

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑭ 1年間反復経口投与毒性および発がん性

1) ビーグル犬を用いた飼料混入投与による慢性経口毒性試験 (資料 No. 毒 A17)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1997年

検体純度：

供試動物： 純系ビーグル犬、1群雌雄各6匹、開始時6~9カ月齢

投与期間： 12カ月間（1994年3月14日~1995年4月22日）

投与方法： 検体を0、100、400、2000 ppmの濃度で飼料に混入し、12カ月間にわたって毎日摂食させた。検体と飼料の混合物をほぼ毎週新しく調製し、給餌直前まで4℃または室温（最長2日間）で保存した。投与直前に、この混合物と飲料水とを混ぜてペースト状にした。

投与量設定根拠：

試験項目および結果：

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。

検体投与に伴う変化はみられなかった。投与期間中において死亡は認められなかった。

体重変化；体重を投与開始から12カ月まで週1回測定した。

投与と関連した、統計学的に有意（Kruskal-Wallis、Man-Whitney U 検定、有意水準は $p \leq 0.05$ ）な体重の変化（増加抑制）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。

摂餌量および摂餌効率；全動物の摂餌量を毎日測定し、摂餌効率も週1回算出した。

検体投与に伴う変化はみられなかった（平均と標準偏差を計算し、統計検定は実施せず）。

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)		100	400	2000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.0	11.5	56.0
	雌	3.1	12.5	60.6

血液学的検査；投与 3、6 および 12 カ月目に各群雌雄 6 匹ずつを対象として、橈側皮静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血小板数、白血球数、白血球百分比（好酸球、好塩基球、桿状核好中球、分葉核好中球、リンパ球、単球、網状赤血球）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄									雌								
	100			400			2000			100			400			2000		
検査時期 (月)	3	6	12	3	6	12	3	6	12	3	6	12	3	6	12	3	6	12
白血球数													↓80					

Kruskal-Wallis + Man-Whitney U 検定 (両側) ↓ : $p \leq 0.02$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

投与 3 カ月目に、400 ppm 群の雌で白血球数の減少が有意にみられたが、一過性の変化であり、高用量群 (2000 ppm) で変化のみられなかったことから、検体投与の影響とは考えられない。

血液凝固検査、血清酵素検査；投与 3、6 および 12 カ月目に各群雌雄 6 匹ずつを対象として、橈側皮静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間、
ALT、AST、ALP、GGT

統計学的に有意な変化 (Kruskal-Wallis、Man-Whitney U 検定、有意水準は $p \leq 0.05$) はみられなかった。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

ナトリウム、カリウム、塩素、無機リン、カルシウム、尿素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、トリグリセリド、総コレステロール、マグネシウム

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄									雌								
	100			400			2000			100			400			2000		
投与量 (ppm)																		
検査時期 (月)	3	6	12	3	6	12	3	6	12	3	6	12	3	6	12	3	6	12
カルシウム				↑103			↑105											
クレアチニン										↑115								
グルコース													↓92					↓94
アルブミン																↑106		
総ビリルビン										↑135		↓70						
トリグリセリド										↑170								
総コレステロール			↑122							↑126								

Kruskal-Wallis + Man-Whitney U 検定 (両側) ↑ : $p \leq 0.05$ 、↑↓ : $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

2000 ppm 群の雄において、トリグリセリド (投与 6 カ月目) および総コレステロール (投与 12 カ月目) の有意な増加が認められ、検体投与によるものと考えられた。

クレアチニンと総ビリルビンの測定値の増加は、それらを分析する際に検体またはその代謝産物の干渉によって起こり (2 週間飼料混入投与したラットにおける血清検査値確認のための試験、資料 No. 毒 A40)、検体投与によるものではないと考えられた。

その他の検査項目でも雌雄において統計学的有意差を伴った変化がみられたが、一過性であることから検体投与に関連したものではないと考えられた。

尿検査； 血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目の測定を行った。

尿量、色、濁り、亜硝酸塩、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、比重、沈渣

統計学的に有意 (FISHER の直接確率法、有意水準は $p \leq 0.05$) な変化はみられなかった。

眼科的検査； 投与開始前、投与 12 カ月目に各群雌雄 6 匹ずつを検査した。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

臓器重量； 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、対体重比を算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、精巣上体、甲状腺 (上皮小体を含む)

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。

統計学的有意差はなかったが、下記は投与に関連のある変化と考えられる。

性別	雄			雌		
	100	400	2000	100	400	2000
投与量 (ppm)	100	400	2000	100	400	2000
最終体重	100	105	110	109	107	107
肝臓重量	100	103	119	103	109	118
肝臓 対体重比	100	97	107	95	102	110
精巣上体 重量	96	100	93	-	-	-
精巣上体 対体重比	97	94	82	-	-	-
甲状腺 重量	101	127	121	109	102	114
甲状腺 対体重比	100	117	100	100	100	117

Kruskal-Wallis + Man-Whitney U 検定 (両側)、有意水準は $p \leq 0.05$ 、 $p \leq 0.01$
 表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

2000 ppm 群において、精巣上体重量の減少、雌雄の肝臓重量および対体重比、雌雄の甲状腺重量の増加が認められた。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物を対象として剖検を行った。

対照群および投与群において認められた変化を下表に示す。

性別	投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	100	400	2000	0	100	400	2000
	検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
臓器	所見								
	著変認めず	2	1	0	0	4	0	1	1
肝臓	病巣 (focus)	0	0	0	2	0	0	0	0
肺	病巣 (focus)	4	4	6	5	2	6	5	4
膀胱	病巣 (focus)	0	1	1	2	0	1	0	1
卵巣	縮小	-	-	-	-	1	0	0	0
卵管	シスト	-	-	-	-	0	1	0	0
子宮	拡張	-	-	-	-	0	0	0	1
心臓	病巣 (focus)	0	0	0	0	0	0	0	1
副腎	病巣 (focus)	0	0	1	0	0	0	0	0
下垂体	シスト	0	1	0	0	0	1	0	0

表中の数値は匹数

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

なお、対照群を含む全群の肺に認められた変化は、組織学的検索からいずれも肺虫によると思われ、検体投与によるものとは考えられない。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

その他、対照群を含む各群で変化が散見されたが、いずれも自然発生性の変化であり、検体投与によるものとは考えられない。

組織病理学的検査；試験終了時の全生存動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。

脳、眼球、水晶体、下垂体、甲状腺、副甲状腺、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺（下顎腺、耳下腺）、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、精巣、精巣上体、卵巣、卵管、子宮、膣、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、腸間膜リンパ節、腋窩リンパ節、骨格筋、坐骨神経、脊髄（頸部、胸部、腰部）、胸骨（骨髄を含む）、骨髄（大腿骨）、前立腺、乳腺（雌）、皮膚

認められた主要な病変を次頁の表に示す。

2000 ppm 群において、雌雄の膀胱（上皮過形成）と前立腺（活性低下：腺胞・管腔の縮小と分泌低下）の変化が対照群と比べて有意に増加した。同群では精巣上体の活性低下が、対照群と比べて有意でないものの6例中4例と高率にみられた。2000 ppm 群の雄6例中1例において、膀胱移行上皮由来の乳頭腫が小型ながらみられた。本所見は同群でみられた上皮過形成と関連し、対照群と比べて有意でないが検体投与によるものと考えられる。

肺に炎症、肉芽腫および上皮過形成（気管支）が対照群を含むすべての群で認められたが、いずれも肺虫による変化であり、検体投与によるものではなかった。その他、対照群を含む各群で変化が散見されたが、いずれも自然発生性の変化であり、検体投与によるものとは考えられない。

以上のように、検体の12カ月間飼料混入投与による慢性毒性試験における影響として、2000 ppm 群にトリグリセリドと総コレステロールの増加、統計学的に有意でないが明らかな精巣上体重量・対体重比の減少ならびに肝臓重量・対体重比および甲状腺重量の増加、膀胱の上皮過形成と雄1例の乳頭腫、前立腺と精巣上体の活性低下が認められた。400 および 100 ppm 群において検体投与に関連した影響は認められなかった。以上のことから、検体のイヌに対する慢性毒性の無毒性量（NOAEL）は雌雄とも 400 ppm（雄 11.5 mg/kg/day、雌 12.5 mg/kg/day）であると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別		雄				雌			
検査時期 (月)		12				12			
投与量 (ppm)		0	100	400	2000	0	100	400	2000
臓器	所見 \ 検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
耳下腺	単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
下顎腺	単核細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	1	1
胃	巣状石灰化	0	0	0	0	0	1	0	0
肝臓	脂肪化	0	0	0	1	0	0	0	0
脾臓	単核細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
肺	骨化生	0	0	0	0	0	0	1	0
	肺炎、巣状	0	0	0	2	0	2	1	0
	寄生虫性肉芽腫	2	3	3	3	1	5	2	3
	上皮過形成	3	2	3	1	2	2	2	1
腎臓	巣状萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0
	単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0
膀胱	出血	0	1	1	1	1	1	0	1
	上皮過形成	0	0	0	↑6	1	0	0	4
	乳頭腫	0	0	0	1	0	0	0	0
精巣	巨細胞	1	0	1	0	—	—	—	—
	間質性睾丸炎	0	0	1	0	—	—	—	—
精巣上体	活性低下	0	0	0	4	—	—	—	—
	精子停滞	1	0	1	0	—	—	—	—
	間質性精巣上体炎	0	1	1	0	—	—	—	—
前立腺	活性低下	0	0	0	↑5	—	—	—	—
卵巣	シスト様黄体	—	—	—	—	0	0	1	1
卵管	シスト	—	—	—	—	0	1	0	0
子宮	過形成	—	—	—	—	1	1	1	1
乳腺	シスト様導管	—	—	—	—	0	0	1	0
心臓	シスト	0	0	0	0	0	0	0	1
大動脈	巣状石灰化	0	1	0	0	0	0	0	0
胸腺	シスト	0	0	0	0	0	0	1	0
脊髄腰部	硬膜炎	1	1	0	0	0	0	0	0
甲状腺	シスト	0	2	0	0	0	0	1	1
	単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
副甲状腺	シスト	1	0	2	0	1	0	2	0
下垂体	シスト	0	1	1	0	2	1	0	0

Fisher exact test ↑ : p ≤ 0.05、↑↑ : p ≤ 0.01

表中の数値は匹数

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2) ビーグル犬を用いた飼料混入投与による慢性経口毒性試験 (追加試験)

(資料 No. 毒 A18)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体純度:

供試動物: 純系ビーグル犬、1 群雌雄各 6 匹、開始時 5~7 カ月齢

投与期間: 12 カ月間 (1995 年 10 月 23 日~1996 年 10 月 28 日)

試験の目的: 同試験機関で純系ビーグル犬を用いた 12 カ月慢性経口毒性試験 (各群各性 6 匹) を実施した結果(資料 No. 毒 A17)、最高用量の 2000 ppm で十分な毒性影響を確保できなかったため、当試験 (追加試験) を実施した。

投与方法: 検体を 0、8000 ppm の濃度で飼料に混入し、12 カ月間にわたって毎日摂食させた。検体と飼料の混合物をほぼ毎週新しく調製し、給餌直前まで 4℃または室温 (最長 2 日間) で保存した。投与直前に、この混合物と飲料水とを混ぜてペースト状にした。

投与量設定根拠;

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

検体投与に伴う変化はみられなかった。投与期間中において死亡は認められなかった。

体重変化; 体重を投与開始から 12 カ月まで週 1 回測定した。投与に関連した、統計学的に有意 (Student's t-検定、有意水準は $p \leq 0.05$) な変化はみられなかった。

摂餌量および食餌効率; 全動物の摂餌量を毎日測定し、食餌効率も週 1 回算出した。検体投与に伴う変化はみられなかった (平均と標準偏差を計算し、統計実施せず)。

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。

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)	8000	
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	248
	雌	265

血液学的検査；投与 3、6 および 12 カ月目に各群雌雄 6 匹ずつを対象として、橈側皮静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値 (Ht)、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血小板数、白血球数、白血球百分比 (好酸球、好塩基球、桿状核好中球、分葉核好中球、リンパ球、単球、網状赤血球)

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		
	8000					
投与量 (ppm)	8000					
検査時期 (月)	3	6	12	3	6	12
赤血球数					↓ 86	↓ 86
ヘモグロビン量			↓ 89		↓ 85	↓ 85
Ht			↓ 90		↓ 84	↓ 85
血小板数	↑ 171	↑ 170	↑ 175	↑ 151	↑ 153	↑ 175
網状赤血球			↑ 217		↑ 250	↑ 233

Man-Whitney U 検定 (両側) ↑ ↓ : $p \leq 0.05$ 、↑ ↓ : $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

8000 ppm 群の雌雄においてヘモグロビン量および Ht の減少、血小板数および網状赤血球数の有意な増加が、雌で赤血球数の減少が認められた。これらは、いずれも検体投与の影響であると考えられる。

血液凝固検査；投与 3、6 および 12 カ月目に各群雌雄 6 匹ずつを対象として、橈側皮静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間 (QT)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	8000			8000		
検査時期 (月)	3	6	12	3	6	12
QT				↓93		

Man-Whitney U 検定 (両側) ↓ : $p \leq 0.05$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

8000 ppm 群の雌で QT の有意な短縮がみられたが、一過性であることから検体投与の影響であるとは考えられない。

血清酵素；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

ALT、AST、ALP、GGT

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目、投与に関連した項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	8000			8000		
検査時期 (月)	3	6	12	3	6	12
AST	116	134	↑131	↓79	83	104
ALP	121	144	148	125	143	↑151
ALT	195	255	219	90	174	209

Man-Whitney U 検定 (両側) ↑ ↓ : $p \leq 0.05$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

投与群の AST と ALP 活性に有意差がみられた。雄の AST、雌雄の ALP 活性増加は全期間にみられ、検体投与との関連が考えられる (申請者註)。8000 ppm 群における ALT 活性は統計学的に有意ではなかったが、雌雄において投与期間を通じて高値の傾向であり、検体投与の影響と考えられる。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)、無機リン (IP)、カルシウム (Ca)、尿素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、トリグリセリド、総コレステロール、マグネシウム (Mg)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	8000			8000		
	3	6	12	3	6	12
Na						↓ 98
Cl	↓ 95	↓ 95	↓ 96		↓ 95	↓ 95
IP		↑ 122			↑ 132	↑ 116
尿素	↓ 74			↓ 79		
グルコース	↓ 92		↓ 90	↓ 90		↓ 87
総ビリルビン		↑ 156	↑ 169		↑ 168	↑ 160
総タンパク	↑ 112	↑ 110	↑ 109			
グロブリン	↑ 127	↑ 128	↑ 129	↑ 115	↑ 124	↑ 120
トリグリセリド	↑ 202	↑ 280	↑ 257		↑ 174	
総コレステロール	↑ 146	↑ 146	↑ 133	↑ 143	↑ 161	

Man-Whitney U 検定 (両側) ↑ ↓ : $p \leq 0.05$, ↑ ↓ : $p \leq 0.02$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

8000 ppm 群の雌雄において、Cl およびグルコースの減少、IP、総タンパク (雌を除く)、グロブリン、トリグリセリドおよび総コレステロールの増加がいずれも有意に認められ、検体投与の影響であると考えられる。

総ビリルビンの測定値の増加は、それを分析する際に検体またはその代謝産物の干渉によって起こり (2 週間飼料混入投与したラットにおける血清検査値確認のための試験、資料 No. 毒 A40)、検体投与によるものではないと考えられる。その他の各検査項目において、8000 ppm 群の雌雄に統計学的有意差を伴った変化がみられたが、一過性であることから検体投与に関連したものでないと考えられる。

尿検査 ; 各群雌雄 6 匹ずつを対象とし、尿を投与 3、6、9 および 12 カ月目には採尿ケージを用い、剖検時には膀胱内の尿をそれぞれ採取し、以下の項目の測定を行った。

[投与 3、6、9、12 カ月目および剖検時の尿について]

尿量、色、濁り、亜硝酸塩、pH、タンパク、グルコース、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 9 カ月目および剖検時の尿について]

容量オスモル濃度、pH、尿蛋白 (定量的)、Na、K、Cl、Ca、クレアチニン

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別	雄										雌										
投与量 (ppm)	0					8000					0					8000					
検査時期 (月)	3	6	9	12	AU	3	6	9	12	AU	3	6	9	12	AU	3	6	9	12	AU	
扁平上皮細胞	≤1	4	5	6	5	4	3	6	3	5	1	4	6	5	6	3	3	3	2	2	3
	≥2	2	1	0	1	2	3	0	2	1	5	2	0	1	0	3	3	3	4	↑4	3
赤血球	≤1	4	4	3	4	5	5	4	3	4	3	6	6	4	5	4	3	2	5	6	1
	≥2	2	2	3	2	1	1	2	2	2	3	0	0	2	1	2	3	↑4	1	0	5

Fisher's exact test (両側) ↑ : $p \leq 0.05$

AU : 剖検時

8000 ppm 群の雌の尿沈渣において、扁平上皮細胞および赤血球の有意な増加が認められたが、一過性であることから検体投与の影響であるとは考えられない。

眼科的検査；投与開始前、投与 12 カ月目に各群雌雄 6 匹ずつを検査した。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

臓器重量；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、肝臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、精巣上体、甲状腺（上皮小体を含む）

対照群および投与群において認められた変化を下表に示す。

性別	雄		雌	
投与量 (ppm)	8000		8000	
肝臓	重量	↑ 141	重量	↑ 150
	対体重比	↑ 140	対体重比	↑ 151
腎臓	重量	↑ 121	重量	↑ 124
	対体重比	↑ 120	対体重比	↑ 126
精巣	重量	↓ 75	重量	—
	対体重比	↓ 73	対体重比	—
精巣上体	重量	↓ 79	重量	—
	対体重比	↓ 77	対体重比	—
甲状腺	重量	↑ 160	重量	↑ 170
	対体重比	↑ 171	対体重比	↑ 186

Wilcoxon 検定 (両側) ↓ : $p \leq 0.05$, ↑↓ : $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

投与終了時の検査において、8000 ppm 群の雌雄で肝臓、腎臓および甲状腺の

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。

重量に増加が、雄で精巣と精巣上体の重量に減少がいずれも有意に認められた。これらの変化は、対体重比も同様に变化しており、検体の投与による影響と考えられる。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物を対象として剖検を行った。

対照群および投与群において認められた変化を下表に示す。

性別		雄		雌	
投与量 (ppm)		0	8000	0	8000
臓器	\検査動物数	6	6	6	6
	所見\				
—	著変認めず	2	1	5	1
腺胃	病巣 (focus)	1	2	0	0
肺	病巣 (focus)	2	0	1	1
膀胱	退色	0	0	0	2
	病巣 (focus)	0	↑5	0	3
精巣	縮小	0	1	0	0
腸間膜リンパ節	退色	1	0	0	0
副腎	シスト	0	1	0	0
甲状腺	シスト	1	0	0	0
	縮小	1	0	0	0

