

5. 慢性毒性及び発がん性

(資料 5-1)

ラットを用いた混餌投与による 24 カ月間慢性毒性・発がん性併合試験

試験機関：ハンティンドン ライフ サイエンス社
英国 [GLP 対応]
報告書作成年：2000 年

検体の純度：

試験動物：SD 系ラット、一群雌雄各 72 匹、開始時 35～39 日齢

投与開始時体重範囲(平均雄 148～151 g、雌 136～140 g)

慢性毒性試験群：一群雌雄各 20 匹。各群雌雄 10 匹について投与 12、25 及び 52 週時に採尿し、雌雄 20 匹について投与 13、26 及び 52 週に眼窩静脈叢から採血した。これらの試料を尿検査並びに血液学的検査に供した。また、投与 26 及び 52 週に採血した血液のうち、雌雄 10 匹について血液生化学的検査を実施した。投与 52 週後に全生存例を屠殺し、病理学的検査に供した。

発がん性試験群：一群雌雄各 52 匹。雌は投与 77 週、雄は 78 週後に各群 10 匹から採尿し、各群 20 匹について眼窩静脈叢から採血した。また、雌は 101 週、雄は 104 週に雌雄各 10 匹から同様に採尿・採血した。これらの試料により、78 週時の血液学的検査は雌雄各 20 匹、その他の時期は尿検査、血液学的検査、及び血液生化学的検査を雌雄各 10 匹について実施した。104 週後に全生存例を屠殺し、病理学的検査に供した。

試験期間：104 週間(1997 年 8 月 2 日～1999 年 8 月 6 日)

投与方法：検体を 0、25、700 及び 20000 ppm の濃度で飼料に混入し、104 週間にわたり投与した。検体の調製飼料は毎週作製した。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率； 一般状態及び死亡率を毎日観察し、触診を含むより詳細な観察を最初の 52 週間は 4 週おきに、その後は毎週の頻度で実施した。

投与による異常はなかった。検体投与群の死亡率は対照群と同程度であった。試験終了(104 週)時の死亡率を次表に示す。

投与量(ppm)		0	25	700	20000
死亡率(%)	雄	62	52	50	60
	雌	75	73	69	73

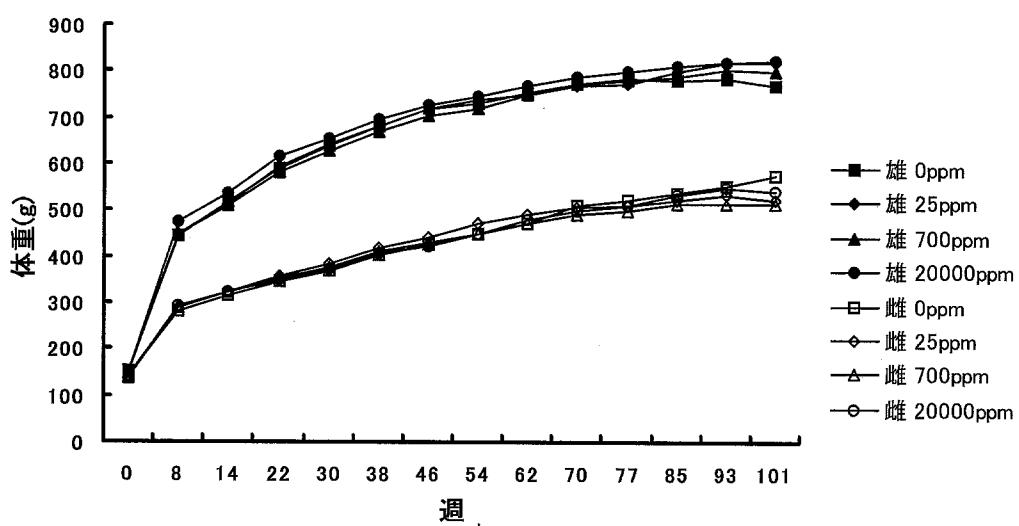
体重変化； 投与期間中全動物の体重を投与 14 週まで毎週、その後は 4 週ごとに 1 回(摂餌量測定週の最終日に一致)測定し、慢性毒性試験群については投与 52 週の最終計画殺時にも体重を測定した。発がん性試験群に供された動物は手違いから 104 週終了時に体重を測定されなかった。しかし、体重の成績はこの測定値がなくても評価できるところから本試験の質を損なうものではない、と判断した。

20000 ppm 群の雌雄における投与開始後 4 週間の体重増加量は対照群に比べ有意に高かった($p<0.01$)。この傾向は慢性毒性試験群及び発がん性試験動物群とともに明らかであった。その後の体重増加に投与の明瞭な影響はなかった。

25 及び 700 ppm 群の体重に投与の影響は認められなかった。700 ppm 群において、慢性毒性試験群の雄及び発がん性試験群の雌における投与開始後 4 週間の体重増加量は、軽度であるが対照群に比べ有意に高かった。これらの群間差は僅かで、片性の試験群にしか認められなかったところから投与の影響とは考え難い。

図 1 に発がん性試験群雌雄の各用量群における体重変化を示す。

図 1. 発がん性試験群の体重変化



摂餌量及び食餌効率； 全動物の摂餌量を投与開始後 14 週までは毎週、その後は 4 週ごとに測定した。投与開始後 14 週までの食餌効率も算出した。

20000 ppm 群の雄の摂餌量は投与開始後 8 週目に対照群に比べ僅かに高かった。この傾向は慢性毒性試験及び発がん性試験動物群とともに明らかであった。20000 ppm

