メチルブロミドのラット及びマウスを用いた
吸入によるがん原性試験結果報告書

中央労働災害防止協会
日本バイオアッセイ研究センター

目　　次

要旨 ---------- 1

試験施設の名称及び所在地 ---------- 3

試験日程 ---------- 3

試験関係一覧 ---------- 4

Ⅰ　試験物質 ---------- 5

Ⅱ　試験方法 ---------- 18

Ⅲ　試験成績 ---------- 29

Ⅲ－１　ラットを用いた毒性試験 ---------- 29
Ⅲ－２　マウスを用いた毒性試験 ---------- 84

Ⅳ　考察 ---------- 129

Ⅴ　まとめ ---------- 136

表

表１　試験の構成と方法
表２　吸入チャンバー内メチルブロミド濃度集計結果　総括表
（ラット・がん原性試験）
表３　吸入チャンバー内メチルブロミド濃度頻度表　総括表
（ラット・がん原性試験）
表４　吸入チャンバー内メチルブロミド濃度集計結果　総括表
（マウス・がん原性試験）
表５　吸入チャンバー内メチルブロミド濃度頻度表　総括表
（マウス・がん原性試験）
表６　生存動物数と体重変化（ラット、急性毒性試験）
表７　生存動物数と体重変化（ラット、２週間毒性試験）
表８　生存動物数と体重変化（ラット、１３週間毒性試験）
表９－１病理組織学的所見・総括表
（ラット・１３週間試験・死亡・瀕死動物・雄）
表９－２病理組織学的所見・総括表
（ラット・１３週間試験・死亡・瀕死動物・雌）
表１０－１
病理組織学的所見・総括表
（ラット・１３週間試験・定期解剖動物・雄）
表１０－２
病理組織学的所見・総括表
（ラット・１３週間試験・定期解剖動物・雌）
表１１　生存動物数と平均体重値（ラット、がん原性試験）
表１２　病理組織学的所見・総括表
（ラット・がん原性試験・死亡・瀕死動物・雄）
表１３　病理組織学的所見・総括表
（ラット・がん原性試験・死亡・瀕死動物・雌）
表１４　病理組織学的所見・総括表
（ラット・がん原性試験・定期解剖動物・雄）
表１５　病理組織学的所見・総括表
（ラット・がん原性試験・定期解剖動物・雌）
表１６　腫瘍性病変－死亡・瀕死動物・期間別－
（ラット・がん原性試験・雄）

表１７　腫瘍性病変－死亡・瀕死動物・期間別－
（ラット・がん原性試験・雌）
表１８　腫瘍性病変－定期解剖動物・期間別－
（ラット・がん原性試験・雄）
表１９　腫瘍性病変－定期解剖動物・期間別－
（ラット・がん原性試験・雌）
表２０　腫瘍性病変総数（良性／悪性）及び担癌動物数
（ラット・がん原性試験）
表２１　腫瘍性病変（発生頻度）－全動物・全期間－
（ラット・がん原性試験）
表２２　鼻腔病変の概要
（ラット・がん原性試験）
表２３　生存動物数と体重変化（マウス、急性毒性試験）
表２４　生存動物数と体重変化（マウス、２週間毒性試験）
表２５　生存動物数と体重変化（マウス、１３週間毒性試験）
表２６－１
病理組織学的所見・総括表
（マウス、１３週間毒性試験・死亡・瀕死動物・雄）
表２６－２
病理組織学的所見・総括表
（マウス、１３週間毒性試験・死亡・瀕死動物・雌）
表２７－１
病理組織学的所見・総括表
（マウス、１３週間毒性試験・定期解剖動物・雄）
表２７－２
病理組織学的所見・総括表
（マウス、１３週間毒性試験・定期解剖動物・雌）
表２８　生存動物数と平均体重値（マウス、がん原性試験）
表２９　病理組織学的所見・総括表
（マウス・がん原性試験・死亡・瀕死動物・雄）
表３０　病理組織学的所見・総括表
（マウス・がん原性試験・死亡・瀕死動物・雌）
表３１　病理組織学的所見・総括表
（マウス・がん原性試験・定期解剖動物・雄）
表３２　病理組織学的所見・総括表
（マウス・がん原性試験・定期解剖動物・雌）

表３３　腫瘍性病変－死亡・瀕死動物・期間別－
（マウス・がん原性試験・雄）
表３４　腫瘍性病変－死亡・瀕死動物・期間別－
（マウス・がん原性試験・雌）
表３５　腫瘍性病変－定期解剖動物・期間別－
（マウス・がん原性試験・雄）
表３６　腫瘍性病変－定期解剖動物・期間別－
（マウス・がん原性試験・雌）
表３７　腫瘍性病変総数（良性／悪性）及び担癌動物数
（ラット・がん原性試験）
表３８　腫瘍性病変（発生頻度）－全動物・全期間－
（ラット・がん原性試験）

図

図１	生存動物数（ラット・雄・がん原性試験）
図２	生存動物数（ラット・雌・がん原性試験）
図３	体重値（ラット・雄・がん原性試験）
図４	体重値（ラット・雌・がん原性試験）
図５	生存動物数（マウス・雄・がん原性試験）
図６	生存動物数（マウス・雌・がん原性試験）
図７	体重値（マウス・雄・がん原性試験）
図８	体重値（マウス・雌・がん原性試験）

要旨

メチルブロミドの発がん性を検索する目的でＦｉｓｃｈｅｒ３４４ラット、ＢＤＦ$_1$マウスを用いて吸入による１０４週間の試験を実施した。

がん原性試験を実施する前に急性、２週間、１３週間の短期毒性試験を行い、がん原性試験のための基礎的検討を行った。

がん原性試験は、１群雌雄各５０匹でラット、マウス各４群の構成で８００匹を用いた。投与方法は吸入チャンバー（８基）に、ラットでは100，20，4ppm、マウスでは64，16，4ppmの濃度に設定したメチルブロミド含有空気を１日６時間、週５日間（祝祭日は除く）、１０４週間送気し、動物に全身暴露させた。

投与期間中は毎日動物の症状観察を行い、定期的に体重、摂餌量の測定を行った。

メチルブロミドの暴露中は１５分に１回の割合でチャンバー内のメチルブロミドの濃度測定を行った。また、吸入チャンバー内の温湿度、圧力、風量については経時的に測定した。

投与期間の終期に尿検査を行い、１０４週間の投与終了後まで生存した動物については血液学的検査、血液生化学的検査、病理学的検査を実施し、途中死亡、切迫屠殺動物についてはその時点で病理学的検査を実施した。

以下にがん原性試験によって得られた成績を要約する。

（１）１０４週間のメチルブロミドの各濃度レベルにおける集計結果は、以下の如くとなり、

ラット

	雌雄
100ppm	100.0±1.19ppm
20ppm	20.0±0.32ppm
4ppm	4.0±0.06ppm

マウス

	雌雄
64ppm	64.0±0.81ppm
16ppm	15.9±0.21ppm
4ppm	4.0±0.06ppm

各群間の暴露量の比率は設定濃度に対して、近似した結果を示した。

（２）　動物の生死状況については投与終了の１０４週での生存率でみると、ラットでは各群とも対照群とほぼ、同様の生存率を示した。マウスでは4ppm群と20ppm群で対照群に比べて有意の低下を示したが64ppm群は高い生存率を示した。

（３）　体重値ではラットの100ppm群とマウスの64ppm群で、雌雄共に対照群に比べて試験期間中ほぼ低下を示した。

（４）　血液学的検査では雌雄のラットの100ppm群で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の増加が認められ、被験物質の投与による影響と考えられたが、マウスについては特に異常と思われる変化はみられなかった。

（５）　血液生化学的検査ではラット、マウス共に被験物質の投与によると思われる変化はみられなかった。

（６）　病理組織学的検査ではラット、マウス共に被験物質によると思われる腫瘍の発生はみられなかった。

非腫瘍性病変については被験物質による鼻腔上皮の壊死、炎症、呼吸上皮化生の増強が雌雄のラットの投与群のうち特に最高投与群の100ppm群にみられた。なお、炎症については20ppm群にもみられた。また、被験物質の鼻腔に対する毒性には性差があり、雌は雄にくらべてやや感受性が低いと考えられた。

小脳顆粒層の軽度な萎縮が雌雄のマウスの64ppm群にみられた。

試験施設の名称及び所在地

中央労働災害防止協会
日本バイオアッセイ研究センター

所長　　吉川　博

神奈川県秦野市平沢字大芝原２４４５番地
電話　　0463-82-3911

試験日程
（動物導入より投与終了日または観察期間終了日まで）

急性毒性試験
ラット　　１９８４年　１月１７日～１９８４年　２月　７日
マウス　　１９８３年１１月１５日～１９８３年１２月　６日

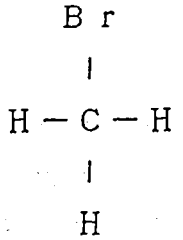
２週間毒性試験
ラット　　１９８４年　３月２７日～１９８４年　４月２３日
マウス　　１９８４年　３月２８日～１９８４年　４月２４日

１３週間毒性試験
ラット　　１９８４年　５月３１日～１９８４年　９月１２日
マウス　　１９８４年　６月　８日～１９８４年　９月２０日

がん原性試験
ラット　　１９８５年　１月１０日～１９８７年　１月２１日
マウス　　１９８５年　１月２５日～１９８７年　２月　５日

Ⅰ　被験物質

名　　称	メチルブロミド (Methyl bromide, Bromomethane)
分子式・構造式	CH_3Br



分　子　量	９４．９５
供　試　元	三光化学工業株式会社
ロット番号	LHﾉ, MBｴ, MFﾁ, NAﾄ, NGﾁ, OAﾕ, OEｴ, OIｿ
外　　観	常温、常圧で気体、液化すれば無色の液体
沸　　点	４．５℃（化学大辞典より）
融　　点	－９３．６６℃
密　　度	d_0^0　１．７３２
屈　折　率	n_0^{-20}　１．４４３２
溶　解　性	エタノール、エーテル、クロロホルム、二硫化炭素にに易溶、水に１．７５％（２０℃，748mmHg）溶ける。
安　定　性	温度や湿度に安定である。
反　応　性	通常無臭で引火性がなく浸透力が強い。

［用途］

メチルブロミド（臭化メチル）は高濃度でクロロホルムのような臭いのする気体で、主な用途としては殺虫力、殺菌作用が強いことから、米や小麦などの食料品や木材あるいは船のくん蒸に用いられている。とくに輸入した農産物や木材をくん蒸するため港湾などで広く大量に使用されている。

その他、有機合成のメチル化試薬として使われ、また、かつては消火剤として使われたこともあった。

［中毒症状］

メチルブロミドの人体に対する高濃度の暴露では麻酔作用を示し、頭痛、眩暈、嘔吐、倦怠が生じ、視力障害や歩行不調、震顫、痙攣などを起こす。低濃度では呼吸器に対する刺激作用があり反復暴露では次表にみるように興奮、痙攣、四肢の麻痺などがみられる。

反復暴露に伴う症状（動物実験）

暴露条件（７～８時間／日）	症　　状
220ppm・３～４日	ラット：著変なし モルモット：呼吸器の刺激が著明
110ppm・１４日	サル：強い痙攣をきたす
110ppm・５８日	ラット：一部は死亡、一部は痙攣をしめすが、約半数は生存．肺および腎臓に障害を認める
64ppm・６カ月	サル：麻痺と痙攣 （回復可能）
64ppm・６ケ月	ウサギ：麻痺、肺の刺激症状 （脳に病理的変化なし） モルモット、ラット：著変なし
33ppm・６カ月	ウサギ：麻痺、肺の刺激症状 モルモット、ラット、サル：著変なし
16ppm・６カ月	ウサギ、モルモット、ラット、サル：著変なし

Irish,D.D et al.

死亡例の中では解剖によって脳内に出血がみられている。また、中毒死を免れた場合でも回復の遅い例が多く運動不調、倦怠、健忘症、過敏症、視覚減退などを呈している。

致死量、中毒量は下記の如くである。

吸入－人　ＴＣＬ$_0$：35ppm
経皮－人　ＴＤＬ$_0$：800ppm
吸入－ラット　ＬＣＬ$_0$：514ppm・６時間
吸入－ウサギ　ＬＣＬ$_0$：6425ppm・１時間
吸入－モルモット　ＬＣＬ$_0$：3000ppm・９時間

荒木ら（１９７１）によればメチルブロミドの病態は四つのタイプに分類でき、軽症型急性中毒はガスを吸入してから数分ないし数時間で症状があらわれ、頭痛、めまい、悪心、嘔吐などがあらわれる。重症型急性中毒ではこの軽症型でみられた症状が発現してから数時間後に昏睡と全身痙攣がおこる。激症型急性中毒では吸入してから数時間以内に発症し急性肺浮腫を伴い、この場合に死亡することが多い。慢性中毒では歩行失調がみられる。

M.E.Hurttら（１９８７）はＦｉｓｈｅｒ３４４ラットにメチルブロミド（325ppm, 250ppm, 175ppm, 90ppm, 0ppm）を１日６時間、５日間暴露させた結果、次表にみられるように325ppmでは小脳の変性、大脳の変性、肝細胞の変性、副腎の脂肪変性、鼻腔嗅上皮の変性、精巣異常などがみられている。

Incidence and Severity of Histopathological Changes in Rats Exposed to MeBr[a]

Lesion	MeBr concentration(ppm)			
	90	175	250	325
Cerebellar degeneration	-	+(3)	+++/++(10)	+++(7)
Cerebral degeneration	-	-	-	+++(7)
Hepatocellular degeneration	-	-	+(6)	+++/++(7)
Adrenal fatty degeneration	-	++/+(10)	++(10)	+++(7)
Testicular abnormalities	-	-	-	+(6)
Nasal olfactory degeneration	-	++(10)	+++(10)	+++(7)
Renal degeneration	-	-	-	-

[a]Scores indicate the average severity of the lesions for each group;lesions are scored on a scale of increasing severity from mild (+)to moderate(++)to severe (+++).Numbers in parentheses indicate the incidence expressed as the number of rats affected of the 10 rats examined for each group,except the 325ppm group numbers which are from 7rats examined;negative values indicate no rats were affected.

ＩＡＲＣ（international Agency for Research on Cancer) Monograph（１９８７）によれば、メチルブロミドのヒトに対する発がん性の証明については２つのコホート研究（Cohort study）ではいずれも不適切（inadequate）であった。動物に対する発がん性の証明ではメチルブロミドをオリーブ油に溶解し、ラットに週５回、１３週間、50, 10, 2, 0.4mg/kg bw強制経口投与した研究（１９８７）で前胃の扁平上皮の過形成と角化亢進、扁平上皮細胞癌が高投与群にみられた。

又、メチルブロミドをピーナッツ油に溶解し、ラットに３０、６０、９０、１２０日間、50, 25mg/kg bw強制経口投与した研究（１９８６）では前胃に潰瘍と上皮の過形成がみられた。

これより、メチルブロミドの動物実験による発がん性については不十分（Limited）と分類した。

以上のことから、ＩＡＲＣではメチルブロミドのヒトに対する発がん性はＧｒｏｕｐ３として、認められていないと報告されている。

参考文献

Alexeeff,G.V.&Kilgore,W.W.(1983)Methyl bromide.Residue Rev.,88,101-153

Alexeeff,G.V.,Kilgore,W.W.,Munoz,P.&Watt,D.(1985)Determination of acute toxic effects in mice following exposure to methyl bromide.J.Toxicol.environ.Health,15,109-123

Anger,W.K.,Setzer,J.V.,Russo,J.M.,Brightwell,W.S.,Wait,R.G.&Johnson,B.L.(1981)Neurobehavioral effects of methyl bromide in inhalation exposures.Scand.J.Work Environ.Health,7(Suppl.4),40-47

Anon.(1985a)Chemical profile:methyl bromide.Chem.Mark.Rep.,227,54

S.Araki,K.ushio,A.Abe,K.Uehara,K.Suwa(1971)Methyl Bromide Poisoning:A Proposal for A New Clinical Classfication and The Results of Its Application to Fifty-Seven Cases so Far Reported in Japan: 産業医学, 13:419-425

Astley Clarke,C.,Roworth,C.G.&Holling,H.E.(1945)Methyl bromide poisoning.An account of four recent cases met within one of H.M. ships.Br.J.ind.Med.,2,17-23

Basile,M.&Lamberti,F.(1981)Bromide residues in edible organs of plants grown in soil treated with metyl bromide.Med.Fac. Landbouwwet.Rijksuniv.Gent,46,337-341

Bond,J.A.,Dutcher,J.S.,Medinsky,M.A.,Henderson,R.F.&Birnbaum,L.S.(1985)Disposition of(^{14}C)metyl bromide in rats after inhalation. Toxicol.appl.Pharmacol.,78,259-267

Brown,D.&Rolston,D.E(1980)Transport and transformation of metyl bromide in soils.Soil Sci.,130-.68-75

Brown,G.&Jenkinson,D.S.(1971)Bromine in wheat grown on soil

fumigated with metyl bromide.Soil Sci.Plant Anai.,2,45-54

Butler,E.C.B.,Perry,K.M.A.&Williams,J.R.F.(1945)Methyl bromide burns.Br.J.ind.Med.,2,30-31

Danse,L.H.J.C.,van Velsen,F.L.&van der Heijden,C.A.(1984)Methyl bromide:carcinogenic effects in the rat forestomach.Toxicol.appl. Pharmacol.,72,262-271

Davay,G.G.(1972)Methyl bromide poisoning.Indian J.ind.Med.,18,78-85

Djalali-Behzad,G.,Hussain,S.,Osterman-Golkar,S.&Segerback,D.(1981) Estimation of genetic risks of alkylating agents.VI.Exposure of mice and bacteria to methyl bromide.Mutat.Res.,84,1-9

Drawneek,W.,O'Brian,M.J.,Goldmith,H.J.&Bourdillon,R.E.(1964) Industrial metyl bromide poisoning in fumigators.Lancet,ii,855-856

George D.Clayton&Florence E.Clayton,Metyl Bromide,Patty's Industrial Hygiene and Toxicology 3442-3446

Goulon,M.,Nouailhat,F.,Escourolle,R.,Zarranz-Imirizaldu,J.J., Grosbuis,S.&Levy-Alcover,M.A.(1975)Methyl bromide intoxication-three cases,with one death.Neuropathological study of one case of stupor and myoclonus followed for five years(Fr.).Rev.Neurol.,131, 445-468

Greenberg,J.O.(1971)the neurological effects of methyl bromide poisoning.Ind.Med.,40,27-29

Haber,S.B.,Drew,R.T.,Eustis,S.&Yang,R.S.H.(1985)Methyl bromide toxicity:a target organ?(Abstract No.518).Toxicologist,5,130

Hargreaves,P.A.,Wainwright,D.H.,Swaine,G.&Corcoran,R.J.(1987) Residual ethylene dibromide and inorganic bromide levels in some

fruit and vegetables after fumigation with ethylene dibromide or methyl bromide.Aust.J.exp.Agric.anim.Husb.,18,586-590

