

7. 慢性毒性

(1) ペルメトリンの Maus における慢性毒性および発癌性試験

(資料 7-1)

試験機関: Bio/dynamics Inc. (米国)

American Histolabs Inc. (米国)

McConnel & Rapp (米国)

報告書作成年: 1977年

総括報告書作成年: 1983年 (FMC社-米国)

検体: ペルメトリン原体

検体純度:

供試動物: Charles River CD-1 Maus, 1群雌雄各75匹

投与後16ヶ月目に、雄35匹と雌31匹を中間屠殺した。同時に、雄16匹と雌32匹を個体標識不明確のために屠殺した。

投与期間: 24ヶ月 (1975年6月18日~1977年6月19~25日)

投与方法: ペルメトリンを0、20、500、および4000ppm含有した飼料を24ヶ月間摂食させた。

投与量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察、組織塊触診を毎週実施した。

投与期間中ペルメトリン投与に関連すると考えられる所見はなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量(ppm)		0	20	500	4000
死亡率(%)	雄	69.4	68.3	76.7	↑ 91.0
	雌	40.0	53.3	54.8	↑ 73.8

χ^2 乗検定 ↑↓ (P<0.01)

4000ppm群の雌雄ともに統計学的に有意な死亡率の増加が認められた。また、生存中の組織塊を有する動物数は対照群と著しい差はなかった。

体重変化; 投与開始前に2回、投与開始後12週間は1週ごと、第14週から第30週までは2週ごと、それ以降は1ヶ月ごと、及び試験終了時(絶食後)に測定した。4000ppm群の雄に軽度の体重増加抑制が認められた。

摂餌量；投与開始前1回、開始後12週間は1週ごと、第14週から第30週までは2週ごと、それ以降は1ヶ月ごとに測定した。各群間で大きなばらつきが認められ、用量依存性が認められないことから、ペルメトリン投与と関連性のない変化であった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		20	500	4000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.9	54.9	285.8
	雌	2.1	59.3	294.5

血液学的検査；投与期間終了時に背部大動脈から採血し、全生存動物の赤血球数、白血球数、白血球分類、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球形態、骨髓細胞鑑別計数について検査した。

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目ならびに投与に関連すると考えられた変化を示した項目を下表に示す。

性別	雄			雌			
	投与量	20	500	4000	20	500	4000
ヘモグロビン量		105	97	89	101	99	92
赤血球数		105	96	89	99	97	↓89
白血球数		↑137	108	123	110	108	115

分散分析を行い、次いで検定 ↑ ↓ (P<0.05)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

4000ppm群の雌雄にヘモグロビン量、赤血球数が低い傾向にあり、雌の赤血球数では統計的に有意な差が認められた。白血球数は、全投与群雄雌で対照群を上回っていたが、用量依存性はみられなかった。

血液生化学検査；血液学的検査と同時に、血糖値、尿素窒素、血清中グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、アルカリホスファターゼ (ALP) について検査した。

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌			
	投与量	20	500	4000	20	500	4000
血糖値		156	117	44	90	100	↓63

分散分析を行い、次いで検定 ↑ ↓ (P<0.05)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

血糖値が4000ppm群雌で有意に低く、同群雄も低い傾向を示した。但し、雄については試料数が少なく意味ある評価をするには不十分であった。

腹膜脂肪分析；腹膜脂肪中のペルメトリンの分析をしたところ、4週目と16ヶ月目のペルメトリン投与群動物に差はみられなかった。

臓器重量；投与期間終了時に全生存動物の脳、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、生殖腺について測定した。

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌			
	投与量(ppm)	20	500	4000	20	500	4000
体重		95	96	90	106	106	100
脳	重量	102	102	102	101	96	98
	対体重比	107	106	112	94	↓89	98
心臓	重量	102	109	↑157	99	100	↑115
	対体重比	107	113	↑176	93	94	116
肝臓	重量	103	↑121	126	↑116	108	↑129
	対体重比	109	↑124	↑139	110	102	↑129

Dunnnett検定 ↑ ↓ (P<0.05)、↑↓ (P<0.01)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

肝臓重量の有意な増加が雄の500ppmと雌の4000ppmで、肝臓の対体重比重量の有意な増加が雄の500ppm以上と雌の4000ppmで認められた。また、心臓重量の増加が雌雄の4000ppmで、心臓の対体重比重量の増加が雄の4000ppmで認められた。

この他、雌の500ppm群で脳の対体重比重量の有意な低値および雌の20ppm群で肝臓重量の有意な高値が認められたが、用量に応じた変化ではなく、投与に関連したものではないと考えられた。

病理組織学的検査；途中死亡、途中屠殺を含めた全動物の脳、脊髄、肺、心臓、脾臓、腸間膜リンパ節、胃、小腸、大腸、乳腺、唾液腺、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、精巣、前立腺、子宮、卵巣、甲状腺、副腎、下垂体、眼、胸骨、皮膚、筋肉、肉眼病巣、組織塊、坐骨神経、大腿骨について検査した。

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

次表に示す通り心臓では単核球浸潤と心房血栓症の発生数の増加が500ppm以上の群で認められたほか、特に甲状腺、胃、十二指腸、回腸、心臓、脾臓、唾液腺、肝臓、脾臓においてアミロイド症の発生数の増加が4000ppm群に認められた。これらは、いずれも加齢に伴いマウスに自然発生することが知られているものの、高用量群では高頻度に認められたことから、その発生機序は明らかではないものの、ペルメトリン投与との関連性が疑われた。

時期 検査	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	500	4000	0	20	500	4000
全動物	臓器	所見\検査動物数	65	70	69	72	71	68	72	71
	心臓	単核球浸潤	16	9	27	45**	9	2*	10	30**
		心房血栓症	6	2	12	27**	1	2	3	17**
	臓器	所見\検査動物数	72	68	68	71	72	69	67	70
	肝臓	びまん性肝細胞肥大	35	36	28	32	18	29*	21	40***

太字は投与に関連していると判断された影響を示す。

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ Fisherの直接確率検定 (片側) (申請者注)

検査全動物中のアミロイド症発生数

性別	雄				雌			
	0	20	500	4000	0	20	500	4000
投与群 (ppm)								
検査動物数	43	43	42	46	36	34	52	54
甲状腺	4	2	8	30	1	0	5	28
検査動物数	36	37	36	39	40	44	43	40
胃	2	0	3	18	0	0	2	7
検査動物数	34	35	27	29	37	38	33	40
十二指腸	13	9	9	20	13	17	15	32
検査動物数	30	34	31	32	34	38	35	43
回腸	20	13	20	26	30	27	24	39
検査動物数	65	70	69	72	71	68	72	71
心臓	20	7	25	49	7	1	7	36
検査動物数	37	43	43	49	39	42	49	54
膵臓	3	2	3	15	1	2	2	12
検査動物数	35	45	48	59	41	45	56	58
唾液腺	0	0	2	10	1	2	4	18
検査動物数	72	68	68	71	72	69	67	70
肝臓	32	22	29	47	11	12	11	40
検査動物数	56	52	51	64	45	54	58	61
脾臓	5	1	9	14	3	0	7	6

太字は投与に関連していると判断された影響を示す。

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表2に示す。

ペルメトリンの腫瘍原性を示す知見は認められなかった。

* (申請者注)

雌 4000ppm 群の肝臓では、びまん性肝細胞肥大の発生数が対照群に比較し高値を示したことから、ペルメトリン投与との関連性が疑われた。しかし、500ppm 以下では対照群の発生数と比較し同程度であり、用量反応性も認められないことから、ペルメトリン投与によるものではないと考えられた。

以上の結果より、ペルメトリンをCD-1マウスに24ヶ月間にわたり4000ppmの濃度で混餌投与したところ催腫瘍性は認められなかった。また、ペルメトリン投与の毒性影響と考えられる変化は、4000ppm群でみられた死亡率の増加、血糖値や赤血球数の減少、肝臓・心臓の重量増加、びまん性肝細胞肥大、心臓の単核球浸潤と心房血栓症、アミロイド症の発生数の増加、であった。500ppm群では、雄において肝臓重量の増加、心臓の単核球浸潤や心房血栓症の発生数の増加がみられた。従って、本試験におけるペルメトリンの無毒性量 (NOAEL)は雄 20ppm (1.9mg/kg/day)、雌 500ppm (59.3mg/kg/day)であった。

表 1. 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌				
			投与群 (ppm)				投与群 (ppm)				
			0	20	500	4000	0	20	500	4000	
16ヶ月	臓器	所見\検査動物数	7	8	12	3	9	10	4	6	
	副腎	アミロイド症	3	1	4	2	0	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	3	5	7	3	2	3	3	5	
	甲状腺	アミロイド症	0	0	1	0	0	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	8	11	12	4	9	10	5	7	
	心臓	アミロイド症	2	0	3	1	0	0	0	0	0
		単核球浸潤	1	0	3	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	8	11	12	4	9	10	5	7	
	腎臓	アミロイド症	3	4	3	0	0	0	0	0	0
		単核球浸潤									
		血管周囲	5	11	12*	3	9	10	4	4	
		限局性	5	10	12*	3	9	10	4	5	
		慢性間質性腎炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	8	11	12	4	9	10	5	7	
	肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		びまん性肝細胞肥大	0	1	2	1	1	4	2	2	
		肝細胞多形成	0	2	9**	3*	0	1	0	0	
		肝細胞変性	1	6	9**	4*	4	3	1	1	
		肝細胞核濃染	0	2	3	0	0	0	0	0	
		血管周囲アミロイド症	3	0	2	0	0	0	0	0	
白血球浸潤											
限局性単核球浸潤		7	2**	5	1	8	7	4	1**		
血管周囲単核球浸潤	7	6	8	2	9	8	5	3*			
限局性多核球浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0			
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	2	4	2	2		
卵巣	卵胞性嚢胞	-	-	-	-	0	0	1	1		
個体識別不明注1	臓器	所見\検査動物数	4	3	3	4	16	5	8	3	
	副腎	アミロイド症	1	3	1	2	1	0	0	1	
	臓器	所見\検査動物数	4	3	1	2	6	1	5	1	
	甲状腺	アミロイド症	0	1	0	2	0	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	3	1	0	1	0	
	肺	慢性肺炎	0	0	0	2	1	0	1	0	
	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0	
	十二指腸	アミロイド症	0	0	0	1	0	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	5	4	3	4	16	5	8	3	
	心臓	アミロイド症	3	0	0	2	1	0	0	0	
		単核球浸潤	1	0	0	2	2	0	0	0	
		心房血栓症	0	0	0	2	0	0	0	0	

-: 対象臓器なし。

注1: 飼育第 67 週時に個体標識が不明確であることがわかり、第 70 週に解剖を実施。

* P<0.05 ** P<0.01 Fisherの直接確率検定 (片側) (申請者注)

表 1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	500	4000	0	20	500	4000
個 体 識 別 不 明 注1	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0
	回腸	アミロイド症	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0
	脾臓	アミロイド症	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	2	0	0	0	0
	唾液腺	アミロイド症	0	0	0	2	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	0	0	1	2	1	0	0	0
	脾臓	アミロイド症	0	0	0	1	0	0	0	0
		リンパ過形成	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	5	4	3	4	16	5	8	3
	腎臓	アミロイド症	3	1	1	2	1	0	0	0
		単核球浸潤								
		血管周囲	5	4	2	4	13	4	7	3
		限局性	5	4	2	4	13	4	8	3
		慢性間質性腎炎	0	0	0	0	2	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	5	4	3	4	16	5	8	3
	肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	1	0	0	0	0
		びまん性肝細胞肥大	1	1	1	1	5	0	2	2
		肝細胞多形成	2	1	0	2	4	0	0	0
		肝細胞変性	1	0	1	2	9	2	0**	1
		血管周囲アミロイド症	0	1	1	2	1	0	0	1
		白血球浸潤								
		限局性単核球浸潤	1	2	0	2	10	3	7	2
		血管周囲単核球浸潤	2	2	1	3	13	5	6	2
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	3	1	3	0
	卵巣	アミロイド症	-	-	-	-	1	0	0	0
	死 亡 ・ 切 迫 殺	臓器	所見\検査動物数	31	31	34	58	15	20	28
副腎		アミロイド症	22	16	27	45	5	6	10	33**
臓器		所見\検査動物数	18	16	20	35	5	3	18	31
甲状腺		アミロイド症	3	0	5	26**	1	0	5	21
臓器		所見\検査動物数	40	37	39	58	16	30	31	42
肺		間質性肺炎	16	13	15	29	9	13	16	19
		慢性肺炎	23	23	23	27	7	17	15	22
		急性化膿性肺炎	1	0	1	0	0	0	0	0
臓器		所見\検査動物数	18	18	23	32	9	16	15	23
胃		アミロイド症	2	0	2	17**	0	0	1	5
		粘膜下リンパ過形成	0	0	1	0	0	0	0	2
		壊死	0	0	0	0	0	0	0	1

-: 対象臓器なし。

注1: 飼育第67週時に個体標識が不明確であることがわかり、第70週に解剖を実施。

** $P < 0.01$ Fisherの直接確率検定 (片側) (申請者注)

表 1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
			投与群 (ppm)				投与群 (ppm)			
			0	20	500	4000	0	20	500	4000
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	15	16	14	22	6	12	8	24
	十二指腸	アミロイド症	10	3**	4*	15	2	3	3	19*
		粘膜下リンパ過形成	0	0	0	1	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	33	37	40	58	16	25	31	44
	心臓	アミロイド症	12	7	20	41**	3	0	4	29**
		単核球浸潤	12	7	21	37*	5	1*	8	26
		心房血栓症	5	2	12	24**	1	0	2	16*
		亜急性心外膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0
		慢性心外膜炎	0	0	1	0	0	1	0	1
		変性	0	1	0	0	0	0	0	0
		慢性動脈周囲炎	0	1	0	0	0	0	0	0
		急性化膿性心筋炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		慢性心筋炎	0	0	1	0	0	0	0	0
		慢性心内膜炎	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	11	16	17	25	5	11	8	26
	回腸	アミロイド症	6	6	11	20	4	5	5	22
		粘膜下リンパ過形成	0	2	1	2	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	19	24	29	42	9	14	21	37
	膵臓	アミロイド症	3	2	3	14	0	2	2	10
		単核球浸潤	0	0	1	0	0	1	0	2
		腺胞細胞萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0
		急性化膿性膵炎	0	0	1	1	0	1	0	0
		慢性膵炎	0	0	0	1	0	0	2	1
	臓器	所見\検査動物数	16	26	34	51	11	17	28	41
	唾液腺	単核球浸潤 導管周囲	6	10	15	20	5	8	10	14
		アミロイド症	0	0	2	8	0	0	3	13*
		嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	36	33	36	55	14	25	28	43
	脾臓	アミロイド症	5	1	7	13	1	0	4	4
	臓器	所見\検査動物数	35	35	38	56	14	25	27	43
腎臓	アミロイド症	26	20	28	39	10	9*	11	30	
	単核球浸潤	血管周囲	25	23	28	43	9	20	15	35
		限局性	25	23	28	43	8	20	15	34
		慢性間質性腎炎	3	4	2	1	2	0	2	4
	化膿性腎炎	2	2	1	5	0	0	0	0	
	壊死性腎盂炎	0	0	0	2	0	1	0	0	

* P<0.05 ** P<0.01 Fisherの直接確率検定(片側) (申請者注)

表 1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	20	500	4000	0	20	500	4000	
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	40	34	39	57	17	26	26	43	
	肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	4	2	2	6	0	0	1	0	
		びまん性肝細胞肥大	23	21	19	25	4	11	8	25*	
		肝細胞多形性	17	13	17	20	5	8	4	14	
		肝細胞変性	14	16	15	19	6	10	8	8	
		肝細胞核異形	8	1*	2*	4	0	0	0	0	
		肝細胞核濃染	7	7	5	9	0	1	0	1	
		血管周囲アミロイド症	20	15	21	39	3	4	6	30**	
		白血球浸潤									
		びまん性単核球浸潤	7	1*	2	5	1	0	1	2	
		限局性単核球浸潤	9	5	12	12	10	11	15	21	
		血管周囲単核球浸潤	19	12	19	23	10	12	13	30	
		限局性多核球浸潤	3	0	1	1	0	0	1	0	
		髓外造血	1	0	0	0	0	0	0	1	
		結節状過形成	0	0	0	0	0	0	1	1	
	胆管腺腫様線維症	0	1	0	0	0	0	0	0		
	臓器	所見\検査動物数	33	26	30	49	-	-	-	-	
	精巣	精細管変性	1	2	0	0	-	-	-	-	
		アミロイド症	0	0	0	2	-	-	-	-	
		低形成	1	0	0	0	-	-	-	-	
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	10	23	24	39	
	卵巢	アミロイド症	-	-	-	-	4	4	7	17	
		卵胞性嚢胞	-	-	-	-	2	0	1	2	
嚢胞		-	-	-	-	0	1	1	1		
出血		-	-	-	-	0	1	1	1		
卵巢傍嚢胞		-	-	-	-	3	1	2	4		
血液嚢胞		-	-	-	-	0	0	1	0		
死後うつ血		-	-	-	-	0	1	0	0		
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	19	15	14	6	30	28	27	17	
	副腎	アミロイド症	11	9	9	6	19	13	12	12	
		結節性皮質過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	18	19	14	6	23	27	25	17	
	甲状腺	アミロイド症	1	1	2	2	0	0	0	7**	
		亜急性甲状腺炎	0	0	0	0	1	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	19	19	14	6	30	28	28	17	
	肺	間質性肺炎	4	5	3	1	11	6	4*	3	
		慢性肺炎	15	14	11	5	18	22	23	14	
		急性化膿性肺炎	0	0	0	0	1	0	0	0	

- : 対象臓器なし。

* P<0.05 ** P<0.01 Fisherの直接確率検定(片側) (申請者注)

表 1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	500	4000	0	20	500	4000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	18	19	13	6	30	28	28	17
	胃	アミロイド症	0	0	1	1	0	0	1	2
		粘膜下リンパ過形成	3	3	0	0	4	1	3	1
		嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	19	19	13	6	30	26	25	16
	十二指腸	アミロイド症	3	6	5	4*	11	14	12	13**
		粘膜下リンパ過形成	0	1	1	0	0	0	0	0
		化膿性漿膜炎	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	19	18	14	6	30	28	28	17
	心臓	アミロイド症	3	0	2	5**	3	1	3	7*
		単球浸潤	2	2	3	6**	2	1	2	4
		心房血栓症	1	0	0	1	0	2	1	1
		慢性心外膜炎	2	0	0	0	0	1	0	1
		慢性動脈周囲炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		慢性心筋炎	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	19	18	14	6	29	27	27	17
	回腸	アミロイド症	14	7*	9	5	26	22	19	17
		粘膜下リンパ過形成	2	1	1	0	3	1	5	0
	臓器	所見\検査動物数	18	19	14	6	30	28	28	17
	膵臓	アミロイド症	0	0	0	0	1	0	0	2
		単核球浸潤	0	1	2	0	6	4	6	1
		腺胞細胞萎縮	0	1	0	0	1	0	0	0
		嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	19	19	14	6	30	28	28	17
	唾液腺	単核球浸潤 導管周囲	13	11	11	4	21	13	16	10
		アミロイド症	0	0	0	0	1	2	1	5**
		嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	19	19	14	6	30	28	28	17
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	1	0	0	0	1	0	0	0	
	びまん性肝細胞肥大	11	13	6	5	8	14	9	11*	
	肝細胞多形性	7	10	11*	3	6	5	6	3	
	肝細胞変性	6	4	7	1	14	10	15	2*	
	肝細胞核異形	1	0	2	0	0	1	0	0	
	肝細胞核濃染	0	1	0	0	1	1	0	0	
	血管周囲アミロイド症	9	6	5	6*	7	8	5	9*	

* P<0.05 ** P<0.01 Fisherの直接確率検定 (片側) (申請者注)

表 1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	20	500	4000	0	20	500	4000	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	19	19	14	6	30	28	28	17	
	肝臓 (続き)	白血球浸潤									
		びまん性単核球浸潤	0	0	0	0	0	1	2	0	
		限局性単核球浸潤	18	15	10	4	29	24	27	13	
		血管周囲単核球浸潤	13	13	6	6	27	24	22	13	
		限局性多核球浸潤	1	1	0	0	0	0	0	0	
		結節状過形成	1	2	1	0	0	1	0	2	
	臓器	所見\検査動物数	19	19	14	6	30	28	28	17	
	臓器	所見\検査動物数	19	19	14	6	30	28	28	17	
	臓器	所見\検査動物数	19	19	14	6	30	28	28	17	
	腎臓	アミロイド症	14	13	10	5	23	24	20	14	
		単核球浸潤	血管周囲	15	18	11	4	26	26	25	14
			限局性	16	18	11	4	29	26	25	14
			皮質尿細管拡張	0	0	0	0	1	1	0	0
		慢性間質性腎炎	0	0	1	2	0	0	0	2	
	臓器	所見\検査動物数	18	19	12	6	-	-	-	-	
	精巣	精細管変性	1	1	0	0	-	-	-	-	
		慢性精巣炎	1	0	0	0	-	-	-	-	
		精子肉芽腫	0	0	1	0	-	-	-	-	
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	27	27	27	15	
	卵巣	アミロイド症	-	-	-	-	6	10	12	6	
卵胞性嚢胞		-	-	-	-	3	0	1	0		
嚢胞		-	-	-	-	0	1	0	2		
出血		-	-	-	-	0	1	0	2		
卵巣傍嚢胞		-	-	-	-	7	4	0**	0*		
全動物	臓器	所見\検査動物数	61	57	63	71	70	63	67	70	
	副腎	アミロイド症	37	29	41	55*	25	19	22	46**	
		結節性皮炎過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	43	43	42	46	36	34	52	54	
	甲状腺	アミロイド症	4	2	8	30**	1	0	5	28**	
		亜急性甲状腺炎	0	0	0	0	1	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	60	56	53	67	47	59	60	59	
	肺	間質性肺炎	20	18	18	31	20	19	20	22	
		急性化膿性肺炎	1	0	1	0	1	0	0	0	
		慢性肺炎	38	37	34	34	26	39	39	36	

- : 対象臓器なし。

* P<0.05 ** P<0.01 Fisherの直接確率検定(片側) (申請者注)

表 1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	500	4000	0	20	500	4000
全動物	臓器	所見\検査動物数	36	37	36	39	40	44	43	40
	胃	アミロイド症	2	0	3	18**	0	0	2	7**
		粘膜下リンパ過形成	3	3	1	0	4	1	3	3
		嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0
		壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	34	35	27	29	37	38	33	40
	十二指腸	アミロイド症	13	9	9	20*	13	17	15	32**
		粘膜下リンパ過形成	0	1	1	1	0	0	0	1
		化膿性漿膜炎	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	65	70	69	72	71	68	72	71
	心臓	アミロイド症	20	7**	25	49**	7	1*	7	36**
		単核球浸潤	16	9	27	45**	9	2*	10	30**
		心房血栓症	6	2	12	27**	1	2	3	17**
		亜急性心外膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0
		慢性心外膜炎	2	0	1	0	0	2	0	2
		変性	0	1	0	0	0	0	0	0
		慢性動脈周囲炎	0	1	0	0	0	1	0	0
		急性化膿性心筋炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		慢性心筋炎	0	0	2	0	0	0	0	0
		慢性心内膜炎	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	30	34	31	32	34	38	35	43
	回腸	アミロイド症	20	13*	20	26	30	27	24*	39
		粘膜下リンパ過形成	2	3	2	2	3	1	5	0
	臓器	所見\検査動物数	37	43	43	49	39	42	49	54
	膵臓	アミロイド症	3	2	3	15**	1	2	2	12**
		単核球浸潤	0	1	3	0	6	5	6	3
		腺胞細胞萎縮	0	1	1	0	1	0	0	0
		急性化膿性膵炎	0	0	1	1	0	1	0	0
		慢性膵炎	0	0	0	1	0	0	2	1
		嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	0
臓器	所見\検査動物数	35	45	48	59	41	45	56	58	
唾液腺	単核球浸潤 導管周囲	19	21	26	24	26	21	26	24*	
	アミロイド症	0	0	2	10**	1	2	4	18**	
	嚢胞	0	1	1	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	72	68	68	71	72	69	67	70	
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	5	3	2	8	1	0	1	0	
	びまん性肝細胞肥大	35	36	28	32	18	29*	21	40**	
	肝細胞変性	22	26	32*	26	33	25	24	12**	

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ Fisher の直接確率検定 (片側) (申請者注)

表 1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	500	4000	0	20	500	4000
全動物	臓器	所見\検査動物数	72	68	68	71	72	69	67	70
	肝臓 (続き)	肝細胞核異形	9	1*	4	4	0	1	0	0
		肝細胞核濃染	7	10	8	9	1	2	0	1
		血管周囲アミロイド症	32	22	29	47**	11	12	11	40**
		白血球浸潤								
		びまん性単核球浸潤	7	1*	2	5	1	1	3	2
		限局性単核球浸潤	35	24	27	19**	57	45*	53	37**
		血管周囲単核球浸潤	41	33	34	34	59	49	46	48*
		限局性多核球浸潤	4	1	1	2	0	0	1	0
		髓外造血	1	0	0	0	0	0	0	1
		結節状過形成	2	2	1	0	0	1	1	3
		胆管腺腫様線維症	0	1	0	0	0	0	0	1
	肝細胞多形性	26	26	37*	28	15	14	10	17	
	臓器	所見\検査動物数	56	52	51	64	45	54	58	61
	脾臓	アミロイド症	5	1	9	14*	3	0	7	6
		リンパ過形成	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	67	69	67	70	69	68	68	70
	腎臓	アミロイド症	46	38	42	46	34	33	31	44
		単核球浸潤								
		血管周囲	50	56	53	54	57	60	51	56
		限局性	51	55	53	54	59	60	52	56
		皮質尿細管拡張	0	0	0	0	1	1	0	0
		慢性間質性腎炎	4	4	3	3	4	0	2	6
		化膿性腎炎	2	2	1	5	0	0	0	0
	壊死性腎盂炎	0	0	0	2	0	1	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	51	45	42	56	-	-	-	-
	精巣	精細管変性	2	3	0	0	-	-	-	-
アミロイド症		0	0	0	2	-	-	-	-	
低形成		1	0	0	0	-	-	-	-	
慢性精巣炎		1	0	0	0	-	-	-	-	
精子肉芽腫		0	0	1	0	-	-	-	-	
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	42	55	56	56	
卵巣	アミロイド症	-	-	-	-	11	14	19	23	
	卵胞性嚢胞	-	-	-	-	5	0*	3	3	
	出血	-	-	-	-	0	2	1	3	
	卵巣傍嚢胞	-	-	-	-	10	5*	2**	4*	
	血液嚢胞	-	-	-	-	0	0	1	0	
	嚢胞	-	-	-	-	0	2	1	3	
	死後うっ血	-	-	-	-	0	1	0	0	

- : 対象臓器なし。

* P<0.05 ** P<0.01 Fisher の直接確率検定 (片側) (申請者注)

