

11. 慢性毒性及び発がん性

(資料 No.T-23)

①イヌにおける飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1985年

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬、開始時約4～6ヵ月齢

主試験群；1群雌雄各5匹

回復試験群；雌雄各2匹（対照群及び250ppm投与群のみ）

試験期間：52週間投与及び28日間回復（1983年9月15日～1984年10月18日）

投与方法：検体を0、5、50及び250ppmの濃度で飼料に混入し、投与開始後18週間は400g/日、その後は500g/日を毎日摂取させた。

用量設定根拠；

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察し、詳細な身体検査及び触診を週1回行った。

投与に関連する症状はなく、死亡例もなかった。

対照群を含む全群で脱毛、被毛の密度減少、皮膚のびらん、皮膚の発赤または皮膚の肥厚等がみられたが、いずれも外部寄生虫感染によるものと考えられ、検体投与とは無関係と考えられた。

体重変化；投与開始前1週、投与開始後13週間は週1回、その後は4週間に1回、全動物の体重を測定した。

投与に関連する変化はなかった。

50ppm投与群雌で投与29～33週の体重増加量が有意に低下したが（対照群+0.2kgに対して-0.3kg）、絶対体重には有意な差はなく、一過性のものと考えられた。

なお、投与17週に対照群を含む大部分の動物でわずかな体重減少が認められたため、

投与 19 週以後は給餌量を 400g/日から 500g/日に増量した。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を投与開始前 1 週、投与開始後 13 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回測定し、投与開始後 13 週間の食餌効率も算出した。

摂餌量及び食餌効率ともに投与の影響はみられなかった。

検体摂取量；摂餌量及び検体の飼料中理論濃度から算出した 1 日当たりの平均検体摂取量 (mg/kg/日) を表 1 に示す。

表 1. 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		5	50	250
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.17	1.9	8.4
	雌	0.19	1.9	8.9

血液学的検査；投与開始前、投与開始後 3、6 及び 12 ヶ月時並びに回復試験終了時に全動物を対象として、19~20 時間絶食後、頸静脈から採血し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、白血球数、白血球百分率、血小板数、網状赤血球数、プロトロンビン時間、血液凝固時間、ハインツ小体

各投与群において、各検査時期ともいずれの検査項目においても、対照群との間に統計学的有意差は認められず、投与に関連する変化はなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査と同一時期に、全動物を対象として血清を分取し、以下の項目を測定した。

総タンパク、アルブミン、グロブリン、グルコース、尿素窒素、総コレステロール、総ビリルビン、クレアチニン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、リン、塩素、GOT (AST)、GPT (ALT)、アルカリホスファターゼ、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ、クレアチニンホスホキナーゼ

各投与群において、各検査時期ともいずれの検査項目においても、対照群との間に統計学的有意差は認められず、投与に関連する変化はなかった。

尿 検 査；投与開始前、投与開始後 3、6 及び 12 ヶ月時並びに回復試験終了時に全動物を対象として以下の項目を測定した。

外観、比重、pH、アルブミン、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣

検体投与に関連する変化はなかった。

3 ヶ月時の検査で、50 及び 250ppm 投与群雄の比重が対照群と比較して統計学的に有意に増加 (いずれも 103%) したが、6 及び 12 ヶ月時の検査では統計学的な有意差は

みられず、投与とは無関係と考えられた。

眼科学的検査；投与開始前及び投与開始後 52 週時、並びに回復試験終了時に、全動物を対象として検査した。

検体投与に関連する変化はなかった。

臓器重量；52 週間の投与終了時及び回復期間終了時の全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比及び脳重量比を算出した。

心臓、脾臓、肝臓、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、副腎、脳（脳幹を含む）、腎臓、子宮、精巣（精巣上体を含む）

対照群と比較して統計学的有意差がみられた項目を表 2 に示す。

表 2. 臓器重量

投与量 (ppm)		5		50		250	
検査時期 (週)		52					
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
最終体重							
下垂体	体重比					↓65	
	脳重量比				↑152		
副腎	体重比				↑143		↑119
	脳重量比				↑133		
脳	絶対重量				↓89		

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表わす。

統計解析法：Shedecor 及び Cochran の検定または Kruskal-Wallis 及び Mann-Whitney の U 検定 (↑↓p<0.05)

52 週時及び回復終了時ともに投与に関連する変化はなかった。

52 週時に、50ppm 投与群雌で脳の絶対重量が減少し、これに伴って副腎及び下垂体の脳重量比が増加したが、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査において脳に変化がなかったことから、投与とは無関係な変化と考えられた。50 及び 250ppm 投与群雌で副腎の重量増加がみられたが、用量相関性がなく、肉眼的及び病理組織学的変化もないことから、投与とは無関係と考えられた。250ppm 投与群雄でみられた下垂体の体重比の減少についても、肉眼的変化及び病理組織学的変化がないことから、投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；52 週間の投与終了時及び回復期間終了時の全動物を対象として、検査を実施した。

検体投与に関連する変化はなかった。

50 及び 250ppm 投与群の雄、並びに 250ppm 投与群の雌で、52 週時に胃または腸管の色調の変化がみられたが、屠殺時の局所の血液量を反映する非特異的な変化と考えられた。対照群を含む全群で 52 週時及び回復終了時に脱毛、被毛の密度減少、皮膚のびらん、発赤または肥厚等がみられたが、寄生虫感染によるものと考えられ、検体投与とは無関係と考えられた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査に供した動物を対象として、以下の臓器の病理組織標本を作製し、鏡検した。

心臓、脾臓、肝臓、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、脳及び脳幹、腎臓、子宮、精巣及び精巣上体、気管、肺及び気管支、動脈、胸骨（骨髄）、胸腺、リンパ節（浅頸、腸間膜）、唾液腺、胆嚢、膵臓、食道、胃（噴門、胃底部、幽門）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、脊髄（頸部、胸部、腰部）、坐骨神経、眼、膀胱、前立腺、陰、卵巣、乳腺、皮膚、大腿骨、骨格筋、肉眼的病変部

観察された全ての所見（対照群のみでみられた所見を除く）を表3に示す。

52週時及び回復終了時ともに投与に関連する変化はなかった。

皮膚の病変は寄生虫感染のためと考えられ、対照群と検体投与群の間で発現頻度に差はなかった。

[申請者注]

以上より、検体のイヌにおける1年間飼料混入投与による影響として、250ppm投与群の雌雄で胃の粘膜に肉眼的変化（色調の変化）及び病理組織学的変化（毛細血管うっ血および出血）がみられたことから、無毒性量は50ppm（雄；1.9mg/kg/日、雌；1.9mg/kg/日）と判断される。

[申請者注]

表 3-1. 全ての病理組織学的所見（対照群のみでみられた所見を除く）

検査時期	臓器	所見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
			0	5	50	250	0	5	50	250
1 年 間 投 与 終 了 時	検査動物数		5	5	5	5	5	5	5	5
	脳	出血	0	0	0	0	0	2	0	0
	副腎	被膜内 皮質遺残	3	2	3	2	2	3	4	3
		球状帯過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	甲状腺	のう胞状濾胞	3	0	0	0	0	2	0	1
		甲状舌管 のう胞	2	0	2	1	0	1	0	1
		コロイド 石灰沈着	1	1	1	0	0	0	1	0
		間質性リンパ球性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0
	上皮小体	のう胞	1	0	2	1	0	2	2	1
		肥大	0	0	1	0	0	0	0	0
		間質性リンパ球性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0
		副腺	0	0	0	1	0	0	0	0
		小胞	0	0	0	0	2	0	0	1
	下垂体	ラトケ囊	1	0	1	0	0	0	0	1
		コロイドのう胞	0	0	0	0	1	1	0	0
	胸腺	のう胞	4	4	3	2	3	5	2	4
	食道	粘膜上皮増生	0	0	0	0	0	0	1	0
		外膜 リンパ球性炎症	0	0	0	0	0	0	1	0
	胃	幽門部粘膜 石灰沈着	0	1	0	0	0	0	0	0
		粘膜 毛細血管うっ血	0	0	1	3	0	0	0	0
	十二指腸	リンパ節 石灰沈着	0	1	0	0	0	0	0	0
		粘膜 毛細血管うっ血	0	0	1	2	0	2	0	2
		粘膜上皮過形成	0	0	1	0	0	0	0	0
		粘膜 出血	0	0	0	0	0	0	0	1
	空腸	粘膜 毛細血管うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0
	回腸	粘膜 毛細血管うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0
		管腔 寄生虫の虫体	0	1	0	0	0	0	0	0
	盲腸	粘膜 毛細血管うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0
	結腸	粘膜 毛細血管うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0
	直腸	粘膜 毛細血管うっ血	0	1	0	1	0	0	0	0
	心臓	右心房 リンパ球性炎症	1	0	0	0	0	0	0	1
	大動脈	外膜 肉芽腫性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0
		外膜 リンパ球性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0
外膜 石灰沈着		0	0	1	0	0	0	0	0	
外膜 異物		0	0	1	0	0	0	0	0	
弁 リンパ球性炎症		0	0	0	0	0	1	0	0	
肺	血管周囲リンパ球集簇	1	1	2	2	2	3	4	3	
	異物性肉芽腫	0	0	1	1	1	1	0	1	
	小葉間気管支上皮増生	0	0	1	0	0	0	0	0	
	間質性肉芽腫性炎症	0	0	0	1	2	2	1	1	
	肺胞中隔細胞集簇	0	0	0	1	0	1	0	0	
気管支肺胞腺腫	0	0	0	0	0	1	0	0		
肝臓	類洞うっ血	0	1	0	0	0	0	0	0	
	髓外造血	0	1	1	0	0	0	1	1	
	胆管上皮増生	0	2	1	0	0	0	0	0	
	横隔膜との癒着	0	1	0	0	0	0	0	0	
	出血	0	1	0	0	0	0	0	0	
	被膜下 リンパ球性炎症	0	1	0	0	0	0	0	0	
	ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	0	1	0	

統計解析法：Fisher の検定（有意差なし）

表 3-2. 全ての病理組織学的所見（対照群のみでみられた所見を除く）

検査時期	臓器	所見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
			0	5	50	250	0	5	50	250
1 年 間 投 与 終 了 時	検査動物数		5	5	5	5	5	5	5	5
	脾臓	ヘモジデリン沈着	0	1	0	0	1	2	1	2
		赤脾髄 乏血	0	2	1	2	1	0	3	1
	腎臓	結石	4	4	4	4	4	4	5	4
		間質性リンパ球性炎症	0	1	0	0	1	2	0	3
		腎盂 リンパ球性炎症	0	0	0	1	2	1	1	2
	膀胱	上皮増生	0	0	1	0	0	0	0	0
	前立腺	のう胞状腺管	0	3	0	0				
	乳腺	機能性肥大	0	0	0	0	1	1	2	3
	皮膚	脱毛	1	0	0	0	0	3	2	1
		白血球性炎症	1	0	0	0	0	2	0	0
		リンパ球性炎症	0	1	0	0	0	1	0	0
		痂皮形成	1	0	0	0	0	1	1	1
		うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0
		角化亢進	0	0	0	0	0	1	0	0
		壊死	0	0	0	0	0	1	0	0
胸骨骨髓	出血	0	0	0	0	0	1	0	0	
肉眼的 異常部位	縦隔リンパ節：血管うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1	
	リンパ低形成	0	0	0	0	0	0	0	1	
28 日 間 回 復 終 了 時	検査動物数		2	0	0	2	2	0	0	2
	甲状腺	コロイド 石灰沈着	2	—	—	1	0	—	—	0
		間質性リンパ球性炎症	0	—	—	1	0	—	—	0
	上皮小体	のう胞	0	—	—	0	1	—	—	1
	胸腺	のう胞	1	—	—	2	1	—	—	1
	肺	血管周囲リンパ球集簇	0	—	—	0	0	—	—	1
		間質性肉芽腫性炎症	0	—	—	0	0	—	—	1
	唾液腺	石灰沈着	0	—	—	0	0	—	—	1
	脾臓	赤脾髄 乏血	1	—	—	1	1	—	—	1
	腎臓	腎盂 リンパ球性炎症	0	—	—	1	0	—	—	1
		結石	0	—	—	0	1	—	—	1
		間質性リンパ球性炎症	0	—	—	0	1	—	—	1
	前立腺	のう胞状腺管	0	—	—	1				
	皮膚	リンパ球性炎症	0	—	—	1	0	—	—	0
		うっ血	0	—	—	1	0	—	—	1
		痂皮形成	0	—	—	0	0	—	—	1
脱毛		0	—	—	0	0	—	—	1	
乳腺	機能性肥大	0	—	—	0	0	—	—	1	
胸骨骨髓	低形成	0	—	—	1	0	—	—	0	

統計解析法：Fisherの検定（有意差なし）

28日間回復試験群は、雌雄各2例なので統計解析は実施していない。

②ラットにおける飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985年

検体の純度:

試験動物: SDラット、開始時約6週齢、開始時平均体重 雄 202g、雌 150g

1群雌雄各 80匹; 主試験群(2年間投与)に1群雌雄各 50匹

中間屠殺群(52週時)に1群雌雄各 10匹

衛星群に1群雌雄各 20匹(血液学的検査に1群雌雄各 10匹、

血液生化学的検査/尿検査に1群雌雄各 10匹)

試験期間: 2年間(1979年9月5日~1981年9月5日)

投与方法: 検体を0、100、500及び2500ppmの濃度で飼料に混入し、2年間にわたって自由摂取させた。

用量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を投与開始後4週間は毎日、それ以降は週1回観察した。

投与に関連すると考えられる一般状態の変化はなかった。

なお、投与29~30週に唾液腺-涙腺炎が全群にみられたが、対照群でも発生したことから、投与とは無関係であった。

最終屠殺開始時までの死亡数は表1の通りであった。

表1. 最終屠殺開始時までの死亡数

投与量 (ppm)		0	100	500	2500	傾向検定
死亡数	雄	29	31	31	23	
	雌	42	36	36	26	*

統計解析法: カイ二乗傾向検定 (\* $p < 0.05$ )

死亡数に投与の影響はなかった。

体重変化；投与開始から終了時までの間、毎週1回、全ての生存動物の体重を測定した。結果を表2に示す。

表2. 累積体重増加量 (g)

間隔 (週)	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
0~26	419	418	409	365***	189	188	175***	139***
26~52	113	118	108	83***	81	75	78	37***
0~52	532	534	516	448***	270	263	254*	176***
52~104	105	120	110	79	105	115	116	70*

統計解析法：Student の t 検定 (\*p<0.05、\*\*\*p<0.001)

2500ppm 投与群の雌雄で投与0~52週間に有意な体重増加抑制が認められ、雌ではその後の期間にも有意な体重増加抑制がみられた。500ppm 投与群雌で投与0~26週間に有意な体重増加抑制がみられ、その後は回復したものの、投与0~52週間の累積体重増加量が有意に低下した。

摂餌量及び飼料要求率；全動物の摂餌量を週1回測定し、投与開始後26週までの飼料要求率も算出した。

累積摂餌量を表3、飼料要求率を表4に示す。

表3. 累積摂餌量 (g)

間隔 (週)	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
1~26	4451	4412	4386	4342	3179	3128	3102	3031**
27~52	4102	4057	4009	3934**	3076	2989	2992	2835***
1~52	8554	8469	8396	8274*	6255	6117	6094	5866***
53~104	8714	8708	8579	8218**	6988	6763	6708	5969***

統計解析法：Student の t 検定 (\*p<0.05、\*\*p<0.01、\*\*\*p<0.001)

表4. 飼料要求率 [=摂餌量 (g) / 体重増加量 (g) × 100]

間隔 (週)	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
1~26	10.62	10.56	10.72	11.90	16.81	16.56	17.71	21.97

統計解析は実施していない。

2500ppm 投与群雌では投与期間中、雄では投与27週以降に、摂餌量の有意な減少がみられた。

500ppm 投与群雄及び2500ppm 投与群雌雄で体重増加量の低下に関連した飼料要求率の低下が認められた。

検体摂取量；摂餌量及び検体の飼料中理論濃度から算出した1日当たりの平均検体摂取量 (mg/kg/日) を表5に示す。



表 5. 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		100	500	2500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	3.60	18.10	96.46
	雌	4.57	23.32	130.63

摂水量；対照群及び2500ppm投与群を対象として投与6、13及び24週時に5日間毎日測定した。

結果を表6に示す。

雄では対照群との間に差は認められず、投与の影響はなかった。

雌では、2500ppm投与群で各検査時に摂水量の減少が認められた。

表 6. 摂水量

投与週	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
6	100			95	100			94
13	100			101	100			87*
24	100			98	100			91

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す。

統計解析法：Studentのt検定 (\*p<0.05)

血液学的検査；投与26、52、78及び103週時に各群の衛星群の雌雄各10匹を対象として眼窩静脈叢から採血し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン量 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、白血球数 (総白血球数、好中球数、リンパ球数、好酸球数、好塩基球数及び単球数)、血小板数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、網状赤血球数、トロンビン時間

統計学的有意差のみられた項目を表7に示す。

表 7-1. 血液学的検査結果

測定項目	検査時期 (週)	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
赤血球数 ( $10^6/\text{cm}^2$ )	26	(8.8)	(8.9)	(8.5)	(8.7)	(7.6)	(7.6)	↑↑105 (8.0)	↑103 (7.8)
	103	(6.2)	↑↑124 (7.7)	↑119 (7.4)	↑↑123 (7.6)	(7.0)	(6.8)	(6.6)	(6.5)
Hb (g/100mL)	52	(16.1)	↑104 (16.7)	(16.3)	(16.0)	(14.8)	(14.5)	(14.8)	(14.2)
	78	(14.3)	(14.3)	(13.9)	↓↓↓91 (13.0)	(13.2)	↑↑↑113 (14.9)	↑↑↑112 (14.8)	(13.6)
	103	(13.1)	(14.5)	(14.3)	(14.0)	(14.6)	(14.2)	(13.7)	↓↓88 (12.8)
Ht (%)	26	(50)	(50)	(50)	(49)	(48)	↓↓↓96 (46)	↓96 (46)	↓↓96 (46)
	52	(54)	(55)	(53)	↓↓94 (51)	(48)	(48)	(50)	(48)
	78	(53)	(54)	(54)	(52)	(49)	(50)	(50)	↓96 (47)
	103	(38)	↑↑113 (43)	↑111 (42)	(41)	(40)	(38)	(38)	↓↓90 (36)
MCV ( $\mu\text{m}$ )	26	(57)	(57)	↑104 (59)	(56)	(63)	↓↓95 (60)	↓↓↓92 (58)	↓↓↓94 (59)
	52	(72)	(72)	(70)	↓↓90 (65)	(77)	(78)	↑103 (79)	(75)
	103	(63)	↓↓89 (56)	↓92 (58)	↓↓↓86 (54)	(57)	(56)	(57)	(56)
MCH (pg)	26	(17.4)	(17.5)	↑103 (18.0)	(17.3)	(19.4)	(19.4)	↓↓97 (18.8)	↓↓↓95 (18.5)
	52	(21.4)	(21.9)	(21.4)	(20.7)	(23.5)	(23.3)	(23.6)	↓↓94 (22.0)
	78	(18.1)	(17.8)	(17.5)	↓↓90 (16.3)	(20.7)	↑107 (22.1)	↑↑↑110 (22.8)	(21.4)
	103	(21.6)	↓↓↓87 (18.8)	↓90 (19.5)	↓↓↓85 (18.4)	(21.0)	(21.0)	(20.8)	↓↓94 (19.7)
MCHC (%)	26	(30)	(31)	(30)	(31)	(31)	↑↑103 (32)	↑↑↑106 (33)	(32)
	52	(30)	(30)	↑103 (31)	↑↑107 (32)	(31)	↓97 (30)	↓↓97 (30)	↓↓↓94 (29)
	78	(27)	(27)	↓96 (26)	↓↓↓93 (25)	(27)	↑↑↑111 (30)	↑↑↑111 (30)	↑↑↑107 (29)

表中の数字は上段に対照群に対する変動率 (%)、下段の括弧内に群平均値を示す。

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

表 7-2. 血液学的検査結果

測定項目	検査 時期 (週)	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
白血球数 ( $10^3/\text{cm}^2$ )	78	(13.7)	(12.2)	(14.6)	(12.3)	(8.1)	(7.2)	↓75 (6.1)	(6.1)
	103	(14.6)	(13.4)	(14.7)	↓72 (10.5)	(7.4)	(8.4)	(8.2)	↑141 (10.4)
好中球数 ( $10^3/\text{cm}^2$ )	103	(5.5)	(3.7)	(4.0)	↓51 (2.8)	(1.8)	(3.0)	(2.4)	↑261 (4.7)
リンパ球数 ( $10^3/\text{cm}^2$ )	78	(9.4)	(9.2)	↑124 (11.7)	(10.1)	(6.1)	(6.1)	(5.2)	(4.9)
好酸球数 ( $10^3/\text{cm}^2$ )	52	(0.3)	(0.2)	(0.2)	↓33 (0.1)	(0.1)	(0.1)	(0.1)	(0.1)
	78	(0.1)	(0.2)	↑300 (0.3)	(0.2)	(0.1)	(0.1)	(0.1)	(0.0)
単球数 ( $10^3/\text{cm}^2$ )	52	(0.0)	(0.1)	↑ <sup>1)</sup> (0.1)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
血小板数 ( $10^3/\text{cm}^2$ )	26	(716)	(705)	↓89 (635)	(645)	(584)	(611)	↑↑115 (669)	↑↑114 (664)
	103	(882)	(865)	↓82 (726)	(764)	(640)	(661)	(663)	↓82 (527)
トロンビン時間 (秒)	26	(26)	(25)	(25)	↑108 (28)	(21)	(20)	(20)	(20)
	52	(25)	(26)	(25)	(24)	(19)	↑105 (20)	(19)	(19)
	78	(26)	(26)	(26)	(27)	(23)	(23)	↓↓91 (21)	↓91 (21)
	103	(23)	(24)	(24)	↑↑↑113 (26)	(24)	(22)	↓88 (21)	↓88 (21)

表中の数字は上段に対照群に対する変動率 (%)、下段の括弧内に群平均値を示す。

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

<sup>1)</sup>対照群が 0 のため算出不能

検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

検体投与群の雌雄で Hb 及び Ht に統計学的に有意な変化が認められたが、変動の程度に用量依存性はなく、増減にも一貫性がないことから、投与とは無関係と考えられた。2500ppm 投与群雌雄で白血球数及び好中球数に有意な変化が認められたが、雌雄間で一貫性がないことから、投与とは無関係と考えられた。

[申請者注]

血液生化学的検査；投与 26、52、78 及び 104 週時に一夜絶食した各群の衛星群の雌雄各 10 匹を対象として眼窩静脈叢から採血し、血清を分離して以下の項目を測定した。

総タンパク、アルブミン、A/G 比、尿素窒素、グルコース、コレステロール、ビリルビン、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、クロール、GOT (AST)、GPT (ALT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)  
なお、全投与群の雌において、投与 26 週時に GOT 及び GPT 活性の増加が認められたため、雌については投与 33 週時にも全項目について測定した。

統計学的有意差のみられた項目を表 8 に示す。

表 8-1. 血液生化学的検査結果

測定項目	検査 時期 (週)	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
総タンパク (g/100mL)	26	(7.3)	(7.3)	(7.3)	(7.3)	(7.4)	↑↑107 (7.9)	↑105 (7.8)	(7.6)
	33	/	/	/	/	(7.9)	↑↑108 (8.5)	↑↑↑109 (8.6)	↑↑↑108 (8.5)
	52	(7.2)	(7.2)	(7.1)	↑103 (7.4)	(8.1)	(8.1)	(8.4)	(8.3)
	104	(7.0)	(6.8)	(7.0)	↑104 (7.3)	(8.1)	↓↓91 (7.4)	(7.7)	(8.0)
アルブミン (g/100mL)	26	(3.9)	↑103 (4.0)	(4.0)	↑↑↑108 (4.2)	(4.6)	(4.6)	↓93 (4.3)	↓↓91 (4.2)
	33	/	/	/	/	(4.4)	↑↑↑114 (5.0)	↑↑109 (4.8)	(4.5)
	52	(4.0)	(4.0)	(4.1)	(4.1)	(5.0)	(4.8)	(4.8)	↓92 (4.6)
	78	(3.8)	(3.7)	(3.8)	(3.9)	(4.6)	↓↓93 (4.3)	↓↓93 (4.3)	↓↓93 (4.3)
A/G 比	26	(1.16)	↑109 (1.26)	(1.20)	↑↑↑115 (1.33)	(1.71)	↓↓↓80 (1.37)	↓↓↓74 (1.27)	↓↓↓71 (1.22)
	33	/	/	/	/	(1.32)	(1.43)	(1.31)	↓86 (1.13)
	52	(1.26)	(1.21)	(1.33)	(1.27)	(1.61)	(1.47)	↓↓85 (1.37)	↓↓78 (1.26)
	78	(1.21)	(1.09)	(1.18)	(1.18)	(1.39)	↓↓91 (1.26)	↓↓80 (1.11)	↓↓79 (1.10)
尿素窒素 (mg/100mL)	26	(14)	(13)	(13)	(14)	(14)	(15)	(17)	↑↑136 (19)
	33	/	/	/	/	(17)	(17)	(17)	↑↑118 (20)
	52	(13)	(14)	(13)	(14)	(16)	(17)	(16)	↑↑119 (19)
	78	(12)	↑117 (14)	(12)	↑↑125 (15)	(16)	↓↓81 (13)	(14)	(18)
グルコース (mg/100mL)	26	(130)	(137)	(134)	(123)	(130)	(128)	↓↓83 (108)	↓↓84 (109)
	52	(119)	(113)	↓↓83 (99)	↓86 (102)	(111)	(108)	(102)	↓88 (98)
	78	(143)	(140)	(138)	↓↓83 (118)	(131)	(123)	↓87 (114)	↓↓85 (111)
コレステロール (mg/100mL)	26	(44)	(53)	(46)	↑139 (61)	(47)	(52)	(56)	↑126 (59)
	104	(73)	(81)	(85)	(75)	(91)	↓↓73 (66)	(77)	(83)
クレアチニン (mg/100mL)	52	(0.5)	↑120 (0.6)	(0.5)	(0.5)	(0.6)	(0.6)	(0.6)	(0.6)
	78	(0.5)	↑↑↑120 (0.6)	(0.5)	↑↑↑120 (0.6)	(0.7)	(0.7)	(0.7)	(0.7)
GOT (mU/mL)	26	(84)	(104)	↑131 (110)	(105)	(25)	↑↑↑272 (68)	↑↑↑332 (83)	↑↑↑268 (67)
	52	(105)	(116)	(91)	(123)	(97)	↓71 (69)	(79)	↓↓62 (60)
	104	(135)	(147)	(142)	↑121 (164)	(107)	(103)	(98)	(97)

