

9. 反復経口投与神経毒性

(資料 15)

PDJのラットを用いた90日間反復経口投与神経毒性試験

試験機関：(株)三菱化学安全科学研究所〔GLP対応〕

報告書作成年：2003年

検体純度： %

供試動物： F344/DuCrj ラット(Fischer、SPF)、1群雌雄各10匹、開始時6週齢、
体重 雄 112~132g、雌 89~103g

投与期間： 90日間 (2002年9月17日~2002年12月16日(雄)、2002年9月18日~
2002年12月17日(雌))

投与方法： 検体を0、1000、3000、10000ppmの濃度で飼料に混合し、90日間にわたって
随時摂食させた。検体を混入した飼料は7週間に1回調製した。(調製後9
週間以内に使用した。)

用量設定根拠： 同研究所で実施した同系統を用い0、1000、3000、10000ppmの用量によ
る「PDJのラットを用いた混餌法による13週間亜急性経口毒性試験」(試験
番号：6L303、資料15)の結果を基に用量を決定した。すなわち、3000ppm
以上の群では、血清中総コレステロールの高値及びクロールの低値が雄で、
血小板数の低値及び血清中尿素窒素の高値が雌で認められた。10000ppm群
では、体重増加の抑制ないし抑制傾向が雌雄で、ヘモグロビン濃度及び平均
赤血球血色素量の低値、血清中の総蛋白の低値及びA/G比の高値が雄で、摂
餌量の減少傾向、尿沈渣での白血球及び硝子円柱の発現頻度の上昇が雌で認
められた。したがって、本試験の投与量は体重増加の抑制ないし抑制傾向が
みられた10000ppmを高用量とし、以下3000、1000及び0ppmを設定した。

観察・検査項目及び結果：

死亡率；生死を毎日観察した。

死亡は認められなかった。

一般状態；一般状態を毎日観察した。

投与による影響は認められなかった。

体重変化；投与開始前、開始から毎週1回すべての動物の体重を測定し、前回測定からの体重増加量も算出した。
 体重の推移を次表に示す。

単位：g

性別	雄				雌				
	0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000	
投与量(ppm)									
(投与日)	1	119.9	119.5	122.1	122.1	97.4	96.6	96.5	96.9
	8	154.9	153.0	154.9	151.5	114.4	112.5	112.1	109.8
	15	186.3	183.9	186.2	183.8	125.9	122.7	121.7	↓119.2
	22	210.1	208.6	211.2	208.9	136.8	132.2	132.6	↓128.8
	29	231.2	229.8	233.3	230.5	146.8	141.8	↓141.1	↓136.4
	36	242.9	240.8	244.9	243.2	152.6	147.9	↓146.5	↓141.6
	43	260.5	256.0	259.5	256.3	159.1	153.0	↓152.2	↓147.3
	50	275.5	270.8	273.4	270.4	164.1	158.5	157.5	↓151.5
	57	287.6	283.1	286.7	280.6	169.0	163.2	↓160.8	↓153.4
	64	290.9	287.6	290.0	284.1	170.7	167.8	164.5	↓157.0
	71	300.9	297.0	299.3	290.8	174.6	170.8	168.3	↓160.9
	78	309.9	303.7	308.7	297.9	176.5	172.4	170.1	↓162.6
	85	316.1	311.2	314.7	303.6	179.1	175.2	172.1	↓164.5
	91	317.1	312.6	316.0	305.9	180.0	175.6	171.9	↓163.4
増加量 ¹⁾	100.0	97.9	98.3	93.2	100.0	95.6	91.3	↓80.5	

多重比較検定 ↑↓：P<0.05 ↑↓：P<0.01

1)：投与期間中（投与1日から91日）の総体重増加量の対照群に対する比率（%）

体重の低値が、3000及び10000ppm群の雌で継続して認められた。10000ppm群の雄では体重の有意な低値は認められず、体重増加量の低値も散発的であったが、体重増加抑制率は約7%であった。同条件で行った「PDJのラットを用いた混餌法による13週間亜急性経口毒性試験」（試験番号：6L303、資料15）では10000ppm群の雌雄で体重増加抑制あるいはその傾向が認められており、雄の体重増加抑制率は約8%であった。したがって、本試験の10000ppm群の雄も体重増加が抑制されたものと考えられる。

この他、体重増加量の低値が3000ppm群の雄で、体重増加量の高値が1000ppm群の雌で認められたが、それぞれ1回のみの変化であり、検体投与とは関連がない変化と判断した。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量の結果を次表に示す。

単位：g/animal/day

性別	雄				雌				
	0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000	
投与量(ppm)									
(投与日)	8	11.32	11.64	11.27	10.55	8.84	8.78	8.37	↓8.15
	15	13.49	13.55	13.61	13.32	9.20	9.21	8.89	8.68
	22	13.51	13.80	13.60	13.33	9.18	8.65	8.70	↓8.23
	29	13.72	13.87	14.03	13.55	9.59	9.39	↓8.61	↓8.43
	36	13.54	13.74	14.08	13.94	9.58	9.65	9.52	↓8.75
	43	13.52	13.72	13.62	13.75	9.31	9.18	8.71	↓8.31
	50	13.65	13.61	13.88	13.77	9.42	9.33	9.11	8.71
	57	14.24	13.86	13.98	13.57	9.59	9.48	9.15	↓8.41
	64	14.13	14.08	14.05	14.27	8.81	8.85	8.81	↓8.12
	71	13.51	13.86	13.97	13.68	9.18	9.25	↓8.56	↓8.13
	78	13.53	13.64	13.60	13.10	9.38	9.62	9.41	↓8.71
	85	14.49	14.36	14.04	↓13.47	9.41	9.37	8.62	↓8.29
	91	13.76	14.15	14.04	13.89	8.69	9.35	8.74	8.76

多重比較検定 ↑↓：P<0.05 ↑↓：P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率（%）を表す。

摂餌量の低値が、10000ppm 群の雌で投与期間中に継続して認められた。食餌効率に検体投与の影響はみられなかった。

この他、摂餌量の低値が、10000ppm 群の雄及び 3000ppm 群の雌で認められたが、1～2回のみ継続性のない変化であることから、検体投与とは関連のない偶発性変化と判断した。食餌効率の低値が、10000ppm 群の雌雄、3000及び 1000ppm 群の雄で認められたが、いずれも散発的で継続性のない変化であることから、偶発性変化と判断した。食餌効率の高値が 1000及び 10000ppm 群の雌で認められたが、ともに1回のみの変化であることから検体投与とは関連のない偶発性変化と判断した。

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)		1000	3000	10000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	55.3	164	544
	雌	61.4	179	588

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ゼオン株式会社にある。

詳細な状態の観察；投与開始前、投与 2、5、9 及び 13 週時に各群雌雄各 10 匹を対象として、以下の項目の測定を行った。

飼育ケージ（振戦、間代性痙攣、強直性痙攣、呼吸）、

ハンドリング（ケージからの取り出し易さ、ハンドリングに対する反応、攻撃性、皮膚（外傷、皮膚の色調）、被毛（被毛の汚れ）、眼（眼球突出、眼瞼閉鎖状態）、粘膜（結膜の色調）、分泌物、流涙、流涎、立毛、瞳孔径）

オープンフィールド（立ち上がり、覚醒度、排尿、排便、体位・姿勢、呼吸、歩行の異常、運動協調性、振戦、間代性痙攣、強直性痙攣、常同行動、異常行動）

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別	雄			
投与量(ppm)	0	1000	3000	10000
検査期間(週)	2	2	2	2
排尿 なし	9	5	3 **	7
あり	1	5	7	3

Fisher の直接確率法 ** : $P < 0.01$

投与による影響は認められなかった。

3000ppm 群の雄で投与 2 週時に排尿した動物が有意に増加したが、用量とは関連がないこと、投与 2 週時のみの変化であることから検体投与とは関連のない変化と判断した。

機能検査；投与開始前、投与 2、5、9 及び 13 週時に各群雌雄各 10 匹を対象として、以下の項目を検査した。

刺激に対する反応（接近反応、接触反応、聴覚反応、テールピンチ反応、空中正向反応）

握力（前肢握力、後肢握力）

自発運動量

（刺激に対する反応性）

投与による影響は認められなかった。

（握力測定）

投与による影響は認められなかった。

(自発運動量測定)

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

単位：Count

投与量(ppm)	0	1000	3000	10000
投与 13 週の雄				
0-10 分	2403.3	2279.8	2436.4	2500.3
10-20 分	1700.6	1632.8	1920.0	1918.8
20-30 分	1006.1	1177.0	1118.5	1457.9
30-40 分	753.6	702.9	657.2	1047.6
40-50 分	448.6	423.5	324.4	↑ 1107.1
50-60 分	432.7	721.8	261.2	573.7
合計	6744.9	6937.8	6717.7	↑ 8605.4
投与 5 週の雌				
0-10 分	2237.0	2263.1	2254.0	2507.0
10-20 分	884.9	1269.3	1370.8	↑ 1623.4
20-30 分	491.6	421.8	694.7	987.1
30-40 分	72.4	269.6	429.8	223.2
40-50 分	28.4	193.0	135.9	29.3
50-60 分	24.6	39.7	47.0	26.7
合計	3738.9	4456.5	4932.2	5396.8

