

(資料No.T-26)

5)マウスを用いた飼料混入投与による104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：1982年

報告書番号：なし

検体純度：

供試動物： JCL：ICR系マウス、1群雌雄各80匹、投与開始時4週齢、
開始時体重 雄：25.0～30.2g、雌：22.0～26.0g
投与26および52週時に各群雌雄各10匹を中間屠殺した。

投与期間： 104 週間（試験実施期間：1979年2月27日～1981年2月20日）

投与方法： 検体を原体として0、2、10、30および100 ppm（パラコートイオンとして、0、1.42、7.1、21.3、71ppm）の濃度で飼料に混入し、104週間にわたり摂食させた。

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、投与26週目以降は週1回、触診による検査を行った。

投与終了時の死亡率を表1に示す。

いずれの投与群においても、死亡率および一般状態に検体投与に関連する変化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	2	10	30	100
死亡率 (%)	雄	72	62	70	72	70
	雌	57	63	53	65	70

統計解析法: χ^2 検定 (有意差なし)

体重変化; 投与開始日、投与開始後最初の26週間は週1回、その後は2週間に1回、全生存動物の体重を測定した。

主な測定時期における平均体重および体重増加量を表2に示す。

いずれの群にも体重増加抑制は認められなかった。

表2. 体重

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		2	10	30	100	2	10	30	100
平均体重	0週	100	100	100	100	100	100	100	100
	4週	100	100	100	100	101	100	↑103	99
	13週	99	100	101	100	99	100	↑↑103	102
	26週	100	99	99	100	99	99	103	100
	38週	99	98	98	99	98	97	101	97
	52週	99	99	100	100	99	101	↑104	100
	64週	97	97	99	99	97	103	103	100
	78週	99	98	97	98	99	102	103	104
	92週	97	97	95	97	103	105	104	104
104週	105	101	100	94	101	103	103	103	
体重増加量	0-26週	100	97	98	100	97	97	108	101
	0-52週	99	95	99	100	98	101	↑111	100
	0-104週	110	102	98	80	103	103	109	105

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

数値は対照群を100とした場合の値。

摂餌量および食餌効率; 投与開始後最初の26週間は週1回、その後は2週間に1回、ケージごとに摂餌量を測定し、1匹1日あたりの摂餌量を算出した。また、食餌効率は投与26、52および104週目に算出した。

主な測定時期における摂餌量および食餌効率を表3に示す。

雌雄各投与群において、多少の変動が認められたが、試験期間を通じて対照群との間に差異はなく、投与の影響は認められなかった。

表3. 摂餌量および食餌効率

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		2	10	30	100	2	10	30	100
摂餌量	4週	98	98	98	98	102	104	101	100
	13週	101	92	96	93	104	104	95	93
	26週	88	85	84	87	91	100	95	95
	38週	101	101	98	104	98	102	98	107
	52週	104	104	104	105	103	107	106	105
	64週	97	101	103	101	108	108	119	112
	78週	96	103	99	99	117	117	117	114
	92週	98	105	94	102	104	110	99	98
	104週	96	97	91	90	99	97	98	98
食餌効率	0-26週	103	105	104	108	95	95	108	102
	0-52週	100	99	102	102	96	98	110	99
	0-104週	113	105	103	84	100	105	105	100

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)		2	10	30	100
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	0.18	0.93	2.78	9.29
	雌	0.18	0.94	2.71	9.25

a)申請者が算出

飲水量； 投与開始後最初の26週間は週1回、その後は2週間に1回、ケージごとに飲水量を測定し、1匹1日あたりの飲水量を算出した。

いずれの投与群においても対照群と異なる変動はなく、投与の影響は認められなかった。

血液学的検査； 投与26および52週目の中間屠殺動物（1群雌雄各10匹）および投与期間終了時の全生存動物を対象として、尾静脈より採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘマトクリット (Ht) 値、ヘモグロビン (Hb) 量、血小板数、総白血球数および白血球百分率

対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定項目について表5に示す。

100 ppm投与群雄で、試験期間を通して赤血球数および Ht値の減少が認められた。また、投与26週目にHb量、総白血球数およびリンパ球率の減少が、投与52週目に総白血球数の減少が、投与104週目に分葉球率の減少が認められた。

100 ppm投与群雌で、試験期間を通してHb量の減少が認められた。また、投与26週目に総白血球数の減少が、投与52週目に赤血球数の減少が、投与104週目にHt値の減少が認められた。これらは、いずれも投与の影響と考えられた。

表5. 血液学的検査

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	2	10	30	100	2	10	30	100
26 週 時	赤血球数				↓94				
	Ht値				↓96				
	Hb量				↓96				↓93
	総白血球数				↓80				↓82
	リンパ球率				↓91				
52 週 時	赤血球数				↓93				↓92
	Ht値				↓93				
	Hb量								↓92
	総白血球数				↓69				
104 週 時	赤血球数				↓92				
	Ht値				↓93				↓91
	Hb量								↓90
	分葉球率				↓87				

統計解析法：Student's t-test (↓:p < 0.05)
 数値は対照群を100とした場合の値。

血液生化学的及びコリンエステラーゼ検査； 投与26および52週目の中間屠殺動物（1群雌雄各10匹）および投与期間終了時の全生存動物を対象として、エーテル麻酔下で心臓穿刺により採血し、血清を用いて以下の項目について測定した。

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)、アルブミン/グロブリン比 (A/G比)、グルコース、総タンパク、尿素窒素、コレステロール、ナトリウム、カリウム、クロール、クレアチニン、コリンエステラーゼ (脳、血球および血清)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定項目について表6に示す。

100 ppm投与群雄で、試験期間を通して総タンパクの減少が認められた。また、投与104週目にグルコースの増加が認められた。100 ppm投与群雌で、投与52および104週目にグルコースの増加が、また投与26および104週目に総タンパクの減少が認められた。

