

(6) 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 No.T-13)

試験機関：

報告書作成年：2009 年

[GLP 対応]

検体の純度：

供試動物：Wistar Hannover ラット (HanRcc:WIST)、投与開始時 7 週齢、体重；雄 169.3～218.1 g、  
雌 133.7～165.0 g、1 群雌雄各 12 匹

投与期間：13 週間 (92 日間)

(雄 2008 年 4 月 28 日～2008 年 7 月 28 日、雌 2008 年 4 月 29 日～2008 年 7 月 29 日)

投与方法：検体を 0、300、1500 および 6000 ppm の濃度で飼料に混和し、13 週間 (92 日間) に  
わたって摂食させた。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

死亡率；生死を毎日 2 回観察した。

いずれの投与群の雌雄でも死亡例はなかった。

一般状態；一般状態を投与開始前に 1 回、その後は毎日 1 回ケージサイドから、少なくとも以  
下の項目を対象として観察した。

外観 (立毛、流涎、円背位)、運動 (失調、振戦/単収縮、虚脱)、行動 (活動性亢進、  
傾眠)、呼吸 (呼吸困難、呼吸促迫、呼吸緩徐)

投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

体重変化；投与開始前に1回、投与1日目およびその後は週1回、全動物の体重を測定した。さらに、投与開始時からの累積体重増加量も算出した。

体重および累積体重増加量について対照群と比べ統計学的有意差の認められた検査時期をそれぞれ表1および2に示す。

6000 ppm 群の雌雄で累積体重増加量の低下が認められ、検体投与に起因する変化と判断された。雄では投与2週の累積体重増加量のみが有意な減少を示し、投与13週の体重は対照群と同等（約98%）であった。雌では投与期間を通じて有意な低体重が認められ、それを反映した累積体重増加量の有意な減少も認められた。投与13週の累積体重増加量は対照群の72%であった。

表1. 体重

性別	雄			雌		
	300	1500	6000	300	1500	6000
投与量 (ppm)						
8日			99 <sup>a)</sup>			94↓
22日						92↓↓
29日						92↓↓
36日						92↓↓
43日						92↓↓
50日						89↓↓
57日						89↓↓
64日						92↓
71日						91↓↓
78日						89↓↓
85日			98 <sup>a)</sup>			90↓↓

統計学的有意差：↓：p<0.05、↓↓：p<0.01（Dunnett検定）

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

a)：有意差はなかったが、参考のために記載した

表 2. 累積体重増加量

性別	雄			雌		
	300	1500	6000	300	1500	6000
投与量 (ppm)						
2 週			86↓			47 <sup>a)</sup>
3 週						68↓↓
6 週						70↓↓
7 週						73↓↓
8 週						66↓↓
10 週						76↓↓
11 週						73↓↓
12 週						68↓↓
13 週						72↓↓

統計学的有意差：↓：p<0.05、↓↓：p<0.01 (Dunnett 検定)

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

a)：有意差はなかったが、参考のために記載した

摂餌量および食餌効率；全動物の摂餌量を週 2 回測定し、1 日平均摂餌量を毎週算出した。さらに、投与 1～4、5～8、9～13 週および 1～13 週の食餌効率も算出した。

摂餌量について対照群と比べ統計学的有意差の認められた検査時期を表 3 に示す。6000 ppm 群の雌雄で摂餌量の減少が認められ、検体投与に起因する変化と判断された。雄では投与 1 週の摂餌量のみが有意な減少を示し、投与 1～13 週の総平均摂餌量は対照群の 96%であった。雌では投与期間を通して摂餌量が低下し投与 1 週、5 週および 7 週には有意な減少を示した。投与 1～13 週の総平均摂餌量は対照群の 88%であった。

食餌効率については、投与による影響は認められなかった。

表 3. 摂餌量

性別	雄			雌		
	300	1500	6000	300	1500	6000
投与量 (ppm)						
1 週			75↓↓			83↓
5 週						85↓
7 週						84↓↓
1～13 週			96 <sup>a)</sup>			88 <sup>a)</sup>

統計学的有意差：↓：p<0.05、↓↓：p<0.01 (Dunnett 検定)

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

a)：有意差はなかったが、参考のために記載した

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は表 4 のとおりであった。

表 4. 検体摂取量

投与量 (ppm)		300	1500	6000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	20.34	98.01	382.26
	雌	24.94	113.69	468.28

詳細な状態の観察；投与開始前に 1 回、その後は週 1 回、詳細な状態の観察を行った。観察はケージ内あるいは外（オープンフィールド）およびハンドリングにより、少なくとも以下の項目を対象として実施した。

外観（立毛、流涎、円背位）、運動（失調、振戦/単収縮、虚脱、旋回、攣縮）、行動（活動性亢進、傾眠、探索行動亢進、身づくろい減少、発声）、呼吸（呼吸困難、呼吸促迫、呼吸緩徐）、反射（瞬き、耳介、虹彩光反射、後肢踏み切り、痛覚反応（テイルピンチ）、聴覚性驚愕）、その他（流涙、四肢のチアノーゼ、散瞳、縮瞳、眼球突出、筋緊張低下）

検体投与に関連した症状の変化は認められなかった。

機能検査（FOB）；投与開始前および投与 2、5、9 および 13 週に、以下の項目について機能検査を実施した。

感覚運動機能：接近、触覚、視覚、聴覚、痛覚、前庭

自律神経機能：瞳孔反射、体温

感覚運動協調性：前肢および後肢握力、着地開脚幅

上記の項目において投与に関連した機能検査所見は認められなかった。

自発運動量；上記の機能検査に続いて、以下の項目について 3 分間隔で 30 分間自発運動検査を実施した。

水平方向の活動性：移動距離 (cm)

垂直方向の活動性：立ち上り (回数)

中央時間：中央部からの移動に要した時間 (秒)

対照群と比べ、測定単位の合計で自発運動量に有意差が認められた項目を表 5 に示す。

投与期間中、3 分ごとの測定において、移動距離、立ち上り回数、中央部からの移動距離が有意な減少が観察されたが、発生が低頻度であるか、投与用量との関連性

のない変化であることから毒性学的な意義は認められなかった。

表 5. 自発運動

検査 時期	性別		雄			雌		
	投与量 (mg/kg)		300	1500	6000	300	1500	6000
2 週	移動距離	0-3 分						78↓↓
	中央部からの 移動時間	4-6 分				147↑		
	立ち上り回数	0-3 分						68↓
5 週	移動距離	28-30 分		219↑				
9 週	移動距離	10-12 分		133↑				
	立ち上り回数	0-3 分						72↓
13 週	移動距離	4-6 分			80↓			78↓
		0-30 分						76↓
	立ち上り回数	4-6 分						53↓↓
		13-15 分					38↓	
		0-30 分						66↓

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↓↓：p<0.01 (Dunnett 検定)

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

眼科学的検査；投与開始前に全動物を対象として検査し、投与 13 週に対照群および 6000 ppm 群の全動物を対象として検査した。

投与に関連した眼科学的検査の異常は認められなかった。

脳重量；13 週間投与終了後に剖検した各群雌雄 5 匹ずつを対象として、24 時間固定後に脳重量を測定し、対体重比を算出した。

投与による脳重量への影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；13 週間投与終了後に各群雌雄 5 匹ずつを対象として検査した。

投与に関連した肉眼的所見は認められなかった。

病理組織学的検査；全肉眼的病理検査対象動物について、10%ホルマリンを用いて全身灌流固定した後、対照群および 6000 ppm 群の剖検に供した動物 (5 匹/性/群) から採取した以下の組織について病理標本を作成し、病理組織学的に検査した。さらに、肉眼的所見 (脱毛) が認められた対照群および 300 ppm 群の雌各 1 例の皮膚についても検査した。

脳（前脳、中脳、小脳、橋、上部脳幹、延髄、海馬）、脊髄（頸部および腰部）、脊髄神経の前根および後根（頸部および腰部）、坐骨神経（近位、坐骨切痕部）、膝部脛骨神経（近位および遠位）、背根神経節（脊髄神経節、頸部および腰部）、眼球および視神経、ガッセル神経節、腓腹筋

認められたすべての病変を表6に示す。

投与に関連した組織学的検査所見は認められなかった。

表6. 病理組織学的検査

臓器	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	300	1500	6000	0	300	1500	6000
眼球	所見/検査動物数	5	—	—	5	4	—	—	5
	網膜ロゼット形成 軽微	0	—	—	1	0	—	—	0
皮膚	所見/検査動物数	—	—	—	—	1	1	—	—
	毛包萎縮 軽度	—	—	—	—	1	0	—	—

統計学的有意差：Fisher の正確確率検定（申請者が実施で有意差なし）

以上の結果から、本剤のラットに対する飼料混入投与による90日間反復経口投与神経毒性試験において、神経行動への影響および神経病理組織学的所見も認められなかった。投与に関連した変化としては、6000 ppm 群の雌雄に認められた摂餌量の低下および体重増加量の抑制に限定された。このことから、本検体を反復経口投与した場合の一般毒性に対する無毒性量（NOAEL）は雌雄とも1500 ppm（雄 98.01 mg/kg/日、雌 113.69 mg/kg/日）、神経毒性に対する無毒性量（NOAEL）は雌雄とも6000 ppm（雄 382.26 mg/kg/日、雌 468.28 mg/kg/日）であると判断された。

(7) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

1) イヌを用いたカプセル投与による1年間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T-14)

試験機関：

報告書作成年：2008年

[GLP 対応]

検体の純度：

供試動物 : ビーグル犬、1群雌雄各4匹、  
投与開始時；6.5～7.0ヶ月齢、  
投与開始時の体重範囲；6.1～11.1 kg

投与期間 : 364～365日間  
投与開始時；2007年3月20日  
最終屠殺；2008年3月18日（雄）、2008年3月19日（雌）

投与方法 : 検体を25、100および250 mg/kg/日の投与量でゼラチンカプセルに充填し、1日1回、364（雄）または365（雌）日間にわたって経口投与した。対照群には空のゼラチンカプセルを投与した。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

死亡率； 生死について毎日2回以上観察した。

いずれの投与群の雌雄でも死亡例はなかった。

一般状態；一般状態について毎日2回以上観察した。さらに、詳細な症状観察を週1回行った。

いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

獣医学的検査；投与開始前および投与52週に全動物を対象として以下の項目を検査した。

脊髄反射（膝蓋反射）、脳神経（瞳孔対光反射、眼瞼反射）

いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前および投与52週に全動物を検査した。

いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

体重変化；投与1日の投与開始前およびその後は週1回、全動物の体重を測定した。

体重および体重増加量について対照群と比べ統計学的有意差または有意差傾向の認められた主な検査時期を表1-aおよび表1-bにそれぞれ示す。

250 mg/kg/日群の雄3例および雌2例で投与1週に体重減少が認められ、検体投与の影響と判断された（雄で投与開始前と比較してそれぞれ7.7、3.0および7.1%の減少、雌でそれぞれ6.4および4.1%の減少）。

累積体重増加量については250 mg/kg/日群の雄で投与期間をほぼ通じて、250 mg/kg/日群の雌で投与4週から10週までのほとんどの時期に有意な減少が認められ、検体投与の影響と判断された。

100 mg/kg/日群の雄でも主に投与開始から投与12週までの時期に累積体重増加量の減少が散見され、検体投与の影響と判断された。

したがって、100 mg/kg/日群の雌および25 mg/kg/日群の雌雄では投与による影響は認められなかった。



表 1-a. 体重

性別	雄			雌		
	25	100	250	25	100	250
投与量 (mg/kg/日)						
1 週		85	99			92
7 週		81↓				
10 週		83↓				
12 週		82↓				
22 週		81↓				
26 週		82↓				
30 週		81↓				
52 週		82	91			89

統計学的有意差：↓：p<0.05 (Dunnett 検定)

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

表 1-b. 累積体重増加量

性別	雄			雌		
	25	100	250	25	100	250
投与量 (mg/kg/日)						
1 週		-12↓	-181↓↓			
2 週		34↓	-45↓↓			
4 週		44↓	-6↓↓			-16↓
5 週	40↓	39↓	-9↓↓			
6 週		42↓	8↓↓			10↓↓
7 週	55↓	36↓↓	23↓↓			21↓↓
8 週		48↓	23↓↓			25↓
9 週			25↓↓			32↓
10 週			21↓↓			32↓
12 週		50↓	21↓↓	177↑		
22 週		48↓	29↓↓			
26 週			30↓↓			
34 週			48↓			
43 週			45↓			
52 週			43↓			

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↓↓：p<0.01 (Dunnett 検定)

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

摂餌量 ; 全動物の摂餌量を毎日測定し、週単位で算出した。

対照群と比べ統計学的有意差または傾向の認められた検査時期を表 2 に示す。

250 mg/kg/日群の雌雄で投与開始から投与 6 週まで摂餌量の減少または減少傾向が認められた。その後、これらの動物の摂餌量は投与前の量まで回復したものの、投与 26 週頃まで対照群と比較して僅かな減少または減少傾向が認められ、検体投与の影響と判断された。

