

8. 慢性毒性および発癌性

(1) CYAP 原体のラットを用いた飼料混入による 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験
(資料 8-1)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

報告書作成年：1977 年 (1988 年改訂)

検体：CYAP 原体

検体純度：

供試動物：Wistar 系ラット、1 群雌雄各 70 匹、投与開始時 5 週齢、

投与開始時体重；雄 101 ~131 g、雌 80~107 g

投与 13、26、52 および 78 週目にそれぞれ各群雌雄各 8 匹を中間屠殺した。

投与期間：104 週間 (雄 1973 年 9 月 26 日~1975 年 9 月 30 日、雌 1973 年 9 月 25 日~1975 年 9 月 28 日)

投与方法：検体をオリーブオイルで希釈して 0、3、10、30 および 180 ppm の濃度で飼料に混入し、104 週間にわたって随時摂食させた。

[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。

180 ppm 群の雌雄で投与 1 週目頃より被毛の光沢消失・立毛、下腹部の汚れ、糞の小型化等が認められ、体型も対照群に比較しやや小型 (雌は顕著) となった。

雌では 6~8 週目頃より削瘦、背中の凸型湾曲が認められた。雌雄とも 38~40 週目頃よりやや軟便気味の個体が多くなり、脱毛も認められた。死亡に先立って削瘦が著しくなり、歩行異常が認められた。雄では 69 週目、雌では 93 週目頃より、外観から白内障の発現が認められ、その割合は投与期間とともに増加した。これらは検体投与による影響と考えられた。

その他の群では検体投与に起因すると考えられる一般症状の変化は認められなかった。

投与終了時の死亡率 (中間屠殺動物を除く) を次表に示した。

投与群 (ppm)		0	3	10	30	180
死亡率 (%)	雄	53	34	45	45	37
	雌	16	16	26	18	32

180 ppm 群雌で対照群と比較して死亡率がやや高値を示した。

その他の群では検体投与に関連すると考えられる死亡率の増加は認められなかった。

体重変化；投与 26 週まで週 1 回、その後 52 週まで 2 週に 1 回、その後 104 週まで 4 週に 1 回、全生存動物の体重を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた週を表 1 (文末に掲載) に示した。

180 ppm 群の雌雄で投与期間を通じて著明な体重増加抑制が認められた。

その他の群でも検査時期により極軽微な有意な変化は認められたが、それらの変化に用量相関性または一貫性が認められないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

摂餌量および食餌効率；試験開始時に指定した各濃度群の 4 ケージについて、投与 26 週まで毎週、その後 52 週まで 2 週間隔、その後 104 週まで 4 週間隔で摂餌量を週 2 回測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量について検体投与による変化は認められなかった。

食餌効率について検体投与による影響と考えられる変動が認められた。

検査項目	検査時期 (週)	投与群 (ppm)							
		雄				雌			
		3	10	30	180	3	10	30	180
食餌効率	1~104 (総平均)	105	103	103	92	98	93	95	63

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

申請者注：報告書中に個別別表が記載されていなかったため、申請者による統計検定は実施できなかった。

総平均食餌効率が 180 ppm 群雌で 37% の低下を示した。

その他の群では総平均食餌効率について著しい変化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次のとおりであった。

投与群 (ppm)		3	10	30	180
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.101	0.338	1.04	7.15
	雌	0.115	0.403	1.22	9.09

摂水量；試験開始時に指定した各濃度群の4ケージについて、投与26週まで毎週、その後52週まで2週間隔、その後104週まで4週間隔で週2回測定した。

統計検定は実施しなかったが²⁾、検体投与による変化は認められなかった。

血液学的検査；投与13、26、52および78週に各群雌雄各8匹、ならびに投与終了後に全生存動物について後大静脈から血液を採取し、以下の項目を測定した。なお、白血球百分率検索用の血液は尾静脈血を用いた。

赤血球数、ヘモグロビン量、白血球数、ヘマトクリット値、白血球百分比

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査項目	検査時期 (週)	投与群 (ppm)							
		雄				雌			
		3	10	30	180	3	10	30	180
赤血球数	13	98	100	101	101	112	↑120	↑122	↑117
	26	99	102	103	101	104	103	↑105	↑107
	104	94	90	88	↓83	107	104	101	104
ヘマトクリット 値	13	↑103	↑103	101	↓↓96	103	106	103	↓94
	52	100	100	100	↓95	99	↓92	96	↓↓91
	104	97	89	90	↓80	102	98	98	96
ヘモグロビン量	13	101	100	97	↓↓92	102	103	99	↓90
	52	99	98	98	↓92	99	97	99	↓95
	78	99	102	97	↓91	101	97	99	92
	104	94	87	89	↓↓71	104	100	96	96
白血球数	26	98	105	106	↑134	106	88	↓82	142
	78	97	119	102	↑157	93	84	80	120
	104	111	113	96	↑165	76	90	↓73	96

検定方法記載なし ↑↓: p < 0.05, ↑↓: p < 0.01, ↑↑↓↓: p < 0.001
表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

180 ppm 群雄で投与期間をほぼ通じてヘマトクリット値およびヘモグロビン量が

申請者注2)：摂水量における統計検定について

報告書中に個別別表が記載されていなかったため、申請者による統計検定も実施できなかった。

減少し、104週に赤血球数が減少したことから、貧血傾向が示された。これらの所見は病理組織学的検査で認められた所見（骨髄の造血亢進および脾臓の髄外造血亢進）と対応していた。一方、26、78および104週に白血球数の増加が認められたが、白血球百分率の各構成細胞に明確な変動がみられず、また、組織学的変化も観察されなかったことから、この白血球数の変動原因は明らかにできなかった。

180 ppm 群雌において、13および52週にヘマトクリット値およびヘモグロビン量が減少したが、赤血球数は投与初期（13および26週）にやや高値を示しており、病理組織学的にも対応する変化は認められなかったことから、検体投与に起因した変化ではないと考えられた。その他の投与群でも統計学的に有意な変動が散見されたが、用量相関性がないか、あるいは投与期間を通じた一貫した傾向がないため、投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査用試料と同時に採取した血液から得られた血清を用い、以下の項目を測定した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）、血糖、総蛋白、尿素窒素、コレステロール、ビリルビン

また、投与終了時に各群雌雄各10～12匹について、上記項目に加えて、血清の蛋白分画〔アルブミン、グロブリン（ α_1 、 α_2 、 α_2' 、 β 、 γ ）〕を行い、アルブミン/グロブリン比（A/G）を算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査項目	検査時期(週)	投与群 (ppm)							
		雄				雌			
		3	10	30	180	3	10	30	180
AST	13	87	↓74	104	77	↓79	↓81	↓83	↓76
	78	88	112	99	↓77	114	109	103	105
	104	96	111	↓85	89	↓75	88	89	↓69
ALT	13	102	65	137	↓57	90	90	95	↓71
	78	80	125	98	↓59	↑127	114	111	97
	104	91	125	94	94	93	95	↑124	98
ALP	13	↓85	101	98	106	105	106	97	↑117
	26	105	↑114	↑134	110	99	100	101	113
	52	103	110	106	↑↑155	107	87	107	↑↑148
	78	86	101	84	106	98	95	95	↑131
	104	89	91	102	116	112	108	↑121	↑↑179

検査項目	検査時期(週)	投与群 (ppm)							
		雄				雌			
		3	10	30	180	3	10	30	180
血糖	78	93	98	101	101	105	101	109	↑121
	104	94	104	88	↓83	99	94	96	99
総蛋白	13	97	100	100	↓95	106	108	105	98
	26	100	103	↑106	102	101	103	100	↓↓89
	104	102	100	100	↓97	↑106	101	103	100
尿素窒素	13	100	108	117	108	108	108	115	↑169
	26	106	138	113	94	93	100	↑120	140
	52	93	100	113	↑↑127	106	94	106	↑125
	78	100	107	100	107	100	100	100	↑↑138
	104	113	91	117	87	100	109	109	↑↑164
コレステロール	13	102	↑113	↑113	91	99	106	114	97
	26	118	↑126	↑157	108	↓↓88	94	106	94
	78	104	116	106	↑116	93	97	91	85
	104	101	111	125	84	109	121	↑144	98
ビリルビン	13	100	100	100	100	100	100	↓50	50
	26	100	↓↓33	↓33	↓↓0*	100	100	100	200
	52	200	200	200	100	200	100	↑300	200
	104	100	100	100	67	133	167	200	↓67
α1 グロブリン	104	↓82	102	102	↓77	96	101	106	90
α2 グロブリン	104	101	94	113	81	↓75	98	88	↓65
α2' グロブリン	104	121	↓71	113	89	109	116	105	100
β グロブリン	104	107	132	99	112	94	89	88	↑119
γ グロブリン	104	109	96	128	137	117	120	90	↑154

検定方法記載なし ↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01, ↑ ↑ ↓ ↓ : p < 0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

* : 測定値が 0 であったため、0 とした

180 ppm 群雌で投与期間をほぼ通じて ALP および尿素窒素が増加した。

その他に 180 ppm 群では 104 週目に雄で血糖および総蛋白 (α1 グロブリンの減少による) の減少が、雌でビリルビンおよび AST が減少した。血糖および総蛋白の減少は同群に認められた著明な体重増加抑制に起因した二次的変化と思われるが、また、ビリルビンおよび AST の減少は検体投与による影響は否定できないが、毒性学的に重要な意義をもつ変化ではないと考えられた。さらに、104 週目の血清蛋白泳動では 180 ppm 群雌で β および γ グロブリンが増加し、α2 グロブリンが減少したが、総蛋白には異常は認められなかったことから毒性学的意義の

ある変動は認められなかった³⁾。

尿検査；投与 13、26、52 および 78 週に各群雌雄各 8 匹、ならびに 104 週に全生存動物について尿を採取し、以下の項目を検査した。

pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査 時期 (週)	性 別 投与群 (ppm)	雄					雌				
		0	3	10	30	180	0	3	10	30	180
13	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	蛋白									*	
	微量	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0
	30 mg/100 mL	0	0	0	0	0	3	2	3	0	3
	100 mg/100 mL	2	0	0	1	1	3	6	4	6	5
	300 mg/100 mL	6	8	6	7	7	0	0	0	2	0
	1000 mg/100 mL	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
26	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	7
	蛋白							*			
	微量	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30 mg/100 mL	2	0	0	0	0	0	2	1	1	0
	100 mg/100 mL	0	1	0	2	4	4	6	6	4	3
	300 mg/100 mL	6	7	8	6	4	4	0	1	3	4
	1000 mg/100 mL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
104	所見\検査動物数	18	25	21	21	24	32	32	28	31	26
	蛋白						**	**			*
	微量	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	30 mg/100 mL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100 mg/100 mL	0	0	0	0	0	1	0	0	3	1
	300 mg/100 mL	1	3	1	6	1	24	8	8	18	12
	1000 mg/100 mL	17	22	20	15	23	7	24	20	9	13
	潜血										*
	-	18	25	21	18	20	32	32	28	31	20
+	0	0	0	3	4	0	0	0	0	6	

(Mann-Whitney の U 検定) * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

180 ppm 群雌で 104 週に 1000 mg/100 mL の尿蛋白を示す個体の有意な増加およ

申請者注 3) : 血液生化学的検査において認められた変化について

その他にも対照群と比較して投与群で統計学的に有意な変動が散見されたが、用量相関性がないか、あるいは投与期間を通じた一貫した傾向がないため、投与による影響とは考えられなかった。

び潜血陽性を示す個体の有意な増加が認められた。

その他の群では、用量相関性や投与期間を通じた一貫した変化は認められなかった。

コリンエステラーゼ活性；投与 13、26、52 および 78 週に各群雌雄各 8 匹、ならびに投与終了後に全生存動物について後大静脈から血液を採取し、屠殺後に脳を摘出した。得られた血漿、赤血球および脳のコリンエステラーゼ活性 (ChE) を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査項目	検査時期 (週)	投与群 (ppm)							
		雄				雌			
		3	10	30	180	3	10	30	180
血漿 ChE	13	115	↑129	110	↓62	114	101	↓57	↓↓21
	26	93	107	↓82	↓↓58	↑128	103	↓45	↓6
	52	100	91	↓↓68	↓↓37	92	92	↓68	↓↓23
	78	96	84	↓82	↓↓34	94	↓83	↓62	↓↓14
	104	92	94	↓76	↓↓31	108	97	↓74	↓↓21
赤血球 ChE	13	107	↓86	↓↓42	↓↓15	104	↓72	↓42	↓↓28
	26	87	↓↓75	↓↓33	↓7	103	↓82	↓39	↓11
	52	109	92	↓77	↓↓23	↓82	↓↓80	↓39	↓↓12
	78	96	↓↓82	↓↓61	↓1	↓91	↓↓59	↓38	↓4
	104	96	82	↓↓39	↓↓0*	100	↓77	↓45	↓↓0*
脳 ChE	13	100	↓92	↓↓47	↓↓15	95	↓66	↓30	↓15
	26	98	92	↓↓40	↓7	94	↓62	↓24	↓7
	52	99	105	↓↓70	↓↓20	↓85	↓60	↓32	↓8
	78	100	↓79	↓↓55	↓8	↓89	↓56	↓37	↓7
	104	↓94	↓79	↓↓41	↓↓13	↓86	↓71	↓42	↓18

検定方法記載なし ↑↓: p < 0.05, ↑↓: p < 0.01, ↑↑↓↓: p < 0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

*: 測定値が負の値のため、0 とした

30 ppm 以上の群で投与期間を通じて (30 ppm 群雄における 13 週の水漿を除く) 血漿、赤血球および脳のコリンエステラーゼ活性の減少が認められ、その程度は血漿よりも赤血球および脳で顕著であった。

10 ppm 群雌雄でも脳および赤血球のコリンエステラーゼ活性の減少が認められた。

3 ppm 群雌では脳および赤血球のコリンエステラーゼ活性の軽微な減少 (9~18%)

が散見され、雄では 104 週の脳においてのみ僅かに 6%程度の減少が認められたにすぎなかった。雌雄ともに 3 ppm 群のコリンエステラーゼ活性の減少は、抗コリンエステラーゼ剤中毒の指標として一般に考えられている 20%以上の減少や、Heath¹⁾が述べている 30%以上の減少に比べて明らかに低い割合であり、無影響量の範疇に入るものと考えられた⁴⁾。したがって、3 ppm 群では検体投与による明確な影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与 13、26、52 および 78 週に各群雌雄各 8 匹、ならびに 104 週に各群雌雄各 12 匹について検査した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査時期 (週)	性別 投与群 (ppm)	雄					雌				
		0	3	10	30	180	0	3	10	30	180
52	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	縮腫	0	0	3	↑6	↑↑7	0	0	2	↑4	↑↑7
	網膜血管の蛇行	0	0	0	0	↑↑8	0	0	0	0	0
78	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	縮腫	1	4	0	2	4	1	1	0	2	↑↑8
	網膜血管の蛇行	0	0	0	0	↑↑8	0	0	0	0	↑↑8
104	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	縮腫	8	11	6	11	0	0	0	0	↑7	0
	白内障	0	0	0	1	↑↑12	0	0	0	0	↑↑12

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

180 ppm 群雄で 52 および 78 週に、雌で 78 週に眼底検査により網膜血管の蛇行が観察され、104 週には 180 ppm 群雌雄の全検査動物で白内障が認められた。このため、104 週時では白内障等により、眼底観察が不可能な個体も多かった。これらの変化は病理組織学的検査で認められた網膜病変および水晶体の変化と対応するものであった。30 ppm 以上の群の雌雄で 52 週以後に縮腫の発生頻度の有意な増加が散見された。これらの縮腫の発生頻度は対照群に比して有意であったことから、検体投与に関連するものと考えられた。

臓器重量；投与 13、26、52 および 78 週に各群雌雄各 8 匹、ならびに投与終了後に全生

申請者注 4) : コリンエステラーゼ活性について

ChE について、FAO/WHO³⁾の基準では脳および赤血球における活性の低下のみを毒性学的に意義のある変化と判断している。したがって、本試験で認められた血漿における活性の有意な低値については毒性学的意義はないものと判断した。

a) Pesticide residues, Guideline for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, December 2000.

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、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、生殖腺（精巣、卵巣）、筋（左後肢下腿三頭筋）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表2（文末に掲載）に示した。180 ppm 群雌雄において、全検査時期で体重が有意な低値を示しており、この体重低値に起因した臓器重量の見かけ上の変化が認められた。さらに、その変化に対応した病理組織学的変化も認められていないことから、投与に起因した変化ではないと考えられた。その他の群でも対照群と比較して統計学的に有意な変化が散見されたが、用量相関性がない、あるいは検査時期を通じた一貫した傾向が認められないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査；途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺および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病理標本を作製し、鏡検した。

大脳、小脳、延髄、眼球、下垂体、甲状腺、上皮小体⁵⁾、胸腺、肺、心臓、肝臓、脾臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精囊、前立腺、卵巣、子宮、大腿骨骨髓、下腿三頭筋、末梢神経

[非腫瘍性病変]

全動物における発生頻度について対照群と比べ統計学的有意差の認められた所見を表3（文末に掲載）に示した。

180 ppm 群雌雄でいくつかの眼球病変の発生頻度が有意に増加し、検体投与による影響と考えられた。

これらの眼球病変の検査時期別の発生頻度を次表に示した。

申請者注 5)：上皮小体の病理組織学的検査について

報告書本文には検査対象器官として記載されていないが、病理組織学的結果の表には上皮小体の検査結果が記載されていることより検査を実施したと考えられた。

検査時期	性別 投与群 (ppm)	雄					雌				
		0	3	10	30	180	0	3	10	30	180
26 週	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	網膜外顆粒層萎縮	0	0	0	0	↑5	0	0	0	0	1
52 週	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	白内障	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	網膜外顆粒層萎縮	0	0	0	0	↑8	0	0	0	0	↑7
	網膜内顆粒層萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
78 週	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	網膜外顆粒層萎縮	0	0	0	0	↑8	0	0	0	0	↑8
	網膜内顆粒層萎縮	0	0	0	0	↑8	0	0	0	0	↑7
104 週	所見\検査動物数	17	23	21	20	24	32	32	28	31	26
	白内障	0	1	1	1	↑24	0	1	1	0	↑24
	網膜外顆粒層萎縮	0	1	0	1	↑23	1	2	2	2	↑24
	網膜内顆粒層萎縮	0	1	0	1	↑23	0	1	2	1	↑23
死亡 ・ 切迫殺	所見\検査動物数	20	13	17	17	14	6	6	10	7	12
	白内障	0	1	0	1	↑4	0	0	1	0	0
	網膜外顆粒層萎縮	0	0	0	2	↑4	0	0	1	0	0
	網膜内顆粒層萎縮	0	0	0	2	↑4	0	0	1	0	0
全 動 物 #	所見\検査動物数	69	68	70	69	70	70	70	70	70	70
	白内障	0	2	1	2	↑29	0	1	2	0	↑24
	網膜外顆粒層萎縮	0	1	0	3	↑48	1	2	3	2	↑40
	網膜内顆粒層萎縮	0	1	0	3	↑36	0	1	3	1	↑30

(Fisher の直接確率検定) ↑ ↓ : $p < 0.05$, ↑ ↓ : $p < 0.01$

: 中間屠殺、途中・切迫殺、最終屠殺を合わせた全動物

眼科学的検査成績を反映して、眼球網膜の外顆粒層および内顆粒層の萎縮ないし白内障の発現が 180 ppm 群雌雄において有意に増加し、検体投与に起因した毒性病変と考えられた⁶⁾。

一方、30 ppm 以下の群の雌雄においても、網膜病変および白内障がごく少数例に認められた。しかし、これらの病変は、自然発生的にも生ずることが知られており^{2,3,4,5,6}、対照群に比し統計学的に有意な増加を示さなかった。さらに、病変のほとんどは 180 ppm 群では両側性に認められたのに対し、30 ppm 群では片側のみを発現していた。よって、30 ppm 以下の群におけるこれらの変化は、偶発的なもので検体投与に直接関連するものではないと考えられた。

申請者注6) : 眼球の角膜線維化について

104 週生存動物および生存動物および途中死亡・切迫殺動物を合わせた全動物の 180ppm 群雌において、角膜線維化の発現が有意に増加した。これらの個体では全例に網膜病変が認められており、白内障もほぼ全例に認められている。よって、検体投与に起因する網膜病変および白内障に関連した変化と考えられた。

104 週の生存動物、生存動物および死亡・切迫殺動物を合わせた全動物において、180 ppm 群雄で骨髄の造血亢進および脾臓の髓外造血亢進の発生頻度における増加が認められた。これらの所見は血液学的検査で認められた貧血に対する代償性の反応と考えられた⁷⁾。

前胃の過形成の発生頻度が 10 ppm 以上の群の雄において有意に増加した。この変化は前胃粘膜の限局性扁平上皮増生を特徴とするものであり、前胃のびらん・潰瘍に続発する変化と考えられた。従って、この上皮過形成とびらん・潰瘍の発生頻度を合計した上で、対照群との統計学的比較を次表のように実施した。

投与群 (ppm)	0	3	10	30	180
所見\検査動物数	70	70	70	70	70
前胃：上皮過形成	0	0	↑9	↑9	↑9
びらん・潰瘍	9	4	6	9	7
両者の合計	9	4	15	↑18	16

(Fisher の直接確率検定) ↑ ↓ : $p < 0.05$, ↑ ↓ : $p < 0.05$

その結果、上皮過形成とびらん・潰瘍の合計発生頻度においては、30 ppm 群のみが対照群に比し有意な増加を示したが、180 ppm 群では有意差は認められなかった。以上のことから、上述の前胃の病変は用量相関性のものではなく、検体投与に起因する変化とは考えられなかった⁸⁾。

申請者注 7)：肝臓の髓外造血亢進について

104 週生存動物の 180 ppm 群雄では、肝臓の髓外造血亢進の発現が有意に増加した。これについても、骨髄の造血亢進および脾臓の髓外造血亢進と同様に、貧血に対する代償性の反応と考えられた。

申請者注 8)：前胃病変について

さらに、ヒトとげっ歯類では胃の組織学的構造が異なることが知られており、ヒトには前胃はない⁹⁾。一方、ヒトやイヌの食道はラットの前胃と類似の組織学的構造を有すると言われているが¹⁰⁾、今回、CYAP 原体のイヌの慢性毒性試験において食道に何ら変化は認められなかったことから、ヒトへの危険性を考えるにあたっては毒性学的意義のない病変と考えられた。

b) European Chemical Agency, Guidance to regulation (EC) No.1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures. Ver. 2, 308 (2012)

c) Protor, D., Gatto, N., Hong, S., and Allamneni, K. Mode-of-Action framework for evaluating the relevance of rodent forestomach tumors in cancer risk Assessment. Toxicol. Sci., 98, 313-26 (2007)