表 2. 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	500	4000	0	20	500	4000
16ヶ月	臓器	所見\検査動物数	1	0	0	0	0	1	0	0
	肺	細気管支・肺胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	8	11	12	4	9	10	5	7
	肝臓	肝細胞腫(B)	0	1	2	1	0	0	0	0
		リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	8	11	12	4	9	10	5	7
	その他	脂肪腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		未分化腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
臓別不明注1	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	3	1	0	1	0
	肺	細気管支・肺胞腺腫 (B)	0	0	0	1	1	0	0	0
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	35	37	40	59	17	27	32	45
	脳	髄膜腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	7	13	8	13	6	10	8	3
	脊髄	リンパ肉腫(M)	0	1	0	0	0	1	1	0
	臓器	所見\検査動物数	40	37	39	58	16	30	31	42
	肺	細気管支・肺胞腺腫(B)	1	3	3	3	2	1	3	5
		リンパ肉腫(M)	0	1	1	2	1	1	0	0
		未分化腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	1
	臓器	所見\検査動物数	31	31	34	58	15	20	28	44
	副腎	リンパ肉腫(M)	0	1	1	0	0	1	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	24	17	22	27	8	8	17	21
	膀胱	リンパ肉腫(M)	0	1	1	1	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	18	18	23	32	9	16	15	23
	胃	リンパ肉腫(M)	0	0	2	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	15	16	14	22	6	12	8	24
	十二指腸	リンパ肉腫(M)	0	0	1	1	0	0	0	0
未分化肉腫(M)		0	0	0	0	0	1	0	0	

注) (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

注 1 : 飼育第 67 週時に個体標識が不明確であることがわかり、第 70 週に解剖を実施。

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

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	500	4000	0	20	500	4000
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	17	15	11	20	5	12	5	13
	大腸	リンパ肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	33	37	40	58	16	25	31	44
	心臓	リンパ肉腫(M)	0	1	2	3	0	1	0	0
		未分化肉腫(M)	0	0	1	0	0	1	0	1
	臓器	所見\検査動物数	19	24	29	42	9	14	21	37
	脾臓	リンパ肉腫(M)	0	2	2	2	0	3	2	1
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		未分化肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	16	26	34	51	11	17	28	41
	唾液腺	リンパ肉腫(M)	0	0	1	2	0	2	2	0
		未分化肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	36	38	42	57	19	31	32	44
	骨	未分化肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	35	37	41	55	16	29	31	43
	骨髓	リンパ肉腫(M)	0	0	1	2	1	2	0	0
	臓器	所見\検査動物数	33	26	30	49	-	-	-	-
	精巣	間質細胞腫(B)	1	0	0	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	20	25	25	11	-	-	-	-
	前立腺	リンパ肉腫(M)	0	0	1	1	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	35	30	32	49	13	22	28	39
	皮膚	線維腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	1	1	0
		未分化肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		類表皮癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	10	23	24	39
	卵巣	線維肉腫(M)	-	-	-	-	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	11	20	24	37
子宮	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	0	0	0	1	
	リンパ肉腫(M)	-	-	-	-	0	3	1	0	
	未分化肉腫(M)	-	-	-	-	0	1	0	0	
	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	1	0	
	内膜腺癌(M)	-	-	-	-	0	1	0	0	
臓器	所見\検査動物数	36	29	32	49	12	22	28	39	
乳腺	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	1	0	
	腺癌(M)	0	0	0	0	1	2	1	1	
	線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	

- : 対象臓器なし

注) (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

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

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	500	4000	0	20	500	4000
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	36	33	36	55	14	25	28	43
	脾臓	リンパ肉腫(M)	4	3	4	4	4	9	9	3
		未分化肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	35	35	38	56	14	25	27	43
	腎臓	リンパ肉腫(M)	0	4	2	3	1	3	3	0
	臓器	所見\検査動物数	40	34	39	57	17	26	26	43
	肝臓	肝細胞腫(B)	2	0	3	3	0	0	1	1
		肝細胞癌(M)	4	0	4	7	0	0	0	0
		細網肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	1	0
		未分化肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	1
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		リンパ肉腫(M)	1	3	2	3	3	8	4	3
		転移性腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	21	24	21	37	13	17	23	23
	腸間膜 リンパ節	リンパ肉腫(M)	0	2	3	5	2	3	5	1
	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	2	0	0
	骨格筋	未分化肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	42	40	43	60	19	31	33	45
	その他	未分化肉腫(M)	0	1	0	0	0	3	0	0
		未分化型乳頭状腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	1	1
		リンパ肉腫 (組織不明) (M)	0	0	0	0	0	2	0	0
		リンパ肉腫 (胸腺) (M)	0	0	1	0	1	0	1	0
		リンパ肉腫 (肺リンパ) (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		リンパ肉腫 (腰筋) (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
リンパ肉腫 (頸部リンパ節) (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	
リンパ肉腫 (腰筋および 腎臓の間のリンパ節) (M)		0	0	0	0	0	1	0	0	
最終 屠殺	臓器	所見\検査動物数	14	15	7	6	18	23	16	8
	下垂体	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	19	19	14	6	30	28	28	17
	肺	細気管支・肺胞腺腫(B)	4	4	1	1	8	6	4	4

注) (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

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

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
			投与群 (ppm)				0	20	500	4000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	19	19	14	6	30	28	28	17
	肺 (続き)	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		未分化腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	19	18	14	6	30	28	28	17
	心臓	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	19	19	14	6	30	28	28	17
	脾臓	リンパ肉腫(M)	1	0	2	1	2	3	2	0
		未分化肉腫(M)	1	0	1	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	19	19	14	6	30	28	28	17
	腎臓	リンパ肉腫(M)	0	0	1	0	0	2	2	0
	臓器	所見\検査動物数	19	19	14	6	30	28	28	17
	肝臓	肝細胞腫(B)	1	0	4	0	2	1	3	0
		肝細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		細網肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		リンパ肉腫(M)	0	0	1	0	1	0	1	0
		血管肉腫(M)	2	0	1	0	0	0	2	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	27	27	27	15
	卵巣	リンパ肉腫(M)	-	-	-	-	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	30	28	28	17
	子宮	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	18	19	13	6	30	28	28	17
	胃	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	19	19	13	6	30	26	25	16
	十二指腸	平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	14	19	11	6	25	25	26	14
	腸間膜 リンパ節	リンパ肉腫(M)	0	0	1	1	0	1	0	0
		転移性腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	18	19	14	6	30	28	28	17
	脾臓	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	19	19	14	6	30	28	28	17	
唾液腺	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	1	0	
臓器	所見\検査動物数	18	16	7	4	23	25	25	16	
骨髄	リンパ肉腫(M)	3	1	0	0	0	0	1	0	

- : 対象臓器なし

注) (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

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

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	500	4000	0	20	500	4000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	19	19	14	6	30	28	28	17
	その他	脂肪腫(B)	1	0	0	0	2	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		リンパ肉腫 (組織不明)(M)	0	0	0	0	0	1	1	0
		皮脂腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
全動物	臓器	所見\検査動物数	67	71	68	73	72	70	72	72
	脳	髄膜腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	39	37	26	22	59	42	39	22
	脊髄	リンパ肉腫(M)	0	1	0	0	0	1	1	0
	臓器	所見\検査動物数	60	56	53	67	47	59	60	59
	肺	細気管支・肺泡腺腫(B)	6	7	4	5	11	8	7	9
		リンパ肉腫(M)	0	1	1	2	1	1	1	0
		未分化腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	1	1
	臓器	所見\検査動物数	61	57	63	71	70	63	67	70
	副腎	リンパ肉腫(M)	0	1	1	0	0	1	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	44	36	36	34	40	40	48	37
	膀胱	リンパ肉腫(M)	0	1	1	1	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	36	37	36	39	40	44	43	40
	胃	リンパ肉腫(M)	0	0	2	1	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	34	35	27	29	37	38	33	40
	十二指腸	平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		リンパ肉腫(M)	0	0	1	1	0	0	0	0
		未分化肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	34	34	24	25	33	38	32	30
	大腸	リンパ肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	65	70	69	72	71	68	72	71
	心臓	リンパ肉腫(M)	0	1	2	3	0	1	1	0
		未分化肉腫(M)	0	0	1	0	0	1	0	1
	臓器	所見\検査動物数	37	43	43	49	39	42	49	54
	膵臓	リンパ肉腫(M)	0	2	2	2	0	4	2	1
		腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		未分化肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
臓器	所見\検査動物数	35	45	48	59	41	45	56	58	
唾液腺	リンパ肉腫(M)	0	0	1	2	0	3	3	0	
	未分化肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	

注) (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

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

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別	雄				雌				
		投与群 (ppm)				0	20	500	4000	
全動物	臓器	所見\検査動物数	66	69	67	69	69	71	73	70
	骨	未分化肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	65	67	63	67	63	69	69	69
	骨髄	リンパ肉腫(M)	3	1	1	2	1	2	1	0
	臓器	所見\検査動物数	51	45	42	56	-	-	-	-
	精巣	間質細胞腫(B)	1	0	0	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	39	44	40	17	-	-	-	-
	前立腺	リンパ肉腫(M)	0	0	1	1	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	42	55	56	56
	卵巣	リンパ肉腫(M)	-	-	-	-	0	1	0	0
		線維肉腫(M)	-	-	-	-	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	49	54	58	57
	子宮	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	1
		リンパ肉腫(M)	-	-	-	-	0	3	1	0
		未分化肉腫(M)	-	-	-	-	0	1	0	0
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
		内臓腺癌(M)	-	-	-	-	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	55	49	46	56	43	50	56	56
	皮膚	線維腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	1	1	0
		未分化肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		類表皮癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	57	48	46	56	43	50	56	57
	乳腺	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	1	0
		腺癌(M)	0	0	0	0	1	2	1	1
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	56	52	51	64	45	54	58	61
	脾臓	リンパ肉腫(M)	5	3	6	5	6	12	11	3
		未分化肉腫(M)	1	0	2	0	0	0	0	1
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	67	69	67	70	69	68	68	70
	腎臓	リンパ肉腫(M)	0	4	3	3	1	5	5	0
	臓器	所見\検査動物数	72	68	68	71	72	69	67	70
肝臓	肝細胞腫(B)	3	1	9	4	2	1	4	1	
	肝細胞癌(M)	4	0	5	7	0	0	0	0	
	細網肉腫(M)	0	0	0	0	0	2	1	0	
	リンパ肉腫(M)	1	3	3	3	4	9	5	3	
	未分化肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	1	

- : 対象臓器なし

注) (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

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

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
			投与群 (ppm)				0	20	500	4000
全動物	臓器	所見\検査動物数	72	68	68	71	72	69	67	70
	肝臓 (続き)	血管肉腫(M)	2	0	1	0	0	0	3	0
		転移性腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	17	25	10	21	25	29	21	25
	下垂体	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	36	43	32	46	39	42	49	37
	腸管膜 リンパ節	リンパ肉腫(M)	0	2	4*	6*	2	4	5	1
		転移性腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	24	18	14	6	46	30	28	17
	骨格筋	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		未分化肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	-	-	-
	その他	脂肪腫(B)	1	0	0	0	3	0	0	0
		未分化腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		未分化肉腫(M)	0	1	0	0	0	3	0	0
		未分化型乳頭状腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	2	1
		リンパ肉腫 (組織不明) (M)	0	0	0	0	0	3	1	0
		リンパ肉腫 (胸腺) (M)	0	0	1	0	1	0	1	0
		リンパ肉腫 (肺リンパ) (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
リンパ肉腫 (腰筋) (M)		0	0	0	0	0	0	1	0	
リンパ肉腫 (頸部リンパ節) (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	
リンパ肉腫 (腰筋および 腎臓の間のリンパ節) (M)		0	0	0	0	0	1	0	0	
	皮脂腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
合計	検査動物数		74	74	72	74	74	74	74	72
	腫瘍数	良性	12	9	13	9	17	12	11	12
		悪性	18	22	42	41	19	79	50	15
	腫瘍総数		30	31	55	50	36	91	61	27
	担腫瘍動物数	良性	8	7	7	8	17	8	8	10
		悪性	15	6	18	16	9	23	23	9
担腫瘍動物数		23	13	25	24	26	31	31	19	

注) (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

* $P < 0.05$ Fisherの直接確率検定 (片側) (申請者注)

(2)ペルメトリンの Maus における慢性毒性および発癌性試験

(資料 7-2)

試験機関: Bio/dynamics Inc. (米国)

American Histolab Inc. (米国)

McConnell & Rapp (米国)

報告書作成年: 1980 年

総括報告書作成年: 1983 年 (FMC 社-米国)

検体: ペルメトリン原体

検体純度:

供試動物: Charles River CD-1 マウス、1 群雄各 75 匹 (20 ppm 群雄、2500 ppm 群雌において、投与開始 2 週間以内に死亡した動物および取替え動物を含むため 76 匹)

投与開始時日齢: 52~59 日齢、

投与開始時体重: 雄 21~36 g (平均 29 g)、雌 19~30 g (平均 23 g)

投与期間: 24 ヶ月 (1976 年 12 月 3 日~1978 年 12 月 10 日)

投与方法: ペルメトリンを所定濃度*含有した飼料を 24 ヶ月間摂食させた。

* 1976 年 12 月 3 日~1977 年 2 月 4 日 0、100、2500、5000 ppm

1977 年 2 月 5 日~1978 年 12 月 10 日 雄: 0、20、500、2000 ppm

雌: 0、20、2500、5000 ppm

観察・検査項目および結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

2000 ppm 群雄の肛門-生殖器領域の黄色発生頻度は対照群より高かった。

試験期間中、対照群に比較して投与群動物の腹部膨満の出現頻度がわずかに高い傾向を示した。

死亡率は 2000 ppm 群雄でやや高かった。また、触診による生存中の組織塊については対照群と同程度であった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄	0	20	500	2000
	雌			2500	5000
死亡率 (%)	雄	73.3	64.0	65.3	84.0
	雌	70.7	56.0	69.3	70.7

体重変化: 投与開始前に 2 回、第 12 週まで毎週 1 回、第 12 週~26 週は隔週 1 回、それ以降は毎月 1 回および投与終了時 (絶食後) に測定した。

投与期間中一時的、散発的に対照群と比較して有意な体重の増減がみられたが、投与終了時のペルメトリン投与動物の平均体重は対照群とほぼ同じであった。

摂餌量；投与開始前に1回、第12週目まで毎週1回、第12週～26週は隔週1回、その後は毎月1回測定した。投与期間中、散発的ではあるが、統計学的に有意な差が認められたが、ペルメトリン投与と関連性のない変化と考えられた。

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)	雄	20	500	2000
	雌		2500	5000
検体摂取量* (mg/kg/day)	雄	4.7	114.8	369.0
	雌	5.4	461.6	928.4

*申請者注：報告書では週毎（摂餌量測定と同時期）のみ算出されているため、それらから投与期間を通した平均検体摂取量を算出した。

血液学的検査；投与期間終了時に全生存動物から無作為（各群雄12～27匹、雌22～34匹）に選び、後眼窩静脈叢から採血し、白血球分類の検査をした。中間用量群の雌動物、高用量群の雄および雌動物の白血球分類におけるリンパ球の割合は、対照群よりわずかに少なかった。高用量群雄動物の成熟（分葉核）好中球の割合は対照群よりわずかに多かった。その他の分類値は、対照群と同等であると考えられた。*

性別	雄			雌			
	投与量 (ppm)	20	500	2000	20	2500	5000
リンパ球		96	98	85	102	90	93
成熟(分葉核)好中球		104	99	118	99	113	107
桿状核球		90	↑160	100	60	0	120

Dunnett ↑ ↓ (P < 0.05)、↑ ↓ (P < 0.01) (申請者注)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

臓器重量；投与期間終了時に全生存動物の脳、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、精巣/卵巣、副腎、胸腺について測定した。

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

**申請者注：桿状核球について

500 ppm群の雄で桿状核球の割合の統計学的に有意な増加が認められたが、用量に対応しない変化であることから検体投与の影響ではないと考えられた。

性別	雄			雌			
投与量(ppm)	20	500	2000	20	2500	5000	
体重	98	95	97	102	107	108	
脳	重量	102	99	95	99	100	99
	対体重比	104	105	98	96	92	↓90
精巣	重量	93	85	↓63	-	-	-
	対体重比	94	88	↓65	-	-	-
肺	重量	99	107	107	103	110	↑124
	対体重比	98	107	108	102	103	116
肝臓	重量	80	88	98	106	↑126	↑142
	対体重比	81	92	100	103	116	↑136

Dunnett ↑↓ (P < 0.05)、↑↓ (P < 0.01)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

高用量群雄動物の精巣重量および精巣重量/体重比は対照群より有意に低かった。中間用量群雌動物の肝臓重量および高用量群雌動物の肝臓重量および肝臓重量/体重比は有意に高い値であった。高用量群雌動物の脳重量/体重比は有意に低い値であり、同群の肺重量は有意に高い値であった。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺及び試験終了時の全生存動物について、可能な限り病理組織変化と関連させて剖検を行った。その結果、500、および2500 ppm群の雌で細気管支肺胞腺腫および肝腫瘍が肉眼的にも観察されたことを除けば、いずれの肉眼的病変もペルメトリン投与との関連性は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した全動物の脳、甲状腺、上皮小体、気管、食道、肺、心臓、膵臓、唾液腺、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、精巣、精巣上体、皮膚、乳腺、前立腺、精囊腺、子宮、頸管、眼、ハーダー腺、骨、骨髄、下垂体、腸間膜リンパ節、卵巣、頸部リンパ節、脊髄、副腎、膀胱、坐骨神経、骨格筋、胸腺、鼻腔、副鼻腔、耳、肉眼的異常について検査した。

[非腫瘍性病変]

主な非腫瘍性病変を表1に示す。

全ての非腫瘍性組織学的変化は、その種類、出現頻度、変化の程度においてペルメトリン投与との関連性はなく、いずれも自然発生病変であると考えられた。***

***申請者注：非腫瘍性病変

全動物を対象とした集計において、2000ppm群の雄の心臓でアミロイド沈着の有意な増加が認められた。しかし、同時期に同施設で同系統マウスを用いて実施されたマウス発癌性試験（資料番号7-1）の対照群雄動物の約31%に同変化が認められており、マウスでは本来、加齢と共に高頻度に発生することが知られることから当該変化は検体投与とは起因しない加齢による自然発生病変と考えられた。

一方、同2000ppm群の精巣で形成不全の有意な増加が認められた。当該変化は加齢により誘発することが知られる萎縮性の変化であると考えられ、加えて、他に実施されたマウス発癌性試験（資料番号7-1、7-3）では同様の傾向は認められなかった。しかし、当該変化は対照群でも認められるものの、2000ppmでは統計学的に有意に発生頻度が増加したことから検体投与との関連性は否定し難いものと考えられた。

[腫瘍性病変]

すべての腫瘍性病変を表2に示す。

ペルメトリン投与との関連性が疑われた腫瘍、およびその関連病変について下表に示した。

臓器	性別	雄				雌			
	投与群(ppm)	0	20	500	2000	0	20	2500	5000
肝臓	所見\検査動物数	71	70	70	70	69	68	74	73
	肝細胞癌	4	6	12*	5	0	2	3	0
	肝細胞腫	16	21	18	17	3	2	15**	17**
	過形成結節	3	2	2	2	1	1	2	3
	限局性肝細胞過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
肺	所見\検査動物数	74	73	69	70	72	75	74	73
	細気管支・肺腺癌	1	0	2	1	2	1	2	3
	細気管支肺腺腫	18	19	20	17	12	14	28**	26**

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ Fisherの直接確率検定(片側) (申請者注)

太字はペルメトリン投与との関連性が疑われたものを示す。

肺では、雌の中、高用量群に細気管支肺腺腫の発現頻度の統計学的に有意な高値が認められた。しかし、その発現頻度は極めて高いものではなく(申請者注:発現頻度は中用量群が37.8%、高用量群が35.6%と、むしろ中用量群の方が高い)、動物1匹あたりの当該病変数には対照群との間に差は認められなかった。加えて、関連病変である細気管支肺腺癌の発現頻度は投与群と同程度であり、前癌病変である過形成は全群を通じて認められなかった。以上を考慮すると、雌の中、高用量群で認められた細気管支肺腺腫はペルメトリン投与に関連した変化である可能性が高いものの、その関連性は明確ではなかった。

肝臓では、雄の中間群に肝細胞癌の発現頻度の高値が、雌の中、高用量群に肝細胞腫の発現頻度の高値がそれぞれ認められた。しかし、雄では、高用量群における肝細胞癌の発現頻度は対照群と同程度であり、肝細胞癌の発現に明確な用量反応性は認められず、肝細胞癌に至る前段階の病変である過形成および肝細胞腫の発現頻度はいずれの投与群においても対照群と同程度であった。また、雌においても、肝細胞腫との関連病変である過形成および肝細胞癌の発現頻度の高値はいずれの投与群においても認められなかった。以上を考慮すると、ペルメトリン投与による肝臓における腫瘍原性は疑われるものの明確ではなかった。

一方、その他の腫瘍はその種類、出現頻度、変化の程度のいずれの点からも、ペルメトリン投与とは無関係な自然発生病変であると考えられた。

以上のように、雌雄の肝臓および肺でペルメトリン投与と発がん性との関連性が疑われたが、発現頻度の増加を示したのは中用量群と高用量群のみであり、低用量群は雌雄とも対照群と同程度であり、発現頻度の増加は認められなかった。

以上の結果から、ペルメトリン投与の影響と考えられる変化は、2000 ppm 群雄にみられる死亡率の若干の増加および絶対・相対精巣重量の減少、2500 ppm 以上の雌にみられる絶対・相対肝重量の増加、そして5000 ppm 群雌にみられる相対脳重量の減少と絶対肺重量の増加ならびに2500 ppm 以上の雌および2000 ppm 群の雄の白血球分類におけるリンパ球の割合の減少、2000 ppm 群雄の成熟（分葉核）好中球の割合の増加であった。

従って、ペルメトリンの無毒性量は雄 500 ppm (114.8mg/kg/day)、雌 20 ppm (5.4mg/kg/day) である。

申請者注：

病理組織学的検査で認められた肝細胞癌について

Charles River Laboratories の2000年3月発行 CD-1 マウス背景値によると、雄の肝細胞癌の発現頻度は1.5%~16.0%である (1)。一方、本試験の雄の中用量群で認められた肝細胞癌の発現頻度は17.1%であり、背景値と比較し、大きな差は認められなかった。即ち、当該背景値および上記事実を考慮すると、本試験における雄の肝細胞癌とペルメトリン投与との関連性は乏しいと考えられた。

(1) Giknis, M. L. A., Clifford, C. B., Spontaneous Neoplastic Lesions in the Cr1:CD-1 (ICR)BR Mouse, March, 2000.

表1 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	20	500	2000	0	20	2500	5000	
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	38	39	35	52	41	37	47	43	
	副腎	アミロイド沈着	3	4	3	11	10	3	9	8	
	臓器	所見\検査動物数	32	32	30	43	31	29	40	44	
	甲状腺	アミロイド沈着	3	1	0	9	3	2	12*	9	
	臓器	所見\検査動物数	54	46	44	58	50	41	50	51	
	肺	間質性肺炎		21	19	14	25	15	15	14	13
		死後うっ血		20	15	12	23	14	9	11	14
		慢性肺炎		3	7	3	7	6	4	6	4
	臓器	所見\検査動物数	55	48	45	61	52	42	52	52	
	心臓	心筋変性		1	0	1	1	0	0	0	1
		単核細胞浸潤		1	1	3	2	3	1	0	1
		アミロイド沈着		1	0	2	7*	1	0	4	3
		心房血栓		0	2	4*	3	0	0	3	1
	臓器	所見\検査動物数	51	44	43	56	48	38	51	52	
	脾臓	色素沈着 (ヘモジデロシス)		5	9	9	14*	12	9	9	12
		アミロイド沈着		4	2	2	3	9	1*	5	3*
		リンパ系細胞の過形成		2	3	1	1	6	5	4	3

-: 対象臓器なし

* P<0.05 Fisherの直接確率検定 (片側) (申請者注)

表 1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	500	2000	0	20	2500	5000
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	51	43	44	58	47	34	50	51
	肝臓	過形成結節	3	2	0	1	0	0	1	2
		アミロイド沈着	5	4	3	6	7	1	7	9
		肝細胞肥大	19	11**	9	25	11	1	12	12
		凝固壊死	3	1	1	1	4	3	1	0*
		限局性単核細胞浸潤	8	4	4	10	13	9	9	13
		自己融解	1	0	1	1	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	53	43	43	56	48	37	52	52
	腎臓	慢性間質性腎炎	3	1	1	1	5	2	6	4
		限局性単核細胞浸潤	29	25	26	32	19	18	25	24
		糸球体アミロイド沈着	6	6	5	11	10	6	12	10
		単核細胞浸潤	3	3	2	0	1	1	2	2
		亜急性間質性腎炎	2	0	2	0	1	3	1	0
		皮質尿管拡張	1	5	2	3	2	0	4	1
		皮質嚢胞	1	2	4	8*	0	0	1	3
	臓器	所見\検査動物数	44	40	41	52	-	-	-	-
	精巣	変性	0	4*	2	0	-	-	-	-
		形成不全	1	1	0	2	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	39	33	48	46
	卵巣	アミロイド沈着	-	-	-	-	12	4	12	8
卵胞性嚢腫		-	-	-	-	1	4	3	2	
血液嚢胞		-	-	-	-	4	2	1	3	
卵巣周囲嚢腫		-	-	-	-	5	7	2	2	

-: 対象臓器なし

* P<0.05 ** P<0.01 Fisher の直接確率検定 (片側) (申請者注)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	500	2000	0	20	2500	5000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	15	21	24	12	19	31	21	19
	副腎	アミロイド沈着	2	0	2	1	1	3	0	1
	臓器	所見\検査動物数	15	25	26	12	22	31	24	21
	甲状腺	アミロイド沈着	3	1	1	1	0	2	0	1
	臓器	所見\検査動物数	20	27	25	12	22	34	24	22
	肺	間質性肺炎	4	12	11	4	7	11	4	1
		死後うっ血	0	0	0	0	0	0	0	2
		慢性肺炎	11	5*	3**	1**	10	13	1**	3*
	臓器	所見\検査動物数	20	27	26	12	22	34	24	22
	心臓	心筋変性	1	0	1	0	0	0	0	0
		単核細胞浸潤	0	3	3	2	2	4	0	0
		心房血栓	0	0	1	1	0	0	0	0

-: 対象臓器なし

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ Fisherの直接確率検定 (片側) (申請者注)

表 1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	500	2000	0	20	2500	5000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	19	26	26	11	22	34	24	22
	脾臓	色素沈着 (ヘモジデロシス)	2	2	3	0	4	11	11*	13**
		アミロイド沈着	0	1	0	0	0	1	0	0
		リンパ系細胞の過形成	1	0	1	0	2	3	1	1
	臓器	所見\検査動物数	20	27	26	12	22	34	24	22
	肝臓	過形成結節	0	0	2	1	1	1	1	1
		アミロイド沈着	1	1	0	1	0	3	0	1
		肝細胞肥大	5	3	4	2	8	0**	3	1*
		凝固壊死	2	0	0	0	2	4	0	0
		限局性単核細胞浸潤	8	7	7	2	14	24	10	5**

