

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

(6)反復経口投与神経毒性

ジノテフラン原体(MTI-446)のラットを用いた混餌投与による 13 週間亜急性神経毒性試験

(資料 21-1-1)

試験機関: Covance Laboratories Inc.(米国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 2001 年

検体純度:

試験動物: CD(SD)IGS 系ラット、試験開始時 46~52 日齢、体重: 雄 207-297g 雌 146-205g、
1 群雌雄各 10 匹、

試験期間: 13 週間投与(2000 年 10 月 24 日~2001 年 1 月 26 日)

投与方法: 検体を 500、5000、50000ppm の用量で基礎飼料に混入し、13 週間にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は約 4 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠;

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率: 一般状態を毎日 1 回、生死を毎日 2 回観察した。

いずれの投与群においても死亡例は観察されなかった。

試験期間中、検体投与に起因すると考えられる一般状態の変化は認められなかった。

機能観察総合評価: 投与前、投与後 2、4、8 及び 13 週に実施した。

(FOB)

飼育ケージから取り出す前に、各動物の姿勢、運動性、歩行異常(型及び強度)及びその他の異常行動を評価した。動物を飼育ケージから取り出し、取り扱い時の反応、異常発声、眼瞼閉鎖、眼球突出、過剰流涙、過剰流涎、呼吸、被毛の外観、立毛、筋緊張及び瞳孔状態を観察した。各動物をオープンフィールドアリーナ内に約 2 分間放置し、歩行始動潜時、身づくろい回数、立ち上がり回数、糞塊数及び排尿回数を記録した。さらに、動物の自発運動、姿勢、歩行異常(型及び強度)及びその他の異常行動を観察した。各動物のガルトン笛による聴覚反応も評価した。動物の固有感覚反応、耳介反応、瞳孔状態、接近反応、空中落下正向反射、接触による角膜反応、瞳

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

孔反応、後肢及び前肢握力、痛覚反射並びに後肢着地開脚幅を評価した。
体温及び体重を記録した。

対照群と比較し、統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌			
	500	5000	50000	500	5000	50000	
投与量(ppm)	500	5000	50000	500	5000	50000	
検査時期(週)		4	4	2		2	8
立ち上がり回数						↓ 35	
排尿回数		↓ 14	↓ 14				
握力(後肢)				↑ 129 (1回目) ↑ 130 (2回目)			
着地 開脚幅							↑ 147 (1回目)
体温						↓ 99	

注)Dunnett の t-検定、↓:p≤0.05

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(%)を示す。

オープンフィールド内観察では、50000ppm 投与群の雌で投与後 2 週に平均立ち上がり回数の低値、5000 又は 50000ppm 投与群の雄で投与後 4 週に平均排尿回数の低値、500ppm 投与群の雌で投与後 2 週に平均後肢握力の高値、50000ppm 投与群の雌で投与後 8 週に平均着地開脚幅の高値、50000ppm 投与群の雌で投与後 2 週に平均体温の低値が認められたが、これらの変化に用量依存性はなく、すべての群において時間経過と一致せず、変化の度合いが低いこと、あるいは量的な差がわずかなことから、検体投与に関連したものではないと考えられた。

自発運動量; 投与前、投与後 2、4、8 及び 13 週に実施した。

対照群と比較し、統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	500	5000	50000	500	5000	50000
投与量(ppm)	500	5000	50000	500	5000	50000
検査時期(週)			2	2	2	2
自発運動量			↑ 220.0 (20-30 分) ↑ 429.4 (30-40 分)	↑ 242.6 (30-40 分)	↑ 280.6 (30-40 分)	↓ 37.3 (10-20 分) ↓ 55.1 (0-40 分)

注)Dunnett の t-検定、↑ ↓:p≤0.05

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(%)を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

投与後 2 週を除きすべての試験期間で対照群と同様の傾向を示した。投与後 2 週に、500ppm 投与群の雌及び 5000ppm 投与群の雄において、40 分間の試験時間内の累積 10 分間部分区間数のいくつかで、対照動物と比較して統計学的に有意な高値を示した。これらの差は用量依存的ではなく、40 分の全試験期間を通じこれらの動物の全体を通じた運動量に重大な影響を与えなかったため、検体投与に関連したものではないと考えられた。

50000ppm 投与群の雌における投与後 2 週での本運動量低下と検体投与との関連は不明であるが、投与期間中の他のすべての試験時間において、本群の運動性に対照群の雌との統計学的な有意差は認められず、FOB 試験中の行動変化(たとえば、オープンフィールド内での自発運動はすべての試験群で同様であった)と相関性が認められなかったため、本変化は有害ではなく、また神経毒性を示すものでもないと考えられた。

体重変化； 投与前、投与日、その後は週 1 回及び FOB 試験日に測定した。

対照群と比較し、統計学的に有意差の認められた測定週を下表に示す。

性別	雄			雌		
	500	5000	50000	500	5000	50000
投与量(ppm)						
第 2 週			↓ 83.1			↓ 83.8
第 3 週			↓ 81.7			↓ 85.9
第 4 週			↓ 81.1			↓ 85.4
第 5 週			↓ 80.8			↓ 85.5
第 6 週			↓ 80.2			↓ 84.8
第 7 週			↓ 79.7			↓ 84.1
第 8 週			↓ 79.2			↓ 84.4
第 9 週			↓ 79.2			↓ 84.9
第 10 週			↓ 79.1			↓ 82.6
第 11 週			↓ 78.5			↓ 82.9
第 12 週			↓ 78.6			↓ 83.5
第 13 週			↓ 79.6			↓ 82.4
第 14 週			↓ 79.2			↓ 81.1

