

2) ラットを用いた飼料混入投与による 24 か月間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 No.T-13)

試験機関：チバガイギー社（スイス国）

報告書作成年：1995 年 [GLP 対応]

病理標本再解析：1998 年（ノバルティス社、スイス国）<sup>1</sup>

検体の純度： %

試験動物： SD 系ラット（Tif：RAIf、SPF）、約 4～5 週齢  
開始時体重；雄：134.6～183.3g、雌 128.1～209.8g  
各群の試験構成を下表に示した。

| 投与量(ppm)           |   | 0  | 10 | 100 | 1000 | 3000 |
|--------------------|---|----|----|-----|------|------|
| 発がん性試験群<br>(24 か月) | 雄 | 50 | 50 | 50  | 50   | 50   |
|                    | 雌 | 50 | 50 | 50  | 50   | 50   |
| 中間屠殺群<br>(12 か月)   | 雄 | 10 | 10 | 10  | 10   | 10   |
|                    | 雌 | 10 | 10 | 10  | 10   | 10   |
| 臨床検査用              | 雄 | 20 | 20 | 20  | 20   | 20   |
|                    | 雌 | 20 | 20 | 20  | 20   | 20   |

試験期間： 24 か月間 1992 年 5 月 4 日～1994 年 5 月 4～11 日  
中間屠殺 1993 年 5 月 4 日

投与方法： 検体を 0、10、100、1000 及び 3000ppm の濃度で飼料に混入後、ペレット化して 24 か月間にわたって随時摂食させた。検体混入飼料は約 1 か月毎に調製した。  
飲料水は水道水を自由に摂取させた。

〈投与量の設定〉

<sup>1</sup> 雌動物において肝細胞増殖巣の発現頻度が用量に関連し増加したため、本試験の標本を用いて 1997～1998 年に同試験機関（当時はノバルティス社）において同病変の定量的解析試験を実施した。本抄録内に試験結果を追記した。

試験項目及び結果：

死亡率； 全動物について生死を1日2回観察した。  
最終屠殺時の生存率を表1に示した。

表1. 生存率

| 投与量(ppm) |          | 0             | 10            | 100           | 1000          | 3000           |
|----------|----------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| 生存率      | 雄<br>(%) | 20/50<br>(40) | 25/50<br>(56) | 23/50<br>(46) | 28/50<br>(56) | 35/50<br>(70)* |
|          | 雌<br>(%) | 30/50<br>(60) | 35/50<br>(70) | 30/50<br>(60) | 34/50<br>(68) | 37/50<br>(74)  |

Coxの検定、\*：p<0.05

3000ppm 群雄の生存率は対照群と比較して高く、その他の投与群の生存率は対照群のそれと同程度であった。

一般症状及び身体検査；全動物について、一般症状を1日1回観察し、触診を含む身体検査を毎週1回実施した。

観察された一般症状あるいは触知腫瘤の発生には、投与に関連した影響は認められなかった。

体重変化； 全動物について、最初の3か月間は毎週、その後は4週に1回測定した。

3000ppm 群雌雄で投与期間を通して、体重増加抑制が認められ、試験終了時では平均体重が対照群と比べて雄15%、雌24%の減少を示した。また、軽度ではあるが同様の変化が1000ppm 群雌雄でもみられ、試験終了時では平均体重が対照群と比べて、雄4%、雌7%の減少を示した。

従って、1000ppm 及び 3000ppm 群の雌雄では体重増加量でも対照群と比べて低値を示した（表 2）。

表 2. 体重増加量（投与開始時から 104 週目まで）

| 投与量(ppm) | 0     | 10    | 100   | 1000  | 3000  |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 雄        | 566.4 | 587.3 | 557.3 | 531.4 | 456.6 |
| 雌        | 321.0 | 325.2 | 311.6 | 292.2 | 212.7 |

飼料摂取量及び飼料摂取率；最初の 3 か月間は毎週、その後は 4 週毎に測定し、飼料摂取率を算出した。

3000ppm 群の雌雄で、投与開始後 1 週時に飼料摂取量の顕著な低下が認められ、その後も試験終了時まで雄で 6%、雌で 13%の低下がみられた。1000ppm 群雌雄でも、投与開始後 1 週時に軽度の低下がみられ、その後も雌では対照群に比して軽度の減少がみられた。

飼料摂取率では、1000 及び 3000ppm 群雌雄の試験開始後 1 週時に低下がみられたが、その後の 3000ppm 群雌雄の飼料摂取率は増加傾向がみられた。1000ppm 群は対照群と同程度であった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は、表 3 のとおりであった。

表 3. 平均検体摂取量

| 投与量(ppm)             |   | 10               | 100            | 1000             | 3000             |
|----------------------|---|------------------|----------------|------------------|------------------|
| 検体摂取量<br>(mg/kg/day) | 雄 | 0.377<br>(0.357) | 3.76<br>(3.73) | 38.52<br>(39.25) | 123.4<br>(128.0) |
|                      | 雌 | 0.454<br>(0.430) | 4.48<br>(4.45) | 46.26<br>(47.14) | 148.3<br>(153.8) |

( )内の値は飼料中の検体含有量による補正後の検体摂取量を示す。

摂水量； 最初の 7 か月間について、1 か月毎に測定した。  
検体投与に起因する変化はみられなかった。

血液学的検査；投与開始後 13, 27, 53, 78 及び 105 週時に臨床検査用動物の各群雌雄 20 匹を対象として（105 週時の検査で、臨床検査用動物が不足した場合には、発がん性試験群の動物より補充し、1 群 20 匹とした）眼窩静脈叢から採血し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）、赤血球粒度分布

幅 (RDW)、ヘモグロビン濃度分布幅 (HDW)、白血球数、白血球百分率、血小板数及びプロトロンビン時間

表 4 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示す。

3000ppm 群雄の 13 週時に赤血球数の軽度減少がみられ、これにともない MCV 及び MCH の増加が認められた。しかし、その後の検査時期では対照群との間に差異は認められなかった。

3000ppm 群雌において、試験期間を通して、血小板数の増加がみられた。

その他に認められた変動は、いずれも変動幅が小さく、投与に関連したものではないと考えられた。

表 4. 血液学的検査

| 検査<br>時期 | 性 別       | 雄        |        |      |        | 雌    |      |        |        |
|----------|-----------|----------|--------|------|--------|------|------|--------|--------|
|          |           | 投与量(ppm) | 10     | 100  | 1000   | 3000 | 10   | 100    | 1000   |
| 13<br>週  | 赤血球数      |          |        |      | ↓ -96  |      |      |        |        |
|          | ヘモグロビン濃度  |          | -97    |      |        |      |      |        |        |
|          | RDW       |          |        |      |        | ↑ 92 |      |        |        |
|          | MCV       |          |        |      | ↑ +104 |      |      |        |        |
|          | MCH       |          |        |      | ↑ +105 |      |      |        |        |
|          | 白血球数      |          |        |      |        |      |      | -76    |        |
|          | 好酸球比      |          |        |      |        |      |      | ↑ +138 |        |
|          | 単球比       |          |        |      | -79    |      |      |        |        |
|          | 非染色性大型細胞  |          |        |      | -82    |      |      |        |        |
|          | 血小板数      |          | ↑ +112 |      | ↑ +111 |      |      | +110   | ↑ +118 |
| 27<br>週  | ヘモグロビン濃度  |          | -97    |      |        |      |      |        |        |
|          | HDW       |          |        |      |        |      |      |        | ↓ 95   |
|          | 血小板数      |          |        |      |        |      |      |        | +109   |
| 53<br>週  | 赤血球数      |          |        |      |        |      |      |        | ↓ -94  |
|          | ヘモグロビン濃度  |          |        |      |        |      |      |        | ↓ -96  |
|          | ヘマトクリット値  |          |        |      |        |      |      |        | ↓ -94  |
|          | RDW       |          |        |      |        |      | +105 | +102   |        |
|          | MCV       | +103     |        |      |        |      |      |        |        |
|          | MCH       | ↑ +103   |        |      |        |      |      |        |        |
|          | MCHC      |          |        |      |        |      |      |        | ↑ +102 |
|          | 非染色性大型細胞  |          |        |      |        |      |      |        | ↓ -80  |
| 血小板数     |           |          |        |      |        |      |      | ↑ +114 |        |
| 78<br>週  | MCHC      |          | +102   | +102 | +102   | +102 |      |        |        |
|          | 白血球数      | -81      |        |      |        |      |      |        |        |
|          | 好中球比      |          | ↑ +127 |      |        |      |      |        |        |
|          | 単球比       |          |        |      | -80    |      |      |        |        |
|          | プロトロンビン時間 |          |        |      | ↑ +119 |      |      |        |        |
| 非染色性大型細胞 |           |          |        |      |        |      |      | -77    |        |
| 105<br>週 | MCHC      |          |        |      |        | +102 |      |        |        |
|          | HDW       |          |        |      | -91    |      |      |        |        |
|          | 非染色性大型細胞  |          |        |      |        |      | ↓ 74 |        | ↓ 74   |
|          | 血小板数      |          |        |      |        |      |      |        | +113   |

Lepage の検定、↑ ↓ ; P<0.01

Jonckheere の検定、+- ; P<0.01 (+は増加傾向, -は減少傾向を示す。)

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

血液生化学的検査；血液学的検査のための採血と同時に、投与開始後 13, 27, 53, 78 及び 105 週時に各群雌雄 10 匹について（検査用動物が不足した場合には発がん性試験群の動物より補充し 1 群各 10 匹とした）眼窩静脈叢から採血を行い、以下の項目を測定した。

グルコース、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G 比、コレステロール、トリグリセリド、リン脂質、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、無機リン、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（GOT）、アラニントランスアミナーゼ（GPT）、アルカリフォスファターゼ（ALP）、 $\gamma$ -GTP、

表 5 に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示す。

3000ppm 群雄で試験期間を通して総ビリルビン及びアルブミンの増加とクロールのごく軽度の低下がみられ、さらにグルコースの低値が 78 週まで認められた。また、13 週時にコレステロール及びリン脂質の増加がみられた。

3000ppm 群雌では試験期間を通してコレステロール及びリン脂質の増加（試験前半では有意に、試験後半は統計学的に有意ではないが）並びに無機リンの増加がみられた。

同群雌雄では、試験期間中を通して、GPT の低下がみられた。

その他に認められた変動は、対照群と比べて変動幅が小さく、一過性であり、毒性学的意義はないと考えられた。

表 5. 血液生化学的検査

| 検査<br>時期 | 性 別<br>投与量(ppm) | 雄      |      |      |       | 雌     |      |       |       |
|----------|-----------------|--------|------|------|-------|-------|------|-------|-------|
|          |                 | 10     | 100  | 1000 | 3000  | 10    | 100  | 1000  | 3000  |
| 13<br>週  | グルコース           |        |      |      | -87   |       |      |       |       |
|          | 尿素              |        |      | -77  |       |       |      |       | -80   |
|          | クレアチニン          |        |      |      | +109  |       |      |       |       |
|          | 総ビリルビン          |        |      |      | ↑+132 |       |      |       |       |
|          | アルブミン           |        |      |      | +105  |       |      |       | +103  |
|          | コレステロール         |        |      |      | +130  |       |      |       | ↑+139 |
|          | リン脂質            |        |      |      | +122  |       |      |       | ↑+131 |
|          | トリグリセリド         |        |      |      |       |       |      | +128  | +136  |
|          | ナトリウム           |        | ↓-99 | ↓-99 | ↓-99  |       |      |       |       |
|          | クロール            |        |      |      | ↓-98  |       |      |       |       |
|          | 無機リン            |        |      |      |       |       |      |       | +124  |
|          | GPT             |        |      |      | -73   |       |      |       | (84)  |
|          | 27<br>週         | 総ビリルビン |      |      |       | ↑+112 |      |       |       |
| コレステロール  |                 |        |      |      |       |       |      |       | +132  |
| リン脂質     |                 |        |      |      |       |       |      |       | ↑118  |
| ナトリウム    |                 |        | -99  | -99  | -99   |       |      | ↓-99  | -99   |
| クロール     |                 |        | ↓-98 | ↓-98 | ↓-97  |       |      | ↑100  |       |
| 無機リン     |                 |        |      |      |       |       |      |       | ↑+139 |
| GPT      |                 |        |      | -66  |       |       |      | (84)  |       |
| 53<br>週  | グルコース           |        |      |      | ↓-82  |       |      |       |       |
|          | 総ビリルビン          |        |      |      | ↑+163 |       |      |       |       |
|          | アルブミン           |        |      |      | +106  |       |      |       |       |
|          | コレステロール         |        |      |      |       |       |      |       | +141  |
|          | ナトリウム           |        | ↓-98 | ↓-98 | -99   |       |      |       | -99   |
|          | クロール            |        |      |      | ↓-97  |       |      |       |       |
| 78<br>週  | 無機リン            |        |      |      |       |       |      | ↑132  | ↑+138 |
|          | GPT             |        |      |      | (70)  |       |      |       | ↓-45  |
|          | グルコース           |        |      |      | (92)  |       |      |       |       |
|          | 総ビリルビン          |        |      |      | (146) |       |      |       |       |
|          | アルブミン           |        |      |      | +106  |       |      |       |       |
|          | A/G 比           |        |      |      | +111  |       |      |       |       |
| 105<br>週 | ナトリウム           |        |      |      |       |       |      |       | ↓-98  |
|          | クロール            |        |      |      | -99   |       |      |       |       |
|          | 無機リン            |        |      |      |       |       |      |       | +133  |
|          | GPT             |        |      |      | -67   |       |      |       | (75)  |
|          | グルコース           |        |      |      |       |       | ↓-80 |       | -85   |
|          | クレアチニン          |        |      | -90  |       |       |      |       |       |
| 105<br>週 | 総ビリルビン          |        |      |      | ↑+137 |       |      |       |       |
|          | アルブミン           |        |      |      | +112  |       |      |       |       |
|          | A/G 比           |        |      |      | +118  |       |      |       |       |
|          | ナトリウム           |        |      | -99  |       |       |      |       |       |
|          | クロール            |        |      |      | -98   |       |      |       |       |
|          | 無機リン            |        |      |      | +113  |       |      |       | (114) |
|          | GPT             |        |      |      | (75)  |       |      |       | (66)  |
| GOT      |                 | -55    |      |      |       |       |      |       |       |
| ALP      |                 |        |      |      |       |       |      | ↑+161 |       |

Lepage の検定、↑ ↓ ; P<0.01

Jonckheere の検定、+- ; P<0.01 (+は増加傾向、-は減少傾向を示す。)

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

( )内の数値は統計学的有意差はないものの、増加あるいは減少を示す。

尿検査； 臨床検査用動物を用いて、投与開始後 13, 27, 53, 78 及び 105 週時に各群雌雄 10 匹について（検査用動物が不足した場合には発がん性試験群の動物より補充し 1 群 10 匹とした）一夜尿を採取し、以下の項目を測定した。

尿量、比重、色調、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン及び沈渣

表 6 に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示す。

散発的に変動がみられたが、腎機能に対して投与に起因した影響はみられなかった。

表 6. 尿検査

| 検査<br>時期 | 性 別<br>投与量(ppm) | 雄  |     |      |      | 雌  |       |      |      |
|----------|-----------------|----|-----|------|------|----|-------|------|------|
|          |                 | 10 | 100 | 1000 | 3000 | 10 | 100   | 1000 | 3000 |
| 13<br>週  | 尿量              |    |     |      |      |    | ↑+163 | +134 | +157 |
|          | 尿比重             |    |     |      |      |    | -99.5 |      | -99  |
|          | pH              |    |     |      |      |    |       |      | +108 |
| 27<br>週  | 尿量              |    |     |      |      |    |       |      | +165 |
| 78<br>週  | 尿比重             |    |     |      | +101 |    |       |      |      |
| 105<br>週 | pH              |    |     |      |      |    | +94   |      |      |

Lepage の検定、↑↓；P<0.01

Jonckheere の検定、+-；P<0.01（+は増加傾向，-は減少傾向を示す。）

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

眼科検査； 試験開始及び 6、12、18 及び 24 か月時に対照群及び 3000ppm 群の発がん性試験群の動物を対象として実施した。

投与終了時の検査では、まぶた及び周囲の変色、滲出物、眼球の変色及び瞳孔反応の低下が観察されたが（表 7）、それらの所見の発生数は低く、投与に起因した変化ではなかった。

表 7. 投与終了時の眼科検査所見

| 性 別<br>投与群(ppm) | 雄    |      | 雌    |      |
|-----------------|------|------|------|------|
|                 | 0    | 3000 | 0    | 3000 |
| 検査動物数           | (22) | (35) | (30) | (37) |
| まぶた及び周囲の変色      | 3    | 1    | 2    | 1    |
| 滲出物             | 4    | 0    | 0    | 2    |
| 眼球の変色           | 9    | 9    | 5    | 6    |
| 瞳孔反応低下          | 6    | 8    | 5    | 1    |
| 正常              | 10   | 24   | 24   | 30   |

臓器重量； 53 及び 105 週時に屠殺した動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、相対重量（対体重比）を算出した。

脳、肝、腎、精巣、卵巣、副腎及び脾

表 8 に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示す。

53 週時の中間屠殺において 3000ppm 群雌雄及び 1000ppm 雄で肝、腎及び脾の相対重量の増加が認められた。さらに、最終屠殺時においても 3000ppm 群雌で腎の相対重量の増加が認められた。しかし、腎及び脾には形態学的変化がみられなかったことから、体重の減少に関連するものと考えられる。

最終屠殺時の 3000ppm 群雄で副腎重量の増加がみられたが、副腎に悪性腫瘍が認められた 3 例の動物の高値によるものであり、それらを除いて再計算した結果、対照群と同程度の値であった。

その他に認められた変化は対照群と比べ差は小さく、あるいは体重変化を反映したものであり、投与に起因したものではないと考えられる。

表 8. 臓器重量

| 検査<br>時期 | 性 別      |     | 雄  |     |        |        | 雌  |     |        |        |
|----------|----------|-----|----|-----|--------|--------|----|-----|--------|--------|
|          | 投与量(ppm) |     | 10 | 100 | 1000   | 3000   | 10 | 100 | 1000   | 3000   |
| 53<br>週  | 体 重      |     |    |     | (88)   | ↓ -79  |    |     | (88)   | ↓ -71  |
|          | 脳        | 体重比 |    |     |        | ↑ +131 |    |     |        | ↑ +138 |
|          | 肝        | 体重比 |    |     | ↑ +126 | ↑ +143 |    |     |        | ↑ +128 |
|          | 腎        | 体重比 |    |     | +108   | ↑ +122 |    |     |        | +120   |
|          | 脾        | 体重比 |    |     | ↑ +124 | ↑ +177 |    |     |        | ↑ +150 |
|          | 精巣       | 重量  |    |     | -86    |        | /  |     |        |        |
|          |          | 体重比 |    |     |        | +116   |    |     |        |        |
| 105<br>週 | 体 重      |     |    |     | (95)   | ↓ -86  |    |     | (94)   | ↓ -77  |
|          | 脳        | 体重比 |    |     |        | ↑ +115 |    |     |        | ↑ +125 |
|          | 肝        | 体重比 |    |     |        | ↑ +113 |    |     |        | ↑ +124 |
|          | 腎        | 重量  |    |     |        | -88    |    |     | ↓ -91  | ↓ -86  |
|          |          | 体重比 |    |     |        | ↑ 100  |    |     |        | ↑ +109 |
|          | 副腎       | 重量  |    |     |        | +211   |    |     | ↓ -81  | ↓ -69  |
|          |          | 体重比 |    |     |        |        |    |     |        | ↓ 85   |
|          | 卵巣       | 体重比 | /  |     |        |        |    |     |        | ↑ +125 |
|          | 精巣       | 体重比 |    |     |        |        |    |     |        | +110   |
| 脾        | 体重比      |     |    |     | +107   |        |    |     | ↑ +133 |        |

Lepage の検定、↑ ↓ ; P < 0.01

Jonckheere の検定、+- ; P < 0.01 (+は増加傾向、-は減少傾向を示す。)

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

( )内の数値は、有意差はみられないが増加あるいは減少がみられた。



肉眼的病理検査;中間屠殺群及び発がん試験群並びに臨床検査用動物の全動物を対象として実施した。

3000ppm 群雌では、肝のう胞の増加、肝腫瘤の軽度増加が、雄では肝の斑紋の軽度増加がみられた(表 9)。これらは病理組織学的に胆管のう胞、肝細胞腺腫、肝細胞増殖巣であった。

また、3000ppm 群雌で、子宮及び卵巣に小結節がみられたが(表 9)、病理組織学的には子宮膨脹及び卵巣の間質過形成であった。

その他に観察された肉眼的病理所見は、対照群と投与群との間に差はなく、通常ラットで自然発生的にみられる所見と同様であり、投与に起因するものではなかった。

表 9. 肉眼的病理所見

| 性 別    | 雄        |      |      |      |      | 雌    |      |      |      |      |      |
|--------|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|        | 投与量(ppm) | 0    | 10   | 100  | 1000 | 3000 | 0    | 10   | 100  | 1000 | 3000 |
| 検査動物数  | (80)     | (80) | (80) | (80) | (80) | (80) | (80) | (80) | (80) | (80) | (80) |
| 肝 腫瘤   | 3        | 3    | 3    | 2    | 4    | 0    | 1    | 1    | 2    | 4    |      |
| 斑紋     | 1        | 1    | 2    | 4    | 4    | 0    | 1    | 2    | 0    | 3    |      |
| のう胞    | 2        | 1    | 1    | 0    | 7    | 2    | 2    | 3    | 5    | 21   |      |
| 子宮 小結節 | -        | -    | -    | -    | -    | 0    | 0    | 0    | 0    | 3    |      |
| 卵巣 小結節 | -        | -    | -    | -    | -    | 1    | 1    | 1    | 1    | 6    |      |

病理組織学的検査;中間屠殺群及び発がん試験群の動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

皮膚、乳腺、脾、腸間膜リンパ節、腋窩リンパ節、骨髄を含む胸骨、関節を含む大腿骨、骨格筋、気管、肺、心、大動脈、唾液腺、肝、脾、食道、胃、大腸、小腸、腎、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、卵巣、腔、子宮、下垂体、甲状腺(上皮小体)、副腎、胸腺、脳、脊髄、末梢神経、視神経を含む眼球、ハーダー氏腺、眼窩外涙腺及び肉眼的病変部

(非腫瘍性病変)

表 19 に主な非腫瘍性病変を示した。

投与に関連のある所見として、胆管のう胞の増加が 3000ppm 群雌で、肝細胞肥大の増加が 1000ppm 及び 3000ppm 群の雌雄で認められた(表 10)。

[申請者注]

表 10. 胆管のう胞と肝細胞肥大

| 性 別      | 雄    |      |                |                  |                  | 雌    |      |      |                  |                  |
|----------|------|------|----------------|------------------|------------------|------|------|------|------------------|------------------|
|          | 0    | 10   | 100            | 1000             | 3000             | 0    | 10   | 100  | 1000             | 3000             |
| 投与量(ppm) | 0    | 10   | 100            | 1000             | 3000             | 0    | 10   | 100  | 1000             | 3000             |
| 検査動物数    | (60) | (60) | (60)           | (60)             | (60)             | (60) | (60) | (60) | (60)             | (60)             |
| 胆管のう胞    |      |      |                |                  |                  |      |      |      |                  |                  |
| 中間屠殺     | 0    | 0    | 0              | 0                | 0                | 0    | 0    | 0    | 0                | 1                |
| 途中死亡     | 0    | 0    | 0              | 0                | 0                | 0    | 0    | 0    | 1                | 3                |
| 最終屠殺     | 1    | 2    | 0              | 0                | 4                | 2    | 2    | 0    | 2                | 9                |
| 全動物      | 1    | 2    | 0              | 0                | 4                | 2    | 2    | 0    | 3                | 13 <sup>**</sup> |
| 肝細胞肥大    |      |      |                |                  |                  |      |      |      |                  |                  |
| 中間屠殺     | 0    | 0    | 4 <sup>*</sup> | 10 <sup>**</sup> | 10 <sup>**</sup> | 0    | 0    | 0    | 2                | 8 <sup>**</sup>  |
| 途中死亡     | 0    | 1    | 1              | 1                | 2                | 0    | 1    | 0    | 5 <sup>*</sup>   | 6 <sup>**</sup>  |
| 最終屠殺     | 0    | 0    | 0              | 11 <sup>**</sup> | 25 <sup>**</sup> | 2    | 0    | 0    | 5                | 26 <sup>**</sup> |
| 全動物      | 0    | 1    | 5 <sup>*</sup> | 22 <sup>**</sup> | 37 <sup>**</sup> | 2    | 1    | 0    | 12 <sup>**</sup> | 40 <sup>**</sup> |

Gart らの方法（全動物のみ実施）、\* : p<0.05、\*\*\* : p<0.001

Fisher の確率検定、\* : p<0.05、\*\* : p<0.01

甲状腺の濾胞上皮過形成の増加が 1000 及び 3000ppm 群雄と 3000ppm 群雌でみられた(表 11)。

表 11. 甲状腺の濾胞上皮過形成

| 性 別      | 雄    |      |      |                 |                  | 雌    |      |      |      |                 |
|----------|------|------|------|-----------------|------------------|------|------|------|------|-----------------|
|          | 0    | 10   | 100  | 1000            | 3000             | 0    | 10   | 100  | 1000 | 3000            |
| 投与量(ppm) | 0    | 10   | 100  | 1000            | 3000             | 0    | 10   | 100  | 1000 | 3000            |
| 検査動物数    | (60) | (60) | (60) | (60)            | (60)             | (60) | (60) | (60) | (60) | (60)            |
| 途中死亡     | 1    | 1    | 0    | 1               | 1                | 0    | 0    | 1    | 1    | 2               |
| 最終屠殺     | 1    | 2    | 1    | 8 <sup>*</sup>  | 9                | 1    | 1    | 3    | 2    | 7               |
| 全動物      | 2    | 3    | 1    | 9 <sup>*+</sup> | 10 <sup>*+</sup> | 1    | 1    | 4    | 3    | 9 <sup>**</sup> |

Gart らの方法（全動物のみ実施）、\*\* : p<0.01

Fisher の確率検定、\* : p<0.05、\*\* : p<0.01

脾のうっ血の増加が 3000ppm 群雌雄でみられた(表 12) が、この所見がみられたのは、ほとんどが 12 か月の中間屠殺動物であった。

子宮の拡張の増加が 3000ppm 群雌で認められたが(表 13)、この発生頻度は背景データの

範囲内にあった。

3000ppm 群雌で肝クッパー細胞の色素沈着、卵巣萎縮及び腸間膜リンパ節の類洞のう胞状拡張に軽度増加がみられたが、病変が軽度であり発生数も少なく、毒性学的意義はないと考えられた。

その他、観察された非腫瘍性病変は、SD 系ラットに通常観察される所見であり、それらの発生頻度、分布及び組織型のいずれにも検体投与との関連性を示唆するものではなかった。

[申請者注]

表 12. 脾のうっ血

| 性 別   | 雄        |      |      |      |                   | 雌    |      |      |                |                  |      |
|-------|----------|------|------|------|-------------------|------|------|------|----------------|------------------|------|
|       | 投与量(ppm) | 0    | 10   | 100  | 1000              | 3000 | 0    | 10   | 100            | 1000             | 3000 |
| 検査動物数 | (60)     | (60) | (60) | (60) | (60)              | (60) | (60) | (60) | (60)           | (60)             | (60) |
| 中間屠殺  | 0        | 1    | 0    | 1    | 10**              | 0    | 0    | 0    | 0              | 6**              |      |
| 途中死亡  | 0        | 0    | 0    | 0    | 0                 | 1    | 0    | 0    | 2              | 1                |      |
| 最終屠殺  | 1        | 0    | 0    | 0    | 2                 | 0    | 0    | 0    | 1              | 1                |      |
| 全動物   | 1        | 1    | 0    | 1    | 12 <sup>***</sup> | 1    | 0    | 0    | 3 <sup>+</sup> | 8 <sup>***</sup> |      |

Gart らの方法（全動物のみ実施），<sup>+</sup>：p<0.05、<sup>\*\*\*</sup>：p<0.001

Fisher の確率検定、\*：p<0.05、\*\*：p<0.01

表 13. 子宮の拡張 (雌)

| 投与量(ppm) | 0     | 10    | 100   | 1000  | 3000   | 背景データ              |
|----------|-------|-------|-------|-------|--------|--------------------|
| 検査動物数    | (60)  | (60)  | (60)  | (60)  | (60)   | (738) <sup>a</sup> |
| 中間屠殺     | 0     | 1     | 0     | 1     | 0      | 26                 |
| 途中死亡     | 1     | 0     | 2     | 1     | 1      | (3.52%)            |
| 最終屠殺     | 0     | 2     | 1     | 2     | 6*     | 範囲                 |
| 全動物      | 1     | 3     | 3     | 4     | 7*     | 0~12.24%           |
| (%)      | (1.7) | (5.0) | (5.0) | (6.7) | (11.7) |                    |

