

⑭1 年間反復投与経口毒性および発がん性試験

1) イヌを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験 (資料 No. 毒 A19-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1984 年

検体純度:

供試動物: 純系ビーグル犬、1群雌雄各6匹、投与開始時約6ヵ月齢、体重; 雄 5.5~9.1 kg、雌 4.0~7.4 kg

投与期間: 52週間 (1982年6月3日~1983年6月8日)

投与方法: 検体を0、300、600および3600 ppmの濃度で飼料に混入し、52週間にわたって随時摂食させた。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日観察し、週1回詳細な観察を実施した。

試験期間中に死亡したものはなかった。一般状態の観察結果には検体投与の影響を示す所見はみられなかった。

体重変化; 全動物の体重を週1回測定した。

体重増加量を対照群と比較すると、全投与群の雄でわずかに高く、全投与群の雌でわずかに低かったが、統計学的に有意な差ではなかった(t検定、有意水準 $P < 0.05$)。

摂餌量および食餌効率; 全動物の摂餌量を毎週測定し、食餌効率を算出した。

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			
	300	600	3600	300	600	3600	
摂餌量	15週目	↑120	116	↑126	96	95	112
	18週目	108	100	109	↓86	90	103
	26週目	110	109	↑112	101	103	112

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

対照群を100とした場合の値

摂餌量は全投与群の雄および 3600 ppm 群の雌で増加がみられた。食餌効率は対照群に比べて全投与群の雄および 300 ppm 群の雌で上昇し、600 および 3600 ppm 群の雌で低下した^{申請者註1}。

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

投与量 (ppm)		300	600	3600
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	8.86	17.5	110
	雌	9.41	19.9	129

飲水量；7日間の摂水量を試験開始前、投与12、25、39および51週に記録した。

用量相関的な変化はみられず、対照群と比較して統計学的に有意な差も認められなかった（t検定、有意水準 $P < 0.05$ ）。

血液学的検査；投与開始前ならびに投与1、2、3、4、5、6および12ヵ月目に全動物を対象として、約24時間絶食後に頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

総白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、血小板数、網状赤血球数、白血球分画、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球血色素量（MCH）、平均赤血球血色素濃度（MCHC）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	300	600	3600	300	600	3600
1ヵ 月目	総白血球数	107	100	↑120	95	97	107
	血小板数	↑121	106	↑137	111	109	120
	分葉核好中球数	114	117	↑136	110	133	131
	リンパ球数	107	84	107	81	↓72	91
2ヵ 月目	赤血球数	95	90	↓82	105	100	96
	血色素量	97	94	↓87	103	101	101
	ヘマトクリット値	97	93	↓86	104	102	101
	MCH	102	105	↑107	98	101	105
	MCHC	100	101	↑102	99	99	101
	血小板数	111	120	↑154	110	112	↑129
	分葉核好中球数	95	102	↑141	184	↑132	↑147

申請者註1：

検査 時期	性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	300	600	3600	300	600	3600
3カ 月目	赤血球数	96	↓88	↓83	106	100	90
	血色素量	97	↓93	↓90	105	101	97
	ヘマトクリット値	97	↓91	↓87	106	102	96
	MCV	100	103	↑103	99	101	104
	MCH	101	105	↑108	99	101	107
	MCHC	100	102	↑103	99	99	102
	血小板数	116	117	↑150	109	106	↑133
	リンパ球数	98	95	100	↓70	↓74	87
4カ 月目	総白血球数	94	109	↑126	101	104	114
	赤血球数	93	↓87	↓82	105	97	89
	血色素量	97	↓91	↓89	105	97	95
	ヘマトクリット値	95	↓90	↓86	105	99	94
	MCV	101	104	↑106	100	103	106
	MCH	103	105	↑108	100	100	106
	血小板数	115	↑124	↑152	115	117	↑143
	分葉核好中球数	98	107	↑146	146	151	↑171
5カ 月目	リンパ球数	100	114	108	↓67	77	77
	赤血球数	↓91	↓84	↓81	100	96	↓88
	血色素量	↓93	↓87	↓87	99	97	↓92
	ヘマトクリット値	↓92	↓85	↓84	99	97	↓91
	MCV	101	103	↑104	100	100	103
	MCH	103	104	↑107	100	100	104
	MCHC	101	102	↑104	100	100	101
	血小板数	107	117	↑147	115	115	↑139
6カ 月目	リンパ球数	92	97	105	↓65	79	88
	赤血球数	93	↓87	↓84	103	102	92
	血色素量	96	↓89	↓88	102	99	94
	ヘマトクリット値	95	↓89	↓87	102	101	93
	MCV	101	101	↑103	99	99	100
	MCH	103	102	↑105	99	98	102
12カ 月目	血小板数	111	116	↑150	114	114	↑138
	赤血球数	93	↓90	↓86	106	101	98
	血色素量	96	93	↓90	105	101	98
	ヘマトクリット値	94	↓92	↓88	104	100	97
	MCH	↑103	103	↑105	99	99	100
	MCHC	102	101	↑102	101	101	101
	血小板数	110	↑126	↑157	111	112	↑137
	分葉核好中球数	110	↑119	162	93	144	128
リンパ球数	97	103	122	↓74	100	100	

対照群との有意差検定はt検定を用いて行った (↑↓: P<0.05、↑↑↓↓: P<0.01)。
対照群を100とした場合の値

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

＜原体－慢性毒性/発がん性試験＞

赤血球数、血色素量およびヘマトクリット値の軽度であるが統計学的に有意な低下が 3600 ppm 群では投与 2 ヶ月目から終了時まで、600 ppm 群では投与 3 ヶ月目から 6 または 12 ヶ月目まで主に雄でみられた。

血小板数の統計学的に有意な増加が主に 3600 ppm 群の雌雄でみられた。

その他の項目にも統計学的有意差がみられたが、散発的で毒性学的意義はなかった。

申請者註

血液生化学的検査；投与開始前ならびに投与 1、2、3、4、5、6 および 12 ヶ月目に全動物を対象として、約 24 時間絶食後に頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、リン、アルカリホスファターゼ (ALP)、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、ブロムサルファレイン色素停滞試験 (BSP)、フェノールスルホンフタレイン色素排泄試験 (PSP)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、コレステロール、血糖、グロブリン

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。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

<原体-慢性毒性/発がん性試験>

検査 時期	性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	300	600	3600	300	600	3600
1 月目	カリウム	98	95	↓91	104	95	98
	カルシウム	98	↓96	↓95	97	↓94	↓94
	ALP	103	99	↑135	123	93	↑157
	ALT	117	103	114	103	110	↑126
	BUN	97	88	89	87	↓79	82
	コレステロール	89	98	↓60	89	93	↓68
	アルブミン	100	97	↓90	100	100	97
	PSP	↑195	147	124	106	152	101
2 月目	カルシウム	100	101	↓96	97	↓95	↓92
	ALP	113	111	↑172	134	100	↑190
	コレステロール	88	98	↓65	91	97	↓76
	クレアチニン	100	100	113	100	↑113	100
	総蛋白	100	96	↓94	102	98	94
	アルブミン	100	97	↓90	97	97	↓91
3 月目	ナトリウム	101	100	101	↑101	100	101
	カルシウム	100	↓97	↓95	100	96	↓95
	ALP	114	114	↑197	131	111	↑217
	ALT	112	100	↑138	112	112	147
	コレステロール	91	95	↓64	94	93	↓76
	クレアチニン	113	100	113	↑125	↑125	113
	アルブミン	100	94	90	103	100	↓90
	塩素	↑102	100	99	101	102	103
4 月目	カルシウム	101	97	↓94	98	↓95	↓92
	ALP	↑145	↑143	↑304	159	116	↑361
	ALT	105	108	↑203	105	97	162
	コレステロール	96	100	↓74	99	95	↓79
	アルブミン	100	97	↓88	103	100	↓88
	PSP	76	116	91	208	↑175	106
	塩素	101	100	↓98	100	100	100
5 月目	カルシウム	101	97	95	97	↓95	↓91
	ALP	133	↑126	↑272	161	111	↑280
	ALT	117	108	↑144	106	111	169
	コレステロール	90	102	↓71	102	97	80
	クレアチニン	100	90	100	111	↑122	100
	総蛋白	98	98	↓93	100	96	↓91
	アルブミン	103	100	↓90	100	100	↓87
	PSP	143	115	↑179	83	114	115
総ビリルビン	67	67	67	75	75	↓50	
6 月目	ALP	130	↑145	↑352	138	123	↑290
	ALT	108	103	↑136	115	121	171
	血糖	↑107	↑107	101	108	104	97
	アルブミン	100	94	↓88	100	97	↓88
	PSP	104	103	109	139	↑180	144

検査 時期	性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	300	600	3600	300	600	3600
12 ヵ月 目	ALP	126	167	↑422	180	↑167	↑417
	クレアチニン	122	100	111	↑125	125	113
	アルブミン	103	100	↓88	100	94	91

対照群との有意差検定は t 検定（塩素と総ビリルビンはノンパラメトリック法）を用いて行った（↑↓：P<0.05、↑↓：P<0.01）。

対照群を 100 とした場合の値

3600 ppm 群では ALP（雌雄とも投与 1～12 ヶ月目）および ALT（雄で投与 3～6 ヶ月目、雌で 1 ヶ月目）の有意な上昇がみられ、ALP の上昇は 600 ppm 群の雄でも一部の検査時期にみられた。アルブミンの減少が 3600 ppm 群（雄で投与 1～2 ヶ月目および 4～12 ヶ月目、雌で 2～6 ヶ月目）でみられ、これに関連すると考えられるカルシウムの減少も一部の検査時期（雄で投与 1～4 ヶ月目、雌で 1～5 ヶ月目）にみられた。また、3600 ppm 群では高頻度でコレステロールの低下（雄で投与 1～5 ヶ月目、雌で 1～4 ヶ月目）もみられた。

その他の項目にも統計学的有意差がみられたが、散発的で生物学的意義はなかった。

尿 検 査；投与開始前ならびに投与 1、2、3、4、5、6 および 12 ヶ月目に全動物を対象として、絶食下で 16 時間蓄尿を採取し、以下の項目の測定を行った。

色調、外観、沈渣、比重、尿量、pH、蛋白、糖、潜血、亜硝酸、ビリルビン、ケトン体、ウロビリノーゲン

統計学的に有意な変化は観察されなかった（t 検定またはノンパラメトリック法、有意水準 P<0.05）。

眼科学的検査；投与開始時ならびに投与 6 および 12 ヶ月目に全動物について検査した。

検体投与に起因する変化は観察されなかった。

身体的検査；投与開始時ならびに投与 3、6 および 12 ヶ月目に全動物について獣医師による完全な身体的検査を行った。

検体投与に起因する変化は観察されなかった。

臓器重量；投与終了時に全動物を対象として以下の臓器の重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、脾臓、精巣、甲状腺／上皮小体

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。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		300	600	3600	300	600	3600
肝臓	重量	107	118	↑139	100	93	↑134
	対体重比	102	117	↑136	116	109	↑149
下垂体	重量	93	99	107	103	100	116
	対体重比	88	97	104	117	113	↑136
腎臓	重量	97	97	92	99	102	122
	対体重比	92	95	89	115	116	↑132

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

対照群を100とした場合の値

検体投与に起因する変化として、3600 ppm 群の雌雄で肝臓の絶対および相対重量の増加がみられた。

3600 ppm 群の雌で下垂体および腎臓の対体重比に統計学的に有意な増加がみられたが、生物学的に意義のない偶発的な変化であると考えられた。

肉眼的病理検査；投与終了時に全動物について剖検した。

投与に起因する影響はみられなかった。

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

副腎、脳、眼球、食道、胃、十二指腸、回腸、空腸、結腸、卵巣、精巣、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、肺および気管支、リンパ節（腸間膜、縦隔）、乳腺領域、脾臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、骨格筋（大腿）、皮膚、脊髄（頸部）、脊髄および椎骨（腰部）、脾臓、胸骨（骨および骨髄）、胸腺領域、甲状腺および上皮小体、気管、膀胱、子宮、異常病変

投与に起因する所見は肝臓と脾臓に限られ、そのほかの所見はイヌでは普通にみられるようなものと考えられた。肝臓および脾臓でみられた重大な病変を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	300	600	3600	0	300	600	3600
臓器	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
肝臓	細胞質変化								
	軽微	0	2	1	0	0	0	0	0
	軽度	0	1	3	6	0	0	1	6
脾臓	ヘモジデリン沈着								
	軽微	0	0	4	0	0	0	0	0
	軽度	0	2	0	5	0	0	0	0

表中の数値は所見発現動物数を示す。

対照群との有意差検定は実施しなかった。

肝臓所見として、軽微または軽度の肝細胞の細胞質変化（くもり硝子様変化）が認められ、細胞質変化には軽度の肝細胞の腫脹を伴う場合と伴わない場合があった。300 ppm 群では、その所見の程度および発現率はきわめて低く、毒性学的意義は不確かと考えられた。600 および 3600 ppm 群では軽度の病変の発現率が上昇し、投与に起因すると考えられた。

雄では全投与群で脾臓に鉄染色でのみ検出可能な程度のヘモジデリン沈着の増加が認められた。600 および 3600 ppm 群の雄でみられたヘモジデリンの沈着は発生頻度が高く、赤血球数およびヘマトクリット値の統計学的に有意な低下を伴っていたことから検体投与に起因するものと考えられた。しかし、300 ppm 群の雄ではヘモジデリン沈着の発現率が低く、それに関連する赤血球数またはヘマトクリット値の統計学的に有意な低下はみられなかったことから、この群では検体投与の影響ではないものと考えられた。

以上の結果から、検体の1年間飼料混入投与による影響を列挙する。

3600 ppm 群の雌雄で、血液学的変化（血小板数の増加）、血液生化学的変化（雌雄で ALP と ALT の増加、アルブミン、カルシウム、コレステロールの減少）、臓器重量の変化（肝臓の重量および対体重比の増加）、病理組織所見（肝細胞のくもり硝子様変化）がみられ、**同群雄**で血液学的変化（赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値の減少）、病理組織所見（脾臓のヘモジデリン沈着増加）がみられた。

600 ppm 群の雄で、血液学的変化（赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値の減少）、血液生化学的変化（ALP の増加）、病理組織所見（脾臓のヘモジデリン沈着増加、肝細胞のくもり硝子様変化）がみられた。

600 ppm 群の雌および**300 ppm 群の雄**では、病理組織所見として肝細胞のくもり硝子様変化が認められたが、他に毒性所見を欠く事から、くもり硝子様変化は適応性変化と考えられた。従って、慢性毒性試験の無毒性量は雄で 300 ppm (8.86 mg/kg/日)、雌で 600 ppm (19.9 mg/kg/日) と考えられた。

申請者註：

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

<原体—慢性毒性/発がん性試験>

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

<原体－慢性毒性/発がん性試験>

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

＜原体－慢性毒性/発がん性試験＞

2)ラットを用いた飼料混入投与による反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 No. 毒 A20)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1995 年

検体純度：

供試動物：Wistar 系ラット (Chbb:THOM)、主群(発がん性試験パート)；1 群雌雄各 50 匹、サテライト群 (慢性毒性試験パート)；1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 6 週齢、体重；雄 171～209 g、雌 132～164 g

投与期間：主群、サテライト群ともに 24 ヶ月間 (1992 年 9 月 25 日～1994 年 10 月 21 日)

投与方法：検体をアセトンに溶解して、0、300、1000 および 3000 ppm の濃度で飼料に混入し、24 ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は週 1 回調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。詳細な全身状態の検査を週 1 回実施した。

全群で試験期間を通じていくつかの一般症状所見がみられたが、対照群と投与群で発現頻度に差がなかったため、検体投与に関連しないと考えられた。

主群の試験終了時の死亡率を次表に示す。死亡率に対する投与の影響はなかった。

投与量 (ppm)		0	300	1000	3000
死亡率 (%)	雄	18	26	22	26
	雌	30	18	28	40

対照群との有意差検定は実施しなかった。

体重変化；最初の 13 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回の頻度で全動物の体重を測定した。

3000 ppm 群の雌雄および 1000 ppm 群の雄では試験期間の大半で統計学的に有意な体重の低値がみられ (Dunnett 検定、有意水準 $P < 0.05$)、対照群に比べて 3000 ppm 群の雄では主群で最大 9%、サテライト群で最大 17%、3000 ppm 群の雌では主群で最大 15%、サテライト群で最大 12%、1000 ppm 群の雄では主群で最大 6%、サテライト群で最大 9%それぞれ低値であった。

3000 ppm 群の雌雄および 1000 ppm 群の雄では統計学的に有意な体重増加量の低値も認められ (Dunnett 検定、有意水準 $P < 0.05$)、対照群に比べて 3000 ppm 群の雄では主群で最大 14%、サテライト群で最大 23%、3000 ppm 群の雌では主群で最大 22%、サテライト群で最大 19%、1000 ppm 群の雄では主群で最大 9%、サテライト群で最大 13%それぞれ低値であった。

摂餌量および食餌効率；最初の 13 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回の頻度で摂餌量を測定した。

3000 ppm 群の雌雄では、主として試験の早期に摂餌量の減少がみられ、統計学的に有意な差がみられる日が数日あった (Dunnett 検定、有意水準 $P < 0.05$)。また、1000 および 3000 ppm 群の雌雄で主として試験の早期に統計学的に有意な食餌効率の低下がみられた日があった (Dunnett 検定、有意水準 $P < 0.05$)。これらは検体投与に起因するものと考えられた。

検体摂取量；主群の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)		300 ^{a)}	1000	3000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	12	48	143
	雌	17	66	204

a) 実測値は 264 ppm であったので、検体摂取量は 0.88 を乗じて算出した。

血液学的検査；投与 3、6、12、18 および 24 ヶ月目にサテライト群の全生存動物を対象として、非絶食下で眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘマトクリット値、血色素量、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、総白血球数、白血球分画、網状赤血球数、プロトロンビン時間

また、試験終了時には主群の全動物から採血して血球分類用の血液塗抹標本を作成し、対照群と 3000 ppm 群について検査した。さらに試験期間中に切迫屠殺した主群の全動物についても血液塗抹標本を作成して検査した。

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 時期	性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	300	1000	3000	300	1000	3000
3 ヶ月目	ヘマトクリット値	99	101	98	99	97	↓95
6 ヶ月目	血色素量	100	101	↓95	98	98	↓95
	ヘマトクリット値	102	103	97	99	98	↓95
	赤血球数	100	101	97	99	99	↓95
24 ヶ月目	MCH	↑105	103	100	100	102	99
	MCHC	100	99	99	102	102	↑103

対照群との有意差検定は Dunnett 検定 (24 ヶ月目は Mann-Whitney の U 検定) を用いて行った (↑↓: P<0.05, ↑↑↓: P<0.01)。

対照群を 100 とした場合の値

投与に起因する変化はみられなかった。

認められた統計学的に有意な変化は、ごく軽度であるか、雌雄で一貫性がないか、もしくは用量相関がみられないことから、毒性学的意義がないと考えられた。

血液生化学検査；投与 3、6、12、18 および 24 ヶ月目にサテライト群の全生存動物を対象として、非絶食下で眼窩静脈叢から血液を採取し、血清を用いて以下の項目の測定を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アルカリホスファターゼ (ALP)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、ナトリウム、カリウム、塩素、無機リン酸、カルシウム、尿素、クレアチニン、血糖、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、トリグリセリド、コレステロール、マグネシウム

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	300	1000	3000	300	1000	3000
3 ヶ月目	塩素	100	↑102	99	100	100	100
	クレアチニン	↑109	↑110	↑114	104	105	105
	総ビリルビン	113	134	↑194	122	↑167	↑209
	アルブミン	103	102	102	98	97	↓94
	トリグリセリド	85	63	62	96	↓62	↓60
	ALP	96	92	↓83	101	↓87	↓75
6 ヶ月目	塩素	99	↓99	↓99	100	100	↓98
	無機リン酸	106	106	104	99	90	↓89
	クレアチニン	105	110	109	102	↑108	↑109
	総ビリルビン	123	↑149	↑183	112	↑170	↑229
	ALP	97	95	82	99	89	↓77

検査 時期	性別	雄			雌		
		投与量 (ppm)	300	1000	3000	300	1000
12 ヶ月目	カリウム	103	107	102	102	↑109	107
	尿素	106	107	105	↑111	109	99
	クレアチニン	100	107	↑110	100	105	109
	総ビリルビン	105	122	↑137	108	129	↑188
	ALP	99	91	95	↑131	101	86
18 ヶ月目	クレアチニン	105	↑113	↑108	100	102	107
	総ビリルビン	91	130	170	97	161	↑255
	アルブミン	95	94	100	↑110	↑110	103
	ALP	119	100	83	81	82	↓69
24 ヶ月目	総ビリルビン	67	↑159	↑177	90	↑166	↑↑377

対照群との有意差検定は Dunnett 検定 (24 ヶ月目は Mann-Whitney の U 検定) を用いて行った (↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01、↑↑: P<0.001)。

対照群を 100 とした場合の値

1000 および 3000 ppm 群の雌における ALP およびトリグリセリドの低下、ならびに 3000 ppm 群の雄における ALP の低下は投与の影響と考えられた。こうした変化は、おそらく体重減少と摂餌量の低下に起因すると考えられる。

その他に、1000 および 3000 ppm 群の雌雄で総ビリルビンの顕著な上昇がみられたが、通常、高ビリルビン血症の主因となる溶血性障害や肝機能障害を示す変化は認められなかったため、毒性学的意義のあるものではないと考えられた。また、全投与群の雌雄でみられたクレアチニンの上昇も、主因となる体重や筋肉量の増加および腎毒性の徴候がみられなかったため、生物学的意義はないと考えられた。

その他の統計学的に有意な変化は、ごく軽度であるか、雌雄で一貫性がないか、もしくは用量相関がみられないことから、毒性学的意義がないと考えられた。

尿検査； 投与 3、6、12、18 および 24 ヶ月目にサテライト群の全生存動物を対象として、絶食下で尿を一晚採取し、以下の項目について検査した。

尿量、色調、濁度、亜硝酸塩、pH、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、比重、沈渣

投与に起因する変化はなかった (Fisher の直接検定、有意水準 P<0.05)。

眼科学的検査； 投与開始前、投与終了時に、対照群と 3000 ppm 群の全生存動物を対象として実施した。

所見の発現頻度は対照群と投与群間で差がなかったことから、検体投与に関係しないと考えられた。

臓器重量； 24 ヶ月間投与終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、脳

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)		300	1000	3000	300	1000	3000	
サテライト群	最終体重	89	97	84	99	96	87	
	肝臓	重量	113	99	117	102	92	99
		体重比	↑132	102	↑140	96	96	114
	副腎	重量	107	87	92	105	95	78
		体重比	113	↓80	100	114	100	86
	主群	最終体重	101	98	92	111	109	96
肝臓		重量	104	99	102	109	103	103
		体重比	103	100	↑110	98	96	106
腎臓		重量	100	98	96	↑107	100	94
		体重比	97	98	104	96	91	98

対照群との有意差検定は Dunnett 検定（主群）または Wilcoxon 検定（サテライト群）を用いて行った（↑↓: $P < 0.05$ 、↑: $P < 0.01$ ）。

対照群を 100 とした場合の値

3000 ppm 群の雄では、主群およびサテライト群ともに肝臓の体重比の有意な増加が認められた。

その他の統計学的に有意な変化は、最終体重の軽度な変動に関連していると考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡および切迫屠殺動物、ならびに試験終了時の全生存動物について剖検した。

検体投与に関連した病変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を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、対照群と 3000 ppm 群については以下の全組織を検鏡し、300 および 1000 ppm 群については異常部位、胸腺、肺、肝臓および腎臓を検鏡した。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管支、肺、心臓、大動脈、顎下腺、舌下腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、精巣、卵巣、子宮、膈、卵管、精巣上体、前立腺、精囊、皮膚、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺（雌）、骨格筋、坐骨神経、胸骨（脊椎含む）、骨髓（大腿骨）、眼球、大腿骨、膝関節、脊椎（頸部、胸部、腰部）、異常部位

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1-1（サテライト群－死亡・切迫屠殺動物）、表 1-2（サテライト群－最終屠殺動物）、表 1-3（サテライト群－全動物）、表 1-4（主群

－死亡・切迫屠殺動物)、表 1-5 (主群－最終屠殺動物)、表 1-6 (主群－全動物) に示す。

投与に起因する変化は、1000 および 3000 ppm 群でみられた肝臓の所見のみであった。好酸性細胞巣および小葉中心性肝細胞肥大 (第 3 領域肝細胞肥大) のほかに、小葉中心性脂肪浸潤 (第 3 領域脂肪浸潤) が 3000 ppm 群の雄でみられた。1000 ppm 群の雄では肝細胞肥大のみがみられた。雌では一般的に肝臓の変化がみられることは少なく、検体投与に起因する所見としてみられたものは小葉中心性肥大のみであり、しかも 3000 ppm 群のみでみられた。

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表 2-1 (サテライト群－死亡・切迫屠殺動物)、表 2-2 (サテライト群－最終屠殺動物)、表 2-3 (サテライト群－全動物)、表 2-4 (主群－死亡・切迫屠殺動物)、表 2-5 (主群－最終屠殺動物)、表 2-6 (主群－全動物) に、腫瘍総数および担腫瘍動物数のまとめを表 3 にそれぞれ示す。

検体投与に起因する発がん性は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 24 ヶ月間飼料混入投与による反復経口投与毒性/発がん性併合試験における影響として、1000 ppm 群の雄および 3000 ppm 群の雌雄で体重増加抑制、3000 ppm 群の雌雄で摂餌量の減少、1000 および 3000 ppm 群の雌雄で食餌効率の低下がみられた。また、1000 および 3000 ppm 群の雌に ALP およびトリグリセリドの低下、3000 ppm 群の雄で ALP の低下が認められた。さらに、3000 ppm 群の雄で肝臓の体重比の増加、1000 ppm 群の雄および 3000 ppm 群の雌雄で肝臓の病理組織学的変化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄 12 mg/kg/日、雌 17 mg/kg/日) であると判断される。また、催腫瘍性はないものと判断される。

