

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、4-D協議会にある。

8.2 皮膚感作性

8.2.1 MCPA ナトリウム塩のモルモットにおける皮膚感作性試験 (資料 No. T-1.13)

試験機関

報告書作成年 1988年 [GLP 対応]

検体純度： 19.5% [MCP ソーダ塩] *

*: MCPA ナトリウム塩原体の代替については、抄録 p 78 を参照

試験動物： ハートレー系雌モルモット、7 週齢、体重 300~356 g、
1 群 20 匹 (陽性対照群は 10 匹)

試験期間： 感作開始から惹起後の観察終了まで 24 日間

試験方法： Maximization test 法に従った。

投与量設定根拠：

感作： モルモットの肩背部を刈毛し、検体試験群には Freund 完全アジュバント (FCA) 乳化液、検体の 5% 注射用蒸留水調製液及び検体の 5% FCA 乳化液を各々 0.05 mL 皮内注射した。陽性対照の DNCB (2,4-ジニトロクロロベンゼン) は 0.1% オリーブ油液及び 0.1% FCA 乳化液を同様に皮内注射した。その 6 日後、皮内注射部位の皮膚に 10% ラウリル硫酸ナトリウムを含むワセリン 0.2 g を塗布し、その翌日、同部位に検体の 25% 注射用蒸留水調製液 0.2 mL を、陽性対照群には 1% DNCB オリーブ油液を 48 時間閉塞貼付した。検体の対照群には注射用蒸留水及び FCA 乳化液を、DNCB 対照群にはオリーブ油ならびに FCA 乳化液を同様に投与した。

惹起： 貼付感作の 2 週間後に刈毛した腹側部に、検体試験群および検体対照群には検体の 10% 注射用蒸留水調製液 0.1 mL を 24 時間閉塞貼付した。DNCB 試験群及び対照群には 0.01% DNCB オリーブ油液を同様に貼付した。

観察項目： 惹起 24、48 及び 72 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の基準に従って採点した。

肉眼的に変化なし	0
軽度のまばらな紅斑	1
中等度の瀰漫性紅斑	2
重度の紅斑及び浮腫	3

各観察時間ごとに各群の平均評点を算出した。また、評点 1 以上の皮膚反応が認められた動物を陽性反応動物とし、各試験群ごとに陽性率を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、4-D協議会にある。

試験結果： 各観察時間における感作性変化が認められた動物数を以下の表に示す。
 検体試験群および対照群のいずれの動物においても皮膚反応は認められなかった。
 一方で陽性対照の DNCB は 100%の陽性率が認められた。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断した。

表 皮膚感作性試験結果

群	群		動物数	皮膚反応 評点	評点毎の反応動物数			陽性反応動物数			陽性率 (%)
	感作	惹起			惹起後の時間			24	48	72	
					24	48	72				
検体群	皮内：5% 貼付：25%	10%	20	0	20	20	20	0	0	0	0
				1	0	0	0				
				2	0	0	0				
				3	0	0	0				
平均評点					0.00	0.00	0.00				
検体 対照群	皮内：0% 貼付：0%	10%	20	0	20	20	20	0	0	0	0
				1	0	0	0				
				2	0	0	0				
				3	0	0	0				
平均評点					0.00	0.00	0.00				
DNCB	皮内：0.1% 貼付：1%	0.01%	10	0	0	0	0	10	10	10	100
				1	0	0	0				
				2	0	0	3				
				3	10	10	7				
平均評点					3.00	3.00	2.70				
DNCB 対照群	皮内：0% 貼付：0%	0.01%	10	0	10	10	10	0	0	0	0
				1	0	0	0				
				2	0	0	0				
				3	0	0	0				
平均評点					0.00	0.00	0.00				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、4-D協議会にある。

8.2.2 MCPA エチルのモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 No. T-1.14)

試験機関：

報告書作成年：2005年 [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： ハートレー系白色モルモット、感作開始時6週齢、体重範囲340~406g

検体感作群 雌20匹、検体非感作群 雌10匹

観察期間： 感作開始日から惹起終了後48時間までの24日間

試験操作： Maximization 法

用量設定根拠：

処理物質；感作及び惹起物質を下表に示す。

群	感 作		惹 起
	皮 内	経 皮	
検体 感作群	① 注射用水と FCA との等量混合液 ② 5%検体オリーブ油懸濁液 ③ 5%検体混合液 (10%検体オリーブ油 懸濁液と FCA との等量混合液)	100% 検体液	① 50%検体オリーブ油懸濁液 ② 5%検体オリーブ油懸濁液 ③ オリーブ油
検体 非感作群	① 注射用水と FCA との等量混合液 ② オリーブ油 ③ オリーブ油と FCA との等量混合液	オリーブ油	① 50%検体オリーブ油懸濁液 ② 5%検体オリーブ油懸濁液 ③ オリーブ油

FCA：フイント完全アジュバント

処理方法；皮内感作は、毛刈り・剃毛した動物の肩甲骨部に処理物質①、②及び③を 2×4 cm の区画の左右各 1 箇所それぞれ 0.1 mL ずつ皮内投与した。

経皮感作は、皮内感作 7 日後に処理物質の 0.2 mL を 2×4 cm のパッチに塗布して肩甲骨部に 48 時間閉塞貼付した。

惹起は、皮内感作 21 日後に処理物質①、②及び③を 1.5×1.5 cm のパッチにそれぞれ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、4-D協議会にある。

れ0.1 mL塗布し、毛刈り・剃毛した動物の左側胴部に24時間閉塞貼付した。

観察項目： 以下に示した項目について観察及び測定を行った。

一般状態；感作開始日(0日)から惹起後の皮膚の観察終了日(24日後)まで毎日、動物の一般状態を観察した。

体重測定；感作開始日(0日)、経皮感作日(7日後)、惹起日(21日後)及び観察終了日(24日後)に全動物の体重を測定した。

皮膚反応；皮膚反応の観察は、惹起貼付除去24及び48時間後に行い、次に示すMagnusson & Kligmanの基準に従って評点した。

皮膚反応の評価表

皮膚反応の程度	評点
肉眼的に変化なし	0
散在性又は斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

評価； 評点1以上を陽性とする陽性率(%)を算出し、感作群と非感作群の平均評点及び陽性率を比較して感作性を評価した。

試験結果； 各観察時間における結果を下表に示す。

群	処理			匹 数	感作反応動物数								陽性 動物 数	陽 性 率 (%)
	感作		惹起		24時間後				48時間後					
	皮内	経皮			経皮	皮膚反応評点				皮膚反応評点				
			0			1	2	3	0	1	2	3		
検 体 感 作	5%	100%	50%	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0
			5%		20	0	0	0	20	0	0	0	0	0
			溶媒*		20	0	0	0	20	0	0	0	0	0
検 体 非 感 作	溶媒*	溶媒*	50%	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
			5%		10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
			溶媒*		10	0	0	0	10	0	0	0	0	0

*:オリーブ油

検体感作群及び検体非感作群で皮膚反応は認められなかった。

なお、直近に実施したモルモットの陽性対照物質(DNCB:2,4-ジニトロクロロベンゼン)に対する感受性の確認試験(2005年01月11日~2005年03月31日)では、陽性率は100%であった。

一般状態及び体重では検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下において検体の皮膚感作性は陰性と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

8.3 急性神経毒性

8.3.1 急性神経毒性 (資料 No.T-1.15) - 試験未実施

(急性経口毒性試験及び90日間反復経口毒性試験成績等からの考察で対応)

1. 急性経口毒性試験 (抄録 8.1.1)からの考察

MCPA は、ラットにおける急性経口毒性試験における一般観察において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はみられなかった。尚、レポートの考察においては、死亡例の一般症状から考えると死因は呼吸器系の異常が考えられるとしており、致死量以下の用量で一時的に (24 時間以内に回復)みられた一般状態の影響もこれに起因すると考えられる。

2. ラットの90日反復経口投与毒性試験 (抄録 8.4.1)からの考察

(1) 詳細な状態の観察項目

詳細な状態の観察については、すべての動物について毎日ケージの外側より注意深く観察を行い、必要に応じてケージより取り出し観察を行うこととしており、外観、体位、姿勢、自律神経機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激性に対する反応、神経系及び異常行動について試験動物に何らかの異常があればレポートにその旨記載されることになるが、一般症状としては、脱毛が有意にみられたのみで、致死量以下の用量でこれらの観察項目に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかった。

(2) 病理組織学的検査項目

脳、坐骨神経、骨格筋、脊髄、眼球及びその付属器について病理組織学的検査を実施しているが、致死量以下の用量でこれらの組織に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかった。

(3) その他の検査項目

脳重量及び眼科学的検査について、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

尚、最高用量で脳の相対重量が増加したが、これらの動物にみられた低体重の二次的変化と考えられた。

3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、本農薬 MCPA は既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

以上の通り、MCPA に関しては、神経毒性を有するおそれがないと考える。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

8.4 90日間反復経口投与毒性

8.4.1 MCPAのラットにおける13週間経口毒性試験(資料No. T-2.1)

試験機関

報告書作成年 1993年 [GLP対応]

検体純度:

試験動物: Fischer系ラット、1群雌雄各12匹、投与開始時5週齢

投与期間: 13週間 雄: 1993年7月21日~10月20日

雌: 1993年7月28日~10月28日

投与方法: 検体を0、40、160、640及び2560 ppmの濃度に粉末飼料に混入し、13週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

用量設定根拠:

試験項目及び試験結果:

一般状態及び死亡; 一般状態及び生死を毎日観察した。

対照群と比べ統計学的有意差を示した所見を次表に示す。

性別	雄					雌				
	0	40	160	640	2560	0	40	160	640	2560
投与量 (ppm)	0	40	160	640	2560	0	40	160	640	2560
検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
腰背部皮膚脱毛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11**

Fisherの直接確率検定 * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

2560 ppm 投与群の雌において、腰背部皮膚の脱毛の発生頻度が有意に増加した。病理組織学的検査により皮膚に毛嚢萎縮が観察されたため、この所見は検体投与の影響と判断した。投与期間に死亡は認められなかった。

体重変化；全動物について週に1回、すべての動物の体重を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差を示した週を次表に示す。

性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	40	160	640	2560	40	160	640
1 週	100	100	99	94↓	101	99	99	95↓
2 週	99	99	98	91↓	99	99	98	91↓
3 週	100	98	97	88↓	98	98	98	89↓
4 週	100	99	99	88↓	99	99	99	90↓
5 週	101	100	100	89↓	99	99	99	90↓
6 週	100	100	100	89↓	98	98	97	90↓
7 週	100	100	98	90↓	99	99	98	91↓
8 週	100	99	98	90↓	99	99	98	91↓
9 週	100	100	98	90↓	99	99	98	91↓
10 週	100	100	98	91↓	99	99	98	92↓
11 週	100	100	98	91↓	98	98	97	92↓
12 週	100	99	98	91↓	99	99	97	92↓
13 週	100	99	98	91↓	99	99	97	92↓

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

2560 ppm 投与群の雌雄において、投与1週目から投与終了まで継続して統計学的に有意な体重増加抑制が認められた。

摂餌量及び食餌効率；ケージ毎の摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量に統計学的有意差が認められた週及び総平均摂餌量を下表に示す。

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	40	160	640	2560	40	160	640	2560
摂餌量	1 週目	100	101	101	83↓	102	103	100	90↓
	2 週目	100	102	101	91↓	99	99	98	88↓
	3 週目	98	99	99	88↓	100	101	101	91↓
	4 週目	98	99	103	89↓	100	101	102	90↓
	5 週目	99	98	101	87↓	98	103	100	90↓
	6 週目	97	102	101	89↓	99	97	99	94
	7 週目	95	99	99	92	102	100	100	92↓
総平均摂餌量		98	99	99	91	99	100	99	94

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

2560 ppm 投与群において、雄では投与1週から6週目まで、雌では投与1週から5週目及び7週目に統計学的に有意な摂餌量低下が認められた。

投与により影響の認められた週及び総平均摂餌効率を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		40	160	640	2560	40	160	640	2560
摂餌効率	1週目	100	99	96	89	104	91	94	79
	2週目	97	92	92	84	87	101	95	75
	3週目	106	93	94	85	93	85	92	79
	4週目	102	105	109	95	100	110	109	123
総平均摂餌効率		101	99	98	96	98	97	95	92

2560 ppm 投与群において、雄では投与1週から4週目まで、雌では投与1週から3週目まで、対照群に比べて摂餌効率が低下した。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		40	160	640	2560
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	2.505	10.22	41.42	163.1
	雌	2.853	11.52	45.94	185.7

血液学的検査；投与終了時に全生存動物を対象とし、エーテル麻酔下でヘパリン処理した注射筒を用いて後大静脈から採血し、一部をEDTA添加試料カップに移して以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値(Ht)、ヘモグロビン量(Hb)、赤血球数(RBC)、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(Plat)及び白血球数(WBC)、白血球ディファレンシャルカウント(リンパ球、桿状核好中球、分葉核好中球、単核球、好酸球、好塩基球、分類不能)

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		40	160	640	2560	40	160	640	2560
Hb		98	99	99	99	98	99	100	96↓
RBC		98	99	100	99	97	99	99	95↓
MCV		100	100	101	103↑	100	100	100	102↑
MCHC		100	99	99	98↓	101	100	100	99
Plat		104	105	102	93↓	96	103	96	80↓

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

2560 ppm 投与群の雌雄において MCV の有意な増加及び Plat の有意な減少が、雄において MCHC の有意な減少が、雌において Hb 及び RBC の有意な減少が認められた。これらはいずれも検体投与による影響と考えられた。

生化学的検査；血液学的検査で使用した血液の一部より血漿を分離し、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ(ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(GGTP)、クレアチニンホスホキナーゼ(CPK)、クレアチニン(Creat)、尿素窒素(BUN)、総タンパク(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glob)、アルブミン/グロブリン比(A/G ratio)、血糖(Glucose)、総コレステロール(T.Chol)、トリグリセライド(TG)、総ビリルビン(T.Bil)、カルシウム(Ca)、無機リン(P)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)及び塩素(Cl)

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を次表に示す。

性別	雄				雌			
	40	160	640	2560	40	160	640	2560
CPK	123	106	102	86	80	77	70	62↓
Creat	104	100	99	106	100	106	103	111↑
BUN	99	90	89	100	98	101	102	111↑
TP	100	98	98	94↓	98	100	101	101
Alb	98	99	98	95↓	100	100	101	103
Glob	102	97	97	94↓	96	100	100	99
T.Chol	105	100	100	71↓	100	100	102	85↓
TG	100	106	107	94	100	100	106	123↑
T.Bil	92	92	92	92↓	93	93	93	86↓
P	100	106	104	114↑	106	114	114	126
Cl	100	100	100	98↓	100	100	99	97↓

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : $p < 0.05$ 、↑↓ : $p < 0.01$

2560 ppm 投与群において、雌雄ともに T.Chol、T.Bil 及び Cl の減少が認められた。また雄において P の増加並びに TP、Alb 及び Glob の減少、雌において Creat、BUN 及び TG の増加が認められた。これらの変動は、検体投与による影響と考えられた。雌の 2560 ppm 投与群において有意な CPK 減少が認められたが、変化が減少方向であるため毒性学的な意義はないと考えた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

尿検査； 投与 13 週時に全動物から腹部圧迫法で採尿し、以下の項目を検査した。

比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン

また全動物について 1 晩自然排泄尿を採尿し、尿量の測定、尿色検査及び尿沈渣の鏡検を実施した。

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を下表に示す。

性別		雄					雌				
投与量(ppm)		0	40	160	640	2560	0	40	160	640	2560
比重		100	100	100	100	100	100	100	100	100	99↓
ケトン体	-	0	0	2	1	2	12	12	12	12	12
	+	3	3	3	5	7	0	0	0	0	0
	++	9	9	7	6	3*	0	0	0	0	0
pH	6.0	0	1	1	0	0	0	2	2	0	0
	6.5	5	1	6	5	1	2	4	3	1	3
	7.0	6	3	3	5	8	5	5	5	2	5
	7.5	1	7*	2	2	2	4	1*	2	4	1
	8.0	0	0	0	0	1	1	0	0	5	3
外観	淡黄色	0	0	0	0	0	0	3	2	1	12**
	黄色	12	12	12	12	11	12	9	9	11	0
	黄褐色	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
尿量		100	98	90	106	114	100	106	110	112	162↑

ケトン体、pH 及び外観： 表中の数値は個体数を表わす。

Mann-Whitney の U 検定 * : $p < 0.05$

比重及び尿量： 数値は対照群値に対する変動率 (%) を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : $p < 0.05$ 、↑↓ : $p < 0.01$

2560 ppm 投与群の雌雄における尿量の有意な増加又は増加傾向、雄におけるケトン体の減少、雌における尿比重の有意な減少及び外観の淡色化が認められたこれらの変動は検体投与による泌尿器系機能ないし脂質代謝への影響と考えられた。

40 ppm 投与群における pH の変動は、雌雄間で変動が一致せず用量関連性もないことから、偶発性と考えた。

眼検査； 馴化期間中に全動物について、13 週時に対照群の及び 2560 ppm 投与群の全動物について、ハロゲン検眼鏡を用いて以下の部位を検査した。

眼球、眼瞼、角膜、前房、瞳孔、虹彩、水晶体・硝子体及び眼底

いずれの動物にも異常は認められなかった。

臓器重量； 剖検時に全生存動物について以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎及び精巣又は卵巣

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を次表に示す。

性別	雄				雌				
	投与量(ppm)	40	160	640	2560	40	160	640	2560
脳	相対	103	105	106	114↑	100	102	102	110
甲状腺	相対	97	109	110	128↑	86	97	90	104
心臓	絶対	101	100	100	90↓	94	94	90↓	88↓
	相対	100	103	103	100	94	94	91↓	97
胸腺	絶対	112	102	102	86	101	100	97	89↓
肝臓	相対	99	99	99	102	102	101	99	106↑
腎臓	絶対	101	104	110↑	108↑	100	100	96	99
	相対	100	103	111↑	119↑	101	101	100	109↑
脾臓	絶対	104	102	98	86↓	95	96	92↓	88↓
副腎	絶対	98	95	99	95	99	100	95	89↓
精巣	相対	100	100	103	105↑	—	—	—	—

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%) を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : $p < 0.05$, ↑↓ : $p < 0.01$

