

5. 亜急性毒性

(1) プロシミドン原体のラットを用いた飼料混入投与による6ヵ月間回復経口投与毒性試験

(資料 5-1)

試験機関：兵庫医科大学

報告書作成年：1975年

検 体：プロシミドン原体

検体純度：

供試動物：SD系ラット、6ヵ月実験群：1群雌雄各12匹、9ヵ月実験群：1群雌雄各15匹、投与開始時5週齢、群平均体重：雄152~156g、雌126~128g

投与期間：6ヵ月間あるいは9ヵ月間

投与方法：検体をコーンオイルに溶解して、0、150、500および1500ppmの濃度で飼料に混入し、6ヵ月間にわたって随時摂食させた(6ヵ月実験群)。

また、検体1500ppmを含む飼料を9ヵ月間投与した9ヵ月投与群、1500ppmの飼料を6ヵ月間投与後3ヵ月間基礎飼料を与えた回復群および対照群を設けた(9ヵ月実験群)。なお、コーンオイル濃度は飼料中2%とし、対照群にはコーンオイルのみを添加した。

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、各投与群とも中毒症状は認められなかった。

9ヵ月実験群において回復群の雌1匹が事故により、170日に死亡したが、検体投与によると思われる死亡は認められなかった。

体重変化；週1回、全ての生存動物の体重を測定した。9ヵ月実験群の回復群については、6ヵ月以降月1回測定を行った。

6ヵ月実験群では1500ppm群雄において4および5ヵ月を除き、有意な低体重が認められた。しかし、試験期間中の体重増加量に対照群と比べて有意な差はなかった。1500ppm群雌における体重増加抑制は雄より著明で、体重増加量においても有意な低値が認められた。500ppm以下の各群には特記すべき変化はなかった。

9ヵ月実験群の雌雄では対照群に比べ投与群の体重は有意に軽く、体重増加量も少なかった。回復群では検体の投与を中止した後著明な体重増加が認められ、試験終了時の体重は対照群と有意差を認めなかった。

摂餌量；ケージ毎に1週間の総消費量を測定し、摂餌量を算出した。なお、9ヵ月実験群の回復群については6ヵ月以降の測定は行わなかった。

6ヵ月実験群では、150 ppm 群雄を除く各投与群の消費量に对照群より少ない傾向がみられたが著明なものではなかった。また、体重 kg 当りの消費量は投与群および对照群間で差はなかった。

9ヵ月実験群でも6ヵ月実験群と同様の傾向が認められた。

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。

【6ヵ月実験群】

投与量 (ppm)		150	500	1500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	7.6	24.7	75.9
	雌	8.7	29.3	87.3

【9ヵ月実験群】

投与量 (ppm)		1500	1500 (回復群) *
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	45.4	50.2
	雌	55.2	59.5

*：検体投与期間中の検体摂取量

血液学的検査；剖検1週間前に全生存動物を対象として、眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、白血球数、白血球分類

对照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄					雌				
	6ヵ月実験群			9ヵ月実験群		6ヵ月実験群			9ヵ月実験群	
投与量 (ppm)	150	500	1500	1500	1500 (回復群)	150	500	1500	1500	1500 (回復群)
ヘマトクリット値	104	97	↓92	102	104	102	102	↓93	102	103
ヘモグロビン量	101	99	↓98	103	102	101	101	↓97	100	104

↑↓：P < 0.05

表中の数値は変動の目安として対応する对照群を100とした場合の値

6ヵ月実験群の1500 ppm 群雌雄のヘマトクリット値、ヘモグロビン量に軽度の減少が認められたが、9ヵ月実験群の投与群、回復群にはこのような変化は認められていないため、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

その他に特記すべき変化はなかった。

血液生化学検査；投与期間終了時に全生存動物を対象として、腹部大動脈から血液を採取し、得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン、グロブリン (α_1 、 α_2 、 β 、 γ)、アルブミン/グロブリン比 (A/G比)、アルカリホスファターゼ (ALP)、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)、グルコース、総コレステロール、尿素窒素、尿酸、ナトリウム、カリウム
対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄					雌					
	6ヵ月実験群			9ヵ月実験群		6ヵ月実験群			9ヵ月実験群		
投与量 (ppm)	150	500	1500	1500	1500 (回復群)	150	500	1500	1500	1500 (回復群)	
総蛋白	↑104	↑105	↑105	102	96	99	98	99	105	98	
アルブミン	100	↑110	102	104	97	104	103	98	104	↓92	
グ ロ ブ リ ン	α_1	↑109	100	107	104	97	↓76	↓82	89	↑122	↑134
	α_2	94	↓76	100	78	↓67	83	87	91	100	100
	β	104	104	100	↓80	↓76	85	85	↓73	79	94
	γ	108	103	107	112	107	111	103	↑119	106	89
A/G比	93	↑112	97	107	105	↑116	↑111	100	96	↓85	
ALP	92	↑117	96	94	99	↓68	↓65	↓69	81	100	
ALT	108	↑134	135	77	101	103	125	130	56	62	
AST	90	↓83	98	97	96	89	89	96	↓72	↓71	
グルコース	103	110	98	96	96	↑116	↑109	105	98	↓96	
総コレステロール	↑117	99	↑126	96	93	87	↓84	100	103	98	
尿素窒素	94	99	97	95	103	↓86	100	94	105	↑124	
尿酸	91	92	98	92	102	104	104	109	↓85	↓75	
ナトリウム	100	↑101	100	99	97	↑101	↑101	↑101	↓98	101	

↑↓: P < 0.05

表中の数値は変動の目安として対応する対照群を100とした場合の値

6ヵ月実験群において、対照群と比べて統計学的に有意な変動を示すものがあつたが、いずれも用量反応性は明らかではなかつた。

また、9ヵ月実験群の投与群において、AST活性の低下など、対照群と比べて統計学的有意差を示すものが散見されたが、そのいずれにも生理的に意味のある変化を示唆する所見は、その他の検査で観察されなかつた。

尿検査；6ヵ月実験群では実験開始後3および6ヵ月に1群雌雄各7匹、9ヵ月実験群では実験終了時に全例から採取した尿について以下の項目を検査した。

pH、糖、ケトン体、蛋白、ウロビリノーゲンおよび潜血反応

6ヵ月実験群では試験期間を通じ著変は認められず、また、9ヵ月実験群においても特記すべき変化はなかった。

臓器重量；投与期間終了時に、全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、副腎、精巣、卵巣、胸腺、甲状腺、下垂体および脳

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄					雌				
	6ヵ月実験群		9ヵ月実験群			6ヵ月実験群		9ヵ月実験群		
投与量(ppm)	150	500	1500	1500	1500 (回復群)	150	500	1500	1500	1500 (回復群)
体重	103	101	↓95	↓88	95	97	94	↓88	↓84	90
肝臓	重量	107	105	105	100	98	91	100	98	99
	対体重比	105	105	↑115	↑113	103	95	↑107	↑112	↑118
腎臓	重量	103	97	95	98	98	100	103	95	↓87
	対体重比	100	96	100	↑108	104	103	↑110	108	105
脾臓	重量	104	102	96	94	91	102	108	113	86
	対体重比	108	108	108	108	100	100	↑114	↑129	100
心臓	重量	103	93	↓89	87	88	92	99	90	↓84
	対体重比	100	93	93	104	96	94	106	103	100
肺	重量	99	101	97	100	107	98	99	96	91
	対体重比	96	100	104	↑112	112	100	105	↑108	112
精巣	重量	104	101	101	↑120	109	—	—	—	—
	対体重比	102	98	107	↑138	117	—	—	—	—
卵巣	重量	—	—	—	—	—	104	↑139	109	80
	対体重比	—	—	—	—	—	108	↑147	122	94
副腎	重量	106	102	114	102	91	100	↑118	104	95
	対体重比	103	102	↑121	↑116	97	104	↑127	↑119	114
甲状腺	重量	93	88	98	83	↓76	114	111	107	96
	対体重比	90	86	104	95	82	120	120	↑124	116
下垂体	重量	↑123	108	110	101	101	↑133	120	↑146	110
	対体重比	↑120	108	116	114	105	↑137	↑126	↑166	↑130
脳	重量	103	103	102	98	98	101	102	100	98
	対体重比	100	100	106	↑110	103	103	108	↑112	↑117

↑↓ : P < 0.05

— : 該当せず

表中の数値は変動の目安として対応する対照群を100とした場合の値

6ヵ月実験群において、絶対重量では1500 ppm群雄の心臓重量の低値、また、用量相関性は明らかではなかったが、全投与群雌に下垂体の増加が認められた。その他、500 ppm群の雌の卵巣および副腎重量、150 ppm群雄の下垂体重量にも有意な変化がみられたが用量相関性はなかった。対体重比では、種々の臓器で統計学的有意差が認められたが、体重と高い相関性をもって変動する臓器として、検体投与と関連のある変化は500 ppm以上の群の雌、1500 ppm群雄の肝臓の対体重比の増加のみであった。しかし9ヵ月実験群においてもその傾向の増進はみられず、しかも投与中止によって明らかな回復の傾向を示す可逆性の変化であった。

9ヵ月実験群において、絶対重量では雌の腎臓および心臓重量の低値、回復群では雌の脾臓および副腎重量および雄雄の甲状腺重量の低値が認められた。対体重比では雌雄の肝臓および脳、雄の腎臓、肺、精巣、副腎、雌の下垂体にいずれも有意な増加がみられた。回復群では雌の肝臓における増加、脾臓における減少が認められたのみであった。

種々の変化のうち、直接検体投与による影響と考えられた肝臓の対体重比における変動以外、9ヵ月実験群にみられた変動は体重の変化に起因するものと考えられた。

肉眼的病理検査；投与期間終了時に全生存動物を対象として剖検を行った。

各群の組織・器官に特記すべき変化は認められなかった。

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

肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、副腎、精巣、卵巣、胸腺、甲状腺、下垂体、脳、気管、脾臓、胃、十二指腸、小腸、大腸、骨髄、脊髄、坐骨神経、膀胱、皮膚、前立腺、子宮、腸間膜リンパ節

認められた主要な病理組織学的所見を表1に示す。

以上の結果から、プロシミドン原体のラットに対する飼料混入投与による6ヵ月間反復経口投与毒性試験における影響として、体重の増加抑制が1500 ppm群にのみ認められ、特に雌において著明であった。また、肝臓重量の対体重比の増加が1500 ppm群雄で認められた。別途行った9ヵ月間投与の1500 ppm群においても同様の変化が観察されたが、回復群では体重、肝臓における変化の著明な回復が認められた。

また、病理組織学的検査において1500 ppm群雄の肝臓で肝細胞の空胞変性および肝細胞の膨化の有意な増加が認められた(下記、申請者注(病理組織学的検査について)参照)。

従って、無毒性量は雄で500 ppm (24.7 mg/kg/日)、雌で500 ppm (29.3 mg/kg/日)であると判断された。

申請者注：臓器重量について

1500ppm群雄の肝臓以外に認められた絶対重量あるいは対体重比の変化については、一貫したのではなく、病理組織学的検査において検体投与による影響が認められなかったことから、毒性学的意義のないと考えられた。

申請者注：病理組織学的検査について

報告書では検体投与に関連のある異常所見は認められなかったと記載されているが、申請者が統計検定を実施した。その結果、6ヵ月実験群の1500ppm群雄の肝臓において、肝細胞の空胞変性および肝細胞の膨化の発現に有意な増加が認められ、検体投与に起因した影響と考えられた。これらの変化は、回復群においては対照群と比較して増加は認められず、可逆的な変化であると考えられた。

申請者注：肝細胞の膨化について

報告書に記載されている「肝細胞の膨化」とは、脂肪沈着に伴う肝細胞の容積が増大した病態を示すものと考えられる。

表1 主要な病理組織学的所見 (6ヵ月実験群および9ヵ月実験群)

性別		雄						雌									
投与量 (ppm)		0	150	500	1500	0	1500	1500	0	150	500	1500	0	1500	1500		
実験期間(月)		6	6	6	6	9	9	9	6	6	6	6	9	9	9		
投与期間(月)		-	6	6	6	-	6	9	-	6	6	6	-	6	9		
所見\検査動物数		12	12	12	12	15	15	15	12	12	12	12	15	14	15		
肝臓	肝細胞の空胞変性	軽度	3	4	3	4*	8	6*	2	2	0	3	0	7	1*	2	
		中等度	1	1	0	4	4	2	7	0	1	0	0	0	0	1	
		重度	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	肝細胞の膨化	軽度	0	0	0	4*	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
		細胞浸潤を伴った 肝細胞の変性と壊死	軽度	6	0**	4	8	5	0**	3	2	1	3	2	1	1	1
			中等度	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0
	胆管増生	軽度	0	0	0	0	3	0	3	1	0	0	0	2	1	1	
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	腎臓	所見\検査動物数		12	12	12	12	15	15	15	12	12	12	12	15	14	15
		腎盂上皮の増生	軽度	1	0	0	0	0	1	3	1	0	2	3	3	6	3
中等度			0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0	2	0	2
重度			0	0	0	0	1*	1**	0	0	0	0	0	0	1***	0	
間質性細胞浸潤		軽度	1	1	2	4	6	3	4	0	0	3	0	1	1	0	
		中等度	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	
		重度	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	
尿管細管上皮の変性		軽度	3	1	1	5	4	4	4	0	0	0	0	0	4	2	
		中等度	0	0	0	0	3	2	1	0	0	0	0	1	1	0	
		重度	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
硝子円柱		軽度	1	0	0	1	4	4	6	2	1	0	0	2	4	1	
		中等度	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	1	0	
		重度	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	
尿管細管腔のカルシウム沈着		0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0		
腎盂のカルシウム沈着		中等度	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
		重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
腎盂炎		中等度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		重度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
基底膜の肥厚	軽度	0	0	0	0	3	2	3	0	0	0	0	0	0	1		
	中等度	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0		
	重度	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		

*: 乳頭状過形成、**: 限局性増生、***: 腎盂炎

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。検定は投与期間が同じである対照群との比較で実施した。[#]P<0.05 ^{**}P<0.01 Wilcoxon 検定 (両側)

表1 主要な病理組織学的所見 (続き)

性別		雄						雌										
		0	150	500	1500	0	150	1500	0	150	500	1500	0	150	1500			
投与量 (ppm)						回復群								回復群				
実験期間(月)		6	6	6	6	9	9	9	6	6	6	6	6	9	9	9	9	
投与期間(月)		-	6	6	6	-	6	9	-	6	6	6	6	-	6	9	9	
肺	所見\検査動物数	12	11	12	12	15	15	15	12	12	12	12	12	15	14	15	15	
	肺胞大食細胞の浸潤	軽度	0	0	2	2	3	1	4	0	0	0	0	1	0	1	1	1
		中等度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管周囲性細胞浸潤	軽度	0	0	0	1	2	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		中等度	1	0	0	2	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺炎	軽度	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中等度		0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
心臓	所見\検査動物数	11	12	12	12	15	15	15	12	12	12	12	12	15	14	15	15	
	心筋の変性、細胞浸潤、線維化	軽度	2	3	5	2	6	3	4	0	1	0	0	2	1	1	1	1
		中等度	3	1	0	1	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副腎	所見\検査動物数	12	11	11	12	15	15	15	12	12	12	12	12	13	14	15	15	
	脂肪滴形成	軽度	3	2	1	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0

申請者注: Wilcoxon 検定 (両側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

(2) プロシミドン原体のマウスを用いた飼料混入投与による3ヵ月間反復経口投与毒性試験
(資料 5-2)

試験機関：名古屋保健衛生大学

名古屋市立大学

報告書作成年：1978年

検体：プロシミドン原体

検体純度：

供試動物：ICR系マウス、1群雌雄各15匹、投与開始時5週齢

投与開始時体重；雄21.1～30.9g、雌；18.5～26.1g

投与期間：3ヵ月間（1978年3月28日～1978年6月27日）

投与方法：検体をコーンオイルに懸濁して、0、50、150および500ppmの濃度で飼料に混入し、3ヵ月間にわたって随時摂食させた。飼料中のコーンオイルの最終濃度は2%とし、対照群の飼料には同濃度のコーンオイルのみを混合した。

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朝夕2回観察した。

投与期間中、検体投与に関連すると考えられる症状は観察されなかった。

対照群雄、50ppmおよび150ppm群雌に各1例の死亡が認められたが、検体投与との関連は認められなかった。

なお、死亡例のうち雌雄各1匹の解剖所見で肺炎像を認めた。

体重変化；投与開始から13週間、週1回、全ての生存動物の体重を測定した。

投与期間中、検体投与による影響は認められなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を週1回測定した。

摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

体重kg当たりの1日平均飼料消費量において、150ppm群雄と対照群雌の10週に高値が認められたが、これは動物による飼料のかき出しによるものと考えられた。

また、500ppm群雌において10週に低値が認められたが、餌箱中に飲料水が混入したためと考えられた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		50	150	500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	7.15	22.1	70.5
	雌	10.6	26.3	83.5

飲水量；週1回測定した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；投与期間終了時に全生存動物を対象として、眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、血小板数、平均赤血球容積、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球分類

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

性 別		雄			雌		
		50	150	500	50	150	500
投与量 (ppm)		50	150	500	50	150	500
赤血球数		↑112	↑114	↑109	97	98	↓94
		↑744*	↑758*	↑721*	859*	862*	↓825*
ヘモグロビン量		103	101	↑106	97	96	97
ヘマトクリット値		↑108	↑114	↑109	99	99	↓94
		↑38.6**	↑40.7**	↑38.8**	48.0**	47.7**	↓45.3**
白血球分類	リンパ球	↑120	104	↑114	104	106	105
	好中球	↓52	89	↓63	82	76	81
	単球	↓15	55	62	96	69	79

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

* : 赤血球数の平均実測値 ($\times 10^4 / \text{mm}^3$)

** : ヘマトクリット値の平均実測値 (%)

500 ppm 群雌において、赤血球数、ヘマトクリット値の有意な低値が認められたが、同じロットのマウスを用いて同時期に行った他の試験の対照群 (20 匹) の値 (赤血球数 : $725 \pm 100 (\times 10^4 / \text{mm}^3)$ 、ヘマトクリット値 : $40.3 \pm 4.9 (\%)$ (平均値 \pm 標準偏差 $\times 2$)) から考えて、検体投与による影響ではないと考えられた。¹⁾ その他の変動に特記すべきものはなかった。²⁾

1) 申請者注 :

雌の赤血球数について、500 ppm 群雌の 1 例を除く全ての個体の測定値は、本試験における対照群の平均 $\pm 2\text{SD}$ ($762-1002 \times 10^4 / \text{mm}^3$) に納まっていた。この範囲に納まらなかった 1 例についても、本文中に引用されている参考値の範囲内であったため、正常値の範囲内であると考えられた。

雌のヘマトクリット値について、500 ppm 群雌の 4 例を除く全ての個体の測定値は、本試験における対照群の平均 $\pm 2\text{SD}$ (44.0-52.6%) に納まっていた。この範囲に納まらなかった 4 例についても、全て本文中で引用した参考値の範囲内であったため、正常値の範囲内であると考えられた。

2) 申請者注 :

雄の赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値および白血球分類については明確な用量反応性が認められず、被検物質投与の影響とは考えられなかった。

血液生化学検査；投与期間終了時に、眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン、グルコース、尿素窒素、ビリルビン、総コレステロール、クレアチニン、アルカリ性ホスファターゼ (ALP)、ロイシンアミノペプチダーゼ (LAP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄			雌		
	投与量 (ppm)					
	50	150	500	50	150	500
総蛋白	↓80	90	95	96	99	84
アルブミン	101	103	107	↓ 78	↓ 81	87
グルコース	↓86	102	92	↑128	↑139	↑159
	↓99.1*	117*	106*	↑91.8*	↑99.4*	↑114*
ビリルビン	81	↓ 63	78	88	95	100
総コレステロール	108	99	101	81	86	↓ 67
クレアチニン	95	94	105	118	↓ 69	108
ALP	128	↑199	118	82	105	93
LAP	↓89	98	97	↓ 79	↓ 85	↓ 88
乳酸脱水素酵素	76	↓ 50	72	↓ 72	72	76
AST	↓76	84	↓78	112	120	105
ALT	↓75	86	88	127	123	103

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

*: グルコースの平均実測値 (mg/dl)

全投与群雌において、グルコースの高値が認められたが、同じロットのマウスを用いて同時期に行った他の試験の対照群 (20 匹) の値 (113±67 (mg/dL) (平均値±標準偏差 x2)) から考えて、検体投与による影響ではないと考えられた。

その他の変動に特記すべきものはなかった。1)

眼科学的検査；投与期間終了時に全生存動物を対象として検査した。

1) 申請者注：

血液生化学検査において、総蛋白、アルブミン、ビリルビン、総コレステロール、クレアチニン、ALP、LAP、乳酸脱水素酵素、ASTおよびALTについてはいずれも明瞭な用量反応性が認められず、被験物質の影響ではないものと考えられた。

