

## 8. 慢性毒性および発癌性

(1) マンデストロピン原体の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試験／発がん性併合試験 (資料 8-1)

試験機関：Covance Laboratories Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

検体：マンデストロピン原体

検体純度：

供試動物：CrI:WI (Han) 系ラット、発がん性群：1 群雌雄各 50 匹、衛星群：1 群雌雄各 20 匹、投与開始時週齢：約 6 週齢、投与後 52 週時に衛星群の動物を中間屠殺した。

投与開始時体重：雄 140.6～225.8 g、雌 114.4～178.6 g

投与期間：発がん性群；104 週（開始；2009 年 10 月 9 日、最終屠殺；2011 年 10 月 10～14 あるいは 17 日）

衛星群；52 週（開始；2009 年 10 月 9 日、最終屠殺；2010 年 10 月 11～13 日）

投与方法：検体を 0、400、2000、7000 および 15000 ppm の濃度で飼料に混入し、少なくとも 104 週間（衛星群は少なくとも 52 週間）にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態および生存率；毎日、全動物について、一般状態および生死を観察し、さらに、週 1 回、詳細な症状観察を行った。

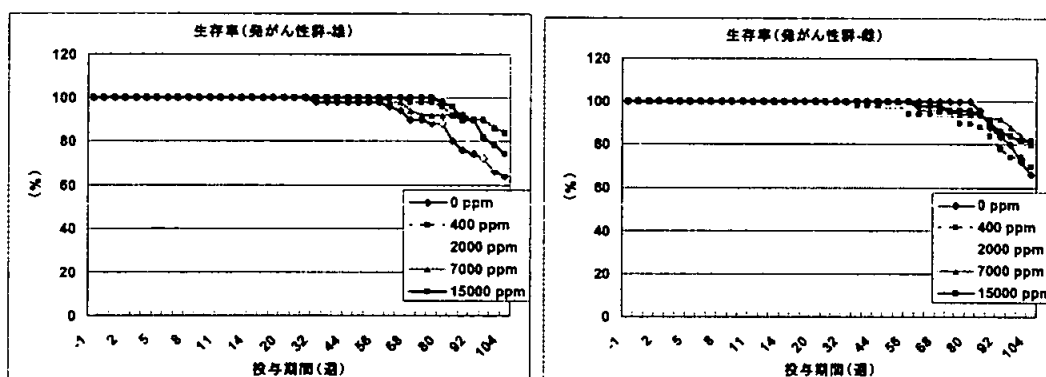
検体投与に起因すると考えられる一般症状は認められなかった。また、触知可能な腫瘍の発現率、多発性および大きさに検体投与による影響は認められなかった。

衛星群と発がん性群それぞれの試験終了時の生存率を次に示した。また、そのグラフ（発がん性群のみ）を示した。

生存率

投与量 (ppm)		0	400	2000	7000	15000
衛星群	雄	95	95	95	100	100
	雌	100	100	95	95	100
発がん性群	雄	64	84↑	64	82↑	72
	雌	66	70	72	80	82

対照群との比較を Kaplan-Meier 法を用いた検定で行った (↑: P < 0.05)。



発がん性群と全動物の途中死亡例数 (死亡および切迫例数) を次表に示した。

途中死亡例数 (死亡および切迫例数)

投与量 (ppm)		0	400	2000	7000	15000	用量反応性
衛星群	雄	1	1	1	0	0	なし
	雌	0	0	1	1	0	なし
発がん性群	雄	18	8↓	18	9↓	14	なし
	雌	17	15	14	10	9	↓
全動物 (発がん性群 + 衛星群)	雄	19	9↓	19	9↓	14	なし
	雌	17	15	15	11	9	↓

表中の数値は動物数 (総数: 発がん性群=50、全動物=70) を示す。

死亡動物数について、対照群との比較を Kaplan-Meier 法を用いた検定で行った (↓: P < 0.05)。

雌雄ともに、死亡動物数において用量反応性を示す増加は認められなかった。雄では、全動物 (衛星群と発がん性群を合わせた例数) および発がん性群ともに、雄の 400 および 7000 ppm 群で、有意な死亡動物数の減少が認められたが、用量反応性が認められないことから、検体投与と関連性のないものと考えられた。

雌では、全動物および発がん性群ともに、用量反応性を伴う死亡動物数の減少がみられた。

衛星群では5匹の死亡が認められた。死因は、2例が慢性腎症、1例が皮膚/付属器官の損傷であった。なお、残り2例の死因は不明であったが、死亡例数は用量に対応しておらず、検体投与に関連したものではないと考えられた。

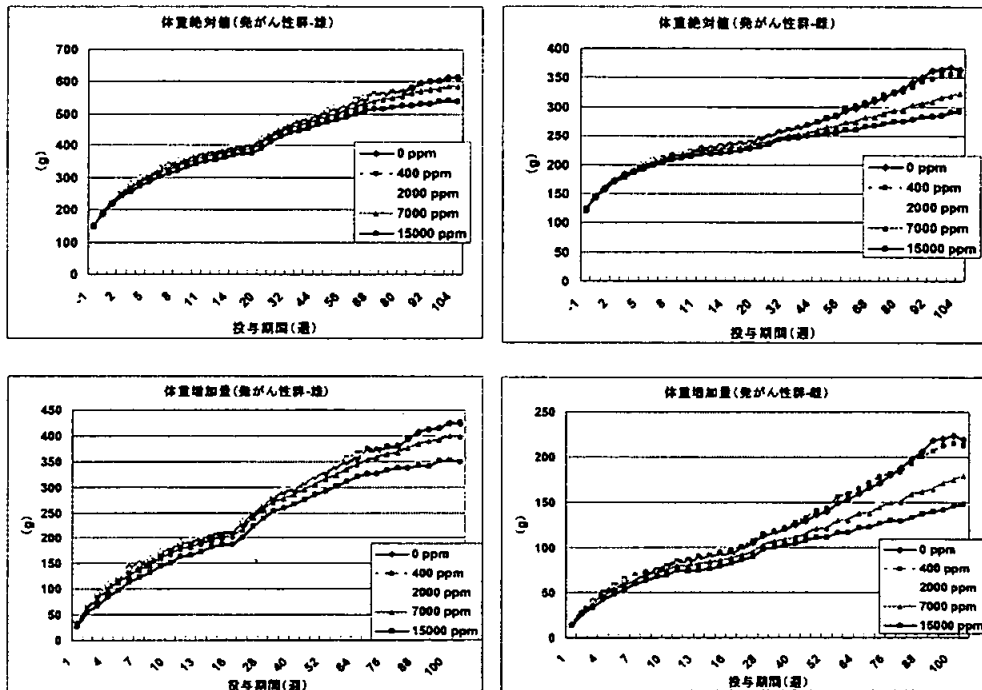
発がん性群では132匹(雄67匹および雌65匹)の死亡が認められたが、死因は当該週齢・系統のラットで加齢性あるいは自然発生性に認められるものであり、対照群と検体投与群でほぼ同様であった。致死性の下垂体腫瘍のわずかな減少が2000 ppm以上の雌で認められた(下表参照)が、検体投与に関連した死因はなかった。

衛星群および発癌性群ともに、死亡例の肉眼的・病理組織学的検査では、死骸期に通常認められる所見が認められ、その他の所見は最終屠殺時まで生存した動物とほぼ同様であった。

性別	雄					雌				
	0	400	2000	7000	15000	0	400	2000	7000	15000
投与量 (ppm)	0	400	2000	7000	15000	0	400	2000	7000	15000
検査動物数	18	8	18	9	14	17	15	14	10	9
死因; 下垂体腫瘍	5	4	8	2	4	8	9	3	5	3

体重変化; 投与前(-7日目)、1日目~16週時まで週1回、それ以降は4週に1回および剖検前に全生存動物の体重を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた検査時期を本抄録の末に添付した表1、2および3に示し、発がん性群については下記のグラフに推移を示した。



総体重増加量 (開始～52または104週) の顕著な低値が衛星群では雌の15000ppm群に、発がん性群では雄の15000ppm群および雌の2000ppm以上の群に認められた。

なお、衛星群では、雄の400ppm群で、対照群と比較して摂餌量の増加を伴った平均体重の統計学的に有意な高値が散見されたが、この増加は用量相関性がなく、衛星群と発がん性群との間で一貫性がないことから、検体投与と関連性のないものと考えられた。

さらに、発がん性群では、雄の2000ppm群において52～104週時、80～104週時の体重増加量に統計学的に有意な低値が認められたが、体重絶対値および投与104週間の総体重増加量に明らかな影響が認められなかったことから、毒性学的意義のあるものではないと考えられた。また、雄の7000ppm群で、2、3、4、6、7および8週時に統計学的に有意な体重低値が認められ、その結果、投与開始時～13週時の体重増加量の減少(5.2%)が認められたが、その後は、有意な抑制が認められなかったことから、毒性学的に意義のないものと考えられた。

摂餌量：各ケージの摂餌量を投与-1週時から16週時までは毎週、それ以降は4週ごとに1週間分を測定した。摂餌量はg/匹/週として算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた検査時期を次表に示した。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		400	2000	7000	15000	400	2000	7000	15000
衛星群 摂餌量	1～13	↑106	100	95	94	97	96	96	93
	14～28	↑107	103	97	98	95	96	97	↓92
	1～28	↑107	101	96	95	96	96	96	93
	32～52	104	100	95	97	96	96	97	↓91
	1～52	↑106	101	95	96	96	96	96	↓92
発がん性群 摂餌量	1～13	98	100	98	↓93	99	98	97	93
	1～28	99	101	98	↓94	100	99	97	94
	1～52	99	101	99	↓95	101	100	97	94

衛星群については二元配置分散分析、発がん性群については一元配置分散分析後、Dunnell検定を用いて対照群との有意差検定を行った(↑↓: 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

衛星群では、雄の7000および15000ppm群において、対照群と比較して、統計学的有意差は認められなかったが、総摂餌量(1～52週)の低値(それぞれ4.5%および4.3%低値)が認められた。このうち雄の7000ppm群の低値は、この期

間中、発がん性群で同様の所見が認められず、また、体重に明らかな変化が認められないことから、毒性学的に意義のないものと考えられた。なお、雄の 400 ppm 群では総摂取量の有意な増加が認められたが、雌の 400 ppm 群および発がん性群の 400 ppm 群の雌雄で同期間中の摂取量に同様の所見が認められなかったことから、偶発的なものと考えられた。

衛星群の雌の 15000 ppm 群では、1~52 週の総摂取量は対照群と比較して 7.5% 低値であり、統計学的有意差が認められた。

発がん性群では、15000 ppm 群の雌雄において投与期間中、対照群と比較して摂取量は一貫して低く、その結果、雄で 4.4%、雌で 4.8%の総摂取量の減少が認められた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		400	2000	7000	15000
検体摂取量 (衛星群) (mg/kg/日)	雄	25.5	130.3	448.8	991.8
	雌	31.3	151.4	535.3	1138.9
検体摂取量 (発がん性群) (mg/kg/日)	雄	21.0	105.1	375.6	804.3
	雌	26.7	135.2	475.0	1016.2

行動機能 (FOB) 観察および自発運動量検査；衛星群の全動物について、投与開始前およびその後週 1 回、以下の行動機能 (FOB) 観察を行った。

ホームケージ内での観察 (姿勢、活動性、歩行、振戦、痙攣、過度の発声、ケージを開けたときの覚醒状態)、ケージから取り出しての観察 (取り出しやすさ、取り扱いやすさ、過度の発声、振戦、痙攣、眼瞼閉鎖、眼球突出、流涙、流涙の種類、流涎、呼吸、立毛、被毛の様子、その他)、オープンフィールドでの観察 (第一歩までの時間、姿勢、覚醒状態、旋回、歩行状態、歩行状態の程度、常同行動、振戦、痙攣、立ち上がり回数、糞および尿だまりの数、糞の硬さおよび多尿の有無、その他)

また、投与 51 週時に以下の評価を行った。

オープンフィールドでの観察 (接近反応、接触反応、尾の痛覚反応、空中立ち直り能力、瞳孔反応、角膜反射、聴覚驚愕反応、後肢の開脚幅、前肢および後肢の握力)、自発運動量 (2 分間隔で 30 分間)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)											
		雄					雌						
		400	2000	7000	15000		400	2000	7000	15000			
第一歩までの時間	29	↑*	-	-	-	B	-	-	-	-	B		
立ち上がり回数	11	100	143	129	143	A	79	79	95	↓63	A		
後肢握力	51	100	97	109	97	A	87	↓76	86	↓78	A		
自 発 運 動 量	AMB	0~2分	51	100	100	117	↑183	A	114	100	143	143	A
		28~30分	51	50	50	100	50	A	100	↑400	200	0	A
	TOT	0~2分	51	112	112	135	159	A	114	114	136	↑145	A
		2~4分	51	117	158	117	142	A	121	143	↑200	171	A
		4~6分	51	113	80	107	107	A	107	114	↑179	114	A
		0~30分	51	103	91	114	120	A	119	130	↑167	138	A

A: 一元配置分散分析 (ANOVA) 後、Dunnett 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (↑↓:  $P < 0.05$ , ↑↓:  $P < 0.01$ )。

B: Kruskal-Wallis ANOVA 後、Wilcoxon の順位和検定を用いて対照群との有意差検定を行った (↑↓:  $P < 0.05$ )。

-: 対照群の測定値が 0 のため計算不能。\*: 左記のため計算不能だが、有意差がみられた。

AMB: 1 秒以内に光ビーム 2 本以上が遮断された場合の数。

TOT: 測定期間中、光ビーム 1 本が遮断された場合の総数。

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影響は、雌雄ともにいずれの投与量においても認められなかった<sup>1)</sup>。

いずれの検体投与群においても、姿勢、活動性、歩行、振戦、痙攣、過度の発声、覚醒状態、取り出しやすさあるいは扱いやすさ、眼瞼閉鎖、眼球突出、流涙/流涙の種類、流涎、呼吸、立毛、被毛の状態、その他の変化の発現頻度に対照群と差は認められず、また、明確な投与の影響も認められなかった。

オープンフィールド試験では第一歩までの時間、姿勢、覚醒状態、旋回、歩行状態/程度、常同行動、振戦、痙攣、立ち上がり回数、糞の数、尿だまりの数、糞の硬さおよび多尿に関して明確な投与の影響は認められなかった。

接近反応、接触反応、尾の痛覚反応、空中立ち直り能力、瞳孔反応、角膜反射、聴覚反応、後肢の開脚幅、前肢あるいは後肢の握力に明確な投与の影響は認められなかった。

血液学的検査; 投与 13、26 および 52 週時に衛星群の全動物を対照として、また、投与

<sup>1)</sup> 申請者注: 統計学的に有意な変動について

本頁の表に示す様に統計学的に有意な変化が散見されたが、用量相関性がないもしくは継続性が認められなかったことから検体投与による影響とは考えられなかった。

78 および 104 週時に発がん性群の全動物を対象として、一晩の絶食後、外側尾静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

[衛星群]

ヘモグロビン濃度、赤血球数、血中血球容積、絶対網赤血球数、平均赤血球容積、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、総白血球数、白血球分類、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

[発がん性群]

総白血球数および白血球分類

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検体投与による毒性影響は認められなかった。

15000 ppm 群の雌雄で認められたヘモグロビン濃度の減少は、複数時点で一貫して認められたことから、検体投与と関連性は否定できないが、対照群との差は概して小さく、その値は背景値の範囲内 (本文表 1) であり、さらに、赤血球数、網赤血球数のような関連する項目に変化がみられていないこと、あるいは造血器系組織に形態学的変化が認められなかったことから、これらの減少は毒性学的に意義のないものと考えられた。

その他、衛星群の検体投与群において、13、26 および 52 週時に、対照群と比較して認められた統計学的有意差については、その差が小さく、通常のばらつきと同程度であり (報告書 p 42 記載の背景値参照)、雌雄間で共通性がないこと、経時的一貫性がないこと、もしくは用量相関性が認められなかったことから検体投与と関連性はないと考えられた。

発がん性群の検体投与群において、78 あるいは 104 週時に、対照群と比較して認められた統計学的有意差についても、その差が小さく、雌雄間での共通性がないこと、経時的一貫性がないこと、もしくは用量相関性が認められなかったことから毒性学的重要性はないと考えられた。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)										
		雄					雌					
		400	2000	7000	15000		400	2000	7000	15000		
ヘモグロビン濃度	13	100	101	101	↓98	A	100	98	99	98	A	
	26	99	↓98	↓↓96	↓↓95	A	100	98	98	↓97	A	
	52	101	100	99	↓97	A	99	97	↓↓96	↓↓94	A	
絶対網赤血球数	13	101	95	↑113	111	A	95	92	92	95	A	
MCH	26	98	99	98	↓95	A	99	99	101	98	A	
	52	99	100	98	↓95	A	98	↓97	99	↓97	A	
MCHC	26	99	99	98	↓↓96	A	100	99	99	98	A	
	52	99	99	98	↓97	A	99	↓↓97	↓98	↓↓96	A	
血小板数	13	98	105	↑↑120	↑116	A	97	107	105	104	A	
PT	52	↓96	96	↓95	↓↓90	A	102	101	100	100	A	
APTT	26	105	104	104	109	B	100	98	99	↑118	B	
白血球数	26	111	104	109	111	A	100	122	107	↑↑148	AT	
	104	↓80	↓81	90	86	A	103	121	103	126	A	
白血球分類	リンパ球	26	112	107	112	117	A	100	126	111	↑↑168	AT
		78	↓86	100	95	95	A	1013	122	96	104	A
		104	↓79	85	85	90	A	95	100	95	95	A
	単球	13	100	100	↑200	100	B	100	100	100	100	B
		78	↓50	50	150	↓50	B	100	100	100	200	B
	好酸球	104	100	100	100	100	B	100	100	100	↑400	B
		13	-	-	↑↑-	↑*-	B	-	-	-	-	B
	大型非染色細胞	26	100	↓0	↓0	0	B	-	-	-	↓*	B
		52	-	-	-	↑*	B	-	-	-	-	B

A: 一元配置分散分析 (ANOVA) 後、Dunnett 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (↑ ↓: P < 0.05, ↑ ↓: P < 0.01, ↑ ↓ ↓: P < 0.001)。

B: Kruskal-Wallis ANOVA 後、Wilcoxon の順位和検定を用いて対照群との有意差検定を行った (↑ ↓: P < 0.05)。

T: 対数変換した値について統計解析を行った。

-: 対照群の測定値が0のため計算不能

\*: 値が計算不能であるが、有意差がみられた。

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



血液生化学検査；衛星群の全動物について、投与 13、26 および 52 週時に、一晩の絶食後、外側尾静脈から血液を採取し得られた血漿を用いて、以下の項目の測定を行った。

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 (ALT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、塩素、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 比)、総コレステロール、グルコース、尿素、総ビリルビン、クレアチニン、トリグリセリド

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		400	2000	7000	15000		400	2000	7000	15000	
ALT	13	100	107	95	83	A	97	97	91	↓81	A
	26	100	102	95	90	A	86	↓79	83	↓↓71	A
ALP	13	101	101	94	91	A	97	86	↓78	↓78	AT
	26	98	98	94	92	A	96	85	↓74	↓74	A
	52	88	92	↓83	85	A	104	89	↓70	↓↓59	A
GGT	13	100	100	100	↑150	B	100	100	100	↑↑200	B
	26	100	100	100	↑↑250	B	100	100	100	↑150	B
	52	100	100	100	↑↑400	B	100	100	100	↑↑300	B
カルシウム	52	99	100	101	100	A	↓97	100	↑102	↑↑103	A
カリウム	13	98	104	100	102	A	96	↓92	94	98	A
塩素	52	↓99	↓98	↓97	↓97	A	100	100	100	99	A
無機リン	13	94	94	106	106	A	↓88	88	↓75	↓81	A
	26	↑115	115	↑115	↑↑123	A	100	122	100	111	A
	52	108	108	108	↑117	A	100	89	100	111	B
	52	100	104	117	↑126	A	90	115	↑↑155	↑↑150	A
総蛋白	13	100	103	↑103	99	A	99	99	101	103	A
	52	101	101	103	101	A	99	101	↑104	↑103	A
アルブミン	13	104	104	↑107	102	A	100	102	104	102	A
	52	102	102	↑107	105	A	96	98	102	↑102	A
グロブリン	26	104	100	104	100	A	100	105	105	↑105	A
	52	100	96	96	96	A	105	105	↑111	105	A
A/G 比	52	106	106	↑111	111	A	93	96	93	96	A
総コレステロール	13	100	112	↑129	↑↑147	A	100	113	↑↑138	↑↑156	A
	26	91	95	105	109	A	100	119	↑↑150	↑↑163	A
	52	100	104	117	↑126	A	90	115	↑↑155	↑↑150	A
総ビリルビン	13	100	87	87	↓48	B	↓81	↓88	↓85	↓69	B
	52	112	106	100	88	B	86	86	96	↓75	B
グルコース	13	↑115	103	103	↓87	A	103	97	100	91	A
	26	97	93	96	↓88	A	98	96	92	98	A
	52	97	↓86	90	94	A	90	↓90	↓85	↓79	A
尿素	26	101	105	↑111	108	A	100	103	101	101	A

