

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

⑩ 28日間反復経皮投与毒性試験

ラットにおける4週間反復経皮投与毒性試験

(資料 No. 毒 A17)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2002 年

検体純度:

供試動物: Wistar 系ラット (CriGlxBrlHan:WI)、1 群雌雄各 10 匹、開始時 62±1 日齢

投与期間: 約 4 週間 (週 5 日間)

投与方法: 0.5%CMC 水溶液に懸濁させた検体を、毛刈した躯幹背部表皮 (体表面積の少なくとも 10%) に適用した。適用部位は半閉塞性包帯で 6 時間被覆した。用量は 0 (溶媒対照)、100、300 および 1000 mg/kg 体重とした。

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 1~2 回観察した。詳細な状態観察は投与期間開始前 (試験 0 日) およびその後は週 1 回行った。

投与期間中に死亡は認められなかった。

対照群と比べ投与群で顕著に認められた所見を下表に示す。

一般状態では、高用量群の全動物で投与部位皮膚の淡褐色化が試験 5 日から剖検時まで認められたが、被験物質の物理的性質/着色性によるもので、毒性学的に意味のある所見ではなかった。高用量群の雌 1 例、中間用量群の雌 1 例、低用量群の雌 4 例および対照群の雌 1 例で、投与部位皮膚に限局性の痂皮形成が認められたが、これは被験物質投与によるものではなく、適用部位を覆うために用いたテープを除去する際の機械的損傷によるものであった。

性別	雄				雌			
投与量 (mg/kg 体重)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
投与部位皮膚の淡褐色化	0	0	0	↑ 10	0	0	0	↑ 10
投与部位皮膚の限局性痂皮形成	0	0	0	0	1	4	1	1

Fisher の直接確率検定 (片側) ↑:  $P \leq 0.01$ 、有意水準:  $P \leq 0.05$

数値は所見を有する動物数を示す。

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

摂餌量；週1回、7日間にわたって測定し、1日1匹あたりの平均摂餌量 (g) として算出した。個体別の体重値と摂餌量から摂餌効率 (群平均値) を算出した。  
投与終了時の1日当たり平均摂餌量および摂餌効率を下表に示す。  
被験物質に関連した影響はみられなかった。

投与量 (mg/kg 体重)		0	100	300	1000
摂餌量 (g) 4週	雄	19.6 (100)	20.0 (102)	21.0 (107)	22.0 (112)
	雌	18.2 (100)	18.0 (99)	17.1 (94)	18.3 (101)
摂餌効率 (%) 4週	雄	3.9 (100)	2.6 (67)	4.1 (105)	5.5 (141)
	雌	5.9 (100)	3.8 (64)	2.4 (41)	6.2 (105)

多重比較法 (Dunnett) 有意差なし、有意水準： $P \leq 0.05$

括弧内の数値は対照群を100とした場合の値

摂水量；給水びんの水量に明らかな変化がないかを目視することにより、毎日摂水量を確認した。投与群と対照群との間に摂水量の明らかな差はみられなかった。

体重変化；投与開始日 (試験0日) およびその後は週1回動物の体重を測定し、各測定日の体重と0日目の体重の差を求めた。

投与終了時の平均体重および体重増加量を下表に示す。

被験物質に関連した変化は認められなかった。

投与量 (mg/kg 体重)		0	100	300	1000
体重 (g) 4週	雄	293.8 (100)	292.3 (99)	301.5 (103)	305.4 (104)
	雌	213.5 (100)	215.8 (101)	208.2 (98)	209.1 (98)
体重増加量 (g) 0~4週	雄	47.2 (100)	47.6 (101)	51.7 (110)	58.2 (123)
	雌	39.9 (100)	42.5 (107)	36.7 (92)	35.0 (88)

多重比較法 (Dunnett) 有意水準： $P \leq 0.05$

括弧内の数値は対照群を100とした場合の値

眼科学的検査；試験3日に全動物の眼について、散瞳剤投与後、検眼鏡を用いて異常の有無を検査した。また、試験28日に高用量群および対照群の雌雄について検査を行った。被験物質に関連した影響はみられなかった。

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

血液学的検査；適用期間終了時に、各試験群の雌雄それぞれ 10 匹について無麻酔の絶食動物の眼窩静脈叢から血液を採取し、次頁の項目の測定を行った。

白血球数、赤血球数、血色素量、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、血液凝固検査 (プロトロンビン時間)

測定した血液学的検査項目には投与に関連した変化はなかった。

臨床化学的検査；適用期間終了時に、各試験群の雌雄それぞれ 10 匹について無麻酔の絶食動物の眼窩静脈叢から血液を採取し、血清サンプルについて以下の項目の測定を行った。

ALT、AST、ALP、 $\gamma$ -GTP、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、ブドウ糖、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、総コレステロール、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。

300 mg/kg 体重群の雄において ALP の増加が認められたが、ごく軽度で、用量反応関係もみられなかったことから、同所見には毒性学的意義がないと考えられた。また、軽度な塩素の減少が投与群の雄で認められたが、本試験対照群 107.7 $\pm$ 1.3 であったのに対し、本試験報告書補遺「臨床病理学的検査の背景データ」より最大値 106.7 mmol/L、最小値 101.2 mmol/L、平均値 103.7 mmol/L であったことから、これは主に対照群の値が異常に高かったことによるものであり、毒性学的または生物学的意義のないものと考えられた。その他の臨床化学的検査項目には雌雄のラットとも被験物質に関連した変化はみられなかった。

性別	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
投与量 (mg/kg)	100	300	1000	100	300	1000
検査動物数	10	10	10	10	10	10
ALP	99	↑124	93	100	91	104
塩素	↓99	↓98	↓98	100	94	100

Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定  $\uparrow$ : $P \leq 0.05$ 、 $\downarrow$ : $P \leq 0.01$

数値は対照群を 100 とした場合の値

尿検査；適用期間終了時に、各試験群の雌雄それぞれ 10 匹について各動物を代謝ケージに入れ（絶食、無給水）、一晚尿を採取して、以下の項目の測定を行った。

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

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

対照群と比べ投与群で顕著に認められた異常項目を次頁の表に示す。

試験終了時にケトン体の有意な増加が雌雄の投与動物で認められた。これは被験物質の作用により p-ヒドロキシフェニルピルビン酸が尿中に排泄され、検査試薬に干渉したことにより、ケトン体が偽陽性を示したと考えられ、毒性学的に意義のある所見ではないと判断された。その他の尿検査項目には投与に関連した変化はみられなかった。

性別	雄				雌			
	0	100	300	1000	0	100	300	1000
投与量 (mg/kg 体重)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
ケトン体	0	↑7	↑10	↑10	1	↑9	↑10	↑10

Fisher の直接確率検定 (片側) ↑:P<0.01、有意水準:P<0.05

数値は判定基準 (5 mmol/l) 以上の値を示した動物数を示す。

病理学検査:

肉眼病理検査; 動物を CO<sub>2</sub> 麻酔下で断頭により屠殺し、放血後に動物を剖検した。

屠殺動物に認められた肉眼所見を下表に示す。

肉眼病変が腺胃 (びらん/潰瘍)、肝臓 (限局性萎縮)、腎臓 (腎盂拡張)、尿管 (拡張)、精巣 (小型化) および精巣上体 (膿瘍または小型化) に認められた。しかし、これらは全て単発性の所見であり、いずれも投与とは無関係に発現したものと考えられた。

投与部位皮膚では、高用量群の全動物で被験物質による適用部位に変色が認められた。しかし、これは投与に関連した影響ではなく、被験物質の物理的性質 (着色性) によるものであった。対照群および全投与群の一部の雌 (対照群ならびに低、中間および高用量群で、それぞれ 2、4、4、1 例) で、投与部位から非投与部位の境界部に限局性/多巣性痂皮形成が認められた。上記以外には投与部位皮膚および隣接する非投与部位皮膚に肉眼病変はみられなかった。

性別		雄				雌			
		0	100	300	1000	0	100	300	1000
投与量 (mg/kg 体重)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
腺胃	びらん/潰瘍	0	1	0	1	0	1	0	1
肝臓	限局性萎縮	0	0	0	0	0	0	1	0
腎臓	腎盂拡張	0	0	0	0	0	0	1	0
尿管	拡張	0	0	0	0	0	0	1	0
精巣	小型化	0	1	0	0	/	/	/	/
精巣上体	膿瘍	1	2	1	0	/	/	/	/
	小型化	0	1	0	0	/	/	/	/
投与部位皮膚	痂皮形成	0	0	0	0	2	4	4	1
	変色	0	0	0	↑10	0	0	0	10

Fisher の直接確率検定 (片側) ↑:P<0.01 有意水準:P<0.05

数値は所見を有する動物数を示す、斜線:該当せず

臓器重量；予定日に屠殺した動物について、次頁の項目の重量および体重を測定した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、脾臓、脳、心臓、胸腺

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。

絶対重量には対照群と比較して有意差はみられなかった。相対重量では、雄の肝臓相対重量が全ての投与群で有意に増加した。また、雄高用量群の胸腺相対重量が有意に増加した。上記以外の相対重量には対照群と比較して有意差はみられなかった。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg 体重)		100	300	1000	100	300	1000
検査動物数		10	10	10	10	10	10
肝臓	対体重比	↑108	↑108	↑113	100	101	106
胸腺	対体重比	121	106	↑135	102	91	99

Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 ↑:P<0.05、↑↑:P<0.01

数値は対照群を 100 とした場合の値。

病理組織学的検査；以下の器官および組織を 4%ホルムアルデヒド液で固定した。肝臓については検査部位の一部をカルノア液で固定後、パラプラストに包埋した。下線を付した組織については病理標本（ヘマトキシリン・エオジン染色）を作製後、鏡検した。なお、鏡検は対照群および高用量群については全組織について、その他の群については必要に応じて（肉眼病変：全異常動物、甲状腺：雄全動物）実施した。

全肉眼病変、唾液腺（顎下腺、舌下腺）、食道、胃（前胃、腺胃）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝臓、脾臓、脳、下垂体、坐骨神経、脊髓（頸髓、胸髓、腰髓）、眼球、副腎、甲状腺、上皮小体、気管、肺、咽頭、喉頭、鼻、大動脈、心臓、骨髓（大腿骨）、リンパ節（下顎、腸間膜）、脾臓、胸腺、腎臓、膀胱、精巣、卵巣、卵管、子宮/膈、精巣上体、前立腺、精囊、乳腺（雌）、皮膚（投与部、非投与部）、骨格筋、胸骨および骨髄、大腿骨および膝関節、眼窩外涙腺

最終屠殺動物に認められた病理所見を次頁、次々頁の表に示す。

種々の器官に認められた肉眼病変については、相当する病理組織所見が観察されており、対応する形態学的変化がなかったのは、中間用量群の雄 1 例で肉眼的に認められた片側性の腎臓腎盂拡張および片側性の尿管拡張のみであった。これらの器官における肉眼病変はいずれも自然発生性に発現したもので、投与とは無関係と考えられた。

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

投与部位皮膚では、肉眼病変「被験物質による変色（黄褐色化）」に相当する組織所見は認められなかったが、同部位で肉眼的にみられたその他の所見は全て限局性／多巣性皮膚病変として確認され、それらは壊死性（潰瘍）、炎症性（炎症、痂皮形成）または反応性／適応性（角化亢進症、棘細胞増生）であった。ただし、これらの所見のいずれにも投与との関連性は認められなかった。

肝臓相対重量の有意な増加に対応する小葉中心性肝細胞の肥大（グレード 2）が高用量群の雄 1 例のみで認められた。病理発生的に同所見は代謝活性の要求増大によって引き起こされた適応反応（滑面小胞体（SER）の肥大／増生など）と考えられた。高、中間および低用量群のその他の雄では小葉中心性肝細胞肥大は認められなかったが、肝臓重量の増加は投与に関連した同様の過程によるものである可能性が考えられた。しかし、変性所見（核や肝細胞の腫脹、濃縮、壊死など）は認められなかった。

各群（対照群を含む）の雄の甲状腺では、濾胞上皮細胞肥大が認められた。同所見の発生頻度は、低用量群（2/10 例）および対照群（3/10 例）より、中間用量群（6/10 例）および高用量群（7/10 例）で高かった。ただし、いずれの場合も程度は軽度（グレード 2）であった。また、高用量群の雌 2 匹でも軽度の濾胞上皮細胞肥大が認められたが、雄の対照群でも生じており、頻度が同程度以下であるため、自然発生性のものと解釈された。

高用量群の雄における胸腺相対重量の有意な増加については、その原因となるような形態学的変化はみられなかった。検査したその他の器官には、いずれにも明らかな組織所見は認められなかった。これらの器官でみられた組織所見はすべて単発性の変化であるか、対照群の動物のみに生じたもの、もしくは対照群と高用量群において同様の頻度および程度でみられたものであった。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg 体重)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
副腎皮質	皮膜外結節 (副腎上体)	2	-	-	5	1	-	-	2
	精子肉芽腫	1	2	1					
精巣上体	無精子形成		1						
	嚢胞性腺管拡張		1						
前胃	限局性棘細胞症			-	1(2)		-	-	
腺胃	限局性びらん		1	-	1		1		1
腎臓	皮質嚢胞		-	-	1		-		
	嚢胞性尿細管拡張	1(1)	-	-			-		1(1)
肝臓	皮膜の癒痕		-	-			-	1	
	リンパ球浸潤	10(1)	-	-	9(1)	8(1)	-		8(1)
	小葉中心性 肝細胞肥大		-	-	1(2)		-		

Fisher の直接確率検定（片側）有意差なし、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

表中の数値は所見を有する動物数を示し、( )内の数字はグレードを示す。

グレード： 1；軽微、2；軽度、3；中等度、空欄は所見なしを示す。

-：検査対象外、斜線：該当せず

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg 体重)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
肺	囲管性細胞浸潤		-	-		1(2)	-	-	2(1)
卵巣	嚢胞	/	/	/	/		-	-	1
膵臓	小葉萎縮	1(1)	-	-	1(1)	1(1)	-	-	
下垂体	嚢胞 (前葉)		-	-		1	-	-	
	嚢胞 (中間葉)		-	-	2	2	-	-	1
前立腺	慢性炎症	1(3)	-	-	5(2)	/	/	/	/
	限局性萎縮	2(2)	-	-		/	/	/	/
皮膚	限局性角化亢進	1(2)	-	-	1(2)		-	-	1(2)
	限局性棘細胞症	1(2)	-	-	1(1)		-	-	1(3)
	限局性潰瘍	1(2)	-	-			-	-	1(2)
	限局性炎症	1(2)	-	-			-	-	1(2)
投与部位 皮膚	限局性角化亢進		-	-		2(2)	4(2)	4(2)	1(2)
	限局性痂皮形成		-	-		2(3)	2(2), 2(3)	1(2), 2(3)	1(3)
	限局性棘細胞症		-	-		2(3)	3(2), 1(3)	2(2), 2(3)	1(2)
	限局性潰瘍		-	-				1(2), 1(3)	
	限局性炎症		-	-		1(2)		1(2)	
精巣	限局性精細管 萎縮	1(1), 1(2)		-	1(2)	/	/	/	/
	びまん性精細管 萎縮		1(4)	-		/	/	/	/
甲状腺	濾胞上皮細胞 肥大	3(2)	2(2)	6(2)	7(2)				2(2)
	異所性胸腺		1			1			
子宮	子宮角拡張	/	/	/	/	1	-	-	2

Fisher の直接確率検定 (片側) 有意差なし、有意水準：P<0.05

表中の数値は所見を有する動物数を示し、( )内の数字はグレードを示す。

グレード： 1；軽微、2；軽度、3；中等度、空欄は所見なしを示す。

-：検査対象外、斜線：該当せず

以上のように、検体の4週間経皮投与による毒性試験における影響として、中間用量および高用量群の雄における甲状腺濾胞上皮細胞肥大の発生頻度増加が認められた。

したがって、当該試験条件下における全身毒性の無毒性量 (NOAEL) は、雄については100 mg/kg体重/日であった。

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

⑩ 90日間反復吸入毒性試験

試験未実施

省略理由：

「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について、4. 試験成績の提出除外について、(2) 毒性に関する試験成績について

(i) 90日間反復吸入毒性試験成績について

①. 急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略する。



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

⑫ 反復経口投与神経毒性試験

反復経口投与神経毒性試験については、90日間の反復経口投与毒性試験（資料 No. 毒 A13）の中で実施し、結果を当該試験抄録に含めた。

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

⑬ 28 日間反復投与遅発性神経毒性試験

試験未実施

省略理由：

「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について、4. 試験成績の提出除外について、(2) 毒性に関する試験成績について

(i) 28 日間反復投与遅発性神経毒性試験成績について

⑦. 急性神経毒性試験、⑨. 90 日間反復経口投与神経毒性試験の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略する。

⑭ 1年間反復投与経口毒性および発がん性試験

(資料 No. 毒 A18)

1) ラットを用いた12カ月間混餌投与慢性毒性試験

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2002年(2003年改訂)

検体純度:

供試動物: Wistar系ラット (CrjGlxBrlHan:WI)、1群雌雄各20匹、投与開始時6週齢(個別飼育)

投与期間: 12カ月(雄: 1999年8月4日~2000年8月2日、雌: 1999年8月25日~  
2000年8月23日)

投与方法: 検体を、0、6、60、600、6000 ppmの濃度で飼料に混合し、12カ月間にわたって毎日授食させた。検体を混入した飼料は週1回調製した。

投与量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 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。投与開始前およびその後は週に1回オープンフィールド内での詳細な症状観察を実施した。

投与終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0	0
	雌	5	↓0	↓0	↓0	5

Fisherの直接確率検定(両側) ↓:  $P \leq 0.05$

検体の投与は本試験条件下において雌雄の動物の死亡率に影響を与えなかった。

一般状態の観察でみられた検体に関連した所見は、雌雄における右眼または左眼もしくは両眼の角膜混濁であった。加えて雌では、肛門性器部の尿による汚れ(軽度、中等度または重度)が認められた。異常を示した動物の総数を次頁の表に示す。

雄：

所見/投与量 (ppm)	0	6	60	600	6000
	(観察動物数：各群20匹)				
角膜混濁 (右眼/左眼/両眼)	0	0	3	↑9	↑↑11

雌：

所見/投与量 (ppm)	0	6	60	600	6000
	(観察動物数：各群20匹)				
角膜混濁 (右眼/左眼/両眼)	0	1*	4	↑↑15	↑↑17
肛門性器部の尿による汚れ (軽度/中等度/重度)	0	0	1	4	↑7

Fisherの直接確率検定 (片側) ↑:P<0.01、↑↑:P<0.001、有意水準：P<0.05

\*: 6 ppm群の雌1匹 (動物番号633) でも一般状態の観察で角膜混濁が認められた。しかし、この動物では眼科学的検査で水晶体混濁が明らかになったため、同所見は検体に関連したものではないと考えられた。その他の所見はすべて1匹しかみられなかったか、用量反応関係が無かったため、偶発的なものであった。

体重変化：投与開始日および投与期間の最初の13週間は週1回、その後は4週ごとに、さらに剖検の直前に動物の体重を測定した。各測定日の体重と投与0日の体重の差を算出し、体重変化量とした。対照群と比べ投与群で顕著に認められた変化を以下の表に示す。体重は投与0日に60 ppm群、600 ppm群および6000 ppm群の雄で統計学的に有意に低い値を示した (減少率はそれぞれ-11.0%、-9.0%および-10.0%)。また、投与70~84日に6000 ppm群の雄で統計学的に減少した (減少率：-9.0%、-9.0%および-8.0%)。一方、体重変化量は投与7日に60 ppm群、600 ppm群および6000 ppm群の雄で統計学的に有意に増加した (増加率：61.0%、48.0%および45.0%)。また、投与14日にも60 ppm群および600 ppm群の雄で統計学的に有意に増加した (増加率：それぞれ31.0%)。しかし、これらの変動には継続性が認められなかったため、検体に関連したものではないと考えられた。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		6	60	600	6000	6	60	600	6000
体 重	投与0日		↓89	↓91	↓90				
	70日				↓91				
	77日				↓91				
	84日				↓92				

多重比較法 (Dunnnett、両側) ↓:P<0.05、↓↓:P<0.01

数値は対照群を100とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		6	60	600	6000	6	60	600	6000
体 重 変 化 量	投与期間 0~7日		↑161	↑148	↑145				
	0~14日		↑131	↑131					

多重比較法 (Dunnett, 両側) ↑:P<0.01、有意水準: P<0.05

数値は対照群を 100 とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

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、個体別の体重値と摂餌量から摂餌効率を計算した。対照群と比べ統計学的有意差の認められた変化を以下の表に示す。

摂餌量は投与7日に60 ppm群および6000 ppm群の雄で統計学的に有意に減少し (減少率はそれぞれ14.5%および7.8%)、投与21日に600 ppm群の雄で統計学的に有意に増加した (増加率: 8.8%)。また、投与231日に60 ppm群の雌で統計学的に有意に増加した (増加率: 9.6%)。しかし、継続性が無いことと、用量反応関係が無いことから、これらの変動は偶発的なもので検体に関連したものではないと考えられた。

摂餌効率は全試験群において統計学的に有意な変動 (高値または低値) が少数回認められたが、用量反応関係が無かったため、これらの変動は偶発的なものと考えられた。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		6	60	600	6000	6	60	600	6000
摂 餌 量	投与 7 日		↓86		↓92				
	21 日			↑109					
	231 日						↑110		

多重比較法 (Dunnett, 両側) ↓:P<0.05、↑↓:P<0.01

数値は対照群を 100 とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		6	60	600	6000	6	60	600	6000
摂 餌 効 率	投与 7 日		↑187	↑148	↑152				
	14 日					↓82			
	21 日		↓39	↓56					
	35 日		↑166						
	42 日		↓49						
	49 日								↓60
	56 日						↑216		
	63 日			↓55					
	84 日	↑155							

多重比較法 (Dunnett, 両側) ↓:P<0.05、↑↓:P<0.01

数値は対照群を 100 とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

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

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)		6	60	600	6000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.4	3.9	42.0	422.6
	雌	0.5	5.3	53.2	535.0

平均検体摂取量の算出を等間隔で行なうため、投与7、35、63、91日および119～343日の値のみを使用した。

眼科学的検査；投与開始前およびその後は3カ月ごとに、検眼鏡を用いて全動物の眼を検査した。

雌雄における検体に関連した最も顕著な所見は、「角膜混濁」および「角膜パンヌス」であった。投与期間中に眼の異常を示した動物の総数を以下の表に示す。

雄：

所見/投与量 (ppm)	検査日	0	6	60	600	6000
角膜パンヌス (右眼/ 左眼/両眼)	-2	0	0	0	0	0
	93	0	0	0	3	↑6
	184	0	0	0	4	↑9
	275	0	0	1	↑6	↑10
	363	0	0	3	↑9	↑↑11
角膜混濁 (右眼/左眼/両眼 /限局性)	-2	0	0	0	0	0
	93	0	0	0	0	4
	184	0	0	0	4	↑9
	275	0	0	0	2	↑5
	363	0	0	0	↑9	↑9

雌：

所見/投与量 (ppm)	検査日	0	6	60	600	6000
角膜パンヌス (右眼/ 左眼/両眼)	-2	0	0	0	0	0
	93	0	0	1	↑7	↑↑13
	177	0	0	4	↑9	↑↑15
	275	0	0	↑5	↑↑12	↑↑15
	362	0	0	4	↑↑14	↑↑16
角膜混濁 (右眼/左眼/両眼 /限局性)	-2	0	0	0	0	0
	93	0	0	0	1	↑9
	177	0	0	2	↑6	↑10
	275	0	0	0	3	4
	362	0	0	1	↑7	↑6

Fisherの直接確率検定 (両側) ↑:P<0.05、↑↑:P<0.01、↑↑↑:P<0.001

その他の所見はすべて1匹しかみられなかったか、用量反応関係が無かったため、偶発的なものであった。

血液学的検査；投与3、6および12カ月（以下の表では3M、6Mおよび12Mと記載する）に各試験群の生存動物のうち、最初の10匹を対象として、無麻酔下で絶食動物の眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目を測定した。

白血球数、赤血球数、血色素量、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、白血球分画、プロトロンビン時間

以下の表に対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄				雌			
	6	60	600	6000	6	60	600	6000
投与量 (ppm)								
血色素量 (3M)	↑108	↑104	↑105	↑105				
白血球数 (12M)								↑137

Kruskal-Wallis + Mann-Whitney U 検定 ↑ : P < 0.05, ↑↑ : P < 0.02

数値は対照群を100とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

雄の投与3カ月ですべての検体投与群に血色素量の増加が認められたが、この増加には用量反応関係がみられなかった。

血液生化学検査；投与3、6および12カ月に各試験群の生存動物のうち、最初の10匹を対象として、無麻酔下で絶食動物の眼窩静脈叢から血液を採取し、得られた血清を用いて以下の項目を測定した。

グルコース、尿素、クレアチニン、総コレステロール、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、アルカリホスファターゼ（ALP）、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）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）

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			
	6	60	600	6000	6	60	600	6000
尿素 (6 M)	↓88	↓96			↑131	↑121		
トリグリセリド (3 M)					↑126	↑↑149		↑136
総ビリルビン (6 M)								↑131
アルブミン (3 M)	↑105		↑105	↑109				
	(6 M)		↑104	↑105				
	(12 M)							↑106
ナトリウム (3 M)		↓↓98	↓98					
カリウム (3 M)	↑106							
	(6 M)						↓93	↓90
塩素 (3 M)	↓↓98	↓↓98	↓98	↓↓98				
無機リン (3 M)	↑↑113			↑121				
	(6 M)		↓↓87					
カルシウム (3 M)	↑105							
マグネシウム (3 M)	↑107			↑111				
AST (3 M)				↑153				

Kruskal-Wallis + Mann-Whitney U 検定 ↑ ↓ :  $P \leq 0.05$ , ↑ ↓ :  $P \leq 0.02$ , ↑ ↑ ↓ ↓ :  $P \leq 0.002$   
 数値は対照群を 100 とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

血清酵素活性測定では、雄の投与3カ月で6000 ppm群に軽度ながらASTの増加が認められたが、その他の検査時期では雌雄とも差はみられなかったことから、この変化は毒性学的意義が無いものと考えられた。

血液化学的検査では、塩素およびアルブミンに対するごく軽度な影響が検体投与群の雄で投与初期に認められた。しかし、これらの変化は用量反応関係が無く、塩素については雌動物には認められず、さらに3 カ月時の一時的な影響として認められたのみであった。したがって、これら単発性の所見はいずれも毒性学的意義が無いと考えられた。

その他、統計学的に有意な群間の差（尿素、トリグリセリド、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、無機リン、カルシウムおよびマグネシウム）が認められたが、これらの変動はごく軽度であるか、偶発的または片性にしか認められないか、もしくは用量反応関係がみられなかったことから、これらの所見には毒性学的意義が無いと考えられた。

尿検査：投与3、6および12カ月に各試験群の生存動物のうち、最初の10匹を対象として、動物を代謝ケージを用いて、絶食および絶水状態で尿を採取し、次の項目を検査した。



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、濁度

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				
	投与量 (ppm)	6	60	600	6000	6	60	600	6000
ケトン体	(3 M)		↑	↑	↑		↑	↑	↑
	(6 M)		↑	↑	↑		↑	↑	↑
	(12 M)		↑	↑	↑			↑	↑

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑:  $P \leq 0.01$ 、有意水準:  $P \leq 0.05$   
空欄は有意差無しを示す。

ケトン体の有意な増加が60 ppm群、600 ppm群および6000 ppm群の雄の尿サンプルで投与期間を通じて認められた。雌では、ケトン体の有意な増加が60 ppm群、600 ppm群および6000 ppm群の動物の尿サンプルで投与3カ月および投与6カ月に認められ、さらに投与12カ月には600 ppm群および6000 ppm群においてのみ尿ケトン体が増加した。検体の作用機序は、動物のチロシン異化に関わる酵素 *p*-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼの阻害である。本酵素阻害は投与動物における血中および尿中チロシン濃度を増加させ、その結果、大量の *p*-ヒドロキシフェニルピルビン酸が尿中に排泄される。ケト酸である *p*-ヒドロキシフェニルピルビン酸は試験紙法の試薬に干渉し、尿サンプルのケトン体を偽陽性にする。したがって、*p*-ヒドロキシフェニルピルビン酸の形で尿中ケトン体の発現増加は、検体投与に関連したものではあるが、毒性学的に意義のある所見ではないと考えられた。その他の尿検査項目には投与に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、以下の臓器重量を測定し、相対重量も算出した。