<sup>a</sup> ; 10 試験

Gart らの方法 (全動物のみ実施)、\* : p<0.05

Fisher の確率検定、\* : p<0.05

#### 〈腫瘍性病変〉

表 20 に認められた腫瘍性病変を示した。

肝細胞腫瘍と肝細胞増殖巣の発生頻度を表 14 と表 15 にまとめた。雄では肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度あるいは発生時期に対照群と投与群の間で有意な差はみられなかった。雌では、3000ppm 群での肝細胞腺腫の発生頻度に有意差がみられた。肝細胞癌の発生はみられなかったが、肝細胞腺腫と癌を合計すると発生率に有意な差がみられた。また、肝細胞腺腫の発生時期をみると 24 か月の最終屠殺時のみに認められており、腫瘍発生時期に早期化はみられなかった。

肝細胞増殖巣は、雄では 3000ppm 群に、雌では 100ppm 以上の投与群に有意な増加がみられた。しかし、雌の 100 及び 1000ppm 群における肝細胞増殖巣の軽度増加は本試験で使用した系統のラットの背景データの範囲内であった。(表 16)。肝細胞増殖巣の細胞形態及び染色性は、好酸性から好塩基性細胞まで様々であった。

表 14. 肝細胞腫瘍

| 性 別      | 雄     |      |       |      |       | 雌    |      |      |       |                                   |
|----------|-------|------|-------|------|-------|------|------|------|-------|-----------------------------------|
|          | 0     | 10   | 100   | 1000 | 3000  | 0    | 10   | 100  | 1000  | 3000                              |
| 投与量(ppm) | 0     | 10   | 100   | 1000 | 3000  | 0    | 10   | 100  | 1000  | 3000                              |
| 検査動物数    | (60)  | (60) | (60)  | (60) | (60)  | (60) | (60) | (60) | (60)  | (60)                              |
| 肝細胞腺腫    |       |      |       |      |       |      |      |      |       |                                   |
| 途中死亡     | 1     | 0    | 0     | 0    | 1     | 0    | 0    | 0    | 0     | 0                                 |
| 最終屠殺     | 1     | 0    | 2     | 0    | 1     | 0    | 0    | 0    | 2     | 7*                                |
| 全動物      | 2     | 0    | 2     | 0    | 2     | 0    | 0    | 0    | 2     | 7 <sup>+++</sup>                  |
| 肝細胞癌     |       |      |       |      |       |      |      |      |       |                                   |
| 途中死亡     | 1     | 0    | 0     | 0    | 0     | 0    | 0    | 0    | 0     | 0                                 |
| 最終屠殺     | 0     | 0    | 1     | 0    | 0     | 0    | 0    | 0    | 1     | 0                                 |
| 全動物      | 1     | 0    | 1     | 0    | 0     | 0    | 0    | 0    | 1     | 0                                 |
| 腺腫+癌     | 3     | 0    | 3     | 0    | 2     | 0    | 0    | 0    | 3     | 7 <sup>**</sup><br><sup>+++</sup> |
| (%)      | (5.0) | (0)  | (5.0) | (0)  | (3.3) | (0)  | (0)  | (0)  | (5.0) | (11.7)                            |

Peto Gart らの方法 (全動物のみ実施)、<sup>+++</sup>: p<0.001

Fisher の確率検定、\* : p<0.05, \*\* : p<0.01

表 15-1. 肝細胞増殖巣

| 性 別      | 雄      |        |        |        |                  | 雌      |        |                 |                  |                  |
|----------|--------|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|-----------------|------------------|------------------|
|          | 0      | 10     | 100    | 1000   | 3000             | 0      | 10     | 100             | 1000             | 3000             |
| 投与量(ppm) | 0      | 10     | 100    | 1000   | 3000             | 0      | 10     | 100             | 1000             | 3000             |
| 検査動物数    | (60)   | (60)   | (60)   | (60)   | (60)             | (60)   | (60)   | (60)            | (60)             | (60)             |
| 中間屠殺     | 0      | 2      | 3      | 1      | 1                | 0      | 0      | 0               | 0                | 3                |
| 途中死亡     | 5      | 4      | 2      | 1      | 3                | 1      | 1      | 0               | 4                | 4                |
| 最終屠殺     | 5      | 9      | 11     | 10     | 26 <sup>**</sup> | 8      | 7      | 14              | 15               | 28 <sup>**</sup> |
| 全動物      | 10     | 15     | 16     | 12     | 30 <sup>**</sup> | 9      | 8      | 14 <sup>+</sup> | 19 <sup>#+</sup> | 35 <sup>**</sup> |
| (%)      | (16.7) | (25.0) | (26.7) | (20.0) | (50.0)           | (15.0) | (13.3) | (23.3)          | (31.7)           | (58.3)           |

Gart らの方法 (全動物のみ実施)、<sup>+</sup>: p<0.05、<sup>\*\*</sup>: p<0.01、<sup>+++</sup>: p<0.001

Fisher の確率検定、\* : p<0.05、\*\* : p<0.01

表 15-2. 肝細胞増殖巣の種類

| 投与量 (ppm) | 0 | 10 | 100 | 1000                |
|-----------|---|----|-----|---------------------|
| 好塩基性増殖巣   | 2 | 3  | 6   | 8 <sup>1)</sup>     |
| 明細胞性増殖巣   | 3 | 4  | 3   | 3 <sup>1), 2)</sup> |
| 好酸性増殖巣    | 3 | 1  | 4   | 10 <sup>2)</sup>    |
| 混合型増殖巣    | 1 | 0  | 0   | 1                   |
| 記載なし      | 0 | 0  | 1   | 0                   |
| 発生动物数の合計  | 9 | 8  | 14  | 19 <sup>3)</sup>    |

表 15-2 は、本試験の個体別生データの記録に基づき、申請者が作成した。

1) 好塩基性増殖巣と明細胞性増殖巣の両方が認められた 2 匹を含む。

2) 好酸性増殖巣と明細胞性増殖巣の両方が認められた 1 匹を含む。

3) 1)および 2)で重複する 3 匹を除く発生动物数。

表 16. 雌の肝細胞腫瘍及び細胞増殖巣の背景データ (10 試験)

|      | 肝細胞腺腫     | 細胞増殖巣       |
|------|-----------|-------------|
| 総動物数 | 739       | 739         |
| 所見数  | 5         | 107         |
| (%)  | (0.68)    | (14.48)     |
| 範囲   | 0/80~2/70 | 2/80~23/50  |
| (%)  | (0~2.86)  | (2.50~46.0) |

[申請者注]

表 A. 雌動物における肝細胞増殖巣の定量的解析結果

| 投与量(ppm)                                      | 0      | 10     | 100              | 1000                 | 3000                    |
|---|--------|--------|------------------|----------------------|-------------------------|
| 検査動物数 <sup>1)</sup>                           | 9      | 8      | 13 <sup>a)</sup> | 19 <sup>*</sup>      | 32 <sup>b)**</sup>      |
| 単位面積当たりの増殖巣の数 <sup>2), 3)</sup>               | 0.0174 | 0.0125 | 0.0186           | 0.0275 <sup>++</sup> | 0.0633 <sup>+++##</sup> |
| 肝細胞増殖巣の面積(mm <sup>2</sup> ) <sup>2), 3)</sup> | 0.52   | 0.40   | 0.33             | 0.55                 | 0.37                    |
| 肝細胞増殖巣の面積率(%) <sup>2), 3)</sup>               | 0.56   | 0.39   | 0.42             | 1.34 <sup>+</sup>    | 2.14 <sup>+++##</sup>   |
| 動物あたりの増殖巣数 <sup>2), 3)</sup>                  | 2.22   | 1.63   | 1.77             | 3.84                 | 8.00 <sup>##</sup>      |

a): 表 15 では肝細胞増殖巣を有する動物数が 14 匹であるが、定量的解析試験のために再鏡検を実施した結果、当該動物数は 13 匹であった。

b): 表 15 では 35 匹と記載されているが、定量的解析試験では中間屠殺動物 3 匹を除外したため、35 匹ではなく 32 匹であった。

1): Fisher の検定 (\*p<0.05, \*\*p<0.01)

2): Dunnett の検定 (#p<0.05, ##p<0.01)

3): 傾向検定 (+p<0.05, ++p<0.01, +++p<0.001)

表 B. 動物あたりに観察された肝細胞増殖巣の数 (雌)

| 投与量(ppm)                    |     | 0 | 10 | 100              | 1000 | 3000             |
|-----------------------------|-----|---|----|------------------|------|------------------|
| 動物あたりに<br>観察された<br>肝細胞増殖巣の数 | 1   | 6 | 3  | 8                | 1    | 1                |
|                             | 2   | 1 | 5  | 3                | 5    | 3                |
|                             | 3   | - | -  | 1                | 3    | 2                |
|                             | 4   | - | -  | -                | 5    | -                |
|                             | 5   | 1 | -  | -                | 1    | 1                |
|                             | 6   | - | -  | 1                | 2    | 3                |
|                             | 7   | 1 | -  | -                | 1    | 7                |
|                             | 8   | - | -  | -                | -    | 3                |
|                             | 9   | - | -  | -                | 1    | 5                |
|                             | 10  | - | -  | -                | -    | 2                |
|                             | 11  | - | -  | -                | -    | -                |
|                             | 12  | - | -  | -                | -    | 1                |
|                             | 13  | - | -  | -                | -    | 1                |
|                             | >14 | - | -  | -                | -    | 3                |
| 肝細胞増殖巣を有する動物数               |     | 9 | 8  | 13 <sup>a)</sup> | 19   | 32 <sup>b)</sup> |

統計解析は実施していない。

- a): 表 15 では肝細胞増殖巣を有する動物数が 14 匹であるが、定量的解析試験のために再鏡検を実施した結果、当該動物数は 13 匹であった。
- b): 表 15 では 35 匹と記載されているが、定量的解析試験では中間屠殺動物 3 匹を除外したため、35 匹ではなく 32 匹であった。

表 C. 雌動物における肝細胞増殖巣の大きさの分布

| 投与量(ppm)                  |           | 0       | 10     | 100              | 1000    | 3000             |
|---------------------------|-----------|---------|--------|------------------|---------|------------------|
| 検査動物数                     |           | 9       | 8      | 13 <sup>a)</sup> | 19      | 32 <sup>b)</sup> |
| 肝細胞増殖巣の総数                 |           | 20      | 13     | 23               | 73      | 256              |
| 大きさ<br>(mm <sup>2</sup> ) | 0.00-0.25 | 14(70%) | 8(62%) | 17(74%)          | 45(62%) | 182(71%)         |
|                           | 0.25-0.50 | 2(10%)  | 3(23%) | 2(9%)            | 13(18%) | 44(17%)          |
|                           | 0.50-0.75 | 1(5%)   | 1(8%)  | 3(13%)           | 7(10%)  | 10(4%)           |
|                           | 0.75-1.00 | 2(10%)  | 0(0%)  | 1(4%)            | 1(1%)   | 9(4%)            |
|                           | >1.00     | 1(5%)   | 1(8%)  | 0(0%)            | 7(10%)  | 11(4%)           |

統計解析は実施していない。

- a): 表 15 では肝細胞増殖巣を有する動物数が 14 匹であるが、定量的解析試験のために再鏡検を実施した結果、当該動物数は 13 匹であった。
- b): 表 15 では 35 匹と記載されているが、定量的解析試験では中間屠殺動物 3 匹を除外したため、35 匹ではなく 32 匹であった。

3000ppm 群の雄で副腎の悪性髄質腫の軽度増加がみられた (表 17)。

しかし、良性及び悪性の髄質腫を合計した発生頻度には有意差はみられず、また、良性および悪性髄質腫の合計の発生頻度は背景データの範囲内にあり (表 17)、さらに、腫瘍発生時期の早期化もみられなかった。これらを考慮すると毒性学的影響はないものと考えられた。

3000ppm 群雄で脳髄膜に良性顆粒細胞腫の発生頻度に軽度増加がみられた (表 18) が、発生数も少なく、背景データの範囲内 (表 18) にあることから、投与に起因したものではないと考えられた。また、3000ppm 群雄のリンパ細胞組織における悪性リンパ腫に有意差がみられた。しかし、この全身性腫瘍は生物学的変動が高く、発生数も 2/60 例と低く、用量

相関性も認められなかったことから毒性学的意義はないと考えられた。

その他に認められた腫瘍の発生は対照群と投与群との間に差異はなく、また、組織型についても Sprague-Dawley 系ラットに通常認められる所見であり、投与との関連性を示唆するものではなかった。

表 17. 副腎の髄質腫 (雄)

| 投与量(ppm) | 0     | 10   | 100   | 1000  | 3000           | 背景データ<br>(738) <sup>a</sup> |
|----------|-------|------|-------|-------|----------------|-----------------------------|
| 検査動物数    | (60)  | (60) | (60)  | (60)  | (60)           |                             |
| 悪性髄質腫    |       |      |       |       |                | 9                           |
| 途中死亡     | 0     | 0    | 0     | 0     | 0              | (1.22%)                     |
| 最終屠殺     | 0     | 0    | 1     | 0     | 3              | 範囲                          |
| 全動物      | 0     | 0    | 1     | 0     | 3 <sup>+</sup> | 0~12.24%                    |
| (%)      | (0)   | (0)  | (1.7) | (0)   | (5.0)          |                             |
| 良性髄質腫    |       |      |       |       |                | 36                          |
| 途中死亡     | 1     | 0    | 3     | 0     | 0              | (4.86%)                     |
| 最終屠殺     | 1     | 0    | 0     | 2     | 1              | 範囲                          |
| 全動物      | 2     | 0    | 3     | 2     | 1              | 2.50~10.0%                  |
| (%)      | (3.3) | (0)  | (5.0) | (3.3) | (1.7)          |                             |
| 合計       | 2     | 0    | 4     | 2     | 4              | 45(6.08%)                   |
| (%)      | (3.3) | (0)  | (6.7) | (3.3) | (6.7)          | 範囲<br>3.75~12.0%            |

<sup>a</sup>: 10 試験

Peto らの方法 (全動物のみ実施)、<sup>+</sup>: p<0.05

Fisher の確率検定では有意差なし。

表 18. 脳髄膜の良性顆粒細胞腫 (雄)

| 投与量(ppm) | 0    | 10   | 100  | 1000  | 3000           | 背景データ<br>(739) <sup>a</sup> |
|----------|------|------|------|-------|----------------|-----------------------------|
| 検査動物数    | (60) | (60) | (60) | (60)  | (60)           |                             |
| 途中死亡     | 0    | 0    | 0    | 0     | 2              | 18                          |
| 最終屠殺     | 0    | 0    | 0    | 1     | 0              | (2.44%)                     |
| 全動物      | 0    | 0    | 0    | 1     | 2 <sup>+</sup> | 範囲                          |
| (%)      | (0)  | (0)  | (0)  | (1.7) | (3.3)          | 0~5.0%                      |

<sup>a</sup>: 10 試験

Peto らの方法 (全動物のみ実施)、<sup>+</sup>: p<0.05

Fisher の確率検定では有意差なし。



以上の結果、本剤の24か月間飼料混入投与による慢性毒性/発がん性試験の影響として、1000及び3000ppm群雌雄で体重増加抑制及び飼料摂取量の低下がみられた。3000ppm群雄でMCV及びMCHの増加をともなった赤血球数の減少、グルコース及びクロールの減少、並びに総ビリルビンとアルブミンの増加、3000ppm群雌雄でGPTの低下がみられた。臓器重量では、3000ppm群雌雄と1000ppm群雄で肝、脾及び腎の相対重量の増加が認められた。病理組織学的所見として、1000及び3000ppm群雌雄で肝細胞肥大を、3000ppm群雌雄及び1000ppm群雌で肝細胞増殖巣\*を認めた。3000ppm群雌で肝細胞腺腫の増加も認められた。

これらのことより、無影響量\*\*は100ppm（雄：3.73 mg/kg/day、雌：4.45 mg/kg/day）と判断された。

[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 19. 主な非腫瘍性病変

| 検査時期                       | 性 別<br>投 与 群 (ppm)   | 雄  |    |     |      |      | 雌  |    |     |      |      |
|----------------------------|----------------------|----|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|
|                            |                      | 0  | 10 | 100 | 1000 | 3000 | 0  | 10 | 100 | 1000 | 3000 |
|                            | 検 査 動 物 数            | 10 | 9  | 10  | 10   | 10   | 10 | 10 | 10  | 9    | 9    |
| 中<br>間<br>屠<br>殺<br>動<br>物 | 皮膚 : 潰瘍              | 0  | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 脾 : うっ血              | 0  | 1  | 0   | 1    | 10** | 0  | 0  | 0   | 0    | 6**  |
|                            | へモジデリン沈着             | 1  | 1  | 0   | 2    | 3    | 1  | 1  | 1   | 0    | 1    |
|                            | 髄外造血                 | 0  | 2  | 1   | 1    | 0    | 0  | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 腸胃膜リンパ節 : うっ血        | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                            | 肺 : うっ血              | 0  | 0  | 1   | 0    | 1    | 0  | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 肺胞の泡沫細胞出現            | 0  | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 心 : 心内膜炎             | 0  | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                            | (右心室) ; 心筋内リンパ球組織球浸潤 | 2  | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 心筋線維化                | 1  | 2  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | (左心室) ; 心筋線維化        | 1  | 4  | 3   | 2    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 肝 : 胆管のう胞            | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                            | リンパ球組織球浸潤            | 3  | 0  | 3   | 1    | 1    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 屠殺 : 壊死              | 0  | 2  | 3   | 2    | 3    | 2  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 肝細胞増殖巣               | 0  | 2  | 3   | 1    | 1    | 0  | 0  | 0   | 0    | 3    |
|                            | 髄外造血                 | 0  | 1  | 1   | 1    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 肝細胞肥大                | 0  | 0  | 4*  | 10** | 10** | 0  | 0  | 0   | 2    | 8**  |
|                            | 肝内胆管線維化              | 3  | 1  | 0   | 2    | 4    | 2  | 0  | 3   | 0    | 1    |
|                            | クッパー細胞の色素沈着          | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 1    | 0    |
|                            | 物 膵(外分泌) : 萎縮        | 1  | 2  | 3   | 0    | 1    | 0  | 0  | 1   | 0    | 1    |
|                            | 肥大                   | 1  | 0  | 2   | 0    | 0    | 2  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 腎 : リンパ球組織球浸潤        | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                            | 慢性進行性腎症              | 0  | 3  | 3   | 0    | 0    | 0  | 1  | 0   | 1    | 0    |
|                            | 石灰沈着                 | 0  | 1  | 0   | 0    | 0    | 10 | 9  | 10  | 8    | 9    |
|                            | 腎盂の拡張                | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 1    | 0    |
|                            | 前立腺 : 化膿性炎症          | 1  | 0  | 1   | 0    | 0    | -  | -  | -   | -    | -    |
|                            | 精巣 : 精細管萎縮           | 0  | 1  | 1   | 2    | 1    | -  | -  | -   | -    | -    |
|                            | 子宮 : 拡張              | -  | -  | -   | -    | -    | 0  | 1  | 0   | 1    | 0    |
|                            | 炎症性ポリープ              | -  | -  | -   | -    | -    | 0  | 1  | 0   | 1    | 1    |
|                            | 卵巣 : 萎縮              | -  | -  | -   | -    | -    | 0  | 0  | 0   | 1    | 0    |
| 下垂体前葉 : のう胞                | 0                    | 1  | 3  | 0   | 2    | 0    | 0  | 0  | 2   | 1    |      |
| 過形成                        | 2                    | 2  | 0  | 1   | 1    | 0    | 0  | 0  | 1   | 0    |      |
| 副腎 : 類洞のう胞状拡張              | 0                    | 0  | 0  | 0   | 0    | 2    | 0  | 0  | 0   | 0    |      |
| (皮質) ; 脂肪変性                | 1                    | 0  | 2  | 1   | 2    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    |      |
| 肥大                         | 1                    | 2  | 1  | 1   | 0    | 1    | 0  | 0  | 1   | 2    |      |
| 過形成                        | 2                    | 1  | 1  | 1   | 1    | 0    | 0  | 1  | 1   | 0    |      |
| 甲状腺 : C細胞過形成               | 0                    | 1  | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    |      |
| 胸腺 : うっ血                   | 0                    | 0  | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    |      |
| 腹膜 : 炎症性細胞浸潤               | 0                    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 1    |      |

Fisher の確率検定、\* : P<0.05、\*\* : P<0.01

| 検査<br>時期                   | 性 別                  | 雄           |    |     |      |      | 雌           |    |     |      |      |
|----------------------------|----------------------|-------------|----|-----|------|------|-------------|----|-----|------|------|
|                            |                      | 投 与 群 (ppm) |    |     |      |      | 投 与 群 (ppm) |    |     |      |      |
|                            |                      | 0           | 10 | 100 | 1000 | 3000 | 0           | 10 | 100 | 1000 | 3000 |
|                            | 検 査 動 物 数            | 30          | 26 | 27  | 22   | 15   | 20          | 15 | 20  | 17   | 14   |
| 途<br>中<br>死<br>亡<br>動<br>物 | 皮膚                   |             |    |     |      |      |             |    |     |      |      |
|                            | ： 表皮性のう胞             | 2           | 0  | 2   | 0    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 潰瘍                   | 1           | 0  | 3   | 0    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 慢性炎症                 | 1           | 1  | 0   | 1    | 0    | 1           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 脾                    |             |    |     |      |      |             |    |     |      |      |
|                            | ： うっ血                | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    | 1           | 0  | 0   | 2    | 1    |
|                            | へモジデリン沈着             | 8           | 5  | 4   | 3    | 2    | 4           | 8* | 5   | 1    | 3    |
|                            | 髓外造血                 | 10          | 5  | 2*  | 2*   | 2    | 7           | 5  | 9   | 7    | 6    |
|                            | 腸胃膜リンパ節              |             |    |     |      |      |             |    |     |      |      |
|                            | ： 類洞のう胞状拡張           | 0           | 0  | 0   | 0    | 1    | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | うっ血                  | 0           | 2  | 1   | 1    | 0    | 0           | 0  | 0   | 2    | 0    |
|                            | 肺                    |             |    |     |      |      |             |    |     |      |      |
|                            | ： うっ血                | 0           | 1  | 0   | 1    | 1    | 1           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 急性気管支肺炎              | 0           | 2  | 0   | 0    | 0    | 1           | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                            | 肺胞の泡沫細胞出現            | 0           | 1  | 0   | 0    | 0    | 1           | 2  | 0   | 1    | 1    |
|                            | 心                    |             |    |     |      |      |             |    |     |      |      |
|                            | ： 心内膜炎               | 1           | 0  | 1   | 1    | 0    | 0           | 0  | 0   | 1    | 0    |
|                            | (右心室) ； 心筋内リガ 球組織球浸潤 | 0           | 1  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 心筋線維化                | 6           | 4  | 1   | 0*   | 2    | 1           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | (左心室) ； 心筋線維化        | 17          | 15 | 16  | 10   | 7    | 5           | 1  | 3   | 0*   | 0    |
|                            | 肝                    |             |    |     |      |      |             |    |     |      |      |
|                            | ： 類洞のう胞状拡張           | 2           | 1  | 2   | 4    | 1    | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 胆管のう胞                | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0  | 0   | 1    | 3    |
|                            | 炎症性細胞浸潤              | 1           | 1  | 0   | 0    | 0    | 0           | 1  | 0   | 0    | 1    |
|                            | 脂肪変性                 | 0           | 0  | 0   | 0    | 1    | 1           | 2  | 1   | 1    | 0    |
|                            | 壊死                   | 4           | 1  | 4   | 3    | 2    | 0           | 2  | 4   | 2    | 1    |
|                            | 細胞増殖巣                | 5           | 4  | 2   | 1    | 3    | 1           | 1  | 0   | 4    | 4    |
|                            | 髓外造血                 | 2           | 2  | 0   | 0    | 0    | 1           | 3  | 1   | 1    | 2    |
|                            | 肝細胞肥大                | 0           | 1  | 1   | 1    | 2    | 0           | 1  | 0   | 5*   | 6**  |
|                            | 肝内胆管線維化              | 13          | 5* | 7   | 3*   | 1**  | 5           | 8  | 2   | 1    | 2    |
| クッパー細胞の色素沈着                | 1                    | 0           | 0  | 0   | 1    | 1    | 0           | 0  | 2   | 2    |      |
| 膵 (外分泌)                    |                      |             |    |     |      |      |             |    |     |      |      |
| ： 萎縮                       | 1                    | 3           | 3  | 1   | 2    | 1    | 0           | 3  | 3   | 2    |      |
| 肥大                         | 1                    | 0           | 0  | 1   | 2    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    |      |
| 過形成                        | 0                    | 1           | 3  | 1   | 1    | 0    | 1           | 0  | 0   | 0    |      |
| 腎                          |                      |             |    |     |      |      |             |    |     |      |      |
| ： のう胞                      | 1                    | 0           | 1  | 1   | 0    | 0    | 0           | 2  | 0   | 0    |      |
| リンパ組織球浸潤                   | 1                    | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0  | 0   | 1    |      |
| 慢性進行性腎症                    | 13                   | 13          | 16 | 11  | 5    | 3    | 4           | 3  | 1   | 2    |      |
| 石灰沈着                       | 2                    | 0           | 1  | 0   | 0    | 18   | 13          | 19 | 16  | 12   |      |
| 腎盂の拡張                      | 1                    | 0           | 2  | 0   | 1    | 0    | 0           | 1  | 1   | 0    |      |

Fisher の確率検定、\* : P<0.05、\*\* : P<0.01

| 検査<br>時期                   | 性 別         |               | 雄  |    |     |      |      | 雌  |     |     |      |      |
|----------------------------|-------------|---------------|----|----|-----|------|------|----|-----|-----|------|------|
|                            | 投 与 群 (ppm) |               | 0  | 10 | 100 | 1000 | 3000 | 0  | 10  | 100 | 1000 | 3000 |
|                            | 検 査 動 物 数   |               | 30 | 26 | 27  | 22   | 15   | 20 | 15  | 20  | 17   | 14   |
| 途<br>中<br>死<br>亡<br>動<br>物 | 前立腺         | : 化膿性炎症       | 15 | 5* | 11  | 8    | 6    | -  | -   | -   | -    | -    |
|                            |             | : 萎縮          | 0  | 0  | 1   | 2    | 0    | -  | -   | -   | -    | -    |
|                            | 精のう         | : 化膿性炎症       | 6  | 2  | 2   | 0*   | 3    | -  | -   | -   | -    | -    |
|                            |             | : 萎縮          | 5  | 3  | 3   | 4    | 1    | -  | -   | -   | -    | -    |
|                            | 精巣          | : 精細管萎縮       | 16 | 8  | 7*  | 7    | 2    | -  | -   | -   | -    | -    |
|                            |             | : ライディッヒ細胞過形成 | 0  | 5* | 3   | 1    | 2    | -  | -   | -   | -    | -    |
|                            | 子宮          | : 拡張          | -  | -  | -   | -    | -    | 1  | 0   | 2   | 1    | 1    |
|                            |             | : 炎症性ポリープ     | -  | -  | -   | -    | -    | 1  | 2   | 1   | 1    | 1    |
|                            | 卵巣          | : のう胞         | -  | -  | -   | -    | -    | 1  | 0   | 0   | 0    | 0    |
|                            |             | : 萎縮          | -  | -  | -   | -    | -    | 4  | 1   | 4   | 2    | 6    |
|                            |             | : 間質性過形成      | -  | -  | -   | -    | -    | 3  | 6   | 2   | 3    | 1    |
|                            | 下垂体前葉       | : のう胞         | 0  | 1  | 2   | 0    | 1    | 1  | 0   | 2   | 0    | 1    |
|                            |             | : 類同のう胞状拡張    | 0  | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 1   | 1   | 0    | 0    |
|                            |             | : 過形成         | 4  | 4  | 3   | 3    | 0    | 1  | 1   | 1   | 2    | 0    |
|                            | 副腎          | : 類同のう胞状拡張    | 0  | 1  | 0   | 1    | 0    | 12 | 2** | 10  | 4*   | 1**  |
|                            |             | : 髓外造血        | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 2  | 2   | 1   | 1    | 0    |
|                            | (皮質)        | : 脂肪変性        | 6  | 4  | 3   | 4    | 0    | 2  | 0   | 1   | 2    | 0    |
|                            |             | : 肥大          | 5  | 4  | 4   | 2    | 1    | 2  | 3   | 2   | 0    | 1    |
|                            |             | : 過形成         | 2  | 3  | 2   | 2    | 2    | 1  | 0   | 3   | 4    | 2    |
|                            | (髄質)        | : 過形成         | 1  | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0   | 0    | 0    |
|                            | 甲状腺         | : 濾胞のう胞状拡張    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 1   | 1   | 0    | 0    |
|                            |             | : 濾胞上皮過形成     | 1  | 1  | 0   | 1    | 1    | 0  | 0   | 1   | 1    | 2    |
|                            |             | : C-細胞過形成     | 1  | 1  | 1   | 0    | 0    | 3  | 0   | 0   | 1    | 0    |
| 上皮小体                       | : 過形成       | 2             | 4  | 2  | 0   | 0    | 0    | 0  | 1   | 1   | 0    |      |
| 胸腺                         | : うっ血       | 2             | 2  | 2  | 3   | 3    | 0    | 1  | 2   | 1   | 1    |      |
|                            | : 萎縮        | 6             | 6  | 3  | 0*  | 0    | 5    | 4  | 1   | 4   | 4    |      |
| 腹膜                         | : 炎症性細胞浸潤   | 0             | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0   | 1    |      |