Hine,C.H.(1969)Methyl bromide poisoning-a review of ten cases.J. occup.Med.,11,1-10

Holling,H.E.&Clarke.C.A.(1944)Methyl bromide intoxication.J.R.Nav. med.Serv.,30,218-224

Holtorf,R.C.(1985)Preliminary Quantitative Usage Analysis of Methyl Bromide,Washington DC,US Environmental Protection Agency

Honma,T.,Miyagawa,M.,Sato,M.&Hasegawa,H.(1985)Neurotoxicity and metabolism of methyl bromide in rats.Toxicol.appl.Pharmacol.,81, 183-191

Hubbs,A.F.&Harrington,D.D.(1986)Further evalution of the potential gastric carcinogenic effects of subchronic methyl bromide adminis tration.In:Proceedings of the 36th Annual Meeting of the American College of Veterinary Pathologists and the Annual Meeting of the American Society for Veterinary and Clinical Pathology,December 1985,Denver,CO,p.92

IARC(1987)IARC Monographs on the Evalution of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans,Vol.41,Methyl bromide,Lyon.pp.187-212

IARC(1987)IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans,Supplement 7,Lyon.pp.66,245-246

Ikawa,N.,Araki,A.,Nozaki,K.&Matsushima,T.(1986)Micronucleus test of methyl bromide by the sub-chronic inhalation test(Abstract). Mutat.Res.(in press)

池田正之(1977):脂肪族ハロゲン化炭化水素、産業中毒便覧p568-569

Ingram,F.R.(1951)Methyl bromide fumigation control in the date-

packing industry.Arch.ind Hyg.occup.Med.,4,193-198

Irish,D.D.,Adams,E.M.,Spencer,H.C.&Rowe,V.K.(1940)The response attending exposure of laboratory animals to vapors of methyl bromide.J.ind.Hyg.Toxicol.,22,218-230

Irish,D.D.,Adams,E.M.,Spencer,H.C.&Rowe,V.K(1941)Chemical changes of methyl bromide in the animal body in relation to its physiological effects.J.ind.Hyg.Toxicol.,23,408-411

Johnstone,R.T.(1945)Methyl bromide intoxication of a large group of workers.Ind.Med.,14,495-497

Katz,A.J.(1985)Genotoxicity of methyl bromide in somatic cells of Drosophila larvae(Abstract).Environ Mutagenesis,7(Suppl.3),13

King,J.R.,Benschoter,C.A.&Burditt,A.K.,Jr.(1981)Residues of methyl bromide in fumigated grapefruit determined by a rapid,headspace assay.J.agric.Food Chem.,29.1003-1005

Kramers,P.G.N.,Voogd,C.E.,Knaap,A.G.A.C&van der Heijden,C.A.(1985) Mutagenicity of methyl bromide in a series of short-term tests. Mutat.Res.,155,41-47

Longley,E.O.&Jones,A.T.(1965)Methyl bromide poisoning in man.Ind. Med.Surg.,34,499-502

MacDonald,A.C.,Monro,I.C.&Scott,G.I.(1950)Fatal case of poisoning due to inhalation of methyl bromide.Br.med.J.,ii,441-442

Mark,E,Hurtt,Kevin T.Morgan&Peter K.Working(1987) Histopathology of Acute Toxic Responses in Selected Tissues from Rats Exposed by inhalation to Methyl Bromide.Fundamental and Applied Toxicology 9, 352-365

Marraccini,J.V.,Thomas,G.E.,Ongley,J.P.,Pfaffenberger,C.D.,Davis,J

.H.&Bednarczyk,L.R.(1983)Death and injury caused by methyl bromide ,an insecticide fumigant.J.forens.Sci.,28,601-607

Mazel,P.,Bourret,J.&Roche,L.(1946)Familial intoxication of five persons after fumigation with methyl bromide-three deaths(Fr.). Arch.Mal.prof.,7,38-42

Medinsky,M.A.,Bond,J.A.,Dutcher,J.S.&Birnbaum,L.S.(1984) Disposition of [^{14}C]methyl bromide in Fischer-344 rats after oral or intraperitoneal administration.Toxicology,32,187-196

Medinsky,M.A.,Dutcher,J.S.,Bond,J.A.,Henderson,R.F.,Mauderly,J.L., Snipes,M.B.,Mewhinney,J.A.,Cheng,Y.S.&Birnbaum,L.S.(1985)Uptake and excretion of [^{14}C]methyl bromide as influenced by exposure concentration.Toxicol.appl.Pharmacol.,78,215-225

Miller,J.W.(1948)Fatal methyl bromide poisoning.Arch.Pathol.,30, 505-507

Nishimura,M.,Umeda,M.,Ishizu,S.&Sato,M.(1980)Effect of methyl bomide on cultured mammalian cells.J.toxicol.Sci.,5,321-330

von Oettingen,W.F.(1946)The Toxicity and Potential Dangers of Methyl Bromide with Special Reference to its Use in the Chemical Industry,in Fire Extinguishers and in Fumigation(Natl Inst.Health Bull.No.185),Washington DC,US Government Printing Office,pp.1-41

Ohmori,S.&Hirata,M.(1982)Determination of bromide contents in blood and hair of workers exposed to methyl[bromide]by radioactivity analysis method bromide(Jpn.).Jpn.J.ind.Health,24, 119-125

Opresko,D.&Daugherty,M.L.(1985)Chemical Hazard Information Profile Draft Report:Methyl Bromide,Washington DC,US Environmental Protection Agency

Peers,A.M.K.(1985)The determination of methyl bromide in air.In: Fishbein,L.&O'Neill,I.K.,eds,Environmental Carcinogens.Selected Methods of Analysis,Vol.7,Some Volatile Halogenated Hydrocarbons (IARC Scientific Publcations No.68),Lyon,International Agency for Research on Cancer,pp.227-233

Prain,J.H.&Harvey Smith,G.(1952)A clinical-pathological report of eight cases of methyl bromide poisoning.Br.J.ind.Med.,9,44-49

Rathus,E.M.&Landy,P.J.(1961)Methyl bromide poisoning.Br.J.ind.Med. ,18,53-57

Roosels,D.,Van Den Oever,R.&Lahaye,D.(1981)Dangerous concentrations of methyl bromide used as a fumigant in Belgian greenhouses.Int.Arch.occup.environ.Health,48,243-250

Roughan,J.A.&Roughan,P.A.(1984)Pesticide residues in foodstuffs in England and Wales.Part Ⅱ:Inorganic bromide ion in cucumber, tomato and self-blanching celery grown in soil fumigated with bromomethane,and the'natural'bromide ion content in arange of fresh fruit and vegetables.Pestic.Sci.,15,630-636

労働省安全衛生局労働衛生課(1968), 臭化メチル中毒、労働衛生9(5)60-63

Schifferli,E.(1942)Methyl bromide intoxications(Fr.).Rev.med. Suisse romande,62,244-250

Scudamore,K.A.(1985b)Determination of methyl bromide in grain using head-space analysis.In:Fishbein,L.&O'Neill,I.K.,eds, Environmental Carcinogens.Selected Methods of Analysis,Vol.7,Some Volatile Halogenated Hydrocarbons(IARC Scientific Publications No. 68),Lyon,Agency for Research on Cancer,pp.375-380

Shield,L.K.,Coleman,T.L.&Markesbery,W.R.(1977)Methyl bromide intoxication:neurologic features,including simulation of Reye

syndrome.Neurology,27,959-962

Sikov,M.R.,Cannon,W.C.,Carr,D.B.,Miller,R.A.,Montgomery,L.F.& Pheips,D.W.(1980)Teratologic Assessment of Butylene Oxide,Styrene Oxide and Methyl Bromide(Contract No.210-78-0025),Cincinnati,OH,US Department of Health,Education,and Welfare

Singh,G.,Rippon,L.E.&Gilbert,W.S.(1982)Methyl bromide and inorganic bromide residues in avocados after fumigation and storage.Aust.J.exp.Agric.anim.Husb.,22,343-347

Stenger,V.A.(1978)Bromine compounds.In:Grayson,M.&Eckroth,eds,Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology,3rd ed.,Vol.4,New York,John Wiley&Sons,pp.243-263

Tebbets,J.s.,Hartsell,P.L.,Nelson,H.D.&Tebbets,J.C.(1983)Methyl bromide fumigation of tree fruits for control of the Mediterranean fruit fly:concetrations,sorption,and residues.J.agric.Food Chem., 31,247-249

Torkelson,T.R.&Rowe,V.K.(1981)Halogenated aliphatic hydrocarbons containing chlorine,bromine and iodine.In:Clayton,G.D.&Clayton,F.E.,eds,Patty's INdustrial Hygiene and Toxicology,Vol.2B,Toxicology, 3rd rev.ed.,New York,John Wiley&Sons,pp.3442-3446

Tucker,J.F.,Brown,W.B.&Goodship,G.(1974)Fumigation with methyl bromide of poultry foods artificially contaminated with Salmonella .Br.poult.Sci.,15,587-595

Vanachter,A.,Feyaerts,J.,Van Wambeke,E.&Van Assche,C.(1981)Bromide concentrations in water after methyl bromode soil disinfestation. II.Relation between leaching of methyl bromide fumigated greenhouse soils and bromide concentrations in the surrounding surface waters.Med.Fac.Landbouwwet.Rijksuniv.Gent,46,351-358

Van Den Oever,R.,Roosels,D.&Lahaye,D.(1982)Actual hazard of methyl

bromide fumigation in soil disinfevtion.Br.J.ind.Med.,39,140-144

Verberk,M.M.,Rooyallers-Beemster,T.,De Vlieger,M.&van Vliet,A.G.M.(1979)Bromine in blood,EEG and transaminases in methyl bromide workers.Br.J.ind.Med.,36,59-62

Viner,N.(1945)Methyl bromide poisoning:a new industrial hazard.Can .med.Assoc.J.,53,43-45

Wyers,H.(1945)Methyl bromide intoxication.Br.J.ind.Med.,2,24-29

Zatuchni,J.&Hong,K.(1981)Methyl bromide poisoning seen initially as psychosis.Arch.Neurol.,38,529-530

Ⅱ　試験方法

Ⅱ－１　試験の構成方法

表－１に試験全体の構成（Design）、被験物質と方法（Materials and Methods）を一覧として示した。

Ⅱ－２　被験物質

被験物質は三光化学工業（株）よりボンベ入りのものを８ロット入手した。ロット番号ＬＨノは急性毒性試験（ラット、マウス）に、ＭＢヨは２週間毒性試験（ラット、マウス）と１３週間毒性試験（ラット、マウス）に、ＭＦチ、ＮＡヤ、ＮＧチ、ＯＡリ、ＯＥヨ、ＯＩソはがん原性試験（ラット、マウス）に使用した。

ガスクロマトグラフ法により試験に用いたボンベ中のガスと標準ガスのガスクロマトグラムを測定し、それぞれの保持時間を比較した。

試験に用いたボンベ中のガスは、各ロットとも保持時間約１．５分に主なピークを示した。

標準ガスのクロマトグラムも、保持時間約１．５分に主なピークを示した。

このことからボンベ中のガスが示したクロマトグラムの主なピークはメチルブロミドであることが確認された。また、ボンベ中のガスの主なピークの面積値からこのピークは９９．９％以上であることが示された。

安定性

試験に用いた各ロットのメチルブロミドについて試験開始の前後でガスクロマトグラムを測定し、不純物、変性物等のピークの出現について検索した。

これより試験の実施前と後で、各ロットとも同じガスクロマトグラムを示し、安定であることが確認された。

投与方法

投与方法は付録図－１～４に示したとおりで、メチルブロミドのガスを新鮮空気で希釈混合することにより、所定のメチルブロミド濃度（暴露濃度）の空気を作成し、個別飼いの試験動物を収容した吸入チャンバー内に送気することにより、試験動物に全身暴露させた。

表－1　試験の構成と方法

	急性毒性試験	2週間毒性試験	13週間毒性試験	癌原性試験
① 投与方法	全身暴露	同左	同左	同左
② 群構成	雌雄各6群	同左	同左	雌雄各4群
③ 使用動物数	雄60匹、雌60匹 10匹／群	同左	同左	雄200匹、雌200匹 50匹／群
④ 動物				
種／系統	ラット　F344 マウス　BDF_1	同左 同左	同左 同左	同左 同左
供給業者	日本チャールス・リバー	同左	同左	同左
投与開始までの期間	1週間	2週間	同左	同左
投与開始時の動物の週齢	6週齢	同左	同左	同左
定期解剖時の動物週齢	8週齢	8週齢	19～20週齢	110～111週齢
⑤ 投与濃度	ラット　1140 (ppm) 760 506 338 225 150	ラット　440 (ppm) 338 260 200 154 0	ラット　293 (ppm) 117 46.9 18.8 7.5 0	ラット　100 (ppm) 20 4 0
	マウス　760 (ppm) 506 338 225 150 100	マウス　440 (ppm) 338 260 200 154 0	マウス　120 (ppm) 60 30 15 7.5 0	マウス　64 (ppm) 16 4 0
⑥ 投与時間と期間	1日4時間	1日6時間 週5日間、2週間	1日6時間 週5日間、13週間	1日6時間 週5日間、104週間
⑦ 被験物質				
被験物質の同一性特性・安定性	ガスクロマト法	同左	同左	同左
吸入チャンバー内の濃度測定法	ガスクロマト法	同左	同左	同左
測定頻度	1回／15分	同左	同左	同左
⑧ 動物の飼育管理				
飼料	CRF－1固形 （放射線滅菌）	同左	同左	同左
	オリエンタル酵母社製	同左	同左	同左
	給餌は自由摂取、但し暴露中は与えない	同左	給餌は自由摂取 暴露中も自由摂取	同左
飲料水	市水を紫外線滅菌して使用	同左	同左	同左
	自動給水装置により自由摂取、但し暴露中は、与えない	同左	自動給水装置により自由摂取 暴露中も自由摂取	同左
ケージ中の動物数	1匹	同左	同左	同左
飼育室の環境	バリヤシステム 温度：22±1℃ 湿度：60±5% 照明時間：12時間 換気回数：15～17回／時	同左	同左	バリヤシステム 温度：22～26℃ 照明時間：12時間 換気回数：7.5～10回／時
吸入チャンバー内の環境	温度：24～26℃ 湿度：45～70% 照明時間：12時間 換気回数：12～15回／時	同左	同左	温度：24±1℃ 湿度：55±10% 同左 同左

表－1 試験の構成と方法（続1）

	急性毒性試験	2週間毒性試験	13週間毒性試験	癌原性試験
⑨ 観察・検査項目				
一般症状の観察	毎日	同左	同左	同左
体重測定	0,1,2,3,7,11,14日目	0,1,2,4,7,10,14日目	毎週1回	14週まで毎週1回 それ以降は、隔週1回
摂餌量の測定	－	－	毎週1回	14週まで毎週1回 それ以降は、4週に1回
⑩ 血液学的検査	－	－	（定期解剖動物） 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) 血小板数 白血球数 白血球百分率	（定期解剖動物） 同左
⑪ 血液生化学的検査	－	－	（定期解剖動物・ﾗｯﾄ） 総蛋白 アルブミン A／G比 総ビリルビン グルコース 総コレステロール トリグリセライド GOT、GPT、LDH ALP、LAP、CPK 尿素窒素 クレアチニン Na、K、Cl、Ca 無機リン （定期解剖・ﾏｳｽ） 総蛋白 アルブミン A／G比 総ビリルビン グルコース 総コレステロール GOT、GPT、LDH ALP、LAP 尿素窒素 Na、K、Cl	（定期解剖動物・ﾗｯﾄ） 総蛋白 アルブミン A／G比 総ビリルビン グルコース 総コレステロール トリグリセライド リン脂質 GOT、GPT、LDH ALP、LAP、CPK γ－GPT 尿素窒素 クレアチニン Na、K、Cl、Ca 無機リン （定期解剖・ﾏｳｽ） 総蛋白 アルブミン A／G比 総ビリルビン グルコース 総コレステロール トリグリセライド リン脂質 GOT、GPT、LDH ALP、LAP、 CPK 尿素窒素 Na、K、Cl、 Ca 無機リン
⑫ 尿検査	－	－	（定期解剖・ﾗｯﾄ） pH、蛋白 グルコース ケトン体 ビリルビン 潜血 ウロビリノーゲン （定期解剖・ﾏｳｽ） pH、蛋白 グルコース ケトン体 潜血 ウロビリノーゲン	（定期解剖・ﾗｯﾄ） 同左 （定期解剖・ﾏｳｽ） 同左

表－1　試験の構成と方法（続2）

	急性毒性試験	2週間毒性試験	13週間毒性試験	癌原性試験
⑬ 病理学的検査				
剖検所見	全動物	同左	同左	同左
臓器重量測定	－	－	（定期解剖動物） 脳、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、胸腺心臓、肺	（定期解剖動物） 脳、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、心臓、肺
病理組織学的検査				
対象動物	死亡動物・瀕死動物・定期解剖動物中 1～4例	同左	全動物	同左
観察臓器	脳、肝臓、脾臓、肺、心臓、腎臓、副腎、膵臓胃、小腸、大腸、生殖腺下垂体、胸腺、リンパ節骨髄	同左	皮膚、乳腺、リンパ節、大腿骨（骨髄を含む）胸腺、気管、肺、気管支鼻腔、心臓、甲状腺および上皮小体、舌、食道、胃、小腸、大腸、唾液腺、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、副腎膀胱、精巣、卵巣、性器付属器眼球およびハーダー腺、脳、下垂体、脊髄、坐骨神経、骨格筋	同左
	鼻腔、咽頭、喉頭、気管	同左	腫瘤部位、咽頭、喉頭	同左

Ⅱ－３　吸入チャンバー内の一般環境

各試験のチャンバー内の一般環境（温度、湿度、圧力、流量）データは付録表Ａ－１～８の如くで、全体として設定条件を満足する結果を示した。

Ⅱ－４　チャンバー内被験物質濃度の測定（付録表Ａ－９～14、付録図－５～16）

チャンバー内被験物質濃度の測定は（株）島津製作所ガスクロマトグラフＧＣ－８Ａにより、自動サンプリング装置を用いて１５分毎に行った。検出器はＦＩＤを使用した。

カラム充塡剤は“ＤＣ２００、２０％　ＣＷ６０／８０酸シラン処理”を用いた。

ガスクロマトグラフのキャリブレーションは原則として２週間に１回、市販の標準ガスを用いて行った。

急性毒性試験

日本チャールス・リバー社より購入した５週令のＳＰＦ、Ｆｉｓｃｈｅｒ３４４ラット（雌雄）とＢＤＦ$_1$マウス（雌雄）を１週間検疫した後、吸入チャンバーに群別に収容（雌雄各１０匹／チャンバー）し、メチルブロミド（ラット　1140、760、506、338、225、150ppm、マウス760、506、338、225、150、100ppm）を４時間１回暴露し、その後、観察飼育室に動物を移し、１４日間観察した。対照群は設定しなかった。

各吸入チャンバー内メチルブロミド濃度の変動係数はラットの各平均濃度に対し、0.004～0.018、マウスの各平均濃度に対し、0.009～0.021の間に保たれた。

