

⑬ 21日間反復経皮投与毒性

ラットを用いた21日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No. 毒 A19)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1990年

検体純度：

供試動物：CD系ラット、1群雌雄各6匹、投与開始時約7週齢

投与期間：21日(1990年6月22日～7月13日)

投与方法：全ての動物の背部(体表面積の15%)を電気バリカンで剪毛した。投与開始後は適宜剪毛した。検体を載せた秤量紙上で、蒸留水を加えて湿らせた。その検体を動物の背部に塗布し(体表面積の10%)、ガーゼと非刺激性テープを巻き、閉塞した。各動物の塗布量は、体重測定 of 最新記録をもとに算出した。用量は10、100、1000 mg/kgとし、暴露時間は毎日6時間で、21日間反復して塗布した。対照群について、検体の塗布を除き、投与群と同様に処置した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；死亡、瀕死および明らかな毒性徴候について1日2回以上、詳細な観察を投与期間中1日1回以上行った。

すべての動物が計画屠殺時まで生存し、試験期間中は明らかな毒性あるいは皮膚刺激性を示す徴候は認められなかった。

体重変化；試験開始前ならびに開始後は週1回体重を測定した。

投与群と対照群の間で平均体重に差はみられなかった。

摂餌量；週1回測定した。

投与群と対照群の間で平均摂餌量(g/動物/day および g/kg/day)に差はみられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

血液学的検査；最終屠殺時にすべての動物について検査を行った。血液は一晚絶食後、眼窩静脈叢より採血し、以下の項目について検査した。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン値、赤血球数、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球容積 (MCV) および平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、総白血球数および白血球分類、血小板数

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目および検体投与に関連した変化は認められなかった。

血液生化学検査；最終屠殺時にすべての動物について検査を行った。血液は一晚絶食後、眼窩静脈叢より採血し、以下の項目について検査した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、糖、尿素窒素、総ビリルビン、コレステロール、アルブミン、グロブリン、総蛋白、クレアチニン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、塩化物、無機リン

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目および検体投与に関連した変化は認められなかった。

尿検査；最終屠殺前の絶食期間中に尿を採取し、以下の項目について検査した。

尿量、色および外観、pH、比重、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、亜硝酸塩、白血球、ビリルビン、潜血、尿沈渣

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。

性別	雄			雌		
投与量 (mg/kg)	10	100	1000	10	100	1000
尿比重					98↓	

対照群との有意差検定はノンパラメトリック法を用いた (\downarrow : $P < 0.05$)
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

検体投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；試験終了時に最終屠殺した動物について以下の臓器重量を測定し、さらに対体重比を算出した。

腎臓、肝臓、精巣

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。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		10	100	1000	10	100	1000
肝臓	絶対			114			
	相対			116↑			

対照群との有意差検定は Dunnett の検定を用いた (\downarrow : $P < 0.05$)
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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

対照群に比して、1000 mg/kg/day 群雄の肝臓相対重量に統計学的に有意な増加が認められたが、肝臓に検体投与に関連した肉眼的または顕微鏡的变化はみられなかった。従って、肝臓重量増加の毒性学的意義はあったとしても不明であった。

肉眼的病理検査；投与終了時に全生存動物を屠殺し、詳細な剖検を行った。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群および1000 mg/kg 群のすべての動物について、以下の臓器および組織を観察した。さらに、全供試動物について、肉眼的異常部位を観察した。

投与部位の皮膚、投与部位以外の皮膚、肝臓、腎臓、何らかの肉眼的異常がみられる他の組織、すべての肉眼的異常部位

対照群および1000 mg/kg 群で認められた所見の発現頻度を下表に示す。

性別		雄		雌	
投与量 (mg/kg)		0	1000	0	1000
臓器	所見\検査動物数	6	6	6	6
腎臓	慢性進行性腎症 軽微	0	1	0	0
	嚢胞 軽度	1	0	0	0
	慢性腎炎 重度	1	0	0	0
	腎盂炎 軽度	0	1	0	0
	鉍質沈着 軽微	0	0	1	1
	軽度	0	0	0	1
	腎盂腎炎 中等度	0	0	1	0
肝臓	炎症 軽微	0	1	0	0
	軽度	1	0	0	0
	壊死 中等度	1	0	0	0
	空胞化(脂肪) 軽微	0	0	1	2
	軽度	0	0	0	1
投与部位皮膚	表皮肥厚 軽度	0	0	1	3
	炎症 軽微	2	3	1	3

表中の数値は所見発現動物数を示す

対照群との有意差検定は実施しなかった

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

検体投与に関連した顕微鏡所見は認められなかった。

1000 mg/kg/day 群の雌の肝臓では軽微ないし軽度の空胞化（脂肪）の発現頻度が対照群に比べて軽度増加した。これは正常な生物学的変動の範囲内の変化であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

以上の結果から、本剤のラットに対する21日間反復経皮投与毒性試験における影響は最高用量の1000 mg/kg 群でも認められなかったので、無毒性量は雌雄とも1000 mg/kg/day であると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑭ 90日間反復吸入毒性試験

試験未実施

急性吸入毒性試験等の結果から、強い吸入毒性を有するおそれがないと認められることから、試験を省略する。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑮ 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 No. 毒 A20)

試験実施機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体純度：

試験動物：Crl:CD BR 系ラット、1 群雌雄各 16 匹、開始時 8 週齢

試験期間：13 週間 (2003 年 3 月 27 日～2003 年 6 月 25 日)

投与方法：検体は 0、70、700 および 2000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。これらの飼料は適切に調製されており、目標濃度の 80% の範囲にあった。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態および生死を 1 日に 2 回観察した。詳細な症状観察は毎週 1 回行なった。観察は皮膚、被毛、眼、耳、鼻、口腔、胸部、腹部、外生殖器、四肢、呼吸および循環への影響、自律神経系への影響(流涎等)、神経系への影響(振戦、痙攣)、取扱い時の反応、異常行動、腫瘍の触診等について行なった。

投与と関連した変化および死亡はみられなかった。

体重変化 ; 週 1 回測定した。

統計学的に有意な体重の増加抑制が雌の 2000 ppm 群でみられた。体重増加が 700 ppm 群の雄にみられたが、投与量との関連がなかった。

投与量 (ppm)		0	70	700	2000
体重 (g)	雄	503.1 (100)	526.2 (105)	553.9 ↑(110)	509.8 (101)
	雌	274.8 (100)	272.5 (99)	269.4 (98)	250.6 ↓(91)

Levene's 検定の後、Dunnett's 検定または Welch's t-検定 ↑↓: P < 0.05、↑↓: P < 0.01
カッコ内の数値は対照群を 100 とした場合の値

摂餌量；全動物の摂餌量を毎週求めた。

雌の 2000 ppm では、平均摂餌量が対照よりも低かった。週毎の摂餌量でも対照に比べて全ての週で低く、しばしば統計学的に有意となった。以下に平均摂餌量を示す(統計解析は行っていない)。

投与量 (ppm)		0	70	700	2000
平均摂餌量 (g)	雄	25.58 (100)	25.29 (99)	26.22 (103)	25.05 (98)
	雌	16.95 (100)	16.94 (100)	16.57 (98)	15.37 (91)

カッコ内の数値は対照群を 100 とした場合の値

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

検体摂取量 ; 投与期間全体での平均検体摂取量を下に示す。

投与量 (ppm)		70	700	2000
検体摂取量 mg/kg/day	雄	4.10	40.93	117.30
	雌	4.88	47.76	133.28

検眼鏡検査;投与開始前および投与終了時に、全動物を検査した。

投与と関連した変化は認められなかった。

血液学的検査;投与 4 週および終了時に、各群各性 10 匹について下記項目を検査した。サンプル採取前に一晩絶食し、麻酔下で眼窩静脈叢より採取した。

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

赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット値は 2000 ppm 群の雌雄で両時期ともに有意に低かった。4 週には、700 ppm 群の雌雄でも同様の影響がみられた。2000 ppm 群の雌は MCV、MCH、MCHC の増減を伴っていた。網状赤血球の絶対数およびパーセントの増加が、4 週および 13 週に、雌雄の 700 ppm 以上の群でみられた。他にも有意差がみられたが (百分比)、偶発と考えられた。

	性別	雄			雌		
		70	700	2000	70	700	2000
赤血球数	4 週			92↓		92↓	86↓
	13 週			87↓			89↓
ヘモグロビン	4 週		94↓	91↓		94↓	88↓
	13 週			89↓			93↓
ヘマトクリット	4 週		95↓	92↓		94↓	90↓
	13 週			91↓			94↓
MCV	4 週						105↑
	13 週						106↑
MCH	13 週						105↑
MCHC	4 週						98↓
	13 週						
網状赤血球数	4 週		132↑	184↑		173↑	287↑
	13 週						169↑
網状赤血球数(%)	4 週		136↑	201↑		188↑	335↑
	13 週						191↑
好酸球数	4 週						50↓
好塩基球数	4 週					60↓	56↓

Levene's 検定の後、Dunnett's 検定または Welch's t-検定 ↑↓: P < 0.05、↑↓: P < 0.01
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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

臨床化学検査; 投与 4 週および終了時に、各群各性 10 匹について下記項目を検査した。サンプル採取前に一晚絶食し、麻酔下で眼窩静脈叢より採血した。

グルコース、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、マグネシウム、無機リン、ALP、GGT、AST、ALT、クレアチンキナーゼ

検体と関連した変化はみられなかった。幾つかの値に統計学的な有意差がみられたが、偶発と考えられ、投与とは関連していなかった。

性別	雄			雌		
	70	700	2000	70	700	2000
投与量 (ppm)	70	700	2000	70	700	2000
カリウム	4 週	106↑				
塩素	4 週		98↓			
ALP	4 週					79↓
総ビリルビン	4 週					164↑
GGT	13 週		150↑			
AST	4 週		84↓			
尿素窒素	4 週					124↑
クレアチニン	4 週			84↓		84↓
	13 週		74↓			84↓
コレステロール	4 週		128↑			
グルコース	13 週					90↓

Levene's 検定の後、Dunnett's 検定または Welch's t-検定 ↑↓: P < 0.05, ↑↑↓: P < 0.01

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

尿検査; 投与終了時に、各群各性 10 匹の動物を代謝ケージに 16 時間入れ、尿を採取した。下記項目を検査した。

色と外観、尿量、比重、沈渣の鏡検、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン

検体と関連した、統計学的に有意な変化はみられなかった。

機能観察バッテリー; 投与開始前および投与 4、8 および 13 週に、各群各性 10 匹を以下のように検査した。観察者には動物がどの実験群に属するか知ることのないようにした。

ホームケージ内での観察; 間代性および強直性運動、眼瞼閉鎖

オープンフィールドでの観察; 活動性および覚醒の評価、体位、立上り、異常行動、間代性および強直性運動、歩行、機動性、常同行動、正向反射、前肢および後肢の握力、後肢開脚幅、刺激への反応 (接近、クリック、尾のつまみ、接触)、眼瞼閉鎖、瞳孔反射、立毛、眼球突出、流涙、流涎、体温、体重、呼吸、糞と尿の量

異常行動、間代性運動、歩行、運動性、常同行動、強直性運動、正向反射、平均前肢握力、平均後肢握力、各種刺激に対する反応 (接近、クリック、尾のつまみ、温度、接触)、自律神経機能 (眼瞼閉鎖、瞳孔反射、立毛、脱糞、流涙、流涎、眼球突出)、生理機能 (体重、体温、呼吸) には検体と関

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

連した影響はみられなかった。

統計学的に有意な立上りの変化が雄の 700 および 2000 ppm 群で、それぞれ 13 週および 4 週にみられた。これらの影響はベースライン(試験前)における立上り総回数が対照と投与群のラットの間で異なっていた可能性が高く、検体による機能行動の変化ではない。これらの影響はデータに傾向を欠き、投与量とも時間経過とも関連がなく、統計学的には有意であるものの生理学的に影響とは考えられない。

全般的覚醒、取出しの容易さ、保定時の反応性に対する影響が、13 週に 700 ppm 群の雄にみられた。この群のラットでは 8 週の検査まで全般的覚醒、保定時の反応性のスコアに変化なかった。取出しの容易さのスコア変動は生理学的に意味が乏しいと考えられた。

後肢開脚幅の変化が 70 ppm 群の雄(4 週)、2000 ppm 群の雌(試験前、4 および 13 週)にみられた。この所見は検体と関連するとは考えられなかった。排尿回数低下が雄の 2000 ppm で 4 週に、700 ppm で 13 週にみられたが、投与と関連するとは考えられなかった。

	性別	雄			雌		
		投与量 (ppm)	70	700	2000	70	700
立上り回数	試験前	132	159	163			
	4 週	200	221	300↑			
	8 週	107	173	168			
	13 週	173	349↑	230			
全般的覚醒	13 週	150	150↑	150			
取出しの容易さ	13 週	100	0↓	100			
保定時反応性	13 週	67	33↓	33			
後肢開脚幅	試験前	104	94	98	85	90	78↓
	4 週	121↑	103	108	91	89	76↓
	8 週	113	110	108	95	94	85
	13 週	116	105	99	87	87	82↓
排尿	4 週	64	36	0↓			
	13 週	56	0↓	22			

Levene's 検定の後、Dunnett's 検定または Welch's t-検定 ↑↓: P < 0.05、↑↓: P < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値で、有意差のない場合にも説明のために付記

