

8. 慢性毒性および発癌性

(1) トルクロホスメチル原体のラットにおける慢性毒性・発癌性毒性試験

(資料 8-1)

試験機関：Hazleton Laboratories America

報告書作成年：1982年

検 体：トルクロホスメチル原体

検体純度：

供試動物：Fisher344系ラット、1群雌雄各65匹(うち各10匹は52週で屠殺)

投与開始時6週齢、投与開始時体重 雄；86～182g、雌：75～129g

投与期間：雄 122週間(1978年2月16日～1980年6月)

雌 129週間(1978年2月16日～1980年8月)

投与方法：検体を0、100、300、1000ppm含有させた粉末飼料を122～129週間摂食させた。調製は1回/週の頻度で行った。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率：一般状態及び生死を毎日観察した。いずれの投与群も対照群との間に有意差はなく、検体の影響による明らかな症状は認められなかった。

本系統の動物に共通してみられる偶発的な所見として、円背姿勢、削瘦、呼吸困難、雄における精巣肥大、眼変化等が観察された。

投与終了時の触診では、各群に触知可能な小結節、腫瘤、いぼ様病変が検知された。試験終了時の死亡率を下表に示す。

| 投与群 (ppm) | | 対照 | 100 | 300 | 1000 |
|-----------|---|------|------|------|------|
| 死亡率 (%) | 雄 | 58.2 | 49.1 | 49.1 | 64.8 |
| | 雌 | 63.5 | 48.1 | 61.1 | 45.5 |

体重変化：最初の26週間は毎週、その後の26週間は2週毎、それ以降は4週毎に測定した。体重には検体投与の影響は見られなかった。

摂餌量及び食餌効率：最初の26週間は毎週、その後の26週間は2週毎、それ以降は4週毎に摂餌量を測定した。摂餌量には検体投与の影響は見られなかった。

最初の26週間は週1回、その後の26週間は2週毎に食餌効率を計算した。平均食餌効率には検体投与の影響はみられなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

| 投与量(ppm) | | 100 | 300 | 1000 |
|----------------------------------|---|------|------|------|
| 検体摂取量 ²⁾ (mg/kg/日) | 雄 | 4.12 | 12.3 | 41.6 |
| | 雌 | 4.78 | 14.7 | 48.6 |

摂水量；投与開始第3、12、25、51、77および103週に測定した。雄の高用量群では、すべての測定時点で対照群より上回り(第51週まで統計的に有意)、中間用量群では第52週まで同様の傾向がみられたが、低用量群では一定の傾向はなかった。³⁾

雌はいずれの投与群でも一貫した変化は認められなかった。

血液学的検査：投与開始後、第1、4、13、26、52、78および104週に雌雄各群10例について、第122週には雄各群10例について、第129週には雌各群10例について、尾の段階的切断により採取した血液のヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、総白血球数、白血球百分率、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度を調べた。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

申請者注 2)：

報告書では週毎のみの検体摂取量が算出されているため、それらから投与期間を通した平均検体摂取量を算出した。

申請者注 3)：

雄の中用量以上の群で認められた摂水量の増加は、投与 51 週以降では統計学的に有意差もなく対照群とほぼ同じ程度であった。このように当該変化は投与の前半にのみ認められる一過性の変化であり、血液生化学的検査、尿検査および病理組織学的検査においても何ら関連する変化がなかったことから毒性学的意義はないと判断した。

| 検査項目 | 検査週 | 投与量 (ppm) | | | | | |
|-------------------|-----|-----------|------|------|-----|-----|------|
| | | 雄 | | | 雌 | | |
| | | 100 | 300 | 1000 | 100 | 300 | 1000 |
| ヘマトクリット値 | 26 | 102 | 99 | 98 | 98 | 96 | ↓94 |
| ヘモグロビン | 26 | 103 | 102 | 101 | ↓92 | 95 | 97 |
| 赤血球数 | -1 | ↓92 | 94 | ↓91 | 100 | 104 | 102 |
| 総白血球数 | 13 | 87 | ↓79 | 96 | 100 | 82 | 88 |
| | 26 | 96 | 94 | 119 | 104 | ↓78 | 95 |
| 平均赤血球容積 | 52 | 99 | 100 | 96 | ↓92 | 96 | ↓95 |
| 平均赤血球 ヘモグロビン量 | -1 | 104 | ↑109 | ↑115 | 98 | 94 | 93 |
| 平均赤血球 ヘモグロビン濃度 | -1 | 102 | 106 | ↑111 | 99 | 100 | 98 |
| | 78 | 100 | 103 | ↑106 | 103 | 106 | 103 |

Bartlett 法あるいは一元配置分散分析後、多重対比較法を行った。↑↓: P<0.05
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

対照群と投与群の間に統計学的有意差の認められた項目もあったが、一貫した変化は認められず、検体投与に起因した明らかな変化はなかった。⁴⁾

第78週までの検査で有核赤血球、多染性赤血球、反応性リンパ球が散発的に観察されたが、投与群あるいは対照群で一貫した変化は認められなかった。

第104週および第122週(雄)、第129週(雌)に自然発生疾患に由来する血液学的変化が対照群および各投与群に多数観察された。

血液生化学的検査：上記の血液学的検査と同時期に同一動物を対象として、眼窩静脈叢穿刺によって採取した血液を用いて、総蛋白、総アルブミン、総グロブリン、アルブミン/グロブリン比、アルカリフォスファターゼ、総ビリルビン、尿素窒素、絶食時血糖、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、プロムサルファレイン肝機能検査、赤血球コリンエステラーゼ、血漿コリンエステラーゼを調べた。更に第52週と投与終了時に屠殺した雌雄各群10例につき脳コリンエステラーゼ活性を測定した。

次表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

申請者注 4) :

雌の 1000ppm 群で認められたヘマトクリット値の低値は 26 週のみの一過性の変化であり、赤血球数やヘモグロビン量に変化は認められず、関連する病理組織学的検査にも影響は認められなかったことから毒性学的意義はないと判断した。その他の変化は用量反応性に欠けるあるいは投与前の変化であり検体投与の影響とは考えられなかった。

| 項目 | 検査 時期 (週) | 雄 | | | 雌 | | |
|------------------|-----------------|-----------|------|------|------|------|------|
| | | 投与量 (ppm) | | | | | |
| | | 100 | 300 | 1000 | 100 | 300 | 1000 |
| AST | 78 | 94 | 98 | 100 | 74 | ↓69 | 74 |
| ALT | 13 | 97 | ↓79 | ↓82 | 117 | 95 | 98 |
| | 52 | ↓77 | 132 | 106 | 103 | 88 | 137 |
| | 78 | 100 | 95 | 95 | 78 | 74 | ↓70 |
| アルカリ フォスファターゼ | 4 | 87 | 86 | ↓84 | 90 | 86 | 85 |
| | 13 | 94 | ↓80 | ↓72 | 94 | ↓77 | ↓79 |
| | 26 | ↓79 | ↓76 | ↓65 | 104 | 83 | 79 |
| | 52 | ↓76 | ↓71 | ↓60 | 109 | 81 | 90 |
| | 78 | 92 | ↓80 | ↓75 | 104 | 88 | 73 |
| | 104 | 127 | 84 | 80 | 89 | 65 | ↓54 |
| 総ビリルビン | 13 | ↑136 | 99 | 89 | 82 | 103 | 90 |
| | 26 | 87 | 108 | 83 | 84 | 84 | ↓64 |
| 尿素窒素 | 13 | 101 | 94 | ↓89 | 104 | 100 | 94 |
| | 26 | 99 | 96 | 96 | 95 | 96 | ↓84 |
| | 52 | 103 | 102 | ↓89 | 98 | 92 | 104 |
| | 78 | 99 | 92 | ↓90 | 107 | 101 | 100 |
| 絶食時血糖 | 4 | 99 | 95 | 104 | 94 | ↓91 | ↓86 |
| | 13 | ↓92 | ↓72 | ↓83 | 97 | 95 | 93 |
| | 26 | 91 | 94 | 97 | 91 | 96 | ↓86 |
| | 52 | 96 | 100 | ↓86 | 97 | 105 | 98 |
| | 78 | 96 | 95 | 94 | 92 | ↓88 | ↓87 |
| | 104 | 100 | 91 | 99 | ↑113 | 98 | 95 |
| 総蛋白 | 26 | ↓92 | 95 | ↓92 | 100 | 104 | 101 |
| 総アルブミン | 26 | ↓90 | 95 | 94 | 98 | 97 | 96 |
| | 52 | ↓96 | ↓94 | ↓92 | 97 | 98 | 94 |
| 総グロブリン | -1 | 96 | 104 | 98 | 97 | ↑110 | 107 |
| | 13 | 101 | 99 | 97 | 93 | ↑110 | 108 |
| | 26 | 93 | 96 | ↓90 | 102 | ↑113 | 108 |
| | 52 | 103 | ↑111 | 109 | 104 | 96 | 103 |
| | 104 | 96 | ↑115 | 111 | 93 | 100 | 93 |

Bartlett法あるいは一元配置分散分析後、多重対比較法を行った。↑↓: P<0.05
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

| 項目 | 検査 時期 (週) | 雄 | | | 雌 | | |
|---------------|-----------------|-----------|-----|------|-----|-----|------|
| | | 投与量 (ppm) | | | | | |
| | | 100 | 300 | 1000 | 100 | 300 | 1000 |
| アルブミン/グロブリン比 | -1 | 104 | 97 | 103 | 101 | ↓89 | 92 |
| | 13 | 96 | 103 | 104 | 107 | ↓90 | ↓90 |
| | 26 | 97 | 98 | 105 | 95 | ↓87 | ↓90 |
| | 52 | 93 | ↓85 | ↓85 | 93 | 102 | 92 |
| | 104 | 104 | ↓85 | 88 | 103 | 103 | 114 |
| 赤血球コリンエステラーゼ* | 4 | 103 | 97 | 100 | 102 | ↓93 | 97 |
| | 13 | 100 | 104 | ↓93 | 97 | 103 | 98 |
| | 26 | 98 | 101 | 98 | ↓93 | 99 | 95 |
| | 78 | ↓86 | ↓91 | ↓84 | 94 | 100 | 99 |
| | 104 | 92 | 92 | ↓85 | 101 | ↓86 | 90 |
| 血漿コリンエステラーゼ | 13 | 99 | 102 | 100 | 100 | ↓95 | ↓93 |
| | 26 | 104 | 95 | ↓89 | 98 | 98 | 99 |
| | 104 | 82 | 84 | ↓69 | 99 | 97 | 92 |
| 脳コリンエステラーゼ | 52 | ↓38 | 71 | 67 | 47 | ↓20 | ↓31 |
| | 122 | 104 | 48 | 105 | - | - | - |
| | 129 | - | - | - | 43 | 51 | 90 |
| ブロムサルファレイン肝機能 | -1 | ↓77 | ↓78 | ↓70 | ↓83 | 90 | ↓84 |
| | 4 | 100 | 102 | 85 | 119 | 135 | ↑148 |
| | 52 | 118 | 100 | 105 | 83 | 73 | ↓42 |

Bartlett法あるいは一元配置分散分析後、多重対比較法を行った。 ↑↓: P<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

- : 測定せず。

第52週における脳コリンエステラーゼ活性値がすべての投与群雌雄で中等度ないし著明に低下した。また、血漿コリンエステラーゼ、赤血球コリンエステラーゼも投与群の雌雄において低下を認めるものがあったが、一貫した変化はなかった。これらの脳、血液コリンエステラーゼの変化は多くの場合、用量依存性を欠き、個体間

でもかなりの変動を認めた。⁵⁾ 投与終了時の各種コリンエステラーゼ値は全体的に対照群と同程度であった。

アルカリフォスファターゼ値は、投与期間を通じて、大部分の投与群の雌雄において、用量に依存した軽度ないし中等度の低下を示した。

その他、観察された変化はいずれも毒性学的意義はないものと判断された。⁶⁾

尿検査：血液学および血液生化学的検査と同時期に外観、pH、比重、糖、ケトン体、総蛋白、ビリルビン、潜血、尿沈渣鏡検を行ったが、特記すべき変化はなかった。

眼科学的検査：投与開始時、第26、52、78および104週は全例について、第122週は雄全例について、第129週は雌全例について検眼した。

検体投与に関連した眼の変化は全くなかった。

臓器重量：投与開始第52週の中間屠殺動物と投与終了時の全生存動物を対象に、脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣(精巣上体を含む)、下垂体、甲状腺、副腎および卵巣を摘出し、秤量するとともに臓器重量/体重比を求めた。

次表に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

申請者注 5) :

第52週における脳コリンエステラーゼ活性測定の際、脳のごく一部が採取されて測定に供されたことにより、脳内の局在が知られている本酵素の測定値に大きなばらつきが生じ、正しい評価ができなかった。その結果、試験期間を通じての評価が困難となったため、コリンエステラーゼ活性への影響を主として調べることを目的とした104週間摂食試験(資料8-2、「トルクロホスメチル原体のラットにおける104週間コリンエステラーゼ活性試験」)を再度実施した。

申請者注 6) :

アルカリフォスファターゼの低値については一般的に毒性学的意味は知られていない。また、関連する器官(骨髄、肝臓、小腸等)においても病理組織学的変化は認められていないことから本試験における当該変化については毒性学的意義はないと判断した。

その他の変化は病理組織学的検査において関連する変化が認められないこと、一過性の変化であること、用量相関に欠ける変化あるいは投与前の変動であることから毒性学的意義がない、もしくは検体投与による影響ではないと判断した。

| 検査項目 | | 検査週 | 投与量 (ppm) | | | | | |
|------|------|-----|-----------|------|------|-----|------|------|
| | | | 雄 | | | 雌 | | |
| | | | 100 | 300 | 1000 | 100 | 300 | 1000 |
| 体重 | | 52 | 102 | 101 | 100 | 96 | 91 | 92 |
| 甲状腺 | 重量 | 52 | 112 | 107 | 112 | 105 | 117 | 108 |
| | 対体重比 | | 109 | 108 | 111 | 109 | ↑130 | 117 |
| 副腎 | 重量 | 52 | 104 | ↑116 | ↑112 | 99 | 96 | 102 |
| | 対体重比 | | 101 | ↑116 | ↑113 | 103 | 105 | 110 |
| 心臓 | 重量 | 52 | 105 | 99 | 107 | 92 | ↓86 | 89 |
| | 対体重比 | | 103 | 98 | 107 | 96 | 95 | 96 |
| 腎臓 | 重量 | 52 | 106 | 103 | 101 | 99 | 97 | 103 |
| | 対体重比 | | 103 | 102 | 101 | 104 | 107 | ↑112 |

Bartlett法あるいは一元配置分散分析後、多重比較法を行った。↑↓: P<0.05
表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

いずれの屠殺時点においても、対照群および投与群の間で明らかな検体投与に起因する差異は認められなかった。第52週の間屠殺時では、臓器重量および対体重比に有意差が見られるものがあるが、中、高用量での雄の副腎の重量及び対体重比増加、高用量での雌の腎臓の対体重比以外は用量依存性を欠いていた。⁷⁾

肉眼的病理検査：投与開始第52週の間屠殺動物、投与終了時の全生存動物および途中死亡動物について検査した。

その結果、自然発生的な変化はみられたものの、検体投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

病理組織学的検査：肉眼的病理検査を実施した動物を対象に、脳、下垂体、脊髄、眼、唾液腺、甲状腺、食道、肺、心臓、大動脈、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胃、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、結腸、腸間膜リンパ節、膀胱、精巣(含、精巣上体)または卵巣、前立腺と精のうまたは子宮、皮膚、肋骨連結部、胸骨、骨髄、神経と筋肉、乳腺、すべての異常病変部について病理標本を作成し、検鏡した。

申請者注 7) :

雄の中用量以上の群で認められた副腎重量の増加及び雌の高用量で認められた腎臓重量の増加は52週のみ認められた一過性の変化であり、病理組織学的検査においても影響は認められていないことから毒性学的意義はないと判断した。

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

計画屠殺例、途中死亡例、切迫屠殺例における組織形態学的変化は自然発生病変および偶発的所見と考えられるもので、検体投与との関連はなかった。

第52週の間屠殺例における所見は以下のとおりである。

雄動物の精巣に多巣性限局性間質細胞過形成、雌動物の下垂体前葉に過形成が認められたが、その出現頻度はいずれも投与群と対照群の間で同程度であった。

心血管系では慢性心筋炎と心筋変性が、呼吸器系では気管支周囲リンパ球浸潤、限局性出血巣、肺血管内膜石灰沈着等が高頻度に認められたが、その出現頻度は雌雄とも対照群と投与群で同程度であった。

泌尿器系では、慢性間質性腎炎、尿細管拡張、尿細管内好酸性たんぱく円柱および尿細管再生が高頻度に認められたが、その出現頻度は雌雄とも対照群と投与群で同程度であった。

消化管では、いずれも同週齢の本実験動物に発生が予測された種類のものであった。

肝臓では、胆嚢過形成、および非化膿性胆道周囲炎が高用量群の雌では対照群と比較し高頻度にみられたが、その差が生物学的に有意であるとは考えられなかった。

リンパ系では、脾臓のヘモシデリン沈着、パイエル氏板のリンパ球増生とリンパ球壊死が高頻度に認められたが、その出現頻度は雌雄とも対照群と投与群で同程度であり、検体投与に起因するとは考えられなかった。

その他、いずれの組織においても検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

主群についても同様に、いずれの変化も投与群と同等の発現頻度、重症度であり、検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。⁸⁾

〔腫瘍性病変〕

認められた全ての腫瘍性病変を表2に示す。

腫瘍発生頻度は、投与群と対照群間で差がない、もしくは用量依存性を欠くものであった。

即ち、第52週の間屠殺時に、検体投与群の雄の精巣で間質細胞腫の出現頻度にわずかな増加が認められたが、統計学的有意差は認められなかった。主群の最終屠殺

申請者注 8) :

雄の肺の投与群において、血管周囲/気管支周囲リンパ球増生が対照群と比較し有意に上昇しているが、これは以下の理由により、偶発的なものと考えられた。すなわち、明瞭な用量相関性が認められないこと、肺においてリンパ球の増生を誘発するような原因が認められていないこと、最終屠殺例ではほぼ全例に発現しているのに対し、死亡動物では対照群においてのみ、その発現頻度が低かったことから、投与による影響ではないと考えられた。

その他の非腫瘍性病変において有意差の認められる所見が散見されたが、いずれの変化も明瞭な用量相関性のないことから、投与による影響ではないと考えられた。

動物では、対照群を含め各群ほぼ全例に間質細胞腫の発生が認められており、途中死亡・切迫屠殺動物と同様、その出現頻度に投与群と対照群の間で差は認められなかった。その他の腫瘍も、この月齢、系統のラットに通常みられる病変であり、腫瘍の発生頻度に関して、検体投与による影響は認められなかった。