表 2. 摂餌量

性別 投与量 (mg/kg/日)	雄			雌		
	25	100	250	25	100	250
1 週			72↓↓			72↓
2 週			73↓↓			82
3 週			80↓			79↓
4 週			83↓			79
5 週			85↓			86
6 週			86			81
7 週			86			82
8 週			90			86
9 週			88↓			89
10 週			89			84
12 週			84			85
13 週			86↓			83
22 週			84↓			92
26 週			97			100
34 週			97		69↓	104
52 週			105			86

統計学的有意差：↓：p<0.05、↓↓：p<0.01（Dunnett 検定）

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

血液学的検査；投与開始前ならびに投与 13、26 および 52 週に全動物を対象として、頸静脈から血液を採取し、以下の項目を観察・測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット、平均赤血球容積、赤血球容積分布幅、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血色素濃度分布幅、血小板数、網赤血球数、網赤血球成熟度、総白血球数、白血球分類（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球、大型非染色球）、トロンボプラスチン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表3に示す。

対照群と比べ統計学的に有意な変化が散見されたが、用量依存性のない変化であるか、あるいは雌雄いずれかのみ認められた変化であることから、投与との関連はないと考えられた。

したがって、いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

表3. 血液学的検査

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		25	100	250	25	100	250
赤血球容積分布幅	52						105↑
赤血球数	13	89↓					
血小板数	13	139↑↑					
	26	182↑	211↑↑				
	52		134↑				
ヘモグロビン濃度	13	89↓	90↓				
ヘマトクリット	13	90↓	90↓				
網赤血球数 (相対値)	52			30↓			
網赤血球数 (絶対値)	52			32↓			
網赤血球成熟度、低蛍光	26	114↑					
網赤血球成熟度、中蛍光	26	60↓					
好酸球数 (相対値)	13	35↓	29↓	37↓			
好酸球数 (絶対値)	13	41↓↓	31↓↓	42↓↓			
大型非染色球数 (相対値)	13			200↑			

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↑↓↓：p<0.01 (Dunnett 検定)

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

血液生化学的検査；投与開始前ならびに投与 13、26 および 52 週に全動物を対象として、頸静脈から血液を採取し、得られた血漿を用いて以下の項目を測定した。

グルコース、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総コレステロール、トリグリセリド、リン脂質（投与開始前および投与 52 週）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、グルタミン酸脱水素酵素、クレアチンキナーゼ、乳酸脱水素酵素、アルカリホスファターゼ（ALP）、ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、クロール、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比（A/G）

対照群と比べ統計学的有意差または傾向の認められた項目を表 4 に示す。

250 mg/kg/日群の雄で投与 52 週に ALT が増加し、投与 26 および 52 週にグルタミン酸脱水素酵素活性が増加し、検体投与の影響と判断された。

ALP の増加または増加傾向が、250 mg/kg/日群の雌雄で投与期間を通じて、100 mg/kg/日群の雌雄で投与 52 週に、25 mg/kg/日群の雄で投与 52 週に認められた。しかしながら、25 mg/kg/日群の雄における本変化は、当該投与群の病理組織学的検査およびその他の検査において投与に関連した変化が認められないことから、毒性学的意義はないと考えられた。

250 および 100 mg/kg/日群の雄で投与 52 週に総ビリルビンが減少し、検体投与の影響と判断された。

250 mg/kg/日群の雌雄および 100 mg/kg/日群の雄で投与期間を通じてアルブミンが減少し、250 mg/kg/日群の雌雄で投与 26 および/または 52 週に総蛋白の減少が認められた。投与 13 週では 25 mg/kg/日群の雄にもアルブミンの低値が認められたが、以降の期間には認められなかったことから、投与との関連はないと考えられた。

その他にも対照群と比べ統計学的に有意な変化が散見されたが、用量依存性のない変化であるか、あるいは投与期間の途中のみに認められたものであることから、投与との関連はないと考えられた。

したがって、25 mg/kg/日群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

表 4. 血液生化学的検査

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		25	100	250	25	100	250
総ビリルビン	13			67↓↓			
	52		52↓↓	52↓↓			
AST	13			74↓			
ALP	13			287↑↑			181
	26			304↑↑			193↑
	52	223↑	274↑↑	415↑↑		243↑	272↑
クレアチンキナーゼ	13	165↑					
カルシウム	13		95↓				
アルブミン	13	88↓	87↓↓	81↓↓			85↓
	26		88↓	82↓↓			90↓
	52		88↓↓	83↓↓			90↓↓
A/G	13	83↓	82↓	78↓↓			
	52		82↓				
グルコース	26			91↓	88↓		85↓
グルタミン酸脱水素酵素	26			533↑↑			
	52			830↑↑			
総蛋白	13			92			
	26			87↓			
	52			90↓			92↓
クレアチニン	52		78↓				
ALT	52			294↑			
クロール	52	103↑↑	103↑				

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↑↓↓：p<0.01 (Dunnett 検定)

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

尿検査 ; 投与開始前ならびに投与 26 および 52 週に全動物を対象として、尿を採取し、以下の項目を観察・測定した。

比重、色調、外観、pH、亜硝酸、蛋白、糖、ケトン、ウロビリノゲン、ビリルビン、赤血球、白血球

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 5 に示す。

いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

表 5. 尿検査

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		25	100	250	25	100	250
比重	26	98↓					
pH	26	133↑					

統計学的有意差：↑↓：p<0.05 (Dunnett 検定)

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

臓器重量；投与終了後に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比および補正重量を算出した。

副腎（両側）、脳（脳幹を含む）、精巣上体（両側）、心臓、腎臓（両側）、肝臓および胆嚢、卵巣（両側）、脾臓、精巣（両側）、胸腺、甲状腺および上皮小体（両側）、子宮

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 6 に示す。

250 および 100 mg/kg/日群の雄で肝臓の絶対および/または補正重量が増加し、検体投与の影響と判断された。

250 mg/kg/日群の雌で心臓の補正重量が増加した。しかし、病理組織学的検査において関連する変化が認められなかったことから、本所見に毒性学的意義はないと考えられた。

したがって、250 および 100 mg/kg/日群の雌ならびに 25 mg/kg/日群の雌雄では投与による明確な影響は認められなかった。

表 6. 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量(mg/kg/日)		25	100	250	25	100	250
最終体重		91	82	91	110	92	91
心臓	絶対重量						109
	体重比						123↑
	補正重量						119↑
肝臓・ 胆嚢	絶対重量		123	140↑			
	体重比		148↑	156▲			
	補正重量		142↑	153↑↑			

統計学的有意差：↑：p<0.05、↑↑：p<0.01（Dunnett 検定、体重比を除く）

↑：p<0.05、▲：p<0.01（Dunnett 検定、体重比は申請者実施）

補正重量：最終体重を共変量として調整した平均値

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

肉眼的病理検査；投与終了後に全動物を対象として肉眼的病理検査を行った。

いずれの投与群の雌雄でも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；投与終了後に全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

副腎、大動脈、骨髄（大腿骨）、脳（前脳、上部脳幹、中脳、延髄、橋、大脳皮質、小脳皮質を含む）、精巣上体、食道、眼および視神経、乳腺部（雌雄）、胆嚢、心臓、腎臓および尿管、大腸（盲腸、結腸、直腸）、喉頭、肝臓、肺ならびに気管支および細気管支、リンパ節（咽頭後、腸間膜）、卵巣、脾臓、上皮小体、パリエル板、下垂体、前立腺（副生殖腺）、唾液腺（顎下、耳下、舌下）、坐骨神経、骨格筋（半膜様筋、前脛骨筋、内側広筋、腓腹筋）、皮膚および皮下組織、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、脊髄（頸部、胸部中央、腰部、腰部では神経根および後根神経節を含む）、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮ならびに子宮頸部および卵管、膣、肉眼的異常部位

認められたすべての病変を表 7（文末に掲載）に示す。

いずれの投与群の雌雄でも投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、本検体のイヌに対する 1 年間反復経口投与毒性試験における毒性影響として、250 mg/kg/日群の雌雄および 100 mg/kg/日群の雄で体重増加量が減少し、250 mg/kg/日群の雌雄で摂餌量が減少した。また、250 mg/kg/日群の雌雄で ALP の増加、総蛋白およびアルブミンの減少

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社及び日産化学工業株式会社にある。

が、100 mg/kg/日群の雌雄で ALP の増加が認められた。さらに、250 mg/kg/日群の雄で ALT およびグルタミン酸脱水素酵素の増加が、100 mg/kg/日群の雄でアルブミンの減少が認められた。250 および 100 mg/kg/日群の雄で肝臓重量が増加した。したがって、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg/日であると判断された。



表 7. 病理組織学的検査

臓器	性別	雄				雌			
	投与量(mg/kg/日)	0	25	100	250	0	25	100	250
心臓	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	心筋鈣質沈着	0	0	1	0	0	0	0	0
肺	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	気管支肺炎	0	0	0	0	0	1	0	0
	炎症	0	1	0	0	1	0	1	0
	ヘマトイジン結晶沈着	0	0	0	0	0	0	1	0
肝臓	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	出血	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞糖原沈着増加	0	0	0	0	1	0	0	0
	小肉芽腫	0	0	0	0	0	1	0	0
	色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
脾臓	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	うっ血	1	3	3	4	3	2	1	1
	色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
腎臓	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	リンパ球系細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳頭部鈣質沈着	4	4	4	4	4	4	4	4
副腎皮質	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	のう胞	0	0	1	0	1	0	0	0
	束状帯内層空胞化	0	0	0	0	0	1	1	0
	球状帯空胞化	0	0	0	1	0	0	0	0
胸腺	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	上皮のう胞	0	1	0	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	赤血球貪食	2	1	0	1	1	1	2	2
十二指腸	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	陰窩腔拡張	1	1	1	0	0	1	2	0
胆嚢	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	ろ胞過形成	0	0	0	0	0	0	1	0
前立腺	所見/検査動物数	4	4	4	4				
	炎症	3	3	4	2				

統計学的有意差： Fisher の直接確率計算法、申請者実施（有意差なし）

表 7. 病理組織学的検査 (続き)

臓器	性別	雄				雌			
	投与量(mg/kg/日)	0	25	100	250	0	25	100	250
膀胱	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	炎症	0	1	0	0	1	0	0	0
	うっ血	2	1	0	0	0	0	0	0
膣	所見/検査動物数	/				4	4	4	4
	うっ血					1	0	0	0
甲状腺	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	限局性 C 細胞過形成	2	2	2	1	4	2	2	2
	リンパ球系細胞浸潤	0	1	0	0	0	1	0	0
	ろ胞腔拡張	0	1	1	1	0	0	0	0
上皮小体	所見/検査動物数	4	3	4	4	4	4	4	4
	のう胞	0	0	0	0	0	0	0	1
皮膚/皮下	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	毛包炎	0	0	0	0	0	0	1	0
脳幹/中脳	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	脳室拡張	1	0	0	0	0	0	0	0
下垂体	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	のう胞	1	1	2	1	0	1	3	2
	のう胞状空隙形成(cystic cleft)	0	0	0	0	1	0	0	0
耳下腺	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	リンパ球系細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
舌下腺	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	リンパ球系細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
顎下腺	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	リンパ球系細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
尿管	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	炎症	0	0	0	0	1	0	0	0
内側広筋	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	硝子変性	0	0	0	1	0	0	0	0
リンパ節	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	0
	赤血球貪食	0	0	0	0	0	0	1	0

統計学的有意差: Fisher の直接確率計算法、申請者実施 (有意差なし)

2) ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 No.T-15)

試験機関：

報告書作成年：2008年

[GLP 対応]

検体の純度：

供試動物 : Wistar Hannover ラット (HsdRccHan:WIST)、発がん性群；1群雌雄各52匹、53週中間屠殺群；1群雌雄各12匹

投与開始時；約5週齢

投与開始時体重；雄104～151g、雌93.2～138g

投与期間 : 発がん性群；104週間、53週中間屠殺群；52週間（2006年3月28日～4月13日に投与開始）

投与方法 : 検体を0、100、500および3000ppmの濃度で飼料に混和し、104週間にわたって摂食させた。53週中間屠殺群は52週間投与後に屠殺した。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日 2 回観察した。さらに、詳細な症状観察を週 1 回行った。

投与終了時の生存率を表 1 に示す。

いずれの投与群の雌雄でも生存率について投与に関連した影響は認められなかった。

表 1. 生存率

投与量 (ppm)	0	100	500	3000
雄の生存率 (%) <sup>a</sup>	37/52 (71)	38/52 (73)	41/52 (79)	40/52 (77)
Kaplan-Meier の生存率の推定 <sup>b</sup>	0.71	0.73	0.81	0.77
雌の生存率 (%) <sup>a</sup>	38/52 (73)	35/52 (67)	30/52 (58)	33/52 (63)
Kaplan-Meier の生存率の推定 <sup>b</sup>	0.75	0.68	0.60	0.64

a：発がん性群、最終屠殺時（投与 105 週）の生存率

b：発がん性群に 53 週中間屠殺群を含めた投与 104 週の推定生存率

Kaplan-Meier の生存率について統計解析 Logrank test を実施し、有意差なし

一般状態について投与に関連した所見を表 2 に示す。

3000 ppm 群の雄で痂皮および皮下腫瘍を呈する動物数が増加した。3000 ppm 群の雌では痂皮について発生動物数は対照群と同程度であるものの、頻繁に観察された。

