

2) マウスを用いた混餌法による 18 ヶ月発癌性試験

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：2000年

検体純度： %

試験動物：ICR 系マウス(Crj:CD-1,SPF) 1群雌雄各 50 匹、開始時 5 週齢
体重 雄 24.6~31.4g、雌 19.7~24.8g

投与期間：18 ヶ月 (1997 年 9 月 1 日~1999 年 3 月 16 日)

投与方法：最初に 10%の被験物質混合飼料を作製しプレミックスとした。次に各濃度とも所定量のプレミックスと飼料を希釈混合し、所定濃度の被験物質混合飼料を調製した。混餌法による経口投与とし 78 週間毎日投与した。被験物質混合飼料は 11~13 週間毎に調製した。

投与量設定根拠；先に行ったマウスを用いた混餌法による 13 週間亜急性経口毒性試験（用量：0,1000,2000 および 5000ppm）の結果、5000ppm 群の雄では全く毒性変化は認められず、雌ではごく軽度な変化が認められたのみであった。よって同用量を発癌性試験の高用量とするには不十分と思われた。一方、その試験のための 4 週間予備試験（用量：0,5000,10000,20000 および 50000ppm）では 50000ppm 群の雄で死亡が、20000ppm 群の雄および 50000ppm 群の雌雄で肝細胞壊死が見られ、20000ppm 以上は長期試験に耐えられる用量ではないと思われた。

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・・・死亡動物数の増加が 400ppm 群の雄で 55~74 週に、2000ppm 群の雄で第 65~74 週に、10000ppm 群の雄で第 63~73 週に認められたが、その後は対照群との差が認められないことから被験物質投与との関連性はないものと判断した。

投与量(ppm)		0	400	2000	10000
死亡率(%) (死亡数/全動物数)	♂	18.0(9/50)	26.0(13/50)	30.0(15/50)	20.0(10/50)
	♀	22.0(11/50)	14.0(7/50)	16.0(8/50)	14.0(7/50)

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、雌雄の腹腔内結節であった。しかし、マウス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を伴って、且つ経時的に増加することはなかった。従って、本変化は被験物質とは関連がないものと判断した。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。

雄 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。

検査時期(週) 投与量(ppm)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
10000	↓96.4	↓97.4	↓96.5	↓96.6	↓96.7	↓96.6		↓95.3	↓94.5

10	11	12	13	17	21	25	29	33	37	41
↓93.1	↓92.1	↓91.6	↓91.7	↓90.4	↓88.9	↓87.5	↓87.0	↓87.6	↓87.5	↓87.8

45	49	52	56	59	63	67	71	75	78
↓88.5	↓89.0	↓89.8	↓89.4	↓88.8	↓88.7	↓88.3	↓89.3	↓91.0	↓91.9

↑ ↓ : 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

雌 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。

検査時期(週) 投与量(ppm)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
10000	↓96.5	↓96.1	↓95.8	↓96.5	↓96.4	↓93.7	↓94.1	↓94.2	↓91.9

10	11	12	13	17	21	25	29	33	37	41
↓91.3	↓89.2	↓90.2	↓88.7	↓86.3	↓85.7	↓83.6	↓82.3	↓83.1	↓82.6	↓83.8

45	49	52	56	59	63	67	71	75	78
↓83.3	↓85.2	↓84.8	↓85.1	↓85.4	↓85.5	↓85.8	↓85.4	↓88.5	↓87.7

↑ ↓ : 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

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。

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。

摂餌量の低値が 10000ppm 群の雄で第 1、9、10 週に、同群の雌で第 1、6、10、41、45、56 週に認められたが、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。また、摂餌量の高値が 2000ppm 群の雄で第 78 週に、400ppm 群の雄で第 75、78 週に認められたが、10000ppm 群では認められない一過性の変化であることから、同変化も毒性学的には意義のない変化と判断した。

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。

検査時期(週) 投与量(ppm)		1	6	9	10	41	45	56	75	78
		雄	400							
	2000									↑114.5
	10000	↓85.0		↓94.1	↓95.1					
雌	10000	↓86.9	↓92.5		↓93.2	↓94.0	↓91.6	↓93.9		

↑ ↓ : 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

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、10、11 週に、雌で第 1、6 週に認められたが、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)	♂	40.8	202	1040
	♀	38.9	196	1070

血液学的検査；第 53 週時に中間検査として約 21~24 時間絶食後、全生存動物から無麻酔下で尾静脈より採血した。対照群ならびに 10000ppm 群の動物について(9)の項目を測定した結果、被験物質によると考えられる異常が認められなかったため、他の群の検査は実施しなかった。計画解剖時の全生存動物については約 20~24 時間絶食後、エーテル麻酔下、心臓より採血後、下記の項目を測定した。瀕死期解剖動物は可能な限り計画解剖動物と同様な方法で採血し測定した。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)	(6)平均赤血球血色素濃度(MCHC)
	(2)ヘモグロビン濃度(Hb)	(7)血小板数(PLT)
	(3)ヘマトクリット値(Ht)	(8)白血球数(WBC)
	(4)平均赤血球容積(MCV)	(9)白血球百分率
	(5)平均赤血球血色素量(MCH)	

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		
投与量(ppm)	400	2000	10000		10000
検査時期(週)	79	79	53	79	53
WBC				64.1 ↓	
リンパ球比	81.3 ↓			87.6 ↓	
分節核好中球比	141.2 ↑	126.6 ↑	118.5 ↑	135.4 ↑	
好酸球比					136.8 ↑

↑ ↓ : 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

白血球数の低値が 10000ppm 群の雄で計画解剖時に、好中球比の高値が 10000 ppm 群の雄で 53 週中間検査および計画解剖時に、400 および 2000ppm 群の雄で計画解剖時にそれぞれ認められた。また、リンパ球比の低値が 400 および 10000ppm 群の雄で計画解剖時に認められた。しかし、いずれも対照群との差はわずかであり、個々の値もその殆どが対照群の範囲内であることから毒性学的に意義はないと判断した。その他に好酸球比の高値が 10000ppm 群の雄で 53 週中間検査時に認められたが、対照群との差はわずかであり、経時的にも一貫性がないことから、被験物質投与の影響を示唆するものではないと判断した。

病理学的検査；

1)器官重量

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		
投与量(ppm)		400	2000	10000	400	2000	10000
検査時期(週)		79	79	79	79	79	79
体 重				91.8↓			88.6↓
脳	重量						
	対体重比			108.0↑			111.6↑
肺	重量						94.2↓
	対体重比						
肝臓	重量						120.5↑
	対体重比			122.8↑			133.3↑
腎臓	重量		108.3↑				
	対体重比	108.2↑		107.8↑			106.7↑
精巢	重量						
	対体重比			116.2↑			