A: 一元配置分散分析 (ANOVA) 後、Dunnett 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (↑ ↓: P < 0.05, ↑ ↓: P < 0.01, ↑ ↑ ↓ ↓: P < 0.001)。

B: Kruskal-Wallis ANOVA 後、Wilcoxon の順位和検定を用いて対照群との有意差検定を行った (↑ ↓: P < 0.05, ↑ ↓: P < 0.01, ↑ ↑ ↓ ↓: P < 0.001)。

T: 対数変換した値について統計解析を行った。

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

GGT の統計学的に有意な増加が、対照群と比較して、15000 ppm 群の雌雄で 13、26 および 52 週時に認められた。

総コレステロールの増加が、対照群と比較して、13 週時に 7000 および 15000 ppm 群の雌雄、26 週時に 7000 および 15000 ppm 群の雌、52 週時に 7000 ppm 群の雌および 15000 ppm 群の雌雄で認められた。7000 ppm 群の雌および 15000 ppm 群の雌雄で認められた共通性のある増加は毒性学的意義のあるものと考えられた。雄の 7000 ppm 群の変化については、その後の検査時には変化が認められなかったことから、毒性学的意義のないものと考えられた。

対照群と検体投与群の間で認められたその他のすべての統計学的有意差については、その差が小さいこと、通常のばらつきと同程度（すなわち、背景値（報告書 p44 参照）範囲内）であること、雌雄間での共通性がないこと、経時的一貫性がないこと、または用量相関性が認められなかったことから偶発的なものであると考えられた。

尿検査；衛星群の全動物について、投与 12、25 および 51 週時に、6 時間にわたり採取した尿について以下の項目を検査した。

尿量\*、色、濁り、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、尿沈渣

\*；重量を測定し、1 g を 1 mL として mL に換算した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		400	2000	7000	15000	400	2000	7000	15000
尿量	12	↑171	86	93	100	110	100	90	100
	51	↑164	118	127	↑164	93	100	93	93

一元配置分散分析後、Dunnett 検定を用いて対照群との有意差検定を行った（↑↓：P < 0.05）。

表中の数値は、変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

検体投与の影響と考えられる明確な変化は認められなかった。

12 週時に雄の 400 ppm 群で、51 週時に雄の 400 および 15000 ppm 群で、対照群と比較して尿量の統計学的に有意な増加が認められたが、雌で同様の影響は認められず、また、25 週時に明らかな変化が認められなかったことから、この変化は偶発的なもので、検体投与との関連性はないと考えられた。

眼科学的検査；衛星群の全動物について、投与開始前および投与 50 週時に対照群および 15000 ppm 群の動物について検査した。

検体投与に起因する眼科学的異常は認められなかった。

臓器重量；投与終了時の衛星群のすべての生存動物および発がん性群の各群雌雄各 10 匹を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。なお、左右の臓器は合わせて測定した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、精巣（精巣上体を含む）、卵巣および子宮（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次表に示した。

群	性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	400	2000	7000	15000	400	2000	7000	15000	
52 週	最終体重	↑109	99	96	92	96	98	97	↓91	
	腎臓	絶対重量	105	98	96	101	96	97	96	96
		体重比重量	97	99	107	↑110	100	98	98	104
	肝臓	絶対重量	↑117	109	↑112	↑↑127	96	103	↑117	↑↑124
		体重比重量	107	↑110	↑↑117	↑↑140	100	105	↑↑121	↑↑135
	心臓	絶対重量	103	98	95	98	95	100	99	96
		体重比重量	94	98	98	↑107	99	102	103	104
	脳	絶対重量	101	99	99	↓95	100	100	98	100
		体重比重量	94	100	104	104	105	102	101	↑108
	卵巣	絶対重量	-	-	-	-	107	106	113	114
体重比重量		-	-	-	-	113	106	116	↑126	
104 週	最終体重	101	94	96	↓89	97	↓89	↓89	↓↓80	
	肝臓	絶対重量	103	97	114	103	104	105	103	111
		体重比重量	99	100	108	↑114	95	↑115	↑115	↑↑128
	心臓	絶対重量	101	111	107	97	99	104	96	96
体重比重量		97	113	101	107	91	↑114	105	111	

一元配置分散分析 (ANOVA) 後、Dunnett 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (↑↓: P < 0.05, ↑↓: P < 0.01, ↑↑↓↓: P < 0.001)。

-: 該当せず

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

肝臓、腎臓および脳重量に検体投与に関連した変化が認められた。

肝臓重量の増加が 400 ppm 以上の群の雄および 2000 ppm 以上の群の雌において認められた。衛星群の 7000 あるいは 15000 ppm 群、発がん性群の 2000 ppm 以上の群ではこれらの肝臓重量の増加と同時に病理組織学的検査で肝臓の肝細胞肥大が認められ、通常、肝細胞肥大は生体異物あるいはその代謝体の代謝と関連した適応反応として認められるが、7000 あるいは 15000 ppm 群の雌雄で認め

られた変化については血液生化学検査および病理学的検査において関連する変化が認められたことから(血液生化学検査および病理組織学的検査の項目参照)、毒性的に意義のあるものと考えられた。一方、400あるいは2000 ppm群で認められた変化は生体異物あるいはその代謝体の代謝と関連した適応反応であり、毒性影響ではないと考えられた。

腎臓重量の対体重比の増加が衛星群の雄の15000 ppm群、発がん性群の2000 ppm群の雌および15000 ppm群の雌雄で認められ、衛星群の雄では統計学的有意差が認められた。また、衛星群の15000 ppm群の雄で脳の絶対重量の統計学的に有意な減少が認められ、一方、脳の対体重比の増加が衛星群の15000 ppm群の雌および発がん性群の15000 ppm群の雌雄で認められた。これらの変化はいずれも関連する肉眼的あるいは病理組織学的所見が認められないことから、毒性的意義のないものであり、体重抑制に関連するものと考えられた。

なお、卵巣重量の対体重比の統計学的に有意な増加が、衛星群の15000 ppm群の雌で認められたが、この変化は最終屠殺時の発がん性群の雌で同様の変化が認められなかったこと、および関連する病理学的所見が認められなかったことから偶発的なものと考えられた。また、心臓重量の対体重比の増加が衛星群の15000 ppm群の雄および発がん性群の2000 ppm群の雌で認められたが、変化の程度が小さいこと、雌雄間での共通性がないこと、経時的に一貫性がないこと、および関連する形態学的変化が認められなかったことから、偶発的なものと考えられた。

肉眼的病理検査;途中死亡、切迫屠殺および計画屠殺した全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、さらに検体投与の影響とされた項目を次表に示した。

検査 時期	性別	雄					雌					
		投与量 (ppm)		0	400	2000	7000	15000	0	400	2000	7000
52 週	肝臓	所見\検査動物数	19	19	19	20	20	20	20	19	19	20
		大型	0	0	0	1	6*	0	0	1	0	2
		斑状	2	1	1	5	10*	1	0	0	1	0
	顎下 リンパ節	所見\検査動物数	19	19	19	20	20	20	20	19	19	20
		赤色化	2	4	0	4	9*	3	0	3	1	2
	脾臓	所見\検査動物数	19	19	19	20	20	20	20	19	19	20
		大型	4	1	0	1	0*	1	0	0	0	1
	皮膚/ 皮下組織	所見\検査動物数	19	19	19	20	20	20	20	19	19	20
		脱毛	1	1	0	0	2	0	2	5*	2	0

Fisherの直接確率検定(両側検定)を用いて対照群との有意差検定を行った(\*: P < 0.05, \*\*: P < 0.01)。

(表つづく)

(表つづき)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	400	2000	7000	15000	0	400	2000	7000	15000
死亡・切迫殺(発がん性群)	精巣 上体	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	-	-	-	-	-
		小型	1	2	2	4*	1	-	-	-	-	-
	顎下 リンパ節	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	17	15	14	10	9
		嚢胞	0	1	0	3*	0	0	0	0	0	0
	皮膚/ 皮下組織	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	17	15	14	10	9
		腫瘤1個	5	2	0*	2	2	7	2	3	1	2
	膵臓	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	17	15	14	10	9
		色調暗化	0	0	1	0	1	0	2	0	3*	0
	下垂体	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	17	15	14	10	9
		腫瘤	7	3	9	2	7	11	10	3*	5	4
最終屠殺(発がん性群)	副腎	所見\検査動物数	32	42	32	41	36	33	35	36	40	41
		暗色巣	2	3	0	0	0	5	2	5	0*	1
	肝臓	所見\検査動物数	32	42	32	41	36	33	35	36	40	41
		大型	1	3	3	5	7	0	0	1	1	1
		色調暗化	0	1	0	0	0	0	0	0	1	7*
		退色	8	6	4	5	4	4	0	0*	0*	0*
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	33	35	36	40	41
		嚢胞	-	-	-	-	-	8	2*	8	11	11
	下垂体	所見\検査動物数	32	42	32	41	36	33	35	36	40	41
		大型	0	0	1	0	0	7	2	1*	5	2
	隆起部	0	0	1	0	0	0	2	4	6*	4	
皮膚/ 皮下組織	所見\検査動物数	32	42	32	41	36	33	35	36	40	41	
	脱毛	1	3	0	3	1	8	1*	2*	5	7	
子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	33	35	36	40	41	
	赤色化	-	-	-	-	-	4	2	1	2	0*	
全動物(発がん性群)	肺	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		退色部	18	15	15	8*	22	19	20	17	22	19
	腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		大型	1	8*	4	4	5	0	2	0	1	0
	副腎	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		暗色巣	3	3	1	0	0	6	3	5	0*	2
	腎臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		色調暗化	1	1	1	1	1	2	1	3	2	10*
	肝臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		大型	2	4	4	7	9	0	2	2	2	3
		色調暗化	0	1	0	0	0	1	0	0	3	10**
	リンパ節	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		色調暗化	6	5	6	5	5	11	8	7	3*	8
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	50	50	50	50	50
		嚢胞	-	-	-	-	-	11	3*	10	13	11
	下垂体	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
隆起部		0	1	1	0	0	0	2	4	6*	4	
皮膚/ 皮下組織	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	脱毛	4	5	1	7	2	10	1**	4	8	9	
	腫瘤2個	1	4	2	6	2	6	3	1	0*	2	

Fisherの直接確率検定(両側検定)を用いて対照群との有意差検定を行った(\*:P<0.05,

\*\* : P < 0.01)。

- : 該当臓器なし

肝臓の大型が、衛星群では 15000 ppm 群の動物に認められ（雄で 52 週の屠殺時に統計学的有意差あり）、発がん性群でも統計学的有意差はなかったが、雄の 7000 あるいは 15000 ppm 群で時折認められた。

その他に、検体投与に起因すると考えられる肉眼的所見は認められず、統計学的有意差を認めた変化（病理組織学的検査における死戦期のうっ血／出血と相関して認められた肝臓の色調暗化あるいは斑状、および顎下リンパ節の赤色化など）は二次的なもの、偶発的なものであり、検体の毒性と関連性のないものと考えられた。

病理組織学的検査；衛星群および発がん性群の対照群、15000 ppm 群および途中死亡・切迫屠殺した全動物を対象として、以下の全組織について病理標本を作製し、検鏡した。また、衛星群の 400、2000 および 7000 ppm 群の肝臓、甲状腺、腎臓（雄のみ）および肉眼的病変、発がん性群の 400、2000 および 7000 ppm 群の肝臓、甲状腺、腎臓、卵巣、肉眼的病変および組織腫瘍についても同様に検査した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、眼球、大腿骨（骨髄および関節面を含む）、肉眼的病変、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、喉頭、肝臓、肺（主気管支および細気管支を含む）、乳腺、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、骨格筋（大腿四頭筋）、鼻孔、鼻腔、鼻咽頭、食道、視神経、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（顎下腺、舌下腺および耳下腺）、坐骨神経、精囊、皮膚および皮下組織、頸髄、腰髄、胸髄、脾臓、胸骨（骨髄を含む）、胃、精巣および精巣上体、胸腺、甲状腺および上皮小体、組織腫瘍、気管、膀胱、子宮（頸部を含む）および陰

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表 4 に示し、また、特に注目された所見について程度分類も含めて統計解析した結果を次表に示した。

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	400	2000	7000	15000	0	400	2000	7000	15000	
52週	肝臓	所見\検査動物数	19	19	19	20	20	20	20	19	19	20	
		肝細胞好酸性化/肥大	合計	0	0	0	15	20	20	0	19	17	15
			軽微	0	0	0	14	10	0	0	0	16	13
			軽度	0	0	0	1	10	0	0	0	1	2
		肝細胞空胞化	軽微	1	3	1	3	6	0	2	3	4	2
	甲状腺	所見\検査動物数	19	19	19	20	20	20	20	19	19	20	
	濾胞細胞肥大	合計	1	0	1	9	18	0	0	0	9	15	
		軽微	1	0	1	7	15	0	0	0	9	15	
		軽度	0	0	0	2	3	0	0	0	0	0	
	最終屠殺(発がん性群)	肝臓	所見\検査動物数	32	42	32	41	36	33	35	36	40	41
肝細胞好酸性化/肥大			合計	6	10	12	28	35	15	18	30	36	37
			軽微	6	10	12	23	16	14	18	25	21	28
			軽度	0	0	0	5	18	1	0	5	15	9
中等度			0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
肝細胞空胞化		合計	22	37	26	35	33	15	10	18	29	34	
軽微		21	35	25	29	28	15	9	18	29	33		
軽度		1	2	1	6	5	0	0	0	0	1		
中等度		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
胆管過形成		合計	2	5	7	4	4	10	17	18	26	18	
軽微	2	5	6	2	2	7	13	14	16	13			
軽度	0	0	1	2	1	3	3	2	10	4			
中等度	0	0	0	0	1	0	1	2	0	1			
甲状腺	所見\検査動物数	32	42	32	40	36	33	35	36	40	41		
濾胞細胞肥大	合計	0	2	0	0	10	0	0	0	0	3		
	軽微	0	2	0	0	9	0	0	0	0	3		
	軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
腎臓	所見\検査動物数	32	42	32	41	36	33	35	36	40	41		
	腎乳頭鉍質沈着	合計	7	8	7	10	13	17	13	25	30	26	
		軽微	7	8	7	10	13	17	13	25	30	25	
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	腎盂鉍質沈着	合計	22	30	19	30	26	30	29	34	36	36	
軽微	21	28	17	28	25	23	27	28	34	30			
軽度	1	2	2	2	1	6	2	6	2	5			
中等度	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1			
皮髄鉍質沈着	合計	0	1	0	0	0	6	7	14	16	14		
	軽微	0	1	0	0	0	6	6	12	15	13		
	軽度	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1		
卵巢	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	33	35	36	40	41		
生殖系-間葉過形成	合計	-	-	-	-	-	3	8	5	5	5		
	軽微	-	-	-	-	-	3	3	4	1	1		
	軽度	-	-	-	-	-	0	2	0	3	3		
中等度	-	-	-	-	-	0	3	1	1	1			

Wilcoxon の順位和検定 (両側検定) を用いて対照群との有意差検定を行った (\*: P < 0.05, \*\*: P < 0.01, \*\*\*: P < 0.001)。



肝臓において、肝細胞好酸性化／肥大の発現頻度および程度の増強が、衛星群の52週屠殺時に7000および15000 ppm群の雌雄、発がん性群の最終屠殺時に2000 ppm以上の群の雌雄（雄の2000 ppm群以外統計学的有意差あり）で認められた。肝細胞肥大は通常、生体異物あるいはそれらの代謝物の代謝に関連する適応反応として認められるものであり毒性影響とは考えられないが、7000 ppm群の雌および15000 ppm群の雌雄では総コレステロールおよび／あるいはγ-グルタミルトランスフェラーゼにおいて肝臓に関連すると考えられる変化が認められたことから、これらの投与量で認められた肝臓の変化については毒性学的意義があるものと考えられた。一方、2000 ppm群で認められた変化は適応反応であり、毒性学的意義のないものと考えられた。

肝細胞空胞化が、衛星群の52週屠殺時に雄の15000 ppm群でわずかに増加し、発がん性群の最終屠殺時には統計学的に有意な増加が7000および15000 ppm群の雌雄で認められた。

胆管過形成のわずかな増加が、発がん性群の最終屠殺時に雄の2000 ppm以上の群および雌の全投与群で認められたが、統計学的有意差が認められたのは雌の7000 ppm群のみであった。この所見は用量相関性が認められず、また、関連する胆管上皮の変性あるいは壊死、線維化あるいは胆管腫瘍への進行も認められなかったことから毒性学的意義のないものと考えられた。

甲状腺では濾胞細胞の肥大の発現頻度および程度の増強が、衛星群の52週屠殺時に7000および15000 ppm群の雌雄、発がん性群の最終屠殺時に15000 ppm群の雌雄で認められた。ラットにおける甲状腺濾胞細胞の肥大は肝臓における甲状腺ホルモンの代謝亢進に起因する適応変化と考えられた。さらに、ラットおよびヒト間で甲状腺機能における生化学的・生理学的な差異があり、甲状腺ホルモン代謝に対する感受性の違いが示唆されることから、この甲状腺の変化はヒトのリスク評価にはほとんど関連性がないと考えられていることから、毒性学的意義はないと考えられた。

腎臓では、発がん性群の最終屠殺時に、2000、7000あるいは15000 ppm群の雌において腎乳頭および皮髄における鉍質沈着の増加（腎乳頭については7000 ppm、皮髄については2000および7000 ppm群で統計学的有意差あり）および7000あるいは15000 ppm群の雌において腎盂の鉍質沈着の増加が認められた。これら鉍質沈着の増加は検体およびその代謝体の腎排泄によるものであり、検体の毒性に直接関連するものではないと考えられた。

卵巣では、発がん性群の最終屠殺時に、雌の検体投与群で、生殖索-間葉過形成のわずかな増加が認められたが、用量相関性はなく、統計学的有意差もなかった。本変化は生殖索-間葉由来の成分の混合からなり、検体投与群の発現頻度（次表）は最新の背景データ [2~48%] の範囲内（下記〔腫瘍性病変〕の項の表を参照）で、ラットにおける加齢性病変としてしばしば認められるものである。

発がん性群の最終屠殺時、15000 ppm 群の雄の精巣上体において、乏精子症のわずかではあるが統計学的に有意な増加が認められたが、主に片側性であること、その他の雄性生殖器官になんら異常が認められないことから、これらの変化は加齢に関連したものであり、全身のホルモンの乱れや検体の毒性に関連したものではないと考えられた。

その他、病理組織学的検査で認められた非腫瘍性所見は、対照群と比較して統計学的有意差の認められた所見を含め、背景所見として認められるもの、加齢に関連したもの、非特異的あるいは片性のみ所見、発現頻度の減少、あるいは中間用量群での発現であることから、偶発的なもので、検体の毒性に関連しないものと考えられた。