多重比較検定 ↑ ↓ : P<0.05

投与による影響は認められなかった。

自発運動量の高値が、投与 13 週の測定開始後 40-50 分及び 1 時間の合計に 10000ppm 群の雄で認められたが、1 時間を通しての運動量の推移は対照群と大きな差はないこと、他の週には認められないこと、運動量に関連すると思われる立ち上がりや覚醒度をはじめとする他の検査項目に異常はないことから、偶発性の変化と判断した。10000ppm 群の雌で投与 5 週の測定開始後 10-20 分に高値が認められたが、これらは 1 回のみが発現であることから偶発性変化と判断した。

眼科学的検査；「PD」のラットを用いた混餌法による 13 週間亜急性経口毒性試験（試験番号：6L303、資料 15）で実施されており、検体投与に関連のある異常は認められなかった。したがって、本試験では眼科学的検査を実施しなかった。

肉眼的病理検査；投与期間終了時に各群雌雄各 10 匹を対象に検査した。

投与による影響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日本ゼオン株式会社にある。

肝臓の横隔膜面結節が 10000 及び 1000ppm 群の雄、3000ppm 群の雌で各 1 例に、精巢の小型化が 3000ppm 群で 1 例に認められた。しかし、これらの変化は自然発生的に認められる変化であり、その発現に用量との関連はみられなかったことから、いずれも偶発病変と判断した。

病理組織学的検査；投与期間終了時に各群雌雄各 5 匹を対象に、チオペンタールナトリウムを腹腔内に投与して麻酔し、0.2mol/L リン酸緩衝液と 4%グルタルアルデヒド液を混合（1 対 1）した固定液を用いて灌流固定した後、対照群及び 10000ppm 群の以下の組織について病理標本を作成し、鏡検した。

大脳中心部（前脳及び海馬含む）、中脳、小脳、橋、延髄、眼球（視神経及び網膜を含む）、脊髄の頸膨大（脊髄神経節、脊髄神経の腹根及び背根を含む）、脊髄の腰膨大（脊髄神経節、脊髄神経の腹根及び背根を含む）、坐骨神経（近位）、頸骨神経（膝部及び腓腹筋分岐部）、腓腹筋

いずれもパラフィン包埋し、H.E 染色標本を作製した。

対照群及び 10000ppm 群に検体投与による影響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 90 日間飼料混入投与による神経毒性試験において、いずれの用量群においても神経毒性を示唆する変化は認められなかった。本剤の神経毒性に関する無毒性量は雌雄ともに 10000ppm（平均被験物質摂取量；雄 544mg/kg/day、雌 588mg/kg/day）を上回ると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

10. 28日間反復投与遅発性神経毒性

90日間反復経口投与神経毒性試験等の結果から急性遅発性神経毒性有するおそれがないと認められるため本試験成績の提出を省略します。

11. 慢性毒性及び発がん性

(資料 19)

1) ラットを用いた混餌法による慢性毒性/発癌性併合試験

試験機関：(株)三菱化学安全科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2000年

検体純度： %

試験動物：Fischer ラット(F344/DuCrj,SPF) 1群雌雄各 60 匹、開始時 5 週齢、
体重 雄 83~113g、雌 73~90g
投与後 53 週に 1 群 10 匹を中間屠殺した。

投与期間：24 ヶ月 (1997 年 5 月 31 日~1999 年 6 月 16 日)

投与方法：検体を 0、400、2000、10000 の濃度で飼料に混合し、混餌法による経口投与とし 104 週間毎日投与した。被験物質混合飼料は 5~12 週間毎に調製した。

投与量設定根拠：先に行ったラットを用いた混餌法による 13 週間亜急性経口毒性試験 (用量：0,1000,3000 および 10000ppm)の結果、10000ppm 群の雌雄で 10%前後の体重増加抑制が認められた。この他に 3000ppm 以上の群で血小板数の低値、クロールの低値等が認められたが、対照群との差は僅かであった。以上の結果から本試験の最高用量を 10000ppm、以下中および低用量を 2000 および 400ppm とし、対照群を含めた 4 群とした。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；毎日 1 回観察した。週 1 回は触診を行った。

死亡率・・・2000ppm 群の雌で死亡動物が多く発現し、有意な差が第 100 週に認められたが、10000ppm 群の雌では同様な変化は認められないことから、被験物質投与とは関連のない偶発的な変化と判断した。

投与量(ppm)		0	400	2000	10000
死亡率 (%)	♂	20.0	18.0	14.0	14.0
	♀	18.0	22.0	34.0	18.0

一般状態・・・対照群を含むいずれかの群で 5 例以上に発現した変化は、雄では皮下腫瘍、貧血、雌では眼球突出、眼球混濁、皮下腫瘍、腹腔内結節であった。しかし、これらはラットを用いた発癌性試験ではしばしば認められる変化であり、その発現数が被験物質投与群で用量に伴って、且つ経時的に増加することはなかった。従って、これらは被験物質投与とは関連がない偶発変化と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

またその他の種々の変化についても、その発現状況から被験物質投与とは関連がないと判断した。

体重；第 13 週までは毎週 1 回、それ以後は 3 ないし 4 週に 1 回測定した。

体重の低値が 10000ppm 群の雌雄で第 1 週以降継続して認められた。2000ppm 群の雄でも体重の低値が第 3、4 週と第 7～16 週にかけて認められたが、その後は対照群と同様に推移したことから、被験物質の慢性毒性を示唆するものではないと判断した。

摂餌量；第 13 週までは毎週 1 回、それ以後は 3 ないし 4 週に 1 回測定した。

摂餌量の低値ないしその傾向が 10000ppm 群の雌雄で第 1 週以降継続して認められた。その他にも摂餌量の低値が 2000ppm 群の雄で第 1、3、7～12、16～23 週に、同群の雌で第 1、3、4、6、7、10、11、19～26、41、56、60、97 週に、また、400ppm 群の雄で第 12～23、34、56 週に、同群の雌で第 4、7、23 週に認められた。しかしいずれも対照群との差はごく僅かであった。また本変化は主として第 56 週までの変化であり、その後は 2000ppm 群の雌の第 60 および 97 週だけの変化であることから、2000ppm 以下の群に認められた本変化は被験物質の慢性毒性を反映したものではないと判断した。

食餌効率；週 1 回測定した。算出は第 13 週までとした。

食餌効率の低値が 10000ppm 群の雄で第 1、7 週、雌で 1、4、5 週に、食餌効率の高値が 400ppm 群の雌で第 6 週にそれぞれ認められたが、いずれも一過性の変化であることから、毒性学的には意義のない変化と判断した。

被験物質摂取量；第 13 週までは毎週 1 回、それ以後は 3 ないし 4 週に 1 回、1 日あたりの被験物質摂取量を以下の計算式を用いて算出した。

$$\text{被験物質摂取量} = \frac{1 \text{ 匹あたりの摂餌量(g/day)} \times 10^3 \times \text{被験物質設定濃度(ppm)} \times 10^{-6}}{\text{平均体重(g)} \times 10^{-3}} \text{ (mg/kg/day)}$$

投与量(ppm)		400	2000	10000
平均被験物質摂取量 (mg/kg/day)	♂	14.4	72.3	376
	♀	17.8	89.0	458

血液学的検査；第 27 および 79 週時に中間検査として 105 週計画解剖動物の各用量群、雌雄 10 匹の動物から無麻酔下で眼窩静脈叢より採血し、下記の項目を測定した。第 53 および 105 週計画解剖時の全生存動物についてはペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与により麻酔し、後大静脈より採血し、下記項目を測定した。いずれの検査時期の動物も検査前日の夕方から絶食した。絶食時間は中間検査の場合は約 21～25 時間、計画解剖の場合は約 21～24 時間であった。瀕死期解

剖動物は以下の(8)、(9)を除く項目を可能な限り測定した。但し前日の夕方からの絶食は行わなかった。

- 検査項目** (1)赤血球数(RBC) (2)ヘモグロビン濃度(Hb) (3)ヘマトクリット値(Ht)
 (4)平均赤血球容積(MCV) (5)平均赤血球血色素量(MCH)
 (6)平均赤血球血色素濃度(MCHC) (7)血小板数(PLT) (8)プロトロンビン時間(PT)
 (9)活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT) (10)白血球数(WBC) (11)白血球百分率

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄						雌					
	2000		10000				400	2000	10000			
検査時期(週)	27	105	27	53	79	105	53	53	27	79	105	
RBC		107.2↑										
Hb		107.3↑					104.1↑	103.4↑		95.1↓		
Ht		106.8↑										
MCV				97.8↓	96.9↓	97.4↓					98.1↓	
MCH						97.0↓			96.9↓		98.1↓	
PLT	91.2↓	91.4↓	90.8↓	91.2↓		92.6↓						
リンパ球比		113.9↑										
分節核好中球比		80.6↓										

↑↓: 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

血小板数の低値が 10000ppm 群の雄で 27、53 および 105 週検査時に、2000ppm 群の雄で 27 および 105 週検査時にそれぞれ認められた。

平均赤血球容積(MCV)の低値が 10000ppm 群の雄で 53、79 および 105 週検査時に、同群の雌で 105 週検査時に、平均赤血球血色素量(MCH)の低値が 10000ppm 群の雄で 105 週検査時に、同群の雌で 27 および 105 週検査時にそれぞれ認められた。しかし、同検査時の 10000ppm 群の赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値に有意な変化が認められないことから、いずれも毒性学的には意義のない変化と判断した。また、赤血球数、ヘマトクリット値およびリンパ球比の高値と分節核好中球比の低値が 2000 ppm 群の雄で 105 週検査時に、ヘモグロビン濃度の高値が 2000ppm 群の雄で 105 週検査時と 400 および 2000ppm 群の雌で 53 週検査時にそれぞれ認められたが、同様な変化は 10000ppm 群の雌雄には認められないことから、これらの変化も毒性学的には意義のない変化と判断した。この他にヘモグロビン濃度の低値が 10000ppm 群の雌で 79 週検査時に認められたが、10000ppm 群の雌の 105 週検査時には認められないことから、この変化も毒性学的に意義のない変化と判断した。

