対照群の値は対照群 2 群の平均値を用いた)

統計解析法: Student's t-test (↑↓: p<0.05, ↑↑↓: p<0.01, ↓↓↓: p<0.001)

a)対照群 0.1×1000 個/cmm に対し、0.0×1000 個/cmm。

b)対照群は第 2 群のみ測定した。

c)統計学的有意差はないものの、参考として示す。

(つづく)

表7. 血液学的検査結果 (つづき)

検査 時期	性 別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	25	75	150	25	75	150
102 週時	Ht				↑106		
	網赤血球数	↑650					
	MCHC						↑101
	MCV	↑116					
	総白血球数	↑335					
	好中球数	↑198					↓63
	リンパ球数	↑478					
	好酸球数				↑↑400		
	血小板数	↓78					
	PTT			↑114			
	正赤芽球数	↑↑1000					
111 週時	MCV	↑111					
	総白血球数	↑314					
	リンパ球数	↑435					
	血小板数		↓↓↓50				
	PTT			108 <sup>a)</sup>			
118 週時	MCHC					↑103	

統計解析：Student's t-test (↑↓：p<0.05、↑↑：p<0.01、↓↓↓：p<0.001)

数値は対照群を 100 とした場合の値 (%) (対照群の値は対照群 2 群の平均値を用いた)

a) 統計学的有意差はないものの、参考として示す。

血液生化学的検査； 血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定をおこなった。

尿素、グルコース、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT/GPT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST/GOT)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた検査項目を表8に示す。

いずれの群でも、投与の影響は認められなかった。

なお、いくつかの検査項目について統計学的有意差が散見されたが、これらは25および75ppm投与群にのみみられた変化であったこと、投与期間を通してみられた変化ではなかったことから偶発的であると考えられた。



表8. 血液生化学的検査結果

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄			雌		
		25	75	150	25	75	150
14 週時	グルコース		↑↑108				
	AST/GOT				↑111		
27 週時	尿素			↑↑117			
	グルコース				↑107		
	ALT/GPT			↓76	↑↑119	↑115	
	AST/GOT				↑↑↑126	↑↑122	
40 週時	尿素	↑110				↑↑118	
	グルコース		↑↑↑113	↑↑109			
	ALT/GPT		↑↑↑143				
	AST/GOT		↑↑↑145				
53 週時	尿素		↑112		↓90		
	ALT/GPT					↓83	
79 週時	尿素		↑108			↑112	
	尿素	↓86					
	ALT/GPT				↑146		
92 週時	AST/GOT				↑↑160		
	尿素	↓79		↓81			
	ALT/GPT	↑↑200				↓73	↓69
102 週時	AST/GOT	↑↑356					
	尿素			↓63			
111 週時	AST/GOT	↑192					

統計解析：Student's t-test (↓：p<0.05、↑↑：p<0.01、↑↑↑：p<0.001)

数値は対照群を 100 とした場合の値 (%) (対照群の値は対照群 2 群の平均値を用いた)

尿検査； 投与開始後、雄では投与13または15、26、39、52、65、77 (78)、92、101および112 (113) 週目に、雌では投与13、26、39、52、65、77 (78)、92、101および119週目に、1群の雌雄各10匹を対象として約16時間、代謝ケージを用いて尿を採取し、以下の項目測定を行った。

尿量、pH、比重、還元物質、糖、タンパク、ケトン体、胆汁色素、ウロビリルン、血液色素、尿沈渣

いずれの群においても検体投与に関連する変化は認められなかった。

眼科学的検査；雄では投与開始前、投与103、110および112（113）週目、雌では投与開始前、投与103、110および118（119）週目に、全生存動物を対象として眼科学的検査を行った。また、投与4、14、26、52および79週目に1群雌雄各20匹を対象として眼科学的検査を行った。

本試験で認められた主な所見として、観察期間全体を通して水晶体の所見が多くみられた。その水晶体所見は、白内障または白内障に至る種々の段階の所見（縫合線混濁→後囊の変化→白内障・放射状→全白内障）であった。

発現頻度に統計解析（Fisherの直接検定）を実施したところ、52週目までの観察では、対照群と各投与群共に水晶体の所見の発生頻度に差は認められなかった。

103週時の観察において、雄では、150および75ppm投与群で統計学的有意（Fisherの直接検定）な縫合線混濁、後囊の変化および白内障・放射状の増加がみられた。雌では、150および75ppm投与群で統計学的有意な水晶体所見の発生頻度増加がみられた。25ppm投与群と対照群に差はみられなかった。

110週時以降の観察では、雄において全ての投与群に統計学的有意（Fisherの直接検定）な水晶体所見の発生頻度の増加がみられた。時間の経過とともに、対照群と投与群に関わらず水晶体の所見の発生頻度は増加したが、その変化は投与群においてより顕著であり、150ppm投与群では112（113）週までに白内障・放射状まで進行していた。その他にも、少数の動物で緑内障、前眼房の出血および虹彩炎がみられたが、それらは全白内障による二次的変化であると考えられ、その発生は主に150ppm投与群でみられた。

雌では、110および118（119）週時の観察において、150および75ppm投与群で統計学的有意（Fisherの直接検定）な水晶体所見の発生頻度増加がみられた。25ppm投与群では、118（119）週時の観察において統計学的有意（Fisherの直接検定）な後囊の変化がみられたが、投与の影響ではないと考えられた。118（119）週時までに、対照群および25ppm投与群でも水晶体所見の発生頻度に増加がみられたが、その進行は75ppm以上の投与群でより顕著であった。また、その他にも、少数の動物で緑内障、前眼房の出血および虹彩炎がみられたが、それらは全白内障による二次的変化であると考えられ、その発生は主に75ppm以上の投与群でみられた。

臓器重量； 投与52週目の中間屠殺動物および最終屠殺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、心臓、肺、肝臓、脾臓、胸腺、腎臓、甲状腺（固定後）、副腎、精巣および卵巣

対照群と比較して統計学的有意差の認められた臓器を表9に示した。

中間屠殺動物の雄では、150ppm投与群で統計学的有意な脳、心臓、肺、脾臓、腎臓、甲状腺および精巣の体重比の増加がみられ、同群でみられた体重増加抑制に起因すると考えられた。また、同群雄では、統計学的有意な肝臓重量の低下がみられた。75ppm以上の投与群雄で統計学的有意な肺の対体重比の増加がみられたが、その値（両群ともに0.39%）は背景データ（n=44、平均値±SD=0.39±0.06）と同等であり、毒性学的意義はないものと考えられた。その他にも統計学的有意差が散見されたが、より高用量で同様の変化がみられなかったことから偶発的と考えられた。また、52週目の中間屠殺動物雌でみられた統計学的有意な脳重量の増加も、偶発的であると考えられた。

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

最終屠殺動物雄の 150ppm 投与群で、脳、心臓、腎臓および甲状腺の重量に統計学的有意な減少がみられ、同群でみられた体重の低値に起因していると考えられた。同群の肝臓と精巣では、統計学的有意な重量および体重比の低値がみられ、投与の影響と考えられた。