表中の数字は上段に対照群に対する変動率 (%)、下段の括弧内に群平均値を示す。

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

表 8-2. 血液生化学的検査結果

測定項目	検査時期 (週)	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
GPT (mU/mL)	26	(34)	(34)	↓79 (27)	(30)	(15)	↑193 (29)	↑↑193 (29)	(20)
ALP (mU/mL)	52	(20)	(17)	(17)	(17)	(13)	(10)	↓69 (9)	↓↓54 (7)
	104	(17)	(20)	(16)	(15)	(11)	(9)	(11)	↓64 (7)
LDH (mU/mL)	26	(4939)	↑130 (6418)	↓↓↓30 (1470)	↓↓↓51 (2512)	(2671)	(3078)	↓59 (1575)	↓↓45 (1215)
	33	/	/	/	/	(1187)	(1015)	(926)	↓↓↓52 (622)
	78	(3286)	(3369)	(3475)	↑↑159 (5223)	(2466)	(2114)	↓63 (1564)	↓67 (1646)
	104	(4330)	(4622)	(3388)	(4574)	(1609)	(2396)	↑156 (2504)	(2230)
ナトリウム (mEq/L)	26	(144)	↑↑↑103 (148)	(144)	(143)	(147)	↓↓↓97 (142)	↓99 (145)	↓↓↓97 (143)
	52	(145)	(146)	(146)	(144)	(141)	(142)	↑↑↑102 (144)	(142)
	78	(144)	(144)	(144)	(143)	(143)	(142)	(141)	↓↓98 (140)
	104	(142)	(143)	↑↑↑102 (145)	↑↑101 (144)	(146)	↓↓↓97 (141)	↓↓↓98 (143)	↓↓↓97 (142)
カリウム (mEq/L)	33	/	/	/	/	(4.3)	(4.3)	(4.4)	↑↑109 (4.7)
	52	(4.8)	↑108 (5.2)	(5.0)	(5.0)	(4.1)	(4.0)	(4.2)	(4.4)
	78	(4.6)	↑↑113 (5.2)	(4.8)	↑↑115 (5.3)	(4.1)	(4.1)	(4.0)	(4.1)
	104	(4.6)	(4.8)	(4.5)	(4.7)	(4.1)	↓96 (4.0)	(4.2)	(4.3)
カルシウム (mEq/L)	78	(5.2)	(5.2)	(5.3)	(5.3)	(5.6)	↓96 (5.4)	(5.5)	(5.5)
	104	(5.1)	(5.1)	(5.1)	(5.1)	(5.3)	↓96 (5.1)	(5.1)	(5.2)
無機リン (mEq/L)	26	(3.2)	(3.3)	(3.5)	(3.3)	(2.9)	↑110 (3.2)	↑↑114 (3.3)	↑110 (3.2)
	33	/	/	/	/	(2.9)	(3.0)	(3.1)	↑110 (3.2)
	52	(3.0)	↑107 (3.2)	(3.2)	↑110 (3.3)	(2.5)	(2.6)	↑112 (2.8)	(2.6)
	78	(2.8)	↑111 (3.1)	(3.0)	(3.0)	(2.9)	(2.7)	(2.7)	(2.7)
クロール (mEq/L)	26	(105)	↓↓98 (103)	↓↓↓95 (100)	↓↓↓94 (99)	(105)	↓↓↓96 (101)	↓↓↓95 (100)	↓98 (103)
	33	/	/	/	/	(108)	(108)	↓↓↓96 (104)	↓96 (104)
	52	(103)	↓98 (101)	(101)	↓98 (101)	(101)	(101)	↓99 (100)	(102)
	104	(100)	↓99 (99)	↓↓↓98 (98)	↓99 (99)	(97)	(97)	(97)	(98)

表中の数字は上段に対照群に対する変動率 (% )、下段の括弧内に群平均値を示す。

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

検体投与に関連する変化として、500 及び 2500ppm 投与群の雌雄でグルコースの有意な低下がみられ、2500ppm 投与群の雌雄で尿素窒素の増加が認められた。

なお、雌において、投与 26 週時に全検体投与群で GOT の有意な増加、100 及び 500ppm 投与群で GPT の有意な増加が認められた。これらはいずれも投与 33 週及びその後の

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。

全ての検査時期には同様の変化がないことから、偶発的なものと考えられた。その他統計学的に有意な変化が散見されたが、用量依存的な変化でないか、雌雄で増減が一致しないなど、いずれも偶発的な変化と考えられ、他の検査項目では関連するような変化がなかった。

[申請者注]

尿 検 査；投与 24、50、76 及び 102 週時に各群の衛星群の雌雄各 10 匹を対象として絶食下で一夜尿を採取し、以下の項目を測定した。

尿量、比重、pH、蛋白、還元物質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、ヘモグロビン、沈渣

統計学的有意差がみられた項目を表 9 に示す。

表 9. 尿検査結果

測定項目	検査時期 (週)	雄 (ppm)			雌 (ppm)		
		100	500	2500	100	500	2500
比重	24	↓100					
	102				↓99		
蛋白	50				↑441		
pH	76			↓↓93			
	102					↑↑103	

表中の数字は対照群に対する変動率 (%) を示す。

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

投与に関連すると考えられる変化はなかった。

各投与群で比重、pH 及び蛋白に統計学的有意差が散見されたが、いずれも極めて軽度であり、用量依存的ではないため、偶発的な変化と考えられた。

眼科学的検査；投与開始前、投与 25、51、77 及び 103 週時に対照群及び 2500ppm 投与群の全動物を対象として検査した。

各検査時期で、投与の影響と考えられる異常は認められなかった。

聴覚検査；投与開始前、投与 25、51、77 及び 103 週時に対照群及び 2500ppm 投与群の全動物を対象として検査した。Galton 笛を動物の頭部から 1m の距離に設置し、超音波 (10kHz) に対する反応を調べた。

各検査時期で、検体の投与による影響と考えられる異常は認められなかった。

臓器重量；投与 52 週時の中間屠殺動物及び 104 週間の試験終了時の全動物を対象として、以下の臓器の重量を測定し、体重比を算出した。

肺、心臓、脾臓、胸腺、肝臓、下垂体、甲状腺、副腎、腎臓、精巣、卵巣、脳  
統計学的有意差がみられた項目を表 10 に示す。

表 10. 臓器重量

測定項目		検査時期 (週)	雄 (ppm)			雌 (ppm)		
			100	500	2500	100	500	2500
最終体重		52	109	99	92	101	107	80
		104	102	97	88	101	100	79
肝臓	体重比	52			122↑↑↑			144↑↑↑
	体重比	104			125↑↑↑			121↑↑↑
心臓	体重比	52						125↑+
	体重比	104			92↓↓↑			
肺	体重比	104						93↓+
腎臓	体重比	104						94↓+
副腎	体重比	104		98↓+	95↓↓↑			83↓+
下垂体	体重比	104						90↓
卵巣	体重比	52						130↑+

表中の数字は対照群に対する変動率 (%) を示す。

統計解析法：Student の t 検定 (↑p<0.05, ↑↑↓↓p<0.01) 及び William の検定 (+p<0.05, ++p<0.01)

投与に関連する変化として、2500ppm 投与群雌雄で肝臓の体重比の増加が各検査時期でみられ、2500ppm 投与群雌で投与 52 週のみ心臓及び卵巣の体重比の増加が認められた。

なお、投与終了時のみに認められた 2500ppm 投与群雄の心臓の体重比の有意な減少、同群雌の肺、下垂体及び腎臓の体重比の有意な減少、並びに 500ppm 投与群雄および 2500ppm 投与群雌雄の副腎の体重比の有意な減少には、生物学的意義がなく、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査において、これらの変化を反映するような所見がなかったことから、検体投与とは無関係と考えられた。



肉眼的病理検査；投与 52 週時の中間屠殺動物、試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として、検査を行った。

結果を表 11 にまとめる。

表 11. 主な肉眼的病理所見

臓器	所見	検査時期 (週)	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
			0	100	500	2500	0	100	500	2500
腺胃	肥厚	104*	1	2	4	1	0	0	0	1
	結節	104*	5	3	4	6	10	3	4	2 <sup>#</sup>
肝臓	腫瘍	104*	1	1	1	2	1	2	1	4
	腫大	104*	8	13	11	23 <sup>##</sup>	16	18	23	21
	結節	104*	0	1	0	1	0	0	0	0
膵臓	結節	104*	3	6	9	4	0	1	5	1
肺	変色巣(灰色、緑色、 灰白色、白色)	52 <sup>**</sup>	3	3	2	2	1	0	1	3
		104*	24	19	16	26	8	14	13	25 <sup>##</sup>
	点状出血/暗赤色巣	52 <sup>**</sup>	1	4	1	0	3	1	2	0
		104*	6	5	3	5	0	0	0	1
腎臓	皮質の均一な癒痕	104*	16	22	20	19	13	15	18	3 <sup>#</sup>
	皮質の不規則な癒痕	104*	11	7	15	12	8	4	4	3
	腫大	104*	15	17	17	10	7	12	15	2
	水腎症	104*	2	3	5	1	1	3	5	5
下垂体	腫大	104*	14	14	18	12	40	43	45	30
	出血/うっ血/腫脹	104*	5	11	10	6	29	31	31	20
副腎	腫大	104*	10	9	12	2 <sup>#</sup>	32	27	34	12 <sup>##</sup>
	退色巣	104*	13	6	6	6	25	27	26	25
心臓	腫大	104*	11	11	15	7	3	0	2	0
リンパ節	部分的な腫大/うっ血	104*	16	17	18	12	16	13	12	23
脾臓	腫大	104*	7	13	10	7	8	7	9	7
	腫瘍	104*	0	1	1	0	0	0	0	1
皮膚	腫脹/結節	104*	7	14	14	11	0	4	3	0
皮下	腫瘍	52 <sup>**</sup>	1	2	1	0	1	1	1	0
		104*	10	14	16	13	48	45	41	28 <sup>##</sup>
脳	脳室圧迫痕	104*	8	11	14	9	30	23	25	13 <sup>##</sup>

表中の数字は発現動物数を示す。

\*検査動物数は途中死亡動物を含む 70 匹。

\*\*検査動物数は 10 匹。

統計解析法：Fisher の検定 (# : p<0.05、## : p<0.01) (申請者が実施した)

投与に関連すると考えられる変化はなかった。

[申請者注]

病理組織学的検査；中間屠殺群の全動物（各群雌雄各 10 匹）、並びに主試験群の全生存動物及び途中死亡動物（各群雌雄各 50 匹）を対象として以下の臓器のヘマトキシリン・エオジ

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。

ン染色標本を作製し、鏡検した。肝臓については、可能な限り全例を対象として凍結切片を作製し、オイルレッドO染色を施した。なお、臨床検査用の衛星群（各群雌雄各20匹）については肉眼的病変部のみを検査した。

肺、心臓、大動脈、骨髄（胸骨）、脾臓、胸腺、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、唾液腺、肝臓、膵臓、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、下垂体、甲状腺（上皮小体）、副腎、腎臓、膀胱、精巣、子宮、脳、脊髄、坐骨神経、眼、ハーダー腺、乳腺、皮膚、骨格筋、骨、肉眼的病変部

非腫瘍性病変；

非腫瘍性病変を表12に示す。

検体投与に関連すると考えられる所見はなかった。

なお、2500ppm投与群の雌雄で肝細胞肥大の発現頻度が増加したが、肝臓では腫瘍性病変の増加はなく、関連する血液生化学的変化もないことから、投与との関連性はないと考えられた。

[申請者注]

腫瘍性病変；

腫瘍性病変を表13に示す(肉眼的病変部のみを検査した衛星群は、本表に含まない)。

検体投与に関連する変化はなかった。

[申請者注]

以上の結果から、検体のラットにおける2年間飼料混合投与による慢性毒性試験において、500ppm以上の投与群の雌雄で体重増加抑制および血清中グルコースの低下がみられ、2500ppm投与群の雌雄で血清中尿素窒素の増加、並びに肝臓の体重比増加及び肝細胞肥大の発現頻度増加が認められ、雄では総タンパクおよびGOTの増加、並びに肝細胞空胞化の発現頻度増加もみられた。2500ppm投与群の雌で摂餌量及び摂水量の減少、心臓及び卵巣の体重比増加、並びに膵臓、子宮及び肺の病理組織学的変化（膵外分泌部の萎縮、子宮の内腔拡張及び肺の泡沫状マクロファージの発現頻度増加）が認められた。

以上に基づき、本試験における無毒性量（NOAEL）は100ppm（雄 3.60mg/kg/day、雌 4.57mg/kg/day）と判断される。また、発がん性はないものと考えられる。

表 12-1. 非腫瘍性病変 (52 週中間屠殺)

所 見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数	10	10	10	10	10	10	9 <sup>a)</sup>	9 <sup>a)</sup>
心臓								
検査動物数	10	10	10	10	10	10	9	9
心筋の癒痕	1	3	1	1	0	0	2	0
心筋の線維化	0	1	1	0	0	0	0	0
心筋炎	0	0	1	1	0	0	0	0
単核細胞	0	0	1	0	0	0	0	0
肺								
検査動物数	10	10	10	10	10	10	9	9
肺炎	2	1	1	2	3	3	3	1
リンパ球集簇	3	2	2	0	2	0	1	0
うっ血	0	1	1	0	0	0	0	0
出血	0	0	1	0	0	0	0	0
泡沫細胞	0	0	0	0	1	0	0	0
胸腺								
検査動物数	8	10	8	9	9	9	9	9
退縮	0	0	0	1	0	0	0	0
リンパ節								
検査動物数	10	10	10	10	10	10	9	9
過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0
肝臓								
検査動物数	10	10	10	10	10	10	9	9
肝細胞空胞化	6	6	7	8	3	1	5	2
脂質沈着	2	2	0	6	0	1	1	0
壊死	0	1	0	0	0	0	0	0
リンパ球	0	0	2	1	0	1	2	0
胆管増生	0	0	2	0	1	0	0	1
うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0
風船状肝細胞 (限局性)	0	0	0	1	0	0	0	0
回腸								
検査動物数	10	10	10	10	9	10	10	10
リンパ過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
盲腸								
検査動物数	10	10	9	10	10	10	10	10
粘膜下肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0
脾臓								
検査動物数	10	10	10	10	10	10	9	9
ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	1	0	3
膵臓								
検査動物数	10	10	10	10	10	10	9	9
小葉萎縮	1	1	0	0	2	0	0	0
導管過形成	0	0	1	0	1	0	0	0
線維化	0	0	0	0	1	0	0	0
肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0
腎臓								
検査動物数	10	10	10	10	10	10	9	9
尿細管 好塩基性/拡張	3	3	3	3	5	4	3	3
リンパ球	1	1	1	3	0	0	1	1
糸球体腎症	0	1	0	0	0	2	0	0
腎盂拡張	0	1	0	0	0	1	0	0
石灰化	0	0	0	0	0	1	0	0
皮質癒痕化	0	0	0	0	0	0	1	0
胃								
検査動物数	10	10	10	10	10	10	9	9
炎症細胞 (前胃部)	0	0	0	0	0	0	0	1
上皮の空胞化 (前胃部)	0	0	0	0	0	0	0	1
卵巣								
検査動物数					9	10	9	9
無黄体					9	6	5	7
のう胞状卵胞					0	1	2	0
管状過形成					0	1	0	1
子宮								
検査動物数					10	10	9	8
扁平上皮化生					4	1	0	0
ポリープ					0	1	0	0
管腔拡張					1	1	1	2
腺拡張					0	1	0	0
前立腺								
検査動物数	10	10	10	10				
前立腺炎	0	0	1	0				
甲状腺								
検査動物数	10	10	9	10	9	10	9	9
のう胞	0	0	0	0	1	0	0	0
リンパ球	0	0	0	0	0	1	0	0

a) : 中間屠殺時以前に死亡した 1 例は、途中死亡動物として表 12-2 に含めた。  
統計解析法 : Fisher の検定 (有意差なし) (申請者が実施した)

表 12-1. 非腫瘍性病変 (52 週中間屠殺、続き)

所 見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数	10	10	10	10	10	10	9 <sup>a)</sup>	9 <sup>a)</sup>
副腎								
検査動物数	10	10	8	10	10	10	9	9
空胞化 (皮質)	0	0	0	1	0	0	0	1
風船状細胞 (皮質)	0	0	0	0	1	0	0	0
細胞肥大 (皮質)	0	0	0	0	0	1	0	0
のう胞 (皮質)	0	0	0	0	0	0	1	0
下垂体								
検査動物数	10	10	9	9	10	9	9	9
過形成	1	0	0	0	1	0	1	0
腺様構造 (神経下垂体)	0	0	1	0	0	0	0	0
のう胞	0	1	0	0	0	0	0	0
類洞拡張	0	0	0	0	0	0	1	0
乳腺								
検査動物数	10	9	10	10	10	10	9	9
導管拡張	0	0	0	0	1	0	1	0
ハーダー腺								
検査動物数	10	10	9	10	10	10	9	9
単核細胞	3	4	1	1	0	0	0	0
リンパ球	0	0	1	0	1	0	0	0
腺構造の好塩基性	0	1	0	1	0	0	0	0
導管拡張	0	1	0	1	0	0	0	0
線維化	0	0	0	0	1	0	0	0
炎症	0	1	1	2	4	5	5	3
肉眼的病変部								
腸間膜								
検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	1
肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	1
線維化	0	0	0	0	0	0	0	1
包皮/陰核腺								
検査動物数	1	2	0	0	0	0	0	1
膿瘍	0	1	0	0	0	0	0	0
導管拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
炎症	0	0	0	0	0	0	0	1
後肢								
検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0
肉球の炎症/線維化	0	0	0	0	0	1	0	0
耳								
検査動物数	0	0	1	0	0	0	1	0
角化亢進	0	0	1	0	0	0	0	0
軟骨の肥厚/過形成/炎症/線維化	0	0	0	0	0	0	1	0

a) : 中間屠殺時以前に死亡した 1 例は、途中死亡動物として表 12-2 に含めた。

統計解析法 : Fisher の検定 (有意差なし) (申請者が実施した)

表 12-2. 非腫瘍性病変 (途中死亡動物)

所 見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査対象動物数	30	31	32	25	42	36	36	26
心臓								
検査動物数	23	26	26	17	32	27	28	21
心筋の癒痕	8	6	8	4	3	3	1	0
心筋の線維化	2	2	2	0	1	1	1	0
心筋の変性	0	2	1	1	0	2	0	0
心筋炎	0	0	0	1	0	0	0	0
血栓形成	0	1	0	0	0	1	0	0
弁の血栓形成	0	1	0	0	0	0	0	0
心室拡張	0	1	1	0	0	0	0	1
心膜炎	0	1	0	0	0	0	0	0
心外膜の炎症	0	1	0	0	0	0	0	0
単核細胞	0	1	0	0	0	1	0	1
心内膜増殖	1	0	0	0	0	0	0	0
心筋層の血管周囲線維化	1	0	0	0	0	0	0	0
石灰化	0	2	0	0	0	1	0	0
血管内側の石灰化	0	0	1	0	0	1	0	0
心内膜下の線維腫症	0	0	0	0	0	0	0	0

統計解析法 : Fisher の検定 (有意差なし) (申請者が実施した)

表 12-2. 非腫瘍性病変 (途中死亡動物、続き)

所 見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査対象動物数	30	31	32	25	42	36	36	26
脳								
検査動物数	22	24	23	18	36	30	29	20
出血	0	0	1	0	2	0	1	0
脳軟化	0	1	1	0	1	0	0	2
塞栓	0	1	0	0	0	0	0	0
髄膜の異所性骨化	0	0	1	0	0	0	0	0
灰白質の空胞化	0	0	1	0	0	0	0	0
下垂体腫瘍の圧迫痕	3	4	8	6	13	12	10	2
肺								
検査動物数	26	18	25	19	36	30	30	24
肺胞壁の上皮化	1	0	1	0	0	1	1	0
上皮化	0	0	0	0	0	0	1	0
肺胞中隔の鈣質沈着	1	0	0	0	0	0	0	1
石灰化	1	1	0	0	0	0	0	0
血管壁の鈣質沈着	5	4	1	2	3	2	1	1
泡沫状マクロファージ	2	1	1	0	0	3	1	3
肺胞マクロファージ	0	2	1	0	0	0	0	0
褐色色素を含む肺胞マクロファージ	0	0	0	0	0	1	0	0
うっ血	6	4	3	1	0	2	1	0
出血	0	0	0	1	0	0	0	0
肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	0
コレステリン肉芽腫	0	0	0	0	0	1	0	0
動脈壁の肉芽組織形成	0	0	0	1	0	0	0	0
間質性肺炎	4	4	1	4	2	6	5	1
胸膜下の間質性肺炎	0	0	0	1	0	1	0	0
肺炎	1	1	2	1	3	2	3	2
血管周囲リンパ球集簇	3	2	0	1	0	2	0	1
細気管支周囲リンパ球集簇	3	0	0	0	1	2	0	2
血管周囲単核細胞	0	1	1	0	2	1	0	0
気管支周囲リンパ球集簇	0	1	1	2	0	0	0	0
胸膜肥厚	0	1	0	0	0	0	0	0
浮腫	0	1	0	0	0	0	0	0
細動脈肥厚	0	1	0	0	0	0	0	0
気管支化生	0	0	0	0	1	0	0	0
胸腺								
検査動物数	16	15	15	11	22	15	22	16
退縮 (regression)	3	1	5	2	5	6	6	2
萎縮 (involved)	3	2	2	2	0	3	3	1
うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1
リンパ節								
検査動物数	22	24	24	17	32	26	27	23
腎リンパ節; のう胞状変性	1	0	0	0	0	0	0	0
腎リンパ節; 髓外造血	0	0	0	0	1	0	0	0
深頸リンパ節; のう胞状変性及びうっ血	0	1	0	0	0	0	0	0
腰リンパ節; 髓外造血	0	0	0	0	1	0	0	0
腰リンパ節; 線維化	0	0	0	0	0	0	1	0
腰リンパ節; 炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
膝窩リンパ節; リンパ節炎	0	1	0	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節; 色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	0	1	0
赤血球食細胞増加	0	0	1	0	0	0	0	0
増生	5	3	2	3	4	7	4	4
うっ血	1	1	1	0	1	1	1	0
類洞拡張	0	0	1	0	0	0	0	0
組織球増殖	1	0	2	0	0	1	2	1
のう胞状類洞	1	1	2	1	1	0	2	1

統計解析法: Fisher の検定 (有意差なし) (申請者が実施した)

表 12-2. 非腫瘍性病変 (途中死亡動物、続き)

所 見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査対象動物数	30	31	32	25	42	36	36	26
肝臓								
検査動物数	24	28	31	22	39	35	32	22
肝細胞空胞化	9	13	13	9	17	22	15	5
風船細胞	4	5	4	4	0	0	0	1
類洞拡張	2	3	1	2	11	7	8	3
肝細胞肥大	1	0	0	1	1	1	1	3
硝子状の肝細胞	0	1	0	0	0	0	0	0
肝細胞の空胞化及び風船状	0	1	0	0	0	0	0	0
細胞核の空胞化	0	0	0	0	1	0	0	0
肝細胞の細胞質希薄化	0	0	0	2	1	2	1	1
好酸性肝細胞	0	0	0	1	0	3	1	1
好塩基性肝細胞	0	0	0	0	2	1	1	1
肝細胞の肥大及び空胞化	0	1	0	0	1	0	1	0
細胞質の希薄化及び空胞化	0	0	1	0	0	1	0	0
肝細胞の多形	0	0	0	1	0	0	0	0
肝細胞変性	0	0	0	0	0	2	0	1
肝細胞 脂質沈着 <sup>1)</sup>	3	6	10	6	8	12	7	4
胆管増生	5	10	5	8	13	3*	3*	12
被膜下の類洞拡張	5	0*	1	2	5	5	1	2
被膜下の類洞うっ血	0	0	1	0	1	2	1	0
被膜下の肝細胞変性	0	0	0	0	1	0	0	0
被膜下の肝細胞空胞化	0	0	0	0	0	1	0	0
被膜線維化	0	0	0	0	0	0	1	0
被膜下の炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
被膜下の壊死	1	0	0	1	0	0	0	0
被膜肥厚	1	0	0	0	0	0	0	0
横隔葉の被膜肥厚	0	0	0	1	0	0	0	0
被膜下の肝実質虚血	0	0	0	0	0	0	1	0
白血球増加	1	0	0	0	0	1	0	1
壊死	2	5	1	0	2	3	3	2
うっ血	1	2	0	0	0	1	3	0
瘢痕形成	0	1	0	0	0	1	0	0
門脈周囲単核細胞	0	1	0	0	1	0	0	0
髓外造血	0	0	0	0	1	0	0	0
肝実質の単核細胞集簇	0	0	1	0	0	0	0	0
単核細胞	0	0	0	1	1	1	0	1
出血	0	0	0	0	1	0	0	0
慢性化膿性肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	0
血管の鉍質沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
血管の線維化	0	0	0	0	1	0	0	0
褐色色素を含むマクロファージ	0	0	0	0	0	1	0	1
炎症細胞	0	0	0	0	0	1	1	0
のう胞状胆管	0	0	0	0	0	0	0	0
類洞うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0