他に散見された変化は、検体投与に関連するものとは考えられなかった。

表6. 血液生化学的検査の結果

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	2	10	30	100	2	10	30	100
26週時	総タンパク				↓91				↓93
52 週 時	ALT/GPT								↓↓↓83
	ALP								↓83
	グルコース								↑118
	総タンパク				↓↓88				
104 週時	グルコース				↑147				↑129
	総タンパク				↓92				↓90

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。

尿検査； 投与26および52週目の中間屠殺動物（1群雌雄各10匹）および投与期間終了時の全生存動物を対象として、膀胱圧迫法により尿を採取し、次の項目について検査した。

潜血、ケトン体、糖、蛋白、pH、ウロビリノーゲンおよびビリルビン

投与期間終了時に、対照群を含む各群に潜血反応陽性例および尿蛋白の変動が散見されたが、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。

臓器重量； 投与26および52週目の中間屠殺動物（1群雌雄各10匹）および投与期間終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓（左右別）、副腎（左右）、精巣（左右別）、卵巣（左右別）、子宮、前立腺、精囊および膀胱

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7に示す。
投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

表7. 臓器重量

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		2	10	30	100	2	10	30	100
26 週 時	甲状腺	絶対重量				↓78				
		体重比				↓77				
	肺	絶対重量				↑112				
		体重比				↑109				
	左副腎	絶対重量			↓75	↓↓63				
		体重比			↓76	↓↓63				
52週時	心臓	絶対重量				↑114				
104 週 時	脳	絶対重量							↓96	
	甲状腺	絶対重量				↓81				
	肝臓	絶対重量				↓↓81				
	左腎臓	体重比				↑110				
	膀胱	絶対重量				↓67				

統計解析法：Student's t-test (↓↑: p < 0.05、↓↓: p < 0.01)
数値は対照群を100とした場合の値。

肉眼的病理検査； 投与26および52週目の中間屠殺動物、途中死亡動物および最終屠殺動物について剖検を行った。

対照群を含む各群で、肺（肝様変化、充血・結節）、肝臓（変色、腫脹、混濁）、脾臓（肥大・混濁・腫脹）、腎臓（退色、表面粗造）、精巣（軟弱）及び卵巣（囊腫、血腫）等に変化がみられたが、投与の影響と考えられる所見は認められなかった。

病理組織学的検査； 投与26および52週目の中間屠殺動物、途中死亡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を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色後、検鏡した。また、肺についてはワン・ギーソン染色も実施した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、精巣、精囊、前立腺、卵巣、子宮、膀胱、胃、十二指腸、小腸、大腸、骨格筋（大腿筋）、骨髄（大腿骨）、唾液腺、腸間膜リンパ節、気管、食道、坐骨神経、眼球、皮膚および肉眼的病変部

〔非腫瘍性病変〕

肺のワン・ギーソン染色結果を表8に、認められた全非腫瘍性病変を表9に示す。

みられた変化はいずれも所見相互間に関連がなく、また用量相関性が認められないことから、検体投与に関連するものとは考えられなかった。

表8. 肺のワン・ギーソン染色結果

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	0	6	30	100	300	0	6	30	100	300
26 週	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	合計	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
52 週	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	合計	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
104 週	検査例数	17	23	18	17	18	26	22	28	21	18
	軽度	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
途中 死亡	検査例数	43	37	42	43	42	34	38	32	39	42
	極軽度	0	3	1	3	1	0	0	1	1	4
	軽度	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	合計	1	3	2	3	1	0	0	1	1	4

程度は、1. 異常無し、2. 極軽度、3. 軽度、4. 中等度、5. 重度の5段階とした。

統計解析法：Fisher's exact test、Mann-Whitney U-tests（有意差なし）

〔腫瘍性病変〕

認められた全腫瘍性病変を表10に示す。

検体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。

以上の結果から、本剤のマウスを用いた飼料混入投与による104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、100 ppm投与群雄で、投与26週目に赤血球数、Ht値およびHb量、総白血球数およびリンパ球率の減少が、投与52週目に赤血球数、Ht値、総白血球数の減少が、投与104週目に赤血球数、Ht値および分葉球率の減少が認められ、血液生化学的検査では投与期間を通して総タンパクの減少が、投与104週目にグルコースの増加が認められた。また、100ppm投与群雌で投与26週目にHb量、総白血球数の減少が、投与52週目に赤血球数およびHb量の減少が、投与104週目にHt値およびHb量の減少が認められ、血液生化学的検査では投与52および104週目にグルコースの増加が、投与26および104週目に総タンパクの減少が認められた。

したがって、本試験における無毒性量は雌雄ともに30 ppm（パラコートイオンとして21.3ppm、雄2.78 mg/kg/日、雌2.71 mg/kg/日）であると判断される。