表 1-1 〔非腫瘍性病変－サテライト群－死亡・切迫屠殺動物〕

性別		雄				雌			
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
下垂体	所見\検査動物数	6	2	5	3	3	3	2	3
	前葉過形成	0	0	0	1	0	1	0	0
	前葉肥大	0	0	1	0	0	0	0	0
	嚢胞	0	1	1	1	3	0	0	2
副腎皮質	所見\検査動物数	6	2	5	3	3	3	2	3
	過形成	5	2	2	1	1	2	0	0
	肥大	0	0	1	0	0	1	1	0
	脂肪性変化	0	0	1	1	0	0	0	0
	嚢胞性変性	0	0	1	0	3	3	2	3
	髄外造血	0	0	1	0	0	1	0	0
副腎髄質	所見\検査動物数	6	2	5	3	3	3	2	3
	過形成	2	0	1	0	1	1	0	1
甲状腺	所見\検査動物数	6	2	5	3	3	3	2	3
	濾胞細胞過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
	C細胞過形成	1	1	0	0	0	2	0	0
肺	所見\検査動物数	6	2	5	3	3	3	2	3
	肺胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
	組織球増加	2	1	4	2	2	1	0	2
	骨化生	2	1	1	2	0	0	0	0
	肺炎	0	0	1	0	1	0	0	0
	間質性炎症	0	1	0	0	0	0	0	0
	浮腫	1	0	3	0	1	1	0	1
	うっ血	0	0	1	0	1	0	0	1
	心不全細胞	0	0	2	0	0	1	0	0
	間質線維化	0	0	1	0	0	1	0	0
心臓	所見\検査動物数	6	2	5	3	3	3	2	3
	心内膜線維化	4	2	3	1	2	2	1	2
	肥大	0	0	1	0	0	0	0	0
	拡張	0	0	2	0	0	1	0	0
	血栓	0	0	2	1	0	0	0	0
	軟骨化生	0	1	2	2	0	1	0	1
	浮腫	0	0	0	0	1	0	0	0
脾臓	所見\検査動物数	6	2	5	3	3	3	2	3
	血管腫過形成	0	0	1	0	0	0	0	0
	髄外造血増加	2	2	3	0	0	2	0	0
	ヘモジデリン沈着	3	0	3	3	3	0	2	3
	リンパ様細胞過形成	1	0	1	0	0	0	0	0
	萎縮	0	0	0	1	1	0	0	0

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P<0.05)(以下、報告書では統計を実施していないが、申請者により統計を実施した)

(つづく)

表 1-1 〔非腫瘍性病変－サテライト群－死亡・切迫屠殺動物〕（つづき）

性別		雄				雌			
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
肝臓	所見\検査動物数	6	2	5	3	3	3	2	3
	変異肝細胞巣	2	1	2	0	1	0	0	0
	－明細胞巣	1	0	0	0	0	0	0	0
	－好塩基性細胞巣	0	1	2	0	1	0	0	0
	－好酸性細胞巣	1	0	0	0	0	0	0	0
	びまん性胆管過形成	4	1	3	1	1	0	1	2
	小葉周辺性脂肪浸潤	3	1	1	0	0	1	2	1
	小葉中心性脂肪浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
	びまん性脂肪浸潤	1	0	0	0	0	1	0	0
	単脂肪浸潤	1	0	2	0	0	0	0	0
	限局性脂肪浸潤	1	0	0	0	0	0	1	0
	限局性壊死	1	0	3	0	0	1	1	0
	肝海綿状変性	2	1	2	1	0	0	0	0
	ペリオシス	0	1	1	0	0	0	0	1
	ヘモジデリン蓄積	0	0	0	1	2	0	0	1
	髓外造血	0	1	0	0	0	0	0	0
	帯状グリコーゲン	0	1	0	0	0	0	0	0
	漿膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1
	うっ血	3	0	3	1	1	0	0	1
	単核細胞浸潤	3	2	3	0	1	2	2	2
腎臓	所見\検査動物数	6	2	5	3	3	3	2	3
	移行細胞過形成	0	1	3	0	2	1	0	2
	慢性腎症	6	2	5	3	3	2	2	3
	皮質石灰沈着	0	0	0	0	3	3	2	3
	腎盂石灰沈着	0	2	3	0	0	1	1	3
精巣	所見\検査動物数	6	2	5	3	—	—	—	—
	ライディツヒ細胞過形成	2	0	5	1	—	—	—	—
	生殖細胞変性	3	2	2	1	—	—	—	—
	限局性石灰沈着	1	0	1	0	—	—	—	—
	間細胞浮腫	1	1	2	0	—	—	—	—
卵巢	所見\検査動物数	—	—	—	—	3	3	2	3
	嚢胞	—	—	—	—	1	0	0	1
	萎縮	—	—	—	—	1	0	0	0

対照群との有意差の検定:Fisher の直接確率検定(有意差無し、有意水準:P < 0.05)

— : 該当せず

表 1-2 〔非腫瘍性病変－サテライト群－最終屠殺動物〕

性別		雄				雌			
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
下垂体	所見\検査動物数	4	1	1	7	7	6	6	7
	前葉過形成	1	0	0	1	2	1	2	1
	中間部過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	嚢胞	3	1	0	1	3	6	4	3
	泡沫細胞肉芽腫	0	0	0	1	0	0	0	2
副腎皮質	所見\検査動物数	4	3	1	7	7	7	6	7
	過形成	2	2	1	4	6	3	5	4
	肥大	0	0	0	1	0	0	0	1
	脂肪性変化	1	2	0	0	0	1	0	2
	嚢胞性変性	0	0	0	0	7	7	6	5
	骨化生	0	0	0	0	1	1	0	0
副腎髄質	所見\検査動物数	4	3	1	7	7	5	8	7
	過形成	2	2	1	4	3	0	1	3
甲状腺	所見\検査動物数	4	0	0	7	7	0	0	7
	C細胞過形成	0	0	0	0	4	0	0	1
	嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0
肺	所見\検査動物数	4	8	5	7	7	7	8	7
	肺胞過形成	0	1	2	0	0	0	1	1
	組織球増加	0	6	2	3	5	2	2	1
	骨化生	3	0	1	2	0	0	1	0
	間質性炎症	1	0	2	5	1	2	0	1
	出血	0	0	0	1	0	0	0	1
	心不全細胞	0	1	1	3	0	0	0	3
	間質線維化	0	1	0	0	0	0	0	3
	単核細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	1	0
心臓	所見\検査動物数	4	2	0	7	7	0	2	7
	心内膜線維化	3	2	0	6	7	0	1	5
	拡張	0	2	0	1	0	0	0	1
	血栓	0	0	0	1	0	0	0	1
	軟骨化生	0	0	0	1	1	0	2	4
脾臓	所見\検査動物数	4	0	1	7	7	0	1	7
	血管腫過形成	0	0	1	0	0	0	0	0
	髄外造血増加	3	0	1	7	4	0	1	6
	ヘモジデリン沈着	2	0	0	2	5	0	0	5
	リンパ様細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P<0.05)

(つづく)

表 1-2 〔非腫瘍性病変-サテライト群-最終屠殺動物〕(つづき)

性別		雄				雌			
		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
肝臓	所見\検査動物数	4	8	5	7	7	7	8	7
	再生性過形成	0	0	0	1	0	0	0	1
	変異肝細胞巢	4	8	5	6	7	5	4	5
	-明細胞巢	1	1	0	1	0	1	0	0
	-好塩基性細胞巢	4	7	4	4	7	4	4	5
	-好酸性細胞巢	1	2	2	5	1	0	0	2
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	5	0	0	0	6
	びまん性胆管過形成	3	5	4	6	5	3	4	7
	胆汁嚢胞	1	0	0	2	2	2	1	3
	小葉周辺性脂肪浸潤	4	5	3	↓0	6	4	4	2
	小葉中心性脂肪浸潤	0	0	1	2	0	0	0	0
	びまん性脂肪浸潤	1	3	0	2	1	0	1	0
	限局性脂肪浸潤	0	2	1	2	1	0	2	0
	限局性壊死	1	0	0	0	0	1	0	1
	肝海綿状変性	3	6	4	5	1	0	1	1
	ペリオーシス	2	5	1	4	0	2	1	1
	ヘモジデリン蓄積	0	1	0	1	1	1	3	2
	髄外造血	0	0	0	0	0	0	1	0
	帯状グリコーゲン	2	1	0	2	0	0	5	0
	線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
単核細胞浸潤	4	8	4	6	7	6	6	6	
腎臓	所見\検査動物数	4	8	5	7	7	7	8	7
	移行細胞過形成	2	3	3	0	5	3	2	4
	慢性腎症	4	8	5	7	7	7	8	7
	嚢胞	0	0	0	0	0	1	2	0
	色素性腎症	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮質石灰沈着	0	1	0	0	7	7	8	7
	腎盂腎炎	0	1	0	0	0	0	1	0
	腎盂石灰沈着	2	3	3	0	4	5	5	2
精巣	所見\検査動物数	4	6	2	7	-	-	-	-
	ライディッヒ細胞過形成	2	5	1	5	-	-	-	-
	生殖細胞変性	3	4	2	7	-	-	-	-
	精子肉芽腫	0	2	0	0	-	-	-	-
	限局性石灰沈着	1	1	1	1	-	-	-	-
	間細胞浮腫	0	3	1	0	-	-	-	-
卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	7	2	3	7
	性索過形成	-	-	-	-	1	0	0	2
	嚢胞	-	-	-	-	4	1	3	2
	萎縮	-	-	-	-	0	1	0	1
	限局性線維化	-	-	-	-	1	0	1	0

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(↓:P<0.05)

-:該当せず

表 1-3 [非腫瘍性病変－サテライト群－全動物]

性別		雄				雌			
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
下垂体	所見\検査動物数	10	3	6	10	10	9	8	10
	前葉過形成	1	0	0	2	2	2	2	1
	中間部過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	前葉肥大	0	0	1	0	0	0	0	0
	嚢胞	3	2	1	2	6	6	4	5
	泡沫細胞肉芽腫	0	0	0	1	0	0	0	2
副腎皮質	所見\検査動物数	10	5	6	10	10	10	8	10
	過形成	7	4	3	5	7	5	5	4
	肥大	0	0	1	1	0	1	1	1
	脂肪性変化	1	2	1	1	0	1	0	2
	嚢胞性変性	0	0	1	0	10	10	8	8
	骨化生	0	0	0	0	1	1	0	0
	髓外造血	0	0	1	0	0	1	0	0
副腎髄質	所見\検査動物数	10	5	6	10	10	8	10	10
	過形成	4	2	2	4	4	1	1	4
甲状腺	所見\検査動物数	10	2	5	10	10	3	2	10
	濾胞細胞過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
	C細胞過形成	1	1	0	0	4	2	0	1
	嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0
肺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	肺胞過形成	1	1	2	0	0	0	1	1
	組織球増加	2	7	6	5	7	3	2	3
	骨化生	5	1	2	4	0	0	1	0
	肺炎	0	0	1	0	1	0	0	0
	間質性炎症	1	1	2	5	1	2	0	1
	浮腫	1	0	3	0	1	1	0	1
	うっ血	0	0	1	0	1	0	0	1
	出血	0	0	0	1	0	0	0	1
	心不全細胞	0	1	3	3	0	1	0	3
	間質線維化	0	1	1	0	0	1	0	3
	単核細胞浸潤	0	0	1	0	1	0	1	0
心臓	所見\検査動物数	10	4	5	10	10	3	4	10
	心内膜線維化	7	4	3	7	9	2	2	7
	肥大	0	0	1	0	0	0	0	0
	拡張	0	2	2	1	0	1	0	1
	血栓	0	0	2	2	0	0	0	1
	軟骨化生	0	1	2	3	1	1	2	5
	浮腫	0	0	0	0	1	0	0	0

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P<0.05)

(つづく)

表 1-3 [非腫瘍性病変-サテライト群-全動物] (つづき)

性別		雄				雌			
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
脾臓	所見\検査動物数	10	2	6	10	10	3	3	10
	血管腫過形成	0	0	2	0	0	0	0	0
	髄外造血増加	5	2	4	7	4	2	1	6
	ヘモジデリン沈着	5	0	3	5	8	↓0	2	8
	リンパ様細胞過形成	2	0	1	0	0	0	0	0
	萎縮	0	0	0	1	1	0	0	0
肝臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	再生性過形成	0	0	0	1	0	0	0	1
	変異肝細胞巣	6	9	7	6	8	5	4	5
	-明細胞巣	2	1	0	1	0	1	0	0
	-好塩基性細胞巣	4	8	6	4	8	4	4	5
	-好酸性細胞巣	2	2	2	5	1	0	0	2
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	5	0	0	0	6
	びまん性胆管過形成	7	6	7	7	6	3	5	9
	胆汁嚢胞	1	0	0	2	2	2	1	3
	小葉周辺性脂肪浸潤	7	6	4	↓0	6	5	6	3
	小葉中心性脂肪浸潤	1	0	1	2	0	0	0	0
	びまん性脂肪浸潤	2	3	0	2	1	1	1	0
	単脂肪浸潤	1	0	2	0	0	0	0	0
	限局性脂肪浸潤	1	2	1	2	1	0	3	0
	限局性壊死	2	0	3	0	0	2	1	1
	肝海綿状変性	5	7	6	6	1	0	1	1
	ペリオシス	2	6	2	4	0	2	1	2
	ヘモジデリン蓄積	0	1	0	2	3	1	3	3
	髄外造血	0	1	0	0	0	0	1	0
	帯状グリコーゲン	2	2	0	2	0	0	5	0
	線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
	漿膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1
	うっ血	3	0	3	1	1	0	0	1
単核細胞浸潤	7	10	7	6	8	8	8	8	
腎臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	移行細胞過形成	2	4	6	0	7	4	2	6
	慢性腎症	10	10	10	10	10	9	10	10
	嚢胞	0	0	0	0	0	1	2	0
	色素性腎症	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮質石灰沈着	0	1	0	0	10	10	10	10
	腎盂腎炎	0	1	0	0	0	0	1	0
	腎盂石灰沈着	2	5	6	0	4	6	6	5

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(↓:P<0.05、↓↓:P<0.01)

(つづく)

表 1-3 〔非腫瘍性病変－サテライト群－全動物〕 (つづき)

性別		雄				雌			
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
精巣	所見\検査動物数	10	8	7	10	—	—	—	—
	ライディツヒ細胞過形成	4	5	6	6	—	—	—	—
	生殖細胞変性	6	6	4	8	—	—	—	—
	精子肉芽腫	0	2	0	0	—	—	—	—
	限局性石灰沈着	2	1	2	1	—	—	—	—
	間細胞浮腫	1	4	3	0	—	—	—	—
卵巢	所見\検査動物数	—	—	—	—	10	5	5	10
	性索過形成	—	—	—	—	1	0	0	2
	嚢胞	—	—	—	—	5	1	3	3
	萎縮	—	—	—	—	1	1	0	1
	限局性線維化	—	—	—	—	1	0	1	0

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P<0.05)

—:該当せず

表 1-4 [非腫瘍性病変－主群－死亡・切迫屠殺動物]

性別		雄				雌			
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
下垂体	所見\検査動物数	9	13	13	15	15	11	14	20
	前葉過形成	1	2	3	1	1	0	3	1
	嚢胞	0	3	5	3	5	5	3	4
	泡沫細胞肉芽腫	0	0	0	1	0	0	0	0
	圧迫	0	0	0	1	0	0	0	0
副腎皮質	所見\検査動物数	9	13	13	15	15	11	14	20
	過形成	4	8	7	5	8	6	5	6
	肥大	1	0	1	0	0	1	1	1
	脂肪性変化	0	1	3	1	2	1	0	2
	嚢胞性変性	0	0	0	2	14	10	10	18
	骨化生	0	0	0	0	1	0	0	0
	髓外造血	0	2	1	0	1	2	4	1
	副結節	0	0	0	0	0	0	1	1
副腎髄質	所見\検査動物数	9	13	13	15	15	11	14	19
	過形成	1	2	3	4	4	4	4	6
	萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	9	13	13	15	15	11	14	20
	嚢胞性過形成	1	0	1	0	0	0	0	0
	C細胞過形成	1	0	0	1	2	0	3	6
	びまん性C細胞過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
	嚢胞	0	0	0	0	0	2	0	0
肺	所見\検査動物数	9	13	13	15	15	11	14	20
	肺胞過形成	0	2	0	1	0	0	1	0
	組織球増加	7	7	3	8	7	5	4	12
	肺胞蛋白症	0	2	0	1	1	0	0	2
	コレステロール裂	0	2	0	0	0	0	0	0
	骨化生	0	4	4	1	1	1	0	2
	肺炎	0	0	0	0	2	0	0	2
	間質性炎症	0	2	0	2	1	1	0	0
	肺胞気腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	2	4	3	4	2	2	3	5
	うっ血	1	3	4	7	1	5	1	7
	出血	0	1	0	0	0	1	1	0
	心不全細胞	0	1	2	6	2	3	1	1
	間質線維化	0	2	0	1	1	0	1	1
	単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	2	0

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P<0.05)

(つづく)

表 1-4 [非腫瘍性病変-主群-死亡・切迫屠殺動物] (つづき)

性別		雄				雌			
		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
心臓	所見\検査動物数	9	13	13	15	15	11	14	20
	心内膜線維化	5	11	10	11	9	5	7	12
	肥大	0	1	2	0	0	0	2	0
	拡張	2	2	2	5	1	0	1	0
	血栓	0	1	1	2	1	1	0	0
	軟骨化生	0	3	1	2	3	3	2	5
	内膜プラーク	1	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	所見\検査動物数	9	13	13	15	15	10	14	20
	血管腫過形成	0	0	1	0	0	0	0	0
	髄外造血増加	3	5	2	5	5	3	7	3
	ヘモジデリン沈着	5	7	9	11	11	8	5	18
	リンパ様細胞過形成	0	0	0	1	1	0	0	1
	萎縮	0	3	4	0	0	0	0	2
	漿膜炎	0	0	0	0	0	0	1	0
肝臓	所見\検査動物数	9	13	13	15	15	11	14	20
	再生性過形成	0	0	0	1	0	1	0	0
	変異肝細胞巣	6	2	9	9	6	3	2	10
	-明細胞巣	0	0	0	1	0	0	0	0
	-好塩基性細胞巣	6	2	6	8	6	2	2	10
	-好酸性細胞巣	0	0	1	3	0	0	0	0
	-NOS	0	0	3	1	0	1	0	0
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	3	0	0	0	4
	びまん性胆管過形成	6	5	10	13	5	3	5	8
	限局性胆管過形成	0	0	1	0	0	0	0	1
	胆汁嚢胞	0	1	1	0	1	1	3	1
	小葉周辺性脂肪浸潤	4	5	2	1	6	2	2	2
	小葉中心性脂肪浸潤	0	0	1	1	0	2	1	0
	びまん性脂肪浸潤	2	1	4	0	1	1	0	0
	単脂肪浸潤	0	0	1	1	0	0	0	1
	限局性脂肪浸潤	2	0	3	2	0	0	0	0
	限局性壊死	3	5	3	5	3	3	1	0
	肝海綿状変性	3	3	8	8	1	1	1	1
	ペリオシス	2	0	6	1	0	3	0	2
	ヘモジデリン蓄積	3	1	2	1	5	4	3	5
	髄外造血	1	1	1	0	2	2	1	4
	帯状グリコーゲン	0	0	0	1	0	0	0	0
	線維化	1	0	0	1	0	0	0	0
	血栓症	0	0	0	1	1	0	0	0
	漿膜炎	0	0	0	0	1	0	1	0
うっ血	1	4	5	5	3	2	1	2	
単核細胞浸潤	5	2	6	7	8	9	8	15	

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P<0.05)

(つづく)

表 1-4 [非腫瘍性病変－主群－死亡・切迫屠殺動物] (つづき)

性別		雄				雌			
		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
腎臓	所見\検査動物数	9	13	13	15	15	11	14	20
	限局性過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
	移行細胞過形成	2	1	1	0	6	3	8	12
	慢性腎症	8	12	13	15	13	10	12	19
	嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0
	色素性腎症	0	1	0	0	1	0	2	0
	皮質石灰沈着	0	2	2	0	15	10	13	20
	腎盂腎炎	1	1	0	1	0	0	0	0
	腎乳頭壊死	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎盂拡張	0	1	0	0	1	0	1	0
	腎盂石灰沈着	1	5	1	1	7	6	4	10
精巣	所見\検査動物数	9	13	13	14	—	—	—	—
	ライディツヒ細胞過形成	2	4	7	5	—	—	—	—
	生殖細胞変性	1	↑9	↑10	↑10	—	—	—	—
	精子肉芽腫	0	0	0	4	—	—	—	—
	限局性石灰沈着	1	0	3	5	—	—	—	—
	間細胞浮腫	0	2	1	0	—	—	—	—
	出血	0	1	1	0	—	—	—	—
卵巢	所見\検査動物数	—	—	—	—	15	11	14	20
	性索過形成	—	—	—	—	0	1	1	0
	嚢胞	—	—	—	—	3	1	4	3
	萎縮	—	—	—	—	1	0	1	1

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(↑:P<0.05、↑↑:P<0.01)

—:該当せず

表 1-5 [非腫瘍性病変-主群-最終屠殺動物]

性別		雄				雌			
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
下垂体	所見\検査動物数	41	11	13	35	35	32	34	30
	前葉過形成	21	2	7	11	4	5	7	4
	中間部過形成	0	2	2	2	0	0	0	0
	前葉肥大	1	0	0	0	0	0	1	0
	中間部肥大	0	0	0	1	0	0	0	0
	嚢胞	6	3	5	10	16	21	14	11
	泡沫細胞肉芽腫	3	0	1	2	0	4	2	1
副腎皮質	所見\検査動物数	41	20	17	35	35	31	26	30
	過形成	25	18	13	20	24	23	17	17
	肥大	9	4	0	7	5	1	3	1
	脂肪性変化	6	3	3	4	2	0	1	5
	嚢胞性変性	6	2	0	4	35	30	26	30
	骨化生	3	2	0	0	0	0	0	0
	髓外造血	0	0	0	0	0	1	0	0
	副結節	0	1	3	2	0	0	0	0
副腎髄質	所見\検査動物数	41	20	15	35	35	30	25	30
	過形成	7	8	4	5	7	9	8	7
	髄質壊死	0	0	1	0	0	0	0	0
	萎縮	1	0	0	0	0	0	0	1
甲状腺	所見\検査動物数	41	1	1	35	35	1	0	30
	濾胞細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
	嚢胞性過形成	1	0	0	0	0	0	0	1
	C細胞過形成	7	0	0	5	7	0	0	10
	びまん性C細胞過形成	0	0	0	0	6	0	0	1
	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	2
肺	所見\検査動物数	41	37	37	35	35	39	36	30
	肺胞過形成	4	5	2	5	1	0	0	3
	細気管支過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	組織球増加	23	21	20	17	14	21	20	12
	肺胞蛋白症	0	3	3	2	1	0	0	1
	コレステロール裂	1	1	0	3	0	0	0	0
	骨化生	8	6	8	6	1	0	2	1
	肺炎	2	0	0	1	1	1	1	1
	間質性炎症	12	9	6	15	4	10	4	2
	浮腫	0	0	0	1	0	0	0	0
	うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0
	出血	1	0	0	0	0	3	2	0
	心不全細胞	4	3	5	7	1	2	1	6
	間質線維化	3	2	5	3	1	1	2	5
単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	2	0	1	

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P<0.05)

(つづく)

表 1-5 (非腫瘍性病変-主群-最終屠殺動物) (つづき)

性別		雄				雌			
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
心臓	所見\検査動物数	41	1	1	35	35	0	3	30
	心内膜線維化	32	1	1	32	24	0	2	21
	拡張	0	0	0	1	0	0	1	2
	血栓	0	0	0	2	1	0	1	2
	軟骨化生	7	1	1	9	6	0	2	5
	内膜プラーク	2	0	0	0	0	0	0	0
	血管炎	0	0	0	0	2	0	0	1
脾臓	所見\検査動物数	41	4	1	35	35	5	1	30
	血管腫過形成	0	0	0	1	1	1	0	1
	髄外造血増加	15	0	1	15	6	3	1	5
	ヘモジデリン沈着	26	0	0	22	33	0	0	27
	リンパ様細胞過形成	0	0	0	1	4	0	0	3
	線維化	0	1	0	0	0	0	0	1
肝臓	所見\検査動物数	41	37	37	35	35	39	36	30
	再生性過形成	0	1	1	1	0	0	1	0
	変異肝細胞巣	38	33	34	32	28	34	27	22
	-明細胞巣	16	4	6	8	3	3	0	0
	-好塩基性細胞巣	36	30	29	28	27	33	26	19
	-好酸性細胞巣	12	17	16	↑↑25	5	4	2	4
	-NOS	0	0	0	0	0	0	1	0
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	10	30	0	0	1	23
	びまん性胆管過形成	32	28	29	29	22	22	16	23
	限局性胆管過形成	1	0	0	0	0	0	0	1
	胆汁嚢胞	3	2	2	4	6	9	3	13
	小葉周辺性脂肪浸潤	30	24	20	↓↓5	24	30	22	↓13
	小葉中心性脂肪浸潤	6	4	5	↑17	0	0	1	0
	びまん性脂肪浸潤	1	1	0	2	1	0	1	2
	単脂肪浸潤	4	3	8	3	3	2	1	4
	限局性脂肪浸潤	19	12	10	16	2	8	2	0
	限局性壊死	3	4	2	4	1	1	2	1
	肝海綿状変性	21	21	21	26	0	0	7	3
	ペリオシス	13	15	19	8	8	14	3	6
	ヘモジデリン蓄積	10	8	9	7	10	12	11	12
	髄外造血	0	0	2	0	0	2	1	1
	帯状グリコーゲン	11	15	12	8	0	1	4	0
	線維化	1	0	0	0	0	0	1	0
血栓症	0	0	0	0	0	0	2	0	
漿膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1	
うっ血	0	1	0	0	0	0	1	0	
単核細胞浸潤	38	33	35	33	32	34	30	27	

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(↓:P<0.05、↑:P<0.01、↑↑↓↓:P<0.001)

(つづく)

表 1-5 [非腫瘍性病変－主群－最終屠殺動物] (つづき)

性別		雄				雌			
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
腎臓	所見\検査動物数	41	37	37	35	35	39	36	30
	限局性過形成	0	2	1	0	0	0	0	0
	移行細胞過形成	8	↑16	11	6	16	25	23	12
	慢性腎症	41	37	37	34	35	39	36	30
	嚢胞	1	1	1	2	1	1	3	1
	色素性腎症	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮質石灰沈着	0	1	1	0	32	38	35	27
	腎盂腎炎	1	1	0	0	0	0	0	0
	腎乳頭壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎盂拡張	0	1	0	0	0	0	1	2
	腎盂石灰沈着	13	13	7	8	17	26	24	20
精巣	所見\検査動物数	41	19	25	35	—	—	—	—
	ライディッヒ細胞過形成	29	12	17	21	—	—	—	—
	生殖細胞変性	35	17	20	22	—	—	—	—
	精子肉芽腫	5	2	0	0	—	—	—	—
	限局性石灰沈着	11	7	7	5	—	—	—	—
	間細胞浮腫	2	5	7	0	—	—	—	—
卵巢	所見\検査動物数	—	—	—	—	35	13	7	30
	性索過形成	—	—	—	—	8	3	0	4
	嚢胞	—	—	—	—	14	11	7	14
	萎縮	—	—	—	—	1	1	1	2
	膿瘍	—	—	—	—	0	0	0	1