1): オイルレッドO染色で確認

統計解析法: Fisher の検定 (\*p<0.05) (申請者が実施した)

表 12-2. 非腫瘍性病変 (途中死亡動物、続き)

所 見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査対象動物数	30	31	32	25	42	36	36	26
脾臓								
検査動物数	22	23	23	18	32	28	30	20
髄外造血	3	3	3	2	6	9	5	5
ヘモジデリン沈着	4	0*	3	2	9	11	7	4
白血球増加	1	0	0	0	0	0	0	1
梗塞	0	1	0	0	0	0	0	1
うっ血	0	0	1	1	0	0	0	0
被膜肥厚	1	0	0	0	0	0	0	1
出血	0	0	1	0	0	0	0	0
壊死	1	0	1	0	1	0	0	0
網内系増生	0	0	0	1	0	0	0	0
色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	1	0	0	0
リンパ萎縮	0	0	0	0	0	0	1	0
多形核白血球が顕著	0	0	0	0	0	0	0	1
膵臓								
検査動物数	20	22	23	17	31	27	27	20
膵外分泌部 萎縮	0	0	0	0	1	2	3	2
膵島細胞増生	1	0	1	0	0	0	0	0
線維性組織を伴う血管拡張	1	0	0	0	0	0	0	0
動脈周囲炎	0	0	0	0	1	0	0	0
膵炎	1	0	0	0	0	0	0	0
うっ血	0	0	1	0	0	0	0	0
慢性化膿性肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	0
褐色色素沈着	0	0	0	0	0	1	0	0
炎症	0	0	0	0	0	1	0	0
腎臓								
検査動物数	24	28	26	20	35	31	31	21
糸球体腎症	13	17	16	7	18	10	13	6
腎盂腎炎	1	0	0	0	0	2	0	0
腎盂炎	0	2	1	0	0	0	0	0
間質性腎炎	0	0	1	0	0	0	0	0
水腎症	0	0	0	0	0	0	0	0
鉍質沈着	1	0	0	2	4	3	3	1
うっ血	0	1	0	0	0	0	0	0
尿管拡張	0	0	1	2	3	3	1	0
好塩基性尿管	0	0	2	0	1	0	0	0
間質の単核細胞	0	0	0	1	1	0	0	0
単核細胞	0	0	1	3	0	0	0	0
化膿性肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	0
動脈周囲炎	1	0	0	0	0	0	0	0
血管に好塩基性結晶状物質沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0
好塩基性尿管 (皮質)	0	1	0	3	0	1	0	0
好塩基性尿管 (髄質)	0	0	0	1	0	1	0	0
癒痕 (皮質)	0	0	0	3	1	1	0	1
萎縮 (皮質)	0	1	0	0	0	0	1	1
のう胞 (皮質)	0	1	0	0	0	0	0	0
尿管拡張 (皮質)	0	1	1	1	2	1	0	0
尿管脂肪沈着 (皮質) <sup>1)</sup>	0	0	0	0	1	1	1	1
尿管拡張及び管内好酸性コロイド (皮質)	1	0	0	0	0	0	0	0
尿管拡張及び管内好酸性コロイド (髄質)	1	0	0	0	0	0	0	0
尿管拡張 (髄質)	0	0	0	0	0	1	0	0
尿管拡張 (乳頭)	0	0	0	0	0	0	0	1
壊死 (乳頭)	0	0	0	0	0	1	0	1
腎盂拡張	0	3	2	3	2	1	2	3

1): オイルレッド O 染色で確認

統計解析法: Fisher の検定 (\*p<0.05) (申請者が実施した)



表 12-2. 非腫瘍性病変 (途中死亡動物、続き)

所 見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査対象動物数	30	31	32	25	42	36	36	26
胃								
検査動物数	22	25	24	18	33	30	31	21
境界線の有棘層肥厚	0	1	1	0	3	4	4	1
境界線の角化のう胞	0	0	1	0	0	0	0	0
動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1
粘膜固有層のリンパ球集簇	0	0	1	0	0	0	0	0
石灰化/鉍質沈着	0	0	0	1	0	1	0	2
前胃部 :								
角化亢進	0	1	0	0	0	0	1	0
浮腫	2	0	1	0	0	0	2	0
潰瘍形成	3	1	4	1	0	2	1	0
穿孔性の潰瘍	1	0	0	0	0	0	0	0
有棘層肥厚	0	1	3	0	0	0	1	2
境界線の有棘層肥厚	0	0	0	0	0	1	0	0
広範にわたる有棘層肥厚	1	0	0	0	1	0	0	0
粘膜のう胞	0	0	0	0	0	1	0	0
増生	0	0	0	0	0	1	0	0
粘膜下の浮腫	0	0	2	0	0	0	0	0
粘膜下の炎症	1	1	2	0	0	0	0	0
上皮増生	1	0	1	0	0	2	0	0
上皮の肥厚	0	0	0	1	0	0	0	0
上皮の乳頭腫様過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
上皮の角化亢進	0	0	0	0	0	1	0	0
上皮下の浮腫	0	0	1	2	0	0	2	0
上皮下の炎症	0	0	0	0	0	1	0	0
腺胃部 :								
潰瘍形成	0	1	0	0	0	1	0	0
鉍質沈着	1	0	0	0	0	0	0	0
石灰化	0	1	1	0	0	1	0	0
浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0
単核細胞	1	0	0	0	0	0	0	0
びらん	0	0	1	0	0	0	0	0
異所性組織 (前胃部上皮)	0	0	0	2	1	0	1	0
リンパ球	1	0	0	0	0	0	0	0
粘膜下の浮腫	0	0	1	0	0	0	0	0
粘膜下のケラチンのう胞	0	1	0	0	0	0	0	0
粘膜下の上皮性のう胞	0	0	0	0	1	0	0	0
粘膜下の炎症細胞	0	1	0	0	0	0	0	1
粘膜下の単核細胞	0	0	1	0	0	0	0	0
粘膜の炎症細胞	0	1	0	0	0	0	0	0
粘膜のうっ血	0	0	0	1	0	0	0	0
粘膜固有層の単核細胞	0	1	0	0	0	0	0	0
卵巣								
検査動物数					33	29	28	20
管状過形成					3	3	4	1
無黄体					12	11	7	9
卵巣囊拡張					2	0	1	2
卵胞のう胞					1	5	4	5*

統計解析法 : Fisher の検定 (\*p<0.05) (申請者が実施した)

表 12-2. 非腫瘍性病変 (途中死亡動物、続き)

所 見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査対象動物数	30	31	32	25	42	36	36	26
子宮								
検査動物数					31	29	28	20
内腔拡張 (luminal dilatation)					3	5	3	6
拡張 (distension)					3	4	1	0
上皮性のう胞					0	0	0	1
脂肪壊死 (結節形成)					0	0	1	0
子宮内膜のう胞状拡張					2	0	0	0
子宮内膜のう胞状過形成					1	0	0	0
子宮内膜ポリープ					1	3	3	1
子宮腺の拡張					0	1	0	0
子宮腺のう胞状拡張					0	0	1	0
精巣								
検査動物数	22	23	23	16				
萎縮	5	4	2	2				
精細管中の精子形成減少	1	1	0	0				
精巣上体 無精子	0	1	0	0				
動脈周囲炎	4	1	2	1				
壊死	0	0	0	0				
精細管拡張	0	1	0	0				
血管壁の鉍質沈着	0	0	1	1				
動脈の鉍質沈着	0	0	1	0				
石灰化	1	0	1	1				
浮腫	2	0	0	0				
甲状腺								
検査動物数	20	22	24	16	21	25	27	20
傍濾胞細胞増生	3	1	1	1	0	1	2	0
腺拡張	1	0	0	0	0	0	0	0
のう胞状濾胞	0	0	0	0	1	0	1	1
渦巻き状の濾胞上皮	1	0	2	0	4	2	4	2
鉍質沈着	1	0	1	2	1	1	0	1
のう胞	0	0	0	1	0	0	0	0

統計解析法：Fisher の検定 (有意差なし) (申請者が実施した)

表 12-2. 非腫瘍性病変 (途中死亡動物、続き)

所 見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査対象動物数	30	31	32	25	42	36	36	26
副腎								
検査動物数	23	25	28	17	36	33	34	21
皮質 空胞状細胞	1	5	4	2	5	4	2	0
皮質 細胞肥大	4	2	3	3	2	3	3	3
皮質 細胞の肥大及び好酸性	0	0	1	0	0	0	0	0
皮質 セロイド沈着	0	0	1	0	0	0	0	0
皮質 萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0
皮質 過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
皮質 壊死	0	0	0	1	0	1	0	0
皮質 細胞質希薄化	1	2	1	3	1	3	3	3
皮質 好酸性細胞	0	0	0	0	1	0	1	0
皮質 核の大型化を伴う細胞肥大	0	0	1	0	0	1	0	1
皮質 色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	1	0	0	0
皮質内に被膜形成	0	1	0	0	0	0	1	0
皮質 血液を含むのう胞	0	0	0	0	0	1	0	0
皮質 血液を含むのう胞状空隙	0	0	0	0	2	1	0	0
束状帯空胞化	0	1	0	0	0	0	0	0
髄質 過形成	1	0	1	0	0	1	0	0
髄質 血液を含むのう胞状空隙	0	0	0	0	1	1	0	0
類洞拡張	0	0	0	0	2	5	1	1
類洞のう胞状	0	0	0	0	0	0	0	1
類洞うっ血	0	1	0	0	2	4	1	0
細胞肥大	0	0	0	1	0	0	0	0
細胞質空胞化	0	1	1	0	1	0	0	0
好酸性細胞質	0	0	1	0	0	0	0	1
風船状細胞	0	0	1	0	1	0	0	0
空胞化	0	0	0	1	1	0	1	0
出血 (塊状)	0	0	0	0	1	0	0	0
出血	0	0	0	0	1	0	0	0
脂肪壊死 (結節形成)	0	0	0	0	0	0	1	0
石灰化	0	0	0	0	0	1	0	0
うっ血	0	0	2	0	3	0	3	0
のう胞状変性	0	0	0	1	12	15	19	5
下垂体								
検査動物数	21	23	25	19	37	34	34	24
過形成	1	2	0	1	4	5	3	1
類洞拡張	1	1	2	2	4	9	3	3
のう胞状類洞	1	1	2	2	3	6	4	3
うっ血	0	0	0	0	0	0	1	1
空胞状細胞	0	0	1	0	0	0	0	0
出血性のう胞	0	0	0	1	0	0	0	0
微小のう胞	0	0	1	0	1	0	0	0
類洞うっ血	0	0	0	0	1	1	0	0
出血	0	0	0	1	0	0	0	0

統計解析法: Fisher の検定 (有意差なし) (申請者が実施した)

表 12-2. 非腫瘍性病変 (途中死亡動物、続き)

所 見	雄 (ppm)				雌 (ppm)				
	0	100	500	2500	0	100	500	2500	
検査対象動物数	30	31	32	25	42	36	36	26	
皮膚	検査動物数	20	25	25	17	31	26	32	19
	皮膚炎	0	1	0	0	0	0	0	0
	炎症	0	0	0	0	0	0	0	0
	壊死	0	1	0	0	0	0	0	0
	蜂巣炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	表皮 肥厚	0	0	1	0	0	2	0	0
	表皮 線維化	0	0	2	0	0	0	0	0
	表皮 増生	0	0	0	1	0	0	0	0
	表皮 のう胞	0	1	3	0	0	0	0	0
	角質層 肉芽腫	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮脂腺 増生	0	0	0	0	0	1	0	0
	潰瘍形成	1	1	3	2	1	1	1	0
	線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
	痂皮形成	0	0	1	0	0	3	0	0
	炎症性細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0
	毛包発育停止	0	0	0	0	0	0	1	0
	乳腺過形成	0	0	0	0	0	0	1	0
	毛包発育停止 (前肢)	1	0	0	0	0	0	0	0
	表皮肥厚 (右肩甲部)	0	0	0	0	1	0	0	0
	表皮肥厚 (左腋窩)	0	0	0	0	1	0	0	0
乳腺	検査動物数	19	22	21	16	36	32	30	22
	腺房/乳管拡張	1	1	2	2	13	16	14	5
	分泌活性化	0	0	0	0	0	0	1	0
	乳腺葉分泌	1	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪組織著明	0	0	0	0	0	0	1	0
	過形成	0	0	0	0	3	1	3	0
	乳瘤	0	0	0	0	1	1	1	0
	線維化	0	0	0	0	0	1	0	0
	炎症	0	0	0	0	0	1	0	0
	石灰化	0	0	0	0	0	1	0	0
眼	検査動物数	20	23	21	16	31	26	27	21
	角膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1
	水晶体変性	0	0	2	0	0	0	0	0
	虹彩後癒着	0	0	1	0	0	0	0	0
	組織崩壊 (disorganized)	0	0	0	0	1	0	0	1
	出血	0	0	0	0	0	0	0	1
	炎症	0	0	0	0	0	0	0	1
	眼球虚脱	0	0	0	0	1	0	0	1

統計解析法: Fisher の検定 (有意差なし) (申請者が実施した)

表 12-2. 非腫瘍性病変（途中死亡動物、続き）

所 見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査対象動物数	30	31	32	25	42	36	36	26
唾液腺								
検査動物数	20	22	21	16	31	26	27	20
線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
血管周囲単核細胞集簇	0	0	0	0	1	0	0	0
単核細胞	0	0	0	0	0	1	0	0
涙腺								
検査動物数	9	11	4	1	0	0	0	0
ハーダー腺様の組織形成	7	11	3	1	0	0	0	0
巨細胞	5	4	2	0	0	0	0	0
炎症	2	0	0	1	0	0	0	0
間質の単核細胞	1	0	0	0	0	0	0	0
ハーダー腺								
検査動物数	18	21	21	15	30	24	27	20
炎症	3	3	5	4	11	12	6	8
単核細胞	0	1	0	0	0	0	0	0
導管拡張	0	0	0	0	0	0	1	0
線維化	0	0	0	0	1	0	1	0
好塩基性の導管上皮	0	0	0	0	1	0	0	0
坐骨神経								
検査動物数	20	22	21	16	31	26	27	20
神経線維変性	3	6	3	0	1	0	4	0
肉眼的病変が みられたその 他の臓器								
後肢								
検査動物数	1	2	2	2	1	1	2	0
潰瘍形成	1	0	0	1	0	1	1	0
皮下の炎症	1	0	1	1	1	0	1	0
滑液膜炎	0	1	0	0	0	0	0	0
表皮肥厚	0	0	0	0	0	0	1	0

統計解析法：Fisherの検定（有意差なし）（申請者が実施した）

表 12-3. 非腫瘍性病変（最終屠殺動物）

所 見		雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査対象動物数		40	39	38	45	28	34	35	45
心臓	検査動物数	40	39	38	45	28	34	35	45
	心筋の癒痕	0	0	2	1	1	0	0	0
	心筋の線維化	7	7	3	6	0	0	1	2
	心内膜下の線維腫症	0	0	0	1	0	0	0	0
脳	検査動物数	40	39	38	45	28	34	35	45
	下垂体腫瘍の圧迫痕	1	0	1	0	3	4	0	3
肺	検査動物数	40	39	38	45	28	34	35	45
	泡沫状マクロファージ	3	1	2	1	0	1	0	4
	肺泡マクロファージ	0	0	0	0	0	0	1	0
	肉芽腫	0	1	0	1	1	0	0	1
	肺炎	5	15*	9	9	4	8	8	7
	虚脱	0	0	2	0	0	0	1	0
	腺腫様増殖	0	0	0	1	0	0	0	0
	検査動物数	38	36	35	42	24	32	34	43
胸腺	退縮(regression)	14	14	13	15	9	6	5	15
	萎縮(involutd)	0	0	0	0	0	0	1	0
	のう胞状構造	0	0	0	0	0	0	0	1
	髄質過形成	0	0	0	0	0	0	1	0
	線維化	0	0	0	0	0	0	0	1
	上皮増生	0	0	0	0	0	0	0	2
	リンパ節	検査動物数	40	39	38	45	28	34	35
腸間膜リンパ節；色素沈着マクロファージ		0	0	0	0	0	1	0	0
肉芽腫		0	0	0	1	0	0	0	0
赤血球食細胞増加		2	4	2	3	3	1	0	2
増生		4	3	3	3	1	4	3	5
うっ血		0	0	1	0	0	0	0	3
類洞拡張		2	6	4	3	0	2	0	5
組織球増殖		1	1	1	1	5	2	2	6
のう胞状類洞		4	3	2	1	0	1	1	0
肝臓	検査動物数	40	39	38	45	28	34	35	45
	肝細胞空胞化	17	18	16	35**	10	12	24**	18
	風船細胞	11	3*	9	21	2	1	2	1
	類洞拡張	4	7	3	5	12	18	9	28
	肝細胞肥大	1	0	2	4	0	1	1	10*
	肝細胞の細胞質希薄化	1	0	1	0	0	1	1	0
	好酸性肝細胞	0	0	1	0	0	0	0	0
	好塩基性肝細胞	0	0	0	0	3	2	3	2
	肝細胞の肥大及び空胞化	1	0	0	2	0	0	0	0
	肝細胞 脂質沈着 <sup>1)</sup>	1	1	5	11**	1	3	10*	0
	胆管増生	16	21	9	9	12	8	14	22
	壊死	1	1	0	0	0	0	1	0
	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1
	のう胞形成	0	0	0	0	0	0	1	0
	異所性膵臓	0	0	0	0	0	0	1	0
	のう胞状胆管	0	0	0	0	0	0	0	2
	類洞うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1
	線維化	0	0	0	1	0	0	0	0

1) : オイルレッドO染色で確認

統計解析法 : Fisher の検定 (\*p<0.05、\*\*p<0.01) (申請者が実施した)

表 12-3. 非腫瘍性病変 (最終屠殺動物、続き)

所 見		雄 (ppm)				雌 (ppm)				
		0	100	500	2500	0	100	500	2500	
検査対象動物数		40	39	38	45	28	34	35	45	
脾臓	検査動物数	40	39	37	44	28	34	35	45	
	髄外造血	2	0	1	0	0	1	3	0	
	ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	2	1	2	0	
	網内系増生	0	0	0	1	0	0	0	0	
膵臓	検査動物数	40	39	38	45	28	34	35	45	
	膵外分泌部 萎縮	3	5	1	3	0	1	3	7*	
	膵島の異所性粘液腺	0	0	1	0	0	0	0	0	
	膵島大型化	0	1	0	0	0	0	0	0	
	血管壁の拡張及び肥厚	1	0	0	0	0	0	1	0	
	血管拡張	0	0	2	0	0	0	0	0	
	血栓	0	0	1	0	0	0	0	1	
	動脈瘤	1	0	0	0	0	0	0	0	
	動脈周囲炎	2	0	2	0	0	2	3	2	
	細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	1	0	
	過形成	0	0	1	1	0	0	0	0	
	炎症	0	0	0	0	0	0	0	1	
	腎臓	検査動物数	40	39	38	45	28	34	35	45
糸球体腎症		24	30	23	26	10	26**	15	12	
腎盂炎		0	1	0	0	0	0	0	1	
水腎症		1	0	0	0	0	0	0	0	
鈣質沈着		0	0	0	0	1	1	1	0	
尿管拡張		0	1	0	1	0	0	1	2	
好塩基性尿管		0	0	0	1	0	0	0	0	
腎盂の結石		0	0	0	0	0	1	1	0	
癒痕 (皮質)		2	0	0	0	0	0	0	0	
萎縮 (皮質)		0	0	0	1	0	0	0	1	
のう胞 (皮質)		1	4	1	2	0	0	1	1	
尿管拡張 (皮質)		0	0	0	0	1	0	0	1	
腎盂拡張		1	0	0	1	0	0	1	2	
腎盂過形成		1	0	0	0	0	0	0	0	
胃		検査動物数	40	39	38	45	33	34	35	45
	前胃部 :	角化亢進	0	0	2	0	0	0	0	0
		潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	1	0
		ケラチンのう胞	1	2	0	0	0	0	0	0
		増生	1	0	0	0	0	0	0	0
		上皮増生	0	2	0	0	0	1	0	0
		上皮下の浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1
	腺胃部 :	上皮下のう胞	0	0	1	0	0	0	0	0
		動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		異所性組織 (前胃部上皮)	1	0	2	3	4	1	2	2
		異所性組織 (前胃部粘膜)	0	0	0	0	0	1	0	0
		リンパ球	0	0	0	1	0	0	0	0
		リンパ節様のリンパ球集簇	1	0	0	0	0	0	0	0
		慢性炎症	0	0	0	0	0	0	1	0
		ケラチンのう胞	1	0	0	0	0	0	0	0
		粘膜の単核細胞	0	0	0	1	0	0	0	0
		粘膜のリンパ球	0	1	0	0	0	0	0	0

統計解析法 : Fisher の検定 (\*p<0.05、\*\*p<0.01) (申請者が実施した)

表 12-3. 非腫瘍性病変 (最終屠殺動物、続き)

所 見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査対象動物数	40	39	38	45	28	34	35	45
卵巣								
検査動物数					28	34	35	45
管状過形成					10	13	10	10
無黄体					14	13	18	22
卵胞のう胞					3	6	3	4
黄体のう胞					0	0	0	1
平滑筋増生					1	0	0	0
子宮								
検査動物数					27	34	35	45
内腔拡張 (luminal dilatation)					1	5	6	11*
腺拡張					1	0	0	0
子宮内膜炎					0	0	2	0
子宮内膜ポリープ					0	0	3	3
子宮内膜増生					1	0	0	2
子宮内膜線維化					0	0	0	1
子宮腺の拡張					0	0	1	0
のう胞状子宮腺					0	0	1	0
子宮腺扁平上皮化生					0	0	1	0
精巣								
検査動物数	40	39	38	45				
萎縮	4	3	6	3				
動脈周囲炎	2	1	1	1				
壊死	0	0	1	0				
石灰化	0	1	0	0				
間細胞増生	1	0	0	0				
甲状腺								
検査動物数	40	39	38	45	28	33	35	45
傍濾胞細胞増生	4	2	0	2	1	1	2	3
鰓後体のう胞	0	0	0	0	1	1	0	0
のう胞状濾胞	2	0	1	3	0	0	0	2
渦巻き状の濾胞上皮	0	0	0	0	0	0	1	1
線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
リンパ球	0	0	0	1	0	0	0	0
濾胞拡張	0	2	0	1	0	1	0	1
濾胞過形成	1	0	0	1	0	0	0	0
副腎								
検査動物数	40	39	38	45	28	34	35	45
皮質 空胞状細胞	14	10	13	3**	0	4	0	4
皮質 細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	1
皮質 のう胞	0	2	2	0	0	2	0	1
皮質 萎縮	0	0	1	0	0	0	3	0
皮質 過形成	2	0	0	0	2	1	1	0
皮質 壊死	0	0	0	0	0	1	0	0
髄質 過形成	3	1	2	0	1	0	0	0
細胞肥大	0	0	0	0	0	1	0	0
空胞化	0	0	0	2	4	0*	2	0*
うっ血	0	0	0	0	2	4	3	9
のう胞状変性	1	1	0	1	16	21	19	18
のう胞	0	0	0	0	0	0	1	0

統計解析法: Fisher の検定 (\*p<0.05, \*\*p<0.01) (申請者が実施した)



表 12-3. 非腫瘍性病変（最終屠殺動物、続き）

所 見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査対象動物数	40	39	38	45	28	34	35	45
下垂体								
検査動物数	40	37	36	45	28	34	35	45
過形成	8	5	10	11	5	6	6	7
うっ血	0	0	0	0	0	1	1	0
空胞状細胞	0	0	0	0	0	0	0	1
類洞周囲石灰化	0	0	0	0	0	0	1	0
微小のう胞	3	1	0	1	0	1	0	0
類洞うっ血	0	0	0	0	1	0	1	0
皮膚								
検査動物数	40	39	37	45	28	34	35	45
表皮 肥厚	0	0	0	0	1	0	1	1
表皮 線維化	1	4	2	1	0	0	0	0
表皮 増生	0	0	0	0	1	0	0	0
表皮 のう胞	2	2	4	5	0	0	0	0
角質層 肉芽腫	0	0	3	0	1	0	0	0
皮脂腺 増生	0	0	0	0	0	0	1	0
導管拡張	0	0	0	0	0	0	1	0
潰瘍形成	3	2	1	2	1	0	0	0
線維化	0	0	0	0	0	0	1	0
角化亢進	1	0	0	0	0	0	0	1
膿瘍 (鼠径部)	0	1	0	0	0	0	0	0
表皮肥厚 (口唇)	0	0	1	0	0	0	0	0
表皮肥厚 (鼠径部)	0	0	1	0	0	0	0	0
角化亢進 (口唇)	0	0	1	0	0	0	0	0
線維化 (肩甲部)	0	1	0	0	0	0	0	0
表皮の線維化 (肩甲部)	0	0	1	0	0	0	0	0
表皮の線維化 (背部)	0	0	1	0	0	0	0	0
乳腺								
検査動物数	40	39	37	45	28	34	35	45
腺房/乳管拡張	4	2	2	1	13	10	12	18
異型過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
過形成	1	0	0	0	5	4	1	6
乳瘤	1	0	0	0	1	3	2	1
線維化	0	0	0	0	0	0	0	2
眼								
検査動物数	40	39	37	45	28	34	35	45
角膜炎	0	1	1	0	0	0	1	0
水晶体変性	1	1	0	0	0	2	1	2
眼球虚脱	1	0	0	0	1	1	0	0
網膜変性	0	1	0	0	0	0	0	1
虹彩炎	0	0	0	0	0	0	0	1
唾液腺								
検査動物数	40	39	38	45	28	34	35	45
炎症	0	1	0	0	0	0	0	0
唾液腺炎	1	0	0	0	0	0	0	0
慢性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
ハーダー腺								
検査動物数	40	39	38	45	28	33	35	45
炎症	4	0	1	3	2	2	5	5
間質の炎症	0	0	0	0	1	0	0	0
坐骨神経								
検査動物数	40	39	38	45	27	33	34	35
神経線維変性	6	6	8	10	1	5	0	1
肉眼的病変が みられたその 他の臓器								
後肢								
検査動物数	4	5	5	1	2	1	1	1
潰瘍形成	4	2	5	1	1	1	1	0
皮下の炎症	3	3	4	1	1	1	1	0
滑液膜炎	0	2	0	0	0	0	0	0
ケラチン肉芽腫	0	0	1	0	0	0	0	0