以上のように、本試験においては、コリンエステラーゼ活性を除く無毒性量は1000ppm（雄：41.6 mg/kg/day、雌：48.6 mg/kg/day）と判断した。また、催腫瘍性作用は認められなかった。⁹⁾

申請者注 9) :

2. 第52週における脳コリンエステラーゼ活性測定の際、脳のごく一部が採取されて測定に供されたことにより、脳内の局在が知られている本酵素の測定値に大きなばらつきが生じ、正しい評価ができなかった。その結果、試験期間を通じての評価が困難となったため、コリンエステラーゼ活性への影響を主として調べることを目的とした104週間摂食試験(資料8-2、「トルクロホスメチル原体のラットにおける104週間コリンエステラーゼ活性試験」)を再度実施した。

表1 主要な非腫瘍性病変

| 検査時期 | 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|-------|-----|-------------|-----|-----|------|-----------|-----|-----|------|----|
| | | 投与量 (ppm) | | | | 投与量 (ppm) | | | | |
| | | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 | |
| 第52週 | 精巣 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | — | — | — | — |
| | | 間質細胞過形成 | 10 | 10 | 10 | 9 | — | — | — | — |
| | | 精細管変性 | 1 | 0 | 1 | 3 | — | — | — | — |
| | | 無精子症 | 1 | 0 | 1 | 2 | — | — | — | — |
| | | 萎縮 | 1 | 0 | 1 | 2 | — | — | — | — |
| | | 出血 | 0 | 0 | 1 | 0 | — | — | — | — |
| | | 肉芽腫 (精巣上体) | 0 | 0 | 0 | 1 | — | — | — | — |
| | 下垂体 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 9 | 10 | 10 |
| | | 前葉過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 | 2** | 8 | 8 |
| | | うっ血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 2 | 0 |
| | | 血腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 心臓 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | | 慢性心筋炎 | 7 | 7 | 10 | 9 | 7 | 7 | 7 | 5 |
| | | 心筋変性 | 4 | 9* | 8 | 6 | 6 | 8 | 3 | 2 |
| | 肺 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | | 気管支周囲リンパ球浸潤 | 10 | 9 | 10 | 10 | 9 | 9 | 10 | 9 |
| | | 血管周囲リンパ球浸潤 | 1 | 1 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 1 |
| | | 血管内膜石灰沈着 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 |
| | | 出血 | 2 | 6 | 2 | 4 | 7 | 8 | 5 | 3 |
| | | 血管周囲浮腫 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| | 腎臓 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | | 慢性間質性腎炎 | 9 | 9 | 10 | 10 | 6 | 6 | 7 | 5 |
| | | 尿細管拡張 | 3 | 5 | 4 | 5 | 3 | 1 | 3 | 2 |
| | | 尿細管内円柱 | 8 | 5 | 4 | 5 | 3 | 1 | 3 | 2 |
| 尿細管再生 | | 8 | 3* | 3* | 2* | 1 | 1 | 2 | 1 | |
| 石灰沈着 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 6 | 5 | 6 | |

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*P<0.05 **P<0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)

表1 主要な非腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------|-----------|-------------------|----|-----|-----|------|----|-----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| 第52週 | 肝臓 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | | 胆嚢過形成 | 5 | 6 | 5 | 6 | 2 | 1 | 5 | 5 |
| | | 非化膿性胆道周囲炎 | 5 | 6 | 2 | 5 | 4 | 2 | 7 | 6 |
| | | 門脈線維化/線維化 | 2 | 5 | 1 | 2 | 2 | 1 | 0 | 4 |
| | | 単核炎症性細胞集簇 | 1 | 1 | 0 | 2 | 3 | 5 | 3 | 4 |
| | | 好酸性均一アミロイド様物質(血管) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肉芽腫/小肉芽種 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 1 |
| | | 血管周囲単核細胞集簇 | 0 | 0 | 2 | 1 | 3 | 2 | 1 | 2 |
| | 脾臓 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 9 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | | ヘモシデリン沈着 | 9 | 10 | 10 | 9 | 10 | 10 | 9 | 10 |
| | | 髓外造血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 |
| | 小腸 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | | パイエル氏板:リンパ球増生 | 2 | 0 | 3 | 4 | 4 | 3 | 2 | 4 |
| | | パイエル氏板:リンパ球壊死 | 0 | 1 | 4 | 0 | 5 | 4 | 3* | 5 |
| | 子宮 | 所見\検査動物数 | — | — | — | — | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | | 子宮水腫 | — | — | — | — | 1 | 4 | 3 | 4 |
| | | 子宮ポリープ | — | — | — | — | 0 | 1 | 1 | 2 |
| | 甲状腺 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 9 | 10 | 10 | 9 |
| | | 濾胞拡張 | 6 | 3 | 3 | 5 | 5 | 9 | 9 | 6 |
| | | 濾胞間(C細胞)過形成 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | 副腎 | 所見\検査動物数 | 10 | 9 | 10 | 9 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | | 皮質過形成 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | 皮質空胞変性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 1 | 0 |

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。* P<0.05 Fisherの直接確率検定(片側)

表 1 主要な非腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------|-----------|------------------|----|------|------|------|----|-----|------|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| 死亡・切迫殺 (主群) | 精巣 | 所見\検査動物数 | 30 | 25 | 24 | 35 | — | — | — | — |
| | | 間質細胞過形成 | 1 | 4 | 0 | 6 | — | — | — | — |
| | | 萎縮/変性 | 28 | 20 | 23 | 31 | — | — | — | — |
| | | 無精子症 | 25 | 16 | 21 | 28 | — | — | — | — |
| | 下垂体 | 所見\検査動物数 | 25 | 23 | 24 | 32 | 28 | 25 | 27 | 24 |
| | | 限局性過形成 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 |
| | | 血管拡張 | 2 | 3 | 6 | 4 | 18 | 5** | 15 | 14 |
| | | 嚢胞 | 1 | 1 | 3 | 1 | 6 | 4 | 2 | 2 |
| | 心臓 | 所見\検査動物数 | 30 | 26 | 25 | 36 | 31 | 26 | 32 | 24 |
| | | 変性心筋症 | 28 | 24 | 22 | 34 | 25 | 21 | 30 | 20 |
| | | 心房拡張 | 10 | 10 | 13 | 16 | 11 | 17* | 5 | 7 |
| | | 血栓 | 4 | 1 | 5 | 5 | 3 | 3 | 0 | 1 |
| | | 白血球増多症 | 0 | 0 | 2 | 3 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 肺 | 所見\検査動物数 | 30 | 25 | 24 | 36 | 31 | 26 | 32 | 24 |
| | | 血管周囲/気管支周囲リンパ球増生 | 16 | 24** | 24** | 32** | 31 | 23 | 25** | 21 |
| | | うっ血 | 13 | 14 | 12 | 18 | 14 | 11 | 15 | 15 |
| | | 肺炎 | 3 | 0 | 6 | 7 | 4 | 3 | 1 | 2 |
| | | 白血球増多症 | 3 | 0 | 3 | 4 | 1 | 3 | 3 | 2 |
| | | 出血 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 肺泡/細気管支上皮過形成 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 腎臓 | 所見\検査動物数 | 29 | 23 | 23 | 34 | 30 | 25 | 32 | 23 |
| | | 慢性進行性腎症 | 27 | 21 | 21 | 33 | 23 | 17 | 25 | 17 |
| | | うっ血 | 6 | 9 | 7 | 9 | 14 | 6 | 14 | 12 |
| | | 石灰沈着 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 3 | 2 |
| | | 尿細管細胞色素沈着 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| | | 移行上皮過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 乳頭壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。*P<0.05 **P<0.01 Fisherの直接確率検定(片側)

表 1 主要な非腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------|-----------|-----------|----|-----|-----|------|----|-----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| 死亡・切迫殺 (主群) | 肝臓 | 所見\検査動物数 | 31 | 25 | 24 | 36 | 31 | 26 | 32 | 24 |
| | | 胆管過形成 | 31 | 20* | 20* | 30* | 13 | 18* | 17 | 7 |
| | | 胆管線維症 | 25 | 16 | 15 | 20* | 8 | 17* | 13 | 3 |
| | | 非化膿性胆道周囲炎 | 6 | 7 | 3 | 7 | 9 | 7 | 4 | 6 |
| | | 脂肪変性 | 13 | 3* | 10 | 8 | 14 | 9 | 10 | 9 |
| | | 変異細胞巣 | 3 | 2 | 3 | 5 | 1 | 3 | 3 | 1 |
| | | 白血球增多症 | 4 | 1 | 5 | 6 | 4 | 4 | 6 | 4 |
| | | 凝固壊死 | 10 | 3 | 8 | 10 | 6 | 5 | 9 | 3 |
| | | うっ血 | 11 | 12 | 11 | 18 | 14 | 6 | 12 | 13 |
| | | 小葉中心性変性 | 12 | 12 | 14 | 14 | 15 | 15 | 15 | 10 |
| | | 類洞細胞色素沈着 | 2 | 2 | 2 | 1 | 6 | 6 | 3 | 4 |
| | | 肝単細胞壊死 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 壊死性肝炎 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 血管拡張 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肉芽腫性肝炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 1 |
| 髄外造血 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 | | |
| 脾臓 | 所見\検査動物数 | 30 | 21 | 23 | 36 | 31 | 23 | 32 | 24 | |
| | うっ血/出血 | 4 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | |
| | リンパ球減少 | 9 | 7 | 8 | 10 | 9 | 5 | 7 | 4 | |
| | 間質線維化 | 2 | 4 | 2 | 3 | 4 | 6 | 0 | 1 | |
| | 髄外造血亢進 | 2 | 5 | 4 | 3 | 0 | 4* | 1 | 6** | |
| | 色素増加 | 3 | 7* | 2 | 9 | 10 | 3 | 8 | 8 | |
| 甲状腺 | 所見\検査動物数 | 26 | 23 | 20 | 34 | 30 | 26 | 31 | 23 | |
| | C細胞過形成 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | 濾胞性嚢胞 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | |

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*P<0.05 **P<0.01 Fisherの直接確率検定(片側)

表1 主要な非腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------------|-----------|----------|----|-----|-----|------|----|-----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| 死亡・切迫殺 (主群) | 副腎 | 所見\検査動物数 | 27 | 24 | 21 | 36 | 31 | 25 | 31 | 23 |
| | | 髓質過形成 | 11 | 10 | 13 | 12 | 10 | 3 | 14 | 6 |
| | | 皮質空胞化 | 22 | 14 | 18 | 28 | 23 | 18 | 25 | 8** |
| | | 血栓 | 3 | 1 | 1 | 7 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| | | 白血球増多症 | 1 | 1 | 1 | 6 | 0 | 3 | 1 | 1 |
| | | 血管拡張 | 4 | 7 | 7 | 9 | 11 | 5 | 9 | 4 |
| | | 皮質変性 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4 | 4 | 2 | 2 |
| | 卵巢 | 所見\検査動物数 | — | — | — | — | 30 | 24 | 31 | 23 |
| | | 傍卵巢囊腫 | — | — | — | — | 3 | 2 | 1 | 3 |
| | | うっ血 | — | — | — | — | 1 | 2 | 3 | 1 |

申請者注：申請者が統計検定を実施した。** P<0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)

表1 主要な非腫瘍性病変（続き）

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------|-----------|------------------|-----|-----|-----|------|----|-----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| 最終屠殺 (主群) | 精巣 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 27 | 19 | — | — | — | — |
| | | 間質細胞過形成 | 1 | 1 | 3 | 0 | — | — | — | — |
| | | 萎縮/変性 | 22 | 28 | 27 | 19 | — | — | — | — |
| | | 無精子症 | 21 | 28 | 26 | 18 | — | — | — | — |
| | 下垂体 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 26 | 19 | 19 | 28 | 21 | 30 |
| | | 限局性過形成 | 5 | 1 | 2 | 2 | 1 | 7 | 3 | 5 |
| | | 血管拡張 | 7 | 3 | 4 | 4 | 13 | 19 | 14 | 23 |
| | | 嚢胞 | 2 | 1 | 0 | 2 | 5 | 6 | 3 | 7 |
| | 心臓 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 27 | 19 | 19 | 28 | 21 | 30 |
| | | 変性心筋症 | 23 | 27 | 27 | 19 | 19 | 28 | 21 | 30 |
| | | 心房拡張 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血栓 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肺 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 27 | 19 | 19 | 28 | 21 | 30 |
| | | 血管周囲/気管支周囲リンパ球増生 | 21 | 28 | 27 | 19 | 18 | 27 | 21 | 30 |
| | | うっ血 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肺炎 | 4 | 4 | 5 | 2 | 3 | 5 | 3 | 5 |
| | | 肺胞/細気管支上皮過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 出血性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 肉芽腫性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | 腎臓 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 27 | 19 | 19 | 28 | 21 | 30 |
| | | 慢性進行性腎症 | 23 | 28 | 27 | 19 | 18 | 28 | 21 | 30 |
| | | うっ血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 石灰沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 1 |
| | | 尿細管細胞色素沈着 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| 移行上皮過形成 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 肝臓 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 27 | 19 | 19 | 28 | 21 | 30 | |
| | 胆管過形成 | 23 | 25 | 27 | 19 | 12 | 19 | 16 | 25 | |
| | 胆管線維症 | 20 | 17* | 20 | 19 | 6 | 12 | 8 | 11 | |
| | 非化膿性胆道周囲炎 | 13 | 19 | 9 | 12 | 10 | 15 | 13 | 17 | |
| | 脂肪変性 | 12 | 8 | 11 | 8 | 6 | 9 | 5 | 13 | |
| | 変異細胞巣 | 9 | 5 | 13 | 7 | 9 | 14 | 7 | 12 | |

申請者注：申請者が統計検定を実施した。* P<0.05 Fisherの直接確率検定（片側）

表1 主要な非腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------|-----------|----------|----|-----|-----|------|----|-----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| 最終屠殺 (主群) | 肝臓 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 27 | 19 | 19 | 28 | 21 | 30 |
| | | 白血球増多症 | 6 | 2 | 9 | 9 | 4 | 8 | 5 | 7 |
| | | 凝固壊死 | 3 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 0 | 2 |
| | | うっ血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 小葉中心性変性 | 6 | 4 | 4 | 1 | 5 | 6 | 5 | 6 |
| | | 類洞細胞色素沈着 | 0 | 2 | 0 | 3 | 3 | 3 | 0 | 4 |
| | | 肝単細胞壊死 | 2 | 1 | 3 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 壊死性肝炎 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 血管拡張 | 0 | 0 | 5* | 3 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| | | 肉芽腫性肝炎 | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 | 14* | 7 | 11 |
| | | 髓外造血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 5 | 6 |
| | 脾臓 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 27 | 19 | 19 | 28 | 21 | 30 |
| | | うっ血/出血 | 2 | 3 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | リンパ球減少 | 0 | 2 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 間質線維化 | 3 | 2 | 4 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 髓外造血亢進 | 1 | 0 | 3 | 0 | 4 | 1 | 0* | 3 |
| | | 色素増加 | 1 | 4 | 0 | 4 | 3 | 4 | 2 | 3 |
| | 甲状腺 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 27 | 19 | 19 | 28 | 21 | 28 |
| | | C細胞過形成 | 6 | 4 | 5 | 3 | 5 | 4 | 4 | 5 |
| | | 濾胞性嚢胞 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 副腎 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 27 | 19 | 19 | 28 | 21 | 30 |
| | | 髓質過形成 | 14 | 21 | 21 | 12 | 15 | 19 | 19 | 23 |
| | | 皮質空胞化 | 13 | 8* | 6* | 8 | 18 | 24 | 19 | 24 |
| | | 血栓 | 2 | 0 | 3 | 2 | 1 | 4 | 2 | 2 |
| | | 白血球増多症 | 1 | 5 | 2 | 5 | 2 | 2 | 0 | 2 |
| | | 血管拡張 | 9 | 15 | 17 | 9 | 12 | 24 | 15 | 25 |
| | | 皮質変性 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 4 | 7 |
| | 卵巣 | 所見\検査動物数 | — | — | — | — | 19 | 28 | 21 | 30 |
| | | 傍卵巣嚢腫 | — | — | — | — | 2 | 4 | 2 | 2 |
| | | 慢性卵巣炎 | — | — | — | — | 0 | 1 | 2 | 0 |

申請者注：申請者が統計検定を実施した。* P<0.05 Fisherの直接確率検定 (片側)

表1 主要な非腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------|-----------|------------------|----|------|------|------|----|-----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| 全動物 (主群) | 精巣 | 所見\検査動物数 | 53 | 53 | 51 | 54 | — | — | — | — |
| | | 間質細胞過形成 | 2 | 5 | 3 | 6 | — | — | — | — |
| | | 萎縮/変性 | 50 | 48 | 50 | 50 | — | — | — | — |
| | | 無精子症 | 46 | 44 | 47 | 46 | — | — | — | — |
| | 下垂体 | 所見\検査動物数 | 48 | 51 | 50 | 51 | 47 | 53 | 48 | 54 |
| | | 限局性過形成 | 5 | 2 | 2 | 2 | 1 | 9* | 4 | 6 |
| | | 血管拡張 | 9 | 6 | 10 | 8 | 31 | 24* | 29 | 37 |
| | | 嚢胞 | 3 | 2 | 3 | 3 | 11 | 10 | 5 | 9 |
| | 心臓 | 所見\検査動物数 | 53 | 54 | 52 | 55 | 50 | 54 | 53 | 54 |
| | | 変性心筋症 | 51 | 51 | 49 | 53 | 44 | 49 | 51 | 50 |
| | | 心房拡張 | 10 | 11 | 14 | 16 | 11 | 17 | 5 | 7 |
| | | 血栓 | 6 | 2 | 6 | 5 | 3 | 3 | 0 | 1 |
| | | 白血球増多症 | 0 | 0 | 2 | 3 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 肺 | 所見\検査動物数 | 53 | 53 | 51 | 55 | 50 | 54 | 53 | 54 |
| | | 血管周囲/気管支周囲リンパ球増生 | 37 | 52** | 51** | 51** | 49 | 50 | 46* | 51 |
| | | うっ血 | 14 | 14 | 12 | 18 | 14 | 11 | 15 | 15 |
| | | 肺炎 | 7 | 4 | 11 | 9 | 7 | 8 | 4 | 7 |
| | | 白血球増多症 | 3 | 0 | 3 | 4 | 1 | 3 | 3 | 2 |
| | | 肺胞/細気管支上皮過形成 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 腎臓 | 所見\検査動物数 | 52 | 51 | 50 | 53 | 49 | 53 | 53 | 53 |
| | | 慢性進行性腎症 | 50 | 49 | 48 | 52 | 41 | 45 | 46 | 47 |
| | | うっ血 | 6 | 9 | 7 | 9 | 15 | 6* | 14 | 12 |
| | | 石灰沈着 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 | 4 | 3 |
| | | 尿細管細胞色素沈着 | 0 | 2 | 2 | 0 | 4 | 1 | 3 | 5 |
| | | 移行上皮過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| | | 乳頭壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*P<0.05 **P<0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)