麻醉動物、肝臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、脾臓、脳、心臓

対照群 (0 ppm 群) と比較して平均絶対重量に有意な減少が認められた臓器を以下に示す。

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	6	60	600	6000	6	60	600	6000
心臓		↓90	↓89	↓87	↓90			↓94	↓93
脳			↓96	↓96	↓95			↓97	↓95

Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 ↓:  $P \leq 0.05$ 、↓↓:  $P \leq 0.01$

数値は対照群を 100 とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

上記以外の絶対重量には、いずれも対照群と比較して有意差はみられなかった。

対照群と比較して、相対重量に有意な減少または増加が認められた臓器を次頁の表に示す。

性別	雄				雌			
	6	60	600	6000	6	60	600	6000
肝臓		↑108	↑109	↑112		↑107	↑108	↑109
腎臓		↑108	↑111	↑116				↑109
精巣		↑109	↑108	↑112				
心臓	↓91	↓93	↓90				↓94	

Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 ↑ ↓ :  $P \leq 0.05$ 、↑ ↓ :  $P \leq 0.01$

数値は対照群を 100 とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

上記以外の相対重量には、いずれも対照群と比較して有意差はみられなかった。

絶対心臓重量が全検体投与群の雄ならびに600 ppm群および6000 ppm群の雌で有意に減少したが、雄では明らかな用量反応関係がなかった。相対心臓重量が6 ppm群、60 ppm群および600 ppm群の雄ならびに600 ppm群の雌で有意に減少したが、6000 ppm群の雌雄では相対重量の有意な変化はみられず、検体に関連した病理組織所見もなかった。したがって、これらの平均心臓重量の減少は偶発的なものと考えられる。絶対脳重量が60 ppm群の雄ならびに600 ppm群および6000 ppm群の雌雄で軽度ながら統計学的に有意に減少した。しかし、相対脳重量には対照群と検体投与群との間に有意差はなく、重量減少に対応する病理組織所見もなかった。したがって、絶対脳重量の減少は投与に関連した影響を示すものではなく、これらの動物の最終体重が有意ではないものの軽度に減少したことによるものと考えられる。相対肝臓重量が60 ppm群、600 ppm群および6000 ppm群の雌雄で用量に関連して有意に増加した。また、相対腎臓重量が60 ppm群、600 ppm群および6000 ppm群の雄で用量反応関係を示しながら有意に増加し、6000 ppm群の雌でも増加した。肝臓および腎臓重量の増加に対応する病理組織所見はみられなかったが、検体に関連した影響は否定できなかった。

相対精巣重量が60 ppm群、600 ppm群および6000 ppm群の雄で有意に増加した。しかし、明らかな用量反応関係が無いことと、重量増加に対応する病理組織所見が無いことから、検体に関連した影響は否定された。

肉眼的病理検査；途中死亡および投与終了時の全生存動物について剖検を行った。認められた主要な病変を表1に示す。

眼球：検体投与群の雌雄の一部で角膜混濁が認められた。同病変の発生頻度を以下の表に示す。

性別	雄					雌				
	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
投与量 (ppm)	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
角膜混濁	0	0	3	↑9	↑↑11	0	1*	4	↑↑14	↑↑17

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑ :  $P \leq 0.01$ 、↑↑ :  $P \leq 0.001$ 、有意水準 :  $P \leq 0.05$

\*動物番号 633 (一般状態および死亡率の項を参照)。

その他の肉眼病変はすべて単発性であったか、対照群と検体投与群において生物学的に同様の頻度で認められた。

〈表1〉 肉眼的病理検査 全動物

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
全動物	臓器	所見/検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	著変なし		12	8	13	5	5	9	3	10	3	0
	全身観察	自己融解重度	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		自己融解中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	前胃	巢	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	腺胃	びらん/潰瘍	2	2	0	4	0	1	1	2	1	1
	肝臓	変形	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		限局的狭窄	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		巢	0	3	2	0	0	2	2	0	1	2
	総胆管	拡張	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	変色	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		巢	1	5	1	2	1	6	7	2	2	6
	胸腔	浸出液	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	嚢胞	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0
		腎盂拡張	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
		退縮	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1
	精巣	腫大	0	0	1	0	2	/	/	/	/	/
	卵巣	嚢胞	/	/	/	/	/	0	1	2	1	1
	子宮	嚢胞	/	/	/	/	/	0	0	0	2	2
		拡張	/	/	/	/	/	2	6	1	3	2
		巢	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1
	胸腺	腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾臓	沈着	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0
腫大		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
巢		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
回腸リンパ節	腫大	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
腎リンパ節	嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	変色	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	腫大	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
膝窩リンパ節	腫大	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	

Fisherの直接確率検定(両側) 有意差無し、有意水準:P<0.05、斜線:該当せず

〈表1〉 肉眼的病理検査 全動物

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
全動物	臓器	所見/検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	脳	髄膜肥厚	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	胸髄	巣	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		癒着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	眼	角膜混濁	0	0	3	↑9	↑↑11	0	1	4	↑↑14	↑↑17
	甲状腺	巣	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	副腎皮質	巣	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	副腎髄質	腫瘍	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体	嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
		腫大	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		変色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		巣	0	0	0	0	1	0	3	2	0	1
		腫瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	脂肪組織	壊死	0	2	0	3	0	0	0	0	0	0
	皮膚	膿瘍	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		病巣	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0
		疎毛	1	0	0	0	0	0	0	2	2	0
肥厚		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
腫瘍		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑:  $P \leq 0.01$ , ↑↑:  $P \leq 0.001$ , 有意水準:  $P \leq 0.05$

病理組織学的検査; 肉眼的病理学検査を実施した動物を対象として、以下の臓器・組織を4%中性緩衝ホルムアルデヒド液で固定した。

全肉眼病変、唾液腺 (下顎腺、舌下腺)、食道、胃 (前胃、腺胃)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝臓、脾臓、脳、下垂体、坐骨神経、脊髄 (頸部、胸部、腰部)、眼球、副腎、甲状腺、上皮小体、気管、肺、咽頭、喉頭、鼻、鼻腔、大動脈、心臓、骨髄 (大腿骨)、リンパ節 (腸間膜および下顎リンパ節)、脾臓、胸腺、腎臓、膀胱、精巣、卵巣、卵管、子宮、膈、精巣上体、前立腺、精囊、雄の乳腺、皮膚、骨格筋、胸骨および骨髄、大腿骨および膝関節、眼窩外涙腺

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

臓器を固定した後、標本を作製し、光学顕微鏡検査および所見の評価を以下の表にしたがって行った。

臓器サンプル	投与量 (ppm)				
	0	6	60	600	6000
全肉眼病変	A2	A2	A2	A2	A2
唾液腺 (下顎腺、舌下腺)	A1				A1
食道	A1				A1
胃 (前胃、腺胃)	A1				A1
十二指腸、空腸、回腸	A1				A1
盲腸、結腸、直腸	A1				A1
肝臓	A1	A1	A1	A1	A1
脾臓	A1	A1	A1	A1	A1
脳	A1				A1
下垂体	A1				A1
坐骨神経	A1				A1
脊髄 (頸部、胸部、腰部)	A1				A1
眼球	A1	A1	A1	A1	A1
副腎	A1				A1
甲状腺	A1	A1	A1	A1	A1
上皮小体	A1				A1
気管	A1				A1
肺	A1	A1	A1	A1	A1
咽頭	A1				A1
喉頭	A1				A1
鼻腔 (レベルIII)	A1				A1
大動脈	A1				A1
心臓	A1				A1
骨髄 (大腿骨)	A1				A1
リンパ節 (腸間膜および下顎リンパ節)	A1				A1
脾臓	A1				A1
胸腺	A1				A1
腎臓	A1	A1	A1	A1	A1

A = ヘマトキシリン・エオジン (H&E) 染色

1 = その群の全動物

2 = その群の全異常動物

臓器サンプル	投与量 (ppm)				
	0	6	60	600	6000
膀胱	A1				A1
精巣	A1				A1
卵巣	A1				A1
卵管、子宮、膈	A1				A1
精巣上体、前立腺、精囊	A1				A1
雌の乳腺	A1				A1
皮膚	A1				A1
骨格筋	A1				A1
大腿骨および膝関節	A1				A1
胸骨および骨髄	A1				A1

A = ヘマトキシリン・エオジン (H&E) 染色

1 = その群の全動物

2 = その群の全異常動物

投与期間中の死亡動物についてはすべて対照群の動物と同じ範囲を対象として病理組織学的検査を行なった。

また、各動物の臓器について、アポトーシス検出のためTUNEL法による免疫組織化学的検査を行なった。

(非腫瘍性病変/腫瘍性病変)

認められた主要な非腫瘍性病変/腫瘍性病変を表2に示す。

眼球：肉眼的に認められた角膜混濁は、大部分の動物では病理組織学的に慢性化膿性角膜炎に対応していた。角膜混濁を示した雌3匹では眼に病理組織所見は認められなかった。大部分の雄では角膜炎は片側性であったが、大部分の雌では両側の眼球に病変が認められた。病変の程度は軽微から重度まで認められた。発生頻度および程度は60 ppm群、600 ppm群および6000 ppm群の雌雄で用量に関連して増加した。発生頻度を次の表に示す。

性別	雄					雌				
	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
投与量 (ppm)	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
慢性角膜炎	0	0	3	↑9	↑↑11	0	0	4	↑↑13	↑↑16
片側性	0	0	3	↑9	↑8	0	0	1	3	3
両側性	0	0	0	0	3	0	0	3	↑↑10	↑↑13

Fisherの直接確率検定 (両側) ↑:  $P \leq 0.01$ 、↑↑:  $P \leq 0.001$ 、有意水準:  $P \leq 0.05$

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

肉眼的に角膜混濁が認められた6 ppm群の雌動物（動物番号 633）では対応する病理組織所見はみられなかった。

甲状腺：甲状腺では、軽微または軽度なびまん性濾胞上皮細胞肥大が一部の雄で認められた。びまん性濾胞上皮細胞肥大の発生頻度および程度は用量に関連して増加した。

限局性濾胞上皮細胞過形成が対照群の雄1匹および検体投与群の雄1～7例、ならびに検体投与群の雌1～2例で認められた。限局性濾胞上皮細胞過形成は、異常を示した動物の大部分において片側性に発現した。

検体投与群の雄1～2例および600 ppm群の雌1匹では甲状腺の濾胞細胞腺腫が認められた。

各病変の発生頻度を以下の表に示す。

性別	雄					雌				
	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
投与量 (ppm)	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
びまん性濾胞上皮細胞肥大	1	2	6	↑11	↑13	0	0	0	0	0
限局性濾胞上皮細胞過形成	1	1	6	4	↑7	0	0	0	1	2
濾胞細胞腺腫	0	1	2	0	1	0	0	0	1	0
薄片状コロイド	19	20	20	20	20	19	20	20	20	20

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑:  $P \leq 0.05$ 、↑↑:  $P \leq 0.01$

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

膵臓：一部の雌雄ではびまん性腺房細胞変性が認められ、600 ppm群および6000 ppm群の雄における同病変の発生頻度は対照群よりも高かった。病理組織学的には腺房の数と大きさの減少、腺房細胞のアポトーシスおよび散在性の単細胞性壊死、ならびにリンパ球と炎症性細胞の浸潤が認められた。

性別	雄					雌				
	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
投与量 (ppm)	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
びまん性腺房細胞変性	3	2	4	↑11	↑13	2	3	1	2	1

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑:  $P \leq 0.05$ , ↑↑:  $P \leq 0.01$

膵臓の限局性腺房細胞過形成が対照群の雄1匹、6 ppm群の雄1匹、60 ppm群の雄2匹および6000 ppm群の雄4匹に認められた。

その他の非腫瘍性所見はすべて単発性であったか、対照群と検体投与群において生物学的に同様の頻度で認められた。これらはすべて偶発性または自然発生性のもので、投与とは無関係と考えられた。

腫瘍性所見はごく少数であり、対照群と検体投与群において生物学的に同様の頻度で認められた。これらは偶発性または自然発生性のもので、投与とは無関係と考えられた。

死亡動物：早期の死亡を引き起こすような投与に関連した病理組織所見は認められなかった。死亡動物ではそれぞれ異なる器官に異なる腫瘍が認められた。



<表 2> 病理組織学的検査 非腫瘍性病変/腫瘍性病変 全動物

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
全 動 物	臓器	所見/検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	前胃		(20)	(0)	(0)	(0)	(20)	(20)	(1)	(0)	(0)	(20)
		角質嚢胞	0	-	-	-	0	1	0	-	-	0
		限局性石灰沈着	-	-	-	-	-	0	1	-	-	0
	腺胃		(20)	(2)	(0)	(4)	(20)	(20)	(1)	(2)	(1)	(20)
		びらん/潰瘍	3	2	-	3	1	1	1	2	1	2
	盲腸		(20)	(0)	(0)	(0)	(20)	(20)	(0)	(0)	(0)	(20)
		寄生虫寄生 (腔内)	0	-	-	-	0	2	-	-	-	0
	結腸		(20)	(0)	(0)	(0)	(20)	(20)	(0)	(0)	(0)	(20)
		寄生虫寄生 (腔内)	2	-	-	-	0	1	-	-	-	0
	直腸		(20)	(0)	(0)	(0)	(20)	(20)	(0)	(0)	(0)	(20)
		寄生虫寄生 (腔内)	5	-	-	-	0	2	-	-	-	0
	肝臓		(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)
		限局性狭窄	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		リンパ球浸潤	17	20	16	17	17	18	18	17	16	18
		色素沈着	1	1	1	0	1	2	1	3	3	2
		限局性脂肪浸潤	0	2	5	5	3	0	0	0	0	2
		びまん性脂肪浸潤	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
		類洞拡張	0	2	2	1	0	1	1	0	1	2
		紫斑症/海綿状変性	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		巣状壊死	0	0	0	0	2	1	0	0	0	1
		小葉辺縁性炎症	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1
		変異肝細胞巣	8	4	4	5	8	3	4	1	3	4
- 変異肝細胞巣、 明細胞性		1	1	3	2	4	0	0	0	0	0	
- 変異肝細胞巣、 好塩基性		7	3	1	2	3	3	4	1	3	4	
- 変異肝細胞巣、 好酸性	2	0	0	1	2	0	0	0	0	0		
悪性リンパ腫浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		

Fisherの直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準:  $P \leq 0.05$

( ): 組織検査動物数、-: 検査対象外

<表 2> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変/腫瘍性病変 全動物

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
全動物	総胆管	所見/検査動物数	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		拡張	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	脾臓		(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)
		限局性導管嚢胞状拡張	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		びまん性腺房細胞変性	3	2	4	↑11	↑13	2	3	1	2	1
		限局性変性	4	2	4	2	3	0	2	5	2	3
		限局性動脈炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		限局性腺房細胞過形成	1	1	2	0	4	0	0	0	0	0
		悪性リンパ腫浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺		(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)
		肺胞組織球症	3	9	5	2	3	9	7	7	3	10
		リンパ球浸潤	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
		転移*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓		(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)
		嚢胞	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		慢性腎症	12	16	16	17	15	4	4	1	2	3
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		限局性石灰沈着	0	0	0	0	0	1	9	5	2	1
		乳頭壊死	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		腎盂の拡張	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	腎盂過形成	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	脳		(20)	(0)	(1)	(0)	(20)	(20)	(0)	(0)	(0)	(20)
		悪性リンパ腫浸潤	0	-	1	-	0	-	-	-	-	-
		石灰沈着	0	-	0	-	0	0	-	-	-	1
	下垂体		(20)	(0)	(0)	(0)	(20)	(20)	(4)	(3)	(0)	(20)
		嚢胞	1	-	0	-	1	1	0	0	-	0
限局性出血		0	-	0	-	1	1	0	0	-	0	
前葉の過形成		0	-	0	-	1	6	0	1	-	3	
前葉の腺腫		1	-	1	-	1	0	2	0	-	3	

Fisherの直接確率検定 (両側) ↑: P ≤ 0.05、↑↑: P ≤ 0.01

( ): 組織検査動物数、-: 検査対象外

\*: 由来の記述を省力した (申請者註)。

<表 2> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変/腫瘍性病変 全動物

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
全動物	膀胱	所見/検査動物数	(20)	(0)	(0)	(0)	(20)	(19)	(0)	(0)	(0)	(20)
		リンパ球浸潤	0	-	-	-	0	2	-	-	-	0
		限局性移行上皮過形成	0	-	-	-	0	0	-	-	-	1
	精巣		(20)	(0)	(1)	(0)	(20)	/	/	/	/	/
		石灰沈着	0	-	0	-	1	/	/	/	/	/
		水腫	0	-	1	-	2	/	/	/	/	/
	前立腺		(20)	(0)	(0)	(0)	(20)	/	/	/	/	/
		炎症	8	-	-	-	1	/	/	/	/	/
	卵巣		/	/	/	/	/	(20)	(1)	(2)	(1)	(20)
		卵巣嚢水腫	/	/	/	/	/	0	0	2	0	0
		嚢胞	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1
	子宮		/	/	/	/	/	(20)	(6)	(1)	(5)	(20)
		拡張	/	/	/	/	/	5	6	1	5	7
		子宮内膜ポリープ	/	/	/	/	/	0	1	0	0	2
	心臓		(20)	(0)	(0)	(0)	(20)	(20)	(0)	(0)	(0)	(20)
		巣状壊死	5	-	-	-	1	0	-	-	-	0
	脾臓		(20)	(1)	(1)	(1)	(20)	(20)	(0)	(0)	(0)	(20)
		被膜石灰沈着	1	0	0	1	1	0	-	-	-	0
		ヘモジデリン増加	0	0	0	0	0	1	-	-	-	0
		限局性脾周囲炎	0	1	0	0	0	0	-	-	-	0
血管腫様過形成		0	1	0	0	0	0	-	-	-	0	
悪性リンパ腫浸潤		0	0	1	0	0	0	-	-	-	0	
胸腺		(20)	(0)	(0)	(0)	(20)	(20)	(0)	(0)	(0)	(20)	
	嚢胞	1	-	-	-	5	4	-	-	-	8	
	皮質細胞密度低下	0	-	-	-	0	1	-	-	-	0	
	巣状壊死	0	-	-	-	0	0	-	-	-	1	
	上皮過形成	0	-	-	-	0	3	-	-	-	1	
	肉腫	0	-	-	-	0	0	-	-	-	1	
骨髄		(20)	(0)	(0)	(0)	(20)	(20)	(0)	(0)	(0)	(20)	
	肉芽腫	0	-	-	-	0	1	-	-	-	0	

Fisherの直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準:  $P \leq 0.05$

( ): 組織検査動物数、-: 検査対象外、斜線: 該当せず

<表2> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変/腫瘍性病変 全動物

検査 時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000	
全動物	胸髄	所見/検査動物数	(20)	(0)	(0)	(0)	(20)	(20)	(0)	(0)	(0)	(0)	(20)
		巣状壊死	0	-	-	-	0	1	-	-	-	-	0
	腸間膜リンパ節		(20)	(0)	(0)	(0)	(20)	(20)	(0)	(0)	(0)	(0)	(20)
		血管腫様過形成	0	-	-	-	1	0	-	-	-	-	0
	腸骨リンパ節		(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		悪性リンパ腫浸潤	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
	腎リンパ節		(1)	(0)	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		嚢胞	1	-	0	-	-	0	-	-	-	-	-
		血液吸収	1	-	0	-	-	1	-	-	-	-	-
		悪性リンパ腫浸潤	0	-	1	-	-	0	-	-	-	-	-
	縦隔リンパ節		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
		うっ血	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	下顎リンパ節		(20)	(0)	(1)	(0)	(20)	(20)	(1)	(0)	(0)	(0)	(20)
		過形成	2	-	0	-	2	1	0	-	-	-	1
	膝窩リンパ節		(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		悪性リンパ腫浸潤	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
	リンパ造血器系		(20)	(0)	(1)	(0)	(20)	(20)	(0)	(0)	(0)	(0)	(20)
		リンパ腫	0	-	1	-	0	0	-	-	-	-	0
	坐骨神経		(20)	(0)	(1)	(0)	(20)	(20)	(0)	(0)	(0)	(0)	(20)
		空胞変性	0	-	1	-	0	0	-	-	-	-	0
	眼		(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)
		限局性石灰沈着	1	0	3	2	0	2	1	0	0	0	0
		慢性角膜炎	0	0	3	9	11	0	0	4	13	16	
	副腎皮質		(20)	(0)	(0)	(0)	(20)	(20)	(0)	(0)	(0)	(0)	(20)
膿瘍		4	-	-	-	4	7	-	-	-	-	4	
脂質性色素沈着		1	-	-	-	2	0	-	-	-	-	-	
嚢胞状変性		1	-	-	-	0	4	-	-	-	-	0	
限局性脂肪化		1	-	-	-	2	0	-	-	-	-	0	
限局性肥大		0	-	-	-	0	3	-	-	-	-	1	
限局性過形成		1	-	-	-	1	0	-	-	-	-	0	

Fisherの直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準: P ≤ 0.05

( ): 組織検査動物数、-: 検査対象外

<表 2> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変/腫瘍性病変 全動物

検査 時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000	
全動物	副腎髄質	所見/検査動物数	(20)	(0)	(0)	(0)	(20)	(20)	(0)	(0)	(0)	(20)	
		悪性腫瘍	0	-	-	-	0	1	-	-	-	0	
	甲状腺		(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	
		C細胞変性	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	
		びまん性濾胞上皮細胞肥大	1	2	6	↑11	↑13	0	0	0	0	0	
		C細胞限局性過形成	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
		C細胞びまん性過形成	2	0	0	0	3	0	0	0	0	0	
		限局性濾胞上皮細胞過形成	1	1	6	4	↑7	0	0	0	1	2	
		C細胞腺腫	2	0	0	0	1	1	0	0	0	1	
		濾胞細胞腺腫	0	1	2	0	1	0	0	0	1	0	
		薄片状コロイド#	19	20	20	20	20	19	20	20	20	20	
		上皮小体		(20)	(18)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)
			甲状腺舌管遺残	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体		(20)	(0)	(1)	(0)	(20)	(20)	(4)	(3)	(0)	(20)	
		嚢胞	1	-	0	-	1	1	0	0	-	0	
		限局性変性	0	-	0	-	1	0	0	0	-	0	
		限局性出血	0	-	0	-	0	1	0	0	-	0	
		前葉の過形成	0	-	0	-	1	6	0	1	-	3	
		前葉腺腫	1	-	1	-	1	0	2	0	-	3	
	脂肪組織		(0)	(2)	(0)	(3)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	
限局性壊死		-	2	-	3	-	-	-	-	-	-		
皮膚		(20)	(2)	(1)	(1)	(20)	(20)	(1)	(2)	(3)	(20)		
	炎症	0	2	0	1	0	0	1	0	1	0		
	悪性リンパ腫浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
	胸腺の肉腫(転移)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		

Fisherの直接確率検定(両側) ↑: P ≤ 0.05, ↑↑: P ≤ 0.01

( ): 組織検査動物数

-: 検査対象外

#: 追加検査の結果による。

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

以上の結果から、検体の12 カ月間混餌投与によるラット慢性毒性試験における影響として、投与期間中の検査では、60 ppm以上の群の雌雄で眼の角膜混濁および角膜パンプスが、雌で肛門性器部の尿による汚れが認められた。試験終了時の検査では、60 ppm以上の群の雌雄で相対肝臓重量の増加および眼の慢性角膜炎が、雄で相対腎臓重量の増加、甲状腺びまん性濾胞上皮細胞肥大の増加および甲状腺限局性濾胞上皮細胞過形成が、600 ppm以上の群の雄で脾臓びまん性腺房細胞変性の増加が、雌で甲状腺限局性濾胞上皮細胞過形成が、6000 ppm群の雄で脾臓限局性腺房細胞過形成の軽度増加が、雌で相対腎臓重量の増加が認められた。6 ppm群には検体に関連した影響はみられなかった。

したがって、本試験条件下における無毒性量は雌雄とも6 ppm（雄: 0.4 mg/kg 体重/日、雌: 0.5 mg/kg 体重/日）であると判断される。

2) イヌを用いた12ヵ月間混餌投与慢性毒性試験

(資料 No. 毒 A19)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2002年(2003年改訂)

検体純度:

供試動物: 純系ビーグル犬、1群雌雄各5匹、投与開始時約6~9ヵ月齢

投与期間: 約12ヵ月間(2000年8月14日~2001年8月20日)

投与方法: 検体を0、3000/2600、9000/7800、25000/22000 ppmの濃度で飼料に混入し、約12ヵ月間にわたって毎日摂食させた。投与期間中、給餌量の不足が原因と考えられる体重増加の抑制傾向が対照群を含め認められたため、投与210日以降1日の給餌量を350g/匹から400g/匹に増加し、それに伴い飼料中の検体濃度を3000 ppm から2600 ppm、9000 ppm から7800 ppm、25000 ppm から22000 ppmに変更した。検体と飼料の混合物を約2週間隔で新しく調製し、給餌直前まで室温で保存した。投与209日まではこの混合物350gと飲料水350 mLとを、投与210日以降は混合物400gと飲料水400 mLとを、いずれも投与直前に混ぜてペースト状にした。

投与量: 0、3000、9000 および 25000 ppm (投与0~209日)

0、2600、7800 および 22000 ppm (投与210日~投与期間終了)

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。また、オープンフィールドでの詳細な状態の観察を全動物について投与期間開始前およびその後は週1回(原則として体重測定日)行なった。

25000/22000 ppm 群の雄1例が投与137日に死後発見された。死因は壊死性膀胱炎および腎後性尿毒症による血液量減少性/エンドトキシンショックと考えられた。また、同群の雄1例が投与280日に瀕死状態になったため安楽死させた。病理学検査の結果、壊死性膀胱炎および腎後性尿毒症が認められた。

25000/22000 ppm 群の雌雄全動物で淡褐色の変色便が認められた。また、投与137日に死後発見された25000/22000 ppm 群の雄1例には、嘔吐、下痢、全身状態悪化および腹臥/横臥が認められた。投与280日に瀕死状態になったため安楽死させた25000/22000 ppm 群の雄1例には、横臥、軽度の振戦、低体温(34℃)、軽度の無関心、下痢(部分的に血様)、中等度の多尿および歩行不安定が認められた。これらは、いずれも検体投与に関連のある変化と考えられる。

その他、対照群の雄1例に被毛の汚れおよびそ径部の軽度発赤が認められ、3000/2600 ppm 群の雌1例に鼻部の腫瘍、雌2例にそ径部のヘルニアが認められた。また、25000/22000 ppm 群の雌1例に下腹部の腫瘍が認められ、同群の雌1例に頸部の腫瘍(時に潰瘍/痂皮形成)が認められた。これらの所見は、検体投与による毒性影響とは考えられず、偶発的な発生と考えられる。

体重変化；体重を投与期間開始日（投与 0 日）から投与期間終了時まで週 1 回測定した。各測定日の体重値と投与 0 日の体重値との差を算出し、体重変化量とした。対照群と比べ統計学的有意差の認められた変化を以下の表に示す。

9000/7800 ppm 群の雌では、投与 119、133～266 および 301～364 日の体重値に統計学的に有意な低値が認められたが、用量反応関係がなく、生物学的変動の範囲であることから検体投与による影響とは考えられない。

全ての検体投与群の雄で統計学的に有意ではないものの、体重変化量が全投与期間を通じて減少し、体重減少または体重増加抑制が投与 7 日以降、投与 210 日まで認められた。体重変化量に対するこれらの影響は投与 210 日の給餌量変更後に軽減したものの、軽度な影響は投与終了時にも全検体投与群で認められた。

雌の全検体投与群でも体重変化量が全投与期間を通じて減少し、体重増加抑制が投与 7 日以降、投与期間終了時まで認められた。また、3000/2600 ppm 群の雌では、投与 133 日の体重変化量が統計学的に有意に減少し、9000/7800 ppm 群の雌では投与 77、91～259、315 および 329～364 日の体重変化量が統計学的に有意に減少した。25000/22000 ppm 群の雌では、投与 161、175 および 238 日の体重変化量が有意に減少した。体重変化量に対するこれらの影響は、雄同様、投与 210 日の給餌量変更後に軽減したものの、軽度な影響は投与終了時にも認められた。このため、これらの影響、特に動物への給餌量増加後にみられた持続的な軽度の体重増加抑制は、全検体投与群の雌雄における検体投与による成長阻害を示すものと考えられる。