統計解析法：Fisher の検定 (\*p<0.05、\*\*p<0.01) (申請者が実施した)

表 12-4. 非腫瘍性病変 (全動物)

所 見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査対象動物数	70	70	70	70	70	70	71	71
心臓								
検査動物数	63	65	64	62	60	61	63	66
心筋の癒痕	8	6	10	5	4	3	1	0*
心筋の線維化	9	9	5	6	1	1	2	2
心筋の変性	0	2	1	1	0	2	0	0
心筋炎	0	0	0	1	0	0	0	0
血栓形成	0	1	0	0	0	1	0	0
弁の血栓形成	0	1	0	0	0	0	0	0
心室拡張	0	1	1	0	0	0	0	1
心膜炎	0	1	0	0	0	0	0	0
心外膜の炎症	0	1	0	0	0	0	0	0
単核細胞	0	1	0	0	0	1	0	1
心内膜増殖	1	0	0	0	0	0	0	0
心筋層の血管周囲線維化	1	0	0	0	0	0	0	0
石灰化	0	2	0	0	0	1	0	0
血管内側の石灰化	0	0	1	0	0	1	0	0
心内膜下の線維腫症	0	0	0	1	0	0	0	0
脳								
検査動物数	62	63	61	63	64	64	64	65
出血	0	0	1	0	2	0	1	0
脳軟化	0	1	1	0	1	0	0	2
塞栓	0	1	0	0	0	0	0	0
髄膜の異所性骨化	0	0	1	0	0	0	0	0
灰白質の空胞化	0	0	1	0	0	0	0	0
下垂体腫瘍の圧迫痕	4	4	9	6	16	16	10	5**

統計解析法: Fisher の検定 (\*p<0.05、\*\*p<0.01) (申請者が実施した)

表 12-4. 非腫瘍性病変 (全動物、続き)

所 見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査対象動物数	70	70	70	70	70	70	71	71
肺								
検査動物数	66	67	63	64	64	63	65	69
肺胞壁の上皮化	1	0	1	0	0	1	1	0
上皮化	0	0	0	0	0	0	1	0
肺胞中隔の鉍質沈着	1	0	0	0	0	0	0	1
石灰化	1	1	0	0	0	0	0	0
血管壁の鉍質沈着	5	4	1	2	3	2	1	1
泡沫状マクロファージ	5	2	3	1	0	4	1	7*
肺胞マクロファージ	0	2	1	0	0	0	1	0
褐色色素を含む肺胞マクロファージ	0	0	0	0	0	1	0	0
うっ血	6	4	3	1	0	2	1	0
出血	0	0	0	1	0	0	0	0
肉芽腫	1	1	0	1	1	0	0	1
コレステリン肉芽腫	0	0	0	0	0	1	0	0
動脈壁の肉芽組織形成	0	0	0	1	0	0	0	0
間質性肺炎	4	4	1	4	2	6	5	1
胸膜下の間質性肺炎	0	0	0	1	0	1	0	0
肺炎	6	16*	11	10	7	10	11	9
血管周囲リンパ球集簇	3	2	0	1	0	2	0	1
細気管支周囲リンパ球集簇	3	0	0	0	1	2	0	2
血管周囲単核細胞	0	1	1	0	2	1	0	0
気管支周囲リンパ球集簇	0	1	1	2	0	0	0	0
胸膜肥厚	0	1	0	0	0	0	0	0
浮腫	0	1	0	0	0	0	0	0
細動脈肥厚	0	1	0	0	0	0	0	0
気管支化生	0	0	0	0	1	0	0	0
虚脱	0	1	2	0	0	1	1	0
腺腫様増殖	0	0	0	1	0	0	0	0
胸腺								
検査動物数	54	51	50	53	46	47	56	59
退縮(regression)	17	15	18	17	14	12	11	17
萎縮(involutd)	3	2	2	2	0	3	4	1
のう胞状構造	0	0	0	0	0	0	0	1
髓質過形成	0	0	0	0	0	0	1	0
うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1
線維化	0	0	0	0	0	0	0	1
上皮増生	0	0	0	0	0	0	0	2
リンパ節								
検査動物数	62	65	62	62	60	62	62	68
腎リンパ節; のう胞状変性	1	0	0	0	0	0	0	0
腎リンパ節; 髓外造血	0	0	0	0	1	0	0	0
深頸リンパ節; のう胞状変性及びうっ血	0	1	0	0	0	0	0	0
腰リンパ節; 髓外造血	0	0	0	0	1	0	0	0
腰リンパ節; 線維化	0	0	0	0	0	0	1	0
腰リンパ節; 炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
膝窩リンパ節; リンパ節炎	0	1	0	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節; 色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	1	1	0
肉芽腫	0	0	0	1	0	0	0	0
赤血球食細胞増加	2	4	3	3	3	1	0	2
増生	9	6	5	6	5	11	7	9
うっ血	1	1	2	0	1	1	1	3
類洞拡張	2	6	5	3	0	2	0	5
組織球増殖	2	1	3	1	5	3	4	7
のう胞状類洞	5	4	4	2	1	1	3	1

統計解析法: Fisher の検定 (\*p<0.05) (申請者が実施した)

表 12-4. 非腫瘍性病変 (全動物、続き)

所 見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査対象動物数	70	70	70	70	70	70	71	71
肝臓								
検査動物数	64	67	66	65	67	69	67	67
肝細胞空胞化	26	31	29	44**	27 <sup>2)</sup>	34	39	23
風船細胞	15	8	13	25	2	1	2	2
類洞拡張	6	10	4	7	23	25	17	30
肝細胞肥大	2	0	2	5	1	2	2	13**
硝子状の肝細胞	0	1	0	0	0	0	0	0
肝細胞の空胞化及び風船状	0	1	0	0	0	0	0	0
細胞核の空胞化	0	0	0	0	1	0	0	0
肝細胞の細胞質希薄化	1	0	1	2	1	3	2	1
好酸性肝細胞	0	0	1	1	0	3	1	1
好塩基性肝細胞	0	0	0	1	5	3	4	3
肝細胞の肥大及び空胞化	1	1	0	2	1	0	1	0
細胞質の希薄化及び空胞化	0	0	1	0	0	1	0	0
肝細胞の多形	0	0	0	1	0	0	0	0
肝細胞変性	0	0	0	0	0	2	0	1
肝細胞 脂質沈着 <sup>1)</sup>	4	7	15**	17**	9	15	17	4
胆管増生	21	31	14	17	25	11**	17	34
被膜下の類洞拡張	5	0*	1	2	5	5	1	2
被膜下の類洞うっ血	0	0	1	0	1	2	1	0
被膜下の肝細胞変性	0	0	0	0	1	0	0	0
被膜下の肝細胞空胞化	0	0	0	0	0	1	0	0
被膜線維化	0	0	0	0	0	0	1	0
被膜下の炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
被膜下の壊死	1	0	0	1	0	0	0	0
被膜肥厚	1	0	0	0	0	0	0	0
横隔葉の被膜肥厚	0	0	0	1	0	0	0	0
被膜下の肝実質虚血	0	0	0	0	0	0	1	0
白血球増加	1	0	0	0	0	1	0	1
壊死	3	6	1	0	2	3	4	2
うっ血	1	2	0	0	0	1	3	1
癒痕形成	0	1	0	0	0	1	0	0
門脈周囲単核細胞	0	1	0	0	1	0	0	0
髄外造血	0	0	0	0	1	0	0	0
のう胞形成	0	0	0	0	0	0	1	0
異所性脾臓	0	0	0	0	0	0	1	0
肝実質の単核細胞集簇	0	0	1	0	0	0	0	0
単核細胞	0	0	0	1	1	1	0	1
出血	0	0	0	0	1	0	0	0
慢性化膿性肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	0
血管の鈣質沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
血管の線維化	0	0	0	0	1	0	0	0
褐色色素を含むマクロファージ	0	0	0	0	0	1	0	1
炎症細胞	0	0	0	0	0	1	1	0
胆管周囲線維化	0	0	1	0	0	0	0	0
のう胞状胆管	0	0	0	0	0	0	0	2
類洞うっ血	0	0	0	1	0	0	0	1
線維化	0	0	0	1	0	0	0	0

統計解析法：Fisher の検定 (\* $p < 0.05$ 、\*\* $p < 0.01$ ) (申請者が実施した)

- 1) オイルレッドO染色で確認
- 2) オリジナル報告書には28匹と記載されているが、申請者が個別別表から算定したところ、27匹であった。

表 12-4. 非腫瘍性病変 (全動物、続き)

所 見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査対象動物数	70	70	70	70	70	70	71	71
脾臓								
検査動物数	62	62	60	62	60	62	65	65
髄外造血	5	3	4	2	6	10	8	5
ヘモジデリン沈着	4	0	3	2	11	12	9	4
白血球増加	1	0	0	0	0	0	0	1
梗塞	0	1	0	0	0	0	0	1
うっ血	0	0	1	1	0	0	0	0
被膜肥厚	1	0	0	0	0	0	0	1
出血	0	0	1	0	0	0	0	0
壊死	1	0	1	0	1	0	0	0
網内系増生	0	0	0	2	0	0	0	0
色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	1	0	0	0
リンパ萎縮	0	0	0	0	0	0	1	0
多形核白血球が顕著	0	0	0	0	0	0	0	1
膵臓								
検査動物数	60	61	61	62	59	61	62	65
膵外分泌部 萎縮	3	5	1	3	1	3	6	9*
膵島細胞増生	1	0	1	0	0	0	0	0
膵島の異所性粘液腺	0	0	1	0	0	0	0	0
膵島大型化	0	1	0	0	0	0	0	0
線維性組織を伴う血管拡張	1	0	0	0	0	0	0	0
血管壁の拡張及び肥厚	1	0	0	0	0	0	1	0
血管拡張	0	0	2	0	0	0	0	0
血栓	0	0	1	0	0	0	0	1
動脈瘤	1	0	0	0	0	0	0	0
動脈周囲炎	2	0	2	0	1	2	3	2
細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	1	0
過形成	0	0	1	1	0	0	0	0
膵炎	1	0	0	0	0	0	0	0
うっ血	0	0	1	0	0	0	0	0
慢性化膿性肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	0
褐色色素沈着	0	0	0	0	0	1	0	0
炎症	0	0	0	0	0	1	0	1

統計解析法: Fisher の検定 (\*p<0.05) (申請者が実施した)

表 12-4. 非腫瘍性病変 (全動物、続き)

所 見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査対象動物数	70	70	70	70	70	70	71	71
腎臓								
検査動物数	64	67	65	65	63	65	66	66
糸球体腎症	37	47	39	33	28	26	28	18*
腎盂腎炎	1	0	0	0	0	2	0	0
腎盂炎	0	3	1	0	0	0	0	1
間質性腎炎	0	0	1	0	0	0	0	0
水腎症	1	0	0	0	0	0	0	0
鉍質沈着	1	0	0	2	5	4	4	1
うっ血	0	1	0	0	0	0	0	0
尿細管拡張	0	1	1	3	3	3	2	2
好塩基性尿細管	0	0	2	1	1	0	0	0
腎盂の結石	0	0	0	0	0	1	1	0
間質の単核細胞	0	0	0	1	1	0	0	0
単核細胞	0	0	1	3	0	0	0	0
化膿性肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	0
動脈周囲炎	1	0	0	0	0	0	0	0
血管に好塩基性結晶状物質沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0
好塩基性尿細管 (皮質)	0	1	0	3	0	1	0	0
好塩基性尿細管 (髄質)	0	0	0	1	0	1	0	0
瘢痕 (皮質)	2	0	0	3	1	1	0	1
萎縮 (皮質)	0	1	0	1	0	0	1	2
のう胞 (皮質)	1	5	1	2	0	0	1	1
尿細管拡張 (皮質)	0	1	1	1	3	1	0	1
尿細管脂肪沈着 (皮質) <sup>1)</sup>	0	0	0	0	1	1	1	1
尿細管拡張及び管腔内好酸性コロイド (皮質)	1	0	0	0	0	0	0	0
尿細管拡張及び管腔内好酸性コロイド (髄質)	1	0	0	0	0	0	0	0
尿細管拡張 (髄質)	0	0	0	0	0	1	0	0
尿細管拡張 (乳頭)	0	0	0	0	0	0	0	1
壊死 (乳頭)	0	0	0	0	0	1	0	1
腎盂拡張	1	3	2	4	2	1	3	5
腎盂過形成	1	0	0	0	0	0	0	0

統計解析法: Fisher の検定 (\*p<0.05) (申請者が実施した)

1) オイルレッドO染色で確認

表 12-4. 非腫瘍性病変 (全動物、続き)

所 見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査対象動物数	70	70	70	70	70	70	71	71
胃								
検査動物数	62	64	62	63	61	64	66	66
境界線の有棘層肥厚	0	1	1	0	3	4	4	1
境界線の角化のう胞	0	0	1	0	0	0	0	0
動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1
粘膜固有層のリンパ球集簇	0	0	1	0	0	0	0	0
石灰化/鈣質沈着	0	0	0	1	0	1	0	2
前胃部：角化亢進	0	1	2	0	0	0	1	0
浮腫	2	0	1	0	0	0	2	0
潰瘍形成	3	1	4	1	0	2	2	0
穿孔性の潰瘍	1	0	0	0	0	0	0	0
有棘層肥厚	0	1	3	0	0	0	1	2
境界線の有棘層肥厚	0	0	0	0	0	1	0	0
広範にわたる有棘層肥厚	1	0	0	0	1	0	0	0
粘膜のう胞	0	0	0	0	0	1	0	0
ケラチンのう胞	1	2	0	0	0	0	0	0
増生	1	0	0	0	0	1	0	0
粘膜下の浮腫	0	0	2	0	0	0	0	0
粘膜下の炎症	1	1	2	0	0	0	0	0
上皮増生	1	2	1	0	0	3	0	0
上皮の肥厚	0	0	0	1	0	0	0	0
上皮の乳頭腫様過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
上皮の角化亢進	0	0	0	0	0	1	0	0
上皮下の浮腫	0	0	1	2	0	0	2	1
上皮下のう胞	0	0	1	0	0	0	0	0
上皮下の炎症	0	0	0	0	0	1	0	0
腺胃部：潰瘍形成	0	1	0	0	0	1	0	0
鈣質沈着	1	0	0	0	0	0	0	0
石灰化	0	1	1	0	0	1	0	0
浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0
単核細胞	1	0	0	0	0	0	0	0
びらん	0	0	1	0	0	0	0	0
動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1
異所性組織 (前胃部上皮)	1	0	2	5	5	1	3	2
異所性組織 (前胃部粘膜)	0	0	0	0	0	1	0	0
リンパ球	1	0	0	1	0	0	0	0
リンパ節様のリンパ球集簇	1	0	0	0	0	0	0	0
慢性炎症	0	0	0	0	0	0	1	0
ケラチンのう胞	1	0	0	0	0	0	0	0
粘膜下の浮腫	0	0	1	0	0	0	0	0
粘膜下のケラチンのう胞	0	1	0	0	0	0	0	0
粘膜下の上皮性のう胞	0	0	0	0	1	0	0	0
粘膜下の炎症細胞	0	1	0	0	0	0	0	1
粘膜下の単核細胞	0	0	1	0	0	0	0	0
粘膜の炎症細胞	0	1	0	0	0	0	0	0
粘膜の単核細胞	0	0	0	1	0	0	0	0
粘膜のうっ血	0	0	0	1	0	0	0	0
粘膜のリンパ球	0	1	0	0	0	0	0	0
粘膜固有層の単核細胞	0	1	0	0	0	0	0	0

統計解析法：Fisherの検定 (有意差なし) (申請者が実施した)

表 12-4. 非腫瘍性病変 (全動物、続き)

所 見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査対象動物数	70	70	70	70	70	70	71	71
卵巣								
検査動物数					61	63	63	65
管状過形成					13	16	14	11
無黄体					26	24	25	31
卵巣嚢拡張					2	0	1	2
卵胞のう胞					4	11	7	9
黄体のう胞					0	0	0	1
平滑筋増生					1	0	0	0
子宮								
検査動物数					58	63	63	65
内腔拡張 (luminal dilatation)					4	10	9	17**
拡張 (distension)					3	4	1	0
腺拡張					1	0	0	0
上皮性のう胞					0	0	0	1
脂肪壊死 (結節形成)					0	0	1	0
子宮内膜炎					0	0	2	0
子宮内膜のう胞状拡張					2	0	0	0
子宮内膜のう胞状過形成					1	0	0	0
子宮内膜ポリープ					1	3	6	4
子宮内膜増生					1	0	0	2
子宮内膜線維化					0	0	0	1
子宮腺の拡張					0	1	1	0
子宮腺のう胞状拡張					0	0	1	0
のう胞状子宮腺					0	0	1	0
子宮腺扁平上皮化生					0	0	1	0
精巣								
検査動物数	62	62	61	61				
萎縮	9	7	8	5				
精細管中の精子形成減少	1	1	0	0				
精巣上体 無精子	0	1	0	0				
動脈周囲炎	6	2	3	2				
壊死	0	0	1	0				
精細管拡張	0	1	0	0				
血管壁の鈣質沈着	0	0	1	1				
動脈の鈣質沈着	0	0	1	0				
石灰化	1	1	1	1				
浮腫	2	0	0	0				
間細胞増生	1	0	0	0				
甲状腺								
検査動物数	60	61	62	61	59	58	62	65
傍濾胞細胞増生	7	3	1*	3	1	2	4	3
腺拡張	1	0	0	0	0	0	0	0
腮後体のう胞	0	0	0	0	1	1	0	0
のう胞状濾胞	2	0	1	3	1	0	1	3
渦巻き状の濾胞上皮	1	0	2	0	4	2	5	3
線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
鈣質沈着	1	0	1	2	1	1	0	1
リンパ球	0	0	0	1	0	0	0	0
のう胞	0	0	0	1	0	0	0	0
濾胞拡張	0	2	0	1	0	1	0	1
濾胞過形成	1	0	0	1	0	0	0	0

統計解析法: Fisher の検定 (\*p<0.05、\*\*p<0.01) (申請者が実施した)



表 12-4. 非腫瘍性病変 (全動物、続き)

所 見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査対象動物数	70	70	70	70	70	70	71	71
副腎								
検査動物数	63	64	66	62	64	67	69	66
皮質 空胞状細胞	15	15	17	5*	5	3	2	4
皮質 細胞肥大	4	2	3	3	2	3	3	4
皮質 細胞の肥大及び好酸性	0	0	1	0	0	0	0	0
皮質 のう胞	0	2	2	0	0	2	0	1
皮質 セロイド沈着	0	0	1	0	0	0	0	0
皮質 萎縮	0	0	1	0	0	1	3	0
皮質 過形成	2	0	0	0	2	2	1	0
皮質 壊死	0	0	0	1	0	2	0	0
皮質 細胞質希薄化	1	2	1	3	1	3	3	3
皮質 好酸性細胞	0	0	0	0	1	0	1	0
皮質 核の大型化を伴う細胞肥大	0	0	1	0	0	1	0	1
皮質 色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	1	0	0	0
皮質内に被膜形成	0	1	0	0	0	0	1	0
皮質 血液を含むのう胞	0	0	0	0	0	1	0	0
皮質 血液を含むのう胞状空隙	0	0	0	0	2	1	0	0
束状帯空胞化	0	1	0	0	0	0	0	0
髓質 過形成	4	1	3	0	1	1	0	0
髓質 血液を含むのう胞状空隙	0	0	0	0	1	1	0	0
類洞拡張	0	0	0	0	2	5	1	1
類洞のう胞状	0	0	0	0	0	0	0	1
類洞うっ血	0	1	0	0	2	4	1	0
細胞肥大	0	0	0	1	0	1	0	0
細胞質空胞化	0	1	1	0	1	0	0	0
好酸性細胞質	0	0	1	0	0	0	0	1
風船状細胞	0	0	1	0	1	0	0	0
空胞化	0	0	0	3	5	0*	3	0*
出血 (塊状)	0	0	0	0	1	0	0	0
出血	0	0	0	0	1	0	0	0
脂肪壊死 (結節形成)	0	0	0	0	0	0	1	0
石灰化	0	0	0	0	0	1	0	0
うっ血	0	0	2	0	5	4	6	9
のう胞状変性	1	1	0	2	28	36	38	23
のう胞	0	0	0	0	0	0	1	0
下垂体								
検査動物数	61	60	61	64	65	68	69	69
過形成	9	7	10	12	9	11	9	8
類洞拡張	1	1	2	2	4	9	3	3
のう胞状類洞	1	1	2	2	3	6	4	3
うっ血	0	0	0	0	0	1	2	1
空胞状細胞	0	0	1	0	0	0	0	1
出血性のう胞	0	0	0	1	0	0	0	0
類洞周囲石灰化	0	0	0	0	0	0	1	0
微小のう胞	3	1	1	1	1	1	0	0
類洞うっ血	0	0	0	0	2	1	1	0
出血	0	0	0	1	0	0	0	0

統計解析法 : Fisher の検定 (\*p<0.05) (申請者が実施した)

表 12-4. 非腫瘍性病変 (全動物、続き)

所 見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査対象動物数	70	70	70	70	70	70	71	71
皮膚								
検査動物数	60	64	62	62	59	60	63	64
皮膚炎	0	1	0	0	0	0	0	0
炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
壊死	0	1	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	1	0	0	0	0
表皮 肥厚	0	0	1	0	1	2	1	1
表皮 線維化	1	4	4	1	0	0	0	0
表皮 増生	0	0	0	1	1	0	0	0
表皮 のう胞	2	3	7	5	0	0	0	0
角質層 肉芽腫	0	0	3	1	1	0	0	0
皮脂腺 増生	0	0	0	0	0	1	1	0
導管拡張	0	0	0	0	0	0	1	0
潰瘍形成	4	3	4	4	2	1	1	0
線維化	0	0	0	1	0	0	1	0
痂皮形成	0	0	1	0	0	3	0	0
炎症性細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0
毛包発育停止	0	0	0	0	0	0	1	0
角化亢進	1	0	0	0	0	0	0	1
乳腺過形成	0	0	0	0	0	0	1	0
膿瘍 (鼠径部)	0	1	0	0	0	0	0	0
毛包発育停止 (前肢)	1	0	0	0	0	0	0	0
表皮肥厚 (右肩甲部)	0	0	0	0	1	0	0	0
表皮肥厚 (左腋窩)	0	0	0	0	1	0	0	0
表皮肥厚 (口唇)	0	0	1	0	0	0	0	0
表皮肥厚 (鼠径部)	0	0	1	0	0	0	0	0
角化亢進 (口唇)	0	0	1	0	0	0	0	0
線維化 (肩甲部)	0	1	0	0	0	0	0	0
表皮の線維化 (肩甲部)	0	0	1	0	0	0	0	0
表皮の線維化 (背部)	0	0	1	0	0	0	0	0
乳腺								
検査動物数	59	61	58	61	64	66	65	67
腺房/乳管拡張	5	3	4	3	26	26	26	23
分泌活性化	0	0	0	0	0	0	1	0
乳腺葉分泌	1	0	0	0	0	0	0	0
脂肪組織著明	0	0	0	0	0	0	1	0
異型過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
過形成	1	0	0	0	8	5	4	6
乳瘤	1	0	0	0	2	4	3	1
線維化	0	0	0	0	0	1	0	2
炎症	0	0	0	0	0	1	0	0
石灰化	0	0	0	0	0	1	0	0
眼								
検査動物数	60	62	58	61	59	60	62	66
角膜炎	0	1	1	0	0	0	1	1
水晶体変性	1	1	2	0	0	2	1	2
虹彩後癒着	0	0	1	0	0	0	0	0
組織崩壊 (disorganized)	0	0	0	0	1	0	0	1
出血	0	0	0	0	0	0	0	1
炎症	0	0	0	0	0	0	0	1
眼球虚脱	1	0	0	0	2	1	0	1
網膜変性	0	1	0	0	0	0	0	1
虹彩炎	0	0	0	0	0	0	0	1

統計解析法: Fisher の検定 (有意差なし) (申請者が実施した)

表 12-4. 非腫瘍性病変 (全動物、続き)