その他にもいくつかの所見で対照群と比較して発生頻度の増加が認められたが、顕著なものではなく検体投与との関連性を明確にできなかった⁹⁾。

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表4(文末に掲載)に示した。

いずれの所見についても用量相関性の増加は認められず、検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、CYAP 原体のラットを用いた飼料混入による2年間反復経口投与毒性/発がん性試験における毒性影響として、180 ppm 群で雌雄とも被毛の光沢消失、立毛、下腹部の汚れ、糞の小型化、背中の凸型湾曲、削瘦、軟便、脱毛などの一般症状、体重増加抑制および眼球病変(縮瞳傾向、網膜血管の蛇行、網膜病変および白内障)、ならびに膵臓の導管増生が認められたとともに、雄では貧血(赤血球、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量の減少)とそれに対応する脾臓および肝臓の髓外造血亢進、骨髄の造血亢進、白血球数の増加、ならびに肝臓のびまん性脂肪化が、雌では死亡率の増加、食餌効率の低下、アルカリホスファターゼおよび尿素窒素の高値、尿蛋白および潜血の増加、ならびに角膜線維化が認められた。また、30 ppm 群雌雄では眼の縮瞳傾向が認められ、10 ppm 以上の群の雌雄でコリンエステラーゼ活性の減少、雄で心筋の萎縮/線維化が認められた。したがって、無毒性量は雌雄とも3 ppm(雄0.101 mg/kg/日、雌0.115 mg/kg/日)であると判断された。

また、発がん性はないものと判断された。

申請者注9)：その他、有意な発現増加・増強が見られた病理組織所見について

1. 心臓において、心筋萎縮/線維化が、104週の生存動物、生存動物および途中死亡・切迫殺動物を合わせた全動物において、10 ppm 以上の群の雄で有意に増強した。本変化は、雄ラットにおいて加齢とともに頻繁に見られることが知られている。本試験において、104週 of 180 ppm 群雌においては発現の増加は認められず、むしろ減少している。よって、投与による何らかの影響により、雄における加齢性変化の発現が促進されたものと考えられた。
2. 膵臓において、導管増生が、104週 of 生存動物の雌雄、生存動物および途中死亡・切迫殺動物を合わせた全動物の180 ppm 群雄で有意に増強した。ラットでは、腺房萎縮に伴う導管増生が加齢とともに増加することが知られており、本所見も同一所見と考えられた。本変化は対照群にも発現しており、投与による何らかの影響により、上記の群では加齢性変化の発現が増強されたものと考えられた。
3. 肝臓において、びまん性肝細胞脂肪化が、104週 of 生存動物の180 ppm 群雄で有意に増加した。肝細胞の脂肪化は生理的な変化として対照群にもしばしば認められる変化であるが、本群では体重増加抑制による影響など、投与と関連して増加した可能性は完全には否定できなかった。ただし、同群では血液検査にて脂質系パラメーター(コレステロール)に異常は認められなかった。また、肝臓において肝細胞壊死等の傷害性変化の増加は認められなかった。以上のことより、本変化は投与との関連は否定できないものの、毒性学的に重篤ではないと考えられた。
4. 副腎において、類洞拡張が、104週 of 生存動物の180 ppm 群雌で有意に増加した。本変化は加齢性に対照群においても認められる変化であり、対照群では軽度から重度に認められたのに対し、当該群においては軽度に認められたのみであった。また、試験実施施設における当該所見の背景値(発現率：0-67%、報告年：1972-2002年)の範囲内であったことより、検体投与に関連しないと考えられた。

参考文献

- *1 : Heath, D. F. "Organophosphorus Poisons" Pergamon Press, New York, 1961.
- *2 : Schardein, J. L., Lucas, J. A. and Fitzgerald, J. E. Retinal dystrophy in Sprague-Dawley rats. Lab. Animal Sci. 25: 323-326, 1975.
- *3 : Lai, Y. L., Jacoby, R. O. and Jonas, A. M. Age-related and light-associated retinal changes in Fischer rats. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 17: 634-638, 1978.
- *4 : Noell, W. K., Walker, V. S., Kang, B. S. and Berman, S. Retinal damage by light in rats. Invest. Ophthalmol. 5: 450-473, 1966.
- *5 : Weisse, I., Stötzer, H. and Seitz, R. Age and light dependent changes in the rat retina. Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histol. 362: 145-156, 1974.
- *6 : Heywood, R. Some clinical observations on the eyes of Sprague-Dawley rats. Lab. Animal 7: 19-27, 1973.

表1 体重

検査 時期 (週)	投与群 (ppm)							
	雄				雌			
	3	10	30	180	3	10	30	180
1	100	101	99	↓↓93	100	100	100	↓↓91
2	99	101	102	↓↓84	101	101	100	↓↓81
3	100	101	102	↓↓86	99	100	100	↓↓80
4	99	100	↑102	↓↓89	99	99	99	↓↓84
5	99	101	↑↑103	↓↓90	↓98	99	99	↓↓83
6	100	101	↑↑103	↓↓91	↓98	99	99	↓↓82
7	100	100	↑↑103	↓↓91	↓98	98	99	↓↓83
8	100	100	↑102	↓↓90	↓98	98	↓↓94	↓↓82
9	100	100	↑102	↓↓91	↓98	98	↓↓96	↓↓79
10	100	101	↑102	↓↓92	↓98	98	↓97	↓↓81
11	100	100	102	↓↓91	↓97	98	↓98	↓↓80
12	100	100	101	↓↓91	↓97	↓98	↓98	↓↓80
13	100	101	↑↑103	↓↓92	↓98	99	99	↓↓80
14	101	101	↑102	↓↓92	↓↓97	↓97	↓98	↓↓79
15	100	99	102	↓↓92	↓↓96	↓97	98	↓↓79
16	100	101	102	↓↓92	↓98	↓98	99	↓↓79
17	100	100	102	↓↓92	↓97	↓98	99	↓↓79
18	100	100	101	↓↓92	↓↓97	↓98	99	↓↓79
19	100	100	101	↓↓92	↓↓97	↓98	99	↓↓78
20	100	100	102	↓↓92	↓↓97	↓98	99	↓↓78
21	100	101	102	↓↓91	↓97	↓98	100	↓↓77
22	100	101	101	↓↓91	↓97	↓98	100	↓↓77
23	100	100	↑102	↓↓91	↓98	99	100	↓↓78
24	100	101	102	↓↓91	98	99	99	↓↓78
25	100	100	102	↓↓91	↓98	99	99	↓↓78
26	100	100	101	↓↓89	↓98	98	98	↓↓77
28	100	100	102	↓↓89	↓97	98	99	↓↓77
30	100	100	102	↓↓88	↓98	99	100	↓↓77
32	100	101	102	↓↓87	98	98	99	↓↓76
34	100	101	102	↓↓88	↓97	98	98	↓↓75

検定方法記載なし ↑↓: p < 0.05、↑↓: p < 0.01、↑↑↓↓: p < 0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

表1 体重 (続き)

検査 時期 (週)	投与群 (ppm)							
	雄				雌			
	3	10	30	180	3	10	30	180
36	100	102	↑102	↓↓90	98	98	↓97	↓↓74
38	100	101	↑103	↓↓89	↓97	98	97	↓↓74
40	100	101	↑103	↓↓89	↓96	97	↓97	↓↓73
42	100	101	↑102	↓↓89	97	↓96	↓96	↓↓73
44	101	102	↑103	↓↓88	97	↓97	↓97	↓↓72
46	100	101	↑103	↓↓87	97	↓95	↓95	↓↓71
48	100	102	↑104	↓↓89	98	↓96	↓95	↓↓70
50	100	101	↑103	↓↓88	97	↓96	↓95	↓↓69
52	100	101	↑103	↓↓89	98	↓96	↓95	↓↓69
56	100	102	↑104	↓↓90	97	96	↓95	↓↓67
60	100	102	↑104	↓↓90	98	97	↓96	↓↓65
64	100	102	↑105	↓↓89	97	97	↓96	↓↓65
68	100	102	↑↑105	↓↓90	97	97	↓96	↓↓66
72	100	101	↑104	↓↓90	98	98	97	↓↓66
76	100	103	↑↑106	↓↓89	98	99	99	↓↓67
80	99	102	↑106	↓↓87	98	98	98	↓↓68
84	100	103	↑105	↓↓87	98	99	98	↓↓67
88	100	104	↑105	↓↓85	99	98	99	↓↓68
92	101	104	↑105	↓↓85	98	98	98	↓↓67
96	103	↑105	↑↑107	↓↓86	99	98	99	↓↓67
100	102	↑105	↑106	↓↓84	101	98	99	↓↓68
104	96	102	101	↓↓83	99	98	100	↓↓70

検定方法記載なし ↑ ↓ : p < 0.05、↑ ↓ : p < 0.01、↑ ↑ ↓ ↓ : p < 0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

表2 臓器重量

検査項目	検査時期(週)	投与群 (ppm)								
		雄				雌				
		3	10	30	180	3	10	30	180	
最終体重	13	97	99	104	↓87	101	↑108	106	↓85	
	26	101	104	104	↓90	100	101	104	↓82	
	52	100	100	101	↓90	95	↓94	96	↓77	
	78	100	102	103	↓93	97	98	97	↓67	
	104	96	102	102	↓83	100	99	101	↓71	
脳	重量	13	↓95	↓95	100	100	100	100	100	
	対体重比		102	100	96	↑118	102	96	98	↑121
	重量	26	100	100	↑105	105	100	100	100	
	対体重比		98	96	100	↑112	99	100	98	↑124
	重量	52	100	↑105	105	105	95	100	100	100
	対体重比		100	100	100	↑114	104	↑107	104	↑134
下垂体	重量	13	107	111	108	105	99	111	104	85
	対体重比		113	113	104	↑121	98	103	98	102
	重量	52	102	99	96	107	96	114	97	89
	対体重比		100	100	95	↑115	100	↑120	100	116
	重量	78	86	98	111	92	87	82	86	115
	対体重比		83	96	109	100	90	83	88	↑171
甲状腺	重量	13	120	↑124	106	100	97	131	115	97
	対体重比		↑124	↑126	103	116	96	121	108	113
	重量	26	94	↓86	99	86	101	103	114	103
	対体重比		93	↓82	96	96	100	102	110	127
	重量	52	110	107	101	108	103	110	89	↓75
	対体重比		109	104	98	117	109	↑118	93	99
甲状腺	重量	78	93	110	↑116	87	84	87	91	79
	対体重比		92	108	111	92	87	89	94	121
	重量	104	99	100	113	↓82	103	110	109	↓72
	対体重比		104	99	109	99	105	↑114	108	102

検定方法記載なし ↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01, ↑ ↓ ↓ : p < 0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

表2 臓器重量 (続き)

検査項目	検査時期 (週)	投与群 (ppm)								
		雄				雌				
		3	10	30	180	3	10	30	180	
心臓	重量	13	↓89	100	100	89	100	120	↑120	100
	対体重比		100	108	100	↑108	96	100	104	↑114
	重量	26	111	111	111	100	100	100	100	83
	対体重比		↑109	100	105	↑↑114	104	↑112	108	↑119
	重量	52	100	↑110	100	100	100	100	100	100
	対体重比		100	105	95	↑110	104	100	100	↑124
胸腺	重量	13	94	100	100	83	110	↑129	↑127	98
	対体重比		97	100	97	94	109	120	120	114
	重量	26	108	↓82	92	109	117	107	107	96
	対体重比		107	↓79	88	121	115	105	103	119
	重量	52	131	92	84	114	96	104	107	↓56
	対体重比		132	91	82	127	102	112	114	↓72
肝臓	重量	13	93	99	103	↓85	102	↑113	107	90
	対体重比		97	100	99	98	100	106	100	105
	重量	26	106	↑116	↑↑118	↓90	97	101	99	↓85
	対体重比		104	↑111	↑↑113	99	96	101	↓95	104
	重量	52	99	99	103	96	103	95	97	90
	対体重比		99	99	101	106	↑109	102	101	↑↑117
腎臓	重量	13	95	100	105	100	100	108	108	100
	対体重比		100	100	100	↑113	102	105	108	↑↑124
	重量	26	109	↑109	109	96	108	↑115	↑115	108
	対体重比		104	102	100	105	103	110	↑108	↑133
	重量	52	96	96	100	96	100	94	94	100
	対体重比		96	100	100	↑111	105	100	102	↑133

検定方法記載なし ↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01, ↑ ↑ ↓ ↓ : p < 0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

表2 臓器重量 (続き)

検査項目		検査時期 (週)	投与群 (ppm)							
			雄				雌			
			3	10	30	180	3	10	30	180
腎臓	重量	78	100	107	↑110	100	95	↓90	95	↓↓81
	対体重比		102	↑107	↑109	↑107	100	↓93	98	↑131
	重量	104	106	106	↑115	94	105	105	105	↓↓86
	対体重比		↑112	103	↑115	↑113	102	102	100	↑↑123
脾臓	重量	13	96	97	100	↓93	97	↑110	107	↓90
	対体重比		100	100	94	106	95	105	100	105
	重量	26	104	99	102	101	106	↑111	↑108	↓89
	対体重比		100	↓93	↓93	107	106	↑112	106	↑112
	重量	52	96	99	97	99	100	↓90	94	↓84
	対体重比		100	100	100	↑115	106	100	100	↑113
	重量	78	94	101	106	88	↓83	89	85	↓↓67
	対体重比		100	100	107	100	87	93	87	107
	重量	104	99	120	106	↓84	90	91	89	↓↓66
	対体重比		100	114	100	100	88	88	↓82	88
副腎	重量	13	102	↑112	104	113	101	109	↑114	105
	対体重比		100	109	100	127	100	100	105	↑↑124
	重量	26	103	95	99	103	105	109	108	107
	対体重比		100	89	100	111	105	↑111	105	↑137
	重量	52	106	99	101	↑113	109	103	100	105
	対体重比		113	100	100	↑125	112	112	106	↑141
	重量	78	95	100	105	92	92	96	93	109
	対体重比		100	100	111	100	100	100	100	↑175
	重量	104	106	105	118	98	98	98	100	93
	対体重比		107	100	114	114	100	100	100	↑↑141
精巣	重量	13	100	100	104	100	—	—	—	—
	対体重比		102	101	98	↑112	—	—	—	—
	重量	26	97	103	100	97	—	—	—	—
	対体重比		97	101	97	↑107	—	—	—	—
	重量	52	91	91	91	94	—	—	—	—
	対体重比		91	91	↓88	101	—	—	—	—
	重量	78	91	97	97	↓77	—	—	—	—
	対体重比		93	97	96	85	—	—	—	—
	重量	104	87	104	88	↓↓69	—	—	—	—
	対体重比		90	101	88	↓82	—	—	—	—

検定方法記載なし ↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01, ↑ ↑ ↓ ↓ : p < 0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

表 2 臓器重量 (続き)

検査項目	検査時期 (週)	投与群 (ppm)								
		雄				雌				
		3	10	30	180	3	10	30	180	
卵巣	重量	13	—	—	—	—	112	↑120	114	89
	対体重比		—	—	—	—	108	112	104	104
	重量	52	—	—	—	—	106	83	95	↓79
	対体重比		—	—	—	—	109	86	95	105
	重量	78	—	—	—	—	101	120	105	103
	対体重比		—	—	—	—	105	124	105	↑157
筋	重量	13	95	95	↓90	90	92	100	100	92
	対体重比		102	97	↓90	102	↓92	↓92	94	103
	重量	26	100	96	96	↓83	100	100	100	↓↓77
	対体重比		95	↓88	↓91	↓88	102	100	100	97
	重量	52	96	100	96	↓87	100	92	100	↓↓77
	対体重比		98	102	96	96	104	96	100	102
筋	重量	78	100	100	100	90	100	93	93	↓79
	対体重比		100	100	100	98	103	95	100	↑123
	重量	104	↓↓89	95	95	↓↓79	100	100	100	↓↓85
	対体重比		95	↓92	↓92	97	100	106	100	↑↑126

検定方法記載なし ↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01, ↑ ↓ ↓ : p < 0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

表3 非腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	3	10	30	180	0	3	10	30	180	
13 週	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	
	脾臓	褐色色素沈着増加	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
	肺	水腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	前胃	びらん/潰瘍	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
	膵臓	腺房細胞萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	腎臓	慢性腎炎の初期変化	1	0	0	2	1	0	0	0	0	0	
		近位尿細管硝子滴変性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		鉍質沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	卵巣	壊死	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1	
26 週	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	
	心臓	心筋萎縮/線維化 軽度	1	0	1	3	2	0	0	0	0	0	
	脾臓	細網細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		褐色色素沈着増加	0	0	0	0	0	2	1	0	2	3	
		髓外造血亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	肺	肺胞中隔細胞増殖	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		泡沫細胞集簇	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		細気管支炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	前胃	上皮過形成 軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		びらん/潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
	肝臓	胆管増生	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	膵臓	導管増生 軽度	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	腎臓	慢性腎炎の初期変化	3	2	3	4	2	0	0	0	1	0	
		鉍質沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	精巣	鉍質沈着	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—	
	卵巣	壊死	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0	
	子宮	腔拡張	—	—	—	—	—	0	0	0	0	3	
	眼	網膜外顆粒層萎縮	0	0	0	0	5*	0	0	0	0	1	
	52 週	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		心臓	心筋萎縮/線維化 軽度	5	3	5	3	1	2	3	3	2	0
骨髓		造血亢進	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
脾臓		褐色色素沈着増加	5	3	2	1	1	4	7	5	7	6	
		髓外造血亢進	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	
肺		泡沫細胞集簇	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	
		肺炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		動脈壁鉍質沈着	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
		細気管支炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
前胃		上皮過形成 軽度	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	
	びらん/潰瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		

— : 該当臓器なし

* : p < 0.05 Fisher の直接確率検定

申請者注 : 程度のある病変については、申請者が Wilcoxon 検定 (両側) を実施した。

表3 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	3	10	30	180	0	3	10	30	180
52 週	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	肝臓	小葉中心性肝細胞脂肪化	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		限局性肝細胞脂肪化	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
		びまん性肝細胞脂肪化	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		肝細胞過形成	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0
		小肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		胆管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		胆管増生	6	5	5	7	2	3	5	6	3	3
	膵臓	導管増生 軽度	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	腎臓	慢性腎炎の初期変化	6	8	7	8	7	6	4	5	2	4
		慢性腎炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		鉍質沈着	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0
		線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		嚢胞	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0
	精巣	精細管萎縮	3	2	1	2	2	—	—	—	—	—
		鉍質沈着	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
		間細胞過形成	1	4	4	3	3	—	—	—	—	—
		水腫	1	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	卵巣	壊死	—	—	—	—	—	0	0	2	0	1
		卵嚢腫	—	—	—	—	—	0	0	2	0	1
		嚢胞	—	—	—	—	—	0	0	0	1	1
	子宮	腺内腔嚢状拡張	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
		腔拡張	—	—	—	—	—	0	0	0	1	2
	下垂体	前葉過形成	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0
		嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		ラトケ嚢遺残	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	副腎	皮質過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
皮質壊死		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
皮質脂肪化		0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
眼	白内障	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	網膜外顆粒層萎縮	0	0	0	0	8**	0	0	0	0	7**	
	網膜内顆粒層萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	強膜鉍質沈着/骨化	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
78 週	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	
	心臓	心筋萎縮/線維化 軽度	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1
		心筋線維空胞化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		間質性心筋炎	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0

— : 該当臓器なし

** : p < 0.01 Fisher の直接確率検定

申請者注 : 程度のある病変については、申請者が Wilcoxon 検定 (両側) を実施した。

表3 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌				
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)				
		0	3	10	30	180	0	3	10	30	180
78 週	臓器	所見\検査動物数									
		8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	骨髓	造血低下	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		細網細胞過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		鬱血	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	胸腺	細網細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		上皮性細網細胞過形成 軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	3
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾臓	白脾髄萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		褐色色素沈着増加	0	0	0	2	2	0	0	0	0
		髓外造血亢進	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	肺	肺泡中隔細胞増殖	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		肺炎	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		動脈壁鈣質沈着	1	0	0	0	1	0	1	0	0
		水腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		細気管支炎	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	小葉中心性肝細胞脂肪化	3	1	1	2	1	0	0	0	0
		門脈周囲性肝細胞脂肪化	1	1	2	0	0	0	0	0	0
		限局性肝細胞脂肪化	1	2	0	1	2	1	0	2	0
		びまん性肝細胞脂肪化	1	1	2	1	0	0	0	0	0
		限局性肝細胞壊死	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		肝細胞腫脹 (びまん性)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		肝細胞萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		肝細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		類洞拡張	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		クッパー細胞褐色色素沈着増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		小肉芽腫	0	0	2	0	0	0	0	2	0
		胆管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		胆管増生	8	7	6	7	4*	8	8	8	8
		間質線維化	0	0	2	3	1	0	0	2	0
		被膜線維化	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	動脈炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	腎臓	慢性腎炎の初期変化	8	6	7	6	8	6	6	3	5
		慢性腎炎	0	2	1	2	0	0	0	0	0
		腎盂上皮過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		鈣質沈着	0	0	0	0	0	4	2	3	3
	精巣	精細管萎縮	0	0	1	2	1	—	—	—	—
		鈣質沈着	0	0	1	0	0	—	—	—	—

— : 該当臓器なし

* : p < 0.05 Fisher の直接確率検定

申請者注 : 程度のある病変については、申請者が Wilcoxon 検定 (両側) を実施した。

表3 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	3	10	30	180	0	3	10	30	180
78 週	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	精巣	間細胞過形成	1	0	1	0	2	—	—	—	—	—
		水腫	1	0	1	0	1	—	—	—	—	—
	下垂体	前葉過形成	0	0	0	0	0	3	0	1	0	1
		ラトケ嚢遺残	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	濾胞上皮細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		濾胞拡張	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		C細胞過形成	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	皮質過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		類洞拡張 軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	眼	網膜外顆粒層萎縮	0	0	0	0	8**	0	0	0	0	8**
		網膜内顆粒層萎縮	0	0	0	0	8**	0	0	0	0	7**
		強膜鉍質沈着/骨化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		水晶体・虹彩の癒着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
104 週	臓器	所見\検査動物数	18	25	21	21	24	32	32	28	31	26
	心臓	心筋萎縮/線維化 軽度	9	11	7**	10**	18**	20	19	13	23	9*
		中等度	0	1	13	9	4	2	5	2	1	1
		重度	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		細網細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨髄	造血亢進	4	6	7	5	15*	2	3	3	5	3
		造血低下	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		細網細胞過形成	2	1	0	0	0	1	1	0	1	0
	胸腺	萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		細網細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上皮性細網細胞過形成 軽度	0	1	5*	3*	1	6	2	5	6	9
		中等度	0	0	1	2	0	3	2	2	3	4
		線維化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	嚢胞	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	
	脾臓	白脾髄萎縮	1	2	0	1	0	1	0	1	0	2
		リンパ細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		細網細胞過形成	1	1	0	1	5	2	0	0	0	0
		線維化	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		褐色色素沈着増加	4	3	8	13*	1	22	23	19	19	21
		髄外造血亢進	2	4	7	8	16**	15	15	20*	17	5*
	鬱血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	肺	肺胞上皮過形成	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0
		肺胞中隔細胞増殖	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0
		泡沫細胞集簇	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1
		肺炎	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0
	気管支炎	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	