その他の統計学的有意な変動は体重の差に起因するもの、もしくは、下垂体（雄）の場合、加齢性変化の個体差によるものであると考えられた。

表9. 臓器重量

検査 時期	性 別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		25	75	150	25	75	150
中間屠殺	最終体重		99 <sup>a)</sup>	99 <sup>a)</sup>	↓89	103 <sup>a)</sup>	100 <sup>a)</sup>	95 <sup>a)</sup>
	脳	重 量						↑103
		対体重比			↑↑107			
	心臓	対体重比			↑↑106	↓94		
		重 量		↑103				
	肺	対体重比		↑↑110	↑↑110			
		重 量			↓92			
	肝臓	重 量	↑110					
		対体重比	↑107	↑107	↑↑114			
	胸腺	重 量		↑131				
		対体重比		↑140				
	腎臓	対体重比			↑↑↑108			
甲状腺	対体重比			↑↑134				
精巣	対体重比			↑108				
最終屠殺 雄 <sup>b)</sup>	最終体重		97 <sup>a)</sup>	↓91	↓92			
	脳	重 量		↓100	↓↓95			
		対体重比			↑107			
	下垂体	重 量	↑125					
		対体重比	↑130	↑130				
	心臓	重 量			↓92			
		重 量		↑112				
	肺	対体重比		↑↑124	↑116			
		重 量			↓↓↓83			
	肝臓	対体重比			↓↓90			
		対体重比		↑↑133				
	腎臓	重 量			↓↓↓90			
甲状腺	重 量			↓↓73				
精巣	重 量			↓↓78				
	対体重比			↓83				
最終屠殺 雌 <sup>b)</sup>	最終体重					101 <sup>a)</sup>	95 <sup>a)</sup>	↓↓↓89
	脳	対体重比						↑↑112
	心臓	重 量						↓↓86
	肺	対体重比						↑114
	肝臓	重 量						↓↓↓88
	胸腺	重 量						↓↓76
	腎臓	重 量						↓↓91

統計解析法：Student's-t test (↑↓：p<0.05、↑↑↓↓：p<0.01、↑↑↑↓↓：p<0.001)

数値は対照群を100とした場合の値 (%) (対照群の値は対照群2群の平均値を用いた)

a)有意差はないものの参考値として示す。

b)最終屠殺の結果は、屠殺時期が雌雄で異なることから、上段下段と分けて記載した。

肉眼的病理検査； 途中死亡動物（切迫屠殺動物を含む）、投与52週目の中間屠殺動物および最終屠殺動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

最終屠殺動物の150 ppm投与群の雌雄および75 ppm投与群の雌で、肺の胸膜下に蒼白の病巣あるいは部分の発生頻度増加が認められ、投与の影響と考えられた。

その他に投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査； 途中死亡動物（切迫屠殺動物を含む）、投与52週目の中間屠殺動物および最終屠殺動物を対象として、以下の組織について病理標本作製し（HE染色）、検鏡した。

副腎、大動脈弓、骨、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上部、眼球および視神経、ハーダー腺（左右）、心臓、回腸、空腸、腎臓（左右）、肝臓（右、中および左葉）、肺（右葉、左葉および左右の主気管支）、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺（前後）、中耳、食道、卵巣（左右）、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺（左右）、坐骨神経（左右）、精囊、骨格筋、皮膚、脊髄（頸部、胸部および腰部）、脾臓、胃、精巣（左右）、胸腺、甲状腺、腫瘤、腫瘍性病変および局所リンパ節、舌、気管、鼻甲介上皮、膀胱、子宮、子宮頸部、肉眼的病変部  
また、すべての動物を対象として、血液および骨髄の塗抹標本作製して検査した。

〔肺の病理組織学的検査結果〕

最初の鏡検における肺の増殖性病変と腫瘍性病変の発現頻度を表10に示す。

肺の病理組織学的検査において、肺の増殖性病変の発現頻度増加がみられた。このことから、検体と肺胞上皮形成および腫瘍性病変の関連性について、より詳しく検査するため、① の病理責任者による再検査、（オリジナル報告書）、  
② の病理学者による検査、（オリジナル報告書）  
及び③ の病理学者による検査、（病理追加報告書）を実施し、個別に評価した。

表10. 肺の増殖性病変と腫瘍性病変の発現頻度（最初の鏡検時の結果）

性別	雄					雌				
	0	0	25	75	150	0	0	25	70	150
投与量 (ppm)	0	0	25	75	150	0	0	25	70	150
検査動物数	70	69	70	70	69	70	69	70	70	70
腺腫	1	2	3	4	5	0	0	1	2	8
癌	1	0	1	0	2	0	0	1	1	2
肺胞上皮形成	2	2	4	7	10	3	7	6	8	3

統計解析：実施せず

各病理学者が用いた診断基準を表11に示す。

表11. 診断基準

所見	①	②	③
腺腫	炎症性反応を伴わない増殖性所見、肺胞構造の消失、充実性または乳頭状の増殖を示す。また、局所的で圧迫された状態も診断の基準となる。	乳頭状及び小葉状を呈す円柱上皮または立方上皮の不規則な索状組織からなる充実性の限界明瞭な病変(少数の有糸分裂像を伴う)。肺の正常な構造は失われ、周囲の組織への圧迫がみられるが、浸潤はみられない状態。良性の腫瘍性病変。	-
癌	異型性、有糸分裂の増加、硬性反応、壊死、構造の消失、気管支周辺及び血管周囲筋層への浸潤及び細胞の重なり合いを含む悪性変化を示す。また、扁平上皮癌、気管支肺胞上皮癌および混合腫瘍を含む。	悪性の上皮性腫瘍で、辺縁不明瞭、異常上皮の増殖、細胞の異型性、頻繁な有糸分裂、正常構造の消失、種々の硬性がん反応及び周囲組織への浸潤がみられる状態。	-
肺胞上皮形成	通常の肺胞構造は維持されており、炎症性反応を伴う1層の増殖細胞がみられる。また、細気管支上皮のような立方/円柱細胞の非腫瘍性増殖を示す(実際はII型肺胞上皮細胞)。扁平上皮化生を含む。	-	-
腺腫症	-	肺胞が立方または低い円柱状の上皮細胞によって囲まれている状態。これらの上皮細胞は通常単層だが、部位により、2つ以上の層で存在している。上皮化は、正常な構造が維持されている肺の実質に継発してみられる。上皮化に伴い、肺胞壁の肥厚及び線維化がみられ、肺胞内には多くの単核細胞がみられる。病変の輪郭は不整であるが、周囲の構造を圧迫していない状態。腫瘍性ではなく、増殖性及び反応性の変化。	-

-: 該当なし

①

による肺の再検査

②

による肺の検査

③

による肺の検査

(つづく)

