

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性及び発がん性併合試験

(資料 No.毒 A11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体純度：

供試動物：SD (CrI : CD(SD)) 系ラット、発がん性試験：1 群雌雄各 65 匹、慢性毒性試験：1 群雌雄各 20 匹、開始時 33～39 日齢、  
開始時体重 雄 136～203 g、雌 114～177 g

投与期間：慢性毒性試験 52 週間 (2011 年 1 月 31 日～2012 年 2 月 1 日)

発がん性試験 103 あるいは 104 週間 (2011 年 1 月 31 日～2013 年 2 月 6 日)

投与方法：検体を、0、30 (慢性毒性試験のみ)、60、200 及び 660 ppm の濃度で飼料に混入し、最長 104 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製し、給餌まで密閉容器を用いて室温下で保存した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を少なくとも毎日 2 回観察し、記録した。週に 1 回、総合的な臨床症状観察 (触診を含む) を追加実施した。

52 週間反復投与試験及び 103/104 週間発がん性試験を通してみられた全ての症状は、当該試験施設で SD 系ラットにおいて通常観察される症状であったことから、検体投与の影響はないと判断した。

投与期間終了時の死亡率を次表に示す。

慢性毒性試験群においては、30 ppm 群で雄 1 例、200 及び 660 ppm 群で雌各 1 例が死亡した。いずれの死亡も単発であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

発がん性試験群では、検体投与群の死亡率に対照群と比較して有意な増減は認められず、投与量との関連も認められなかった。従って、検体投与に起因した死亡率の変化はないと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

投与量 (ppm)		供試 動物数	死亡率 (%)				
			0	30	60	200	660
慢性毒性群 52 週	雄	20	0	5	0	0	0
	雌	20	0	0	0	5	5
発がん性群 104 週	雄	65	72	—	75	71	66
	雌	65	60	—	58	60	57

logrank 検定 (P < 0.05) で有意差なし。

— : 設定せず。

発がん性試験群の腫瘍の触診結果を下表に示す。

対照群及び各検体投与群の触知可能な腫瘍の総数ならびに担腫瘍動物総数に明らかな差は認められなかった。660 ppm 投与群の雌雄で腫瘍が最初に触知された時期(雄: 81 週目、雌: 80 週目)は、対照群(雄: 74 週目、雌: 76 週目)よりも僅かに遅かったが、生物学的に差はないと考えられる。

投与量 (ppm)		0	60	200	660
担腫瘍動物数	雄	29	34	35	30
	雌	45	50	44	50
腫瘍総数	雄	47	49	64	52
	雌	115	120	107	124
腫瘍発生時期 (週)	雄	74	75	74	81
	雌	76	75	75	80

検定は実施せず。

体重変化; 投与前 (-7 日)、開始時 (0 週) 及び投与期間の最初の 16 週間は週 1 回、その後は 4 週おきに 1 回、剖検前にすべての動物の体重を測定した。  
試験期間中の体重変化を下表に示す。

[慢性毒性試験群]

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		30	60	200	660	30	60	200	660
体重 (g)	0 週	98	99	99	98	93	99	96	95
	13 週	101	103	104	105	96	104	97	99
	28 週	101	104	102	106	98	104	96	97
	40 週	102	103	100	107	100	106	96	93
	52 週	102	101	99	105	99	105	94	91
増加量 <sup>W</sup>	0~52 週	103	102	99	107	102	108	93	88

Williams (w) あるいは Shirley の検定 (P < 0.05) で有意差なし。

表中の数値は対照群を 100 とした時の値。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

慢性毒性試験群では、体重増加量に対照群と比較して有意差は認められなかったが、200 及び 660 ppm 投与群の雌で投与期間を通じて体重増加抑制の傾向 (-7%及び-12%) が認められた。雌の 60 ppm 以下の投与群ならびに雄の全検体投与群では、投与期間を通じて体重増加量に検体投与に関連した変化は認められなかった。

[発がん性試験群]

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		60	200	660	60	200	660
体重 (g)	0 週	102	102	101	101	98	99
	13 週	102	101	100	100	98	98
	28 週	101	101	100	99	98	99
	40 週	102	102	101	99	98	97
	52 週	103	101	101	98	97	96
	72 週	102	102	100	97	97	94
	88 週	103	103	96	92	93	91
	103/104 週	106	104	98	87	96	88
増加量	40~103/104 週	146	117	93	69	87	<sup>w</sup> 168
	0~103/104 週	108	104	98	84	97	86

Williams (w) あるいは Shirley の検定 (J: P < 0.05)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値。

発がん性試験群では、対照群と比較して有意差は認められなかったが、660 ppm 投与群の雌で投与期間を通じて体重増加量抑制 (約-14%) が認められ、投与 40 ~104 週の増加量では有意な減少が認められた。60 ppm 投与群の雌に同様の変化が認められたが、200 ppm 群では認められていないため検体投与の影響とは考えなかった。雄の全検体投与群では、投与期間を通じて体重増加量に検体投与に関連した変化は認められなかった。

摂餌量; 投与前 (-7 日)、開始時 (0 週) 及び投与期間の最初の 16 週間は週 1 回、その後は 4 週おきに 1 回、摂餌量をケージ毎に測定し、動物毎の平均摂餌量 (g/動物/週) を算出した。

各試験群の摂餌量の推移を次表に示す。

慢性毒性試験群及び発がん性試験群のいずれにおいても、検体投与に関連した摂餌量の変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

[慢性毒性試験群]

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		30	60	200	660	30	60	200	660
摂餌量 (g/動物/ 週)	1週	102	99	98	103	101	102	101	104
	13週	104	106	106	109	105	111	105	105
	28週	102	102	100	105	107	102	107	106
	40週	106	106	104	112	113	107	106	113
	52週	107	101	102	104	103	101	100	100
平均値	1~52週	102	102	102	105	101	103	100	103

WilliamsあるいはShirleyの検定 (P<0.05) で有意差なし。

表中の数値は対照群を100とした時の値。

[発がん性試験群]

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		60	200	660	60	200	660
摂餌量 (g/動物/ 週)	1週	98	102	100	100	102	104
	13週	101	102	100	102	99	104
	28週	99	103	104	99	105	104
	40週	103	108	107	105	107	108
	52週	103	102	101	98	99	103
	72週	108	104	109	107	101	106
	88週	102	102	109	90	95	99
104週	97	86	104	96	108	106	
平均値	0~104週	101	101	103	99	99	101

WilliamsあるいはShirleyの検定 (P<0.05) で有意差なし。

表中の数値は対照群を100とした時の値。

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。

[慢性毒性試験群]

投与量 (ppm)		30	60	200	660
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.44	2.84	9.47	31.5
	雌	1.84	3.48	12.18	41.4

[発がん性試験群]

投与量 (ppm)		60	200	660
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	2.34	7.82	26.9
	雌	3.01	10.16	34.6

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

血液学的検査；

〔慢性毒性試験群；末梢血〕

投与 14、26 及び 52 週に、各群の動物番号の若い順に雌雄各 10 匹を対象として採血し、以下の項目を測定した。血液は、動物を一夜絶食させた後、イソフルラン麻酔下で舌下静脈より採取した。

赤血球数、ヘモグロビン量 (Hb)、ヘマトクリット値 (Hct)、  
平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、  
平均赤血球容積 (MCV)、網状赤血球数、総白血球数、白血球分画 (好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球、大型非染色球数；LUC)、血小板数、赤血球の形態学的変化 (大小不同細胞症、小／大細胞症、低／高血色素症)  
プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

血液学的検査項目に、明らかな検体投与の影響は認められなかった。

投与 14 及び 26 週に検体投与群の雌で赤血球系項目 (Hct、Hb、赤血球数、MCH、MCHC) の減少が認められたが、いずれの項目についても対照群との差が僅かであること、他の検査実施時期には同様の反応がみられなかったこと、あるいは同時期の雄には反応が認められなかったことなどから、検体投与の影響とは判断されなかった。また、投与 52 週の 660 ppm 群の雄で、赤血球数の有意な低値、MCH 及び MCHC の有意な高値が認められたが、14 及び 26 週には認められなかったことから、投与に関連した変化ではないと判断された。

投与 26 週時に検体投与群の雌で好中球数及び大型非染色球数の有意な高値が認められたが、対照群値 ( $0.50 \times 10^9/L$ ) が当該施設の背景データ (90 パーセンタイル範囲； $0.35 \sim 3.21 \times 10^9/L$ ； $n=75$ ) と比較して低かったこと及び明らかな投与量との関連が認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。また、大型非染色球数の変化 ( $0.03 \sim 0.08 \times 10^9/L$ ) は、いずれも当該施設の背景データの範囲 (90 パーセンタイル範囲； $0.02 \sim 0.24 \times 10^9/L$ ； $n=75$ ) 内であったことから、検体投与に関連した変化ではないと判断された。投与 52 週の 660 ppm 群の雄で、好酸球数の有意な増加が認められたが、14 及び 26 週には認められなかったことから、投与に関連した変化ではないと判断した。

血液凝固能に関連した変化として、投与 14 週に 660 ppm 群の雄に血小板数の有意な高値が認められた。同時期に 200 及び 660 ppm 群の雄で PT の有意な短縮が認められたが、対照群の 1 例に高値 (33.3 秒) が認められた結果、対照群の平均値が上昇したことによるものであり、検体投与の影響ではなかった。さらに、

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

660 ppm 群の雌で APTT の有意な短縮が認められたが、同群の雄には同様の変化が認められていないことから、検体投与に関連した変化ではないと考えられる。投与 26 週に 60 及び 200 ppm 群の雄で PT の有意な短縮が認められたが、投与量との関連のない変化であった。さらに、60 ppm 以上の群の雌にも PT の有意な短縮が認められたが、その程度は極めて僅かであったことから毒性学的意義はないと考えられる。投与 26 週に 200 ppm 以上の群の雄、投与 52 週に 660 ppm 群の雄でそれぞれ APTT の有意な短縮が認められたが、いずれも同時期の雌には同様の変化が認められなかったことから、検体投与に関連した変化ではないと考えられる。

性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	30	60	200	660	30	60	200
検査時期	14/15 週							
Hct	99	99	102	100	97	97	<sup>w</sup> ↓96	<sup>w</sup> ↓96
赤血球数	99	99	102	98	97	<sup>w</sup> ↓95	<sup>w</sup> ↓95	<sup>w</sup> ↓96
血小板数	110	106	107	<sup>w</sup> ↑115	102	107	112	107
PT	88	89	<sup>s</sup> ↓84	<sup>s</sup> ↓85	97	102	106	105
APTT	87	102	106	110	103	98	93	<sup>w</sup> ↓78
検査時期	26 週							
Hct	100	98	102	101	98	99	97	<sup>w</sup> ↓94
Hb	101	98	99	98	98	<sup>w</sup> ↓95	<sup>w</sup> ↓93	<sup>w</sup> ↓92
赤血球数	100	96	101	96	99	96	<sup>w</sup> ↓96	<sup>w</sup> ↓95
MCH	100	102	98	102	99	98	97	<sup>w</sup> ↓96
MCHC	100	101	<sup>w</sup> ↓97	<sup>w</sup> ↓97	100	<sup>w</sup> ↓95	<sup>w</sup> ↓96	<sup>w</sup> ↓97
MCV	100	101	102	<sup>w</sup> ↑105	99	103	102	99
好中球数	177	112	117	153	<sup>w</sup> ↑148	<sup>w</sup> ↑136	<sup>w</sup> ↑168	<sup>w</sup> ↑138
LUC	133	100	83	100	100	133	<sup>w</sup> ↑267	<sup>w</sup> ↑233
PT	99	<sup>s</sup> ↓92	<sup>s</sup> ↓94	108	99	<sup>w</sup> ↓91	<sup>w</sup> ↓90	<sup>w</sup> ↓90
APTT	101	102	<sup>w</sup> ↑129	<sup>w</sup> ↑146	95	99	86	100
検査時期	52 週							
Hct	100	96	99	96	101	103	<sup>w</sup> ↑108	<sup>w</sup> ↑105
赤血球数	100	94	99	<sup>s</sup> ↓95	101	102	106	102
MCH	100	104	99	<sup>s</sup> ↑107	102	101	95	96
MCHC	100	100	99	<sup>s</sup> ↑105	101	99	<sup>s</sup> ↓93	<sup>s</sup> ↓92
好酸球数	131	115	123	<sup>w</sup> ↑162	73	82	82	91
APTT	112	100	112	<sup>w</sup> ↑126	89	99	96	87

Williams (w)、Shirley (s) あるいは Steel (st) の検定 (↑: P<0.05、↑↑: P<0.01)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

[発がん性試験群；血液塗抹観察]

投与 52、78 及び 103/104 週時に、全生存例を対象として非絶食、無麻酔下で尾静脈より血液を採取し、血液塗抹標本を作製した。投与期間中の切迫屠殺例についても血液塗抹標本を作製した。

以下の標本を対象とし、白血球分画（好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球）及び赤血球の形態について検査を実施した。

- 投与期間中に切迫屠殺された全動物の標本
- 投与 52、78 及び 103/104 週に作製された対照群（1 群）と 660 ppm 群の動物の標本
- 投与 103/104 週に作製された 60 ppm 群（3 群）及び 200 ppm 群の動物の標本のうち、剖検時にリンパ系器官に大型化が認められた動物の標本

いずれの標本作製時期においても、検体投与に関連した異常所見は何ら認められなかった。また、白血球分画を評価した限りでは、いかなる腫瘍性変化の根拠も認められなかった。

血液生化学検査；投与 14、26 及び 52 週に、末梢血液学的検査に供した動物を対象として同様に血液を採取し、ヘパリンを抗凝固剤として得られた血漿を用いて以下の項目の測定を行った。

アルカリフォスファターゼ（ALP）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）、総ビリルビン（T-Bil）、尿素、クレアチニン（CRE）、グルコース、総コレステロール（T-Cho）、トリグリセリド（TG）、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、総蛋白、アルブミン及びアルブミン/グロブリン比（A/G；計算値）

上記の動物よりさらに血液を採取し、EDTA を抗凝固剤として得られた血漿を用いて以下の甲状腺ホルモンの測定を行った。

総トリヨードサイロニン（T3）、総サイロキシン（T4）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与 14 週に 660 ppm 群の雄ならびに 200 及び 660 ppm 群の雌で血漿 T-Cho の高値が認められた。雌では上昇の程度が低く、投与量との関連が認められなかったが、TG の低値を伴っていた。投与 26 及び 52 週には、T-Cho に変化はなかったが、雌では 26 週に 60 ppm 以上の群で、52 週には 200 あるいは 660 ppm 群で TG の低値が認められた。一方、雄では投与期間を通じて TG の変化は認められなかった。この変化は、検体投与による TG/脂肪酸回路に対する何らかの干渉あるいはその他の脂質代謝の変化によると考えられた。しかし、肝臓の病理組織学的検査では肝臓

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

胞の脂肪蓄積を示唆する空胞変化はいずれの検体投与群においても認められなかった。

血漿カルシウムの高値が、投与 14、26 及び 52 週に 660 ppm 群の雌雄で認められ、投与 26 週には 200 ppm 群の雄にも認められた。この変化に付随して、無機リンの高値が、投与 14 週に 660 ppm 群の雌で、投与 26 週には同群の雄で、投与 52 週には 60 ppm 以上の群の雌でそれぞれ認められた。

総蛋白の高値が、投与 14 週に 200 ppm 群の雌及び 660 ppm 群の雌雄に、投与 26 週に 660 ppm 群の雌に、投与 52 週には 660 ppm 群の雌雄にそれぞれ認められた。660 ppm 群の雌雄では、投与 14 及び 26 週にアルブミンの高値も認められたが、投与 52 週には、同変化は雌のみに認められ、変動も僅かであった。A/G 比の低値が、投与期間を通じて 200 あるいは 660 ppm 群の雌に認められた。投与 26 週に 30、200 及び 660 ppm 群の雄に認められた総蛋白の高値は、用量相関性がなく、いずれの値 (30、200 及び 660 ppm 群でそれぞれ 71、71 及び 72 g/L) も当該試験施設の背景値の範囲 (90 パーセンタイル範囲 ; 69~79 g/L ; n=78) 内であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

これらの血漿蛋白の変化は、検体の肝臓に及ぼす影響により、蛋白代謝が変化した結果によるものと考えられた。したがって、高用量群において検体投与の二次的作用により血漿中のアルブミンが上昇し、それに結合したカルシウムの血漿中濃度も上昇した可能性も考えられる。

血漿甲状腺ホルモン濃度測定では、660 ppm 群の雄で投与 26 及び 52 週にサイロキシンの減少傾向が認められ、同時に甲状腺刺激ホルモンの上昇傾向が認められた。しかし、いずれのホルモン濃度も対照群との差は僅かであり、投与 14 週のサイロキシン濃度以外に統計学的有意差は認められなかった。雌には同様の傾向は認められなかった。投与 26 週に全検体投与群の雄ならびに 200 ppm 以上の群の雌に認められた総トリヨードサイロニンの僅かな高値は、投与 14 及び 52 週には認められていないことから、偶発的な変化と考えられる。