表1 主要な非腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------|-----------|-----------|----|------|-----|------|----|------|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| 全動物 (主群) | 肝臓 | 所見\検査動物数 | 54 | 53 | 51 | 55 | 50 | 54 | 53 | 54 |
| | | 胆管過形成 | 54 | 45** | 47 | 49* | 25 | 37* | 33 | 32 |
| | | 胆管線維症 | 45 | 33** | 35 | 39 | 14 | 29** | 21 | 14 |
| | | 非化膿性胆道周囲炎 | 19 | 26 | 12 | 19 | 19 | 22 | 17 | 23 |
| | | 脂肪変性 | 25 | 11** | 21 | 16* | 20 | 18 | 15 | 22 |
| | | 変異細胞巢 | 12 | 7 | 16 | 12 | 10 | 17 | 10 | 13 |
| | | 白血球増多症 | 10 | 3* | 14 | 15 | 8 | 12 | 11 | 11 |
| | | 凝固壊死 | 13 | 5* | 10 | 11 | 8 | 7 | 9 | 5 |
| | | うっ血 | 11 | 12 | 11 | 18 | 14 | 6* | 12 | 14 |
| | | 小葉中心性変性 | 18 | 16 | 18 | 15 | 20 | 21 | 20 | 16 |
| | | 類洞細胞色素沈着 | 2 | 4 | 2 | 4 | 9 | 9 | 3* | 8 |
| | | 肝単細胞壊死 | 3 | 3 | 4 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 壊死性肝炎 | 0 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 血管拡張 | 0 | 1 | 6* | 5* | 0 | 0 | 0 | 4 |
| | | 肉芽腫性肝炎 | 0 | 0 | 1 | 2 | 5 | 14* | 9 | 12 |
| | | 髓外造血 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 | 6 | 6 |
| | 脾臓 | 所見\検査動物数 | 53 | 49 | 50 | 55 | 50 | 51 | 53 | 54 |
| | | うっ血/出血 | 6 | 5 | 2 | 3 | 2 | 3 | 2 | 2 |
| | | リンパ球減少 | 9 | 9 | 8 | 12 | 10 | 5 | 7 | 4 |
| | | 間質線維化 | 5 | 6 | 6 | 6 | 4 | 6 | 0 | 1 |
| | | 髓外造血亢進 | 3 | 5 | 7 | 3 | 4 | 5 | 1 | 9 |
| | | 色素増加 | 4 | 11* | 2 | 13* | 13 | 7 | 10 | 11 |
| | 甲状腺 | 所見\検査動物数 | 49 | 51 | 47 | 53 | 49 | 54 | 52 | 51 |
| | | C細胞過形成 | 7 | 5 | 6 | 5 | 6 | 4 | 4 | 5 |
| | | 濾胞性嚢胞 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| | 副腎 | 所見\検査動物数 | 50 | 52 | 48 | 55 | 50 | 53 | 52 | 53 |
| | | 髓質過形成 | 25 | 31 | 34* | 24 | 25 | 22 | 33 | 29 |
| | | 皮質空胞化 | 35 | 22** | 24* | 36 | 41 | 42 | 44 | 32* |
| | | 血栓 | 5 | 1 | 4 | 9 | 4 | 6 | 3 | 2 |
| | | 白血球増多症 | 2 | 6 | 3 | 11 | 2 | 5 | 1 | 3 |
| | | 血管拡張 | 13 | 22 | 24* | 18 | 23 | 29 | 24 | 29 |
| | | 皮質変性 | 0 | 0 | 1 | 2 | 5 | 5 | 6 | 9 |
| | 卵巢 | 所見\検査動物数 | — | — | — | — | 49 | 52 | 52 | 53 |
| | | 傍卵巢嚢腫 | — | — | — | — | 5 | 6 | 3 | 5 |
| | | うっ血 | — | — | — | — | 1 | 2 | 3 | 1 |
| | | 慢性卵巢炎 | — | — | — | — | 0 | 1 | 2 | 0 |

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*P<0.05 **P<0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)

表2 腫瘍性病変

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------------|-----------------|--------------|----------|-----|-----|------|-----|-----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| 52週 | 下垂体 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 9 | 10 | 10 |
| | | 腺腫 (B) | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | 肝臓 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | | 肝細胞癌 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 精巣 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | — | — | — | — |
| | | 間質細胞腫* (B) | 1 | 3 | 4 | 4 | — | — | — | — |
| | | 中皮腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | — | — | — | — |
| | 陰核腺 | 所見\検査動物数 | — | — | — | — | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 癌 (M) | — | — | — | — | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 死亡・切迫殺(主群) | 脳 | 所見\検査動物数 | 30 | 26 | 26 | 36 | 36 | 27 | 32 |
| 顆粒細胞腫 (M) | | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ハーダー腺癌(転移性) (M) | | | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下垂体癌(局所浸潤性) (M) | | | 0 | 0 | 0 | (1) | (2) | 0 | 0 | 0 |
| 扁平上皮癌(局所浸潤性) (M) | | | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 星状膠細胞腫 (M) | | | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| 下垂体 | | 所見\検査動物数 | 26 | 24 | 26 | 32 | 33 | 26 | 28 | 25 |
| | | 腺腫 (B) | 3 | 3 | 10* | 3 | 16 | 4** | 12 | 8 |
| | | 癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 副腎 | | 所見\検査動物数 | 28 | 25 | 23 | 36 | 36 | 26 | 32 | 24 |
| | | 褐色細胞腫 (B) | 8 | 9 | 8 | 16 | 5 | 5 | 5 | 2 |
| | | 中皮腫(転移性) (M) | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 皮質腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 5 | 2 | 1 |
| 甲状腺 | | 所見\検査動物数 | 27 | 24 | 22 | 34 | 35 | 27 | 32 | 24 |
| | | C細胞腺腫 (B) | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| | | C細胞癌 (M) | 4 | 4 | 5 | 4 | 7 | 1 | 2 | 4 |
| | | 濾胞細胞癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 食道 | 所見\検査動物数 | 32 | 27 | 27 | 36 | 36 | 27 | 33 | 25 | |
| | C細胞癌(局所浸潤性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

* : 52週時の精巣の間質細胞腫について、 χ^2 検定とFisherの精密検定を実施した(有意差なし)。

()内数字は転移性腫瘍あるいは局所浸潤性腫瘍を示す。

申請者注 : 申請者が統計検定を実施した。*P<0.05 **P<0.01 Fisherの直接確率検定(片側)

表2 腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------------|-----------|------------------|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| 死亡・切迫殺(主群) | 肺 | 所見\検査動物数 | 31 | 26 | 26 | 36 | 36 | 27 | 33 | 25 |
| | | 肺胞/細気管支癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | C細胞癌(転移性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) |
| | | ジンバル腺癌(転移性) (M) | 0 | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮癌(原発性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 心臓 | 所見\検査動物数 | 31 | 27 | 27 | 36 | 36 | 27 | 33 | 25 |
| | | 心内膜神経鞘腫 (B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮癌(局所浸潤性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 |
| | 脾臓 | 所見\検査動物数 | 31 | 22 | 25 | 36 | 36 | 24 | 33 | 25 |
| | | 中皮腫(転移性) (M) | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管肉腫 (M) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肝臓 | 所見\検査動物数 | 32 | 26 | 26 | 36 | 36 | 27 | 33 | 25 |
| | | 腫瘍性結節 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| | | 肝細胞癌 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 腫瘍性結節(多発性) (M) | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 腎臓 | 所見\検査動物数 | 30 | 24 | 25 | 34 | 35 | 26 | 33 | 24 |
| | | 良性混合腫瘍 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腎芽細胞腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 尿細管細胞癌 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 悪性混合腫瘍 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 空腸 | 所見\検査動物数 | 11 | 10 | 13 | 17 | 19 | 12 | 15 | 13 |
| | | 粘液性嚢胞性腺癌 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 膵臓 | 所見\検査動物数 | 26 | 22 | 22 | 33 | 34 | 22 | 29 | 21 |
| | | 中皮腫(転移性) (M) | (1) | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腺房細胞腺腫 (B) | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 島細胞腺腫 (B) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 島細胞癌 (M) | 0 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 線維腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 子宮内膜間質性肉腫(転移性) (M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 | |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

()内数字は転移性腫瘍あるいは局所浸潤性腫瘍を示す。

申請者注: Fisherの直接確率検定(片側)の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表 2 腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------|------------------|------------------------------|-----|-----|-----|------|----|-----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| 死亡・切迫殺(主群) | 結腸 | 所見\検査動物数 | 19 | 19 | 18 | 23 | 28 | 17 | 22 | 17 |
| | | 血管肉腫(転移性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 |
| | 腸間膜リンパ節 | 所見\検査動物数 | 27 | 19 | 20 | 33 | 32 | 23 | 28 | 22 |
| | | 中皮腫(転移性) (M) | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 子宮内膜間質性肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 精巣 | 所見\検査動物数 | 31 | 26 | 26 | 35 | — | — | — | — |
| | | 間質細胞腫 (B) | 29 | 24 | 25 | 34 | — | — | — | — |
| | | 中皮腫 (M) | 1 | 2 | 0 | 2 | — | — | — | — |
| | 精巣上体 | 所見\検査動物数 | 31 | 26 | 26 | 35 | — | — | — | — |
| | | 中皮腫(転移性) (M) | (1) | (2) | 0 | (2) | — | — | — | — |
| | 膀胱 | 所見\検査動物数 | 28 | 24 | 21 | 33 | 34 | 24 | 30 | 22 |
| | | 移行上皮乳頭腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 子宮内膜間質性肉腫(局所浸潤性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 |
| | 卵巣 | 所見\検査動物数 | — | — | — | — | 35 | 25 | 32 | 24 |
| | | 子宮内膜間質性肉腫(局所浸潤性) (M) | — | — | — | — | 0 | (1) | 0 | 0 |
| | 子宮 | 所見\検査動物数 | — | — | — | — | 35 | 25 | 32 | 24 |
| | | 子宮内膜間質性 ^ホ リーフ (B) | — | — | — | — | 8 | 4 | 3 | 1 |
| | | 腺癌 (M) | — | — | — | — | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | 子宮内膜間質性肉腫 (M) | — | — | — | — | 0 | 3 | 0 | 0 |
| | 唾液腺 | 所見\検査動物数 | 29 | 24 | 27 | 36 | 35 | 27 | 33 | 23 |
| | | 唾液腺癌 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線維肉腫(局所浸潤性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 |
| | 大動脈 | 所見\検査動物数 | 32 | 27 | 27 | 36 | 36 | 27 | 34 | 25 |
| | | 扁平上皮癌(局所浸潤性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 |
| 眼 | 所見\検査動物数 | 29 | 20 | 21 | 35 | 33 | 23 | 27 | 21 | |
| | ハーダー腺癌 (M) | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 扁平上皮癌(局所浸潤性) (M) | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

()内数字は転移性腫瘍あるいは局所浸潤性腫瘍を示す。

申請者注 : Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表2 腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------|-----------|-------------------|-----|-----|-----|------|----|-----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| 死亡・切迫殺(主群) | 皮膚 | 所見\検査動物数 | 32 | 27 | 26 | 35 | 36 | 27 | 33 | 25 |
| | | 基底細胞癌 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 角化棘細胞腫 (B) | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 毛嚢上皮腫 (B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 乳腺 | 所見\検査動物数 | 29 | 22 | 26 | 33 | 34 | 27 | 28 | 21 |
| | | 線維腺腫 (B) | 0 | 2 | 1 | 1 | 8 | 7 | 9 | 5 |
| | | 線維肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 線維腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 腺腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 2 | 1 | 1 |
| | 障害、他 | 所見\検査動物数 | 1 | 0 | 1 | 4 | 2 | 6 | 4 | 1 |
| | | 子宮内膜間質性肉腫(転移性)(M) | — | — | — | — | 0 | (1) | 0 | 0 |
| | 上皮小体 | 所見\検査動物数 | 4 | 3 | 2 | 5 | 2 | 3 | 2 | 1 |
| | | 腺腫 (B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | C細胞癌(局所浸潤性)(M) | (2) | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | (1) | 0 |
| | 下顎/頸部リンパ節 | 所見\検査動物数 | 10 | 9 | 7 | 8 | 11 | 6 | 10 | 6 |
| | | ハーダー腺癌(転移性)(M) | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | ジンバル腺癌(転移性)(M) | 0 | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮癌(転移性)(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 |
| | 胸腺 | 所見\検査動物数 | 0 | 2 | 0 | 1 | 2 | 6 | 2 | 1 |
| | | 胸腺腫 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 多数臓器 | 所見\検査動物数 | 17 | 10 | 12 | 14 | 17 | 12 | 13 | 9 |
| | | 単球性白血病 (M) | 16 | 10 | 11 | 13 | 17 | 11 | 12 | 9 |
| | | 悪性組織球性リンパ腫 (M) | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 悪性線維性組織球腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 組織塊 | 所見\検査動物数 | 5 | 8 | 5 | 11 | 3 | 5 | 6 | 1 |
| | | 線維肉腫 (M) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | | 骨肉腫 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 中皮腫(転移性)(M) | | (1) | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

()内数字は転移性腫瘍あるいは局所浸潤性腫瘍を示す。

申請者注 : Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表 2 腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|------------|-------------------|----------------------|-----------------|-----|-----|------|-----|-----|-----|------|----|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 | |
| 死亡・切迫殺(主群) | 組織塊 | 所見\検査動物数 | 5 | 8 | 5 | 11 | 3 | 5 | 6 | 1 | |
| | | 線維腫(B) | 2 | 4 | 2 | 8 | 0 | 1 | 2 | 0 | |
| | | ジンバル腺癌 (M) | 0 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | |
| | | 横紋筋肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 扁平上皮癌 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | | 悪性線維性組織球腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 未分化肉腫 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | | 神経線維肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 脂肪肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 褐色細胞腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | 子宮内膜間質性肉腫(転移性)(M) | — | — | — | — | 0 | (1) | 0 | 0 | | |
| | 包皮腺 | 所見\検査動物数 | 3 | 0 | 1 | 1 | — | — | — | — | |
| | | 癌 (M) | 3 | 0 | 1 | 1 | — | — | — | — | |
| | 気管 | 所見\検査動物数 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | | C細胞癌(局所浸潤性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | |
| | 鼻甲介 | 所見\検査動物数 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 扁平上皮癌 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 陰核腺 | 所見\検査動物数 | — | — | — | — | 2 | 1 | 2 | 2 | |
| | | 癌 (M) | — | — | — | — | 1 | 1 | 2 | 1 | |
| | 膣 | 所見\検査動物数 | — | — | — | — | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| | | 子宮内膜間質性肉腫(局所浸潤性) (M) | — | — | — | — | 0 | (1) | 0 | 0 | |
| | 子宮頸部 | 所見\検査動物数 | — | — | — | — | 0 | 2 | 0 | 0 | |
| | | 子宮内膜間質性肉腫(局所浸潤性) (M) | — | — | — | — | 0 | (1) | 0 | 0 | |
| | 最終屠殺(主群) | 脳 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 28 | 19 | 19 | 28 | 21 | 30 |
| | | | 顆粒細胞腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | | 下垂体癌(局所浸潤性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 | 0 |
| | | | 星状膠細胞腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 下垂体 | | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 27 | 19 | 19 | 28 | 21 | 30 | |
| | | 腺腫 (B) | 5 | 3 | 3 | 2 | 9 | 12 | 8 | 17 | |
| | | 頭蓋咽頭腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | | | |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

()内数字は転移性腫瘍あるいは局所浸潤性腫瘍を示す。

申請者注: Fisherの直接確率検定(片側)の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表2 腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------------|-----------|----------------|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| 最終屠殺(主群) | 副腎 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 28 | 19 | 19 | 28 | 21 | 30 |
| | | 褐色細胞腫 (B) | 13 | 13 | 14 | 13 | 8 | 9 | 10 | 17 |
| | | 神経節性神経腫 (B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 皮質腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 4 | 6 | 6 |
| | | 皮質癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 甲状腺 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 28 | 19 | 19 | 28 | 21 | 28 |
| | | C細胞腺腫 (B) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 |
| | | C細胞癌 (M) | 2 | 7 | 5 | 2 | 4 | 10 | 5 | 5 |
| | | 濾胞細胞腺腫 (B) | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 濾胞細胞癌 (M) | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 肺 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 28 | 19 | 19 | 28 | 21 | 30 |
| | | 骨肉腫(転移性) (M) | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肺泡/細気管支癌 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | C細胞癌(転移性) (M) | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 唾液腺癌(転移性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮癌(転移性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 |
| | 脾臓 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 28 | 19 | 19 | 28 | 21 | 30 |
| | | 中皮腫(転移性) (M) | 0 | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管肉腫 (M) | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線維腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肝臓 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 28 | 19 | 19 | 28 | 21 | 30 |
| | | 腫瘍性結節 (B) | 1 | 2 | 3 | 3 | 3 | 0 | 1 | 1 |
| | | 肝細胞癌 (M) | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| | | 腫瘍性結節(多発性) (B) | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 肝細胞癌(多発性) (M) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮癌(転移性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 |
| | 腎臓 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 28 | 19 | 19 | 28 | 21 | 30 |
| | | 尿細管細胞癌 (M) | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 尿細管細胞腺腫 (B) | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 移行上皮癌 (M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 扁平上皮癌(転移性) (M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 | |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