— : 該当臓器なし

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

申請者注 : 程度のある病変については、申請者がWilcoxon検定(両側)を実施した。

表3 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	3	10	30	180	0	3	10	30	180
104 週	臓器	所見\検査動物数	18	25	21	21	24	32	32	28	31	26
	肺	肺気腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		動脈壁鈣質沈着	0	0	1	2	2	3	1	0	1	0
		細気管支炎	0	0	1	2	1	0	1	3	0	1
		細気管支上皮過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		静脈炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	前胃	上皮過形成 軽度	0	0	7**	3**	6**	3	8	3	5	2
		中等度	0	0	1	6	2	0	1	0	0	0
		過角化症 軽度	0	0	3	2	0	0	1	0	1	0
		びらん/潰瘍	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0
肝臓	小葉中心性肝細胞脂肪化	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	
	門脈周囲性肝細胞脂肪化	1	0	3	1	3	2	3	1	8*	4	
	限局性肝細胞脂肪化	1	4	9**	11**	4	4	12*	11*	10	1	
	びまん性肝細胞脂肪化	1	3	5	5	8*	0	0	2	3	0	
	限局性肝細胞壊死	1	0	1	0	0	1	0	2	1	0	
	びまん性肝細胞壊死	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	肝細胞萎縮	0	2	1	0	1	3	0	1	1	1	
	肝細胞過形成	9	9	5	4*	8	6	9	10	7	1	
	類洞拡張	0	1	2	6*	0	1	1	3	1	1	
	小肉芽腫	4	2	1	0*	1	0	1	0	1	2	
	肝細胞索解離	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	胆管上皮過形成	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	
	胆管炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	間質褐色色素沈着	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	
	胆管増生	16	21	18	11*	11**	25	15**	17	10**	8**	
	間質線維化	1	4	0	1	1	1	0	0	0	1	
	髓外造血亢進	0	1	1	2	5*	7	1*	2	0**	4	
動脈炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
膵臓	導管増生 軽度	2	2	4	2	6*	0	0	4	3	3*	
	中等度	1	0	1	2	3	2	0	2	1	3	
	重度	0	0	1	0	3	0	0	0	1	1	
	島細胞過形成	0	1	0	2	1	0	0	0	2	0	
腎臓	慢性腎炎の初期変化	9	6	1**	0**	7	20	15	16	19	18	
	慢性腎炎	8	19**	19**	21**	17	9	11	9	10	4	
	近位尿細管褐色色素沈着増加	0	0	0	0	0	3	1	9*	0	0	
	糸球体メサングウム細胞肥大	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	尿細管萎縮	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	腎盂上皮過形成	1	0	1	0	0	0	0	0	3	1	
	腎盂拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

—: 該当臓器なし

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

申請者注: 程度のある病変については、申請者がWilcoxon検定(両側)を実施した。

表3 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	3	10	30	180	0	3	10	30	180
104 週	臓器	所見\検査動物数	18	25	21	21	24	32	32	28	31	26
	精巣	精細管萎縮	12	18	11	11	12	—	—	—	—	—
		鉍質沈着	0	2	0	0	0	—	—	—	—	—
		嚢胞	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
		間細胞過形成	0	1	1	3	3	—	—	—	—	—
		動脈炎	0	0	1	5*	0	—	—	—	—	—
	卵巢	間質腺過形成	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
		萎縮	—	—	—	—	—	3	3	2	2	2
		顆粒膜細胞過形成	—	—	—	—	—	0	1	1	0	0
		莢膜細胞過形成	—	—	—	—	—	1	1	0	0	0
		卵嚢腫	—	—	—	—	—	0	3	1	5*	2
		嚢胞	—	—	—	—	—	0	1	4*	1	2
		褐色色素沈着増加	—	—	—	—	—	9	4	2*	0**	5
	子宮	子宮内膜上皮過形成	—	—	—	—	—	0	0	0	1	1
		扁平上皮化生	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
		腺扁平上皮化生	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
		子宮内膜炎	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
		腺内腔嚢状拡張	—	—	—	—	—	1	0	1	2	1
		腺増殖	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
		腔拡張	—	—	—	—	—	1	0	1	2	3
		動脈炎	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	下垂 体	前葉過形成	0	1	2	1	5*	6	0*	3	4	6
		中間部嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		褐色色素沈着増加	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1
		肥大	0	0	0	1	0	2	1	0	0	1
		ラトケ嚢遺残	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0
	甲状 腺	濾胞上皮細胞腫脹	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		濾胞上皮細胞過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		濾胞嚢胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
		濾胞拡張	0	0	2	1	2	2	5	3	1	0
		大型濾胞増加	0	0	3	3	1	1	0	2	0	0
		C細胞過形成	1	0	2	0	2	2	1	2	0	0
後嚢遺残		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
上皮 小体	過形成	1	0	2	5	1	1	3	1	0	2	
	副腎											
副腎	皮質過形成	0	0	1	0	0	0	1	3	1	1	
	皮質壊死	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	
	皮質脂肪化	1	1	5	2	2	10	9	10	12	6	
	髓質過形成	0	0	1	0	1	2	1	1	1	0	

— : 該当臓器なし

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

表3 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	3	10	30	180	0	3	10	30	180	
104 週	臓器	所見\検査動物数	18	25	21	21	24	32	32	28	31	26	
	副腎	線維化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		皮髓境界部褐色色素沈着増加	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
		類洞拡張	軽度	0	0	0	0	0	1	2	3	0	9*
		中等度	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0	
	重度	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	
	脳幹	神経膠細胞増殖	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
	胸骨	線維化	0	1	2	4	1	0	0	0	0	0	
	大腿骨	線維化	0	1	2	4	1	0	0	0	0	0	
	椎骨	線維化	0	1	2	4	1	0	0	0	0	0	
	その他 の骨	線維化	0	1	2	4	1	0	0	0	0	0	
	眼	角膜線維化	軽度	0	0	0	1	1	0	0	0	0	4*
		重度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		虹彩炎	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
		白内障	0	1	1	1	24**	0	1	1	0	24**	
		網膜外顆粒層萎縮	0	1	0	1	23**	1	2	2	2	24**	
		網膜内顆粒層萎縮	0	1	0	1	23**	0	1	2	1	23**	
		強膜鉦質沈着/骨化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		萎縮/線維化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	水晶体・虹彩の癒着	2	4	0	0	5	0	0	0	0	0		
	乳腺	腺房増生	0	0	1	0	0	14	18	8	9	5*	
	死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	20	13	17	17	14	6	6	10	7	12
		心臓	心耳血栓	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脾臓		壊死巣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		細網細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
肺		肺胞上皮過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		肺炎	0	0	1	1	0	0	0	1	0	2	
		細気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
前胃		びらん/潰瘍	9	3	5	7	5	2	1	0	0	1	
肝臓		びまん性肝細胞脂肪化	4	4	3	3	2	2	2	1	3	0	
		びまん性肝細胞壊死	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		小肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		胆管増生	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		間質線維化	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
腎臓		慢性腎炎	13	6	10	13	6	3	2	1	1	1	
		間質性腎炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	腎盂炎/腎盂腎炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1		
	腎盂拡張	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1		

—: 該当臓器なし

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

申請者注: 程度のある病変については、申請者がWilcoxon検定(両側)を実施した。

表3 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	3	10	30	180	0	3	10	30	180
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	20	13	17	17	14	6	6	10	7	12
	精巣	精細管萎縮	2	4	6	1	5	—	—	—	—	—
		間細胞過形成	0	0	0	0	2	—	—	—	—	—
		動脈炎	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	子宮	子宮内膜炎	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
		腺増殖	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	下垂体	前葉過形成	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0
	甲状腺	C細胞過形成	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	上皮小体	過形成	7	4	2	3	0*	1	0	0	0	0
	副腎	髓質過形成	2	0	2	2	1	0	0	0	1	0
	胸骨	線維化	2	2	1	4	0	0	0	0	1	0
	大腿骨	線維化	2	2	1	4	0	0	0	0	1	0
	椎骨	線維化	2	2	1	4	0	0	0	0	1	0
	その他の骨	線維化	2	2	1	4	0	0	0	0	1	0
	眼	白内障	0	1	0	1	4*	0	0	1	0	0
		網膜外顆粒層萎縮	0	0	0	2	4*	0	0	1	0	0
		網膜内顆粒層萎縮	0	0	0	2	4*	0	0	1	0	0
		汎眼球炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳腺	腺房増生	2	0	1	1	0	4	3	4	3	3
	全動物 a	臓器	所見\検査動物数	38	38	38	38	38	38	38	38	38
心臓		心筋萎縮/線維化 軽度	9	11	7**	10**	18**	20	19	13	23	9**
		中等度	0	1	13	9	4	2	5	2	1	1
		重度	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		細網細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心耳血栓		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
骨髄		造血亢進	4	6	7	5	15**	2	3	3	5	3
		造血低下	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		細網細胞過形成	2	1	0	0	0	1	1	0	1	0
胸腺		萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		細網細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		上皮性細網細胞過形成 軽度	0	1	5*	3*	1	6	2*	5	6	9
		中等度	0	0	1	2	0	3	2	2	3	4
		線維化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
嚢胞		0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	
脾臓		壊死巣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		白脾髄萎縮	1	2	0	1	0	1	0	1	0	2
		リンパ細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

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

申請者注: 全動物は申請者が統計検定を行った。

程度のある病変については、申請者がWilcoxon検定(両側)を実施した。

a: 中間屠殺動物を除く。

表3 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	3	10	30	180	0	3	10	30	180
全動物 a	臓器	所見\検査動物数	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38
	脾臓	細網細胞過形成	2	1	0	1	5	2	0	0	0	0
		線維化	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		褐色色素沈着増加	4	3	8	13*	1	22	23	19	19	21
		髓外造血亢進	2	4	7	8	16**	15	15	20	17	5*
		鬱血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺	肺胞上皮過形成	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0
		肺胞中隔細胞増殖	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0
		泡沫細胞集簇	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1
		肺炎	0	2	1	1	0	1	0	1	0	2
		気管支炎	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		肺気腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		動脈壁鉍質沈着	0	0	1	2	2	3	1	0	1	0
		細気管支炎	0	0	1	2	1	0	1	3	1	1
		細気管支上皮過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		静脈炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	前胃	上皮過形成 軽度	0	0	7**	3**	6**	3	8	3	5	2
		中等度	0	0	1	6	2	0	1	0	0	0
		過角化症 軽度	0	0	3	2	0	0	1	0	1	0
		びらん/潰瘍	9	4	6	9	5	2	1	0	0	1
	肝臓	小葉中心性肝細胞脂肪化	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
		門脈周囲性肝細胞脂肪化	1	0	3	1	3	2	3	1	8	4
		限局性肝細胞脂肪化	1	4	9*	11**	4	4	12*	11	10	1
		びまん性肝細胞脂肪化	5	7	8	8	10	2	2	3	6	0
		限局性肝細胞壊死	1	0	1	0	0	1	0	2	1	0
		びまん性肝細胞壊死	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
		肝細胞萎縮	0	2	1	0	1	3	0	1	1	1
		肝細胞過形成	9	9	5	4	8	6	9	10	7	1
		類洞拡張	0	1	2	6*	0	1	1	3	1	1
		小肉芽腫	4	2	1	0	1	0	1	0	1	3
		肝細胞索解離	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		胆管上皮過形成	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
		胆管炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		間質褐色色素沈着	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0
		胆管増生	17	21	18	11	11	25	15*	17	10**	8**
		間質線維化	1	4	1	1	1	1	0	0	0	1
	髓外造血亢進	0	1	1	2	5	7	1	2	0*	4	
	動脈炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	

— : 該当臓器なし

申請者注 : 申請者が統計検定を行った。

* : p < 0.05, ** : p < 0.01 Fisher の直接確率検定、程度のある病変については Wilcoxon 検定

a : 中間屠殺動物を除く。

表3 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	3	10	30	180	0	3	10	30	180
全動物 a	臓器	所見\検査動物数	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38
	膵臓	導管増生 軽度	2	2	4	2	6**	0	0	4	3	3
		中等度	1	0	1	2	3	2	0	2	1	3
		重度	0	0	1	0	3	0	0	0	1	1
		島細胞過形成	0	1	0	2	1	0	0	0	2	0
	腎臓	慢性腎炎の初期変化	9	6	1*	0**	7	20	15	16	19	18
		慢性腎炎	21	25	29	34**	23	12	13	10	11	5
		近位尿細管褐色色素沈着増加	0	0	0	0	0	3	1	9	0	0
		糸球体メサンギウム細胞肥大	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		尿細管萎縮	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		腎盂上皮過形成	1	0	1	0	0	0	0	0	3	1
		間質性腎炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		腎盂炎/腎盂腎炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	精巣	腎盂拡張	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2
		精細管萎縮	14	22	17	12	17	—	—	—	—	—
		鉍質沈着	0	2	0	0	0	—	—	—	—	—
		嚢胞	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
		間細胞過形成	0	1	1	3	5	—	—	—	—	—
	卵巣	動脈炎	1	0	1	5	0	—	—	—	—	—
		間質腺過形成	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
		萎縮	—	—	—	—	—	3	3	2	2	2
		顆粒膜細胞過形成	—	—	—	—	—	0	1	1	0	0
		莢膜細胞過形成	—	—	—	—	—	1	1	0	0	0
		卵嚢腫	—	—	—	—	—	0	3	1	5	2
		嚢胞	—	—	—	—	—	0	1	4	1	2
	子宮	褐色色素沈着増加	—	—	—	—	—	9	4	2*	0**	5
		子宮内膜上皮過形成	—	—	—	—	—	0	0	0	1	1
		扁平上皮化生	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
		腺扁平上皮化生	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
		子宮内膜炎	—	—	—	—	—	1	0	1	0	0
腺内腔嚢状拡張		—	—	—	—	—	1	0	1	2	1	
腺増殖		—	—	—	—	—	0	0	0	0	2	
腔拡張		—	—	—	—	—	1	0	1	2	3	
下垂体	動脈炎	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0	
	前葉過形成	1	2	3	1	5	6	0*	3	5	6	
	中間部嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	褐色色素沈着増加	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	
	肥大	0	0	0	1	0	2	1	0	0	1	
	ラトケ嚢遺残	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	

— : 該当臓器なし

申請者注 : 申請者が統計検定を行った。

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ Fisher の直接確率検定、程度のある病変については Wilcoxon 検定

a : 中間屠殺動物を除く。

表3 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	3	10	30	180	0	3	10	30	180	
全動物 a	臓器	所見\検査動物数	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	
	甲状腺	濾胞上皮細胞腫脹	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		濾胞上皮細胞過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
		濾胞嚢胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
		濾胞拡張	0	0	2	1	2	2	5	3	1	0	
		大型濾胞増加	0	0	3	3	1	1	0	2	0	0	
		C細胞過形成	3	0	2	0	2	2	1	3	0	0	
		後嚢遺残	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	上皮 小体	過形成	8	4	4	8	1*	2	3	1	0	2	
		副腎	皮質過形成	0	0	1	0	0	0	1	3	1	1
	皮質壊死		0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	
	皮質脂肪化		1	1	5	2	2	10	9	10	12	6	
	髓質過形成		2	0	3	2	2	2	1	1	2	0	
	線維化		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	皮髓境界部褐色色素沈着増加		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	類洞拡張		軽度	0	0	0	0	0	1	2	3	0	9
		中等度	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0	
		重度	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	
	脳幹	神経膠細胞増殖	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
	胸骨	線維化	2	3	3	8	1	0	0	0	1	0	
	大腿骨	線維化	2	3	3	8	1	0	0	0	1	0	
	椎骨	線維化	2	3	3	8	1	0	0	0	1	0	
	その他 の骨	線維化	2	3	3	8	1	0	0	0	1	0	
	眼	角膜線維化	軽度	0	0	0	1	1	0	0	0	0	4*
			重度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		虹彩炎	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
		白内障	0	2	1	2	28**	0	1	2	0	24**	
		網膜外顆粒層萎縮	0	1	0	3	27**	1	2	3	2	24**	
		網膜内顆粒層萎縮	0	1	0	3	27**	0	1	3	1	23**	
		強膜鉍質沈着/骨化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
汎眼球炎		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0		
萎縮/線維化		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
水晶体・虹彩の癒着	2	4	0	0	5	0	0	0	0	0			
乳腺	腺房増生	2	0	2	1	0	18	21	12	12	8*		

申請者注：申請者が統計検定を行った。

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ Fisherの直接確率検定、程度のある病変についてはWilcoxon検定

a: 中間屠殺動物を除く。

表4 腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	3	10	30	180	0	3	10	30	180	
26 週	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	
	腎臓	腎芽腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
52 週	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	副腎	褐色細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
78 週	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	
	全身	単核球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	肺	腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	
	精巣	間細胞腫 (B)	7	6	5	7	1**	-	-	-	-	-	
		中皮腫 (B)	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	
	下垂体	前葉腺腫 (B)	1	1	1	0	0	0	3	0	0	1	
104 週	臓器	所見\検査動物数	18	25	21	21	24	32	32	28	31	26	
	全身	単核球性白血病 (M)	1	2	3	1	1	5	0*	2	1	1	
	脾臓	線維腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	肺	腺腫 (B)	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	
	小腸	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	肛門	扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	肝臓	腫瘍結節 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	
	膵臓	島細胞腺腫 (B)	0	2	1	4	4	1	1	2	2	0	
	腎臓	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	精巣	間細胞腫 (B)	18	25	20	21	23	-	-	-	-	-	
		血管腫 (B)	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-	
	卵巣	顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	2	0	0	0	1	
		子宮	内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
			リンパ管腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
			平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
			粘液腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
			血管肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
			内膜間質肉腫 (M)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	子宮頸部	線維腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	
	下垂体	前葉腺腫 (B)	3	5	1	6	4	6	12	7	9	5	
	甲状腺	濾胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
		C細胞腺腫 (B)	0	1	1	3	0	0	4	1	2	1	
		濾胞腺癌 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
	上皮小体	腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	副腎	皮質腺腫 (B)	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
		褐色細胞腫 (B)	2	0	5	3	2	1	2	0	0	0	
		皮質腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	
線維肉腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0		

- : 該当臓器なし

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

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

表4 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	3	10	30	180	0	3	10	30	180
104週	臓器	所見\検査動物数	18	25	21	21	24	32	32	28	31	26
	皮膚	乳頭腫 (B)	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0
		線維腫 (B)	2	3	1	1	1	0	0	0	0	1
		血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	線維腺腫 (B)	0	2	2	0	0	18	22	9	17	0**
	腹腔	脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		中皮腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	20	13	17	17	14	6	6	10	7
全身		全身性悪性組織球腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		単核球性白血病 (M)	1	3	7*	3	2	0	1	3	1	1
胸腺		悪性組織球腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
頸部リンパ節		悪性組織球腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
脾臓		悪性組織球腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
鼻腔		扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺		腺腫 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
顎下腺		悪性混合腫瘍 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
耳下腺		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性混合腫瘍 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肛門		肛門腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
肝臓		腫瘍結節 (B)	0	0	0	2	0	0	1	0	1	0
		悪性組織球腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
脾臓		島細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
腎臓		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
膀胱		移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
精巣		間細胞腫 (B)	14	10	9	10	5	—	—	—	—	—
		中皮腫 (B)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
		悪性間細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
子宮		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
		粘液肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
下垂体		前葉腺腫 (B)	8	2	5	4	1*	3	3	4	2	4
甲状腺		C細胞腺腫 (B)	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0
上皮小体		腺腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
副腎		皮質腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
		褐色細胞腫 (B)	1	1	2	2	0	0	0	0	1	0
		皮質腺癌 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0

— : 該当臓器なし

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

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

表 4 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	3	10	30	180	0	3	10	30	180
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	20	13	17	17	14	6	6	10	7	12
	大脳	髄膜腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		神経膠細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		膠芽腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	小脳	神経膠細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	椎骨	軟骨肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他 の骨	軟骨肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	耳	外耳扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		毛包上皮腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		扁平上皮癌 (M)	1	1	1	2	2	0	0	1	0	0
		基底細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		未分化肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺	線維腺腫 (B)	0	1	3	1	0	2	4	5	3	1
	腹腔	平滑筋腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		中皮腫 (B)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
全動物 a	臓器	所見\検査動物数	38	38	38	38	38	38	38	38	38	
	全身	全身性悪性組織球腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		単核球性白血病 (M)	2	5	10*	4	3	5	1	5	2	2
	胸腺	悪性組織球腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	頸部リンパ節	悪性組織球腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	脾臓	線維腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性組織球腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	鼻腔	扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	肺	腺腫 (B)	0	2	2	0	2	0	0	0	0	
	顎下腺	悪性混合腫瘍 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	耳下腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性混合腫瘍 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	小腸	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	肛門	扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		肛門腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	腫瘍結節 (B)	0	0	0	2	0	1	1	0	2	0
		悪性組織球腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

申請者注 : 全動物は申請者が統計検定を行った。

* : $p < 0.05$ Fisher の直接確率検定

a : 中間屠殺動物を除く。

表4 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	3	10	30	180	0	3	10	30	180
全 動 物 a	臓器	所見\検査動物数	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38
	膵臓	島細胞腺腫 (B)	0	2	2	4	4	1	1	2	3	0
	腎臓	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	膀胱	移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣	間細胞腫 (B)	32	35	29	31	28	—	—	—	—	—
		血管腫 (B)	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
		中皮腫 (B)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
		悪性間細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
	卵巣	顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	2	0	0	0	1
	子宮	内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
		リンパ管腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	1	1	0	0	0
		粘液腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
		血管肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
		内膜間質肉腫 (M)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
		粘液肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
	子宮頸部	線維腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	下垂体	前葉腺腫 (B)	11	7	6	10	5	9	15	11	11	9
	甲状腺	濾胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		C細胞腺腫 (B)	1	4	1	3	0	0	4	1	2	1
		濾胞腺癌 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	上皮小体	腺腫 (B)	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
	副腎	皮質腺腫 (B)	1	1	0	2	0	0	1	0	0	0
		褐色細胞腫 (B)	3	1	7	5	2	1	2	0	1	0
		皮質腺癌 (M)	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	大脳	髄膜腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		神経膠細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		膠芽腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	小脳	神経膠細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
椎骨	軟骨肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
その他 の骨	軟骨肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
耳	外耳扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	

— : 該当臓器なし

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

申請者注 : 申請者が Fisher の直接確率検定を実施したが、有意差は認められなかった。

a : 中間屠殺動物を除く。

表4 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	3	10	30	180	0	3	10	30	180
全 動 物 a	臓器	所見\検査動物数	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38
	皮膚	乳頭腫 (B)	0	1	0	1	1	0	0	1	1	0
		毛包上皮腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	4	4	2	1	1	0	0	0	0	1
		血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		扁平上皮癌 (M)	1	2	1	3	2	0	0	1	0	0
		基底細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		未分化肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	線維腺腫 (B)	0	3	5	1	0	20	26	14	20	1**
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腹腔	平滑筋腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		中皮腫 (B)	0	2	1	0	1	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
合 計	検査動物数		38	38	38	38	38	38	38	38	38	
	腫瘍数	良性	56	63	58	62	47	35	52	30	44	16
		悪性	8	12	16	13	8	9	2	7	6	4
	腫瘍総数		64	75	74	75	55	44	54	37	50	20
	担腫瘍動物数	良性	36	37	32	35	31	27	32	25	27	15*
		悪性	7	11	13	11	8	9	2*	6	5	4
担腫瘍動物数		37	38	35	37	33	30	32	27	29	16**	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