2560 ppm 投与群において、雌雄で腎臓の相対重量が有意に増加し、脾臓の絶対重量が有意に減少した。また雄の腎臓の絶対重量が増加し、雌の肝臓の相対重量が増加した。640 ppm 投与群において、雄の腎臓の絶対及び相対重量が有意に増加し、雌の脾臓の絶対重量が有意に減少した。これらの臓器重量の変化は検体投与に関連した変化と考えた。その他に認められた変動は対応する病理組織学的所見がなく毒性学的意味が不明であるか、または低体重の二次的な影響であり、投与による直接的な影響とは考えなかった。

肉眼的病理学検査；投与期間終了時に全動物について剖検を行った。

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を下表に示す。

性別	雄					雌					
	投与量 (ppm)	0	40	160	640	2560	0	40	160	640	2560
検査動物数		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
腰背部皮膚脱毛		0	0	0	0	0	0	0	0	0	11**

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

2560 ppm 群の雌において腰背部皮膚脱毛の発生頻度が有意に増加した。この変化は臨床症状観察でも記録されており、また病理組織学的検査において毛嚢萎縮頻度が増加していたため、検体投与による影響と判断した。
 【申請者注：原因としては低栄養状態あるいは薬剤投与に伴うストレス等が疑われるが、発現機序の詳細は不明である。】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

病理組織学的検査；全動物について、以下の組織の病理標本を作製し、鏡検した。

脳、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経(片側)、下垂体、胸腺、甲状腺・上皮小体(両側)、副腎(両側)、脾臓、骨・骨髓(胸骨、大腿骨(片側))、リンパ節(頸部、腸間膜)、心臓、大動脈(胸部)、唾液腺、食道、胃(前胃、腺胃)、肝臓、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓(両側)、膀胱、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺、精嚢及び凝固腺、卵巣(両側)、子宮(角部、頸管部)、眼球及びハーダー腺(両側)、骨格筋(下腿三頭筋(片側))、皮膚、乳腺(腹部、雌のみ)及び肉眼的異常部位

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を下表に示す。

性別	雄					雌				
	0	40	160	640	2560	0	40	160	640	2560
投与量 (ppm)	0	40	160	640	2560	0	40	160	640	2560
検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
腎臓										
近位尿細管上皮細胞好酸性小体減少	0	0	0	0	12**	0	0	0	0	0
石灰沈着	0	0	0	0	0	9	7	7	4*	2**
皮膚										
毛嚢萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7**

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

2560 ppm 投与群の雄において、腎臓の近位尿細管上皮細胞の好酸性小体減少頻度が増加した。好酸性小体は、雄ラットに特異的な $\alpha 2\text{-}\mu$ グロブリンと考えられた。また、640 及び 2560 ppm 投与群の雌において腎臓の石灰沈着頻度の減少が認められた。これらの結果から、検体が尿細管になんらかの機能的変化を与えることが推察された。また、2560 ppm 投与群の雌では毛嚢萎縮の増加が認められた。この所見は検体投与による影響と考えられた。

以上の結果から、本剤のラットに対する飼料混入投与による 13 週間経口毒性試験における影響として、2560 ppm 投与群の雌雄において体重増加抑制、肝臓及び腎臓に対する影響が、加えて雌においては皮膚に対する影響が認められた。640 ppm 投与群では、腎臓に対する影響が認められた。160 ppm 以下の投与群では雌雄とも投与によると考えられる変化は認められなかった。従って、本試験条件下における最大無作用量は 160 ppm (雄 10.22 mg/kg/day、雌 11.52 mg/kg/day)と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

8.4.2 MCPA エチルのラットにおける 13 週間経口毒性試験 (資料 No. T-2.2)

試験機関

報告書作成年 1993 年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験動物 : Fischer 系ラット、1 群雌雄各 12 匹、投与開始時 5 週齢

投与期間 : 13 週間 雄 : 1993 年 1 月 12 日 ~ 4 月 13 日

雌 : 1993 年 1 月 19 日 ~ 4 月 21 日

投与方法 : 検体を 0、40、160、640 及び 2560 ppm の濃度に粉末飼料に混入し、13 週間において随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

用量設定根拠 :

試験項目及び試験結果 :

一般状態及び死亡 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。

対照群と比べ統計学的有意差を示した所見を次表に示す。

性別	雄					雌				
投与量 (ppm)	0	40	160	640	2560	0	40	160	640	2560
検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
皮膚脱毛	0	0	0	0	0	0	2	2	4*	5**

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

640 及び 2560 ppm 投与群の雌において、皮膚脱毛の発生頻度が有意に増加した。病理組織学的検査で対応する所見が観察されなかったため、この所見の毒性学的意義は明らかに出来なかった。投与期間に死亡は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

体重変化； 全動物について週に1回、すべての動物の体重を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差を示した週を次表に示す。

性別	雄				雌			
	40	160	640	2560	40	160	640	2560
1週	101	100	100	98	101	99	100	96↓
2週	103	101	100	96	100	99	98	92↓
3週	103	101	99	96	101	99	99	93↓
4週	100	100	100	95↓	100	98	99	93↓
5週	101	100	100	95↓	100	97	98	92↓
6週	100	99	100	97	100	99	99	92↓
7週	100	100	100	96↓	101	99	99	92↓
8週	100	99	100	95↓	101	99	99	93↓
9週	99	98	100	94↓	100	98	99	93↓
10週	100	98	100	95↓	101	98	100	93↓
11週	99	98	100	95↓	101	98	99	93↓
12週	99	98	101	95↓	102	98	99	93↓
13週	99	98	101	95↓	101	98	100	93↓

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : $p < 0.05$ 、↑↓ : $p < 0.01$

2560 ppm 投与群の雄において投与4週目、5週目及び7週目から投与終了まで、雌において投与期間中継続して、統計学的に有意な体重増加抑制が認められた。

摂餌量及び食餌効率； ケージ毎の摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量に統計学的有意差が認められた週及び総平均摂餌量を下表に示す。

性別	雄				雌				
	40	160	640	2560	40	160	640	2560	
摂餌量	1週目	101	101	100	94	105	99	99	94↓
	2週目	105	100	101	94	106	99	101	92↓
	3週目	106	103	101	97	100	100	103	90↓
	7週目	97	93↓	96	94↓	100	97	100	94
	8週目	98	94↓	97	94↓	99	97	105	101
	11週目	99	96	98	93↓	102	97	102	105
総平均摂餌量	101	99	100	96	102	98	101	97	

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : $p < 0.05$ 、↑↓ : $p < 0.01$

2560 ppm 投与群において、雄では投与7、8及び11週目に、雌では投与1週から3週目に統計学的に有意な摂餌量低下が認められた。その他の変動は用量関連性がないため、偶発性と考えた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

総平均摂餌量を下表に示す。

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	40	160	640	2560	40	160	640	2560
総平均摂餌効率	98	98	101	103	99	98	99	92

2560 ppm 投与群の雌は、投与期間中おおむね対照群より低い摂餌効率を示した。その他の投与群では、変化に一定の傾向は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		40	160	640	2560
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	2.369	9.35	37.49	150.8
	雌	2.613	10.24	41.71	169.4

血液学的検査；投与終了時に全生存動物を対象とし、エーテル麻酔下でヘパリン処理した注射筒を用いて後大静脈から採血し、一部を EDTA 添加試料カップに移して以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値(Ht)、ヘモグロビン量(Hb)、赤血球数(RBC)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球色素濃度(MCHC)、血小板数(Plat)及び白血球数(WBC)、白血球ディファレンシャルカウント(リンパ球、桿状核好中球、分葉核好中球、単核球、好酸球、好塩基球、分類不能)

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	40	160	640	2560	40	160	640	2560
Hb	100	99	99	99	97	99	99	97↓
RBC	100	98	99	98	97↓	99	99	97↓
MCV	100	100	100	102↑	100	100	100	101↑
Plat	98	100	98	93↓	101	105↑	102	93↓

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : $p < 0.05$ 、↑↓ : $p < 0.01$

2560 ppm 投与群の雌雄において MCV の有意な増加及び Plat の有意な減少が、雌において Hb 及び RBC の有意な減少が認められた。これらはいずれも検体投与による影響と考えられた。その他の変動は雌雄間の変動が一致しないこと及び用量関連性がないことから、偶発性の変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

生化学的検査；血液学的検査で使用した血液の一部より血漿を分離し、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ(ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(GGTP)、クレアチニンホスホキナーゼ(CPK)、クレアチニン(Creat)、尿素窒素(BUN)、総タンパク(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glob)、アルブミン/グロブリン比(A/G ratio)、血糖(Glucose)、総コレステロール(T.Chol)、トリグリセライド(TG)、総ビリルビン(T.Bil)、カルシウム(Ca)、無機リン(P)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)及び塩素(Cl)

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を次表に示す。

性別	雄				雌			
	40	160	640	2560	40	160	640	2560
投与量 (ppm)	40	160	640	2560	40	160	640	2560
GOT	107	100	106	111↑	103	103	104	109↑
GPT	111	104	119↑	128↑	100	103	106	120↑
Creat	103	100	106↑	115↑	103	102	104	109↑
BUN	102	96	99	106	108	110	103	120↑
TP	100	98↓	97↓	95↓	101	100	99	100
Alb	101	99	98↓	95↓	101	101	100	98
Glob	98	96↓	96↓	96↓	100	98	98	101
T.Chol	100	90↓	90↓	73↓	102	103	100	85↓
TG	112	103	120↑	112	98	95	108	119↑
Ca	98	97↓	98	98	102	101	102	102
P	90	92	98	98	97	103	97	119↑
K	89↓	91	97	92↓	107	105	107	117↑
Cl	100	101	99	98↓	99	100	100	98↓

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : $p < 0.05$ 、↑↓ : $p < 0.01$

160 ppm 以上の投与群の雄及び 2560 ppm 投与群の雌において T.Chol が減少し、640 ppm 以上の投与群の雌雄で TG が増加または増加傾向を示した。これらは検体が脂質代謝に及ぼす影響と考えられた。640 ppm 以上の投与群の雌雄において GOT 及び GPT の増加または増加傾向が認められ、さらに 160 ppm 以上の投与群の雄において Alb ないし Glob の減少を伴う TP 減少が認められた。これらは肝機能に対する検体の影響と判断した。2560 ppm 投与群の雌雄における Cl の減少、雌における P の増加、640 ppm 以上の投与群の雄及び 2560 ppm 投与群の雌における Creat の増加ならびに 2560 ppm 投与群の雌における BUN の増加は、検体の腎臓に対する影響と推察された。その他の変動は雌雄の変動方向が一致しないか、あるいは用量との関連性がないため、偶発性と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

尿検査； 投与 13 週時に全動物から腹部圧迫法で採尿し、以下の項目を検査した。

比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン

また全動物について 1 晩自然排泄尿を採尿し、尿量の測定、尿色検査及び尿沈渣の鏡検を実施した。

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を下表に示す。

性別		雄					雌				
投与量(ppm)		0	40	160	640	2560	0	40	160	640	2560
比重		100	100	100	100	99↓	100	100	100	101	100
pH	6.0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	6.5	5	8	5	6	0	7	3	3	4	4
	7.0	5	4	5	4	6	2	4	5	4	2
	7.5	2	0	2	2	6*	3	2	2	2	4
	8.0	0	0	0	0	0	0	2	1	2	1
	8.5	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
尿量		100	104	93↓	93	106	100	100	102	123	144↑

pH： 表中の数値は個体数を表わす。

Mann-Whitney の U 検定 * : $p < 0.05$

比重及び尿量： 数値は対照群値に対する変動率 (%) を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : $p < 0.05$ 、↑↓ : $p < 0.01$

2560 ppm 投与群の雌雄における尿量の有意な増加又は増加傾向、雄における pH の上昇及び尿比重の減少が認められた。160 ppm 投与群の雄における尿量の減少は雌雄間で変動が一致せず用量関連性もないことから、偶発性と考えた。

眼検査； 馴化期間中に全動物について、13 週時に対照群の及び 2560 ppm 投与群の全動物について、ハロゲン検眼鏡を用いて以下の部位を検査した。

眼球、眼瞼、角膜、前房、瞳孔、虹彩、水晶体・硝子体及び眼底

いずれの動物にも異常は認められなかった。

臓器重量； 剖検時に全生存動物について以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎及び精巣又は卵巣

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		40	160	640	2560	40	160	640	2560
脳	相対	100	102	98	105↑	98	101	100	108↑
下垂体	絶対	96	98	96	90↓	96	98	91	91↓
甲状腺	相対	96	94	88	112	95	105	100	120↑
心臓	絶対	100	97	98	93↓	104	101	99	93↓
肝臓	絶対	98	95	99	94↓	101	99	100	95
腎臓	相対	101	101	107↑	107↑	105	103	102	104
	絶対	102	103	107↑	114↑	103	105↑	103	114↑
脾臓	相対	99	96	99	89↓	100	99	99	95
	絶対	100	100	100	94↓	100	100	100	105
副腎	絶対	102	99	96	96	100	100	99	91↓
精巣	絶対	99	99	99	95↓	—	—	—	—

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

640 ppm 以上の投与群の雄及び 2560 ppm 投与群の雌において、腎臓重量が有意に増加した。この変動は投与による影響と判断した。2560 ppm 投与群の雄において認められた脾臓重量の減少は投与による影響と考えられるが、病理学的検査では対応する所見は認められなかった。2560 ppm 投与群の雌雄において心臓の絶対重量が減少したが、関連するその他の検査項目に異常がないため、投与との関連は不明であった。その他に認められた変動は低体重の二次的な影響であるかあるいは用量との関連性がないため、投与による直接的な影響ではないと考えた。

肉眼的病理学検査；投与期間終了時に全動物について剖検を行った。

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を下表に示す。

性別	雄					雌				
	0	40	160	640	2560	0	40	160	640	2560
投与量 (ppm)	0	40	160	640	2560	0	40	160	640	2560
検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
肝臓暗調化	0	0	0	0	5*	0	0	0	0	0
皮膚脱毛	0	0	0	0	0	0	2	2	4*	2

Fisher の直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

2560 ppm 投与群の雄において肝臓暗調化の発生頻度が有意に増加した。この変化は検体投与による影響と判断した。640 ppm 投与群の雌において皮膚の脱毛が増加したが、該当する病理組織学的所見がなかったため、検体投与との関連は明らかではなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

病理組織学的検査；全動物について、以下の組織の病理標本を作製し、鏡検した。

脳、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経(片側)、下垂体、胸腺、甲状腺・上皮小体(両側)、副腎(両側)、脾臓、骨・骨髓(胸骨、大腿骨(片側))、リンパ節(頸部、腸間膜)、心臓、大動脈(胸部)、唾液腺、食道、胃(前胃、腺胃)、肝臓、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓(両側)、膀胱、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺、精嚢及び凝固腺、卵巣(両側)、子宮(角部、頸管部)、眼球及びハーダー腺(両側)、骨格筋(下腿三頭筋(片側))、皮膚、乳腺(腹部、雌のみ)及び肉眼的異常部位

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を下表に示す。

性別	雄					雌				
	0	40	160	640	2560	0	40	160	640	2560
投与量 (ppm)	0	40	160	640	2560	0	40	160	640	2560
検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
腎臓										
近位尿細管上皮細胞好酸性小体減少	0	0	0	0	12**	0	0	0	0	0
皮髄境界部石灰沈着	0	0	0	0	0	10	6	3*	1**	1**
乳頭部石灰沈着	0	0	0	0	0	1	1	0	3	7*

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

2560 ppm 投与群の雄において、腎臓の近位尿細管上皮細胞の好酸性小体減少頻度が増加した。好酸性小体は、雄ラットに特異的な $\alpha 2$ - μ グロブリンと考えられた。また、160 ppm 以上の投与群の雌において腎臓の皮髄境界部石灰沈着頻度の減少が認められた。これらの結果から、検体が尿細管になんらかの機能的変化を与えることが推察された。また、2560 ppm 投与群の雌では腎乳頭部における石灰沈着の発生頻度が増加したが、この所見には壊死や炎症が伴っておらず機能的な影響を及ぼしているとは考えられなかったことから、毒性学的意義は不明であった。

以上の結果から、本剤のラットに対する飼料混入投与による13週間経口毒性試験における影響として、2560 ppm 投与群の雌雄において体重増加抑制、肝臓及び腎臓に対する影響が、加えて雌においては皮膚に対する影響が認められた。160及び640 ppm 投与群では腎臓に対する影響が認められた。40 ppm 投与群では雌雄とも投与によると考えられる変化は認められなかった。従って、本試験条件下における最大無作用量は40 ppm (雄 2.369 mg/kg/day、雌 2.613 mg/kg/day)と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

8.4.3 MCPA のマウスにおける 13 週間経口毒性試験 (資料 No. T-2.3)

試験機関

報告書作成年 1993 年[GLP 対応]

検体純度 :

試験動物 : ICR 系マウス、1 群雌雄各 12 匹、投与開始時 5 週齢

投与期間 : 13 週間 雄 : 1993 年 1 月 19 日 ~ 4 月 21 日

雌 : 1993 年 1 月 26 日 ~ 4 月 28 日

投与方法 : 検体を 0、80、250、800 及び 2560 ppm の濃度に粉末飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

用量設定根拠 ;

試験項目及び試験結果 :

一般状態及び死亡 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与に起因すると考えられる症状はなかった。投与 13 週目に 80 ppm 投与群の雄 1 匹が死亡したが、病理学的検査の結果、この動物の死因は自然発生性の排尿不全であると判断された。

体重変化 ; 全動物について週に 1 回、すべての動物の体重を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差を示した週を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	80	250	800	2560	80	250	800
1週	99	97	98	94↓	102	102	98	100
2週	99	98	99	92↓	104	104	99	100
3週	98	97	99	91↓	103	102	95	95
4週	98	98	100	91↓	99	102	94	94
5週	97	99	100	92↓	102	102	94	95
6週	96	99	100	91↓	102	100	91	92
7週	97	30	30	91↓	101	105	94	94
9週	95	98	98	90↓	101	100	94	92
11週	97	100	101	93	102	100	91	88↓
13週	95	100	101	92	99	100	92	88↓

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : p < 0.05, ↑↓ : p < 0.01

2560 ppm 投与群の雄は、投与期間を通して対照群に比べ低値で推移し、雌は 3 週以降低値で推移した。

摂餌量及び食餌効率；ケージ毎の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

対照群と比べ統計学的有意差を示した週、総平均摂餌量及び総平均食餌効率を下表に示す。

性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	80	250	800	2560	80	250	800
摂餌量 1 週目	96	96	94	76↓	98	98	93	77↓
平均摂餌量	94	96	96	90	102	102	98	95
平均食餌効率	88	100	105	88	94	97	80	71