また、発がん性はないものと判断される。

表9. 非腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	0	2	10	30	100
26 週	臓器	所見 / 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	肺	肺胞壁の肥厚	4	2	2	3	2	2	3	1	2	4
		気管支拡張	0	0	2	0	3	1	1	2	0	0
	肝臓	肝細胞核の大小不同	0	0	0	0	2	1	0	0	1	4
		石灰沈着	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	腎盂腎炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱	結節の形成	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	小腸	アミロイド変性	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	甲状腺	副甲状腺線維結節	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚	肥厚	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		痂皮形成	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	萎縮	0	0	0	0	1	/	/	/	/	/
	胸腺	腫大	0	0	0	0	0	1	1	1	3	1
		萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	副腎	脂肪変性	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0
卵巣	嚢胞形成	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0	
リンパ 節	腫大	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	
52 週	臓器	所見 / 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	肺	肺胞壁の肥厚	2	3	3	2	3	2	3	3	2	3
		細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		気管支周囲炎	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0
		気管支肺炎	2	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	肝臓	肺炎	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1
		細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1
	脾臓	アミロイド変性	3	1	0	0	0	0	0	0	0	1
		萎縮	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
		腫大	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0
	腎臓	アミロイド変性	3	1	2	0	0	0	0	0	0	1
		嚢胞形成	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
		細胞浸潤	4	0	2	2	0	2	2	4	2	1
		アミロイド変性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		腎盂拡大	2	2	1	2	1	0	1	1	1	0
タンパク円柱		0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	
腎炎		0	0	0	2	1	0	1	0	0	1	
腎盂腎炎	1	0	0	1	0	1	0	0	0	2		
腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	1	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 9. 非腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	0	2	10	30	100
52 週	臓器	所見 / 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	膀胱	石灰沈着	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結石形成	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0
		細胞浸潤	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0
	小腸	アミロイド変性	3	1	0	2	0	2	1	0	0	0
	大腸	腫大	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	脾臓	細胞浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		アミロイド変性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺	腫大	1	1	2	1	0	2	1	3	1	2
		萎縮	0	1	1	1	1	2	3	3	1	1
		細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	副腎	細胞浸潤	1	0	0	0	0					
	皮膚	化膿巣	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		嚢胞形成	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	精巣	精細管の萎縮	0	0	2	1	1					
		精細管の石灰沈着	0	0	0	0	1					
	卵巢	卵胞形成不全						1	1	1	2	1
		黄体形成不全						0	0	1	0	1
		嚢胞形成						0	1	0	0	0
		アミロイド変性						0	1	0	0	0
	子宮	嚢胞形成						3	0	3	3	2
		内腔拡大						0	2	0	1	0
		血腫						1	0	0	0	0
	唾液腺	細胞浸潤	2	0	2	1	1	1	1	2	2	0
	腸間膜 リンパ 節	腫大	0	0	0	0	0	1	2	2	3	1
	最終 屠殺 動物	臓器	所見 / 検査動物数	17	23	18	17	18	26	22	28	21
心臓		アミロイド変性	3	3	1	2	1	0	0	0	0	0
		線維症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
肺		肺胞壁の肥厚	2	7	5	8	7	8	12	17*	9	5
		気管支肺炎	1	1	1	1	0	3	1	1	1	0
		肺炎	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1
肝臓		肝細胞の増殖	2	0	0	0	1	1	0	2	1	0
		細胞浸潤	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
		アミロイド変性	2	5	1	2	2	1	1	1	1	1
脾臓		腫大	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0
	細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
	アミロイド変性	3	4	3	3	1	0	1	2	0	0	

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

(つづく)

表 9. 非腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	0	2	10	30	100
最終屠殺動物	臓器	所見 / 検査動物数	17	23	18	17	18	26	22	28	21	18
	腎臓	嚢胞形成	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		細胞浸潤	2	4	3	1	1	0	1	1	0	1
		アミロイド変性	6	4	0**	6	2	4	2	1	3	1
		萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		炎症	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0
		腎症	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0
		腎炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱	細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
	胃	細胞浸潤	1	0	0	0	1	0	1	1	0	1
		アミロイド変性	2	1	0	0	1	0	0	0	0	2
	十二指腸	アミロイド変性	1	4	1	5	2	4	6	4	5	2
	小腸	アミロイド変性	8	9	12	10	6	12	14	9	8	8
	大腸	アミロイド変性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓	ラ島腫大	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		アミロイド変性	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0
	下垂体	血腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	嚢胞形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		アミロイド変性	2	3	5	5	1	0	4*	0	4*	1
	胸腺	腫大	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		萎縮	1	7	3	8*	8*	5	6	3	2	0
		細胞浸潤	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1
	副腎	嚢胞形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		石灰沈着	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		アミロイド変性	3	4	3	4	2	0	3	1	2	1
	筋肉	細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨髄	出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		脱髄	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	皮膚	痂皮形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		表皮剥離	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	精細管の萎縮	1	1	0	1	0	/	/	/	/	/
精細管の石灰沈着		3	7	4	6	6	/	/	/	/	/	
嚢胞形成		0	1	0	0	0	/	/	/	/	/	
精囊	肥厚	0	0	1	0	0	/	/	/	/	/	
卵巢	卵胞形成不全	/	/	/	/	/	4	2	3	2	2	
	黄体形成不全	/	/	/	/	/	4	3	3	3	1	
	卵胞・黄体形成不全	/	/	/	/	/	6	7	7	6	11*	
	嚢胞形成	/	/	/	/	/	8	4	5	3	2	
	アミロイド変性	/	/	/	/	/	4	5	3	3	0	

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 9. 非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性別		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	0	2	10	30	100	
最終屠殺動物	臓器	所見 / 検査動物数	17	23	18	17	18	26	22	28	21	18	
	子宮	嚢胞形成	/	/	/	/	/	15	13	14	9	14	
		内腔拡大	/	/	/	/	/	0	1	0	1	0	
		萎縮	/	/	/	/	/	0	2	3	4*	1	
		内膜増殖	/	/	/	/	/	0	1	0	3	2	
	乳腺	萎縮	/	/	/	/	/	11	6	15	8	8	
		嚢胞形成	/	/	/	/	/	0	3	2	1	2	
	唾液腺	細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	
		アミロイド変性	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	腸間膜リンパ節	腫大	0	3	0	0	0	0	0	0	1	0	
		細胞浸潤	0	0	0	1	1	2	1	2	1	2	
		アミロイド変性	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
		炎症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	眼球	角膜細胞浸潤	1	4	3	1	0	0	0	0	0	0	
		角膜細胞角化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
		角膜細胞増殖	0	0	0	0	0	1	3	1	0	1	
		角膜石灰沈着	0	0	0	0	0	1	0	2	0	1	
	死亡動物	臓器	所見 / 検査動物数	43	37	42	43	42	34	38	32	39	42
		脳	出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		心臓	アミロイド変性	2	2	4	4	13**	1	4	0	0	0
炎症			0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
線維症			0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	
心外膜炎			0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
肺		肺胞壁の肥厚	15	5*	5*	5*	8	6	9	2	4	4	
		細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	
		出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		肺炎	12	9	13	10	13	16	14	13	13	20	
肝臓		肝細胞の増殖	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
		細胞浸潤	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	
		アミロイド変性	9	9	8	9	10	3	14**	5	9	11	
脾臓		腫大	2	1	3	3	1	1	2	0	1	0	
		細胞浸潤	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	
		アミロイド変性	14	10	13	13	14	4	14*	5	9	10	
		血腫	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
		うっ血	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 (* : p<0.05、** : p<0.01)