投与 26 週に全検体投与群の雄に血漿グルコースの有意な低値が認められたが、各個体の測定値は、1 例を除き全て当該施設の背景値の範囲 (90 パーセンタイル範囲 ; 5.59~10.49 mmol/L) 内であり、この差は対照群の測定値が若干高かったことによるものと考えられる。

GGT の増加が 26 週に一部の個体で認められた (背景データから 3 U/L を超える値は異常と考えられたが、30 ppm 群の雌 1 匹、200 ppm 群の雄 2 匹、雌 1 匹、及び 660 ppm 群の雄 4 匹、雌 3 匹は 4~6 U/L の値を示していた)。しかし、14 及び 52 週には同様の所見はみられなかったため、26 週の所見は投与に起因するものではないと考えられた。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

その他の測定項目に認められた統計学的に有意な変化は、変動が小さい（投与 14 及び 26 週 200 及び 660 ppm 群雌ならびに投与 26 週 660 ppm 群雄の血漿塩素及びナトリウム）、片性のみが発現（投与 52 週の雄クレアチニン及び雌カリウムの高値）あるいは毒性学的に意義のない変化（200 ppm 以上の群雌雄の ALP 及び AST の低値、総ビリルビンの低値）であり、生物学的な変動の範囲と考えられる。

[慢性毒性試験群]

性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	30	60	200	660	30	60	200
検査時期	14 週							
ALP	93	101	94	85	90	"↓ 74	"↓ 84	"↓ 62
AST	93	96	"↓ 81	"↓ 74	116	87	130	84
T-Bil	100	100	"↓ 50	"↓ 50	100	100	100	"↓ 50
T-Cho	118	115	115	"↑ 130	105	120	"↑ 134	"↑ 121
TG	112	99	104	84	103	68	"↓ 62	"↓ 57
Cl	99	99	98	99	98	99	"↓ 98	"↓ 98
Ca	100	101	102	"↑ 104	97	101	102	"↑ 104
IP	95	98	99	100	92	104	103	"↑ 112
TP	103	98	103	"↑ 108	99	100	"↑ 107	"↑ 113
ALB	100	97	100	"↑ 106	98	100	103	"↑ 108
A/G	92	100	94	94	99	99	93	"↓ 90
T4	111	100	99	"↓ 85	110	88	96	121
検査時期	26 週							
ALP	94	91	88	"↓ 77	87	73	83	"↓ 63
AST	99	100	89	"↓ 79	161	94	93	94
GGT	100	0	200	"↑ 300	[1]	[1]	[0]	[2]
T-Bil	<sup>d</sup> ↓ 100	150	100	100	67	100	67	"↓ 67
GLU	"↓ 87	"↓ 89	"↓ 83	"↓ 79	97	97	90	94
TG	103	77	90	79	81	"↓ 52	"↓ 46	"↓ 48
Na	100	100	100	"↑ 101	99	99	99	100
Cl	99	100	100	"↓ 99	99	99	100	"↓ 98
Ca	102	100	"↑ 103	"↑ 106	99	103	103	"↑ 104
IP	101	101	105	"↑ 109	96	117	108	105
TP	"↑ 106	100	"↑ 106	"↑ 107	99	100	105	"↑ 112
ALB	103	100	103	"↑ 105	96	98	98	107
A/G	94	98	92	95	93	99	"↓ 85	"↓ 87
T3	"↑ 124	"↑ 116	"↑ 122	"↑ 127	99	110	"↑ 124	"↑ 134
T4	109	101	107	89	115	122	126	"↑ 134
検査時期	52 週							
ALP	97	269	88	<sup>s</sup> ↓ 71	85	"↓ 73	"↓ 73	"↓ 54
AST	80	178	<sup>s</sup> ↓ 68	<sup>s</sup> ↓ 70	106	98	86	80

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別	雄				雌			
	30	60	200	660	30	60	200	660
投与量 (ppm)	30	60	200	660	30	60	200	660
検査時期	52 週							
T-Bil	100	100	<sup>w</sup> ↓ 50	<sup>w</sup> ↓ 50	<sup>w</sup> ↓ 50	<sup>w</sup> ↓ 100	<sup>w</sup> ↓ 50	<sup>w</sup> ↓ 50
CRE	97	<sup>d</sup> ↑ 122	106	97	90	115	115	98
TG	138	89	108	103	109	96	<sup>w</sup> ↓ 54	<sup>w</sup> ↓ 66
K	100	98	100	98	100	103	<sup>w</sup> ↑ 115	<sup>w</sup> ↑ 106
Ca	101	100	101	<sup>w</sup> ↑ 103	99	102	102	<sup>w</sup> ↑ 105
IP	99	103	101	99	106	<sup>w</sup> ↑ 119	<sup>w</sup> ↑ 128	<sup>w</sup> ↑ 128
TP	103	100	104	<sup>w</sup> ↑ 104	97	97	100	<sup>w</sup> ↑ 109
ALB	100	100	100	103	98	98	95	<sup>w</sup> ↑ 105
A/G	98	102	95	98	99	100	<sup>w</sup> ↓ 91	<sup>w</sup> ↓ 92
T4	94	95	97	83	125	128	113	119
TSH	146	90	149	156	-	(1.51)	(1.70)	(1.87)

Williams (w)、Shirley (s)、Dunnett (d) あるいは Steel (st) の検定 (↑: P<0.05、↑↑: P<0.01)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値。[ ] : 対照群の値が 0 であったため、実測値 (U/L) で示した。

( ) : 対照群及び 30 ppm 群の値が検出限界以下であったため、実測値 (ng/mL) で示した。

尿検査 ; 投与 14、26 及び 52 週に慢性毒性試験群の各群動物番号の小さい順に雌雄各 10 匹をそれぞれ代謝ケージに収容し、絶食・絶水条件下で個別に一夜尿 (約 16:00~翌 8:30) を採取し、以下の項目について検査した。

外観、尿量、pH、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、胆汁色素、潜血、ウロビリノーゲン及び沈渣 (顕微鏡観察)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

いずれの検査時期においても、尿の外観及び組成に検体投与の影響は認められなかった。

投与 26 週に 660 ppm 群の雄で、尿量の軽度な増加 (有意差なし) に伴う尿比重の極軽度な低下が認められたが、投与 14 及び 52 週には同様の変化がみられていないことから、偶発的变化と考えられた。投与 52 週に全検体投与群の雄で pH の軽度な低値が認められたが、投与量との関連は認められず、個別にも異常値を示した動物も認められなかった。

その他に認められた有意差 (14 週 60 ppm 群雄の比重及び 52 週 30 ppm 群雌の尿量の増加) は、投与量との関連のない変化であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

性別	投与量 (ppm)	雄				雌			
		30	60	200	660	30	60	200	660
14週	比重	100	<sup>d</sup> ↑ 101	100	100	99	99	100	100
26週	比重	100	100	100	<sup>s</sup> ↓ 100	100	100	100	100
52週	pH	<sup>w</sup> ↓ 94	<sup>w</sup> ↓ 92	<sup>w</sup> ↓ 92	<sup>w</sup> ↓ 95	105	110	105	105
	尿量	71	87	115	96	<sup>d</sup> ↑ 172	133	113	126

Williams (w)、Shirley (s) あるいは Dunnett (d) の検定 (↑: P<0.05、↑↑: P<0.01)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

眼科学的検査；投与開始前に、慢性毒性試験群の全動物ならびに投与 52 週に、対照群及び 660 ppm 群の全動物の両眼に散瞳剤（トロピカミド）を滴下して瞳孔拡張後、双眼立体倒像検眼鏡を用いて検査した。

投与 52 週に、対照群及び 660 ppm 群いずれにおいても、検体投与に起因した眼科学的変化は認められなかった。したがって、30、60 及び 200 ppm 群については検査しなかった。

臓器重量；投与終了時の全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、

甲状腺（上皮小体を含む）、精巣、卵巣（卵管を含む）、子宮（頸部を含む）

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

[慢性毒性試験群]

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

660 ppm 群の雌雄で肝臓の湿重量及び対体重比に有意な増加が認められた。200 ppm 群の雌でも肝臓の対体重比に有意な増加が認められた。また、660 ppm 群の雌雄で甲状腺の対体重比に有意な増加が認められ、雄では湿重量も有意に増加した。660 ppm 群の雌で心臓及び腎臓の対体重比の増加が認められた。同群の雄では副腎の湿重量の有意な増加が認められた。なお、200 及び 660 群の雄に精巣上体の湿重量の有意な増加が認められたが、両群の平均値は 30 ppm 群の平均値よりも低かった。したがって、この変化は偶発的であり、毒性学的意義は無いと考えられる。

性別	雄				雌				
投与量 (ppm)	30	60	200	660	30	60	200	660	
最終体重	101	101	99	105	100	105	95	92	
肝臓	湿重量	108	116	107	<sup>w</sup> ↑116	103	109	110	<sup>w</sup> ↑129
	対体重比	106	114	108	<sup>s</sup> ↑109	103	103	<sup>w</sup> ↑116	<sup>w</sup> ↑139
甲状腺+ 上皮小体	湿重量	110	110	113	<sup>w</sup> ↑130	92	108	100	108
	対体重比	108	108	113	<sup>w</sup> ↑123	92	100	102	<sup>w</sup> ↑113
副腎	湿重量	104	110	112	<sup>w</sup> ↑122	96	99	97	96
	対体重比	101	109	112	113	92	90	99	102
心臓	湿重量	101	103	102	106	99	104	101	99
	対体重比	100	102	104	101	98	98	105	<sup>w</sup> ↑109
腎臓	湿重量	102	104	105	109	101	105	99	106
	対体重比	100	103	107	103	100	98	104	<sup>w</sup> ↑115
精巣上体	湿重量	108	103	<sup>w</sup> ↑107	<sup>w</sup> ↑107	—	—	—	—
	対体重比	106	101	107	101	—	—	—	—

Williams (w) あるいは Shirley (s) の検定 (↑: P<0.05, ↑↑: P<0.01)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値。

— : 測定対象外。

[発がん性試験群]

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

660 ppm 群の雌雄及び 200 ppm 群の雌で肝臓の湿重量及び対体重比の増加が認められ、200 ppm 群の雌の湿重量を除き有意差が認められた。660 ppm 群の雌雄及び 200 ppm 群の雄で甲状腺の湿重量及び対体重比の増加が認められ、660 ppm 群の雌の湿重量を除き有意差が認められた。

その他、660 ppm 群雌で脳の湿重量に有意な減少が認められたが、極軽度な変化であることから、検体投与に関連した変化ではないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別	雄			雌			
投与量 (ppm)	60	200	660	60	200	660	
最終体重	106	102	97	90	97	94	
肝臓	湿重量	98	106	<sup>w</sup> ↑115	98	112	<sup>w</sup> ↑121
	対体重比	93	103	<sup>w</sup> ↑119	109	<sup>w</sup> ↑115	<sup>w</sup> ↑133
甲状腺+ 上皮小体	湿重量	102	<sup>w</sup> ↑176	<sup>w</sup> ↑158	93	95	112
	対体重比	94	<sup>w</sup> ↑158	<sup>w</sup> ↑162	103	97	<sup>w</sup> ↑120
脳	湿重量	97	97	98	99	98	<sup>w</sup> ↓97
	対体重比	92	95	101	108	99	104

Williams (w) あるいは Shirley の検定 (↑: P < 0.05, ↑↑: P < 0.01)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

統計学的有意差の認められた病変及び比較的高頻度にみられた病変を表 1 に示す。なお、発がん性試験群では死亡・切迫殺例、最終屠殺例及び全動物における所見の出現傾向が同じであったため、検体投与に起因した肉眼所見は全動物を対象として示した。

[慢性毒性試験群；死亡例]

死亡例は、いずれも造血器腫瘍が認められているが、その発生は雌雄ともに単発性で、検体投与に関連した所見とは考えられなかった。

[慢性毒性試験群；最終屠殺]

200 及び 660 ppm 投与群の雌で、有意差は認められなかったが、副腎表面の暗色域の発生頻度が軽度に増加した。一方、雄では類似した変化は認められなかった。

雄の検体投与群で肝臓の大型化が数例に認められ、60 及び 660 ppm 群では対照群と比較して有意に増加した。しかし、200 ppm 群では同様の傾向が認められず、投与量との関連のない変化であった。同変化は雌の 200 及び 660 ppm 群でもそれぞれ 1 及び 3 例に認められたが、対照群と比較して有意ではなかった。雌の 660 ppm 群で、有意差は認められなかったが、肝臓表面の暗色域の発生頻度が増加傾向を示した。一方、雄の同群では類似した変化は認められず、30 ppm 群で発生頻度が有意に増加したが、投与量との関連は認められなかった。

その他の全ての肉眼所見の発生頻度及び分布は、試験施設において SD 系ラットに共通して認められる肉眼病変と一致していた。

[発がん性試験群；全動物]

雌雄の 660 ppm 群及び雌の 200 ppm 群で、いずれも有意差は認められなかったが、肝臓の大型化の発生頻度が対照群と比較して増加した。雄の 660 ppm 群で、小葉明瞭化及び表面の退色領域の発生頻度が有意に増加した。雌の 660 ppm 群で肝臓表面

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

の暗色域の発生頻度が有意に増加した。一方、雄では類似した変化は認められなかった。

雌雄の 200 あるいは 660 ppm 群で甲状腺の大型化の発生頻度が増加し、雌の 660 ppm 群には有意差が認められた。雄の検体投与群で腫瘍の発生頻度が対照群と比較して増加したが、検体投与の影響と考えられたのは有意差を認めた 660 ppm 群のみであった。雌の全検体投与群でも腫瘍は認められたが、有意差はみられず発生頻度は低かった。

いずれも有意差はみられなかったが、雄の 660 ppm 群で腎臓表面の顆粒状の発生頻度が増加し、雄の 200 及び 660 ppm 群で腎臓の大型化の発生頻度が軽度に増加した。

有意差は認められなかったが、雄の 660 ppm 群で皮膚の嚢胞の発生頻度が増加した。

雌の全検体投与群で、子宮及び／あるいは子宮頸部の肥厚が認められ、60 及び 660 ppm 群では発生頻度が有意に増加した。しかし、発生頻度に投与量との関連は認められず、これらの変化に関連した組織学的変化も認められなかった。さらに、全検体投与群の子宮及び子宮頸部の肥厚の発生頻度（子宮 4.6～6.2%；頸部 1.5～10.8%）は、当該試験施設の SD 系ラットの対照群背景データの範囲（子宮 3.1～23.1%；頸部 3.1～33.8%）内であったことから、偶発的な変化であり、検体投与に関連しないと考えられる。

雌の 660 ppm 群で、下垂体の腫瘍の発生頻度が僅かに減少した。この変化は、有害な所見ではなく、偶発的であり、検体投与の影響とは無関係であった。

その他、200 ppm 群の雄で脾臓の腫瘍及び頸部リンパ節の大型化ならびに同群の雌に副腎及び腸間膜リンパ節の暗色化の各発生頻度の有意な増加が認められた。

これらの変化は片性のみ認められていること及び発生頻度に明らかな投与量との関連が認められないことから、偶発的であり、検体投与に関連しないと考えられる。

その他の全ての肉眼所見の発生頻度及び分布は、試験施設において SD 系ラットに共通して認められる肉眼病変と一致していた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 1-1> 肉眼的病理検査：慢性毒性試験群

性 別		雄					雌				
検査時期 (週)		死亡									
投与量 (ppm)		0	30	60	200	660	0	30	60	200	660
該当臓器 不明	所見/検査動物数	—	1	—	—	—	—	—	—	1	1
	造血器腫瘍	—	1	—	—	—	—	—	—	1	1

検査時期 (週)		最終屠殺 (52 週)									
副腎	所見/検査動物数	20	19	20	20	20	20	20	20	19	19
	暗色領域	0	0	1	3	1	5	6	6	9	10
肝臓	所見/検査動物数	20	19	20	20	20	20	20	20	19	19
	大型化	0	2	16	2	15	0	0	0	1	3
	暗色領域	0	14	2	1	1	2	2	3	2	5