()内数字は転移性腫瘍あるいは局所浸潤性腫瘍を示す。

申請者注 : Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表 2 腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------|-----------|----------------|-----|-----|-----|------|----|-----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| 最終屠殺(主群) | 胃 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 28 | 19 | 19 | 28 | 21 | 30 |
| | | 中皮腫(転移性) (M) | 0 | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮乳頭腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 空腸 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 28 | 19 | 18 | 28 | 21 | 30 |
| | | 線維肉腫 (M) | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 平滑筋肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 回腸 | 所見\検査動物数 | 22 | 28 | 28 | 18 | 18 | 28 | 21 | 30 |
| | | 中皮腫(転移性) (M) | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 膵臓 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 28 | 19 | 19 | 28 | 21 | 30 |
| | | 中皮腫(転移性) (M) | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腺房細胞腺腫 (B) | 1 | 1 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 島細胞腺腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | 島細胞癌 (M) | 0 | 1 | 6* | 1 | 0 | 2 | 2 | 2 |
| | | 扁平上皮癌(転移性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 |
| | 腸間膜リンパ節 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 28 | 19 | 19 | 28 | 21 | 30 |
| | | 中皮腫(転移性) (M) | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 精巣 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 28 | 19 | — | — | — | — |
| | | 間質細胞腫 (B) | 23 | 28 | 28 | 18 | — | — | — | — |
| | | 中皮腫 (M) | 1 | 1 | 1 | 1 | — | — | — | — |
| | | 腺癌/睾丸網 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | — | — | — | — |
| | 精巣上体 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 28 | 19 | — | — | — | — |
| | | 中皮腫(転移性) (M) | (1) | (1) | 0 | (1) | — | — | — | — |
| | 前立腺 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 28 | 19 | | | | |
| 中皮腫(転移性) (M) | | (1) | 0 | 0 | 0 | — | — | — | — | |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

申請者注 : 申請者が統計検定を実施した。* P<0.05 Fisher の直接確率検定 (片側)

表 2 腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------|-----------------|---|-----|-----|-----|------|----|-----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| 最終屠殺(主群) | 精囊 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 28 | 18 | | | | |
| | | 中皮腫(転移性) (M) | (1) | 0 | 0 | 0 | — | — | — | — |
| | 膀胱 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 28 | 19 | 19 | 28 | 21 | 30 |
| | | 移行上皮乳頭腫 (B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 卵巢 | 所見\検査動物数 | — | — | — | — | 19 | 28 | 21 | 30 |
| | | 顆粒膜/胞膜細胞腫 (B) | — | — | — | — | 1 | 0 | 0 | 3 |
| | | 男化腫瘍(M) | — | — | — | — | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | 黄体腫 (B) | — | — | — | — | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 子宮 | 所見\検査動物数 | — | — | — | — | 19 | 28 | 21 | 30 |
| | | 子宮内膜間質性 ^ホ リーフ [°] (B) | — | — | — | — | 3 | 1 | 2 | 3 |
| | | 腺癌 (M) | — | — | — | — | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | 子宮内膜間質性肉腫 (M) | — | — | — | — | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 癌肉腫 (M) | — | — | — | — | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 唾液腺 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 28 | 19 | 19 | 27 | 21 | 30 |
| | | 唾液腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 皮膚 | 所見\検査動物数 | 23 | 28 | 28 | 19 | 19 | 28 | 20 | 30 |
| | | 基底細胞癌 (M) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 毛嚢上皮腫 (B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 乳腺 | 所見\検査動物数 | 23 | 27 | 27 | 19 | 19 | 28 | 18 | 27 |
| | | 線維腺腫 (B) | 3 | 2 | 6 | 1 | 12 | 15 | 8 | 11 |
| | | 線維肉腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 線維腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腺腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 7 | 0 | 1 |
| | 障害、他 | 所見\検査動物数 | 2 | 3 | 3 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | | 扁平上皮癌(転移性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 |
| 上皮小体 | 所見\検査動物数 | 2 | 6 | 7 | 3 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| | 腺腫 (B) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | C細胞癌(局所浸潤性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

()内数字は転移性腫瘍あるいは局所浸潤性腫瘍を示す。

申請者注: Fisherの直接確率検定(片側)の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表2 腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------|-----------|----------------|-----|-----|-----|------|----|-----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| 最終屠殺(主群) | 下顎/頸部リンパ節 | 所見\検査動物数 | 10 | 8 | 16 | 10 | 6 | 8 | 8 | 5 |
| | | C細胞癌(転移性) (M) | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 胸腺 | 所見\検査動物数 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 胸腺腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 多数臓器 | 所見\検査動物数 | 14 | 14 | 16 | 7 | 12 | 14 | 8 | 13 |
| | | 単球性白血病 (M) | 14 | 14 | 16 | 7 | 11 | 14 | 8 | 13 |
| | | 悪性組織球性リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 組織塊 | 所見\検査動物数 | 4 | 4 | 4 | 4 | 1 | 1 | 3 | 2 |
| | | 線維肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 骨肉腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 中皮腫(転移性) (M) | (1) | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線維腫(B) | 3 | 4 | 4 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | | 脂肪腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 粘液肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 軟骨肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 扁平上皮乳頭腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 腎臓リンパ節 | 所見\検査動物数 | 1 | 0 | 1 | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 |
| | | 扁平上皮癌(転移性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 |
| | 包皮腺 | 所見\検査動物数 | 3 | 0 | 1 | 0 | — | — | — | — |
| | | 癌 (M) | 2 | 0 | 1 | 0 | — | — | — | — |
| | 縦隔リンパ節 | 所見\検査動物数 | 2 | 7 | 6 | 3 | 1 | 3 | 2 | 6 |
| | | C細胞癌(転移性) (M) | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 外腸骨リンパ節 | 所見\検査動物数 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | 扁平上皮癌(転移性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 |
| | 陰核腺 | 所見\検査動物数 | — | — | — | — | 0 | 1 | 1 | 2 |
| | | 癌 (M) | — | — | — | — | 0 | 1 | 1 | 2 |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

()内数字は転移性腫瘍あるいは局所浸潤性腫瘍を示す。

申請者注 : Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表2 腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------------|-----------|------------------|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| 全動物(主群) | 脳 | 所見\検査動物数 | 53 | 54 | 54 | 55 | 55 | 55 | 53 | 53 |
| | | 顆粒細胞腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | ハーダー腺癌(転移性) (M) | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 下垂体癌(局所浸潤性) (M) | 0 | 0 | 0 | (1) | (3) | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮癌(局所浸潤性) (M) | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 星状膠細胞腫 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| | 下垂体 | 所見\検査動物数 | 49 | 52 | 53 | 51 | 52 | 54 | 49 | 55 |
| | | 腺腫 (B) | 8 | 6 | 13 | 5 | 25 | 16* | 20 | 25 |
| | | 頭蓋咽頭腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| | 副腎 | 所見\検査動物数 | 51 | 53 | 51 | 55 | 55 | 54 | 53 | 54 |
| | | 褐色細胞腫 (B) | 21 | 22 | 22 | 29 | 13 | 14 | 15 | 19 |
| | | 中皮腫(転移性) (M) | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 神経節性神経腫 (B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 皮質腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 9 | 8 | 7 |
| | | 皮質癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 甲状腺 | 所見\検査動物数 | 50 | 52 | 50 | 53 | 54 | 55 | 53 | 52 |
| | | C細胞腺腫 (B) | 3 | 1 | 0 | 0 | 1 | 4 | 1 | 1 |
| | | C細胞癌 (M) | 6 | 11 | 10 | 6 | 11 | 11 | 7 | 9 |
| | | 濾胞細胞腺腫 (B) | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 濾胞細胞癌 (M) | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 食道 | 所見\検査動物数 | 55 | 55 | 55 | 55 | 55 | 55 | 54 | 55 |
| | | C細胞癌(局所浸潤性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) |
| | 肺 | 所見\検査動物数 | 54 | 54 | 54 | 55 | 55 | 55 | 54 | 55 |
| | | 骨肉腫(転移性) (M) | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肺泡/細気管支癌(M) | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 |
| | | C細胞癌(転移性) (M) | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 | 0 | (1) |
| | | ジンバル腺癌(転移性) (M) | 0 | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 唾液腺癌(転移性) (M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 | 0 | |
| 扁平上皮癌(原発性) (M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 扁平上皮癌(転移性) (M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 | |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

()内数字は転移性腫瘍あるいは局所浸潤性腫瘍を示す。

申請者注 : 申請者が統計検定を実施した。* P<0.05 Fisherの直接確率検定 (片側)

表2 腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|-----------|--------------|------------------|-----|-----|------|-----------|-----|-----|------|----|
| | | 投与量 (ppm) | | | | 投与量 (ppm) | | | | |
| | | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 | |
| 全動物(主群) | 心臓 | 所見\検査動物数 | 54 | 55 | 55 | 55 | 55 | 55 | 54 | 55 |
| | | 心内膜神経鞘腫 (B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮癌(局所浸潤性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 |
| | 脾臓 | 所見\検査動物数 | 54 | 50 | 53 | 55 | 55 | 52 | 54 | 55 |
| | | 中皮腫(転移性) (M) | (1) | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管肉腫 (M) | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線維腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肝臓 | 所見\検査動物数 | 55 | 54 | 54 | 55 | 55 | 55 | 54 | 55 |
| | | 腫瘍性結節 (B) | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 |
| | | 肝細胞癌 (M) | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 3 | 1 | 0 |
| | | 腫瘍性結節(多発性) (B) | 1 | 0 | 2 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 腫瘍性結節(多発性) (M) | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肝細胞癌(多発性) (M) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮癌(転移性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 |
| | 腎臓 | 所見\検査動物数 | 53 | 52 | 53 | 53 | 54 | 54 | 54 | 54 |
| | | 良性混合腫瘍 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腎芽細胞腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 尿細管細胞癌 (M) | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 尿細管細胞腺腫 (B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 移行上皮癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 悪性混合腫瘍 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 扁平上皮癌(転移性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 |
| | 胃 | 所見\検査動物数 | 52 | 51 | 51 | 53 | 54 | 54 | 54 | 51 |
| | | 中皮腫(転移性) (M) | 0 | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮乳頭腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 空腸 | 所見\検査動物数 | 34 | 38 | 41 | 36 | 37 | 40 | 36 | 43 |
| | | 線維肉腫 (M) | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 粘液性嚢胞性腺癌 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 平滑筋肉腫 (M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 回腸 | 所見\検査動物数 | 31 | 31 | 41 | 28 | 33 | 35 | 32 | 36 | |
| | 中皮腫(転移性) (M) | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

()内数字は転移性腫瘍あるいは局所浸潤性腫瘍を示す。

申請者注: Fisher の直接確率検定(片側)の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表 2 腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------|-----------|----------------------|-----|-----|-----|------|----|-----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| 全動物(主群) | 膵臓 | 所見\検査動物数 | 49 | 50 | 50 | 52 | 53 | 50 | 50 | 51 |
| | | 中皮腫(転移性) (M) | (2) | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腺房細胞腺腫 (B) | 2 | 1 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 島細胞腺腫 (B) | 1 | 0 | 2 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | 島細胞癌 (M) | 0 | 2 | 8** | 3 | 0 | 2 | 3 | 3 |
| | | 線維腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮癌(転移性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 |
| | | 子宮内膜間質性肉腫(転移性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 |
| | 結腸 | 所見\検査動物数 | 42 | 46 | 46 | 42 | 47 | 45 | 43 | 47 |
| | | 血管肉腫(転移性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 |
| | 腸間膜リンパ節 | 所見\検査動物数 | 50 | 47 | 48 | 52 | 51 | 51 | 49 | 52 |
| | | 中皮腫(転移性) (M) | (2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 子宮内膜間質性肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 精巣 | 所見\検査動物数 | 54 | 54 | 54 | 54 | — | — | — | — |
| | | 間質細胞腫 (B) | 52 | 52 | 53 | 52 | — | — | — | — |
| | | 中皮腫 (M) | 2 | 3 | 1 | 3 | — | — | — | — |
| | | 腺癌/辜丸網 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | — | — | — | — |
| | 精巣上体 | 所見\検査動物数 | 54 | 54 | 54 | 54 | — | — | — | — |
| | | 中皮腫(転移性) (M) | (2) | (3) | 0 | (3) | — | — | — | — |
| | 前立腺 | 所見\検査動物数 | 51 | 52 | 53 | 53 | | | | |
| | | 中皮腫(転移性) (M) | (1) | 0 | 0 | 0 | — | — | — | — |
| | 精囊 | 所見\検査動物数 | 51 | 52 | 52 | 52 | | | | |
| | | 中皮腫(転移性) (M) | (1) | 0 | 0 | 0 | — | — | — | — |
| | 膀胱 | 所見\検査動物数 | 51 | 52 | 49 | 52 | 53 | 52 | 51 | 52 |
| | | 移行上皮乳頭腫 (B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 子宮内膜間質性肉腫(局所浸潤性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

()内数字は転移性腫瘍あるいは局所浸潤性腫瘍を示す。

申請者注 : 申請者が統計検定を実施した。 ** P<0.01 Fisher の直接確率検定 (片側)

表2 腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------|-----------|----------------------|----|-----|-----|------|----|-----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| 全動物(主群) | 卵巣 | 所見\検査動物数 | — | — | — | — | 54 | 53 | 53 | 54 |
| | | 顆粒膜/胞膜細胞腫 (B) | — | — | — | — | 1 | 0 | 0 | 3 |
| | | 男性腫瘍 (M) | — | — | — | — | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | 黄体腫 (B) | — | — | — | — | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 子宮内膜間質性肉腫(局所浸潤性) (M) | — | — | — | — | 0 | (1) | 0 | 0 |
| | 子宮 | 所見\検査動物数 | — | — | — | — | 54 | 53 | 53 | 54 |
| | | 子宮内膜間質性*リーフ (B) | — | — | — | — | 11 | 5 | 5 | 4* |
| | | 腺癌 (M) | — | — | — | — | 1 | 1 | 0 | 2 |
| | | 子宮内膜間質性肉腫 (M) | — | — | — | — | 0 | 3 | 1 | 1 |
| | | 癌肉腫 (M) | — | — | — | — | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 扁平上皮癌 (M) | — | — | — | — | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 唾液腺 | 所見\検査動物数 | 52 | 52 | 55 | 55 | 54 | 54 | 54 | 53 |
| | | 唾液腺癌 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線維肉腫(局所浸潤性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 |
| | 大動脈 | 所見\検査動物数 | 55 | 55 | 55 | 55 | 55 | 55 | 55 | 55 |
| | | 扁平上皮癌(局所浸潤性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 |
| | 眼 | 所見\検査動物数 | 52 | 48 | 49 | 54 | 52 | 51 | 48 | 51 |
| | | ハーダー腺癌 (M) | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 扁平上皮癌(局所浸潤性) (M) | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 皮膚 | 所見\検査動物数 | 55 | 55 | 54 | 54 | 55 | 55 | 53 | 55 |
| | | 基底細胞癌 (M) | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 角化棘細胞腫 (B) | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 毛嚢上皮腫 (B) | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 乳腺 | 所見\検査動物数 | 52 | 49 | 53 | 52 | 53 | 55 | 46 | 48 |
| | | 線維腺腫 (B) | 3 | 4 | 7 | 2 | 20 | 22 | 17 | 16 |
| | | 線維肉腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| | | 線維腫 (B) | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | 腺腫 (B) | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 腺癌 (M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 | 9 | 1* | 2* | |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

()内数字は転移性腫瘍あるいは局所浸潤性腫瘍を示す。

申請者注 : 申請者が統計検定を実施した。* P<0.05 Fisher の直接確率検定 (片側)

表2 腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------------|-----------|--------------------|-----|-----|-----|------|----|-----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| 全動物(主群) | 障害、他 | 所見\検査動物数 | 3 | 3 | 4 | 4 | 2 | 7 | 5 | 1 |
| | | 扁平上皮癌(転移性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 |
| | | 子宮内膜間質性肉腫(転移性) (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 |
| | 上皮小体 | 所見\検査動物数 | 6 | 9 | 9 | 8 | 2 | 3 | 3 | 2 |
| | | 腺腫 (B) | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | C細胞癌(局所浸潤性) (M) | (2) | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | (2) | 0 |
| | 下顎/頸部リンパ節 | 所見\検査動物数 | 20 | 17 | 23 | 18 | 17 | 14 | 18 | 11 |
| | | ハーダー腺癌(転移性) (M) | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | C細胞癌(転移性) (M) | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | ジンバル腺癌(転移性) (M) | 0 | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 胸腺 | 所見\検査動物数 | 1 | 2 | 0 | 1 | 2 | 7 | 2 | 1 |
| | | 胸腺腫 (M) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 多数臓器 | 所見\検査動物数 | 31 | 24 | 28 | 21 | 29 | 26 | 21 | 22 |
| | | 単球性白血病 (M) | 30 | 24 | 27 | 20 | 28 | 25 | 20 | 22 |
| | | 悪性組織球性リンパ腫 (M) | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | 悪性線維性組織球腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 組織塊 | 所見\検査動物数 | 9 | 12 | 9 | 15 | 4 | 6 | 9 | 3 |
| | | 線維肉腫 (M) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 |
| | | 骨肉腫 (M) | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 中皮腫(転移性) (M) | (2) | (2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線維腫(B) | 5 | 8 | 6 | 10 | 0 | 2 | 3 | 0 |
| | | ジンバル腺癌 (M) | 0 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | 脂肪腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 横紋筋肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 扁平上皮癌 (M) | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | |
| 悪性線維性組織球腫 (M) | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 未分化肉腫 (M) | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 粘液肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | | |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

() 内数字は転移性腫瘍あるいは局所浸潤性腫瘍を示す。

申請者注 : Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表 2 腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------|-----------|---------------------|---|-----|-----|------|---|-----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| 全動物(主群) | 組織塊 | 所見\検査動物数 | 9 | 12 | 9 | 15 | 4 | 6 | 9 | 3 |
| | | 神経線維肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脂肪肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 軟骨肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 扁平上皮乳頭腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 褐色細胞腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 子宮内膜間質性肉腫(転移性)(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 |
| | 腎臓リンパ節 | 所見\検査動物数 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 3 | 1 | 3 |
| | | 扁平上皮癌(転移性)(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 |
| | 包皮腺 | 所見\検査動物数 | 6 | 0 | 2 | 1 | — | — | — | — |
| | | 癌(M) | 5 | 0 | 2 | 1 | — | — | — | — |
| | 縦隔リンパ節 | 所見\検査動物数 | 4 | 11 | 9 | 4 | 6 | 9 | 5 | 10 |
| | | C細胞癌(転移性)(M) | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮癌(転移性)(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 |
| | 外腸骨リンパ節 | 所見\検査動物数 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 |
| | | 扁平上皮癌(転移性)(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 |
| | 気管 | 所見\検査動物数 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | C細胞癌(局所浸潤性)(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) |
| | 鼻甲介 | 所見\検査動物数 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮癌(M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 陰核腺 | 所見\検査動物数 | — | — | — | — | 2 | 2 | 3 | 4 |
| | | 癌(M) | — | — | — | — | 1 | 2 | 3 | 3 |
| | 膣 | 所見\検査動物数 | — | — | — | — | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 子宮内膜間質性肉腫(局所浸潤性)(M) | — | — | — | — | 0 | (1) | 0 | 0 |
| | 子宮頸部 | 所見\検査動物数 | — | — | — | — | 1 | 2 | 1 | 1 |
| | | 子宮内膜間質性肉腫(局所浸潤性)(M) | — | — | — | — | 0 | (1) | 0 | 0 |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

