

ピリミノバックメチルの食品健康影響評価に関する審議結果（案）

についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成21年6月18日～平成21年7月17日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会の回答

御意見・情報の概要	専門調査会の回答
【意見】 毒性試験データの詳細をすべて公開した上、提案されたピリミノバックメチルの ADI 0.02 mg/kg 体重/日を再検討すべきである。 【理由】 1. 食品衛生研究 49 巻 11 号 111 頁（1999）によれば、ピリミノバックメチル評価は、ラットによる 104 週間の反復投与/発がん性併合試験結果を踏まえ、無毒性量 0.9 mg/kg 体重/日、ADI は 0.009 mg/kg 体重/日となっている。 また、20、100、6,000、12,000 ppm 投与群の試験で、『100 ppm 以上の投与群で好中球比率の増加、リンパ球比率の低下等が認められる。』とある。 2. 農薬評価書案記載の 11.(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）では、雌雄ラットで LGL 白血病、雄ラットで肝細胞腺腫、雌ラットで子宮腺癌、雌マウスで肝細胞腺腫の発生頻度が増加しているが、無毒性量は 100 ppm であるとされた。 この実験では、ピリミノバックメチルの添加量が 0 の投与群でも、雄で LGL 白血病 7/60、雌で 9/60 で、無投与群としては、高い数値であり、有意差がないと判断につながり、20 ppm 投与群にも影響がでていないとされている。 3. 上記 1.（食品衛生研究 49 巻 11 号 111 頁（1999）による評価）では無毒性量 20 ppm、2.（農薬評価書案）では 100 ppm とされている。科学的な評価をするには、低濃度投与群での試	理由 1. に記載されているラットによる 104 週間の反復投与/発がん性併合試験は、農薬評価書(案)Ⅱ.11.(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）と同一の試験と思われます。試験の詳細は別紙のとおりです。（血液学的検査については 4 頁、腫瘍性病変については 11 頁及び 20 頁以降参照） ご指摘の『100 ppm 以上の投与群で好中球比率の増加、リンパ球比率の低下等が認められる。』に関しましては、農薬専門調査会は 100 ppm 以上投与群におけるこれらの変化は投与期間を通じて認められたものではなかったことから、一時的なストレス反応であると判断しました。したがって、100 ppm 投与群の好中球比率の増加及びリンパ球比率の低下は毒性影響ではないと結論し、当該試験における無毒性量を雌雄とも 100 ppm（雄：4.7 mg/kg 体重/日、雌：5.9 mg/kg 体重/日）と判断しました。 理由 2. における農薬評価書（案）記載のⅡ.11.(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）における無投与群の LGL 白血病の発生頻度が高いというご指摘について F344（用いた試験動物の系統）は、他の系統に比べ LGL 白血病がよく発生すること（F344 系統の発生率は 20-50%との報告*がある）が知られており、当該試験における対照群（無投与群）の LGL 白血病の発生頻度（雄で 12%、雌で 15%）は決して高いものではないと判断しました。LGL 白血

験を再度実施すべきである。	病は、対照群と有意差のある最高用量群（12,000 ppm）のみを検体投与による影響と判断しました。 以上のとおり、当該試験において 100 ppm で無毒性量が設定でき、また、十分な科学的評価が行えるものと考えられます。 したがって、設定した ADI は妥当であり、再検討の必要はないと考えます。 (*) Losco P(1992):Normal Development, Growth, and Aging of the Spleen. In Pathology of the Aging Rat, Vol.1 (Mohr U, Dungworth DL and Capen CC Ed.) pp 89-90. ILSI Press, Washington DC.
----------------------	--

(別紙)

2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）概要

試験動物： F344系ラット、1群雌雄各90匹（主群雌雄各50匹、衛星群（中間と殺13、26、52、78週）雌雄各10匹）、開始時6週齢、投与開始時体重範囲（雄92～114 g、雌75～94 g）

投与後13、26、52及び78週に各群雌雄10匹を中間計画殺に供し、終了時に最終計画殺して諸検査を実施した。また、病理組織学的検査は途中死亡・切迫殺動物、投与後52週及び終了時の計画殺動物について行った。

試験期間： 104週間（1992年4月3日～1994年4月6日）

投与方法： 検体を0、20、100、6,000及び12,000 ppmの濃度になるよう粉末飼料に混入し、104週にわたって自由摂取させた。検体飼料調製は2週間に1回行った。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を1日2回観察した。

一般状態では、投与79週から104週において、雄の12,000 ppm群及び雌の6,000 ppm以上の群で瘦削、立毛、耳介等の蒼白、自発運動低下及び呼吸促迫の発生頻度が対照群に比較して高かった。その他、各投与群の雌雄で認められた一般状態の変化はラットの長期飼育で一般的に認められるもので、その発生頻度に用量相関性はなかった。

各群の累積死亡率を次表に示す。

性別		雄					雌				
投与量		0	20	100	6,000	12,000	0	20	100	6,000	12,000
累積 死 亡 数	0-13週(90)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	13-26週(80)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	26-52週(70)	0	1	1	2	2	0	2	0	0	0
	52-78週(60)	1	3	3	5	3	3	3	0	4	1
	78-104週(50)	8	11	11	12	25	9	11	8	15	15
累積死亡率(%)		15.7	24.2	22.3	25.5	49.2	20.5	20.8	16.0	30.5	29.8

死亡率の算出は生命表解析法に基づいて行った。

カッコ内の数値は各投与時期で死亡率算出に用いた動物数。

死亡率は、投与終了時において雄12,000 ppm群で高値、雌6,000 ppm以上の群で高い傾向を示した。

体重変化；投与開始から26週間は毎週1回、それ以降は2週間に1回全生存動物の体重を測定した。雄の12,000 ppm群では投与34週以降、6,000 ppm群では投与70週以降各々投与終了時まで対照群と比較して減少した。減少率は各々21.6及び13.1%であった。雌の12,000 ppm群では投与3週以降、6,000 ppm群では投与7週以降、投与終了時前の対照群と比較して減少した。減少率は各々33.5及び24.2%であった。

摂餌量及び飼料効率；摂餌量は投与期間中毎週1回測定した。飼料効率は、体重及び摂餌量から

投与後 52 週まで算出した。

摂餌量は雄の 6,000 ppm 群で投与 82 週以降、12,000 ppm 群で投与 81 から 91 週の
間、雌では 6,000 ppm 以上の群で投与 3 週以降減少が認められた。飼料効率雄
12,000 ppm 及び雌の 6,000 ppm 以上の群で低い値が多く週の週で認められた。

検体摂取量；検体投与濃度、摂餌量及び体重から算出した。

各投与群の全試験期間における 1 日当たりの平均検体摂取量を以下に示す。

投与群(ppm)		20	100	6,000	12,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.9	4.7	295	627
	雌	1.2	5.9	372	777