Fisherの直接確率検定 (片側,  $\uparrow$ :  $P < 0.05$ ) — : 該当せず。

<表 1-2> 肉眼的病理検査：発がん性試験群

性 別		雄				雌			
検査時期 (週)		全 動 物							
投与量 (ppm)		0	60	200	660	0	60	200	660
肝臓	所見/検査動物数	65	65	65	65	65	65	65	65
	大型化	7	10	9	15	2	2	5	5
	小葉明瞭化	2	2	1	$\uparrow$ 12	8	9	12	15
	退色領域	8	9	12	$\uparrow$ 19	7	11	10	10
	暗色領域	32	36	27	31	31	29	37	$\uparrow$ 43
甲状腺	所見/検査動物数	65	65	65	65	65	65	65	65
	大型化	3	5	6	7	0	0	1	15
	腫瘍	1	2	3	$\uparrow$ 7	0	1	3	2
腎臓	所見/検査動物数	65	65	65	65	65	65	65	65
	顆粒状	3	4	3	8	1	0	1	1
	大型化	5	1	8	8	1	0	2	0
皮膚	所見/検査動物数	65	65	65	65	65	65	65	65
	嚢胞	6	8	9	12	1	1	0	0
子宮	所見/検査動物数	—	—	—	—	65	65	65	65
	頸部肥厚	—	—	—	—	0	$\uparrow$ 7	1	16
	肥厚	—	—	—	—	0	4	3	4
下垂体	所見/検査動物数	65	65	65	65	65	65	65	65
	腫瘍	24	18	22	22	39	41	36	28
脾臓	所見/検査動物数	65	65	65	65	65	65	65	65
	腫瘍	6	8	$\uparrow$ 15	3	5	8	0	4
頸部 リンパ節	所見/検査動物数	65	65	65	65	65	65	65	65
	大型化	1	4	$\uparrow$ 7	2	1	3	5	1
副腎	所見/検査動物数	65	65	65	65	65	65	65	65
	暗色化	1	1	2	2	3	5	$\uparrow$ 11	5
腸間膜 リンパ節	所見/検査動物数	65	65	65	65	65	65	65	65
	暗色化	0	1	0	2	0	1	15	0

Fisherの直接確率検定 (片側,  $\uparrow$ :  $P < 0.05$ ,  $\uparrow$ :  $P < 0.01$ ) — : 該当せず。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

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（ヘマトキシリン・エオジン染色）を作製し、鏡検した。なお、対照群、最高用量群及び途中死亡例ならびに切迫屠殺例は下記の全臓器を観察した。慢性毒性試験群では、中間 3 用量群の全最終屠殺例の肝臓、甲状腺、下垂体及び副腎についても鏡検した。

発がん性試験群では、中間 2 用量群の全最終屠殺例の腎臓、肝臓、甲状腺、下垂体及び副腎についても観察した。

脳（大脳、小脳及び中脳）、下垂体、眼球、涙腺、ハーダー腺、視神経、唾液腺（顎下、舌下）、顎下リンパ節、甲状腺／上皮小体、胸骨（骨髄を含む）、腋窩リンパ節、胸腺、鼻（鼻甲介）、気管、肺（気管支を含む）、咽頭、喉頭、心臓、大動脈（胸部）、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、副腎、精巢、精巢上部、前立腺、精囊（凝固腺を含む）、卵巣、子宮（頸部を含む）、膈、卵管、皮膚、食道、胃、十二指腸、膵臓、空腸、回腸、盲腸、結腸、腸間膜リンパ節、パイエル板、直腸、乳腺、坐骨神経、骨格筋、大腿骨（骨髄を含む）と関節、脊髄（頸部、胸部、腰部）及び肉眼病変

#### [非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表 2 に示す。

#### [慢性毒性試験群；死亡・切迫屠殺]

雌雄いずれも特筆すべき非腫瘍性病変はなかった。

#### [慢性毒性試験群；最終屠殺例]

肝臓：200 及び 660 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性の肝細胞肥大の発生頻度が増加した。この変化は対照群と比較して有意差はなかったが、高用量の検体投与に起因した肝薬物代謝酵素の誘導に基づく適応性変化と考えられた。なお、60 ppm 投与群の雄のみに胆管過形成及び／あるいは胆管拡張の発生頻度の有意な増加、200 ppm 投与群の雌のみに明細胞性細胞巢の発生頻度の有意な増加が認められた。これらの変化は片性のみ認められていること及び発生頻度に明らかな投与量との関連が認められないことから、偶発的であり、検体投与に関連しないと考えられる。

甲状腺：検体投与の影響として、200 及び 660 ppm 投与群の雌雄で濾胞細胞肥大の発生頻度が増加し、雌の 660 ppm 投与群では有意差が認められた。この変化は肝代謝酵素の誘導に伴う二次的な変化と考えられた。なお、60 ppm 投与群の雄の発生頻度（1/20 例；5%）は当該試験施設の背景データの範囲（0～5%）内であった。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

[発がん性試験群；全動物]

肝臓：検体投与の影響として 200 ppm 投与群の雄及び 660 ppm 投与群の雌雄で好酸性細胞巢の発生頻度の増加、660 ppm 投与群の雄で明細胞性細胞巢及び好塩基性細胞巢の発生頻度の増加ならびに 200 ppm 投与群の雌及び 660 ppm 投与群の雌雄で嚢胞状変性の発生頻度の増加が認められた。全検体投与群の雌において、有意差はないが胆管過形成及び／あるいは胆管拡張の発生頻度の増加が認められ、検体あるいはその代謝物の胆汁中への持続的な排泄に基づく変化と考えられる。

60 ppm 以上の投与群の雄及び 200 ppm 以上の投与群の雌において、有意な小葉周辺性肝細胞空胞化がみられたが、雄についてはすべての投与群で当該試験施設の対照群背景値 (0~38.5%) 内の発現率であった。雌については 660 ppm 投与群を除き、当該試験施設の対照群背景値 (0~47.7%) 内の発現率であった。60 ppm 及び 200 ppm 投与群の雄にみられた有意差は、当該試験施設の対照群背景値 (0~38.5%) 内であること、グレードの変化が明確な投与量相関を伴っていないことから、毒性影響とは考えなかった。検体投与の影響としては、200 ppm 投与群の雌及び 660 ppm 投与群の雌雄と考えられ、空胞の内容物はオイルレッド O 染色で脂肪であることが確認された。トリグリセリド／脂肪酸回路に対する何らかの干渉あるいはその他の脂質代謝の変化が、肝細胞内への脂肪の蓄積を生じさせることから、この空胞化は検体投与に対する毒性反応であると考えられる。慢性毒性試験群ではトリグリセリドサイクルの障害に起因すると考えられる所見 (200 ppm 投与群の雌及び 660 ppm 投与群の雌雄における血漿総コレステロール濃度の増加 (14 週のみ) 並びに雌におけるトリグリセリド濃度の減少) があったが、投与 52 週後には肝細胞空胞化はみられていなかった。

660 ppm 投与群の雄で小葉中心性の肝細胞肥大の発生頻度が増加した。この変化は、高用量の検体投与に起因した肝薬物代謝酵素の誘導に基づく適応性変化と考えられる。

腎臓：検体投与の影響として、660 ppm 投与群の雌に慢性進行性腎症の発生頻度の増加が、雄に程度の増強 (中等度以上の発現例数；対照群の 7/32 例に対し、660 ppm 群では 12/36 例) が認められた。この変化は、雌より雄において加齢性変化として顕著に認められることから、本試験では検体投与により悪化したと考えられた。660 ppm 投与群の雌に認められた皮質尿細管色素沈着は、シュモール染色によりリポフスチンの沈着であることが判明し、検体あるいはその代謝物の腎臓における持続的な排泄に対する慢性的な反応である可能性が考えられる。

皮膚：660 ppm 投与群の雄に角化嚢胞の発生頻度の有意な増加が認められた。この変化の 60、200 あるいは 660 ppm 群での発生頻度は、それぞれ 9.4、14.0 及び 15.6% であり、当該試験施設の SD 系ラットの対照群背景データの範囲 (1.5~7.8%) を上回ったが、その毒性学的意義は不明であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

肺： 200 及び 660 ppm 投与群雄に肺胞内マクロファージ集簇の発生頻度の増加が、全検体投与群雄及び 660 ppm 群雌にコレステリン肉芽腫の増加が認められた。これらの変化の程度はほとんどが極軽度であり、その分布は各検査時期において一貫性のあるパターンを示さなかったことから、偶発的变化と考えられる。

胸腺： 660 ppm 投与群の雌に上皮過形成の発生頻度の有意な増加が認められた。この変化は加齢に伴う胸腺の退縮に付随した正常な所見であることから、検体投与の影響ではないと考えられる。

下垂体： 660 ppm 投与群の雌に前葉過形成の発生頻度の有意な増加が認められた。この変化は同群における下垂体腺腫の発生頻度の減少に伴う変化と考えられ、検体投与の影響ではないと考えられる。

その他、副腎、甲状腺、胃及び精巣上体に認められた非腫瘍性所見は、投与群と対照群の間で生物学的に同等の発生頻度でみられたか、または明らかな投与量との関連がないため、偶発性の変化と考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 2-1> 病理組織学的検査：慢性毒性試験群 [非腫瘍性病変]

性別		雄					雌				
検査時期 (週)		死亡									
投与量 (ppm)		0	30	60	200	660	0	30	60	200	660
臓器	所見/検査対象動物数	-	1	-	-	-	-	-	-	1	1
腎臓	腎盂上皮過形成	-	0/1	-	-	-	-	-	-	0/1	1/1
肝臓	肝細胞空胞化、小葉周辺性	-	0/1	-	-	-	-	-	-	0/1	1/1
顎下リンパ節	死戦期うっ血	-	0/1	-	-	-	-	-	-	1/1	0/1
検査時期 (週)		最終屠殺 (52 週)									
臓器	所見/検査対象動物数	20	19	20	20	20	20	20	20	19	19
肝臓	肝細胞肥大、小葉中心性	1/20	0/19	1/20	3/20	4/20	1/20	2/20	0/20	5/19	5/19
	明細胞性細胞巢	5/20	4/19	2/20	4/20	2/20	0/20	0/20	0/20	14/19	0/19
	胆管過形成/拡張	1/20	1/19	16/20	5/20	0/20	3/20	1/20	0/20	2/19	2/19
甲状腺	濾胞細胞肥大	0/20	0/19	1/20	2/20	3/20	0/20	0/20	0/20	2/19	11/19

Fisherの直接確率検定 (片側, †: P<0.05, ††: P<0.01)

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す - : 該当せず。

<表 2-2> 病理組織学的検査：発がん性試験群 [非腫瘍性病変] 死亡・切迫屠殺動物

性別		雄				雌			
検査時期 (週)		死亡・切迫殺							
投与量 (ppm)		0	60	200	660	0	60	200	660
臓器	所見/検査対象動物数	47	49	46	43	39	38	39	37
肝臓	好塩基性細胞巢	1/47	0/49	2/45	2/43	1/39	2/38	2/39	18/37
	肝細胞空胞化、小葉周辺性	4/47	10/49	11/45	11/43	10/39	10/38	11/39	11/37
	明細胞性細胞巢	6/47	6/49	7/45	7/43	4/39	4/38	9/39	6/37
	好塩基性細胞巢	2/47	2/49	4/45	7/43	8/39	12/38	9/39	9/37
	嚢胞状変性	12/47	11/49	10/45	11/43	1/39	0/38	4/39	3/37
	胆管過形成/拡張	9/47	11/49	9/45	12/43	4/39	8/38	7/39	4/37
	肝細胞肥大、小葉中心性	2/47	0/49	1/45	4/43	1/39	0/38	1/39	1/37
	肝細胞空胞化、限局性	3/47	3/49	5/45	2/43	5/39	5/38	5/39	5/37
腎臓	慢性進行性腎症	19/47	23/49	18/46	20/42	2/39	7/38	4/39	19/37
	皮質尿管色素沈着	1/47	1/49	0/46	0/42	2/39	6/38	2/39	3/37
	鉍質沈着、皮髄部	0/47	0/49	0/46	0/42	0/39	4/38	15/39	1/37
	鉍質沈着、乳頭部/腎盂上皮	0/47	1/49	1/46	1/42	22/39	15/38	18/39	17/37
副腎	皮質空胞化	17/47	10/49	23/46	19/43	7/39	3/38	4/39	4/37
皮膚	角化嚢胞	0/47	4/48	15/46	15/42	1/39	0/38	0/39	0/37
肺及び細気管支	肺胞内マクロファージ集簇	5/47	9/49	11/46	10/43	2/39	2/38	4/39	6/37
	コレステリン肉芽腫	1/47	5/49	3/46	16/43	0/39	0/38	1/39	4/37
胸腺	上皮過形成	0/46	1/48	0/46	0/43	1/39	1/37	2/39	4/37
下垂体	前葉過形成、限局性	2/45	2/47	1/45	2/43	0/39	1/38	2/38	15/37
甲状腺	C-細胞過形成、限局性	0/46	15/47	2/46	2/42	5/39	2/38	2/39	4/36
胃	上皮過形成 - 非腺胃部	4/47	5/47	6/46	7/43	2/39	19/38	2/39	5/37
精巣上体	管内変性精細胞残屑	1/46	2/49	17/46	16/43	-	-	-	-

Fisherの直接確率検定 (片側, †: P<0.05, ††: P<0.01)

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す - : 該当せず。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 2-3> 病理組織学的検査：発がん性試験群 [非腫瘍性病変] 最終屠殺動物

性 別		雄				雌			
検査時期 (週)		最終屠殺 (103/104 週)							
投与量 (ppm)		0	60	200	660	0	60	200	660
臓器	所見/検査対象動物数	18	16	19	22	26	27	26	28
肝臓	好酸性細胞巣	1/18	1/16	3/19	3/22	3/26	3/27	2/26	7/28
	肝細胞空胞化、小葉周辺性	0/18	1/16	2/19	16/22	2/26	3/27	6/26	↑14/28
	明細胞性細胞巣	7/18	7/16	5/19	13/22	7/26	4/27	10/26	7/28
	好塩基性細胞巣	1/18	1/16	5/19	5/22	8/26	11/27	↑18/26	9/28
	嚢胞状変性	4/18	5/16	6/19	↑16/22	2/26	1/27	3/26	4/28
	胆管過形成/拡張	6/18	2/16	4/19	3/22	5/26	5/27	6/26	10/28
	肝細胞肥大、小葉中心性	0/18	2/16	2/19	↑8/22	0/26	0/27	0/26	0/28
	肝細胞空胞化、限局性	1/18	1/16	17/19	5/22	3/26	4/27	7/26	3/28
腎臓	慢性進行性腎症	13/18	6/16	11/19	16/22	4/26	5/27	6/26	↑14/28
	皮質尿細管色素沈着	0/18	0/16	0/19	0/22	1/26	2/27	1/26	↑7/28
	鉍質沈着、皮髓部	0/18	0/16	0/19	1/22	1/26	3/27	0/26	2/28
	鉍質沈着、乳頭部/腎盂上皮	0/18	1/16	1/19	0/22	12/26	14/27	↑20/26	11/28
副腎	皮質空胞化	3/18	3/16	↑10/19	9/22	3/26	1/27	5/26	2/28
皮膚	角化嚢胞	1/18	1/5	3/11	5/22	0/26	2/6	0/3	1/28
肺及び細気管支	肺胞内マクロファージ集簇	5/18	1/10	3/13	6/22	7/26	0/14	4/12	2/28
	コレステリン肉芽腫	1/18	1/10	1/13	0/22	0/26	0/14	0/12	2/28
胸腺	上皮過形成	0/18	0/0	0/0	1/22	5/26	0/0	0/1	8/28
下垂体	前葉過形成、限局性	0/18	1/16	4/19	3/22	3/26	1/27	2/26	6/28
甲状腺	C-細胞過形成、限局性	5/18	1/16	0/19	4/22	2/26	1/27	3/26	3/28
胃	上皮過形成 - 非腺胃部	0/18	0/3	2/4	0/22	3/26	0/3	1/2	1/28
精巣上体	管内変性精細胞残屑	2/18	0/1	0/0	3/22	-	-	-	-

Fisherの直接確率検定 (片側, ↑: P<0.05, ↓: P<0.01)

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す - : 該当せず。

<表 2-4> 病理組織学的検査：発がん性試験群 [非腫瘍性病変] 全動物

性 別		雄				雌			
検査時期 (週)		全動物							
投与量 (ppm)		0	60	200	660	0	60	200	660
臓器	所見/検査対象動物数	65	65	65	65	65	65	65	65
肝臓	好酸性細胞巣	2/65	1/65	5/64	5/65	4/65	5/65	4/65	↑15/65
	肝細胞空胞化、小葉周辺性	4/65	↑11/65	↑13/64	↑24/65	12/65	13/65	↑24/65	↑35/65
	明細胞性細胞巣	13/65	13/65	12/64	20/65	11/65	8/65	19/65	13/65
	好塩基性細胞巣	3/65	3/65	9/64	↑12/65	16/65	23/65	↑27/65	18/65
	嚢胞状変性	16/65	16/65	16/64	↑27/65	3/65	1/65	7/65	7/65
	胆管過形成/拡張	15/65	13/65	13/64	15/65	9/65	13/65	13/65	14/65
	肝細胞肥大、小葉中心性	2/65	2/65	3/64	↑12/65	1/65	0/65	1/65	1/65
	肝細胞空胞化、限局性	4/65	4/65	↑12/64	7/65	8/65	9/65	12/65	8/65
腎臓	慢性進行性腎症	32/65	29/65	29/65	36/64	6/65	12/65	10/65	↑23/65
	皮質尿細管色素沈着	1/65	1/65	0/65	0/64	3/65	8/65	3/65	↑10/65
	鉍質沈着、皮髓部	0/65	0/65	0/65	1/64	1/65	↑7/65	5/65	3/65
	鉍質沈着、乳頭部/腎盂上皮	0/65	2/65	2/65	1/64	34/65	29/65	38/65	28/65
副腎	皮質空胞化	20/65	13/65	↑33/65	28/65	10/65	4/65	9/65	6/65
皮膚	角化嚢胞	1/65	5/53	8/57	↑10/64	1/65	2/44	0/42	1/65
肺及び細気管支	肺胞内マクロファージ集簇	10/65	10/59	17/59	16/65	9/65	2/52	8/51	8/65
	コレステリン肉芽腫	2/65	6/59	4/59	6/65	0/65	0/52	1/51	↑6/65
胸腺	上皮過形成	0/64	1/48	0/46	1/65	6/65	1/37	2/40	12/65
下垂体	前葉過形成、限局性	2/63	3/63	5/64	5/65	3/65	2/65	4/64	↑11/65
甲状腺	C-細胞過形成、限局性	5/64	6/63	2/65	6/64	7/65	3/65	5/65	7/64
胃	上皮過形成 - 非腺胃部	4/65	5/50	8/50	7/65	5/65	9/41	3/41	6/65
精巣上体	管内変性精細胞残屑	3/64	2/50	7/46	9/65	-	-	-	-