()内数字は転移性腫瘍あるいは局所浸潤性腫瘍を示す。

申請者注 : Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表2 腫瘍性病変（続き）

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------|-----------|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| 合計 | 検査動物数 | | 55 | 55 | 55 | 55 | 55 | 55 | 55 | 55 |
| | 腫瘍数 | 良性 | 105 | 105 | 121 | 110 | 85 | 78 | 75 | 81 |
| | | 悪性* | 58 | 50 | 64 | 47 | 64 | 67 | 46 | 53 |
| | 腫瘍総数* | | 163 | 155 | 185 | 157 | 149 | 145 | 121 | 134 |
| | 担腫瘍動物数 | 良性 | 53 | 53 | 54 | 55 | 44 | 41 | 42 | 42 |
| | | 悪性 | 43 | 34 | 44 | 32 | 43 | 44 | 36 | 38 |
| 担腫瘍動物数 | | 54 | 54 | 54 | 55 | 51 | 50 | 52 | 52 | |

*：表中（ ）内数字は転移性腫瘍あるいは局所浸潤性腫瘍を示し、腫瘍数（悪性）及び腫瘍総数には含まれていない。

(2) トルクロホスメチル原体のラットにおける104週間コリンエステラーゼ活性試験

(資料 8-2)

試験機関：Hazleton Laboratories America

報告書作成年：1984年

検 体：トルクロホスメチル原体

検体純度：

供試動物：Fisher344系ラット、1群雌雄各30匹(うち各10匹は第53週に屠殺)、

投与開始時45日齢、投与開始時体重 雄；104.5～157.1g、雌；80.1～112.1g

投与期間：104週間(1982年2月26日～1984年2月27、28、29日)

投与方法：検体を0、100、300、1000ppm含有させた粉末飼料を104週間摂食させた。調製は1回/週の頻度で行った。

投与量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率：一般状態及び生死を毎日観察した。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

| 投与群(ppm) | | 対照 | 100 | 300 | 1000 |
|------------|---|----|-----|-----|------|
| 死亡率 (%) | 雄 | 35 | 10 | 10 | 20 |
| | 雌 | 10 | 25 | 25 | 15 |

死亡率に検体投与の影響は見られず、投与に関連した症状も観察されなかった。

触知可能な腫瘤の出現頻度も投与群と対照群で同程度であった。

体重変化；最初の26週間は毎週1回、第27週から第52週までは2週間に1回、第53週から第104週までは4週間に1回測定した。

投与期間を通じて投与群と対照群の体重に差はなかった。

摂餌量；最初の26週間は毎週1回、第27週から第52週までは2週間に1回、第53週から第104週までは4週間に1回測定した。投与期間を通じて投与群と対照群の摂餌量に差はなかった。

申請者注：本試験は、1982年に実施された「ラットにおける慢性毒性・発癌性毒性試験」(資料8-1)において、血液、脳コリンエステラーゼ活性の測定で、個体間の変動が大きく、且つその変化に用量依存性をともなわなかったため、その確認を目的として追試したものである。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

| 投与量(ppm) | | 100 | 300 | 1000 |
|----------------------------------|---|------|------|------|
| 検体摂取量 ¹⁾ (mg/kg/日) | 雄 | 4.14 | 12.2 | 41.5 |
| | 雌 | 4.83 | 14.6 | 49.4 |

コリンエステラーゼ活性：投与開始時、第5、14、27、53、79週および投与終了時に採血して、コリンエステラーゼ活性(血漿、赤血球)を測定した。

なお、第53週と投与終了時には脳コリンエステラーゼ活性も測定した。

対照群と比較して活性の低下が見られた項目と検査週を下表に示す。

| 検査項目 | 検査週 | 投与量 (ppm) | | | | | |
|-----------------------|-----|-----------|-----|------|-----|-----|------|
| | | 雄 | | | 雌 | | |
| | | 100 | 300 | 1000 | 100 | 300 | 1000 |
| 血漿コリン エステラーゼ 活性 | 0 | 103 | 97 | 100 | ↓86 | 93 | 93 |
| | 14 | 100 | 100 | 93 | 102 | 96 | ↓84 |
| | 27 | 97 | ↓91 | ↓84 | 117 | 96 | 91 |
| | 53 | 103 | 86 | 92 | 113 | 94 | 94 |
| | 79 | 94 | 90 | 86 | 118 | 116 | 104 |
| | 105 | 80 | 86 | 71 | 107 | 119 | 99 |

Bartlett の検定および一元配置分散分析 (ANOVA)、または Scheffe の多重比較法、Tukey-Kramer の有意差検定の Games と Howell による変法を用いて群平均値を比較した。

↑↓ : P<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

投与開始時の100ppm群雌、第14週の1000ppm群雌、第27週の300、1000ppm群雄の血漿コリンエステラーゼ活性が有意に低下していた。また、300および1000ppm群雄の血漿コリンエステラーゼ活性の低下を第53、79、105週に認めた。ただし、いずれも低下の程度が小さく(対照群の値の29%以内の変動)、ほとんどの測定時点で統計学的有意性を欠いていたことから、生物学的に意義のある低下とは考えられない。赤血球および脳コリンエステラーゼ活性は、いずれの測定時点でも各群同程度であった。

申請者注1)：報告書では週毎のみの検体摂取量が算出されているため、それらから投与期間を通した平均検体摂取量を算出した。

肉眼的病理検査：第53週に各群雄10匹と雌10匹、途中死亡例および投与終了時には全生存ラットについて剖検を行った。観察された所見は、すべて偶発的なもので、検体投与とは無関係であると考えられる。

(3) トルクロホスメチル原体のマウスにおける慢性毒性・発癌性試験

(資料8-3)

試験機関：日本実験医学研究所

報告書作成年：1983年

検 体：トルクロホスメチル原体

検体純度：

供試動物：Crj：B6C3F1マウス、発癌性群；1群雌雄各50匹、衛星群；1群雌雄各20匹、

投与開始時5週齢、第28および52週に全群雌雄各10匹を屠殺した。

投与開始時体重；雄 13.6～22.8g、雌 12.1～18.4g

投与期間：24ヶ月間(104週間)(1979年12月17日～1981年12月24日)

投与方法：検体を0、10、50、250、1000ppm含有させた粉末飼料を24ヶ月間摂食させた。調製は1ヶ月に1度の頻度で行った。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率：一般状態及び生死を毎日観察した。いずれの投与群も対照群との間に有意差はなく、検体の影響による明らかな症状は認められなかった。

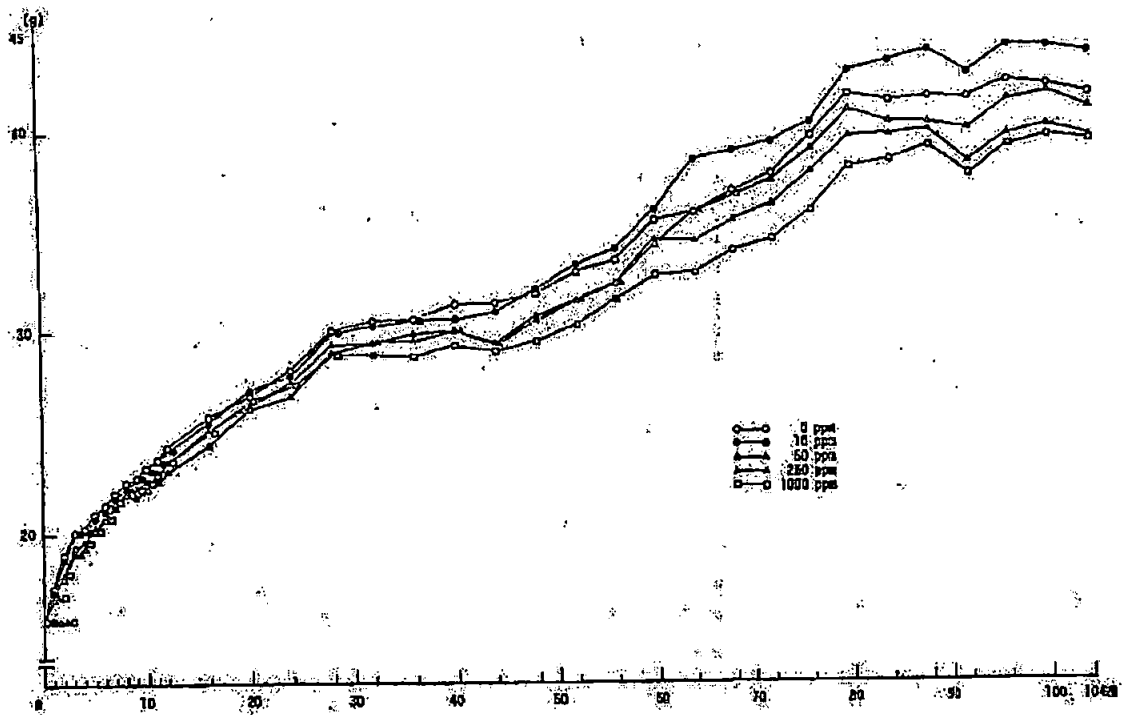
試験終了時の死亡率を下表に示す。

| 投与群(ppm) | | 対照 | 10 | 50 | 250 | 1000 |
|------------|---|------|------|------|------|------|
| 死亡率 (%) | 雄 | 36.0 | 16.0 | 18.0 | 42.0 | 18.0 |
| | 雌 | 6.0 | 16.0 | 16.0 | 6.0 | 6.0 |

投与開始第28週以後、毎週1回、触診による外表腫瘍の観察も行ったが、発生時期、発生数に検体投与による影響はみられなかった。

体重変化：発がん性群は投与開始第13週までは週1回、それ以後は4週に1回、全例の体重を測定した。衛星群は、4週に1回、全例の体重を測定した。投与期間前半に250 ppm以上の投与群雄および50、250ppmの投与群雌に体重増加抑制が認められたが、いずれも回復し、用量相関性も認められなかった。投与期間後半には、1000 ppm群雌を除いて、投与群と対照群の間に差はなかった。1000ppm群雌では、ほとんどの期間、体重が対照群に比べて有意に低かった。

雌の体重変化を次の図に示す。



104週

雌の体重変化

摂餌量及び食餌効率：週1回飼料摂取量を測定した。250ppm群雌で投与開始後12ヶ月まで、50ppm群雌で投与期間を通じて減少がみられたが、いずれの変化も用量相関性はなかった。1000ppm群雌で試験開始後52週および104週までの平均摂餌量の有意な低下が見られた。その他の投与群では対照群との間に差はみられなかった。食餌効率には変化がみられなかった。

対照群と比べて統計学的に有意差の認められた雌の摂餌量を次表に示す。

| 性別 | 雌 | | | |
|--------|-----------|-----|----|-----|
| | 投与量 (ppm) | 10 | 50 | 250 |
| 0-52週 | 99 | 98 | 98 | ↓95 |
| 0-104週 | 100 | 100 | 99 | ↓97 |

Student の t-検定 ↓ : P<0.01、↓↓ : P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

| 投与量 (ppm) | | 10 | 50 | 250 | 1000 |
|--------------------|---|------|------|-------|--------|
| 検体摂取量 (mg/kg/日) | 雄 | 1.28 | 6.45 | 32.20 | 134.15 |
| | 雌 | 1.32 | 6.86 | 34.10 | 136.91 |

摂水量：毎週1回、48時間量の飲水量を測定した。検体投与の影響はみられなかった。

血液学的検査：投与開始後第52週に中間屠殺動物の雌雄各群10例、第104週に生存動物全例の尾静脈切開により採取した血液の赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、白血球百分比、血小板数を調べた。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 検査項目 | 検査週 | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
|--------|-----|-----------|-----|-----|------|------|----|-----|------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 10 | 50 | 250 | 1000 | 10 | 50 | 250 | 1000 |
| ヘモグロビン | 52 | 98 | 90 | 100 | 99 | ↓ 97 | 99 | 99 | 98 |
| 好塩基球 | 52 | 150 | 200 | 125 | 125 | 50 | 17 | ↓ 0 | 33 |

Student の t-検定 ↓: $p < 0.05$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

中間屠殺した10ppm群雌のヘモグロビン濃度の減少、250ppm群雌の好塩基球の減少がみられたが、いずれの変化も用量相関性を欠いており、投与終了時では変化がなかった。

血液生化学的検査：投与開始後第28、52週に中間屠殺動物の雌雄各群10例、第104週に生存動物全例の右心室より採取した血液を用いて、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アルカリフォスファターゼ、血糖、尿素窒素、クレアチニン、血清コリンエステラーゼ (血清ChE)、赤血球コリンエステラーゼ (赤血球ChE)、脳コリンエステラーゼ (脳ChE) を調べた。

第28週の検査では、コリンエステラーゼについてのみ調べた。

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

| 項目 | 検査 時期 (週) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------|-----------------|-----------|-----|-----|------|-----|-----|-----|------|
| | | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
| | | 10 | 50 | 250 | 1000 | 10 | 50 | 250 | 1000 |
| 血糖 | 104 | 93 | 105 | 105 | ↑115 | 102 | 101 | 100 | 108 |
| 血清 ChE | 28 | 97 | 90 | ⇓59 | ⇓29 | 97 | ⇓88 | ⇓48 | ⇓19 |
| | 52 | 96 | 96 | ⇓67 | ⇓46 | 98 | 89 | ⇓57 | ⇓31 |
| | 104 | 100 | 95 | ⇓75 | ⇓57 | 103 | 95 | ⇓67 | ⇓41 |
| 赤血球 ChE | 28 | 97 | 102 | ⇓73 | ⇓71 | 99 | 96 | ⇓72 | ⇓53 |
| | 52 | 98 | 103 | ⇓82 | ⇓70 | 97 | 99 | ⇓77 | ⇓62 |
| | 104 | 98 | 99 | ⇓87 | ⇓87 | 97 | 97 | ⇓89 | ⇓77 |
| 脳 ChE | 28 | 91 | 91 | 90 | 83 | 92 | ⇓82 | ⇓76 | ⇓67 |
| | 52 | 98 | 101 | ⇓86 | ⇓76 | 95 | 106 | ⇓88 | ⇓85 |
| | 104 | 100 | 93 | ⇓87 | ⇓74 | 100 | 104 | 93 | ⇓91 |

Studentのt-検定 ↑↓: p<0.05、⇓: p<0.01、⇓⇓: p<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

第28週では血清ChEが雄の250ppm以上、雌の50ppm以上で減少し、赤血球ChEが雌雄とも250ppmおよび1000ppm群で減少し、脳ChEが雌の50ppm以上の群で減少した。

第52週では血清、赤血球および脳ChEがいずれも雌雄の250ppm以上の群で減少した。

第104週では血清および赤血球ChEが雌雄の250ppm以上の群で減少し、脳ChEが雄の250ppm以上、雌の1000ppm群で減少した。²⁾

その他の検査では、1000ppm群雄の血糖が増加し、1000ppm群雌でも血糖の増加傾向がみられた。

尿検査：投与開始後、第28および第52週に中間屠殺動物の各群雌雄10例、第78週に各群雌雄10例、第104週に生存動物全例について腹部圧迫法により採尿し、潜血、ケトン体、尿糖、蛋白、pH、ウロビリノーゲン、ビリルビンを調べた。

投与群と対照群の間に差はみられなかった。

申請者注 2) :

FAO/WHO¹⁾の基準に従い、脳あるいは赤血球コリンエステラーゼ活性の統計学的に有意な20%以上の阻害を毒性学的に意義のある変化と判断した。

即ち、投与後第28週では、250ppm以上の群の雌雄血清および赤血球ChEと雌脳ChE、第52週では、1000ppm群の雌雄血清および赤血球ChEと雄脳ChE、250ppm群の雌雄血清ChE、雌赤血球ChE、第104週では、1000ppm群の雌雄血清ChE、雌赤血球ChE、雄脳ChE、250ppm群の雌雄血清ChEにおける減少がそれぞれ検体による毒性影響であると判断された。

1) Pesticide residues, Guideline for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, December 2000

眼科学的検査：投与開始後、第52、104週に対照群および1000ppm群の生存動物について検眼鏡を用いて検査した。

第52、104週とも前眼部には限局性角膜混濁と白内障がみられたが、対照群と1000ppm群で発現率に差はなく、後眼部については変化は認められなかった。

臓器重量：投与開始第28、52週の中間屠殺動物と投与終了時の全生存動物を対象に、脳、下垂体、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣または卵巣を摘出して秤量、臓器重量体重比を算出した。

途中死亡動物については、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓を秤量した。

対照群と比して統計学的有意差の認められた項目を表1に示す。

第28週では、投与群と対照群との間に差はなかった。

第52週では、1000ppm群雄、250ppm以上の群の雌で腎臓重量が増加したが、250ppm群雌にみられた腎臓重量の増加は右側にだけみられた軽度のものであり、1000ppm群以上の雌雄で腎臓の重量増加が起こると考えられた。また、1000ppm群雌で胸腺の重量減少がみられた。

第104週では、250ppm以上の群の雌で腎臓重量が増加し、1000ppm群雌で下垂体重量が増加し、右側卵巣重量が減少した。しかしながら、250ppm群雌にみられた腎臓重量の増加は、左右の重量を合計すると対照群と差がなかった。