表中の数値は匹数、Fisher exact test ↑ : $p \leq 0.05$ (申請者が実施)

8000 ppm 群の雄の膀胱粘膜に、少数ないし 10 個、大きさ 1 ないし 3 mm、赤色ないし黒色を呈する部分的に盛り上がった病巣 (focus) の増加が有意に認められ、検体投与に関連した影響であると考えられた。雌での本病変の発生は、対照群と比べて有意差はなかったが、雄と同様の発生状況であったことから、検体投与に関連するものと考えられる。

なお、対照群を含む全群の肺に認められた変化は、組織学的検索からいずれも肺虫による変化であり、検体投与によるものではなかった。

その他、対照群を含む各群で変化が散見されたが、いずれも自然発生性の変化であり、検体投与と関連した影響であるとは考えられない。

組織病理学的検査；試験終了時の全生存動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。

脳、眼球、水晶体、下垂体、甲状腺、副甲状腺、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺 (下顎腺、耳下腺)、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、精巣、精巣上体、卵巣、卵管、子宮、膈、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、腸間膜リンパ節、腋窩リンパ節、骨格筋、坐骨神経、脊髄 (頸部、胸部、腰部)、胸骨 (骨髄を含む)、骨髄 (大腿骨)、前立腺、乳腺 (雌)、皮膚

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。

認められた主要な病変を次々頁の表に示す。

8000 ppm 群において、肝臓（雌雄で肝細胞肥大、雄で胆汁鬱滞）、膀胱（雌雄で上皮過形成、雄で出血を伴う）、精巣（精細管上皮変性・萎縮）、精巣上体（精子細胞減少）および雄の大腿骨・雌雄の胸骨骨髓（赤血球過形成）における変化が統計学的有意に増加し、検体投与によるものと考えられた。雌の大腿骨骨髓における赤血球過形成の発生は対照群と比べて有意差はなかったが、雄と同様の発生状況であったことから検体投与に基づくものと考えられる。雄の精細管における巨細胞は、精細管上皮変性・萎縮に伴って出現したものと考えられる。同群でみられた脾臓におけるヘモジデリン症、甲状腺濾胞の拡張、胆嚢における胆石形成は、いずれも有意な増加ではなかったが、先に実施した 13 週間の亜急性経口毒性試験で 10000 ppm 群でも同様の変化がみられたことから、投与に基づくものと考えられる。

その他、対照群を含む各群で変化が散見されたが、いずれも自然発生性の変化であり、検体投与によるものとは考えられない。

以上のように、検体の 12 カ月間飼料混入投与による追加慢性毒性試験における影響として、8000 ppm 群に次の変化が認められた：赤血球数、ヘモグロビンおよびヘマトクリット値の減少、血小板数および網状赤血球数の増加、ALT 活性の増加、トリグリセリドおよび総コレステロールの増加、無機リン、総蛋白およびグロブリンの増加、塩素およびグルコースの減少、肝臓、腎臓および甲状腺の重量（湿重量、対体重比）の増加、精巣および精巣上体の重量（湿重量、対体重比）の減少、膀胱の上皮過形成、肝臓における肝細胞肥大および胆汁鬱滞、雄 2 例の胆嚢における胆石形成、脾臓におけるヘモジデリン症、骨髓における赤血球過形成、甲状腺濾胞の拡張、精巣および精巣上体の胚上皮の変性および萎縮（精子細胞および精子の減少）。従って、検体のイヌに対する十分な慢性毒性影響が確保されたものと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別		雄		雌	
投与量 (ppm)		0	8000	0	8000
臓器	所見 \ 検査動物数	6	6	6	6
肝臓	肝細胞肥大	0	↑6	0	↑6
	胆汁鬱滞	0	↑6	2	6
胆嚢	胆石形成	0	2	0	0
肺	過形成、上皮	2	1	0	1
膀胱	臍状出血	0	↑5	0	0
	上皮過形成	0	↑6	0	↑6
精巣	精細管上皮変性・萎縮	0	↑6	—	—
	巨細胞	0	4	—	—
精巣上体	精子細胞減少	0	↑6	—	—
前立腺	腺胞・管腔の縮小、活性低下	1	1	—	—
大腿骨髄	赤血球過形成	0	↑6	2	6
脾臓	ヘモジデリン症	2	3	1	5
	鬱血	1	0	0	0
胸腺	シスト	3	3	2	4
腸間膜リンパ節	血液吸収	1	1	0	1
副腎	シスト	0	1	0	0
甲状腺	シスト	1	0	0	0
	単核細胞浸潤	0	0	1	0
	C細胞過形成	0	2	0	0
	濾胞拡張	2	6	2	4
	C細胞腺腫	2	0	0	0
上皮小体	シスト	4	1	0	1
下垂体	シスト	0	1	1	0
胸骨(骨髄)	赤血球過形成	0	↑6	0	↑6

Fisher exact test ↑ : $p \leq 0.05$ 、↑↑ : $p \leq 0.01$ (申請者が実施)

表中の数値は匹数

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。

3) ビーグル犬を用いた2つの慢性経口毒性試験結果の要約および総合考察

(資料 No. 毒 A19)

報告書作成年：1997年

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。

4) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験 (資料No.毒 A20)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1997 年

検体純度：

供試動物：Chbb:THOM(SPF) Wistar 系ラット、1 群雌雄各 20 匹、開始時 6 週齢 (個別飼育)

投与期間：24 カ月 (1993 年 4 月 5 日～1995 年 4 月 21 日)

投与方法：検体を、0、100、600、3000 (雄) および 4000 ppm (雌) の濃度で飼料に混入し、
24 カ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を少なくとも毎日 1 回 (休日以外は 2 回) 観察した。週に 1 回、総合的な臨床症状観察 (触診を含む) を追加実施した。

試験を通してみられた全ての所見 (腫瘍を含む) は投与群と対照群の間で等しく分布しており、従って偶発的と判断される。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	100	600	3000 (雄) / 4000 (雌)
死亡率 (%)	雄	35	35	15	25
	雌	25	25	30	25

Fisher's exact test、有意水準 $P \leq 0.05$ で有意差なし (申請者が実施)

投与群における死亡率が対照群に比べ増加する傾向はみられなかった。

体重変化；投与開始時および投与期間の最初の 13 週間は週 1 回、その後は 4 週おきにすべての動物の体重を測定した。

高用量群の雌雄で統計学的に有意な増加抑制がみられ、試験終了時の値 (次頁の表) は対照群と比べて雄では 16% 低く、雌では 19% 低かった。これは投与と関連するものと判断された。600 ppm 群では雌雄共に投与と関連した有意な変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

投与量 (ppm)		0	100	600	3000/4000
平均体重 (g) (104 週)	雄	740	760 (103)	730 (99)	↓ 624 (84)
	雌	423	396 (94)	376 (89)	↓↓ 341 (81)

多重比較法 ↓ : $P \leq 0.05$ 、 ↓↓ : $P \leq 0.01$ 、括弧内の数値は対照群を 100 とした場合の値

摂餌量および摂餌効率；投与期間の最初の 13 週間は週 1 回、その後は 4 週おきにすべての動物の摂餌量を測定し、摂餌効率を計算した。代表値を以下に示す。

性別	雄			雌		
	100	600	3000	100	600	4000
摂餌量 (4 週)	100	98	↓ 96	96	97	↓↓ 87
摂餌効率 (4 週)	99	99	91	93	100	↓ 67

多重比較法 ↓ : $P \leq 0.05$ 、 ↓↓ : $P \leq 0.01$ 、数値は対照群を 100 とした場合の値

試験の開始時から高用量群雌雄の摂餌量は有意に抑制された（雄は 2~37 週、雌は 1 週~104 週）。摂餌効率も同群の雄は 8 週、雌は 4 週まで低値が認められ、投与と関連するものと判断される。

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)		100	600	3000/4000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	5	29	154
	雌	6	38	273

眼科学的検査；対照および高用量群の全動物の眼を検眼鏡を用いて、投与開始前および終了時に検査した。

投与と関連した影響は認められなかった。全ての所見は自然発生によるものであり、投与群と対照群の動物の間で均等に分布していた。

血液学的検査；投与 3、6、12、18 および 24 カ月目に各群各性 20 匹ずつ（死亡により匹数は減る）を対象として、全個体を絶食せず、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。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、白血球百分比、プロトロンビン時間

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。

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性別	雄			雌		
	100	600	3000	100	600	4000
白血球数 (6 M)			↑ 116			
白血球数 (12 M)			↑ 114			
赤血球数 (18 M)			↑ 107			
ヘモグロビン濃度 (18 M)			↑ 107			
ハトクリット値 (18 M)			↑ 105			
MCV (6 M)						↓ 99
MCV (12 M)			↓ 98			
MCH (24 M)			↓ 95			
血小板数 (12 M)					↓ 89	

多重比較法 ↑ ↓ : $P \leq 0.05$, ↑ : $P \leq 0.01$ 、表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

上記のように有意差が散見されたが、その変化は他の性ではみられず、また検査時期における連続性もないことから、毒性学的に意味のないものと考えられる。

血液生化学検査；投与 3、6、12、18 および 24 カ月目に各群各性 20 匹ずつ（死亡により匹数は減る）を対象として、全個体を絶食せず、眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目について血清を分析した。

グルコース、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、マグネシウム、ALP、GPT (ALT)、GOT (AST)、 γ -GTP (SGGT)

統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別	雄			雌		
	100	600	3000	100	600	4000
グルコース (12 M)						↓ 91
尿素窒素 (18 M)	↑ 115					
クレアチニン (3 M)			↑ 111			↑ 115
(6 M)		↑ 106	↑ 112	↑ 107	↑ 111	↑ 118
(12 M)		↑ 106	↑ 112		↑ 110	↑ 113
(18 M)			↑ 108	↑ 107	↑ 108	↑ 117
(24 M)				↑ 109	↑ 112	↑ 113
総コレステロール (3 M)			↑ 122		↑ 116	↑ 138
(6 M)			↑ 118			↑ 129
(12 M)					↑ 120	↑ 131
トリグリセリド (6 M)						↓ 51
(12 M)						↓ 55
(18 M)						↓ 42
(24 M)			↓ 44		↓ 38	↓ 48
総ビリルビン (3 M)						↑ 170
(6 M)						↑ 173
(12 M)						↑ 190
(18 M)						↑ 231
総タンパク (3 M)			↑ 104			↑ 107
(6 M)			↑ 104			
(12 M)			↑ 105		↑ 106	↑ 106
(18 M)						↑ 108
(24 M)			↑ 106			↑ 109
アルブミン (3 M)			↑ 105			
(6 M)			↑ 105			
(12 M)			↑ 105	↑ 105	↑ 107	↑ 105
(18 M)				↑ 107		↑ 113
(24 M)						↑ 114
グロブリン (3 M)						↑ 109
(6 M)						↑ 107
ナトリウム (18 M)			↓ 99			

多重比較法 ↑ ↓ : $P \leq 0.05$, ↑ ↓ : $P \leq 0.01$, 表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別	雄			雌		
	100	600	3000	100	600	4000
塩素 (3 M) (12 M) (18 M)			↓99			
						↓ 98
		↓ 98	↓ 97			
カルシウム (3 M) (12 M) (18 M)					↑ 102	↑103
					↑103	
						↑ 103
マグネシウム (3 M) (6 M) (12 M) (18 M)						↑109
			↑109			↑112
			↑ 105			↑108
						↑ 107
ALT (3 M) (6 M) (24 M)						↑ 113
						↑125
						↑129
AST (24 M)			↑ 161			
SGGT (12 M)	(1)	(4)	↑ (7)			

多重比較法 ↑ ↓ : $P \leq 0.05$ 、↑ ↓ : $P \leq 0.01$ 、表中の数値は対照群を 100 とした場合の値
SGGT の括弧内の数値は測定値 (対照群の値は 0)

血液化学検査では血清クレアチニンの有意な増加が雄の 600 および 3000 ppm 群と雌の全投与群に、総ビリルビンの増加が雌の 4000 ppm 群でほぼ試験を通してみられた。しかし、両項目の濃度は分析の検出限界に近い低値なこと、通常のクレアチニン分析法 (Jaffe 法) および総ビリルビン分析法 (DPD 法) では生体内および生体外物質との干渉がしばしば出現することから、両項目における増加は検体またはその代謝物と分析系との干渉により起きたとみなされた。この仮説を確認するためにラットを用いた 2 週間の追加試験を検体濃度 10000 ppm で実施した (プロジェクト番号 99S0268/92110、資料 No. 毒 A40)。この試験では、クレアチニンについては特異的な酵素法 (紫外部) を、総ビリルビンでは酵素法 (可視部) と共に HPLC 法を、通常の分析法と併行して行った。通常の分析法では両項目に増加がみられたが、特異的な方法ではクレアチニンおよび総ビリルビン値に変化を認めなかった。この成績は、上記の仮説が正しいことを示している。従って、投与動物の血清クレアチニンおよび総ビリルビンの増加は人為的なものであり、毒性学的または生物学的な重要性はないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

雄では 3000 ppm 群に総タンパク、アルブミン、総コレステロールおよびマグネシウムの増加がみられた。投与群の雌では総タンパク、アルブミンおよび総コレステロールの増加が 600 および 4000 ppm 群に、グロブリンおよびマグネシウムの増加が 4000 ppm 群に、トリグリセリドの減少が 600 および 4000 ppm 群にみられた。

他にも統計学的有意差が群間にみられたが、その変化は他の性と比べると些細な、偶発的な、または連続性のないものであるか、または投与量との関連を欠くものであり、毒性学的に意味のないものと考えられる。

尿検査；投与 3、6、12、18 および 24 カ月目に各群各性 20 匹ずつ（死亡により匹数は減少）を対象として、動物を代謝ケージ（飼料と水は除いた）に移し夜間尿を採取して、以下の項目について分析した。

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

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性別	雄				雌			
	0	100	600	3000	0	100	600	4000
沈渣、扁平上皮 (12 M)		↓ 74						
肉眼的血尿 (18 M)	(1/19)	(1/20)	(1/20)	↑ (8/20)				
	(24 M)	(1/14)	(0/13)	(0/17)	(3/16)			

Fisher's exact test ↓ ↑ : $P \leq 0.05$ 、表中の数値は対照群を 100 とした場合の値
括弧内の数値は発生頻度（匹数／検査匹数）

肉眼的血尿が 3000 ppm 群の雄に 18 および 24 カ月目にみられ、18 カ月目で有意に増加した。測定した他の尿検査項目に投与と関連した有意な変化はみられなかった。

臓器重量；投与終了時の全動物を対象として、麻酔後に最終体重を測定し、肝臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、脳重量を測定し、対体重比も算出した。

次頁に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別	雄			雌		
	100	600	3000	100	600	4000
最終体重			↓84			↓80
腎臓重量			↓85		↓84	↓77
肝臓重量					↓78	↓74
副腎 対体重比			↑120			
脳 対体重比						↑121

多重比較法 ↑↓ : $P \leq 0.05$ 、↑↑ : $P \leq 0.01$ 、表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

最終体重の有意な減少が高用量群の雌雄にみられた。腎臓重量の減少が雌の 600 ppm 群および雌雄の高用量群で、肝臓重量の減少が雌の 600 および 4000 ppm 群でみられた。腎臓および肝臓の重量減少は最終体重の減少によるとみなされた。また、副腎の対体重比の増加が 3000 ppm 群の雄に、脳の対体重比の増加が 4000 ppm 群の雌にみられたが、これらの対体重比の増加は最終体重の減少によると考えられ、病理組織学的な関連病変もなかった。

肉眼病理検査；途中死亡、切迫屠殺および試験終了時の全生存動物について剖検を行った。次頁に統計学的有意差の認められた病変および比較的高頻度に見られた病変を表に示す。なお、統計は申請者が実施した。

3000 ppm 群の雄の肝臓に腫瘍がわずかに増加した。肝臓の腫瘍は、対照群では途中死亡動物に、3000 ppm 群では生存動物に多くみられた。3000 ppm 群での増加は、顕微鏡観察でも対応する病理組織変化がみられたことから、検体と関連した増加と考えられる。

また 4000 ppm 群の雌の卵巣に嚢胞および腫瘍がわずかに増加した。卵巣の腫瘍は生存動物に多くみられたが、表に示すように有意差はなかった。

他の病変で高用量群(雄)に若干多くみられたのは、肝リンパ節の腫大であったが、表に示すように有意差はなかった。

他の全ての肉眼病変は対照群と投与群で生物学的には同等に分布していた。

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。

肉眼的病理検査 (雄)

性別 投与量 (ppm)	検査動物数 所見	雄 (死亡・切迫屠殺)				雄 (計画屠殺)			
		0	100	600	3000	0	100	600	3000
		7	7	3	5	13	13	17	15
副腎皮質	病巣 (Focus)	2 (29)	1 (14)	0 (0)	2 (40)	6 (46)	8 (62)	9 (53)	6 (40)
	腫瘤	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)
脳	腫瘤	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	2 (15)	0 (0)	1 (7)
結腸	腫瘤	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
前胃	腫瘤	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腺胃	びらん/潰瘍	2 (29)	3 (43)	2 (67)	2 (40)	1 (8)	1 (8)	1 (6)	1 (7)
心臓	腫瘤	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	0 (0)	0 (0)
腸骨リンパ節	腫大	2 (29)	1 (14)	1 (33)	1 (20)	7 (54)	5 (38)	8 (47)	2 (13)
腎臓	顆粒状表面	1 (14)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	6 (46)	2 (15)	3 (18)	3 (20)
	退縮	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (20)	2 (15)	2 (15)	2 (12)	2 (13)
肝臓	病巣 (Focus)	4 (57)	3 (43)	1 (33)	2 (40)	13 (100)	13 (100)	15 (88)	14 (93)
	腫瘤	3 (43)	1 (14)	0 (0)	2 (40)	1 (8)	0 (0)	2 (12)	4 (27)
肝リンパ節	腫大	1 (14)	3 (43)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	4 (27)
下垂体	腫瘤	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (15)	2 (15)	4 (24)	2 (13)
包皮腺	腫瘤	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚	腫瘤	0 (0)	0 (0)	1 (33)	0 (0)	3 (23)	2 (15)	1 (6)	3 (20)
脾臓	腫瘤	1 (14)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	2 (12)	1 (7)
精巣	病巣 (Focus)	1 (14)	1 (14)	0 (0)	2 (40)	5 (38)	4 (31)	4 (24)	4 (27)
	腫瘤	1 (14)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	3 (23)	4 (31)	5 (29)	5 (33)
胸腺	腫瘤	1 (14)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)
甲状腺	腫瘤	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)

Fisher's exact test、有意水準は $P \leq 0.05$ で有意差なし (申請者が実施)

括弧内の数値は発生率%を示す

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。

肉眼的病理検査 (雌)