Fisherの直接確率検定 (片側, ↑: P<0.05, ↓: P<0.01)

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す - : 該当せず。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表3に示す。

[慢性毒性試験群；死亡・切迫屠殺]

(申請者註) 死亡例は、いずれも造血器腫瘍が認められているが、その発生は雌雄ともに単発性で、検体投与に関連した所見とは考えられなかった。

[慢性毒性試験群；最終屠殺例]

下垂体：200 ppm 投与群の雄で良性の腺腫の発生頻度が有意に増加した。この変化は、発生頻度に明らかな投与量との関連が認められないことから、偶発的であり、検体投与に関連しないと考えられる。

その他、乳腺の線維腺腫（良性）、子宮内膜間質ポリープ（良性）及び皮膚の角化棘細胞腫（良性）等の腫瘍が少数例に認められたが、これら腫瘍の検体投与群における発生頻度及び分布に検体投与との関連はないと考えられる。

[発がん性試験群；全動物]

甲状腺：検体投与の影響と考えられる腫瘍性病変を次表にまとめた。660 ppm 投与群の雌雄で良性の濾胞細胞腺腫の発生頻度が有意に増加し、投与量に関連する傾向が認められた。当該群の発生頻度（雌雄とも 15.6%）は当該試験施設の同系統ラットの対照群背景値（雄：0~4.6%、雌：0~3.1%）を上回ったが、その他の群の発生頻度（3.1~4.8%）は対照群背景値と同等であった。200 及び 660 ppm 投与群の雄に認められた濾胞細胞癌の発生頻度（3.1%及び 1.6%）は対照群背景値の範囲（0~3.2%）内であった。雄の濾胞細胞腫瘍総数を対照群と比較した結果、660 ppm 投与群で発生頻度が有意に増加し、投与量とも関連する傾向が認められた。また、同群の総濾胞細胞腫瘍の発生頻度（15.6%）は当該試験施設の対照群背景値（0~6.3%）を上回った。

濾胞細胞腺腫の発生頻度の増加は、慢性毒性試験群（52 週投与）の 660 ppm 投与群の雌雄に認められた濾胞細胞肥大が腫瘍化したものと考えられる。この変化は、肝代謝酵素が誘導されたげっ歯類においてしばしば観察される、肝臓におけるサイロキシン（T4）の脱ヨウ素反応によるトリヨードサイロニン（T3）への転換の亢進によるものと考えられる。その結果として、視床下部及び下垂体前葉による甲状腺代謝のフィードバックコントロールが影響を受ける。本試験の慢性毒性試験群の雄において認められた T4 の低値傾向及び TSH の高値傾向は、上記の悪影響を示唆していると考えられるが、対照群との差は僅かであった。しかし、これらの甲状腺に認められた変化は、ヒトの T4 結合蛋白とげっ歯類のそれとの種類及び親和性の相違、サイロキシン半減期及び血清 TSH 濃度の相違、げっ歯類における高い甲状腺ホルモン排泄能ならびにげっ歯類の甲状腺の方がホルモン不均衡の影響をより受けやすいこと等から、ヒトでは毒性学的に重要ではないと考えられる（資料 No. 毒 A20 参照）。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別		雄				雌			
検査時期 (週)		全動物							
投与量 (ppm)		0	60	200	660	0	60	200	660
臓器	所見/検査対象動物数	64	63	65	64	65	65	65	64
甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)	2/64	3/63	2/65	p↑, f↑ 10/64	2/65	2/65	0/65	p↑, f↑ 10/64
	濾胞細胞癌 (M)	0/64	0/63	2/65	1/64	0/65	0/65	0/65	0/64
	濾胞細胞腫瘍総数	2/64	3/63	3/65	p↑, f↑ 10/64	—	—	—	—

$\chi^2$ -対比較検定 (p) 及び  $\chi^2$ -傾向検定 (f) (片側, f: P < 0.05, p: P < 0.01)

表中の分数は病変発生数/検査動物数を、(B) は良性腫瘍、(M) は悪性腫瘍を示す。 — : 該当せず。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

副腎：検体投与群で増加の認められた腫瘍性病変を以下の表にまとめた。全検体投与群の雌雄で良性の褐色細胞腫の発生頻度が増加した。しかし、統計学的有意差はいずれの投与群にも認められず、60 及び 200 ppm 投与群の雄並びに全検体投与群の雌の発生頻度（雄：各 20.0%、雌：各 4.6%）はいずれも当該施設の対照群背景値の範囲（雄：3.1~20.0%、雌：0~16.9%）内であった。660 ppm 投与群の雄の発生頻度（24.6%）は背景値を僅かに上回った。しかし、全検体投与群の雄の髓質過形成の発生頻度（24.6~27.7%）は当該施設の対照群背景値の範囲（1.6~29.2%）内であった。したがって、副腎髓質における全ての増殖性病変を考慮した場合、この変化は検体投与の影響ではないと考えられる。60 及び 200 ppm 投与群の雌の悪性褐色細胞腫の発生頻度（1.5 及び 3.1%）はいずれも当該施設の対照群背景値の範囲（0~3.1%）内であった。60 ppm 投与群の雌の総褐色細胞腫の発生頻度（7.7%）は対照群より有意に高かったが、投与量との関連のない変化であり、副腎髓質における全ての増殖性病変を考慮した場合、検体投与の影響とは考えられなかった。

性 別		雄				雌			
検査時期 (週)		全動物							
投与量 (ppm)		0	60	200	660	0	60	200	660
臓器	所見/検査対象動物数	65	65	65	65	65	65	65	65
副腎	褐色細胞腫 (B)	7/65	13/65	13/65	16/65	0/65	3/65	3/65	3/65
	悪性褐色細胞腫 (M)	0/65	0/65	0/65	0/65	0/65	2/65	1/65	0/65
	褐色細胞腫総数	7/65	13/65	13/65	16/65	0/65	<sup>p</sup> ↑ 5/65	4/65	3/65
	髓質過形成	19/65	18/65	17/65	15/65	7/65	14/65	8/65	5/65

$\chi^2$ -対比較検定 (p) 及び  $\chi^2$ 傾向検定 (U) (片側,  $\uparrow$ : P < 0.05)

表中の分数は病変発生数/検査動物数を、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す。

乳腺組織： 660 ppm 投与群の雌で良性の乳腺線維腺腫の発生頻度の軽度な増加が認められた。当該群の発生頻度（66.2%）は、当該施設の対照群背景値の範囲（32.3~57.8%）を上回った。当該変化は、乳腺腺癌の発生率の減少を伴っていた。660 ppm 投与群の雌では、総乳腺腫瘍の発生頻度（70.8%）も、当該施設の対照群背景値の範囲（44.6~68.8%）を上回った。しかし、いずれの検体投与群においても、対照群と比較して有意な差は認められなかった。したがって、これらの変化は検体投与の影響ではないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別		雄				雌			
検査時期 (週)		全動物							
投与量 (ppm)		0	60	200	660	0	60	200	660
臓器	所見/検査動物数	63	46	48	64	65	59	60	65
乳腺	乳腺腺腫 (B)	—	—	—	—	1/65	0/59	1/60	1/65
	乳腺線維腺腫 (B)	—	—	—	—	36/65	38/59	38/60	43/65
	乳腺腺癌 (M)	—	—	—	—	19/65	9/59	9/60	8/65
	乳腺腫瘍総数	—	—	—	—	42/65	42/59	40/60	46/65

$\chi^2$ 一対比較検定及び $\chi^2$ 傾向検定 (片側、 $P < 0.05$ )

表中の分数は病変発生数/検査動物数を、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す。—:該当せず。

造血器腫瘍: 200 ppm 投与群の雄 4 例及び雌 3 例に骨髄性白血病が認められ、その発生頻度 (雄: 6.2%、雌: 4.6%) はいずれも当該施設の対照群背景値 (雄: 0~3.1%、雌: 0%) を上回った。しかし、この変化は 660 ppm 投与群雌雄には認められず、有意差もないことから、検体投与の影響では無いと考えられる。

下垂体: 660 ppm 投与群の雌に前葉腺腫の発生頻度の減少が認められた。この変化は同群における下垂体の腫瘍の発生頻度の減少に伴う変化と考えられ、検体投与の影響ではないと考えられる。

腫瘍発生数及び担腫瘍動物数のまとめを以下の表に示す。腫瘍総数の軽度な増加が雄の 200 ppm 投与群 (対照群 93 に対し、127) にみられたが、660 ppm 投与群に増加は認められず、投与量との関連はなかった。同群では悪性腫瘍の総数も増加した (対照群 14 に対し、26) が、660 ppm 投与群に増加は認められず、投与量との関連はなかった。良性腫瘍数は雄の 200 及び 660 ppm 投与群で軽度に増加した (対照群 79 に対し、それぞれ 101 及び 102) が、雌では対照群とほぼ同等であった。加えて、担腫瘍動物数には雌雄とも群間に差は認められなかった。

#### 腫瘍発生数及び担腫瘍動物数

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	60	200	660	0	60	200	660	
合計	検査動物数	65	65	65	65	65	65	65	65	
	腫瘍数	良性	79	91	101	102	119	123	106	131
		悪性	14	20	26	14	25	21	22	15
	腫瘍総数	93	111	127	116	144	144	128	146	
	担腫瘍動物数	良性	50	48	51	57	62	61	54	59
		悪性	14	19	22	13	21	19	21	13
	担腫瘍動物総数	54	57	58	57	63	63	61	60	

Fisher の直接確率検定 (片側、 $P < 0.05$ ) を申請者で実施した。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

#### [慢性毒性試験群]

以上の結果から、本検体の SD 系ラットに対する飼料混入投与による 52 週間反復経口投与毒性試験における影響として、200 ppm 投与群以上の雌雄では、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大及び甲状腺の濾胞細胞肥大が認められた。660 ppm 投与群の雌雄では、総コレステロール (14 週のみ)、血漿カルシウム、無機リン、総蛋白及びアルブミンの増加、肝臓及び甲状腺重量の増加が認められた。加えて 660 ppm 投与群の雄では、総サイロキシンの低下傾向及び甲状腺刺激ホルモンの増加傾向が、同群の雌では、体重増加抑制傾向、トリグリセリドの減少、A/G 比の減少、心臓及び腎臓重量の増加 (対体重比のみ) が認められた。200 ppm 投与群の雄では、血漿カルシウムのわずかな増加 (26 週のみ) が、同群の雌では、総コレステロール (14 週のみ)、トリグリセリドの減少、無機リンの増加、総蛋白の増加 (14 週のみ)、A/G 比の減少、肝臓重量の増加 (対体重比のみ) が認められた。60 ppm 投与群には毒性学的に意義のある変化は何ら認められなかった。従って、慢性毒性試験群における無毒性量 (NOAEL) は、雌雄ともに 60 ppm (雄 : 2.84 mg/kg/day、雌 : 3.48 mg/kg/day) と判断される。

#### [発がん性試験群]

本検体の SD 系ラットに対する飼料混入投与による 103/104 週間反復発がん性試験における影響として、雌に体重増加量の抑制がみられ、標的臓器は肝臓、甲状腺及び腎臓であった。660 ppm 投与群の雌雄では、肝臓重量の増加、大型化、好酸性細胞巣、嚢胞状変性及び小葉周辺性肝細胞空胞化、甲状腺重量の増加、大型化及び濾胞細胞腺腫、腎臓の慢性進行性腎症が認められた。加えて、660 ppm 投与群の雄では、肝臓の小葉明瞭化、退色領域、明細胞性細胞巣、好塩基性細胞巣及び小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺腫瘍、腎臓の大型化及び顆粒状が、同群の雌では、体重増加抑制、肝臓の暗色領域及び腎臓の皮質尿細管色素沈着が認められた。200 ppm 投与群の雄では、甲状腺重量の増加及び大型化、腎臓の大型化及び肝臓の好酸性細胞巣が、同群の雌では、肝臓重量の増加 (対体重比のみ)、大型化、嚢胞性変性及び小葉周辺性肝細胞空胞化が認められた。検体投与による腫瘍性病変として、660 ppm 投与群の雌雄に甲状腺濾胞細胞腺腫の発生頻度が増加した。この変化は、肝薬物代謝酵素誘導により甲状腺の正常なホルモンフィードバックコントロールが影響を受けた結果と考えられる。

本検体の催腫瘍性に関する無影響量 (NOEL) は、雌雄ともに 200 ppm (雄 : 7.82 mg/kg/day、雌 : 10.16 mg/kg/day) と判断した。また、本試験の無毒性量 (NOAEL) は雌雄とも 60 ppm (雄 : 2.34 mg/kg/day、雌 : 3.01 mg/kg/day) と判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 3-1> 病理組織学的検査：慢性毒性試験群 [腫瘍性病変]

性 別		雄					雌				
検査時期 (週)		死亡									
投与量 (ppm)		0	30	60	200	660	0	30	60	200	660
臓器	所見/検査対象動物数	-	1	-	-	-	-	-	-	1	1
不明	造血器腫瘍	-	1/1	-	-	-	-	-	-	1/1	1/1
検査時期 (週)		最終屠殺 (52 週)									
臓器	所見/検査対象動物数	20	19	20	20	20	20	20	20	19	19
下垂体	腺腫、前葉 (B)	1/20	3/19	2/20	16/20	4/20	2/20	2/20	0/20	3/19	2/19
乳腺	線維腺腫 (B)	0/20	0/0	0/0	0/0	0/20	3/20	0/3	2/3	0/3	2/19
	腺癌 (M)	0/20	0/0	0/0	0/0	0/20	0/20	1/3	0/3	1/3	1/19
子宮	内膜ポリープ (B)	-	-	-	-	-	0/20	1/4	2/3	0/0	1/19
皮膚	線維腫 (B)	0/20	0/2	1/3	1/3	0/20	0/20	0/2	0/1	0/1	0/19
	角化棘細胞腫 (B)	0/20	2/2	1/3	1/3	0/20	0/20	0/2	0/1	1/1	0/19
	脂肪腫 (B)	1/20	0/2	0/3	0/3	0/20	0/20	0/2	0/1	0/1	0/19
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0/20	0/2	0/3	0/3	1/20	0/20	0/2	0/1	0/1	0/19
膵臓	腺房細胞腺腫 (B)	0/20	0/1	1/1	0/0	0/20	0/20	0/0	0/0	0/0	0/19
肝臓	肝細胞腺腫 (B)	0/20	1/19	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/19	0/19
	肝細胞腺癌 (M)	0/20	0/19	1/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/19	0/19
甲状腺	C-細胞腺腫 (B)	1/20	0/19	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/19	0/19
	濾胞細胞腺腫 (B)	0/20	0/19	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20	0/19	0/19
副腎	皮質腺腫 (B)	1/20	0/19	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/19	1/19
	褐色細胞腫 (B)	0/20	0/19	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20	0/19	0/19
頭部	扁平上皮癌 (M)	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
造血器腫瘍	悪性リンパ腫 (M)	0/20	0/19	1/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/19	0/19
包皮腺	腺腫 (B)	0/0	0/1	1/2	0/3	0/1	-	-	-	-	-
胸部	中皮腫 (M)	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

Fisherの直接確率検定 (片側,  $\uparrow$ :  $P < 0.05$ )

表中の分数は病変発生数/検査動物数を、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す。 - : 該当せず。