性別		雌		
投与量 (ppm)		3000/2600	9000/7800	25000/22000
平均体重	投与 119 日		↓ 89	
	133 日		↓ 87	
	266 日		↓ 87	
	301 日		↓ 86	
	357 日		↓ 85	
	364 日		↓ 86	

Dunnett (両側) ↓ :P ≤ 0.05, ↓↓ :P ≤ 0.01

数値は対照群を 100 とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

性別		雌		
投与量 (ppm)		3000/2600	9000/7800	25000/22000
平均体重変化量	投与期間 0～77 日		↓ 33	
	0～133 日	↓ 41	↓↓ 12	
	0～175 日		↓↓ 6	↓ 25
	0～238 日		↓ 31	↓ 42
	0～364 日		↓ 44	

Dunnett (両側) ↓ :P ≤ 0.05, ↓↓ :P ≤ 0.01

数値は対照群を 100 とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。



給餌量変更前の体重変化量 (kg) および変更後を含めた値を以下の表に示す。

試験群 (ppm)	性別	体重変化量 (kg)	
		投与 0~210 日	投与 0~364 日
0	雄	+0.9	+2.8
	雌	+1.9	+3.6
3000/2600	雄	±0.0	+2.5
	雌	+0.7	+3.1
9000/7800	雄	±0.0	+2.1
	雌	+0.1	+1.6
25000/22000	雄	-0.1	+1.8
	雌	+0.6	+2.6

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。

投与 137 日に死後発見された 25000/22000 ppm 群の雄 1 例の投与 130~136 日ならびに投与 280 日に瀕死状態になったため安楽死させた 25000/22000 ppm 群の雄 1 例の投与 279 日には、それぞれ摂餌量の著しい減少が認められ、検体投与に関連したものと考えられた。

全ての検体投与群の雌雄で認められた摂餌効率の平均値の一時的な低下は、体重変化量にはすでに被験物質に関連した影響が認められていることを考慮し、検体投与に関連したものとは判断された。

検体摂取量；投与期間中の 1 日当たりの平均検体摂取量を以下の表に示す。

投与量 (ppm)		3000/2600	9000/7800	25000/22000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	81	248	688
	雌	92	287	780

血液学検査；投与開始前、投与 92 (雄)、93 (雌)、183 (雄)、184 (雌)、364 (雄) および 365 (雌) 日に未給餌の全動物を対象として、無麻酔下で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、血色素量、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、白血球数、白血球百分比 (好酸球、好塩基球、好中球、リンパ球、単球、大型非染色球)

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								
	3000/2600			9000/7800			25000/22000		
	92	183	364	92	183	364	92	183	364
平均赤血球容積	↓94		↓96	↓96					
平均赤血球血色素量		↓94	↓95		↓96	↓98			↓96

Kruskal-Wallis + Man-Whitney U 検定 (両側) ↓ : P ≤ 0.05, ↓↓ : P ≤ 0.02

数値は対照群を100とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

性別	雌								
	3000/2600			9000/7800			25000/22000		
	93	184	365	93	184	365	93	184	365
平均赤血球容積	↓94	↓94		↓92	↓93	↓95	↓91	↓92	
平均赤血球血色素量	↓93	↓93		↓89	↓93		↓89	↓93	
血小板数								↑142	↑140

Kruskal-Wallis + Man-Whitney U 検定 (両側) ↑ ↓ : P ≤ 0.05, ↑ ↓ ↓ : P ≤ 0.02

数値は対照群を100とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

25000/22000 ppm 群の雌で投与 184 および 365 日に血小板数が増加し、検体投与に関連した変化と考えられた。

全ての検体投与群の雌で投与 364 日に平均赤血球血色素量 (MCH) が減少した。また、全ての検体投与群の雌で投与 93 および 184 日に平均赤血球容積 (MCV) および平均赤血球血色素量 (MCH) が有意に減少した。しかし、これら赤血球指数の変化は本系統の同月齢、同性のイヌにおける背景データの範囲内またはそれに近い (申請者註: 下表参照) か、もしくは用量反応関係がなかったため、これらの所見は偶発的なもので、毒性学的または生物学的意味はないと考えられた。

投与期間	性別	雄	
	項目	MCV 平均値 ; fL (範囲)	MCH 平均値 ; fmol (範囲)
12 ヶ月	試験データ (n=15) †	68.5 (67.7~69.4)	1.36 (1.34~1.38)
	背景データ (n=54)	67.1 (65.8~69.6)	1.43 (1.38~1.48)

† : 全検体投与群

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

性別		雌	
投与期間	項目	MCV 平均値 ; fL (範囲)	MCH 平均値 ; fmol (範囲)
3 ヶ月	試験データ (n=15) †	65.1 (64.2~66.2)	1.25 (1.23~1.28)
	背景データ (n=54)	67.5 (65.2~69.0)	1.43 (1.37~1.53)
6 ヶ月	試験データ (n=15) †	67.0 (66.5~67.9)	1.36 (1.36~1.37)
	背景データ (n=54)	67.7 (66.1~69.2)	1.44 (1.38~1.52)

† : 全検体投与群

血液凝固検査 ; 血液学検査で使用した血液から得られた血漿を用い、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

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	雌								
	3000/2600			9000/7800			25000/22000		
検査時期 (日)	92	183	364	92	183	364	92	183	364
プロトロンビン時間		↓91							

Kruskal-Wallis + Man-Whitney U 検定 (両側)、↓ :  $P \leq 0.02$ 、有意水準 :  $P \leq 0.05$   
 数値は対照群を100とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

血清酵素 ; 血液学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を下表に示す。

性別	雌								
	3000/2600			9000/7800			25000/22000		
検査時期 (日)	93	184	365	93	184	365	93	184	365
ALT		↑142		↑155	↑164				

Kruskal-Wallis + Man-Whitney U 検定 (両側) ↑ :  $P \leq 0.05$ 、↑ :  $P \leq 0.02$   
 数値は対照群を100とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

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

血液生化学検査；血液学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

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								
	3000/2600			9000/7800			25000/22000		
投与量 (ppm)									
検査時期 (日)	92	183	364	92	183	364	92	183	364
クレアチニン	↓85	↓78	↓88	↓92	↓85	↓89	↓89		↓87
カルシウム					↓95				
グロブリン	↓89								

Kruskal-Wallis + Man-Whitney U 検定 (両側) ↓ :  $P \leq 0.05$ , ↓↓ :  $P \leq 0.02$

数値は対照群を100とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

性別	雌								
	3000/2600			9000/7800			25000/22000		
投与量 (ppm)									
検査時期 (日)	93	184	365	93	184	365	93	184	365
総コレステロール							↑124		

Kruskal-Wallis + Man-Whitney U 検定 (両側) ↑ :  $P \leq 0.02$ 、有意水準 :  $P \leq 0.05$

数値は対照群を100とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

血液生化学検査では、全検体投与群の雄で血清クレアチニン濃度の有意な減少が投与期間を通じて認められた。しかし、用量反応関係はなく、さらに、血清クレアチニン濃度の減少は片性にしか認められなかった。このため、投与群の雄における血清クレアチニン濃度の減少は偶発的なもので、毒性学的意味はないと考えられた。その他、3000/2600 ppm 群の雄で投与 92 日にグロブリンの有意な減少、9000/7800 ppm 群の雄で投与 183 日にカルシウムの有意な減少、25000/22000 ppm 群の雌で投与 93 日に総コレステロールの有意な増加が認められた。これらの変動は雌雄で一貫性がないか、もしくは用量反応関係がみられないことから、毒性学的意義はないと考えられた。

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

尿検査；血液学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、色調、濁度、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

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											
投与量 (ppm)		0			3000/2600			9000/7800			25000/22000		
検査時期 (日)		94	185	360	94	185	360	94	185	360	94	185	360
ケトン体	≤1 mmol/L	5	5	5	2	2	0	4	2	2	1	0	0
	≥5 mmol/L	0	0	0	3	3	↑5	1	3	3	↑4	↑4	↑3
潜血	陰性	2	5	3	2	3	3	2	3	2	1	1	2
	赤血球：≥10個/μL	3	0	2	3	2	2	3	2	3	4	↑3	1

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑ : P≤0.05、↑↑ : P≤0.01

数値は動物数を表す。

性別		雌											
投与量 (ppm)		0			3000/2600			9000/7800			25000/22000		
検査時期 (日)		95	186	361	95	186	361	95	186	361	95	186	361
ケトン体	≤1 mmol/L	5	5	5	1	2	2	0	1	1	0	1	0
	≥5 mmol/L	0	0	0	↑4	3	3	↑5	↑4	↑4	↑5	↑4	↑5

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑ : P≤0.05、↑↑ : P≤0.01

数値は動物数を表す。

ほぼ全ての検体投与群の雌雄において、尿中のケトン体濃度が投与期間を通じて増加した。また、沈渣の検査では、由来不明の結晶が 25000/22000 ppm 群の雄で投与 94 日 (5 例中 5 例) および 360 日 (3 例中 3 例) に、同群の雌で投与 95 日 (5 例中 4 例) および 361 日 (5 例中 2 例) に認められた。さらに、9000/7800 ppm 群の雌 5 例中 2 例の尿沈渣中にも未知の結晶が検出された。この結晶は化学分析により親化合物と同定された。

尿中ケトンの出現増加と尿中結晶の形成増加は、酵素 p-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼの阻害という検体の作用機序によって生じたケト酸 (p-ヒドロキシフェニルピルビン酸)、または検体の尿中排泄に起因するもので、検体に関連したものと考えられたが、これらの尿所見は毒性学的意義はないと考えられた。

各検体投与群の雌雄の尿サンプルでは pH 値の軽度の低下 (pH < 6.0) も投与を通じて認められ、変化は雄より雌で顕著であった。この軽度の酸性尿も、おそらく p-ヒドロキシフェニルピルビン酸の排泄増加に関連しているものと考えられる。血中 pH を一定に保ち、p-ヒドロキシフェニルピルビン酸などの酸性代謝産物を代償するため、腎臓は尿の pH を下げると考えられ、尿中結晶の析出は尿 pH に依存することから、結晶形成の増加は軽度の酸性尿に関連している可能性があった。

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

尿 pH の低下 (pH<6.0) を示した動物数

群	雄			雌		
	94 日	185 日	360 日	95 日	186 日	361 日
0 ppm	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
3000/2600 ppm	0/5	1/5	3/5	2/5	3/5	2/5
9000/7800 ppm	0/5	0/5	2/5	4/5	3/5	3/5
25000/22000 ppm	3/5	1/4	2/3	5/5	4/5	1/5

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準:  $P \leq 0.05$

その他、25000/22000 ppm 群の雄で投与 185 日に潜血発生动物数の有意な増加が認められた。この変動は雌雄で一貫性がなく、ごく軽度であることから、毒性的意義はないと考えられた。

眼科的検査: 投与開始前、投与 6 ヶ月後および投与期間終了前に全動物について検査した。

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: 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 (相対重量) を算出した。

脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、子宮、精巣、卵巣、精巣上体、甲状腺 (上皮小体を含む)、前立腺

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					
	3000/2600		9000/7800		25000/22000	
投与量 (ppm)	絶対	相対	絶対	相対	絶対	相対
腎臓	↑115		↑118	↑124		
心臓	↓93					

Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 (両側) ↑:  $P \leq 0.05$ , ↑↓:  $P \leq 0.01$

数値は対照群を100とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

性別	雌					
	3000/2600		9000/7800		25000/22000	
投与量 (ppm)	絶対	相対	絶対	相対	絶対	相対
最終体重			↓84			
肝臓						↑128
脾臓					↓87	

Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 (両側) ↓:  $P \leq 0.05$ , ↑↓:  $P \leq 0.01$

数値は対照群を100とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

3000/2600 および 9000/7800 ppm 群の雄で絶対腎臓重量が有意に増加（対照群に比べ、重量でそれぞれ+15%および+18%）した。25000/22000 ppm 群においても 17%の増加傾向を示した。また、9000/7800 ppm 群の雄で相対腎臓重量も有意に増加（対照群に比べ、対体重比で+24%）した。しかし、用量反応関係はなく、これらの動物では対応する組織学的変化もみられなかった。このため、検体投与に関連した重量の変化とは考えなかった。

その他、3000/2600 ppm 群の雄で絶対心臓重量の減少 (-7%)、9000/7800 ppm 群の雌で最終体重の減少 (-16%)、25000/22000 ppm 群の雌で絶対脾臓重量の減少 (-13%)、相対肝臓重量の増加 (+28%) が、いずれも統計学的に有意に認められた。しかし、これらの変化は用量反応関係がみられないか、投与に関連しない、対応する組織学的変化のないものであった。

肉眼的病理検査；死亡／瀕死例を含む全動物を対象として剖検を行った。

対照群および検体投与群において認められた変化を次頁の表に示す。

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	3000	9000	25000	0	3000	9000	25000
臓器	検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
	所見								
	著変認めず	5	4	3	3	1	0	2	4
胃	潰瘍	0	0	0	1	0	0	0	0
十二指腸	変色	0	0	0	0	1	1	0	0
空腸	変色	0	0	0	0	1	0	0	0
結腸	変色	0	0	0	0	1	0	0	0
	巣	0	0	0	0	1	0	1	0
腹腔	液滲出	0	0	0	2	0	0	0	0
	ヘルニア	0	0	0	0	0	1	0	0
肺	巣	0	0	0	0	2	2	2	0
腎臓	結石	0	0	0	1	0	0	0	0
	腫大	0	0	0	1	0	0	0	0
	欠損	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎盂拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
	退縮	0	0	0	0	0	0	0	1
尿管	拡張	0	0	0	2	0	0	0	0
膀胱	膀胱炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
	出血	0	0	1	0	0	0	0	0
	膀胱壁の肥厚	0	0	0	1	0	0	0	0
精巣上体	巣	0	0	0	2	/	/	/	/
前立腺	出血	0	0	0	1	/	/	/	/
	炎症	0	0	0	1	/	/	/	/
卵巣	嚢胞	/	/	/	/	0	1	0	0
脾臓	腫大	0	0	0	1	0	0	0	0
	巣	0	0	1	0	0	0	0	0
腸骨リンパ節	腫大	0	0	0	0	0	1	0	0
そ径リンパ節	腫大	0	0	0	0	0	1	0	0
下垂体	嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0

数値は動物数を示す。 斜線：該当せず

投与量：3000=3000/2600 ppm；9000=9000/7800 ppm；25000=25000/22000 ppm

Fisher の直接確率検定（両側） 有意差なし、有意水準：P<0.05

9000/7800 ppm 群の雄 1 例の膀胱壁に多発性出血が認められたが、これは毒性による膀胱壁の構造損傷の初期像を示している可能性があった。これによって移行上皮の健全さが失われ、二次的な細菌増殖と結石形成がもたらされる結果、重度な炎症反応が生じ、毒性影響が持続することでそれがさらに増強



されていくものと推察される。したがって、25000/22000 ppm 群の雄に認められた膀胱炎、膀胱の拡張および膀胱壁の肥厚も含め、これらの膀胱病変は検体投与に関連した一次的な影響と考えられた。

組織病理学検査；死亡／瀕死例を含む全動物を対象として、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、眼球および視神経、下垂体、甲状腺、上皮小体、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）、大腿骨（骨髄を含む）および膝関節、前立腺、乳腺（雌）、皮膚、喉頭、咽頭、鼻腔（レベルⅢ）、全肉眼病変

認められた主要な病変を次々頁以降の表に示す。

25000/22000 ppm 群の雄 2 例の膀胱で重度の出血性壊死性膀胱炎が認められた。病変では、部分的に膀胱壁の完全な貫壁性壊死がみられ、大量の炎症細胞集簇、フィブリン、出血および組織崩壊物が壁全層に観察された。また、これらの動物のうち 1 例では数個の結石も認められ、それによる閉塞の結果、尿貯留ならびに尿管、膀胱および腎盂の拡張が生じていたのに加え、膀胱壁は慢性炎症細胞浸潤、肉芽組織の新たな形成、粘膜過形成、筋層肥大および線維化のため肥厚していた。9000/7800 ppm 群の雄 1 例でも膀胱粘膜の多発性出血が認められた。また、膀胱炎が認められた雄 2 例には上行性化膿性腎盂腎炎が認められ、限局性化膿性壊死性腎盂炎と髄質内帯の壊死病変を伴っていた。これらの動物のうち 1 例の腎臓では、多数の化膿性炎症巣が腎皮質の多くの糸球体を巻き込んで、またはその周囲に形成されていた。また、両動物で腎周囲炎が認められた。これらの動物のうち、1 例で急性壊死性出血性前立腺炎が、他の 1 例で膿瘍形成を伴う前立腺炎が認められた。また、前立腺周囲炎も観察された。加えて、25000/22000 ppm 群のこれらの雄のうち 1 例で食道にびらんが認められた。同じ動物 2 例で胃炎が認められ、うち 1 例では数個の潰瘍が形成されていた。投与終了前に死亡したこれらの雄 2 例の回腸壁および雄 1 例の盲腸壁のリンパ濾胞におけるリンパ球枯渇および濾胞退縮が認められ、長期にわたる障害を示していた。同じ雄 2 例には、腸間膜リンパ節、腎臓、結腸あるいは前立腺の表面に、漿液線維素性多発性漿膜炎が組織学的に観察された。投与終了前に死亡した 25000/22000 ppm 群の雄 1 例の膵臓に島萎縮および軽度の間質線維化が認められた。この動物には精巣の精細管上皮変性が認められ、あらゆる種類の巨細胞の増加を伴っていた。腎臓、尿管および前立腺の重度な変化ならびに漿液線維素性腹膜炎は、膀胱における上記の一次的病変に続発したもの（細菌感染の拡大による）と考えられた。また、腎後性尿毒症では体液中のアンモニア濃度が増加し、呼吸時

## 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

のアンモニアの呼出も増加するが、この状態は上記精巢の変性病変ならびに食道および胃の病変の原因となることが知られている。さらに、前述したリンパ球枯渇および濾胞退縮は、これらの動物での長期にわたる障害を示しており、これも続発性の所見と考えられた。25000/22000 ppm 群の雄 1 例でみられた脾臓病変（島萎縮、間質線維化）は、上記のような発症機序では説明できない。しかし、高用量群の 1 例に認められたのみではあるものの、同病変が投与に関連した影響である可能性は完全には否定できなかった。

上記の結果から、25000/22000 ppm は最大耐量を超えていることが明らかになった。臨床検査および病理学検査での標的器官は腎臓と膀胱であった。以上より、本試験条件下での雌雄のビーグル犬における無毒性量（NOAEL）は、3000/2600 ppm より低いと判定された。このため、より低用量（100 および 500 ppm）での追加試験を実施した（資料 No. 毒 A20）。

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	3000	9000	25000	0	3000	9000	25000
臓器	所見 \ 検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
咽頭	炎症性細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
耳下腺	炎症性細胞浸潤	0	1	2	0	2	1	3	3
下顎腺	炎症性細胞浸潤	1	1	3	1	0	1	2	2
	巣状硬化	0	0	1	0	0	0	0	0
食道	単核細胞浸潤	0	0	2	1	1	1	0	0
	びらん	0	0	0	1	0	0	0	0
胃	多発性充血	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ濾胞過形成	0	0	0	0	0	2	1	0
	潰瘍	0	0	0	1	0	0	0	0
	炎症性細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
十二指腸	多発性充血	0	0	0	0	1	1	0	0
	リンパ濾胞過形成	1	1	0	0	0	1	0	1
空腸	多発性充血	0	0	1	1	1	1	0	0
回腸	パイエル板萎縮 (リンパ球枯渇および 濾胞退縮)	0	0	0	2	0	0	0	0
	多発性充血	0	0	0	0	1	1	0	0
	リンパ濾胞リンパ球枯 渇および濾胞退縮	0	0	0	1	0	0	0	0
結腸	漿液線維索性多発性漿膜炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
	多発性充血	0	0	0	0	1	0	1	0
肝臓	クッパー細胞肉芽腫	5	5	5	5	5	5	5	5
	単細胞壊死	0	1	1	1	0	1	1	0
	ヘモジデリン沈着	1	1	0	0	0	0	0	0
	脂肪蓄積	0	0	0	2	0	1	0	0
	胆管の色素沈着	0	0	1	0	0	0	0	0
	炎症性細胞浸潤	1	1	3	2	0	1	1	1
	胆管増殖	0	0	2	0	0	0	0	0
	有糸分裂像の増加 グリコーゲン増量	0	0	0	1	0	0	0	0
0	0	0	0	0	1	0	0		
胆嚢	リンパ濾胞過形成	0	2	3	0	1	0	0	1
膵臓	島萎縮	0	0	0	1	0	0	0	0
	間質線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
	炎症性細胞浸潤	0	0	3	0	0	0	0	0
腹腔	ヘルニア	0	0	0	0	0	1	0	0
喉頭	炎症性細胞浸潤	1	2	2	0	2	1	0	3
気管	炎症性細胞浸潤	2	0	1	1	1	0	0	1

数値は動物数を示す。

投与量：3000=3000/2600 ppm；9000=9000/7800 ppm；25000=25000/22000 ppm

Fisherの直接確率検定(両側) 有意差なし、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

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	3000	9000	25000	0	3000	9000	25000
臓器	所見 \ 検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
肺	肺膿瘍	0	0	0	0	0	1	0	0
	間質性肺炎	0	0	0	2	0	1	0	0
	肉芽腫、巣状	3	4	3	3	3	5	5	3
	寄生虫性肺炎	3	1	5	2	2	2	3	2
腎臓	石灰化	5	5	5	3	5	5	5	5
	無形成	0	0	0	0	0	0	1	0
	間質性腎炎	0	1	0	1	0	2	0	1
	上行性化膿性腎盂腎炎	0	0	0	2	0	0	0	0
	漿液線維索性多発性漿膜炎	0	0	0	2	0	0	0	0
	腎結石	0	0	0	2	0	0	0	0
尿管	拡張	0	0	0	2	0	0	0	0
	急性出血	0	0	0	1	0	0	0	0
膀胱	多発性出血	0	0	1	0	0	0	0	0
	出血性壊死性膀胱炎	0	0	0	2	0	0	0	0
精巣	巨細胞	1	0	3	3	/	/	/	/
	精細管萎縮	2	0	1	0	/	/	/	/
	精細管上皮変性	1	0	0	1	/	/	/	/
	炎症性細胞浸潤	1	0	0	0	/	/	/	/
精巣上体	蔓状叢充血	0	0	0	2	/	/	/	/
前立腺	嚢胞	1	0	1	0	/	/	/	/
	炎症性細胞浸潤	1	0	1	0	/	/	/	/
	漿液線維索性多発性漿膜炎	0	0	0	2	/	/	/	/
卵巣	嚢胞	/	/	/	/	0	1	1	0
陰	ガートナー管嚢胞	/	/	/	/	0	1	0	0
乳腺(雌)	仮性泌乳	/	/	/	/	2	1	3	1
	色素沈着	/	/	/	/	1	0	1	1
	充血	/	/	/	/	0	2	1	2
	リンパ節充血	/	/	/	/	1	0	0	0
脾臓	萎縮	0	0	0	1	0	0	0	0
	急性鬱血	0	0	0	1	0	0	0	0
	結節性過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
	血腫、器質化	0	1	1	1	0	1	1	0
	巣状充血	0	0	0	0	2	2	0	0
胸腺	星空様の像	0	0	0	2	0	0	0	0
腸間膜 リンパ節	漿液線維索性多発性漿膜炎	0	0	0	2	0	0	0	0
	充血	0	0	0	1	0	0	0	1
	洞組織球症	0	0	0	0	0	0	0	1

数値は動物数を示す。 斜線：該当せず

投与量：3000=3000/2600 ppm；9000=9000/7800 ppm；25000=25000/22000 ppm

Fisherの直接確率検定(両側) 有意差なし、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

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	3000	9000	25000	0	3000	9000	25000
臓器	所見 \ 検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
腋窩リンパ節	充血	0	0	0	2	0	1	0	1
	ヘモジデリン蓄積	0	1	0	0	0	2	0	2
腸骨リンパ節	過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
そ径リンパ節	過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
脳	グリア細胞反応	1	1	1	3	4	3	4	2
	巣状石灰化	1	1	2	0	2	0	3	0
頸部脊髄	石灰化	0	0	0	0	0	0	0	1
腰部脊髄	石灰化	0	0	0	1	3	2	0	1
副腎皮質	副副腎組織	0	0	0	0	1	0	0	1
甲状腺	C細胞過形成	1	3	3	4	5	4	3	3
	リンパ球様細胞集簇	0	1	4	0	0	0	0	0
	嚢胞	1	1	0	0	0	0	0	0
上皮小体	嚢胞	1	3	0	1	3	1	2	2
下垂体	嚢胞	1	2	3	1	3	4	2	4
骨格筋	部分的再生	0	0	1	0	0	0	0	0
皮膚	毛嚢炎、巣状	0	0	0	1	0	0	0	0

数値は動物数を示す。

投与量：3000=3000/2600 ppm；9000=9000/7800 ppm；25000=25000/22000 ppm

Fisherの直接確率検定（両側） 有意差なし、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

血清チロシン濃度測定 (追加検査)

方法：血液学検査、血液生化学検査のために採血し、分離した血清の同検査に使用した残りを、群毎に雌雄別にプールして保存し、その保存した血清を用いて血清チロシン濃度を HPLC 法で測定した。

血清チロシン濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ ) を以下の表に示す。

性別	採血日	投与量 (ppm)			
		0	3000/2600*	9000/7800*	25000/22000*
雄	投与 92 日	66.37	1637.00	1612.09	1700.15
	投与 183 日	39.10	1446.75	1452.22	1489.94
	投与 364 日	48.97	1126.43	1139.23	1222.57
雌	投与 93 日	51.01	1696.98	2005.12	1987.40
	投与 184 日	53.87	1256.87	1176.69	1397.06
	投与 365 日	54.54	1085.20	1185.36	1099.34

\*：投与 210 日より投与期間終了時まで、投与用量を減じた。

数値は群の平均値を示す。

検体を0、3000/2600、9000/7800、25000/22000 ppmの濃度で雌雄のイヌに12 カ月間混餌投与したところ、血清チロシン濃度が全検体投与群で用量には関連せずに顕著に増加した(申請者註：対照群に対して投与群は血清チロシン濃度の明らかな増加を示していたため、統計処理は実施していない)。

3) イヌを用いた12ヵ月間混餌投与慢性毒性試験

(資料 No. 毒 A20)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2002 年(2003 年改訂)

検体純度:

供試動物: 純系ビーグル犬、1 群雌雄各 5 匹、投与開始時約 6~7 ヶ月齢

投与期間: 約 12 ヶ月間 (2001 年 7 月 4 日~2002 年 7 月 8 日)

試験の目的:

投与方法: 検体を 0、100、500 ppm の濃度で飼料に混入し、約 12 ヶ月間にわたって毎日授食させた。検体と飼料の混合物を約 2 週間隔で新しく調製し、給餌直前まで室温で保存した。この混合物約 400 g と飲料水約 400 mL とを、いずれも投与直前に混ぜてペースト状にした。

投与量: 0、100 および 500 ppm

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。また、オープンフィールドでの詳細な状態の観察を全動物について投与期間開始前およびその後は週 1 回 (原則として体重測定日) 行なった。

投与期間中において死亡は認められなかった。

検体投与に関連のある症状は認められなかった。

100 ppm 群の雌 1 例にそ径部のヘルニアが認められた。また、500 ppm 群の雄 1 例に頸部の腫瘍 (時に潰瘍/痂皮形成) および鼻吻部の皮膚病変が認められた。これらの所見は、検体投与による毒性影響とは考えられず、偶発的な発生と考えられる。

体重変化; 体重を投与期間開始日 (投与 0 日) から 12 ヶ月まで週 1 回測定した。各測定日の体重と投与 0 日の体重の差を算出し、体重変化量とした。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた変化を次頁の表に示す。

500 ppm 群の雄で統計学的に有意ではないものの、体重変化量が全投与期間を通じて減少し、体重減少が投与 7 日に、体重増加抑制が投与 14 日以降、投与期間終了まで認められた。この変化は検体投与による成長阻害を示すものと考えられる。