注)Dunnett の t-検定、↓ : $p \leq 0.05$

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

50000ppm 投与群の雌雄において投与後 2~14 週の平均体重が、対照群動物と比較して統計学的に有意な低値を示した。50000ppm 投与群の雄における毎週の平均体重は、対照群の雄より 17~22%低値であり、雌の毎週の平均体重は対照群の雌より 14~19%低値であった。これらの体重低値は検体投与に関連した毒性学的影響と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

摂餌量； 全動物の摂餌量を投与期間中毎週記録した。

対照群と比較し、統計学的に有意差の認められた測定週を下表に示す。

群 投与量(ppm)	雄			雌		
	500	5000	50000	500	5000	50000
第 1 週			↓ 76			↓ 63
第 2 週			↓ 86			↓ 87
第 3 週						
第 4 週						↓ 81
第 5 週			↓ 81			
第 6 週						↓ 81
第 7 週			↓ 85			↓ 80
第 8 週						↓ 84
第 9 週						↓ 78
第 10 週			↓ 85			↓ 80
第 11 週						↓ 81
第 12 週						
第 13 週						↓ 79

注)Dunnett の t-検定、↓ : $p \leq 0.05$

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

50000ppm 投与群の雌雄における毎週の平均摂餌量は、対照群動物と比較して有意に低値であった。投与期間中の数週間で、対照群との有意差が認められた。

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。

投与量(ppm)		500	5000	50000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	33	327	3413
	雌	40	400	3806

肉眼的病理検査； 第 14 週に全生存動物について剖検し、以下の組織を保存した。

脳(嗅球、前脳、尾状核、視床下部/視床、中脳、小脳及び髄質)、下垂体、全脊髓、頸部脊髓背根神経節、腰部脊髓背根神経節、三叉神経節、眼、腓骨神経、視神経、坐骨神経、脛骨神経、腓腹神経、前脛骨筋、腓腹筋、肉眼的病変部

検体投与と関連する所見は認められなかった。

病理組織学的検査； 対照群と高用量投与群の雌雄各 6 匹について以下の組織の病理標本を作製し、鏡検した(下線を引いた組織はエポキシ樹脂包埋、トルイジンブルー染色標本として検査した)。

嗅球、前脳、尾状核、視床下部/視床、中脳、小脳、髄質、下垂体、脊髓

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

(頸部、胸部及び腰部)、頸部脊髄背根神経節、腰部脊髄背根神経節、三叉神経節、眼(左)、腓骨神経(左)、視神経(左)、坐骨神経(左)、脛骨神経(左)、腓腹神経(左)、前脛骨筋(左)、腓腹筋(左)、肉眼的病変部
検体投与に関連する所見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13週間飼料混入投与による亜急性神経毒性試験における影響として、50000ppm投与群において平均体重、体重増加量及び摂餌量が毒性学的に低値を示した。従って本試験における最大無毒性量は雌雄とも5000ppm(雄327mg/kg/day、雌400mg/kg/day)と考えられた。一方、一般状態観察所見又はFOB試験期間中に評価した神経行動項目に検体投与の影響は認められなかった。検体投与との関連性が考えられる神経行動又は神経組織学的所見が認められなかったため、神経毒性的無毒性量は雌雄とも50000ppm(雄3413mg/kg/day、雌3806mg/kg/day)であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

(7)1 年間反復経口投与毒性及び発がん性

ジノテフラン(MTI-446)のラットを用いた飼料混入投与による 104 週間慢性毒性・発がん性試験
(資料 5-1-1)

試験機関: Covance(米国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 2000 年

検体純度:

試験動物: CD(SD)系ラット、7 週齢、体重: 雄 173-271g 雌 143-204g

対照群及び 20000ppm 投与群; 1 群雌雄各 100 匹

60、200、2000ppm 投与群; 1 群雌雄各 90 匹

(各群雌雄各 10 匹を投与 26、52、78 週後に中間計画殺。対照群と 20000ppm 投与群の雌雄各 10 匹を 26 週間投与後 6 週間回復後計画殺)

試験期間: 24 ヶ月(104 週)間(1997 年 6 月 12 日-1999 年 6 月 16 日)

投与方法: 検体を 0、60、200、2000 及び 20000ppm の濃度で飼料に混入し、24 ヶ月(104 週)間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 11 週までは毎週、12 週から 33 週までは隔週、それ以後は 1 月に 1 度調製した。

投与用量設定根拠;

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 2 回観察した。

投与期間中、検体投与によ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す。

投与量(ppm)		0	60	200	2000	20000
死亡率 (%)	雄	53	62	67	75	47
	雌	67	63	70	57	60

死亡率について検体投与の影響は認められなかった。

体重変化; 全動物の体重を投与開始後 14 週までは毎週、その後は 4 週に 1 回測定した。

20000ppm 投与群の雌雄で投与 2 週目より統計学的に有意な低体重が観察され、投与期間中に対照群との差が雄では 10%以内の差であったが、雌では 10%以上で推移し 26、50、78 及び 105 週時の体重は対照群のそれぞれ 91、84、78 及び 75%であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

2000ppm 以下の投与群雌雄における体重は対照群と同様に推移した。
対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定週を下表に示す。

性別	雄				雌			
	60	200	2000	20000	60	200	2000	20000
2 週				↓ 96				↓ 95
6				↓ 94				↓ 91
10			↑ 104	↓ 97				↓ 91
14				↓ 94				↓ 92
18				↓ 93				↓ 90
22				↓ 94				↓ 88
26				↓ 93		↑ 105		↓ 91
30				↓ 93				↓ 89
34				↓ 92		↑ 105		↓ 88
38				↓ 92		↑ 106		↓ 87
42				↓ 92		↑ 106		↓ 85
46				↓ 92		↑ 106		↓ 84
50				↓ 91		↑ 107		↓ 84
54				↓ 91		↑ 106		↓ 83
58			↑ 105	↓ 92		↑ 108		↓ 83
62			↑ 106	↓ 92		↑ 110		↓ 82
66			↑ 106	↓ 93		↑ 109		↓ 81
70				↓ 93		↑ 108		↓ 82
74				↓ 93		↑ 110		↓ 81
78				↓ 93		↑ 110		↓ 78
82				↓ 91		↑ 111		↓ 78
86				↓ 92				↓ 78
90				↓ 93				↓ 75
94								↓ 74
98								↓ 75
102								↓ 76
105								↓ 75