血液生化学的検査；第 27 および 79 週時には各群血液学的検査対象動物のうちの 10 匹、第 53 週計画解剖時には全対象動物、また第 105 週計画解剖時には各群 10 匹の動物について、血液学的検査用と同時に採取した血液を室温で約 30 分間放置後遠心分離し、得られた血清を用いて下記の項目を測定した。

- 検査項目** (1)ASAT(GOT) (2)ALAT(GPT) (3)γGT (4)ALP (5)総ビリルビン (6)尿素窒素 (7)クレアチン (8)グルコース (9)総コレステロール (10)トリグリセリド (11)総蛋白 (12)アルブミン (13)A/G 比 (14)カルシウム (15)無機リン (16)ナトリウム(Na) (17)カリウム(K) (18)クロール(Cl)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄					雌						
	400	2000		10000		400		2000		10000		
投与量(ppm)	27	53	27	53	79	105	53	79	105	53	79	105
検査時期(週)		85.5↓										105
ASAT(GOT)												
ALAT(GPT)												126.6↑
γGT		54.5↓										↑
ALP		84.0↓										
総ビリルビン							↑				↓	
尿素窒素		114.7↑	124.2↑	113.8↑				113.0↑		118.1↑	118.9↑	116.0↑
グルコース												
総コレステロール	91.6↓		88.8↓	84.2↓	77.8↓	68.6↓				84.6↓	82.1↓	
トリグリセリド*							151.8↑					
総蛋白				95.2↓								
アルブミン												
A/G比				106.1↑	105.0↑							
無機リン		108.3↑	112.8↑								105.9↑	
クロール	100.8↑	99.0↓	98.2↓	98.2↓	98.2↓	97.7↓				98.1↓	97.8↓	97.9↓

↑ ↓ : 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(%)を表したものの

クロールの低値が10000ppm群の雌雄で27、53、79および105週検査時に、尿素窒素の高値が10000ppm群の雌雄で27、53および79週検査時に、総コレステロールの低値が10000ppm群の雄で27、53、79および105週検査時にそれぞれ認められた。また、トリグリセリドの低値が10000ppm群の雄で27週検査時に認められた。なお、尿素窒素の高値が2000ppm群の雌で53週検査時に、総コレステロールの低値が2000ppm群の雄で27週検査時と10000ppm群の雌で27および53週検査時にそれぞれ認められたが、経時的な推移からみて、被験物質の慢性毒性を示唆するものではないと判断した。

ALAT(GPT)の高値が10000ppm群の雌で53週検査時に、γGTおよびALPの低値が2000ppm以上の群の雄で53週検査時に、γGTの高値が10000ppm群の雌で79週検査時に、総ビリルビンの低値が400ppm以上の群の雌で79週検査時に、A/G比の高値が10000ppm群の雄の53および79週検査時と同群の雌の53週検査時と同群の雄の53週検査時にそれぞれ認められた。しかし、この低値が10000ppm群の雌の27週検査時に、無機リンの高値が10000ppm群の雄で27および53週検査時にそれぞれ認められた。しかし、これらの変化はいずれも用量との関連がない変化ないし経時的な一貫性のない変化であることから、毒性的には意義のない変化と判断した。この他にもASAT(GOT)の低値が2000ppm群の雄で27週検査時に、クロールの高値が400ppm群の雄で27週検査時に、総ビリルビンおよびトリグリセリドの高値が400ppm群の雌で53週検査時に、グルコースの低値が400ppm群の雌で105週検査時にそれぞれ認められたが、いずれも経時的な一貫性はなく、毒性的には意義のない変化と判断した。

尿検査；第 27 および 79 週時には各群の血液学的検査対象動物のうちの 10 匹、第 53 週計画解剖時には全対象動物、また第 105 週計画解剖前には各群 10 匹の動物について、得られた新鮮尿を用いて下記(1)～(9)の項目を、約 16 時間蓄尿を用いて(10)、(11)の項目を測定した。

- 検査項目 (1)pH (5)ビリルビン (9)色調
 (2)蛋白 (6)潜血 (10)尿量
 (3)グルコース (7)ウロビリノーゲン (11)比重
 (4)ケトン体 (8)尿沈渣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌					
	2000	10000		2000		10000			
投与量(ppm)	2000	10000		2000		10000			
検査時期(週)	53	27	53	27	79	27	53	79	105
蛋白	↓		↓						
ケトン体		↓	↓						
AMP			↑						
比重				98.2↓	97.2↓	97.6↓	97.6↓	96.7↓	98.7mV
尿量					189.2↑	196.1↑	181.4↑	200.7↑	154.5↑

↑↓：P<0.05 ↑↓：P<0.01 AMP：リン酸アンモニウムマグネシウム

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

比重の低値および尿量の高値が 10000ppm 群の雌で 27、53、79 および 105 週検査時に認められた。

その他に蛋白の低値が 2000ppm 以上の群の雄で 53 週検査時に、比重の低値および尿量の高値が 2000ppm 群の雌で 79 週検査時に、比重の低値が 2000ppm 群の雌で 27 週検査時に、ケトン体の低値が 10000ppm 群の雄で 27 および 53 週検査時に、沈渣中のリン酸アンモニウムマグネシウムの発現頻度の高値が 10000ppm 群の雄で 53 週検査時にそれぞれ認められたが、いずれの変化も経時的な一貫性がないことから、毒性学的には意義のない変化と判断した。

眼科学的検査；投与開始前に全例および第 105 週計画解剖前に対照群ならびに 10000ppm 群の全生存動物について下記の項目を検査した。第 105 週計画解剖前の検査の結果、被験物質投与によると考えられる異常が認められなかったため、他の用量群の動物については検査しなかった。なお、(2)、(3)の項目の検査は散瞳剤点眼後に行った。

- (1)前眼部 (2)中間透光体 (3)眼底

第 105 週検査の結果、対照および 10000ppm 群の雌雄に角膜混濁、角膜血管新生および水晶体混濁が認められた。しかし、いずれの変化も 10000ppm 群で発現頻度が明らかに増加することはなかったことから、被験物質投与による影響はなかったと判断した。なお、投与前の検査では雌雄の全例に異常は認められなかった。

病理学的検査：

1) 器官重量

第 53 および 105 週計画解剖時の全生存動物について下記の器官重量を測定した。また、解剖日の体重に基づいて相対重量（対体重比）を算出した。

脳、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄						雌					
	400		2000		10000		400		2000		10000	
投与量(ppm)												
検査時期(週)	53	105	53	105	53	105	53	105	53	105	53	105
体 重						95.6↓					90↓	81.3↓
脳	重量								96.9↓			
	対体重比									106.2↑	109.8↑	122.2↑
肺	重量										94.2↓	92.4↓
	対体重比									113.1↑		113.1↑
肝臓	重量											92.6↓
	対体重比			94.6↓	107.7↑		92.5↓				111.9↑	113.9↑
脾臓	重量						84.9↓					89.8↓
	対体重比						90.2↓					83.6↓
腎臓	重量											92.5↓
	対体重比				92.8↓	111.0↑	94.9↓					87.8↓
副腎	重量											107.7↑
	対体重比		93.8↓		89.6↓		86.3↓					82.6↓
精巣	重量											
	対体重比		90.6↓		85.6↓							101.8↑
卵巣	重量											
	対体重比											85.0↓

↑ ↓ : 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

脾臓の絶対重量および相対重量の低値が 10000ppm 群の雄で 105 週検査時に認められた。副腎の絶対重量の低値が 400ppm 以上の群の雄で 105 週検査時に認められたが、雄の同検査時の相対重量の低値は 400 および 2000ppm 群のみであった。また、有意差の認められた雄の副腎の絶対重量値および相対重量値は今回の試験とほぼ同時期に実施したラットを用いた慢癌併合試験の対照群の雄の値（添付資料）とほぼ同程度であることから、雄の副腎重量の変化は毒性学的に意義のない変化と判断した。肺の絶対重量の低値が 10000ppm 群の雌で 53 および 105 週検査時に、肺の相対重量の高値が 2000ppm 以上の群の雌で 105 週検査時に、肝臓の絶対重量の低値が 10000ppm 群の雌雄で 105 週検査時に、肝臓の相対重量の高値が 10000ppm 群の雌で 53 および 105 週検査時に、脾臓

の絶対重量の低値が 10000ppm 群の雌で 53 および 105 週検査時に、腎臓の絶対重量の低値が 10000ppm 群の雄の 105 週検査時と同群の雌の 53 および 105 週検査時に、腎臓の相対重量の高値が 10000ppm 群の雌で 105 週検査時に、副腎の絶対重量の低値が 10000ppm 群の雌で 105 週検査時に、副腎の相対重量の高値が 10000ppm 群の雌で 105 週検査時にそれぞれ認められた。その他に卵巣の絶対重量の低値が 10000ppm 群の雌で 105 週検査時に、脳相対重量の高値が 10000ppm 群の雄の 105 週検査時と同群の雌の 53 および 105 週検査時と 2000ppm 群の雌の 105 週検査時にそれぞれ認められた。しかし、これらの重量変化はいずれも体重増加の抑制を反映した見かけ上の変化ないしは体重の増加抑制に伴った変化であり、毒性学的には意義のない変化と判断した。また、脳相対重量の低値が 2000ppm 群の雌で 53 週検査時に、腎臓の絶対重量の高値が 10000ppm 群の雄で 53 週検査時に、肝臓の相対重量の低値が 2000ppm 群の雄で 105 週検査時に、肝臓の相対重量の高値が 10000ppm 群の雄で 53 週検査時に、腎臓の相対重量の高値が 10000ppm 群の雄で 53 週検査時に、腎臓の相対重量の低値が 2000ppm 群の雄で 105 週検査時にそれぞれ認められたが、経時的に一貫性のない変化ないしは 10000ppm 群では認められない変化であることから、毒性学的には意義のない変化と判断した。