500 ppm 群の雌では、投与 161 および 294~357 日の体重変化量が統計学的に有意に増加したが、これは平均体重増加量が高値を示したため (対照群に対する増加率 45.6~60.5%) 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

性別		雄		雌	
投与量 (ppm)		100	500	100	500
平均体重 変化量	投与期間 0~161日	104	79	95	↑143
	0~357日	97	61	104	↑148

Dunnett (両側) ↑ : P ≤ 0.05

数値は対照群を 100 とした場合の値。

投与期間終了時の平均体重変化量 (kg) を以下の表に示す。

投与量 (ppm)	性別	体重変化量 (kg)
0	雄	+3.4
	雌	+2.6
100	雄	+3.1
	雌	+2.7
500	雄	+1.9
	雌	+3.8

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。

摂餌量には検体投与に伴う変化はみられなかった。

500 ppm の雄では、平均摂餌効率が一時的な低下を示し、検体投与による影響と考えられる。

検体摂取量；投与期間中の 1 日当たりの平均検体摂取量を以下の表に示す。

投与量 (ppm)		100	500
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.9	15.3
	雌	3.1	15.4

血液学的検査；投与開始前、投与 89、183 および 363 日に未給餌の全動物を対象として、無麻酔下で機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、血色素量 (HGB)、ヘマトクリット値 (HCT)、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、白血球数、白血球百分比 (好酸球、好塩基球、好中球、リンパ球、単球、大型非染色球)



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			500			100			500		
検査時期 (日)	89	183	363	89	183	363	89	183	363	89	183	363
血色素量				↓89	↓91	↓90						
ヘマトクリット値				↓90	↓92	↓91						
平均赤血球容積							↓96			↓94	↓95	
平均赤血球血色素量							↓94			↓91	↓95	
平均赤血球血色素濃度										↓97		
血小板数									↓81			

Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 (両側) ↓ : P ≤ 0.05, ↓↓ : P ≤ 0.01

数値は対照群を 100 とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

100 ppm 群の雌で、投与 363 日に血小板数の有意な減少が認められたが、雄には認められておらず、用量反応関係もがみられなかったため、毒性学的意義がないと考えられた。500 ppm 群の雄では、投与期間を通じて血色素量 (HGB) とヘマトクリット値 (HCT) の有意な減少が認められた。雌では、投与 89 日に 100 および 500 ppm 群で平均赤血球容積 (MCV) と平均赤血球血色素量 (MCH) の有意な減少が認められ、500 ppm 群の雌では同検査時に平均赤血球血色素濃度 (MCHC) も有意な減少を示した。また、投与 183 日には 500 ppm の雌で平均赤血球容積 (MCV) と平均赤血球血色素量 (MCH) の有意な減少が認められた。投与終了時には、雌の赤血球関連項目に変化はみられなかった。変動がみられた項目の値は本系統の同月齢、同性のイヌにおける背景データの範囲内またはそれに近かったため、上記の変化にはいずれも毒性学的または生物学的意味はないと考えられた。また、本検体のイヌにおける亜急性毒性試験(資料 No. 毒 A16)では、この 12 ヶ月間混餌投与試験よりはるかに高い投与量を用いたにもかかわらず、3 ヶ月間の検体投与後、雌雄の血液学的検査項目に投与に関連した変化はみられなかった。したがって、赤血球関連項目に対する影響は偶発的なもので、毒性学的に問題となるようなものではないと考えられた。

性別		雄	
投与期間	項目	HGB 平均値 ; mmol/L (範囲)	HCT 平均値 ; L/L (範囲)
3 ヶ月	試験データ (n=10) †	9.4 (9.0~9.7)	0.454 (0.435~0.472)
	背景データ (n=52)	9.6 (9.0~10.5)	0.454 (0.406~0.500)
6 ヶ月	試験データ (n=10) †	9.7 (9.4~10.0)	0.476 (0.461~0.490)
	背景データ (n=52)	10.0 (9.4~11.0)	0.477 (0.444~0.516)
12 ヶ月	試験データ (n=10) †	9.6 (9.2~9.9)	0.464 (0.448~0.480)
	背景データ (n=52)	9.9 (9.2~10.9)	0.473 (0.430~0.508)

† : 全検体投与群

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

性別		雌		
投与期間	項目	MCV <sup>†</sup> ; fl (範囲)	MCH <sup>†</sup> ; fmol (範囲)	MCHC <sup>†</sup> ; mmol/L(範囲)
3 ヶ月	試験データ (n=10) <sup>††</sup>	63.5 (62.8~64.2)	1.31 (1.28~1.33)	20.56 (20.37~20.74)
	背景データ (n=52)	67.0 (64.2~70.8)	1.42 (1.38~1.46)	21.15 (19.43~22.28)
6 ヶ月	試験データ (n=10) <sup>††</sup>	66.7 (65.4~67.9)	1.35 (1.33~1.37)	20.24 (20.19~20.29)
	背景データ (n=52)	68.0 (64.8~72.0)	1.43 (1.37~1.48)	21.08 (19.27~22.51)

†: 平均値、††: 全検体投与群

血液凝固検査; 血液学検査で使用した血液から得られた血漿を用い、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

検体投与に伴う変化はみられなかった。

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

検体投与に伴う変化はみられなかった。

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

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			500			100			500		
投与量 (ppm)												
検査時期 (日)	89	183	363	89	183	363	89	183	363	89	183	363
総タンパク									↑107			↑109
アルブミン									↑108			↑109
マグネシウム					↓94							
ブドウ糖										↑107		
ナトリウム											↑101	

Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 (両側) ↑ ↓ : P ≤ 0.05、↑↑ : P ≤ 0.01

表中の数値は対照群を100とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

血液生化学検査では、投与 363 日に雌の 100 および 500 ppm 群で総タンパクとアルブミンの有意な増加が認められた。しかし、高タンパク血症および高アルブミン血症については脱水の場合を除いて診断学的意義が乏しいこと、また、総タンパクとアル

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

ブミンの増加は片性かつ1検査時期にみられたのみであったことから、これらの所見は偶発的なものであって、投与によるものではないと判断された。

その他、500 ppm 群の雄で投与 183 日にマグネシウムの有意な減少、500 ppm 群の雌で投与 89 日にブドウ糖の有意な増加および183日にナトリウムの有意な増加が認められた。これらの変動は雌雄で一貫性がなく、1検査時期にみられたのみであったことから、毒性学的意義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、色調、濁度、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

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			500			100			500		
投与量 (ppm)												
検査時期 (日)	85	184	359	85	184	359	85	184	359	85	184	359
ケトン体										3	↑5	3

Fisher の直接確率検定 (片側) ↑ :  $P \leq 0.01$ 、有意水準 :  $P \leq 0.05$

数値は判定基準 (5 mmol/l) 以上の値を示した動物数を示す。空欄は有意差無しを示す。

500 ppm 群の雌の各動物では、尿サンプル中のケトン体が試験を通じて増加した。尿中ケトン体の増加は各検査時とも常に統計学的に有意ではなかったが、500 ppm 群の雌における同項目の増加傾向は投与に関連したものと考えられた。検体の作用機序は、動物のチロシン異化に関わる酵素 p-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼの阻害である。本酵素阻害は投与動物における血中および尿中チロシン濃度を増加させ、その結果、大量の p-ヒドロキシフェニルピルビン酸 (チロシン代謝物) が尿中に排泄される。ケト酸である p-ヒドロキシフェニルピルビン酸は試験紙法の試薬に干渉し、尿サンプルのケトン体を偽陽性にする。したがって、p-ヒドロキシフェニルピルビン酸の形で尿中ケトン体の発現増加は、検体投与に関連したものとは考えられるが、毒性学的意義はないと考えられた。

眼科的検査：投与開始前および投与期間終了前に全動物について検査した。

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：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 (相対重量) を算出した。

脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、子宮、精巣、卵巣、精巣上体、甲状腺、上皮小体、前立腺

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以下の表に示す。

性別	雌			
	100		500	
投与量 (ppm)	絶対	相対	絶対	相対
卵巣			↓51	↓47
子宮			33	↓32

Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 (両側) ↓ : P ≤ 0.05, ↓↓ : P ≤ 0.01  
 数値は対照群を100とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

500 ppm 群の雌で絶対卵巣重量が有意に減少 (対照群に比べ、重量で-49%) し、相対卵巣重量も有意に減少 (対照群に比べ、対体重比で-53%) した。また、同群の雌で絶対子宮重量が減少傾向を示し、相対子宮重量も有意に減少 (対照群に比べ、対体重比で-68%) した。しかし、いずれの場合も、投与に関連すると考えられる、または臓器重量の変化に対応すると考えられる組織病変はみられず、小型の卵巣と小型の子宮の形態像は、対照群および 100 ppm 群の卵巣や子宮と比べても正常構造を呈していた (線維化・萎縮なし)。また、同検体を用いて先に実施した 12 ヶ月間混餌投与慢性経口毒性試験 (資料 No. 毒 A19) において、3000/2600、9000/7800 および 25000/22000 ppm 群では、卵巣または子宮重量の有意な変化や、投与に関連した組織形態学的変化は報告されなかった。したがって、卵巣および子宮重量の変化は偶発的なもので、投与に関連したものではないと判断された。

肉眼的病理検査；投与終了時の全生存動物を対象として剖検を行った。

対照群および検体投与群において認められた変化を以下の表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		0	100	500	0	100	500
臓器	検査動物数	5	5	5	5	5	5
	所見						
	著変認めず	1	1	0	3	5	3
胃	潰瘍	1	0	0	0	0	0
肺	巣	3	1	2	2	0	0
脾臓	腫瘤	0	0	1	0	0	0
下顎リンパ節	腫大	0	0	2	0	0	0
脾リンパ節	赤色化	0	0	1	0	0	0
甲状腺	嚢胞	1	1	0	0	0	0
	小型化	1	0	0	0	0	0
下垂体	嚢胞	2	3	1	0	0	2

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準 : P ≤ 0.05  
 数値は動物数を示す。

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

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

組織病理学的検査；投与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、眼球および視神経、下垂体、甲状腺、上皮小体、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）、大腿骨（骨髄を含む）および膝関節、前立腺、乳腺（雌）、皮膚、喉頭、咽頭、鼻腔（レベルⅢ）、全肉眼病変

認められた主要な病変を次頁以降の表に示す。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

病理組織所見はすべて、単発性の症例として偶発的に発現したか、試験群間で均等に発生しており、自然発生性のものと判断された。なお、肉眼病変の大部分については、対応する明確な組織所見が認められた。500 ppm 群の卵巣と子宮の小型化については、対応する病理所見はみられず、病理組織学的には正常な腺構造と正常な子宮壁構造が認められた。

500 ppm 群において体重減少および体重増加抑制ならびに摂餌効率の低下が雄のみで認められた。500 ppm 群の雌および100 ppm 群の雌雄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、雄のビーグル犬における無毒性量 (NOAEL) は 100 ppm (2.9 mg/kg 体重/日)、雌のビーグル犬における無毒性量 (NOAEL) は 500 ppm (15.4 mg/kg 体重/日) と判断された。

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

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		0	100	500	0	100	500
臓器	所見 \ 検査動物数	5	5	5	5	5	5
耳下腺	炎症性細胞浸潤	1	1	1	0	2	2
下顎腺	炎症性細胞浸潤	0	3	2	3	2	2
	巣状硬化	0	1	0	0	0	0
食道	単核細胞浸潤	0	0	0	2	1	3
胃	リンパ濾胞過形成	1	2	1	1	0	2
十二指腸	単核細胞浸潤	0	0	0	0	↑4	1
	リンパ濾胞過形成	0	0	0	1	1	0
回腸	リンパ濾胞過形成	0	0	0	0	0	1
肝臓	クッパー細胞肉芽腫	5	5	5	5	5	5
	微小膿瘍、巣状	0	0	1	0	0	0
	ヘモジデリン沈着	0	0	0	1	0	1
	色素沈着、胆管	1	0	0	0	0	1
	炎症性細胞浸潤	0	1	2	1	1	2
胆嚢	リンパ濾胞過形成	0	0	0	0	1	0
喉頭	炎症性細胞浸潤	1	2	0	1	1	4
	扁平上皮化生、巣状	0	0	0	0	1	0
気管	炎症性細胞浸潤	1	0	0	2	0	0
肺	肉芽腫、巣状	2	0	3	1	4	4
	寄生虫性肺炎	3	3	3	4	2	2
腎臓	石灰化	5	5	5	5	5	5
	間質性腎炎	1	0	1	0	0	1
	腎盂腎炎	0	0	0	0	1	0
	腎盂炎	1	1	1	3	2	0
精巣	巨細胞	4	5	4			
	精細管萎縮	0	1	2			
	精細管変性	0	1	2			
前立腺	炎症性細胞浸潤	1	1	2			
	線維化、巣状	0	1	2			
卵巣	嚢胞				2	0	0
乳腺 (雌)	仮性泌乳				4	0	3
脾臓	巣状充血	0	0	1	0	0	1
	脾腫 (Spleno)	0	0	1	0	0	0
	血腫、器質化	0	0	0	0	1	1
腋窩リンパ節	ヘモジデリン蓄積	0	0	2	2	0	0
	充血	0	0	0	1	0	0
	過形成	0	0	0	0	0	1

数値は匹数 斜線：該当せず

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑ :  $P \leq 0.05$

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

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		0	100	500	0	100	500
臓器	所見 \ 検査動物数	5	5	5	5	5	5
下顎リンパ節	過形成	0	0	2	0	0	0
	ヘモジデリン蓄積	0	0	1	0	0	0
	膿瘍形成	0	0	1	0	0	0
腭リンパ節	ヘモジデリン蓄積	0	0	1	0	0	0
脳	石灰化	0	0	1	3	1	1
胸部脊髄	石灰化	0	0	0	0	0	1
腰部脊髄	石灰化	4	4	1	4	5	2
坐骨神経	脱髄、巣状	0	0	0	0	1	0
甲状腺	C細胞過形成	1	1	3	5	5	5
	リンパ球様細胞集簇	0	0	2	0	0	0
	嚢胞	2	1	0	0	0	0
	低形成	1	0	0	0	0	0
	リンパ球性甲状腺炎	0	1	0	1	1	1
	鰓後体遺残	0	0	1	0	0	0
	異所性胸腺	0	0	1	0	0	0
	線維化、巣状	0	0	0	0	0	1
上皮小体	嚢胞	4	4	1	3	4	0
下垂体	嚢胞	5	3	2	1	1	3
骨格筋	筋線維変性	0	0	0	1	0	0
皮膚	毛嚢炎、巣状	0	0	1	1	0	0

数値は匹数

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準:  $P \leq 0.05$

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

血清チロシン濃度測定 (追加検査)

方法: 投与開始前、投与 28、89、183 および 363 日に血液学検査、血液生化学検査のために採血し、分離した血清の同検査に使用した残りを、群毎に雌雄別にプールして保存した。その保存した血清を用いて血清チロシン濃度を HPLC 法で測定した。

血清チロシン濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ ) を以下の表に示す。

性別	採血日	投与量 (ppm)		
		0	100	500
雄	投与 -9 日	47.12	50.02	47.22
	投与 28 日	41.62	1069.52	1385.89
	投与 89 日	46.55	775.04	1207.49
	投与 183 日	50.85	1025.89	1176.84
	投与 363 日	46.15	830.68	1129.15
雌	投与 -9 日	39.35	47.82	41.17
	投与 28 日	36.75	962.00	1226.45
	投与 89 日	44.07	727.76	1003.12
	投与 183 日	49.59	850.63	1260.06
	投与 363 日	38.14	710.11	946.94

数値は群の平均値を示す。

検体を0、100、500 ppmの濃度で雌雄のイヌに12 カ月間混餌投与したところ、血清チロシン濃度が全検体投与群で用量に関連して顕著に増加した(申請者註: 対照群に対して投与群は投与開始以降、血清チロシン濃度の明らかな増加を示していたため、統計処理は実施していない)。



4) ラットを用いた24カ月間混餌投与発がん性試験

(資料 No. 毒 A21)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003年(2003年改訂)

検体純度:

供試動物: Wistar ラット (Ctrl: WistHan (GLX: BRL) BR)、1群雌雄各50匹、  
開始時6週齢 (個別飼育)

投与期間: 24カ月 (雄: 1999年8月2日~2001年8月7日、雌: 1999年8月24日~2001年  
9月3日)

投与方法: 検体を、0、6、60、600、6000 ppm の濃度で飼料に混入し、24カ月間にわたって  
随時授食させた。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。さらに、より広範な状態の観察 (触診を含む) を週1回実施した。

一般状態の観察における検体に関連した最も顕著な所見は、雌雄とも「角膜混濁 (右眼\  
左眼)」および「角膜混濁 (両眼)」であった。なお、6 ppm 群の雄1匹 (No. 99) でも角  
膜混濁が認められたが、この動物では眼科学的検査で虹彩癒着 (単発性の所見) が明らか  
になったため、角膜混濁は検体に関連したものではないと考えられた。また、6 ppm 群の雌  
1匹 (No. 332) でも一般状態の観察において角膜混濁が認められたが、この動物では眼科  
学的検査で硝子体混濁と眼底視認不能が示されたため、上記の臨床所見は検体に関連した  
ものではないと考えられた。

加えて、肛門性器部の尿による汚れ (軽度\中等度\高度) が60 ppm 群、600 ppm 群およ  
び6000 ppm 群の雌のみにおいて、対応する対照群と比較して高頻度に認められた。

その他の所見はすべて1匹しかみられなかったか、用量反応関係がなかったため、明らかに偶発的なものであり、検体に関連したものではなかった。

投与期間中に眼および肛門性器部の異常を示した動物の総数を以下の表に示す。

投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000
所見\観察動物数		50	50	50	50	50
角膜混濁 (右眼\左眼\両眼)	雄	0	1	↑10	↑↑34	↑↑41
	雌	0	1	↑12	↑↑35	↑↑44
肛門性器部の尿による汚れ	雄	0	0	0	0	0
	雌	5	5	8	↑↑26	↑20

Fisher の直接確率検定 (両側) (↑:  $P \leq 0.01$ 、↑↑:  $P \leq 0.001$ 、有意水準:  $P \leq 0.05$ )

投与 728 日 (投与 24 カ月) までの死亡率を以下の表に示す。

投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000
死亡率 (%)	雄	6	12	↑16	↑16	↑↑24
	雌	22	↑34	20	14	16

Fisher の直接確率検定 (両側) (↑:  $P \leq 0.05$ 、↑↑:  $P \leq 0.001$ )

死亡率が最も高かったのは、雄では6000 ppm群、雌では6 ppm群であった。死亡率が最も低かったのは、雄では対照群、雌では600 ppm群であった。

検体の投与は本試験条件下において雌雄の動物の死亡率に影響を与えなかった。

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。さらに剖検開始前に体重を測定した。各測定日の体重と投与0日の体重の差を算出し、体重変化量とした。対照群と比べ投与群で顕著に認められた変化を次頁の表に示す。

6000 ppm群の雄では、体重が投与595日から試験終了まで統計学的に有意に減少した (投与728日で-7.6%)。また、同群の体重変化量は投与623日から試験終了まで有意に減少し、最大減少率は投与651日と707日の-11.1%であった。60 ppm群および600 ppm群でも体重が投与期間中しばしば統計学的に有意に減少し、最大減少率は600 ppm群で-6% (投与651日、679日)、60 ppm群で-8% (投与679日) であった。これらの群の雄では体重変化量も減少し、最大減少率は600 ppm群で-7.6% (投与651日、679日)、60 ppm群で-11% (投与679日) であった。上記の変動は検体に関連したものと考えられた。

これに対し、6 ppm群の雄における投与35日~91日の体重減少 (最大減少率は投与77日の-5.7%) および体重変化量の減少 (投与35日に-7.5%、投与77日に-7.3%) は、一時的であり、用量反応関係もなかったため (同時期、高用量群の動物では体重関連値の有意な減少なし)、明らかに偶発的であり、検体に関連したものではなかった。

600 ppm群および6000 ppm群の雌では、体重が投与期間中しばしば有意に減少し、最大減少率は高用量群の動物における投与728日の-8.0%であった。これらの動物では体重変化量

も投与期間中数回統計学的有意に減少し、最大減少率は600 ppm群の雌における投与7日の-10.6%であった。これらの所見は検体に関連したものと考えられた。

60 ppm群および6 ppm群の雌では、体重および体重変化量に関し、有意な変動所見はみられなかった。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		6	60	600	6000	6	60	600	6000
体 重	投与 35 日	↓95	↓94	↓95					↓95
	77 日	↓94	↓95						
	595 日				↓94				
	651 日		↓94	↓94	↓91				
	679 日		↓92	↓94	↓92				↓93
	728 日		↓94		↓92				↓92

多重比較法 (Dunnett, 両側) ↓: P<0.05, ↓↓: P<0.01

数値は対照群を 100 とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		6	60	600	6000	6	60	600	6000
体 重 変 化 量	投与期間 0~35 日	↓92	↓90						
	0~77 日	↓93	↓92						
	0~595 日								
	0~623 日				↓91				
	0~728 日		↓91		↓90				

多重比較法 (Dunnett, 両側) ↓: P<0.05, ↓↓: P<0.01

数値は対照群を 100 とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

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、個体別の体重値と摂餌量から摂餌効率を計算した。

6000 ppm群の雄では、摂餌量が投与期間を通じてしばしば統計学的に有意に増加した (最大増加率: 12.1%)。この所見は検体に関連したものと考えられた。

これに対し、600 ppm群における統計学的に有意な増加 (投与287日) ならびに60 ppm群 (投与539日) および6 ppm群 (投与70、77日) における有意な減少は単発性であったため、偶発的なものと考えられた。

600 ppm群および6000 ppm群の雌では、摂餌量がしばしば統計学的に有意に増加した (最大増加率はそれぞれ9%および9.9%)。これらの変動は検体に関連したものと考えられた。なお、60 ppm群 (試験7日) でも有意な増加がみられたが、単発性の変動であったため、偶発的なものと考えられた。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		6	60	600	6000	6	60	600	6000
摂餌量	投与 70 日	↓95						↑105	↑105
	77 日	↓95			↑107				↑105
	287 日			↑106	↑109			↑106	↑106
	539 日		↓87		↑110				
	651 日				↑107			↑110	
	728 日				↑112				

多重比較法 (Dunnett, 両側) ↑↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01  
 数値は対照群を 100 とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

摂餌効率には雌雄の全検体投与群で対照群との間に数回 (特に投与初期)、統計学的有意差を伴った増減が認められたが、明確な用量相関性が認められなかったためこれらの所見は偶発的なものと考えられた。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		6	60	600	6000	6	60	600	6000
摂餌効率	投与 70 日		↓67	↓65	↓67				
	77 日								
	203 日	↑150	↓50						
	287 日								
	483 日					↑433		↑433	
	539 日								
	651 日							↑175	
	728 日								

多重比較法 (Dunnett, 両側) ↑↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01  
 数値は対照群を 100 とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

検体摂取量；全投与期間を通じた平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) を以下の表に示す。

投与量 (ppm)		6	60	600	6000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.4	3.6	36.4	381.5
	雌	0.5	4.7	50.8	524.1

平均検体摂取量の算出を等間隔で行なうため、試験7、35、63、91日および119~707日の値のみを使用した。

眼科学的検査；投与 282日後 (雄) および267日後 (雌) に、一般状態の観察で「角膜混濁」が認められた動物について、散瞳剤投与後、検眼鏡を用いて詳細な眼科学的検査を実施した。投与 728日 (雄) および722日 (雌) には60 ppm群、6 ppm群および対照群 (0 ppm) の全生存動物について検査した。

検体投与に起因すると考えられた所見の発生頻度を次頁に示す。

雄：

所見\投与量 (ppm)	検査日	0	6	60	600	6000
角膜パンヌス	282	-	0	-	18	20
	728	0	0	6	-	-
角膜混濁	282	-	0	-	7	8
	728	0	0	8	-	-

数値は所見の認められた動物数 -： 検査対象外

雌：

所見\投与量 (ppm)	検査日	0	6	60	600	6000
角膜パンヌス	267	-	-	4	23	29
	722	0	0	3	-	-
角膜混濁	267	-	-	1	6	11
	722	0	0	10	-	-

数値は所見の認められた動物数 -： 検査対象外

60 ppm群、600 ppm群および6000 ppm群では眼科学的検査において検体に関連した所見が認められた。

6 ppm群の雄1匹 (No.99) の臨床所見「角膜混濁」は虹彩癒着と診断され、単発性であることと用量反応関係がないことから、同所見は検体に関連したものではないと考えられた。投与期間終了時には対照群、6 ppm群および60 ppm群の全生存動物を検査した。その結果、雌雄とも眼科学的所見における無影響濃度は6 ppmであった。

6 ppm群の雌1匹 (No.332) の臨床所見「角膜混濁」は、眼科学的検査において硝子体混濁と眼底視認不能であることが示された。この「角膜混濁」は単発性であることから、検体に関連したものではないことは明らかであると考えられた。

その他の所見はすべて1匹しかみられなかったか、用量反応関係がなかったため、偶発的なものであった。

血液学的検査；剖検時に麻酔した絶食動物から断頭によって血液を採取し、塗抹標本を作製した。血液塗抹の検査は60 ppm群の雌を除く全試験群について行なった。また、試験途中の切迫屠殺動物についても血液塗抹標本を作製し、白血球型別百分率ならびに白血球および赤血球の形態を光学顕微鏡を用いて検査した。

検体投与に起因すると考えられた項目を以下に示す。

雄：

項目\投与量 (ppm)	60	600	6000
多形核好中球	↑↑ 143	↑↑ 152	↑↑ 158
リンパ球	↓↓ 85	↓↓ 80	↓↓ 79

Dunnnett 検定 ↑↑↓↓：P ≤ 0.001、有意水準：P ≤ 0.05

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

白血球：試験終了時、60 ppm群、600 ppm群および6000 ppm群の雄では、血液塗抹検査において多形核好中球の軽度な増加およびそれに対応するリンパ球の減少が認められた。雌の白血球型別百分率には投与に関連した変化はみられなかった。

赤血球：24カ月間の検体投与後の血液塗抹の鏡検において、6000 ppm群の一部の雄の末梢血で低色素性赤血球の増加が認められたが、偶発的なもので、毒性学的に問題となるようなものではないと考えられた。検体投与群の雄の赤血球の形態にはそれ以外に検体に関連した所見はみられなかった。雌では赤血球の形態に投与に関連した変化は認められなかった。以下に低色素性赤血球を持つ雄の動物数を示す（統計検定は申請者が行った）。

雄：

項目 \ 投与量 (ppm)	0	6	60	600	6000
検査動物数	46	44	42	42	38
低色素性赤血球	1	1	3	1	↑↑ 11

Fisherの直接確率検定（両側） ↑↑：P ≤ 0.001、有意水準：P ≤ 0.05

途中屠殺動物：切迫屠殺された雌雄ラットの末梢血では、白血球および赤血球に種々の変化が観察された。これらの所見は対照群の動物と検体投与群の動物の双方に認められたため、自然発生性、偶発性、または加齢に伴う変化と考えられた。したがって、これらの変化は検体投与に関連しないと判断された。

臓器重量：投与終了時の全動物を対象として、以下の重量を測定し、臓器については対体重比を算出した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、脾臓、脳、心臓

対照である対照群と比較して、平均絶対重量に有意な変化が認められた臓器を以下に示す。

性別	雄				雌			
	6	60	600	6000	6	60	600	6000
最終体重		↓94	↓93	↓94				↓92
肝臓			↑111	↑114				
腎臓			↑113	↑116				
精巣上体		↓92	↓93	↓92				
心臓						↓96		↓96
脾臓	↑119	↑120	↑118	↑128	↑122			
脳		↓98	↓98	↓97				↓97
副腎		↑107		↑114		↓90		

Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 ↑↓：P ≤ 0.05、↑↓：P ≤ 0.01

数値は対照群を 100 とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。斜線：該当せず

上記以外の平均絶対重量には、対照群と比較して有意差はみられなかった。

対照群と比較して、平均相対重量に有意な変化が認められた臓器を次表に示す。

性別	雄				雌			
	6	60	600	6000	6	60	600	6000
肝臓		↑113	↑119	↑121			↑116	↑110
腎臓		↑109	↑121	↑123			↑107	↑113
心臓			↑105	↑107				
脾臓	↑119	↑128	↑126	↑137				
副腎		↑113	↑113	↑120				

Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 ↑:  $P \leq 0.05$ , ̂:  $P \leq 0.01$

数値は対照群を 100 とした場合の値。空欄は有意差無しを示す。

上記以外の平均相対重量には、対照群と比較して有意差はみられなかった。

平均絶対肝臓重量が600 ppm群および6000 ppm群の雄で有意に増加し、平均相対肝臓重量が60 ppm群、600 ppm群および6000 ppm群の雄で増加した。雌では平均相対肝臓重量が600 ppm群および6000 ppm群で有意に増加した。これらの肝臓重量増加は検体に関連したものと考えられた。

平均絶対および相対脾臓重量が全検体投与群の雄で対照群と比較して有意に増加した。しかし、用量反応関係はなく、この重量変化に対応する明らかな病理組織学的所見もみられなかった。さらに、同じ検体の12カ月間慢性毒性試験（資料No.毒A18）における絶対および相対脾臓重量には、雄の検体投与群と対照群との間に有意差はみられなかった。したがって、今回の試験における脾臓重量増加は偶発的变化と考えられた。

雌では平均絶対脾臓重量が6 ppm群で有意に増加した。雌におけるこの重量変化は偶発的なものと考えられた。

平均絶対腎臓重量は600 ppm群および6000 ppm群の雄で有意に増加した。平均相対腎臓重量は60 ppm群、600 ppm群および6000 ppm群の雄ならびに600 ppm群および6000 ppm群の雌で増加した。この腎臓重量増加は、検体投与に起因しない慢性進行性糸球体腎症の発生頻度とその程度を考慮すると、生物学的なばらつきの範囲内であると考えられた。

平均絶対精巣上体重量が60 ppm群、600 ppm群および6000 ppm群の雄で有意に減少した。

この減少は、これらの雄で認められた体重減少に起因するものであった。

心臓については、平均絶対重量が60 ppm群および6000 ppm群の雌で有意に減少し、平均相対重量が600 ppm群および6000 ppm群の雄で有意に増加した。

これらの重量変化は検体に関連するものではないと考えられた

平均絶対脳重量が60 ppm群、600 ppm群および6000 ppm群の雄および6000 ppm群の雌で減少した。この絶対脳重量の有意な減少は、これらの動物に認められた最終体重の減少の結果と考えられた。

平均絶対副腎重量が60 ppm群および6000 ppm群の雄で有意に増加した。雌では平均絶対副

腎重量が60 ppm群で対照群と比較して減少した。また、平均相対副腎重量が60 ppm群、600 ppm群および6000 ppm群の雄で有意に増加した。これらの副腎重量の変化は、ともに検体投与に起因しない限局性皮質脂肪化および皮質過形成の発生頻度を考慮すると、生物学的なばらつきの範囲内と考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺および投与終了時の全生存動物について剖検を行った。認められた主要な病変を表1に示す。

肝臓： 6000 ppm 群の雌で巣の発生頻度が増加したが、組織学的に種々の腫瘍性または非腫瘍性所見と対応しており、それら腫瘍性/非腫瘍性所見には対照群の雌と 6000 ppm 群の雌の間に差が無かったことから、検体の影響ではないものと考えられる。同病変の発生頻度を以下の表に示す。

性別	雄					雌				
	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
投与量 (ppm)	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
巣	23	24	26	25	19	19	16	24	23	↑34

Fisherの直接確率検定 (両側) ↑:  $P \leq 0.01$ 、有意水準:  $P \leq 0.05$

眼球： 60 ppm 以上の群で、角膜混濁が雌雄とも用量に関連して認められ、これら群の慢性角膜炎と対応していた。同変化は検体投与に関連したものと考えられた。同病変の発生頻度を以下の表に示す。

性別	雄					雌				
	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
投与量 (ppm)	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
角膜混濁	0	1	↑10	↑↑34	↑↑39	0	1	↑8	↑↑33	↑↑44

Fisherの直接確率検定 (両側) ↑:  $P \leq 0.01$ 、↑↑:  $P \leq 0.001$ 、有意水準:  $P \leq 0.05$

甲状腺：6000 ppm 群の雄の甲状腺で、腫大の発生頻度の増加傾向がみられ、さらに腫瘍発生の頻度が増加した。この変化は病理組織所見と対応しており、検体投与に関連した所見と考えられた。各病変の発生頻度を以下の表に示す。

性別	雄					雌				
	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
投与量 (ppm)	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
腫大	6	6	9	7	13	1	2	3	7	2
腫瘍	2	7	6	9	↑12	0	0	4	3	2

Fisherの直接確率検定 (両側) ↑:  $P \leq 0.01$ 、有意水準:  $P \leq 0.05$



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

生殖器：6000 ppm 群の雄で、精嚢および前立腺の臓器サイズ減少の発生頻度が増加したが、高い死亡率を示した本群の死亡動物に認められた所見であり、検体の影響ではないものと考えられた。その発生頻度を以下の表に示す。

性別	雄				
	0	6	60	600	6000
投与量 (ppm)	0	6	60	600	6000
検査動物数	50	50	50	50	50
精嚢サイズ減少	1	3	5	5	↑12
前立腺サイズ減少	0	0	2	0	↑8

Fisherの直接確率検定（両側） ↑：P≤0.01、有意水準：P≤0.05

皮膚：600 ppm 以上の群の雄で、褥瘡の発生頻度が増加したが、老齢動物において通常みられる皮膚の変化であることが知られているため、検体に関連したものではないと考えられた。同病変の発生頻度を以下の表に示す。

性別	雄					雌				
	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
投与量 (ppm)	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
褥瘡	15	21	24	↑27	↑28	0	0	1	0	0

Fisherの直接確率検定（両側） ↑：P≤0.05

その他の肉眼病変はすべて単発性であったか、対照群と検体投与群において同様の頻度で認められた。

<表1> 肉眼的病理検査

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	46	44	42	42	38	39	33	40	43	42	
	着変なし		2	2	0	0	0	1	1	0	0	0	
	前胃	変色		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		びらん/潰瘍		1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		巣		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		ひだ状線肥厚		0	1	0	2	0	0	1	1	0	0
		壁肥厚		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		腫瘍		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺胃	びらん/潰瘍		5	4	3	7	3	4	3	3	4	6
	十二指腸	充血		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	空腸	内容物の変色		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		拡張		0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	盲腸	拡張		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		巣		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	結腸	宿便		0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	直腸	宿便		0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	肝臓	癒着		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		嚢胞		2	0	0	0	0	2	3	7	8	3
		変形		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		沈着		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		変色		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		限局性狭窄		0	0	1	1	0	0	1	0	1	0
		巣		22	24	24	23	17	17	13	20	22	↑32
		表面粗ぞう化		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		腫瘍		0	1	1	1	0	1	3	3	3	0
		壊死		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		臓器サイズ減少		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	捻転		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	総胆管	結石		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		内腔拡張		6	5	10	15	10	5	2	2	9	4
	脾臓	血管拡張		0	0	0	1	1	0	0	1	0	0
		巣		0	1	0	0	0	1	0	0	1	0
腫瘍			1	0	0	0	3	0	0	0	0	0	
腫瘍性腫大			0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
腹腔	滲出液		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
腸間膜	腫瘍		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑: P ≤ 0.01、有意水準: P ≤ 0.05

<表1> (続き) 肉眼的病理検査

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	46	44	42	42	38	39	33	40	43	42
	肺	巢	10	11	13	18	9	17	18	20	22	24
	横隔膜	腫瘍性腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎臓	嚢胞	1	3	1	2	0	1	2	1	1	1
		変色	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		表面粗ざう化	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0
		腎盂拡張	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0
		腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		退縮	2	2	2	1	3	1	2	1	3	3
	尿管	拡張	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
	膀胱	壁肥厚	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	石灰化	2	1	1	4	2					
		嚢胞性交性	2	2	2	1	2					
		沈着	0	0	0	1	0					
		腫大	1	1	0	0	0					
		巢	1	0	0	0	0					
		腫瘍	2	0	0	0	1					
		臓器サイズ減少	2	1	2	3	4					
	精巣上体	沈着	0	0	0	1	0					
		腫大	0	0	0	0	1					
		臓器サイズ減少	1	0	1	2	2					
	精囊	腫大	2	1	1	1	1					
		巢	0	0	0	1	0					
		硬化	0	1	0	0	0					
		臓器サイズ減少	0	1	1	3	4					
	凝固腺	腫大	1	0	0	0	0					
	前立腺	腫大	1	0	0	1	0					
		巢	0	0	1	0	1					
		臓器サイズ減少	0	0	0	0	3					
	陰茎	依頼包茎	1	0	0	0	0					
	陰核腺	腫瘍						1	0	0	0	0
		変色						0	0	0	1	0
卵巣	嚢胞						4	3	4	4	3	
	巢						1	0	1	0	0	
	腫瘍						0	1	2	1	1	

Fisherの直接確率検定(両側) 有意差無し、有意水準:P≤0.05 斜線:該当せず

<表1> (続き) 肉眼的病理検査

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	46	44	42	42	38	39	33	40	43	42
	卵管	嚢胞	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0
	子宮	拡張	/	/	/	/	/	14	17	14	9	15
		変色	/	/	/	/	/	1	0	1	0	1
		巢	/	/	/	/	/	3	3	3	2	1
		腫瘍	/	/	/	/	/	4	3	6	5	5
		壁肥厚	/	/	/	/	/	15	16	20	17	17
	乳腺	嚢胞	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		腫瘍	-	-	-	-	-	3	6	3	3	3
	脾臓	変形	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		沈着	1	1	2	0	1	0	0	0	0	0
		腫大	0	1	1	0	1	0	0	1	3	1
		巢	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1
		腫瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	胸腺	腫大	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		腫瘍	1	0	0	0	0	2	0	1	0	0
	肝リンパ節	変色	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0
		腫大	0	0	0	0	0	1	2	0	3	2
	腸間膜リンパ節	変色	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		腫大	0	0	0	2	0	0	2	0	1	1
		巢	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	縦隔リンパ節	腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腋窩リンパ節	腫大	1	1	0	1	3	0	0	1	1	1
	腸骨リンパ節	嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		変色	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		腫大	7	12	↑14	↑15	↑18	1	2	0	5	3
	腎リンパ節	変色	0	1	1	3	2	0	0	1	1	1
		腫大	1	3	8	3	6	0	0	1	1	0
	下顎リンパ節	変色	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		腫大	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
膝窩リンパ節	腫大	9	10	16	↑18	↑↑23	0	0	0	0	0	
鼠径リンパ節	腫大	0	1	1	1	3	0	0	0	0	0	

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑: P ≤ 0.05, ↑↑: P ≤ 0.01, ↑↑↑: P ≤ 0.001  
 - : 検査対象外、斜線: 該当せず

<表1> (続き) 肉眼的病理検査

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	46	44	42	42	38	39	33	40	43	42
	脳	圧迫	0	0	0	0	0	2	4	1	7	5
		巣	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		腫瘍	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	眼球	角膜混濁	0	1	↑7	↑↑28	↑↑29	0	1	↑6	↑↑30	↑↑38
		眼球突出	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	腫瘍	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎皮質	巣	7	4	2	4	3	6	5	7	5	7
	甲状腺	嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		腫大	6	6	8	6	12	1	2	2	6	2
		巣	6	13	13	↑↑22	6	6	12	11	7	↑15
		腫瘍	2	6	6	8	11	0	0	3	3	2
		臓器サイズ減少	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	上皮小体	肥大	0	1	0	2	1	0	0	0	2	2
	下垂体	嚢胞	1	0	1	0	5	0	0	2	3	0
		変色	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		肥大	0	0	4	0	1	3	3	4	5	1
		巣	2	1	3	0	3	9	8	8	12	15
		腫瘍	2	1	1	1	2	13	10	6	12	10
	骨	巣	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		腫瘍	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	胸骨 (骨髄含む)	変形	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	骨格筋	腫瘍	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪組織	壊死	0	2	3	4	3	1	0	0	1	0
	皮膚	膿瘍	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		褥瘡	14	18	23	22	23	0	0	0	0	0
		巣	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
病巣		2	3	0	2	0	0	1	1	3	1	
腫瘍		0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	
疎毛		1	0	0	0	1	0	0	2	4	2	

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑: P ≤ 0.05、↑↑: P ≤ 0.01、↑↑↑: P ≤ 0.001

<表1> (続き) 肉眼的病理検査

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
死亡・切迫	臓器	所見\検査動物数	4	6	8	8	12	11	17	10	7	8
	全身観察	嵌頓包茎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		死後変化 (高度)	1	4	1	3	2	3	1	2	4	2
		死後変化 (中等度)	1	1	0	0	0	2	3	2	0	0
	歯	切歯破損	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	前胃	びらん/潰瘍	0	3	1	1	4	0	4	2	0	0
		ひだ状縁肥厚	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		腫瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
		壁肥厚	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0
	腺胃	沈着	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		びらん/潰瘍	0	4	2	4	4	8	6	4	2	4
	十二指腸	充血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		潰瘍	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	拡張	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0
		内容物の変色	0	0	1	0	0	0	2	1	0	1
		腫瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	盲腸	癒着	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		拡張	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		宿便	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		内容物の変色	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	結腸	宿便	0	0	0	1	2	0	0	0	0	2
		拡張	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		巣	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	直腸	宿便	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
	肝臓	癒着	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
		変形	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		変色	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		腫大	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		巣	1	0	2	2	2	2	3	4	1	2
		腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		臓器サイズ減少	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		腫瘍性腫大	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
小葉明瞭化		0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
捻転		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
総胆管	拡張	0	1	3	0	2	0	1	1	1	1	
	腫大	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準:  $P \leq 0.05$

<表1> (続き) 肉眼的病理検査

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
死亡・切迫	臓器	所見\検査動物数	4	6	8	8	12	11	17	10	7	8
	脾臓	変色	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管拡張	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0
		巣	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		腫瘍	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0
		腫瘍性腫大	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	腹腔	滲出液	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0
		腸間膜	巣	0	0	0	0	0	0	0	1	0
			腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	肺	変色	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		水腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		巣	2	3	4	3	2	6	11	7	3	4
		腫瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	胸腔	滲出液	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
		横隔膜	癒着	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	沈着		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	腫瘍		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎臓	嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1
		沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		変色	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
		腫大	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		表面粗ざう化	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0
		腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		腎盂拡張	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0
		萎縮	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿管	拡張	0	0	0	0	2	0	1	1	1	0
		膀胱	拡張	0	0	0	1	1	0	0	0	0
			変色	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	石灰化	0	0	0	0	2					
		変色	0	0	0	1	0					
		腫大	0	0	0	0	1					
		巣	0	0	0	0	1					
臓器サイズ減少		0	1	2	2	4						
精巣上体	腫瘍	0	0	0	0	1						
	臓器サイズ減少	0	1	2	0	3						

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準:  $P \leq 0.05$  斜線 : 該当せず

<表1> (続き) 肉眼的病理検査

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
死亡・切迫	臓器	所見\検査動物数	4	6	8	8	12	11	17	10	7	8
		精囊										
		腫大	0	0	0	1	0	/	/	/	/	/
		硬化	0	0	0	0	1	/	/	/	/	/
		臓器サイズ減少	1	2	4	2	8	/	/	/	/	/
		前立腺										
		変色	0	0	0	1	0	/	/	/	/	/
		巢	0	0	1	0	0	/	/	/	/	/
		硬化	0	0	0	0	1	/	/	/	/	/
		臓器サイズ減少	0	0	2	0	5	/	/	/	/	/
		卵巢										
		嚢胞	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1
		腫大	/	/	/	/	/	1	0	0	0	0
		腫瘍	/	/	/	/	/	1	1	0	1	0
		腫瘍性腫大	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0
		子宮										
		拡張	/	/	/	/	/	0	1	1	2	0
		内容物の変色	/	/	/	/	/	1	0	0	1	0
		炎症	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0
		腫瘍	/	/	/	/	/	0	1	3	2	0
		壁肥厚	/	/	/	/	/	0	1	1	0	0
		膈										
		拡張	/	/	/	/	/	1	0	0	0	0
		乳腺										
		腫瘍	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
		腫瘍	0	0	0	0	0	1	3	2	0	0
		心臓										
		血栓	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		脾臓										
		腫大	1	0	0	1	0	3	3	1	0	1
		腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
		臓器サイズ減少	2	0	1	1	2	0	0	0	0	1
		腫瘍性腫大	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		胸腺										
		腫大	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	腫瘍	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	
	肝											
	変色	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	リンパ節											
	腫大	1	0	0	0	1	2	1	0	0	1	
	腫瘍性腫大	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	
	腸間膜											
	変色	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	リンパ節											
	腫大	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	
	縦隔											
	リンパ節											
	腫大	0	1	0	0	0	2	0	0	0	1	
	腋窩											
	リンパ節											
	腫大	0	0	0	0	1	1	2	0	0	1	

Fisherの直接確率検定(両側) 有意差無し、有意水準:P≤0.05 斜線:該当せず



<表1> (続き) 肉眼的病理検査

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
死亡・切迫	臓器	所見\検査動物数	4	6	8	8	12	11	17	10	7	8
	腸骨リンパ節	変色	0	1	0	0	1	2	2	0	1	0
		腫大	1	1	0	1	2	3	0	1	0	0
	腎リンパ節	変色	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
		腫大	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0
	下顎リンパ節	変色	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		腫大	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0
	膝窩リンパ節	腫大	0	1	1	1	2	0	0	0	0	0
	脳	圧迫	2	2	2	3	0	7	11	3	4	3
		脳室拡張	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	眼球	角膜混濁	0	0	3	6	10	0	0	2	3	6
	副腎	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		肥大	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
		腫瘍	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	副腎皮質	巣	1	2	0	0	0	1	2	2	1	0
	甲状腺	嚢胞	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
		変色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		腫大	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0
		巣	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0
		腫瘍	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0
	下垂体	肥大	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0
		巣	0	0	0	0	0	2	0	1	1	0
		腫瘍	2	3	3	4	0	7	14	5	5	4
	骨	変形	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		腫瘍	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	胸骨(骨髄含む)	変形	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪組織	壊死	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚	痂皮形成	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	
	膿瘍	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	褥瘡	1	3	1	5	5	0	0	1	0	0	
	病巣	0	0	0	0	1	1	1	0	0	2	
	腫瘍	0	0	4	1	1	1	0	0	0	0	
	疎毛	0	0	1	0	1	0	0	2	0	0	
肥厚	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	

Fisherの直接確率検定(両側) 有意差無し、有意水準:P<0.05

<表1> (続き) 肉眼的病理検査

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	著変なし		2	2	0	0	0	1	1	0	0	0
	全身観察	嵌頓包茎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		死後変化 (高度)	1	4	1	3	2	3	1	2	4	2
		死後変化 (中等度)	1	1	0	0	0	2	3	2	0	0
	歯	切歯破損	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	前胃	変色	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		びらん/潰瘍	1	3	1	2	4	0	4	2	0	0
		巣	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		ひだ状肥厚	0	1	0	2	1	0	1	2	0	0
		腫瘍	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0
	腺胃	壁肥厚	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1
		沈着	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	十二指腸	びらん/潰瘍	5	8	5	11	7	12	9	7	6	10
		充血	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	空腸	潰瘍	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		拡張	0	0	0	1	3	0	1	0	1	0
		内容物の変色	0	0	1	1	0	0	2	1	0	1
	盲腸	腫瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
		宿便	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		癒着	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		拡張	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0
		内容物の変色	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	結腸	巣	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		宿便	0	0	0	1	2	0	0	0	0	3
		拡張	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	直腸	巣	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		宿便	0	0	0	0	2	0	0	0	0	3
	肝臓	癒着	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1
		嚢胞	2	0	0	0	0	2	4	7	8	4
変形		0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
沈着		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
変色		0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	
腫大		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
限局性狭窄		0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	
巣		23	24	26	25	19	19	16	24	23	↑34	
表面粗ぞう化		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
腫瘍	0	1	1	1	0	1	3	4	3	0		

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑: P ≤ 0.01、有意水準: P ≤ 0.05

<表1> (続き) 肉眼的病理検査

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	肝臓	壊死	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		臓器サイズ減少	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
		腫瘍性腫大	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		小葉明瞭化	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
		捻転	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	総胆管	結石	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		拡張	6	6	13	↑15	12	5	3	3	10	5
		腫大	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	膵臓	変色	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管拡張	0	1	0	1	1	0	1	2	1	0
		巣	0	2	0	0	0	1	0	0	1	0
		腫瘍	1	0	0	0	3	1	0	1	1	0
		腫瘍性腫大	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0
	腹腔	滲出液	1	0	0	0	0	1	1	1	2	0
	腸間膜	巣	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0
	肺	変色	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		水腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		巣	12	14	17	21	11	23	29	27	25	28
		腫瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	胸腔	滲出液	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	横隔膜	癒着	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		沈着	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		腫瘍	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		腫瘍性腫大	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓	嚢胞	1	3	1	2	0	1	3	2	1	2
		沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		変色	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0
		腫大	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		表面粗ぞう化	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0
		腎盂拡張	1	1	0	0	3	0	1	1	1	0
腫瘍		0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	
退縮		2	3	2	1	3	1	2	1	3	3	
尿管	拡張	0	0	2	1	2	0	1	1	1	0	

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑: P ≤ 0.05

<表1> (続き) 肉眼的病理検査

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	膀胱	拡張	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		変色	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		壁肥厚	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	石灰化	2	1	1	4	4	/	/	/	/	/
		嚢胞変性	2	2	2	1	2	/	/	/	/	/
		沈着	0	0	0	1	0	/	/	/	/	/
		変色	0	0	0	1	0	/	/	/	/	/
		腫大	1	1	0	0	1	/	/	/	/	/
		巣	1	0	0	0	1	/	/	/	/	/
		腫瘤	2	0	0	0	1	/	/	/	/	/
		臓器サイズ減少	2	2	4	5	8	/	/	/	/	/
	精巣上体	沈着	0	0	0	1	0	/	/	/	/	/
		腫大	0	0	0	0	1	/	/	/	/	/
		腫瘤	0	0	0	0	1	/	/	/	/	/
		臓器サイズ減少	1	1	3	2	5	/	/	/	/	/
	精囊	腫大	2	1	1	2	1	/	/	/	/	/
		巣	0	0	0	1	0	/	/	/	/	/
		硬化	0	1	0	0	1	/	/	/	/	/
		臓器サイズ減少	1	3	5	5	↑12	/	/	/	/	/
	凝固腺	腫大	1	0	0	0	0	/	/	/	/	/
	前立腺	変色	0	0	0	1	0	/	/	/	/	/
		腫大	1	0	0	1	0	/	/	/	/	/
		巣	0	0	2	0	1	/	/	/	/	/
		硬化	0	0	0	0	1	/	/	/	/	/
		臓器サイズ減少	0	0	2	0	↑8	/	/	/	/	/
	陰茎	嵌頓包茎	1	0	0	0	0	/	/	/	/	/
	陰核腺	膿瘍	/	/	/	/	/	1	0	0	0	0
		変色	/	/	/	/	/	0	0	0	1	0
	卵巣	嚢胞	/	/	/	/	/	4	3	4	4	4
腫大		/	/	/	/	/	1	0	0	0	0	
巣		/	/	/	/	/	1	0	1	0	0	
腫瘤		/	/	/	/	/	1	2	2	2	1	
腫瘍性腫大		/	/	/	/	/	0	0	1	0	0	
卵管	嚢胞	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0	

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑: P ≤ 0.05、↑↑: P ≤ 0.01 斜線 : 該当せず

<表1> (続き) 肉眼的病理検査

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000	
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	子宮	拡張	/	/	/	/	/	14	18	15	11	15	
		変色	/	/	/	/	/	1	0	1	0	1	
		内容物の変色	/	/	/	/	/	1	0	0	1	0	
		巢	/	/	/	/	/	3	3	3	2	1	
		炎症	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0	
		腫瘍	/	/	/	/	/	4	4	9	7	5	
		壁肥厚	/	/	/	/	/	15	17	21	17	17	
	膈	拡張	/	/	/	/	/	1	0	0	0	0	
	乳腺	膿瘍	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
		嚢胞	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	
		腫瘍	0	0	0	0	0	4	9	5	3	3	
	心臓	血栓	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	脾臓	変形	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		沈着	1	1	2	0	1	0	0	0	0	0	
		腫大	1	1	1	1	1	3	3	2	3	2	
		巢	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	
		腫瘍	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	
		臓器サイズ減少	2	0	1	1	2	0	0	0	0	1	
	胸腺	腫瘍性腫大	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
		腫大	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	肝	腫瘍	1	0	1	0	0	3	0	1	0	0	
		リンパ節	変色	0	0	1	0	1	2	1	0	1	0
			腫大	1	0	0	0	1	3	3	0	3	3
	腫瘍性腫大		0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	
	腸間膜	リンパ節	変色	4	0	0	0	0	0	0	0	0	1
			腫大	0	0	1	2	1	1	3	0	1	1
			巢	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	縦隔	リンパ節	腫大	0	1	0	0	0	2	0	0	1	1
	腋窩		腫大	1	1	0	1	4	1	2	1	1	2
	腸骨	リンパ節	嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
			変色	0	1	0	0	1	2	2	0	2	0
			腫大	8	13	14	16	↑20	4	2	1	5	3
腎	リンパ節	変色	0	1	1	3	2	0	0	1	3	1	
		腫大	2	3	8	3	7	1	0	2	1	0	

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑: P ≤ 0.05 斜線 : 該当せず

<表1> (続き) 肉眼的病理検査

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	下顎リンパ節	変色	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		腫大	0	0	3	0	1	1	0	0	1	0
	膝窩リンパ節	腫大	9	11	17	↑19	↑25	-	-	-	-	-
	鼠径リンパ節	腫大	0	1	1	1	3	-	-	-	-	-
	脳	圧迫	2	2	2	3	0	9	15	4	11	8
		巣	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		腫瘍	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0
		脳室拡張	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	眼球	角膜混濁	0	1	↑10	↑↑34	↑↑39	0	1	↑8	↑↑33	↑↑44
		眼球突出	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		肥大	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
		腫瘍	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0
	副腎皮質	巣	8	6	2	4	3	7	7	9	6	7
	甲状腺	嚢胞	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
		変色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		腫大	6	6	9	7	13	1	2	3	7	2
		巣	6	13	13	↑↑22	7	6	14	11	7	↑15
		腫瘍	2	7	6	9	↑12	0	0	4	3	2
		臓器サイズ減少	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	上皮小体	肥大	0	1	0	2	1	0	0	0	2	2
	下垂体	嚢胞	1	0	1	0	5	0	0	2	3	0
		変色	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		肥大	0	0	4	0	3	3	3	6	5	1
		巣	2	1	3	0	3	11	8	9	13	15
		腫瘍	4	4	4	5	2	20	24	11	17	14
	骨	変形	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		巣	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		腫瘍	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0
胸骨 (骨髄含む)	変形	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	
骨格筋	腫瘍	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑: P ≤ 0.05、↑↑: P ≤ 0.01、↑↑↑: P ≤ 0.001

- : 検査対象外

<表1> (続き) 肉眼的病理検査

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000	
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	脂肪組織	腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		壊死	0	2	4	4	3	1	0	0	0	1	0
	皮膚	膿瘍	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		痂皮形成	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
		褥瘡	15	21	24	↑27	↑28	0	0	1	0	0	0
		巣	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		病巣	0	0	0	0	1	1	2	1	3	3	
		腫瘤	2	3	4	3	1	1	0	1	1	2	
		疎毛	1	0	1	0	2	0	0	4	4	2	
肥厚		0	0	0	0	0	1	1	0	0	0		

Fisherの直接確率検定(両側) ↑: P ≤ 0.05

病理組織学的検査; 肉眼的病理学検査を実施した動物を対象として、以下の臓器・組織を4%中性緩衝ホルムアルデヒド液で固定した。

全肉眼病変、唾液腺(下顎腺、舌下腺)、食道、胃(前胃、腺胃)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝臓、脾臓、脳、下垂体、坐骨神経、脊髄(頸部、胸部、腰部)、眼球、副腎、甲状腺、上皮小体、気管、肺、咽頭、喉頭、鼻腔、大動脈、心臓、骨髄(大腿骨)、リンパ節(腸間膜および下顎リンパ節)、脾臓、胸腺、腎臓、膀胱、精巣、卵巣、卵管、子宮、膈、精巣上体、前立腺、精囊、雌の乳腺、皮膚、骨格筋、胸骨および骨髄、大腿骨および膝関節、眼窩外涙腺