注) Dunnett の多重比較法、↑ ↓: p<0.05

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率； 全動物の摂餌量を投与開始後 13 週までは毎週、その後は 4 週に 1 回測定した。また、投与開始後 13 週までの食餌効率も算出した。

20000ppm 投与群の雌雄における摂餌量は投与期間の大部分で対照群に比し有意に低値を示した。

2000ppm の雌及び 200ppm 投与群の雄においても一部で対照群に比し低値が認められたが、偶発的変化であり毒性学的意義はないと判断した。

食餌効率において、20000ppm 投与群の雌雄が投与 1 週目に低値を示したが、その後は対照群と同程度であった。2000ppm 以下の投与群に対照群との差は認められなかった。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定週を下表に示す。

性別	雄				雌			
投与量(ppm)	60	200	2000	20000	60	200	2000	20000
1 週		↓ 97		↓ 90				↓ 90
2				↓ 93				↓ 93
3				↓ 91			↓ 92	↓ 89
4				↓ 91				
5				↓ 92		↓ 93		↓ 90
6				↓ 91			↓ 94	↓ 87
7				↓ 90				↓ 92
8				↓ 90			↓ 95	↓ 88
9			↓ 97	↓ 88				↓ 93
10			↓ 97	↓ 89				↓ 86
11				↓ 91				↓ 92
12				↓ 91				↓ 92
13	↓ 97		↓ 96	↓ 89				↓ 93
17				↓ 90				
21				↓ 92				↓ 86
25				↓ 92				↓ 92
29				↓ 90				
33				↓ 93				
37/38				↓ 91				↓ 90
41			↑ 104	↓ 92				↓ 94
45				↓ 92				↓ 91

注) Dunnett の多重比較法、↑ ↓: p<0.05

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

摂餌量に統計的有意差の認められた週(つづき)

性別	雄				雌				
	投与量(ppm)	60	200	2000	20000	60	200	2000	20000
49				↓ 92					↓ 92
53				↓ 93					↓ 91
57				↓ 94					↓ 93
65									↓ 88
69				↓ 95					↓ 90
73									↓ 89
77									↓ 89
89									↓ 88

注) Dunnett の多重比較法、↓: $p < 0.05$

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

検体投与量(ppm)		60	200	2000	20000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.980	9.888	99.716	991.213
	雌	3.807	12.501	127.317	1332.466

飲水量; 各群各性 10 匹の動物を投与 13 週までは毎週、それ以後は 4 週間毎に、1 週間のうち 2 日間の飲水量を給水瓶を用いて測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定日を下表に示す。

性別	雄				雌				
	投与量(ppm)	60	200	2000	20000	60	200	2000	20000
6 週	↓ 73	↓ 73	↓ 73						
7	↓ 76			↓ 80					
10	↓ 70		↓ 72						
21	↓ 73			↓ 91	↑ 111			↑ 111	
29	↓ 75		↓ 78						
61			↓ 60						

注) Dunnett の多重比較法、↑ ↓: $p < 0.05$

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

投与期間中雌雄の投与群における飲水量は増減したが、変動幅が広く、一貫性や用量関連性に乏しく、毒性学的に重要な所見とは判断しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

血液学的検査； 投与開始後 27、53、79、105 週に各群各性 10 例ずつについて頸静脈から採血し、以下の項目を測定した。また、26 週間投与後 6 週間休薬し投与開始後 33 週に雌雄の対照群及び 20000ppm 投与群について同様の項目を検査した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球数、血球形態、白血球百分比

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

なお、白血球百分比については各白血球分画の計算値($\times 10^3/\mu\text{l}$)の成績を比較に用いた。

検査項目	検査週	用量群 (ppm)							
		雄				雌			
		60	200	2000	20000	60	200	2000	20000
平均赤血球容積 (MCV)	27		↑ 105		↑ 104				
白血球数：リンパ球	27					↑ 150			
平均赤血球血色素量 (MCH)	33	-	-	-		-	-	-	↑ 103
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	33	-	-	-		-	-	-	↑ 101
白血球数：単球	33	-	-	-		-	-	-	↓ 60
ヘマトクリット値	79		↓ 82	↓ 91					
白血球数	105				↓ 64				
白血球数：分葉核好中球	105				↓ 60				

注) Dunnett の多重比較法、↑ ↓: $p < 0.05$

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

-: 回復試験実施せず

血液学的検査において、一部の項目に投与群と対照群間に統計学的有意差が観察されたが投与量及び投与期間に相関した変化は認められなかった。

血液生化学的検査； 血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目を測定した。

血糖、尿素窒素、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、グロブリン(計算値)、アルブミン/グロブリン比、総ビリルビン、コレステロール、トリグリセライド、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、アルカリホスファターゼ、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、クレアチンキナーゼ、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素
対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次ページに表で示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

検査項目	検査週	用量群 (ppm)							
		雄				雌			
		60	200	2000	20000	60	200	2000	20000
トリグリセライド	27						↑177		
クレアチニン	33	-	-	-	↑114	-	-	-	
総蛋白	33	-	-	-		-	-	-	↓91
アルブミン	33	-	-	-		-	-	-	↓88
カルシウム	33	-	-	-		-	-	-	↓96
カリウム	33	-	-	-		-	-	-	↓92
塩素	53					↑104			
クレアチンキナーゼ	53					↓52	↓53		
	79			↓37					
尿素窒素	53						↓80		
	79					↓73	↓80		
ナトリウム	79					↑103			