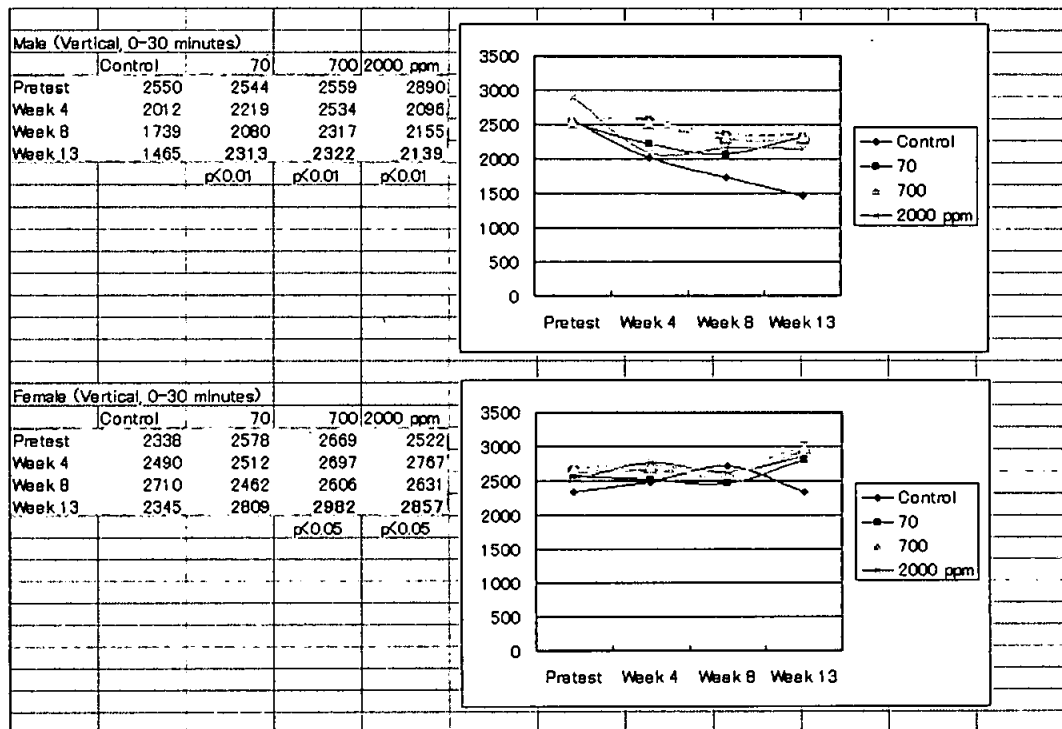
運動活性測定;投与開始前および投与 4、8 および 13 週に、各群各性 10 匹を以下のように検査した。個々の動物の運動活性を運動量測定装置で 30 分間、水平活動、垂直活動、距離総計 (cm)、常同行動について計測した。

雄の投与 8 週、特に 13 週では、投与群の様々な運動活性計測値 (水平活動、垂直活動、距離の総計、常同行動) に有意な増加がみられた。対照群の雄では試験の進行と共に運動活性計測値が低下傾向を示した (試験前、4、8、13 週)。しかし投与群では時間経過とともに活動性が弱まる (順化) というパターンは明瞭ではなかった (下図)。雄動物でのこの影響には投与量相関は全くみられなかった。13 週において雄投与群の運動が増加したといっても、投与前から 8 週までの値と大差なく、ラットにとってこの変化は正常範囲内であり、有害作用ではない。

性別			雄			雌		
投与量 (ppm)			70	700	2000	70	700	2000
距離総計	4 週	10-20 分		175↑				
	8 週	20-30 分		193↑				
水平活動	8 週	20-30 分		183↑				
常同行動	8 週	20-30 分		166↑				
垂直活動	8 週	20-30 分		187↑	186↑	192↑		
水平活動	13 週	0-30 分	187↑	192↑	188↑			
常同行動	13 週	0-30 分	194↑	219↑	257↑			
距離総計	13 週	0-30 分	158↑	158↑	146↑		127↑	122↑
垂直活動	13 週	0-30 分						

Levene's 検定の後、Dunnett's 検定または Welch's t-検定 ↑↓: P < 0.05、↑↓: P < 0.01
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

図 1. 垂直活動



神経病理検査;試験終了時に機能観察バッテリーに選択した動物のうち各群各性 6 匹を麻酔し(ペントバルビタールナトリウム)、3%パラホルムアルデヒドおよび3%グルタルアルデヒド溶液で灌流固定した。脳(大脳、小脳、橋、延髄)、坐骨神経、腓腹神経、脛骨神経、腓骨神経、脊髄の頸膨大および腰膨大、三叉神経節、腹根神経節、背根および腹根線維を採取した。これら組織をパラフィンおよびプラスチック切片とし、ヘマトキシリン・エオジン染色し、対照および高用量群について顕微鏡検査を行なった。

対照群および高用量群の数匹に末梢神経の軽微な軸索/髄鞘変性がみられたが、発生頻度はこの 2 群では同等であり、自然発生の偶発所見と考えられた。投与と関連する所見は認められなかった。

性別		雄		雌	
投与量 (ppm)		0	2000	0	2000
臓器	病変				
坐骨神経	軸索/髄鞘変性	1/6	1/6	0/6	0/6
脛骨神経	軸索/髄鞘変性	2/6	2/6	0/6	1/6

分子、分母は各々発生数と検査数

Fisher の直接確率計算法、有意水準 P=0.05 で有意差なし(申請者註)

神経病理検査以外の動物の病理検査;各群各性 10 匹の動物を二酸化炭素の吸入により安楽死させ、詳細な剖検に付した。体重および下記臓器の重量を測り、相対重量(体重および脳に対する)を計算した。下記臓器を中性緩衝ホルマリンで、眼球と視神経、ハーダー腺は Davidson's 固定液で固定した。ヘマトキシリン・エオジン染色したパラフィン切片の顕微鏡検査を対照および高用量群について行った。肝臓、腎臓および肺については中および低用量群も観察した。

臓器重量:副腎、脳、精巣上体、卵巣、精巣、心臓、腎臓、肝臓、肺、下垂体、前立腺、唾液腺、脾臓、胸腺、甲状腺/副甲状腺、子宮

鏡検臓器:副腎、大動脈、骨と骨髓(大腿骨、胸骨)、骨髓の塗抹標本(採取)、脳、脊髄(頸、胸、腰部)、精巣上体、眼と視神経、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、卵巣、精巣、肉眼病変、ハーダー腺、心臓、腎臓、外涙腺、喉頭、肝臓、肺、リンパ節(顎下、縦隔、腸間膜)、乳腺(雌のみ)、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋(大腿)、皮膚、脾臓、胸腺、甲状腺/副甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、子宮頸部、膣

投与と関連した剖検所見はみられなかった。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	70	700	2000	0	70	700	2000
臓器	病変								
腎臓	腎盂拡張	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	変色	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10
肝臓	小葉明瞭	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10

分子、分母は各々発生数と検査数

Fisher の直接確率計算法、有意水準 P=0.05 で有意差なし(申請者註)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

投与と関連した重量変化が両性の肝臓にみられた。700 および 2000 ppm 群の雌雄に統計学的に有意な肝臓重量(絶対重量および体重と脳に対する相対重量)の増加がみられた。肝臓重量の増加は顕微鏡所見の肝細胞肥大と関連していた。その他の有意な変化は体重変化による可能性が高く、対応する病理組織所見が無いことから偶発的と考えられた。

性別		雄			雌		
		70	700	2000	70	700	2000
脳	投与量 (ppm):	70	700	2000	70	700	2000
	体重(%)	86↓	87↓				
精巣上体	体重(%)	89↓	88↓	89↓			
	重量(g)			115↑			
心臓	脳重量(%)	116↑		120↑			
	体重(%)						107↑
腎臓	脳重量(%)			123↑			
	重量(g)		138↑	158↑		119↑	132↑
肝臓	体重(%)		121↑	152↑		115↑	141↑
	脳重量(%)		138↑	167↑		120↑	131↑
	肺	脳重量(%)		120↑			
下垂体	体重(%)		87↓				
	脳重量(%)	118↑					
精巣	体重(%)		85↓				
胸腺	重量(g)		128↑				
	脳重量(%)		128↑				
子宮	重量(g)						74↓
	脳重量(%)						73↓

Levene's 検定の後、Dunnett's 検定または Welch's t-検定 ↑↓: P < 0.05, ↑↓: P < 0.01
 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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

検体と関連した病変は雌雄のラットの肝臓にみられた。肝細胞肥大は70、700および2000 ppm 群の雄の全て、700および2000 ppm 群の雌の全てにみられた。肝細胞肥大は主に小葉中心性であったが、2000 ppm の雄では全葉性であった。

肝臓の小葉周辺部肝細胞に細胞質の空胞（脂肪化の可能性が高い）が700および2000 ppm 群の雌雄にみられた。

他の顕微鏡所見は、この系統、週齢のラットに普通にみられるものであり、検体投与とは関連していなかった。

性別		雄				雌			
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
臓器		0	70	700	2000	0	70	700	2000
	病変								
副腎	脂肪化	1/10	0/0	0/0	0/10	0/10	0/0	0/0	0/10
精巣上体	精子/胚細胞減少	0/10	0/0	0/0	1/10	-	-	-	-
ハダゲ腺	亜急性炎症	1/10	0/0	0/0	0/10	0/10	0/0	0/0	0/10
心臓	心筋症	3/10	0/0	0/0	4/10	1/10	0/0	0/0	2/10
腎臓	嚢胞	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	0/10	1/10	0/10
	水腎症	1/10	1/10	2/10	1/10	1/10	2/10	0/10	0/10
	腎盂石灰沈着	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	1/10
	尿細管石灰沈着	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	3/10	1/10
	慢性進行性腎症	1/10	3/10	5/10	5/10	0/10	2/10	0/10	0/10
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0/10	10/10↑	10/10↑	0/10	0/10	0/10	10/10↑	10/10↑
	全葉性肝細胞肥大	0/10	0/10	0/10	10/10↑	0/10	0/10	0/10	0/10
	亜急性炎症	3/10	2/10	2/10	2/10	1/10	2/10	2/10	2/10
	小葉周辺部空胞	0/10	0/10	1/10	10/10↑	0/10	0/10	4/10	8/10↑
肺	肺胞組織球症	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10
	亜急性炎症	0/10	1/10	2/10	0/10	0/10	0/10	1/10	1/10
顎下リンパ	洞赤血球貪食	1/10	0/0	0/0	2/10	1/10	0/0	0/0	0/10
	リンパ球過形成	0/10	0/0	0/0	2/10	1/10	0/0	0/0	2/10
縦隔リンパ	洞赤血球貪食	2/9	0/0	0/0	2/9	4/10	0/0	0/0	3/10
腸間膜リンパ	洞赤血球貪食	0/10	0/0	0/0	1/10	0/10	0/0	0/0	2/10
膵臓	腺房萎縮	3/10	0/0	0/0	1/10	1/10	0/0	0/0	1/10
前立腺	リンパ球浸潤	2/10	0/0	0/0	1/10	-	-	-	-
	亜急性炎症	1/10	0/0	0/0	0/10	-	-	-	-
精巣	精細管萎縮	0/10	0/0	0/0	1/10	-	-	-	-
下垂体	嚢胞	0/10	0/0	0/0	0/10	1/10	0/0	0/0	0/10

分子、分母は各々発生数と検査数、-は該当しないことを示す

Fisherの直接確率計算法、↑↓: P < 0.05、↑↓: P < 0.01 (申請者が実施)

検体を Crl:CD BR 系ラットに 13 週間、飼料中濃度で 2000 ppm (雄で 117 mg/kg/day、雌で 133 mg/kg/day) まで投与しても神経毒性作用は起こさないと結論される。700 または 2000 ppm では雌雄に体重増加抑制および摂餌量減少、血液学的検査および病理学的検査で変化が認められ、明らかな毒性量であった。70 ppm (雄で 4.10 mg/kg/day、雌で 4.88 mg/kg/day) では何ら毒性が認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑩ 28日間反復投与遅発性神経毒性試験

試験未実施

次のことから、急性遅発神経試験を提出する必要がないと考えられた。このため、28日間反復投与遅発神経毒性試験を省略する。

1. 毒性試験等の試験成績から、コリンエステラーゼ阻害性を有さないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑰ 1年間反復投与経口毒性及び発がん性試験

1) イヌを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験 (資料 No.毒 A21)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1984年

検体純度 :

供試動物 : イヌ (純系ビーグル)

13週目屠殺: 1群雌雄各2頭、52週目屠殺: 1群雌雄各4頭

投与開始時週齢: 雄 20~26週齢、雌 23~26週齢

投与開始時体重: 雄 7.1~10.0 kg、雌 7.2~9.4 kg

投与期間 : 13週間 (1982年9月21日~1982年12月22日)

52週間 (1982年9月21日~1983年9月19日)

投与方法 : 検体を0、100、300及び1000 ppmの濃度で粉末飼料に混入し、1年間にわたって毎朝400 g/頭ずつ与え自由に摂取させた。検体を混入した飼料は週1回調製した。

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。

試験期間 (52週) を通して死亡した動物は認められなかった。

軟便または水様便が対照群を含む全群の動物で、投与開始前および投与期間 (52週) を通して観察され、投与群で若干頻度は高かったが、この傾向は投与開始前の方が顕著であり、投与による影響とは考えられない。

その他、100 ppm 群雄の1頭が8週目に沈静を示し、胸部脊椎領域に痛みがあることが判明したため治療した。1000 ppm 群雄の1頭が6週目に結膜炎と眼瞼内反を示し、治療を試みたが良好な結果が得られなかったため13週後に中間屠殺動物にふりわけた。100 ppm 群雄の1頭および300 ppm 群雌の1頭が結膜炎または角膜炎を示したので治療した。

また、14週以降では、対照群雄の1頭が結膜炎を示したので治療し、対照群雄の1頭で後肢に皮疹がみられたので治療した。

これらの所見はいずれも検体投与による影響とは考えられない。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

体重変化；毎週1回全動物の体重を測定した。

投与期間（52週）を通して、検体投与によると考えられる体重に対する影響はみられなかった。

摂餌量；毎日全動物に与えた飼料の残量を測定し摂餌量を算出した。

投与期間（52週）を通して、検体投与によると考えられる摂餌量の変化はみられなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量（mg/kg/day）は以下のとおりであった。

投与量（ppm）		100	300	1000	
検体摂取量 （mg/kg/day）	13週間 平均	雄	3.80	11.27	37.80
		雌	3.90	12.08	41.18
	52週間 平均	雄	3.33	10.00	34.10
		雌	3.27	10.69	35.17

血液学的検査；全動物について、投与開始前、投与開始後6、12、26および51週目に以下の項目について測定した。血液は一晚絶食後に頸静脈または橈側皮静脈から採取した。

赤血球沈降速度、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、平均赤血球血色素濃度（MCHC）、平均赤血球容積（MCV）、網状赤血球数、総白血球数および白血球分画、血小板数、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（APTT）、ラッセル蛇毒時間*