申請者注 : 申請者が統計検定を行った。

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

a : 中間屠殺動物を除く。

(2) CYAP 原体のマウスを用いた飼料混入による 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験
(資料 8-2)

試験機関：(株) 大雄会医科学研究所
報告書作成年：1986 年

検 体：CYAP 原体

検体純度：

供試動物：B6C3F1 系マウス、主群；1 群雌雄各 50 匹、衛星群；1 群雌雄各 40 匹、
投与開始時 5 週齢、投与開始時体重；雄 18.4~25.4 g、雌 15.1~20.5 g
投与 26、52 および 78 週経過後にそれぞれ衛星群の各群雌雄各 10 匹を中間屠殺
し、衛星群の残りの動物は 78 週経過後に廃棄処分した。

投与期間：主群；104 週間 (1982 年 4 月 28 日~1984 年 4 月 25 または 26 日)

衛星群；26 週間 (1982 年 4 月 28 日~1982 年 10 月 27 日)

52 週間 (1982 年 4 月 28 日~1983 年 4 月 27 日)

78 週間 (1982 年 4 月 28 日~1983 年 10 月 30 日)

投与方法：検体を 0、1、10 および 100 ppm の濃度で飼料に混入し、104 週間にわたって随
時授食させた。飼料は 4 週に 1 回以上の頻度で調製した。

[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毎日観察した。さらに、投与開始後 14 週
間は週 1 回、それ以後は 2 週間に 1 回、主群の全生存動物について触診を行っ
た。

対照群を含む全投与群で脱毛や痂皮等が認められたが、検体投与に起因する
は考えられなかった^{申請者注 2)}。

申請者注 2)：一般症状について

全投与群で認められた脱毛や痂皮等はいずれも自然発生的によく認められる変化で、対照
群とも差が認められなかったことから投与による影響ではないと考えられた。

投与終了時の主群の死亡率を次表に示した。

投与群 (ppm)		0	1	10	100
死亡率 (%)	雄	28	30	28	44
	雌	26	30	28	32

死亡率について対照群と投与群の間に差異は認められなかった。

体重変化；投与開始後 14 週間は週 1 回、それ以後は 2 週間に 1 回、主群の全生存動物の体重を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた週を表 1 (文末に掲載) に示す。

100 ppm 群雌雄において投与期間の大部分で一貫した体重増加が認められた^{申請者注 1)}。

一方、10 および 1 ppm 群雌雄で認められた変化は一貫性ないし用量反応性が認められないことから検体投与による影響とは考えられなかった。

摂餌量および食餌効率；投与開始後 14 週間は週 1 回、それ以後は 2 週間に 1 回、主群の 2 日間の摂餌量をケージ毎に測定し、食餌効率も算出した。

統計検定は実施しなかったが^{申請者注 2)}、摂餌量および食餌効率について、対照群と投与群の間に著明な差異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。

投与群 (ppm)		1	10	100
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.1	1.5	13.8
	雌	0.2	1.9	15.3

摂水量；投与開始後 14 週間は週 1 回、それ以後は 2 週間に 1 回、主群の 2 日間の摂水量をケージ毎に測定した。

統計検定は実施しなかったが^{申請者注 2)}、対照群と投与群の間に著明な差異は認め

申請者注 1)：体重変化について

100 ppm 群雌雄で体重増加が認められたが、検体投与による影響は否定できないものの、その程度は極軽微で、血液生化学的検査においても脂質代謝系の異常やプロラクチンなどのホルモン異常を示唆する変化は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断した。

申請者注 2)：摂餌量、食餌効率および摂水量における統計検定について

報告書中に個体別表が記載されていなかったため、申請者による統計検定も実施できなかった。

られなかった。

血液学的検査；投与 26、52 および 78 週経過後に衛星群の各群雌雄各 10 匹、ならびに投与終了時に主群の各群雌雄各 10 匹について、眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目を測定した。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球百分比（骨髄球、桿状核好中球、分葉核好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球、その他）、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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査項目	検査時期 (週)	投与群 (ppm)					
		雄			雌		
		1	10	100	1	10	100
赤血球数	104	90	↓82	89	103	104	99
白血球数	78	89	87	113	89	129	↓64
	104	90	97	147	163	↑147	139
MCH	78	101	101	102	↑104	106	↑105
	104	107	↑114	↑107	103	99	101
MCV	26	102	102	↑102	98	↓96	97
	52	↓98	↓98	↓97	99	98	99
	78	102	100	101	↑103	108	↑102
血小板数	26	↑111	102	100	105	110	105
	104	105	102	108	↑151	115	128
桿状核好中球	104	↓17	42	67	164	129	114
分葉核好中球	52	↑227	↑168	↑156	106	86	122
	78	105	104	110	105	103	↑131
好酸球	52	96	78	78	114	100	↑186
	104	0.0*	0.1*	↑0.5*	38	↓14	38
単球	26	↑280	↑260	220	129	138	100
	52	158	150	225	↓56	78	115
	104	67	67	167	132	↓53	100
リンパ球	26	103	↓73	93	97	101	100
	52	↓69	86	↓86	100	104	↓93
	78	98	98	96	96	99	↓92
	104	96	104	101	92	↑119	87

(Student の t 検定) ↑ ↓ : p < 0.05、↑ ↓ : p < 0.01
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値
 * : 対照群の測定値が 0 のため、測定値 (単位は%) を表示

いくつかの項目において対照群と比較して統計学的に有意な変動が散見されたが、各検査時期を通して一貫した変化あるいは用量相関性が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった^{申請者注}。

血液生化学的検査；血液学的検査用試料と同時に採取した血液から得られた血漿を用い、以下の項目を測定した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アルカリホスファターゼ (ALP)、総コレステロール、総蛋白、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、尿素窒素、アルブミン、血糖

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査項目	検査時期 (週)	投与群 (ppm)					
		雄			雌		
		1	10	100	1	10	100
AST	26	↓76	90	104	113	108	130
	78	97	125	130	89	94	↓80
ALT	26	100	138	134	↑153	↑126	↑147
ALP	52	124	↑135	↑138	90	87	91
総コレステロール	26	91	95	↑113	99	97	↑111
	104	↓67	73	85	92	90	109
総蛋白	52	102	100	100	↓94	98	98
	78	98	102	102	↑104	100	98
	104	↓87	↓82	93	98	100	102
A/G	26	100	100	100	113	100	↓88
	52	86	86	86	↑114	100	100
尿素窒素	26	94	100	106	↑135	106	↑124
	52	107	107	107	107	↑129	↑121

申請者注：血液学的検査について

雌の 100 ppm 群で投与後 52 週に好酸球の高値、78 週に分葉核好中球の高値がそれぞれ認められたが、いずれも軽微な変化であり、また同検査時期において桿状核好中球および白血球数の高値ないし高値傾向が認められないこと、さらに免疫系への影響を示唆する変化も認められていないことから、毒性学的意義のある変化ではないと判断した。

雌の 100 ppm 群で投与後 78 週に白血球の低値が認められたが、一貫性のない変化であることから投与に起因した変化ではないと判断した。

雄の 100 ppm 群で投与後 52、78 および 104 週にリンパ球の低値ないし低値傾向が認められたが、これらの変化は極軽微な変化であり、臓器重量および病理組織学的検査においても免疫系に関連した臓器（脾臓、骨髄、胸腺、副腎）に検体投与に起因した変化は何ら認められていないことから、毒性学的意義のある変化ではないと判断した。

雄の 100 ppm 群で投与 104 週に好酸球の高値が認められたが、極軽微な変化であること、同群の同時期の白血球数やリンパ球、単球等に有意な変化が認められていないことから、毒性学的意義はないと判断した。

検査項目	検査時期(週)	投与群 (ppm)					
		雄			雌		
		1	10	100	1	10	100
アルブミン	78	95	105	100	↑105	100	100
	104	↓86	↓81	90	100	100	100

(Student の t 検定) ↑ ↓ : p < 0.05、↑ ↓ : p < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

いくつかの項目において対照群と比較して統計学的に有意な変動が散見されたが、各検査時期を通して一貫した変化、あるいは用量相関性が認められなかったことから、生物学的意義を有する変化とは考えられなかった^{申請者注}。

尿検査；投与 26、52 および 78 週に衛星群の各群雌雄各 10 匹、ならびに、104 週に主群の各群雌雄各 10 匹について、強制排尿により尿を採取し、以下の項目を検査した。

pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、比重

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査項目	検査時期(週)	投与群 (ppm)					
		雄			雌		
		1	10	100	1	10	100
比重	26	↑101	101	101	100	100	↑101
	104	↑101	100	100	101	100	99

(Student の t 検定) ↑ ↓ : p < 0.05、↑ ↓ : p < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

尿比重について対照群との間に有意差が散見されたが、いずれの変化も用量相

申請者注：血液生化学的検査について

投与後 78 週に 100 ppm 群の雌で AST の低値が認められたが、AST は逸脱酵素であり、障害性を示唆する変化は認められておらず、減少方向への変化には毒性学的意義はないと考えられていることから、毒性学的意義のない変化と判断した。

投与後 52 週に 10 および 100 ppm 群の雄で ALP の高値が認められたが、極軽微な変化であり、一貫性が認められないことから投与に起因した変化ではないと判断した。

投与後 26 週に 100 ppm 群の雌雄で総コレステロールの高値が認められたが、変化に一貫性がないことから投与に起因した変化ではないと判断した。

投与後 26 週に 100 ppm 群の雌で A/G 比の低値が認められたが、極軽微な変化であり、投与延長に伴う増悪化も認められていないことから、投与に起因した変化ではないと考えられた。

投与後 26 週に 1 および 100 ppm 群の雌で、投与後 52 週に 10 および 100 ppm 群の雌で、それぞれ尿素窒素の高値が認められたが、用量相関性が認められず、臓器重量および病理組織学的検査において、肝臓、腎臓に検体投与に起因した変化が認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と判断した。

関性または一貫性が認められないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

コリンエステラーゼ活性；投与 26、52 および 78 週経過後に衛星群の各群雌雄各 10 匹、ならびに投与終了後に主群の各群雌雄各 10 匹について、一晚絶食した後、エーテル麻酔下で眼窩静脈叢から血液を採取した。また、屠殺後に脳を摘出した。得られた血漿、赤血球および脳のコリンエステラーゼ活性 (ChE) を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査項目	検査時期 (週)	投与群 (ppm)					
		雄			雌		
		1	10	100	1	10	100
血漿 ChE	26	92	↓86	↓47	104	94	↓53
	52	111	104	↓60	95	↓91	↓56
	78	98	101	↓54	106	93	↓56
	104	82	↓65	↓52	99	101	↓55
赤血球 ChE	26	89	91	↓26	93	107	↓57
	52	99	87	↓35	96	102	↓51
	78	105	87	↓21	111	111	↓46
	104	115	92	↓46	90	↓86	↓44
脳 ChE	26	100	↓79	↓36	107	101	↓50
	52	103	93	↓39	95	↓91	↓52
	78	101	95	↓39	104	102	↓56
	104	101	87	↓39	98	94	↓42

(Student の t 検定) ↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

100 ppm 群で投与期間を通じて血漿、赤血球および脳のコリンエステラーゼ活性の著明な低下が認められた。

10 ppm 群でも赤血球コリンエステラーゼ活性の有意な低下が認められた^{申請者注}。

申請者注：コリンエステラーゼ活性について

投与 26 週に 10 ppm 群雄で脳コリンエステラーゼ活性の低値が認められたが、一貫性が認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と判断した。また、ChE について、FAO/WHO^{a)} の基準では脳あるいは赤血球活性の統計学的に有意な 20%以上の阻害を毒性学的に意義のある変化と判断する。したがって、本試験で認められた 10 ppm 群雌の投与 104 週における赤血球コリンエステラーゼ活性の低値、投与 52 週の脳コリンエステラーゼ活性の低値、ならびに血漿における活性の有意な低値については毒性学的意義はないものと判断した。

a) Pesticide residues, Guideline for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, December 2000.

眼科学的検査；投与 26、52 および 78 週に衛星群の各群雌雄各 10 匹、ならびに、104 週に主群の対照群および 100 ppm 群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る変化は認められなかった。

検査 時期	性 別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	1	10	100	0	1	10	100
78 週	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	水晶体 (左) : 混濁	0	0	0	0	0	1	1	0
	水晶体 (右) : 混濁	0	0	0	0	0	0	1	0
104 週	所見\検査動物数	36	-	-	28	38	-	-	34
	角膜 (左) : 白斑	2	-	-	2	1	-	-	4
	角膜 (左) : 混濁	0	-	-	1	0	-	-	0
	角膜 (右) : 白斑	3	-	-	2	5	-	-	3
	角膜 (右) : 混濁及び新血管	0	-	-	0	0	-	-	1
	角膜 (両方) : 白斑	3	-	-	0	4	-	-	6
	水晶体 (左) : 混濁	1	-	-	0	0	-	-	0
	水晶体:確認できず	0	-	-	1	0	-	-	1
	網膜:確認できず	0	-	-	1	0	-	-	1
	網膜 (両方) : 血管狭小	1	-	-	0	0	-	-	0
	その他:結膜充血	0	-	-	1	0	-	-	1
	その他 (左) : 眼瞼炎	1	-	-	0	0	-	-	0
その他 (右) : 眼瞼炎	0	-	-	1	0	-	-	0	

申請者注：申請者が Fisher の直接確率検定による対照群との有意差検定を実施したが、有意差は認められなかった。

臓器重量；投与 26、52 および 78 週経過後に衛星群の各群雌雄各 10 匹、ならびに投与終了後に主群の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、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、精巣、卵巣、副腎

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 2 (文末に掲載) に示した。100 ppm 群雄で投与期間を通じて腎臓の重量および体重比の増加が認められた。その他の臓器においても対照群と比較して統計学的に有意な変動が散見されたが用量相関性または一貫性の認められない変化であった。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺、投与 26、52 および 78 週経過後に衛星群の各群雌雄各 10 匹、ならびに投与終了後に主群の全生存動物について、剖検を行った。

検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった^{申請者注1)}。

病理組織学的検査；投与52週経過後の衛星群（各群雌雄各10匹）および主群の全動物について、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

心臓、大動脈、リンパ節、脾臓、骨髄、胸腺、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、気管、肺、唾液腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膵臓、肝臓、胆嚢、腎臓、膀胱、卵巣、子宮、膈、乳腺、精巣、前立腺、精嚢、胸骨、大腿骨、骨格筋、皮膚および皮下組織、眼球、脳、脊髄、坐骨神経、その他肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

主群の全動物において対照群と比べ統計学的有意差の認められた所見を表3（文末に掲載）に示した。

いずれの所見についても明確な用量相関性は認められず、自然発生的病変と考えられた^{申請者注2)}。

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表4（文末に掲載）に示した。

いずれの所見についても明確な用量相関性は認められず、自然発生的病変と考えられた。

以上の結果から、CYAP原体のマウスを用いた飼料混入による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験における毒性影響として、100 ppm 群雌雄で体重の有意な高値、コリンエステラーゼ活性の有意な減少および脾臓の髄外造血が認められた。また、同群雄では腎

申請者注1)：肉眼的病理検査の結果について

78週経過後の衛生群の脾臓で変色点の発現頻度が100 ppm 群の雄で有意に増加したが（対照群0例に対し5例、申請者が実施したWilcoxon検定で $p < 0.05$ ）、他の時点での肉眼的検査および組織学的検査結果には関連する変化はみられず、影響とは考えなかった。

申請者注2)：非腫瘍性病変について

統計検定を実施した結果、有意差が散見された。そのうち、有意差を持って発現が増加した以下の所見について次のように考える。

1. 脾臓で髄外造血の頻度および程度が100 ppm 群雌雄の主群で増加し、投与の影響が考えられたが、血液検査で関連する変動が見られなかったことから、毒性と判断するものの、その毒性学的意義は低いと考える。
2. 子宮水腫が100 ppm 群雌の主群で増加し投与の影響が疑われたが、他の生殖内分泌系への影響は示唆されず、偶発的な性周期の偏りも考えられ、本変化の毒性学的意義は不明であった。
3. 肝臓で壊死が100 ppm 群雌の主群で僅かに増加し、投与の影響が考えられた。
4. 腎臓で尿細管上皮の空胞化が100 ppm 群雌の主群で増加した。対照群で認められる変化のわずかな頻度の増加であり（対照群29例に対し、100 ppm 群39例）、毒性学的には重篤でないと考えられた。

臓重量の増加および尿細管上皮の空胞化が認められ、同群雌では子宮水腫および肝臓壊死の増加が認められた。したがって、無毒性量は雌雄とも 10 ppm (雄 1.5 mg/kg/日、雌 1.9 mg/kg/日) であると判断された。
また、発がん性はないものと判断された。

表1 体重

検査 時期 (週)	投与群 (ppm)					
	雄			雌		
	1	10	100	1	10	100
1	101	↓97	↓98	↑103	102	101
2	100	↓95	↓97	↑104	101	99
3	100	↓96	↓98	↑103	101	99
4	100	↓95	100	↑103	101	100
5	99	↓96	101	↑103	102	↑103
6	99	↓95	100	↑105	101	↑104
7	99	↓95	100	↑104	101	↑105
8	99	↓95	100	↑103	100	↑105
9	100	↓95	101	↑103	100	↑105
10	99	↓94	100	102	99	↑105
11	100	↓95	100	↑103	100	↑105
12	99	↓95	100	102	100	↑108
13	99	↓94	100	103	99	↑109
14	99	↓95	100	102	98	↑108
16	99	↓94	101	100	↓96	↑109
18	99	↓94	101	100	↓95	↑110
20	99	↓95	102	99	↓95	↑113
22	99	↓95	103	98	↓94	↑116
24	99	↓96	↑104	98	↓92	↑115
26	99	97	↑105	97	↓93	↑116
28	100	97	↑106	96	↓91	↑117
30	100	97	↑106	96	↓91	↑118
32	99	97	↑105	↓95	↓90	↑117
34	100	97	↑107	95	↓91	↑119
36	101	97	↑107	↓94	↓90	↑118
38	100	↓96	↑106	↓93	↓89	↑118
40	100	↓95	↑106	↓95	↓90	↑116
42	100	↓95	↑106	↓93	↓89	↑116
44	99	↓94	↑105	↓93	↓89	↑115
46	99	↓94	↑105	↓92	↓88	↑115

(Student の t 検定) ↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

表 1 体重 (続き)

検査 時期 (週)	投与群 (ppm)					
	雄			雌		
	1	10	100	1	10	100
48	99	↓95	↑106	↓92	↓89	↑114
50	98	↓94	↑105	↓94	↓89	↑117
52	98	↓93	↑104	↓91	↓87	↑114
54	98	↓94	103	↓91	↓87	↑111
56	97	↓93	103	↓90	↓86	↑110
58	98	↓93	102	↓91	↓88	↑111
60	98	↓93	102	↓91	↓88	↑111
62	98	↓93	102	↓90	↓88	↑111
64	97	↓93	101	↓91	↓87	↑109
66	98	↓93	102	↓91	↓88	↑107
68	97	↓92	102	↓90	↓89	↑109
70	98	↓93	103	↓90	↓88	↑109
72	98	↓93	103	↓89	↓89	↑109
74	99	↓95	↑104	↓91	↓90	↑110
76	98	↓94	↑104	↓88	↓88	↑108
78	97	↓94	103	↓89	↓90	↑108
80	98	↓96	103	↓88	↓90	106
82	100	96	↑104	↓90	↓92	104
84	100	97	↑104	↓91	↓91	104
86	100	97	↑105	↓90	↓91	105
88	100	98	↑104	↓90	↓93	105
90	100	98	↑104	↓90	↓93	103
92	102	99	↑105	↓90	↓94	105
94	102	98	↑105	↓90	↓94	105
96	103	100	↑108	↓91	96	106
98	104	100	↑108	↓91	96	↑108
100	104	100	↑108	↓92	97	↑107
102	↑106	102	↑111	↓93	97	↑108
104	104	102	↑110	94	99	↑107

(Student の t 検定) ↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

表2 臓器重量

検査項目	検査時期 (週)	投与群 (ppm)						
		雄			雌			
		1	10	100	1	10	100	
最終体重		52	105	99	↑108	101	95	↑119
		104	104	101	↑108	↓94	96	106
脳	重量	52	101	100	100	101	102	101
	対体重比		95	100	↓92	100	106	86
	重量	78	↑103	↑103	↑104	100	101	101
	対体重比		106	99	96	105	107	99
	重量	104	100	100	↑103	↑102	↑102	101
	対体重比		97	100	↓95	↑109	↑107	96
心臓	重量	78	100	109	↑111	101	102	↑111
	対体重比		102	104	104	107	109	109
	重量	104	102	98	105	↑106	102	↑111
	対体重比		99	98	97	↑114	↑107	106
肺	重量	78	104	↑109	↑118	102	105	99
	対体重比		106	105	110	106	109	97
	重量	104	94	94	103	108	104	108
	対体重比		90	94	95	↑116	109	103
肝臓	重量	26	102	105	↑110	105	104	↑112
	対体重比		108	↑112	↑111	106	100	102
	重量	52	107	93	109	107	102	↑111
	対体重比		102	95	101	106	107	95
	重量	104	91	84	95	110	92	↑124
	対体重比		89	83	87	↑118	97	↑117
脾臓	重量	26	124	118	97	97	98	104
	対体重比		130	↑124	98	98	94	96
腎臓	重量	26	98	103	↑110	102	102	105
	対体重比		104	109	↑112	103	98	96
	重量	52	102	97	↑119	103	104	102
	対体重比		97	98	↑110	102	108	86
	重量	78	102	109	↑122	103	104	↑106
	対体重比		105	105	↑114	108	110	105
重量	104	↑107	102	↑128	↑111	103	↑125	
対体重比		103	102	↑119	↑119	↑108	122	

(Student の t 検定) ↑ ↓ : p < 0.05、↑ ↓ : p < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

表2 臓器重量 (続き)

検査項目		検査時期 (週)	投与群 (ppm)					
			雄			雌		
			1	10	100	1	10	100
副腎	重量	26	100	90	90	92	↓77	85
	対体重比		111	95	95	97	↓74	81
	重量	52	↑143	143	↑143	83	125	108
	対体重比		134	↑154	130	80	130	96
	重量	104	88	88	100	113	113	↑125
	対体重比		92	100	94	112	111	110
精巣	重量	26	107	96	101	—	—	—
	対体重比		↑113	101	102	—	—	—
	重量	78	104	↑108	↑107	—	—	—
	対体重比		106	104	99	—	—	—
	重量	104	100	100	99	—	—	—
	対体重比		97	100	↓91	—	—	—

(Student の t 検定) ↑ ↓ : p < 0.05、↑ ↓ : p < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