注) Dunnett の多重比較法、↑ ↓: $p < 0.05$

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

-: 回復試験実施せず

血液生化学的検査において、一部の項目に投与群と対照群間に統計学的有意差が観察されたが投与量及び投与期間に関連した変化は認められなかった。

尿検査; 血液学的検査と同時期に採取した蓄尿(16時間)について以下の項目を検査した。

尿量、比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、色調、沈渣

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目	検査週	用量群 (ppm)							
		雄				雌			
		60	200	2000	20000	60	200	2000	20000
尿量	27	↓47							
尿比重	27	↑101							
pH	105					↓91	↓94	↓93	↓93

注) Dunnett の多重比較法、↑ ↓: $p < 0.05$

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

一部の項目に投与群と対照群間に統計学的有意差が観察されたが投与量及び投与期間に関連した変化は認められなかった。

眼科的検査； 投与開始前 1 回及び開始後 26、52、79、104 週に雌雄の全生存動物について、また、26 週間投与後 6 週間休薬し投与開始後 33 週に雌雄の対照群及び 20000ppm 投与群の全例について眼科的検査を実施した。

投与 33 週以降の検査において、慢性涙腺炎、角膜炎、点状出血、虹彩炎、白内障、慢性前部ぶどう膜炎などが散見されたが、検体投与の影響と考えられる用量相関性の変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

臓器重量； 投与 27、53、79 週後の定期計画殺時に各用量群の雌雄 10 匹について、また、105 週後最終計画殺時には 0、60、200、2000 及び 20000ppm 投与群において、それぞれ雄では 9、9、8、10、10 匹、雌では 10、10、10、9、10 匹について以下の臓器重量を測定し、対体重比、対脳重量比も算出した。また、26 週間投与後 6 週間休薬し投与開始後 33 週に雌雄の対照群及び 20000ppm 投与群の各 10 匹について同様の臓器を測定した。

副腎(両側)、脳、精巣上体(両側)、心臓、腎臓(両側)、肝臓、卵巣(両側)、下垂体、前立腺、脾臓、精嚢(両側)、精巣(両側)、胸腺、甲状腺/上皮小体(両側)、子宮及び膣

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目		検査週	用量群 (ppm)								
			雄				雌				
			60	200	2000	20000	60	200	2000	20000	
最終体重		79									↓ 82
		105									↓ 75
脳	対体重比	33	-	-	-		-	-	-		↑ 112
	対体重比	53									↑ 118
	重量	79				↑ 103					
	対体重比										↑ 120
肝臓	対体重比	27				↓ 89					
	重量	53				↓ 84		↑ 116			
	対体重比										↑ 114
	重量	79									↓ 79
	対脳重量比										↓ 79
子宮	対体重比	53									↑ 140
	対体重比	79									↑ 137
前立腺	重量	79		↓ 68							
	対脳重比			↓ 67		↓ 74					
腎臓	重量	105						↑ 123			
卵巣	対体重比	105									↑ 971
精巣	対体重比	105		↓ 76							

注) Dunnett の多重比較法、↑ ↓: $p < 0.05$

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

-: 回復試験実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

105 週時に卵巣の対体重比が増加したが、これは嚢胞を有する 1 例の卵巣重量が増加したことによるものであり、検体投与の影響とは判断しなかった。

その他各検査週に一部の臓器の重量、対体重比、対脳重量比が増減したが、投与量及び投与期間に相関し、かつ、病理組織学的検査において対応する変化の認められたものはなかった。

肉眼病理学的検査；すべての動物について剖検した。

雌において、子宮の腫瘤が途中死亡・切迫殺動物の 20000ppm 投与群で有意に増加し、また全動物においても有意差は認められなかったものの 2000 および 20000ppm 投与群で増加傾向を示した。しかし、病理組織学的検査では子宮に種々の病変が見られたが対照群に比し有意に増加した腫瘍性病変は認められなかったため、検体投与の影響とは判断しなかった。

その他の所見に投与量と投与期間に相関した変化は認められなかった。

発生頻度が対照群に比較して統計学的に有意に増減した肉眼所見を下表に示す。また、統計学的に有意差はないが増加傾向を示した所見も記載した。

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	
	臓器	所見/検査動物数											
79 週	肝臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		びまん性褪色	0	2	↑5	1	1	1	0	2	0	0	0
		赤色点/斑	3	2	1	4	1	5	3	4	4	↓0	0
	乳腺 (雌)	検査動物数	-	-	-	-	-	10	10	10	10	10	10
		肥大						6	3	↓1	3	4	4
105 週	副腎	検査動物数	24	21	18	15	31	20	21	17	23	23	
		皮質肥大	6	1	3	↓0	2	5	7	8	10	5	
	外貌	検査動物数	24	21	18	15	31	20	21	17	23	23	
		肥満	2	↑8	6	4	1	0	2	2	4	0	
	脳	検査動物数	24	21	18	15	31	20	21	17	23	23	
		圧迫(視床下部)	5	2	4	3	5	7	9	7	↑16	10	
	肝臓	検査動物数	24	21	18	15	31	20	21	17	23	23	
		赤色点/斑	9	11	11	10	10	12	7	8	8	↓6	
	下垂体	検査動物数	24	21	18	15	31	20	21	17	23	23	
		肥大	0	0	1	1	2	6	4	1	↓1	↓1	
		腫瘤	5	2	4	3	5	7	9	7	↑16	10	