↑↓：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

肝臓の絶対重量の高値が 10000ppm 群の雌で、相対重量の高値が 10000ppm 群の雌雄でそれぞれ認められた。

腎臓の絶対重量の高値が 2000ppm 群の雄で、肺の絶対重量の低値が 10000ppm 群の雌でそれぞれ認められたが、いずれも相対重量には有意差が認められないことから、体重の変動を反映した変化であり、毒性学的には意義のない変化と判断した。また脳の相対重量の高値が 10000ppm 群の雌雄で、腎臓の相対重量の高値が 400 および 10000ppm 群の雄と 10000ppm 群の雌で、精巢の相対重量の高値が 10000ppm 群の雄でそれぞれ認められた。しかし、これらの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。

肝臓の暗赤色化の発現数が 10000ppm 群の雌雄で、卵巣の嚢胞の発現数が 10000ppm 群の雌でそれぞれ有意に増加した。

一方、脾臓の腫大の発現数が 2000ppm 群の雄と 10000ppm 群の雌で、肝臓の赤色斑の発現数が 2000ppm 以上の群の雄で、胸腺の腫大の発現数が 2000ppm 以上の群の雌でそれぞれ減少したが、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捉える必要はないものと判断した。

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、

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。

雌雄の肺の結節、雄の肝臓の結節、腎臓の褪色、雌のハーダー腺の褐色化であったが、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。

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
数	50	50	50	50	50	50	50	50
所見								
胸腺腫大					11	12	3*	3*
脾臓腫大	11	12	3*	6	16	13	9	8*
肝臓暗褐色化	0	0	1	37**	0	1	1	36**
肝臓赤色斑	6	1	0*	0*				
卵巣嚢胞					19	28	21	29*

* : P<0.05 ** : P<0.01

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(含む胆嚢)、脾臓、副腎(両側)、膵臓、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺腹葉、精嚢、卵巣(両側)、子宮、膣、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)、カーカス、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カーカスを除く上記の器官・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

期間別発現頻度の表を示す (表－1)

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			
	0	400	2000	10000	0	400	2000	10000
造血臓器	[3]	[8]	[4]	[3]	[5]	[5]	[5]	[4]
悪性リンパ腫	3	8	3	2	5	5	5	4
肺	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]
細気管支/肺胞上皮腺癌	7	5	4	1*	4	1	1	1
細気管支/肺胞上皮腺腫	10	5	8	8	6	4	7	3
細気管支/肺胞上皮増生	5	4	2	2	3	4	5	4
肝臓	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]
肝細胞癌	6	6	3	10	0	0	1	0
肝細胞腫	8	9	8	4	0	0	0	1
肝細胞小増殖巣								
好塩基性	3	2	4	1	0	2	1	0
好酸性	0	0	0	0	0	0	1	0
空胞型	0	0	0	0	0	1	0	0
混合型	2	1	0	0	0	0	1	0

[]は検査動物数を示す。 * : P<0.05

対照群と比較して 10000ppm 群で有意に増加した腫瘍はなかった。臓器あるいは器官系にまとめて腫瘍発現数を検討しても、10000ppm 群で増加することはなかった。また、期間別に発現状況をまとめても、対照群と比較して早期から多発する腫瘍はなかった。肺の細気管支/肺胞上皮腺癌が 10000ppm 群の雄で有意に減少した。しかし、このような腫瘍発現数の減少は発癌性試験では意義が低いことから、今回の事象を毒性学的に問題にする必要はないと判断した。

10000ppm 群のみで認められた腫瘍は、雄では造血臓器の骨髓球性白血病、空腸の腺腫、上皮小体の腺腫、皮膚の基底細胞腫および基底細胞癌、原発部位不明の血管肉腫、雌では肝臓の肝細胞腫と脳の悪性顆粒細胞腫であった。これらの腫瘍は、いずれも1例のみの発現であることから被験物質投与との関連はないと判断した。

3)－②非腫瘍性変化

小葉中心性の肝細胞肥大の発現数が 10000ppm 群の雌雄で有意に増加した。肥大した肝細胞の細胞質は好酸性を増していた。

上述した変化の他に、雌雄いずれかの群で 10 例以上に発現した変化は、被験物質投与との関連はないと判断した。

死亡・瀕死期解剖動物のみで評価したときに、下顎腺の限局性リンパ球浸潤の発現数が 10000ppm 群の雌で有意に減少したが、発現数の減少であることから毒性学的に意味の

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。

ない事象と判断した。

計画解剖時の生存動物のみで評価したときに、上述した肝細胞肥大の他に腸間膜リンパ節でリンパ濾胞の過形成の発現数が 10000ppm 群の雌で有意に増加した。しかし、この変化はマウスで自然発生性に認められる変化であることや、雄では 10000ppm 群で減少していることから偶発的な変化と判断した。また、心臓の限局性線維化、胸腺の過形成、ハーダー腺の限局性炎症性細胞浸潤の発現が 10000ppm 群の雌で有意に減少したが、発現の軽減であることから毒性学的に意味のない事象と判断した。

被験物質投与に起因すると考えられる変化

性 別	雄				雌				
	投与量(ppm)	0	400	2000	10000	0	400	2000	10000
肝臓 小葉中心性肝細胞肥大	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]	[50]
軽度	0	0	0	18**	0	0	0	17**	
中等度	0	0	0	9	0	0	0	12	
重度	0	0	0	2	0	0	0	2	

[]は検査動物数を示す。

** : P<0.01

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
心臓 限局性線維化					[39]	[0]	[0]	[43]
軽度					4			0*
腸間膜リンパ節 リンパ濾胞の過形成					[39]	[2]	[1]	[43]
軽度					0	0	0	6*
胸腺 過形成					[39]	[9]	[2]	[43]
軽度					18	6	2	15*
中等度					4	2	0	0
肝臓 小葉中心性肝細胞肥大	[41]	[37]	[35]	[40]	[39]	[43]	[42]	[43]
軽度	0	0	0	17**	0	0	0	16**
中等度	0	0	0	8	0	0	0	11
重度	0	0	0	2	0	0	0	2
ハーダー腺 限局性炎症性細胞浸潤					[39]	[3]	[2]	[43]
軽度					15	9	4	9*
中等度					1	0	1	0