-: 対象臓器なし

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ Fisherの直接確率検定 (片側) (申請者注)

表 1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	500	2000	0	20	2500	5000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	20	27	26	12	22	34	24	22
	腎臓	慢性間質性腎炎	0	0	1	0	0	0	0	0
		限局性単核細胞浸潤	18	21	21	7	18	27	16	18
		糸球体アミロイド沈着	5	4	2	1	2	6	1	1
		単核細胞浸潤	0	1	1	0	0	1	0	0
		亜急性間質性腎炎	0	0	0	0	0	0	1	0
		皮質尿細管拡張	1	1	0	0	0	0	1	0
		皮質嚢胞	1	5	10**	3	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	20	26	26	12	-	-	-	-
	精巣	変性	0	0	2	0	-	-	-	-
		形成不全	0	3	5*	5**	-	-	-	-
		限局性変性	0	0	0	1	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	21	29	24	21
	卵巣	アミロイド沈着	-	-	-	-	2	3	0	0
		卵胞性嚢腫	-	-	-	-	0	2	1	2
		血液嚢胞	-	-	-	-	0	1	1	2
卵巣周囲嚢腫		-	-	-	-	2	7	2	1	

-: 対象臓器なし

* P<0.05 ** P<0.01 Fisherの直接確率検定 (片側) (申請者注)

表 1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	20	500	2000	0	20	2500	5000	
全動物	臓器	所見\検査動物数	53	60	59	64	60	68	68	62	
	副腎	アミロイド沈着	5	4	5	12	11	6	9	9	
	臓器	所見\検査動物数	47	57	56	55	53	60	64	65	
	甲状腺	アミロイド沈着	6	2	1*	10	3	4	12**	10	
	臓器	所見\検査動物数	74	73	69	70	72	75	74	73	
	肺	間質性肺炎		25	31	25	29	22	26	18	14
		死後うっ血		20	15	12	23	14	9	11	16
		慢性肺炎		14	12	6	9	16	17	7*	7*
	臓器	所見\検査動物数	75	75	71	73	74	76	76	74	
	心臓	心筋変性		2	0	2	1	0	0	0	1
		単核細胞浸潤		1	4	6*	4	5	5	0*	1
		アミロイド沈着		1	0	2	7*	1	0	4	3
		心房血栓		0	2	5*	4	0	0	3	1
	臓器	所見\検査動物数	70	70	69	67	70	72	75	74	
	脾臓	色素沈着 (ヘモジデロシス)		7	11	12	14	16	20	20	25
		アミロイド沈着		4	3	2	3	9	2*	5	3
		リンパ系細胞の過形成		3	3	2	2	7	8	5	4
	臓器	所見\検査動物数	71	70	70	70	69	68	74	73	
	肝臓	過形成結節		3	2	2	2	1	1	2	3
		アミロイド沈着		6	5	3	7	7	4	7	10
		肝細胞肥大		24	14*	13*	27	19	1**	15	13
		凝固壊死		5	1	1	1	6	7	1*	0*
		限局性単核細胞浸潤		16	11	11	12	26	33	19	18*
	臓器	所見\検査動物数	73	70	69	68	70	71	76	74	
	腎臓	慢性間質性腎炎		3	1	2	1	5	2	6	4
		限局性単核細胞浸潤		47	46	47	39	37	46	41	42
糸球体アミロイド沈着			11	10	7	12	12	12	13	11	
単核細胞浸潤			3	4	3	0	1	1	2	2	
亜急性間質性腎炎			2	0	2	0	1	3	2	0	
皮質尿管拡張			2	6	2	3	2	0	5	1	
皮質嚢胞			2	7	14**	11**	0	0	2	3	

* P<0.05 ** P<0.01 Fisherの直接確率検定 (片側) (申請者注)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	500	2000	0	20	2500	5000
全動物	臓器	所見\検査動物数	73	70	69	68	70	71	76	74
	腎臓	限局性皮質単核細胞浸潤	3	0	0	0	0	0	0	0
		限局性皮質嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0
		限局性糸球体アミロイド沈着	1	0	0	0	0	0	0	0
		梗塞	0	0	1	0	1	0	0	0
		び慢性アミロイド沈着	0	0	0	0	2	0	0	0
		化膿性腎炎	0	1	0	0	0	0	0	0
		限局性鉍質沈着	0	0	0	0	0	1	0	0
		限局性化膿性腎炎	0	0	0	0	0	1	0	0
	自己融解	0	0	1	0	0	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	64	66	67	64	-	-	-	-
	精巣	変性	0	4	4	0	-	-	-	-
		形成不全	1	4	5	7*	-	-	-	-
		限局性変性	0	0	0	1	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	60	62	72	67
	卵巣	アミロイド沈着	-	-	-	-	14	7	12	8
		卵胞性嚢腫	-	-	-	-	1	6	4	4
		血液嚢胞	-	-	-	-	4	3	2	5

-: 対象臓器なし

* $P < 0.05$ Fisherの直接確率検定 (片側) (申請者注)

表2 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	500	2000	0	20	2500	5000
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	38	39	35	52	41	37	47	43
	副腎	リンパ肉腫(M)	0	1	1	2	3	2	2	1
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		副腎皮質腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	51	46	42	54	50	40	48	49
	骨	骨腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	51	45	42	55	48	38	50	49
	骨髓	リンパ肉腫(M)	6	3	5	8	5	4	3	9
	臓器	所見\検査動物数	53	42	44	57	51	41	51	50
	脳	リンパ肉腫(M)	0	0	2	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	9	17	12	7	11	9	14	12
	盲腸	リンパ肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	37	24	25	33
	頸部	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	1
		線維腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	23	24	23	27	28	16	29	27
	結腸	リンパ肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	17	23	22	30	21	15	27	28
	十二指腸	線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ肉腫(M)	0	0	2	0	0	0	0	0
		粘膜ポリープ(B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	24	21	24	16	27	19	21	21
	耳	リンパ肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	1	0
		扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	27	23	23	16	-	-	-	-
	精巣上体	リンパ肉腫(M)	0	0	1	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	49	44	43	56	46	36	50	49
	食道	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	13	19	17	17	18	10	22	25
眼	リンパ肉腫(M)	0	1	1	0	0	1	0	0	
	未分化腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	9	12	14	10	11	10	12	19	
胆嚢	リンパ肉腫(M)	0	0	1	0	0	1	0	1	
臓器	所見\検査動物数	15	18	16	9	13	8	17	18	
ハーダー氏腺	リンパ肉腫(M)	0	1	0	0	0	1	0	0	
	乳頭状腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	
	腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍 - : 対象臓器なし

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

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	500	2000	0	20	2500	5000
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	55	48	45	61	52	42	52	52
	心臓	リンパ肉腫(M)	0	0	2	2	2	2	3	6
		線維肉腫(M)	0	1	0	0	0	1	0	0
		腺癌, 起源不明(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		細気管支・肺胞腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	20	19	21	26	23	14	25	28
	回腸	リンパ肉腫(M)	0	0	1	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	10	17	14	7	13	6	13	12
	空腸	間質性腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	53	43	43	56	48	37	52	52
	腎臓	リンパ肉腫(M)	8	4	5	8	8	7	9	8
		尿細管腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		肝細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		細気管支・肺胞腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	51	43	44	58	47	34	50	51
	肝臓	肝細胞腫(B)	9	10	5	12	3	0	6	5
		リンパ肉腫(M)	8	3	5	8	8	7	8	9
		肝細胞癌(M)	4	3	11*	4	0	2	2	0
		肝細胞腫または癌	13	13	16	16	3	2	8	5
		線維肉腫(M)	0	1	0	0	1	0	0	0
		未分化型肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		細網細胞肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	1	0	0	1	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	54	46	44	58	50	41	50	51
	肺	リンパ肉腫(M)	4	3	5	7	7	7	9	8
		細気管支・肺胞腺腫(B)	12	8	10	10	8	6	12	12
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
肝細胞癌(M)		0	1	4*	0	0	0	0	0	
線維肉腫(M)		0	1	0	0	0	1	0	0	
細網細胞肉腫(M)		0	0	1	0	0	0	0	0	
腺癌, 起源不明(M)		0	0	0	0	0	0	0	1	
癌, 転移性(M)		2	0	0	0	0	0	0	0	
細気管支・肺胞腺癌(M)		1	0	1	1	0	1	2	3	
細気管支・肺胞腺腫 または癌		13	8	11	11	8	7	14	15	
扁平上皮細胞癌(M)		0	0	0	0	1	0	0	0	
腺癌, 転移性(M)		0	0	0	0	0	0	0	0	
中皮腫(B)		0	0	0	0	0	1	0	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍 - : 対象臓器なし

* $P < 0.05$ Fisher の直接確率検定 (片側) (申請者注)

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	500	2000	0	20	2500	5000
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	20	20	21	10	27	16	18	14
	頸部リンパ節	リンパ肉腫(M)	2	1	1	2	4	2	2	3
	臓器	所見\検査動物数	36	38	32	44	30	27	38	40
	腸間膜リンパ節	リンパ肉腫(M)	6	4	4	10	5	5	4	10
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		細網細胞肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	45	40	39	54	44	34	47	48
	乳腺	リンパ肉腫(M)	1	0	0	0	1	2	1	2
		乳腺腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	1
		乳腺腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	39	33	48	46
	卵巣	線維肉腫(M)	-	-	-	-	1	0	0	0
		リンパ肉腫(M)	-	-	-	-	2	3	2	3
		乳頭状腺腫(B)	-	-	-	-	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	48	40	44	53	46	33	48	49
	脾臓	リンパ肉腫(M)	3	3	4	4	1	2	4	3
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		細網細胞肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	30	29	29	34	35	22	34	29
	下垂体	下垂体腺腫(B)	0	0	0	0	2	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	45	39	40	45	-	-	-	-
	前立腺	リンパ肉腫(M)	2	1	1	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	48	40	44	57	47	38	50	50
	唾液腺	リンパ肉腫(M)	2	2	1	5	3	3	3	7
	臓器	所見\検査動物数	47	43	42	54	47	38	49	47
	坐骨神経	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	1	1
	臓器	所見\検査動物数	39	31	38	38	-	-	-	-
精囊腺	リンパ肉腫(M)	0	0	1	0	-	-	-	-	
臓器	所見\検査動物数	28	23	25	18	29	21	23	26	
骨格筋	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
臓器	所見\検査動物数	46	40	40	55	46	35	47	48	
皮膚	リンパ肉腫(M)	0	0	2	1	1	0	1	1	
臓器	所見\検査動物数	36	34	30	37	39	28	31	33	
頸部脊髄	リンパ肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍 - : 対象臓器なし

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

表 2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	500	2000	0	20	2500	5000
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	51	44	43	56	48	38	51	52
	脾臓	リンパ肉腫(M)	8	5	5	10	10	9	9	11
		血管肉腫(M)	1	0	0	1	1	0	1	1
		細網細胞肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	31	32	27	40	34	24	36	37
	胃	線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ肉腫(M)	0	2	2	0	0	3	2	1
	臓器	所見\検査動物数	44	40	41	52	-	-	-	-
	精巣	間質細胞腺腫(B)	1	0	0	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	32	32	30	43	31	29	40	44
	甲状腺	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	1	1	0	0
		濾胞細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	20	20	21	14	23	16	17	18
	胸腺	リンパ肉腫(M)	1	1	2	1	5	5	4	4
	臓器	所見\検査動物数	42	37	40	49	42	29	48	43
	気管	リンパ肉腫(M)	0	0	2	0	0	1	0	1
	臓器	所見\検査動物数	30	29	28	35	30	24	35	28
	膀胱	リンパ肉腫(M)	2	1	1	1	2	3	3	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	45	33	48	46
	子宮	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	0	0	1	0
		未分化肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
		リンパ肉腫(M)	-	-	-	-	2	1	3	5
		子宮内膜腺癌(M)	-	-	-	-	1	0	0	0
		線維腫(B)	-	-	-	-	0	0	0	1
	子宮内膜ポリープ(B)	-	-	-	-	0	0	0	1	
	他	リンパ節-線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
リンパ節-細網細胞肉腫(M)		0	0	1	0	0	0	0	0	
リンパ節-腺癌, 起源不明(M)		0	0	0	0	0	0	0	1	
小腸-粘膜腺腫(B)		1	0	0	0	0	0	0	0	
腸-ポリープ(B)		0	0	0	0	0	1	0	0	
腫瘍/リンパ節-リンパ肉腫(M)		4	3	2	7	7	4	4	7	
腫瘍-血管肉腫(M)		0	0	0	0	1	0	1	0	
腫瘍-線維肉腫(M)		0	0	0	0	0	1	0	1	
腫瘍-未分化肉腫(M)		0	0	0	1	0	2	1	0	
腫瘍-軟骨腫(B)		1	0	0	0	0	0	0	0	
腫瘍-血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0		

(B) : 良性腫瘍 (M) 悪性腫瘍 - : 対象臓器なし

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

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	500	2000	0	20	2500	5000
死亡・切迫殺	他	腫瘍-線維腫(B)	0	0	0	0	1	1	0	0
		腫瘍-扁平上皮細胞癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		腫瘍-毛包上皮腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		腫瘍-中皮腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		腫瘍-皮脂腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		腫瘍-角化棘細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	15	21	24	12	19	31	21	19
	副腎	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		副腎皮質腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	18	23	16	10	19	31	21	16
	骨	骨腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	18	24	16	10	19	31	21	16
	骨髄	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	20	27	26	12	22	30	24	22
	脳	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	20	27	25	12	22	30	23	22
	盲腸	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	2	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	21	34	24	22
	頸部	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	20	27	26	12	22	32	24	22
	結腸	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	20	26	26	12	22	34	23	22
	十二指腸	線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		粘膜ポリープ(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	19	27	26	12	22	34	24	22
	耳	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	17	27	24	11	-	-	-	-
	精巣上体	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	19	25	25	12	21	31	22	22
	食道	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍 -: 対象臓器なし

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

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	500	2000	0	20	2500	5000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	19	26	25	11	21	32	24	22
	眼	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		未分化腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	16	23	25	10	19	31	22	22
	胆嚢	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	20	27	26	10	22	33	24	22
	ハーダー氏腺	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		乳頭状腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	1
	臓器	所見\検査動物数	20	27	26	12	22	34	24	22
	心臓	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	2	1	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺癌, 起源不明(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		細気管支・肺胞腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	20	24	25	12	22	33	24	22
	回腸	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	20	27	25	12	22	33	23	22
	空腸	間質性腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	20	27	26	12	22	34	24	22
	腎臓	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	3	3	3	2
		尿細管腺腫(B)	0	2	0	0	0	0	0	0
		肝細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
細気管支・肺胞腺癌(M)		0	0	0	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	20	27	26	12	22	34	24	22	
肝臓	肝細胞腫(B)	7	11	13	5	0	2	9**	12**	
	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	3	3	1	0	
	肝細胞癌(M)	0	3	1	1	0	0	1	0	
	肝細胞腫または癌	7	14	14	6	0	2	10**	12**	
	線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
	未分化肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
	細網細胞肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	20	27	25	12	22	34	24	22	
肺	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	2	3	3	2	
	細気管支・肺胞腺腫(B)	6	11	10	7	4	8	16**	14**	
	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍 - : 対象臓器なし

** P<0.01 Fisher の直接確率検定 (片側) (申請者注)

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	500	2000	0	20	2500	5000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	20	27	25	12	22	34	24	22
	肺 (続き)	肝細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺癌, 起源不明(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		癌, 転移性(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		細気管支・肺胞腺癌(M)	0	0	1	0	2	0	0	0
		細気管支・肺胞腺腫 または癌	6	11	11	7	6	8	16**	14*
		扁平上皮細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺癌, 転移性(M)	0	0	0	0	0	1	1	0
		中皮腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	17	24	24	12	21	30	22	21
	頸部リンパ節	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	1	1
	臓器	所見\検査動物数	20	27	26	12	22	34	24	21
	腸間膜 リンパ節	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	3	2	2	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	20	26	24	11	21	31	23	22
	乳腺	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		乳腺腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	1
		乳腺腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	21	29	24	21
	卵巣	線維肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	0	0
		リンパ肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	0	0
		乳頭状腺腫(B)	-	-	-	-	0	0	0	2
	臓器	所見\検査動物数	20	27	26	12	22	30	24	22
	膵臓	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	2	0
線維肉腫(M)		0	0	0	0	0	0	0	0	
細網細胞肉腫(M)		0	0	0	0	0	0	0	0	
島細胞腺腫(B)		0	0	0	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	18	25	26	11	21	33	23	21	
下垂体	下垂体腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	1	
臓器	所見\検査動物数	20	27	26	12	-	-	-	-	
前立腺	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	-	-	-	-	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍 - : 対象臓器なし

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ Fisherの直接確率検定 (片側) (申請者注)

表 2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	500	2000	0	20	2500	5000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	18	27	26	12	22	34	24	22
	唾液腺	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	1	1	3	1
	臓器	所見\検査動物数	20	26	25	12	22	32	24	22
	坐骨神経	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	20	27	26	12	-	-	-	-
	精囊腺	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	20	27	26	12	22	34	23	22
	骨格筋	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	20	26	24	11	20	31	22	20
	皮膚	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	20	26	26	12	22	34	23	21
	頸部脊髄	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	19	26	26	11	22	34	24	22
	脾臓	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	2	1	1
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		細網細胞肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	18	27	26	12	22	34	23	22
	胃	線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	20	26	26	12	-	-	-	-
	精巣	間質細胞腺腫(B)	0	0	1	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	15	25	26	12	22	31	24	21
	甲状腺	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	1	1	1	0
		濾胞細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	16	24	17	12	21	24	17	21
	胸腺	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	2	1	1	2
	臓器	所見\検査動物数	19	27	25	12	21	34	24	20
	気管	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	19	27	25	12	19	32	23	22
膀胱	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	2	1	1	
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	22	34	24	22	
子宮	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	0	1	0	0	
	未分化肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	0	0	
	リンパ肉腫(M)	-	-	-	-	0	1	0	0	
	子宮内膜腺癌(M)	-	-	-	-	0	0	0	0	
	線維腫(B)	-	-	-	-	0	1	1	0	
	子宮内膜ポリープ(B)	-	-	-	-	0	1	0	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍 - : 対象臓器なし

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

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	500	2000	0	20	2500	5000
最終屠殺	他	リンパ節-線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ節-細網細胞肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ節-腺癌, 起源不明(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		小腸-粘膜腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		腸-ポリープ(B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		腫瘍/リンパ節-リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	3	1	0	1
		腫瘍-血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		腫瘍-線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		腫瘍-未分化肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		腫瘍-軟骨腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		腫瘍-血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		腫瘍-線維腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		腫瘍-扁平上皮細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		腫瘍-毛包上皮腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		腫瘍-中皮腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		腫瘍-皮脂腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
腫瘍-角化棘細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0		
全動物	臓器	所見\検査動物数	53	60	59	64	60	68	68	62
	副腎	リンパ肉腫(M)	0	1	1	2	3	2	2	1
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		副腎皮質腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	69	69	58	64	69	71	69	65
	骨	骨腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	69	69	58	65	67	69	71	65
	骨髓	リンパ肉腫(M)	6	3	5	8	6	4	3	9
	臓器	所見\検査動物数	73	69	70	69	73	71	75	72
	脳	リンパ肉腫(M)	0	0	2	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	29	44	37	19	33	39	37	34
	盲腸	リンパ肉腫(M)	0	1	0	0	2	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	58	58	49	55
	頸部	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	1
		線維腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
臓器	所見\検査動物数	43	51	49	39	50	48	53	49	
結腸	リンパ肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍 - : 対象臓器なし

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

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	500	2000	0	20	2500	5000
全動物	臓器	所見\検査動物数	37	49	48	42	43	49	50	50
	十二指腸	線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ肉腫(M)	0	0	2	0	0	0	0	0
		粘膜ポリープ(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	43	48	50	28	49	53	45	43
	耳	リンパ肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	1	0
		扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	44	50	47	27	-	-	-	-
	精巣上体	リンパ肉腫(M)	0	0	1	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	68	69	68	68	67	67	72	71
	食道	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	32	45	42	28	39	42	46	47
	眼	リンパ肉腫(M)	0	1	1	0	0	1	0	0
		未分化腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	25	35	39	20	30	41	34	41
	胆嚢	リンパ肉腫(M)	0	0	1	0	0	1	0	1
	臓器	所見\検査動物数	35	45	42	19	35	41	41	40
	ハーダー氏腺	リンパ肉腫(M)	0	1	0	0	1	1	0	0
		乳頭状腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	1	1
	臓器	所見\検査動物数	75	75	71	73	74	76	76	74
	心臓	リンパ肉腫(M)	0	0	2	2	2	4	4	6
		線維肉腫(M)	0	1	0	0	0	1	0	0
		腺癌, 起源不明(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		細気管支・肺胞腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	40	43	46	38	45	47	49	50
	回腸	リンパ肉腫(M)	0	0	1	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	30	44	39	19	35	39	36	34
	空腸	間質性腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	73	70	69	68	70	71	76	74
腎臓	リンパ肉腫(M)	8	4	5	8	11	10	12	10	
	尿細管腺腫(B)	0	2	0	1	0	0	0	0	
	肝細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	細気管支・肺胞腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍 - : 対象臓器なし

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

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	500	2000	0	20	2500	5000
全動物	臓器	所見\検査動物数	71	70	70	70	69	68	74	73
	肝臓	肝細胞腫(B)	16	21	18	17	3	2	15**	17**
		リンパ肉腫(M)	8	3	5	8	11	10	9	9
		肝細胞癌(M)	4	6	12*	5	0	2	3	0
		肝細胞腫または癌	20	27	30*	22	3	4	18**	17**
		線維肉腫(M)	0	1	0	0	1	0	0	0
		未分化肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		細網細胞肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	1	0	0	1	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	74	73	69	70	72	75	74	73
	肺	リンパ肉腫(M)	4	3	5	7	9	10	12	10
		細気管支・肺胞腺腫(B)	18	19	20	17	12	14	28**	26**
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		肝細胞癌(M)	0	1	4	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	1	0	0	0	1	0	0
細網細胞肉腫(M)		0	0	1	0	0	0	0	0	
腺癌, 起源不明(M)		0	0	0	0	0	0	0	1	
癌, 転移性(M)		2	1	0	0	0	0	0	0	
細気管支・肺胞腺癌(M)		1	0	2	1	2	1	2	3	
細気管支・肺胞腺腫 または癌		19	19	22	18	14	15	30**	29**	
扁平上皮細胞癌(M)		0	0	0	0	1	0	0	0	
腺癌, 転移性(M)		0	0	0	0	0	1	1	0	
中皮腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0		
臓器	所見\検査動物数	37	44	45	22	48	46	40	35	
頸部リンパ節	リンパ肉腫(M)	2	1	1	2	5	2	3	4	
臓器	所見\検査動物数	56	65	58	56	52	61	62	61	
腸間膜リンパ節	リンパ肉腫(M)	6	4	4	10	8	7	6	10	
	線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	細網細胞肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	65	66	63	65	65	65	70	70	
乳腺	リンパ肉腫(M)	1	0	0	0	1	2	1	2	
	乳腺腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	2	2	
	乳腺腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍 - : 対象臓器なし

* P<0.05 ** P<0.01 Fisherの直接確率検定 (片側) (申請者注)

表 2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	500	2000	0	20	2500	5000
全動物	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	60	62	72	67
	卵巣	線維肉腫(M)	-	-	-	-	1	0	0	0
		リンパ肉腫(M)	-	-	-	-	2	3	2	3
		乳頭状腺腫(B)	-	-	-	-	0	0	0	2
	臓器	所見\検査動物数	68	67	70	65	68	63	72	71
	脾臓	リンパ肉腫(M)	3	3	4	4	1	3	6	3
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		細網細胞肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	48	54	55	45	56	55	57	50
	下垂体	下垂体腺腫(B)	0	0	0	0	2	0	2	1
	臓器	所見\検査動物数	65	66	66	57	-	-	-	-
	前立腺	リンパ肉腫(M)	2	1	1	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	66	67	70	69	69	72	74	72
	唾液腺	リンパ肉腫(M)	2	2	1	5	4	4	6	8
	臓器	所見\検査動物数	67	69	67	66	69	70	73	69
	坐骨神経	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	1	1
	臓器	所見\検査動物数	59	58	64	50	-	-	-	-
	精囊腺	リンパ肉腫(M)	0	0	1	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	48	50	51	30	51	55	46	48
	骨格筋	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	66	66	64	66	66	66	69	68
	皮膚	リンパ肉腫(M)	0	0	2	1	1	0	1	1
	臓器	所見\検査動物数	56	60	56	49	61	62	54	54
	頸部脊髓	リンパ肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	70	70	69	67	70	72	75	74
	脾臓	リンパ肉腫(M)	8	5	5	10	10	11	10	12
		血管肉腫(M)	1	0	0	1	1	0	1	2
		細網細胞肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	49	59	53	52	56	58	59	59
	胃	線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ肉腫(M)	0	2	2	0	0	4	2	1
	臓器	所見\検査動物数	64	66	67	64	-	-	-	-
	精巣	間質細胞腺腫(B)	1	0	1	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	47	57	56	55	53	60	64	65
	甲状腺	リンパ肉腫(M)	0	0	0	0	2	2	1	0
		濾胞細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍 - : 対象臓器なし

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

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	500	2000	0	20	2500	5000
全動物	臓器	所見\検査動物数	36	44	38	26	44	40	34	39
	胸腺	リンパ肉腫(M)	1	1	2	1	7	6	5	6
	臓器	所見\検査動物数	61	64	65	61	63	63	72	63
	気管	リンパ肉腫(M)	0	0	2	0	0	1	0	1
	臓器	所見\検査動物数	49	56	53	47	49	56	58	50
	膀胱	リンパ肉腫(M)	2	1	1	1	2	5	4	1
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	67	67	72	68
	子宮	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	0	1	1	0
		未分化肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
		リンパ肉腫(M)	-	-	-	-	2	2	3	5
		子宮内膜腺癌(M)	-	-	-	-	1	0	0	0
		線維腫(B)	-	-	-	-	0	1	1	1
	子宮内膜ポリープ(B)	-	-	-	-	0	1	0	1	
	他	リンパ節-線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ節-細網細胞肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		リンパ節-腺癌, 起源不明(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		小腸-粘膜腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		腸-ポリープ(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		腫瘍/リンパ節-リンパ肉腫(M)	4	3	2	7	10	5	4	8
		腫瘍-血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	1	0
		腫瘍-線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	1
腫瘍-未分化肉腫(M)		0	0	0	1	0	2	1	0	
腫瘍-軟骨腫(B)		2	0	0	0	0	0	0	0	
腫瘍-血管腫(B)		1	0	0	0	0	0	0	0	
腫瘍-線維腫(B)		0	0	0	0	1	1	1	0	
腫瘍-扁平上皮細胞癌(M)		0	0	0	0	1	0	0	0	
腫瘍-毛包上皮腫(B)		0	0	0	0	1	0	0	0	
腫瘍-中皮腫(B)		0	0	0	0	0	1	0	0	
腫瘍-皮脂腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0		
腫瘍-角化棘細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1		
合計	検査動物数		75	76	75	75	75	76	76	75
	腫瘍数	良性	39	42	43	35	21	23	53	53
		悪性	66	51	89	85	116	114	112	127
	腫瘍総数		105	93	132	120	137	137	165	180
	担腫瘍動物数	良性	33	35	34	28	18	22	37	36
悪性		14	12	23	19	20	22	24	23	
担腫瘍動物数		43	44	53	43	35	42	53	52	