２週間毒性試験

日本チャールス・リバー社より購入した４週令のＳＰＦ、Ｆｉｓｃｈｅｒ３４４ラット（雌雄）とＢＤＦ$_1$マウス（雌雄）を１週間検疫した後、吸入チャンバーに収容し、１週間馴化し、群構成を行い（雌雄各１０匹／チャンバー）、メチルブロミド（ラット、マウス共、440、338、260、200、154ppm）を１日４時間、週５日間、２週間暴露した。なお、新鮮空気だけの暴露を行った群を対照群とした。

各吸入チャンバー内メチルブロミド濃度の変動係数はラットで0.006～0.015、マウスで0.011～0.013の間に保たれた。

１３週間毒性試験

日本チャールス・リバー社より購入した４週令のＳＰＦ、Ｆｉｓｃｈｅｒ３４４ラット（雌雄）とＢＤＦ$_1$マウス（雌雄）を１週間検疫した後、吸入チャンバーに収容し、１週間馴化し、群構成を行い（雌雄各１０匹／チャンバー）、メチルブロミド（ラット293、117、46.9、18.8、7.5ppm、マウス120、60、30、15、7.5ppm）を１日６時間、週５日間、１３週間暴露した。なお、新鮮空気だけの暴露を行った群を対照群とした。

各吸入チャンバー内メチルブロミド濃度の変動係数はラットで0.004～0.009、マウスで0.005～0.021であった。また、メチルブロミド濃度のバラツキを週間変動であらわしたとき、ラットでは290.1±1.78ppm、115.9±1.04ppm、46.9±0.31ppm、18.8±0.12ppm、7.5±0.03ppmであり、マウスでは119.4±1.38ppm、59.8±0.70ppm、30.1±0.32ppm、15.1±0.12ppm、7.5±0.04ppmであった。

がん原性試験

日本チャールス・リバー社より購入した４週令のＳＰＦ、Ｆｉｓｃｈｅｒ３４４ラット雌雄各２５０匹とＢＤＦ$_1$マウス雌雄各２５０匹の合計１，０００匹を検疫室に導入し、群飼いにより１週間にわたる検疫を行い、検疫終了後、予備群分けして各２４０匹の合計９６０匹を抽出し、６連の単飼ケージに移した後、個別飼いで吸入チャンバーに収容し、チャンバー内環境で１週間の馴化を行った。

馴化終了後、６週令目の動物各２４０匹のなかから、馴化不適正な動物及び体重値の高い動物と低い動物を除外した後、体重を指標とする層別群分け法によって各２００匹づつ合計８００匹を群分けし、５連の単飼ケージに移しかえて、１群雌雄各５０匹で、ラット・マウス各４群の群構成を行った。

１基の吸入チャンバーには、雌雄各５０匹づつ計１００匹を収容し、ラット・マウス各４基のチャンバー（容積７．６m^3、３．５m^3）を使用した。

メチルブロミドの暴露濃度はラットでは100ppm、20ppm、4ppm、マウスでは64ppm、16ppm、4ppmとした。なお、対照群には新鮮空気のみを送気した。被験物質の暴露は１日６時間、週５日間、１０４週間暴露した。但し、祝祭日は暴露を休止した。

ラットの実質暴露日数４８６日に対して各投与群のメチルブロミド濃度の変動係数は、0.012～0.016、また各濃度レベルの週間平均の週間変動は100.0±1.19ppm、20.0±0.32ppm、4.0±0.06ppmであった。（表－２，３）

マウスの実質暴露日数４８６日に対し各投与群のメチルブロミド濃度の変動係数は、0.013～0.016、また各濃度レベルの週間平均の週間変動は64.0±0.81ppm、15.9±0.21ppm、4.0±0.06ppmであった。（表－４，５）

表－２　　吸入チャンバー内メチルブロミド濃度集計結果　総括表
（ラット、がん原性試験）

群名 項目	０群 対照群	１群 4ppm	２群 20ppm	３群 100ppm
平均濃度 (ppm)	0.0	4.0	20.0	100.0
週間変動 S．D．(ppm)	0.00	0.06	0.32	1.19
濃度変動係数 C．V．	0.000	0.015	0.016	0.012
ΣCt (ppm･hours)	0	11539.7	58229.0	290459.5
暴露週数 N	104	104	104	104

表－３　　吸入チャンバー内メチルブロミド濃度頻度表　総括表
（ラット、がん原性試験）

１群　（４ｐｐｍ）

濃度範囲　(ppm)	中央値（ppm）	度数	相対度数(%)	累積相対度数(%)
～　3.7				
3.7 ～　3.9	3.8	1	1.0	1.0
3.9 ～　4.1	4.0	91	87.5	88.5
4.1 ～　4.3	4.2	12	11.5	100.0
4.3 ～				
合計		104	100.0	――――

２群　（２０ｐｐｍ）

濃度範囲　(ppm)	中央値（ppm）	度数	相対度数(%)	累積相対度数(%)
～　18.5				
18.5 ～　19.5	19.0	2	2.0	2.0
19.5 ～　20.5	20.0	95	91.3	93.3
20.5 ～　21.5	21.0	7	6.7	100.0
21.5 ～				
合計		104	100.0	――――

３群　（１００ｐｐｍ）

濃度範囲　(ppm)	中央値（ppm）	度数	相対度数(%)	累積相対度数(%)
～　95.0				
95.0 ～　97.0	96.0	2	2.0	2.0
97.0 ～　99.0	98.0	15	14.4	16.4
99.0 ～ 101.0	100.0	67	64.4	80.8
101.0 ～ 103.0	102.0	20	19.2	100.0
103.0 ～				
合計		104	100.0	――――

表－4　　吸入チャンバー内メチルブロミド濃度集計結果　総括表
（マウス、がん原性試験）

群名 項目	0 群 対照群	1 群 4ppm	2 群 16ppm	3 群 64ppm
平均濃度 (ppm)	0.0	4.0	15.9	64.0
週間変動 S．D．(ppm)	0.00	0.06	0.21	0.81
濃度変動係数 C．V．	0.000	0.016	0.013	0.013
ΣCt (ppm･hours)	0	11587.8	46245.2	186035.5
暴露週数 N	104	104	104	104

表－５　　吸入チャンバー内メチルブロミド濃度頻度表　総括表
（マウス、がん原性試験）

１群　（４ｐｐｍ）

濃度範囲　(ppm)	中央値（ppm）	度数	相対度数(%)	累積相対度数(%)
～　3.7				
3.7 ～　3.9	3.8	2	1.9	1.9
3.9 ～　4.1	4.0	80	76.9	78.8
4.1 ～　4.3	4.2	22	21.2	100.0
4.3 ～				
合計		104	100.0	――――

２群　（１６ｐｐｍ）

濃度範囲　(ppm)	中央値（ppm）	度数	相対度数(%)	累積相対度数(%)
～　15.0				
15.0 ～　15.4	15.2	1	1.0	1.0
15.4 ～　15.8	15.6	22	21.2	22.2
15.8 ～　16.2	16.0	68	65.3	87.5
16.2 ～　16.6	16.4	13	12.5	100.0
16.6 ～				
合計		104	100.0	――――

３群　（６４ｐｐｍ）

濃度範囲　(ppm)	中央値（ppm）	度数	相対度数(%)	累積相対度数(%)
～　61.0				
61.0 ～　63.0	62.0	12	11.5	11.5
63.0 ～　65.0	64.0	81	77.9	89.4
65.0 ～　67.0	66.0	11	10.6	100.0
67.0 ～				
合計		104	100.0	――――

Ⅲ　試験成績

Ⅲ－１　ラットを用いた毒性試験

Ⅲ－１－１　急性毒性試験

雌雄とも1140ppm群、760ppm群は投与の翌日までに全例（１０／１０例）死亡した。その他の群では死亡例はみられなかった。（表－６、付録表Ｂ－１）

これら死亡例では暴露中より眼瞼閉鎖、自発運動減少、失調性歩行、鼻漿液性分泌物、流涙、下痢、異常呼吸（不整呼吸、呼吸緩除等）などがみられて死に至った。また、生存した506ppm群、338ppm群でも上記の症状のいくつかが観察されたが、観察期間の１～２日目でほぼ消失した。

体重値は投与濃度に対応した推移を示した。（表－６、付録表Ｂ－２）

病理組織学的検査では死亡例（1140ppm群雌雄各２例、760ppm群雌雄各３例）は全例に肺の鬱血（重度～軽度）、肝臓の変性、（中等度）、腎臓の尿細管壊死（重度）、また一部には心臓の出血、副腎の出血や壊死、鼻腔嗅上皮の壊死、胸腺の鬱血などがみられた。

また、生存動物（各群雌雄２例）には506ppm群、338ppm群、225ppm群の雌雄に鼻腔嗅上皮の配列不整と呼吸上皮化生がみられた。（付録表Ｄ－１～４）

Ⅲ－１－２　２週間毒性試験

440ppm群では雄は７日目まで、雌は３日目までに全例（１０／１０例）死亡し、338ppm群では雄は１１日目から１４日目までに７／１０例、雌では１４日目に全例（１０／１０例）の死亡をみた。その他の群では死亡例はみられなかった。（表－７、付録表Ｂ－３）これら死亡動物では自発運動減少、尿による外陰部周囲の汚染、立毛、流涙、鼻漿液性分泌物、鼻血性分泌物、下痢、貧血、不整呼吸などがみられて死に至った。生存動物でも338ppm群では自発運動減少、円背位、立毛、尿による外陰部周囲の汚染、鼻血性分泌物、流涙等がみられた。又、260ppm群でも立毛、鼻血性分泌物、尿による外陰部周囲の汚染などがみられた。200ppm群、154ppm群では異常なしであった。

体重値は雌雄とも400、338、260ppm群に対照群とくらべて全投与期間中有意の低下がみられ、又、200ppm群でも１０日目、１４日目には有意の低

表－6　生存動物数と体重変化（ラット、急性毒性試験）

性	投与濃度	生存[1)] 状況	平均体重±標準偏差(g) 暴露前値	7日値	14日値	14日体重百分率[2)] (%)
雄	150ppm	10/10	122±5	155±5	194±7	100.0
	225ppm	10/10	122±6	154±8	190±11	97.9
	338ppm	10/10	122±6	149±7*	187±9	96.4
	506ppm	10/10	123±6	142±9***	180±12**	92.8
	760ppm	0/10	123±6	－	－	－
	1140ppm	0/10	122±5	－	－	－
雌	150ppm	10/10	100±3	116± 6	134± 7	100.0
	225ppm	10/10	100±3	114± 5	131± 5	97.8
	338ppm	10/10	100±3	110± 4**	127± 4*	94.8
	506ppm	10/10	100±3	108± 4**	126± 4*	94.0
	760ppm	0/10	100±3	－	－	－
	1140ppm	0/10	100±3	－	－	－

註）生存状況[1)]：生存動物数／有効動物数

14日体重百分率[2)]：暴露後14日目の体重における各投与濃度群の150ppm群に対する百分率

*：p ≦0.05　**：p ≦0.01　***：p ≦0.001

（各投与濃度群の150ppm群に対する有意差検定をおこなった。）

表－７　生存動物数と体重変化（ラット、２週間毒性試験）

性	投与濃度	生存[1)] 状況	平均体重±標準偏差(g) 暴露前値	7日値	14日値	14日体重百分率[2)] (%)
雄	0ppm	10/10	130±5	156± 6	192± 5	100.0
	154ppm	10/10	130±5	157± 8	189± 9	98.4
	200ppm	10/10	131±5	152± 7	176±12**	91.7
	260ppm	10/10	131±5	149± 8*	166±11***	86.5
	338ppm	3/10	131±5	134± 7***	106± 2***	55.2
	440ppm	0/10	131±6	－	－	－
雌	0ppm	10/10	102±3	115± 3	132± 4	100.0
	154ppm	10/10	102±3	113± 5	126± 6*	95.5
	200ppm	10/10	102±3	111± 5	123± 5***	93.2
	260ppm	10/10	103±3	109± 5**	120± 5***	90.9
	338ppm	9/10	102±4	102± 7***	112± 6***	84.8
	440ppm	0/10	103±3	－	－	－

註）生存状況[1)]：生存動物数／有効動物数

14日体重百分率[2)]：　暴露後14日目の体重における各投与濃度群の対照群に対する百分率

*：$p \leqq 0.05$　**：$p \leqq 0.01$　***：$p \leqq 0.001$

（各投与濃度群の対照群に対する有意差検定をおこなった。）

下がみられた。（表－7、付録表Ｂ－４）

病理組織学的検査では死亡例（440ppm群雄４例、雌２例、338ppm群雄３例）は440ppm群では全例に肺の鬱血（重度～軽度）、腎臓の尿細管壊死（重度～中等度）、鼻腔嗅上皮の壊死（重度）がみられ、又、一部の例に肺の出血、肝臓の鬱血、壊死、脂肪変性、胸腺の鬱血、心臓の壊死、副腎の出血、骨髄の炎症、副腎の出血と壊死、空胞変性、呼吸上皮への化成などがみられた。338ppm群では全例に間質性肺炎、胸腺の核崩壊像（重度）、心筋線維の障害、副腎（皮質）の空胞変性、鼻腔嗅上皮の配列不整、呼吸上皮への化成がみられた。

生存動物でも死亡例にみられた変化の多くが投与群にみられ、とくに鼻腔嗅上皮の配列不整は全群にみられた。（付録表Ｄ－５～８）

Ⅲ－１－３　１３週間毒性試験

293ppm群は雌雄とも４週目までに全例（１０／１０例）死亡した。その他の群では死亡例はみられなかった。（表－８、付録表Ｂ－５）

死亡例では自発運動減少、円背位、立毛、尿による外陰部周囲の汚染、失調性歩行、振戦、痙攣、軟便、又は下痢、チアノーゼ、血尿、鼻漿液性分泌物、鼻血性分泌物、眼血性分泌物、流涙、異常呼吸等がみられ、痩削と衰弱で死に至った。しかし、生存動物では特記すべき症状はみられなかった。

体重値は全例死亡した293ppm群は雌雄とも生存中（２～３週目まで）有意の低下を示した。又、117ppm群でも３～５週目頃より有意の低下がみられた。（表－８、付録表Ｂ－６）

血液学的検査では117ppm群にヘマトクリット値、平均赤血球容積、血小板数の増加がみられた。（付録表Ｃ－１～２）

血液生化学的検査では雄では18.8ppm群以上の群でカリウムの減少が、雌では18.8ppm群以上の群で総コレステロールの増加が46.9ppm群以上の群でＧＯＴ、ＧＰＴの増加が117ppm群でグルコース、クレアチニンの減少がみられた。（付録表Ｃ－３～４）

病理組織学的検査では死亡例（293ppm群）の所見を表－９－１～２、生存例（117ppm群以下）の所見を表－10－１～２に一覧として示した。

これより死亡例の所見では雌雄共通して半数以上の例にみられた変化としては小脳の変性、胸腺の核崩壊像、心臓の心筋障害、副腎の空胞変性、ハーダー腺の色素沈着、鼻腔の配列不整、壊死、化生などで、また、雌雄いずれかの半数以上にみられた変化では雄では肺の泡沫細胞出現、間質性

表－８　生存動物数と体重変化（ラット、１３週間毒性試験）

性	投与濃度	生存[1)] 状況	平均体重±標準偏差(g) 暴露前値	7週値	13週値	13週体重百分率[2)] (%)
雄	0ppm	10/10	129±4	304±16	368±18	100.0
	7.5ppm	10/10	129±4	302± 9	364±13	98.9
	18.8ppm	10/10	129±4	312±12	376±17	102.2
	46.9ppm	10/10	129±4	294±18	353±23	95.9
	117 ppm	10/10	129±4	283±12**	343±12**	93.2
	293 ppm	0/10	129±4	－	－	－
雌	0ppm	10/10	103±3	184± 5	212± 9	100.0
	7.5ppm	10/10	103±4	191±10*	216±10	101.9
	18.8ppm	10/10	103±4	185± 9	212±12	100.0
	46.9ppm	10/10	103±3	185± 8	209± 9	98.6
	117 ppm	10/10	103±4	171± 6***	196± 9**	92.5
	293 ppm	0/10	103±4	－	－	－

註）生存状況[1)]：生存動物数／有効動物数

13週体重百分率[2)]：暴露後13週の体重における各投与濃度群の対照群に対する百分率

*：p≦0.05　**：p≦0.01　***：p≦0.001

（各投与濃度群の対照群に対する有意差検定をおこなった。）

表９－１病理組織学的所見・総括表

（ラット・１３週間試験・死亡・瀕死動物・雄）

TABLE SUMMARY OF MICRO FINDINGS (DEAD OR MORIBUND)

STUDY NO. : 0049

SEX : MALE

DOSE LEVEL (PPM)		293			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		10			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3
CEREBELLUM	DEGENERATION	0	6	1	0
BRAIN	NECROSIS	0	0	0	2
LUNG	CONGESTION	0	1	2	0
	HEMORRHAGE	0	2	0	0
	EDEMA	0	2	0	0
	DEPOSIT OF CALCIUM	0	1	0	0
	ACCUMULATION OF FOAMY CELLS	0	4	3	0
	INTERSTITIAL PNEUMONIA	0	3	0	0
LIVER	CONGESTION	0	4	1	0
KIDNEY	REGENERATION	0	4	0	0
	TUBULAR NECROSIS	0	1	5	0
	PAPILLARY NECROSIS	0	0	1	0
STOMACH	EROSION	0	1	0	0
SMALL INTESTINE					
	NECROSIS	0	1	0	0
LARGE INTESTINE					
	NECROSIS	0	3	0	0
URINARY BLADDER					
	HEMORRHAGE	0	2	0	0
TESTIS	ATROPHY	0	3	0	0
SPLEEN	ATROPHY	0	3	1	0
THYMUS	HEMORRHAGE	0	3	1	1
	ATROPHY	0	1	4	0
	KARYORRHEXIS	0	4	1	0
LYMPH NODES					
	KARYORRHEXIS	0	3	0	0
PAROTID GLAND					
	INFLAMMATION	0	0	3	0
HEART	MYOCARDIAL DAMAGE	0	0	5	5
ADRENAL	VACUOLIC CHANGE	0	10	0	0
HARDERIAN GLAND					
	DEPOSIT OF PIGMENT	0	6	0	0
NASAL CAVITY					
	DISARRANGEMENT	0	0	4	5
	NECROSIS	0	2	3	1
	METAPLASIA	0	6	1	0