性別 投与量 (ppm)	検査動物数 所見	雌 (死亡・切迫屠殺)				雌 (計画屠殺)			
		0	100	600	4000	0	100	600	4000
		5	5	7	5	15	15	13	15
副腎皮質	病巣 (Focus)	4 (80)	4 (80)	3 (43)	5 (100)	14 (93)	13 (87)	11 (85)	9 (60)
	腫瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	0 (0)
腺胃	びらん/潰瘍	2 (40)	0 (0)	5 (71)	3 (60)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腸骨リンパ節	腫大	0 (0)	2 (40)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腎臓	顆粒状表面	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	1 (8)	0 (0)
	退縮	0 (0)	1 (20)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	3 (20)	0 (0)	0 (0)
肝臓	病巣 (Focus)	0 (0)	1 (20)	3 (43)	2 (40)	13 (87)	13 (87)	11 (85)	11 (73)
	腫瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝リンパ節	腫大	1 (20)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (7)	1 (7)	0 (0)	0 (0)
乳腺	腫瘍	0 (0)	1 (20)	1 (14)	1 (20)	3 (20)	3 (20)	1 (8)	4 (27)
卵巣	嚢胞	0 (0)	1 (20)	1 (14)	1 (20)	5 (33)	6 (40)	9 (69)	8 (53)
	腫瘍	0 (0)	1 (20)	1 (14)	0 (0)	1 (7)	0 (0)	1 (8)	3 (20)
下垂体	腫瘍	3 (60)	3 (60)	1 (14)	5 (100)	6 (40)	10 (67)	8 (62)	5 (33)
皮膚	腫瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	1 (7)
脾臓	腫瘍	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胸腺	腫瘍	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	1 (7)	4 (31)	0 (0)
甲状腺	腫瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)	1 (8)	0 (0)
子宮	嚢胞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (13)	4 (27)	1 (8)	2 (13)
	腫瘍	0 (0)	2 (40)	3 (43)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Fisher's exact test、有意水準は $P \leq 0.05$ で有意差なし (申請者が実施)

括弧内の数値は発生率%を示す

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。

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（ヘマトキシリン・エオジン染色）を作製し、鏡検した。なお、対照群と高用量群は下記の全臓器を観察し、他の群は肺、肝臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、子宮、膣、膀胱および肉眼病変を観察した。雄の腎臓は Mallory-Heidenhain 染色も行った。なお、統計は申請者が実施した。

脳、下垂体、眼球、外涙腺、唾液腺（顎下、舌下）、顎下リンパ節、甲状腺/副甲状腺、胸骨（骨髄を含む）、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、子宮、膣、卵管、皮膚、食道、胃、十二指腸、膵臓、空腸、回腸、盲腸、結腸、腸間膜リンパ節、直腸、乳腺、坐骨神経、筋肉、骨髄（大腿骨）、大腿骨と関節、脊髄（頸、胸、腰）および肉眼病変

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

肝臓：変異肝細胞巣を有する動物数は雄の全群で同等であったが、雌では4000 ppm群でやや増加した（対照、100 ppm、600 ppm、4000 ppm 群の発生数は16/16/15/20）。好酸性変異肝細胞巣の増加が雄の600 および3000 ppm 群（7/6/10/12）および雌の600 および4000 ppm 群（5/3/10/12）でみられた（有意差なし）。好酸性変異肝細胞巣の雄の600 ppm 群における増加は偶発性とみなされるが、雄の3000 ppm 群および雌の600 ppm と4000 ppm 群は投与と関連があると考えられる。小葉中心性（ゾーン3）の肝細胞肥大が雄の3000 ppm 群の1匹に記録された。これは些細な影響であるが、投与と関連があると考えられる。雌にのみ顕著であった所見は肝細胞の細胞多形性（核肥大または複数核）で、各群の発生率は3/0/1/9であり、4000 ppm 群では投与と関連があるとみなされる。脂肪浸潤（ゾーン1、小葉周辺性）の程度と頻度は3000 ppm 群の雄（14/15/12/6）および4000 ppm 群の雌（11/15/14/7）でかなり減少し、これらの群の動物の体重減少に起因する。

膀胱：移行上皮の過形成を有する動物数は雄の全群で同等（1/1/1/0）であったが、雌では4000 ppm 群でやや増加したものの（0/2/1/4）、有意差は認められなかった。雌の低および中用量、そして高用量群の1匹の過形成はび慢性、軽度であり、膀胱炎または腔内の凝結物と関連していなかった。高用量群の他の3つの過形成（巣状、軽度～中程度）にも膀胱炎等との関連はなかった。

副腎：皮質の巣状過形成は雌雄とも投与群および対照群に同等に分布していた。嚢胞状変性は雌に多くみられるが、病変の程度は雌の4000 ppm 群に比べて対照群の方がより酷かった（グレード4の発生数は各群で10/8/8/3）。雌の対照群

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。

では副腎皮質腺腫 (6/1/3/2) および髄質巣状過形成 (12/8/8/4) も投与群に比べて多かった。

心臓：心内膜線維化の発生頻度は 4000 ppm 群の雌で高かった (対照で 12、4000 ppm 群で 20) が、雄における発生頻度が同等であることから、4000 ppm 群の雌で増加したというよりも、むしろ対照群での生物学的範囲内の減少とみなされる。

腎臓：慢性腎症は雄の全てに、また雌でも高頻度 (19/20/20/17) に発生した。病変の程度は雌雄とも高用量群で軽かった。これは同群の動物の最終体重が減少したことに関連していた。雄における硝子滴に投与との関連は認められなかった。

他の全ての非腫瘍性所見は単発であるか、投与群と対照群の間で生物学的に同等の発生率で分布していたか、または生物学的変動内の増減であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表1> 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 死亡/切迫屠殺動物

検査時期	性別		雄				雌						
	投与量 (ppm)		0	100	600	3000	0	100	600	4000			
	臓器	所見											
死亡/切迫屠殺	副腎皮質	巣状過形成	3/7	4/7	1/3	4/5	2/5	3/5	4/7	2/5			
		嚢胞状変性	1/7	2/7	0/3	1/5	4/5	5/5	7/7	5/5			
	副腎髄質	巣状過形成	3/7	1/7	1/3	2/5	3/5	2/5	3/7	0/5			
	脳	圧迫	1/7	0/7	0/3	0/5	3/5	2/5	1/7	5/5			
		脳室拡張	0/7	0/7	0/3	1/5	3/5	0/5	1/7	2/5			
	精巣上体	萎縮	1/7	1/7	0/3	1/5	-	-	-	-			
	前胃	びらん/潰瘍	0/7	0/7	0/3	0/5	0/5	0/5	1/7	1/5			
	腺胃	びらん/潰瘍	2/7	3/7	2/3	2/5	2/5	0/5	5/7	3/5			
	心臓	心内膜線維化	5/7	7/7	3/3	5/5	2/5	4/5	5/7	5/5			
	腸骨リンパ節		リンパ過形成	0/2	0/3	0/1	0/2	0/0	1/2	0/4	0/0		
			形質細胞増多症	2/2	1/3	0/1	1/2	0/0	1/2	1/4	0/0		
			ヘモジデリン沈着	0/2	2/3	0/1	1/2	0/0	0/2	0/4	0/0		
	腎臓		慢性腎症	7/7	7/7	3/3	5/5	4/5	5/5	7/7	3/5		
			硝子滴	6/7	4/7	2/3	4/5	0/5	0/5	0/7	0/5		
			尿細管嚢胞	1/7	2/7	0/3	2/5	0/5	0/5	0/7	0/5		
			色素沈着	6/7	3/7	1/3	3/5	2/5	3/5	4/7	1/5		
			皮質石灰沈着	1/7	0/7	0/3	2/5	5/5	4/5	5/7	5/5		
			腎盂石灰沈着	3/7	1/7	1/3	1/5	2/5	2/5	3/7	3/5		
			単核細胞浸潤	6/7	7/7	3/3	5/5	1/5	5/5	6/7	2/5		
			肝臓		変異肝細胞巣	3/7	4/7	0/3	3/5	2/5	3/5	2/7	5/5
					変異肝細胞巣、淡明	2/7	1/7	0/3	1/5	0/5	0/5	0/7	0/5
	変異肝細胞巣、好塩基性	2/7			3/7	0/3	2/5	1/5	3/5	2/7	4/5		
	変異肝細胞巣、好酸性	0/7			0/7	0/3	2/5	1/5	0/5	0/7	1/5		
	細胞多形性	0/7			0/7	0/3	0/5	0/5	0/5	0/7	3/5		
	び慢性胆管過形成	5/7			4/7	1/3	2/5	4/5	3/5	5/7	4/5		
	脂肪浸潤 (ゾーン1)	3/7			3/7	0/3	0/5	0/5	1/5	3/7	0/5		
	脂肪浸潤 (ゾーン3)	1/7			0/7	2/3	3/5	1/5	0/5	1/7	0/5		
	単核細胞浸潤	3/7			5/7	2/3	2/5	3/5	4/5	5/7	3/5		
	肝リンパ節		リンパ過形成	0/3	1/3	0/1	0/1	0/1	0/0	0/1	0/0		
			洞組織球増多症	2/3	2/3	0/1	1/1	0/1	0/0	1/1	0/0		
	肺	肺炎	0/7	0/7	0/3	1/5	0/5	0/5	0/7	0/5			
	卵巣	嚢胞	-	-	-	-	1/5	1/5	1/7	1/5			
	膵臓		好塩基性病巣 (Focus)	1/7	0/7	0/3	1/5	0/5	1/5	1/7	0/5		
			肝細胞化生	0/7	0/7	0/3	1/5	0/5	0/5	0/7	0/5		
	下垂体	前葉過形成	0/7	1/7	1/3	1/5	0/5	0/5	0/7	0/5			
	皮膚	扁平上皮過形成	1/7	2/7	0/3	0/5	1/5	0/5	0/7	0/5			
	脾臓	ヘモジデリン沈着	5/7	6/7	0/3	3/5	5/5	2/5	3/7	5/5			
	精巣		ライディッヒ細胞過形成	4/7	1/7	0/3	5/5	-	-	-	-		
			胚上皮変性	3/7	3/7	1/3	3/5	-	-	-	-		
	胸腺	上皮性過形成	0/7	0/7	0/3	0/5	1/5	1/5	2/7	0/5			
甲状腺	C細胞巣状過形成	0/7	1/7	0/3	0/5	0/5	1/5	1/7	0/5				
気管	粘膜下の腺の拡張	2/7	0/7	0/3	1/5	0/5	0/5	1/7	1/5				
膀胱		移行上皮過形成	0/7	0/7	0/3	0/5	0/5	1/5	1/7	1/5			
		-移行上皮過形成、び慢性	0/7	0/7	0/3	0/5	0/5	1/5	1/7	1/5			
		腔内の凝結物	1/7	0/7	0/3	0/5	0/5	0/5	0/7	0/5			
子宮	間質ポリープ	-	-	-	-	0/5	1/5	1/7	0/5				

表中の分数は、所見が見られた動物数/検査動物数を示す

Fisher's exact test、有意水準は $P \leq 0.05$ で有意差なし (申請者が実施)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表1> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 最終屠殺動物

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	600	3000	0	100	600	4000
	臓器	所見								
24 カ 月	副腎皮質	巣状過形成	10/13	6/13	13/17	8/15	9/15	12/15	11/13	11/15
		嚢胞状変性	3/13	6/13	5/17	2/15	14/15	14/15	13/13	15/15
	副腎髄質	巣状過形成	7/13	6/13	7/17	10/15	9/15	6/15	5/13	4/15
	脳	圧迫	0/13	0/2	1/1	0/15	1/15	↑7/7	↑3/3	2/15
		脳室拡張	0/13	0/2	0/1	1/15	2/15	3/7	1/3	1/15
	精巣上体	萎縮	0/13	0/0	0/0	3/15	-	-	-	-
	眼球	角膜石灰沈着	0/13	0/2	0/1	0/15	3/15	0/0	0/0	0/15
	前胃	びらん/潰瘍	0/13	0/0	0/0	0/15	0/15	0/3	1/1	0/15
	腺胃	びらん/潰瘍	0/13	0/2	1/1	1/15	0/15	0/0	0/0	0/15
	心臓	心内膜線維化	13/13	1/2	1/1	15/15	10/15	3/3	1/2	15/15
	腸骨リンパ節	リンパ過形成	4/7	0/7	↓0/9	0/8	0/3	0/3	0/2	0/5
		形質細胞増多症	6/7	3/7	8/9	2/8	0/3	0/3	0/2	0/5
		ヘモジデリン沈着	1/7	2/7	0/9	5/8	3/3	2/3	1/2	2/5
	腎臓	慢性腎症	13/13	13/13	17/17	15/15	15/15	15/15	13/13	14/15
		硝子滴	12/13	10/13	13/17	11/15	1/15	1/15	1/13	0/15
		尿細管嚢胞	3/13	2/13	0/17	1/15	2/15	0/15	0/13	1/15
		色素沈着	10/13	12/13	14/17	11/15	9/15	12/15	11/13	12/15
		皮質石灰沈着	1/13	0/13	0/17	3/15	15/15	14/15	13/13	15/15
		腎盂石灰沈着	4/13	3/13	6/17	8/15	8/15	8/15	10/13	8/15
		単核細胞浸潤	13/13	13/13	16/17	15/15	15/15	15/15	12/13	11/15
	肝臓	変異肝細胞巣	13/13	13/13	16/17	15/15	14/15	13/15	13/13	15/15
		変異肝細胞巣、淡明	4/13	1/13	3/17	4/15	1/15	2/15	0/13	3/15
		変異肝細胞巣、好塩基性	12/13	12/13	16/17	15/15	13/15	12/15	12/13	12/15
		変異肝細胞巣、好酸性	7/13	6/13	10/17	10/15	4/15	3/15	↑10/13	↑11/15
		肝細胞肥大 (ゾーン3)	0/13	0/13	0/17	1/15	0/15	0/15	0/13	0/15
		細胞多形性	0/13	0/13	0/17	1/15	3/15	0/15	1/13	6/15
		び慢性胆管過形成	11/13	8/13	15/17	10/15	9/15	13/15	9/13	12/15
		脂肪浸潤 (ゾーン1)	11/13	12/13	12/17	↓6/15	11/15	14/15	11/13	7/15
		脂肪浸潤 (ゾーン3)	1/13	0/13	1/17	1/15	0/15	0/15	0/13	0/15
		グリコーゲン蓄積	3/13	1/13	1/17	0/15	0/15	0/15	0/13	0/15
	単核細胞浸潤	12/13	13/13	16/17	14/15	14/15	15/15	13/13	13/15	
	肝リンパ節	リンパ過形成	0/2	0/0	1/2	3/4	0/3	0/2	0/0	0/0
		洞組織球増多症	0/2	0/0	0/2	0/4	1/3	0/2	0/0	0/0
		洞拡張	0/2	0/0	0/2	1/4	0/3	1/2	0/0	0/0
	肺	肺炎	0/13	0/13	0/17	4/15	0/15	0/15	0/13	0/15
	卵巣	嚢胞	-	-	-	-	10/15	9/15	9/13	9/15
脾臓	好塩基性病巣 (Focus)	1/13	0/1	0/0	3/15	0/15	0/1	0/2	0/15	
	肝細胞化生	1/13	0/1	0/0	0/15	1/15	0/1	0/2	2/15	
下垂体	前葉過形成	4/13	0/3	3/7	3/15	4/15	0/15	0/13	5/15	
皮膚	扁平上皮過形成	5/13	5/7	↑7/7	5/15	0/15	1/2	0/3	0/15	
	上皮嚢胞	1/13	0/7	0/7	1/15	0/15	0/2	0/3	0/15	
脾臓	ヘモジデリン沈着	8/13	0/1	2/5	8/15	12/15	0/0	0/1	12/15	
精巣	ライディッヒ細胞過形成	9/13	7/13	8/17	12/15	-	-	-	-	
	胚上皮変性	10/13	8/13	9/17	10/15	-	-	-	-	
胸腺	上皮性過形成	0/13	0/0	0/1	2/15	10/15	0/2	0/5	7/15	
甲状腺	C細胞巣状過形成	4/13	0/0	0/1	1/15	1/15	0/0	0/1	4/15	
気管	粘膜下の腺の拡張	1/13	0/0	0/0	1/15	0/15	0/0	0/0	3/15	
膀胱	移行上皮過形成	1/13	1/13	1/17	0/15	0/15	1/15	0/13	3/15	
	-移行上皮過形成、巣状	0/13	1/13	0/17	0/15	0/15	1/15	0/13	3/15	
	-移行上皮過形成、び慢性	1/13	0/13	1/17	0/15	0/15	0/15	0/13	0/15	
	腔内の凝結物	0/13	1/13	2/17	0/15	0/15	0/15	0/13	0/15	
	膀胱炎	1/13	1/13	3/17	1/15	0/15	0/15	0/13	1/15	
子宮	間質ポリープ	-	-	-	-	2/15	0/15	3/13	0/15	
	腺様ポリープ	-	-	-	-	0/15	0/15	0/13	1/15	

表中の分数は、所見が見られた動物数/検査動物数を示す
Fisher's exact test ↑ ↓ : P ≤ 0.05, ↑↑ : P ≤ 0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表1> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 全動物