Fisher の確率検定、\* : P<0.05、\*\* : P<0.01

| 検査<br>時期                   | 性 別                | 雄           |     |     |      |      | 雌           |    |     |      |      |
|----------------------------|--------------------|-------------|-----|-----|------|------|-------------|----|-----|------|------|
|                            |                    | 投 与 群 (ppm) |     |     |      |      | 投 与 群 (ppm) |    |     |      |      |
|                            |                    | 0           | 10  | 100 | 1000 | 3000 | 0           | 10 | 100 | 1000 | 3000 |
|                            | 検 査 動 物 数          | 20          | 25  | 23  | 28   | 35   | 30          | 35 | 30  | 34   | 37   |
| 最<br>終<br>屠<br>殺<br>動<br>物 | 皮膚 : 表皮性のう胞        | 0           | 2   | 0   | 1    | 0    | 1           | 0  | 1   | 0    | 1    |
|                            | 潰瘍                 | 1           | 3   | 2   | 3    | 1    | 1           | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 慢性炎症               | 0           | 3   | 0   | 0    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 脾 : うっ血            | 1           | 0   | 0   | 0    | 2    | 0           | 0  | 0   | 1    | 1    |
|                            | へモジデリン沈着           | 0           | 1   | 0   | 1    | 2    | 5           | 4  | 4   | 3    | 2    |
|                            | 髓外造血               | 2           | 1   | 3   | 3    | 1    | 1           | 3  | 2   | 1    | 2    |
|                            | 腸間膜リンパ節 : 類同のう胞状拡張 | 0           | 2   | 0   | 3    | 1    | 0           | 0  | 0   | 0    | 2    |
|                            | うっ血                | 0           | 3   | 4   | 1    | 3    | 2           | 1  | 2   | 1    | 1    |
|                            | 肺 : うっ血            | 0           | 1   | 0   | 2    | 1    | 1           | 2  | 3   | 0    | 2    |
|                            | 急性気管支肺炎            | 0           | 0   | 3   | 0    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 慢性炎症               | 0           | 1   | 0   | 1    | 0    | 0           | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 肺胞の泡沫細胞出現          | 2           | 7   | 1   | 4    | 4    | 6           | 6  | 3   | 9    | 6    |
|                            | 心 : 心内膜炎           | 0           | 1   | 1   | 1    | 1    | 1           | 1  | 0   | 0    | 1    |
|                            | (右心室) ; 心筋線維化      | 0           | 3   | 0   | 1    | 1    | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | (左心室) ; 心筋線維化      | 13          | 23* | 19  | 16   | 10** | 3           | 5  | 9   | 2    | 1    |
|                            | 肝 : 類同のう胞状拡張       | 2           | 2   | 5   | 0    | 5    | 0           | 2  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 胆管のう胞              | 1           | 2   | 0   | 0    | 4    | 2           | 2  | 0   | 2    | 9    |
|                            | 炎症性細胞浸潤            | 0           | 1   | 0   | 0    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 脂肪変性               | 1           | 0   | 0   | 0    | 0    | 0           | 0  | 2   | 0    | 0    |
|                            | 壊死                 | 2           | 1   | 1   | 1    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 細胞増殖巣              | 5           | 9   | 11  | 10   | 26** | 8           | 7  | 14  | 15   | 28** |
|                            | 髓外造血               | 1           | 0   | 0   | 0    | 1    | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 肝細胞肥大              | 0           | 0   | 0   | 11** | 25** | 2           | 0  | 0   | 5    | 26** |
|                            | 肝内胆管線維化            | 3           | 6   | 4   | 6    | 0*   | 11          | 10 | 4   | 9    | 16   |
|                            | クッパー細胞色素沈着         | 0           | 1   | 0   | 1    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 膵(外分泌) : 萎縮        | 5           | 4   | 8   | 3    | 9    | 6           | 6  | 3   | 3    | 6    |
|                            | 肥大                 | 0           | 0   | 0   | 0    | 0    | 4           | 0* | 0   | 0*   | 0*   |
| 過形成                        | 2                  | 7           | 1   | 4   | 3    | 2    | 2           | 1  | 2   | 0    |      |
| 腎 : のう胞                    | 0                  | 1           | 3   | 0   | 2    | 1    | 1           | 0  | 1   | 2    |      |
| 炎症性細胞浸潤                    | 0                  | 0           | 0   | 0   | 1    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    |      |
| 慢性進行性腎症                    | 16                 | 20          | 17  | 23  | 14** | 7    | 11          | 9  | 5   | 1*   |      |
| 石灰沈着                       | 1                  | 0           | 0   | 0   | 0    | 30   | 34          | 28 | 33  | 33   |      |
| 腎盂の拡張                      | 1                  | 1           | 0   | 2   | 1    | 0    | 0           | 1  | 0   | 0    |      |

Fisher の確率検定、\* : P<0.05、\*\* : P<0.01

| 検査<br>時期                   | 性 別         |               | 雄  |    |     |      |      | 雌  |    |     |      |      |
|----------------------------|-------------|---------------|----|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|
|                            | 投 与 群 (ppm) |               | 0  | 10 | 100 | 1000 | 3000 | 0  | 10 | 100 | 1000 | 3000 |
|                            | 検 査 動 物 数   |               | 20 | 25 | 23  | 28   | 35   | 30 | 35 | 30  | 34   | 37   |
| 最<br>終<br>屠<br>殺<br>動<br>物 | 前立腺         | : 化膿性炎症       | 4  | 4  | 7   | 4    | 6    | -  | -  | -   | -    | -    |
|                            |             | : 萎縮          | 2  | 1  | 0   | 0    | 0    | -  | -  | -   | -    | -    |
|                            | 精のう         | : 化膿性炎症       | 0  | 0  | 0   | 2    | 0    | -  | -  | -   | -    | -    |
|                            |             | : 萎縮          | 2  | 1  | 1   | 1    | 1    | -  | -  | -   | -    | -    |
|                            | 精巢          | : 精細管萎縮       | 10 | 6  | 4*  | 8    | 5**  | -  | -  | -   | -    | -    |
|                            |             | : ライディッヒ細胞過形成 | 2  | 7  | 3   | 7    | 9    | -  | -  | -   | -    | -    |
|                            | 子宮          | : 拡張          | -  | -  | -   | -    | -    | 0  | 2  | 1   | 2    | 6*   |
|                            |             | : 炎症性ポリープ     | -  | -  | -   | -    | -    | 3  | 3  | 1   | 2    | 3    |
|                            | 卵巣          | : のう胞         | -  | -  | -   | -    | -    | 5  | 0* | 0*  | 2    | 1    |
|                            |             | : 萎縮          | -  | -  | -   | -    | -    | 3  | 1  | 5   | 1    | 4    |
|                            |             | : 間質性過形成      | -  | -  | -   | -    | -    | 11 | 15 | 11  | 15   | 19   |
|                            | 下垂体前葉       | : のう胞         | 2  | 4  | 0   | 6    | 6    | 1  | 2  | 2   | 2    | 1    |
|                            |             | : 類同のう胞状拡張    | 0  | 0  | 1   | 3    | 1    | 2  | 0  | 1   | 1    | 0    |
|                            |             | : 過形成         | 5  | 3  | 4   | 4    | 7    | 5  | 4  | 0*  | 3    | 4    |
|                            | 副腎          | : 類同のう胞状拡張    | 1  | 1  | 2   | 1    | 2    | 18 | 17 | 17  | 15   | 8**  |
|                            |             | : 髓外造血        | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                            |             | (皮質) : 脂肪変性   | 9  | 5  | 8   | 10   | 7    | 4  | 1  | 2   | 1    | 3    |
|                            |             | : 肥大          | 1  | 0  | 1   | 3    | 3    | 5  | 6  | 3   | 6    | 4    |
|                            |             | : 過形成         | 8  | 16 | 5   | 7    | 7    | 3  | 3  | 7   | 2    | 4    |
|                            |             | (髓質) : 過形成    | 2  | 1  | 3   | 4    | 3    | 0  | 1  | 0   | 0    | 0    |
| 甲状腺                        | : 濾胞のう胞状拡張  | 1             | 0  | 0  | 1   | 1    | 0    | 0  | 0  | 1   | 2    |      |
|                            | : 濾胞上皮過形成   | 1             | 2  | 1  | 8*  | 9    | 1    | 1  | 3  | 2   | 7    |      |
|                            | : C-細胞過形成   | 3             | 3  | 3  | 1   | 6    | 2    | 5  | 2  | 4   | 3    |      |
| 上皮小体                       | : 過形成       | 0             | 1  | 1  | 2   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    |      |
| 胸腺                         | : 萎縮        | 5             | 6  | 8  | 4   | 9    | 6    | 13 | 7  | 11  | 10   |      |

Fisher の確率検定、\* : P<0.05、\*\* : P<0.01

| 検査<br>時期    | 性 別         | 雄           |                |      |      |      | 雌           |                 |      |                |                 |  |
|-------------|-------------|-------------|----------------|------|------|------|-------------|-----------------|------|----------------|-----------------|--|
|             |             | 投 与 群 (ppm) |                |      |      |      | 投 与 群 (ppm) |                 |      |                |                 |  |
|             |             | 0           | 10             | 100  | 1000 | 3000 | 0           | 10              | 100  | 1000           | 3000            |  |
|             |             | 検 査 動 物 数   |                |      |      |      | 検 査 動 物 数   |                 |      |                |                 |  |
|             |             | 60          | 60             | 60   | 60   | 60   | 60          | 60              | 60   | 60             | 60              |  |
| 全<br>動<br>物 | 皮膚          | : 表皮性のう胞    |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             |             | 2           | 2              | 2    | 1    | 0    | 1           | 0               | 1    | 0              | 1               |  |
|             |             | 潰瘍          |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             |             | 2           | 3              | 6    | 3    | 1    | 1           | 1               | 0    | 0              | 0               |  |
|             |             | 慢性炎症        |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             |             | 1           | 4              | 0    | 1    | 0    | 1           | 0               | 0    | 0              | 0               |  |
|             |             | 脾           | : うっ血          |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             |             | 1           | 1              | 0    | 1    | 12** | 1           | 0               | 0    | 3 <sup>+</sup> | 8* <sup>+</sup> |  |
|             |             | へモジデリン沈着    |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             |             | 9           | 7              | 4    | 6    | 7    | 10          | 13              | 10   | 4              | 6               |  |
|             |             | 髄外造血        |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             |             | 12          | 8              | 6    | 6    | 3*   | 8           | 9               | 11   | 8              | 8               |  |
|             |             | 腸間膜リンパ節     | : 類同のう胞状拡張     |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             |             | 0           | 2              | 0    | 3    | 2    | 0           | 0               | 0    | 0              | 2 <sup>+</sup>  |  |
|             |             | うっ血         |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             |             | 0           | 5*             | 5*   | 2    | 3    | 2           | 1               | 2    | 3              | 2               |  |
|             |             | 肺           | : うっ血          |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             |             | 0           | 2              | 1    | 3    | 3    | 2           | 3               | 3    | 0              | 2               |  |
|             |             | 急性気管支肺炎     |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             |             | 0           | 2              | 3    | 0    | 0    | 1           | 0               | 0    | 0              | 1               |  |
|             |             | 慢性炎症        |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             |             | 0           | 1              | 0    | 1    | 0    | 0           | 1               | 0    | 0              | 0               |  |
|             |             | 肺胞の泡沫細胞出現   |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             |             | 2           | 8*             | 1    | 4    | 5    | 7           | 8               | 3    | 10             | 7               |  |
|             |             | 心           | : 心内膜炎         |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             |             | 1           | 2              | 2    | 2    | 1    | 1           | 1               | 0    | 1              | 2               |  |
|             |             | (右心室)       | : 心筋内リンパ球組織球浸潤 |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             |             | 2           | 1              | 0    | 0    | 1    | 0           | 0               | 0    | 0              | 0               |  |
|             | 心筋線維化       |             |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             | 7           | 9           | 1*             | 1    | 3    | 1    | 0           | 0               | 0    | 0              |                 |  |
|             | (左心室)       | : 心筋線維化     |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             | 31          | 42*         | 38             | 28   | 17** | 8    | 6           | 12              | 2*   | 1*             |                 |  |
|             | 肝           | : 類同のう胞状拡張  |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             | 4           | 3           | 7              | 4    | 6    | 0    | 2           | 0               | 0    | 0              |                 |  |
|             | 胆管のう胞       |             |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             | 1           | 2           | 0              | 0    | 4    | 2    | 2           | 0               | 3    | 13**           |                 |  |
|             | 炎症性細胞浸潤     |             |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             | 1           | 2           | 0              | 0    | 0    | 0    | 1           | 0               | 0    | 1              |                 |  |
|             | リンパ球組織球浸潤   |             |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             | 3           | 0           | 3              | 1    | 1    | 0    | 0           | 0               | 0    | 0              |                 |  |
|             | 脂肪変性        |             |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             | 1           | 0           | 0              | 0    | 1    | 1    | 2           | 3               | 1    | 0              |                 |  |
|             | 新しい壊死       |             |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             | 6           | 4           | 8              | 6    | 5    | 2    | 2           | 4               | 2    | 1              |                 |  |
|             | 細胞管植巢       |             |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             | 10          | 15          | 16             | 12   | 30** | 9    | 8           | 14 <sup>+</sup> | 19*  | 35**           |                 |  |
|             | 髄外造血        |             |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             | 3           | 3           | 1              | 1    | 1    | 1    | 3           | 1               | 1    | 2              |                 |  |
|             | 肝細胞肥大       |             |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             | 0           | 1           | 5*             | 22** | 37** | 2    | 1           | 0               | 12** | 40**           |                 |  |
|             | 肝内胆管線維化     |             |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             | 19          | 12          | 11             | 11   | 5**  | 18   | 18          | 9*              | 10   | 19             |                 |  |
|             | クッパー細胞の色素沈着 |             |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             | 1           | 1           | 0              | 1    | 1    | 1    | 0           | 0               | 3    | 2 <sup>+</sup> |                 |  |
|             | 脾(外分泌)      | : 萎縮        |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             | 7           | 9           | 14             | 4    | 12   | 7    | 6           | 7               | 6    | 9              |                 |  |
|             | 肥大          |             |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             | 2           | 0           | 2              | 1    | 2    | 6    | 0*          | 0*              | 0*   | 0*             |                 |  |
|             | 過形成         |             |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             | 2           | 8*          | 4              | 5    | 4    | 2    | 3           | 1               | 2    | 0              |                 |  |
|             | 腎           | : のう胞       |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             | 1           | 1           | 4              | 1    | 2    | 1    | 1           | 2               | 1    | 2              |                 |  |
|             | リンパ球組織球浸潤   |             |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             | 1           | 0           | 0              | 0    | 1    | 0    | 0           | 0               | 0    | 2 <sup>+</sup> |                 |  |
|             | 慢性進行性腎症     |             |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             | 29          | 36          | 36             | 34   | 19*  | 10   | 16          | 12              | 7    | 3*             |                 |  |
|             | 石灰沈着        |             |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             | 3           | 1           | 1              | 0    | 0    | 58   | 56          | 57              | 57   | 54             |                 |  |
|             | 腎盂の拡張       |             |                |      |      |      |             |                 |      |                |                 |  |
|             | 2           | 1           | 2              | 2    | 2    | 0    | 0           | 2               | 2    | 0              |                 |  |

Fisher の確率検定、\* : P<0.05、\*\* : P<0.01

Grat らの方法、<sup>+</sup> : P<0.05、<sup>++</sup> : P<0.01、<sup>+++</sup> : P<0.001



| 検査<br>時期    | 性 別         |                | 雄  |      |      |      |                | 雌  |     |     |      |                 |
|-------------|-------------|----------------|----|------|------|------|----------------|----|-----|-----|------|-----------------|
|             | 投 与 群 (ppm) |                | 0  | 10   | 100  | 1000 | 3000           | 0  | 10  | 100 | 1000 | 3000            |
|             | 検 査 動 物 数   |                | 60 | 60   | 60   | 60   | 60             | 60 | 60  | 60  | 60   | 60              |
| 全<br>動<br>物 | 前立腺         | : 化膿性炎症        | 20 | 9*   | 19   | 12   | 12             | -  | -   | -   | -    | -               |
|             |             | : 萎縮           | 2  | 1    | 1    | 2    | 0              | -  | -   | -   | -    | -               |
|             | 精のう         | : 化膿性炎症        | 6  | 2    | 2    | 2    | 3              | -  | -   | -   | -    | -               |
|             |             | : 萎縮           | 7  | 4    | 4    | 5    | 2              | -  | -   | -   | -    | -               |
|             | 精巣          | : 精細管萎縮        | 26 | 15*  | 12** | 17   | 8**            | -  | -   | -   | -    | -               |
|             |             | : ライディッツヒ細胞過形成 | 2  | 12** | 6    | 8*   | 11**           | -  | -   | -   | -    | -               |
|             | 子宮          | : 拡張           | -  | -    | -    | -    | -              | 1  | 3   | 3   | 4    | 7*              |
|             |             | : 炎症性ポリープ      | -  | -    | -    | -    | -              | 4  | 6   | 2   | 4    | 5               |
|             | 卵巣          | : のう胞          | -  | -    | -    | -    | -              | 6  | 0*  | 0*  | 2    | 1               |
|             |             | : 萎縮           | -  | -    | -    | -    | -              | 7  | 2   | 9   | 4    | 10 <sup>+</sup> |
|             |             | : 間質性過形成       | -  | -    | -    | -    | -              | 14 | 21  | 13  | 18   | 20              |
|             |             | : のう胞          | 2  | 6    | 5    | 6    | 9*             | 2  | 2   | 4   | 4    | 3               |
|             | 下垂体前葉       | : 類同のう胞状拡張     | 0  | 0    | 2    | 3    | 1              | 2  | 1   | 2   | 1    | 0               |
|             |             | : 過形成          | 11 | 9    | 7    | 8    | 8              | 6  | 5   | 1   | 6    | 4               |
|             |             | : 類同のう胞状拡張     | 1  | 2    | 2    | 2    | 2              | 32 | 19* | 27  | 19*  | 9**             |
|             | 副腎          | : 髓外造血         | 0  | 0    | 0    | 0    | 0              | 2  | 2   | 1   | 1    | 1               |
|             |             | : 脂肪変性         | 16 | 9    | 13   | 15   | 9              | 6  | 1   | 3   | 3    | 3               |
|             | (皮質)        | : 肥大           | 7  | 6    | 6    | 6    | 4              | 8  | 9   | 5   | 7    | 7               |
|             |             | : 過形成          | 12 | 20   | 8    | 10   | 10             | 4  | 3   | 11* | 7    | 6               |
|             | (髄質)        | : 過形成          | 3  | 1    | 4    | 4    | 3              | 0  | 1   | 0   | 0    | 0               |
|             |             | : 濾胞のう胞状拡張     | 1  | 0    | 0    | 1    | 1              | 0  | 1   | 1   | 1    | 2               |
|             | 甲状腺         | : 濾胞上皮過形成      | 2  | 3    | 1    | 9**  | 10**           | 1  | 1   | 4   | 3    | 9**             |
|             |             | : C細胞過形成       | 4  | 5    | 4    | 2    | 6              | 5  | 5   | 2   | 5    | 3               |
|             | 上皮小体        | : 過形成          | 2  | 5    | 3    | 2    | 0              | 0  | 0   | 1   | 1    | 0               |
|             | 胸腺          | : うっ血          | 2  | 2    | 2    | 3    | 4 <sup>+</sup> | 0  | 1   | 2   | 1    | 1               |
|             |             | : 萎縮           | 11 | 12   | 11   | 4*   | 9              | 11 | 17  | 8   | 15   | 14              |
|             | 腹膜          | : 炎症性細胞浸潤      | 0  | 0    | 0    | 0    | 0              | 0  | 0   | 0   | 0    | 2 <sup>+</sup>  |

Fisher の確率検定、\* : P<0.05、\*\* : P<0.01

Grat らの方法、+ : P<0.05、\*\* : P<0.01

表 20. 腫瘍性病変

| 検査<br>時期                             | 性 別                  | 雄           |    |     |      |      | 雌           |     |     |      |      |
|--------------------------------------|----------------------|-------------|----|-----|------|------|-------------|-----|-----|------|------|
|                                      |                      | 投 与 群 (ppm) |    |     |      |      | 投 与 群 (ppm) |     |     |      |      |
|                                      |                      | 0           | 10 | 100 | 1000 | 3000 | 0           | 10  | 100 | 1000 | 3000 |
|                                      | 検 査 動 物 数            | 10          | 9  | 10  | 10   | 10   | 10          | 10  | 10  | 9    | 9    |
| 中<br>間<br>屠<br>殺                     | 肺 : 扁平上皮癌 (M)        | 0           | 0  | 0   | 1    | 0    | 0           | 0   | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 下垂体前葉 : 腺腫 (B)       | 0           | 1  | 1   | 1    | 1    | 0           | 0   | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 副腎 (皮質) : 腺腫 (B)     | 0           | 1  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0   | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 甲状腺 : C細胞腺腫 (B)      | 0           | 0  | 0   | 0    | 1    | 0           | 0   | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 乳腺 : 線維肉腫 (B)        | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    | 2           | 1   | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 検 査 動 物 数            | 30          | 26 | 27  | 22   | 15   | 20          | 15  | 20  | 17   | 14   |
| 途<br>中<br>死<br>亡<br>切<br>迫<br>屠<br>殺 | 皮膚 : 角化アkantoma (B)  | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0   | 0   | 1    | 0    |
|                                      | 基底細胞癌 (M)            | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    | 1           | 0   | 1   | 0    | 0    |
|                                      | 皮下組織 : 線維腫 (B)       | 9           | 8  | 5   | 3    | 2    | 2           | 0   | 0   | 1    | 1    |
|                                      | 線維肉腫 (M)             | 1           | 2  | 2   | 0    | 0    | 1           | 0   | 1   | 0    | 0    |
|                                      | 脂肪肉腫 (B)             | 0           | 1  | 1   | 0    | 0    | 0           | 0   | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 脂肪肉腫 (M)             | 0           | 0  | 0   | 0    | 1    | 0           | 0   | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 細網肉腫 (M)             | 1           | 0  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0   | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 乳腺 : 癌 (M)           | 0           | 0  | 0   | 1    | 0    | 1           | 7** | 4   | 2    | 6*   |
|                                      | 腺腫 (B)               | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    | 0           | 1   | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 線維肉腫 (B)             | 0           | 0  | 1   | 0    | 0    | 12          | 3*  | 12  | 9    | 2**  |
|                                      | リンパ系組織 : リンパ腫 (M)    | 0           | 0  | 2   | 2    | 2    | 0           | 0   | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 造血系組織 : リンパ球性白血病 (M) | 0           | 2  | 0   | 2    | 0    | 0           | 0   | 0   | 1    | 0    |
|                                      | 腸胃膜リンパ節 : 線維肉腫 (M)   | 0           | 0  | 0   | 1    | 0    | 0           | 0   | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 血管腫 (B)              | 1           | 1  | 0   | 1    | 1    | 1           | 0   | 0   | 0    | 1    |
|                                      | 骨 : 骨原性肉腫 (M)        | 1           | 0  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0   | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 口腔 : 扁平上皮癌 (M)       | 1           | 0  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0   | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 舌 : 扁平上皮癌 (M)        | 1           | 0  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0   | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 唾液腺 : 肉腫 (M)         | 0           | 0  | 1   | 0    | 0    | 0           | 0   | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 肝 : 肝細胞腫 (B)         | 1           | 0  | 0   | 0    | 1    | 0           | 0   | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 肝細胞癌 (M)             | 1           | 0  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0   | 0   | 0    | 0    |
| 肝内胆管腺腫 (B)                           | 0                    | 0           | 0  | 1   | 0    | 0    | 0           | 0   | 0   | 0    |      |
| 膵 (外分泌) : 腺腫 (B)                     | 0                    | 1           | 1  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0   | 0   | 0    |      |
| 前胃 : 扁平上皮乳頭腫 (B)                     | 1                    | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0   | 0   | 0    |      |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の確率検定、\* : P<0.05、\*\* : P<0.01

| 検査<br>時期                             | 性 別<br>投 与 群 (ppm)   | 雄  |    |     |      |      | 雌  |    |     |      |      |
|--------------------------------------|----------------------|----|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|
|                                      |                      | 0  | 10 | 100 | 1000 | 3000 | 0  | 10 | 100 | 1000 | 3000 |
|                                      | 検 査 動 物 数            | 30 | 26 | 27  | 22   | 15   | 20 | 15 | 20  | 17   | 14   |
| 途<br>中<br>死<br>亡<br>切<br>迫<br>屠<br>殺 | 小腸 : 初期癌 (M)         | 1  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 癌 (M)                | 0  | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 大腸 : 腺腫 (B)          | 0  | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 腎 : 癌 (M)            | 0  | 1  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 脂肪肉腫 (M)             | 1  | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 膀胱 : 移行上皮癌 (M)       | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 卵巣 : 癌 (M)           | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                                      | 下垂体前葉 : 腺腫 (B)       | 11 | 8  | 12  | 9    | 2    | 8  | 10 | 9   | 4    | 6    |
|                                      | (神経巣); 悪性頭蓋内腫瘍 (M)   | 0  | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 副腎 (皮質); 腺腫 (B)      | 2  | 1  | 2   | 1    | 1    | 1  | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 副腎 (髄質); 良性髄質腫 (B)   | 1  | 0  | 3   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 甲状腺 : 分類不可能な良性腫瘍 (B) | 0  | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 癌 (M)                | 1  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 腺腫 (B)               | 2  | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                                      | C-細胞腺腫 (B)           | 0  | 0  | 2   | 2    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                      | C-細胞癌 (M)            | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                                      | 胸腺 : 良性胸腺腫 (B)       | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 悪性胸腺腫 (M)            | 1  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 悪性リンパ腫 (M)           | 0  | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 脾 (ラ氏島) : 癌 (M)      | 1  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 腺腫 (B)               | 2  | 5  | 1   | 1    | 0    | 1  | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                                      | 脳脊髄膜 : 顆粒細胞腫 (B)     | 0  | 0  | 0   | 0    | 2    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                                      | 脳 : 乏突起細胞腫 (M)       | 0  | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 1   | 0    | 0    |
| 腹膜 : 肉腫 (M)                          | 0                    | 0  | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    |      |
| 脂肪腫 (B)                              | 1                    | 0  | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    |      |
| 血管肉腫 (M)                             | 0                    | 0  | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0  | 0   | 0    |      |
| 原発部位不明: カルチノイド腫瘍 (M)                 | 0                    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 1   | 0    |      |