500 および 100 ppm 群の雌雄では、投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

表 2. 一般状態

性別	雄				雌			
	0	100	500	3000	0	100	500	3000
投与量 (ppm)	0	100	500	3000	0	100	500	3000
所見／検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
痂皮	10	17	17	23↑↑	4	6	7	5
皮下腫瘍	9	19↑	14	22↑↑	17	24	21	12

統計学的有意差：↑：p<0.05、↑↑：p<0.01（Fisher の正確確率検定、申請者実施）

体重変化；投与開始前、投与 2-15 週は週 1 回、およびその後は 2 週に 1 回、全動物の体重を測定した。

体重および累積体重増加量について対照群と比べ統計学的有意差の認められた主な検査時期をそれぞれ表 3-1 および 3-2 に示す。

3000 ppm 群の雌雄で投与期間を通じて低体重が認められ、対照群との最大の差は雄

で14%、雌で30%であった。3000 ppm 群の雌の体重増加量は投与終了時に対照群よりも約40%減少した。

500 ppm 群の雌でも投与期間をほぼ通じて低体重が認められ、2年目により顕著となり、対照群との最大の差は体重で12%、体重増加量で17%であった。

100 ppm 群の雌で投与期間の終わり頃に有意な低体重および累積体重増加量の減少が認められたが、僅かな変化であることから、投与による影響とは考えられなかった。

したがって、500 ppm 群の雄および100 ppm 群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

表 3-1. 体重

性別	雄			雌		
	100	500	3000	100	500	3000
投与量 (ppm)						
2 週			96↓↓			96↓↓
3 週			96↓↓			95↓↓
4 週			95↓↓			93↓↓
5 週			95↓↓		98↓	92↓↓
6 週			94↓↓	98↓	97↓	91↓↓
7 週			94↓↓		97↓↓	91↓↓
8 週			94↓↓		97↓	91↓↓
11 週			93↓↓	98↓	97↓↓	90↓↓
13 週			92↓↓	98↓	97↓↓	90↓↓
25 週			92↓↓		97↓	89↓↓
53 週			90↓↓		96↓	81↓↓
69 週			90↓↓	96↓	93↓↓	76↓↓
83 週			87↓↓	94↓↓	91↓↓	72↓↓
93 週			88↓↓	96↓	91↓↓	73↓↓
103 週			86↓↓	94↓	88↓↓	71↓↓
105 週			87↓↓	95↓	89↓↓	73↓↓

統計学的有意差：↓：p<0.05、↓↓：p<0.01 (Student の t 検定)

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

表 3-2. 体重増加量

性別	雄			雌		
	100	500	3000	100	500	3000
投与量 (ppm)						
2 週			82↓↓			77↓↓
3 週			89↓↓			80↓↓
4 週			90↓↓		94↓	81↓↓
5 週			90↓↓		93↓↓	79↓↓
6 週			90↓↓	95↓	94↓↓	78↓↓
7 週			90↓↓		94↓↓	79↓↓
8 週			90↓↓		94↓↓	81↓↓
11 週			89↓↓	96↓	94↓↓	80↓↓
13 週			89↓↓	95↓	93↓↓	80↓↓
25 週			89↓↓		94↓↓	80↓↓
53 週			87↓↓		94↓	70↓↓
69 週			88↓↓	93↓	88↓↓	64↓↓
83 週			84↓↓	91↓	86↓↓	60↓↓
93 週			85↓↓		87↓↓	61↓↓
103 週			83↓↓	92↓	83↓↓	59↓↓
105 週			84↓↓	93 <sup>a)</sup>	85↓↓	62↓↓

統計学的有意差：↓：p<0.05、↓↓：p<0.01 (Student の t 検定)

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

<sup>a)</sup>：有意差はなかったが、参考のために記載した

**摂餌量** ; 投与開始から投与 14 週まで毎週、投与 16 週、およびその後は 4 週に 1 週、全動物の摂餌量を測定し、投与 1-12 週の食餌効率を算出した。

摂餌量および食餌効率について対照群と比べ統計学的有意差または傾向の認められた検査時期をそれぞれ表 4 および 5 に示す。

3000 ppm 群の雄で投与開始から投与 11 週まで、3000 ppm 群の雌で投与開始から投与 14 週まで摂餌量の減少または減少傾向が認められた。その後、これらの動物の摂餌量は対照群と同程度であった。

その他にも対照群と比較して摂餌量の有意な変化が散見されたが、いずれも散発的であることから、投与との関連はないと考えられた。

したがって、摂餌量について 500 および 100 ppm 群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

食餌効率については投与 1-12 週に 3000 ppm 群の雌雄および 500 ppm 群の雌で減少または減少傾向が認められた。

食餌効率について 500 ppm 群の雄および 100 ppm 群の雌雄では投与による影響は認

められなかった。

表 4. 摂餌量

性別	雄			雌		
	100	500	3000	100	500	3000
投与量 (ppm)						
1 週			89↓↓			95↓
2 週			94↓↓			96↓
3 週	97↓		94↓↓			94↓
4 週			97↓			92↓↓
5 週			97			94↓↓
6 週			97		96↓	93↓↓
7 週			97			96↓
8 週			96↓		96↓	92↓↓
9 週			96			94↓↓
10 週			96↓			95↓↓
11 週			96↓			97
12 週						96↓
13 週						94↓↓
14 週						94↓↓
44 週						93↓↓
72 週						108↑
80 週	93↓					
96 週			94↓		91↓	
100 週	94↓↓	95↓	92↓↓			
104 週			93↓			

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↓↓：p<0.01 (Student の t 検定)

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

表 5. 食餌効率

性別	雄			雌		
	100	500	3000	100	500	3000
投与量 (ppm)						
1-4 週			96↓↓		95	84↓↓
5-8 週			92↓↓		95	89↓↓
9-12 週			87↓↓		99	84↓↓
1-12 週			93↓↓		96↓	85↓↓

統計学的有意差：↓：p<0.05、↓↓：p<0.01 (Student の t 検定)

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

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は表 6 のとおりであった。

表.6 検体摂取量

投与量 (ppm)		100	500	3000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	5.5	27.6	173.5
	雌	6.9	34.9	232.8

機能観察総合検査（詳細な症状観察および定量的検査）；投与 50 週に 53 週中間屠殺群の全動物を対象として、以下の項目を観察・測定した。

自律神経機能の症状の評価（例：流涙、流涎、立毛、眼球突出、尿失禁、下痢、瞳孔対光反応、眼瞼下垂）

ホームケージおよびアリーナ内における痙攣、振戦または異常な運動性の律動の記述、発生頻度および重症度

ケージからの取り出しやハンドリングなどの一般的刺激に対する動物の反応（程度による順位付け）

アリーナ内で動物が落ち着いた状態での観察時における動物の覚醒レベルまたは警戒状態（程度による順位付け）

ホームケージおよびアリーナ内で認められた体位および歩行異常のおよび発生頻度  
突然の音（例：指を鳴らす）に対する反応から判断する聴覚の評価

奇異または異常行動、過剰または反復行動（常同行動）、削瘦、脱水、筋緊張低下または亢進、被毛の変化、眼、鼻または口周囲の赤色物質または汚れの付着、およびその他の全症状の記述および発生頻度

定量的検査：着地開脚幅、前後肢握力、tail flick 潜時

詳細な症状観察ではいずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

定量的検査において対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 7 に示す。

3000 ppm 群の雌で後肢握力が減少した。

3000 ppm 群の雄ならびに 500 および 100 ppm 群の雌雄では定量的検査において投与による影響は認められなかった。



表 7. 機能観察総合検査

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	100	500	3000	100	500	3000
後肢握力						71↓↓

統計学的有意差：↓↓：p<0.01 (Student の t 検定)

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

自発運動量；投与 50 週に 53 週中間屠殺群の全動物を対象として、自動測定装置を用いて自発運動量（5 分単位で 50 分間）を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた検査時期を表 8 に示す。

3000 ppm 群の雌で対照群と比較して 36-40 分の自発運動量が増加し、これにより全検査時間（1-50 分）の自発運動量が増加した。

その他にも対照群と比較して有意な変化が散見されたが、単発的な変化であることから、偶発的なものと考えられた。

したがって、いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

表 8. 自発運動量

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	100	500	3000	100	500	3000
6-10 分		76↓				
11-15 分				129↑		
16-20 分	208↑		237↑		131↑	
36-40 分						195↑↑
1-50 分						124↑

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↑：p<0.01 (Student の t 検定)

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

血液学的検査；投与 14、27、53 および 79 週に各群雌雄各 13 匹を対象として、尾静脈から採血した。また、投与 53 週に 53 週中間屠殺群の全動物を対象として、投与終了後（投与 105 週）に発がん性群の全生存動物を対象として、心臓から血液を採取した。これらの血液を用いて以下の項目を観察・測定した。

ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、総白血球数、白血球分類（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球、その他の細胞）、血球形態、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)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表9に示す。

3000 ppm 群の雌で投与 53 週および投与終了後にヘモグロビン、ヘマトクリットおよび赤血球数が減少し、投与期間をほぼ通じて血小板数が増加した。

その他にも対照群と比べ統計学的に有意な変化が散見されたが、僅かな変化であるか、あるいは投与期間を通じた一貫した傾向がないことから、投与との関連はないと考えられた。

したがって、3000 ppm 群の雄ならびに 500 および 100 ppm 群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

表 9. 血液学的検査

項目	検査週	性別および投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	500	3000	100	500	3000
ヘモグロビン	53 週中間屠殺群			95↓↓			97↓↓
	53 週						94↓↓
	105 週						95↓↓
ヘマトクリット	53 週中間屠殺群			95↓↓			
	53 週						94↓↓
	105 週						96↓↓
赤血球数	53 週						95↓
	105 週						94↓↓
平均赤血球容積	14 週		103↑	105↑↑			
	27 週		103↑	104↑↑			
	105 週			98↓↓			
平均赤血球血色素量	14 週			103↑			
	27 週			103↑			
	53 週中間屠殺群				98↓	97↓	97↓
	105 週			98↓↓			
平均赤血球血色素濃度	79 週			98↓	102↑		

統計学的有意差：↓：p<0.05、↑↑↓：p<0.01 (Student の t 検定)

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

表 9. 血液学的検査 (続き)

項目	検査週	性別および投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	500	3000	100	500	3000
血小板数	14 週						118↑↑
	27 週						125↑
	53 週中間屠殺群						114↑
	53 週				118↑		129↑↑
	105 週	114↑↑					111↑
白血球数	53 週		82↓				
好中球数	14 週		66↓				
	27 週		76↓				
	79 週		53↓				
リンパ球数	53 週中間屠殺群			77↓			
	53 週			76↓			
単球数	105 週			71↓			71↓
好酸球数	14 週		67↓				
	27 週		59↓	57↓			
	105 週						73↓
プロトロンビン時間	105 週	97↓↓	94↓↓	93↓↓			96↓↓
APTT	53 週中間屠殺群					108↑	108↑
	105 週					105↑↑	
その他の細胞	53 週		32↓				

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↑↓↓：p<0.01 (Student の t 検定)

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

血液生化学的検査；投与 14、27、53 および 79 週に各群雌雄各 13 匹を対象として、尾静脈から採血した。また、投与 53 週に 53 週中間屠殺群の全動物を対象として、投与終了後（投与 105 週）に発がん性群の全生存動物を対象として、心臓から血液を採取した。これらの血液から得られた血漿を用いて以下の項目を測定した。  
 尿素、クレアチニン、グルコース、アルブミン、総蛋白、コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、クレアチンキナーゼ、アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、クロール

対照群と比べ統計学的有意差または傾向の認められた項目を表 10 に示す。

3000 ppm 群の雄で投与期間を通じて、3000 および 500 ppm 群の雌で投与 53 週以後にトリグリセリドの減少が認められた。

3000 ppm 群の雌で多くの検査時期にコレステロールの増加が認められた。

3000 および 500 ppm 群の雄で投与 53 週以後に、3000 ppm 群の雌で投与 105 週に GGT の増加または増加傾向が認められた。

3000 ppm 群の雄で投与 53 および 105 週に ALT 活性が増加した。

3000 ppm 群の雌で投与期間をほぼ通じてナトリウムおよびクロールの僅かな増加が認められ、投与 105 週にカルシウムの増加が認められた。

3000 ppm 群の雌で投与 53 および 105 週に尿素が増加した。

3000 および 500 ppm 群の雌で投与 27 週以後にビリルビンの減少または減少傾向が認められ、3000 ppm 群の雄でもビリルビンの有意な減少が散見された。

3000 ppm 群の雌雄で投与期間をほぼ通じて ALP 活性の減少または減少傾向が認められ、500 ppm 群の雌雄でも有意な減少が散見された。

3000 ppm 群の雌で投与 53 週以後に AST の減少または減少傾向が認められ、500 ppm 群の雌でも投与 105 週に有意な減少を示した。

その他にも対照群と比べ統計学的に有意な変化が散見されたが、僅かな変化であるか、あるいは投与期間を通じた一貫した傾向がないことから、投与との関連はないと考えられた。