血液学的検査；投与開始後 13, 26, 52, 78 週は各群雌雄 8～10 匹について、投与終了時は全生存動物
について、約 16 時間絶食後に腹部大動脈から採血し、抗凝固剤 EDTA-3K を加えた血液
を用いて下記項目について測定した。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、赤血球恒数 (MCV、MCH、
MCHC)、血小板数、白血球数、白血球百分率、網赤血球数

対照群と比べて統計学的な有意差の見られた項目及びその対照群に対する割合を次表
に示す。

性 別	雄																			
投与量 (ppm)	20					100					6,000					12,000				
検査時期 (週)	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104
ヘマトクリット値		98 ▼									96 ▽	95 ▽	96 ▼		86 ▽	93 ▽	93 ▽	85 ▽	82 ▽	78 ▽
ヘモグロビン量		97 ▼									95 ▽	94 ▽	95 ▽		88 ▽	92 ▽	94 ▽	92 ▽	93 ▼	86 ▽
赤血球数															88 ▼	97 ▼		90 ▽	85 ▼	81 ▽
MCV											96 ▽	96 ▽	98 ▽	95 ▽		95 ▽	95 ▽	95 ▽	96 ▼	
MCH							99 ▼				94 ▽	96 ▽	97 ▼			94 ▽	96 ▽		111 ▲	
MCHC						98 ▽	98 ▽											108 △	115 △	112 △
血小板数	94 ▼		92 ▼								108 △	111 △	115 △	129 △		120 △	128 △	143 △	145 △	125 △
白血球数												83 ▼						120 ▲		
リンパ球比率	95 ▽							88 ▽	88 ▼	86 ▼	92 ▽	91 ▽	92 ▽	86 ▼				90 ▽		
好中球数	117 △							121 △	121 ▲		125 △	125 △	115 ▲	127 △				121 △	119 ▲	
網状赤血球数					78 ▽		59 ▼	196 ▲							248 △	153 △			196 △	

性 別	雌																			
投与量 (ppm)	20					100					6,000					12,000				
検査時期 (週)	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104
ヘマトクリット値						103 △						95 ▽			95 ▼	94 ▽	93 ▽		87 ▼	82 ▽
ヘモグロビン量						103 △						95 ▽	96 ▽		95 ▼	95 ▽	93 ▽	92 ▽		86 ▽
赤血球数						102 ▲														90 ▽
MCV											98 ▼	97 ▽			95 ▽	96 ▽	96 ▽	95 ▽	86 ▽	92 ▽
MCH											97 ▽	97 ▽	95 ▼		95 ▽	96 ▽	95 ▽	90 ▽	98 ▼	97 ▽
MCHC						98 ▽					99 ▼		97 ▼					94 ▽	115 △	105 △
血小板数													113 △	121 △	123 △	115 △	116 △	125 △	149 △	131 △
白血球数		156 △						76 ▽				140 ▲					140 ▲			
リンパ球比率							107 △	88 ▽					85 ▽					88 ▽		82 ▽
好中球数							78 ▽	121 ▲					129 △					125 △		119 △
網状赤血球数	67 ▼													86 ▼					40 ▽	242 ▲

▲▼: p≤ 0.05 △▽: p≤ 0.01 (Dunnett の多重比較検定)

血液学検査の結果、雌雄とも 6,000 及び/あるいは 12,000 ppm 投与群で試験期間を通してヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、MCV 及び MCH の減少、血小板数及び網状赤血球の増加が認められたことから、貧血が示唆され、その程度は増強される傾向にあった。また、雌雄とも 100 ppm 以上の群で好中球比率の高値、リンパ球比率が低値を示した週が認められた。網状赤血球数の増加が雄では 6,000 ppm 以上の群、雌では 12,000 ppm 群で認められた。その他の統計学的に有意差の見られた変化は、きわめて軽微か、用量相関性のない変化であった。

血液生化学的検査；血液学的検査時と同様に、投与開始後 13, 26, 52, 78 週は各群雌雄 8～10 匹について、投与終了時は全生存動物について採取した血液の血清を用いて、以下の検査を行った。なお、投与終了時の検査は各群 10 匹について実施した。

グルコース、総コレステロール、中性脂肪、リン脂質、遊離脂肪酸、尿素窒素、総ビリルビン、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、アルブミン／グロブリン比 (A/G 比)、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、5'-ヌクレオチダーゼ、GOT、GPT、ALP、 γ -GTP、LAP

次表に、対照群と比べて統計学的な有意差の見られた項目及びその対照群に対する割合を示す。

性 別	雄																			
投与量 (ppm)	20					100					6,000					12,000				
検査時期 (週)	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104
総蛋白						103 ▲					112 △	110 △	103 ▼			116 △	112 △	105 △		
アルブミン											117 △	111 ▲				122 △	115 △			90 ▽
グルコース	84 ▽					87 ▼					86 ▼						92 ▼	93 ▼		
総コレステロール											128 △	126 △	134 △			160 △	148 △	176 △	127 ▲	
尿素窒素												113 △		137 △	142 △		112 ▲	119 △	184 △	230 △
クレアチニン		83 ▽					85 ▽	89 ▼				71 ▽	89 ▼				82 ▽			
総ビリルビン																124 △	114 △	112 △	131 △	
LDH			179 ▲									24 ▽					19 ▽	39 ▼		
GOT	150 ▲											48 ▽				72 ▽	41 ▽	33 ▽	59 ▼	
GPT						72 ▼					60 ▽						47 ▽	52 ▽		
ALP	95 ▼					95 ▼			85 ▼		78 ▽	77 ▽	74 ▽	82 ▼		74 ▽	78 ▽	70 ▽	73 ▽	
γ-GTP											123 △		197 △	514 △	1078 △	158 △	177 △	194 △	514 △	686 △
LAP											92 ▽	95 ▽				95 ▼		106 ▲	106 △	
5'-ヌクレオ チダーゼ		93 ▼					93 ▽					81 ▽					91 ▽			
ナトリウム	101 ▲	101 ▲				101 ▲					101 △							99 ▼		
カリウム							91 ▼													
塩素		103 △				101 ▲	103 △	102 ▲	102 △											98 ▼
カルシウム	97 ▽										102 ▲	104 ▲	104 ▲			104 △	106 △	105 △		
無機リン																				131 △

▲▼: p≤ 0.05 △▽: p≤ 0.01 (Dunnett の多重比較検定)