所 見	雄 (ppm)				雌 (ppm)					
	0	100	500	2500	0	100	500	2500		
検査対象動物数	70	70	70	70	70	70	71	71		
唾液腺	検査動物数	60	61	59	61	59	60	62	65	
	線維化	0	0	0	1	0	0	0	0	
	炎症	0	1	0	1	0	0	0	0	
	血管周囲単核細胞集簇	0	0	0	0	1	0	0	0	
	単核細胞	0	0	0	0	0	1	0	0	
	唾液腺炎	1	0	0	0	0	0	0	0	
	慢性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	
涙腺	検査動物数	9	11	4	1	0	0	0	0	
	ハーダー腺様の組織形成	7	11	3	1	0	0	0	0	
	巨細胞	5	4	2	0	0	0	0	0	
	炎症	2	0	0	1	0	0	0	0	
	間質の単核細胞	1	0	0	0	0	0	0	0	
ハーダー腺	検査動物数	58	60	59	60	58	57	62	65	
	炎症	7	3	6	7	13	14	11	13	
	単核細胞	0	1	0	0	0	0	0	0	
	導管拡張	0	0	0	0	0	0	1	0	
	線維化	0	0	0	0	1	0	1	0	
	好塩基性の導管上皮	0	0	0	0	1	0	0	0	
	間質の炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	
坐骨神経	検査動物数	60	61	59	61	58	59	61	65	
	神経線維変性	9	12	11	10	2	5	4	1	
肉眼的病変が みられたその 他の臓器	後肢	検査動物数	5	7	7	3	2	3	3	1
		潰瘍形成	5	2*	5	2	1	2	2	0
		皮下の炎症	4	3	5	2	2	1	2	0
		滑液膜炎	0	3	0	0	0	0	0	0
		表皮肥厚	0	0	0	0	0	0	1	0
		ケラチン肉芽腫	0	0	1	0	0	0	0	0

統計解析法: Fisher の検定 (\* $p < 0.05$ ) (申請者が実施した)

表 13-1. 腫瘍性病変 (52 週中間屠殺時)

性 別	雄				雌			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数	10	10	10	10	10	10	9 <sup>a)</sup>	9 <sup>a)</sup>
包皮腺/陰核腺	検査動物数	1	2	0	0	0	0	0
	脂肪腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0
乳腺	検査動物数	10	9	10	10	10	10	9
	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0
皮下組織	検査動物数	0	1	1	0	1	0	2
	脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0

a): 中間屠殺時以前に死亡した 1 例は、途中死亡動物として表 13-2 に含めた。

統計解析法: Fisher の検定 (有意差なし) (申請者が実施した)

表 13-2. 腫瘍性病変（途中死亡動物）

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数		30	31	32	25	42	36	36	26
脳	検査動物数	22	24	23	18	36	30	29	24
	髄膜腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
	神経膠腫 (M)	0	1	0	0	0	0	1	1
下垂体	検査動物数	21	23	25	19	37	34	34	24
	腺腫 (B)	8	12	15	7	22	20	23	9
	癌 (M)	0	0	0	1	1	1	0	1
甲状腺	検査動物数	20	22	24	16	31	25	27	20
	傍濾胞細胞癌 (M)	2	1	3	0	1	0	4	0
	濾胞細胞腺癌 (M)	0	0	2	0	0	0	0	0
上皮小体	検査動物数	17	20	20	15	26	25	21	17
	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
肺	検査動物数	26	28	25	19	36	29	30	24
	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
膵臓	検査動物数	20	22	23	17	31	27	27	20
	外分泌腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	島細胞腺腫 (B)	1	1	3	2	0	0	1	0
	島細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0
腎臓	検査動物数	24	28	26	20	35	31	31	21
	脂肪腫様腫瘍 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	脂肪肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	24	28	28	22	39	35	32	22
	肝細胞腫瘍 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
盲腸	検査動物数	20	23	23	16	21	26	26	20
	線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
副腎	検査動物数	23	25	28	17	36	33	34	21
	皮質腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	褐色細胞腫 (B)	3	0	1	0	0	1	0	0
	皮質癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0

統計解析法：Fisher の検定（有意差なし）（申請者が実施した）

表 13-2. 腫瘍性病変（途中死亡動物、続き）

性別		雄				雌			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
投与量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数		30	31	32	25	42	36	36	26
卵巢	検査動物数	/	/	/	/	33	29	28	20
	管状腺腫 (B)	/	/	/	/	0	0	1	0
	顆粒膜細胞腫瘍 (B)	/	/	/	/	0	1	0	0
子宮	検査動物数	/	/	/	/	31	29	28	20
	平滑筋肉腫 (M)	/	/	/	/	1	0	0	0
	線維肉腫 (M)	/	/	/	/	0	1	0	0
子宮頸/膈	検査動物数	/	/	/	/	31	27	27	20
	線維肉腫 (M)	/	/	/	/	0	0	0	1
精囊	検査動物数	20	22	21	17	/	/	/	/
	扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	/	/	/	/
前立腺	検査動物数	22	22	21	16	/	/	/	/
	腺癌 (M)	0	0	1	0	/	/	/	/
包皮腺/陰核腺	検査動物数	5	5	7	3	2	3	0	2
	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
皮下組織	検査動物数	5	11	6	8	28	24	21	9
	脂肪腫 (B)	0	1	0	1	0	0	2	0
	線維腫 (B)	3	2	3	1	1	1	1	1
	線維肉腫 (M)	2	1	2	4	0	2	0	3
	骨肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0
	基底細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
皮膚	検査動物数	21	25	25	17	31	26	28	19
	基底細胞腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	線維腫 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0
	皮膚線維腫 (B)	0	3	0	1	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	1	0
	基底扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
乳腺	検査動物数	21	22	21	16	36	32	30	22
	腺腫 (B)	0	1	0	0	3	1	1	1
	癌肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腺癌 (M)	0	0	0	1	9	3	9	3
	線維腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0
	線維腺腫 (B)	0	0	0	1	23	19	16	8
頭部	検査動物数	0	1	1	1	0	0	0	1
	扁平上皮癌 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
腹部	検査動物数	0	0	1	0	2	0	1	0
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
脊髄	検査動物数	20	22	21	16	31	26	27	17
	神経膠腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
骨格筋	検査動物数	20	23	21	16	31	25	27	20
	血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0

統計解析法：Fisher の検定（有意差なし）（申請者が実施した）

表 13-2. 腫瘍性病変（途中死亡動物、続き）

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数		30	31	32	25	42	36	36	26
リンパ網内系	検査動物数	30	31	32	25	42	36	36	26
	骨髄性白血病 (M)	0	1	1	1	0	0	2	1
	細網細胞肉腫 (M)	0	1	3	0	1	2	1	2
	リンパ芽球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ球性白血病 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
縦隔	検査動物数	0	3	0	0	0	2	1	0
	胸腺扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	胸腺腺癌 (M)	0	1	0	0	0	1	1	0
耳介	検査動物数	1	2	0	1	3	0	1	1
	神経鞘腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
ジンバル腺	脂腺細胞癌 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0
口腔	扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	1
眼窩	線維肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
尾部	検査動物数	10	9	10	2	5	4	2	2
	乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
後肢	検査動物数	1	2	2	2	1	1	2	0
	線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
骨	検査動物数	19	22	21	16	30	26	26	26
	骨肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
全身性	悪性中皮腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0

統計解析法：Fisher の検定（有意差なし）（申請者が実施した）

表 13-3. 腫瘍性病変（最終屠殺時）

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数		40	39	38	45	28	34	35	45
脳	検査動物数	40	39	38	45	28	34	35	45
	髄膜腫 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0
	神経膠腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
下垂体	検査動物数	40	37	36	45	28	34	35	45
	腺腫 (B)	7	8	8	8	17	20	18	19
	癌(M)	0	0	0	0	1	1	0	1
甲状腺	検査動物数	40	39	38	45	28	33	35	45
	傍濾胞細胞癌 (M)	0	6*	1	3	1	0	2	0
	濾胞細胞腺腫 (B)	0	2	1	1	1	0	0	1
	濾胞細胞腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	2
上皮小体	検査動物数	35	35	32	42	22	33	32	41
	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0

統計解析法：Fisher の検定 (\*p<0.05)（申請者が実施した）

表 13-3. 腫瘍性病変（最終屠殺時、続き）

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数		40	39	38	45	28	34	35	45
肺	検査動物数	40	39	38	45	28	34	35	45
	腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
心臓	検査動物数	40	39	38	45	28	34	35	45
	平滑筋腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
脾臓	検査動物数	40	39	38	45	28	34	35	45
	外分泌腺腫 (B)	0	1	3	2	0	0	0	0
	島細胞腺腫 (B)	0	7**	3	2	0	1	2	0
	島細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
腎臓	検査動物数	40	39	38	45	28	34	35	45
	脂肪肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	40	39	38	45	28	34	35	45
	胆管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝細胞腫瘍 (B)	2	1	2	2	1	1	0	3
	肝細胞腫瘍 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
胃	検査動物数	40	39	38	45	28	34	35	45
	扁平細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
回腸	検査動物数	40	38	38	45	28	34	35	45
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
空腸	検査動物数	40	39	38	45	28	34	35	44
	腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
副腎	検査動物数	40	39	38	45	28	34	35	45
	皮質腺腫 (B)	1	0	0	1	0	1	1	2
	褐色細胞腫 (B)	1	2	5	2	0	0	0	0
	皮質癌 (M)	0	1	0	0	0	0	1	0
卵巣	検査動物数	/	/	/	/	28	34	35	45
	管状腺腫 (B)	/	/	/	/	3	2	2	3
	悪性中皮腫 (M)	/	/	/	/	0	0	0	1
子宮頸/膣	検査動物数	/	/	/	/	28	34	35	45
	平滑筋肉腫 (M)	/	/	/	/	0	0	1	0
精巣	検査動物数	40	39	38	45	/	/	/	/
	間質細胞腫瘍 (B)	1	0	2	0	/	/	/	/
皮下組織	検査動物数	5	6	7	6	20	22	21	9
	脂肪腫 (B)	2	4	5	1	1	1	0	0
	線維腫 (B)	3	1	1	5	3	0	0	0*
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚	検査動物数	40	39	37	45	28	34	35	45
	乳頭腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0
	線維腫 (B)	1	0	0	2	0	1	1	0
	脂肪腫 (B)	0	0	2	1	0	0	0	0
	皮膚線維種 (B)	0	2	1	4	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	1	1	1	0	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	基底細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	1	0	1
基底扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	

統計解析法：Fisherの検定 (\*p<0.05、\*\*p<0.01) (申請者が実施した)

表 13-3. 腫瘍性病変（最終屠殺時、続き）

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数		40	39	38	45	28	34	35	45
乳腺	検査動物数	40	39	37	45	28	34	35	45
	腺癌 (M)	0	1	1	0	2	5	8	2
	線維腫 (B)	0	0	1	0	1	0	1	0
	線維腺腫 (B)	2	0	0	0	18	19	20	15*
リンパ節	検査動物数	40	39	38	45	28	34	35	45
	血管腫 (B)	1	1	0	0	1	0	0	0
腹部	検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0
	脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
縦隔	検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0
	リンパ球性胸腺腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
耳介	検査動物数	0	0	1	3	2	2	1	1
	脂腺細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
口腔	乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
尾部	検査動物数	22	17	17	14	1	5	4	3
	乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	シュワン細胞腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
骨	検査動物数	39	39	38	45	28	34	35	45
	骨肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0

統計解析法：Fisher の検定 (\*p<0.05) (申請者が実施した)

表 13-4. 腫瘍性病変（全動物）

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数		70	70	70	70	70	70	71	71
脳	検査動物数	62	63	61	63	64	64	64	65
	髄膜腫 (B)	1	1	1	1	0	0	0	0
	神経膠腫 (M)	0	1	0	1	0	0	1	1
下垂体	検査動物数	61	60	61	64	65	68	69	69
	腺腫 (B)	15	20	23	15	39	40	41	28*
	癌(M)	0	0	0	1	2	2	0	3
甲状腺	検査動物数	60	61	62	61	59	58	62	65
	傍濾胞細胞癌 (M)	2	6	4	3	2	0	6	0
	濾胞細胞腺腫 (B)	0	2	1	1	1	0	0	1
	濾胞細胞腺癌 (M)	0	0	2	0	0	0	0	2
上皮小体	検査動物数	52	55	52	58	48	58	53	58
	腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0
肺	検査動物数	66	67	63	64	64	63	65	69
	腺癌 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0
心臓	検査動物数	63	65	64	62	60	61	63	66
	平滑筋腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
脾臓	検査動物数	60	61	61	62	59	61	62	65
	外分泌腺腫 (B)	1	1	3	2	0	0	0	0
	島細胞腺腫 (B)	1	8	6	4	0	1	3	0
	島細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0

統計解析法：Fisher の検定 (\*p<0.05) (申請者が実施した)



表 13-4. 腫瘍性病変（全動物、続き）

性別	雄				雌				
	0	100	500	2500	0	100	500	2500	
投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500	
検査動物数	70	70	70	70	70	70	71	71	
腎臓	検査動物数	64	67	65	65	63	65	66	66
	脂肪腫様腫瘍 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	脂肪肉腫 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	64	67	66	65	67	69	67	67
	胆管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝細胞腫瘍 (B)	2	1	2	1	1	1	0	3
	肝細胞腫瘍 (M)	0	1	1	2	0	0	0	0
胃	検査動物数	62	64	62	63	61	64	66	66
	扁平細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
回腸	検査動物数	58	60	57	61	59	59	60	65
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
空腸	検査動物数	60	60	59	61	59	60	60	64
	腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
盲腸	検査動物数	60	60	61	61	59	60	61	65
	線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
副腎	検査動物数	63	64	66	62	64	67	69	66
	皮質腺腫 (B)	2	0	0	1	0	1	1	2
	褐色細胞腫 (B)	4	2	6	2	0	1	0	0
	皮質癌 (M)	0	1	0	0	0	1	1	0
卵巣	検査動物数	/	/	/	/	61	63	63	65
	管状腺腫 (B)	/	/	/	/	3	2	3	3
	顆粒膜細胞腫瘍 (B)	/	/	/	/	0	1	0	0
	悪性中皮腫 (M)	/	/	/	/	0	0	0	1
子宮	検査動物数	/	/	/	/	58	63	63	65
	平滑筋肉腫 (M)	/	/	/	/	1	0	0	0
	線維肉腫 (M)	/	/	/	/	0	1	0	0
子宮頸/膈	検査動物数	/	/	/	/	59	61	62	65
	平滑筋肉腫 (M)	/	/	/	/	0	0	1	0
	線維肉腫 (M)	/	/	/	/	0	0	0	1
精巣	検査動物数	62	62	61	61	/	/	/	/
	間質細胞腫瘍 (B)	1	0	2	0	/	/	/	/
精囊	検査動物数	60	61	59	62	/	/	/	/
	扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	/	/	/	/
前立腺	検査動物数	62	61	59	61	/	/	/	/
	腺癌 (M)	0	0	1	0	/	/	/	/
包皮腺/陰核腺	検査動物数	7	11	8	4	4	9	1	5
	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
皮下組織	検査動物数	11	17	13	14	48	44	42	18
	脂肪腫 (B)	2	5	5	2	1	1	2	0
	線維腫 (B)	5	3	4	6	4	1	1	1
	線維肉腫 (M)	2	1	2	4	1	2	0	3
	基底細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0

統計解析法：Fisherの検定（有意差なし）（申請者が実施した）

表 13-4. 腫瘍性病変 (全動物、続き)

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数		70	70	70	70	70	70	71	71
皮膚	検査動物数	60	64	62	62	59	60	63	64
	基底細胞腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	乳頭腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0
	線維腫 (B)	0	1	1	2	0	1	1	0
	脂肪腫 (B)	0	0	2	1	0	0	0	0
	皮膚線維腫 (B)	0	5	1	5	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	2	2	1	1	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	1	0
	基底細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	1	0	1
	基底扁平上皮癌 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0
乳腺	検査動物数	59	61	58	61	64	66	65	67
	腺腫 (B)	0	1	0	0	3	1	1	1
	癌肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腺癌 (M)	0	1	1	1	11	8	17	5
	線維腫 (B)	0	0	1	0	2	1	1	0
	線維腺腫 (B)	2	0	0	1	41	38	36	23**
リンパ節	検査動物数	62	65	62	62	60	62	62	68
	血管腫 (B)	1	1	0	0	1	0	0	0
頭部	検査動物数	11	11	11	11	10	10	10	11
	扁平上皮癌 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
口腔	乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	1
腹部	検査動物数	0	1	1	0	2	0	1	0
	脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
脊髄	検査動物数	60	61	59	61	59	60	62	65
	神経膠腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
骨格筋	検査動物数	60	62	59	61	59	59	62	65
	血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
リンパ網内系	検査動物数	70	70	70	70	70	70	71	71
	骨髄性白血病 (M)	0	1	1	1	0	0	2	1
	細網細胞肉腫 (M)	0	1	3	0	1	2	1	2
	リンパ芽球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ球性白血病 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
縦隔	検査動物数	0	3	0	1	0	2	1	0
	胸腺扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	胸腺腺癌 (M)	0	1	0	0	0	1	1	0
耳介	検査動物数	1	1	1	4	5	2	2	3
	神経鞘腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	脂腺細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
ジンバル腺	脂腺細胞癌 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0
眼窩	線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0

統計解析法：Fisherの検定 (\*\*p<0.01) (申請者が実施した)

表 13-4. 腫瘍性病変（全動物、続き）

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数		70	70	70	70	70	70	71	71
尾部	検査動物数	32	26	27	16	6	9	6	5
	乳頭腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	シユワソ細胞腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
後肢	検査動物数	5	7	7	3	2	3	3	1
	線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
骨	検査動物数	58	61	59	61	58	60	61	66
	骨肉腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
全身性	悪性中皮腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0

統計解析法：Fisherの検定（有意差なし）（申請者が実施した）

表 13-5 腫瘍数の合計

性 別		雄 (ppm)				雌 (ppm)			
投与群 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数		70	70	70	70	70	70	71	71
腫瘍数	良性	44	58	64	49	123	120	114	70
	悪性	6	29	23	20	30	24	38	22
総腫瘍数		50	87	87	69	153	144	152	92
担腫瘍動物数	良性	29	39	48	36	58	59	55	43
	悪性	6	27	21	19	22	19	34	19
担腫瘍動物数		32	53	56	47	66	63	63	53

③マウスを用いた2年間反復経口投与による発がん性試験

(資料 No.T-25)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1982年

病理検査報告書作成年: 1991年

検体の純度:

試験動物: ICR (CD-1) マウス (開始時約5週齢)、1群雌雄各64匹

開始時平均体重 雄27g、雌21g

12ヵ月(53週)時に各群雌雄各12匹を中間屠殺した。

試験期間: 2年間(1979年9月7日~1981年9月7日)

投与方法: 検体を0、100、500及び2500ppmの濃度で飼料に混入し、2年間にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

用量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を投与開始後4週間は毎日、その後は週1回観察した。週1回触診を行い、腫瘤の有無を調べた。

試験期間中の死亡発生推移を表1に示す。

表1. 死亡発生推移

性別	雄				雌			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
投与量(ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
投与1~26週	0/64	1/64	1/64	5/64*	1/64	1/64	1/64	0/64
投与27~52週	2/64	5/63	5/63	5/59	3/63	3/61	3/61	1/63
中間屠殺動物数	11	11	11	9	12	11	11	12
投与53~78週	11/51	11/47	8/47	12/45	6/48	3/47	7/47	3/50
投与79~104週	16/40	16/36	18/39	19/33	14/42	13/44	18/40	16/47
投与1~104週	29/64	33/64	32/64	41/64	24/64	20/64	29/64	20/64
104週後の死亡率 a)	54.7	62.3	58.8	74.5	46.2	37.7	54.7	38.5

表中の数字は当該期間の死亡動物数/当該期間の初めの生存動物数を示す。

統計処理法: 直線回帰分析およびカイ二乗検定 (\*p<0.05)

a) 104週後の死亡率 (%) = 1~104週の死亡動物数 / (64 - 中間屠殺動物数) × 100

2500ppm投与群雄で投与1~26週の死亡数が増加し、104週後の生存率が低くなった。一般状態には、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。

なお、投与期間を通して脱毛、潰瘍、痂皮等の症状が対照群を含む全群にみられたが、いずれも検体投与によるものとは考えられなかった。触診で認められた腫瘤の発生頻度は、全ての群で同等であり、発生頻度は低かった。

体重変化；投与開始1週間前および投与開始後週1回、全ての生存動物の体重を測定した。投与期間中の体重量および平均体重増加量を表2-1、2-2にそれぞれ示す。

表2-1. 平均体重量

性別	雄			雌		
	100	500	2500	100	500	2500
投与量 (ppm)	100	500	2500	100	500	2500
投与13週	99	97	↓↓↓86	103	102	↓↓↓93
投与26週	98	96	↓↓↓87	103	101	↓↓↓92
投与52週	98	98	↓↓↓87	105	101	↓↓↓91
投与78週	96	98	↓↓↓80	↑↑110	105	↓↓91
投与104週	96	98	↓↓↓84	106	104	↓↓90

表中の数値は、対照群に対する変動率 (%) を示す。

統計処理法：Student の t 検定 (↓; p<0.05, ↓↓; p<0.01, ↓↓↓↑↑; p<0.001)

表2-2. 平均体重増加量 (g)

性別	雄				雌			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
投与0~1週	3.0	3.4	2.7	↓↓↓0.1	2.1	2.0	↑↑↑3.0	1.9
投与1~13週	11.8	↓↓↓10.5	↓↓↓10.3	↓↓↓8.6	6.3	7.0	6.8	↓5.5
投与13~52週	5.5	5.1	5.4	5.3	6.3	6.7	5.8	↓4.8
投与52~78週	4.3	↓2.5	4.1	↓↓↓0.4	2.5	3.6	3.3	1.2
投与78~104週	-4.7	↑-2.0	-2.8	↑↑↑-0.1	-0.7	-1.8	-1.8	-1.3

統計処理法：Student の t 検定 (↓; p<0.05, ↓↓; p<0.01, ↓↓↓↑↑; p<0.001)

2500ppm 群の雌雄で、投与期間を通じて有意な体重量の低下が認められた。2500ppm 投与群の雄で投与0~13週及び52~78週に有意な体重増加抑制がみられた。2500ppm 投与群の雌では投与1~52週に有意な体重増加抑制がみられ、その後も有意差はないものの低く推移した。なお、投与1~13週に100および500ppm投与群雄で、投与52~78週に100ppm投与群雄で一過性の低下がみられたが、検体投与とは無関係と考えられた。

摂餌量及び飼料要求率；全動物の摂餌量を週1回測定し、投与開始~24週目の飼料要求率を算出した。

投与期間中の平均総摂餌量を表3、飼料要求率を表4に示す。

表3. 平均総摂餌量 (g/マウス)

性別	雄				雌			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
投与1~20週	671	667	673	↑↑↑802	592	597	594	↑↑↑688
投与21~52週	976	1018	993	↑↑1111	856	840	834	823
投与53~78週	796	826	797	↑↑↑961	729	691	697	774
投与79~104週	796	783	760	↑↑↑1099	721	668	693	703

統計処理法：Student の t 検定 (↑; p<0.01, ↑↑; p<0.001)

表 4. 飼料要求率 [=群平均摂餌量(g)/群平均体重増加量(g)]

性 別	雄				雌			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
投与量 (ppm)								
投与 1~24 週	46.2	49.1	54.2	86.8	67.7	61.7	57.9	85.5

統計処理は実施していない。

摂餌量は 2500ppm 投与群の雄で投与期間を通して有意な増加がみられ、雌で投与 1~20 週に有意な増加がみられた。これらの増加の一因として、餌のこぼし量が多かったことが考えられた。

飼料要求率は 2500ppm 投与群雌雄で減少し、摂餌量の高値と体重増加抑制によるものと考えられた。

検体摂取量；摂餌量及び検体の飼料中濃度から算出した 1 日当たりの平均検体摂取量 (mg/kg/日) を表 5 に示す。

表 5. 平均検体摂取量

性 別	雄			雌		
	100	500	2500	100	500	2500
投与量 (ppm)						
検体摂取量(mg/kg/日)	10.0	49.4	344.3	10.8	55.6	340.3

血液学的検査；投与開始後 50 及び 102 週時にエーテル麻酔下で各群雌雄各 10 匹の眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目を検査した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、白血球数、白血球百分比、血小板数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、網状赤血球数

対照群と比較して、統計学的有意差のみられた項目を表 6 に示す。

表 6. 血液学的検査結果

検査項目	検査時期 (週)	雄 (ppm)			雌 (ppm)		
		100	500	2500	100	500	2500
赤血球数	102				↑110		
Hb	50			↓86			
Ht	50						↓94
好中球数	102	↑↑↑245					
血小板数	102				↓83		
MCV	102		↓94				
MCHC	50	↓93	↓↓↓89	↓↓↓89			
	102						↑107

表中の数値は、対照群に対する変動率 (%) を示す。

統計処理法：Student の t 検定 (↑；p<0.05、↑↑↑↓↓；p<0.001)

検体投与に関連する変化はみられなかった。

[申請者注]

血液生化学的検査；投与開始後 52 及び 53 週時（雌雄）、並びに 100/102 週時（雄）及び 103/104 週時（雌）にエーテル麻酔下で各群雌雄各 10 匹の眼窩静脈叢から血液を採取し、血漿を分取して以下の項目を測定した。

総タンパク、アルブミン、A/G 比、尿素窒素（BUN）、尿酸、グルコース、コレステロール、ナトリウム、カリウム、GOT（AST）、GPT（ALT）及びアルカリフォスファターゼ（ALP）

対照群と比較して、統計学的有意差のみられた項目を表 7 に示す。

表 7. 血液生化学的検査結果

検査項目	検査時期(週)	雄			雌		
		100	500	2500	100	500	2500
総タンパク	52/53						↑113
アルブミン	52/53					↓↓97	
	103/104					↑↑↑109	
A/G 比	52/53					↓68	↓67
	103/104					↑↑↑161	↑↑141
BUN	52/53	↓↓↓76	↓↓↓79	↓↓82			
	100/102	↑135					
尿酸	52/53						↑200
グルコース	103/104					↑116	
コレステロール	52/53			↓72			
	103/104						↓↓63
ナトリウム	100/102		↓97				
GOT	52/53			↑↑↑177	↑123		↑↑131
	100/102			↑↑↑436			
GPT	52/53			↑↑↑433		↓72	↑↑141
	100/102			↑↑↑617			
ALP	100/102			↑↑↑389			

