

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

2) ラットを用いた混餌法による慢性毒性・発がん性併合試験 (資料T-20)

試験機関 三菱化学安全科学研究所 [GLP 対応]  
報告書作成年 1999年

被験物質:

試験動物: Fischer 系ラット

投与開始時5週齢 (体重 雄 76~93 g、雌 77~94 g)

	1群あたりの動物数		投与開始日~屠殺解剖日
	雄	雌	
投与53週時 中間屠殺対象動物	10	10	雄: 1997年2月12日~1998年2月16日 雌: 1997年2月21日~1998年2月25日
投与105週時 最終屠殺対象動物	50	50	雄: 1997年2月12日~1999年2月12,15,16日 雌: 1997年2月21日~1999年2月22~24日

投与方法: 被験物質を0、15、40および80 ppmの濃度で飼料中に混入し、104週間(24ヶ月)にわたって連続的に自由摂取させた。被験物質を混入した飼料は3~13週間に1回の頻度で調製した。

投与量の設定根拠:

検査項目および結果:

一般状態および死亡: 一般状態および生死を毎日観察した。

最終屠殺対象動物の経時的な生存率の変化を次表に示す。

性別	雄				雌			
	0	15	40	80	0	15	40	80
投与量 (ppm)								
53週時生存率 (%)	100	100	100	98	100	98	100	100
78週時生存率 (%)	98	98	100	94	100	98	100	100
105週時生存率 (%)	84	84	84	86	90	80	88	94

(死亡率に関して Fisher の直接確率法にて検定したが、有意差なし。)

雌雄の被験物質投与群の生存率はいずれも対照群と同等であった。一般状態にも被験物質投与の影響と考えられる変化はみられなかった。

体重: 全動物の体重を投与13週時までは週1回、それ以降は3~4週間に1回測定した。各群の経時的な体重の推移を次表(次頁)に示す。

性別		雄			雌		
		15	40	80	15	40	80
体重	13 週時	100	99	93 b	100	97 b	92 b
	52 週時	100	98	95 b	99	96 b	91 b
	78 週時	100	100	96 b	101	95 b	89 b
	104 週時	100	98	93 b	102	95	87 b
増加量	1-52 週	100	98	93 b	99	94 b	85 b
	1-104 週	100	98	91 b	103	93	80 b

b:  $p < 0.01$  (多重比較検定)、表中の数値は対照群の値を 100 とした時の値。

雌の 40 ppm 群および雌雄の 80 ppm 群の体重および体重増加量は、ほぼ投与期間を通じて対照群に比べて低値を示した。

摂餌量および摂餌効率：各ケージの摂餌量を投与 13 週時までは週 1 回、それ以降は 3~4 週間に 1 回測定した。また、投与 13 週時までは摂餌量の測定毎に摂餌効率（体重増加量÷摂餌量×100）を算出した。

雄の 80 ppm 群および雌の 40 ppm 以上の群で摂餌量の低値が、投与期間を通じてほぼ継続してみられ、被験物質投与による影響と考えられた。

その他、摂餌量および摂餌効率には各被験物質投与群で統計学的有意差が散見されたが、一過性の変化であり、毒性学的に意義のない変化と判断した。

被験物質摂取量：被験物質投与量、摂餌量および体重から、各被験物質投与群の全投与期間における 1 日あたりの平均被験物質摂取量を算出した。その数値を次表に示す。

性別	雄			雌		
	15	40	80	15	40	80
被験物質摂取量 (mg/kg/day)	0.561	1.50	3.07	0.686	1.85	3.79

血液学的検査：投与 14、27 および 79 週時に中間検査として、雌雄の各群 10 匹の眼窩静脈叢から採血した。また、53 および 105 週計画屠殺時には全動物について、麻酔下で後大静脈より採血した。採血はいずれの検査時期でも一晩絶食後に実施し（瀕死期動物を除く）、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、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)、網状赤血球数、血小板数、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、白血球数、白血球百分率

対照群と比較して、統計学的有意差のみられた項目を次表（次頁）に示す。

(血液学的検査)

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		15	40	80	15	40	80
赤血球数	14週	99	99	97			
	27週	101	98	100			
	53週	100	101	99			
	79週	105 a	105	104			
	105週	96	98	102			
MCH	14週				101	102 a	102 b
	27週				99	100	100
	53週				99	99	100
	79週				101	100	99
	105週				101	99	100
網状赤血球数	14週	100	101	98			
	27週	104	101	97			
	53週	104	99	91 a			
	79週	81	80	77			
	105週	152	107	94 a			
血小板数	14週	103	102	101			
	27週	97	97	95			
	53週	95	96	92			
	79週	96	88	86			
	105週	103	99	91 b			
APTT	14週	94	91	90			
	27週	98	96	95			
	53週	96	96	96			
	79週	98	99	107			
	105週	104	102	107 b			
白血球数	14週	94	100	94	91	92	103
	27週	94	90	90	97	87	98
	53週	110	87	90	85	72 a	71 a
	79週	104	91	92	120	135	136
	105週	108	93	86 a	94	86 b	81 b
好酸球数比 <sup>1)</sup> (%)	14週	0.6	1.0	1.6			
	27週	0.9	1.3	1.2			
	53週	1.3	0.8	1.4			
	79週	1.2	1.7	1.9			
	105週	1.8	1.5	1.2 a			
単球数比	14週	137	100	111			
	27週	100	112	105			
	53週	90	99	76			
	79週	102	70	73			
	105週	119	124	132 a			

a : p<0.05, b : p<0.01(多重比較検定)、表中の数値は対照群の値を100とした時の値、1) : 測定値

いずれの検査においても、被験物質の毒性学的影響を示唆する変化はみられなかった。

網状赤血球数の低値が80 ppm群の雄で、MCHの高値が40 ppm以上の群の

雌でみられたが、他の赤血球関連パラメーターには変動がみられず、対照群に比べわずかな変動であり、個別別値のほとんどが背景データの範囲内であった。血小板数の低値およびAPTTの高値が雄の80 ppm群、白血球数の低値が雄の80 ppm群と雌の40 ppm以上の群にみられた。しかし、これらの変化は対照群との比較でもわずかな変動であり、個別別値も背景データの範囲内であった。したがって、網状赤血球、MCH、血小板、APTTおよび白血球数の変化は毒性学的には意義のない変化と考えられた。また、好酸球数比および単球数比の変動が雄の80ppm群でみられたが、いずれの変動も軽微であり、背景データの範囲内の変化であることから偶発的变化と考えられた。

背景データを別表に示す。

血液生化学的検査：上記の血液学的検査と同時期に採取した血液から得られた血清を用いて以下の項目を測定した。

GOT、GPT、 $\gamma$ GT、ALP、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、総蛋白、アルブミン、A/G比、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、クロール、マグネシウムおよびリットル脱水素酵素 (SDH)

なお、105週計画屠殺時には任意の各群10匹を対象とした。対照群に比べ、統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

性別	投与量 (ppm)	雄			雌		
		15	40	80	15	40	80
GPT	14週	90	83 b	78 b			
	27週	103	95	86 a			
	53週	129	91	123			
	79週	111	84	97			
	105週	86	95	74			
$\gamma$ GT (実測値, U/L)	14週	0.0	0.0	0.0			
	27週	0.1	0.0	0.1			
	53週	2.3	2.0	1.1 a			
	79週	3.0	2.5	1.8			
	105週	4.4	4.1	3.1			
ALP	14週	91 b	88 b	85 b			
	27週	102	96	92			
	53週	100	89	84 b			
	79週	110	95	96			
	105週	115	120	89			

a:  $p < 0.05$ , b:  $p < 0.01$  (多重比較検定)、 $\gamma$ GT以外の表中の数値は対照群の値を100とした時の値。

(次頁に続く)