投与群、対照群ともに特記すべき変化は認められなかった。

臓器重量；投与期間終了時に、全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、下垂体、副腎、精巣および卵巣
対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌			
	投与量 (ppm)	50	150	500	50	150	500
脳	重量	↑104	↑104	104	96	↓95	96
	対体重比	100	95	100	97	95	92
肝臓	重量	↑110	↑118	↑116	96	94	↑113
	対体重比	106	107	112	97	94	107
腎臓	重量	100	100	102	98	↓93	95
	対体重比	96	91	99	96	↓91	↓91
脾臓	重量	100	118	91	92	↓85	92
	対体重比	93	107	90	86	↓86	88
副腎	重量	↓81	89	↓82	104	104	93
	対体重比	↓78	↓81	↓80	103	103	87
精巣	重量	103	100	93	—	—	—
	対体重比	100	↓89	92	—	—	—
卵巣	重量	—	—	—	95	83	99
	対体重比	—	—	—	93	↓82	93

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 とした場合の値を表したもの。

— : 対象臓器なし

臓器重量において、検体投与の影響は認められなかった。¹⁾

肝臓重量において、全投与群雄と 500 ppm 群雌で有意な増加が認められたが、対体重比では有意差がなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。腎臓の対体重比において、150 ppm および 500 ppm 群雌で有意な減少が認められたが、後述の病理組織学的所見においても異常が認められなかったことから、この変化

1) 申請者注：

副腎重量において、雄の 50 および 500 ppm 群で有意な低値ならびに雄の全投与群で対体重比の低値が認められたが、後述の病理組織学的検査において異常が認められなかったため、毒性的意義はないものと判断した。
脳、脾臓、精巣および卵巣で認められた変化は用量に応じたものではなかったため、被験物質の影響ではないと考えられた。

は特記すべきものとは考えられなかった。

肉眼的病理検査；投与期間終了時に全生存動物および途中死亡動物を対象として剖検を行った。特記すべき変化は認められなかった。雄で膀胱結石、雌で卵巣における液胞が散見された。¹⁾しかし、下表に示す通りこれらは用量依存性がなく検体の影響ではないと考えられた。

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	0	50	150	500	0	50	150	500
所見\検査動物数	15	15	15	15	15	15	13	15
膀胱/結石	4	0	5	3	0	0	0	0
卵巣/液胞	-	-	-	-	1	3	3	2

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、対照群と最高投与群（500 ppm群）については以下の全ての組織、50 ppmおよび150 ppm群については臓器重量測定臓器について病理標本を作成し、検鏡した。

脳、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、下垂体、副腎、精巣、卵巣、眼球、脊髄、坐骨神経、膀胱、前立腺、精囊腺、包皮腺、顎下腺、甲状腺、胸腺、気管、食道、胃、小腸、大腸、膵臓、子宮、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、皮膚、舌およびその他異常の認められた組織

認められた主要な病理組織学的所見を表1に示す。

下表に示す通り検体投与の影響としては、肝臓において、肝小葉中心性の肝細胞の肥大が500 ppm群雄で3例認められた。同様の変化が150 ppm群雄、500 ppm群雌でも観察されたが、ごく軽度で各1例のみであり、変化の程度および発生率ともに対照群と有意な差を認めるほどのものではなかった。²⁾

腫瘍性病変は認められなかった。

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	0	50	150	500	0	50	150	500
所見\検査動物数	15	15	15	15	15	15	13	15
肝臓	肝細胞肥大							
	0	0	1	3	0	0	0	1

1) 申請者注：

卵巣に認められた肉眼的異常部位である fluid filled cyst について、和訳報告書では卵巣水腫とされていたが、液胞が適切であると判断されたため抄録には卵巣における液胞として記載した。

2) 申請者注：

肝細胞についてFisherの直接確率検定（片側）の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

以上の結果から、プロシミドン原体のマウスに対する飼料混入投与による3ヵ月間反復経口投与毒性試験における影響として、雄の500 ppm群で少数例ではあるが、肝小葉中心性の肝細胞の肥大が認められたため、無影響量は雄で150 ppm、雌で500 ppm（雄：22.1mg/kg/日、雌：83.5 mg/kg/日）であると判断された。

表 1 主要な病理組織学的所見

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	50	150	500	0	50	150	500
腎臓	所見\検査動物数	15	14	15	15	15	15	13	15
	炎症細胞浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0
	尿細管細胞の空胞変性	0	0	0	0	0	0	0	1
精巣	所見\検査動物数	14	15	15	15	—	—	—	—
	萎縮	0	0	1	0	—	—	—	—
卵巢	所見\検査動物数	—	—	—	—	15	14	13	15
	嚢腫	—	—	—	—	0	0	0	1
下垂体	所見\検査動物数	14	15	15	14	14	14	12	11
	充血	3	1	0	2	4	3	1	4
副腎	所見\検査動物数	15	15	15	15	15	14	13	15
	充血	1	0	0	0	4	1	0	2
	脂肪浸潤	0	0	0	0	6	7	1	7
	褐色色素沈着	3	0	0	0	1	0	0	0
肝臓	所見\検査動物数	15	15	15	15	15	15	13	15
	充血	0	1	0	1	0	1	0	0
	脂肪変性	0	0	1	0	0	0	0	0
	限局性壊死	0	0	0	0	2	1	2	0
	肉芽腫	0	0	1	0	2	2	2	4
	肝細胞肥大	0	0	1	3	0	0	0	1
	アミロイドーシス	0	0	0	1	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
肺	所見\検査動物数	15	15	15	15	15	15	13	15
	充血	2	3	2	2	1	1	0	2
	出血	0	0	0	0	1	1	0	0
	炎症細胞浸潤	2	0	1	0	0	0	0	0
	肺炎	4	7	3	7	4	3	4	3
	肺気腫	0	0	1	0	0	0	0	0

— : 該当せず

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

(3) プロシミドン原体のマウスを用いた飼料混入投与による6ヵ月間反復経口投与毒性試験

(資料 5-3)

試験機関：藤田学園保健衛生大学

名古屋市立大学

報告書作成年：1980年

検体：プロシミドン原体

検体純度：

供試動物：ICR系マウス、1群雌雄各20匹、投与開始時5週齢、

投与開始時体重；雄22.0～32.0g、雌；19.8～26.1g

投与期間：26週間（1978年3月28日～1978年10月2日）

投与方法：検体をコーンオイルに懸濁して、0、50、150および500ppmの濃度で飼料に混入し、26週間にわたって随時摂食させた。飼料中のコーンオイルの濃度は2%とし、飼料は毎週調製した。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；毎日2回、一般状態および生死を観察した。

投与期間を通じて、検体投与に関連すると考えられる症状は認められなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示した。

投与量 (ppm)		0	50	150	500
死亡率 (%)	雄	5 (1/20)	0 (0/20)	5 (1/20)	10 (2/20)
	雌	5 (1/20)	0 (0/20)	25 (5/20)	10 (2/20)

() 内は死亡および切迫屠殺動物数/供試動物数

肺炎のために150ppm群雌3例、500ppm群雌雄各1例の5匹の動物が死亡したが、検体投与に関連のある死亡は認められなかった。

体重変化；毎週1回、全ての生存動物の体重を測定した。

投与期間中の体重の推移および体重増加量には、検体投与の影響は観察されなかった。なお、50ppm群雌の体重は対照群より高値を示し、投与期間の後半には有意であったが、用量依存性の変化ではなかった。また、投与3週に各群に一過性の著明な体重低下が認められたが、感染症によるものと考えられた。

摂餌量；各ケージの摂餌量を週1回、3日間にわたり測定し、体重1kg当たりの1日摂餌量を算出した。

投与2~4週に、各群の摂餌量に急激な減少が認められたが、その期間は体重増加抑制が観察された期間と一致しており、おそらく感染性疾患によって起きたものと考えられた。その他に特記すべき変化はなく、投与期間を通じて、摂餌量に、用量依存性の変化は観察されなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		50	150	500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	6.50	20.1	72.0
	雌	7.25	24.3	82.5

飲水量；各ケージの飲水量を週1回、3日間にわたり測定し、体重1kg当たりの1日摂取量を算出した。

投与2~4週に、各群の飲水量に急激な減少が認められたが、その期間は体重増加抑制が観察された期間と一致しており、おそらく感染性疾患によって起きたものと考えられた。その他に特記すべき変化はなく、投与期間を通じて、飲水量に、用量依存性の変化は観察されなかった。

血液学的検査；投与期間終了時に全生存動物を対象として、眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、血小板数、平均赤血球容積、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球分類（リンパ球、好中球、好酸球、好塩基球および単球）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

性 別	雄			雌			
	50	150	500	50	150	500	
投与量 (ppm)	50	150	500	50	150	500	
赤血球数	101	100	100	↓ 90	↓ 91	↓ 93	
血小板数	97	101	96	↑ 134	↑ 137	↑ 118	
ヘモグロビン量	↑ 116	↑ 113	97	98	97	96	
ヘマトクリット値	103	↑ 103	100	↓ 92	↓ 94	96	
平均赤血球容積	102	↑ 103	100	103	↑ 103	↑ 103	
白血球数	98	↓ 83	↓ 70	111	101	92	
白血球分類	リンパ球	↓ 83	↓ 85	93	89	101	97
	好酸球	181	↑ 575	↑ 469	66	↓ 41	55
	単球	183	100	↑ 189	97	↓ 49	58

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

雌の投与群で赤血球数の有意な減少および血小板数の有意な増加が認められたが、用量依存性はなかった。また、雄に用量依存性の白血球数の減少が観察され、150 ppm および 500 ppm 群では統計学的に有意であった。しかし、同系統のマウスを用いた3ヵ月間亜急性毒性試験（資料5-2）、あるいは18ヵ月間慢性毒性・発癌性試験（資料7-3）では、このような変化を認めていないので、検体投与に関連のある変化とは考えられなかった。

その他の変化には、用量相関性は認められなかった。¹⁾

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

総蛋白、アルブミン、グルコース、血中尿素窒素、ビリルビン、クレアチニン、コレステロール、アルカリホスファターゼ、ロイシンアミノペプチダーゼ (LAP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、コリンエステラーゼ

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

性別	雄			雌			
	投与量 (ppm)	50	150	500	50	150	500
総蛋白		↓ 94	97	98	103	103	105
アルブミン		↑109	104	106	98	104	99
血中尿素窒素		95	86	101	100	↓ 85	94
クレアチニン		96	104	↑115	↑121	↑121	102
LAP		86	↓ 79	↓ 82	106	↑113	↑112
AST		115	90	113	122	↑144	105
ALT		98	95	100	146	↑157	109
コリンエステラーゼ		115	94	↑131	101	91	↓ 74

Student の t 検定を用いて行った。↑↓ : 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

500 ppm 群雄においてクレアチニンの有意な増加および 500 ppm 群雌においてコリンエステラーゼ活性の有意な低下が認められ、検体投与の影響と考えられた。雌

1) 申請者注：

血液学的検査において認められたヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積および白血球分類の有意な変動は、用量反応性が認められなかったことから、被験物質の影響ではないと考えられた。

雄とも 150 ppm 群および 500 ppm 群の LAP 活性に統計学的有意差が観察されたが、これらの変化は用量依存性を示さず、雌雄で変化の傾向に差がみられたため、検体投与の影響とは考えられなかった。

また、その他の変動は検体投与の影響とは考えられなかった。¹⁾

眼科学的検査；投与期間終了時に全生存動物を対象として検査した。

対照群を含む各群において異常な所見は認められなかった。

臓器重量；投与期間終了時に、全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、下垂体、副腎、精巣または卵巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

性別	雄			雌			
	投与量 (ppm)	50	150	500	50	150	500
肺	重量	103	94	103	104	↓ 86	96
	対体重比	97	↓ 87	106	104	↓ 87	100
心臓	重量	104	100	100	94	↓ 83	↓ 89
	対体重比	100	94	102	↓ 84	↓ 86	90
腎臓	重量	95	91	↓ 87	98	98	100
	対体重比	92	↓ 87	91	↓ 88	96	101
下垂体	重量	↑117	↑122	↑119	96	93	↓ 79
	対体重比	111	115	↑122	88	93	↓ 81

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

1) 申請者注：

血液生化学検査において認められた総蛋白、アルブミン、血中尿素窒素、雌のクレアチニン、AST、ALT および雄のコリンエステラーゼの有意な変動は、用量反応性が認められなかったことから、被験物質の影響ではないと考えられた。また、500 ppm 群の雄で認められたクレアチニンの有意な高値については、腎臓の病理組織学的検査に異常はなかったこと、加えて、より高用量である 1000 ppm をマウスに 105 週間投与した場合（資料 7-4）においても同様の変化は認められていないことから、被験物質の影響ではないと考えられた。500 ppm 群の雌で認められた血漿中コリンエステラーゼの有意な低値は、脳および赤血球での活性低下のみを毒性学的に意義のある変化と判断している FAO/WHO* の基準に基づき、毒性学的意義はないものと判断した。

*) 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

腎臓重量において、500 ppm群雄で有意な減少が認められた。下垂体重量では、雄の投与群に高値が認められたが、用量依存性は認められなかった。対体重比の増加には用量依存性があり、500 ppm群雄で統計学的有意差が認められた。また、雌の500 ppm群で下垂体の重量および対体重比に有意な低値が認められた。しかし、後述の肉眼的病理検査および病理組織学的検査で下垂体に異常所見が認められなかったことから、これらの下垂体における変化は毒性学的意義のある変化とは考えられなかった。¹⁾

その他に観察された変動にはいずれも用量相関性は認められなかったため、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；途中死亡、切迫屠殺および投与期間終了時の全生存動物について剖検を行った。

下表に示す通り対照群を含む雄および雌動物数例に、それぞれ膀胱結石および卵巣浮腫が認められ、また、途中死亡動物および切迫屠殺動物の肺に、肺炎様変化（赤色化もしくは肝変化）が観察されたが、検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

性 別	雄				雌			
	0	50	150	500	0	50	150	500
投与量 (ppm)	0	50	150	500	0	50	150	500
所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
膀胱/結石	3	3	0	3	0	0	0	0
卵巣/浮腫	-	-	-	-	4	2	2	2
肺/赤色化	0	0	1	1	0	0	1	1
肺/肝変化	0	0	0	0	0	0	3	0

肺の赤色化および肝変化はいずれも途中死亡もしくは切迫動物。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、対照群と500 ppm群については以下の全ての組織、50 ppmおよび150 ppm群については臓器重量測定臓器（*印）について病理標本を作成し、検鏡した。

脳*、肺*、心臓*、肝臓*、脾臓*、腎臓*、下垂体*、副腎*、精巣*、卵巣*、眼球、
脊髄、坐骨神経、骨髄、膀胱、精巣上体、顎下腺、甲状腺、胸腺、気管、胃、

1) 申請者注：

500 ppm 群の雄で認められた腎臓重量の有意な低値については、腎臓の病理組織学的検査に異常はなかったこと、加えて、より高用量である 1000 ppm をマウスに 105 週間投与した場合（資料 7-4）においても同様の変化は認められていないことから、被験物質の影響ではないと考えられた。

食道、小腸、大腸、膵臓、前立腺、子宮、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、皮膚、舌、肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示した。

肺において、150および500 ppm群の途中死亡動物に肺炎が認められたが、感染症と見なされた。腺腫症、拡張不全、細胞浸潤のような変化が投与群と対照群の両方に観察されたが、用量依存性は認められなかった。

精巣において、各群に精細管の軽微な萎縮が観察された。この変化は対照群にも認められたが、特に500 ppm群での出現率は有意に高く、検体投与の影響と考えられた。

性 別		雄			
		0	50	150	500
投与量 (ppm)					
精巣	所見\検査動物数	19	20	20	20
	萎縮	2	5	6	10*

χ^2 検定 * : 有意差あり

その他の組織または臓器に検体投与に起因すると考えられる異常所見は認められなかった。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表2に示した。

肺において500 ppm群雄2例に腺腫、50 ppm群雌1例に腺癌、また、50および150 ppm群の雌各1例に悪性リンパ腫が認められたが、これらの変化はこの系統のマウスにしばしば認められるものであり、検体投与の影響とは考えられなかった。

その他に検体の腫瘍原性を示唆するような病理組織学的所見は認められなかった。

以上の結果から、プロシミドン原体のマウスに対する飼料混入投与による6ヵ月間反復経口投与毒性試験における影響として、500 ppm群雄に精巣萎縮が認められたので、無毒性量は雄で150 ppm (20.1 mg/kg/日)、雌では500 ppm (82.5 mg/kg/日) であると判断された。

表 1. 主要な非腫瘍性病変

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	50	150	500	0	50	150	500
肺	所見\検査動物数	19	20	20	20	20	20	20	19
	うっ血	0	0	1	1	1	0	1	1
	出血	3	1	1	2	0	1	3	2
	泡沫細胞浸潤	1	1	0	1	5	1	2	2
	リンパ球浸潤	4	2	6	2	7	9	10	5
	浮腫	0	0	1	0	1	0	0	0
	瘢痕化	0	0	0	0	0	0	1	0
	肺炎	0	0	0	1	0	0	3	1
	腺腫症	3	5	3	5	4	5	6	4
	好酸性物質の沈着	0	0	0	0	0	1	0	1
	拡張不全	0	1	0	0	2	2	1	1
心臓	所見\検査動物数	19	20	20	20	20	20	20	19
	線維化	1	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
顎下リンパ節	所見\検査動物数	15	—	—	18	14	—	—	17
	洞拡張	6	—	—	4	5	—	—	4
	脂肪浸潤	2	—	—	1	3	—	—	1
	過形成	0	—	—	0	1	—	—	0
腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	19	—	—	16	20	1	1	18
	洞拡張	4	—	—	1	5	0	0	2
	脂肪浸潤	0	—	—	0	1	0	0	1
胸腺	所見\検査動物数	17	—	—	17	18	—	—	18
	出血	1	—	—	0	0	—	—	0
胃	所見\検査動物数	19	—	—	20	20	1	—	19
	胃底腺拡張	3	—	—	5	1	0	—	3
	リンパ球浸潤	1	—	—	1	0	1	—	0
小腸	所見\検査動物数	19	—	—	20	20	1	—	19
	リンパ球浸潤	0	—	—	0	0	1	—	0
大腸	所見\検査動物数	19	—	—	20	20	—	—	19
	線虫	3	—	—	2	0	—	—	0
唾液腺	所見\検査動物数	19	—	—	20	20	—	1	19
	リンパ球浸潤	0	—	—	0	2	—	1	0
	線維化	0	—	—	0	1	—	0	0

χ^2 検定を実施したが、有意差は認められなかった。

—：該当せず

表 1. 主要な非腫瘍性病変 (続き)

性 別		雄				雌			
		投与量 (ppm)							
		0	50	150	500	0	50	150	500
肝臓	所見\検査動物数	19	20	20	20	20	20	20	19
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	3	2	1
	単核細胞浸潤	0	0	0	0	3	4	4	4
	空胞変性 (脂肪変性)	9	6	8	10	1	2	2	3
	限局性壊死	1	1	0	0	3	3	3	2
	褐色色素沈着	0	0	0	1	0	1	0	0
膵臓	所見\検査動物数	19	—	—	20	20	—	—	19
	脂肪浸潤	3	—	—	1	1	—	—	2
腎臓	所見\検査動物数	19	20	20	20	20	20	20	19
	うっ血	0	0	0	0	0	0	3	1
	リンパ球浸潤	7	4	8	5	5	8	5	5
	硝子円柱	0	1	1	2	0	1	3	1
	嚢胞性変化	1	1	0	0	0	0	0	1
	慢性腎炎	0	0	0	0	1	0	0	0
精巣	所見\検査動物数	19	20	20	20	—	—	—	—
	精子の貯留	1	0	0	0	—	—	—	—
	萎縮	2	5	6	10*	—	—	—	—
卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	20	20	19	19
	リンパ球浸潤	—	—	—	—	0	0	1	0
	嚢胞性変化	—	—	—	—	1	1	1	1
子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	20	—	—	19
	子宮腺の拡張	—	—	—	—	3	—	—	1
甲状腺	所見\検査動物数	19	—	—	18	19	—	1	18
	濾胞の拡張	3	—	—	1	2	—	0	2
	リンパ球浸潤	0	—	—	0	0	—	1	0
副腎	所見\検査動物数	18	19	19	19	20	20	19	19
	嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0
	褐色色素沈着 (セロイド)	3	8	7	7	6	2	2	2
	脂肪浸潤	0	0	0	0	3	5	3	2
皮膚	所見\検査動物数	19	—	—	20	20	—	1	19
	毛嚢嚢腫	1	—	—	0	0	—	0	0
	角化症	1	—	—	4	0	—	0	0
	リンパ球浸潤	0	—	—	0	0	—	1	0
	潰瘍	0	—	—	1	0	—	0	0