*：投与開始前のみ

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。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別	投与群	100 ppm					300 ppm					1000 ppm					
		検査時期 (週)	前	6	12	26	51	前	6	12	26	51	前	6	12	26	51
雄	検査動物数	6	6	6	4	4	6	6	6	4	4	6	6	6	4	4	
	ヘマトクリット値												88↓			92↓	
	ヘモグロビン濃度										93↓					91↓	89↓
	赤血球数															86↓	81↓
	MCHC												96↓				
	MCV																112↑
	APTT												107↑				
雌	検査動物数	6	6	6	4	4	6	6	6	4	4	6	6	6	4	4	
	赤血球数																86↓
	MCHC			104↑		93↓			104↑		96↓			106↑	95↓	95↓	
	MCV				113↑						100↑*						107↑
	総白血球数														74↓		
	好中球数																70↓
	血小板数													128↑			
	APTT						107↑						108↑				

対照群との有意差検定は、Williams 検定を用いて行った (↓: P < 0.05, ↑: P < 0.01)。

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。

12 週目：1000 ppm 群の雄でヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度及び赤血球数の統計学的に有意な減少が認められた。

51 週目：1000 ppm 群の雌雄で赤血球数の統計学的に有意な減少がみられ、1000 ppm 群の雄でヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の統計学的に有意な減少が認められた。

他にも有意差がみられたが、いずれの場合も正常範囲内の変動であり、また明確な投与量相関もなく、各検査時期で一定した変化ではないことから検体投与による影響とは考えられない。さらに、網状赤血球数は 1000 ppm 群を含めた全群で変化がなく、この赤血球系の変化は毒性学的には重要なものとは考えられない。

血液生化学的検査；全動物について、投与開始前、投与開始後 6、12、26 および 51 週目に以下の項目について測定した。血液は一晩絶食後に頸静脈または機側皮静脈から採取した。検査は血清を用いて実施した。

糖、総蛋白、アルブミン、グロブリン、尿素、クレアチニン、ALP、GPT、GOT、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ (OCT)、クレアチンホスフォキナーゼ (CPK)、総ビリルビン、Na、K、Ca、P、Cl、総コレステロール

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目および検体投与によると考えられる変化がみられた項目を下表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別	投与群 検査時期 (週)	100 ppm					300 ppm					1000 ppm				
		前	6	12	26	51	前	6	12	26	51	前	6	12	26	51
雄	検査動物数	6	6	6	4	4	6	6	6	4	4	6	6	6	4	4
	糖									80↓					94↓	
	総蛋白														86↓	92↓
	アルブミン														84↓	
	グロブリン												93↓			
	尿素													82↓		
	クレアチニン												↓86			
	ALP												154↑	146↑	188↑	228↑
	GPT												126	111	127	121
	OCT												109	104	137	125
	CPK												73↓			
	Ca														95↓	93↓
	雌	検査動物数	6	6	6	4	4	6	6	6	4	4	6	6	6	4
糖										89↓					96↓	
アルブミン		104↑					107↑	107↑				104↑	107↑			
グロブリン													90↓			
尿素				77↓					77↓					79↓		
クレアチニン					77↓			88↓		69↓		86↓	75↓	89↓	77↓	
ALP													112	139↑	188↑	138
GOT												82↓				
GPT														107	158	168
OCT													111	113	134	155
K				94↓						94↓					94↓	

対照群との有意差検定は、Williams 検定を用いて行った (↓↑: P < 0.05、↑↓: P < 0.01)。
 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を。

12 週目まで: 1000 ppm 群の雌雄では ALP の増加が 6 及び 12 週目にみられ、この変化は検体の投与による影響と考えられる。また、統計学的有意差はなかったが、同群の雌雄で OCT の増加が 6 及び 12 週目に、GPT の増加が雄で 6 及び 12 週目に、雌では 12 週目にそれぞれみられ、これらの変化も検体投与によるものと考えられる。

51 週目まで: 1000 ppm 群の雌雄では ALP の増加が 26 及び 51 週目にみられ、この変化は検体の投与による影響と考えられる。また、統計学的有意差はなかったが、同群の雌雄で GPT 及び OCT の増加が 26 及び 51 週目にみられ、これらの変化も検体投与によるものと考えられる。また、雄では総蛋白量が 26 及び 51 週目に概して低かった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

その他にも統計学的有意差が散見されたが、ALP、GPT および OCT を除き、いずれの場合も正常範囲内の変動であり、また明確な投与量相関もなく、各検査時期で一定した変化ではないことから、検体投与による影響とは考えられない。

尿検査；全動物について、投与開始前、投与開始後 6、12、26 および 51 週目に絶食下で 16 時間尿を採取し、以下の項目について検査した。

尿量、pH、比重、蛋白、総還元性物質、糖、ケトン体、胆汁色素、ウロビリノーゲン、潜血、沈渣の鏡検

いずれの検査時期にも検体投与によると考えられる変化はみられなかった。

眼科学的検査；全動物について、投与開始前、投与開始後 12 および 51 週目に検査した。

いずれの検査時期にも検体投与によると考えられる異常はみられなかった。

臓器重量；投与開始 13 週後に各群の雌雄各 2 頭、52 週後に全動物を屠殺解剖し、以下の臓器の重量を測定した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、膵臓、脳下垂体、脾臓、精巣または卵巣、胸腺、甲状腺／上皮小体、子宮または前立腺

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。

検査時期	13 週			52 週					
	雌雄 ^{a)}			雄			雌		
投与量(ppm)	100	300	1000	100	300	1000	100	300	1000
検査動物数	2	2	2	4	4	4	4	4	4
脳重量			90↓						
肝臓重量			116↑			118↑			125↑

対照群との有意差検定は、Williams 検定を用いて行った (↓: $P < 0.05$, ↑↓: $P < 0.01$)。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。

a: 動物数が少ないため雌雄別の統計解析は実施しなかった。

13 週後測定時に肝重量の増加が 1000 ppm 群で認められ、検体の投与による影響と考えられる。

52 週後測定時に肝重量の増加が 1000 ppm 群の雌雄で認められ、検体の投与による影響と考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

肉眼的病理検査；全屠殺動物について剖検した。

認められた主な所見の発現頻度を下表に示す。

検査時期		13 週				52 週			
投与量 (ppm)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
臓器	所見\検査動物数	2	2	2	2	4	4	4	4
肝臓	小葉像明瞭	0	0	0	2	0	0	0	2
	顆粒状表面	0	0	0	2	0	0	1	2
心臓	房室弁血腫	1	0	0	0	0	0	3	0
	肺動脈弁の変色領域	1	1	1	2	0	0	0	2
子宮・卵巣	発情周期による変化	0	0	0	0	1	4	1	2

13 週目：1000 ppm 群の 2 頭の肝臓は小葉が明瞭であり、顆粒状表面がみられた。その他、心臓（房室弁血腫または肺動脈弁の変色領域）の所見が対照群を含む全群で散見されたが、いずれの変化も検体投与による影響とは考えられない。

52 週目：1000 ppm 群の 2 頭の肝臓は小葉が明瞭であり、顆粒状表面がみられた。その他、心臓（房室弁血腫または肺動脈弁の変色領域）または子宮および卵巣（発情周期による変化）の所見が対照群を含む全群で散見されたが、いずれの変化も検体投与による影響とは考えられない。

病理組織的検査；全屠殺動物の以下の臓器・組織について病理組織学的検査を実施した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、眼球および視神経*、大腿骨および骨髄、胆のう、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、乳腺、食道、脾臓、脳下垂体、盲腸、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胃、精巣または卵巣、胸腺、甲状腺/上皮小体、舌*、気管、膀胱、子宮または前立腺、陰、その他の肉眼的異常部位

*：最終屠殺のみ

認められた主な所見を次表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
13週	臓器	所見\検査動物数	2	2	2	2	2	2	2	2
	心臓	房室弁血腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	肺炎	0	1	0	1	0	0	2	1
		血管周囲リンパ球集簇	1	0	0	1	0	1	0	1
	肝臓	小肉芽腫	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎臓	腎炎	0	0	0	0	1	0	1	0
	甲状腺	旁濾胞細胞増加	0	0	0	0	1	1	0	0
	下垂体	嚢胞	0	0	0	2	1	0	0	1
52週	臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	心臓	房室弁血腫	0	0	1	0	0	0	1	0
		房室弁の軽度うっ血	0	0	1	1	0	0	0	0
	肺	肺炎	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓	軽度褐色色素沈着	0	0	0	0	0	1	0	0
		軽度空胞形成	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎臓	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣	萎縮	1	0	1	0	-	-	-	-
	甲状腺	旁濾胞細胞増加	0	0	1	0	1	0	0	0
		リンパ球性甲状腺炎	0	0	0	0	0	0	1	0
	下垂体	前葉嚢胞	0	2	3	0	2	2	0	2
リンパ節	軽度出血	0	0	0	0	0	0	0	1	

統計学的解析は実施しなかった。

13週目：心臓（房室弁血腫）、肺（肺炎、血管周囲リンパ球集簇）、肝臓（小肉芽腫）、腎臓（腎炎）、甲状腺（旁濾胞細胞増加）、脳下垂体（嚢胞）等の所見が対照群を含む全群でみられたが、いずれの変化も検体投与による影響とは考えられない。

52週目：心臓（房室弁血腫またはうっ血）、肺（肺炎）、肝臓（褐色色素沈着または空胞形成）、腎臓（リンパ球浸潤）、精巣（萎縮）、甲状腺（旁濾胞細胞増加、リンパ球性甲状腺炎）、脳下垂体（嚢胞）、リンパ節（出血）等の所見が対照群を含む全群でみられたが、いずれの変化も検体投与による影響とは考えられない。

以上の結果から、本剤のイヌに対する52週間飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験における影響として、1000 ppm投与群の雌雄にALP、GPTおよびOCT値の増加ならびに肝重量の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも300 ppm（雄：10.00 mg/kg/day、雌：10.69 mg/kg/day）であると判断される。また、投与13週目の屠殺までには、1000 ppm投与群の雌雄にALP、GPTおよびOCT値の増加ならびに肝重量の増加が認められたので、13週間投与に対する無毒性量は雌雄とも300 ppm（雄：11.27 mg/kg/day、雌：12.08 mg/kg/day）であると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2) ラットを用いた飼料混入投与による反復経口投与慢性毒性/発がん性併合試験

(資料 No. 22)

試験機関:

[GLP 非対応]

報告書作成年: 1984 年

検体純度 :

供試動物 : CD(SD)系ラット、発がん性群: 1 群雌雄各 50 匹、毒性群: 1 群雌雄各 30 匹

開始時 5~6 週齢、平均体重: 雄 140 g、雌 123 g

投与後 54 週時に毒性群の各群雌雄 10 匹を中間屠殺した。

投与期間 : 24 カ月間(1981 年 4 月 9 日~1983 年 5 月 4 日)

投与方法 : 検体を 0、100、400 および 1600 ppm の濃度で飼料に混入し、24 カ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は週 1 回調製した。

観察・検査項目及び結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

12 週目から 82 週目にかけて痙攣が対照群を含む全群で数匹にみられ、特に 1600 ppm 群の雌雄では発現頻度が高かった(同群雌では有意差あり)。痙攣の発現頻度を下表に示す。

投与量(ppm)		0	100	400	1600
痙攣発現動物数/ 検査動物数	雄	3/80	4/80	2/80	6/80
	雌	0/80	2/80	2/80	15/80↑

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った(↑↓: $P < 0.05$ 、↑↑: $P < 0.01$)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

摂餌量および飼料変換効率; ケージ毎に毎週摂餌量を測定した。さらに投与開始後 14 週間について飼料変換効率(摂餌量/体重増加量)も算出した。

試験期間中の総摂餌量及び投与開始後 14 週間の飼料変換効率を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		100	400	1600	100	400	1600
摂餌量 (1-104 週)	発がん性群			89↓			90↓
	毒性群			87↓			91↓
飼料変換効率 (1-14 週)	発がん性群			105			110
	毒性群			103			113

対照群との有意差検定は、Student の t 検定を用いて行った(↑↓: P < 0.05、↑↓↓: P < 0.01)

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

1600 ppm 群では対照群と比較して、摂餌量は有意に少なかった(特に雄)。また同群では投与の最初の週に食いこぼしが多かった。1600 ppm 群雌雄では飼料変換効率も対照に劣った。

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量(mg/kg/day)は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		100	400	1600
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.7	15.1	62.0
	雌	4.6	18.0	78.0

摂水量; 毎日 10 時に給水瓶を観察した。特に差がみられなかったため定量的な測定はしなかった。

血液学的検査; 投与開始前は別に用意した同じ母集団の雌雄各 10 匹について、投与開始後 26、50、77 および 102 週目は慢性毒性試験群から各群雌雄 10 匹ずつ(但し 102 週目では慢性毒性試験群の生存動物数が 10 匹にみえない場合、発がん性試験群の動物も用いた)について、以下の項目を検査した。血液はエーテル麻酔下で眼窩静脈叢より採取した。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、総白血球数、白血球分画、正赤芽球、血小板数、網状赤血球数、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球容積 (MCV) 平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、

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。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別	投与量 (ppm)	100				400				1600								
		検査時期 (週)				26	50	77	102	26	50	77	102	26	50	77	102	
雄	ヘマトクリット値																	
	ヘモグロビン濃度																	
	MCHC																	
	MCV																95↓	
	MCH																	95↓
	血小板数		86↓															
雌	ヘマトクリット値																	96↓
	ヘモグロビン濃度																	97↓ 94↓ 93↓
	赤血球																	117↑ 120↑
	MCHC																	103↑ 97↓ 97↓
	MCV																	95↓
	MCH																	90↓
	総白血球数																	79↓ 63
	リンパ球数																	65↓ 74↓ 69↓
	好酸球数																	300↑

対照群との有意差検定は、Student の t 検定を用いて行った(↑: P < 0.05, ↓: P < 0.01)

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

投与によると考えられる変化としては、1600 ppm 群雌でヘモグロビン濃度の減少が 26、50 および 77 週目に、総白血球数およびリンパ球数の減少が 77 および 102 週目にみられた。