表11. 診断基準 (つづき)

所見	①	②	③
腺腫様過形成	-	-	高分化の肺胞上皮細胞(立方または低い円柱状)の増殖。肺胞構造に継発してみられる。肺胞マクロファージの肺胞内への浸潤、線維化及び肺胞壁の肥厚を伴う場合が多く、明瞭な限界線はないが、局所浸潤ならびに肺の実質への影響もみられない。
気管支肺胞上皮腺腫	-	-	限局性の単一で存在する高分化の肺胞上皮細胞腫瘍。周囲の実質を圧迫した状態(少数の有糸分裂像を伴う)。
気管支肺胞上皮癌	-	-	有糸分裂像を伴う多くは未分化の肺胞上皮細胞の増殖を示す。まれに、実質への局所浸潤がみられる。
扁平上皮癌	-	-	扁平上皮細胞(扁平上皮化生を経た肺胞上皮細胞)の悪性腫瘍。

-: 該当なし

- ① による肺の再検査  
 ② による肺の検査  
 ③ による肺の検査

① による肺の再検査結果を表12に、② による肺の検査結果を表13及び14に、③ による検査結果を表15に示す。

表12. 腺腫、癌及び肺胞上皮形成の発生頻度 ( による肺の再検査結果)

性別	雄					雌				
	0	0	25	75	150	0	0	25	70	150
投与量 (ppm)	0	0	25	75	150	0	0	25	70	150
検査動物数	70	69	70	70	69	70	69	70	70	70
腺腫	1	2	3	5	4	0	0	1	2	8***
癌	1	0	1	1	3	0	0	1	1	2
肺胞上皮形成	2	2	2	7	8	3	7	5	8	3

統計解析法: Fisherの直接検定 (\*\*\*: P<0.001; 対照群は合算して解析した。)



表13. 腺腫、癌および腺腫症の発現頻度 ( ) による肺の検査結果

性別	雄					雌				
	0	0	25	75	150	0	0	25	70	150
投与量 (ppm)	0	0	25	75	150	0	0	25	70	150
検査動物数	70	69	70	70	69	70	69	70	70	70
腺腫	0	0	2	1	1	0	0	0	1	0
癌	1	1	2	1	3	0	0	1	1	0
腺腫症	2	4	5	8	11**	4	4	5	4	13**

統計解析法：Fisher's Exact test (片側) + Bonferroniの補正 (\*\*: P<0.01; 対照群は合算して解析した。)

表14. 肺のその他の主な非腫瘍性病変の発現頻度 ( ) による肺の検査結果

性別	雄					雌				
	0	0	25	75	150	0	0	25	75	150
投与量 (ppm)	0	0	25	75	150	0	0	25	75	150
検査動物数	70	69	70	70	69	70	69	70	70	70
肺炎	0	0	0	2	7**	0	5	1	3	1
肺肺炎	12	15	8	15	11	9	8	11	14	18*
色素を貧食したマクロファージの集合体	2	4	4	7	17**	4	7	7	9	5

統計解析法：Fisher's Exact test (\*: P<0.05, \*\*: P<0.01)

表15. 腫瘍性病変、腺腫様過形成及び肺胞壁線維化の発生頻度 ( ) による肺の検査結果

検査時期	性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	0	0	25	75	150	0	0	25	70	150
52週 <sup>a)</sup>	所見/検査例数	11	14	11	10	11	11	10	11	14	11
	気管支肺胞上皮腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	気管支肺胞上皮癌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	限局性腺腫様過形成	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	限局性肺胞壁線維化	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
最終屠殺 <sup>b)</sup>	所見/検査例数	59	55	59	60	58	59	60	59	56	59
	気管支肺胞上皮腺腫	1	0	2	0	0	0	0	0	1	0
	気管支肺胞上皮癌	1	1	2	1	2	0	0	1	1	1
	扁平上皮癌	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0
	限局性腺腫様過形成	1	2	7	9	15	4	5	5	7	6
	びまん性腺腫様過形成	0	0	0	0	1	1	0	0	0	3
	限局性肺胞壁線維化	1	3	4	6	3	8	5	8	13	12
びまん性肺胞壁線維化	0	0	2	3	8	3	5	3	4	3	
全動物	所見/検査例数	70	69	70	70	69	70	70	70	70	70
	気管支肺胞上皮腺腫	2	0	2	0	0	0	0	0	1	1
	気管支肺胞上皮癌	1	1	2	2	2	0	0	1	1	1
	扁平上皮癌	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0
	限局性腺腫様過形成	2	3	7	9	15	4	5	5	7	7
	びまん性腺腫様過形成	0	0	0	0	1	1	0	0	0	3
	限局性肺胞壁線維化	1	4	4	6	3	8	5	8	13	12
びまん性肺胞壁線維化	0	0	2	3	8	3	5	3	4	3	

統計解析は実施せず。

a) 52週中間屠殺動物及び52週以前の途中死亡・切迫屠殺動物を含む。

b) 最終屠殺動物及び53以降の途中死亡動物を含む。

① による肺の再検査結果

150 ppm投与群雌の肺腺腫の発現頻度に統計学的に有意な増加が認められた。その他の群に発現頻度の増加はみられなかった。肺がんの発現に投与の影響は認められなかった。

② による検査結果

150ppm投与群雌雄で腺腫症の発生頻度に統計学的有意な増加がみられた。同群雄では、肺炎及び色素を貧食したマクローファージの集合体に統計学的有意な増加がみられた。同群雌で、肺肺炎に統計学的有意差がみられたが、最終屠殺動物の発現頻度は対照群と同等であり(対照群8例に対し、150ppm投与群10例)、投与の影響ではないと考えられた。腺腫及び癌の発生頻度に投与の影響は認められなかった。

③ による検査結果

75及び150ppm投与群雌雄で、腺腫様過形成及び肺胞壁線維化が認められ、投与の影響と考えられた。

その他に投与の影響は認められなかった。

以上より、3施設において肺の病理組織学的検査を実施した結果、各施設における判断基準が異なることもあり、観察された所見を明確に分類することは困難であったが、いずれの試験施設においても、検体を75及び150 ppm投与群の雌雄で肺胞上皮の増殖性病変の発生頻度増加がみられた。本検体は、I型及びII型肺胞上皮細胞に影響を及ぼすことが知られており<sup>1)</sup>、その二次的影響(回復作用)として、種々の細胞の増殖が生じたと考えられ、上記の増殖性病変の発生頻度増加もこれに起因するものと考えられた。

また、75及び150ppm投与群ではさらに炎症性反応(肺炎等)も認められ、投与の影響と考えられた。

- 1) Vijeyaratnam G.S. and Corrin B. (1971) Experimental Paraquat poisoning: a histological and electron-optical study of changes in the lung. J. Pathol., 103, 123-129