臓器を固定した後、標本を作製し、光学顕微鏡検査および所見の評価を次頁の表にしたがって行った。

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

臓器サンプル	投与量 (ppm)				
	0	6	60	600	6000
全肉眼病変	A2	A2	A2	A2	A2
唾液腺 (下顎腺、舌下腺)	A1				A1
食道	A1				A1
胃 (前胃、腺胃)	A1				A1
十二指腸、空腸、回腸	A1				A1
盲腸、結腸、直腸	A1				A1
肝臓	A1	A1	A1	A1	A1
膵臓	A1	A1	A1	A1	A1
脳	A1				A1
下垂体	A1				A1
坐骨神経	A1				A1
脊髄 (頸部、胸部、腰部)	A1				A1
眼球	A1	A1	A1	A1	A1
副腎	A1				A1
甲状腺	A1	A1	A1	A1	A1
上皮小体	A1				A1
気管	A1				A1
肺	A1	A1	A1	A1	A1
咽頭	A1				A1
喉頭	A1				A1
鼻腔 (レベルⅢ)	A1				A1
大動脈	A1				A1
心臓	A1				A1
骨髄 (大腿骨)	A1	A3	A3	A3	A1
リンパ節 (腸間膜および 下顎リンパ節)	A1				A1
脾臓	A1	A3	A3	A3	A1
胸腺	A1				A1
腎臓	A1	A1	A1	A1	A1
膀胱	A1				A1
精巣	A1	A3	A3	A3	A1
卵巣	A1				A1
卵管、子宮、膈	A1				A1
精巣上体、前立腺、精嚢	A1	A3	A3	A3	A1
雌の乳腺	A1				A1
皮膚	A1				A1
骨格筋	A1				A1
大腿骨および膝関節	A1				A1
胸骨および骨髄	A1	A3	A3	A3	A1

A = パラフィン包埋、薄切およびヘマトキシリン・エオジン (H&E) 染色

1 = その群の雌雄の全動物 2 = その群の雌雄の全異常動物 3 = その群の雄の全動物



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

試験途中の死亡動物および瀕死動物についてはすべて対照群の動物と同じ器官・組織を対象として病理組織学的検査を行なった。

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表2に示す。

肝臓：病理組織学的検査では、6000 ppm群の雄で小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度が増加し、検体に関連したものと考えられた。同所見の変化は軽微であった。

性別	雄					雌				
	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
投与量 (ppm)	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	↑↑14	0	0	0	0	0

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑↑: P ≤ 0.001、有意水準: P ≤ 0.05

眼球：肉眼的に認められた角膜混濁は、病理組織学的にはそのほぼ全例が慢性角膜炎に対応しており、同病変は60 ppm群、600 ppm群および6000 ppm群の雌雄で認められ、検体投与に関連したものと考えられた。その発生頻度および程度を次表に示す。

性別	雄					雌				
	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
投与量 (ppm)	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
慢性角膜炎	0	0	↑8	↑↑32	↑↑41	0	0	↑7	↑↑36	↑↑44
- 軽微	0	0	2	0	2	0	0	3	5	1
- 軽度	0	0	3	↑7	↑9	0	0	3	↑8	↑↑19
- 中等度	0	0	3	↑↑18	↑↑25	0	0	1	↑↑23	↑↑20
- 高度	0	0	0	↑7	5	0	0	0	0	4

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑: P ≤ 0.05、↑↑: P ≤ 0.01、↑↑↑: P ≤ 0.001

甲状腺：肉眼的に認められた甲状腺の腫大は、病理組織学的には主に限局性濾胞上皮細胞過形成に対応しており、同所見は600 ppm群の雄および60 ppm以上の群の雌で増加した。さらに、びまん性濾胞上皮細胞肥大が60 ppm群の雄ならびに600 ppm以上の群の雌雄で増加

した。これらの所見は、検体投与に起因するものだった。

各病変の発生頻度を以下の表に示す。

性別	雄					雌				
	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
投与量 (ppm)	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
びまん性濾胞 上皮細胞肥大	16	21	↑31	↑30	↑↑38	11	14	17	↑↑28	↑↑29
限局性濾胞上皮 細胞過形成	18	23	25	↑32	27	8	13	↑22	↑↑28	↑↑26
薄片状コロイド	49	49	50	50	50	50	50	49	50	49

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑:  $P \leq 0.01$ 、↑↑:  $P \leq 0.001$ 、有意水準:  $P \leq 0.05$

脾臓: 脾臓のびまん性変性が600 ppm以上の群の雌雄で発生頻度が増加し、検体の影響と考えられた。病変の程度は大部分が軽微または軽度であった。その発生頻度および程度を以下の表に示す。

性別	雄					雌				
	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
投与量 (ppm)	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
びまん性変性	0	0	1	↑↑23	↑↑33	0	0	5	↑10	↑↑19
- 軽微	0	0	1	↑↑11	↑↑17	0	0	3	↑8	↑↑13
- 軽度	0	0	0	↑6	↑6	0	0	2	1	4
- 中等度	0	0	0	4	↑8	0	0	0	1	1
- 重度	0	0	0	2	2	0	0	0	0	1

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑:  $P \leq 0.05$ 、↑↑:  $P \leq 0.01$ 、↑↑↑:  $P \leq 0.001$

脾臓：雄では髓外造血が6000 ppm群で増加し、これらの雄の大部分で認められた褥瘡に起因する可能性があることから、検体に関連したものではないと考えられた。

性別	雄				
投与量 (ppm)	0	6	60	600	6000
検査動物数	50	50	50	50	50
髓外造血	16	13	19	25	↑27

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑:  $P \leq 0.05$

大腿骨骨髓：雄では骨髓造血亢進が 6000 ppm 群で対照群に比較して増加したが、褥瘡に起因する可能性があることから、検体に関連したものではないと考えられた。同病変の発生頻度を以下の表に示す。

性別	雄				
投与量 (ppm)	0	6	60	600	6000
検査動物数	50	50	50	50	50
造血亢進	7	9	13	9	↑↑23

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑↑:  $P \leq 0.001$ 、有意水準:  $P \leq 0.05$

胸骨骨髓：雄では骨髓造血亢進が 6000 ppm 群で対照群に比較して増加したが、褥瘡に起因する可能性があることから、検体に関連したものではないと考えられた。同病変の発生頻度を以下の表に示す。

性別	雄				
投与量 (ppm)	0	6	60	600	6000
検査動物数	50	50	50	50	50
造血亢進	4	9	10	9	↑14

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑:  $P \leq 0.05$

生殖器：肉眼的に認められた精囊および前立腺の臓器サイズ減少は、病理組織学的には萎縮と対応していた。また、精巣上体の臓器サイズ減少は精子消失と、精巣の臓器サイズ減少はびまん性精細管変性に対応していた。これらの所見は高用量群で増加した。なお、これらの所見を示した雄の多くは死亡、瀕死屠殺動物であったことから検体投与の影響ではないものと考えられた。各病変の発生頻度を以下の表に示す。

性別	雄				
	0	6	60	600	6000
投与量 (ppm)					
検査動物数	50	50	50	50	50
精巣：びまん性変性	3	4	6	5	9
精巣上体：精子消失	2	5	6	7	9
精囊：萎縮	2	3	6	6	↑12
前立腺：萎縮	0	0	2	1	↑7

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑:  $P \leq 0.05$ , ↑↑:  $P \leq 0.01$

坐骨神経：雌雄とも、限局性変性が高用量群でわずかに増加したが偶発的なものであり、検体の影響ではないものと考えられた。病変の程度は大部分で軽微または軽度であった。その発生頻度を以下の表に示す。

性別	雄					雌				
	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
投与量 (ppm)										
検査動物数	50	6	8	8	50	50	17	10	8	50
限局性変性	10	2	2	0	19	7	2	1	2	16

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準:  $P \leq 0.05$

皮膚：雄において肉眼所見として認められた褥瘡は、組織学的に潰瘍性皮膚炎と対応していたことから、検体投与の影響ではないものと考えられた。同病変の発生頻度を以下に示す。

性別	雄					雌				
	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
投与量 (ppm)										
検査動物数	49	26	31	31	50	50	18	14	13	50
潰瘍性皮膚炎	16	21	24	↑27	↑28	1	2	3	4	2

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑:  $P \leq 0.05$

その他の所見はすべて単発性であったか、対照群と検体投与群において生物学的に同様の頻度で認められた。これらは偶発性、自然発生のもので、投与とは無関係と考えられた。

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

死亡\瀕死屠殺動物：早期の死亡を引き起こすような投与に関連した病理組織所見は認められなかった。死亡\瀕死屠殺動物の多くでは、炎症性病変または種々の器官における様々な腫瘍が認められた。

<表 2> 病理組織学的検査 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	46	44	42	42	38	39	33	40	43	42
	肝臓		(46)	(44)	(42)	(42)	(38)	(39)	(33)	(40)	(43)	(42)
		リンパ球浸潤	29	22	24	21	19	16	15	17	14	21
		髓外造血	2	4	4	3	8	4	3	2	5	4
		動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		被膜線維化	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0
		鉍質沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	↑↑14	0	0	0	0	0
		胆管拡張	6	5	10	15	10	5	2	2	9	4
		うっ血	0	0	0	1	2	1	0	0	0	0
		奇形	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0
		肝臓隔膜結節	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
		限局性肝細胞脂肪浸潤	9	9	7	7	6	1	0	3	3	4
		小葉辺縁性肝細胞脂肪浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		小葉中心性肝細胞脂肪浸潤	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0
		びまん性肝細胞脂肪浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		色素蓄積	3	3	5	4	1	2	2	5	3	9
		海綿状変性/ペリオシス	6	6	6	8	5	3	3	2	1	0
		巣状性肝細胞壊死	4	5	7	7	7	4	5	5	5	7
		単細胞性肝細胞壊死	0	0	0	1	3	1	2	0	0	1
		胆管嚢胞	2	0	0	0	0	2	3	6	7	3
		嚢胞性過形成性胆管	0	0	1	0	0	1	1	1	1	0
		胆管過形成	10	8	14	12	14	15	11	22	16	15
		変異肝細胞巣	38	39	26	28	27	32	25	36	37	36
		明細胞性変異肝細胞巣	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		好塩基性変異肝細胞巣	33	36	22	23	25	32	25	36	37	36
		好酸性変異肝細胞巣	18	14	7	9	12	0	2	0	1	3
		腎臓		(46)	(44)	(42)	(42)	(38)	(39)	(33)	(40)	(43)
	嚢胞		1	2	1	1	1	1	2	1	1	1
	腎盂拡張		2	1	0	0	2	0	0	0	0	0
	腎盂石灰沈着		4	3	0	0	2	4	7	1	2	0
	皮質石灰沈着		0	0	0	0	0	0	3	3	1	0
	腎盂炎		0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
	梗塞		0	1	0	0	0	0	1	0	0	1
	慢性腎症		33	28	32	37	32	15	12	16	18	18
	尿細管過形成		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
肺			(46)	(44)	(42)	(42)	(38)	(39)	(33)	(40)	(43)	(42)
	うっ血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	胸膜線維化	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑↑: P ≤ 0.001、有意水準: P ≤ 0.05

( ) 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。

<表2> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	46	44	42	42	38	39	33	40	43	42
	肺		(46)	(44)	(42)	(42)	(38)	(39)	(33)	(40)	(43)	(42)
		コレステリン肉芽腫	1	3	1	0	0	4	3	5	8	4
		血液吸引	1	0	1	4	2	1	4	4	4	2
		骨化生	1	0	0	0	1	0	0	1	2	0
		肺胞組織球症	20	17	16	21	12	28	22	22	20	29
		間質細胞浸潤	0	1	2	0	0	1	0	0	2	1
		細気管支炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		細気管支/肺胞上皮過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	脳		(46)	(0)	(0)	(1)	(38)	(39)	(5)	(1)	(7)	(42)
		石灰沈着	0	-	-	0	1	0	0	0	0	0
		脳室拡張	0	-	-	0	0	1	1	0	3	2
		圧迫	0	-	-	0	0	2	4	1	7	5
	下垂体		(46)	(2)	(10)	(1)	(38)	(39)	(21)	(20)	(32)	(42)
		嚢胞	7	0	1	0	8	2	0	1	2	1
		前葉過形成	8	1	0	0	↑15	4	7	7	10	11
		中間部過形成	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0
	眼球		(46)	(44)	(42)	(42)	(38)	(39)	(33)	(40)	(43)	(42)
		角膜炎	0	0	5	↑↑26	↑↑30	0	0	4	↑↑31	↑↑38
		水晶体変性	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
		網膜萎縮	3	4	1	0	2	1	1	0	0	1
		水晶体後部水腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺		(46)	(44)	(42)	(42)	(38)	(39)	(33)	(40)	(43)	(42)
		嚢胞	8	7	13	8	8	9	10	15	13	14
		炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		限局性C細胞過形成	11	2	2	3	3	8	4	9	3	3
		びまん性C細胞過形成	24	15	21	19	14	18	18	18	22	19
		限局性濾胞上皮細胞過形成	18	22	21	↑30	19	8	12	↑20	↑↑26	↑24
		びまん性濾胞上皮細胞過形成	16	21	↑29	↑28	↑↑34	9	12	13	↑↑27	↑↑25
	上皮小体		(45)	(42)	(36)	(39)	(37)	(38)	(23)	(34)	(38)	(40)
		限局性過形成	0	5	1	1	0	0	1	0	1	1
	心臓		46	0	0	0	38	39	0	0	0	42
		心筋線維化	10	0	0	0	7	6	0	0	0	14
心内膜過形成		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
骨格筋		(46)	(0)	(1)	(0)	(38)	(39)	(0)	(0)	(0)	(42)	
	炎症	0	-	1	-	0	0	-	-	-	0	
	限局性変性	0	-	0	-	2	0	-	-	-	2	
胸腺		(43)	(0)	(0)	(0)	(35)	(37)	(0)	(1)	(0)	(42)	
	嚢胞	7	-	-	-	8	16	-	0	-	21	
	萎縮	4	-	-	-	4	2	-	0	-	3	
	リンパ球過形成	0	-	-	-	1	0	-	0	-	2	
脾臓		(46)	(44)	(42)	(42)	(38)	(39)	(33)	(40)	(43)	(42)	
	リンパ球浸潤	0	2	2	1	0	3	3	3	2	0	
	血栓	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	

Fisherの直接確率検定(両側) ↑: P ≤ 0.05、↑↑: P ≤ 0.01、↑↑↑: P ≤ 0.001

( )内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。-: 検査対象外

<表2> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	46	44	42	42	38	39	33	40	43	42
	脾臓		(46)	(44)	(42)	(42)	(38)	(39)	(33)	(40)	(43)	(42)
		動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		脂肪壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		腺房細胞萎縮	1	0	1	0	0	0	2	0	0	1
		腺房細胞変性	3	9	3	2	3	0	0	3	4	1
		びまん性変性	0	0	1	↑↑23	↑↑25	0	0	5	8	↑↑16
		腺房細胞過形成	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0
		ラ氏島細胞過形成	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	腸間膜		(45)	(0)	(0)	(2)	(38)	(39)	(2)	(0)	(1)	(42)
	リンパ節	嚢胞	2	-	-	1	1	0	0	-	1	1
		血液再吸収	9	-	-	1	7	6	2	-	0	5
		過形成	1	-	-	0	0	0	0	-	0	0
	副腎皮質		(46)	(5)	(2)	(4)	(38)	(39)	(5)	(7)	(6)	(42)
		顆粒球増加症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		副副腎	6	0	0	3	9	3	1	1	1	8
		血液嚢胞	0	3	0	0	2	23	5	6	2	26
		限局性空胞変性	2	0	0	0	0	7	0	1	0	4
		髓外造血	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0
		限局性脂肪変性	13	3	2	3	16	5	0	2	3	4
		限局性肥大	6	2	1	1	8	10	0	3	0	8
		限局性過形成	6	1	1	1	4	3	0	1	0	5
	副腎髄質		(46)	(5)	(2)	(4)	(38)	(39)	(5)	(7)	(6)	(42)
	限局性過形成	1	0	1	0	0	1	0	0	0	2	
脾臓		(46)	(44)	(42)	(42)	(38)	(39)	(1)	(1)	(3)	(42)	
	石灰沈着	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	
	被膜線維化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	うっ血	3	0	0	0	1	0	1	0	0	0	
	ヘモジデリン増加	3	2	3	2	1	3	0	0	0	3	
	造血	15	12	17	↑24	↑26	14	1	1	2	19	
	リンパ球枯渇	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
	間質過形成	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
	血管腫様過生成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
下顎		(46)	(1)	(1)	(0)	(38)	(39)	(0)	(0)	(1)	(42)	
リンパ節	過形成	31	0	1	-	34	34	-	-	1	36	
	嚢胞	8	1	1	-	3	4	-	-	0	5	
	血液再吸収	0	1	0	-	1	0	-	-	0	0	
前胃		(46)	(5)	(2)	(7)	(38)	(39)	(0)	(0)	(0)	(42)	
	うっ血	0	0	0	1	0	0	-	-	-	0	
	扁平上皮嚢胞	0	1	0	0	0	0	-	-	-	0	
	びらん/潰瘍	1	0	0	1	1	0	-	-	-	0	
	限局性扁平上皮過形成	0	0	0	0	1	0	-	-	-	0	
腺胃		(46)	(6)	(3)	(10)	(38)	(39)	(4)	(3)	(4)	(42)	
	びらん/潰瘍	5	4	3	7	3	4	3	3	4	8	
十二指腸		(46)	(0)	(0)	(0)	(38)	(39)	(0)	(0)	(0)	(42)	
	うっ血	0	-	-	-	1	0	-	-	-	0	

Fisherの直接確率検定(両側) ↑: P≤0.05, ↑↑: P≤0.01, ↑↑↑: P≤0.001

( )内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。-: 検査対象外



<表2> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	46	44	42	42	38	39	33	40	43	42
	空腸		(46)	(0)	(0)	(0)	(38)	(39)	(1)	(-)	(1)	(42)
		拡張	1	-	-	-	2	0	1	-	1	0
	盲腸		(46)	(0)	(0)	(0)	(38)	(39)	(0)	(0)	(1)	(42)
		拡張	2	-	-	-	4	2	-	-	1	3
		リンパ球浸潤	0	-	-	-	1	0	-	-	0	0
		寄生虫寄生 (腔内)	7	-	-	-	0	6	-	-	0	0
	結腸		(46)	(0)	(0)	(0)	(38)	(39)	(0)	(0)	(0)	(42)
		拡張	1	-	-	-	2	2	-	-	-	2
		リンパ球浸潤	0	-	-	-	1	0	-	-	-	0
		寄生虫寄生 (腔内)	12	-	-	-	0	7	-	-	-	0
	直腸		(46)	(0)	(0)	(0)	(38)	(39)	(0)	(0)	(0)	(42)
		拡張	0	-	-	-	0	2	-	-	-	8
		寄生虫寄生 (腔内)	18	-	-	-	0	12	-	-	-	0
	膀胱		(46)	(0)	(0)	(0)	(38)	(37)	(0)	(0)	(0)	(42)
		拡張	2	-	-	-	0	0	-	-	-	0
		炎症	0	-	-	-	0	1	-	-	-	0
		びまん性移行上皮過形成	0	-	-	-	0	1	-	-	-	0
		扁平上皮化生	0	-	-	-	0	1	-	-	-	0
	精巣		(46)	(44)	(42)	(42)	(38)					
		水腫	1	1	1	0	1					
		限局性石灰沈着	4	0	1	1	1					
		精子瘤	0	1	0	1	0					
		限局性変性	7	7	11	8	6					
		びまん性変性	3	3	3	3	5					
		動脈炎/動脈周囲炎	0	0	1	2	0					
		中皮過形成	1	0	0	1	0					
		ライディッヒ細胞過形成	1	1	1	0	2					
	精巣上体		(46)	(44)	(42)	(42)	(38)					
		リンパ球浸潤	3	3	6	2	1					
		精子瘤	0	0	0	0	1					
		精子消失	2	3	3	4	5					
		中皮過形成	2	1	0	1	0					
	精囊		(46)	(44)	(42)	(42)	(38)					
		炎症	1	1	0	0	0					
		萎縮	1	1	2	3	4					
		拡張	3	3	2	1	1					
	凝固腺		(46)	(44)	(42)	(42)	(38)					
		拡張	1	0	0	0	0					
	前立腺		(46)	(44)	(42)	(42)	(38)					
リンパ球浸潤		2	7	6	7	3						
炎症		14	4	7	6	16						
萎縮		0	0	0	0	3						

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準:  $P \leq 0.05$

( ) 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。-: 検査対象外、斜線: 該当せず

<表2> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	46	44	42	42	38	39	33	40	43	42
	前立腺		(46)	(44)	(42)	(42)	(38)	/	/	/	/	/
		腺腔拡張	1	0	0	1	0	/	/	/	/	/
		限局性過形成	9	4	7	3	6	/	/	/	/	/
	卵巢		/	/	/	/	/	(39)	(4)	(6)	(5)	(42)
		嚢胞	/	/	/	/	/	3	2	2	3	4
		出血	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0
		血栓症	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0
		びまん性性索細胞過形成	/	/	/	/	/	7	1	1	0	7
		限局性性索細胞過形成	/	/	/	/	/	1	0	0	0	0
		管状間質細胞過形成	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0
	卵管		/	/	/	/	/	(39)	(-)	(1)	(-)	(42)
		嚢胞	/	/	/	/	/	0	-	1	-	0
	子宮		/	/	/	/	/	(39)	(25)	(30)	(26)	(42)
		虚脱	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0
		限局性拡張	/	/	/	/	/	21	15	14	8	14
		限局性出血	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0
		頸部線維化	/	/	/	/	/	15	16	20	17	16
		扁平上皮化生	/	/	/	/	/	2	1	1	2	1
	限局性腺上皮過形成	/	/	/	/	/	6	6	7	1	10	
	陰核腺		/	/	/	/	/	(1)	(1)	(-)	(1)	(-)
		膿瘍	/	/	/	/	/	1	1	-	0	-
		腺腔拡張	/	/	/	/	/	0	0	-	1	-
	坐骨神経		(46)	(0)	(0)	(0)	(38)	(39)	(0)	(0)	(1)	(42)
		限局性変性	10	-	-	-	17	7	-	-	1	15
	骨髓 (大腿骨)		(46)	(44)	(42)	(42)	(38)	(38)	(0)	(0)	(0)	(42)
		造血亢進	7	8	9	7	20	2	-	-	-	7
	皮膚/ 皮下組織		(46)	(20)	(23)	(23)	(38)	(39)	(1)	(4)	(6)	(42)
		扁平上皮嚢胞	0	1	0	0	2	0	0	0	0	1
		潰瘍性皮膚炎	15	18	23	22	23	0	1	1	4	0
		膿瘍	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
		出血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		脱毛	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
過角化症		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
表皮過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	4	0		
乳腺		(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(39)	(7)	(3)	(3)	(42)	
	嚢胞	-	1	-	-	-	1	1	1	0	3	
	膿瘍	-	0	-	-	-	1	0	0	0	0	
	限局性過形成	-	0	-	-	-	6	0	0	0	2	
胸骨 (骨髄含む)		(46)	(44)	(42)	(42)	(38)	(39)	(0)	(0)	(0)	(42)	
	造血亢進	4	8	9	7	13	2	-	-	-	4	
頸髄		(46)	(0)	(0)	(0)	(38)	(39)	(0)	(0)	(0)	(42)	
	出血	1	-	-	-	0	0	-	-	-	0	

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準: P ≤ 0.05

( ) 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。-: 検査対象外、斜線: 該当せず

<表2> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	46	44	42	42	38	39	33	40	43	42
	腰髄		(46)	(0)	(0)	(0)	(38)	(39)	(0)	(0)	(0)	(42)
		神経根神経症	13	-	-	-	16	9	-	-	-	11
		圧迫萎縮	0	-	-	-	1	0	-	-	-	0
	大腿骨 (関節含む)		(46)	(0)	(0)	(0)	(38)	(39)	(0)	(0)	(0)	(42)
		変性性関節症	7	-	-	-	3	1	-	-	-	3
	喉頭		(46)	(0)	(0)	(0)	(38)	(39)	(0)	(0)	(0)	(42)
		リンパ球浸潤	12	-	-	-	12	5	-	-	-	7
	鼻腔 (レベル III)		(46)	(0)	(0)	(0)	(38)	(39)	(0)	(0)	(0)	(42)
		好酸性封入物	15	-	-	-	11	14	-	-	-	11
		炎症	0	-	-	-	0	2	-	-	-	0
		膿瘍	0	-	-	-	4	1	-	-	-	0
	腋窩 リンパ節		(2)	(1)	(0)	(1)	(3)	(1)	(3)	(2)	(2)	(3)
		過形成	2	1	-	1	3	0	3	2	2	2
		血液再吸収	0	0	-	0	0	0	0	1	0	0
		嚢胞	0	0	-	0	1	0	0	1	0	0
	腸骨 リンパ節		(9)	(12)	(15)	(16)	(18)	(6)	(7)	(9)	(10)	(7)
		過形成	4	10	13	8	11	2	6	7	8	3
		血液再吸収	0	1	2	2	4	0	0	0	1	1
		嚢胞	5	4	6	10	10	0	0	0	1	0
	腎 リンパ節		(1)	(5)	(9)	(6)	(8)	(0)	(0)	(2)	(3)	(2)
		嚢胞	0	1	5	2	5	-	-	0	0	0
		過形成	1	2	2	2	1	-	-	0	1	0
		血液再吸収	0	4	8	5	5	-	-	2	1	2
	肝 リンパ節		(0)	(1)	(2)	(1)	(1)	(2)	(4)	(3)	(5)	(2)
		過形成	-	0	1	0	0	1	1	1	3	2
		色素沈着	-	0	0	0	0	1	0	2	2	0
		血液再吸収	-	0	1	0	1	0	2	0	0	0
	膝窩 リンパ節		(9)	(10)	(16)	(18)	(23)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		過形成	9	10	16	18	21	-	-	-	-	-
嚢胞		0	0	5	3	4	-	-	-	-	-	
鼠径 リンパ節		(0)	(1)	(1)	(1)	(3)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	
	過形成	-	1	1	1	3	-	-	-	-	-	
	嚢胞	-	0	0	0	1	-	-	-	-	-	
網膜 リンパ節		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	
	嚢胞	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	
腹腔		(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	
	脂肪壊死	-	-	-	-	1	-	-	-	0	-	
尿管		(0)	(0)	(2)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	
	拡張	-	-	2	1	-	-	-	-	-	-	
骨		(0)	(0)	(1)	(2)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	
	奇形	-	-	1	0	-	-	-	-	-	-	
ハーダー 腺		(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	
	炎症	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	

Fisherの直接確率検定(両側) 有意差無し、有意水準:P<0.05

( )内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。-:検査対象外

<表 2> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	46	44	42	42	38	39	33	40	43	42
	脂肪組織		(0)	(2)	(3)	(4)	(3)	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)
		壊死	-	2	3	4	3	1	-	-	1	-
	胸骨		(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
奇形		-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	
死亡・切迫屠殺	臓器	所見\検査動物数	4	6	8	8	12	11	17	10	7	8
	肝臓		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		リンパ球浸潤	0	0	6	4	6	2	4	3	4	1
		髓外造血	1	0	2	1	0	1	4	2	1	1
		顆粒球増殖症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		肉芽腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		胆管拡張	0	1	3	0	2	0	2	1	1	1
		うっ血	2	2	3	6	4	5	5	6	2	3
		奇形	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		梗塞	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0
		限局性肝細胞脂肪浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		小葉中心性肝細胞脂肪浸潤	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0
		小葉辺縁性肝細胞脂肪浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		色素沈着	1	0	1	0	0	2	1	0	1	1
		海綿状変性/ペリオシス	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		巣状性肝細胞壊死	0	0	1	0	3	0	2	1	3	3
		小葉中心性肝細胞壊死	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		単細胞性肝細胞壊死	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		胆管嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		嚢胞性過形成性胆管	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	胆管過形成	0	0	2	2	0	1	3	1	0	1	
	変異細胞巣	1	1	3	1	1	4	6	4	2	0	
	好塩基性変異細胞巣	1	1	3	1	0	4	6	4	2	0	
	好酸性変異細胞巣	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	腎臓		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
	腎盂拡張	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	
	腎盂石灰沈着	0	0	0	1	0	4	5	2	1	0	
	皮質石灰沈着	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	蓄積性腎症	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	
	慢性腎症	1	5	7	7	8	2	7	4	3	3	
腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
腎盂移行性上皮過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0		