(生化学的検査、続き)

性別	投与量 (ppm)	雄			雌		
		15	40	80	15	40	80
尿素窒素	14週	89 a	98	96	101	106	119 b
	27週	109	116 b	114 b	101	109	115 a
	53週	100	102	109	91	94	99
	79週	96	98	109	102	106	117 b
	105週	93	96	110	97	99	107
クレアチニン	14週	98	98	92			
	27週	106	98	96			
	53週	100	95	102			
	79週	102	93	102			
	105週	100	100	113 a			
グルコース	14週	99	96	91			
	27週	100	99	93 b			
	53週	106	106	110			
	79週	97	95	95			
	105週	103	104	104			
総コレステロール	14週	96	97	85 b	104	100	96
	27週	106	106	87 b	101	98	85 b
	53週	98	96	90	97	101	84 b
	79週	109	106	90	101	99	92
	105週	98	93	84	94	95	85
トリグリセリド	14週	77	87	57 b	98	96	78
	27週	85	106	54 b	111	101	75
	53週	74 a	64 b	62 b	84	47 b	52 b
	79週	94	107	71 a	71	73	62
	105週	72	91	52	39 b	62 a	47 b
総蛋白	14週	99	98	95	101	97	95 a
	27週	103	99	97	99	96	91 b
	53週	98	97 a	97 a	102	101	92 b
	79週	107	104	103	97	98	96
	105週	102	101	99	100	97	95
アルブミン	14週				101	98	97
	27週				100	98	94 b
	53週				102	100	94 b
	79週				100	101	99
	105週				101	99	97
A/G 比	14週	103	104	106	99	102	105 a
	27週	99	101	103	102	103	106
	53週	102	104	104	100	97	104
	79週	94 a	98	101	106 a	107 b	106 a
	105週	96	101	105	102	105	104
カルシウム	14週				101	99	98
	27週				101	98	97 a
	53週				100	99	96 b
	79週				100	99	100
	105週				102	100	98

a : p<0.05, b : p<0.01 (多重比較検定)、表中の数値は対照群の値を 100 とした時の値。(次頁に続く)

(生化学的検査、続き)

性別		雄			雌		
		15	40	80	15	40	80
無機リン	14週	99	94	99			
	27週	102	103	111 b			
	53週	106	106	102			
	79週	107	101	109 a			
	105週	106	107	101			
ナトリウム	14週	100	99	100			
	27週	100	100	100			
	53週	100	100	100			
	79週	100	100	101			
	105週	100	99	99 b			
カリウム	14週	107	103	104	101	101	101
	27週	103	100	103	103	100	102
	53週	103	107 b	108 b	106	118 a	119 a
	79週	110 b	105	108 a	102	102	105
	105週	110 a	112 b	124 b	120 a	107	117 b
コントロール	14週				100	100	100
	27週				100	100	102 b
	53週				100	100	100
	79週				101	101 b	102 b
	105週				99	100	100
SDH	14週	106	77	77			
	27週	118	94	96			
	53週	123	101	146 a			
	79週	139	109	124			
	105週	125	127	127			
マグネシウム	14週	97	99	95	102	101	100
	27週	103	102	105	99	96	100
	53週	107	110	113 b	112	110	113
	79週	105	102	107	98	100	103
	105週	106	100	109	120 b	112 a	114 a

a : p<0.05, b : p<0.01 (多重比較検定)、表中の数値は対照群の値を100とした時の値。

いずれの検査においても、被験物質の毒性学的影響を示唆する変化はみられなかった。

トリグリセライドの低値が15ppm群からみられたが、雄の105週検査時には対照群と比較して有意差がみられず、雌の105週検査時には個別別値のほとんどが背景データの範囲内であり、いずれも経時的な一貫性がみられなかった。カリウムの高値が15ppm群からみられ、雌雄の53週検査時には40ppm以上の群において背景データを超越する個体が散見された。しかし、105週検査時には個別別値のほとんどが背景データの範囲内であり、経時的な一貫性がみられなかった。マグネシウムの高値が雄の80ppm群、雌の15ppm群からみられたが、個別別値は背景データの範囲内であった。これらのことより、トリグリセライド、カリウムおよびマグネシウムの変化は毒性学的には意義のない変化と考えられた。

クレアチニンの高値が雄の 80 ppm 投与群で 105 週検査時にみられたが、軽度な変化であり、105 週検査時に尿素窒素に変化はみられず、個別値のほとんどが背景データの範囲内であることから偶発的な変化と判断した。

ナトリウムの低値が雄の 80 ppm 群で 105 週検査時にみられたが、軽度な変化であり、105 週検査時にクロールに変化はみられず、背景データと同等の平均値を示していることから偶発的な変化と判断した。

尿素窒素および A/G 比の低値が雄の 15ppm 群でみられたが、経時的な一貫性がなく、用量相関性もみられないことから偶発的な変化と判断した。

GPT の低値が雄の 40 ppm 以上の群で、 $\gamma$ GT の低値が雄の 80 ppm 群で、ALP の低値が雄の 15 ppm 以上の群でみられたが、これらの変化は毒性とは反対方向の変動であり、経時的な一貫性がみられないことから毒性学的意義はないものと考えられた。

その他尿素窒素の高値、総コレステロールの低値および総蛋白の低値、血糖の低値、無機リンの高値、SDH の高値およびマグネシウムの高値、A/G 比の高値、アルブミンの低値、カルシウムの低値、クロールの高値が 80 ppm のみあるいは 80 ppm を含む群でみられたが、これらの変化には経時的な一貫性がみられなかった。

背景データを別表に示す。

尿検査 : 投与 14、27 および 79 週の間検査時には、血液学的検査対象動物のうち各群 10 匹を、53 週計画屠殺時には全対象動物を、105 週計画屠殺時には任意の各群 10 匹を用い、個別採尿ケージで採尿し、以下の項目を測定した。

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

シュウ酸カルシウム結晶の発現頻度の高値が 27 週時に雄の 80ppm 群でみられ、リン酸アンモニウム・マグネシウム結晶の発現頻度の低値が 79 週時に雄の 40 ppm 以上の群でみられた。いずれも経時的一貫性がなく、毒性学的に意義のない変化であると考えられた。