[]は検査動物数を示す。

* : P<0.05 ** : P<0.01

3)－③死亡・瀕死期解剖動物における主要な死亡・衰弱原因

死亡・衰弱原因として多かったものを挙げると、腫瘍性変化では悪性リンパ腫、非腫瘍性変化では雄の尿閉および雌のアミロイド症であった。これらの変化はマウスを用いた発癌性試験においてしばしば死亡・衰弱原因となる変化であり、またその発現数が10000ppm群に多く認められることはなかった。組織学的検査で死亡・衰弱原因となる変化が認められなかった例については剖検所見から判断して、400ppm群の雄1例は胸腔内出血、対照群の雌1例は消化管出血、10000ppm群の雌1例は全身の貧血が原因で死亡・衰弱したものと考えられた。

以上、PDJをマウスに78週(18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。なお、10000ppm群で被験物質に起因した毒性変化として体重の低値が認められたが、2000ppm以下の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2000ppm(雄 202mg/kg/day、雌 196mg/kg/day)であると判断した。

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)				計画解剖 79(週)	合計
		1~52	53~65	66~79	合計		
胸腺 転移性腫瘍	0	[2] 0	[0] 0	[6] 0	[8] 0	[40] 0	[48] 0
	400	[6] 0	[4] 0	[3] 0	[13] 0	[2] 0	[15] 0
	2000	[6] 0	[2] 0	[7] 0	[15] 0	[1] 0	[16] 0
	10000	[3] 0	[5] 0	[2] 0	[10] 0	[39] 0	[49] 1
造血臓器 組織球肉腫	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[2] 0	[1] 0	[3] 0
	400	[4] 0	[2] 0	[1] 0	[7] 0	[1] 0	[8] 0
	2000	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 1	[4] 1
	10000	[0] 0	[3] 0	[0] 0	[3] 0	[0] 0	[3] 0
造血臓器 悪性リンパ腫	0	[0] 0	[0] 0	[2] 2	[2] 2	[1] 1	[3] 3
	400	[4] 4	[2] 2	[1] 1	[7] 7	[1] 1	[8] 8
	2000	[1] 1	[0] 0	[0] 0	[1] 1	[3] 2	[4] 3
	10000	[0] 0	[3] 2	[0] 0	[3] 2	[0] 0	[3] 2
造血臓器 骨髄球性白血病	0	[0] 0	[0] 0	[2] 0	[2] 0	[1] 0	[3] 0
	400	[4] 0	[2] 0	[1] 0	[7] 0	[1] 0	[8] 0
	2000	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[3] 0	[4] 0
	10000	[0] 0	[3] 1	[0] 0	[3] 1	[0] 0	[3] 1
肺 細気管支/ 肺胞上皮腺癌	0	[2] 0	[0] 0	[7] 2	[9] 2	[41] 5	[50] 7
	400	[6] 0	[4] 0	[3] 1	[13] 1	[37] 4	[50] 5
	2000	[6] 0	[2] 0	[7] 1	[15] 1	[35] 3	[50] 4
	10000	[3] 0	[5] 1	[2] 1	[10] 1	[40] 0	[50] 1*
肺 細気管支/ 肺胞上皮腺腫	0	[2] 0	[0] 0	[7] 1	[9] 1	[41] 9	[50] 10
	400	[6] 0	[4] 0	[3] 1	[13] 1	[37] 4	[50] 5
	2000	[6] 0	[2] 0	[7] 1	[15] 1	[35] 7	[50] 8
	10000	[3] 0	[5] 1	[2] 1	[10] 2	[40] 6	[50] 8
肺 転移性腫瘍	0	[2] 0	[0] 0	[7] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0
	400	[6] 0	[4] 0	[3] 0	[13] 0	[37] 0	[50] 0
	2000	[6] 0	[2] 0	[7] 0	[15] 0	[35] 0	[50] 0
	10000	[3] 0	[5] 0	[2] 0	[10] 0	[40] 1	[50] 1
空腸 腺腫	0	[1] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[41] 0	[48] 0
	400	[6] 0	[4] 0	[3] 0	[13] 0	[0] 0	[13] 0
	2000	[6] 0	[2] 0	[5] 0	[13] 0	[0] 0	[13] 0
	10000	[3] 0	[5] 0	[2] 0	[6] 0	[40] 1	[46] 1

[]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 79(週)	合計
		1~52	53~65	66~79	合計		
盲腸 シュワン細胞腫	0	[1] 0	[0] 0	[6] 0	[7] 0	[41] 1	[48] 1
	400	[3] 0	[4] 0	[2] 0	[9] 0	[0] 0	[9] 0
	2000	[3] 0	[2] 0	[5] 0	[10] 0	[1] 0	[11] 0
	10000	[2] 0	[2] 0	[1] 0	[5] 0	[40] 0	[45] 0
肝臓 血管腫	0	[2] 0	[0] 0	[7] 0	[9] 0	[41] 3	[50] 3
	400	[6] 0	[4] 0	[3] 0	[13] 0	[37] 1	[50] 1
	2000	[6] 0	[2] 0	[7] 1	[15] 1	[35] 0	[50] 1
	10000	[3] 0	[5] 0	[2] 0	[10] 0	[40] 0	[50] 0
肝臓 肝細胞腫	0	[2] 0	[0] 0	[7] 0	[9] 0	[41] 8	[50] 8
	400	[6] 0	[4] 0	[3] 1	[13] 1	[37] 8	[50] 9
	2000	[6] 0	[2] 0	[7] 2	[15] 2	[35] 6	[50] 8
	10000	[3] 0	[5] 0	[2] 0	[10] 0	[40] 4	[50] 4
肝臓 肝細胞癌	0	[2] 0	[0] 0	[7] 0	[9] 0	[41] 6	[50] 6
	400	[6] 0	[4] 1	[3] 0	[13] 1	[37] 5	[50] 6
	2000	[6] 0	[2] 0	[7] 0	[15] 0	[35] 3	[50] 3
	10000	[3] 0	[5] 0	[2] 1	[10] 1	[40] 9	[50] 10
肝臓 組織球肉腫	0	[2] 0	[0] 0	[7] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0
	400	[6] 0	[4] 0	[3] 0	[13] 0	[37] 0	[50] 0
	2000	[6] 0	[2] 1	[7] 0	[15] 1	[35] 0	[50] 1
	10000	[3] 0	[5] 0	[2] 0	[10] 0	[40] 0	[50] 0
肝臓 転移性腫瘍	0	[2] 0	[0] 0	[7] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0
	400	[6] 0	[4] 0	[3] 0	[13] 0	[37] 0	[50] 0
	2000	[6] 0	[2] 0	[7] 0	[15] 0	[35] 0	[50] 0
	10000	[3] 0	[5] 0	[2] 0	[10] 0	[40] 1	[50] 1
脾臓 転移性腫瘍	0	[2] 0	[0] 0	[7] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0
	400	[6] 0	[4] 0	[3] 0	[13] 0	[37] 0	[50] 0
	2000	[6] 0	[2] 0	[7] 0	[15] 0	[35] 0	[50] 0
	10000	[3] 0	[5] 0	[2] 0	[10] 0	[40] 1	[50] 1
腎臓 転移性腫瘍	0	[2] 0	[0] 0	[7] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0
	400	[6] 0	[4] 0	[3] 0	[13] 0	[37] 0	[50] 0
	2000	[6] 0	[2] 0	[7] 0	[15] 0	[35] 0	[50] 0
	10000	[3] 0	[5] 0	[2] 0	[10] 0	[40] 1	[50] 1