Fisher-Irwin の直接確率計算法、↑↓: P<0.05、 -: 該当無し

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

統計学的有意差を示す肉眼所見(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
	臓器	所見/検査動物数										
途 中 死 亡 ・ 切 迫 殺	外貌	検査動物数	36	39	42	45	29	40	39	43	36	37
		肥満	1	4	↑9	↑13	3	0	0	3	2	0
		削瘦	4	2	9	5	↑11	11	12	14	7	↑18
		鼻部排泄物	6	↓1	4	7	7	3	4	4	6	4
		消化管腔拡張	0	2	1	↑8	3	0	0	0	0	3
		切歯不整合	1	1	↑7	3	2	5	1	4	4	7
		被毛汚濁	3	7	2	1	4	5	↓0	3	1	3
	腎臓	検査動物数	36	39	42	45	29	40	39	43	36	37
		表面粗ぞう	8	3	10	↓3	3	3	0	0	1	1
	脳	検査動物数	36	39	42	45	29	40	39	43	36	37
		圧迫(視床下部)	17	16	17	17	11	31	30	31	24	↓19
	リンパ節 (鼠径)	検査動物数	36	39	42	45	29	40	39	43	36	37
		肥大	2	0	0	0	0	0	0	2	0	↑5
	乳腺 (雌)	検査動物数	-	-	-	-	-	40	39	43	36	37
		肥大						14	14	12	8	↓4
	下垂体	検査動物数	36	39	42	45	29	40	39	43	36	37
		腫瘍	17	16	17	17	11	32	31	31	24	↓19
		赤色点/斑	1	2	0	0	0	2	1	3	5	↑8
	脾臓	検査動物数	36	39	42	45	29	40	39	43	36	37
		肥大	4	3	3	1	5	3	7	6	8	↑9
	胃	検査動物数	36	39	42	45	29	40	39	43	36	37
		暗色点/斑	5	3	7	7	4	9	3	↓3	3	6
		前胃びらん・潰瘍	3	5	4	5	7	5	1	6	3	↓0
	子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	40	39	43	36	37
		腫瘍						0	2	0	3	↑4
	膣	検査動物数	-	-	-	-	-	40	39	43	36	37
		軟凝塊様物						7	5	5	4	↓1

Fisher-Irwin の直接確率計算法、↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

-: 該当無し

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

統計学的有意差を示す肉眼所見(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
臓器	所見/検査動物数											
全 投 与 期 間	副腎	検査動物数	100	90	90	90	100	100	90	90	90	100
		皮質肥大	11	↓1	7	↓1	↓3	14	17	14	19	13
	外貌	検査動物数	100	90	90	90	100	100	90	90	90	100
		肥満	9	↑21	↑22	↑22	10	2	5	↑9	↑9	1
		消化管腔拡張	0	2	1	↑8	3	0	0	0	0	3
		会陰部・肛門部汚濁	8	11	9	14	6	7	12	10	↑14	9
	腎臓	検査動物数	100	90	90	90	100	100	90	90	90	100
		斑状	0	1	2	↑5	4	1	0	3	2	1
	肝臓	検査動物数	100	90	90	90	100	100	90	90	90	100
		びまん性褪色	3	5	↑10	4	4	7	6	7	5	4
		斑状	7	↓1	4	6	3	5	3	5	4	1
		赤色点/斑	15	21	18	22	15	25	18	18	16	↓8
	リンパ節 (腋下)	検査動物数	100	90	90	90	100	100	90	90	90	100
		肥大	5	4	3	5	1	6	↑14	3	5	6
	リンパ節 (鼠径)	検査動物数	100	90	90	90	100	100	90	90	90	100
		肥大	2	2	0	0	0	0	0	2	1	↑5
	リンパ節 (腸間膜)	検査動物数	100	90	90	90	100	100	90	90	90	100
		びまん性暗調化	3	0	2	1	0	1	↑6	2	1	4
	骨格筋	検査動物数	100	90	90	90	100	100	90	90	90	100
		腫瘤	0	↑4	3	2	1	1	1	0	0	0
胃	検査動物数	100	90	90	90	100	100	90	90	90	100	
	腺胃暗調点/斑	8	9	11	12	9	11	6	↓3	9	20	
	腺胃赤色点/斑	6	↓0	3	2	3	1	1	0	1	2	
	腺胃壁肥厚	8	4	↓1	3	↓1	0	2	1	1	0	
	前胃びらん/潰瘍	3	6	4	6	7	5	2	7	4	↓0	
胸腺	検査動物数	100	90	90	90	100	100	90	90	90	100	
	赤色点/斑	5	2	↓0	2	5	3	0	1	3	6	
臍部	検査動物数	100	90	90	90	100	100	90	90	90	100	
	胼胝	8	8	6	10	7	0	3	↑4	3	2	
乳腺 (雌)	検査動物数	-	-	-	-	-	100	90	90	90	100	
	腫瘤						38	↑46	40	45	39	
	肥大						28	26	17	23	↓16	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

Fisher-Irwin の直接確率計算法、↑↓: P<0.05、↑: P<0.01、 -: 該当無し

統計学的有意差を示す肉眼所見(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
	臓器	所見/検査動物数										
全 投 与 期 間	子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	100	90	90	90	100
		腫瘍						2	3	1	5	8
	膣	検査動物数	-	-	-	-	-	100	90	90	90	100
		漿液様物質						7	6	5	4	↓1

Fisher-Irwin の直接確率計算法、 ↓: P<0.05

-: 該当無し

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た。

副腎(両側)、大動脈、脳、盲腸、子宮頸部、結腸、十二指腸、精巢上体(両側)、眼球(両側)、食道、大腿骨及び骨髄(遠位端関節面)、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓(両側)、肉眼的異常部位、肝臓、肺(主要気管支を含む)、リンパ節(頸部及び腸間膜)、乳腺(雌のみ)、脾臓、腫瘍及び周辺組織、骨格筋(大腿部)、卵巣(両側)、眼神経(両側)、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺(顎下腺)、坐骨神経、精のう(両側)、皮膚、脊髄(頸部、胸部及び腰部)、脾臓、胸椎及び骨髄、胃、精巢、胸腺、甲状腺及び上皮小体(両側)、舌、気管、膀胱、子宮、膣