表中の数値は、対照群に対する変動率（%）を示す。

統計処理法：Student の t 検定（↑↓；p<0.05、↑↑↓↓；p<0.01、↑↑↑↓↓↓；p<0.001）

検体投与に関連する変化として、2500ppm 投与群の雌雄で 52 週時に GOT 及び GPT の有意な増加が認められ、同群の雄のみで 100/102 週時に GOT、GPT 及び ALP の有意な増加がみられた。2500ppm 投与群の雄で 52 週時、雌で 104 週時にコレステロールの有意な低下が認められ、雌では 52 週時にも有意差はないものの低下傾向がみられた。

それ以外には、検体投与に関連する変化はなかった。なお、100ppm 投与群雌で 52 週時のみに GOT の有意な増加がみられたが、500ppm 投与群の平均値は対照群と同等であったから、投与とは無関係な変化と考えられた。

[申請者注]

尿 検 査； 投与後 51 週（雌雄）及び 101 週（雄）、103 週（雌）時に各群雌雄各 10 匹を対象として採尿し、以下の項目を検査した。

尿量、比重、pH、蛋白、還元物質、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、ヘモグロビン、沈渣

対照群と比較して統計学的に有意差の見られた項目を表 8 に示す。

表 8. 尿検査結果

検査項目	検査時期 (週)	雄			雌		
		100	500	2500	100	500	2500
pH	51		↓94	↓↓↓91			↓↓95
尿量	101/103			↑229			
比重	101/103						↑101

表中の数値は、対照群に対する変動率 (%) を示す。

統計処理法：↑↓；p<0.05、↑↑↓；p<0.01、↑↑↑↓；p<0.001 (Student の t 検定)

検体投与に関連する変化として、500ppm 投与群の雄及び 2500ppm 投与群の雌雄で pH の有意な低下が認められた。

なお、101/103 週時に 2500ppm 投与群の雄で尿量の有意な増加が認められたが、病理組織学的検査において腎臓の障害を示唆するような所見はなかった。また、雌で比重の有意な増加がみられたが、尿中にグルコースや蛋白は認められなかった。したがって、これらの所見は、偶発的な変化と考えられた。

臓器重量； 投与後 53 週時の中間屠殺動物と試験終了時の全動物を対象として、肺、心、脾、胸腺、肝、下垂体、甲状腺、副腎、腎、精巣、卵巣及び脳の重量を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差を示した項目を表 9 に示す。

表 9. 臓器重量測定結果

測定項目	検査時期 (週)	雄 (ppm)			雌 (ppm)		
		100	500	2500	100	500	2500
最終体重	53	100	100	97	100	97	94
	104	94	98	83	106	106	92
肝臓	体重比		112↑+	141↑↑↑++			151↑↑↑++
	体重比			150↑↑↑++			129↑↑↑++
胸腺	体重比		86↓	86↓			
心臓	体重比					92↓	
腎臓	体重比						90↓+
副腎	体重比	114↑					
下垂体	体重比						92↓+

表中の数字は対照群に対する変動率 (%) を示す。

統計解析法：t 検定 (↑p<0.05、↑↑↓p<0.01) 及び William の検定 (+p<0.05、++p<0.01)



検体投与に関連する変化として、500ppm 投与群雄及び2500ppm 投与群雌雄で肝臓の体重比の増加がみられた。

[申請者注]

肉眼的病理検査；投与後 53 週時の中間屠殺動物、試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として、検査を行った。

肝臓にみられた所見を表 10 に示す。

表 10-1. 中間屠殺群の肝臓の肉眼的病理所見

検査時期 (週)	所見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
53	検査動物数@	11	11	11	9	12	11	11	12
	腫瘍/結節/隆起部位	1	0	3	4	0	1	0	0
	被膜下の退色部位/退色巣	1	0	2	0	0	0	0	0
	小葉構造明瞭化	0	0	1	3	0	0	0	2

表中の数字は発現動物数を示す。

@53 週以前に死亡した個体は、途中死亡の項に含めた。

統計解析法：Fisher の検定（有意差なし）（申請者が実施した）

表 10-2. 主群の肝臓の肉眼的病理所見

検査時期 (週)	所見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
途中 死亡	検査動物数@	29	33	32	41	24	20	29	20
	腫瘍/結節/隆起部位/腫脹	12	13	12	27	1	0	0	1
	腫大	2	4	2	8	0	2	1	4*
	退色/帯灰白色/帯黄色部位/巣	1	0	0	3	1	1	1	0
	出血/帯暗色部位	0	0	0	1	0	0	0	1
	退色/帯褐色/斑状部位	10	6	7	9	6	9	7	5
	表面の不規則/陥凹	1	1	0	2	0	3	1	0
	小葉構造明瞭化	0	1	2	1	0	1	0	2
104	検査動物数	24	20	21	14	28	33	24	32
	腫瘍/結節/隆起部位/腫脹	10	9	15	14**	3	3	0	11*
	腫大	1	3	3	5*	2	6	2	9*
	小葉構造明瞭化	0	0	1	1	0	0	0	4
	表面の不規則/陥凹	1	1	0	1	2	0	1	5
	退色/帯灰白色/帯黄色部位/巣	3	1	0	5	0	0	0	0
	退色	4	5	3	1	8	13	2	2*
	暗色部位	0	0	1	0	0	0	0	0

表中の数字は発現動物数を示す。

@53 週以前に死亡した個体を含む。

統計解析法：Fisher の検定（\*p<0.05、\*\*p<0.01）（申請者が実施した）

検体投与に関連する変化として、500ppm 投与群雄及び 2500ppm 投与群雌雄で肝臓の腫瘤/結節/隆起部位/腫脹ないしは腫大の発現頻度が対照群に比して高かった。

病理組織学的検査；途中死亡動物、切迫屠殺動物、中間屠殺動物及び投与終了時の全生存動物について以下の臓器のヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。また、可能な限り全例を対象として、肝臓にはオイルレッドO染色、腎臓にはオイルレッドOおよびPAS染色を施し、検査した（肝臓のピアレビューは、ヘマトキシリン・エオジン染色標本のみで実施した）。

気管、肺、心臓、骨髄（胸骨）、脾臓、胸腺、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、唾液腺、肝臓、膵臓、食道、胃（腺胃及び前胃）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、胆嚢、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、副腎、腎臓、膀胱、精巣、前立腺、精嚢、卵巣、子宮（頸管部を含む）、脳（延髄、小脳及び皮質）、脊髄、坐骨神経、眼、ハーダー腺、乳腺、皮膚、骨格筋、骨、肉眼的病変部

非腫瘍性病変；非腫瘍性病変を表 14 に示し、肝臓のピア・レビュー結果を以下の表 11 にまとめる。

表 11-1. 中間屠殺群の肝臓の非腫瘍性病変（ピア・レビュー結果）

所 見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数@	11	11	11	9	12	11	11	12
好塩基性変異細胞巢	0	1	0	0	0	0	0	0
肝細胞肥大	2	4	8*	9**	0	0	0	7**
肝細胞空胞化	6	2	4	2	3	8*	5	10*
肝細胞壊死	0	0	0	4*	0	0	0	0
慢性炎症細胞浸潤	1	0	2	6*	0	0	0	0
クッパー細胞色素沈着	0	0	0	3	0	0	0	0
アミロイド沈着	0	0	0	0	1	0	0	0

@53 週以前に死亡した個体は、途中死亡の項に含めた。

統計解析法：Fisher の検定 (\*p<0.05、\*\*p<0.01)

表 11-2. 主群の肝臓の非腫瘍性病変 (ピア・レビュー結果)

時期	所見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
途中死亡	検査動物数@	29	33	30	41	24	20	29	20
	好塩基性変異細胞巢	0	1	3	1	0	0	0	0
	好酸性変異細胞巢	1	1	0	4	0	0	0	1
	肝細胞肥大	5	2	13*	31**	0	0	0	5*
	肝細胞空胞化	2	3	3	10	4	3	5	5
	肝細胞壊死	3	1	3	2	1	2	0	1
	梗塞	0	4	1	2	0	0	0	0
	白血球増加	0	0	0	0	0	0	2	1
	慢性炎症細胞浸潤	10	10	10	24	7	4	2	5
	クッパー細胞色素沈着	0	2	1	23**	2	2	2	3
	アミロイド沈着	0	0	1	0	1	2	5	3
	血管拡張	0	0	0	0	0	1	0	0
	のう胞	0	0	0	0	0	0	0	1
最終屠殺	検査動物数	24	20	21	14	28	33	24	32
	好塩基性変異細胞巢	5	4	4	0	0	2	2	0
	好酸性変異細胞巢	0	0	5*	2	1	1	0	3
	肝細胞肥大	7	4	18**	14**	0	0	0	27**
	肝細胞空胞化	5	2	4	9*	10	8	12	24**
	肝細胞壊死	2	1	1	1	2	3	2	1
	梗塞	1	1	0	3	1	0	0	0
	慢性炎症細胞浸潤	20	16	16	14	23	22	15	16*
	クッパー細胞色素沈着	7	6	7	14**	8	9	3	7
	アミロイド沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
のう胞	0	0	1	0	0	0	0	0	
合計	検査動物数@	53	53	51	55	52	53	53	52
	好塩基性変異細胞巢	5	5	7	1	0	2	2	0
	好酸性変異細胞巢	1	1	5	6	1	1	0	4
	肝細胞肥大	12	6	31**	45**	0	0	0	12**
	肝細胞空胞化	7	5	7	19*	14	11	17	29**
	肝細胞壊死	5	2	4	3	3	5	2	2
	梗塞	1	5	1	5	1	0	0	0
	白血球増加	0	0	0	0	0	0	2	1
	慢性炎症細胞浸潤	30	26	26	38	30	26	17*	21
	クッパー細胞色素沈着	7	8	8	37**	10	11	5	10
	アミロイド沈着	0	0	1	0	1	2	5	4
	血管拡張	0	0	0	0	0	1	0	0
	のう胞	0	0	1	0	0	0	0	1

@53 週以前に死亡した個体を含む。

統計解析法: Fisher の検定 (\*p<0.05, \*\*p<0.01)

検体投与に関連する変化として、2500ppm 投与群雄の肝臓で肝細胞肥大、肝細胞空胞化、慢性炎症細胞浸潤、好酸性変異細胞巢及びクッパー細胞色素沈着の発現頻度が増加し、500ppm 投与群雄でも肝細胞肥大及び好酸性変異細胞巢の発現頻度の増加がみられた。2500ppm 投与群雌の肝臓でも肝細胞肥大、肝細胞空胞化及び好酸性変異細胞巢の発現頻度が増加した。これらの病理組織学的変化は、血液生化学的变化 (GOT、GPT および ALP の上昇) 及び肝臓の体重比増加に一致していた。

他の臓器では、投与に関連すると考えられる異常はなかった。

[申請者注]

腫瘍性病変；本試験でみられた全ての腫瘍性病変を表 15 に示し、肝臓のピア・レビュー結果を以下の表 12 にまとめる。

表 12-1. 中間屠殺群の肝臓の腫瘍性病変（ピア・レビュー結果）

所 見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数@	11	11	11	9	12	11	11	12
肝細胞腺腫 (B)	1	0	4	3	0	0	0	0
肝細胞癌、高分化型 (M)	0	0	0	3	0	0	0	0

@53 週以前に死亡した個体は、途中死亡の項に含めた。

表中の数字は担腫瘍動物数を示す。

統計解析法：Fisher の検定（有意差なし）

表 12-2. 主群の肝臓の腫瘍性病変 (ピア・レビュー結果)

時期	所見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
途中死亡	検査動物数@	29	33	30	41	24	20	29	20
	肝細胞腺腫 (B)	9	5	7	21	1	0	0	0
	肝細胞癌、高分化型 (M)	5	3	3	15	0	0	0	0
	肝細胞癌、やや高分化型 (M)	3	2	4	5	0	0	0	0
	肝細胞癌、未分化型 (M)	2	1	2	2	0	0	0	0
最終屠殺	検査動物数	24	20	21	14	28	33	24	32
	血管腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0
	肝細胞腺腫 (B)	9	6	8	14**	4	0*	2	8
	肝細胞癌、高分化型 (M)	5	2	2	2	1	0	0	2
	肝細胞癌、やや高分化型 (M)	1	1	3	1	0	1	0	1
肝細胞癌、未分化型 (M)	1	1	1	0	0	0	0	0	
合計	検査動物数@	53	53	51	55	52	53	53	52
	血管腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0
	肝細胞腺腫 (B)	18	11	15	35**	5	0*	2	8
	肝細胞癌、高分化型 (M)	10	5	5	17	1	0	0	2
	肝細胞癌、やや高分化型 (M)	4	3	7	6	0	1	0	1
肝細胞癌、未分化型 (M)	3	2	3	2	0	0	0	0	

@53週以前に死亡した個体を含む。

表中の数字は担腫瘍動物数を示す。

統計解析法: Fisherの検定 (\* $p < 0.05$ 、\*\* $p < 0.01$ )

検体投与に関連する変化として、53週後に2500ppm投与群の雄で肝細胞腺腫の発現動物数が増加した。2500ppm投与群の雄では肝細胞癌の発現動物数も増加したが、比較的悪性度の低い高分化型であり、転移はみられなかった。104週後には2500ppm投与群の雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発現動物数が増加した。2500ppm投与群で増加したのは主に高分化型の肝細胞癌であり、悪性度の高い未分化型の肝細胞癌の発現頻度は対照群と同等であった。各群1例で肺に肝細胞癌の転移が認められた。

なお、500ppm投与群の雄で53週後に肝細胞腺腫の発現頻度が増加したが、104週後の発現頻度は対照群よりも低く、投与とは無関係な偶発的な変化と考えられた。

雌では、検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

ピアレビュー結果を基に、主群および中間屠殺群において認められた肝細胞腺腫および肝細胞癌の発現頻度をまとめたものを表13に示す。

表 13. 肝臓腫瘍（肝細胞腺腫、肝細胞癌）の発現頻度

所見	雄(ppm)				雌(ppm)			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
中間屠殺／検査動物数	(11)	(11)	(11)	(9)	(12)	(11)	(11)	(12)
肝細胞腺腫(B)	1	0	4	1	0	0	0	0
肝細胞癌(M)	0	0	0	3	0	0	0	0
肝細胞腺腫＋肝細胞癌	1	0	4	4	0	0	0	0
最終屠殺・途中死亡／ 検査動物数	(53)	(53)	(51)	(55)	(52)	(53)	(53)	(52)
肝細胞腺腫(B)	11	7	9	22*	5	0	2	6
肝細胞癌(M)	16	9	13	22	1	1	0	3
肝細胞腺腫＋肝細胞癌	27	16	22	44**	6	1	2	9
合計／検査動物数	(64)	(64)	(62)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)
肝細胞腺腫(B)	12	7	13	23*^	5	0	2	6
肝細胞癌(M)	16	9	13	25^	1	1	0	3
肝細胞腺腫＋肝細胞癌	28	16*	26	48***^	6	1	2	9

統計解析法：Fisher の検定 (\* $p \leq 0.05$ 、\*\* $p \leq 0.01$ 、\*\*\* $p \leq 0.001$ )

Peto の傾向検定 (^ $p < 0.05$ )

2500ppm 群の雄では、途中死亡例を含む最終屠殺時もしくは合計数のいずれにおいても、肝細胞腺腫、ならびに肝細胞腺腫と肝細胞癌の合計数に関して、有意な発現頻度の増加が認められた。一方、雌では、投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

以上より、検体のマウスにおける 2 年間混餌投与による影響として、2500ppm 投与群の雄で投与開始後 26 週間の死亡数が増加し、投与終了時の生存率が低下し、同群の雌雄で体重増加抑制が認められた。2500ppm 投与群の雄で GOT、GPT 及び ALP の増加並びにコレステロールの低下がみられ、同群の雌で GOT 及び GPT の増加が認められた。500ppm 投与群の雄及び 2500ppm 投与群の雌雄で尿 pH の低下が認められた。500ppm 投与群の雄及び 2500ppm 投与群の雌雄で肝臓重量の体重比増加、並びに肝臓の肉眼的腫瘍及び肉眼的腫大の発現頻度の増加がみられた。これらに一致する病理組織学的変化として、500ppm 投与群の雄及び 2500ppm 投与群の雌雄で、肝細胞肥大、肝細胞空胞化、好酸性変異細胞巣、慢性炎症細胞浸潤及びクッパー細胞色素沈着が認められた。2500ppm 投与群の雄のみで、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発現頻度が増加した。

したがって、本試験における無毒性量 (NOAEL) は 100ppm (雄 10.0mg/kg/日、雌 10.8mg/kg/日) と判断される。また、発がん性に関する無影響量 (NOEL) は 500ppm (雄 49.4mg/kg/日、雌 55.6mg/kg/日) と判断される。

[申請者注]

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 14-1. 非腫瘍性病変 (53 週中間屠殺動物)

所 見		雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数 <sup>@</sup>		11	11	11	9	12	11	11	12
肺/気管支	検査動物数	11	11	11	9	12	11	11	12
	うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0
	慢性肺実質炎	0	1	0	1	0	0	0	0
	褐色色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	1	0	0	0
リンパ節	検査動物数	11	11	11	8	10	9	10	12
	リンパ増生	0	0	0	1	0	0	0	0
	慢性リンパ節炎	0	0	1	0	0	0	0	0
	反応性増生	1	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	11	11	11	9	12	11	11	12
	肝細胞肥大	0	0	2	7**	0	0	0	0
	肝細胞空胞化	4	2	4	3	3	7	4	10**
	肝細胞壊死	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝細胞脂肪沈着 <sup>1)</sup>	8	7	10	9	5	8	10*	12**
腎臓	検査動物数	11	11	11	9	12	11	11	12
	アミロイド沈着	1	0	0	0	1	0	0	0
子宮	検査動物数	/	/	/	/	12	11	11	12
	子宮内膜のう胞状増生	/	/	/	/	3	6	0	1
卵巣	検査動物数	/	/	/	/	12	11	11	12
	のう胞	/	/	/	/	1	1	2	2
	卵巣囊拡張	/	/	/	/	1	0	0	0
	アミロイド沈着	/	/	/	/	1	0	0	0

@ : 53 週以前に死亡した個体は、途中死亡の項に含めた。

1) : オイルレッド O 染色の結果

統計解析法 : Fisher の検定 (\*p<0.05、\*\*p<0.01) (申請者が実施した)



表 14-1. 非腫瘍性病変 (53 週中間屠殺動物)

所 見		雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数 <sup>@</sup>		11	11	11	9	12	11	11	12
胃	検査動物数	11	11	11	9	12	11	11	12
	胃炎	1	2	1	0	1	0	0	0
十二指腸	検査動物数	11	11	11	9	12	11	11	12
	アミロイド沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
回腸	検査動物数	11	11	11	9	12	11	11	12
	アミロイド沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
空腸	検査動物数	11	11	11	8	12	11	11	12
	アミロイド沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚	検査動物数	11	11	11	9	12	11	11	12
	潰瘍	0	0	0	1	0	0	0	0
	脱毛症	1	1	0	0	0	0	0	0
	皮下出血	0	0	0	1	0	0	0	0
膀胱	検査動物数	11	11	11	9	12	11	11	12
	管腔拡張	1	0	0	0	0	0	0	0
肉眼的異常部位									
肢	検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0
	表皮肥厚 (右前)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脱毛症 (左前)	0	0	1	0	0	0	0	0
脂肪組織	検査動物数	0	0	1	0	0	0	1	0
	壊死	0	0	0	0	0	0	1	0
陰茎	検査動物数	0	0	0	1	/	/	/	/
	亀頭炎	0	0	0	1	/	/	/	/
包皮腺	検査動物数	1	1	3	0	0	0	0	0
	急性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
	膿瘍	0	0	3	0	0	0	0	0

@ : 53 週以前に死亡した個体は、途中死亡の項に含めた。

統計解析法 : Fisher の検定 (有意差なし) (申請者が実施した)

表 14-2. 非腫瘍性病変（途中死亡動物）

所 見		雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数		29	33	32	41	24	20	29	20
心臓	検査動物数	27	33	30	41	24	20	28	19
	左心房の血栓	0	0	1	0	0	0	0	0
	心房の血栓	0	0	1	0	1	0	0	0
肺/気管支	検査動物数	27	33	30	41	24	20	29	19
	うっ血	2	3	0	6	4	0	2	0
	リンパ球集簇	1	1	0	1	0	1	0	1
	慢性肺実質炎	1	2	1	0	4	0	0*	3
	慢性肺炎	0	1	1	0	0	0	2	0
	肺胞マクロファージ	1	1	1	0	1	0	1	0
	気管支炎	0	1	1	0	0	0	0	0
	腺腫症	0	1	0	0	0	0	0	0
	胸膜炎	0	0	0	0	0	0	2	0
胸腺	検査動物数	24	21	24	29	21	17	24	19
	過形成	0	0	2	1	2	0	2	0
リンパ節	検査動物数	26	32	28	39	24	20	29	20
	リンパ増生	0	3	1	0	0	0	1	0
	慢性リンパ節炎	2	3	2	5	1	1	0	1
	類洞の組織球増加	0	0	0	0	1	0	0	0
	髄質の類洞拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
	うっ血	0	0	0	0	0	0	1	0
脾臓	検査動物数	28	31	28	41	24	20	29	18
	アミロイド沈着	0	1	2	0	1	0	3	0
	リンパ増生	0	0	0	4	2	1	2	1
	髄外造血	4	2	3	4	7	3	5	4
	赤脾髄萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	29	33	30	41	24	20	29	20
	好塩基性肝細胞	0	0	3	0	0	0	0	0
	肝細胞過形成	0	3	0	4	0	0	0	0
	肝細胞肥大	3	0	1	3	0	0	0	2
	肝細胞空胞化	2	4	2	3	4	4	4	3
	肝細胞壊死	3	1	1	0	0	0	0	0
	梗塞	0	3	1	2	0	0	0	0
	白血球増加	0	0	0	0	0	0	2	2
	急性炎症細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
	炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
	慢性炎症細胞浸潤	5	2	5	9	6	5	4	3
	クッパー細胞色素沈着	0	1	0	2	0	0	0	0
	担鉄細胞	0	0	0	0	0	0	0	1
	髄外造血	1	0	0	0	0	0	0	0
	アミロイド沈着	0	0	1	0	1	2	4	3
	血管拡張	0	0	0	0	0	1	0	0
	類洞の拡張/うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0
	検査動物数	27	32	28	41	21	18	28	19
	肝細胞脂肪沈着 <sup>1)</sup>	6	8	8	16	2	2	7	3
	胆嚢	検査動物数	27	32	28	38	24	20	28
上皮性潰瘍		0	0	0	0	0	0	1	0

統計解析法：Fisher の検定 (\*p<0.05) (申請者が実施した)

1) オイルレッドO染色の結果

表 14-2. 非腫瘍性病変（途中死亡動物、続き）

所 見		雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数		29	33	32	41	24	20	29	20
脾臓	検査動物数	27	33	30	41	24	20	29	19
	腹腔内の線維素様物質	0	0	0	0	0	1	0	0
	胆管拡張及び胆汁うっ滞	0	0	0	0	0	1	0	0
	隣接する腹膜の腹膜炎	1	0	0	0	0	1	0	0
腎臓	検査動物数	27	33	30	41	24	20	29	19
	糸球体腎症	2	1	0	2	3	2	2	1
	アミロイド沈着	1	4	4	3	1	3	4	4
	皮質尿細管拡張	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管周囲リンパ球集簇	3	0	0	4	2	2	2	2
	のう胞	0	0	0	0	0	0	1	0
	乳頭壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
	水腎症	0	0	0	0	0	0	0	1
	癒痕形成	0	1	0	0	0	0	0	0
膀胱	検査動物数	27	33	30	40	24	20	29	18
	管腔拡張	3	3	0	0	0	0	0	0
子宮	検査動物数	/	/	/	/	24	20	29	19
	子宮内膜のう胞状過形成	/	/	/	/	6	4	6	2
	ポリープ	/	/	/	/	1	0	0	0
	アミロイド沈着	/	/	/	/	0	1	0	0
	管腔拡張	/	/	/	/	1	0	1	0
	血管拡張	/	/	/	/	2	0	0	0
	血栓形成	/	/	/	/	1	0	0	0
	管腔出血	/	/	/	/	0	0	1	0
卵巣	検査動物数	/	/	/	/	24	20	29	18
	のう胞	/	/	/	/	8	9	14	7
	出血性のう胞	/	/	/	/	4	1	3	2
	卵巣嚢拡張	/	/	/	/	2	0	3	2
	アミロイド沈着	/	/	/	/	1	2	3	5
	血管拡張	/	/	/	/	0	0	0	1
	出血	/	/	/	/	0	4*	0	1
	腹膜炎	/	/	/	/	1	0	0	0
前立腺	検査動物数	27	33	30	40	/	/	/	/
	前立腺炎	0	1	0	0	/	/	/	/
精嚢	検査動物数	27	33	30	41	/	/	/	/
	コロイド充満	1	1	0	1	/	/	/	/
	拡張及びコロイド充満	4	3	3	1	/	/	/	/
	隣接する腹膜の腹膜炎	1	0	0	0	/	/	/	/
	急性炎症	0	1	0	0	/	/	/	/
精巣	検査動物数	27	33	30	41	/	/	/	/
	精子形成低下	3	0	1	0	/	/	/	/
	萎縮	0	2	1	1	/	/	/	/
甲状腺	検査動物数	26	29	28	39	23	17	28	19
	のう胞状濾胞	1	0	0	0	0	0	0	0
	アミロイド沈着	1	3	3	5	1	2	5	6*

統計解析法：Fisher の検定 (\*p<0.05) (申請者が実施した)

表 14-2. 非腫瘍性病変 (途中死亡、続き)