+ : BENIGN M : MALIGNANT T : TUMOR 1 : SLIGHT 2 : MODERATE 3 : MARKED

表９－２病理組織学的所見・総括表

（ラット・１３週間試験・死亡・瀕死動物・雌）

TABLE　SUMMARY OF MICRO FINDINGS (DEAD OR MORIBUND)　STUDY NO. : 0049

SEX : FEMALE

DOSE LEVEL (PPM)			293		
NO. OF EXAMINED ANIMALS		10			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3
CEREBELLUM	DEGENERATION	0	5	0	0
BRAIN	NECROSIS	0	0	0	1
LUNG	CONGESTION	0	0	2	0
	HEMORRHAGE	0	1	0	0
	EDEMA	0	0	1	0
	ACCUMULATION OF FOAMY CELLS	0	2	1	0
	INTERSTITIAL PNEUMONIA	0	2	0	0
LIVER	CONGESTION	0	0	2	0
	NECROSIS	0	1	0	0
	FATTY CHANGE	0	1	0	0
KIDNEY	REGENERATION	0	0	1	0
	TUBULAR NECROSIS	0	2	1	0
STOMACH	EROSION	0	1	0	0
LARGE INTESTINE					
	NECROSIS	0	3	0	0
UTERUS	DILATATION	0	1	0	0
SPLEEN	DEPOSIT OF HEMOSIDERIN	0	5	0	0
THYMUS	HEMORRHAGE	0	2	0	0
	ATROPHY	0	0	4	0
	KARYORRHEXIS	0	3	0	2
LYMPH NODES					
	KARYORRHEXIS	0	2	0	0
HEART	MYOCARDIAL DAMAGE	0	0	8	2
ADRENAL	VACUOLIC CHANGE	0	10	0	0
HARDERIAN GLAND					
	DEPOSIT OF PIGMENT	0	9	0	0
NASAL CAVITY					
	DISARRANGEMENT	0	0	1	8
	NECROSIS	0	0	2	4
	METAPLASIA	0	7	1	1

+ : BENIGN　M : MALIGNANT　T : TUMOR　1 : SLIGHT　2 : MODERATE　3 : MARKED

表１０－１

病理組織学的所見・総括表

（ラット・１３週間試験・定期解剖動物・雄）

TABLE SUMMARY OF MICRO FINDINGS (SACRIFICED AT 13 WEEK) STUDY NO. : 0049

SEX : MALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				7.5				18.8				46.9				117			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		10				10				10				10				10			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
LUNG	DEPOSIT OF CALCIUM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
LIVER	GRANULATION	0	3	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0
KIDNEY	REGENERATION	0	4	0	0	0	3	0	0	0	2	0	0	0	3	0	0	0	2	0	0
	EOSINOPHILIC BODY	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	0	0	10	0
TESTIS	ATROPHY	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PROSTATE	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SPLEEN	DEPOSIT OF HEMOSIDERIN	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0
	+HEMANGIOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
THYMUS	HEMORRHAGE	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PANCREAS	ATROPHY	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0
HEART	GRANULATION	0	4	0	0	0	3	0	0	0	2	0	0	0	4	0	0	0	2	0	0
HARDERIAN GLAND	INFLAMMATION	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0

+ : BENIGN # : MALIGNANT T : TUMOR 1 : SLIGHT 2 : MODERATE 3 : MARKED

表１０－２

病理組織学的所見・総括表

（ラット・１３週間試験・定期解剖動物・雌）

TABLE　SUMMARY OF MICRO FINDINGS (SACRIFICED AT 13 WEEK)　STUDY NO. : 0049

SEX : FEMALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				7.5				18.8				46.9				117			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		10				10				10				10				10			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
LUNG	DEPOSIT OF CALCIUM	0	2	0	0	0	4	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
LIVER	GRANULATION	0	3	0	0	0	6	0	0	0	4	0	0	0	6	0	0	0	5	0	0
URINARY BLADDER	HEMORRHAGE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
UTERUS	DILATATION	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0
SPLEEN	DEPOSIT OF HEMOSIDERIN	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0
THYMUS	HEMORRHAGE	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PANCREAS	ATROPHY	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
HEART	GRANULATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
HARDERIAN GLAND	INFLAMMATION	0	3	0	0	0	4	2	0	0	3	1	0	0	2	0	0	0	2	3	0
BONE MARROW	HISTIOCYTE	0	3	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0

+ : BENIGN　H : MALIGNANT　T : TUMOR　1 : SLIGHT　2 : MODERATE　3 : MARKED

肺炎、腎の尿細管壊死、胸腺の出血、萎縮、雌では脾臓のヘモジデリン沈着などであった。

次に生存例の所見では雄では対照群と比較してとくに問題となる変化はみられなかったが、雌では肝の肉芽形成、子宮の拡張、ハーダー腺の炎症などが対照群にくらべてやや多く出現した。

Ⅲ－１－４　がん原性試験

生死状況

投与期間中の動物の生存状況を雌雄各群別に１週単位で集計した。（表－11、付録表Ｂ－７、図１～２）

雄：100ppm群では投与開始後６６週、20ppm群では８５週、4ppm群では３１週、対照群では３４週以降に死亡動物が出現し、投与最終の１０４週における生存動物数（生存率）は、100ppm群では３３／５０（６６％）、20ppm群では３１／５０（６２％）、4ppm群では３４／５０（６８％）および対照群では３５／５０（７０％）であった。

雌：100ppm群では投与開始後７６週、20ppm群では３９週、4ppm群では６２週、対照群では４１週以降に死亡動物が出現し、投与最終の１０４週における生存動物数（生存率）は、100ppm群では４１／５０（８２％）、20ppm群では３９／５０（７８％）、4ppm群では３８／５０（７６％）、対照群では４２／４９（８６％）であった。なお、対照群に１例事故死亡をみた。

体重値

投与期間中の１４週までは毎週１回、１４週以降は２週に１回実施し、雌雄各群別に平均体重値を算出した。（表－11、付録表Ｂ－８、図３～４）

雄：100ppm群では投与開始２週以降より、対照群にくらべ有意の低下を示し、その傾向は投与終了時まで続いた。また、20ppm群では４週～３０週にかけて、増加の抑制傾向が認められたが、それ以降は対照群との間に有意の差はみられなかった。4ppm群では対照群と同様の推移を示した。

雌：100ppm群では投与開始２週以降より、対照群にくらべ有意の低下を示し、その傾向は投与終了時まで続いた。また、20ppm群、4ppm群では投与

表－１１　生存動物数と平均体重値（ラット、がん原性試験）

	week on study	0ppm 生存動物数	0ppm 体重値	4ppm 生存動物数	4ppm 体重値	20ppm 生存動物数	20ppm 体重値	100ppm 生存動物数	100ppm 体重値
雄	0	50/50	119	50/50	119	50/50	119	50/50	119
	10	50/50	335	50/50	335	50/50	326**	50/50	306***
	13	50/50	364	50/50	367	50/50	356**	50/50	331***
	20	50/50	400	50/50	400	50/50	390**	50/50	361***
	30	50/50	444	50/50	442	50/50	435*	50/50	398***
	40	49/50	470	48/50	472	50/50	463	50/50	418***
	50	49/50	487	48/50	490	50/50	481	50/50	434***
	52	49/50	490	48/50	494	50/50	485	50/50	439***
	60	48/50	501	48/50	507	50/50	495	50/50	447***
	70	46/50	507	47/50	513	50/50	503	49/50	455***
	80	44/50	498	46/50	510	50/50	497	45/50	454***
	90	39/50	486	44/50	498	46/50	488	43/50	447***
	100	37/50	457	39/50	463	36/50	458	37/50	417**
	104	34/50	441	34/50	450	31/50	448	33/50	416*
雌	0	50/50	99	50/50	99	50/50	99	50/50	99
	10	50/50	196	50/50	196	50/50	193	50/50	181***
	13	50/50	208	50/50	209	50/50	205	50/50	190***
	20	50/50	221	50/50	220	50/50	219	50/50	201***
	30	50/50	244	50/50	243	50/50	240	50/50	218***
	40	50/50	260	50/50	261	49/50	256	50/50	230***
	50	49/50	276	50/50	278	49/50	268	50/50	242***
	52	49/50	280	50/50	281	49/50	273	50/50	246***
	60	48/49	299	50/50	300	49/50	290	50/50	256***
	70	48/49	318	49/50	314	48/50	307	50/50	272***
	80	47/49	332	48/50	330	46/50	325	47/50	288***
	90	45/49	338	47/50	340	44/50	334	46/50	293***
	100	43/49	340	39/50	338	40/50	330	42/50	296***
	104	42/49	328	38/50	336	39/50	324	41/50	294***

図１　　生存動物数（ラット・雄・がん原性試験）

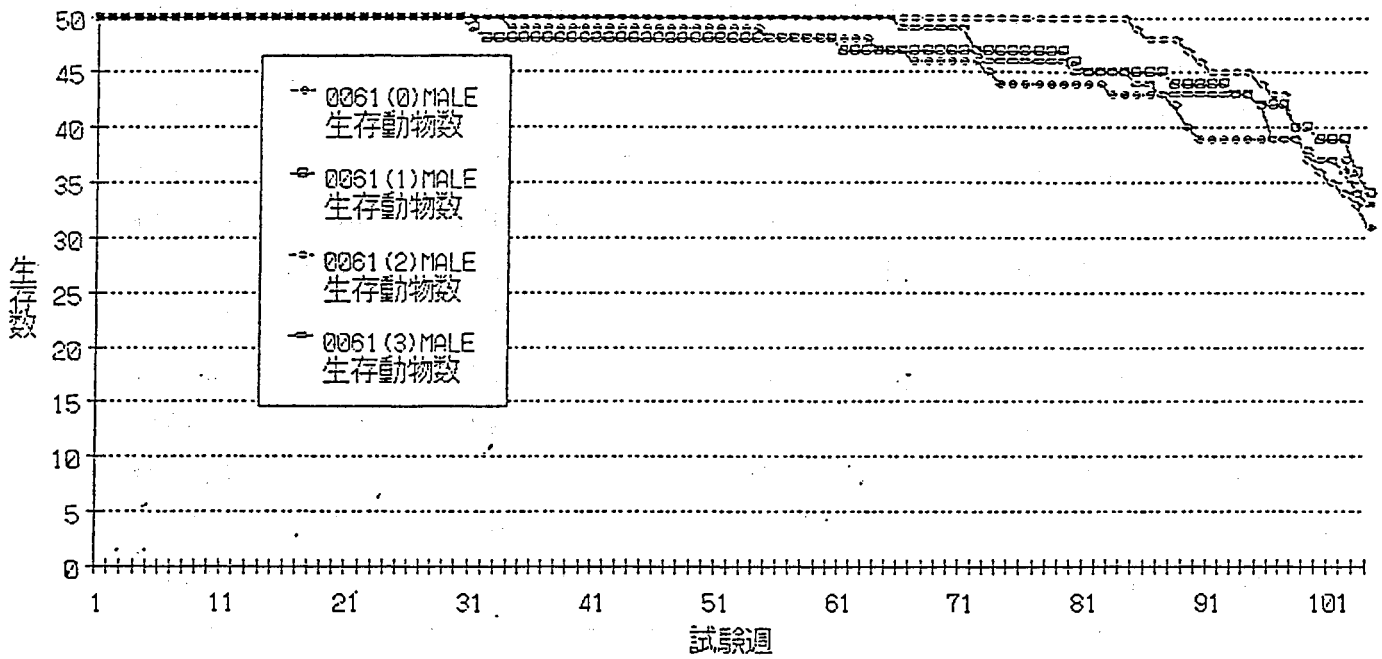


図２　　生存動物数（ラット・雌・がん原性試験）

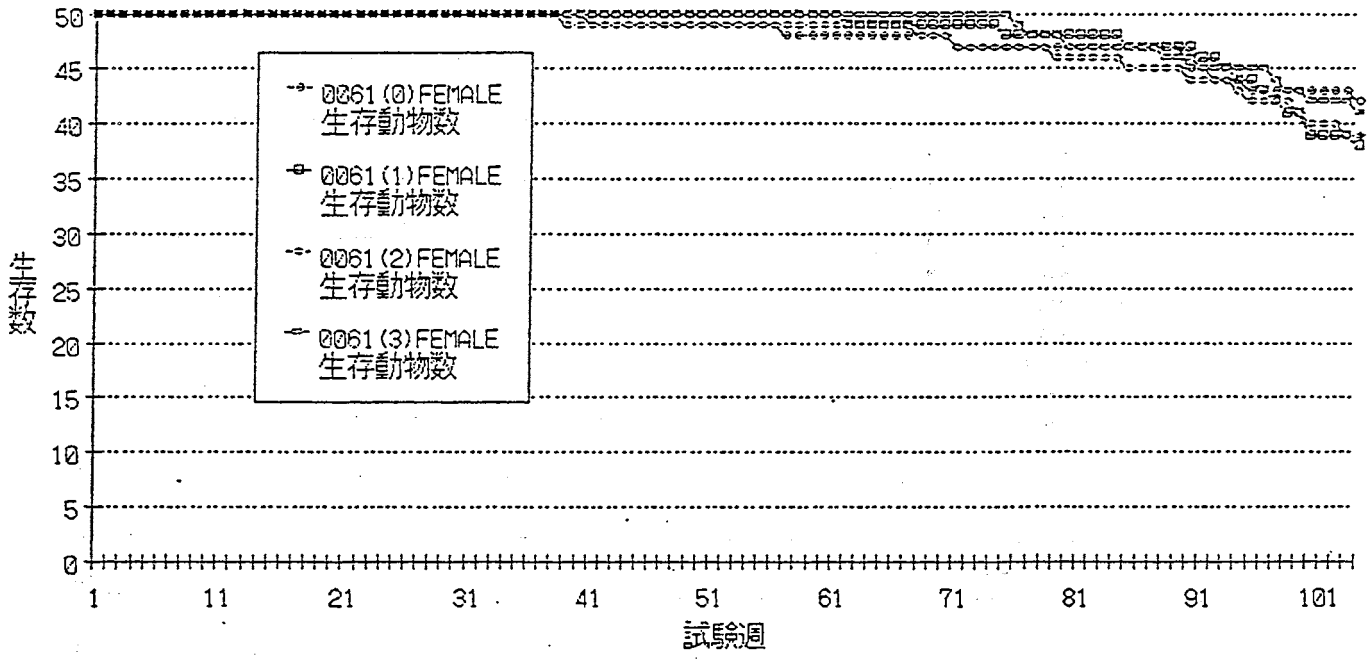


図３　体重値（ラット・雄・がん原性試験）

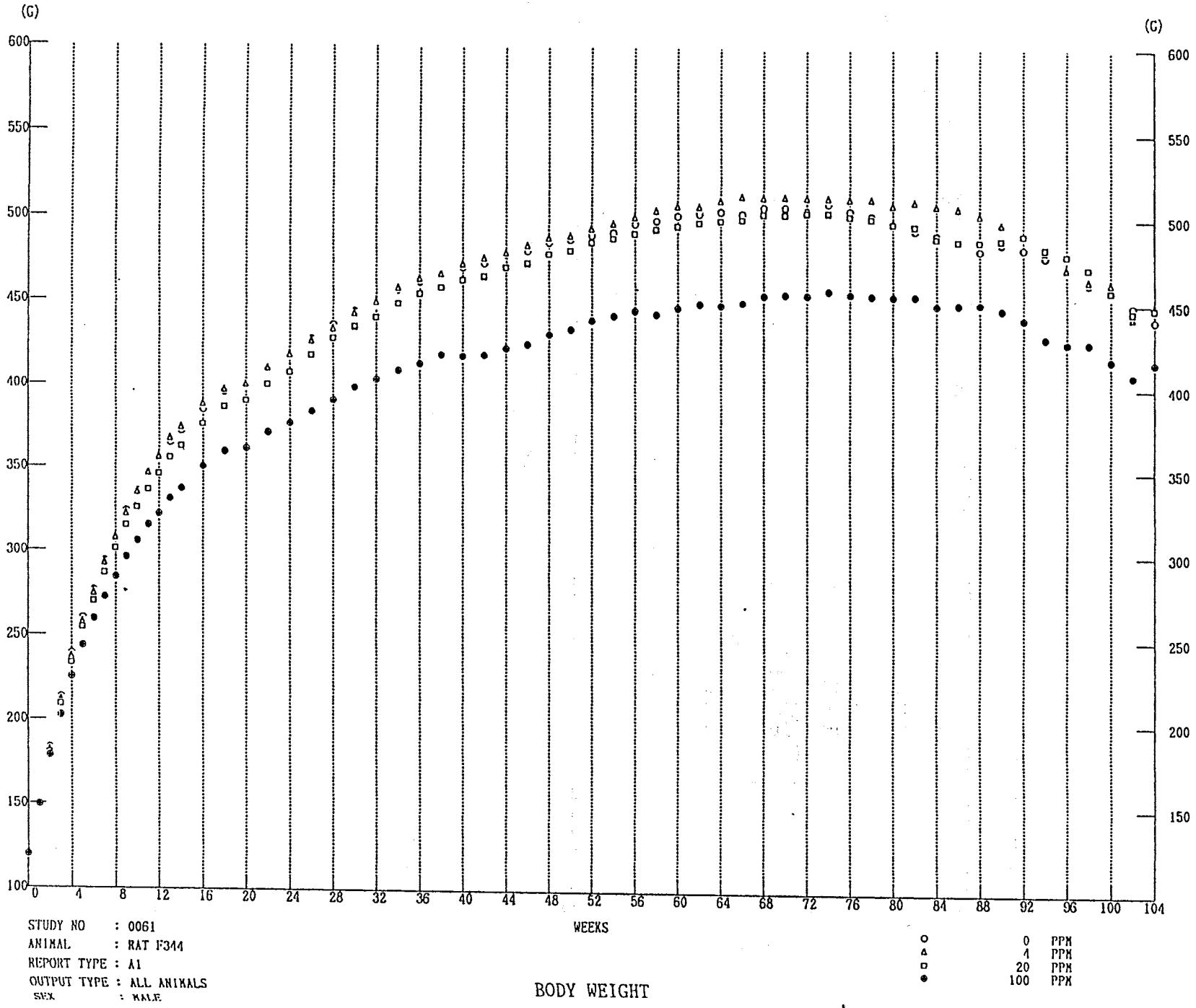
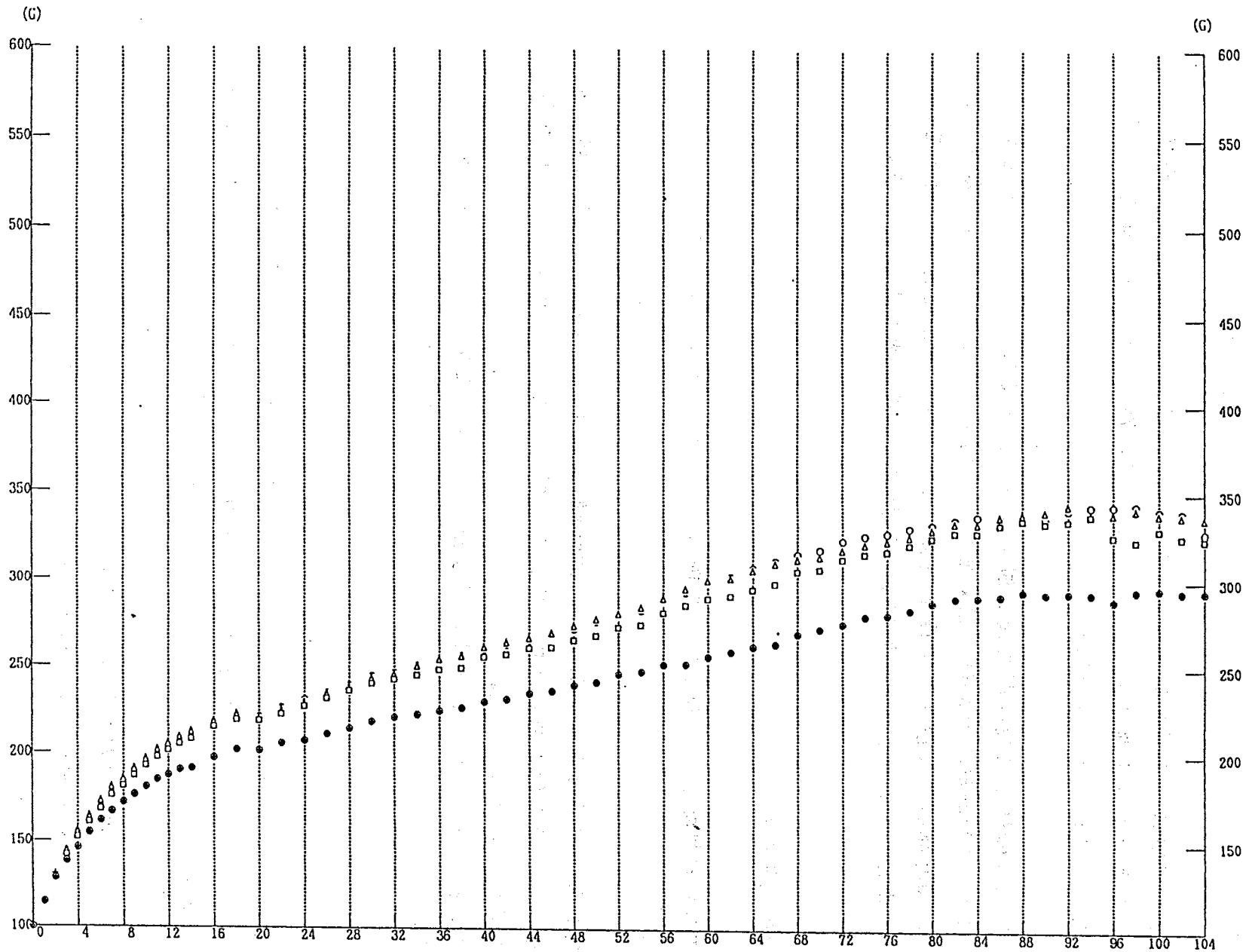