2) 病理解剖検査

計画解剖動物と瀕死期解剖動物は採血後、腹大動脈を切断・放血し、安楽死させた後に、また、死亡動物は発見後速やかに剖検し、その肉眼所見を記録した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄								雌							
	53				105				53				105			
	0	400	2000	10000	0	400	2000	10000	0	400	2000	10000	0	400	2000	10000
検査時期(週)	53				105				53				105			
投与量(ppm)	0	400	2000	10000	0	400	2000	10000	0	400	2000	10000	0	400	2000	10000
数	10	10	10	10	50	50	50	50	10	10	10	10	50	50	50	50
所見																
肝臓 横隔膜面結節					2	7	*	7	4	*	*	2				
肝臓 結節													5	*	2	1
腎臓 暗褐色化					1	5	5	*								
精巣 結節					47	*	43	45								
精巣 小型化					10	9	4	*								
卵巣 結節													0	0	*	1
子宮 内膜ホリフ													6	5	8	*
甲状腺 結節					12	10	11	*								
皮下織 腫瘍													17	10	10	**

* : P<0.05 ** : P<0.01

①53 週計画解剖動物

肝横隔膜面結節の発現数が 400 および 2000ppm 群の雌で有意に減少した。この変化は本来奇形に類するものであり、今回雌の対照群では 4 例に発現したが、400 および 2000ppm 群では全く発現しなかったため対照群との間に偶発的に有意差が生じたものであり、被験物質投与との関連はないと判断した。

②105 週計画解剖動物

腎臓の暗褐色化の発現数が 10000ppm 群の雄で、子宮の内膜ポリープの発現数が 10000ppm 群の雌で有意に増加した。

精巣の小型化および甲状腺の結節の発現数が 10000ppm 群の雄で、皮下織の腫瘤の発現数が 10000ppm 群の雌で有意に減少したが、発現数の減少の毒性学的意義は低いことから、これらの変化を被験物質投与による毒性変化として捉える必要はないものと判断した。また、いくつかの所見が 400 あるいは 2000ppm 群で有意な発現率で認められたが、10000ppm 群での発現が有意ではないことから偶発的な事象と判断した。

上述以外の変化で、雌雄とも対照群を含むいずれかの群で 10 例以上に発現した変化は、雌雄の脾臓の腫大と皮下織の腫瘤、雄の精巣の結節および軟化、ならびに精囊の小型化、雌の胸腺の小型化、肝臓の横隔膜面結節、赤色斑および白色斑、腎臓の暗褐色化、下垂体の結節および赤色斑、ならびに脳の陥没であったが、被験物質投与群で明らかな発現数の増加を示すものはなかったことから、被験物質投与との関連はないと判断した。

3)病理組織学的検査

全動物の下記の器官・組織を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定し、保存した。死亡動物以外の眼球とハーダー腺は Davidson 液で固定し、保存した。

脳、下垂体、甲状腺(両側)および同一切片上にある上皮小体、胸腺、気管、肺および気管支、心臓、大動脈(胸部)、唾液腺(下顎・舌下；両側)、肝臓、脾臓、副腎(両側)、膵臓、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺腹葉、精囊、卵巣(両側)、子宮、膈、皮膚および皮下織、舌、食道、胃(前胃・腺胃)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓(両側)、膀胱、リンパ節(下顎・腸間膜)、乳腺、筋肉(大腿筋；片側)、坐骨神経(片側)、大腿骨および骨髄(片側)、胸骨および骨髄、眼球およびハーダー腺(両側)、脊髄(頸部・胸部・腰部)、全ての肉眼的異常部位

対照群と 10000ppm 群の全例と 400 および 2000ppm 群の投与期間中に死亡・瀕死期解剖した動物の上記の器官・組織、400 および 2000ppm 群の全例の肺、肝臓、腎臓ならびに全群の肉眼的異常部位は常法に従って H.E.染色標本を作製し、鏡検した。

3) - 1. 腫瘍性変化

①53 週計画解剖動物

精巣間細胞腫、子宮の内膜間質ポリープ、下垂体前葉腺腫、甲状腺 C 細胞癌および眼瞼の無色素性黒色腫が対照群を含む各群で散発的に認められたが、10000ppm 群の雌雄ではそれらの腫瘍が認められないことから、被験物質投与との関連はないと判断した。

性 別 投与量(ppm)	雄				雌			
	0	400	2000	10000	0	400	2000	10000
精巣 間細胞腫	[10] 1	[2] 0	[2] 0	[10] 0				
子宮 内膜間質ポリープ					[10] 2	[3] 2	[4] 1	[10] 0
下垂体 前葉腺腫	[10] 1	[0]	[0]	[10] 0				
甲状腺 C 細胞癌	[10] 1	[0]	[0]	[10] 0				
眼瞼 無色素性黒色腫					[0]	[1] 1	[0]	[0]

[]は検査動物数を示す。

②105 週計画解剖動物

期間別発現頻度を表-1 (p76~p88) に示す。

被験物質に起因すると思われる腫瘍の増数や稀な腫瘍の発現はなかった。

なお、雄で重複腫瘍保有動物数が対照群と比較して 10000ppm 群で有意に減少した。これは、10000ppm 群では腫瘍の中で特に良性腫瘍数が減少したことによる差異であるが、個々の腫瘍型では有意な減少がみられないことから、それぞれの良性腫瘍が群内で少しずつ減少したものと判断した。

対照群を含む雌雄のいずれかの群で 5 例以上に発現した腫瘍およびそれに関連する増殖性変化を次ページに示す。

個々の腫瘍あるいは腫瘍と前腫瘍性の増殖性変化を合わせて検討しても、被験物質投与群で増加する変化はなかった。心臓の良性シュワン細胞腫の発現数が 10000ppm 群の雌で対照群と比較して少なく、105 週生存後解剖動物ではその発現がなかったため有意差もみられた。同様に 10000ppm 群の雌では乳腺腫瘍および前腫瘍性変化が全く認められず、個々の腫瘍では線維腺腫の発現数が有意な減少となった。しかし、このような腫瘍発現数の減少は発癌性評価のうえでは意義のない事象と判断した。

10000ppm 群のみで発現した腫瘍は、雄では盲腸および結腸の腺癌、肝臓の肝細胞腺腫、脳の良性星状膠細胞腫、四肢および鼻面の扁平上皮乳頭腫であり、雌では造血臓器の組織球性肉腫およびリンパ球性白血病、肝臓の胆管腫、卵巣の良性顆粒膜・莢膜細胞腫、膣の間質ポリープ、脳の悪性細網細胞症であった。これらの腫瘍は一般に本系統のラットを用いた発癌性試験では稀ながら発現することが知られており、いずれも当所で過去に経験したことのある自然発生腫瘍であることから、被験物質との関連はないと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