対照群との有意差の検定:Fisher の直接確率検定(↑:P < 0.05)

— : 該当せず

表 1-6 [非腫瘍性病変-主群-全動物]

性別		雄				雌			
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
下垂体	所見\検査動物数	50	24	26	50	50	43	48	50
	前葉過形成	22	4	10	12	5	5	10	5
	中間部過形成	0	2	2	2	0	0	0	0
	前葉肥大	1	0	0	0	0	0	1	0
	中間部肥大	0	0	0	1	0	0	0	0
	嚢胞	6	6	10	13	21	26	17	15
	泡沫細胞肉芽腫	3	0	1	3	0	4	2	1
	圧迫	0	0	0	1	0	0	0	0
副腎皮質	所見\検査動物数	50	33	30	50	50	42	40	50
	過形成	29	26	20	25	32	29	22	23
	肥大	10	4	1	7	5	2	4	2
	脂肪性変化	6	4	6	5	4	1	1	7
	嚢胞性変性	6	2	0	6	49	40	36	48
	骨化生	3	2	0	0	1	0	0	0
	髓外造血	0	2	1	0	1	3	4	1
	副結節	0	1	3	2	0	0	1	1
副腎髄質	所見\検査動物数	50	33	28	50	50	41	39	49
	過形成	8	10	7	9	11	13	12	13
	髄質壊死	0	0	1	0	0	0	0	0
	萎縮	1	0	0	0	1	0	0	1
	所見\検査動物数	50	14	14	50	50	12	14	50
甲状腺	濾胞細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
	嚢胞性過形成	2	0	1	0	0	0	0	1
	C細胞過形成	8	0	0	6	9	0	3	16
	びまん性C細胞過形成	0	0	0	0	7	0	0	1
	嚢胞	0	0	0	0	0	2	0	2
	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
肺	肺胞過形成	4	7	2	6	1	0	1	3
	細気管支過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	組織球増加	30	28	23	25	21	26	24	24
	肺胞蛋白症	0	5	3	3	2	0	0	3
	コレステロール裂	1	3	0	3	0	0	0	0
	骨化生	8	10	12	7	2	1	2	3
	肺炎	2	0	0	1	3	1	1	3
	間質性炎症	12	11	6	17	5	11	4	2
	肺胞気腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	2	4	3	5	2	2	3	5
	うっ血	2	3	4	7	1	5	1	7

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P<0.05)

(つづく)

表 1-6 [非腫瘍性病変－主群－全動物] (つづき)

性別		雄				雌			
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
肺	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	出血	1	1	0	0	0	4	3	0
	心不全細胞	4	4	7	↑13	3	5	2	7
	間質線維化	3	4	5	4	2	1	3	6
	単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	2	2	1
心臓	所見\検査動物数	50	14	14	50	50	11	17	50
	心内膜線維化	37	12	11	43	33	5	9	33
	肥大	0	1	2	0	0	0	2	0
	拡張	2	2	2	6	1	0	2	2
	血栓	0	1	1	4	2	1	1	2
	軟骨化生	7	4	2	11	9	3	4	10
	内膜プラーク	3	0	0	0	0	0	0	0
	血管炎	0	0	0	0	2	0	0	1
脾臓	所見\検査動物数	50	17	14	50	50	15	15	50
	血管腫過形成	0	0	1	1	1	1	0	1
	髄外造血増加	18	5	3	20	11	6	8	8
	ヘモジデリン沈着	31	7	9	33	44	8	5	45
	リンパ様細胞過形成	0	0	0	2	5	0	0	4
	萎縮	0	3	4	0	0	0	0	2
	線維化	0	1	0	0	0	0	0	1
	漿膜炎	0	0	0	0	0	0	1	0
肝臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	再生性過形成	0	1	1	2	0	1	1	0
	変異肝細胞巣	44	35	43	41	34	37	29	32
	－明細胞巣	16	↓4	↓6	9	3	3	0	0
	－好塩基性細胞巣	42	32	35	36	33	35	28	29
	－好酸性細胞巣	12	17	17	↑28	5	4	2	4
	－NOS	0	0	3	1	0	1	1	0
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	↑10	↑↑33	0	0	1	↑↑27
	びまん性胆管過形成	38	33	39	42	27	25	21	31
	限局性胆管過形成	1	0	1	0	0	0	0	2
	胆汁嚢胞	3	3	3	4	7	10	6	14
	小葉周辺性脂肪浸潤	34	29	22	↓↓6	30	32	24	↓15
	小葉中心性脂肪浸潤	6	4	6	↑18	0	2	2	0
	びまん性脂肪浸潤	3	2	4	2	2	1	1	2
	単脂肪浸潤	4	3	9	4	3	2	1	5
	限局性脂肪浸潤	21	12	13	18	2	8	2	0
限局性壊死	6	9	5	9	4	4	3	1	
肝海綿状変性	24	24	29	34	1	1	8	4	
ペリオシス	15	15	25	9	8	17	3	8	

対照群との有意差の検定: Fisher の直接確率検定(↑↓:P<0.05、↑↓:P<0.01、↑↑↓↓:P<0.001)

(つづく)

表 1-6 [非腫瘍性病変－主群－全動物] (つづき)

性別		雄				雌			
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
肝臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	ヘモジデリン蓄積	13	9	11	8	15	16	14	17
	髄外造血	1	1	3	0	2	4	2	5
	帯状グリコーゲン	11	15	12	9	0	1	4	0
	線維化	2	0	0	1	0	0	1	0
	血栓症	0	0	0	1	1	0	2	0
	漿膜炎	0	0	0	0	1	0	1	1
	うっ血	1	5	5	5	3	2	2	2
	単核細胞浸潤	43	35	41	40	40	43	38	42
腎臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	限局性過形成	0	2	1	0	0	1	0	0
	移行細胞過形成	10	17	12	6	22	28	31	24
	慢性腎症	49	49	50	49	48	49	48	49
	嚢胞	1	1	1	3	1	1	3	1
	色素性腎症	0	1	0	0	1	1	2	0
	皮質石灰沈着	0	3	3	0	47	48	48	47
	腎盂腎炎	2	2	0	1	0	0	0	0
	腎乳頭壊死	0	0	0	0	0	0	1	1
	腎盂拡張	0	2	0	0	1	0	2	2
腎盂石灰沈着	14	18	8	9	24	32	28	30	
精巣	所見\検査動物数	50	32	38	49	—	—	—	—
	ライディッヒ細胞過形成	31	16	24	26	—	—	—	—
	生殖細胞変性	36	26	30	32	—	—	—	—
	精子肉芽腫	5	2	0	4	—	—	—	—
	限局性石灰沈着	12	7	10	10	—	—	—	—
	間細胞浮腫	2	7	8	0	—	—	—	—
	出血	0	1	1	0	—	—	—	—
卵巢	所見\検査動物数	—	—	—	—	50	24	21	50
	性索過形成	—	—	—	—	8	4	1	4
	嚢胞	—	—	—	—	17	12	11	17
	萎縮	—	—	—	—	2	1	2	3
	膿瘍	—	—	—	—	0	0	0	1

対照群との有意差の検定: Fisher の直接確率検定 (有意差無し、有意水準: P < 0.05)

—: 該当せず

表 2-1 [腫瘍性病変-サテライト群-死亡・切迫屠殺動物物]

性別		雄				雌			
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
副腎皮質	所見\検査動物数	6	2	5	3	3	3	2	3
	皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
副腎髄質	所見\検査動物数	6	2	5	3	3	3	2	3
	良性髄質腫瘍 (B)	0	0	2	0	0	0	0	0
脳	所見\検査動物数	6	2	4	3	3	3	2	3
	稀突起膠細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
血液リンパ系	所見\検査動物数	6	2	5	3	3	3	2	3
	悪性リンパ腫 (M)	2	0	0	0	0	0	0	0
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
肝臓	所見\検査動物数	6	2	5	3	3	3	2	3
	肝細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
乳腺	所見\検査動物数	0	0	0	0	3	3	2	3
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	2	0	0
腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	6	2	5	3	3	3	2	3
	血管腫 (B)	2	0	2	0	1	0	0	0
卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	3	3	2	3
	悪性神経鞘腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
膵臓	所見\検査動物数	6	2	5	3	3	3	2	3
	良性島細胞腫瘍 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
上皮小体	所見\検査動物数	6	2	5	3	3	3	2	3
	腺腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0
下垂体	所見\検査動物数	6	2	5	3	3	3	2	3
	前葉腺腫 (B)	2	1	0	1	3	2	1	3
	前葉癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚	所見\検査動物数	6	2	5	3	3	3	2	3
	扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
脾臓	所見\検査動物数	6	2	5	3	3	3	2	3
	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
精巣	所見\検査動物数	6	2	5	3	-	-	-	-
	良性ライディッヒ細胞腫 (B)	1	1	2	0	-	-	-	-
胸腺	所見\検査動物数	6	2	5	3	3	3	2	3
	良性胸腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
	悪性胸腺腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	6	2	5	3	3	3	2	3
	濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	良性C細胞腫瘍 (B)	1	0	0	0	1	0	1	0

- : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P<0.05)

表 2-2 〔腫瘍性病変－サテライト群－最終屠殺動物〕

性別		雄				雌			
		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
副腎髄質	所見\検査動物数	4	3	1	7	7	5	8	7
	良性髄質腫瘍 (B)	2	0	0	0	1	0	0	0
脳	所見\検査動物数	4	0	0	7	7	2	2	7
	顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
腺胃	所見\検査動物数	4	1	0	7	7	1	1	7
	腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
血液リンパ系	所見\検査動物数	4	0	0	7	7	0	0	7
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
肝臓	所見\検査動物数	4	8	5	7	7	7	8	7
	肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝細胞癌 (M)	0	0	0	1	1	0	1	0
乳腺	所見\検査動物数	0	0	0	0	7	1	1	7
	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	1
	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0
腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	4	1	0	7	7	0	0	7
	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	1
上皮小体	所見\検査動物数	4	0	0	7	7	0	0	7
	腺腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	0
下垂体	所見\検査動物数	4	1	1	7	7	6	6	7
	前葉腺腫 (B)	0	1	1	2	3	5	4	5
	前葉癌 (M)	0	0	0	0	3	0	0	1
前立腺	所見\検査動物数	4	0	0	7	—	—	—	—
	腺腫 (B)	0	0	0	1	—	—	—	—
骨格筋	所見\検査動物数	4	1	0	7	7	0	0	7
	悪性神経鞘腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
皮膚	所見\検査動物数	4	3	3	7	7	0	0	7
	悪性組織球腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
脾臓	所見\検査動物数	4	0	1	7	7	0	1	7
	血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
精巣	所見\検査動物数	4	6	2	7	—	—	—	—
	良性ライディツヒ細胞腫 (B)	2	3	1	6	—	—	—	—
胸腺	所見\検査動物数	4	8	5	7	7	7	8	7
	良性胸腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	3	3
	悪性胸腺腫 (M)	0	1	0	1	1	0	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	4	0	0	7	7	0	0	7
	濾胞細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	良性C細胞腫瘍 (B)	1	0	0	0	4	0	0	2

— : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定: Fisher の直接確率検定 (有意差無し、有意水準: P < 0.05)

表 2-3 [腫瘍性病変-サテライト群-全動物]

性別		雄				雌			
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
副腎皮質	所見\検査動物数	10	5	6	10	10	10	8	10
	皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
副腎髄質	所見\検査動物数	10	5	6	10	10	8	10	10
	良性髄質腫瘍 (B)	2	0	2	0	1	0	0	0
脳	所見\検査動物数	10	2	4	10	10	5	4	10
	稀突起膠細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
腺胃	所見\検査動物数	10	3	5	10	10	4	3	10
	腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
血液リンパ系	所見\検査動物数	10	2	5	10	10	3	2	10
	悪性リンパ腫 (M)	2	0	0	1	0	0	0	0
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
肝臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝細胞癌 (M)	0	1	0	1	1	0	1	0
乳腺	所見\検査動物数	0	0	0	0	10	4	3	10
	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	1
	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	2	1	0
腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	10	3	5	10	10	3	2	10
	血管腫 (B)	3	0	2	0	1	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	1
卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	10	5	5	10
	悪性神経鞘腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
膵臓	所見\検査動物数	10	3	5	10	10	3	2	10
	良性島細胞腫瘍 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
上皮小体	所見\検査動物数	10	2	5	10	10	3	2	10
	腺腫 (B)	1	0	1	2	0	0	0	0
下垂体	所見\検査動物数	10	3	6	10	10	9	8	10
	前葉腺腫 (B)	2	2	1	3	6	7	5	8
	前葉癌 (M)	0	0	0	0	3	0	1	1
前立腺	所見\検査動物数	10	2	5	10	-	-	-	-
	腺腫 (B)	0	0	0	1	-	-	-	-

- : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定: Fisher の直接確率検定 (有意差無し、有意水準: P < 0.05)

(つづく)

表 2-3 [腫瘍性病変－サテライト群－全動物] (つづき)

性別		雄				雌			
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
骨格筋	所見\検査動物数	10	3	5	10	10	3	2	10
	悪性神経鞘腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
皮膚	所見\検査動物数	10	5	8	10	10	3	2	10
	扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	悪性組織球腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
脾臓	所見\検査動物数	10	2	6	10	10	3	3	10
	血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	血管肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0
精巣	所見\検査動物数	10	8	7	10	—	—	—	—
	良性ライディッヒ細胞腫 (B)	3	4	3	6	—	—	—	—
胸腺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	良性胸腺腫 (B)	1	0	0	1	1	0	3	3
	悪性胸腺腫 (M)	0	1	1	1	1	0	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	10	2	5	10	10	3	2	10
	濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	濾胞細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	良性 C 細胞腫瘍 (B)	2	0	0	0	5	0	1	2

— : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

胸腺腫の発現頻度については Fisher 直接確率検定および Cochran-Armitage 傾向検定を実施したが、その他の腫瘍の発現頻度については対照群との Fisher 直接確率検定を実施した (有意差無し、有意水準:P<0.05)。

表 2-4 [腫瘍性病変－主群－死亡・切迫屠殺動物]

性別		雄				雌			
		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
副腎皮質	所見\検査動物数	9	13	13	15	15	11	14	20
	皮質腺腫 (B)	0	1	1	0	2	2	0	1
	皮質癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
副腎髄質	所見\検査動物数	9	13	13	15	15	11	14	19
	良性髄質腫瘍 (B)	0	2	1	1	0	0	1	0
	悪性髄質腫瘍 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
骨	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
脳	所見\検査動物数	9	13	13	15	15	11	14	20
	顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
結腸	所見\検査動物数	9	13	13	15	15	11	14	20
	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
眼	所見\検査動物数	9	13	13	15	15	11	14	20
	悪性神経鞘腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
前胃	所見\検査動物数	9	13	13	15	15	11	14	20
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
血液リンパ系	所見\検査動物数	9	13	13	15	15	11	13	20
	悪性リンパ腫 (M)	1	0	1	2	1	1	0	0
	組織球性肉腫 (M)	0	2	0	0	0	0	1	0
肝臓	所見\検査動物数	9	13	13	15	15	11	14	20
	肝細胞腺腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	1
	肝細胞癌 (M)	0	0	0	1	1	2	0	1
	血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0
乳腺	所見\検査動物数	0	1	0	0	15	10	13	19
	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	3	0	0	2
	腺癌 (M)	0	0	0	0	3	0	1	2
	線維腺腫内腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	悪性混合腫瘍 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
顎下腺	所見\検査動物数	9	13	13	15	15	11	14	20
	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	9	13	13	15	15	11	14	19
	血管腫 (B)	1	1	0	1	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	1	0
卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	15	11	14	20
	悪性顆粒膜細胞腫 (M)	—	—	—	—	1	0	0	0
	脂肪腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	1

— : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定: Fisher の直接確率検定 (有意差無し、有意水準: P < 0.05)

(つづく)

表 2-4 [腫瘍性病変－主群－死亡・切迫屠殺動物] (つづき)

性別		雄				雌			
		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
上皮小体	所見\検査動物数	9	13	13	15	15	10	10	19
	腺腫 (B)	0	0	0	1	1	0	0	1
下垂体	所見\検査動物数	9	13	13	15	15	11	14	20
	前葉腺腫 (B)	3	4	3	1	11	9	10	17
	前葉癌 (M)	0	0	0	0	1	1	1	1
皮膚	所見\検査動物数	9	13	12	15	15	11	14	20
	角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	基底細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1
	線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	悪性組織球腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肉腫 NOS (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
脾臓	所見\検査動物数	9	13	13	15	15	10	14	20
	血管肉腫 (M)	2	0	3	1	0	0	1	0
精巣	所見\検査動物数	9	13	13	14	—	—	—	—
	良性ライディッヒ細胞腫 (B)	0	4	3	4	—	—	—	—
胸腺	所見\検査動物数	9	13	13	15	15	11	14	19
	良性胸腺腫 (B)	1	0	0	2	1	3	0	0
	悪性胸腺腫 (M)	0	3	2	2	0	0	1	0
甲状腺	所見\検査動物数	9	13	13	15	15	11	14	20
	良性C細胞腫瘍 (B)	0	0	1	2	3	0	4	5
	悪性C細胞腫瘍 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
膀胱	所見\検査動物数	9	13	13	15	15	11	14	20
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	15	11	14	20
	子宮内膜肉腫 (M)	—	—	—	—	1	0	1	1
	悪性神経鞘腫 (M)	—	—	—	—	0	0	2	1
膣	所見\検査動物数	—	—	—	—	15	11	14	20
	悪性神経鞘腫 (M)	—	—	—	—	0	1	0	0

— : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定:Fisher の直接確率検定 (有意差無し、有意水準:P < 0.05)

表 2-5 [腫瘍性病変－主群－最終屠殺動物]

性別		雄				雌			
		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
副腎皮質	所見\検査動物数	41	20	17	35	35	31	26	30
	皮質腺腫 (B)	3	1	0	2	2	3	1	0
	皮質癌 (M)	1	0	0	0	1	1	0	1
副腎髄質	所見\検査動物数	41	20	15	35	35	30	25	30
	良性髄質腫瘍 (B)	5	6	5	6	1	2	2	1
	悪性髄質腫瘍 (M)	0	2	1	1	0	0	1	1
骨	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	1
	骨腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
脳	所見\検査動物数	41	2	3	34	35	10	13	30
	顆粒細胞腫 (B)	3	2	1	1	1	0	1	1
結腸	所見\検査動物数	41	0	0	35	35	0	0	30
	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
血液リンパ系	所見\検査動物数	41	2	0	35	35	2	1	30
	悪性リンパ腫 (M)	1	2	0	1	3	2	0	2
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	1	0
腎臓	所見\検査動物数	41	37	37	35	35	39	36	30
	尿細管癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	脂肪肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	悪性間葉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	褐色細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
肝臓	所見\検査動物数	41	37	37	35	35	39	36	30
	肝細胞腺腫 (B)	2	1	2	1	1	4	0	2
	肝細胞癌 (M)	3	1	5	5	1	1	0	3
	胆管癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
肺	所見\検査動物数	41	37	37	35	35	39	36	30
	肺胞/細気管支腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺胞/細気管支癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0

－：該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定：Fisher の直接確率検定 (有意差無し、有意水準：P < 0.05)

(つづく)

表 2-5 [腫瘍性病変-主群-最終屠殺動物] (つづき)

性別		雄				雌			
		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
乳腺	所見\検査動物数	0	0	0	0	35	12	12	30
	線維腫 (B)	0	0	0	0	0	1	2	0
	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	8	4	3	↓1
	腺癌 (M)	0	0	0	0	4	5	4	6
	線維腺腫内腺癌 (M)	0	0	0	0	1	1	2	0
	良性組織球腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0
縦隔	所見\検査動物数	1	0	0	0	0	0	1	0
	癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	41	4	3	35	35	0	1	30
	血管腫 (B)	2	2	2	1	2	0	0	0
	血管肉腫 (M)	2	1	1	0	0	0	0	0
卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	35	13	7	30
	良性卵胞膜腫 (B)	—	—	—	—	1	0	0	0
	良性顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	2	3	0	4
	悪性卵黄囊腫瘍 (M)	—	—	—	—	0	1	0	0
膵臓	所見\検査動物数	41	2	0	35	35	4	0	30
	良性島細胞腫瘍 (B)	3	0	0	0	0	0	0	0
	腺房細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
上皮小体	所見\検査動物数	41	1	1	35	34	0	0	28
	腺腫 (B)	4	1	0	4	1	0	0	0
下垂体	所見\検査動物数	41	11	13	35	35	32	34	30
	前葉腺腫 (B)	9	6	7	15	28	26	24	24
	前葉癌 (M)	0	0	0	0	2	2	3	3
	中間部腺腫 (B)	1	1	0	0	1	1	0	0
	顆粒細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
前立腺	所見\検査動物数	41	2	4	35	—	—	—	—
	腺腫 (B)	1	0	0	0	—	—	—	—
	腺癌 (M)	1	0	0	0	—	—	—	—
骨格筋	所見\検査動物数	41	1	1	35	35	0	1	30
	脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	血管肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0

— : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(↓:P < 0.05)

(つづく)

表 2-5 〔腫瘍性病変-主群-最終屠殺動物〕(つづき)

性別		雄				雌			
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
皮膚	所見\検査動物数	41	8	12	35	35	5	5	30
	皮脂腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	1	0	1	1	0	0	0	0
	毛包腫瘍 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	基底細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0
	良性組織球腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
	悪性組織球腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
脾臓	所見\検査動物数	41	4	1	35	35	5	1	30
	血管腫 (B)	1	1	0	1	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	2	1	0	1	0	0	0	1
精巣	所見\検査動物数	41	19	25	35	—	—	—	—
	良性ライディッヒ細胞腫 (B)	23	12	17	16	—	—	—	—
	良性中皮腫 (B)	0	0	1	0	—	—	—	—
	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	—	—	—	—
	悪性組織球腫 (M)	1	0	0	0	—	—	—	—
胸腺	所見\検査動物数	41	37	37	35	35	39	36	30
	良性胸腺腫 (B)	4	4	3	7	2	5	6	2
	悪性胸腺腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	41	1	1	35	35	1	0	30
	濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	良性 C 細胞腫瘍 (B)	5	1	0	5	7	0	0	4
	悪性 C 細胞腫瘍 (M)	0	0	1	0	0	1	0	1
子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	35	8	9	30
	悪性神経鞘腫 (M)	—	—	—	—	1	1	1	0
膣	所見\検査動物数	—	—	—	—	35	7	4	30
	扁平上皮乳頭腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0

— : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定: Fisher の直接確率検定 (有意差無し、有意水準: P < 0.05)

表 2-6 [腫瘍性病変－主群－全動物]

性別		雄				雌			
		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
副腎皮質	所見\検査動物数	50	33	30	50	50	42	40	50
	皮質腺腫 (B)	3	2	1	2	4	5	1	1
	皮質癌 (M)	1	0	0	1	1	1	0	1
副腎髄質	所見\検査動物数	50	33	28	50	50	41	39	49
	良性髄質腫瘍 (B)	5	8	6	7	1	2	3	1
	悪性髄質腫瘍 (M)	0	2	2	1	0	0	1	1
骨	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	2
	骨腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
脳	所見\検査動物数	50	15	16	49	50	21	27	50
	顆粒細胞腫 (B)	3	2	1	2	1	0	1	1
結腸	所見\検査動物数	50	13	13	50	50	11	14	50
	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
眼	所見\検査動物数	50	15	15	50	50	16	15	50
	悪性神経鞘腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
前胃	所見\検査動物数	50	13	14	50	50	12	16	50
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
血液リンパ系	所見\検査動物数	50	15	13	50	50	13	14	50
	悪性リンパ腫 (M)	2	2	1	3	4	3	0	2
	組織球性肉腫 (M)	0	2	0	1	0	0	2	0
腎臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	尿細管癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	脂肪肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	悪性間葉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	褐色細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
肝臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	肝細胞腺腫 (B)	3	1	3	1	1	4	0	3
	肝細胞癌 (M)	3	1	5	6	2	3	0	4
	胆管癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0
肺	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	肺胞/細気管支腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺胞/細気管支癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0

－：該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定: Fisher の直接確率検定 (有意差無し、有意水準: P < 0.05)

(つづく)

表 2-6 [腫瘍性病変-主群-全動物] (つづき)

性別		雄				雌			
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
乳腺	所見\検査動物数	0	1	0	0	50	22	25	49
	線維腫 (B)	0	0	0	0	0	1	2	0
	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	11	4	3	↓3
	腺癌 (M)	0	0	0	0	7	5	5	8
	線維腺腫内腺癌 (M)	0	0	0	0	2	1	2	0
	悪性混合腫瘍 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	良性組織球腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0
顎下腺	所見\検査動物数	50	14	14	50	50	11	14	50
	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
縦隔	所見\検査動物数	1	0	0	0	0	0	1	1
	癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	50	17	16	50	50	11	15	49
	血管腫 (B)	3	3	2	2	2	0	0	0
	血管肉腫 (M)	2	1	1	1	0	0	1	0
卵巢	所見\検査動物数	-	-	-	-	50	24	21	50
	良性卵胞膜腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0
	良性顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	2	3	0	4
	悪性顆粒膜細胞腫 (M)	-	-	-	-	1	0	0	0
	脂肪腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
	悪性卵黄嚢腫瘍 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
膵臓	所見\検査動物数	50	15	13	50	50	15	14	50
	良性島細胞腫瘍 (B)	3	0	0	0	0	0	0	0
	腺房細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
上皮小体	所見\検査動物数	50	14	14	50	49	10	10	47
	腺腫 (B)	4	1	0	5	2	0	0	1
下垂体	所見\検査動物数	50	24	26	50	50	43	48	50
	前葉腺腫 (B)	12	10	10	16	39	35	34	41
	前葉癌 (M)	0	0	0	0	3	3	4	4
	中間部腺腫 (B)	1	1	0	0	1	1	0	0
	顆粒細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
前立腺	所見\検査動物数	50	15	17	50	-	-	-	-
	腺腫 (B)	1	0	0	0	-	-	-	-
	腺癌 (M)	1	0	0	0	-	-	-	-
骨格筋	所見\検査動物数	50	14	14	50	50	11	15	50
	脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	血管肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0

- : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍
 対照群との有意差の検定: Fisher の直接確率検定 (↓: P < 0.05)

(つづく)

表 2-6 〔腫瘍性病変－主群－全動物〕 (つづき)

性別		雄				雌			
投与群		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
皮膚	所見\検査動物数	50	21	24	50	50	16	19	50
	皮脂腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	1	0	2	1	0	0	0	0
	毛包腫瘍 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	基底細胞癌 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0
	脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1
	線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	良性組織球腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
	悪性組織球腫 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0
	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0
肉腫 NOS (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
脾臓	所見\検査動物数	50	17	14	50	50	15	15	50
	血管腫 (B)	1	1	0	1	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	4	1	3	2	0	0	1	1
精巣	所見\検査動物数	50	32	38	49	—	—	—	—
	良性ライディッヒ細胞腫 (B)	23	16	20	20	—	—	—	—
	良性中皮腫 (B)	0	0	1	0	—	—	—	—
	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	—	—	—	—
	悪性組織球腫 (M)	1	0	0	0	—	—	—	—
胸腺	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49
	良性胸腺腫 (B)	5	4	3	9	3	8	6	2
	悪性胸腺腫 (M)	0	3	2	2	1	0	1	0
甲状腺	所見\検査動物数	50	14	14	50	50	12	14	50
	濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	良性 C 細胞腫瘍 (B)	5	1	1	7	10	0	4	9
	悪性 C 細胞腫瘍 (M)	0	0	2	0	0	1	0	1
膀胱	所見\検査動物数	50	15	13	50	50	12	14	50
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	50	19	23	50
	子宮内膜肉腫 (M)	—	—	—	—	1	0	1	1
	悪性神経鞘腫 (M)	—	—	—	—	1	1	3	1
膣	所見\検査動物数	—	—	—	—	50	18	18	50
	扁平上皮乳頭腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0
	悪性神経鞘腫 (M)	—	—	—	—	0	1	0	0

— : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

胸腺腫の発現頻度については Fisher 直接確率検定および Cochran-Armitage 傾向検定を実施したが、その他の腫瘍の発現頻度については Fisher の直接確率検定を実施した (有意差無し、有意水準: $P < 0.05$)。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

＜原体－慢性毒性/発がん性試験＞

表3 [腫瘍発生数および担腫瘍動物数]

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
腫瘍数	良性	91	60	62	91	94	76	65	85
	悪性	24	25	21	26	35	25	25	27
腫瘍総数		115	85	83	117	129	101	90	112
担腫瘍動物数	良性	51	40	38	49	52	55	47	57
	悪性	19	22	17	22	28	20	23	26
担腫瘍動物数		58	46	47	54	57	54	53	60

対照群との有意差の検定: Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P < 0.05)

3)ラットを用いた飼料混入投与による反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 No. 毒 A21)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1981 年

検体純度:

供試動物: Fischer 344 (CDF) 系ラット、1 群雌雄各 55 匹、投与開始時 50 日齢、

体重; 雄 94.2~172.4 g、雌 60.4~133.3 g

投与後 52 週時に各群雌雄 5 匹を中間屠殺した。

投与期間: 104 週間 (1979 年 4 月 4 日~1981 年 4 月 17 日)

投与方法: 検体を 0、40、120 および 360 ppm の濃度で飼料に混入し、104 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

用量設定根拠;

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

投与に依存した臨床症状は認められなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。雌雄とも対照群と投与群の間に有意差は認められなかった。

投与量 (ppm)		0	40	120	360
死亡率 (%)	雄	22.0	18.0	20.0	18.0
	雌	32.0	38.0	16.3 ^{a)}	24.0

a) 投与開始前に死亡した 1 例は含めなかった。
対照群との有意差検定は余命法を用いて行った。

体重変化; 最初の 13 週間は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回の頻度で全動物の体重を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		40	120	360	40	120	360
平均体重	0 週目	102	96	98	98	99	↓95
	18 週目	99	↓97	98	99	99	99
	26 週目	99	↓96	97	100	99	100
	34 週目	99	↓96	98	99	99	100

対照群との有意差検定は多元比較法を用いて行った (↓: P<0.05)。

対照群を 100 とした場合の値

120 ppm 群雄の平均体重が投与 18、26、34 週目に対照群に比べて有意に低値であったが、52 週目には有意差はみられず、104 週までの各投与群の体重は対照群と比較して雌雄とも差がみられなかった (52 週目以降の体重については統計解析を実施しなかった)。

摂餌量および食餌効率; 最初の 13 週間は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回の頻度で摂餌量を測定した。

120 ppm 群雄の摂餌量が 52 週目まで対照群と比較して少なかったが、54 週目から 104 週目までの各投与群の摂餌量は雌雄とも対照群と同等であった。

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)		40	120	360
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.85	5.54	16.62
	雌	2.35	6.78	21.04

血液学的検査; 投与 0、18、34、51、69、87 および 104 週目には各群雌雄 8 匹ずつを対象として、眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘマトクリット値、血色素量、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、総白血球数、白血球分類

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

検査 時期	性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	40	120	360	40	120	360
18 週	血色素量	98	97	↓95	100	98	99
	赤血球数	↑104	103	103	99	97	99
	血小板数	120	↑129	94	126	104	92
	MCV	96	96	↓95	102	102	100
	MCH	↓95	↓95	↓95	100	100	100
34 週	血色素量	98	↓94	96	97	96	97
	血小板数	126	118	↑149	84	77	98
	MCHC	100	↓97	↓97	94	94	94
87 週	ヘマトクリット値	99	102	↑111	93	99	99
	血色素量	99	102	↑111	93	99	100
	赤血球数	99	104	↑112	91	97	99

対照群との有意差検定は多元比較法を用いて行った (↑↓: P<0.05)。

対照群を 100 とした場合の値

対照群と投与群の間に偶発的な有意差がみられたが、検体投与に起因すると思われる投与量に相関した変化はみられなかった。

血液生化学検査；投与 0、26、51、79 および 104 週目には各群雌雄 8 匹ずつを対象として、絶食後に眼窩静脈叢から血液を採取し、血清を用いて以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン、アルカリホスファターゼ (ALP)、ビリルビン、尿素窒素 (BUN)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、血糖、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、総グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、カルシウム、カリウム、乳酸脱水素酵素 (LDH)、総コレステロール

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	40	120	360	40	120	360
26 週	カルシウム	100	101	↑103	↑105	↑107	↑107
	総ビリルビン	66	89	↓45	116	88	66
	GOT	79	85	↓74	86	108	87
	GPT	92	88	↓84	83	100	87
	LDH	↓64	86	↓67	98	107	87
51 週	A/G 比	98	98	93	100	↓93	95
	総コレステロール	89	↓82	86	94	100	104
	総ビリルビン	94	↓75	97	73	100	97
	LDH	162	160	↑408	140	179	↑320
79 週	総蛋白	97	↓94	96	99	101	97
	アルブミン	97	97	↓94	97	100	95
	血糖	↑114	102	106	108	112	104
104 週	グロブリン	106	↓94	90	94	97	97

対照群との有意差検定は多元比較法を用いて行った (↑↓: P<0.05)。

対照群を 100 とした場合の値

対照群と投与群の間に偶発的な有意差がみられたが、検体投与に起因すると思われる投与量に相関した変化はみられなかった。

眼科学的検査；投与開始前、投与 26、53、78 および 104 週時に実施した。

検体投与に関連した所見は認められなかった。

臓器重量；投与 52 週目の中間屠殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣および精巣上体、肺、甲状腺、副腎、卵巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査時期	性別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		40	120	360	40	120	360
中間屠殺	最終体重		95	88	95	↓90	96	94
	腎臓	重量	98	↓86	95	94	99	98
		体重比	104	97	100	104	104	104
	脳	重量	103	98	100	99	99	100
		体重比	109	111	105	↑109	104	106

対照群との有意差検定は多元比較法を用いて行った (↑↓: P<0.05)。

対照群を 100 とした場合の値

投与に関連した傾向は認められなかった。中間屠殺では対照群と投与群の間に偶発的な有意差がみられたが、投与終了時には有意差は認められなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺および試験終了時の全生存動物について剖検した。

検体投与に関連した病変は認められなかった。

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

脳、下垂体、胸部脊髄、眼球、唾液腺、甲状腺、上皮小体、胸腺、食道、気管支、肺、心臓、大動脈、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胃、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、結腸、腸間膜リンパ節、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、皮膚、軟骨内関節、骨髄、筋肉および神経、乳腺、異常部位

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1-1 (52 週中間屠殺動物)、表 1-2 (死亡・切迫屠殺動物)、表 1-3 (最終屠殺動物) および表 1-4 (全動物) に示す。

種々の自然発生的病変または偶発性所見が全群にわたって投与量と相関を示さずに観察されたが、検体投与に関連した病変はみられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

＜原体－慢性毒性/発がん性試験＞

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表 2-1 (52 週中間屠殺動物)、表 2-2 (死亡・切迫屠殺動物)、表 2-3 (最終屠殺動物) および表 2-4 (全動物) に、総腫瘍数および担腫瘍動物数のまとめを表 3 にそれぞれ示す。

脾臓の島細胞癌が 120 ppm 群の雄で、乳腺の線維腺腫が 40ppm 群の雌で増加したが、投与量と相関を示さなかった。よって、検体投与に関連した腫瘍性病変の発現増加はみられなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 24 ヶ月間飼料混入投与による反復経口投与毒性/発がん性併合試験において最高用量の 360 ppm 群でも影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも 360 ppm (雄 16.62 mg/kg/日、雌 21.04 mg/kg/日) であると判断される。

また、催腫瘍性はないものと判断される。

表 1-1 〔非腫瘍性病変－52 週中間屠殺動物〕

性別		雄				雌			
		0	40	120	360	0	40	120	360
投与群		0	40	120	360	0	40	120	360
下垂体	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
	嚢胞	0	0	0	1	3	2	2	2
副腎	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
	限局性皮質空胞形成	2	0	0	0	0	0	0	2
	限局性皮質過形成	0	0	0	1	0	0	0	1
	血管拡張	0	0	1	1	0	0	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
	C細胞形成	0	0	0	0	0	0	0	1
	嚢胞性濾胞	1	4	4	4	1	2	2	1
	コロイド/色素含有大食細胞	0	2	0	2	0	0	0	0
	鰓後体	0	0	0	1	0	0	0	0
肺	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
	吸引血液	1	0	0	0	0	0	0	0
	限局性血管周囲単核細胞	1	3	1	0	2	1	2	1
	間質性肺炎	0	1	1	0	1	0	1	0
	肺動脈/限局性石灰沈着	0	3	0	0	0	1	0	1
心臓	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
	変性心筋症	1	3	4	3	2	3	2	2
	限局性非化膿性心筋炎	3	2	1	0	2	0	0	3
	限局性血管炎	0	0	1	0	0	0	0	0
脾臓	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
	髓外造血	0	0	0	0	5	3	5	2
肝臓	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
	胆管増生	0	0	0	0	0	0	2	0
	非化膿性胆管周囲炎	3	2	3	0	4	4	5	4
	限局性亜急性肝炎	3	3	2	0	0	0	0	0
	限局性慢性肝炎	1	0	0	0	4	2	0	3
	限局性急性肝炎	0	1	1	0	0	0	0	0
	好塩基性細胞巣	0	0	0	0	1	1	0	0
腎臓	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
	尿細管上皮色素沈着	5	5	5	4	5	5	5	5
	蛋白円柱	4	3	2	3	1	0	1	2
	限局性間質単核細胞	5	2	4	4	1	2	0	1
	限局性石灰沈着	1	0	0	0	0	0	0	0
	再生尿細管	2	5	2	4	0	0	0	0
	限局性間質性腎炎	0	1	0	0	0	0	0	0

対照群との有意差の検定:Fisher の直接確率検定(有意差無し、有意水準:P < 0.05)(以下、報告書では統計を実施していないが、申請者により統計を実施した)

－：該当せず

(つづく)

表 1-1 [非腫瘍性病変－52 週中間屠殺動物] (つづき)

性別		雄				雌			
投与群		0	40	120	360	0	40	120	360
膵臓	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
	島細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
	血管周囲/管周囲単核細胞	0	1	0	1	0	0	0	0
	腺房細胞萎縮	0	0	0	1	0	0	0	0
	管周囲単核細胞	0	0	0	0	0	0	0	1
精巣	所見\検査動物数	5	5	5	5	—	—	—	—
	間細胞過形成	3	5	5	4	—	—	—	—
	精巣上部－限局性単核細胞	1	0	0	1	—	—	—	—
	限局性 血管炎	1	3	1	1	—	—	—	—
	精細管－萎縮	0	0	1	0	—	—	—	—
卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	5	5	5	5
	血管拡張	—	—	—	—	0	0	1	0
	嚢胞	—	—	—	—	0	1	0	0
子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	5	5	5	5
	子宮内膜間質ポリープ	—	—	—	—	0	0	0	1
	腔拡張	—	—	—	—	0	1	1	0
	急性子宮内膜炎	—	—	—	—	0	2	0	0

対照群との有意差の検定:Fisher の直接確率検定(有意差無し、有意水準:P < 0.05)

— : 該当せず

表 1-2 〔非腫瘍性病変－死亡・切迫屠殺動物〕

性別		雄				雌			
投与群		0	40	120	360	0	40	120	360
下垂体	所見\検査動物数	11	9	7	9	15	17	9	10
	限局性 過形成	1	0	1	1	1	0	0	1
	血管拡張	0	0	0	0	1	3	0	1
	嚢胞	0	0	1	0	2	1	1	1
副腎	所見\検査動物数	11	9	10	9	15	17	9	10
	髓質 過形成	2	0	1	1	0	1	2	0
	皮質空胞形成	4	1	3	0	4	7	4	6
	出血	1	0	0	0	1	1	0	0
	壊死	1	0	0	0	0	1	2	1
	血管拡張	0	0	0	0	2	1	1	2
	髓外造血	0	0	1	0	0	0	0	0
	莢膜線維化	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮質過形成/肥大	0	0	0	0	0	4	2	1
	腹膜炎	0	0	0	0	1	0	1	0
	血栓	0	0	0	0	0	0	0	1
甲状腺	所見\検査動物数	9	8	6	7	14	16	8	9
	C細胞形成	1	0	1	1	0	0	1	0
	嚢胞性濾胞	0	1	0	0	0	1	0	0
	濾胞細胞過形成	0	0	0	0	0	0	1	0
肺	所見\検査動物数	11	9	10	9	15	19	9	12
	血管周囲/気管支周囲リンパ様細胞過形成	3	6	9	3	14	10	8	7
	肺胞/細気管支上皮過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺炎	1	0	2	2	0	1	2	1
	肺動脈/石灰沈着	1	4	2	3	2	↑14	1	1
	出血	2	1	0	3	1	1	0	0
	うっ血	0	2	2	2	0	0	0	0
	壊死	0	0	0	2	1	0	0	0
	肺胞マクロファージ	0	2	2	1	0	2	0	0
	肺炎/気管支肺炎	0	1	0	0	1	2	0	0
	肉芽腫	0	1	0	0	0	0	0	0
	胸膜炎	0	0	0	0	1	0	2	0
	細菌コロニー	0	0	0	0	1	0	0	0
	リンパ様細胞壊死	0	0	0	0	0	0	1	0
心臓	所見\検査動物数	11	9	10	9	16	19	9	12
	変性心筋症	8	8	9	7	11	16	7	11
	血栓	1	1	0	0	0	0	1	0
	弁膜心内膜炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	心外膜炎	0	0	0	0	0	0	1	0
	石灰沈着	0	0	1	0	2	0	0	0
	壊死	0	0	0	0	0	0	1	1

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(↑:P<0.001、有意水準:P<0.05)

—:該当せず。

(つづく)

表 1-2 〔非腫瘍性病変—死亡・切迫屠殺動物〕(つづき)

性別		雄				雌			
投与群		0	40	120	360	0	40	120	360
脾臓	所見\検査動物数	11	9	10	9	15	19	9	11
	髄外造血	4	5	4	1	10	9	7	5
	細網細胞過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	色素沈着増加	3	5	2	2	5	7	1	4
	リンパ様細胞枯渇	2	3	6	2	2	0	5	4
	壊死	2	0	0	1	1	2	1	0
	被膜炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	萎縮	0	1	2	0	0	0	0	0
	実質線維化	0	0	0	0	0	0	2	0
	梗塞	0	0	0	0	1	0	0	0
肝臓	所見\検査動物数	11	9	10	9	15	19	9	12
	胆管増生	8	5	5	8	2	6	3	2
	胆管線維化	7	4	3	4	5	3	3	3
	慢性肝炎	1	1	1	1	4	5	1	5
	変異肝細胞巣	1	4	3	1	4	9	1	3
	肝細胞空胞化	1	1	0	0	5	4	5	2
	非化膿性胆管周囲炎	2	0	0	0	4	7	2	4
	変異肝細胞域	1	0	0	0	3	3	0	0
	限局性囊胞性変性	1	0	0	0	0	0	0	0
	限局性単核細胞浸潤	0	0	0	0	3	1	0	2
	小葉中心性壊死	1	1	5	1	1	4	0	2
	壊死	4	1	0	4	5	11	3	3
	色素含有大食細胞	0	0	0	0	1	3	0	0
	肝細胞大型化	0	0	0	0	1	1	2	0
	被膜線維化	0	0	0	0	2	0	0	0
	出血	1	0	0	3	0	5	1	2
	血栓	1	0	1	0	0	0	0	0
	急性肝炎	0	0	0	0	1	4	2	2
	類洞拡張巣	0	0	0	0	1	5	1	0
	慢性活動性肝炎	0	0	0	1	0	0	0	1
髄外造血	0	1	1	2	0	3	1	1	
腹膜炎	0	0	0	0	1	0	2	0	
類同細胞内色素沈着	0	0	0	0	2	3	2	2	
血管拡張	0	0	0	0	0	0	1	0	

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P<0.05)

—:該当せず。

(つづく)

表 1-2 〔非腫瘍性病変－死亡・切迫屠殺動物〕(つづき)

性別		雄				雌			
		0	40	120	360	0	40	120	360
投与群		0	40	120	360	0	40	120	360
腎臓	所見\検査動物数	11	9	10	9	15	17	9	10
	慢性進行性腎症	8	5	6	5	11	13	7	10
	尿細管細胞色素沈着	9	8	6	7	13	12	8	10
	移行上皮過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
	石灰沈着	2	3	3	2	7	9	3	5
	腎盂炎	0	0	1	0	0	0	0	1
	尿細管壊死	2	1	0	2	0	3	1	0
	嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0
	化膿性腎盂腎炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎盂拡張	0	0	0	1	1	2	1	0
	髓外造血	0	0	0	1	0	0	0	0
	腹膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎乳頭壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
	細菌コロニー	0	0	0	0	0	1	0	0
脾臓	所見\検査動物数	11	9	9	9	14	17	9	9
	島細胞過形成	1	2	1	0	0	0	0	0
	腺房萎縮	3	0	0	0	0	3	0	0
	動脈炎/動脈周囲炎	0	1	1	0	0	0	0	0
	限局性単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0
	脾炎	1	0	0	0	0	2	1	0
	出血	0	0	0	0	0	1	0	0
	腺房過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
精巣	所見\検査動物数	11	9	10	9	—	—	—	—
	萎縮/変性	1	0	3	2	—	—	—	—
	間細胞過形成	1	4	3	1	—	—	—	—
卵巢	所見\検査動物数	—	—	—	—	15	19	9	10
	卵巢嚢腫	—	—	—	—	0	0	0	1
子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	16	19	9	12
	子宮内膜腺の嚢胞性拡張	—	—	—	—	0	1	1	0
	子宮炎/子宮内膜炎	—	—	—	—	2	2	0	1
	壊死	—	—	—	—	3	3	3	0
	腹膜炎	—	—	—	—	1	0	0	0
	拡張	—	—	—	—	1	2	1	1
	出血	—	—	—	—	1	0	0	1
	腺腫様過形成	—	—	—	—	0	0	1	0
乳腺	所見\検査動物数	7	8	7	5	16	19	8	12
	管拡張	4	5	3	3	11	16	6	8
	腺房過形成	2	2	1	0	2	1	0	0
	肉芽腫性乳腺炎	0	0	0	0	0	3	1	2
	乳汁嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P<0.05)

—:該当せず。

表 1-3 [非腫瘍性病変—最終屠殺動物]

性別		雄				雌			
投与群		0	40	120	360	0	40	120	360
下垂体	所見\検査動物数	38	41	40	41	34	28	40	38
	限局性 過形成	10	5	8	4	3	4	2	4
	血管拡張	4	0	2	2	4	4	3	3
	嚢胞	3	8	5	2	8	2	7	3
	色素含有大食細胞	0	2	1	0	0	0	0	0
副腎	所見\検査動物数	39	41	40	41	34	31	41	38
	髄質 過形成	8	8	5	6	1	2	5	3
	皮質空胞形成	11	10	6	11	19	16	24	20
	限局性皮質過形成/肥大	7	↑↑ 25	5	11	0	0	0	0
	出血	0	0	0	0	0	2	2	1
	壊死	0	0	0	0	0	0	1	0
	嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0
	血管拡張	0	0	0	1	3	↑ 10	↑ 17	↑↑ 22
	皮質過形成/肥大	0	0	0	0	9	9	16	9
	腹膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0
	石灰沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
	単核細胞巢	0	0	0	0	0	0	0	1
甲状腺	所見\検査動物数	38	41	40	39	34	29	41	37
	C細胞形成	3	3	2	6	7	6	7	10
	嚢胞性濾胞	1	5	3	3	0	1	0	0
	単核細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
	濾胞細胞過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
肺	所見\検査動物数	39	41	40	41	34	31	41	38
	血管周囲/気管支周囲リンパ様細胞過形成	35	34	38	35	31	29	38	35
	肺胞/細気管支上皮過形成	3	1	0	1	5	1	0	4
	肺炎	6	5	4	3	4	3	4	3
	肺動脈/石灰沈着	14	10	14	16	7	13	10	8
	うっ血	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺胞マクロファージ	1	2	0	0	0	0	1	2
	肺炎/気管支肺炎	0	0	0	0	1	0	0	0
心臓	所見\検査動物数	39	41	40	41	34	31	41	38
	変性心筋症	38	41	38	41	32	31	40	37
	単核細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
	血管炎	1	2	1	2	0	0	0	0
	血栓	0	0	0	0	0	1	0	0
	心外膜炎	0	0	0	1	1	0	0	0
	石灰沈着	0	2	0	0	0	0	0	0

対照群との有意差の検定: Fisher の直接確率検定 (↑: P < 0.05, ↑↑: P < 0.01, ↑↑↑: P < 0.001)

—: 該当せず。

(つづく)

表 1-3 [非腫瘍性病変—最終屠殺動物] (つづき)

性別		雄				雌			
投与群		0	40	120	360	0	40	120	360
脾臓	所見\検査動物数	39	41	39	41	34	31	41	38
	髄外造血	31	29	32	26	28	27	39	34
	細網細胞過形成	1	0	0	0	0	1	0	0
	色素沈着増加	3	0	2	2	18	18	14	21
	リンパ様細胞枯渇	1	0	0	0	0	0	0	1
	壊死	0	1	0	1	0	0	0	1
	実質線維化	0	1	0	0	1	0	0	0
	被膜線維化	0	1	0	0	1	1	0	0
肝臓	所見\検査動物数	39	41	40	41	34	31	41	38
	胆管増生	36	41	40	41	7	8	6	7
	胆管線維化	31	36	37	34	10	6	8	8
	慢性肝炎	25	15	25	27	25	20	30	28
	変異肝細胞巣	33	36	40	38	29	27	38	34
	肝細胞空胞化	19	↓6	↓6	↓9	6	6	7	10
	非化膿性胆管周囲炎	22	27	24	20	24	22	31	30
	変異肝細胞域	10	6	7	10	4	11	12	↑15
	限局性囊胞性変性	9	↓1	4	↓2	0	0	0	1
	限局性単核細胞浸潤	5	0	0	4	5	↑15	10	12
	小葉中心性壊死	0	0	0	0	0	2	1	1
	壊死	2	0	0	3	5	7	12	14
	色素含有大食細胞	3	0	0	0	4	9	8	5
	肝細胞大型化	1	0	1	0	0	0	1	0
	被膜線維化	1	0	4	3	0	1	5	4
	出血	0	0	0	1	0	1	2	5
	血栓	0	0	0	0	0	1	0	0
	急性肝炎	0	2	2	6	0	6	3	3
	類洞拡張巣	0	1	2	4	2	2	3	4
	慢性活動性肝炎	0	0	0	0	4	2	5	3
髄外造血	0	0	0	0	2	7	↑12	2	
類同細胞内色素沈着	0	0	0	0	0	3	1	3	
血管拡張	0	0	0	0	0	0	1	0	

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(↑↓:P<0.05、↑↓:P<0.01)

—:該当せず。

(つづく)

表 1-3 〔非腫瘍性病変－最終屠殺動物〕(つづき)

性別		雄				雌			
投与群		0	40	120	360	0	40	120	360
腎臓	所見\検査動物数	39	41	40	41	34	31	41	38
	慢性進行性腎症	38	41	40	40	34	31	41	38
	尿細管細胞色素沈着	37	39	40	41	34	31	41	38
	移行上皮過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
	石灰沈着	4	5	8	6	17	18	26	14
	腎盂炎	1	0	0	0	0	0	0	0
	被膜炎	1	0	0	0	0	0	0	0
	尿細管壊死	0	0	0	0	0	1	1	0
	嚢胞	1	1	0	0	1	0	0	0
	出血	0	0	0	1	0	0	0	0
	化膿性腎盂腎炎	0	0	0	1	0	0	0	1
	腎盂拡張	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮質線維化/癒痕化	0	0	1	0	0	0	0	0
	腹膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0
	限局性単核細胞浸潤	0	0	0	0	1	2	6	5
尿細管上皮過形成	0	0	0	0	0	1	2	1	
脾臓	所見\検査動物数	39	41	40	41	34	31	41	38
	島細胞過形成	4	2	5	4	2	0	0	1
	腺房萎縮	5	4	6	10	4	1	3	3
	動脈炎/動脈周囲炎	1	0	3	6	0	0	0	0
	限局性単核細胞浸潤	1	0	0	0	1	1	2	3
	色素含有大食細胞	0	0	1	3	0	0	0	0
	出血	0	0	0	1	0	0	0	0
	副脾臓	0	2	0	0	0	0	0	0
精巣	所見\検査動物数	39	41	40	41	—	—	—	—
	単核細胞浸潤	1	0	0	0	—	—	—	—
	萎縮/変性	3	1	2	2	—	—	—	—
	血管炎	2	0	0	0	—	—	—	—
	間細胞過形成	2	0	0	0	—	—	—	—
	化膿性精巣炎	0	0	0	1	—	—	—	—
卵巢	所見\検査動物数	—	—	—	—	34	31	41	38
	卵巢嚢腫	—	—	—	—	0	1	1	1
	卵巢周囲嚢腫	—	—	—	—	0	1	3	0