図３　体重値（ラット・雄・がん原性試験）

図4　体重値（ラット・雌・がん原性試験）



BODY WEIGHT

期間を通して対照群とほぼ同様の推移を示した。

摂餌量

投与期間中の１４週までは毎週１回、１４週以降は４週に１回実施（５２週および１０４週にも実施）し、雌雄各群別に平均摂餌量値として算出した。（付録表Ｂ－９～10）

雄：100ppm群では投与開始後２週より６２週までほぼ有意の低下を示した。また、20ppm群、4ppm群では対照群との間に大きな差はみられなかった。
雌：100ppm群では投与開始後７週より１０２週までほぼ有意の低下を示した。また、20ppm群、4ppm群では、対照群との間に大きな差はみられなかった。

腫瘤の発生状況

雌雄各群別の各種の腫瘤の発生例数を付録表Ｂ－11～12に一覧として示した。

雄：背側前部腫瘤が100ppm群、20ppm群に各４例、4ppm、対照群に各１例みられた。その他の所見は投与群と対照群との間に投与濃度に対応した顕著な差はみられなかった。
雌：投与群と対照群との間に投与濃度に対応した顕著な差はみられなかった。

血液学的検査

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）、血小板数、白血球数、白血球百分率の雌雄各群の平均値±標準偏差を付録表Ｃ－７～８に一覧として示した。

雄：100ppm群で対照群にくらべ、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値に有意の増加が認められた。また、4ppm群で単球比に有意の減少が認められた。
雌：100ppm群で対照群にくらべ、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値に有意の増加が認められた。

血液生化学的検査

総蛋白、アルブミン、A／G比、総ビリルビン、グルコース、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、GOT、GPT、LDH、ALP、LAP、γ－GTP、CPK、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リンの雌雄各群の平均値±標準偏差を付録表C－9～10に一覧として示した。

雄：100ppm群で対照群にくらべ、LDH、CPK、ナトリウム、カリウム、クロールに有意の減少が認められた。
雌：100ppm群で対照群にくらべ、グルコース、CPK、カルシウムに有意の減少およびLAPに有意の増加が認められた。

尿検査

pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲンの雌雄各群の集計値を付録表C－11～12に一覧として示した。

雄：100ppm群、20ppm群で対照群にくらべ蛋白の減少が認められた。
雌：100ppm群で蛋白の4＋が少なく、大多数が3＋であった。

病理学的検査

肉眼所見

剖見時に観察された雌雄各群の肉眼所見を付録表D－17～20に一覧として示した。

下垂体の結節が雄の定期解剖例で100ppm群に6例、20ppm群に7例、4ppm群に9例、対照群に1例観察され、各投与群とも対照群にくらべて発生例数の増加がみられた。（100ppm群と20ppm群は5％有意、4ppm群は1％有意）
その他の所見は投与群と対照群との間に投与濃度に対応した顕著な差はみられなかった。

臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量と体重比（％）＝（臓器重量（ｇ）／体重（ｇ）×１００）の各群別の平均値を付録表Ｄ－２１～２４に一覧として示した。統計解析はｔ検定でおこなった。

雄

100ppm群は副腎、心臓、肺、腎臓、肝臓、および脳の実重量が対照群に比較して有意の低値を示したが、体重比では肝臓が有意の低値を示した以外は対照群との間に有意な差を認めなかった。その他、20ppm群の精巣（右側のみ）の実重量が対照群に比較して有意の高値を示した。

雌

100ppm群は腎臓、肝臓および脳の実重量が対照群に比較して有意の低値を示したが、体重比ではこれらの臓器に対照群との間に有意な差を認めず、心臓の体重比に有意の高値がみられた。なお、100ppm群の解剖時体重は対照群に比較して有意な低値であった。

病理組織学的所見

表１２～１５に病理組織学的所見を一覧として示した。また、表１６～１９、表２０～２１に腫瘍性病変を、表２２に鼻腔病変を示した。なお、統計解析は腫瘍性病変の腫瘍総数および良性腫瘍数、悪性腫瘍数は適合性検定、その他の腫瘍性病変はχ^2検定、非腫瘍性病変はＤｕｎｎｅｔ型検定を使用して群間比較をした。

non-パラメトリック
マスタリ

１．腫瘍性病変

雄（各群５０例）

担腫瘍動物数は対照群が５０例（単一腫瘍を持つ動物７例、複数腫瘍を持つ動物４３例）であったのに対し、100ppm群は４９例（単一の腫瘍を持つ動物６例、複数の腫瘍を持つ動物４３例）、20ppm群は５０例（単一腫瘍を持つ動物５例、複数腫瘍を持つ動物４５例）、4ppm群は５０例（単一腫瘍を持つ動物１０例、複数腫瘍を持つ動物４０例）であり、各群とも対照群と比較して著明な差は認められなかった。

腫瘍の総数は対照群が１３２（良性腫瘍１０９、悪性腫瘍２３）であったのに対し、100ppm群は１３８（良性腫瘍１１０、悪性腫瘍２８）、20ppm群１５２（良性腫瘍１３１、悪性腫瘍２１）、4ppm群は１３１（良性腫瘍１１３、悪性腫瘍１８）であり、各群とも対照群と比較して顕著な差を認めなかった。

本試験の雄に観察された腫瘍の種類は、脳の星細胞腫・上衣腫・悪性髄膜腫、肺の扁平上皮癌・細気管支／肺胞腺腫・細気管支／肺胞腺癌、甲状腺の濾胞状腺腫・濾胞状腺癌・Ｃ細胞腺腫、肝臓の肝細胞腺腫・肝細胞癌・横紋筋肉腫、腎臓の腺腫、小腸の腺癌、膀胱の乳頭腫、精巣の間細胞腫、前立腺の腺腫、脾臓の白血病・血管肉腫、リンパ節の悪性リンパ腫、膵臓の膵島細胞腺腫・腺房腺腫・癌肉腫、顎下腺の腺癌、乳腺の腺腫・線維腺腫、皮膚の乳頭腫・毛嚢上皮腫・角化きょく細胞腫・類表皮嚢胞・癌（基底細胞癌）・悪性線維性組織球腫、皮下織の腺腫・肉腫（悪性組織球腫）・類表皮嚢胞・線維腫・平滑筋肉腫・悪性線維性組織球腫・悪性神経鞘腫、抹消神経の悪性神経鞘腫、下垂体の腺腫と腺癌、副腎の皮質腺腫・褐色細胞腫・悪性褐色細胞腫、鼻腔の腺腫、骨の骨肉腫、腹膜の中皮腫、包皮腺の腺腫・扁平上皮癌・角化きょく細胞腫、外耳道腺の扁平上皮癌・角化きょく細胞腫であった。

これらの腫瘍のなかで、下垂体の腺腫、腹膜の中皮腫および包皮腺の腺腫の発生は対照群と投与群間で有意の高値が認められた。下垂体の腺腫は100ppm群の３０例、20ppm群の１９例、4ppm群の２３例、対照群の１６例に観察され、100ppm群の発生例数は対照群に比較して有意な高値であった（１％有意）。腹膜の中皮腫は100ppm群の１例と20ppm群の４例にみられたが、4ppm群と対照群には発生がなく、20ppm群の発生数は対照群に比較して有意な高値であった（５％有意）。包皮腺の腺腫は20ppm群の４例、4ppm群の３例、対照群の４例に観察されたが、100ppm群では発生がみられなかった。

なお、100ppm群にみられた鼻腔の腺腫（１例）は鼻甲介の前端に近い部分に発生した鼻腺由来と思われる腫瘍であった。

雌（各群５０例）

担腫瘍動物数は対照群が４８例（単一腫瘍を持つ動物２０例、複数腫瘍を持つ動物２８例）であったのに対し、100ppm群は３９例（単一の腫瘍を持つ動物１９例、複数の腫瘍を持つ動物２０例）、20ppm群は４４例（単一腫瘍を持つ動物１８例、複数腫瘍を持つ動物２６例）、4ppm群は４３例（単一腫瘍を持つ動物１０例、複数腫瘍を持つ動物３３例）であり、対照群と比較して各群とも担腫瘍動物数に有意の高値はみられなかった。

腫瘍の総数は対照群が８７（良性腫瘍７５、悪性腫瘍１２）であったのに対し、100ppm群は７０（良性腫瘍６１、悪性腫瘍９）、20ppm群は８３（良性腫瘍７０、悪性腫瘍１３）、4ppm群は９９（良性腫瘍８２、悪性腫瘍１７）であり、各群とも対照群と比較して有意の高値はみられなかった。

本試験の雌に観察された腫瘍の種類は、脳の神経芽細胞腫、脊髄の神経膠腫、肺の細気管支／肺胞腺腫・細気管支／肺胞腺癌、甲状腺の濾胞状腺腫・Ｃ細胞腺腫・Ｃ細胞腺癌、肝臓の肝細胞腺腫・肉腫・肝細胞癌、腎臓の腺腫・腎芽腫、胃の類上皮嚢胞、子宮の腺腫・ポリープ・線維腫・神経鞘腫・平滑筋肉腫・悪性神経鞘腫、脾臓の白血病、胸腺の肉腫、膵臓の膵島細胞腺腫、乳腺の腺腫・腺癌・線維線腫、皮膚の毛嚢上皮腫・類表皮嚢胞、皮下織の肉腫（悪性組織球腫）・線維腫・悪性神経鞘腫、舌の角化きょく細胞腫、下垂体の腺腫・腺癌、副腎の皮質腺腫・褐色細胞腫・悪性褐色細胞腫、卵巣の顆粒膜夾膜細胞腫、ハーダー腺の腺腫、鼻腔の腺腫、胸膜の中皮腫、陰核腺の腺腫・扁平上皮癌・角化きょく細胞腫、外耳道腺の角化きょく細胞腫であった。

これらの腫瘍のなかで、副腎の褐色細胞腫の発生に対照群と投与群間で有意の高値が認められた。すなわち、副腎の褐色細胞腫は100ppm群の７例、20ppm群の６例、4ppm群の１３例にみられたが、対照群には発生がなく、各投与群とも発生例数は対照群に比較して有意な高値であった（100ppm群と4ppm群は１％有意、20ppm群は５％有意）。

なお、20ppm群の鼻腔の腺腫（１例）は篩骨甲介にみられた鼻腺由来と思われる腫瘍であった。

２．非腫瘍性病変

雄

（死亡および瀕死例：100ppm群１７例、20ppm群１９例、4ppm群１６例、対照群１６例）

鼻腔の上皮壊死、炎症の発生は100ppm群と対照群の間で有意の高値が認められた。

鼻腔の上皮壊死は100ppm群の６例（重度１例、中等度４例、軽度１例）の嗅上皮に認められたが、対照群と他の投与群では発生が観察されなかった（100ppm群は５％有意の増強）。

鼻腔の炎症は100ppm群の１１例（重度４例、中等度６例、軽度１例）、20ppm群の１３例（中等度６例、軽度７例）、4ppm群の８例（重度２例、中等度５例、軽度１例）、対照群の３例（中等度１例、軽度２例）にみられ、

100ppm群は対照群に比べ増強（１％有意）が認められた。これらの炎症像は対照群を含む各群とも多くの例がレベル２*に観察された異物性の炎症または呼吸上皮の炎症であったが、100ppm群の２例は粘膜下に広範囲に広がる強く炎症がレベル３*の嗅上皮または嗅上皮と呼吸上皮の部位にみられ、この２例はこの病変により死亡したと判断された。

＊：注参照

その他、喉頭の炎症が100ppm群の２例（重度１例、中等度１例）、20ppm群の９例（全例とも軽度）、4ppm群の１例（中等度）、対照群の１例（軽度）にみられ、20ppm群に増強（５％有意）が認められた。また、腺胃の過形成が100ppm群の３例（全例とも軽度）、20ppm群の６例（全例とも軽度）、4ppm群の９例（中等度１例、軽度８例）、対照群の２例（２例とも軽度）にみられ、4ppm群に増強（５％有意）が認められた。他の所見はいずれも投与群と対照群との間に著明な差を認めなかった。

（定期解剖例：100ppm群３３例、20ppm群３１例、4ppm群３４例、対照群３４例）

鼻腔の上皮壊死、炎症、化生の発生は投与群と対照群の間に有意の高値が認められた。

鼻腔の上皮壊死は100ppm群の７例（中等度２例、軽度５例）、20ppm群と4ppm群の各１例（軽度）にみられたが、対照群では発生が観察されず、100ppm群で有意（１％）な増強が示された。この壊死の発生部位はいずれも嗅上皮であった。

鼻腔の炎症は100ppm群の２２例（重度３例、中等度８例、軽度１１例）、20ppm群の２０例（重度２例、中等度６例、軽度１２例）、4ppm群の１８例（重度１例、中等度８例、軽度９例）、対照群の１２例（中等度３例、軽度９例）にみられ、100ppm群と20ppm群に増強（５％有意）が認められた。これらの炎症像は対照群を含む各群とも多くの例がレベル２に観察された異物性の炎症または呼吸上皮の炎症であった。100ppm群の１例は粘膜下に広範囲に広がる強い炎症がレベル３の嗅上皮と呼吸上皮の部位にみられた。

鼻腔上皮の化生（嗅上皮の呼吸上皮化生）は100ppm群の２０例（中等度１例、軽度１９例）、20ppm群の１１例（中等度２例、軽度９例）、4ppm群の１２例（中等度１例、軽度１１例）、対照群の５例（全例とも軽度）にみられ、100ppm群に増強（１％有意）が認められた。

その他、前立腺の過形成が100ppm群の７例（全例とも軽度）、20ppm群の６例（全例とも軽度）、4ppm群の１６例（全例とも軽度）、対照群の６例（中等度２例、軽度４例）にみられ、4ppm群に増強（５％有意）が認めら

れた。

他の所見はいずれも投与群と対照群との間に著明な差を認めなかった。

雌

（死亡および瀕死例：100ppm群９例、20ppm群１１例、4ppm群１２例、対照群８例）

鼻腔の上皮壊死と炎症が100ppm群と対照群の間で有意の差が認められた。

鼻腔上皮の壊死は100ppm群の３例（中等度２例、軽度１例）にみられたが、対照群と他の投与群では発生が観察されず、100ppm群に増強（５％有意）が認められた。

鼻腔の炎症は100ppm群の５例（重度１例、軽度４例）、20ppm群の２例（全例とも軽度）、4ppm群の１例（全例とも軽度）に観察され、対照群には発生がみられず、100ppm群に増強（５％有意）が認められた。これらの炎症はいずれもレベル２に観察された異物性の炎症または呼吸上皮の炎症であった。

その他の所見はいずれも投与群と対照群との間に著明な差を認めなかった。

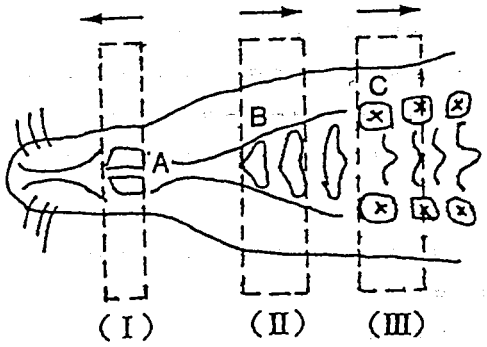
（定期解剖例：100ppm群４１例、20ppm群３９例、4ppm群３８例、対照群４２例）

下垂体の嚢胞形成は100ppm群の１１例（中等度１例、軽度１０例）、20ppm群の１２例（中等度１例、軽度１１例）、4ppm群の７例（全例とも軽度）、対照群の３例（全例とも軽度）にみられ、20ppm群で増強（５％有意）が認められた。副腎の紫斑症様変化は100ppm群の２４例（全例とも軽度）、20ppm群の１８例（中等度１例、軽度１７例）、4ppm群の２０例（全例とも軽度）、対照群の１０例（中等度１例、軽度９例）にみられ、100ppm群と4ppm群で増強（100ppm群１％、4ppm群５％有意）が認められた。眼の白内障は100ppm群の２９例（中等度４例、軽度２５例）、20ppm群の１５例（中等度１例、軽度１４例）、4ppm群の７例（全例とも軽度）、対照群の９例（中等度２例、軽度７例）にみられ、100ppm群で増強（１％有意）が認められた。