群の雌の摂餌量及び雌雄の食餌効率に異常はなかった。

25 及び 700 ppm 群の雌雄の摂餌量及び食餌効率に異常はなかった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量を次表に示す。

投与量 (ppm)		25	700	20000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.1	30.6	884.2
	雌	1.4	39.5	1113.5

尿検査； 血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

外観、尿量、pH、比重、蛋白質、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、尿沈渣鏡検

表 1 に統計学的有意差の認められた項目を示す。

表 1. 尿検査成績

項目	検 査 週	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		25	700	20000	25	700	20000
比重	25			↑101			
	77					↑101	↑101
	101	-	-	-	↑101	↑101	↑101
尿量	77						↓60
	101	-	-	-	↓59	↓65	↓48

Wilcoxon の順位和検定あるいは Dunnett 法により統計解析を実施

↑↓ : P<0.05 ↑↓ : p<0.01 ↑↓ : P<0.001

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したもの

20000 ppm 群の雄の投与 25 週、700 及び 20000 ppm の雌の投与 77 週及び全投与群の雌の投与 101 週で尿比重が対照群に比べ高かったが、関連する異常が他の検査で観察されていないことから、偶発的変化と判断した。また、投与最終時における尿量の群間差は老齢性変化によるものと考えられた。

眼検査； 投与開始前に全動物、投与 51 週時に慢性毒性衛星群の第 1 及び 4 群全生存動物について、また、発がん性試験群では投与 101 週(雌)及び 104 週(雄)に第 1 及び 4 群全生存動物について間接検眼鏡により眼検査を実施した。

検体投与の影響はなかった。

血液学的検査； 投与 13、26 及び 52 週に慢性毒性群の各群各性 20 例について眼窩静脈叢から採血した。また、発がん性試験群について投与 78 週に各群各性 20 囗、101 あるいは 104 週後の最終計画殺前に各群各性 10 囗を眼窩静脈叢から採血した。これらの血液について以下の項目を測定した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、白血球及び白血球百分比、血小板数、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球容積(MCV)、網赤血球数、メトヘモグロビン、プロトロンビン時間(PT)、活性部分トロンボプラスチン時間(PTT)、ハイント(Heinz)小体及びハウエル ジョリー(Howell-Jolly)小体観察

各採血時に尾静脈血より血液塗抹標本を作製し白血球百分比及び異常細胞を検査した。

表2に統計学的有意差の認められた項目を示す。

表2. 血液学的検査成績

項目 検 査 週	投与量 (ppm)						
	雄			雌			
	25	700	20000	25	700	20000	
ヘマトクリット値	13			↓95		↓93	↓90
	26			↓95		↓93	↓93
	52					↓93	↓93
	78						↓93
	104	↓91		↓89	-	-	-
血色素量	13			↓95		↓93	↓90
	26			↓95		↓92	↓90
	52			↓95		↓94	↓91
	78						↓92
	104	↓93		↓87	-	-	-
赤血球数	13			↓91		↓92	↓86
	26			↓92		↓92	↓87
	52		↓96	↓92		↓92	↓87
	78						↓88
	104			↓88	-	-	-
MCH	13			↑103			↑104
	26			↑104			↑105
	52			↑103			↑104
	78						↑105
	104						
MCHC	13		↓99	↓99			↓98
	26		↓99	↓98		↓99	↓98
	52	↓99	↓98	↓98	↑102	↑101	
	101	-	-	-	↑102	↑102	
	104			↓98	-	-	-
MCV	13			↑105		↑103	↑107
	26			↑105			↑106
	52		↑104	↑106			↑105
	78						↑106
	101	-	-	-	↓95		
血小板	13					↑111	↑119
	26						↑115
	52				↑111	↑117	↑123
	104			↑125	-	-	-
網赤血球	26			↑129		↑152	↑221
	52			↑149	↑112	↑153	↑213
	78			↑143		↑119	↑202
	104			↑156	-	-	-
メトヘモグロビン	13		↑170	↑282		↑213	↑337
	26		↑163	↑233		↑154	↑229
	52	↓84	↑123	↑183	↓79	↑189	↑251
	78		↑153	↑202		↑188	↑293
	101	-	-	-		↑151	↑232
PT	13						-
	26					↑106	↑104
	52	↑103		↑107	↑106	↑105	
	78			↑105		↑106	
	104		↑170	↑244	-	-	
PTTK	13	↓92	↓90	↓94		↓94	
	78		↓84		↓88	↓89	↓86
	101	-	-	-		↓70	
白血球数	101	-	-	-			

Wilcoxon の順位和検定あるいはDunnett 法により統計解析を実施

↑↓ : P<0.05 ↑↓ : p<0.01 ↑↓ : P<0.001

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したもの

表2. 血液学的検査成績(続き)

項目	検査週	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		25	700	20000	25	700	20000
Heinz 小体	13	0	0	4/20	0	0	**8/20
	26	1/20	0	4/20	0	0	*6/20
	52	0	0	4/20	0	0	*5/19
	78	1/20	2/20	*5/20	0	0	**7/20
	101	-	-	-	0	0	2/10
	104	0	0	4/10	-	-	-
Howell-Jolly 小体	13	0	0	4/20	0	1/20	*5/20
	26	0	0	*6/20	0	0	*6/20
	52	0	0	3/20	1/20	2/20	2/19
	78	0	0	1/20	0	0	1/20
	101	-	-	-	0	0	2/10
	104	0	0	0	-	-	-