χ^2 検定 * : 有意差あり

— : 該当せず

表 2. 腫瘍性病変

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	50	150	500	0	50	150	500
肺	所見\検査動物数	19	20	20	20	20	20	20	19
	腺腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	0
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
腸間膜 リンパ 節	所見\検査動物数	19	—	—	16	20	1	1	18
	悪性リンパ腫 (M)	0	—	—	0	0	1	1	0

χ^2 検定を実施したが、有意差は認められなかった。

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

(4) プロシミドン原体のマウスを用いた飼料混入投与による6ヵ月間反復経口投与毒性試験

(資料 5-4)

試験機関：Imperial Chemical Industries PLC

報告書作成年：1985年

検体：プロシミドン原体

検体純度：

供試動物：Alpk/AP雄マウス、投与開始時4週齢、投与開始時群平均体重：27.7~28.8g、
1群20匹

投与期間：6ヵ月間（1983年10月18日~1984年4月17日、1983年10月19日~1984年4月18日、1983年10月20日~1984年4月19日、あるいは1983年10月21日~1984年4月19日）

投与方法：検体を0、10、30、100および300ppmの濃度で直接飼料に混入し、6ヵ月間にお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；投与期間中、少なくとも1日1回、一般状態および生死を観察した。

また、投与開始時および投与期間中を通じて週1回、詳細な臨床観察を行った。認められた臨床症状の数は少なく、この週齢およびこの系統のマウスに一般的にみられるタイプおよび出現率であり、いずれも検体投与に関連しているとは考えられなかった。

30ppm群の1例が試験10週目に死亡していたが、死因は不明であった。その他に死亡例は認められなかった。

体重変化；投与開始直前、および投与期間中週1回、全ての生存動物の体重を測定した。

いずれの投与群においても体重増加量の減少は全くみられず、検体投与の影響は観察されなかった。

摂餌量および摂餌効率；最初の12週間は毎週、その後は4週間毎に1回、1週間の摂餌量をケージ単位で測定し、食餌効率も算出した。

投与期間中を通じて、100 ppm群で対照群と比較して摂餌量の増加が認められた。30および300 ppm群でも摂餌量の増加傾向が認められたが、有意差は300 ppm群の第24週に認められたのみであった。食餌効率で見ると、第8週までは明らかな影響はなかったが、第9～12週では全投与群で明らかな食餌効率の減少を認めた。しかし、それらは投与量に依存した変化ではなく100 ppm群においてのみ統計学的に有意であった。対照群と投与群の間では総食餌効率にほとんど差を認めなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		10	30	100	300
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.40	4.19	14.89	42.76

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として、精巣および精巣上体の重量を測定し、対体重比も算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

性 別		雄			
投与量 (ppm)		10	30	100	300
体 重		97	95	101	96
精 巣	重量	113	103	↑121	109
	対体重比	↑114	106	↑120	111

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

いずれの投与群においても、精巣上体に対する検体の影響は認められなかった。全ての投与群で精巣は総体的に高値を示したがその変化には用量依存性がなく、検体投与に関連はないと考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡および試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

30 ppm群の2例にわずかに小型の精巣が観察された。その他に観察された種々の変化には検体投与との関連はなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、精巢および精巢上体について病理標本を作成し、検鏡した。

認められた病理組織学的所見を次頁の表に示した。

精巢および精巢上体にみられた所見の出現頻度に用量依存性は認められず、これらの変化はいずれも検体投与に関連したものとは考えられなかった。

以上の結果から、プロシミドン原体のマウスに対する飼料混入投与による6ヵ月間反復経口投与毒性試験において、プロシミドン原体投与に起因する所見は認められず、精巢に対する無毒性量は300 ppm (42.76 mg/kg/日) であると判断された。

結果の概要

性別		雄					
投与量 (ppm)		0	10	30	100	300	
臓器	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	
精巣	セルトリ細胞の空胞化	1	3	0	0	1	
	一次精母細胞の変性	軽微	10	11**	9	12	9
		軽度	0	6	2	1	3
		中等度	0	0	2	0	0
	二次精母細胞の変性	軽微	10	12	3	8	8
		軽度	3	1	3	2	2
		中等度	0	1	1	0	1
		強度	0	0	1	0	1
	円形精子細胞の喪失	軽微	4	3	1	4	4
		軽度	0	5	0	3	0
		中等度	2	0	1	0	3
		強度	1	2	1	0	0
	伸長精子細胞の喪失	軽微	0	1	1	1	3
		軽度	0	2	0	0	0
		中等度	0	0	0	0	2
強度		1	1	1	0	0	
一次および二次精母細胞熟成停滞		0	0	1	0	0	
シンシチウム形成		4	4	3	0	4	
停留精子塊		2	1	0	0	0	
細胞残屑を持つ停留残留体	軽微/軽度	8	8	6	8	5	
	中等度	1	5	1	3	3	
	強度	2	1	0	1	1	
精細管の萎縮	一側性	軽微/軽度	3	5	4	5	5
		中等度	0	1	0	0	0
		強度	1	1	0	0	0
	両側性	軽微/軽度	1	1	2	0	1
精巣 上体	異常で未熟な細胞の増加	軽度	1	2	0	2	4
		中等度	1	1	1	0	0
	精子数の減少	0	1	1	0	0	
異常状態の吸収像		0	0	1	0	0	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。** $P < 0.01$ Wilcoxon 検定 (両側)

(5) プロシミドン原体のイヌを用いた6ヵ月間反復経口投与毒性試験

(資料 5-5)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

報告書作成年：1984年

検 体：プロシミドン原体

検体純度：

供試動物：ビーグル犬、1群雌雄各6匹、投与開始時6ヵ月齢、

投与開始時体重；雄8.4~11.8 kg、雌7.4~10.5 kg

投与期間：6ヵ月間（雄；1982年11月16日~1983年5月17日、雌；1982年11月17日~1983年5月18日）

投与方法：検体をゼラチンカプセルに封入して、0、20、100および500 mg/kg/日の投与量で6ヵ月間毎日経口投与した。投与量は週毎の体重を基にして算出した。なお、対照群はゼラチンカプセルのみの投与を行った。

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。

投与期間を通じ、500 mg/kg 群では雌雄ともに胃液および飼料の嘔吐が対照群に比して高頻度にみられ、しばしば嘔吐物中にカプセルの一部と少量の検体が観察された。また、糞便中に検体様物質の混在が頻繁に認められた。更に、500 mg/kg 群雌では投与初期から下痢便が高頻度に認められた。100 mg/kg 以下の投与群では糞便中に検体様物質の混在を認めた他は対照群と差はなかった。

死亡例はいずれの群にも観察されなかった。

体重変化；投与開始時およびその後は週1回全ての動物の体重を測定した。

投与期間中、検体投与による体重への影響は認められなかった。

摂餌量；投与期間中、全動物の摂餌量を毎日測定した。

雌雄とも対照群と検体投与群との間に特に差異はなかった。

飲水量；投与開始前および7、16、25週の投与終了後に連続3日間測定し、1日当りの飲水量を算出した。

雌雄とも対照群と検体投与群との間に特に差異はなかった。

血液学的検査；投与開始前および4、8、12、16、21、25週の投与終了後に全動物を対象として、桡側皮静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度、血小板数、白血球数、白血球分類

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査項目	検査時期 (週)	雄			雌		
		投与量 (mg/kg/日)					
		20	100	500	20	100	500
赤血球数	12	102	↑107	101	101	100	98
	16	97	100	98	↑107	99	99
平均赤血球容積	投与開始前	101	100	100	97	98	↓98
ヘモグロビン量	12	103	↑106	102	101	99	97
ヘマトクリット値	12	103	↑107	103	101	100	98
	16	98	99	100	↑106	98	98
平均赤血球色素量	投与開始前	99	99	99	98	98	↓98
	4	101	100	100	97	98	↓96
平均赤血球色素濃度	投与開始前	↓99	99	99	↑101	101	100
	4	100	100	100	99	100	↓98
	8	101	100	↑101	99	100	↓98

Student 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

(表は次頁に続く)

血液学的検査表 (続き)

検査項目	検査時期 (週)	雄			雌			
		投与量 (mg/kg/日)						
		20	100	500	20	100	500	
白血球数	投与開始前	89	↓ 78	↓ 83	98	91	110	
	8	88	↓ 73	78	97	88	98	
	16	98	↓ 80	91	114	104	121	
	25	90	↓ 74	87	108	102	103	
血小板数	16	103	91	95	123	124	↑134	
白血球分類	リンパ球数	8	88	↓ 72	↓ 79	96	81	87
		12	98	↓ 77	96	102	92	106
	分節好中球数	投与開始前	76	↓ 66	↓ 66	98	81	102
		21	95	↓ 81	97	97	86	91

Student 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

500 および 100 mg/kg 群の雄において 8 週にリンパ球数の有意な減少、500 mg/kg 群雌において投与開始前および 4 週に平均赤血球血色素量の有意な低値、4 および 8 週に平均赤血球血色素濃度の有意な低値、16 週に血小板数の有意な増加がみられた。また、その他いくつかの検査項目においても統計学的有意差がみられた。しかし、これらの変化はいずれも単発あるいは散発性的の変化で投与期間との相関性もなく、検体投与による影響とは考えられなかった。

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

総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、アルカリフォスファターゼ、尿素窒素、血糖、総コレステロール、乳酸脱水素酵素、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ、総ビリルビン、直接ビリルビン、ナトリウム、カルシウム、カリウム

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目あるいは検体投与による影響が認められた項目を次表に示した。

検査項目	検査時期 (週)	雄			雌		
		投与量 (mg/kg/日)					
		20	100	500	20	100	500
アルカリフォスファターゼ	投与開始前	91	126	98	100	96	94
	4	105	126	111	100	99	112
	8	106	120	113	109	102	132
	12	104	112	119	110	108	144
	16	113	119	131	112	116	159
	21	108	122	149	106	109	145
	25	110	107	132	93	99	183
AST	4	109	91	95	↑120	115	105
	8	110	105	100	↑121	116	105
	12	125	92	96	116	↑121	132
	16	110	110	110	↑117	117	106
ALT	16	104	82	114	↑126	130	122
総ビリルビン	4	84	90	↓81	111	100	100
アルブミン	8	101	101	↑106	98	96	96
尿素窒素	8	↑123	117	↑134	99	99	100
	12	111	112	↑↑127	96	91	100
	16	↑115	↑112	↑↑124	94	103	105
	21	103	102	↑114	98	93	108
	25	↑115	114	↑121	98	96	106
血糖	4	104	96	↑109	100	98	99
	8	109	101	↑113	102	99	97
	12	104	105	↑115	100	99	102
	16	103	104	109	98	↓93	93
	21	101	99	↑111	104	101	99
	25	101	102	↑111	101	100	95
ナトリウム	8	100	100	100	99	99	↓99
	16	100	↓99	100	100	99	99
カリウム	8	↑109	105	104	105	100	99
	12	↑107	↑108	103	104	98	99
	16	105	101	100	↑113	103	101
	21	103	105	104	↑108	99	102
カルシウム	4	101	100	101	98	↓97	98
	8	↑103	↑105	↑103	101	100	98
	16	102	103	↑105	102	102	100
	21	103	↑105	↑104	99	99	101
	25	102	↑103	↑104	102	101	100

Student 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

500 mg/kg 群雌雄においてアルカリフォスファターゼ活性値が投与期間に対応して高い値を示す傾向が認められた。この変化は対照群との間に統計学的有意差はないものの検体投与による影響を示唆するものと判断した。

500 mg/kg 群雌雄において、尿素窒素が投与 8 週から 25 週まで継続して有意な高値を示したことから、検体投与による影響と判断した。尿素窒素の増加は 100 および 20 mg/kg 群においても、検査時期により散在性に認められたが、両群の間においては用量相関性がなく、また、投与期間との関連性もみ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。

また、500 mg/kg 群雌雄では血糖値がほぼ全検査時期に有意な高値を示した。この所見は、これに対応する病理組織学的な変化（病理組織学的検査の項目参照）および他の検査項目における変動はないものの、全投与期間を通じて一貫して認められたことから、検体投与による何らかの作用の影響によるものと考えられた。

その他の変動として検体投与群雌雄において、カルシウム値が有意に高値を示す時期があったが、投与期間および投与量との相関性に乏しく、変動幅も対照群の値の 5% 以内であり、また、同一動物でも検査時期により変動が一定しないなどの理由により、検体投与との関連はないものと判断した。

その他にも散在性に統計学的有意差がみられたが、いずれも用量依存性が認められないか、あるいは投与期間との関連性が見られないことより検体投与による影響とは考えられなかった。

尿検査；投与開始前および 7、16、25 週の投与終了後に採取した尿について、以下の項目を検査した。

比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、潜血、ビリルビン、沈渣

各検査時期とも検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前および 4、8、12、16、21、25 週の投与終了後に、全動物を対象として、眼底検査を含む眼科学的検査を行った。

いずれの検査時期においても雌雄とも異常は観察されず、検体投与による変化は認められなかった。

臓器重量；投与期間終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重

比も算出した。

脳、甲状腺、肝臓、脾臓、副腎、前立腺、下垂体、心臓、膵臓、腎臓、精巣または卵巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		20	100	500	20	100	500
心臓	重量	96	97	99	89	104	91
	対体重比	95	94	100	↓84	98	↓86
膵臓	重量	99	100	104	90	103	107
	対体重比	100	100	105	↓84	96	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

500 mg/kg 群雌の心臓、20 mg/kg 群雌の心臓および膵臓の相対重量が対照群に比して有意に低値を示したが、いずれも用量相関性はなく、また病理組織学的にも異常が認められなかったことから検体投与との関連はないと判断した。

肉眼的病理検査；投与期間終了時に全生存動物について剖検を行った。

いずれの投与群においても検体投与に関連すると思われる肉眼的異常は観察されなかった。

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

脳、脊髄（頸部、胸部、腰部）、坐骨神経、下垂体、胸腺、副腎、甲状腺・上皮小体、口蓋扁桃、脾臓、骨・骨髓（胸骨、大腿骨、肋骨）、リンパ節（頸部、腸間膜）、心臓、大動脈、舌、口腔粘膜、唾液腺、咽頭、食道、胃（噴門部、胃底部、幽門部）、肝臓、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、喉頭、気管、肺（気管支を含む）、横隔膜、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、陰茎、卵巣、卵管、子宮（子宮角、体部、頸管部）、膈、皮膚（腰背部）、眼球および付属腺（視神経を含む）、骨格筋（大腿部）、乳腺（腹部）および肉眼的異常部位

認められた主要臓器の病理組織学的所見を表1に示した。

いずれの投与群にも検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

以上の結果から、プロシミドン原体のビーグル犬に対する6ヵ月間反復経口投与毒性試験における影響として、500 mg/kg群において、雌雄ともに高頻度の嘔吐および雌に高頻度の下痢便、血液生化学検査で雄に尿素窒素および血糖値の増加、雌雄にアルカリフォスファターゼの増加が認められたので、本試験における無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg/日と判断された。

表 1 主要臓器の病理組織学的所見

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	20	100	500	0	10	100	500
臓器	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
心臓	冠状動脈炎	0	2	0	0	0	0	0	0
肺	気管支肺炎	1	1	1	0	2	1	0	1
	小肉芽腫	0	0	0	1	0	2	1	0
	線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
	包膜肥厚	0	0	0	0	1	0	0	0
肝臓	小肉芽腫	2	1	1	2	1	1	0	1
	褐色色素沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
	グリソ氏鞘炎症性細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
	包膜下胆管増生・線維化	0	0	0	0	0	0	1	0
腎臓	リンパ球浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0
	髄質石灰沈着	0	0	0	1	2	3	0	1
	腎盂炎	0	0	0	0	0	0	0	1
脾臓	限局性うっ血	4	(2)	4	1	1	3	3	1
	ガンマ・キラン結節	1	(1)	0	0	2	2	2	2
	包膜肥厚	0	0	0	1	0	0	0	0
	褐色色素沈着増加	0	0	0	0	0	1	0	3
精巣	精細管萎縮	0	0	1	1	—	—	—	—
	巨細胞形成	0	0	1	1	—	—	—	—
卵巣	顆粒膜細胞腫	—	—	—	—	1	0	0	0
	黄体のう腫	—	—	—	—	0	1	0	0
下垂体	ラトケのう遺残	1	1	1	1	2	3	2	3
甲状腺	小胞小型化	1	1	0	1	1	1	0	1
	明細胞増生	1	1	4	2	2	3	2	2
	リンパ球浸潤あるいはリンパろ胞形成	0	0	0	1	0	1	0	2
	鰓のう遺残	0	0	0	0	1	1	2	1

対照群との有意差検定は Fisher 直接確率法を用いて行った。

() : 検査動物数 5、 — : 該当せず

申請者注 :

1. 報告書では雌の腎臓の所見として、髄質石灰沈着増加と表記されているが、雄の所見表記と同様に髄質石灰沈着に統一した。
2. 報告書では雄の甲状腺の所見として、リンパ球浸潤と表記されているが、雌の所見表記と同様にリンパ球浸潤あるいはリンパろ胞形成に統一した。

(6) プロシミドン原体のラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 5-6)

試験機関：(株) パナファーム・ラボラトリーズ

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度：

供試動物：Crj：CD (SD) ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時 8 週齢

投与期間：雄；2001 年 8 月 28 日～2001 年 9 月 24 日

雌；2001 年 8 月 30 日～2001 年 9 月 26 日

投与方法：検体 0、180、450 および 1000 mg/kg を蒸留水約 1 mL で湿らせ、約 4 cm × 5 cm の剪毛した皮膚に塗布した。適用部位検体を毎日約 6 時間、28 日間反復して塗布した。適用部位はガーゼと不浸透性のポリエチレンシートで覆い、伸縮包帯で 6 時間固定した。その後、これらを取り除き、適用部位を微温湯に浸したガーゼで拭き乾燥させた。これを 28 日間反復実施した。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日の投与前と投与後に観察した。

投与期間中を通して、いずれの群においても死亡は認められず、また、一般症状に異常は認められなかった。

皮膚反応；毎日の投与前に、皮膚反応の観察を Draize の基準に従って行った。

投与期間中を通して、いずれの群にも皮膚反応は観察されなかった。

体重変化；1 日目（投与開始日）の投与前および 8、15、22、28 日目の投与後に、全動物の体重を測定した。また、最終体重を剖検日に測定した。

全ての検体投与群は対照群と比較し、体重推移に差異は認められなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を投与期間中、週 1 回測定した。また、投与期間終了時の摂餌量を測定した。

全ての検体投与群は対照群と比較し、摂餌量に有意差は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前に、全動物について眼科学的検査を行った。また、投与 4 週目には 1000 mg/kg 群および対照群の全動物について検査を行った。

対照群および 1000 mg/kg 群のいずれにおいても異常は認められなかった。

尿検査；投与 4 週目の投与前に全動物の新鮮尿を採取し、その後、約 24 時間、蓄積尿を採取した。新鮮尿および蓄積尿について、それぞれ以下の項目を検査した。

蓄積尿；尿量、色調、比重

新鮮尿；pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、尿沈査

いずれの検体投与群においても異常は認められなかった。

血液学的検査；剖検時に、全動物を対象として、後大静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、血小板数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、白血球分類値、網状赤血球数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	180	450	1000	180	450	1000
投与量 (mg/kg)						
ヘマトクリット値 (%)		↑45.8	↑45.8			
		↑103*	↑103*			

Dunnett あるいは Steel の多重比較検定、 $\uparrow\downarrow$: $P < 0.05$

*: 変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

450 および 1000 mg/kg 群の雄においてヘマトクリット値の高値が認められた。しかし、450 および 1000 mg/kg 群の雄のヘマトクリット値 45.8% は、当研究所における同系統での背景データ (平均±標準偏差; $43.6 \pm 1.8\%$, ± 2 S. D. の範囲; 40.0~47.2%, $n = 38$) と比較すると、ほとんど正常範囲内のわずかな変化であり、その他のいずれの赤血球パラメーターにも変化が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。

血液生化学検査；血液学的検査用の採血に引き続き、後大静脈から血液を採取して得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、アルブミン/グロブリン比、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリ性ホスファターゼ、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ、総コレステロール、グル

コース、尿素窒素、クレアチニン、無機リン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、クロール

いずれの検体投与群においても対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目はなく、検体投与との関連の疑われる異常は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与期間終了後、全動物について剖検を行った。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；剖検後、全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、前立腺、精囊（凝固腺を含む）、脾臓、精巣、胸腺、子宮（内容物を含む）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		180	450	1000	180	450	1000
心臓	重量		↑108				
	対体重比		↑109				
脾臓	対体重比		↓86				
腎臓	重量					↓94	
副腎	重量			↑115			
	対体重比			↑114			
前立腺	重量		↓79				
	対体重比		↓81				

Dunnett あるいは Steel の多重比較検定、↑↓：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 とした場合の値を表したものの。