[その他の病理組織学的検査結果：眼] 眼における主な所見を表16に、眼における全ての所見を表17に示す。

全投与群において、統計学的有意な眼の変化（周辺部モルガニー球および周辺部、中心部または後面周辺部の水晶体変性）の発生頻度増加が認められた。白内障性変化の発現はF344ラットの加齢性変化の一つであり、本試験の投与群でみられた白内障は対照群と同質のものであった。

表16. 眼における主な所見

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0 <sup>b)</sup>	25	75	150	0 <sup>b)</sup>	25	75	150
所見\検査例数 <sup>a)</sup>		219	112	114	115	226	112	107	114
周辺部モルガニー球	軽微	64	29	26	7***	50	14	8*	8**
	中程度	38	31	19	25	70	39	27	16***
	重度	12	19**	35***	69***	34	31**	52***	84***
水晶体変性・周辺部	軽微	18	25***	32***	26***	60	29	23	10***
	中程度	8	13*	39***	34***	33	30**	31**	43***
	重度	1	4	6*	22***	7	4	10*	32***
洋梨型水晶体変化・周辺部後面		6	11*	51***	73***	42	32*	48***	74***
水晶体変性・Mid-zonal	軽微	7	5	18***	14**	27	20	14	19
	中程度	0	4*	19***	39***	12	13	27***	37***
	重度	0	0	3**	29***	0	3	23***	27***
	ハート形	0	0	1	18***	2	0	18***	15***

数値は、所見を有する眼数で示す。

統計解析法： $\chi^2$ 検定またはFisherの直接検定 (\* : p<0.05, \*\* : p<0.01, \*\*\* : p<0.001)

a) 観察眼数

b) 対照群は2群の合計

〔その他の非腫瘍性病変〕認められた全ての非腫瘍性病変（眼を除く）を表18に示す。

150および75 ppm投与群の雌では脳水腫（第四脳室の拡張）の発現頻度に統計学的に有意な増加が認められた。25ppm雌及び全投与群の雄では同様の変化は認められなかった。

150および75 ppm投与群の雄では坐骨神経線維の変性の発現頻度に統計学的に有意な増加が認められた。25ppm投与群の雄及び全投与群の雌では同様の変化は認められなかった。

全投与群の雄では、対照群と比較して、脊髄における嚢胞/嚢胞様空隙の発現頻度に統計学的に有意な増加が認められたが、投与開始後1年間に検査された動物（途中死亡/切迫屠殺動物及び中間屠殺動物を含む）には発現がみられなかったこと、対照群の雌にも雄の投与群と同様の発生頻度がみられていること、最終屠殺動物では150ppm投与群雄に1例みられたのみであったことから、この所見と用量及び投与期間の長さとの相関性はなく、毒性学的意義はないものと考えられた。

その他に投与の影響は認められなかった。

〔その他の腫瘍性病変〕全ての腫瘍性病変を表19に示す。

いずれの腫瘍性病変も投与とは無関係と考えられた。

以上の結果から、本剤のラットを用いた飼料混入投与による113/122週間反復経口投与毒性/発がん性併合試験における影響として、150 ppm投与群の雌雄で体重増加の抑制、摂餌量の低値、飼料要求率の増加、臓器重量の変動（中間屠殺群雄で、脳、心臓、肺、脾臓、腎臓、甲状腺及び精巣の体重比増加並びに肝臓の補正重量の増加、最終屠殺群雄では脳、心臓、腎臓および甲状腺の絶対重量の減少、肝臓と精巣の補正重量の減少、雌では、肝臓の補正重量の減少）、白内障性変化、肺胞上皮の増殖性病変及び炎症性反応、脳水腫/第四脳室の拡張（雌）および坐骨神経線維の変性（雄）。75ppm投与群では、体重増加の抑制（雄）、白内障性変化、肺胞上皮の増殖性病変及び炎症性反応、脳水腫/第四脳室の拡張（雌）及び坐骨神経線維の変性（雄）がみられた。

。25ppm投与群では、110週以降の検査時に眼の水晶体の縫合線の混濁や後囊の変化、モルガニ一球、水晶体変性がみられた。25ppm投与群では、水晶体の変化が110週以降に検査した動物にみられたのみであった。

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。

以上の結果から、本試験における無毒性量は、雌雄ともにパラコートイオンとして25ppm（雄：1.00mg/kg/日、雌：1.26mg/kg/日）の近似値であると判断される。  
なお、発がん性はないものと判断される。

表 17-1. 眼病理所見 (52 週時中間屠殺動物)

性別	雄				雌			
	0 <sup>a)</sup>	25	75	150	0 <sup>a)</sup>	25	75	150
投与量 (ppm)	0 <sup>a)</sup>	25	75	150	0 <sup>a)</sup>	25	75	150
所見\検査例数 <sup>b)</sup>	39	20	20	20	40	20	20	19
周辺部モルガニー球								
軽度	1	0	0	2	1	1	10	
中等度	0	0	1	0	0	0	0	0
水晶体変性・周辺部								
軽度	0	0	1	1	0	0	0	0
洋梨型水晶体変化・周辺部後面	0	0	0	1	0	0	0	0
網膜変性								
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
実質上総細胞崩壊	0	0	1	0	0	0	0	0
癒着								
前部	4	0	0	1	2	1	0	0
後部	0	0	1	0	0	0	0	2
角膜炎								
重度	0	0	0	1	0	0	0	0

統計解析法:  $\chi^2$ -検定又はFisherの直接検定 (有意差なし)

a) 対照群は2群の合計

b) 観察眼数

表 17-2. 眼病理所見 (途中死亡・切迫屠殺動物)

性別	雄				雌			
	0 <sup>a)</sup>	25	75	150	0 <sup>a)</sup>	25	75	150
投与量 (ppm)	0 <sup>a)</sup>	25	75	150	0 <sup>a)</sup>	25	75	150
所見\検査例数 <sup>b)</sup>	99	67	64	49	112	56	51	56
周辺部モルガニー球								
軽度	21	17	17	6	18	7	7	8
中等度	11	13	8	10	23	9	6	4*
重度	7	15*	10	20***	25	18	21*	39***
水晶体変性・周辺部								
軽度	15	17	17	6	36	11	13	5**
中等度	8	11	14*	16***	28	17	15	21
重度	1	4	4	19***	6	4	10*	26***
洋梨型水晶体変化	2	7*	16***	27***	11	13*	15**	40***
水晶体変性・mid-zonal								
軽度	1	2	4	10***	6	7	11**	17***
中等度	0	1	1	8***	3	0	4	13***
重度	0	0	0	4*	0	0	0	0
ハート型	0	0	1	6**	0	0	0	5**
水晶体変性・central								
中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
網膜変性 実質上総細胞崩壊	0	0	0	3	0	0	0	0
びまん性網膜変性								
外核層変性	1	3	0	2	0	0	0	1
外核層欠失	0	2	0	0	5	4	1	2
外核層欠失及び内核層不明瞭	0	0	0	1	9	4	4	1
実質上総細胞崩壊	0	0	0	0	0	0	0	1
網膜剥離	2	3	0	0	3	0	0	2
眼球萎縮	2	2	2	3	2	0	3	1