したがって、100 ppm 群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

表 10. 血液生化学的検査

項目	検査週	性別および投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	500	3000	100	500	3000
尿素	53 週						109↑
	105 週				111↑		122↑↑
クレアチニン	53 週						124↑↑
	79 週						115↑↑
グルコース	27 週						91↓
	53 週						92↓
アルブミン	53 週			98↓↓			
	105 週						103↑↑
総蛋白	105 週						103↑
コレステロール	14 週			132↑			125↑↑
	53 週						131↑
	79 週		120↑				126↑
	105 週		124↑↑				
トリグリセリド	14 週			71↓			
	27 週		80↓	58↓↓			
	53 週中間屠殺			66↓			
	53 週			71↓	80↓	75↓	61↓↓
	79 週			66↓	66↓	64↓	50↓↓
	105 週			63↓↓		75↓↓	64↓↓
ビリルビン	14 週		73↓				
	27 週					70↓	61↓↓
	53 週中間屠殺			83↓		93	79↓
	53 週					80↓	89
	79 週			83↓	73↓↓	68↓↓	64↓↓
	105 週					71↓↓	70↓↓
クレアチンキナーゼ	53 週			150↑			

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↑↓↓：p<0.01 (Student の t 検定)

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

表 10. 血液生化学的検査 (続き)

項目	検査週	性別および投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	500	3000	100	500	3000
ALP	14 週			82↓			
	27 週			76↓↓			
	53 週中間屠殺			71↓↓			58↓↓
	53 週			66↓↓		76↓	77↓
	79 週			62↓↓		74↓↓	68↓↓
	105 週		83↓↓	66↓↓			69↓
AST	53 週中間屠殺						65↓↓
	53 週						77
	79 週						56↓↓
	105 週					78↓	79↓
ALT	53 週			165↑			
	79 週					72↓	69↓
	105 週			156↑		79↓	
GGT	53 週中間屠殺			113↑	113↑	120↑↑	
	53 週		118↑↑	125↑↑			
	79 週		126↑	119	112↑		
	105 週		125↑↑	150↑↑			143↑↑
カルシウム	14 週	103↑					
	105 週						104↑↑
ナトリウム	14 週						101↑
	53 週中間屠殺						101↑
	53 週				101↑		102↑↑
	79 週						101↑
	105 週						101↑↑
カリウム	14 週		107↑				
	79 週			105↑			94↓
クロール	14 週			101↑↑			102↑↑
	53 週中間屠殺			101↑			101↑↑
	53 週	101↑↑					102↑↑
	105 週						101↑↑

統計学的有意差：↓：p<0.05、↑↑↓：p<0.01 (Student の t 検定)

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

尿検査 ; 投与 13、26、52、78 および 104 週に各群雌雄各 13 匹を対象として、尿 (16-18 時間) を採取し、以下の項目を観察・測定した。  
色調、外観、尿量、pH、比重、蛋白、糖、ケトン、ビリルビン、潜血

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 11 に示す。

対照群と比べ統計学的に有意な変化が散見されたが、用量依存性がないか、あるいは投与期間を通じた一貫した傾向がないことから、投与との関連はないと考えられた。

したがって、いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

表 11. 尿検査

検査 時期	性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
		100	500	3000	100	500	3000
13 週	pH			97↓↓			
26 週	尿量					64↓	
	比重					101↑	
52 週	尿量				66↓		
	pH						104↑
78 週	尿量					71↓	
	pH				95↓↓		
104 週	比重		99↓				
	pH		104↑				

統計学的有意差 : ↑↓ :  $p < 0.05$ 、↓↓ :  $p < 0.01$  (Student の t 検定)

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

眼科学的検査 ; 投与開始前に発がん性群の全動物を対象として、投与 50 週に発がん性群の対照群および 3000 ppm 群の全生存動物を対象として、さらに、投与 101-103 週に発がん性群の全生存動物を対象として検査した。

いずれの投与群の雌雄でも投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量 ; 投与 53 週に 53 週中間屠殺群の全動物を対象として、投与終了後 (投与 105 週) に発がん性群の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比および補正重量を算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣、子宮 (子宮頸部を含む)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 12 に示す。

投与 53 週に 3000 ppm 群の雌雄で肝臓の補正重量の増加が認められ、対照群との差

はそれぞれ 14%および 17%であった。

投与 105 週には 3000 ppm 群の雌雄およびおよび 500 ppm 群の雌で肝臓の補正重量の増加が認められ、対照群との差はそれぞれ 3000 ppm 群の雌雄でそれぞれ 27%および 18%、500 ppm 群の雌で 12%であった。

その他にも対照群と比べ統計学的に有意な変化が散見されたが、低体重による二次的影響であり、投与との直接的関連はないと考えられた。

したがって、100 ppm 群の雌雄では投与による影響は認められなかった。



表 12. 臓器重量

検査 時期	性別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		100	500	3000	100	500	3000
53 週	最終体重		100	98	88	97	103	83
	副腎	絶対重量						80↓↓
		体重比						96 <sup>a)</sup>
		補正重量						82↓
	脳	絶対重量			100 <sup>a)</sup>			
		体重比			114↑			117↑
		補正重量			104↑			
	心臓	絶対重量			89↓↓			84↓↓
		体重比			102 <sup>a)</sup>			100 <sup>a)</sup>
		補正重量			97 <sup>a)</sup>			90↓
	腎臓	絶対重量						88↓↓
		体重比						103 <sup>a)</sup>
		補正重量						94 <sup>a)</sup>
	肝臓	絶対重量			103 <sup>a)</sup>			101 <sup>a)</sup>
		体重比			117↑			119↑
		補正重量			117↑↑			114↑↑
	脾臓	絶対重量						80↓↓
		体重比						97 <sup>a)</sup>
		補正重量						94 <sup>a)</sup>
	精巣 上体	絶対重量			104 <sup>a)</sup>			
		体重比			118↑			
		補正重量			107 <sup>a)</sup>			
	精巣	絶対重量			103 <sup>a)</sup>			
		体重比			116↑			
		補正重量			103 <sup>a)</sup>			

統計学的有意差：↓↓：p<0.05、↑↑↓：p<0.01 (Student の t 検定、体重比を除く)

↑：p<0.01、↑↑：p<0.01 (Dunnett 検定、体重比は申請者実施)

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

補正重量：最終体重を共変量として調整した平均値

<sup>a)</sup>：有意差はなかったが、参考のために記載した

表 12. 臓器重量 (続き)

検査 時期	性別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		100	500	3000	100	500	3000
105 週	最終体重		100	102	87	95	89	73
	脳	絶対重量			99 <sup>a)</sup>		100 <sup>a)</sup>	101 <sup>a)</sup>
		体重比			111 <sup>▲</sup>		112 <sup>▲</sup>	137 <sup>▲</sup>
		補正重量			100 <sup>a)</sup>		101 <sup>a)</sup>	104 <sup>↑</sup>
	心臓	絶対重量			93 <sup>↓</sup>		100 <sup>a)</sup>	89 <sup>↓↓</sup>
		体重比			106 <sup>a)</sup>		113 <sup>▲</sup>	122 <sup>▲</sup>
		補正重量			100 <sup>a)</sup>		105 <sup>a)</sup>	102 <sup>a)</sup>
	腎臓	絶対重量					97 <sup>a)</sup>	82 <sup>↓↓</sup>
		体重比					109 <sup>a)</sup>	113 <sup>▲</sup>
		補正重量					103 <sup>a)</sup>	98 <sup>a)</sup>
	肝臓	絶対重量		107 <sup>a)</sup>	106 <sup>a)</sup>		101 <sup>a)</sup>	99 <sup>a)</sup>
		体重比		104 <sup>a)</sup>	121 <sup>▲</sup>		114 <sup>▲</sup>	134 <sup>▲</sup>
		補正重量		105 <sup>↑</sup>	117 <sup>↑↑*</sup>		112 <sup>↑↑</sup>	126 <sup>↑↑*</sup>
	脾臓	絶対重量					102 <sup>a)</sup>	80 <sup>↓↓</sup>
		体重比					116 <sup>↑</sup>	110 <sup>a)</sup>
		補正重量					108 <sup>a)</sup>	95 <sup>a)</sup>
	精巣 上体	絶対重量			97 <sup>a)</sup>			
		体重比			110 <sup>↑</sup>			
		補正重量			99 <sup>a)</sup>			
	精巣	絶対重量			103 <sup>a)</sup>			
		体重比			116 <sup>↑</sup>			
		補正重量			102 <sup>a)</sup>			
	卵巣	絶対重量						40 <sup>a)</sup>
		体重比						61 <sup>↓</sup>
		補正重量						121 <sup>a)</sup>
	子宮	絶対重量					141 <sup>a)</sup>	127 <sup>a)</sup>
		体重比					157 <sup>▲</sup>	176 <sup>▲</sup>
補正重量						124 <sup>a)</sup>	90 <sup>a)</sup>	

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↑↓：p<0.01 (Student の t 検定、体重比を除く)

↑：p<0.05、▲↓：p<0.01 (Dunnnett 検定、体重比は申請者実施)

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

補正重量：最終体重を共変量として調整した平均値

\* 報告書中との数値の違いは、表示桁の丸め方の違いによる

<sup>a)</sup>：有意差はなかったが、参考のために記載した

肉眼的病理検査；全動物を対象として肉眼的病理検査を行った。

投与に関連した所見を表 13 に示す。

3000 ppm 群の雌で腹腔に漿液性腹水を呈した動物数が増加傾向を示した。本所見を呈した動物はすべて途中死亡動物であった。また、3000 ppm 群の雌で肝臓退色斑または退色部および肝臓腫瘍を呈した動物数が増加した。

3000 ppm 群の雄ならびに 500 および 100 ppm 群の雌雄では投与に関連した変化は認められなかった。

表 13. 肉眼的病理検査

検査	性別	雄				雌			
		0	100	500	3000	0	100	500	3000
時期	投与量 (ppm)	0	100	500	3000	0	100	500	3000
全動物	所見/検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
	腹腔：漿液性腹水	0	1	0	0	1	0	2	5
	肝臓：腫瘍	1	1	1	2	0	2	1	9↑
	肝臓：退色斑または退色部	1	0	2	3	1	1	2	10↑↑

統計学的有意差：↑：p<0.05、↑↑：p<0.01（Fisher の正確確率検定、申請者実施）

病理組織学的検査；全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

副腎、大動脈、脳（大脳、小脳、脳幹）、大腿骨（膝関節を含む）、骨髓（大腿骨）、盲腸、子宮頸部、結腸、十二指腸、精巣上部、眼（網膜、視神経）、眼窩外涙腺、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、喉頭、肝臓、肺、リンパ節（頸部、腸間膜）、乳腺（雌のみ）、坐骨神経、鼻、食道、卵巣、卵管、膵臓、上皮小体、パイエル板、咽頭、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、精囊、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮、随意筋、膣、腫瘍を含む肉眼的異常部位

#### 非腫瘍性病変

認められた主要な非腫瘍性病変を表 14（文末に掲載）に示す。

##### 1) 53 週中間屠殺群

投与に関連した所見は肝臓のみに認められた。

3000 ppm 群の雌雄で小葉中心性肝細胞空胞化、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞/クッパー細胞色素沈着増加の発生頻度が増加した。

500 ppm 群の雌雄で小葉中心性肝細胞空胞化および/または小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度が増加した。

100 ppm 群の雌雄では投与に関連した変化は認められなかった。

## 2) 発がん性群

投与に関連した所見は肝臓、腎臓および腸間膜リンパ節に認められた。

肝臓には3000および500 ppm 群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、小葉中心性肝細胞空胞化、好酸性変異肝細胞巣および／または小葉中心性肝細胞色素沈着の発生頻度の増加が認められた。100 ppm 群でも肝臓に軽微な小葉中心性肝細胞肥大（雌雄）および軽微な小葉中心性肝細胞色素沈着（雌）が認められた。小葉中心性肝細胞肥大および小葉中心性肝細胞色素沈着は投与に対する適応反応であり、動物の生存期間に重度な病変へ進行するものではないことから、毒性影響であるとは考えられな

胆管増生の発生頻度の増加が、すべての投与群の雄および3000 ppm 群の雌で認められた。さらに、500 ppm および3000 ppm 群の雄では胆管線維化の増加が認められた。しかし、これらの所見は高齢ラットで認められる一般的な自然発生性病変である。これらの所見の発生頻度の増加または増加傾向は2年間の投与期間の終わり頃に認められ、これらの所見は明確な肝細胞障害に関連するものではなく、より重度な病変へ進行する可能性は示されなかった。したがって、これらの所見は毒性影響であ

るとは考えられなかった。

腸間膜リンパ節には 3000 ppm 群の雄で洞赤血球増多症の発生頻度の増加が認められた。

腎臓には 3000 および 500 ppm 群の雌で尿細管褐色色素沈着の発生頻度の増加が認められた。

その他にもいくつかの非腫瘍性病変の発生頻度について対照群と投与群の間に有意差が認められたが、用量依存性がないか、あるいは発生頻度の減少であり、毒性影響とは考えられなかった。

したがって、100 ppm 群の雌雄では投与に関連した毒性影響は認められなかった。

#### 腫瘍性病変

認められたすべての腫瘍性病変を表 15（文末に掲載）に示す。

3000 ppm 群の雌で子宮内膜腺癌および肝細胞腺腫の発生頻度が増加した。3000 ppm 群の雌 5 例の途中死亡・切迫屠殺の原因は子宮内膜腺癌であると考えられた。