54 週の屠殺動物について実施した血液塗沫標本の観察では特に異常はみられなかった。

血液生化学検査: 投与開始前は別に用意した同じ母集団の雌雄各 10 匹について、投与開始後 26、50、77 および 102 週目は慢性毒性試験群から各群雌雄 10 匹ずつ (但し 102 週目では慢性毒性試験群の生存動物数が 10 匹にみえない場合、発がん性試験群の動物も用いた) について、以下の項目を検査した。血液はエーテル麻酔下で眼窩静脈より採取した。検査は血漿または血清を用いて行った。

血糖、ALP、GPT、GOT、総蛋白、蛋白の電気泳動、A/G 比、ビリルビン (総および直接)、Ca、Na、K、総コレステロール、BUN、P、Cl、クレアチニン、LDH、血漿アセチルおよびブチリル ChE 活性、赤血球アセチル ChE 活性

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

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。

性別	投与量 (ppm)	100				400				1600									
		検査時期 (週)				26	50	77	102	26	50	77	102	26	50	77	102		
雄	ALP			82↓															
	GPT													129↑	156↑	146↑	143		
	LDH								155↑										
	ビリルビン			75↓										75↓		75↓			
	総蛋白														113↑				
	アルブミン			114↑	87↓					87↓					114↑	90↓			
	α1グロブリン				120↑					113↑					118↑				
	α2グロブリン		114↑	88↓					114↑						113↑				
	βグロブリン									111↑					110↑				
	γグロブリン		150↑																
	A/G比				79↓					79↓	75↓						85↓		
	BUN				137↑														
	クレアチニン		86↓											243↑	86↓				
	血糖					127↑													
	Na													98↓		105↑			
	K													111↑		108↑			
	Cl															103↑			
	Ca				104↑					106↑	102↑				104↑	102↑	94↓		
	血漿ブチリル ChE				74↓				125↑	125↑					127↑	138↑			
	血漿アセチル ChE														120↑				
赤血球 ChE								91	89↓					86↓	86↓				
雌	ALP							75↓					45↓	64↓	62↓	67↓	38↓		
	GOT																	123↑	
	LDH													137↑					135↑
	ビリルビン				67↓														
	総蛋白			108↑	105↑				108↑						105↑				114↑
	アルブミン								114↑										
	α1グロブリン				150↑														140↑
	α2グロブリン																		113↑
	βグロブリン								106↑						106↑				111↑
	γグロブリン								75↓								75↓		
	BUN								88↓		122↑				88↓				
	クレアチニン				75↓				75↓		88↓						88↓		
	血糖				86↓						85↓						86↓		
	Na				102↑	101↑					102↑	101↑			102↑		101↑		
	K										121↑								
	Cl		97↓	103↑							103↑				96↓		97↓		
	Ca		97↓																
	P																118↑		
	血漿ブチリル ChE		85↓												68↓				
	血漿アセチル ChE		85↓												71↓				
赤血球 ChE				81↓					92↓	82↓									

対照群との有意差検定は、Student の t 検定を用いて行った (↑: P < 0.05、↑↑: P < 0.01)

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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

前記のうち、投与に関連すると思われる変化としては、1600 ppm 群雌の全検査時期および 400 ppm 群雌の 26 および 102 週目の ALP の低下、1600 ppm 群雌の GPT の増加、1600 ppm 群雌の 26 および 102 週目の LDH の増加、400 および 1600 ppm 群雌の 26 および 50 週目における血漿ブチリル ChE の増加および赤血球 AChE の低下であった。

脳コリンエステラーゼ; 54 および 104 週目に各群雌雄 10 匹ずつについて脳のアセチルおよびブチリル ChE 活性を測定した。

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。

性別	雄						雌					
	100		400		1600		100		400		1600	
投与量 (ppm)	100		400		1600		100		400		1600	
検査時期 (週)	54	104	54	104	54	104	54	104	54	104	54	104
脳アセチル ChE			91↓									
脳ブチリル ChE			71↓		78↓		76↓		78↓		84↓	120↑

対照群との有意差検定は、Student の t 検定を用いて行った (↓: P < 0.05; ↓↓: P < 0.01)

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

54 週目において 400 または 1600 ppm 群の雌雄、100 ppm 群雌のブチリル ChE 活性の低下がみられたが、投与量との関連が乏しく、アセチル ChE 活性に変化がないことから、毒性影響とは考えられなかった。104 週目においては 1600 ppm 群雌のブチリル ChE 活性が若干高かった。

尿検査; 投与開始前は別に用意した同じ母集団の雌雄各 20 匹について、投与開始後 26、50、78 および 102 週目は慢性毒性試験群から各群雌雄 10 匹ずつ(但し、102 週目では慢性毒性試験群の生存動物数が 10 匹にみえない場合、発がん性試験群の動物も用いた)について、絶食下で 1 晩(16 時間)尿を採取し、以下の項目を検査した。

外観、尿量、pH、比重、蛋白、総還元性物質、糖、ケトン体、ビリルビン、亜硝酸塩、血液、沈渣の鏡検

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

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。

性別	投与量 (ppm)	100				400				1600			
	検査時期 (週)	26	50	78	102	26	50	78	102	26	50	78	102
雄	尿量								158↑				
	pH												
	尿比重												
	尿蛋白			159↑			196↑	159↑			182↑	164↑	
雌	尿量								48↓		75↓	43↓	
	pH			106↑				105↑			105↑		
	尿比重								102↑		101↑	101↑	
	尿蛋白								218↑		347↑	337↑	300↑

対照群との有意差検定は、Student の t 検定を用いて行った(↑: P < 0.05、↑↑: P < 0.01)

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

1600 ppm 群雌で 78 および 102 週目において尿量の低下と比重の増加がみられ、102 週目においては 400 ppm 群雌でも同様な変化がみられた。また、蛋白の増加が 1600 ppm 群雌で 50 および 78 週目に、同群雌では 50、78 および 102 週目に、400 ppm 群雌で 50 および 78 週目に、同群雌で 102 週目に、100 ppm 群雌で 78 週目にみられた。

その他に投与に関連した変化はみられなかった。

眼科学的検査; 投与開始前は発がん性試験用全ラットについて、投与開始後 6、13、27、51、78 および 102 週目は対照群と 1600 ppm 群の全ラットについて検査した。

投与と関連した眼の病変はみられなかった。

臓器重量; 54 週目および投与終了時に屠殺したラットについて以下の臓器の重量(絶対重量)を測定し、対体重比(相対重量)も算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、脾臓、精巣

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。

性別	投与量 (ppm)	100			400			1600			
	群	慢毒		発がん	慢毒		発がん	慢毒		発がん	
	検査時期 (週)	54	104	104	54	104	104	54	104	104	
雄	体重								80↓	75↓	
	脳	絶対							95↓	96	100
		相対							107	121↑	132↑
	心臓	絶対							84↓	84↓	
		相対							107	111	
	肺	絶対							92↓	86↓	
		相対							116	120	
	肝臓	絶対				120↑		106	127↑	100	109
		相対				127↑		119↑	145↑	124↑	145↑
	腎臓	絶対							106		100
		相対							120↑		136↑
	副腎	絶対		200↑							
		相対		205↑							
	精巣	絶対								109	
相対									144↑		
雌	体重							85↓	69↓	76↓	
	脳	絶対							105	100	100
		相対							122↑	134↑	126↑
	心臓	絶対				100			92	88	93
		相対				114↑			118↑	131↑	119↑
	肺	絶対					112↑	106↑		100	100
		相対					114	110		145↑	133↑
	肝臓	絶対				109	113	107	121	104	106
		相対				127↑	114	108	145↑	144↑	137↑
	腎臓	絶対				114	119↑			106	100
		相対				131↑	119			146↑	128↑
	脾臓	絶対						119↑		90	89
		相対						123↑		125↑	123↑
	副腎	絶対							79↓	58↓	
相対								95	72		
卵巣	絶対							167↑	212	188↑	
	相対							197↑	313↑	257↑	

対照群との有意差検定は、Student の t 検定を用いて行った (↑↓: P < 0.05, ↑↓: P < 0.01)

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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

上記の変化のうち、400 および 1600 ppm 群雌雄における肝臓重量および/または対体重比の増加、1600 ppm 群雌の卵巣重量および対体重比の増加は投与と関連があると考えられる。

また、1600 ppm 群では低体重によると考えられる臓器重量の減少および/または対体重比の増加が種々の臓器(雌雄の脳、心臓、肺、腎臓、雄の精巣、雌の脾臓、副腎)で認められ、有意差が散見された。その他の変化には投与量との関連が認められなかった(雄 100 ppm 群の副腎、雌 400 ppm 群の心臓、肺、腎臓、脾臓)。

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

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。

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
途中死亡・切迫屠殺	所見\検査動物数									
	腎臓	肥大				↓				
試験終了時 計画屠殺	所見\検査動物数									
	肝臓	腫脹							↑	↑↑
		暗色くぼみ域							↑↑	↑↑
		淡明化								↑↑
	卵巣	嚢胞								↑
下垂体	肥大								↓	

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った(↑↓: P < 0.05, ↑↑↓: P < 0.01)

54 週目に屠殺したラットでは、対照群を含む全群で肺、肝臓、リンパ節、腎臓、精巣、副腎等に肉眼的異常が散見されたが、いずれの変化も投与とは関連がないと考えられる。

投与期間中に死亡したラットにおいても同様に種々の組織・臓器で肉眼的異常がみられたが、いずれの変化も投与と関連がないと考えられる。1600 ppm 群雄でみられた腎の肥大は発現頻度が対照群に比して有意に低かった。

104 週目に屠殺したラットにおいては、肝臓、卵巣および脳下垂体に投与に関連すると考えられる病変がみられた。肝臓の腫脹および暗色のくぼんだ域が 400 または 1600 ppm 群雌で対照群より多くみられた。淡明な肝臓と卵巣嚢胞の発現頻度も 1600 ppm 群雌で多くみられた。しかしながら、脳下垂体の肥大の発現頻度は 1600 ppm 群雌では対照群に比して低かった。

その他にみられた所見は、その発現頻度ならびに種類が本系統のラットで通常みられる範囲内であり、投与との関連はないと考えられる。

病理組織学的検査; 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織、臓器について病理標本を作成し、検鏡した。

副腎、骨、脳、気管支、盲腸、結腸、十二指腸、眼球および視神経、ハーダー腺、頭、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、乳腺、食道、卵

巢、膵臓、脳下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮頸部および子宮、肉眼による異常部位

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1-1 (54 週計画屠殺動物)、表 1-2 (死亡・切迫屠殺動物)、表 1-3 (最終屠殺動物) および表 1-4 (全動物) に示す。

投与に関連すると考えられる病変は肝臓、卵巣および膵臓にみられ、ほとんどの場合、統計学的有意差を伴っていた。

肝臓の変化としては、400 および 1600 ppm 群雌雄に慢性脂肪性空胞形成が 104 週目にみられた。脂肪性空胞形成は 54 週目において、1600 ppm 群雌雄で小葉周辺性に、400 ppm 群雌で小葉中心性であり有意な増加を示した。小葉中心性肝細胞肥大も 400 および 1600 ppm 群雌雄にみられ(表 1-4 の全動物)、同所見は 100 ppm 群雌でも増加した。これらの脂肪性空胞形成と肝細胞肥大は投与の影響と考えられた。

死亡したラットに小葉中心性肝細胞肥大と小葉周辺性の脂肪性空胞形成が 100 ppm 群雌で有意に増加した。肝細胞肥大は薬物代謝をするための適応性変化と考えられる。脂肪性空胞形成は中および高用量群にみられたが慢性の脂肪性空胞形成が弱く現れたとも考えられるが、雌の投与群で用量相関がないこと、雄では同様な変化がみられないことから、肝細胞肥大と同様、毒性学的影響ではなく、適応性変化と考えられる。

104 週目に屠殺したラット肝臓において、400 および 1600 ppm 群雌で局所性炎症及び壊死が、1600 ppm 群雌で好塩基性変異肝細胞巢および好酸性変異肝細胞巢が有意に増加した。好塩基性変異肝細胞巢は 400 ppm 群雌でも多かった。

投与による卵巣の変化は 1600 ppm 群で、54 週目にはよく発達した黄体が有意差を伴って、104 週目には卵胞嚢胞が高頻度にみられた。

投与による膵臓の変化として、1600 ppm 群雄に腺房萎縮が 104 週目で有意に増加した。

その他に、種々の臓器・組織で病理組織学的変化が対照群を含む全群でみられたが、これはその発生頻度、種類に群間の差はなく、また本系統のラットに通常みられる変化であることから、投与に関連はないと考えられる。

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表 2-1 (54 週計画屠殺動物)、表 2-2 (死亡・切迫屠殺動物)、表 2-3 (最終屠殺動物) および表 2-4 (全動物) に、総腫瘍数および担腫瘍動物数のまとめを表 3 にそれぞれ示す。

腫瘍性変化も対照群を含む全群で副腎、乳腺、脳下垂体、皮下等にみられたが、その発生頻度、種類に群間の差はなく、また本系統のラットに通常みられる変化であることから、投与に関連はないと考えられる。但し、1600 ppm 群では概して腫瘍性変化の発現頻度は対照群に比して少なかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 1-1 [非腫瘍性病変 - 54 週計画屠殺動物]

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与群		0	100	400	1600	0	100	400	1600
肝臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	小葉周辺性脂肪性空胞形成	0	0	4	6↑	0	4	1	7↑
	小葉中心性脂肪性空胞形成	0	0	1	0	0	4	8↑	0
	び慢性脂肪性空胞形成	0	1	3	4	0	0	2	3
	脂肪浸潤域	0	0	0	0	0	1	1	0
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	1	0	1	2	9↑
	好塩基性変異肝細胞巢	2	2	2	0	1	4	5	1
	好酸性変異肝細胞巢	6	4	5	3	1	2	0	0
	明細胞性変異肝細胞巢	3	2	5	4	0	0	0	0
	局所性ペリオシス	0	0	2	1	0	0	1	0
	局所性炎症及び壊死	8	6	9	10	4	10↑	10↑	9
	胆管の硝子様変性/線維化	2	0	2	1	0	0	0	2
	胆管周囲炎症性細胞浸潤	1	0	1	0	1	0	0	0
	胆管過形成	3	0	1	4	2	1	1	2
	小葉中心性酸素欠乏性空胞形成	4	10↑	8	3	4	2	6	0
	うっ血	1	7	5	3	5	4	7	3
	凝固壊死	0	0	1	0	0	0	0	0
	被膜下慢性炎症	0	1	0	0	0	0	0	0
	クッパー細胞ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
	小葉周辺性肝細胞 (グリコーゲン) 淡明化	0	0	0	0	1	0	0	2
	小葉中心性肝細胞 (グリコーゲン) 淡明化	0	1	1	2	2	0	1	0
	び慢性肝細胞 (グリコーゲン) 淡明化	0	1	1	4	0	1	1	0
単細胞壊死	0	0	0	0	0	0	0	1	
肝細胞の有糸分裂率増加	0	0	0	0	0	0	0	1	
卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	10	10	10	10
	発達した黄体	-	-	-	-	2	5	5	9↑
	卵胞嚢胞	-	-	-	-	3	0	2	2