統計解析法:  $\chi^2$ -検定又は Fisher の直接検定 (\* :  $p<0.05$ , \*\* :  $p<0.01$ , \*\*\* :  $p<0.001$ )

a) 対照群は2群の合計    b) 観察眼数    (つづく)

表 17-2. 眼病理所見 (途中死亡・切迫屠殺動物) (つづき)

性別	雄				雌			
	0 <sup>a)</sup>	25	75	150	0 <sup>a)</sup>	25	75	150
投与量 (ppm)	99	67	64	49	112	56	51	56
所見\検査例数 <sup>b)</sup>								
末梢性網膜変性 外核層変性	3	1	1	0	5	4	2	4
外核層欠失	6	6	3	5	20	17	15	20*
外核層欠失及び内核層不明瞭	0	0	0	0	5	0	0	0
実質上総細胞崩壊	0	0	0	0	0	0	0	1
限局性網膜変性 外核層変性	0	1	0	0	0	1	0	1
外核層欠失	0	0	0	0	1	0	0	0
外核層欠失及び内核層不明瞭	1	0	0	0	1	1	0	0
実質上総細胞崩壊	0	0	0	1	1	0	0	0
被膜線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
癒着								
後部	2	4	4	2	9	2	8	3
前部	25	14	15	15	20	9	13	14
角膜炎								
軽度	0	1	2	1	1	0	4	2
中等度	2	1	0	0	1	0	0	0
潰瘍形成を伴う中等度	0	0	0	0	1	0	0	0
重度	0	0	0	1	0	0	0	1
潰瘍形成を伴う重度	0	0	0	1	0	0	0	0
虹彩炎								
末梢性軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
軽度	2	2	2	2	2	0	1	0
中等度	0	0	0	2	1	0	1	1
重度	0	0	0	2	0	0	0	0
結膜炎								
軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
蛋白水溶液	4	5	7	6	9	0	6	3
前房蓄膿	0	1	2	2	3	0	1	1
硝子体								
網膜血管系増殖	0	1	0	0	0	0	0	0
細胞	0	3	1	0	2	0	1	1
出血	0	0	0	1	0	0	0	0
硝子体に蛋白	2	5	0	6*	1	1	2	2
前房出血								
軽度	0	0	0	2	0	0	0	1
軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
水晶体鉍質沈着	0	0	0	2	0	0	0	2
腺炎								
軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
毛様体炎								
軽度	0	0	0	0	2	0	1	0
ブドウ膜炎								
軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
コロイド過形成	12	6	7	4	4	2	1	1
虹彩にヘモジデリン沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
角膜への接着を伴う眼瞼炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
単球性白血病	2	3	1	0	2	0	0	0
視神経								
化膿性神経周囲炎	0	0	0	0	0	0	1	0

統計解析法:  $\chi^2$ -検定又は Fisher の直接検定 (\*:  $p < 0.05$ )

a) 対照群は2群の合計    b) 観察眼数



表 17-3. 眼病理所見 (最終屠殺動物)

性別	雄				雌			
	0 <sup>a)</sup>	25	75	150	0 <sup>a)</sup>	25	75	150
投与量 (ppm)	0 <sup>a)</sup>	25	75	150	0 <sup>a)</sup>	25	75	150
所見\検査例数 <sup>b)</sup>	120	45	50	66	114	56	56	58
周辺部モルガニ-球								
軽度	43	12	9*	1***	32	7*	1***	0***
中等度	27	18*	11	15	47	30	21	12**
重度	5	4	25***	49***	9	13**	31***	45***
水晶体変性・周辺部								
軽度	3	8**	15***	20***	24	18	1	5
中等度	0	2	25***	18***	5	13***	16***	22***
重度	0	0	2	3	1	0	0	6*
欠失、線維化代替	0	0	0	2	0	0	0	0
洋梨型水晶体変化・周辺部後面	4	4	35***	46***	31	19	33***	34***
水晶体変性・Mid-zonal								
軽度	6	3	14**	4	21	13	3*	2**
中等度	0	3*	18***	31***	9	13*	23***	24***
重度	0	0	3	25***	0	3	23***	27***
ハート型	0	0	0	12***	2	0	18***	10***
水晶体変性・central	0	0	0	0	0	0	0	3
網膜変性								
外核層変性	0	0	0	0	1	0	0	0
外核層欠失	0	0	0	0	1	0	0	1
全欠失	0	0	0	1	0	0	0	0
中心性網膜変性								
外核層変性	0	0	0	0	0	1	0	0
びまん性網膜変性								
外核層変性	1	2	2	0	11	6	3	1
外核層欠失	4	1	0	1	9	5	4	1
外核層欠失及び内核層不明瞭	1	4*	1	0	5	2	7	2
実質上総細胞崩壊	0	1	2	0	1	0	0	2
末梢性網膜変性								
外核層変性	1	0	0	0	0	0	0	0
外核層欠失	8	2	11*	13*	8	4	1	6
外核層欠失及び内核層不明瞭	0	0	0	1**	2	0	0	4
外核層欠失及び内核層不明瞭	0	0	0	1**	0	0	0	0
末梢性ブドウ膜網膜変性	1	0	0	0	0	0	0	0
限局性網膜変性								
外核層変性	1	0	0	0	0	0	0	0
外核層欠失	6	0	0	1	0	0	0	0
外核層欠失	2	0	0	0	0	0	0	1
骨化生による網膜移動	3	1	1	4	1	1	1	2
網膜ひだ	0	0	0	1	0	0	0	0
網膜剥離	0	0	0	2	0	0	0	0
初期眼球癆	1	0	0	0	0	0	0	0
眼球癆	2	0	0	0	1	1	2	1
眼球虚脱	0	0	0	0	1	0	0	0

統計解析:  $\chi^2$ -test 又は Fisher's exact test (\* : p<0.05, \*\* : p<0.01, \*\*\* : p<0.001)

a) 対照群は2群の合計    b) 観察眼数

(つづく)

表 17-3. 眼病理所見 (最終屠殺動物) (つづき)