性 別	雌																			
投与量 (ppm)	20					100					6,000					12,000				
検査時期 (週)	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104
総蛋白						97 ▽					108 △	111 △	109 △	106 ▲		118 △	121 △	113 △	109 △	107 △
アルブミン						96 ▽					111 △	113 △	113 △	111 △		126 △	126 △	118 △	110 ▲	
グルコース			108 ▲				114 △					110 △					111 △			
総コレステロール	86 ▲					88 ▲					122 △	138 △	136 △	160 △	146 △	167 △	188 △	191 △	204 △	194 △
尿素窒素						89 ▼									126 ▲	123 △		125 △	142 △	177 △
クレアチニン	108 ▲												122 △			110 △		113 △		
総ビリルビン	84 ▼		94 ▼								116 △	109 △		142 △	108 ▲	147 △	116 △	119 △	175 △	131 △
LDH																				
GOT											86 ▼	77 ▼	38 ▽	72 ▼		72 ▽	66 ▽	28 ▽	63 ▽	61 ▼
GPT													36 ▽	52 ▽		64 ▽	60 ▽	25 ▽	55 ▽	
ALP	111 ▲		81 ▽					81 ▽			79 ▽	73 ▽	55 ▽	63 ▽	57 ▼	68 ▽	65 ▽	55 ▽	55 ▽	
γ-GTP											136 △					175 △	141 △	146 △	194 △	189 ▲
LAP			94 ▽					97 ▽			90 ▽		88 ▽			95 ▽			110 △	117 ▲
5'-ヌクレオチダーゼ							85 ▽									127 △		124 △		
ナトリウム		99 ▽													99 ▼					
カリウム	96 ▼	92 ▼					90 ▽					91 ▼								
塩素			102 ▲					102 △			98 ▽					98 ▽	98 ▼			
カルシウム	97 ▽	97 ▽								103 △	103 △	103 △	103 △	104 △	105 △	106 △	107 △	107 △	106 △	108 △
無機リン										125 ▲	107 △				122 ▲			135 △		132 △

▲▼: p≤ 0.05 △▽: p≤ 0.01 (Dunnett の多重比較検定)

血液生化学検査の結果、検体投与に関連する変化は雌雄の 6,000 ppm 以上の投与群でみられ、それらは腎障害を示唆する尿素窒素、カルシウム、無機リンの増加、肝障害を示唆するコレステロール、ビリルビン、γ-GTP、総蛋白、LAP の増加が認められた。その他の変化は、いずれも軽微か用量相関性のない変化であった。

尿検査；投与 26, 52, 78 及び 104 週に各群雌雄 8～10 匹について 24 時間尿を採取し、以下の検査を行った。

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

対照と比べて統計的有意差の見られた項目及び対照群に対する割合を次表に示す。

性 別	雄															
投 与 量 (ppm)	20				100				6,000				12,000			
検査時期 (週)	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
尿量									160 △		138 ▲		140 △	138 △	163 △	158 △
比重					99 ▽				99 ▽				99 ▼		99 ▽	99 ▽
ナトリウム					57 ▽				61 ▼		82 ▼		53 ▽		77 ▽	86 ▼
カリウム					81 ▽			116 ▲	69 ▽		80 ▽		74 ▽		79 ▽	82 ▼
塩素					50 ▽				52 ▼		71 ▼		40 ▽		63 ▽	
カルシウム																

性 別	雌															
投 与 量 (ppm)	20				100				6,000				12,000			
検査時期 (週)	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
比重												101 ▲		102 △		101 ▲
塩素															70 ▼	
カルシウム								174 △								156 ▲

Dunnett の多重比較検定 ▲▼: $p \leq 0.05$ △▽: $p \leq 0.01$

尿検査の結果、雄 6,000 ppm 以上の群で尿量の増加と、電解質濃度の低下が認められた。また、雌雄 6,000 ppm 以上の群で高い蛋白を示す動物の増加が認められた。

眼科学的検査；投与直前、投与 52 及び 104 週の 3 回、対照群及び 12,000 ppm 群の生存動物の雌雄各 10 匹ずつを対象として検査した。

各検査時期とも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。

剖検及び臓器重量；すべての中間及び最終と殺動物を対象として、動物を麻酔下で放血致死させ、臓器・組織の肉眼的観察を行った後、以下の臓器を摘出して重量を測定するとともに、剖検時体重から対体重比も算出した。切迫と殺及び死亡動物も剖検を行った。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣または卵巣

最終と殺で認められた主要な肉眼的病変として、雌雄 6,000 ppm 以上の群で肝臓の褐色化と肥大が見られた。また、雄の同群で腎臓の嚢胞と肥大が見られた。さらに、雌雄 12,000 ppm 群で全身性の消瘦が見られた。

次表に、臓器重量について、対照群と比べて統計学的な有意差の見られた項目及びその対照群に対する割合を示す。

性別		雄																			
検査時期		13 週				26 週				52 週				78 週				104 週			
投与量 (ppm)		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
体重								108 ▲								88 ▽	84 ▽			87 ▽	78 ▽
脳	絶対		98 ▼		97 ▽							97 ▽	96 ▽			97 ▼	97 ▽			98 ▽	95 ▽
	相対							92 ▽								110 △	116 △			112 △	122 △
心臓	絶対															92 ▽				92 ▽	93 ▼
	相対						95 ▼	94 ▼		97 ▼	95 ▽						115 △	93 ▼	93 ▼	107 ▲	120 △
肝臓	絶対			138 △	160 △			140 △	164 △			132 △	160 △			119 △	140 △			129 △	154 △
	相対			132 △	160 △			130 △	168 △			131 △	164 △			134 ▲	167 △			148 △	195 △
腎臓	絶対			114 △	115 △			120 △	121 △			116 △	122 △				118 △			113 △	127 △
	相対			107 △	114 △			111 △	123 △			115 △	125 △			120 △	140 △			130 △	163 △
脾臓	絶対							113 △	111 △				121 △				125 ▲				
	相対				106 ▲				113 △			107 ▲	124 △				147 △			240 △	197 △
副腎	絶対			109 ▲	111 △			123 △	120 △				118 △				118 △				112 △
	相対				107 ▲			117 △	125 △				115 △			123 △	138 △			117 △	144 △
精巣	相対												109 ▲			152 △	152 △			137 △	154 △

▲▼: $p \leq 0.05$ △▽: $p \leq 0.01$ (Dunnett の多重比較検定)

投与量: A/20 ppm、B/100 ppm、C/6000 ppm、D/12000 ppm

性 別		雌																			
検査時期		13 週				26 週				52 週				78 週				104 週			
投与量 (ppm)		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
体重									91 ▼			94 ▼	88 ▽			83 ▽	72 ▽			76 ▽	67 ▽
脳	絶対				97 ▽				97 ▽			96 ▽	95 ▽				96 ▽	102 ▲	102 ▲	99 ▼	97 ▽
	相対								106 △							118 △	132 △			129 △	144 △
心臓	絶対															94 ▼	92 ▽			94 ▽	89 ▽
	相対			105 △	106 △				110 △				114 △			112 △	126 △			124 △	131 △
肝臓	絶対			130 △	158 △			135 △	160 △			126 △	159 △			125 △	147 △			122 △	153 △
	相対			131 △	166 △			140 △	176 △			134 △	181 △			150 ▲	203 △			161 △	229 △
腎臓	絶対				108 △			115 △	120 △			108 △	116 △			115 △	119 △			105 ▲	114 △
	相対			107 △	113 △			120 △	131 △			116 △	133 △			137 △	164 △			136 △	169 △
脾臓	絶対						108 ▲					91 ▽									
	相対						107 ▲	110 △	109 △				109 ▲				104 △			123 △	173 △
副腎	絶対					110 △	106 ▲	114 △	108 ▲											91 ▽	94 ▼
	相対			114 △	111 △	112 △	108 ▲	119 △	119 △				117 △			125 △	138 △			120 △	140 △
卵巣	絶対							114 ▲	117 △											126 △	161 △