[]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 79(週)	合計
		1~52	53~65	66~79	合計		
腎臓 尿細管細胞腺腫	0	[2] 0	[0] 0	[7] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0
	400	[6] 0	[4] 0	[3] 0	[13] 0	[37] 0	[50] 0
	2000	[6] 0	[2] 0	[7] 1	[15] 1	[35] 0	[50] 1
	10000	[3] 0	[5] 0	[2] 0	[10] 0	[40] 0	[50] 0
精巣 間質性細胞悪性腫瘍	0	[2] 0	[0] 0	[7] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0
	400	[6] 0	[4] 0	[3] 0	[13] 0	[37] 1	[50] 1
	2000	[6] 0	[2] 0	[7] 0	[15] 0	[8] 0	[23] 0
	10000	[3] 0	[5] 0	[2] 0	[10] 0	[40] 0	[50] 0
上皮小体 腺腫	0	[2] 0	[0] 0	[7] 0	[9] 0	[40] 0	[49] 0
	400	[6] 0	[4] 0	[3] 0	[13] 0	[0] 0	[13] 0
	2000	[6] 0	[2] 0	[7] 0	[15] 0	[0] 0	[15] 0
	10000	[3] 0	[5] 0	[2] 0	[10] 0	[40] 1	[50] 1
副腎 皮質腺腫	0	[2] 0	[0] 0	[7] 0	[9] 0	[41] 2	[50] 2
	400	[6] 0	[4] 0	[3] 0	[13] 0	[0] 0	[13] 0
	2000	[6] 0	[2] 0	[7] 0	[15] 0	[0] 0	[15] 0
	10000	[3] 0	[5] 0	[2] 0	[10] 0	[40] 0	[50] 0
副腎 転移性腫瘍	0	[2] 0	[0] 0	[7] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0
	400	[6] 0	[4] 0	[3] 0	[13] 0	[0] 0	[13] 0
	2000	[6] 0	[2] 0	[7] 0	[15] 0	[0] 0	[15] 0
	10000	[3] 0	[5] 0	[2] 0	[10] 0	[40] 1	[50] 1
皮膚 基底細胞腫	0	[2] 0	[0] 0	[7] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0
	400	[6] 0	[4] 0	[3] 0	[13] 0	[6] 0	[19] 0
	2000	[6] 0	[2] 0	[7] 0	[15] 0	[2] 0	[17] 0
	10000	[3] 0	[5] 0	[2] 0	[10] 0	[40] 1	[50] 1
皮膚 基底細胞癌	0	[2] 0	[0] 0	[7] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0
	400	[6] 0	[4] 0	[3] 0	[13] 0	[6] 0	[19] 0
	2000	[6] 0	[2] 0	[7] 0	[15] 0	[2] 0	[17] 0
	10000	[3] 0	[5] 0	[2] 0	[10] 0	[40] 1	[50] 1
尾 血管腫	0	[0] 0	[0] 0	[1] 1	[1] 1	[1] 1	[2] 2
	400	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[1] 0
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[1] 0	[0] 1	[1] 1
	10000	[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

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 79(週)	合計
		1~52	53~65	66~79	合計		
皮下組織 平滑筋肉腫	0	[2] 0	[0] 0	[7] 1	[9] 1	[41] 0	[50] 1
	400	[6] 0	[4] 0	[3] 0	[13] 0	[1] 0	[14] 0
	2000	[6] 0	[2] 0	[7] 0	[15] 0	[0] 0	[15] 0
	10000	[3] 0	[5] 0	[2] 0	[10] 0	[40] 0	[50] 0
皮下組織 横紋筋肉腫	0	[2] 0	[0] 0	[7] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0
	400	[6] 0	[4] 0	[3] 0	[13] 0	[1] 1	[14] 1
	2000	[6] 0	[2] 0	[7] 0	[15] 0	[0] 0	[15] 0
	10000	[3] 0	[5] 0	[2] 0	[10] 0	[40] 0	[50] 0
筋肉 転移性腫瘍	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
	2000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0
	10000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 1	[0] 1
ハーダー腺 腺癌	0	[2] 0	[0] 0	[7] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0
	400	[6] 0	[4] 0	[3] 0	[13] 0	[3] 0	[16] 0
	2000	[6] 0	[2] 0	[7] 1	[15] 1	[4] 0	[19] 1
	10000	[3] 0	[5] 0	[2] 0	[10] 0	[40] 0	[50] 0
ハーダー腺 腺腫	0	[2] 0	[0] 0	[7] 0	[9] 0	[41] 0	[50] 0
	400	[6] 0	[4] 0	[3] 0	[13] 0	[3] 0	[16] 0
	2000	[6] 0	[2] 0	[7] 0	[15] 0	[4] 0	[19] 0
	10000	[3] 0	[5] 0	[2] 0	[10] 0	[40] 1	[50] 1
胸腔 良性中皮腫	0	[0] 0	[0] 0	[1] 1	[1] 1	[0] 1	[1] 2
	400	[3] 0	[3] 1	[1] 0	[7] 1	[0] 0	[7] 1
	2000	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[1] 0
	10000	[0] 0	[3] 0	[0] 0	[3] 0	[0] 0	[3] 0
腹腔 転移性腫瘍	0	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[1] 0	[0] 0	[1] 0
	400	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[1] 0	[1] 0	[2] 0
	2000	[1] 0	[0] 0	[0] 0	[1] 0	[0] 0	[1] 0
	10000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[3] 1	[3] 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)