顕微鏡観察を以下の動物について実施した。

対照群、20000ppm 投与群、途中死亡・切迫殺動物:

上記全組織

60、200 及び 2000ppm 投与群:

肉眼的異常部位、副腎(両側)、腫瘍、肺、肝臓、腎臓(両側)、下垂体、上皮小体、甲状腺、精巢(両側)、精のう、前立腺、精巢上体(両側)、雌の乳腺、卵巣、子宮、膣

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

[非腫瘍性病変]

投与期間全体における発生頻度において統計学的有意差が認められた非腫瘍性病変を表 1 に示す。なお、統計学的検定結果は全検査臓器について対照群と 20000ppm 投与群間で比較し、その他の投与群では前記した指定臓器における検定結果を表示した。

20000ppm 投与群の雄において下記の病変が増加あるいは増加傾向を示した。

腎臓： 腎盂鉍質沈着、リンパ組織球系細胞浸潤、尿細管上皮塩基性変性、腎盂拡張、腎盂潰瘍、尿細管上皮基底膜肥厚

前立腺： 慢性活動性炎症

甲状腺： ろ胞のう腫

胸腺： リンパ球減少

これらの病変の各検査週における発生頻度を対照群と 20000ppm 投与群で比較し下表に示す。

雄の対照群及び 20000ppm 投与群における腎臓、前立腺、甲状腺及び胸腺の主要所見

検査週	27		53		79		105		全動物	
	0	20000	0	20000	0	20000	0	20000	0	20000
臓器・所見/用量群 (ppm)	0	20000	0	20000	0	20000	0	20000	0	20000
腎臓： 検査動物数	10	10	10	10	10	10	24	31	100	100
腎盂鉍質沈着	0	0	0	0	0	↑5	2	↑13	5	↑27
リンパ組織球系細胞浸潤	3	5	8	6	7	10	13	22	42	↑65
尿細管上皮塩基性変性	0	1	9	8	8	9	12	22	42	↑57
腎盂拡張	0	0	0	0	0	0	0	1	0	↑5
腎盂潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	2	0	↑5
尿細管上皮基底膜肥厚	0	0	4	6	7	8	12	22	30	↑44
前立腺： 検査動物数	10	10	10	10	10	10	24	31	100	100
慢性活動性炎症	0	0	0	0	0	1	15	24	23	↑36
甲状腺： 検査動物数	10	10	10	10	10	10	24	31	99	100
ろ胞のう腫	0	0	0	0	0	0	1	0	1	4
胸腺： 検査動物数	10	10	10	10	9	10	23	31	96	99
リンパ球減少	0	0	5	9	0	0	0	0	5	↑13

Fisher-Irwin の直接確率計算法、 ↑： P<0.05、↑↑： P<0.01

20000ppm 投与群の雄では、腎盂鉍質沈着、リンパ組織球系細胞浸潤、尿細管上皮塩基性変性、腎盂拡張、腎盂潰瘍および尿細管上皮基底膜肥厚の発現頻度に統計学的に有意な増加傾向が認められた。リンパ組織球系細胞浸潤は比較的軽度な変化であり、この系統のラットでよくみられる変化であったことから、毒性学的な悪影響とは考えられなかった。腎盂拡張および腎盂潰瘍は、石灰沈着に起因する病

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

変と考えられた。同群の雌では、腎盂石灰沈着の発現頻度の増加は認められなかった。

尿細管上皮塩基性変性および尿細管基底膜肥厚は、慢性進行性ネフロパシー症候群を構成し、現在はネフロパシーにまで進行していないが、将来ネフロパシーにまで進行する恐れのある腎変化を記録するために用いた。統計学的解析で、雄における慢性進行性ネフロパシーに減少傾向が認められたことから、尿細管上皮塩基性変性および尿細管基底膜肥厚の発現頻度の増加は、慢性進行性ネフロパシーの発現頻度の減少に関連していた。したがって、尿細管上皮塩基性変性および尿細管基底膜肥厚の発現頻度の増加は、毒性学的な悪影響とは考えられなかった。雄では、前立腺における慢性活動性炎症および甲状腺における濾胞性囊腫の発現頻度に有意な増加傾向が認められたが、これらはこの系統のラットでよくみられる症状であり、毒性学的な悪影響とは考えられなかった。また、胸腺におけるリンパ球減少の発現頻度に統計学的に有意な増加が認められたが、毒性学的な悪影響とは考えられなかった。ここでは、リンパ球枯渇という用語を、胸腺において数日前に枯渇したことを示す組織学的証拠が認められた場合、胸腺におけるリンパ球の減少を定義するために用いた。萎縮という用語は、胸腺における長期間のリンパ球消失を定義するために用いた。

20000ppm の雌及び 2000ppm 以下の投与群雌雄に検体投与による影響は認められなかった。

[腫瘍性病変]

観察された腫瘍性病変を表 2 に示す。

表中、造血系腫瘍(X)とは各臓器で認められた組織球性肉腫(M)またはリンパ腫(M)を示す。

全動物投与群において対照群に比し統計学的に有意に増減した腫瘍性病変を抜粋して下表に示す。なお、中間用量群のみでの変動および肺の転移性癌の増加など病理組織学的考察から除外した病変についても表中に示した。

統計学的検定結果は、全検査臓器について対照群と 20000ppm 投与群の定期計画殺例及び全用量群の途中死亡・切迫殺例について示し、前記した指定臓器においては定期計画殺に供したその他の投与群についても記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