1000 mg/kg 群の雄において副腎の重量および対体重比の高値が認められた。しかし、その値 (68.0±6.1 mg、19.4±1.2 mg/100 g B.W.) は、当研究所における同系統での背景データ (重量：平均±標準偏差；67.7±10.6 mg、±2 S.D. の範囲；46.5~88.9 mg、n=30、対体重比：平均±標準偏差；18.0±2.7 mg/100 g B.W.、±2 S.D. の範囲；12.6~23.4 mg/100 g B.W.、n=30) と比較すると正常範囲内のわずかな変化であり、また、尿検査、血液生化学的検査あるいは病理組織学的検査のいずれにおいても、これらの変化に関連した異常が認められなかったことから、検体投与に起因したものではないと考えられた。また、450 mg/kg 群の雄において、心臓の重量および対体重比の高値、前立腺の重量および対体重比の低値、脾臓重量の対体重比の低値、また、450 mg/kg 群の雌で腎臓の重量の低値が認められたが、いずれも自然発生的な変化と考えられた。

病理組織学的検査；剖検後、対照群および1000 mg/kg 群の全動物を対象として、以下の組織および病変部位（残体を除く）について病理標本を作成し、鏡検を実施した。肺、肝臓、腎臓および肉眼的病変部位については全動物について鏡検した。

副腎、大動脈（胸部）、脳（大脳、小脳および延髄／橋）、残体、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼球（網膜を含む）、大腿骨（骨髄を含む）、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、喉頭、肝臓、肺（気管支を含む）、乳腺（雌のみ）、腸間膜リンパ節、筋肉（大腿二頭筋）、鼻部（鼻腔組織）、視神経、卵巣、膵臓、咽頭、上皮小体、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（顎下腺、舌下腺、耳下腺）、坐骨神経、精囊、皮膚（適用部位および隣接する非適用部位）、脊髓（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胸骨（骨髄を含む）、胃、顎下リンパ節、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、膈

検体投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する28日間反復経皮投与毒性試験において、検体投与による変化が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも1000 mg/kg/日であると判断される。

6. 反復経口投与神経毒性

プロシミドン原体の反復経口投与神経毒性試験の省略理由

(資料 6)

プロシミドンの反復経口投与神経毒性について、関連する試験結果から考察した。

1 反復経口投与毒性試験

A. イヌ6ヶ月反復経口毒性試験 (資料番号5-5)

対照群あるいは投与群で流涙、嘔吐、下痢、軟便、便の退色、少量便、無便及び粘液便が認められたが、500mg/kg 群の雄において発現頻度がわずかに増加した程度であり特異的な神経毒性ではないと考えられる。なお、機能検査の一環としての自発運動量、刺激に対する感覚運動反応および握力検査は実施されていない。神経毒性に関わる坐骨神経、脳、下垂体、脊髄、眼球及びその付属器の病理組織学的検査、脳重量および眼科学的検査が実施されているが、本剤が関連したと思われる所見はない。

B. ラット亜慢性(6ヶ月および9ヶ月)反復経口毒性試験 (資料番号5-1)

C. マウス3ヶ月反復経口毒性試験 (資料番号5-2)

一般症状観察において詳細な状態の観察に該当する項目について影響はみられず、本剤に特異的な神経毒性を示唆する所見は得られていない。なお、機能検査は実施されていない。神経毒性に関わる坐骨神経、脳、下垂体、脊髄、眼球及びその付属器の病理組織学的検査、脳重量および眼科学的検査(マウスのみ)が実施されているが、本剤が関連したと思われる所見はない。

2 その他の試験(90日より長期の試験)

下記の長期の試験において、レポートの要約、考察及び結論の中に致死量以下の用量で本剤が関連したと思われる特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

- (1) 6ヶ月亜急性毒性試験(マウス;1980年)(資料番号5-3)
- (2) 6ヶ月亜慢性毒性試験(イヌ;1984年)(資料番号5-5)
- (3) 慢性発癌性毒性試験(マウス;1979年)(資料番号7-3)
- (4) 慢性発癌性毒性試験2(マウス;1988年)(資料番号7-4)
- (5) 慢性発癌性毒性試験(ラット;1979年)(資料番号7-1)
- (6) 慢性発癌性毒性試験2(ラット;1986年)(資料番号7-2)
- (7) 慢性毒性試験(イヌ;1979年)(資料番号7-5)

3 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

既知神経毒性物質との化学構造に相関はないものと考えられる。

4 考察・結論

イヌ6ヶ月反復経口毒性試験、ラット亜慢性(6ヶ月および9ヶ月)反復経口毒性試験及びマウス3ヶ月反復経口毒性試験において特異的な神経症状を示唆する毒性症状および神経毒性に関わる病理組織学的異常所見は何ら認められていない。長期の試験においても、致死用量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は認められていない。また、本剤の化学構造も既知神経毒性物質と相関はない。従って、本剤には特異的な神経毒性作用はないものと判断される。

以上のことから、プロシミドンの反復経口投与神経毒性試験実施の必要性はないものと考えられる。

7. 慢性毒性および発癌性

(1) プロシミドン原体のラットにおける慢性・発癌性毒性試験

(資料 7-1)

試験機関：名古屋市立大学

Industrial Bio-Test Laboratories, Inc.

報告書作成年：1979年

検 体：プロシミドン原体

検体純度：

供試動物：SD系ラット、1群雌雄各50匹、試験開始時4週齢、投与開始時群平均体重：雄94
～95 g、雌91 g

投与期間：24ヵ月（1975年4月15日～1977年4月25日）

投与方法：検体を0、100、300、1000および2000 ppmの濃度で飼料に直接混入し、24ヵ月間
にわたって自由に摂食させた*。

飼料は1週間に1回調製した。

試験項目および試験結果：

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。

試験期間終了時の死亡率を下表に示す。

投与群 (ppm)		対照	100	300	1000	2000
死亡率 (%)	雄	68	64	60	66	59
	雌	66	78	76	68	58

投与期間中、各群とも検体投与に関連すると考えられる症状は観察されなかつた。

死亡率には、検体投与による影響はなかつた。

体重変化：投与開始日および13週までは週1回、その後は1ヵ月に1回、全生存動物の体重を測定した。

体重と最終体重増加量は2000 ppm群(特に雌)で有意に抑制されていた。軽度の体重増加抑制は1000 ppm群雌にも同様に観察された。

1000 ppm群雄、300 ppm群、100 ppm群の体重はいずれも対照群と同様であった。

投 餌 量：各群雌雄5匹ずつの摂餌量を最初の13週間は毎週1回、その後は1カ月に1回、週間摂餌量を測定した。

いずれの投与群も検体投与の影響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通りであった。

投与群 (ppm)		100	300	1000	2000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	4.36	12.6	43.4	86.9
	雌	5.30	16.8	55.4	118.0

血液学的検査：対照群および2000 ppm群について実施した。投与後3ヵ月、6ヵ月に各群雌雄5～10匹、12ヵ月、18ヵ月および24ヵ月に各群雌雄各10匹を対象として、眼窩静脈叢から採取し、総白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値および白血球分類を調べた。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

項 目	検査 時期 (月)	雄				雌			
		投与群 (ppm)							
		100	300	1000	2000	100	300	1000	2000
総白血球数	3	-	-	-	127↑	-	-	-	116
	12	-	-	-	99	-	-	-	76↓
	24	-	-	-	96	-	-	-	73↓
赤血球数	3	-	-	-	106	-	-	-	108↑
	12	-	-	-	92↓	-	-	-	93↓
ヘモグロビン濃度	3	-	-	-	105	-	-	-	108↑
	6	-	-	-	94↓	-	-	-	97
	12	-	-	-	97	-	-	-	91↓
ヘマトクリット値	3	-	-	-	106	-	-	-	104↑
	12	-	-	-	93	-	-	-	91↓
リンパ球	3	-	-	-	94↓	-	-	-	72↓
	24	-	-	-	101	-	-	-	95
好中球	24	-	-	-	158↑	-	-	-	104
単球	6	-	-	-	358↑	-	-	-	275↑
	18	-	-	-	355↑	-	-	-	85

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

-: 測定せず。

これらの変化はいずれも一定した傾向を示しておらず、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：血液学検査において採取した血液を用いて、血清中のアルカリフォスファターゼ活性 (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、尿素窒素、グルコース、ナトリウム^{*}、カリウム^{*}、塩素^{*}、総蛋白^{*}、ビリルビン^{*}、アルブミン/グロブリン比^{*}を測定した。(※：24ヵ月のみ測定した)
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。

項目	検査時期 (ヶ月)	雄				雌			
		投与群 (ppm)							
		100	300	1000	2000	100	300	1000	2000
ALP	18	-	-	-	64↓	-	-	-	83
	24	-	-	-	115	-	-	-	63↓
ALT	18	-	-	-	55↓	-	-	-	106
尿素窒素	3	-	-	-	124↑	-	-	-	136↑
ナトリウム	24	-	-	-	107↑	-	-	-	98↓
カリウム	24	-	-	-	88↓	-	-	-	91
塩素	24	-	-	-	111↑	-	-	-	101
ビリルビン	24	-	-	-	81↓	-	-	-	95

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

-：測定せず。

2000 ppm群雄にナトリウム、塩素濃度の軽度の増加がみられたが、これらの変化に関連する他のパラメータおよび腎臓の病理組織学的検査データとの間に相関性は認められなかった。2000 ppm群の雌のナトリウムおよび雄のカリウム濃度に軽度の低下がみられたが、正常値の変動範囲内のものと考えられた。その他の変化は一貫したものでなく、検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

尿検査：対照群および2000 ppm群について実施した。

投与後3ヵ月および6ヵ月に各群雌雄5~10匹、12ヵ月、18ヵ月および24ヵ月に各群雌雄各10匹について、動物を個別に代謝ケージに16時間収容して尿を採取し、グルコース、アルブミン、pH、比重、沈渣およびビリルビンを検査した。

いずれの検査時期においても対照群と有意差はなく、異常は認められなかった。

眼科学的検査：投与開始前ならびに投与後3ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月および24ヵ月に各群雌雄各10匹について検査した。

いくつかの異常が認められたが、加齢によるものであり、検体投与による影響とは考えられなかった。

臓器重量：投与期間終了時に全生存動物の脳、心臓、脾臓、腎臓、肝臓、精巣、副腎、甲状腺および卵巣を摘出し秤量した。また、対体重比も算出した。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

性別 投与群 (ppm)		雄				雌			
		100	300	1000	2000	100	300	1000	2000
脳	重量	100	100	103	101	94 ↓	95 ↓	96	100
	対体重比	116 ↑	116 ↑	119 ↑	132 ↑	105	93	107	128 ↑
心臓	重量	104	100	104	96	107	114	98	91
	対体重比	117 ↑	117 ↑	117 ↑	123 ↑	116 ↑	113	109	119 ↑
脾臓	重量	118	114	114	96	106	120	129	78
	対体重比	123 ↑	131 ↑	123 ↑	123	113	119	144	100
腎臓	重量	99	96	101	93	112	123 ↑	103	111
	対体重比	114	112	117	123	119 ↑	121	116	139 ↑
肝臓	重量	104	102	101	92	127	164 ↑	124 ↑	108
	対体重比	118 ↑	120 ↑	115 ↑	120 ↑	136 ↑	161 ↑	138 ↑	136 ↑
精巣	重量	86	97	105	103	-	-	-	-
	対体重比	97	113	121 ↑	131 ↑	-	-	-	-
副腎	重量	105	99	100	107	88	86	83	98
	対体重比	125	119	116	144 ↑	93	81	93	122
甲状腺	重量	113	100	92	97	81	77 ↓	102	76 ↓
	対体重比	128 ↑	117	106	125 ↑	90	75 ↓	115	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

-: 対象臓器なし。

軽度であるが有意な重量増加が、300 ppm群および1000 ppm群雌の肝臓ならびに300 ppm群雌の腎臓で認められた。また、軽度な脳重量の低下が100ppm群および300ppm群雌に認められた。しかし、これらの変化には用量相関性が認められな

かった。

精巣の対体重比は、300ppm以上の群で濃度に依存して高く、1000 ppm以上の群で有意差を示したが、この変化は、解剖直前における体重の急激な減少に起因するものと思われた。また、雄の脳および心臓の対体重比は投与量と関連して変化していたが、脳と心臓の重量は全ての群で体重との正相関を持っていなかったことから、絶対重量で比較されるべきである。

それ以外の変化は、投与量との相関性が認められなかった。

肉眼的病理検査：途中死亡動物および投与期間終了時の全生存動物を対象として剖検を実施した。

下垂体の出血巣と思われる変化を伴った腫大と皮下の組織塊が、対照群より検体投与群の雌に多く認められたが、これらの変化はこの系統のラットにしばしば観察されるものであり、さらにこれらの病理組織学的所見には投与量と関連した変化はなかった。

病理組織学的検査：肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、次の臓器および組織を採取し、10%中性生食ホルマリン液で固定後、組織切片とし、検査した。

対照群および2000ppm群

脳、眼、脊髄、坐骨神経、気管、肺、心臓、脾臓、骨髄、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、食道、胃、小腸、大腸、唾液腺、肝臓、膵臓、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、卵巣、子宮、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、筋肉、大動脈、組織塊および肉眼的異常部位

100、300、1000ppm群

肺、脾臓、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、肝臓、腎臓、精巣、精巣上体および肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示した。
精巣における間細胞の過形成が、2000 ppm群において認められた。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表2に示した。
精巣における間細胞腫が、2000 ppm群において認められた。
腫瘍細胞の異型性および病巣の浸潤性増殖はわずかであり、さらに他の臓器への転移も観察されなかった。これらの所見から、この間細胞腫は良性的腫瘍と診断した。
各投与群における間細胞腫および間細胞過形成の発生率を下表に示した。

所見	投与群 (ppm)				
	対照	100	300	1000	2000
間細胞腫	0/44 (0%)	0/49 (0%)	0/48 (0%)	1/47 (2.1%)	8/48** (16.7%)
間細胞過形成	0/44 (0%)	1/49 (2.0%)	1/48 (2.1%)	3/47 (6.4%)	5/48* (10.4%)

申請者注：申請者が統計検定を実施した。

*, **: P<0.05, 0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)

申請者注：非腫瘍性病変

2000ppm 群の雄で精巣の石灰沈着が、雌で卵巣に褐色色素沈着が、腎臓に間質性リンパ球浸潤が、肝臓で肝細胞肥大が 1000ppm 以上の雌で、いずれも対照群との比較で有意差をもって発現頻度の増加が認められた。

その他、以下の所見が有意差を持って発現頻度が増加したが、いずれも投与の影響とは考えなかった。

- ・肺のリンパの肥大が 2000ppm 群雌で発現頻度が増加したが死亡・切迫殺動物で多く認められ、生存動物では差はなかった。また、血液生化学パラメータや、腫瘍性病変でもリンパ器官の影響を示唆する所見はなかった。
- ・肺の大食細胞集簇が雌の 300ppm 群から有意差をもって発現の増加が認められた。しかしながらこの差は全動物での統計処理の場合のみであり、かつその頻度には用量相関性がなかった。
- ・腎臓のうっ血が 2000ppm 群雄の死亡・切迫例で発現頻度が増加したが、最終層殺動物および全動物での解析では差は見られなかった。
- ・肝臓で壊死が 1000ppm 以上の雌の群で発現頻度が増加したが、一方、巣状壊死は雄においては減少しており、雌雄で一貫した動きが見られていない。更にラットに 104 週投与した別の試験 (1986 年) において、肝臓の壊死の発現は小葉中心性、凝固性、限局性と認められたものの、いずれも対照群と比較してなら差はなかった。
- ・下垂体で過形成が 2000ppm 群の最終層殺動物雌で発現頻度が増加したが、死亡率に差がない状況下で全動物を対象とした場合に有意差が見られていない。

この他にも有意差が散見されたがいずれも減少する方向、あるいは用量相関性のない変化であった。

間細胞腫および間細胞過形成は、老齢ラットにしばしば認められる。

Sassら¹⁾は、F344ラットにこの腫瘍の86%発生率を認め、またTilovら²⁾は200匹のChbb: THOMを使った実験で34.5%の間細胞腫発生率を報告している。本試験に用いたSprague Dawley系におけるこの腫瘍の発生率は一般的に低い³⁾⁴⁾、Berdjisら⁵⁾は、この系統に間細胞腫の11%の発生と間細胞過形成の3%の発生を認めている。Robertら⁶⁾は本系統を用いたラット慢性毒性試験の対照群で間細胞腫24.5%の発生と間細胞過形成の1%の発生を報告した。本試験で認められた間細胞腫発生率は最大で2000 ppm群の16.7%であり、上述の発生率の範囲内にある。また、腫瘍と過形成の発生率の合計においても上述の参考データにおけるものと同程度であった。従って、これらの所見は検体投与によるものとは考えられなかった。

また、その他病理組織学的検査で認められた変化は加齢性あるいは炎症性の変化であり、検体投与によるものではなかった。

以上の結果から、プロシミドン原体のラット24ヵ月摂食試験における影響として、雄の2000 ppmおよび雌の1000 ppm以上の投与群で体重増加抑制が認められたので、最大無毒性量は、雄1000 ppm (43.4mg/kg/日)、雌300 ppm (16.8 mg/kg/日) と結論した[#]。

申請者注:

上記に加え、2000ppm群の雄で精巢の石灰沈着が、雌で卵巣に褐色色素沈着、腎臓に間質性リンパ球浸潤、肝臓で肝細胞肥大が1000ppm以上の雌で認められた。

参考文献

- 1) B. Sass *et al.*, J. Natl. Cancer Inst., 54, 1449, 1975
- 2) V. T. Tilov *et al.*, Arzneim-Forsch., 26, 45, 1976
- 3) B. M. Ulland *et al.*, J. Natl. Cancer Inst., 58, 133, 1977
- 4) W. F. Mac Kenzie *et al.*, J. Natl. Cancer Inst., 50, 1243, 1973
- 5) C. C. Berdjis, Oncologia, 17, 197, 1964
- 6) J. W. Robert *et al.*, "Lifetime feeding study in rats SD-43775 technical" Report of Litton Bionetics, Maryland, U. S., submitted to Shell Chemical Company, Texas, U. S., 1978

表 1. 主な非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	27	29	28	31	29	29	38	35	32	23
	肺	うっ血	18	12	9*	11*	14	11	14	14	11	7
		出血	0	0	0	0	0	2	6	0	3	3
		浮腫	8	6	6	2*	4	3	10	9	7	5
		無気肺	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		気腫	0	0	0	0	0	0	0	3	2	0
		リンパの肥大	5	2	2	3	4	15	16	18	22	19*
		大食細胞の集簇	17	17	18	21	20	15	23	23	25*	17
		気管支肺炎	7	10	12	7	7	3	3	4	6	3
		気管支拡張性膿瘍	2	1	1	1	1	3	2	1	0	0
		鼠肺炎	19	24	25	26	22	13	10	9	11	11
		胸膜炎	2	6	3	1	0	0	1	0	1	0
		細動脈石灰化	0	1	3	0	1	0	1	0	0	0
	好酸性物質の沈着	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	28	0	0	0	29	30	1	0	1	24
	心臓	出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維化	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		心筋炎	26	0	0	0	21	17	0	0	0	14
		心膜炎	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
		心筋の石灰化	2	0	0	0	2	0	0	0	0	1
		細動脈石灰化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	25	23	23	28	25	26	38	34	30	24
	脾臓	類洞内のうっ血	1	0	0	0	0	2	4	1	0	1
		髓外造血の増加	3	9*	3	3	1	10	20	9	14	10
		ヘモジデリン沈着の増加	6	6	6	7	9	13	11	18	14	12
		被膜嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		脾炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		血液嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*, **: P<0.05, 0.01 Fisher の直接確率検定 (片側)

表 1. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000	
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	27	26	25	29	25	29	37	35	31	23	
	肝臓	うっ血	16	15	10	18	14	6	12	12	9	5	
		類洞の拡張	4	2	5	4	3	6	8	7	6	6	
		リンパ球浸潤	6	1	3	1*	5	13	7*	11	5*	12	
		髓外造血	5	7	3	2	3	8	6	4	7	7	
		細胞質空胞化(水腫変性)	1	4	1	1	0	2	4	2	3	1	
		細胞質空胞化(脂肪変性)	15	11	14	18	13	11	13	10	8	9	
		肝細胞の肥大	0	0	2	1	0	1	1	5	4	2	
		結節性増生	2	0	1	0	1	2	3	0	1	0	
		胆管増生	5	7	4	4	6	6	9	5	15*	4	
		壊死	0	1	1	2	0	2	7	7	6	6	
		巣状壊死	12	8	4*	9	5	3	0	2	1	1	
		実質嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
		胆管拡張	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
		線維化	0	0	0	1	0	1	0	3	0	2	
		胆管線維化	4	7*	4	2	5	2	2	4	6	1	
		肉芽腫	0	1	3	1	2	0	0	0	0	0	
		小巣状細胞増生	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	
		肝炎	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	
		肝硬変	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		卵円形細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
		臓器	所見\検査動物数	28	27	26	32	26	26	38	35	31	23
		腎臓	うっ血	1	2	3	2	6*	6	9	3	8	4
			間質性リンパ球浸潤	5	1	1	4	5	13	19	16	10	14
			皮質嚢胞	3	0	0	0	1	1	1	1	1	1
			皮質尿細管の嚢胞性拡張	2	2	7	3	4	3	1	1	1	0
			尿細管石灰化	3	5	1	6	2	10	11	22	17	14
			尿細管の硝子円柱	2	4	2	4	3	13	13	10	10	8
		膿瘍	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		慢性腎炎	21	21	21	18	18	4	8	11	10	5	