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を本抄録の末に添付した表5に示した。

卵巣の生殖索-間葉腫瘍の増加が発がん性群の7000 ppm および15000 ppm 群の雌で認められ、統計学的に有意な増加方向の用量相関性が認められた(下表参照)(これらの用量では20%以上の体重増加量の減少が認められ、最大耐量を上回ることが示されている)。この腫瘍はWistar系の老齢ラットにおいて試験によって散発的に認められるものであり(下表を参照)、本試験で使用した動物は対照群でも認めたことから感受性の高いバッチ由来であったと考えられる。

性 別		雌				
投与量 (ppm)		0	400	2000	7000	15000
臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50
卵巣	良性生殖索-間葉腫瘍 #	2	0	1	4	6
	発現頻度 (%)	4	0	2	8	12

対比較検定(片側)、用量相関性(Peto, 増加および減少傾向)を実施した(用量相関性: #; P=0.005)。対比較検定では有意差は認められなかった。

ラット2年間発がん性における卵巣腫瘍および過形成の背景値 (Covance UK)

Study ID	1	2	3	4	5	6	7	8	合計
例数	70	49	50	50	50	50	100	59	478
生殖索-間葉過形成	31	14	1	24	1	13	26	16	126
発現頻度 (%)	44	28	2	48	2	26	26	27	26.3*
生殖索-間葉腫瘍	1	0	0	2	0	0	0	0	3
発現頻度 (%)	1.4	0	0	4.0	0	0	0	0	0.63*

\*: 合計の動物例数と病変発現例数から算出した。

生殖索-間葉の増殖性病変の発現頻度(過形成あるいは腫瘍のいずれかを持つ動

物)はすべての群において背景値の範囲内であり、対照群との統計学的有意差は認められなかった。*in vitro*アッセイによりエストロゲン受容体やステロイド産生に影響しないこと(別途実施した補足試験 資料番号 13-3 および 4 参照)、その他の試験で直接的な卵巣毒性および生殖異常は認められておらず、また卵巣において検体あるいはその代謝体の蓄積あるいは残留も認められなかったことから、本検体が視床下部-下垂体-性腺軸に直接的に作用して惹起した可能性は低いと考えられた。当該腫瘍は加齢性に発現することが知られており、雌の 7000 および 15000 ppm 群の動物における生存率が高かった(下表参照)ことが、当該腫瘍の発現例数の増加の要因となったと考えられた。

発がん性群の雌における生存例数および生存率

投与量 (ppm)	0	400	2000	7000	15000
生存例数	33	35	36	40↑	41↑
生存率 (%)	66	70	72	80	82

対照群との比較を Fisher exact test を用いた検定で行った(↑:P < 0.088, ↑:P < 0.055)。

また、マウス発がん性試験(資料 8-2)では、いずれの組織における腫瘍数の増加も認められなかった。以上の結果から、この病変は毒性学的に意義のないものと考えられた。

発がん性群の 15000 ppm 群の雌では、良性乳腺線維腺腫の発現頻度の減少が認められ、また、下垂体腫瘍(腺腫および癌)の発現頻度の統計学的に有意な減少が認められた。

その他、発がん性群の 15000 ppm 群の雄の精巣では間細胞腫のわずかな増加が認められたが(統計学的有意差はなし)、背景データ(0~6%)の範囲内の発現であり、過形成病変の増加は認められず、雄の生殖器官になんらホルモンの異常を示唆する変化が認められないことから、偶発的な影響で、検体の毒性に起因するものではないと考えられた。

以上の結果から、マンデストロピンのラットに対する1年間反復経口投与毒性試験/発がん性併合試験における影響として、雄の 15000 ppm 群、雌の 2000 ppm 以上の群で体重増加量の減少、雌雄の 15000ppm で摂餌量の軽度な減少、7000 および 15000 ppm 群の雌雄で肝臓における毒性学的変化として肝臓重量の増加、重症度の高い肝細胞肥大、肝細胞空胞化、7000 ppm 群の雌および 15000 ppm 群の雌雄で血液生化学検査項目(総コレステロールおよび/あるいはγ-グルタミルトランスフェラーゼ)の増加が認められた。詳細な行動機能(FOB)観察で神経毒性は認められなかった。これらの結果から、本試験の 104 週間投与における無毒性量(NOEL)は雄で 2000 ppm (105.1 mg/kg/日)、雌で 400 ppm (26.7 mg/kg/日)と判断された。また、発がん性は認められなかった。

表1 体重および体重増加量—衛星群

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		400	2000	7000	15000	400	2000	7000	15000
体 重	1	104	100	98	↓94	99	101	100	96
	2	104	99	97	↓93	100	101	101	97
	3	106	99	96	↓93	98	99	99	96
	4	106	98	95	↓92	99	102	102	97
	5	↑107	99	95	↓92	98	101	102	96
	6	107	98	93	↓91	98	101	100	96
	7	↑107	99	94	↓92	98	100	100	97
	8	↑107	99	94	↓91	98	102	101	98
	9	↑107	98	95	↓91	98	101	101	96
	10	↑107	98	94	↓91	96	99	99	95
	11	106	98	95	↓91	97	99	99	96
	12	107	98	95	↓92	98	101	100	97
	13	106	97	94	↓91	97	99	100	96
	14	↑107	98	95	↓91	97	98	99	95
	15	107	98	94	↓92	96	99	98	95
	16	107	97	94	↓91	97	100	100	95
	20	107	98	94	↓91	97	100	99	95
	24	↑108	99	95	↓92	97	99	99	95
	28	↑109	99	96	93	98	99	99	96
	32	↑108	99	96	93	98	100	99	95
36	↑108	99	96	93	98	100	98	95	
40	108	98	96	↓92	97	99	97	93	
44	↑108	100	96	93	99	100	99	94	
52	↑109	100	97	93	96	99	97	↓91	
体重増 加量	0~13	111	94	91	↓85	91	93	99	↓90
	13~28	↑122	113	109	102	111	105	85	98
	0~28	↑113	99	95	89	95	95	96	92
	28~52	115	101	98	89	78	95	86	↓47
	0~52	↑114	100	96	90	92	95	95	↓84

一元配置分散分析後、Dunnnett 検定を用いて対照群との有意差検定を行った(↑↓: 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

表2 体重-発がん性群

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		400	2000	7000	15000	400	2000	7000	15000
体 重	2	99	101	↓96	↓94	99	101	99	98
	3	98	100	↓95	↓92	99	99	98	97
	4	98	100	↓96	↓92	100	100	100	98
	5	98	101	96	↓92	101	101	100	97
	6	97	100	↓95	↓92	100	100	97	↓95
	7	97	99	↓96	↓92	100	100	99	97
	8	98	100	↓96	↓92	99	99	99	96
	9	98	100	96	↓93	100	100	99	97
	10	98	101	96	↓92	100	100	99	97
	11	98	100	96	↓93	100	99	98	↓96
	12	98	101	97	↓93	100	99	98	↓96
	13	98	101	97	↓94	100	99	97	↓95
	14	98	101	97	↓94	99	99	98	↓94
	15	99	101	97	↓94	100	98	97	↓95
	16	99	101	97	↓94	100	99	98	↓96
	20	98	100	96	↓93	100	98	97	↓95
	24	99	101	97	↓94	100	98	↓96	↓94
	28	99	100	97	↓94	100	98	96	↓94
	32	99	101	97	↓94	100	98	96	↓94
	36	99	101	97	↓93	100	98	96	↓93
	40	100	101	98	↓94	100	97	↓95	↓92
	44	99	101	97	↓93	100	97	↓94	↓92
	48	100	100	96	↓93	101	97	↓94	↓91
	52	100	101	97	↓93	100	97	↓93	↓90
	56	100	101	97	↓93	102	96	↓93	↓89
	60 <sup>T</sup>	101	101	97	↓93	101	95	↓92	↓88
	64 <sup>T</sup>	101	101	97	↓93	101	95	↓93	↓87
	68 <sup>T</sup>	101	99	96	↓92	101	↓93	↓91	↓86
72 <sup>T</sup>	101	100	98	↓93	101	94	↓91	↓86	
76 <sup>T</sup>	100	98	97	↓92	100	↓93	↓90	↓85	
80 <sup>T</sup>	100	99	98	↓93	98	↓91	↓89	↓83	
84 <sup>T</sup>	100	97	97	↓90	98	↓91	↓89	↓81	
88 <sup>T</sup>	99	97	96	↓89	98	↓90	↓87	↓80	
92 <sup>T</sup>	100	97	96	↓88	96	↓88	↓85	↓78	
96 <sup>T</sup>	100	97	96	↓89	97	↓90	↓86	↓78	
100	100	95	96	↓88	97	↓89	↓86	↓79	
104	100	93	96	↓88	97	↓89	↓89	↓80	

一元配置分散分析後、Dunnell 検定を用いて対照群との有意差検定を行った(↑↓:P < 0.05, 介 ↓ : P < 0.01, 介 ↑ ↓ : P < 0.001)。

T: 雌については対数変換した値について統計解析を行った。

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

表3 体重増加量—発がん性群

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		400	2000	7000	15000		400	2000	7000	15000	
体重 増加量	0~13	97	101	95	↓↓87	A	103	97	↓93	↓↓86	A
	13~28	104	98	98	95	A	98	88	↓80	92	A
	0~28	99	100	96	↓↓89	A	102	95	↓90	↓↓87	A
	28~52	110	105	98	90	A	106	86	↓70	↓↓46	B
	0~52	101	101	96	↓↓89	A	103	93	↓↓86	↓↓79	A
	52~80	102	87	96	87	A	86	↓↓56	↓↓63	↓↓40	B
	80~104	107	↓38	62	↓27	A	85	65	81	↓54	A
	52~104	102	↓67	79	↓62	A	94	↓62	↓75	↓↓48	B
0~104	101	91	94	↓↓82	A	98	↓82	↓82	↓↓67	AT	

A: 一元配置分散分析 (ANOVA) 後、Dunnett 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (↑ ↓:  $P < 0.05$ , ↑ ↓ ↓:  $P < 0.01$ , ↑ ↑ ↓ ↓:  $P < 0.001$ )。

B: Kruskal-Wallis ANOVA 後、Wilcoxon の順位和検定を用いて対照群との有意差検定を行った (↑ ↓:  $P < 0.05$ , ↑ ↓ ↓:  $P < 0.01$ , ↑ ↑ ↓ ↓:  $P < 0.001$ )。

T: 対数変換した値について統計解析を行った。

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

表4 主要な非腫瘍性病変

検査 時期	性別	投与量 (ppm)	雄					雌				
			0	400	2000	7000	15000	0	400	2000	7000	15000
52 週	乳腺	所見\検査動物数	8	0	0	0	10	20	2	0	1	19
		過形成-腺房	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	大腿骨 + 骨髄	所見\検査動物数	19	0	0	0	20	20	0	0	0	20
		脂肪髄	19	0	0	0	20	13	0	0	0	9
	肝臓	所見\検査動物数	19	19	19	20	20	20	20	19	19	20
		炎症性細胞巣	19	19	19	20	20	20	20	19	19	20
		限局性壊死	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
		肝細胞好酸性化/肥大	0	0	0	15***	20***	0	0	0	17***	15***
		肝細胞空胞化	1	3	1	3	6	0	2	3	4*	2
		巨大細胞化/巨大核	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		多核細胞	0	0	0	1	2	0	1	0	1	0
		明細胞性細胞巣	0	2	1	2	0	0	0	0	0	0
		好塩基性細胞巣	1	1	0	0	0	2	1	1	1	0
		好酸性細胞巣	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		胆管過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
		発育異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		死戦期うっ血/出血	2	1	1	5	10*	1	0	1	1	1
		脾臓	所見\検査動物数	19	1	0	1	20	20	0	0	0
	造血		19	1	0	1	20	20	0	0	0	20
	色素沈着		7	1	0	0	8	15	0	0	0	14
	嚢胞		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	19	0	0	0	20	20	0	2	0	20
		膵島線維化	4	0	0	0	4	0	0	0	0	0
	結腸	所見\検査動物数	19	0	0	0	20	20	0	0	0	20
		線虫	0	0	0	0	2	0	0	0	0	5*
	直腸	所見\検査動物数	19	0	0	0	20	20	0	0	0	20
		線虫	1	0	0	0	8*	3	0	0	0	2
	副腎	所見\検査動物数	19	0	3	0	20	20	1	1	3	20
		炎症性細胞巣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
		皮質空胞化	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0
皮質萎縮		1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
皮質限局性過形成 (明細胞性)		0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	
皮質限局性過形成 (好酸性)		0	0	2	0	2	1	1	1	1	3	
好酸性結節		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
皮質限局性過形成 (正染性)		1	0	0	0	1	3	0	0	0	0	
皮質限局性過形成 (好塩基性)	1	0	0	0	2	1	0	0	0	1		
皮質限局性過形成 (空胞化細胞)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1		

Fisher の直接確率検定 (両側) \* : P < 0.05, \*\* : P < 0.01, \*\*\* : P < 0.001

表4 主要な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌					
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)					
		0	400	2000	7000	15000	0	400	2000	7000	15000	
52 週	副腎	所見\検査動物数	19	0	3	0	20	20	1	1	3	20
		嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管拡張	0	0	0	0	0	7	0	1	1	3
		死戦期うっ血/出血	0	0	1	0	0	0	1	0	2	0
	腎臓	所見\検査動物数	19	19	19	20	20	20	0	0	1	20
		炎症性細胞巣	8	6	10	5	9	4	0	0	1	9
		腎盂炎	3	5	1	3	5	2	0	0	0	0
		硝子/色素滴	12	18*	15	17	15	0	0	0	0	0
		限局性腎症	2	1	2	2	7	1	0	0	1	1
		慢性腎症	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		尿細管拡張	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		水腎症	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		ポリープ状尿路上皮過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		皮髄鉍質沈着	0	0	0	0	0	3	0	0	0	6
		腎乳頭鉍質沈着	3	6	3	7	2	8	0	0	0	11
		腎盂鉍質沈着	3	4	8	8	3	13	0	0	0	4**
		鉍質沈着	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		円柱	0	1	2	0	1	0	0	0	0	1
		嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
		癒着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	死戦期うっ血/出血	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	精巣	所見\検査動物数	19	1	0	0	20	-	-	-	-	-
		精細管壊死	0	1	0	0	1	-	-	-	-	-
		精細管萎縮	2	1	0	0	2	-	-	-	-	-
	精巣 上体	所見\検査動物数	19	1	0	0	20	-	-	-	-	-
		乏精子症	0	1	0	0	2	-	-	-	-	-
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	20	6	5	7	20
		嚢胞	-	-	-	-	-	3	0	2	3	3
		出血卵胞	-	-	-	-	-	1	1	0	0	0
		死戦期うっ血/出血	-	-	-	-	-	0	1	0	1	0
	前立腺	所見\検査動物数	19	0	0	0	20	-	-	-	-	-
		前立腺炎	3	0	0	0	2	-	-	-	-	-
	顎下 リンパ節	所見\検査動物数	19	5	0	5	20	20	0	4	1	20
		色素沈着	0	1	0	0	0	5	0	1	1	0*
	胸腺	所見\検査動物数	19	1	1	0	20	20	2	1	4	20
		上皮細胞過形成	8	0	0	0	8	17	2	1	4	20
嚢胞		9	1	0	0	2*	11	2	0	3	12	
肺	所見\検査動物数	19	11	13	11	20	20	13	10	13	20	
	炎症性細胞巣	1	0	2	0	0	3	1	1	0	0	
	コレステロール肉芽腫	2	3	3	0	3	1	2	0	0	1	
	泡沫状マクロファージ	10	10	10	11	11	12	10	9	10	15	
	色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	

-: 該当臓器なし

Fisherの直接確率検定 (両側) \*: P < 0.05, \*\*: P < 0.01, \*\*\*: P < 0.001



表4 主要な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	400	2000	7000	15000	0	400	2000	7000	15000
52 週	肺	所見\検査動物数	19	11	13	11	20	20	13	10	13	20
		血栓	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		血管鉍質沈着	1	1	3	1	1	2	1	0	1	1
		扁平上皮嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		死戦期うっ血/出血	0	1	1	0	1	1	1	0	2	1
	心臓	所見\検査動物数	19	0	0	0	20	20	0	0	0	20
		炎症性細胞巣	2	0	0	0	2	2	0	0	0	0
		心筋炎	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		心筋症	1	0	0	0	1	2	0	0	0	2
	甲状腺	所見\検査動物数	19	19	19	20	20	20	20	19	19	20
		炎症性細胞巣	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		濾胞上皮細胞過形成- 嚢胞状	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		濾胞上皮細胞肥大	1	0	1	9**	18***	0	0	0	9***	15***
		C-細胞過形成-限局性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
		嚢胞状濾胞	0	4	0	1	0	0	1	0	0	0
		嚢胞	0	1	2	1	0	0	0	0	0	1
		死戦期うっ血/出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	喉頭	所見\検査動物数	19	0	0	0	20	20	0	0	0	20
		喉頭炎	0	0	0	0	1	4	0	0	0	4
		小葉萎縮	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	19	0	0	1	20	20	0	0	2	20
		空胞化	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		過形成-限局性	1	0	0	0	1	3	0	0	0	2
		出血	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3
		嚢胞	7	0	0	0	5	1	0	0	0	1
		嚢胞状間隙	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
	脳	所見\検査動物数	19	0	0	0	20	20	0	0	0	20
		炎症性細胞巣	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
圧迫症		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
乳腺	所見\検査動物数	11	4	8	7	7	15	15	14	10	9	
	過形成-腺房	1	0	3	1	0	7	3	3	3	0*	
大腿骨 +骨髄	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	17	15	14	10	9	
	脂肪髄	16	7	16	6	13	16	13	12	7	5*	
肝臓	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	17	15	14	10	9	
	炎症性細胞巣	7	4	8	3	10	13	11	12	8	6	
	小葉中心性壊死	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	
	造血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	小葉中心性肥大	1	0	1	1	1	0	0	2	0	2	
	肝細胞好酸性化/肥大	1	1	1	2	2	1	4	2	7***	5**	
	肝細胞空胞化	6	2	11	3	12**	5	3	1	0	4	
	糖原沈着による空胞化	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	
巨大細胞化/巨大核	0	0	0	0	1	1	0	2	0	0		
多核細胞	0	0	0	0	2	1	2	0	0	0		

Fisher の直接確率検定 (両側) \* : P < 0.05, \*\* : P < 0.01, \*\*\* : P < 0.001

表4 主要な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	400	2000	7000	15000	0	400	2000	7000	15000
死亡・切迫殺 (発がん性群)	肝臓	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	17	15	14	10	9
		明細胞性細胞巢	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1
		好塩基性細胞巢	1	0	2	0	1	6	6	1	4	1
		空胞化細胞巢	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
		胆管拡張	0	1	3	2	2	3	1	0	0	0
		胆管過形成	1	1	0	0	1	3	6	4	3	1
		嚢胞	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
		被膜線維化/癒着	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
		毛細血管拡張症	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		死戦期うっ血/出血	1	2	4	2	5	2	1	0	3	3
	脾臓	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	17	15	14	10	9
		造血	15	5	11	7	11	14	9	11	9	9
		リンパ組織萎縮	1	3	3	1	2	2	0	1	2	0
		色素沈着	8	4	10	2	7	12	11	10	6	7
		動脈炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		被膜線維化/癒着	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	17	15	14	10	9
		膵島線維化	4	2	7	2	2	0	1	0	1	0
	結腸	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	17	15	14	10	9
		線虫	3	1	3	0	1	0	0	1	1	0
	直腸	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	17	15	14	10	9
		線虫	3	1	4	2	2	1	1	1	1	0
	副腎	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	17	15	14	10	9
		炎症性細胞巢	0	0	0	1	1	1	1	2	0	0
		造血	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		被膜下細胞過形成	0	1	0	0	0	0	1	0	2	1
		皮質空胞化	2	1	5	1	3	3	3	0	2	1
		皮質肥大	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮質萎縮	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		髓質空胞化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		皮質限局性過形成 (明細胞性)	0	0	3	1	1	1	0	0	1	0
		皮質限局性過形成 (好酸性)	3	3	5	2	3	8	5	4	2	0*
		皮質限局性過形成 (正染性)	2	1	1	1	1	1	2	0	0	0
		正染性結節	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
		皮質限局性過形成 (好塩基性)	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1
		皮質限局性過形成 (空胞化細胞)	4	2	2	1	3	1	1	0	1	0
空胞化細胞結節	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
副副腎皮質結節	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		