統計学的有意差を示す腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
	臓器	所見/検査動物数										
79 週	乳腺	検査動物数	0	1	3	0	1	10	8	7	8	10
		線維腺腫	0	0	0	0	0	4	1	1	4	↓0
10 5 週	副腎	検査動物数	24	21	18	15	31	20	21	17	21	23
		褐色細胞腫	10	7	5	↓1	↓5	1	1	2	2	1
	甲状腺	検査動物数	24	20	18	15	31	20	21	17	23	23
		C細胞腺腫	4	8	6	↑7	10	7	6	5	3	6
	骨 胸骨	検査動物数	24	0	1	0	31	20	0	0	0	23
		脂肪腫	0	0	↑1	0	0	0	0	0	0	0
	心臓	検査動物数	24	2	3	5	31	20	1	1	1	23
		造血系腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	↑1	0	0
	舌	検査動物数	24	0	0	1	31	20	0	0	0	23
		未分化肉腫	0	0	0	↑1	0	0	0	0	0	0
	皮膚	検査動物数	24	4	5	6	31	20	4	2	6	23
		角化棘細胞腫	1	↑2	1	↑3	3	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫	0	0	1	↑2	0	0	0	0	0	0
	脾臓	検査動物数	24	1	1	3	31	20	1	0	2	23
		造血系腫瘍	0	↑1	0	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺	検査動物数	23	1	0	0	31	20	1	2	1	22
		胸腺癌	0	↑1	0	0	0	1	0	0	0	0
		造血系腫瘍	0	0	0	0	0	1	0	↑2	1	0
	乳腺	検査動物数	7	4	2	1	3	20	21	17	23	23
		線維腺種	0	0	↑2	1	0	11	13	11	13	12
血液	検査動物数	24	2	0	0	31	20	0	2	1	23	
	リンパ腫	0	0	0	0	0	1	0	↑2	1	0	

Fisher-Irwin の直接確率計算法、 ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01

-: 該当無し

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

統計学的有意差を示す腫瘍性病変(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
	臓器	所見/検査動物数										
途中 計画 殺	副腎	検査動物数	36	39	42	44	29	39	39	42	36	35
		褐色細胞腫	6	↓1	5	2	2	1	1	1	1	0
	肺	検査動物数	36	39	42	45	29	40	39	43	36	37
		転移性癌	1	1	0	1	1	0	1	1	1	↑6
	乳腺	検査動物数	6	5	7	5	5	40	39	43	35	37
		腺種	0	0	0	0	0	6	5	2	↓0	4
全 投 与 期 間	副腎	検査動物数	100	90	90	89	100	98	90	89	87	98
		褐色細胞腫	18	8	10	↓3	↓7	2	2	3	3	3
	下垂体	検査動物数	99	89	89	89	98	97	90	90	87	98
		腺腫	40	44	40	43	35	60	62	↑68	57	53
	甲状腺	検査動物数	99	89	90	88	100	100	90	90	89	100
		C細胞腺腫	8	12	10	12	↑17	12	11	12	5	13
		C細胞癌	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1
		C細胞腺腫/癌	9	12	10	12	17	12	11	13	6	14
		C細胞過形成	28	30	24	26	28	27	↑38	↑45	↑43	22
	胃 (腺胃)	検査動物数	99	46	47	52	100	100	43	44	46	100
		造血系腫瘍	0	↑3	0	1	0	1	0	0	0	0
	皮膚	検査動物数	100	45	50	51	100	99	46	46	44	100
		角化棘細胞腫	1	2	↑4	↑4	4	0	0	0	0	0
		線維肉腫	0	2	2	0	1	0	↑3	0	2	0
	子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	100	90	90	90	100
		子宮内膜間質ホリフ*						1	0	3	3	6
	肺	検査動物数	100	90	90	90	100	100	90	90	90	100
		転移性癌	1	1	0	1	1	0	1	1	2	↑6

Fisher-Irwin の直接確率計算法、 ↑ ↓ : P<0.05、 ↑ ↓ : P<0.01

-: 該当無し

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

20000ppm 投与群の雄において甲状腺の C 細胞腺腫の発生頻度が増加(17%)したが、当該研究所の背景データの範囲内(1.7-24%)の変化であった。また、C 細胞腺腫と C 細胞癌とを合計した頻度には対照群との間に統計学的有意差は認められなかった。さらに、通常ある組織の腫瘍が増加する場合には過形成病変も増加するが、これらの動物において C 細胞過形成は増加しなかった。したがって、本腫瘍が検体投与により増加したとは判断しなかった。

その他の腫瘍性病変の発生頻度に増加は認められなかった。

20000ppm 投与群雌及び2000ppm 以下の投与群における雌雄の腫瘍性病変に検体投与の影響は認められなかった。

なお、2000 及び 20000ppm 投与群の雌において、肉眼的病理学的検査のプールしたデータから、剖検時の子宮における腫瘍の発現頻度が増加が認められ、この変化は病理組織学的に主として子宮内膜間質ポリープによるものであった。雌における良性子宮内膜間質ポリープの発現頻度増加は、歴史的背景データの範囲内(1.0~14%)にあり検体に関連した変化とは考えられなかった。また、子宮の病理組織学的検査では2000ppm 投与群における線維化(2000ppm 投与群 4/90 例、対照群 0/100 例)を除き対照群に比し有意に増加した病変は認められなかった。

以上の結果から、20000ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が見られたが、雄の変化は軽度で対照群との差は 10%以内であったため、毒性影響とは判断しなかった。2000ppm 以下の投与群雌雄に検体投与の影響は認められなかった。

従って、本試験における最大無毒性量(NOEL)は、雄で 20000ppm(991.213mg/kg/日)、雌で 2000ppm(127.317mg/kg/日)と判断される。

また、発がん性はないものと考えられる。

(申請者注:20000ppm 投与群の雌雄で投与 2 週目より統計学的に有意な低体重が観察され、申請者として、検体による影響と判断した。以上のことから、雄雌とも 2000ppm(雄 100mg/kg/day、雌 127mg/kg/day)を最大無毒性量と判断した。)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