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。*, **: P<0.05, 0.01 Fisherの直接確率検定(片側)

表 1. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000	
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	28	27	26	32	26	26	38	35	31	23	
	腎臓	間質性腎炎	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
		腎盂腎炎	1	3	0	2	3	1	2	0	1	0	
		腎盂炎	1	1	1	1	1	0	1	0	3	0	
		慢性腎症	3	3	2	7	4	2	1	1	0	0	
		水腎症	7	6	5	10	4	0	0	0	1	0	
		尿管上皮細胞の空胞化 (脂肪)	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	
		腎盂拡張	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
		被膜炎	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		腎盂上皮の過形成	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	
		腎盂内腔の石灰性残屑	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	
		臓器	所見\検査動物数	29	31	28	30	28	-	-	-	-	-
		精巣	精細管萎縮	9	6	5	12	9	-	-	-	-	-
			精細管の巨細胞形成	4	4	3	8	4	-	-	-	-	-
			石灰化	2	6	5	4	7	-	-	-	-	-
			間細胞の過形成	0	0	1	0	2	-	-	-	-	-
			線維化	2	1	2	4	4	-	-	-	-	-
		臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	22	7	10	9	22
		卵巣	出血	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
			嚢胞性変化	-	-	-	-	-	10	6	10	6	10
			膿瘍	-	-	-	-	-	0	2	0	2	1
			褐色色素沈着	-	-	-	-	-	11	1	6	3	21**
		臓器	所見\検査動物数	25	6	5	5	17	19	11	17	15	20
		下垂体	過形成	5	0	0	0	1	3	0	0	0	2
			膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		臓器	所見\検査動物数	20	0	0	0	22	23	0	0	0	20
		甲状腺	リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
		濾胞萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	
		傍濾胞細胞過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		濾胞嚢胞	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
		嚢後体遺残	4	0	0	0	4	4	0	0	0	0	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*, **: P<0.05, 0.01 Fisher の直接確率検定 (片側)

∴ 対象臓器なし

表 1. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	25	0	0	0	23	26	8	9	8	21
	副腎	うっ血	10	0	0	0	11	2	3	1	0	3
		出血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		脂肪浸潤	5	0	0	0	10	0	1	0	0	3
		皮質細胞過形成	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		嚢胞	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
		血液嚢胞	1	0	0	0	0	24	5	6	8	17
		褐色色素変性(セロイド)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		皮質細胞肥大	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
髄外造血	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	15	18	20	17	20	17	11	12	16	21
	肺	うっ血	0	7**	4	3	4	3	3	2	2	5
		出血	0	0	0	0	0	1	0	2	3	2
		浮腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		無気肺	0	0	0	0	0	0	2	0	2	2
		気腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		リンパの肥大	5	0*	1*	1	3	15	7	12	14	20
		大食細胞の集簇	12	16	20	14	17	8	6	10	12	14
		気管支肺炎	2	3	2	1	3	0	0	0	3	2
		気管支拡張性膿瘍	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0
		間質性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		鼠肺炎	12	17	19	16	16	7	6	6	5	6
		胸膜炎	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
		細動脈石灰化	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
	肺胞上皮過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	15	0	2	1	20	17	0	0	0	21
	心臓	心筋炎	14	0	2	1	18	17	0	0	0	12**
	臓器	所見\検査動物数	15	18	20	17	20	17	11	12	15	21
	脾臓	類洞内のうっ血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		髄外造血の増加	1	1	1	2	2	4	1	4	3	2

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*, **: P<0.05, 0.01 Fisher の直接確率検定 (片側)

表 1. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	15	18	20	17	20	17	11	12	15	21
	脾臓	ヘモジデリン沈着の増加	7	8	5	5	5	12	8	7	10	16
		線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	15	18	20	17	20	17	11	12	16	21
	肝臓	うっ血	0	3	5*	3	4	1	1	1	1	0
		類洞の拡張	11	9	15	5*	9	12	7	4	7	11
		リンパ球浸潤	4	2	0*	1	5	10	5	6	3*	3**
		炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		髄外造血	1	3	2	0	2	1	2	2	0	1
		細胞質空胞化(水腫変性)	0	1	0	0	0	4	0	0	1	0*
		細胞質空胞化(脂肪変性)	6	4	8	7	9	10	6	7	9	12
		肝細胞の肥大	0	1	0	2	0	2	1	3	7*	8
		結節性増生	1	2	0	1	0	4	0	0	2	2
		胆管増生	4	3	5	3	7	8	3	4	3	10
		壊死	1	1	1	0	0	0	0	0	2	5*
		巣状壊死	9	10	9	5	7	0	1	0	0	0
		実質嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
		胆管拡張	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		胆管線維化	3	4	5	2	4	1	4	1	3	4
		肉芽腫	2	0	0	1	3	0	0	0	0	0
		肝炎	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0
		色素を含む大食細胞(類洞)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		被膜線維化	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		細動脈石灰化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	15	18	19	17	20	17	11	12	15	21
	腎臓	うっ血	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
		間質性リンパ球浸潤	1	0	1	3	4	4	5	7	6	13*
	皮質嚢胞	2	1	0	1	2	0	1	0	1	2	
	皮質尿細管の嚢胞性拡張	1	1	5	2	3	2	1	0	1	1	
	尿細管石灰化	0	0	0	1	1	8	6	6	4	10	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*, **: P<0.05, 0.01 Fisher の直接確率検定 (片側)

表 1. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	15	18	19	17	20	17	11	12	15	21
	腎臓	尿細管の硝子円柱	1	0	0	1	2	5	4	6	6	12
		膿瘍	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		慢性腎炎	13	15	18	14	16	6	6	5	6	3
		間質性腎炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		腎盂炎	0	2	0	0	1	1	0	0	0	2
		慢性腎症	1	2	1	2	2	1	0	0	0	0
		水腎症	3	1	2	1	3	0	0	0	0	0
		尿細管上皮細胞の空胞化(脂肪)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎盂拡張	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	15	18	20	17	20	-	-	-	-	-
	精巣	精細管萎縮	1	9*	6	1	2	-	-	-	-	-
		精細管の巨細胞形成	3	4	4	0	4	-	-	-	-	-
		石灰化	0	2	3	1	3	-	-	-	-	-
		間細胞の過形成	0	1	0	3	3	-	-	-	-	-
		線維化	1	4	2	2	4	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	17	4	5	6	21
	卵巣	囊胞性変化	-	-	-	-	-	11	4	4	6	9
		褐色色素沈着	-	-	-	-	-	5	1	2	3	19**
	臓器	所見\検査動物数	13	2	5	6	19	16	7	9	8	20
	下垂体	囊胞	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
過形成		4	0	0	0	5	0	0	0	0	5*	
細胞質空胞化		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
炎症性細胞浸潤		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	15	2	0	0	20	16	0	0	3	20	
甲状腺	濾胞萎縮	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	
	傍濾胞細胞過形成	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	
	濾胞囊胞	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	鰓後体遺残	4	0	0	0	4	4	0	0	0	7	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*, **: P<0.05, 0.01 Fisher の直接確率検定 (片側)

-: 対象臓器なし

表 1. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	15	0	0	0	20	17	2	4	2	21
	副腎	うっ血	4	0	0	0	2	2	1	0	0	3
		出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		脂肪浸潤	9	0	0	0	10	0	0	1	0	1
		皮質細胞過形成	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		血液嚢胞	0	0	0	0	1	15	1	4	2	17
		褐色色素変性(セロイド)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
全動物	臓器	所見\検査動物数	42	47	48	48	49	46	49	47	48	44
	肺	うっ血	18	19	13	14	18	14	17	16	13	12
		出血	0	0	0	0	0	3	6	2	6	5
		浮腫	8	6	6	2*	5	3	10*	9	7	5
		無気肺	0	0	0	0	0	0	2	1	2	2
		気腫	0	0	0	0	0	1	0	3	2	1
		リンパの肥大	10	2**	3*	4*	7	30	23	30	36	39**
		大食細胞の集簇	29	33	38	35	37	23	29	33*	37**	31*
		気管支肺炎	9	13	14	8	10	3	3	4	9	5
		気管支拡張性膿瘍	2	4	1	1	2	3	2	1	0	0
		間質性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		鼠肺炎	31	41	44*	42	38	20	16	15	16	17
		胸膜炎	2	8	3	2	0	0	1	0	1	0
		細動脈石灰化	0	2	3	1	1	0	1	0	0	1
		好酸性物質の沈着	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		肺胞上皮過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	43	0	2	1	49	47	1	0	1	45
	心臓	出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維化	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		心筋炎	40	0	2	1	39	34	0	0	0	26
		心膜炎	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
		心筋の石灰化	2	0	0	0	2	0	0	0	0	1
		細動脈石灰化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球浸潤		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*, **: P<0.05, 0.01 Fisherの直接確率検定(片側)

表 1. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
全動物	臓器	所見\検査動物数	40	41	43	45	45	43	49	46	45	45
	脾臓	類洞内のうっ血	1	1	0	0	0	2	4	1	0	1
		髓外造血の増加	4	10	4	5	3	14	21	13	17	12
		ヘモジデリン沈着の増加	13	14	11	12	14	28	19*	25	24	28
		被膜嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		脾炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		血液嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	42	44	45	46	45	46	48	47	47	44
	肝臓	うっ血	16	18	15	21	18	7	13	13	10	5
		類洞の拡張	15	11	15	9	12	18	15	11	13	17
		リンパ球浸潤	10	3*	3*	2**	10	23	12*	17	8**	15
		炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		髓外造血	6	10	5	2	5	9	8	6	7	8
		細胞質空胞化(水腫変性)	1	5	1	1	0	6	4	2	4	1
		細胞質空胞化(脂肪変性)	21	15	22	25	22	21	19	17	17	21
		肝細胞の肥大	0	1	2	3	0	3	2	8	11*	10*
		結節性増生	3	2	1	1	1	6	3	0*	3	2
		胆管増生	9	10	9	7	13	14	12	9	18	14
		壊死	1	2	2	2	0	2	7	7	8*	11**
		巣状壊死	21	18	13*	14*	12*	3	1	2	1	1
		実質嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
		胆管拡張	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		線維化	0	0	0	1	0	1	0	3	0	2
		胆管線維化	7	11	9	4	9	3	6	5	9	5
		肉芽腫	2	1	3	2	5	0	0	0	0	0
小巣状細胞増生		0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	
肝炎		0	1	1	1	2	0	0	0	1	0	
肝硬変	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。*, **: P<0.05, 0.01 Fisher の直接確率検定 (片側)

表 1. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
全動物	臓器	所見\検査動物数	42	44	45	46	45	46	48	47	47	44
	肝臓	色素を含む大食細胞(類洞)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		卵円形細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		被膜線維化	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		細動脈石灰化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	43	45	45	49	46	43	49	47	46	44
	腎臓	うっ血	1	2	3	2	6	8	9	3	8	4
		間質性リンパ球浸潤	6	1*	2	7	9	17	24	23	16	27*
		皮質嚢胞	5	1	0*	1	3	1	2	1	2	3
		皮質尿細管の嚢胞性拡張	3	3	12*	5	7	5	2	1	2	1
		尿細管石灰化	3	5	1	7	3	18	17	28	21	24
		尿細管の硝子円柱	3	4	2	5	5	18	17	16	16	20
		膿瘍	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		慢性腎炎	34	36	39	32	34	10	14	16	16	8
		間質性腎炎	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0
		腎盂腎炎	1	3	0	2	3	1	2	0	1	0
		腎盂炎	1	3	1	1	2	1	1	0	3	2
		慢性腎症	4	5	3	9	6	3	1	1	0	0
		水腎症	10	7	7	11	7	0	0	0	1	0
		尿細管上皮細胞の空胞化(脂肪)	1	0	0	0	1	2	0	0	1	0
		腎盂拡張	0	0	0	0	0	0	1	2	1	0
		被膜炎	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		腎盂上皮の過形成	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
腎盂内腔の石灰性残屑		0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	
臓器		所見\検査動物数	44	49	48	47	48	-	-	-	-	-
精巣	精細管萎縮	10	15	11	13	11	-	-	-	-	-	
	精細管の巨細胞形成	7	8	7	8	8	-	-	-	-	-	
	石灰化	2	8	8	5	10*	-	-	-	-	-	
	間細胞の過形成	0	1	1	3	5*	-	-	-	-	-	
	線維化	3	5	4	6	8	-	-	-	-	-	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*, **: P<0.05, 0.01 Fisher の直接確率検定 (片側)

∴ 対象臓器なし

表 1. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
全動物	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	39	11	15	15	43
	卵巣	出血	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		嚢胞性変化	-	-	-	-	-	21	10	14	12	19
		膿瘍	-	-	-	-	-	0	2	0	2	1
		褐色色素沈着	-	-	-	-	-	16	2	8	6	40**
	臓器	所見\検査動物数	38	8	10	11	36	35	18	26	23	40
	下垂体	嚢胞	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		過形成	9	0	0	0	6	3	0	0	0	7
		細胞質空胞化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	35	2	0	0	42	39	0	0	3	40
	甲状腺	リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
		濾胞萎縮	0	0	0	0	0	3	0	0	0	4
		傍濾胞細胞過形成	0	0	0	0	2	1	0	0	0	1
		濾胞嚢胞	2	0	0	0	3	0	0	0	0	0
		嚢後体遺残	8	0	0	0	8	8	0	0	0	7
	臓器	所見\検査動物数	40	0	0	0	43	43	10	13	10	42
	副腎	うっ血	14	0	0	0	13	4	4	1	0	6
		出血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
脂肪浸潤		14	0	0	0	20	0	1	1	0	4	
皮質細胞過形成		1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	
嚢胞		0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	
血液嚢胞		1	0	0	0	1	39	6	10	10	34	
褐色色素変性(セロイド)		0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
皮質細胞肥大		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
髓外造血		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。*, **: P<0.05, 0.01 Fisher の直接確率検定 (片側)

-: 対象臓器なし

表 2. 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	27	29	28	31	29	29	38	35	32	23
	肺	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		類表皮癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	22	1	1	2	22	22	1	2	0	20
	胃	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	17	0	0	0	18	18	0	0	0	17
	小腸	腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	27	26	25	29	25	29	37	35	31	23
	肝臓	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1
	臓器	所見\検査動物数	21	0	0	0	21	24	0	1	0	20
	膵臓	島細胞腺腫(B)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	29	31	28	30	28	-	-	-	-	-
	精巣	間細胞腫(B)	0	0	0	0	3	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	25	3	0	1	24	-	-	-	-	-
	前立腺	線維肉腫(M)	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	22	7	10	9	22
	卵巣	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		包膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	26	3	4	5	23
	子宮	腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	2	0	0
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	1	0	0	2	0
	臓器	所見\検査動物数	25	6	5	5	17	19	11	17	15	20
	下垂体	色素嫌性細胞腫(B)	11	6	5	5	9	15	11	16	15	18
		塩基好性細胞腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	20	0	0	0	22	23	0	0	0	20
	甲状腺	乳頭腺腫(B)	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	25	0	0	0	23	26	8	9	8	21	
副腎	皮質細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	
	皮質細胞癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	

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

-: 対象臓器なし

(B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000	
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	2	4	2	6	1	4	8	2	5	1	
	皮膚	扁平上皮癌(M)	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	
		皮膚線維腫(B)	0	2	1	0	0	0	1	0	3	1	
		皮下線維腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		線維肉腫(M)	1	2	1	1	0	1	2	2	0	0	
		平滑筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	臓器	所見\検査動物数	1	1	2	1	0	14	23	20	16	14	
	乳腺	腺線維腫(B)	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1	
		線維腺腫(B)	2	0	2	0	0	9	18	15	13	7	
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	6	7	8	6	9	
	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	組織塊	線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	0	0	1	0	0	0	1	0	2	0	
	腸間膜	線維肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	
	臓器	所見											
		全身性	骨髓肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
			細網細胞肉腫(M)	1	2	2	1	0	1	3	1	0	0
	リンパ肉腫(M)		0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	
	臓器不明	癌(M)	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	
		腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	15	18	20	17	20	17	11	12	16	21	
	肺	腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	
		線維肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	15	18	20	17	20	17	11	12	15	21	
	脾臓	血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	
		未分化肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	15	0	0	0	20	17	0	0	2	21	
	小腸	平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	臓器	所見\検査動物数	15	1	0	0	20	17	0	0	0	21	
	大腸	腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
臓器	所見\検査動物数	15	18	20	17	20	17	11	12	16	21		
肝臓	血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0		

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

(B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	15	1	1	0	20	17	0	0	0	20
	脾臓	島細胞腺腫(B)	0	0	0	0	3	3	0	0	0	2
		島細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	15	18	19	17	20	17	11	12	15	21
	腎臓	過誤腫(B)	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	15	18	20	17	20	-	-	-	-	-
	精巣	間細胞腫(B)	0	0	0	1	5*	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	17	4	5	6	21
	卵巣	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	17	3	3	3	20
	子宮	血管腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		扁平上皮癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	13	2	5	6	19	16	7	9	8	20
	下垂体	色素嫌性細胞腫(B)	9	2	4	6	8	15	7	9	8	14
		塩基好性細胞腫(B)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	15	2	0	0	20	16	0	0	3	20
	甲状腺	濾胞状腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		乳頭腺腫(B)	0	2	0	0	1	2	0	0	0	3
		濾胞状腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	10	0	1	0	18	9	0	0	0	15
	上皮小体	腺腫(B)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	15	0	0	0	20	17	2	4	2	21
	副腎	皮質細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		髄質細胞腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
皮質細胞癌(M)		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
臓器	所見\検査動物数	3	4	2	1	0	1	1	0	0	0	
皮膚	皮膚線維腫(B)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
	線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	脂肪腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*：P<0.05 Fisherの直接確率検定(片側)

-：対象臓器なし

(B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
最終層殺	臓器	所見\検査動物数	2	1	1	0	1	8	4	6	8	9
	乳腺	腺線維腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維腺腫(B)	1	0	1	1	1	3	4	1	6	7
		腺癌(M)	0	1	0	0	0	3	0	4	2	2
	臓器	所見\検査動物数	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	腸間膜	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見										
	全身性	細網細胞肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
リンパ肉腫(M)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
全動物	臓器	所見\検査動物数	42	47	48	48	49	46	49	47	48	44
	肺	腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0
		類表皮癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	40	41	43	45	45	43	49	46	45	45
	脾臓	血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
		未分化肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	37	1	1	2	42	38	1	2	0	41
	胃	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	32	0	0	0	38	35	0	0	2	38
	小腸	腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	32	1	0	0	38	37	0	0	0	37
	大腸	腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	42	44	45	46	45	46	48	47	47	44
	肝臓	血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1
	臓器	所見\検査動物数	36	1	1	0	41	41	0	1	0	40
	膵臓	島細胞腺腫(B)	1	0	0	0	4	3	0	0	0	2
		島細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	43	45	45	49	46	43	49	47	46	44
腎臓	過膜腫(B)	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	

(B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

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

表2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
全動物	臓器	所見\検査動物数	44	49	48	47	48	-	-	-	-	-
	精巣	間細胞腫(B)	0	0	0	1	8**	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	40	3	0	1	44	-	-	-	-	-
	前立腺	線維肉腫(M)	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	39	11	15	15	43
	卵巣	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	1	1	0
		包膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	43	6	7	8	43
	子宮	腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	2	0	0
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	1	0	0	2	0
		血管腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		扁平上皮癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	38	8	10	11	36	35	18	26	23	40
	下垂体	色素嫌性細胞腫(B)	20	8	9	11	17	30	18	25	23	32
		塩基好性細胞腫(B)	2	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	35	2	0	0	42	39	0	0	3	40
	甲状腺	濾胞状腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		乳頭腺腫(B)	0	2	0	0	2	4	0	0	0	3
		濾胞状腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	26	0	1	0	28	24	0	0	0	26
	上皮小体	腺腫(B)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	40	0	0	0	43	43	10	13	10	42
	副腎	皮質細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0
		髓質細胞腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮質細胞癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	5	8	4	7	1	5	9	2	5	1
	皮膚	扁平上皮癌(M)	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0
		皮膚線維腫(B)	0	4	1	0	0	0	1	0	3	1
		皮下線維腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

申請者注：申請者が統計検定を実施した。**：P<0.01 Fisherの直接確率検定(片側)

-：対象臓器なし

(B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
全動物	臓器	所見\検査動物数	5	8	4	7	1	5	9	2	5	1
	皮膚	線維肉腫(M)	1	2	1	1	0	1	3	2	0	0
		平滑筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		脂肪腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	3	2	3	1	1	22	27	26	24	23
	乳腺	腺線維腫(B)	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1
		線維腺腫(B)	3	0	3	1	1	12	22	16	19	14
		腺癌(M)	0	1	0	0	0	9	7	12	8	11
	臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	組織塊	線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	1	0	1	0	1	0	1	0	3	0
	腸間膜	線維肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見										
	全身性	骨髓肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫(M)	1	2	2	1	0	1	3	1	0	1
		リンパ肉腫(M)	0	0	1	1	0	1	1	1	0	0
	臓器不明	癌(M)	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0
		腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	合計	検査動物数		44	49	49	49	49	47	49	47	48
腫瘍数		良性	27	14	14	16	35	53	44	47	49	54
		悪性	3	8	7	7	4	15	17	22	16	16
腫瘍総数		30	22	21	23	39	68	61	69	65	70	
担腫瘍動物数		良性	23	12	14	13	28	35	32	37	35	39
		悪性	3	8	6	7	3	13	15	18	13	14
担腫瘍動物総数		23	18	20	20	29	38	39	39	41	41	

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

(B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍

(2) プロシミドン原体のラットにおける慢性毒性・発癌性試験

(資料 7-2)

試験機関：Litton Bionetics, Inc.