Fisher の直接確率計算法により統計解析を実施(申請者実施) * : P<0.05 **:p<0.01

Heinz 小体及び Howell-Jolly 小体は発生頻度(対照群はすべての検査時期で 0)

700 ppm 群の雌及び 20000 ppm 群の雌雄において、投与 13、26 及び 52 週にヘマトクリット、血色素量及び赤血球数が対照群に比べ低く、平均赤血球容積及び網赤血球数が常に高かった。これらの変化は 20000 ppm 群の雌において 78 週に認められたが 101 週では明らかでなかった。20000 ppm 群の雄でも 104 週に同様の変化がみられたが 78 週には認められなかった。

20000 ppm 群の雌において平均赤血球血色素量が対照群に比べ常に高く、雄においても 52 週まで同様に高かった。平均赤血球血色素濃度の低下が 700 及び 20000 ppm 群の雄において投与 13、26 及び 52 週、700 及び 20000 ppm 群の雌では 13 及び 26 週に観察された。

700 及び 20000 ppm 群の動物において全ての観察時期にメトヘモグロビン濃度が対照群に比べ高かった。

Howell-Jolly 小体及び Heinz 小体が 20000 ppm 群の雌雄において投与期間中観察されたが、雌では投与 78 及び 101 週ならびに雄では 104 週における Howell-Jolly 小体の頻度はごく僅かであった。低用量群においても Howell-Jolly 小体が 700 ppm 群の雌 1 例で 13 週に、25 ppm 群の雌 1 例及び 700 ppm 群雌 2 例で 52 週に観察され、Heinz 小体が 25 ppm 群の雄 1 例で 26 週に、25 ppm 群の雄 1 例ならびに 700 ppm 群の雄 2 例で 78 週に観察された。これらの所見に一貫性が観察されなかつことから偶発的と考えた。

対照群に比べ 700 及び 20000 ppm の雌において投与 78 週までの検査で血小板数が高かった。雄には特記すべき変化がなかった。

その他の変化の程度は軽度であり用量相関性を欠くところから正常の生物学的変動によるものと判断した。

結論として、雌雄の 25 ppm 群における変化は毒性学的に意義ないと判断した。

血液生化学的検査： 投与 26、52、78、101(雌) 及び 104 週(雄) に各群各性 10 匹について血液学的検査で使用した血液の血漿を用い、以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ(GGT)、クレアチニンホスホキナーゼ(CPK)、血糖、総ビリルビン、総コレステロール、クレアチニ

ン、尿素、総蛋白、アルブミン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン

表3に統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

表3. 血液生化学的検査成績

項目	検査週	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		25	700	20000	25	700	20000
AST	52					↓37	↓33
CPK	26	↓65			↓65	↓64	
	78					↓53	
GGT	78	↑200		↑200			
総ビリルビン	26						↑150
	101					↑100	
血糖	26				↑116	↑116	
	52		↑130	↑118			↑112
	104		↑116				
クレアチニン	52		↓93				
総コレステロール	104		↓72				
ナトリウム	26		↑101			↑101	
	78	↑101	↑101				
	104		↑101				
カリウム	52			↓95			
塩素	52			↑103			
	78		↑104				
	104	↑101	↑102				
カルシウム	26		↓96	↓96		↓97	
	52	↓98	↓97				
無機リン	52			↑112	↑114	↑114	

Wilcoxonの順位和検定あるいはDunnett法により統計解析を実施

↑↓: P<0.05 ↑↓: p<0.01 ↑↓: P<0.001 ↑↓

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したもの

20000 ppm群の雌の総ビリルビン量は時にごく軽度に上昇し統計学的有意差を示した。しかし個体別検査値には特に異常を示す値はなく投与の影響とは考えられない。

投与群において対照群に比べ統計学的有意差が投与期間中一部の検査項目に観察されたが、それらは軽微であり、用量相関性を欠くか各検査時期で共通していないところから偶発的変化と判断した。

結論として、血漿の血液生化学的検査には投与と関連する変化はなかった、と判断した。

臓器重量： 52週間投与終了後に慢性毒性試験群、104週間投与後に発がん性試験群の全生存動物について以下の臓器重量を測定し対体重比重量を算出した。

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

表4に対照群に比べ有意差の見られた臓器を示す。

表4. 臓器重量

項目	検査週	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		25	700	20000	25	700	20000
副腎	体重比重量	104		↓76			
心臓	絶対重量	52		↑108	↑110		
腎臓	絶対重量	52		↑110	↑109		↑111
肝臓	絶対重量	52			↑113		↑117
	体重比重量	52				↑110	
前立腺	絶対重量	52	↑123				
脾臓	絶対重量	52			↑116	↑113	↑147
	体重比重量	52				↑131	↑137
	絶対重量	104			↑128		↑149
	体重比重量	104			↑122	↑130	↑158

Behrens-Fisher 検定あるいは Dunnett 法により統計解析を実施 ↑↓ : P<0.05 ↑↓:p<0.01
表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したもの

20000 ppm 群の雌雄における脾臓の絶対及び体重比重量が投与 52 及び 104 週に対照群に比べ高かった。また 700 ppm 群雌においても投与 52 週に高かった。