3000 ppm 群の雄では甲状腺濾胞細胞腺腫の発生頻度が増加した。しかし、その発生頻度（10.9%）は本試験を実施した試験機関の背景データの範囲（1.6-9.6%）をやや上回るものの、RITA データベース（1983-2004 年に Wistar ラットを用いて実施された 104 試験）における背景データの範囲（0-28%）内であり、本腫瘍の発生頻度の増加に投与との関連はないと考えられた。

したがって、3000 ppm 群の雄ならびに 500 および 100 ppm 群の雌雄では投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験における毒性影響として、3000 ppm 群の雌雄および500 ppm 群の雌で低体重、摂餌量の減少および/または食餌効率の減少が認められた。3000 ppm 群の雌で血液学的変化(ヘモグロビン、ヘマトクリット値および赤血球数の低値、ならびに血小板数の増加)が認められ、3000 および/または500 ppm 群の雌雄または片性で血液生化学的变化(トリグリセリドの減少、コレステロール、GGT、ALT、ナトリウム、クロール、カルシウムおよび尿素の増加)および肝臓重量の増加が認められた。

3000ppm 群の雌では、肝臓腫瘍、退色斑または退色部の増加が、3000ppm 群の雄では皮下腫瘍の増加が、それぞれ認められた。

病理組織学的検査では3000 および500 ppm 群の雌雄で肝臓の小葉中心性肝細胞空胞化および/または好酸性変異肝細胞巣の増加が認められた。3000 ppm 群の雄で腸間膜リンパ節の洞赤血球増多症の発生頻度が増加し、3000 および500 ppm 群の雌で腎臓の尿細管褐色色素沈着が認められた。さらに、3000 ppm 群の雌で腫瘍性病変(子宮内膜腺癌および肝細胞腺腫)の発生頻度が増加した。したがって、無毒性量は雌雄とも100 ppm (雄5.5 mg/kg/日、雌6.9 mg/kg/日)であると判断された。また、催腫瘍性は雄で最高用量の3000 ppm (173.5 mg/kg/日)、雌で500 ppm (34.9 mg/kg/日)以下で認められなかった。

表 14-1. 非腫瘍性病変 (53 週中間屠殺群)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
			0	100	500	3000	0	100	500	3000
53 週 中間 屠殺	肝臓	所見/検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
		肝細胞空胞化 軽微	1	1	9	11	0	0	8	8
		肝細胞空胞化 軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
		肝細胞空胞化 合計	1	1	10↑↑ **	11↑↑ **	0	0	8↑↑	8↑↑
		肝細胞肥大 軽微	0	0	4	5	0	0	9	0
		肝細胞肥大 軽度	0	0	0	7	0	0	0	12
		肝細胞肥大 合計	0	0	4	12↑↑ **	0	0	9↑↑ **	12↑↑ **
		肝細胞/クッパー細胞色 素沈着増加 軽微	0	0	0	5	3	4	4	10
		肝細胞/クッパー細胞色 素沈着増加 軽度	0	0	0	1	0	1	0	0
		肝細胞/クッパー細胞色 素沈着増加 合計	0	0	0	6↑ *	3	5	4	10↑ *

統計学的有意差：↑：p<0.05、↑↑：p<0.01 (Fisher の正確確率検定)

\*：p<0.05、\*\*：p<0.01 (Mann-Whitney の U 検定、なし=0、軽微=1、軽度=2、中等度=3、顕著=4、重度=5 として検定)

表 14-2. 非腫瘍性病変（発がん性群）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌					
		投与量 (ppm)	0	100	500	3000	0	100	500	3000		
途中 死亡 ・ 切迫 屠殺	脳	所見／検査動物数	15	14	11	12	14	17	22	19		
		腹側陥凹	軽微	4	2	1	2	1	2	1	1	
			軽度	2	0	1	0	5	1	3	3	
			中等度	4	1	3	2	3	4	6	2	
			顕著	1	1	0	4	1	1	3	0	
			重度	0	0	0	0	0	1	1	0	
			合計	11	4↓ *	5	8	10	9	14	6↓ *	
			脳室拡張	軽微	8	1	3	3	4	2	9	4
				軽度	2	1	1	4	0	4	2	1
				中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
			合計	10	2↓↓ **	4	7	4	6	12	5	
		心臓	所見／検査動物数	15	14	11	12	14	17	22	19	
			弁変性	軽微	5	1	0	2	5	1	0	1
				軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
		合計	5	2	0	2	5	1	0↓↓	1		
	腎臓	所見／検査動物数	15	14	11	12	14	17	22	19		
		尿細管褐色色素沈着	0	0	0	0	7	3	8	16		
			軽微									
			軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	
			合計	0	0	0	0	7	3	8	17↑ *	
		腎盂上皮鉍質沈着	軽微	7	2	3	1	11	12	16	4	
		軽度	0	0	0	0	0	0	1	0		
		合計	7	2	3	1↓ *	11	12	17	4↓↓ **		

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↓↓：p<0.01（Fisherの正確確率検定）

\*：p<0.05、\*\*：p<0.01（Mann-WhitneyのU検定、なし=0、軽微=1、軽度=2、中等度=3、顕著=4、重度=5として検定）



表 14-2. 非腫瘍性病変（発がん性群）（続き）

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	500	3000	0	100	500	3000
途中死亡・切迫屠殺	肝臓	所見/検査動物数	15	14	11	12	14	17	22	19
		小葉中心性肝細胞肥大								
		軽微	0	0	5	3	0	5	10	1
		軽度	0	0	1	7	0	0	8	10
		中等度	0	0	0	1	0	0	1	6
		合計	0	0	6↑↑ **	11↑↑ **	0	5↑ *	19↑↑ **	17↑↑ **
		小葉中心性肝細胞空胞化								
		軽微	2	1	6	5	1	0	3	0
		軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
		顕著	0	0	0	0	0	0	1	0
		合計	2	1	6↑ *	6	1	0	4	0
		小葉中心性肝細胞褐色色素沈着								
		軽微	0	0	0	4	0	12	15	9
		軽度	0	0	0	1	0	0	4	4
		中等度	0	0	0	1	0	0	0	3
		合計	0	0	0	6↑↑ **	0	12↑↑ **	19↑↑ **	16↑↑ **
		多核合胞体肝細胞 軽微	0	0	0	0	0	6↑ *	3	1
		胆管周囲性肝細胞空胞化								
		軽微	4	0	0	1	2	2	1	1
軽度	1	0	0	0	2	0	0	0		
中等度	0	0	1	1	0	1	0	0		
合計	5	0↓ *	1	2	4	3	1 *	1		
虎斑状変異肝細胞巣										
軽微	2	2	5	1	9	6	14	9		
軽度	0	0	0	0	2	4	2	1		
中等度	0	0	0	0	2	4	1	0		
合計	2	2	5	1	13	14	17	10↓ **		

統計学的有意差：↓：p<0.05、↑：p<0.01（Fisherの正確確率検定）

\*：p<0.05、\*\*：p<0.01（Mann-WhitneyのU検定、なし=0、軽微=1、軽度=2、中等度=3、顕著=4、重度=5として検定）

表 14-2. 非腫瘍性病変（発がん性群）（続き）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	500	3000	0	100	500	3000
途中 死亡 ・ 切迫 屠殺	肝臓	所見／検査動物数	15	14	11	12	14	17	22	19
		好酸性変異肝細胞巣								
		軽微	1	2	3	3	2	2	9	4
		軽度	0	0	0	0	0	1	2	3
		合計	1	2	3	3	2	3	11↑ *	7
	頸部 リン パ節	所見／検査動物数	15	13	11	12	12	15	21	18
		軽微	1	2	1	0	0	0	0	0
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
		中等度	0	2	0	0	0	0	0	0
		合計	1	5 *	1	0	0	0	0	1
乳腺	所見／検査動物数	—	—	—	—	13	17	21	19	
	軽微	—	—	—	—	1	7	7	6	
	軽度	—	—	—	—	5	6	10	5	
	中等度	—	—	—	—	4	3	1	0	
	顕著	—	—	—	—	1	0	0	2	
	重度	—	—	—	—	0	0	1	0	
	合計	—	—	—	—	11	16	19	13 *	
卵巣	所見／検査動物数	—	—	—	—	14	17	22	19	
	片側性薄壁嚢胞	—	—	—	—	0	5↑	4	7↑	
甲状 腺	所見／検査動物数	15	14	11	12	13	16	22	19	
	軽微	9	10	8	9	11	6	12	5	
	軽度	4	1	0	1	0	4	1	0	
	合計	13	11	8	10	11	10	13	5↓↓ **	
子宮	所見／検査動物数	—	—	—	—	14	17	22	19	
	軽微	—	—	—	—	4	4	0↓ *	4	

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↓↓：p<0.01（Fisherの正確確率検定）

\*：p<0.05、\*\*：p<0.01（Mann-WhitneyのU検定、なし=0、軽微=1、軽度=2、中等度=3、顕著=4、重度=5として検定）

表 14-2. 非腫瘍性病変（発がん性群）（続き）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	500	3000	0	100	500	3000
最終 屠殺	副腎 皮質	所見／検査動物数	37	38	41	40	38	33	30	33
		限局性球状帯肥大 軽微	18	28↑	26	17	22	27↑	23	26
		限局性束状帯肥大 軽微	24	20	23	16	13	9	18	12
		軽度	3	4	5	5	2	3	1	0
		中等度	2	0	1	0	0	0	0	0
		顕著	0	0	0	0	0	0	0	1
		合計	29	24	29	21↓ *	15	12	19	13
	大腿 骨・ 膝関 節	所見／検査動物数	36	38	40	38	38	35	29	33
		変形性関節症 軽微	7	7	10	5	3	4	4	2
		軽度	0	1	3	0	0	3	0	1
		中等度	0	0	2	0	0	0	0	0
		合計	7	8	15 *	5	3	7	4	3
	子宮 頸部	所見／検査動物数	—	—	—	—	38	35	30	33
		びまん性上皮萎縮 軽微	—	—	—	—	3	1	0	3
		軽度	—	—	—	—	7	3	3	6
		中等度	—	—	—	—	1	1	1	2
		顕著	—	—	—	—	2	0	0	1
		重度	—	—	—	—	1	1	0	0
	合計	—	—	—	—	14	6	4 *	12	
眼	所見／検査動物数	37	38	41	40	38	35	30	33	
	両側性網膜周辺性萎縮 軽微	4	3	2	4	1	5	1	2	
	軽度	0	1	1	2	0	1	1	4	
	中等度	0	0	0	0	0	1	0	0	
	顕著	0	0	0	1	0	0	0	0	
	合計	4	4	3	7	1	7↑ *	2	6↑ *	

統計学的有意差：↑↓：p<0.05（Fisherの正確確率検定）

\*：p<0.05（Mann-WhitneyのU検定、なし=0、軽微=1、軽度=2、中等度=3、顕著=4、重度=5として検定）

表 14-2. 非腫瘍性病変（発がん性群）（続き）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌				
			投与量 (ppm)				投与量 (ppm)				
			0	100	500	3000	0	100	500	3000	
最終 屠殺	心臓	所見/検査動物数	37	38	41	40	38	35	30	33	
		慢性心筋症 軽微	26	23	28	27	22	18	25	10	
		軽度	8	7	8	4	3	3	2	0	
		中等度	1	1	1	0	0	0	0	0	
		合計	35	31	37	31↓ *	25	21	27↑	10↓↓ **	
	腎臓	所見/検査動物数	37	38	41	40	38	35	30	33	
		慢性進行性腎症 軽微	12	11	15	5	13	8	6	2	
		軽度	0	0	1	0	0	0	0	0	
		顕著	0	1	0	0	0	0	0	0	
		合計	12	12	16	5	13	8	6	2↓↓	
		尿細管褐色色素沈着									
		軽微	0	1	0	0	11	21	22	23	
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	2	
		合計	0	1	0	0	11	21↑↑ **	22↑↑ **	25↑↑ **	
		腎盂上皮鉍質沈着 軽微	9	11	11	3	27	29	15	5	
		軽度	2	0	0	1	0	0	0	0	
		合計	11	11	11	4↓ *	27	29	15	5↓↓ **	
		涙腺	所見/検査動物数	37	38	41	40	37	34	30	32
			限局性炎症 軽微	15	14	10	11	0	1	3	0
			軽度	1	2	1	1	0	0	1	0
中等度	1		0	1	0	0	0	0	0		
顕著	1		0	0	0	0	0	0	0		
合計	18		16	12	12	0	1	4↑ *	0		
限局性腺葉萎縮 軽微	3		3	0	1	0	1	1	1		
軽度	1		0	0	0	0	0	0	0		
合計	4		3	0↓ *	1	0	1	1	1		