所 見		雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数		29	33	32	41	24	20	29	20
副腎	検査動物数	25	33	30	40	24	20	29	18
	アミロイド沈着	1	2	3	4	1	2	5	6*
	皮質過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
	束状帯細胞明瞭	0	0	1	0	0	0	0	0
	腹膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0
胃	検査動物数	27	33	30	41	24	20	29	19
	腺腫様過形成	1	2	3	2	2	2	1	0
	腺腫様ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	1
	胃炎	0	0	1	1	0	0	0	0
	アミロイド沈着	1	0	2	4	1	1	2	2
	粘膜の鈣質沈着	0	0	0	0	1	1	0	1
	前胃部の表皮増生	0	0	0	1	0	0	0	0
	慢性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0
十二指腸	検査動物数	27	33	30	41	24	20	29	19
	アミロイド沈着	1	1	2	5	0	1	1	3
	鈣質沈着	0	0	1	0	0	0	0	0
	隣接する腹膜の腹膜炎	0	0	0	0	0	1	0	0
回腸	検査動物数	27	33	29	41	24	20	29	19
	アミロイド沈着	1	2	3	5	1	3	5	5
	重積	0	1	0	0	0	0	0	0
	粘膜のうっ血性壊死	0	1	0	0	0	0	0	0
	腹膜炎	1	0	0	0	0	0	0	0
	腸間膜の脂肪壊死	1	0	0	0	0	0	0	0
	管腔の黒色色素	1	0	0	0	0	0	0	0
空腸	検査動物数	26	32	30	41	24	20	29	18
	粘膜下の坦鉄細胞集簇	0	0	0	0	0	0	0	1
	腹膜炎	1	0	0	0	0	0	0	0
	腸間膜の脂肪壊死	1	0	0	0	0	0	0	0
	アミロイド沈着	1	2	2	5	0	3	2	3
盲腸	検査動物数	27	33	30	41	24	20	29	19
	アミロイド沈着	0	0	0	3	0	0	0	0
	粘膜下浮腫	0	0	1	0	0	0	0	0
	慢性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0
結腸	検査動物数	27	33	29	41	24	20	29	19
	アミロイド沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
	粘膜下の炎症細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚	検査動物数	27	33	30	41	24	20	28	19
	潰瘍	3	10	4	4	2	1	1	1
	脱毛症	0	0	0	1	0	1	0	1
	表皮炎症	1	1	0	0	0	0	0	0
	皮下浮腫	1	0	0	0	0	0	1	0
	表皮過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	痂皮形成	1	0	0	0	0	0	0	0
ハーダー腺	検査動物数	27	33	30	40	23	20	28	19
	炎症細胞を伴う壊死	1	1	0	0	0	0	0	0
	過形成	1	2	0	0	0	0	1	0

統計解析法: Fisher の検定 (\*p<0.05) (申請者が実施した)

表 14-2. 非腫瘍性病変 (途中死亡、続き)

所 見		雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数@		29	33	32	41	24	20	29	20
肉眼的異常部位									
包皮腺	検査動物数	2	7	5	7	0	1	0	0
	のう胞状導管	1	4	3	5	0	0	0	0
	慢性炎症	1	0	1	1	0	0	0	0
	膿瘍	0	3	1	0	0	1	0	0
凝固腺	検査動物数	1	1	2	2	/	/	/	/
	拡張又はコロイド充満	0	0	2	1	/	/	/	/
脂肪組織	検査動物数	1	0	4	2	1	4	4	2
	壊死	1	0	0	0	0	1	0	0

統計解析法：Fisher の検定 (有意差なし) (申請者が実施した)

表 14-3. 非腫瘍性病変 (最終屠殺時)

所 見		雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数		24	20	21	14	28	33	24	32
肺/気管支	検査動物数	24	20	21	14	28	33	24	32
	うっ血	1	3	0	2	3	3	1	2
	リンパ球集簇	1	0	0	0	2	0	0	1
	慢性肺実質炎	7	1	2	6	3	2	1	4
	慢性肺炎	0	0	0	0	2	0	0	0
	胸膜炎	0	0	0	0	0	1	0	0
	褐色色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺胞マクロファージ	0	0	0	0	0	1	0	0
胸腺	検査動物数	20	20	20	14	27	33	24	32
	過形成	0	0	0	0	1	3	1	2
	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1
リンパ節	検査動物数	24	20	21	14	28	33	24	32
	リンパ過形成	1	2	1	0	1	0	0	1
	類洞の組織球増殖	0	1	0	0	0	0	0	0
	のう胞状変性	0	1	0	0	3	0	0	1
	うっ血	0	0	0	0	0	2	0	0
脾臓	検査動物数	24	20	21	14	28	33	24	32
	アミロイド沈着	1	1	1	1	0	0	0	0
	リンパ増生	3	2	2	0	6	4	3	4
	髄外造血	0	2	1	0	0	3	0	1
肝臓	検査動物数	24	20	21	14	28	33	24	32
	好塩基性肝細胞	2	4	2	0	0	1	1	0
	好酸性肝細胞	0	0	2	1	0	2	0	3
	肝細胞肥大	6	4	6	12**	0	0	0	13**
	肝細胞空胞化	5	2	4	3	9	7	10	15
	肝細胞脂肪沈着 <sup>1)</sup>	3 <sup>2)</sup>	1	3	9**	4	4	3	10
	肝細胞壊死	0	1	1	1	0	1	0	1
	肝細胞希薄化	0	0	0	2	0	0	0	0
	梗塞	1	1	0	2	1	0	0	0
	胆管増生	0	0	1	0	0	1	0	0

1) オイルレッドO染色の結果

2) オリジナル報告書の総括表では4匹と記載されているが、申請者が個別表から算定したところ、3匹であった。

統計解析法：Fisher の検定 (\*\*p<0.01) (申請者が実施した)

表 14-3. 非腫瘍性病変（最終屠殺時、続き）

所 見		雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数		24	20	21	14	28	33	24	32
肝臓 (続き)	検査動物数	24	20	21	14	28	33	24	32
	白血球増加	0	0	1	0	0	0	1	0
	慢性炎症細胞浸潤	13	11	3*	9	17	15	9	8**
	炎症	0	0	0	0	0	1	0	0
	クッパー細胞色素沈着	0	0	0	2	0	0	0	0
	類洞の拡張/うっ血	0	0	0	4*	0	0	0	8**
	のう胞	0	0	1	0	0	0	0	0
腎臓	検査動物数	24	20	21	14	28	33	24	32
	糸球体腎炎	1	2	1	0	1	2	1	0
	アミロイド沈着	0	3	4*	2	2	2	0	4
	のう胞状尿細管	1	0	0	0	0	0	0	0
	のう胞	0	1	2	0	0	0	0	0
	血管周囲リンパ球集簇	0	0	0	0	0	0	1	0
	癒痕	0	0	0	0	1	0	0	1
膀胱	検査動物数	24	20	21	14	27	33	24	32
	管腔拡張	0	1	1	0	0	0	0	0
子宮	検査動物数					28	33	24	32
	子宮内膜のう胞状過形成					21	14*	11*	13**
	ポリープ					1	1	0	0
	アミロイド沈着					1	0	0	1
	管腔拡張					1	2	2	1
	子宮筋層過形成					0	1	0	1
	血管拡張					0	0	0	1
	うっ血					0	1	0	0
卵巣	検査動物数					28	33	24	32
	のう胞					10	20*	17	13
	出血性のう胞					0	2	0	1
	卵巣嚢拡張					2	0	1	1
	アミロイド沈着					3	3	0	2
	血管拡張					1	0	0	1
	出血					0	1	0	0
精囊	検査動物数	24	20	21	14				
	拡張及びコロイド充満	9	13	16*	3				
精巣	検査動物数	24	20	21	14				
	萎縮	2	0	0	0				
	精子形成低下	1	2	1	2				
	血管拡張	0	1	0	0				
	鉍質沈着	0	0	0	1				
甲状腺	検査動物数	23	20	21	14	28	33	23	32
	アミロイド沈着	1	4	3	2	1	1	0	6
副腎	検査動物数	24	20	21	14	28	33	24	32
	アミロイド沈着	2	3	4	2	1	2	0	5
	髓質過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
	束状帯細胞明瞭	2	0	1	1	4	2	1	2
	皮質過形成	0	0	0	1	0	0	0	0

1) オイルレッドO染色の結果

統計解析法: Fisherの検定 (\*p<0.05, \*\*p<0.01) (申請者が実施した)

表 14-3. 非腫瘍性病変（最終屠殺時、続き）

所 見		雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数		24	20	21	14	28	33	24	32
胃	検査動物数	24	20	21	14	28	33	24	32
	腺腫様過形成	3	4	1	0	2	6	5	2
	上皮増生	1	1	0	1	0	0	0	0
	陰窩形成	0	0	1	0	0	0	0	1
	角化亢進	0	0	0	0	1	1	0	0
十二指腸	検査動物数	24	20	21	14	28	33	24	32
	アミロイド沈着	1	1	0	2	0	0	0	2
回腸	検査動物数	24	20	21	14	28	33	24	32
	アミロイド沈着	0	2	4*	1	1	2	0	3
空腸	検査動物数	24	20	21	14	28	33	24	32
	アミロイド沈着	0	0	2	2	3	0	0	3
結腸	検査動物数	24	20	21	14	28	33	24	32
	管腔拡張	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚	検査動物数	24	20	21	14	28	33	24	32
	潰瘍	1	1	0	1	0	1	0	0
	表皮増生	0	1	0	0	0	1	0	0
	脱毛症	0	0	0	1	0	0	0	0
乳腺	検査動物数	23	20	21	14	28	33	24	32
	慢性乳腺炎	0	0	0	0	1	0	0	0
眼	検査動物数	24	20	21	14	28	33	24	32
	変性	3	3	3	0	1	1	1	2
ハーダー腺	検査動物数	24	19	21	14	28	33	24	32
	過形成	1	1	2	2	3	1	1	1
	慢性炎症を伴う壊死	0	0	0	0	2	2	3	4
	壊死	0	0	0	1	0	0	0	0
	腺拡張及び分泌	0	0	0	0	0	0	0	1
肉眼的異常部位									
包皮腺	検査動物数	8	7	6	4	0	0	0	0
	のう胞状導管	7	6	4	3	0	0	0	0
	膿瘍	1	1	1	1	0	0	0	0
凝固腺	検査動物数	1	1	1	1	/	/	/	/
	拡張又はコロイド充満	0	1	1	1	/	/	/	/
涙腺	検査動物数	19	19	19	11	0	0	0	0
	腺房萎縮	0	1	0	0	0	0	0	0
脂肪組織	検査動物数	2	2	6	2	2	3	2	5
	壊死	0	0	3	0	0	0	1	0

統計解析法：Fisher の検定 (\*p<0.05) (申請者が実施した)

表 14-4. 非腫瘍性病変 (全動物)

所 見		雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数		64	64	64	64	64	64	64	64
心臓	検査動物数	62	64	62	64	64	64	63	63
	左心房の血栓	0	0	1	0	0	0	0	0
	心房の血栓	0	0	1	0	1	0	0	0
肺/気管支	検査動物数	62	64	62	64	64	64	64	63
	うっ血	4	6	0	8	7	3	3	2
	リンパ球集簇	2	1	0	1	2	1	0	2
	慢性肺実質炎	8	4	3	7	7	2	1	7
	慢性肺炎	0	1	1	0	2	0	2	0
	褐色色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	1	1	0	0
	肺泡マクロファージ	1	1	1	0	1	1	1	0
	気管支炎	0	1	1	0	0	0	0	0
	腺腫症	0	1	0	0	0	0	0	0
	胸膜炎	0	0	0	0	0	1	2	0
	胸腺	検査動物数	53	52	54	49	60	59	58
過形成		0	0	2	1	3	3	3	2
うっ血		0	0	0	0	0	0	0	1
リンパ節	検査動物数	61	63	60	61	62	62	63	64
	リンパ増生	0	3	1	1	0	0	1	0
	リンパ過形成	1	2	1	0	1	0	0	1
	慢性リンパ節炎	2	3	3	5	1	1	0	1
	類洞の組織球増加	0	1	0	0	1	0	0	0
	髄質の類洞拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
	のう胞状変性	0	1	0	0	3	0	0	1
	うっ血	0	0	0	0	0	2	1	0
	反応性増大	1	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	検査動物数	63	62	59	64	64	63	63	62
	アミロイド沈着	1	2	3	1	1	0	3	0
	リンパ増生	3	2	2	4	8	5	5	5
	髄外造血	4	4	4	4	7	6	5	5
	赤脾髄萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	64	64	62	64	64	64	64	64
	好塩基性肝細胞	2	4	5	0	0	1	1	0
	好酸性肝細胞	0	0	2	1	0	2	0	3
	肝細胞過形成	0	3	0	4	0	0	0	0
	肝細胞肥大	9	4	9	22*	0	0	0	15**
	肝細胞空胞化	11	8	10	9	16	18	18	28*
	肝細胞壊死	3	2	2	2	0	1	0	1
	肝細胞希薄化	0	0	0	2	0	0	0	0
	梗塞	1	4	1	4	1	0	0	0
	胆管増生	0	0	1	0	0	1	0	0
	白血球増加	0	0	1	0	0	0	3	2
	急性炎症細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
	炎症	1	0	0	0	0	1	0	0
	慢性炎症細胞浸潤	18	13	8*	18	23	20	13	11*
	検査動物数	62	63	60	64	61	62	63	63
肝細胞脂肪沈着 <sup>1)</sup>	17	16	21	34**	11	14	20	25*	

1) オイルレッドO染色の結果

統計解析法: Fisherの検定 (\*p<0.05、\*\*p<0.01) (申請者が実施した)



表 14-4. 非腫瘍性病変 (全動物、続き)

所 見		雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数		64	64	64	64	64	64	64	64
肝臓 (続き)	検査動物数	64	64	62	64	64	64	64	64
	色素沈着クッパー細胞	0	1	0	4	0	0	0	0
	担鉄細胞	0	0	0	0	0	0	0	1
	髄外造血	1	0	0	0	0	0	0	0
	アミロイド沈着	0	0	1	0	1	2	4	3
	血管拡張	0	0	0	0	0	1	0	0
	類洞の拡張/うっ血 のう胞	1	0	0	4	0	0	0	8**
	のう胞	0	0	1	0	0	0	0	0
胆嚢	検査動物数	61	63	60	60	64	63	63	60
	上皮性潰瘍	0	0	0	0	0	0	1	0
脾臓	検査動物数	62	64	62	64	64	64	64	63
	腹腔内の線維素様物質	0	0	0	0	0	1	0	0
	胆管拡張及び胆汁うっ滞	0	0	0	0	0	1	0	0
	隣接する腹膜の腹膜炎	1	0	0	0	0	1	0	0
腎臓	検査動物数	62	64	62	64	64	64	64	63
	糸球体腎症	3	3	1	2	4	4	3	1
	アミロイド沈着	2	7	8	5	4	5	4	8
	皮質尿細管拡張	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管周囲リンパ球集簇	3	0	0	4	2	2	3	2
	のう胞状尿細管	1	0	0	0	0	0	0	0
	のう胞	0	1	2	0	0	0	1	0
	乳頭壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
	水腎症	0	0	0	0	0	0	0	1
	癒痕形成	0	1	0	0	1	0	0	1
膀胱	検査動物数	62	64	62	63	63	64	64	62
	管腔拡張	4	4	1	0	0	0	0	0
子宮	検査動物数	/	/	/	/	64	64	64	63
	子宮内膜のう胞状過形成	/	/	/	/	30	24	17*	16*
	ポリープ	/	/	/	/	2	1	0	0
	アミロイド沈着	/	/	/	/	1	1	0	1
	管腔拡張	/	/	/	/	2	2	3	1
	子宮筋層過形成	/	/	/	/	0	1	0	1
	血管拡張	/	/	/	/	2	0	0	1
	血栓形成	/	/	/	/	1	0	0	0
	管腔出血	/	/	/	/	0	0	1	0
	うっ血	/	/	/	/	0	1	0	0
卵巣	検査動物数	/	/	/	/	64	64	64	62
	のう胞	/	/	/	/	19	30	33*	22
	出血性のう胞	/	/	/	/	4	3	3	3
	卵巣嚢拡張	/	/	/	/	5	0	4	3
	アミロイド沈着	/	/	/	/	5	5	3	7
	血管拡張	/	/	/	/	1	0	0	2
	出血	/	/	/	/	0	5	0	1
	腹膜炎	/	/	/	/	1	0	0	0
前立腺	検査動物数	61	64	62	63	/	/	/	/
	前立腺炎	0	1	0	0	/	/	/	/

統計解析法: Fisher の検定 (\*p<0.05, \*\*p<0.01) (申請者が実施した)

表 14-4. 非腫瘍性病変 (全動物、続き)

所 見		雄 (ppm)				雌 (ppm)				
		0	100	500	2500	0	100	500	2500	
検査動物数		64	64	64	64	64	64	64	64	
精囊	検査動物数	62	64	62	64					
	コロイド充満	1	1	0	1					
	拡張及びコロイド充満	13	16	19	4*					
	隣接する腹膜の腹膜炎	1	0	0	0					
	急性炎症	0	1	0	0					
精巣	検査動物数	62	64	62	64					
	精子形成低下	4	2	2	2					
	血管拡張	0	1	0	0					
	鉍質沈着	0	0	0	1					
	萎縮	2	2	1	1					
	検査動物数	60	60	59	62	63	60	62	62	
甲状腺	のう胞状濾胞	1	0	0	0	0	0	0	0	
	アミロイド沈着	2	7	6	7	2	3	5	12**	
	検査動物数	59	64	62	63	64	64	64	62	
副腎	アミロイド沈着	3	5	7	6	2	4	5	11**	
	皮質過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	
	髓質過形成	0	1	0	1	0	0	0	0	
	束状帯細胞明瞭	2	0	2	1	4	2	1	2	
	腹膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0	
	検査動物数	62	64	62	64	64	64	64	63	
胃	腺腫様過形成	4	6	4	2	4	8	6	2	
	腺腫様ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	1	
	上皮増生	1	1	0	1	0	0	0	0	
	陰窩形成	0	0	1	0	0	0	0	1	
	角化亢進	0	0	0	0	1	1	0	0	
	胃炎	1	2	2	1	1	0	0	0	
	アミロイド沈着	1	0	2	4	1	1	2	2	
	粘膜の鉍質沈着	0	0	0	0	1	1	0	1	
	前胃部の表皮増生	0	0	0	1	0	0	0	0	
	慢性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0	
	十二指腸	検査動物数	62	64	62	64	64	64	64	63
		アミロイド沈着	2	2	2	7	1	1	1	5
鉍質沈着		0	0	1	0	0	0	0	0	
隣接する腹膜の腹膜炎		0	0	0	0	0	1	0	0	
回腸	検査動物数	62	64	61	64	64	64	64	63	
	アミロイド沈着	1	4	7*	6	3	5	5	8	
	重積	0	1	0	0	0	0	0	0	
	粘膜のうっ血性壊死	0	1	0	0	0	0	0	0	
	腹膜炎	1	0	0	0	0	0	0	0	
	腸間膜の脂肪壊死	1	0	0	0	0	0	0	0	
	管腔の黒色色素	1	0	0	0	0	0	0	0	
空腸	検査動物数	61	63	62	63	64	64	64	62	
	粘膜下の坦鉄細胞集簇	0	0	0	0	0	0	0	1	
	腹膜炎	1	0	0	0	0	0	0	0	
	腸間膜の脂肪壊死	1	0	0	0	0	0	0	0	
	アミロイド沈着	1	2	4	7	4	3	2	6	

統計解析法: Fisher の検定 (\*p<0.05、\*\*p<0.01) (申請者が実施した)

表 14-4. 非腫瘍性病変（全動物、続き）

所 見		雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数		64	64	64	64	64	64	64	64
盲腸	検査動物数	62	64	62	63	64	64	64	63
	アミロイド沈着	0	0	0	3	0	0	0	0
	粘膜下浮腫	0	0	1	0	0	0	0	0
	慢性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0
結腸	検査動物数	62	64	61	64	64	64	64	63
	アミロイド沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
	管腔拡張	0	0	0	0	1	0	0	0
	粘膜下の炎症細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚	検査動物数	62	64	62	64	64	64	63	63
	潰瘍	4	11	4	6	2	2	1	1
	脱毛症	1	1	0	2	0	1	0	1
	表皮増生	0	1	0	0	0	1	0	0
	表皮炎症	1	1	0	0	0	0	0	0
	皮下浮腫	1	0	0	0	0	0	1	0
	表皮過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮下出血	0	0	0	1	0	0	0	0
	痂皮形成	1	0	0	0	0	0	0	0
乳腺	検査動物数	59	64	62	64	63	64	64	63
	慢性乳腺炎	0	0	0	0	1	0	0	0
眼	検査動物数	62	64	62	63	64	64	64	63
	変性	3	3	3	0	1	1	1	2
ハーダー腺	検査動物数	62	63	62	63	63	64	62	63
	壊死	0	0	0	1	0	0	0	0
	腺拡張及び分泌	0	0	0	0	0	0	0	1
	慢性炎症細胞を伴う壊死	0	0	0	0	2	2	3	4
	炎症細胞を伴う壊死	1	1	0	0	0	0	0	0
	過形成	2	3	2	2	3	1	2	1
肉眼的異常部位									
包皮腺	検査動物数	11	15	14	11	0	1	0	0
	のう胞状導管	8	10	7	8	0	0	0	0
	慢性炎症	1	0	1	1	0	0	0	0
	急性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
	膿瘍	1	4	5	1	0	1	0	0
凝固腺	検査動物数	2	2	3	3				
	拡張又はコロイド充満	0	1	3	2				
涙腺	検査動物数	20	21	22	13	0	0	0	0
	腺房萎縮	0	1	0	0	0	0	0	0
肢	検査動物数	3	0	3	1	0	0	0	0
	表皮肥厚（右前）	0	0	1	0	0	0	0	0
	脱毛症（左前）	0	0	1	0	0	0	0	0
脂肪組織	検査動物数	3	2	11	4	3	7	7	7
	壊死	1	0	3	0	0	1	2	0
陰茎	検査動物数	7	2	4	4				
	亀頭炎	0	0	0	1				

統計解析法：Fisher の検定（有意差なし）（申請者が実施した）

表 15-1. 腫瘍性病変 (53 週中間屠殺動物)

所 見		雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数 <sup>@</sup>		11	11	11	9	12	11	11	12
全身性	リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1
肺/気管支	検査動物数	11	11	11	9	12	11	11	12
	腺腫 (B)	2	0	0	1	0	0	0	1
肝臓	検査動物数	11	11	11	9	12	11	11	12
	良性肝細胞腫瘍 (B)	1	0	2	3	0	0	0	0
	悪性肝細胞腫瘍 (M)	0	0	1	2	0	0	0	0
	多発性悪性肝細胞腫瘍 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
ハーダー腺	検査動物数	11	11	11	9	12	11	10	12
	ハーダー腺腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
肉眼的異常部位									
左前肢	検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0
	平滑筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

@ : 53 週以前に死亡した個体は、途中死亡の項に含めた。

統計解析法 : Fisher の検定 (有意差なし) (申請者が実施した)

表 15-2. 腫瘍性病変 (途中死亡動物)

所 見		雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数@		29	33	32	41	24	20	29	20
全身性	リンパ肉腫 (M)	6	5	3	0**	4	4	4	4
	細網細胞肉腫 (M)	2	0	0	0	0	1	3	0
	骨髄性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
肺/気管支	検査動物数	27	33	30	41	24	20	29	19
	腺腫 (B)	0	2	1	1	1	2	2	0
	腺癌 (M)	2	3	2	0	2	2	2	1
脾臓	検査動物数	28	31	28	41	24	20	29	19
	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	1	1	0
	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	29	33	30	41	24	20	29	20
	良性肝細胞腫瘍 (B)	7	2	4	9	1	0	0	0
	多発性良性肝細胞腫瘍 (B)	2	2	1	8	0	0	0	0
	悪性肝細胞腫瘍 (M)	7	5	6	10	0	0	0	0
	多発性悪性肝細胞腫瘍 (M)	1	0	1	10*	0	0	0	0
腎臓	検査動物数	27	33	30	41	24	20	29	19
	腎癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
子宮	検査動物数	/	/	/	/	24	20	29	19
	血管腫 (B)	/	/	/	/	0	0	2	0
	平滑筋腫 (B)	/	/	/	/	0	1	0	0
	子宮内膜肉腫 (M)	/	/	/	/	0	1	0	0
卵巣	検査動物数	/	/	/	/	24	20	29	18
	乳頭状囊腺腫 (B)	/	/	/	/	1	0	1	0
	管状腺腫 (B)	/	/	/	/	1	0	0	0
精巣	検査動物数	27	33	30	41	/	/	/	/
	間細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	/	/	/	/
十二指腸	検査動物数	27	33	30	41	24	20	29	19
	腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
皮膚	検査動物数	27	33	30	41	24	20	28	19
	皮脂腺腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
ハーダー腺	検査動物数	27	33	30	40	23	20	28	19
	ハーダー腺腺腫 (B)	4	1	1	2	0	0	2	0
肉眼的異常部位									
肢	検査動物数	2	0	2	1	0	0	0	0
	皮下の線維肉腫 (M)	0	0	2	1	0	0	0	0
胸部	検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	0
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
皮下	検査動物数	2	1	0	0	3	2	4	0
	乳腺線維腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	線維肉腫 (M)	1	1	0	0	0	1	1	0
	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺腺癌 (M)	0	0	0	0	2	1	3	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計解析法 : Fisher の検定 (\*p<0.05、\*\*p<0.01) (申請者が実施した)