眼科学的検査 : 投与開始前に全例、最終屠殺時に対照群と 80 ppm 群の全生存例について以下の項目を検査した。

前眼部、中間透光体、眼底

いずれの投与時期においても、被験物質投与に起因する異常はみられなかった。

器官重量：53 および 105 週屠殺動物の全生存例を対象として、解剖後以下の器官重量（絶対重量）を測定した。また、相対重量として対体重比を算出した。

脳、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣

対照群に比して、統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		15	40	80	15	40	80
体重	53 週	99	96	93 b	102	98	90 b
	(絶食後) 105 週	101	99	93 b	102	95	86 b
脳	53 週 絶対重量	100	99	99	101	100	100
	53 週 対体重比	101	104	106 a	99	103	111 b
	105 週 絶対重量	101	100	100	100	99	99 b
	105 週 対体重比	100	101	108 b	98	105	114 b
肺	53 週 絶対重量	99	99	97	101	101	97
	53 週 対体重比	101	104	104	99	104	107 a
	105 週 絶対重量	104	100	99	97	97	95
	105 週 対体重比	104	101	107 b	95	102	109 b
心臓	53 週 絶対重量	100	98	101	102	98	96
	53 週 対体重比	102	103	109 b	100	100	107 a
	105 週 絶対重量	102	101	98	102	99	96 a
	105 週 対体重比	101	103	107 b	99	105	111 b
肝臓	53 週 絶対重量	99	98	100	105	103	98
	53 週 対体重比	100	103	108 b	103	105	109 b
	105 週 絶対重量	105	105	100	97	94	94
	105 週 対体重比	104	106 b	107 b	95	100	110 b
脾臓	53 週 絶対重量	101	99	94	107	97	94
	53 週 対体重比	123	108	96	105	100	103
	105 週 絶対重量	123	108	96 b	52	55 a	51 b
	105 週 対体重比	122	109	104	50 a	57	58
腎臓	53 週 絶対重量	101	100	102	103	101	99
	53 週 対体重比	103	105 a	110 b	101	103	110 b
	105 週 絶対重量	102	104	103	98	97	95 a
	105 週 対体重比	102	105 b	111 b	96	103	111 b
副腎	53 週 絶対重量	97	92 a	97	106	98	96
	53 週 対体重比	98	97	104	104	100	106
	105 週 絶対重量	109	125	99	125	96	93 b
	105 週 対体重比	108	128	107	121	102	108 b

a : p<0.05, b : p<0.01 (多重比較検定)、表中の数値は対照群の値を 100 とした時の値。

雄の 80ppm 群で 53 週時に肝臓の相対重量の高値がみられ、雄の 40 および 80 ppm 群で 53 週時に腎臓の相対重量の高値、105 週時に肝臓および腎臓の相対重量の高値がみられた。雌の 80 ppm 群で 53 および 105 週時に肝臓および腎臓の相対重量の高値がみられた。

脾臓の絶対重量の低値が 80 ppm 群の雄と 40 ppm 以上の群の雌で 105 週検査時にみられた。そこで、より適切に評価するため病理組織検査で LGL 白血病と診断された個体を除外して集計した結果、40 ppm 群の雌では有意な変動はみられず (雌対照群 vs. 40 ppm 群:  $0.597 \pm 0.218$  g vs.  $0.540 \pm 0.230$



g)、被験物質投与と関連のない偶発的な変化と判断した。しかし、雌雄の 80 ppm 群では LGL 白血病を除外した場合でも有意な変動を示した (雄対照群 vs. 80 ppm :  $0.946 \pm 0.159$  g vs.  $0.832^{**} \pm 0.095$  g、雌対照群 vs. 80 ppm :  $0.597 \pm 0.218$  g vs.  $0.509^{*} \pm 0.110$  g、\* $p < 0.05$ 、\*\* $p < 0.01$ )。この 80 ppm 群での変動は体重の変化に伴う変化であり、毒性学的意義のない変化と判断した。脾臓の相対重量の低値が 15ppm 群の雌で 105 週検査時にみられたが、40ppm 以上の群ではみられないことから、偶発的な変化と判断した。その他の項目の変化は、当該臓器に被験物質の投与に起因した組織変化が認められないこと、体重が対照群に比べ低値であったことを反映する変化であることから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。

剖検 : 全ての動物を対象として、屠殺・解剖時に剖検を実施した。105 週計画屠殺対象動物の主要な剖検所見を次表に示す。

105 週計画屠殺対象動物

性別	雄				雌			
	0	15	40	80	0	15	40	80
投与濃度 (ppm)	0	15	40	80	0	15	40	80
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
肝臓 白色斑	2	1	1	6	7	8	9	20 b
腎臓 暗褐色化	8	6	12	30 b	3	7	7	37 b
ハーダー腺 褐色化	0	2	6 a	29 b	2	1	7	24 b

a :  $p < 0.05$ , b :  $p < 0.01$  (Fisher の直接確率法)

53 週計画屠殺動物では、いずれの群でも被験物質投与に起因した病変の増加は観察されなかった。被験物質の投与に起因した変化として、105 週計画屠殺動物では、肝臓の白色斑が雌の 80 ppm 群、腎臓の暗褐色化が雌雄の 80 ppm 群、ハーダー腺の褐色化が雄の 40 ppm 以上の群と雌の 80 ppm 群で有意に増加した。

病理組織学的検査 : 全ての対照群および 80ppm 群の動物、全ての死亡・瀕死期殺動物を対象に以下の全臓器について病理標本を作製し、鏡検した。さらに、15 および 40ppm 群の全ての動物の肺、肝臓、腎臓および肉眼的病変部についても検査した。また、105 週計画屠殺対象動物についてのみ腸間膜リンパ節とハーダー腺について全例検査した。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、咽頭、喉頭、気管、肺、気管支、心臓、大動脈 (胸部)、顎下腺、舌下腺、肝臓、脾臓、副腎、睪臓、精巣、精巣上体、前立腺腹葉、精嚢、卵巣、子宮、膣、皮膚、舌、食道、胃 (前胃・腺胃)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、膀胱、リンパ節 (下顎・腸間膜)、乳腺、骨格筋 (大腿筋)、坐骨神経、大腿骨 (骨髄を含む)、胸骨 (骨髄を含む)、眼球 (視神経を含む)、ハーダー腺、脊髄 (頸部・胸部・腰部) および全ての肉眼的病変部

主要な非腫瘍性病変を表Ⅰに、腫瘍性病変を表Ⅱに、総腫瘍数および腫瘍保有動物数を表Ⅲに示す。

#### <非腫瘍性病変>

53 週計画殺動物：雌の 80 ppm 群で好塩基性肝細胞小増殖巣が有意に増加した。雄の 40 ppm 以上の群で腎臓の近位尿細管上皮の硝子滴が有意に増加した。硝子滴はシュモール染色、ベルリンブルー染色および PAS 染色に対して反応性を示さず、アザン染色に濃赤色に染まり、抗 $\alpha_{2u}$ グロブリン抗体に対して陰性であった。その他の変化は発現状況から被験物質とは関連のない変化と判断された。

105 週計画殺動物および死亡・瀕死期解剖動物：腸間膜リンパ節における肥満細胞の増加が雄の 80 ppm 群、洞組織球症が雄の 80 ppm 群および雌の 40 ppm 以上の群、腎臓の近位尿細管上皮細胞の肥大が雄の 80 ppm 群および雌の 40 ppm 以上の群、ハーダー腺の分泌亢進が雌雄の 80 ppm 群で有意に増加した。肝臓では好塩基性肝細胞小増殖巣が雌の 40 ppm 以上の群で有意に強く発現した。その他の変化は発現状況から被験物質とは関連のない変化と判断された。

#### <腫瘍性変化>

53 週計画殺動物：細気管支／肺胞上皮腺腫、肝細胞腺腫、子宮内膜間質ポリープ、陰核腺腺腫、皮下織の脂肪腫および線維腫がみられたが、発現状況から被験物質と関連ない変化と判断された。

105 週計画殺動物および死亡・瀕死期解剖動物：対照群と比較して 80 ppm 群で腫瘍発現数および早期に発現する腫瘍は増加しなかった。悪性腫瘍を保有する動物数と LGL 白血病が 80 ppm の雌で有意に減少した。