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	600	3000	0	100	600	4000
	臓器	所見								
全動物	副腎皮質	巣状過形成	13/20	10/20	14/20	12/20	11/20	15/20	15/20	13/20
		嚢胞状変性	4/20	8/20	5/20	3/20	18/20	19/20	20/20	20/20
	副腎髄質	巣状過形成	10/20	7/20	8/20	12/20	12/20	8/20	8/20	↓ 4/20
		脳	圧迫	1/20	0/9	1/4	0/20	4/20	↑ 9/12	4/10
		脳室拡張	0/20	0/9	0/4	2/20	5/20	3/12	2/10	3/20
	精巣上体	萎縮	1/20	1/7	0/3	4/20	-	-	-	-
	眼球	角膜石灰沈着	0/20	0/9	0/4	0/20	3/20	0/5	0/7	0/20
	前胃	びらん/潰瘍	0/20	0/7	0/3	0/20	0/20	0/8	2/8	1/20
	腺胃	びらん/潰瘍	2/20	3/9	↑ 3/4	3/20	2/20	0/5	↑ 5/7	3/20
	心臓	心内膜線維化	18/20	8/9	4/4	20/20	12/20	7/8	6/9	↑ 20/20
	腸骨リンパ節	リンパ過形成	4/9	0/10	0/10	0/10	0/3	1/5	0/6	0/5
		形質細胞増多症	8/9	4/10	8/10	↓ 3/10	0/3	1/5	1/6	0/5
		ヘモジデリン沈着	1/9	4/10	0/10	6/10	3/3	2/5	1/6	2/5
	腎臓	慢性腎症	20/20	20/20	20/20	20/20	19/20	20/20	20/20	17/20
		硝子滴	18/20	14/20	15/20	15/20	1/20	1/20	1/20	0/20
		尿細管嚢胞	4/20	4/20	0/20	3/20	2/20	0/20	0/20	1/20
		色素沈着	16/20	15/20	15/20	14/20	11/20	15/20	15/20	13/20
		皮質石灰沈着	2/20	0/20	0/20	5/20	20/20	18/20	18/20	20/20
		腎盂石灰沈着	7/20	4/20	7/20	9/20	10/20	10/20	13/20	11/20
		単核細胞浸潤	19/20	20/20	19/20	20/20	16/20	20/20	18/20	13/20
	肝臓	変異肝細胞巣	16/20	17/20	16/20	18/20	16/20	16/20	15/20	20/20
		変異肝細胞巣、淡明	6/20	2/20	3/20	5/20	1/20	2/20	0/20	3/20
		変異肝細胞巣、好塩基性	14/20	15/20	16/20	17/20	14/20	15/20	14/20	16/20
		変異肝細胞巣、好酸性	7/20	6/20	10/20	12/20	5/20	3/20	10/20	12/20
		肝細胞肥大 (ゾーン3)	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20	0/20
		細胞多形性	0/20	0/20	0/20	1/20	3/20	0/20	1/20	9/20
		び慢性胆管過形成	16/20	12/20	16/20	12/20	13/20	16/20	14/20	16/20
		脂肪浸潤 (ゾーン1)	14/20	15/20	12/20	↓ 6/20	11/20	15/20	14/20	7/20
		脂肪浸潤 (ゾーン3)	2/20	0/20	3/20	4/20	1/20	0/20	1/20	0/20
		グリコーゲン蓄積	3/20	1/20	1/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20
	単核細胞浸潤	15/20	18/20	18/20	16/20	17/20	19/20	18/20	16/20	
	肝リンパ節	リンパ過形成	0/5	1/3	1/3	3/5	0/4	0/2	0/1	0/0
		洞組織球増多症	2/5	2/3	0/3	1/5	1/4	0/2	1/1	0/0
		洞拡張	0/5	0/3	0/3	1/5	0/4	1/2	0/1	0/0
	肺	肺炎	0/20	0/20	0/20	↑ 5/20	0/20	0/20	0/20	0/20
	卵巣	嚢胞	-	-	-	-	11/20	10/20	10/20	10/20
	脾臓	好塩基性病巣 (Focus)	2/20	0/8	0/3	4/20	0/20	1/6	1/9	0/20
		肝細胞化生	1/20	0/8	0/3	1/20	1/20	0/6	0/9	2/20
	下垂体	前葉過形成	4/20	1/10	4/10	4/20	4/20	0/20	0/20	5/20
	皮膚	扁平上皮過形成	6/20	7/14	7/10	5/20	1/20	1/7	0/10	0/20
上皮嚢胞		1/20	0/14	0/10	1/20	0/20	0/7	0/10	0/20	
脾臓	ヘモジデリン沈着	13/20	6/8	2/8	11/20	17/20	2/5	↓ 3/8	17/20	
精巣	ライディッヒ細胞過形成	13/20	8/20	8/20	17/20	-	-	-	-	
	胚上皮変性	13/20	11/20	10/20	13/20	-	-	-	-	
胸腺	上皮性過形成	0/20	0/7	0/4	2/20	11/20	1/7	2/12	7/20	
甲状腺	C細胞巣状過形成	4/20	1/7	0/4	1/20	1/20	1/5	1/8	4/20	
気管	粘膜下の腺の拡張	3/20	0/7	0/3	2/20	0/20	0/5	1/7	4/20	
膀胱	移行上皮過形成	1/20	1/20	1/20	0/20	0/20	2/20	1/20	4/20	
	-移行上皮過形成、巣状	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20	3/20	
	-移行上皮過形成、び慢性	1/20	0/20	1/20	0/20	0/20	1/20	1/20	1/20	
	腔内の凝結物	1/20	1/20	2/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	
	膀胱炎	1/20	1/20	3/20	1/20	0/20	0/20	0/20	1/20	
子宮	間質ポリープ	-	-	-	-	2/20	1/20	4/20	0/20	
	腺様ポリープ	-	-	-	-	0/20	0/20	0/20	1/20	

表中の分数は、所見が見られた動物数/検査動物数を示す
Fisher's exact test ↑ ↓ : P ≤ 0.05, ↑↑ : P ≤ 0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表 2 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。

肝細胞腺腫の対照、100 ppm、600 ppm および高用量（雄では 3000 ppm、雌では 4000 ppm）における発生数は雄で 2/0/0/2、雌で 3/0/1/2 であった。肝細胞癌は雄で 2/0/5/5 発生したが、雌ではみられなかった。多発性肝腫瘍は対照群の雌の 1 匹（2 つの腺腫）、3000 ppm 群の雄に 2 匹（癌の多発または腺腫と癌）にみられた。雄の 600 ppm と 3000 ppm 群における癌発生の軽度な増加は投与量との関連が乏しく、統計学的な有意差も示さなかった。しかし、3000 ppm 群の雄の 2 匹における肝腫瘍の多発性は、同群の雄の肝細胞癌に軽度な増加傾向があると解釈される。

副腎腫瘍（皮質と髄質、雌雄）、下垂体腺腫（雄）、甲状腺良性 C 細胞腫瘍（雌）は高用量群の動物でやや発生が少なかった（有意差なし）。

他の全ての腫瘍は投与群と対照群の間で生物学的に同等の発生率で分布していたか、または自然発生性とみなされた。

担腫瘍動物数は雄（19/15/18/17）および雌（18/19/20/18）とも群間に差はなかった。原発腫瘍を 2 つまたはそれ以上有する動物数も対照と高用量群で変わりなかった（雄で 13/9/14/12、雌で 12/8/13/12）。腫瘍総数においても、4000 ppm 群の雌で原発腫瘍のわずかな減少（42/28/37/38）があるものの、対照と高用量群で変わりなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 2> 病理組織学的検査 腫瘍性病変 死亡/切迫屠殺動物

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	600	3000	0	100	600	4000
	臓器	所見								
死亡/切迫屠殺	副腎皮質	皮質腺腫 (B)	1/7	0/7	0/3	0/5	0/5	0/5	0/7	0/5
	副腎髄質	髄質腫瘍 良性 (B)	3/7	1/7	0/3	2/5	0/5	0/5	1/7	0/5
		髄質腫瘍 悪性 (M)	0/7	1/7	0/3	0/5	0/5	0/5	0/7	0/5
	脳	顆粒細胞腫 (B)	0/7	1/7	0/3	0/5	0/5	0/5	0/7	0/5
	結腸	骨肉腫 (M)	0/7	1/7	0/3	0/5	0/5	0/5	0/7	0/5
	血液リンパ系	悪性リンパ腫 (M)	0/7	0/7	0/3	0/5	1/5	0/5	1/7	0/5
		組織球性肉腫 (M)	0/7	0/7	1/3	0/5	0/5	0/5	1/7	0/5
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	0/7	0/7	0/3	1/5	1/5	0/5	1/7	0/5
		肝細胞癌 (M)	2/7	0/7	0/3	1/5	0/5	0/5	0/7	0/5
	乳腺	線維腺腫 (B)	-	-	-	-	0/5	0/4	1/7	1/5
		腺癌 (M)	-	-	-	-	0/5	1/4	0/7	0/5
	腸間膜リンパ節	血管腫 (B)	0/7	0/7	0/3	1/5	0/5	0/5	0/7	1/5
	卵巣	神経鞘腫 悪性 (M)	-	-	-	-	0/5	0/5	1/7	0/5
	脾臓	島細胞腫 良性 (B)	0/7	1/7	0/3	0/5	0/5	0/5	0/7	0/5
		島細胞腫 悪性 (M)	0/7	1/7	0/3	0/5	0/5	0/5	0/7	0/5
	下垂体	前葉腺腫 (B)	3/7	0/7	0/3	1/5	4/5	4/5	4/7	4/5
		前葉腺癌 (M)	0/7	0/7	0/3	0/5	0/5	0/5	0/7	1/5
	皮膚	皮脂腺癌 (M)	0/7	0/7	1/3	0/5	0/5	0/5	0/7	0/5
		扁平上皮癌 (M)	0/7	0/7	0/3	1/5	0/5	0/5	0/7	0/5
	脾臓	血管肉腫 (M)	1/7	1/7	0/3	0/5	0/5	0/5	0/7	0/5
	精巣	間細胞腺腫 (B)	2/7	1/7	0/3	1/5	-	-	-	-
	胸腺	胸腺腫 良性 (B)	1/7	1/7	0/3	0/5	0/5	0/5	0/7	0/5
		胸腺腫 悪性 (M)	0/7	1/7	0/3	0/5	0/5	0/5	0/7	0/5
甲状腺	C細胞腫 良性 (B)	0/7	0/7	0/3	0/5	1/5	0/5	1/7	0/5	
子宮	神経鞘腫 悪性 (M)	-	-	-	-	0/5	2/5	1/7	0/5	

表中の分数は、所見が見られた動物数/検査動物数を、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す
Fisher's exact test、有意水準は $P \leq 0.05$ で有意差なし(申請者が実施)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表2> (続き) 病理組織学的検査 腫瘍性病変 最終屠殺動物

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	600	3000	0	100	600	4000
	臓器	所見								
24 カ 月	副腎皮質	皮質腺腫 (B)	2/13	2/13	2/17	1/15	6/15	1/15	3/13	2/15
		皮質腺癌 (M)	0/13	0/13	1/17	0/15	0/15	0/15	0/13	0/15
	副腎髄質	髄質腫瘍 良性 (B)	6/13	4/13	7/17	5/15	3/15	0/15	0/13	3/15
		髄質腫瘍 悪性 (M)	1/13	0/13	0/17	0/15	1/15	0/15	0/13	0/15
	脳	顆粒細胞腫 (B)	1/13	2/2	0/1	0/15	0/15	0/7	0/3	1/15
		過誤腫 (B)	0/13	0/2	0/1	1/15	0/15	0/7	0/3	0/15
	心臓	神経鞘腫 良性 (B)	0/13	0/2	0/1	0/15	0/15	0/3	1/2	0/15
	血液リンパ系	悪性リンパ腫 (M)	1/13	0/1	0/1	0/15	0/15	0/1	1/1	0/15
		組織球性肉腫 (M)	0/13	1/1	1/1	0/15	0/15	1/1	0/1	0/15
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	2/13	0/13	0/17	1/15	2/15	0/15	0/13	2/15
		肝細胞癌 (M)	0/13	0/13	5/17	4/15	0/15	0/15	0/13	0/15
		胆管腫 (B)	0/13	0/13	0/17	0/15	0/15	0/15	0/13	1/15
	肺	気管支-肺胞癌 (M)	0/13	0/13	1/17	0/15	0/15	0/15	0/13	0/15
	乳腺	線維腺腫 (B)	-	-	-	-	2/15	3/4	1/3	2/15
		腺癌 (M)	-	-	-	-	2/15	0/4	0/3	0/15
		腺腫 (線維腺腫内) (B)	-	-	-	-	0/15	0/4	0/3	1/15
		組織球腫 良性 (B)	-	-	-	-	0/15	0/4	0/3	1/15
	腸間膜リンパ節	血管腫 (B)	2/13	0/2	1/3	2/15	0/15	0/0	0/0	0/15
	腸間膜	組織球腫 良性 (B)	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	卵巣	顆粒膜細胞腫 良性 (B)	-	-	-	-	0/15	1/15	0/13	3/15
		黄体腫 (B)	-	-	-	-	1/15	0/15	0/13	0/15
	膵臓	腺房細胞腺腫 (B)	0/13	0/1	0/0	1/15	0/15	0/1	0/2	0/15
	副甲状腺	腺腫 (B)	0/13	0/0	0/1	2/15	0/14	0/0	0/1	0/15
	下垂体	前葉腺腫 (B)	6/13	3/3	6/7	4/15	10/15	11/15	12/13	9/15
		前葉腺癌 (M)	0/13	0/3	0/7	0/15	0/15	2/15	0/13	1/15
	包皮腺	神経鞘腫 悪性 (M)	1/1	0/0	0/0	0/0	-	-	-	-
	前立腺	腺腫 (B)	0/13	0/2	0/0	1/15	-	-	-	-
	皮膚	乳頭腫、扁平上皮 (B)	1/13	0/7	0/7	0/15	0/15	0/2	0/3	0/15
		角化棘細胞腫 (B)	0/13	0/7	0/7	1/15	0/15	0/2	0/3	0/15
		毛嚢腫 (B)	1/13	0/7	1/7	0/15	0/15	0/2	0/3	0/15
		基底細胞癌 (M)	0/13	0/7	0/7	1/15	0/15	0/2	0/3	0/15
		皮脂腺癌 (M)	0/13	0/7	0/7	1/15	1/15	0/2	0/3	0/15
		扁平上皮癌 (M)	0/13	0/7	1/7	0/15	0/15	0/2	0/3	1/15
		脂肪腫 (B)	0/13	1/7	0/7	0/15	0/15	0/2	0/3	0/15
		線維肉腫 (M)	1/13	0/7	0/7	0/15	0/15	0/2	0/3	0/15
		組織球腫 良性 (B)	0/13	2/7	0/7	0/15	0/15	0/2	0/3	0/15
		組織球腫 悪性 (M)	0/13	0/7	0/7	1/15	0/15	0/2	0/3	0/15
	脾臓	血管腫 (B)	0/13	0/1	0/5	0/15	0/15	0/0	0/1	1/15
		血管肉腫 (M)	0/13	0/1	2/5	1/15	0/15	0/0	0/1	0/15
		血管周皮腫 (B)	0/13	0/1	0/5	0/15	1/15	0/0	0/1	0/15
精巣	間細胞腺腫 (B)	5/13	5/13	8/17	7/15	-	-	-	-	
胸腺	胸腺腫 良性 (B)	0/13	0/0	1/1	1/15	2/15	2/2	15/5	2/15	
	胸腺腫 悪性 (M)	0/13	0/0	0/1	1/15	0/15	0/2	0/5	0/15	
甲状腺	C細胞腫 良性 (B)	2/13	0/0	1/1	2/15	3/15	0/0	1/1	1/15	
	C細胞腫 悪性 (M)	0/13	0/0	1/1	0/15	1/15	0/0	0/1	0/15	
膀胱	乳頭腫、移行上皮 (B)	0/13	0/13	2/17	1/15	0/15	0/15	0/13	0/15	
子宮	血管肉腫 (M)	-	-	-	-	0/15	0/15	1/13	0/15	

表中の分数は、所見が見られた動物数/検査動物数を、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す
Fisher's exact test ↑ : P ≤ 0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表2> (続き) 病理組織学的検査 腫瘍性病変 全動物

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	600	3000	0	100	600	4000
	臓器	所見								
全動物	副腎皮質	皮質腺腫 (B)	3/20	2/20	2/20	1/20	6/20	1/20	3/20	2/20
		皮質腺癌 (M)	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20
	副腎髄質	髄質腫瘍 良性 (B)	9/20	5/20	7/20	7/20	3/20	0/20	1/20	3/20
		髄質腫瘍 悪性 (M)	1/20	1/20	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20
	脳	顆粒細胞腫 (B)	1/20	3/9	0/4	0/20	0/20	0/12	0/10	1/20
		過誤腫 (B)	0/20	0/9	0/4	1/20	0/20	0/12	0/10	0/20
	結腸	骨肉腫 (M)	0/20	1/7	0/3	0/20	0/20	0/5	0/7	0/20
	心臓	神経鞘腫 良性 (B)	0/20	0/9	0/4	0/20	0/20	0/8	1/9	0/20
	血液リンパ系	悪性リンパ腫 (M)	1/20	0/8	0/4	0/20	1/20	0/6	2/8	0/20
		組織球性肉腫 (M)	0/20	1/8	↑ 2/4	0/20	0/20	1/6	1/8	0/20
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	2/20	0/20	0/20	2/20	3/20	0/20	1/20	2/20
		肝細胞癌 (M)	2/20	0/20	5/20	5/20	0/20	0/20	0/20	0/20
		胆管腫 (B)	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20
	肺	気管支-肺胞癌 (M)	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20
	乳腺	線維腺腫 (B)	-	-	-	-	2/20	3/8	2/10	3/20
		腺癌 (M)	-	-	-	-	2/20	1/8	0/10	0/20
		腺腫 (線維腺腫内) (B)	-	-	-	-	0/20	0/8	0/10	1/20
		組織球腫 良性 (B)	-	-	-	-	0/20	0/8	0/10	1/20
	腸間膜リンパ節	血管腫 (B)	2/20	0/9	1/6	3/20	0/20	0/5	0/7	1/20
	腸間膜	組織球腫 良性 (B)	0/0	1/3	0/1	0/0	0/0	0/2	0/0	0/0
	卵巣	顆粒膜細胞腫 良性 (B)	-	-	-	-	0/20	1/20	0/20	3/20
		黄体腫 (B)	-	-	-	-	1/20	0/20	0/20	0/20
		神経鞘腫 悪性 (M)	-	-	-	-	0/20	0/20	1/20	0/20
	膵臓	島細胞腫 良性 (B)	0/20	1/8	0/3	0/20	0/20	0/6	0/9	0/20
		島細胞腫 悪性 (M)	0/20	1/8	0/3	0/20	0/20	0/6	0/9	0/20
		腺房細胞腺腫 (B)	0/20	0/8	0/3	1/20	0/20	0/6	0/9	0/20
	副甲状腺	腺腫 (B)	0/19	0/5	0/3	2/20	0/19	0/4	0/8	0/20
	下垂体	前葉腺腫 (B)	9/20	3/10	6/10	5/20	14/20	15/20	16/20	13/20
		前葉腺癌 (M)	0/20	0/10	0/10	0/20	0/20	2/20	0/20	2/20
	包皮腺	神経鞘腫 悪性 (M)	1/1	0/0	0/0	0/0	-	-	-	-
前立腺	腺腫 (B)	0/20	0/9	0/3	1/20	-	-	-	-	
皮膚	乳頭腫、扁平上皮 (B)	1/20	0/14	0/10	0/20	0/20	0/7	0/10	0/20	
	角化棘細胞腫 (B)	0/20	0/14	0/10	1/20	0/20	0/7	0/10	0/20	
	毛嚢腫 (B)	1/20	0/14	1/10	0/20	0/20	0/7	0/10	0/20	
	基底細胞癌 (M)	0/20	0/14	0/10	1/20	0/20	0/7	0/10	0/20	
	皮脂腺癌 (M)	0/20	0/14	1/10	1/20	1/20	0/7	0/10	0/20	
	扁平上皮癌 (M)	0/20	0/14	1/10	1/20	0/20	0/7	0/10	1/20	
	脂肪腫 (B)	0/20	1/14	0/10	0/20	0/20	0/7	0/10	0/20	
	線維肉腫 (M)	1/20	0/14	0/10	0/20	0/20	0/7	0/10	0/20	
	組織球腫 良性 (B)	0/20	2/14	0/10	0/20	0/20	0/7	0/10	0/20	
	組織球腫 悪性 (M)	0/20	0/14	0/10	1/20	0/20	0/7	0/10	0/20	
脾臓	血管腫 (B)	0/20	0/8	0/8	0/20	0/20	0/5	0/8	1/20	
	血管肉腫 (M)	1/20	1/8	2/8	1/20	0/20	0/5	0/8	0/20	
	血管周皮腫 (B)	0/20	0/8	0/8	0/20	1/20	0/5	0/8	0/20	
膵巣	間細胞腺腫 (B)	7/20	6/20	8/20	8/20	-	-	-	-	
胸腺	胸腺腫 良性 (B)	1/20	1/7	1/4	1/20	2/20	2/7	5/12	2/20	
	胸腺腫 悪性 (M)	0/20	1/7	0/4	1/20	0/20	0/7	0/12	0/20	
甲状腺	C細胞腫 良性 (B)	2/20	0/7	1/4	2/20	4/20	0/5	2/8	1/20	
	C細胞腫 悪性 (M)	0/20	0/7	1/4	0/20	1/20	0/5	0/8	0/20	
膀胱	乳頭腫、移行上皮 (B)	0/20	0/20	2/20	1/20	0/20	0/20	0/20	0/20	
子宮	血管肉腫 (M)	-	-	-	-	0/20	0/20	1/20	0/20	
	神経鞘腫 悪性 (M)	-	-	-	-	0/20	2/20	1/20	0/20	