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

【参考】

(3)ペルメトリンの Maus における慢性毒性および発癌性試験

(資料7-3)

試験機関：ICI社(英国)

報告書作成年：1977年

検体純度：

供試動物：Alderley Park系マウス、1群雌雄各70匹、投与開始時週齢：5~6週齢

投与開始時体重(平均)：雄 29.5~29.8g、雌 23.2~23.4g

投与開始後第26週、52週に雌雄各10匹を中間屠殺した。

投与期間：98週間(1975年11月17日~1977年9月)

投与方法：ペルメトリンを0、250、1000および2500ppm含有した飼料を98週間摂食させた。

[投与量設定根拠]；

観察・検査項目および結果*：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

投与期間中ペルメトリン投与に関連すると考えられる所見はなかった。

また、死亡率にも影響は与えなかった。

投与終了時の死亡率を下表に示す。

投与量(ppm)		0	250	1000	2500
死亡率(%)	雄	74.6	72.8	71.3	79.8
	雌	76.4	82.1	76.6	85.5

logrank 検定 (有意差なし)

体重変化；投与開始から12週間は1週間間隔で、それ以降投与終了までは2週間間隔で個別体重を測定した。統計解析にはStudentのt-検定を用いた。2500ppm群で有意な体重増加抑制がみられ、雄では主として第8週~16週の間、雌では第12週~16週および第38週以降に体重増加量の減少がみられた。その他の期間での体重増加量は対照群とほぼ同じであった。

*：本試験は当時の規定にしたがって80週試験として開始したが、1975年12月に米国EPAの要求事項が変更されたため、試験期間を一生涯(対照および全投与動物の約80%が死亡するまでと定義)に延長した。このため、試験後期における発癌性評価にあてるべき動物数をできるだけ多く確保する必要が生じ、投与終了時の血液学的検査や生化学的検査等を省く事態となった。

摂餌量及び食餌効率；餌料摂取量を投与開始から12週間は1週間に一回の割合で測定し、それ以降は、第16週、第21～24週、第33～36週、第45～48週、第57～60週、第69～72週、第81～84週、第93～96週について1週間に一回測定した。また、第1週～4週および第1週～12週の期間について、摂餌効率を調べた。統計解析にはStudentのt-検定を用いた。

2500ppm群の摂餌量がほぼ全投与期間を通して対照群よりやや高いという傾向が認められた。2500ppm群の摂餌効率は、一般に対照群より劣っていたが、雄雌別々に調べたとき、統計学的有意差はなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		250	1000	2500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	26.3	106.0	269.2
	雌	29.4	124.8	315.7

血液学的検査；投与開始後第26週、52週にそれぞれ1群雌雄各10匹の生存動物から心臓穿刺により採血し、ヘモグロビン濃度、血球容積、平均赤血球数ヘモグロビン濃度(MCHC)、白血球数、白血球分類、血小板数、骨髓塗抹標本(52週のみ)を検査した。

大將群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

項目	検査週	投与量(ppm)					
		雄			雌		
		250	1000	2500	250	1000	2500
血球容積	26	104	↑108	97	98	102	98
	52	111	108	105	98	98	102
白血球数	26	111	89	89	76	82	72
	52	72	66	↑133	82	↓67	118
好中球	26	150	100	133	63	75	↓38
	52	120	180	200	100	100	113
リンパ球	26	104	93	79	78	83	80
	52	69	55	↑129	83	60	119
血小板数	26	103	99	↑122	93	102	102
	52	112	108	118	100	108	112

t-検定 ↑ ↓ (P<0.05) ↑ (P<0.01)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

投与群と対照群の間にいくつかの散発的な差が認められたが、いずれも正常域を越えるものではなく、ペルメトリン投与と関連のある変化は認められなかった。

申請者注： 検体摂取量について、報告書では算出されていないため各群の体重値および摂餌量を用いて算出した。

血液生化学検査；血液学的検査と同時に血漿中アラニントランスアミナーゼ(ALT)活性、血漿中アスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)活性、血中尿素、血糖を検査した。

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

項目	検査週	投与量(ppm)					
		雄			雌		
		250	1000	2500	250	1000	2500
ALT	26	↑145	↑157	108	77	87	100
	52	156	152	163	102	30	43

t-検定 ↑↓ (P<0.05)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものを。

第26週の雄250ppm群と1000ppm群のALT平均値が対照よりわずかに高いが、これは1~2個の数値が特に高かったため、群全体が関連した増加はなかった。従って、ペルメトリン投与と関連ある変化は認められなかった。

肝臓のAPDM活性；投与開始後第26週、52週にそれぞれ1群雌雄3~5匹を対象にしてアミノピリン-N-脱メチル化酵素 (APDM)活性を測定した。

結果を下表に示す。

項目	検査週	投与量(ppm)					
		雄			雌		
		250	1000	2500	250	1000	2500
APDM	26	82	↑208	↑347	103	93	114
	52	171	137	159	125	125	152
Log(APDM)	26	-2.50	↑-1.56	↑-1.02	-1.68	-1.76	-1.53
	52	↑-0.64	-0.80	-0.78	-2.66	-2.59	-2.43

t-検定 ↑↓ (P<0.05) ↑↓ (P<0.01)

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

Log(APDM)についてはそのままの数値を示す。対照群の値は次の通り。

第26週 (雄：-2.32、雌：-1.72)、第52週 (雄：-1.30、雌：-2.97)

第26週における雄1000および2500ppm群の肝APDMは、対照より有意に高かった。第52週では全投与群雌雄のAPDMが対照に比べてわずかに増加していたが、これらはいずれも有意な差ではなかった。APDM対数値で見ると雄250ppm群のみが対照より有意に高い値を示した。これらの変化は代謝過程適応反応の一つであり、毒性学的意義はないものと考えた。

尿検査；投与開始後第25週と51週に1群当り雌雄各2ケージ分の24時間尿を雌雄別に貯尿して集め、pH、糖、ビリルビン、比重、蛋白質、尿量を測定した。

ペルメトリン投与と関連ある変化は認められなかった。

臓器重量；投与開始後第26週、52週に1群雌雄各2~5匹、最終解剖時に1群雌雄各6~11匹を対象にして、第26週では脳、肝、腎、脾、心、肺、第52週ではさらに胸腺、精巣、

最終解剖時では第26週の測定臓器および精巢を測定した。

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

臓器	検査週	投与量(ppm)						
		雄			雌			
		250	1000	2500	250	1000	2500	
肝臓	重量	26	97	117	137	119	103	↑132
	体重補正重量	26	95	114	↑139	103	105	↑127
	重量	52	↑143	117	↑148	104	↑129	↑128
	体重補正重量	52	131	117	↑141	104	↑129	↑131
	重量	98	115	85	97	122	117	↑139
	体重補正重量	98	121	87	105	120	114	↑138
肺	重量	26	↓72	100	77	109	95	94
	体重補正重量	26	↓68	94	82	104	97	94
	重量	52	120	101	104	114	121	126
	体重補正重量	52	111	102	99	115	119	129
	重量	98	78	91	82	↑161	108	143
	重量*	98	92	107	96	↑113	108	↑125
腎臓	重量	26	96	106	100	107	99	112
	体重補正重量	26	97	108	100	96	101	↑112
	重量	52	110	102	98	105	↑132	110
	体重補正重量	52	102	102	94	105	↑132	111
	重量	98	↓82	↓81	↓79	102	99	118
	体重補正重量	98	↓85	↓82	↓83	101	97	118
心臓	重量	26	102	111	113	95	97	102
	体重補正重量	26	97	104	116	80	99	101
	重量	52	118	115	91	108	107	104
	体重補正重量	52	110	115	87	108	106	104
	重量	98	91	93	94	↑120	109	↑129
	体重補正重量	98	92	94	97	118	106	↑128
脾臓	重量	26	99	113	113	135	91	96
	体重補正重量	26	-	-	-	-	-	-
	重量	52	106	73	93	112	125	125
	体重補正重量	52	-	-	-	-	-	-
	重量	98	87	37	46	247	115	185
	重量*	98	86	↓52	64	76	115	185
脳	重量	26	93	98	88	103	104	101
	体重補正重量	26	90	92	91	100	104	101
	重量	52	97	101	99	97	99	100
	体重補正重量	52	94	102	97	97	99	99
	重量	98	99	↓94	↓92	104	103	↑111
	体重補正重量	98	100	↓94	↓93	103	101	↑111

t検定 ↑↓ (P<0.05)、↑↓ (P<0.01) - : データなし

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

* はずれ値を除外した平均値を対象とした。

肝重量では、第26週に2500ppm群の雌雄で有意な増加が認められ、第52週には雄の全群で有意な増加あるいは増加傾向が、雌の1000ppmおよび2500ppm群では有意な増加が認められた。また、第98週においても雌の2500ppm群で有意な増加が認められた。これら肝重量の増加は後述の病理組織学的検査の結果からも適応性変化と考えられ、毒性学的意義はないものと判断した。

腎重量では、有意な増加あるいは増加傾向が雌の2500ppm群で第26、52および98週に、雌の1000ppm群では第52週に認められたが、これらに伴う病理組織学的変化は認められなかったため、いずれも毒性学的意義はないものと考えた。また雄では投与全群で第98週において有意な低下が認められたが、これらは後述の病理組織学的検査の結果を含めて適応性変化と考えられ、毒性学的意義はないものと考えた。

その他の変化として肺、心および脾重量の有意な変動が各投与群で認められたが、いずれも重量の変化と投与量の間に関連性は認められず、投与による影響ではないものと考えた。また脳重量では、第98週において雄では1000ppmおよび2500ppm群で有意な低下が認められ、一方、雌では2500ppm群において有意な増加が認められた。このように、脳重量の変化については雌雄で相反する結果となったことから、ペルメトリン投与の影響によるものとは考えられなかった。

病理組織学的検査；途中解剖を含む全動物の唾液腺、胸腺、心、肺、肝、脾、膵、腎、膀胱、卵巣、子宮、頸管、精巣、前立腺、精巣上体、精囊腺、乳腺、随意筋、下垂体、甲状腺、副腎、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、腸間膜リンパ節およびすべての肉眼的異常組織について検査した。また、肝と坐骨神経については第26週、52週および98週に電子顕微鏡による検査を行った。即ち、肝では、26週時に雌雄1群あたり4匹（例外として、雄2500ppm群は2匹）、52週時に雌雄1群あたり4から5匹（例外として、雌1000ppm群は3匹）、98週時に雌雄1群あたり5匹（例外として、雌2500ppm群は3匹）、坐骨神経では、26週時に雌雄1群あたり4匹、52週時に雌雄1群あたり5匹、98週時に雌雄1群あたり5匹（例外として、雌2500ppm群は3匹）を電子顕微鏡学的検査に供した。

申請者注：肝重量の増加について

報告書では第52週において雄の全群で対照群と比較して肝重量の明らかな増加が認められた旨記載されているが、このうち1000ppm群については統計学的に有意ではないため高値とは考えられず、投与の影響はないものと判断した。

また、これに伴い、同時期に認められた雄2500ppm群における有意な高値については投与量との関連のない変化であり、加えて同群では後述の通り、肝臓にペルメトリン投与との関連性を示唆する病理組織学的所見が認められないことから投与とは関連性のない偶発的な変化と考えられた。

[非腫瘍性病変]

主な非腫瘍性病変を表1、電子顕微鏡検査の結果を表2に示す。

病理組織学的検査の結果、雌雄の肝臓では、小葉中心性肝細胞の好酸性の発生頻度の高値が、第26週時では雌雄の250ppm群で、第52週時では雄の同群で、最終解剖時では、雌雄の1000ppm以上の群にそれぞれ認められた。

また、雄腎臓では、近位尿管上皮における空胞形成の程度の減少の発生頻度の高値が、第26週および52週時の250ppm以上の群、ならびに最終解剖時の1000ppm以上の群にそれぞれ認められた。

以上、雌雄の肝臓、および雄の腎臓においてペルメトリン投与との関連性を示唆する変化が認められた。しかし、後述の通り、肝臓では薬物投与に対する適応過程ならびに代謝活性の亢進を示唆すると考えられる滑面小胞体の増加等の変化が確認されており、肝細胞の好酸性化についても同様に生体の適応反応を反映したものである可能性が考えられた。また、腎臓においても、近位尿管上皮における空胞形成程度の減少は、代謝産物の持続的な排泄を反映した代謝活性の増加と関連した適応性変化である可能性が考えられた。

電子顕微鏡的検査の結果、肝臓において、26週時では滑面小胞体の増加が1000ppm以上の投与群に認められ、52週時ではペルオキシソームの数の増加が2500ppm群に認められ、さらに最終解剖時では滑面小胞体、リソソーム、ペルオキシソームの増加が1000ppm以上の投与群に観察された。坐骨神経に関してはペルメトリン投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。

申請者注：電子顕微鏡的検査結果について、報告書中では「マイクロボディ」と記載されているが、本抄録では機能に基き提唱され現在広く受け入れられている「ペルオキシソーム」と表記した。

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表3に示す。

2500ppm群の雄において、肺腺腫を有する動物数がわずかに増加し、生存率を考慮したlogrank testでは統計学的有意差が認められたが、Fisherのexact testでは対照群と比較し雄の肺腺腫の発生頻度に統計学的有意差は認められなかった。更に、Fisherのexact testあるいはlogrank testのいずれかの方法を用い、全投与群を合わせた肺腺腫の発生率を対照群と比較した場合には、統計学的有意差は認められなかった。従って、検体投与により肺腺腫を有する動物数が増加したとは考えられなかった。

その他、ペルメトリン投与との関連性が示唆される変化、および肝腫瘍動物数の増加は認められなかった。

以上の結果から、ペルメトリンには発癌性はなく、ペルメトリンの投与により生じたと考えられる毒性は、2500ppm群の体重増加抑制と摂餌量の増加のみであった。

従って、ペルメトリンの無毒性量は1000ppm(雄 106.0mg/kg/day、雌 124.8mg/kg/day)であると結論した。

申請者注：肺腺腫について

2500ppm群の雄における肺腺腫の発現頻度の高値について、報告書では全投与群を合わせた発現頻度で統計処理を行って考察しているが、一般的な統計処理ではないと思われる。しかしながら、当該群における同腫瘍の高値については、検体投与に起因するものではないと判断しており、これについて以下の通り補足する。

すなわち、一般に、雄マウスは雌と比較して肺発癌の自然発生率が高く¹⁾、特に、Swiss系マウス(本試験のAlderley Park系マウスはSwiss系由来)は肺発癌の好発系統であることが知られており²⁾、肺腺腫および肺腺癌の自然発生率は12.0~32.0%と報告されている³⁾。一方、本試験における当該群では肺腺癌の発現はなく、肺腺腫の発現率(29.1%; 16/55例)はこの背景値の範囲内であり、当該群を含めて肺に前癌病変は認められていない。加えて、ペルメトリンのマウス発癌性試験は本試験のほか、2試験実施されているが(資料3-1, 3-2)、いずれの試験の雄マウスにも肺発癌性を示唆する変化は認められていない。

以上のことから、本試験の2500ppm群の雄において認められた肺腺腫の発現頻度の高値は検体投与に起因したものではないと考えられた。

1)Faccini JM, et al., MOUSE HISTOPATHOLOGY - A Glossary for Use in Toxicity and Carcinogenicity Studies. IV. Respiratory tract. ELSEVIER, Amsterdam - New York - Oxford. 48-63, 1990.

2)伊東信行 編、最新毒性病理学 呼吸器系 B.喉頭,気管,肺、中山書店、95-104, 1994.

3)Rao GN, et al., Mouse strains for chemical carcinogenicity studies: overview of a workshop., Fund. Appl. Toxicol. 10: 385-394, 1988.

表1 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	1000	2500	0	250	1000	2500
26週	臓器	所見\検査動物数	9	9	10	6	9	9	10	9
	腎臓	近位尿細管上皮の空胞化なし(-)	0	0	2	6**	9	9	10	9
		近位尿細管上皮の空胞化軽度(+)	3	4	6	0#	0	0	0	0
		近位尿細管上皮の空胞化中等度(++)	3	1	2	0	0	0	0	0
		近位尿細管上皮の空胞化高度(+++)	3	4	0	0	0	0	0	0
		腎盂拡張	0	2	0	0	0	0	0	0
		尿細管の再生	0	0	2	0	1	0	1	1
		皮質の嚢胞状尿細管	0	0	1	0	1	1	0	0
		血管周囲のリンパ球集簇	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	9	9	10	6	9	9	10	9
	肝臓	単細胞壊死	3	3	6	2	4	4	0*	2
		小葉中心性の好酸性増加	0	0	0	2	0	0	0	6**
	臓器	所見\検査動物数	9	9	10	6	9	9	10	9
	肺	うっ血	1	0	0	0	1	1	0	1
		気管支周囲のリンパ球過形成	0	2	3	0	1	2	0	1
		肺炎	0	0	2	1	1	1	0	1
臓器	所見\検査動物数	9	9	10	6	9	9	10	9	
心臓	限局性心筋炎 / 線維化	0	3	2	1	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	9	9	10	9	
卵巣	黄体の顕在化	-	-	-	-	3	2	2	1	
52週	臓器	所見\検査動物数	9	7	8	10	9	8	5	10
	腎臓	近位尿細管上皮の空胞化なし(-)	0	1	4*	4	9	9	7	10
		近位尿細管上皮の空胞化軽微(±)	0	2##	1##	3##	0	0	0	0
		近位尿細管上皮の空胞化軽度(+)	0	2	1	3	0	0	0	0
		近位尿細管上皮の空胞化中等度(++)	5	2	2	0	0	0	0	0
		近位尿細管上皮の空胞化高度(+++)	4	0	0	0	0	0	0	0

-: 対象臓器なし

* P<0.05 ** P<0.01 Fisherの直接確率検定 (片側) (申請者注)

P<0.05 ## P<0.01 Wilcoxon検定 (両側) (申請者注)

表 1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
			0	250	1000	2500	0	250	1000	2500
52週	臓器	所見\検査動物数	9	7	8	10	9	8	5	10
	腎臓	腎盂拡張	2	1	2	2	0	0	0	1
		皮質尿細管硬化、再生	3	3	3	3	4	3	3	5
		皮質の嚢胞状尿細管	0	0	0	0	3	2	1	1
		糸球体の硬化、硝子化	2	0	1	0	1	2	1	0
		血管周囲のリンパ球集簇	0	0	0	1	0	0	0	1
		髓質尿細管内の円柱	0	0	0	0	1	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	9	6	8	10	9	9	7	10
	肝臓	単細胞壊死と白血球集簇	0	1	1	4	8	5	3	5
		不規則な細胞質空胞化	0	0	0	0	3	1	0	0
		泡沫状又は多発性細胞質空胞化	0	0	1	3	0	0	0	0
		小葉中心性肝細胞の好酸性増加	0	0	0	5*	0	0	2	0
		褐色色素沈着細胞	0	0	0	3	1	1	3	0
	臓器	所見\検査動物数	9	7	8	10	0	0	0	0
	精巣	精細管萎縮	2	2	1	4	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	9	9	7	10
	卵巣	嚢胞	-	-	-	-	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	9	6	8	10	9	9	7	10
	心臓	限局性心筋炎 / 線維化	1	1	1	2	0	1	1	0
	臓器	所見\検査動物数	9	7	7	9	8	9	7	9
	脾臓	剖検では顆粒状：組織学的には正常	0	2	0	2	1	0	0	0
	髓外造血亢進	0	0	0	0	0	0	2	0	
臓器	所見\検査動物数	8	5	6	6	9	9	6	8	
副腎	限局性外膜石灰沈着	0	1	0	0	0	0	0	0	

-: 対象臓器なし

* P<0.05 Fisher の直接確率検定 (片側) (申請者注)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
			0	250	1000	2500	0	250	1000	2500
52週	臓器	所見\検査動物数	9	7	8	10	9	9	7	10
	下垂体	前葉: 嚢胞	0	0	1	1	0	0	0	0
最終層殺	臓器	所見\検査動物数	12	14	14	10	12	9	13	7
	腎臓	近位尿細管上皮の空胞化なし(-)	0	0	1	1	12	9	13	7
		近位尿細管上皮の空胞化軽微(±)	0	3	0	7##	0	0	0	0
		近位尿細管上皮の空胞化軽度(+)	6	4	6	2	0	0	0	0
		近位尿細管上皮の空胞化中等度(++)	3	2	6	0	0	0	0	0
		近位尿細管上皮の空胞化高度(+++)	3	5	1	0	0	0	0	0
		腎盂拡張	7	3	5	1*	1	0	1	0
		皮質の嚢胞状尿細管	1	2	4	0	2	2	1	1
		髓質尿細管内の円柱	2	0	0	0	1	1	0	0
		血管周囲のリンパ球集簇	0	0	0	0	0	0	1	0
		糸球体の硬化、硝子化軽度(+)	4	6	2#	3	9	5	7	4#
		糸球体の硬化、硝子化中等度(++)	2	0	0	0	2	2	1	1
	臓器	所見\検査動物数	12	14	14	10	12	9	13	7
	肝臓	小葉中心性空胞化(脂肪)軽度(+)	0	3	0##	0#	0	2	0	0
		小葉中心性空胞化(脂肪)中等度(++)	5	2	0	0	1	0	1	0
空胞化(糖原)		2	1	0	1	0	2	1	0	
単細胞壊死		1	1	0	0	5	0*	2	0	
白血球集簇		0	0	1	0	4	0	1	0	
	小葉中心性肝細胞の好酸性増加	0	0	3	7**	0	0	1	4**	

-: 対象臓器なし

* P<0.05 ** P<0.01 Fisherの直接確率検定(片側)(申請者注)

P<0.05 ## P<0.01 Wilcoxon検定(両側)(申請者注)

表 1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	1000	2500	0	250	1000	2500
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	12	14	14	10	12	9	13	7
	肝臓	限局性髓外造血亢進	0	0	0	0	1	2	0	1
		毛細血管拡張	0	0	0	0	1	0	2	0
	臓器	所見\検査動物数	12	14	14	10	12	9	13	7
	肺	肺炎	1	1	0	0	0	0	0	0
		うっ血	0	1	1	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	11	14	13	10	12	9	13	7
	副腎	皮質内細胞の空胞化	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	12	12	14	10	11	7	13	7
	甲状腺	嚢胞 / 濾胞拡張	1	0	1	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	12	14	12	10	12	9	13	7
	下垂体	前葉: 嚢胞	5	3	1	0*	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	12	14	14	10	0	0	0	0
	精巣	限局性精細管萎縮	3	2	1	3	-	-	-	-
		びまん性精細管萎縮	6	5	8	5	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	12	8	12	7
	卵巣	嚢胞	-	-	-	-	3	5	6	2
	臓器	所見\検査動物数	12	14	14	10	12	9	13	7
	心臓	限局性心筋線維症	3	1	1	0	0	2	2	1
	臓器	所見\検査動物数	11	14	14	10	12	9	13	7
脾臓	髓外造血亢進	1	2	0	1	5	2	1	0	
全動物	臓器	所見\検査動物数	30	30	32	26	30	26	28	26
	腎臓	近位尿管上皮の空胞化なし(-)	0	1	7**	11**	30	27	30	26
		近位尿管上皮の空胞化軽微(±)	0	5	1##	10##	0	0	0	0
		近位尿管上皮の空胞化軽度(+)	9	10	13	5	0	0	0	0
		近位尿管上皮の空胞化中等度(++)	11	5	10	0	0	0	0	0
		近位尿管上皮の空胞化高度(+++)	10	9	1	0	0	0	0	0

-: 対象臓器なし

* P<0.05 ** P<0.01 Fisherの直接確率検定 (片側) (申請者注)

##P<0.01 Wilcoxon検定 (片側) (申請者注)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	1000	2500	0	250	1000	2500
全動物	臓器	所見\検査動物数	30	30	32	26	30	26	28	26
	腎臓	腎盂拡張	9	4	9	3	1	0	1	1
		尿細管の再生	0	0	2	0	1	0	1	0
		皮質の嚢胞状尿細管	1	2	5	0	6	5	2	2
		髓質尿細管内の円柱	2	0	0	0	2	2	0	0
		皮質尿細管硬化、再生	3	3	3	3	4	3	3	5
		血管周囲のリンパ球集簇	0	0	0	1	0	0	2	1
		糸球体の硬化、硝子化	2	0	1	0	1	2	1	0
		糸球体の硬化、硝子化 軽度(+)	4	6	2	3	9	5	7	4
	糸球体の硬化、硝子化 中等度(++)	2	0	0	0	2	2	1	1	
	臓器	所見\検査動物数	30	29	32	26	30	27	30	26
	肝臓	単細胞壊死	4	4	6	2	9	4	2*	2*
		小葉中心性の好酸性増加	0	0	0	2	0	0	0	6**
		小葉中心性肝細胞の好酸性増加	0	0	3	12**	0	0	3	4*
		単細胞壊死と白血球集簇	0	1	1	4*	8	5	3	5
		不規則な細胞質空胞化	0	0	0	0	3	1	0	0
		泡沫状又は多発性細胞質空胞化	0	0	1	3	0	0	0	0
		褐色色素沈着細胞	0	0	0	3	1	1	3	0
		小葉中心性空胞化 (脂肪) 軽度(+)	0	3	0#	0#	0	2	0	0
小葉中心性空胞化 (脂肪) 中等度(++)		5	2	0	0	1	0	1	0	

-: 対象臓器なし

* P<0.05 ** P<0.01 Fisherの直接確率検定 (片側) (申請者注)

P<0.05 Wilcoxon検定 (両側) (申請者注)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	1000	2500	0	250	1000	2500
全動物	臓器	所見\検査動物数	30	29	32	26	30	27	30	26
	肝臓	空胞化 (糖原)	2	1	0	1	0	2	1	0
		白血球集簇	0	0	1	0	4	0	1	0
		限局性髄外造血亢進	0	0	0	0	1	2	0	1
		毛細血管拡張	0	0	0	0	1	0	2	0
	臓器	所見\検査動物数	30	29	32	25	30	27	30	26
	肺	うっ血	1	1	1	0	1	2	0	1
		気管支周囲のリンパ球過形成	0	2	3	0	1	2	0	1
		肺肺炎	1	1	2	1	1	1	0	1
	臓器	所見\検査動物数	26	26	27	22	29	26	29	24
	副腎	限局性外膜石灰沈着	0	1	0	0	0	0	0	0
		皮質内細胞の空胞化	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	30	28	32	26	29	25	30	26
	甲状腺	嚢胞 / 濾胞拡張	1	0	1	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	30	30	30	26	30	27	30	26
	下垂体	前葉:嚢胞	5	3	2	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	30	30	32	26	0	0	0	0
	精巣	精細管萎縮	2	2	1	4	-	-	-	-
		限局性精細管萎縮	3	2	1	3	-	-	-	-