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P < 0.05、↑↑: P < 0.01)

- : 該当せず

(つづく)

表 1-1. (非腫瘍性病変-54 週計画屠殺動物) (つづき)

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与群		0	100	400	1600	0	100	400	1600
副腎	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	深部皮質リポフスチン色素沈着	10	7	8	9	4	7	10↑	4
	うっ血	0	0	0	0	6	4	4	2
	血液嚢胞	0	0	0	0	3	3	1	0
	皮質大型脂肪性空胞形成	1	2	0	3	0	0	1	0
	皮質淡明化	0	2	2	2	0	0	0	0
	皮質変性	0	0	0	0	1	0	0	1
	皮質出血性変性	0	0	2	0	3	3	1	0
	皮質肥大	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮質過形成	0	0	1	2	0	0	1	0
	髓質核濃縮	0	0	2	0	0	0	0	0
腎臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	老年性腎症	9	10	9	9	6	5	8	6
	硝子円柱	1	1	0	0	1	2	1	2
	皮質好塩基性尿細管	1	1	0	2	1	2	1	2
	被膜下好塩基性尿細管	0	0	0	0	1	0	0	0
	うっ血	9	10	7	8	6	10	6	8
	炎症性細胞浸潤	1	1	0	0	0	0	1	0
	急性尿細管内炎症	0	0	1	1	0	0	0	0
	皮質尿細管内リポフスチン沈着	2	2	0	4	2	0	2	6
	皮質尿細管内暗褐色色素沈着	0	0	0	0	2	0	0	0
	尿細管石灰化	5	3	6	4	10	7	10	7
	皮質尿細管壊死	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎盂嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0
	水腎症	0	0	2	1	1	0	0	1
	腎盂下炎症	1	1	0	0	0	0	1	0
移行上皮過形成	0	0	0	0	0	3	1	0	
乳頭壊死	0	0	0	1	0	0	1	0	
心臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	慢性心筋炎	6	6	6	5	4	2	3	2
	線維性心筋炎	7	10	9	9	5	4	8	3
	炎症性細胞浸潤	1	0	2	0	1	0	2	1
	石灰沈着	0	1	1	0	0	0	0	0
	心膜炎	0	0	0	0	0	0	1	0

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P < 0.05、↑↑: P < 0.01)

- : 該当せず

(つづく)

表 1-1 〔非腫瘍性病変-54 週計画屠殺動物〕 (つづき)

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与群		0	100	400	1600	0	100	400	1600
肺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	局所性動脈壁石灰沈着	7	8	7	8	6	5	7	7
	血管周囲炎症細胞浸潤	6	3	5	7	2	4	5	3
	胸膜下慢性炎症	3	3	3	2	0	1	1	3
	慢性肺炎	1	0	1	1	2	3	1	2
	肺マクロファージ	0	2	0	2	4	1	1	2
	マクロファージ内色素沈着	0	1	2	1	0	1	1	0
	気管支炎	0	0	1	0	2	0	0	0
	肺胞上皮形成	0	1	0	0	0	1	0	1
	動脈壁周囲水腫	0	0	0	0	0	0	0	1
	気管支/細気管支周囲リンパ過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	甲状舌管嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	0
	萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0
	濾胞増殖パターンの局所性攪乱	0	0	1	0	0	0	0	0
	傍濾胞細胞過形成	2	1	1	1	1	0	1	3
下垂体	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	9	9	10
	頭蓋咽頭管嚢胞	1	0	1	1	0	1	0	0
	過形成	0	0	1	0	0	2	0	1
脾臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	0	1	3
	髄外造血	0	0	0	0	2	0	0	0
	被膜下線維化	0	0	1	0	0	0	0	0
精巣	所見\検査動物数	10	10	10	10	-	-	-	-
	一部精細管の精上皮変性	2	4	3	3	-	-	-	-
	全精細管の精上皮変性	0	0	2	3	-	-	-	-
	異栄養性精細管石灰沈着	0	0	1	2	-	-	-	-
	精細管内蛋白滲出物	0	0	1	0	-	-	-	-
乳腺	所見\検査動物数	6	7	9	6	10	9	9	10
	腺房過形成	1	0	1	0	1	6	3	4
	導管過形成	0	0	0	0	3	5	3	2
	分泌物による導管拡張	0	0	0	0	2	7	5	2
膵臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	島細胞ヘモジデリン沈着	10	10	10	10	2	6	3	2
	腺房萎縮	4	5	3	1	0	2	1	1
皮下	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	線維性過形成	1	0	1	0	0	0	0	0
胃	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	粘膜固有層線維化	10	10	9	7	8	8	8	9

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P < 0.05、↑↓: P < 0.01)

- : 該当せず

表 1-2 〔非腫瘍性病変－死亡・切迫屠殺動物〕

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与群		0	100	400	1600	0	100	400	1600
肝臓	所見\検査動物数	51	50	46	32	31	47	25	22
	小葉周辺性脂肪性空胞形成	12	2	10	8	9	28↑	9	4
	小葉中心性脂肪性空胞形成	2	2	1	1	4	2	0	0
	び慢性脂肪性空胞形成	9	10	19	11	3	5	13↑	17↑
	脂肪浸潤域	0	1	0	0	2	1	0	0
	小葉中心性肝細胞肥大	0	3	8↑	7↑	0	14↑	4	7↑
	好塩基性変異肝細胞巢	3	1	1	3	1	3	4	1
	好酸性変異肝細胞巢	3	9	5	4	3	3	3	5
	明細胞性変異肝細胞巢	7	9	9	3	5	6	4	1
	局所性ペリオーシス	22	14	13	7	3	3	1	3
	局所性炎症及び壊死	10	7	17	8	14	22	14	14
	胆管の硝子様変性/線維化	30	19↓	19	10↓	6	14	9	12↑
	胆管周囲炎症性細胞浸潤	22	19	12	10	10	13	7	11
	胆管過形成	31	27	21	24	17	27	15	17
	小葉中心性酸素欠乏性空胞形成	6	3	5	1	1	2	0	0
	うっ血	8	10	8	0	2	1	0	1
	凝固壊死	7	6	2	2	1	3	1	0
	小葉中心性肝細胞変性	0	2	0	1	0	0	0	0
	クッパー細胞へモジデリン沈着	5	8	3	5	5	6	4	4
	小葉中心性肝細胞(グリコーゲン) 淡明化	3	2	1	0	0	0	0	0
	単細胞壊死	0	0	1	0	0	0	0	0
	クッパー細胞内胆汁栓	1	0	1	0	1	0	0	0
	髓外造血	2	2	1	3	2	2	4	2
毛細血管拡張	1	0	1	0	0	0	1	0	
卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	31	47	25	22
	発達した黄体	-	-	-	-	31	47	25	21
	卵胞嚢胞	-	-	-	-	22	31	22	17
	黄体嚢胞	-	-	-	-	9	17	11	11
	萎縮	-	-	-	-	1	3	0	0
	血管の硝子様変性	-	-	-	-	4	4	0	0
	莢膜顆粒細胞過形成	-	-	-	-	0	1	1	1
	過剰血管結合組織間質	-	-	-	-	8	10	4	3
	間質内色素過剰	-	-	-	-	10	14	4	5

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P < 0.05、↑↑: P < 0.01)

- : 該当せず

(つづく)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 1-2 〔非腫瘍性病変-死亡・切迫屠殺動物〕 (つづき)

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
副腎	投与群	0	100	400	1600	0	100	400	1600
	所見\検査動物数	52	50	46	32	31	47	25	22
	深部皮質リポフスチン色素沈着	23	24	20	14	25	34	18	16
	うっ血	2	4	0	1	1	6	3	4
	血液嚢胞	3	3	4	2	14	21	15	6
	動脈炎	3	1	1	1	0	0	2	0
	動脈硝子様変性	0	0	0	0	0	0	0	1
	髓外造血	1	2	0	0	2	1	0	1
	皮質大型脂肪性空胞形成	15	11	14	4	7	9	2	1
	皮質淡明化	19	25	20	19↑	17	28	15	14
	皮質変性	14	13	9	9	13	21	9	7
	皮質出血性変性	3	4	1	3	13	18	9	7
	皮質過形成	5	5	5	6	6	4	2	0↓
	髓質過形成	3	8	4	7	5	2	1	0
	血管石灰沈着	0	0	2	0	1	0	0	0
萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0	
腎臓	所見\検査動物数	52	50	46	32	31	47	25	22
	老年性腎症	46	43	39	31	24	32	19	16
	硝子円柱	40	40	35	27	22	29	19	18
	皮質尿細管内好酸性滴	2	1	1	1	0	1	0	0
	皮質好塩基性尿細管	4	15↑	7	5	8	11	7	2
	皮質尿細管拡張	6	2	3	1	0	0	0	0
	皮質嚢胞	14	13	8	11	2	4	2	0
	うっ血	2	6	3	2	0	2	2	2
	炎症性細胞浸潤	32	31	27	20	16	16	12	8
	急性尿細管内炎症	13	13	10	7	7	6	6	4
	微小膿瘍	0	2	0	0	0	0	0	0
	皮質尿細管内リポフスチン沈着	16	21	14	15	15	23	13	14
	尿細管石灰化	10	9	5	7	10	20	11	7
	皮質尿細管脂肪性空胞形成	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮質尿細管壊死	1	0	0	0	1	0	2	0
	動脈炎	1	1	0	3	1	0	0	0
	静脈血栓 (両側性)	0	0	1	1	1	0	0	0
	血管石灰化	6	8	3	7	3	1	0	0
水腎症	20	18	13	7	2	6	2	2	

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P < 0.05、↑↑: P < 0.01)

—: 該当せず

(つづく)

表 1-2 〔非腫瘍性病変-死亡・切迫屠殺動物〕 (つづき)

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与群		0	100	400	1600	0	100	400	1600
腎臓	腎盂下炎症	1	2	0	0	0	1	0	0
	移行上皮過形成	9	6	4	2	4	0	0	0
	乳頭炎	1	0	0	0	0	0	0	0
	尿細管細胞の局所性過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
	静脈血栓	2	2	0	2	0	1	0	0
	急性腎盂腎炎	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳頭壊死	0	0	0	0	1	0	0	0
心臓	所見\検査動物数	52	50	46	32	31	47	25	22
	慢性心筋炎	7	10	6	7	2	2	1	3
	線維性心筋炎	44	44	38	26	21	26	16	11
	炎症性細胞浸潤	0	0	1	0	1	1	0	0
	石灰沈着	9	11	6	11	6	5	0↓	1
	心膜炎	0	1	0	0	0	0	0	0
	動脈炎に伴う冠動脈中血栓	0	1	0	0	0	0	0	0
	動脈炎	1	1	2	0	0	0	1	0
	冠血管の硝子様変性	0	0	0	0	0	0	0	1
	脈管石灰沈着	15	9	7	7	6	0↓	1	1
	心房線維化及び筋細胞肥大	1	2	0	2	0	0	0	0
	心房血栓	4	1	0	2	0	0	0	0
	凝固壊死	2	2	2	0	1	1	1	0
	乳頭筋壊死	2	1	4	1	1	1	2	0
	弁の粘液腫性変性	17	15	13	9	15	28	9	11
軟骨化生	8	8	9	5	3	13	6	2	
肺	所見\検査動物数	52	50	46	32	31	47	25	22
	局所性動脈壁石灰沈着	42	40	35	27	24	28	17	11↓
	血管周囲炎症細胞浸潤	13	3↓	5	7	3	11	7	7
	胸膜下慢性炎症	8	4	5	3	3	2	4	6
	慢性肺炎	17	11	8	7	8	15	6	9
	肺泡マクロファージ	14	14	7	10	12	16	8	7
	マクロファージ内色素沈着	5	5	2	3	3	4	3	3
	気管支炎	2	0	1	0	0	1	0	2
	肺泡上皮形成	1	5	2	3	2	2	0	2

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P<0.05、↓: P<0.01)

—: 該当せず

(つづく)

表 1-2 (非腫瘍性病変-死亡・切迫屠殺動物) (つづき)

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与群		0	100	400	1600	0	100	400	1600
肺	肺胞壁肥厚	1	0	1	1	1	0	0	0
	動脈壁周囲水腫	3	0	0	0	0	0	0	0
	気管支/細気管支周囲リンパ過形成	17	8	9	6	6	14	8	4
	うっ血	12	12	13	4	2	4	3	3
	肺胞多量出血	7	6	4	4	4	0↓	0	0
	肺胞内出血 (+/-ヘム結晶)	2	5	1	1	0	2	0	1
	肺胞壁石灰沈着	6	5	3	6	3	1	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	49	49	44	31	31	46	25	21
	散発的濾胞拡張	4	5	3	4	2	1	3	2
	甲状舌管嚢胞	9	2	4	3	3	1	1	0
	萎縮	0	0	0	0	0	1	0	1
	コロイド石灰化	10	3	0↓	3	3	0	0	0
	血管の硝子様変性	0	0	0	0	0	0	0	1
	濾胞増殖パターンの局所性攪乱	0	0	1	1	0	0	1	0
	傍濾胞細胞過形成	16	10	6↓	9	14	22	9	9
下垂体	所見\検査動物数	52	49	46	32	31	47	25	21
	頭蓋咽頭管嚢胞	4	6	5	4	2	4	2	2
	過形成	10	5	6	6	4	7	3	0
脾臓	所見\検査動物数	51	49	45	31	31	47	25	21
	ヘモジデリン沈着	26	25	24	13	21	38	14	21↑
	髓外造血	7	4	7	5	11	15	9	6
	赤脾髄の淡明化	1	2	3	2	2	0	1	1
	赤脾髄の細胞充実性増加	7	8	1	3	3	2	0	0
精巣	所見\検査動物数	52	50	46	32	-	-	-	-
	一部精細管の精上皮変性	16	14	10	12	-	-	-	-
	多くの精細管の精上皮変性	9	8	5	7	-	-	-	-
	全精細管の精上皮変性	5	4	2	3	-	-	-	-
	異栄養性精細管石灰沈着	5	8	3	4	-	-	-	-
	動脈炎	22	17	14	13	-	-	-	-
	血管の硝子様変性	20	12	12	9	-	-	-	-
	血管壁石灰沈着	0	0	0	1	-	-	-	-
	精細管内蛋白滲出物	1	0	0	0	-	-	-	-
	精細管内出血	0	0	0	1	-	-	-	-