<表 3-2> 病理組織学的検査：発がん性試験群 [腫瘍性病変] 死亡・切迫屠殺動物

性 別		雄				雌			
検査時期 (週)		死亡・切迫屠殺							
投与量 (ppm)		0	60	200	660	0	60	200	660
臓器	所見/検査対象動物数	47	49	46	43	39	38	39	37
甲状腺	C-細胞腺腫 (B)	2/46	3/47	2/46	0/42	5/39	3/38	0/39	5/36
	濾胞細胞腺腫 (B)	1/46	1/47	0/46	6/42	0/39	2/38	0/39	2/36
	C-細胞癌 (M)	0/46	1/47	0/46	0/42	0/39	0/38	1/39	0/36
	濾胞細胞癌 (M)	0/46	0/47	1/46	1/42	0/39	0/38	0/39	0/36
副腎	皮質腺腫 (B)	0/47	0/49	0/46	1/43	2/39	1/38	1/39	0/37
	褐色細胞腫 (B)	2/47	9/49	7/46	8/43	0/39	2/38	3/39	0/37
	悪性褐色細胞腫 (M)	0/47	0/49	0/46	0/43	0/39	1/38	1/39	0/37
肝臓	胆管腫 (B)	0/47	0/49	0/45	1/43	0/39	0/38	0/39	0/37
	肝細胞腺腫 (B)	1/47	0/49	0/45	1/43	0/39	0/38	1/39	0/37
上皮小体	腺腫 (B)	1/46	0/48	0/46	1/41	0/36	1/34	1/37	0/35
下垂体	腺腫、前葉 (B)	23/45	28/47	30/45	26/43	31/39	28/38	23/38	21/37
	腺腫、中葉 (B)	0/45	1/47	0/45	0/43	0/39	0/38	0/38	1/37
造血器腫瘍	組織球肉腫 (M)	0/47	1/49	1/46	0/43	0/39	0/38	0/39	0/37
	悪性リンパ腫 (M)	1/47	1/49	1/46	0/43	0/39	1/38	1/39	0/37
	骨髄性白血病 (M)	0/47	2/49	4/46	0/43	0/39	0/38	3/39	0/37
膵臓	腺房細胞腺腫 (B)	1/46	1/49	2/46	4/43	0/39	0/38	0/39	0/37
	島細胞腺腫 (B)	5/46	4/49	5/46	2/43	2/39	2/38	0/39	0/37
	島細胞癌 (M)	0/46	1/49	2/46	0/43	0/39	0/38	0/39	0/37
空腸	平滑筋腫 (B)	0/25	0/30	0/29	0/25	0/35	0/35	0/33	1/33
腸間膜リンパ節	血管腫 (B)	0/46	1/48	0/45	1/43	0/38	0/38	0/39	0/37
乳腺	線維腫 (B)	0/45	0/45	0/44	0/42	0/39	1/38	0/39	0/37
	乳腺腺腫 (B)	0/45	2/45	0/44	0/42	0/39	0/38	1/39	1/37
	乳腺線維腺腫 (B)	2/45	1/45	2/44	2/42	20/39	22/38	20/39	24/37
	線維肉腫 (M)	0/45	1/45	0/44	0/42	0/39	0/38	1/39	0/37
	乳腺腺癌 (M)	1/45	0/45	0/44	0/42	14/39	7/38	7/39	5/37

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別		雄				雌			
検査時期 (週)		死亡・切迫屠殺							
投与量 (ppm)		0	60	200	660	0	60	200	660
皮膚	基底細胞腫 (B)	1/47	0/48	0/46	2/42	0/39	0/38	0/39	1/37
	線維腫 (B)	4/47	7/48	6/46	0/42	0/39	1/38	0/39	0/37
	角化棘細胞腫 (B)	1/47	1/48	1/46	1/42	0/39	0/38	0/39	0/37
	脂肪腫 (B)	1/47	1/48	0/46	1/42	0/39	2/38	1/39	0/37
	粘液腫 (B)	1/47	0/48	0/46	0/42	0/39	0/38	0/39	0/37
	扁平上皮乳頭腫 (B)	1/47	3/48	1/46	2/42	0/39	0/38	0/39	0/37
	線維肉腫 (M)	2/47	5/48	4/46	3/42	0/39	0/38	0/39	0/37
	脂肪肉腫 (M)	1/47	0/48	0/46	0/42	0/39	0/38	0/39	0/37
	骨肉腫 (M)	0/47	0/48	1/46	0/42	0/39	0/38	0/39	0/37
	扁平上皮癌 (M)	0/47	1/48	0/46	0/42	0/39	0/38	1/39	0/37
脳	顆粒細胞腫 (B)	1/47	1/49	0/46	0/43	0/39	0/38	0/39	0/37
	悪性星状膠細胞腫 (M)	2/47	2/49	2/46	2/43	0/39	1/38	0/39	0/37
	乏突起膠細胞腫 (M)	1/47	0/49	0/46	0/43	0/39	0/38	1/39	0/37
	骨肉腫 (M)	0/47	0/49	0/46	0/43	1/39	0/38	0/39	0/37
精巣	間細胞腺腫 (B)	1/46	0/48	1/46	1/43	—	—	—	—
子宮	内膜腺腫 (B)	—	—	—	—	1/39	0/38	1/39	0/37
	内膜ポリープ (B)	—	—	—	—	3/39	4/38	2/39	3/37
	内膜腺癌 (M)	—	—	—	—	0/39	1/38	0/39	0/37
	線維肉腫 (M)	—	—	—	—	1/39	0/38	0/39	0/37
肺及び細気管支	肺泡/細気管支腺腫 (B)	0/47	1/49	0/46	0/43	0/39	0/38	0/39	0/37
腎臓	尿細管腺腫 (B)	0/47	0/49	0/46	1/42	0/39	0/38	0/39	0/37
	肉腫 (M)	1/47	0/49	0/46	0/42	0/39	0/38	0/39	0/37
膀胱	平滑筋腫 (B)	0/47	1/49	0/46	0/43	0/39	0/38	0/39	0/37
	平滑筋肉腫 (M)	0/47	0/49	0/46	1/43	0/39	0/38	0/39	0/37
心臓	心内膜神経鞘腫 (B)	0/47	0/49	0/46	1/43	0/39	0/38	0/39	0/37
	悪性神経鞘腫 (M)	0/47	0/49	0/46	0/43	1/39	0/38	0/39	0/37
脾臓	血管肉腫 (M)	0/46	0/48	2/46	0/42	0/39	0/38	0/39	0/37
	肉腫 (M)	0/46	0/48	0/46	0/42	0/39	0/38	1/39	0/37
胸腺	胸腺腫 (B)	0/46	0/48	0/46	0/43	0/39	0/37	1/39	0/37
	悪性胸腺腫 (M)	1/46	0/48	0/46	0/43	0/39	0/37	0/39	0/37
胃	癌 (M)	0/47	0/47	1/46	0/43	0/39	0/38	0/39	0/37
十二指腸	平滑筋腫 (B)	0/41	0/43	0/37	0/36	0/39	0/37	0/38	1/35
盲腸	悪性神経鞘腫 (M)	0/25	0/29	0/30	0/24	0/35	0/34	0/35	1/35
骨格筋	血管肉腫 (M)	0/47	0/49	0/46	0/43	0/39	1/38	0/39	0/37
	骨肉腫 (M)	0/47	0/49	0/46	0/43	0/39	0/38	1/39	1/37
脊髄、頸部	悪性星状細胞腫 (M)	0/47	0/49	0/46	0/43	1/39	0/38	0/39	0/37
前立腺	腺癌 (M)	0/47	1/49	0/46	0/43	—	—	—	—
膣	悪性神経鞘腫 (M)	—	—	—	—	0/39	1/38	0/39	0/37
子宮頸部	内膜ポリープ (B)	—	—	—	—	2/39	0/37	0/39	0/37
	内膜間質肉腫 (M)	—	—	—	—	0/39	0/37	0/39	1/37
	悪性神経鞘腫 (M)	—	—	—	—	1/39	0/37	0/39	0/37
骨	骨腫 (B)	1/1	0/1	0/2	0/1	0/0	1/1	0/1	0/0
頭部	外耳道皮脂腺癌 (M)	1/1	0/1	0/0	0/2	0/0	0/0	0/0	0/0
	扁平上皮癌 (M)	0/1	1/1	0/0	2/2	0/0	0/0	0/0	0/0
包皮腺	扁平上皮癌 (M)	0/3	0/3	1/5	0/3	—	—	—	—
脂肪組織	脂肪腫 (B)	1/5	0/1	0/2	0/0	0/2	1/3	0/1	0/5
	傍神経節腫 (B)	0/5	0/1	0/2	0/0	0/2	0/3	1/1	0/5

主な腫瘍発生率:  $\chi^2$ -対比較検定 (p) 及び  $\chi^2$ -傾向検定 (t)

表中の分数は病変発生数/検査動物数を、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す。—:該当せず。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 3.3> 病理組織学的検査：発がん性試験群 [腫瘍性病変] 最終屠殺動物

性 別		雄				雌				
検査時期 (週)		最終屠殺 (103/104 週)								
投与量 (ppm)		0	60	200	660	0	60	200	660	
臓器	所見/検査対象動物数	18	16	19	22	26	27	26	28	
甲状腺	C-細胞腺腫 (B)	2/18	3/16	6/19	5/22	2/26	2/27	5/26	3/28	
	濾胞細胞腺腫 (B)	1/18	2/16	2/19	4/22	2/26	0/27	0/26	8/28	
	C-細胞癌 (M)	0/18	0/16	0/19	1/22	0/26	0/27	1/26	0/28	
	濾胞細胞癌 (M)	0/18	0/16	1/19	0/22	0/26	0/27	0/26	0/28	
副腎	皮質腺腫 (B)	0/18	1/16	0/19	0/22	0/26	0/27	1/26	2/28	
	褐色細胞腫 (B)	5/18	4/16	6/19	8/22	0/26	1/27	0/26	3/28	
	皮質癌 (M)	0/18	0/16	1/19	0/22	0/26	0/27	0/26	0/28	
	悪性褐色細胞腫 (M)	0/18	0/16	0/19	0/22	0/26	1/27	0/26	0/28	
肝臓	胆管腫 (B)	0/18	0/16	0/19	0/22	0/26	0/27	0/26	0/28	
	肝細胞腺腫 (B)	1/18	0/16	1/19	1/22	1/26	2/27	2/26	1/28	
	肝細胞癌 (M)	0/18	0/16	1/19	0/22	0/26	0/27	0/26	0/28	
上皮小体	腺腫 (B)	0/18	1/16	2/18	0/21	0/24	0/23	0/23	1/27	
下垂体	腺腫、前葉 (B)	7/18	6/16	10/19	10/22	19/26	21/27	19/26	13/28	
	腺腫、中葉 (B)	1/18	0/16	0/19	0/22	0/26	1/27	0/26	0/28	
	癌、前葉 (M)	0/18	0/16	0/19	0/22	1/26	0/27	0/26	0/28	
膵臓	腺房細胞腺腫 (B)	1/18	1/4	3/8	0/22	0/26	2/6	0/0	2/28	
	島細胞腺腫 (B)	2/18	2/4	4/8	1/22	2/26	2/6	0/0	5/28	
	腺房細胞腺癌 (M)	0/18	0/4	1/8	0/22	0/26	0/6	0/0	0/28	
	島細胞癌 (M)	2/18	1/4	0/8	1/22	0/26	2/6	0/0	1/28	
空腸	平滑筋腫 (B)	0/18	0/0	0/0	0/22	1/26	0/0	0/0	1/28	
腸間膜リンパ節	血管腫 (B)	0/18	0/0	0/1	1/22	0/26	0/1	0/0	0/28	
乳腺	線維腫 (B)	0/18	0/1	0/4	0/22	0/26	0/21	1/21	0/28	
	乳腺腺腫 (B)	0/18	0/1	1/4	0/22	1/26	0/21	0/21	0/28	
	乳腺線維腺腫 (B)	0/18	0/1	1/4	0/22	16/26	16/21	18/21	19/28	
	線維肉腫 (M)	0/18	0/1	0/4	0/22	0/26	0/21	0/21	1/28	
	乳腺腺癌 (M)	0/18	0/1	0/4	0/22	5/26	2/21	2/21	3/28	
	基底細胞腫 (B)	0/18	1/5	0/11	0/22	0/26	0/6	0/3	0/28	
皮膚	線維腫 (B)	3/18	0/5	2/11	6/22	1/26	1/6	0/3	1/28	
	角化棘細胞腫 (B)	1/18	0/5	0/11	1/22	0/26	0/6	0/3	0/28	
	脂肪腫 (B)	1/18	1/5	1/11	0/22	0/26	0/6	0/3	1/28	
	皮脂腺細胞腺腫 (B)	0/18	0/5	1/11	0/22	0/26	0/6	0/3	0/28	
	扁平上皮乳頭腫 (B)	1/18	0/5	3/11	0/22	0/26	1/6	0/3	0/28	
	線維肉腫 (M)	0/18	2/5	1/11	0/22	0/26	0/6	0/3	0/28	
	骨肉腫 (M)	1/18	0/5	0/11	0/22	0/26	1/6	0/3	0/28	
	扁平上皮癌 (M)	0/18	0/5	0/11	1/22	0/26	0/6	0/3	0/28	
	顆粒細胞腫 (B)	0/18	0/1	0/5	1/22	1/26	0/16	0/15	0/28	
脳	髄膜腫 (B)	0/18	0/1	0/5	0/22	0/26	0/16	0/15	1/28	
	悪性星状膠細胞腫 (M)	0/18	0/1	0/5	1/22	0/26	0/16	0/15	1/28	
	間細胞腺腫 (B)	0/18	1/3	1/1	1/22	—	—	—	—	
精巣	間細胞腺腫 (B)	0/18	1/3	1/1	1/22	—	—	—	—	
	内膜腺腫 (B)	—	—	—	—	1/26	0/13	0/11	1/28	
	内膜ポリープ (B)	—	—	—	—	4/26	0/13	1/11	3/28	
子宮	内膜腺癌 (M)	—	—	—	—	0/26	1/13	1/11	0/28	
	肺及び細気管支	肺胞/細気管支腺腫 (B)	0/18	1/10	0/13	0/22	0/26	0/14	0/12	0/28
	腎臓	脂肪腫 (B)	0/18	0/16	0/19	0/22	1/26	0/27	0/26	0/28
心臓	心内膜神経鞘腫 (B)	0/18	0/3	0/4	0/22	0/26	0/1	0/2	1/28	
脾臓	血管腫 (B)	0/18	0/4	0/5	0/22	0/26	0/6	0/1	1/28	
ハーダー腺	平滑筋腫 (B)	0/18	0/0	0/0	0/22	0/26	1/1	0/0	0/28	
卵巣	顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	0/26	0/9	0/18	1/28	
	線維腫 (B)	—	—	—	—	0/26	0/1	0/0	1/28	
	扁平上皮乳頭腫 (B)	—	—	—	—	0/26	0/1	0/0	1/28	
子宮頸部	内膜ポリープ (B)	—	—	—	—	0/26	1/7	0/5	0/28	
	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	1/26	0/7	0/5	0/28	
	悪性神経鞘腫 (M)	—	—	—	—	0/26	1/7	0/5	1/28	
骨	骨腫 (B)	2/2	0/0	0/0	0/1	0/1	0/0	0/0	0/0	
頭部	外耳道皮脂腺癌 (M)	0/0	0/0	0/0	1/2	0/1	0/0	0/0	0/0	
脂肪組織	脂肪腫 (B)	0/0	0/1	0/1	1/1	0/3	1/2	1/1	1/3	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別		雄				雌			
検査時期 (週)		最終屠殺 (103/104 週)							
投与量 (ppm)		0	60	200	660	0	60	200	660
臓器	所見/検査対象動物数	18	16	19	22	26	27	26	28
尾	平滑筋腫 (B)	0/1	0/2	0/1	0/0	0/5	0/1	1/2	0/2
舌	扁平上皮乳頭腫 (B)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0

主心臓発生率:  $\chi^2$ -対比較検定 (p) 及び  $\chi^2$ 傾向検定 (i) (片側,  $\uparrow$ :  $P < 0.05$ ,  $\downarrow$ :  $P < 0.01$ )