表中の分数は、所見が見られた動物数/検査動物数を、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す
Fisher's exact test ↑ : 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。

<表 3> 病理組織学的検査 腫瘍発生数および担腫瘍動物数

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	600	3000	0	100	600	4000
合計	検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20
	腫瘍数	(B)	38	25	29	36	35	22	31	34
		(M)	8	6	14	11	7	6	6	4
	腫瘍総数		46	31	43	47	42	28	37	38
	担腫瘍動物数 [§]	(B)	17	12	16	14	17	18	19	16
		(M)	8	6	12	9	6	5	6	4
担腫瘍動物数 [§]		19	15	18	17	18	19	20	18	

§ Fisher's exact test、有意水準は $P \leq 0.05$ で有意差なし (申請者が実施)

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

以上のように、検体の 24 カ月間飼料混入投与による影響として、高用量群の雌雄に摂餌量、摂餌効率の低下、体重増加抑制が認められた。投与期間終了時の同群の体重は、対照より雄で 16%、雌で 19% 低値であり、これは最大耐量 (MTD) の基準を明らかに満たしていた。600 ppm 群の雌に血清タンパク、アルブミンおよび総コレステロールの軽度な増加が、高用量群ではこれらに加えてマグネシウムの増加 (雌雄)、トリグリセリドの減少とグロブリンの増加 (雌)、肉眼的血尿 (雄) がみられた。これらの所見は肝臓と腎臓の軽度な機能障害と関連するものと考えられる。病理学的には 600 ppm 群の雌および高用量群の雌雄に肝臓の好酸性変異肝細胞巢の軽度な増加があり、高用量群の雌ではさらに肝細胞の軽度な多形性がみられた。3000 ppm 群の雄では統計学的に有意ではないものの肝細胞癌の軽度な増加傾向がみられた。100 ppm 群には検体に関連した影響はみられなかった。従って、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 5 mg/kg/day、雌: 6 mg/kg/day) と判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

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。

5) ラットを用いた飼料混入投与による発癌性試験 (資料 No. 毒 A21)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体純度:

供試動物: Chbb: THOM (SPF) Wistar 系ラット、1 群雌雄各 50 匹、
開始時 6 週齢 (個別飼育)

投与期間: 24 カ月 (1992 年 12 月 7 日 ~ 1994 年 12 月 30 日)

投与方法: 検体を、0、100、600、3000 (雄) および 4000 ppm (雌) の濃度で飼料に混入し、
24 カ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を少なくとも毎日 1 回 (休日以外は 2 回) 観察
した。週に 1 回、総合的な臨床症状観察 (触診を含む) を追加実施した。

試験を通してみられた全ての所見 (腫瘍を含む) は投与群と対照群の間で等しく
分布しており、従って偶発的と判断される。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	100	600	3000 (雄) / 4000 (雌)
死亡率 (%)	雄	30	34	30	30
	雌	22	28	26	20

Fisher's exact test、有意水準は $P \leq 0.05$ で有意差なし (申請者が実施)

投与群における死亡率が対照群に比べ増加する傾向はみられなかった。

体重変化; 投与開始時および投与期間の最初の 13 週間は週 1 回、その後は 4 週おきにすべ
ての動物の体重を測定した。

高用量群の雌雄の体重には 7 日以降に有意な減少がみられた。試験終了時の値
(次頁の表) も対照群と比べて有意に低く、投与と関連するものと判断された。

600 ppm 群では雌雄共に投与と関連した有意な変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

投与量 (ppm)		0	100	600	3000/4000
平均体重 (g) (104 週)	雄	743	735 (99)	722 (97)	↓652 (88)
	雌	395	434 (110)	411 (104)	↓346 (88)

多重比較法 ↓: $P \leq 0.01$ 、括弧内の数値は対照群を 100 とした場合の値

摂餌量および摂餌効率；投与期間の最初の 13 週間は週 1 回、その後は 4 週おきにすべての動物の摂餌量を測定し、摂餌効率を計算した。代表値を以下に示す。

性別	雄			雌		
	100	600	3000	100	600	4000
摂餌量 (4 週)	100	102	↓94	104	103	↓94
摂餌効率 (4 週)	97	↓93	↓81	90	97	↓77

多重比較法 ↓: $P \leq 0.05$ 、↓: $P \leq 0.01$ 、括弧内の数値は対照群を 100 とした場合の値

試験の開始時から高用量群雌雄の摂餌量は有意に抑制された（雄は 1～57 週、雌は 2 週～85 週）。摂餌効率も同群の雄は 7 週、雌は 4 週まで低値が認められ、投与と関連するものと判断される。

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)		100	600	3000/4000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	5	30	155
	雌	6	38	272

血液学的検査；投与終了時に生存動物を絶食し、二酸化炭素麻酔下で断頭により血液を採取し、塗沫標本を作製した。対照群と高用量群の塗沫標本（Wright の方法で染色）を鏡検し、白血球百分比、赤血球形態の測定を行った。さらに、試験期間中に切迫屠殺した全ての動物について血液塗沫を作製し、検査した。

対照群と高用量群の値は同等で、投与による影響は認められなかった。また、切迫屠殺動物にも投与と関連した変化はみられなかった。

臓器重量；投与終了時の全動物を対象として、麻酔後に最終体重を測定し、肝臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、脳重量を測定し、対体重比も算出した。

次頁に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別	雄			雌		
	100	600	3000	100	600	4000
最終体重			↓88			↓87
腎臓重量						↓85
卵巣重量					↑172	↑147
卵巣 対体重比					↑163	↑168
副腎重量						↓78
脳 対体重比			↑113			↑114

多重比較法 ↑↓ : $P \leq 0.05$ 、↑↓ : $P \leq 0.01$ 表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

最終体重の有意な減少が雄の 3000 ppm 群および雌の 4000 ppm 群にみられた。腎臓および副腎重量は雌の 4000 ppm 群で減少したが、これらの対体重比に変化はなく、投与に関連した組織学的変化もないことから、最終体重の減少によるとみなされる。卵巣重量と対体重比は雌の 600 および 4000 ppm 群で増加した。脳重量の対体重比の軽度な増加が雄の 3000 ppm 群および雌の 4000 ppm 群にみられたが、最終体重の減少によると考えられ、組織学的な関連病変も認められなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺および試験終了時の全生存動物について剖検を行った。次頁以降に統計学的有意差の認められた病変および比較的高頻度に見られた病変を表に示す。なお、統計は申請者が実施した。

副腎髄質の病巣 (Focus) が雄の 3000 ppm 群で軽度に増加した (有意差なし)。一方、雌の 4000 ppm 群では皮質の病巣の頻度が有意に減少した。

卵巣の嚢胞が 600 ppm 群で 17 例、4000 ppm 群で 16 例と、対照群の 10 例に比べて増加した (有意差なし)。

子宮の腫瘍が雌の 4000 ppm 群で軽度に増加した (対照群の 3 例に対して 9 例; 有意差なし)。

精巣の病巣 (Focus) および腫瘍は対照群でそれぞれ 14 および 8 例であったのに対して、3000 ppm 群では 17 および 14 例と増加の傾向であった (有意差なし)。

対照群と比べて高用量群でかなり低い頻度で発生した肉眼病変もいくつかみられた：腸骨リンパ節の腫大 (雄)、腎臓の顆粒状表面 (雌)、下垂体の腫瘍 (雄)。

その他の全ての肉眼病変は対照群と処置群で生物学的には同等に分布していた。生存動物と途中死亡動物で、生物学的に意味のある肉眼病変の発生率の差はなかった。

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。

肉眼的病理検査 (雄)

性別 投与量 (ppm)	臓器 検査動物数 所見	雄 (死亡・切迫屠殺)				雄 (計画屠殺)			
		0	100	600	3000	0	100	600	3000
		16	17	15	15	34	33	35	35
副腎皮質	病巣 (Focus)	2 (13)	2 (12)	3 (20)	2 (13)	16 (47)	21 (64)	14 (40)	18 (51)
	腫瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (3)
副腎髄質	病巣 (Focus)	1 (6)	1 (6)	2 (13)	2 (13)	1 (3)	3 (9)	3 (9)	5 (14)
	腫瘍	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	2 (6)	0 (0)	1 (3)
脳	圧迫	1 (6)	1 (6)	4 (27)	0 (0)	2 (6)	2 (6)	4 (11)	0 (0)
	腫瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6)	1 (3)	1 (3)
十二指腸	腫瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
前胃	びらん/潰瘍	1 (6)	2 (12)	3 (20)	1 (7)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	腫瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腺胃	びらん/潰瘍	7 (44)	9 (53)	7 (47)	7 (47)	1 (3)	4 (12)	3 (9)	0 (0)
心臓	石灰化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	2 (6)	0 (0)
	腫瘍	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腸骨リンパ節	変色	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)	3 (9)	4 (12)	0 (0)	7 (20)
	腫大	7 (44)	7 (41)	4 (27)	↓ 1 (7)	4 (12)	10 (30)	7 (20)	4 (11)
腎臓	嚢胞	0 (0)	0 (0)	1 (7)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	2 (6)	0 (0)
	顆粒上表面	1 (6)	3 (18)	2 (13)	4 (27)	12 (35)	11 (33)	12 (34)	6 (17)
	退縮	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6)	3 (9)	3 (9)	7 (20)
肝臓	嚢胞	1 (6)	2 (12)	0 (0)	1 (7)	6 (18)	6 (18)	5 (14)	8 (23)
	病巣 (Focus)	9 (56)	7 (41)	4 (27)	10 (67)	32 (94)	28 (85)	32 (91)	31 (89)
	腫瘍	0 (0)	3 (18)	0 (0)	1 (7)	2 (6)	3 (9)	3 (9)	3 (9)
肝リンパ節	腫大	0 (0)	5 (29)	1 (7)	2 (13)	1 (3)	4 (12)	2 (6)	3 (9)
肺	腫瘍	1 (6)	1 (6)	1 (7)	2 (13)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	0 (0)
下垂体	腫瘍	5 (31)	3 (18)	4 (27)	0 (0)	6 (18)	3 (9)	5 (14)	2 (6)
腎リンパ節	変色	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	3 (9)	0 (0)	1 (3)
骨格筋	腫瘍	2 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚	とこずれ	4 (25)	2 (12)	1 (7)	2 (13)	8 (24)	12 (36)	10 (29)	3 (9)
	腫瘍	3 (19)	4 (24)	5 (33)	4 (27)	2 (6)	3 (9)	9 (26)	4 (11)
脾臓	腫瘍	1 (6)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6)	1 (3)	3 (9)
精巣	病巣 (Focus)	3 (19)	2 (12)	0 (0)	2 (13)	11 (32)	7 (21)	11 (31)	15 (43)
	腫瘍	2 (13)	4 (24)	1 (7)	3 (20)	6 (18)	9 (27)	2 (6)	11 (31)
胸腺	腫瘍	2 (13)	3 (18)	3 (20)	2 (13)	3 (9)	4 (12)	5 (14)	3 (9)
甲状腺	腫瘍	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6)	1 (3)	0 (0)

Fisher's exact test ↓ : $P \leq 0.05$
括弧内の数値は発生率%を示す

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。

肉眼的病理検査 (雌)

性別 投与量 (ppm)	検査動物数 所見	雌 (死亡・切迫屠殺)				雌 (計画屠殺)			
		0	100	600	4000	0	100	600	4000
臓器		12	14	13	10	38	36	37	40
副腎皮質	病巣 (Focus)	7 (58)	9 (64)	6 (46)	4 (40)	35 (92)	34 (94)	32 (86)	↓ 29 (73)
	腫瘍	1 (8)	1 (7)	0 (0)	1 (10)	3 (8)	4 (11)	1 (3)	0 (0)
副腎髄質	病巣 (Focus)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (3)	1 (3)
脳	圧迫	5 (42)	6 (43)	7 (54)	5 (50)	12 (32)	9 (25)	10 (27)	11 (28)
	腫瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
前胃	びらん/潰瘍	2 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
	腫瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
腺胃	びらん/潰瘍	5 (42)	4 (29)	7 (54)	4 (40)	4 (11)	2 (6)	2 (5)	0 (0)
心臓	石灰化	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (16)	5 (14)	1 (3)	1 (3)
	腫瘍	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腸骨リンパ節	変色	0 (0)	1 (7)	1 (8)	0 (0)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	4 (10)
	腫大	2 (17)	0 (0)	2 (15)	2 (20)	7 (18)	7 (19)	3 (8)	3 (8)
空腸	腫瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
腎臓	嚢胞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (3)	4 (10)
	顆粒状表面	0 (0)	2 (14)	2 (15)	0 (0)	8 (21)	7 (19)	7 (19)	↓ 1 (3)
	腫瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	退縮	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)	2 (6)	0 (0)	1 (3)
肝臓	嚢胞	0 (0)	1 (7)	1 (8)	0 (0)	5 (13)	↑ 14 (39)	5 (14)	9 (23)
	病巣 (Focus)	3 (25)	5 (36)	6 (46)	1 (10)	28 (74)	32 (89)	30 (81)	31 (78)
	腫瘍	1 (8)	1 (7)	1 (8)	0 (0)	1 (3)	1 (3)	2 (5)	3 (8)
肝リンパ節	腫大	0 (0)	0 (0)	2 (15)	0 (0)	2 (5)	0 (0)	1 (3)	0 (0)
肺	腫瘍	3 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
乳腺	嚢胞	1 (8)	2 (14)	0 (0)	2 (20)	6 (16)	5 (14)	3 (8)	1 (3)
	腫瘍	0 (0)	3 (21)	3 (23)	2 (20)	8 (21)	15 (42)	11 (30)	6 (15)
卵巢	嚢胞	0 (0)	1 (7)	1 (8)	0 (0)	10 (26)	11 (31)	16 (43)	16 (40)
	腫瘍	0 (0)	2 (14)	1 (8)	0 (0)	2 (5)	4 (11)	2 (5)	2 (5)
下垂体	腫瘍	6 (50)	9 (64)	8 (62)	5 (50)	26 (68)	24 (67)	23 (62)	24 (60)
腎リンパ節	変色	0 (0)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	6 (16)	3 (8)	3 (8)	1 (3)
骨格筋	腫瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚	とこずれ	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	4 (10)
	腫瘍	1 (8)	2 (14)	1 (8)	2 (20)	2 (5)	0 (0)	5 (14)	0 (0)
脾臓	腫瘍	0 (0)	0 (0)	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
胸腺	腫瘍	1 (8)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	5 (13)	5 (14)	8 (22)	3 (8)
甲状腺	腫瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
子宮	嚢胞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (13)	2 (6)	4 (11)	1 (3)
	拡張	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (11)	1 (3)	1 (3)	1 (3)
	腫瘍	2 (17)	1 (7)	0 (0)	3 (30)	1 (3)	1 (3)	0 (0)	6 (15)

Fisher's exact test ↑ ↓ : $P \leq 0.05$
括弧内の数値は発生率%を示す

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。

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（ヘマトキシリン・エオジン染色）を作製し、鏡検した。なお、対照群と高用量群は下記の全臓器を観察し、他の群は肺、心臓、肝臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、子宮、膣、膀胱、皮膚、乳腺（雌）および肉眼病変を観察した。雄の腎臓は Mallory-Heidenhain 染色も行った。なお、統計は申請者が実施した。

脳、下垂体、眼球、外涙腺、唾液腺（顎下、舌下）、顎下リンパ節、甲状腺／副甲状腺、胸骨（骨髄を含む）、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、子宮、膣、卵管、皮膚、食道、胃、十二指腸、膵臓、空腸、回腸、盲腸、結腸、腸間膜リンパ節、直腸、乳腺、坐骨神経、筋肉、骨髄（大腿骨）、大腿骨と関節、脊髄（頸、胸、腰）および肉眼病変

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 に示す。下記で、特にことわりのない場合は全動物の数を参照している。

肝臓：変異肝細胞巣は雌の 100 および 4000 ppm 群で有意に増加し（34/45/39/46）、好塩基性変異肝細胞巣の数も同群で増加した（31/44/39/44）。これらの増加は投与群の雌における増減には広い範囲があることを示唆する。しかし、好酸性変異肝細胞巣については雄の 600 および 3000 ppm 群で軽度に増加し（6/9/14/19；3000 ppm 群で有意）、雌の 4000 ppm 群では顕著に増加した（9/7/13/32）ことから、投与と関連があると考えられる。

小葉中心性（ゾーン 3）の肝細胞肥大が雄の 3000 ppm 群の 3 匹および雌の 4000 ppm 群の 2 匹に記録された。これは些細な影響であるが、投与と関連があると考えられる。雌にのみ顕著であった所見は肝細胞の細胞多形性（核肥大または複数核）で、各群の発生数は 2/1/3/12 であり、4000 ppm 群では投与と関連があるとみなされる。

脂肪浸潤（ゾーン 1、小葉周辺性）の程度と頻度は雄の 3000 ppm 群（35/29/26/13）および雌の 4000 ppm 群（37/37/24/17）でかなり減少し、これらの群の動物の体重減少に起因すると考えられる。小葉中心性（ゾーン 3）の脂肪浸潤は雄の 3000 ppm 群（4/1/2/11）で増加し、検体の軽微な毒性作用とも考えられる。単細胞性の脂肪浸潤も雄の 3000 ppm 群で増加し（0/2/2/10）、同群の体重減少に起因し、肝脂肪の消失に伴う小葉周辺性脂肪浸潤の残遺物と解釈される。