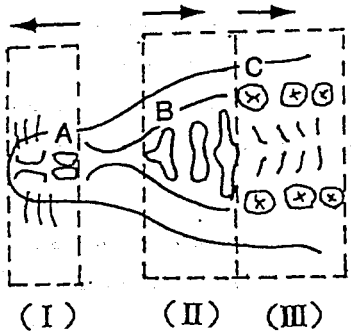
その他の所見はいずれも投与群と対照群との間に著明な差を認めなかった。

注　　鼻腔の切り出し位置

（ラット）



（マウス）



Ⅰ：レベル１、Ⅱ：レベル２、Ⅲ：レベル３

Ａ：切歯、　　Ｂ：切歯乳頭、Ｃ：臼歯

表１２　病理組織学的所見・総括表
（ラット・がん原性試験・死亡・瀕死動物・雄）

TABLE SUMMARY OF MICRO FINDINGS (DEAD OR MORIBUND) STUDY NO. : 0061

SEX : MALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				4				20				100			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		16				16				19				17			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
BRAIN	HEMORRHAGE	0	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	THROMBUS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	ATROPHY	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	NECROSIS	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	DEPOSIT OF CALCIUM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ABSCESS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	METASTASIS	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	＊ASTROCYTOMA	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	＊MENINGIOMA MALIGNUM	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	GLIOSIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	HYALINE BODY	0	4	0	0	0	6	0	0	0	8	0	0	0	7	0	0
SPINAL CORD																	
	HEMORRHAGE	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0
	THROMBUS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
LARYNX	INFLAMMATION	0	1	0	0	0	0	1	0	0	9	0	0	0	0	1	1
TRACHEA	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	1
LUNG	CONGESTION	0	1	1	3	0	1	1	2	0	0	2	4	0	0	0	3
	HEMORRHAGE	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	THROMBUS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	EDEMA	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	FIBROSIS	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	HYPERPLASIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	0	2	1	0	0	2	3	0	1	0	3	0	3	1	1
	+ALVEOLAR/BRONCHIOLAR ADENOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	＊ALVEOLAR/BRONCHIOLAR CARCINOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ACCUMULATION OF FOAMY CELLS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	PNEUMONIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	BRONCHOPNEUMONIA	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	OSSEOUS METAPLASIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
THYROID	HYPERPLASIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	4	0	0
	＊ADENOCARCINOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	+C-CELL ADENOMA	3	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0
PARATHYROID																	
	HYPERPLASIA	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LIVER	CONGESTION	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	PELIOSIS-LIKE LESION	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	NECROSIS	0	1	1	0	0	3	2	1	0	2	3	1	0	1	1	1
	FATTY CHANGE	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	1	2	0
	GRANULATION	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	HYPERPLASIA	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	HEMATOPOIESIS	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0

+ : BENIGN　＊ : MALIGNANT　T : TUMOR　1 : SLIGHT　2 : MODERATE　3 : MARKED

(P82B) B A I S

TABLE SUMMARY OF MICRO FINDINGS (DEAD OR MORIBUND) STUDY NO. : 0061

SEX : MALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				4				20				100			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		16				16				19				17			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
LIVER	+ADENOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	0	1	0	0	0	0	2	0	1	2	1	0	2	1	0
	#HEPATOCELLULAR CARCINOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	CHOLANGITIS	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	HYPERPLASIA, BILE DUCTS	0	9	6	0	0	8	5	0	0	12	7	0	0	10	7	0
	EOSINOPHILIC FOCI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	CLEAR CELL FOCI	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	BASOPHILIC FOCI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
KIDNEY	HYALINE DROPLET	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	HYPERPLASIA	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	TUBULAR NECROSIS	0	0	1	2	0	0	2	0	0	1	4	5	0	0	2	2
	CHRONIC NEPHROPATHY	0	10	3	1	0	5	5	4	0	11	5	2	0	9	8	0
STOMACH	EDEMA	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	ULCER	0	1	2	0	0	3	5	0	0	1	4	0	0	5	3	0
	ATROPHY	0	7	0	0	0	10	0	0	0	15	0	0	0	10	0	0
	HYPERPLASIA	0	2	0	0	0	8	1	0	0	6	0	0	0	3	0	0
	MINERALIZATION	0	0	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0
	EROSION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0
SMALL INTESTINE																	
	#ADENOCARCINOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TESTIS	ATROPHY	0	0	1	0	0	3	0	0	0	5	0	0	0	2	1	0
	+INTERSTITIAL CELL TUMOR	11	0	0	0	12	0	0	0	16	0	0	0	10	0	0	0
EPIDIDYMIS	HYPERPLASIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
SEMINAL VESICLE																	
	INFLAMMATION	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
PROSTATE	ABSCESS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	HYPERPLASIA	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	+ADENOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	PROSTATITIS	0	5	4	0	0	4	5	0	0	10	6	0	0	4	5	1
SPLEEN	THROMBUS	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	DEPOSIT OF HEMOSIDERIN	0	4	3	0	0	4	2	0	0	8	0	0	0	6	1	0
	FIBROSIS	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	1	0	0
	HEMATOPOIESIS	0	0	1	2	0	2	1	0	0	0	2	3	0	3	1	0
	#LEUKEMIA	2	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	#ANGIOSARCOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	SPLENITIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
THYMUS	HEMORRHAGE	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
LYMPH NODES																	
	GRANULATION	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	#MALIGNANT LYMPHOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	METASTASIS	0	2	0	0	0	0	1	2	0	1	1	1	0	1	1	0

TABLE SUMMARY OF MICRO FINDINGS (DEAD OR MORIBUND) STUDY NO. : 0061

SEX : MALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				4				20				100			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		16				16				19				17			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
PANCREATIC ISLET																	
	+ADENOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0
PANCREAS	ATROPHY	0	6	0	0	0	1	1	0	0	7	2	0	0	3	0	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	#CARCINOSARCOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
MAMMARY GLAND																	
	+ADENOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
SKIN	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	+TRICHOEPITHELIOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	+KERATOACANTHOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	#CARCINOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	#MALIGNANT FIBROUS HISTIOCYTOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
SUBCUTANEOUS TISSUE																	
	ABSCESS	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+ADENOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	+EPIDERMAL CYST	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	+FIBROMA	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	#LEIOMYOSARCOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	#MALIGNANT SCHWANNOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HEART	THROMBUS	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	3	0
	NECROSIS	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	DEPOSIT OF CALCIUM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	FIBROSIS	0	6	1	1	0	5	6	0	0	11	1	0	0	10	5	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
ARTERY	DEPOSIT OF CALCIUM	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1	1	0	0	1	0	0
	ARTERITIS	0	0	0	0	0	2	1	0	0	3	1	0	0	1	0	0
MUSCLE	NECROSIS	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	1	0	0	2	0	0
PERIPHERAL NERVES																	
	#MALIGNANT SCHWANNOMA	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PITUITARY	CYST	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
	HYPERPLASIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0
	+ADENOMA	4	0	0	0	7	0	0	0	7	0	0	0	10	0	0	0
	#ADENOCARCINOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	FOCAL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	MUCOID CYST	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
ADRENAL	CONGESTION	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	PELIOSIS-LIKE LESION	0	3	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	NECROSIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	FATTY CHANGE	0	1	0	0	0	2	1	0	0	5	2	0	0	4	2	0
	HYPERPLASIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	+PHEOCHROMOCYTOMA	3	0	0	0	3	0	0	0	4	0	0	0	3	0	0	0
	#MALIGNANT PHEOCHROMOCYTOMA	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EYE	HEMORRHAGE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

+ : BENIGN # : MALIGNANT T : TUMOR 1 : SLIGHT 2 : MODERATE 3 : MARKED

TABLE SUMMARY OF MICRO FINDINGS (DEAD OR MORIBUND)

STUDY NO. : 0061

SEX : MALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				4				20				100			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		16				16				19				17			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
EYE	INFLAMMATION	0	2	0	0	0	1	2	0	0	4	1	0	0	4	0	1
	DEGENERATION	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	ATROPHY RETINA	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	1	1	0
	CATARACT	0	7	6	0	0	5	5	0	0	6	7	0	0	5	4	0
HARDERIAN GLAND	LYMPHOCYTIC INFILTRATION	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	INFLAMMATION	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	DEGENERATION	0	6	1	0	0	9	1	0	0	15	2	0	0	12	1	1
NASAL CAVITY	HEMORRHAGE	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	THROMBUS	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	4	0	0	1	2
	NECROSIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	1
	EOSINOPHILIC CHANGE	0	5	0	0	0	7	0	0	0	10	0	0	0	1	0	0
	DEPOSIT OF CALCIUM	0	14	0	0	0	9	0	0	0	16	0	0	0	7	0	0
	INFLAMMATION	0	2	1	0	0	1	5	2	0	7	6	0	0	1	6	4
	METAPLASIA	0	6	0	0	0	5	0	0	0	3	2	0	0	8	2	0
	SQUAMOUS METAPLASIA	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
NASOPHARYNX	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	1	0
BONE MARROW	NECROSIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	GRANULATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0
BONE	#OSTEOGENIC SARCOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	OSTEOSCLEROSIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
PERITONEUM	GRANULATION	0	4	0	0	0	1	0	0	0	2	1	0	0	1	0	0
	#MESOTHELIOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
PREPUTIAL GLAND	ABSCESS	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+ADENOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
ZYMBAL GLAND	#SQUAMOUS CELL CARCINOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	+KERATOACANTHOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

表１３　病理組織学的所見・総括表
（ラット・がん原性試験・死亡・瀕死動物・雌）

TABLE　SUMMARY OF MICRO FINDINGS (DEAD OR MORIBUND)　STUDY NO. : 0061

SEX : FEMALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				4				20				100			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		8				12				11				9			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
BRAIN	HEMORRHAGE	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	2	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	*NEUROBLASTOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	HYALINE BODY	0	2	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0	3	1	0
SPINAL CORD																	
	METASTASIS	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
LARYNX	INFLAMMATION	0	2	1	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0
TRACHEA	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
LUNG	CONGESTION	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	1	0	2
	EDEMA	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	FIBROSIS	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	1	0	1	0	0	0	3	0	0	2	1	0	0	1	1
	ATELECTASIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	HYALINE MEMBRANE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	PNEUMONIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
THYROID	HYPERPLASIA	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	+C-CELL ADENOMA	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	*C-CELL CARCINOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LIVER	NECROSIS	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	1	0	0
	FATTY CHANGE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1
	GRANULATION	0	1	0	0	0	2	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	HYPERPLASIA	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	*SARCOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	0	1	1	0	0	3	0	0	2	1	0	0	4	1	0
	HYPERPLASIA, BILE DUCTS	0	1	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0	1	1	0
	EOSINOPHILIC FOCI	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	BASOPHILIC FOCI	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
KIDNEY	METASTASIS	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	*NEPHROBLASTOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	HYDRONEPHROSIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	TUBULAR NECROSIS	0	1	1	1	0	0	1	3	0	2	2	1	0	2	1	1
	CHRONIC NEPHROPATHY	0	2	1	0	0	3	0	2	0	2	0	0	0	2	0	0
STOMACH	EDEMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	ULCER	0	0	0	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	ATROPHY	0	4	0	0	0	8	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0
	HYPERPLASIA	0	1	0	0	0	2	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0
	MINERALIZATION	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	EROSION	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
UTERUS	HYPERKERATOSIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	CYST	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	+POLYP	0	0	0	0	2	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0
	METASTASIS	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+SCHWANNOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

+ : BENIGN　* : MALIGNANT　T : TUMOR　1 : SLIGHT　2 : MODERATE　3 : MARKED

(P828) B A I S

TABLE SUMMARY OF MICRO FINDINGS (DEAD OR MORIBUND)

STUDY NO. : 0061

SEX : FEMALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				4				20				100			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		8				12				11				9			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
UTERUS	*MALIGNANT SCHWANNOMA	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SPLEEN	DEPOSIT OF HEMOSIDERIN	0	3	1	0	0	3	0	0	0	4	0	0	0	3	0	0
	FIBROSIS	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	HEMATOPOIESIS	0	0	1	0	0	1	2	0	0	0	1	1	0	2	2	0
	*LEUKEMIA	2	0	0	0	3	0	0	0	4	0	0	0	3	0	0	0
THYMUS	HEMORRHAGE	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	*SARCOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	METASTASIS	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LYMPH NODES																	
	GRANULATION	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0
PANCREAS	ATROPHY	0	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
MAMMARY GLAND																	
	DILATATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	+ADENOMA	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	*ADENOCARCINOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	+FIBROADENOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SUBCUTANEOUS TISSUE																	
	ABSCESS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	HYPERKERATOSIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	CYST	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+FIBROMA	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	*MALIGNANT SCHWANNOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HEART	THROMBUS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	NECROSIS	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	FIBROSIS	0	3	0	0	0	4	0	0	0	1	2	0	0	2	1	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
ARTERY	ARTERITIS	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
MUSCLE	NECROSIS	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PITUITARY	DEPOSIT OF PIGMENT	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	CYST	0	0	1	0	0	3	0	0	0	2	0	0	0	2	1	0
	+ADENOMA	3	0	0	0	8	0	0	0	7	0	0	0	4	0	0	0
	*ADENOCARCINOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	RATHKE'S POUCH	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
ADRENAL	PELIOSIS-LIKE LESION	0	1	1	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0	5	0	0
	FATTY CHANGE	0	2	1	0	0	3	1	0	0	1	1	0	0	2	1	0
	+PHEOCHROMOCYTOMA	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
OVARY	THROMBUS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
EYE	HEMORRHAGE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	INFLAMMATION	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	DEGENERATION	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0
	ATROPHY RETINA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

TABLE SUMMARY OF MICRO FINDINGS (DEAD OR MORIBUND) STUDY NO. : 0061

SEX : FEMALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				4				20				100			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		8				12				11				9			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
EYE	CATARACT	0	1	2	0	0	3	3	0	0	2	2	0	0	5	2	0
HARDERIAN GLAND																	
	LYMPHOCYTIC INFILTRATION	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	DEGENERATION	0	4	1	0	0	6	1	0	0	4	2	0	0	3	1	0
NASAL CAVITY																	
	HEMORRHAGE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	THROMBUS	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	2	0	0	0	2
	NECROSIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0
	EOSINOPHILIC CHANGE	0	5	0	0	0	9	1	0	0	6	0	0	0	4	1	0
	DEPOSIT OF CALCIUM	0	3	0	0	0	7	0	0	0	4	0	0	0	1	0	0
	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	4	0	1
	METAPLASIA	0	1	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	SQUAMOUS METAPLASIA	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
NASOPHARYNX																	
	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
BONE MARROW																	
	GRANULATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	METASTASIS	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
BONE	HYPOPLASIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	OSTEOSCLEROSIS	0	1	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
PERITONEUM	GRANULATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
PLEURA	PLEURITIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
ZYMBAL GLAND																	
	+KERATOACANTHOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

+ : BENIGN # : MALIGNANT T : TUMOR 1 : SLIGHT 2 : MODERATE 3 : MARKED

表１４　病理組織学的所見・総括表

（ラット・がん原性試験・定期解剖動物・雄）

TABLE　SUMMARY OF MICRO FINDINGS (SACRIFICED AT 104 WEEK)　STUDY NO. : 0061

SEX : MALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				4				20				100			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		34				34				31				33			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
BRAIN	DEPOSIT OF CALCIUM	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0
	#TUMOR/MALIGNANT	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	#ASTROCYTOMA	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	#EPENDYMOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	GLIOSIS	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	HYALINE BODY	0	25	0	0	0	21	0	0	0	20	1	0	0	12	0	0
LARYNX	INFLAMMATION	0	4	4	0	0	8	2	0	0	3	2	0	0	4	1	0
LUNG	CONGESTION	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	HEMORRHAGE	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0
	FIBROSIS	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	HYPERPLASIA	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	3	1	0
	#SQUAMOUS CELL CARCINOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	0	2	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0
	+ALVEOLAR/BRONCHIOLAR ADENOMA	1	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0
	#ALVEOLAR/BRONCHIOLAR CARCINOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	ACCUMULATION OF FOAMY CELLS	0	4	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	OSSEOUS METAPLASIA	0	2	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
THYROID	HYPERPLASIA	0	5	0	0	0	4	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0
	+ADENOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	#ADENOCARCINOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0
	+C-CELL ADENOMA	10	0	0	0	4	0	0	0	7	0	1	0	8	0	0	0
	ADENOMATOUS GOITER	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
LIVER	PELIOSIS-LIKE LESION	0	2	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	NECROSIS	0	2	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	FATTY CHANGE	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	GRANULATION	0	4	0	0	0	5	1	0	0	4	1	0	0	4	0	0
	CYST	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	HYPERPLASIA	0	5	0	0	0	5	0	0	0	4	0	0	0	6	0	0
	HEMATOPOIESIS	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+ADENOMA	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	2	1	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0
	#HEPATOCELLULAR CARCINOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	#RHABDOMYOSARCOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	CHOLANGITIS	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	HYPERPLASIA, BILE DUCTS	0	16	18	0	0	21	12	0	0	21	10	0	0	16	16	0
	CHOLANGIOFIBROSIS	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	EOSINOPHILIC FOCI	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	CLEAR CELL FOCI	0	10	2	0	0	10	2	0	0	11	1	0	0	9	0	0
	BASOPHILIC FOCI	0	5	0	0	0	6	1	0	0	3	0	0	0	9	1	0
KIDNEY	HYALINE DROPLET	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0
	LYMPHOCYTIC INFILTRATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	CYST	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	HYPERPLASIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

+ : BENIGN　# : MALIGNANT　T : TUMOR　1 : SLIGHT　2 : MODERATE　3 : MARKED

TABLE SUMMARY OF MICRO FINDINGS (SACRIFICED AT 104 WEEK) STUDY NO. : 0061

SEX : MALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				4				20				100			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		34				34				31				33			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
KIDNEY	+ADENOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	TUBULAR NECROSIS	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	CHRONIC NEPHROPATHY	0	2	23	9	0	3	27	3	0	5	15	11	0	3	25	5
STOMACH	EDEMA	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ULCER	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	ATROPHY	0	33	0	0	0	27	0	0	0	29	0	0	0	26	0	0
	HYPERPLASIA	0	6	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	EROSION	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
URINARY BLADDER																	
	+PAPILLOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
TESTIS	ATROPHY	0	1	1	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0
	+INTERSTITIAL CELL TUMOR	33	0	0	0	31	0	0	0	31	0	0	0	32	0	0	0
PROSTATE	HYPERPLASIA	0	4	2	0	0	16	0	0	0	6	0	0	0	7	0	0
	+ADENOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	PROSTATITIS	0	13	6	1	0	14	6	0	0	13	9	0	0	14	8	1
SPLEEN	DEPOSIT OF HEMOSIDERIN	0	5	1	0	0	8	0	0	0	9	0	0	0	12	0	0
	FIBROSIS	0	2	1	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	HEMATOPOIESIS	0	1	4	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0
	#LEUKEMIA	5	0	0	0	3	0	0	0	5	0	0	0	3	0	0	0
	#ANGIOSARCOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
LYMPH NODES																	
	GRANULATION	0	2	0	0	0	2	2	0	0	1	0	0	0	6	0	0
	#MALIGNANT LYMPHOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	LYMPHADENITIS	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PANCREATIC ISLET																	
	+ADENOMA	3	0	0	0	5	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0
EXOCRINE PANCREAS																	
	+ADENOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
PANCREAS	ATROPHY	0	8	0	0	0	10	1	0	0	8	0	0	0	6	0	0
SUBMAXILLARY GLAND																	
	#ADENOCARCINOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
SUBLINGUAL GLAND																	
	ATROPHY	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MAMMARY GLAND																	
	HYPERPLASIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	+ADENOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	+FIBROADENOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
SKIN	+PAPILLOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+TRICHOEPITHELIOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	+KERATOACANTHOMA	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	+EPIDERMAL CYST	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	#CARCINOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