表中の分数は病変発生数/検査動物数を、(B) は良性腫瘍、(M) は悪性腫瘍を示す。—: 該当せず。

<表 3-4> 病理組織学的検査: 発がん性試験群 [腫瘍性病変] 全動物

性別		雄				雌			
検査時期 (週)		全動物							
投与量 (ppm)		0	60	200	660	0	60	200	660
臓器	所見/検査対象動物数	65	65	65	65	65	65	65	65
甲状腺	C-細胞腺腫 (B)	4/64	6/63	8/65	5/64	7/65	5/65	5/65	8/64
	濾胞細胞腺腫 (B)	2/64	3/63	2/65	p $\uparrow$ , i $\uparrow$ 10/64	2/65	2/65	0/65	p $\uparrow$ , i $\uparrow$ 10/64
	C-細胞癌 (M)	0/64	1/63	0/65	1/64	0/65	0/65	2/65	0/64
	濾胞細胞癌 (M)	0/64	0/63	2/65	1/64	0/65	0/65	0/65	0/64
副腎	皮質腺腫 (B)	0/65	1/65	0/65	1/65	2/65	1/65	2/65	2/65
	褐色細胞腫 (B)	7/65	13/65	13/65	16/65	0/65	3/65	3/65	3/65
	皮質癌 (M)	0/65	0/65	1/65	0/65	0/65	0/65	0/65	0/65
悪性褐色細胞腫 (M)	悪性褐色細胞腫 (M)	0/65	0/65	0/65	0/65	0/65	2/65	1/65	0/65
	胆管腫 (B)	0/65	0/65	0/64	1/65	0/65	0/65	0/65	0/65
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	2/65	0/65	1/64	2/65	1/65	2/65	3/65
肝臓	肝細胞癌 (M)	0/65	0/65	1/64	0/65	0/65	0/65	0/65	0/65
	上皮小体	腺腫 (B)	1/64	1/64	2/64	1/62	0/60	1/57	1/60
下垂体	腺腫、前葉 (B)	30/63	34/63	40/64	36/65	50/65	49/65	42/64	34/65
	腺腫、中葉 (B)	1/63	1/63	0/64	0/65	0/65	1/65	0/64	1/65
	癌、前葉 (M)	0/63	0/63	0/64	0/65	1/65	0/65	0/64	0/65
造血器腫瘍	組織球肉腫 (M)	0/65	1/65	1/65	0/65	0/65	0/65	0/65	0/65
	悪性リンパ腫 (M)	1/65	1/65	1/65	0/65	0/65	1/65	1/65	0/65
	骨髄性白血病 (M)	0/65	2/65	4/65	0/65	0/65	0/65	3/65	0/65
膵臓	腺房細胞腺腫 (B)	2/64	2/53	5/54	4/65	0/65	2/44	0/39	2/65
	島細胞腺腫 (B)	7/64	6/53	9/54	3/65	4/65	4/44	0/39	5/65
	腺房細胞腺癌 (M)	0/64	0/53	1/54	0/65	0/65	0/44	0/39	0/65
	島細胞癌 (M)	2/64	2/53	2/54	1/65	0/65	2/44	0/39	1/65
空腸	平滑筋腫 (B)	0/43	0/30	0/29	0/47	1/61	0/35	0/33	2/61
腸間膜リンパ節	血管腫 (B)	0/64	1/48	0/46	2/65	0/64	0/39	0/39	0/65
乳腺	線維腫 (B)	0/63	0/46	0/48	0/64	0/65	1/59	1/60	0/65
	乳腺腺腫 (B)	0/63	2/46	1/48	0/64	1/65	0/59	1/60	1/65
	乳腺線維腺腫 (B)	2/63	1/46	3/48	2/64	36/65	38/59	38/60	43/65
	線維肉腫 (M)	0/63	1/46	0/48	0/64	0/65	0/59	1/60	1/65
	乳腺腺癌 (M)	1/63	0/46	0/48	0/64	19/65	9/59	9/60	8/65
皮膚	基底細胞腫 (B)	1/65	1/53	0/57	2/64	0/65	0/44	0/42	1/65
	線維腫 (B)	7/65	7/53	8/57	6/64	1/65	2/44	0/42	1/65
	角化棘細胞腫 (B)	2/65	1/53	1/57	2/64	0/65	0/44	0/42	0/65
	脂肪腫 (B)	2/65	2/53	1/57	1/64	0/65	2/44	1/42	1/65
	粘液腫 (B)	1/65	0/53	0/57	0/64	0/65	0/44	0/42	0/65
	皮脂腺細胞腺腫 (B)	0/65	0/53	1/57	0/64	0/65	0/44	0/42	0/65
	扁平上皮乳頭腫 (B)	2/65	3/53	4/57	2/64	0/65	1/44	0/42	0/65
	線維肉腫 (M)	2/65	7/53	5/57	3/64	0/65	0/44	0/42	0/65
	脂肪肉腫 (M)	1/65	0/53	0/57	0/64	0/65	0/44	0/42	0/65
	骨肉腫 (M)	1/65	0/53	1/57	0/64	0/65	1/44	0/42	0/65
	扁平上皮癌 (M)	0/65	1/53	0/57	1/64	0/65	0/44	1/42	0/65
	脳	顆粒細胞腫 (B)	1/65	1/50	0/51	1/65	1/65	0/54	0/54
髄膜腫 (B)		0/65	0/50	0/51	0/65	0/65	0/54	0/54	1/65
悪性星状膠細胞腫 (M)		2/65	2/50	2/51	3/65	0/65	1/54	0/54	1/65
乏突起膠細胞腫 (M)		1/65	0/50	0/51	0/65	0/65	0/54	1/54	0/65
骨肉腫 (M)		0/65	0/50	0/51	0/65	1/65	0/54	0/54	0/65
精巣	間細胞腺腫 (B)	1/64	1/51	2/47	2/65	—	—	—	—

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別		雄				雌			
検査時期 (週)		全動物							
投与量 (ppm)		0	60	200	660	0	60	200	660
臓器	所見/検査対象動物数	65	65	65	65	65	65	65	65
子宮	内臓腺腫 (B)	—	—	—	—	2/65	0/51	1/50	1/65
	内臓ポリープ (B)	—	—	—	—	7/65	4/51	3/50	6/65
	内臓腺癌 (M)	—	—	—	—	0/65	2/51	1/50	0/65
	線維肉腫 (M)	—	—	—	—	1/65	0/51	0/50	0/65
肺及び細気管支	肺泡/細気管支腺腫 (B)	0/65	2/59	0/59	0/65	0/65	0/52	0/51	0/65
腎臓	尿管腺腫 (B)	0/65	0/65	0/65	1/64	0/65	0/65	0/65	0/65
	脂肪腫 (B)	0/65	0/65	0/65	0/64	1/65	0/65	0/65	0/65
	肉腫 (M)	1/65	0/65	0/65	0/64	0/65	0/65	0/65	0/65
膀胱	平滑筋腫 (B)	0/65	1/50	0/46	0/65	0/65	0/38	0/39	0/65
	平滑筋肉腫 (M)	0/65	0/50	0/46	1/65	0/65	0/38	0/39	0/65
心臓	心内臓神経鞘腫 (B)	0/65	0/52	0/50	1/65	0/65	0/39	0/41	1/65
	悪性神経鞘腫 (M)	0/65	0/52	0/50	0/65	1/65	0/39	0/41	0/65
脾臓	血管腫 (B)	0/64	0/52	0/51	0/64	0/65	0/44	0/40	1/65
	血管肉腫 (M)	0/64	0/52	2/51	0/64	0/65	0/44	0/40	0/65
	肉腫 (M)	0/64	0/52	0/51	0/64	0/65	0/44	1/40	0/65
胸腺	胸腺腫 (B)	0/64	0/48	0/46	0/65	0/65	0/37	1/40	0/65
	悪性胸腺腫 (M)	1/64	0/48	0/46	0/65	0/65	0/37	0/40	0/65
唾液腺	悪性神経鞘腫 (M)	0/64	0/49	1/46	0/64	0/65	0/38	0/38	0/64
胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	0/65	1/50	0/50	0/65	0/65	0/41	0/41	0/65
	癌 (M)	0/65	0/50	1/50	0/65	0/65	0/41	0/41	0/65
十二指腸	平滑筋腫 (B)	0/59	0/43	0/37	0/58	0/65	0/37	0/39	1/63
盲腸	悪性神経鞘腫 (M)	0/43	0/29	0/31	0/46	0/61	0/34	0/35	1/63
骨格筋	血管肉腫 (M)	0/65	0/49	0/47	0/65	0/65	1/38	0/39	0/65
	骨肉腫 (M)	0/65	0/49	0/47	0/65	0/65	0/38	1/39	1/65
ハーダー腺	平滑筋腫 (B)	0/65	0/48	0/45	0/65	0/65	1/39	0/38	0/65
脊髄、頸部	悪性星状膠細胞腫 (M)	0/65	0/49	0/46	0/65	1/65	0/38	0/39	0/65
前立腺	腺癌 (M)	0/65	1/49	0/48	0/65	—	—	—	—
卵巣	顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	0/65	0/47	0/57	1/65
膣	線維腫 (B)	—	—	—	—	0/65	0/39	0/39	1/65
	扁平上皮乳頭腫 (B)	—	—	—	—	0/65	0/39	0/39	1/65
	悪性神経鞘腫 (M)	—	—	—	—	0/65	1/39	0/39	0/65
子宮頸部	内臓ポリープ (B)	—	—	—	—	2/65	1/44	0/44	0/65
	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	1/65	0/44	0/44	0/65
	内臓間質肉腫 (M)	—	—	—	—	0/65	0/44	0/44	1/65
	悪性神経鞘腫 (M)	—	—	—	—	1/65	1/44	0/44	1/65
骨	骨腫 (B)	3/3	0/1	0/2	0/2	0/1	1/1	0/1	0/0
頭部	外耳道皮脂腺癌 (M)	1/1	0/1	0/0	1/4	0/1	0/0	0/0	0/0
	扁平上皮癌 (M)	0/1	1/1	0/0	2/4	0/1	0/0	0/0	0/0
包皮腺	扁平上皮癌 (M)	0/4	0/5	1/6	0/5	—	—	—	—
脂肪組織	脂肪腫 (B)	1/5	0/2	0/3	1/1	0/5	2/5	1/2	1/8
	傍神経節腫 (B)	0/5	0/2	0/3	0/1	0/5	0/5	1/2	0/8
尾	平滑筋腫 (B)	0/7	0/3	0/1	0/0	0/5	0/3	1/3	0/4
舌	扁平上皮乳頭腫 (B)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0

主な腫瘍発生率:  $\chi^2$ -対比較検定 (p) 及び  $\chi^2$ -傾向検定 (i) (片側,  $\uparrow$ :  $P < 0.05$ ,  $\uparrow\uparrow$ :  $P < 0.01$ )

表中の分数は病変発生数/検査動物数を、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す。—:該当せず。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3) マウスを用いた飼料混入投与による発癌性試験

(資料 No.毒 A12)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体純度：

供試動物：CD-1 (CrI: CD1(ICR)) 系マウス、1 群雌雄各 51 匹、開始時 5~6 週齢、

開始時体重 雄 22.5~35.7 g、雌 20.0~29.7 g

投与期間：78 週間 (2011 年 2 月 17 日~2012 年 8 月 28 日)

投与方法：検体を、0、30、180 及び 1000 ppm の濃度で飼料に混入し、78 週間にわたって随時  
摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製し、給餌まで室温で保存した。

投与量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を少なくとも毎日 2 回観察した。週に 1 回、詳細な  
臨床症状観察を実施した。症状発生頻度の統計解析は実施しなかった。

試験を通して認められた全ての所見は本系統マウスで通常認められるものであり、  
検体投与の影響はないと判断される。なお、1000 ppm 群の雌で削瘦の頻度が高く (対  
照の 5/51 匹に対して 10/51 匹)、180 ppm 以上の投与群の雌で背側表面の脱毛の頻  
度が低かったが、対照群との差は小さく

、投与の影響とは考えられない。試験期間中の死亡状況を下表に示  
す。

性別	雄				雌			
	0	30	180	1000	0	30	180	1000
投与量 (ppm)	0	30	180	1000	0	30	180	1000
供試動物数	51	51	51	51	51	51	51	51
累積 死亡数	10 週	1	1	0	0	0	0	0
	23 週	1	1	0	1	0	0	2
	36 週	1	1	0	1	3	2	0
	50 週	2	2	5	2	4	3	4
	66 週	6	5	7	6	11	7	6
	78 週	10*	8	11	7	19	11	9
生存率 (%)	80*	84	78	86	63	78	82	78

\*剖検期間 (79 週) 中に死亡した 1 匹を含む

Peto 検定で有意差なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

死亡率にも検体投与の影響は認められなかった。

体重変化；投与前（-7日）、開始時（0週）及び投与期間の最初の14週間は週1回、その後は4週おきに1回、剖検前にすべての動物の体重を測定した。

試験期間中の体重変化を下表に示す。

いずれの投与群においても統計学的有意差はなく、体重に検体投与の影響は認められなかった。なお、雌の投与群の体重増加量は、30、180及び1000 ppmでそれぞれ対照群の107、108及び106%と高かったが、投与量との関連もなく、検体投与の影響とは考えられない。

性別	雄			雌			
投与量 (ppm)	30	180	1000	30	180	1000	
体重	0週	103	106	107	102	102	102
	10週	102	101	101	108	105	104
	22週	102	102	98	108	104	103
	38週	98	98	98	106	100	100
	50週	101	99	97	106	100	98
	66週	103	102	101	107	104	101
	78週	104	103	103	104	106	105
増加量	105	99	99	107	108	106	

Williams、Dunnett、ShirleyあるいはSteel検定（両側、 $P < 0.05$ ）。

表中の数値は対照群を100とした時の値。

摂餌量；投与前（-7日）及び投与期間の最初の14週間は週1回、その後は4週おきに1回、すべての動物の摂餌量を測定した。なお、対照群との有意差検定は、Williams、Dunnett、Shirley、Steel検定を用いて行った（両側、 $P < 0.05$ ）。

いずれの投与群においても統計学的有意差はなく、摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		30	180	1000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.38	21.1	116.8
	雌	3.87	23.2	133.5



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

血液学的検査；投与 52 及び 78 週に非絶食、非麻酔下の生存動物の尾静脈から採血し、塗抹標本を作製した。また、投与期間中に切迫屠殺した動物からも同様に血液塗抹標本を作製した。血液塗抹標本は、Romanowsky 染色を施し、切迫屠殺動物ならびに投与 52 及び 78 週検査時の対照群と 1000 ppm 群の動物について、また、180 ppm 及び 30 ppm 群ではリンパ系器官（胸腺、リンパ節及び／あるいは脾臓）が大型化した動物について以下の項目を測定した。投与 52 及び 78 週検査時の対照群と 1000 ppm 群の動物については群平均及び標準偏差を求めたが、統計解析は実施しなかった。

白血球分画（好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球）  
赤血球形態の異常（大小不同症、小球/大球症及び低/高色素血症）  
その他の血液形態異常

雌雄とも、いずれの検査時期においても、白血球分画及び血球の形態に投与と関連した変化は認められなかった。したがって、白血球系細胞の腫瘍化はないものと考えられる。

臓器重量；投与終了時の全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

副腎、脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、精巣上体、卵巣、子宮（頸部含む）

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

臓器重量結果

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		30	180	1000	30	180	1000
最終体重		102	102	101	102	104	103
副腎	湿重量	↑ 114	↑ 123	↑ 112	100	103	102
	対体重比	114	122	113	97	98	97
心臓	湿重量	100	106	100	↓ 91	↓ 91	↓ 94
	対体重比	99	104	99	↓ 87	↓ 86	↓ 91
腎臓	湿重量	92	97	↓ 89	97	96	99
	対体重比	↓ 90	↓ 95	↓ 88	94	91	95
肝臓	湿重量	99	↑ 120	↑ 135	101	106	↑ 118
	対体重比	98	↑ 118	↑ 132	98	102	↑ 114
子宮 (含頸部)	湿重量	—	—	—	86	70	↓ 59
	対体重比	—	—	—	79	67	↓ 54

Williams、Dunnett、Shirley あるいは Steel 検定（両側、↑ ↓: p < 0.05、↑ ↓: p < 0.01）

表中の数値は対照群を 100 とした時の値。

—: 検査せず。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

肝臓湿重量及び対体重比の投与量と関連した統計学的に有意な増加が180 ppm以上の投与群の雄及び1000 ppm群の雌で認められ、検体投与の影響と考えられた。その他に、投与群の雄の副腎湿重量が対照群と比べ有意に増加し、雄の腎臓湿重量と対体重比及び雌の心臓湿重量と対体重比が有意に減少したが、いずれも片性のみの変化であり、投与量との関連もないことから、偶発的な変化と考えられる。また、1000 ppm群雌の子宮湿重量(平均0.475 g、標準偏差0.331 g)が、対照群(平均0.807 g、標準偏差0.727 g)と比べ低値を示したが、子宮は重量の変動が大きい

上、1000 ppm群に異常な低値(動物番号364:0.070 g)を示す動物が1例認められている。この数値を除外すると、1000 ppm群の動物の子宮湿重量はいずれも、対照群で測定された子宮湿重量範囲(0.136~2.956 g)内であり、有意差は偶発的と考えられる。その他の臓器の湿重量及び対体重比は対照群と比べて有意な差を示さなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺及び試験終了時の全生存動物について二酸化炭素吸入により安楽死させ、剖検を行った。

統計学的有意差の認められた主な病変及び比較的高頻度に見られた主な病変を表1に示す。

肝臓の大型化の出現頻度が、雌雄ともに180及び1000 ppm群で増加し、雄で統計学的有意差が認められた。肝臓表面の退色領域の出現率も雄の180及び1000 ppm群で有意に増加した。また、肝臓全体の退色が雄の180及び1000 ppm群で増加したが、統計学的有意差は1000 ppm群のみで認められた。これらの所見は、検体投与の影響と考えられた。さらに、腫瘤の発生が雄の全投与群でやや増加したが、有意差はなく、投与量との関連もなかったことから、明らかな検体投与の影響とは考えられない。