所見	投与量 (ppm)	途中死亡・瀕死期解剖(週)				合計	計画解剖 79(週)	合計
		1~52	53~65	66~79				
造血臓器 悪性リンパ腫	0	[0] 0	[2] 2	[2] 2	[4] 4	[1] 1	[5] 5	
	400	[1] 1	[0] 0	[0] 0	[1] 1	[4] 4	[5] 5	
	2000	[1] 1	[1] 1	[1] 1	[3] 3	[2] 2	[5] 5	
	10000	[0] 0	[0] 0	[2] 2	[2] 2	[2] 2	[4] 4	
肺 細気管支/ 肺胞上皮腺癌	0	[3] 0	[2] 0	[6] 1	[11] 1	[39] 3	[50] 4	
	400	[2] 0	[0] 0	[5] 0	[7] 0	[43] 1	[50] 1	
	2000	[4] 0	[2] 0	[2] 0	[8] 0	[42] 1	[50] 1	
	10000	[0] 0	[3] 0	[4] 0	[7] 0	[43] 1	[50] 1	
肺 細気管支/ 肺胞上皮腺腫	0	[3] 0	[2] 0	[6] 0	[11] 0	[39] 6	[50] 6	
	400	[2] 0	[0] 0	[5] 0	[7] 0	[43] 4	[50] 4	
	2000	[4] 0	[2] 0	[2] 0	[8] 0	[42] 7	[50] 7	
	10000	[0] 0	[3] 0	[4] 1	[7] 1	[43] 2	[50] 3	
肝臓 血管腫	0	[3] 0	[2] 0	[6] 0	[11] 0	[39] 1	[50] 1	
	400	[2] 0	[0] 0	[5] 0	[7] 0	[43] 1	[50] 1	
	2000	[4] 0	[2] 0	[2] 0	[8] 0	[42] 0	[50] 0	
	10000	[0] 0	[3] 0	[4] 0	[7] 0	[43] 2	[50] 2	
肝臓 肝細胞性腺腫	0	[3] 0	[2] 0	[6] 0	[11] 0	[39] 0	[50] 0	
	400	[2] 0	[0] 0	[5] 0	[7] 0	[43] 0	[50] 0	
	2000	[4] 0	[2] 0	[2] 0	[8] 0	[42] 0	[50] 0	
	10000	[0] 0	[3] 0	[4] 0	[7] 0	[43] 1	[50] 1	
肝臓 肝細胞性癌	0	[3] 0	[2] 0	[6] 0	[11] 0	[39] 0	[50] 0	
	400	[2] 0	[0] 0	[5] 0	[7] 0	[43] 0	[50] 0	
	2000	[4] 0	[2] 0	[2] 0	[8] 0	[42] 1	[50] 1	
	10000	[0] 0	[3] 0	[4] 0	[7] 0	[43] 0	[50] 0	
肝臓 組織球肉腫	0	[3] 0	[2] 0	[6] 0	[11] 0	[39] 0	[50] 0	
	400	[2] 0	[0] 0	[5] 1	[7] 1	[43] 1	[50] 2	
	2000	[4] 0	[2] 0	[2] 0	[8] 0	[42] 0	[50] 0	
	10000	[0] 0	[3] 0	[4] 0	[7] 0	[43] 0	[50] 0	
卵巣 血管腫	0	[3] 0	[2] 0	[5] 0	[10] 0	[39] 0	[49] 0	
	400	[2] 0	[0] 0	[5] 1	[7] 1	[27] 0	[34] 1	
	2000	[4] 0	[2] 0	[2] 0	[8] 0	[26] 0	[34] 0	
	10000	[0] 0	[3] 0	[4] 0	[7] 0	[43] 1	[50] 1	

[]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)				計画解剖 79(週)	合計
		1~52	53~65	66~79	合計		
子宮 悪性腫瘍	0	[3] 0	[2] 0	[5] 0	[10] 0	[39] 0	[49] 0
	400	[2] 0	[0] 0	[5] 1	[7] 1	[19] 0	[26] 1
	2000	[3] 0	[2] 0	[2] 0	[7] 0	[14] 0	[21] 0
	10000	[0] 0	[3] 0	[4] 0	[7] 0	[43] 0	[50] 0
子宮 内膜間質ポリープ	0	[3] 1	[2] 0	[5] 1	[10] 2	[39] 1	[49] 3
	400	[2] 0	[0] 0	[5] 1	[7] 1	[19] 3	[26] 4
	2000	[3] 0	[2] 1	[2] 0	[7] 1	[14] 1	[21] 2
	10000	[0] 0	[3] 1	[4] 0	[7] 1	[43] 3	[50] 4
子宮 血管腫	0	[3] 1	[2] 0	[5] 0	[10] 1	[39] 0	[49] 1
	400	[2] 0	[0] 0	[5] 0	[7] 0	[19] 2	[26] 2
	2000	[3] 1	[2] 0	[2] 0	[7] 1	[14] 0	[21] 1
	10000	[0] 0	[3] 0	[4] 0	[7] 0	[43] 0	[50] 0
子宮 組織球肉腫	0	[3] 0	[2] 0	[5] 0	[10] 0	[39] 0	[49] 0
	400	[2] 0	[0] 0	[5] 1	[7] 1	[19] 1	[26] 2
	2000	[3] 0	[2] 0	[2] 0	[7] 0	[14] 1	[21] 1
	10000	[0] 0	[3] 1	[4] 0	[7] 1	[43] 1	[50] 2
子宮 平滑筋腫	0	[3] 0	[2] 0	[5] 0	[10] 0	[39] 1	[49] 1
	400	[2] 0	[0] 0	[5] 0	[7] 0	[19] 0	[26] 0
	2000	[3] 0	[2] 0	[2] 0	[7] 0	[14] 1	[21] 1
	10000	[0] 0	[3] 1	[4] 0	[7] 1	[43] 1	[50] 2
膣 間質ポリープ	0	[3] 0	[2] 0	[6] 0	[11] 0	[39] 0	[50] 0
	400	[2] 0	[0] 0	[5] 0	[7] 0	[11] 1	[18] 1
	2000	[4] 0	[2] 0	[2] 0	[8] 0	[5] 0	[13] 0
	10000	[0] 0	[3] 0	[4] 0	[7] 0	[43] 0	[50] 0
脳 悪性顆粒細胞腫	0	[3] 0	[2] 0	[6] 0	[11] 0	[39] 0	[50] 0
	400	[2] 0	[0] 0	[5] 0	[7] 0	[0] 0	[7] 0
	2000	[4] 0	[2] 0	[2] 0	[8] 0	[1] 0	[9] 0
	10000	[0] 0	[3] 1	[4] 0	[7] 1	[43] 0	[50] 1
尾 血管腫	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
	2000	[0] 0	[0] 0	[1] 1	[1] 1	[0] 0	[1] 1
	10000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 1	[1] 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。