その他 80 ppm 群のみにみられた腫瘍は雄の造血器系の悪性リンパ腫、口腔の扁平上皮癌、舌の扁平上皮乳頭腫、結腸の血管肉腫、腎臓の移行上皮癌、上皮小体の腺腫、脳の悪性髄膜腫、皮膚の扁平上皮癌、雌の鼻腔の嗅神経芽細胞腫、膈の良性神経鞘腫および間質ポリープ、脳の良性髄膜腫であった。これらは全て 1 例のみの発現であることから、被験物質投与とは関連のない変化と考えられた。

以上、被験物質をラットに 24 ヶ月間投与した結果、発癌性を示唆する変化は雌雄とも認められなかった。また、被験物質に起因する毒性変化として体重、体重増加量、摂餌量の低値が雄 80ppm 群および雌 40ppm 以上の群でみられた。肝臓および腎臓への影響として、相対器官重量の高値が雄 40ppm 以上の群および雌 80ppm 群、肝の白色斑が雌 80ppm 群、腎の暗褐色化が雌雄の 80ppm 群、肝で好塩基性肝細胞増殖巣の増加が雌 40ppm 以上の群、腎で近位尿細管上皮の肥大の増加が雄 80ppm 群および雌 40ppm 以上の群、ならびに近位尿細管上皮の硝子滴の増加が雄 40ppm 以上の群でみられた。その他、ハーダー腺の褐色化が雄 40ppm 以上の群および雌 80ppm

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

群でみられ、同器官で分泌亢進が雌雄の 80ppm 群でみられた。さらに、腸間膜リンパ節の肥満細胞の増加が雄 80ppm 群、洞組織球症の増加が雄 80ppm 群および雌 40ppm 以上の群でみられた。したがって、本試験条件下における無毒性量は雌雄とも 15 ppm（雄：0.561 mg/kg/day、雌：0.686 mg/kg/day）であると判断された。

---

申請者注：

資料 T-14、資料 T-33 および資料 T-34 の知見から、トルフェンピラドはラットにおいてミトコンドリアの呼吸阻害（電子伝達系の複合体 I 阻害）を惹起すると考えられる。本試験で認められた体重の低値や増加抑制、摂餌量の低値、ハーダー腺などの病理学的影響は、このミトコンドリアの呼吸阻害に関連して発現した変化であると推察される。

以下の病理組織学的検査結果表を示す。

表 I : 非腫瘍性病変発生頻度- 53 週中間および 105 週最終屠殺対象動物 : 全動物 (死亡・瀕死期殺 + 計画殺)

表 II-1 : 腫瘍性病変発生頻度- 53 週中間屠殺対象動物 : 全動物 (死亡・瀕死期殺 + 計画殺)

表 II-2 : 腫瘍性病変発生頻度- 105 週最終屠殺対象動物 : 死亡および瀕死期殺動物

表 II-3 : 腫瘍性病変発生頻度- 105 週最終屠殺対象動物 : 計画殺動物

表 II-4 : 腫瘍性病変発生頻度- 105 週最終屠殺対象動物 : 全動物 (死亡・瀕死期殺 + 計画殺)

表 III : 腫瘍総数および腫瘍保有動物数- 105 週最終屠殺対象動物 : 全動物 (死亡・瀕死期殺 + 計画殺)

表 I : 非腫瘍性病変発生頻度- 53 週中間および 105 週最終屠殺対象動物 : 全動物 (死亡・瀕死期殺 + 計画殺)

	臓器	変化/投与量 (ppm)	性別		雄				雌			
					0	15	40	80	0	15	40	80
中間・53 週	肝臓	好塩基性	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	9
		肝細胞	+	0	0	0	0	1	2	2	5 b	
		小増殖巣	++	0	0	0	0	0	0	0	3	
	腎臓	近位尿細管	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	9
		上皮の硝子滴	+	0	1	4 a	4 b	0	0	0	0	
			++	0	0	0	5	0	0	0	0	
最終・105 週	腸間膜リンパ節	肥満細胞増加	検査動物数	50	50	50	50	50	49	50	50	
		洞組織球症		0	0	0	8 b	2	6	7	4	
				2	1	7	19 b	3	1	17 b	33 b	
	肝臓	好塩基性	検査動物数	50	50	50	50	50	49	50	50	
		肝細胞	+	36	38	37	42	32	26	22 b	15 b	
		小増殖巣	++	5	0	7	2	11	15	25	25	
			+++	0	0	1	0	0	1	2	8	
	腎臓	近位尿細管	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		上皮の肥大		0	0	0	18 b	0	0	4 a	19 b	
	ハダセル腺	分泌亢進	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
			6	0 a	10	30 b	0	2	2	6 a		

+: 軽度, ++: 中程度, +++: 重度, a: p<0.05, b: p<0.01 (χ<sup>2</sup>検定)

表 II-1 : 腫瘍性病変発生頻度- 53 週中間屠殺対象動物 : 全動物 (死亡・瀕死期殺 + 計画殺)

	臓器	変化/投与量 (ppm)	性別		雄				雌			
					0	15	40	80	0	15	40	80
53 週	肺	細気管支/肺胞上皮腫 (B)	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	9
				0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	9
				0	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮下織	線維腫 (B)	検査動物数	10	1	0	10	10	0	0	0	9
		脂肪腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	0
				0	0	0	1	0	0	0	0	0
	子宮	内膜間質ポリープ (B)	検査動物数						10	0	0	9
									1	0	0	1
	陰核腺	腺腫 (B)	検査動物数						0	0	1	0
								0	0	1	0	

M: 悪性腫瘍, B: 良性腫瘍, (Fisher の直接確率法で有意差なし)

表Ⅱ-2：腫瘍性病変発生頻度-105週最終屠殺対象動物：死亡および瀕死期殺動物

臓器	性別 変化/投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	15	40	80	0	15	40	80
心臓	検査動物数	8	8	8	7	5	10	6	3
	悪性神経鞘腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
造血器系	検査動物数	8	8	8	7	5	10	6	3
	LGL 白血病 (M)	3	1	3	2	3	3	2	1
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	骨髄性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
鼻腔	検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	1
	嗅神経芽細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
口腔	検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
舌	検査動物数	8	8	8	7	5	10	6	3
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
十二指腸	検査動物数	8	8	7	7	5	9	6	3
	悪性神経鞘腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
空腸	検査動物数	8	8	7	7	5	9	6	3
	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	検査動物数	8	8	8	7	5	9	6	3
	島細胞腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
子宮	検査動物数	/				5	10	6	3
	腺癌 (M)					0	0	1	0
	内臓間質肉腫 (B)					2	2	1	2
	平滑筋肉腫 (M)					0	1	0	0
膈	検査動物数	/				5	10	6	3
	平滑筋肉腫 (M)					0	1	0	0
精巣	検査動物数	8	8	8	7	/			
	良性間質細胞腺癌 (B)	5	6	4	2				
包皮腺	検査動物数	0	0	1	0	/			
	腺癌 (M)	0	0	1	0				
乳腺	検査動物数	7	8	8	7	5	10	6	3
	腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	線維腺腫 (B)	0	0	1	0	0	1	0	1
下垂体	検査動物数	8	8	8	7	5	10	6	3
	前葉腺癌 (M)	0	1	0	0	0	2	0	0
	前葉腺腫 (B)	0	0	1	1	1	1	0	1
甲状腺	検査動物数	8	8	8	7	5	10	6	3
	C細胞腺腫 (B)	1	2	2	0	1	1	1	0
副腎	検査動物数	8	8	8	7	5	10	6	3
	悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	1	1	0	1	0	0
脳	検査動物数	8	8	8	7	5	10	6	3
	良性星細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
皮膚	検査動物数	8	8	8	7	5	10	6	3
	良性角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0