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P<0.05)

—:該当せず。

(つづく)

表 1-3 [非腫瘍性病変—最終屠殺動物] (つづき)

性別		雄				雌			
投与群		0	40	120	360	0	40	120	360
子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	34	31	41	38
	子宮内膜腺の嚢胞性拡張	—	—	—	—	6	4	5	5
	子宮炎/子宮内膜炎	—	—	—	—	3	1	0	2
	壊死	—	—	—	—	2	2	4	1
	拡張	—	—	—	—	6	4	3	3
	出血	—	—	—	—	0	2	1	1
乳腺	所見\検査動物数	34	40	39	40	34	30	41	38
	管拡張	9	11	10	12	26	26	34	↑36
	腺房過形成	7	6	3	8	1	3	1	3
	線維化	1	1	0	1	0	0	0	0
	肉芽腫性乳腺炎	0	0	1	0	1	3	2	5
	色素含有大食細胞	0	1	0	0	0	0	0	0
	単核細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳汁嚢胞	0	0	0	0	0	1	3	4

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(↑:P<0.05)

—:該当せず

表 1-4 〔非腫瘍性病変—全動物〕

性別		雄				雌			
		0	40	120	360	0	40	120	360
投与群		0	40	120	360	0	40	120	360
下垂体	所見\検査動物数	54	55	52	55	54	50	54	53
	限局性過形成	11	5	9	5	4	4	2	5
	血管拡張	4	0	2	2	5	7	3	4
	嚢胞	3	8	6	3	13	5	10	6
	色素含有大食細胞	0	2	1	0	0	0	0	0
副腎	所見\検査動物数	55	55	55	55	54	53	55	53
	髓質 過形成	10	8	6	7	1	3	7	3
	皮質空胞形成	15	11	9	11	23	23	28	26
	限局性皮質空胞形成	2	0	0	0	0	0	0	2
	限局性皮質過形成	0	0	0	1	0	0	0	1
	限局性皮質過形成/肥大	7	↑↑ 25	5	11	0	0	0	0
	出血	1	0	0	0	1	3	2	1
	壊死	1	0	0	0	0	1	3	1
	嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0
	血管拡張	0	0	1	2	5	11	↑ 18	↑↑ 24
	髓外造血	0	0	1	0	0	0	0	0
	莢膜線維化	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮質過形成/肥大	0	0	0	0	9	13	18	10
	腹膜炎	0	0	0	0	2	0	1	0
	石灰沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
	血栓	0	0	0	0	0	0	0	1
	単核細胞巣	0	0	0	0	0	0	0	1
甲状腺	所見\検査動物数	52	54	51	51	53	50	54	51
	C細胞形成	4	3	3	7	7	6	8	11
	嚢胞性濾胞	2	↑ 10	7	7	1	4	2	1
	単核細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
	濾胞細胞過形成	0	0	0	1	0	0	1	0
	コロイド/色素含有大食細胞	0	2	0	2	0	0	0	0
	鰓後体	0	0	0	1	0	0	0	0

対照群との有意差の検定: Fisher の直接確率検定 (↑: P < 0.05、↑↑: P < 0.01、↑↑↑: P < 0.001)

—: 該当せず

(つづく)

表 1-4 [非腫瘍性病変-全動物] (つづき)

性別		雄				雌			
投与群		0	40	120	360	0	40	120	360
肺	所見\検査動物数	55	55	55	55	54	55	55	55
	血管周囲/気管支周囲リンパ様細胞過形成	38	40	47	38	45	39	46	42
	肺胞/細気管支上皮過形成	3	1	0	1	5	2	0	4
	肺炎	7	5	6	5	4	4	6	4
	肺動脈/石灰沈着	15	14	16	19	9	↑27	11	9
	出血	2	1	0	3	1	1	0	0
	うっ血	0	3	2	2	0	0	0	0
	壊死	0	0	0	2	1	0	0	0
	肺胞マクロファージ	1	4	2	1	0	2	1	2
	肺炎/気管支肺炎	0	1	0	0	2	2	0	0
	肉芽腫	0	1	0	0	0	0	0	0
	胸膜炎	0	0	0	0	1	0	2	0
	細菌コロニー	0	0	0	0	1	0	0	0
	リンパ様細胞壊死	0	0	0	0	0	0	1	0
	吸引血液	1	0	0	0	0	0	0	0
	限局性血管周囲単核細胞	1	3	1	0	2	1	2	1
	間質性肺炎	0	1	1	0	1	0	1	0
	肺動脈/限局性石灰沈着	0	3	0	0	0	1	0	1
心臓	所見\検査動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
	変性心筋症	47	52	51	51	45	50	49	50
	単核細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
	血管炎	1	2	1	2	0	0	0	0
	血栓	1	1	0	0	0	1	1	0
	弁膜心内膜炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	心外膜炎	0	0	0	1	1	0	1	0
	石灰沈着	0	2	1	0	2	0	0	0
	壊死	0	0	0	0	0	0	1	1
	限局性非化膿性心筋炎	3	2	1	0	2	0	0	3
	限局性血管炎	0	0	1	0	0	0	0	0

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(↑:P<0.001、有意水準:P<0.05)

—:該当せず

(つづく)

表 1-4 〔非腫瘍性病変－全動物〕(つづき)

性別		雄				雌			
投与群		0	40	120	360	0	40	120	360
脾臓	所見\検査動物数	55	55	54	55	54	55	55	54
	髓外造血	35	34	36	27	43	39	51	41
	細網細胞過形成	1	0	0	1	0	1	0	0
	色素沈着増加	6	5	4	4	23	25	15	25
	リンパ様細胞枯渇	3	3	6	2	2	0	5	5
	壊死	2	1	0	2	1	2	1	1
	被膜炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	萎縮	0	1	2	0	0	0	0	0
	実質線維化	0	1	0	0	1	0	2	0
	被膜線維化	0	1	0	0	1	1	0	0
	梗塞	0	0	0	0	1	0	0	0
肝臓	所見\検査動物数	55	55	55	55	54	55	55	55
	胆管増生	44	46	45	49	9	14	11	9
	胆管線維化	38	40	40	38	15	9	11	11
	慢性肝炎	26	16	26	28	29	25	31	33
	変異肝細胞巣	34	40	43	39	33	36	39	37
	肝細胞空胞化	20	↓7	↓6	↓9	11	10	12	12
	非化膿性胆管周囲炎	27	29	27	20	32	33	38	38
	変異肝細胞域	11	6	7	10	7	14	12	15
	限局性嚢胞性変性	10	↓1	4	↓2	0	0	0	1
	限局性単核細胞浸潤	5	0	0	4	8	16	10	14
	小葉中心性壊死	1	1	5	1	1	6	1	3
	壊死	6	1	0	7	10	18	15	17
	色素含有大食細胞	3	0	0	0	5	12	8	5
	肝細胞大型化	1	0	1	0	1	1	3	0
	被膜線維化	1	0	4	3	2	1	5	4
	出血	1	0	0	4	0	6	3	7
	血栓	1	0	1	0	0	1	0	0
	急性肝炎	0	2	2	6	1	↑10	5	5
	類洞拡張巣	0	1	2	4	3	7	4	4
	慢性活動性肝炎	0	0	0	1	4	2	5	4
	髓外造血	0	1	1	2	2	↑10	↑13	3
	腹膜炎	0	0	0	0	1	0	2	0
	類同細胞内色素沈着	0	0	0	0	2	6	3	5
	血管拡張	0	0	0	0	0	0	2	0
	限局性亜急性肝炎	3	3	2	0	0	0	0	0
	限局性慢性肝炎	1	0	0	0	4	2	0	3
限局性急性肝炎	0	1	1	0	0	0	0	0	
好塩基性細胞巣	0	0	0	0	1	1	0	0	

対照群との有意差の検定: Fisher の直接確率検定(↑↓: P < 0.05、↑↓: P < 0.01)

— : 該当せず

(つづく)

表 1-4 〔非腫瘍性病変－全動物〕(つづき)

性別		雄				雌			
投与群		0	40	120	360	0	40	120	360
腎臓	所見\検査動物数	55	55	55	55	54	53	55	53
	慢性進行性腎症	46	46	46	45	45	44	48	48
	尿細管細胞色素沈着	46	47	46	48	47	43	49	48
	移行上皮過形成	2	0	0	0	0	0	0	0
	石灰沈着	6	8	11	8	24	27	29	19
	腎盂炎	1	0	1	0	0	0	0	1
	被膜炎	1	0	0	0	0	0	0	0
	尿細管壊死	2	1	0	2	0	4	2	0
	嚢胞	1	1	0	0	1	1	0	0
	出血	0	0	0	1	0	0	0	0
	化膿性腎盂腎炎	0	0	0	2	0	0	0	1
	腎盂拡張	0	0	0	1	1	3	1	0
	髓外造血	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮質線維化/癒痕化	0	0	1	0	0	0	0	0
	腹膜炎	0	0	0	0	2	0	0	0
	限局性単核細胞浸潤	0	0	0	0	1	2	6	5
	尿細管上皮過形成	0	0	0	0	0	1	2	1
	腎乳頭壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
	細菌コロニー	0	0	0	0	0	1	0	0
	尿細管上皮色素沈着	5	5	5	4	5	5	5	5
蛋白円柱	4	3	2	3	1	0	1	2	
限局性間質単核細胞	5	2	4	4	1	2	0	1	
限局性石灰沈着	1	0	0	0	0	0	0	0	
再生尿細管	2	5	2	4	0	0	0	0	
限局性間質性腎炎	0	1	0	0	0	0	0	0	
脾臓	所見\検査動物数	55	55	54	55	53	53	55	52
	島細胞過形成	6	4	6	4	2	0	0	1
	腺房萎縮	8	4	6	10	4	4	3	3
	動脈炎/動脈周囲炎	1	1	4	6	0	0	0	0
	限局性単核細胞浸潤	1	0	0	0	1	2	2	3
	脾炎	1	0	0	0	0	2	1	0
	色素含有大食細胞	0	0	1	3	0	0	0	0
	出血	0	0	0	1	0	1	0	0
	副脾臓	0	2	0	0	0	0	0	0
	腺房過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
	血管周囲/管周囲単核細胞	0	1	0	1	0	0	0	0
	腺房細胞萎縮	0	0	0	1	0	0	0	0
管周囲単核細胞	0	0	0	0	0	0	0	1	

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P<0.05)

—:該当せず

(つづく)

表 1-4 [非腫瘍性病変—全動物] (つづき)

性別		雄				雌			
投与群		0	40	120	360	0	40	120	360
精巣	所見\検査動物数	55	55	55	55	—	—	—	—
	単核細胞浸潤	1	0	0	0	—	—	—	—
	萎縮/変性	4	1	5	4	—	—	—	—
	血管炎	2	0	0	0	—	—	—	—
	間細胞過形成	6	9	8	5	—	—	—	—
	化膿性精巣炎	0	0	0	1	—	—	—	—
	精巣上体—限局性単核細胞	1	0	0	1	—	—	—	—
	限局性血管炎	1	3	1	1	—	—	—	—
	精細管—萎縮	0	0	1	0	—	—	—	—
卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	54	55	55	53
	卵巣嚢腫	—	—	—	—	0	1	1	2
	卵巣周囲嚢腫	—	—	—	—	0	1	3	0
	血管拡張	—	—	—	—	0	0	1	0
	嚢胞	—	—	—	—	0	1	0	0
子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	55	55	55	55
	子宮内膜腺の嚢胞性拡張	—	—	—	—	6	5	6	5
	子宮炎/子宮内膜炎	—	—	—	—	5	3	0	3
	壊死	—	—	—	—	5	5	7	1
	腹膜炎	—	—	—	—	1	0	0	0
	拡張	—	—	—	—	7	6	4	4
	出血	—	—	—	—	1	2	1	2
	腺腫様過形成	—	—	—	—	0	0	1	0
	子宮内膜間質ポリープ	—	—	—	—	0	0	0	1
	腔拡張	—	—	—	—	0	1	1	0
	急性子宮内膜炎	—	—	—	—	0	2	0	0
乳腺	所見\検査動物数	46	53	50	49	55	54	54	55
	管拡張	13	16	13	15	37	42	40	44
	腺房過形成	9	8	4	8	3	4	1	3
	線維化	1	1	0	1	0	0	0	0
	肉芽腫性乳腺炎	0	0	1	0	1	6	3	7
	色素含有大食細胞	0	1	0	0	0	0	0	0
	単核細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳汁嚢胞	0	0	0	0	0	1	3	5

対照群との有意差の検定: Fisher の直接確率検定 (有意差無し、有意水準: $P < 0.05$)

— : 該当せず

表 2-1 [腫瘍性病変－52 週中間屠殺動物]

性別		雄				雌			
投与群		0	40	120	360	0	40	120	360
副腎	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
	皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
肺	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
	肺胞/細気管支癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0

－：該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定:Fisher の直接確率検定(有意差無し、有意水準:P < 0.05)

表 2-2 〔腫瘍性病変－死亡・切迫屠殺動物〕

性別		雄				雌			
		0	40	120	360	0	40	120	360
投与群		0	40	120	360	0	40	120	360
脳	所見\検査動物数	11	9	10	9	15	19	9	12
	混合型神経膠細胞腫 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0
	星状膠細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	髄膜肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
下垂体	所見\検査動物数	11	9	7	9	15	17	9	10
	腺腫 (B)	4	2	0	2	4	10	4	5
	癌 (M)	0	0	0	0	1	2	0	1
副腎	所見\検査動物数	11	9	10	9	15	17	9	10
	クロム親和性細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	1
	悪性クロム親和性細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0
	両側性クロム親和性細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	9	8	6	7	14	16	8	9
	C細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	濾胞細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	C細胞癌 (M)	0	0	0	0	2	0	0	1
上皮小体	所見\検査動物数	10	5	8	8	9	15	7	5
	腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
気管	所見\検査動物数	11	9	10	9	15	18	9	10
	軟骨腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
肺	所見\検査動物数	11	9	10	9	15	19	9	12
	肺泡/細気管支癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	所見\検査動物数	11	9	10	9	15	19	9	12
	肝細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
膵臓	所見\検査動物数	11	9	9	9	14	17	9	9
	島細胞腺腫 (B)	0	1	0	1	0	0	0	0
	島細胞癌 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0
精巣	所見\検査動物数	11	9	10	9	—	—	—	—
	両側性間細胞腫 (B)	9	4	5	6	—	—	—	—
	片側性間細胞腫 (B)	1	2	2	2	—	—	—	—
	中皮腫 (M)	0	0	1	0	—	—	—	—
卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	15	19	9	10
	顆粒膜/莢膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0

— : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P<0.05)

(つづく)

表 2-2 [腫瘍性病変—死亡・切迫屠殺動物] (つづき)

性別		雄				雌			
		0	40	120	360	0	40	120	360
投与群		0	40	120	360	0	40	120	360
子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	16	19	9	12
	子宮内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	2	5	3	1
	子宮内膜間質肉腫 (M)	—	—	—	—	4	2	2	1
	硬癌 (M)	—	—	—	—	1	3	0	0
	腺癌 (M)	—	—	—	—	0	0	0	1
唾液腺	所見\検査動物数	11	9	10	9	15	18	9	12
	未分化肉腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0
皮膚	所見\検査動物数	10	8	10	9	16	19	9	12
	基底細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
乳腺	所見\検査動物数	7	8	7	5	16	19	8	12
	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	2
	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
腫瘍組織	所見\検査動物数	1	3	3	2	0	0	0	0
	未分化肉腫 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
	毛嚢上皮腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	骨肉腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
	皮脂腺—扁平上皮細胞癌 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
包皮腺	所見\検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0
	癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
多臓器	所見\検査動物数	7	2	2	5	3	9	4	2
	単球性白血病 (M)	7	2	2	5	3	9	4	2
子宮頸部	所見\検査動物数	—	—	—	—	1	1	0	0
	ポリープ (B)	—	—	—	—	0	1	0	0

— : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定:Fisher の直接確率検定(有意差無し、有意水準:P < 0.05)

表 2-3 [腫瘍性病変—最終屠殺動物]

性別		雄				雌			
		0	40	120	360	0	40	120	360
投与群		0	40	120	360	0	40	120	360
脳	所見\検査動物数	39	41	40	41	34	31	41	38
	混合型神経膠細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	星状膠細胞腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	1
下垂体	所見\検査動物数	38	41	40	41	34	28	40	38
	腺腫 (B)	9	11	4	15	23	16	26	22
	癌 (M)	0	0	0	0	1	2	3	3
副腎	所見\検査動物数	39	41	40	41	34	31	41	38
	神経節細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	クロム親和性細胞腫 (B)	3	2	4	5	0	1	1	0
	悪性クロム親和性細胞腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0
	皮質腺腫 (B)	0	3	1	2	2	0	0	0
	皮質癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1
甲状腺	所見\検査動物数	38	41	40	39	34	29	41	37
	C細胞腺腫 (B)	2	4	3	1	1	2	2	1
	濾胞細胞腺腫 (B)	2	0	0	0	0	1	0	0
	C細胞癌 (M)	0	2	1	5	0	2	1	0
	濾胞細胞癌 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0
	嚢胞状腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
肺	所見\検査動物数	39	41	40	41	34	31	41	38
	肺泡/細気管支癌 (M)	1	0	0	0	1	0	1	1
心臓	所見\検査動物数	39	41	40	41	34	31	41	38
	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
脾臓	所見\検査動物数	39	41	39	41	34	31	41	38
	血管肉腫 (M)	1	1	1	0	0	0	0	0
	単球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0
肝臓	所見\検査動物数	39	41	40	41	34	31	41	38
	腫瘍性結節 (B)	2	4	4	1	3	3	2	0
	多巣性腫瘍性結節 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞癌 (M)	0	3	1	1	1	1	1	0
腎臓	所見\検査動物数	39	41	40	41	34	31	41	38
	尿細管細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	混合腫瘍 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	移行細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0

— : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定: Fisher の直接確率検定 (有意差無し、有意水準: $P < 0.05$)

(つづく)

表 2-3 [腫瘍性病変—最終屠殺動物] (つづき)

性別		雄				雌			
		0	40	120	360	0	40	120	360
投与群		0	40	120	360	0	40	120	360
胃	所見\検査動物数	39	41	40	41	34	31	41	38
	扁平上皮細胞乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	多巣性扁平上皮細胞乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
膵臓	所見\検査動物数	39	41	40	41	34	31	41	38
	島細胞腺腫 (B)	3	4	2	1	0	1	1	0
	島細胞癌 (M)	0	2	↑6	1	0	2	1	1
結腸	所見\検査動物数	39	41	40	41	34	31	41	38
	腺腫様ポリープ (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
精巣	所見\検査動物数	39	41	40	41	—	—	—	—
	両側性間細胞腫 (B)	35	40	37	39	—	—	—	—
	片側性間細胞腫 (B)	3	1	2	2	—	—	—	—
	中皮腫 (M)	2	2	2	5	—	—	—	—
	悪性間細胞腫 (M)	0	0	1	0	—	—	—	—
膀胱	所見\検査動物数	38	41	39	38	34	31	41	38
	移行細胞乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	34	31	41	38
	顆粒膜/莢膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	1	0	0	0
子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	34	31	41	38
	子宮内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	14	8	15	9
	子宮内膜間質肉腫 (M)	—	—	—	—	0	1	2	1
	硬癌 (M)	—	—	—	—	1	1	0	0
	腺癌 (M)	—	—	—	—	0	0	0	4
	平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	1	0
胸腺	所見\検査動物数	34	37	30	33	32	29	33	34
	胸腺腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
皮膚	所見\検査動物数	39	41	40	41	34	30	41	37
	角化棘細胞腫 (B)	1	0	2	3	1	0	1	0
	多巣性基底細胞腫瘍 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	基底細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	扁平上皮細胞乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	基底扁平細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0

— : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定:Fisher の直接確率検定 (↑:P < 0.05)

(つづく)

表 2-3 [腫瘍性病変—最終屠殺動物] (つづき)

性別		雄				雌			
		0	40	120	360	0	40	120	360
投与群		0	40	120	360	0	40	120	360
乳腺	所見\検査動物数	34	40	39	40	34	30	41	38
	線維腺腫 (B)	1	0	1	1	1	↑7	5	3
	腺癌 (M)	0	0	0	0	5	1	4	1
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	2
腫瘍組織	所見\検査動物数	5	2	4	2	1	1	0	0
	悪性線維性組織球腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	線維腫 (B)	2	1	1	1	0	0	0	0
	未分化肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	毛嚢上皮腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	浸潤性脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
包皮腺	所見\検査動物数	2	0	3	1	0	0	0	0
	癌 (M)	2	0	3	0	0	0	0	0
多臓器	所見\検査動物数	4	6	4	5	7	10	4	5
	単球性白血病 (M)	4	6	4	4	7	10	4	5
盲腸	所見\検査動物数	0	1	0	1	0	0	0	0
	脂肪腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
硬口蓋	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮細胞乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
舌	所見\検査動物数	0	1	0	0	1	1	0	0
	扁平上皮細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮細胞乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
陰核腺	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	1
	癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0

— : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(↑:P < 0.05)

表 2-4 [腫瘍性病変—全動物]

性別		雄				雌			
投与群		0	40	120	360	0	40	120	360
脳	所見\検査動物数	55	55	55	55	54	55	55	55
	混合型神経膠細胞腫 (M)	1	0	1	0	1	0	0	0
	星状膠細胞腫 (M)	1	0	1	1	0	0	0	1
	髄膜肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
下垂体	所見\検査動物数	54	55	52	55	54	50	54	53
	腺腫 (B)	13	13	↓4	17	27	26	30	27
	癌 (M)	0	0	0	0	2	4	3	4
副腎	所見\検査動物数	55	55	55	55	54	53	55	53
	神経節細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	クロム親和性細胞腫 (B)	3	2	4	6	0	1	1	1
	悪性クロム親和性細胞腫 (M)	0	0	2	1	0	0	0	0
	皮質腺腫 (B)	0	3	1	2	2	1	1	1
	両側性クロム親和性細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮質癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1
甲状腺	所見\検査動物数	52	54	51	51	53	50	54	51
	C細胞腺腫 (B)	2	5	3	1	1	2	2	1
	濾胞細胞腺腫 (B)	2	1	0	0	0	1	0	0
	C細胞癌 (M)	0	2	1	5	2	2	1	1
	濾胞細胞癌 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0
	嚢胞状腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
上皮小体	所見\検査動物数	40	36	46	39	25	44	36	42
	腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
気管	所見\検査動物数	55	55	55	55	54	54	55	53
	軟骨腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
肺	所見\検査動物数	55	55	55	55	54	55	55	55
	肺泡/細気管支癌 (M)	1	0	1	0	1	0	1	1
心臓	所見\検査動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
脾臓	所見\検査動物数	55	55	54	55	54	55	55	54
	血管肉腫 (M)	1	1	1	0	0	0	0	0
	単球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0
肝臓	所見\検査動物数	55	55	55	55	54	55	55	55
	腫瘍性結節 (B)	2	4	4	1	3	3	2	0
	多巣性腫瘍性結節 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞癌 (M)	0	3	2	1	1	1	1	0
腎臓	所見\検査動物数	55	55	55	55	54	53	55	53
	尿細管細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	混合腫瘍 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	移行細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0

— : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍
 対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(↓:P < 0.05)

(つづく)

表 2-4 [腫瘍性病変—全動物] (つづき)

性別		雄				雌			
		0	40	120	360	0	40	120	360
投与群		0	40	120	360	0	40	120	360
胃	所見\検査動物数	55	55	55	55	53	55	55	55
	扁平上皮細胞乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	多巣性扁平上皮細胞乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
膵臓	所見\検査動物数	55	55	54	55	53	53	55	52
	島細胞腺腫 (B)	3	5	2	2	0	1	1	0
	島細胞癌 (M)	0	2	↑7	1	1	2	1	1
結腸	所見\検査動物数	55	55	51	54	54	55	55	53
	腺腫様ポリープ (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
精巣	所見\検査動物数	55	55	55	55	—	—	—	—
	両側性間細胞腫 (B)	44	44	42	45	—	—	—	—
	片側性間細胞腫 (B)	4	3	4	4	—	—	—	—
	中皮腫 (M)	2	2	3	5	—	—	—	—
	悪性間細胞腫 (M)	0	0	1	0	—	—	—	—
膀胱	所見\検査動物数	54	55	53	52	54	53	55	53
	移行細胞乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	54	55	55	53
	顆粒膜/莢膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	1	1	0	0
子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	55	55	55	55
	子宮内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	16	13	18	10
	子宮内膜間質肉腫 (M)	—	—	—	—	4	3	4	2
	硬癌 (M)	—	—	—	—	2	4	0	0
	腺癌 (M)	—	—	—	—	0	0	0	5
	平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	1	0
唾液腺	所見\検査動物数	55	55	55	55	54	54	55	55
	未分化肉腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0
胸腺	所見\検査動物数	44	49	37	45	49	47	41	44
	胸腺腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
皮膚	所見\検査動物数	54	54	55	55	55	54	55	54
	角化棘細胞腫 (B)	1	0	2	3	1	0	1	0
	多巣性基底細胞腫瘍 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	基底細胞癌 (M)	0	0	0	2	0	0	0	0
	扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	扁平上皮細胞乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	基底扁平細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0
乳腺	所見\検査動物数	46	53	50	49	55	54	54	55
	線維腺腫 (B)	1	0	1	1	1	↑8	5	5
	腺癌 (M)	0	0	0	0	6	1	4	1
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	2

— : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定: Fisher の直接確率検定 (↑: P < 0.05、↑↑: P < 0.01)

(つづく)

表 2-4 [腫瘍性病変-全動物] (つづき)