表一 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 79(週)	合計
		1~52	53~65	66~79				
皮下組織 平滑筋腫	0	[3] 0	[2] 0	[6] 1	[11] 1	[39] 0	[50] 1	
	400	[2] 0	[0] 0	[5] 0	[7] 0	[0] 0	[7] 0	
	2000	[4] 0	[2] 0	[2] 0	[8] 0	[0] 0	[8] 0	
	10000	[0] 0	[3] 1	[4] 0	[7] 0	[43] 0	[50] 0	
骨 骨肉腫	0	[0] 0	[0] 0	[1] 1	[1] 1	[0] 0	[1] 1	
	400	[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	
	10000	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	[0] 0	
ハーパー腺 腺腫	0	[3] 0	[2] 0	[6] 1	[11] 1	[39] 1	[50] 2	
	400	[2] 0	[0] 0	[5] 0	[7] 0	[19] 0	[26] 0	
	2000	[4] 0	[2] 0	[2] 1	[8] 1	[8] 0	[16] 1	
	10000	[0] 0	[3] 1	[4] 0	[7] 0	[43] 0	[50] 0	

[]は検査動物数を示す。

*:P<0.05、 **:P<0.01

3) ビーグル犬を用いた経口投与による 52 週間慢性毒性試験

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：2000年

検体純度： %

試験動物：ビーグル犬 1群雌雄各4頭、開始時7ヶ月齢

体重 雄 9.0~11.0kg、雌 8.1~11.0kg

投与期間：52週（1998年1月28日~1999年2月3日）

投与方法：被験物質が0、40、200、1000mg/kgの用量で充填されたゼラチンカプセルを1日1回、午前中（給餌直前）に投与した。

投与量設定根拠；先に行った13週間亜急性毒性試験(用量：100,300および1000mg/kg)において、1000mg/kg群の雌雄で軽度な肝臓重量の高値と小葉中心性肝細胞の腫大が、雌で体重増加量の低値が認められた。300mg/kg群においても肝臓重量と体重増加量でごく軽度ながら同様の傾向が認められたが、100mg/kg群では被験物質投与の影響はみられなかった。以上の結果から、本試験では高用量を1000mg/kgとし、投与期間が長期にわたることを考慮して以下公比5で200および40mg/kgの3用量を設定した。この他に空のゼラチンカプセルのみを投与する対照(0mg/kg)群を設けた。

試験項目及び結果：

一般状態；投与開始前1週から投与期間終了まで1日1回観察した。

嘔吐が1000mg/kg群の雌雄で投与開始週にやや頻度が高く認められた。イヌでは、被験物質の局所刺激によりしばしば嘔吐が継続して発現する。しかし、本変化については、継続的に発現しなかったこと、先に実施した13週間亜急性毒性試験では1000mg/kg群で認められていないことから、偶発的な変化と考えられる。

この他に対照群を含む各群で種々の変化がみられた。しかし、いずれも発現状況に一定の傾向を欠く散発的な変化、あるいはビーグル犬でしばしば認められる変化であった。従って、これらについては被験物質とは関連のない変化と判断した。

体重；投与開始前1週から第13週まで毎週1回、それ以後は少なくとも4週に1回測定した。

計画解剖日にも測定した。

対照群と比較して、各測定時期における被験物質投与群の体重に有意な変化は見られなかった。しかし、投与開始前日を基準とした増加量の推移から、増加抑制が1000mg/kg群の雌雄で投与開始後初期に認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

なお、40mg/kg 群の雌でも増加抑制傾向が見られたが、200mg/kg 群では順調に増加しており、用量との関連が明らかでないことから、被験物質の影響ではないと判断した。

摂餌量；投与開始前1週から投与期間終了まで、毎日測定した。

いずれの群にも被験物質投与の影響は認められなかった。

食餌効率；各期間の体重増加量を摂餌量で除し、パーセントで表示した。

対照群と比較して、有意な低値が1000mg/kg 群の雄で第1週に、また、有意な変化ではなかったが、1000mg/kg 群の雌では第2週に著しい低値が認められた。

なお、対照群と比較して有意な低値が全被験物質投与群の雌で第21週に認められたが、いずれの群も負の値ではなかったことから、対照群の体重増加が著しかったことによる偶発的な変化と判断した。

血液学的検査；投与開始前1週、第14、27および53週（解剖日）に、橈側皮静脈より採血し、次の項目を測定した。

- | | | |
|------|---------------------|----------------------------|
| 検査項目 | (1)赤血球数(RBC) | (7)網状赤血球数 |
| | (2)ヘモグロビン濃度(Hb) | (8)血小板数(PLT) |
| | (3)ヘマトクリット値(Ht) | (9)プロトロンビン時間(PT) |
| | (4)平均赤血球容積(MCV) | (10)活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT) |
| | (5)平均赤血球血色素量(MCH) | (11)白血球数(WBC) |
| | (6)平均赤血球血色素濃度(MCHC) | (12)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			
	40			1000		40		200
投与量(mg/kg)	40			1000		40		200
検査時期(週)	-1	14	27	-1	14	-1	53	14
MCV		95.9 ↓		95.2 ↓				
MCH	95.5 ↓			94.7 ↓				103.3 ↑
網状赤血球数	50.5 ↓			43.2 ↓				
PT					87.5 ↓			
APTT			90.1 ↓					
WBC						114.5 ↑		
リンパ球比							149.2 ↑	

↑↓：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

プロトロンビン時間(PT)の軽度な短縮が1000mg/kg 群の雄で第14週に認められた。本変化は軽度でかつ一過性の変化であったこと、先に実施した13週間亜急性毒性試験において見られていないことから、偶発的な変化であると考えられる。

なお、平均赤血球容積(MCV)の低値が 40mg/kg 群の雄で、平均赤血球色素量(MCH)の高値が 200mg/kg 群の雌でいずれも第 14 週にみられたが、同群では投与開始前から同様の値を示していることから、被験物質の影響ではないと判断した。また、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)の低値が 40mg/kg 群の雄で第 27 週に、リンパ球比の高値が 40mg/kg 群の雌で第 53 週にみられたが、用量との関連が明らかでないことから、被験物質の影響ではないと判断した。

血液生化学的検査；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、遠心分離して得られた血清を用いて次の項目を測定した。

検査項目	(1)ASAT(GOT)	(8)グルコース	(15)カルシウム
	(2)ALAT(GPT)	(9)総コレステロール	(16)無機リン
	(3) γ GT	(10)リン脂質	(17)ナトリウム(Na)
	(4)ALP	(11)トリグリセライド	(18)カリウム(K)
	(5)総ビリルビン	(12)総蛋白	(19)クロール(Cl)
	(6)尿素窒素	(13)アルブミン	
	(7)クレアチニン	(14)A/G 比	

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	雌			
	40		200	1000
投与量(mg/kg)				
検査時期(週)	27	53	14	14
ASAT(GOT)	130.6 ↑			
カルシウム			96.0 ↓	96.3 ↓
K		92.0 ↓		