-: 対象臓器なし

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

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	1000	2500	0	250	1000	2500
全動物	臓器	所見\検査動物数	30	30	32	26	0	0	0	0
	精巣	びまん性精細管萎縮	6	5	8	5	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	30	26	29	26
	卵巣	黄体の顕在化	-	-	-	-	3	2	2	1
		嚢胞	-	-	-	-	4	5	6	2
	臓器	所見\検査動物数	30	29	32	26	30	27	30	26
	心臓	限局性心筋炎 / 線維化	1	4	3	3	0	1	1	0
		限局性心筋線維症	3	1	1	0	0	2	2	1
	臓器	所見\検査動物数	29	30	31	24	29	27	30	25
	脾臓	髄外造血亢進	1	2	0	1	5	2	3	0*
		剖検では顆粒状：組織学的には正常	0	2	0	2	1	0	0	0

-: 対象臓器なし

* $P < 0.05$ Fisherの直接確率検定 (片側) (申請者注)

表2 電子顕微鏡検査

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	250	1000	2500	0	250	1000	2500
26週	臓器	所見\検査動物数	4	-	4	2	4	-	4	4
	肝臓	滑面小胞体の増殖, 軽度	0	-	1	0	0	-	1	0
		滑面小胞体の増殖, 中等度	0	-	0	2	0	-	0	3
	臓器	所見\検査動物数	4	-	4	4	4	-	-	4
	坐骨神経	シュワン細胞の空胞化, 軽度	1	-	0	1#	0	-	-	0
		シュワン細胞の空胞化, 中等度	0	-	0	3	3	-	-	2
		有髄神経の軸索萎縮	2	-	2	2	0	-	-	1
		無髄神経の小胞形成増加	0	-	0	1	0	-	-	1
有髄神経の脱髄		0	-	0	1	0	-	-	0	
52週	臓器	所見\検査動物数	5	-	4	5	4	5	3	5
	肝臓	滑面小胞体の増殖, 軽度	4	-	2	3	2	1	0	1
		マイクロボディの増加	0	-	0	4	0	0	0	4
		リソゾームの増加	1	-	2	3	0	2	3*	2
		細胞質内の渦状ミエリン	3	-	0	3	2	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	5	-	-	5	5	-	-	5
	坐骨神経	無髄神経の小胞形成と腫脹	3	-	-	1	2	-	-	2
		有髄神経の軸索原形質萎縮	2	-	-	1	1	-	-	1
		有髄神経軸索原形質の空胞を含む顆粒	2	-	-	1	0	-	-	1
		有髄軸索の限局性変性	0	-	-	1	0	-	-	2
98週	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	3
	肝臓	滑面小胞体の増殖, 軽度	1	1	3	2#	3	1	2	1
		滑面小胞体の増殖, 中等度	0	0	1	3	0	0	2	2
		脂質の増加	3	0	1	3	0	1	2	0
		マイクロボディの増加	0	0	0	2	0	0	2	3*
		リソゾームの増加	0	0	3	4	1	1	1	3*
	臓器	所見\検査動物数	5	-	-	5	5	-	-	5
	坐骨神経	Waller 変性, 軽度	4	-	-	2	2	-	-	2
		Waller 変性, 中等度	1	-	-	2	3	-	-	1

-: 検査対象外

* P<0.05 Fisher の直接確率検定 (片側) (申請者注)

P<0.05 Wilcoxon 検定 (両側) (申請者注)

表 3. 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	1000	2500	0	250	1000	2500
26週	動物数		9	9	10	6	9	10*	10	9
	臓器	所見\検査動物数	9	9	10	6	9	9	10	9
	肝臓	腫瘍結節-A型(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	9	9	10	6	9	9	10	9
	肺	腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺腫-組織学的に未確定(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
52週	動物数		9	7	8	10	9	9	7	10
	臓器	所見\検査動物数	9	7	8	10	9	9	7	10
	肝臓	腫瘍結節-A型(B)	0	1	2	2	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	9	7	8	10	9	9	7	10
	胃	乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
	リンパ細網系	悪性リンパ腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
	脈管系	血管腫-子宮(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	5	4	7	5	6	6	5	5
	下垂体	腺腫(B)	0	1	0	0	1	0	0	0
死亡・ 切迫殺	動物数		40	40*	38	44	40	42	40	44
	臓器	所見\検査動物数	26	30	32	34	34	38	37	36
	副腎	褐色細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	1	1	0	0	0	0	0	0
	ハーダー氏腺	腺腫(B)	1	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	24	24	26	26	28	30	30	29
	甲状腺	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	39	39	37	44	40	42	40	44
	肝臓	腫瘍結節-A型(B)	4	3	2	7	0	0	2	1
		腫瘍結節-B型(M)	1	3	3	3	1	2	0	0
		腫瘍結節-型分類不能(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		腫瘍結節-組織学的に未確定(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	19	26	28	29	35	35	36	36
	胃	乳頭腫(B)	0	0	0	0	1	1	1	0
		癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		腫瘍分類不能(M)	0	0	0	0	1	0	0	0

- : 対象臓器なし * : データなし

* : 1例で病理組織学的検査を実施せず (但し剖検時に腫瘍は認められず)

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

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

表 3. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	1000	2500	0	250	1000	2500
死亡・切迫殺	動物数		40	40	38	44	40	42	40	44
	臓器	所見\検査動物数	40	39	37	39	40	41	39	44
	肺	腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	1
		腺腫(B)	5	3	8	12*	9	5	7	11
		横紋筋肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	40	39	38	42	40	42	38	43
	腎臓	腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
	リンパ細網系	悪性リンパ腫(M)	2	4	4	5	14	14	11	11
		悪性リンパ腫 (混合型) (M)	0	2	0	0	3	2	2	0
		悪性リンパ腫 (組織球型) (M)	0	3	1	0	0	1	0	0
		肥満細胞腫瘍(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		悪性リンパ腫 (分類不能) (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	3	1	1	3	3	1	2	2
	皮膚、皮下	肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	1
		骨線維腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	37	38	36	41	-	-	-	-
	精巣	ライディッヒ細胞腫(B)	0	0	1	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	33	37	35	36	-	-	-	-
	精巣上体	肉腫(M)	1	0	2	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	0	3	1	0	-	-	-	-
	包皮腺	癌(M)	0	1	0	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	19	27	24	25	34	35	37	35
	脳	線維性髄膜腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		膠腫(B)	0	0	1	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
	内分泌腺	癌-原発不明(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	0	1	0	0	31	31	29	31
	乳腺	癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	2	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	31	33	32	35
	卵巣	嚢胞腺腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0
		腺腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	38	41	37	40	
子宮 / 頸部	肉腫(M)	-	-	-	-	1	1	1	0	
	線維腫(B)	-	-	-	-	0	1	0	0	
	癌(M)	-	-	-	-	0	0	0	1	

- : 対象臓器なし ^a : データなし (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

* P<0.05 Fisher の直接確率検定 (片側) (申請者注)

表 3. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	1000	2500	0	250	1000	2500
死亡・切迫殺	動物数		40	40	38	44	40	42	40	44
	臓器	所見\検査動物数	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
	脈管系	血管腫-子宮(B)	-	-	-	-	2	1	2	3
		血管腫-腸間膜リンパ節(B)	0	0	1	0	1	1	0	0
		血管腫-その他の臓器(B)	2	0	0	1	0	1	2	0
		血管腫-多臓器(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫-子宮(M)	-	-	-	-	1	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	17	24	20	23	30	33	32	31
	下垂体	腺腫(B)	0	1	0	0	12	10	7	5*
	臓器	所見\検査動物数	31	36	35	32	27	32	33	34
	唾液腺	癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a
	胸腔	肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	最終屠殺	動物数		12	14	14	10	12	9	13
臓器		所見\検査動物数	11	14	13	10	12	9	13	7
副腎		褐色細胞腫(B)	0	0	1	0	1	0	2	0
臓器		所見\検査動物数	1	0	0	0	1	0	1	0
ハーダー氏腺		腺腫(B)	1	0	0	0	1	0	1	0
臓器		所見\検査動物数	2	4	5	2	6	3	1	1
上皮小体		腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
臓器		所見\検査動物数	12	14	14	10	12	9	13	7
肝臓		腫瘍結節-A型(B)	6	2	2	3	2	0	0	0
		腫瘍結節-型分類不能(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
臓器		所見\検査動物数	12	14	14	10	12	9	13	7
胃		乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	1
		腫瘍分類不能(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
臓器		所見\検査動物数	12	14	14	10	12	9	13	7
肺		腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺腫(B)	5	3	5	4	2	2	3	4
		腺腫-組織学的に未確定(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
臓器		所見\検査動物数	12	14	14	10	12	9	13	7
腎臓		腺腫(B)	4	0*	0*	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	12	14	14	10	12	9	12	7	
膀胱	平滑筋腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	

-: 対象臓器なし * : データなし

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

* P<0.05 Fisherの直接確率検定(片側) (申請者注)

表 3. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	250	1000	2500	0	250	1000	2500	
最終屠殺	動物数		12	14	14	10	12	9	13	7	
	臓器	所見\検査動物数	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*	
	リンパ細網系	悪性リンパ腫(M)	0	0	2	0	3	0	2	1	
		悪性リンパ腫 (混合型) (M)	1	0	0	0	0	0	2	0	
		悪性リンパ腫 (組織球型) (M)	0	1	0	0	0	0	1	0	
		肥満細胞腫瘍(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		リンパ上皮腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	1	
	臓器	所見\検査動物数	0	1	2	0	1	0	0	1	
	皮膚、皮下	肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
		乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	臓器	所見\検査動物数	12	14	14	10	-	-	-	-	
	精巣	ライディツヒ細胞腫(B)	1	4	1	1	-	-	-	-	
	臓器	所見\検査動物数	12	14	13	10	-	-	-	-	
	精巣上体	肉腫(M)	1	0	1	0	-	-	-	-	
	臓器	所見\検査動物数	0	1	0	0	12	9	13	7	
	乳腺	腺表皮癌(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
		癌(M)	0	0	0	0	2	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	12	8	12	7	
	卵巣	間細胞腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	1	
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	12	9	13	7	
	子宮 / 頸部	ポリープ(B)	-	-	-	-	0	0	2	0	
		肉腫(M)	-	-	-	-	1	1	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*	
	脈管系	血管腫 -肝臓(B)	1	0	0	0	1	0	0	0	
		血管腫 -子宮(B)	-	-	-	-	2	0	0	0	
		血管腫 -腸間膜リンパ節(B)	1	0	0	0	0	0	0	1	
		血管腫 -多臓器(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
		血管肉腫 -子宮(M)	-	-	-	-	0	1	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	12	14	12	10	12	9	13	7	
	下垂体	腺腫(B)	0	1	1	0	6	7	6	5	
	全動物	動物数		70	70	70	70	70	70	70	
		臓器	所見\検査動物数	37	44	45	44	46	47	50	43
		副腎	褐色細胞腫(B)	0	0	1	0	1	0	2	1
臓器		所見\検査動物数	2	1	0	0	1	0	1	0	
ハーダー氏腺		腺腫(B)	2	1	0	0	1	0	1	0	
臓器		所見\検査動物数	2	4	5	2	6	3	1	1	
上皮小体		腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	

- : 対象臓器なし * : データなし

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

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

表 3. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	1000	2500	0	250	1000	2500
全動物	動物数		70	70	70	70	70	70	70	70
	臓器	所見\検査動物数	24	24	26	26	28	30	30	29
	甲状腺	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	69	69	69	70	70	69	70	70
	肝臓	腫瘍結節-A型(B)	10	7	6	13	2	0	2	1
		腫瘍結節-B型(M)	1	3	3	3	1	2	0	0
		腫瘍結節-型分類不能(B)	0	1	0	0	0	0	0	1
		腫瘍結節-組織学的に未確定(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	40	47	50	49	56	53	56	53
	胃	乳頭腫(B)	0	0	1	0	1	2	1	0
		癌(M)	0	0	0	0	0	2	0	1
		腫瘍分類不能(M)	0	0	0	0	1	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	61	62	61	55	61	59	62	60
	肺	腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	1	1
		腺腫(B)	10	6	13	16	11	8	10	15
		腺腫-組織学的に未確定(B)	1	0	0	1	0	0	0	0
		横紋筋肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	52	53	52	52	52	51	51	50
	腎臓	腺腫(B)	4	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	12	14	14	10	12	9	13	7
	膀胱	平滑筋腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*
	リンパ系	悪性リンパ腫(M)	3	4	6	5	17	14	13	12
		悪性リンパ腫(混合型)(M)	1	2	0	0	3	2	4	0
		悪性リンパ腫(組織球型)(M)	0	4	1	0	0	1	1	0
		肥満細胞腫瘍(M)	1	0	0	0	0	0	1	0
		リンパ上皮腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	1
		悪性リンパ腫(分類不能)(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	3	2	3	3	4	1	2	3
	皮膚、皮下	肉腫(M)	0	0	0	0	1	1	0	1
		乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
骨線維腫(B)		0	0	0	0	1	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	49	52	50	51	-	-	-	-	
精巣	ライディッヒ細胞腫(B)	1	4	2	1	-	-	-	-	
臓器	所見\検査動物数	45	1	48	46	-	-	-	-	
精巣上体	肉腫(M)	2	0	3	0	-	-	-	-	

-: 対象臓器なし * : データなし

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

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

表 3. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	1000	2500	0	250	1000	2500
全動物	動物数		70	70	70	70	70	70	70	70
	臓器	所見\検査動物数	0	3	1	0	-	-	-	-
	包皮腺	癌(M)	0	1	0	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	19	27	24	25	34	35	37	35
	脳	線維性髄膜腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		膠腫(B)	0	0	1	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*
	内分泌腺	癌-原発不明(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	0	2	0	0	43	40	42	38
	乳腺	腺表皮癌(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		癌(M)	0	0	0	0	2	0	1	0
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	2	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	43	41	44	42
	卵巣	間細胞腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	1
		嚢胞腺腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0
		腺腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	50	50	50	47
	子宮 / 頸部	ポリープ(B)	-	-	-	-	0	0	2	0
		肉腫(M)	-	-	-	-	2	2	1	0
		線維腫(B)	-	-	-	-	0	1	0	0
		癌(M)	-	-	-	-	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*
	脈管系	血管腫 - 肝臓(B)	1	0	0	0	1	0	0	0
		血管腫 - 子宮(B)	-	-	-	-	4	1	3	3
		血管腫 - 腸間膜リンパ節(B)	1	0	1	0	1	1	0	1
		血管腫 - その他の臓器(B)	2	0	0	1	0	1	2	0
		血管腫 - 多臓器(B)	1	0	0	0	0	1	0	0
		血管肉腫 - 子宮(M)	-	-	-	-	1	2	0	0
	臓器	所見\検査動物数	34	42	39	38	48	48	50	43
	下垂体	腺腫(B)	0	3	1	0	19	17	13	10
	臓器	所見\検査動物数	31	36	35	32	27	32	33	34
	唾液腺	癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*
胸腔	肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	

-: 対象臓器なし * : データなし

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

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

表3. 腫瘍性病変（続き）

	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	1000	2500	0	250	1000	2500
合 計	検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	70
	腫瘍数	良性	34	24	26	34	48	32	41	35
		悪性	8	15	13	10	27	29	22	16
	腫瘍総数		42	39	39	44	75	61	63	51
	担腫瘍動物数	良性	21	19	21	27	34	26	28	24
		悪性	7	14	13	9	24	29	20	16
	担腫瘍動物数		26	27	28	30	44	41	39	33

(4)ペルメトリンのラットにおける慢性毒性および発癌性試験

(資料 7-4)

試験機関：Bio/dynamics Inc. (米国)

American Histolabs Inc. (米国)

Environmental Pathology Services (米国)

報告書作成年：1977年

総括報告書作成年：1983年 (FMC社-米国)

検体：ペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：Long-Evans系ラット、1群雄59~60匹、雌60匹、投与開始時週齢：6~7週齢

投与開始時体重：雄118~186g (平均151.7g)、雌84~157g (平均126.9g)

投与後12ヵ月目に100ppmを投与した雄動物10匹と雌動物8匹を中間屠殺した。

投与期間：24ヵ月間 (1975年6月27日~1977年6月26日)

投与方法：所定量のペルメトリンをトウモロコシ油あるいはアセトンと混和後、0、20、100および500ppmの濃度に調製した飼料を24ヵ月間摂食させた。調製は1回/週の頻度で行った。

観察・検査項目および結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。詳細な症状観察及び触診は毎週行なった。投与2日目に500ppm群の雌2例にペルメトリンの影響と考えられる軽い振顫を示したが、その他全投与期間を通じて、いずれの投与群にもペルメトリンによる影響は見られなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	20	100	500
死亡率 (%)	雄	28.3	37.3	18.3	36.7
	雌	40.0	40.0	23.3	33.3

死亡率はいずれの投与群においてもペルメトリンの影響はなかった。また、触診による生存中の組織塊については全群とも同程度であった。

体重変化；投与開始前に2回、第14週までは毎週、第16~26週までは2週ごと、その後は1ヵ月ごとおよび投与終了時に測定した。雌500ppm群では、最初の1年間については対照群よりやや低いが、その後は対照群と同程度になった。

摂餌量；投与開始前、第14週までは毎週、第16~26週までは2週ごと、その後は1ヵ月ごとに測定した。全群においてほぼ同程度であった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		20	100	500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.94	4.7	24.3
	雌	1.24	6.0	29.7

血液学的検査；投与開始後6、12、18ヵ月（1群雌雄各10匹）、および24ヵ月（1群雌雄各20匹）に眼窩静脈叢および背部大動脈より採血し、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数（分類も含む）、網状赤血球数、赤血球形態、凝血時間、骨髓鑑別（24ヵ月のみ）について検査した。

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目	検査月	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		20	100	500	20	100	500
ヘモグロビン	12	100	99	102	↑111	103	101
	18	108	↑111	↑114	95	94	96
	24	103	102	103	101	95	97
ヘマトクリット	12	100	100	100	↑109	100	100
	18	102	102	102	100	98	100
	24	102	102	100	98	91	96
赤血球	12	108	109	100	↑110	104	103
	18	102	104	103	101	99	101
	24	100	100	99	101	96	97
血液凝固時間	12	95	97	103	↓76	85	↓68
	18	102	95	109	97	90	106
	24	93	93	85	108	109	108
白血球	12	89	89	90	101	93	99
	18	↓77	95	↓77	110	109	104
	24	105	119	102	84	97	123

t-test ↑↓ (P < 0.05)、↑↓ (P < 0.01)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

18ヵ月目の雄の中間用量群と高用量群のヘモグロビン値が対照群より有意に高かったが、24ヵ月目になると全群同程度であり、投与の影響とは考えられなかった。この他に雌ではヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球に関する変化が、12ヵ月目に低用量群で有意に高値を示した。また、雌の12ヵ月目の血液凝固時間と雄の18ヵ月目の白血球数が低用量群と高用量群で有意に低値を示していた。しかしこれらの変化はいずれもペルメトリン投与との関連性はないと考えられる。

血液生化学検査；血液学的検査と同時に、血清グルタミン酸・オキザロ酢酸・トランスアミナーゼ (SGOT)、血清グルタミン酸・ピルビン酸・トランスアミナーゼ (SGPT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、尿素窒素、血糖、コレステロール、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)、ビリルビン、ナトリウム、カリウム、塩化物について検査した。

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目	検査月	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		20	100	500	20	100	500
SGOT	24	↑122	112	102	90	91	82
SGPT	24	↑139	104	107	106	100	104
ALP	12	88	85	80	79	↓79	88
	18	↓71	↓77	86	124	94	82
尿素窒素	6	100	93	↓91	109	114	105
	12	110	106	109	↑127	104	106
血糖	18	97	101	98	↑115	109	↑118
	24	103	101	116	108	106	117
コレステロール	24	↓67	99	106	110	104	101
総蛋白	18	104	101	103	↓91	94	95
アルブミン	6	103	103	103	95	↓90	95
A/G	6	110	110	100	93	↓86	93
ナトリウム	6	100	99	100	99	99	↓99
	12	100	99	100	↑103	100	100
塩化物	24	102	102	100	↑104	100	101

t-検定 ↑↓ (P < 0.05)、↑↓ (P < 0.01)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

血糖値が500 ppm群 (雄24ヵ月、雌18、24ヵ月) において対照群よりも高値であった。その他の項目の検査値には有意差を認めるものもあるが、いずれも用量との関連がなく、ペルメトリン投与とは関連のない変化であると考えられた。

尿検査；投与開始後12ヵ月 (1群雌雄各10匹) および24ヵ月 (1群雌雄各20匹) に外観、蛋白、糖、pH、比重、ケトン、ビリルビン、潜血、アスコルビン酸、顕微鏡的成分について検査した。

ペルメトリンの影響を示す所見はなかった。

眼科学的検査；投与前および投与開始後3、6、12、18、24ヵ月に検査した。

全群の動物に種々の眼科学的な異常がみられたが、ペルメトリン投与との関連性を示す所見はなかった。

臓器重量；投与開始後 12 ヶ月に 100 ppm 群雄 10 匹、雌 8 匹および 24 ヶ月時に全生存動物の脳、下垂体、副腎、心、肝、腎、脾、肺（24 ヶ月のみ）、甲状腺、生殖腺について測定した。

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目（全て 24 ヶ月）を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		20	100	500	20	100	500
体重		109	↑112	106	101	99	101
脳	重量	100	100	99	101	102	102
	対体重比	91	↓89	95	99	102	100
下垂体	重量	50	53	37	86	↑171	121
	対体重比	46	52	46	87	↑177	126
卵巢	重量	—	—	—	108	104	↑124
	対体重比	—	—	—	107	106	124
脾臓	重量	103	108	97	94	↑126	95
	対体重比	96	99	94	93	↑130	95
腎臓	重量	97	107	103	104	↑110	103
	対体重比	90	96	99	102	113	101

Dunnett ↑ ↓ (P < 0.05)、↑ ↓ (P < 0.01)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

卵巢重量が 500 ppm 群雌 24 ヶ月で有意に高かった。卵巢重量対体重比においてもやや高値を示したが、有意な差はなかった。その他、臓器重量で有意差を認めるものがあつたが、いずれも用量との関連がなく、ペルメトリン投与とは関連のない変化であると考えられた。

肉眼的病理検査；投与開始後 12 ヶ月に 100 ppm 群雄 10 匹、雌 8 匹、途中死亡した動物および 24 ヶ月に全生存動物の剖検を行った。ペルメトリン投与と関連があると考えられる変化は見られなかった。

病理組織学的検査；投与開始後 12 ヶ月に 100 ppm 群雄 10 匹、雌 8 匹および 24 ヶ月時に途中解剖を含む全動物の副腎、骨、骨髓、脳、眼と視神経、生殖腺、心と冠状血管、結腸、十二指腸、回腸、腎、肝、肺、腸間膜リンパ節、乳腺、坐骨神経、脾、甲状腺、上皮小体、下垂体、前立腺、唾液腺、骨格筋、皮膚、脊髄、脾、胃、膀胱、子宮、肉眼的病変部、組織塊、末梢血塗抹標本について検査した（12 ヶ月では下線を引いた組織のみ検査）。

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 に示す。ペルメトリン投与に起因する非腫瘍性の変化はなかった。

また、24ヵ月投与終了後に全群の雌雄各5匹を対象にして、特に末梢神経系への影響を病理検査、形態計測的検査およびほぐした神経線維標本の観察により検討したが、神経系の構造に病理変化は認められなかった。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表2に示す。

ペルメトリン投与に起因する腫瘍性の変化はなかった。

なお、本試験でみられた肺原発性腫瘍は、肺胞性腺腫と肺胞性腺癌であり、これらの腫瘍はラットにおいて自然発生的に認められる変化であるが、雄の肺胞性腺腫の発生頻度は、ペルメトリン群において対照群よりも高値傾向を示していた。そこで、これら腫瘍性病変のより正確な診断と正確な発生頻度を検出するために、雄の全動物の残りの肺組織すべてについて連続切片法により検索した。その結果を下表に示す。

投与量 (ppm)	0	20	100	500
検査動物数*	59	57	57	57
肺胞性腫瘍発生数	8	6	10	10

* 申請者注：表中の検査動物数について、報告書中では0、100および500 ppm群でいずれも60例と記載されているが誤りであるため訂正した。

結果、対照群を含む全群において多数の腫瘍性病変が認められ、対照群と投与群間との間に発生頻度の差は認められなかった。

以上の結果より、ペルメトリン投与の影響と考えられる変化は、500 ppm群の雌にみられた軽い振顫、血糖値の上昇および卵巣重量の増加ならびに雄にみられた血糖値の上昇であった。

従って、ペルメトリンの無毒性量は、雌雄とも100 ppm (雄4.7 mg/kg/day、雌6.0 mg/kg/day) である。

申請者注：

病理組織学的検査において、500ppm群の雄の切迫殺・死亡動物群の精巢の変性が有意に増加しているが、全動物では対照群と同程度の発現頻度であることから、偶発的なものと考えられた。また、500ppm群の雄の最終屠殺群の腎臓の嚢胞が有意に増加しているが、全動物では有意差がないこと、腎臓や膀胱に結石などの嚢胞を形成する要因が認められていないことから、偶発的なものと考えられた。その他、有意差の認められた項目については、用量反応性がない、もしくは対照群と比べて発現頻度の減少に意味のない変化と考えられることから偶発的なものと判断した。

申請者注：

表1 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	100	500	0	20	100	500
12 ヵ月	臓器	所見\検査動物数	0	0	10	0	0	0	8	0
	肺	リンパ球増生、気管支周囲	0	0	10	0	0	0	3	0
	臓器	所見\検査動物数	0	0	10	0	0	0	8	0
	心臓	動脈炎	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維化	0	0	1	0	0	0	0	0
		ヘモジデリン沈着、弁	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	0	0	10	0	0	0	8	0
	肝臓	胆管線維症	0	0	2	0	0	0	0	0
		好塩基性細胞巣	0	0	1	0	0	0	0	0
		好酸性細胞巣	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	0	0	10	0	0	0	8	0
	腎臓	糸球体腎症	0	0	6	0	0	0	8	0
	臓器	所見\検査動物数	0	0	10	0	-	-	-	-
	精巣	変性	0	0	1	0	-	-	-	-
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	13	18	6	17	22	23	14	18
	下垂体	嚢胞	3	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	15	20	6	16	22	19	12	18
	副腎	壊死	0	1	1	0	1	1	1	1
		脂肪変性	1	3	2	3	1	4	1	1
		血嚢胞	0	1	0	0	5	5	2	3
		うっ血	0	0	1	1	3	1	3	1
	臓器	所見\検査動物数	12	9	4	13	19	18	6	11
	甲状腺	嚢後体遺残	1	1	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	16	20	8	19	24	22	13	19
	肺	うっ血	7	9	3	5	12	12	6	7
		浮腫	2	5	3	2	8	5	4	1*
		出血	0	0	0	2	0	1	1	0
		リンパ球増生、気管支周囲	7	9	1	8	0	1	0	0
		鉍質沈着、肺動脈	7	1*	3	1**	0	0	0	1
		間質性肺炎	1	0	0	0	3	1	0	2
		肺胞マクロファージ集簇	0	0	0	0	1	0	0	0
		気管支肺炎	1	1	0	2	1	1	1	1
		腺腫症	0	0	0	1	0	0	0	0
	肉芽腫	0	1	1	0	0	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	16	21	8	19	24	24	12	20
	心臓	線維化	2	9*	4	3	5	4	2	1
		心筋炎	2	0	0	0	1	0	1	0
鉍質沈着、心筋		1	1	0	0	0	2	1	0	
心筋変性		2	2	0	0	0	8**	3*	1	
鉍質沈着、動脈		0	0	0	1	2	3	0	1	
血栓	0	0	0	0	4	0	0	1		