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↑↓↓：p<0.01（Fisherの正確確率検定）

\*：p<0.05、\*\*：p<0.01（Mann-WhitneyのU検定、なし=0、軽微=1、軽度=2、中等度=3、顕著=4、重度=5として検定）

表 14-2. 非腫瘍性病変（発がん性群）（続き）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	500	3000	0	100	500	3000
最終 屠殺	肝臓	所見／検査動物数	37	38	41	40	38	35	30	33
		小葉中心性肝細胞肥大								
		軽微	0	12	18	1	0	17	3	0
		軽度	0	0	19	15	0	0	27	3
		中等度	0	0	2	22	0	0	0	30
		合計	0	12↑↑	39↑↑	38↑↑	0	17↑↑	30↑↑	33↑↑
				**	**	**		**	**	**
		小葉中心性肝細胞空胞化								
		軽微	1	6	26	29	0	0	13	3
		軽度	0	0	0	3	0	0	1	0
		中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
		合計	1	6	26↑↑	33↑↑	0	0	14↑↑	3
					**	**			**	
		小葉中心性肝細胞褐色色素沈着								
		軽微	0	0	1	22	3	22	19	12
		軽度	0	0	0	2	0	0	10	12
		中等度	0	0	0	2	0	0	1	5
		顕著	0	0	0	0	0	0	0	1
		合計	0	0	1	26↑↑	3	22↑↑	30↑↑	30↑↑
						**		**	**	**
		胆管増生								
軽微	2	8	16	11	11	7	7	17		
軽度	0	1	1	0	0	0	1	0		
合計	2	9↑	17↑↑	11↑	11	7	8	17		
			*	**	*					
胆管線維化										
軽微	0	4	9	11	5	4	6	8		
軽度	0	0	1	0	0	0	1	0		
合計	0	4	10↑↑	11↑↑	5	4	7	8		
			**	**						

統計学的有意差：↑：p<0.05、↑↑：p<0.01（Fisherの正確確率検定）

\*：p<0.05、\*\*：p<0.01（Mann-WhitneyのU検定、なし=0、軽微=1、軽度=2、中等度=3、顕著=4、重度=5として検定）

表 14-2. 非腫瘍性病変（発がん性群）（続き）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	500	3000	0	100	500	3000
最終 屠殺	肝臓	所見／検査動物数	37	38	41	40	38	35	30	33
		虎斑状変異肝細胞巣								
		軽微	21	24	27	27	19	10	14	24
		軽度	0	0	4	1	13	16	10	4
		中等度	0	0	0	0	4	5	5	0
		顕著	0	0	0	0	0	2	1	0
		重度	0	0	0	0	1	0	0	0
		合計	21	24	31	28	37	33	30	28
						*				**
		好酸性変異肝細胞巣								
		軽微	5	8	15	17	7	12	12	18
		軽度	1	0	5	9	0	0	3	4
	中等度	0	0	0	3	0	0	0	0	
	合計	6	8	20↑↑	29↑↑	7	12	15↑↑	22↑↑	
				**	**			**	**	
	明細胞性変異肝細胞巣									
	軽微	25	26	27	23	12	19	10	3	
	軽度	1	5	7	2	1	0	0	0	
合計	26	31	34	25	13	19	10	3↓		
			*					*		
肺	所見／検査動物数	37	38	41	40	38	35	30	33	
	限局性肺胞内出血 軽微	3	0	0	1	0	1	0	1	
	軽度	1	1	0	0	0	0	0	0	
	合計	4	1	0↓	1	0	1	0	1	
			*							
腸間 膜リ ンパ 節	所見／検査動物数	37	38	40	40	38	35	30	33	
	洞赤血球増多症 軽微	3	3	3	9	3	3	2	3	
	軽度	0	1	2	1	1	0	0	0	
	中等度	0	1	1	1	2	0	0	1	
	顕著	0	1	0	0	0	0	0	0	
合計	3	6	6	11↑	6	3	2	4		
				*						

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↑：p<0.01（Fisherの正確確率検定）

\*：p<0.05、\*\*：p<0.01（Mann-WhitneyのU検定、なし=0、軽微=1、軽度=2、中等度=3、顕著=4、重度=5として検定）

表 14-2. 非腫瘍性病変（発がん性群）（続き）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌				
			投与量 (ppm)				投与量 (ppm)				
			0	100	500	3000	0	100	500	3000	
最終 屠殺	乳腺	所見／検査動物数	—	—	—	—	38	35	30	33	
		管拡張／分泌	軽微	—	—	—	—	23	25	19	13
			軽度	—	—	—	—	10	2	7	6
			中等度	—	—	—	—	1	1	0	0
			顕著	—	—	—	—	0	2	1	0
			合計	—	—	—	—	34	30	27	19↓ **
		腺房過形成	軽微	—	—	—	—	21	22	10	17
			軽度	—	—	—	—	13	9	17	10
			中等度	—	—	—	—	3	2	2	2
			顕著	—	—	—	—	1	1	0	0
	合計		—	—	—	—	38	34	29	29↓	
	上皮褐色色素沈着	軽微	—	—	—	—	27	17	13	24	
		軽度	—	—	—	—	8	15	14	3	
		中等度	—	—	—	—	1	3	1	0	
		合計	—	—	—	—	36	35 **	28	27 *	
鼻腔 ・ 咽頭	所見／検査動物数	37	38	41	40	38	35	30	33		
	粘膜好酸性滴	軽微	0	2	5	1	0	0	3	2	
		中等度	0	0	1	0	0	0	0	1	
		合計	0	2	6↑ *	1	0	0	3	3	
	歯異形成	軽微	12	11	13	15	11	3	5	6	
		軽度	1	0	0	0	0	0	0	0	
合計		13	11	13	15	11	3↓	5	6		
卵巣	所見／検査動物数	—	—	—	—	38	34	30	33		
	両側性薄壁嚢胞	—	—	—	—	0	4↑	1	3		
下垂 体	所見／検査動物数	37	38	41	40	38	35	30	33		
	中葉偽嚢胞	軽微	11	15	18	11	8	5	3	4	
		軽度	0	2	1	4	0	2	0	0	
		中等度	0	2	0	1	0	0	0	1	
合計	11	19 *	19	16	8	7	3	5			

統計学的有意差：↑：p<0.05、↓：p<0.01（Fisherの正確確率検定）

\*：p<0.05、\*\*：p<0.01（Mann-WhitneyのU検定、なし=0、軽微=1、軽度=2、中等度=3、顕著=4、重度=5として検定）

表 14-2. 非腫瘍性病変（発がん性群）（続き）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
			0	100	500	3000	0	100	500	3000
最終 屠殺	下垂 体	所見／検査動物数	37	38	41	40	38	35	30	33
		限局性前葉過形成 軽微	13	10	11	11	10	10	8	11
		軽度	3	9	4	6	5	12	11	5
		中等度	0	1	1	1	1	1	1	1
		顕著	0	0	0	0	0	0	1	0
	合計	16	20	16	18	16	23 *	21↑ **	17	
	坐骨 神経	所見／検査動物数	37	38	41	40	38	35	30	33
		髄鞘／線維変性 軽微	34	27	37	39	26	30	20	23
		軽度	2	1	1	1	0	0	0	0
	合計	36	28↓↓ **	38	40	26	30	20	23	
	脊髄	所見／検査動物数	37	38	41	40	38	35	30	32
		髄鞘／線維変性 軽微	18	9	8	13	14	8	12	13
		軽度	1	2	1	5	0	0	0	0
	合計	19	11	9↓↓ **	18	14	8	12	13	
	脾臓	所見／検査動物数	37	38	41	40	38	35	30	33
マクロファージ褐色色素 沈着 (pigment, brown, macrophages, prominent)		9	10	18	14	10	9	9	4	
軽微										
軽度		1	0	1	1	18	17	10	9	
中等度		0	0	1	0	9	7	9	16	
顕著		0	0	0	0	1	1	0	3	
合計	10	10	20	15	38	34	28	32 *		

統計学的有意差：↑：p<0.05、↓↓：p<0.01（Fisherの正確確率検定）

\*：p<0.05、\*\*：p<0.01（Mann-WhitneyのU検定、なし=0、軽微=1、軽度=2、中等度=3、顕著=4、重度=5として検定）



表 14-2. 非腫瘍性病変（発がん性群）（続き）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	500	3000	0	100	500	3000
最終 屠殺	胸腺	所見／検査動物数	36	38	40	40	38	35	30	32
		皮質大きさ／細胞減少 (退縮)								
		中等度	0	0	2	1	6	4	3	2
		顕著	18	8	10	29	23	20	16	26
		重度	17	30	24	10	9	10	10	4
	合計	35	38	36	40	38	34	29	32	
				**						
	甲状 腺	所見／検査動物数	37	38	41	40	38	35	30	33
		びまん性C細胞過形成								
		軽微	31	29	30	30	29	26	23	15
		軽度	2	3	6	1	5	4	2	0
		中等度	0	1	1	0	1	0	0	0
		合計	33	33	37	31	35	30	25	15↓↓ **
限局性濾胞過形成										
軽微		7	4	2	7	4	1	5	4	
軽度		0	3	1	3	1	0	0	0	
合計		8	9	5	16	5	1	5	4	
				*						
子宮	所見／検査動物数	—	—	—	—	38	35	30	33	
	嚢胞状内膜過形成									
	軽微	—	—	—	—	4	6	9	7	
	軽度	—	—	—	—	0	1	5	0	
合計	—	—	—	—	4	7	14↑↑ **	7		

統計学的有意差：↑↑↓：p<0.01（Fisherの正確確率検定）

\*：p<0.05、\*\*：p<0.01（Mann-WhitneyのU検定、なし=0、軽微=1、軽度=2、中等度=3、顕著=4、重度=5として検定）

表 14-2. 非腫瘍性病変（発がん性群）（続き）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌				
			投与量 (ppm)				投与量 (ppm)				
			0	100	500	3000	0	100	500	3000	
最終 屠殺	膣	所見／検査動物数	—	—	—	—	38	35	30	33	
		びまん性上皮萎縮 軽微	—	—	—	—	0	0	1	3	
		軽度	—	—	—	—	7	4	0	2	
		中等度	—	—	—	—	3	0	0	2	
		顕著	—	—	—	—	1	0	1	2	
		重度	—	—	—	—	1	1	0	0	
		合計	—	—	—	—	12	5	2↓	9	
							**				
発が ん性 群の 全動 物	大腿 骨・ 膝関 節	所見／検査動物数	51	51	51	50	52	51	51	52	
		変形性関節症 軽微	7	7	12	5	3	4	4	2	
		軽度	0	1	3	0	0	3	0	1	
		中等度	0	0	2	0	0	0	0	0	
		合計	7	8	17↑	5	3	7	4	3	
					*						
	脳	所見／検査動物数	52	51	52	52	52	52	52	52	
		腹側陥凹	軽微	5	3	1	2	5	2	4	2
			軽度	3	0	3	1	6	2	3	3
			中等度	4	1	3	2	3	4	6	2
			顕著	1	1	0	4	1	1	3	0
			重度	0	0	0	0	0	1	1	0
			合計	13	5	7	9	15	10	17	7
					*						
脳室拡張		軽微	9	1	5	4	6	4	9	4	
		軽度	2	1	1	4	0	4	2	1	
		中等度	0	0	0	0	0	0	1	0	
		合計	11	2↓	6	8	6	8	12	5	
				*							

統計学的有意差：↑↓：p<0.05（Fisherの正確確率検定）

\*：p<0.05、\*\*：p<0.01（Mann-WhitneyのU検定、なし=0、軽微=1、軽度=2、中等度=3、顕著=4、重度=5として検定）

表 14-2. 非腫瘍性病変（発がん性群）（続き）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌				
			投与量 (ppm)		0	100	500	3000	0	100	500
発がん性 群の 全動物	心臓	所見／検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52	
		慢性心筋症 軽微	37	30	30	32	24	21	34	12	
		軽度	8	8	10	5	3	3	2	0	
		中等度	1	1	1	0	0	0	0	0	
		合計	46	39	41	37↓ *	27	24	36	12↓↓ **	
	腎臓	所見／検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52	
		慢性進行性腎症 軽微	15	13	15	5	15	11	9	3	
		軽度	0	0	2	0	0	0	0	0	
		顕著	0	1	0	0	0	0	0	0	
		合計	15	14	17	5↓ *	15	11	9	3↓↓	
		尿細管褐色色素沈着									
		軽微	0	1	0	0	18	24	30	39	
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	3	
		合計	0	1	0	0	18	24	30↑ *	42↑↑ **	
		腎盂上皮鉍質沈着 軽微	16	13	14	4	38	41	31	9	
		軽度	2	0	0	1	0	0	1	0	
		合計	18	13	14	5↓↓ **	38	41	32	9↓↓ **	
		涙腺	所見／検査動物数	52	52	52	52	51	50	52	51
			ハーダー型腺 軽微	19	16	26	16	9	3	2	3
			軽度	5	7	7	7	0	0	0	0
中等度	6		5	5	5	0	0	0	0		
合計	30		31	39	28	9	3	2↓	3		