↑ ↓ : 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(%)を表したもの

いずれの群にも被験物質投与の影響は認められなかった。

なお、40mg/kg 群の雌で ASAT(GOT)の高値が第 27 週に、カリウム(K)の低値が第 53 週にみられたが、用量との関連が明らかでないことから、被験物質の影響ではないと判断した。また、カルシウムの低値が 1000 および 200mg/kg 群の雌で第 14 週に認められたが、対照群においても第 27 週に同程度の値が見られていることから、生理的変動の範囲内の変化であると判断した。

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。

尿検査；投与開始前1週、第26および52週に、採尿した。

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

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		
	40	1000	
投与量(mg/kg)	40	1000	
検査時期(週)	26	26	52
蛋白		↑	↑
ビリルビン		↓	↓
尿量	177.2 ↑	212.8 ↑	185.1 ↑

↑↓：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

蛋白の高値と尿量の高値が1000mg/kg群の雄で第26週および52週に認められた。しかし、その変化は軽度で、生理的変動の範囲を逸脱するものではなかった。また、病理学的検査においても腎臓に異常は認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられる。

なお、対照群と比較して、ビリルビンの有意な変化が1000mg/kg群の雄で第26週および52週にみられたが、毒性学的意義のない陰性側の変化であった。また、尿量の高値が40mg/kg群の雄で第26週に見られたが、用量との関連は明らかでないことから、被験物質の影響ではないと判断した。

眼科学的検査；投与開始前1週および第52週に前眼部、中間透光体および眼底を検査した。

いずれの群にも被験物質投与の影響は認められなかった。

病理学的検査；

1) 器官重量

解剖時に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、肝臓、腎臓、副腎、甲状腺、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		
投与量(mg/kg)		1000	40	200	1000
検査時期(週)		53	53	53	53
甲状腺(左側)	重量			179.6↑	179.8↑
	対体重比			177.6↑	194.3↑
甲状腺(右側)	重量			186.7↑	170.5↑
	対体重比			189.1↑	190.2↑
甲状腺	重量			183.1↑	175.2↑
	対体重比			183.1↑	192.1↑
肝臓	重量	138.6↑			
	対体重比	150.5↑			138.1↑
腎臓(左側)	重量				
	対体重比	115.5↑			
腎臓(右側)	重量				
	対体重比		119.0↑		131.8↑
腎臓	重量				
	対体重比				128.1↑
副腎(右側)	重量				
	対体重比	128.9↑			
副腎	重量				
	対体重比	123.0↑			

↑↓ : 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

肝臓の実重量と相対重量の高値あるいは高値傾向が 1000mg/kg 群の雌雄で認められた。その他に腎臓(左側)および副腎の相対重量の高値が 1000mg/kg 群の雄で、腎臓の相対重量の高値が 1000mg/kg 群の雌で、甲状腺の実重量と相対重量の高値が 200 および 1000mg/kg 群の雌で認められた。全て、毒性学的に問題となるような変化ではないと考えられる。

なお、腎臓(右側)の相対重量の高値が 40mg/kg 群の雌でも見られたが、用量との関連は明らかでないことから、被験物質の影響ではないと判断した。

2) 病理解剖検査

ペントバルビタールナトリウムの静脈内投与による麻酔下で、総頸動脈および腋窩動脈より放血し、安楽死させた後剖検した。

病理解剖検査所見

性 別	雄				雌			
	0	40	200	1000	0	40	200	1000
心臓 血液嚢胞、弁、右側 白斑、心内膜、右心室	[4]	[4]	[4]	[4] 1 1	[4]	[4]	[4]	[4]
胸腺 小型化	[4] 2	[4] 2	[4] 1	[4] 2	[4] 1	[4] 1	[4] 1	[4] 1
気管 奇形	[4]	[4]	[4] 1	[4]	[4]	[4]	[4]	[4]
肺 限局性無気肺 限局性暗赤色化 小結節 白斑	[4] 1	[4]	[4] 1	[4] 1 1 1	[4] 1	[4]	[4]	[4]
口腔 嚢胞	[4]	[4] 1	[4]	[4]	[4]	[4]	[4]	[4]
肝臓 褐色化 腫大	[4]	[4]	[4]	[4] 2 4	[4]	[4]	[4] 1	[4] 3
胆嚢 粗粘膜	[4]	[4]	[4]	[4]	[4]	[4] 1	[4]	[4]
腎臓 瘢痕 白縞、皮質髓性結合部	[4]	[4] 1	[4]	[4] 2	[4]	[4]	[4]	[4]
精巣 小型化	[4]	[4]	[4] 1	[4]	[4]	[4]	[4]	[4]
前立腺 腫大 小型化	[4]	[4]	[4] 1	[4] 1	[4]	[4]	[4]	[4]
卵巣 嚢胞 腫大 小型化	[4]	[4]	[4]	[4]	[4] 1	[4] 1	[4]	[4] 1
子宮 腫大	[4]	[4]	[4]	[4]	[4] 1	[4] 1	[4]	[4]
膺 腫大	[4]	[4]	[4]	[4]	[4] 1	[4] 1	[4]	[4]
乳腺 発達	[4]	[4]	[4]	[4]	[4]	[4] 1	[4]	[4]
下垂体 嚢胞	[4]	[4]	[4]	[4] 1	[4]	[4]	[4] 1	[4]
甲状腺 褪色 腫大	[4]	[4]	[4]	[4] 1 1	[4]	[4]	[4] 1 2	[4] 1 3
副腎 腫大	[4]	[4]	[4]	[4] 1	[4]	[4]	[4]	[4]
脳 まだら髄膜 痕	[4] 1	[4]	[4] 1	[4]	[4]	[4]	[4]	[4]
皮膚 局部無毛	[4]	[4]	[4]	[4]	[4] 1	[4]	[4]	[4]

表中の数値は発現動物数、[]は検査動物数を示す。

肝臓の腫大が 200mg/kg 群の雌 1 例、1000mg/kg 群の雄全例、雌 3 例で見られ、このうち雄の 2 例では褐色化を伴っていた。また、甲状腺の腫大が 200mg/kg 群の雌 2 例、1000mg/kg 群の雄 1 例、雌 3 例で、褪色が 200mg/kg 群の雌 1 例および 1000mg/kg 群の雌雄各 1 例で認められた。

この他に対照群を含む各群で種々の変化がみられた。しかし、これらはいずれも発現状況に一定の傾向を欠く散発的な変化、あるいはビーグル犬でしばしば自然発生性の病変として発現することが知られている変化であった。従って、これらについては被験物質とは関連のない、偶発病変と判断した。