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0 <sup>a)</sup>	25	75	150	0 <sup>a)</sup>	25	75	150
所見\検査例数 <sup>b)</sup>		120	45	50	66	114	56	56	58
色素性上皮過形成		0	0	0	0	1	0	0	0
隅角内ヘモジデリン沈着 (haemosiderocytes in drainage angle)		0	0	0	3	0	0	0	0
水晶体被膜線維化		1	1	2	10***	0	1	1	1
水晶体被膜破裂		0	0	0	12***	0	0	0	4*
水晶体人為的破裂		0	0	0	0	0	0	1	0
人為的破裂		0	0	0	0	0	0	0	1
癒着	後部	1	1	1	8**	1	0	0	3
	前部	0	3	0	0	0	0	0	0
角膜炎	軽度	0	1	0	1	0	0	1	1
	限局性	0	0	0	0	1	0	1	0
	人為的	0	0	0	0	1	0	0	0
虹彩炎	軽度	0	3	2	4	1	0	0	5*
	中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎		1	0	0	0	0	0	0	0
	軽度	1	0	0	0	0	0	0	1
蛋白水溶液		0	1	3	12***	1	0	0	6*
前房蓄膿液		0	1	0	0	0	0	0	0
硝子体	網膜血管系増殖	0	1	0	3	0	0	0	0
	細胞	0	1	1	8***	0	0	0	2
	ヘモジデリン	0	0	1	1	0	0	0	0
	膿	0	0	0	1	0	0	0	0
	血液	0	1	0	0	0	0	0	0
前房出血		0	0	0	3	0	0	0	0
鉍質沈着		0	1	7***	1	5	1	0	2
視神経		0	0	0	0	1	0	0	0

統計解析:  $\chi^2$ -test 又は Fisher's exact test (\* : p<0.05、\*\* : p<0.01、\*\*\* : p<0.001)

a) 対照群は 2 群の合計

b) 観察眼数

表 18-1. 非腫瘍性病変 (52 週までの途中死亡/切迫屠殺動物)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	0	25	75	150	0	0	25	75	150
臓器	所見\検査動物数	1	5	1	0	1	1	0	1	4	1
	検査例数	1	5	1	0	1	1	0	1	4	1
副腎	皮質蒼白部	1	1	0	/	0	1	/	1	1	0
	軽度び慢性皮質脂肪空胞化	1	3	0	/	0	0	/	0	0	0
	うっ血	0	0	0	/	0	0	/	0	1	0
	検査例数	1	5	1	0	1	1	0	1	4	1
脳	中等度化膿性絨毛髄膜脳脊髄炎	0	0	0	/	0	0	/	0	1	0
	脂肪壊死	0	0	1	/	0	/	/	/	/	/
精巣上体脂肪体 <sup>a)</sup>	検査例数	1	5	1	0	1	1	0	1	4	1
ハーダ一腺	出血	0	0	0	/	1	0	/	0	0	0
	軽度限局性慢性間質性炎症	1	0	0	/	0	0	/	0	1	0
	重度限局性慢性間質性炎症	0	0	0	/	1	0	/	0	0	0
	腺房萎縮	0	0	0	/	1	0	/	0	1	0
	検査例数	1	5	1	0	1	1	0	1	4	1
頭部 <sup>a)</sup>	中等度鼻骨上顎及び副鼻腔の粘膜下炎症	0	0	0	/	0	0	/	0	1	0
	出血及び慢性炎症	0	0	0	/	1	0	/	0	0	0
	中等度副鼻腔の粘膜下炎症	0	0	0	/	0	0	/	0	1	0
心臓	検査例数	1	5	1	0	1	1	0	1	4	1
	軽度限局性心筋炎	1	2	0	/	1	0	/	1	0	0
	軽度血管周囲リンパ球浸潤	0	0	1	/	0	0	/	0	0	0
	中等度心室中隔心筋炎	0	0	1	/	0	0	/	0	0	0
腎臓	検査例数	1	5	1	0	1	1	0	1	4	1
	軽度腎石灰沈着	0	1	1	/	0	0	/	0	0	0
	好塩基性尿管の病巣	0	1	0	/	1	0	/	0	0	0
	軽度管周囲リンパ球浸潤	0	0	1	/	0	0	/	0	0	0
	軽度加齢性腎症	0	0	0	/	0	0	/	1	0	0
肝臓	検査例数	1	4	1	0	1	1	0	1	4	1
	小好塩基性型細胞過形成性病巣	1	1	0	/	0	0	/	1	1	0
	軽度汎細胞性肝細胞(グリコーゲン)蒼白	0	1	0	/	0	0	/	0	0	0
	軽度細葉周囲末端無酸素空胞化	0	2	0	/	0	0	/	0	0	0

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

a)検査例数不明

(つづく)

表 18-1. 非腫瘍性病変 (52 週までの途中死亡/切迫屠殺動物) (つづき)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	0	25	75	150	0	0	25	75	150
臓器	所見\検査動物数	1	5	1	0	1	1	0	1	4	1
肝臓 (つづき)	検査例数	1	4	1	0	1	1	0	1	4	1
	軽度胆管増生	0	1	0	/	0	0	/	0	0	0
	うっ血	0	1	0	/	0	0	/	0	0	0
	脂肪空胞化を伴う 細葉中心性肝細胞拡張	0	0	0	/	0	1	/	0	0	0
	細葉中心性脂肪空胞化	0	0	0	/	0		/	0	1	0
肺	検査例数	1	4	1	0	1	1	0	1	4	1
	細気管支周囲性リンパ過形成				/			/			
	軽度	1	4	1	/	1	1	/	1	4	1
	中等度	0	0	0	/	1	0	/	0	0	0
	血管周囲性リンパ球浸潤				/			/			
	軽度	1	2	0	/	0	0	/	0	2	1
	中等度	0	1	1	/	0	0	/	1	1	0
	重度	0	0	0	/	1	0	/	0	0	0
	中等度 (関連肺泡マクロファージを含む)	0	0	0	/	0	0	/	0	1	0
	び慢性肺泡マクロファージ (肺組織全域)	0	0	0	/	1	0	/	0	0	0
	肺泡の体液貯留 (area of alveolar flooding)	0	0	0	/	0	0	/	0	1	1
	胸膜下肺泡マクロファージ (多数)	0	0	0	/	0	0	/	0	0	1
	肺泡マクロファージ (少数病巣)	1	2	1	/	0	0	/	1	1	0
	リンパ球 (少数病巣)	0	0	0	/	0	0	/	1	1	0
	末端肺胞内出血	1	1	0	/	0	0	/	1	2	0
	うっ血	1	1	1	/	0	0	/	1	1	1
	限局性血管内膜鉍質沈着	0	0	0	/	0	0	/	0	3	0
	軽度血管周囲浮腫	0	0	0	/	0	0	/	0	1	0
	限局性気管支増生	0	1	0	/	0	0	/	0	0	0
	実質性多形性細胞病巣 (少数)	0	0	0	/	1	0	/	0	0	0
胸膜下多形性細胞病巣 (少数)	0	0	0	/	1	0	/	0	0	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 18-1. 非腫瘍性病変（52 週までの途中死亡/切迫屠殺動物）（つづき）