-: 対象臓器なし

* P<0.05 ** P<0.01 Fisherの直接確率検定(片側) (申請者注)

表1 非腫瘍性病変(続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	100	500	0	20	100	500
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	13	19	6	18	22	23	12	19
	脾臓	硬化症	1	2	0	0	0	0	0	0
		びまん性リンパ球減少	1	2	0	0	0	3	0	2
		過形成、細網内皮細胞	0	0	1	0	1	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	14	21	8	16	24	24	12	20
	肝臓	壊死	1	1	0	1	0	0	1	1
		脂肪変性	1	1	1	1	1	3	2	2
		肝炎	0	0	1	0	3	2	0	0
		胆管線維症	1	2	0	2	1	1	1	2
		好塩基性細胞巢	0	0	0	0	0	1	0	1
		うっ血	0	0	0	0	0	2	1	0
		胆管増生	0	0	2	0	0	0	0	2
		肉芽腫	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	15	19	6	19	20	20	10	17
	腎臓	糸球体腎症	12	12	5	14	18	19	9	10*
		腎盂炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		鉍質沈着、腎盂	0	0	0	0	0	1	0	0
		鉍質沈着、多巣性、ポウマン囊	0	0	0	2	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	15	20	8	19	-	-	-	-
精巣	変性	0	5*	3*	8**	-	-	-	-	
	動脈炎	0	1	1	1	-	-	-	-	
	精巣萎縮	0	1	0	2	-	-	-	-	
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	20	18	10	15	
卵巣	卵胞性嚢腫	-	-	-	-	2	2	0	2	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	43	35	38	33	33	36	36	39
	下垂体	嚢胞	1	3	2	0	1	1	0	0
		メラニン沈着症	0	0	0	0	2	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	42	37	39	37	36	35	37	38
	副腎	壊死	0	0	0	0	0	0	1	1
		脂肪変性	19	9*	17	11	7	4	8	9
		血嚢胞	1	2	1	5	21	16	17	16
		うっ血	1	0	0	0	2	1	5	0
	臓器	所見\検査動物数	41	36	39	35	35	32	37	38
	甲状腺	鰓後体遺残	1	2	5	0	0	5*	5*	5*
過形成、傍濾胞細胞		1	2	3	1	0	3	3	2	
嚢胞		2	0	0	0	0	0	0	0	

-: 対象臓器なし

* P<0.05 ** P<0.01 Fisherの直接確率検定(片側) (申請者注)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	100	500	0	20	100	500
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	43	37	39	38	36	36	37	39
	肺	うっ血	0	0	0	0	0	2	0	0
		浮腫	0	0	0	0	0	0	1	0
		出血	0	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ球増生、気管支周囲	31	27	27	17*	11	17	16	11
		鉍質沈着、肺動脈	5	1	7	0*	3	0	3	0
		間質性肺炎	0	0	2	0	3	0	1	0
		肺泡マクロファージ集簇	1	3	1	2	2	0	4	1
		気管支肺炎	2	0	0	1	3	0	0	0
		腺腫症	1	2	2	1	0	0	0	0
	肉芽腫	0	0	0	1	2	1	0	1	
	臓器	所見\検査動物数	42	36	39	38	35	36	37	39
	心臓	線維化	14	8	3**	5*	4	1	2	0*
		鉍質沈着、心筋	0	0	0	0	0	0	1	0
		心筋変性	2	0	0	0	0	0	0	0
		鉍質沈着、動脈	0	0	1	0	0	0	1	0
		心内膜症	1	0	0	0	0	0	2	0
	臓器	所見\検査動物数	43	37	39	38	35	35	35	39
	脾臓	過形成、細網内皮細胞	0	0	0	0	0	0	1	0
		嚢胞、被膜	0	0	1	2	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	43	37	39	37	36	36	37	39
	肝臓	壊死	0	1	0	1	1	1	0	0
		脂肪変性	0	1	0	0	0	0	0	0
		肝炎	0	2	1	0	3	1	1	1
		胆管線維症	15	9	15	3**	14	13	11	8
		好塩基性細胞巢	1	1	0	0	1	0	0	0
		胆管増生	1	0	0	0	0	0	0	0
		肉芽腫	2	0	0	1	0	0	0	0
		好酸性細胞巢	4	4	2	0	1	2	2	2
	臓器	所見\検査動物数	43	37	39	38	36	36	37	39
	腎臓	糸球体腎症	42	36	35	36	31	30	33	31
		腎盂炎	0	0	0	0	0	2	0	0
		鉍質沈着、腎盂	0	1	0	0	0	0	0	2
梗塞		0	0	0	0	2	0	0	0	
嚢胞		0	2	3	4*	1	1	1	0	
臓器	所見\検査動物数	42	37	39	38	-	-	-	-	
精巣	変性	10	6	6	6	-	-	-	-	
	動脈炎	6	2	3	4	-	-	-	-	
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	35	35	36	35	
卵巣	卵胞性嚢腫	-	-	-	-	4	4	4	8	

-: 対象臓器なし

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ Fisher の直接確率検定 (片側) (申請者注)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	100	500	0	20	100	500
全動物	臓器	所見\検査動物数	56	53	52	50	55	59	57	57
	下垂体	嚢胞	4	3	2	0	1	1	0	0
		メラニン沈着症	0	0	0	0	2	1	0	2
	臓器	所見\検査動物数	57	57	45	53	58	54	49	56
	副腎	壊死	0	1	1	0	1	1	2	2
		脂肪変性	20	12	19	14	8	8	9	10
		血嚢胞	1	3	1	5	26	21	19	19
		うっ血	1	0	1	1	5	2	8	1
	臓器	所見\検査動物数	53	45	44	48	54	50	44	49
	甲状腺	嚢後体遺残	2	3	5	1	0	5*	5*	5*
		過形成、傍濾胞細胞	1	2	3	1	0	3	3	2
		嚢胞	2	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	59	57	57	57	60	58	58	58
	肺	うっ血	7	9	3	5	12	14	6	7
		浮腫	2	5	3	2	8	5	5	1*
		出血	0	0	0	2	1	1	1	0
		リンパ球増生、気管支周囲	38	36	38	25*	11	18	19	11
		鉍質沈着、肺動脈	12	2**	10	1**	3	0	3	1
		間質性肺炎	1	0	2	0	6	1	1	2
		肺胞マクロファージ集簇	1	3	1	2	3	0	4	1
		気管支肺炎	3	1	0	3	4	1	1	1
		腺腫症	1	2	2	2	0	0	0	0
	肉芽腫	0	1	1	1	2	1	0	1	
	臓器	所見\検査動物数	58	57	57	57	59	60	57	59
	心臓	線維化	16	17	8	8	9	5	4	1**
		心筋炎	2	0	0	0	1	0	1	0
		鉍質沈着、心筋	1	1	0	0	0	2	2	0
心筋変性		4	2	0	0	0	8**	3	1	
鉍質沈着、動脈		0	0	1	1	2	7	1	2	
血栓		0	0	0	0	4	0	0	1	
心内膜炎		0	0	0	0	1	0	0	0	
心内膜症	1	0	0	0	0	0	2	0		
臓器	所見\検査動物数	56	56	55	56	57	58	55	58	
脾臓	硬化症	1	2	0	0	0	0	0	0	
	びまん性リンパ球減少	1	2	0	0	0	3	0	2	
	過形成、細網内皮	0	0	1	0	1	0	2	0	
	嚢胞、被膜	0	0	1	2	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	57	58	57	53	60	60	57	59	
肝臓	壊死	1	2	0	2	1	1	1	1	
	脂肪変性	1	2	1	1	1	3	2	2	
	肝炎	0	2	2	0	6	3	1	1	

* P<0.05 ** P<0.01 Fisherの直接確率検定 (片側) (申請者注)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	100	500	0	20	100	500
全動物	臓器	所見\検査動物数	57	58	57	53	60	60	57	59
	肝臓	胆管線維症	16	11	17	5*	15	14	12	10
		好塩基性細胞巢	1	1	1	0	1	1	0	1
		うっ血	0	0	0	0	0	2	1	0
		胆管増生	1	0	2	0	0	0	0	2
		肉芽腫	2	0	0	1	0	0	1	0
		好酸性細胞巢	4	4	3	0	1	2	2	2
	臓器	所見\検査動物数	58	56	55	57	56	56	55	56
	腎臓	糸球体腎症	54	48	46	50	49	49	50	41*
		腎盂炎	1	0	0	0	0	2	0	0
		鈣質沈着、腎盂	0	1	0	0	0	1	0	2
		鈣質沈着、多巣性、ボウマン嚢	0	0	0	2	0	0	0	0
		梗塞	0	0	0	0	2	0	0	0
		嚢胞	0	2	3	4	1	1	1	0
	臓器	所見\検査動物数	57	57	57	57	-	-	-	-
	精巣	変性	10	11	10	14	-	-	-	-
		動脈炎	6	3	4	5	-	-	-	-
		精巣萎縮	0	1	0	2	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	55	53	54	50
	卵巣	卵胞性嚢腫	-	-	-	-	6	6	4	10

- : 対象臓器なし

* $P < 0.05$ Fisher の直接確率検定 (片側) (申請者注)

表 2 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	100	500	0	20	100	500
12 ヵ 月	臓器	所見\検査動物数	0	0	8	0	0	0	7	0
	下垂体	色素嫌性腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	0	0	10	0	0	0	8	0
	皮膚	線維腺腫、乳腺(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
死 亡 ・ 切 迫 殺	臓器	所見\検査動物数	16	21	7	19	24	24	13	18
	脳	神経膠細胞腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		星状膠細胞腫(B)	0	0	1	0	1	1	0	0
		神経節細胞腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	15	19	6	18	21	22	11	14
	脊髄	神経膠細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	12	9	4	13	19	18	6	11
	甲状腺	癌(M)	1	0	0	1	0	0	0	0
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	2	1	0
		腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	10	6	5	6	12	12	2	11
	上皮小体	腺腫(B)	0	0	0	0	0	2	0	0
	臓器	所見\検査動物数	15	20	6	16	22	19	12	18
	副腎	褐色細胞腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		浸潤性褐色細胞腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		神経節細胞腫&褐色細胞腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	16	20	8	19	24	22	13	19
	肺	悪性中皮腫、胸腔(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		肺泡性腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	1
	臓器	所見\検査動物数	12	17	6	15	20	17	7	15
	脾臓	脾島細胞腺腫(B)	1	1	1	1	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	14	21	8	16	24	24	12	20
	肝臓	腫瘍結節(B)	0	0	0	0	1	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	15	19	6	19	20	20	10	17
	腎臓	混合腫瘍(B)	0	1	0	1	0	0	0	0
		乳頭腫、腎盂(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	12	14	6	15	19	19	8	11
	膀胱	乳頭腫、多発性(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	15	20	8	19	-	-	-	-	
精巣	間細胞腫(B)	0	0	1	0	-	-	-	-	
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	23	22	12	17	
子宮/子宮頸	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0	1	0	0	

-: 対象臓器なし

注) (B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

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

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	100	500	0	20	100	500
死亡・ 切迫 殺	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	23	22	12	17
	子宮/子宮頸	腺癌(M)	-	-	-	-	0	1	0	0
		癌(M)	-	-	-	-	0	1	0	1
		ポリープ、内膜(B)	-	-	-	-	1	1	1	1
	臓器	所見\検査動物数	13	18	6	17	22	23	14	18
	下垂体	色素嫌性腺腫(B)	4	6	3	8	14	14	11	12
	臓器	所見\検査動物数	15	20	8	20	22	21	14	19
	皮膚	毛基質腫(B)	2	0	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	1	1	0	1	0	0	1	2
		脂肪腫、皮下(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺腫、皮脂腺(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維腫、皮下(B)	2	0	0	0	0	0	0	0
		腺癌、乳腺(M)	0	0	0	0	2	0	0	0
	線維腺腫、乳腺(B)	0	0	0	0	3	2	3	4	
	臓器	所見\検査動物数	1	2	0	2	1	1	0	0
	組織腫瘍	悪性中皮腫、胸部(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫、腎周囲、腹部(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
胸腺腫(B)		0	0	0	0	0	1	0	0	
混合腫瘍、腸間膜、血栓 および梗塞を伴う(B)		0	0	0	1	0	0	0	0	
血管腫、骨格筋、部位 不明(B)		0	0	0	1	0	0	0	0	
骨腫(B)		0	1	0	0	0	0	0	0	
骨肉腫(M)		0	1	0	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	17	21	8	20	24	24	14	20	
全身	細網細胞肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	リンパ肉腫(M)	0	2	1	1	2	0	1	0	
	骨髄性白血病(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
最終 屠殺	臓器	所見\検査動物数	41	36	39	35	35	32	37	38
	甲状腺	癌(M)	0	3	0	0	1	0	0	0
		腺腫(B)	3	1	6	2	0	1	1	0
		腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0

- : 対象臓器なし

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

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

表 2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	100	500	0	20	100	500
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	20	22	24	16	16	20	16	17
	上皮小体	腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	42	37	39	37	36	35	37	38
	副腎	褐色細胞腫(B)	1	2	1	4	1	1	2	0
		浸潤性褐色細胞腫(M)	0	1	1	0	0	1	0	0
		神経節細胞腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺腫、皮質(B)	0	0	0	0	1	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	43	37	39	38	36	36	37	39
	肺	肺胞性腺腫(B)	1	3	4	5	1	0	1	1
		肺胞性腺癌(M)	0	0	2	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	40	37	39	38	35	36	37	39
	唾液腺	腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	43	37	39	37	36	36	37	39
	脾臓	脾島細胞腺腫(B)	2	6	3	4	3	0	2	1
	臓器	所見\検査動物数	43	37	39	37	36	36	37	39
	肝臓	腫瘍結節(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		肝細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	43	37	39	38	36	36	37	39
	腎臓	混合腫瘍(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	42	35	38	37	35	33	35	37
	膀胱	移行上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		移行上皮乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	42	37	39	38	-	-	-	-
	精巣	間細胞腫(B)	2	0	0	0	-	-	-	-
		中皮腫(B)	0	0	1	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	34	36	36	38
	子宮/子宮頸	腺癌(M)	-	-	-	-	0	0	0	1
		癌(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
ポリープ、内膜(B)		-	-	-	-	1	4	5	3	
平滑筋腫(B)		-	-	-	-	0	0	1	0	
ポリープ、頸部(B)		-	-	-	-	0	0	0	1	
臓器	所見\検査動物数	43	37	39	38	36	35	37	37	
眼	黒色腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	43	35	38	33	33	36	36	39	
下垂体	色素嫌性腺腫(B)	23	19	17	13	17	22	27*	22	

- : 対象臓器なし

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

* $P < 0.05$ Fisher の直接確率検定 (片側) (申請者注)

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	100	500	0	20	100	500
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	35	35	36	35
	卵巣	莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0
		顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	41	36	37	36	36	36	35	38
	皮膚	毛基質腫(B)	9	3	0**	2*	1	4	0	0
		線維肉腫(M)	1	0	0	1	0	0	0	0
		脂肪腫、皮下(B)	1	1	2	0	1	0	0	0
		癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		乳頭腫(B)	0	2	4*	1	0	0	1	1
		角化棘細胞腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	1
		腺腫、皮脂腺(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		角化皮膚付属器腫瘍(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫、皮下(B)	5	1	2	0*	0	1	0	1
		基底細胞腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	0
		黒色腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	1
		肉腫(M)	0	0	0	1	0	1	0	0
		腺癌、乳腺(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維腺腫、乳腺(B)	0	0	0	2	14	8	9	9
		腺腫、乳腺(B)	1	0	0	0	0	0	1	1
	シュワン細胞腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	2	0	1	2	0	0	1	0
	組織腫瘍	血管腫、腸間膜リンパ節(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫、口唇(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		中皮腫、精巣上体線維性被膜(B)	0	0	1	0	-	-	-	-
		扁平上皮乳頭腫、膈(B)	-	-	-	-	0	0	1	0
		腺腫、乳頭状、腹部(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		脂肪腫、腸間膜(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
全動物	臓器	所見\検査動物数	55	53	51	52	54	55	54	53
脳	神経膠細胞腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	星状膠細胞腫(B)	0	0	1	0	1	1	0	0	
	神経節細胞腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	50	48	50	51	52	53	52	49	
脊髄	神経膠細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	

- : 対象臓器なし

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ Fisherの直接確率検定(片側) (申請者注)

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	100	500	0	20	100	500
全動物	臓器	所見\検査動物数	53	45	44	48	54	50	44	49
	甲状腺	癌(M)	1	3	0	1	1	0	0	0
		腺腫(B)	3	1	6	2	0	3	2	0
		腺癌(M)	0	0	0	1	1	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	30	28	30	22	28	32	19	28
	上皮小体	腺腫(B)	1	0	0	0	0	2	0	0
	臓器	所見\検査動物数	57	57	45	53	58	54	49	56
	副腎	褐色細胞腫(B)	1	2	1	5	1	1	2	0
		浸潤性褐色細胞腫(M)	0	1	1	0	1	1	0	0
		神経節細胞腫&褐色細胞腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		神経節細胞腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺腫、皮質(B)	0	0	0	0	1	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	59	57	57	57	60	58	58	58
	肺	悪性中皮腫、胸腔(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		肺泡性腺腫(B)	1	3	4	5	1	0	2	2
		肺泡性腺癌(M)	0	0	2	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	55	54	56	57	56	60	55	57
	唾液腺	腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	55	54	54	52	56	53	52	54
	脾臓	脾島細胞腺腫(B)	3	7	4	5	3	1	2	1
	臓器	所見\検査動物数	57	58	57	53	60	60	57	59
	肝臓	腫瘍結節(B)	0	0	0	0	1	0	0	2
		肝細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	58	56	55	57	56	56	55	56
	腎臓	混合腫瘍(B)	0	1	0	1	0	0	0	1
		乳頭腫、腎盂(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	54	49	54	52	54	52	51	48
	膀胱	移行上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
移行上皮乳頭腫(B)		0	0	1	0	0	0	0	0	
乳頭腫、多発性(B)		0	0	0	1	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	57	57	57	57	-	-	-	-	
精巣	間細胞腫(B)	2	0	1	0	-	-	-	-	
	中皮腫(B)	0	0	1	0	-	-	-	-	
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	57	58	56	55	
子宮/子宮類	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0	1	0	0	
	腺癌(M)	-	-	-	-	0	1	0	1	

-: 対象臓器なし

注) (B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

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

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	100	500	0	20	100	500
全動物	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	57	58	56	55
	子宮/子宮頸	癌(M)	-	-	-	-	0	1	1	1
		ポリープ、内膜(B)	-	-	-	-	2	5	6	4
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	0	0	1	0
		ポリープ、頸部(B)	-	-	-	-	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	56	50	54	51	55	50	52	46
	眼	黒色腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	56	53	52	50	55	59	57	57
	下垂体	色素様性腺腫(B)	27	25	21	21	31	36	38	34
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	55	53	54	50
	卵巣	莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0
		顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	56	56	55	56	58	57	56	57
	皮膚	毛基質腫(B)	11	3*	1**	2**	1	4	0	0
		線維肉腫(M)	2	1	0	2	0	0	1	2
		脂肪腫、皮下(B)	1	2	2	0	1	0	0	0
		癌(M)	1	0	0	0	0	0	1	0
		乳頭腫(B)	1	2	4	1	0	0	1	1
		角化棘細胞腫(B)	0	0	0	2	0	0	0	1
		腺腫、皮脂腺(B)	0	0	1	1	0	0	0	0
		角化皮膚付属器腫瘍(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫、皮下(B)	7	1*	2	0**	0	1	0	1
		基底細胞腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	0
		黒色腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	1
		肉腫(M)	0	0	0	1	0	1	0	0
		腺癌、乳腺(M)	0	0	0	0	3	0	0	0
		線維腺腫、乳腺(B)	0	0	0	2	17	10	13	13
		腺腫、乳腺(B)	1	0	0	0	0	0	1	1
		シユワン細胞腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		臓器	所見\検査動物数	3	2	1	4	1	1	1
	組織腫瘍	悪性中皮腫、胸部(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫、腎周囲、腹部(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		胸腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0

- : 対象臓器なし

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ Fisher の直接確率検定 (片側) (申請者注)

表 2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	20	100	500	0	20	100	500
全動物	臓器	所見\検査動物数	3	2	1	4	1	1	1	0
	組織腫瘍	混合腫瘍、腸間膜、血栓および梗塞を伴う(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管腫、骨格筋、部位不明(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		骨腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管腫、腸間膜リンパ節(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫、口唇(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		中皮腫、精巣上体線維性被膜(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫、膣(B)	-	-	-	-	0	0	1	0
		腺腫、乳頭状、腹部(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脂肪腫、腸間膜(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	60	58	57	58	60	60	59	59
	全身	細網細胞肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		リンパ肉腫(M)	0	2	1	1	2	0	1	0
骨髄性白血病(M)		0	0	1	0	0	0	0	0	
合計	検査動物数		60	58	57	58	60	60	59	59
	腫瘍数	良性	66	52	51	52	62	66	71	64
		悪性	5	8	6	7	9	5	5	5
	腫瘍総数		71	60	57	59	71	71	76	69
	担腫瘍動物数	良性	41	30	32	32	41	44	43	40
		悪性	5	8	5	7	8	5	4	5
担腫瘍動物数		46	38	37	39	49	48	47	45	

- : 対象臓器なし

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

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

(5)ペルメトリンのラットにおける慢性毒性および発癌性試験

(資料 7-5)

試験機関：ICI社(英国)

報告書作成年：1977年

検体：ペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：Wistar系SPFラット、1群雌雄各60匹、投与開始時週齢：5~6週齢、

投与開始時体重(平均)：雄 122.6~123.5g、雌 108.0~109.4g

投与開始第52週に各群雄雌12匹ずつ中間屠殺した。

投与期間：24ヶ月間(1975年8月4日~1977年8月)

投与方法：被験物質の純度を考慮にいれて、所定量のペルメトリンをトウモロコシ油と混和後、麦芽および水を加えて固形化し乾燥させた。ペルメトリンを0、500、1000および2500ppmの濃度で調製された飼料を104週間摂食させた。

試験期間中、ほぼ1回/週の頻度で調製を行った。しかし、最後の13週間については1回/2週の頻度で調製を行った時もあった。

[投与量設定根拠]；

観察・検査項目および結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。2500ppm群で軽度の振顫を伴って、局所騒音や妨害に対する感覚過敏を認めた。また、第8週と第44週において立毛がみられた。

死亡率に対するペルメトリン投与の影響はみられなかった。

投与終了時の死亡率を下表に示す。

投与量(ppm)		0	500	1000	2500
死亡率(%)	雄	47.5	41.7	42.6	58.3
	雌	36.5	29.2	25.0	22.9

体重変化；投与開始時、最初の12週間は毎週、それ以降投与終了までは2週間に1回測定した。ペルメトリン投与による影響は認められなかった。

摂餌量；最初の12週間は毎週、その後、第16週、第20週、第23~26週、第28週、第32週、第37~40週、第49~52週、第63~66週、第75~78週、第89~92週、第101~104週に行った。ペルメトリン投与によると考えられる影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		500	1000	2500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	20.6	41.9	106.9
	雌	24.1	47.7	121.2

申請者注：検体摂取量について、報告書では算出されていないため各群の体重値および摂餌量を用いて算出した。

血液学的検査；投与開始前、投与開始第4、13、26、39、65、78、91週に尾静脈から、第52、104週に心臓穿刺により1群雌雄各8匹から採血し、ヘモグロビン含量(Hb)、ヘマトクリット値(PCV)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、白血球数の血球検査を行った。遠心分離により赤血球を除いたあと、血小板数、白血球分類を検査した。第52週以降は赤血球数(RBC)を測定し、平均赤血球容積(MCV)および平均赤血球色素量(MCH)を計算した。また、第52週および104週については、さらに血液凝固、プロトロンビン指数(PI)、カオリン-セファリン指数(KCI)、骨髓塗抹標本についても検査した。

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す。

検査項目	検査週	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		500	1000	2500	500	1000	2500
Hb	4	103	103	↑105	98	100	97
	13	101	102	100	99	97	↓93
	52	102	↓96	100	97	99	97
	65	97	↓95	97	↓95	97	95
PCV	4	102	103	↑104	98	101	99
	13	99	101	98	98	97	↓91
	39	102	97	97	↓95	↓95	↓94
	52	101	↓96	100	98	100	98
	65	96	96	96	↓94	97	96
MCHC	4	101	100	101	100	99	↓98
	13	102	102	101	100	100	↑102
	91	101	↑102	↑102	101	100	100
MCV	65	100	101	98	100	99	↓97
MCH	65	101	99	99	101	99	↓96
総白血球数	13	96	↑117	112	91	106	95
	39	85	100	99	97	117	↑134
	65	91	↑123	95	107	95	101
	91	↓79	107	112	96	117	124
Neutrophils	65	87	↑152	107	155	131	176
リンパ球	13	97	↑120	114	87	106	96
	104	↑133	↑133	107	117	89	86
Platelets	65	90	90	89	↓85	89	↓73
KCI	52	95	↓86	↓88	106	102	105
	104	100	94	98	97	96	107
PI	52	97	↓90	92	102	102	101
	104	96	100	↓90	102	100	102

t-検定 ↑↓ (P<0.05) ↑↓ (P<0.01)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

ペルメトリン投与に関連した変化は認められなかった。

血球検査の結果に一貫した投与量依存性の影響はみられず、値は正常範囲にとどまっていた。プロトロンビン指数とカオリン-セファリン指数が、第52週に雄の1000ppm及び2500ppm群でやや低下していたが、第104週では2500ppm群のみプロトロンビン指数低下を認めた。これらの変化は成長に対する明らかな影響はなく、ペルメトリン投与によるとは考えられない。骨髓標本は、2500ppm群の雄1例に顆粒球系と赤芽球系の比に高値が認められた以外はすべて正常であった。

血液生化学検査；血液学的検査と同時にアラニントランスアミナーゼ(ALT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)、血中尿素、血糖を検査した。
 対照群と比べ、統計学的有意差の認められた検査週および項目を下表に示す。