表 3 非腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	10	100	0	1	10	100
52 週	脾臓	所見\検査動物数	10	10	9	9	10	10	10	10
		髓外造血 中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
		萎縮 軽度	1	0	0	0	0	0	1	0
		濾胞過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
	胸腺	所見\検査動物数	9	10	9	7	8	8	7	5
		退縮 軽度	9	10	9	7	8	8	7	5
	甲状腺	所見\検査動物数	9	7	10	9	9	9	10	10
		濾胞嚢胞 軽度	1	1	0	0	0	0	0	0
	唾液腺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		リンパ球集簇 軽度	4	2	2	4	5	4	3	2
	肝臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		リンパ球集簇 軽度	0	0	0	0	0	1	0	1
		脂肪変性 軽度	4	2	6	7	2	3	2	4
		中等度	0	3	0	1	0	0	0	1
		壊死 軽度	0	0	0	0	0	2	0	1
	腎臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		リンパ球集簇 軽度	4	1	3	2	4	4	3	2
		中等度	0	0	0	0	2	0	0	0
		尿細管空胞化 軽度	7	6	9	9	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
	精囊	所見\検査動物数	10	10	10	10	—	—	—	—
		拡張 軽度	0	0	0	1	—	—	—	—
	卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	10	10	10	10
		嚢胞 軽度	—	—	—	—	1	0	0	1
		石灰沈着 軽度	—	—	—	—	1	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	10	10	10	10
		拡張 軽度	—	—	—	—	0	0	0	1
		中等度	—	—	—	—	0	1	0	0
嚢胞状内膜過形成		—	—	—	—	1	1	1	3	
皮膚・ 皮下	所見\検査動物数	10	10	10	9	10	10	10	10	
	炎症 軽度	0	1	0	0	0	0	0	0	
脳	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
	石灰沈着 軽度	0	0	0	0	0	1	0	0	

— : 該当臓器なし

Fisher の直接確率検定による対照群との有意差検定を実施したが、有意差は認められなかった。

申請者注：程度のある病変については、申請者が Wilcoxon 検定（両側）を実施した。

表3 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	10	100	0	1	10	100
死亡・ 切迫殺 主群	心臓	所見\検査動物数	16	15	15	22	13	15	14	16
		リンパ球集簇 軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
		心筋線維化 軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
		石灰沈着 中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ節	所見\検査動物数	16	15	14	22	13	15	13	15
		炎症 軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
		うっ血/出血 軽度	1	3	0	4	0	0	0	0
		反応性組織球症 軽度	4	1	0*	3	2	1	0	0
		中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
	濾胞過形成	0	0	0	2	0	2	0	0	
	脾臓	所見\検査動物数	16	15	15	22	13	15	14	16
		髓外造血 軽度	2	1	3	5*	2	0	3	0
		中等度	0	3	3	3	1	4	1	4
		重度	0	0	0	1	0	0	0	0
		萎縮 軽度	1	6*	2	4	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	0	0	3	0	0
		炎症 軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	0	0	1	0	0
	動脈周囲炎 軽度	0	0	0	0	0	1	0	0	
	胸腺	所見\検査動物数	8	11	10	6	8	15	6	3
		退縮 軽度	1	0**	2	1	0	0**	0	1*
		中等度	3	3	6	1	5	2	4	1
		重度	3	8	1	4	2	9	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	14	14	15	19	13	14	14	15
		嚢胞 軽度	1	1	1	0	0	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	12	12	14	21	11	14	8	13
		濾胞嚢胞 軽度	1	0	2	2	1	0	0	0
		濾胞上皮細胞過形成	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎	所見\検査動物数	15	15	15	21	13	15	14	15
		副副腎 軽度	1	0	1	0	1	0	0	1
肺	所見\検査動物数	16	15	15	22	13	15	14	16	
	リンパ球集簇 軽度	0	0	2	0	0	1	0	0	
	泡沫細胞集簇 重度	0	0	0	0	0	0	0	1	
	動脈壁石灰沈着 軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	
	出血 軽度	0	0	0	1	0	0	0	0	
	重度	0	0	1	0	0	0	0	0	
過形成	0	1	0	0	0	0	0	0		
唾液腺	所見\検査動物数	16	15	15	22	10	14	14	14	
	リンパ球集簇 軽度	3	0	3	4	0	0	1	2	
	中等度	0	0	0	0	1	0	0	0	

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

申請者注: 程度のある病変については、申請者がWilcoxon検定(両側)を実施した。

表3 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	10	100	0	1	10	100
死亡・ 切迫殺 主群	脾臓	所見\検査動物数	16	15	15	22	13	15	14	15
		リンパ球集簇 軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
		動脈周囲炎 重度	0	0	0	0	0	1	0	0
		血腫 重度	0	0	0	0	0	1	0	0
		島細胞過形成	0	0	3	1	0	1	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	16	15	15	22	13	15	14	16
		リンパ球集簇 軽度	0	0	1	0	0	0	1	0
		脂肪変性 軽度	0	0	1	0	2	0	0	2
		脂肪変性 中等度	1	0	0	1	0	0	1	1
		壊死 軽度	0	2	1	1	1	1	1	0
		壊死 中等度	0	0	0	2	0	0	0	2
		壊死 重度	0	1	1	1	0	0	0	2
		塞栓症 軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
		石灰沈着 軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
	髓外造血 中等度	0	0	0	0	1	0	0	0	
	腎臓	所見\検査動物数	16	15	15	22	13	15	14	16
		リンパ球集簇 軽度	1	3	1	2	0	1	0	0
		石灰沈着 軽度	1	0	0	1	0	0	0	0
		水腎症 軽度	1	1	0	0	0	0	0	2
		水腎症 中等度	0	0	0	0	0	0	1	1
		嚢胞 中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
		慢性腎症 軽度	0	0	1	1	0	0	0	1
		慢性腎症 中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
		慢性腎症 重度	0	0	0	0	0	1	0	0
		尿細管空胞化 軽度	7	8	7	15*	0	0	0	0
		尿細管空胞化 中等度	1	0	1	3]	0	0	0	0
		梗塞 軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
		間質性腎炎 軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
		糸球体腎炎 軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
	糸球体腎炎 重度	0	0	0	0	1	0	0	0	
	出血 中等度	0	0	0	1	0	0	0	0	
	尿細管過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	
	精巣	所見\検査動物数	16	15	15	22	-	-	-	-
		萎縮 軽度	1	0	1	1	-	-	-	-
	萎縮 中等度	2	0	0	0	-	-	-	-	
	精嚢	所見\検査動物数	16	15	15	22	-	-	-	-
拡張 軽度		7	1**	1**	6	-	-	-	-	
拡張 中等度		2	0]	0]	0	-	-	-	-	
萎縮 軽度	1	0	2	0	-	-	-	-		

- : 該当臓器なし

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

申請者注: 程度のある病変については、申請者がWilcoxon検定(両側)を実施した。

表3 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	1	10	100	0	1	10	100	
死亡・ 切迫殺 主群	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	12	15	14	15	
		嚢胞	軽度	-	-	-	0	0	1	0	
		中等度	-	-	-	-	1	0	0	0	
		重度	-	-	-	-	1	0	0	0	
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	13	15	14	16	
		子宮水腫	軽度	-	-	-	2	0	0	1	
		中等度	-	-	-	-	0	1	1	2	
		重度	-	-	-	-	0	0	0	2	
		出血	軽度	-	-	-	0	1	0	0	
	嚢胞状内膜過形成	-	-	-	-	3	5	6	3		
	皮膚・ 皮下	所見\検査動物数	16	15	14	22	13	15	14	16	
		炎症	軽度	0	2	0	0	0	0	2	
		中等度	1	2	0	0	1	0	0	0	
		表皮嚢胞	中等度	0	0	0	1	0	0	0	
		萎縮	軽度	3	2	1	9 [*]	3	3	1	3
	中等度	0	0	0	2 []]	1	1	0	0		
	脳	所見\検査動物数	16	15	15	22	13	15	14	16	
		石灰沈着	軽度	6	2	1 [*]	3	5	4	2	3
		出血	軽度	0	0	0	1	1	0	0	0
		梗塞	軽度	1	0	0	0	0	0	1	0
104 週	心臓	所見\検査動物数	34	35	35	28	37	35	36	34	
		心筋線維化	軽度	1	0	0	0	1	0	0	1
	リンパ節	所見\検査動物数	34	35	34	27	37	35	36	34	
		炎症	軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
		中等度	1	0	0	0	0	0	0	0	
		萎縮	軽度	0	0	0	0	0	1	2	0
		うっ血/出血	軽度	1	6	2	2	0	0	0	1
		中等度	1	0	0	0	0	0	0	0	
		反応性組織球症	軽度	2	1	0 [*]	1	5	1	2	4
	中等度	2	0	0 []]	0	0	0	0	1		
	濾胞過形成	0	3	4	2	2	2	3	2		
	脾臓	所見\検査動物数	34	35	35	27	37	35	36	34	
		髓外造血	軽度	3	4	5	5	1	2	1	4 ^{**}
		中等度	1	2	2	1	0	1	0	5 []]	
萎縮		軽度	0	0	4 [*]	1	0	0	1	0	
炎症		軽度	0	0	0	0	0	0	1	1	
濾胞過形成		1	0	5	3	3	4	6	6		
胸腺	所見\検査動物数	25	26	23	16	35	32	34	26		
	退縮	中等度	25	26	20	10 ^{**}	33	30	29	20	
	重度	0	0	1	6 []]	1	0	0	5		

- : 該当臓器なし

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

申請者注 : 程度のある病変については、申請者が Wilcoxon 検定 (両側) を実施した。

表3 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	10	100	0	1	10	100
104 週	下垂体	所見\検査動物数	29	34	34	27	36	32	34	33
		嚢胞 軽度	1	1	2	0	0	1	0	1
		前葉過形成	0	0	0	0	4	1	0	2
	甲状腺	所見\検査動物数	29	30	29	25	35	34	35	33
		濾胞嚢胞 軽度	4	1	3	4	2	0	0	2
	副腎	所見\検査動物数	34	35	35	28	37	35	36	34
		脂肪変性 軽度	1	0	1	0	3	1	0	0
		副副腎 軽度	0	0	1	0	1	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	34	35	35	28	37	35	36	34
		リンパ球集簇 軽度	0	0	1	0	0	0	2	3
		中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
		泡沫細胞集簇 中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
		出血 軽度	0	0	2	0	0	0	0	1
		ヘモジデリン沈着症 軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
		過形成	3	3	0	0	0	0	0	0
	唾液腺	所見\検査動物数	33	35	35	28	37	35	36	34
		リンパ球集簇 軽度	5	2	9	4	9	5	12	8
		中等度	0	0	0	0	1	0	2	0
	脾臓	所見\検査動物数	34	35	35	28	37	35	36	34
		リンパ球集簇 軽度	0	0	0	0	0	0	2	1
		腺房細胞萎縮 軽度	1	3	0	0	1	0	0	0
		導管拡張 軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
		脂肪浸潤 軽度	0	1	0	0	0	0	0	1
		重度	0	0	0	0	1	0	0	0
		異所性脾臓 軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
		島細胞過形成	0	2	3	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	34	35	35	28	37	35	36	34
		リンパ球集簇 軽度	0	0	0	1	2	1	4	2
		脂肪変性 軽度	3	2	2	7	1	0	0	5
		肉芽腫 軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
		中等度	0	0	0	0	1	0	0	0
		壊死 軽度	0	0	1	0	0	2	0	0
		中等度	0	0	0	2	0	0	0	0
		線維化 中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
		ペリオシス 軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
		嚢胞変性 軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
		変異細胞巣	1	1	0	3	0	2	2	0
		腎臓	所見\検査動物数	34	35	35	28	37	35	36
	リンパ球集簇 軽度		4	1	11	5	6	8	10*	7
	中等度		0	0	0	0	0	0	3	1
重度	0		0	0	0	0	0	1	0	

Fisher の直接確率検定による対照群との有意差検定を実施したが、有意差は認められなかった。
 申請者注：程度のある病変については、申請者が Wilcoxon 検定 (両側) を実施した。

表 3 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	10	100	0	1	10	100
104 週	腎臓	所見\検査動物数	34	35	35	28	37	35	36	34
		水腎症 軽度	0	1	0	1	0	0	0	1
		嚢胞 軽度	0	0	1	0	0	1	0	0
		慢性腎症 軽度	2	4	2	1	0	1	0	0
		慢性腎症 中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
		尿細管空胞化 軽度	20	29*	24	16	0	0	0	0
		尿細管空胞化 中等度	1	1	2	5	0	0	0	0
		線維化 中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
	移行上皮過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	
	精巣	所見\検査動物数	34	35	35	28	—	—	—	—
		萎縮 軽度	2	2	2	0	—	—	—	—
		萎縮 中等度	1	0	0	0	—	—	—	—
	精囊	所見\検査動物数	34	35	35	28	—	—	—	—
		拡張 軽度	4	5	0]*	1	—	—	—	—
		拡張 中等度	0	0	0]	1	—	—	—	—
		萎縮 軽度	2	0	2	0	—	—	—	—
	卵巢	所見\検査動物数	—	—	—	—	37	34	35	34
		嚢胞 軽度	—	—	—	—	3	6	9	3
		嚢胞 中等度	—	—	—	—	4	0	1	0
		嚢胞 重度	—	—	—	—	1	0	1	0
		石灰沈着 軽度	—	—	—	—	1	0	0	0
		血腫 軽度	—	—	—	—	0	0	1	0
	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	37	35	36	34
		子宮水腫 軽度	—	—	—	—	4	0]*	1	2]*
		子宮水腫 中等度	—	—	—	—	1	0]	3	6]
		子宮水腫 重度	—	—	—	—	0	0]	2	4]
		嚢胞状内膜過形成	—	—	—	—	26	26	34**	23
	皮膚・ 皮下	所見\検査動物数	34	35	35	28	37	35	36	34
		炎症 軽度	5	8	0*	2	1	1	0	1
		炎症 中等度	0	1	1	1	0	0	0	0
		炎症 重度	0	0	0	1	0	0	0	0
		表皮嚢胞 軽度	0	0	2	0	0	1	0	0
表皮嚢胞 重度		0	0	1	0	0	0	0	0	
萎縮 軽度		6	4	6	4	14	15	13	15	
萎縮 中等度		1	0	0	0	2	0	1	0	
	扁平上皮過形成	0	2	0	0	0	1	0	0	
脳	所見\検査動物数	34	35	35	28	37	35	36	34	
	石灰沈着 軽度	7	5	10	2	4	5	9	6	

— : 該当臓器なし

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

申請者注 : 程度のある病変については、申請者が Wilcoxon 検定 (両側) を実施した。

表3 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	10	100	0	1	10	100
全動物 主群	心臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		リンパ球集簇 軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
		心筋線維化 軽度	2	0	0	0	1	0	0	1
		石灰沈着 中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
		炎症 軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
	リンパ節	所見\検査動物数	50	50	48	49	50	50	49	49
		炎症 軽度	0	2	0	0	0	0	0	0
		炎症 中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
		萎縮 軽度	0	0	0	0	0	1	2	0
		うっ血/出血 軽度	2	9	2	6	0	0	0	1
		うっ血/出血 中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
		反応性組織球症 軽度	6	2*	0**	4	7	2	2	4
		反応性組織球症 中等度	3	0	0	0	0	0	0	1
	濾胞過形成	0	3	4	4	2	4	3	2	
	脾臓	所見\検査動物数	50	50	50	49	50	50	50	50
		髓外造血 軽度	5	5	8	10*	3	2	4	4*
		髓外造血 中等度	1	5	5	4	1	5	1	9
		髓外造血 重度	0	0	0	1	0	0	0	0
		萎縮 軽度	1	6	6	5	0	0	1	0
		萎縮 中等度	0	0	0	0	0	3	0	0
		炎症 軽度	0	1	0	0	0	0	1	1
		炎症 中等度	0	0	0	0	0	1	0	0
	動脈周囲炎 軽度	0	0	0	0	0	1	0	0	
	濾胞過形成	1	0	5	3	3	4	6	6	
	胸腺	所見\検査動物数	33	37	33	22	43	47	40	29
		退縮 軽度	1	0	2	1**	0	0	0*	1
		退縮 中等度	28	29	26	11	38	32	33	21
		退縮 重度	3	8	2	10	3	9	0	5
	下垂体	所見\検査動物数	43	48	49	46	49	46	48	48
		嚢胞 軽度	2	2	3	0	0	1	0	1
前葉過形成		0	0	0	0	4	1	0	2	
甲状腺	所見\検査動物数	41	42	43	46	46	48	43	46	
	濾胞嚢胞 軽度	5	1	5	6	3	0	0	2	
	濾胞上皮細胞過形成	0	0	0	0	0	0	1	0	
副腎	所見\検査動物数	49	50	50	49	50	50	50	49	
	脂肪変性 軽度	1	0	1	0	3	1	0	0	
	副副腎 軽度	1	0	2	0	2	0	0	1	

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

申請者注: 程度のある病変については、申請者がWilcoxon検定(両側)を実施した。

表3 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	1	10	100	0	1	10	100	
全動物 主群	肺	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		リンパ球集簇	軽度	0	0	3	0	0	1	2	3
			中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
		泡沫細胞集簇	中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
			重度	0	0	0	0	0	0	0	1
		動脈壁石灰沈着	軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
		出血	軽度	0	0	2	1	0	0	0	1
			重度	0	0	1	0	0	0	0	0
		ヘモジリン沈着症	軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
	過形成		3	4	0	0	0	0	0	0	
	唾液腺	所見\検査動物数	49	50	50	50	47	49	50	48	
		リンパ球集簇	軽度	8	2*	12	8	9	5	13	10
			中等度	0	0	0	0	2	0	2	0
	脾臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49	
		リンパ球集簇	軽度	0	0	0	1	0	0	2	1
		腺房細胞萎縮	軽度	1	3	0	0	1	0	0	0
		導管拡張	軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
		動脈周囲炎	重度	0	0	0	0	0	1	0	0
		脂肪浸潤	軽度	0	1	0	0	0	0	0	1
			重度	0	0	0	0	1	0	0	0
		異所性脾臓	軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
		血腫	重度	0	0	0	0	0	1	0	0
	島細胞過形成		0	2	6*	1	0	1	0	0	
	肝臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		リンパ球集簇	軽度	0	0	1	1	2	1	5	2
		脂肪変性	軽度	3	2	3	7	3	0	0	7
			中等度	1	0	0	1	0	0	1	1
		肉芽腫	軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
			中等度	0	0	0	0	1	0	0	0
		壊死	軽度	0	2	2	1*	1	3	1	0
			中等度	0	0	0	4	0	0	0	2
			重度	0	1	1	1	0	0	0	2
		線維化	中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
		塞栓症	軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
		ペリオオシス	軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
		石灰沈着	軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
髓外造血		中等度	0	0	0	0	1	0	0	0	
嚢胞変性		軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	
変異細胞巢		1	1	0	3	0	2	2	0		

*: p < 0.05 Fisher の直接確率検定

申請者注: 程度のある病変については、申請者が Wilcoxon 検定 (両側) を実施した。

表3 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌					
	投与量 (ppm)		0	1	10	100	0	1	10	100		
全動物 主群	腎臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50		
		リンパ球集簇	軽度	5	4	12	7	6	9	10*	7	
			中等度	0	0	0	0	0	0	3	1	
			重度	0	0	0	0	0	0	1	0	
			石灰沈着	軽度	1	0	0	1	0	0	0	0
			水腎症	軽度	1	2	0	1	0	0	0	3
				中等度	0	0	0	0	0	0	1	1
			嚢胞	軽度	0	0	1	0	0	1	0	0
				中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
			慢性腎症	軽度	2	4	3	2	0	1	0	1
				中等度	2	0	0	0	0	0	0	0
				重度	0	0	0	0	0	1	0	0
			尿細管空胞化	軽度	27	37	31	31*	0	0	0	0
				中等度	2	1	3	8	0	0	0	0
			梗塞	軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
			間質性腎炎	軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
			糸球体腎炎	軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
				重度	0	0	0	0	1	0	0	0
			出血	中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
			線維化	中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
		尿細管過形成		0	0	0	1	0	0	0	0	
		移行上皮過形成		0	0	0	0	0	1	0	0	
		精巣	所見\検査動物数	50	50	50	50	—	—	—	—	
			萎縮	軽度	3	2	3	1*	—	—	—	
				中等度	3	0	0	0	—	—	—	
		精囊	所見\検査動物数	50	50	50	50	—	—	—	—	
			拡張	軽度	11	6	1	7	—	—	—	
				中等度	2	0	0	1	—	—	—	
			萎縮	軽度	3	0	4	0	—	—	—	
		卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	49	49	49	49	
			嚢胞	軽度	—	—	—	3	6	9	3*	
				中等度	—	—	—	5	0	1	0	
				重度	—	—	—	2	0	1	0	
	石灰沈着		軽度	—	—	—	1	0	0	0		
	血腫	軽度	—	—	—	0	0	1	0			

— : 該当臓器なし

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

申請者注 : 程度のある病変については、申請者が Wilcoxon 検定 (両側) を実施した。

表3 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	1	10	100	0	1	10	100	
全 動 物 主 群	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	50	50	50	50	
		子宮水腫	軽度	—	—	—	—	6	0*	1	3**
			中等度	—	—	—	—	1	1	4	8
			重度	—	—	—	—	0	0	2	6
		出血	軽度	—	—	—	—	0	1	0	0
		嚢胞状内膜過形成		—	—	—	—	29	31	40*	26
	皮膚・ 皮下	所見\検査動物数		50	50	49	50	50	50	50	50
		炎症	軽度	5	10	0	2	1	1	0	3
			中等度	1	3	1	1	1	0	0	0
			重度	0	0	0	1	0	0	0	0
		表皮嚢胞	軽度	0	0	2	0	0	1	0	0
			中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
			重度	0	0	1	0	0	0	0	0
		萎縮	軽度	9	6	7	13	17	18	14	18
		中等度	1	0	0	2	3	1	1	0	
	扁平上皮過形成		0	2	0	0	0	1	0	0	
	脳	所見\検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
		石灰沈着	軽度	13	7	11	5*	9	9	11	9
		出血	軽度	0	0	0	1	1	0	0	0
		梗塞	軽度	1	0	0	0	0	0	1	0