(つづく)

表 9. 非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	0	2	10	30	100
死亡動物	臓器	所見 / 検査動物数	43	37	42	43	42	34	38	32	39	42
	腎臓	嚢胞形成	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		細胞浸潤	0	0	0	0	1	3	0	0	1	0
		アミロイド変性	16	12	12	16	20	6	16*	5	9	11
		腎盂拡大	2	1	2	2	3	1	0	0	0	0
		石灰沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		化膿巣	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		炎症	0	0	0	3	1	2	2	0	1	0
		腎症	0	0	0	1	0	3	7	5	3	0
		腎炎	0	1	2	1	1	0	0	0	0	1
	膀胱	肥厚	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		結石形成	0	0	1	2	5*	0	0	0	0	0
		細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		膀胱炎	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
		水腫	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
		浮腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	胃	細胞浸潤	3	5	4	4	0	0	0	0	0	0
		アミロイド変性	2	2	0	3	5	1	3	0	1	3
		出血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		潰瘍	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	十二指腸	アミロイド変性	6	10	6	8	8	1	12	3	3	9
	小腸	アミロイド変性	20	15	15	24	19	7	19	8	9	10
	大腸	アミロイド変性	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1
	脾臓	アミロイド変性	0	3	0	1	2	0	0	1	0	2
	甲状腺	アミロイド変性	17	11	8	13	15	3	11*	4	3	9
		血腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		濾胞大	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	胸腺	萎縮	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1
	副腎	アミロイド変性	13	10	6	18	11	4	15*	6	9	11
		細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	筋肉	壊死巣	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
		炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	骨髄	脱髄	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		壊死	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		細胞浸潤	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		アミロイド変性	0	0	0	1	0	0	0	0	2	6*

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

(つづく)

表9. 非腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	0	2	10	30	100
死亡動物	臓器	所見 / 検査動物数	43	37	42	43	42	34	38	32	39	42
	皮膚	肥厚	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		嚢胞形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		化膿巣	0	2	2	1	0	0	0	0	0	0
		アミロイド変性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		出血	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
		炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		浮腫	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	精細管の萎縮	0	2	0	1	0	/	/	/	/	/
		精細管の石灰沈着	6	5	6	8	7	/	/	/	/	/
		嚢胞形成	1	0	0	0	0	/	/	/	/	/
		血腫	1	0	0	0	0	/	/	/	/	/
	精嚢	炎症	0	0	0	1	1	/	/	/	/	/
	卵巣	黄体形成不全	/	/	/	/	/	5	2	4	5	4
		卵胞・黄体形成不全	/	/	/	/	/	1	0	0	0	0
		嚢胞形成	/	/	/	/	/	13	12	9	4**	7*
		アミロイド変性	/	/	/	/	/	1	10**	3	4	3
		萎縮	/	/	/	/	/	1	9*	11**	11**	10*
		出血	/	/	/	/	/	1	0	0	0	2
	子宮	嚢胞形成	/	/	/	/	/	4	8	11*	7	11
		萎縮	/	/	/	/	/	13	20	5	12	5*
		内膜増殖	/	/	/	/	/	1	0	1	1	0
		アミロイド変性	/	/	/	/	/	0	3	0	0	0
	乳腺	嚢胞形成	/	/	/	/	/	1	3	1	1	1
		壊死	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0
	唾液腺	アミロイド変性	0	4*	0	2	4	1	4	0	1	4
	腸間膜 リンパ 節	腫大	0	0	2	0	0	0	3	0	2	5
細胞浸潤		0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	
アミロイド変性		1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
炎症		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
神経	細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
全動物	臓器	所見 / 検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	心臓	出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		アミロイド変性	5	5	5	6	14*	1	4	0	0	0
		炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維症	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0
心外膜炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		

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 9. 非腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	0	2	10	30	100
全 動 物	臓器	所見 / 検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	肺	肺胞壁の肥厚	23	17	15	18	20	18	27	23	17	16
		気管支拡張	0	0	2	0	3	1	1	2	0	0
		細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1
		出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2
		気管支周囲炎	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0
		気管支肺炎	3	1	1	2	0	3	1	1	2	0
		肺炎	13	11	13	10	13	25	22	25	22	29
	肝臓	肝細胞の増殖	3	1	1	0	1	1	0	2	1	0
		石灰沈着	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞核の大小不同	0	0	0	0	2	1	0	0	1	4
		細胞浸潤	0	1	0	0	1	2	1	1	0	1
		アミロイド変性	14	15	9	11	12	4	15*	6	10	13*
	脾臓	萎縮	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0
		腫大	2	2	3	4	1	2	4	2	3	0
		細胞浸潤	0	0	0	0	1	2	0	0	0	2
		アミロイド変性	20	15	18	16	16	4	15*	7	9	12
		血腫	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	嚢胞形成	2	2	1	0	0	0	1	0	1	0
		細胞浸潤	6	4	5	3	2	5	3	5	3	2
		アミロイド変性	23	16	12	22	22	10	18**	6	12	12
		萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		腎盂拡大	4	3	3	4	4	1	1	1	1	0
		タンパク円柱	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		石灰沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		化膿巣	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		炎症	0	0	0	4	1	2	3	2	1	0
		腎症	0	1	0	1	1	4	7	5	3	0
		腎炎	0	2	2	3	2	0	1	0	0	2
		腎盂炎	1	0	0	1	0	1	0	0	0	2
	腎盂腎炎	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	
膀胱	石灰沈着	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	肥厚	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	結石形成	2	0	2	3	7	1	0	0	1	0	
	細胞浸潤	0	0	0	1	1	2	1	1	0	2	
	膀胱炎	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	
	水腫	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	
浮腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		