Fisher の直接確率検定 (両側) \* : P < 0.05, \*\* : P < 0.01, \*\*\* : P < 0.001

表4 主要な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別	雄					雌					
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)					
		0	400	2000	7000	15000	0	400	2000	7000	15000	
死亡・切迫殺 (発がん性群)	副腎	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	17	15	14	10	9
		色素沈着	1	0	2	0	0	1	3	1	0	0
		嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管拡張	2	0	1	0	0	16	9	11	1	5*
		死戦期うっ血/出血	3	0	1	1	3	2	1	0	1	1
	腎臓	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	17	15	14	10	9
		炎症性細胞巣	2	2	3	3	5	3	3	4	3	3
		腎盂炎	2	0	5	3	0	1	0	0	0	0
		腎乳頭壊死	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		硝子/色素滴	1	0	1	1	3	1	1	1	3	3
		限局性腎症	0	0	1	2	2	1	0	1	0	0
		慢性腎症	4	3	6	1	8	1	2	1	0	1
		糸球体症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		尿管拡張	1	0	1	1	1	1	1	0	1	0
		水腎症	4	1	0	1	0	0	1	0	0	0
		ポリープ状尿路上皮過形成	0	0	0	0	0	2	5	2	0	0
		移行上皮過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		皮髄髄質沈着	0	0	0	0	0	0	0	3	1	4**
		腎乳頭髄質沈着	2	3	2	3	3	10	4	3	6	4
		腎盂髄質沈着	7	4	8	0	8	14	12	8	8	7
		髄質沈着	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0
		円柱	3	1	1	1	1	2	1	1	0	0
	嚢胞	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
	死戦期うっ血/出血	1	0	1	0	0	1	1	0	2	3	
	精巣	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	-	-	-	-	-
		間細胞過形成	1	0	1	1	0	-	-	-	-	-
		精細管萎縮	3	3	4	7	5	-	-	-	-	-
精巣 上体	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	-	-	-	-	-	
	乏精子症	1	3	1	6	3	-	-	-	-	-	
卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	17	15	14	10	9	
	無周期	-	-	-	-	-	9	3	7	4	1	
	嚢胞	-	-	-	-	-	5	2	2	1	0	
	黄体細胞過形成	-	-	-	-	-	3	4	3	2	5	
	生殖索-間葉過形成	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	
前立腺	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	-	-	-	-	-	
	前立腺炎	3	2	11	1	8*	-	-	-	-	-	
下顎 リガ節	所見\検査動物数	18	8	18	9	13	17	15	13	10	9	
	色素沈着	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	
胸腺	所見\検査動物数	18	7	18	8	14	17	15	14	10	9	
	上皮細胞過形成	1	0	0	0	4	2	5	2	2	5*	
	嚢胞	5	2	4	0	5	12	11	9	5	5	

- : 該当臓器なし

Fisherの直接確率検定 (両側) \* : P < 0.05, \*\* : P < 0.01, \*\*\* : P < 0.001

表4 主要な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌				
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)				
		0	400	2000	7000	15000	0	400	2000	7000	15000
肺	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	17	15	14	10	9
	炎症性細胞巣	0	1	0	1	0	4	0	1	2	0
	コレステロール肉芽腫	1	0	5	2	3	1	3	0	1	0
	泡沫状マクロファージ	12	3	13	4	14*	13	12	10	7	6
	色素沈着マクロファージ	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0
	細気管支・肺泡過形成	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	骨化生	2	0	1	1	0	0	0	1	0	0
	動脈炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	血管内膜過形成	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	血管鈣質沈着	2	1	2	0	1	2	0	0	1	0
	水腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	死戦期うっ血/出血	3	0	2	1	3	1	2	1	0	0
心臓	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	17	15	14	10	9
	炎症性細胞巣	3	0	2	1	2	1	1	1	0	0
	心筋炎	1	0	1	0	0	0	0	0	2	0
	動脈炎	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	心筋症	6	2	6	2	4	2	1	1	1	0
	心腔拡張	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	17	15	13	10	9
	濾胞上皮細胞過形成- 嚢胞状	0	0	0	1	4*	0	1	1	0	0
	濾胞上皮細胞肥大	1	0	0	0	1	0	1	2	0	1
	C-細胞過形成-限局性	3	1	1	2	2	1	1	3	1	0
	嚢胞状濾胞	1	1	2	0	4	1	0	0	0	1
	嚢胞	0	0	1	0	2	0	0	0	1	0
	死戦期うっ血/出血	2	0	2	0	3	0	0	0	0	2
喉頭	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	17	15	14	10	9
	喉頭炎	6	1	0	3	2	5	2	2	1	2
	小葉萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下垂体	所見\検査動物数	18	7	18	9	14	17	15	14	10	9
	空胞化	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0
	過形成-限局性	1	1	4	1	1	1	3	2	4	2
	過形成-びまん性	0	0	0	0	0	2	1	1	0	1
	出血	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	嚢胞	3	0	2	3	3	2	2	1	1	0
	嚢胞状間隙	0	1	0	0	0	2	1	0	0	0
死戦期うっ血/出血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
脳	所見\検査動物数	18	7	18	9	14	17	15	14	9	9
	脳炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	空胞化	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	圧迫症	7	3	8	2	5	10	9	4	5	4

Fisher の直接確率検定 (両側) \*: P < 0.05, \*\*: P < 0.01, \*\*\*: P < 0.001

表4 主要な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌				
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)				
		0	400	2000	7000	15000	0	400	2000	7000	15000
乳腺	所見\検査動物数	14	1	0	0	24	33	5	7	8	41
	過形成-腺房	1	0	0	0	2	12	1	4	5	19
大腿骨 + 骨髄	所見\検査動物数	32	0	0	0	36	33	0	0	0	41
	脂肪髄	32	0	0	0	35	31	0	0	0	38
最終 屠殺	所見\検査動物数	32	42	32	41	36	33	35	36	40	41
	炎症性細胞巣	32	42	32	41	36	33	35	36	39	41
	炎症性細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	限局性壊死	1	1	1	2	0	0	5	3	1	1
	小葉中心性壊死	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	造血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝細胞好酸性化/肥大	6	10	12	28***	35***	15	18	30**	36***	37***
	肝細胞空胞化	22	37	26	35	33*	15	10	18	29*	34**
	糖原沈着による空胞化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	類洞細胞過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	細胞質好塩基性化	0	0	2	1	0	0	0	0	0	1
	巨大細胞化/巨大核	0	0	1	1	2	0	0	1	2	2
	多核細胞	0	1	1	2	3	4	6	5	3	7
	明細胞性細胞巣	18	26	18	18	15	3	1	1	1	0
	好塩基性細胞巣	14	21	16	18	20	26	30	26	26	20**
	空胞化細胞巣	9	12	8	11	12	1	0	2	0	1
	好酸性細胞巣	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
	胆管拡張	10	6	8	6	6	3	7	5	5	6
	胆管過形成	2	5	7	4	4	10	17	18	26**	18
	胆嚢嚢胞	2	4	3	3	2	1	1	1	2	3
	嚢胞	1	1	0	3	6	0	3	1	0	1
	被膜線維化/癒着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝横隔膜面結節	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
毛細血管拡張症	8	2*	1*	2*	0**	0	1	1	1	3	
死戦期うっ血/出血	17	24	19	23	23	4	9	7	6	8	
脾臓	所見\検査動物数	32	9	10	8	36	33	4	1	2	41
	造血	32	9	10	7	35	33	4	1	2	40
	組織球巣	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ組織萎縮	3	3	5	1	3	6	1	1	0	10
	色素沈着	2	2	2	0	4	21	2	0	0	29
死戦期うっ血/出血	8	7	7	8	9	4	2	0	2	1	
膵臓	所見\検査動物数	32	0	1	7	36	33	1	2	1	40
	膵島線維化	24	0	0	1	15**	0	0	0	0	0
結腸	所見\検査動物数	32	1	0	0	36	33	0	0	0	41
	線虫	0	0	0	0	6*	0	0	0	0	2
直腸	所見\検査動物数	32	0	0	0	36	33	0	0	0	41
	線虫	12	0	0	0	6	5	0	0	0	7

Fisherの直接確率検定(両側) \* : P < 0.05, \*\* : P < 0.01, \*\*\* : P < 0.001

表4 主要な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	400	2000	7000	15000	0	400	2000	7000	15000
最終 屠殺	副腎	所見\検査動物数	32	7	5	2	36	33	4	11	6	41
		炎症性細胞巣	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1
		限局性壊死	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		被膜下細胞過形成	0	0	0	0	1	3	0	1	1	1
		皮質空胞化	12	4	5	1	16	6	0	0	2	3
		皮質肥大	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		皮質萎縮	2	0	0	2	2	0	0	2	0	1
		皮質限局性過形成 (明細胞性)	0	0	0	0	3	1	0	1	2	1
		皮質限局性過形成 (好酸性)	16	4	4	0	6**	13	3	6	4	14
		皮質限局性過形成 (正染性)	3	0	0	0	2	0	1	0	0	2
		皮質限局性過形成 (好塩基性)	4	0	0	0	3	5	1	0	1	1
		皮質限局性過形成 (空胞化細胞)	4	0	1	0	11	2	0	0	0	1
		副副腎皮質結節	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2
		色素沈着	2	2	0	0	3	3	0	0	0	3
		嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		血管拡張	1	2	0	2	3	27	4	9	3	28
	死戦期うっ血/出血	2	2	1	0	1	0	0	0	0	0	
	所見\検査動物数	32	42	32	41	36	33	35	36	40	41	
	炎症性細胞巣	8	5	2	1**	12	3	2	0	0	3	
	腎盂炎	4	10	3	6	4	2	0	2	0	0	
	間質性腎炎	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	
	硝子/色素滴	2	0	0	0	3	13	14	14	13	16	
	慢性腎症	14	25	21	26	19	10	12	12	12	11	
	水腎症	0	3	1	3	0	1	1	5	0	3	
	ポリープ状尿路上皮過 形成	1	3	0	0	2	5	7	6	6	6	
	移行上皮過形成	0	0	0	0	0	0	3	1	2	0	
	皮髓鉍質沈着	0	1	0	0	0	6	7	14	16	14	
	腎乳頭鉍質沈着	7	8	7	10	13	17	13	25	30	26	
腎盂鉍質沈着	22	30	19	30	26	30	29	34	36	36		
鉍質沈着	0	1	0	0	0	1	1	0	2	0		
円柱	1	1	0	0	2	1	1	0	3	1		
嚢胞	0	1	0	0	1	2	0	0	1	0		
發育異常	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0		
死戦期うっ血/出血	1	1	0	1	2	1	0	3	1	6		
所見\検査動物数	32	5	4	6	36	-	-	-	-	-		
精子肉芽腫	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-		
間細胞過形成	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-		

- : 該当臓器なし

Fisherの直接確率検定 (両側) \* : P < 0.05, \*\* : P < 0.01, \*\*\* : P < 0.001

表4 主要な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	400	2000	7000	15000	0	400	2000	7000	15000
最終屠殺	精巣	所見\検査動物数	32	5	4	6	36	-	-	-	-	-
		精細管萎縮	8	2	1	4	10	-	-	-	-	-
		水腫	4	2	2	5	4	-	-	-	-	-
		死戦期うっ血/出血	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
	精巣 上体	所見\検査動物数	32	2	1	3	36	-	-	-	-	-
		乏精子症	0	1	1	2	7*	-	-	-	-	-
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	33	35	36	40	41
		無周期	-	-	-	-	-	11	8	16	20	16
		嚢胞	-	-	-	-	-	8	3	8	15	15
		出血卵胞	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		黄体細胞過形成	-	-	-	-	-	23	11**	15*	19	22
		生殖索-間葉過形成	-	-	-	-	-	3	8	5	5	5
		嚢胞乳頭状過形成	-	-	-	-	-	2	0	0	0	0
		色素沈着	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	死戦期うっ血/出血	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	
	前立腺	所見\検査動物数	32	0	0	1	36	-	-	-	-	-
		前立腺炎	9	0	0	1	6	-	-	-	-	-
	下顎 リンパ節	所見\検査動物数	32	16	11	14	36	33	10	7	12	41
		色素沈着	1	0	0	1	0	2	1	1	0	1
	胸腺	所見\検査動物数	32	3	2	3	36	33	3	7	4	41
		上皮細胞過形成	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		嚢胞	9	2	0	1	8	24	3	5	2	26
	肺	所見\検査動物数	32	23	26	24	36	33	28	22	32	41
		炎症性細胞巣	2	2	1	0	1	0	1	1	0	1
		間質性肺炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		肉芽腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		コレステロール肉芽腫	7	6	7	7	6	2	1	0	4	1
		泡沫状マクロファージ	27	18	24	21	30	26	25	15	30	30
		色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	1	0	1	3	0
		細気管支・肺胞過形成	0	0	1	1	0	3	0	0	0	2
		骨化生	0	2	0	0	1	3	0	0	0	2
		血管鉍質沈着	0	0	0	3	2	3	1	0	1	5
水腫		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
色素沈着		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
死戦期うっ血/出血		1	3	5	2	4	6	2	3	4	2	
心臓	所見\検査動物数	32	0	1	0	36	33	0	0	0	41	
	炎症性細胞巣	5	0	0	0	7	3	0	0	0	0	
	心筋炎	1	0	0	0	4	3	0	0	0	0	
	心内膜過形成	1	0	0	0	2	2	0	0	0	2	
	心筋症	14	0	1	0	10	11	0	0	0	14	
	心腔拡張	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	

- : 該当臓器なし

Fisher の直接確率検定 (両側) \* : P < 0.05, \*\* : P < 0.01, \*\*\* : P < 0.001

表4 主要な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	400	2000	7000	15000	0	400	2000	7000	15000	
最終屠殺	甲状腺	所見\検査動物数	32	42	32	40	36	33	35	36	40	41	
		濾胞上皮細胞過形成 - 嚢胞状	4	11	5	4	9	1	0	3	3	4	
		濾胞上皮細胞肥大	0	2	0	0	10**	0	0	0	0	3	
		C-細胞過形成-限局 性	6	5	7	6	7	4	7	0*	3	3	
		嚢胞状濾胞	7	16	13	15	11	4	6	7	7	7	
		嚢胞	0	4	2	0	2	2	3	1	3	2	
		異所性胸腺	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		死戦期うっ血/出血	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1	
	喉頭	所見\検査動物数	32	0	0	0	36	33	0	0	0	41	
		喉頭炎	13	0	0	0	7	10	0	0	0	6	
		小葉萎縮	1	0	0	0	2	11	0	0	0	4*	
	下垂体	所見\検査動物数	32	5	10	9	36	33	20	17	19	40	
		空胞化	0	1	0	0	3	1	0	1	0	0	
		過形成-限局性	6	2	1	2	7	11	8	5	6	11	
		過形成-びまん性	2	2	1	1	0	1	4	1	3	1	
		色素沈着	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	
		出血	0	1	0	0	1	3	8	3	3	4	
		発育異常	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		嚢胞	5	2	4	0	10	6	3	3	4	10	
		嚢胞状間隙	3	0	1	1	2	3	2	1	0	1	
	死戦期うっ血/出血	1	0	0	1	2	1	0	1	0	1		
	脳	所見\検査動物数	32	0	0	0	36	33	0	0	0	41	
		空胞化	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	
		圧迫症	0	0	0	0	0	5	0	0	0	3	
		松果体線維化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	全動物 (発がん性群)	乳腺	所見\検査動物数	25	5	8	7	31	48	20	21	18	50
			過形成-腺房	2	0	3	1	2	19	4	7	8	19
		大腿骨 + 骨髄	所見\検査動物数	50	8	18	9	50	50	15	14	10	50
			脂肪髄	48	7	16	6	48	47	13	12	7	43
		肝臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
			炎症性細胞巣	39	46	40	44	46	46	46	48	47	47
			炎症性細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
限局性壊死			1	1	1	2	0	0	5	3	1	1	
小葉中心性壊死			0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	
造血			0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	
小葉中心性肥大			1	0	1	1	1	0	0	2	0	2	
肝細胞好酸性化/肥大			7	11	13	30***	37***	16	22	32**	43***	42***	
肝細胞空胞化			28	39*	37	38	45***	20	13	19	29	38***	
糖原沈着による空胞化			2	0	1	0	0	1	0	0	1	0	
類洞細胞過形成		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
細胞質好塩基性化	0	0	2	1	0	0	0	0	0	1			
巨大細胞化/巨大核	0	0	1	1	3	1	0	3	2	2			

Fisher の直接確率検定 (両側) \* : P < 0.05, \*\* : P < 0.01, \*\*\* : P < 0.001



表4 主要な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別	雄					雌						
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)						
		0	400	2000	7000	15000	0	400	2000	7000	15000		
全動物 (発がん性群)	肝臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
		多核細胞	0	1	1	2	5	5	8	5	3	7	
		明細胞性細胞巣	19	26	19	18	15	3	1	1	2	1	
		好塩基性細胞巣	15	21	18	18	21	32	36	27	30	21*	
		空胞化細胞巣	10	12	9	11	12	2	0	2	0	1	
		好酸性細胞巣	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	
		胆管拡張	10	7	11	8	8	6	8	5	5	6	
		胆管過形成	3	6	7	4	5	13	23	22	29**	19	
		胆嚢嚢胞	2	4	3	3	2	1	1	1	2	3	
		嚢胞	1	1	1	3	7	0	3	1	1	1	
		被膜線維化/癒着	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	
		肝横隔膜面結節	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		毛細血管拡張症	9	2	1*	2	0**	0	1	1	2	3	
		死戦期うっ血/出血	18	26	23	25	28	6	10	7	9	11	
		脾臓	所見\検査動物数	50	17	28	17	50	50	19	15	12	50
			造血	47	14	21	14	46	47	13	12	11	49
			組織球巣	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
			リンパ組織萎縮	4	6	8	2	5	8	1	2	2	10
			色素沈着	10	6	12	2	11	33	13	10	6	36
動脈炎	0		0	1	0	0	0	0	0	0	0		
被膜線維化/癒着	0		0	0	0	1	0	0	1	0	0		
死戦期うっ血/出血	9		9	8	8	9	4	2	0	2	1		
膵臓	所見\検査動物数	50	8	19	16	50	50	16	16	11	49		
	膵島線維化	28	2	7	3	17*	0	1	0	1	0		
結腸	所見\検査動物数	50	9	18	9	50	50	15	14	10	50		
	線虫	3	1	3	0	7	0	0	1	1	2		
直腸	所見\検査動物数	50	8	18	9	50	50	15	14	10	50		
	線虫	15	1	4	2	8	6	1	1	1	7		
副腎	所見\検査動物数	50	15	23	11	50	50	19	25	16	50		
	炎症性細胞巣	1	0	1	1	1	1	1	3	0	1		
	限局性壊死	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	造血	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0		
	被膜下細胞過形成	0	1	0	0	1	3	1	1	3	2		
	皮質空胞化	14	5	10	2	19	9	3	0	4	4		
	皮質肥大	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0		
	皮質萎縮	3	1	0	2	2	0	0	2	0	1		
	髓質空胞化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
	皮質限局性過形成 (明細胞性)	0	0	3	1	4	2	0	1	3	1		
皮質限局性過形成 (好酸性)	19	7	9	2	9*	21	8	10	6	14			