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

Fisher の確率検定を実施したが、有意差なし

| 検査<br>時期         | 性 別                  | 雄                 |    |     |      |      | 雌  |    |     |      |      |   |
|------------------|----------------------|-------------------|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|---|
|                  |                      | 0                 | 10 | 100 | 1000 | 3000 | 0  | 10 | 100 | 1000 | 3000 |   |
|                  | 投与群 (ppm)            | 0                 | 10 | 100 | 1000 | 3000 | 0  | 10 | 100 | 1000 | 3000 |   |
|                  | 検査動物数                | 20                | 25 | 23  | 28   | 35   | 30 | 35 | 30  | 34   | 37   |   |
| 最                | 皮膚 : 角化アカントーマ (B)    | 2                 | 0  | 1   | 2    | 0    | 0  | 0  | 0   | 2    | 0    |   |
|                  | 基底細胞癌 (M)            | 0                 | 0  | 1   | 1    | 1    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |   |
|                  | 皮脂扁平上皮癌 (M)          | 1                 | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |   |
|                  | 皮下組織 : 線維腫 (B)       | 3                 | 6  | 5   | 2    | 3    | 1  | 3  | 0   | 0    | 0    |   |
|                  | 線維肉腫 (M)             | 0                 | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |   |
|                  | 脂肪腫 (B)              | 2                 | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 2   | 0    | 0    |   |
|                  | 血管腫 (B)              | 1                 | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |   |
|                  | 血管肉腫 (M)             | 0                 | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |   |
|                  | 神経鞘腫 (M)             | 0                 | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 1  | 0   | 0    | 0    |   |
|                  | 乳腺 : 初期癌 (M)         | 0                 | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 1  | 1   | 1    | 0    |   |
| 終                | 癌 (M)                | 0                 | 0  | 0   | 0    | 0    | 2  | 5  | 2   | 4    | 3    |   |
|                  | 線維肉腫 (B)             | 1                 | 0  | 0   | 0    | 0    | 15 | 15 | 18  | 15   | 12   |   |
|                  | リンパ系組織 : リンパ腫 (M)    | 0                 | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |   |
|                  | 造血系組織 : リンパ球性白血病 (M) | 0                 | 0  | 0   | 2    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |   |
|                  | 脾 : 血管腫 (B)          | 0                 | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |   |
|                  | 屠                    | 血管肉腫 (M)          | 1  | 1   | 0    | 1    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0 |
|                  |                      | 腸間膜リンパ節 : 血管腫 (B) | 0  | 1   | 0    | 1    | 2  | 0  | 1   | 0    | 0    | 0 |
|                  |                      | 血管肉腫 (M)          | 1  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0 |
|                  | 殺                    | 骨 : 骨腫 (B)        | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0 |
|                  |                      | 骨原性肉腫 (M)         | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0 |
| 肺 : 腺腫 (B)       | 0                    | 0                 | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    |      |   |
| 唾液腺 : 悪性神経鞘腫 (M) | 0                    | 0                 | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    |      |   |
| 肝                | 肝細胞腫 (B)             | 1                 | 0  | 2   | 0    | 1    | 0  | 0  | 0   | 2    | 7*   |   |
|                  | 肝細胞癌 (M)             | 0                 | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 1    | 0    |   |
| 膵 (外分泌) : 腺腫 (B) | 1                    | 0                 | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    |      |   |
| 小腸               | 癌 (M)                | 0                 | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 1    |   |
|                  | 粘液性癌 (M)             | 0                 | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 1    | 0    |   |
| 腎                | 脂肪肉腫 (M)             | 1                 | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |   |
|                  | 腎盂移行上皮癌 (M)          | 0                 | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |   |
| 膀胱 : 移行上皮乳頭腫 (B) | 0                    | 0                 | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 1   | 0    |      |   |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の確率検定、\* : P<0.05

| 検査<br>時期  | 性 別<br>投 与 群 (ppm)  | 雄  |    |     |      |      | 雌  |    |     |      |      |
|-----------|---------------------|----|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|
|           |                     | 0  | 10 | 100 | 1000 | 3000 | 0  | 10 | 100 | 1000 | 3000 |
|           | 検 査 動 物 数           | 20 | 25 | 23  | 28   | 35   | 30 | 35 | 30  | 34   | 37   |
| 最         | 包皮腺 : 癌 (M)         | 0  | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|           | 精巣 : 良性間質細胞腫 (B)    | 2  | 0  | 0   | 1    | 3    | -  | -  | -   | -    | -    |
|           | 子宮 : 血管腫 (B)        | -  | -  | -   | -    | -    | 1  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|           | 卵巣 : 管状腺腫 (B)       | -  | -  | -   | -    | -    | 0  | 0  | 0   | 1    | 0    |
|           | : 良性顆粒細胞膜炎細胞腫 (B)   | -  | -  | -   | -    | -    | 0  | 0  | 0   | 2    | 1    |
|           | : 悪性顆粒細胞膜炎細胞腫 (M)   | -  | -  | -   | -    | -    | 0  | 0  | 1   | 0    | 0    |
| 終         | 下垂体前葉 : 腺腫 (B)      | 9  | 10 | 8   | 6    | 7    | 10 | 8  | 8   | 6    | 10   |
|           | : 癌 (M)             | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 1   | 0    | 0    |
| 屠         | 副腎 (皮質) ; 腺腫 (B)    | 3  | 2  | 1   | 1    | 1    | 0  | 2  | 0   | 1    | 0    |
|           | 副腎 (髄質) ; 良性髄質腫 (B) | 1  | 0  | 0   | 2    | 1    | 0  | 1  | 0   | 0    | 1    |
|           | : 悪性髄質腫 (M)         | 0  | 0  | 1   | 0    | 3    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
| 殺         | 甲状腺 : 癌 (M)         | 1  | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0  | 1   | 0    | 0    |
|           | : 腺腫 (B)            | 1  | 0  | 0   | 1    | 2    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|           | : C-細胞腺腫 (B)        | 0  | 1  | 2   | 3    | 1    | 2  | 3  | 1   | 3    | 0    |
|           | : C-細胞癌 (M)         | 0  | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 1  | 0   | 0    | 0    |
|           | 胸腺 : 良性胸腺腫 (B)      | 1  | 0  | 1   | 1    | 0    | 1  | 0  | 1   | 0    | 0    |
|           | : 悪性胸腺腫 (M)         | 1  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
| 臍 (ラ氏島) : | 癌 (M)               | 0  | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|           | 腺腫 (B)              | 3  | 3  | 3   | 5    | 1    | 1  | 2  | 2   | 1    | 1    |
| 末梢神経 :    | 神経鞘腫 (M)            | 1  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
| 胎盤膜 :     | 良性顆粒立細胞腫 (B)        | 0  | 0  | 0   | 1    | 0    | 1  | 0  | 1   | 0    | 1    |
| 腹膜 :      | 血管肉腫 (M)            | 1  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の確率検定を実施したが、有意差なし



| 検査<br>時期    | 性 別      | 雄              |                    |    |     |      | 雌              |     |    |     |      |      |    |
|-------------|----------|----------------|--------------------|----|-----|------|----------------|-----|----|-----|------|------|----|
|             |          | 投 与 群 (ppm)    | 0                  | 10 | 100 | 1000 | 3000           | 0   | 10 | 100 | 1000 | 3000 |    |
|             |          | 検 査 動 物 数      | 60                 | 60 | 60  | 60   | 60             | 60  | 60 | 60  | 60   | 60   |    |
| 全<br>動<br>物 | 肝        | : 肝糸網膜腫 (B)    | 2                  | 0  | 2   | 0    | 2              | 0   | 0  | 0   | 2    | 7**  |    |
|             |          | : 肝糸網膜癌 (M)    | 1                  | 0  | 1   | 0    | 0              | 0   | 0  | 0   | 1    | 0    |    |
|             |          | : 肝内胆管網膜腫 (B)  | 0                  | 0  | 0   | 1    | 0              | 0   | 0  | 0   | 0    | 0    |    |
|             | 膵 (外分泌)  | : 膵腫 (B)       | 1                  | 1  | 2   | 0    | 0              | 0   | 0  | 0   | 0    | 0    |    |
|             | 前胃       | : 扁平上皮乳頭腫 (B)  | 1                  | 0  | 0   | 0    | 0              | 0   | 0  | 0   | 0    | 0    |    |
|             | 小腸       | : 初期癌 (M)      | 1                  | 0  | 0   | 0    | 0              | 0   | 0  | 0   | 0    | 0    |    |
|             |          | : 癌 (M)        | 0                  | 0  | 0   | 1    | 0              | 0   | 0  | 0   | 0    | 1    |    |
|             |          | : 粘液性癌 (M)     | 0                  | 0  | 0   | 0    | 0              | 0   | 0  | 0   | 1    | 0    |    |
|             | 大腸       | : 膵腫 (B)       | 0                  | 0  | 1   | 0    | 0              | 0   | 0  | 0   | 0    | 0    |    |
|             | 腎        | : 癌 (M)        | 0                  | 1  | 1   | 0    | 0              | 0   | 0  | 0   | 0    | 0    |    |
|             |          | : 脂肪肉腫 (M)     | 2                  | 0  | 1   | 0    | 0              | 0   | 0  | 0   | 0    | 0    |    |
|             | 動        |                | : 腎盂移行上皮癌 (M)      | 0  | 0   | 0    | 0              | 1   | 0  | 0   | 0    | 0    |    |
|             | 膀胱       | : 移行上皮乳頭腫 (B)  | 0                  | 0  | 0   | 0    | 0              | 0   | 0  | 0   | 1    | 0    |    |
|             |          | : 移行上皮癌 (M)    | 0                  | 0  | 0   | 0    | 0              | 1   | 0  | 0   | 0    | 0    |    |
|             | 物        | 包皮腺            | : 癌 (M)            | 0  | 0   | 1    | 0              | 0   | 0  | 0   | 0    | 0    |    |
|             |          | 精巣             | : 良性間質細胞腫 (B)      | 2  | 0   | 0    | 1              | 3   | -  | -   | -    | -    | -  |
|             |          | 子宮             | : 血管腫 (B)          | -  | -   | -    | -              | -   | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  |
|             |          | 卵巣             | : 癌 (M)            | -  | -   | -    | -              | -   | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  |
|             |          |                | : 管状腺腫 (B)         | -  | -   | -    | -              | -   | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  |
|             |          |                | : 良性顆粒細胞膜漿膜細胞腫 (B) | -  | -   | -    | -              | -   | 0  | 0   | 0    | 2    | 1  |
|             |          |                | : 悪性顆粒細胞膜漿膜細胞腫 (M) | -  | -   | -    | -              | -   | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  |
|             |          | 下垂体前葉          | : 膵腫 (B)           | 20 | 19  | 21   | 16             | 10* | 18 | 18  | 17   | 10   | 16 |
|             |          |                | : 癌 (M)            | 0  | 0   | 0    | 0              | 0   | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  |
|             | (神経葉);   | : 悪性頂蓋母細胞腫 (M) | 0                  | 1  | 0   | 0    | 0              | 0   | 0  | 0   | 0    | 0    |    |
|             | 副腎 (皮質); | : 膵腫 (B)       | 5                  | 4  | 3   | 2    | 2              | 1   | 3  | 0   | 1    | 0    |    |
|             | 副腎 (髄質); | : 良性髄質腫 (B)    | 2                  | 0  | 3   | 2    | 1              | 0   | 1  | 0   | 0    | 1    |    |
|             |          | : 悪性髄質腫 (M)    | 0                  | 0  | 1   | 0    | 3 <sup>+</sup> | 0   | 0  | 0   | 0    | 0    |    |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、Fisher の確率検定、\* : P<0.05、\*\* : P<0.01

Grat らの方法、+ : P<0.05、+++ : P<0.001

| 検査<br>時期    | 性 別                  | 雄  |    |     |      |                | 雌  |    |     |      |      |
|-------------|----------------------|----|----|-----|------|----------------|----|----|-----|------|------|
|             |                      | 0  | 10 | 100 | 1000 | 3000           | 0  | 10 | 100 | 1000 | 3000 |
|             | 投 与 群 (ppm)          | 0  | 10 | 100 | 1000 | 3000           | 0  | 10 | 100 | 1000 | 3000 |
|             | 検 査 動 物 数            | 60 | 60 | 60  | 60   | 60             | 60 | 60 | 60  | 60   | 60   |
| 全<br>動<br>物 | 甲状腺 : 分類不可能な良性腫瘍(B)  | 0  | 0  | 1   | 0    | 0              | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|             | 癌(M)                 | 2  | 0  | 0   | 0    | 0              | 1  | 0  | 1   | 0    | 0    |
|             | 腺腫(B)                | 3  | 0  | 0   | 1    | 2              | 1  | 0  | 1   | 0    | 0    |
|             | C細胞腺腫(B)             | 0  | 1  | 4   | 5*   | 2              | 2  | 3  | 1   | 3    | 0    |
|             | C細胞癌(M)              | 0  | 1  | 0   | 0    | 0              | 0  | 1  | 1   | 0    | 0    |
|             | 胸腺 : 良性胸腺腫(B)        | 1  | 0  | 1   | 1    | 0              | 2  | 0  | 1   | 0    | 0    |
|             | 悪性胸腺腫(M)             | 2  | 0  | 0   | 0    | 0              | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|             | 悪性リンパ腫(M)            | 0  | 0  | 0   | 0    | 1              | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|             | 膵(ラ氏島) : 癌(M)        | 1  | 1  | 0   | 0    | 0              | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|             | 腺腫(B)                | 5  | 8  | 4   | 6    | 1              | 2  | 2  | 2   | 1    | 2    |
|             | 末梢神経 : 神経鞘腫(M)       | 1  | 0  | 0   | 0    | 0              | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|             | 粘膜 : 顆粒細胞腫(B)        | 0  | 0  | 0   | 1    | 2 <sup>+</sup> | 1  | 0  | 1   | 0    | 1    |
|             | 脳 : 乏突起細胞腫(M)        | 0  | 1  | 0   | 0    | 0              | 0  | 0  | 1   | 0    | 0    |
|             | 腹膜 : 肉腫(M)           | 0  | 0  | 1   | 0    | 0              | 0  | 0  | 1   | 0    | 0    |
|             | 脂肪腫(B)               | 1  | 0  | 0   | 1    | 0              | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|             | 血管肉腫(M)              | 1  | 0  | 0   | 0    | 0              | 1  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|             | 原発部位不明 : カルチノイド腫瘍(M) | 0  | 0  | 0   | 0    | 0              | 0  | 0  | 0   | 1    | 0    |
| 検 査 動 物 数   |                      | 60 | 60 | 60  | 60   | 60             | 60 | 60 | 60  | 60   | 60   |
| 良 性 腫 瘍 数   |                      | 63 | 51 | 56  | 47   | 34             | 61 | 52 | 56  | 49   | 44   |
| 悪 性 腫 瘍 数   |                      | 18 | 10 | 15  | 12   | 11             | 8  | 14 | 14  | 11   | 10   |
| 腫 瘍 総 数     |                      | 81 | 61 | 71  | 59   | 45             | 69 | 66 | 70  | 60   | 54   |
| 担単発腫瘍動物数    |                      | 21 | 21 | 27  | 16   | 24             | 26 | 24 | 24  | 28   | 27   |
| 担多発腫瘍動物数    |                      | 23 | 18 | 19  | 19   | 10             | 18 | 20 | 19  | 14   | 12   |
| 総担腫瘍動物数     |                      | 44 | 39 | 46  | 35   | 34             | 44 | 44 | 43  | 42   | 39   |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、Fisher の確率検定、\* : P<0.05

Grat らの方法、+ : P<0.05



3) マウスを用いた飼料混入投与による 18 か月間発がん性試験

(資料 No.T-14)

試験機関：チバガイギー社（スイス国）

報告書作成年：1995 年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物： Tif：MAGf マウス（約 4～5 週齢）、1 群雌雄各 60 匹

開始時体重 雄：23.6～31.3g、雌：19.3～27.9g

各群の試験構成を下表に示した。

| 投与量(ppm)          |   | 0  | 10 | 100 | 2000 | 5000 |
|-------------------|---|----|----|-----|------|------|
| 発癌性試験群<br>(18 か月) | 雄 | 50 | 50 | 50  | 50   | 50   |
|                   | 雌 | 50 | 50 | 50  | 50   | 50   |
| 血液検査用             | 雄 | 10 | 10 | 10  | 10   | 10   |
|                   | 雌 | 10 | 10 | 10  | 10   | 10   |

試験期間： 78 週間 1992 年 5 月 25 日～1993 年 11 月 17 日～30 日

投与方法： 検体を 0, 10, 100, 2000 及び 5000ppm の濃度で飼料に混ぜ、ペレット化して試験終了時まで随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 か月毎に調製した。

〈投与量の設定〉

試験項目及び結果：

死亡率； 全ての動物について、生死を毎日（1 日 2 回）観察した。

最終屠殺時の生存率を下表に示した。

対照群及び投与群の雌雄ともに高い生存率であった。5000ppm 群の雄では投与期間終了時の生存率は対照群と比較して高値であった。

| 投与量(ppm) |     | 0     | 10    | 100   | 2000  | 5000  |
|----------|-----|-------|-------|-------|-------|-------|
| 生存率      | 雄   | 36/50 | 37/50 | 40/50 | 42/50 | 45/50 |
|          | (%) | (72)  | (74)  | (80)  | (84)  | (90)  |
|          | 雌   | 43/50 | 40/50 | 40/50 | 42/50 | 37/50 |
|          | (%) | (86)  | (80)  | (80)  | (84)  | (74)  |

X<sup>2</sup>検定、\* : p<0.05

一般症状及び身体検査；全動物について、一般症状の観察を毎日実施し、触診を含む身体検査を週 1 回実施した。

観察された一般症状あるいは触知腫瘍の発生には投与に起因した変化は認められなかった。

体重変化； 投与開始から 13 週間は週に 1 回、その後は 4 週毎に 1 回、すべての生存動物の体重を測定した。

5000ppm 群で体重増加抑制がみられ、雄では 10 週より、雌では 9 週より対照群に比して有意な低値が投与終了時まで認められた。試験終了時では対照群と比較して雄で 11%、雌で 24%の体重抑制であった。

体重増加量（投与開始時から 75 週目まで）をみると、5000ppm 群では対照群と比較して雄では 23%、雌では 44%の低下を示した。

また、2000ppm 群でも体重増加量（雄で 7%、雌で 15%）の低下がみられた。

その他の投与群の雌雄の体重増加には検体投与による影響はみられなかった。

体重増加量（投与開始時から 75 週目まで）

| 投与量(ppm)     |   | 0     | 10    | 100   | 2000  | 5000  |
|--------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|
| 体重増加量<br>(g) | 雄 | 25.42 | 23.17 | 25.25 | 23.59 | 19.50 |
|              | 雌 | 29.74 | 28.27 | 27.79 | 25.15 | 16.68 |

飼料摂取量及び飼料摂取率；投与開始から 13 週間は週に 1 回、その後は 4 週毎に 1 回飼料摂取量を測定し、飼料摂取率を算出した。

5000ppm 群の雌で、投与開始後 17 週目まで飼料摂取量の軽度減少がみられた。その後は対照群と同程度であった。

その他の投与群の飼料摂取量は対照群と同程度であった。

飼料摂取率では、5000ppm 群の雄で投与 8 週以降対照群と比べて高い値を示し、同群の雌では投与開始後 17 週目までは対照群と比べて低い値であったが、それ以降は逆に対照群より高い値を示した。

その他の投与群雌雄の飼料摂取率には投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は下表のとおりであった。

| 投与量(ppm)             |   | 10               | 100              | 2000             | 5000             |
|----------------------|---|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 検体摂取量<br>(mg/kg/day) | 雄 | 1.249<br>(1.244) | 12.00<br>(12.00) | 243.9<br>(254.4) | 652.1<br>(677.5) |
|                      | 雌 | 1.173<br>(1.168) | 11.44<br>(11.44) | 233.2<br>(243.2) | 647.6<br>(672.9) |

( )内の値は飼料中の検体含有量による補正後の検体摂取量を示す。

血液学的検査；投与開始後 53 週及び 78 週時に血液学的検査用動物の各群雌雄 10 匹を対象として（78 週時の検査で検査用動物が不足した場合には、発がん性試験群の動物より補充し、1 群 10 匹とした）、血液を眼窩静脈叢から採取し、以下の項目を測定した。  
赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）、赤血球粒度分布幅（RDW）、ヘモグロビン濃度分布幅（HDW）、白血球数、白血球分類、血小板数

表 1 に対照群と比較して、統計学的有意差のみられた項目を示す。

検体投与に起因する変動は認められなかった。

53 週時の検査で 5000ppm 群雄に赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下がみられたが、これは 66 週目に死亡した動物が低値を示したことによるものであった。78 週時の検査では対照群との間に差はみられなかった。

その他に認められた変動は対照群の値の範囲内の変化あるいは一過性の変化であり、投与に起因したものではなかった。

なお、78 週時の検査で対照群の雌 3 例、10ppm 群の雌 2 例、100ppm 群の雄 1 例、雌 2 例にリンパ性白血病がみられたが、この所見は自然発生的にみられる病変であり、毒性学的に投与との関連はみられなかった。

表 1. 血液学的検査

| 検査<br>時期 | 性 別      | 雄        |    |       |      | 雌    |    |     |       |
|----------|----------|----------|----|-------|------|------|----|-----|-------|
|          |          | 投与量(ppm) | 10 | 100   | 2000 | 5000 | 10 | 100 | 2000  |
| 53<br>週  | 赤血球数     |          |    |       | -92  |      |    |     |       |
|          | ヘモグロビン濃度 | +107     |    |       | -94  |      |    |     |       |
|          | ヘマトクリット値 | ↑+109    |    |       | -96  |      |    |     |       |
|          | MCH      |          |    |       |      |      |    |     | +109  |
|          | 単球比      |          |    | ↑+182 | +159 |      |    |     |       |
| 78<br>週  | RDW      |          |    |       | +116 |      |    |     | -91   |
|          | HDW      |          |    |       |      |      |    |     | -89   |
|          | リンパ球比    |          |    |       |      |      |    |     | ↑+121 |
|          | 単球比      |          |    |       | +126 |      |    |     |       |
|          | 非染色性大型細胞 |          |    |       |      | ↓-37 |    |     | ↓-21  |
|          | 血小板数     |          |    |       |      |      |    |     | ↑+116 |

Lepage の検定、↑ ↓ ; p<0.01

Jonckheere の検定、+- ; p<0.01 (+は増加傾向、-は減少傾向を示す)

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

臓器重量； 試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、相対重量（体重比）を算出した。

体重（全採血後）、脳、肝、腎、副腎、胸腺、精巣、卵巣、脾

表 2 に対照群と比較し、統計学的有意差のみられた項目を示す。

5000ppm 群雌雄で体重（採血後）の減少がみられた。また、2000ppm 群でも統計学的に有意差はみられないものの軽度の体重減少がみられた。

2000 及び 5000ppm 群雌雄の肝重量及び相対重量の増加並びに 2000 及び 5000ppm 群雄の副腎重量及び相対重量の増加がみられた。さらに 5000ppm 群雄で脾の相対重量と同群雌で腎の相対重量の増加がみられた。

2000 及び 5000ppm 群の雄で腎重量及び相対重量、並びに 5000ppm 群の雌で腎重量の減少がみられたが、これは体重増加抑制による二次的な影響と考えられた。

5000ppm 群雌の卵巣体重比の増加は、2 例の卵巣重量が高値（病理組織学的には嚢胞）によるものであった。また、5000ppm 群雌で胸腺及び脾重量の減少がみられたが、これはそれぞれの対照群で 2~3 例にみられた高値によるものであり、それらを除いて再計算した値では、対照群と投与群との間に差はみられなかった。

5000ppm 群雌雄及び 2000ppm 群雌で脳の相対重量の増加がみられたが、これは低体重によるものと考えられ、また、関連する病理組織学的所見も認められなかったため、

この変化は検体投与によるものとは考えられなかった。

認められたその他の変化は群内の特定の動物における臓器重量の変化を反映したものであり、投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 2. 臓器重量

| 性 別      |     | 雄  |     |                   |       | 雌  |     |       |       |
|----------|-----|----|-----|-------------------|-------|----|-----|-------|-------|
| 投与量(ppm) |     | 10 | 100 | 2000              | 5000  | 10 | 100 | 2000  | 5000  |
| 体重(放血後)  |     |    |     | (96) <sup>a</sup> | ↓-87  |    |     | (92)  | ↓-78  |
| 脳 体重比    |     |    |     |                   | ↑+117 |    |     | ↑+108 | ↑+125 |
| 肝        | 重 量 |    |     | ↑+129             | ↑+155 |    |     | (107) | ↑+126 |
|          | 体重比 |    |     | ↑+136             | ↑+178 |    |     | ↑+117 | ↑+162 |
| 腎        | 重 量 |    |     | ↓-90              | ↓-83  |    |     |       | -93   |
|          | 体重比 |    |     | ↓-95              | ↓-95  |    |     |       | ↑+119 |
| 副腎       | 重 量 |    |     | +122              | +119  |    |     |       | ↓-85  |
|          | 体重比 |    |     | ↑+128             | ↑+135 |    |     |       |       |
| 胸腺 重 量   |     |    |     |                   |       |    |     |       | ↓-55  |
| 卵巣 体重比   |     |    |     |                   |       |    |     | +108  | +186  |
| 脾        | 重 量 |    |     |                   |       |    |     |       | ↓-68  |
|          | 体重比 |    |     |                   | ↑+130 |    |     |       | ↓88   |

Lepage の検定、↑ ↓ ; p<0.01

Jonckheere の検定、+- ; p<0.01 (+は増加傾向、-は減少傾向を示す)

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

<sup>a</sup>; ( )内の値は統計学的に有意差はないものの減少あるいは増加傾向を示す。

肉眼的病理検査；血液検査用動物を含めて、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、剖検を実施した。

肝では腫瘍（5000ppm 群雌雄と 2000ppm 群雄）、結節及び斑紋（5000ppm 群雌雄）、腫大（2000 及び 5000ppm 群雌雄）が高頻度で観察された(表 3)。

脾の腫大が 5000ppm 群雄で、子宮の拡張と下垂体の腫大が同群雌で高頻度に観察された(表 3)。

腎のう胞、膀胱の拡張及び精のうの腫大が、5000ppm 群雄で発生頻度の低下がみられた(表 3)。

肺の結節が 2000ppm 群雌で高頻度にみられた(表 3)。

その他に観察された所見は対照群と投与群との間でほぼ同頻度であり、本マウスの系統に自然発生的にみられる肉眼的病変の発生頻度とも類似しており投与との関連はないものと考えられた。

表 3. 肉眼的病理所見

| 性 別      | 雄    |      |      |      |      | 雌    |      |      |      |      |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|          | 0    | 10   | 100  | 2000 | 5000 | 0    | 10   | 100  | 2000 | 5000 |
| 投与量(ppm) |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 検査動物数    | (60) | (60) | (60) | (60) | (60) | (59) | (60) | (60) | (60) | (60) |
| 肝の腫瘍     | 16   | 5    | 15   | 25   | 38   | 3    | 2    | 7    | 4    | 14   |
| 結節       | 3    | 1    | 1    | 3    | 7    | 1    | 3    | 0    | 0    | 9    |
| 斑紋       | 0    | 1    | 0    | 5    | 24   | 2    | 0    | 0    | 3    | 18   |
| 腫大       | 0    | 1    | 1    | 10   | 14   | 10   | 6    | 5    | 15   | 28   |
| 脾の腫大     | 8    | 9    | 9    | 11   | 18   | 26   | 30   | 26   | 33   | 26   |
| 腎のう胞     | 5    | 7    | 6    | 4    | 1    | 1    | 1    | 0    | 0    | 2    |
| 膀胱の拡張    | 11   | 13   | 8    | 4    | 1    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| 精のうの腫大   | 38   | 41   | 25   | 28   | 19   | -    | -    | -    | -    | -    |
| 子宮の拡張    | -    | -    | -    | -    | -    | 6    | 4    | 7    | 5    | 10   |
| 下垂体の腫大   | 0    | 0    | 1    | 0    | 0    | 0    | 1    | 0    | 1    | 4    |
| 肺の腫瘍     | 1    | 2    | 2    | 4    | 2    | 1    | 2    | 2    | 3    | 2    |
| 結節       | 6    | 5    | 5    | 11   | 9    | 6    | 3    | 6    | 13   | 7    |

病理組織学的検査；

発癌性試験群の動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

皮膚、乳腺部、脾、腸間膜リンパ節、腋窩リンパ節、胸骨及び骨髄、大腿骨及び関節、骨格筋、気管、肺、心、大動脈、顎下腺、肝、胆のう、膵、食道、胃、小腸、大腸、腎、膀胱、前立腺、精のう、精巣、精巣上体、卵巣、膣、子宮、下垂体、副腎、上皮小体を含む甲状腺、胸腺、末梢神経、脳、脊髄、眼及び視神経、ハーダー氏腺、眼窩外涙腺、鼻腔、舌及び肉眼的病変部

〈非腫瘍性病変〉

表 10 に主な非腫瘍性病変を示す。

小葉中心性の肝細胞肥大の増加が 2000 及び 5000ppm 群雌雄でみられ、またその程度も増強した。壊死の軽度増加が 5000ppm 群雌でみられた(表 4)。

5000ppm 群雌雄と 2000ppm 群雄で肝の脂肪変性の減少がみられ、その程度も軽度に減弱した。この変化は肝細胞肥大の増加及び体重増加抑制に関連した二次的変化と考えられた。