▲▼: p ≤ 0.05 △▽: p ≤ 0.01 (Dunnett の多重比較検定)

投与量: A/20 ppm、B/100 ppm、C/6000 ppm、D/12000 ppm

雌雄の 6,000 ppm 以上の群で肝臓、腎臓及び副腎の絶対及び相対重量が高く、さらに雄の同群で脾臓の絶対あるいは相対重量が高かった。その他の変化は、いずれも体重増加抑制に起因した二次的変化と考えられた。

病理組織学的検査；

投与後 52 週及び投与終了時の計画殺動物、並びに死亡・切迫と殺動物について実施し、以下の臓器・組織を摘出して、10%緩衝ホルマリン液で固定後、パラフィン切片を作成、HE 染色した後鏡検した。

副腎、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、大動脈、脳、眼球、大腿骨（骨髄を含む）、胸骨、心臓、腎臓、肝臓、肺（気管を含む）、リンパ節、乳腺、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、精嚢、末梢神経、筋肉、皮膚、脊髄、脾臓、精嚢、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、唾液腺、膀胱、膣及び子宮、肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

雌雄とも肝臓及び腎臓が主な標的臓器であった。肝臓では、雌雄 6,000 ppm 以上の群で肝細胞肥大が観察された他、雄では限局性の血管拡張と肝海綿状変性が 6,000 ppm 以上の群で頻度の増加がみられ、また、細胞増殖巣が 104 週最終と殺動物の 12,000 ppm 群で発生の減少がみられた。逆に胆管増生が 6,000 ppm 以上の群で発生数が減少した。雌では、泡沫細胞が 6,000 ppm 以上の群で多く発生した。腎臓では、雌雄 6,000 ppm 以上の群で、慢性腎症を構成する糸球体硬化、尿細管拡張、硝子滴沈着及び線維化などの病変が増加し、病変程度も増強される傾向が見られた。特に、雄ではこれらの病変の進行した例が多く、嚢胞、移行上皮過形成などの病変が見られた。肝臓及び腎臓以外の病変として、副腎の髄質過形成、唾液腺の細胞変性、皮膚の毛嚢萎縮が雌雄の 6,000 ppm 以上の群でみられた。その他、対照群と比較して発生数の増減を示した所見もみられたが、いずれも自然発生病変であり、病変程度の増強もなく、用量相関性もなかった。

[腫瘍性病変]

52 週中間と殺動物では、検体投与に起因すると考えられる所見は認められなかった。最終と殺動物、切迫と殺及び死亡動物では、検体投与に関連する所見として、雌雄の 12,000 ppm 群で脾臓原発の LGL (Large Granular Lymphocyte) 白血病の増加、雄の 6,000 ppm 及び 12,000 ppm 群で肝細胞腺腫の増加及び増加傾向、雌 12,000 ppm で子宮腺癌の増加が認められた。その他には検体投与に起因すると考えられる腫瘍性病変は認められなかった。

各群の発がん性検査群における良性、悪性及び総腫瘍数、及び担腫瘍動物数を次頁の表に示す。腫瘍総数では、雌 12,000 ppm 群で悪性腫瘍が有意に増加したが、これは、LGL 白血病や子宮腺癌の増加によると考えられた。また表中には示さなかったが、雄 12,000 ppm 群で、79～104 週の間に切迫・死亡した動物において、良性及び悪性腫瘍が有意に増加した。これは、同群の同時期切迫・死亡した動物数が他群と比較して多く、また、LGL 白血病の増加によると考えられた。なお、腫瘍発生時期では投与により早期に出現することはなかった。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	20	100	6,000	12,000	0	20	100	6,000	12,000
検査動物数		50	50	51	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍数	良性	104	98	110	106	91	54	49	56	44	37
	悪性	23	22	27	24	38	20	20	15	24	36*
	総数	127	120	137	130	129	74	69	71	68	73
担腫瘍動物数	良性	49	49	50	48	48	36	34	32	28	26
	悪性	21	20	23	24	34	19	19	14	21	31
	総数	50	50	51	50	50	41	44	32	39	41

*: $p \leq 0.05$ (Fisher の確率検定)

表 1 「非腫瘍性病変」
52週計画と殺

性 別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	20	100	6,000	12,000	0	20	100	6,000	12,000
臓器	所見\検査動物総数	10	10	9 #	10	10	10	10	10	10	10
骨髓	色素沈着	1	1	0	0	0	7	8	5	4	2 *
脾臓	色素沈着	10	10	9	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	肝細胞肥大	0	0	0	10 **	10 **	0	0	0	10 **	10 **
	肝細胞増殖巣	0	0	0	1	1	0	1	0	0	2
	脂肪化	0	0	0	5 *	10 **	0	0	0	0	0
	巣状壊死	0	4 *	2	0	1	1	3	2	0	0
	泡沫細胞出現	0	0	0	0	0	6	7	3	7	10 *
腎臓	リンパ球浸潤	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0
	尿細管拡張	1	1	0	0	0	0	1	0	1	2
	尿細管好塩基化	10	8	9	2 *	0*	4	2	1	5	7 *
	糸球体硬化	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0
	硝子滴沈着	0	1	3	0	0	0	0	1	1	3
	色素沈着	0	0	0	4 *	10 **	0	0	0	0	3
	石灰沈着	0	0	0	0	0	3	6	4	8 *	10 **
	線維化	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0
	蛋白円柱	10	8	8	2	0	1	1	1	7 **	7 **
	慢性腎症	0	0	0	8 **	10 **	0	0	0	0	3
	Grade 1	0	0	0	6	3	0	0	0	0	3
	Grade 2	0	0	0	2	7	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副腎	空胞化	10	10	9	10	10	0	0	0	0	0
	血管拡張	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1
	色素沈着	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0

*;p<0.05, **;p<0.01, ***;p<0.001 (Fisherの確率検定)

: 投与後46週に1例死亡のため。

慢性腎症：糸球体硬化、尿細管好塩基化、硝子滴沈着、尿細管拡張、線維化及びリンパ球浸潤が存在し、かついずれかの所見が中等度以上である。

慢性腎症のGrade：糸球体硬化、尿細管好塩基化、硝子滴沈着、尿細管拡張がネフロン認められる割合で分類した；Grade 1：25%以下、Grade 2：25～50%、Grade 3：50%以上