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : p < 0.05, ↑↓ : p < 0.01

摂餌量は雌雄共に 2560 ppm 投与群において、投与 1 週目に対照群を下回った。
総平均食餌効率は 2560 ppm 投与群の雌雄及び 800 ppm 投与群の雌において対照群を下回った。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		80	250	800	2560
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	9.145	29.05	91.32	295.6
	雌	11.532	36.06	117.85	368.2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

血液学的検査；投与終了時に全生存動物を対象とし、エーテル麻酔下でヘパリン処理した注射筒を用いて後大静脈から採血し、一部を EDTA 添加試料カップに移して以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値(Ht)、ヘモグロビン量(Hb)、赤血球数(RBC)、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(Plat)及び白血球数(WBC)、白血球ディファレンシャルカウント(リンパ球、桿状核好中球、分葉核好中球、単核球、好酸球、好塩基球、分類不能)

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	80	250	800	2560	80	250	800	2560
投与量 (ppm)	80	250	800	2560	80	250	800	2560
RBC	98	101	101	97	97	99	97	91↓
MCV	102	101	101	104	102	102	104↑	110↑
MCH	102	101	102	103	101	103	104	108↑
MCHC	101	100	101	99	99	100	99	97↓
Plat	101	95	97	95	90	92	85↓	81↓

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : $p < 0.05$ 、↑↓ : $p < 0.01$

2560 ppm 投与群の雌において RBC、MCHC 及び Plat の有意な減少、MCV 及び MCH の有意な増加が認められた。800 ppm 投与群の雌において、MCV が有意に増加し Plat が有意に減少した。これらはいずれも検体投与による影響と考えられた。

生化学的検査；血液学的検査で使用した血液の一部より血漿を分離し、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ(ALP)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(GGTP)、クレアチニンホスホキナーゼ(CPK)、クレアチニン(Creat)、尿素窒素(BUN)、総タンパク(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glob)、アルブミン/グロブリン比(A/G ratio)、血糖(Glucose)、総コレステロール(T.Chol)、トリグリセライド(TG)、総ビリルビン(T.Bil)、カルシウム(Ca)及び無機リン(P)

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、4-D協議会にある。

性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	80	250	800	2560	80	250	800
GPT	97	89	82	79	57	48	52	161↑
TP	99	100	102	108↑	99	101	98	102
Alb	99	104	107	119↑	103	103	101	107
A/G ratio	101	110	111	124↑	108	104	106	112
Gluc	94	92	96	95	102	96	96	84↓
T.Chol	106	112	117	125	121	116	117	134↑
TG	93	114	110	85	130	105	80	47↓
T.Bil	100	106	112	88	106	100	94	69↓

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : p < 0.05, ↑↓ : p < 0.01

2560 ppm 投与群の雄において TP、Alb 及び A/G 比が有意に増加し、雌において GPT 及び T.Chol が有意に増加し、Gluc、TG 及び T.Bil が有意に減少した。これらの変動は、検体投与による影響と考えられた。

尿検査；投与開始後 13 週時に全生存動物について腹部圧迫法で採尿し、以下の項目を検査した。

比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を下表に示す。

性別	雄					雌					
	投与量(ppm)	0	80	250	800	2560	0	80	250	800*	2560
pH	6.0					1	2	4	2	7	4
	6.5	1			1	1	3	3	5	2	3
	7.0	2	2	1	4	4	2	2	2	1	3
	7.5	5	4	6	5	4	1	1	1	1	1
	8.0	3	6	4	2	1	3	2	2	1	1
	8.5	1		1		1	1				

表中の数値は個体数を表わす。

Mann-Whitney の U 検定 * : p < 0.05

800 ppm 投与群の雌において有意な pH の低下が認められたが、投与用量との関連性がないため偶発性の変化と考えた。

臓器重量；剖検時に全生存動物について以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎及び精巣又は卵巣

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		80	250	800	2560	80	250	800	2560
脳	相対	103	97	99	107	99	101	111	114↑
下垂体	相対	100	93	93	100	81↓	99	99	102
心臓	絶対	94	99	96	89	97	102	92	88↓
胸腺	絶対	89	89	89	93	134	100	131↑	116
	相対	100	83	83	100	133	100	144↑	133
肝臓	絶対	96	103	101	113	106	102	96	116↑
	相対	102	102	101	122↑	105	104	105	132↑
腎臓	絶対	97	98	94	82↓	100	104	101	108
	相対	103	98	94	88	97	105	110↑	121↑

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

2560 ppm 投与群において、雄で肝臓の相対重量が有意に増加し、腎臓の絶対重量が有意に減少した。雌では肝臓の絶対及び相対重量並びに腎臓の相対重量が有意に増加し、心臓の絶対重量が有意に減少した。800 ppm 投与群の雌において、胸腺の絶対及び相対重量が有意に増加した。これらの臓器重量の変化のうち、肝臓重量の増加は検体投与に関連した変化と考えた。腎臓重量の増減の方向は雌雄で逆であり、また組織学的所見との関連性が明確ではないため、投与との関連は不明であった。その他に認められた変化は、投与用量との関連性がないか、あるいは低体重の二次的な影響であり、投与による直接的な影響とは考えなかった。

肉眼的病理学検査；投与期間終了時に全動物について剖検を行った。

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を下表に示す。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	80	250	800	2560	0	80	250	800	2560
検査動物数		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
肝臓 暗調化		0	0	0	0	11**	0	0	0	0	12**

Fisher の直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

2560 ppm 群の雌雄において肝臓暗調化の発生頻度が有意に増加した。この変化は検体投与による影響と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、2, 4-D協議会にある。

病理組織学的検査；全動物について、以下の組織の病理標本を作製し、鏡検した。

脳、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経(片側)、下垂体、胸腺、甲状腺・上皮小体(両側)、副腎(両側)、脾臓、骨・骨髓(胸骨、大腿骨(片側))、リンパ節(頸部、腸間膜)、心臓、大動脈(胸部)、唾液腺、食道、胃(前胃、腺胃)、肝臓、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓(両側)、膀胱、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺、精嚢及び凝固腺、卵巣(両側)、子宮(角部、頸管部)、眼球及びハーダー腺(両側)、骨格筋(下腿三頭筋(片側))、皮膚、乳腺(腹部、雌のみ)及び肉眼的異常部位

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を下表に示す。

性別		雄					雌				
		0	80	250	800	2560	0	80	250	800	2560
投与量 (ppm)		0	80	250	800	2560	0	80	250	800	2560
検査動物数		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	11**	0	0	0	0	11**
	クッパー細胞内褐色色素沈着増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8**
腎臓	遠位尿細管上皮細胞の多核化	0	0	0	0	9**	0	0	0	0	5*

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

2560 ppm 投与群の肝臓において、雌雄ともに小葉中心性肝細胞肥大が認められた。また、雌ではクッパー細胞内の褐色色素沈着の増加が認められた。腎臓では雌雄ともに遠位尿細管上皮細胞の多核化が認められた。これらの所見は検体投与による影響と考えられた。

以上の結果から、本剤のマウスに対する試料混入投与による 13 週間経口毒性試験における影響として、2560 ppm 投与群の雌雄において体重増加抑制、摂餌量及び摂餌効率の減少、肝臓重量の増加、肝臓暗調化、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、腎臓の遠位尿細管上皮細胞の多核化が認められた。また、雄における TP、Alb 及び A/G 比の増加、腎臓の絶対重量の減少が、雌における軽度の貧血関連項目の変動及び血小板の減少、GPT 及び TCh の増加、Gluc、TG 及び T.Bil の減少、腎臓の相対重量の増加、肝臓のクッパー細胞内褐色色素沈着の増加が認められた。800 ppm 投与群では雌における総平均食餌効率の低下傾向、MCV の増加、Plat の減少が認められた。250 ppm 以下の投与群では雌雄とも投与によると考えられる変化は認められなかった。

従って、本試験条件下における最大無作用量は雄 800 ppm (91.32 mg/kg/day)、雌 250 ppm (36.06 mg/kg/day)と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、4-D協議会にある。

8.4.4 MCPA エチルのマウスにおける 13 週間経口毒性試験 (資料 No. T-2.4)

試験機関

報告書作成年 1993 年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験動物 : ICR 系マウス、1 群雌雄各 12 匹、投与開始時 5 週齢

投与期間 : 13 週間 雄 : 1993 年 1 月 19 日 ~ 4 月 20 日

雌 : 1993 年 1 月 26 日 ~ 4 月 27 日

投与方法 : 検体を 0、80、250、800 及び 2560 ppm の濃度に粉末飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

用量設定根拠 :

試験項目及び試験結果 :

一般状態及び死亡 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与に起因すると考えられる症状及び死亡はなかった。

体重変化 ; 全動物について週に 1 回、すべての動物の体重を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差を示した週及び最終体重を下表に示す。

性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	80	250	800	2560	80	250	800
12 週	99	98	94	92	93	95	90	83↓
13 週	99	97	93	91	97	98	92	87

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%) を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : $p < 0.05$ 、↑↓ : $p < 0.01$

2560 ppm 投与群の体重は、雄で投与期間を通して、雌では投与第 2 週目以降、対照群に比べ低値で推移した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

摂餌量及び食餌効率；ケージ毎の摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

対照群と比べ統計学的有意差を示した週、総平均摂餌量及び総平均食餌効率を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		80	250	800	2560	80	250	800	2560
摂餌量	1週	96	98	98	67↓	95	95	95	76↓
	2週	133↑	133	127	124	95	105	95	87
平均摂餌量		102	100	100	96	102	100	95	90
平均食餌効率		95	91	79	84	92	97	85	77

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 $\uparrow\downarrow$: $p < 0.05$, $\uparrow\downarrow$: $p < 0.01$

摂餌量は雌雄共に 2560 ppm 投与群において、投与1週目に有意な低値を示した。80 ppm 投与群の雄において、投与2週目に有意な増加が認められたが、用量との関連性がないため偶発的な変化と考えられた。食餌効率は 2560 及び 800 ppm 投与群の雌雄において、投与期間を通し低値で推移した。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		80	250	800	2560
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	9.049	28.15	92.50	282.3
	雌	10.763	32.46	102.78	317.6

血液学的検査；投与終了時に全生存動物を対象とし、エーテル麻酔下でヘパリン処理した注射筒を用いて後大静脈から採血し、一部を EDTA 添加試料カップに移して以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値(Ht)、ヘモグロビン量(Hb)、赤血球数(RBC)、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(Plat)及び白血球数(WBC)、白血球ディファレンシャルカウント

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、2, 4-D協議会にある。

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を下表に示す。

性別	雄					雌				
	0	80	250	800	2560	0	80	250	800	2560
Hb	100	98	96	98	98	100	101	99	98	91↓
MCHC	100	100	99	99	97	100	99	98	98	96↓
Plat	100	99	97	98	90	100	96	95	92	84↓
桿状核好中球	0.1	0.0	0.1	0.1	0.0↓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
分葉核好中球	1.6	1.1	1.1	1.1	0.9↓	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5

表中の Hb、MCHC および Plat の数値は対照群値に対する変動率(%)、好中球の値は測定値($10^3 \times \text{mm}^3$)を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : $p < 0.05$ 、↑↓ : $p < 0.01$

2560 ppm 投与群の雌において Hb、MCHC 及び Plat の有意な減少が認められた。これらの変動は検体投与による影響と考えられた。2560 ppm 投与群の雄において桿状核好中球及び分葉核好中球の有意な減少が認められたが、造血器官の病理組織学的検査を含め、他の検査項目で関連する変化が認められなかったため、偶発性の変動と考えた。

生化学的検査；血液学的検査で使用した血液の一部より血漿を分離し、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ(ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(GGTP)、クレアチニンホスホキナーゼ(CPK)、クレアチニン(Creat)、尿素窒素(BUN)、総タンパク(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glob)、アルブミン/グロブリン比(A/G ratio)、血糖(Glucose)、総コレステロール(T.Chol)、トリグリセライド(TG)、総ビリルビン(T.Bil)、カルシウム(Ca)及び無機リン(P)

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	80	250	800	2560	80	250	800	2560
GPT	144	100	100	181	84	96	104	164↑
Creat	112	102	107	115	106	106	112	118↑
TP	100	101	102	107↑	98	99	99	101
Alb	99	103	103	113↑	100	99	102	105
T.Chol	111	98	107	120	90	100	104	142↑
T.Bil	106	100	100	78↓	106	94	94	69↓

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : $p < 0.05$ 、↑↓ : $p < 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

2560 ppm 投与群の雌雄における T.Bil の有意な減少、雄における TP 及び Alb の有意な増加、雌における GPT、Creat 及び T.Chol の有意な増加が認められた。これらはいずれも検体投与の影響と考えられた。

尿検査；投与開始後 13 週時に全生存動物について腹部圧迫法で採尿し、以下の項目を検査した。

比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を次表に示す。

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	80	250	800	2560	80	250	800	2560
比重		99	100	99	97↓	100	100	99	98

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

2560 ppm 投与群の雄において有意な比重の低下が認められた。2560 ppm の投与群では雄の腎臓重量及び病理組織学的検査に影響が認められているため、この変動は検体投与による影響と考えた。

臓器重量；剖検時に全生存動物について以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎及び精巣又は卵巢

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を下表に示す。

性別	投与量(ppm)	雄				雌			
		80	250	800	2560	80	250	800	2560
脳	絶対	99	100	100	101	102	105↑	100	103
	相対	99	104	107	110↑	104	107	107	116↑
下垂体	相対	98	100	109	111	111	101	110	134↑
肝臓	相対	97	95	104	118↑	102	101	109	130↑
腎臓	絶対	100	94	93	85↓	104	102	109	107
	相対	101	97	100	93	106	104	116↑	121↑
副腎	絶対	98	110	110	124↑	93	100	100	97
	相対	100	118	118	136↑	96	104	108	108

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、4-D協議会にある。

2560 ppm 投与群の雌雄において、脳及び肝臓の相対重量が有意に増加した。また、雄において腎臓の絶対重量が有意に減少し、副腎の絶対及び相対重量が有意に増加した。雌においては下垂体及び腎臓の相対重量が有意に増加した。800 ppm 投与群の雌においては腎臓の相対重量が有意に増加した。これらの臓器重量の変化のうち、肝臓、腎臓及び副腎重量の変動は、先に実施した MCPA あるいは MCPA のマウスに対する混餌投与試験でも認められているため、検体投与に関連した変化と考えた。しかしながら腎臓重量の増減の方向は雌雄で逆であるため組織学的所見との関連性が明確ではなく、副腎には対応する病理組織学的所見はなかった。その他に認められた変化は、低体重の二次的な影響と考えられた。

肉眼的病理学検査；投与期間終了時に全動物について剖検を行った。

対照群と比べ統計学的有意差を示した所見及び投与との関連が疑われる所見を下表に示す。

性別	雄					雌				
	0	80	250	800	2560	0	80	250	800	2560
投与量 (ppm)	0	80	250	800	2560	0	80	250	800	2560
検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
肝臓 腫大	0	0	0	0	9**	0	0	0	0	1
暗調化	0	0	0	0	10**	0	0	0	0	12**
腎臓 腎盂拡張	0	1	4*	0	0	0	0	0	0	0
小型化	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$ 、**↓ : $p < 0.01$

2560 ppm 投与群の雌雄において肝臓暗調化の発生頻度が有意に増加し、雄において肝臓の腫大の発生頻度が有意に増加した。これらの所見は検体投与による影響と考えられた。また、有意差はないものの、雄の腎臓の小型化が 2/12 例で、雌の肝臓腫大が 1/12 例で記録された。雄の 250 ppm 投与群で有意に増加した腎盂拡張は用量との関連性がないため、偶発性の所見と考えられた。

病理組織学的検査；全動物について、以下の組織の病理標本を作製し、鏡検した。

脳、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経(片側)、下垂体、胸腺、甲状腺・上皮小体(両側)、副腎(両側)、脾臓、骨・骨髓(胸骨、大腿骨(片側))、リンパ節(頸部、腸間膜)、心臓、大動脈(胸部)、唾液腺、食道、胃(前胃、腺胃)、肝臓、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓(両側)、膀胱、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺、精嚢及び凝固腺、卵巣(両側)、子宮(角部、頸管部)、眼球及びハーダー腺(両側)、骨格筋(下腿三頭筋(片側))、皮膚、乳腺(腹部、雌のみ)及び肉眼的異常部位

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、4-D協議会にある。

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を下表に示す。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	80	250	800	2560	0	80	250	800	2560
検査動物数		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	9**	0	0	0	0	11**
腎臓	遠位尿細管上皮細胞の多核化	0	0	0	0	12**	0	0	0	0	9**

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

2560 ppm 投与群の雌雄において、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大及び腎臓の遠位尿細管上皮細胞の多核化の発生頻度が増加した。

以上の結果から、本剤のマウスに対する試料混入投与による 13 週間経口毒性試験における影響として、2560 ppm 投与群の雌雄において体重増加抑制、摂餌効率の減少、T.Bil の減少、肝臓重量の増加、肝臓暗調化、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、腎臓の遠位尿細管上皮細胞の多核化が認められた。また、雄における TP 及び Alb の有意な増加、尿比重の低下、腎臓の重量の減少、副腎重量の増加、肝臓腫大の増加、雌における Hb、MCHC 及び Plat の有意な減少、GPT、Creat 及び TCh の有意な増加、腎臓重量の増加が認められた。800 ppm 投与群では、雌雄において体重増加抑制及び摂餌効率の減少傾向、雌において腎臓の相対重量が有意に増加した。250 ppm 以下の投与群では雌雄とも投与によると考えられる変化は認められなかった。

従って、本試験条件下における最大無作用量は 250 ppm (雄 28.15 mg/kg/day、雌 32.46 mg/kg/day) と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

8.4.5 反復経口投与神経毒性 (資料 No.T-2.5)―試験未実施 (90日間反復経口毒性試験成績等からの考察で対応)

MCPAは90日間反復経口毒性試験において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はなく、かつ、既知の神経毒性物質と化学的構造相関がないことから試験は実施しなかった。下記に、90日間反復経口毒性試験での神経毒性に関連する観察の内容の概要及び神経毒性に対する総合考察を記載する。