その他にも投与 52 あるいは 104 週において臓器重量に群間差が認められたが、その程度は軽微で用量相関性を欠くか、もしくは群間の体重差を反映するもので投与の影響とは判断しなかった。

結論として、700 ppm 群の雄及び 25 ppm 群の雌雄における臓器重量に投与の影響はなかったと判断した。

肉眼的病理検査； すべての動物について剖検した。

発がん性試験群において対照群に比べ統計学的に有意に変動した所見を表5(後出)に示したが、検体投与に関する肉眼的変化はなかった。

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、以下の組織を採取し、注(*)をつけた組織を除き中性緩衝 10% ホルマリンで固定した。

副腎(両側)、脳、盲腸、大腸、十二指腸、精巣上体(両側)*、眼(両側)*、大腿骨、心臓、回腸、空腸、腎臓(両側)、涙腺(両側)、肝臓(2葉を採取)、肺及び主要気管支、リンパ節(頸下部及び腸間膜)、乳腺部(尾部)、食道、卵巣(両側)、脾臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺(両側)、坐骨神経(片側)、精のう、骨格筋(大腿部)、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣(両側)*、胸腺、甲状腺／上皮小体(両側)、気管、膀胱、子宮及び子宮頸部、腟、肉眼的異常部位

*：精巣及び精巣上体は Bouin 液

眼は Davidson 液

上記の固定組織について以下の組織を病理組織学的検査に供した。

- 対照群及び 20000 ppm 群の動物全例
- 25 ppm 及び 700 ppm 群の投与期間中の死亡・屠殺動物
- 25 ppm 及び 700 ppm 群の腎臓(両側)、肺、肝臓及び脾臓
- 全ての肉眼的異常部位

非腫瘍性病変において表6(後出)に示すごとく、種々の病変出現頻度に対照群と投与群間に統計学的有意差が観察されたが、検体投与によると判断した変化を表7にま

とめて示す。

慢性毒性試験群

20000 ppm 群において、雄の肝臓で小葉中心性肝細胞肥大の頻度と程度が増加し、脾臓においてヘモジデリン沈着の頻度と程度が高かった。これらの変化を表 7-1 に示す。

表 7-1. 投与 52 週後の検体投与による非腫瘍性病変

群/性 用量 (ppm)	雄				雌			
	0	25	700	20000	0	25	700	20000
検査動物数	20	19	19	20	19	20	19	18
肝臓								
小葉中心性肝細胞肥大	軽度	1	3	6	10	1	1	0
	中等度	0	0	0	5	0	0	0
	合計	1	3	6*	15***	1	1	1
脾臓								
ヘモジデリン沈着	軽度	1	5	6	7	4	9	6
	中等度	0	0	1	11	9	7	10
	重度	0	0	0	0	0	2	8
	合計	1	5	7*	18***	13	18	18*

統計学的有意差： * p<0.05 *** p<0.001 (Fisher の直接確率計算法)

25 及び 700 ppm 群においても小葉中心性肝細胞肥大が一部の雄及び数例の雌で観察されたが、その程度は軽度で同程度の変化は対照群にも認められるところから、同年齢の本系統ラットの背景的病変として観察されるものと判断した。脾臓においても対照群を含め全ての用量群にヘモジデリン沈着が、雄では中等度にまた雌ではやや重度に観察された。これらの変化はヘモジデリン色素を処理する正常なレベルであると考えられる。

結論として、25 及び 700 ppm 群に検体投与の影響はなかったと判断した。

[申請者註]

脾臓におけるヘモジデリン沈着について、本検体の標的細胞が赤血球であること、低色素性・溶血性貧血を示唆する検査項目の異常（ヘマトクリット値減少／血色素量減少／赤血球数減少／MCHC 低下／網赤血球数増加／メトヘモグロビン増加、等）が 700ppm 以上の投与群の雌もしくは雄で観察されたところから、それらの動物における脾臓のヘモジデリン沈着は脆弱化した赤血球の崩壊物を貪食した結果と考え検体投与の影響と判断した。一方 25 ppm では、低色素性・溶血性貧血を示唆する検査項目に本葉による異常が認められないことから、ヘモジデリン沈着についてその処理の正常なレベルと考えられた。

発がん性試験群

非腫瘍性病変

検体投与の影響と判断される変化を表 7-2 に示す。

表 7-2. 発がん性試験の検体投与による非腫瘍性病変

群/性 用量 (ppm)	雄				雌			
	0	25	700	20000	0	25	700	20000
脾臓 ヘモジデリン沈着	検査動物数	51	52	51	52	52	52	52
	軽度	24	23	23	14	19	17	6
	中等度	7	7	20	30	23	24	34
	重度	0	1	3	6	5	10	12
腎臓 皮質尿細管色素沈着	合計	31	31	46**	50***	47	51	52
	検査動物数	52	52	52	52	52	52	52
	0	0	3	3	4	4	10	20***
	Kupffer 細胞色素沈着	4	0	4	6	6	4	6

統計学的有意差 : * p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001 (Fisher の直接確率計算法)

700 ppm 以上の投与群の雄及び全投与群における雌の脾臓でヘモジデリン沈着の頻度あるいは程度が増加した。本変化は 25 ppm 群にも観察されたが、その程度に対照群との差は認められなかった。

腎臓皮質の尿細管色素沈着の頻度が 700 ppm 以上の投与群で増加した。肝臓において Kupffer 細胞の色素沈着の発生が 20000 ppm 群の雌で増加あるいは増加傾向を示した。これらの所見は脾臓の変化に引き続いて生じたものであり投与の間接的影響と考えられた。