M：悪性腫瘍，B：良性腫瘍，（Fisher の直接確率法で有意差なし）

（次頁に続く）

表Ⅱ-2：腫瘍性病変発生頻度-105週最終屠殺対象動物：死亡および瀕死期殺動物（続き）

臓器	性別 変化/投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	15	40	80	0	15	40	80
皮下織	検査動物数	8	8	8	7	5	10	6	3
	線維腫 (B)	1	3	0	1	0	0	1	0
	横紋筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
骨	検査動物数	0	2	0	0	0	0	0	0
	軟骨肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
ツンバル腺	検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	0
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
腹腔	検査動物数	8	8	8	7	5	10	6	3
	平滑筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0
	脂肪肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	悪性中皮腫 (M)	1	0	2	0	0	0	0	0

M：悪性腫瘍，B：良性腫瘍，（Fisherの直接確率法で有意差なし）

表Ⅱ-3：腫瘍性病変発生頻度-105週最終屠殺対象動物：計画殺動物

臓器	変化/投与量 (ppm)	性 別		雄				雌			
			0	15	40	80	0	15	40	80	
胸腺	検査動物数	41	0	0	43	45	1	0	47		
	良性胸腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0		
脾臓	検査動物数	42	8	5	43	45	2	4	47		
	線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0		
造血器系	検査動物数	42	42	42	43	45	40	44	47		
	LGL白血病 (M)	5	7	4	3	7	2	3	2		
肺	検査動物数	42	42	42	43	45	40	44	47		
	細気管支/肺胞上皮腺腫 (B)	1	1	1	1	0	1	0	2		
胃	検査動物数	42	2	0	43	45	1	1	47		
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0		
結腸	検査動物数	42	0	0	43	45	0	1	47		
	血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0		
肝臓	検査動物数	42	42	42	43	45	40	44	47		
	胆管腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0		
	肝細胞腺腫 (B)	1	1	1	0	1	0	0	0		
膵臓	検査動物数	42	0	0	43	45	0	1	47		
	島細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	1	0		
腎臓	検査動物数	42	42	42	43	45	40	44	47		
	移行上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0		
膀胱	検査動物数	42	0	0	43	45	0	1	47		
	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0		
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0		
子宮	検査動物数					45	10	15	47		
	腺癌 (M)					0	1	0	1		
	内膜間質ホリブ (B)					9	8	11	14		
	内膜間質肉腫 (M)					1	0	0	0		
膣	検査動物数					45	0	1	47		
	良性神経鞘腫 (B)					0	0	0	1		
	扁平上皮乳頭腫 (B)					0	0	1	0		
	間質ホリブ (B)					0	0	0	1		
陰核腺	検査動物数					2	2	1	1		
	腺腫 (B)					2	2	1	1		
精巣	検査動物数	42	40	41	43						
	良性間質細胞腺腫 (B)	35	30	36	33						
包皮腺	検査動物数	1	3	1	0						
	腺癌 (M)	0	1	0	0						
	腺腫 (B)	1	2	1	0						
乳腺	検査動物数	42	2	2	43	45	7	3	47		
	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0		
	線維腺腫 (B)	0	0	2	1	10	6	3	5		
下垂体	検査動物数	42	8	6	43	45	23	21	47		
	前葉腺癌 (M)	1	0	0	0	5	2	0	2		
	前葉腺腫 (B)	5	6	3	4	4	6	5	6		

M：悪性腫瘍，B：良性腫瘍，（Fisherの直接確率法で有意差なし）

（次頁に続く）

表Ⅱ-3：腫瘍性病変発生頻度-105週最終屠殺対象動物：計画殺動物（続き）

臓器	性別 変化/投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	15	40	80	0	15	40	80
甲状腺	検査動物数	42	9	5	43	45	6	5	47
	C細胞腺腫 (B)	6	2	2	5	4	3	1	1
	C細胞癌 (M)	2	1	1	1	1	0	1	0
	ろ胞細胞腺腫 (B)	1	0	0	1	1	0	0	0
上皮小体	検査動物数	42	0	0	43	45	0	0	47
	腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
副腎	検査動物数	42	3	5	43	45	4	2	47
	皮質腺癌 (M)	0	0	0	1	0	1	0	0
	皮質腺腫 (B)	0	0	0	1	1	1	0	1
	良性褐色細胞腫 (B)	1	3	4	1	0	2	1	0
脳	検査動物数	42	0	1	43	45	5	2	47
	良性星細胞腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
	良性顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	2	1	0	0	0
	良性髄膜腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	悪性髄膜腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
皮膚	検査動物数	42	5	5	43	45	1	1	47
	良性マシク欠乏性黒色腫 (B)	0	1	1	2	0	0	0	0
	基底細胞腺腫 (B)	0	0	1	1	1	0	0	0
	良性角化棘細胞腫 (B)	1	1	3	3	0	1	1	0
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	良性毛嚢上皮腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
耳介	検査動物数	0	0	1	1	0	0	0	2
	良性マシク欠乏性黒色腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1
皮下織	検査動物数	42	5	6	43	45	2	0	47
	線維腫 (B)	6	3	5	7	0	2	0	0
	脂肪腫 (B)	0	1	0	1	1	0	0	0
	悪性神経鞘腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0
シソバノミ腺	検査動物数	1	0	0	0	0	0	1	1
	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	1
腹腔	検査動物数	42	42	42	43	45	40	44	47
	脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	悪性間葉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	良性中皮腫 (B)	1	0	0	3	0	0	0	0

M：悪性腫瘍，B：良性腫瘍，（Fisherの直接確率法で有意差なし）



表Ⅱ-4：腫瘍性病変発生頻度-105週最終屠殺対象動物：全動物（死亡・瀕死期殺+計画殺）

臓器	変化/投与量 (ppm)	性 別		雄				雌			
		0	15	40	80	0	15	40	80		
心臓	検査動物数	50	9	10	50	50	10	7	50		
	悪性神経鞘腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0		
胸腺	検査動物数	49	8	8	50	50	11	6	50		
	良性胸腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0		
脾臓	検査動物数	50	16	12	50	50	12	10	50		
	線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0		
造血器系	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50		
	LGL白血病 (M)	8	8	7	5	10	5	5	3 <sup>a</sup>		
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	0	0	1	0		
鼻腔	検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	1		
	嗅神経芽細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1		
肺	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50		
	細気管支/肺胞上皮腺腫 (B)	1	1	1	1	0	1	0	2		
口腔	検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0		
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0		
舌	検査動物数	50	8	8	50	50	10	7	50		
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0		
胃	検査動物数	50	10	6	50	50	11	7	50		
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0		
十二指腸	検査動物数	50	8	7	50	50	9	6	50		
	悪性神経鞘腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0		
空腸	検査動物数	50	9	7	50	50	9	7	50		
	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0		
結腸	検査動物数	50	8	6	50	50	10	6	50		
	血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0		
肝臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50		
	胆管腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0		
	肝細胞腺腫 (B)	1	1	1	0	1	0	0	0		
膵臓	検査動物数	50	8	8	50	50	9	7	50		
	島細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	1	0		
	島細胞腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0		
腎臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50		
	移行上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0		
膀胱	検査動物数	50	8	8	50	50	10	7	50		
	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0		
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0		
子宮	検査動物数	/				50	20	21	50		
	腺癌 (M)					0	1	1	1		
	内膜間質ポリープ (B)					11	10	12	16		
	内膜間質肉腫 (M)					1	0	0	0		
	平滑筋肉腫 (M)					0	1	0	0		