1. ラットの90日反復経口投与毒性試験 (抄録 8.4.1)からの考察

(1) 詳細な状態の観察項目

詳細な状態の観察については、すべての動物について毎日ケージの外側より注意深く観察を行い、必要に応じてケージより取り出し観察を行うこととしており、外観、体位、姿勢、自律神経機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激性に対する反応、神経系及び異常行動について試験動物に何らかの異常があればレポートにその旨記載されることになるが、一般症状としては、脱毛が有意にみられたのみで、致死量以下の用量でこれらの観察項目に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかった。

(2) 病理組織学的検査項目

脳、坐骨神経、骨格筋、脊髄、眼球及びその付属器について病理組織学的検査を実施しているが、致死量以下の用量でこれらの組織に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかった。

(3) その他の検査項目

脳重量及び眼科学的検査について、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

2. その他試験 (90日より長期)からの考察

1年間反復経口投与毒性試験 (抄録 8.5.1、イヌ; 1999年)、2年間反復経口投与毒性/発ガン性併合試験 (抄録 8.5.2 ラット; 1985年)、発ガン性試験 (抄録 8.5.2、マウス; 1987年)、繁殖試験 (抄録 8.6.1、ラット; 1977年)で致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記載されていない。

3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、本農薬 MCPA は既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

以上の通り、MCPA に関しては、神経毒性を有するおそれがないと考える。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、4-D協議会にある。

8.5 慢性毒性及び発がん性

8.5.1 MCPA のイヌにおける 52 週間経口毒性試験 (資料 No. T-3.1)

試験機関

報告書作成年 1999 年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、投与開始時 6 ヶ月齢
投与開始日体重範囲、雄 8.8~10.2 kg、雌 8.2~9.0 kg

投与期間： 52 週間 (1997 年 7 月 30 日~1998 年 7 月 29 日)

投与方法： 検体を 0、1、3 及び 10 mg/kg/day でゼラチンカプセルに充填し、52 週間にわたって毎日午前中に経口投与した。対照群には最高用量群と同数の空カプセルのみを投与した。

用量設定根拠；

試験項目及び試験結果：

一般状態及び死亡；一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡及び検体投与による症状は認められなかった。

体重変化；全動物について週に 1 回及び剖検の直前、すべての動物の体重を測定した。

10 mg/kg/day 投与群の雄 1 例で摂餌量の低下を伴う低体重が認められたが、他の検査項目において異常が観察されないことから、検体投与に起因する異常とは判断されなかった。

摂餌量； 個体別の摂餌量を毎日測定した。

10 mg/kg/day 投与群の雄 1 例で摂餌量の低下を伴う低体重が認められたが、他の検査項目において異常が観察されないことから、検体投与に起因する異常とは判

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

断されなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与 13 週時、26 週時及び 52 週時に全動物を対象として橈側皮静脈から採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、血小板数(Plat)、ヘマトクリット値(Ht)、ヘモグロビン量(Hb)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)及び白血球ディファレンシャルカウント

投与に起因する変化は認められなかった。

生化学的検査；血液学的検査で使用した血液の一部より血清を分離し、以下の項目の測定を行った。

グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、アルカリホスファターゼ(ALP)、グルコース(GLU)、総タンパク(TP)、アルブミン(Alb)、アルブミン/グロブリン比(A/G 比)、総コレステロール(T-Cho)、トリグリセライド(TG)、リン脂質(PL)、総ビリルビン(T-Bil)、尿素窒素(BUN)、クレアチニン(CRE)、尿酸(UA)、カルシウム(Ca)、無機リン(IP)

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を次表に示す。

性別		雄			雌		
		1	3	10	1	3	10
投与量(mg/kg/day)							
13 週	BUN	101	120	175↑	106	112	115
	CRE	100	130	157↑	119	114	145↑
	T-Cho	102	121	119	99	119	133↑
	PL	105	118	111	97	111	127↑
	A/G 比	118	124↑	113	105	104	101
26 週	BUN	114	113	165↑	100	107	128
	TG	95	67	71	47↓	78	81
	CRE	98	127	156↑	121	108	137
	IP	100	97	111↑	87	96	89
52 週	UA	86	94	74↓	97	97	93
	CRE	103	124	156↑	125	117	155
	T-Bil	83	183	128	80	37↓	47

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett の多重比較法 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

10 mg/kg/day 投与群の雌雄において認められた CRE または BUN の有意な増加、ならびに同群の雌で認められた T-Cho 及び PL の増加は、検体投与による影響と考えられた。3 mg/kg/day 投与群では有意差は認められないものの、26 週時の検査で雄 1 例、52 週時の検査で雌雄各 1 例に CRE 及び BUN の増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、4-D協議会にある。

その他の有意な変動は毒性学的意義のない変動方向 (UA)であるか、一時的 (IP) あるいは用量との関連性がない (A/G 比、TG、T-Bil)ことから、偶発性的変化と判断された。

尿検査；投与開始前、投与 13 週時、26 週時及び 52 週時に全動物の新鮮尿を採尿し、以下の項目の検査を行った。

潜血、ケトン体、ブドウ糖、蛋白、pH、ウロビリノーゲン、ビリルビン及び沈渣
また全動物について 17 時間蓄尿し、以下の項目の検査を行った。

尿量、比重及び色調

投与に起因する変化は認められなかった。

眼検査；投与開始前、投与 26 週時及び 52 週時に全動物について以下の部位を検査した。

前眼部 (角膜、結膜、強膜及び虹彩)、中間透光帯 (水晶体及び硝子体)及び眼底像
投与に起因する変化は認められなかった。

臓器重量；剖検時に全生存動物について以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺 (上皮小体を含む)、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、前立腺、卵巣及び子宮

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を次表に示す。

性別		雄			雌		
投与量(mg/kg/day)		1	3	10	1	3	10
肝臓	絶対重量	90	94	77↓	89	103	88
精巣(左)	絶対重量	72↓	98	74↓	—	—	—

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett の多重比較法 ↑↓ : $p < 0.05$ 、↑↓ : $p < 0.01$

雄の 10 mg/kg/day 投与群の肝臓及び左の精巣、1 mg/kg/day 投与群の左の精巣で有意な絶対重量の低下が認められたが、相対重量に差はなく、体重差に起因するものであり、検体投与の影響ではないと判断した。

肉眼的病理学検査；投与期間終了時に全動物について剖検を行った。

主要な所見を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(mg/kg/day)		0	1	3	10	0	1	3	10
所見\検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
腎臓：暗褐色		0	0	1	3	0	0	1	1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、2, 4-D協議会にある。

3 及び 10 mg/kg/day 群の雌雄において、腎臓の暗褐色が所見された。その他には投与による異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物について、以下の組織の病理標本を作製し、鏡検した。

脳、下垂体、甲状腺(左右、上皮小体を含む)、胸腺、気管、気管支、肺、唾液腺(顎下腺、耳下腺、舌下腺)、心臓、肝臓、胆嚢、脾臓、膵臓、腎臓(左右)、副腎(左右)、精巣(左右)、精巣上体(左右)、前立腺、卵巣(左右)、子宮、膈、乳腺(雌のみ)、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、胸骨(骨髄を含む)、脊髄、坐骨神経、骨格筋(大腿部)、皮膚、腸間膜リンパ節、大動脈、眼球(視神経を含む)、涙腺及び肉眼的異常部位

主要な所見を下表に示す。

性別	雄				雌			
	0	1	3	10	0	1	3	10
投与量(mg/kg/day)	0	1	3	10	0	1	3	10
所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
腎臓：皮質尿細管色素沈着	0	0	1	4	0	0	1	4

10 mg/kg/day 群の雌雄全例及び 3 mg/kg/day 群の雌雄各 1 例において、腎臓の皮質尿細管色素沈着が所見された。その他には投与による異常所見は認められなかった。

以上の結果から、本剤のビーグル犬に対する 52 週間経口毒性試験における影響として、3 mg/kg/day 以上の投与群の雌雄において腎臓に対する影響が認められた。従って、本試験条件下における最大無作用量は雌雄ともに 1 mg/kg/day と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

8.5.2 MCPA のラットにおける慢性毒性・発がん性併合試験 (資料 No. T-3.2)

試験機関

報告書作成年 1985 年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験動物 : Fischer 系ラット、1 群雌雄各 80 匹、投与開始時 5 週齢

投与後 26、52 及び 78 週時に各群雌雄 8 匹を中間屠殺した。

投与期間 : 104 週間 雄 : 1981 年 9 月 2 日~1983 年 8 月 25 日

雌 : 1981 年 9 月 2 日~1983 年 8 月 24 日

投与方法 : 検体を 0、20、200 及び 2000 ppm の濃度に粉末飼料に混入し、104 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

用量設定根拠 :

試験項目及び試験結果 :

一般状態及び死亡 ; 一般状態及び生死を毎日観察し、少なくとも毎週 1 回、詳細な臨床観察を実施した。

いずれの群においても検体投与に関連する症状は認められなかった。

試験終了時の死亡率を課表に示す。

投与量 (ppm)		0	20	200	2000
死亡率 (%)	雄	7	21	23	23
	雌	25	29	25	38

統計検定せず

雄の薬剤投与群の死亡率が対照群と比較して増加したが、全て試験実施施設の背景対照データの範囲内 (平均死亡率 28%、447 匹中 125 匹が途中死亡) であり、対照群の死亡率が偶発的に低かったことによる見かけ上の増加と判断した。雌では対照群と比較して死亡率に著しい差はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

体重変化；全生存動物について、投与26週間目までは毎週1回、以降は2週間に1回、体重を測定した。

12週毎及び104週時の体重を次表に示す。

性別	雄			雌		
	20	200	2000	20	200	2000
投与量 (ppm)						
12週	99	98↓	92↓	101	102↑	95↓
24週	99	98↓	93↓	100	101	95↓
36週	99	98↓	91↓	100	101	95↓
48週	99	98↓	91↓	100	102↑	94↓
60週	99	98↓	91↓	101	105↑	93↓
72週	99	99	92↓	100	105↑	87↓
84週	98	98	92↓	98	104	83↓
96週	99	99	93↓	101	103	84↓
104週	99	99	92↓	101	102	87↓

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Student-t 検定 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01、▲↓ : p < 0.001

2000 ppm 投与群の雌雄において投与期間を通して有意な低体重が認められた。この変動は検体投与による影響と判断した。200 ppm 投与群の雄において、投与初期から62週時まで断続的に統計学的に有意な低体重が認められたが、試験期間後半には対照群との明らかな差は見られず、摂餌量及び摂餌効率にも対照群との顕著な差はなかったため、検体投与による影響とは考えなかった。また、200 ppm 投与群の雌では断続的に軽微な体重増加が認められたが、用量相関性がないため偶発性の変動と考えられた。

摂餌量及び食餌効率；各群の雌雄ともに、試験開始時に定めた8ケージについてケージ毎に毎週2回測定した。1日1匹あたりの摂餌量は、投与26週間目までは毎週1回、以降は2週間に1回算出した。平均体重及び平均摂餌量を元に、食餌効率も算出した。

1~6週時の群平均摂餌量及び総平均摂餌量を次表に示す。

性別	雄			雌		
	20	200	2000	20	200	2000
投与量 (ppm)						
1週	101	100	91↓	103↑	101	92↓
2週	101	100	90↓	101	102	89↓
3週	99	99	92↓	98	100	91↓
4週	99	101	93↓	105	103	93↓
5週	100	102	94↓	97	98	93↓
6週	98	95↓	92↓	98	101	95↓
総平均摂餌量	98	99	94	102	104	105

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Student-t 検定 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01、▲↓ : p < 0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

2000 ppm 投与群の雄において、全期間を通して有意な摂餌量の減少が認められた。総平均摂餌量も対照群と比較して約6%減少した。同群の雌においては、投与1～6週時に有意な減少が認められたが以降は回復し、総平均摂餌量は対照群より約5%増加した。これら投与期間前半の一時期に認められた摂餌量の減少は検体投与による影響と考えられた。

1～3週時の群平均摂餌効率及び総平均摂餌効率を次表に示す。

性別	雄			雌		
	20	200	2000	20	200	2000
投与量 (ppm)	20	200	2000	20	200	2000
1週	105	97	89	97	99	73
2週	99	103	90	99	104	84
3週	91	91	90	113	100	110
総平均摂餌効率	100	100	97	100	100	79

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

2000 ppm 投与群において、雄は1～3週、雌では1～2週時に対照群と比較して摂餌効率が低下した。その後は雌雄ともに対照群と投与群に著しい差異は認められなかったが、雌では投与終了時まで減少傾向が持続した。

飲水量；各群の雌雄ともに、試験開始時に定めた8ケージについてケージ毎に毎週2回測定した。1日1匹あたりの飲水量は、投与26週間目までは毎週1回、以降は2週間に1回算出した。

総平均飲水量を次表に示す。

性別	雄			雌		
	20	200	2000	20	200	2000
投与量 (ppm)	20	200	2000	20	200	2000
総平均飲水量	100	100	100	102	108	124

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

雄では全ての投与群で統計学的に有意な増減が散見されたものの、投与期間あるいは投与用量との相関性がないため、偶発性の変化のみで投与による影響はないと考えられた。200及び2000 ppm 投与群の雌において、試験期間を通して有意な飲水量の増加あるいは増加傾向が認められた。2000 ppm 投与群に関しては、増加量が多いことから検体投与による影響と考えられたが、その他の検査成績との関連は不明であった。200 ppm 投与群の変動は投与用量との相関性があるため検体投与との関連が疑われるが、測定誤差や二次的変動の多い飲水量において、10%以内の変動をもって投与の影響と断定することはできなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

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)		20	200	2000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.698	7.11	71.8
	雌	0.875	8.71	98.6

血液学的検査；投与開始後 26、52 及び 78 週時に雌雄各 8 匹、104 週間投与終了時に雌雄各 10 匹を対象とし、エーテル麻酔下でヘパリン処理した注射筒を用いて後大静脈から採血し、一部の血液を EDTA 添加試料カップに分注して以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値(Ht)、ヘモグロビン量(Hb)、赤血球数(RBC)、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(Plat)及び白血球数(WBC)、白血球ディファレンシャルカウント(リンパ球、桿状核好中球、分葉核好中球、単核球、好酸球、好塩基球、その他)、網状赤血球数(Retics)

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を下表に示す。

		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
検査項目	測定週	20	200	2000	20	200	2000
Hb	78 週	98	101	97↓	97	99	97
RBC	78 週	99	104	105↑	99	99	96
MCV	26 週	99	99	100	101	101	102↑
	52 週	99	99	99	100	100	101↑
	78 週	100	99	97↓	99	100	101
	104 週	100	101	96↓	101	98	101
MCH	52 週	98	100	98	99	98↓	100
	78 週	99	97	92↓	99	100	100
	104 週	100	99	96↓	101	98	101
MCHC	26 週	100	99	99↓	101	100	100
	78 週	99	99	95↓	99	100	99
Plat	52 週	100	93	91	89↓	97	92
リンパ球	78 週	109	103	97	126	116↑	116
	104 週	107	86	107	128	139↑	111
分葉核好中球	26 週	144↑	122	100	117	83	83

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Student-t 検定 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01、↑↓ : p < 0.001

2000 ppm 投与群の雄において、MCV 及び MCH が 78 週及び 104 週の検査時に有意な減少を示した。その他の検査時期・項目で認められた有意差は、用量関連性がないか投与期間との関連性がなく、あるいは試験実施期間の背景データの範囲内であったため、検体投与とは関連のない偶発性的変化と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

生化学的検査；血液学的検査で使用した血液の血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glob)、アルブミン/グロブリン比(A/G比)、アルカリホスファターゼ(ALP)、尿素窒素(BUN)、血糖(Gluc)、総コレステロール(T.Chol)、乳酸脱水素酵素(LDH)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ(GGTP)、総ビリルビン(T.Bil)、直接ビリルビン(D.Bil)、カルシウム(Ca)、ナトリウム(Na)及びカリウム(K)

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を次表に示す。

		投与量 (ppm)					
性別		雄			雌		
検査項目	測定週	20	200	2000	20	200	2000
LDH	52 週	97	91	80	93	104	121↑
	104 週	125	105	96	94	130	132↑
ALP	26 週	100	104	116▲	87↓	92	112↑
	52 週	100	112▲	148▲	98	108	117▲
	78 週	101	114↑	152▲	112	115	121↑
	104 週	98	96	124▲	92	144	146▲
GOT	26 週	78↓	96	122	89	99	91
	52 週	94	101	134↑	97	87	97
	78 週	103	130	194▲	103	96	88
	104 週	113	101	149▲	112	112	116
GPT	26 週	69↓	95	137↑	87	100	85
	52 週	101	113	179▲	98	98	113
	78 週	111	152	256▲	103	103	103
	104 週	91	109	218▲	106	100	132↑
GGTP	26 週	76↓	90	81↓	86↓	86↓	82↓
	52 週	86	95	132▲	89	96	100
	78 週	106	125↑	219↑	78↓	83↓	80↓
T.Bil	104 週	85	92	88	113	92	75↓
D.Bil	26 週	64↓	79	64↓	69	85	69↓
	104 週	71↓	93	71↓	114	86	64↓
TP	26 週	101	101	98↓	98	98	94↓
	52 週	100	100	100	100	98	95↓
Alb	26 週	101	101	96↓	98	98	92↓
	52 週	99	99	99	101	97	93↓
	78 週	106	102	103↑	101	101	95
	104 週	94	100	101	101	95	95↓
Glob	26 週	101	101	100	99	99	96↓

次頁に続く

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Student-t 検定 ↑↓ : p < 0.05、▲↓ : p < 0.01、▲↓ : p < 0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

前頁生化学検査表続き

		投与量 (ppm)					
性別		雄			雌		
検査項目	測定週	20	200	2000	20	200	2000
A/G 比	26 週	101	101	97↓	98	100	95↓
	52 週	97	98	96↓	102	98	96↓
Gluc	26 週	92↓	97	91↓	103	104	97
	78 週	97	94	89↓	105	101	97
BUN	26 週	94↓	101	95↓	97	103	103
	52 週	94↓	98	100	97	96	100
T.Cho	26 週	98	105	83↓	99	95	72↓
	52 週	100	109	97	108	104	71↓
	78 週	103	103	90	97	91	65↓
	104 週	102	100	78	101	93	64↓
Ca	26 週	100	99	98↓	99↓	100	97↓
	78 週	101	100	100	99	97	94↓
	104 週	99	100	100	102	98	96↓