性別		雄				雌			
		0	40	120	360	0	40	120	360
投与群		0	40	120	360	0	40	120	360
腫瘍組織	所見\検査動物数	6	5	7	4	1	1	0	0
	悪性線維性組織球腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	線維腫 (B)	2	1	1	1	0	0	0	0
	未分化肉腫 (M)	1	1	1	0	0	0	0	0
	毛嚢上皮腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
	骨肉腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
	浸潤性脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮脂腺-扁平上皮細胞癌 (M)	0	1	1	0	1	0	0	0
包皮腺	所見\検査動物数	3	0	3	1	0	0	0	0
	癌 (M)	3	0	3	0	0	0	0	0
多臓器	所見\検査動物数	11	8	6	10	10	19	8	7
	単球形白血病 (M)	11	8	6	9	10	19	8	7
盲腸	所見\検査動物数	1	1	1	1	0	0	1	2
	脂肪腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
硬口蓋	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮細胞乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
舌	所見\検査動物数	0	1	0	0	1	1	0	0
	扁平上皮細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮細胞乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
陰核腺	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	1
	癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
子宮頸部	所見\検査動物数	-	-	-	-	2	5	1	1
	ポリープ (B)	-	-	-	-	0	1	0	0

- : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P < 0.05)

表3 [腫瘍発生数および担腫瘍動物数]

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	40	120	360	0	40	120	360
検査動物数		55	55	55	55	55	55	55	55
腫瘍数	良性	84	83	73	86	52	60	63	47
	悪性	22	23	35	28	33	38	27	25
腫瘍総数		106	106	108	114	85	98	90	72
担腫瘍動物数	良性	50	50	47	49	37	37	41	39
	悪性	22	21	29	26	25	30	22	22
担腫瘍動物数		50	50	51	50	46	43	46	44

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P<0.05)

4)ラットを用いた飼料混入投与による反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 No. 毒 A22)

試験機関：

報告書作成年：1983年

検体純度：

供試動物：Fischer 344 (F344/DuCrj) 系ラット、1群雌雄各55匹、投与開始時5週齢

投与12ヵ月目に各群雌雄5匹を中間屠殺した。

投与期間：24ヵ月間(1980年3月18日～1982年3月26日)

投与方法：検体をアセトンに溶解して、0、360および1080 ppmの濃度で飼料に混入し、24ヵ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は2週間に1回調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

投与に依存した中毒症状は認められなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	360	1080
死亡率 (%)	雄	30	26	40
	雌	34	28	30

対照群との有意差検定は実施しなかった。

体重変化；最初の16週間は週1回、その後は2週間に1回の頻度で全動物の体重を測定した。

体重増加抑制が1080 ppmの雄では投与1週目から、雌では投与2週目から投与終了時まで続き、対照群と明らかな差が認められた。

360 ppm群の雄でも投与78週目から90週目まで対照群に比べて平均体重の低値がみられたが、軽度で一過性であることから検体投与によるものではないと考えられた。

試験期間中の体重増加量を次頁の表に示す。

性別		雄		雌	
投与量 (ppm)		360	1080	360	1080
体重増加量	0～52週	99	↓96	98	↓↓93
	0～104週	96	↓91	↓94	↓↓88

対照群との有意差検定はt検定を用いて行った(↓: P < 0.05, ↓↓: P < 0.01, ↓↓↓: P < 0.001)。対照群を100とした場合の値

摂餌量および食餌効率；最初の 16 週間は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回の頻度で摂餌量を測定した。

摂餌量および摂餌効率には、投与量に相関のある顕著な変化は認められなかった^{申請者註 1}。

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)		360	1080
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	18.2	55.9
	雌	23.0	71.8

血液学的検査；投与開始時、4、8、12、16、20 および 24 カ月目に各群雌雄 8 匹ずつを対象として、絶食せずに眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘマトクリット値、血色素量、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、総白血球数、白血球百分率

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性別	雄		雌	
	投与量 (ppm)	360	1080	360	1080
4 カ月	ヘマトクリット値	↓97	97	100	101
	血色素量	↓96	97	99	99
	血小板数	94	99	104	↑↑115
8 カ月	MCV	↓99	↓99	100	100
	血小板数	↑109	108	105	106
12 カ月	赤血球数	↓97	100	98	101
	MCV	101	↑101	101	100
	血小板数	93	↓86	102	↑115
20 カ月	MCH	100	99	102	↑104
24 カ月	MCV	99	↓98	101	99
	MCHC	100	↑↑102	100	101

対照群との有意差検定は t 検定を用いて行った (↑↓: P < 0.05、↑↓: P < 0.01、↑↑: P < 0.001)。対照群を 100 とした場合の値

種々の項目で対照群と投与群の間に統計学的に有意な差が散見されたが、検体投与に依存する変化は認められなかった。

血液生化学検査；投与開始時、6、12 および 18 カ月目に各群雌雄 8 匹ずつを対象として、投与 24 カ月目には全生存動物を対象として、16 時間絶食後に 18 カ月目までの検査では

申請者註 1:

眼窩静脈叢から、24ヵ月目には頸動脈より血液を採取し、血清を用いて以下の項目の測定を行った。

ナトリウム、カリウム、血糖、尿素窒素 (BUN)、総コレステロール、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、総カルシウム、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性別	雄		雌	
	投与量 (ppm)	360	1080	360	1080
6ヵ月	血糖	94	98	107	↑110
	BUN	100	↓88	94	94
	総ビリルビン	100	117	↑117	↑117
	ALP	94	↓↓86	100	↓80
	LDH	97	86	↓86	↓↓82
	GPT	93	↓83	93	102
12ヵ月	血糖	109	↑116	104	109
	総コレステロール	102	↑112	100	↑113
	ALP	98	↓84	88	↓82
	LDH	100	↓85	96	86
	GPT	85	↓70	109	102
	GOT	94	↓79	111	100
18ヵ月	アルブミン	100	↓98	102	98
	ALP	↓85	↓84	88	117
	GOT	95	↓91	109	104
24ヵ月	血糖	↓93	↓90	103	105
	ナトリウム	100	100	↓99	↓99
	カリウム	↑107	102	104	107
	LDH	102	102	103	↑↑120

対照群との有意差検定はt検定を用いて行った(↑↓:P<0.05、↑↑↓↓:P<0.01、↑↑↓↓↓:P<0.001)。対照群を100とした場合の値

ALP、LDH、GOTおよびGPTの活性低下が1080 ppm群の雄で、ALPあるいはLDHの活性低下が1080 ppm群の雌で様々な時期にみられたが、検体投与に関連する病理組織学的変化がみられないことから、重要な意義を有するとは考えられない。他にも統計学的に有意な変化が散見されたが、軽度であり、検体投与に関連したものではない。

尿検査； 投与24ヵ月目に各群雌雄10匹ずつを対象に、絶食下で24時間尿を採集し、以下の項目について検査した。

色調、尿量、比重、pH、蛋白、糖、潜血、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン

投与群と対照群との間に顕著な差はみられず、異常は認められなかった。

眼科学的検査；投与 1、6、12、18 および 24 ヶ月目に各群雌雄 8 匹ずつを対象に、眼底検査を実施した。

異常は認められなかった。

臓器重量；投与 12 ヶ月目の中間屠殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、下垂体*、甲状腺*

*) 最終屠殺時のみ

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査時期	性別		雄		雌	
	投与量 (ppm)		360	1080	360	1080
中間屠殺	最終体重		98	97	↑107	95
	心臓	重量	↓↓90	↓↓92	↑112	97
		体重比	↓92	95	104	102
	肺	重量	94	91	101	99
		体重比	↓↓96	↓↓92	94	104
	肝臓	重量	↓↓95	102	↑106	↓↓99
		体重比	98	↑↑104	98	103
	右腎臓	重量	↓↓94	95	102	↓91
		体重比	96	98	95	95
	左腎臓	重量	↓↓92	93	100	↓88
		体重比	↓95	↓95	↓93	↓92
	左副腎	重量	101	96	↓↓96	↓↓90
		体重比	103	100	↓89	95
	右精巣/ 卵巣	重量	95	90	118	↑↑104
体重比		↓↓97	92	109	↑↑109	
最終屠殺	最終体重		95	↓93	97	↓92
	脳	重量	100	100	100	99
		体重比	105	↑107	105	↑109
	肺	重量	96	98	104	103
		体重比	99	104	110	↑115
	右腎臓	重量	96	↓94	↓90	↓88
		体重比	101	101	94	96
	左腎臓	重量	96	95	↓90	↓88
		体重比	101	102	94	97
	右精巣/ 卵巣	重量	99	135	103	101
体重比		108	↑151	106	109	

対照群との有意差検定はt検定を用いて行った(↑↓:P<0.05、↑↓:P<0.01、↑↑↓↓:P<0.001)。対照群を100とした場合の値

種々の項目で対照群と投与群の間に統計学的に有意な差が散見されたが、用量相関性がないか、最終体重の低値に起因するもの、または病理組織学的変化を伴っていないことから検体投与に関連する変化ではないと考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺および試験終了時の全生存動物について剖検した。

検体投与に関連した病変は認められなかった。

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

大脳、小脳、下垂体、眼球、ハーダー腺、唾液腺、甲状腺、上皮小体、胸腺、食道、気管、肺、心臓、大動脈、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胃、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、結腸、腸間膜リンパ節、膀胱、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、皮膚、皮下組織、大腿骨、骨髄、膝関節、大腿筋、坐骨神経、乳腺、脊髄（頸部、胸部、腹部）、異常部位

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1-1（12 ヶ月中間屠殺動物）、表 1-2（死亡・切迫屠殺動物）、表 1-3（最終屠殺動物）および表 1-4（全動物）に示す。

肺の肺胞肺炎、肝臓の胆管増生および変異肝細胞巣*、膵臓の萎縮および腎症の発現頻度が高かったが、これらの投与群での発現率は対照群と差がなく、自然発生病変と考えられた。

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表 2-1（12 ヶ月中間屠殺動物）、表 2-2（死亡・切迫屠殺動物）、表 2-3（最終屠殺動物）および表 2-4（全動物）に、腫瘍総数および担腫瘍動物数のまとめを表 3 にそれぞれ示す。

精巣の間細胞腫、下垂体の嫌色素性腺腫、甲状腺の C 細胞腺腫、子宮の腺腫様ポリープが高頻度にみられ、これらの腫瘍については、死亡・切迫屠殺動物と最終屠殺動物を併せた発現率について、生命表を用いた統計解析を行った。結果を下表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

＜原体－慢性毒性/発がん性試験＞

性別	雄			雌		
	0	360	1080	0	360	1080
投与群	0	360	1080	0	360	1080
精巣：間細胞腫	100.0	93.8	97.7	—	—	—
下垂体：嫌色素性腺腫	24.6	31.8	30.3	51.7	41.9	48.3
甲状腺：C細胞腺腫	12.4	23.4	27.9	—	—	—
子宮：腺腫様ポリープ	—	—	—	36.8	25.2	↓14.6

対照群との有意差検定は生命表法を用いて行った (↓: P<0.05)。

—: 該当なし、または統計解析を実施しなかった。

表中の数值は腫瘍を有する動物数を有効動物数で除した腫瘍発現確率 (%) を示す。

子宮の腺腫様ポリープの発生率が 1080 ppm 群で有意に低下したのを除いて対照群と投与群の間に有意な差は認められなかった。

また、中間屠殺動物を除いた場合の 1 種以上の腫瘍を有する動物および 2 種以上の腫瘍を有する動物の割合についても生命表法により比較した。結果を下表に示す。

性別	雄			雌		
	0	360	1080	0	360	1080
投与群	0	360	1080	0	360	1080
1 種以上の腫瘍を有する	100.0	98.0	100.0	71.2	70.2	67.8
2 種以上の腫瘍を有する	67.9	63.8	65.5	47.5	↓26.2	↓16.6

対照群との有意差検定は生命表法を用いて行った (↓: P<0.05、↓↓: P<0.01)。

表中の数值は腫瘍を有する動物数を有効動物数で除した腫瘍発現確率 (%) を示す。

対照群と投与群の間に有意な差は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 24 カ月間飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験における影響として、1080 ppm 群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 360 ppm (雄 18.2 mg/kg/日、雌 23.0 mg/kg/日) であると判断される。また、催腫瘍性はないものと判断される。

表 1-1 【非腫瘍性病変—12 ヶ月中間屠殺動物】

性別		雄			雌		
		0	360	1080	0	360	1080
投与群		0	360	1080	0	360	1080
肺	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5
	肺炎	0	0	0	0	1	0
心臓	所見\検査動物数	5	5	4	5	5	5
	急性限局性炎症	1	1	0	0	0	1
肝臓	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5
	急性限局性肝炎	4	2	0	0	0	0
	急性肉芽腫性炎症	0	0	0	2	2	1
	胆管増生	4	2	2	0	0	0
脾臓(ラ島を除く)	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5
	慢性炎症	0	1	0	0	0	0
腎臓	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5
	糸球体腎症	5	5	5	5	4	4
	石灰沈着	0	0	0	5	5	5
精巣	所見\検査動物数	5	5	5	—	—	—
	精子減少症	0	0	1	—	—	—
下垂体	所見\検査動物数	5	5	5	4	5	5
	嚢胞	0	0	0	0	3	↑4
	出血	0	0	0	1	1	1
	血管拡張	0	0	0	0	1	0
胸腺	所見\検査動物数	5	5	5	4	4	5
	萎縮	5	5	5	4	4	5
ハーダー腺	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5
	リンパ性炎症細胞浸潤	0	0	1	1	0	0

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(↑:P < 0.05)(以下、報告書では統計を実施していないが、申請者により統計を実施した)

—:該当せず

表 1-2 〔非腫瘍性病変－死亡・切迫屠殺動物〕

性別		雄			雌		
投与群		0	360	1080	0	360	1080
脾臓	所見\検査動物数	15	13	20	17	13	15
	髓外造血	1	0	0	2	2	0
肺	所見\検査動物数	15	13	20	17	13	15
	肺炎	4	6	11	4	4	8
	膿瘍	0	0	0	0	0	1
	粘液様変性	0	0	1	0	1	1
肝臓	所見\検査動物数	15	13	20	17	13	15
	嚢胞	0	0	0	0	0	1
	急性限局性肝炎	2	1	2	0	1	1
	急性肉芽腫性炎症	1	1	1	2	0	0
	脂肪変性	1	1	3	2	1	1
	胆管増生	12	12	15	3	1	3
	明細胞巣	1	0	3	0	0	0
	好酸性細胞巣	0	0	1	1	1	0
	好塩基性細胞巣	1	0	2	1	1	1
	血管拡張	4	1	2	0	0	0
	髓外造血	0	0	0	1	0	0
膵臓(ラ鳥を除く)	所見\検査動物数	15	13	20	16	13	15
	浮腫	0	0	1	0	0	0
	リンパ性炎症細胞浸潤	0	0	1	0	0	0
	結節性血管炎	0	0	2	0	0	0
	萎縮	5	2	8	4	3	0
腎臓	所見\検査動物数	15	13	20	17	13	15
	糸球体腎症	13	13	19	17	12	15
	石灰沈着	0	0	0	15	12	8
精巣	所見\検査動物数	15	13	19	—	—	—
	精子減少症	12	11	16	—	—	—
子宮	所見\検査動物数	—	—	—	17	14	15
	嚢胞	—	—	—	1	0	0
	炎症性ポリープ	—	—	—	0	0	1
卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	15	12	15
	嚢胞	—	—	—	0	0	1
	血腫	—	—	—	0	1	0

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P<0.05)

—:該当せず

(つづく)

表 1-2 〔非腫瘍性病変-死亡・切迫屠殺動物〕(つづき)

性別		雄			雌		
投与群		0	360	1080	0	360	1080
下垂体	所見\検査動物数	15	11	19	16	10	14
	嚢胞	2	0	2	8	4	5
	出血	0	0	0	1	0	0
	限局性過形成	2	1	0	1	0	0
副腎皮質	所見\検査動物数	14	10	20	16	12	15
	出血	0	0	0	1	0	2
	血腫	0	0	0	0	1	0
	萎縮	0	0	0	0	1	0
	限局性過形成	0	0	0	2	0	0
	空胞化細胞巣	0	1	3	2	1	0
副腎髄質	所見\検査動物数	15	10	20	17	12	15
	限局性過形成	0	3	0	1	0	1
甲状腺	所見\検査動物数	15	13	19	13	10	15
	限局性過形成	1	1	0	0	1	2
胸腺	所見\検査動物数	2	0	1	1	2	2
	萎縮	2	0	1	0	2	1
ハーダー腺	所見\検査動物数	15	13	20	17	13	15
	リンパ性炎症細胞浸潤	2	1	1	0	0	1

対照群との有意差の検定:Fisher の直接確率検定(有意差無し、有意水準:P < 0.05)

表 1-3 [非腫瘍性病変-最終屠殺動物]

性別		雄			雌		
投与群		0	360	1080	0	360	1080
脾臓	所見\検査動物数	35	37	30	33	36	35
	髄外造血	1	1	0	0	1	0
肺	所見\検査動物数	35	37	30	33	36	35
	肺気腫	0	0	0	0	1	0
	肺炎	6	5	8	1	6	2
心臓	所見\検査動物数	35	37	30	33	36	35
	線維化	0	1	1	0	0	0
	結節性血管炎	0	1	0	0	0	1
	急性限局性炎症	0	0	0	0	1	0
肝臓	所見\検査動物数	35	37	30	33	36	35
	リンパ性炎症細胞浸潤	0	1	0	0	0	0
	急性限局性肝炎	5	↓0	2	2	1	1
	膿瘍	0	1	0	0	0	0
	急性肉芽腫性炎症	5	2	0	10	11	9
	脂肪変性	5	1	2	10	7	↓↓0
	胆管増生	34	36	30	12	10	11
	明細胞巣	15	9	9	2	2	0
	好酸性細胞巣	5	5	3	0	1	0
	好塩基性細胞巣	3	8	7	3	1	3
	混合型細胞巣	1	2	0	0	0	0
	血管拡張	3	7	7	0	0	1
脾臓(ラ島を除く)	所見\検査動物数	34	36	29	32	35	35
	浮腫	0	0	0	1	0	0
	リンパ性炎症細胞浸潤	0	1	0	0	0	0
	急性限局性炎症	0	1	0	0	0	0
	膿瘍	0	1	0	0	0	0
	結節性血管炎	0	2	0	1	0	0
	萎縮	8	12	9	4	6	10
腎臓	所見\検査動物数	35	37	30	33	36	35
	糸球体腎症	32	36	30	32	36	35
	石灰沈着	0	0	0	29	31	24
精巣	所見\検査動物数	35	37	30	—	—	—
	精子減少症	35	35	29	—	—	—

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(↓:P<0.05、↓↓:P<0.001)

(つづく)

表 1-3 [非腫瘍性病変－最終屠殺動物] (つづき)

性別		雄			雌		
投与群		0	360	1080	0	360	1080
子宮	所見\検査動物数	—	—	—	32	36	35
	嚢胞	—	—	—	2	1	0
	血腫	—	—	—	0	0	1
卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	32	32	35
	嚢胞	—	—	—	1	0	2
下垂体	所見\検査動物数	35	37	29	32	31	35
	嚢胞	3	5	3	12	13	11
	出血	1	0	0	1	1	1
	限局性壊死	0	0	0	1	0	0
	限局性過形成	2	2	1	5	3	3
	血管拡張	1	0	0	0	0	0
副腎皮質	所見\検査動物数	35	37	29	33	35	35
	うっ血	1	0	0	0	0	0
	線維化	0	0	1	0	0	0
	出血	0	0	0	5	4	3
	限局性過形成	5	2	3	10	↓2	5
	空胞化細胞巣	0	3	0	5	2	0
副腎髄質	所見\検査動物数	35	37	29	33	35	35
	限局性過形成	5	11	7	2	0	3
甲状腺	所見\検査動物数	34	37	30	30	29	34
	リンパ性炎症細胞浸潤	0	0	0	0	1	1
	結節性血管炎	0	0	0	1	0	0
	結節性甲状腺腫	0	0	0	0	0	1
	限局性過形成	0	0	0	2	0	0
胸腺	所見\検査動物数	1	0	2	0	0	0
	萎縮	0	0	1	0	0	0
ハーダー腺	所見\検査動物数	35	36	30	33	36	35
	リンパ性炎症細胞浸潤	7	5	7	7	8	7
	線維化	1	0	0	0	0	0

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(↓:P<0.05)

—:該当せず

表 1-4 [非腫瘍性病変-全動物]

性別		雄			雌		
投与群		0	360	1080	0	360	1080
脾臓	所見\検査動物数	55	55	54	55	54	55
	髄外造血	2	1	0	2	3	0
肺	所見\検査動物数	55	55	55	55	54	55
	肺気腫	0	0	0	0	1	0
	肺炎	10	11	19	5	11	10
	膿瘍	0	0	0	0	0	1
	粘液様変性	0	0	1	0	1	1
心臓	所見\検査動物数	55	55	54	55	54	55
	線維化	0	1	1	0	0	0
	結節性血管炎	0	1	0	0	0	1
	急性限局性炎症	1	1	0	0	1	1
肝臓	所見\検査動物数	55	55	55	55	54	55
	リンパ性炎症細胞浸潤	0	1	0	0	0	0
	嚢胞	0	0	0	0	0	1
	急性限局性肝炎	11	↓3	4	2	2	2
	膿瘍	0	1	0	0	0	0
	急性肉芽腫性炎症	6	3	1	14	13	10
	脂肪変性	6	2	5	12	8	↓1
	胆管増生	50	50	47	15	11	14
	明細胞巣	16	9	12	2	2	0
	好酸性細胞巣	5	5	4	1	2	0
	好塩基性細胞巣	4	8	9	4	2	4
	混合型細胞巣	1	2	0	0	0	0
	血管拡張	7	8	9	0	0	1
	髄外造血	0	0	0	1	0	0
脾臓(ラ島を除く)	所見\検査動物数	54	54	54	53	53	55
	浮腫	0	0	1	1	0	0
	リンパ性炎症細胞浸潤	0	1	1	0	0	0
	急性限局性炎症	0	1	0	0	0	0
	慢性炎症	0	1	0	0	0	0
	膿瘍	0	1	0	0	0	0
	結節性血管炎	0	2	2	1	0	0
	萎縮	13	14	17	8	9	10

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(↓:P<0.05、↓↓:P<0.01)

(つづく)

表 1-4 〔非腫瘍性病変-全動物〕(つづき)

性別		雄			雌		
投与群		0	360	1080	0	360	1080
腎臓	所見\検査動物数	55	55	55	55	54	55
	糸球体腎症	50	54	54	54	52	54
	石灰沈着	0	0	0	49	48	37
精巣	所見\検査動物数	55	55	54	—	—	—
	精子減少症	47	46	46	—	—	—
子宮	所見\検査動物数	—	—	—	54	55	55
	嚢胞	—	—	—	3	1	0
	血腫	—	—	—	0	0	1
	炎症性ポリープ	—	—	—	0	0	1
卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	51	49	55
	嚢胞	—	—	—	1	0	3
	血腫	—	—	—	0	1	0
下垂体	所見\検査動物数	55	53	53	52	46	54
	嚢胞	5	5	5	20	20	20
	出血	1	0	0	3	2	2
	限局性壊死	0	0	0	1	0	0
	限局性過形成	4	3	1	6	3	3
	血管拡張	1	0	0	0	1	0
副腎皮質	所見\検査動物数	54	52	54	54	52	55
	うっ血	1	0	0	0	0	0
	線維化	0	0	1	0	0	0
	出血	0	0	0	6	4	5
	血腫	0	0	0	0	1	0
	萎縮	0	0	0	0	1	0
	限局性過形成	5	2	3	12	↓2	5
	空胞化細胞巣	0	4	3	7	3	↓0
副腎髄質	所見\検査動物数	55	52	54	55	52	55
	限局性過形成	5	↑14	7	3	0	4
甲状腺	所見\検査動物数	54	55	54	48	44	54
	リンパ性炎症細胞浸潤	0	0	0	0	1	1
	結節性血管炎	0	0	0	1	0	0
	結節性甲状腺腫	0	0	0	0	0	1
	限局性過形成	1	1	0	2	1	2

対照群との有意差の検定:Fisher の直接確率検定(↑:P<0.05、↓:P<0.01)

—:該当せず

(つづく)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

<原体-慢性毒性/発がん性試験>

表 1-4 〔非腫瘍性病変-全動物〕(つづき)

性別		雄			雌		
投与群		0	360	1080	0	360	1080
胸腺	所見\検査動物数	8	5	8	5	6	7
	萎縮	7	5	7	4	6	6
ハーダー腺	所見\検査動物数	55	54	55	55	54	55
	リンパ性炎症細胞浸潤	9	6	9	8	8	8
	線維化	1	0	0	0	0	0

対照群との有意差の検定:Fisher の直接確率検定(有意差無し、有意水準:P < 0.05)

— : 該当せず

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

<原体－慢性毒性/発がん性試験>

表 2-1 [腫瘍性病変－12 ヶ月中間屠殺動物]

性別		雄			雌		
投与群		0	360	1080	0	360	1080
精巢	所見\検査動物数	5	5	5	0	0	0
	間細胞腫 (B)	1	0	0	—	—	—

— : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P<0.05)

表 2-2 (腫瘍性病変－死亡・切迫屠殺動物)

性別		雄			雌		
投与群		0	360	1080	0	360	1080
多臓器	所見\検査動物数	1	0	0	0	0	0
	扁平上皮細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0
皮膚	所見\検査動物数	13	12	20	17	12	14
	扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0
皮下組織	所見\検査動物数	13	12	20	17	13	14
	線維腫 (B)	1	0	2	1	0	0
	線維肉腫 (M)	0	0	1	0	1	0
	脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0
	悪性血管内皮腫 (M)	0	0	1	0	0	0
乳腺	所見\検査動物数	12	12	19	17	10	10
	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	1
	腺癌 (M)	0	0	0	1	1	0
脾臓	所見\検査動物数	15	13	20	17	13	15
	単球性白血病 (M)	4	5	1	7	4	2
リンパ節	所見\検査動物数	14	13	15	16	11	14
	線維腫 (B)	0	1	0	0	0	0
	リンパ管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0
後肢筋肉	所見\検査動物数	15	12	19	14	11	15
	横紋筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0
肺	所見\検査動物数	15	13	20	17	13	15
	扁平上皮細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0
	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0
肝臓	所見\検査動物数	15	13	20	17	13	15
	良性肝細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0
空腸・回腸	所見\検査動物数	15	13	20	16	13	14
	印環細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0
膀胱	所見\検査動物数	15	12	18	15	14	13
	乳頭腺癌 (M)	0	0	0	0	2	0
精巣	所見\検査動物数	15	13	19	—	—	—
	間細胞腫 (B)	12	11	15	—	—	—
精巣上体	所見\検査動物数	15	13	18	—	—	—
	悪性中皮腫 (M)	1	0	0	—	—	—
膣	所見\検査動物数	—	—	—	1	0	0
	線維肉腫 (M)	—	—	—	1	0	0

— : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定:Fisher の直接確率検定 (有意差無し、有意水準:P < 0.05)

(つづく)

表 2-2 〔腫瘍性病変－死亡・切迫屠殺動物〕(つづき)

性別		雄			雌		
投与群		0	360	1080	0	360	1080
子宮	所見\検査動物数	—	—	—	17	14	15
	腺腫様ポリープ (B)	—	—	—	6	3	2
	線維肉腫 (M)	—	—	—	1	0	0
卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	15	12	15
	顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	0	0	0
下垂体	所見\検査動物数	15	11	19	16	10	14
	嫌色素性腺腫 (B)	4	3	5	5	4	4
	嫌色素性細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	1
副腎髓質	所見\検査動物数	15	10	20	17	12	15
	クロム親和性細胞腫 (B)	2	1	1	0	1	0
	クロム親和性芽細胞腫 (M)	1	0	0	1	0	0
	神経節細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	15	13	19	13	10	15
	C細胞腺腫 (B)	3	5	6	0	1	1
	濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0
	濾胞細胞腺癌 (M)	0	1	1	0	0	0
ランゲルハンス島	所見\検査動物数	15	13	20	16	13	15
	腺腫 (B)	2	0	0	0	0	0
耳	所見\検査動物数	0	0	2	0	0	0
	扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0

— : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定: Fisher の直接確率検定 (有意差無し、有意水準: P < 0.05)

表 2-3 [腫瘍性病変－最終屠殺動物]

性別		雄			雌		
		0	360	1080	0	360	1080
投与群							
皮膚	所見\検査動物数	33	36	29	31	34	28
	扁平上皮細胞癌 (M)	1	0	0	1	1	1
	基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	1
皮下組織	所見\検査動物数	31	36	29	31	34	34
	線維腫 (B)	3	0	2	0	1	0
乳腺	所見\検査動物数	28	36	29	31	33	34
	腺腫 (B)	0	0	3	6	2	↓0
	線維腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0
脾臓	所見\検査動物数	35	37	30	33	36	35
	単球性白血病 (M)	2	1	1	2	1	2
骨	所見\検査動物数	1	0	0	0	0	0
	骨肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0
肺	所見\検査動物数	35	37	30	33	36	35
	腺腫 (B)	1	1	0	1	1	0
	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0
空腸・回腸	所見\検査動物数	33	37	28	32	35	35
	線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0
腎臓	所見\検査動物数	35	37	30	33	36	35
	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0
精巣	所見\検査動物数	35	37	30	—	—	—
	間細胞腫 (B)	35	34	29	—	—	—
精巣上体	所見\検査動物数	34	36	30	—	—	—
	悪性中皮腫 (M)	1	0	0	—	—	—
子宮	所見\検査動物数	—	—	—	32	36	35
	腺腫様ポリープ (B)	—	—	—	9	7	5
卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	32	32	35
	顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	0	0	1
下垂体	所見\検査動物数	35	37	29	32	31	35
	嫌色素性腺腫 (B)	6	10	6	15	13	15
	嫌色素性細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	0
副腎髄質	所見\検査動物数	35	37	29	33	35	35
	クロム親和性細胞腫 (B)	6	7	4	1	0	2
	クロム親和性芽細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0
	神経節細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0

— : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定: Fisher の直接確率検定 (↓: P < 0.01、有意水準: P < 0.05)

(つづく)

表 2-3 〔腫瘍性病変－最終屠殺動物〕(つづき)

性別		雄			雌		
投与群		0	360	1080	0	360	1080
傍神経節	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	1
	クロム親和性細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1
甲状腺	所見\検査動物数	34	37	30	30	29	34
	C細胞腺腫 (B)	3	5	5	3	3	0
	腺癌 (M)	1	0	1	0	0	0
ランゲルハンス島	所見\検査動物数	34	36	29	32	35	35
	腺腫 (B)	1	0	1	0	0	0
耳	所見\検査動物数	0	2	0	0	0	0
	扁平上皮細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0
	横紋筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0
腹膜	所見\検査動物数	1	0	0	0	0	0
	悪性中皮腫 (M)	1	0	0	0	0	0

－：該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P<0.05)

表 2-4 [腫瘍性病変－全動物]

性別		雄			雌		
投与群		0	360	1080	0	360	1080
多臓器	所見\検査動物数	1	0	0	0	0	0
	扁平上皮細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0
皮膚	所見\検査動物数	51	53	54	52	51	47
	扁平上皮細胞癌 (M)	1	0	1	1	1	1
	基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	1
皮下組織	所見\検査動物数	49	53	54	53	52	53
	線維腫 (B)	4	0	4	1	1	0
	線維肉腫 (M)	0	0	1	0	1	0
	脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0
	悪性血管内皮腫 (M)	0	0	1	0	0	0
乳腺	所見\検査動物数	45	53	53	53	48	49
	腺腫 (B)	1	0	3	6	2	1
	腺癌 (M)	0	0	0	1	1	0
	線維腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0
脾臓	所見\検査動物数	55	55	54	55	54	55
	単球性白血病 (M)	6	6	2	9	5	4
リンパ節	所見\検査動物数	53	51	43	49	50	45
	線維腫 (B)	0	1	0	0	0	0
	リンパ管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0
骨	所見\検査動物数	1	0	0	0	0	0
	骨肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0
後肢筋肉	所見\検査動物数	51	53	51	50	45	47
	横紋筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0
肺	所見\検査動物数	55	55	55	55	54	55
	扁平上皮細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0
	腺腫 (B)	1	1	0	1	1	0
	腺癌 (M)	1	0	0	0	1	0
肝臓	所見\検査動物数	55	55	55	55	54	55
	良性肝細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0
空腸・回腸	所見\検査動物数	53	54	52	53	53	54
	印環細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0
腎臓	所見\検査動物数	55	55	55	55	54	55
	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0

－：該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P<0.05)

(つづく)

表 2-4 〔腫瘍性病変－全動物〕(つづき)

性別		雄			雌		
		0	360	1080	0	360	1080
投与群		0	360	1080	0	360	1080
膀胱	所見\検査動物数	55	53	53	46	50	49
	乳頭腺癌 (M)	0	0	0	0	2	0
精巣	所見\検査動物数	55	55	54	—	—	—
	間細胞腫 (B)	48	45	44	—	—	—
精巣上体	所見\検査動物数	54	54	53	—	—	—
	悪性中皮腫 (M)	2	0	0	—	—	—
膣	所見\検査動物数	—	—	—	1	0	0
	線維肉腫 (M)	—	—	—	1	0	0
子宮	所見\検査動物数	—	—	—	54	55	55
	腺腫様ポリープ (B)	—	—	—	15	10	7
	線維肉腫 (M)	—	—	—	1	0	0
卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	51	49	55
	顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	0	0	1
下垂体	所見\検査動物数	55	53	53	52	46	54
	嫌色素性腺腫 (B)	10	13	11	20	17	19
	嫌色素性細胞癌 (M)	1	0	0	0	1	1
副腎髄質	所見\検査動物数	55	52	54	55	52	55
	クロム親和性細胞腫 (B)	8	8	5	1	1	2
	クロム親和性芽細胞腫 (M)	2	0	0	1	0	0
	神経節細胞腫 (B)	0	0	0	2	0	0
傍神経節	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	1
	クロム親和性細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1
甲状腺	所見\検査動物数	54	55	54	48	44	54
	C細胞腺腫 (B)	6	10	11	3	4	1
	濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0
	腺癌 (M)	1	0	1	0	0	0
	濾胞細胞腺癌 (M)	0	1	1	0	0	0
ランゲルハンス島	所見\検査動物数	54	54	54	53	53	55
	腺腫 (B)	3	0	1	0	0	0
耳	所見\検査動物数	0	2	2	0	0	0
	扁平上皮細胞癌 (M)	0	1	1	0	0	0
	横紋筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0
腹膜	所見\検査動物数	1	0	0	0	0	0
	悪性中皮腫 (M)	1	0	0	0	0	0

— : 該当せず、(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P<0.05)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

＜原体－慢性毒性/発がん性試験＞

表3 〔腫瘍発生数および担腫瘍動物数〕

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		0	360	1080	0	360	1080
検査動物数		55	55	55	55	55	55
腫瘍数	良性	83	79	80	49	37	32
	悪性	16	12	9	15	11	7
腫瘍総数		99	91	89	64	48	39
担腫瘍動物数	良性	50	48	47	33	30	26
	悪性	16	12	9	14	11	7
担腫瘍動物数		50	49	49	39	35	30

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P<0.05)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

<原体—慢毒毒性/発がん性>

5)マウスを用いた飼料混入投与による反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 No. 毒 A23)

試験機関:

報告書作成年: 1982 年

検体純度: 95.4%

供試動物: SLC: BDF₁ (C57BL/6×DBA/2) 系マウス、1 群雌雄各 70 匹 (対照群は雌雄各 100 匹)、投与開始時 6 週齢

投与 53 週時に各群雌雄 10 匹を中間屠殺した。

投与期間: 104 週間 (1978 年 10 月 24 日~1980 年 11 月 11 日)

投与方法: 検体をアセトンに溶解して、0、40、120、360 および 1080 ppm の濃度で飼料に混入し、24 ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

投与に依存した臨床症状の出現は認められなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	40	120	360	1080
死亡率 (%)	雄	11.1	↑33.3	18.3	10.0	13.3
	雌	36.7	33.3	43.3	40.0	33.3

対照群との有意差検定は、Fisher の直接確率検定を用いて行った^{申請者註1} (↑: P < 0.01)。

申請者註1:

体重変化；最初の 14 週間は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回の頻度で全動物の体重を測定した。

1080 ppm 群の雌雄に体重増加の抑制が認められた。

360 ppm 群雄では投与 32 週から 46 週までの 14 週間の平均体重が対照群に比べて有意に低値であったが、58 週には回復し、低下の程度も軽度であったことから検体投与に関連しないと考えられた。40 ppm 群雄では 53 週以降の平均体重が有意に低値であった^{申請者註 2}。

試験期間中の体重増加量を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		40	120	360	1080	40	120	360	1080
体重	0～52 週	↓95	100	96	↓↓86	101	98	99	↓↓90
増加量	0～104 週	↓↓88	↓92	95	↓↓79	107	95	98	95

対照群との有意差検定は t 検定を用いて行った (↓: P<0.05、↓↓: P<0.01、↓↓↓: P<0.001)。対照群を 100 とした場合の値

摂餌量および摂餌効率；最初の 14 週間は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回の頻度で摂餌量を測定した。

投与 1 週目を除く試験開始後 1 年間、1080 ppm 群雌雄の摂餌量は対照群に比べて増加傾向が認められ、これにより同時期の摂餌効率は 1080 ppm 群雌雄で低下した (統計解析は実施しなかった)。

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)		40	120	360	1080
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	4.48	13.77	41.16	134.46
	雌	4.85	14.86	44.33	142.85

飲水量；投与 6、12、18 および 24 ヶ月目に 24 時間の飲水量を測定した。

対照群と投与群の間に統計学的に有意な差は認められなかった (t 検定、有意水準 P<0.05)。

血液学的検査；投与 6、12 および 18 ヶ月目には各群雌雄 10 匹ずつを対象として、投与 24 ヶ月目には全生存動物を対象として、絶食せずに眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘマトクリット値、血色素量、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、総白血球数、白血球百分率

申請者註 2：

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
		40	120	360	1080	40	120	360	1080
6 ヶ月	赤血球数	97	↓↓93	↓↓94	↓93	100	102	102	↑103
	ヘマトクリット値	98	↓95	↓95	↓95	100	101	102	↑103
	血色素量	97	↓95	↓95	96	100	101	102	102
	MCV	101	102	101	↑102	100	99	100	100
	MCH	100	102	101	↑103	100	99	99	99
	血小板数	↓89	↓88	98	↓90	97	104	96	99
	総白血球数	↓74	↓72	↓81	89	105	96	102	105
12 ヶ月	赤血球数	97	98	98	97	101	↑104	101	102
	総白血球数	↓88	↓90	↓89	↓92	108	109	105	107
18 ヶ月	赤血球数	99	94	101	101	103	↑105	↑104	104
	ヘマトクリット値	98	↓93	100	103	103	↑105	↑104	↑104
	血色素量	98	93	101	103	104	↑105	↑104	↑104
24 ヶ月	MCV	101	101	100	↑102	↑102	102	102	102
	MCH	99	↓98	99	101	101	100	101	100
	MCHC	98	↓98	99	99	99	99	99	99
	総白血球数	106	136	101	↑116	99	94	102	96
	好中球%	107	102	108	106	106	↑126	107	111
	リンパ球%	98	100	97	98	98	↓92	99	97
	好酸球%	93	90	97	94	98	↓76	↓69	92
	単球%	↓53	↓55	↓↓47	72	74	104	98	113

対照群との有意差検定はt検定を用いて行った (↑↓: P<0.05、↑↑↓: P<0.01、↓↓↓: P<0.001)。対照群を100とした場合の値

種々の項目で対照群と投与群の間に統計学的に有意な差が散見されたが、検体投与に依存する変化は認められなかった。

血液生化学検査; 投与12ヵ月目には各群雌雄10匹ずつを対象として、投与24ヵ月目には全生存動物を対象として、絶食後に眼窩静脈叢から血液を採取し、血清を用いて以下の項目の測定を行った。

ナトリウム、カリウム、血糖、尿素窒素 (BUN)、総コレステロール、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、総カルシウム、アルブミン/グロブリン比 (A/G)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
		40	120	360	1080	40	120	360	1080
12 ヵ月	血糖	84	85	72	↓76	90	81	92	91
	A/G 比	↓89	93	↓88	↓86	103	103	105	104
	ALP	101	99	92	101	↑120	↑117	99	104
24 ヵ月	血糖	100	105	100	107	↑115	↑124	↑125	↑119
	総コレステロール	100	103	100	101	95	100	98	↓86
	総ビリルビン	97	103	103	97	106	100	85	↓76
	アルブミン	98	98	100	99	100	↑105	102	99
	A/G 比	103	98	101	97	↑108	↑108	108	↑106
	ナトリウム	100	99	100	101	↑102	↑102	101	101
	LDH	↓90	89	↓88	104	90	89	↓80	91
	GPT	91	131	111	↑↑297	104	97	87	113
GOT	99	103	142	↑149	109	93	91	103	

対照群との有意差検定は t 検定を用いて行った (↑↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01, ↑↑: P<0.001)。対照群を 100 とした場合の値

1080 ppm 群の雄で GOT および GPT 活性の上昇が投与 24 ヶ月目に認められた。これは 1080 ppm 群の雄に限局性肉芽腫性炎症等の肝臓病変が多発したことに起因するものと考えられることから、検体投与による影響と考えられた。

また、1080 ppm 群の雌で総コレステロールおよび総ビリルビンの減少が、投与 24 ヶ月目に認められたが、投与 12 ヶ月目には認められないこと、および肝障害の強い雄に同様の変化がみられないことから、検体投与に起因する変化とは考えられなかった。

他の項目については、対照群と投与群の間に統計学的に有意な差が散見されたが、投与量との相関は認められなかった。

尿検査； 投与 6、12 および 18 ヶ月目には各群雌雄 10 匹ずつを対象として、投与 24 ヶ月目には全生存動物を対象として、絶食下で 24 時間尿を採集し、以下の項目について検査した。

色調、尿量、比重、pH、蛋白、糖、潜血、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

<原体-慢毒毒性/発がん性>

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	40	120	360	1080	40	120	360	1080
6 カ月	尿量	116	↓82	112	112	99	123	127	95
	比重	100	↑↑101	↑101	↑101	100	100	100	100
	pH	↓↓92	98	↓↓91	95	100	100	101	101
12 カ月	比重	↑↑101	100	100	100	100	100	100	↑101
	pH	97	↑↑112	97	96	99	99	99	99
18 カ月	pH	↑106	97	101	99	104	103	102	100
24 カ月	尿量	101	↑123	108	↑↑131	↑122	104	84	97
	比重	100	↓↓99	100	↓↓99	100	100	100	100

対照群との有意差検定はt検定を用いて行った(↑:P<0.05、↑↓:P<0.01、↑↑↓↓:P<0.001)。
対照群を100とした場合の値

対照群と投与群の間に統計学的に有意な差が散見されたが、投与量との相関は認められなかった。

臓器重量;投与53週目の中間屠殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、精巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	40	120	360	1080	40	120	360	1080	
中間 屠殺	最終体重	102	108	100	105	92	↓88	91	91	
	脳	重量	103	100	101	102	97	99	99	98
		体重比	101	91	100	96	105	↑111	108	106
	胸腺	重量	112	121	88	96	91	106	100	114
		体重比	109	111	87	90	100	↑119	109	↑124
	心臓	重量	109	105	101	↑111	99	95	102	96
		体重比	107	96	100	105	109	108	↑111	105
	肝臓	重量	106	108	106	↑↑134	94	↓93	101	106
		体重比	103	99	106	↑↑127	102	104	↑110	↑115
	脾臓	重量	108	113	108	↑122	99	96	100	94
		体重比	106	104	107	↑117	107	106	108	103
	右腎臓	重量	102	106	99	108	101	94	101	96
		体重比	99	97	97	102	109	106	↑110	105
	左精巣	重量	97	98	96	96	-	-	-	-
		体重比	95	↓90	95	90	-	-	-	-

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		40	120	360	1080	40	120	360	1080
最終 屠殺	最終体重		↓95	97	99	↓↓91	105	100	101	98
	脳	重量	99	100	99	101	100	99	99	100
		体重比	104	103	99	↑↑111	94	97	97	100
	心臓	重量	97	↑105	103	101	102	97	104	101
		体重比	102	↑109	105	↑↑112	98	97	103	101
	肺	重量	102	108	107	110	105	105	95	93
		体重比	107	114	107	↑123	101	107	95	94
	肝臓	重量	96	104	109	↑↑125	111	102	99	↑115
		体重比	101	108	110	↑↑138	107	103	97	↑115
	右精巣	重量	98	101	100	99	—	—	—	—
		体重比	103	104	101	↑109	—	—	—	—
	左精巣	重量	99	100	96	97	—	—	—	—
		体重比	104	104	98	↑107	—	—	—	—

対照群との有意差検定はt検定を用いて行った(↑↓: P<0.05, ↑: P<0.01, ↑↑↓↓: P<0.001)。対照群を100とした場合の値
—: 該当せず。

1080 ppm 群の雌雄に肝臓の重量と対体重比の増加が最終屠殺時に認められ、同様な傾向は中間屠殺時にもみられた。

1080 ppm 群の雌雄の多臓器にみられた対体重比の増加は最終体重が対照群に比べて低いことに起因すると考えられた^{申請者註3}。

肉眼的病理検査; 途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺および試験終了時の全生存動物について剖検した。

検体投与に関連した病変は認められなかった。

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

大脳、小脳、下垂体、眼球、ハーダー腺、唾液腺、甲状腺、上皮小体、胸腺、食道、気管、肺、心臓、大動脈、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胃、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、結腸、腸間膜リンパ節、膀胱、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、皮膚、大腿骨、骨髄、大腿筋、坐骨神経、乳腺、異常部位

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1-1 (53 週中間屠殺動物)、表 1-2 (死亡・切迫屠殺動物)、表 1-3 (最終屠殺動物) および表 1-4 (全動物) に示す。

検体投与による影響が肝臓にみられ、360 および 1080 ppm 群の雄に脂肪変性および

申請者註3:

肝細胞腫大が高頻度に認められた。24 ヶ月目には、360 ppm 群の肝病変は消失したが、1080 ppm 群では12 ヶ月目と同様の変化が大部分の雄に認められ、さらに、肝臓の限局性肉芽腫性炎症とこれに伴うヘモジデリン沈着が高頻度に1080 ppm 群の雄で認められ、検体投与の影響と考えられた。

1080 ppm 群の雌でも24 ヶ月目に脂肪変性が高頻度にみられたが、12 ヶ月目にはみられず、病変のタイプ（びまん性）および程度が雄と異なり、対照群と同等であることから、偶発的所見と考えられた。

その他にランゲルハンス島の肥大、空腸・回腸のアミロイド沈着などで頻度の増加が認められたが、全動物を対象とした集計結果では投与量との相関がなく、検体投与の影響ではないものと考えられた。

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表 2-1（53 週中間屠殺動物）、表 2-2（死亡・切迫屠殺動物）、表 2-3（最終屠殺動物）および表 2-4（全動物）に、総腫瘍数および担腫瘍動物数のまとめを表 3 にそれぞれ示す。

高頻度に観察された腫瘍は、雄では悪性リンパ腫、肺腺腫、良性肝腺腫、肝癌、肝臓の血管腫、雌では悪性リンパ腫および子宮の神経鞘腫であった。これらの腫瘍については、死亡・切迫屠殺動物と最終屠殺動物を併せた発現率について、生命表を用いた統計解析を行った。結果を下表に示す。

性別	所見	投与量 (ppm)				
		0	40	120	360	1080
雄	リンパ節：悪性リンパ腫	14.8	17.7	18.9	27.2	8.6
	肺：腺腫	38.8	↓↓10.6	34.7	↓13.6	↓↓8.6
	肝臓：良性肝腺腫	12.5	16.0	10.3	8.5	10.3
	肝臓：肝癌	9.1	5.3	8.6	5.1	17.2
	肝臓：血管腫	12.5	7.1	10.3	6.8	8.6
雌	リンパ節：悪性リンパ腫	19.9	32.8	16.2	27.3	19.1
	子宮：神経鞘腫	12.9	23.8	25.2	15.6	13.9

対照群との有意差検定は生命表法を用いて行った（↓：P<0.01、↓↓：P<0.001）。表中の数値は腫瘍を有する動物数を有効動物数で除した腫瘍発現確率（%）を示す。

肺腺腫の発生率が投与群で有意に低下したのを除いて対照群と投与群の間に有意な差は認められなかった。

また、中間屠殺動物を除いた場合の1種以上の腫瘍を有する動物および2種以上の腫瘍を有する動物の割合についても生命表法により比較した。結果を次表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

<原体—慢毒毒性/発がん性>

性別 投与量 (ppm)	雄					雌				
	0	40	120	360	1080	0	40	120	360	1080
1種以上の腫瘍を有する	73.8	74.9	81.3	68.4	↓50.8	72.1	75.7	66.8	76.9	67.2
2種以上の腫瘍を有する	25.6	25.7	32.6	15.3	13.7	16.4	26.9	19.8	↑35.9	27.5

対照群との有意差検定は生命表法を用いて行った (↑: $P < 0.05$, ↓: $P < 0.01$)。

表中の数値は腫瘍を有する動物数を有効動物数で除した腫瘍発現確率 (%) を示す。

1080 ppm 群の雄で1種以上の腫瘍を有する動物数の有意な低下が、360 ppm 群の雌で2種以上の腫瘍を有する動物数の有意な増加がみられたのみであった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する24ヵ月間飼料混入投与による反復経口投与毒性/発がん性併合試験における影響として、1080 ppm 群の雌雄で体重増加抑制および肝重量増加、1080 ppm 群の雄で限局性肉芽腫性炎症およびヘモジデリン沈着の増加と、これに起因する GOT、GPT 活性の上昇、360 および 1080 ppm 群の雄で肝臓の脂肪変性および肝細胞腫大が認められたので、無毒性は雄 120 ppm (13.77 mg/kg/日)、雌 360 ppm (44.33 mg/kg/日) であると判断される (下線部、申請者追記)。

また、催腫瘍性はないものと判断される。

表 1-1 [非腫瘍性病変－53 週中間屠殺動物]

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	40	120	360	1080	0	40	120	360	1080
脂肪 組織	所見\検査動物数	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0
	限局性器質化	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	好酸球浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
肺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	慢性炎症	8	6	7	6	6	6	9	10	9	5
肝臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	限局性肉芽腫性炎症	2	1	2	2	4	4	4	3	2	3
	脂肪性変性	1	2	1	↑↑10	↑↑10	0	0	0	0	0
	肝細胞腫大	0	0	0	↑↑9	↑↑10	0	0	0	0	0
	空胞化細胞巣	0	1	3	1	2	0	0	1	4	2
	好塩基性細胞巣	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
空腸・ 回腸	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	アミロイド沈着	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腎臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	限局性肉芽腫性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	細胞質空胞化	9	8	10	9	9	0	0	0	0	0
胸腺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	萎縮	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
ランゲル ハンス島	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	肥大	1	2	5	0	3	2	2	1	1	2
ハーダ ー腺	所見\検査動物数	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	急性炎症	3	1	2	2	2	0	1	1	0	1
	慢性炎症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
眼球	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	出血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	急性炎症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	線維化	2	0	2	1	2	0	1	0	1	1
	壊死	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(↑↑:P<0.001、有意水準:P<0.05)(以下、報告書では統計を実施していないが、申請者により統計を実施した)

表 1-2 (非腫瘍性病変—死亡・切迫屠殺動物)

性別		雄					雌				
		0	40	120	360	1080	0	40	120	360	1080
投与量 (ppm)		0	40	120	360	1080	0	40	120	360	1080
脾臓	所見\検査動物数	10	19	10	6	8	33	20	26	24	20
	線維化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	血管周囲炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	形質細胞過形成	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	リンパ球過形成	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	髄外造血	2	5	2	0	2	13	11	11	9	8
	髄外性骨髓球生成	0	0	0	2	0	1	0	1	2	1
	リンパ球低形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪組織	所見\検査動物数	1	1	2	1	0	9	10	7	10	1
	慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	限局性器質化	1	0	0	0	0	2	0	0	2	0
肺	所見\検査動物数	10	20	11	6	8	33	20	26	24	20
	無気肺	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0
	うっ血	2	0	0	0	0	6	0	4	2	2
	肺浮腫	1	0	0	0	0	6	1	1	1	3
	出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	慢性炎症	8	14	7	4	3	12	6	17	9	8
心臓	所見\検査動物数	10	20	11	6	8	33	20	26	24	20
	血管周囲炎	1	2	0	0	0	1	1	2	0	1
肝臓	所見\検査動物数	10	20	11	6	8	33	20	26	24	20
	嚢胞	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0
	限局性肉芽腫性炎症	0	3	1	0	2	1	1	2	1	0
	血管周囲炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	線維化	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	壊死	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	限局性壊死	1	1	0	0	2	3	0	0	0	1
	帯状壊死	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	小葉中心性壊死	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0
	脂肪性変性	0	2	0	2	3	3	0	0	0	1
	ヘモジデリン沈着	0	1	0	0	3	3	2	5	1	1
	肝細胞腫大	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0
	空胞化細胞巣	0	0	0	0	0	0	2	1	3	0
	血管拡張	0	0	0	0	0	0	2	2	1	0
髄外造血	0	0	1	0	0	1	3	4	1	1	
十二指腸	所見\検査動物数	10	20	11	6	8	31	20	26	24	19
	浮腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