検査項目	検査週	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		500	1000	2500	500	1000	2500
ALT	39	↓63	77	↓64	93	↓64	↓63
	104	111	↑148	128	130	99	111
AST	39	93	100	70	82	↓40	↓40
	65	79	97	82	82	↓51	↓43
	78	86	97	83	109	77	↓72
	104	89	97	89	↑210	77	79
血中尿素	4	97	97	103	88	↓81	↓79
	52	97	100	93	108	↓85	105
血糖	4	↓88	94	96	92	104	97
	65	100	106	↑107	96	98	101
	104	111	↑120	102	108	98	110

t-検定 ↑ ↓ (P<0.05) ↑ ↓ (P<0.01)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

ペルメトリン投与に関連した変化は認められなかった。¹⁾

第39週雄雄のALTならびに第39、65、78週の雌ASTが低下していた。しかし、これらの時期の対照群の中には異常に高い値が若干あり、そのため対照群平均値が高くなっていたことを考えると、これらの差はみかけ上大きくなっていたと考えられる。

肝臓のAPDM活性；投与開始第52週および104週の屠殺時に1群雌雄各4匹を対象にしてアミノピリン-N-脱メチル化酵素 (APDM)を測定した。

検査項目	検査週	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		500	1000	2500	500	1000	2500
APDM	52	↑182	↑194	↑348	138	↑267	↑414
Log(APDM)		-0.98**	-0.92**	0.32**	-2.89	-2.19**	-1.77**
APDM	104	179	235	↑554	130	128	↑314
Log(APDM)		-2.42	-2.06*	-1.31**	-2.74	-2.76	-1.88**

t-検定 * ↑ ↓ (P<0.05) ** ↑ ↓ (P<0.01)

申請者注 1) :

投与群の血液生化学的検査において、血中尿素あるいは血糖で有意な変化が認められた。しかしながら、血中尿素については一過性の低下である上、摂餌量も影響が認められていないこと、また血糖についても用量相関性がない、あるいは一過性の変化であることから投与の影響ではないと考えられた。

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

Log(APDM)についてはそのままの数値を示す。対照群の値は次の通り。

第52週（雄：-1.61、雌：-3.16）、第104週（雄：-3.23、雌：-3.04）

第52、104週の両方において、ペルメトリン投与群動物の肝A PDM活性上昇を示す所見がみられた。この上昇は、第52週の投与雄動物全群および1000、2500ppm群の雌動物、第104週の2500ppm群雌雄動物において有意であった。

尿検査；投与開始前、投与開始第13、26、39、52、65、78、91および103週に1群雌雄各4匹につき18時間尿を集め、尿量、pH、糖、ビリルビン、比重、蛋白質を検査した。

また、第61～62、第79～80、第92～93、第103～104週に1群雌雄各4匹につき新鮮尿を集め、沈渣を観察した。

ペルメトリン投与による影響はみられなかった。

眼科的検査；投与開始第78～80週、第96～97週および第103～104週に、各群少なくとも雄3匹、雌5匹につき、検眼鏡による検査を行った。

ペルメトリン投与による影響はなかった。

臓器重量；投与開始第52週の計画屠殺動物1群12匹のうちの生存動物および第104週での全生存動物を対象にして心、肺、腎、卵巣/精巣、脾、肝、副腎、下垂体、脳重量を測定した。また、第52週では胸腺重量も測定した。

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

臓器		検査週	投与量(ppm)					
			雄			雌		
			250	1000	2500	250	1000	2500
肝臓	重量	52	106	102	↑115	111	99	113
	体重補正重量		99	97	↑110	↑112	105	↑114
	重量	104	↑112	↑111	↑113	109	↑116	109
	体重補正重量		↑112	↑114	↑115	108	↑111	↑109
腎臓	重量	52	104	104	↑109	101	↓90	93
	体重補正重量		99	99	104	101	↓92	93
	重量	104	↑117	↑118	111	96	103	97
	体重補正重量		—	—	—	96	102	97
脳	重量	52	101	99	102	98	↓97	99
	体重補正重量		101	99	101	98	↓97	99
	重量	104	101	101	101	100	100	↑102
	体重補正重量		101	101	101	100	100	↑102
下垂体	重量	52	↑120	↑120	120	106	100	94
	体重補正重量		↑120	↑120	120	—	—	—
	重量	104	88	88	100	100	73	102
	体重補正重量		81	88	100	-	-	-
副腎	重量	52	102	102	102	↑120	98	103
	体重補正重量		—	—	—	—	—	—
	重量	104	100	101	106	108	104	109
	体重補正重量		-	-	-	-	-	-

t検定 ↑ ↓ (P<0.05)、↑↓ (P<0.01) — : データなし

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

肝については、全投与群で重量増加がみられたが、第52週と第104週を比較しても、長期投与による増強は認められなかった。第52週の2500ppm群雄、第104週の雄全群で腎重量が対照群を上まわっていた。第104週で認められた腎臓重量の増加は、加齢により生じる腎臓病（腎症）の発現ばらつきによるものであると考えられたが、重量の増加には用量依存性もなく、腎症の発現のばらつきもペルメトリン投与による影響とは考えられなかった。雌では第52週の1000、2500ppm群で減少しており、第104週では変化はみとめられなかった。他の臓器重量にも様々な変化がみられたものの、明らかな投与量依存性や経時的傾向を示さず、ペルメトリン投与とは関連のない変化と考えられる。

病理組織学的検査；途中解剖を含む全動物の唾液腺、胸腺、大動脈、心、肺、肝、脾、膵、腎、膀胱、卵巣、子宮、子宮頸管、精巣、精巣上部、前立腺、精嚢、乳腺、随意筋、下垂体、甲状腺、副腎、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、腸間膜リンパ節、脳、脊髄、右坐骨神経、眼および肉眼的異常組織について検査した。

第52週計画屠殺した全例と第104週の1群雌雄各5匹につき左坐骨神経も検査した。また、肝については第52週に1群雌雄各4匹、第104週には1群雌雄各6匹、左坐骨神経について第52週に対照群および2500ppm群の雌雄各6匹を対象にして電子顕微鏡による検査を行った。

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

2500ppm群で肝細胞の空胞化を認めた。増加した空胞は電顕検査から脂肪性空胞と考えられた。1000および2500ppm群で、小葉中心性の肝細胞肥大を認めた。この変化は肝重量の増加、ミクロゾーム酵素活性の増加、滑面小胞体の増殖と関連していた。1000ppm群の雌の腎臓において、腎盂上皮限局性石灰沈着が有意に増加していたが、用量相関性はなく、偶発的変化であると考えられた。肝臓を除いてペルメトリン投与による変化は認められず、投与群と対照群の所見に大差はなかった。

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	500	1000	2500	0	500	1000	2500
52週	臓器	所見\検査動物数	12	12	11	11	11	12	12	12
	肝臓	肝細胞空胞化-わずか	10	11	8	4##	6	8#	9##	7
		-少数	0	1	2	0	0	2	3	1
		-若干数	1	0	1	6	0	1	0	0
		-多数	0	0	0	1	0	0	0	0
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	25	28	28	20	31	34	36	38
	肝臓	肝細胞空胞化-わずか	6	7	5#	2##	12	11	9	11##
		-少数	1	7	9	4	6	10	9	7
		-若干数	4	4	5	4	4	4	5	3
		-多数	3	5	6	8	1	2	5	13
	小葉中心性肝細胞肥大	0	2	8**	12**	0	1	2	17**	
肝細胞空胞化についての再鏡検結果										
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	25	28	28	20	31	34	36	38
	肝臓	肝細胞空胞化-±	16	15	14	5#	23	26	17	18#
		-+	4	6	6	5	4	7	14	8
		-++	2	5	6	4	3	1	2	6
		-+++	3	2	2	6	1	0	3	6

** P<0.01 Fisher の直接確率検定 (片側) (申請者注)

P<0.05 ## P<0.01 Wilcoxon 検定 (両側) (申請者注)

申請者注：肝細胞空胞化の再鏡検について

肝臓の肝細胞空胞化については、当初の病理組織学的検査では、投与群において増加傾向が認められたものの、明確な診断基準を用いて評価を行っていなかった。そこで正確を期すために再度明確な基準を持って検査した結果、投与による影響は雌雄とも 2500ppm 群に認められた。

申請者注：肝細胞空胞化のグレードについて

本試験において、肝臓の肝細胞空胞化については、「少数」「若干数」「多数」など大きく分類しているのみで詳細は不明であった。そこで最終屠殺例については、以下の基準で再検討を行い、再検査の結果は以下ようになる。

- ± ; 1細胞以下/1視野
- + ; 1-4細胞/1視野
- ++ ; 5-15細胞/1視野
- +++ ; 15細胞以上/1視野

申請者注：52週の雌の肝細胞空胞化の影響について

病理組織学的検査において、報告書では肝細胞の空胞化が 2500ppm 群で認められたと記載されていた。しかしながら、統計解析を行ったところ、肝細胞の空胞化は 52週の雌の 500、1000ppm 群で有意な増加が認められた。しかしながら、52週時点の雌で認められた変化は用量反応性がないことから偶発的な変化と考えられた。

申請者注：非腫瘍性病変における影響について

2500ppm 群の雄の肝臓において、好塩基性細胞巣が対照群に比べ有意に増加しているが、腫瘍性病変や結節性過形成の増加は見られておらず、泡沫状空胞性変異肝細胞巣はむしろ減少していること、雌では対照群でも好塩基性細胞巣が見られていることから、投与の影響ではなく偶発的なものと考えられた。

その他、有意差の認められた項目については、用量反応性がない、もしくは対照群と比べて発現頻度の減少に意味のない変化と考えられることから偶発的なものと判断した。

電顕による所見では、肝細胞の滑面小胞体の増殖が、第52週では大部分の投与群で対照群よりも高頻度にみられ、第104週では2500ppm群でのみ対照群より有意に多く認められた（次表）。

肝臓の滑面小胞体計量結果

検査時期	性別	雄				雌			
		投与群 (ppm)	0	500	1000	2500	0	500	1000
52週	検索匹数	4	4	4	4	4	4	4	4
	滑面小胞体計量平均値	140	149	181**	186**	127	151*	156**	172**
104週	検索匹数	6	6	6	6	6	6	6	6
	滑面小胞体計量平均値	116	119	129	148*	101	105	118	135*

t-検定 * : P < 5% ** : P < 1%

これは適応性変化とみられ、毒性学的に意味のあるものとは考えられなかった。第52週の坐骨神経に有意な超微細構造の変化はなく、第104週の光学顕微鏡観察でも明らかな群間差は認められなかったため、電子顕微鏡検査は行わなかった。

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表2に示す。

ペルメトリン投与は腫瘍を有する動物の発生率にも、特定のタイプの腫瘍発生率にも影響を及ぼさなかった。

以上の結果から、ペルメトリン投与による影響は、投与初期に2500ppm群で認めた軽度の振顫や感覚過敏であった。また、2500ppm群の肝臓に肝細胞空胞化が認められた。

肝に認められた肝細胞肥大、肝重量増加、滑面小胞体の増殖、ミクロゾーム酵素活性の上昇などの変化は適応性変化であり、毒性学的な意義はないと考える。

結論として、2500ppm以下のペルメトリンを24ヶ月間にわたって飼料混入投与しても発癌性は現われず、無毒性量は1000ppm（雄 41.9 mg/kg/day、雌 47.7 mg/kg/day）である。

表1 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	500	1000	2500	0	500	1000	2500	
52週	臓器	所見\検査動物数	12	12	11	11	11	12	12	12	
	肝臓	胆管増生	1	5	3	1	7	3	3	7	
		軽度限局性壊死	0	1	0	0	0	0	0	0	
		軽度限局性線維化	0	0	0	1	0	0	0	0	
		肝細胞空胞化-わずか	10	11	8	4##	6	8#	9##	7	
		-少数	0	1	2	0	0	2	3	1	
		-若干数	1	0	1	6	0	1	0	0	
		-多数	0	0	0	1	0	0	0	0	
	腎臓	限局性腎盂炎	4	3	0	0	0	1	0	0	
		腎盂上皮の限局性石灰沈着	0	0	1	0	1	4	1	1	
		腎症-軽微	2	6	4	3	0	3	2	3	
		-軽度	5	0	1	3	0	0	0	0	
	精巣	限局性萎縮	0	1	1	2	-	-	-	-	
		びまん性萎縮	0	1	4*	1	-	-	-	-	
	卵巣	卵巣のう拡張	-	-	-	-	1	2	1	3	
	肺	泡沫マクロファージの集簇	1	3	3	2	0	1	0	1	
		びまん性うっ血	1	2	1	0	0	1	3	0	
		限局性うっ血	2	1	0	0	1	2	2	1	
		血管周囲性細胞浸潤および/ または肺炎	3	2	2	3	1	3	2	3	
		異所性肺胞骨化成	1	2	0	0	0	0	0	0	
	脾臓	ヘモジデリン増加	0	1	0	0	0	0	0	0	
		造血亢進	0	0	1	0	0	0	0	0	
	副腎	皮質空胞化集簇	2	1	1	1	0	0	0	0	
		色素沈着細胞	9	10	10	10	10	11	12	11	
		毛細血管拡張	0	0	0	0	1	6*	4	2	
	甲状腺	C細胞過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	
	下垂体	うっ血	0	0	1	0	0	0	1	0	
		のう胞	0	1	0	0	0	1	0	0	
		印環細胞増加	1	0	2	0	0	0	0	0	
	心臓	限局性心筋炎 / 線維化	1	2	1	3	1	2	1	1	
	最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	25	28	28	20	31	34	36	38*
		肝臓	胆管増生-軽微	11	9	7	4	9	9	9	14
-軽度			8	9	7	9	12	15	15	11	
-中等度			2	6	6	5	8	7	8	12	
-高度			1	3	3	0	0	0	1	1	
胆管のう胞		0	2	1	0	1	0	0	2		
限局性類洞うっ血		1	0	0	0	0	0	2	0		
限局性毛細血管拡張	2	3	3	4	0	0	0	1			

-: 対象臓器なし * : 104週経過中に1例が死亡したが、104週最終屠殺に含めて集計した。

* P<0.05 Fisherの直接確率検定(片側), # P<0.05 ## P<0.01 Wilcoxon検定(両側) (申請者注)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	500	1000	2500	0	500	1000	2500
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	25	28	28	20	31	34	36	38 ¹⁾
	肝臓	限局性壊死	1	0	0	0	0	1	2	1
		好塩基性細胞巣	0	1	1	4*	8	12	12	5
		グリコーゲン蓄積変異肝細胞巣	2	1	0	0	0	0	1	0
		泡沫状空胞性変異肝細胞巣	0	2	0	0	0	1	2	0
		混合型変異肝細胞巣	0	1	1	0	0	1	0	1
		結節性過形成	0	1	0	0	0	0	1	0
		小葉中心性肝細胞肥大	0	2	8**	12**	0	1	2	17**
		肝細胞空胞化-わずか	6	7	5#	2##	12	11	9	11##
		-少数	1	7	9	4	6	10	9	7
		-若干数	4	4	5	4	4	4	5	3
	-多数	3	5	6	8	1	2	5	13	
	坐骨神経	変性線維-わずか	1	4	5	6	9	14	14	16
		-少数	10	7	9	4	14	13	14	16
		-若干数	10	10	10	6	7	4	8	6
		-多数	3	6	2	3	1	2	0	0
		間質細胞増殖 / 線維化	0	2	0	0	0	0	0	0
	腎臓	腎症-軽微	5	4	2	3	13	13#	18	22
		-軽度	12	8	13	8	7	4	7	7
		-中等度	7	10	5	7	3	1	3	0
		-高度	1	5	8	2	1	0	0	0
		腎盂上皮限局性石灰沈着	6	1*	1*	3	10	15	20*	19
		腎石灰沈着症	0	0	0	0	0	0	2	3
		拡張性 / のう胞状尿管	2	0	0	2	0	0	1	1
		慢性腎盂炎	0	0	2	0	0	1	2	1
	精巣	限局性萎縮	4	3	6	0	-	-	-	-
		びまん性萎縮	5	9	10	4	-	-	-	-
	精巣	ライディヒ細胞過形成	2	1	4	0	-	-	-	-
		-限局性	1	0	1	1	-	-	-	-
		-びまん性	1	0	1	1	-	-	-	-
		精細管石灰沈着	3	0	2	3	-	-	-	-
	卵巣	のう胞	-	-	-	-	1	3	6	1
	肺	肺動脈の内側性石灰沈着	5	5	7	5	11	12	18	20
限局性うっ血 / 出血		4	8	5	6	12	7	11	11	
泡沫マクロファージの集簇		2	2	2	1	1	0	1	4	
限局性肺炎		0	0	0	0	1	2	2	1	
腺腫症		0	1	3	0	2	0	1	0	
肺気腫		2	0	0	1	0	0	0	1	
脾臓	造血亢進	7	5	2*	1*	3	1	2	4	
	ヘモジデリン増加	1	0	0	0	0	0	0	1	

1): 104 週経過中に 1 例が死亡したが、104 週の最終屠殺に含めて集計した。

- : 対象臓器なし

* P<0.05 ** P<0.01 Fisher の直接確率検定 (片側), # P<0.05 ## P<0.01 Wilcoxon 検定 (両側) (申請者注)

表 1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	500	1000	2500	0	500	1000	2500
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	25	28	28	20	31	34	36	38 ¹⁾
	脾臓	血栓症	1	0	0	0	0	0	0	0
		うっ血	2	0	1	3	1	0	0	0
	副腎	毛細血管拡張-軽微	0	0	0	0	2	0	0	0
		-軽度	1	1	1	2	8	16	15	19
		-中等度	0	1	0	0	9	10	13	4
		-高度	0	0	0	0	2	2	2	6
		皮質空胞化集簇	13	11	9	7	1	1	1	1
		水腫性変性	0	0	1	0	3	3	1	2
	甲状腺	のう胞状ろ胞	1	0	0	0	0	1	0	0
	下垂体	のう胞	0	3	2	3	0	1	0	0
	心臓	限局性心筋炎 / 線維化	14	13	8*	9	3	3	5	2
		心内膜下線維化	1	1	1	0	1	2	0	0
血管周囲性線維化		2	0	0	0	0	0	0	0	

-: 対象臓器なし

1): 104 週経過中に 1 例が死亡したが、104 週の最終屠殺に含めて集計した。

* $P < 0.05$ Fisher の直接確率検定 (片側) (申請者注)

表 2 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	500	1000	2500	0	500	1000	2500
S2週	臓器	所見\検査動物数	12	12	11	11	11	12	12	12
	下垂体	腺腫(B)	0	0	0	1	1	5	1	2
	後肢	血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	21	20	20	24	17	14	12	10
	脳	髄膜腫(B)	0	1	1	0	0	0	0	0
		神経膠腫(B)	1	0	1	2	1	0	0	1
	下垂体	腺腫(B)	5	5	4	7	14	12	9	9
	甲状腺	C細胞腺腫(B)	2	2	0	3	1	0	2	0
	副腎	褐色細胞腫(B)	0	0	2	2	0	0	0	0
		皮質腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	1
	胸腺	リンパ腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺	腺腫(B)	0	0	0	1	1	0	0	0
	脾臓	血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		脂肪肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	膵臓	癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫(B)	1	1	1	0	0	0	0	0
		腺房細胞腺腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	0
	胃	乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	精巣	中皮腫(B)	1	0	0	0	-	-	-	-
		ライディヒ細胞腫(B)	0	1	0	1	-	-	-	-
	精巣上体	肉腫(M)	0	0	1	0	-	-	-	-
	卵巣	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	2	0	0	0
	子宮	ポリープ(B)	-	-	-	-	1	1	0	0
		肉腫(M)	-	-	-	-	1	1	0	0
		扁平上皮癌(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
	子宮頸管	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0
		肉腫(M)	-	-	-	-	0	1	1	0
	乳腺	線維腺腫(B)	0	0	0	0	5	3	2	2
		腺腫(B)	1	0	1	0	0	1	2	2
		癌(M)	0	0	0	0	4	1	2	1
	皮膚	角化棘細胞腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		乳頭腫(B)	0	0	0	2	0	0	0	0
		未分化癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	1	1	0	0	0	0
基底細胞癌(M)		1	0	1	0	0	0	0	0	
皮下	線維腫(B)	2	1	1	0	0	0	0	0	
	脂肪腫(B)	1	0	0	0	0	0	1	0	
	肉腫(M)	1	2	0	2	0	0	0	0	

-: 対象臓器なし

注) (B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

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

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	500	1000	2500	0	500	1000	2500
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	21	20	20	24	17	14	12	10
	腸間膜リンパ節	血管腫(B)	3	1	0	0	0	2	0	0
	大動脈傍リンパ節	細網細胞肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腹腔	脂肪腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	胸腔	肉腫(M)	1	0	0	1	0	0	0	0
	尾	骨肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	脊髄	シュワン細胞腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	全身性	リンパ芽球性リンパ腫(M)	1	0	0	1	0	0	0	0
	骨髄性白血病(M)	0	1	1	0	0	0	0	0	
104週	臓器	所見\検査動物数	25	28	28	20	31	34	36	38 ¹⁾
	脳	髄膜腫(B)	1	0	1	3	1	0	0	3
		神経膠腫(B)	0	0	0	1	0	0	1	0
	下垂体	腺腫(B)	10	10	7	7	19	19	24	22
	甲状腺	C細胞腺腫(B)	6	1*	2	3	5	4	7	5
		濾胞細胞腺腫(B)	0	2	1	0	0	2	0	0
		濾胞細胞乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	上皮小体	腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	副腎	褐色細胞腫(B)	2	4	4	3	0	1	1	0
		皮質腺腫(B)	0	0	1	0	1	0	0	2
	心臓	肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	胸腺	リンパ上皮腫(B)	0	1	1	0	1	1	2	1
		リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		扁平上皮癌(M)	0	0	1	1	0	1	1	1
	肺	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	脾臓	血管腫(B)	1	1	1	1	0	0	0	1
		分類不能腫瘍(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓	島細胞腺腫(B)	0	0	0	0	2	0	1	1
		腺房細胞腺腫(B)	1	2	1	0	0	0	0	0
	胃	乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	空腸	平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	精巣	中皮腫(B)	2	0	1	0	-	-	-	-
		ライディヒ細胞腫(B)	1	0	2	0	-	-	-	-
	精巣上体	平滑筋腫(B)	0	0	0	1	-	-	-	-
	輸精管	肉腫(M)	0	0	0	1	-	-	-	-
	卵巣	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	0	1	1	0
		管状腺腫(B)	-	-	-	-	0	1	1	0
		莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	0	1	0	0

-: 対象臓器なし

注) (B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

1): 104週経過中に1例が死亡したが、104週の計画殺に含めて集計した。

* P<0.05 Fisherの直接確率検定(片側) (申請者注)

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	500	1000	2500	0	500	1000	2500
104週	臓器	所見\検査動物数	25	28	28	20	31	34	36	38 ¹⁾
	子宮	ポリープ(B)	-	-	-	-	2	2	1	3
		乳頭状腺腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0
		腺癌(M)	-	-	-	-	1	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
	子宮頸管	乳頭腫(B)	-	-	-	-	0	0	1	0
	乳腺	線維腺腫(B)	0	0	0	0	5	5	7	13
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		癌(M)	0	0	0	0	1	3	1	5
	皮膚	乳頭腫(B)	0	3	3	1	0	0	0	0
		皮脂腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		ポリープ(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	1	0	0	1	0	0	0	0
		基底細胞癌(M)	1	0	1	0	0	0	0	0
	皮下	線維腫(B)	2	0	1	2	1	1	0	0
		脂肪腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	血管腫(B)	0	1	0	2	0	1	1	1
		リンパ腫(ホジキン様)(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	胸腺リンパ節	リンパ芽球性リンパ腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ腫(ホジキン様)(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	大動脈傍リンパ節	血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	鼠径リンパ節	血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腋下リンパ節	リンパ腫(ホジキン様)(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	腹腔	脂肪腫(B)	0	0	1	0	1	0	0	1
	耳下腺	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
全身性	リンパ芽球性リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	細網細胞肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
全動物	臓器	所見\検査動物数	46	48	48	44	48	48	48	48
	脳	髄膜腫(B)	1	1	2	3	1	0	0	3
		神経膠腫(B)	1	0	1	3	1	0	1	1
	下垂体	腺腫(B)	15	15	11	14	33	31	33	31
	甲状腺	C細胞腺腫(B)	8	3	2*	6	6	4	9	5
		濾胞細胞腺腫(B)	0	2	1	0	0	2	0	0
		濾胞細胞乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	上皮小体	腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0

-: 対象臓器なし

注) (B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

1): 104週経過中に1例が死亡したが、104週の計画殺に含めて集計した。

* P<0.05 Fisherの直接確率検定(片側)(申請者注)

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	500	1000	2500	0	500	1000	2500
全動物	臓器	所見\検査動物数	46	48	48	44	48	48	48	48
	副腎	褐色細胞腫(B)	2	4	6	5	0	1	1	0
		皮質腺腫(B)	0	1	1	0	1	0	0	3
	心臓	肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	胸腺	リンパ上皮腫(B)	0	1	1	0	1	1	2	1
		リンパ腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	1
		扁平上皮癌(M)	0	0	1	1	0	1	1	1
	肺	腺腫(B)	0	0	0	1	1	0	1	0
	脾臓	血管腫(B)	2	1	1	1	0	0	0	1
		分類不能腫瘍(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	脂肪腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		脂肪肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		癌(M)	1	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓	島細胞腺腫(B)	1	1	1	0	2	0	1	1
		腺房細胞腺腫(B)	2	2	1	1	0	0	0	0
	胃	乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	1	0	0
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	空腸	平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	精巣	中皮腫(B)	3	0	1	0	-	-	-	-
		ライディヒ細胞腫(B)	1	1	2	1	-	-	-	-
	精巣上体	平滑筋腫(B)	0	0	0	1	-	-	-	-
		肉腫(M)	0	0	1	0	-	-	-	-
	輸精管	肉腫(M)	0	0	0	1	-	-	-	-
	卵巣	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	2	1	1	0
		管状腺腫(B)	-	-	-	-	0	1	1	0
		莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	0	1	0	0
	子宮	ポリープ(B)	-	-	-	-	3	3	1	3
		乳頭状腺腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0
		腺癌(M)	-	-	-	-	1	0	0	0
		肉腫(M)	-	-	-	-	1	1	0	0
		扁平上皮癌(M)	-	-	-	-	0	0	2	0
	子宮頸管	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0
		乳頭腫(B)	-	-	-	-	0	0	1	0
		肉腫(M)	-	-	-	-	0	1	1	0
	乳腺	線維腺腫(B)	0	0	0	0	10	8	9	15
		腺腫(B)	1	0	1	0	0	2	2	2
		乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		癌(M)	0	0	0	0	5	4	3	6