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P < 0.05、↑↓: P < 0.01)

- : 該当せず

(つづく)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 1-2 〔非腫瘍性病変－死亡・切迫屠殺動物〕 (つづき)

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与群		0	100	400	1600	0	100	400	1600
頸部リンパ節	所見\検査動物数	50	50	44	31	31	47	25	22
	反応性過形成	26	21	19	14	13	19	12	15
乳腺	所見\検査動物数	51	49	44	31	31	47	25	21
	腺房過形成	24	23	13	9	22	30	15	11
	導管過形成	1	2	1	0	17	17	12	8
	分泌物による導管拡張	16	7	10	3↓	26	37	18	13
大脳	所見\検査動物数	52	50	46	32	31	47	25	22
	下垂体大型化によるひずみ	3	5	7	5	15	19	11	6
腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	51	49	46	32	31	47	25	22
	洞拡張	17	9	4↓	4↓	3	14↑	5	2
脾臓	所見\検査動物数	48	48	44	29	31	47	25	21
	島細胞へモジデリン沈着	22	24	24	17	10	17	14	10
	腺房萎縮	19	20	18	16	8	5	8	4
	外分泌腺過形成	6	5	4	1	2	3	1	0
皮下	所見\検査動物数	52	50	46	32	31	47	25	22
	線維性過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
胃	所見\検査動物数	50	49	45	31	30	47	25	21
	粘膜固有層線維化	25	31	28	16	17	16	10	13

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑↓ : P < 0.05、↑↓ : P < 0.01)

— : 該当せず

表 1-3 〔非腫瘍性病変-104 週計画屠殺動物〕

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与群		0	100	400	1600	0	100	400	1600
肝臓	所見\検査動物数	18	20	24	38	39	23	45	48
	小葉周辺性脂肪性空胞形成	2	0	1	5	7	5	8	7
	小葉中間帯脂肪性空胞形成	0	0	0	3	0	0	0	1
	小葉中心性脂肪性空胞形成	0	0	1	3	8	2	3	2↓
	び慢性脂肪性空胞形成	1	5	10↑	24↑	10	10	30↑	38↑
	脂肪浸潤域	1	3	0	0	2	1	1	1
	小葉中心性肝細胞肥大	0	2	2	10↑	0	4↑	9↑	21↑
	好塩基性変異肝細胞巢	1	0	2	6	8	9	19↑	31↑
	好酸性変異肝細胞巢	3	4	11	11	1	0	5	21↑
	明細胞性変異肝細胞巢	6	8	9	15	15	11	16	12
	局所性ペリオシス	8	13	18	25	5	4	6	4
	局所性炎症及び壊死	3	5	7	16	5	7	17↑	21↑
	胆管の硝子様変性/線維化	9	12	9	22	13	10	23	21
	胆管周囲炎症性細胞浸潤	2	6	7	8	9	6	16	11
	胆管過形成	3	6	8	20↑	22	15	32	33
	小葉中心性酸素欠乏性空胞形成	0	2	0	0	1	0	0	0
	凝固壊死	1	0	0	0	1	1	2	0
	クッパー細胞ヘモジデリン沈着	0	0	2	1	0	0	1	2
	小葉周辺性肝細胞(グリコーゲン) 淡明化	0	0	0	0	1	0	0	1
	小葉中心性肝細胞(グリコーゲン) 淡明化	5	5	4	3	8	2	1↓	0↓
	び慢性肝細胞(グリコーゲン) 淡明化	0	0	0	0	0	0	1	0
クッパー細胞内胆汁栓	1	0	0	0	0	0	0	0	
髄外造血	0	0	1	0	2	0	2	0	
卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	39	23	45	48
	発達した黄体	-	-	-	-	30	20	39	42
	卵胞嚢胞	-	-	-	-	19	8	23	30
	黄体嚢胞	-	-	-	-	0	0	2	2
	ブルザの嚢胞	-	-	-	-	2	2	1	5
	萎縮	-	-	-	-	6	3	3	6
	血管の硝子様変性	-	-	-	-	1	0	0	0
	莢膜顆粒細胞過形成	-	-	-	-	13	7	16	18
	過剰血管結合組織間質	-	-	-	-	10	8	10	17
	間質内過剰色素沈着	-	-	-	-	3	2	1	1

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P<0.05、↑↑: P<0.01)

- : 該当せず

(つづく)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 1-3 〔非腫瘍性病変-104 週計画屠殺動物〕 (つづき)

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与群		0	100	400	1600	0	100	400	1600
副腎	所見\検査動物数	18	20	24	38	39	23	45	48
	深部皮質リポフスチン色素沈着	13	14	14	24	31	18	38	39
	うっ血	1	1	1	1	3	2	1	0
	血液嚢胞	2	1	3	1	22	13	23	27
	髓外造血	0	1	0	0	3	1	2	0
	皮質大型脂肪性空胞形成	7	5	8	6	9	2	11	6
	皮質淡明化	10	11	7	19	19	14	29	32
	皮質変性	3	3	4	7	9	6	10	14
	皮質出血性変性	2	0	2	1	15	12	19	19
	皮質過形成	6	9	5	14	6	9	12	8
	髓質過形成	1	4	3	3	1	2	4	3
	萎縮	0	0	0	0	1	0	3	1
腎臓	所見\検査動物数	18	20	24	38	39	23	45	48
	老年性腎症	17	19	22	37	30	18	37	41
	硝子円柱	17	17	22	37	29	16	34	41
	皮質尿細管内好酸性滴	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮質好塩基性尿細管	2	2	1	0	0	1	4	4
	皮質尿細管拡張	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮質嚢胞	1	3	11↑	14↑	1	0	1	0
	炎症性細胞浸潤	13	14	20	18	21	8	21	23
	急性尿細管内炎症	8	6	8	14	5	4	12	9
	皮質尿細管内リポフスチン沈着	7	4	4	6	2	4	4	9
	尿細管石灰化	0	2	3	1	14	11	13	16
	動脈炎	0	1	0	0	1	1	0	1
	静脈血栓 (両側性)	0	0	1	0	0	0	0	1
	腎盂嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0
	水腎症	2	4	8	11	4	3	5	5
	腎盂下炎症	2	0	2	1	1	0	1	1
	移行上皮過形成	2	2	3	6	2	1	0	0
	乳頭炎	1	0	2	3	0	0	0	0
	静脈血栓	0	0	0	2	1	0	0	0
	急性腎盂腎炎	1	0	0	0	0	0	0	0

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P < 0.05、↑↑: P < 0.01)

—: 該当せず

(つづく)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 1-3 (非腫瘍性病変-104 週計画屠殺動物) (つづき)

性別		雄				雌			
投与群		0	100	400	1600	0	100	400	1600
心臓	所見\検査動物数	18	20	24	38	39	23	45	48
	慢性心筋炎	0	2	4	1	3	2	5	7
	線維性心筋炎	18	18	21	33	33	13	33	27↓
	炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	1	1	0	0
	石灰沈着	0	1	4	6	5	2	3	1
	心膜炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	動脈炎	0	1	0	0	0	0	0	0
	冠血管の硝子様変性	0	0	0	1	0	0	0	0
	脈管石灰沈着	0	0	2	0	0	0	2	1
	心房線維化及び筋細胞肥大	0	0	1	1	0	1	2	0
	凝固壊死	0	0	0	0	1	0	0	0
	弁の粘液腫性変性	6	8	1	14	10	7	12	16
軟骨化生	1	5	5	7	8	4	4	15	
肺	所見\検査動物数	18	20	24	38	39	23	45	48
	局所性動脈壁石灰沈着	16	16	21	36	34	20	40	41
	血管周囲炎症細胞浸潤	8	10	13	15	22	8	18	24
	胸膜下慢性炎症	3	2	1	8	11	3	8	6
	慢性肺炎	11	6	18	16	22	7	19	27
	肺泡マクロファージ	4	3	5	3	1	2	5	8
	マクロファージ内色素沈着	3	1	2	4	1	1	3	4
	気管支炎	0	1	0	3	1	2	5	1
	肺泡壁肥厚	0	1	0	0	1	0	0	0
	うっ血	0	1	0	0	0	1	0	0
	肺泡壁石灰沈着	0	1	0	0	1	0	0	1
甲状腺	所見\検査動物数	18	20	24	38	39	22	45	48
	散発的濾胞拡張	3	1	2	1	1	0	2	2
	甲状舌管嚢胞	5	3	1	2	3	3	5	15↑
	萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1
	コロイド石灰化	2	4	3	9	5	2	4	8
	炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
	血管の硝子様変性	0	1	0	0	0	0	0	1
	濾胞増殖パターンの局所性攪乱	0	2	0	4	0	1	3	1
傍濾胞細胞過形成	12	12	11	27	33	19	37	33	

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P < 0.05、↓: P < 0.01)

—: 該当せず

(つづく)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 1-3 (非腫瘍性病変-104 週計画屠殺動物) (つづき)

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与群		0	100	400	1600	0	100	400	1600
下垂体	所見\検査動物数	18	19	24	38	39	23	45	48
	頭蓋咽頭管嚢胞	3	3	0	4	1	1	2	7
	過形成	3	5	7	12	4	4	7	1
脾臓	所見\検査動物数	18	20	24	38	39	23	45	48
	ヘモジデリン沈着	6	8	10	14	27	14	25	28
	髄外造血	9	13	15	20	31	17	34	28↓
	赤脾髄の細胞充実性増加	1	0	0	0	0	0	1	0
	被膜下線維化	1	0	1	0	0	0	0	0
精巣	所見\検査動物数	18	20	24	38	-	-	-	-
	一部精細管の精上皮変性	5	3	6	7	-	-	-	-
	多くの精細管の精上皮変性	2	4	2	5	-	-	-	-
	全精細管の精上皮変性	5	5	2	6	-	-	-	-
	異米養性精細管石灰沈着	3	4	1	3	-	-	-	-
	動脈炎	5	9	8	17	-	-	-	-
	血管の硝子様変性	5	7	5	15	-	-	-	-
	血管壁石灰沈着	1	1	2	2	-	-	-	-
	精細管内蛋白滲出物	1	0	0	1	-	-	-	-
	間細胞過形成	0	0	1	1	-	-	-	-
頸部リンパ節	所見\検査動物数	18	20	24	38	39	23	44	48
	反応性過形成	17	15	11↓	25	26	13	32	36
	傍皮質形質細胞増多症	13	15	13	28	24	13	30	19
乳腺	所見\検査動物数	18	19	22	35	39	23	45	48
	腺房過形成	2	7	8	15↑	29	15	31	36
	導管過形成	1	0	1	1	19	11	29	30
	分泌物による導管拡張	4	1	2	6	29	21	35	38
大脳	所見\検査動物数	18	20	24	38	39	23	45	48
	下垂体大型化によるひずみ	1	1	2	3	8	8	5	2↓
腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	18	20	24	38	39	23	45	48
	洞拡張	10	13	8	18	24	15	29	26
膵臓	所見\検査動物数	18	19	24	38	39	23	45	48
	島細胞ヘモジデリン沈着	6	7	8	15	7	6	17	8
	腺房萎縮	6	10	13	24↑	5	6	17	6
	外分泌腺過形成	2	0	0	2	1	0	5	5

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P < 0.05、↑↓: P < 0.01)

- : 該当せず

(つづく)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 1-3 〔非腫瘍性病変-104 週計画屠殺動物〕 (つづき)

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与群		0	100	400	1600	0	100	400	1600
皮膚/皮下 織	所見\検査動物数	18	20	24	38	39	23	45	48
	線維性過形成	6	4	1↓	2↓	0	1	1	1
胃	所見\検査動物数	18	20	24	38	39	23	45	48
	粘膜固有層線維化	12	17	15	25	23	14	31	33

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑↓ : $P < 0.05$ 、↑↓ : $P < 0.01$)

- : 該当せず

表 1-4 [非腫瘍性病変-全動物]

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与群		0	100	400	1600	0	100	400	1600
肝臓	所見\検査動物数	79	80	80	80	80	80	80	80
	小葉周辺性脂肪性空胞形成	14	2↓	15	19	16	37↑	18	18
	小葉中間帯脂肪性空胞形成	0	0	0	3	0	0	0	1
	小葉中心性脂肪性空胞形成	2	2	3	4	12	8	11	2↓
	び慢性脂肪性空胞形成	10	16	32↑	39↑	13	15	45↑	58↑
	脂肪浸潤域	1	4	0	0	4	3	2	1
	小葉中心性肝細胞肥大	0	5	10↑	18↑	0	19↑	15↑	37↑
	小葉周辺性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0
	好塩基性変異肝細胞巢	6	3	5	9	10	16	28↑	33↑
	好酸性変異肝細胞巢	12	17	21	18	5	5	8	26↑
	明細胞性変異肝細胞巢	16	19	23	22	20	17	20	13
	局所性ペリオーシス	30	27	33	33	8	7	8	7
	局所性炎症及び壊死	21	18	33	34↑	23	39↑	41↑	44↑
	胆管の硝子様変性/線維化	41	31	30	33	19	24	32↑	35↑
	胆管周囲炎症性細胞浸潤	25	25	20	18	20	19	23	22
	胆管過形成	37	33	30	48	41	43	48	52
	小葉中心性酸素欠乏性空胞形成	10	15	13	4	6	4	6	0↓
	うっ血	9	17	13	3	7	5	7	4
	凝固壊死	8	6	3	2	2	4	3	0
	小葉中心性肝細胞変性	0	2	0	1	0	0	0	0
	被膜下慢性炎症	0	1	0	0	0	0	0	0
	クッパー細胞ヘモジデリン沈着	5	8	5	6	6	6	5	6
	小葉周辺性肝細胞(グリコーゲン) 淡明化	0	0	0	0	2	0	0	3
	小葉中心性肝細胞(グリコーゲン) 淡明化	8	8	6	5	10	2↓	2↓	0↓
	び慢性肝細胞(グリコーゲン) 淡明化	0	1	1	4	0	1	2	0
	単細胞壊死	0	0	1	0	0	0	0	1
	肝細胞の有糸分裂率増加	0	0	0	0	0	0	0	1
	クッパー細胞内胆汁栓	2	0	1	0	1	0	0	0
髄外造血	2	2	2	3	4	2	6	2	
毛細血管拡張	1	0	1	0	0	0	1	0	