副腎：皮質の巣状過形成は雌雄とも投与群および対照群にほぼ同等に分布していた。嚢胞状変性は雌に多くみられるが、病変の程度は雌の 4000 ppm 群に比べて対照

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。

群の方がより酷かった（グレード4の発生数は各群で23/19/20/6）。雌の対照群では副腎皮質腺腫（9/8/3/1）も投与群に比べて多かった。

心臓：心内膜線維化の発生頻度は雌の4000 ppm群で高かった（対照で38、4000 ppm群で46）が、雄における発生頻度（45/43/47/47）および雌での頻度（38/41/47/46）が対照群を除く全群で同等であることから、むしろ対照群での生物学的範囲内の減少とみなされる。

腎臓：慢性腎症の発生頻度は雄（50/50/50/49）および雌（46/45/44/41）ともに高かった。病変の程度は雌雄とも高用量群で軽く、同群の動物の最終体重が減少したと関連していた。

乳腺：嚢胞は雌の600および4000 ppm群で減少し（28/20/12/16）、これは肉眼観察と一致した。これらの変化は処置の有利な影響ともみなし得るが、少なくともこれらは偶発的である。

卵巣：肉眼観察で嚢胞の軽度な増加が600および4000 ppm群でみられ、組織学的にも同群で軽度に増加した（18/16/23/22）。これらの軽度な増加が投与量と関連するとはみなせない（Cochran-Armitage testで有意差なし）。同群での嚢胞の増加は、卵巣の重量および対体重比の増加と一致していることから、これらの重量変化が検体の投与と関連するとはみなせない。

膵臓：肝細胞化生が高用量群雄に3例、雌に5例観察された。長期試験では偶発的にみられることから、検体と関連した影響とは考えられない。血管炎および血管周囲炎は雌の対照群で他の投与群に比べて軽度増加した（6/1/1/1）が、偶発性と考えられた。

皮膚：雄の3000 ppm群で扁平上皮過形成（14/19/12/5）および化膿性皮膚炎（14/17/12/6）の減少が記録された。これらの病変は後肢の床ずれに起因したが、床ずれは体重の重い対照群の雄で高頻度に発生した。

他の全ての非腫瘍性所見は単発であるか、投与群と対照群の間で生物学的に同等の発生率で分布していたか、または生物学的変動の範囲内と考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表1> 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 死亡/切迫屠殺動物

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	600	3000	0	100	600	4000
	臓器	所見								
死亡/切迫屠殺	副腎皮質	巣状過形成	7/16	8/17	10/15	8/15	4/12	6/14	8/13	3/10
		嚢胞状変性	1/16	1/17	4/15	3/15	10/12	14/14	10/13	8/10
	副腎髄質	巣状過形成	9/16	6/17	8/15	7/15	4/12	6/14	3/12	3/10
	脳	圧迫	1/16	2/17	4/15	0/15	5/12	8/14	7/13	5/10
		脳室拡張	2/16	1/17	0/15	2/15	2/12	1/14	1/13	0/10
	精巣上体	精子減少	8/16	7/17	8/15	10/15	-	-	-	-
	前胃	扁平上皮過形成	3/16	2/17	4/15	2/15	2/12	1/14	0/13	2/10
		ヒダ状縁の過形成	4/16	1/17	2/15	2/15	2/12	1/14	0/13	0/10
		びらん/潰瘍	1/16	2/17	2/15	1/15	1/12	1/14	0/13	1/10
		炎症	3/16	1/17	3/15	0/15	1/12	1/14	0/13	0/10
	腺胃	びらん/潰瘍	7/16	6/17	5/15	5/15	2/12	4/14	7/13	5/10
		炎症	2/16	0/17	0/15	1/15	0/12	0/14	1/13	0/10
	心臓	心内膜線維化	14/16	12/17	14/15	14/15	4/12	9/14	12/13	9/10
		巣状石灰化	2/16	2/17	4/15	3/15	2/12	2/14	0/13	4/10
	腸骨リンパ節	形質細胞増多症	2/9	6/8	4/5	1/5	2/3	1/4	2/4	2/4
	腎臓	慢性腎症	16/16	17/17	15/15	15/15	11/12	11/14	10/13	5/10
		硝子滴	15/16	11/17	7/15	13/15	0/12	0/14	0/13	0/10
		尿細管嚢胞	1/16	0/17	2/15	1/15	0/12	0/14	0/13	0/10
		色素沈着	2/16	2/17	6/15	3/15	5/12	4/14	0/13	1/10
		皮質石灰沈着	0/16	2/17	2/15	3/15	12/12	14/14	13/13	10/10
		腎盂石灰沈着	8/16	6/17	4/15	6/15	8/12	5/14	10/13	7/10
		単核細胞浸潤	8/16	10/17	10/15	9/15	8/12	14/14	10/13	6/10
	肝臓	実質改築	0/16	0/17	1/15	0/15	0/12	0/14	1/13	0/10
		変異肝細胞巣	6/16	7/17	5/15	10/15	6/12	11/14	6/13	6/10
		変異肝細胞巣、淡明	2/16	0/17	0/15	0/15	0/12	1/14	0/13	0/10
		変異肝細胞巣、好塩基性	6/16	7/17	4/15	10/15	5/12	11/14	6/13	5/10
		変異肝細胞巣、好酸性	1/16	1/17	2/15	3/15	1/12	0/14	1/13	1/10
		細胞多形性	0/16	0/17	0/15	0/15	0/12	0/14	0/13	2/10
胆管嚢胞		1/16	2/17	0/15	1/15	0/12	2/14	0/13	1/10	
脂肪浸潤 (ゾーン1)		6/16	4/17	3/15	4/15	6/12	7/14	2/13	0/10	
脂肪浸潤 (ゾーン3)		1/16	0/17	0/15	1/15	0/12	0/14	4/13	0/10	
脂肪浸潤、び慢性		3/16	4/17	6/15	1/15	0/12	1/14	0/13	0/10	
脂肪浸潤、単細胞性		0/16	1/17	0/15	1/15	0/12	0/14	0/13	0/10	
ヘモジデリン沈着		2/16	1/17	2/15	1/15	3/12	4/14	6/13	2/10	
肺	肺炎	3/16	0/17	1/15	4/15	1/12	1/14	0/13	0/10	
乳腺	び慢性過形成	1/1	0/0	0/0	0/0	2/12	2/13	0/10	1/9	
	嚢胞	0/1	0/0	0/0	0/0	5/12	7/13	0/10	4/9	
卵巣	性器索間質過形成	-	-	-	-	0/12	1/14	2/13	1/10	
	嚢胞	-	-	-	-	2/12	3/14	2/13	1/10	
脾臓	好塩基性病巣 (Focus)	0/16	1/17	0/15	2/15	0/12	0/14	0/13	0/10	
	肝細胞化生	0/16	0/17	0/15	1/15	0/12	0/14	0/13	0/10	
	血管 (周囲) 炎	0/16	3/17	1/15	0/15	1/12	0/14	0/13	0/10	
副甲状腺	巣状過形成	2/15	2/17	1/14	1/14	0/11	1/13	0/12	0/8	
下垂体	前葉過形成	2/16	0/16	5/15	2/15	2/12	0/14	0/13	1/10	
前立腺	過形成	5/16	4/17	5/15	3/15	-	-	-	-	
	肥大	1/16	1/17	1/15	0/15	-	-	-	-	
坐骨神経	空胞	0/16	2/17	0/15	0/15	2/12	1/14	2/13	0/10	
皮膚	扁平上皮過形成	4/16	6/17	2/15	2/15	0/12	1/14	0/12	1/10	
	化膿性皮膚炎	5/16	5/17	2/15	3/15	1/12	1/14	0/12	1/10	
脾臓	血管腫様過形成	0/16	0/17	0/15	1/15	1/12	0/14	1/13	1/10	
	ヘモジデリン沈着	5/16	6/17	6/15	7/15	8/12	10/14	6/13	8/10	

表中の分数は、所見が見られた動物数/検査動物数を示す

Fisher's exact test ↑ ↓ : $P \leq 0.05$, ↑↑ : $P \leq 0.01$

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表1> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 死亡/切迫屠殺動物

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	600	3000	0	100	600	4000
	臓器	所見								
死亡/切迫屠殺	精巣	ライディッヒ細胞過形成	3/16	2/17	4/15	4/15	-	-	-	-
		胚上皮変性	10/16	8/17	6/15	7/15	-	-	-	-
	胸腺	退縮の遅延	2/16	1/17	0/15	1/15	2/12	2/14	3/13	0/10
	甲状腺	C細胞巣状過形成	0/16	0/17	1/15	1/15	1/12	2/14	0/13	0/10
		C細胞び慢性過形成	2/16	0/17	1/15	0/15	1/12	0/14	0/13	0/10
	気管	粘膜下の腺の拡張	2/16	3/17	2/15	2/15	1/12	0/14	1/13	0/10
	膀胱	移行上皮過形成	3/16	4/17	2/15	3/15	0/11	0/14	0/13	0/10
		-移行上皮過形成、び慢性	3/16	4/17	2/15	3/15	0/11	0/14	0/13	0/10
		腔内の凝結物	1/16	2/17	3/15	1/15	0/11	0/14	0/13	0/10
		膀胱炎	2/16	4/17	1/15	3/15	0/11	0/14	0/13	0/10
	子宮	間質ポリープ	-	-	-	-	0/12	3/14	0/13	0/10
		過形成 扁平上皮	-	-	-	-	0/12	3/14	0/13	0/10
		内膜炎	-	-	-	-	1/12	0/14	1/13	1/10
		拡張	-	-	-	-	0/12	1/14	2/13	1/10
	膣	膣炎	-	-	-	-	1/12	2/14	2/13	0/10

表中の分数は、所見が見られた動物数/検査動物数を示す

Fisher's exact test、有意水準は $P \leq 0.05$ で有意差なし (申請者が実施)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表1> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 最終屠殺動物

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	600	3000	0	100	600	4000
	臓器	所見								
24 カ 月	副腎皮質	巣状過形成	22/34	28/33	28/35	24/35	26/38	28/36	33/37	22/40
		嚢胞状変性	7/34	9/33	7/35	8/35	38/38	36/36	37/37	39/40
	副腎髄質	巣状過形成	16/34	17/33	23/35	21/35	13/36	16/35	17/37	14/39
	脳	圧迫	1/34	↑2/4	↑4/5	0/35	11/38	↑9/9	↑10/11	9/40
		脳室拡張	1/34	1/4	1/5	2/35	3/38	2/9	0/11	5/40
	精巣上体	精子減少	11/34	1/1	0/0	15/35	-	-	-	-
	前胃	扁平上皮過形成	2/34	0/0	0/0	0/34	0/38	0/1	0/0	0/40
		ヒダ状縁の過形成	8/34	0/0	0/0	6/34	2/38	0/1	0/0	2/40
		びらん/潰瘍	2/34	0/0	0/0	0/34	0/38	0/1	0/0	0/40
		炎症	5/34	0/0	0/0	0/34	0/38	0/1	0/0	0/40
	腺胃	びらん/潰瘍	2/34	↑3/4	↑3/3	0/35	2/38	1/2	↑2/2	0/40
		炎症	3/34	0/4	0/3	1/35	1/38	0/2	0/2	0/40
	心臓	心内膜線維化	31/34	31/33	33/35	33/35	34/38	32/36	35/37	37/40
		巣状石灰化	6/34	3/33	6/35	5/35	11/38	14/36	4/37	↓3/40
	腸骨リンパ節	形質細胞増多症	1/9	6/17	↑8/10	3/13	5/9	7/14	3/10	4/11
	腎臓	慢性腎症	34/34	33/33	35/35	34/35	35/38	34/36	34/37	36/40
		硝子滴	32/34	↓24/33	29/35	31/35	3/38	2/36	0/37	2/40
		尿細管嚢胞	1/34	1/33	1/35	0/35	1/38	2/36	2/37	4/40
		色素沈着	22/34	20/33	27/35	21/35	24/38	21/36	19/37	26/40
		皮質石灰沈着	1/34	0/33	0/35	2/35	35/38	33/36	37/37	37/40
		腎盂石灰沈着	7/34	9/33	9/35	12/35	27/38	22/36	25/37	31/40
		単核細胞浸潤	28/34	31/33	34/35	34/35	38/38	35/36	33/37	↓33/40
	肝臓	実質改築	1/34	2/33	0/35	0/35	6/38	↓0/36	↓0/37	↓0/40
		変異肝細胞巣	32/34	30/33	34/35	33/35	28/38	↑34/36	33/37	↑40/40
		変異肝細胞巣、淡明	17/34	10/33	9/35	12/35	3/38	2/36	4/37	7/40
		変異肝細胞巣、好塩基性	31/34	30/33	34/35	29/35	26/38	↑33/36	33/37	↑39/40
		変異肝細胞巣、好酸性	5/34	8/33	12/35	↑16/35	8/38	7/36	12/37	↑31/40
		肝細胞肥大 (ゾーン3)	0/34	0/33	0/35	3/35	0/38	0/36	0/37	2/40
		細胞多形性	0/34	0/33	0/35	0/35	2/38	1/36	3/37	↑10/40
		胆管嚢胞	11/34	8/33	6/35	6/35	9/38	13/36	9/37	9/40
脂肪浸潤 (ゾーン1)		29/34	25/33	23/35	↓9/35	31/38	30/36	22/37	↓17/40	
脂肪浸潤 (ゾーン3)		3/34	1/33	2/35	10/35	1/38	0/36	0/37	0/40	
脂肪浸潤、び慢性		1/34	3/33	2/35	3/35	1/38	1/36	3/37	2/40	
脂肪浸潤、単細胞性		0/34	1/33	2/35	↑9/35	0/38	0/36	1/37	2/40	
ヘモジデリン沈着		13/34	14/33	10/35	8/35	12/38	10/36	10/37	13/40	
肺	肺炎	1/34	2/33	1/35	1/35	1/38	1/36	0/37	0/40	
乳腺	び慢性過形成	0/1	1/1	0/0	0/0	5/37	5/36	4/37	1/39	
	嚢胞	0/1	0/1	0/0	0/0	23/37	↓13/36	↓12/37	↓12/39	
卵巣	性器索間質過形成	-	-	-	-	2/38	5/36	0/37	4/40	
	嚢胞	-	-	-	-	16/38	13/36	21/37	21/40	
脾臓	好塩基性病巣 (Focus)	3/34	0/3	0/1	5/35	2/38	0/1	0/2	4/40	
	肝細胞化生	0/34	0/3	0/1	2/35	0/38	0/1	0/2	5/40	
	血管 (周囲) 炎	2/34	0/3	1/1	2/35	5/38	1/1	1/2	1/40	
副甲状腺	巣状過形成	6/34	0/2	1/2	10/34	1/38	0/0	0/1	4/39	
下垂体	前葉過形成	12/34	2/11	3/15	13/35	7/38	2/33	4/36	4/40	
前立腺	過形成	12/34	1/2	0/1	13/35	-	-	-	-	
	肥大	5/34	0/2	0/1	1/35	-	-	-	-	
坐骨神経	空胞	2/34	0/0	0/0	6/35	9/38	0/0	0/0	6/40	
皮膚	扁平上皮過形成	10/34	13/33	10/35	3/35	2/38	1/34	0/37	4/40	
	化膿性皮膚炎	9/34	12/33	10/35	3/35	3/38	1/34	1/37	4/40	
脾臓	血管腫様過形成	1/34	0/5	1/2	1/35	1/38	0/0	0/2	6/40	
	ヘモジデリン沈着	16/34	0/5	1/2	18/35	31/38	0/0	0/2	35/40	

表中の分数は、所見が見られた動物数/検査動物数を示す
Fisher's exact test ↑↓: P ≤ 0.05、↑↑↓: P ≤ 0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表1> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 最終屠殺動物

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	600	3000	0	100	600	4000
	臓器	所見								
24 カ 月	精巣	ライディッヒ細胞過形成	23/34	19/33	17/35	27/35	-	-	-	-
		胚上皮変性	28/34	22/33	↓16/35	25/35	-	-	-	-
	胸腺	退縮の遅延	4/34	1/5	0/5	3/34	12/38	1/6	0/8	6/40
	甲状腺	C細胞巣状過形成	7/34	2/4	1/2	2/35	8/38	0/0	1/2	11/39
		C細胞び慢性過形成	2/34	0/4	0/2	1/35	0/38	0/0	0/2	0/39
	気管	粘膜下の腺の拡張	7/34	0/0	0/0	11/35	6/38	0/0	0/0	2/40
	膀胱	移行上皮過形成	2/34	3/33	5/35	3/35	1/38	1/36	0/37	2/40
		-移行上皮過形成、巣状	1/34	0/33	0/35	0/35	1/38	0/36	0/37	1/40
		-移行上皮過形成、び慢性	1/34	3/33	5/35	3/35	0/38	1/36	0/37	1/40
		腔内の凝結物	1/34	0/33	2/35	3/35	1/38	0/36	0/37	1/40
	子宮	膀胱炎	1/34	1/33	2/35	1/35	0/38	0/36	1/37	0/40
		間質ポリープ	-	-	-	-	2/38	3/36	5/37	4/40
		腺様ポリープ	-	-	-	-	2/38	1/36	0/37	0/40
		過形成 扁平上皮	-	-	-	-	1/38	2/36	1/37	4/40
		嚢胞 扁平上皮	-	-	-	-	1/38	0/36	0/37	3/40
		内膜炎	-	-	-	-	0/38	1/36	0/37	2/40
	膣	拡張	-	-	-	-	12/38	9/36	7/37	10/40
		膣炎	-	-	-	-	5/38	2/36	0/37	1/40

表中の分数は、所見が見られた動物数/検査動物数を示す
Fisher's exact test ↓: P ≤ 0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表1> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 全動物