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9. 非腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	0	2	10	30	100
全 動 物	臓器	所見 / 検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	胃	細胞浸潤	4	5	4	4	1	0	1	1	0	1
		アミロイド変性	4	3	0	3	6	1	3	0	1	5
		出血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		潰瘍	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	十二指腸	アミロイド変性	7	14	7	13	10	5	18	7	8	11
	小腸	アミロイド変性	31	25	27	36	25	21	35	18	17	18
	大腸	アミロイド変性	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1
		腫大	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	脾臓	ラ島腫大	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		アミロイド変性	2	3	0	1	4	0	0	1	1	2
	下垂体	血腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	嚢胞形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		副甲状腺線維結節	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		アミロイド変性	19	14	13	18	16	3	16**	4	7	11*
		血腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		濾胞大	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	胸腺	腫大	1	1	2	1	0	4	2	4	4	3
		萎縮	1	8*	4	10**	10**	9	10	6	3	2
		細胞浸潤	1	0	0	0	0	1	2	1	0	1
	副腎	嚢胞形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		石灰沈着	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪変性	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0
		アミロイド変性	16	14	9	22	13	4	18**	7	11	12
		細胞浸潤	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	筋肉	細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		壊死巣	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
		炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
骨髄	出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	脱髄	0	0	0	0	2	1	0	0	1	0	
	壊死	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	細胞浸潤	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	
	アミロイド変性	0	0	0	1	0	0	0	0	2	6*	

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9. 非腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	0	2	10	30	100
臓器	所見 / 検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	皮膚	痂皮形成	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		表皮剥離	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		肥厚	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		嚢胞形成	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		化膿巣	1	2	2	1	0	0	0	0	0	0
		アミロイド変性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		出血	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
		炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
浮腫		2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
精巣	萎縮	0	0	0	0	1	/	/	/	/	/	
	精細管の萎縮	1	3	2	3	1	/	/	/	/	/	
	精細管の石灰沈着	9	12	10	14	14	/	/	/	/	/	
	嚢胞形成	1	1	0	0	0	/	/	/	/	/	
	血腫	1	0	0	0	0	/	/	/	/	/	
精嚢	肥厚	0	0	1	0	0	/	/	/	/	/	
	炎症	0	0	0	1	1	/	/	/	/	/	
全動物 卵巣	卵胞形成不全	/	/	/	/	/	5	3	4	4	3	
	黄体形成不全	/	/	/	/	/	9	5	8	8	6	
	卵胞・黄体形成不全	/	/	/	/	/	7	7	7	6	11	
	嚢胞形成	/	/	/	/	/	21	18	14	7**	9*	
	アミロイド変性	/	/	/	/	/	5	16*	6	7	3	
	萎縮	/	/	/	/	/	1	9*	11**	11**	10**	
	出血	/	/	/	/	/	1	0	0	0	2	
子宮	嚢胞形成	/	/	/	/	/	22	21	28	19	27	
	内腔拡大	/	/	/	/	/	0	3	0	2	0	
	萎縮	/	/	/	/	/	13	22	8	16	6	
	血腫	/	/	/	/	/	1	0	0	0	0	
	内膜増殖	/	/	/	/	/	1	1	1	4	2	
	アミロイド変性	/	/	/	/	/	0	3	0	0	0	
乳腺	萎縮	/	/	/	/	/	11	6	15	8	8	
	嚢胞形成	/	/	/	/	/	1	6	3	2	3	
	壊死	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0	
唾液腺	細胞浸潤	2	0	2	2	1	1	2	2	3	0	
	アミロイド変性	1	4	1	2	4	1	4	0	1	4	
腸間膜 リンパ 節	腫大	2	6	3	1	1	2	5	3	6	6	
	細胞浸潤	0	0	0	1	2	2	1	3	1	2	
	アミロイド変性	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	
	炎症	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	
神経	細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
眼球	角膜細胞角化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	角膜細胞増殖	1	4	3	1	0	1	3	1	0	1	
	角膜石灰沈着	0	0	0	0	0	1	0	2	0	1	

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

表12. 腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	0	2	10	30	100
26 週	臓器	所見 / 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	肺	腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		腺がん(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ 節	リンパ腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
52週	臓器	所見 / 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	肺	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	子宮	ポリープ(B)	/	/	/	/	/	1	1	0	1	0
最 終 屠 殺 動 物	臓器	所見 / 検査動物数	17	23	18	17	18	26	22	28	21	18
	全身	白血病(M)	1	0	0	1	1	16	15	18	13	10
		T細胞白血病(M)	1	0	0	0	0	2	1	1	0	0
	肺	線維腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺がん(M)	5	7	5	4	9	8	7	12	8	8
	肝臓	腺腫 (B)	0	3	0	0	2	1	0	0	0	1
		血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	脾臓	血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	がん(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	腫瘍(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	精巣	精上皮腫(B)	1	0	2	0	1	/	/	/	/	/
	卵巣	腫瘍(B)	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0
		類副腎腫(B)	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0
	子宮	ポリープ(B)	/	/	/	/	/	1	0	1	1	2
		筋腫(B)	/	/	/	/	/	0	0	2	0	1
		線維腫(B)	/	/	/	/	/	0	0	1	1	0
	腸間膜 リンパ 節	リンパ腫(B)	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0
		リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	骨	骨肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
皮膚	軟腫瘍(B)	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 (有意差なし)

(M): 悪性腫瘍を示す

(B): 良性腫瘍を示す

表12. 腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	0	2	10	30	100
死亡動物	臓器	所見 / 検査動物数	43	37	42	43	42	34	38	32	39	42
	全身	白血病(M)	8	11	10	12	6	17	9	14	16	14
		T細胞白血病(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		腺がん(M)	12	11	9	13	7	3	6	7	4	7
	肝臓	腺腫 (B)	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾臓	血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	十二指腸	石灰沈着を伴った癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	小腸	線維腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	筋肉	線維腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	卵巣	腫瘍(B)	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0
		線維腫(B)	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1
		卵巣癌(M)	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1
	子宮	ポリープ(B)	/	/	/	/	/	1	0	1	0	1
		筋腫(B)	/	/	/	/	/	0	1	0	1	1
		線維腫(B)	/	/	/	/	/	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	リンパ腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	骨	骨腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	皮膚	線維肉腫 (M)	0	0	0	2	1	1	0	0	0	1
		紡錘型細胞肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		小円形細胞肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		腺がん(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		複合扁平上皮がん(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		基底細胞がん(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	精巣	精上皮腫(B)	1	0	0	3	1	/	/	/	/	/
乳腺	線維腺腫(B)	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1	
	腺がん(M)	/	/	/	/	/	0	2	0	1	0	