切迫と殺・死亡動物

性 別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	20	100	6,000	12,000	0	20	100	6,000	12,000
臓器	所見\検査動物総数	8	11	12	12	25	9	11	8	15	15
骨髓	色素沈着	2	0	0	0	3	1	1	1	1	1
	造血亢進	3	2	2	1	2	0	3	0	1	1
	肉芽巢	1	1	0	1	1	2	0	0	0	1
脾臓	色素沈着	6	5	10	9	13	6	4	6	11	7
	造血亢進	5	2 *	2	2 *	4 *	3	3	1	3	3
肝臓	うっ血	0	0	2	1	1	1	0	1	0	2
	リンパ球浸潤	2	2	2	3	2 *	1	0	1	2	3
	肝海綿状変性	1	0	0	4	10	0	0	0	0	0
	肝細胞肥大	1	0	0	2	1	0	0	0	2	2
	肝細胞増殖巣	4	3	4	4	11	1	1	2	1	5
	脂肪化	1	3	3	2	7	1	4	6 **	1	1
	髄外造血	3	1	1	1	3 *	1	2	0	6	2
	巣状壊死	2	2	1	0	7	1	2	2	7	0
	肉芽巢	5	2 *	1 *	4	5 *	3	2	2	4	5
	泡沫細胞出現	0	0	0	0	0	0	0	0	3	7 **
唾液腺	細胞変性	1	0	2	1	3	0	0	0	1	2
腎臓	リンパ球浸潤	5	2	6	3	3 *	3	3	5	3	2
	移行上皮過形成	1	0	0	3	13	0	0	0	1	1
	尿細管拡張	2	1	3	3	3	0	1	3	5	3
	尿細管好塩基化	3	3	5	3	4	2	4	4	6	5
	糸球体硬化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	硝子滴沈着	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1
	色素沈着	7	8	7	9	21	4	6	7 *	14 **	14 **
	線維化	1	0	0	1	5	0	0	1	1	2
	蛋白円柱	6	3	4	4	6	3	4	4	6	6
	慢性腎症	2	7	4	8	19 **	1	0	1	7	8 *
	Grade 1	2	4	0	3	6	1	0	0	2	3
	Grade 2	0	2	3	0	5	0	0	0	2	4
	Grade 3	0	1	1	5	8	0	0	1	3	1
子宮	子宮水腫	-	-	-	-	-	3	5	0	6	3
	腺腔拡張	-	-	-	-	-	1	3	1	1	3
	嚢胞状内膜過形成	-	-	-	-	-	1	0	0	3	2
甲状腺	C細胞過形成	4	5	3	2	5 *	1	5	5 *	6	7 *
	濾胞拡張	0	1	1	4	1	0	0	0	0	0
副腎	髄外造血	0	0	0	0	0	0	2	1	4	1
	髄質過形成	3	5	2	6	12	1	3	4	7	3
	皮質過形成	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1
皮膚	肉芽巢	0	0	0	0	0	0	1	0	0	4
	毛嚢萎縮	0	2	2	3	4	1	1	0	7	7 *

*,p<0.05, **,p<0.01, ***,p<0.001(Fisherの確率検定)

慢性腎症：糸球体硬化、尿細管好塩基化、硝子滴沈着、尿細管拡張、線維化及びリンパ球浸潤が存在し、かついずれかの所見が中等度以上である。

慢性腎症のGrade：糸球体硬化、尿細管好塩基化、硝子滴沈着、尿細管拡張がネフロン認められる割合で分類した；Grade 1：25%以下、Grade 2：25～50%、Grade 3：50%以上

104週最終と殺

性 別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	20	100	6,000	12,000	0	20	100	6,000	12,000
臓器	所見\検査動物総数	42	39	39	38	25	41	39	42	35	35
骨髓	色素沈着	0	1	0	1	1	2	3	1	3	0
	造血亢進	2	2	2	2	2	0	0	2	1	2
	肉芽巢	9	8	12	9	5	18	12	11	9	9
脾臓	色素沈着	41	36	35	31 *	19 **	37	36	41	31	29
	造血亢進	2	2	1	1	0	12	11	7	5	7
	肉芽巢	0	1	0	0	0	0	4	1	0	1
肝臓	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	5 *	4 *	11 **
	肝海綿状変性	8	7	8	15 *	12 *	0	0	0	2	1
	肝細胞肥大	0	1	0	9 **	3 *	0	0	0	14 **	22 **
	血管拡張	0	0	0	8 **	3 *	4	1	5	3	1
	肝細胞増殖巣	30	31	34	31	24 *	33	23 *	30	24	30
	脂肪化	13	11	12	16	13	19	18	20	6 **	13
	髄外造血	1	2	1	2	0	1	7 *	5	2	2
	巣状壊死	3	2	2	2	3	3	1	3	4	2
	肉芽巢	32	31	30	24	17	29	30	36	28	26
	泡沫細胞出現	6	5	1	1	4	0	2	2	18 **	21 **
唾液腺	リンパ球浸潤	0	1	0	1	1	5	1	3	2	2
	細胞変性	5	4	3	13 *	9 *	5	3	6	4	9
腎臓	リンパ球浸潤	8	5	7	1 *	1	20	20	24	6 *	1 *
	移行上皮過形成	6	3	1	11	19 **	1	0	1	0	4
	尿細管拡張	0	1	1	0	0	3	3	7	1	0
	尿細管好塩基化	11	6	9	1 *	0 *	27	24	27	6 *	1 *
	糸球体硬化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	硝子滴沈着	3	3	0	0	0	7	3	7	1	1
	色素沈着	41	39	36	35	22	37	36	42	34	33
	腎盂拡張	0	0	2	3	0	1	1	0	0	4
	石灰沈着	11	13	7	9	6	14	15	20	15	14
	線維化	1	0	3	2	0	1	1	0	1	0
	蛋白円柱	11	6	9	2 *	1 *	25	21	28	6 *	1 *
	慢性腎症	31	33	30	36 **	24 **	14	14	11	29 **	34 **
	Grade 1	11	16	13	10	1	9	9	6	13	9
	Grade 2	16	15	15	21	14	5	5	4	16	20
	Grade 3	4	2	2	5	9	0	0	1	0	5
甲状腺	C細胞過形成	20	18	21	20	10	28	30	30	24	23
	濾胞拡張	1	2	1	1	2	0	0	3	0	1
副腎	髄外造血	0	0	0	0	0	1	1	3	2	1
	髄質過形成	12	16	17	22 **	18 **	14	11	9	9	10
	皮質過形成	8	2	7	5	2	7	7	12	5	7
皮膚	リンパ球浸潤	2	0	2	4	3	7	9	5	11	6
	肉芽巢	1	0	0	0	0	0	3	0	2	2
	毛嚢萎縮	2	4	1	9 *	4	3	3	1	10 *	13 **

*;p<0.05, **;p<0.01, ***;p<0.001 (Fisherの確率検定)

慢性腎症：糸球体硬化、尿細管好塩基化、硝子滴沈着、尿細管拡張、線維化及びリンパ球浸潤が存在し、かついずれかの所見が中等度以上である。

慢性腎症のGrade：糸球体硬化、尿細管好塩基化、硝子滴沈着、尿細管拡張がネフロン認められる割合で分類した；Grade 1：25%以下、Grade 2：25～50%、Grade 3：50%以上