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準:  $P \leq 0.05$

( ) 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。-: 検査対象外

<表 2> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000	
死亡・切迫屠殺	臓器	所見\検査動物数	4	6	8	8	12	11	17	10	7	8	
	肺		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)	
		うっ血	1	3	1	4	3	4	5	5	3	2	
		コレステリン肉芽腫	1	0	0	0	0	2	5	1	0	1	
		血液吸引	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	
		顆粒球増加症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
		肺胞組織球症	1	3	4	4	3	7	8	4	3	4	
		間質細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		肉芽腫性炎	0	1	0	0	2	0	1	0	0	0	
		細気管支炎	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	
			(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)	
		脳											
			出血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
			脳室拡張	1	0	1	2	1	2	9	3	2	2
			圧迫	2	2	2	3	0	7	11	3	4	3
			(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)	
		下垂体											
			嚢胞	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0
			前葉過形成	0	0	2	1	2	1	1	1	1	2
			中間部過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)	
		眼球											
			角膜炎	0	0	3	6	11	0	0	3	5	6
			網膜萎縮	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
			(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)	
		甲状腺											
			うっ血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		嚢胞	1	1	2	4	1	1	3	2	2	2	
		炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		限局性C細胞過形成	0	0	1	0	0	2	0	0	1	0	
		びまん性C細胞過形成	1	0	2	0	2	2	3	0	1	2	
		限局性濾胞上皮細胞過形成	0	1	4	2	8	0	1	2	2	2	
		びまん性濾胞上皮細胞過形成	0	0	2	2	4	2	2	4	1	4	
		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)		
	心臓												
		血栓	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
		心室拡張	1	1	0	0	5	0	7	3	2	3	
		心筋線維化	0	2	0	1	2	2	0	2	2	1	
		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)		
	骨格筋												
		限局性変性	0	2	1	3	2	-	-	-	-	-	
		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)		
	胸腺												
		嚢胞	0	0	1	0	1	4	7	1	3	3	
		水腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
		萎縮	3	3	4	2	7	5	3	4	2	1	
		管状過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
		リンパ球過形成	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	
		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)		
	脾臓												
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		血栓	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
		水腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	

Fisherの直接確率検定(両側) 有意差無し、有意水準:P<0.05

( )内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。-:検査対象外

<表 2> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
死亡・切迫屠殺	臓器	所見\検査動物数	4	6	8	8	12	11	17	10	7	8
	脾臓		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		動脈炎/動脈周囲炎	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0
		腺房細胞変性	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0
		びまん性変性	0	0	0	0	8	0	0	0	2	3
		ラ氏島細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	腸間膜リンパ節		(3)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		血液再吸収	0	2	1	3	5	1	3	2	1	1
		血栓症過形成	0	0	0	0	0	1	2	0	1	2
	副腎皮質		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		顆粒球増加症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
		副副腎	0	2	3	1	6	1	2	2	2	1
		血液嚢胞	0	1	1	0	1	8	9	7	5	7
		限局性空胞変性	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
		髓外造血	0	0	0	1	0	2	3	3	1	1
		出血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		限局性脂肪変性	1	2	1	4	5	2	3	2	1	0
		限局性肥大	0	2	1	1	1	2	1	0	3	0
	限局性過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
	副腎髄質		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		限局性過形成	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	脾臓		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		ヘモジデリン増加	3	4	3	5	2	6	11	3	6	5
		造血	1	1	2	1	1	2	4	4	3	3
		リンパ球枯渇	3	3	3	7	6	6	5	3	3	2
	舌下腺		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		萎縮	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	下顎リンパ節		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		過形成	1	3	7	1	5	9	12	8	6	5
		嚢胞	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0
	前胃	血液再吸収	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0
			(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		びらん/潰瘍	0	3	1	2	4	0	5	2	0	0
		粘膜下炎症	0	0	1	0	0	0	3	2	0	0
		限局性扁平上皮過形成	0	0	0	0	2	0	2	1	0	0
	びまん性扁平上皮過形成	1	0	1	1	2	0	0	0	0	0	
	腺胃		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		びらん/潰瘍	0	4	2	4	5	8	6	4	2	4
十二指腸		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(0)	(0)	(0)	(8)	
	うっ血	0	0	0	0	1	0	-	-	-	0	

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準:  $P \leq 0.05$

( ) 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。-: 検査対象外

<表 2> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
死亡・切迫屠殺	臓器	所見\検査動物数	4	6	8	8	12	11	17	10	7	8
	空腸		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		拡張	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0
		びらん/潰瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
		膿瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
		粘膜下炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	盲腸		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		拡張	0	0	0	0	2	1	0	0	0	2
		リンパ球浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		寄生虫寄生 (腔内)	0	0	1	0	0	2	2	1	2	0
		びらん/潰瘍	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	結腸		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		拡張	0	0	0	2	3	1	0	0	0	2
		寄生虫寄生 (腔内)	0	0	2	1	0	3	1	1	2	0
	直腸		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		拡張	0	0	0	0	2	0	1	0	1	2
		寄生虫寄生 (腔内)	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
	膀胱		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(0)	(0)	(0)	(8)
		うっ血	0	1	0	0	0	0	-	-	-	0
		拡張	0	0	0	1	1	0	-	-	-	0
	精巣		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)					
		うっ血	0	0	0	1	0					
		水腫	0	0	0	0	0					
		限局性石灰沈着	0	0	0	0	2					
		精子瘤	0	0	0	1	0					
		限局性変性	0	1	0	1	2					
		びまん性変性	0	1	3	2	4					
		動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	0	0					
		中皮過形成	0	0	0	0	0					
		ライディッヒ細胞過形成	1	1	0	0	3					
	精巣上体		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)					
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	1					
		精子瘤	0	0	0	0	1					
精子消失		0	2	3	3	4						
中皮過形成		0	0	0	0	0						
精囊		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)						
	炎症	0	0	0	0	2						
	萎縮	1	2	4	3	8						
	拡張	0	0	0	1	0						
凝固腺		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)						
	炎症	1	0	0	0	1						
前立腺		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)						
	リンパ球浸潤	0	1	1	0	0						
	炎症	1	1	1	6	8						

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準:  $P \leq 0.05$

( ) 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。- : 検査対象外、斜線: 該当せず

<表 2> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
死亡・切迫屠殺	臓器	所見\検査動物数	4	6	8	8	12	11	17	10	7	8
	前立腺		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	/	/	/	/	/
		萎縮	0	0	2	1	4	/	/	/	/	/
		腺腔拡張	0	0	0	1	0	/	/	/	/	/
		限局性過形成	1	1	0	0	0	/	/	/	/	/
	卵巣		/	/	/	/	/	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		嚢胞	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1
		萎縮	/	/	/	/	/	2	2	1	1	0
		び慢性性索細胞過形成	/	/	/	/	/	2	4	2	2	2
		限局性性索細胞過形成	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0
	子宮		/	/	/	/	/	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		限局性拡張	/	/	/	/	/	1	0	2	1	0
		萎縮	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0
		頸部線維化	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0
		限局性腺上皮過形成	/	/	/	/	/	0	0	2	1	1
	膈		/	/	/	/	/	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		拡張	/	/	/	/	/	2	1	1	0	0
	坐骨神経		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		限局性変性	0	2	2	0	2	0	2	1	1	1
	骨髓 (大腿骨)		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		造血亢進	0	1	4	2	3	3	7	4	2	4
	皮膚/皮下組織		(3)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		扁平上皮嚢胞	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
		潰瘍性皮膚炎	1	3	1	5	5	1	1	2	0	2
		膿瘍	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		過角化症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		表皮過形成	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1
	乳腺		(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		嚢胞	-	1	-	-	-	0	3	3	1	1
		限局性過形成	-	0	-	-	-	1	0	0	1	0
	胸骨 (骨髓含む)		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		造血亢進	0	1	1	2	1	4	4	4	1	3
	頸髓		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(10)	(17)	(10)	(7)	(8)
		出血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	胸髓		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		出血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	腰髓		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		神経根神経症	0	1	4	2	5	2	4	2	0	0
	大腿骨 (関節含む)		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		変性性関節症	1	2	1	1	1	1	3	1	1	1
喉頭		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)	
	リンパ球浸潤	0	0	1	0	0	0	1	0	2	0	
	炎症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
鼻腔 (レベルIII)		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)	
	好酸性封入物	0	0	1	2	1	3	11	1	1	3	

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準: P<0.05

( ) 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。-: 検査対象外、斜線: 該当せず



<表2> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
死亡・切迫屠殺	臓器	所見\検査動物数	4	6	8	8	12	11	17	10	7	8
	鼻腔 (レベルⅢ)		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		膿瘍	0	0	0	1	1	0	3	0	1	0
		うっ血	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	腋窩リンパ節		(0)	(0)	(0)	(1)	(1)	(1)	(2)	(2)	(0)	(1)
		過形成	-	-	-	1	1	0	1	1	-	1
		嚢胞	-	-	-	0	0	0	0	1	-	0
	腸骨リンパ節		(1)	(2)	(0)	(1)	(3)	(5)	(4)	(3)	(2)	(0)
		過形成	1	2	-	0	2	3	2	0	0	-
		血液再吸収	0	0	-	0	1	1	2	1	1	-
		嚢胞	0	1	-	0	1	0	0	0	0	-
	腎リンパ節		(1)	(0)	(0)	(0)	(1)	(1)	(0)	(1)	(2)	(2)
		過形成	0	-	-	-	1	0	-	0	1	0
		血液再吸収	0	-	-	-	1	0	-	0	0	0
	肝リンパ節		(1)	(0)	(0)	(0)	(1)	(3)	(1)	(2)	(0)	(1)
		過形成	0	-	-	-	0	0	1	0	-	1
		血液再吸収	0	-	-	-	1	1	1	0	-	0
	膝窩リンパ節		(0)	(1)	(1)	(1)	(2)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		過形成	-	1	1	0	2	-	-	-	-	-
		嚢胞	-	0	0	1	0	-	-	-	-	-
	縦隔リンパ節		(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)	(1)	(1)
		嚢胞	-	0	-	-	-	0	-	-	0	1
		過形成	-	1	-	-	-	0	-	-	0	0
	腹腔		(1)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(2)	(1)	(0)
		脂肪壊死	0	-	-	-	1	-	-	0	0	-
	尿管		(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(1)	(1)	(1)	(0)
		拡張	-	-	-	-	2	-	1	1	1	-
	骨		(1)	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		奇形	0	1	-	-	0	-	-	-	-	-
	脂肪組織		(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)
壊死		-	-	1	-	-	-	-	-	0	-	
胸骨		(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	
	奇形	-	1	-	-	-	-	-	-	0	-	

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準:  $P \leq 0.05$

( ) 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。-: 検査対象外

<表 2> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000	
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	肝臓		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	
		リンパ球浸潤	29	22	30	25	25	18	19	20	18	22	
		髓外造血	3	4	6	4	8	5	7	4	6	5	
		顆粒球増加症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
		動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	
		被膜線維化	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	
		鉍質沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	↑↑14	0	0	0	0	0	
		肉芽腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		胆管拡張	6	6	13	↑15	12	5	4	3	10	5	
		うっ血	2	2	3	7	6	6	5	6	2	3	
		奇形	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	
		肝楔形膜結節	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	
		梗塞	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	
		限局性肝細胞脂肪浸潤	9	9	7	7	6	1	0	3	4	5	
		小葉辺縁性肝細胞脂肪浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
		小葉中心性肝細胞脂肪浸潤	0	1	1	1	3	1	0	0	0	0	
		びまん性肝細胞脂肪浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
		色素沈着	4	3	6	4	1	4	3	5	4	10	
		海綿状変性/ペリオシス	6	6	6	8	5	3	3	2	2	0	
		巣状性肝細胞壊死	4	5	8	7	10	4	7	6	8	10	
		小葉中心性肝細胞壊死	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		単細胞性肝細胞壊死	1	0	0	1	3	1	2	0	0	1	
		胆管嚢胞	2	0	0	0	0	2	3	6	7	4	
		嚢胞性過形成性胆管	0	0	1	0	0	1	2	1	1	0	
		胆管過形成	10	8	16	14	14	16	14	23	16	16	
		変異細胞巣	39	40	29	29	28	36	31	40	39	36	
		明細胞性変異細胞巣	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	
		好塩基性変異細胞巣	34	37	25	24	25	36	31	40	39	36	
		好酸性変異細胞巣	18	14	7	9	13	0	2	0	1	3	
		腎臓		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
			嚢胞	1	2	1	1	1	1	2	2	1	2
			腎盂拡張	2	1	0	0	3	0	1	1	1	0
			腎盂石灰沈着	4	3	0	1	2	8	12	3	3	0
			皮質石灰沈着	2	0	0	0	0	0	3	4	1	0
腎盂炎	0		0	0	0	1	1	0	0	0	1		
梗塞	0		1	0	0	0	0	1	0	0	1		

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑:  $P \leq 0.05$ , ↑↑:  $P \leq 0.001$

( ) 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。

<表 2> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	腎臓		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
		蓄積性腎症	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0
		慢性腎症	34	33	39	44	40	17	19	20	21	21
		腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		腎盂移行上皮過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		尿細管過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
		うっ血	1	4	1	4	3	4	5	5	3	2
		胸膜線維化	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
		コレステリン肉芽腫	2	3	1	0	0	6	8	6	8	5
		血液吸引	1	0	2	4	3	1	4	4	4	2
		顆粒球増加症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
		骨化生	1	0	0	0	1	0	0	1	2	0
		肺胞組織球症	21	20	20	25	15	35	30	26	23	33
		間質細胞浸潤	0	1	2	1	0	1	0	0	2	1
		細気管支炎	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0
		肉芽腫性炎症	0	1	0	0	2	0	1	0	0	0
		細気管支/ 肺胞上皮過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0
		脳		(50)	(6)	(8)	(9)	(50)	(50)	(22)	(11)	(14)
	出血		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	石灰沈着		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	脳室拡張		1	0	1	2	1	3	10	3	5	4
	圧迫		2	2	2	3	0	9	15	4	11	8
	下垂体		(50)	(8)	(18)	(9)	(50)	(50)	(38)	(30)	(39)	(50)
		嚢胞	7	0	2	1	9	2	0	2	2	1
		前葉過形成	8	1	2	1	17	5	8	8	11	13
	中間部過形成	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	
	眼球		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
		慢性角膜炎	0	0	8	↑↑32	↑↑41	0	0	↑7	↑↑36	↑↑44
		水晶体変性	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
		網膜萎縮	3	4	1	1	3	1	1	0	0	1
		水晶体後部水腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
		うっ血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		嚢胞	9	8	15	12	9	10	13	17	15	16
		炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		限局性C細胞過形成	11	2	3	3	3	10	4	9	4	3
		びまん性C細胞過形成	25	15	23	19	16	20	21	18	23	21
		限局性濾胞上皮細胞過形成	18	23	25	↑32	27	8	13	↑22	↑↑28	↑↑26
		びまん性濾胞上皮細胞肥大	16	21	↑31	↑30	↑↑38	11	14	17	↑↑28	↑↑29
		薄片状コロイド*	49	49	50	50	50	50	50	49	50	49

Fisherの直接確率検定(両側) ↑: P≤0.05, ↑↑: P≤0.01, ↑↑↑: P≤0.001

( )内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。#: 追加検査の結果による。

<表 2> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	上皮小体		(49)	(47)	(44)	(47)	(49)	(49)	(40)	(44)	(44)	(48)
		限局性過形成	0	5	1	1	0	0	1	0	1	1
	心臓		(50)	(6)	(8)	(8)	(50)	(50)	(17)	(10)	(7)	(50)
		血栓	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		心室拡張	1	1	0	0	5	0	7	3	2	3
		心筋線維化	10	2	0	1	9	8	0	2	2	15
		心内膜過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨格筋		(50)	(6)	(9)	(8)	(50)	(50)	(17)	(10)	(7)	(50)
		炎症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		限局性変性	0	2	1	3	4	0	0	0	0	2
	胸腺		(47)	(4)	(7)	(5)	(45)	(47)	(16)	(11)	(7)	(49)
		嚢胞	7	0	1	0	9	20	7	1	3	24
		水腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		萎縮	7	3	4	2	11	7	3	4	2	4
		管状過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		リンパ球過形成	0	0	0	0	1	2	1	0	0	2
	脾臓		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
		リンパ球浸潤	0	2	2	1	0	3	3	3	2	0
		血栓	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		水腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		動脈炎/動脈周囲炎	0	1	0	0	1	0	1	2	1	0
		脂肪壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		腺房細胞萎縮	1	0	1	0	0	0	2	0	0	1
		腺房細胞変性	3	9	5	2	3	0	0	4	4	1
		びまん性変性	0	0	1	↑↑23	↑↑33	0	0	5	↑10	↑↑19
		腺房細胞過形成	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0
	ラ氏島細胞過形成	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	
	腸間膜リンパ節		(48)	(6)	(8)	(10)	(50)	(50)	(19)	(10)	(8)	(50)
		嚢胞	2	0	0	1	1	0	1	0	1	1
		血液再吸収	9	2	1	4	12	7	5	2	1	6
		過形成	1	0	0	0	0	1	2	0	1	2
		血栓症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	副腎皮質		(50)	(11)	(10)	(12)	(50)	(50)	(22)	(17)	(13)	(50)
		顆粒球増加症	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1
		副腎皮質	6	2	3	4	15	4	3	3	3	9
		血液嚢胞	0	4	1	0	3	31	14	13	7	33
		限局性空胞変性	2	0	0	0	0	7	1	1	1	5
		髓外造血	0	0	0	1	4	3	3	3	1	1
		嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		出血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		限局性脂肪変性	14	5	3	7	21	7	3	4	4	4
限局性肥大		6	4	2	2	9	12	1	3	3	8	
限局性過形成	6	2	1	1	4	3	0	1	0	6		

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑: P ≤ 0.01, ↑↑: P ≤ 0.001, 有意水準: P ≤ 0.05

( ) 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。

<表2> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	副腎髄質		(50)	(11)	(10)	(12)	(50)	(50)	(22)	(17)	(13)	(50)
		限局性過形成	2	0	1	0	0	1	0	0	0	2
	脾臓		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(18)	(11)	(10)	(50)
		石灰沈着	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0
		被膜線維化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		うっ血	3	0	0	0	1	0	1	0	0	0
		ヘモジデリン増加	6	6	6	7	3	9	11	3	6	8
		髓外造血	16	13	19	25	↑27	16	5	5	5	22
		リンパ球枯渇	3	4	3	8	6	6	5	3	3	2
		間質過形成	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	舌下腺		(50)	(6)	(8)	(8)	(50)	(50)	(17)	(10)	(7)	(50)
		萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	下顎リンパ節		(50)	(7)	(9)	(8)	(50)	(50)	(17)	(10)	(8)	(50)
		過形成	32	3	8	1	39	43	12	8	7	41
		嚢胞	8	1	2	1	4	4	0	0	1	5
	前胃	血液再吸収	0	1	0	1	2	0	1	0	0	0
			(50)	(11)	(10)	(15)	(50)	(50)	(18)	(11)	(9)	(50)
		うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		びらん/潰瘍	1	3	1	3	5	0	5	2	0	0
		粘膜下炎症	0	0	1	0	0	0	3	2	0	0
		限局性扁平上皮過形成	0	0	0	0	3	0	2	1	0	0
	びまん性扁平上皮過形成	1	0	1	1	2	0	0	0	0	0	
	腺胃		(50)	(12)	(11)	(18)	(50)	(50)	(21)	(13)	(11)	(50)
		びらん/潰瘍	5	8	5	11	8	12	9	7	6	12
	十二指腸		(50)	(6)	(8)	(8)	(50)	(50)	(0)	(0)	(0)	(50)
		うっ血	0	0	0	0	2	0	-	-	-	0
	空腸		(50)	(6)	(8)	(8)	(50)	(50)	(18)	(10)	(8)	(50)
		拡張	1	0	0	1	5	0	1	0	1	0
		びらん/潰瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
		膿瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
		粘膜下炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	盲腸		(50)	(6)	(8)	(8)	(50)	(50)	(17)	(10)	(8)	(50)
		拡張	2	0	0	0	6	3	0	0	1	5
		リンパ球浸潤	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		寄生虫寄生 (腔内)	7	0	1	0	0	8	2	1	2	0
		びらん/潰瘍	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑: P ≤ 0.05

( ) 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。-: 検査対象外

<表2> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	結腸		(50)	(6)	(8)	(8)	(50)	(50)	(17)	(10)	(7)	(50)
		拡張	1	0	0	2	5	3	0	0	0	4
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		寄生虫寄生 (腔内)	12	0	2	1	0	10	1	1	2	0
	直腸		(50)	(6)	(8)	(8)	(50)	(50)	(17)	(10)	(7)	(50)
		拡張	0	0	0	0	2	2	1	0	1	10
		寄生虫寄生 (腔内)	18	0	1	1	0	12	1	0	0	0
	膀胱		(50)	(6)	(8)	(8)	(50)	(48)	(17)	(10)	(7)	(50)
		うっ血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		拡張	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		炎症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		びまん性移行上皮過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮化生	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	/	/	/	/	/
		うっ血	0	0	0	1	0	/	/	/	/	/
		水腫	1	1	1	0	1	/	/	/	/	/
		限局性石灰沈着	4	0	1	1	3	/	/	/	/	/
		精子瘤	0	1	0	2	0	/	/	/	/	/
		限局性変性	7	8	11	9	8	/	/	/	/	/
		びまん性変性	3	4	6	5	9	/	/	/	/	/
		動脈炎\動脈周囲炎	0	0	1	2	0	/	/	/	/	/
		中皮過形成	1	0	0	1	0	/	/	/	/	/
		ライディッヒ細胞過形成	2	2	1	0	5	/	/	/	/	/
	精巣上体		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	/	/	/	/	/
		リンパ球浸潤	3	3	6	2	2	/	/	/	/	/
		精子瘤	0	0	0	0	2	/	/	/	/	/
		精子消失	2	5	6	7	9	/	/	/	/	/
		中皮過形成	2	1	0	1	0	/	/	/	/	/
	精囊		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	/	/	/	/	/
		炎症	1	1	0	0	2	/	/	/	/	/
		萎縮	2	3	6	6	↑12	/	/	/	/	/
		拡張	3	3	2	2	1	/	/	/	/	/
	凝固腺		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	/	/	/	/	/
		炎症	1	0	0	0	1	/	/	/	/	/
		拡張	1	0	0	0	0	/	/	/	/	/
	前立腺		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	/	/	/	/	/
		リンパ球浸潤	2	8	7	7	3	/	/	/	/	/
		炎症	15	5	8	12	24	/	/	/	/	/
		萎縮	0	0	2	1	↑7	/	/	/	/	/
		腺腔拡張	1	0	0	2	0	/	/	/	/	/
	限局性過形成	10	5	7	3	6	/	/	/	/	/	

Fisherの直接確率検定(両側) ↑: P ≤ 0.05, ↑↑: P ≤ 0.01

( ) 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。斜線: 該当せず

<表2> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000	
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	卵巣		/	/	/	/	/	(50)	(21)	(16)	(12)	(50)	
		嚢胞						3	2	2	3	5	
		出血						0	0	1	0	0	
		血栓症						0	0	1	0	0	
		萎縮						2	2	1	1	0	
		びまん性性索細胞過形成						9	5	3	2	9	
		限局性精索細胞過形成						1	1	0	0	0	
		管状間質細胞過形成						0	0	1	0	0	
	卵管							(50)	(17)	(11)	(7)	(50)	
		嚢胞						0	0	1	0	0	
	子宮							(50)	(42)	(40)	(33)	(50)	
		虚脱						0	1	0	0	0	
		限局性拡張						22	15	16	9	14	
		限局性出血						0	1	0	0	0	
		萎縮						0	1	0	0	0	
		頸部線維化						15	16	21	17	16	
		扁平上皮化生						2	1	1	2	1	
		限局性腺上皮過形成						6	6	9	2	11	
	膈							(50)	(21)	(10)	(7)	(50)	
		拡張						2	1	1	0	0	
	坐骨神経			(50)	(6)	(8)	(8)	(50)	(50)	(17)	(10)	(8)	(50)
		限局性交性		10	2	2	0	19	7	2	1	2	16
	骨髓 (大腿骨)			(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(49)	(17)	(10)	(7)	(50)
		造血充進		7	9	13	9	↑↑23	5	7	4	2	11
	皮膚/ 皮下組織			(49)	(26)	(31)	(31)	(50)	(50)	(18)	(14)	(13)	(50)
		扁平上皮嚢胞		0	1	0	2	2	1	0	0	0	1
		潰瘍性皮膚炎		16	21	24	↑27	↑28	1	2	3	4	2
		膿瘍		0	0	1	1	2	0	0	0	0	1
		出血		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		脱毛		1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		過角化症		1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		表皮過形成		0	0	0	1	0	1	1	2	4	1
	乳腺			(0)	(2)	(0)	(0)	(0)	(50)	(24)	(13)	(10)	(50)
		嚢胞		-	2	-	-	-	1	4	4	1	4
		膿瘍		-	0	-	-	-	1	0	0	0	0
		限局性過形成		-	0	-	-	-	7	0	0	1	2
	胸骨 (骨髄含む)			(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(17)	(10)	(7)	(50)
		造血充進		4	9	10	9	↑14	6	4	4	1	7
	頸髄			(50)	(6)	(8)	(8)	(50)	(49)	(17)	(10)	(7)	(50)
		出血		1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	胸髄			(50)	(6)	(8)	(8)	(50)	(50)	(17)	(10)	(7)	(50)
		出血		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑: P ≤ 0.05、↑↑: P ≤ 0.001

( ) 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。-: 検査対象外、斜線: 該当せず

<表 2> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	腰椎		(50)	(6)	(8)	(8)	(50)	(50)	(17)	(10)	(7)	(50)
		神経根神経症	13	1	4	2	21	11	4	2	0	11
		圧迫萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	大腿骨 (関節含む)		(50)	(6)	(8)	(8)	(50)	(49)	(17)	(10)	(7)	(50)
		変性性関節症	8	2	1	1	4	2	3	1	1	4
	喉頭		(50)	(6)	(8)	(8)	(50)	(50)	(17)	(10)	(7)	(50)
		リンパ球浸潤	12	0	1	0	12	5	1	2	2	7
		炎症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	鼻腔 (レベルⅢ)		(50)	(6)	(8)	(8)	(50)	(50)	(17)	(10)	(7)	(50)
		好酸性封入物	15	0	1	2	12	17	11	1	1	14
		炎症	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
		膿瘍	0	0	0	1	5	1	3	0	1	0
		うっ血	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	腋窩 リンパ節		(2)	(1)	(0)	(2)	(4)	(2)	(5)	(4)	(2)	(4)
		過形成	2	1	-	2	4	0	4	3	2	3
		血液再吸収	0	0	-	0	0	0	0	1	0	0
	腸骨 リンパ節		(10)	(14)	(15)	(17)	(21)	(11)	(11)	(12)	(12)	(7)
		過形成	5	12	13	8	13	5	8	7	8	3
		血液再吸収	0	1	2	2	5	1	2	1	2	1
	腎 リンパ節		(2)	(5)	(9)	(6)	(9)	(1)	(0)	(3)	(5)	(2)
		過形成	0	1	5	2	5	0	-	0	0	0
		血液再吸収	1	2	2	2	2	0	-	0	2	0
	肝 リンパ節		(1)	(1)	(2)	(1)	(2)	(5)	(5)	(5)	(5)	(3)
		過形成	0	0	1	0	0	1	2	1	3	3
		色素沈着	0	0	0	0	0	1	0	2	2	0
	膝窩 リンパ節		(9)	(11)	(17)	(19)	(25)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		過形成	9	11	17	18	23	-	-	-	-	-
		膿瘍	0	0	5	4	4	-	-	-	-	-
	鼠径 リンパ節		(0)	(1)	(1)	(1)	(3)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		過形成	-	1	1	1	3	-	-	-	-	-
		膿瘍	-	0	0	0	1	-	-	-	-	-
	縦隔 リンパ節		(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)	(1)	(1)
		過形成	-	0	-	-	-	0	-	-	1	1
		膿瘍	-	1	-	-	-	0	-	-	0	0
	腹腔		(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)	(2)	(3)	(0)
		脂肪壊死	-	-	-	-	2	-	-	0	0	-
	尿管		(0)	(0)	(2)	(1)	(2)	(0)	(1)	(1)	(1)	(0)
		拡張	-	-	2	1	2	-	1	1	1	-
	骨		(1)	(1)	(1)	(2)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		奇形	0	1	1	0	0	-	-	-	-	-