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	0	25	75	150	0	0	25	75	150
臓器	所見\検査動物数	1	5	1	0	1	1	0	1	4	1
肺 (つづき)	検査例数	1	4	1	0	1	1	0	1	4	1
	中等度血管周囲性多形細胞浸潤	0	1	0	/	0	0	/	0	0	0
	血管周囲性ヘモジデリンを満たすマクロファージ	0	0	0	/	0	0	/	0	1	0
リンパ節 (頸部)	検査例数	1	4	1	0	1	1	0	1	4	1
	腔に遊離及び貧食赤血球	0	1	0	/	0	0	/	0	0	0
	うっ血	0	0	0	/	0	0	/	0	1	1
リンパ節 <sup>a)</sup> (脾臓)	腔に遊離及び貧食赤血球	0	0	1	/	0	0	/	0	0	0
リンパ節 <sup>a)</sup> (胸腺)	腔に遊離及び貧食赤血球	0	0	1	/	0	0	/	0	0	0
	うっ血	0	1	0	/	0	0	/	0	1	0
乳腺	所見\検査動物数	1	5	1	0	1	1	0	1	4	1
	分泌を伴う乳管拡張	0	0	0	/	0	0	/	1	1	0
	軽度腺房発達	0	1	0	/	0	0	/	1	1	0
	軽度腺房及び乳管発達	0	0	0	/	0	0	/	1	1	0
卵巣	所見\検査動物数	/	/	/	/	/	1	0	1	4	1
	卵管嚢胞 (Fallopian cyst)	/	/	/	/	/	0	/	1	0	0
脾臓	所見\検査動物数	1	4	1	0	1	1	0	1	4	1
	中等度間質性脾炎及び腺房萎縮	0	0	1	/	0	0	/	0	0	0
前立腺	所見\検査動物数	1	5	1	0	1	/	/	/	/	/
	軽度前立腺炎	0	1	1	/	0	/	/	/	/	/
皮膚/皮下 織	所見\検査動物数	1	5	1	0	1	1	0	1	4	1
	膿瘍	0	1	0	/	0	0	/	0	0	0
脾臓	所見\検査動物数	1	5	1	0	1	1	0	1	4	1
	軽度ヘモジデリン沈着	0	0	0	/	0	0	/	1	2	0
脊髄	所見\検査動物数	1	4	1	0	1	1	0	1	4	1
	限局性脊髄軟化(胸部脊髄の薄束と楔状束に限定、頸部脊髄の背束に拡張)	0	0	0	/	0	1	/	0	0	0
	中等度化膿性絨毛髄膜脳脊髄炎	0	0	0	/	0	0	/	0	1	0
胸腺	所見\検査動物数	1	4	1	0	1	1	0	1	4	1
	うっ血	1	1	0	/	0	0	/	0	1	1
	出血	0	0	0	/	0	0	/	0	1	0
気管	所見\検査動物数	1	4	1	0	1	1	0	1	4	1
	軽度粘膜下気管炎	0	1	0	/	0	0	/	0	1	0
子宮	所見\検査動物数	/	/	/	/	/	1	0	1	4	1
	子宮内膜間質過形成	/	/	/	/	/	0	/	1	0	0

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

a)検査例数不明

表 18-2. 非腫瘍性病変 (52 週時中間屠殺動物)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	0	25	75	150	0	0	25	75	150
臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
副腎	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	皮質蒼白部	1	0	0	0	0	8	9	7	9	10
	皮質大空胞病巣	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	軽度限局性脂肪空胞化	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	軽度び慢性脂肪空胞化	9	8	7	7	10	0	0	0	0	0
耳 <sup>a)</sup>	軽度化膿性中耳炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	軽度リンパ球中耳近縁褐色脂肪浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	外耳道に線虫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
精巣上体	検査例数	10	10	10	10	10	/	/	/	/	/
	壊死細胞	0	0	0	1	0	/	/	/	/	/
	精子 (少数)	0	0	0	1	0	/	/	/	/	/
	無精子	0	0	0	1	0	/	/	/	/	/
	管に無精子	0	0	0	1	0	/	/	/	/	/
精巣上体脂肪体 <sup>a)</sup>	限局性脂肪壊死	2	0	0	1	0	/	/	/	/	/
ハーダー腺	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	軽度慢性間質性炎症	0	3	1	3	0	2	4	1	0	1
	重度慢性間質性炎症	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	腺房萎縮	0	0	0	0	1	1	3	0	0	0
	中等度管周囲慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	腺房上皮扁平上皮化生	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
頭部 <sup>a)</sup>	肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	軽度リンパ球浸潤 (筋肉)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	リンパ球病巣	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	中等度鼻上顎洞粘膜下炎症	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	上顎洞膿	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	化膿性上顎洞炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	軽度口内炎	0	2	0	0	0	0	0	1	0	1
	鼻上顎洞間質性膿性筋炎	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0

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

a)検査例数不明

(つづく)

表 18-2. 非腫瘍性病変 (52 週時中間屠殺動物) (つづく)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	0	25	75	150	0	0	25	75	150
臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
頭部 <sup>a)</sup> (つづく)	軽度尾口腔粘膜下慢性炎症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	口頂異物嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	急性毛包炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	急性表皮炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
心臓	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	心筋炎										
	軽度慢性	6	3	3	2	5	0	0	0	0	2
	中等度慢性	3	1	0	0	2	0	1	0	0	0
	軽度	0	3	2	4	2	0	3	1	1	4
	中等度	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0
	ヘモジデリンを満たすマクロファージを有する軽度び慢性慢性心筋炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	色素を有するマクロファージを有する中等度限局性慢性心筋炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	心室中隔に軽度ヘモジデリンを有する中等度慢性心筋炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	軽度限局性心筋変性	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	軽度限局性動脈心外膜炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	中等度限局性心外膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
心房周囲褐色脂肪に中等度リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
腎臓	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	軽度管周囲リンパ球浸潤	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	軽度加齢性腎症	5	3	8	4	2	1	1	2	3	0
	桃色蛋白質物質を含む尿細管(少数)	1	2	0	3	1	1	0	0	0	0
	好塩基性尿細管の病巣(少数)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

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

a)検査例数不明

(つづく)

表 18-2. 非腫瘍性病変（52 週時中間屠殺動物）（つづき）

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	0	25	75	150	0	0	25	75	150
臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	軽度限局性肝炎	10	9	8	10	9	2	0	0	0	1
	軽度細葉周囲末端無酸素空胞化	9	8	4*	10	4*	0	0	0	0	0
	軽度胆管増生	4	6	6	5	8	0	0	1	0	0
	中等度胆管増生	4	4	3	1	0*	0	0	0	0	0
	慢性胆管増生	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	小好塩基性型細胞過形成性病巣	6	5	9	7	6	8	7	9	8	8
	軽度汎細葉性肝細胞(グリコーゲン) 蒼白	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	軽度血管周囲ヘモジデリン沈着	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	小線維性癒着	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	軽度び慢性リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
	色素を有するマクロファージの病巣	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10
細気管支周囲性リンパ過形成											
軽度		10	9	9	7	10	6	8	10	9	7
中等度		0	1	1	3	0	4	2	0	1	3
血管周囲性リンパ球浸潤											
軽度		4	7	5	7	7	3	4	2	4	3
中等度		6	2	3	3	2	3	5	3	4	6
重度		0	1	2	0	0	2	1	5	2	0
関連肺泡マクロファージを含む		0	1	2	2	1	0	1	0	0	1
多数血管及び肺泡マクロファージを含む		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
うっ血		10	10	10	10	9	10	10	6**	9	9
末端肺胞内出血		7	10	8	10	10	10	10	10	10	7*
軽度限局性血管内膜鉍質沈着		3	5	3	2	2	2	4	3	1	1
中等度限局性血管内膜鉍質沈着	0	3	1	3	4	2	2	5	1	2	
軽度限局性鉍質沈着	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	