報告書作成年：1986年

検体：プロシミドン原体

検体純度：

供試動物：Osborne-Mendel系ラット、投与開始時約5週齢、体重：雄 110.8～210.9g、雌 76.1～165.3g、1群雌雄各50匹

衛星群については、投与26、52および78週に各群雌雄各10匹を、残りの動物は104週に採血・屠殺した。

投与期間：104週間

(投与開始；1981年7月21日、投与終了；1983年7月24日～8月1日)

投与方法：検体を0、100、300、1000および2000ppmの濃度で飼料に混入し、104週間にわたって自由に摂取させた。主群の飼料の調製は毎週行った(衛星群の飼料は1982年8月26日以降は隔週に調製)。

[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2回観察した。また、触診を含む詳細な観察を毎週1回実施した。

触診を含む一般状態の観察では、眼または鼻の周囲の痂皮、眼の周囲の皮膚の発赤、流涙および粗毛などが各投与群で認められ、また、触知出来る組織塊が雄の鼠径部、雌の胸部、腹部に認められたが、同様の変化は対照群にも観察されており、その発生頻度には検体投与の影響は認められなかった。

なお、主群では第24週から、衛星群では第25週から眼の周囲の浮腫、赤色流涙、結膜の炎症等が見られ、唾液腺の肥大が触診で認められた。衛星群の各群の雌雄各1匹から得た血清を用いてRCV/SDA ELISA分析を行ったところ、対照群および100ppm群雄を除いていずれも陽性であり、上記一連の症候群の原因は、SDAV(Sialodacryo adenitis virus)感染によるものと判断された。しかし、これらの症状は1週間でほぼ消失しており、これらの症状の発現が本試験のデータの毒性学的解釈を妨げることはなかった。

各群の投与期間における死亡率は下表の通りであった。

投与群 (ppm)		対 照	100	300	1000	2000
主 群 ^{a)}	雄	37/50	39/50	38/50	33 ^{b)} /50	36 ^{b)} /50
	雌	24/50	19/50	25 ^{b)} /50	21/50	15 ^{c)} /50
衛星群 ^{a)}	雄	18/20	14/20	15/20	13/20	17/20
	雌	11/20	6/20	5/20	12/20	6/20

- a) : 分子 ; 投与期間中の切迫殺を含む死亡動物数
 分母 ; 投与開始時の動物数 (衛星群については中間屠殺動物を除く)
 b) : 除外動物各 1 を含む。 c) : 事故死 1 を含む。

死亡率には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。なお、雄の各群の死亡率は雌の各群に比べて高かったが、全群の雄動物に認められ、また用量反応性を示していない点から、検体投与との関連は無いものと考えられた。

体重変化 : 投与開始後第 13 週までは週 1 回、以後は 2 週に 1 回、主群および衛星群の全生存動物について体重を測定した。

1000 および 2000 ppm 群では雌雄ともに体重増加の抑制あるいは抑制傾向が用量相関をもって認められた。300 ppm 以下の投与群でも平均体重は、雌雄とも対照群より低い値を示したが、その変化は軽度でしかも有意な低値は断続的であり、また主群および衛星群に一貫して観察されたものではなかったため、毒性学的に意義はないと考えられた。

摂餌量 : 投与開始後第 13 週までは週 1 回、以後は 2 週に 1 回、主群および衛星群の全生存動物を対象に、個体別に 1 日当たりの摂餌量を測定した。

各投与群において、対照群値と比較して低値を示し有意差を示すものもあったがその程度は小さく、用量依存性は明らかではなかった。

検体摂取量 : 各群の投与期間中の検体摂取量は次の通りであった。

群	性 別	プロシミドン摂取量 (mg/kg/日)			
		100 ppm	300 ppm	1000 ppm	2000 ppm
主 群	雄	4.6	14.0	47.6	96.9
	雌	6.0	17.9	61.0	121.3
衛星群	雄	4.8	14.3	49.2	100.0
	雌	6.0	17.9	60.2	124.7

摂水量：主群については投与開始後第 13 週までは週 1 回、以後は 2 週に 1 回個体別に測定した。衛星群については投与開始後 2 週間のみ週 1 回測定した。

2000 ppm 群雌において摂水量の減少傾向が認められたが軽度で、統計学的有意差を示した検査時期はほとんどなかった¹⁾。その他の群では対照群と比べ顕著な差は認められなかった。

眼科学的検査：投与開始後第 26、52、78 および 104 週に、主群の各群の雌雄各 10 例について眼科学的検査を行った。

いずれの検査時期においても、自然発生的な病変が観察されたのみで、検体投与に関連した変化は認められなかった。なお、第 26 週の検査において観察された異常は、一般状態の項で述べた感染症（一次症状が眼刺激）およびそれに続く回復期のものと考えられた。

血液学的検査：衛星群の動物について投与開始後第 26、52、78 および 104 週に、また、主群の動物については第 104 週に、各群雌雄各 10 例について、眼窩静脈叢より採血し、以下の項目の検査を行った。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数、白血球分類、網赤血球数 (RET)、血小板数

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

項目	検査時期 (週)	雄				雌			
		100 ppm	300 ppm	1000 ppm	2000 ppm	100 ppm	300 ppm	1000 ppm	2000 ppm
RET	26	83	64	69	↓25	66	45	↓36	39
	52	135	↑165	107	122	133	99	96	121
ヘモグロビン量	52	101	98	99	102	↓95	98	97	↓95

Dunnett の t-test ↑↓ : 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

これらの変化は、用量依存性がないか検査時期に一貫性のないものであった。なお、個体別に見ると数例の動物で白血病あるいは貧血時にみられる顕著な変化が認められたが用量依存性はなく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：衛星群の動物について投与開始後第 26、52、78 および 104 週に、また、主群の動物については投与後第 104 週に、各群雌雄各 10 例について、眼窩静脈叢

1) 申請者注：2000 ppm 群雌において摂水量の減少傾向に関し、報告書には毒性学的意義に関する記載は無かったが、認められた程度が軽度である点、統計学的有意差を示した検査時期はほとんどなかった点から、毒性学的意義はないと考えられた。

より採血し、その血清を用いて以下の項目の検査を行った。

総蛋白、蛋白分画、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、アルカリフォスファターゼ (ALP)、尿素窒素、クレアチニン、血糖、乳酸脱水素酵素 (LDH)、コレステロール、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ビリルビン、カルシウム、ナトリウム、カリウム

対照群と比べ統計学的有意差のある項目を次の表に示した。

項目	検査 時期 (週)	雄				雌			
		100 ppm	300 ppm	1000 ppm	2000 ppm	100 ppm	300 ppm	1000 ppm	2000 ppm
ビリルビン	26	↑120	100	100	100	91	91	91	91
	52	↓67	75	83	75	87	80	93	67
	78	100	90	100	90	106	75	81	↓56
	104	133	108	117	83	123	↑177	108	100
尿素窒素	52	106	100	106	105	101	115	107	↑122
	78	117	105	90	87	108	120	↑126	↑139
カルシウム	26	100	101	↑106	104	99	100	103	102
	104	102	103	102	105	101	103	↑107	↑108
コレステロール	52	84	92	87	93	106	116	108	↑119
	104	96	109	85	112	99	106	↑142	↑134
LDH	52	101	76	72	↓63	89	85	78	79
	78	80	94	88	62	97	93	67	↓50
	104	63	↓58	78	79	97	64	87	81
ALP	52	101	97	95	87	82	82	↓74	79
カリウム	26	107	↑110	↑112	103	100	106	102	101
	52	104	105	103	↑108	101	102	107	110
ナトリウム	26	100	101	↑102	101	100	101	100	101
ALT	78	98	117	↑132	128	87	140	75	71
総蛋白	52	↓94	↓94	96	98	99	100	102	103
	78	↓94	99	97	100	100	96	99	99
	104	99	101	102	104	102	102	↑110	↑110
アルブミン	104	107	104	110	108	108	107	↑112	↑111
グロブリン	52	↓93	94	95	98	96	97	101	104

Dunnett の t-test ↑↓: 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

これらの変動は、いずれも用量依存性がないか、あるいは有意差が認められた時期に一定の傾向を持たないものであり、いずれも偶発的なものと考えられた。

なお、第 104 週の検査において、高用量投与群雌に統計学的有意差を認めるものがあつた²⁾。

尿検査：衛星群の動物については、投与開始後第 26、52、78 および 104 週に、また、主群の動物については第 104 週に、各投与群の雌雄各 10 例を対象に、水のみを自由に摂取させる条件で一晩にわたって採尿し、以下の項目の検査を行った。

外観、比重、潜血、蛋白質、pH、ビリルビン、ケトン体、ウロビリノーゲン^{a)}、糖、尿量、色調、沈渣

a)：第 52 週を除く

各測定時期ともいずれの検査項目においても検体投与による影響は認められなかつた。

臓器重量：衛星群の動物については、投与開始後第 26、52 および 78 週に、また主群の動物については、投与後第 104 週に屠殺した動物について、以下の臓器重量（絶対）を測定し、対体重比（相対）を算出した。また、主群の第 104 週屠殺動物については脳重量比（脳比）も計算した。

脳（脳幹を含む）、肝臓、心臓、脾臓、副腎、腎臓、精巣、卵巣、下垂体、精巣上体、精囊、前立腺

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

2)申請者注：

第104週の検査で高用量投与群雌（報告書では特に記載が無かつたが、1000ppm以上投与群の雌と考えられた）に統計学的有意な高値を認めた項目（カルシウム、コレステロール、総蛋白およびアルブミン）に関して、報告書ではいずれも生物学的に容認される正常範囲内であり、検体投与による影響ではないと考察されていたが、当該正常範囲に関して具体的な数値は報告書内で明記されていなかつた。しかし、雌の高用量投与群平均値はいずれも対照群の平均値±2SDの範囲内の変化であつた【雌の1000ppm投与群の平均値、2000ppm投与群の平均値、対照群の平均値±2SD；カルシウム（mg/dL）11.46、11.59、9.34～12.14；コレステロール（mg/dL）157.6、149.1、52.9～168.9；総蛋白（g/dL）7.61、7.56、5.85～7.93；アルブミン（g/dL）3.80、3.76、2.48～4.28】。また、本試験で使用したラットと動物の系統は異なるものの同高用量を同期間投与した別試験（資料番号7-1）において総蛋白が測定されたが変化は確認されなかつた。これらは、高用量投与群雌の当該変化が検体投与による影響でないという結論を支持するものであると考えられた。

項目	検査 時期 (週)	雄				雌				
		100 ppm	300 ppm	1000 ppm	2000 ppm	100 ppm	300 ppm	1000 ppm	2000 ppm	
脳	絶対	26	101	103	103	99	97	↓94	↓95	↓93
			相対	102	100	108	108	104	107	114
	絶対	104	100	98	99	96	98	101	96	98
			相対	96	103	104	↑110	101	106	107
腎臓	絶対	104	97	94	94	87	101	98	98	96
	相対		93	98	99	98	104	103	109	↑110
	脳比		97	97	96	90	102	97	102	97
心臓	絶対	104	94	94	↓86	↓81	96	99	↓89	↓88
	相対		90	100	91	92	98	103	100	101
	脳比		93	96	↓87	↓84	98	98	↓93	↓90
脾臓	絶対	104	95	83	86	↓75	99	139	68	69
	相対		91	87	91	85	99	147	76	79
	脳比		95	85	87	↓78	101	138	71	70
肝臓	絶対	26	96	108	110	115	101	87	101	97
	相対		95	105	↑115	↑126	109	97	119	108
	絶対	52	98	105	107	↑116	104	104	↑112	↑112
	相対		100	105	111	↑119	104	104	↑115	↑120
	絶対	104	94	103	105	106	102	104	112	↑117
	相対		90	108	111	↑120	106	111	↑127	↑135
脳比	94		106	106	110	104	103	117	↑119	
下垂体	絶対	26	94	↓75	81	81	100	↓65	↓65	82
	相対		75	75	75	75	117	83	100	100
副腎	絶対	26	107	106	102	↑136	94	95	103	97
	相対		111	105	111	↑153	103	108	122	108
	絶対	52	95	94	101	110	100	94	106	117
	相対		94	94	106	113	100	97	109	↑124
精巣	絶対	26	101	108	103	112	-	-	-	-
	相対		101	105	109	↑122	-	-	-	-
	絶対	104	116	110	↑138	127	-	-	-	-
	相対		112	117	↑148	↑146	-	-	-	-
	脳比		116	113	↑140	↑132	-	-	-	-
卵巢	絶対	104	-	-	-	-	99	96	102	↑116
	相対		-	-	-	-	102	100	↑114	↑131
	脳比		-	-	-	-	101	95	106	↑118
精囊	絶対	104	94	90	97	↓67	-	-	-	-
	相対		88	94	102	75	-	-	-	-
	脳比		94	92	98	↓69	-	-	-	-

Dunnett の t-test ↑↓: 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

- : 対象臓器なし 絶対: 臓器重量 相対: 対体重比 脳比: 脳重量比

認められた有意差のうち、1000ppm以上の群の雌雄の肝臓、1000ppm以上の群雄の精巣および1000ppm以上の群の雌の卵巣で認められた変化が検体投与による影響と考えられた。その他の変化は、用量依存性がないか、あるいは体重の変動に起因すると考えられた。なお、2000 ppm 群雌の腎臓の変化に対応加する加齢性の腎臓病変が多数例に認められたが、ほとんどの群にみられる変化であり、また血液生化学的検査では、機能障害を示唆する影響は認められなかった。

肉眼的病理検査：途中死亡動物、計画屠殺した衛星群の動物および投与期間終了時（第104週）の全生存動物について剖検を行った。

卵巣の腫瘍の発現増加が1000 ppm以上の群で認められた。また肺の白色域の発現増加が1000 ppm以上の雄の群で認められた³⁾。

投与量 (ppm)		0		100		300		1000		2000	
臓器	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
肺	検査動物数	50	50	50	50	50	49	49	50	49	50
	白色域	0	7	1	3	1	10	5*	12	6*	11
卵巣	検査動物数	-	50	-	50	-	49	-	50	-	50
	腫瘍	-	0	-	0	-	2	-	5*	-	7**

**P<0.01 Fisherの直接確率検定（片側）

申請者注：申請者が統計解析を実施した。

病理組織学的検査：途中死亡動物、第52週に計画屠殺した衛星群の動物および投与期間終了時（第104週）の全生存動物について、以下の臓器・組織の病理標本を作製し、鏡検した。

脳、下垂体、脊髄（胸部、腰部）、眼、ハーダー腺、坐骨神経、唾液腺、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、胸腺、食道、心臓、脾臓、腸間膜リンパ節、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、包皮腺、卵巣、子宮、骨および骨髄（胸骨）、肺、肝臓、腎臓、副腎、膵臓、皮膚、乳腺、胃、骨格筋、大腸（結腸、直腸）、小腸（十二指腸、空腸、回腸）肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

認められた主な非腫瘍性病変を、衛星群について表1（52週）および表2（104週）に、主群について表3に示した。

3) 申請者注：肉眼的病理検査について

申請者による統計解析を実施肺および卵巣の所見で有意差が見られたため、本項で取り上げた。また、報告書で種々の変化が記載されていたが、いずれもその発現数は対照群と差のない変化であった。

主群において検体投与に関連のあると考えられた非腫瘍性病変を次表に示した。

投与量 (ppm)		0		100		300		1000		2000	
臓器	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
肝臓	検査動物数	49	49	48	50	49	49	49	49	46	50
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	2	11**	25**	17**	36**
肺	検査動物数	49	49	48	50	49	49	49	49	46	50
	組織球増殖巣	1	25	4	23	3	29	8*	31	15**	40**
精巣	検査動物数	50	-	49	-	50	-	49	-	49	-
	間細胞過形成	2	-	0	-	1	-	7	-	12**	-
卵巣	検査動物数	-	49	-	50	-	49	-	49	-	50
	間質の過形成	-	0	-	0	-	0	-	2	-	8**

**P<0.01 Fisher の直接確率検定 (片側)

申請者注：申請者が統計解析を実施した。

1000 ppm 以上の投与群の雌雄の肝臓に小葉中心性肝細胞肥大が認められ、その出現頻度は雌において顕著であった。また、1000ppm 以上の群の雄では精巣の間細胞過形成の出現頻度も増加し、さらに、雌では卵巣の間質の過形成が認められた。肺においては組織球増殖巣の頻度の増加が、雄で 1000ppm 群から、雌で 2000ppm 群で認められた。

その他に認められた病変は、検体投与に関係なく、偶発的所見であるか、または、ラットに一般にみられる自然発生的疾患であると考えられた⁴⁾。

〔腫瘍性病変〕

認められた全ての腫瘍性病変を衛星群について表 4 (52 週) および表 5 (104 週) に、主群について表 6 に示した。

主群において検体投与に関連のあると考えられた腫瘍性病変を下表に示した。

投与量 (ppm)		0	100	300	1000	2000
臓器	検査動物数	50	49	50	49	49
精巣	間細胞腫	1	1	0	10**	20**

申請者注：申請者が統計解析を実施した。

**P<0.01 Fisher の直接確率検定 (片側)

4)申請者注：病理組織学的検査 [非腫瘍性病変] について

申請者による統計解析を実施した結果、上記以外に数臓器の所見で有意差が見られたが、いずれも発現頻度に用量相関性が明らかでないこと、あるいは雌雄で逆の動きをしていること、加齢性でみられる変化であることから、検体投与の影響とは考えなかった。

精巣における間細胞腫の発現頻度の増加は、主群の 1000 および 2000 ppm 群に観察された。

その他に認められた腫瘍は、ラットに一般にみられる自然発生的なものであり、検体投与に起因するものではないと考えられた⁵⁾。

テストステロン濃度分析：衛星群の対照群および 2000 ppm 群について、78 および 104 週で屠殺した雄動物から採取し、凍結した血液を用いてテストステロン濃度を分析した。

測定結果は次の通りであった。

測定時点	テストステロン濃度 (ng/dl)	
	0 ppm	2000 ppm
78 週	104.4 (n = 8)	169.0* (n = 5)
104 週	66.3 (n = 2)	150.0* (n = 2)

* : P = 0.0103 (Dunnett の t 検定)

78 週時の測定において、2000 ppm 群のテストステロン濃度が有意に上昇していた。これらの動物については病理組織学的検査を行っていないが、精巣には肉眼的に異常は認められなかった。

104 週時でも投与群の値は、78 週時と同程度の値を示したが、これらの動物には肉眼的病理検査や病理組織学的検査では異常は観察されなかった。なお、2000 ppm 群の他の 1 例が例外的に異常値 (2645 ng/dl) を示し、この動物には間細胞腫が認められた。また、この群の病理組織学的検査では間細胞腫の出現率が増加しており、テストステロン値の上昇と間細胞腫の発現率の増加との関連性が窺われた。

5)申請者注：病理組織学的検査〔腫瘍性病変〕について

申請者による統計解析を実施した結果、上記以外に全動物で評価した場合に2000 ppm群雌の下垂体腺腫の発現頻度に有意差が見られた。しかしながら、以下に述べた内容から、本病変の発現に関しては、検体投与とは関係ない変化と判断した。