いずれかの群で5例以上に発現した腫瘍およびそれに関連する増殖性変化

性 別	雄								雌							
	1~52				105				1~52				105			
検査時期(週)																
投与量(ppm)	0	400	2000	10000	0	400	2000	10000	0	400	2000	10000	0	400	2000	10000
心臓	[0]	[0]	[0]	[0]	[50]	[10]	[7]	[50]	[0]	[0]	[1]	[0]	[50]	[11]	[17]	[50]
良性血管瘤	0	0	0	0	3	1	0	5	0	0	0	0	5	0	0	1
造血臓器	[0]	[0]	[0]	[0]	[13]	[8]	[8]	[9]	[0]	[0]	[0]	[0]	[15]	[9]	[10]	[12]
LGL白血球	0	0	0	0	11	7	7	8	0	0	0	0	11	9	7	9
精巣	[0]	[0]	[0]	[0]	[50]	[48]	[49]	[50]								
良性間細胞腫	0	0	0	0	43	35	36	40								
限局性間細胞増生	[10]	[2]	[2]	[10]												
	5	1	0	9	20	20	17	17								
子宮									[0]	[0]	[1]	[0]	[50]	[21]	[34]	[50]
内膜間質ポリープ									0	0	0	0	10	7	12	17
内膜間質肉腫									[0]	[0]	[1]	[0]				
平滑筋腫									0	0	0	0	2	1	0	2
平滑筋肉腫									[0]	[0]	[1]	[0]				
内膜増生									0	0	0	0	1	0	0	0
									[0]	[0]	[1]	[0]	0	1	0	0
									[10]	[3]	[4]	[10]	7	0	2	10
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
乳腺	[0]	[0]	[0]	[0]	[50]	[11]	[13]	[50]	[0]	[0]	[1]	[0]	[50]	[17]	[23]	[50]
線維腺腫	0	0	0	0	1	2	4	2	0	0	0	0	11	6	7	0
腺腫	[0]	[0]	[0]	[0]					[0]	[0]	[1]	[0]				
腺癌	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
増生	[10]	[0]	[0]	[10]	0	0	0	0	[0]	[0]	[1]	[0]	2	0	1	0
	0			0	2	0	0	1	[10]	[0]	[0]	[10]	1	1	0	0
									0			0				
下垂体	[0]	[0]	[0]	[0]	[50]	[23]	[15]	[50]	[0]	[0]	[1]	[0]	[50]	[37]	[33]	[50]
前葉腺腫	0	0	0	0	4	9	5	4	0	0	0	0	7	10	8	6
前葉腺癌	[0]	[0]	[0]	[0]					[0]	[0]	[1]	[0]				
限局性前葉細胞増生	[10]	[0]	[0]	[10]	1	0	0	0	0	0	0	0	4	5	1	1
	0			0	20	8	5	19	[10]	[1]	[0]	[10]	23	10	8	17
									0			0				
甲状腺	[0]	[0]	[0]	[0]	[50]	[18]	[18]	[50]	[0]	[0]	[1]	[0]	[50]	[15]	[21]	[49]
C細胞腺腫	0	0	0	0	9	4	7	7	0	0	0	0	3	3	7	9
C細胞癌	[0]	[0]	[0]	[0]												
限局性C細胞増生	[10]	[0]	[0]	[10]	4	2	1	1	[0]	[0]	[0]	[0]	0	0	0	0
	1			1	19	10	7	27	[10]	[0]	[0]	[10]	26	6	1	15
									1			0				
副腎	[0]	[0]	[0]	[0]	[50]	[10]	[7]	[50]	[0]	[0]	[1]	[0]	[50]	[12]	[19]	[50]
良性褐色細胞腫	0	0	0	0	9	1	0	4	0	0	0	0	0	0	2	0
限局性髄質細胞増生	[10]	[0]	[0]	[10]					[10]	[0]	[0]	[10]				
	0			0	8	0	0	8	0			0	2	0	1	4
皮下織	[0]	[0]	[0]	[0]	[50]	[17]	[12]	[50]	[0]	[0]	[1]	[0]	[50]	[11]	[17]	[50]
線維腫	0	0	0	0	11	9	7	9	0	0	0	0	0	0	0	0

[]は検査動物数を示す。

** : P<0.01

性 別	雄				雌			
	0	400	2000	10000	0	400	2000	10000
重複腫瘍保有動物数	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]
	41	29	29	31*	18	13	20	20

[]は検査動物数を示す。

* : P<0.05

3)-2. 非腫瘍性変化

①53 週計画解剖動物：肝細胞肥大が 10000ppm 群の雌雄で多数例に認められ、有意差もみられた。この変化は、雄では小葉中心性に雌では肝小葉全域でび漫性に発現していた。腎臓の近位尿細管上皮の硝子滴が、2000ppm 以上の群の雄で有意に減少した。また 2000ppm 以上の群の雄では、近位尿細管上皮におけるリポフスチンの沈着が有意に増加した。この変化は、雌の 10000ppm 群でも有意ではなかったが認められた。このほか対照群を含むいずれかの群で半数例（5 例）以上に発現した変化は、雄では心臓の限局性炎症性細胞浸潤、肝臓の胆管増生、腎臓の好塩基性尿細管および精巣の限局性間細胞増生であり、雌では肝臓の好塩基性肝細胞小増殖巣と小肉芽腫、膵臓の限局性リンパ球浸潤およびハーダー腺の限局性炎症性細胞浸潤であった。しかし、これらはいずれもラットでは加齢に伴ってしばしば認められる非特異的な変化であり、被験物質投与との関連はないと判断した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄				雌				
	投与量(ppm)	0	400	2000	10000	0	400	2000	10000
肝臓	[10]	[10]	[10]	[10]	[10]	[10]	[10]	[10]	[10]
肝細胞肥大 (小葉中心性)	0	0	0	6**					
肝細胞肥大 (小葉全域でび慢性)					0	0	0	7**	
腎臓	[10]	[10]	[10]	[10]					
尿細管上皮におけ るリポフスチン沈着	4	6	10**	10**					
尿細管上皮の 硝子滴	8	5	2**	1**					

[]は検査動物数を示す。

* : P<0.05 ** : P<0.01

②105 週計画解剖動物：腎臓の近位尿細管上皮におけるリポフスチンの沈着の発現数が雌雄とも 2000ppm 以上の群で有意に増加した。また、腎盂腔の結石の発現数が 10000 ppm 群の雌で有意に増加した。結石は剖検ではとらえられず、鏡検下で初めて検出できる程度の大きさであった。これらとは逆に、いわゆるラットの慢性進行性腎症の発現数が 10000ppm 群の雄では有意に減少して、雌ではその前駆病変である好塩基性尿細管の発現数が有意に減少した。10000ppm 群の雄では好塩基性尿細管の発現数が有意に増加し、多くの動物で慢性進行性腎症にまで至ってないことが判明した。このほか対照群を含むいずれかの群で 10 例以上に発現した変化は、雄では心臓の線維化、脾臓の髓外造血亢進、大腿骨・胸骨骨髓の造血細胞増数、腺胃粘膜のびらん、肝臓の好塩基性肝細胞小増殖巣、同じく好酸性肝細胞小増殖巣、肉芽腫および胆管増生、膵臓の限局性腺房萎縮と限局性リンパ球浸潤、精巣のび慢性精細管萎縮と限局性

間細胞増生、精巣上体の精子減少、精囊の萎縮、前立腺の反応性腺上皮増生と限局性炎症性細胞浸潤、下垂体の限局性前葉細胞増生、甲状腺の限局性 C 細胞増生、およびハーダー腺の分泌亢進と限局性炎症性細胞浸潤であり、雌では心臓の線維化と限局性炎症性細胞浸潤、脾臓の髓外造血亢進とヘモジデリン沈着、大腿骨・胸骨骨髓の造血細胞増数、腺胃粘膜のびらん、肝臓の髓外造血亢進、好塩基性肝細胞小増殖巣、肉芽腫、限局性炎症性細胞浸潤および胆管増生、膵臓の限局性リンパ球浸潤、子宮の内膜増生、下垂体前葉ののう胞様病変と限局性前葉細胞増生、甲状腺の限局性 C 細胞増生、副腎皮質における限局性好酸性細胞増生、皮膚の毛のう炎、大腿骨・胸骨の骨硬化症、およびハーダー腺の限局性炎症性細胞浸潤であった。しかし、これらの変化はいずれも本系統のラットを用いた発癌性試験ではしばしば認められる自然発生性の変化であり、被験物質との関連はないと判断した。また、腎臓の遠位尿細管の拡張の発現頻度が 2000ppm 群の雄で有意に減少したが、10000ppm 群での発現数に有意な減少が認められないことから偶発的な事象と判断した。

途中死亡・瀕死期解剖動物では、腎臓の近位尿細管上皮におけるリポフスチンの沈着の発現数が雄の 10000ppm 群で有意に増加した。また、尿細管の褐色色素沈着の発現数の有意な減少が被験物質投与群の雌で認められたが、途中死亡・瀕死期解剖動物および 105 週生存後解剖動物を合わせた全動物では有意な減少が認められないことから偶発的な事象と判断した。

105 週生存後解剖動物では、上述した変化の他に好塩基性肝細胞小増殖巣の発現数の有意な増加が 400 および 2000ppm 群の雄、肝臓の限局性炎症性細胞浸潤と小肉芽腫の発現数の有意な増加が 2000ppm 群の雄、腎臓ののう胞の発現数の有意な増加が 2000ppm 群の雌で認められたが、同様な変化は 10000ppm 群には認められないことから偶発的な事象と判断した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別 投与量(ppm)	雄				雌			
	0	400	2000	10000	0	400	2000	10000
腎臓	[50]	[49]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]
好塩基性尿細管	14	14	18	38**	28	28	21	15**
慢性進行性腎症	32	33	33	3**				
遠位尿細管拡張	4	2	0*	2				
腎盂腔の結石					4	1	4	21**
尿細管上皮におけるリポフスチン沈着	0	0	20**	44**	1	5	17**	19**

[]は検査動物数を示す。

* : P<0.05 ** : P<0.01

3)－③途中死亡・瀕死期解剖動物における主要な死亡・衰弱原因

死亡・衰弱原因のほとんどが腫瘍性の変化であった。そのうち雌雄各群とも LGL 白血病に起因したものが最も多く、雌ではこれに次いで下垂体腫瘍に起因したものが多かった。2000ppm 群の雌では死亡・瀕死期解剖動物が 17 例とやや多く発現したが、LGL 白血病が 5 例、下垂体腫瘍が 3 例、骨髄性白血病と卵巣腫瘍が各 2 例、悪性リンパ腫、陰核腺、脳、子宮、乳腺の腫瘍が各 1 例と、種々の臓器にわたって様々な腫瘍が発現し、臓器にも腫瘍型にも特定の傾向はみられなかった。なお、2000ppm 群の雌 1 例が投与開始後 36 週に瀕死期解剖され、小脳に発生した髄膜腫が衰弱原因と判明したが、本例は自然発生腫瘍が偶発的に早期発現したものと判断した。