M：悪性腫瘍，B：良性腫瘍，a：p<0.05（Fisherの直接確率法）

（次頁に続く）

表 II - 4 : 腫瘍性病変発生頻度-105 週最終屠殺対象動物 : 全動物 (死亡・瀕死期殺+計画殺) (続き)

臓器	性別 変化/投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	15	40	80	0	15	40	80
腔	検査動物数	/				50	10	7	50
	平滑筋肉腫 (M)					0	1	0	0
	良性神経鞘腫 (B)					0	0	0	1
	扁平上皮乳頭腫 (B)					0	0	1	0
	間質ホリ-ブ (B)					0	0	0	1
陰核腺	検査動物数	/				2	2	1	1
	腺腫 (B)					2	2	1	1
精巣	検査動物数	50	48	49	50	/			
	良性間質細胞腺腫 (B)	40	36	40	35				
包皮腺	検査動物数	1	3	2	0	/			
	腺癌 (M)	0	1	1	0				
	腺腫 (B)	1	2	1	0				
乳腺	検査動物数	49	10	10	50	50	17	9	50
	腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	線維腺腫 (B)	0	0	3	1	10	7	3	6
	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0
下垂体	検査動物数	50	16	14	50	50	33	27	50
	前葉腺癌 (M)	1	1	0	0	5	4	0	2
	前葉腺腫 (B)	5	6	4	5	5	7	5	7
甲状腺	検査動物数	50	17	13	50	50	16	11	50
	C細胞腺腫 (B)	7	4	4	5	5	4	2	1
	C細胞癌 (M)	2	1	1	1	1	0	1	0
	ろ胞細胞腺腫 (B)	1	0	0	1	1	0	0	0
上皮小体	検査動物数	50	8	8	50	50	10	6	50
	腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
副腎	検査動物数	50	11	13	50	50	14	8	50
	皮質腺癌 (M)	0	0	0	1	0	1	0	0
	皮質腺腫 (B)	0	0	0	1	1	1	0	1
	良性褐色細胞腫 (B)	1	3	4	1	0	2	1	0
	悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	1	1	0	1	0	0
脳	検査動物数	50	8	9	50	50	15	8	50
	良性星細胞腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	1
	良性顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	2	1	0	0	0
	良性髄膜腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	悪性髄膜腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1
皮膚	検査動物数	50	13	13	50	50	11	7	50
	良性マシク乏性黒色腫 (B)	0	1	1	2	0	0	0	0
	基底細胞腺腫 (B)	0	0	1	1	1	0	0	0
	良性角化棘細胞腫 (B)	1	1	4	3	0	1	1	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	良性毛嚢上皮腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
耳介	検査動物数	0	0	1	1	0	0	0	2
	良性マシク乏性黒色腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1

M : 悪性腫瘍, B : 良性腫瘍, (Fisher の直接確率法で有意差なし)

(次頁に続く)

表II-4：腫瘍性病変発生頻度-105週最終屠殺対象動物：全動物  
(死亡・瀕死期殺+計画殺) (続き)

臓器	性別 変化/投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	15	40	80	0	15	40	80
皮下織	検査動物数	50	13	14	50	50	12	6	50
	線維腫 (B)	7	6	5	8	0	2	1	0
	脂肪腫 (B)	0	1	0	1	1	0	0	0
	横紋筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	悪性神経鞘腫 (M)	1	1	0	0	0	1	0	0
骨	検査動物数	0	2	0	0	0	1	0	0
	軟骨肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
シロハル腺	検査動物数	1	0	0	0	0	0	2	1
	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	1	0
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	1
腹腔	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	平滑筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0
	脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	脂肪肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	悪性間葉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	良性中皮腫 (B)	1	0	0	3	0	0	0	0
	悪性中皮腫 (M)	1	0	2	0	0	0	0	0

M：悪性腫瘍，B：良性腫瘍，(Fisherの直接確率法で有意差なし)

表III：腫瘍総数および腫瘍保有動物数-105週最終屠殺対象動物：全動物  
(死亡・瀕死期殺+計画殺) (続き)

	性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	15	40	80	0	15	40	80
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
良性腫瘍	腫瘍総数	70	64	70	74	42	40	29	41
	腫瘍保有動物数	43	43	46	42	32	29	24	31
悪性腫瘍	腫瘍総数	16	18	14	14	19	15	10	6
	腫瘍保有動物数	15	17	14	14	17	14	9	6 <sup>b</sup>
総腫瘍	腫瘍総数	86	82	84	88	61	55	39	47
	腫瘍保有動物数	45	45	49	46	41	35	27	33
重複腫瘍保有動物数		29	26	24	28	14	16	10	12
転移腫瘍保有動物数		2	3	1	2	1	3	0	0

b: p<0.01 (Fisherの直接確率法、高用量群のみ実施)

別表：試験機関の背景データ

1.背景データ（血液学的検査）\*1, \*2

性 濃度 (ppm)	検査項目 検査時期 単位	雄					
		網状赤血球数 Week 53 %	網状赤血球数 Week 105 %	血小板数 Week 105 x10 <sup>3</sup> /μ L	APTT Week 105 sec	白血球数 Week 105 x10 <sup>3</sup> /μ L	好酸球数比 Week 105 %
OMI-88							
0	平均値	26.38	29.02	57.46	14.28	41.70	2.1
	標準偏差	2.70	5.69	4.69	1.45	10.90	1.3
	検査数	10	37	37	37	37	37
15	平均値	27.36	44.21	59.01	14.81	44.85	1.8
	標準偏差	1.94	58.14	10.93	1.45	11.42	1.4
	検査数	10	35	35	35	35	35
40	平均値	26.21	30.93	56.93	14.51	38.92	1.5
	標準偏差	1.33	9.72	6.40	1.24	9.01	1.2
	検査数	10	36	36	37	36	37
80	平均値	24.13*	27.30*	52.52**	15.22**	35.74*	1.2*
	標準偏差	1.48	5.72	7.75	1.22	10.43	1.2
	検査数	10	39	39	39	39	39
Test 1	平均値	————	36.83	58.6	14.77	41	2
	標準偏差	————	29.53	15.82	1.23	12.6	1.3
	検査数	————	35	35	35	35	35
	(最大値, 最小値)		(202, 21)	(102.3, 30.8)	(17.7, 11.7)	(76, 23)	(5, 0)
Test 2	平均値	————	————	61.7	15.59	39	2
	標準偏差	————	————	9.96	1.14	10.7	1.8
	検査数	————	————	34	25	35	35
	(最大値, 最小値)			(93.4, 45.6)	(17.6, 13.8)	(84, 24)	(7, 0)
Test 3	平均値	————	————	64.4	14.05	41	2
	標準偏差	————	————	9.87	1.32	12.9	0.9
	検査数	————	————	29	10	29	29
	(最大値, 最小値)			(91, 44.7)	(16, 12)	(89, 25)	(4, 0)
Test 4	平均値	————	————	59.05	14.94	37.79	1.4
	標準偏差	————	————	9.73	1.43	9.12	1.2
	検査数	————	————	33	33	33	33
	(最大値, 最小値)			(71.7, 22.3)	(17.4, 9.7)	(62, 17)	(5, 0)
Test 5	平均値	————	39.79	59.70	14.60	43.46	1.3
	標準偏差	————	26.03	11.23	1.48	14.97	1.1
	検査数	————	39	39	39	39	39
	(最大値, 最小値)		(184, 21)	(104.3, 39.0)	(17.6, 11.9)	(96.2, 27)	(4, 0)
Test 6	平均値	————	36.85	55.80	14.03	39.36	1.8
	標準偏差	————	12.77	14.23	1.61	8.21	1.6
	検査数	————	41	41	39	41	41
	(最大値, 最小値)		(97.9, 18.4)	(109.3, 16)	(17.2, 10.3)	(57, 23)	(6, 0)
Test 7	平均値	24.00	37.99	62.99	13.73	43.13	1.8
	標準偏差	1.41	9.60	7.90	1.16	11.41	1.3
	検査数	10	37	37	37	37	37
	(最大値, 最小値)	(27, 22)	(79.9, 23.2)	(89.9, 51.7)	(15.8, 10.5)	(69.6, 25.1)	(4, 0)