Fisherの直接確率検定(両側) \* : P < 0.05, \*\* : P < 0.01, \*\*\* : P < 0.001

表4 主要な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別	雄					雌					
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)					
		0	400	2000	7000	15000	0	400	2000	7000	15000	
全動物 (発がん性群)	副腎	所見\検査動物数	50	15	23	11	50	50	19	25	16	50
		皮質限局性過形成 (正染性)	5	1	1	1	3	1	3	0	0	2
		正染性結節	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
		皮質限局性過形成 (好塩基性)	4	0	1	0	4	6	2	0	2	2
		皮質限局性過形成 (空胞化細胞)	8	2	3	1	14	3	1	0	1	1
		空胞化細胞結節	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		副副腎皮質結節	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2
		色素沈着	3	2	2	0	3	4	3	1	0	3
		嚢胞	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		血管拡張	3	2	1	2	3	43	13	20	4	33*
		死戦期うっ血/出血	5	2	2	1	4	2	1	0	1	1
	腎臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		炎症性細胞巣	10	7	5	4	17	6	5	4	3	6
		腎盂炎	6	10	8	9	4	3	0	2	0	0
		間質性腎炎	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
		腎乳頭壊死	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		硝子/色素滴	3	0	1	1	6	14	15	15	16	19
		限局性腎症	0	0	1	2	2	1	0	1	0	0
		慢性腎症	18	28	27	27	27	11	14	13	12	12
		糸球体症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		尿管拡張	1	0	1	1	1	1	1	0	1	0
		水腎症	4	4	1	4	0	1	2	5	0	3
		ポリープ状尿路上皮過 形成	1	3	0	0	2	7	12	8	6	6
		移行上皮過形成	0	0	0	0	0	1	3	1	2	0
		皮髄鉍質沈着	0	1	0	0	0	6	7	17*	17*	18**
		腎乳頭鉍質沈着	9	11	9	13	16	27	17	28	36	30
		腎盂鉍質沈着	29	34	27	30	34	44	41	42	44	43
		鉍質沈着	0	2	1	0	0	1	1	1	2	0
		円柱	4	2	1	1	3	3	2	1	3	1
		嚢胞	0	1	0	0	3	2	0	0	1	0
	発育異常	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	死戦期うっ血/出血	2	1	1	1	2	2	1	3	3	9	
	精巣	所見\検査動物数	50	13	22	15	50	-	-	-	-	-
精子肉芽腫		0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	
間細胞過形成		2	0	1	1	0	-	-	-	-	-	
精細管萎縮		11	5	5	11	15	-	-	-	-	-	
水腫		4	2	2	5	4	-	-	-	-	-	
死戦期うっ血/出血		2	1	1	2	0	-	-	-	-	-	
精巣 上体	所見\検査動物数	50	10	19	12	50	-	-	-	-	-	
	乏精子症	1	4	2	8	10**	-	-	-	-	-	

-: 該当臓器なし

Fisherの直接確率検定 (両側) \*: P < 0.05, \*\*: P < 0.01, \*\*\*: P < 0.001

表4 主要な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	400	2000	7000	15000	0	400	2000	7000	15000
全動物 (発がん性群)	卵巢	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	50	50	50	50	50
		無周期	-	-	-	-	-	20	11	23	24	17
		嚢胞	-	-	-	-	-	13	5	10	16	15
		出血卵胞	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		黄体細胞過形成	-	-	-	-	-	26	15*	18	21	27
		生殖索-間葉過形成	-	-	-	-	-	3	8	5	6	5
		嚢胞乳頭状過形成	-	-	-	-	-	2	0	0	0	0
		色素沈着	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		死戦期うっ血/出血	-	-	-	-	-	2	1	0	1	0
	前立腺	所見\検査動物数	50	8	18	10	50	-	-	-	-	-
		前立腺炎	12	2	11	2	14	-	-	-	-	-
	下顎 リンパ節	所見\検査動物数	50	24	29	23	49	50	25	20	22	50
		色素沈着	1	0	0	1	0	4	1	1	2	1
	胸腺	所見\検査動物数	50	10	20	11	50	50	18	21	14	50
		上皮細胞過形成	2	0	0	0	5	2	5	2	2	6
		嚢胞	14	4	4	1	13	36	14	14	7	31
	肺	所見\検査動物数	50	31	44	33	50	50	43	36	42	50
		炎症性細胞巣	2	3	1	1	1	4	1	2	2	1
		間質性肺炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		肉芽腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		コレステロール肉芽腫	8	6	12	9	9	3	4	0	5	1
		泡沫状マクロファージ	39	21	37	25	44	39	37	25	37	36
		色素沈着マクロファージ	0	0	0	1	0	2	0	2	4	0
		細気管支・肺胞過形成	0	0	1	1	1	3	1	0	0	2
		骨化生	2	2	1	1	1	3	0	1	0	2
		動脈炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管内膜過形成	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管筋質沈着	2	1	2	3	3	5	1	0	2	5
		水腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	死戦期うっ血/出血	4	3	7	3	7	7	4	4	4	2	
	心臓	所見\検査動物数	50	8	19	9	50	50	15	14	10	50
		炎症性細胞巣	8	0	2	1	9	4	1	1	0	0
心筋炎		2	0	1	0	4	3	0	0	2	0	
動脈炎		0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
心内膜過形成		1	0	0	0	2	2	0	0	0	2	
心筋症		20	2	7	2	14	13	1	1	1	14	
心腔拡張		0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
血栓		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	

- : 該当臓器なし

Fisherの直接確率検定 (両側) \* : P < 0.05, \*\* : P < 0.01, \*\*\* : P < 0.001

表4 主要な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌					
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)					
		0	400	2000	7000	15000	0	400	2000	7000	15000	
全動物 (発がん性群)	甲状腺	所見\検査動物数	50	50	50	49	50	50	50	49	50	50
		濾胞上皮細胞過形成- 嚢胞状	4	11	5	5	13*	1	1	4	3	4
		濾胞上皮細胞肥大	1	2	0	0	11**	0	1	2	0	4
		C-細胞過形成-限局性	9	6	8	8	9	5	8	3	4	3
		嚢胞状濾胞	8	17	15	15	15	5	6	7	7	8
		嚢胞	0	4	3	0	4	2	3	1	4	2
		異所性胸腺	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		死戦期うっ血/出血	3	0	3	1	4	0	0	0	0	3
	喉頭	所見\検査動物数	50	8	18	9	50	50	15	14	10	50
		喉頭炎	19	1	0	3	9*	15	2	2	1	8
		小葉萎縮	2	0	0	0	2	11	0	0	0	4
	下垂体	所見\検査動物数	50	12	28	18	50	50	35	31	29	49
		空胞化	0	1	0	2	4	1	0	1	0	0
		過形成-限局性	7	3	5	3	8	12	11	7	10	13
		過形成-びまん性	2	2	1	1	0	3	5	2	3	2
		色素沈着	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1
		出血	1	1	0	0	1	3	8	4	3	4
		発育異常	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		嚢胞	8	2	6	3	13	8	5	4	5	10
		嚢胞状間隙	3	1	1	1	2	5	3	1	0	1
	死戦期うっ血/出血	1	0	0	1	2	1	1	1	0	1	
	脳	所見\検査動物数	50	7	18	9	50	50	15	14	9	50
		脳炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		空胞化	0	1	0	0	0	2	1	0	0	1
		圧迫症	7	3	8	2	5	15	9	4	5	7
		松果体線維化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fisher の直接確率検定 (両側) \*: P < 0.05, \*\*: P < 0.01, \*\*\*: P < 0.001

表5 腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	400	2000	7000	15000	0	400	2000	7000	15000
52 週	皮膚	所見\検査動物数	19	1	0	0	20	20	2	5	4	20
		脂肪腫 [B]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	8	0	0	0	10	20	2	0	1	19
		線維腺腫 [B]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	19	7	5	4	20	20	8	5	5	20
		血管肉腫 [M]	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	19	19	19	20	20	20	20	19	19	20
		C細胞腺腫 [B]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		濾胞細胞腺腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	下垂体	所見\検査動物数	19	0	0	1	20	20	0	0	2	20
		腺腫 [B]	1	0	0	1	1	1	0	0	2	1
	結合 組織	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
脂肪腫 [B]		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
死亡・切迫殺 (発がん性群)	皮膚・ 皮下 組織	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	17	15	14	10	9
		良性毛包腫瘍 [B]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 [B]	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
		線維腫 [B]	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 [B]	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 [M]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性基底細胞腫瘍 [M]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		組織球性肉腫 [M]	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		悪性リンパ細胞腫 [M]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		肉腫 NOS [M]	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	11	4	8	7	7	15	15	14	10	9
		腺腫 [B]	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1
		線維腺腫 [B]	0	0	0	0	0	8	1	3	1	2
		腺癌 [M]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨格筋	所見\検査動物数	18	8	17	9	14	17	15	14	10	9
		横紋筋肉腫 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	17	15	14	10	9
		肝細胞腺腫 [B]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫 [B]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	17	15	14	10	9
血管腫 [B]		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
膵臓	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	17	15	14	10	9	
	島細胞腺腫 [B]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	18	8	17	9	14	17	15	13	10	9	
	血管腫 [B]	1	2	1	1	3	1	1	0	1	0	
	血管肉腫 [M]	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
胃	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	17	15	14	10	9	
	肉腫 NOS [M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
十二 指腸	所見\検査動物数	18	8	17	9	14	17	15	12	10	9	
	腺癌 [M]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

[B]：良性腫瘍、 [M]：悪性腫瘍  
 対比較検定（片側）、用量相関性（Peto、増加および減少傾向）を実施したが有意差は認められ  
 なかった。

表5 腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	400	2000	7000	15000	0	400	2000	7000	15000
空腸	所見\検査動物数		17	8	16	8	14	17	15	13	10	9
	腺癌 [M]		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
副腎	所見\検査動物数		18	8	18	9	14	17	15	14	10	9
	皮質腺腫 [B]		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	神経線維腫 [B]		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
腎臓	所見\検査動物数		18	8	18	9	14	17	15	14	10	9
	脂肪肉腫 [M]		1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
精巣	所見\検査動物数		18	8	18	9	14	-	-	-	-	-
	間細胞腫 [B]		0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
卵巣	所見\検査動物数		-	-	-	-	-	17	15	14	10	9
	良性生殖索-間葉性腫瘍 [B]		-	-	-	-	-	1	0	0	1	0
	良性莢膜細胞腫 [B]		-	-	-	-	-	0	1	0	0	1
	悪性顆粒膜細胞腫 [M]		-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
子宮	所見\検査動物数		-	-	-	-	-	17	15	14	10	9
	腺腫 [B]		-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	間質ホリブ [B]		-	-	-	-	-	1	2	3	0	0
	血管腫 [B]		-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	悪性シマ細胞腫 [M]		-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	扁平上皮癌 [M]		-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
胸腺	所見\検査動物数		18	7	18	8	14	17	15	14	10	9
	良性胸腺腫 [B]		0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	血管肉腫 [M]		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
甲状腺	所見\検査動物数		18	8	18	9	14	17	15	13	10	9
	C細胞腺腫 [B]		0	0	1	2	0	1	1	0	0	0
	濾胞細胞腺腫 [B]		1	0	3	0	1	1	1	0	2	0
	C細胞癌 [M]		0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	濾胞細胞癌 [M]		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
上皮小体	所見\検査動物数		18	8	18	9	14	17	14	14	10	9
	腺腫 [B]		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
下垂体	所見\検査動物数		18	7	18	9	14	17	15	14	10	9
	腺腫 [B]		7	4	9	4	7	14	10	3	4	4
	癌 [M]		0	0	0	0	1	0	0	3	1	0
脳	所見\検査動物数		18	7	18	9	14	17	15	14	9	9
	良性顆粒細胞髄膜腫 [B]		1	0	1	1	1	1	0	0	0	0
	悪性星状膠細胞腫 [M]		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	悪性稀突起膠細胞腫 [M]		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性髄膜腫 [M]		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄	所見\検査動物数		18	8	18	9	14	17	15	14	9	9
	悪性シマ細胞腫 [M]		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

[B] : 良性腫瘍、 [M] : 悪性腫瘍

- : 該当臓器なし

対比較検定(片側)、用量相関性(Peto、増加および減少傾向)を実施したが有意差は認められなかった。

表5 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	400	2000	7000	15000	0	400	2000	7000	15000
死亡・切迫殺(発がん性群)	血液リンパ系	所見\検査動物数	18	8	18	9	14	17	15	14	10	9
		悪性リンパ腫-リンパ球性 [M]	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0
		悪性リンパ腫-多形成型 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ性白血病 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	口腔	組織球性肉腫 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		所見\検査動物数	1	1	3	1	2	1	4	0	1	1
	腹腔	扁平上皮癌 [M]	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		所見\検査動物数	2	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	結合組織	肉腫 NOS [M]	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		所見\検査動物数	1	0	3	1	1	1	1	0	1	0
		脂肪腫 [B]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		組織球性肉腫 [M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	骨	血管肉腫 [M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		肉腫 NOS [M]	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
所見\検査動物数		1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
尾	骨肉腫 [M]	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
	所見\検査動物数	2	0	1	1	3	0	1	1	1	0	
最終屠殺	皮膚・皮下組織	扁平上皮乳頭腫 [B]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		所見\検査動物数	32	8	4	14	36	33	11	6	9	41
		良性毛包腫瘍 [B]	1	1	1	2	4	0	1	0	0	0
		角化棘細胞腫 [B]	1	1	0	3	0	0	0	0	0	0
		良性基底細胞腫瘍 [B]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		皮膚線維腫 [B]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫 [B]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 [B]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性基底細胞腫瘍 [M]	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	14	1	0	0	24	33	5	7	8	41
		腺腫 [B]	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0
		線維腺腫 [B]	0	0	0	0	0	4	1	2	3	3
	骨格筋	腺癌 [M]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		所見\検査動物数	32	1	0	0	36	33	0	0	0	41
肝臓	線維腫 [B]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	所見\検査動物数	32	42	32	41	36	33	35	36	40	41	
脾臓	肝細胞腺腫 [B]	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	
	所見\検査動物数	32	9	10	8	36	33	4	1	2	41	
膵臓	血管肉腫 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	所見\検査動物数	32	0	1	7	36	33	1	2	1	40	
	島細胞腺腫 [B]	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
	島細胞癌 [M]	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	

[B]: 良性腫瘍、 [M]: 悪性腫瘍  
 対比較検定 (片側)、用量相関性 (Peto、増加および減少傾向) を実施したが有意差は認められなかった。

表5 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別	雄					雌					
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)					
		0	400	2000	7000	15000	0	400	2000	7000	15000	
最終屠殺	腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	32	18	7	16	36	33	9	8	8	41
		血管腫 [B]	3	7	4	7	3	1	5	2	3	3
		血管肉腫 [M]	3	2	2	0	3	0	0	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	32	7	9	14	36	33	2	4	3	41
		肉腫 NOS [M]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	盲腸	所見\検査動物数	32	1	3	3	36	33	1	1	1	41
		平滑筋腫 [B]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数	32	7	5	2	36	33	4	11	6	41
		皮質腺腫 [B]	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
		良性褐色細胞腫 [B]	1	1	0	1	3	0	0	1	0	1
		良性神経節細胞腫 [B]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	悪性褐色細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		所見\検査動物数	32	42	32	41	36	33	35	36	40	41
	精巣	尿管細胞腺腫 [B]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		所見\検査動物数	32	5	4	6	36	-	-	-	-	-
	精巣上体	間細胞腫 [B]	0	0	0	1	3	-	-	-	-	-
		悪性中皮腫 [M]	2	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	卵巣	所見\検査動物数	32	2	1	3	36	-	-	-	-	-
		悪性中皮腫 [M]	2	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	前立腺	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	33	35	36	40	41
		良性生殖索-間葉性腫瘍 [B]	-	-	-	-	-	1	0	1	3	6
		管状間質癌 [M]	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数	32	0	0	1	36	0	0	0	0	0
		腺腫 [B]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		所見\検査動物数	-	-	-	-	-	33	14	17	19	41
		腺腫 [B]	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		間質ポリープ [B]	-	-	-	-	-	3	2	2	4	7
膺	腺癌 [M]	-	-	-	-	-	1	0	2	1	4	
	扁平上皮癌 [M]	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	
	肉腫 NOS [M]	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	
舌下腺	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	33	2	1	2	41	
	悪性中皮腫 [M]	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	
胸腺	所見\検査動物数	32	0	0	0	36	33	0	0	0	41	
	マク細胞腫 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	所見\検査動物数	32	3	2	3	36	33	3	7	4	41	
甲状腺	良性胸腺腫 [B]	3	2	1	0	1	3	1	2	2	1	
	血管肉腫 [M]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	所見\検査動物数	32	42	32	40	36	33	35	36	40	41	
	C細胞腺腫 [B]	1	2	1	0	3	0	0	0	1	3	
甲状腺	濾胞細胞腺腫 [B]	6	4	4	7	6	1	1	2	3	1	
	C細胞癌 [M]	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
甲状腺	濾胞細胞癌 [M]	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	

[B] : 良性腫瘍, [M] : 悪性腫瘍

- : 該当臓器なし

対比較検定 (片側)、用量相関性 (Peto、増加および減少傾向) を実施したが有意差は認められなかった。



表5 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別	雄					雌					
		投与量 (ppm)	0	400	2000	7000	15000	0	400	2000	7000	15000
最終屠殺	上皮小体	所見\検査動物数	32	0	0	0	35	33	0	0	0	41
		腺腫 [B]	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	32	5	10	9	36	33	20	17	19	40
		腺腫 [B]	2	0	6	4	3	13	10	12	14	14
		瘍 [M]	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	32	0	0	0	36	33	0	0	0	41
		良性顆粒細胞髄膜腫 [B]	2	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	鼻腔	所見\検査動物数	32	0	0	0	36	33	0	0	0	41
		腺腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	咽頭	所見\検査動物数	32	0	0	0	36	33	0	0	0	41
		扁平上皮瘍 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血液リンパ系	所見\検査動物数	32	2	2	0	36	33	0	0	0	40
		悪性リンパ腫-リンパ球性 [M]	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2
	輸精管	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		シヤワ細胞腫 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	耳	所見\検査動物数	0	0	1	0	1	0	1	1	1	1
		扁平上皮乳頭腫 [B]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		良性組織球腫 [B]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	口腔	所見\検査動物数	11	0	0	0	15	6	1	0	0	17
良性歯原性腫瘍 [B]		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
結合組織	所見\検査動物数	3	0	4	2	1	1	4	0	2	2	
	血管肉腫 [M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	悪性中皮腫 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
足/脚	肉腫 NOS [M]	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	所見\検査動物数	1	1	1	1	0	0	2	0	0	0	
	扁平上皮乳頭腫 [B]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
尾	所見\検査動物数	2	2	1	0	0	1	0	1	1	3	
	扁平上皮乳頭腫 [B]	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
全動物 (発がん性群)	皮膚・皮下組織	所見\検査動物数	50	16	22	23	50	50	26	20	19	50
		扁平上皮乳頭腫 [B]	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		良性毛包腫瘍 [B]	2	1	1	2	4	0	1	0	0	0
		角化棘細胞腫 [B]	2	1	1	3	0	0	0	0	0	1
		良性基底細胞腫瘍 [B]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		皮膚線維腫 [B]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫 [B]	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 [B]	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮瘍 [M]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性基底細胞腫瘍 [M]	0	2	0	1	0	0	0	1	0	0
		組織球性肉腫 [M]	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		悪性シヤワ細胞腫 [M]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肉腫 NOS [M]	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0		

[B] : 良性腫瘍、 [M] : 悪性腫瘍  
 対比較検定 (片側)、用量相関性 (Peto、増加および減少傾向) を実施したが有意差は認められなかった。

表5 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	400	2000	7000	15000	0	400	2000	7000	15000
全動物 (発がん性群)	乳腺	所見\検査動物数	25	5	8	7	31	48	20	21	18	50
		腺腫 [B]	0	0	0	0	0	2	2	0	1	1
		線維腺腫 [B]	0	0	0	0	0	12	2	5	4	5
		腺癌 [M]	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	骨格筋	所見\検査動物数	50	9	17	9	50	50	15	14	10	50
		線維腫 [B]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		横紋筋肉腫 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		肝細胞腺腫 [B]	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1
		血管腫 [B]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	50	17	28	17	50	50	19	15	12	50
		血管腫 [B]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
血管肉腫 [M]		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
膵臓	所見\検査動物数	50	8	19	16	50	50	16	16	11	49	
	島細胞腺腫 [B]	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
	島細胞癌 [M]	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	50	26	24	25	50	50	24	21	18	50	
	血管腫 [B]	4	9	5	8	6	2	6	2	4	3	
	血管肉腫 [M]	3	3	2	1	3	0	0	0	0	0	
胃	所見\検査動物数	50	15	27	23	50	50	17	18	13	50	
	肉腫 NOS [M]	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	
十二指腸	所見\検査動物数	50	10	18	10	50	50	16	14	11	50	
	腺癌 [M]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
空腸	所見\検査動物数	49	9	16	8	50	50	15	13	10	50	
	腺癌 [M]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
盲腸	所見\検査動物数	49	9	20	11	50	50	16	14	11	50	
	平滑筋腫 [B]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
副腎	所見\検査動物数	50	15	23	11	50	50	19	25	16	50	
	皮質腺腫 [B]	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	
	良性褐色細胞腫 [B]	1	1	0	1	3	0	0	1	0	1	
	神経線維腫 [B]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	良性神経節細胞腫 [B]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	悪性褐色細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
腎臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	尿細管細胞腺腫 [B]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	脂肪肉腫 [M]	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
精巣	所見\検査動物数	50	13	22	15	50	-	-	-	-	-	
	間細胞腫 [B]	0	0	0	2	3	-	-	-	-	-	
	悪性中皮腫 [M]	2	0	0	0	0	-	-	-	-	-	
精巣 上体	所見\検査動物数	50	10	19	12	50	-	-	-	-	-	
	悪性中皮腫 [M]	2	0	0	0	0	-	-	-	-	-	