結論として、雌雄の 25 ppm 群に検体投与の影響はなかったと判断した。

腫瘍性病変

発がん性試験群における腫瘍性病変を表 8(後出)に示すが、各腫瘍発生頻度に検体投与の影響はなかった。

以上の結果、検体投与による毒性は 25 ppm 群(雄 1.1 mg/kg/日、雌 1.4 mg/kg/日)には認められず、本試験における無毒性量と考えられる。発がん性は認められなかった。

表 5. 統計学的有意差を示す肉眼所見（発がん性試験群）

検査 時期	組織	性別 所見	雄				雌			
			投与量(ppm)	0	25	700	20000	0	25	700
104 週後	(評価数)		(20)	(24)	(25)	(20)	(12)	(13)	(16)	(14)
	下垂体	腫瘍	5	14*	4	6	7	9	11	8
計画 動物	リンパ節 腋窩	部分的肥大	1	10**	5	2	2	5	5	2
	(評価数)		(32)	(28)	(27)	(32)	(40)	(39)	(36)	(38)
途中 死亡	副腎	斑(点)	1	1	2	2	15	6*	14	12
	脳	下垂体腫瘍にて陥凹	10	6	7	8	18	31**	26*	26*
・ 切迫 殺 動物	リンパ節 腸間膜	部分的肥大	4	1	2	3	0	0	4*	4
	乳腺	機能亢進	1	0	0	0	2	2	9*	6
		腫瘍	5	2	5	6	32	28	27	21*
	リンパ節 腋窩	部分的肥大	6	2	5	5	24	14*	20	10**
	皮膚	腫瘍	12	5	7	4*	5	5	1	4

統計学的有意差：* p<0.05、** p<0.01 (Fisher の直接確率計算法)

表 6. 統計学的有意差を示す非腫瘍性病変

検査 時期	組織	性別 所見	雄				雌			
			投与量(ppm)	0	25	700	20000	0	25	700
慢性 毒性 試験 群	腎臓	(評価数)	(20)	(24)	(25)	(20)	(12)	(13)	(16)	(14)
		間質性腎炎	4	3	7	2	0	8**	3	0
		皮膚境界部鉱質沈着	0	0	0	0	3	10*	7	4
	肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	1	3	6*	15***	1	1	0	1
	脾臓	ヘモジデリン沈着	1	5	7*	18***	13	18	18	18*
発 が ん 性 試 験 群 ／ 全 動 物	腎臓	(評価数)	(20)	(19)	(19)	(20)	(19)	(20)	(19)	(18)
		尿細管好塩基性化	24	33	29	22	16	22	35***	23
		皮質尿細管色素沈着	0	0	3	3	4	4	10	20***
		進行性老年性腎症	6	1	3	12	3	5	4	12*
		蛋白円柱	20	20	18	14	16	18	31**	23
		腎盂上皮過形成	4	7	2	5	9	8	1*	12
	リンパ節 腸間膜	(評価数)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)
		組織球集簇	14	7	13	11	15	4	4	6*
	肝臓	(評価数)	(52)	(29)	(31)	(52)	(51)	(39)	(40)	(52)
		うっ血	5	18**	13	5	8	8	11	11
		Kupffer 細胞色素沈着	4	0	4	6	6	4	6	17*
	肺	(評価数)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)
		血管周囲性リンパ球浸潤	17	25	23	24	13	24*	19	17
	脾臓	(評価数)	(51)	(52)	(51)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)
		ヘモジデリン沈着	31	31	46**	50***	47	51	52	52
		髓外造血亢進	25	39**	33	36*	32	39	46**	42
	胸腺	白脾髄過形成	7	4	2	0**	3	1	3	0
		(評価数)	(52)	(28)	(27)	(52)	(52)	(39)	(36)	(52)
		退縮／萎縮	47	21	21	38*	40	30	33	41

統計学的有意差 : * p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001 (Fisher の直接確率計算法)

表 8-1. 腫瘍性病変(発がん性試験群)

検査 時期	組織	性別 所見	雄				雌			
			投与量(ppm)	0	25	700	20000	0	25	700
104 週 最 終 計 画 殺 動 物	副腎 皮質	(評価数)	(20)	(8)	(6)	(20)	(12)	(9)	(11)	(14)
		皮質腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	1	0
	副腎 髄質	(評価数)	(20)	(8)	(6)	(20)	(12)	(8)	(11)	(14)
		褐色細胞腫(B)	9	3	3	7	0	1	1	0
	脳	(評価数)	(20)	(4)	(3)	(20)	(12)	(6)	(5)	(14)
		神経膠星状細胞腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	空腸	(評価数)	(20)	(0)	(0)	(20)	(12)	(0)	(0)	(14)
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		(評価数)	(20)	(24)	(25)	(20)	(12)	(13)	(16)	(14)
	肝臓	脂肪腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		尿細管上皮細胞腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺 尾側部	(評価数)	(20)	(24)	(25)	(20)	(12)	(13)	(16)	(14)
		肝細胞腺腫(B)	2	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺 尾側部	(評価数)	(20)	(0)	(0)	(20)	(12)	(7)	(6)	(14)
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	尾側部	線維腺腫(B)	0	0	0	0	5	4	2	6
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾臓	(評価数)	(20)	(1)	(2)	(20)	(12)	(0)	(0)	(14)
		外分泌細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		島細胞腺腫(B)	2	1	2	1	0	0	0	1
	上皮小 体	悪性島細胞腺腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	1
		(評価数)	(18)	(0)	(0)	(19)	(10)	(0)	(0)	(13)
		腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体	(評価数)	(20)	(14)	(4)	(20)	(12)	(9)	(12)	(14)
		腺腫(B)	8	14	4	7	8	8	9	9
	前立腺	(評価数)	(20)	(0)	(1)	(20)	(0)	(0)	(0)	(0)
		腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	精嚢	(評価数)	(20)	(1)	(0)	(20)	(0)	(0)	(0)	(0)
		平滑筋腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	胃	(評価数)	(20)	(1)	(0)	(20)	(12)	(0)	(1)	(14)
		扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	精巢	(評価数)	(20)	(5)	(9)	(20)	(0)	(0)	(0)	(0)
		間細胞腫(B)	1	0	4	1	0	0	0	0
	甲状腺	(評価数)	(20)	(2)	(5)	(20)	(12)	(1)	(1)	(14)
		C-細胞腺腫(B)	3	1	3	5	2	1	1	1
		C-細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	1
		滤胞細胞腺腫(B)	1	0	1	0	0	0	0	0
		滤胞細胞癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