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Student-t 検定 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01、↑↓ : p < 0.001

2000 ppm 投与群の雌雄において、全検査時期で ALP が有意に増加した。同群の雄ではさらに全時期で GOT 及び GPT が、52 及び 78 週時に GGTP が増加した。雌では 104 週時に GPT が有意に増加した。これらの変動は検体投与による肝臓障害を示唆すると考えられた。2000 ppm 投与群において散見された TP、Alb、Glob、A/G 比、Gluc、T.Cho 及び Ca の減少は、検体投与により誘発された低栄養状態による二次的影響と考えられた。200 ppm 投与群の雄において、52 及び 78 週時に ALP が、78 週時に GGTP が有意に増加した。これらの変動は検体投与による影響と考えられた。その他に認められた有意な増減は投与期間あるいは投与用量との関連性がないため、投与による影響ではないと判断した。

尿検査；投与開始後 26、52 週時及び 78 週時に各群雌雄 8 匹、104 週間投与終了時に全生存動物を対象とし、腹部圧迫法で採尿して以下の項目を検査した。

比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体及び潜血

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を次表に示す。

性別		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
項目	測定週	20	200	2000	20	200	2000
比重	52 週	100	100	100	99↓	99↓	98
	78 週	100	100	100	100	99	97↓
	104 週	100	100	100	100	99	99↓
pH	26 週	→	→	→	→	→	↑
	52 週	→	→	→	→	→	↑
	104 週	→	→	→	→	→	↑
蛋白質	52 週	→	→	→	→	→	↓
	78 週	→	→	↓	→	→	↓
	104 週	→	→	↓	→	→	↓
ケトン体	52 週	→	→	↓	→	→	→

比重： 数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Student-t 検定 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01、↑↓ : p < 0.001

その他：表中の矢印は変動の方向を表わす。

Mann-Whitney の U 検定 → : 有意差なし、↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

[申請者注：報告書本文では「比重と蛋白質については、Mann-Whitney の U 検定を用いた。」と記載されているが、比重は Student-t 検定、その他の項目は Mann-Whitney の U 検定の誤りであると判断された。また、結果表中には比重以外の項目に有意差の記載がなく、報告書作成時の記載漏れと考えられた。従って、比重以外の項目の統計検定は申請者にて再度実施した。]

2000 ppm 投与群の雄では 78 週以降、雌では 52 週以降に有意な蛋白質の減少が認められた。雌ではさらに投与 78 週以降に比重が低下し、全投与期間で pH が上昇あるいは上昇傾向を示した。これらの影響は検体投与によるものと考えられるが、腎臓の病理組織学的検査において異常は認められなかったため、原因を明らかにすることはできなかった。その他の変動は投与期間あるいは投与用量との関連性がないため、偶発性の変化と判断した。

臓器重量；投与開始後 26、52 週時及び 78 週時に各群雌雄 8 匹、104 週間投与終了時に全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺、心臓、胸腺(26 週時のみ)、肝臓、腎臓、脾臓、副腎及び精巣又は卵巣

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を次表に示す。

			投与量 (ppm)					
			性別			雌		
臓器・測定週・絶対/相対			20	200	2000	20	200	2000
脳	26週	対体重	100	102	106↑	101	99	107↑
	52週	対体重	102	105	111↑	97	95	106↑
	78週	対体重	100	100	109	100	95	120↑
	104週	対体重	102	102	109↑	98	98	116↑
下垂体	26週	対体重	100	104	108↑	101	99	103
	52週	対体重	104	139	113↑	98	102	110
	104週	絶対	95	94	84↓	97	103	95
甲状腺	52週	対体重	100	102	119↑	96	104	118↑
	78週	絶対	80	86	89	89↓	101	99
	104週	対体重	83	95	105	103	127	130↑
心臓	26週	絶対	101	103	92↓	97	100	92↓
		対体重	104	104	100	100	100	97↓
	52週	絶対	100	100	89↓	99	98	95
	78週	対体重	104	100	104	96	96	115↑
	104週	絶対	99	102	89↓	101	101	97
		対体重	100	104	96	100	100	111↑
肝臓	26週	絶対	97	104	91↓	101	106↑	94↑
	52週	絶対	98	101	89↓	102	96	92
		対体重	100	102	98	99	92↓	96
	78週	絶対	100	100	78↓	97	93	89↓
		対体重	101	100	85↓	97	89↓	105
	104週	絶対	99	101	82↓	102	103	90↓
		対体重	101	102	91↓	102	102	104
	腎臓	26週	絶対	103	105	110↑	101	100
対体重			102	105	117↑	101	97	97
52週		絶対	103	103	103	97	94↓	94
		対体重	103	103	112↑	96	90↓	99
78週		対体重	102	100	110	102	95	123↑
104週		対体重	102	105	109↑	101	101	115↑
脾臓	26週	絶対	98	102	92↓	98	102	98
	78週	対体重	100	100	100	106	94	118↑
副腎	104週	絶対	102	103	93↓	101	108↑	107↑
		対体重	100	100	100	95	105	124↑
精巣	52週	対体重	99	101	106↑	—	—	—
	78週	絶対	82↓	93	82↓	—	—	—
卵巢	104週	絶対	—	—	—	103	107	88↓

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Student-t 検定 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01、↑↓ : p < 0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

2000 ppm 投与群の雄において 26 週時に腎臓の絶対重量及び対体重比が有意に増加し、52 週以降では対体重比が有意な増加あるいは増加傾向を示した。また、同群の雌では投与 78 週及び 104 週時に腎臓の対体重比が増加し、104 週時に副腎の絶対重量及び対体重比が増加した。これらの臓器重量の変動は検体投与による影響と考えられたが、病理組織学的検査では異常が認められなかった。2000 ppm 投与群では上記に加えて脳、肝臓、脾臓、心臓、下垂体、甲状腺、副腎（雌の 104 週時を除く）および卵巣で絶対重量の減少または対体重比の増加が認められたが、これらは低体重に伴う二次的变化と考えられた。200 ppm 投与群の雌において、104 週時に副腎の絶対重量が増加した。この変動は検体投与との関連が疑われたが、病理組織学的検査では異常が認められなかった。その他の有意な増減には用量との関連性がないため、偶発性の変化と考えられた。[申請者注：2000 ppm 投与群における雄の肝臓重量は絶対重量だけでなく対体重比も減少しているため、低体重に伴う変化ではなく、検体投与による低栄養や低コレステロール状態の影響による可能性が考えられる。]

肉眼的病理学検査；全動物について剖検を行った。

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を下表に示す。

		投与量 (ppm)							
		雄				雌			
所見	転帰	0	20	200	2000	0	20	200	2000
皮膚： 脱毛・ 被毛粗鬆化	検査数	8	8	8	8	8	8	8	8
	52 週 IK	1	0	0	0	1	0	0	2
	78 週 IK	0	0	0	1	2	2	0	6
	検査数	52	44	43	43	42	40	42	35
	104 週 TK	4	3	5	2	10	9	11	26**
	検査数	4	12	13	13	14	16	14	21
	KE/FD	0	1	0	0	3	3	4	11
	検査数	80	80	80	80	80	80	80	80
全動物	5	4	5	3	16	14	15	45**	
肝臓： 腫大	検査数	52	44	43	43	42	40	42	35
	104 週 TK	2	2	4	3	2	0	0	0
	検査数	4	12	13	13	14	16	14	21
	KE/FD	2	1	3	2	3	1	5	0
	検査数	80	80	80	80	80	80	80	80
	全動物	4	3	7	5	5	1	5	0*

次ページ表に続く

表中の数字は有所見個体数を示す。

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

IK : 中間屠殺、TK : 計画殺、KE/FD : 切迫殺/死後発見

前頁表続き

		投与量 (ppm)							
		雄				雌			
下垂体： 結節・腫大	検査数	8	8	8	8	8	8	8	8
		26週 IK	0	0	0	0	0	0	0
	52週 IK	0	0	1	0	0	0	0	0
	78週 IK	0	1	0	0	6	0**	2	1*
	検査数	52	44	43	43	42	40	42	35
	104週 TK	6	9	6	2	19	20	18	12
	検査数	4	12	13	13	14	16	14	21
	KE/FD	1	1	0	2	5	7	2	4
	検査数	80	80	80	80	80	80	80	80
	全動物	7	11	7	4	30	27	22	18*

表中の数字は有所見個体数を示す。

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

IK : 中間屠殺、TK : 計画殺、KE/FD : 切迫殺/死後発見

[申請者注：報告書本文には有意差検定を実施したとの記述があるが、結果表中には有意差がある項目にも印がなく、報告書作成時の記載漏れと考えられた。従って統計検定を申請者にて再度実施した。]

2000ppm 投与群の雌において、脱毛/被毛粗鬆の発生頻度が 104 週の最終解剖時及び全動物で有意に増加した。この変化は病理組織学的検査において観察された毛嚢拡張に対応する所見であり、投与による影響と考えられた。また、下垂体の結節/腫大の発生頻度が 78 週中間屠殺時及び全動物で有意に減少し、肝臓腫大の発生頻度が全動物で有意に減少した。下垂体の結節/腫大の減少は病理組織学的検査において観察された下垂体前葉腺腫の発生頻度の現象と一致したが、下垂体前葉腺腫の発生頻度低下は軽微な低栄養状態でしばしば認められるため、検体投与による直接的な影響ではなく、低栄養状態の二次的影響であると考えられた。肝臓腫大の発生頻度の有意な減少は検体投与とは関連のない偶発的な変化と考えられた。雄動物及び雌の 200 ppm 以下の投与群では、検体投与による影響は認められなかった。[申請者注：肝臓腫大の発生頻度には用量との関連性がなく、また対応する病理組織学的所見もないため、検体投与による影響ではないと判断した。雌の 20 ppm 投与群において 78 週中間屠殺時に認められた下垂体の結節/腫大の有意な減少は、用量との関連性がないため偶発性と判断した。]

病理組織学的検査；全動物について、以下の組織の病理標本を作製し、鏡検した。

脳(3カ所)、甲状腺(両側)、上皮小体(両側)、心臓(2カ所)、胸腺(52週以降は胸腺相当部分)、肝臓(2カ所)、腎臓(両側)、脾臓(2カ所)、副腎(両側)、卵巣(両側)、精巣(両側)、子宮(体部、頸管部)、精巣上体(両側)、前立腺、精嚢及び凝固腺、眼球及び付属腺(両側)、鼻咽頭、喉頭、舌、口腔粘膜、唾液腺、食道、気管、肺(主要

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

気管支と全ての肺葉を含む冠状2断面)、胸大動脈、下垂体、胃(前胃、腺胃、幽門)、十二指腸、脾臓、空腸、回腸、盲腸、結腸、膀胱、リンパ節(頸部、腸間膜)、皮膚(腰背部)、骨格筋(下腿三頭筋)、乳腺(腹部)、頭(鼻腔、副鼻腔及び中耳を含む冠状3断面)、骨・骨髄(胸骨、脊椎、大腿骨及び膝関節)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経及び肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

対照群と比べ統計学的有意差を示した非腫瘍性病変を表1に示す。また、検体投与に起因すると考えられる所見を以下の表に示す。

		投与量 (ppm)							
		雄				雌			
所見	性別	0	20	200	2000	0	20	200	2000
肝臓： 小葉周辺性・ び慢性 肝細胞腫大	転帰	0	20	200	2000	0	20	200	2000
	検査数	52	44	43	43	42	40	42	35
	104週TK	0	0	1	9**	0	0	3	24**
	検査数	4	12	13	13	13	16	14	21
	KE/FD	0	0	4	6	0	0	0	9**
	検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
全動物	0	0	5*	16**	0	0	3	36**	
皮膚： 毛嚢拡張	検査数	52	44	43	43	42	40	42	35
	104週TK	1	1	2	4	12	12	11	25**
	検査数	4	12	13	13	13	16	14	21
	KE/FD	1	3	5	8	2	6	3	12*
	検査数	78	79	80	80	79	80	80	80
	全動物	2	4	7	12**	16	19	15	44**

表中の数字は有所見個体数を示す。

IK：中間屠殺、TK：計画殺、KE/FD：切迫殺/死後発見

Fisherの直接確率検定 *：p < 0.05、**：p < 0.01[申請者注：有意差検定の一部は申請者にて実施]

2000 ppm 投与群の雌雄において、試験期間後半から肝臓の小葉周辺性またはび慢性肝細胞腫大及び皮膚の毛嚢拡張の発生頻度が有意に増加または増加傾向を示した。これらの所見は検体投与による影響と判断した。また、200 ppm 投与群の雄において小葉周辺性またはび慢性肝細胞腫大の総発生頻度が有意に増加した。この所見も2000 ppm 投与群と同様、検体投与による影響と判断した。

2000 ppm 投与群の雌において中耳炎の総発生頻度が有意に増加した。中耳炎はFischer系のラットに頻発する食道拡張症の二次的変化として自然発生する病変であるが、発生頻度は同一試験群でも大きくばらつく場合が多い。従って、中耳炎の発生頻度増加は偶発的変動と解釈した。[申請者注：食道拡張の発生頻度は対照群と投与群で同等であったが、中耳炎の発生頻度は有意に増加した。しかしながらその増加はわずかであり用量との関連性も認められないため、偶発性的変化と判断した。]

2000 ppm 投与群の雌雄において、腎臓の限局性尿細管萎縮、尿円柱及びネフロー

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

ぜの発生頻度が有意に減少した。さらに雄では肺胞上皮過形成が、雌では肝臓の好塩基性細胞増殖巣が有意に減少した。これらの病変の発生頻度の減少は、低栄養状態の二次的影響と考えられた。200 ppm 投与群の雌及び20 ppm 投与群の雌雄では、有意に増減した所見は認められなかった。

【腫瘍性病変】

全ての腫瘍性病変を表2に示す。また、発生頻度に有意差が認められた所見および甲状腺の増殖性病変を以下の表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	20	200	2000	0	20	200	2000
78 週	精巣 検査数	8	8	8	8	—	—	—	—
	間細胞腫(B)	8	6	7	4*	—	—	—	—
104 週 計画殺	乳腺 検査数	52	44	43	43	42	40	42	35
	腺腫(B)	0	0	1	0	6	4	6	0*
全動物	乳腺 検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
	腺腫(B)	0	0	1	0	8	5	8	2*
	下垂体 検査数	80	80	80	80	79	80	79	79
	前葉腺腫(B)	6	13	5	5	26	25	17	15*

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	20	200	2000	0	20	200	2000
切迫殺/ 死後 発見	甲状腺 検査数	4	12	13	13	13	16	14	21
	明細胞過形成	0	0	3	4	1	1	2	2
	明細胞腺腫(B)	1	2	0	3	1	1	0	3
	明細胞腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
78 週 計画殺	甲状腺 検査数	8	8	8	8	8	8	8	8
	明細胞過形成	0	1	0	0	0	0	1	1
	明細胞腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	2	1
104 週 計画殺	甲状腺 検査数	52	44	43	43	42	39	42	34
	明細胞過形成	8	4	6	7	16	14	12	18
	明細胞腺腫(B)	11	10	7	5	3	4	8	9*
	明細胞腺癌(M)	2	1	2	3	0	0	0	0
全動物	甲状腺 検査数	80	80	80	80	79	79	80	78
	明細胞過形成	8	5	9	11	17	15	15	21
	明細胞腺腫(B)	13	12	7	8	4	5	10	13*
	明細胞腺癌(M)	2	2	3	3	0	0	0	0

表中の数字は有所見個体数を示す。(B)：良性、(M)：悪性

Fisher の直接確率検定 *：p < 0.05、**：p < 0.01

【申請者注：78 週の有意差検定は申請者にて実施】

2000 ppm 投与群の雌において、104 週間計画殺動物および全動物で甲状腺の明細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。しかしその発生頻度は対照群で 5% (4/78 例) に対して 2000 ppm 投与群で 17% (13/78 例) であり、顕著な増加ではなかった。一方で前腫瘍性病変である甲状腺明細胞過形成の発生頻度は対照群で 22% (17/78 例)、2000 ppm 投与群で 27% (21/78 例) と差はなく、また試験実施施設における甲状腺明細胞腺腫の背景対照頻度は 4~16% と大きな変動幅を示した。従って、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

2000 ppm 投与群の雌において認められた甲状腺明細胞腺腫の発生頻度は正常範囲に含まれるものと判断した。[申請者注：雌動物における明細胞腺腫の発生頻度は、104 週計画殺動物および全動物で有意に増加した。しかしながら明細胞過形成の発生頻度に有意差は認められなかった。試験実施施設の明細胞腺腫発生頻度の背景対照値は4～16% (3/80～13/80 例)であり、2000 ppm 投与群の発生頻度17% (13/78 例：試験供試動物80 例のうち2 例は甲状腺組織の観察不能)はほぼ背景データと同等であった。従って、本試験において認められた甲状腺明細胞腺腫の有意な増加は、明細胞過形成の増加を伴っておらず、またほぼ背景データの範囲内であることから、偶発的に対照群の発生頻度が低かったことによるものと考えられた。]

[申請者注：試験実施施設における甲状腺明細胞増殖性病変の背景データ]

投与開始	Study ID	明細胞過形成						
		ik			tk		ke/fd	Total
		26 週	52 週	78 週	104 週			
1980/05	A	4/8	7/8	7/8	30/34	19/22	67/80	
1980/10	B	0/8	0/8	1/8	4/36	5/20	10/80	
1980/07	C	0/8	0/8	0/8	5/38	0/18	5/80	
1981/06	D	0/8	0/8	0/8	2/37	1/19	3/80	
1981/11	E	0/8	0/8	1/8	4/43	1/13	6/80	
1981/04	F	0/8	0/8	1/8	8/44	0/12	9/80	
1981/08	MCP 対照	0/8	0/8	0/8	16/42	1/13	17/79	
	MCP 2000 ppm	0/8	0/8	0/8	18/34	2/21	21/78	

投与開始	Study ID	明細胞腺腫						
		ik			tk		ke/fd	Total
		26 週	52 週	78 週	104 週			
1980/05	A	0/8	0/8	0/8	11/34	2/22	13/80	
1980/10	B	0/8	1/8	0/8	10/36	1/20	12/80	
1980/07	C	0/8	0/8	1/8	6/38	1/18	8/80	
1981/06	D	0/8	0/8	1/8	5/37	0/19	6/80	
1981/11	E	0/8	0/8	0/8	5/43	0/13	5/80	
1981/04	F	0/8	0/8	0/8	2/44	0/12	2/80	
1981/08	MCP 対照	0/8	0/8	0/8	3/42	1/13	4/79	
	MCP 2000 ppm	0/8	0/8	0/8	9/34	3/21	13/78	