全ての投与群の雌の肺に腫瘤の出現率の有意な増加が認められたが、片性の反応であること、投与量との関連がないこと及び後述する病理組織学的検査において肺腫瘍の増加が認められなかったことから、偶発的な所見と判断される。

180 ppm以上の投与群の雄で精巢に精細管顕在化(prominent tubules)の出現率が有意に増加したが、後述する病理組織学的検査においてそれに関連する所見が認められなかったことから、偶発的な所見と判断される。

他の肉眼的所見の種類及び出現率は、いずれも片性のみの反応であるか、投与量との関連がないかあるいは本系統のマウスで通常認められる変化であり、検体投与の影響はないと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表1> 肉眼的所見

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	180	1000	0	30	180	1000
	臓器	検査対象動物数/群	10	8	11	7	19	11	9	11
死亡・ 切迫 屠殺	肺 (含気管 支)	暗色化	2	0	1	1	1	↑4	↑4	1
		暗色領域	0	0	0	1	1	0	0	0
		腫瘤	2	2	3	0	0	1	1	1
	肝臓	大型化	0	0	4	1	4	4	3	2
		腫瘤	1	0	1	0	1	0	0	1
		退色	0	1	2	1	3	2	1	1
		退色領域	0	0	3	0	2	2	1	2
	脾臓	大型化	2	2	↑8	4	12	5	5	6
	精巣	精細管顕在化	0	0	2	0	—	—	—	—
	卵巢	腫瘤	—	—	—	—	1	0	1	1
		卵巢周囲嚢拡張	—	—	—	—	5	2	2	4
	子宮	腫瘤	—	—	—	—	3	0	1	1
	胃	胃体肥厚	0	0	0	0	1	0	1	1
	腸管膜 リンパ節	暗色化	0	2	1	0	1	3	1	2
		大型化	0	2	4	0	4	3	2	3
	皮膚	脱毛	4	3	7	3	4	1	0	1
		肥厚	0	1	0	0	0	0	1	0
眼球	混濁	0	0	0	0	0	↑3	0	0	
胸部	腫瘤	0	1	0	0	4	1	2	1	
最終 屠殺	臓器	検査対象動物数/群	41	43	40	44	32	40	42	40
	肺 (含気管 支)	暗色化	16	16	16	20	11	11	13	14
		暗色領域	1	1	1	0	0	↑5	4	↑5
		腫瘤	14	11	11	8	2	8	↑11	9
	肝臓	大型化	2	2	↑11	↑15	2	2	5	9
		腫瘤	6	11	11	12	0	0	2	0
		退色	0	0	2	4	0	0	2	1
		退色領域	0	2	3	↑8	1	2	1	1
	脾臓	大型化	6	9	8	3	6	14	12	10
	精巣	精細管顕在化	0	0	3	↑5	—	—	—	—
	卵巢	腫瘤	—	—	—	—	3	1	0	1
卵巢周囲嚢拡張		—	—	—	—	11	↑24	20	22	
子宮	腫瘤	—	—	—	—	2	1	3	4	
胃	胃体肥厚	1	↑12	4	3	0	0	0	0	

Fisherの直接確率検定 (片側: ↑: P<0.05, ↑↑: P<0.01)

—: 対象動物なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表1> (続き) 肉眼的所見

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	180	1000	0	30	180	1000
	臓器	検査対象動物数/群	41	43	40	44	32	40	42	40
最終 屠殺	腸管膜 リンパ節	暗色化	2	3	1	3	0	1	0	0
		大型化	2	2	2	1	1	3	0	0
	皮膚	脱毛	15	18	22	13	9	13	8	11
		肥厚	2	2	1	1	0	0	0	0
	眼球	混濁	1	1	1	0	0	0	0	0
	胸郭	腫瘤	0	0	0	1	2	1	0	0
全 動物	臓器	検査対象動物数/群	51	51	51	51	51	51	51	51
	肺 (含気管 支)	暗色化	18	16	17	21	12	15	17	15
		暗色領域	1	1	1	1	1	5	4	5
		腫瘤	16	13	14	8	2	↑9	↑12	↑10
	肝臓	大型化	2	2	↑15	↑16	6	6	8	11
		腫瘤	7	11	12	12	1	0	2	1
		退色	0	1	4	↑5	3	2	3	2
		退色領域	0	2	↑6	↑8	3	4	2	3
	脾臓	大型化	8	11	16	7	18	19	17	16
	精巣	精細管顕在化	0	0	↑5	↑5	—	—	—	—
	卵巣	腫瘤	—	—	—	—	4	1	1	2
		卵巣周囲嚢拡張	—	—	—	—	16	↑26	22	↑26
	子宮	腫瘤	—	—	—	—	5	1	4	5
	胃	胃体肥厚	1	↑12	4	3	1	0	1	1
	腸管膜 リンパ節	暗色化	2	5	2	3	1	4	1	2
		大型化	2	4	6	1	5	6	2	3
皮膚	脱毛	19	21	↑29	16	13	14	8	12	
	肥厚	2	3	1	1	0	0	1	0	
眼球	混濁	1	1	1	0	0	3	0	0	
胸郭	腫瘤	0	1	0	1	6	2	2	1	

Fisher の直接確率検定 (片側: ↑: P<0.05、↑↑: P<0.01)

—: 対象動物なし

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、以下の組織を10%中性緩衝ホルマリン等で固定後、病理標本（ヘマトキシリン・エオジン染色）を作製し、鏡検した。なお、各群雌雄各5匹の肝臓については10 μmの切片を作製し、オイル赤O (ORO) 染色を施し、鏡検した。死亡・切迫屠殺した全動物及び計画屠殺動物

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

の対照群と 1000 ppm 群は全組織を観察した。また、30 及び 180 ppm 群の全動物について肝臓及び肉眼的病変を観察した。

脳、下垂体、唾液腺（顎下、舌下）、甲状腺（上皮小体含む）、胸腺、鼻（鼻介骨）、咽頭、気管、肺、心臓、大動脈（胸部）、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、膀胱、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、凝固腺、卵巣、子宮及び頸部、膣、食道、胃、十二指腸、膵臓、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、リンパ節（顎下、腸間膜、左腋窩）、パイエル板、坐骨神経、筋肉、皮膚（乳腺含む）、胸骨、大腿骨及び関節、ハーダー腺、涙腺、眼球、視神経、脊髄及び肉眼的病変部位

#### [非腫瘍性病変]

認められた主な非腫瘍性病変を表 2-1 に示す。

検体投与の影響は肝臓に認められた。

肝臓：びまん性あるいは門脈周囲性の肝細胞肥大の有意な増加が雄の 180 ppm 以上の群で認められた。門脈周囲性の肝細胞肥大は 1000 ppm 群の雌でも認められた。また、びまん性あるいは門脈周囲性の肝細胞空胞化が、雌雄ともに 180 ppm 以上の群で認められ、雄では 180 ppm 群以上で、雌では 1000 ppm 群で有意であった。その程度は 1000 ppm 群でやや強い傾向が認められた。各群 5 匹の肝臓切片に ORO 染色を施し、観察した結果、本空胞中に脂肪が存在し、また、その出現率及び程度が投与量に関連して増加していることが明らかになった（表 2-2）。門脈域の炎症性細胞浸潤が雌雄ともに全投与群で認められたが、低用量群は中間用量群より発生頻度が高く、投与量との関連は明確ではなかった。高用量群以外は対照群との間に有意差も認められなかった。

肝細胞質内封入体が 180 ppm 以上の雄で認められた。これらは肥大を示す肝細胞の細胞質内に好酸性の封入体として認められ、次項で電子顕微鏡観察によりさらに詳細に検討した。

肺：肺泡マクロファージ増加の所見が雌の 1000 ppm 群で統計学的に有意に増加したが、これらの病変の程度は軽微で、出現パターンもとくに対照と変わらなかったことから、偶発的な所見と判断される。

精巣：最終屠殺時の剖検で、180 及び 1000 ppm 群の雄に精細管顕在化の所見が増加したが、病理組織学的に関連する所見は認められなかった。この肉眼的所見は偶発的な所見と考えられる。

その他に認められた所見は、いずれも試験施設で CD-1 マウスによく認められるものであり、検体投与の影響とは考えられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 2-1> 非腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	180	1000	0	30	180	1000
臓器	検査対象動物数/群		10	8	11	7	19	11	9	11
死亡・ 切迫屠殺	肺 (含 気管 支)	所見\検査動物数	10	8	11	7	18	11	9	11
		気管支肺胞過形成	0	0	1	0	0	1	1	0
		気管支周囲/血管周囲リンパ 球集簇	0	0	1	0	0	0	1	2
		肺胞マクロファージ増加	1	1	0	0	2	3	1	4
	肝臓	所見\検査動物数	10	8	11	7	19	11	9	11
		細胞質内封入体	0	0	1	2	0	0	0	0
		髓外造血	0	1	3	3	6	1	1	0
		巣状炎症性細胞浸潤	1	2	2	1	0	0	0	1
		肝細胞肥大、小葉中心性	3	0	0	0	2	1	0	0
		肝細胞肥大、びまん性	0	2	2	1	0	0	1	1
		肝細胞肥大、門脈周囲性	0	1	1	1	0	0	0	0
		肝細胞壊死、巣状	0	1	2	0	3	1	1	1
		肝細胞空胞化、小葉中心性	0	0	0	0	0	0	0	1
肝細胞空胞化、びまん性		0	0	0	0	0	1	0	1	
肝細胞空胞化、門脈周囲性		0	1	2	0	1	1	1	1	
白血球増多症		0	0	3	1	3	0	0	0	
マクロファージの色素沈着	0	0	0	0	2	2	0	0		
門脈域炎症性細胞浸潤	2	0	2	0	2	0	0	0		
脾臓	所見\検査動物数	10	8	11	7	19	11	9	11	
	髓外造血	3	1	5	2	6	3	3	3	
精巣	所見\検査動物数	10	8	11	7	-	-	-	-	
	精細管萎縮	2	1	2	0	-	-	-	-	
	精子栓	1	0	1	0	-	-	-	-	
卵巢	所見\検査動物数	-	-	-	-	19	11	9	11	
	嚢胞	-	-	-	-	4	4	3	6	
	卵巢嚢水腫	-	-	-	-	0	0	0	0	
	出血性嚢胞	-	-	-	-	0	0	0	1	
子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	19	10	9	11	
	腺筋症	-	-	-	-	0	1	0	0	
	嚢胞状内膜過形成	-	-	-	-	2	2	3	1	

Fisher の直接確率検定 (↑: P<0.05, ↑↑: P<0.01)

- : 対象動物なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 2-1> (続き) 非腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	180	1000	0	30	180	1000
	臓器	検査対象動物数/群	10	8	11	7	19	11	9	11
死亡・ 切迫 屠殺	胃	所見\検査動物数	10	8	11	7	19	11	9	10
		腺腫様過形成-腺胃域	0	0	0	0	1	0	0	2
		腺拡張嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮嚢胞-境界縁	1	0	0	1	0	1	0	0
	皮膚	所見\検査動物数	10	8	11	7	19	11	9	11
		皮膚炎	1	1	2	1	2	1	1	0
		表皮過形成	1	2	2	1	2	1	1	0
		表皮潰瘍形成	1	2	4	1	2	1	1	0
		痂皮	3	1	3	2	2	1	1	0
	胸骨・ 骨髓	所見\検査動物数	10	8	11	7	19	11	9	11
		骨髓-顆粒球形成増加	1	1	3	↑5	1	0	2	2
	大腿骨 (含 関節)	所見\検査動物数	10	8	11	7	19	11	9	11
		骨髓-脂肪性置換	0	0	0	0	0	1	0	1
		骨髓-顆粒球形成増加	1	1	2	↑5	4	0	2	2
		骨関節炎	3	2	3	1	0	0	0	0
	最終 屠殺	臓器	検査対象動物数/群	41	43	40	44	32	40	42
肺(含 気管 支)		所見\検査動物数	41	23	24	44	32	20	27	40
		気管支肺胞上皮過形成	7	2	1	3	0	0	1	1
		気管支周囲/血管周囲リンパ 球集簇	4	6	1	6	14	6	8	16
		肺胞マクロファージ、増加	3	1	1	4	4	2	3	12
肝臓		所見\検査動物数	41	43	40	44	32	40	42	40
		細胞質内封入体	0	0	↑17	↑13	0	0	0	0
		髓外造血	0	0	2	0	1	2	2	0
		巣状炎症性細胞浸潤	10	15	17	18	10	18	18	14
		肝細胞肥大、小葉中心性	14	1	0	0	1	0	0	0
	肝細胞肥大、びまん性	2	1	↑8	8	0	0	0	0	
肝細胞肥大、門脈周囲性	0	2	↑5	↑19	0	0	1	↑23		

Fisherの直接確率検定 (↑: P<0.05, ↑↑: P<0.01)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 2-1> (続き) 非腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	180	1000	0	30	180	1000
臓器	検査対象動物数/群		41	43	40	44	32	40	42	40
最終 屠殺	肝臓	肝細胞壊死、巣状	3	1	4	7	1	4	2	2
		肝細胞空胞化、小葉中心性	4	6	0	0	2	1	2	0
		肝細胞空胞化、びまん性	0	0	1	↑5	0	0	2	0
		肝細胞空胞化、門脈周囲性	1	1	↑8	↑31	3	5	8	↑30
		白血球増多症	0	0	3	0	0	0	0	0
		マクロファージの色素沈着	1	1	2	0	2	1	0	3
		門脈域炎症性細胞浸潤	5	↑13	9	↑19	6	15	14	↑19
脾臓	所見\検査動物数	41	9	8	44	32	14	13	40	
	髓外造血	8	6	6	6	14	6	4	9	
精巣	所見\検査動物数	41	4	3	44	—	—	—	—	
	精細管萎縮	4	1	3	5	—	—	—	—	
	精子栓	0	0	3	1	—	—	—	—	
卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	32	33	39	40	
	嚢胞	—	—	—	—	19	8	17	20	
	卵巣嚢水腫	—	—	—	—	7	21	14	15	
	出血性嚢胞	—	—	—	—	5	1	3	2	
子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	32	26	31	40	
	腺筋症	—	—	—	—	4	2	4	4	
	嚢胞状内膜過形成	—	—	—	—	16	11	16	18	
胃	所見\検査動物数	41	17	9	44	32	4	6	40	
	腺腫様過形成-腺胃域	7	10	3	7	1	0	0	2	
	腺拡張嚢胞	1	4	1	3	0	0	0	0	
	扁平上皮嚢胞-境界縁	3	1	0	1	1	0	1	1	
皮膚	所見\検査動物数	41	5	7	44	32	1	1	40	
	皮膚炎	6	2	3	0	1	0	0	0	
	表皮過形成	4	2	2	0	1	0	1	0	
	表皮潰瘍形成	5	3	3	0	1	0	0	0	
	痂皮	4	4	5	0	1	0	1	0	
胸骨・ 骨髄	所見\検査動物数	41	0	0	44	32	0	0	40	
	骨髄-顆粒球形形成増加	1	0	0	0	0	0	0	0	

Fisher の直接確率検定 (↑: P<0.05、↑↑: P<0.01)

—: 対象動物なし



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 2-1> (続き) 非腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	180	1000	0	30	180	1000
	臓器	検査対象動物数/群	41	43	40	44	32	40	42	40
最終 屠殺	大腿骨 (含 関節)	所見\検査動物数	41	1	0	44	32	0	0	40
		骨髓-脂肪性置換	0	0	0	0	13	0	0	16
		骨髓-顆粒球形成増加	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨関節炎	19	1	0	18	3	0	0	5
全 動物	臓器	検査対象動物数/群	51	51	51	51	51	51	51	51
	肺(含 気管 支)	所見\検査動物数	51	31	35	51	50	31	36	51
		気管支肺胞上皮過形成	7	2	2	3	0	1	2	1
		気管支周囲/血管周囲リンパ 球集簇	4	6	2	6	14	6	9	18
		肺胞マクロファージ増加	4	2	1	4	6	5	4	↑16
	肝臓	所見\検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51
		細胞質内封入体	0	0	↑23	↑15	0	0	0	0
		髓外造血	0	1	↑5	3	7	3	3	0
		巣状炎症性細胞浸潤	11	17	19	19	10	18	18	15
		肝細胞肥大、小葉中心性	17	1	0	0	3	1	0	0
		肝細胞肥大、びまん性	2	3	↑10	↑9	0	0	1	1
		肝細胞肥大、門脈周囲性	0	3	↑6	↑20	0	0	1	↑23
		肝細胞壊死、巣状	3	2	6	7	4	5	3	3
		肝細胞空胞化、小葉中心性	4	6	0	0	2	1	2	1
		肝細胞空胞化、びまん性	0	0	1	↑5	0	1	2	1
		肝細胞空胞化、門脈周囲性	1	2	↑10	↑31	4	6	9	↑31
		白血球増多症	0	0	↑6	1	3	0	0	0
		マクロファージの色素沈着	1	1	2	0	4	3	0	3
	門脈域炎症性細胞浸潤	7	13	11	↑19	8	15	14	↑19	
	脾臓	所見\検査動物数	51	17	19	51	51	25	22	51
髓外造血		11	7	11	8	20	9	7	12	
精巣	所見\検査動物数	51	12	14	51	—	—	—	—	
	精細管萎縮	6	2	5	5	—	—	—	—	
	精子栓	1	0	4	1	—	—	—	—	