表 8-2. 腫瘍性病変(発がん性試験群)

検査 時期	組織	性別 所見	雄				雌			
			投与量(ppm)	0	25	700	20000	0	25	700
104 週 最 終 計 画 殺 動 物	膀胱	(評価数)	(20)	(0)	(0)	(20)	(12)	(0)	(0)	(14)
		移行上皮癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	子宮	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(12)	(1)	(2)	(14)
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	頸部	間質ポリープ(B)	0	0	0	0	1	0	0	2
		(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(12)	(5)	(4)	(14)
	子宮	間質ポリープ(B)	0	0	0	0	2	1	0	2
		(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(12)	(2)	(0)	(13)
	腫	線維腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		扁平上皮細胞癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腹腔	(評価数)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	造血器 系腫瘍	(評価数)	(20)	(24)	(25)	(20)	(12)	(13)	(16)	(14)
		悪性リンパ腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		組織球系細胞肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	1	0
	乳腺 頭側部	(評価数)	(1)	(1)	(0)	(0)	(2)	(9)	(5)	(5)
		線維腺腫(B)	0	1	0	0	1	9	3	2
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	2	0	0
	頭側部	(評価数)	(5)	(14)	(10)	(9)	(3)	(3)	(5)	(1)
		基底細胞腫(B)	0	2	0	0	0	0	0	0
		線維腫(B)	0	0	2	3	1	0	0	0
		角化棘細胞腫(B)	1	4	4	1	0	0	1	1
		脂肪腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫(B)	1	0	1	0	1	0	0	0
		基底細胞癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	2	0	1	0	1	0	0
		肉腫(M)	0	2	2	0	0	0	1	0
	尾	(評価数)	(3)	(3)	(1)	(3)	(0)	(0)	(2)	(2)
		乳頭腫(B)	1	1	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫(B)	1	0	0	0	0	0	1	0

(B)：良性腫瘍，(M)：悪性腫瘍

表 8-3. 腫瘍性病変(発がん性試験群)

検査 時期	組織	性別 所見	雄				雌			
			投与量(ppm)	0	25	700	20000	0	25	700
死 亡 ・ 切 迫 殺 動 物	副腎 髄質	(評価数)	(32)	(28)	(27)	(32)	(40)	(39)	(36)	(38)
		神経節細胞腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		褐色細胞腫(B)	3	2	3	5	2	1	1	0
		悪性褐色細胞腫(M)	0	0	3	2	0	0	0	0
	脳	(評価数)	(32)	(28)	(27)	(32)	(40)	(39)	(36)	(38)
		顆粒細胞腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		神経膠星状細胞腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	1
		乏突起神経膠細胞腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	十二指 腸	(評価数)	(31)	(28)	(27)	(32)	(40)	(39)	(35)	(37)
		腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
心 臓	心臓	(評価数)	(32)	(28)	(27)	(32)	(40)	(39)	(36)	(38)
		心内膜神経鞘腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓	(評価数)	(32)	(28)	(27)	(32)	(40)	(39)	(36)	(38)
		尿細管上皮細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		腎臓肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		脂肪肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性尿細管上皮細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ 節 腸間膜	(評価数)	(32)	(28)	(27)	(32)	(40)	(39)	(36)	(38)
		血管腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
肝 臓	肝臓	(評価数)	(32)	(28)	(27)	(32)	(40)	(39)	(36)	(38)
		肝細胞腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺 尾側部	(評価数)	(32)	(28)	(27)	(32)	(40)	(39)	(36)	(38)
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維腺腫(B)	0	0	0	0	15	15	14	10
卵 巣	卵巢	(評価数)	(32)	(28)	(27)	(32)	(40)	(39)	(36)	(38)
		腺腫(M)	0	0	0	0	2	5	6	3
		(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(40)	(39)	(36)	(38)
	卵巣	顆粒膜細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性莢膜細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
脾 臓	脾臓	(評価数)	(32)	(28)	(27)	(32)	(40)	(39)	(35)	(38)
		外分泌細胞腺腫(B)	1	1	1	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫(B)	1	0	2	4	0	1	2	0
	脾臓	悪性島細胞腺腫(M)	1	1	2	1	0	0	0	0
		(評価数)	(31)	(27)	(25)	(31)	(38)	(37)	(35)	(35)
上 皮 小 体	上皮小 体	腺腫(B)	1	1	2	1	0	0	0	0
		(評価数)	(32)	(28)	(27)	(32)	(40)	(39)	(36)	(38)
	下垂体	腺腫(B)	11	8	10	13	31	34	29	33
		腺腫、中間葉(B)	0	0	1	0	0	0	0	1