\*, P<0.05; \*\*, P<0.01

# 1, 病理組織学的検査において、造血器腫瘍が認められた動物については、最終の検査（105週）時のデータを除外して集計した。

# 2, 収集期間：1992年9月～1996年12月、系統：Fischer ラット(F344/DuCrj, SPF)、週齢：5週齢投与開始、飼育条件：温度20～25℃、相対湿度40～70%、換気約12回/日、照明12時間/日(7:00～19:00)に自動設定した飼育室を使用し、5μm フィルター濾過後、紫外線照射水道水と放射線滅菌済実験動物用粉末飼料(CRF-1, オリエンタル酵母工業㈱)を自由摂取。動物はケージあたり2匹（同性）ずつ収容。

性 濃度 (ppm)	検査項目 検査時期 単位	雄		雌	
		単球数 Week 105 %	白血球数 Week 53 $\times 10^3/\mu\text{L}$	白血球数 Week 105 $\times 10^3/\mu\text{L}$	
OMI-88 0	平均値	9.0	24.16	26.75	
	標準偏差	3.9	7.32	12.02	
	検査数	37	10	38	
15	平均値	10.7	20.61	25.18	
	標準偏差	4.8	2.89	13.94	
	検査数	35	10	38	
40	平均値	11.2	17.48*	23.00**	
	標準偏差	4.5	4.77	26.68	
	検査数	37	9	41	
80	平均値	11.9*	17.20*	21.68**	
	標準偏差	4.9	5.24	8.59	
	検査数	39	9	44	
Test 1	平均値	5	————	24	
	標準偏差	3.7	————	5.8	
	検査数	35	————	35	
(最大値, 最小値)	(15, 0)			(42, 16)	
Test 2	平均値	9	17	21	
	標準偏差	4.5	3	5.2	
	検査数	35	14	34	
(最大値, 最小値)	(20, 1)		(20, 11)	(43, 14)	
Test 3	平均値	5	19	24	
	標準偏差	3.9	2.8	5.1	
	検査数	29	10	33	
(最大値, 最小値)	(15, 0)		(24, 15)	(38, 13)	
Test 4	平均値	6.0	————	24.84	
	標準偏差	3.8	————	15.53	
	検査数	33	————	38	
(最大値, 最小値)	(13, 0)			(113, 15)	
Test 5	平均値	6.4	————	25.24	
	標準偏差	4.3	————	12.51	
	検査数	39	————	38	
(最大値, 最小値)	(17, 0)			(74.6, 12.3)	
Test 6	平均値	9.5	————	21.08	
	標準偏差	5.7	————	5.61	
	検査数	41	————	36	
(最大値, 最小値)	(27, 0)			(35.5, 11.3)	
Test 7	平均値	3.7	19	28.14	
	標準偏差	2.2	4.16	18.78	
	検査数	37	10	38	
(最大値, 最小値)	(9, 1)		(29, 15)	(99.3, 14.3)	

\*, P<0.05 ; \*\*, P<0.01

1. 背景データ (血液生化学的検査) #1

性 濃度 (ppm)	検査項目 検査時期 単位	雄					
		クレアチニン	トリグリセライド				
		Week 105 mg/dl	Week 14 mg/dl	Week 27 mg/dl	Week 53 mg/dl	Week 79 mg/dl	Week 105 mg/dl
OMI-88 0	平均値	0.52	92.1	96.3	51.7	111.6	42.4
	標準偏差	0.06	26.8	29.7	14.6	32.9	16.9
	検査数	10	10	10	10	10	10
15	平均値	0.52	70.5	82.1	38.4*	105.0	30.7
	標準偏差	0.04	17.8	25.7	10.5	20.3	17.1
	検査数	10	10	10	10	10	10
40	平均値	0.52	79.9	102.3	32.9**	119.4	38.7
	標準偏差	0.08	23.4	23.9	8.4	34.1	23.7
	検査数	10	10	10	10	10	10
80	平均値	0.60*	52.6**	52.3**	31.8**	78.9*	22.0
	標準偏差	0.05	13.3	11.1	8.5	28.8	8.2
	検査数	10	10	10	10	10	10
Test 1	平均値	0.28	106.6	128.8	92.8	150.7	71.3
	標準偏差	0.04	35.7	34.6	16.3	46.1	35.8
	検査数	10	10	10	10	10	10
	(最大値, 最小値)	(0.3, 0.2)	(177, 66)	(183, 87)	(120, 68)	(234, 111)	(163, 35)
Test 2	平均値	0.33	—	111.3	61.6	137.2	103.6
	標準偏差	0.06	—	44.0	23.0	45.0	50.8
	検査数	20	—	9	10	10	20
	(最大値, 最小値)	(0.5, 0.2)	—	(208, 58)	(117, 39)	(219, 69)	(198, 32)
Test 3	平均値	0.54	—	—	—	—	61.6
	標準偏差	0.05	—	—	—	—	26.3
	検査数	32	—	—	—	—	32
	(最大値, 最小値)	(0.6, 0.5)	—	—	—	—	(123, 14)
Test 4(1)	平均値	0.49	—	102.6	51.1	93.7	60.2
	標準偏差	0.06	—	42.5	14.6	33.6	33.3
	検査数	10	—	10	10	10	10
	(最大値, 最小値)	(0.6, 0.4)	—	(202, 58)	(79, 36)	(139, 40)	(127, 22)
Test 4(2)	平均値	0.50	—	—	—	—	84.3
	標準偏差	0.06	—	—	—	—	44.7
	検査数	30	—	—	—	—	30
	(最大値, 最小値)	(0.6, 0.4)	—	—	—	—	(181, 17)

\*, P<0.05; \*\*, P<0.01

# 1, 収集期間: 1992年9月~1999年6月, 系統: Fischer ラット(F344/DuCrj, SPF), 週齢: 5週齢投与開始, 飼育条件: 温度 20~25℃, 相対湿度 40~70%, 換気約 12回/日, 照明 12時間/日(7:00~19:00)に自動設定した飼育室を使用し, 5µm フィルター濾過後, 紫外線照射水道水と放射線滅菌済実験動物用粉末飼料(CRF-1, オリエンタル酵母工業㈱)を自由摂取, 動物はケージあたり 2匹 (同性) ずつ収容.