その他にみられた臓器重量の変化は、いずれも体重の変化に伴ったものや偶発的な変化であって、検体投与に起因する変化とは考えられなかった。

表 1 臓器重量

| 検査項目 | | 検査週 | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
|--------|------|-----|-----------|------|------|------|------|-----|------|------|
| | | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | | 10 | 50 | 250 | 1000 | 10 | 50 | 250 | 1000 |
| 体重 | | 52 | 106 | 99 | ↑109 | 103 | 103 | 100 | 94 | ↓90 |
| | | 104 | 95 | 95 | 101 | 103 | ↑107 | 98 | 94 | 95 |
| 脳 | 重量 | 52 | 102 | 100 | ↑104 | 100 | 102 | 102 | 102 | 100 |
| | 対体重比 | | 95 | 102 | 96 | 97 | 99 | 102 | 108 | ↑110 |
| | 重量 | 104 | 102 | 102 | 102 | ↑104 | 100 | 102 | ↑102 | 102 |
| | 対体重比 | | ↑107 | ↑107 | 102 | 102 | ↓94 | 104 | ↑110 | ↑107 |
| 下垂体 | 重量 | 52 | 81 | 105 | ↓81 | 110 | 111 | 104 | 119 | 111 |
| | 対体重比 | | ↓75 | 108 | ↓74 | 106 | 109 | 105 | ↑127 | ↑124 |
| | 重量 | 104 | 93 | 91 | ↓80 | 104 | 105 | 125 | 98 | ↑132 |
| | 対体重比 | | 98 | 95 | ↓80 | 102 | 98 | 124 | 104 | ↑138 |
| 胸腺 | 重量 | 52 | 110 | 102 | 109 | 110 | 97 | 81 | 91 | ↓69 |
| | 対体重比 | | 103 | 100 | 100 | 106 | 94 | 82 | 98 | ↓77 |
| | 重量 | 104 | 74 | 70 | 71 | 82 | 91 | 95 | 87 | ↓82 |
| | 対体重比 | | 79 | 76 | 71 | 82 | 84 | 98 | 93 | 85 |
| 肺 | 重量 | 104 | 105 | 105 | 100 | 100 | 100 | ↓95 | 100 | 95 |
| | 対体重比 | | 109 | 107 | 100 | 98 | 94 | 96 | 108 | 100 |
| 肝臓 | 重量 | 52 | 103 | 104 | 103 | 107 | 98 | 100 | ↓92 | ↓91 |
| | 対体重比 | | 97 | 106 | 95 | 104 | 96 | 101 | 98 | 101 |
| 腎臓 (右) | 重量 | 52 | 106 | 97 | ↑111 | ↑109 | 100 | 104 | 100 | 100 |
| | 対体重比 | | ↑108 | 100 | 103 | ↑106 | 99 | 106 | ↑109 | ↑113 |
| | 重量 | 104 | 100 | 100 | 106 | 108 | 103 | 100 | ↑103 | ↑103 |
| | 対体重比 | | 103 | 104 | 104 | 104 | 96 | 100 | ↑111 | ↑110 |
| 腎臓 (左) | 重量 | 52 | 112 | 100 | ↑115 | ↑115 | 104 | 104 | 104 | 104 |
| | 対体重比 | | 104 | 101 | 104 | ↑111 | 99 | 103 | 108 | ↑114 |
| | 重量 | 104 | 94 | 97 | 103 | 106 | ↑107 | 96 | 104 | 104 |
| | 対体重比 | | 100 | 100 | 100 | 103 | 100 | 100 | ↑109 | ↑110 |

Student の t-検定 ↑↓: P<0.05、↑↑↓: P<0.01、↑↑↑: P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

表1 臓器重量 (続き)

| 検査項目 | | 検査週 | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
|--------|------|-----|-----------|------|-----|------|------|-----|-----|------|
| | | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | | 10 | 50 | 250 | 1000 | 10 | 50 | 250 | 1000 |
| 副腎 (右) | 重量 | 52 | 102 | ↑121 | 90 | 107 | 90 | 83 | 80 | 87 |
| | 対体重比 | | 96 | 124 | 82 | 102 | 87 | 83 | 87 | 97 |
| | 重量 | 104 | 95 | ↓82 | 92 | 95 | 111 | 106 | 100 | 103 |
| | 対体重比 | | 100 | 83 | 92 | 94 | 104 | 108 | 106 | 107 |
| 副腎 (左) | 重量 | 52 | 93 | 109 | 86 | 93 | 103 | 89 | 92 | 102 |
| | 対体重比 | | 88 | 113 | ↓78 | 90 | 99 | 89 | 99 | 111 |
| | 重量 | 104 | 100 | 89 | 98 | 106 | ↑112 | 109 | 103 | 111 |
| | 対体重比 | | 105 | 93 | 97 | 105 | 104 | 111 | 109 | ↑118 |
| 卵巣 (右) | 重量 | 104 | — | — | — | — | 99 | 100 | 91 | ↓69 |
| | 対体重比 | | — | — | — | — | 92 | 103 | 98 | ↓74 |

Student の t-検定 ↑↓: P<0.05、 ↑↓↓: P<0.01、 ↑↓↓↓: P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

肉眼的病理検査：投与開始第28、52週の間屠殺動物、投与終了時の全生存動物および途中死亡動物について検査した。

その結果、各投与群と対照群との間で発現程度に差の認められた変化ははなかった。

病理組織学的検査：全動物を対象に重量測定臓器の他に甲状腺(上皮小体を含む)、膵臓、膀胱、精巣上体、前立腺、子宮、膣、骨および骨髄、筋肉、皮膚、胃、十二指腸、回腸、盲腸、結腸、坐骨神経、脊髄、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節、眼球、胆嚢、唾液腺、乳腺、食道、精嚢、包皮腺、舌、鼻腔粘膜、外耳道および病変部について病理標本を作成し検鏡した。

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表2に示す。

第28週および第52週の間屠殺群の雌雄では、非腫瘍性病変において、対照群と投与群の間に差は認められなかった。

途中死亡動物および最終屠殺群動物を合わせた全動物において、10 ppm群の雄で、リンパ節出血が増加したが、用量相関性は見られず、検体の影響とは考えられなかった。その他、雄では、腎リンパ球浸潤、包皮腺膿瘍の発生が各投与群で増加傾向にあったが、有意な発現ではなかった。また、途中死亡および最終屠殺群を合わせた全動物において、1000 ppm群の雌では、舌線維化が増加したが、加齢に伴いしばしば見られる変化で検体に起因する変化とは考え難い。その他、雌では、脾臓赤色髄肥大、腎盂炎、唾液腺リン

パ球浸潤、膣萎縮の発生が各投与群で増加傾向にあったが、有意な発現ではなかった。主要病理組織所見は加齢に伴う諸変化であり、それらの発生数、病変の程度などにおいて、投与群と対照群の間に差は見られなかった。³⁾

〔腫瘍性病変〕

認められた全ての腫瘍性病変を表3に示す。

28週時の中間屠殺群には、腫瘍の発生は見られなかった。

申請者注 3) :

報告書中では最終屠殺動物および死亡・切迫殺動物の非腫瘍性病変について統計学的解析が実施されていなかったため、中間屠殺、全動物を含め全ての非腫瘍性病変の検定を新たに実施した。

その結果、以下の表に示す通り1000 ppm群の包皮腺膿瘍、膣萎縮、雌の舌における線維化の各発現頻度の有意な高値がそれぞれ認められた。

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------|-----------|----------|----|----|----|-----|------|----|----|----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 |
| 全動物 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | 包皮腺 | 膿瘍 | 5 | 7 | 9 | 8 | 15* | — | — | — | — | — |
| | 膣 | 萎縮 | — | — | — | — | — | 1 | 0 | 3 | 3 | 8* |
| | 舌 | 線維化 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 4 | 8 | 8 | 5 | 12☆* |

雌雄別に、1群2例以上の発現の見られた病変について、カイ二乗検定を用いて対照群との有意差検定を行った。

☆ : P < 0.05

申請者実施 : Fisherの直接確率検定 (片側) * P<0.05、** P<0.01

包皮腺膿瘍は、マウスではファイティングによる外傷に起因して高発現することが知られており⁴⁾、特に中間群間の発現頻度には用量反応性は認められず、低用量群と最高用量群の発現頻度は同程度であることから、1000ppm群の有意な発現頻度の高値は対照群における当該変化の発現頻度が低かったことによる偶発的なものである可能性が考えられた。また、1000ppm群における膣萎縮の発現頻度の高値も当該試験を含め全試験の動物の他の雌性生殖器に検体投与に起因する異常が認められなかったことから偶発的な変化である可能性が考えられた。さらに、舌の線維化も包皮腺膿瘍同様、中間群間の発現頻度には用量反応性は認められず、1000ppm群の有意な発現頻度の高値は対照群における当該変化の発現頻度が低かったことによる偶発的なものである可能性が考えられた。

しかし、包皮腺、膣、舌に認められたこれらいずれの変化も検体投与との関連性を明確に否定するには至らなかった。

a) 伊東信行編、最新毒性病理学/外表系、中山書店初版、p. 352、1994.

52週時の中間屠殺群では、肺腺腫、肝臓腺癌、卵巣腺腫が見られたが、対照群と各投与群の発現率に差は見られなかった。

途中死亡動物および最終屠殺群動物には、多数の動物に自然発生と考えられる様々な腫瘍が発生した。これらのうちでリンパ腫は、途中死亡例の死因の一つと考えられ、腫瘍の発生頻度としても、リンパ腫が最も高く、肝臓の腺癌、腺腫、肺の腺癌、腺腫がこれについて多く発生した。

リンパ腫の見られた動物数は下表の通りで、雌に高頻度で見られたが、対照群と投与群に差は見られなかった。

| 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-----------|----|----|----|-----|------|----|----|----|-----|------|
| | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 |
| 投与量 (ppm) | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 |
| 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| リンパ腫 | 8 | 8 | 5 | 7 | 3 | 12 | 15 | 11 | 11 | 12 |

対照群との有意差検定はカイ二乗検定を用いて行った。

肝臓の腺癌および腺腫は雄に高頻度で見られたが、対照群と投与群に差は見られなかった。肺の腺癌および腺腫、その他の悪性腫瘍および良性腫瘍の発生率についても、対照群と投与群に差は見られなかった。また、途中死亡動物および最終屠殺群動物を合わせた全動物に見られた悪性腫瘍と良性腫瘍の腫瘍数、腫瘍動物数ともに、対照群と投与群に差は見られず、検体に発癌性はないと考えられた。

以上の結果より、検体投与の影響として、1000ppm群雌の体重増加抑制、1000ppm群雌の摂餌量減少、250ppm以上の群雌雄のコリンエステラーゼ活性の低下、1000ppm群雌雄での血糖の増加、1000ppm群雌雄の腎臓重量増加、1000ppm群雌の胸腺重量減少および下垂体重量増加が観察された。

これに基づいて本試験におけるトルクロホスメチル原体の最小中毒量は250ppm(雄 32.20 mg/kg/日、雌 34.10 mg/kg/日)であり、無毒性量は50ppm(雄 6.45 mg/kg/日、雌 6.86 mg/kg/日)と考えられた。発癌性はみられなかった。

表2 非腫瘍性病変

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------|-----------|----------|----|----|----|-----|------|----|----|----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 |
| 第28週 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | 肺 | 肺胞壁肥厚 | 2 | 3 | 1 | 3 | 4 | 1 | 0 | 0 | 2 | 4 |
| | 肝臓 | 軽度肥大 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 脾臓 | 濾胞肥大 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 第52週 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | 肺 | 肺胞壁肥厚 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| | 肝臓 | アミロイド変性 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 脾臓 | アミロイド変性 | 0 | 0 | 4* | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 腎臓 | 腎炎 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腎盂腎炎 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

28週および52週時について、対照群との有意差検定はカイ二乗検定を用いて行った。

申請者注：申請者が統計検定を実施した。* P<0.05 Fisherの直接確率検定（片側）

表2 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------|-----------|---------------------|----|----|----|-----|------|---|----|----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 |
| 死亡・ 切迫殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 20 | 10 | 9 | 22 | 9 | 4 | 10 | 8 | 4 | 6 |
| | 肺 | 鬱血 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 充出血 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肝臓 | 脂肪化 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 萎縮 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | アミロイド変性 | 6 | 2 | 5 | 6 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | 脾臓 | 濾胞萎縮 | 7 | 2 | 2 | 7 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | アミロイド変性 | 6 | 3 | 5 | 7 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 |
| | 腎臓 | 腎症 | 9 | 1 | 2 | 2* | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腎盂炎 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3* | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | アミロイド変性 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 |
| | 下垂体 | 充出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 甲状腺 | アミロイド変性 | 4 | 0 | 2 | 0* | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | リンパ節 | 出血 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 精巣 | 萎縮 ^a ; ± | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | — | — | — | — | — |
| | 卵巢 | 血腫 | — | — | — | — | — | 1 | 4 | 3 | 2 | 0 |
| | | 卵胞囊腫 | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 膣 | 萎縮 | — | — | — | — | — | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

a : 精巣萎縮 ± ; 精細管細胞層菲薄 (精子見られる)

申請者注 : 申請者が統計検定を実施した。* P<0.05 Fisher の直接確率検定 (片側)

表 2 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------|-----------|----------|----|----|----|------|------|----|----|------|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 |
| 最終屠殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 30 | 40 | 41 | 28 | 41 | 46 | 40 | 42 | 46 | 44 |
| | 脳 | 石灰沈着 | 4 | 2 | 5 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 心臓 | 石灰沈着 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 肺 | 鬱血 | 3 | 1 | 4 | 1 | 5 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 充出血 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 肝臓 | 髄外造血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 壊死 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脂肪化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | アミロイド変性 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 脾臓 | 濾胞萎縮 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | 濾胞肥大 | 2 | 7 | 5 | 2 | 6 | 12 | 17 | 8 | 13 | 13 |
| | | 赤色髓肥大 | 1 | 2 | 5 | 0 | 2 | 2 | 2 | 10** | 7 | 7 |
| | | 髄様化生 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | アミロイド変性 | 0 | 3 | 4 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 腎臓 | リンパ球浸潤 | 2 | 5 | 6 | 10** | 6 | 5 | 4 | 5 | 7 | 5 |
| | | 腎盂拡張 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腎症 | 1 | 1 | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 間質炎 | 1 | 4 | 1 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 腎盂炎 | 16 | 20 | 16 | 8* | 5** | 7 | 2 | 6 | 6 | 11 |
| | | アミロイド変性 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

申請者注：申請者が統計検定を実施した。* P<0.05 ** P<0.01 Fisher の直接確率検定 (片側)

表2 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------|-----------|---------------------|----|-----|----|-----|------|----|----|----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 |
| 最終屠殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 30 | 40 | 41 | 28 | 41 | 46 | 40 | 42 | 46 | 44 |
| | 下垂体 | 充出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| | 甲状腺 | 濾胞肥大 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 副腎 | アミロイド変性 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 唾液腺 | リンパ球浸潤 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 6 | 9 | 10 | 9 | 11 |
| | リンパ節 | 出血 | 2 | 10* | 4 | 3 | 7 | 1 | 1 | 2 | 4 | 1 |
| | 精巣 | 萎縮 ^a ; ± | 4 | 4 | 3 | 4 | 4 | — | — | — | — | — |
| | | 萎縮 ^a ; + | 1 | 5 | 4 | 4 | 3 | — | — | — | — | — |
| | 包皮腺 | 膿瘍 | 5 | 7 | 9 | 8 | 15 | — | — | — | — | — |
| | 卵巢 | 血腫 | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 卵胞嚢腫 | — | — | — | — | — | 2 | 3 | 2 | 2 | 4 |
| | 膾 | 萎縮 | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 3 | 3 | 8** |
| 舌 | 線維化 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 4 | 8 | 8 | 5 | 12* | |

a : 精巣萎縮 ± ; 精細管細胞層菲薄 (精子見られる)

+ ; 精細管内精子形成部分的減少 (上体内に精子存在)

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。* P<0.05 ** P<0.01 Fisher の直接確率検定 (片側)

表 2 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------|-----------|----------|----|----|----|-----|------|----|----|-----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 |
| 全動物 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | 脳 | 石灰沈着 | 4 | 2 | 5 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 心臓 | 石灰沈着 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 肺 | 鬱血 | 3 | 1 | 5 | 2 | 6 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 充出血 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 肝臓 | 髓外造血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 壊死 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脂肪化 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 萎縮 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | リンパ球浸潤 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 |
| | | アミロイド変性 | 6 | 3 | 6 | 6 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | 脾臓 | 濾胞萎縮 | 8 | 2* | 2* | 7 | 2* | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| | | 濾胞肥大 | 2 | 7 | 5 | 2 | 6 | 12 | 17 | 8 | 13 | 13 |
| | | 赤色髓肥大 | 1 | 2 | 5 | 0 | 2 | 2 | 2 | 10* | 7 | 7 |
| | | 髓様化生 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | アミロイド変性 | 6 | 6 | 9 | 8 | 4 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 |
| | 腎臓 | リンパ球浸潤 | 2 | 5 | 6 | 10* | 6 | 5 | 4 | 5 | 7 | 5 |
| | | 腎盂拡張 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腎症 | 10 | 2* | 3* | 2* | 5 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 間質炎 | 1 | 4 | 1 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 腎盂炎 | 16 | 20 | 16 | 9 | 8 | 7 | 2 | 6 | 6 | 11 |
| | | アミロイド変性 | 5 | 5 | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 |

全動物については、雌雄別に、1群2例以上の発現の見られた病変について、カイ二乗検定を用いて対照群との有意差検定を行った。

申請者注：申請者が統計検定を実施した。* P<0.05 Fisherの直接確率検定(片側)

表2 非腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------|-----------|---------------------|----|-------------------|----|-----|-----------------|----|----|----|-------------------|----------------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 |
| 全動物 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | 下垂体 | 充出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| | 甲状腺 | アミロイド変性 | 4 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 濾胞肥大 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 副腎 | アミロイド変性 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 唾液腺 | リンパ球浸潤 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 6 | 9 | 10 | 9 | 11 |
| | リンパ節 | 出血 | 2 | 11 ^{☆**} | 4 | 3 | 7 | 1 | 1 | 2 | 4 | 1 |
| | 精巣 | 萎縮 ^a ; ± | 6 | 4 | 3 | 4 | 4 | — | — | — | — | — |
| | | 萎縮 ^a ; + | 1 | 5 | 4 | 4 | 3 | — | — | — | — | — |
| | 包皮腺 | 膿瘍 | 5 | 7 | 9 | 8 | 15 [*] | — | — | — | — | — |
| | 卵巣 | 血腫 | — | — | — | — | — | 1 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| | | 卵胞嚢腫 | — | — | — | — | — | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 |
| | 膾 | 萎縮 | — | — | — | — | — | 1 | 0 | 3 | 3 | 8 [*] |
| 舌 | 線維化 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 4 | 8 | 8 | 5 | 12 ^{☆**} | |

全動物について、雌雄別に、1群2例以上の発現の見られた病変について、カイ二乗検定を用いて対照群との有意差検定を行った。

☆: P < 0.05

a: 精巣萎縮 ± ; 精細管細胞層菲薄 (精子見られる)

+ ; 精細管内精子形成部分的減少 (上体内に精子存在)

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。* P<0.05 ** P<0.01 Fisher の直接確率検定 (片側)

表 3 腫瘍性病変

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|--------|-----------|-----------|-----|----|----|-----|------|----|----|----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 |
| 第52週 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | 肺 | 腺腫 (B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肝臓 | 腺癌 (M) | 2 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 卵巣 | 腺腫 (B) | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 死亡・切迫殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | 脳 | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 肺 | 腺腫 (B) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腺癌 (M) | (2) | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 3 | 1 | 0 |
| | 肝臓 | 腺癌 (M) | 5 | 4 | 2 | 5 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管腫 (B) | 4 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | リンパ腫 (M) | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 3 | 5 | 5 | 4 | 1 |
| | 胆嚢 | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 脾臓 | リンパ腫 (M) | 2 | 2 | 0 | 4 | 0 | 3 | 5 | 4 | 4 | 2 |
| | | 血管腫 (B) | 2 | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 腎臓 | リンパ腫 (M) | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 1 | 3 | 4 | 2 | 0 |
| | 膀胱 | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 4 | 1 | 1 |
| | 食道 | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 胃 | 扁平上皮癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| | 小腸 | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | 大腸 | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 膵臓 | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 下垂体 | 腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 胸腺 | リンパ腫 (M) | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | 副腎 | 褐色細胞腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| 唾液腺 | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、