- ・本変化はラットで高発することが知られている腫瘍で、良性であり悪性化は認められなかったこと。
- ・死亡・切迫殺、および最終屠殺動物、それぞれの検定では有意差は見られなかったこと。
- ・本腫瘍は加齢性に発現することが知られていることから、この非常に僅かな発現頻度の増加に関しては、雌の2000ppm群で生存率が高かったことが関与している可能性が考えられたこと。
- ・SD系ラットを用いて、同じ投与量・投与期間で実施した慢性毒性・発癌性試験（資料7-1）においては、なんら雌の下垂体に影響を示唆するような変化が認められなかったこと。
- ・精巣発がん性に関する補足試験（資料11-1~4）の結果、本検体が抗アンドロゲン作用（アンドロゲン受容体への競合拮抗作用）を持つことが明らかとなったが、同作用を持つ化合物において下垂体腺腫発現の報告は認められないこと（Crit Rev Toxicol, 29:169-261 (1999)）。
- ・下垂体-性腺軸を考慮した場合、末梢組織（ex. 乳腺・子宮・腫）への影響がないことから、卵巣の変化との関連性も考えられなかったこと。

以上のように、プロシミドン原体のラットを用いた慢性毒性・発癌性試験における影響として、1000 ppm 以上の投与群の雌雄において、体重増加の抑制または抑制傾向が認められ、肝臓（重量増加、小葉中心性肝細胞肥大）および肺（組織球増殖巣：尚、雌は 2000ppm のみ）に影響が認められた。1000 ppm 以上の投与群の雌において、卵巣（重量増加、間質の過形成）に影響が認められた。また、1000 ppm 以上の投与群の雄において、精巣（重量増加、間細胞過形成、間細胞腫発現頻度の増加）に影響が認められた。これらの結果から、本試験におけるプロシミドン原体の無毒性量は、雌雄ともに 300ppm（雄：14.0 mg/kg/日、雌：17.9 mg/kg/日）と結論した。

申請者注：

本試験で認められた精巣間細胞腫の発現頻度の増加について、補足試験（資料 11-1~4）を実施し、発癌作用様式の解析を行った。その結果、プロシミドン原体は抗アンドロジェン作用（アンドロジェン受容体への競合拮抗作用）を有し、視床下部-下垂体-性腺軸におけるアンドロジェンの負のフィードバック機構を阻害した結果、黄体形成ホルモンの分泌増加というホルモン不均衡を生じ、その結果、ラットの精巣間細胞を持続的に刺激し、間細胞腫の発現頻度を増加させたと考えられた。

表1 非腫瘍性病変（衛星群・52週）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	3	3	0	1	4	4	2	1	2	3
	心臓	心筋層 石灰化	1	0	0	0	1	0	2	0	0	1
		線維化	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		変性	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		上行大動脈 石灰化	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1
	臓器	所見\検査動物数	3	3	0	1	4	4	2	1	2	3
	肝臓	小葉中心性壊死	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		小葉中心性細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	臓器	所見\検査動物数	3	3	0	1	4	4	2	1	2	3
	副腎	皮質 石灰化	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		壊死	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪変性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		脈管拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	3	3	0	1	4	4	2	1	2	3
	脾臓	リンパ球欠乏	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		髓外造血	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	3	3	0	1	4	4	2	1	2	3
	肺	石灰化	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1
		うっ血	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0
		出血	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		間質の炎症	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
		胸膜の慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		血管の石灰化	1	1	0	0	3	1	0	0	0	3
		肺胞の組織球増殖症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	3	3	0	1	4	4	2	1	2	3
	腎臓	糸球体腎炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		腎盂腎炎	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
間質の炎症		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
腎症		2	1	0	0	4	2	2	0	1	2	
尿細管の結石		0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	
臓器	所見\検査動物数	3	3	0	1	4	-	-	-	-	-	
精巣	石灰化	1	0	0	0	1	-	-	-	-	-	
	精子肉芽腫	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	
	変性	2	0	0	0	0	-	-	-	-	-	
	精子形成不全	1	0	0	0	1	-	-	-	-	-	

- : 対象臓器なし

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

表 1 非腫瘍性病変 (衛星群・52週) (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
52週	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	心臓	肺動脈 石灰化	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓	出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		多発限局性炎症	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
		尾状葉の捻転	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		尾状葉の線維化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		尾状葉の萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		門脈周囲の胆管拡張	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		小葉中心性脂肪性変態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		小葉中心性細胞肥大	0	0	0	5*	10**	0	0	0	8**	10**
		多発性限局壊死	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		多発性限局性凝固性壊死	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	副腎	皮質 脂肪変性	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0
		脂肪症	1	2	0	1	2	0	0	0	0	0
		限局性細胞変性	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0
		脈管拡張	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	脾臓	多発脈管炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	肺	出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		間質の炎症	8	10	9	8	6	6	8	9	7	5
		多発脈管炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		限局性肉芽腫様炎症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管周囲の袖口様白血球集合	0	2	1	1	2	0	0	0	0	0
		血管の石灰化	4	4	3	7	3	4	4	2	3	6
		動脈中膜の肥大	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		肺胞の組織球増殖症	0	0	1	0	3	3	0	1	2	1
	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
腎臓	結石	0	0	1	1	2	0	1	0	0	1	
	出血	1	0	2	1	0	0	0	0	0	1	
	腎症	10	10	9	10	10	8	3*	9	10	7	
	限局性間質の炎症	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	
	腎乳頭の石灰化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	尿細管の結石	0	0	0	0	0	2	2	4	4	4	
	尿細管の拡張	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*P<0.05 **P<0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)

表 1 非腫瘍性病変 (衛星群・52週) (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
52週	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	-	-	-	-	-
	精巣	石灰化	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
		間細胞過形成	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	10	10	10	10	10
	子宮	子宮水腫	-	-	-	-	-	2	5	1	3	2
		化膿性炎症	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		扁平細胞異形成	-	-	-	-	-	2	1	0	1	0
		子宮内膜嚢胞	-	-	-	-	-	0	0	2	1	0

- : 対象臓器なし

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

表2 非腫瘍性病変 (衛星群・104週)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3
	心臓	石灰化	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		心外膜 慢性炎症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
		心房 血栓症	2	1	2	1	0	0	0	0	0	1
		心筋層 線維化	5	5	5	4	5	0	0	0	0	0
		変性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		上行大動脈 石灰化	0	2	2	3	1	0	0	0	0	0
		血栓症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3
	肝臓	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		多発限局性炎症	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		癒着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		多発脈管炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		出血性壊死	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		凝固性壊死	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		ヘモジドリン沈着症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		脈管拡張	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		髄外造血	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
		白血球増多症・好中球	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		門脈周囲胆管過形成	0	1	3	2	2	0	0	0	1	2
		小葉中心性壊死	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0
		小葉中心性凝固性壊死	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		小葉中心性脂肪性変性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		小葉中心性細胞肥大	0	0	0	0	3	0	0	0	0	1
		小葉中心性萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		限局性壊死	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		限局性脂肪変性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	非特定域の壊死	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	非特定域の凝固性壊死	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3
副腎皮質	壊死	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	
	脂質症	8	4	5	2	5	0	1	0	0	0	
	脈管拡張	2	0	0	2	0	1	3	1	3	0	
	脂肪変性	0	0	0	2	0	1	0	0	1	1	
	限局性過形成	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	

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

表2 非腫瘍性病変（衛星群・104週）（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3
	副腎髄質	限局性過形成	0	1	3	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3
	脾臓	うっ血		1	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維化		0	0	0	0	1	0	0	0	0
		ヘモジデリン沈着症		1	0	0	0	1	0	1	0	1
		髄外造血		0	0	1	0	0	1	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3
	肺	石灰化		0	0	0	1	0	0	0	0	0
		うっ血		6	5	6	5	8	0	0	0	0
		浮腫		1	1	1	3	1	0	0	0	0
		出血		3	2	2	3	4	1	0	1	1
		気管支肺炎		0	0	0	0	0	0	0	0	1
		間質の炎症		1	1	1	1	1	0	1	0	0
		膿瘍		1	1	0	0	0	0	0	0	1
		線維化		0	1	0	0	0	0	0	0	0
		限局性肉芽腫様炎症		0	0	0	0	0	1	0	0	0
		ヘモジデリン沈着症		2	0	1	0	0	0	0	0	1
		血管の石灰化		6	3	5	3	5	2	1	2	2
		動脈中膜の肥大		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		肺胞の石灰化		0	0	1	0	0	0	0	0	0
		肺胞の組織球増殖症		0	1	2	0	1	2	0	3	3
	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3
	腎臓	結石		2	1	3	1	0	2	0	0	2
		微結石		0	0	0	0	0	0	0	3	0
		石灰化		0	1	0	1	0	0	0	0	0
		出血		0	0	2	1	0	1	2	1	2
腎盂腎炎			2	1	0	2	1	1	0	0	0	
間質性炎症			1	0	0	0	0	0	0	0	0	
腎症			15	10	13	11	12	3	0	1	2	
嚢胞			0	0	1	0	0	0	0	0	0	
膿瘍			0	0	0	1	0	0	0	0	0	
水腎症			0	0	0	0	0	0	0	2	0	
臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	-	-	-	-	-	
精巣	石灰化		1	2	0	2	1	-	-	-	-	
	多発脈管炎腫		1	3	2	0	0	-	-	-	-	
	変性		1	0	0	0	0	-	-	-	-	
	精子形成不全		1	4	2	2	2	-	-	-	-	
	間細胞過形成		0	0	0	2	0	-	-	-	-	
	壊死		0	0	0	0	1	-	-	-	-	

- : 対象臓器なし

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

表2 非腫瘍性病変（衛星群・104週）（続き）

検査時期	性別		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000	
104週	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	7	4	4	10	3	
	卵巢	濾胞嚢胞	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	2	6	5	7	4	9	14	16	8	14	
	心臓	慢性炎症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		弾力線維症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		心房 血栓症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		心筋層 線維化	1	3	3	3	2	0	1	3	1	2	2
		上行大動脈 石灰化	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		冠状動脈 石灰化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		臓器	所見\検査動物数	2	6	5	7	4	9	14	16	8	14
	肝臓	多発限局性炎症	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		好塩基性細胞変性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		混合型細胞変性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		脈管拡張	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	1
		門脈周囲胆管嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		門脈周囲胆管過形成	0	3	0	2	2	2	0	2	0	3	3
		小葉中心性細胞肥大	0	0	0	5	2	0	0	0	7**	12**	12**
		限局性凝固性壊死	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		限局性好酸性細胞変性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
		びまん性細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	2	6	5	7	4	9	14	16	8	14	
	副腎皮質	脂質症	1	3	3	5	3	0	3	2	5**	2	2
		脈管拡張	0	0	0	0	0	4	12	7	4	3	3
		逸所症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		脂肪変性	0	0	0	0	1	1	0	2	0	1	1
		限局性過形成	1	0	0	1	0	3	1	0	1	1	1
	臓器	所見\検査動物数	2	6	5	7	4	9	14	16	8	14	
副腎髄質	限局性過形成	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	2	6	5	7	4	9	14	16	8	14		
脾臓	うっ血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	ヘモジデリン沈着症	0	0	0	0	0	0	1	5	2	7*	7*	
	髄外造血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
	限局性過形成・リンパ球	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	

- : 対象臓器なし

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*P<0.05 **P<0.01 Fisherの直接確率検定（片側）

表2 非腫瘍性病変 (衛星群・104週) (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
104週	臓器	所見\検査動物数	2	6	5	7	4	9	14	16	8	14
	肺	出血	0	1	1	0	0	0	0	2	0	1
		間質の炎症	1	0	1	1	1	0	2	1	0	0
		膿瘍	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1
		肉芽腫様炎症	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
		限局性肉芽腫様炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
		多発脈管炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		異物	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		ヘモジデリン沈着症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管の石灰化	1	4	2	4	3	3	3	4	4	3
		肺胞の上皮過形成	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺胞の組織球増殖症	0	2	1	2	0	5	2	7	0*	10	
	臓器	所見\検査動物数	2	6	5	7	4	9	14	16	8	14
	腎臓	結石	2	1	2	0	0	3	3	3	2	2
		微結石	0	0	0	0	0	1	2	3	1	3
		出血	0	1	4	2	1	4	5	7	3	2
		斑状出血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		腎盂腎炎	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		腎症	2	6	5	7	4	8	12	15	8	13
		嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		出血性嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		間質組織線維化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	2	6	5	7	4	-	-	-	-	-
	精巣	石灰化	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
		多発脈管炎腫	0	3	1	0	0	-	-	-	-	-
		精子形成不全	0	1	3	0	0	-	-	-	-	-
		間細胞過形成	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	9	14	16	8	14
	卵巣	間質の過形成	-	-	-	-	-	0	2	0	0	5
		濾胞嚢胞	-	-	-	-	-	0	0	1	1	0
		副卵巣嚢胞	-	-	-	-	-	0	0	2	0	0
		出血性嚢胞	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		ヘモジデリン沈着症	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0

- : 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。*P<0.05 Fisherの直接確率検定 (片側)

表3 非腫瘍性病変 (主群)

検査時期	性別		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000	
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15	
	心臓	石灰化	2	3	2	1	2	0	1	1	1	0	
		腐敗性の塞栓	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		動脈硬化症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
		腺維の弾力腺維症	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	
		心房 血栓症	10	1	0	0	6	0	0	0	0	0	
		心筋層 血栓症	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
		線維化	18	14	17	17	16	0	0	0	0	0	
		変性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		心筋 繊維化	0	0	0	0	0	1	1	1	2	1	
		変性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
		心内膜 石灰化	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	
		弁 慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
		上行大動脈 石灰化	8	6	0**	2	4	0	0	1	0	0	
		血栓症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
		肝臓	腐敗性の塞栓	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
			鬱血	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
			多発限局性炎症	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0
			慢性炎症	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		凝固性壊死	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	
		くもりガラス様細胞変性	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
		好塩基性細胞変性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
		脈管拡張	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
		白血球増多症・好中球	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
		髄外造血	1	0	0	1	0	3	2	4	1	0	
		門脈周囲胆管嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	
		門脈周囲胆管過形成	4	3	3	3	1	0	2	1	1	1	
		小葉中心性壊死	2	3	0	0	1	0	0	0	1	1	
		小葉中心性凝固性壊死	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
		小葉中心性好酸性細胞変性	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
		小葉中心性細胞肥大	0	0	0	1	4	0	0	0	0	4	
		限局性壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		多発限局性壊死	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
		胆管拡張	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	
		非特定域の壊死	0	2	0	2	1	0	0	0	1	0	
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15	
	副腎皮質	鬱血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
		脂肪変性	3	1	0	1	2	2	0	1	0	0	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。**P<0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)

表3 非腫瘍性病変 (主群) (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	副腎皮質	壊死	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0
		脂質症	14	9	12	4*	1**	0	2	2	2	1
		限局性過形成	1	3	2	3	1	0	1	4	1	3
		脈管拡張	2	2	1	3	1	10	7	6	6	0**
		髄外造血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		逸所症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
		血栓症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		化膿性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	限局性細胞変性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	副腎髄質	限局性過形成	4	3	1	3	2	1	1	1	1	2
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	脾臓	腐敗性の塞栓	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		鬱血	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		出血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		血腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		ヘモジデリン沈着症	2	2	1	2	1	2	2	2	2	2
		髄外造血	2	3	1	1	0	5	2	6	1	1
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	肺	石灰化	1	1	0	1	2	0	0	1	0	0
		血栓症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		鬱血	15	15	19	11	16	1	5	3	1	3
		浮腫	1	2	1	2	3	2	0	0	0	2
		出血	7	0**	5	3	3	2	3	1	0	0
		滲出	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
気管支肺炎		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
間質の炎症		7	2	2	2	3	0	1	0	0	1	
化膿性炎症		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
膿瘍		3	5	0	0	0	0	2	3	2	0	
肉芽腫様炎症		0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	
限局性肉芽腫様炎症		0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	
異物		0	1	0	0	0	0	1	2	1	0	
ヘモジデリン沈着症		4	0	0	0	3	0	1	0	0	0	
血管の石灰化		12	20	13	14	12	7	3	8	4	8	
動脈中膜の過形成		2	1	3	0	1	1	0	0	0	0	
細気管支異物	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
細気管支周囲間質の炎症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*P<0.05 **P<0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)

表3 非腫瘍性病変 (主群) (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	肺	肺泡の組織球増殖症	1	2	2	2	7*	8	4	9	9	8
		限局性上皮形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		限局性上皮過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	腎臓	結石	2	3	3	4	3	1	0	4	2	3
		微石症	0	0	1	1	0	2	4	4	5	4
		石灰化	0	2	1	2	0	0	2	1	1	0
		水腎症	1	0	0	1	0	1	1	3	1	0
		嚢胞	0	2	2	0	2	0	0	0	0	0
		腐敗性の塞栓	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		出血	0	3	1	2	1	1	3	2	0	1
		腎盂腎炎	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0
		炎症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		腎症	34	6**	33	30	32	5	10*	10	12*	6
		尿管管拡張	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		限局性出血性壊死	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		変性・硝子滴	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		梗塞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	血管の石灰化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	-	-	-	-	-
	精巣	石灰化	2	2	2	1	2	-	-	-	-	-
		多発脈管炎	4	2	3	0	7	-	-	-	-	-
		変性	0	1	2	0	0	-	-	-	-	-
		精子形成不全	3	3	6	4	4	-	-	-	-	-
		間細胞過形成	1	0	1	3	6*	-	-	-	-	-
		精子肉芽腫	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	24	19	25	21	15	
卵巣	濾胞嚢胞	-	-	-	-	-	0	0	1	1	0	
	副卵巣嚢胞	-	-	-	-	-	1	2	0	0	0	
	鬱血	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	
	脈管拡張	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35
	心臓	石灰化	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		多発脈管炎	1	2	0	0	1	0	0	0	0	0
		腺維の弾力腺維症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		心房 血栓症	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		心筋層 慢性炎症	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
線維化	9	4	6	5*	7	0	0	0	0	0		

- : 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を実施した。* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ Fisherの直接確率検定 (片側)

表3 非腫瘍性病変（主群）（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35
	心臓	心筋 繊維化	0	0	0	0	0	7	4	1*	4	1**
		上行大動脈 石灰化	0	1	0	2	1	1	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35
	肝臓	中皮の嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		多発限局性炎症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		慢性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		多発脈管炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		逸所症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		限局性肉芽腫様炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		好酸性細胞変性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		脈管拡張	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0
		髓外造血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		門脈周囲胆管嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	3	0	2
		門脈周囲胆管細胞肥大	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
		門脈周囲胆管過形成	6	6	6	7	10	9	8	7	7	16
		小葉中心性色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		小葉中心性細胞肥大	0	0	0	10**	13**	0	0	2	25**	32**
		限局性壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	限局性好塩基性細胞変性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
限局性くもりガラス様細胞変性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0		
多発限局性好酸性細胞変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35	
副腎皮質	脂肪変性	1	2	1	5	1	4	2	2	2	2	
	壊死	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	
	脂質症	9	5	6	13	7	2	3	3	8	7	
	限局性過形成	0	0	0	3	1	3	0	2	2	9	
	脈管拡張	3	1	0	1	1	15	8*	14	16	5**	
	逸所症	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	
	萎縮	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	限局性壊死	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35	
副腎髄質	限局性過形成	5	1	4	1	1	2	1	2	1	1	
臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
脾臓	血腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	ヘムデリン沈着症	0	0	0	1	2	1	8*	1	1	17**	
	細網内皮組織化形成	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	髓外造血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	限局性細網内皮組織化形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*P<0.05 **P<0.01 Fisherの直接確率検定（片側）

表3 非腫瘍性病変（主群）（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35
	肺	出血	1	3	0	2	3	2	0	2	2	2
		間質の炎症	3	0	3	0	2	0	0	1	0	2
		化膿性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		膿瘍	0	0	0	0	0	2	0	1	2	0
		肉芽腫様炎症	0	0	0	0	0	1	1	0	2	1
		限局性肉芽腫様炎症	0	0	0	1	1	0	0	1	3	2
		多発脈管炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		異物	0	0	0	1	0	0	0	0	2	1
		ヘミンデリン沈着症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管の石灰化	7	5	7	13	8	13	11	10	14	17
		肺泡の組織球増殖症	0	2	1	6*	8**	17	19	20	22	32*
		多発限局性慢性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		多発限局性ヘミンデリン沈着症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35	
腎臓	結石	2	2	1	0	1	1	5	3	5	3	
	微石症	0	0	0	0	0	1	2	3	4	5	
	嚢胞	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	
	出血	7	4	5	11	0**	6	11	4	9	9	
	腎盂腎炎	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	腎症	13	11	12	17	14	21	29	20	26	31	
	尿細管拡張	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	間質組織線維化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	腎乳頭の石灰化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	限局性線維化	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	-	-	-	-	-	
精巣	石灰化	2	3	1	6	2	-	-	-	-	-	
	多発脈管炎	2	2	4	3	2	-	-	-	-	-	
	精子形成不全	2	0	1	4	0	-	-	-	-	-	
	間細胞過形成	1	0	0	4	6*	-	-	-	-	-	
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	26	31	24	29	35	
卵巣	濾胞嚢胞	-	-	-	-	-	0	2	1	6*	4	
	間質の過形成	-	-	-	-	-	0	0	0	2	8**	
	嚢胞	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	
	膿瘍	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	心臓	石灰化	2	3	2	2	2	0	1	1	1	0
		腐敗性の塞栓	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		多発脈管炎	1	2	0	0	1	0	0	0	0	0