[B] : 良性腫瘍、 [M] : 悪性腫瘍

- : 該当臓器なし

対比較検定 (片側)、用量相関性 (Peto、増加および減少傾向) を実施したが有意差は認められなかった。

表5 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	400	2000	7000	15000	0	400	2000	7000	15000
全動物 (発がん性群)	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	50	50	50	50	50
		良性生殖索-間葉性腫瘍 [B]	-	-	-	-	-	2	0	1	4	6
		##										
		良性莖膜細胞腫 [B]	-	-	-	-	-	0	1	0	0	1
		悪性顆粒膜細胞腫 [M]	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	管状間質癌 [M]	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	
	前立腺	所見\検査動物数	50	8	18	10	50	-	-	-	-	-
		腺腫 [B]	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	50	29	31	29	50
		腺腫 [B]	-	-	-	-	-	0	1	1	0	0
		間質ホリブ [B]	-	-	-	-	-	4	4	5	4	7
		血管腫 [B]	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		悪性シウ細胞腫 [M]	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		腺癌 [M]	-	-	-	-	-	1	0	2	1	4
		扁平上皮癌 [M]	-	-	-	-	-	1	1	0	0	0
	膣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	50	17	14	12	50
		悪性中皮腫 [M]	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	舌下腺	所見\検査動物数	50	8	18	9	50	50	15	13	10	50
		シウ細胞腫 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺	所見\検査動物数	50	10	20	11	50	50	18	21	14	50
		良性胸腺腫 [B]	3	2	1	0	1	4	1	2	3	1
		血管肉腫 [M]	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	50	50	50	49	50	50	50	49	50	50
		C細胞腺腫 [B]	1	2	2	2	3	1	1	0	1	3
		濾胞細胞腺腫 [B]	7	4	7	7	7	2	2	2	5	1
		C細胞癌 [M]	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0
		濾胞細胞癌 [M]	0	0	2	1	0	0	0	0	1	0
	上皮小体	所見\検査動物数	50	8	18	9	49	50	14	14	10	50
腺腫 [B]		2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
下垂体	所見\検査動物数	50	12	28	18	50	50	35	31	29	49	
	腺腫 [B]	9	4	15	8	10	27	20	15	18	18	
	癌 [M]	0	0	1	0	1	1	0	3	1	0	
脳	所見\検査動物数	50	7	18	9	50	50	15	14	9	50	
	良性顆粒細胞髄膜腫 [B]	3	0	1	1	2	1	0	0	0	1	
	悪性星状膠細胞腫 [M]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	悪性稀突起膠細胞腫 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	悪性髄膜腫 [M]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
脊髄	所見\検査動物数	50	8	18	9	50	50	15	14	9	50	
	悪性シウ細胞腫 [M]	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
鼻腔	所見\検査動物数	50	8	18	9	50	50	15	14	9	50	
	腺腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

[B] : 良性腫瘍、 [M] : 悪性腫瘍

- : 該当臓器なし

対比較検定 (片側)、用量相関性 (Peto, 増加および減少傾向) を実施した (用量相関性: ##; P < 0.01)。

表5 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	400	2000	7000	15000	0	400	2000	7000	15000
全動物 (発がん性群)	咽頭	所見\検査動物数	50	8	18	9	50	50	15	14	10	50
		扁平上皮癌 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血液 リンパ 細網系	所見\検査動物数	50	10	20	9	50	50	15	14	10	49
		悪性リンパ腫-リンパ球性 [M]	0	2	1	0	0	0	0	1	1	2
		悪性リンパ腫-多形成型 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ性白血病 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		組織球性肉腫 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	輸精管	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		シュワン細胞腫 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	耳	所見\検査動物数	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1
		扁平上皮乳頭種 [B]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		良性組織球腫 [B]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	口腔	所見\検査動物数	12	1	3	1	17	7	5	0	1	18
		良性歯原性腫瘍 [B]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮癌 [M]	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腹腔	所見\検査動物数	2	0	1	0	0	0	0	1	0	0
		肉腫 NOS [M]	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	結合 組織	所見\検査動物数	4	0	7	3	2	2	5	0	3	2
		脂肪腫 [B]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		組織球性肉腫 [M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫 [M]	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		悪性中皮腫 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨	肉腫 NOS [M]	1	0	2	2	0	0	0	0	0	0
		所見\検査動物数	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	足/脚	骨肉腫 [M]	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		所見\検査動物数	3	1	1	3	0	0	2	0	1	0
	尾	扁平上皮乳頭種 [B]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		所見\検査動物数	4	2	2	1	3	1	1	2	2	3
		扁平上皮乳頭種 [B]	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
合計 (発がん性群)	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	腫瘍数	良性	46	26	37	38	49	60	43	34	46	52
		悪性	19	11	12	11	10	7	7	12	6	11
	腫瘍総数		65	37	49	49	59	67	50	46	52	63
	担腫瘍動物数	良性	28	23	28	24	35	40	34	28	31	32
		悪性	16	9	12	10	10	5	7	11	4	10
担腫瘍動物数		38	28	33	28	40	41	36	34	33	37	

[B] : 良性腫瘍、 [M] : 悪性腫瘍

- : 該当臓器なし

対比較検定 (片側)、用量相関性 (Peto、増加および減少傾向) を実施したが有意差は認められなかった。

(2) マンデストロピン原体のマウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 8-2)

試験機関：Covance Laboratories Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

検体：マンデストロピン原体

検体純度：

供試動物：Cr1:CD1(ICR)系マウス、主群：1 群雌雄各 51 匹、衛星群：1 群雌雄各 12 匹、投与開始時週齢：6～7 週齢、投与後 52 週時に衛星群の動物を中間屠殺した。投与開始時体重：雄 29.4～40.1 g、雌 20.5～30.6 g

投与期間：主群：78 週（開始；2009 年 10 月 13 日、終了；2011 年 4 月 13～15、18～19 日）

衛星群：52 週（2009 年 10 月 13 日～2010 年 10 月 13 あるいは 14 日）

投与方法：検体を 0、700、2000 および 7000 ppm の濃度で飼料に混入し、少なくとも 78 週間（衛星群は 52 週間）にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

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；毎日、全動物について、一般状態および生死を観察し、さらに、週 1 回、詳細な症状観察を行った。

試験期間中に、検体投与に関連した臨床所見は認められなかった。また、触知可能な結節および腫瘍の発現頻度、時期および部位は対照群と投与群間で差がなかった。

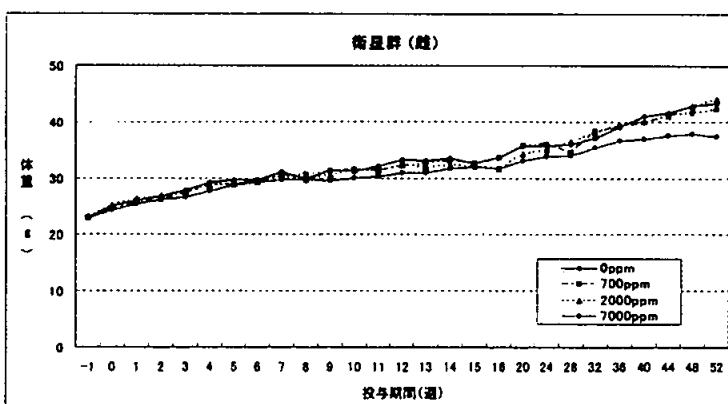
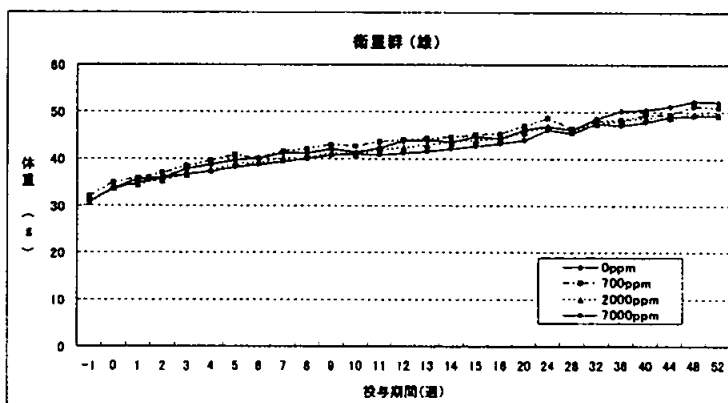
試験終了時の生存率を次表に示した。衛星群ならびに主群ともに、用量反応性を伴う生存率の増加あるいは減少は認められなかった。

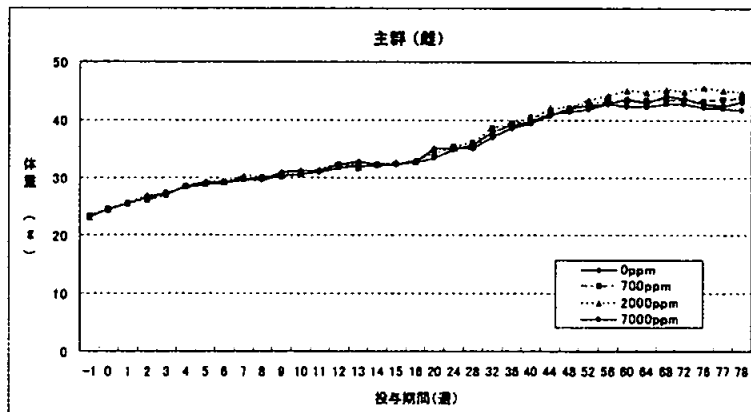
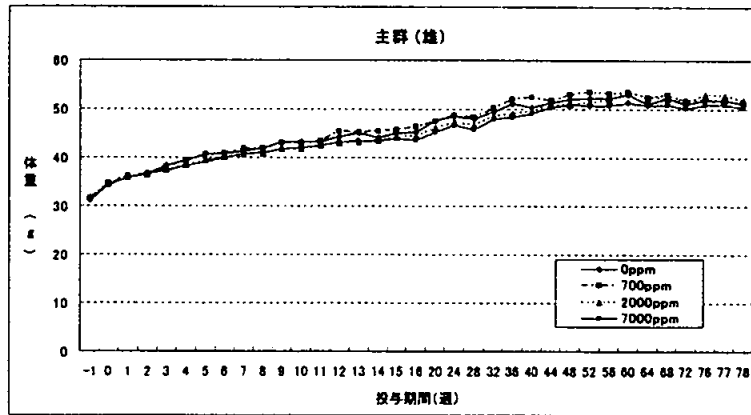
投与量 (ppm)		0	700	2000	7000
衛星群 生存率 (%)	雄	83	100	92	83
	雌	83	100	92	100
主群 生存率 (%)	雄	75	76	82	75
	雌	65	69	69	73

Kaplan-Meier 法を用いて検定を行ったが、有意差はなかった。

体重変化；投与 7 日前、投与初日（投与前）から 16 週目までは週 1 回、それ以降は 4 週に 1 回および剖検前に全生存動物の体重を測定した。主群の体重は投与 77 週および 78 週にも測定した。

衛星群と主群の体重値を下図に示した。





衛星群では、7000 ppm の雌で投与 40～52 週にかけて対照群に比べて 10%を上回る体重増加抑制がみられたが、対照群と比較して、統計学的に有意な影響は認められなかった (Dunnett's 検定、 $P < 0.05$ )。その他の投与群では体重および体重増加量に検体投与に関連した影響は認められなかった。

主群において、対照群と比べ統計学的有意差の認められた測定時期を次表に示す。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	700	2000	7000	0	700	2000	7000
体重* (主群)	5	100	100	98	↓96	100	99	100	99
	9	100	100	97	↓97	100	98	98	98
	13	100	100	↓96	96	100	98	97	98
	20	100	100	97	↓95	100	99	97	95
	36	100	102	96	↓94	100	102	102	101
体重増加量 (主群) (g)	0~13	10.8	10.6	↓↓8.7	↓9.1	8.3	7.3	7.2	7.4
	13~28	3.1	3.3	3.3	2.4	2.4	↑4.1	3.8	3.8
	0~28	13.9	13.9	12.1	↓11.6	10.6	11.4	11.0	11.2
	52~78	-1.4	-1.5	↑0.1	↑0.1	0.8	0.8	-0.2	0.3
	28~78	2.8	3.7	↑5.0	4.8	7.9	7.2	8.6	6.8

一元配置分散分析 (ANOVA) 後、Dunnett 検定を用いて対照群との有意差検定を行なった (↑↓: P < 0.05, ↑↑↓↓: P < 0.01, ↑↑↓↓↓: P < 0.001)。

\*: 表中の体重の数値は、変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

統計学的有意差のある増減が散見されたが、経時のおよび雌雄間で一貫性がないこと、あるいは明確な用量相関性に欠けることなどから、体重あるいは体重増加量の変化に毒性学的な意義はないと考えられた。

摂餌量; ケージ毎の摂餌量を投与 1 週間前から 16 週目までは毎週、それ以降は 4 週ごとに 1 週間分を測定した。主群の摂餌量は投与 77 週および 78 週にも測定した。いずれの群においても雌雄ともに検体投与の影響は認められなかった (Dunnett's 検定、P < 0.05)。

検体摂取量; 主群における投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		700	2000	7000
検体摂取量 (主群) (mg/kg/日)	雄	82.5	238.8	823.9
	雌	99.2	280.3	994.0

血液学的検査; 投与 52 週時に衛星群の全動物を対象として、また投与 78 週目には主群の全動物を対象として、眼窩静脈叢穿刺法で血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

総白血球数、白血球分類

対照群と比べ統計学的に有意な変化は認められなかった。



臓器重量；計画屠殺した動物のうち衛星群では各群雌雄の全生存例、主群では各群雌雄 10 例の動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。なお、左右の臓器は合わせて測定した。

副腎、腎臓、脾臓、肝臓、心臓、脳、精巣（精巣上体を含む）、卵巣および子宮（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次表に示した。

検査 時期	項目	投与量 (ppm)						
		雄			雌			
		700	2000	7000	700	2000	7000	
52 週	最終体重	99	95	95	100	102	89	
	肝臓	重量	105	104	111	103	110	113
		対体重比	106	108	↑116	103	108	↑125
78 週	最終体重	99	102	98	102	105	97	
	肝臓	重量	106	106	115	114	120	109
		対体重比	106	105	↑115	105	112	111

一元配置分散分析 (ANOVA) 後、Dunnett 検定を用いて対照群との有意差検定を行なった (↑ ↓ : 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

7000ppm 群の雌の 52 週および 7000ppm 群の雄の肝臓の対体重比が有意に増加した。

肝臓に病理組織学的所見は認められず、薬物代謝に関連する適応性変化であり、毒性学的意義はないと考えられた<sup>申請者注</sup>。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺および計画屠殺した全動物について剖検を行った。衛星群では統計学的有意差は認められなかった。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた主群の肉眼的所見を次表に示した。

申請者注：肝重量の増加について

本検体を 7000 ppm の投与量でマウスに 1 週間混餌投与した場合に CYP2B 活性の増加が確認されていることから (資料 12-2)、本試験の雌雄 7000 ppm で認められた肝重量の増加は薬物代謝酵素誘導に関連した適応性変化であり、加えて、肝臓での病理組織学的検査で何ら変化が認められなかったことから、毒性影響でないと考えられた。

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	700	2000	7000	0	700	2000	7000
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	13	12	9	13	18	16	16	14
	顎下リンパ節	大型化	1	0	1	3	1	3	6*	2
	腸間膜リンパ節	大型化	0	1	1	3	0	4*	7**	1
	卵巣	嚢胞	-	-	-	-	10	9	13	13*
	脾臓	大型化	1	3	0	4	4	5	10*	3
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	38	39	42	38	33	35	35	37
	顎下リンパ節	大型化	4	2	0*	0	0	4	3	1
	胸骨および骨髄	変形	6	1	1*	2	4	1	2	2
	眼球	突出	1	0	1	1	7	7	1*	1*
	胸腺	大型化	3	3	0	1	4	12*	5	10
全動物	臓器	所見\検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51
	顎下リンパ節	大型	5	2	1	3	1	7	9*	3

Fisher の直接確率検定 (両側) を用いて対照群との有意差検定を行った (\*:  $P < 0.05$ 、\*\* :  $P < 0.01$ )。

ほとんどの組織に肉眼的な異常は認められず、また発現した所見も同系統・同週齢のマウスに通常認められるものであり、検体投与に関連する肉眼的所見は認められなかった。

病理組織学的検査；主群の対照群および7000 ppm 群の動物ならびに、主群および衛星群の途中死亡・切迫屠殺した全動物から採取した以下の組織について病理標本を作製し、鏡検を実施した。また、計画屠殺した主群の700および2000 ppm 群の動物ならびに衛星群の対照群および7000 ppm 群から採取した肝臓、肉眼的病変および組織腫瘍についても同様に検査した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、眼球、大腿骨 (骨髄および関節面を含む)、胆嚢、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、喉頭、肝臓、肺 (主気管支および細気管支を含む)、乳腺、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、筋肉 (大腿四頭筋)、鼻孔、鼻腔、鼻咽頭、食道、視神経、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺 (顎下、舌下および耳下)、坐骨神経、精嚢、皮膚および皮下組織、頸髄、腰髄、胸髄、脾臓、胸骨 (骨髄を含む)、胃、精巣および精巣上体、胸腺、甲状腺および上皮小体、気管、膀胱、子宮 (頸部を含む)、腔、組織腫瘍および肉眼的病変

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示した。

対照群および投与群の動物に発現した非腫瘍性所見は同系統・同週齢のマウスに通常認められるものであり、検体投与に起因する非腫瘍性所見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2に示した。

対照群および投与群の動物に発現した腫瘍性所見は同系統・同週齢のマウスに通常認められる種の腫瘍であった。腫瘍の発生率に統計学的に有意な増加あるいは減少は認められず、検体の発がん性を示唆する腫瘍は認められなかった。

以上の結果から、マンデストロビン原体のマウスに対する78週間飼料混入投与による発がん性試験において、投与に関連すると考えられる毒性影響は認められなかった。これらの結果から、本試験における無毒性量は雌雄とも7000 ppm（雄823.9 mg/kg/日、雌994.0 mg/kg/日）であると判断された。また、発がん性を示唆する影響は認められなかった。