+ : BENIGN # : MALIGNANT T : TUMOR 1 : SLIGHT 2 : MODERATE 3 : MARKED

TABLE SUMMARY OF MICRO FINDINGS (SACRIFICED AT 104 WEEK)

STUDY NO. : 0061

SEX : MALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				4				20				100			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		34				34				31				33			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
SUBCUTANEOUS TISSUE																	
	ABSCESS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	GRANULATION	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	HYPERKERATOSIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	#SARCOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	+FIBROMA	5	0	0	0	3	0	0	0	6	0	0	0	2	0	0	0
	#LEIOMYOSARCOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	#MALIGNANT FIBROUS HISTIOCYTOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	#MALIGNANT SCHWANNOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
HEART	THROMBUS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	FIBROSIS	0	19	2	0	0	19	3	0	0	24	0	0	0	28	0	0
ARTERY	DEPOSIT OF CALCIUM	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	ARTERITIS	0	6	0	0	0	7	2	0	0	7	0	0	0	2	0	0
PITUITARY	CYST	0	1	1	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0
	HYPERPLASIA	0	6	0	0	0	7	1	0	0	4	0	0	0	5	0	0
	+ADENOMA	12	0	0	0	16	0	0	0	12	0	0	0	20	0	0	0
	#ADENOCARCINOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	RATHKE'S POUCH	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0
ADRENAL	PELIOSIS-LIKE LESION	0	6	0	0	0	6	0	0	0	4	1	0	0	1	0	0
	FATTY CHANGE	0	4	2	0	0	7	1	0	0	5	0	0	0	3	0	0
	CYST	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	HYPERPLASIA	0	3	1	0	0	2	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	+ADENOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	+PHEOCHROMOCYTOMA	12	0	0	0	10	0	0	0	14	0	0	0	13	0	0	0
EYE	DEPOSIT OF CALCIUM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	DEGENERATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	ATROPHY RETINA	0	0	2	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	CATARACT	0	24	1	0	0	11	1	0	0	10	2	0	0	19	2	0
HARDERIAN GLAND																	
	LYMPHOCYTIC INFILTRATION	0	0	0	0	0	2	0	0	0	4	0	0	0	2	0	0
	INFLAMMATION	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	DEGENERATION	0	26	0	0	0	18	1	0	0	19	0	0	0	19	0	0
NASAL CAVITY																	
	THROMBUS	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	NECROSIS	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	5	2	0
	EOSINOPHILIC CHANGE	0	23	0	0	0	29	1	0	0	21	0	0	0	7	0	0
	DEPOSIT OF CALCIUM	0	23	0	0	0	26	0	0	0	26	0	0	0	22	0	0
	INFLAMMATION	0	9	3	0	0	9	8	1	0	12	6	2	0	11	8	3
	METAPLASIA	0	5	0	0	0	11	1	0	0	9	2	0	0	19	1	0
	+ADENOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	SQUAMOUS METAPLASIA	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	1	0	0	2	0	0
NASOPHARYNX																	
	INFLAMMATION	0	1	2	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

TABLE SUMMARY OF MICRO FINDINGS (SACRIFICED AT 104 WEEK) STUDY NO. : 0061

SEX : MALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				4				20				100			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		34				34				31				33			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
BONE MARROW																	
	NECROSIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	HISTIOCYTOSIS	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
BONE	#OSTEOGENIC SARCOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	OSTEOSCLEROSIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
PERITONEUM	GRANULATION	0	5	0	0	0	7	0	0	0	3	0	0	0	4	0	0
	#MESOTHELIOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0
PREPUTIAL GLAND																	
	ABSCESS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	+ADENOMA	3	0	0	0	3	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	#SQUAMOUS CELL CARCINOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	+KERATOACANTHOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ : BENIGN # : MALIGNANT T : TUMOR 1 : SLIGHT 2 : MODERATE 3 : MARKED

表１５　病理組織学的所見・総括表

（ラット・がん原性試験・定期解剖動物・雌）

TABLE　SUMMARY OF MICRO FINDINGS (SACRIFICED AT 104 WEEK)　STUDY NO. : 0061

SEX : FEMALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				4				20				100			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		42				38				39				41			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
BRAIN	HEMORRHAGE	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	DEPOSIT OF CALCIUM	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0
	HYALINE BODY	0	23	3	0	0	20	1	0	0	22	2	0	0	20	4	0
SPINAL CORD	‡GLIOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LARYNX	INFLAMMATION	0	5	2	0	0	7	2	0	0	7	1	0	0	8	4	0
TRACHEA	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LUNG	HEMORRHAGE	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	FIBROSIS	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	HYPERPLASIA	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	METASTASIS	0	1	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	2
	+ALVEOLAR/BRONCHIOLAR ADENOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	‡ALVEOLAR/BRONCHIOLAR CARCINOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	ACCUMULATION OF FOAMY CELLS	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0
	OSSEOUS METAPLASIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
THYROID	HYPERPLASIA	0	12	1	0	0	8	0	0	0	11	0	0	0	8	0	0
	+ADENOMA	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+C-CELL ADENOMA	7	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	8	0	0	0
	ADENOMATOUS GOITER	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
LIVER	PELIOSIS-LIKE LESION	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	NECROSIS	0	4	0	0	0	5	1	0	0	3	0	0	0	6	1	0
	FATTY CHANGE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	DEPOSIT OF CEROID	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	LYMPHOCYTIC INFILTRATION	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	GRANULATION	0	10	8	1	0	7	1	0	0	18	1	1	0	17	2	0
	CYST	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	HYPERPLASIA	0	2	1	0	0	2	1	0	0	2	0	0	0	2	0	0
	+ADENOMA	3	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0
	METASTASIS	0	4	1	0	0	4	0	0	0	2	3	0	0	2	1	0
	‡HEPATOCELLULAR CARCINOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	HYPERPLASIA, BILE DUCTS	0	12	0	0	0	15	0	0	0	14	1	0	0	17	0	0
	EOSINOPHILIC FOCI	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	CLEAR CELL FOCI	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	BASOPHILIC FOCI	0	20	0	0	0	16	1	0	0	18	0	0	0	16	0	0
KIDNEY	HYALINE DROPLET	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	DEPOSIT OF CALCIUM	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	HYPERPLASIA	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+ADENOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	HYDRONEPHROSIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	TUBULAR NECROSIS	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	CHRONIC NEPHROPATHY	0	25	7	0	0	24	5	0	0	27	7	1	0	33	5	0
STOMACH	EDEMA	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ULCER	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0

+ : BENIGN　‡ : MALIGNANT　T : TUMOR　1 : SLIGHT　2 : MODERATE　3 : MARKED

TABLE SUMMARY OF MICRO FINDINGS (SACRIFICED AT 104 WEEK)

STUDY NO. : 0061

SEX : FEMALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				4				20				100			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		42				38				39				41			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
STOMACH	ATROPHY	0	30	0	0	0	27	0	0	0	29	0	0	0	31	0	0
	METAPLASIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	HYPERPLASIA	0	0	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	+EPIDERMAL CYST	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
UTERUS	HYPERKERATOSIS	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	CYST	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0
	+ADENOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	+POLYP	7	0	0	0	6	0	0	0	7	0	0	0	7	0	0	0
	+FIBROMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	#LEIOMYOSARCOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	#MALIGNANT SCHWANNOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SPLEEN	DEPOSIT OF HEMOSIDERIN	0	28	2	0	0	24	1	0	0	27	0	0	0	35	0	0
	HEMATOPOIESIS	0	2	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0
	#LEUKEMIA	5	0	0	0	4	0	0	0	5	0	0	0	3	0	0	0
LYMPH NODES	GRANULATION	0	3	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0
	METASTASIS	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
PANCREATIC ISLET	+ADENOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
PANCREAS	ATROPHY	0	13	0	0	0	5	0	0	0	6	0	0	0	5	0	0
MAMMARY GLAND	HYPERPLASIA	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	+ADENOMA	6	0	0	0	9	0	0	0	3	0	0	0	2	0	0	0
	+FIBROADENOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
SKIN	+TRICHOEPITHELIOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+EPIDERMAL CYST	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SUBCUTANEOUS TISSUE	#SARCOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+FIBROMA	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
HEART	FIBROSIS	0	18	1	0	0	6	1	0	0	10	1	0	0	14	0	0
ARTERY	ARTERITIS	0	6	0	0	0	2	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0
TONGUE	+KERATOACANTHOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
PITUITARY	CYST	0	3	0	0	0	7	0	0	0	11	1	0	0	10	1	0
	HYPERPLASIA	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	4	1	0
	+ADENOMA	32	0	0	0	26	0	0	0	25	0	0	0	22	0	0	0
	#ADENOCARCINOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	RATHKE'S POUCH	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ADRENAL	PELIOSIS-LIKE LESION	0	9	1	0	0	20	0	0	0	17	1	0	0	24	0	0
	FATTY CHANGE	0	4	2	0	0	4	0	0	0	2	0	0	0	8	2	0
	HYPERPLASIA	0	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	+ADENOMA	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+PHEOCHROMOCYTOMA	0	0	0	0	9	0	0	0	6	0	0	0	5	0	0	0
	#MALIGNANT PHEOCHROMOCYTOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

+ : BENIGN # : MALIGNANT T : TUMOR 1 : SLIGHT 2 : MODERATE 3 : MARKED

TABLE SUMMARY OF MICRO FINDINGS (SACRIFICED AT 104 WEEK) STUDY NO. : 0061

SEX : FEMALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				4				20				100			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		42				38				39				41			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
OVARY	+GRANULOSA-THECA CELL TUMOR	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
EYE	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	DEGENERATION	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	ATROPHY RETINA	0	0	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	CATARACT	0	7	2	0	0	7	0	0	0	14	1	0	0	25	4	0
HARDERIAN GLAND																	
	LYMPHOCYTIC INFILTRATION	0	4	0	0	0	7	1	0	0	3	0	0	0	7	0	0
	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	+ADENOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	DEGENERATION	0	30	0	0	0	14	1	0	0	21	0	0	0	26	0	0
NASAL CAVITY																	
	THROMBUS	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	EOSINOPHILIC CHANGE	0	31	10	0	0	34	4	0	0	34	5	0	0	27	3	0
	DEPOSIT OF CALCIUM	0	20	0	0	0	22	0	0	0	24	0	0	0	14	0	0
	INFLAMMATION	0	15	1	0	0	4	7	0	0	10	2	0	0	12	4	0
	METAPLASIA	0	2	0	0	0	7	0	0	0	2	0	0	0	4	0	0
	DYSPLASIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	+ADENOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	SQUAMOUS METAPLASIA	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
NASOPHARYNX																	
	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
BONE MARROW																	
	GRANULATION	0	5	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	2	0	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	HISTIOCYTOSIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
BONE	OSTEOSCLEROSIS	0	3	1	0	0	3	0	0	0	7	0	0	0	2	0	0
PERITONEUM	GRANULATION	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLEURA	#MESOTHELIOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CLITORAL GLAND																	
	ABSCESS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	+ADENOMA	4	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0	2	0	0	0
	#SQUAMOUS CELL CARCINOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+KERATOACANTHOMA	1	0	0	0	1	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0

表１６　腫瘍性病変－死亡・瀕死動物・期間別－
（ラット・がん原性試験・雄）

TABLE NEOPLASTIC FINDINGS (DEAD OR MORIBUND) - TIME RELATED STUDY NO. : 0061

SEX : MALE

ORGAN	TYPE OF TUMOR	WEEKS	0 > 26				27 > 52				53 > 78				79 > 104			
		DOSE LEVEL	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
		NO. OF ANIMALS	0	0	0	0	1	2	0	0	5	1	0	4	10	13	19	13
BRAIN	＊ASTROCYTOMA		0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	＊MENINGIOMA MALIGNUM		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
LUNG	+ALVEOLAR/BRONCHIOLAR ADENOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
	＊ALVEOLAR/BRONCHIOLAR CARCINOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
THYROID	＊ADENOCARCINOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
	+C-CELL ADENOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	3	3	0
LIVER	+ADENOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	＊HEPATOCELLULAR CARCINOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
SMALL INTESTINE																		
	＊ADENOCARCINOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
TESTIS	+INTERSTITIAL CELL TUMOR		0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	2	8	12	16	8
PROSTATE	+ADENOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
SPLEEN	＊LEUKEMIA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	5	5	5
	＊ANGIOSARCOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
LYMPH NODES																		
	＊MALIGNANT LYMPHOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
PANCREATIC ISLET																		
	+ADENOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1
PANCREAS	＊CARCINOSARCOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
MAMMARY GLAND																		
	+ADENOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
SKIN	+TRICHOEPITHELIOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	+KERATOACANTHOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	＊CARCINOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	＊MALIGNANT FIBROUS HISTIOCYTOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
SUBCUTANEOUS TISSUE																		
	+ADENOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	+EPIDERMAL CYST		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	1
	+FIBROMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0
	＊LEIOMYOSARCOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	＊MALIGNANT SCHWANNOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
PERIPHERAL NERVES																		
	＊MALIGNANT SCHWANNOMA		0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
PITUITARY	+ADENOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1	2	7	7	9
	＊ADENOCARCINOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
ADRENAL	+PHEOCHROMOCYTOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	3	4	2
	＊MALIGNANT PHEOCHROMOCYTOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
BONE	＊OSTEOGENIC SARCOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
PERITONEUM	＊MESOTHELIOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
PREPUTIAL GLAND																		
	+ADENOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0
ZYMBAL GLAND																		
	＊SQUAMOUS CELL CARCINOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	+KERATOACANTHOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0

A: 0(PPM)　B: 4(PPM)　C: 20(PPM)　D: 100(PPM)

表１７　腫瘍性病変－死亡・瀕死動物・期間別－
（ラット・がん原性試験・雌）

TABLE　NEOPLASTIC FINDINGS (DEAD OR MORIBUND) - TIME RELATED　STUDY NO. : 0061

SEX : FEMALE

ORGAN	TYPE OF TUMOR	WEEKS	0 > 26				27 > 52				53 > 78				79 > 104			
		DOSE LEVEL	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
		NO. OF ANIMALS	0	0	0	0	1	0	1	0	2	2	2	2	5	10	8	7
BRAIN	＊NEUROBLASTOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
THYROID	+C-CELL ADENOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	＊C-CELL CARCINOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
LIVER	＊SARCOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
KIDNEY	＊NEPHROBLASTOMA		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
UTERUS	+POLYP		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	2	1
	+SCHWANNOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	＊MALIGNANT SCHWANNOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
SPLEEN	＊LEUKEMIA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	4	3
THYMUS	＊SARCOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
MAMMARY GLAND																		
	+ADENOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0
	＊ADENOCARCINOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	+FIBROADENOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
SUBCUTANEOUS TISSUE																		
	+FIBROMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	＊MALIGNANT SCHWANNOMA		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PITUITARY	+ADENOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	2	7	6	3
	＊ADENOCARCINOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
ADRENAL	+PHEOCHROMOCYTOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	3	0	1
ZYMBAL GLAND																		
	+KERATOACANTHOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

A: 0(PPM)　B: 4(PPM)　C: 20(PPM)　D: 100(PPM)

+ : BENIGN　＊ : MALIGNANT

表１８　腫瘍性病変－定期解剖動物・期間別－
（ラット・がん原性試験・雄）

TABLE　NEOPLASTIC FINDINGS (SACRIFICED) - TIME RELATED　STUDY NO. : 0061

SEX : MALE

ORGAN	TYPE OF TUMOR	WEEKS / DOSE LEVEL / NO. OF ANIMALS	104 A	104 B	104 C	104 D
			34	34	31	33
BRAIN	※TUMOR/MALIGNANT		0	1	0	0
	※ASTROCYTOMA		1	1	0	0
	※EPENDYMOMA		0	0	0	1
LUNG	※SQUAMOUS CELL CARCINOMA		1	0	0	0
	+ALVEOLAR/BRONCHIOLAR ADENOMA		1	3	3	1
	※ALVEOLAR/BRONCHIOLAR CARCINOMA		1	0	0	1
THYROID	+ADENOMA		0	1	1	1
	※ADENOCARCINOMA		1	0	0	4
	+C-CELL ADENOMA		10	4	8	8
LIVER	+ADENOMA		0	2	0	0
	※HEPATOCELLULAR CARCINOMA		1	0	0	0
	※RHABDOMYOSARCOMA		0	0	0	1
KIDNEY	+ADENOMA		0	0	0	1
URINARY BLADDER						
	+PAPILLOMA		0	0	2	0
TESTIS	+INTERSTITIAL CELL TUMOR		33	31	31	32
PROSTATE	+ADENOMA		0	1	0	0
SPLEEN	※LEUKEMIA		5	3	5	3
	※ANGIOSARCOMA		0	0	0	1
LYMPH NODES						
	※MALIGNANT LYMPHOMA		1	0	0	0
PANCREATIC ISLET						
	+ADENOMA		3	5	3	1
EXOCRINE PANCREAS						
	+ADENOMA		0	0	1	0
SUBMAXILLARY GLAND						
	※ADENOCARCINOMA		0	0	1	0
MAMMARY GLAND						
	+ADENOMA		0	0	1	0
	+FIBROADENOMA		1	0	2	0
SKIN	+PAPILLOMA		0	1	0	0
	+TRICHOEPITHELIOMA		0	0	0	1
	+KERATOACANTHOMA		1	1	2	0
	+EPIDERMAL CYST		0	0	1	0
	※CARCINOMA		0	0	0	1
SUBCUTANEOUS TISSUE						
	※SARCOMA		0	0	0	1
	+FIBROMA		5	3	6	2
	※LEIOMYOSARCOMA		0	1	0	0
	※MALIGNANT FIBROUS HISTIOCYTOMA		0	0	0	1
	※MALIGNANT SCHWANNOMA		0	0	0	1
PITUITARY	+ADENOMA		12	16	12	20
	※ADENOCARCINOMA		1	0	0	1
ADRENAL	+ADENOMA		0	1	1	0

A: 0(PPM)　B: 4(PPM)　C: 20(PPM)　D: 100(PPM)

(P85C) B A I S

TABLE NEOPLASTIC FINDINGS (SACRIFICED) - TIME RELATED STUDY NO. : 0061

SEX : MALE

ORGAN	TYPE OF TUMOR	WEEKS / DOSE LEVEL / NO. OF ANIMALS	104 A	104 B	104 C	104 D
			34	34	31	33
ADRENAL	+PHEOCHROMOCYTOMA		12	10	14	13
NASAL CAVITY						
	+ADENOMA		0	0	0	1
BONE	‡OSTEOGENIC SARCOMA		1	0	0	0
PERITONEUM	‡MESOTHELIOMA		0	0	2	1
PREPUTIAL GLAND						
	+ADENOMA		3	3	2	0
	‡SQUAMOUS CELL CARCINOMA		0	0	1	0
	+KERATOACANTHOMA		0	1	0	0