— : 該当臓器なし

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

申請者注 : 程度のある病変については、申請者が Wilcoxon 検定 (両側) を実施した。

表4 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	10	100	0	1	10	100
52週	肝臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		過形成(腫瘍)結節(B)	1	3	1	2	0	0	0	1
		血管肉腫(M)	0	0	0	1	1	0	0	0
皮膚・皮下		所見\検査動物数	10	10	10	9	10	10	10	10
		扁平上皮癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
死亡・切迫殺主群	脾臓	所見\検査動物数	16	15	15	22	13	15	14	16
		血管肉腫(M)	1	2	1	1	0	0	3	0
	骨髓	所見\検査動物数	16	15	15	22	13	15	14	16
		血管肉腫(M)	0	0	1	1	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数	15	15	15	21	13	15	14	15
		皮質腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		褐色細胞腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	16	15	15	22	13	15	14	16
		腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	1	0
		腺癌(M)	0	0	1	1	0	1	0	1
	舌	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	1
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	1
	胃	所見\検査動物数	16	15	15	22	13	15	14	16
		扁平上皮乳頭腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	16	15	15	22	13	15	14	16
		過形成(腫瘍)結節(B)	0	1	0	4	1	0	0	0
		血管腫(B)	1	0	0	1	1	2	0	1
		肝細胞癌(M)	8	1*	4	8	2	2	0	0
		血管肉腫(M)	1	3	4	4	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		分類不能肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	—	—	—	—	12	13	13	15
		腺癌(M)	—	—	—	—	1	0	0	0
卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	12	15	14	15	
	血管腫(B)	—	—	—	—	0	1	0	0	
	奇形腫(B)	—	—	—	—	0	0	2	0	
子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	13	15	14	16	
	内膜間質ポリープ(B)	—	—	—	—	0	0	1	0	
	内膜間質肉腫(M)	—	—	—	—	1	1	0	0	
	分類不能肉腫(M)	—	—	—	—	1	1	4	3	
大腿骨	所見\検査動物数	16	15	15	21	13	15	14	16	
	骨肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	

— : 該当臓器なし

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

* : p < 0.05 Fisherの直接確率検定

表4 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	1	10	100	0	1	10	100	
死亡・ 切迫殺 主群	皮膚・ 皮下	所見\検査動物数	16	15	14	22	13	15	14	16	
		線維腫 (B)	0	1	0	2	1	0	0	0	
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		線維肉腫 (M)	1	1	0	1	0	1	0	0	
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	1	0	0	0	0	1	1	
		血管肉腫 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0	
	ハーダー 腺	所見\検査動物数	1	0	0	1	0	1	1	0	
		腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0	
	腹腔	所見\検査動物数	2	1	2	4	2	4	3	10	
		脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	胸腔	所見\検査動物数	0	0	1	1	1	2	0	0	
		線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	全身	所見\検査動物数	16	15	15	22	13	15	14	16	
		悪性リンパ腫/白血病 (M)	3	1	4	7	6	8	5	8	
	104 週	リンパ節	所見\検査動物数	34	35	34	27	37	35	36	34
			血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
			血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		脾臓	所見\検査動物数	34	35	35	27	37	35	36	34
			血管腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	1
			血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	1	0
骨髓		所見\検査動物数	34	35	35	28	37	35	36	34	
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
下垂体		所見\検査動物数	29	34	34	27	36	32	34	33	
		前葉腺腫 (B)	0	1	0	0	4	1	3	5	
		前葉癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
甲状腺		所見\検査動物数	29	30	29	25	35	34	35	33	
		充実性癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
副腎		所見\検査動物数	34	35	35	28	37	35	36	34	
		皮質腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0	
		褐色細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	1	0	0	
		皮質癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
肺		所見\検査動物数	34	35	35	28	37	35	36	34	
		腺腫 (B)	3	1	3	3	0	1	2	2	
	腺癌 (M)	1	0	2	1	0	0	1	1		
胃	所見\検査動物数	34	35	35	28	37	35	36	34		
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	3	0	1	0	0		
	肥満細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0		
盲腸	所見\検査動物数	34	35	35	28	37	35	36	34		
	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0		

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率検定による対照群との有意差検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表4 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	10	100	0	1	10	100
104 週	肝臓	所見\検査動物数	34	35	35	28	37	35	36	34
		過形成(腫瘍)結節(B)	12	9	11	8	2	1	2	6
		血管腫(B)	0	5*	0	1	1	1	0	2
		肝細胞癌(M)	12	5*	6	4	0	2	0	1
		血管肉腫(M)	0	1	2	1	0	0	0	1
	腎臓	所見\検査動物数	34	35	35	28	37	35	36	34
		血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	34	35	35	28	—	—	—	—
		間細胞腫(B)	0	1	0	0	—	—	—	—
	精巣 上体	所見\検査動物数	0	0	1	0	—	—	—	—
		分類不能肉腫(M)	0	0	1	0	—	—	—	—
	精囊	所見\検査動物数	34	35	35	28	—	—	—	—
		平滑筋肉腫(M)	0	1	0	0	—	—	—	—
	包皮・ 陰核腺	所見\検査動物数	3	1	2	5	—	—	—	—
		腺腫(B)	0	0	1	1	—	—	—	—
		腺癌(M)	0	0	0	2	—	—	—	—
	乳腺	所見\検査動物数	—	—	—	—	37	35	36	34
		腺癌(M)	—	—	—	—	0	0	1	2
	卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	37	34	35	34
		腺腫(B)	—	—	—	—	1	0	0	0
		嚢胞腺腫(B)	—	—	—	—	0	0	0	1
	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	37	35	36	34
		腺腫(B)	—	—	—	—	0	1	0	0
		内膜間質ポリープ(B)	—	—	—	—	0	1	2	1
		血管腫(B)	—	—	—	—	2	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	—	—	—	—	0	3	0	1
	分類不能肉腫(M)	—	—	—	—	2	1	2	0	
	膣	所見\検査動物数	—	—	—	—	37	35	36	34
		腺癌(M)	—	—	—	—	1	0	0	0
	皮膚・ 皮下	所見\検査動物数	34	35	35	28	37	35	36	34
		扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		角化棘細胞腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維腫(B)	1	1	3	1	0	0	0	0
		血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
扁平上皮癌(M)		0	0	0	0	0	1	0	0	
線維肉腫(M)		2	1	1	0	0	1	0	0	
悪性線維性組織球腫(M)		2	0	0	0	0	1	0	0	
ハーダー 腺	所見\検査動物数	3	0	2	2	3	3	1	1	
	腺腫(B)	1	0	1	1	3	2	1	0	
	腺癌(M)	1	0	0	1	0	0	0	1	

— : 該当臓器なし
 (B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍
 * : p < 0.05 Fisher の直接確率検定

表4 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	10	100	0	1	10	100
104 週	腹腔	所見\検査動物数	5	2	3	2	1	2	4	8
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	全身	所見\検査動物数	34	35	35	28	37	35	36	34
		悪性リンパ腫/白血病 (M)	6	3	7	8	10	6	6	6
	その他	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
		軟骨肉腫 (脛骨) (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
全 動 物 主 群	リンパ節	所見\検査動物数	50	50	48	49	50	50	49	49
		血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	50	50	50	49	50	50	50	50
		血管腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	1
		血管肉腫 (M)	1	3	1	1	0	0	4	0
	骨髓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	43	48	49	46	49	46	48	48
		前葉腺腫 (B)	0	1	0	0	4	1	3	5
		前葉癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	甲状腺	所見\検査動物数	41	42	43	46	46	48	43	46
		充実性癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎	所見\検査動物数	49	50	50	49	50	50	50	49
		皮質腺腫 (B)	1	0	0	0	0	1	1	0
		褐色細胞腫 (B)	1	1	0	0	0	1	0	0
		皮質癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		腺腫 (B)	3	1	3	4	0	1	3	2
		腺癌 (M)	1	0	3	2	0	1	1	2
	舌	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	1
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1
胃	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	1	3	0	1	0	0	
	扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	肥満細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
盲腸	所見\検査動物数	48	50	50	50	50	50	49	50	
	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率検定による対照群との有意差検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表4 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	10	100	0	1	10	100
全動物 主群	肝臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		過形成 (腫瘍) 結節 (B)	12	10	11	12	3	1	2	6
		血管腫 (B)	1	5	0	2	2	3	0	3
		肝細胞癌 (M)	20	6**	10*	12	2	4	0	1
		血管肉腫 (M)	1	4	6	5	0	0	0	1
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		分類不能肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		腎臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	50	50	50	50	—	—	—	—
		間細胞腫 (B)	0	1	0	0	—	—	—	—
	精巣 上体	所見\検査動物数	0	0	1	0	—	—	—	—
		分類不能肉腫 (M)	0	0	1	0	—	—	—	—
	精囊	所見\検査動物数	50	50	50	50	—	—	—	—
		平滑筋肉腫 (M)	0	1	0	0	—	—	—	—
	包皮・ 陰核腺	所見\検査動物数	4	1	3	5	—	—	—	—
		腺腫 (B)	0	0	1	1	—	—	—	—
		腺癌 (M)	0	0	0	2	—	—	—	—
	乳腺	所見\検査動物数	—	—	—	—	49	48	49	49
		腺癌 (M)	—	—	—	—	1	0	1	2
	卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	49	49	49	49
		血管腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0
		腺腫 (B)	—	—	—	—	1	0	0	0
		嚢胞腺腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	1
		奇形腫 (B)	—	—	—	—	0	0	2	0
	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	50	50	50	50
		腺腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0
		内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	0	1	3	1
		血管腫 (B)	—	—	—	—	2	0	0	0
		内膜間質肉腫 (M)	—	—	—	—	1	1	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	0	3	0	1
		分類不能肉腫 (M)	—	—	—	—	3	2	6	3
膈	所見\検査動物数	—	—	—	—	48	50	50	49	
	腺癌 (M)	—	—	—	—	1	0	0	0	
大腿骨	所見\検査動物数	50	50	50	49	50	50	50	50	
	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	

—: 該当臓器なし

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

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

表4 腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	10	100	0	1	10	100
全 動 物 主 群	皮膚・ 皮下	所見\検査動物数	50	50	49	50	50	50	50	50
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維腫 (B)	1	2	3	3	1	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	1	0	0
		線維肉腫 (M)	3	2	1	1	0	2	0	0
		悪性線維性組織球腫 (M)	2	1	0	0	0	1	1	1
		血管肉腫 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0
		ハーダー 腺	所見\検査動物数	4	0	2	3	3	4	2
	腺腫 (B)		2	0	1	2	3	2	1	0
	腺癌 (M)		1	0	0	1	0	0	0	1
	腹腔	所見\検査動物数	7	3	5	6	3	6	7	18
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	胸腔	所見\検査動物数	0	0	1	1	1	2	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	全身	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		悪性リンパ腫/白血病 (M)	9	4	11	15	16	14	11	14
	その他	所見\検査動物数	1	1	1	0	0	1	1	1
		軟骨肉腫(脛骨) (M)	0	0	0	0	0	0	0	1

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率検定による対照群との有意差検定を実施したが、有意差は認められなかった。

(3) CYAP 原体のイヌを用いたカプセル投与による 1 年間反復経口投与毒性試験

(資料 8-3)

試験機関：(株)実医研

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体：CYAP 原体

検体純度：

供試動物：ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、投与開始時 6 ヶ月齢、
投与開始時体重；雄 9.0~10.0 kg、雌 7.4~9.4 kg

投与期間：52 週間（1996 年 4 月 23 日~1997 年 4 月 23~24 日）

投与方法：検体をトウモロコシ油で 10 倍希釈 (w/w) してゼラチンカプセルに充填し、0.1、
0.3 および 3 mg/kg の割合で 1 日 1 回、52 週間にわたって強制経口投与した。
対照群には 3 mg/kg 群とほぼ同量のトウモロコシ油を充填したゼラチンカプセルを同様に投与した。カプセルの調製は週 1 回以上の頻度で行った。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

投与期間中に死亡例はなかった。各投与群の雄または雌に嘔吐と、3mg/kg 群雌雄各 1 例および 0.3mg/kg 群雌 1 例に軟便がみられたが、一過性的変化であることから、毒性学的意義はないものと考えられた。また、3mg/kg 群の雄 1 例で頭蓋部皮膚の脱毛がみられたが、無処置動物でもしばしば認められることから自然発生的な変化と考えられた。

体重変化；投与開始前 2 週から投与終了時まで週 1 回、全動物の体重を測定した。

いずれの群でも対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

摂餌量および食餌効率；投与開始前 2 週から投与終了時まで毎日、全動物の摂餌量を測定し、各週の総摂餌量および食餌効率を算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査項目	検査時期(週)	投与群 (mg/kg)					
		雄			雌		
		0.1	0.3	3	0.1	0.3	3
摂餌量	-2	101	100	101	91	↓85	101
	-1	101	100	100	82	↓86	100
	1	101	101	101	82	↓87	100
	2	101	101	104	89	↓88	99
	6	100	98	100	↓86	↓94	100
	8	100	97	100	85	↓85	98
	9	100	97	100	87	↓85	97
	10	101	97	101	85	↓82	97
	31	100	100	100	95	↓82	101
	41	98	99	101	98	↓85	101
	42	92	98	100	↓77	↓76	99
	43	93	100	99	↓81	↓82	98
52	99	100	93	↓75	84	↓75	

(Dunnnett 検定または Steel 検定) ↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

検査項目	検査時期(週)	投与群 (mg/kg)							
		雄				雌			
		0	0.1	0.3	3	0	0.1	0.3	3
食餌効率	2	7.13	9.50 (133)	4.75 (67)	7.13 (100)	2.38	13.58 (571)	↑10.90 (458)	2.48 (104)
	39	2.78	-5.55 (-200)	0.00 (0)	5.55 (200)	2.78	-6.38 (-229)	↓-18.78 (-676)	-5.78 (-208)
	41	4.85	4.75 (98)	9.70 (200)	11.88 (245)	14.65	14.78 (101)	↓-5.50 (-38)	11.93 (81)
	42	-4.75	-8.15	-2.60	0.00	-12.35	-13.08	2.80	↑9.83
	52	-12.15	-9.13	-8.90	-11.48	-0.78	↓-31.60	-3.75	-19.38

(Dunnnett 検定または Steel 検定) ↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01
 表中の数値は実数値 (単位は%)
 () 内の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

摂餌量および食餌効率について、すべての群の雌で対照群と比較して有意な変化が散見されたが、一過性であるか、あるいは投与前から同様の傾向が認めら

れていたことから、検体投与との関連はないものと考えられた¹⁾。

血液学的検査；投与開始前ならびに投与開始後 13、26、39 および 52 週に全動物を対象として、橈側皮静脈から血液を採取し、以下の項目を測定した。

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

また、採取した血液から得た血漿を用い、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査項目	検査時期 (週)	投与群 (mg/kg)					
		雄			雌		
		0.1	0.3	3	0.1	0.3	3
ヘマトクリット値	13	100	101	89	102	↑116	97
	26	100	99	95	107	↑118	99
	39	102	104	100	111	↑119	109
ヘモグロビン量	13	99	102	91	103	↑115	98
	26	100	100	96	108	↑119	100
MCHC	13	100	100	↑102	100	99	101
血小板数	13	94	110	109	79	↓70	80
単球比	26	97	83	92	85	↓41	↓34

(Dunnett 検定または Steel 検定) ↑ ↓ : $p < 0.05$, ↑ ↓ : $p < 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

3 mg/kg 群雄で投与開始後 13 週に MCHC が有意に増加し、3 および 0.3 mg/kg 群雌で投与開始後 26 週に単球比が有意に減少した。これらの値の個体別値 (MCHC : 39.4~40.5、単球比 : 1~4) は対照群で認められる程度の値 (MCHC : 37.1~40.4、単球比 : 1~10) であることから、検体投与による影響ではないと考えられた。その他にもいくつかの項目において対照群と比較して統計学的に有意な変化が

申請者注 1) : 摂餌量および食餌効率において認められた統計学的に有意な変化について

0.1 mg/kg 群の雌で認められた変化は用量に相関したものではないため、検体投与の影響とは考えられなかった。3 mg/kg の 52 週の雌で認められた摂餌量の低値は、軽微なものであり体重への影響も認められない程度であったので、毒性学的意義はないものと判断した。

散見されたが、いずれも軽度な変化であり、用量相関性のないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査用試料と同時に採取した血液から得られた血清または血漿を用い、以下の項目を測定した。

グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、アルカリホスファターゼ、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ、血糖、総蛋白、総コレステロール、総ビリルビン、直接ビリルビン、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、トリグリセリド、リン脂質、無機リン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、塩素、蛋白分画（アルブミン、 α_1 、 α_2 、 β 、 γ ）、アルブミン/グロブリン比、乳酸脱水素酵素、クレアチンキナーゼ

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査項目	検査時期(週)	投与群 (mg/kg)					
		雄			雌		
		0.1	0.3	3	0.1	0.3	3
総ビリルビン	39	80	64	↓55	140	144	122
尿素窒素	13	↓73	↓81	↓78	106	82	86
血糖	39	92	97	92	↑120	116	106
β グロブリン比	13	103	112	104	87	↓86	103
	26	105	119	107	↓83	↓85	98
	39	100	105	98	↓86	↓85	94
無機リン	26	118	111	124	111	90	↑126
カリウム	52	103	101	104	↑113	↑116	↑113

(Dunnett 検定または Steel 検定) ↑ ↓ : $p < 0.05$ 、↑ ↓ : $p < 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

すべての投与群雄で投与開始後 13 週に尿素窒素が有意に減少し、すべての投与群雌で投与開始後 52 週にカリウムが有意に増加した。これらの値の個体別値(尿素窒素：12.9~20.2、カリウム：4.38~5.20)は対照群または投与開始前値で認められる程度の値(尿素窒素：9.4~22.5、カリウム：4.02~5.15)であることから、検体投与による影響ではないと考えられた。

3 mg/kg 群雌で投与開始後 26 週に無機リンが有意に増加したが、その個体別値

(4.3~5.1) は、背景値²⁾ (3.4~5.2) 内の変化であり、検体投与による影響ではないと考えられた。また、3 mg/kg 群雄で総ビリルビンの有意な減少が認められたが、総ビリルビンの減少に毒性学的な意義はないものと考えられた³⁾。その他にもいくつかの項目において対照群と比較して統計学的に有意な変化が散見されたが、いずれも軽度な変化であり、用量相関性のないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

尿検査；投与開始前ならびに投与開始後 13、26、39 および 52 週に全動物を対象として、新鮮尿および蓄尿（17 時間）を採取し、以下の項目を検査した。

新鮮尿：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、沈渣

蓄尿：比重、色調、尿量

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査項目	検査時期 (週)	投与群 (mg/kg)					
		雄			雌		
		0.1	0.3	3	0.1	0.3	3
尿量	13	83	139	108	65	↓48	67

(Dunnett 検定または Steel 検定) ↑ ↓ : p < 0.05、↑ ↓ : p < 0.01
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

0.3 mg/kg 群雄で投与開始後 13 週に尿量の有意な減少が認められたが、用量相関性はなく、偶発的な変化と考えられた。

その他の項目には対照群と投与群の間に差異は認められなかった。

コリンエステラーゼ活性；投与開始前ならびに投与開始後 13、26、39 および 52 週に全動物を対象として、橈側皮静脈から血液を採取し、投与終了後の屠殺時に脳を摘出した。得られた血漿、赤血球および脳のコリンエステラーゼ活性 (ChE) を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

申請者注 2)：背景値について

背景値は報告書に記載された試験実施施設の値であるが、取得期間については報告書に記載がなかった。

申請者注 3)：3 mg/kg 群の雄で認められた総ビリルビンの低値について

39 および 52 週で影響が認められなかったため、一過性の変化であり、毒性学的意義はないものと判断した。

検査項目	検査時期(週)	投与群 (mg/kg)					
		雄			雌		
		0.1	0.3	3	0.1	0.3	3
血漿 ChE	13	91	85	75	96	94	82
	26	98	87	73	101	96	75
	39	93	85	68	108	94	74
	52	94	83	69	101	91	↓65
赤血球 ChE	13	91	77	22	97	132	↓45
	26	89	82	19	101	126	41
	39	104	88	↓28	94	122	↓40
	52	92	82	30	88	113	↓42
脳 ChE	52	93	96	↓38	103	98	↓37

(Dunnett 検定または Steel 検定) ↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

投与開始後 13 週以降、3 mg/kg 群で血漿および赤血球のコリンエステラーゼ活性の有意な低下あるいは低下傾向が認められ、投与終了後の屠殺時には脳のコリンエステラーゼ活性に有意な低下が認められた⁴⁾。

眼科学的検査;投与開始前ならびに投与 26 および 52 週に全動物を対象として検査した。
いずれの動物にも異常は認められなかった。

臓器重量;投与終了後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(左右、上皮小体を含む)、胸腺、顎下腺、心臓、肺、
肝臓、脾臓、膵臓、腎臓(左右)、副腎(左右)、精巣(左右)、前立腺、
卵巣(左右)、子宮

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

申請者注 4) コリンエステラーゼ阻害の毒性学的意義について

FAO/WHO^{a)}の基準を参考に、脳あるいは赤血球コリンエステラーゼ活性の統計学的に有意な 20%以上の阻害を毒性学的に意義のある変化と判断する。その結果、本試験では 3 mg/kg 群で認められた赤血球コリンエステラーゼおよび 3 mg/kg 群で認められた脳コリンエステラーゼの低値を毒性学的意義のある変化と判断した。

a) Pesticide residues, Guideline for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, December 2000

検査項目		投与群 (mg/kg)					
		雄			雌		
		0.1	0.3	3	0.1	0.3	3
顎下腺	絶対重量	92	96	97	↓75	↓77	↓76
	絶対重量の個体別値				6.90~9.06		
	絶対重量の背景値				5.258~12.176		
	対体重比	90	90	90	67	70	65
心臓	絶対重量	98	97	95	↓80	91	89
	絶対重量の個体別値				65.81~85.09		
	絶対重量の背景値				59.215~97.791		
	対体重比	96	92	88	↓73	84	↓76
	絶対重量の個体別値				60.61~83.42		
	絶対重量の背景値				58.014~98.32		

(Dunnett 検定または Steel 検定) ↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

* : 個体別値および背景値 (Mean±2SD, n=24) の範囲を実数値 (g) にて記載

すべての投与群の雌で顎下腺および/または心臓の重量について、対照群と比較して有意な変化が認められたが、いずれも背景値内にあり⁶⁾、病理組織学的にも異常が認められないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；投与終了後に全動物を対象として検査した。

検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

病理組織学的検査；投与終了後に全動物を対象として、以下の組織について病理標本作製し、鏡検した。観察された所見を文末の表 1 に示す。

脳、下垂体、甲状腺（左右、上皮小体を含む）、胸腺、喉頭、気管、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、大腿骨骨髓、胸骨（骨髓を含む）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、坐骨神経、骨格筋（大腿部）、皮膚、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、大動脈、眼球（視神経を含む）、涙腺

各投与群の雌雄において、肝臓単核細胞浸潤、腎臓の尿細管に空胞化、乳頭部

申請者注 5) : 背景値について

背景値は報告書に記載された試験実施施設の値であるが、取得期間については報告書に記載がなかった。

に石灰沈着、胸腺の萎縮および下垂体前葉の嚢胞などが比較的高頻度に認められたが、その頻度および程度において対照群と差違はなく、いずれも自然発生病変と考えられた。

以上の結果から、CYAP 原体のイヌを用いたカプセル投与による 1 年間反復口投与毒性試験における影響として、3 mg/kg 群でコリンエステラーゼ活性の低下が認められた。したがって、無毒性量は雌雄とも 0.3 mg/kg/日と判断された。