投与開始	Study ID	明細胞腺癌						
		ik			tk		ke/fd	Total
		26 週	52 週	78 週	104 週			
1980/05	A	0/8	0/8	0/8	0/34	0/22	0/80	
1980/10	B	0/8	0/8	0/8	0/36	0/20	0/80	
1980/07	C	0/8	0/8	0/8	0/38	0/18	0/80	
1981/06	D	0/8	0/8	0/8	1/37	0/19	1/80	
1981/11	E	0/8	0/8	0/8	0/43	0/13	0/80	
1981/04	F	0/8	0/8	0/8	0/44	0/12	0/80	
1981/08	MCP 対照	0/8	0/8	0/8	0/42	0/13	0/79	
	MCP 2000 ppm	0/8	0/8	0/8	0/34	0/21	0/78	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

2000 ppm 投与群の雌において、104 週間計画殺動物及び全動物の乳腺腺腫、並びに全動物の下垂体前葉腺腫の発生頻度が減少した。このような加齢性に増加する自然発生病変の減少は軽微な低栄養状態で認められる。同群では試験期間を通じた体重増加抑制が認められたことから、これらの腫瘍の減少は低栄養の二次的影響と考えられた。その他の群および検査時期には、統計学的に有意な発生頻度の変動は認められなかった。[申請者注：2000 ppm 投与群の雄において、78 週間の途中屠殺動物で精巣の間細胞腫の発生頻度が有意に減少した。間細胞腫は Fischer 系ラットで加齢性に頻発することが知られている。同群の他の検査時期では発生頻度に有意差は認められず、また全動物の間細胞腫発生頻度も同等であったことから、78 週時に認められた有意な減少は偶発的であり、投与による影響ではないと判断した。]

腫瘍数及び担腫瘍動物数

性別		雄				雌			
		0	20	200	2000	0	20	200	2000
投与用量 (ppm)		0	20	200	2000	0	20	200	2000
検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80
腫瘍数	良性	109	117	107	96	70	66	77	73
	悪性	20	18	23	20	15	8	13	17
腫瘍総数		129	135	130	116	85	74	90	90
担腫瘍動物数	良性	43	43	43	38	34	43	41	40
	悪性	18	20	21	20	16	8	13	17
担腫瘍動物総数		45	44	44	41	41	43	49	46

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

以上の結果から、本剤のラットにおける慢性毒性/発がん性試験における影響として、2000 ppm 投与群の雌雄において体重増加抑制、摂餌量の減少、ALP 及び GPT 増加、尿蛋白質の減少、腎臓重量の増加、肝臓の小葉周辺性又は慢性肝細胞腫大発生頻度の増加、皮膚の毛嚢拡張の発生頻度の増加が認められた。さらに雄において MCV 及び MCH の減少、GOT 及び GGTP の増加、雌において尿比重の低下、尿 pH の上昇、副腎重量の増加、脱毛/被毛粗鬆の発生頻度の増加が認められた。200 ppm 投与群の雄において、小葉周辺性又は慢性肝細胞腫大の総発生頻度が有意に増加した。20 ppm 投与群では、投与によると考えられる変化は認められなかった。

2000 ppm 投与群の雌において甲状腺明細胞腺腫の発生頻度が軽度増加したが、正常範囲であり検体投与との関連性はないと判断した。

従って、本試験条件下における最大無作用量は 20 ppm (雄: 0.698 mg/kg/day、雌: 0.875 mg/kg/day) と判断される。

また、催腫瘍性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、4-D協議会にある。

表 1-1 非腫瘍性病変：26 週中間屠殺群

投与量 (ppm)	検査数	雄				雌			
		0	20	200	2000	0	20	200	2000
腎臓		8	8	8	8	8	8	8	8
限局性尿細管萎縮		4	6	2	0*	3	1	0	0

表中の数字は有所見個体数を示す。

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

表 1-2 非腫瘍性病変：52 週中間屠殺群

投与量 (ppm)	検査数	雄				雌			
		0	20	200	2000	0	20	200	2000
腎臓		8	8	8	8	8	8	8	8
尿円柱		5	2	4	0*	4	4	3	1
限局性尿細管萎縮		6	3	4	0**	2	4	2	1

表中の数字は有所見個体数を示す。

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

表 1-3 非腫瘍性病変：78 週中間屠殺群

投与量 (ppm)	検査数	雄				雌			
		0	20	200	2000	0	20	200	2000
腎臓		8	8	8	8	8	8	8	8
限局性尿細管萎縮		7	8	6	1**	6	5	4	2

表中の数字は有所見個体数を示す。

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

表 1-4 非腫瘍性病変：104 週最終計画屠殺群

投与量 (ppm)	検査数	雄				雌			
		0	20	200	2000	0	20	200	2000
肝臓		52	44	43	43	42	40	42	35
小葉周辺性・び慢性肝細胞腫大		0	0	1	9**	0	0	3	24**
好塩基性細胞巢		26	21	25	17	28	29	30	6**
腎臓		52	44	43	43	42	40	42	35
尿円柱		35	27	32	9**	33	30	33	11**
限局性尿細管萎縮		35	23	30	15**	33	30	33	11**
ネフローゼ		15	16	10	1**	6	9	3	1
皮膚		52	44	43	43	42	40	42	35
毛嚢拡張		1	1	2	4	12	12	11	25**
肺		52	44	43	43	42	40	42	35
肺胞上皮過形成		7	4	3	0**	1	1	3	1

表中の数字は有所見個体数を示す。

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、4-D協議会にある。

表 1-5 非腫瘍性病変：途中死亡・切迫殺群

投与量 (ppm)	雄				雌			
	0	20	200	2000	0	20	200	2000
肝臓 検査数	4	12	13	13	13	16	14	21
小葉周辺性・び慢性肝細胞腫大	0	0	4	6	0	0	0	9**
皮膚 検査数	4	12	13	13	13	16	14	21
毛嚢拡張	1	3	5	8	2	6	3	12*

表中の数字は有所見個体数を示す。

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

表 1-6 非腫瘍性病変：全動物

投与量 (ppm)	雄				雌			
	0	20	200	2000	0	20	200	2000
肝臓 検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
小葉周辺性・び慢性肝細胞腫大	0	0	5*	16**	0	0	3	36**
好塩基性細胞巣	31	27	29	24	30	30	32	7**
腎臓 検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
尿円柱	49	43	49	14**	49	49	46	18**
限局性尿細管萎縮	55	47	49	20**	48	49	45	18**
ネフローゼ	17	18	13	3**	8	12	5	1*
皮膚 検査数	78	79	80	80	79	80	80	80
毛嚢拡張	2	4	7	12**	16	19	15	44**
肺 検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
肺胞上皮過形成	8	5	4	0**	1	2	3	1
中耳 検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
中耳炎	5	9	7	14*	11	9	7	10

表中の数字は有所見個体数を示す。

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

表 2-1 腫瘍性病変：52 週中間屠殺群

投与量 (ppm)	検査数	雄				雌			
		0	20	200	2000	0	20	200	2000
脾臓	検査数	8	8	8	8	8	8	8	8
線維肉腫(M)		0	0	0	0	0	0	0	1
肺	検査数	8	8	8	8	8	8	8	8
腺腫(B)		0	1	0	0	0	0	0	0
肝臓	検査数	8	8	8	8	8	8	8	8
肝細胞癌(M)		0	0	1	0	0	0	0	0
下垂体	検査数	8	8	8	8	8	8	8	8
前葉腺腫(B)		0	0	1	0	0	0	0	0
子宮	検査数	—	—	—	—	8	8	8	8
子宮内膜ポリープ(B)		—	—	—	—	1	1	0	0
腹腔	検査数	8	8	8	8	8	8	8	8
中皮腫(M)		1	0	0	0	0	0	0	0

表中の数字は有所見個体数を示す。

(B)：良性、(M)：悪性

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

表 2-2 腫瘍性病変：78 週中間屠殺群

投与量 (ppm)	検査数	雄				雌			
		0	20	200	2000	0	20	200	2000
肺	検査数	8	8	8	8	8	8	8	8
腺腫(B)		2	0	0	0	0	0	1	0
肝臓	検査数	8	8	8	8	8	8	8	8
胆管腫(B)		0	1	0	0	0	0	0	0
精巣	検査数	8	8	8	8	—	—	—	—
間細胞腫(B)		8	6	7	4*	—	—	—	—
子宮	検査数	—	—	—	—	8	8	8	8
子宮内膜ポリープ(B)		—	—	—	—	0	1	0	0
乳腺	検査数	—	—	—	—	8	8	8	8
腺腫(B)		—	—	—	—	1	0	0	0
下垂体	検査数	8	8	8	8	8	8	8	8
前葉腺腫(B)		0	1	0	1	3	0	1	1
甲状腺	検査数	8	8	8	8	8	8	8	8
明細胞腺腫(B)		1	0	0	0	0	0	2	1
副腎	検査数	8	8	8	8	8	8	8	8
皮質腺腫(B)		0	1	0	0	0	0	0	0
褐色細胞腫(B)		0	0	0	0	0	0	0	1
鼻	検査数	8	8	8	8	8	8	8	8
嗅神経上皮腫		0	1	0	0	0	0	0	0
皮膚	検査数	8	8	8	8	8	8	8	8
乳頭腫(B)		0	0	0	0	1	0	0	0
脂肪腫(B)		0	0	0	0	1	0	0	0

表中の数字は有所見個体数を示す。

(B)：良性、(M)：悪性

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

表 2-3-1 腫瘍性病変：104 週最終計画殺群

投与量 (ppm)	検査数	雄				雌			
		0	20	200	2000	0	20	200	2000
造血器	検査数	52	44	43	43	42	40	42	35
白血病(M)		3	3	6	4	4	2	3	3
リンパ節	検査数	52	44	43	43	42	40	42	35
リンパ肉腫(M)		0	0	0	0	0	0	0	1
肺	検査数	52	44	43	43	42	40	42	35
腺腫(B)		3	3	5	2	0	2	2	3
腺癌(M)		0	0	0	1	0	0	0	0
口腔	検査数	52	44	43	43	42	40	42	35
乳頭腫(B)		0	0	1	0	0	0	0	0
基底細胞癌(M)		0	2	0	0	0	0	0	0
胃	検査数	52	44	43	43	42	40	42	35
前胃基底細胞癌(M)		0	0	0	1	0	0	0	0
肝臓	検査数	52	44	43	43	42	40	42	35
肝細胞結節性増殖巣(B)		2	0	1	1	4	4	3	2
膵臓	検査数	52	44	43	43	42	40	42	35
島細胞腺腫(B)		1	2	1	0	0	1	0	0
小腸	検査数	52	44	43	43	42	40	42	35
平滑筋腫(B)		0	1	0	0	0	0	0	0
盲腸	検査数	52	44	43	43	42	40	42	35
脂肪腫(B)		0	0	0	0	1	0	0	0
平滑筋肉腫(M)		0	0	0	0	1	0	0	0
腎臓	検査数	52	44	43	43	42	40	42	35
脂肪腫(B)		0	0	0	0	0	1	0	0
線維肉腫(M)		0	0	0	0	0	0	0	1
膀胱	検査数	52	44	43	43	42	40	42	35
移行上皮癌(M)		1	0	0	0	0	0	0	0
精巣	検査数	52	44	43	43	—	—	—	—
間細胞腫(B)		52	44	41	42	—	—	—	—
包皮腺	検査数	52	44	43	43	—	—	—	—
腺腫(B)		2	0	3	1	—	—	—	—
卵巣	検査数	—	—	—	—	42	40	42	35
顆粒膜細胞腫(B)		—	—	—	—	0	1	1	0
子宮	検査数	—	—	—	—	42	40	42	35
子宮内膜ポリープ(B)		—	—	—	—	6	5	9	9
腺腫(B)		—	—	—	—	0	0	1	1
腺癌(M)		—	—	—	—	1	0	1	0
扁平上皮癌(M)		—	—	—	—	0	0	1	0
平滑筋腫(B)		—	—	—	—	0	0	1	0
平滑筋肉腫(M)		—	—	—	—	1	1	0	0
内膜肉腫(M)		—	—	—	—	0	0	0	1

表中の数字は有所見個体数を示す。

(B)：良性、(M)：悪性

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

表 2-3-2 腫瘍性病変：104 週最終計画殺群（続き）

投与量 (ppm)	雄				雌			
	0	20	200	2000	0	20	200	2000
陰核腺 検査数	—	—	—	—	42	40	42	35
腺腫(B)	—	—	—	—	0	0	2	0
扁平上皮癌(M)	—	—	—	—	0	0	0	1
乳腺 検査数	52	44	43	43	42	40	42	35
腺腫(B)	0	0	1	0	6	4	6	0*
線維腺腫(B)	1	1	2	3	4	4	3	5
腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
下垂体 検査数	52	44	43	43	42	40	42	34
前葉腺腫(B)	6	11	4	3	19	19	15	11
前葉腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
中間部腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
甲状腺 検査数	52	44	43	43	42	39	42	34
明細胞腺腫(B)	11	10	7	5	3	4	8	9*
濾胞状腺腫(B)	2	1	1	1	0	1	0	0
明細胞腺癌(M)	2	1	2	3	0	0	0	0
濾胞状腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
副腎 検査数	52	44	43	43	42	40	42	35
皮質腺腫(B)	1	0	0	0	7	2	7	4
褐色細胞腫(B)	6	5	8	2	3	1	5	2
脳 検査数	52	44	43	43	42	40	42	35
神経膠腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
髄膜腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
骨格筋 検査数	52	44	43	43	42	40	42	35
横紋筋肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚及び皮下 検査数	52	44	43	43	42	40	42	35
乳頭腫(B)	1	0	1	0	1	0	0	0
角化棘細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
線維腫(B)	5	5	5	4	0	0	1	3
脂肪腫(B)	1	3	0	0	0	0	1	0
扁平上皮癌(M)	3	1	2	1	0	0	0	1
基底細胞癌(M)	2	1	1	1	0	0	0	0
線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
悪性繊維性組織球腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
神経鞘腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
胸腔 検査数	52	44	43	43	42	40	42	35
中皮腫(M)	0	1	0	0	1	0	0	0
腹腔 検査数	52	44	43	43	42	40	42	35
平滑筋肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
中皮腫(M)	2	1	1	0	0	0	0	0
原発不明 検査数	52	44	43	43	42	40	42	35
脊索腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0

表中の数字は有所見個体数を示す。

(B)：良性、(M)：悪性

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、4-D協議会にある。

表 2-4-1 腫瘍性病変：途中死亡・切迫殺群

投与量 (ppm)	検査数	雄				雌			
		0	20	200	2000	0	20	200	2000
造血器	検査数	4	12	13	13	13	16	14	21
白血病(M)		2	1	4	2	4	3	7	8
脾臓	検査数	4	12	13	13	13	16	14	21
脂肪肉腫(M)		0	0	1	0	0	0	0	0
心臓	検査数	4	12	13	13	13	16	14	21
神経鞘腫(B)		0	1	0	0	0	0	0	0
肺	検査数	4	12	13	13	13	16	14	21
腺腫(B)		0	0	0	2	0	1	0	0
扁平上皮癌(M)		0	0	0	1	0	0	0	0
食道	検査数	4	12	13	13	13	16	14	21
乳頭腫(B)		0	0	1	0				
肝臓	検査数	4	12	13	13	13	16	14	21
肝細胞結節性増殖巣(B)		0	0	0	0	0	1	1	1
肝細胞癌(M)		1	0	0	1	0	0	0	0
悪性繊維性組織球腫(M)		0	0	0	0	0	1	0	0
膵臓	検査数	4	12	13	13	13	16	14	21
島細胞腺腫(B)		0	0	1	0				
腎臓	検査数	4	12	13	13	13	16	14	21
腺癌(M)		0	0	0	1				
精巣	検査数	4	12	13	13	—	—	—	—
間細胞腫(B)		3	10	13	11	—	—	—	—
包皮腺	検査数	4	12	13	13	—	—	—	—
腺腫(B)		0	0	0	1	—	—	—	—
腺癌(M)		0	0	1	0	—	—	—	—
卵巣	検査数	—	—	—	—	13	16	14	21
顆粒膜・莢膜細胞腫(B)		—	—	—	—	1	0	0	0
子宮	検査数	—	—	—	—	13	16	14	21
子宮内膜ポリープ(B)		—	—	—	—	0	3	1	6*
陰核腺	検査数	—	—	—	—	13	16	14	21
腺腫(B)		—	—	—	—	0	1	1	2
乳腺	検査数	4	12	13	13	13	16	14	21
腺腫(B)		0	0	0	0	1	1	2	2
線維腺腫(B)		0	0	0	0	0	0	1	1
下垂体	検査数	4	12	13	13	13	16	14	20
前葉腺腫(B)		0	1	0	1	4	6	1	3
甲状腺	検査数	4	12	13	13	13	16	14	20
明細胞腺腫(B)		1	2	0	3	1	1	0	3
明細胞腺癌(M)		0	1	0	0	0	0	0	0

表中の数字は有所見個体数を示す。

(B)：良性、(M)：悪性

Fisher の直接確率検定 *：p < 0.05、**：p < 0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、4-D協議会にある。

表 2-4-2 腫瘍性病変：途中死亡・切迫殺群（続き）

投与量 (ppm)	検査数	雄				雌			
		0	20	200	2000	0	20	200	2000
副腎	検査数	4	12	13	13	13	16	14	21
皮質腺腫(B)		0	0	0	0	1	0	0	0
褐色細胞腫(M)		1	0	0	0	0	0	0	0
脳	検査数	4	12	13	13	13	16	14	21
神経膠腫(M)		0	1	1	0	0	0	0	1
脊髄	検査数	4	12	13	13	13	16	14	21
神経膠腫(M)		0	1	0	1	0	0	0	0
脊椎	検査数	4	12	13	13	13	16	14	21
脊索腫(M)		0	0	0	1	0	0	0	0
骨格筋	検査数	4	12	13	13	13	16	14	21
悪性繊維性組織球腫(M)		0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚及び皮下	検査数	4	12	13	13	13	16	14	21
乳頭腫(B)		0	0	0	1	0	0	0	0
線維腫(B)		0	4	2	2	0	0	0	1
扁平上皮癌(M)		1	0	2	0	1	0	0	0
線維肉腫(M)		0	0	1	0	0	0	0	0
脂肪肉腫(M)		0	0	1	0	0	0	0	0
骨肉腫(M)		0	1	0	0	0	0	0	0
悪性繊維性組織球腫(M)		0	0	0	0	0	1	0	0
腹腔	検査数	4	12	13	13	13	16	14	21
中皮腫(M)		0	2	0	2	0	0	0	0
神経鞘腫(M)		0	0	0	1	0	0	0	0