3)病理組織学的検査

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（眼球はダビドソン液）で固定後、常法によりヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。

心臓、大動脈、リンパ節(下顎、腸間膜)、胸腺、脾臓、気管、肺および気管支、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、唾液腺(耳下、下顎、舌下)、肝臓および胆嚢、膵臓、腎臓、膀胱、精巣、前立腺、下垂体、甲状腺および上皮小体、副腎、骨および骨髄(大腿骨、胸骨)、筋肉(大腿筋)、末梢神経(坐骨神経)、皮膚、乳腺(雌、腹部)、眼球、脳、脊髄(頸部、胸部、腰部)、卵巣、子宮、膣、その他肉眼で変化の認められた器官・組織

病理組織学的検査所見（雄）

投与量(ppm)	0	40	200	1000
眼球 網膜混乱	[4] 1	[4] 1	[4] 1	[4]
脳 肉芽腫症髄膜炎	[4] 3	[4] 3	[4] 3	[4] 4
脊髄 石灰化物質 多発動脈炎結節	[4] 1	[4] 2 1	[4]	[4] 4
心臓 多発動脈炎結節 血液嚢胞、弁 浮腫、腱	[4] 1	[4] 2	[4]	[4] 1 1
肺 限局性炎症性細胞湿潤 骨化 泡沫細胞蓄積 限局性発育不全	[4] 1 1 1	[4] 2	[4] 4 1	[4] 2 1
胃 粘膜石化	[4] 1	[4]	[4]	[4]
肝臓 小葉中心性肥大	[4]	[4]	[4] 3	[4] 3
顎下腺 限局性炎症性リンパ球細胞湿潤	[4] 1	[4]	[4]	[4] 2
舌下腺 限局性炎症性リンパ球細胞湿潤 管、粘性保持	[4]	[4] 1	[4] 1 1	[4]

病理組織学的検査所見 (雄) つづき

投与量(ppm)	0	40	200	1000
耳下腺 管、粘性保持 限局性炎症性リンパ球細胞湿潤	[4] 1	[4] 1	[4] 1	[4] 1
脾臓 莢膜へモジデリン沈着 Gandy-Gamma 結節	[4] 2	[4] 1	[4] 1	[4] 1
顎下リンパ節 血液吸収	[4] 1	[4] 0	[4] 2	[4] 3
胸腺 萎縮 嚢胞	[4] 1 2	[4] 2	[4] 1 2	[4] 2
腸間膜リンパ節 血液吸収	[4]	[4]	[4]	[4] 1
下垂体 前葉嚢胞 後葉嚢胞	[4]	[4] 1	[4] 2 1	[4] 3
甲状腺 大型濾胞増数	[4] 2	[4] 1	[4] 0	[4] 4
腎臓 乳突起石化 腎盂炎 腎形成異常	[4] 4	[4] 3 2 1	[4] 4 1	[4] 4
精巣 大型細胞、細精管 精液減少 細精管石灰化	[4] 2	[4] 3	[4] 2 1	[4] 1
前立腺 前立腺肥大 限局性炎症性リンパ球細胞湿潤	[4] 1	[4] 2	[4] 1 2	[4] 1
口腔 炎症性肉芽腫	[4]	[4] 1	[4]	[4]
骨 過形成	[4]	[4]	[4] 1	[4]

病理組織学的検査所見 (雌)

投与量(ppm)	0	40	200	1000
脳 髄膜炎肉芽腫	[4]	[4]	[4] 2	[4] 1
脊髄 石灰化	[4] 2	[4] 2	[4] 1	[4]
心臓 心膜炎 僧帽弁浮腫	[4]	[4] 1	[4] 1	[4] 1
肺 肉芽腫 限局性炎症性細胞湿潤 骨化 泡沫細胞蓄積	[4] 1 1	[4] 2 1	[4] 1 2 1	[4] 1
肝臓 小葉中心性肥大	[4] 1	[4]	[4]	[4] 3

病理組織学的検査所見（雌） つづき

投与量(ppm)	0	40	200	1000
胆嚢 胆嚢粘液増大	[4]	[4] 1	[4]	[4]
脾臓 拡散性炎症性リンパ球細胞湿潤	[4]	[4]	[4] 1	[4]
顎下腺 限局性炎症性リンパ球細胞湿潤	[4]	[4] 1	[4]	[4] 1
舌下腺 限局性炎症性リンパ球細胞湿潤	[4]	[4] 1	[4]	[4] 1
耳下腺 管、粘性保持 限局性炎症性リンパ球細胞湿潤	[4] 1 1	[4] 1	[4] 1	[4] 1
顎下リンパ節 血液吸収	[4] 1	[4]	[4]	[4] 1
胸腺 萎縮 嚢胞	[4] 2 3	[4]	[4]	[4] 1
腸間膜リンパ節 血液吸収	[4]	[4] 1	[4]	[4]
下垂体 前葉嚢胞 後葉嚢胞	[4]	[4] 1	[4] 3	[4] 2 1
甲状腺 大型濾胞増数 拡散性炎症性リンパ球細胞湿潤	[4] 1	[4] 1	[4] 4	[4] 4
副甲状腺 嚢胞	[4] 3	[4] 1	[4]	[4] 1
腎臓 乳突起石灰化 限局性間質性炎症性 リンパ球細胞湿潤 腎盂炎	[4] 4	[4] 4 1	[4] 4 2	[4] 4
皮膚 上皮増殖慢性炎症性変化 限局性炎症性細胞湿潤	[4] 1	[4]	[4] 1	[4]
骨髄 肉芽腫	[4]	[4]	[4]	[4] 1

肝臓において、肝細胞の小葉中心性肥大が 200mg/kg 群の雄 3 例、1000mg/kg 群の雌雄各 3 例で認められた。この変化は対照群の雌 1 例にも認められた。また、甲状腺において、大型濾胞の増数が 40mg/kg 群の雄 1 例、200mg/kg 群の雌全例、1000mg/kg 群の雌雄全例で両側性に認められた。この変化は対照群の雄 2 例で両側性に、雌 1 例で片側性に認められた。

その他に、被験物質投与群に種々の変化が認められたが、いずれも偶発的に発現する病変であることから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

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。

以上、PDJ をビーグル犬に 52 週間経口投与した結果、体重の増加抑制と食餌効率の低値が 1000 mg/kg 群の雌雄で認められた。また、生体の適応性変化と考えられる肝臓の肥大性変化が 200 mg/kg および 1000mg/kg 群の雌雄で認められた。従って、本試験における PDJ の無毒性量は雌雄とも 40mg/kg と考えられる。