全動物

性 別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	20	100	6,000	12,000	0	20	100	6,000	12,000
臓器	所見\検査動物総数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
骨髄/検査動物数		60	60	60	60	60	59	60	60	60	60
骨髄	色素沈着	3	2	0	1	4	10	12	7	8	3
	造血亢進	5	4	4	3	4	0	3	2	2	3
	肉芽巢	11	9	13	10	6	23	13	13	11	15
脾臓/検査動物数		60	60	60	60	60	58	60	60	60	60
脾臓	色素沈着	57	51	54	50	42	53	50	57	52	46
	造血亢進	7	4	3	3	4	15	14	8	8	11
	肉芽巢	0	1	0	0	0	0	4	1	0	1
肝臓/検査動物数		60	60	60	60	60	59	60	60	60	60
肝臓	うっ血	0	0	2	1	1	1	0	6	4	14 ***
	リンパ球浸潤	29	26	26	22	13	28	27	26	28	20
	肝海綿状変性	10	7	8	20 *	22 *	0	0	0	2	1
	肝細胞肥大	1	1	0	21 ***	14 ***	0	0	0	26 ***	34 ***
	血管拡張	0	0	0	8 **	6 *	4	1	6	3	3
	肝細胞増殖巣	34	34	38	36	36	34	25	32	25	37
	脂肪化	14	14	15	23	30 **	20	22	26	7	14
	髄外造血	4	3	2	3	3	2	9 *	5	8	4
	巣状壊死	5	8	5	2	11	5	6	7	11	2
	肉芽巢	42	42	37	32	29	40	39	47	40	38
	泡沫細胞出現	6	5	1	1	4	6	9	5	28 ***	38 ***
唾液腺	リンパ球浸潤	0	1	0	1	1	6	2	3	3	3
	細胞変性	6	4	5	14 *	12	5	3	6	5	11
腎臓/検査動物数		60	60	60	60	60	58	60	60	60	60
腎臓	リンパ球浸潤	14	8	14	4	4	23	23	29	9	3
	移行上皮過形成	7	3	1	14	32 ***	1	0	1	1	5
	尿細管拡張	3	3	4	3	3	3	5	10	7	5
	尿細管好塩基化	24	17	23	6	4	33	30	32	17	13
	糸球体硬化	0	0	3	1	1	0	0	0	0	0
	硝子滴沈着	3	4	4	0	1	7	3	8	2	5
	色素沈着	48	47	43	48	53	41	42	49	48	50
	腎盂拡張	0	0	4	3	0	1	2	0	5	5
	石灰沈着	12	14	11	12	13	19	23	26	28	30 *
	線維化	2	2	4	4	5	1	1	1	2	2
	蛋白円柱	27	17	21	8	7	29	26	33	19	14
	慢性腎症	33	40	34	52	53	15	14	12	36	40
	Grade 1	13	20	13	19	10	10	9	6	15	15
	Grade 2	16	17	18	23	26	5	5	4	18	20
	Grade 3	4	3	3	10	17	0	0	2	3	5

*;p<0.05, **;p<0.01, ***;p<0.001 (Fisherの確率検定)

慢性腎症：糸球体硬化、尿細管好塩基化、硝子滴沈着、尿細管拡張、線維化及びリンパ球浸潤が存在し、かついずれかの所見が中等度以上である。

慢性腎症のGrade：糸球体硬化、尿細管好塩基化、硝子滴沈着、尿細管拡張がネフロン認められる割合で分類した；Grade 1：25%以下、Grade 2：25～50%、Grade 3：50%以上

全動物(続)

性 別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	20	100	6,000	12,000	0	20	100	6,000	12,000
臓器	所見\検査動物総数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
甲状腺/検査動物数		60	60	60	60	60	58	60	60	57	60
甲状腺	C細胞過形成	24	23	24	22	15	29	35	35	30	30
	濾胞拡張	1	3	2	5	3	0	0	3	0	1
副腎/検査動物数		60	60	60	59	60	59	60	60	59	60
副腎	髄外造血	0	0	0	0	0	1	3	4	6	2
	髄質過形成	15	21	19	28 *	30 ***	15	14	13	16	13
	皮質過形成	8	2	8	5	2	9	8	13	5	9
皮膚	リンパ球浸潤	2	0	2	4	3	8	10	5	13	8
	肉芽巣	1	0	0	0	0	0	4	0	2	8 **
	毛嚢萎縮	2	6	3	12 **	8 *	4	4	1	17 **	20 ***

*,p<0.05, **,p<0.01, ***,p<0.001 (Fisherの確率検定)

表 2 「腫瘍性病変」

52週計画と殺

性 別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	20	100	6,000	12,000	0	20	100	6,000	12,000
臓器	所見\検査動物総数	10	10	9	10	10	10	10	10	10	10
肺	肺胞/細気管支上皮腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱	移行上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣	間細胞腫 (B)	1	0	1	2	1					
子宮	子宮内膜間質ホ ^ホ リーフ (B)						1	0	3	2	0
陰囊	中皮腫 (M)	—	—	1	—	—					
下垂体	腺腫 (B)	2	0	1	0	0	1	1	2	0	0
甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副腎	褐色細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
外耳道腺	腺腫 (B)	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—

(B) ; 良性腫瘍 (M) ; 悪性腫瘍

— : 検査せず

切迫と殺・死亡動物

性 別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	20	100	6,000	12,000	0	20	100	6,000	12,000
臓器	所見\検査動物総数	8	11	12	12	25	9	11	8	15	15
骨髄	組織球肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	L G L 白血病 (M)	1	5	1	2	13	3	7	5	5	8
	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
肺	扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
舌	扁平上皮乳頭腫 (B)	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1
胃	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
十二指腸	乳頭部腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
空腸	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肝臓	肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	組織球肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	胆管細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
腹腔	悪性神経鞘腫 (M)	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
腹膜	横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	-	0	0	1	-	0	0
大網	骨肉腫 (M)	1	-	0	-	-	-	-	-	0	0
腎臓	移行上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎芽細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
膀胱	移行上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
乳腺(雄)	線維腺腫 (B)	-	1	1	0	1					
乳腺(雌)	線維腺腫 (B)						0	0	3	0	1
精巣	間細胞腫 (B)	6	8	7	10	22					
前立腺	腺腫 (B)	1	1	0	1	1					
卵巣	平滑筋腫 (B)						0	0	1	0	0
子宮	間質性肉腫 (M)						1	1	0	2	1
	子宮内膜間質ポリープ (B)						0	2	2	1	1
	腺癌 (M)						0	0	0	2	2
	腺腫 (B)						1	1	0	0	0
膣	間質性ポリープ (B)						0	0	0	0	1
骨盤腔	血管内皮腫 (B)	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
包皮腺	腺腫 (B)	-	-	-	-	1					
陰核腺	腺腫 (B)						-	-	-	-	1
陰囊	中皮腫 (M)	1	-	-	-	0					