表中の数字は有所見個体数を示す。

(B)：良性、(M)：悪性

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

表 2-5-1 腫瘍性病変：全動物

投与量 (ppm)	検査数	雄				雌			
		0	20	200	2000	0	20	200	2000
造血器	検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
白血病(M)		5	4	10	6	8	5	10	11
脾臓	検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
脂肪肉腫(M)		0	0	1	0	0	0	0	0
線維肉腫(M)		0	0	0	0	0	0	0	1
リンパ節	検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
リンパ肉腫(M)		0	0	0	0	0	0	0	1
心臓	検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
神経鞘腫(B)		0	1	0	0	0	0	0	0
肺	検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
腺腫(B)		5	4	5	4	0	3	3	3
腺癌(M)		0	0	0	1	0	0	0	0
扁平上皮癌(M)		0	0	0	1	0	0	0	0
口腔	検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
乳頭腫(B)		0	0	1	0	0	0	0	0
基底細胞癌(M)		0	2	0	0	0	0	0	0
食道	検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
乳頭腫(B)		0	0	1	0	0	0	0	0
胃	検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
前胃基底細胞癌(M)		0	0	0	1	0	0	0	0
肝臓	検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
肝細胞結節性増殖巣(B)		2	0	1	1	4	5	4	3
胆管腫(B)		0	1	0	0	0	0	0	0
肝細胞癌(M)		1	0	1	1	0	0	0	0
悪性繊維性組織球腫(M)		0	0	0	0	0	1	0	0
膵臓	検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
島細胞腺腫(B)		1	2	2	0	0	1	0	0
小腸	検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
平滑筋腫(B)		0	1	0	0	0	0	0	0
盲腸	検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
脂肪腫(B)		0	0	0	0	1	0	0	0
平滑筋肉腫(M)		0	0	0	0	1	0	0	0
腎臓	検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
腺癌(M)		0	0	0	1	0	0	0	0
脂肪腫(B)		0	0	0	0	0	1	0	0
線維肉腫(M)		0	0	0	0	0	0	0	1
膀胱	検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
移行上皮癌(M)		1	0	0	0	0	0	0	0
精巣	検査数	80	80	80	80	—	—	—	—
間細胞腫(B)		63	60	61	57	—	—	—	—

表中の数字は有所見個体数を示す。

(B)：良性、(M)：悪性

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

表 2-5-2 腫瘍性病変：全動物（続き）

投与量 (ppm)	検査数	雄				雌			
		0	20	200	2000	0	20	200	2000
包皮腺	検査数	80	80	80	80	—	—	—	—
腺腫(B)		2	0	3	2	—	—	—	—
腺癌(M)		0	0	1	0	—	—	—	—
卵巣	検査数	—	—	—	—	79	80	80	80
顆粒膜細胞腫(B)		—	—	—	—	0	1	1	0
顆粒膜・莢膜細胞腫(B)		—	—	—	—	1	0	0	0
子宮	検査数	—	—	—	—	79	80	80	80
子宮内膜ポリープ(B)		—	—	—	—	7	10	10	15
腺腫(B)		—	—	—	—	0	0	1	1
腺癌(M)		—	—	—	—	1	0	1	0
扁平上皮癌(M)		—	—	—	—	0	0	1	0
平滑筋腫(B)		—	—	—	—	0	0	1	0
平滑筋肉腫(M)		—	—	—	—	1	1	0	0
内膜肉腫(M)		—	—	—	—	0	0	0	1
陰核腺	検査数	—	—	—	—	79	80	80	80
腺腫(B)		—	—	—	—	0	1	3	2
扁平上皮癌(M)		—	—	—	—	0	0	0	1
乳腺	検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
腺腫(B)		0	0	1	0	8	5	8	2*
線維腺腫(B)		1	1	2	3	4	4	4	6
腺癌(M)		0	1	0	0	0	0	0	0
下垂体	検査数	80	80	80	80	79	80	79	79
前葉腺腫(B)		6	13	5	5	26	25	17	15*
前葉腺癌(M)		0	0	0	1	0	0	0	0
中間部腺腫(B)		0	0	0	1	0	0	0	0
甲状腺	検査数	80	80	80	80	78	79	80	78
明細胞腺腫(B)		13	12	7	8	4	5	10	13*
濾胞状腺腫(B)		2	1	1	1	0	1	0	0
明細胞腺癌(M)		2	2	2	3	0	0	0	0
濾胞状腺癌(M)		0	1	0	0	0	0	0	0
副腎	検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
皮質腺腫(B)		1	1	0	0	8	2*	7	4
褐色細胞腫(B)		6	5	8	2	3	1	5	2
褐色細胞腫(M)		1	0	0	0	0	0	0	0
脳	検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
神経膠腫(M)		0	1	1	0	1	0	0	1
髄膜腫(M)		0	0	0	1	0	0	0	0
鼻	検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
嗅神経上皮腫(B)		0	1	0	0	0	0	0	0
脊髄	検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
神経膠腫(M)		0	1	0	1	0	0	0	0

表中の数字は有所見個体数を示す。

(B)：良性、(M)：悪性

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

表 2-5-3 腫瘍性病変：全動物（続き）

投与量 (ppm)	検査数	雄				雌			
		0	20	200	2000	0	20	200	2000
脊椎	検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
脊索腫(M)		0	0	0	1	0	0	0	0
骨格筋	検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
悪性繊維性組織球腫(M)		0	0	0	0	1	0	0	0
横紋筋肉腫		0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚及び皮下	検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
乳頭腫(B)		1	0	1	1	2	0	0	2
角化棘細胞腫(B)		0	0	0	0	0	0	1	0
線維腫(B)		5	9	7	6	0	0	1	4
脂肪腫(B)		1	3	0	0	1	0	1	0
扁平上皮癌(M)		4	1	4	1	1	0	0	1
基底細胞癌(M)		2	1	1	1	0	0	0	0
線維肉腫(M)		0	0	1	0	0	0	1	0
脂肪肉腫(M)		0	0	1	0	0	0	0	0
骨肉腫(M)		0	1	0	0	0	0	0	0
悪性繊維性組織球腫(M)		0	1	0	0	0	1	0	0
神経鞘腫(B)		0	0	0	1	0	0	0	0
胸腔	検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
中皮腫(M)		0	1	0	0	1	0	0	0
腹腔	検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
平滑筋肉腫(M)		1	0	0	0	0	0	0	0
中皮腫(M)		3	3	1	2	0	0	0	0
神経鞘腫(M)		0	0	0	1	0	0	0	0
原発不明	検査数	80	80	80	80	79	80	80	80
脊索腫(M)		0	0	0	1	0	0	0	0

表中の数字は有所見個体数を示す。

(B)：良性、(M)：悪性

Fisher の直接確率検定 *：p < 0.05、**：p < 0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

8.5.3 MCPA のマウスにおける発がん性試験 (資料 No. T-3.3)

試験機関

報告書作成年 1987 年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験動物 : ICR 系マウス、1 群雌雄各 80 匹、投与開始時 5 週齢
投与後 52 週時に各群雌雄 10 匹を中間屠殺した。

投与期間 : 104 週間 雄 : 1984 年 5 月 31 日 ~ 1986 年 5 月 30 日
雌 : 1984 年 6 月 8 日 ~ 1986 年 6 月 10 日

投与方法 : 検体を 0、20、200 及び 1500 ppm の濃度に粉末飼料に混入し、104 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

用量設定根拠 :

試験項目及び試験結果 :

一般状態及び死亡 ; 一般状態及び生死を毎日観察し、少なくとも毎週 1 回、詳細な臨床観察を実施した。

対照群と比べ統計学的有意差を示した所見を次表に示す。

性別	雄				雌			
	0	20	200	1500	0	20	200	1500
投与量 (ppm)								
所見 \ 検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
貧血	2	5	4	8*	10	5	10	5
体重減少	18	26	24	27	41	25**	35	26*
削瘦	0	2	4	6*	6	11	7	7
脱毛	12	16	17	15	6	17*	23**	4
痂皮	2	9*	9*	5	1	2	2	0
結節 / 腫瘤	4	8	13*	4	9	8	10	12

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

1500 ppm 投与群の雄において、貧血及び削瘦の発生頻度が有意に増加した。その他には検体投与に関連する影響は認められなかった。

試験終了時の死亡率を課表に示す。

投与量 (ppm)		0	20	200	1500
死亡率 (%)	雄	69	73	66	61
	雌	67	59	64	60

統計検定せず

死亡率には検体投与による影響は認められなかった。

体重変化；全生存動物について、投与 13 週間目までは毎週 1 回、以降は 4 週間に 1 回、体重を測定した。

12 週毎及び 104 週時の体重を次表に示す。

性別	雄			雌		
	20	200	1500	20	200	1500
投与量 (ppm)						
12 週	102	104	96↓	102	101	95↓
24 週	101	100	93↓	101	101	95
36 週	101	100	93↓	99	100	95
48 週	99	99	93↓	99	100	99
60 週	98	98	92↓	96	97	98
72 週	98	99	92↓	100	99	98
84 週	95	100	92↓	100	100	98
96 週	99	105	94	101	102	97
104 週	98	103	94	102	102	96

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

1500 ppm 投与群の雄において、投与 1 週から 84 週時まで、13 週時を除き有意な増加抑制が認められた。1500 ppm 投与群の雌において、投与 2 週から 20 週時まで統計学的に有意な体重増加抑制が認められた。

摂餌量及び食餌効率；ケージ毎に投与 13 週間目までは毎週 1 回、以降は 4 週間に 1 回、摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量に統計学的有意差が認められた週を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	20	200	1500	20	200	1500
1週	102	104	78↓	102	102	90↓
2週	102	104↑	94↓	100	98	80↓
3週	94	104	96	108	111↑	100
4週	109↑	109↑	100	103	100	90↓
5週	100	105	93↓	108↑	108	95
6週	102	100	93↓	113↑	100	100
7週	102	104	98	93	93	86↓
9週	102	107	96↓	108	103	105
10週	107↑	109↑	102	105	102	90↓
11週	107↑	107↑	100	103	105	103
20週	111↑	111↑	102	102	102	102
24週	98	100	94↓	113↑	100	100
40週	104	104	92↓	110↑	95	90
56週	107	107	102	108	119↑	108
72週	102	100	98	118↑	115↑	105

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%) を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : $p < 0.05$ 、↑↓ : $p < 0.01$

1500 ppm 投与群において、雄では投与 1、2、5、6、9、24 及び 40 週時に、雌では 1、2、4、7 及び 10 週時に有意な減少が認められた。これら投与期間前半の一時期に認められた摂餌量の減少は検体投与による影響と考えられた。20 及び 200 ppm 投与群の雌雄で散見された有意な摂餌量の増加は、一過性でかつ用量関連性がないため、毒性学的に意味の無い変動と考えられた。食餌効率には雌雄ともに対照群と投与群に明らかな差異は認められなかった。

飲水量； ケージ毎に投与 13 週間目までは毎週 1 回、以降は 4 週間に 1 回、飲水量を測定した。

統計学的有意差が認められた週を次表に示す。

性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	20	200	1500	20	200	1500
1週	101	106	131↑	96	96	111↑
7週	98	105	108↑	95	102	95
8週	104	107	114↑	105	107	100
10週	102	106	107	89↓	90	89↓
36週	105	117	113	92	102	114↑

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%) を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : $p < 0.05$ 、↑↓ : $p < 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

1500 ppm 投与群の雌雄で一時的に統計学的に有意な増減が、20 ppm 投与群の雌で投与 10 週時に有意な減少が認められたが、これらの変動に一貫性がないため、検体投与による影響とは考えなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		20	200	1500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.86	18.2	139
	雌	1.82	18.0	136

血液学的検査；投与開始後 52 週時及び 104 週間投与終了時に、各用量群の雌雄 10 匹ずつを対象とし、尿検査用の尿を採取した後にエーテル麻酔下でヘパリン処理した注射筒を用いて後大静脈から採血して以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値(Ht)、ヘモグロビン量(Hb)、赤血球数(RBC)、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(Plat)及び白血球数(WBC)、白血球ディファレンシャルカウント(リンパ球、桿状核好中球、分葉核好中球、単核球、好酸球、好塩基球、分類不能)

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
項目	週	20	200	1500	20	200	1500
MCV	52 週	102	100	104	99	98	106↑
	104 週	99	92↓	104	97	101	103
MCH	104 週	97	92↓	102	99	102	102
MCHC	52 週	99	99	99	102	100	96↓
分葉核好中球	52 週	107	113	87	50	50	42↓

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

いくつかの項目で統計学的有意差が認められたが、用量関連性がないかあるいは投与期間との関連性がないため、検体投与とは関連のない偶発性的変化と考えられた。

生化学的検査；血液学的検査で使用した血液の血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

総タンパク(TP)、アルカリホスファターゼ(ALP)、尿素窒素(BUN)、血糖(Gluc)、総コレステロール(T.Chol)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)及びカルシウム(Ca)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を次表に示す。

項目\週\投与量 (ppm)		性別			雌		
		雄			雌		
		20	200	1500	20	200	1500
T.Chol	52 週	119	109	105	98	116	142↑
	104 週	87	93	99	149↑	152↑	155↑

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

104 週時の雌における T.Chol 測定値および背景データ

投与量 (ppm)	背景データ	0	20	200	1500
検査数	60	10	10	10	10
T.Chol (mg/dL) ± SD	109 ± 50	71 ± 22	106 ± 21	108 ± 44	110 ± 27

1500 ppm 投与群の雌において、52 週時に T.Chol の有意な増加が認められた。この変動はマウスを用いて実施した 4 週間の予備試験の 2000 及び 4000 ppm 投与群の雌においても認められたことから、検体投与による影響と判断した。全ての投与群の雌において 104 週時に T.Chol の有意な増加が認められた。しかしながら投与群の測定値は背景データの範囲内である一方、対照群の測定値は背景対照データを大きく下回っていた。従って、104 週時に認められた雌の T.Chol の有意な増加は、偶発的に対照群値が低かったことによるものであり、投与による影響ではないと判断した。

尿検査：投与開始後 52 週時及び 104 週間投与終了時に各用量群の雌雄 10 匹ずつを対象とし、腹部圧迫法で採尿した新鮮尿で以下の項目を検査した。

比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を下表に示す。

投与量 (ppm)		性別			雌					
		雄				雌				
		0	20	200	1500	0	20	200	1500	
52 週	比重	100	99	98↓	98↓	100	99	99	98	
	pH	6	8	7	6	3	8	9	7	8
		7	2	2	4	7*	2	1	3	2
		8	0	1	0	0	0	0	0	0

比重：数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

pH：表中の数値は個体数を表わす。

Mann-Whitney の U 検定 * : p < 0.05

投与 52 週時の検査において、200 及び 1500 ppm 投与群の雄における尿比重の有意な減少が認められた。この変動は 104 週時には認められず、他の尿検査項目でも明らかな異常が認められなかったことから、検体投与による影響とは断定できなかった。また 1500 ppm 投与群の雄で有意な pH の上昇が認められたが、これは中性域での変動であり、毒性学的な意味は無いと考えた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、4-D協議会にある。

臓器重量; 52及び104週間投与終了時の計画殺動物全例について以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺(52週時のみ)、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎及び精巣又は卵巣

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を次表に示す。

		性別	雄			雌		
			投与量 (ppm)			投与量 (ppm)		
			20	200	1500	20	200	1500
副腎	52週	絶対	131↑	135↑	135↑	85	90	94
		相対	144↑	144↑	144↑	85	85	90
腎臓	104週	絶対	110	112	112	105	100	116↑
		相対	113	108	117	103	98	120↑
脾臓	104週	絶対	228↑	183↑	120	133	79	112
		相対	252↑	176↑	132	123	79	112

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

104週時の1500ppm投与群において、雌の腎臓の絶対及び相対重量が増加した。これは検体投与による影響と考えられた。52週時の雄において、全ての投与群で副腎の絶対及び相対重量が有意に増加した。この変動は病理組織学的に対応する異常所見がなく、また投与期間に依存していないため、検体投与による変化とは考えなかった。また、104週時の20及び200ppm投与群の雄において脾臓の絶対及び相対重量が有意に増加した。この脾臓の重量増加は用量との関連性がないことから、検体投与との関連性はないと考えた。

肉眼的病理学検査; 全動物について剖検を行った。

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を下表に示す。

		性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
			0	20	200	1500	0	20	200	1500
52週 中間屠殺	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓: 暗調化		0	0	0	2	0	0	0	6**
切迫殺/ 死後発見	検査動物数		48	51	46	43	47	41	45	42
	脾臓: 腫大		6	7	9	13*	23	20	23	19
	肝臓: 暗調化		0	1	1	5*	0	0	1	9**
	膀胱: 尿うっ滞		31	27	18*	16**	1	0	0	2
	精囊: 肥大		11	13	9	2*	—	—	—	—
	凝固腺: 肥大		11	9	5	1**	—	—	—	—
	皮膚: 脱毛		4	5	2	3	0	2	5*	0
皮膚: 結節/腫瘍		3	5	10*	5	5	6	8	9	

次頁に続く

Fisher の直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

前ページ表続き

性別		雄				雌			
		0	20	200	1500	0	20	200	1500
転帰\所見\投与量 (ppm)		0	20	200	1500	0	20	200	1500
104 週 最終 計画殺	検査動物数	22	19	24	27	23	29	25	28
	肝臓：暗調化	0	0	0	12**	0	1	0	17**
	肝臓：結節/腫瘍	10	6	10	7	4	3	0*	1
	腎臓：退色	1	1	3	4	0	5*	0	1
全動物	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	胸腺：腫大	3	3	4	1	12	22*	15	13
	肝臓：暗調化	0	1	1	19**	0	1	1	32**
	肝臓：結節/腫瘍	29	23	22	23	10	8	3*	4
	膀胱：尿うっ滞	31	29	19*	20*	2	0	0	2
	精囊：肥大	18	18	20	7*	—	—	—	—
	凝固腺：肥大	18	14	14	6**	—	—	—	—
	卵巣：卵巣囊水腫	—	—	—	—	17	8*	8*	16
	皮膚：脱毛	6	8	3	5	1	2	7*	0
	皮膚：びらん・潰瘍	1	7*	0	2	4	0	0	1