統計解析法（申請者が実施）：Fisher's exact test (\* : p<0.05、\*\* : p<0.01)

(つづく)



表 18-2. 非腫瘍性病変（52 週時中間屠殺動物）（つづき）

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	0	25	75	150	0	0	25	75	150
臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肺 (つづき)	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	肺胞での限局性鉍質沈着	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	色素を有するマクロファージ (少数)	1	0	2	2	0	0	1	3	1	0
	肺胞色素を有するマクロファ ージ (少数)	1	3	1	1	0	2	0	1	1	4
	血管周囲色素を有するマクロ ファージ (少数)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管周囲肺胞色素を有するマ クロファージ	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ球の胸膜下病巣	0	3	0	0	0	1	0	0	1	0
	リンパ球及び肺胞マクロファ ージの胸膜下病巣	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	限局性実質性リンパ球及び肺 胞マクロファージ	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	限局性細気管支周囲慢性活性 炎症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺胞マクロファージの胸膜下 病巣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	限局性実質性リンパ球	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	細気管支増生部	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	Ⅱ型細胞増生 <sup>a)</sup>	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1
	軽度血管周囲浮腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	多数の肺胞マクロファージ	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺胞マクロファージ及び肺胞 集簇の大病巣	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	限局性肺胞壁過形成（前腫瘍 性） <sup>a)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肺胞上皮反応性過形成 <sup>a)</sup>	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺胞上皮形成	0	1	1	1	1	0	0	1	1	1

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

a) これらの動物は肺胞上皮形成に含まれる。

表 18-2. 非腫瘍性病変 (52 週時中間屠殺動物) (つづき)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	0	25	75	150	0	0	25	75	150
臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肺 (つづき)	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	結合織の孤立病変	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	軽度細気管支周囲及び間質性線維症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	多数ヘモジデリンを有する肺胞マクロファージを有する限局性慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	広範囲に肺胞マクロファージ浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ球及びヘモジデリンを満した肺胞マクロファージの病巣	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節 (頸部)	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10
	腔に遊離及び貪食赤血球及びヘモジデリン	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	幹細胞	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節 (腸間膜)	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	腔に遊離及び貪食赤血球及びヘモジデリン	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腔に幹細胞	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節 <sup>a)</sup> (脾臓)	腔に遊離及び貪食赤血球及びヘモジデリン	0	0	0	0	1	0	0	0	3*	0
	ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	腔に遊離及び貪食赤血球	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
リンパ節 <sup>a)</sup> (胸腺)	腔に遊離及び貪食赤血球及びヘモジデリン	0	0	3*	1	1	2	2	4	5	5
	腔に遊離及び貪食赤血球	1	1	0	2	1	2	0	0	1	0
	腔に幹細胞	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	腔にヘモジデリン沈着	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	腔に遊離赤血球	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

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

a)検査例数不明

(つづく)

表 18-2. 非腫瘍性病変（52 週時中間屠殺動物）（つづき）

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	0	25	75	150	0	0	25	75	150
臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
乳腺	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	軽度腺房及び乳管発達	3	2	1	1	0	0	1	0	1	0
	分泌による乳管拡張	4	8	5	8	7	0	1	1	1	0
	慢性炎症の病変	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	活性腺房及び乳管の病巣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	分泌による管拡張	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	小葉性脾炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	軽度間質性脾炎	5	2	1	1	2	1	2	0	2	0
	軽度島周囲脾炎	0	2	4	1	2	0	0	0	0	0
	軽度限局性ヘモジデリン沈着	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	軽度血管周囲性ヘモジデリン沈着	1	0	0	2	0	0	1	0	0	0
	軽度島周囲性ヘモジデリン沈着	0	2	3	2	3	0	0	0	0	0
	腺房萎縮	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1
	軽度血管周囲性リンパ球浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
軽度慢性島炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
下垂体	検査例数	8	7	10	9	8	7	10	9	9	10
	中間部に液体を満たした腔	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	頭蓋咽頭管嚢胞	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
唾液腺 (耳下腺)	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	軽度血管周囲性リンパ球浸潤	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
唾液腺 (舌下腺)	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	軽度血管周囲性リンパ球浸潤	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0
	軽度間質性唾液腺炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
唾液腺 (顎下腺)	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	軽度限局性唾液腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	間質性唾液腺炎	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
重度慢性間質性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
皮膚/ 皮下織	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	軽度皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	毛包萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	限局性表皮肥厚	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	軽度慢性肉芽腫性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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 18-2. 非腫瘍性病変（52 週時中間屠殺動物）（つづき）

性別		雄					雌					
		0	0	25	75	150	0	0	25	75	150	
投与量 (ppm)		0	0	25	75	150	0	0	25	75	150	
臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
脊髄	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	中等度管周囲性リンパ球性褐色脂肪浸潤	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	
	中等度腺周囲性リンパ球浸潤の病巣	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	脊椎	非特定構造	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		前馬尾に小両側空胞化	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	軽度ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	5	8	9	6	9	
	亀裂 先天性異常の可能性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	被膜にアミロイド様病巣	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
胃	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	軽度腺拡張	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
精巣	検査例数	10	10	10	10	10	/	/	/	/	/	
	両側限局性間質性細胞過形成	1	0	0	0	0	/	/	/	/	/	
	精上皮萎縮	0	0	0	3*	1	/	/	/	/	/	
胸腺	検査例数	9	9	10	10	10	8	9	9	9	9	
	点状出血	1	1	0	2	0	1	0	0	0	0	
	うっ血	1	0	0	2	0	1	0	0	0	0	
	甲状舌管	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
甲状腺	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	濾胞に色素を有するマクロファージ (少数)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	褐色脂肪の重度リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
舌	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	筋肉に軽度間質性リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	幹細胞	3	1	1	0	0	0	0	0	0	1	
気管	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	軽度粘膜下気管炎	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	
膀胱	検査例数	10	10	10	10	9	10	10	10	10	10	
	軽度限局性粘膜下リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	
子宮	検査例数	/	/	/	/	/	10	10	10	10	10	
	両側性子宮角拡張	/	/	/	/	/	1	0	0	0	0	
	片側性子宮角拡張	/	/	/	/	/	1	1	2	0	2	
	間質内膜過形成	/	/	/	/	/	0	1	0	0	1	
	限局性内膜過形成	/	/	/	/	/	0	0	0	1	0	
	子宮内膜炎	/	/	/	/	/	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）