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

性 濃度 (ppm)	検査項目 検査時期 単位	雄					
		ナトリウム Week 105 mmol/l	Week 14 mmol/l	Week 27 mmol/l	カリウム Week 53 mmol/l	Week 79 mmol/l	Week 105 mmol/l
OMI-88 0	平均値	143.3	5.84	6.09	4.14	5.92	4.17
	標準偏差	0.5	0.53	0.27	0.12	0.20	0.26
	検査数	10	10	10	10	10	10
15	平均値	142.7	6.26	6.27	4.27	6.49**	4.59*
	標準偏差	1.8	0.70	0.53	0.16	0.35	0.24
	検査数	10	10	10	10	10	10
40	平均値	142.5	5.99	6.06	4.45**	6.24	4.67**
	標準偏差	0.8	0.38	0.23	0.18	0.21	0.26
	検査数	10	10	10	10	10	10
80	平均値	141.6**	6.05	6.25	4.47**	6.38*	5.17**
	標準偏差	0.8	0.49	0.55	0.12	0.54	0.85
	検査数	10	10	10	10	10	10
Test 1	平均値	142.4	5.82	5.82	3.99	6.00	4.22
	標準偏差	0.5	0.35	0.42	0.13	0.38	0.23
	検査数	10	10	10	10	10	10
	(最大値, 最小値)	(143, 142)	(6.4, 5.3)	(6.4, 5.1)	(4.2, 3.8)	(6.5, 5.4)	(4.5, 3.8)
Test 2	平均値	142.8	————	5.47	3.35	5.46	3.48
	標準偏差	0.9	————	0.28	0.10	0.21	0.17
	検査数	20	————	10	10	10	20
	(最大値, 最小値)	(144, 141)	————	(6.0, 5.1)	(3.5, 3.2)	(5.7, 5.0)	(3.8, 3.2)
Test 3	平均値	142.5	————	————	————	————	4.22
	標準偏差	0.9	————	————	————	————	0.28
	検査数	32	————	————	————	————	32
	(最大値, 最小値)	(145, 140)	————	————	————	————	(4.9, 3.6)
Test 4(1)	平均値	142.6	————	6.14	4.05	6.45	4.41
	標準偏差	0.8	————	0.29	0.14	0.46	0.64
	検査数	10	————	8	10	10	10
	(最大値, 最小値)	(144, 142)	————	(6.5, 5.8)	(4.3, 3.8)	(7.4, 5.9)	(6.1, 4.0)
Test 4(2)	平均値	142.0	————	————	————	————	4.47
	標準偏差	1.2	————	————	————	————	0.47
	検査数	30	————	————	————	————	30
	(最大値, 最小値)	(144, 140)	————	————	————	————	(6.0, 3.8)

\*, P<0.05 ; \*\*, P<0.01

性 濃度 (ppm)	検査項目 検査時期 単位	雌 トリグリセライド				
		Week 14	Week 27	Week 53	Week 79	Week 105
		mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
OMI-88 0	平均値	44.9	62.2	31.1	75.2	46.4
	標準偏差	16.5	18.3	7.8	29.8	19.3
	検査数	10	10	10	10	10
15	平均値	44.0	69.3	26.1	53.4	17.9**
	標準偏差	13.2	17.0	8.7	16.1	5.0
	検査数	10	10	10	10	10
40	平均値	42.9	62.7	14.6**	54.6	28.8*
	標準偏差	16.7	19.8	3.5	25.2	31.2
	検査数	10	10	10	10	10
80	平均値	35.2	46.4	9.8**	46.4	21.8**
	標準偏差	6.7	14.0	2.0	24.2	22.1
	検査数	10	10	9	10	10
Test 1	平均値	55.7	99.3	32.9	101.6	104.0
	標準偏差	17.5	20.9	9.2	43.5	94.3
	検査数	10	10	10	10	10
(最大値, 最小値)	(89, 37)	(142, 77)	(53, 18)	(189, 50)	(367, 38)	
Test 2	平均値	————	50.4	33.9	104.2	58.8
	標準偏差	————	10.9	10.0	32.0	29.8
	検査数	————	10	10	10	20
(最大値, 最小値)	————	(74, 38)	(55, 21)	(162, 62)	(123, 18)	
Test 3	平均値	————	————	————	————	48.5
	標準偏差	————	————	————	————	30.8
	検査数	————	————	————	————	35
(最大値, 最小値)	————	————	————	————	(162, 11)	
Test 4(1)	平均値	————	66.7	19.3	68.9	64.0
	標準偏差	————	29.1	6.8	30.4	38.5
	検査数	————	10	10	10	10
(最大値, 最小値)	————	(126, 32)	(31, 11)	(117, 35)	(122, 22)	
Test 4(2)	平均値	————	————	————	————	70.9
	標準偏差	————	————	————	————	50.3
	検査数	————	————	————	————	31
(最大値, 最小値)	————	————	————	————	(241, 23)	

\*, P<0.05 ; \*\*, P<0.01



性 濃度 (ppm)	検査項目 検査時期 単位	雌					マグネシウム
		Week 14 mmol/l	Week 27 mmol/l	カリウム Week 53 mmol/l	Week 79 mmol/l	Week 105 mmol/l	Week 105 mg/dl
OMI-88 0	平均値	5.63	5.70	3.98	5.90	4.51	2.80
	標準偏差	0.40	0.55	0.25	0.50	0.65	0.33
	検査数	10	10	10	10	10	10
15	平均値	5.71	5.88	4.20	6.01	5.40*	3.36**
	標準偏差	0.35	0.34	0.36	0.48	1.10	0.37
	検査数	10	10	10	10	10	10
40	平均値	5.71	5.68	4.69*	6.00	4.83	3.13*
	標準偏差	0.51	0.28	0.68	0.55	0.50	0.16
	検査数	10	10	10	10	10	10
80	平均値	5.66	5.81	4.72*	6.21	5.29**	3.18*
	標準偏差	0.29	0.28	0.88	0.55	0.44	0.23
	検査数	10	10	9	10	10	10
Test 1	平均値	5.58	5.41	4.03	5.36	4.58	——
	標準偏差	0.58	0.22	0.33	0.27	1.00	——
	検査数	10	10	10	10	10	——
	(最大値, 最小値)	(6.9, 5.1)	(5.7, 5.0)	(4.6, 3.5)	(5.8, 4.9)	(7.4, 4.1)	——
Test 2	平均値	——	5.41	3.38	5.37	3.73	——
	標準偏差	——	0.38	0.30	0.52	0.25	——
	検査数	——	10	10	10	20	——
	(最大値, 最小値)	——	(5.9, 4.9)	(3.8, 2.9)	(6.5, 4.7)	(4.4, 3.2)	——
Test 3	平均値	——	——	——	——	5.16	2.85
	標準偏差	——	——	——	——	1.31	0.45
	検査数	——	——	——	——	35	35
	(最大値, 最小値)	——	——	——	——	(9.4, 3.5)	(4.0, 2.1)
Test 4(1)	平均値	——	6.08	4.21	5.86	4.67	2.96
	標準偏差	——	0.43	0.34	0.25	0.57	0.80
	検査数	——	10	10	10	10	10
	(最大値, 最小値)	——	(6.8, 5.5)	(5.0, 3.9)	(6.3, 5.3)	(6.0, 3.9)	(5.2, 2.4)
Test 4(2)	平均値	——	——	——	——	4.58	2.71
	標準偏差	——	——	——	——	0.42	0.24
	検査数	——	——	——	——	31	31
	(最大値, 最小値)	——	——	——	——	(5.9, 3.7)	(3.2, 2.2)

\*, P<0.05 ; \*\*, P<0.01