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

(M) : 悪性腫瘍を示す

(B) : 良性腫瘍を示す

表12. 腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	0	2	10	30	100
全動物	臓器	所見 / 検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	全身	白血病(M)	10	11	10	13	7	33	24	32	29	24
		T細胞白血病(M)	1	0	0	0	0	2	1	1	0	1
	肺	腺腫 (B)	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
		線維腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺がん(M)	17	19	15	17	19	11	13	19	12	15
	肝臓	腺腫 (B)	2	5	1	0	2	1	0	0	0	1
		血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	脾臓	血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	がん(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	十二指腸	石灰沈着を伴った癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	小腸	線維腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎	腫瘍(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	筋肉	線維腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣	精上皮腫(B)	2	0	2	3	2	/	/	/	/	/
	卵巣	腫瘍(B)	/	/	/	/	/	0	1	1	0	0
		類副腎腫(B)	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0
		線維腫(B)	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1
		卵巣癌(M)	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1
	子宮	ポリープ(B)	/	/	/	/	/	2	1	2	2	3
		筋腫(B)	/	/	/	/	/	0	1	2	1	2
		線維腫(B)	/	/	/	/	/	0	0	1	1	0
	腸間膜リンパ節	リンパ腫(B)	0	0	1	0	0	2	1	1	0	0
		リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	骨	骨肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		骨腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	皮膚	軟腫瘍(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	2	1	1	0	0	0	1
紡錘型細胞肉腫(M)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
小円形細胞肉腫(M)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
腺がん(M)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
複合扁平上皮がん(M)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
乳腺	基底細胞がん(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	
	線維腺腫(B)	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1	
	腺がん(M)	/	/	/	/	/	0	2	0	1	0	

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

(M) : 悪性腫瘍を示す

(B) : 良性腫瘍を示す

表12. 腫瘍性病変（つづき）

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	0	2	10	30	100
合計	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	腫瘍数	良性	4	7	5	5	4	5	6	10	5	11
		悪性	29	32	26	32	27	48	41	52	43	47
	腫瘍総数		33	39	31	37	31	53	47	62	48	58
	担腫瘍動物数	良性	4	6	5	5	4	4	7	8	5	11
		悪性	26	28	23	30	27	40	35	41	36	37
	担腫瘍動物総数		28	30	27	32	29	42	39	43	38	38

統計解析法（担腫瘍動物総数に対してのみ実施）： χ^2 検定（有意差なし）

6) マウスを用いた発がん性試験

(資料No.T-27)

試験機関：

報告書作成年：1981年[GLP対応]

報告書番号：CTL/P/556

検体純度：

供試動物：Alderley Park 系マウス (Swiss 由来)、投与開始時約4～5週齢、

発がん性群：1群雌雄各60匹

衛星群：1群雌雄各10匹 (血漿および組織中検体濃度測定用；52週時に屠殺。対照群は2群のうち1群のみに設定)

群構成を表1に示す。

表1. 群構成

性別	雄					雌				
	0	0	12.5	37.5	100/125 ^{a)}	0	0	12.5	37.5	100/125 ^{a)}
投与量 (ppm)	0	0	12.5	37.5	100/125 ^{a)}	0	0	12.5	37.5	100/125 ^{a)}
発がん性群	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
衛星群	10	0	10	10	10	10	0	10	10	10

a) 投与量は100ppmで試験を開始したが、検体投与による影響がみられなかったため36週時に投与量を125ppmに引き上げた。

投与期間：99週間 (投与開始日および終了日の記載なし)

投与方法： 検体をパラコートイオンとして0 (対照群は2群を設定)、12.5、37.5および100/125 ppmの濃度で飼料に混入し、99週間にわたって随時摂食させた。最高用量投与群には、投与35週目まで100 ppm添加飼料を摂食させたが、検体投与による影響がみられなかったため、投与36週目以降は125 ppm添加飼料を摂食させた。

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。

試験終了時の死亡率を表2に示す。

表2. 死亡率

投与量 (ppm)		0	0	12.5	37.5	100/125
死亡率 (%)	雄	75.0	58.3	75.0	↑78.3	80.0
	雌	80.0	65.0	68.3	76.7	↑86.7

値は、統計解析実施のため申請者が個表より集計し、Kaplan-Meier推定値を算出したもの。

統計解析法 (申請者が実施) : Logrank test (↑ : $p < 0.05$ 、対照群は合算して解析した。)

一般状態に投与の影響は認められなかった。

125 ppm投与群の雌で投与60週目以降に死亡率の増加がみられた。

37.5 ppm投与群の雄でも、それぞれ投与40週目以降に死亡率の増加がみられた。しかしながら、37.5 ppm投与群の雄でみられた変化は、最高投与群の雄で同様の影響はみられなかったため、検体投与に関連するものとは考えられなかった。

体重変化； 発がん性試験群の動物を対象として体重を測定した。投与開始前および投与開始から最初の12週間は毎週1回、投与13週目から36週目までは2週間に1回、投与37週目から40週目までは毎週1回 (最高用量群で、投与36週目に投与量を変更したため、経過観察のため頻繁に観察した。)、投与41週目から投与期間終了時までには2週間に1回、全生存動物の体重を測定し、体重増加量を求めた。