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	600	3000	0	100	600	4000
	臓器	所見								
全動物	副腎皮質	巣状過形成	29/50	36/50	38/50	32/50	30/50	34/50	↑41/50	25/50
		嚢胞状変性	8/50	10/50	11/50	11/50	48/50	50/50	47/50	47/50
	副腎髄質	巣状過形成	25/50	23/50	31/50	28/50	17/48	22/49	20/49	17/49
		脳	圧迫	2/50	4/21	↑8/20	0/50	16/50	17/23	17/24
	脳室拡張		3/50	2/21	1/20	4/50	5/50	3/23	1/24	5/50
	精巣上体		精子減少	19/50	8/18	8/15	25/50	-	-	-
	前胃	扁平上皮過形成	5/50	2/17	4/15	2/49	2/50	1/15	0/13	2/50
		ヒダ状縁の過形成	12/50	1/17	2/15	8/49	4/50	1/15	0/13	2/50
		びらん/潰瘍	3/50	2/17	2/15	1/49	1/50	1/15	0/13	1/50
		炎症	8/50	1/17	3/15	0/49	1/50	1/15	0/13	0/50
	腺胃	びらん/潰瘍	9/50	9/21	8/18	5/50	4/50	5/16	↑9/15	5/50
		炎症	5/50	0/21	0/18	2/50	1/50	0/16	1/15	0/50
	心臓	心内膜線維化	45/50	43/50	47/50	47/50	38/50	41/50	↑47/50	46/50
		巣状石灰化	8/50	5/50	10/50	8/50	13/50	16/50	↓4/50	7/50
	腸骨リンパ節	形質細胞増多症	3/18	12/25	↑12/15	4/18	7/12	8/18	5/14	6/15
	腎臓	慢性腎症	50/50	50/50	50/50	49/50	46/50	45/50	44/50	41/50
		硝子滴	47/50	↓35/50	↓36/50	44/50	3/50	2/50	0/50	2/50
		尿管囊胞	2/50	1/50	3/50	1/50	1/50	2/50	2/50	4/50
		色素沈着	24/50	22/50	33/50	24/50	29/50	25/50	19/50	27/50
		皮質石灰沈着	1/50	2/50	2/50	5/50	47/50	47/50	50/50	47/50
		腎盂石灰沈着	15/50	15/50	13/50	18/50	35/50	27/50	35/50	38/50
		単核細胞浸潤	36/50	41/50	44/50	43/50	46/50	49/50	43/50	39/50
	肝臓	実質改築	1/50	2/50	1/50	0/50	6/50	↓0/50	1/50	↓0/50
		変異肝細胞巣	38/50	37/50	39/50	43/50	34/50	↑45/50	39/50	↑46/50
		変異肝細胞巣、淡明	19/50	10/50	↓9/50	12/50	3/50	3/50	4/50	7/50
		変異肝細胞巣、好塩基性	37/50	37/50	38/50	39/50	31/50	↑44/50	39/50	↑44/50
		変異肝細胞巣、好酸性	6/50	9/50	14/50	↑19/50	9/50	7/50	13/50	↑32/50
		肝細胞肥大 (ゾーン3)	0/50	0/50	0/50	3/50	0/50	0/50	0/50	2/50
		細胞多形性	0/50	0/50	0/50	0/50	2/50	1/50	3/50	↑12/50
		胆管囊胞	12/50	10/50	6/50	7/50	9/50	15/50	9/50	10/50
		脂肪浸潤 (ゾーン1)	35/50	29/50	26/50	↓13/50	37/50	37/50	↓24/50	↓17/50
		脂肪浸潤 (ゾーン3)	4/50	1/50	2/50	11/50	1/50	0/50	4/50	0/50
		脂肪浸潤、び慢性	4/50	7/50	8/50	4/50	1/50	2/50	3/50	2/50
		脂肪浸潤、単細胞性	0/50	2/50	2/50	↑10/50	0/50	0/50	1/50	2/50
		ヘモジデリン沈着	15/50	15/50	12/50	9/50	15/50	14/50	16/50	15/50
	肺	肺炎	4/50	2/50	2/50	5/50	2/50	2/50	0/50	0/50
	乳腺	び慢性過形成	1/2	1/1	0/0	0/0	7/49	7/49	4/47	2/48
		嚢胞	0/2	0/1	0/0	0/0	28/49	20/49	↓12/47	↓16/48
	卵巣	性器索間質過形成	-	-	-	-	2/50	6/50	2/50	5/50
		嚢胞	-	-	-	-	18/50	16/50	23/50	22/50
脾臓	好塩基性病巣 (Focus)	3/50	1/20	0/16	7/50	2/50	0/15	0/15	4/50	
	肝細胞化生	0/50	0/20	0/16	3/50	0/50	0/15	0/15	5/50	
	血管 (周囲) 炎	2/50	3/20	2/16	2/50	6/50	1/15	1/15	1/50	
副甲状腺	巣状過形成	8/49	2/19	2/16	11/48	1/49	1/13	0/13	4/47	
下垂体	前葉過形成	14/50	2/27	8/30	15/50	9/50	2/47	4/49	5/50	
前立腺	過形成	17/50	5/19	5/16	16/50	-	-	-	-	
	肥大	6/50	1/19	1/16	1/50	-	-	-	-	
坐骨神経	空胞	2/50	2/17	0/15	6/50	11/50	1/14	2/13	6/50	
皮膚	扁平上皮過形成	14/50	19/50	12/50	↓5/50	2/50	2/48	0/49	5/50	
	化膿性皮膚炎	14/50	17/50	12/50	6/50	4/50	2/48	1/49	5/50	

表中の分数は、所見が見られた動物数/検査動物数を示す
Fisher's exact test ↑ ↓ : P ≤ 0.05、↑↓ : P ≤ 0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表1> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 全動物

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	600	3000	0	100	600	4000
	臓器	所見								
全動物	脾臓	血管腫様過形成	1/50	0/22	1/17	2/50	2/50	0/14	1/15	7/50
		ヘモジデリン沈着	21/50	6/22	7/17	25/50	39/50	10/14	↓ 6/15	43/50
	精巣	ライディッヒ細胞過形成	26/50	21/50	21/50	31/50	-	-	-	-
		胚上皮変性	38/50	30/50	↓ 22/50	32/50	-	-	-	-
	胸腺	退縮の遅延	6/50	2/22	0/20	4/49	14/50	3/20	3/21	6/50
	甲状腺	C細胞巣状過形成	7/50	2/21	2/17	3/50	9/50	2/14	1/15	11/49
		C細胞び慢性過形成	4/50	0/21	1/17	1/50	1/50	0/14	0/15	0/49
	気管	粘膜下の腺の拡張	9/50	3/17	2/15	13/50	7/50	0/14	1/13	2/50
	膀胱	移行上皮過形成	5/50	7/50	7/50	6/50	1/49	1/50	0/50	2/50
		-移行上皮過形成、巣状	1/50	0/50	0/50	0/50	1/49	0/50	0/50	1/50
		-移行上皮過形成、び慢性	4/50	7/50	7/50	6/50	0/49	1/50	0/50	1/50
		腔内の凝結物	2/50	2/50	5/50	4/50	1/49	0/50	0/50	1/50
		膀胱炎	3/50	5/50	3/50	4/50	0/49	0/50	1/50	0/50
	子宮	間質ポリープ	-	-	-	-	2/50	6/50	5/50	4/50
		腺様ポリープ	-	-	-	-	2/50	1/50	0/50	0/50
		過形成 扁平上皮	-	-	-	-	1/50	5/50	1/50	4/50
		嚢胞 扁平上皮	-	-	-	-	1/50	0/50	0/50	3/50
		内膜炎	-	-	-	-	1/50	1/50	1/50	3/50
		拡張	-	-	-	-	12/50	10/50	9/50	11/50
	膣	膣炎	-	-	-	-	6/50	4/50	2/50	1/50

表中の分数は、所見が見られた動物数/検査動物数を示す
Fisher's exact test ↓ : $P \leq 0.05$ 、↓↓ : $P \leq 0.01$

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表 2、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。下記で、特にことわりのない場合は全動物の数を参照している。

肝臓：肝細胞腺腫の発生率は雄で 2/3/6/3、雌で 1/1/2/4、肝細胞癌は雄で 3/4/4/5、雌で 0/0/0/3 の発生であった。従って、雌の 4000 ppm 群では軽度な発生率の増加が肝細胞腺腫および肝細胞癌にみられ、これらは投与と関連するとみなされる。腺腫（8%；4/50）の発生率は背景データ（0～20%）の範囲内にあるが、癌（6%；3/50）の発生率はわずかに背景データの範囲（0～5%）を超えた。

副腎：皮質腺腫は雌の 4000 ppm 群の動物で発生が少なかった。

良性髄質腫瘍が雄の 3000 ppm 群で増加した（15/12/16/22）。対照群における発生頻度は 30%で、これは背景データの最大値を超えていた（29%；RITA データベース）。腫瘍を片側および両側に有する動物を数えると、片側腫瘍は 10/10/8/16 に、両側腫瘍は 5/2/8/6 であった。3000 ppm 群の片側腫瘍の数は対照群よりも高いが、この増加は偶発的と考えられる。このことは、片側および両側腫瘍共に投与量相関性がないこと（Cochran-Armitage test で有意差なし）、雄の 3000 ppm 群に両側腫瘍の増加がないこと、前腫瘍性変化と考えられる髄質過形成（25/23/31/28）に投与量相関がないことから裏付けられる。

雌でも良性髄質腫瘍は 4000 ppm 群で多くみられた（3/9/6/10）。この増加は、投与量と反応に相関がないこと、高用量群の雌の全ての腫瘍は片側にのみ観察されたことから、投与と関連があるとはみなせない。さらに、本系統ラット雌の良性髄質腫瘍の発生率は 34.7%まで起こり得る（RITA データベース）ことを述べておかねばならない。

精巣：良性ライディッヒ細胞腺腫（間細胞腺腫）の発生率は 18/20/12/26 であった（有意差なし）。これは肉眼的に観察された精巣の腫瘍の発生率の増加と関連していた。腫瘍を片側および両側に有する動物を数えると片側腫瘍は 13/17/11/17 に、両側腫瘍は 5/3/1/9 である。数え方にかかわらず、投与量と反応の関連は常にみられず、600 ppm 群では減少さえみられる。さらに、本系統のラットは自然発生の間細胞腺腫の発生頻度が高く、発生率は 52.5%まで起こり得る（RITA データベース）ことを述べておかねばならない。従って、3000 ppm 群における良性間細胞腺腫の検体と関連した増加はありそうもない。悪性の間細胞腺腫はみられなかった。

子宮：対照群の雌に 1 例みられた腺癌を除くと、肉眼で腫瘍と記された全ての子宮腫瘍は間葉起源の腫瘍（平滑筋腫、平滑筋肉腫、線維腫、血管腫、子宮内膜間質肉腫、悪性神経鞘腫、肉腫）であった。子宮にみられた腫瘍の全ての型を纏めると、発生率は 2/1/1/9 であった。これらの内、最も高頻度でみられた腫瘍は悪

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性神経鞘腫であった (0/0/0/4)。その他の型の腫瘍は単発であり、いくつかの単発腫瘍の発生が検体とは関連しない子宮腫瘍の増加を導いたとみなされる。子宮の悪性神経鞘腫は珍しくはなく、背景データでは 8%まで上がり得る (RITA データベース)。従って、高用量群の雌の子宮の悪性神経鞘腫の増加は偶発的とみなされる。このことは、神経鞘腫が、全ての臓器で起き得るが、一般的には増加していないことから支持される。他臓器 (眼球、腺胃、心臓、腰髄、卵巣、皮膚) にみられた良性と悪性の神経鞘腫を加えた発生率については、雄では 0/3/2/1、雌では 0/0/2/2 である。これらの発生率は生物学的には同等であり、この型の腫瘍の検体と関連した増加はないことを示している。

他の全ての腫瘍は投与群と対照群の間で生物学的に同等の発生率で分布していたか、または自然発生性とみなされた。

腫瘍総数 (原発腫瘍) の増加が雄の 3000 ppm 群 (109/113/106/123) および雌の 4000 ppm 群 (89/99/96/104) にみられた。良性腫瘍も雄の 3000 ppm 群 (84/86/87/99) および雌の 4000 ppm 群 (77/90/76/85) でかなり増加した。悪性腫瘍の総数は、雄では対照群と 3000 ppm 群で同等 (25/27/19/24) であったが、雌では 4000 ppm 群で軽度増加した (12/9/20/19)。担腫瘍動物数には雌雄とも群間に差が無いことから、雄の 3000 ppm 群で腫瘍の重複性の増加があり、雌の 4000 ppm 群で腫瘍の重複性の増加および悪性度の増加があると結論できる。雄におけるこの状況は主に、精巢の良性間細胞腫瘍、および副腎の良性髄質腫瘍の増加により起きたが、両方とも投与に関連した増加とは考えられない。雌での増加は、投与に関連した肝細胞腫瘍 (腺腫 4 つ、癌 3 つ) および偶発的と考えられる悪性子宮腫瘍で説明できる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 2> 病理組織学的検査 腫瘍性病変 死亡/切迫屠殺動物

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	600	3000	0	100	600	4000
	臓器	所見								
死亡/切迫屠殺	脂肪組織	脂肪腫 (B)	0/0	0/1	1/2	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	副腎皮質	皮質腺腫 (B)	1/16	3/17	1/15	0/15	1/12	1/14	0/13	0/10
		皮質腺癌 (M)	0/16	0/17	0/15	0/15	1/12	0/14	0/13	0/10
	副腎髄質	髄質腫瘍 良性 (B)	6/16	3/17	6/15	6/15	0/12	4/14	0/12	2/10
		髄質腫瘍 悪性 (M)	1/16	1/17	1/15	2/15	0/12	0/14	0/12	0/10
	脳	顆粒細胞腫 (B)	0/16	0/17	0/15	0/15	0/12	0/14	0/13	1/10
	盲腸	顆粒細胞腫 (B)	0/16	1/17	0/15	0/15	0/12	0/14	0/13	0/10
	横隔膜	血管腫 (B)	0/2	0/1	0/2	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0
	大腿骨/関節	骨肉腫 (M)	0/16	0/17	0/15	0/15	1/12	0/14	0/13	0/10
	腺胃	神経鞘腫 悪性 (M)	0/16	1/17	0/15	0/15	0/12	0/14	0/13	0/10
	心臓	神経鞘腫 悪性 (M)	0/16	1/17	0/15	0/15	0/12	0/14	0/13	0/10
	血液リンパ系	悪性リンパ腫 (M)	0/16	2/17	1/13	0/15	0/12	0/14	0/13	0/10
		組織球性肉腫 (M)	4/16	1/17	2/13	1/15	0/12	0/14	0/13	0/10
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	0/16	1/17	1/15	0/15	0/12	0/14	0/13	1/10
		肝細胞癌 (M)	1/16	1/17	0/15	1/15	0/12	0/14	0/13	0/10
		血管肉腫 (M)	0/16	0/17	0/15	0/15	0/12	0/14	1/13	0/10
	腰髄	神経鞘腫 良性 (B)	0/16	0/17	0/15	0/15	0/12	0/14	0/13	1/10
	肺	気管支-肺腺腫 (B)	0/16	0/17	0/15	1/15	0/12	0/14	0/13	0/10
		気管支-肺癌 (M)	0/16	0/17	0/15	1/15	0/12	0/14	0/13	0/10
		扁平上皮癌 (M)	0/16	1/17	0/15	0/15	0/12	0/14	0/13	0/10
	乳腺	線維腺腫 (B)	0/1	0/0	0/0	0/0	0/12	2/13	2/10	2/9
		腺癌 (M)	0/1	0/0	0/0	0/0	0/12	1/13	1/10	0/9
		組織球腫 良性 (B)	0/1	0/0	0/0	0/0	0/12	1/13	0/10	0/9
	縦隔	中皮腫 悪性 (M)	0/0	0/1	0/0	0/0	1/1	0/0	0/1	0/0
	腸間膜リンパ	血管腫 (B)	1/14	1/17	3/15	1/12	0/11	0/14	0/13	1/10
		血管肉腫 (M)	0/14	1/17	0/15	0/12	0/11	0/14	0/13	0/10
	腸間膜	中皮腫 悪性 (M)	0/0	0/1	0/1	1/1	0/0	0/0	0/1	0/0
	卵巣	顆粒膜細胞腫 良性 (B)	-	-	-	-	0/12	0/14	0/13	1/10
		顆粒膜細胞腫 悪性 (M)	-	-	-	-	0/12	1/14	0/13	0/10
		卵黄嚢癌 (M)	-	-	-	-	0/12	1/14	0/13	0/10
神経鞘腫 悪性 (M)		-	-	-	-	0/12	0/14	1/13	0/10	
膵臓	島細胞腫 良性 (B)	0/16	1/17	0/15	0/15	0/12	0/14	0/13	0/10	
	島細胞腫 悪性 (M)	1/16	0/17	0/15	0/15	0/12	0/14	1/13	0/10	
副甲状腺	腺腫 (B)	0/15	0/17	0/14	0/14	1/11	0/13	0/12	2/8	

表中の分数は、所見が見られた動物数/検査動物数を、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す
Fisher's exact test、有意水準は $P \leq 0.05$ で有意差なし(申請者が実施)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表2> (続き) 病理組織学的検査 腫瘍性病変 死亡/切迫屠殺動物

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	600	3000	0	100	600	4000
	臓器	所見								
死亡/切迫屠殺	下垂体	前葉腺腫 (B)	6/16	4/16	7/15	1/15	8/12	11/14	13/13	7/10
		前葉腺癌 (M)	0/16	1/16	0/15	0/15	1/12	0/14	0/13	0/10
		中葉腺腫 (B)	0/16	0/16	0/15	1/15	0/12	0/14	0/13	0/10
	骨格筋	組織球腫 悪性 (M)	0/16	0/17	0/15	1/15	0/12	0/14	0/13	0/10
	皮膚	扁平上皮癌 (M)	1/16	0/17	0/15	1/15	0/12	1/14	0/12	0/10
		癌、非特定 (M)	1/16	0/17	0/15	0/15	0/12	0/14	0/12	0/10
		脂肪腫 (B)	0/16	0/17	0/15	1/15	0/12	0/14	0/12	0/10
		脂肪肉腫 (M)	0/16	1/17	0/15	0/15	0/12	0/14	0/12	0/10
		線維肉腫 (M)	0/16	0/17	0/15	1/15	0/12	0/14	1/12	0/10
		組織球腫 悪性 (M)	1/16	0/17	1/15	0/15	1/12	1/14	0/12	1/10
		血管腫 (B)	1/16	0/17	0/15	0/15	0/12	0/14	0/12	0/10
		血管肉腫 (M)	0/16	0/17	1/15	0/15	0/12	0/14	0/12	0/10
		神経鞘腫 悪性 (M)	0/16	1/17	1/15	0/15	0/12	0/14	0/12	0/10
		骨肉腫 (M)	0/16	0/17	1/15	0/15	0/12	0/14	0/12	0/10
	脾臓	血管腫 (B)	0/16	1/17	1/15	0/15	0/12	0/14	1/13	0/10
		血管肉腫 (M)	1/16	2/17	0/15	1/15	0/12	0/14	1/13	0/10
	精巣	間細胞腺腫 (B)	2/16	3/17	2/15	5/15	-	-	-	-
	胸腺	胸腺腫 良性 (B)	1/16	6/17	1/15	2/15	2/12	2/14	1/13	0/10
		胸腺腫 悪性 (M)	1/16	0/17	1/15	0/15	0/12	0/14	0/13	0/10
	甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)	0/16	1/17	0/15	0/15	0/12	0/14	0/13	0/10
		C細胞腫 良性 (B)	2/16	0/17	1/15	0/15	0/12	2/14	0/13	0/10
		C細胞腫 悪性 (M)	0/16	1/17	0/15	0/15	0/12	0/14	0/13	0/10
	膀胱	乳頭腫、移行上皮 (B)	0/16	0/17	0/15	1/15	0/11	0/14	0/13	0/10
	子宮	腺癌 (M)	-	-	-	-	1/12	0/14	0/13	0/10
		血管腫 (B)	-	-	-	-	1/12	0/14	0/13	0/10
		神経鞘腫 悪性 (M)	-	-	-	-	0/12	0/14	0/13	3/10
		肉腫、非特定 (M)	-	-	-	-	0/12	0/14	0/13	1/10