表 1 主要な非腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	700	2000	7000	0	700	2000	7000
52 週 — 衛星 群	肝臓	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	12
		炎症性細胞巣	8	0	0	10	8	0	0	10
		糖原沈着による空胞化	3	0	0	3	3	0	0	1
		肝細胞空胞化	0	0	0	1	3	0	0	6
		死戦期うっ血/出血	0	0	0	0	0	0	0	1
		小葉中心性肥大	0	0	0	1	0	0	0	0
		限局性壊死	0	0	0	0	1	0	0	0
		被膜下変性/壊死	0	0	0	2	0	0	0	0
		色素沈着組織球	0	0	0	0	2	0	0	4
		好塩基性細胞巣	0	0	0	1	0	0	0	0
死亡・ 切迫殺— 主群	肝臓	所見\検査動物数	13	12	9	13	18	16	16	14
		炎症性細胞巣	1	5	5*	7*	5	7	6	5
		糖原沈着による空胞化	0	1	0	0	0	1	0	2
		造血	0	2	1	1	4	2	1	2
		肝細胞空胞化	1	1	2	3	3	2	1	2
		死戦期うっ血/出血	1	1	2	0	2	0	0	2
		小葉中心性肥大	0	2	1	2	0	0	0	0
		限局性壊死	1	0	1	2	2	1	3	0
		色素沈着組織球	0	0	0	0	3	4	2	1
		小葉中心性変性/壊死	0	0	1	1	1	0	0	0
	萎縮	0	0	0	0	3	0	1	1	
	動脈炎	0	0	0	0	1	0	0	0	
	嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0	
	毛細血管拡張症	1	0	0	0	0	0	1	1	
	混合型細胞巣	0	1	1	0	0	0	0	0	
	明細胞性細胞巣	0	0	0	1	0	0	0	0	
	好塩基性細胞巣	0	0	1	0	0	1	0	1	
	有糸分裂像増加	0	1	0	0	0	0	0	1	
	巨大細胞化/巨大核	0	0	0	0	1	0	0	0	
	脾臓	所見\検査動物数	13	12	9	13	18	16	16	14
造血		11	10	9	12	13	10	10	12	
リンパ組織萎縮		2	0	3	1	3	3	0	1	
萎縮		0	1	0	0	1	2	0	0	
動脈炎		0	0	0	0	0	0	0	1	
色素沈着		0	0	0	0	7	5	2	9	
血管拡張		0	0	0	0	0	1	0	0	
壊死		0	0	0	0	0	1	0	0	
リンパ組織過形成	0	0	1	0	1	1	1	0		

Fisher の直接確率検定 (両側) \*: P < 0.05, \*\*: P < 0.01

表1 主要な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	700	2000	7000	0	700	2000	7000
死亡・ 切迫殺 主群	副腎	所見\検査動物数	13	11	9	12	18	16	16	14
		死戦期うっ血/出血	1	0	0	0	0	1	0	0
		造血	0	0	0	0	0	2	2	2
		皮髓空胞化	0	0	0	0	0	1	0	0
		皮質萎縮	2	3	3	2	2	2	2	0
		炎症性細胞巣	0	0	0	1	0	2	3	3
		皮質肥大	0	0	0	0	1	0	0	0
		動脈炎	0	1	0	0	0	0	0	0
		血液嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0
		皮質限局性過形成 (明細胞性)	0	1	3	2	0	0	0	0
		皮質限局性過形成 (好酸性)	2	0	0	0	0	0	0	0
		皮質限局性過形成 (正染性)	0	0	1	0	0	0	0	0
		被膜下細胞過形成	6	8	5	5	16	13	12	13
	髓質過形成-限局性	0	0	0	0	1	0	0	0	
	腎臓	所見\検査動物数	13	12	9	13	18	16	16	14
		死戦期うっ血/出血	1	1	0	0	0	0	0	0
		炎症性細胞巣	6	9	6	9	6	4	8	9
		糸球体腎症	8	7	7	6	12	7	6	9
		尿細管腎症	0	0	0	0	0	1	0	0
		水腎症	1	2	1	0	0	2	0	0
		造血	0	0	0	1	0	0	0	0
		腎乳頭鉾質沈着	3	3	3	5	0	3	5*	4*
		皮髓鉾質沈着	0	2	2	2	0	0	0	2
急性尿細管壊死		0	1	0	1	0	0	0	0	
被膜下出血		0	1	0	0	0	0	0	0	
尿細管拡張		3	2	2	2	1	3	0	2	
嚢胞性尿細管		0	0	1	0	0	0	0	0	
嚢胞		0	1	0	1	0	0	0	0	
硝子滴		0	0	0	0	2	5	3	1	
円柱		0	1	1	0	0	0	1	0	
色素沈着		0	0	0	1	0	0	0	0	
尿細管萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0		
分節性皮質萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0		
腎炎	0	1	0	0	0	0	0	0		
腎盂炎	0	1	0	0	0	0	0	0		
腎乳頭壊死	0	1	0	0	0	0	0	0		
皮質癒痕	0	0	0	0	0	1	0	0		

Fisher の直接確率検定 (両側) \* : P < 0.05, \*\* : P < 0.01

表 1 主要な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	700	2000	7000	0	700	2000	7000
死亡・ 切迫殺 主群	精巣	所見\検査動物数	13	12	9	13	-	-	-	-
		精細管萎縮	4	4	1	2	-	-	-	-
		精細管拡張	0	1	1	2	-	-	-	-
		精液瘤	1	0	0	0	-	-	-	-
		動脈炎	0	1	0	0	-	-	-	-
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	18	16	15	14
		嚢胞	-	-	-	-	12	11	11	12
		嚢胞状卵巣嚢	-	-	-	-	0	1	4*	3
		萎縮	-	-	-	-	1	0	1	0
		無周期-卵胞	-	-	-	-	0	2	3	1
		無周期	-	-	-	-	2	0	1	1
		出血嚢胞	-	-	-	-	3	5	2	0
		色素沈着	-	-	-	-	1	0	0	0
		動脈炎	-	-	-	-	5	2	0*	3
	管間質過形成	-	-	-	-	0	1	0	0	
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	18	16	16	14
		動脈炎	-	-	-	-	7	3	0**	3
	肺	所見\検査動物数	13	12	9	13	18	16	16	14
		死酸期うっ血/出血	1	3	0	1	7	4	3	0*
		骨化生	0	0	0	0	1	0	0	0
		間質性肺炎	0	0	0	1	0	0	0	1
		出血	0	0	0	1	0	1	0	0
		肺泡マクロファージ	0	0	0	0	1	1	1	1
		泡沫状マクロファージ	1	0	1	0	1	1	0	1
		炎症性細胞巣	0	2	2	1	1	4	2	3
		II 型細胞巨大核	0	0	0	0	0	0	0	1
		慢性受動性うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1
		リンパ組織過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
		細気管支・肺泡過形成	0	1	0	0	0	2	0	0
	心臓	所見\検査動物数	13	12	9	13	18	16	16	14
		出血	0	1	0	0	0	0	0	0
		心腔膨脹	0	0	0	0	1	2	0	0
		大動脈拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
炎症性細胞巣		1	0	0	0	0	0	2	0	
心筋炎		0	3	0	0	0	0	0	0	
心外膜炎		0	1	0	0	1	0	1	1	
心膜炎		0	0	0	0	1	0	0	0	
動脈炎		0	1	0	0	2	0	1	0	
心筋症		2	6	3	4	4	4	0	4	
鈣質沈着	0	1	0	0	0	1	0	0		

-: 該当臓器なし

Fisher の直接確率検定 (両側) \*: P < 0.05, \*\*: P < 0.01

表 1 主要な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	700	2000	7000	0	700	2000	7000
死亡・ 切迫殺— 主群	甲状腺	所見\検査動物数	13	12	9	13	16	16	15	14
		嚢胞状濾胞	3	3	3	4	4	7	8	8
		異所性胸腺	0	0	1	0	1	0	0	1
		炎症性細胞巣	0	0	0	0	0	0	1	0
		動脈炎	0	1	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	12	12	9	13	17	15	16	14
		萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0
		嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	1
		過形成—限局性	0	0	0	0	2	1	2	0
	脳	所見\検査動物数	13	11	9	13	18	16	16	14
		空胞化	0	0	0	1	0	0	0	0
		鉍質沈着	0	1	1	1	2	1	0	1
		出血	0	0	0	0	0	1	0	0
		脳症	0	0	0	0	0	1	0	0
		炎症性細胞巣	0	0	0	0	1	0	2	0
		脳炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		髄膜脳炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		壊死	0	0	0	0	0	0	1	0
		動脈炎	0	1	0	0	0	0	0	0
	顆粒細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	
最終層 殺— 主群	肝臓	所見\検査動物数	38	39	42	38	33	35	35	37
		炎症性細胞巣	22	16	30	23	24	30	23	29
		糖原沈着による空胞化	9	4	16	8	4	3	6	1
		造血	1	1	0	3	0	1	1	2
		肝細胞空胞化	3	2	8	5	5	9	9	10
		小葉中心性肥大	8	10	9	6	1	2	0	0
		肝細胞肥大	8	2*	5	3	0	2	0	2
		限局性壊死	2	1	0	0	2	1	1	2
		色素沈着組織球	3	0	0	2	6	4	1	5
		萎縮	0	1	0	0	0	0	0	0
		嚢胞	1	0	1	0	0	0	0	0
		単細胞壊死	5	0*	0*	3	0	0	0	0
		巨大核	3	0	0	0	0	0	0	0
		胆管嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0
		毛細血管拡張症	1	0	0	0	0	0	0	1
		混合型細胞巣	1	0	0	0	0	0	0	0
		明細胞性細胞巣	4	2	1	3	0	0	1	0
		エオジン好性細胞巣	2	0	0	2	0	0	0	0
		正染性細胞巣	1	0	0	2	0	0	1	0
		好塩基性細胞巣	1	1	1	5	0	0	0	0
有糸分裂像増加	10	6	5	6	2	2	3	3		
クッパー細胞過形成	2	1	0	0	0	0	0	1		
胆管過形成	0	0	0	0	0	0	0	1		

Fisher の直接確率検定 (両側) \* : P < 0.05, \*\* : P < 0.01

表1 主要な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	700	2000	7000	0	700	2000	7000
最終屠殺—主群	脾臓	所見\検査動物数	38	4	2	38	33	8	4	37
		造血	36	3	2	36	31	8	4	36
		色素沈着	4	0	0	4	10	0	0	7
		血管拡張	1	1	0	1	3	0	0	1
		骨髓球増生	0	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ組織過形成	2	2	1	4	13	2	2	7
		所見\検査動物数	38	4	3	37	33	0	2	37
	副腎	皮髄空胞化	0	0	0	0	0	0	0	2
		皮質萎縮	10	3	1	5	0	0	0	0
		炎症性細胞巣	2	0	0	1	1	0	0	2
		皮質肥大	1	0	0	0	1	0	1	1
		血管拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
		髓質肥大	0	0	0	2	0	0	1	0
		副副腎結節	0	0	0	0	1	0	0	1
		皮質限局性過形成 (明細胞性)	13	0	0	8	0	0	0	0
		皮質限局性過形成 (好酸性)	8	1	0	13	0	0	0	0
		皮質限局性過形成 (正染性)	3	2	0	7	0	0	0	0
		皮質限局性過形成 (好塩基性)	0	1	0	3	0	0	0	0
		被膜下細胞過形成	21	2	1	12	31	0	2	36
		髓質過形成—限局性	0	0	0	1	0	0	0	1
		皮髄色素沈着	0	0	0	0	2	0	0	0
	所見\検査動物数	38	9	8	38	33	3	2	37	
	腎臓	死戦期うっ血/出血	1	0	0	0	0	0	0	0
		炎症性細胞巣	34	7	8	37	33	3	0	33
		糸球体腎症	34	8	8	35	12	2	2	19
		慢性腎症	1	0	0	0	0	0	0	0
		水腎症	1	2	0	0	0	0	0	0
		腎乳頭鉍質沈着	10	1	0	13	7	0	0	5
		皮髄鉍質沈着	3	0	3	7	0	0	0	0
		尿細管拡張	0	0	1	2	0	0	0	3
		嚢胞性尿細管	14	1	4	8	3	0	0	9
		嚢胞	3	3	1	3	0	0	1	0
		硝子滴	1	1	0	0	0	0	0	2
		円柱	0	1	0	2	2	0	0	4
		尿細管空胞化	0	0	0	1	0	0	0	0
		色素沈着	1	0	0	3	0	0	0	0
動脈炎		3	1	1	0	0	0	0	0	
腎盂炎		0	0	0	1	0	0	0	0	
皮質癒痕		1	0	1	0	0	0	0	0	
尿細管細胞過形成		1	1	1	2	0	0	0	0	

Fisherの直接確率検定(両側)による検定を実施したが有意差は認められなかった。



表1 主要な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	700	2000	7000	0	700	2000	7000
最終屠殺—主群	精巣	所見\検査動物数	38	4	4	38	-	-	-	-
		精細管萎縮	12	4	4	11	-	-	-	-
		精細管拡張	17	0	0	8*	-	-	-	-
		精液瘤	1	0	0	0	-	-	-	-
		浮腫	1	0	0	0	-	-	-	-
		間細胞過形成—限局性	0	2	0	2	-	-	-	-
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	33	33	29	37
		死戦期うっ血/出血	-	-	-	-	0	1	0	0
		嚢胞	-	-	-	-	25	27	29	32
		嚢胞状卵巣嚢	-	-	-	-	8	5	0	4
		萎縮	-	-	-	-	3	1	0	3
		無周期—黄体	-	-	-	-	2	1	0	0
		無周期	-	-	-	-	0	0	0	1
		出血嚢胞	-	-	-	-	0	4	3	3
		出血卵胞	-	-	-	-	1	1	1	2
		色素沈着	-	-	-	-	0	2	2	0
		炎症性細胞巣	-	-	-	-	1	0	0	0
		動脈炎	-	-	-	-	0	0	1	0
		管間質過形成	-	-	-	-	2	2	1	3
		黄体過形成	-	-	-	-	0	1	0	1
	嚢胞乳頭状過形成	-	-	-	-	1	0	0	0	
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	33	25	22	37
		動脈炎	-	-	-	-	0	0	0	1
	肺	所見\検査動物数	37	17	14	38	33	12	10	37
		死戦期うっ血/出血	0	2	3	2	2	2	2	1
		骨化生	0	0	0	1	0	0	0	0
		間質性肺炎	0	0	1	0	0	0	0	0
		肺泡マクロファージ	1	1	0	1	0	0	0	2
		泡沫状マクロファージ	0	1	0	0	3	5	2	1
		色素沈着マクロファージ	0	1	0	0	0	0	0	0
		好酸性マクロファージ	0	2	1	0	0	1	0	0
		細気管支上皮空胞化	0	0	0	1	0	0	0	0
		炎症性細胞巣	1	3	0	3	3	4	0	1
		炎症性細胞浸潤	2	1	0	4	10	3	6	9
	細気管支・肺泡過形成	2	3	3	4	1	2	1	3	
	心臓	所見\検査動物数	38	0	0	38	33	0	0	37
		炎症性細胞巣	1	0	0	0	1	0	0	2
		心膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		動脈炎	0	0	0	1	1	0	0	1
		心筋症	20	0	0	14	3	0	0	0

-: 該当臓器なし

Fisher の直接確率検定 (両側) \* : P < 0.05, \*\* : P < 0.01

表 1 主要な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	700	2000	7000	0	700	2000	7000	
最終屠殺 主群	甲状腺	所見\検査動物数	38	1	2	38	32	0	0	37	
		嚢胞状濾胞	20	1	2	15	7	0	0	12	
		異所性胸腺	0	0	0	1	0	0	0	0	
		炎症性細胞巣	1	0	1	0	1	0	0	0	
		濾胞上皮細胞過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	
	下垂体	所見\検査動物数	37	0	2	38	33	1	2	37	
		嚢胞	1	0	0	0	1	0	1	0	
		過形成-限局性	2	0	0	1	4	0	1	2	
	脳	所見\検査動物数	38	0	1	38	33	0	0	37	
		空胞化	1	0	0	0	0	0	0	1	
		鉍質沈着	18	0	0	17	7	0	0	5	
		動脈炎	0	0	0	1	0	0	0	0	
		圧迫症	0	0	1	0	0	0	0	0	
	全動物 主群	肝臓	所見\検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51
			炎症性細胞巣	23	21	35*	30	29	37	29	34
糖原沈着による空胞化			9	5	16	8	4	4	6	3	
造血			1	3	1	4	4	3	2	4	
肝細胞空胞化			4	3	10	8	8	11	10	12	
死戦期うっ血/出血			1	1	2	0	2	0	0	2	
小葉中心性肥大			8	12	10	8	1	2	0	0	
肝細胞肥大			8	2	5	3	0	2	0	2	
限局性壊死			3	1	1	2	4	2	4	2	
色素沈着組織球			3	0	0	2	9	8	3	6	
小葉中心性変性/壊死			0	0	1	1	1	0	0	0	
萎縮			0	1	0	0	3	0	1	1	
動脈炎			0	0	0	0	1	0	0	0	
嚢胞			1	0	1	0	0	1	0	0	
単細胞壊死			5	0	0	3	0	0	0	0	
巨大核			3	0	0	0	0	0	0	0	
胆管嚢胞			0	0	0	1	0	0	0	0	
毛細血管拡張症			2	0	0	0	0	0	1	2	
混合型細胞巣			1	1	1	0	0	0	0	0	
明細胞性細胞巣			4	2	1	4	0	0	1	0	
エオジン好性細胞巣			2	0	0	2	0	0	0	0	
正染性細胞巣			1	0	0	2	0	0	1	0	
好塩基性細胞巣			1	1	2	5	0	1	0	1	
有糸分裂像増加			10	7	5	6	2	2	3	4	
クッパー細胞過形成			2	1	0	0	0	0	0	1	
胆管過形成	0	0	0	0	0	0	0	1			
巨大細胞化/巨大核	0	0	0	0	1	0	0	0			

Fisher の直接確率検定 (両側) \*: P < 0.05, \*\*: P < 0.01

表 1 主要な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	700	2000	7000	0	700	2000	7000
全動物 — 主群	脾臓	所見\検査動物数	51	16	11	51	51	24	20	51
		造血	47	13	11	48	44	18	14	48
		リンパ組織萎縮	2	0	3	1	3	3	0	1
		萎縮	0	1	0	0	1	2	0	0
		動脈炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		色素沈着	4	0	0	4	17	5	2	16
		血管拡張	1	1	0	1	3	1	0	1
		壊死	0	0	0	0	0	1	0	0
		骨髓球増生	0	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ組織過形成	2	2	2	4	14	3	3	7
	副腎	所見\検査動物数	51	15	12	49	51	16	18	51
		死戦期うっ血/出血	1	0	0	0	0	1	0	0
		造血	0	0	0	0	0	2	2	2
		皮髄空胞化	0	0	0	0	0	1	0	2
		皮質萎縮	12	6	4	7	2	2	2	0
		炎症性細胞巣	2	0	0	2	1	2	3	5
		皮質肥大	1	0	0	0	2	0	1	1
		動脈炎	0	1	0	0	0	0	0	0
		血液嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
		髓質肥大	0	0	0	2	0	0	1	0
		副副腎結節	0	0	0	0	1	0	0	1
		皮質限局性過形成 (明細胞性)	13	1	3	10	0	0	0	0
		皮質限局性過形成 (好酸性)	10	1	0	13	0	0	0	0
		皮質限局性過形成 (正染性)	3	2	1	7	0	0	0	0
		皮質限局性過形成 (好塩基性)	0	1	0	3	0	0	0	0
		被膜下細胞過形成	27	10	6	17	47	13	14	49
髓質過形成—限局性	0	0	0	1	1	0	0	1		
皮髄色素沈着	0	0	0	0	2	0	0	0		

Fisher の直接確率検定 (両側) による検定を実施したが有意差は認められなかった。

表1 主要な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	700	2000	7000	0	700	2000	7000	
全 動 物 — 主 群	腎 臓	所見\検査動物数	51	21	17	51	51	19	18	51	
		死戦期うっ血/出血	2	1	0	0	0	0	0	0	
		炎症性細胞巣	40	16	14	46	39	7	8	42	
		糸球体腎症	42	15	15	41	24	9	8	28	
		尿細管腎症	0	0	0	0	0	1	0	0	
		慢性腎症	1	0	0	0	0	0	0	0	
		水腎症	2	4	1	0	0	2	0	0	
		造血	0	0	0	1	0	0	0	0	
		腎乳頭鉾質沈着	13	4	3	18	7	3	5	9	
		皮髄鉾質沈着	3	2	5	9	0	0	0	2	
		急性尿細管壊死	0	1	0	1	0	0	0	0	
		被膜下出血	0	1	0	0	0	0	0	0	
		尿細管拡張	3	2	3	4	1	3	0	5	
		嚢胞性尿細管	14	1	5	8	3	0	0	9	
		嚢胞	3	4	1	4	0	0	1	0	
		硝子滴	1	1	0	0	2	5	3	3	
		円柱	0	2	1	2	2	0	1	4	
		尿細管空胞化	0	0	0	1	0	0	0	0	
		色素沈着	1	0	0	4	0	0	0	0	
		尿細管萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0	
		分節性皮質萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0	
		動脈炎	3	1	1	0	0	0	0	0	
		腎炎	0	1	0	0	0	0	0	0	
		腎盂炎	0	1	0	1	0	0	0	0	
		腎乳頭壊死	0	1	0	0	0	0	0	0	
		皮質癒痕	1	0	1	0	0	1	0	0	
		尿細管細胞過形成	1	1	1	2	0	0	0	0	
		精 巣	所見\検査動物数	51	16	13	51	-	-	-	-
			精細管萎縮	16	8	5	13	-	-	-	-
			精細管拡張	17	1	1	10	-	-	-	-
			精液瘤	2	0	0	0	-	-	-	-
			動脈炎	0	1	0	0	-	-	-	-
			浮腫	1	0	0	0	-	-	-	-
間細胞過形成—限局性	0		2	0	2	-	-	-	-		