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍

表 8-4. 腫瘍性病変(発がん性試験群)

検査 時期	組織	性別 所見	雄				雌			
			投与量(ppm)	0	25	700	20000	0	25	700
死 亡 ・ 切 迫 殺 動 物	脊髄 頸部	(評価数)	(31)	(28)	(27)	(32)	(40)	(39)	(36)	(38)
		神経膠星状細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾臓	(評価数)	(31)	(28)	(26)	(32)	(40)	(39)	(36)	(38)
		血管肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	精巣	(評価数)	(32)	(27)	(27)	(32)	(40)	(39)	(36)	(38)
		間細胞腫(B)	1	1	2	0	0	0	0	0
	甲状腺	(評価数)	(32)	(28)	(26)	(32)	(40)	(39)	(36)	(38)
		C-細胞腺腫(B)	1	4	1	2	2	1	4	0
		C-細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	1
		ろ胞細胞腺腫(B)	1	0	3	0	1	0	0	0
子宮	頸部	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(40)	(39)	(36)	(38)
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	1
		間質ポリープ(B)	0	0	0	0	1	0	1	0
		内膜間質肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	1
	子宮	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(40)	(39)	(36)	(38)
		内膜腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		間質ポリープ(B)	0	0	0	0	4	4	0	0
		内膜間質肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	腹腔 脂肪織	(評価数)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)
		脂肪腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
足	造血器 系腫瘍	(評価数)	(7)	(7)	(4)	(7)	(2)	(1)	(0)	(4)
		骨腫(B)	1	2	1	0	0	0	0	0
		骨肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳腺 頭側部	(評価数)	(32)	(28)	(27)	(32)	(40)	(39)	(36)	(38)
		悪性リンパ腫(M)	2	0	3	1	0	0	0	0
		組織球系細胞肉腫(M)	3	0	0	0	2	1	0	1
	筋肉/ 骨組織	(評価数)	(2)	(0)	(1)	(0)	(27)	(21)	(25)	(18)
		線維腺腫(B)	1	0	1	0	21	9	14	10
		腺癌(M)	0	0	0	0	2	6	4	4
	皮膚	(評価数)	(3)	(1)	(2)	(5)	(1)	(1)	(1)	(0)
		脂肪腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		骨肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		(評価数)	(18)	(9)	(12)	(15)	(9)	(11)	(10)	(9)
(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍										

表 8-5. 腫瘍性病変(発がん性試験群)

検査 時期	組織	性別 所見	雄				雌			
			投与量(ppm)	0	25	700	20000	0	25	700
死 亡 ・ 切 迫 殺 動 物	皮膚 (続き)	(評価数)	(18)	(9)	(12)	(15)	(9)	(11)	(10)	(9)
		血管肉腫(M)	1	1	0	0	0	0	0	0
		悪性筋上皮腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		肉腫(M)	0	1	2	0	0	2	0	1
		ジンバル腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	2
	尾	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(3)	(2)	(0)	(2)	(3)
		乳頭腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫(B)	0	0	1	0	1	0	0	0
		癌肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0

(B)：良性腫瘍， (M)：悪性腫瘍

表 8-6. 腫瘍性病変(発がん性試験群)

検査 時期	組織	性別 所見	雄				雌			
			投与量(ppm)	0	25	700	20000	0	25	700
全 動 物	副腎 皮質	(評価数)	(52)	(36)	(33)	(52)	(52)	(48)	(47)	(52)
		皮質腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	1	0
	副腎 髄質	(評価数)	(52)	(36)	(33)	(52)	(52)	(47)	(47)	(52)
		神経節細胞腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		褐色細胞腫(B)	12	5	6	12	2	2	2	0
		悪性褐色細胞腫(M)	0	0	3	2	0	0	0	0
	脳	(評価数)	(52)	(32)	(30)	(52)	(52)	(45)	(41)	(52)
		顆粒細胞腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		神経膠星状細胞腫(M)	0	0	0	0	1	1	0	1
		乏突起神経膠細胞腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	十二指 腸	(評価数)	(51)	(28)	(27)	(50)	(52)	(39)	(35)	(51)
		腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	心臓	(評価数)	(52)	(29)	(27)	(52)	(52)	(39)	(36)	(52)
		心内膜神経鞘腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	空腸	(評価数)	(49)	(28)	(24)	(47)	(51)	(37)	(36)	(51)
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		脂肪腫(B)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)
	腎臓	尿細管上皮細胞腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		腎臓肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	1
		脂肪肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		悪性尿細管上皮細胞腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		顆粒膜細胞腫(B)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)
	リンパ 節 腸間膜	(評価数)	(52)	(29)	(31)	(52)	(51)	(39)	(40)	(52)
		血管腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓	(評価数)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)
		肝細胞腺腫(B)	2	1	1	0	0	0	0	0
	乳腺 尾側部	(評価数)	(52)	(28)	(27)	(52)	(52)	(46)	(42)	(52)
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	2
		線維腺腫(B)	0	0	0	0	20	19	16	16
		腺癌(M)	0	0	0	0	2	5	6	4
	卵巢	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(52)	(41)	(40)	(52)
		顆粒膜細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性莢膜細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	膵臓	(評価数)	(52)	(29)	(29)	(52)	(52)	(39)	(35)	(52)
		外分泌細胞腺腫(B)	1	1	1	0	0	0	0	1
		島細胞腺腫(B)	3	1	4	5	0	1	2	1
		悪性島細胞腺腫(M)	1	1	2	1	1	0	0	1