表 1. 統計学的有意差を示す非腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
	臓器	所見/検査動物数										
全 投 与 期 間	副腎	検査動物数	100	90	90	89	100	99	90	90	89	100
		皮質のう腫	0	1	2	1	1	19	↑31	↑29	↑28	24
		皮質のう腫様変性	30	26	26	21	↓13	33	36	↑45	↑44	36
		皮質網状帯空胞変性	4	4	3	5	0	6	3	↓0	↓0	1
		皮質髓外造血	3	2	4	0	1	3	↑11	2	↑9	9
		皮質細胞肥大	50	34	40	40	42	45	50	46	43	↓33
		皮質血栓	2	0	0	0	0	3	3	5	↑10	1
	精巣	検査動物数	100	89	90	88	100	-	-	-	-	-
	上体	リンパ組織球系細胞浸潤	21	↑32	25	25	24					
	眼	検査動物数	99	40	44	46	99	100	39	43	38	100
		角膜急性炎症	10	8	8	3	↓1	2	2	2	2	0
		角膜血管新生	12	3	7	4	↓3	1	1	0	0	1
	腎臓	検査動物数	100	90	89	89	100	100	90	89	90	100
		尿細管上皮塩基性変性	42	47	37	↑51	↑57	48	42	34	40	↓26
		蛋白様円柱	23	↑36	28	↑34	33	28	29	28	24	↓10
		腎盂拡張	0	1	↑6	↑6	↑5	2	0	1	0	1
		リンパ組織球系細胞浸潤	42	↑51	39	↑49	↑65	43	43	35	41	40
		腎盂化膿性炎症	1	↑6	↑6	↑7	4	6	3	2	↓0	4
		鉍質沈着	6	3	4	6	6	38	27	↓19	↓17	29
		腎盂鉍質沈着	5	5	4	7	↑27	42	42	42	44	47
		慢性進行性腎症	35	26	36	24	↓14	5	8	↑12	8	↓0
		色素沈着	10	3	↓0	3	9	6	3	2	2	4
		尿細管基底膜肥厚	30	35	32	↑44	↑44	23	24	19	19	15
		腎盂潰瘍	0	0	1	2	↑5	2	0	0	0	0
	肝臓	検査動物数	100	90	90	89	100	100	89	90	90	100
		のう腫様変性	20	↓8	11	↓8	11	0	0	2	0	0
		好酸性細胞小増殖巣	14	12	↓4	8	↓5	4	4	0	4	1
		髓外造血	3	6	7	5	7	11	15	18	↑20	14
肝細胞肥大		0	1	0	1	2	0	↑5	1	2	4	

Fisher-Irwin の直接確率計算法、 ↑ ↓ P<0.05、↑↓ P<0.01

-: 該当無し

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

表 1. 統計学的有意差を示す非腫瘍性病変(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
	臓器	所見/検査動物数										
全 投 与 期 間	肝臓	検査動物数	100	90	90	89	100	100	89	90	90	100
		血管拡張	8	10	14	6	7	15	12	6	9	↓5
		肝細胞空胞変性	12	16	17	↑21	9	27	22	23	19	↓2
	肺	検査動物数	100	90	90	90	100	100	90	90	90	100
		リンパ組織球系細胞浸潤	13	11	↓2	↓4	↓5	7	2	7	↓1	10
		肺胞内食細胞浸潤	45	36	50	41	43	46	47	36	↓28	49
		急性炎症	5	↓0	2	↓0	2	1	3	1	0	1
	乳腺 (雌)	検査動物数	-	-	-	-	-	99	90	90	89	100
		乳腺のう腫						25	17	19	15	↓12
		鉍質沈着						7	↓1	5	↓1	2
	卵巢	検査動物数	-	-	-	-	-	100	90	90	90	100
		のう胞						10	9	13	↑22	17
	脾臓	検査動物数	99	42	43	45	100	100	39	43	37	100
		腺胞萎縮	17	12	14	9	26	18	2	8	5	↓7
	上皮 小体	検査動物数	98	84	85	86	95	96	85	79	84	92
		過形成	12	12	8	8	↓4	3	6	1	0	4
	下垂体	検査動物数	99	89	89	89	98	97	90	90	87	98
		過形成	3	↑15	5	↑9	6	3	2	3	4	8
	前立腺	検査動物数	100	90	89	89	100	-	-	-	-	-
		リンパ組織球系細胞浸潤	16	↓5	↓2	↓3	↓5					
		慢性活動性炎症	23	↑46	↑53	↑51	↑36					
化膿性炎症		29	18	↓12	↓14	19						
胃	検査動物数	100	40	43	45	98	100	41	44	39	99	
	前胃水腫	4	7	3	3	3	6	3	6	5	↓0	
精巣	検査動物数	100	89	90	89	99	-	-	-	-	-	
	萎縮/変性	15	12	16	↑24	16						
	鉍質沈着	2	7	5	↑8	3						
胸腺	検査動物数	96	39	38	40	99	100	42	44	41	98	
	リンパ球減少	5	3	3	3	↑13	9	4	2	2	11	

Fisher-Irwin の直接確率計算法、↑ ↓ P<0.05、↑↓ P<0.01

-: 該当無し

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

表 1. 統計学的有意差を示す非腫瘍性病変(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
	臓器	所見/検査動物数										
全 投 与 期 間	甲状腺	検査動物数	99	89	90	88	100	100	90	90	89	100
		甲状舌骨管のう腫	43	33	33	32	↓28	39	30	29	33	44
		C細胞過形成	28	30	24	26	28	27	↑38	↑45	↑43	22
	子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	100	90	90	90	100
		線維化						0	0	1	↑4	1

Fisher-Irwin の直接確率計算法、↑ ↓ P<0.05、↑↓ P<0.01

-: 該当無し