-: 対象臓器なし

注) (B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

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

表 2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	500	1000	2500	0	500	1000	2500
全動物	臓器	所見\検査動物数	46	48	48	44	48	48	48	48
	皮膚	角化棘細胞腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		乳頭腫(B)	0	3	3	3	0	0	0	0
		皮脂腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		ポリープ(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		未分化癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	1	0	1	2	0	0	0	0
		基底細胞癌(M)	2	0	2	0	0	0	0	0
	皮下	線維腫(B)	4	1	2	2	1	1	0	0
		脂肪腫(B)	1	0	0	0	0	0	1	1
		肉腫(M)	1	2	0	3	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	血管腫(B)	3	2	0	2	0	3	1	1
		リンパ腫(ホジキン様)(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	胸腺リンパ節	リンパ芽球性リンパ腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ腫(ホジキン様)(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	大動脈傍リンパ節	血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		細網細胞肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	鼠径リンパ節	血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腋下リンパ節	リンパ腫(ホジキン様)(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	腹腔	脂肪腫(B)	1	0	1	0	1	0	0	1
	胸腔	肉腫(M)	1	0	0	1	0	0	0	0
	脊髄	シュワン細胞腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	耳下腺	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	尾	骨肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	全身性	リンパ芽球性リンパ腫(M)	1	0	0	1	0	1	0	0
		骨髄性白血病(M)	0	1	1	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
合計	検査動物数		46	48	48	44	48	48	48	48
	腫瘍数	良性	46	40	40	45	67	62	69	70
		悪性	9	6	7	10	8	10	7	10
	腫瘍総数		55	46	47	55	75	72	76	80
	担腫瘍動物数	良性	30	30	28	29	42	41	39	40
		悪性	9	6	7	10	8	8	6	9
担腫瘍動物総数		34	35	33	32	42	44	40	41	

-: 対象臓器なし

注) (B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

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

(6) ペルメトリン原体のイヌにおける1年間経口投与毒性試験

(資料 7-6)

試験機関：Central Toxicology Laboratory(英国)

報告書作成年：1982年

検体：ペルメトリン原体

検体純度：

試験動物：ビーグル犬(投与開始時19~27週令、体重：6.9~12.7 kg)

1群雌雄各6頭

投与期間：1年間(投与開始：1979年5月1日)

投与方法：検体を5、100、1000 mg/kgの割合でゼラチンカプセルに充填し、52週間毎日1回経口投与した。最高用量は2000 mg/kg/日で投与を開始したが、投与を受けた4例中2例において投与開始後2日目に一般症状の重度の影響が認められたため、1000 mg/kg/日に投与量を低下させた。なお、検体は投与液量が低および中用量群では0.5ml/kg、高用量群では1.5ml/kgになるようにコーンオイルに溶かして調製し、カプセルに充填した。対照群には0.5ml/kgのコーンオイルを投与群と同様にカプセルに充填して投与した。

試験項目および試験結果：

一般症状および死亡：一般症状および行動異常についての観察は毎日2回以上行い、投与開始前、投与13、26、39週および投与終了時に獣医による検診を行った。また、対照群および1000mg/kg/日群については神経学的検査を投与開始前、投与13、26、39週および投与終了時に行った。

投与期間中に死亡は認められなかった。

1000 mg/kg/日群では投与数日から数週間に痙攣、振戦、運動失調、過敏などが頻繁に認められ、健康状態の悪化を伴う場合もあった。振戦および運動失調を示している動物は、同時に神経学的検査において屈筋反射の増強および瞳孔反射の欠如あるいは低下、正常膝蓋反射に続く肢指内外転が認められる場合があった。一般症状が正常であった動物の神経学的検査では異常は認められなかった。1000 mg/kg/日群では流涎および嘔吐が多くの動物で認められた。対照群、5および100 mg/kg/日群では投与に起因した一般症状の異常は認められなかった。

体 重：投与開始前日および投与期間中を通じて週1回体重を測定した。

体重増加量の減少が1000 mg/kg/日群の雌雄において見られ、数例の雌では実質的な体重減少が認められた。100 mg/kg/日群の雌の体重増加量は、投与12～36週に統計学的に有意な減少を示し、その後この対照群との差は投与終了まで継続して認められた。対照群の雌1例が肥満となり、5 mg/kg/日群の雌1例が投与と関連性の無い成長阻害を起こしたため、雌についてはこの2例を除いたデータ分析を再度行った結果、100 mg/kg/日群の雌の体重増加量が減少していると考えられた。5 mg/kg/日群の体重増加量では、全測定時期において対照群と同等であった。

摂餌量：投与開始1週間前から個々の動物の残餌量を毎日記録し、摂餌量を算出した。

1000 mg/kg/日群では、重度の神経学的影響に関連した一過性の摂餌量の低下が数例に認められた。さらに、同群の他の動物にも摂餌量の低下が認められ、検体投与の直接影響の可能性が考えられた。対照群、5および100 mg/kg/日群に時折認められた摂餌量低下の原因は不明であった。

血液学的検査：投与開始前に1回、その後、投与4、8、12、16、20、26、39、52週に全ての動物について頸静脈より採血した。採血は朝の給餌の前に行った。

以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、総白血球数、血小板、白血球分類、カオリン-セファリン時間、プロトロンビン時間

投与26週および投与終了時に、全ての動物から腸骨稜穿刺により骨髓標本を採取し、Romanowsky染色を施して検査を行った。対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次の表にまとめた。

項目	検査 時期 週	雌雄合算			雄			雌		
		投与量 (mg/kg/日)								
		5	100	1000	5	100	1000	5	100	1000
ヘモグロビン 量	20			94▽						93▽
	39		95▽							
	52	93▽						91▽		
ヘマトクリット 値	39		94▽						93▽	
	52	93▽						92▽		
赤血球数	4		95▽	96▽		94▽				
	12			95▽						
	20			93▽						92▽
	39		93▽	94▽					92▽	
	52	94▽		95▽						
平均赤血 球容積	4						102△			
	8			101△			102△			
	12			101△						
	16			102△						
	20			102△			102△			102△
	26		102△	102△					103△	
平均赤血 球ヘモグロ ビン量	4	101△		102△	102△		102△			102△
	8			102△			102△			
	12			102△			103△			
	26			102△			103△			
平均赤血 球ヘモグロ ビン濃度	4	101△								
	20			99▽						98▽
	26								98▽	
	52		99▽			99▽				
血小板数	4		110△	119▲			123△			115△
	8	107△	114▲	115▲	114△	119▲	122▲			
	12	111△	117△	118△		118△	122△		117△	
	16		116△	116△			115△		122△	117△
	20									
	26		116△	121▲		117△	125△			117△
	39	113△	124▲	126▲	114△	122△	132▲		126▲	120△
	52		119△	121△			132△			

表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。
有意差検定は、両側 Student's t 検定 (△、▽ : p<0.05 ▲、▼ : p<0.01)

(血液学的検査結果の表の続き)

項目	検査 時期 週	雌雄合算			雄			雌		
		投与量 (mg/kg/日)								
		5	100	1000	5	100	1000	5	100	1000
総白血球 数	20						127△			
好中球	8				125△			77▽		
	12				137△					
	20				142△		153△			
	26						130△			
リンパ球	8			121△			136△			
	12							146△		
	39		129△					146△	142△	
単球	16			153△			181△			
	52	142△	141△							
好酸球	12					47▽				
	16			60▽		46▽	43▽			
	39	52▽	41▽	35▽	52▽	44▽	39▽			31▽
	52					54▽				
プロトロンビ ン時間	12			108△						
	16			106▲			107△			105△
	20			106△						106△
	39			104△						106△
	52			104△						105△
カリノセフ リン時間	4	93▽		91▽						90▽
	12				106△					
	39		108△							
	52									111△

表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。
有意差検定は、両側 Student's t 検定 (△、▽ : p<0.05 ▲、▼ : p<0.01)

対照群平均値と投与群平均値との間の統計学的に有意な差は、ほとんどの検査項目において散発的にみられたが、赤血球数の低値、平均赤血球容積の高値、血小板数の高値、プロトロンビン時間の延長は一貫した傾向として認められた。他の項目も含め、この検査における変化のほとんどが高用量に集中していたが、いずれも僅かな変化であるため毒性学的に重要とは考えられなかった。*

骨髄検査においては異常は認められなかった。

*申請者注:

報告書では、平均赤血球ヘモグロビン量の高値については、記述されていなかったが、平均赤血球容積の高値が認められていることから、平均赤血球ヘモグロビン量の高値は平均赤血球容積の高値と連動して高値を示したものと考えられた。なお、平均赤血球ヘモグロビン量の高値は他の項目同様、わずかな変化であり、毒性学的に重要とは考えられなかった。

血液生化学的検査：投与開始前に1回、その後、投与4、8、12、16、20、26、39、52週に全ての動物について頸静脈より採血した。採血は朝の給餌の前に行った。

以下の項目について検査を行った。

尿素、血糖、トリグリセライド、アルブミン、総蛋白、コレステロール、カルシウム、カリウム、アルカリホスファターゼ、アラニントランスアミナーゼ、アスパラギン酸トランスアミナーゼ、クレアチンキナーゼ

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下の表にまとめた。

項目	検査 時期 週	雌雄合算			雄			雌		
		投与量 (mg/kg/日)								
		5	100	1000	5	100	1000	5	100	1000
カリウム	4					105△				
	8			96▽			93▽			
	16						93▽			
	20			94▽			92▽			
カルシウム	4			95▼			95▽	104△		96▽
	8			96▼		96▽	96▽			96▽
	12			98▽			97▽			
	16		98▽	97▽		97▽	97▽			
	20			96▼			94▼			96▽
	26		97▽	97▽			95▽			
	39		97▽	96▽			95▽		96▽	
	52			97▽			96▽			97▽
アルカリホスファターゼ	4			141▲			164▲			
	8		119△	151▲		131△	186▲			
	12			174▲			218▲			137△
	16			234▲			316▲			166△
	20		154▲	258▲		174▲	309▲		137△	213▲
	26		183▲	296▲		211▲	366▲		158△	233▲
	39		168▲	339▲		196▲	410▲		145△	282▲
	52		216▲	394▲		234▲	477▲		199△	320▲

表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。

有意差検定は、両側 Student's t 検定 (△、▽ : p<0.05 ▲、▼ : p<0.01)

(血液生化学的検査結果の表の続き)

項目	検査 時期 週	雌雄合算			雄			雌		
		投与量 (mg/kg/日)								
		5	100	1000	5	100	1000	5	100	1000
コレステロール	8									87▽
	12	90▽	91▽	83▼	82▽		76▼			
	16		89▽				83▽			
	20						81▽			
	26			85▽			81▽		83▽	
	52	115△		85▽				123△		
トリグリセリド*	4			131△						
	8			131△			142△			
	12			140△			147△			
	16			129△						
	20			144△			199▲			
γ-GTP*	4			91▼			89▼			94▽
	8		93▽	86▼	94▽	88▼	84▼			90▼
	12		92▼	85▼		88▼	81▼			89▼
	16		92▽	87▼		91▽	87▼		93▽	87▼
	20			86▼			81▼			90▽
	26		93▽	85▼		91▽	83▼			87▼
	39		90▽	86▼		90▽	82▼		91▽	90▽
	52			86▽			82▽			
総蛋白	4			96▽			91▼	105△		
	8			92▼		94▽	90▽			
	12		96▽	93▼		94▽	89▼			
	16			96▽			95▽			
	20			95▽		95▽	94▽			
	26		96▽	93▼			93▽		95▽	93▽
	39		95▽	95▽			93▽			
	52		93▽	94▽		91▽			96▽	94▽
アラントイン アミナーゼ*	20						222△			
アスパラギン 酸トランスアミ ナーゼ*	4									176△
	39		84▽							
	52						77▽			
クレアチンキナー ゼ*	8					74▽		138△		
	12		70▽			60▽				

表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。

有意差検定は、両側 Student's t 検定 (△、▽ : p<0.05 ▲、▼ : p<0.01)

100 および 1000 mg/kg/日群では、用量に関連したアルカリホスファターゼ活性の上昇が認められ、臓器重量や病理肉眼的および病理組織学的検査において認められた肝臓の変化を反映したものと考えられた。コレステロール濃度の低下、トリグリセライド濃度の増加、アルブミン濃度の低下、総蛋白の低下については、その影響が極めて小さく、ストレスとの因果関係の可能性が考えられた。カリウムおよびカルシウムの変化が高用量群に集中してみられたが、その変化は軽微であり毒性学的影響とは考えられなかった。その他の項目における対照群と比較して統計学的に有意な差は、個々の動物のはずれ値に起因するものであり、重要なものとは考えられなかった。

尿検査：投与開始前および投与 8、16、26、39、50 週に全ての動物を採尿用のケージに入れ、約 18 時間継続して採尿した。採尿中は絶食させたが、水は摂取させた。

以下の項目の測定を行った。

ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、pH、比重、尿蛋白
また、投与開始前および投与 8、26、50 週に採取した尿については、その一部を遠心分離し、沈渣の顕微鏡的検査を行い、以下のものを調べた。

結晶、精子（存在の有無）、赤血球、白血球、扁平上皮細胞、円柱（数）
対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を下の表に示した。

項目	週	雄			雌		
		投与量 (mg/kg/日)					
		5	100	1000	5	100	1000
尿蛋白	39					231△	

全検査項目において検体投与に関連した変化は認められなかった。

なお、尿蛋白において 100mg/kg/日群の雌で統計学的に有意な高値がみられたが、用量との関連性がない一過性の変化であった。

臓器重量：投与期間終了時に屠殺した全動物から以下の臓器を摘出し、重量測定を行った。

対の臓器は左右別個に測定した。

生殖腺、脾臓、副腎、腎臓、肝臓、胸腺、心臓、肺(15の気管軟骨を付けて左右両方)、脳、下垂体、甲状腺

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を次の表に示した。

項目		雄			雌		
		投与量 (mg/kg/日)					
		5	100	1000	5	100	1000
肝臓	重量	100	125**	130**	107	125**	136**
	対体重比	107	125*	150**	111	137**	148**
心臓	重量	99	98	89*	93	99	100
	対体重比	98	98	101	94	106	108
甲状腺(左右)	重量	128	129	118	95	128	133*
	対体重比	129	134	141	103	138*	146**
腎臓	重量	103	112	109	107	102	107
	対体重比	95	114*	124*	102	102	114
副腎	重量	115	116	114	96	97	105
	対体重比	114	119	131*	98	103	113
脾臓	重量	106	82	101	110	73	116
	対体重比	100	75	100	125	75	125
脳	重量	102	102	98	99	99	95
	対体重比	104	104	118**	100	100	100

表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ Dunnett の多重比較検定 (片側)

100 および 1000 mg/kg/日群の雌雄において顕著な肝臓重量の増加が認められた。5mg/kg/日群では肝臓重量に対する影響は認められなかった。1000 mg/kg/日群の雄では統計学的に有意な心臓重量の減少が見られたが、これは同群雄の体重減少によるものと考えられる。また、全投与群の雄および 100、1000 mg/kg/日群の雌において、甲状腺重量平均値の増加がみられたが、変化は僅かであり、用量との関連性は認められなかった。

他の臓器の重量に関しては対照群との差は認められなかった。

肉眼的病理検査：全動物について肉眼的病理検査を行った。

検体投与に関連した所見では、1000 mg/kg/日群の雄 3 例に肝臓の軽微な腫脹および大型化が認められたのみであった。このうち 1 例は健康状態が不良で胸腺、前立腺、精巣、腸間膜リンパ節、肩甲骨前リンパ節の小型化および腰下脂肪の減少がみられた。投与群の雌 2 例において片側の腎臓の形成不全が認められたが、この所見に関しては遺伝的要因が示唆された。

病理組織学的検査：全動物から以下の組織を摘出し、10% (v/v) 緩衝ホルモール生理食塩液で固定して病理組織学的検査を行った。眼球は Davidson の固定液、皮膚(巣径部)はブアン液で固定した。

下垂体、顎下腺、心臓、胸腺、甲状腺、上皮小体、肺、気管支主幹、気管、食道、胃、十二指腸、回腸、空腸、盲腸、結腸、副腎、脾臓、胆嚢、肝臓、腎臓、膀胱、尿管、大動脈、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、子宮頸管、脾臓、腸間膜リンパ節、肩甲骨前リンパ節、気管支リンパ節、随意筋(大腿二頭筋)、乳腺(雌のみ)、脳、脊髄、坐骨神経、後脛骨神経、肋軟骨移行部を含む肋骨、骨髄、異常の認められた全組織。

上記の組織はパラフィンに包埋し、脳を除き 5 μm 厚の切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した。脳は 10 μm 厚の切片とした。対照群および 1000 mg/kg/日群では全動物の脳および脊髄について追加切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色に加え、ルクソールファストブルー/クリスタルバイオレットおよびトルイジンブルー染色を施した。

投与に関連した変化が副腎および肝臓に認められた。

100mg/kg/日群の雄および 1000 mg/kg/日群の雌雄では副腎に 2 種類の病理組織学的変化が認められた。一つは主に束状帯に見られた変性を伴った限局性炎症である。これらの病変の程度は中等度であり、この範囲の限局性病変では副腎不全の症状を引き起こすとは考えられず、実際、副腎不全を起こした動物はいなかった。癒痕化した成熟線維組織が見られないため、投与期間全体を通して病変が進行しているわけではないことが示唆され、投与期間の最後の 2~3 ヶ月までは発症しないと考えられた。90 日間投与試験(資料 5-2)では副腎に何ら異常が認められなかったことから、これらの副腎の変化を起こすためには長期の投与が必要であると考えられた。

もう一つの病変は、100 および 1000 mg/kg/日群の雌雄に認められた網状帯の細胞の腫脹および空胞化で、数例では束状帯内まで広がっていた。これらの変化は中性脂質の細胞質内蓄積の増加によることが示された。この変化と上記の炎症性および変性との間に一貫した関連性は認められなかった。以上のことから、高用量のペルメトリン長期投与は副腎に特異的な毒性影響を示す可能性のあることが示唆された。5 mg/kg/日群では副腎の変化は認められなかった。

100 および 1000 mg/kg/日群の雌雄の肝臓には肝細胞肥大が認められた。この

肝細胞肥大は軽微から中等度の変化であり、類洞閉塞を起こしていることもあった。異常細胞では細胞辺縁部や核周囲部が濃好酸性を示し、細胞質の他の部分はすり硝子様相を呈した。ラットではミクロソーム酵素の誘導と滑面小胞体増生を伴った肝細胞肥大が認められている（資料5-3）。本試験における肝臓の変化はラットでみられた変化と同様に適応性変化と考えられた。このような変化はほぼ一様にわたって認められており、解剖学的構造上の特徴には無関係であった。5 mg/kg/日群の雄1例においても同様の変化が認められたが、小葉中心性のみの小範囲の変化であった。

症状観察において認められた神経学的異常を裏付ける病変は中枢および末梢神経系に認められなかった。

他の臓器では先天性および後天性病変が多数認められたが、その発生頻度および程度は検体投与との関連は認められなかった。これらの変化は、毒性学的に意味のある変化を含めて、次ページからの表にまとめた。

以上の結果、1000mg/kg/日の検体投与では雌雄とも神経系に対する症状や健康状態の悪化を伴う明らかな毒性や体重増加抑制が認められ、100mg/kg/日の投与では雌で体重増加抑制がみられた。また、100 および 1000mg/kg/日の検体投与では、副腎に病理組織学的な影響がみられ、肝臓では適応性変化と考えられる変化が認められた。

したがって、ペルメトリンの1年間経口投与によるイヌにおける無毒性量は雌雄共に5 mg/kg/日と結論された。

表1 組織病理学的所見^{a)}

項目	雄				雌				
	投与量(mg/kg/日)								
	0	5	100	1000	0	5	100	1000	
副腎	皮質限局性炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮質限局性変性・壊死(炎症性細胞浸潤を伴う)	0	0	1	5**	0	0	0	4*
	網状帯・束状帯細胞肥大および空胞化	0	0	1	3	0	0	1	1
	皮質腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	1	0	1	0	0	0	0
	びまん性肝細胞肥大	0	0	3	3	0	0	1	5**
	限局性炎症性細胞集簇 門脈	2	2	0	1	3	0	3	1
	脈管周囲	3	4	4	3	5	3	3	3
	実質	6	4	4	5	6	5	6	6
	壊死・出血・炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
	肉芽腫	1	2	0	0	1	0	0	0
	限局性癒痕化	1	2	0	1	1	0	1	0
	金色色素沈着	2	1	2	2	3	4	4	1
	水腫様変化	0	0	0	0	1	0	0	0
	気管	扁平上皮化生	0	2	1	0	0	0	1
肺	慢性細気管支周囲炎あるいは間質性肺炎	5	5	6	5	6	5	5	6
	限局性気管支肺炎	0	0	0	2	3	0	3	0
	肉芽腫	2	2	2	1	3	2	1	1
	その他小炎症	1	4	0	2	1	1	1	0
	肺胞異形成	1	1	0	2	3	2	2	3
	線維性胸膜肥厚および癒着	1	1	2	0	1	0	1	1
	限局性癒痕化	0	1	0	0	0	0	0	0
心臓	限局性壊死および間質線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
	心内膜炎	0	0	1	0	0	0	0	0
	限局性心筋空胞化	0	0	1	0	0	0	0	0
動脈	動脈炎 心臓(冠動脈)	0	0	0	0	1	0	1	1
	腎臓(弓状動脈)	0	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺	0	0	0	0	0	1	0	0
	脊髄(髄膜動脈)	0	0	1	0	0	1	0	2
腎臓	片側性腎低形成	0	0	0	0	0	0	1	1
	過膜腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	嚢胞	0	2	0	0	0	0	0	0
	限局性慢性間質性腎炎	3	0	1	0	0	1	2	1
	慢性腎盂炎	0	2	1	3	2	0	2	1
	限局性乳頭または腎盂上皮増生	0	0	0	0	1	0	0	1
	乳頭部細胞性または石灰化円柱形成	5	6	6	6	6	6	6	6
尿管	変性および炎症性変化	0	0	0	1	0	1	0	1

表中の数字は検査動物6例中の所見が認められた例数を表す。
 * P<0.05 ** P<0.01 Fisherの直接確率検定(片側)(申請者注)
 a): 所見が認められた臓器のみを記載

表1 組織病理学的所見^{a)} (続き)

項目		雄				雌			
		投与量(mg/kg/日)							
		0	5	100	1000	0	5	100	1000
膀胱	限局性リンパ球増生	0	0	0	0	0	1	0	0
	粘膜うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0
	限局性粘膜出血	0	0	1	0	0	1	0	0
口腔	乳頭腫症	0	0	0	0	0	1	0	0
唾液腺	限局性リンパ球浸潤(腺房萎縮を伴う)	2	2	1	0	3	1	2	2
胃	粘膜リンパ組織増加	0	0	0	0	0	1	0	1
	限局性粘膜石灰化	2	2	2	0	1	0	2	1
	噴門部腺腔拡張	0	0	0	0	1	0	0	0
	炎症	0	0	0	0	1	0	0	0
十二指腸	陰窩拡張	2	3	2	3	5	4	3	4
	ブルネル腺拡張	0	1	0	0	0	0	0	0
	炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
空腸	陰窩拡張	2	0	0	1	0	0	1	0
回腸	粘膜うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1
	肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	1
	陰窩拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
結腸	炎症	1	0	1	0	0	0	0	0
脾臓	限局性リンパ球浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0
下垂体	前葉嚢胞	1	2	2	2	2	5	2	1
甲状腺	慢性リンパ球性甲状腺炎	1	0	0	1	1	0	1	0
	嚢胞	0	0	1	1	0	0	0	0
	限局性傍ろ胞細胞増生	0	1	0	1	0	0	1	0
上皮小体	嚢胞	1	0	0	0	0	0	1	0
	限局性リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0
胸腺	髓質嚢胞	1	2	0	3	1	3	3	1
	退縮	0	0	0	1	0	0	0	0
脾臓	び慢性巣状うっ血	1	3	1	1	2	0	1	2
	被膜鉄線維性小節	3	3	4	3	3	3	5	5
	脾柱内鉄線維化	0	0	0	1	0	0	1	2
	白脾髄内限局性出血	0	0	0	0	0	0	1	0
	アミロイドーシス	0	0	0	0	0	1	0	0
	副脾臓組織	0	0	1	0	0	0	1	0
腸間膜リンパ節	肉芽腫	1	2	0	3	0	2	0	0
	微小膿瘍	1	0	0	0	0	0	0	0
	急性リンパ節炎	0	1	0	2	0	1	0	1
	洞内血液吸収増加	2	5	3	2	3	4	2	3
	髓質出血	0	1	1	2	0	0	0	0
縦隔リンパ節	洞内血液吸収増加	0	0	0	0	0	1	0	1
	髓質出血	0	0	0	0	0	1	0	1
気管支リンパ節	リンパろ胞増生	0	0	0	0	0	1	0	0
	急性リンパ節炎	1	0	1	0	1	0	0	1
	洞内血液吸収増加	5	5	4	3	3	4	4	6
	髓質出血	0	2	0	1	0	0	0	0

表中の数字は検査動物6例中の所見が認められた例数を表す。
Fisherの直接確率検定(片側)の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。(申請者注)
a): 所見が認められた臓器のみを記載

表1 組織病理学的所見^{a)} (続き)

項目		雄				雌			
		投与量(mg/kg/日)							
		0	5	100	1000	0	5	100	1000
肩甲骨 前リンパ 節	リンパ球増生	1	0	0	0	0	0	1	0
	急性リンパ節炎	0	3	1	0	0	3	1	1
	洞内血液吸収増加	2	1	0	3	1	0	1	1
	髄質出血	0	0	0	1	0	0	0	0
脳	炎症	0	1	0	0	0	1	1	2
	軟膜および後脈絡叢限局性骨 形成	0	1	0	0	0	0	0	0
	限局性黒／褐色色素沈着	0	0	1	0	0	1	1	0
脊髄	炎症	1	1	0	1	0	0	1	0
	灰白質出血	1	1	0	0	0	0	0	0
眼球	鋸状縁嚢胞	3	2	3	3	1	3	2	3
	網膜ひだロゼット形成	0	0	0	1	0	0	0	1
	限局性角膜肥厚	1	0	0	0	0	0	0	0
頭蓋骨	外骨症	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚 (耳介)	皮膚炎	2	1	0	2	0	0	0	0
	角化症	1	1	2	2	0	0	0	1
皮膚 (他)	炎症	0	2	0	0	0	0	0	0
	瘢痕組織形成	0	0	0	1	0	0	0	0
眼瞼	マイボーム腺膿瘍	0	0	0	1	0	0	0	0
外耳	外耳炎	2	0	1	0	0	0	0	0
精巣	変性	0	0	1	0	—	—	—	—
精巣上 体	び慢性または限局性リンパ球 浸潤	3	0	2	2	—	—	—	—
	精子肉芽腫	0	1	0	1	—	—	—	—
	上皮内嚢胞	1	0	1	2	—	—	—	—
前立腺	び慢性または限局性リンパ球 浸潤	2	1	2	2	—	—	—	—
	未成熟	0	0	0	1	—	—	—	—
子宮	嚢胞性子宮腺	—	—	—	—	1	0	0	0
	限局性リンパ球増生	—	—	—	—	0	1	0	0
	炎症	—	—	—	—	0	1	0	0
乳腺	炎症	—	—	—	—	1	0	0	0

表中の数字は検査動物6例中の所見が認められた例数を表す。

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

a): 所見が認められた臓器のみを記載