対照群との有意差の検定: Fisher の直接確率検定 (有意差無し、有意水準: P < 0.05)

(つづく)

表 1-2 〔非腫瘍性病変—死亡・切迫屠殺動物〕(つづき)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	40	120	360	1080	0	40	120	360	1080
空腸・ 回腸	所見\検査動物数	10	20	11	6	7	32	20	26	24	19
	浮腫	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0
	アミロイド沈着	0	8	2	1	0	2	2	0	0	2
腎臓	所見\検査動物数	10	20	11	6	8	33	20	26	24	20
	水腎症	1	2	1	0	0	4	2	1	1	2
	嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	間質性腎炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	血管周囲炎	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1
	腎症	1	1	1	1	0	2	0	0	0	0
	細胞質空胞化	8	13	9	4	6	0	0	0	0	0
	出血性梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	貧血性梗塞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
精巣	所見\検査動物数	10	20	11	6	8	—	—	—	—	—
	限局性石灰沈着	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	精子減少症	1	0	1	0	0	—	—	—	—	—
卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	31	20	26	23	17
	上皮嚢胞	—	—	—	—	—	7	4	2	5	1
	血管周囲炎	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
下垂体	所見\検査動物数	10	20	11	5	7	29	18	24	22	17
	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	限局性過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
副腎	所見\検査動物数	10	16	9	6	8	30	17	22	21	14
	血栓症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	髓外造血	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	9	19	11	6	8	32	18	26	24	20
	血管周囲炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸腺	所見\検査動物数	3	4	5	2	5	7	7	7	2	3
	萎縮	3	4	5	1	4	6	7	7	2	1
ランゲル ハンス島	所見\検査動物数	10	20	11	6	8	32	20	26	24	20
	肥大	2	8	6	2	2	1	0	0	2	1
ハーダ ー腺	所見\検査動物数	10	20	11	6	8	31	20	25	22	20
	嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	急性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
	慢性炎症	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0
	限局性過形成	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P<0.05)

—:該当せず。

表 1-3 [非腫瘍性病変-最終屠殺動物]

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	40	120	360	1080	0	40	120	360	1080
脾臓	所見\検査動物数	80	40	49	54	52	56	40	34	35	40
	リンパ球過形成	0	0	0	2	0	2	1	1	2	1
	髓外造血	1	0	3	3	1	5	2	2	2	2
	髓外性骨髓球生成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
脂肪組織	所見\検査動物数	18	5	4	5	4	7	4	5	6	0
	浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	急性壊死性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	限局性器質化	16	4	3	4	3	6	2	3	4	0
肺	所見\検査動物数	80	40	49	54	52	57	40	34	36	40
	肺気腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	無気肺	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	慢性炎症	49	27	33	33	45	26	16	22	22	25
肝臓	所見\検査動物数	80	40	49	54	52	57	40	34	36	40
	嚢胞	3	0	1	0	2	5	4	3	1	2
	限局性肉芽腫性炎症	18	9	14	13	↑↑46	6	↑15	3	↑↑21	6
	限局性壊死	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	アミロイド沈着	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪性変性	1	0	0	3	↑↑49	3	0	1	1	↑↑14
	ヘモジリン沈着	0	1	1	4	↑↑35	0	0	0	0	1
	肝細胞腫大	0	0	0	0	↑↑52	0	0	0	0	0
	限局性過形成	2	0	1	2	2	0	1	2	0	3
	空胞化細胞巣	8	0	2	0	2	2	0	0	2	3
	好塩基性細胞巣	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	明細胞巣	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管拡張	0	0	1	1	0	0	3	1	0	1
	髓外造血	1	0	0	0	0	3	0	2	0	1
髓外性骨髓球生成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
十二指腸	所見\検査動物数	80	39	49	54	51	57	40	34	36	40
	アミロイド沈着	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ球過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
空腸・回腸	所見\検査動物数	80	40	49	53	52	57	40	34	36	40
	アミロイド沈着	17	18	18	↑20	↑↑29	2	6	2	4	5

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(↑:P<0.05、↑↑:P<0.001)

(つづく)

表 1-3 〔非腫瘍性病変-最終屠殺動物〕(つづき)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	40	120	360	1080	0	40	120	360	1080
腎臓	所見\検査動物数	80	40	49	54	52	57	40	34	36	40
	水腎症	1	2	2	0	2	2	0	1	2	0
	嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	間質性腎炎	1	0	2	0	2	2	0	1	1	0
	腎症	33	15	17	23	↓9	3	2	0	2	0
	アミロイド沈着	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	細胞質空胞化	72	37	45	50	43	0	0	0	0	0
	髄外造血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
精巣	所見\検査動物数	80	40	49	53	52	—	—	—	—	—
	線維化	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
	精子減少症	2	6	7	1	3	—	—	—	—	—
卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	55	40	34	36	39
	上皮嚢胞	—	—	—	—	—	11	12	10	5	9
	アミロイド沈着	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
下垂体	所見\検査動物数	76	37	48	51	51	53	35	34	36	39
	嚢胞	0	1	2	1	0	2	1	0	1	0
	うっ血	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0
	血管拡張	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
副腎	所見\検査動物数	73	33	48	47	49	57	31	33	36	38
	限局性過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	80	39	49	52	52	57	36	31	36	39
	血管周囲炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	壊死	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
胸腺	所見\検査動物数	31	7	22	18	16	25	23	27	25	21
	萎縮	31	7	21	18	16	23	23	27	25	21
ランゲル ハンス島	所見\検査動物数	80	40	49	54	52	57	40	34	36	40
	嚢胞	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	肥大	17	↑19	↑↑27	↑23	↑20	0	1	0	1	0
ハーダ ー腺	所見\検査動物数	80	39	49	54	52	57	40	34	36	39
	嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	急性炎症	1	0	0	1	4	3	0	0	0	3
	慢性炎症	1	2	1	1	0	1	2	4	1	1
	限局性過形成	3	2	1	2	0	1	0	1	0	0
眼球	所見\検査動物数	80	40	49	54	52	57	40	34	36	40
	出血	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	急性炎症	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	慢性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	線維化	1	1	0	1	0	1	0	3	0	0
	角膜血管新生	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(↑:P<0.05,↑↓:P<0.01,↑↑:P<0.001)、—:該当せず。

表 1-4 〔非腫瘍性病変-全動物〕

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	40	120	360	1080	0	40	120	360	1080
脾臓	所見\検査動物数	99	68	69	70	70	99	70	70	69	70
	線維化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	血管周囲炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	形質細胞過形成	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	リンパ球過形成	0	1	1	2	0	2	1	1	2	1
	髄外造血	3	5	5	3	3	18	13	13	11	10
	髄外性骨髓球生成	0	0	0	2	0	2	0	1	2	1
リンパ球低形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
脂肪組織	所見\検査動物数	19	6	8	6	4	16	15	12	16	1
	浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	急性壊死性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	限局性器質化	17	4	5	4	3	8	2	3	6	0
	好酸球浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
肺	所見\検査動物数	100	70	70	70	70	100	70	70	70	70
	肺気腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	無気肺	0	0	0	0	0	1	0	0	3	1
	うっ血	2	0	0	0	0	6	↓0	4	2	2
	肺浮腫	1	0	0	0	0	6	1	1	1	3
	出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	慢性炎症	65	47	47	43	54	44	31	49	40	38
心臓	所見\検査動物数	100	70	70	70	70	100	70	70	70	70
	血管周囲炎	1	2	0	0	0	1	1	2	0	1
肝臓	所見\検査動物数	100	70	70	70	70	100	70	70	70	70
	嚢胞	3	0	1	0	2	7	5	3	1	2
	限局性肉芽腫性炎症	20	13	17	15	↑↑52	11	20	8	24	9
	血管周囲炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	線維化	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	壊死	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	限局性壊死	2	2	0	0	2	3	0	0	0	2
	帯状壊死	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	小葉中心性壊死	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0
	アミロイド沈着	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪性変性	2	4	1	↑↑15	↑↑62	6	0	1	1	↑15
	ヘモジデリン沈着	0	2	1	4	↑↑38	3	2	5	1	2
	肝細胞腫大	0	0	0	↑↑10	↑↑66	0	0	0	0	0
	限局性過形成	2	0	1	2	2	0	1	2	0	3
空胞化細胞巣	8	1	5	1	4	2	2	2	9	5	

対照群との有意差の検定: Fisher の直接確率検定 (↓: P < 0.05, ↑: P < 0.01, ↑↑: P < 0.001)

(つづく)

表 1-4 [非腫瘍性病変-全動物] (つづき)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	40	120	360	1080	0	40	120	360	1080
肝臓	所見\検査動物数	100	70	70	70	70	100	70	70	70	70
	好塩基性細胞巣	2	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	明細胞巣	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管拡張	0	0	1	1	0	0	5	3	1	1
	髓外造血	1	0	1	0	0	4	3	6	1	2
	髓外性骨髓球生成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
十二指腸	所見\検査動物数	100	69	70	70	69	98	70	70	70	69
	浮腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	アミロイド沈着	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ球過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
空腸・回腸	所見\検査動物数	100	70	70	69	69	99	70	70	70	69
	浮腫	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0
	アミロイド沈着	17	↑26	21	21	↑29	4	8	2	4	7
腎臓	所見\検査動物数	100	70	70	70	70	100	70	70	70	70
	水腎症	2	4	3	0	2	6	2	2	3	2
	嚢胞	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	間質性腎炎	1	0	2	0	2	2	0	1	1	1
	血管周囲炎	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1
	腎症	34	16	18	24	↓9	5	2	0	2	0
	アミロイド沈着	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	限局性肉芽腫性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	細胞質空胞化	89	58	64	63	58	0	0	0	0	0
	出血性梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	貧血性梗塞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
髓外造血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
精巣	所見\検査動物数	100	70	70	69	70	—	—	—	—	—
	線維化	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
	限局性石灰沈着	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	精子減少症	3	6	8	1	3	—	—	—	—	—
卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	96	70	70	69	66
	上皮嚢胞	—	—	—	—	—	18	16	12	10	10
	血管周囲炎	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	アミロイド沈着	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0

対照群との有意差の検定: Fisher の直接確率検定 (↑↓: P < 0.01、↑↑: P < 0.001、有意水準: P < 0.05)

—: 該当せず。

(つづく)

表 1-4 〔非腫瘍性病変-全動物〕(つづき)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	40	120	360	1080	0	40	120	360	1080
下垂体	所見\検査動物数	96	67	69	66	67	92	63	68	68	66
	嚢胞	0	1	2	1	0	2	1	0	2	0
	うっ血	0	0	1	0	1	0	0	2	0	0
	限局性過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	血管拡張	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
副腎	所見\検査動物数	93	59	67	63	67	96	58	65	67	62
	限局性過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	血栓症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	髄外造血	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	99	68	70	67	70	99	64	67	70	69
	血管周囲炎	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	壊死	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
胸腺	所見\検査動物数	44	21	37	30	31	42	40	44	37	34
	萎縮	44	21	36	29	30	39	40	44	37	32
ランゲル ハンス島	所見\検査動物数	100	70	70	70	70	99	70	70	70	70
	嚢胞	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	肥大	20	↑29	↑↑38	↑25	↑25	3	3	1	4	3
ハーダ ー腺	所見\検査動物数	99	69	70	70	70	98	70	69	68	69
	嚢胞	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0
	急性炎症	4	1	2	3	6	3	1	1	2	6
	慢性炎症	1	2	1	1	0	3	3	4	2	1
	限局性過形成	3	4	1	2	0	1	0	1	0	0
眼球	所見\検査動物数	100	70	70	70	70	98	70	69	70	70
	出血	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	急性炎症	2	0	1	0	0	0	1	0	0	1
	慢性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	線維化	3	1	2	2	2	1	1	3	1	1
	壊死	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1
	角膜血管新生	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

対照群との有意差の検定: Fisher の直接確率検定 (↑: P < 0.05、↑↑: P < 0.01、↑↑↑: P < 0.001)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

<原体-慢毒毒性/発がん性>

表 2-1 [腫瘍性病変-53 週中間屠殺動物]

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	40	120	360	1080	0	40	120	360	1080
肺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	10	10	10	10	10
	嚢胞腺腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	1	0
脳神経	所見\検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	神経鞘腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

- : 該当せず

(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定:Fisher の直接確率検定(有意差無し、有意水準:P < 0.05)

表 2-2 [腫瘍性病変-死亡・切迫屠殺動物]

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	40	120	360	1080	0	40	120	360	1080
多臓器	所見\検査動物数	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	神経鞘腫 (M)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
皮下組織	所見\検査動物数	10	20	11	6	8	32	20	26	24	19
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肥満細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳腺	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	30	19	24	23	18
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0
骨髄	所見\検査動物数	10	20	11	6	8	33	20	26	24	20
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
脾臓	所見\検査動物数	10	19	10	6	8	33	20	26	24	20
	血管腫 (B)	1	2	1	0	1	0	0	2	0	0
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	2	0	0	2	0	0	2	3
	細網肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節	所見\検査動物数	9	20	11	6	8	32	20	26	24	19
	神経鞘腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性リンパ腫 (M)	1	4	3	1	1	11	5	3	8	4
骨髄	所見\検査動物数	10	20	11	6	8	33	20	26	24	20
	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
脂肪組織	所見\検査動物数	1	1	2	1	0	9	10	7	10	1
	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
鼻	所見\検査動物数	1	3	0	0	0	0	0	1	2	1
	神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
肺	所見\検査動物数	10	20	11	6	8	33	20	26	24	20
	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
	腺癌 (M)	1	4	0	0	0	0	1	0	1	1
	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P<0.05)

(つづく)

表 2-2 (腫瘍性病変—死亡・切迫屠殺動物) (つづき)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	40	120	360	1080	0	40	120	360	1080
顎下腺	所見\検査動物数	10	19	11	6	8	32	18	25	22	20
	神経鞘腫 (M)	1	2	0	0	0	0	0	0	1	0
肝臓	所見\検査動物数	10	20	11	6	8	33	20	26	24	20
	良性肝腺腫 (B)	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0
	肝癌 (M)	0	2	1	0	2	0	0	0	0	1
	血管腫 (B)	2	2	1	0	1	2	0	2	1	0
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
空腸・ 回腸	所見\検査動物数	10	20	11	6	7	32	20	26	24	19
	腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
結腸	所見\検査動物数	10	20	11	6	8	32	20	26	24	20
	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣 上体	所見\検査動物数	10	20	11	6	8	—	—	—	—	—
	神経鞘腫 (M)	1	0	0	0	1	—	—	—	—	—
膈	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	2	1	0	0	2
	神経鞘腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	33	20	26	24	18
	血管腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	1	0	0
	神経鞘腫 (M)	—	—	—	—	—	8	11	11	6	4
卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	31	20	26	23	17
	腺癌 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	嚢胞腺腫 (B)	—	—	—	—	—	1	1	1	1	2
	顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	血管腫 (B)	—	—	—	—	—	0	2	0	0	2
	神経鞘腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
下垂体	所見\検査動物数	10	20	11	5	7	29	18	24	22	17
	嫌色素性腺腫 (B)	0	0	1	0	0	3	2	1	4	0
	好酸性腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

— : 該当せず。

(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P<0.05)

(つづく)

表 2-2 (腫瘍性病変—死亡・切迫屠殺動物) (つづき)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	40	120	360	1080	0	40	120	360	1080
甲状腺	所見\検査動物数	9	19	11	6	8	32	18	26	24	20
	小細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
胸腺	所見\検査動物数	3	4	5	2	5	7	7	7	2	3
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
延髄・ 脊髄	所見\検査動物数	10	20	11	6	8	33	20	26	24	20
	神経鞘腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
脳神経	所見\検査動物数	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
自律 神経系	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0
	神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
腹腔内	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
耳	所見\検査動物数	0	2	0	0	0	0	0	2	2	2
	扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
胸腔内	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P<0.05)

表 2-3 [腫瘍性病変-最終屠殺動物]

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	40	120	360	1080	0	40	120	360	1080
多臓器	所見\検査動物数	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	神経鞘腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
皮下組織	所見\検査動物数	80	40	49	54	52	56	40	34	36	39
	線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	平滑筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	神経鞘腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
乳腺	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	57	40	34	33	39
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	2	0	2	3
骨髄	所見\検査動物数	80	40	49	54	52	57	40	34	35	40
	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	所見\検査動物数	80	40	49	54	52	56	40	34	35	40
	血管腫 (B)	1	2	0	0	0	2	1	0	0	0
	神経鞘腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性リンパ腫 (M)	1	3	3	0	0	3	5	0	6	4
	肥満細胞肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節	所見\検査動物数	80	37	49	54	46	57	40	33	36	40
	神経鞘腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性リンパ腫 (M)	12	6	8	14	4	6	10	6	5	7
肺	所見\検査動物数	80	40	49	54	52	57	40	34	36	40
	腺腫 (B)	31	↓5	17	↓8	↓↓5	6	5	3	1	2
	腺癌 (M)	2	2	4	4	0	0	1	1	1	0
舌下腺	所見\検査動物数	73	35	40	52	50	54	36	32	36	38
	神経鞘腫 (M)	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
顎下腺	所見\検査動物数	76	40	48	54	52	57	40	34	36	40
	神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定: Fisher の直接確率検定 (↓: P < 0.01、↓↓: P < 0.001、有意水準: P < 0.05)

(つづく)

表 2-3 〔腫瘍性病変-最終屠殺動物〕(つづき)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	40	120	360	1080	0	40	120	360	1080
肝臓	所見\検査動物数	80	40	49	54	52	57	40	34	36	40
	胆管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	良性肝腺腫 (B)	11	8	6	5	5	2	0	1	5	3
	肝癌 (M)	8	1	4	3	8	0	0	1	0	1
	血管腫 (B)	9	2	5	4	4	3	2	0	3	2
	血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0
脾臓(ラ島を除く)	所見\検査動物数	80	40	48	54	52	57	38	34	35	40
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
十二指腸	所見\検査動物数	80	39	49	54	51	57	40	34	36	40
	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
空腸・回腸	所見\検査動物数	80	40	49	53	52	57	40	34	36	40
	腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腺癌 (M)	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
膀胱	所見\検査動物数	78	40	49	54	52	53	39	34	35	39
	神経鞘腫 (M)	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0
前立腺	所見\検査動物数	79	38	49	52	51	—	—	—	—	—
	神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
精巣	所見\検査動物数	80	40	49	53	52	—	—	—	—	—
	間細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	57	40	34	36	40
	腺腫性ポリープ (B)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	線維肉腫 (M)	—	—	—	—	—	2	0	0	0	0
	血管腫 (B)	—	—	—	—	—	2	0	1	0	0
	神経鞘腫 (M)	—	—	—	—	—	4	2	2	3	4
卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	55	40	34	36	39
	嚢胞腺腫 (B)	—	—	—	—	—	5	5	3	5	2
	血管腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	0	2	2

— : 該当せず。

(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定: Fisher の直接確率検定 (有意差無し、有意水準: $P < 0.05$)

(つづく)

表 2-3 [腫瘍性病変—最終屠殺動物] (つづき)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	40	120	360	1080	0	40	120	360	1080
下垂体	所見\検査動物数	76	37	48	51	51	53	35	34	36	39
	嫌色素性腺腫 (B)	1	0	1	0	0	1	1	2	3	0
	好酸性腺腫 (B)	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
副腎	所見\検査動物数	73	33	48	47	49	57	31	33	36	38
	副腎皮質腺腫 (B)	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎皮質癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	80	39	49	52	52	57	36	31	36	39
	小細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
胸腺	所見\検査動物数	31	7	22	18	16	25	23	27	25	21
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
延髄・ 脊髄	所見\検査動物数	80	40	49	54	52	57	40	34	36	40
	神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
脳神経	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
ハート 腺	所見\検査動物数	80	39	49	54	52	57	40	34	36	39
	腺腫 (B)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	嚢胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定:Fisher の直接確率検定(有意差無し、有意水準:P<0.05)

表 2-4 [腫瘍性病変-全動物]

性別		雄					雌					
投与量 (ppm)		0	40	120	360	1080	0	40	120	360	1080	
多臓器	所見\検査動物数	0	1	0	2	2	0	0	0	0	0	
	線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	神経鞘腫 (M)	0	1	0	1	2	0	0	0	0	0	
皮下組織	所見\検査動物数	100	70	70	70	70	97	70	70	70	68	
	線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	
	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	平滑筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	
	神経鞘腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	肥満細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
乳腺	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	96	69	68	66	67	
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	2	3	0	2	3	
骨髄	所見\検査動物数	100	70	70	70	70	100	70	70	69	70	
	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	
	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
脾臓	所見\検査動物数	99	68	69	70	70	99	70	70	69	70	
	血管腫 (B)	2	4	1	0	1	2	1	2	0	0	
	神経鞘腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	悪性リンパ腫 (M)	1	3	5	0	0	5	5	0	8	7	
	細網肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
リンパ節	所見\検査動物数	99	67	70	70	64	99	70	69	70	69	
	神経鞘腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	悪性リンパ腫 (M)	13	10	11	15	5	17	15	9	13	11	
	脂肪	所見\検査動物数	19	6	8	6	4	16	15	12	16	1
	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
鼻	所見\検査動物数	11	43	49	50	14	10	40	30	18	16	
	神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
肺	所見\検査動物数	100	70	70	70	70	100	70	70	70	70	
	腺腫 (B)	31	↓↓6	17	↓8	↓5	8	5	3	1	3	
	腺癌 (M)	3	6	4	4	0	0	2	1	2	1	
	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定: Fisherの直接確率検定 (↓: P < 0.01, ↓↓: P < 0.001、有意水準: P < 0.05)

(つづく)

表 2-4 【腫瘍性病変-全動物】(つづき)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	40	120	360	1080	0	40	120	360	1080
舌下腺	所見\検査動物数	92	63	58	68	68	93	63	66	67	68
	神経鞘腫 (M)	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
顎下腺	所見\検査動物数	96	69	69	70	70	99	68	69	68	70
	神経鞘腫 (M)	1	2	0	0	0	0	0	1	1	0
肝臓	所見\検査動物数	100	70	70	70	70	100	70	70	70	70
	胆管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	良性肝腺腫 (B)	11	9	6	5	6	3	0	1	5	3
	肝癌 (M)	8	3	5	3	10	0	0	1	0	2
	血管腫 (B)	11	4	6	4	5	5	2	2	4	2
	血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0
脾臓(ラ島を除く)	所見\検査動物数	100	70	69	70	70	98	68	70	69	68
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
十二指腸	所見\検査動物数	100	69	70	70	69	98	70	70	70	69
	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
空腸・回腸	所見\検査動物数	100	70	70	69	69	99	70	70	70	69
	腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腺癌 (M)	1	1	2	1	0	0	0	0	0	0
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1
結腸	所見\検査動物数	100	69	70	70	70	99	70	70	70	70
	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱	所見\検査動物数	97	70	70	70	70	96	69	69	69	65
	神経鞘腫 (M)	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0
前立腺	所見\検査動物数	98	67	70	68	69	-	-	-	-	-
	神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
精巣	所見\検査動物数	100	70	70	69	70	-	-	-	-	-
	間細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
精巣上体	所見\検査動物数	99	70	70	69	70	-	-	-	-	-
	神経鞘腫 (M)	1	0	0	0	1	-	-	-	-	-
膣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	2	1	0	0	2
	神経鞘腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	100	70	70	70	68
	腺腫性ポリープ (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	線維肉腫 (M)	-	-	-	-	-	2	0	0	0	0
	血管腫 (B)	-	-	-	-	-	3	0	2	0	0
	神経鞘腫 (M)	-	-	-	-	-	12	13	13	9	8

- : 該当せず。

(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定:Fisherの直接確率検定(有意差無し、有意水準:P<0.05)

(つづく)

表 2-4 [腫瘍性病変-全動物] (つづき)

性別		雄					雌				
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)				
		0	40	120	360	1080	0	40	120	360	1080
卵巢	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	96	70	70	69	66
	腺癌 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	嚢胞腺腫 (B)	-	-	-	-	-	6	7	4	7	4
	顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	血管腫 (B)	-	-	-	-	-	1	2	0	2	4
	神経鞘腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
下垂体	所見\検査動物数	96	67	69	66	67	92	63	68	68	66
	嫌色素性腺腫 (B)	1	0	2	0	0	4	3	3	7	0
	好酸性腺腫 (B)	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0
副腎	所見\検査動物数	93	59	67	63	67	96	58	65	67	62
	副腎皮質腺腫 (B)	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎皮質癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	99	68	70	67	70	99	64	67	70	69
	小細胞癌 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
胸腺	所見\検査動物数	44	21	37	30	31	42	40	44	37	34
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
延髄・ 脊髄	所見\検査動物数	100	70	70	70	70	100	70	70	70	70
	神経鞘腫 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
脳神経	所見\検査動物数	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0
	神経鞘腫 (M)	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0
自律 神経系	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0
	神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
ハーダ ー腺	所見\検査動物数	99	69	70	70	70	98	70	69	68	69
	腺腫 (B)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	嚢胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腹腔内	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
耳	所見\検査動物数	12	42	49	50	14	10	40	32	18	17
	扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
胸腔内	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

- : 該当せず。

(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

対照群との有意差の検定: Fisher の直接確率検定 (有意差無し、有意水準: P < 0.05)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

<原体-慢毒毒性/発がん性>

表3 [腫瘍発生数および担腫瘍動物数]

性別	雄					雌					
	0	40	120	360	1080	0	40	120	360	1080	
投与量 (ppm)	0	40	120	360	1080	0	40	120	360	1080	
検査動物数	100	70	70	70	70	100	70	70	70	70	
腫瘍数	良性	59	27	34	21	17	39	26	20	29	20
	悪性	35	32	36	30	23	42	37	30	34	35
腫瘍総数	94	59	70	51	40	81	63	50	63	55	
担腫瘍動物数	良性	46	22	29	↓19	↓↓14	29	19	14	24	17
	悪性	31	28	31	26	19	41	33	29	33	31
担腫瘍動物数	66	42	48	39	↓↓30	64	45	37	45	39	

対照群との有意差の検定: Fisherの直接確率検定(↓: P < 0.05、↓↓: P < 0.01、↓↓↓: P < 0.001)