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↑↓：p<0.01（Fisherの正確確率検定）

\*：p<0.05、\*\*：p<0.01（Mann-WhitneyのU検定、なし=0、軽微=1、軽度=2、中等度=3、顕著=4、重度=5として検定）

表 14-2. 非腫瘍性病変（発がん性群）（続き）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌				
			投与量 (ppm)				投与量 (ppm)				
			0	100	500	3000	0	100	500	3000	
発がん性 群の 全動物	肝臓	所見/検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52	
		小葉中心性肝細胞肥大									
		軽微	0	12	23	4	0	22	13	1	
		軽度	0	0	20	22	0	0	35	13	
		中等度	0	0	2	23	0	0	1	36	
		合計	0	12↑↑	45↑↑	49↑↑	0	22↑↑	49↑↑	50↑↑	
				**	**	**		**	**	**	
		小葉中心性肝細胞空胞化									
		軽微	3	7	32	34	1	0	16	3	
		軽度	0	0	0	4	0	0	1	0	
		中等度	0	0	0	1	0	0	0	0	
		顕著	0	0	0	0	0	0	1	0	
		合計	3	7	32↑↑	39↑↑	1	0	18↑↑	3	
					**	**			**		
		小葉中心性肝細胞褐色色素沈着									
		軽微	0	0	1	26	3	34	34	21	
		軽度	0	0	0	3	0	0	14	16	
		中等度	0	0	0	3	0	0	1	8	
		顕著	0	0	0	0	0	0	0	1	
		合計	0	0	1	32↑↑	3	34↑↑	49↑↑	46↑↑	
				**		**	**	**			
多核合胞体肝細胞											
軽微	0	0	0	0	2	14	9	4			
軽度	0	0	0	0	1	0	0	0			
合計	0	0	0	0	3	14↑↑	9	4			
						**					
胆管増生											
軽微	3	10	18	12	15	11	16	20			
軽度	0	1	1	0	0	1	1	1			
中等度	0	0	0	0	0	0	0	2			
合計	3	11↑	19↑↑	12↑	15	12	17	23			
			*	**	*						

統計学的有意差：↑：p<0.05、↑↑：p<0.01（Fisherの正確確率検定）

\*：p<0.05、\*\*：p<0.01（Mann-WhitneyのU検定、なし=0、軽微=1、軽度=2、中等度=3、顕著=4、重度=5として検定）

表 14-2. 非腫瘍性病変（発がん性群）（続き）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	500	3000	0	100	500	3000
発がん性 群の 全動物	肝臓	所見／検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		胆管線維化 軽微	1	5	9	12	6	6	11	11
		軽度	0	0	1	0	0	0	1	0
		合計	1	5	10↑↑ **	12↑↑ **	6	6	12	11
		虎斑状変異肝細胞巢								
		軽微	23	26	32	28	28	16	28	33
		軽度	0	0	4	1	15	20	12	5
		中等度	0	0	0	0	6	9	6	0
		顕著	0	0	0	0	0	2	1	0
		重度	0	0	0	0	1	0	0	0
	合計	23	26	36↑ **	29	50	47	47	38↓ **	
	好酸性変異肝細胞巢									
	軽微	6	10	18	20	9	14	21	22	
	軽度	1	0	5	9	0	1	5	7	
	中等度	0	0	0	3	0	0	0	0	
	合計	7	10	23↑↑ **	32↑↑ **	9	15	26↑↑ **	29↑↑ **	
	明細胞性変異肝細胞巢									
	軽微	26	28	27	23	14	20	11	4	
	軽度	1	5	7	2	1	0	0	0	
	合計	27	33	34	25	15	20	11	4↓ **	
腸間 膜リ ンパ 節	所見／検査動物数	52	52	51	52	52	51	52	51	
	洞赤血球増多症 軽微	3	5	3	12	4	3	3	5	
	軽度	0	1	4	1	1	0	0	0	
	中等度	0	1	1	1	2	0	0	1	
	顕著	0	1	0	0	0	0	0	0	
	合計	3	8	8	14↑↑ **	7	3	3	6	

統計学的有意差：↑：p<0.05、↑↑↓：p<0.01（Fisherの正確確率検定）

\*\*：p<0.01（Mann-WhitneyのU検定、なし=0、軽微=1、軽度=2、中等度=3、顕著=4、重度=5として検定）

表 14-2. 非腫瘍性病変（発がん性群）（続き）

検査 時期	臓器	性別		雄				雌			
		投与量 (ppm)		0	100	500	3000	0	100	500	3000
発がん性 群の 全動物	乳腺	所見／検査動物数		—	—	—	—	51	52	51	52
		管拡張／分泌	軽微	—	—	—	—	28	34	26	20
			軽度	—	—	—	—	13	5	14	8
			中等度	—	—	—	—	3	2	1	1
			顕著	—	—	—	—	0	3	3	1
			重度	—	—	—	—	1	0	0	0
			合計	—	—	—	—	45	44	44	30↓ **
		腺房過形成	軽微	—	—	—	—	22	29	17	23
			軽度	—	—	—	—	18	15	27	15
			中等度	—	—	—	—	7	5	3	2
			顕著	—	—	—	—	2	1	0	2
			重度	—	—	—	—	0	0	1	0
			合計	—	—	—	—	49	50	48	42↓ *
		上皮褐色色素沈着	軽微	—	—	—	—	37	27	22	35
			軽度	—	—	—	—	9	15	16	3
			中等度	—	—	—	—	1	3	4	1
			合計	—	—	—	—	47	45	42	39↓ **
		鼻腔 ・ 咽頭	所見／検査動物数		52	52	52	52	52	52	52
	粘膜好酸性滴		軽微	0	3	7	1	0	1	8	4
			軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
			中等度	0	0	1	0	0	0	0	1
合計			1	3	8↑ *	1	0	1	8↑↑ **	5	
卵巣	所見／検査動物数		—	—	—	—	52	51	52	52	
	両側性薄壁嚢胞		—	—	—	—	0	5↑	2	3	
	乳頭状上皮過形成	軽微	—	—	—	—	13	6	1	6	
		軽度	—	—	—	—	0	0	2	1	
		合計	—	—	—	—	13	6	3↓ *	7	

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↑↓：p<0.01（Fisherの正確確率検定）

\*：p<0.05、\*\*：p<0.01（Mann-WhitneyのU検定、なし=0、軽微=1、軽度=2、中等度=3、顕著=4、重度=5として検定）

表 14-2. 非腫瘍性病変（発がん性群）（続き）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	500	3000	0	100	500	3000
発がん性 群の 全動物	膵臓	所見／検査動物数	52	52	52	52	52	51	52	52
		限局性島線維化／過形成								
		軽微	8	4	3	1	1	1	0	0
		軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
		合計	8	5	3	1↓ *	1	1	0	0
	下垂 体	所見／検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		限局性前葉過形成								
		軽微	14	12	13	11	11	13	9	14
		軽度	3	9	4	6	5	15	12	8
		中等度	0	1	1	2	2	1	1	1
		顕著	0	0	0	0	0	0	1	0
	合計	17	22	18	19	18	29↑ *	23	23	
	前立 腺	所見／検査動物数	52	52	52	52	—	—	—	—
		炎症								
		軽微	10	6	12	13	—	—	—	—
軽度		2	0	0	1	—	—	—	—	
中等度		1	0	2	2	—	—	—	—	
顕著		1	0	0	0	—	—	—	—	
重度		1	0	0	0	—	—	—	—	
合計	15	6↓ *	14	16	—	—	—	—		
胸腺	所見／検査動物数	50	51	51	51	52	52	52	50	
	嚢胞	5	8	8	7	21	29	33↑	20	
甲状 腺	所見／検査動物数	52	52	52	52	51	51	52	52	
	びまん性 C 細胞過形成									
	軽微	40	39	38	39	40	32	35	20	
	軽度	6	4	6	2	5	8	3	0	
	中等度	0	1	1	0	1	0	0	0	
合計	46	44	45	41	46	40	38↓ *	20↓↓ **		

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↓↓：p<0.01（Fisher の正確確率検定）

\*：p<0.05、\*\*：p<0.01（Mann-Whitney の U 検定、なし=0、軽微=1、軽度=2、中等度=3、顕著=4、重度=5 として検定）

表 15-1. 腫瘍性病変 (53 週中間屠殺群)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	500	3000	0	100	500	3000
53 週 中間 屠殺	副腎	所見/検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	下垂 体	所見/検査動物数	12	12	11	12	12	12	12	12
		前葉腺腫 (B)	0	0	1	1	1	1	0	0
		中葉腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	甲状 腺	所見/検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	2
	子宮	所見/検査動物数	—	—	—	—	12	12	12	12
		内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	1	0	2	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : Fisher の正確確率検定 (有意差なし)



表 15-2. 腫瘍性病変（発がん性群）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			0	100	500	3000	0	100	500	3000
死亡	副腎 皮質	所見／検査動物数	15	14	11	12	14	17	22	19
		腺腫 (B)	1	0	1	0	0	1	0	1
切迫 屠殺	副腎 髄質	所見／検査動物数	15	14	11	12	13	17	22	19
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	2	0	0
	脳	所見／検査動物数	15	14	11	12	14	17	22	19
		良性顆粒細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巢 上体	所見／検査動物数	15	14	11	12	—	—	—	—
		悪性中皮腫 (M)	0	0	1	0	—	—	—	—
	心臓	所見／検査動物数	15	14	11	12	14	17	22	19
		良性神経鞘腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	所見／検査動物数	15	14	11	12	14	17	22	19
		尿細管腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓	所見／検査動物数	15	14	11	12	14	17	22	19
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	2
		肝細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腸間 膜リ ンパ 節	所見／検査動物数	15	14	11	12	14	16	22	18
		血管腫 (B)	0	0	1	1	1	0	1	0
	乳腺	所見／検査動物数	—	—	—	—	13	17	21	19
		線維腺腫 (B)	—	—	—	—	4	4	4	1
		腺腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	1
		腺癌 (M)	—	—	—	—	1	3	5	0
	縦隔	所見／検査動物数	1	0	1	0	0	1	1	0
		悪性中皮腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腸間 膜	所見／検査動物数	0	0	0	0	1	0	1	4
		悪性傍神経節細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
全身 性 腫瘍		所見／検査動物数	15	14	11	12	14	17	22	19
		悪性リンパ腫 (M)	1	1	0	1	0	1	0	0
		顆粒性大リンパ白血病 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : Fisher の正確確率検定 (有意差なし)

表 15-2. 腫瘍性病変（発がん性群）（続き）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	100	500	3000	0	100	500
死亡	鼻腔 ・ 咽頭	所見／検査動物数	15	14	11	12	14	17	22	19
		扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
屠殺	卵巣	所見／検査動物数	—	—	—	—	14	17	22	19
		良性セルトリ細胞腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0
管状間質腺腫 (B)		—	—	—	—	0	0	3	0	
管状間質癌 (M)		—	—	—	—	0	0	1	0	
平滑筋腫 (B)		—	—	—	—	0	0	1	0	
膵臓	所見／検査動物数	15	14	11	12	14	17	22	19	
	島細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	島細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
上皮 小体	所見／検査動物数	15	12	10	11	13	16	22	19	
	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
下垂 体	所見／検査動物数	15	14	11	12	14	17	22	19	
	前葉腺腫 (B)	13	3↓↓	6	8	11	12	15	9	
	前葉癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
皮膚 ・ 皮下	所見／検査動物数	2	7	3	1	0	2	1	4	
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
計画 外	角化棘細胞腫 (B)	1	3	1	0	0	0	0	0	
	扁平上皮癌 (M)	1	2	1	0	0	0	0	1	
脾臓	所見／検査動物数	15	14	11	12	14	17	22	19	
	良性細網細胞腫瘍 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
皮下 組織	所見／検査動物数	1	2	1	2	1	0	0	1	
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	線維腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	線維肉腫 (M)	1	0	0	2	1	0	0	0	
	悪性神経鞘腫 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0	
精巣	所見／検査動物数	15	14	11	12	—	—	—	—	
	間細胞腺腫 (B)	0	0	0	2	—	—	—	—	
胸腺	所見／検査動物数	14	13	11	11	14	17	22	18	
	良性胸腺腫 (B)	1	0	0	1	0	2	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : ↓↓ :  $p < 0.01$  (Fisher の正確確率検定)

表 15-2. 腫瘍性病変（発がん性群）（続き）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	100	500	3000	0	100	500
死亡 切迫 屠殺	甲状 腺	所見／検査動物数	15	14	11	12	13	16	22	19
		C細胞腺腫 (B)	1	1	0	0	0	1	0	0
		C細胞癌 (M)	1	1	0	0	1	0	1	0
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	2	1	3	2	1	0	0
		濾胞細胞癌 (M)	0	0	2	0	0	0	0	0
	子宮	所見／検査動物数	—	—	—	—	14	17	22	19
		内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	0	2	4	2
		良性顆粒細胞腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0
		内膜腺癌 (M)	—	—	—	—	0	1	1	7↑
	ジ ン バ ル 腺	所見／検査動物数	0	0	0	0	2	0	0	0
		癌 (M)	0	0	0	0	2	0	0	0
	最終 屠殺	副腎 皮質	所見／検査動物数	37	38	41	40	38	33	30
腺腫 (B)			0	1	2	0	2	0	0	1
副腎 髄質		所見／検査動物数	37	38	40	40	38	33	30	33
		良性褐色細胞腫 (B)	0	0	1	2	1	0	1	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0
脳		所見／検査動物数	37	37	41	40	38	35	30	33
		悪性星状膠細胞腫 (M)	0	0	0	2	0	0	0	0
		良性顆粒細胞腫 (B)	1	1	0	1	1	1	0	1
子宮 頸部		所見／検査動物数	—	—	—	—	38	35	30	33
		良性顆粒細胞腫 (B)	—	—	—	—	0	1	1	0
精巢 上体		所見／検査動物数	37	38	41	40	—	—	—	—
		悪性中皮腫 (M)	1	1	0	0	—	—	—	—
ハー ダー 腺		所見／検査動物数	37	38	41	40	38	35	30	33
		腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
盲腸		所見／検査動物数	37	38	41	40	38	35	30	33
	脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : ↑ : p<0.05 (Fisher の正確確率検定)