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準: P ≤ 0.05

( ) 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。-: 検査対象外



<表2> (続き) 病理組織学的検査 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	ハーダー腺		(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		炎症	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
	脂肪組織		(0)	(2)	(4)	(4)	(3)	(1)	(0)	(0)	(2)	(0)
		壊死	-	2	4	4	3	1	-	-	1	-
	陰核腺		/	/	/	/	/	(1)	(1)	(0)	(1)	(0)
		膿瘍	/	/	/	/	/	1	1	-	0	-
		腺腔拡張	/	/	/	/	/	0	0	-	1	-
	胸骨		(0)	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		奇形	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準:  $P \leq 0.05$

( ) 内の数字は組織検査を実施した動物数を示す。-: 検査対象外、斜線: 該当せず

〔腫瘍性病変〕

認められた全ての腫瘍性病変を表 3 に示す。

肝臓：6000 ppm群の雌でより多く認められた肉眼的な肝臓の巣は、病理組織学的には主に好塩基性変異細胞巣、好酸性変異細胞巣、巣状壊死または単発性の腫瘍に対応していた。腫瘍については検体投与群の雌と対照群の雌との間に差はなかった。その発生頻度を以下の表に示す。

性別	雄					雌				
	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
投与量 (ppm)	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肝細胞腺腫	1	2	3	1	2	3	3	4	3	2

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準：P ≤ 0.05

甲状腺：高用量群の雄でより多く認められた肉眼的な甲状腺の腫大は、病理組織学的には主に限局性濾胞上皮細胞過形成または濾胞細胞腺腫に対応していた。検体投与群の雄および60 ppm群、600 ppm群および6000 ppm群の雌でより多く認められた腫瘍は、組織学的には限局性濾胞上皮細胞過形成、濾胞細胞腺腫または濾胞細胞腺癌に対応していた。濾胞細胞腺腫および濾胞細胞腺癌の発生頻度を以下の表に示す。

性別	雄					雌				
	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
投与量 (ppm)	0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
濾胞細胞腺腫	8	12	13	18	↑23	2	4	7	8	↑13
濾胞細胞腺癌	2	1	1	1	2	0	0	2	2	0

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑：P ≤ 0.01、有意水準：P ≤ 0.05

<表3> 病理組織学的検査 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	46	44	42	42	38	39	33	40	43	42	
	リンパ		(46)	(0)	(0)	(0)	(38)	(39)	(0)	(0)	(2)	(42)	
	造血器系	悪性リンパ腫 (M)	1	-	-	-	1	0	-	-	2	0	
	肝臓			(46)	(44)	(42)	(42)	(38)	(39)	(33)	(40)	(43)	(42)
		肝細胞腺腫 (B)	1	2	3	1	1	3	3	3	3	1	
		肝細胞腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		転移性癌 (M)	1	0	0	0	1	0	1	0	2	0	
	腎臓			(46)	(44)	(42)	(42)	(38)	(39)	(33)	(40)	(43)	(42)
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
		移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	肺			(46)	(44)	(42)	(42)	(38)	(39)	(33)	(40)	(43)	(42)
		細気管支/ 肺泡上皮腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
		転移性癌 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0	2	1	
	脳			(46)	(0)	(0)	(1)	(38)	(39)	(5)	(1)	(7)	(42)
		星細胞腫 (B)	0	-	-	0	0	1	0	0	0	0	
		顆粒細胞腫 (B)	0	-	-	1	0	0	0	1	0	0	
		転移性癌 (M)	0	-	-	0	0	0	1	0	0	0	
	下垂体			(46)	(2)	(10)	(1)	(38)	(39)	(21)	(20)	(32)	(42)
		前葉腺腫 (B)	10	1	9	1	6	23	13	9	21	20	
		前葉腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	眼球			(46)	(44)	(42)	(42)	(38)	(39)	(33)	(40)	(43)	(42)
		ブドウ膜平滑筋腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	甲状腺			(46)	(44)	(42)	(42)	(38)	(39)	(33)	(40)	(43)	(42)
		C細胞腺腫 (B)	9	4	3	3	3	7	4	8	4	4	
		濾胞細胞腺腫 (B)	8	11	11	15	↑19	2	3	7	7	↑11	
		濾胞細胞腺癌 (M)	2	0	1	1	1	0	0	1	2	0	
		転移性癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	心臓			(46)	(0)	(0)	(0)	(38)	(39)	(0)	(0)	(0)	(42)
		心内膜シュワン細胞腫 (B)	0	-	-	-	1	0	-	-	-	0	
	胸腺			(43)	(0)	(0)	(0)	(35)	(37)	(0)	(1)	(0)	(42)
良性胸腺腫 (B)		2	-	-	-	0	2	-	1	-	0		
脾臓			(46)	(44)	(42)	(42)	(38)	(39)	(33)	(40)	(43)	(42)	
	島細胞腺腫 (B)	1	2	0	0	1	0	0	0	0	0		
	島細胞癌 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
	転移性癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1		
腸間膜			(45)	(0)	(0)	(2)	(38)	(39)	(2)	(0)	(1)	(42)	
	血管腫 (B)	0	-	-	1	0	0	1	-	0	0		
下顎			(46)	(1)	(1)	(0)	(38)	(39)	(0)	(0)	(1)	(42)	
	リンパ節	転移性癌 (M)	0	0	0	-	0	0	-	-	1	0	
副腎皮質			(46)	(5)	(2)	(4)	(38)	(39)	(5)	(7)	(6)	(42)	
	腺腫 (B)	0	0	0	0	2	1	0	1	1	0		
	転移性癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0		

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

( )内の数字は組織検査を実施した動物数、(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍 - : 検査対象外

<表3> (続き) 病理組織学的検査 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	46	44	42	42	38	39	33	40	43	42
	副腎髓質		(46)	(5)	(2)	(4)	(38)	(39)	(5)	(7)	(6)	(42)
		褐色細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓		(46)	(44)	(42)	(42)	(38)	(39)	(1)	(1)	(3)	(42)
		転移性癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	唾液腺		(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)
		腺房細胞腺腫 (B)	-	-	-	-	0	-	-	-	1	-
		転移性癌 (M)	-	-	-	-	1	-	-	-	0	-
	前胃		(46)	(5)	(2)	(7)	(38)	(39)	(1)	(1)	(2)	(42)
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		転移性癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腺胃		(46)	(6)	(3)	(10)	(38)	(39)	(4)	(3)	(4)	(42)
		転移性癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	精巣		(46)	(44)	(42)	(42)	(38)	/	/	/	/	/
		ライディツヒ細胞腫 (B)	3	0	0	0	1	/	/	/	/	/
	精巣上体		(46)	(44)	(42)	(42)	(38)	/	/	/	/	/
		転移性癌 (M)	0	0	0	0	1	/	/	/	/	/
	前立腺		(46)	(44)	(42)	(42)	(38)	/	/	/	/	/
		腺腫 (B)	2	0	0	0	1	/	/	/	/	/
		転移性癌 (M)	0	0	0	0	1	/	/	/	/	/
	卵巣		/	/	/	/	/	(39)	(4)	(6)	(5)	(42)
		性索/性腺間質腫瘍 (B)	/	/	/	/	/	1	0	2	1	0
		良性顆粒膜細胞腫 (B)	/	/	/	/	/	0	0	0	1	0
		管状間質腫瘍 (B)	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0
		平滑筋腫 (B)	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1
		転移性癌 (M)	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1
	子宮		/	/	/	/	/	(39)	(25)	(30)	(26)	(42)
		間質ポリープ (B)	/	/	/	/	/	5	3	7	5	3
		顆粒細胞腫 (B)	/	/	/	/	/	1	0	1	0	0
腺癌 (M)		/	/	/	/	/	0	3	3	5	4	
皮膚/皮下組織		(46)	(20)	(23)	(23)	(38)	(39)	(1)	(4)	(6)	(42)	
	脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	扁平上皮乳頭腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2	
	線維腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	
	基底扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	転移性癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	

Fisherの直接確率検定(両側) 有意差無し、有意水準:P≤0.05

( )内の数字は組織検査を実施した動物数、(B):良性腫瘍、(M):悪性腫瘍 - :検査対象外、斜線:該当せず

<表3> (続き) 病理組織学的検査 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	46	44	42	42	38	39	33	40	43	42
	乳腺		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(39)	(7)	(3)	(3)	(42)
		線維腺腫 (B)	-	-	-	-	-	2	4	1	2	2
		シュワン細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	0	3	0	0	1
	鼻腔 (レベルIII)		(46)	(0)	(0)	(0)	(38)	(39)	(0)	(0)	(0)	(42)
		転移性癌 (M)	0	-	-	-	1	0	-	-	-	0
	腸骨		(9)	(12)	(15)	(16)	(18)	(6)	(7)	(9)	(10)	(7)
	リンパ節	転移性癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
	腎		(1)	(5)	(9)	(6)	(8)	(0)	(0)	(2)	(3)	(2)
	リンパ節	転移性癌 (M)	0	0	0	0	1	-	-	0	0	0
	肝		(0)	(1)	(2)	(1)	(1)	(2)	(4)	(3)	(5)	(2)
	リンパ節	転移性癌 (M)	-	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	膝窩		(9)	(10)	(16)	(18)	(23)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
	リンパ節	転移性癌 (M)	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
	骨		(0)	(0)	(1)	(2)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
転移性癌 (M)		-	-	0	1	-	-	-	-	-	-	
横隔膜		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	
	転移性癌 (M)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	
腹腔		(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	
	転移性癌 (M)	-	-	-	-	0	-	-	-	1	-	
死亡・切迫屠殺	臓器	所見\検査動物数	4	6	8	8	12	11	17	10	7	8
	リンパ 造血器系		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(9)	(7)	(8)
		悪性リンパ腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1
	肝臓		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1
		転移性癌 (M)	1	0	0	0	0	1	0	2	0	1
	腎臓		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		転移性癌 (M)	1	0	0	0	0	2	0	1	1	0
	肺		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		転移性癌 (M)	1	0	0	0	0	2	0	1	1	0
		転移性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	脳		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		星細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		星細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		乏突起膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		転移性癌 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		前葉腺腫 (B)	2	3	4	4	3	9	14	6	5	5
	眼球		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		転移性癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	甲状腺		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		C細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	1	0	2	0	1	1
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	1	2	3	4	0	1	0	1	2
		濾胞細胞腺癌 (M)	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
		転移性癌 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0

Fisherの直接確率検定(両側) 有意差無し、有意水準:P ≤ 0.05

( )内の数字は組織検査を実施した動物数、(B):良性腫瘍、(M):悪性腫瘍 - :検査対象外

<表3> (続き) 病理組織学的検査 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
死亡・切迫屠殺	臓器	所見\検査動物数	4	6	8	8	12	11	17	10	7	8
	上皮小体		(4)	(5)	(8)	(8)	(12)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		腺腫 (B)	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
	気管		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)
		転移性癌 (M)	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
	心臓		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		転移性癌 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	骨格筋		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)
		転移性癌 (M)	1	0	0	0	0	1	-	-	-	-
	胸腺		(4)	(4)	(7)	(5)	(10)	(10)	(16)	(10)	(7)	(7)
		良性胸腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		転移性癌 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	膵臓		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		島細胞腺腫 (B)	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
		転移性癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	1	2	0
	腸間膜		(3)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
	リンパ節											
		血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		転移性癌 (M)	1	0	0	0	0	2	0	1	0	0
	下顎		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
	リンパ節											
		転移性肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		転移性癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎皮質		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		転移性癌 (M)	1	0	0	0	0	2	0	2	1	0
	脾臓		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		転移性癌 (M)	1	0	0	0	0	1	0	2	1	0
	前胃		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		転移性癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	3	1	0
	腺胃		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		転移性癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0
	空腸		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		転移性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	盲腸		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		転移性癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	結腸		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	膀胱		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		転移性癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
精巣		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)						
	ライディツヒ細胞腫 (B)	0	0	0	0	1						
前立腺		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)						
	転移性癌 (M)	1	0	0	0	0						
卵巣							(11)	(17)	(10)	(7)	(8)	
	転移性癌 (M)						2	0	2	1	0	
	転移性肉腫 (M)						0	1	0	0	0	
子宮							(11)	(17)	(10)	(7)	(8)	
	間質ポリープ (B)						0	0	0	1	0	

Fisherの直接確率検定(両側) 有意差無し、有意水準:P≤0.05

( )内の数字は組織検査を実施した動物数、(B):良性腫瘍、(M):悪性腫瘍 --:検査対象外、斜線:該当せず

<表3> (続き) 病理組織学的検査 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
死亡・切迫屠殺	臓器	所見\検査動物数	4	6	8	8	12	11	17	10	7	8
	子宮		/	/	/	/	/	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		子宮内膜間質肉腫 (M)	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0
		腺癌 (M)	/	/	/	/	/	1	1	2	1	0
		転移性癌 (M)	/	/	/	/	/	1	0	1	1	0
	骨髄		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
	(大腿骨)	転移性癌 (M)	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	皮膚/ 皮下組織		(3)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		基底細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	胸骨 (骨髄含む)		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		転移性癌 (M)	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	大腿骨 (関節含む)		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		転移性癌 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳腺		(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		線維腺腫 (B)	-	0	-	-	-	2	2	2	0	0
		腺癌 (M)	-	0	-	-	-	0	1	0	0	0
		転移性癌 (M)	-	0	-	-	-	1	0	0	0	0
	喉頭		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		転移性癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	鼻腔 (レズルIII)		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腋窩 リンパ節		(0)	(0)	(0)	(1)	(1)	(1)	(2)	(2)	(0)	(1)
		転移性癌 (M)	-	-	-	0	0	1	1	0	-	0
	腸骨 リンパ節		(1)	(2)	(0)	(1)	(3)	(5)	(4)	(3)	(2)	(-)
		血管腫 (B)	0	0	-	1	0	0	0	0	0	-
		転移性癌 (M)	0	0	-	0	0	1	1	2	1	0
	腎 リンパ節		(1)	(0)	(0)	(0)	(1)	(1)	(0)	(1)	(2)	(2)
	転移性癌 (M)	1	-	-	-	0	1	-	1	0	0	
肝 リンパ節		(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(3)	(1)	(2)	(0)	(1)	
	転移性癌 (M)	1	-	-	-	-	2	0	2	-	0	
骨		(1)	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	
	骨肉腫 (M)	1	0	-	-	0	-	-	-	-	-	
	扁平上皮癌 (M)	0	0	-	-	1	-	-	-	-	-	
横隔膜		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)	(1)	(0)	
	転移性癌 (M)	-	-	-	-	-	2	-	-	1	-	
腹腔		(1)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(2)	(1)	(0)	
	転移性癌 (M)	0	-	-	-	0	-	-	2	0	-	
縦隔 リンパ節		(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)	(0)	(1)	
	転移性癌 (M)	-	0	-	-	-	1	-	-	-	0	
尿管		(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(1)	(1)	(1)	(0)	
	転移性癌 (M)	-	-	-	-	0	-	0	1	0	-	
脂肪組織		(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	
	転移性癌 (M)	-	-	0	-	-	-	-	-	1	-	

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準: P ≤ 0.05

( ) 内の数字は組織検査を実施した動物数、(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍 -- 検査対象外、斜線: 該当せず

<表3> (続き) 病理組織学的検査 腫瘍性病変

検査時期	性別	雄					雌					
		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000	
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	リンパ 造血器系		(50)	(6)	(8)	(8)	(50)	(50)	(17)	(9)	(9)	(50)
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1
		悪性リンパ腫 (M)	2	0	0	0	1	0	0	0	2	0
	肝臓		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
		肝細胞腺腫 (B)	1	2	3	1	2	3	3	4	3	2
		肝細胞腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	転移性癌 (M)	2	0	0	0	1	1	1	2	2	1
			(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺	移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		転移性癌 (M)	1	0	0	0	1	3	0	1	3	0
			(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
	脳	細気管支/ 肺泡上皮腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
		転移性癌 (M)	2	0	0	0	1	2	0	1	3	1
		転移性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	脳		(50)	(6)	(8)	(9)	(50)	(50)	(22)	(11)	(14)	(50)
		星細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
		顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
		星細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		乏突起膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	下垂体	転移性癌 (M)	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
			(50)	(8)	(18)	(9)	(50)	(50)	(38)	(30)	(39)	(50)
		前葉腺腫 (B)	12	4	13	5	9	32	27	15	26	25
	眼球	前葉腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
			(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
		ブドウ膜平滑筋腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	転移性癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
			(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
		C細胞腺腫 (B)	9	4	4	3	4	7	6	8	5	5
		濾胞細胞腺腫 (B)	8	12	13	18	↑23	2	4	7	8	↑13
		濾胞細胞腺癌 (M)	2	1	1	1	2	0	0	2	2	0
	上皮小体	転移性癌 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
			(49)	(47)	(44)	(47)	(49)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	気管	腺腫 (B)	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
		転移性癌 (M)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)
	心臓		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)
			-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
			(50)	(6)	(8)	(8)	(50)	(50)	(17)	(10)	(7)	(50)
	心臓	心内膜シュワン細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
転移性癌 (M)		1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	
骨格筋		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	
	転移性癌 (M)	1	0	0	0	0	1	-	-	-	-	

Fisherの直接確率検定(両側) ↑: P<0.05、↑↑: P<0.01

( )内の数字は組織検査を実施した動物数、(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍 - : 検査対象外



<表3> (続き) 病理組織学的検査 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	胸腺		(47)	(4)	(7)	(5)	(45)	(47)	(16)	(11)	(7)	(49)
		良性胸腺腫 (B)	2	0	1	0	0	2	0	1	0	0
		転移性癌 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	膵臓		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
		島細胞腺腫 (B)	1	3	1	0	1	0	1	0	0	0
		島細胞癌 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節		(48)	(6)	(8)	(10)	(50)	(50)	(19)	(10)	(8)	(50)
		血管腫 (B)	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0
		転移性癌 (M)	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0
	副腎皮質		(50)	(11)	(10)	(12)	(50)	(50)	(22)	(17)	(13)	(50)
		腺腫 (B)	0	0	0	0	2	1	0	1	1	0
		転移性癌 (M)	1	0	0	0	1	2	0	2	2	0
	副腎髄質		(50)	(11)	(10)	(12)	(50)	(50)	(22)	(17)	(13)	(50)
		良性腫瘍 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性腫瘍 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(18)	(11)	(10)	(50)
		転移性癌 (M)	1	0	0	0	0	1	0	2	2	0
			(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)
	唾液腺		(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)
		腺房細胞腺腫 (B)	-	-	-	-	0	-	-	-	1	-
		転移性癌 (M)	-	-	-	-	1	-	-	-	0	-
	舌下腺		(50)	(6)	(8)	(8)	(50)	(50)	(17)	(10)	(7)	(50)
		転移性癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
			(50)	(7)	(9)	(8)	(50)	(50)	(17)	(10)	(8)	(50)
	下顎リンパ節		(50)	(7)	(9)	(8)	(50)	(50)	(17)	(10)	(8)	(50)
		転移性肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		転移性癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	前胃		(50)	(11)	(10)	(15)	(50)	(50)	(18)	(11)	(9)	(50)
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		転移性癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	3	2	0
	腺胃		(50)	(12)	(11)	(18)	(50)	(50)	(21)	(13)	(11)	(50)
		転移性癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	2	1	0
			(50)	(6)	(8)	(8)	(50)	(50)	(18)	(10)	(8)	(50)
	空腸		(50)	(6)	(8)	(8)	(50)	(50)	(18)	(10)	(8)	(50)
		転移性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
			(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
	盲腸		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		転移性癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
			(50)	(6)	(8)	(8)	(50)	(50)	(17)	(10)	(7)	(50)
結腸		(50)	(6)	(8)	(8)	(50)	(50)	(17)	(10)	(7)	(50)	
	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)						
精巣		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)						
	ライディツヒ細胞腫 (B)	3	0	0	0	2						
	転移性癌 (M)	0	0	0	0	1						
精巣上体		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)						
	転移性癌 (M)	0	0	0	0	1						
		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)						
前立腺		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)						
	腺腫 (B)	2	0	0	0	1						
	転移性癌 (M)	1	0	0	0	0						
膀胱		(50)	(6)	(8)	(8)	(50)	(48)	(17)	(10)	(7)	(50)	
	転移性癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	

Fisherの直接確率検定(両側) 有意差無し、有意水準:P ≤ 0.05

( )内の数字は組織検査を実施した動物数、(B):良性腫瘍、(M):悪性腫瘍 -:検査対象外、斜線:該当せず

<表3> (続き) 病理組織学的検査 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000	
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
		卵巣							(50)	(21)	(16)	(12)	(50)
		性索/性腺間質腫瘍 (B)						1	0	2	1	0	
		良性顆粒膜細胞腫 (B)						0	0	0	1	0	
		管状間質腫瘍 (B)						0	1	0	0	0	
		平滑筋腫 (B)						0	0	0	0	1	
		転移性癌 (M)						2	0	2	1	1	
		転移性肉腫 (M)						0	1	0	0	0	
		子宮						(50)	(42)	(40)	(33)	(50)	
		間質ポリープ (B)						5	3	7	6	3	
		顆粒細胞腫 (B)						1	0	1	0	0	
		子宮内膜間質肉腫 (M)						0	1	0	0	0	
		腺癌 (M)						1	4	5	6	4	
		転移性癌 (M)						1	0	1	1	0	
		骨髓 (大腿骨)		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		転移性癌 (M)		1	0	0	0	0	1	0	1	0	0
		皮膚/皮下組織		(49)	(26)	(31)	(31)	(50)	(50)	(18)	(14)	(13)	(50)
		脂肪腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)		1	1	0	0	0	0	0	0	0	2
		線維腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)		0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
		基底扁平上皮癌 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		基底細胞癌 (M)		0	0	0	1	0	1	1	0	0	0
		骨肉腫 (M)		0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		転移性癌 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		胸骨 (骨髓含む)		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		転移性癌 (M)		1	0	0	0	0	1	0	1	0	0
		大腿骨 (関節含む)		(4)	(6)	(8)	(8)	(12)	(11)	(17)	(10)	(7)	(8)
		転移性癌 (M)		1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		乳腺		(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(50)	(24)	(13)	(10)	(50)
		線維腺腫 (B)		-	0	-	-	-	4	6	3	2	2
		シュワン細胞腫 (B)		-	0	-	-	-	0	0	1	0	0
	腺癌 (M)		-	0	-	-	-	0	4	0	0	1	
	転移性癌 (M)		-	0	-	-	-	1	0	0	0	0	
	喉頭		(50)	(6)	(8)	(8)	(50)	(50)	(17)	(10)	(7)	(50)	
	転移性癌 (M)		0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	
	鼻腔 (レベルIII)		(50)	(6)	(8)	(8)	(50)	(50)	(17)	(10)	(7)	(50)	
	腺癌 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	扁平上皮癌 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	転移性癌 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	

Fisherの直接確率検定(両側) 有意差無し、有意水準: P ≤ 0.05

( ) 内の数字は組織検査を実施した動物数、(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍 --: 検査対象外、斜線: 該当せず

<表3> (続き) 病理組織学的検査 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	60	600	6000	0	6	60	600	6000
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	腺窩		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(5)	(4)	(2)	(4)
	リンパ節	転移性癌 (M)	-	-	-	-	-	1	1	0	0	0
	腸骨		(10)	(14)	(15)	(17)	(21)	(11)	(11)	(12)	(12)	(7)
	リンパ節	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	リンパ節	転移性癌 (M)	0	0	0	0	1	1	1	2	1	2
	腎		(1)	(5)	(9)	(6)	(8)	(1)	(0)	(3)	(5)	(2)
	リンパ節	転移性癌 (M)	1	0	0	0	1	1	-	1	0	0
	肝		(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(5)	(5)	(5)	(5)	(3)
	リンパ節	転移性癌 (M)	1	-	-	-	-	2	1	2	0	0
	腺窩		(9)	(10)	(16)	(18)	(23)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
	リンパ節	転移性癌 (M)	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
	縦隔		(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)	(1)	(1)
	リンパ節	転移性癌 (M)	-	0	-	-	-	1	-	-	0	0
	骨		(1)	(1)	(1)	(2)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		骨肉腫 (M)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
		転移性癌 (M)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
	横隔膜		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)	(2)	(0)
	横隔膜	転移性癌 (M)	-	-	-	-	-	2	-	-	2	-
	腹腔		(1)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)	(2)	(3)	(0)
	腹腔	転移性癌 (M)	0	-	-	-	0	-	-	2	1	-
	尿管		(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(1)	(1)	(1)	(0)
尿管	転移性癌 (M)	-	-	-	-	0	-	0	1	0	-	
脂肪組織		(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	
脂肪組織	転移性癌 (M)	-	-	0	-	-	-	-	-	1	-	

Fisherの直接確率検定(両側) 有意差無し、有意水準:P<0.05

( )内の数字は組織検査を実施した動物数、(B):良性腫瘍、(M):悪性腫瘍 - -:検査対象外

〔担腫瘍動物数〕

雌雄の担腫瘍動物数、複数の原発性腫瘍を有する動物数、転移性腫瘍を有する動物数、担良性腫瘍動物数および担悪性腫瘍動物数、ならびに原発性腫瘍総数、良性腫瘍数および悪性腫瘍数は、対照動物と高用量群の動物で同程度であった。

検査時期	性別	雄						雌						
	投与量 (ppm)	0	6	60	600	6000	合計	0	6	60	600	6000	合計	
全動物	検査動物数	50	50	50	50	50	250	50	50	50	50	50	250	
	腫瘍数	良性腫瘍	41	27	36	33	46	183	60	52	54	56	54	276
		悪性腫瘍	7	4	4	5	7	27	3	14	9	11	7	44
	腫瘍総数	48	31	40	38	53	210	63	65	63	67	61	319	
	担腫瘍動物数	良性腫瘍	31	22	32	24	37	146	40	35	34	36	33	178
		悪性腫瘍	6	4	4	5	7	26	3	9	8	11	6	37
	担腫瘍動物総数	35	24	33	27	37	156	42	37	37	40	35	191	

Fisher の直接確率検定 (両側) 有意差無し、有意水準:  $P \leq 0.05$

以上の結果から、検体の 24 カ月間混餌投与によるラット発がん性試験における影響として、飼育期間中の検査では、60 ppm 以上の群の雌雄で眼の角膜混濁が、雄で体重および体重変化量の減少が、雌で肛門性器部の尿による汚れが、600 ppm 以上の群の雌で体重および体重変化量の減少ならびに摂餌量の増加が、6000 ppm 群の雄で摂餌量の増加が認められた。血液学的検査では、60 ppm 以上の群の雄で多形核好中球の相対的な増加およびリンパ球の相対的な減少が認められた。

病理学的検査では、60 ppm 以上の群の雌雄で角膜混濁、慢性角膜炎および脾臓びまん性変性が、雄で甲状腺びまん性濾胞上皮細胞肥大の増加、平均相対肝臓重量の増加が、雌で甲状腺限局性濾胞上皮細胞過形成の増加が、600 ppm 以上の群の雄で平均絶対肝臓重量の増加が、雌で甲状腺びまん性濾胞上皮細胞肥大の増加および平均相対肝臓重量の増加、6000 ppm 群の雌雄で甲状腺濾胞細胞腺腫の増加が、雄で甲状腺の腫大と小葉中心性肝細胞肥大が認められた。6 ppm 群には検体に関連した所見はみられなかった。

したがって、本試験条件下における無毒性量は雌雄とも 6 ppm (雄 0.4 mg/kg 体重/日、雌 0.5 mg/kg 体重/日) であると判断される。