Fisherの直接確率検定 (↑: P<0.05, ↑↑: P<0.01)

—: 対象動物なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 2-1> (続き) 非腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	180	1000	0	30	180	1000
臓器	検査対象動物数/群		51	51	51	51	51	51	51	51
全 動 物	卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	51	44	48	51
		嚢胞	—	—	—	—	23	12	20	26
		卵巣嚢水腫	—	—	—	—	7	21	14	↑15
		出血性嚢胞	—	—	—	—	5	1	3	3
	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	51	36	40	51
		腺筋症	—	—	—	—	4	3	4	4
		嚢胞状内膜過形成	—	—	—	—	18	13	19	19
	胃	所見\検査動物数	51	25	20	51	51	15	15	50
		腺腫様過形成-腺胃域	7	10	3	7	2	0	0	4
		腺拡張嚢胞	1	4	1	3	0	0	0	0
		扁平上皮嚢胞-境界線	4	1	0	2	1	1	1	1
	皮膚	所見\検査動物数	51	13	18	51	51	12	10	51
		皮膚炎	7	3	5	1	3	1	1	0
		表皮過形成	5	4	4	1	3	1	2	0
		表皮潰瘍形成	6	5	7	1	3	1	1	0
		痂皮	7	5	8	2	3	1	2	0
	胸骨・ 骨髄	所見\検査動物数	51	8	11	51	51	11	9	51
		骨髄-顆粒球形成増加	2	1	3	5	1	0	2	2
	大腿骨 (含関 節)	所見\検査動物数	51	9	11	51	51	11	9	51
		骨髄-脂肪性置換	0	0	0	0	13	1	0	17
骨髄-顆粒球形成増加		2	1	2	5	4	0	2	2	
骨関節炎		22	3	3	19	3	0	0	5	

Fisher の直接確率検定 (↑: P<0.05)

—: 対象動物なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 2-2> 肝臓組織のオイル赤 O (ORO) 染色標本観察結果

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	30	180	1000	0	30	180	1000
所見	検査動物数/群	5	5	5	5	5	5	5	5
ORO 陽性空胞	総計	3	4	5	5	2	5	5	5
	軽微	3	3	0	0	0	2	2	0
	軽度	0	1	3	1	1	3	1	0
	中等度	0	0	2	1	1	0	2	3
	重度	0	0	0	3	0	0	0	2

[電子顕微鏡観察所見]

光学顕微鏡で観察された肝細胞質内封入体の性質について詳細に検討するため、選択した動物の肝臓から電子顕微鏡標本を作製した（対照群：動物番号 6、180 ppm：動物番号 103 及び 142、1000 ppm：動物番号 187 及び 203）。

その結果、光学顕微鏡観察で雄 180 及び 1000 ppm 群に認められた封入体の形態及び出現域は電顕では次のように確認された。細胞質内封入体内の物質は電子密度が低く顆粒状を呈し、小胞体の増殖に関連があると考えられた。低電子密度顆粒状物質を含む空胞のなかには明瞭な限界膜を有するものがあったが、他は不完全な限界膜あるいは不規則な外観を有していた。小胞体の増殖は観察した肝細胞内の小囊構造の形成に関連しており、高倍では、集積した小胞体の間隙と空胞内の低電子密度顆粒状物質は連続して見られた。

低電子密度顆粒状物質は、おそらく小胞体増殖の結果として細胞内に蓄積するタンパク性物質と考えられる。また、対照群及び投与群から採取した肝細胞内の空胞には、高電子密度の均質な物質が存在し、脂肪を含有する空胞と考えられた。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表 3 に示す。下記腫瘍の発生率の群間比較は Peto 検定を用いて実施した（肝臓については全群、他は対照と 1000 ppm 群を解析）。

雄では肝臓の肝細胞腺腫、肝細胞癌、肝細胞腺腫と肝細胞癌の合計、血管腫と血管肉腫の合計、肺/気管支の気管支肺胞腺腫、気管支肺胞腺腫と気管支肺胞腺癌の合計、副腎の被膜下細胞腺腫、ハーダー腺の腺腫、精巣の間細胞腫。  
雌では肺/気管支の気管支肺胞腺腫、気管支肺胞腺癌、気管支肺胞腺腫と気管支肺胞腺癌の合計、ハーダー腺の腺腫、子宮の内膜ポリープと内膜間質肉腫の合計、造血器の悪性リンパ腫

有意差は認められず、検体投与に関連した腫瘍発生の変化はみられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

肝臓：雄の 180 及び 1000 ppm 群における肝細胞腺腫の増加は、剖検時に報告した肝臓の腫瘍発生率の増加と相関した。しかし、肝細胞腺腫出現率(180 ppm 群で 21.6%、1000 ppm 群で 25.5%)の増加に統計学的な有意差はなく、試験施設における CD-1 マウスの背景データ (2001~2010 年に実施した 10 試験の対照群の背景データ範囲：5.8~26.0%) の範囲内であったことから、この増加は偶発的な変化と考えられる。

肺：剖検時に全投与群でみられた肺の腫瘍発生率の増加と関連する有意な腫瘍発生率の変化は認められなかった。

他の全ての腫瘍は投与群と対照群の間で同等の発生率で分布していたか、または自然発生性とみなされた。

担腫瘍動物数及び原発腫瘍総数は、対照及び検体投与動物の間で差はなかった。

以上のように、検体の 78 週間飼料混入投与による影響として、雄では 180 ppm 以上の群で肝臓の絶対重量及び対体重比の増加、肉眼的観察における大型化及び退色領域の増加、病理組織学的検査における肝細胞質内封入体の増加を伴う肝細胞肥大(びまん性及び門脈周囲性)及び肝細胞空胞化(門脈周囲性)の増加が認められた。雄 1000 ppm 群では肝臓の肉眼的観察における退色、病理組織学的検査におけるびまん性肝細胞空胞化、門脈域炎症性細胞浸潤も増加した。雌では、1000 ppm 群で肝臓の絶対重量及び対体重比の増加、病理組織学的検査における肝細胞肥大(門脈周囲性)、肝細胞空胞化(門脈周囲性)及び門脈域炎症性細胞浸潤が認められた。その他には検体の投与に関連した影響はみられなかった。従って、無毒性量は、雄で 30 ppm (3.38 mg/kg/day) 及び雌で 180 ppm (23.2 mg/kg/day) と判断される。

また、催腫瘍性はないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 3> 腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	180	1000	0	30	180	1000
臓器	検査対象動物数/群		10	8	11	7	19	11	9	11
死亡・ 切迫屠殺	脳	所見\検査動物数	10	8	11	7	19	11	9	11
		星状膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		悪性髄膜腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	下垂体	所見\検査動物数	10	8	11	7	19	11	8	10
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺 (含気 管支)	所見\検査動物数	10	8	11	7	18	11	9	11
		気管支腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		肺胞腺腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	0
		肺胞腺癌 (M)	1	1	1	0	0	0	0	1
	肝臓	所見\検査動物数	10	8	11	7	19	11	9	11
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		肝芽腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	10	8	11	7	19	11	9	11
		間質肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱	所見\検査動物数	10	8	11	7	19	9	9	10
		間葉系腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数	10	8	11	7	19	11	9	10
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		被膜下細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	10	8	11	7	—	—	—	—
		間細胞腫 (B)	0	0	1	0	—	—	—	—
	卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	19	11	9	11
平滑筋腫 (B)		—	—	—	—	0	1	0	0	
黄体腫 (B)		—	—	—	—	0	0	0	0	
子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	19	10	9	11	
	内膜ポリープ (B)	—	—	—	—	2	0	0	0	

主な腫瘍発生率: Peto 検定 (P < 0.05)

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、— : 対象動物なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 3> (続き) 腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	180	1000	0	30	180	1000
	臓器	検査対象動物数/群	10	8	11	7	19	11	9	11
死亡・ 切迫屠殺	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	19	10	9	11
		血管腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	0
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	0
		内膜間質肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	0	1
	舌	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	胃	所見\検査動物数	10	8	11	7	19	11	9	10
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	1
	空腸	所見\検査動物数	10	8	10	7	18	10	8	11
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	盲腸	所見\検査動物数	10	8	11	7	19	10	9	11
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	結腸	所見\検査動物数	10	8	11	7	19	11	9	11
		腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚	所見\検査動物数	10	8	11	7	19	11	9	11
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維肉腫 (M)	2	0	2	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	乳腺	所見\検査動物数	10	7	11	7	19	11	9	11
		腺癌 (M)	0	0	0	0	2	0	0	1
	胸骨+ 骨髓	所見\検査動物数	10	8	11	7	19	11	9	11
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨	所見\検査動物数	0	1	1	0	0	1	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
ハ一 ダー腺	所見\検査動物数	10	8	11	7	18	11	9	11	
	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	

主な腫瘍発生率: Peto 検定 (P<0.05)

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、— : 対象動物なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表3> (続き) 腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	180	1000	0	30	180	1000
	臓器	検査対象動物数/群	10	8	11	7	19	11	9	11
死亡・ 切迫 屠殺	造血系 腫瘍	所見\検査動物数	10	8	11	7	19	11	9	11
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0
		骨髄性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	1
		悪性リンパ腫 (M)	0	1	1	0	6	4	1	3
	頭部	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
最終 屠殺	臓器	検査対象動物数/群	41	43	40	44	32	40	42	40
	脳	所見\検査動物数	41	0	0	44	32	1	0	40
		星状膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性髄膜腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	40	0	0	44	32	1	0	40
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0
	肺 (含気 管支)	所見\検査動物数	41	23	24	44	32	20	27	40
		気管支腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		肺胞腺腫 (B)	9	8	8	10	2	4	6	4
		肺胞腺癌 (M)	3	2	2	0	1	0	1	2
	肝臓	所見\検査動物数	41	43	40	44	32	40	42	40
		血管腫 (B)	2	1	0	0	0	0	1	0
		肝細胞腺腫 (B)	6	9	10	13	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		肝芽腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	41	9	8	44	32	14	13	40
		間質肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	膀胱	所見\検査動物数	41	2	0	44	30	0	0	40
		間葉系腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
副腎	所見\検査動物数	39	2	1	44	32	1	2	40	
	皮質腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0	
	褐色細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	被膜下細胞腺腫 (B)	1	1	0	3	0	1	0	0	

主な腫瘍発生率: Peto 検定 (P<0.05)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 3> (続き) 腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	臓器	投与量 (ppm)	0	30	180	1000	0	30	180	1000
		検査対象動物数/群	41	43	40	44	32	40	42	40
最終 屠殺	精巣	所見\検査動物数	41	4	3	44	—	—	—	—
		間細胞腫 (B)	0	0	0	2	—	—	—	—
	卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	32	33	39	40
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	0
		黄体腫 (B)	—	—	—	—	1	1	0	0
	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	32	26	31	40
		内膜ポリープ (B)	—	—	—	—	1	1	2	1
		血管腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	1
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	1
		内膜間質肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	0	0
	舌	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	41	17	9	44	32	4	6	40
		腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	1	0	0	0	1	0
	空腸	所見\検査動物数	41	1	2	44	32	1	0	40
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	盲腸	所見\検査動物数	41	0	0	44	32	2	0	40
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	結腸	所見\検査動物数	41	0	0	44	31	1	0	40
		腺癌 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0
	皮膚	所見\検査動物数	41	5	7	44	32	1	1	40
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
扁平上皮癌 (M)		0	0	0	0	0	0	0	0	
乳腺	所見\検査動物数	41	0	0	44	32	0	0	40	
	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
胸骨+ 骨髄	所見\検査動物数	41	0	0	44	32	0	0	40	
	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	

主な腫瘍発生率: Peto 検定 ( $P < 0.05$ )

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、— : 対象動物なし



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 3> (続き) 腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	180	1000	0	30	180	1000
	臓器	検査対象動物数/群	41	43	40	44	32	40	42	40
最終 屠殺	骨	所見\検査動物数	1	0	0	1	0	0	2	0
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	ハー ダー腺	所見\検査動物数	41	0	2	44	32	1	0	40
		腺腫 (B)	6	0	1	2	2	1	0	5
	造血系 腫瘍	所見\検査動物数	41	2	1	44	32	4	2	40
		組織球性肉腫 (M)	1	0	0	1	1	1	1	0
		骨髄性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (M)	1	2	1	1	0	3	1	1
	頭部	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0
扁平上皮癌 (M)		0	0	0	0	0	0	0	0	
全 動物	臓器	検査対象動物数/群	51	51	51	51	51	51	51	51
	脳	所見\検査動物数	51	8	11	51	51	12	9	51
		星状膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		悪性髄膜腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	下垂体	所見\検査動物数	50	8	11	51	51	12	8	50
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0
	肺 (含気 管支)	所見\検査動物数	51	31	35	51	50	31	36	51
		気管支腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		肺胞腺腫 (B)	9	9	8	10	3	4	6	4
		肺胞腺癌 (M)	4	3	3	0	1	0	1	3
	肝臓	所見\検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51
		血管腫 (B)	2	1	0	0	0	0	1	0
		肝細胞腺腫 (B)	6	9	11	13	1	0	1	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		肝芽腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	1	1	1	0	0	0	0	0
脾臓	所見\検査動物数	51	17	19	51	51	25	22	51	
	間質肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	

主な腫瘍発生率: Peto 検定 (P<0.05)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 3> (続き) 腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	臓器	投与量 (ppm)	0	30	180	1000	0	30	180	1000
	臓器	検査対象動物数/群	51	51	51	51	51	51	51	51
全 動 物	膀胱	所見\検査動物数	51	10	11	51	49	9	9	50
		間葉系腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎	所見\検査動物数	49	10	12	51	51	12	11	50
		皮質腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		被膜下細胞腺腫 (B)	2	1	0	3	0	1	0	0
	精巣	所見\検査動物数	51	12	14	51	—	—	—	—
		間細胞腫 (B)	0	0	1	2	—	—	—	—
	卵巢	所見\検査動物数	—	—	—	—	51	44	48	51
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0
		黄体腫 (B)	—	—	—	—	1	1	0	0
	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	51	36	40	51
		内膜ポリープ (B)	—	—	—	—	3	1	2	1
		血管腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	1
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	1
		内膜間質肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	0	1
	舌	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	1
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	胃	所見\検査動物数	51	25	20	51	51	15	15	50
		腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	1	0	1	0	1	1
	空腸	所見\検査動物数	51	9	12	51	50	11	8	51
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	盲腸	所見\検査動物数	51	8	11	51	51	12	9	51
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	結腸	所見\検査動物数	51	8	11	51	50	12	9	51
		腺癌 (M)	0	0	0	1	1	1	0	0
皮膚	所見\検査動物数	51	13	18	51	51	12	10	51	
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	線維肉腫 (M)	3	0	2	0	0	1	0	0	

主な腫瘍発生率: Peto 検定 (P<0.05)

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、— : 対象動物なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表3> (続き) 腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	180	1000	0	30	180	1000
	臓器	検査対象動物数/群	51	51	51	51	51	51	51	51
全 動 物	皮膚	所見\検査動物数	51	13	18	51	51	12	10	51
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		肉腫 (M)	0	0	2	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	乳腺	所見\検査動物数	51	7	11	51	51	11	9	51
		腺癌 (M)	0	0	0	0	3	0	0	1
	胸骨+ 骨髄	所見\検査動物数	51	8	11	51	51	11	9	51
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	骨	所見\検査動物数	1	1	1	1	0	1	2	0
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	ハー ダー腺	所見\検査動物数	51	8	13	51	50	12	9	51
		腺腫 (B)	6	0	1	2	3	1	0	5
	造血系 腫瘍	所見\検査動物数	51	10	12	51	51	15	11	51
		組織球性肉腫 (M)	1	0	0	1	2	2	1	0
		骨髄性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0	0	1
		悪性リンパ腫 (M)	1	3	2	1	6	7	2	4
頭部	所見\検査動物数	0	1	0	1	0	0	0	0	
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
合 計	検査動物数		51	51	51	51	51	51	51	51
	腫瘍数	良性	29	23	23	30	13	11	14	16
		悪性	10	7	12	6	14	13	7	10
	腫瘍総数		39	30	35	36	27	24	21	26
	担腫瘍動物数	良性	22	18	19	23	12	10	13	15
		悪性	9	6	11	6	12	12	7	7
担腫瘍動物総数		26	23	29	27	21	21	18	22	

主な腫瘍発生率: Peto 検定 (P<0.05)

合計に関する対照群との有意差検定は、申請者で Fisher の直接確率検定を用いて行った (P<0.05)。

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