表 15-2. 腫瘍性病変（発がん性群）（続き）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)				0	100	500	3000
最終 屠殺	肝臓	所見／検査動物数	37	38	41	40	38	35	30	33
		肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	3	0	1	1	9↑↑
		肝細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		胆管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺	所見／検査動物数	37	38	41	40	38	35	30	33
		気管支肺胞腺腫 (B)	1	0	1	1	0	0	0	0
		良性傍神経節細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腸間 膜リ ンパ 節	所見／検査動物数	37	38	40	40	38	35	30	33
		血管腫 (B)	1	4	5	2	0	2	1	1
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳腺	所見／検査動物数	—	—	—	—	38	35	30	33
		線維腺腫 (B)	—	—	—	—	10	12	5	3
		腺腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0
		異型を伴う線維腺腫 (B)	—	—	—	—	0	1	1	0
		腺癌 (M)	—	—	—	—	1	4	2	0
		線維腺腫内腺癌 (M)	—	—	—	—	1	0	0	0
	腸間 膜	所見／検査動物数	1	0	0	0	0	0	2	0
		未分化型肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	全身 性腫 瘍	所見／検査動物数	37	38	41	40	38	35	30	33
悪性リンパ腫 (M)		1	0	2	1	2	0	0	2	
組織球性肉腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	
顆粒性大リンパ白血病 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	
卵巢	所見／検査動物数	—	—	—	—	38	34	30	33	
	良性顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	2	0	3	0	
	良性卵胞膜腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	1	
	悪性顆粒膜細胞腫 (M)	—	—	—	—	1	0	0	1	
	管状間質腺腫 (B)	—	—	—	—	2	2	0	2	
	卵黄囊癌 (M)	—	—	—	—	1	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : ↑↑ : p<0.01 (Fisher の正確確率検定)

表 15-2. 腫瘍性病変（発がん性群）（続き）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			0	100	500	3000	0	100	500	3000
最終 屠殺	膵臓	所見／検査動物数	37	38	41	40	38	34	30	33
		島細胞腺腫 (B)	1	2	1	0	1	1	0	0
		島細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	上皮 小体	所見／検査動物数	35	36	39	37	37	35	30	33
		腺腫 (B)	0	1	3	1	0	0	0	0
	下垂 体	所見／検査動物数	37	38	41	40	38	35	30	33
		前葉腺腫 (B)	8	11	11	8	21	21	13	15
		中葉腺腫 (B)	0	1	1	0	0	1	2	0
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	前立 腺	所見／検査動物数	37	38	41	40	—	—	—	—
		腺腫 (B)	0	0	1	0	—	—	—	—
	精囊	所見／検査動物数	37	38	41	40	—	—	—	—
扁平上皮癌 (M)		0	0	0	1	—	—	—	—	
腺癌 (M)		0	0	2	0	—	—	—	—	
皮膚	所見／検査動物数	37	38	40	40	38	34	30	33	
	良性顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	線維腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
皮膚 ・ 皮下	所見／検査動物数	3	4	4	4	0	2	3	0	
	良性毛包腫瘍 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
計画 外	角化棘細胞腫 (B)	1	0	1	1	0	0	0	0	
	皮脂腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0	
	基底細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
十二 指腸	所見／検査動物数	37	38	41	40	38	35	30	33	
	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	回腸	所見／検査動物数	37	38	41	40	38	35	29	33
脾臓	所見／検査動物数	37	38	41	40	38	35	30	33	
	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	2	
	所見／検査動物数	37	38	41	40	38	35	30	33	
	良性細網細胞腫瘍 (B)	0	0	0	0	2	0	0	0	
	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : Fisher の正確確率検定 (有意差なし)

表 15-2. 腫瘍性病変（発がん性群）（続き）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	500	3000	0	100	500	3000
最終 屠殺	皮下 組織	所見／検査動物数	2	3	2	1	0	0	1	1
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	0	1	1	1	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	1
		悪性神経鞘腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	0	1	0
	精巣	所見／検査動物数	37	38	41	40	—	—	—	—
		間細胞腺腫 (B)	3	2	1	5	—	—	—	—
	胸腺	所見／検査動物数	36	38	40	40	38	35	30	32
		良性胸腺腫 (B)	2	1	3	0	4	3	2	2
	甲状 腺	所見／検査動物数	37	38	41	40	38	35	30	33
		C細胞腺腫 (B)	5	4	11	2	4	1	1	1
		C細胞癌 (M)	1	1	4	1	1	0	2	0
		濾胞細胞腺腫 (B)	1	2	1	3	3	0	3	3
		濾胞細胞癌 (M)	0	0	3	0	0	1	0	0
	膀胱	所見／検査動物数	36	37	41	40	37	35	30	32
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	子宮	所見／検査動物数	—	—	—	—	38	35	30	33
		内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	2	2	2	4
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0
		内膜腺腫 (B)	—	—	—	—	1	0	1	0
内膜腺癌 (M)		—	—	—	—	1	1	2	8↑↑	
血管腫 (B)		—	—	—	—	0	0	1	0	
ジン バル 腺	所見／検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0	
	癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : ↑↑ :  $p < 0.01$  (Fisher の正確確率検定)

表 15-2. 腫瘍性病変（発がん性群）（続き）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
			0	100	500	3000	0	100	500	3000
全 動 物	副腎 皮質	所見／検査動物数	52	52	52	52	52	50	52	52
		腺腫 (B)	1	1	3	0	2	1	0	2
	副腎 髄質	所見／検査動物数	52	52	51	52	51	50	52	52
		良性褐色細胞腫 (B)	0	0	1	2	1	0	1	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	1	0	0	2	0	0
	脳	所見／検査動物数	52	51	52	52	52	52	52	52
		悪性星状膠細胞腫 (M)	0	0	0	2	0	0	0	0
		良性顆粒細胞腫 (B)	1	1	1	1	1	1	0	1
	子宮 頸部	所見／検査動物数	—	—	—	—	52	52	51	52
		良性顆粒細胞腫 (B)	—	—	—	—	0	1	1	0
	精巣 上体	所見／検査動物数	52	52	52	52	—	—	—	—
		悪性中皮腫 (M)	1	1	1	0	—	—	—	—
	ハ一 ダ一 腺	所見／検査動物数	52	52	51	52	52	52	52	52
		腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	心臓	所見／検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		良性神経鞘腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	所見／検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		尿細管腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	盲腸	所見／検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
脂肪腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	
肝臓	所見／検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52	
	肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	3	0	1	1	11↑↑ **	
	肝細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1	
	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	胆管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : ↑↑ :  $p < 0.01$  (Fisher の正確確率検定)

\*\* :  $p < 0.01$  (Peto の傾向検定、検定は 53 週中間屠殺を含む)

表 15-2. 腫瘍性病変（発がん性群）（続き）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
			0	100	500	3000	0	100	500	3000
全 動 物	肺	所見／検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		気管支肺胞腺腫 (B)	1	0	1	1	0	0	0	0
		良性傍神経節細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腸間 膜リ ンパ 節	所見／検査動物数	52	52	51	52	52	51	52	51
		血管腫 (B)	1	4	6	3	1	2	2	1
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳腺	所見／検査動物数	—	—	—	—	51	52	51	52
		線維腺腫 (B)	—	—	—	—	14	16	9	4↓ *
		腺腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	1
		異型を伴う線維腺腫 (B)	—	—	—	—	0	1	1	0
		腺癌 (M)	—	—	—	—	2	7	7	0
		線維腺腫内腺癌 (M)	—	—	—	—	1	0	0	0
	縦隔	所見／検査動物数	1	0	1	0	0	1	1	0
		悪性中皮腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腸間 膜	所見／検査動物数	1	0	0	0	1	0	3	4
		悪性傍神経節細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		未分化型肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	全身 性腫 瘍	所見／検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		悪性リンパ腫 (M)	2	1	2	2	2	1	0	2
		組織球性腫瘍 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
顆粒性大リンパ白血病 (M)		0	0	0	1	0	1	0	0	
鼻腔 /咽頭	所見／検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52	
	扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : ↓ :  $p < 0.05$  (Fisher の正確確率検定)

\* :  $p < 0.05$  (Peto の傾向検定、検定は 53 週中間屠殺を含む)



表 15-2. 腫瘍性病変（発がん性群）（続き）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	500	3000	0	100	500	3000
全 動 物	卵巣	所見／検査動物数	—	—	—	—	52	51	52	52
		良性顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	2	0	3	0
		良性卵胞膜腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	1
		良性セルトリ細胞腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0
		悪性顆粒膜細胞腫 (M)	—	—	—	—	1	0	0	1
		管状間質腺腫 (B)	—	—	—	—	2	2	3	2
		管状間質癌 (M)	—	—	—	—	0	0	1	0
		卵黄嚢癌 (M)	—	—	—	—	1	0	0	0
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0
	膵臓	所見／検査動物数	52	52	52	52	52	51	51	52
		島細胞腺腫 (B)	1	2	1	0	2	1	0	0
		島細胞腺癌 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0
	上皮 小体	所見／検査動物数	49	47	48	47	50	51	52	52
		腺腫 (B)	1	1	3	1	0	0	0	0
	下垂 体	所見／検査動物数	52	52	51	52	52	52	52	52
		前葉腺腫 (B)	21	14	17	16	32	33	28	24
		前葉癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		中葉腺腫 (B)	0	1	1	0	0	1	2	0
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	前立 腺	所見／検査動物数	52	52	52	52	—	—	—	—
		腺腫 (B)	0	0	1	0	—	—	—	—
	精囊	所見／検査動物数	52	52	52	52	—	—	—	—
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	—	—	—	—
		腺癌 (M)	0	0	2	0	—	—	—	—
	皮膚	所見／検査動物数	51	50	51	52	51	51	51	52
		良性顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : Fisher の正確確率検定 (有意差なし)

Peto の傾向検定、検定は 53 週中間屠殺を含む (有意差なし)

表 15-2. 腫瘍性病変（発がん性群）（続き）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			0	100	500	3000	0	100	500	3000
全 動 物	皮膚	所見／検査動物数	5	11	7	5	0	4	4	4
		良性毛包腫瘍 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮下	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	2	3	2	1	0	0	0	0
	計 画 外	皮脂腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0
		基底細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	1	2	2	0	0	0	0	1
		皮脂腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
十二 指腸	所見／検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52	
	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
回腸	所見／検査動物数	52	52	52	52	52	52	51	52	
	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	2	
脾臓	所見／検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52	
	良性細網細胞腫瘍 (B)	0	0	0	1	2	0	0	0	
	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0	
皮下 組 織	所見／検査動物数	3	5	3	3	1	0	1	2	
	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	線維腫 (B)	0	1	2	1	0	0	0	0	
	線維肉腫 (M)	1	0	1	2	1	0	0	1	
	悪性神経鞘腫 (M)	0	3	0	0	0	0	0	0	
	脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	0	1	0	
精巢	所見／検査動物数	52	52	52	52	—	—	—	—	
	間細胞腺腫 (B)	3	2	1	7	—	—	—	—	
胸腺	所見／検査動物数	50	51	51	50	52	52	52	49	
	良性胸腺腫 (B)	3	1	3	1	4	5	2	2	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : Fisher の正確確率検定 (有意差なし)

Peto の傾向検定、検定は 53 週中間屠殺を含む (有意差なし)

表 15-2. 腫瘍性病変（発がん性群）（続き）

検査 時期	臓器	性別	雄				雌				
			投与量 (ppm)				0	100	500	3000	
全 動 物	甲状 腺	所見／検査動物数	52	52	52	52	51	51	52	52	
		C細胞腺腫 (B)	6	5	11	2	4	2	1	1	
		C細胞癌 (M)	2	2	4	1	2	0	3	0	
		濾胞細胞腺腫 (B)	1	4	2	6	5	1	3	3	
		濾胞細胞癌 (M)	0	0	5	0	0	1	0	0	
	膀胱	所見／検査動物数	51	51	52	52	51	52	52	51	
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	子宮	所見／検査動物数	—	—	—	—	52	52	52	52	
		内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	2	4	6	6	
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0	
		良性顆粒細胞腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0	
		内膜腺腫 (B)	—	—	—	—	1	0	1	0	
		内膜腺癌 (M)	—	—	—	—	1	2	3	15↑↑ **	
		血管腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0	
	ジ ン バ ル 腺	所見／検査動物数	0	1	0	0	2	0	0	0	
		癌 (M)	0	1	0	0	2	0	0	0	
	合 計	検査動物数		52	52	52	52	52	52	52	
		腫瘍数	良性	26	25	27	28	33	30	33	24
			悪性	7	15	18	9	14	14	15	21
腫瘍総数		33	40	45	37	47	44	48	45		
担腫瘍動物数		良性	31	34	37	32	44	41	43	37	
		悪性	7	15	18	9	14	14	15	21	
担腫瘍動物数		33	40	45	37	47	44	48	45		

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : ↑ : p<0.05、↑↑ : p<0.01 (Fisher の正確確率検定)

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Peto の傾向検定、検定は 53 週中間屠殺を含む)