結論（認められた所見）

10000ppm 群の雄

体重および摂餌量の低値

血小板の低値

総コレステロールの低値

脾臓の絶対重量および相対重量の低値

腎臓の近位尿細管上皮におけるリポフスチンの沈着

塩素の低値、尿素窒素の高値

腎臓の暗褐色化

肝細胞肥大（53 週計画解剖動物のみ）

良性腫瘍発現数減少

腎臓の近位尿細管上皮の硝子滴発現数減少（53 週計画解剖動物のみ）

10000ppm 群の雌

体重および摂餌量の低値

血小板の低値

中性脂肪の低値

子宮の内膜ポリープ

腎臓の近位尿細管上皮におけるリポフスチンの沈着

腎盂腔の結石

塩素の低値、尿素窒素の高値

尿比重の低値、尿量の高値

肝細胞肥大（53 週計画解剖動物のみ）

心臓の良性シュワン細胞腫発現数減少

2000ppm 群の雄

血小板の低値

腎臓の近位尿細管上皮におけるリポフスチンの沈着

腎臓の近位尿細管上皮の硝子滴発現数減少 (53 週計画解剖動物のみ)

2000ppm 群の雌

血小板の低値

腎臓の近位尿細管上皮におけるリポフスチンの沈着

以上、PDJ をラットに 24 ヶ月間投与した結果、被験物質の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、2000ppm 以上の群で被験物質に起因した毒性変化が認められたが、400ppm 群では毒性変化は認められなかった。従って、本試験条件下における無毒性量は雌雄とも 400ppm (雄 14.4mg/kg/day、雌 17.8mg/kg/day)であると判断した。

添付資料

1. 背景データ (雄：副腎重量)

濃度 (ppm)	検査項目 検査時期 単位	副腎 (雄)			試験条件
		最終体重 Week105 g	絶対重量 Week105 mg	相対重量 Week105 ×10 ³ %	
PDJ					
0	平均値	389.5	58.56	15.28	投与期間：1997.5.31-1999.6.4
	標準偏差	47.6	13.77	4.09	系統：Fischer ラット(F344/DuCrj,SPF)
	検査数	40	40	40	週齢：5 週齢投与開始
400	平均値	399.0	54.93*	13.85**	飼育条件：温度 20~24℃, 相対湿度 40-70%
	標準偏差	29.9	12.16	3.28	換気約 12 回/日,
	検査数	41	41	41	照明 12 時間/日(7:00~19:00)
2000	平均値	401.2	52.48**	13.08**	飲用水：5 μm フィルター濾過後, 紫外線照射水道水
	標準偏差	26.8	7.01	1.51	飼料：放射線滅菌済粉末飼料(CRF-1)
	検査数	43	43	43	動物収容匹数：ポリカーボネート製ケージに 2 匹(同性)
10000	平均値	372.4**	50.53**	13.62	
	標準偏差	26.8	5.63	1.73	
	検査数	43	43	43	
背景データ					
0 (最大値, 最小値)	平均値	381.0	51.36	13.49	投与期間：1997.2.12-1999.2.16
	標準偏差	23.9	7.49	1.96	系統：Fischer ラット(F344/DuCrj,SPF)
	検査数	42	42	42	週齢：5 週齢投与開始
			(71.8, 22.6)	(18.5, 6.9)	飼育条件：温度 20~24℃, 相対湿度 40-70%
					換気約 12 回/日,
					照明 12 時間/日(7:00~19:00)
					飲用水：5 μm フィルター濾過後, 紫外線照射水道水
					飼料：放射線滅菌済粉末飼料(CRF-1)
					動物収容匹数：ポリカーボネート製ケージに 2 匹(同性)

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

表-1 腫瘍性変化期間別発現頻度表(雄)

所見	投与量 (ppm)	途中死亡・瀕死期解剖(週)					合計	計画解剖 105(週)	合計
		1~52	53~65	66~78	79~91	92~105			
心臓 良性シュワン細胞腫	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 0	[10] 0	[40] 3	[50] 3
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	[1] 1	[10] 1
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[0] 0	[7] 0
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 1	[7] 1	[43] 4	[50] 5
脾臓 血管腫	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 0	[10] 0	[40] 1	[50] 1
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	[12] 0	[21] 0
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[8] 0	[15] 0
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[43] 0	[50] 0
脾臓 血管肉腫	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 0	[10] 0	[40] 0	[50] 0
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	[12] 1	[21] 1
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[8] 1	[15] 1
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[43] 0	[50] 0
造血臓器 組織球肉腫	0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[4] 0	[4] 0	[9] 1	[13] 1
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[2] 0	[3] 0	[5] 0	[8] 0
	2000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[3] 0	[5] 0	[8] 0
	10000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[4] 0	[4] 0	[5] 0	[9] 0
造血臓器 LGL白血病	0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[4] 3	[4] 3	[9] 8	[13] 11
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[2] 2	[3] 2	[5] 5	[8] 7
	2000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[3] 3	[3] 3	[5] 4	[8] 7
	10000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[4] 3	[4] 3	[5] 5	[9] 8
造血臓器 骨髄球性白血病	0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[4] 1	[4] 1	[9] 0	[13] 1
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 1	[2] 0	[3] 1	[5] 0	[8] 1
	2000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[3] 0	[5] 0	[8] 0
	10000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[4] 1	[4] 1	[5] 0	[9] 1
肺 細気管支/ 肺胞上皮腺癌	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 0	[10] 0	[40] 1	[50] 1
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	[41] 1	[50] 1
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[43] 3	[50] 3
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[43] 4	[50] 4
空腸 腺腫	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[8] 0	[9] 0	[40] 1	[49] 1
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[4] 0	[7] 0	[0] 0	[7] 0
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[5] 0	[6] 0	[0] 0	[6] 0
	10000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[5] 0	[43] 0	[48] 0

[]は検査動物数を示す。

*:P<0.05、 **:P<0.01

表-1 腫瘍性変化期間別発現頻度表(雄) つづき

所見	投与量 (ppm)	途中死亡・瀕死期解剖(週)					合計	計画解剖 105(週)	合計
		1~52	53~65	66~78	79~91	92~105			
空腸 良性腫瘍	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[8] 0	[9] 0	[40] 1	[49] 1
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[4] 0	[7] 0	[0] 0	[7] 0
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[5] 0	[6] 0	[0] 0	[6] 0
	10000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[5] 0	[43] 0	[48] 0
盲腸 腺癌	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[8] 0	[9] 0	[40] 0	[49] 0
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[4] 0	[4] 0	[8] 0	[0] 0	[8] 0
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[0] 0	[7] 0
	10000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 0	[6] 0	[43] 1	[49] 1
結腸 腺癌	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 0	[10] 0	[40] 0	[50] 0
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	[0] 0	[9] 0
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[0] 0	[7] 0
	10000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[43] 1	[50] 1
肝臓 肝細胞腺腫	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 0	[10] 0	[40] 0	[50] 0
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[43] 0	[50] 0
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[43] 1	[50] 1
膵臓 Islet cell adenoma	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 0	[10] 0	[40] 4	[50] 4
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	[1] 0	[10] 0
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[5] 1	[6] 1	[2] 0	[8] 1
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[43] 2	[50] 2
膵臓 Islet cell carcinoma	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 0	[10] 0	[40] 0	[50] 0
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	[1] 0	[10] 0
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[5] 0	[6] 0	[2] 1	[8] 1
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[43] 0	[50] 0
膵臓 Mixed acinar- Islet cell adenoma	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 0	[10] 0	[40] 0	[50] 0
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	[1] 0	[10] 0
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[5] 0	[6] 0	[2] 1	[8] 1
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[43] 0	[50] 0
精巣 良性間質細胞腫瘍	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 9	[10] 9	[40] 34	[50] 43
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 2	[4] 2	[9] 4	[39] 31	[48] 35
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[6] 2	[7] 2	[42] 34	[49] 36
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 4	[7] 4	[43] 36	[50] 40

[]は検査動物数を示す。

*:P<0.05、 **:P<0.01

表-1 腫瘍性変化期間別発現頻度表(雄) つづき

所見	投与量 (ppm)	途中死亡・瀕死期解剖(週)						計画解剖 105(週)	合計
		1~52	53~65	66~78	79~91	92~105	合計		
精巣 Sertoli cell tumor, benign	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 0	[10] 0	[40] 0	[50] 0
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	[39] 0	[48] 0
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[42] 1	[49] 1
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[43] 0	[50] 0
陰茎包皮腺 腺腫	0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[1] 0	[1] 1	[2] 1
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[1] 0	[1] 0	[2] 0
	2000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[1] 0	[0] 0	[1] 0
	10000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 1	[1] 1	[2] 0	[3] 1
陰茎包皮腺 癌	0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[1] 0	[1] 0	[2] 0
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 1	[0] 0	[1] 1	[1] 1	[2] 2
	2000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 1	[1] 1	[0] 0	[1] 1
	10000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[1] 0	[2] 2	[3] 2
乳腺 腺腫	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 0	[10] 0	[40] 1	[50] 1
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	[2] 0	[11] 0
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[6] 1	[13] 1
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[43] 0	[50] 0
乳腺 線維腺腫	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 0	[10] 0	[40] 1	[50] 1
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	[2] 2	[11] 2
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[6] 4	[13] 4
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[43] 2	[50] 2
下垂体 前葉腺癌	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 1	[10] 1	[40] 0	[50] 1
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	[14] 0	[23] 0
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[5] 0	[6] 0	[9] 0	[15] 0
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[43] 0	[50] 0
下垂体 前葉腺腫	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 1	[10] 1	[40] 3	[50] 4
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[4] 2	[9] 2	[14] 7	[23] 9
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[5] 1	[6] 1	[9] 4	[15] 5
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 1	[7] 1	[43] 3	[50] 4
甲状腺 C細胞腺腫	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 2	[10] 2	[40] 7	[50] 9
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 1	[4] 0	[9] 1	[9] 3	[18] 4
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[6] 1	[7] 1	[11] 6	[18] 7
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 1	[7] 1	[43] 6	[50] 7