主な検査時期における平均体重を表3に、累積体重増加量を表4に示す。

100/125 ppm投与群の雌で、投与量を125ppmに変更以降に対照群と比較して統計学的に有意な累積体重増加の抑制がみられた。

その他に投与の影響は認められなかった。

表3. 平均体重

性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	12.5	37.5	100/125 ^{a)}	12.5	37.5	100/125 ^{a)}
2週	101	101	98	100	101	100
4週	101	101	98	100	101	100
12週	103	102	98	102	102	101
24週	100	101	99	98	101	98
36週	100	101	98	98	101	98
40週	100	101	98	98	102	↓96
44週	101	99	98	98	100	↓↓95
56週	100	97	95	98	98	↓↓94
68週	99	102	94	99	97	↓94
80週	99	98	96	96	95	↓↓92
92週	94	98	91	97	94	↓↓84
96週	95	101	94	98	98	↓↓81

統計解析法 (申請者が実施) : Student t-test (↓: p < 0.05, ↓↓: p < 0.01、対照群は合算して解析した。) 値は統計解析のため申請者が算出。変動率の目安として対照群2群の平均値を100とした場合の値を示した。

a) 投与36週目に投与量を100ppmから125ppmに変更した。

表4. 累積体重増加量

性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	12.5	37.5	100/125 ^{a)}	12.5	37.5	100/125 ^{a)}
2週	↑107	104	95	↑↑117	101	103
4週	106	102	96	↑↑112	102	99
12週	↑108	104	98	↑↑112	105	102
24週	102	102	98	97	100	96
36週	104	102	97	99	103	96
40週	102	103	96	99	103	92
44週	104	99	97	99	99	↓↓88
56週	103	94	94	100	96	↓↓87
68週	102	101	94	100	94	↓↓86
80週	103	95	93	94	94	↓↓82
92週	92	97	96	94	88	↓↓65
96週	109	112	99	87	80	↓↓55

統計解析法 : Student t-test (↑: p < 0.05, ↓↓: p < 0.01、対照群は合算して解析した。)

表中の数値は変動率の目安として対照群2群の平均値を100とした場合の値を示した。

a) 投与36週目に投与量を100ppmから125ppmに変更した。

摂餌量および食餌効率 ; 発がん性試験群の動物を対象として摂餌量を測定した。投与開始から投与12週目までおよび投与36週目から40週目までは毎週1回、投与13週目から36週目および投与40週目から投与期間終了時までには4週間に1回摂餌量を測定した。食餌効率 (g 体重増加量/g 摂餌量) は投与12週目まで求めた。

主な検査時期における摂餌量を表5に、食餌効率を表6に示す。

100/125 ppm投与群雌雄では投与期間を通して、統計学的に有意な摂餌量の低値が認められた。

37.5および12.5 ppm投与群の雌雄で、対照群と比較して統計学的に有意な変化が散見されたが、投与期間を通してみられた変化ではないこと、用量に伴った変動がみられないこと、体重に影響はみられないことから、この変化に毒性学的意義はないものと考えられた。

全投与群において、対照群と比較して食餌効率が高かった。

表5. 摂餌量

性別	雄			雌		
	12.5	37.5	100/125 ^{a)}	12.5	37.5	100/125 ^{a)}
1週	100	100	↓93	100	100	103
4週	99	101	↓94	97	103	100
8週	↓↓90	↓95	↓↓90	↓↓86	↓↓92	↓↓89
12週	99	99	↓↓89	↓↓89	100	92
24週	↓94	↓94	↓↓91	↓↓85	94	↓↓74
36週	100	103	↓↓85	94	103	↓↓66
40週	101	96	101	90	↓87	97
44週	95	105	100	92	97	↓89
56週	104	96	↓↓88	94	↓↓86	↓↓72
68週	99	↑110	93	93	88	85
80週	100	118	95	88	85	↓76
92週	133	131	96	100	113	103
96週	117	108	124	115	90	133

統計解析法：Student t-test (↑:p<0.05、↓↓:p<0.01、対照群は合算して解析した。)

表中の数値は変動率の目安として対照群2群の平均値を100とした場合の値を示した。

a) 投与36週目に投与量を100ppmから125ppmに変更した。

表6. 食餌効率

性別	雄			雌		
	12.5	37.5	100/125	12.5	37.5	100/125
1-4週	105	99	102	↑↑112	102	100
5-8週	114	110	114	116	88	112
9-12週	128	117	117	133	↑147	120
1-12週	↑↑111	106	↑109	↑↑117	107	↑110

統計解析法：Student t-test (↑:p<0.05、↓↓:p<0.01、対照群は合算して解析した。)

表中の数値は変動率の目安として対照群2群の平均値を100とした場合の値を示した。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は表7のとおりであった。

表7. 検体摂取量

投与量 (ppm)		12.5	37.5	100/125
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.68	5.05	15.92
	雌	2.59	7.72	24.13

申請者が算出

血漿および組織中のパラコート濃度；パラコート濃度測定用の衛星群を対象として、投与52週目に心臓穿刺で採血し、血漿中のパラコート濃度を測定した。また、これらの動物より肺および腎臓を採取して組織中のパラコート濃度を測定した。

血漿および臓器中のパラコート濃度を表8に示す。

血漿、肺および腎臓から少量のパラコートが検出され、その濃度には投与量に伴って増加した。

表8. 血漿および臓器中のパラコート濃度

性別	雄				雌			
	0	12.5	37.5	100/125	0	12.5	37.5	100/125
投与量 (ppm)	0	12.5	37.5	100/125	0	12.5	37.5	100/125
血漿(μg/mL)	ND	0.014	0.024	0.051	ND	0.039	0.025	0.056
肺(μg/g)	NR	0.20	NR	0.52	NR	NR	0.23	0.43
腎臓(μg/g)	NR	0.19	0.74	1.17	NR	NR	0.70	1.61

検出限界：血漿；0.006 μg/mL、臓器；0.1 μg/g

ND:検出できず

NR:分析時に非特異的な干渉が生じたため結果が得られなかった。試料の保存もしくは抗血清の問題であったと考えられた。

尿中のパラコート濃度；発がん試験群の動物（各群10匹）を対象として投与13、26、39、52、65および78週目に、それぞれ5時間尿を採取して尿中のパラコート濃度を測定した。採取期間中は水のみを自由に摂取させた。