() 内数字は転移腫瘍を示す。

第52週の間接屠殺群について、対照群との有意差検定はカイ二乗検定を用いて行った。

申請者注：Fisherの直接確率検定(片側)の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表3 腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|---------|-----------|------------|----|----|----|------|-------|----|----|----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 |
| 死亡・切迫殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | リンパ節 | 血管腫 (B) | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | リンパ腫 (M) | 2 | 2 | 1 | 3 | 0 | 2 | 5 | 7 | 4 | 1 |
| | 骨髄 | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 皮膚 | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 神経 | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 卵巣 | リンパ腫 (M) | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 子宮 | 平滑筋肉腫 (M) | — | — | — | — | — | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 乳腺 | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 皮下 | 線維肉腫 (M) | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 多形細胞肉腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 類腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 最終屠殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | |
| | 脳 | リンパ腫 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 心臓 | 血管腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 肺 | 腺腫 (B) | 3 | 4 | 4 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | 腺癌 (M) | 2 | 2 | 5 | 3(1) | 3(2) | 1 | 2 | 1 | 3 | 2 |
| | | リンパ腫 (M) | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 肝臓 | 腺癌 (M) | 10 | 8 | 13 | 13 | 12(1) | 2 | 3 | 2 | 2 | 1 |
| | | 腺腫 (B) | 5 | 9 | 11 | 1 | 9 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 |
| | | 血管腫 (B) | 1 | 4 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | リンパ腫 (M) | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 4 | 2 | 1 | 6 | 2 |
| | 胆嚢 | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | リンパ腫 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 脾臓 | リンパ腫 (M) | 4 | 4 | 1 | 2 | 2 | 7 | 7 | 1* | 3 | 8 |
| | | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管腫 (B) | | 2 | 1 | 3 | 4 | 1 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、() 内数字は転移腫瘍を示す。
 申請者注 : 申請者が統計検定を実施した。* P<0.05 Fisher の直接確率検定 (片側)

表3 腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------|-----------|------------|----|----|----|-----|------|-----|----|----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 |
| 最終屠殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | 腎臓 | リンパ腫 (M) | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 5 | 2 | 2 | 1 |
| | | 淡明細胞腺腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 膀胱 | 血管腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 移行上皮癌 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 乳頭腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 胃 | リンパ腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 扁平上皮癌 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 小腸 | リンパ腫 (M) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 大腸 | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 膵臓 | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | (1) | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | リンパ腫 (M) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 下垂体 | 腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 腺癌 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 4 |
| | 甲状腺 | 腺癌 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 乳頭状腺腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 副甲状腺 | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 胸腺 | リンパ腫 (M) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 副腎 | 腺腫 (B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | (1) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 唾液腺 | リンパ腫 (M) | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | リンパ節 | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | リンパ腫 (M) | 4 | 6 | 1 | 2 | 3 | 5 | 5 | 4 | 4 | 8 |
| | 脊髄 | リンパ腫 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 骨髄 | 血管腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、() 内数字は転移腫瘍を示す。

申請者注: Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表 3 腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|----------|-----------|-------------|------|----|----|------|------|----|----|----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 |
| 最終屠殺 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | 皮膚 | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 外耳道 | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 前立腺 | リンパ腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | — | — | — | — | — |
| | 包皮腺 | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | — | — | — | — | — |
| | 精巣 上体 | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | — | — | — | — | — |
| | 卵巢 | リンパ腫 (M) | — | — | — | — | — | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 顆粒膜細胞腫 (B) | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 子宮 | リンパ腫 (M) | — | — | — | — | — | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脂肪腫 (B) | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 平滑筋肉腫 (M) | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 膣 | 横紋筋腫 (B) | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| | 乳腺 | 線維腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 2 |
| | | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 皮下 | 脂肪腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 線維腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線維肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 細網肉腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 紡錘形細胞肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 全動物 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | |
| | 脳 | リンパ腫 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | 心臓 | 血管腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 肺 | 腺腫 (B) | 4 | 4 | 5 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | 腺癌 (M) | 2(2) | 3 | 7 | 3(1) | 3(2) | 1 | 2 | 1 | 3 | 2 |
| リンパ腫 (M) | | 1 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 2 | 3 | 1 | 1 | |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、() 内数字は転移腫瘍を示す。

全動物について、対照群との有意差検定はカイ二乗検定を用いて行った。但し、リンパ腫については、臓器毎ではなく、リンパ腫の見られた動物数について、有意差検定を実施した (抄録本文中の表参照)。

申請者注: Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表3 腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------|-----------|------------|----|----|----|-----|-------|-----|----|----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 |
| 全動物 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | 肝臓 | 腺癌 (M) | 15 | 12 | 15 | 18 | 15(1) | 2 | 3 | 2 | 2 | 1 |
| | | 腺腫 (B) | 5 | 9 | 11 | 1 | 9 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 |
| | | 血管腫 (B) | 5 | 5 | 0 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | リンパ腫 (M) | 0 | 2 | 2 | 3 | 0 | 7 | 7 | 6 | 10 | 3 |
| | 胆嚢 | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | リンパ腫 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 2 |
| | 脾臓 | リンパ腫 (M) | 6 | 6 | 1 | 6 | 2 | 10 | 12 | 5 | 7 | 10 |
| | | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管腫 (B) | 4 | 2 | 3 | 6 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| | 腎臓 | リンパ腫 (M) | 1 | 3 | 0 | 3 | 0 | 3 | 8 | 6 | 4 | 1 |
| | | 淡明細胞腺腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 膀胱 | 血管腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 移行上皮癌 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 乳頭腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | リンパ腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 2 | 4 | 2 | 2 |
| | 食道 | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 胃 | 扁平上皮癌 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | リンパ腫 (M) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| | 小腸 | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | 大腸 | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 膵臓 | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | (1) | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | リンパ腫 (M) | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 下垂体 | 腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | 腺癌 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 4 |
| | 甲状腺 | 腺癌 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 乳頭状腺腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、 () 内数字は転移腫瘍を示す。

全動物について、対照群との有意差検定はカイ二乗検定を用いて行った。但し、リンパ腫については、臓器毎ではなく、リンパ腫の見られた動物数について、有意差検定を実施した (抄録本文中の表参照)。

申請者注: Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表 3 腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------|-----------|------------|----|----|----|-----|------|----|----|----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 |
| 全動物 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | 副甲状腺 | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 胸腺 | リンパ腫 (M) | 1 | 2 | 0 | 2 | 0 | 3 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | 副腎 | 褐色細胞腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腺腫 (B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | (1) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 |
| | 唾液腺 | リンパ腫 (M) | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 3 | 1 | 1 |
| | リンパ節 | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管腫 (B) | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | リンパ腫 (M) | 6 | 8 | 2 | 5 | 3 | 7 | 10 | 11 | 8 | 9 |
| | 脊髄 | リンパ腫 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 骨髄 | 血管腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| | 皮膚 | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 神経 | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 外耳道 | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 前立腺 | リンパ腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | — | — | — | — | — |
| | 包皮腺 | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | — | — | — | — | — |
| | 精巣上体 | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | — | — | — | — | — |
| | 卵巣 | リンパ腫 (M) | — | — | — | — | — | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 顆粒膜細胞腫 (B) | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 子宮 | リンパ腫 (M) | — | — | — | — | — | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脂肪腫 (B) | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 平滑筋肉腫 (M) | — | — | — | — | — | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 陰 | 横紋筋腫 (B) | — | — | — | — | — | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、() 内数字は転移腫瘍を示す。

全動物について、対照群との有意差検定はカイ二乗検定を用いて行った。但し、リンパ腫については、臓器毎ではなく、リンパ腫の見られた動物数について、有意差検定を実施した (抄録本文中の表参照)。

申請者注 : Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表3 腫瘍性病変 (続き)

| 検査時期 | 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-------------------|-----------|-----------------|----|----|----|-----|------|----|----|----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 |
| 全動物 | 臓器 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | 乳腺 | 線維腺腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 1 | 0 | 2 |
| | | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 皮下 | 脂肪腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 線維腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線維肉腫 (M) | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 細網肉腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 多形細胞肉腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 紡錘形細胞肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 類腺癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 合計 | 検査動物数 | | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| 腫瘍数 | | 良性 | 21 | 22 | 26 | 13 | 16 | 6 | 5 | 8 | 8 | 5 |
| | | 悪性 ^a | 46 | 44 | 31 | 52 | 30 | 56 | 57 | 56 | 47 | 41 |
| 腫瘍総数 ^a | | 67 | 66 | 57 | 65 | 46 | 62 | 62 | 64 | 55 | 46 | |
| 担腫瘍動物数 | | 良性 | 16 | 18 | 20 | 13 | 15 | 6 | 5 | 8 | 8 | 5 |
| | | 悪性 | 26 | 18 | 23 | 25 | 22 | 15 | 20 | 16 | 16 | 18 |
| 担腫瘍動物数 | | 36 | 32 | 36 | 32 | 32 | 18 | 23 | 19 | 24 | 22 | |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

a : 悪性腫瘍数および腫瘍総数には () 内数字の転移腫瘍も含まれる。

全動物について、対照群との有意差検定はカイ二乗検定を用いて行った。但し、リンパ腫については、臓器毎ではなく、リンパ腫の見られた動物数について、有意差検定を実施した (抄録本文中の表参照)。

また、腫瘍数、担腫瘍動物数について、カイ二乗検定を用いて対照群との有意差検定を行った。

申請者注: Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

全身性腫瘍（リンパ腫）について、複数に見られても1つの腫瘍として計数した値を下表に示す。

| | 性 別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|--------|-----------|-------|----|----|-------|-------|-------|----|----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 | 0 | 10 | 50 | 250 | 1000 |
| 合 計 | 検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | 悪性腫瘍 | 30(2) | 24 | 30 | 30(6) | 24(4) | 17(1) | 28 | 17 | 17 | 22 |
| | 良性腫瘍 | 21 | 22 | 26 | 13 | 16 | 6 | 5 | 8 | 8 | 5 |
| | 担腫瘍動物数 | 36 | 32 | 36 | 32 | 32 | 18 | 23 | 19 | 24 | 22 |

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、()内数字は転移腫瘍を示す。

対照群との有意差検定はカイ二乗検定を用いて行った。

(4) トルクロホスメチル原体のビーグル犬における52週間慢性毒性試験

(資料 8-4)

試験機関：Hazleton Laboratories America Inc.

[GLP対応]

報告書作成年：1988年

検 体：トルクロホスメチル原体

純 度：

試験動物：ビーグル犬(投与開始時 20~22週齢、体重：雄6.0~8.3kg、雌5.6~7.7kg)

1群雌雄各6頭

投与期間：52週間(投与開始：1985年9月18日)

投与方法：検体を0、80、400および2000ppmの濃度で飼料中に混合し、52週間にわたって自由摂取させた。

[投与量設定の根拠]

試験項目および試験結果：

一般症状および死亡：投与期間を通じ、一般症状は毎日1回、また死亡および瀕死状態については、毎日2回それぞれ観察した。

いずれも検体投与に関係すると考えられる一般症状の変化はなく、死亡も認められなかった。

体 重：投与期間を通じて毎週1回体重を測定した。

2000ppm群では雌雄とも投与開始から投与開始後13週の間において体重増加量がいずれも対照群と比較して低値であり、加えて雌では投与開始から26週の間において有意な低値が認められた。一方、80ppm群の雄では投与開始から13および26週の間において体重増加量が対照群と比較して有意に高かった。

体重増加量を次表に示す。

| 性別 | 雄 | | | 雌 | | |
|-------|-------|--------|---------|-------|--------|---------|
| | 80ppm | 400ppm | 2000ppm | 80ppm | 400ppm | 2000ppm |
| 0-13週 | ↑155 | 114 | 55 | 100 | 100 | ↓33 |
| 0-26週 | ↑169 | 123 | 127 | 85 | 96 | ↓35 |
| 0-52週 | 152 | 106 | 68 | 96 | 96 | 46 |

対照群との有意差検定は Dunnett's test による。

↑↓: $p < 0.05$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

摂餌量：投与期間を通じて毎週1回摂餌量を測定した。

2000ppm群では雌雄とも投与開始から投与開始後13週の間において摂餌量の減少がみられ、さらに雌では投与開始から52週までの総摂餌量において対照群に比較して有意な減少が認められた。また、食餌効率は全般にばらつきが大きく、検体投与に関係すると思われる一定の変化は認められなかった。

雌雄の摂餌量を図1および図2に示す。

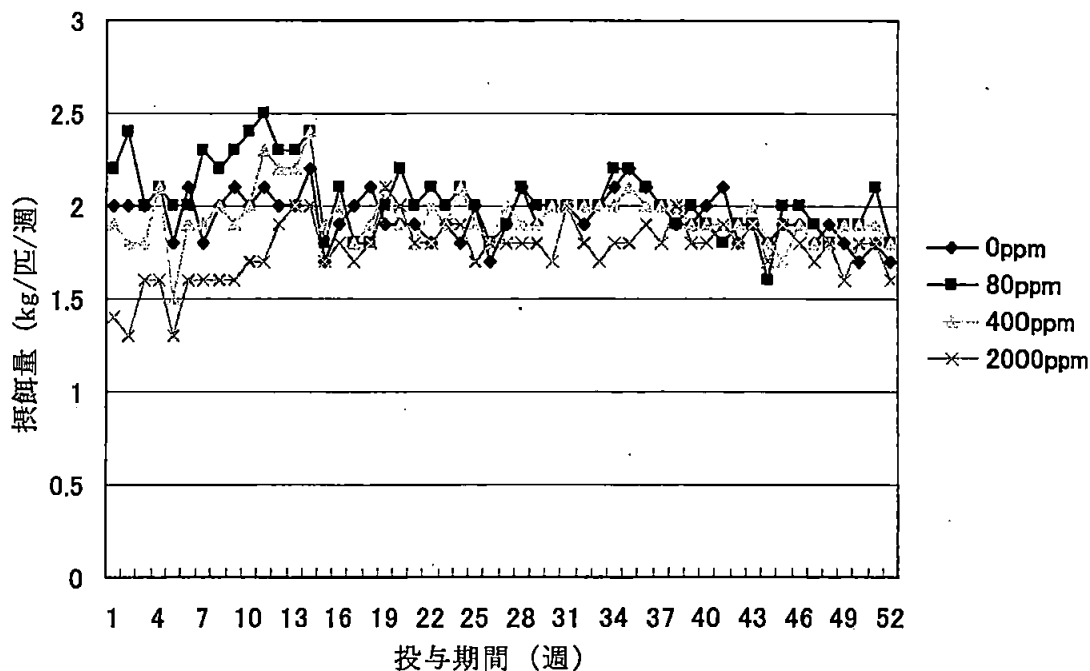


図1 雄の摂餌量

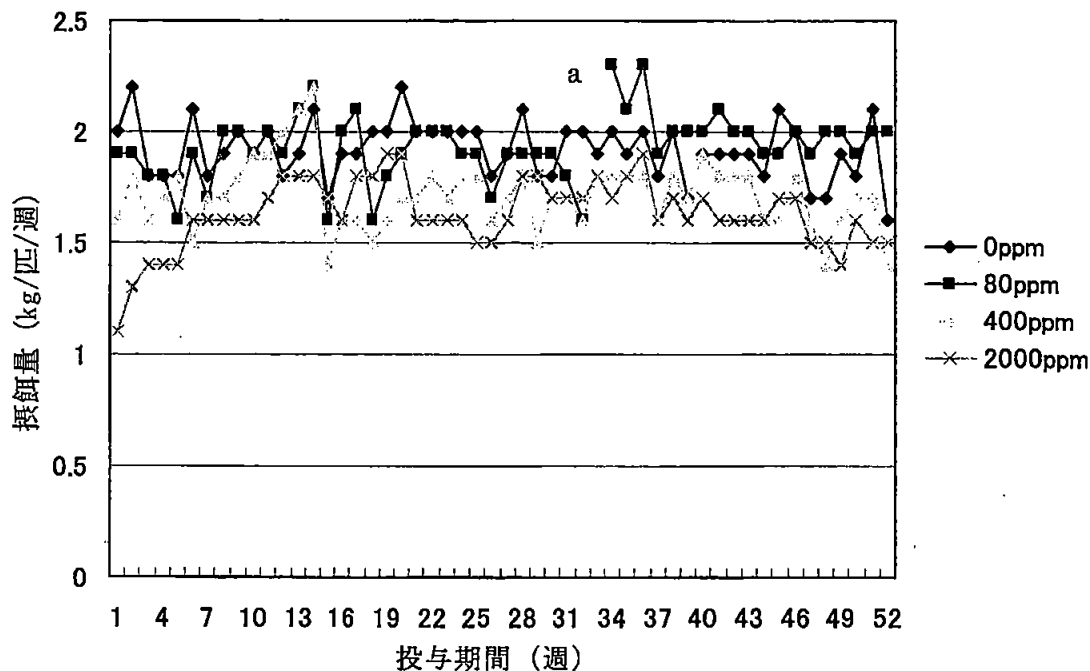


図2 雌の摂餌量

a : 80ppm 群の雌の摂餌量については、投与 33 週に水道管が破損した影響により測定値が得られなかったため記入せず。

雌雄の総摂餌量を次表に示す。

| 性別 | 雄 | | | 雌 | | |
|-----------|-------|--------|---------|-------|--------|---------|
| | 80ppm | 400ppm | 2000ppm | 80ppm | 400ppm | 2000ppm |
| 投与量 (ppm) | 80ppm | 400ppm | 2000ppm | 80ppm | 400ppm | 2000ppm |
| 総摂餌量 | 104 | 100 | 91 | a | 88 | ↓84 |

検定はDunnnett's Testによる。

↓ : p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

a : 投与33週に測定値が得られなかったため算出不可。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

| 投与量 (ppm) | | 80 | 400 | 2000 |
|--------------------|---|-------------------|-------|-------|
| 検体摂取量 (mg/kg/日) | 雄 | 2.15 | 11.39 | 58.69 |
| | 雌 | 2.56 ^a | 11.23 | 61.90 |

a: 投与開始後 33 週、80ppm 群の雌において給水ラインが破損して給餌器内の餌が浸水するという事態が発生した。摂餌量が算出できなかったことから、検体摂取量については、投与開始後 33 週の値を除いて評価した。