[]は検査動物数を示す。

*:P<0.05、 **:P<0.01

表-1 腫瘍性変化期間別発現頻度表(雄) つづき

所見	投与量 (ppm)	途中死亡・瀕死期解剖(週)					合計	計画解剖 105(週)	合計
		1~52	53~65	66~78	79~91	92~105			
甲状腺 C細胞癌	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 1	[10] 1	[40] 3	[50] 4
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	[9] 2	[18] 2
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[6] 1	[7] 1	[11] 0	[18] 1
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[43] 1	[50] 1
甲状腺 濾胞細胞腺腫	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 1	[10] 1	[40] 1	[50] 2
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	[9] 2	[18] 2
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[11] 1	[18] 1
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[43] 1	[50] 1
甲状腺 濾胞細胞癌	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 0	[10] 0	[40] 0	[50] 0
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 1	[4] 0	[9] 1	[9] 0	[18] 1
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[11] 3	[18] 3
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[43] 0	[50] 0
副腎 良性褐色細胞腫	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 1	[10] 1	[40] 8	[50] 9
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	[1] 1	[10] 1
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[0] 0	[7] 0
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[43] 4	[50] 4
脳 良性星状膠細胞腫	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 0	[10] 0	[40] 0	[50] 0
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	[0] 0	[9] 0
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[2] 0	[9] 0
	10000	[0] 0	[1] 1	[0] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 1	[43] 0	[50] 1
脊髄 良性星状膠細胞腫	0	[0] 0	[1] 1	[0] 0	[0] 0	[9] 0	[10] 1	[40] 0	[50] 1
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	[0] 0	[9] 0
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[0] 0	[7] 0
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[43] 1	[50] 1
皮膚 基底細胞腫	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 0	[10] 0	[40] 0	[50] 0
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	[0] 0	[9] 0
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[4] 1	[11] 1
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[43] 1	[50] 1
皮膚 Karatoacanthoma, benign	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 0	[10] 0	[40] 3	[50] 3
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	[0] 0	[9] 0
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[4] 2	[11] 2
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[43] 0	[50] 0

[]は検査動物数を示す。

*:P<0.05、 **:P<0.01

表-1 腫瘍性変化期間別発現頻度表(雄) つづき

所見	投与量 (ppm)	途中死亡・瀕死期解剖(週)					合計	計画解剖 105(週)	合計
		1~52	53~65	66~78	79~91	92~105			
皮膚 扁平細胞癌	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 0	[10] 0	[40] 1	[50] 1
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	[0] 0	[9] 0
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[4] 1	[11] 1
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[43] 0	[50] 0
鼻面 扁平細胞乳頭腫	0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0
	2000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0
	10000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[2] 2	[2] 0
四肢 扁平細胞乳頭腫	0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0
	2000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0
	10000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 1	[1] 1
尾 良性顆粒細胞腫	0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[1] 0
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[2] 1	[2] 1
	2000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[2] 0
	10000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[1] 0
尾 Karatoacanthoma, benign	0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[1] 0
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[2] 0
	2000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[2] 1	[2] 1
	10000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[1] 0
皮下組織 線維腫	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 2	[10] 2	[40] 9	[50] 11
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 1	[4] 1	[9] 2	[8] 7	[17] 9
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[6] 2	[7] 2	[5] 5	[12] 7
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 2	[7] 2	[43] 7	[50] 9
皮下組織 脂肪腫	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 0	[10] 0	[40] 3	[50] 3
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	[8] 1	[17] 1
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[5] 0	[12] 0
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[43] 0	[50] 0
皮下組織 良性間充組織腫	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 0	[10] 0	[40] 1	[50] 1
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	[8] 0	[17] 0
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[5] 0	[12] 0
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[43] 0	[50] 0

[]は検査動物数を示す。 *:P<0.05、 **:P<0.01

表-1 腫瘍性変化期間別発現頻度表(雄) つづき

所見	投与量 (ppm)	途中死亡・瀕死期解剖(週)						合計	計画解剖 105(週)	合計
		1~52	53~65	66~78	79~91	92~105				
皮下組織 悪性シュワン細胞腫	0	[0]	[1]	[0]	[0]	[9]	[10]	[40]	[50]	
		0	0	0	0	1	1	0	1	
	400	[0]	[0]	[0]	[5]	[4]	[9]	[8]	[17]	
		0	0	0	0	0	0	0	0	
	2000	[0]	[0]	[1]	[0]	[6]	[7]	[5]	[12]	
		0	0	0	0	0	0	0	0	
	10000	[0]	[1]	[0]	[0]	[6]	[7]	[43]	[50]	
		0	0	0	0	0	0	1	1	
脊椎 悪性脊髄腫	0	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	
		0	0	0	0	0	0	0	0	
	400	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	
		0	0	0	0	0	0	0	0	
	2000	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[1]	
		0	0	0	0	0	0	1	1	
	10000	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	
		0	0	0	0	0	0	0	0	
Zymbal's gland 癌	0	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	
		0	0	0	0	0	0	0	0	
	400	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[1]	
		0	0	0	0	0	0	1	1	
	2000	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[1]	[0]	[1]	
		0	0	1	0	0	1	0	1	
	10000	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	
		0	0	0	0	0	0	0	0	
腹腔 脂肪肉腫	0	[0]	[0]	[0]	[0]	[3]	[3]	[1]	[4]	
		0	0	0	0	1	1	0	1	
	400	[0]	[0]	[0]	[2]	[1]	[3]	[2]	[5]	
		0	0	0	1	0	1	0	1	
	2000	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[1]	[0]	[1]	
		0	0	0	0	0	0	0	0	
	10000	[0]	[0]	[0]	[0]	[2]	[2]	[2]	[4]	
		0	0	0	0	0	0	0	0	
腹腔 良性中皮腫	0	[0]	[0]	[0]	[0]	[3]	[3]	[1]	[4]	
		0	0	0	0	0	0	0	0	
	400	[0]	[0]	[0]	[2]	[1]	[3]	[2]	[5]	
		0	0	0	0	1	1	0	1	
	2000	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[1]	[0]	[1]	
		0	0	0	0	0	0	0	0	
	10000	[0]	[0]	[0]	[0]	[2]	[2]	[2]	[4]	
		0	0	0	0	0	0	0	0	
腹腔 悪性中皮腫	0	[0]	[0]	[0]	[0]	[3]	[3]	[1]	[4]	
		0	0	0	0	0	0	0	0	
	400	[0]	[0]	[0]	[2]	[1]	[3]	[2]	[5]	
		0	0	0	1	0	1	1	2	
	2000	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[1]	[0]	[1]	
		0	0	0	0	0	0	0	0	
	10000	[0]	[0]	[0]	[0]	[2]	[2]	[2]	[4]	
		0	0	0	0	2	2	1	3	

[]は検査動物数を示す。 *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$

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ゼオン株式会社にある。

表-1 腫瘍性変化期間別発現頻度表(雌)

所見	投与量 (ppm)	途中死亡・瀕死期解剖(週)						合計	計画解剖 105(週)	合計
		1~52	53~65	66~78	79~91	92~105	合計			
心臓 良性シュワン細胞腫	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 5	[50] 5	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[0] 0	[11] 0	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 0	[17] 0	[0] 0	[17] 0	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 1	[9] 1	[41] 0*	[50] 1	
胸腺 良性胸腺腫	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 1	[50] 1	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[6] 0	[10] 0	[2] 0	[12] 0	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 0	[17] 0	[2] 0	[19] 0	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
造血臓器 組織球肉腫	0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[3] 0	[12] 1	[15] 1	
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[3] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	
	2000	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[0] 0	[6] 0	[8] 0	[2] 0	[10] 0	
	10000	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[0] 0	[3] 0	[5] 0	[7] 0	[12] 0	
造血臓器 LGL白血病	0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[3] 3	[3] 3	[12] 8	[15] 11	
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[2] 2	[3] 3	[5] 5	[4] 4	[9] 9	
	2000	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[0] 0	[6] 5	[8] 5	[2] 2	[10] 7	
	10000	[0] 0	[0] 0	[2] 2	[0] 0	[3] 2	[5] 4	[7] 5	[12] 9	
造血臓器 リンパ性白血病	0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[3] 0	[12] 0	[15] 0	
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[3] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	
	2000	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[0] 0	[6] 0	[8] 0	[2] 0	[10] 0	
	10000	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[0] 0	[3] 0	[5] 0	[7] 1	[12] 1	
造血臓器 悪性リンパ腫	0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[3] 0	[12] 0	[15] 0	
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[3] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	
	2000	[0] 0	[0] 0	[2] 1	[0] 0	[6] 0	[8] 1	[2] 0	[10] 1	
	10000	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[0] 0	[3] 0	[5] 0	[7] 0	[12] 0	
造血臓器 骨髄球性白血病	0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[4] 0	[4] 0	[9] 0	[13] 0	
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[2] 0	[3] 0	[5] 0	[8] 0	
	2000	[0] 0	[0] 0	[0] 1	[0] 0	[3] 1	[3] 2	[5] 0	[8] 2	
	10000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[4] 0	[4] 0	[5] 0	[9] 0	
肺 細気管支/ 肺胞上皮腺癌	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 1	[50] 1	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[39] 0	[50] 0	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 0	[17] 0	[33] 0	[50] 0	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	