-: 該当臓器なし

Fisher の直接確率検定 (両側) による検定を実施したが有意差は認められなかった。

表 1 主要な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	700	2000	7000	0	700	2000	7000
全 動 物 — 主 群	卵 巢	所見\検査動物数	-	-	-	-	51	49	44	51
		死戦期うっ血/出血	-	-	-	-	0	1	0	0
		嚢胞	-	-	-	-	37	38	40	44
		嚢胞状卵巣嚢	-	-	-	-	8	6	4	7
		萎縮	-	-	-	-	4	1	1	3
		無周期-黄体	-	-	-	-	2	1	0	0
		無周期-卵胞	-	-	-	-	0	2	3	1
		無周期	-	-	-	-	2	0	1	2
		出血嚢胞	-	-	-	-	3	9	5	3
		出血卵胞	-	-	-	-	1	1	1	2
		色素沈着	-	-	-	-	1	2	2	0
		炎症性細胞巣	-	-	-	-	1	0	0	0
		動脈炎	-	-	-	-	5	2	1	3
		管間質過形成	-	-	-	-	2	3	1	3
		黄体過形成	-	-	-	-	0	1	0	1
		嚢胞乳頭状過形成	-	-	-	-	1	0	0	0
	子 宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	51	41	38	51
		動脈炎	-	-	-	-	7	3	0	4
	肺	所見\検査動物数	50	29	23	51	51	28	26	51
		死戦期うっ血/出血	1	5	3	3	9	6	5	1*
		骨化生	0	0	0	1	1	0	0	0
		間質性肺炎	0	0	1	1	0	0	0	1
		出血	0	0	0	1	0	1	0	0
		肺泡マクロファージ	1	1	0	1	1	1	1	3
		泡沫状マクロファージ	1	1	1	0	4	6	2	2
		色素沈着マクロファージ	0	1	0	0	0	0	0	0
		好酸性マクロファージ	0	2	1	0	0	1	0	0
		細気管支上皮空胞化	0	0	0	1	0	0	0	0
		炎症性細胞巣	1	5	2	4	4	8	2	4
		炎症性細胞浸潤	2	1	0	4	10	3	6	9
		II 型細胞巨大核	0	0	0	0	0	0	0	1
		慢性受動性うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1
		リンパ組織過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
細気管支・肺泡過形成	2	4	3	4	1	4	1	3		

-: 該当臓器なし

Fisher の直接確率検定 (両側) \*: P < 0.05, \*\*: P < 0.01

表 1 主要な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	700	2000	7000	0	700	2000	7000
全 動 物 — 主 群	心臓	所見\検査動物数	51	12	9	51	51	16	16	51
		出血	0	1	0	0	0	0	0	0
		心腔膨脹	0	0	0	0	1	2	0	0
		大動脈拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
		炎症性細胞巣	2	0	0	0	1	0	2	2
		心筋炎	0	3	0	0	0	0	0	0
		心外膜炎	0	1	0	0	1	0	1	1
		心膜炎	0	0	0	0	1	0	0	1
		動脈炎	0	1	0	1	3	0	1	1
		心筋症	22	6	3	18	7	4	0	4
		鉍質沈着	0	1	0	0	0	1	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	51	13	11	51	48	16	15	51
		嚢胞状濾胞	23	4	5	19	11	7	8	20
		異所性胸腺	0	0	1	1	1	0	0	1
		炎症性細胞巣	1	0	1	0	1	0	1	0
		動脈炎	0	1	0	0	0	0	0	0
		濾胞上皮細胞過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	49	12	11	51	50	16	18	51
		萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0
		嚢胞	1	1	0	0	1	0	1	1
		過形成—限局性	2	0	0	1	6	1	3	2
	脳	所見\検査動物数	51	11	10	51	51	16	16	51
		空胞化	1	0	0	1	0	0	0	1
		鉍質沈着	18	1	1	18	9	1	0	6
		出血	0	0	0	0	0	1	0	0
		脳症	0	0	0	0	0	1	0	0
		炎症性細胞巣	0	0	0	0	1	0	2	0
		脳炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		髄膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		壊死	0	0	0	0	0	0	1	0
		動脈炎	0	1	0	1	0	0	0	0
		顆粒細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
	圧迫症	0	0	1	0	0	0	0	0	

Fisher の直接確率検定 (両側) による検定を実施したが有意差は認められなかった。

表 2 腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	700	2000	7000	0	700	2000	7000
52 週 — 衛星 群	乳腺	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0
		腺癌[M]	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	12
		血管腫[B]	1	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞腺腫[B]	1	0	0	1	0	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	9	0	0	7
		平滑筋腫[B]	-	-	-	-	0	0	0	1
	肺	所見\検査動物数	2	0	0	1	4	0	0	1
		細気管支・肺腺腫[B]	0	0	0	0	0	0	0	1
		細気管支・肺癌[M]	1	0	0	0	0	0	0	0
	血液 リンパ 系	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	1
		悪性リンパ腫-多形成型[M]	0	0	0	0	1	0	0	0
組織球性肉腫[M]		0	0	0	0	0	0	0	1	
死亡・ 切迫殺— 主群	ハタ -腺	所見\検査動物数	13	12	9	13	18	16	16	14
		腺腫[B]	2	1	0	2	0	0	1	0
	皮膚 ・ 皮下 組織	所見\検査動物数	13	12	9	13	18	16	16	14
		扁平上皮乳頭腫[B]	0	0	0	0	0	1	0	0
		悪性シヤツ細胞腫[M]	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維肉腫[M]	0	0	0	0	0	0	0	1
		良性肥満細胞腫瘍[B]	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	5	6	5	5	18	16	16	14
		腺癌[M]	0	0	0	0	1	2	3	0
	肝臓	所見\検査動物数	13	12	9	13	18	16	16	14
		肝細胞腺腫[B]	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	13	12	9	13	18	16	16	14
		血管腫[B]	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫[M]	0	0	0	1	0	0	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	13	12	9	13	18	16	15	14
		島細胞腺腫[B]	0	0	0	0	0	0	1	0
	空腸	所見\検査動物数	12	10	8	11	14	16	14	13
		平滑筋肉腫[M]	0	0	0	0	0	1	0	0
	副腎	所見\検査動物数	13	11	9	12	18	16	16	14
		被膜下細胞腺腫[B]	0	0	0	0	0	0	1	0
腎臓	所見\検査動物数	13	12	9	13	18	16	16	14	
	尿細管細胞癌[M]	0	0	1	0	0	0	0	0	
精巣	所見\検査動物数	13	12	9	13	-	-	-	-	
	良性セリ細胞腫[B]	0	0	0	1	-	-	-	-	

[B]：良性腫瘍、 [M]：悪性腫瘍

-：該当臓器なし

対比較検定（片側）、用量相関性（Peto、増加および減少傾向）を実施したが有意差は認められなかった。

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	700	2000	7000	0	700	2000	7000	
死亡・ 切迫殺— 主群	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	18	16	16	14	
		間質ポリープ[B]	-	-	-	-	0	0	1	0	
		血管腫[B]	-	-	-	-	1	0	0	0	
		平滑筋腫 [B]	-	-	-	-	1	1	0	0	
		平滑筋肉腫 [M]	-	-	-	-	0	0	1	0	
		組織球性肉腫[M]	-	-	-	-	0	1	0	0	
		腺癌[M]	-	-	-	-	1	0	0	0	
	肺	所見\検査動物数	13	12	9	13	18	16	16	14	
		細気管支・肺胞腺腫 [B]	4	1	1	2	1	1	1	2	
		細気管支・肺胞癌 [M]	2	2	0	1	0	0	0	1	
	心臓	所見\検査動物数	13	12	9	13	18	16	16	14	
		悪性心内膜シラ細胞腫[M]	0	0	0	0	0	0	0	1	
	血液 リンパ 細網系	所見\検査動物数	13	12	9	13	18	16	16	14	
		悪性リンパ腫-多形成型 [M]	0	0	0	0	2	0	0	0	
		組織球性肉腫[M]	0	0	0	0	0	1	1	1	
		悪性リンパ腫-リンパ球性 [M]	1	0	0	2	0	1	2	0	
		顆粒球性白血病[M]	0	0	0	0	0	2	2	0	
		リンパ性白血病 [M]	0	0	0	0	0	0	1	1	
		骨髄性白血病[M]	0	0	0	0	0	0	1	0	
		悪性リンパ腫-NOS [M]	0	0	0	0	0	0	2	0	
		赤白血病[M]	0	0	0	1	0	0	0	0	
		悪性リンパ腫-リンパ芽球性[M]	0	0	0	0	0	1	0	0	
	悪性肥満細胞腫瘍[M]	0	0	0	0	0	0	0	1		
	耳	所見\検査動物数	1	0	1	2	1	0	0	0	
		良性組織球腫[B]	0	0	0	0	1	0	0	0	
	最終屠殺— 主群	ハダゲ- 腺	所見\検査動物数	38	1	0	38	33	1	1	37
			腺腫[B]	1	0	0	0	0	0	1	2
		皮膚 皮下 組織	所見\検査動物数	38	3	2	38	33	0	3	37
扁平上皮乳頭腫[B]			0	0	0	0	0	0	0	1	
		良性組織球腫[B]	0	0	1	0	0	0	0	0	
乳腺		所見\検査動物数	23	0	0	22	33	0	1	37	
		腺癌[M]	0	0	0	0	0	0	1	0	
	肥満細胞腫瘍[B]	0	0	0	0	0	0	0	1		

[B]: 良性腫瘍、 [M]: 悪性腫瘍

-: 該当臓器なし

対比較検定 (片側)、用量相関性 (Peto、増加および減少傾向) を実施したが有意差は認められなかった。



表 2 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄				雌				
		0	700	2000	7000	0	700	2000	7000	
最終 屠殺 主群	肝臓	所見\検査動物数	38	39	42	38	33	35	35	37
		血管腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	1
		肝細胞腺腫 [B]	7	3	10	6	0	0	0	0
		肝細胞癌 [M]	0	2	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫 [M]	0	0	1	0	0	0	0	0
	盲腸	所見\検査動物数	38	3	0	38	33	0	1	37
		平滑筋肉腫 [M]	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎	所見\検査動物数	38	4	3	37	33	0	2	37
		被膜下細胞腺腫 [B]	7	0	2	5	0	0	0	0
		皮質腺腫 [B]	1	0	0	0	0	0	0	0
		良性褐色細胞腫 [B]	0	0	0	1	1	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	38	9	8	38	33	3	2	37
		尿細管細胞腺腫 [B]	1	0	0	0	0	0	0	0
		尿細管細胞癌 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	38	4	4	38	-	-	-	-
		間細胞腺腫 [B]	0	1	0	0	-	-	-	-
	精巣 上体	所見\検査動物数	38	1	5	38	-	-	-	-
		間質細胞腺腫 [B]	1	0	0	0	-	-	-	-
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	33	33	29	37
		良性顆粒膜細胞腫 [B]	-	-	-	-	0	0	0	1
		嚢胞腺腫 [B]	-	-	-	-	1	1	0	0
		良性黄体腫 [B]	-	-	-	-	1	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	33	25	22	37
		間質ポリープ [B]	-	-	-	-	2	2	0	0
		平滑筋腫 [B]	-	-	-	-	0	1	0	2
		平滑筋肉腫 [M]	-	-	-	-	1	0	1	0
	胸腺	所見\検査動物数	36	3	2	37	33	15	9	37
		良性胸腺腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	1
肺	所見\検査動物数	37	17	14	38	33	12	10	37	
	細気管支・肺胞腺腫 [B]	9	7	9	11	7	4	6	4	
	細気管支・肺胞癌 [M]	2	6	1	3	3	2	0	5	
下垂体	所見\検査動物数	37	0	2	38	33	1	2	37	
	腺腫 [B]	0	0	2	1	0	0	2	0	

[B] : 良性腫瘍、 [M] : 悪性腫瘍

- : 該当臓器なし

対比較検定 (片側)、用量相関性 (Peto、増加および減少傾向) を実施したが有意差は認められなかった。

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	700	2000	7000	0	700	2000	7000	
最終 屠殺 — 主群	鼻腔	所見\検査動物数	38	0	0	38	33	0	0	37	
		組織球性肉腫[M]	0	0	0	0	0	0	0	1	
	血液 リンパ 細網系	所見\検査動物数	38	2	0	38	33	3	3	37	
		悪性リンパ腫-多形成型[M]	2	1	0	0	2	1	0	0	
		組織球性肉腫[M]	1	1	0	1	0	0	1	1	
		悪性リンパ腫-リンパ球性[M]	1	1	0	0	4	2	1	5	
	尾	所見\検査動物数	4	2	3	0	5	2	0	4	
		血管腫[B]	0	0	0	0	0	0	0	1	
	全動物 — 主群	ハダカ 腺	所見\検査動物数	51	13	9	51	51	17	17	51
			腺腫[B]	3	1	0	2	0	0	2	2
皮膚 ・ 皮下 組織		所見\検査動物数	51	15	11	51	51	16	19	51	
		扁平上皮乳頭腫[B]	0	0	0	0	0	1	0	1	
		良性組織球腫[B]	0	0	1	0	0	0	0	0	
		悪性シヤツ細胞腫[M]	0	0	0	1	0	0	0	0	
		線維肉腫[M]	0	0	0	0	0	0	0	1	
		良性肥満細胞腫瘍[B]	1	0	0	0	0	0	0	0	
乳腺		所見\検査動物数	28	6	5	27	51	16	17	51	
		腺癌[M]	0	0	0	0	1	2	4	0	
		肥満細胞腫瘍[B]	0	0	0	0	0	0	0	1	
肝臓		所見\検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51	
		血管腫[B]	0	0	0	0	0	0	0	1	
		肝細胞腺腫[B]	7	4	10	6	0	0	0	0	
		肝細胞癌[M]	0	2	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	51	16	11	51	51	24	20	51	
		血管腫[B]	0	1	0	0	0	0	0	0	
		血管肉腫[M]	0	0	0	1	0	0	0	0	
膵臓		所見\検査動物数	51	14	11	51	51	16	15	51	
		島細胞腺腫[B]	0	0	0	0	0	0	1	0	
空腸		所見\検査動物数	50	10	8	49	47	18	14	50	
		平滑筋肉腫[M]	0	0	0	0	0	1	0	0	
盲腸		所見\検査動物数	50	12	8	49	48	16	16	51	
		平滑筋肉腫[M]	0	0	0	0	0	0	0	1	

[B]: 良性腫瘍、 [M]: 悪性腫瘍

-: 該当臓器なし

対比較検定 (片側)、用量相関性 (Peto、増加および減少傾向) を実施したが有意差は認められなかった。

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	700	2000	7000	0	700	2000	7000
全動物 —主群	副腎	所見\検査動物数	51	15	12	49	51	16	18	51
		被膜下細胞腺腫 [B]	7	0	2	5	0	0	1	0
		皮質腺腫 [B]	1	0	0	0	0	0	0	0
		良性褐色細胞腫 [B]	0	0	0	1	1	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	51	21	17	51	51	19	18	51
		尿細管細胞腺腫 [B]	1	0	0	0	0	0	0	0
		尿細管細胞癌 [M]	0	0	1	1	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	51	16	13	51	-	-	-	-
		良性セトリ細胞腫 [B]	0	0	0	1	-	-	-	-
		間細胞腺腫 [B]	0	1	0	0	-	-	-	-
	精巣 上体	所見\検査動物数	51	13	14	51	-	-	-	-
		間質細胞腺腫 [B]	1	0	0	0	-	-	-	-
	卵巢	所見\検査動物数	-	-	-	-	51	49	44	51
		良性顆粒膜細胞腫 [B]	-	-	-	-	0	0	0	1
		嚢胞腺腫 [B]	-	-	-	-	1	1	0	0
		良性黄体腫 [B]	-	-	-	-	1	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	51	41	38	51
		間質ポリープ [B]	-	-	-	-	2	2	1	0
		血管腫 [B]	-	-	-	-	1	0	0	0
		平滑筋腫 [B]	-	-	-	-	1	2	0	2
		平滑筋肉腫 [M]	-	-	-	-	1	0	2	0
		組織球性肉腫 [M]	-	-	-	-	0	1	0	0
		腺癌 [M]	-	-	-	-	1	0	0	0
		間質肉腫 [M]	-	-	-	-	0	0	0	1
	胸腺	所見\検査動物数	48	14	11	49	50	30	25	51
		良性胸腺腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺	所見\検査動物数	50	29	23	51	51	28	26	51
		細気管支・肺腺腫 [B]	13	8	10	13	8	5	7	6
細気管支・肺癌 [M]		4	8	1	4	3	2	0	6	
心臓	所見\検査動物数	51	12	9	51	51	16	16	51	
	悪性心内膜シユク細胞腫 [M]	0	0	0	0	0	0	0	1	
下垂体	所見\検査動物数	49	12	11	51	50	16	18	51	
	腺腫 [B]	0	0	2	1	0	0	2	0	
鼻腔	所見\検査動物数	51	12	9	51	51	16	16	51	
	組織球性肉腫 [M]	0	0	0	0	0	0	0	1	

[B]: 良性腫瘍、 [M]: 悪性腫瘍

-: 該当臓器なし

対比較検定 (片側)、用量相関性 (Peto、増加および減少傾向) を実施したが有意差は認められなかった。

表 2 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	700	2000	7000	0	700	2000	7000
全 動 物 — 主 群	血液 リンパ 系	所見\検査動物数	51	14	9	51	51	19	19	51
		悪性リンパ腫-多形成型[M]	2	1	0	0	4	1	0	0
		組織球性肉腫[M]	1	1	0	1	0	1	2	2
		悪性リンパ腫-リンパ球性[M]	2	1	0	2	4	3	3	5
		顆粒球性白血病[M]	0	0	0	0	0	2	2	0
		リンパ性白血病[M]	0	0	0	0	0	0	1	1
		骨髄性白血病[M]	0	0	0	0	0	0	1	0
		悪性リンパ腫-NOS[M]	0	0	0	1	0	0	3	0
		赤白血病[M]	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫-リンパ芽球性[M]	0	0	0	0	0	1	0	0
	悪性肥満細胞腫瘍[M]	0	0	0	0	0	0	0	1	
	耳	所見\検査動物数	2	0	4	2	2	0	1	0
		良性組織球腫[B]	0	0	0	0	1	0	0	0
	尾	所見\検査動物数	6	3	7	2	6	2	2	4
血管腫[B]		0	0	0	0	0	0	0	1	
合 計 — 主 群	検査動物数		51	51	51	51	51	51	51	
	腫瘍数	良性	34	15	25	29	16	11	14	16
		悪性	9	13	4	12	14	14	18	20
	腫瘍総数		43	28	29	41	30	25	32	36
	担腫瘍動物数	良性	27	15	19	25	14	9	12	13
		悪性	8	11	4	9	12	11	15	19
担腫瘍動物数		31	19	22	29	22	18	23	27	

[B] : 良性腫瘍、 [M] : 悪性腫瘍  
 対比較検定 (片側)、用量相関性 (Peto、増加および減少傾向) を実施したが有意差は認められ  
 なかった。