尿中のパラコート濃度を表9に示す。

投与期間中、全投与群からパラコートが検出され、その濃度は投与量に伴って増加しており、検体の吸収が認められた。

なお、対照群の雌で13週時に微量のパラコートが検出されたことについて、その要因を飼料調製および供給、尿採取方法並びに分析操作の観点から解析した結果、代謝ケージの洗浄方法および分析時の干渉が主な要因であると考えられた。その後の測定時には同群でパラコートは検出されなかったことから、この微量のパラコートはアーチファクトであり、本試験の結果に影響を及ぼすものではないと考えられた。

表9. 尿中のパラコート濃度 (μg/マウス)

性別	雄				雌			
	0	12.5	37.5	100/125	0	12.5	37.5	100/125
投与量 (ppm)	0	12.5	37.5	100/125	0	12.5	37.5	100/125
13週	ND	0.93	6.56	18.40	0.22	1.05	3.23	11.30
26週	ND	0.43	1.04	4.64	ND	0.33	1.92	3.87
39週	ND	0.25	2.68	7.95	ND	0.71	2.74	5.24
52週	ND	0.46	0.41	3.23	ND	0.30	0.38	1.62
65週	ND	0.27	1.06	2.63	ND	0.18	0.88	2.61
78週	ND	0.15	1.28	5.25	ND	0.46	0.86	3.29

ND:検出できず

検出限界：0.05 μg/mL

病理組織学的検査；発がん性試験群の途中死亡・切迫屠殺動物を含む全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色後検鏡した。

随意筋、唾液腺、頸部リンパ節、膵臓、脾臓、肝臓（胆嚢を含む）、副腎、腎臓、膀胱、心臓、肺、甲状腺、気管、食道、胸腺、腸間膜リンパ節、空腸、回腸、十二指腸、結腸、盲腸、胃、下垂体、脳、脊髄、皮膚、大動脈、眼球、ハーダー腺、坐骨神経、乳腺（雌のみ）、卵巣、子宮頸部、子宮体部、精巣、精巣上体、精囊、包皮腺、前立腺および肉眼的病変部

〔非腫瘍性病変〕

投与の影響と考えられた所見を表10に、全ての非腫瘍性病変を表11（表11-1：途中死亡・切迫屠殺動物の主要臓器および最終屠殺動物、表11-2：途中死亡・切迫屠殺動物のその他の組織）に示す。

100/125 ppm投与群の雌雄および37.5ppm投与群の雄で、腎臓において、尿細管の変性、水腫性変性および拡張の発生頻度増加がみられ、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。

表10. 投与の影響と考えられた所見

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		投与群 (ppm)	0	0	12.5	37.5	100/125	0	0	12.5	37.5	100/125
途中死亡・切迫屠殺	腎臓	所見/検査動物数	45	35	45	47	48	48	39	41	46	52
		拡張を伴う尿細管の変性	0	0	0	2	15**	0	0	1	1	11**
		拡張を伴わない尿細管の変性	8	3	9	13	16*	1	5	2	3	15**
		水腫性変性	0	0	0	1	7**	0	0	0	0	7**
		尿細管再生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
		変性を伴わない尿細管の拡張	0	1	2	1	3	1	1	1	3	8**
		腎盂拡張	10	13	19	24*	24*	4	4	4	2	8
		尿細管色素沈着/好塩基性化/顆粒	0	1	1	1	3	0	0	0	1	5**
	肺	所見/検査動物数	45	35	45	47	48	48	39	41	46	52
		肺胞壁の肥厚/細胞/細胞過形成	2	2	3	1	6	0	0	0	2	5**
最終屠殺	腎臓	所見/検査動物数	15	25	15	13	12	12	21	19	14	8
		拡張を伴う尿細管の変性	0	0	0	1	6**	0	2	0	0	5**
		拡張を伴わない尿細管の変性	0	3	2	4	2	0	0	0	0	0
		変性を伴わない尿細管の拡張	0	0	1	1	2*	0	2	1	4	2
		腎盂拡張	6	12	5	6	6	0	3	1	3	2
	肺	所見/検査動物数	15	25	15	13	12	12	21	19	14	8
肺胞壁の肥厚/細胞過形成		0	2	1	1	2	0	1	0	0	0	
全動物 a)	腎臓	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		拡張を伴う尿細管の変性	0	0	0	3*	21**	0	2	1	1	16**
		拡張を伴わない尿細管の変性	8	6	11	17*	18**	1	5	2	3	15**
		水腫性変性	0	0	0	1	7**	0	0	0	0	7**
		尿細管再生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3*
		変性を伴わない尿細管の拡張	0	1	3	2	5*	1	3	2	7*	10**
		腎盂拡張	16	25	24	30	30	4	7	5	5	10
		尿細管色素沈着/好塩基性化/顆粒	0	1	1	1	3	0	0	0	1	5**
	肺	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		肺胞壁の肥厚/細胞/細胞過形成	2	4	4	2	8	0	1	0	2	5*

統計解析法 (申請者が実施) : Fisher's exact test (* : p<0.05, ** : p<0.01、対照群は合算して解析した。)

a)全動物については、報告書に総括表がないため申請者が算出。

〔腫瘍性病変〕

全ての腫瘍性病変を表12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。

以上の結果から、本剤のマウスに対する99週間飼料混入投与による発がん性試験における影響として、100/125 ppm投与群の雌雄で摂餌量の低値および腎臓における尿細管の変性、水腫性変性及び拡張の発生頻度増加がみられ、同群雌のみで死亡率の増加、平均体重及び累積体重増加量の低値がみられた。また、37.5 ppm投与群の雄で、腎臓に100/125ppm投与群と同様の病変が認められた。従って、本試験における無毒性量は雌雄ともパラコートイオンとして12.5 ppm（雄 1.68 mg/kg/日、雌 2.59 mg/kg/日 申請者計算）であると判断される。また、発がん性はないものと判断される。