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P < 0.05、↑↓: P < 0.01)

—: 該当せず

(つづく)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 1-4 〔非腫瘍性病変—全動物〕 (つづき)

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与群		0	100	400	1600	0	100	400	1600
卵巢	所見\検査動物数	-	-	-	-	80	80	80	80
	発達した黄体	-	-	-	-	63	72	69	72
	卵胞嚢胞	-	-	-	-	44	39	47	49
	黄体嚢胞	-	-	-	-	9	17	13	13
	ブルザの嚢胞	-	-	-	-	2	2	1	5
	萎縮	-	-	-	-	7	6	3	6
	血管の硝子様変性	-	-	-	-	5	4	0	0
	莢膜顆粒細胞過形成	-	-	-	-	13	8	17	19
	過剰血管結合組織間質	-	-	-	-	18	18	14	20
	間質内過剰色素沈着	-	-	-	-	13	16	5	6
副腎	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	深部皮質リポフスチン色素沈着	46	45	42	47	60	59	66	59
	うっ血	3	5	1	2	10	12	8	6
	血液嚢胞	5	4	7	3	39	37	39	33
	動脈炎	3	1	1	1	0	0	2	0
	動脈硝子様変性	0	0	0	0	0	0	0	1
	髓外造血	1	3	0	0	5	2	2	1
	皮質大型脂肪性空胞形成	23	18	22	13	16	11	14	7
	皮質淡明化	29	38	29	40	36	42	44	46
	皮質変性	17	16	13	16	23	27	19	22
	皮質出血性変性	5	4	5	4	31	33	29	26
	皮質肥大	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮質過形成	11	14	11	22↑	12	13	15	8
	髓質過形成	4	12	7	10	6	4	5	3
	血管石灰沈着	0	0	2	0	1	0	0	0
	萎縮	0	0	1	0	1	0	3	1
	髓質核濃縮	0	0	2	0	0	0	0	0
腎臓	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	老年性腎症	72	72	70	77	60	55	64	63
	硝子円柱	58	58	57	64	52	47	54	61
	皮質尿細管内好酸性滴	3	1	1	1	0	1	0	0
	皮質好塩基性尿細管	7	18↑	8	7	9	14	12	8
	被膜下好塩基性尿細管	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮質尿細管拡張	6	3	3	1	0	0	0	0

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P < 0.05)

—: 該当せず

(つづく)

表 1-4 〔非腫瘍性病変—全動物〕 (つづき)

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与群									
腎臓	皮質嚢胞	15	16	19	25	3	4	3	0
	うっ血	11	16	10	10	6	12	8	10
	炎症性細胞浸潤	46	46	47	38	37	24	34	31
	急性尿細管内炎症	21	19	19	22	12	10	18	13
	微小膿瘍	0	2	0	0	0	0	0	0
	皮質尿細管内リポスチン沈着	25	27	18	25	19	27	19	29
	皮質尿細管内暗褐色色素沈着	0	0	0	0	2	0	0	0
	尿細管石灰化	15	14	14	12	34	38	34	30
	皮質尿細管脂肪性空胞形成	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮質尿細管壊死	1	0	1	0	1	0	2	0
	動脈炎	1	2	0	3	2	1	0	1
	静脈血栓 (両側性)	0	0	2	1	1	0	0	1
	血管石灰化	6	8	3	7	3	1	0	0
	腎盂嚢胞	0	2	0	0	0	0	0	0
	水腎症	22	22	23	19	7	9	7	8
	腎盂下炎症	4	3	2	1	1	1	2	1
	移行上皮過形成	11	8	7	8	6	4	1	0↓
	乳頭炎	2	0	2	3	0	0	0	0
	尿細管細胞の局所性過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
	静脈血栓	2	2	0	4	1	1	0	0
急性腎盂腎炎	1	0	0	0	1	0	0	0	
乳頭壊死	0	0	0	1	1	0	1	0	
心臓	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	慢性心筋炎	13	18	16	13	9	6	9	12
	線維性心筋炎	69	72	68	68	59	43↓	57	41↓
	炎症性細胞浸潤	1	0	3	0	3	2	2	1
	石灰沈着	9	13	11	17	11	7	3↓	2↓
	心膜炎	0	1	0	1	0	0	1	0
	動脈炎に伴う冠動脈中血栓	0	1	0	0	0	0	0	0
	動脈炎	1	2	2	0	0	0	1	0
	冠血管の硝子様変性	0	0	0	1	0	0	0	1
	脈管石灰沈着	15	9	9	7	6	0↓	3	2
	心房線維化及び筋細胞肥大	1	2	1	3	0	1	2	0
	心房血栓	4	1	0	2	0	0	0	0

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↓ : P < 0.05、↓↓ : P < 0.01)

— : 該当せず

(つづく)

表 1-4 〔非腫瘍性病変—全動物〕 (つづき)

性別		雄				雌			
投与群		0	100	400	1600	0	100	400	1600
心臓	凝固壊死	2	2	2	0	2	1	1	0
	乳頭筋壊死	2	1	4	1	1	1	2	0
	弁の粘液腫性変性	23	23	14	23	25	35	21	27
	軟骨化生	9	13	14	12	11	17	10	17
肺	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	局所性動脈壁石灰沈着	65	64	63	71	64	53	64	59
	血管周囲炎症細胞浸潤	27	16	23	29	27	23	30	34
	胸膜下慢性炎症	14	9	9	13	14	6	13	15
	慢性肺炎	29	17	27	24	32	25	26	38
	肺泡マクロファージ	18	19	12	15	17	19	14	17
	マクロファージ内色素沈着	8	7	6	8	4	6	7	7
	気管支炎	2	1	2	3	3	3	5	3
	肺泡上皮形成	1	6	2	3	2	3	0	3
	肺泡壁肥厚	1	1	1	1	2	0	0	0
	動脈壁周囲水腫	3	0	0	0	0	0	0	1
	気管支/細気管支周囲リンパ過形成	23	13	14	13	12	18	15	9
	うっ血	12	13	13	4	2	5	3	3
	肺泡多量出血	7	6	4	4	4	0	0	0
	肺泡内出血 (+/-ヘム結晶)	2	5	1	1	0	2	0	1
	肺泡壁石灰沈着	6	6	3	6	4	1	0	1
甲状腺	所見\検査動物数	77	79	78	79	80	78	80	79
	散発的濾胞拡張	7	6	5	5	3	1	5	4
	甲状腺舌管嚢胞	14	5↓	5↓	5↓	6	4	7	15↑
	萎縮	1	0	0	0	0	1	0	2
	コロイド石灰化	12	7	3↓	12	8	2	4	8
	炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
	血管の硝子様変性	0	1	0	0	0	0	0	2
	濾胞増殖パターンの局所性攪乱	0	2	2	5	0	1	4	1
	傍濾胞細胞過形成	30	23	18↓	37	48	41	47	45
下垂体	所見\検査動物数	80	78	80	80	80	79	79	79
	頭蓋咽頭管嚢胞	8	9	6	9	3	6	4	9
	過形成	13	10	14	18	8	13	10	2

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P < 0.05)

—: 該当せず

(つづく)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 1-4 〔非腫瘍性病変—全動物〕 (つづき)

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
脾臓	投与群								
	所見\検査動物数	79	79	79	79	80	80	80	79
	ヘモジデリン沈着	32	33	34	27	48	52	40	52
	髄外造血	16	17	22	25	44	32	43	34
	赤脾髄の淡明化	1	2	3	2	2	0	1	1
	赤脾髄の細胞充実性増加	8	8	1↓	3	3	2	1	0
	被膜下線維化	1	0	2	0	0	0	0	0
精巣	所見\検査動物数	80	80	80	80	-	-	-	-
	一部精細管の精上皮変性	23	21	19	22	-	-	-	-
	多くの精細管の精上皮変性	11	12	7	12	-	-	-	-
	全精細管の精上皮変性	10	9	6	12	-	-	-	-
	異栄養性精細管石灰沈着	8	12	5	9	-	-	-	-
	動脈炎	27	26	22	30	-	-	-	-
	血管の硝子様変性	25	19	17	24	-	-	-	-
	血管壁石灰沈着	1	1	2	3	-	-	-	-
	精細管内蛋白滲出物	2	0	1	1	-	-	-	-
	精細管内出血	0	0	0	1	-	-	-	-
	間細胞過形成	0	0	1	1	-	-	-	-
頸部リンパ節	所見\検査動物数	78	80	78	79	80	80	79	80
	反応性過形成	43	36	30	39	39	32	44	51
	傍皮質形質細胞増多症	13	15	13	28↑	24	13	30	19
乳腺	所見\検査動物数	75	75	75	72	80	79	79	79
	腺房過形成	27	30	22	24	52	51	49	51
	導管過形成	2	2	2	1	39	33	44	40
	分泌物による導管拡張	20	8↓	12	9↓	57	65	58	53
大脳	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	下垂体大型化によるひずみ	4	6	9	8	23	27	16	8↓
腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	79	79	80	80	80	80	80	80
	洞拡張	27	22	12↓	22	27	29	34	28
脾臓	所見\検査動物数	76	77	78	77	80	80	80	79
	島細胞ヘモジデリン沈着	38	41	42	42	19	29	34↑	20
	腺房萎縮	29	35	34	41	13	13	26↑	11
	外分泌腺過形成	8	5	4	3	3	3	6	5
皮下	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	線維性過形成	7	4	2	2	0	2	1	1
胃	所見\検査動物数	78	79	79	79	79	80	80	79
	粘膜固有層線維化	47	58	52	48	48	38	49	55

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P < 0.05、↓: P < 0.01)

- : 該当せず

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 2-1 [腫瘍性病変 - 54 週計画屠殺動物]

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与群		0	100	400	1600	0	100	400	1600
副腎	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	褐色細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
眼	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	平滑筋腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
乳腺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	良性乳腺線維上皮腫瘍 (B)	0	0	0	0	2	0	0	0
	悪性乳腺線維上皮腫瘍 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
下垂体	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	9	9	10
	腺腫 (B)	1	1	2	2	2	1	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	傍濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
リンパ網 内系	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
尾	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0

— : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑ : $P < 0.05$ 、↑↑ : $P < 0.01$)

表 2-2 [腫瘍性病変-死亡・切迫屠殺動物]

性別		雄				雌			
投与群		0	100	400	1600	0	100	400	1600
副腎	所見\検査動物数	52	50	46	32	31	47	25	22
	皮質腺腫 (B)	1	1	1	0	0	0	0	0
	褐色細胞腫 (B)	14	13	7	4	3	4	0	0
	褐色細胞腫 (M)	3	1	0	0	0	0	0	0
脳	所見\検査動物数	52	50	46	32	31	47	25	22
	髄膜腫 (B)	0	0	0	1	1	0	0	0
	混合神経膠腫 (M)	1	0	1	0	1	1	0	1
盲腸	所見\検査動物数	6	3	2	7	1	3	1	2
	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
ハーダー腺	所見\検査動物数	52	50	44	32	31	47	25	22
	嚢胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
心臓	所見\検査動物数	52	50	46	32	31	47	25	22
	神経鞘腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
空腸	所見\検査動物数	41	39	36	25	27	43	23	20
	平滑筋肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
腎臓	所見\検査動物数	52	50	46	32	31	47	25	21
	腺腫 (B)	0	1	0	1	0	0	0	0
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	骨腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脂肪肉腫 (M)	0	2	0	1	0	0	0	0
	脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	所見\検査動物数	51	50	46	32	31	47	25	22
	肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	1
	肝細胞癌 (M)	1	2	1	1	0	0	0	0
	胆管癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
乳腺	所見\検査動物数	51	49	44	31	31	47	25	21
	良性乳腺線維上皮腫瘍 (B)	1	1	0	0	16	30	13	7
	悪性乳腺線維上皮腫瘍 (M)	0	0	0	0	4	11	3	2
膵臓	所見\検査動物数	48	48	44	29	31	47	25	21
	腺房細胞腺腫 (B)	2	4	3	0	0	1	0	0
	島細胞腺腫 (B)	3	1	2	0	1	1	2	0
	島細胞癌 (M)	0	3	2	0	0	0	0	0

— : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (†: $P < 0.05$ 、††: $P < 0.01$)

(つづく)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 2-2 【腫瘍性病変－死亡・切迫屠殺動物】 (つづき)