表 4. 肝の所見

| 性 別<br>投与量(ppm) | 雄    |      |      |                 |      | 雌    |      |      |      |                |
|-----------------|------|------|------|-----------------|------|------|------|------|------|----------------|
|                 | 0    | 10   | 100  | 2000            | 5000 | 0    | 10   | 100  | 2000 | 5000           |
| 検査動物数           | (50) | (50) | (50) | (50)            | (50) | (49) | (50) | (50) | (50) | (50)           |
| 肝細胞肥大           |      |      |      |                 |      |      |      |      |      |                |
| 途中死亡            | 6    | 5    | 1    | 7               | 5*   | 1    | 0    | 1    | 5    | 9*             |
| 最終屠殺            | 23   | 25   | 27   | 42**            | 45** | 11   | 11   | 11   | 42** | 37**           |
| 全動物             | 29   | 30   | 28   | 49**            | 50** | 12   | 11   | 12   | 47** | 46**           |
| 壊死              |      |      |      |                 |      |      |      |      |      |                |
| 途中死亡            | 3    | 2    | 0    | 0               | 1    | 1    | 0    | 0    | 1    | 4              |
| 最終屠殺            | 0    | 1    | 2    | 1               | 2    | 1    | 1    | 0    | 2    | 1              |
| 全動物             | 3    | 3    | 2    | 1               | 3    | 2    | 1    | 0    | 3    | 5 <sup>+</sup> |
| 脂肪変性            |      |      |      |                 |      |      |      |      |      |                |
| 途中死亡            | 3    | 4    | 1    | 2               | 0    | 0    | 1    | 3    | 2    | 3              |
| 最終屠殺            | 20   | 15   | 15   | 13*             | 8**  | 35   | 34   | 29   | 28   | 11**           |
| 全動物             | 23   | 19   | 16   | 15 <sup>+</sup> | 8**  | 35   | 35   | 32   | 30   | 14**           |

Grat らの方法（全動物のみ実施）、<sup>+</sup> : p<0.05、<sup>++</sup> : p<0.01、<sup>+++</sup> : p<0.001

Fisher の確率検定、\* : p<0.05、\*\* : p<0.01

脾の髄外造血亢進が 2000 及び 5000ppm の雌雄で認められ、ヘモジデリン沈着の増加が 5000ppm 群の雄と 2000ppm 以上の投与群雌で認められた(表 5)。

骨髄では骨髄細胞増生が 5000ppm 群の雌雄と 2000ppm 群の雄で高頻度に認められた (表 5)。また、統計学的に有意差はみられないものの、5000ppm 群雄で胃の慢性炎症及び粘膜過形成の増加がみられた (表 5)。

5000ppm 群雄で腎尿細管の萎縮、膀胱の拡張及びリンパ球増生、前立腺の慢性炎症、精のうの慢性炎症、精巢の精細管萎縮、副腎のセロイド沈着、胸腺の萎縮に、2000 及び 5000ppm 群雄で腎のう胞とラ氏島の過形成に減少がみられた。また、5000ppm 雌では腎の進行性慢性腎症の減少がみられた。

これらの発現頻度の減少は低体重と関連があると考えられた。

その他に、観察された非腫瘍性病変は本系統のマウスに通常観察される所見であり、それらの発生頻度、分布及び組織型のいずれにも検体投与との関連を示唆するものはなかった。

表 5. 投与に起因した所見

| 性別       | 雄    |      |      |                  |                  | 雌    |      |      |                 |                  |
|----------|------|------|------|------------------|------------------|------|------|------|-----------------|------------------|
|          | 0    | 10   | 100  | 2000             | 5000             | 0    | 10   | 100  | 2000            | 5000             |
| 投与量(ppm) |      |      |      |                  |                  |      |      |      |                 |                  |
| 検査動物数    | (50) | (50) | (50) | (50)             | (50)             | (49) | (50) | (50) | (50)            | (50)             |
| 脾        |      |      |      |                  |                  |      |      |      |                 |                  |
| 髄外造血     | 30   | 28   | 29   | 38 <sup>++</sup> | 44 <sup>**</sup> | 37   | 37   | 35   | 43              | 46 <sup>*+</sup> |
| ヘンジデリン沈着 | 24   | 21   | 17   | 18               | 35 <sup>*+</sup> | 30   | 29   | 31   | 41 <sup>*</sup> | 43 <sup>**</sup> |
| 骨髄       |      |      |      |                  |                  |      |      |      |                 |                  |
| 骨髄細胞増生   | 29   | 28   | 27   | 40 <sup>*+</sup> | 42 <sup>**</sup> | 22   | 21   | 20   | 29              | 33 <sup>*</sup>  |
| 胃        |      |      |      |                  |                  |      |      |      |                 |                  |
| 慢性炎症     | 13   | 14   | 8    | 12               | 20               | 13   | 10   | 12   | 10              | 11               |
| 粘膜過形成    | 10   | 8    | 9    | 11               | 19               | 6    | 9    | 8    | 7               | 6                |

Grat らの方法 (全動物のみ実施)、<sup>+</sup>: p<0.05、<sup>++</sup>: p<0.01、<sup>+++</sup>: p<0.001

Fisher の確率検定、<sup>\*</sup>: p<0.05、<sup>\*\*</sup>: p<0.01

〈腫瘍性病変〉

表 11 に認められた全ての腫瘍性病変を示した。

雄では 2000 及び 5000ppm 群で肝細胞癌の発生頻度の増加が、雌では 5000ppm 群で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度の増加がみられた (表 6)。腺腫と癌の合計では 5000ppm 群雌雄で有意差がみられた。

しかし、腫瘍の大多数は最終屠殺時にみられ、腫瘍の発生時期の早期化はみられず、また、肝細胞増殖巣には雌雄とも対照群と比較して差はみられなかった (表 7)。

表 6. 肝腫瘍

| 性別       | 雄      |                |        |                |                  | 雌     |        |       |       |                  |
|----------|--------|----------------|--------|----------------|------------------|-------|--------|-------|-------|------------------|
|          | 0      | 10             | 100    | 2000           | 5000             | 0     | 10     | 100   | 2000  | 5000             |
| 投与量(ppm) |        |                |        |                |                  |       |        |       |       |                  |
| 検査動物数    | (50)   | (50)           | (50)   | (50)           | (50)             | (49)  | (50)   | (50)  | (50)  | (50)             |
| 肝細胞腺腫    |        |                |        |                |                  |       |        |       |       |                  |
| 途中死亡     | 0      | 0              | 0      | 0              | 0                | 0     | 0      | 0     | 0     | 2                |
| 最終屠殺     | 10     | 3 <sup>*</sup> | 12     | 9              | 11               | 4     | 5      | 4     | 1     | 12 <sup>*</sup>  |
| 全動物      | 10     | 3 <sup>*</sup> | 12     | 9              | 11               | 4     | 5      | 4     | 1     | 14 <sup>**</sup> |
| (%)      | (20.0) | (6.0)          | (24.0) | (18.0)         | (22.0)           | (8.0) | (10.0) | (8.0) | (2.0) | (28.0)           |
| 肝細胞癌     |        |                |        |                |                  |       |        |       |       |                  |
| 途中死亡     | 2      | 2              | 0      | 0              | 0                | 0     | 0      | 0     | 0     | 0                |
| 最終屠殺     | 3      | 3              | 5      | 9              | 23 <sup>**</sup> | 0     | 0      | 0     | 0     | 4 <sup>*</sup>   |
| 全動物      | 5      | 5              | 5      | 9 <sup>+</sup> | 23 <sup>**</sup> | 0     | 0      | 0     | 0     | 4 <sup>+++</sup> |
| (%)      | (10.0) | (10.0)         | (10.0) | (18.0)         | (46.0)           | (0)   | (0)    | (0)   | (0)   | (8.0)            |
| 腺腫+癌     | 15     | 8              | 17     | 18             | 34 <sup>**</sup> | 4     | 5      | 4     | 1     | 18 <sup>**</sup> |
| (%)      | (30.0) | (16.0)         | (34.0) | (36.0)         | (68.0)           | (8.0) | (10.0) | (8.0) | (2.0) | (36.0)           |

Peto らの方法 (全動物のみ実施)、<sup>+</sup>: p<0.05、<sup>++</sup>: p<0.01、<sup>+++</sup>: p<0.001

Fisher の確率検定、<sup>\*</sup>: p<0.05、<sup>\*\*</sup>: p<0.01



表 7. 肝細胞増殖巣

| 性 別<br>投与量(ppm) | 雄     |      |      |       |       | 雌     |       |      |       |       |
|-----------------|-------|------|------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|
|                 | 0     | 10   | 100  | 2000  | 5000  | 0     | 10    | 100  | 2000  | 5000  |
| 検査動物数           | (50)  | (50) | (50) | (50)  | (50)  | (49)  | (50)  | (50) | (50)  | (50)  |
| 途中死亡            | 0     | 0    | 0    | 1     | 1     | 0     | 1     | 0    | 0     | 0     |
| 最終屠殺            | 2     | 0    | 0    | 3     | 2     | 1     | 1     | 0    | 4     | 3     |
| 全動物             | 2     | 0    | 0    | 4     | 3     | 1     | 2     | 0    | 4     | 3     |
| (%)             | (4.0) | (0)  | (0)  | (8.0) | (6.0) | (2.0) | (4.0) | (0)  | (8.0) | (6.0) |

Fisher の確率検定、Grat らの方法 (全動物のみ実施) で有意差なし。

2000 及び 5000ppm 群雌の肺腫瘍の合計に有意差がみられた (表 8)。

しかし、雌の肺腫瘍の発生頻度に用量相関性は認められず、また、肺腫瘍の発生時期は 18 か月の最終屠殺時にみられたものであった。さらに、肺腫瘍の前癌病変である肺胞の上皮形成は、雌マウスの高用量で増加がみられなかった (表 9)。また、雄では肺腫瘍の発生頻度あるいは発生時期に差はみられなかった。これらのことを考慮して投与に起因するものではないと考えられた。

組織の悪性リンパ腫に発生頻度の減少がみられた。

その他に認められた腫瘍の発生は対照群と投与群との間に差異はなく、また、本系統及び同週齢のマウスで一般的に認められる変化であり、投与との関連性を示唆するものではなかった。

表 8. 肺腫瘍

| 性 別      | 雄      |        |        |        |        | 雌      |       |        |        |                 |
|----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|-----------------|
|          | 0      | 10     | 100    | 2000   | 5000   | 0      | 10    | 100    | 2000   | 5000            |
| 投与量(ppm) |        |        |        |        |        |        |       |        |        |                 |
| 検査動物数    | (50)   | (50)   | (50)   | (50)   | (50)   | (49)   | (50)  | (50)   | (50)   | (50)            |
| 腺腫       |        |        |        |        |        |        |       |        |        |                 |
| 途中死亡     | 1      | 2      | 1      | 1      | 0      | 0      | 0     | 1      | 0      | 0               |
| 最終屠殺     | 13     | 6*     | 10     | 13     | 13     | 6      | 3     | 2      | 9      | 8               |
| 全動物      | 14     | 8      | 11     | 14     | 13     | 6      | 3     | 3      | 9      | 8               |
| (%)      | (28.0) | (16.0) | (22.0) | (28.0) | (26.0) | (12.0) | (6.0) | (6.0)  | (18.0) | (16.0)          |
| 癌        |        |        |        |        |        |        |       |        |        |                 |
| 途中死亡     | 1      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0     | 2      | 1      | 1               |
| 最終屠殺     | 0      | 1      | 3      | 1      | 0      | 1      | 1     | 3      | 6      | 1               |
| 全動物      | 1      | 1      | 3      | 1      | 0      | 1      | 1     | 5      | 7*     | 2               |
| (%)      | (2.0)  | (2.0)  | (6.0)  | (2.0)  | (0)    | (2.0)  | (2.0) | (10.0) | (14.0) | (4.0)           |
| 腺腫+癌     | 15     | 9      | 14     | 15     | 13     | 7      | 4     | 8      | 16*    | 10 <sup>+</sup> |
| (%)      | (30.0) | (18.0) | (28.0) | (30.0) | (26.0) | (14.0) | (8.0) | (16.0) | (32.0) | (20.0)          |

Peto らの方法（全動物のみ実施）、\* : p<0.05

Fisher の確率検定、\* : p<0.05

表 9. 肺胞の上皮形成

| 性 別      | 雄    |      |      |      |                | 雌    |      |      |      |      |
|----------|------|------|------|------|----------------|------|------|------|------|------|
|          | 0    | 10   | 100  | 2000 | 5000           | 0    | 10   | 100  | 2000 | 5000 |
| 投与量(ppm) |      |      |      |      |                |      |      |      |      |      |
| 検査動物数    | (50) | (50) | (50) | (50) | (50)           | (49) | (50) | (50) | (50) | (50) |
| 肺胞の上皮形成  | 0    | 0    | 1    | 1    | 3 <sup>+</sup> | 1    | 1    | 0    | 0    | 0    |

Grat らの方法、\* : p<0.05

以上の結果から、本剤の 18 か月間飼料混入投与による発がん性試験の影響として、2000 及び 5000ppm 群雌雄で、体重増加抑制と肝重量及び相対重量の増加がみられ、また副腎の重量及び相対重量の増加（2000 及び 5000ppm 群雄）、脾の相対重量の増加（5000ppm 群雄）並びに腎の相対重量の増加（5000ppm 群雌）もみられた。

病理組織学的所見として、2000ppm 以上の投与群雌雄で小葉中心性の肝細胞肥大の増加が 2000ppm 以上の投与群雄及び 2000ppm 雌で脂肪変性の減少がみられ、また、脾の髄外造血亢進、ヘモジデリン沈着等もみられた。

2000ppm 以上の投与群の雄及び 5000ppm 群雌で肝腫瘍の発生頻度が増加したが、腫瘍の発生時期の早期化はみられなかった。

これらのことより、無毒性量および無影響量は 100ppm（雄：12.0 mg/kg/day，雌：11.4 mg/kg/day）であると判断された。

表 10. 主な非腫瘍性病変

| 検査<br>時期                   | 性 別<br>投 与 群 (ppm) | 雄  |    |     |      |      | 雌 |    |     |      |      |
|----------------------------|--------------------|----|----|-----|------|------|---|----|-----|------|------|
|                            |                    | 0  | 10 | 100 | 1000 | 3000 | 0 | 10 | 100 | 1000 | 3000 |
|                            | 検 査 動 物 数          | 14 | 13 | 10  | 8    | 5    | 6 | 10 | 10  | 8    | 13   |
| 途<br>中<br>死<br>亡<br>動<br>物 | 皮膚 : 潰瘍            | 2  | 1  | 1   | 0    | 1    | 0 | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 骨髓 : 骨髓細胞増生        | 9  | 8  | 7   | 6    | 5    | 4 | 7  | 6   | 5    | 11   |
|                            | 脾 : ヘモジデリン沈着       | 8  | 8  | 6   | 3    | 3    | 2 | 4  | 3   | 6    | 8    |
|                            | (白脾髄) ; 髓外造血       | 7  | 9  | 5   | 4    | 3    | 3 | 6  | 4   | 5    | 10   |
|                            | 萎縮                 | 5  | 5  | 6   | 3    | 3    | 3 | 5  | 2   | 2    | 2    |
|                            | 過形成                | 1  | 0  | 0   | 1    | 0    | 1 | 0  | 1   | 2    | 1    |
|                            | 骨格筋 : 変性           | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0 | 1  | 0   | 0    | 3    |
|                            | リンパ節 : 過形成         | 0  | 0  | 0   | 1    | 1    | 0 | 0  | 0   | 0    | 3    |
|                            | 肺 : 急性うっ血          | 6  | 6  | 7   | 4    | 3    | 4 | 6  | 6   | 5    | 6    |
|                            | 出血                 | 2  | 1  | 0   | 1    | 0    | 2 | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | リンパ球増生             | 1  | 0  | 0   | 1    | 1    | 1 | 0  | 2   | 1    | 2    |
|                            | 肺胞の泡沫細胞出現          | 0  | 0  | 0   | 1    | 0    | 0 | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 大動脈 : 多発性動脈炎       | 2  | 1  | 0   | 1    | 0    | 0 | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                            | 唾液腺 : リンパ球浸潤       | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 1 | 2  | 4   | 1    | 2    |
|                            | 肝 : 急性うっ血          | 9  | 8  | 8   | 6    | 3    | 3 | 7  | 7   | 4    | 6    |
|                            | 出血                 | 1  | 1  | 1   | 0    | 0    | 1 | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 炎症性細胞浸潤            | 1  | 1  | 0   | 0    | 0    | 0 | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                            | リンパ球浸潤             | 0  | 1  | 1   | 0    | 0    | 0 | 0  | 0   | 2    | 1    |
|                            | 脂肪変性               | 3  | 4  | 1   | 2    | 0    | 0 | 1  | 3   | 2    | 3    |
|                            | 壊死                 | 3  | 2  | 0   | 0    | 1    | 1 | 0  | 0   | 1    | 4    |
|                            | 細胞管植巢              | 0  | 0  | 0   | 1    | 1    | 0 | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 肝細胞肥大              | 6  | 5  | 1   | 7    | 5*   | 1 | 0  | 1   | 5    | 9*   |
|                            | 胆のう : 慢性炎症         | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0 | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 膵(外分泌) : 萎縮        | 2  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0 | 0  | 1   | 0    | 1    |
|                            | 過形成                | 0  | 0  | 1   | 0    | 0    | 0 | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 胃 : リンパ球浸潤         | 1  | 1  | 1   | 0    | 0    | 0 | 1  | 1   | 1    | 1    |
|                            | 腺胃の慢性炎症            | 1  | 2  | 0   | 1    | 1    | 0 | 2  | 3   | 2    | 0    |
|                            | 胃粘膜の過形成            | 0  | 0  | 0   | 1    | 0    | 0 | 0  | 2   | 1    | 1    |
|                            | 大腸 : 慢性炎症          | 2  | 2  | 1   | 0    | 0    | 1 | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 腎 : のう胞            | 1  | 2  | 0   | 0    | 0    | 1 | 0  | 1   | 0    | 2    |
|                            | 急性うっ血              | 3  | 2  | 4   | 4    | 2    | 2 | 5  | 6   | 3    | 3    |
|                            | 糸球体腎炎              | 0  | 0  | 0   | 1    | 0    | 0 | 0  | 0   | 0    | 2    |
|                            | リンパ球浸潤             | 3  | 5  | 2   | 1    | 1    | 0 | 1  | 4   | 1    | 3    |
| 慢性進行性腎症                    | 1                  | 0  | 0  | 1   | 1    | 2    | 2 | 1  | 1   | 2    |      |
| 尿細管の萎縮                     | 1                  | 2  | 1  | 0   | 0    | 0    | 0 | 0  | 0   | 0    |      |
| 尿細管のう胞                     | 0                  | 1  | 0  | 0   | 0    | 1    | 0 | 0  | 0   | 1    |      |
| 腎盂の拡張                      | 2                  | 2  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0 | 0  | 0   | 0    |      |
| 膀胱 : 拡張                    | 6                  | 9  | 5  | 3   | 0    | 0    | 0 | 0  | 0   | 0    |      |
| リンパ球増生                     | 3                  | 3  | 3  | 1   | 0    | 1    | 4 | 4  | 3   | 0    |      |

Fisher の確率検定、\* : P<0.05

| 検査<br>時期                   | 性 別<br>投 与 群 (ppm) | 雄  |    |     |      |      | 雌   |    |     |      |      |
|----------------------------|--------------------|----|----|-----|------|------|-----|----|-----|------|------|
|                            |                    | 0  | 10 | 100 | 1000 | 3000 | 0   | 10 | 100 | 1000 | 3000 |
|                            | 検 査 動 物 数          | 14 | 13 | 10  | 8    | 5    | 6   | 10 | 10  | 8    | 13   |
| 途<br>中<br>死<br>亡<br>動<br>物 | 尿管 : リンパ球浸潤        | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0   | 0  | 2   | 0    | 0    |
|                            | 前立腺 : 化膿性炎症        | 2  | 2  | 1   | 0    | 0    | -   | -  | -   | -    | -    |
|                            | 慢性炎症               | 2  | 1  | 0   | 1    | 0    | -   | -  | -   | -    | -    |
|                            | リンパ球浸潤             | 0  | 0  | 1   | 1    | 0    | -   | -  | -   | -    | -    |
|                            | 精のう : のう胞状拡張       | 1  | 1  | 1   | 0    | 0    | -   | -  | -   | -    | -    |
|                            | 慢性炎症               | 5  | 6  | 2   | 3    | 1    | -   | -  | -   | -    | -    |
|                            | リンパ球浸潤             | 0  | 1  | 0   | 0    | 0    | -   | -  | -   | -    | -    |
|                            | 精巣 : 石灰化           | 0  | 1  | 0   | 0    | 1    | -   | -  | -   | -    | -    |
|                            | 精細管萎縮              | 0  | 3  | 0   | 0    | 1    | -   | -  | -   | -    | -    |
|                            | 精巣上体 : リンパ球浸潤      | 4  | 1  | 3   | 0    | 1    | -   | -  | -   | -    | -    |
|                            | 子宮 : 拡張            | -  | -  | -   | -    | -    | 0   | 0  | 2   | 1    | 0    |
|                            | 炎症性ポリープ            | -  | -  | -   | -    | -    | 0   | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                            | (頸部) ; のう胞         | -  | -  | -   | -    | -    | 0   | 0  | 1   | 0    | 1    |
|                            | (内膜) ; 腺管状の過形成     | -  | -  | -   | -    | -    | 1   | 1  | 0   | 2    | 1    |
|                            | 卵巣 : 漿液性のう胞        | -  | -  | -   | -    | -    | 0   | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                            | 萎縮                 | -  | -  | -   | -    | -    | 6   | 5  | 2** | 4    | 5*   |
|                            | 下垂体前葉 : のう胞        | 0  | 0  | 1   | 1    | 0    | 0   | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 過形成                | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0   | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                            | 副腎 : セロイド沈着        | 1  | 1  | 2   | 1    | 0    | 0   | 1  | 1   | 1    | 2    |
|                            | 髓外造血               | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0   | 0  | 1   | 2    | 2    |
|                            | (皮質) ; 萎縮          | 0  | 0  | 0   | 0    | 1    | 0   | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 過形成                | 1  | 1  | 0   | 0    | 0    | 0   | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 被膜下の増生             | 2  | 4  | 2   | 4    | 1    | 1   | 3  | 4   | 3    | 4    |
|                            | 甲状腺 : 炎症性細胞浸潤      | 1  | 0  | 0   | 1    | 0    | 0   | 0  | 2   | 0    | 0    |
|                            | 濾胞のう胞状拡張           | 2  | 4  | 1   | 0    | 0    | 0   | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 胸腺 : のう胞           | 1  | 1  | 0   | 0    | 0    | 0   | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 萎縮                 | 12 | 12 | 8   | 7    | 4    | 4   | 7  | 6   | 6    | 7    |
|                            | 脾(ラ氏島) : 過形成       | 6  | 7  | 2   | 1    | 0    | 0   | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                            | 網膜 : 萎縮            | 4  | 3  | 1   | 1    | 0    | 0   | 0  | 1   | 2    | 1    |
|                            | 涙腺 : のう胞           | 1  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0   | 1  | 0   | 2    | 0    |
| リンパ球浸潤                     | 3                  | 3  | 0  | 1   | 0    | 1    | 1   | 1  | 2   | 0    |      |
| 眼周囲の組織 : 慢性炎症              | 1                  | 0  | 0  | 0   | 1    | 1    | 0   | 0  | 0   | 0    |      |
| ハーダー氏腺 : 慢性炎症              | 0                  | 1  | 1  | 0   | 0    | 0    | 0   | 0  | 0   | 0    |      |
| リンパ球浸潤                     | 0                  | 1  | 0  | 0   | 0    | 1    | 0   | 0  | 1   | 0    |      |
| 過形成                        | 0                  | 1  | 1  | 0   | 0    | 0    | 1   | 0  | 0   | 0    |      |
| 眼(水晶体) : 混濁                | 0                  | 0  | 0  | 0   | 0    | 4    | 0** | 1* | 1   | 0**  |      |

Fisher の確率検定、\* : P<0.05、\*\* : P<0.01

| 検査<br>時期                   | 性 別             | 雄  |    |     |      |      | 雌  |    |     |      |      |
|----------------------------|-----------------|----|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|
|                            |                 | 0  | 10 | 100 | 1000 | 3000 | 0  | 10 | 100 | 1000 | 3000 |
|                            | 投 与 群 (ppm)     |    |    |     |      |      |    |    |     |      |      |
|                            | 検 査 動 物 数       | 36 | 37 | 40  | 42   | 45   | 43 | 40 | 40  | 42   | 37   |
| 最<br>終<br>屠<br>殺<br>動<br>物 | 皮膚 : 潰瘍         | 3  | 1  | 0   | 2    | 1    | 0  | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                            | 骨髓 : リンパ球の増生    | 0  | 2  | 2   | 0    | 1    | 1  | 2  | 0   | 2    | 0    |
|                            | 脾 : 骨髄細胞増生      | 20 | 20 | 20  | 34*  | 37** | 18 | 13 | 14  | 24   | 22   |
|                            | 脾 : ヘモジデリン沈着    | 16 | 13 | 11  | 15   | 32*  | 28 | 25 | 28  | 35*  | 35** |
|                            | (白脾髄) ; 髓外造血    | 23 | 19 | 24  | 34   | 41** | 34 | 31 | 31  | 38   | 36*  |
|                            | 骨格筋 : 萎縮        | 0  | 2  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 骨格筋 : 過形成       | 10 | 9  | 10  | 7    | 8    | 17 | 15 | 15  | 13   | 14   |
|                            | リンパ節 : 変性       | 1  | 3  | 2   | 2    | 0    | 1  | 3  | 2   | 2    | 1    |
|                            | リンパ節 : 過形成      | 3  | 2  | 0   | 2    | 1    | 4  | 4  | 6   | 1    | 1    |
|                            | 肺 : 急性うっ血       | 1  | 1  | 0   | 1    | 1    | 2  | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 肺 : 出血          | 0  | 0  | 1   | 1    | 3    | 1  | 1  | 0   | 0    | 3    |
|                            | 肺 : リンパ球増生      | 8  | 6  | 7   | 7    | 5    | 14 | 10 | 11  | 13   | 6    |
|                            | 肺 : 肺胞の泡沫細胞出現   | 1  | 0  | 0   | 0    | 0    | 2  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 肺 : 肺胞上皮形成      | 0  | 0  | 1   | 1    | 3    | 1  | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 大動脈 : 多発性動脈炎    | 1  | 1  | 0   | 0    | 0    | 0  | 2  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 唾液腺 : リンパ球浸潤    | 10 | 3* | 8   | 5    | 4*   | 22 | 20 | 16  | 13*  | 15   |
|                            | 肝 : 急性うっ血       | 0  | 1  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0  | 1   | 1    | 0    |
|                            | 肝 : 出血          | 0  | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 肝 : 炎症性細胞浸潤     | 1  | 3  | 3   | 2    | 2    | 13 | 14 | 17  | 11   | 12   |
|                            | 肝 : リンパ球浸潤      | 6  | 7  | 3   | 7    | 6    | 16 | 16 | 11  | 16   | 16   |
|                            | 肝 : 脂肪変性        | 20 | 15 | 15  | 13*  | 8**  | 35 | 34 | 29  | 28   | 11** |
|                            | 肝 : 壊死          | 0  | 1  | 2   | 1    | 2    | 1  | 1  | 0   | 2    | 1    |
|                            | 肝 : 細胞増殖巣       | 2  | 0  | 0   | 3    | 2    | 1  | 1  | 0   | 4    | 3    |
|                            | 肝 : 肝細胞肥大       | 23 | 25 | 27  | 42** | 45** | 11 | 11 | 11  | 42** | 37** |
|                            | 胆のう : 慢性炎症      | 0  | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 2    |
|                            | 膵(外分泌) : リンパ球浸潤 | 6  | 4  | 5   | 4    | 5    | 9  | 14 | 12  | 9    | 9    |
|                            | 膵(外分泌) : 萎縮     | 0  | 1  | 0   | 2    | 0    | 1  | 1  | 0   | 1    | 0    |
|                            | 膵(外分泌) : 過形成    | 3  | 0  | 0   | 1    | 2    | 1  | 0  | 1   | 0    | 1    |
|                            | 胃 : リンパ球浸潤      | 3  | 3  | 2   | 4    | 3    | 4  | 2  | 6   | 3    | 2    |
|                            | 胃 : 腺胃の慢性炎症     | 12 | 12 | 8   | 11   | 19   | 13 | 8  | 9   | 8    | 11   |
|                            | 胃 : 胃粘膜の過形成     | 10 | 8  | 9   | 10   | 19   | 6  | 9  | 6   | 6    | 5    |
|                            | 大腸 : 慢性炎症       | 0  | 0  | 0   | 2    | 0    | 1  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 腎 : のう胞         | 7  | 13 | 9   | 5    | 1*   | 3  | 3  | 2   | 3    | 2    |
| 腎 : 急性うっ血                  | 1               | 0  | 0  | 1   | 0    | 3    | 1  | 1  | 1   | 0    |      |
| 腎 : 糸球体腎炎                  | 1               | 1  | 0  | 1   | 0    | 2    | 4  | 1  | 1   | 0    |      |
| 腎 : リンパ球浸潤                 | 24              | 22 | 30 | 24  | 22   | 29   | 24 | 23 | 17  | 24   |      |
| 腎 : 慢性進行性腎症                | 2               | 4  | 5  | 1   | 3    | 6    | 2  | 2  | 2   | 1    |      |
| 腎 : 尿管の萎縮                  | 18              | 21 | 21 | 18  | 16   | 4    | 2  | 5  | 2   | 4    |      |
| 腎 : 尿管のう胞                  | 0               | 0  | 0  | 0   | 0    | 1    | 2  | 1  | 2   | 1    |      |
| 腎 : 腎盂の拡張                  | 5               | 3  | 2  | 5   | 5    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    |      |
| 膀胱 : 拡張                    | 6               | 5  | 5  | 3   | 3    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    |      |
| 膀胱 : リンパ球増生                | 23              | 22 | 21 | 17* | 5**  | 31   | 29 | 28 | 24  | 15** |      |