表1 病理組織学的検査

性別		雄				雌			
		0	0.1	0.3	3	0	0.1	0.3	3
投与群 (mg/kg)		0	0.1	0.3	3	0	0.1	0.3	3
臓器・所見\検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓	単核細胞浸潤	2	1	1	2	3	2	3	2
	線維化	1	0	0	0	0	0	0	0
顎下腺	単核細胞浸潤	1	1	2	1	0	0	1	0
舌下腺	単核細胞浸潤	2	1	1	1	1	1	2	1
耳下腺	単核細胞浸潤	2	1	2	1	1	0	2	1
	石灰沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
十二指腸	腺拡張	0	0	0	0	0	0	1	0
心臓	三尖弁血管拡張	0	0	1	0	0	0	0	0
肺	泡沫細胞集簇	0	0	0	0	1	0	1	2
腎臓	近位尿細管空胞化	1	1	1	2	3	3	3	3
	好塩基性尿細管	1	0	1	0	0	0	0	0
	乳頭石灰沈着	4	4	4	4	4	4	4	4
	腎盂炎	0	1	0	0	0	0	0	0
脾臓	血鉄素沈着増加	0	0	1	0	1	1	1	1
	被膜肥厚	1	0	0	0	0	0	0	0
	ガンディー・ガムナ結節	2	1	1	1	1	1	2	1
胸腺	萎縮	4	3	3	2	4	3	3	3
顎下リンパ節	褐色色素沈着	1	0	0	1	1	1	0	1
腸間膜リンパ節	出血	0	0	0	0	0	1	0	0
下垂体	前葉嚢胞	3	1	4	2	3	3	2	1
甲状腺	単核細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0
	C細胞過形成	0	0	1	0	0	1	0	0
上皮小体	嚢胞	1	1	0	1	0	1	2	1
副腎	束状帯皮質細胞空胞化	0	0	0	0	0	1	1	1
精巣	精細管萎縮	0	1	1	0	—	—	—	—
卵巣	黄体嚢胞	—	—	—	—	0	1	0	1
子宮	腺嚢胞化	—	—	—	—	1	0	0	0

申請者注：申請者が Fisher の直接確率検定を行ったが、有意差は認められなかった。

9. 繁殖性に及ぼす影響および催奇形性

(1) CYAP 原体のラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 9-1)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検 体：CYAP 原体

検体純度：

供試動物：CD(SD)系ラット、1 群雌雄各 24 匹、投与開始時 5 週齢

投与期間：P 世代；投与開始から F1 児離乳後までの 19 週間、F1 世代；離乳時から F2 児離乳後までの 19 週間

(1986 年 7 月 16 日～1987 年 3 月 23 日)

投与方法：検体をコーン油に溶解して 0、1、3、10 および 25 ppm の濃度で飼料に混入し、自由に摂取させた。飼料は 1 週間に 1 回調製した。

[投与量設定根拠]

交配・調整・選抜および観察・検査項目：概要を次頁の表にまとめた。

一般状態および死亡率；全動物の一般状態および生死を毎日観察した。

体重； 雄親動物については投与開始時、生育期間中は週 1 回、繁殖期間中は隔週 1 回および剖検日に測定した。雌親動物については投与開始時、生育期間中は週 1 回、繁殖期間中は妊娠 0、7、14 および 20 日ならびに哺育 0、7、14 および 21 日、さらに剖検日に測定した。それらの値から、雄では投与開始時体重を基に、雌では生育期間中は投与開始時体重、繁殖期間中は妊娠 0 日体重を基に、体重増加量を算出した。

児動物では各腹について哺育 0、4、7、14 および 21 日に雌雄別に 1 腹分まとめて重量を測定し、雌雄ごとの平均体重を算出した。母動物数を標本数として各群における平均値を算出した。

摂餌量；生育期間中は親動物の雌雄ともに毎週7日間の摂餌量を測定した。繁殖期間中は、雄親動物については隔週ごとに7日間の摂餌量を、雌親動物については妊娠0～7、7～14および14～20日ならびに哺育0～7、7～14および14～21日の各期間の摂餌量を測定した。

交配および妊娠の確認；投与第10週の初めから雌の性周期を調べ、第11週に交配を開始した。交配は発情前期の状態にある雌を夕刻から雄と1対1で一晩同居させて行った。翌朝、膣栓または膣垢中の精子により交尾を確認した。交尾が確認された日を妊娠0日とした。交尾が認められなかった雌については、次の発情前期が確認された場合に再び同じ雄と交配させた。交配期間の限度を3週間とし、交尾が認められるまでこの手順を繰り返した。

妊娠の確認は分娩および剖検時の子宮の着床痕の有無により行った。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠および哺育期間の観察に基づき、次の指標を算出した。

なお、分娩完了が認められた日を哺育0日とした。

性周期

雄の交尾率 (%) = (交尾を認めた雄数 / 交配に用いた雄数) × 100

雌の交尾率 (%) = (交尾を認めた雌数 / 交配に用いた雌数) × 100

妊娠率 (%) = (妊娠雌数 / 交尾を認めた雌数) × 100

出産率 (%) = (正常出産雌数 / 妊娠雌数) × 100

1匹以上の生存児を出産したものを正常出産とした。出産児がすべて死亡している場合(死産)、生存児を出産したものであっても難産などの分娩異常が認められるか、あるいは分娩完了の確認ができない場合に異常出産とした。

妊娠期間(日)；交尾を認めた日から分娩完了に至るまでの期間

平均産児数 = 総産児数 / 正常出産雌数

哺育0日に、正常に出産した腹ごとに生存児数と死亡児数を数え、その合計を産児数とした。

性比 = 総雄産児数 / 総産児数

哺育0日の生存率 (%) = (哺育0日の生存児数 / 産児数) × 100

哺育4日の生存率 (%) = (哺育4日の生存児数 / 哺育0日の生存児数) × 100

哺育21日の生存率 (%) = (哺育21日の生存児数 / 哺育4日に選抜した児数) × 100

肉眼的病理検査；両世代とも交尾確認後25日を過ぎても分娩が認められなかった雌親動物は、交尾確認後25～27日に安楽殺して検査し、この際に交配に用いた雄親動物

物も同様に検査した。また、哺育児の離乳後にすべての親動物を安楽殺して検査した。

哺育4日に選抜されなかった児はその日に、F1世代の親動物として選抜されなかったF1離乳児とすべてのF2離乳児は21～27日齢で安楽殺して検査した。

臓器重量；哺育児の離乳後に安楽殺した親動物のうち、各世代において各群雌雄各10匹を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、卵巣または精巣

病理組織学的検査；安楽殺した親動物のうち、児が得られなかった雌雄ならびに対照群および25 ppm群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。なお、肉眼的異常部位は全動物のものを検査した。

生殖器官（卵巣、子宮、膈または精巣、精巣上部、精囊、前立腺）および下垂体

試験の概要

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	生育 (10 週)		体重を週 1 回測定、摂餌量を毎週測定 第 10 週から性周期を検査
	交配	雌雄 1 対 1 で交配。交配は膣栓または精子で確認 (妊娠 0 日)	交配状況の観察
	妊娠 (3 週)		妊娠 0、7、14、20 日に体重測定 妊娠 0-7、7-14、14-20 日の摂餌量を測定
	出産 (F1)		出産状況の観察、産児数、性別
	哺育 (3 週)	哺育 4 日に各同腹児数を 8 匹に調整 (雌雄各 4 匹)	哺育 0、7、14、21 日に母動物の体重測定 哺育 0-7、7-14、14-21 日の母動物の摂餌量を測定 哺育 0、4、7、14 および 21 日に児動物の体重測定 生後 4 日に非選抜児の肉眼的病理検査
F1	離乳	継代用の各群雌雄各 24 匹を選抜	非選抜児の肉眼的病理検査 親動物の肉眼的病理検査、臓器重量の測定、病理組織学的検査
	生育 (10 週)		(P 世代に準ずる)
	交配	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	妊娠 (3 週)		(P 世代に準ずる)
	出産 (F2)		(P 世代に準ずる)
F2	哺育 (3 週)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	離乳		すべての離乳児の肉眼的病理検査 親動物の肉眼的病理検査、臓器重量の測定、病理組織学的検査

結 果：概要を表1に示した。

1) PおよびF1親動物の一般毒性

検体投与に起因すると考えられる死亡例はなく、一般状態の変化も認められなかった。体重および体重増加量について、対照群と投与群の間に統計学的な差が認められた検査時期を表2に示した。

雄では体重および体重増加量に有意な変化は認められなかった。雌では25 ppm群でP世代の哺育7および14日ならびにF1世代の哺育7日の体重増加量が低値を示した。これらは再現性のある変化であることから、検体投与の影響と判断された。25 ppm群ではP世代の投与9週の体重増加量が高値を示したが、一過性で再現性のない変化であったことから偶発性の変化と考えられた。3および10 ppm群にも対照群と比較して統計学的な変化が認められたが、一過性であるか、あるいは用量相関性が認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

摂餌量について、対照群と投与群の間に統計学的な差が認められた検査時期を表3に示した。雄では10および25 ppm群のP世代において摂餌量の高値が認められたが、F1世代に同変化は認められなかった¹⁾。雌では25 ppm群でP世代の哺育期間を通じて摂餌量の低値が認められた²⁾。

最終安楽殺時の肉眼的病理検査および病理組織学的検査において検体投与に関連する変化は認められなかった。臓器重量について、対照群と比較して投与群で統計学的な変化が散見された(表4)が、いずれも用量相関性がないか、あるいは両世代を通じて一定の傾向がないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

2) PおよびF1親動物の繁殖能力

PおよびF1世代ともに、交尾率、妊娠率、出産率および妊娠期間において、対照群と投与群の間に差はなく、繁殖能力に対する影響は認められなかった。

3) F1およびF2児動物への影響

産児数はいずれの世代においても対照群と投与群との間に有意差はなかった。

性比は1および10 ppm群のF2哺育児で偶発的と思われる高値が認められたが、その他

申請者注1)：雄の摂餌量について

10および25 ppm群のP世代で高値を示したが、F1世代に同様の変化がみられず、再現性のない変化であったことから検体投与の影響ではないと判断した。

申請者注2)：雌の摂餌量について

25 ppm群のP世代について、哺育期間を通じて低値が認められたことに加え、体重増加量が低値を示したのと同一時期の変化であることから、検体投与による影響と判断した。その他、PおよびF1世代の各投与群で、対照群と比較して統計学的な差が認められたが、用量相関性がないか、再現性がないか、あるいは一定の傾向を示さないことから、検体投与の影響ではないと判断した。

の投与群では対照群と比較して有意差はなかった³⁾。

生存率についてF1 哺育児では25 ppm 群で哺育21日に低値傾向が認められた。10 ppm 群でも哺育4および21日に生存率の低値傾向を示したが、哺育4日の場合には用量相関性がないこと、哺育21日の場合には投与期間に依存した変化が認められないことから、いずれも検体投与の影響とは考えられなかった。F2 哺育児においては1 ppm 以上の投与群で生存率の低値傾向がみられたが、用量に相関した一定の傾向がないことから検体投与の影響とは考えられなかった。

一般状態では25 ppm 群のF1 哺育児で衰弱を示す動物および体躯矮小動物の発生頻度が増加傾向を示し、特に体躯矮小動物の発生頻度は哺育4～21日に雌雄ともに有意に増加したことから、検体投与の影響と考えられた。

体重について、対照群と投与群の間に統計学的な差が認められた検査時期を表5に示した。25 ppm 群のF1 哺育児で増加抑制が認められ、雌雄とも対照群と比較して哺育期を通じて常に低値傾向にあり、雄では哺育7日から21日にかけては有意差も認められたことから、検体投与の影響と考えられた。

哺育4日の肉眼的病理検査ではいずれの所見の発生頻度についても対照群と投与群の間に差は認められなかった。離乳時の肉眼的病理検査では25 ppm 群のF1 離乳児で雌雄ともに体躯矮小動物が対照群と比較してわずかに増加する傾向を示したが、全例が同一母動物の哺育児であったため、群全体に対する影響とは考えられなかった。

以上の結果から、2世代にわたってCYAP 原体を飼料中に混入して投与した場合、25 ppm で雌親動物に体重増加抑制および摂餌量の減少が認められた。繁殖能力に対しては何ら影響が認められなかった。

したがって、無毒性量は雄親動物に対して25 ppm (P : 1.76 mg/kg/日、F1 : 2.17 mg/kg/日)、雌親動物に対して10 ppm (P : 0.79 mg/kg/日、F1 : 0.95 mg/kg/日)、児動物に対して10 ppm (P 雄 : 0.68 mg/kg/日、P 雌 : 0.79 mg/kg/日、F1 雄 : 0.85 mg/kg/日、F1 雌 : 0.95 mg/kg/日) と判断された。繁殖については最高投与量の25 ppm (P 雄 : 1.76 mg/kg/日、P 雌 : 1.99 mg/kg/日、F1 雄 : 2.17 mg/kg/日、F1 雌 : 2.53 mg/kg/日) でも影響がなかった。

申請者注3) : 性比について

1 および10 ppm 群のF2 哺育児で対照群と比較して差がみられたが、高用量の25 mg/kg 群で同様の変化がみられなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

表1 結果の概要

世代		P					F1					
投与群 (ppm)		0	1	3	10	25	0	1	3	10	25	
親動物	動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
		雌	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
	一般状態		検体投与に起因した異常は認められなかった					検体投与に起因した異常は認められなかった				
	死亡数 (安楽殺)	雄	1 ¹⁾	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	体重および体重増加量		雄では投与による影響はなかったが、25 ppm 群雌で哺育期に体重増加抑制が認められた (表2参照)					雄では投与による影響はなかったが、25 ppm 群雌で哺育期に体重増加抑制が認められた (表2参照)				
	摂餌量		雄では投与による影響はなかった。25 ppm 群雌で哺育期に摂餌量の減少が認められた (表3参照)					投与による影響はなかった (表3参照)				
	検体摂取量 (mg/kg)	雄	0	0.08	0.21	0.68	1.76	0	0.11	0.27	0.85	2.17
		雌	0	0.10	0.22	0.79	1.99	0	0.11	0.28	0.95	2.53
	肉眼的病理検査		検体投与に起因した異常は認められなかった					検体投与に起因した異常は認められなかった				
	臓器重量		検体投与による影響はなかった (表4参照)					検体投与による影響はなかった (表4参照)				
	病理組織学的検査		検体投与に起因した異常は認められなかった					検体投与に起因した異常は認められなかった				
	性周期		異常は認められなかった					異常は認められなかった				
	雄の交尾率 (%)		100	100	100	100	95.8	100	95.8	100	100	100
	雌の交尾率 (%)		100	100	100	100	95.8	100	95.8	100	100	100
	妊娠率 (%)		100	95.8	100	91.7	100	91.7	82.6	100	91.7	95.8
出産率 (%)		100	95.7	100	100	100	100	100	100	100	100	
妊娠期間 (日)		22.2	22.2	22.1	22.1	22.0	22.3	22.3	22.2	22.1	22.3	

1) 上顎の骨折、2) 不正咬合に起因した一般状態の悪化により、安楽殺した

(Student または Aspin-Welch の t 検定: 体重、体重増加量、摂餌量、臓器重量)

↑ ↓: p < 0.05、↑ ↓: p < 0.01、↑ ↑ ↓ ↓: p < 0.001

(Fisher の正確確率検定: 交尾率、妊娠率、出産率、一般状態、肉眼的病理検査、病理組織学的検査)

(Mann-Whitney の U 検定: 妊娠期間)

表 1 結果の概要 (続き)

世代		親 : P 児 : F1					親 : F1 児 : F2				
投与群 (ppm)		0	1	3	10	25	0	1	3	10	25
平均産児数		13.9	14.2	14.3	13.5	14.3	13.9	13.3	14.0	13.5	13.3
性比		0.492	0.479	0.488	0.503	0.503	0.451	↑0.536	0.503	↑0.534	0.472
哺育 0 日の生存率 (%)		99.1	98.8	98.7	100	97.8	97.4	98.7	98.1	94.3	98.1
哺育 4 日の生存率 (%)		98.6	97.8	94.2	88.3	94.6	96.7	93.1	93.6	97.6	97.8
哺育 21 日の生存率 (%)		92.7	94.9	96.2	87.5	76.7	97.2	86.2	78.1	88.9	83.7
一般状態 (哺育 0~4 日)											
所見/検査動物数	雄	164	150	168	149	165	138	135	169	159	145
	雌	169	163	176	147	163	168	117	167	138	161
衰弱	雄	0	4	7	6	21	0	3	13	9	3
	雌	0	0	12	5	21	0	3	5	12	3
体躯矮小	雄	1	2	9	4	15	0	6	5	1	3
	雌	1	1	9	11	10	0	7	5	4	1
一般状態 (哺育 4~21 日)											
所見/検査動物数	雄	96	85	92	77	90	82	71	98	82	88
	雌	96	89	92	83	91	91	72	90	89	90
衰弱	雄	2	5	1	2	12	1	5	14	3	10
	雌	1	2	2	6	11	1	5	10	4	8
体躯矮小	雄	5	8	10	10	↑26	1	7	17	4	9
	雌	6	5	6	14	↑25	2	6	14	4	13
体重	検体投与による影響はなかった (表 5 参照)					検体投与による影響はなかった (表 5 参照)					
肉眼的病理検査 (哺育 4 日)	検体投与に起因した異常は 認められなかった					検体投与に起因した異常は 認められなかった					
肉眼的病理検査 (離乳時)											
所見/検査動物数	雄	65	54	64	46	48	80	60	78	76	78
	雌	65	64	65	51	51	89	63	75	78	82
体躯矮小	雄	0	1	1	0	3	0	1	5	1	2
	雌	1	4	0	0	5	1	1	3	1	2

太枠は検体投与の影響であることを示す

(Student または Aspin-Welch の t 検定 : 産児数、体重) ↑ ↓ : p < 0.05、

(Fisher の正確確率検定 : 性比) ↑ ↓ : p < 0.05、

(Mann-Whitney の U 検定 : 生存率、一般状態、肉眼的病理検査) ↑ ↓ : p < 0.05

表 2 体重および体重増加量

検査項目	世代	検査時期	投与群 (ppm)							
			雄				雌			
			1	3	10	25	1	3	10	25
体重	P	妊娠 14 日	—	—	—	—	100	100	↓96	102
		哺育 7 日	—	—	—	—	99	99	↓97	97
	F1	投与 8 週	99	97	99	101	99	↓94	99	96
		投与 9 週	99	97	99	101	98	↓94	99	97
体重増加量	P	投与 0~9 週	100	100	101	102	103	104	95	↑108
		妊娠 0~14 日	—	—	—	—	93	93	↓90	93
		哺育 0~7 日	—	—	—	—	91	↓88	90	↓↓71
		哺育 0~14 日	—	—	—	—	91	90	94	↓↓75
	F1	投与 0~6 週	100	98	100	102	98	↓93	98	94
		投与 0~7 週	99	98	99	102	98	↓93	100	95
		投与 0~8 週	99	97	99	101	98	↓93	99	95
		投与 0~9 週	99	97	99	101	97	↓93	99	96
		投与 0~10 週	99	97	99	101	99	↓94	99	97
		哺育 0~7 日	—	—	—	—	96	97	94	↓89
	哺育 0~21 日	—	—	—	—	100	↑130	109	107	

太枠は検体投与の影響であることを示す

(Student または Aspin-Welch の t 検定) ↑↓ : $p < 0.05$ 、↑↓↓ : $p < 0.01$ 、↑↑↓↓ : $p < 0.001$
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

表3 摂餌量

世代	検査 時期	投与群 (ppm)							
		雄				雌			
		1	3	10	25	1	3	10	25
P	投与 4 週	100	100	100	↑104	106	100	100	106
	投与 5 週	100	96	104	104	↑106	100	100	↑106
	投与 6 週	100	96	100	↑104	100	94	100	106
	投与 7 週	100	100	104	↑108	106	100	100	↑111
	投与 8 週	104	104	↑104	↑109	106	100	100	106
	投与 9 週	100	104	104	↑109	↑106	106	106	↑112
	投与 10 週	104	100	100	104	↑106	100	100	106
	妊娠 0~7 日	—	—	—	—	95	↓95	95	100
	妊娠 7~14 日	—	—	—	—	96	↓96	↓91	100
	哺育 0~7 日	—	—	—	—	100	100	97	↓94
	哺育 7~14 日	—	—	—	—	100	102	96	↓87
哺育 14~21 日	—	—	—	—	99	101	99	↓87	
F1	投与 3 週	105	100	100	100	100	↓94	94	94
	投与 6 週	100	100	100	104	100	↓86	95	100
	投与 7 週	100	96	100	104	105	↓95	100	100
	投与 8 週	100	100	100	104	105	↓90	95	100
	哺育 0~7 日	—	—	—	—	↓89	92	95	97

太枠は検体投与の影響であることを示す

(Student または Aspin-Welch の t 検定) ↑ ↓ : p < 0.05、↑ ↓ : p < 0.01、

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

表4 臓器重量

世代	検査項目		投与群 (ppm)							
			雄				雌			
			1	3	10	25	1	3	10	25
P	心臓	重量	98	95	↓90	103	↓94	96	↓95	97
		対体重比	99	98	↓93	98	99	99	99	96
	脾臓	重量	101	95	100	↑111	93	92	89	92
		対体重比	102	98	102	105	97	94	92	91
	精巣	重量	107	105	103	104	—	—	—	—
		対体重比	108	↑108	105	99	—	—	—	—
F1	心臓	重量	102	99	105	105	96	96	103	98
		対体重比	105	106	↑109	↑110	96	97	95	98
	卵巣	重量	—	—	—	—	109	104	↑111	97
		対体重比	—	—	—	—	109	105	104	97

(Student または Aspin-Welch の t 検定) ↑ ↓ : p < 0.05、↑ ↓ : p < 0.01、
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

表5 哺育児の体重

世代	検査時期	投与群 (ppm)							
		雄				雌			
		1	3	10	25	1	3	10	25
F1	哺育 0 日	97	99	97	97	97	98	97	98
	哺育 4 日	99	100	97	94	99	101	97	95
	哺育 7 日	99	99	95	↓89	99	101	95	93
	哺育 14 日	100	99	97	↓90	101	103	101	94
	哺育 21 日	100	99	98	↓91	101	103	102	95
F2	哺育 4 日	96	↓91	95	101	96	94	97	101

太枠は検体投与の影響であることを示す

(Student または Aspin-Welch の t 検定) ↑ ↓ : p < 0.05、
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

(2) CYAP 原体のラットにおける催奇形性試験

(資料 9-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検体：CYAP 原体

検体純度：

供試動物：CD(SD)系妊娠ラット、1群 22 匹、交配時 11 週齢

投与期間：器官形成期間 10 日間（1992 年 7 月 14 日～1992 年 7 月 25 日）

投与方法：検体をコーン油に溶解し、1、3 および 10 mg/kg の割合で妊娠 6 日から 15 日までの 10 日間、毎日 1 回経口投与した。なお、対照群にはコーン油を同様に投与した。

*) 膈垢中に精子の認められた日を妊娠 0 日として起算した。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目：

母動物；一般状態および生死を毎日観察した。妊娠 0、6、9、12、15 および 20 日に体重を測定し、投与開始日（妊娠 6 日）の体重を基準にして、以降の各測定日の体重増加量を算出した。妊娠 6、9、12、15 および 20 日に摂餌量を測定した。妊娠 20 日に炭酸ガス吸入により安楽殺後、胸部および腹部を切開し、子宮および卵巣を摘出した。主要臓器の肉眼的病理検査を行った後、黄体数、着床数、死亡胚・児の子宮内の位置、死亡時期および数ならびに生存胎児数を観察した。