(B) ; 良性腫瘍 (M) ; 悪性腫瘍

- : 検査せず

切迫と殺・死亡動物(続)

性 別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	20	100	6,000	12,000	0	20	100	6,000	12,000
臓器	所見\検査動物総数	8	11	12	12	25	9	11	8	15	15
甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
副腎	悪性褐色細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	褐色細胞腫 (B)	0	1	1	2	3	1	0	1	0	0
	神経節神経腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
ラ氏島	腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	腺腫 (B)	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
脳	悪性細網症 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	悪性髄膜腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	星細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	乏突起神経膠腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
眼窩	悪性神経鞘腫 (M)	—	—	—	1	—	0	—	—	—	—
皮膚	角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	基底細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	表皮嚢腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
皮下	悪性神経鞘腫 (M)	1	—	0	2	0	0	0	—	0	—
	悪性線維性組織球腫 (M)	0	—	1	0	0	0	0	—	0	—
	横紋筋肉腫 (M)	0	—	0	0	1	0	0	—	0	—
	線維腫 (B)	0	—	0	0	0	0	0	—	1	—
	線維肉腫 (M)	1	—	0	0	0	0	0	—	0	—
骨	骨肉腫 (M)	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—
脊椎	骨肉腫 (M)	—	—	—	—	—	—	0	—	1	—

(B); 良性腫瘍 (M); 悪性腫瘍

— : 検査せず

104週最終と殺

性 別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	20	100	6,000	12,000	0	20	100	6,000	12,000
臓器	所見\検査動物総数	42	39	39	38	25	41	39	42	35	35
骨髓	組織球肉腫 (M)	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0
脾臓	L G L 白血病 (M)	6	2	9	9	12 **	6	3	4	8	12 *
肺	肺胞/細気管支上皮腺腫 (B)	0	1	2	0	0	0	0	0	1	0
胃	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
膵外分泌部	腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺腫 (B)	0	2	0	1	1	0	0	0	0	0
十二指腸	乳頭部腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
結腸	腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
肝臓	肝細胞癌 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝細胞腺腫 (B)	0	0	2	5 *	4 *	0	0	1	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	組織球肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	胆管細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	胆管細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
耳下腺	腺癌 (M)	-	-	-	0	-	-	-	-	1	-
腎臓	移行上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	移行上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	腺腫 (B)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
精巣	間細胞腫 (B)	39	37	38	37	25					
	中皮腫 (M)	0	1	0	0	0					
前立腺	腺腫 (B)	4	5	1	2	3					
卵巢	中皮腫 (M)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	顆粒膜-莢膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	1	0
子宮	間質性肉腫 (M)						0	0	0	0	1
	子宮内膜間質ホーリーフ (B)						13	9	12	9	12
	腺癌 (M)						0	0	0	2	5 *
	腺腫 (B)						0	1	0	3	1
	組織球肉腫 (M)						0	1	0	0	0
	脱落膜腫 (B)						1	0	0	0	0
	平滑筋腫 (B)						0	1	1	0	0

* : P<0.05 (Fisherの確率検定)

- : 検査せず

(B); 良性腫瘍 (M); 悪性腫瘍

104週最終と殺(続)

性 別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	20	100	6,000	12,000	0	20	100	6,000	12,000
臓器	所見\検査動物総数	42	39	39	38	25	41	39	42	35	35
腔	角化棘細胞腫 (B)						0	0	0	1	0
	間質性ポリープ (B)						1	0	0	1	1
	表皮嚢腫 (B)						0	0	0	1	0
	平滑筋腫 (B)						0	0	1	0	0
	扁平上皮乳頭腫 (B)						0	0	1	0	0
包皮腺	腺腫 (B)	2	0	1	-	-					
陰核腺	腺腫 (B)						1	3	2	-	2
陰囊	中皮腫 (M)	1	1	2	1	1					
下垂体	腺癌 (M)	3	2	1	0	0	2	2	3	1	0
	腺腫 (B)	12	15	18	13	4	17	18	12	14	8
甲状腺	C細胞癌 (M)	0	0	3	1	0	0	0	0	0	2
	C細胞腺腫 (B)	4	7	2	4	1	3	1	3	1	0
	濾胞細胞癌 (M)	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
	濾胞細胞腺腫 (B)	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
上皮小体	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
副腎	悪性褐色細胞腫 (M)	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	褐色細胞腫 (B)	6	6	6	8	3	3	1	1	2	1
	腺腫 (B)	2	0	1	2	0	0	0	0	0	0
ラ氏島	腺癌 (M)	1	1	3	0	1	0	0	0	0	0
	腺腫 (B)	10	3 *	6	6	5	3	2	0	1	0
	星細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	乏突起神経膠腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄	表皮嚢腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
三叉神経	悪性神経鞘腫 (M)	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
外耳道腺	腺腫 (B)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	3	0	5	1	0	1	1	0	1	1
	基底細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	線維腫 (B)	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	皮脂腺腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	表皮嚢腫 (B)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	毛嚢上皮腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

(B); 良性腫瘍 (M); 悪性腫瘍

- : 検査せず

104週最終と殺(続)

性 別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	20	100	6,000	12,000	0	20	100	6,000	12,000
動物数		42	39	39	38	25	41	39	42	34	35
皮下	脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	0	—	0	—	0
	線維腫 (B)	2	0	1	1	0	0	—	1	—	1
	線維肉腫 (M)	1	1	0	1	0	0	—	0	—	0
	組織球肉腫 (M)	0	0	1	1	0	0	—	0	—	0
	表皮囊腫 (B)	0	1	0	0	1	1	—	0	—	0
	無色素性黒色腫 (B)	1	0	0	0	0	0	—	0	—	0

(B) ; 良性腫瘍 (M) ; 悪性腫瘍

— : 検査せず

全動物

性 別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	20	100	6,000	12,000	0	20	100	6,000	12,000
臓器	所見\検査動物総数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
骨髄/検査動物数		60	60	60	60	60	58	60	59	60	60
骨髄	組織球肉腫 (M)	0	2	0	0	0	1	1	0	0	0
脾臓/検査動物数		60	60	60	60	60	58	60	60	60	60
脾臓	L G L 白血病 (M)	7	7	10	11	25 ***	9	10	9	13	20 *
	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節/検査動物数		60	60	60	60	60	59	60	60	60	60
リンパ節	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
肺/検査動物数		60	60	60	59	59	60	60	60	60	59
肺	肺胞/細気管支上皮腺 (B)	1	1	2	0	0	0	0	0	1	0
	扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
舌・検査動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
舌	扁平上皮乳頭腫 (B)	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1
胃/検査動物数		60	60	59	60	60	59	60	60	60	60
胃	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
膵外分泌部/検査動物数		60	60	59	60	60	58	60	60	59	60
膵外分泌部	腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺腫 (B)	0	2	0	1	1	0	0	0	0	0
十二指腸/検査動物数		60	60	57	60	60	58	59	60	60	60
十二指腸	乳頭部腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
空腸/検査動物数		60	60	56	57	58	57	59	60	58	58
空腸	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
結腸/検査動物数		60	60	59	60	60	59	60	60	60	60
結腸	腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
直腸	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓/検査動物数		60	60	60	60	60	59	60	60	60	60
肝臓	肝細胞癌 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝細胞腺腫 (B)	0	0	2	5 *	4	0	0	1	0	1
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	組織球肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	胆管細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	胆管細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1