- : 対象臓器なし

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*P<0.05 **P<0.01 Fisherの直接確率検定（片側）

表3 非腫瘍性病変（主群）（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	心臓	動脈硬化症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺維の弾力腺維症	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1
		心房 血栓症	11	1**	2**	0**	6	0	0	0	0	0
		心筋層 血栓症	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		慢性炎症	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維化	27	18	23	22	23	0	0	0	0	0
		変性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		心筋 繊維化	0	0	0	0	0	8	5	2*	6	2*
		変性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		心内膜 石灰化	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
		弁 慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		上行大動脈 石灰化	8	7	0**	4	5	1	0	1	0	1
	血栓症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	49	48	49	49	46	49	50	49	49	50
	肝臓	中皮の嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		腐敗性の塞栓	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		鬱血	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		多発限局性炎症	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0
		慢性炎症	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0
		多発脈管炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		逸所症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		限局性肉芽腫様炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		凝固性壊死	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0
		くもりガラス様細胞変性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		好塩基性細胞変性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		好酸性細胞変性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脈管拡張		0	0	0	1	2	1	1	0	0	0	
白血球増多症・好中球		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
髄外造血		1	0	0	1	0	3	2	4	1	1	
門脈周囲胆管嚢胞		0	0	0	0	0	0	0	5*	0	2	
門脈周囲胆管細胞肥大		0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	
門脈周囲胆管過形成		10	9	9	10	11	9	10	8	8	17	
小葉中心性壊死		2	3	0	0	1	0	0	0	1	1	
小葉中心性凝固性壊死		1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
小葉中心性好酸性細胞変性	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0		
小葉中心性色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
小葉中心性細胞肥大	0	0	0	11**	17**	0	0	2	25**	36**		
限局性壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1		

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*P<0.05 **P<0.01 Fisherの直接確率検定（片側）

表3 非腫瘍性病変（主群）（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	肝臓	限局性好塩基性細胞変性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		限局性くもりガラス様細胞変性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		多発限局性壊死	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		多発限局性好酸性細胞変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		胆管拡張	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0
		非特定域の壊死	0	2	0	2	1	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	副腎皮質	鬱血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		脂肪変性	4	3	1	6	3	6	2	3	2	2
		壊死	0	0	0	0	0	0	3	1	2	0
		脂質症	23	14*	18	17	8**	2	5	5	10*	8*
		限局性過形成	1	3	2	6	2	3	1	6	3	12*
		脈管拡張	5	3	1	4	2	25	15*	20	22	5**
		髄外造血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		逸所症	0	0	0	2	0	0	0	0	1	1
		血栓症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		萎縮	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		化膿性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
限局性細胞変性		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
限局性壊死		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50	
副腎髄質	限局性過形成	9	4	5	4	3	3	2	3	2	3	
臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50	
脾臓	腐敗性の塞栓	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	鬱血	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	
	出血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	血腫	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	
	ヘモシアリン沈着症	2	2	1	3	3	3	10*	3	3	19**	
	細網内皮組織化形成	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	髄外造血	2	3	1	1	0	5	2	6	1	2	
	限局性細網内皮組織化形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50	
肺	石灰化	1	1	0	1	2	0	0	1	0	0	
	血栓症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	鬱血	15	15	19	11	16	1	5	3	1	3	
	浮腫	1	2	1	2	3	2	0	0	0	2	
	出血	8	3	5	5	6	4	3	3	2	2	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*P<0.05 **P<0.01 Fisherの直接確率検定（片側）

表3 非腫瘍性病変 (主群) (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	肺	滲出	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		気管支肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		間質の炎症	10	2*	5	2*	5	0	1	1	0	3
		化膿性炎症	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		膿瘍	3	5	0	0	0	2	2	4	4	0
		肉芽腫様炎症	0	2	0	0	0	1	1	0	3	1
		限局性肉芽腫様炎症	0	1	0	1	1	1	0	1	3	2
		多発脈管炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		異物	0	1	0	1	0	0	1	2	3	1
		ヘモン・デリン沈着症	4	0	0	0	3	0	1	0	0	0
		血管の石灰化	19	25	20	27	20	20	14	18	18	25
		動脈中膜の過形成	2	1	3	0	1	1	0	0	0	0
		細気管支異物	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		細気管支周囲間質の炎症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		肺泡の組織球増殖症	1	4	3	8*	15**	25	23	29	31	40**
		限局性上皮形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		限局性上皮過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		多発限局性慢性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		多発限局性ヘモン・デリン沈着症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	腎臓	結石	4	5	4	4	4	2	5	7	7	6
		微石症	0	0	1	1	0	3	6	7	9	9
		石灰化	0	2	1	2	0	0	2	1	1	0
		水腎症	1	0	0	1	0	1	1	3	1	0
		嚢胞	0	2	2	1	4	0	0	0	0	0
		腐敗性の塞栓	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		出血	7	7	6	13	1*	7	14	6	9	10
		腎盂腎炎	2	1	1	0	1	0	0	1	0	0
		炎症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		腎症	47	17**	45	47	46	26	39**	30	38*	37*
		尿管拡張	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		限局性出血性壊死	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		変性・硝子滴	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		梗塞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管の石灰化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		間質組織線維化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		腎乳頭の石灰化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		限局性線維化	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*P<0.05 **P<0.01 Fisherの直接確率検定 (片側)

表3 非腫瘍性病変（主群）（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	49	50	49	49	-	-	-	-	-
	精巣	石灰化	4	5	3	7	4	-	-	-	-	-
		多発尿管炎	6	4	7	3	9	-	-	-	-	-
		変性	0	1	2	0	0	-	-	-	-	-
		精子形成不全	5	3	7	8	4	-	-	-	-	-
		間細胞過形成	2	0	1	7	12**	-	-	-	-	-
		精子肉芽腫	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	49	50	49	49	50
	卵巢	濾胞嚢胞	-	-	-	-	-	0	1	2	5**	4
		副卵巢嚢胞	-	-	-	-	-	1	1	0	0	0
		間質の過形成	-	-	-	-	-	0	0	0	2	8**
		嚢胞	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		鬱血	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		膿瘍	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
尿管拡張		-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	

- : 対象臓器なし

申請者注：申請者が統計検定を実施した。 **P<0.01 Fisherの直接確率検定（片側）

表4 腫瘍性病変（衛星群・52週）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
死亡・ 切迫 殺	臓器	所見\検査動物数	3	3	0	1	4	4	2	1	2	3
	皮下組織	肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	3	3	0	1	4	4	2	1	2	3
	血液系	悪性リンパ腫（組織球系） (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	3	3	0	1	4	4	2	1	2	3
	眼	神経節膠神経腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	3	3	0	1	4	4	2	1	2	3
	乳腺	腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	52 週	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	10	10	10	10
子宮		子宮内膜間質性ポリープ(B)	-	-	-	-	-	1	1	0	0	0
臓器		所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
皮膚		角化棘細胞腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
臓器		所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
乳腺	線維腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	

- : 対象臓器なし

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

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

表5 腫瘍性病変 (衛星群・104週)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3
	心臓	神経線維腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3
	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3
	肝臓	癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3
	膵臓	腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
		島細胞腺腫(B)	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3
	胃	扁平細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3
	前胃	扁平細胞癌(M)	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3
	十二指腸	腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3
	下垂体	腺腫	3	1	1	3	3	0	0	0	3	2
	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3
	副腎皮質	腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3
	副腎髄質	褐色細胞腫(B)	4	3	4	2	2	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3
	甲状腺	C-細胞腺腫(B)	2	1	3	1	1	1	1	1	0	1
	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3
	脾臓	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3
	リンパ節	鼠頸部血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3
	皮膚	扁平細胞乳頭腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺腫(付属器)(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3
	皮下組織	線維肉腫(M)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		神経線維腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
線維腫(B)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
肉腫(M)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3	
前脳	顆粒細胞腫瘍(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3	
中脳	乏枝神経膠腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

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

表5 腫瘍性病変 (衛星群・104週) (続き)

検査時期	性別		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000	
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3	
	眼	肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3	
	シマハ腺	癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3	
	腎臓	尿管細胞腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	-	-	-	-	-	
	精巣	間細胞腫(B)	0	0	1	0	3	-	-	-	-	-	
		中皮腫(B)	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-	
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	7	4	4	10	3	
	子宮	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	
		子宮内膜間質性ホリフ(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	
		腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	
	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3	
	陰核腺	癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3	
	乳腺	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
		線維腺腫(B)	1	0	0	0	0	4	2	1	3	0	
	臓器	所見\検査動物数	15	11	15	12	13	7	4	4	10	3	
	全身性	悪性リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	
		白血病(M)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	
	104週	臓器	所見\検査動物数	2	6	5	7	4	9	14	16	8	14
膵臓		島細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
臓器		所見\検査動物数	2	6	5	7	4	9	14	16	8	14	
肝臓		腫瘍性結節(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
臓器		所見\検査動物数	2	6	5	7	4	9	14	16	8	14	
前胃		扁平細胞乳頭腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
		臓器	所見\検査動物数	2	6	5	7	4	9	14	16	8	14
		下垂体	腺腫(B)	0	2	2	1	0	3	5	7	6	5
		中間部 腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		中間部 嚢胞腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
臓器		所見\検査動物数	2	6	5	7	4	9	14	16	8	14	
副腎皮質		腺腫(B)	1	1	0	0	0	1	0	1	1	4	
臓器		所見\検査動物数	2	6	5	7	4	9	14	16	8	14	
副腎髄質		褐色細胞腫(B)	0	2	2	2	1	0	1	2	0	1	
臓器		所見\検査動物数	2	6	5	7	4	9	14	16	8	14	
甲状腺		濾胞細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		C-細胞腺腫(B)	1	1	3	4	1	4	6	8	0	4	

- : 対象臓器なし

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

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

表5 腫瘍性病変（衛星群・104週）（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
104週	臓器	所見\検査動物数	2	6	5	7	4	9	14	16	8	14
	胸腺	胸腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	2	6	5	7	4	9	14	16	8	14
	皮膚	角化棘細胞腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	2	6	5	7	4	9	14	16	8	14
	皮下組織	線維腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
	臓器	所見\検査動物数	2	6	5	7	4	9	14	16	8	14
	眼	線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	2	6	5	7	4	9	14	16	8	14
	腎臓	尿管細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	2	6	5	7	4	-	-	-	-	-
	精巣	間細胞腫(B)	0	0	1	0	1	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	2	6	5	7	4	-	-	-	-	-
	精巣上体	中皮腫(B)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	9	14	16	8	14
	卵巣	顆粒膜細胞腫瘍(B)	-	-	-	-	-	0	1	1	0	1
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	9	14	16	8	14
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ(B)	-	-	-	-	-	0	0	2	0	1
		子宮内膜間質性肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	1	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	2	6	5	7	4	9	14	16	8	14
	乳腺	腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	1	1	2	0
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維腺腫(B)	0	0	0	0	0	4	5	4	2	3
	臓器	所見\検査動物数	2	6	5	7	4	9	14	16	8	14
	全身性	悪性リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		悪性リンパ腫(組織球系)(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

- : 対象臓器なし

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

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

表6 腫瘍性病変 (主群)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	心臓	悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	唾液腺	悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	肝臓	腫瘍性結節(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	膵臓	島細胞腺腫(B)	5	1	1	4	0*	0	0	0	0	0
		島細胞腺癌(M)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		腺房腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	前胃	扁平細胞乳頭腫(B)	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0
		扁平細胞癌(M)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	十二指腸	腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	下垂体	癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺腫(B)	7	6	9	3	4	4	5	4	8	4
		後葉 腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	副腎皮質	腺腫(B)	1	1	1	1	1	1	3	1	0	0
		癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	副腎髄質	褐色細胞腫(B)	10	3*	4	9	5	2	1	0	2	1
		悪性褐色細胞腫(M)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
甲状腺	濾胞細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	C-細胞腺腫(B)	6	5	5	7	1	5	5	5	3	1	
臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15	
頸下リンパ節	悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15	
縦隔洞リンパ節	悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15	
腸間膜リンパ節	血管腫(B)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

申請者注 : 申請者が統計検定を実施した。*P<0.05 Fisherの直接確率検定 (片側)

表6 腫瘍性病変（主群）（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	皮膚	角化棘細胞腫(B)	4	0	0	1	2	0	0	0	0	0
		扁平細胞乳頭腫(B)	2	1	0	0	2	0	0	0	0	1
		扁平細胞癌(M)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
		腺腫・付属器(B)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	皮下組織	線維腫(B)	3	0	3	0	0	0	0	0	0	1
		線維肉腫(M)	0	0	0	2	2	1	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	胸骨	悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	大腿筋	血管腫(B)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	下顎筋/骨	エナメル芽細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	前脳	星細胞腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		髄膜腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	中脳	星細胞腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		神経芽細胞腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	肺	悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	耳	線維腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	ジンパール腺	癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
腎臓	悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	尿管細胞腺腫(B)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
	腎芽細胞腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	-	-	-	-	-	
精巣	間細胞腫(B)	0	1	0	7**	13**	-	-	-	-	-	
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	24	19	25	21	15	
膣	扁平細胞癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

-：対象臓器なし

申請者注：申請者が統計検定を実施した。 **P<0.01 Fisherの直接確率検定（片側）

表6 腫瘍性病変（主群）（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	24	19	25	21	15
	子宮	扁平細胞癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	1	0	1	0	0
		子宮内膜間質性ホリフ(B)	-	-	-	-	-	1	1	1	2	1
		子宮内膜腺癌(M)	-	-	-	-	-	2	1	1	1	1
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	乳腺	腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	2	0	1
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
		線維腺腫(B)	0	2	0	1	2	10	8	9	8	4
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	全身性	悪性リンパ腫(M)	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0
		白血病(M)	1	2	4	3	4	1	0	2	3	0
	臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15
	腹腔内	肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	37	39	38	32	35	24	19	25	21	15	
原発不明部位	腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35
	唾液腺	腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35
	肝臓	腫瘍性結節(B)	0	0	0	1	0	0	2	2	0	1
		門脈周囲胆管囊胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35
	脾臓	島細胞腺腫(B)	2	0	1	1	2	1	3	0	2	2
		腺房腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35
	前胃	扁平細胞癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35
	十二指腸	腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35
	空腸	腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35
	下垂体	腺腫(B)	5	2	2	5	3	14	11	13	15	25
		中間部 腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35
	副腎皮質	腺腫(B)	2	0	0	1	1	1	3	2	1	4
腺癌(M)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

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

表6 腫瘍性病変（主群）（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35
	副腎髄質	褐色細胞腫(B)	6	5	6	3	4	0	0	1	3	0
		神経節膠神経腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35
	甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		C-細胞腺腫(B)	4	3	2	4	4	14	10	9	9	11
		C-細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35
	肝臓	血管腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35
	皮膚	角化棘細胞腫(B)	0	0	3	0	1	0	0	1	0	0
		扁平細胞乳頭腫(B)	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35
	皮下組織	線維腫(B)	0	1	0	0	1	0	2	0	0	0
		脂肪腫(B)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35
	前脳	顆粒細胞腫瘍(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35
	中脳	星細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35
	下垂体腺	癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35
	腎臓	尿管細胞腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35
	膀胱	乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	-	-	-	-	-
	精巣	間細胞腫(B)	1	0	0	3	7*	-	-	-	-	-
		中皮腫(B)	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	-	-	-	-	-
	包皮腺	扁平細胞乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
扁平細胞癌(M)		0	0	0	1	0	-	-	-	-	-	
骨肉腫(M)		0	1	0	0	0	-	-	-	-	-	
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	26	31	24	29	35	
子宮	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	
	子宮内膜間質性ホリブ(B)	-	-	-	-	-	4	4	2	1	1	
	子宮内膜間質性肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	
	子宮内膜腺腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	2	0	
	子宮内膜腺癌(M)	-	-	-	-	-	1	0	0	6	2	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

申請者注 : 申請者が統計検定を実施した。*P<0.05 Fisherの直接確率検定 (片側)

表6 腫瘍性病変（主群）（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
最終層級	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	26	31	24	29	35
	子宮頸管	子宮内膜間質性ホリフ	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	26	31	24	29	35
	卵巢	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	3	2
		腺腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35
	陰核腺	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35
	乳腺	腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	2	0	1	1
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0
		乳管内乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1
		線維腺腫(B)	1	0	0	0	0	9	7	9	13	7
臓器	所見\検査動物数	13	11	12	17	14	26	31	24	29	35	
全身性	白血病(M)	0	0	0	0	0	2	2	2	1	0	
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	心臓	悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	唾液腺	腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	肝臓	腫瘍性結節(B)	0	0	0	1	1	0	2	2	0	1
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		門脈周囲胆管囊胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	膵臓	島細胞腺腫(B)	7	1*	2	5	2	1	3	0	2	2
		島細胞腺癌(M)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		腺房腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	前胃	扁平細胞乳頭腫(B)	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0
		扁平細胞癌(M)	0	0	0	0	2	1	0	0	0	2
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	十二指腸	腺癌(M)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	空腸	腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	下垂体	癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺腫(B)	12	8	11	8	7	18	16	17	23	29*

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

-：対象臓器なし

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*P<0.05 Fisherの直接確率検定（片側）

表6 腫瘍性病変（主群）（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	下垂体	中間部 腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		後葉 腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	副腎皮質	腺腫(B)	3	1	1	2	2	2	6	3	1	4
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	副腎髄質	褐色細胞腫(B)	16	8	10	12	9	2	1	1	5	1
		悪性褐色細胞腫(M)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		神経節膠神経腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		濾胞細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		C-細胞腺腫(B)	10	8	7	11	5	19	15	14	12	12
		C-細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	顎下リンパ節	悪性繊維性組織球腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	肝リンパ節	血管腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	縦隔洞リンパ節	悪性繊維性組織球腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	腸間膜リンパ節	血管腫(B)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	皮膚	角化棘細胞腫(B)	4	0	3	1	3	0	0	1	0	0
		扁平細胞乳頭腫(B)	3	1	1	0	2	0	0	1	0	1
		扁平細胞癌(M)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
		腺腫・付属器(B)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50	
皮下組織	線維腫(B)	3	1	3	0	1	0	2	0	0	1	
	線維肉腫(M)	0	0	0	2	2	1	0	0	0	0	
	血管肉腫(M)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
	脂肪腫(B)	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
	肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50	
胸骨	悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

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

表6 腫瘍性病変（主群）（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	大腿筋	血管腫(B)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	下顎筋/骨	エナメル芽細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	前脳	顆粒細胞腫瘍(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		星細胞腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		髄膜腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	中脳	星細胞腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		神経芽細胞腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	肺	悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	耳	線維腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	シソハル腺	癌(M)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	腎臓	悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		尿細管細胞腺腫(B)	1	2	0	0	0	0	0	0	0	1
		腎芽細胞腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	膀胱	乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	49	50	49	49	-	-	-	-	-
	精巣	間細胞腫(B)	1	1	0	10**	20**	-	-	-	-	-
		中皮腫(B)	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	-	-	-	-	-
	包皮腺	扁平細胞乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
		扁平細胞癌(M)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
		骨肉腫(M)	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	50	50	49	50	50	
膺	扁平細胞癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	50	50	49	50	50	
子宮	扁平細胞癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	
	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	
	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	1	0	1	0	0	
	子宮内膜間質性ボリブ(B)	-	-	-	-	-	5	5	3	3	2	
	子宮内膜間質性肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

-：対象臓器なし

申請者注：申請者が統計検定を実施した。**P<0.01 Fisherの直接確率検定（片側）

表6 腫瘍性病変（主群）（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	100	300	1000	2000	0	100	300	1000	2000
全動物	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	50	50	49	50	50
	子宮	子宮内膜腺腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	2	0
		子宮内膜腺癌(M)	-	-	-	-	-	3	1	1	7	3
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	50	50	49	50	50
	子宮頸管	子宮内膜間質性ポリープ	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	50	50	49	50	50
	卵巣	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	3	2
		腺腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	50	50	49	50	50
	陰核腺	腺腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	乳腺	腺腫(B)	0	0	0	0	0	2	2	2	1	2
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	2	2	0	0
		乳管内乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1
		線維腺腫(B)	1	2	0	1	2	19	15	18	21	11
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	全身性	悪性リンパ腫(M)	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0
		白血病(M)	1	2	4	3	4	3	2	4	4	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	腹腔内	肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
原発不明部位	腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
合計	検査動物数		50	50	50	49	49	50	50	49	50	50
	腫瘍数	良性	66	39	42	60	61	70	68	68	79	72
		悪性	4	12	7	10	11	14	6	10	12	8
	腫瘍総数		70	51	49	70	72	84	74	78	91	80
担腫瘍動物数		38	33	30	34	39	45	39	41	44	42	

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

-：対象臓器なし

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