眼科学的検査：投与開始前、投与開始後26および52週に全生存動物について実施したが、検体投与に関連すると考えられる眼科学的な変化は認められなかった。

血液学的検査：投与開始前、投与開始後13、26および52週に頸静脈より採血し、以下の項目を測定した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数、白血球分類、
血小板数、細胞形態、網状赤血球数、絶対網状赤血球数、
プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

対照群に対して統計学的有意差および高値あるいは低値傾向の認められた項目を次の表にまとめた。

| 項目 | 検査 時期 (週) | 雄 | | | 雌 | | |
|----------------------|-----------------|-----------|-----|------|----|-----|------|
| | | 投与量 (ppm) | | | | | |
| | | 80 | 400 | 2000 | 80 | 400 | 2000 |
| ヘマトクリット | 13 | | | ▽84 | | | ▽84 |
| | 26 | | | ▽83 | | | 93 |
| | 52 | | | ▽83 | | | 92 |
| ヘモグロビン量 | 13 | | | ▽87 | | | ▽86 |
| | 26 | | | ▽85 | | | 93 |
| | 52 | | | ▽83 | | | 92 |
| 赤血球数 | 13 | | | ▽82 | | | ▽83 |
| | 26 | | | ▽80 | | | 92 |
| | 52 | | | ▽81 | | | 91 |
| 白血球数 | 13 | | | | | | ▽75 |
| 血小板数 | 26 | | | △120 | | | △124 |
| | 52 | | | △123 | | | |
| 網状赤血球数 | 26 | | | ▽25 | | | |
| 活性化部分トロンボ プラスチン時間 | 13 | | | | | | △115 |
| | 52 | | | | | | △110 |

表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。

検定はDunnett's Testによる。

(△、▽ ; p<0.05)

上記の表でも明らかのように、2000ppm群の雌雄では全投与期間にわたりヘマトクリット、ヘモグロビン量および赤血球数が対照群より低値であった。その他の変化は検体投与によるものとは考えられなかった。

申請者注：

- 2000ppm群の雌雄で認められた血小板数の有意な高値について、報告書では検体投与の影響ではないものとされているが、同群では貧血性変化が認められていることからこれに関係するものと考えられ、検体投与による影響と判断した。
- 2000ppm群の雌で認められた活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な高値について、報告書では検体投与の影響ではないものとされているが、同群では血液生化学的検査にてアルカリフォスファターゼの上昇、臓器重量では肝臓重量の増加が認められていることから、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長においても、これらの変化と同様に、肝臓への影響に関連した変化であると判断した。
- 2000ppm群の雌で認められた白血球数の有意な低値については、投与13週に発現した一過性の変化であり、毒性学的意義はないと判断した。
- 2000ppm群の雄で認められた網状赤血球数の有意な低値については、投与26週に発現した一過性の変化であり、病理組織学的検査においても骨髄への影響は示唆されておらず、毒性学的意義はないと判断した。

血液生化学的検査：投与開始前、投与開始後13、26および52週に頸静脈より採血し、以下の項目を測定した。

アルカリフォスファターゼ (AP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、クレアチンキナーゼ、クレアチニン、血糖、総ビリルビン、直接ビリルビン、トリグリセライド、総コレステロール、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G比、乳酸脱水素酵素、尿素窒素、カルシウム、無機リン、クロール、ナトリウム、カリウム

対照群に対して統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

| 項目 | 検査時期 (週) | 雄 | | | 雌 | | |
|--------|----------|-----------|-----|-----------------------------|-----------------------------|-----|------|
| | | 投与量 (ppm) | | | | | |
| | | 80 | 400 | 2000 | 80 | 400 | 2000 |
| AP | 13 | | | △362 | | | △356 |
| | 26 | | | △612 | | | △598 |
| | 52 | | | △628 | | | △487 |
| ALT | 13 | ▽75 | ▽72 | △172 (▽69) ^{a)} | | | |
| クレアチニン | 26 | ▽67 | | | | | |
| 血糖 | 13 | | | | △118 | | |
| | 26 | | | | | | ▽90 |
| 総ビリルビン | 26 | | | | ▽0.0± 0.00 ^{b)} | | |
| アルブミン | 13 | | | | | | ▽89 |
| | 26 | | | ▽89 | | | |
| | 52 | | | | | | ▽89 |
| 総蛋白 | 26 | | | 91 | | | |
| | 52 | | | | | | ▽88 |
| カルシウム | 13 | | | ▽95 | | | |
| | 52 | | | ▽92 | | | ▽95 |

表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。

検定はDunnett's Testによる。

(△、▽ ; p<0.05)

a) 1例 (No. 23715) を除外して算出した値

b) 実測値 (平均値±SDを示す。対照群の値は0.1±0.06)。

2000ppm群の雄においては投与開始後26週に、雌においては13および52週にアルブミンの有意な減少が認められた。これらの変化は一致して認められる総蛋白の減少に関連するものと考えられた。また、2000ppm群の雌雄においては全投与期間を通じてAP値の上昇が認められた。その他の変化は検体投与によるものとは考えられなかった。ALTの有意な高値が2000ppm群の雄で認められた。これは、1例 (No. 23715) が明らかな高値 (217 U/L) を示したためであった。この個体を除外した平均値は22

U/L(S.D. 4.0、▽69)となり、その結果、投与13週は第2、3および4群でそれぞれ▽75、▽72および▽69の有意な低値を示した。しかし、26週以降に同様の変化は認められていないことから、投与13週のALT低値は、毒性学的意義のない一過性の変化であると考えられた。雄のALTは次表の通りである。

| 投与量 ppm (動物数) | 検査時期(週) | | | |
|-------------------------|---------|--------|--------|--------|
| | -1 | 13 | 26 | 52 |
| 0 (n=6) | 20±5.3 | 32±6.5 | 32±5.5 | 34±5.2 |
| 80 (n=6) | 19±4.0 | 24±5.9 | 26±4.9 | 29±4.9 |
| 400 (n=6) | 20±5.2 | 23±4.5 | 28±4.0 | 28±5.7 |
| 2000 (No. 23715を除く n=5) | 21±3.8 | 22±4.0 | 29±9.6 | 31±9.4 |
| 2000 (No. 23715) | 30 | 217 | 82 | 46 |

平均値±SDを示す(No. 23715の個別データを除く)。

コリンエステラーゼ測定：投与開始前、投与開始後13、26および52週に頸静脈から採血し、血漿および赤血球中のコリンエステラーゼ活性を測定した。また、最終剖検時に脳サンプルを採取し、脳中のコリンエステラーゼ活性を測定した。
検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

尿検査：投与開始前、投与開始後13、26および52週に一晩絶水条件下にて、採尿し、以下の検査を行った。

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

2000ppm群の雌雄では投与期間を通じて、還元物質の出現頻度とその程度の増加が認められた。その他には検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。
還元物質に関する結果を次表に示す。

申請者注：血液生化学的検査について

- 2000ppm群の雌雄で認められたカルシウムの有意な低値について、同群ではアルブミンの低下も観察されていることから、これに関連した変化と考えられ、検体投与に起因したものであると判断した。
- 2000ppm群の雄1例で投与13週に認められたALT高値は、投与26週以降緩やかに低下しているものの、投与52週においても投与前値まで回復していない。臓器重量あるいは病理組織学的検査において、この個体に同群の他個体と比較して顕著な変化は認められていない。しかし、アルカリフォスファターゼの上昇など本検体が肝臓に影響を及ぼす可能性が高いことを考えると、2000ppm群の雄1例で認められたALTの高値は、検体投与に起因した変化であると思われる。
- クレアチニンの有意な低下が80ppm群(投与26週)の雄、血糖の有意な上昇が80ppm群(投与13週)の雌、同じく血糖の有意な低下が2000ppm群(投与26週)の雌、総ビリルビンの有意な低下が80ppm(投与26週)の雌で認められている。いずれの変化においても用量依存性がないことから、検体投与に起因したのではないと判断した。

| 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------|-----------------|---|----|-----|------|---|----|-----|------|
| 投与量(ppm) | | 0 | 80 | 400 | 2000 | 0 | 80 | 400 | 2000 |
| 検査週 | 出現頻度(%) \ 検査動物数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| -1 | 0 | 5 | 5 | 6 | 6 | 5 | 3 | 5 | 6 |
| | 0.25 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 |
| | 0.5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 0.75 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 検査週 | 出現頻度(%) \ 検査動物数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 13 | 0 | 2 | 3 | 4 | 0 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| | 0.25 | 3 | 3 | 2 | 0 | 2 | 4 | 3 | 0 |
| | 0.5 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 2 | 1 |
| | 0.75 | 1 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 検査週 | 出現頻度(%) \ 検査動物数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 5 | 6 |
| 26 | 0 | 5 | 3 | 2 | 0 | 5 | 5 | 2 | 0 |
| | 0.25 | 1 | 3 | 4 | 0 | 1 | 1 | 3 | 0 |
| | 0.5 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| | 0.75 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 検査週 | 出現頻度(%) \ 検査動物数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 5 | 6 | 5 | 6 |
| 52 | 0 | 2 | 5 | 5 | 0 | 4 | 2 | 2 | 1 |
| | 0.25 | 4 | 1 | 1 | 2 | 1 | 4 | 3 | 2 |
| | 0.5 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| | 0.75 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

肉眼的病理所見：投与期間終了後、チアミラルナトリウム麻酔下で放血致死させ、全身の組織および器官を肉眼的に観察した。途中死亡例ならびに屠殺動物も同様に剖検した。2000ppm群において、肝臓色調の暗色化および前立腺の小型化が認められた。小型化

した前立腺は1例のみであったが、2000ppm群の雄では全体に前立腺重量の減少が認められていた。その他の所見はいずれも当試験所の予備飼育ビーグル犬で通常観察されるものであった。

認められた肉眼的病理所見を次表に示す。

| 項目 | | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
|-----|----------|-----------|----|-----|------|---|----|-----|------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 0 | 80 | 400 | 2000 | 0 | 80 | 400 | 2000 |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 5 | 6 | 5 | 6 |
| 肝臓 | 暗色化 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 前立腺 | 小型化 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

臓器重量：投与期間終了時に屠殺した動物について、剖検時に下記の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

副腎、脳(脳幹を含む)、心臓、腎臓、肝臓(胆嚢を含む)、肺、卵巣、下垂体、前立腺、唾液腺(顎下腺)、脾臓、精巣(精巣上体を含む)、胸腺、膵臓、甲状腺(上皮小体を含む)、子宮

対照群と比べて統計学的に有意差の認められた項目を次に示す。

| 項目 | | 雄 | | | 雌 | | |
|-----|----|-----------|------|------|----|-----|------|
| | | 投与量 (ppm) | | | | | |
| | | 80 | 400 | 2000 | 80 | 400 | 2000 |
| 肝臓 | 絶対 | △114 | | △161 | | | △132 |
| | 相対 | | | △174 | | | △152 |
| 前立腺 | 絶対 | | | ▽54 | | | |
| 脾臓 | 絶対 | △145 | △133 | | | | |
| | 相対 | | △129 | | | | |
| 膵臓 | 相対 | | | △128 | | | △149 |

表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。

検定はDunnett's Testによる。

(△、▽ ; p<0.05)

2000ppm群では雌雄ともに対照群と比較して肝臓において絶対および相対重量の高値が、膵臓において相対重量の高値が認められた。また、同群の雄では前立腺重量の低値が認められた。その他の変化については、検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

申請者注：

- ・ 80 および 400ppm 群の雄で認められた脾臓重量の有意な高値は、2000ppm 群で認められていないことから、検体投与に起因した変化ではないと判断した。

病理組織学的検査：解剖した動物の以下の臓器および組織を10%中性緩衝ホルマリン液に固定後、病理標本を作製し、組織学的検査を行った。なお、対照群および高用量投与群の肝臓標本に関しては、プルシアンブルー染色およびホールのビリルビン染色も行った。

副腎、動脈(胸部)、脳、気管支、盲腸、結腸、十二指腸、精巣(精巣上体を含む)、眼球および視神経、骨髄(大腿骨)、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節(顎下、腸間膜)、乳腺(雌のみ)、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺(顎下腺)、坐骨神経、骨格筋(大腿部)、皮膚、脊髄(頸部、中胸部、腰部)、脾臓、胸骨(骨髄を含む)、胃、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、舌、気管、膀胱、子宮、病変部位

主要臓器に認められた所見を表1に示す。

2000ppm群では雌雄ともに肝細胞肥大および細胞内均質物質の発現頻度が増加し、肝細胞肥大の分布は小葉中心性からび慢性のものまで多様に認められた。細胞内均質物質の意義および本質については不明である。対照群を含め全投与群に肝細胞色素沈着を認めたが、その程度は雌雄とも400ppmおよび2000ppm群で増強した。肝細胞色素沈着の発現程度は次表の通りである。

| 臓器および所見 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------|---------|----------|----|-----|------|---|----|-----|------|
| | | 投与量(ppm) | | | | | | | |
| | | 0 | 80 | 400 | 2000 | 0 | 80 | 400 | 2000 |
| 肝臓 | 肝細胞色素沈着 | 6 | 6 | 6 | 6 | 5 | 6 | 5 | 6 |
| | 軽微 | 5 | 3 | 0* | 0** | 5 | 5 | 0* | 0* |
| | 軽度 | 0 | 3 | 5 | 1 | 0 | 1 | 5 | 0 |
| | 中等度 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| | 中等度から強度 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 4 |

申請者注：申請者が統計検定を実施した。* p<0.05 ** p<0.01 Wilcoxon検定 (両側)

増加した肝細胞色素に関しては、鉄およびビリルビンは陰性であった。その他、検体投与に関連すると考えられる組織形態学的病変は認められなかった。

以上の結果、トルクロホスメチル原体の投与に起因した変化として、高用量群の雌雄に肝細胞肥大と細胞内均質物質の増加が、中および高用量群の雌雄に肝細胞色素沈着の増加が認められた。

これに基づいて、本試験におけるトルクロホスメチル原体の無毒性量は400ppmと結論した。

申請者注：

・肝細胞色素沈着について

同変化は 400 および 2000ppm 群の雌雄で程度の増強が認められているが、このうち 400ppm 群では雌雄ともに肝臓の病理組織学的検査において毒性を示す他の所見は認められておらず、血液生化学的検査においても肝臓への影響を示唆する変化は認められなかった。このことから、400ppm 群で認められた肝細胞色素沈着の程度の増強については、毒性学的意義はないものと判断した。

・舌の肉芽腫性炎症について

雄 400ppm 群の舌において、肉芽腫性炎症が有意に増加していたが、用量相関性もないことから、投与による影響ではなく、偶発的な変化と考えられた。

表1 病理組織学的所見*

| 臓器および所見 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------|-------------------|----------|----|-----|------|---|----|-----|------|
| | | 投与量(ppm) | | | | | | | |
| | | 0 | 80 | 400 | 2000 | 0 | 80 | 400 | 2000 |
| 腰部脊髄 | 石灰化 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下垂体 | 嚢胞 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| 甲状腺 | C細胞過形成 | 5 | 5 | 6 | 4 | 5 | 4 | 3 | 3 |
| | 慢性炎症 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 濾胞嚢胞 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 肺 | 慢性活動性炎症 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | 気管支周囲/血管周囲のリンパ球浸潤 | 2 | 2 | 2 | 3 | 2 | 2 | 2 | 0 |
| | 死亡時血液吸入 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肉芽腫性炎症 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肺嚢胞 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 脾臓 | ヘモジデリン沈着 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 肝臓 | 色素沈着 | 6 | 6 | 6 | 6 | 4 | 5 | 5 | 6 |
| | 動脈炎 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肝細胞肥大 | 0 | 0 | 0 | 6** | 0 | 0 | 0 | 6** |
| | 細胞質内均質物質 | 0 | 0 | 0 | 6** | 0 | 0 | 0 | 6** |
| | 肝細胞色素沈着 | 6 | 6 | 6 | 6 | 5 | 6 | 5 | 6 |
| 腎臓 | 単核細胞巣 | 4 | 4 | 6 | 6 | 5 | 4 | 3 | 6 |
| | 慢性活動性炎症 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 尿細管の石灰化 | 6 | 6 | 6 | 5 | 5 | 6 | 5 | 5 |
| | 尿細管の色素沈着 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | 尿細管の再生 | 3 | 2 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 尿細管のタンパク様物質の沈着 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 胃 | 尿細管の拡張 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 慢性炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 慢性活動性炎症 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 十二指腸 | 腺管拡張 | 3 | 3 | 4 | 5 | 1 | 1 | 3 | 3 |
| 回腸 | 慢性活動性炎症 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 直腸 | 鬱血 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 腸間膜リンパ節 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 水腫 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 精巣 | 血管壁の線維素様壊死 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 変性 | 3 | 1 | 0 | 3 | — | — | — | — |
| | 動脈炎 | 1 | 0 | 0 | 0 | — | — | — | — |
| | 精子低形成 | 0 | 1 | 0 | 0 | — | — | — | — |
| 精巣上体 | 慢性炎症 | 0 | 0 | 1 | 1 | — | — | — | — |
| | 管内精子数減少 | 0 | 1 | 0 | 0 | — | — | — | — |
| 前立腺 | 慢性活動性炎症 | 1 | 1 | 1 | 1 | — | — | — | — |

* : 表中の数字は所見を有する動物数を示す。

— : 対象臓器なし

申請者注 : 申請者が統計検定を実施した。 ** p<0.01 Fisher の直接確率検定 (片側)

表 1 病理組織学的所見* (続き)

| 臓器および所見 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------|-----------|-----------|----|-----|------|---|----|-----|------|
| | | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
| | | 0 | 80 | 400 | 2000 | 0 | 80 | 400 | 2000 |
| 膀胱 | 鬱血 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 顎下リンパ節 | 大食細胞の色素貧食 | 2 | 3 | 5 | 3 | 3 | 6 | 1 | 3 |
| | 白血球増多症 | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 水腫 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 顎下腺 | 慢性炎症巣 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胸腺 | 嚢胞 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| 皮膚 | 肉芽腫性炎症 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 気管 | 慢性活動性炎症 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 舌 | 肉芽腫性炎症 | 0 | 1 | 5** | 2 | 5 | 5 | 3 | 4 |
| 副腎皮質 | 鬱血 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| | 空胞化 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 慢性炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 皮膚/ その他の部 | 棘細胞症 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | 慢性活動性炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | 表皮の壊死細胞残屑 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 肉芽腫性炎症 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

* : 表中の数字は所見を有する動物数を示す。

— : 対象臓器なし

申請者注 : 申請者が統計検定を実施した。 ** p<0.01 Fisher の直接確率検定 (片側)