* : P<0.05、** : P<0.01、*** : P<0.001 (Fisherの確率検定)

(B); 良性腫瘍 (M); 悪性腫瘍

- : 検査せず

全動物(続)

性 別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	20	100	6,000	12,000	0	20	100	6,000	12,000
臓器	所見\検査動物総数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
耳下腺/検査動物数		0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
耳下腺	腺癌 (M)	-	-	-	0	-	-	-	-	1	-
腹腔/検査動物数		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腹腔	悪性神経鞘腫 (M)	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
腹膜/検査動物数		1	2	4	1	1	4	7	5	1	1
腹膜	横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
大網/検査動物数		1	0	1	0	0	0	0	0	1	2
大網	骨肉腫 (M)	1	-	0	-	-	-	-	-	0	0
腎臓/検査動物数		60	60	60	60	60	58	60	60	60	60
腎臓	移行上皮癌 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	移行上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	腎芽細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腺腫 (B)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
膀胱/検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	59	60	60
膀胱	移行上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	移行上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳腺(雄)/検査動物数		9	12	10	10	8					
乳腺(雄)	線維腺腫 (B)	1	1	3	1	4					
	腺腫 (B)	0	0	1	1	0					
乳腺(雌)	脂肪腫 (B)						0	1	0	0	0
	線維腺腫 (B)						2	5	8 *	4	1
	腺癌 (M)						3	0	0	0	0
	腺腫 (B)						2	0	1	0	0
精巣	間細胞腫 (B)	46	45	46	49	48					
	中皮腫 (M)	0	1	0	0	0					
前立腺	腺腫 (B)	5	6	1	3	4					
卵巢	中皮腫 (M)						1	0	0	0	0
	平滑筋腫 (B)						0	0	2	0	0
	顆粒膜-莢膜細胞腫 (B)						0	1	0	1	0

* : P<0.05 (Fisherの確率検定)

(B); 良性腫瘍 (M); 悪性腫瘍

全動物(続)

性 別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	20	100	6,000	12,000	0	20	100	6,000	12,000
臓器	所見\検査動物総数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
子宮	間質性肉腫 (M)						1	1	0	2	2
	子宮内膜間質ポリープ (B)						14	11	17	12	13
	腺癌 (M)						0	0	0	4	7 **
	腺腫 (B)						1	2	0	3	1
	組織球肉腫 (M)						0	1	0	0	0
	脱落膜腫 (B)						1	0	0	0	0
	平滑筋腫 (B)						0	1	1	0	0
膣	角化棘細胞腫 (B)						0	0	0	1	0
	間質性ポリープ (B)						1	0	0	1	2
	表皮嚢腫 (B)						0	0	0	1	0
	平滑筋腫 (B)						0	0	1	0	0
	扁平上皮乳頭腫 (B)						0	0	1	0	0
骨盤腔/検査動物数		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
骨盤腔	血管内皮腫 (B)	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
包皮腺/検査動物数		2	0	1	-	1					
包皮腺	腺腫 (B)	2	0	1	-	1					
陰核腺/検査動物数							1	3	2	0	3
陰核腺	腺腫 (B)						1	3	2	0	3
陰囊/検査動物数		2	1	3	1	2					
陰囊	中皮腫 (M)	2	1	3	1	1					
下垂体/検査動物数		59	59	59	60	60	60	60	60	59	60
下垂体	腺癌 (M)	3	3	1	0	0	3	2	6	2	1
	腺腫 (B)	18	20	25	16	9	21	20	16	16	10
	中間部腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
甲状腺/検査動物数		60	60	60	60	60	58	60	60	57	60
甲状腺	C細胞癌 (M)	0	0	3	1	0	0	0	0	0	2
	C細胞腺腫 (B)	4	7	2	4	1	3	1	3	1	0
	濾胞細胞癌 (M)	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
	濾胞細胞腺腫 (B)	3	0	0	0	3	0	0	0	0	0
上皮小体/検査動物数		60	60	60	60	60	60	59	60	59	60
上皮小体	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

* : P<0.05、** : P<0.01 (Fisherの確率検定)

- : 検査せず

(B); 良性腫瘍 (M); 悪性腫瘍

全動物(続)

性 別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	20	100	6,000	12,000	0	20	100	6,000	12,000
臓器	所見\検査動物総数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
副腎/検査動物数		60	60	60	59	60	59	60	60	59	60
副腎	悪性褐色細胞腫 (M)	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0
	褐色細胞腫 (B)	6	7	7	10	7	4	1	2	2	1
	神経節神経腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	腺腫 (B)	2	0	1	2	0	0	0	0	0	0
ラ氏島/検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	59	60
ラ氏島	腺癌 (M)	1	1	4	0	1	0	0	0	0	0
	腺腫 (B)	11	4	7	7	6	3	2	0	1	0
脳	悪性細網症 (M)	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	悪性髄膜腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	星細胞腫 (M)	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0
	乏突起神経膠腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
脊髄/検査動物数		60	60	59	60	59	60	60	60	59	60
脊髄	表皮嚢腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
三叉神経/検査動物数		0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
三叉神経	悪性神経鞘腫 (M)	-	1	-	-	-	-	-	-	-	0
眼窩/検査動物数		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
眼窩	悪性神経鞘腫 (M)	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
外耳道腺/検査動物数		1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
外耳道腺	腺腫 (B)	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-
皮膚/検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	59	60
皮膚	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	3	0	5	2	1	1	1	0	1	1
	基底細胞腫 (B)	0	0	2	0	0	0	1	1	0	0
	線維腫 (B)	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	皮脂腺腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	表皮嚢腫 (B)	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1
	毛嚢上皮腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0

(B); 良性腫瘍 (M); 悪性腫瘍

全動物(続)

性 別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	20	100	6,000	12,000	0	20	100	6,000	12,000
臓器	所見\検査動物総数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
皮下／検査動物数		6	3	3	5	2	2	1	1	1	2
皮下	悪性神経鞘腫 (M)	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	線維腫 (B)	2	0	1	1	0	0	0	1	1	1
	線維肉腫 (M)	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	組織球肉腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	表皮囊肿 (B)	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0
	無色素性黒色腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨／検査動物数		0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
骨	骨肉腫 (M)	—	0	—	—	1	—	—	—	—	—
脊椎／検査動物		0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
脊椎	骨肉腫 (M)	—	—	—	—	—	—	0	—	1	—

(B) ; 良性腫瘍 (M) ; 悪性腫瘍

— : 検査せず