Fisher の確率検定、\* : P<0.05、\*\* : P<0.01

| 検査<br>時期                   | 性 別           | 雄              |    |     |      |      | 雌           |      |     |      |      |     |
|----------------------------|---------------|----------------|----|-----|------|------|-------------|------|-----|------|------|-----|
|                            |               | 投 与 群 (ppm)    |    |     |      |      | 投 与 群 (ppm) |      |     |      |      |     |
|                            |               | 0              | 10 | 100 | 1000 | 3000 | 0           | 10   | 100 | 1000 | 3000 |     |
|                            | 検 査 動 物 数     | 36             | 37 | 40  | 42   | 45   | 43          | 40   | 40  | 42   | 37   |     |
| 最<br>終<br>屠<br>殺<br>動<br>物 | 尿管 : リンパ球浸潤   | 1              | 3  | 5   | 1    | 0    | 7           | 3    | 6   | 7    | 5    |     |
|                            | 前立腺 : 慢性炎症    | 3              | 4  | 3   | 6    | 0    | -           | -    | -   | -    | -    |     |
|                            |               | リンパ球浸潤         | 7  | 4   | 5    | 6    | 2*          | -    | -   | -    | -    |     |
|                            | 精のう : のう胞状拡張  | 2              | 2  | 3   | 1    | 2    | -           | -    | -   | -    | -    |     |
|                            |               | 慢性炎症           | 19 | 19  | 20   | 21   | 10**        | -    | -   | -    | -    |     |
|                            |               | リンパ球浸潤         | 4  | 4   | 3    | 2    | 2           | -    | -   | -    | -    |     |
|                            | 精巢 : 石灰化      | 1              | 2  | 3   | 0    | 2    | -           | -    | -   | -    | -    |     |
|                            |               | 精細管萎縮          | 13 | 7   | 8    | 8    | 8           | -    | -   | -    | -    |     |
|                            | 精巢上体 : リンパ球浸潤 | 15             | 9  | 13  | 13   | 6**  | -           | -    | -   | -    | -    |     |
|                            | 子宮 : 拡張       | -              | -  | -   | -    | -    | 23          | 33** | 21  | 28   | 17   |     |
|                            |               | リンパ球浸潤         | -  | -   | -    | -    | -           | 9    | 3   | 7    | 1**  | 0** |
|                            |               | 炎症性ポリープ        | -  | -   | -    | -    | -           | 3    | 4   | 3    | 0    | 3   |
|                            |               | (頸部) ; のう胞     | -  | -   | -    | -    | -           | 3    | 7   | 4    | 7    | 5   |
|                            |               | (内臓) ; 腺管状の過形成 | -  | -   | -    | -    | -           | 13   | 12  | 10   | 12   | 10  |
|                            | 卵巣 : 漿液性のう胞   | -              | -  | -   | -    | -    | -           | 2    | 1   | 1    | 1    | 2   |
|                            |               | 萎縮             | -  | -   | -    | -    | -           | 9    | 11  | 12   | 7    | 7   |
|                            | 下垂体前葉 : のう胞   | 2              | 1  | 4   | 1    | 5    | 1           | 2    | 2   | 2    | 0    |     |
|                            |               | 過形成            | 0  | 0   | 1    | 1    | 0           | 1    | 1   | 2    | 0    | 0   |
|                            | 副腎 : セロイド沈着   | 12             | 9  | 7   | 6*   | 6*   | 14          | 13   | 10  | 15   | 12   |     |
|                            |               | 髓外造血           | 0  | 0   | 0    | 0    | 0           | 2    | 2   | 1    | 1    | 1   |
|                            |               | (皮質) ; 萎縮      | 7  | 5   | 7    | 5    | 4           | 0    | 0   | 0    | 0    | 0   |
|                            |               | 過形成            | 17 | 18  | 17   | 11*  | 18          | 2    | 1   | 2    | 0    | 0   |
|                            |               | 被膜下の増生         | 12 | 10  | 11   | 11   | 10          | 19   | 22  | 14   | 17   | 20  |
|                            | 甲状腺 : 炎症性細胞浸潤 | 3              | 0  | 1   | 0    | 1    | 11          | 3*   | 7   | 4*   | 7    |     |
|                            |               | 濾胞のう胞状拡張       | 8  | 7   | 7    | 13   | 8           | 6    | 0*  | 3    | 0*   | 1   |
|                            |               | C-細胞過形成        | 1  | 0   | 0    | 0    | 1           | 3    | 1   | 0    | 0    | 0   |
|                            | 胸腺 : のう胞      | 5              | 5  | 8   | 5    | 7    | 0           | 0    | 1   | 0    | 0    |     |
|                            |               | 萎縮             | 27 | 21  | 26   | 26   | 26          | 6    | 5   | 2    | 0*   | 5   |
|                            | 脾(ラ氏島) : 過形成  | 15             | 11 | 16  | 5**  | 0**  | 0           | 0    | 0   | 1    | 0    |     |
|                            | 網膜 : 萎縮       | 10             | 5  | 7   | 8    | 9    | 13          | 10   | 8   | 11   | 9    |     |
| 涙腺 : のう胞                   | 2             | 1              | 1  | 2   | 1    | 6    | 5           | 2    | 4   | 2    |      |     |
|                            | リンパ球浸潤        | 10             | 8  | 8   | 11   | 8    | 18          | 18   | 16  | 13   | 7*   |     |
| ハーダー氏腺 : 壊死性の急性炎症          | 11            | 16             | 15 | 9   | 15   | 15   | 12          | 10   | 8   | 12   |      |     |
|                            | 慢性炎症          | 11             | 5  | 6   | 14   | 7    | 6           | 9    | 5   | 9    | 6    |     |
|                            | リンパ球浸潤        | 3              | 0  | 3   | 3    | 1    | 12          | 12   | 5   | 5    | 3*   |     |
|                            | 過形成           | 5              | 1  | 6   | 4    | 3    | 3           | 1    | 3   | 1    | 2    |     |
| 眼周囲の組織 : 慢性炎症              | 5             | 2              | 6  | 1   | 0*   | 2    | 0           | 0    | 1   | 2    |      |     |
| 眼(水晶体) : 混濁                | 0             | 2              | 1  | 1   | 0    | 2    | 1           | 0    | 0   | 1    |      |     |

Fisher の確率検定、\* : P<0.05、\*\* : P<0.01



| 検査<br>時期          | 性 別            | 雄  |     |     |                |                  | 雌              |                |                |                 |                |
|-------------------|----------------|----|-----|-----|----------------|------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|
|                   |                | 0  | 10  | 100 | 1000           | 3000             | 0              | 10             | 100            | 1000            | 3000           |
|                   | 投 与 群 (ppm)    | 0  | 10  | 100 | 1000           | 3000             | 0              | 10             | 100            | 1000            | 3000           |
|                   | 検 査 動 物 数      | 50 | 50  | 50  | 50             | 50               | 49             | 50             | 50             | 50              | 50             |
| 全<br>動<br>物       | 尿管 : リンパ球浸潤    | 1  | 3   | 5   | 1              | 0                | 7              | 3              | 8              | 7               | 5              |
|                   | 前立腺 : 化膿性炎症    | 2  | 2   | 1   | 0              | 0                | -              | -              | -              | -               | -              |
|                   | 慢性炎症           | 5  | 5   | 3   | 7              | 0*               | -              | -              | -              | -               | -              |
|                   | リンパ球浸潤         | 7  | 4   | 6   | 7              | 2                | -              | -              | -              | -               | -              |
|                   | 精のう : のう胞状拡張   | 3  | 3   | 4   | 1              | 2                | -              | -              | -              | -               | -              |
|                   | 慢性炎症           | 24 | 25  | 22  | 24             | 11**             | -              | -              | -              | -               | -              |
|                   | リンパ球浸潤         | 4  | 5   | 3   | 2              | 2                | -              | -              | -              | -               | -              |
|                   | 精巣 : 石灰化       | 1  | 3   | 3   | 0              | 3                | -              | -              | -              | -               | -              |
|                   | 精細管萎縮          | 13 | 10  | 8   | 8 <sup>+</sup> | 9 <sup>+</sup>   | -              | -              | -              | -               | -              |
|                   | 精巣上体 : リンパ球浸潤  | 19 | 10* | 16  | 12             | 7**              | -              | -              | -              | -               | -              |
|                   | 子宮 : 拡張        | -  | -   | -   | -              | -                | 23             | 33*            | 23             | 29              | 17             |
|                   | リンパ球浸潤         | -  | -   | -   | -              | -                | 9              | 3              | 7              | 1**             | 0**            |
|                   | 炎症性ポリープ        | -  | -   | -   | -              | -                | 3              | 4              | 3              | 0               | 4              |
|                   | (頸部) ; のう胞     | -  | -   | -   | -              | -                | 3              | 7              | 5              | 7               | 6              |
|                   | (内膜) ; 腺管状の過形成 | -  | -   | -   | -              | -                | 14             | 13             | 10             | 14              | 11             |
|                   | 卵巣 : 漿液性のう胞    | -  | -   | -   | -              | -                | 2              | 1              | 2              | 1               | 2              |
|                   | 萎縮             | -  | -   | -   | -              | -                | 15             | 16             | 14             | 11              | 12             |
|                   | 下垂体前葉 : のう胞    | 2  | 1   | 5   | 2              | 5                | 1              | 2              | 2              | 2               | 0              |
|                   | 過形成            | 0  | 0   | 1   | 1              | 0                | 1              | 1              | 3              | 0               | 0              |
|                   | 副腎 : セロイド沈着    | 13 | 10  | 9   | 7 <sup>+</sup> | 6 <sup>+</sup>   | 14             | 14             | 11             | 16              | 14             |
|                   | 髓外造血           | 0  | 0   | 0   | 0              | 0                | 2              | 2              | 2              | 3               | 3              |
|                   | (皮質) ; 萎縮      | 7  | 5   | 7   | 5              | 5                | 0              | 0              | 0              | 0               | 0              |
|                   | 過形成            | 18 | 19  | 17  | 11             | 18               | 2              | 1              | 2              | 0               | 0              |
|                   | 被膜下の増生         | 14 | 14  | 13  | 15             | 11               | 20             | 25             | 18             | 20              | 24             |
|                   | 甲状腺 : 炎症性細胞浸潤  | 4  | 0   | 1   | 1              | 1                | 11             | 3*             | 9              | 4               | 7              |
|                   | 濾胞のう胞状拡張       | 10 | 11  | 8   | 13             | 8                | 6              | 0*             | 3              | 0*              | 1 <sup>+</sup> |
|                   | C-細胞過形成        | 1  | 0   | 0   | 0              | 1                | 3              | 1              | 0              | 0 <sup>+</sup>  | 0 <sup>+</sup> |
|                   | 胸腺 : のう胞       | 6  | 6   | 8   | 5              | 7                | 0              | 0              | 1              | 0               | 0              |
|                   | 萎縮             | 39 | 33  | 34  | 33             | 30 <sup>++</sup> | 10             | 12             | 8              | 6               | 12             |
|                   | 膵(ラ氏島) : 過形成   | 21 | 18  | 18  | 6**            | 0**              | 0              | 0              | 0              | 1               | 1              |
| 網膜 : 萎縮           | 14             | 8  | 8   | 9   | 9              | 13               | 10             | 9              | 13             | 10              |                |
| 涙腺 : のう胞          | 3              | 1  | 1   | 2   | 1              | 6                | 6              | 2              | 6              | 2               |                |
| リンパ球浸潤            | 13             | 11 | 8   | 12  | 8              | 19               | 19             | 17             | 15             | 7**             |                |
| 眼周囲の組織 : 慢性炎症     | 6              | 2  | 6   | 1   | 1 <sup>+</sup> | 3                | 0              | 0              | 1              | 2               |                |
| 眼(水晶体) : 混濁       | 0              | 2  | 1   | 1   | 0              | 6                | 1 <sup>+</sup> | 1 <sup>+</sup> | 1 <sup>+</sup> | 1 <sup>++</sup> |                |
| ハーダー氏腺 : 壊死性の急性炎症 | 11             | 16 | 15  | 9   | 15             | 15               | 12             | 10             | 8*             | 12              |                |
| 慢性炎症              | 11             | 6  | 7   | 14  | 7              | 6                | 9              | 5              | 9              | 6               |                |
| リンパ球浸潤            | 3              | 1  | 3   | 3   | 1              | 13               | 12             | 5*             | 6              | 3**             |                |
| 過形成               | 5              | 2  | 7   | 4   | 3              | 3                | 2              | 3              | 1              | 2               |                |

Fisher の確率検定、\* : P<0.05、\*\* : P<0.01

Grat らの方法、+ : P<0.05、++ : P<0.01、+++ : P<0.001



表 11. 腫瘍性病変

| 検査<br>時期                   | 性 別                | 雄           |    |     |      |      | 雌           |    |     |      |      |
|----------------------------|--------------------|-------------|----|-----|------|------|-------------|----|-----|------|------|
|                            |                    | 投 与 群 (ppm) |    |     |      |      | 投 与 群 (ppm) |    |     |      |      |
|                            |                    | 0           | 10 | 100 | 1000 | 3000 | 0           | 10 | 100 | 1000 | 3000 |
|                            | 検 査 動 物 数          | 14          | 13 | 10  | 8    | 5    | 6           | 10 | 10  | 8    | 13   |
| 途<br>中<br>死<br>亡<br>動<br>物 | 皮下組織 : 血管肉腫 (M)    | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    | 1           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | リンパ系組織 : リンパ腫 (M)  | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    | 1           | 1  | 1   | 2    | 0    |
|                            | 造血系組織 : 骨髄生白血病 (M) | 2           | 0  | 1   | 0    | 0    | 3           | 1  | 2   | 0    | 0*   |
|                            | 悪性リンパ腫 (M)         | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                            | リンパ性白血病 (M)        | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                            | 脾 : 血管腫 (B)        | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                            | 肺 : 癌 (M)          | 1           | 0  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0  | 2   | 1    | 1    |
|                            | 腺腫 (B)             | 1           | 2  | 1   | 1    | 0    | 0           | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                            | 肝 : 肝細胞癌 (M)       | 2           | 2  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 肝芽細胞腫 (B)          | 1           | 0  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 肝細胞腺腫 (B)          | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    | 2    |
|                            | 前胃 : 扁平上皮癌 (M)     | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                            | 大腸 : 粘液性癌 (M)      | 0           | 2  | 2   | 0    | 0    | 0           | 0  | 0   | 1    | 0    |
|                            | 精囊 : 腺腫 (B)        | 1           | 0  | 1   | 0    | 0    | -           | -  | -   | -    | -    |
|                            | 子宮 : 平滑筋腫 (B)      | -           | -  | -   | -    | -    | 0           | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                            | 良性顆粒細胞腫 (B)        | -           | -  | -   | -    | -    | 0           | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                            | 卵巣 : 血管腫 (B)       | -           | -  | -   | -    | -    | 1           | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                            | 下垂体前葉 : 腺腫 (B)     | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                            | ハーダー氏腺 : 腺腫 (B)    | 2           | 1  | 0   | 0    | 0    | 1           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 原発部位不明 : 骨原性肉腫 (M) | 0           | 0  | 0   | 1    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 検 査 動 物 数          | 36          | 37 | 40  | 42   | 45   | 43          | 40 | 40  | 42   | 37   |
| 最<br>終<br>屠<br>殺<br>動<br>物 | 皮膚 : 好塩基性扁平上皮癌 (M) | 0           | 1  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 角化アカントーマ (B)       | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                            | 扁平上皮乳頭腫 (B)        | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    | 1    |
|                            | 皮下組織 : 線維肉腫 (M)    | 0           | 1  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 脂肪腫 (B)            | 0           | 0  | 0   | 1    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 血管肉腫 (M)           | 0           | 0  | 1   | 0    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 乳腺 : 癌 (M)         | -           | -  | -   | -    | -    | 1           | 0  | 0   | 1    | 0    |
| 腺表皮癌 (M)                   | -                  | -           | -  | -   | -    | 1    | 2           | 0  | 0   | 0    |      |
| 線維肉腫 (B)                   | -                  | -           | -  | -   | -    | 0    | 0           | 0  | 1   | 0    |      |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、Fisher の確率検定、\* : P<0.05

| 検査<br>時期                   | 性 別              | 雄           |    |     |      |      | 雌           |    |     |      |      |
|----------------------------|------------------|-------------|----|-----|------|------|-------------|----|-----|------|------|
|                            |                  | 投 与 群 (ppm) |    |     |      |      | 投 与 群 (ppm) |    |     |      |      |
|                            |                  | 0           | 10 | 100 | 1000 | 3000 | 0           | 10 | 100 | 1000 | 3000 |
|                            | 検 査 動 物 数        | 36          | 37 | 40  | 42   | 45   | 43          | 40 | 40  | 42   | 37   |
| 最<br>終<br>屠<br>殺<br>動<br>物 | リンパ系組織：悪性リンパ腫(M) | 0           | 1  | 1   | 0    | 1    | 12          | 8  | 8   | 7    | 2**  |
|                            | 造血系組織：悪性白血病腫(M)  | 1           | 1  | 0   | 0    | 1    | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 脾：悪性リンパ腫(M)      | 0           | 0  | 0   | 0    | 1    | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 肺：癌(M)           | 0           | 1  | 3   | 1    | 0    | 1           | 1  | 3   | 6    | 1    |
|                            | 腺腫(B)            | 13          | 6* | 10  | 13   | 13   | 6           | 3  | 2   | 9    | 8    |
|                            | 耳下腺：癌(M)         | 0           | 0  | 0   | 1    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 肝：肝細胞癌(M)        | 3           | 3  | 5   | 9    | 23** | 0           | 0  | 0   | 0    | 4*   |
|                            | 肝細胞腺腫(B)         | 10          | 3* | 12  | 9    | 11   | 4           | 5  | 4   | 1    | 12*  |
|                            | 血管肉腫(M)          | 1           | 0  | 1   | 3    | 2    | 0           | 0  | 1   | 0    | 1    |
|                            | 大腸：粘液性癌(M)       | 0           | 0  | 1   | 0    | 0    | 0           | 1  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 前立腺：腺腫(B)        | 0           | 1  | 1   | 1    | 0    | -           | -  | -   | -    | -    |
|                            | 精囊：癌(M)          | 1           | 0  | 1   | 0    | 0    | -           | -  | -   | -    | -    |
|                            | 腺腫(B)            | 0           | 0  | 2   | 0    | 0    | -           | -  | -   | -    | -    |
|                            | 良性顆粒細胞腫(B)       | 0           | 0  | 1   | 0    | 0    | -           | -  | -   | -    | -    |
|                            | 子宮：平滑筋腫(B)       | -           | -  | -   | -    | -    | 1           | 0  | 2   | 0    | 0    |
|                            | 平滑筋肉腫(M)         | -           | -  | -   | -    | -    | 1           | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                            | 内臓肉腫(M)          | -           | -  | -   | -    | -    | 0           | 1  | 1   | 2    | 1    |
|                            | 卵巣：血管腫(B)        | -           | -  | -   | -    | -    | 0           | 1  | 2   | 1    | 1    |
|                            | 下垂体前葉：腺腫(B)      | 0           | 0  | 1   | 0    | 0    | 3           | 2  | 1   | 1    | 2    |
|                            | 副腎(髄質)：良性髄質腫(B)  | 1           | 0  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    |
| 甲状腺：腺腫(B)                  | 0                | 1           | 0  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    |      |
| 胸腺：良性胸腺腫(B)                | 0                | 1           | 0  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0  | 0   | 0    |      |
| ハーダー氏腺：腺腫(B)               | 8                | 2*          | 5  | 8   | 4    | 2    | 1           | 4  | 1   | 1    |      |
| 原発部位不明：<br>分類不可能な悪性腫瘍(M)   | 0                | 0           | 0  | 0   | 0    | 0    | 0           | 0  | 1   | 0    |      |

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、Fisherの確率検定、\*：P<0.05、\*\*：P<0.01

| 検査<br>時期       | 性 別<br>投 与 群 (ppm)  | 雄            |    |                |      |                | 雌                |    |     |                |                 |                  |
|----------------|---------------------|--------------|----|----------------|------|----------------|------------------|----|-----|----------------|-----------------|------------------|
|                |                     | 0            | 10 | 100            | 1000 | 3000           | 0                | 10 | 100 | 1000           | 3000            |                  |
|                | 検 査 動 物 数           | 50           | 50 | 50             | 50   | 50             | 49 <sup>a</sup>  | 50 | 50  | 50             | 50              |                  |
| 全              | 皮膚 : 好塩基性扁平上皮癌 (M)  | 0            | 1  | 0              | 0    | 0              | 0                | 0  | 0   | 0              | 0               |                  |
|                | 角化アカントーマ (B)        | 0            | 0  | 0              | 0    | 0              | 0                | 0  | 0   | 0              | 1               |                  |
|                | 扁平上皮乳頭腫 (B)         | 0            | 0  | 0              | 0    | 0              | 0                | 0  | 0   | 0              | 1               |                  |
|                | 皮下組織 : 線維肉腫 (M)     | 0            | 1  | 0              | 0    | 0              | 0                | 0  | 0   | 0              | 0               |                  |
|                | 脂肪腫 (B)             | 0            | 0  | 0              | 1    | 0              | 0                | 0  | 0   | 0              | 0               |                  |
|                | 血管肉腫 (M)            | 0            | 0  | 1              | 0    | 0              | 1                | 0  | 0   | 0              | 0               |                  |
|                | 乳腺 : 癌 (M)          | -            | -  | -              | -    | -              | 1                | 0  | 0   | 1              | 0               |                  |
|                | 腺表皮癌 (M)            | -            | -  | -              | -    | -              | 1                | 2  | 0   | 0              | 0               |                  |
|                | 線維肉腫 (B)            | -            | -  | -              | -    | -              | 0                | 0  | 0   | 1              | 0               |                  |
|                | リンパ系組織 : 悪性リンパ腫 (M) | 0            | 1  | 1              | 0    | 1              | 13               | 9  | 9   | 9              | 2 <sup>**</sup> |                  |
| 動              | 造血系組織 : 骨髄生白血病 (M)  | 2            | 0  | 1              | 0    | 0              | 3                | 1  | 2   | 0 <sup>+</sup> | 0 <sup>+</sup>  |                  |
|                | 悪性リンパ腫 (M)          | 1            | 1  | 0              | 0    | 1              | 0                | 0  | 0   | 0              | 1               |                  |
|                | リンパ性白血病 (M)         | 0            | 0  | 0              | 0    | 0              | 0                | 0  | 0   | 0              | 1               |                  |
|                | 脾 : 悪性リンパ腫 (M)      | 0            | 0  | 0              | 0    | 1              | 0                | 0  | 0   | 0              | 0               |                  |
|                | 血管腫 (B)             | 0            | 0  | 0              | 0    | 0              | 0                | 0  | 1   | 0              | 0               |                  |
|                | 肺                   | : 癌 (M)      | 1  | 1              | 3    | 1              | 0                | 1  | 1   | 5              | 7 <sup>*</sup>  | 2                |
|                |                     | 腺腫 (B)       | 14 | 8              | 11   | 14             | 13               | 6  | 3   | 3              | 9               | 8                |
|                | 物 耳下腺               | : 癌 (M)      | 0  | 0              | 0    | 1              | 0                | 0  | 0   | 0              | 0               | 0                |
|                |                     | 肝 : 肝細胞癌 (M) | 5  | 5              | 5    | 9 <sup>+</sup> | 23 <sup>**</sup> | 0  | 0   | 0              | 0               | 4 <sup>+++</sup> |
|                | 肝                   | 肝細胞腺腫 (B)    | 10 | 3 <sup>*</sup> | 12   | 9              | 11               | 4  | 5   | 4              | 1               | 14 <sup>**</sup> |
| 肝芽細胞腫 (B)      |                     | 1            | 0  | 0              | 0    | 0              | 0                | 0  | 0   | 0              | 0               |                  |
| 血管肉腫 (M)       |                     | 1            | 0  | 1              | 3    | 2              | 0                | 0  | 1   | 0              | 1               |                  |
| 前胃 : 扁平上皮癌 (M) |                     | 0            | 0  | 0              | 0    | 0              | 0                | 0  | 0   | 0              | 1               |                  |
| 大腸 : 粘液性癌 (M)  | 0                   | 2            | 3  | 0              | 0    | 0              | 1                | 0  | 1   | 0              |                 |                  |
| 前立腺 : 腺腫 (B)   | 0                   | 1            | 1  | 1              | 0    | -              | -                | -  | -   | -              |                 |                  |
| 精囊             | : 癌 (M)             | 1            | 0  | 1              | 0    | 0              | -                | -  | -   | -              | -               |                  |
|                | 腺腫 (B)              | 1            | 0  | 3              | 0    | 0              | -                | -  | -   | -              | -               |                  |
|                | 良性顆粒細胞腫 (B)         | 0            | 0  | 1              | 0    | 0              | -                | -  | -   | -              | -               |                  |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、Fisher の確率検定、\* : P<0.05、\*\* : P<0.01

Peto らの方法、+ : P<0.05、\*\* : P<0.01、\*\*\* : P<0.001

<sup>a</sup> : 1 例は自己隔解のため組織検索が不可能であった。

| 検査<br>時期       | 性 別<br>投 与 群 (ppm)  | 雄  |    |     |      |      | 雌               |    |     |      |      |
|----------------|---------------------|----|----|-----|------|------|-----------------|----|-----|------|------|
|                |                     | 0  | 10 | 100 | 1000 | 3000 | 0               | 10 | 100 | 1000 | 3000 |
|                | 検 査 動 物 数           | 50 | 50 | 50  | 50   | 50   | 49 <sup>a</sup> | 50 | 50  | 50   | 50   |
| 全<br>動<br>物    | 子宮 : 平滑筋腫 (B)       | -  | -  | -   | -    | -    | 1               | 0  | 2   | 0    | 1    |
|                | 平滑筋肉腫 (M)           | -  | -  | -   | -    | -    | 1               | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                | 良性顆粒細胞腫 (B)         | -  | -  | -   | -    | -    | 0               | 0  | 1   | 0    | 0    |
|                | 内臓肉腫 (M)            | -  | -  | -   | -    | -    | 0               | 1  | 1   | 2    | 1    |
|                | 卵巣 : 血管腫 (B)        | -  | -  | -   | -    | -    | 1               | 1  | 2   | 1    | 2    |
|                | 下垂体前葉 : 腺腫 (B)      | 0  | 0  | 1   | 0    | 0    | 3               | 2  | 1   | 1    | 3    |
|                | 副腎 (髄質) ; 良性髄質腫 (B) | 1  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0               | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                | 甲状腺 : 腺腫 (B)        | 0  | 1  | 0   | 0    | 0    | 0               | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                | 胸腺 : 良性胸腺腫 (B)      | 0  | 1  | 0   | 0    | 0    | 0               | 0  | 0   | 0    | 0    |
|                | ハーダー氏腺 : 腺腫 (B)     | 10 | 3* | 5   | 8    | 4    | 3               | 1  | 4   | 1    | 1    |
|                | 原発部位不明 : 骨原性肉腫 (M)  | 0  | 0  | 0   | 1    | 0    | 0               | 0  | 0   | 0    | 0    |
| 分類不可能な悪性腫瘍 (M) | 0                   | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0               | 0  | 1   | 0    |      |
|                | 検 査 動 物 数           | 50 | 50 | 50  | 50   | 50   | 49 <sup>a</sup> | 50 | 50  | 50   | 50   |
|                | 良 性 腫 瘍 数           | 36 | 17 | 34  | 33   | 28   | 18              | 12 | 18  | 14   | 31   |
|                | 悪 性 腫 瘍 数           | 12 | 12 | 16  | 15   | 28   | 21              | 15 | 18  | 21   | 13   |
|                | 総 腫 瘍 数             | 48 | 29 | 50  | 48   | 56   | 39              | 27 | 36  | 35   | 44   |
|                | 担単発腫瘍動物数            | 12 | 17 | 21  | 18   | 23   | 22              | 13 | 24  | 18   | 16   |
|                | 担多発腫瘍動物数            | 16 | 5  | 14  | 14   | 15   | 8               | 7  | 6   | 7    | 13   |
|                | 総担腫瘍動物数             | 28 | 22 | 35  | 32   | 38   | 30              | 20 | 30  | 25   | 29   |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、Fisher の確率検定、\* : P<0.05