表中の分数は、所見が見られた動物数/検査動物数を、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す
Fisher's exact test、有意水準は $P \leq 0.05$ で有意差なし(申請者が実施)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表2> (続き) 病理組織学的検査 腫瘍性病変 最終屠殺動物

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	600	3000	0	100	600	4000
	臓器	所見								
24 カ 月	副腎皮質	皮質腺腫 (B)	5/34	6/33	8/35	4/35	8/38	7/36	3/37	1/40
		皮質腺癌 (M)	0/34	0/33	0/35	3/35	0/38	0/36	0/37	0/40
	副腎髄質	髄質腫瘍 良性 (B)	9/34	9/33	10/35	16/35	3/36	5/35	6/37	8/39
		髄質腫瘍 悪性 (M)	1/34	3/33	1/35	1/35	0/36	0/35	1/37	0/39
	脳	星状膠細胞腫 (B)	0/34	0/4	0/5	0/35	0/38	0/9	0/11	1/40
		顆粒細胞腫 (B)	0/34	↑ 2/4	1/5	0/35	0/38	0/9	0/11	0/40
	十二指腸	腺癌 (M)	0/34	0/0	0/0	1/35	0/38	0/0	0/0	0/40
	眼球	神経鞘腫 悪性 (M)	0/34	0/4	0/2	1/35	0/38	0/1	0/1	0/40
	前胃	乳頭腫 扁平上皮 (B)	1/34	0/0	0/0	0/34	0/38	0/1	0/0	0/40
	心臓	神経鞘腫 良性 (B)	0/34	0/33	1/35	0/35	0/38	0/36	0/37	0/40
	血液リンパ系	悪性リンパ腫 (M)	2/34	↑ 2/2	0/2	0/35	0/38	0/0	↑ 2/2	1/40
		組織球性肉腫 (M)	0/34	0/2	↑ 2/2	0/35	1/38	0/0	0/2	0/40
	空腸	平滑筋腫 (B)	0/34	0/0	0/1	0/35	0/38	0/0	0/0	1/40
	腎臓	癌 管状 (M)	1/34	0/33	0/35	0/35	0/38	0/36	0/37	0/40
		脂肪腫 (B)	0/34	0/33	0/35	2/35	1/38	0/36	0/37	0/40
		血管腫 (B)	0/34	0/33	1/35	0/35	0/38	0/36	0/37	0/40
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	2/34	2/33	5/35	3/35	1/38	1/36	2/37	3/40
		肝細胞癌 (M)	2/34	3/33	4/35	4/35	0/38	0/36	0/37	3/40
		胆管腫 (B)	0/34	1/33	0/35	0/35	0/38	0/36	0/37	0/40
	肺	気管支-肺腺腫 (B)	0/34	0/33	0/35	0/35	0/38	0/36	0/37	1/40
	乳腺	線維腺腫 (B)	0/1	0/1	0/0	0/0	3/37	↑ 13/36	6/37	2/39
		腺腫 (B)	0/1	0/1	0/0	0/0	1/37	1/36	2/37	0/39
		腺癌 (M)	1/1	0/1	0/0	0/0	3/37	4/36	5/37	2/39
		腺腫 (線維腺腫内) (B)	0/1	0/1	0/0	0/0	0/37	0/36	0/37	1/39
		組織球腫 良性 (B)	0/1	0/1	0/0	0/0	0/37	0/36	0/37	1/39
	腸間膜リンパ	血管腫 (B)	3/34	2/7	1/5	4/35	1/38	1/1	0/2	0/40
		血管肉腫 (M)	4/34	1/7	2/5	0/35	0/38	0/1	0/2	0/40
	卵巣	嚢胞腺腫 (B)	-	-	-	-	1/38	0/36	0/37	0/40
		顆粒膜細胞腫 良性 (B)	-	-	-	-	1/38	4/36	2/37	4/40
		顆粒膜細胞腫 悪性 (M)	-	-	-	-	0/38	0/36	1/37	0/40
脾臓	島細胞腫 良性 (B)	1/34	1/3	0/1	0/35	0/38	0/1	0/2	0/40	
	腺房細胞腺腫 (B)	0/34	1/3	0/1	0/35	0/38	0/1	0/2	0/40	
	腺房細胞腺癌 (M)	0/34	0/3	0/1	1/35	0/38	0/1	0/2	0/40	
副甲状腺	腺腫 (B)	2/34	0/2	0/2	3/34	0/38	0/0	0/1	1/39	

表中の分数は、所見が見られた動物数/検査動物数を、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す
Fisher's exact test ↑↓: P ≤ 0.05, ↑↑: P ≤ 0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 2> (続き) 病理組織学的検査 腫瘍性病変 最終屠殺動物

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	600	3000	0	100	600	4000
	臓器	所見								
24 力 月	下垂体	前葉腺腫 (B)	12/34	8/11	10/15	13/35	30/38	28/33	26/36	28/40
		前葉腺癌 (M)	0/34	0/11	0/15	0/35	0/38	0/33	1/36	1/40
		中葉腺腫 (B)	1/34	0/11	0/15	1/35	0/38	0/33	0/36	0/40
	直腸	腺癌 (M)	0/34	0/0	0/0	0/35	0/38	0/0	0/0	1/40
	骨格筋	血管腫 (B)	0/34	0/0	1/1	0/35	1/38	0/0	0/0	0/40
	皮膚	乳頭腫、扁平上皮 (B)	0/34	2/33	1/35	1/35	0/38	0/34	2/37	0/40
		角化棘細胞腫 (B)	0/34	3/33	3/35	1/35	1/38	0/34	0/37	0/40
		基底細胞癌 (M)	0/34	0/33	0/35	0/35	0/38	0/34	1/37	0/40
		線維腫 (B)	1/34	0/33	2/35	1/35	0/38	0/34	0/37	0/40
		組織球腫 良性 (B)	1/34	0/33	1/35	0/35	0/38	0/34	0/37	0/40
		組織球腫 悪性 (M)	0/34	0/33	0/35	0/35	0/38	0/34	1/37	0/40
		血管腫 (B)	0/34	0/33	1/35	0/35	0/38	0/34	0/37	0/40
		神経鞘腫 悪性 (M)	0/34	0/33	0/35	0/35	0/38	0/34	1/37	1/40
	脾臓	血管腫 (B)	0/34	1/5	0/2	1/35	0/38	0/0	0/2	0/40
		血管肉腫 (M)	1/34	1/5	1/2	2/35	0/38	0/0	0/2	1/40
	精巣	間細胞腺腫 (B)	16/34	17/33	10/35	21/35	-	-	-	-
	胸腺	胸腺腫 良性 (B)	7/34	↑5/5	↑5/5	3/34	5/38	↑5/6	↑7/8	8/40
		胸腺腫 悪性 (M)	1/34	0/5	0/5	1/34	0/38	0/6	1/8	0/40
	甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)	0/34	0/4	0/2	1/35	0/38	0/0	0/2	0/39
		濾胞細胞腺癌 (M)	0/34	1/4	0/2	0/35	1/38	0/0	0/2	0/39
		C細胞腫 良性 (B)	3/34	1/4	1/2	3/35	7/38	0/0	2/2	6/39
		C細胞腫 悪性 (M)	0/34	1/4	0/2	0/35	0/38	0/0	0/2	0/39
	膀胱	乳頭腫、移行上皮 (B)	0/34	0/33	1/35	2/35	0/38	0/36	0/37	0/40
	子宮	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	0/38	0/36	0/37	1/40
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	0/38	0/36	0/37	1/40
		線維腫 (B)	-	-	-	-	0/38	1/36	0/37	1/40
		血管腫 (B)	-	-	-	-	0/38	0/36	1/37	0/40
		内膜間質肉腫 (M)	-	-	-	-	0/38	0/36	0/37	1/40
		神経鞘腫 悪性 (M)	-	-	-	-	0/38	0/36	0/37	1/40

表中の分数は、所見が見られた動物数/検査動物数を、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す
Fisher's exact test \hat{p} : $P \leq 0.01$

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表2> (続き) 病理組織学的検査 腫瘍性病変 全動物

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	600	3000	0	100	600	4000
	臓器	所見								
全動物	脂肪組織	脂肪腫 (B)	0/1	0/2	1/4	0/1	0/1	0/1	0/2	
	副腎皮質	皮質腺腫 (B)	6/50	9/50	9/50	4/50	9/50	8/50	3/50	↓ 1/50
		皮質腺癌 (M)	0/50	0/50	0/50	3/50	1/50	0/50	0/50	0/50
	副腎髄質	髄質腫瘍 良性 (B)	15/50	12/50	16/50	22/50	3/48	9/49	6/49	10/49
		髄質腫瘍 悪性 (M)	2/50	4/50	2/50	3/50	0/48	0/49	1/49	0/49
	脳	星状膠細胞腫 (B)	0/50	0/21	0/20	0/50	0/50	0/23	0/24	1/50
		顆粒細胞腫 (B)	0/50	2/21	1/20	0/50	0/50	0/23	0/24	1/50
	盲腸	顆粒細胞腫 (B)	0/50	1/17	0/15	0/50	0/50	0/14	0/13	0/50
	横隔膜	血管腫 (B)	0/2	0/1	0/2	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0
	十二指腸	腺癌 (M)	0/50	0/17	0/15	1/50	0/50	0/14	0/13	0/50
	眼球	神経鞘腫 悪性 (M)	0/50	0/21	0/17	1/50	0/50	0/15	0/14	0/50
	大腿骨/関節	骨肉腫 (M)	0/49	0/17	0/15	0/50	1/50	0/14	0/13	0/50
	前胃	乳頭腫 扁平上皮 (B)	1/50	0/17	0/15	0/49	0/50	0/15	0/13	0/50
	腺胃	神経鞘腫 悪性 (M)	0/50	1/21	0/18	0/50	0/50	0/16	0/15	0/50
	心臓	神経鞘腫 良性 (B)	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
		神経鞘腫 悪性 (M)	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
	血液リンパ系	悪性リンパ腫 (M)	2/50	4/19	1/15	0/50	0/50	0/14	2/15	1/50
		組織球形肉腫 (M)	4/50	1/19	4/15	1/50	1/50	0/14	0/15	0/50
	空腸	平滑筋腫 (B)	0/50	0/17	0/16	0/50	0/50	0/13	0/13	1/50
	腎臓	癌 管状 (M)	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
		脂肪腫 (B)	0/50	0/50	0/50	2/50	1/50	0/50	0/50	0/50
		血管腫 (B)	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	2/50	3/50	6/50	3/50	1/50	1/50	2/50	4/50
		肝細胞癌 (M)	3/50	4/50	4/50	5/50	0/50	0/50	0/50	3/50
		胆管腫 (B)	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
		血管肉腫 (M)	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50
	腰髄	神経鞘腫 良性 (B)	0/50	0/17	0/15	0/49	0/50	0/14	0/13	1/50
	肺	気管支-肺腺腫 (B)	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	1/50
		気管支-肺癌 (M)	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50
		扁平上皮癌 (M)	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
乳腺	線維腺腫 (B)	0/2	0/1	0/0	0/0	3/49	↑ 15/49	8/47	4/48	
	腺腫 (B)	0/2	0/1	0/0	0/0	1/49	1/49	2/47	0/48	
	腺癌 (M)	1/2	0/1	0/0	0/0	3/49	5/49	6/47	2/48	
	腺腫 (線維腺腫内) (B)	0/2	0/1	0/0	0/0	0/49	0/49	0/47	1/48	
	組織球形腫 良性 (B)	0/2	0/1	0/0	0/0	0/49	1/49	0/47	1/48	
縦隔	中皮腫 悪性 (M)	0/0	0/1	0/0	0/0	1/1	0/0	0/1	0/0	
腸間膜リンパ	血管腫 (B)	4/48	3/24	4/20	5/47	1/49	1/15	0/15	1/50	
	血管肉腫 (M)	4/48	2/24	2/20	0/47	0/49	0/15	0/15	0/50	
腸間膜	中皮腫 悪性 (M)	0/0	0/1	0/1	1/1	0/0	0/0	0/2	0/0	
卵巣	嚢胞腺腫 (B)	-	-	-	-	1/50	0/50	0/50	0/50	
	顆粒膜細胞腫 良性 (B)	-	-	-	-	1/50	4/50	2/50	5/50	
	顆粒膜細胞腫 悪性 (M)	-	-	-	-	0/50	1/50	1/50	0/50	
	卵黄囊癌 (M)	-	-	-	-	0/50	1/50	0/50	0/50	
膵臓	神経鞘腫 悪性 (M)	-	-	-	-	0/50	0/50	1/50	0/50	
	島細胞腫 良性 (B)	1/50	2/20	0/16	0/50	0/50	0/15	0/15	0/50	
	島細胞腫 悪性 (M)	1/50	0/20	0/16	0/50	0/50	0/15	1/15	0/50	
	腺房細胞腺腫 (B)	0/50	1/20	0/16	0/50	0/50	0/15	0/15	0/50	
副甲状腺	腺腫 (B)	2/49	0/19	0/16	3/48	1/49	0/13	0/13	3/47	

表中の分数は、所見が見られた動物数/検査動物数を、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す
Fisher's exact test ↓: P ≤ 0.05, ↑: P ≤ 0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表2> (続き) 病理組織学的検査 腫瘍性病変 全動物

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	600	3000	0	100	600	4000
	臓器	所見								
全動物	下垂体	前葉腺腫 (B)	18/50	12/27	17/30	14/50	38/50	39/47	39/49	35/50
		前葉腺癌 (M)	0/50	1/27	0/30	0/50	1/50	0/47	1/49	1/50
		中葉腺腫 (B)	1/50	0/27	0/30	2/50	0/50	0/47	0/49	0/50
	直腸	腺癌 (M)	0/50	0/17	0/15	0/50	0/50	0/14	0/13	1/50
	骨格筋	血管腫 (B)	0/50	0/17	1/16	0/50	1/50	0/14	0/13	0/50
		組織球腫 悪性 (M)	0/50	0/17	0/16	1/50	0/50	0/14	0/13	0/50
	皮膚	乳頭腫、扁平上皮 (B)	0/50	2/50	1/50	1/50	0/50	0/48	2/49	0/50
		角化棘細胞腫 (B)	0/50	3/50	3/50	1/50	1/50	0/48	0/49	0/50
		基底細胞癌 (M)	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/48	1/49	0/50
		扁平上皮癌 (M)	1/50	0/50	0/50	1/50	0/50	1/48	0/49	0/50
		癌、非特定 (M)	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/48	0/49	0/50
		脂肪腫 (B)	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/48	0/49	0/50
		脂肪肉腫 (M)	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/48	0/49	0/50
		線維腫 (B)	1/50	0/50	2/50	1/50	0/50	0/48	0/49	0/50
		線維肉腫 (M)	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/48	1/49	0/50
		組織球腫 良性 (B)	1/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/48	0/49	0/50
		組織球腫 悪性 (M)	1/50	0/50	1/50	0/50	1/50	1/48	1/49	1/50
		血管腫 (B)	1/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/48	0/49	0/50
		血管肉腫 (M)	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/48	0/49	0/50
		神経鞘腫 悪性 (M)	0/50	1/50	1/50	0/50	0/50	0/48	1/49	1/50
	骨肉腫 (M)	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/48	0/49	0/50	
	脾臓	血管腫 (B)	0/50	2/22	1/17	1/50	0/50	0/14	1/15	0/50
		血管肉腫 (M)	2/50	3/22	1/17	3/50	0/50	0/14	1/15	1/50
	精巣	間細胞腺腫 (B)	18/50	20/50	12/50	26/50	-	-	-	-
	胸腺	胸腺腫 良性 (B)	8/50	↑11/22	6/20	5/49	7/50	7/20	8/21	8/50
		胸腺腫 悪性 (M)	2/50	0/22	1/20	1/49	0/50	0/20	1/21	0/50
	甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)	0/50	1/21	0/17	1/50	0/50	0/14	0/15	0/49
		濾胞細胞腺癌 (M)	0/50	1/21	0/17	0/50	1/50	0/14	0/15	0/49
		C細胞腫 良性 (B)	5/50	1/21	2/17	3/50	7/50	2/14	2/15	6/49
		C細胞腫 悪性 (M)	0/50	2/21	0/17	0/50	0/50	0/14	0/15	0/49
膀胱	乳頭腫、移行上皮 (B)	0/50	0/50	1/50	3/50	0/49	0/50	0/50	0/50	
子宮	腺癌 (M)	-	-	-	-	1/50	0/50	0/50	0/50	
	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	0/50	0/50	0/50	1/50	
	平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	0/50	0/50	0/50	1/50	
	線維腫 (B)	-	-	-	-	0/50	1/50	0/50	1/50	
	血管腫 (B)	-	-	-	-	1/50	0/50	1/50	0/50	
	内膜間質肉腫 (M)	-	-	-	-	0/50	0/50	0/50	1/50	
	神経鞘腫 悪性 (M)	-	-	-	-	0/50	0/50	0/50	4/50	
	肉腫、非特定 (M)	-	-	-	-	0/50	0/50	0/50	1/50	

表中の分数は、所見が見られた動物数/検査動物数を、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す
Fisher's exact test ↑: P ≤ 0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 3> 病理組織学的検査 腫瘍発生数および担腫瘍動物数

検査時期	性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	0	100	600	3000	0	100	600	4000	
合計	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
	腫瘍数	(B)	84	86	87	99	77	90	76	85
		(M)	25	27	19	24	12	9	20	19
	腫瘍総数	109	113	106	123	89	99	96	104	
	担腫瘍動物数 [§]	(B)	43	42	44	43	44	46	46	45
		(M)	20	23	19	20	11	9	18	17
担腫瘍動物数 [§]	44	46	48	45	48	48	47	47		

§ Fisher's exact test、有意水準は $P \leq 0.05$ で有意差なし (申請者が実施)

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

以上の結果から検体の 24 カ月間飼料混入投与による影響として、高用量群の雌雄に摂餌量、摂餌効率の低下、体重増加抑制が認められた。投与期間終了時の同群の体重は、対照より雌雄とも 12% 低値であり、これは最大耐量 (MTD) の基準を明らかに満たしていた。塗抹標本観察では白血球および赤血球に投与に関連した有意な変化はみられなかった。病理学的には 600 ppm 群および高用量群の雌雄に肝臓の好酸性変異肝細胞巢の軽度な増加があり、高用量群の雌雄の数匹に軽度な肝細胞肥大が、高用量群の雌ではさらに肝細胞の軽度な多形性 (核肥大または多核化) がみられた。高用量群の雌では有意ではないものの肝細胞腫瘍 (腺腫と癌) の軽度な増加傾向がみられた。100 ppm 群には検体に関連した影響はみられなかった。従って、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 5 mg/kg/day、雌 : 6 mg/kg/day) と判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

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。