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍

表 8-7. 腫瘍性病変(発がん性試験群)

検査 時期	組織	性別 所見	雄				雌			
			投与量(ppm)	0	25	700	20000	0	25	700
全 動 物	上皮小 体	(評価数)	(49)	(27)	(25)	(50)	(48)	(37)	(35)	(48)
		腺腫(B)	1	1	2	2	0	0	0	0
	下垂体	(評価数)	(52)	(42)	(31)	(52)	(52)	(48)	(48)	(52)
		腺腫(B)	19	22	14	20	39	42	38	42
	前立腺	(評価数)	(52)	(28)	(28)	(28)	(0)	(0)	(0)	(0)
		腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	精嚢	(評価数)	(52)	(29)	(27)	(52)	(0)	(0)	(0)	(0)
		平滑筋腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	脊髄 頸部	(評価数)	(50)	(28)	(27)	(52)	(52)	(39)	(36)	(52)
		神経膠星状細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾臓	(評価数)	(51)	(52)	(51)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)
		血管肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	胃	(評価数)	(52)	(29)	(27)	(52)	(52)	(39)	(37)	(52)
		扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	精巣	(評価数)	(52)	(32)	(36)	(52)	(0)	(0)	(0)	(0)
		間細胞腫(B)	2	1	6	1	0	0	0	0
	甲状腺	(評価数)	(52)	(30)	(31)	(52)	(52)	(40)	(37)	(52)
		C-細胞腺腫(B)	4	5	4	7	4	2	5	1
		C-細胞癌(M)	0	1	1	0	0	0	0	2
		嚢胞細胞腺腫(B)	2	0	4	0	1	0	0	0
		嚢胞細胞癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱	(評価数)	(51)	(28)	(27)	(51)	(52)	(39)	(35)	(52)
		移行上皮癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	子宮 頸部	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(52)	(40)	(38)	(52)
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	1	1	1
		間質ポリープ(B)	0	0	0	0	2	0	1	2
		内膜間質肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	1
	子宮	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(52)	(44)	(40)	(52)
		内膜腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		間質ポリープ(B)	0	0	0	0	6	5	0	2
		内膜間質肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	腟	(評価数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(52)	(41)	(36)	(51)
		線維腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		扁平上皮細胞癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腹腔	(評価数)	(0)	(1)	(2)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
		肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍

表 8-8. 腫瘍性病変(発がん性試験群)

検査 時期	組織	性別 所見	雄				雌			
			投与量(ppm)	0	25	700	20000	0	25	700
全 動 物	腹腔 脂肪織	(評価数)	(3)	(2)	(2)	(1)	(2)	(2)	(2)	(1)
		脂肪腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	足	(評価数)	(9)	(9)	(6)	(10)	(4)	(4)	(0)	(4)
		骨腫(B)	1	2	1	0	0	0	0	0
		骨肉腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	造血器 系腫瘍	(評価数)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)
		悪性リンパ腫(M)	3	0	3	1	0	0	0	0
		組織球系細胞肉腫(M)	3	0	0	1	2	1	1	1
	乳腺 頭側部	(評価数)	(3)	(1)	(1)	(0)	(29)	(30)	(30)	(23)
		線維腺腫(B)	1	1	1	0	22	18	17	12
		腺癌(M)	0	0	0	0	2	8	4	4
	筋肉/ 骨組織	(評価数)	(5)	(2)	(2)	(5)	(1)	(1)	(1)	(0)
		脂肪腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		骨肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚	(評価数)	(23)	(23)	(22)	(24)	(12)	(14)	(15)	(10)
		基底細胞腫(B)	0	2	0	0	0	1	0	0
		線維腫(B)	0	0	3	4	1	1	0	0
		角化棘細胞腫(B)	4	4	6	1	0	0	1	1
		脂肪腫(B)	2	0	1	3	0	0	1	0
		扁平上皮乳頭腫(B)	1	0	1	0	1	0	0	0
		毛のう上皮腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		基底細胞癌(M)	1	1	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	3	5	2	1	1	1	0	2
		血管肉腫(M)	1	1	0	0	0	0	0	0
		悪性筋上皮腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		肉腫(M)	0	3	4	0	0	2	1	1
		ジンバル腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	2
	尾	(評価数)	(7)	(7)	(5)	(6)	(2)	(0)	(4)	(5)
		乳頭腫(B)	1	2	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫(B)	1	0	1	0	1	0	1	0
		癌肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍

合 計	(評価数)		(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)
	腫瘍数	良性	61	49	57	58	102	94	87	85
		悪性	16	16	16	9	12	20	13	21
腫瘍総数		77	65	73	67	114	114	100	106	
担腫瘍動物数	良性	39	35	36	40	52	49	46	49	
	悪性	16	15	15	9	10	18	11	16	
担腫瘍動物数		44	41	40	41	52	50	47	50	