[]は検査動物数を示す。

*:P<0.05、 **:P<0.01

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ゼオン株式会社にある。

表-1 腫瘍性変化期間別発現頻度表(雌) つづき

所見	投与量 (ppm)	途中死亡・瀕死期解剖(週)						合計	計画解剖 105(週)	合計
		1~52	53~65	66~78	79~91	92~105				
肺 細気管支/ 肺胞上皮腺腫	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 1	[50] 1	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 1	[11] 1	[39] 1	[50] 2	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 0	[17] 0	[33] 2	[50] 2	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
肝臓 胆管腫	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[39] 0	[50] 0	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 0	[17] 0	[33] 0	[50] 0	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 1	[50] 1	
肝臓 肝細胞腺腫	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 1	[50] 1	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[39] 0	[50] 0	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 0	[17] 0	[33] 0	[50] 0	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
腎臓 管状細胞腺腫	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[39] 0	[50] 0	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 0	[17] 0	[33] 1	[50] 1	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 1	[50] 1	
膀胱 良性繊維性組織球腫	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 1	[50] 1	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[0] 0	[11] 0	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 0	[17] 0	[0] 0	[17] 0	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
膀胱 扁平細胞乳頭腫	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[0] 0	[11] 0	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 1	[17] 1	[0] 0	[17] 1	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
膀胱 Transitional cell carcinoma	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 1	[50] 1	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[0] 0	[11] 0	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 0	[17] 0	[0] 0	[17] 0	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
卵巣 腺癌	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[2] 0	[13] 0	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 1	[13] 1	[17] 2	[6] 0	[23] 2	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	

[]は検査動物数を示す。

*:P<0.05、 **:P<0.01

表一1 腫瘍性変化期間別発現頻度表(雌) つづき

所見	投与量 (ppm)	途中死亡・瀕死期解剖(週)						合計	計画解剖 105(週)	合計
		1~52	53~65	66~78	79~91	92~105	合計			
卵巣 良性顆粒細胞腫瘍	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[2] 0	[13] 0	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 0	[17] 0	[6] 1	[23] 1	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
卵巣 良性顆粒膜細胞腫	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[2] 0	[13] 0	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 0	[17] 0	[6] 0	[23] 0	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 1	[50] 1	
卵巣 良性莢膜細胞腫	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[2] 0	[13] 0	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 0	[17] 0	[6] 1	[23] 1	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
子宮 腺癌	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[10] 0	[21] 0	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 2	[17] 2	[17] 1	[34] 3	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 1	[9] 1	[41] 1	[50] 2	
子宮 腺腫	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[10] 0	[21] 0	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 0	[17] 0	[17] 1	[34] 1	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
子宮 内膜間質ポリープ	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 10	[50] 10	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 1	[11] 1	[10] 6	[21] 7	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 1	[17] 1	[17] 11	[34] 12	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 17	[50] 17	
子宮 内膜間質肉腫	0	[0] 0	[0] 0	[2] 1	[1] 1	[6] 0	[9] 2	[41] 0	[50] 2	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 1	[11] 1	[10] 0	[21] 1	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 0	[17] 0	[17] 0	[34] 0	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 1	[1] 0	[5] 1	[9] 2	[41] 0	[50] 2	
子宮 良性顆粒細胞腫	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[10] 0	[21] 0	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 0	[17] 0	[17] 0	[34] 0	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 1	[50] 1	

[]は検査動物数を示す。 *:P<0.05、 **:P<0.01

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ゼオン株式会社にある。

表-1 腫瘍性変化期間別発現頻度表(雌) つづき

所見	投与量 (ppm)	途中死亡・瀕死期解剖(週)					合計	計画解剖 105(週)	合計
		1~52	53~65	66~78	79~91	92~105			
子宮 血管腫	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[10] 1	[21] 1
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 0	[17] 0	[17] 0	[34] 0
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0
子宮 平滑筋腫	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 1	[50] 1
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[10] 0	[21] 0
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 0	[17] 0	[17] 0	[34] 0
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0
子宮 平滑筋肉腫	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[10] 1	[21] 1
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 0	[17] 0	[17] 0	[34] 0
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0
膣 間質ポリープ	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[0] 0	[11] 0
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 0	[17] 0	[2] 0	[19] 0
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 1	[5] 0	[9] 1	[41] 0	[50] 1
陰核腺 癌	0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[2] 2	[2] 2
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 1	[1] 1
	2000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 1	[1] 1	[0] 0	[1] 1
	10000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0
乳腺 腺癌	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 2	[50] 2
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[6] 0	[17] 0
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 1	[17] 1	[6] 0	[23] 1
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0
乳腺 腺腫	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 1	[11] 1	[6] 0	[17] 1
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 0	[17] 0	[6] 0	[23] 0
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0
乳腺 線維腺腫	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 3	[10] 3	[40] 8	[50] 11
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[4] 1	[9] 1	[2] 5	[11] 6
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[6] 1	[7] 1	[6] 6	[13] 7
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[43] 0**	[50] 0**

[]は検査動物数を示す。

*:P<0.05、 **:P<0.01

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ゼオン株式会社にある。

表-1 腫瘍性変化期間別発現頻度表(雌) つづき

所見	投与量 (ppm)	途中死亡・瀕死期解剖(週)						合計	計画解剖 105(週)	合計
		1~52	53~65	66~78	79~91	92~105				
下垂体 前葉腺癌	0	[0] 0	[0] 0	[2] 1	[1] 0	[6] 2	[9] 3	[41] 1	[50] 4	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 1	[7] 2	[11] 3	[26] 2	[37] 5	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 1	[17] 1	[16] 0	[33] 1	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 1	[5] 0	[9] 1	[41] 0	[50] 1	
下垂体 前葉腺腫	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 1	[9] 1	[41] 6	[50] 7	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 1	[7] 0	[11] 1	[26] 9	[37] 10	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 2	[17] 2	[16] 6	[33] 8	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 1	[1] 0	[5] 0	[9] 1	[41] 5	[50] 6	
甲状腺 C細胞腺腫	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 3	[50] 3	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[4] 3	[15] 3	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[12] 3	[16] 3	[5] 4	[21] 7	
	10000	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[5] 0	[8] 0	[41] 0	[49] 0	
甲状腺 濾胞細胞腺腫	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[4] 0	[15] 0	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[12] 0	[16] 0	[5] 1	[21] 1	
	10000	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[5] 0	[8] 0	[41] 0	[49] 0	
副腎 皮質腺癌	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 1	[50] 1	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[1] 0	[12] 0	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 0	[17] 0	[2] 0	[19] 0	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
副腎 褐色芽細胞腫	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[1] 0	[12] 0	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 0	[17] 0	[2] 2	[19] 2	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
脳 良性星状膠細胞腫	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 1	[50] 1	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[9] 0	[20] 0	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 0	[17] 0	[1] 0	[18] 0	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
脳 髄膜腫	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[9] 0	[20] 0	
	2000	[1] 1	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 0	[17] 1	[1] 0	[18] 1	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	

[]は検査動物数を示す。 *:P<0.05、 **:P<0.01

表-1 腫瘍性変化期間別発現頻度表(雌) つづき

所見	投与量 (ppm)	途中死亡・瀕死期解剖(週)						合計	計画解剖 105(週)	合計
		1~52	53~65	66~78	79~91	92~105				
脳 悪性細網細胞症	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[9] 0	[20] 0	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 0	[17] 0	[1] 0	[18] 0	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 2	[50] 2	
皮膚 基底細胞癌	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[1] 1	[12] 1	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 0	[17] 0	[1] 0	[18] 0	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	
皮膚 Karatoacanthoma	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 0	[10] 0	[40] 0	[50] 0	
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	[0] 0	[9] 0	
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[4] 1	[11] 1	
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[43] 0	[50] 0	
皮膚 扁平細胞乳頭腫	0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[9] 0	[10] 0	[40] 0	[50] 0	
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[5] 0	[4] 0	[9] 0	[0] 0	[9] 0	
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[6] 1	[7] 1	[4] 0	[11] 1	
	10000	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[43] 0	[50] 0	
耳介 無色素性黒色腫	0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	
	2000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 1	[1] 1	[0] 0	[1] 1	
	10000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	
眼瞼 無色素性黒色腫	0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	
	2000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 1	[1] 1	
	10000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 1	[1] 1	[0] 0	[1] 1	
鼻面 基底細胞腺腫	0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 1	[1] 1	
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[1] 0	
	2000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	
	10000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	
皮下組織 平滑筋肉腫	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[6] 1	[9] 1	[41] 0	[50] 1	
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[7] 0	[11] 0	[0] 0	[11] 0	
	2000	[1] 0	[0] 0	[2] 0	[1] 0	[13] 0	[17] 0	[0] 0	[17] 0	
	10000	[0] 0	[0] 0	[3] 0	[1] 0	[5] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0	

[]は検査動物数を示す。

*:P<0.05、 **:P<0.01

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ゼオン株式会社にある。

表-1 腫瘍性変化期間別発現頻度表(雌) つづき

所見	投与量 (ppm)	途中死亡・瀕死期解剖(週)						計画解剖 105(週)	合計
		1~52	53~65	66~78	79~91	92~105	合計		
Zymbal's gland 癌	0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 1	[1] 1
	400	[0] 0	[0] 0	[1] 1	[0] 0	[0] 0	[1] 1	[0] 0	[1] 1
	2000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 1	[1] 1
	10000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0

[]は検査動物数を示す。 *: $P < 0.05$ 、**: $P < 0.01$