生存胎児；生存胎児について体重を測定し、外表異常の有無および性別を観察した。同腹の約 1/2 の胎児はアリザリン・レッド S で染色した透明骨格標本を作製し、骨格および化骨数を観察した。残りの胎児についてはブアン液で固定し、内臓を観察した。

結果：概要を表 1 に示した。

親動物；いずれの投与群にも死亡例はなかった。

中毒症状として10 mg/kg 群で筋攣縮が妊娠9日より投与期間を通じて発現し、妊娠12日から15日にかけて20例中19例に認められた。筋攣縮は投与後1～3時間の観察時に認められ、翌日の投与前には消失していた。

母動物の体重および体重増加量について、対照群と投与群の間に有意差が認められた検査時期を表2に示した。10 mg/kg 群で妊娠9、12、15および20日に体重増加量の低値がみられ、妊娠12および15日に体重の低値が認められた。母動物の摂餌量について、対照群と投与群の間に有意差が認められた検査時期を表3に示した。10 mg/kg 群で妊娠9および12日に摂餌量の低値が認められた。

帝王切開時の肉眼的病理検査ではいずれの動物にも検体投与に関連する変化は認められなかった。

卵巣および子宮の検査では検体投与による影響は認められなかった。

生存胎児；生存胎児体重が、統計学的な差はないものの10 mg/kg 群で雌雄とも僅かに高値傾向であった。

性比について検体投与の影響はなかった。

外表および内臓観察の所見発現頻度について検体投与による影響はなかった¹⁾。骨格観察について、骨格変異に分類される14肋骨の発現頻度が10 mg/kg 群で高値傾向を示した(37/138例、26.8%)が、対照群との間に統計学的な差がなく、背景データの範囲(0.9～30.8%)²⁾内であることから、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

胎児の胎内発育の指標の1つである仙尾椎体化骨数が10 mg/kg 群の雌雄で高値を示した。10 mg/kg 群では胎児体重も若干の高値傾向であったことから、この仙尾椎体の化骨の変化は、検体投与により胎児の胎内発育が促進された結果と考えられた。

以上の結果から、CYAP 原体を妊娠ラットに投与したときの母動物および胎児における無毒性量は3 mg/kg/日であった。また、最高投与量の10 mg/kg/日でも次世代に対して胚・児致死作用および催奇形作用はないと判断された。

申請者注1)：内臓観察において認められた尿管拡張の発現頻度の低値について

内臓観察において、尿管拡張の発現頻度が3 mg/kg 群で低値を示したが、用量相関性のない変化であることから検体投与の影響ではないと判断した。

申請者注2)：背景値について

報告書に記載された試験実施施設の値(取得期間：1991～1992年)である。

表1 結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0	1	3	10	
1 群当たり動物数		22	22	22	22	
母動物	妊娠動物数	21	18	19	20	
	死亡動物数	0	0	0	0	
	一般状態：筋攣縮	0	0	0	19	
	体重	10 mg/kg 群で低値が認められた (表 2 参照)				
	体重増加量	10 mg/kg 群で低値が認められた (表 2 参照)				
	摂餌量	10 mg/kg 群で低値が認められた (表 3 参照)				
	肉眼的病理検査	検体投与に起因する異常は認められなかった				
	卵巣・子宮の検査	黄体数	15.7	15.9	16.2	15.9
		着床数	13.5	14.7	14.6	13.7
		死亡胚・児率 (%)	3.2	3.0	2.5	2.2
生存胎児数		13.1	14.3	14.2	13.4	
体重 (g)	雄	3.76	3.77	3.73	3.82	
	雌	3.56	3.51	3.55	3.64	
性比 ¹⁾		49	51	51	49	
胎児 外表観察 (%) [腹]	検査胎児数	275[21]	257[18]	270[19]	267[20]	
	異常胎児数	5[2]	0[0]	0[0]	0[0]	
	小眼球	1(0.4)[1]	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]	
	合指	2(0.7)[1]	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]	
	短指	2(0.7)[1]	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]	
	指血腫	2(0.7)[1]	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]	

太枠は検体投与の影響であることを示す

1) 性比 = 雄胎児数 / 生存胎児数 × 100

(Student または Aspin-Welch の t 検定：母動物の体重、母動物の体重増加量、黄体数、着床数、生存胎児数、生存胎児体重)

(Least-Significant-Difference 法：母動物の摂餌量)

(Mann-Whitney の U 検定：死亡胚・児率、性比、生存胎児の異常出現率)

(カイ二乗検定：外表観察において異常所見の認められた腹数)

表1 結果の概要 (続き)

投与群 (mg/kg/日)		0	1	3	10	
胎児	骨格観察 (%) [腹]	検査胎児数	139[21]	134[18]	140[19]	138[20]
		異常				
		異常胎児数	0[0]	2[2]	0[0]	0[0]
		肋骨欠損	0(0.0)[0]	1(0.7)[1]	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]
		椎骨・肋骨の異常	0(0.0)[0]	1(0.7)[1]	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]
		軽度異常				
		軽度異常胎児数	1[1]	0[0]	0[0]	1[1]
		腰椎弓形成不全	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]	1(0.0)[1]
		肋骨短小	1(0.7)[1]	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]
		変異				
	変異胎児数	22[9]	20[10]	24[10]	40[16]	
	仙椎前椎骨数 27	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]	1(0.7)[1]	
	胸椎体分離	2(1.4)[2]	1(0.7)[1]	0(0.0)[0]	4(2.9)[2]	
	14 肋骨	21(15.1)[9]	19(14.2)[10]	24(17.1)[10]	37(26.8)[16]	
	化骨進行					
	仙尾椎体化骨数					
		雄	7.9	8.0	8.0	↑8.2
		雌	7.8	7.7	7.9	↑8.1
	内臓観察 (%) [腹]	検査胎児数	131[21]	123[18]	130[19]	129[20]
		異常				
異常胎児数		0[0]	0[0]	3[3]	0[0]	
脳瘤		0(0.0)[0]	0(0.0)[0]	1(0.8)[1]	0(0.0)[0]	
心室中隔欠損		0(0.0)[0]	0(0.0)[0]	1(0.8)[1]	0(0.0)[0]	
脾臓重複		0(0.0)[0]	0(0.0)[0]	1(0.8)[1]	0(0.0)[0]	
軽度異常						
軽度異常胎児数		24[15]	15[10]	15[12]	11[8]	
腎乳頭欠損		1(0.8)[1]	1(0.8)[1]	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]	
尿管拡張		13(9.9)[10]	8(6.5)[4]	3(↓2.3)[3]	6(4.7)[5]	
尿管蛇行	16(12.2)[12]	10(8.1)[6]	11(8.5)[9]	9(7.0)[7]		
肺動脈分岐異常	8(6.1)[7]	5(4.1)[4]	4(3.1)[3]	2(1.6)[2]		

太枠は検体投与の影響であることを示す

(Student または Aspin-Welch の t 検定: 仙尾椎体化骨数) ↑ ↓: $p < 0.05$

(Mann-Whitney の U 検定: 生存胎児の異常および軽度異常出現率)

(カイ二乗検定: 骨格観察及び内臓観察において異常所見の認められた腹数)

表 1 結果の概要 (続き)

		投与群 (mg/kg)	0	1	3	10
胎 児	内 臓 観 察 (%) [腹]	検査胎児数	131 [21]	123 [18]	130 [19]	129 [20]
		変異				
		変異胎児数	1[1]	4[3]	6[3]	2[2]
		胸腺頸部遺残	0(0.0)[0]	2(1.6)[2]	2(1.5)[1]	1(0.8)[1]
		過剰冠状動脈口	0(0.0)[0]	1(0.8)[1]	3(2.3)[2]	0(0.0)[0]
		左臍帯動脈	1(0.8)[1]	1(0.8)[1]	1(0.8)[1]	1(0.8)[1]

(Mann-Whitney の U 検定：生存胎児の変異出現率)

(カイ二乗検定：内臓観察において異常所見の認められた腹数)

表 2 体重および体重増加量

検査 項目	検査 時期	投与群 (ppm)		
		1	3	10
体重	妊娠 12 日	101	102	↓95
	妊娠 15 日	101	102	↓95
体重 増加量	妊娠 9 日	107	100	↓0
	妊娠 12 日	100	97	↓45
	妊娠 15 日	102	102	↓63
	妊娠 20 日	104	105	↓88

太枠は検体投与の影響であることを示す

(Student または Aspin-Welch の t 検定) ↑ ↓ : p < 0.05、↑ ↓ : p < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

表 3 摂餌量

検査 時期	投与群 (ppm)		
	1	3	10
妊娠 9 日	105	105	↓86
妊娠 12 日	104	104	↓91

太枠は検体投与の影響であることを示す

(Least-Significant-Difference 法) ↑ ↓ : p < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

(3) CYAP 原体のウサギにおける催奇形性試験

(資料 9-3)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体：CYAP 原体

検体純度：

供試動物：Kb1:JW 種妊娠ウサギ、1 群 18 匹、人工授精時 18 週齢、
妊娠 0 日の体重 3194~4447 g

投与期間：器官形成期間 13 日間 (1987 年 6 月 29 日~1987 年 7 月 21 日)

投与方法：検体を 1%カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC) 水溶液に懸濁し、0.8、
2.5 および 7.5 mg/kg の割合で妊娠 6 日から 18 日までの 13 日間、毎日 1 回経
口投与した。なお、対照群には 1% CMC 水溶液を同様に投与した。

*) 人工授精の翌日を妊娠 0 日として起算した。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目：

母動物；一般状態および生死を毎日観察し、妊娠 0、6~18 (投与期間中)、24 および
27 日に体重を測定した。また、妊娠 6 日 (投与開始日) の体重を基準として、
それ以降の各測定日における体重増加量を算出した。妊娠 0 日から 27 日まで 2
日ごとに摂餌量を測定した。妊娠 27 日にペントバルビタールナトリウムの耳介
静脈注射により安楽殺し、帝王切開した。肉眼的病理検査を行い、卵巣および
子宮の状態を検査して黄体数、着床数、生存胎児数および死亡吸収胚数を記録
した。流産および死亡した動物は、発見後すみやかに肉眼的病理検査を行った。
なお、試験成績の評価は、原則として生存胎児の得られた動物を対象として行っ
たが、一般状態および肉眼的病理所見については、非妊娠動物、流産動物、途中
安楽殺動物および死亡動物を含むすべての動物を対象として行った¹⁾。なお、

申請者注 1)：再集計および再検定の実施について

体重、体重増加量および摂餌量について、報告書では生存胎児が得られた動物のみを集計
し検定を実施しているが、流産、安楽殺、死亡および全胚吸収動物も生存している間のデ
ータは妊娠動物として評価すべきと考え、申請者がこれらのデータも含めて再集計し検定
を実施した。また、卵巣・子宮の検査においては、全胚吸収動物のデータを加え、着床数、
生存胎児数および胎児死亡率を再集計し検定を実施した。

途中安楽殺動物（7.5 mg/kg 群の 1 例）は検体投与後にケージ内で暴れて腰椎を骨折し、予後不良と判断されたもので、妊娠動物数および死亡動物数からは除外した。

生存胎児；生存胎児とそれらの胎盤を取り出し、それぞれ重量を測定した。すべての生存胎児について外表異常の有無を検査した後、内臓観察を実施した。さらに、アリザリン・レッド S で染色した透明骨格標本を作製し、骨格観察を実施した。

結 果：概要を表 1 に示した。

親動物；7.5 mg/kg 群において投与期間中ほとんどすべての動物に検体投与によると思われる一般状態の変化（肛門周囲の被毛の汚れ、運動失調、流涎、縮腫、流涙、呼気喘鳴、頻呼吸および軟便）が認められた。肛門周囲の被毛の汚れを除き、これらの症状は投与後 15～55 分で発現し、5～165 分間継続した後、回復したが、投与 1～6 日（妊娠 6～11 日）から投与終了日（妊娠 18 日）まで毎日または断続的に繰り返し観察された。

検体投与により 7.5 mg/kg 群の 17 例中 6 例が投与 11～13 日（妊娠 16～18 日）の投与後 1～100 分に死亡した。死亡した 6 例の肉眼的病理検査の結果、気管および肺にうっ血性または出血性の変化が認められた。7.5 mg/kg 群における母動物の死亡率は EPA および農林水産省の毒性試験ガイドラインに示されている上限の 10%を上回った。しかし、生存胎児の得られた動物数は 8 例であり、統計学的評価は可能であった。

母動物の体重および体重増加量について、対照群と投与群の間に有意差はなかった²⁾。

母動物の摂餌量について、7.5 mg/kg 群で妊娠 8～14 日に対照群よりも統計学的に増加したが、偶発的な変動と考えられた³⁾。

帝王切開時の肉眼的病理検査ではいずれの動物（生存胎児の得られなかった動物も含む）にも検体投与に関連する変化は認められなかった。

申請者注 2)：体重および体重増加量について

母動物の体重および体重増加量について、申請者が再集計し検定を実施した結果を表 2 に示した。2.5 mg/kg 群の妊娠 6～8 週および 6～9 週の体重増加量が低値を示したが、7.5 mg/kg 群に同様の变化は認められず、用量相関性のない変化であったことから検体投与の影響ではないと判断した。

申請者注 3)：摂餌量について

報告書には、7.5 mg/kg 群において、妊娠 8～14 日の摂餌量が対照群と比較し高値を示した旨の記載があるが、申請者が流産、途中安楽殺、死亡および全胚吸収動物のデータを加えて再集計し検定した結果、有意差を認めなかった。

卵巣および子宮の検査では、平均黄体数、着床数、生存胎児数および胎児死亡率について対照群と投与群の間に有意差は認められなかった⁴⁾。

生存胎児；体重、胎盤重量および性比について対照群と投与群の間に有意差は認められなかった⁵⁾。

外表および内臓異常の発生頻度について、対照群と投与群の間に有意差はなかった。骨格異常として、骨格変異に分類される腰肋の出現率が7.5 mg/kg 群で統計学的に増加した(33/80例、41.3%)。しかし、この出現率は同系統における背景対照データ(13~63%)^{*1)}の範囲内であることから、当該変化は検体投与によるものというより、偶発的なものと考えられた。

これらの結果から、検体は母動物に対して急性に作用し、母動物の死亡をきたすが、中毒症状が回復した場合はほぼ正常な状態になるものと考えられた。また、胎児に対する影響は母動物が死亡するような7.5 mg/kg 群においても認められなかった。

以上の結果から、CYAP 原体を妊娠ウサギに投与したときの母動物における無毒性量は2.5 mg/kg/日、胎児における無毒性量は7.5 mg/kg/日であり、最高投与量の7.5 mg/kg/日でも次世代に対して胚・児致死作用および催奇形作用はないと判断された。

申請者注4)：着床数、生存胎児数および胎児死亡率の再集計結果について

申請者が全胚吸収母動物の着床数、生存胎児数および胎児死亡率を加え再集計し検定を実施したが、再集計前と同様に有意差はなく検体投与の影響は認められなかった。

申請者注5)：7.5 mg/kg 群の胎児体重および胎盤重量の低値傾向について

7.5 mg/kg 群の胎児体重および胎盤重量が、それぞれ僅かな低値傾向を示したが、統計学的な差はなかった。当該変化は、着床数が対照群の8.5に対して7.5 mg/kg 群は11.0、生存胎児数が対照群の7.4に対して7.5 mg/kg 群で10.0と高い傾向を示したことに起因した偶発性の変化と判断した。

参考文献

- *1：Morita, H., F. Ariyuki, N. Inomata, K. Nishimura, Y. Hasegawa, M. Miyamoto, and T. Watanabe (1987) Spontaneous malformations in laboratory animals: Frequency of external, internal and skeletal malformations in rats, rabbits and mice. *Cong. Anom.*, 27: 147-206.

表 1 結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0	0.8	2.5	7.5	
1 群当たり動物数		18	18	18	18	
母動物	妊娠動物数	18	17	18	12 ¹⁾	
	非妊娠動物数	0	1	0	5	
	死亡動物数	妊娠雌	0	0	0	4 ¹⁾
		非妊娠雌	0	0	0	2
	流産動物数	1	0	1	0	
	一般状態	検査動物数	18	18	18	18
		肛門周囲の被毛の汚れ	0	1	3	↑5
		運動失調	0	0	0	↑↑17
		流涎	0	0	0	↑↑16
		縮瞳	0	0	0	↑↑11
流涙		0	0	0	4	
呼気喘鳴		0	0	0	↑↑13	
頻呼吸		0	0	0	1	
軟便	0	0	0	↑↑10		
体重 ^{a)}	検体投与による影響は認められなかった					
体重増加量 ^{a)}	検体投与による影響は認められなかった (表 2 参照)					
摂餌量 ^{a)}	検体投与による影響は認められなかった					
肉眼的病理検査	帝王切開時の検査において、検体投与に起因する異常は認められなかった ²⁾					

太枠は検体投与の影響であることを示す

1) 腰椎の骨折により安楽死させた動物 1 例を除外

申請者注: a) は申請者が再集計し、検定を実施した結果に基づく

2) 死亡例の剖検では気管と肺にうっ血性または出血性の変化がみられた

(Student または Aspin-Welch の t 検定: 体重、体重増加量、摂餌量)

(Fisher の直接確率検定: 一般状態、肉眼的病理検査) ↑↓: p < 0.05、↑↑↓: p < 0.01、

↑↑↓↓: p < 0.001

表1 結果の概要 (続き)

投与群 (mg/kg/日)		0	0.8	2.5	7.5		
母動物	卵巣・子宮の検査	妊娠動物数	18	17	18	12	
		全胚吸収動物数	2	3	2	0	
		生存胎児の得られた腹数	15	14	15	8	
		黄体数	12.2	12.5	12.4	13.5	
		着床数 ^{a)}	8.5	9.0	8.5	11.0	
		生存胎児数 ^{a)}	7.4	6.5	7.2	10.0	
		胎児死亡率 (%) ^{a)}	17.1	31.7	19.6	8.1	
異常児を持っていた腹数		2	2	4	3		
胎児	体重 (g)	雄	34.5	34.6	36.7	31.2	
		雌	34.1	34.7	36.9	29.9	
	胎盤重量 (mg)		5087	5011	5233	4682	
	性比 ¹⁾		0.524	0.609	0.475	0.538	
	外表観察 (%) ^{b)}	[腹]	検査胎児数	126 [15]	110 [14]	122 [15]	80 [8]
			異常				
			異常胎児総数	1(0.8)[1]	0(0.0)[0]	1(0.8)[1]	1(1.3)[1]
			口蓋裂、小下顎、内反足	1(0.8)[1]	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]
			無頭蓋、欠指	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]	1(0.8)[1]	1(1.3)[1]
	骨格観察 (%) ^{b)}	[腹]	検査胎児数	126 [15]	110 [14]	122 [15]	80 [8]
			異常				
			異常胎児総数	1(10.8)[1]	2(1.8)[2]	3(2.5)[2]	3(3.8)[3]
			鼻骨と前頭骨間の過剰骨	1(0.8)[1]	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]
			頭頂骨の裂	1(0.8)[1]	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]
無頭蓋			0(0.0)[0]	0(0.0)[0]	1(0.8)[1]	1(1.3)[1]	
胸椎体分離			0(0.0)[0]	1(0.9)[1]	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]	
胸椎の半椎	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]	1(1.3)[1]			
胸骨分節の癒合	1(0.8)[1]	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]	0(0.0)[0]			

申請者注：a) は申請者が再集計し、検定を実施した結果に基づく

b) の発現頻度 (%) は申請者が計算した

1) 性比 = 総雄胎児数 / 総生存胎児数

(Student または Aspin-Welch の t 検定：黄体数、着床数、生存胎児数、胎児体重、胎盤重量)

(Wilcoxon 検定：胎児死亡率)

(Fisher の直接確率検定：異常児を持っていた腹の頻度、異常児の出現頻度、性比)

(カイ二乗検定：外表観察及び骨格観察において異常所見の認められた腹数)

表1 結果の概要 (続き)

		投与群 (mg/kg/日)	0	0.8	2.5	7.5
胎児	骨格観察 (%) ^{a)}	検査胎児数	126 [15]	110 [14]	122 [15]	80 [8]
		異常				
		肋骨の癒合	1 (0.8) [1]	0 (0.0) [0]	2 (1.6) [2]	0 (0.0) [0]
		肋骨の欠損	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (0.8) [1]	0 (0.0) [0]
		仙椎の腰椎化	0 (0.0) [0]	1 (0.9) [1]	1 (0.8) [1]	1 (1.3) [1]
		尾椎の癒合	1 (0.8) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
		中手骨と指骨の欠損	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (0.8) [1]	1 (1.3) [1]
		変異				
		胸骨分節の非対称	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (0.8) [1]	1 (1.3) [1]
		胸骨分節の分離	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	2 (2.5) [1]
	[腹]	腰肋	36 (28.6) [12]	37 (33.6) [12]	41 (33.6) [13]	↑33 (41.3) [8]
	第12肋骨の欠損または短小を伴う仙椎前椎骨数 25 個	1 (0.8) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	
	仙椎前椎骨数 27 個	2 (1.6) [2]	2 (1.8) [2]	4 (3.3) [3]	1 (1.3) [1]	
	第13肋骨を伴う仙椎前椎骨数 27 個	9 (7.1) [4]	10 (9.1) [5]	12 (9.8) [7]	9 (11.3) [4]	
	内臓観察 (%) ^{a)}	検査胎児数	126 [15]	110 [14]	122 [15]	80 [8]
		異常				
		異常胎児総数	2 (1.6) [2]	0 (0.0) [0]	4 (3.3) [3]	2 (2.5) [2]
		側脳室の拡張	1 (0.8) [1]	0 (0.0) [0]	2 (1.6) [1]	1 (1.3) [1]
		無頭蓋	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (0.8) [1]	1 (1.3) [1]
		動脈幹遺残	1 (0.8) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
異所性右鎖骨下動脈		0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (0.8) [1]	0 (0.0) [0]	
[腹]		心室中隔欠損	1 (0.8) [1]	0 (0.0) [0]	1 (0.8) [1]	0 (0.0) [0]
変異						
胸腺の頸部残留		2 (1.6) [1]	4 (3.6) [3]	2 (1.6) [2]	1 (1.3) [1]	

申請者注: a) の発現頻度 (%) は申請者が計算した

(Fisher の直接確率検定: 異常あるいは変異児を持っていた腹の頻度、異常あるいは変異児の出現頻度)

(カイ二乗検定: 骨格観察及び内臓観察において異常所見の認められた腹数)

表2 体重増加量

検査時期	投与群 (mg/kg/日)			
	0	0.8	2.5	7.5
6~8週	-18	-38	↓-58	-17
6~9週	-5	-28	↓-54	-16

(Student または Aspin-Welch の t 検定) ↑ ↓: p < 0.05

表中の数値は実数値 (g)