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

1500 ppm 投与群の雌雄において、全ての転帰で肝臓暗調化の発生頻度が増加した。この所見は 4 週間の予備試験でも認められたため、検体投与による影響と判断した。1500 ppm 投与群の雄の途中死亡・切迫殺例において、脾臓腫大の発生頻度が増加したが、最終計画殺及び全動物では対照群との間に有意差が認められなかったため、検体投与との関連はないと判断した。また、1500 ppm 投与群の雄における膀胱の尿うっ滞及び精囊・凝固腺の肥大、200 ppm 投与群の雄における膀胱の尿うっ滞頻度の減少は、毒性学的に意味の無い変化と考えられた。その他に認められた所見の増減は投与用量との関連性がないため、検体投与との関連性はないと考えられた。

病理組織学的検査；全動物について、以下の組織の病理標本を作製し、鏡検した。

脳、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺・上皮小体(両側)、副腎(両側)、脾臓、骨・骨髓(胸骨、大腿骨)、リンパ節(頸部、腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃(前胃、腺胃)、肝臓、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓(両側)、膀胱、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺、精囊及び凝固腺、卵巣(両側)、子宮(角部、体部、頸管部)、眼球及びハーダー腺(両側)、骨格筋(下腿三頭筋(片側))、皮膚、乳腺(雌のみ)及び肉眼的異常部位

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

【非腫瘍性病変】

対照群と比べ統計学的有意差を示した非腫瘍性病変を表 1 に示す。また、検体投与に起因すると考えられる所見を以下の表に示す。

時期	性別		雄		雌	
	投与用量 (ppm)		0	1500	0	1500
全動物	臓器	所見\検査例数	80	80	80	80
	肝臓	小葉中心性肝細胞	1	8*	0	13**
		び慢性肝細胞腫大	0	5*	1	9**
		クーパー細胞褐色色素沈着増加	0	5*	1	16**
	腎臓	遠位尿細管上皮細胞多核化	0	45**	2	42**

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

1500 ppm 投与群の雌雄において、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、び慢性肝細胞肥大及びクーパー細胞内褐色色素沈着の総発生頻度が有意に増加した。特殊染色の結果、褐色色素はリポフスチンと判明した。これらの肝臓所見は検体投与による影響と判断した。

1500 ppm 投与群の雌雄において、腎臓の遠位尿細管上皮細胞多核化の総発生頻度が明らかに増加した。この変化の発生機序は不明であるが、用量相関性があることから検体投与による影響と考えた。ただし、これらの細胞は多核ではあるが異型性はなく、また腎臓腫瘍の発生も認められないため、腫瘍性変化に繋がる所見ではないと考えられた。その他の有意な増減を示した所見は変化の方向に毒性学的意義がないか、あるいは投与用量との関連性がないため検体投与との関連のないと考えられるものであった。

【腫瘍性病変】

全ての腫瘍性病変を表 2 に示す。

検体投与に起因する腫瘍数の増加や稀な腫瘍の発生は認められなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する発がん性試験における影響として、1500 ppm 投与群の雌雄において体重増加抑制、摂餌量の減少、肝臓の暗調化の増加、肝臓の小葉中心性肝細胞腫大、び慢性肝細胞腫大、クーパー細胞内褐色色素沈着及び腎臓の遠位尿細管上皮細胞多核化の増加が認められ、さらに雌では TCh 値の増加及び腎重量の増加が認められた。200 ppm 以下の投与群では雌雄とも投与によると考えられる変化は認められなかった。

従って、本試験条件下における最大無作用量は 200 ppm (雄 : 18.2 mg/kg/day、雌 : 18.0 mg/kg/day) と判断される。

また、催腫瘍性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

表 1-1 非腫瘍性病変 (52 週中間屠殺)

時期	性別		雄				雌			
	投与用量 (ppm)		0	20	200	1500	0	20	200	1500
52 週	臓器	所見\検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	4*
	腎臓	遠位尿管上皮細胞多核化	0	0	0	7**	0	0	0	9**

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

表 1-2 非腫瘍性病変 (途中死亡・切迫殺動物)

時期	性別		雄				雌			
	投与用量 (ppm)		0	20	200	1500	0	20	200	1500
途中死亡・切迫殺	臓器	所見\検査例数	48	51	46	43	47	41	45	42
	心臓	心筋萎縮/線維化	5	6	0*	2	0	2	0	0
	骨髄	造血亢進	6	9	6	5	11	3*	10	6
	腺胃	粘膜上皮過形成	9	6	4	1*	4	4	0	0
		びらん/潰瘍	1	0	1	2	0	1	1	4*
	小腸	アミロイド沈着	0	0	1	4*	2	0	0	0
	肝臓	び慢性肝細胞腫大	0	1	1	4*	1	1	0	3
		クッパ-細胞褐色色素沈着増加	0	1	0	1	0	0	0	7**
	腎臓	遠位尿管上皮細胞多核化	0	0	0	20**	2	1	0	18**
		尿管萎縮	6	6	3	4	6	10	13*	7
	膀胱	腔拡張(尿貯留)	30	26	18*	15**	0	0	0	1
	精囊	分泌物貯留	9	12	8	2*	-	-	-	-
	凝固腺	分泌物貯留	9	6	3	0**	-	-	-	-
	子宮	動脈炎	-	-	-	-	9	6	6	2*
坐骨神経	神経線維変性	0	7**	2	2	6	4	6	5	

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

表 1-3 非腫瘍性病変 (最終計画殺動物)

時期	性別		雄				雌			
	投与用量 (ppm)		0	20	200	1500	0	20	200	1500
最終計画殺	臓器	所見\検査例数	22	19	24	27	23	29	25	28
	腺胃	粘膜上皮過形成	12	7	5*	9	4	0*	0*	0*
	小腸	アミロイド沈着	1	1	0	3	6	0**	1*	0**
	肝臓	小葉中心性肝細胞腫大	1	1	0	6	0	0	0	8**
		び慢性肝細胞腫大	0	2	2	1	0	2	0	6*
		クッパ-細胞褐色色素沈着増加	0	0	0	4	1	2	0	8*
	腎臓	遠位尿管上皮細胞多核化	0	0	0	18**	0	0	1	15**
		メソグロム/糸球体硬化症	20	14	17	16*	14	23	16	19
	副腎	皮質過形成	0	3	6*	3	0	0	1	0
	眼球	白内障	4	1	0*	1	0	3	1	0

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は2, 4-D協議会にある。

表 1-4 非腫瘍性病変 (全動物)

時期	性別		雄				雌			
	投与用量 (ppm)		0	20	200	1500	0	20	200	1500
全動物	臓器	所見\検査例数	80	80	80	80	80	80	80	80
	心臓	心筋萎縮/線維化	8	8	1*	2*	0	2	0	0
	胸腺	動脈炎	5	2	0*	1	4	5	3	1
	骨髄	造血亢進	6	12	8	7	12	3*	10	6
	リンパ節	形質細胞過形成	0	5*	0	1	0	0	0	1
	腺胃	粘膜上皮過形成	23	13*	9**	10**	9	5	0**	0**
	小腸	アミロイド沈着	2	1	1	7	8	1*	1*	0**
	肝臓	小葉中心性肝細胞腫大	1	1	2	8*	0	1	0	13**
		び慢性肝細胞腫大	0	4	3	5*	1	3	0	9**
		クッパー細胞褐色色素沈着増加	0	1	0	5*	1	2	0	16**
	腎臓	遠位尿細管上皮細胞多核化	0	0	0	45**	2	1	1	42**
		メソグロム/糸球体硬化症	42	38	34	30*	39	42	41	36
		糸球体アミロイド症	1	2	0	3	5	2	0*	0*
		近位尿細管硝子滴変性	0	1	1	0	5	4	3	0*
	膀胱	腔拡張(尿貯留)	30	28	19*	18*				
	精囊	分泌物貯留	17	18	19	8*	—	—	—	—
	凝固腺	分泌物貯留	12	13	10	3*	—	—	—	—
	子宮	動脈炎	—	—	—	—	10	9	8	3*
	副腎	皮質過形成	2	6	8*	3	0	0	1	2
	眼球	白内障	5	1	0*	1	1	4	3	0
皮膚	皮膚炎	3	14**	2	6	3	2	5	0	

Fisher の直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

表 2-1 腫瘍性病変 (52 週間中間屠殺)

時期	性別		雄				雌			
	投与用量 (ppm)		0	20	200	1500	0	20	200	1500
52 週間中間屠殺	臓器	所見\検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10
	造血器	悪性リンパ腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	腺腫(B)	3	2	1	1	2	2	1	0
		腺癌(M)	0	1	0	0	1	0	0	0
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	2	1	1	1	0	0	0	0
	子宮	子宮内膜間質ポリープ(B)	—	—	—	—	0	0	1	0
		血管腫(B)	—	—	—	—	0	1	0	0
	副腎	皮質腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脳幹	髄膜腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	ハダカ腺	腺腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	1
	皮膚	悪性繊維性組織球腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0

(B) : 良性、(M) : 悪性

Fisher の直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、4-D協議会にある。

表 2-2-1 腫瘍性病変 (途中死亡・切迫殺動物)

時期	性別		雄				雌			
	投与用量 (ppm)		0	20	200	1500	0	20	200	1500
途中死亡・切迫殺	臓器	所見\検査例数	48	51	46	43	47	41	45	42
	造血器	骨髄性白血病(M)	1	1	1	1	1	2	1	0
		悪性リンパ腫(M)	4	2	9	9	14	12	20	20
		白血病、分類不能(M)	0	2	1	0	0	3	0	1
	リンパ節	血管肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨髄(大腿骨)	血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨髄(胸骨)	血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	脾臓	血管肉腫(M)	0	0	0	1	4	0	0	0
	鼻腔	腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	腺腫(B)	6	8	4	4	3	3	2	1
		腺癌(M)	9	11	8	11	4	8	4	7
	口腔	乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	前胃	乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腺胃	腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	小腸	腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	1
		腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		骨肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	大腸	腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	8	13	11	8	2	2	2	0
		肝細胞癌(M)	13	8	7	7	0	0	0	1
		肝芽細胞腫(M)	0	0	2	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	1	4	0	0	0
	膵臓	島細胞腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎臓	腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	膀胱	乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	間細胞腫(B)	1	0	0	0	—	—	—	—
	精囊	腺癌(M)	0	0	0	1	—	—	—	—
	肛門周囲腺	腺癌(M)	1	0	0	0	—	—	—	—
	子宮	子宮内膜間質*リーフ(B)	—	—	—	—	1	1	3	2
		血管腫(B)	—	—	—	—	1	1	1	0
		平滑筋腫(B)	—	—	—	—	1	0	1	0
		血管肉腫(M)	—	—	—	—	1	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	—	—	—	—	0	1	0	0
下垂体	前葉腺腫(B)	0	0	0	0	2	5	4	5	
	前葉腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
甲状腺	乳頭状腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	濾胞細胞腺腫(B)	2	0	1	0	1	0	0	0	
副腎	皮質腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	

(B) : 良性、(M) : 悪性

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、4-D協議会にある。

表 2-2-2 腫瘍性病変 (途中死亡・切迫殺動物、続き)

時期	性別		雄				雌			
	投与用量 (ppm)		0	20	200	1500	0	20	200	1500
途中死亡・切迫殺	臓器	所見\検査例数	48	51	46	43	47	41	45	42
	椎骨	骨肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	ハダゲ腺	腺腫(B)	3	3	2	1	3	1	1	1
		腺癌(M)	1	0	0	2	0	0	0	0
	眼瞼	乳頭腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚	乳頭腫(B)	1	0	0	2	0	0	0	1
		線維肉腫(M)	0	3	4	2	1	2	1	1
		血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		横紋筋肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺	軟骨肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		腺腫(B)	—	—	—	—	1	0	0	0
	腹腔	腺癌(M)	—	—	—	—	4	4	6	6
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0

(B) : 良性、(M) : 悪性

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、4-D協議会にある。

表 2-3 腫瘍性病変 (最終計画殺動物)

時期	性別		雄				雌			
	投与用量 (ppm)		0	20	200	1500	0	20	200	1500
最終計画殺	臓器	所見\検査例数	22	19	24	27	23	29	25	28
	心臓	血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	造血器	悪性リンパ腫(M)	0	1	2	1	2	5	2	5
	脾臓	血管肉腫(M)	0	1	0	1	0	0	0	0
	肺	腺腫(B)	6	5	5	7	3	5	3	5
		腺癌(M)	7	5	8	4	4	5	5	2
	腺胃	血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	12	5	10	8	1	5	1	4
		肝細胞癌(M)	1	2	3	2	1	1	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	1	0	1	0	1	0	0	0
	膵臓	島細胞腺腫(B)	0	1	0	0	1	0	0	0
	膀胱	扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	精巣	間細胞腫(B)	0	0	0	1	—	—	—	—
		血管腫(B)	0	0	0	1	—	—	—	—
	精囊	腺腫(B)	1	1	0	0	—	—	—	—
	卵巢	顆粒膜細胞腫(B)	—	—	—	—	1	0	0	0
		黄体腫(B)	—	—	—	—	2	0	2	0
		腺腫(B)	—	—	—	—	0	0	0	3
	子宮	子宮内膜間質*リーフ(B)	—	—	—	—	0	0	1	1
		血管周皮腫(B)	—	—	—	—	0	0	0	1
		平滑筋腫(B)	—	—	—	—	0	1	1	1
		平滑筋肉腫(M)	—	—	—	—	1	0	0	1
	下垂体	前葉腺腫(B)	0	0	0	0	1	4	2	4
	甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎	皮質腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脛骨大腿骨 関節	血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	ハーダ-腺	腺腫(B)	2	2	4	3	2	1	4	4
		腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚	乳頭腫(B)	1	1	0	0	0	1	0	0
		組織球腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維肉腫(M)	0	1	1	0	0	1	0	0
乳腺	腺癌(M)	—	—	—	—	2	0	2	2	

(B) : 良性、(M) : 悪性

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、4-D協議会にある。

表 2-4-1 腫瘍性病変 (全動物)

時期	性別		雄				雌			
	投与用量 (ppm)		0	20	200	1500	0	20	200	1500
全動物	臓器	所見\検査例数	80	80	80	80	80	80	80	80
	心臓	血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	造血器	骨髄性白血病(M)	1	1	1	1	1	2	1	0
		悪性リンパ腫(M)	4	3	11	10	17	17	22	25
		白血病、分類不能(M)	0	2	1	0	0	3	0	1
	リンパ節	血管肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨髄(大腿骨)	血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨髄(胸骨)	血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	脾臓	血管肉腫(M)	0	1	0	2	4	0	0	0
	鼻腔	腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	腺腫(B)	15	15	10	12	8	10	6	6
		腺癌(M)	16	17	16	15	9	13	9	9
	口腔	乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	前胃	乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腺胃	血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	小腸	腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	1
		腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		骨肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	大腸	腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	22	19	22	17	3	7	3	4
		血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		肝細胞癌(M)	14	10	10	9	1	1	0	1
		肝芽細胞腫(M)	0	0	2	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	1	0	1	1	5	0*	0*	0*
	膵臓	島細胞腺腫(B)	0	1	1	0	1	0	0	0
	腎臓	腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	膀胱	乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	精巣	間細胞腫(B)	1	0	0	1	—	—	—	—
		血管腫(B)	0	0	0	1	—	—	—	—
精囊	腺腫(B)	1	1	0	0	—	—	—	—	
	腺癌(M)	0	0	0	1	—	—	—	—	
肛門周囲腺	腺癌(M)	1	0	0	0	—	—	—	—	
卵巣	顆粒膜細胞腫(B)	—	—	—	—	1	0	0	0	
	黄体腫(B)	—	—	—	—	2	0	2	0	
	腺腫(B)	—	—	—	—	0	0	0	3	

(B) : 良性、(M) : 悪性

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、4-D協議会にある。

表 2-4-2 腫瘍性病変 (全動物、続き)

時期	性別		雄				雌			
	投与用量 (ppm)		0	20	200	1500	0	20	200	1500
		所見\検査例数	80	80	80	80	80	80	80	80
子宮		子宮内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	1	1	5	3
		血管腫(B)	—	—	—	—	1	2	1	0
		血管周皮腫(B)	—	—	—	—	0	0	0	1
		平滑筋腫(B)	—	—	—	—	1	1	2	1
		血管肉腫(M)	—	—	—	—	1	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	—	—	—	—	1	1	0	1
	下垂体		前葉腺腫(B)	0	0	0	0	3	9	6
		前葉腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
甲状腺		乳頭状腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		濾胞細胞腺腫(B)	2	0	1	0	1	0	0	1
副腎		皮質腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	1
		皮質腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
脳幹		髄膜腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
椎骨		骨肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
脛骨大腿骨 関節		血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
ハダカ腺		腺腫(B)	6	5	6	5	5	2	5	6
		腺癌(M)	2	0	0	2	0	0	0	0
眼瞼		乳頭腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
皮膚		乳頭腫(B)	2	1	0	2	0	1	0	1
		組織球腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維肉腫(M)	0	4	5*	2	1	3	1	1
		血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		横紋筋肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		軟骨肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性繊維性組織球腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
乳腺		腺腫(B)	—	—	—	—	1	0	0	0
		腺癌(M)	—	—	—	—	6	4	8	8
腹腔		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0

(B) : 良性、(M) : 悪性

Fisher の直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、4-D協議会にある。

腫瘍数及び担腫瘍動物数

性別		雄				雌				
		投与用量 (ppm)		0	20	200	1500	0	20	200
検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80
腫瘍数	良性	50	44	43	40	28	33	30	40	
	悪性	39	41	56	45	51	44	43	47	
腫瘍総数		89	85	99	85	79	77	73	87	
担腫瘍動物数	良性	39	36	35	33	25	26	27	31	
	悪性	34	35	44	36	39	41	37	41	
担腫瘍動物数		62	55	60	58	52	56	51	57	

Fisher の直接確率検定 * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$