表 15-3. 腫瘍性病変（最終屠殺時）

所 見		雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数		24	20	21	14	28	33	24	32
全身性	リンパ肉腫 (M)	0	0	1	0	1	2	1	2
	細網細胞肉腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0
肺/気管支	検査動物数	24	20	21	14	28	33	24	32
	腺腫 (B)	6	4	1	0	5	7	5	4
	腺癌 (M)	4	1	3	1	0	3	2	0
脾臓	検査動物数	24	20	21	14	28	33	24	32
	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1
肝臓	検査動物数	24	20	21	14	28	33	24	32
	良性肝細胞腫瘍 (B)	6	3	6	5	3	0	2	4
	多発性良性肝細胞腫瘍 (B)	2	4	2	9**	0	0	0	3
	悪性肝細胞腫瘍 (M)	6	2	7	3	1	1	0	2
	多発性悪性肝細胞腫瘍 (M)	1	0	0	0	0	0	0	1
	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
子宮	検査動物数	/	/	/	/	28	33	24	32
	平滑筋腫 (B)	/	/	/	/	1	1	0	2
	子宮内膜肉腫 (M)	/	/	/	/	0	2	0	1
卵巣	検査動物数	/	/	/	/	28	33	24	32
	乳頭状嚢胞腫 (B)	/	/	/	/	2	2	3	2
	顆粒膜細胞腫瘍 (B)	/	/	/	/	0	0	0	1
	管状腺腫 (B)	/	/	/	/	0	0	0	1
精巣	検査動物数	24	20	21	14	/	/	/	/
	血管腫 (B)	0	1	0	0	/	/	/	/
副腎	検査動物数	24	20	21	14	28	33	24	32
	褐色細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
下垂体	検査動物数	24	19	20	14	27	33	24	32
	下垂体腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
胃	検査動物数	24	20	21	14	28	33	24	32
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	未分化癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
ハーダー腺	検査動物数	24	19	21	14	28	33	24	32
	ハーダー腺腺腫 (B)	3	1	5	1	0	3	1	2
肉眼的異常部位									
耳介	検査動物数	3	1	0	1	0	0	0	0
	皮下の線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
脂肪組織	検査動物数	2	2	6	2	2	3	2	5
	腹部：血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
皮下	検査動物数	0	1	0	0	1	1	0	0
	線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	1	0	0
	乳腺腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍

統計解析法：Fisher の検定 (\*\*p<0.01) (申請者が実施した)

表 15-4. 腫瘍性病変 (全動物)

所 見		雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数		64	64	64	64	64	64	64	64
全身性	リンパ肉腫 (M)	6	5	4	0*	6	6	5	7
	細網細胞肉腫 (M)	3	0	1	0	0	1	3	0
	骨髄性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
肺/気管支	検査動物数	62	64	62	64	64	64	64	63
	腺腫 (B)	8	6	2	2	6	9	7	5
	腺癌 (M)	6	4	5	1	2	5	4	1
脾臓	検査動物数	63	62	59	64	64	63	63	62
	血管腫 (B)	0	0	2	0	0	1	1	1
	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	64	64	62	64	64	64	64	64
	良性肝細胞腫瘍 (B)	14	5*	10	17	4	0	2	4
	多発性良性肝細胞腫瘍 (B)	4	6	3	17**	0	0	0	3
	悪性肝細胞腫瘍 (M)	13	7	13	15	1	1	0	2
	多発性悪性肝細胞腫瘍 (M)	2	0	1	11*	0	0	0	1
	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
腎臓	検査動物数	62	64	62	64	64	64	64	63
	腎癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
子宮	検査動物数	/	/	/	/	64	64	64	63
	平滑筋腫 (B)	/	/	/	/	1	2	0	2
	血管腫 (B)	/	/	/	/	0	0	2	0
	子宮内膜肉腫 (M)	/	/	/	/	0	3	0	1
卵巣	検査動物数	/	/	/	/	64	64	64	62
	乳頭状嚢胞腫 (B)	/	/	/	/	3	2	4	2
	顆粒膜細胞腫瘍 (B)	/	/	/	/	0	0	0	1
	管状腺腫 (B)	/	/	/	/	1	0	0	1
精巣	検査動物数	62	64	62	64	/	/	/	/
	血管腫 (B)	0	1	0	0	/	/	/	/
	間細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	/	/	/	/
副腎	検査動物数	59	64	62	63	64	64	64	62
	褐色細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
下垂体	検査動物数	60	63	59	62	61	63	62	62
	下垂体腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
胃	検査動物数	62	64	62	64	64	64	64	63
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	未分化癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸	検査動物数	62	64	62	64	64	64	64	63
	腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
皮膚	検査動物数	62	64	62	64	64	64	63	63
	皮脂腺腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
ハーダー腺	検査動物数	62	63	62	63	63	64	62	63
	ハーダー腺腺腫 (B)	8	2	6	3	0	3	3	2

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計解析法 : Fisher の検定 (\*p<0.05、\*\*p<0.01) (申請者が実施した)

表 15-4. 腫瘍性病変（全動物、続き）

所 見		雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数		64	64	64	64	64	64	64	64
肉眼的異常部									
耳介	検査動物数	5	1	2	2	0	0	0	0
	皮下の線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
脂肪組織	検査動物数	3	2	11	4	3	7	7	7
	腹部：血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
肢	検査動物数	3	0	3	1	0	0	0	0
	皮下の線維肉腫 (M)	0	0	2	1	0	0	0	0
胸部	検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	0
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
皮下	検査動物数	2	2	0	0	4	3	4	0
	乳腺線維腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	線維肉腫 (M)	1	2	0	0	0	2	1	0
	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺腺癌 (M)	0	0	0	0	3	1	3	0

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍

統計解析法：Fisher の検定（有意差なし）（申請者が実施した）

表 15-5 腫瘍性病変（合計）

性 別		雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
投与群 (ppm)		0	100	500	2500	0	100	500	2500
検査動物数		64	64	64	64	64	64	64	64
腫瘍数	良性	40	30	32	71	16	20	20	25
	悪性	35	19	34	42	12	19	18	14
総腫瘍数		75	49	66	113	28	39	38	39
担腫瘍動物数	良性	28	13	23	36	14	15	18	15
	悪性	28	18	26	27	12	17	16	13
担腫瘍動物数		46	24	39	50	22	27	32	25



④雄マウスを用いた発がん性試験

(資料 No.T-26)

試験機関：

[GLP 対応]

- ① 発がん性試験報告書作成年：1997 年
- ② 対照背景データ報告書作成年：1999 年
- ③ 修正報告書作成年：1999 年

試験目的：

検体純度：

供試動物：CrI：CD-1(ICR)BR マウス、試験開始時約 8 週齢、1 群雄各 80 匹

開始時体重 26.59~39.52g

群構成を下表に示した。

投与量 (ppm)		0	100	500	850
雄	I：18 か月間投与発がん性試験群	50	50	50	50
	II：血液生化学検査群	10	10	10	10
	III：53 週時計画屠殺群	10	10	10	10
	IV：9 週時計画屠殺群	10	10	10	10

投与期間：18 か月間(1994 年 12 月 19 日~1996 年 6 月 21 日)

投与方法：検体をアセトンに溶解して 0、100、500 および 850ppm の濃度で飼料に混入し、18 か月間にわたって随時摂食させた。

用量設定根拠；

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。

投与に関連した一般状態および行動の異常は認められなかった。

発がん性試験群（1群 50匹）の生存率を下表に示す。

投与各群の生存率は対照群と比較して差はなかった。

投与量(ppm)	0	100	500	850
生存数(%) 雄	16/50 (32)	17/50 (34)	20/50 (40)	18/50 (36)

統計：Cox-Model で有意差なし

体重変化；投与開始から3か月間は週1回、以後は月1回測定した。

主な投与週における対照群に対する変動を表1に示す。

投与の影響として、体重変化は850ppm投与群で投与18週から50週において対照群に比べて低値であった。累積体重増加量は、850ppm投与群では投与4週まで対照群より高値を示し、その後投与13週より対照群に比べて低く、最大19%減少した。500ppm投与群でも有意差はないものの13週より低く、最大10%の減少を示した。

100ppm投与群では体重に投与の影響はなかった。

表1. 体重変化および累積体重増加量

項目	体重変化			累積体重増加量			
	100	500	850	100	500	850	
投与量(ppm)							
投与週	1	102	103 #	101	114	149↑#	146↑#
	4	100	102	101	92	106	116↑#
	13	100	100	98	96	93	95
	18	101	100	97 #	97	93	89 #
	22	102	100	97 #	103	95	87↓#
	26	101	99	96 #	99	92	87 #
	30	101	100	95 #	99	93	84 #
	34	102	100	96 #	101	94	87
	38	100	99	96 #	97	91	86 #
	42	101	99	95 #	100	91	84 #
	46	101	98	94↓#	100	90	81↓#
	50	101	99	96 #	99	93	86
	63	103	99	97	106	95	90
	78	101	104	100	105	117	103

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの統計：Jonckheere 傾向検定、#:p<0.05, Lepage 検定、↑↓:p<0.01.

摂餌量；投与開始から3か月間は週1回、以後は月1回摂餌量を測定し、週当たりの摂餌量（g/動物/週）を算出した。

対照群と比べて統計学的有意差のみられた項目を表2に示す。

各投与群の摂餌量に投与の影響は認められなかった。

850ppm投与群では投与開始後4週まで摂餌量が高値であったが、これは飼料の食べこぼしによるものであった。

表 2. 摂餌量 (g/動物/週)

投与量(ppm)	100	500	850	
投与週	1		113↑#	
	2		110↑#	
	4	95↓#	94↓#	106 <sup>a</sup>
	22		105 #	

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの統計：Jonckheere 傾向検定、#:p<0.05, Lepage 検定、↑↓:p<0.01.

a: 参考値として示した

また、体重 kg 当たりの飼料摂取量(1 週間の摂餌量/週中間日の体重×7/1000、単位；飼料 g/体重 kg/日)を算出した。

体重 kg 当たりの飼料摂取量にも投与の影響はなかった。

850ppm 投与群では、投与開始後 4 週まで対照群の 105~112%と高値であったが、前述の摂餌量と同様、飼料の食べこぼしによるものであった。

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)	100	500	850
検体摂取量(mg/kg/日)	11.0	59.0	107.6

血液生化学検査；投与 1 週間前、投与後 9、14、53 および 79 週時に、一夜絶食させた各群動物 10 匹をエーテル麻酔下で眼窩洞から採血し、以下の項目について測定した。

コレステロール、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST/GOT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT/GPT)、アルカリホスファターゼ、ソルビトール脱水素酵素(SDH)

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を表 3 に示す。

検体投与の影響として、コレステロールの減少が 500ppm 以上の投与群に試験期間を通して認められ、投与 9 週と 14 週時は統計学的に有意であった。また、ソルビトール脱水素酵素活性の増加が 850ppm 投与群の投与 9 週および 14 週時にみられた。

表 3. 血液生化学的検査結果

検査時期	投与量 (ppm)	100	500	850
9 週	コレステロール		89 <sup>a</sup>	76↓#
	ALT/GPT		19 #	
	AST/GOT		67 #	
	SDH			155 <sup>a</sup>
14 週	コレステロール		86 #	76↓#
	SDH			145↑#
53 週	コレステロール		85 <sup>a</sup>	66 #
79 週	コレステロール		76 <sup>a</sup>	70 <sup>a</sup>
	ALT/GPT			56 #

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの統計：Jonckheere 傾向検定、#:p<0.05, Lepage 検定、↑↓:p<0.01。  
a：参考値として示した

臓器重量；投与後 9 および 53 週時計画屠殺動物（各群 10 匹）と試験終了時（79 週）の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、体重比を算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、精巣(精巣上体を除く)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 4 に示す。

検体投与の影響として、肝臓の絶対重量および体重比の増加が 500ppm 以上の投与群にみられた。

腎臓体重比の低下が 850ppm 群 9 週時にみられたが、一過性的変化であったことから投与に関連しない変化とみなした。また、精巣重量の減少が 100ppm 群 9 週時にみられたが、一過性的変化であり、用量に依存しない変化であったことから投与に関連しない変化とみなした。

表 4. 臓器重量結果

検査時期	投与量 (ppm)		100	500	850
9 週	肝臓	絶対重量		111 <sup>a</sup>	132↑#
		体重比		110 <sup>a</sup>	133↑#
	腎臓	体重比			96↓#
	精巣	絶対重量	91↓		
53 週	最終体重				86 #
	肝臓	絶対重量		114 <sup>a</sup>	111 #
		体重比			113↑#
79 週	肝臓	絶対重量		114 <sup>a</sup>	119↑ #
		体重比		110 <sup>a</sup>	120↑#

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの統計：Jonckheere 傾向検定、#:p<0.05, Lepage 検定、↑↓:p<0.01。  
a：参考値として示した

肉眼的病理検査；投与後 9 週および 53 週時計画屠殺動物、試験終了時の全生存動物および途中死亡動物、ならびに血液生化学検査用動物を対象として検査した。

発がん性試験群（50 匹）と血液生化学検査用群（10 匹）の肝臓の肉眼的病理所見を表 5 に示す。

投与 9 週および 53 週時計画屠殺群では、肉眼的病理所見に投与の影響はなかった。

発がん性試験群および血液生化学的検査群では 850ppm 投与群で肝臓腫大の発生頻度が高く、また 1 例に結節がみられた。

表 5. 肉眼的病理検査結果

投与量(ppm)		0	100	500	850
所見\検査動物数		60	60	60	60
肝 臓	腫 大	12	9	12	21
	塊	1	3	3	4
	結 節	0	0	0	1

統計解析は実施していない

病理組織学的検査；投与後 9 週および 53 週時の計画屠殺動物、試験終了時全生存動物および途中死亡動物を対象として、肝臓の病理組織標本を作製し、鏡検した。なお、一般状態の観察および剖検時の結果から肝臓以外の臓器は病理組織学的検査の対象としなかった。

さらに、下記に示したように肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたため、本試験の後に对照背景データ収集のために別途実施した 18 か月試験から肝臓の病理組織所見（腫瘍と変異細胞巣のみ）をまとめ（報告書②）、考察を加えた（修正報告書③）。

#### [非腫瘍性病変]

肝臓に認められた非腫瘍性病変を表 6-1 から 6-3 に示す。

<投与後 9 週時計画屠殺、表 6-1>

500ppm および 850ppm 投与群で肝細胞肥大の発生頻度が有意に増加し、主に小葉中心性に観察された。また、脂肪化（小葉中心性肝細胞）、肝細胞壊死（単細胞壊死および壊死）、リンパ・組織球浸潤が観察され、850ppm 投与群ではこれらの発生頻度が他の群より高く、脂肪化は統計学的に有意であった。これらは検体投与に関連する変化と考えられた。

<投与後 53 週時計画屠殺、表 6-1>

500ppm および 850ppm 投与群で肝細胞肥大の発現頻度が増加し（850 ppm 投与群は統計学的に有意であった）、検体投与の影響と考えられた。

その他に、炎症性細胞浸潤、リンパ・組織球浸潤、壊死、クッパー細胞過形

成、アミロイド沈着および変異細胞巣（好塩基性あるいは好酸性）が観察されたが、用量との関連性がみられなかったことから、検体投与による影響ではないと判断した。

<発がん性試験群、表 6-2 および表 6-3>

500ppm および 850ppm 投与群で肝細胞肥大の発現頻度が有意に増加し、小葉中心性に観察された。850ppm 群でクッパー細胞色素沈着（セロイド沈着）および変異細胞巣（好酸性）の発生頻度が有意に増加した。これらは検体投与の影響と考えられた。

#### [腫瘍性病変]

肝臓に認められた腫瘍性病変を表 7 に示す。

<投与後 9 週時および 53 週時計画屠殺、表 7-1>

投与後 9 週および 53 週時に屠殺した動物では腫瘍性病変は認められなかった。

<発がん性試験群、表 7-1 および表 7-2>

肝細胞腫瘍の発生頻度を表 8 にまとめた。

肝細胞腺腫の発生は、850ppm 投与群に 10/50 例（20%）、500ppm 群に 3/50 例（6%）、対照群に 1/50 例（2%）であり、850ppm 投与群では統計学的に有意であった。

一方、肝細胞癌の発生は対照群を含め投与各群に少数例認められ、用量依存性はなかった。また、肝細胞腺腫および肝細胞癌の両方を有する動物はなかった。

本試験の対照群および投与群に認められた肝細胞腺腫および肝細胞癌の発生を試験実施施設内の対照背景データ（表 9、報告書②、1999 年、詳細は表 11 参照）と比較すると、肝細胞癌の発生頻度は対照群および投与各群ともこの対照背景データ内にあった。肝細胞腺腫に関しては、対照群および 500ppm 投与群における発生頻度は対照背景データ内にあったが、850ppm 投与群における発生頻度は対照背景データよりもわずかに高かった。

申請者注：

表 8. 肝細胞腫瘍の発生頻度（発がん性試験群）

投与群(ppm)	0	100	500	850
所見\検査動物数	50	50	50	50
肝細胞腺腫	1 (2.0)	0	3 (6.0)	10** (20.0)
肝細胞癌	1 (2.0)	3 (6.0)	2 (4.0)	2 (4.0)
肝細胞腫瘍（腺腫+癌）	2 (4.0)	3 (6.0)	5 (10.0)	12** (24.0)

（ ）内は発生率を示す

統計：Petoの検定、\*:p<0.05, \*\*:p<0.01.

表 9. 肝細胞腫瘍の試験実施施設の対照背景データ（ICR雄マウス）#

	肝細胞腺腫	肝細胞癌	肝細胞腫瘍
発生頻度 (%)	30/250 (12.0%)	30/250 (12.0%)	54/250 (21.6%)
範囲 (%)	3/50~9/50 (6.0~18.0%)	4/50~8/50 (8.0~16.0%)	7/50~15/50 (14.0~30.0%)

# : Schaetti P., 18-Month preference study in CD-1 mice, Test No.960024, 1999年（報告書②）

その他に、血管腫、悪性リンパ腫および骨髄性白血病が観察されたが、少数例で散発的な発生であり、統計学的有意差もなかったことから検体投与に関連しない変化と考えられた。



以上の結果から、本剤のマウスに対する 18 か月間飼料混入投与発がん性試験における影響として、500ppm および 850ppm 投与群で体重増加量の低下、コレステロールの低下、肝臓重量の増加および肝細胞肥大の発生率増加、850ppm 投与群でソルビトール脱水素酵素活性の増加、脂肪化（9 週時屠殺）、肝細胞壊死（9 週時屠殺）、リンパ・組織球浸潤（9 週時屠殺）、変異細胞巣、クッパー細胞色素沈着および肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められた。

従って、本試験における無毒性量は 100ppm（雄 11mg/kg/日）と判断された。

表 6-1. 非腫瘍性病変(1) : 9 週時および 53 週時計画屠殺群

検査 時期	性 別		雄			
	投与群(ppm)		0	100	500	850
9 週 時 計 画 屠 殺 群	所見\検査動物数		10	10 <sup>a</sup>	10	10
	肝臓	類洞嚢胞状拡張	0	0	0	1
		うっ血	0	1 <sup>a</sup>	0	1
		炎症性細胞浸潤	0	0	1	0
		リンパ・組織球浸潤 <sup>c</sup>	2	2	1	6
		脂肪化 <sup>c</sup>	0	2	2	9 <sup>***</sup>
		壊死 <sup>bc</sup>	2	3	3	5
		クッパー細胞過形成	0	0	1	0
		肝細胞単細胞壊死 <sup>c</sup>	0	0	1	3
肝細胞肥大 <sup>c</sup>	0	0	6 <sup>*</sup>	10 <sup>***</sup>		
53 週 時 計 画 屠 殺 群	所見\検査動物数		10	10 <sup>a</sup>	10	10
	肝臓	うっ血	1	1 <sup>a</sup>	0	3
		炎症性細胞浸潤	1	3	2	1
		リンパ・組織球浸潤 <sup>c</sup>	5	8 <sup>a</sup>	5	7
		脂肪化 <sup>c</sup>	6	7	6	6
		壊死 <sup>bc</sup>	5	3	6	6
		アミロイド沈着	5	5	8	9
		変異細胞巣 <sup>c</sup>	0	0	2	1
		髄外造血	2	1	1	0
		クッパー細胞過形成	0	1	1	2
肝細胞肥大 <sup>c</sup>	1	3	6	8 <sup>***</sup>		

a : 1 例の死亡動物を含む

b : 小集団の肝細胞の壊死

c : 統計 : Fisher exact test, \*:p<0.05, \*\*:p<0.01, \*\*\*:p<0.001 (補遺④)

これら以外の所見について申請者が Fisher exact test を実施したが、有意差は認められなかった。

表 6-2. 非腫瘍性病変(2) : 発がん性試験群

検査時期	性別		雄			
	投与群(ppm)		0	100	500	850
	検査動物数		50	50	50	50
死亡・ 切迫屠殺動物	所見\検査動物数		34	33	30	32
	肝臓	異物	0	0	1	0
		類洞拡張	0	2	0	0
		類洞嚢胞状拡張	0	0	1	1
		うっ血	25	21	18	20
		膿瘍	0	0	1	0
		炎症性細胞浸潤	1	1	1	0
		リンパ球浸潤	1	0	0	0
		リンパ・組織球浸潤	14	11	9	9
		脂肪化	13	9	6	8
		壊死 <sup>b</sup>	4	5	5	4
		アミロイド沈着	29	28	24	29
		変異細胞巣	0	0	0	5*
		髄外造血	1	3	1	1
		クッパー細胞色素沈着	1	1	2	5
肝細胞単細胞壊死	9	12	6	8		
肝細胞肥大	7	8	16**	12		
肝動脈慢性壊死性炎症	0	0	1	0		
最終屠殺動物	所見\検査動物数		16	17	20	18
	肝臓	炎症性細胞浸潤	3	1	1	6
		リンパ・組織球浸潤	6	12	11	11
		脂肪化	8	5	9	5
		壊死 <sup>b</sup>	2	2	3	4
		アミロイド沈着	5	8	9	10
		変異細胞巣	0	0	1	1
		クッパー細胞色素沈着	2	4	1	6
		肝細胞単細胞壊死	0	2	1	5*
		肝細胞有糸分裂増加	1	1	0	0
肝細胞肥大	8	10	12	17		

b : 小集団の肝細胞の壊死

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

表 6-3. 発がん性試験群の非腫瘍性病変の統計解析結果

性 別		雄			
投与群(ppm)		0	100	500	850
検査動物数		50	50	50	50
所見\検査動物数		50	50	50	50
肝臓	異物	0	0	1	0
	類洞拡張	0	2	0	0
	類洞嚢胞状拡張	0	0	1	1
	うっ血	25	21	18	20
	膿瘍	0	0	1	0
	炎症性細胞浸潤	4	2	2	6
	リンパ球浸潤	1	0	0	0
	リンパ・組織球浸潤 <sup>o</sup>	20	23	20	20
	脂肪化 <sup>o</sup>	21	14	15	13
	壊死 <sup>bc</sup>	6	7	8	8
	アミロイド沈着	34	36	33	39
	変異細胞巣 <sup>o</sup>	0	0	1	6 <sup>**</sup>
	髓外造血	1	3	1	1
	クッパー細胞色素沈着 <sup>o</sup>	3	5	3	11 <sup>**</sup>
	肝細胞単細胞壊死 <sup>o</sup>	9	14	7	13
	肝細胞有糸分裂増加	1	1	0	0
肝細胞肥大 <sup>o</sup>	15	18	28 <sup>***</sup>	29 <sup>***</sup>	
肝動脈慢性壊死性炎症	0	0	1	0	

b : 小集団の肝細胞の壊死

統計 : Gartらの検定、#:p<0.05, ##:p<0.01.

c : Fisher exact test、\*:p<0.05, \*\*:p<0.01, \*\*\*:p<0.001 (補遺④)

これら以外の所見について申請者が Fisher exact test を実施したが、有意差は認められなかった。

表 7-1. 腫瘍性病変

検査時期	性 別		雄			
	投与群(ppm)		0	100	500	850
9週時屠殺群および53週屠殺群では腫瘍は認められなかった。						
発がん性試験群						
検査動物数			50	50	50	50
死亡・切迫屠殺	臓器	所見\検査動物数	34	33	30	32
	肝臓	肝細胞腺腫 <sup>a</sup> (B)	1	0	2	5
		肝細胞癌 (M)	0	1	1	2
		血管腫 (B)	0	0	1	1
		悪性リンパ腫 <sup>b</sup> (M)	0	1	1	1
		骨髄性白血病 <sup>b</sup> (M)	0	1	0	0
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	16	17	20	18
	肝臓	肝細胞腺腫 <sup>a</sup> (B)	0	0	1	5*
		肝細胞癌 (M)	1	2	1	0

a: Benign Hepatoma、肝細胞腺腫とみなした。

b: 全身性所見

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

統計: Fisher exact test、\*:p<0.05。(申請者が実施)

表 7-2. 発がん性試験群の統計解析結果

性 別		雄			
投与群(ppm)		0	100	500	850
臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50
肝臓	肝細胞腺腫 <sup>a</sup> (B)	1	0	3	10**
	肝細胞癌 (M)	1	3	2	2
	肝細胞腺腫+肝細胞癌	2	3	5	12**
	血管腫 (B)	0	0	1	1
	悪性リンパ腫 <sup>b</sup> (M)	0	1	1	1
	骨髄性白血病 <sup>b</sup> (M)	0	1	0	0

a: Benign Hepatoma、肝細胞腺腫とみなした。

b: 全身性所見

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

統計: Fisher exact test、\*\*:p<0.01。(申請者が実施)

表 11. ICR 雄マウスの肝臓腫瘍と変異細胞巢の対照背景データ  
(試験実施施設、1999年、報告書②)

試験群		1	2	3	4	5
肝臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50
	変異細胞巢	2 (4.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	1 (2.0)
	肝細胞腺腫	9 (18.0)	7 (14.0)	3 (6.0)	4 (8.0)	7 (14.0)
	肝細胞癌	6 (12.0)	8 (16.0)	5 (10.0)	4 (8.0)	7 (14.0)
	肝細胞腫瘍 (腺腫+癌)	15 (30.0)	12 (24.0)	7 (14.0)	7 (14.0)	13 (26.0)
	血管腫	0	0	0	0	1 (2.0)
	血管肉腫	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0

( ) 内は発生率を示す