性別		雄				雌			
投与群		0	100	400	1600	0	100	400	1600
上皮小体	所見\検査動物数	48	44	44	27	28	37	23	19
	腺腫 (B)	1	3	4	2	0	0	0	1
下垂体	所見\検査動物数	52	49	46	32	31	47	25	21
	腺腫 (B)	16	21	17	9	18	25	15	8
	腺癌 (M)	0	0	1	0	1	3	0	1
	神経節神経腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
唾液腺	所見\検査動物数	50	50	45	31	31	47	25	22
	癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
皮膚/皮下織	所見\検査動物数	52	50	46	32	31	47	25	22
	脂肪腫 (B)	2	5	3	2	0	0	0	1
	線維腫 (B)	10	6	3	1↓	1	4	0	0
	線維肉腫 (M)	2	3	2	2	2	4	1	2
	肉腫 (M)	2	0	1	1	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	2	1
	ジンバル腺腫瘍 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1
	皮脂腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	4	3	1	0	0	0	0	0
	基底細胞腫 (B)	0	0	2	1	0	0	0	0
	基底細胞癌 (M)	0	0	0	2	0	0	0	0
胃	所見\検査動物数	51	50	45	31	31	47	25	22
	扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	基底細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
精巣	所見\検査動物数	52	50	46	32	-	-	-	-
	間細胞腺腫 (B)	3	2	0	1	-	-	-	-
甲状腺	所見\検査動物数	49	49	44	31	31	46	25	21
	腺腫 (B)	3	2	2	0	0	1	0	0
	傍濾胞細胞腺腫 (B)	4	1	0	0	0	1	1	1
	傍濾胞細胞癌 (M)	2	1	0	0	0	1	1	0
膀胱	所見\検査動物数	51	50	46	31	31	47	25	22
	線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
子宮頸部	所見\検査動物数	-	-	-	-	31	46	25	22
	子宮内膜肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	1	2

－：該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P<0.05、↑↓: P<0.01)

(つづく)

表 2-2 〔腫瘍性病変－死亡・切迫屠殺動物〕 (つづき)

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与群		0	100	400	1600	0	100	400	1600
後肢	所見\検査動物数	2	6	4	5	1	1	0	2
	骨腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
リンパ網内系	所見\検査動物数	52	50	46	32	31	47	25	22
	悪性リンパ腫 (M)	0	1	3	1	1	2	0	1
	組織球性肉腫 (M)	1	1	0	0	0	1	0	0
	顆粒球性白血病 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	単球性白血病 (M)	2	1	0	0	0	0	0	0
脾臓リンパ節	所見\検査動物数	6	4	3	4	0	1	3	3
	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
尾	所見\検査動物数	10	8	5	1	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0

－：該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑↓：P<0.05、↑↓：P<0.01)

表 2-3 〔腫瘍性病変－104 週計画屠殺動物〕

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与群		0	100	400	1600	0	100	400	1600
副腎	所見\検査動物数	18	20	24	38	39	23	45	48
	皮質腺腫 (B)	0	2	0	0	1	0	2	2
	褐色細胞腫 (B)	3	8	8	9	2	1	2	1
	褐色細胞腫 (M)	1	2	1	0	0	0	0	0
脳	所見\検査動物数	18	20	24	38	39	23	45	48
	髄膜腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	混合神経膠腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
盲腸	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	1	0
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
心臓	所見\検査動物数	18	20	24	38	39	23	45	48
	神経鞘腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
腎臓	所見\検査動物数	18	20	24	38	39	23	45	48
	腺腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	0
	腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脂肪肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0

－：該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑↓：P<0.05、↑↓：P<0.01)

(つづく)

表 2-3 [腫瘍性病変 - 104 週計画屠殺動物]

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与群		0	100	400	1600	0	100	400	1600
肝臓	所見\検査動物数	18	20	24	38	39	23	45	48
	肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	胆管癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
乳腺	所見\検査動物数	18	19	22	35	39	23	45	48
	良性乳腺線維上皮腫瘍 (B)	0	0	1	1	31	16	34	27↓
	悪性乳腺線維上皮腫瘍 (M)	0	1	0	0	9	6	5	2↓
腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	18	20	24	38	39	23	45	48
	血管腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
膵臓	所見\検査動物数	18	19	24	38	39	23	45	48
	腺房細胞腺腫 (B)	1	0	2	0	1	0	0	0
	腺房細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	島細胞腺腫 (B)	3	2	1	0	1	2	2	1
	島細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	1	1	0
上皮小体	所見\検査動物数	15	19	22	31	31	19	35	37
	腺腫 (B)	0	0	1	0	1	0	2	1
下垂体	所見\検査動物数	18	19	24	38	39	23	45	48
	腺腫 (B)	5	7	9	17	26	17	26	19↓
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
唾液腺	所見\検査動物数	18	20	24	38	39	23	44	48
	線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
皮膚/皮下織	所見\検査動物数	18	20	24	38	39	23	45	48
	脂肪腫 (B)	4	8	8	4	3	3	6	1
	線維腫 (B)	3	8	4	7	2	4	2	1
	線維肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	1
	肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	1	2	3	3	1	0	0	0
	基底細胞腫 (B)	0	0	2	1	2	0	1	0
基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1	

— : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑ : $P < 0.05$ 、↑↓ : $P < 0.01$)

(つづく)

表 2-3 [腫瘍性病変-104 週計画屠殺動物] (つづき)

性別		雄				雌			
投与群		0	100	400	1600	0	100	400	1600
脊髄	所見\検査動物数	18	20	24	38	39	23	45	48
	上衣細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
胃	所見\検査動物数	18	20	24	38	39	23	45	48
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
精巣	所見\検査動物数	18	20	24	38	-	-	-	-
	間細胞腺腫 (B)	1	2	1	2	-	-	-	-
胸腺	所見\検査動物数	17	19	23	34	36	23	42	39
	甲状舌管癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	18	20	24	38	39	22	45	48
	腺腫 (B)	0	2	0	3	0	1	0	0
	腺癌 (M)	1	1	1	1	2	1	0	3
	傍濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	2	2	1	0	2	2
	傍濾胞細胞癌 (M)	0	0	1	0	1	2	2	1
膀胱	所見\検査動物数	18	20	24	38	38	23	45	48
	移行上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	39	23	44	48
	腺腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0
	腺癌 (M)	-	-	-	-	0	1	1	0
	線維腫 (B)	-	-	-	-	0	1	0	0
後肢	所見\検査動物数	1	4	4	1	1	0	1	0
	骨腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	骨肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
リンパ網内系	所見\検査動物数	18	20	24	38	39	23	45	48
	単球性白血病 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
尾	所見\検査動物数	2	1	5	3	1	3	0	1
	脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	扁平上皮腫瘍 (B)	0	0	1	0	0	1	0	0

- : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P<0.05、↑↓: P<0.01)

(つづく)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 2-4 〔腫瘍性病変 - 全動物〕

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与群		0	100	400	1600	0	100	400	1600
副腎	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	皮質腺腫 (B)	1	3	1	0	1	0	2	2
	褐色細胞腫 (B)	18	21	15	13	5	5	2	1
	褐色細胞腫 (M)	4	3	1	0↓	0	0	0	0
脳	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	髄膜腫 (B)	0	1	0	1	1	0	0	0
	混合神経膠腫 (M)	1	0	1	0	1	2	0	1
盲腸	所見\検査動物数	16	13	12	18	11	13	12	12
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
眼	所見\検査動物数	69	72	70	75	78	77	79	79
	平滑筋腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
ハーダー腺	所見\検査動物数	78	74	76	79	74	76	78	74
	嚢胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
心臓	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	神経鞘腫 (B)	2	0	0	1	0	0	0	0
空腸	所見\検査動物数	69	69	69	73	76	76	78	78
	平滑筋肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
腎臓	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	79
	腺腫 (B)	0	1	0	3	0	0	0	0
	腺癌 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0
	骨腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脂肪肉腫 (M)	1	2	0	1	0	0	0	0
	脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	所見\検査動物数	79	80	80	80	80	80	80	80
	肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	1
	肝細胞癌 (M)	2	2	1	1	0	0	0	0
	胆管癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	1
乳腺	所見\検査動物数	79	78	76	76	80	80	80	79
	良性乳腺線維上皮腫瘍 (B)	1	1	1	1	49	46	47	34↓
	悪性乳腺線維上皮腫瘍 (M)	0	1	0	0	14	17	8	4↓

— : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑↓ : $P < 0.05$ 、↑↓↓ : $P < 0.01$)

(つづく)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 2-4 【腫瘍性病変-全動物】 (つづき)

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与群		0	100	400	1600	0	100	400	1600
腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	79	79	80	80	80	80	80	80
	血管腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
脾臓	所見\検査動物数	76	77	78	77	80	80	80	79
	腺房細胞腺腫 (B)	3	4	5	0	1	1	0	0
	腺房細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	島細胞腺腫 (B)	6	3	3	0↓	2	3	4	1
	島細胞癌 (M)	0	3	3	0	0	1	1	0
上皮小体	所見\検査動物数	70	71	75	67	68	64	65	63
	腺腫 (B)	1	3	5	2	1	0	2	2
下垂体	所見\検査動物数	80	78	80	80	80	79	79	79
	腺腫 (B)	22	29	28	28	46	43	41	27↓
	腺癌 (M)	0	0	1	0	1	3	1	1
	神経節神経腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
唾液腺	所見\検査動物数	78	80	79	79	80	80	79	80
	線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
皮膚/皮下織	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	脂肪腫 (B)	6	13	11	6	3	3	6	2
	線維腫 (B)	13	14	7	8	3	8	2	1
	線維肉腫 (M)	3	3	2	3	2	4	1	3
	肉腫 (M)	3	0	1	1	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	1	1	0	0	0	0	2	1
	ジンバル腺腫瘍 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1
	皮脂腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	5	5	4	3	1	0	0	0
	基底細胞腫 (B)	0	0	4	2	2	0	1	0
基底細胞癌 (M)	0	0	0	2	0	0	1	1	
脊髄	所見\検査動物数	80	79	80	80	80	79	80	80
	上衣細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
精巣	所見\検査動物数	80	80	80	80	-	-	-	-
	間細胞腺腫 (B)	4	4	1	3	-	-	-	-

— : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: P < 0.05、↑↓: P < 0.01)

(つづく)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

表 2-4 〔腫瘍性病変-全動物〕 (つづき)

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与群		0	100	400	1600	0	100	400	1600
胃	所見\検査動物数	79	80	79	79	80	80	80	80
	扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	基底細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
胸腺	所見\検査動物数	71	71	71	69	75	77	77	69
	甲状舌管癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	77	79	78	79	80	78	80	79
	腺腫 (B)	3	4	2	3	0	2	0	0
	腺癌 (M)	1	1	1	2	2	1	0	3
	傍濾胞細胞腺腫 (B)	4	1	2	2	2	1	3	3
	傍濾胞細胞癌 (M)	2	1	1	0	1	3	3	1
膀胱	所見\検査動物数	79	80	80	79	79	80	80	80
	移行上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
子宮頸部	所見\検査動物数	-	-	-	-	80	79	79	80
	子宮内膜肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	1	2
子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	80	80	79	79
	腺腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0
	腺癌 (M)	-	-	-	-	0	1	1	0
	線維腫 (B)	-	-	-	-	0	1	0	0
後肢	所見\検査動物数	3	10	8	6	2	1	1	2
	骨腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0
	骨肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
リンパ網内系	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	悪性リンパ腫 (M)	0	1	3	1	2	2	0	1
	組織球性肉腫 (M)	1	1	0	0	0	2	0	0
	顆粒球性白血病 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	単球性白血病 (M)	3	1	0	0	0	0	0	0
脾臓リンパ節	所見\検査動物数	6	4	3	4	0	1	3	3
	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
尾	所見\検査動物数	12	9	10	5	1	3	0	1
	線維肉腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0
	脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	扁平上皮腫瘍 (B)	0	0	1	0	0	1	0	0

- : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差検定は、Fisher's 正確確率検定を用いて行った (↑: $P < 0.05$ 、↑↑: $P < 0.01$)

表3 【腫瘍発生数および担腫瘍動物数】

性別		雄				雌			
		0	100	400	1600	0	100	400	1600
投与量 (ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600
検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80
腫瘍数	良性	96	109	93	79	120	116	111	75
	悪性	23	24	20	15	23	39	20	21
腫瘍総数		119	133	113	94	143	155	131	96
担腫瘍動物数 ⁵	良性	52	52	48	52	66	61	60	47 ↓
	悪性	20	21	19	15	22	32	20	20
担腫瘍動物数 ⁵		58	55	56	60	70	69	65	54 ↓

⁵Fisherの直接確率計算法 ↓: P < 0.01 (申請者実施)

以上の結果から、検体のラットに対する24カ月間飼料混入投与による影響を列挙する。

1600 ppm 群の雌雄で、痙攣の増加、体重増加抑制、摂餌量および飼料変換効率の減少、尿検査での変化(尿蛋白の増加)、臓器重量の変化(肝臓の重量または対体重比の増加)、病理組織所見(肝臓のび慢性脂肪性空胞形成、小葉周辺性脂肪性空胞形成、小葉中心性肝細胞肥大)がみられた。

1600 ppm 群の雄では血液生化学的变化(GPT、血漿ブチリル ChE の増加、赤血球 AChE の減少)、病理組織所見(膵臓の腺房萎縮)、同群雌では血液学的変化(ヘモグロビン濃度、総白血球数およびリンパ球数の減少)、血液生化学的变化(ALP の減少、LDH の増加)、尿検査での変化(尿量の減少、比重の増加)、臓器重量の変化(卵巣の重量および対体重比の増加)、剖検所見(肝臓の腫脹)、病理組織所見(肝臓の局所性炎症及び壊死、好塩基性変異肝細胞巣、好酸性変異肝細胞巣、胆管硝子様変性/線維化、卵巣の発達した黄体、卵胞嚢胞)がみられた。

400 ppm 群の雌雄で、尿検査での変化(尿蛋白の増加)、臓器重量の変化(肝臓の重量または対体重比の増加)、病理組織所見(肝臓のび慢性脂肪性空胞形成、小葉中心性肝細胞肥大)がみられた。

400 ppm 群の雄では血液生化学的变化(血漿ブチリル ChE の増加、赤血球 AChE の減少)、同群雌では血液生化学的变化(ALP の減少)、尿検査での変化(尿量減少、比重増加)、剖検所見(肝臓の腫脹)、病理組織所見(肝臓の小葉中心性脂肪性空胞形成、局所性炎症及び壊死、好塩基性変異肝細胞巣、胆管硝子様変性/線維化)がみられた。

100 ppm 群の雌では、死亡したラットに小葉中心性肝細胞肥大と小葉周辺性脂肪性空胞形成が増加したが、毒性学的影響ではなく、適応性変化と考えられる。

従って、無毒性量は雌雄とも100 ppm(雄 3.7 mg/kg/day、雌 4.6 mg/kg/day)であり、検体に催腫瘍性はないものと判断される。