Peto らの方法で実施したが有意差なし

<sup>a</sup> : 1 例は自己隔解のため組織検索が不可能であった。

(8) 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性

1) ラットを用いた 2 世代繁殖性試験

(資料 No.T-15)

試験機関：チバガイギー社（スイス国）

報告書作成年：1993 年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物： Tif：RAIf(SPF)系ラット（投与開始時 6～7 週齢）  
1 群雌雄各 30 匹

試験期間： 1992 年 1 月 20 日～1992 年 10 月 21 日  
P(F<sub>0</sub>)世代；投与開始から F<sub>1</sub> 児離乳時まで 20 週間  
F<sub>1</sub> 世代；F<sub>1</sub> 児離乳時から F<sub>2</sub> 児離乳時まで 20 週間

投与方法： 検体を 0、20、200 及び 2000ppm の濃度で飼料に混入し、2 世代にわたり自由に摂食させた。

〈投与量の設定根拠〉

方法及び試験項目：概要を表 1 に示す。

一般状態及び死亡率；

全動物について一般状態及び死亡を毎日観察した。異常がみられた場合は 1 日 2 回観察した。

体重； 雄については、投与第 1 日及び毎週測定した。

雌については、投与第 1 日、交配前及び交配期間中は毎週、妊娠期間中は妊娠 0、7、14、21 日に、哺育期間中は分娩後 0、7、14、21 日に測定した。

飼料摂取量； 雄については、投与第 1 日から屠殺時まで毎週測定した（但し、交配期間を除く）。

雌については、投与第 1 日から交配開始までは毎週した。妊娠期間中は妊娠 0-7、7-14、14-21 日、哺育期間中は分娩後 0-7、7-14、14-21、21-28 日に測定した。

検体摂取量；体重、飼料摂取量及び検体の飼料中濃度から、1日当たりの平均検体摂取量を算出した。

交配及び妊娠の確認；

交配は同一群の雌雄を 1：1 で同居させて行った。翌日、膣栓又は膣垢中の精子の有無により交尾を確認した。膣栓又は精子の確認された日を妊娠 0 日とした。

繁殖性に関する指標；

分娩日に、各腹の児動物について出産児数、生存児数、死産児数及び性別を調査した。哺育期間中、児動物の生死を毎日観察し、出産後 0、4、7、14 及び 21 日に体重を測定した。

交配、妊娠、出産及び哺育期間中の観察に基づき、以下の指標を観察した。

$$\text{雌交尾率 (\%)} = \frac{\text{交尾雌動物数}}{\text{同居雌動物数}} \times 100$$

$$\text{雌受胎率 (\%)} = \frac{\text{妊娠動物数}}{\text{交尾雌動物数}} \times 100$$

$$\text{雄交尾率 (\%)} = \frac{\text{交尾雄動物数}}{\text{同居雄動物数}} \times 100$$

$$\text{妊孕率 (\%)} = \frac{\text{妊娠させた雄動物数}}{\text{交尾雄動物数}} \times 100$$

$$\text{妊娠率 (\%)} = \frac{\text{生存児を出産した雌動物数}}{\text{妊娠動物数}} \times 100$$

$$\text{出産率 (\%)} = \frac{\text{分娩の確認された雌動物数}}{\text{妊娠動物数}} \times 100$$

反射機能（立ち直り反応）；

分娩 2-4 日目に背位にして 30 秒以内に四肢を床面につけることができる 1 腹当たりの児動物数を毎日検査した。

眼瞼開裂； 出生後 14-18 日目まで毎日、1 腹当たりの開眼した動物数を検査した。

臓器重量； P(F<sub>0</sub>)及び F<sub>1</sub> 世代のすべての親動物を対象とし、卵巣、精巣、脾、心、肝、腎、副腎、胸腺、脳について重量を測定した。

肉眼的病理検査；

P(F<sub>0</sub>)及び F<sub>1</sub> 世代のすべて親動物について検査を実施した。雄は最後の出産が終了した時点、雌は最後の離乳が終了した時点で実施した。生殖器について特に注意を払い、雌については着床痕数を調べた。

生後 4 日に間引いた哺育児、死亡した哺育児及び離乳児についても検査した。

病理組織学的検査；

P(F<sub>0</sub>)及び F<sub>1</sub> 世代の対照群と高用量群のすべての親動物を対象とし、膣、子宮、卵巣、精巣、精巣上部、精のう、前立腺、下垂体、乳腺域、肉眼的病変部について病理標本作製し、鏡検した。

ただし、下垂体については、F<sub>1</sub> 雄の高用量群で所見が認められたため、中低用量群雄についても検査の対象とした。また、肝と脾における絶対重量変化について調べるために、肝については P(F<sub>0</sub>)及び F<sub>1</sub> 世代の全群の雌雄、脾については P(F<sub>0</sub>)世代雌の対照群、中用量群及び高用量群について検査した。

結果；

親動物； 概要を表 2 に示す。

一般状態及び死亡率；

P(F<sub>0</sub>)世代で対照群（頸部）、20ppm 群及び 200ppm 群（腹側部）で塊がみられたが、投与に関係したものではなかった。その他、P(F<sub>0</sub>)世代及び F<sub>1</sub> 世代で投与に関連した一般状態の変化はみられなかった。

P(F<sub>0</sub>)世代の 200ppm 群雌 1 匹において、分娩日に円背位、呼吸困難、呼吸音、立毛、鼻汁および出血がみられたため哺育第 1 日目に切迫屠殺したが、投与に関連したものではなかった。

その他、P(F<sub>0</sub>)世代及び F<sub>1</sub> 世代で投与に起因した死亡はみられなかった。

体重変化； P(F<sub>0</sub>)世代及び F<sub>1</sub> 世代の 2000ppm 群雌雄で、体重低下がみられた。また、両世代における体重増加量についても、2000ppm 群雌雄で低下がみられた。20 及び 200ppm 群については影響はなかった。

飼料摂取量； 2000ppm 群 P(F<sub>0</sub>)世代では哺育期を除き、F<sub>1</sub> 世代では投与期間を通して雌雄で飼料摂取量の低下がみられた。20 及び 200ppm 群では両世代とも影響はなかった。

検体摂取量；体重、飼料摂取量及び飼料中検体濃度から算出した 1 日当たりの平均検体摂取量 (mg/kg/day) を次表に示す。

| 投与群<br>(ppm) | P(F <sub>0</sub> ) 世代 |      |      |      | F <sub>1</sub> 世代 |      |      |      |
|--------------|-----------------------|------|------|------|-------------------|------|------|------|
|              | 雄                     | 雌    |      |      | 雄                 | 雌    |      |      |
|              |                       | 交配前  | 妊娠期  | 哺育期  |                   | 交配前  | 妊娠期  | 哺育期  |
| 20           | 1.30                  | 1.59 | 1.40 | 3.33 | 1.51              | 1.82 | 1.37 | 2.80 |
| 200          | 12.9                  | 16.0 | 14.3 | 32.6 | 15.2              | 17.1 | 14.0 | 30.6 |
| 2000         | 128                   | 152  | 150  | 331  | 159               | 186  | 146  | 315  |

繁殖性に関する指標；

いずれの世代においても、繁殖性に関する指標には対照群と比較して差はみられなかった。

臓器重量；P(F<sub>0</sub>)世代及び F<sub>1</sub> 世代ともに、精巣及び卵巣重量に対照群との間に差はみられなかった。

2000ppm 群においては、両世代ともに体重（放血後）は対照群と比較して低値であった。絶対重量では、P(F<sub>0</sub>)世代の雌で肝及び脾重量の増加、F<sub>1</sub> 世代の雌雄で腎及び胸腺重量並びに雄の心重量の低下がみられた。また、相対重量では、P(F<sub>0</sub>)世代の雌で肝及び脾重量が増加した。2000ppm 群におけるその他の臓器の相対重量の増加は、体重減少が原因と考えられた。

P(F<sub>0</sub>)世代の 20 及び 200ppm 群については、絶対重量、相対重量ともに対照群との間に差はみられなかった。F<sub>1</sub> 世代では、絶対重量に対照群との間に差はみられなかったが、相対重量では F<sub>1</sub> 世代の 200ppm 群の雌雄の肝、雄の腎、雌の副腎および脳相対重量が増加した。また、20ppm 群雄の肝相対重量が増加したが、その程度はわずかであり、かつ体重、肝絶対重量ともに対照群と同程度であったこと、病理所見も観察されなかったことから、投与に関連するものとは考えられなかった。

肉眼的病理検査；いずれの世代においても投与に関連した変化はみられなかった。

病理組織学的検査；

P(F<sub>0</sub>)世代の 2000ppm 群では、雌雄に軽微な肝細胞肥大、雌に脾の軽度～中等度のリンパ濾胞過形成がみられた。200ppm 群雄では、軽微な肝細胞肥大がみられた。

F<sub>1</sub> 世代では、2000ppm 群雌雄および 200ppm 群雄に軽微な肝細胞肥大がみられた。F<sub>1</sub> 世代 2000ppm 群雄において、軽度～中等度の下垂体前葉の好塩基性細胞肥大がみられた。この所見は対照群を含めた他の投与群においても観察された。その他に投与に関連した所見は観察されなかった。



児動物； 概要を表3に示す。

一般状態及び死亡率；

いずれの世代においても、投与に関連した一般状態の変化及び死亡はみられなかった。

F<sub>1</sub>世代 200ppm 群の死産児数が高かったが(12/群)、これは切迫屠殺した母動物 1 例が原因であった(死産児数 10 匹/腹)。

体重変化； F<sub>1</sub>児動物の体重は、2000ppm 群で哺育第 2 週目から対照群に比較して低値を示した。20 及び 200ppm 群では変化はみられなかった。

F<sub>2</sub> 児動物では、2000ppm 群で哺育第 1 週目より対照群に比較して低値を示した。

200ppm 群では、雌児動物の哺乳期の終わりにわずかな低体重がみられた。20ppm 群では変化はみられなかった。

反射機能； いずれの世代においても立ち直り反応に、投与に関連した変化はみられなかった。

眼瞼開裂； 2000ppm 群の F<sub>1</sub> 児動物で 0.4 日、F<sub>2</sub> 児動物で 0.5 日、対照群と比較して遅延した。

肉眼的病理検査；いずれの世代においても投与に関連した肉眼的変化はみられなかった。

以上、本剤を 2 世代にわたって摂食させた影響として、2000ppm 群において、両世代とも親動物と児動物の体重が低値を示し、児動物で眼瞼開裂がやや遅延した。また、P(F<sub>0</sub>)世代雄および F<sub>1</sub> 世代雌雄の親動物において肝細胞肥大、P(F<sub>0</sub>)世代雌の脾のリンパ濾胞過形成、F<sub>1</sub> 世代雄の下垂体前葉の好塩基性細胞肥大がみられた。200ppm 群では、F<sub>1</sub> 世代雄の親動物に軽微な肝細胞肥大がみられ、児動物では F<sub>2</sub> 児雌の哺乳期の終わりにわずかな低体重がみられた。

したがって、親動物及び児動物に対する無毒性量および無影響量は 20ppm (P(F<sub>0</sub>)世代：雄 1.30mg/kg/day、雌 1.59mg/kg/day、F<sub>1</sub> 世代：雄 1.51mg/kg/day、雌 1.82mg/kg/day) と考えられた。

表 1.

| 世代                     | 期間(週間)      | 作業手順                            | 試験項目   |
|------------------------|-------------|---------------------------------|--|
| P<br>(F <sub>0</sub> ) | 育成<br>(10週) | 1群雌雄各30匹                        | 一般状態、死亡を毎日観察、体重・摂餌量を毎週測定。  |
|                        | 交配<br>(3週)  | 雌雄1:1で交配、膣栓又は膣垢中の精子の有無により交尾を確認。 | 交配状況の確認  |
|                        | 妊娠<br>(3週)  |                                 | 体重を妊娠0、7、14、21日、摂餌量を妊娠0-7、7-14、14-21日に測定。  |
|                        | 出産          |                                 | 出産児数、生存児数、死産児数、性別を調査。<br>雄親動物の剖検、対照群と高用量群動物の性腺、下垂体、乳腺域、肉眼的病変部の病理組織学的検査。            |
|                        | 哺育<br>(3週)  | 哺育4日に各同腹児数を雌雄各4匹に調整(不可能な場合は8匹)。 | 哺育児の観察、数の確認を毎日。児動物の体重を、分娩後0、4、7、21日に測定。立ち直り反応を分娩後2~4日に毎日、開眼を14~18日まで毎日調査。非選抜動物の剖検。 |
| F <sub>1</sub>         | 離乳          | 各腹の離乳児から少なくとも雌雄各1匹を選抜し、次世代用とする。 | 選抜されなかった離乳児の肉眼的剖検。<br>雌親動物の剖検。対照群と高用量群動物の生殖腺、下垂体、乳腺域、肉眼的病変部の病理組織学的検査。              |
|                        | 育成<br>(10週) | (P(F <sub>0</sub> )世代に準じる)      | (P(F <sub>0</sub> )世代に準じる)   |
|                        | 交配<br>(3週)  | (P(F <sub>0</sub> )世代に準じる)      | (P(F <sub>0</sub> )世代に準じる)   |
|                        | 妊娠<br>(3週)  | (P(F <sub>0</sub> )世代に準じる)      | (P(F <sub>0</sub> )世代に準じる)   |
|                        | 出産          |                                 | (P(F <sub>0</sub> )世代に準じる)   |
| F <sub>2</sub>         | 哺育<br>(3週)  | (P(F <sub>0</sub> )世代に準じる)      | (P(F <sub>0</sub> )世代に準じる)   |
|                        | 離乳          |                                 |  |

表 2. 親動物の試験結果

| 世代                 |               | P(F <sub>0</sub> ) 親動物 |      |      |        | F <sub>1</sub> 親動物 |         |         |         |         |
|--------------------|---------------|------------------------|------|------|--------|--------------------|---------|---------|---------|---------|
| 投与量 (ppm)          |               | 0                      | 20   | 200  | 2000   | 0                  | 20      | 200     | 2000    |         |
| 動物数                | 雄             | 30                     | 30   | 30   | 30     | 30                 | 30      | 30      | 30      |         |
|                    | 雌             | 30                     | 30   | 30   | 30     | 30                 | 30      | 30      | 30      |         |
| 一般状態               |               |                        |      |      |        |                    |         |         |         |         |
| 死亡数                | 雄             | 0                      | 0    | 0    | 0      | 0                  | 0       | 0       | 0       |         |
|                    | 雌             | 0                      | 0    | 1    | 0      | 0                  | 0       | 0       | 0       |         |
| 体重変化               | 雄             |                        |      |      | 抑制     |                    |         |         | 抑制      |         |
|                    | 雌             |                        |      |      | 抑制     |                    |         |         | 抑制      |         |
| 飼料摂取量              | 雄             |                        |      |      | 抑制     |                    |         |         | 抑制      |         |
|                    | 雌             |                        |      |      | 抑制     |                    |         |         | 抑制      |         |
| 雌交尾率 (%)           |               | 96.7                   | 86.7 | 90.0 | 96.7   | 80.0               | 86.7    | 83.3    | 96.7    |         |
| 雌受胎率 (%)           |               | 82.8                   | 80.8 | 92.6 | 96.6   | 91.7               | 92.3    | 96.0    | 100     |         |
| 雄交尾率 (%)           |               | 96.7                   | 86.7 | 90.0 | 96.7   | 80.0               | 86.7    | 83.3    | 96.7    |         |
| 妊孕率 (%)            |               | 82.8                   | 80.8 | 92.6 | 96.6   | 91.7               | 92.3    | 96.0    | 100     |         |
| 妊娠率 (%)            |               | 95.8                   | 100  | 96.0 | 96.4   | 95.5               | 100     | 100     | 100     |         |
| 出産率 (%)            |               | 95.8                   | 100  | 96.0 | 96.4   | 95.5               | 100     | 100     | 100     |         |
| 着床痕数 (腹当り)         |               | 14.8                   | 15.4 | 14.5 | 13.2   | 16.0               | 14.8    | 15.5    | 14.3    |         |
| 屠殺時体重 <sup>a</sup> | 雄             |                        |      |      | 90 ↓ ↓ |                    |         |         | 87 ↓ ↓  |         |
|                    | 雌             |                        |      |      | 89 ↓ ↓ |                    |         |         | 87 ↓ ↓  |         |
| 臓器重量               | 胸腺            | 雄                      |      |      |        |                    |         |         | 78 ↓ ↓  |         |
|                    |               | 雌                      |      |      |        |                    |         |         | 85 ↓    |         |
|                    | 心             | 雄                      |      |      |        |                    |         |         | 91 ↓ ↓  |         |
|                    |               | 雌                      |      |      |        | 109 ↑ ↑            |         |         |         |         |
|                    | 腎             | 雄                      |      |      |        |                    |         |         | 92 ↓ ↓  |         |
|                    |               | 雌                      |      |      |        |                    |         |         | 91 ↓    |         |
|                    | 脾             | 雄                      |      |      |        |                    |         |         | 91 ↓ ↓  |         |
|                    |               | 雌                      |      |      |        | 108 ↑              |         |         |         |         |
|                    | 相対重量          | 脳                      | 雄    |      |        | 111 ↑ ↑            |         |         |         | 115 ↑ ↑ |
|                    |               |                        | 雌    |      |        | 111 ↑ ↑            |         | 106 ↑   |         | 117 ↑ ↑ |
|                    |               | 心                      | 雄    |      |        |                    | 107 ↑   |         |         | 108 ↑ ↑ |
|                    |               |                        | 雌    |      |        |                    | 118 ↑ ↑ | 107 ↑   | 107 ↑   | 122 ↑ ↑ |
| 肝                  |               | 雄                      |      |      |        | 123 ↑ ↑            |         | 119 ↑   | 128 ↑ ↑ |         |
|                    |               | 雌                      |      |      |        | 106 ↑ ↑            |         | 108 ↑ ↑ | 106 ↑   |         |
| 腎                  |               | 雄                      |      |      |        | 112 ↑ ↑            |         |         |         |         |
|                    |               | 雌                      |      |      |        | 117 ↑ ↑            |         |         | 116 ↑ ↑ |         |
| 脾                  |               | 雄                      |      |      |        | 121 ↑ ↑            |         |         | 123 ↑ ↑ |         |
|                    |               | 雌                      |      |      |        |                    |         |         | 116 ↑   |         |
| 副腎                 |               | 雄                      |      |      |        | 111 ↑              |         | 114 ↑ ↑ | 114 ↑   |         |
|                    |               | 雌                      |      |      |        | 110 ↑              |         |         | 112 ↑ ↑ |         |
| 精巣                 | 雄             |                        |      |      |        |                    |         | 126 ↑ ↑ |         |         |
|                    | 雌             |                        |      |      |        |                    |         |         |         |         |
| 病理学的所見             | 肝細胞肥大         | 雄                      | 0    | 0    | 5*     | 27*                | 0       | 0       | 2       | 26*     |
|                    |               | 雌                      | 0    | 0    | 0      | 2                  | 0       | 0       | 0       | 10*     |
|                    | 下垂体前葉好塩基性細胞肥大 | 雄                      | 8    | —    | —      | 9                  | 7       | 8       | 7       | 17*     |
|                    |               | 雌                      | 0    | —    | 0      | 25*                | —       | —       | —       | —       |

空欄は異常のないことを示す。 — : 検査せず。

↑ ↓、↑ ↑ ↓ ↓、P<0.05、P<0.01 (Dunnnett の検定)

a : 数値は対照群に対する変動率を示す (%)

病理学的所見の( )は発生例数を示し、空欄は所見発現がみられなかったことを示す。

\* : Fisher の直接確率検定、P<0.05

表 3. 児動物の試験結果

| 世代                                       | F <sub>1</sub> |      |      |       | F <sub>2</sub> |      |      |       |        |
|--|----------------|------|------|-------|----------------|------|------|-------|--------|
| 投与量 (ppm)                                | 0              | 20   | 200  | 2000  | 0              | 20   | 200  | 2000  |        |
| 腹数                                       | 23             | 21   | 24   | 27    | 21             | 24   | 24   | 29    |        |
| 一般状態                                     |                |      |      |       |                |      |      |       |        |
| 出産児数 (腹当り)                               | 12.7           | 14.2 | 12.9 | 11.7  | 14.4           | 12.9 | 14.8 | 13.6  |        |
| 死産児数 (群当り)                               | 3              | 2    | 12*  | 6     | 3              | 4    | 1    | 2     |        |
| 出生時生存率 (%)                               | 99.0           | 99.3 | 96.1 | 98.1  | 99.0           | 98.7 | 99.7 | 99.5  |        |
| 4日目生存率 (%)                               | 97.6           | 98.0 | 97.0 | 97.1  | 95.3           | 97.4 | 97.2 | 98.7  |        |
| 離乳時生存率 (%)                               | 93.7           | 97.6 | 96.1 | 98.5  | 98.8           | 98.9 | 98.4 | 96.9  |        |
| 生腹<br>存当<br>児た<br>数り<br>(<br>)           | 出生時            | 12.6 | 14.1 | 12.4  | 11.5           | 14.2 | 12.8 | 14.8  | 13.5   |
|  | 4日目間引き前        | 12.8 | 13.9 | 12.5  | 11.1           | 13.6 | 12.4 | 14.3  | 13.3   |
|  | 4日目間引き後        | 7.9  | 8.0  | 7.9   | 7.5            | 8.0  | 7.5  | 8.0   | 7.7    |
|  | 7日目            | 7.8  | 8.0  | 7.9   | 7.4            | 8.0  | 7.5  | 8.0   | 7.6    |
|  | 14日目           | 7.5  | 7.9  | 7.7   | 7.4            | 7.9  | 7.5  | 7.9   | 7.4    |
| 体<br>重り<br>(<br>腹・<br>当g<br>た)<br>(<br>) | 出生時            | 6.2  | 6.1  | 6.6   | 6.6            | 6.1  | 6.1  | 6.0   | 6.3    |
|  | 4日目間引き前        | 9.9  | 9.5  | 10.4  | 10.0           | 9.6  | 9.8  | 9.1   | 9.1    |
|  | 7日目            | 16.5 | 15.9 | 16.9  | 15.9           | 16.0 | 15.5 | 15.3  | 14.7*  |
|  | 14日目           | 33.9 | 32.8 | 33.7  | 31.1*          | 31.3 | 30.5 | 30.5  | 28.9** |
|  | 21日目           | 57.4 | 56.2 | 58.9  | 52.8*          | 52.2 | 49.9 | 49.6  | 45.7** |
| 性<br>比                                   | 出生時 (雄%)       | 53.3 | 46.5 | 47.5  | 49.0           | 51.8 | 49.7 | 49.4  | 45.5   |
|  | 21日目 (雄%)      | 50.9 | 48.8 | 52.3  | 51.5           | 48.8 | 49.7 | 50.8  | 50.5   |
| 反射機能 (日)                                 | 2.2            | 2.3  | 2.2  | 2.2   | 2.1            | 2.1  | 2.1  | 2.2   |        |
| 眼瞼開裂 (日)                                 | 14.7           | 15.0 | 14.7 | 15.1* | 14.7           | 15.0 | 15.1 | 15.2* |        |
| 病理学的所見                                   |                |      |      |       |                |      |      |       |        |

空欄は異常のないことを示す

\*P<0.05、\*\*P<0.01 (Dunnnett の検定)

2) ラットを用いた催奇形性試験

(資料 No.T-16)

試験機関：チバガイギー社 (スイス国)

報告書作成年：1992年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物： Tif : RAIf (SPF、R II/1 と R II/2 の交雑種) 妊娠ラット

試験開始時約 8 週齢、1 群 24 匹

試験開始時体重：178~222g

試験期間： 1991 年 7 月 30 日~8 月 28 日

投与期間 10 日 (妊娠 6 日~15 日、1991 年 8 月 5 日~8 月 22 日)

方法： 未経産雌動物を妊性の確認されている同系統の雄動物と 3 : 1 で 1 晩同居させ交配した。  
膣栓あるいは膣垢中に精子が確認された場合を交尾成立とし、その日を妊娠 0 日とした。  
検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) 水溶液に溶解し、0、30、100 及び  
300mg/kg の用量を妊娠 6 日から 15 日までの 10 日間、毎日 1 回強制経口投与した。対照  
群の動物には 0.5%CMC 水溶液 (10mL/kg) を同様に投与した。

(投与量の設定根拠)

試験項目：

親動物； 一般状態、生死及び流産について毎日観察し、体重を毎日測定した。飼料摂取量は、  
妊娠 6、11、16 及び 21 日に測定した。妊娠 21 日に帝王切開を実施し、肉眼的病理検  
査を行い、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、早期・後期胚吸収数、着床痕数、生存及  
び死亡胎児数を調べた。

生存胎児； 性別を調べ、体重を測定し、外表を検査した。各腹について 1 : 1 の割合で内臓及び骨  
格検査を実施し、奇形、変異及び骨化遅延を調べた。

結果： 概要を表 1 および 2 に示す。

[親動物]

投与に関連した一般状態の変化及び死亡はみられなかった。体重増加量、妊娠子宮除去後体重及び飼料摂取量が 100 及び 300mg/kg 群で投与により低下した。剖検所見には投与に起因した変化はみられず、着床所見においても対照群との間に有意な差は認められなかった。

[胎児動物]

外表、内臓及び骨格の奇形及び変異(第 13 肋骨短縮を除く)がそれぞれ数例観察されたが、いずれも発生頻度は低く、対照群と各投与群の間で有意な差も認められなかった。観察された内臓と骨格の変異および骨化遅延のうち、300mg/kg 群で亜鈴型胸椎椎体骨化核、第 13 肋骨短縮、第 1 中足骨未骨化、前肢第 5 指及び後肢第 2～5 趾の基節骨未骨化、100mg/kg 群で亜鈴型頸椎椎体骨化核、全投与群で頸椎椎体骨化核分離と後肢第 5 趾基節骨骨化遅延の胎児発生率がそれぞれ対照群と比較して統計学的に有意に高かった。これらの骨格変異および骨化遅延のうち、300mg/kg 群の亜鈴型胸椎椎体骨化核の胎児発生率 (3.8%) と腹での発生率 (27.3%) については、背景対照データ (0.6～4.5%と 4.5～30%) の範囲内にあることから投与に関連したものとは考えられなかった。また、全投与群で有意差のみられた頸椎椎体骨化核分離 (30, 100 及び 300mg/kg 群でそれぞれ胎児発生率 12.7、17.2 及び 14.6%、腹での発生率 50.0, 60.9 及び 54.5%) と後肢第 5 趾基節骨骨化遅延 (同胎児発生率 8.7, 12.3 及び 10.2%、腹での発生率 45.5, 52.2 及び 54.5%) についても、背景対照データ (頸椎椎体骨化核分離：胎児発生率 1.3～18.2%、腹での発生率 10.0～71.4%；後肢第 5 指基節骨骨化遅延：胎児発生率 3.1～14.8%、腹での発生率 22.7～70.0%) の範囲内にあること、腹での発生率にはいずれも対照群との間で有意な差がみられないことから、投与に関連する変化とは考えられなかった (下記申請者注参照)。

以上、本剤を妊娠ラットに投与した場合、100 及び 300mg/kg 群の親動物で飼料摂取量及び体重増加量の低下がみられ、胎児では 100 及び 300mg/kg 群で骨化遅延と骨格変異 (300mg/kg 群における第 13 肋骨短縮、第 1 中足骨未骨化、前肢第 5 指と後肢第 2～5 趾の基節骨未骨化、100 mg/kg 群での亜鈴型頸椎椎体骨化核の増加) がみられた。

したがって、親動物及び胎児に対する無毒性量は 30mg/kg/day と考えられた。また、最高投与量の 300mg/kg/day でも催奇形性はないものと考えられる。

[申請者注]

表 1 結果

| 投与量(mg/kg/day)           |                         | 0        | 30       | 100                                | 300                                |      |
|--------------------------|-------------------------|----------|----------|------------------------------------|------------------------------------|------|
| 1群当たりの動物数                |                         | 24       | 24       | 24                                 | 24                                 |      |
| 親                        | 一般状態(動物数)               |          |          | 脱毛(1)                              | 脱毛(1)<br>外傷・痂皮(1)                  |      |
|                          | 体重増加量 <sup>a</sup>      |          |          |                                    | 抑制 <sup>+</sup><br>(妊娠6~11日、61*)   |      |
|                          | 体重増加量(妊娠子宮除去後)          |          |          | 抑制 <sup>+</sup> (75*)              | 抑制 <sup>++</sup> (59*)             |      |
|                          | 飼料摂取量 <sup>a</sup>      |          |          | 低下 <sup>+</sup><br>(妊娠6~11日、93*)   | 低下 <sup>++</sup><br>(妊娠6~11日、76*)  |      |
|                          |                         |          |          | 低下 <sup>++</sup><br>(妊娠11~16日、89*) | 低下 <sup>++</sup><br>(妊娠11~16日、83*) |      |
|                          | 妊娠数(率)                  | 23(95.8) | 22(91.7) | 23(95.8)                           | 23(95.8)                           |      |
|                          | 流産数(率)                  | 0(0)     | 0(0)     | 0(0)                               | 0(0)                               |      |
|                          | 全胚吸収動物数 <sup>b</sup>    | 0        | 0        | 0                                  | 1                                  |      |
|                          | 生存胎児を持つ動物数 <sup>b</sup> | 23       | 22       | 23                                 | 22                                 |      |
|                          | 動物                      | 黄体数      | 17.0     | 17.0                               | 16.6                               | 15.9 |
| 着床数                      |                         | 13.6     | 14.0     | 14.0                               | 14.1                               |      |
| 着床所見 <sup>b</sup> (腹当たり) |                         |          |          |                                    |                                    |      |
| 早期胚吸収数                   |                         | 0.3      | 0.9      | 0.5                                | 0.9                                |      |
| 後期胚吸収数                   |                         | 0        | 0        | 0                                  | 0                                  |      |
| 生存胎児数                    |                         | 13.2     | 13.2     | 13.5                               | 13.0                               |      |
| 死亡胎児数                    |                         | 0        | 0        | 0                                  | 0                                  |      |
| 胎児                       | 性比 <sup>b</sup> (雄%)    | 53.0     | 47.2     | 50.5                               | 49.3                               |      |
|                          | 体重(g) <sup>a</sup>      | 雄        | 5.8      | 5.7                                | 5.8                                | 5.6  |
|                          |                         | 雌        | 5.4      | 5.4                                | 5.5                                | 5.2  |
|                          | 検査例数                    | 304      | 290      | 308                                | 298                                |      |
| 動物                       | 外表 <sup>b</sup> 奇形      |          |          |                                    |                                    |      |
|                          | 臍帯ヘルニア                  | 0        | 0        | 2                                  | 1                                  |      |
|                          | 全身性浮腫                   | 0        | 0        | 2                                  | 0                                  |      |
| 動物                       | 外表 <sup>b</sup> 異常      |          |          |                                    |                                    |      |
|                          | 脊椎裂                     | 0        | 0        | 1                                  | 0                                  |      |
|                          | 短尾                      | 0        | 0        | 1 <sup>c</sup>                     | 0                                  |      |
|                          | 後肢位置異常                  | 0        | 0        | 1 <sup>c</sup>                     | 1                                  |      |
| 動物                       | 異常                      |          |          |                                    |                                    |      |
|                          | 尾低形成                    | 0        | 0        | 1                                  | 0                                  |      |
|                          | 曲尾                      | 0        | 0        | 1                                  | 0                                  |      |

空欄は異常なし

a ; (ANOVA+Dunnett の検定) +、++ ; p<0.05, p<0.01

b ; X<sup>2</sup>-検定+Fisher の直接確率計算法

c ; 同一胎児

\* ; 対照群に対する変動率

表 2-1 結果 (続き)

| 投与量(mg/kg/day) |                    | 0              | 30       | 100        | 300            |                |
|----------------|--------------------|----------------|----------|------------|----------------|----------------|
| 1 群当たりの動物数     |                    | 24             | 24       | 24         | 24             |                |
| 胎              | 検査例数               | 146            | 140      | 147        | 141            |                |
|                | 内臓 <sup>b</sup>    | 脳変形            | 1        | 0          | 0              | 0              |
|                |                    | 左心室低形成         | 0        | 0          | 1 <sup>c</sup> | 0              |
|                | 奇形                 | 肺分葉異常          | 0        | 0          | 1 <sup>c</sup> | 0              |
|                |                    | 肝臓のう胞          | 0        | 0          | 1 <sup>c</sup> | 0              |
|                |                    | 腎臓のう胞          | 0        | 0          | 1 <sup>c</sup> | 0              |
|                | 内臓 <sup>b</sup>    | 腎盂拡張           | 0        | 0          | 1              | 0              |
| 異常 異所性腎臓       |                    | 0              | 1        | 0          | 0              |                |
| 児              | 内臓 <sup>b</sup> 変異 | 胸腺頸部残留         | 4        | 0          | 2              | 2              |
|                |                    | 肝臓 (右葉) の副葉    | 2        | 1          | 1              | 0              |
| 動物             | 検査例数               | 158            | 150      | 163        | 157            |                |
|                | 骨格 <sup>b</sup>    | 恥骨偏位           | 0        | 0          | 0              | 4              |
|                |                    | 奇形 仙椎欠損        | 0        | 0          | 1              | 0              |
|                | 骨格 <sup>b</sup> 変異 | 第 1 第 2 胸骨分節癒合 | 1        | 1          | 1              | 3              |
|                |                    | 第 1 胸骨分節非対称    | 0        | 0          | 0              | 1              |
|                |                    | 第 1~6 胸骨分節癒合   | 0        | 0          | 1              | 0              |
|                |                    | 第 2 胸骨分節非対称    | 0        | 0          | 1              | 0              |
|                |                    | 第 3 胸骨分節非対称    | 0        | 1          | 0              | 0              |
|                |                    | 第 4 胸骨分節非対称    | 0        | 1          | 0              | 0              |
|                |                    | 第 5 胸骨分節非対称    | 1        | 0          | 0              | 5              |
|                |                    | 第 5 胸骨分節分離     | 0        | 0          | 0              | 2              |
|                |                    | 第 6 胸骨分節非対称    | 1        | 1          | 1              | 0              |
|                |                    | 後頭骨不規則骨化       | 0        | 1          | 1              | 2              |
|                |                    | 泉門拡張           | 0        | 1          | 1              | 1              |
|                |                    | 頭頂間骨不規則骨化      | 0        | 0          | 1              | 0              |
|                |                    | 外後頭骨不規則骨化      | 0        | 0          | 1              | 0              |
|                |                    | 環椎・軸椎不規則骨化     | 0        | 0          | 1              | 0              |
|                |                    | 第 5 中手骨未骨化     | 0        | 0          | 0              | 1              |
|                |                    | 第 5 中手骨骨化遅延    | 0        | 1          | 0              | 0              |
|                |                    | 坐骨肥厚           | 0        | 0          | 0              | 2 <sup>d</sup> |
| 胸椎椎体骨化核二分      |                    | 0              | 1        | 2          | 3              |                |
| 胸椎椎体骨化核偏位      | 0                  | 0              | 1        | 1          |                |                |
| 腰椎椎体骨化核二分      | 0                  | 0              | 1        | 0          |                |                |
| 第 13 肋骨短縮*     | 13(8.2)            | 11(7.3)        | 16(9.8)  | 40**(25.5) |                |                |
|                | 10(43.5)           | 8(36.4)        | 11(47.8) | 17(77.3)   |                |                |

b ; X<sup>2</sup>-検定 + Fisher の直接確率計算法、 c ; 同一胎児、 d ; 両胎児とも恥骨偏位を併発

\* ; 上段数字は胎児数、下段数字は母動物数、( )内の数字は発生率 (%)、本文中では骨化遅延に分類されている[申請者注]。



表 2-2 結果 (続き)

| 投与量(mg/kg/day)  |               | 0        | 30         | 100        | 300        |
|---|---------------|----------|------------|------------|------------|
| 1 群当たりの動物数  |               | 24       | 24         | 24         | 24         |
| 検査例数  |               | 158      | 150        | 163        | 157        |
| 胎<br>骨 <sup>b</sup><br><br>児<br>化<br><br>動<br>遅<br><br>物<br>延 | 頸椎椎体骨化核分離     | 8(5.1)   | 19*(12.7)  | 28**(17.2) | 23**(14.6) |
|   |               | 7(30.4)  | 11(50.0)   | 14(60.9)   | 12(54.5)   |
|   | 亜鈴型頸椎椎体骨化核    | 6(3.8)   | 2(1.3)     | 17*(10.4)  | 6(3.8)     |
|   |               | 4(17.4)  | 2(9.1)     | 12(52.2)   | 5(22.7)    |
|   | 亜鈴型胸椎椎体骨化核    | 0(0.0)   | 1(0.7)     | 3(1.8)     | 6*(3.8)    |
|   |               | 0(0.0)   | 1(4.5)     | 3(13.0)    | 6(27.3)    |
|   | 前肢第 5 指基節骨未骨化 | 2(1.3)   | 2(1.3)     | 4(2.5)     | 16**(10.2) |
|   |               | 2(8.7)   | 2(9.1)     | 3(13.0)    | 7(31.8)    |
|   | 第 1 中足骨未骨化    | 4(2.5)   | 6(4.0)     | 3(1.8)     | 26**(16.6) |
|   |               | 3(13.0)  | 5(22.7)    | 3(13.0)    | 8(36.4)    |
|   | 後肢第 2 趾基節骨未骨化 | 17(10.8) | 9(6.0)     | 20(12.3)   | 45**(28.7) |
|   |               | 9(39.1)  | 6(27.3)    | 10(43.5)   | 13(59.1)   |
|   | 後肢第 3 趾基節骨未骨化 | 4(2.5)   | 3(2.0)     | 9(5.5)     | 29**(18.5) |
|   |               | 4(17.4)  | 3(13.6)    | 7(30.4)    | 9(40.9)    |
|   | 後肢第 4 趾基節骨未骨化 | 5(3.2)   | 5(3.3)     | 12(7.4)    | 25**(15.9) |
|   |               | 4(17.4)  | 3(13.6)    | 9(39.1)    | 9(40.9)    |
| 後肢第 5 趾基節骨未骨化   | 36(22.8)      | 29(19.3) | 51(31.3)   | 74**(47.1) |            |
|   | 17(73.9)      | 12(54.5) | 18(78.3)   | 18(81.8)   |            |
| 後肢第 5 趾基節骨骨化遅延  | 4(2.5)        | 13*(8.7) | 20**(12.3) | 16**(10.2) |            |
|   | 4(17.4)       | 10(45.5) | 12(52.2)   | 12(54.5)   |            |

b ; (X<sup>2</sup>-検定 + Fisher の直接確率計算法の検定) \*、\*\* : P < 0.05、P < 0.01

骨化遅延の上段数字は胎児数、下段数字は母動物数、( )内の数字は発生率 (%)

3) ラットにおける催奇形性試験

(資料 No.T-17)

試験機関：(財)残留農薬研究所

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

目的：

検体純度： %

試験動物： Crj : CD(SD)系妊娠ラット (13 週齢)、1 群 15 匹

試験期間： 1995 年 10 月 5 日～1995 年 11 月 9 日

投与期間 10 日間 (妊娠 6 日～15 日、1995 年 10 月 23 日～11 月 4 日)

投与方法： 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) 水溶液に懸濁し、0、3 及び 30mg/kg/day の用量で妊娠 6 日 (膣栓及び膣垢中の精子確認日を妊娠 0 日とした) から 15 日までの 10 日間、毎日 1 回胃ゾンデを用いて経口投与した。なお、対照群の動物には 0.5%CMC 水溶液 (10mL/kg) を同様に投与した。

投与用量の設定は、先に実施した試験で頸椎椎体骨化核分離のみられた胎児の出現頻度が統計学的に有意に高かったすべての投与群 (30、100 及び 300mg/kg/day 群) のうち、最低用量群の 30mg/kg/day を高用量とし、その 10 分の 1 の 3mg/kg/day を低用量とした。

試験項目：

母動物； 一般状態及び生死について毎日少なくとも 1 回 (投与期間中は 2 回) 観察した。体重を妊娠 0 日、6 日から 15 日までの毎日及び 20 日に測定し、それらの測定値から妊娠 0 日における体重値を減じて体重増加量を求めた。また、妊娠 20 日の体重から妊娠子宮重量を減じた重量を補正体重とした。飼料摂取量を妊娠 0～6 日、6～9 日、9～12 日、12～15 日及び 15～20 日の期間について算出した。妊娠 20 日に安楽死させた後、開腹して子宮の状態を調べた。子宮を卵巣と共に摘出して重量を測定した後、卵巣の妊娠黄体数と子宮内の着床数、生存胎児数、死亡胚・胎児数を記録した。最後に剖検を行なった。

生存胎児； 性別を調べ体重と胎盤重量を測定した後、外表の検査を行なった。すべての生存胎児について骨・軟骨の二重染色標本を作製し、軟骨を含む骨格の検査を行なった。

結果： 概要を以下の表に示した。

| 投与用量(mg/kg/day) |                   | 0(対照)    | 3       | 30                              |                                 |
|-----------------|-------------------|----------|---------|---------------------------------|---------------------------------|
| 1 群当りの動物数       |                   | 15       | 15      | 15                              |                                 |
| 母動物             | 一般状態              | —        | 影響なし    | 影響なし                            |                                 |
|                 | 死亡数               | 0        | 0       | 0                               |                                 |
|                 | 体重及び体重増加量         | —        | 影響なし    | 影響なし                            |                                 |
|                 | 飼料摂取量             | —        |         | 投与開始前<br>(妊娠 0-6 日、<br>108%* ↑) | 投与開始前<br>(妊娠 0-6 日、<br>109%* ↑) |
|                 |                   |          |         | 投与開始後<br>(妊娠 6-20 日)<br>影響なし    | 投与開始後<br>(妊娠 6-20 日)<br>影響なし    |
|                 | 剖検所見              | —        | 影響なし    | 影響なし                            |                                 |
|                 | 妊娠数(率)            | 15(100)  | 15(100) | 15(100)                         |                                 |
|                 | 着床所見              | 検査母動物数   | 15      | 15                              | 15                              |
|                 |                   | 黄体数(腹当り) | 17.2    | 17.2                            | 17.5                            |
|                 |                   | 着床数(腹当り) | 16.8    | 16.7                            | 17.1                            |
| 胎児              | 生存胎児数(腹当り)        | 15.3     | 15.7    | 15.5                            |                                 |
|                 | 胚・胎児死亡率(腹当、%)     | 9.2      | 6.2     | 9.4                             |                                 |
|                 | 性比(総雄数/総生存数)      | 0.511    | 0.498   | 0.466                           |                                 |
|                 | 体重<br>(腹当りの平均、mg) | 雄        | 3487    | 3418                            | 3481                            |
|                 |                   | 雌        | 3330    | 3228                            | 3252                            |
|                 | 胎盤重量(腹当りの平均、mg)   | 466      | 482     | 475                             |                                 |
|                 | 外表検査              | 検査数(腹数)  | 229(15) | 235(15)                         | 232(15)                         |
|                 |                   | 外表異常(腹数) | 0(0)    | 0(0)                            | 0(0)                            |
|                 | 骨格奇形              | 検査数(腹数)  | 229(15) | 235(15)                         | 232(15)                         |
|                 |                   | 頸椎椎弓癒合   | 1       | 1                               | 0                               |
| 胸椎椎弓癒合          |                   | 0        | 1       | 0                               |                                 |
| 胸椎椎体分離          |                   | 1        | 0       | 0                               |                                 |
| 半椎              |                   | 0        | 1       | 0                               |                                 |
| 肋骨癒合            |                   | 0        | 0       | 1                               |                                 |
| 奇形を持つ胎児数(腹数)    | 2(2)              | 2(2)     | 1(1)    |                                 |                                 |

↑ ; p ≤ 0.05 で対照群との間に有意差あり (Dunnett の検定)

\* : 対照群に対する変動率

(結果：続き)

| 投与用量(mg/kg/day) |              | 0(対照)   | 3       | 30      |
|-----------------|--------------|---------|---------|---------|
| 胎<br>児          | 検査数 (腹数)     | 229(15) | 235(15) | 232(15) |
|                 | 頸肋           | 5       | 1       | 1       |
|                 | 胸椎椎体骨化核分離    | 4       | 4       | 3       |
|                 | 胸椎椎体未骨化      | 1       | 0       | 0       |
|                 | 胸骨分節分離       | 3       | 5       | 1       |
|                 | 胸骨分節非対称      | 4       | 2       | 5       |
|                 | 第13短肋骨       | 2       | 5       | 1       |
|                 | 腰肋           | 1       | 10 ↑ ↑  | 0       |
|                 | 腰椎椎体骨化核分離    | 0       | 1       | 0       |
|                 | 腰椎仙椎化        | 3       | 2       | 1       |
|                 | 仙椎前椎骨数 25    | 0       | 4       | 3       |
|                 | 変異を持つ胎児数(腹数) | 20(8)   | 28(9)   | 13(7)   |
|                 | 骨化数(腹当りの平均)  |         |         |         |
|                 | 尾椎           | 2.92    | 2.62    | 2.76    |
| 中手骨             | 3.14         | 3.07    | 3.07    |         |
| 中足骨             | 3.69         | 3.59    | 3.72    |         |

↑ ↑ P ≤ 0.01 で対照群との間に有意差あり (Fisher の直接確率計算法)

母動物及び胎児のいずれにも被験物質投与に関連する変化は認められなかった。(3 及び 30mg/kg/day 投与群の妊娠 0~6 日の飼料摂取量における統計学的有意差は、この期間が投与開始前であることから、また、3mg/kg/day 投与群の腰肋の出現頻度における統計学的有意差については、30mg/kg/day 投与群で出現がないことから、それぞれ被験物質投与とは関連のない偶発的な変動によるものと考えられる。胎児の頸椎椎体については、骨化している例は殆どなかったが、軟骨性椎体の形態には異常は認められなかった)。

以上の結果から、先の試験で観察された頸椎椎体骨化核分離は、被験物質投与に起因する骨化異常や骨化遅延に関連した変化というより、軟骨性椎体の骨化過程における骨化パターンを反映したものと推察され、少なくとも奇形を意味する変化ではないと判断される。

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。

ラット催奇形性試験における無毒性量の考察

4) ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 No.T-18)

試験機関：チバガイギー社（スイス国）

報告書作成年：1992年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物： THOMAE RUSSIAN, Chbb : HM 系妊娠ウサギ（開始時 3 か月齢以上）1 群 20 匹

試験期間： 1991 年 8 月 30 日～1992 年 9 月 28 日

投与期間 13 日（妊娠 7 日～19 日、1991 年 9 月 23 日～10 月 14 日）

方法： 排卵誘起した雌ウサギに同系統の雄ウサギから採取した精液を用いて人工授精した。授精した日を妊娠 0 日とした。

検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース（CMC）水溶液に溶解し、0、10、75 及び 125mg/kg/day の用量で妊娠 7 日～19 日までの 13 日間、毎日強制経口投与した。対照群には 0.5%CMC 水溶液（4mL/kg）を同様に投与した。

（投与量の設定根拠）

試験項目：

親動物； 試験期間中毎日、一般状態、生死及び流産について観察し、体重を毎日測定した。飼料摂取量は妊娠 4、7、12、16、20、24 及び 29 日に測定した。妊娠 29 日に帝王切開を行い、肉眼的病理検査を実施し、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、早期・後期胚吸収数、着床痕数、生存及び死亡胎児数を調べた。

生存胎児； 体重を測定し、性別を判定した。外表、内臓及び骨格検査を実施し、奇形、異常及び変異を調べた。

結果： 概要を表 1 および 2 に示す。

[親動物]

一般状態については各群とも変化はみられなかった。体重増加量及び飼料摂取量が 75 及び 125mg/kg 群で減少した。125mg/kg 群で死亡が 2 匹及び流産が 1 匹みられ、投与による影響と推定された。剖検所見では投与によると考えられる変化はみられなかった。繁殖に関する指標については、初期胚吸収が 75 及び 125mg/kg 群で増加し、一腹当りの平均胎児数が 125mg/kg 群で減少した。

[生存胎児]

胎児体重と性比には、投与による影響はみられなかった。

外表異常として、125mg/kg 群で前肢の位置異常の発生頻度が増加した。しかし、この異常に相当する骨格異常等は認められなかった。

内臓奇形として、水頭症、腎臓無形成、尿管無形成が、内臓異常として小型の胆のう、小型の肝臓がみられたが、いずれも発生頻度が低く、投与に関連した変化ではなかった。骨格奇形は観察されなかった。骨格異常として、125mg/kg 群で胸骨分節癒合（第 2-3, 第 3-4, 第 4-5 分節）、75 および 125mg/kg 群で恥骨低形成の発生頻度に増加がみられた。骨格変異として、125mg/kg 群で第 1 中手骨、距骨及び前肢第 5 指中節骨の骨化遅延と尾椎椎体過剰骨化核の発生頻度の増加が、75 及び 125mg/kg 群で過剰肋骨（第 13 肋骨）の発生頻度の増加がみられた。

以上、本剤を妊娠ウサギに投与した場合、75 及び 125mg/kg 群で親動物に飼料摂取量の減少、体重増加抑制、着床後胚吸収の増加が、125mg/kg 群ではさらに死亡がみられた。生存胎児については、75 及び 125mg/kg 群で発育遅延に関連した骨格の異常、変異が増加したが、奇形の誘発はなかった。

したがって、無毒性量および無影響量は親動物、胎児ともに 10mg/kg/day と判断された。また、最高投与量の 125mg/kg/day でも催奇形性はないものと考えられる。

表1 結果

| 投与量(mg/kg/day) |                       | 0                     | 10       | 75                             | 125   |                |
|----------------|-----------------------|-----------------------|----------|--------------------------------|---|----------------|
| 1群当たりの動物数      |                       | 20                    | 20       | 20                             | 20  |                |
| 親              | 一般状態                  |                       |          |                                |   |                |
|                | 死亡数                   | 1                     | 0        | 0                              | 3<br>(死亡2, 屠殺1)                             |                |
|                | 体重増加量 <sup>a</sup>    |                       |          | 抑制 <sup>+</sup><br>(妊娠7-19日)   | 抑制 <sup>++</sup><br>(妊娠7-19日)               |                |
|                | 飼料摂取量 <sup>a</sup>    |                       |          | 減少 <sup>++</sup><br>(妊娠12-16日) | 減少 <sup>++</sup><br>(妊娠7-12日)<br>(妊娠12-16日) |                |
|                | 妊娠数(%)                | 17(85.0) <sup>c</sup> | 17(85.0) | 18(90.0)                       | 19(95.0) <sup>d</sup>                       |                |
|                | 流産数(%)                | 0(0)                  | 0(0)     | 0(0)                           | 1(5.0)                                      |                |
|                | 全胎児吸収の動物数             | 0                     | 0        | 1                              | 3   |                |
|                | 生存胎児を持つ動物数            | 16                    | 17       | 17                             | 13  |                |
| 動物             | 着床所見<br>(腹当たり)        | 黄体数                   | 8.3      | 9.0                            | 8.8   | 7.8            |
|                |                       | 着床数                   | 6.8      | 7.2                            | 6.9   | 6.3            |
|                |                       | 早期胚吸収                 | 0.3      | 0.4                            | 0.8   | 1.8            |
|                |                       | 後期胚吸収                 | 0.1      | 0.1                            | 0.1   | 0              |
|                |                       | 着床後胚吸収                | 0.3      | 0.4                            | 0.8   | 1.8            |
|                |                       | 生存胎児数                 | 6.4      | 6.8                            | 6.5   | 5.5            |
|                |                       | 死亡胎児数                 | 0        | 0                              | 0   | 0              |
| 胎児             | 性比(雄%) <sup>b</sup>   | 51.5                  | 50.0     | 49.1                           | 59.7  |                |
|                | 体重(g) <sup>a</sup>    | 雄                     | 39.2     | 37.0                           | 37.9  | 35.7           |
|                |                       | 雌                     | 37.9     | 35.8                           | 37.7  | 37.4           |
| 動物             | 外表 <sup>b</sup><br>異常 | 検査例数                  | 103      | 116                            | 110   | 72             |
|                |                       | ドーム状頭                 | 0        | 1                              | 0   | 0              |
|                |                       | 前肢位置異常                | 0        | 1                              | 4   | 6**            |
| 動物             | 内臓 <sup>b</sup><br>奇形 | 検査例数                  | 103      | 116                            | 110   | 72             |
|                |                       | 水頭症                   | 0        | 2 <sup>e</sup>                 | 0   | 0              |
|                |                       | 腎臓無形成                 | 0        | 0                              | 1 <sup>f</sup>                              | 1 <sup>f</sup> |
|                |                       | 尿管無形成                 | 0        | 0                              | 1 <sup>f</sup>                              | 1 <sup>f</sup> |
| 動物             | 内臓 <sup>b</sup><br>異常 | 小型胆のう                 | 0        | 1                              | 0   | 0              |
|                |                       | 小型肝のう                 | 0        | 0                              | 0   | 1              |

空欄は異常のないことを示す。

a ; +, ++ : P<0.05, P<0.01 (ANOVA+Dunnett の検定)

b ; \*, \*\* : P<0.05, P<0.01 (X<sup>2</sup>検定+Fisher の直接確率計算法)

c ; 妊娠16日に1匹が死亡

d ; 妊娠16, 17日に各1匹が死亡及び妊娠19日に流産のため1匹を屠殺

e ; 1腹の胎児にみられた。うち1匹はドーム状頭を併発

f ; 同一胎児



表 2 結果 (続き)

| 投与量(mg/kg/day)   |                     | 0                             | 10          | 75  | 125 |      |
|------------------|---------------------|-------------------------------|-------------|-----|-----|------|
| 1 群当たりの動物数       |                     | 20                            | 20          | 20  | 20  |      |
| 検査例数             |                     | 103                           | 116         | 110 | 72  |      |
| 胎<br>児<br>動<br>物 | 骨 <sup>b</sup><br>格 | 第 1 胸骨分節非対称                   | 0           | 2   | 0   | 1    |
|                  |                     | 第 1 第 2 胸骨分節癒合                | 0           | 0   | 0   | 2    |
|                  |                     | 第 2 胸骨分節非対称                   | 0           | 2   | 0   | 1    |
|                  |                     | 第 2 第 3 胸骨分節癒合                | 0           | 0   | 0   | 6**  |
|                  |                     | 第 3 第 4 胸骨分節癒合                | 5           | 6   | 3   | 18** |
|                  |                     | 第 4 第 5 胸骨分節癒合                | 2           | 7   | 4   | 19** |
|                  | 異                   | 第 4 胸骨分節非対称                   | 0           | 1   | 1   | 1    |
|                  |                     | 第 5 胸骨分節非対称                   | 2           | 0   | 0   | 1    |
|                  |                     | 第 6 胸骨分節非対称                   | 0           | 0   | 0   | 1    |
|                  |                     | 肩甲骨不規則骨化                      | 0           | 3   | 2   | 0    |
|                  | 常                   | 恥骨低形成                         | 0           | 0   | 2   | 3    |
|                  |                     | 尾椎椎体骨化核癒合                     | 0           | 2   | 0   | 0    |
|                  |                     | 尾椎椎体骨化核位置異常                   | 0           | 3   | 6   | 3    |
|                  | 動                   | 尾椎椎体骨化核非対称                    | 0           | 0   | 1   | 0    |
|                  |                     | 尾椎椎体骨化核二分                     | 1           | 0   | 0   | 0    |
|                  | 物                   | 骨 <sup>b</sup><br>格<br>変<br>異 | 第 1 中手骨骨化遅延 | 1   | 2   | 2    |
| 距骨骨化遅延           |                     |                               | 1           | 2   | 3   | 8**  |
| 尾椎椎体過剰骨化核        |                     |                               | 14          | 17  | 21  | 31** |
| 過剰 (第 13) 肋骨     |                     |                               | 2           | 2   | 11* | 21** |
| 前肢第 5 指中節骨骨化遅延   |                     |                               | 9           | 19  | 14  | 22** |

b ; \*、\*\* ; p<0.05、p<0.01 (X<sup>2</sup>検定 + Fisher の直接確率計算法)