A: 0(PPM) B: 4(PPM) C: 20(PPM) D: 100(PPM)

+ : BENIGN ‡ : MALIGNANT

表１９　腫瘍性病変－定期解剖動物・期間別－
（ラット・がん原性試験・雌）

TABLE　NEOPLASTIC FINDINGS (SACRIFICED) - TIME RELATED　STUDY NO. : 0061

SEX : FEMALE

ORGAN	TYPE OF TUMOR	WEEKS / DOSE LEVEL / NO. OF ANIMALS	104 A 42	B 38	C 39	D 41
SPINAL CORD						
	※GLIOMA		1	0	0	0
LUNG	+ALVEOLAR/BRONCHIOLAR ADENOMA		0	1	0	1
	※ALVEOLAR/BRONCHIOLAR CARCINOMA		0	0	0	1
THYROID	+ADENOMA		2	0	0	0
	+C-CELL ADENOMA		7	5	5	8
LIVER	+ADENOMA		3	2	2	1
	※HEPATOCELLULAR CARCINOMA		1	0	1	0
KIDNEY	+ADENOMA		1	0	0	0
STOMACH	+EPIDERMAL CYST		1	0	0	0
UTERUS	+ADENOMA		0	0	0	1
	+POLYP		7	6	7	7
	+FIBROMA		0	1	0	0
	※LEIOMYOSARCOMA		0	1	0	0
	※MALIGNANT SCHWANNOMA		0	1	0	0
SPLEEN	※LEUKEMIA		5	4	5	3
PANCREATIC ISLET						
	+ADENOMA		0	0	0	1
MAMMARY GLAND						
	+ADENOMA		6	9	3	2
	+FIBROADENOMA		1	0	0	1
SKIN	+TRICHOEPITHELIOMA		1	0	0	0
	+EPIDERMAL CYST		1	0	0	0
SUBCUTANEOUS TISSUE						
	※SARCOMA		1	0	0	0
	+FIBROMA		0	2	0	1
TONGUE	+KERATOACANTHOMA		0	0	1	0
PITUITARY	+ADENOMA		32	26	25	22
	※ADENOCARCINOMA		0	1	0	0
ADRENAL	+ADENOMA		1	1	0	0
	+PHEOCHROMOCYTOMA		0	9	6	5
	※MALIGNANT PHEOCHROMOCYTOMA		0	0	0	1
OVARY	+GRANULOSA-THECA CELL TUMOR		0	0	1	0
HARDERIAN GLAND						
	+ADENOMA		1	0	1	0
NASAL CAVITY						
	+ADENOMA		0	0	1	0
PLEURA	※MESOTHELIOMA		0	1	0	0
CLITORAL GLAND						
	+ADENOMA		4	1	3	2
	※SQUAMOUS CELL CARCINOMA		0	1	0	0
	+KERATOACANTHOMA		1	1	4	0

A: 0(PPM)　B: 4(PPM)　C: 20(PPM)　D: 100(PPM)
+ : BENIGN　※ : MALIGNANT

表２０　腫瘍性病変総数（良性／悪性）及び担癌動物数
（ラット・がん原性試験）

TABLE　NO. OF TUMORS (BENIGN/MALIGNANT)
AND NO. OF ANIMALS WITH TUMORS (SINGLE/MULTIPLE)

STUDY NO. : 0061

SEX : MALE

SUMMARY OF TUMORS	SUMMARY A	B	C	D
NO. OF BENIGN TUMORS	109	113	131	110
NO. OF MALIGNANT TUMORS	23	18	21	28
NO. OF TOTAL TUMORS	132	131	152	138
NO. OF ANIMALS WITH A SINGLE TUMOR	7	10	5	6
NO. OF ANIMALS WITH MULTIPLE TUMOR	43	40	45	43
NO. OF EXAMINED ANIMALS	50	50	50	50

A: 0(PPM)　B: 4(PPM)　C: 20(PPM)　D: 100(PPM)

TABLE NO. OF TUMORS (BENIGN/MALIGNANT)
AND NO. OF ANIMALS WITH TUMORS (SINGLE/MULTIPLE)

STUDY NO. : 0061

SEX : FEMALE

SUMMARY OF TUMORS	SUMMARY A	B	C	D
NO. OF BENIGN TUMORS	75	82	70	61
NO. OF MALIGNANT TUMORS	12	17	13	9
NO. OF TOTAL TUMORS	87	99	83	70
NO. OF ANIMALS WITH A SINGLE TUMOR	20	10	18	19
NO. OF ANIMALS WITH MULTIPLE TUMOR	28	33	26	20
NO. OF EXAMINED ANIMALS	50	50	50	50

A: 0(PPM) B: 4(PPM) C: 20(PPM) D: 100(PPM)

表２１　腫瘍生病変（発生頻度）－全動物・全期間－
（ラット・がん原性試験）

TABLE NEOPLASTIC FINDINGS - INCIDENCE(%) (ALL ANIMALS) STUDY NO. : 0061

SEX : MALE

ORGAN	TYPE OF TUMOR	DOSE LEVEL (PPM) / NO. OF EXAMINED ANIMALS	0 / 50	4 / 50	20 / 50	100 / 50
BRAIN	*TUMOR/MALIGNANT		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	*ASTROCYTOMA		2 (4.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	*EPENDYMOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
	*MENINGIOMA MALIGNUM		1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
LUNG	*SQUAMOUS CELL CARCINOMA		1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	+ALVEOLAR/BRONCHIOLAR ADENOMA		1 (2.0)	4 (8.0)	3 (6.0)	3 (6.0)
	*ALVEOLAR/BRONCHIOLAR CARCINOMA		2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
THYROID	+ADENOMA		0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
	*ADENOCARCINOMA		2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (12.0)
	+C-CELL ADENOMA		13 (26.0)	7 (14.0)	11 (22.0)	8 (16.0)
LIVER	+ADENOMA		0 (0.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	*HEPATOCELLULAR CARCINOMA		1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	*RHABDOMYOSARCOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
KIDNEY	+ADENOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
SMALL INTESTINE						
	*ADENOCARCINOMA		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
URINARY BLADDER						
	+PAPILLOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)
TESTIS	+INTERSTITIAL CELL TUMOR		44 (88.0)	43 (86.0)	47 (94.0)	42 (84.0)
PROSTATE	+ADENOMA		0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SPLEEN	*LEUKEMIA		7 (14.0)	8 (16.0)	10 (20.0)	8 (16.0)
	*ANGIOSARCOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
LYMPH NODES						
	*MALIGNANT LYMPHOMA		1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
PANCREATIC ISLET						
	+ADENOMA		3 (6.0)	6 (12.0)	5 (10.0)	2 (4.0)
EXOCRINE PANCREAS						
	+ADENOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
PANCREAS	*CARCINOSARCOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)

+ : BENIGN　　* : MALIGNANT

TABLE NEOPLASTIC FINDINGS - INCIDENCE(%) (ALL ANIMALS) STUDY NO. : 0061

SEX : MALE

ORGAN	TYPE OF TUMOR	DOSE LEVEL (PPM)	0	4	20	100
		NO. OF EXAMINED ANIMALS	50	50	50	50
SUBMAXILLARY GLAND						
	#ADENOCARCINOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
MAMMARY GLAND						
	+ADENOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	0 (0.0)
	+FIBROADENOMA		1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)
SKIN	+PAPILLOMA		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	+TRICHOEPITHELIOMA		1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
	+KERATOACANTHOMA		2 (4.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	1 (2.0)
	+EPIDERMAL CYST		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
	#CARCINOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
	#MALIGNANT FIBROUS HISTIOCYTOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
SUBCUTANEOUS TISSUE						
	+ADENOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
	#SARCOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
	+EPIDERMAL CYST		2 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
	O +FIBROMA		6 (12.0)	4 (8.0)	8 (16.0)	2 (4.0)
	#LEIOMYOSARCOMA		1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	#MALIGNANT FIBROUS HISTIOCYTOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
	#MALIGNANT SCHWANNOMA		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
PERIPHERAL NERVES						
	#MALIGNANT SCHWANNOMA		1 (2.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PITUITARY	O +ADENOMA		16 (32.0)	23 (46.0)	19 (38.0)	30 (60.0)
	#ADENOCARCINOMA		1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
ADRENAL	+ADENOMA		0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
	O +PHEOCHROMOCYTOMA		15 (30.0)	13 (26.0)	18 (36.0)	16 (32.0)
	#MALIGNANT PHEOCHROMOCYTOMA		1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
NASAL CAVITY						
	+ADENOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
BONE	#OSTEOGENIC SARCOMA		2 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
PERITONEUM	#MESOTHELIOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.0)	1 (2.0)
PREPUTIAL GLAND						
	O +ADENOMA		4 (8.0)	3 (6.0)	4 (8.0)	0 (0.0)
	#SQUAMOUS CELL CARCINOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)

+ : BENIGN # : MALIGNANT

TABLE NEOPLASTIC FINDINGS - INCIDENCE(%) (ALL ANIMALS) STUDY NO. : 0061

SEX : MALE

ORGAN_____	TYPE OF TUMOR___	DOSE LEVEL (PPM)	0	4	20	100
		NO. OF EXAMINED ANIMALS	50	50	50	50
PREPUTIAL GLAND						
	+KERATOACANTHOMA		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ZYMBAL GLAND						
	#SQUAMOUS CELL CARCINOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
	+KERATOACANTHOMA		1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)

+ : BENIGN # : MALIGNANT

TABLE NEOPLASTIC FINDINGS - INCIDENCE(%) (ALL ANIMALS) STUDY NO. : 0061

SEX : FEMALE

ORGAN	TYPE OF TUMOR	DOSE LEVEL (PPM) / NO. OF EXAMINED ANIMALS	0 / 50	4 / 50	20 / 50	100 / 50
BRAIN	*NEUROBLASTOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
SPINAL CORD	*GLIOMA		1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
LUNG	+ALVEOLAR/BRONCHIOLAR ADENOMA		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
	*ALVEOLAR/BRONCHIOLAR CARCINOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
THYROID	+ADENOMA		2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	+C-CELL ADENOMA		7 (14.0)	7 (14.0)	5 (10.0)	8 (16.0)
	*C-CELL CARCINOMA		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
LIVER	+ADENOMA		3 (6.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	1 (2.0)
	*SARCOMA		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	*HEPATOCELLULAR CARCINOMA		1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
KIDNEY	+ADENOMA		1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	*NEPHROBLASTOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
STOMACH	+EPIDERMAL CYST		1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
UTERUS	+ADENOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
	+POLYP		7 (14.0)	8 (16.0)	10 (20.0)	8 (16.0)
	+FIBROMA		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	+SCHWANNOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
	*LEIOMYOSARCOMA		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	*MALIGNANT SCHWANNOMA		0 (0.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SPLEEN	*LEUKEMIA		7 (14.0)	7 (14.0)	9 (18.0)	6 (12.0)
THYMUS	*SARCOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
PANCREATIC ISLET	+ADENOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
MAMMARY GLAND	+ADENOMA		8 (16.0)	10 (20.0)	3 (6.0)	2 (4.0)
	*ADENOCARCINOMA		0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
	+FIBROADENOMA		2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
SKIN	+TRICHOEPITHELIOMA		1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	+EPIDERMAL CYST		1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

+ : BENIGN * : MALIGNANT

TABLE NEOPLASTIC FINDINGS - INCIDENCE(%) (ALL ANIMALS) STUDY NO. : 0061

SEX : FEMALE

ORGAN	TYPE OF TUMOR	DOSE LEVEL (PPM) / NO. OF EXAMINED ANIMALS	0 / 50	4 / 50	20 / 50	100 / 50
SUBCUTANEOUS TISSUE						
	※SARCOMA		1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	+FIBROMA		0 (0.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
	※MALIGNANT SCHWANNOMA		1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TONGUE	+KERATOACANTHOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
PITUITARY	○+ADENOMA		35 (70.0)	34 (68.0)	32 (64.0)	26 (52.0)
	※ADENOCARCINOMA		1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ADRENAL	+ADENOMA		1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	○+PHEOCHROMOCYTOMA		0 (0.0)	13 (26.0)	6 (12.0)	7 (14.0)
	※MALIGNANT PHEOCHROMOCYTOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
OVARY	+GRANULOSA-THECA CELL TUMOR		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
HARDERIAN GLAND						
	+ADENOMA		1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
NASAL CAVITY						
	+ADENOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
PLEURA	※MESOTHELIOMA		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CLITORAL GLAND						
	+ADENOMA		4 (8.0)	1 (2.0)	3 (6.0)	2 (4.0)
	※SQUAMOUS CELL CARCINOMA		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	+KERATOACANTHOMA		1 (2.0)	1 (2.0)	4 (8.0)	0 (0.0)
ZYMBAL GLAND						
	+KERATOACANTHOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)

+ : BENIGN ※ : MALIGNANT

表２２　鼻腔病変の概要

（ラット・がん原性試験）　　００６１雄（全体）

	対照群（５０）[a]			4 ppm（５０）			20 ppm（５０）			100 ppm（５０）		
	1	2	3[b]	1	2	3	1	2	3	1	2	3
壊死（嗅上皮）				1			1			6	6	1
炎症	11	4		10	13	3	19	12	2	12	14	7
異物性	9	2		3	6	2	6	10	2	9	8	3
呼吸上皮	2	1		6	6	1	12	1		3	5	
嗅上皮				1				1				
呼吸上皮＋嗅上皮		1			1		1				1	1
嗅上皮＋粘膜下												1
呼吸上皮＋嗅上皮＋粘膜下												2
呼吸上皮化生	11			16	1		12	4		27	3	
扁平上皮化生	2			1			3	1		1		
出血					1							
血栓			1		2			1	5		1	2
エオジン好性変化	28			36	1		31			8		
石灰沈着	37			35			42			29		
腺腫										2		

a：有効動物数、　b：程度（１：軽度、２：中等度、３：重度）

鼻腔病変の概要　　００６１雌（全体）

	対照群（５０）[a]			4ppm（５０）			20ppm（５０）			100ppm（５０）		
	1	2	3[b]	1	2	3	1	2	3	1	2	3
壊死（嗅上皮）										1	2	
炎症	15	1		5	7		12	2		16	4	1
異物性	4			1	5		2	1		6	4	
呼吸上皮	10	1		3	2		10	1		10		1
嗅上皮				1								
呼吸上皮＋嗅上皮	1											
嗅上皮＋粘膜下												
呼吸上皮＋嗅上皮＋粘膜下												
呼吸上皮化生	3			10			3			5		
扁平上皮化生	1			2						3		
異形成（嗅上皮）										2		
出血							1					
血栓		2			1	2	1		2			2
エオジン好性変化	36	10		43	5		40	5		31	4	
石灰沈着	23			29			28			15		
腺腫							1					

a：有効動物数、　b：程度（１：軽度、２：中等度、３：重度）

鼻腔病変の概要　　００６１雄（定期解剖）

	対照群（３４）[a]			4ppm（３４）			20ppm（３１）			100ppm（３３）		
	1	2	3[b]	1	2	3	1	2	3	1	2	3
壊死（嗅上皮）				1			1			5	2	
炎症	9	3		9	8	1	12	6	2	11	8	3
異物性	7	2		3	5	1	5	5	2	9	5	2
呼吸上皮	2			5	2		7	1		2	3	
嗅上皮				1								
呼吸上皮＋嗅上皮		1			1							
呼吸上皮＋嗅上皮＋粘膜下												1
呼吸上皮化生	5			11	1		9	2		19	1	
扁平上皮化生	1			1			2	1		2		
血栓			1		1				1			
エオジン好性変化	23			29	1		21			7		
石灰沈着	23			26			26			22		
腺腫										1		

a：有効動物数、　b：程度（１：軽度、２：中等度、３：重度）

鼻腔病変の概要　　００６１雄（死亡／瀕死）

	対照群（１６）[a]			４ppm（１６）			２０ppm（１９）			１００ppm（１７）		
	１	２	３[b]	１	２	３	１	２	３	１	２	３
壊死（嗅上皮）										１	４	１
炎症	２	１		１	５	２	７	６		１	６	４
異物性	２				１	１	１	５			３	１
呼吸上皮		１		１	４	１	５			１	２	
嗅上皮								１				
呼吸上皮＋嗅上皮		１					１				１	１
嗅上皮＋粘膜下												１
呼吸上皮＋嗅上皮＋粘膜下												１
呼吸上皮化生	６			５			３	２		８	２	
扁平上皮化生	１						１					
出血					１							
血栓					１			１	４		１	２
エオジン好性変化	５			７			１０			１		
石灰沈着	１４			９			１６			７		

a：有効動物数、　b：程度（１：軽度、２：中等度、３：重度）

鼻腔病変の概要　００６１雌（定期解剖）

	対照群（４２）[a]			4 ppm（３８）			20 ppm（３９）			100 ppm（４１）		
	1	2	3[b]	1	2	3	1	2	3	1	2	3
炎症	１５	１		４	７		１０	２		１２	４	
異物性	４				５		２	１		５	４	
呼吸上皮	１０	１		３	２		８	１		７		
嗅上皮				１								
呼吸上皮＋嗅上皮	１											
呼吸上皮化生	２			７			２			４		
扁平上皮化生				２						２		
異形成（嗅上皮）										２		
血栓		１					１					
エオジン好性変化	３１	１０		３４	４		３４	５		２７	３	
石灰沈着	２０			２２			２４			１４		
腺腫							１					

a：有効動物数、　b：程度（１：軽度、２：中等度、３：重度）

鼻腔病変の概要　　００６１雌（死亡／瀕死）

	対照群（ 8）[a]			4 ppm（１２）			20 ppm（１１）			100 ppm（ 9）		
	1	2	3[b]	1	2	3	1	2	3	1	2	3
壊死										1	2	
炎症				1			2			4		1
異物性				1						1		
呼吸上皮							2			3		1
呼吸上皮化生	1			3			1			1		
扁平上皮化生	1									1		
出血							1					
血栓		1			1	2			2			2
エオジン好性変化	5			9	1		6			4	1	
石灰沈着	3			7			4			1		

a：有効動物数、　b：程度（１：軽度、２：中等度、３：重度）

Ⅲ－２　マウスを用いた毒性試験

Ⅲ－２－１　急性毒性試験

雄では760ppm群は暴露当日に全例（１０／１０例）死亡し、506ppm群では暴露後２日目までに８／１０例死亡したが、それ以後には死亡例はみられなかった。338ppm以下の群では全例死亡例はみられなかった。338ppm以下の群では全例生存した。雌では760ppm群は暴露当日、506ppm群では暴露後２日目までに全例（１０／１０例）死亡した。338ppm以下の群では全例生存した。（表－23、付録表Ｂ－13）

死亡例では暴露中より自発運動減少、振戦、痙攣、下痢、異常呼吸（呼吸緩除、呼吸困難）などがみられ、死に至った。生存例では特に異常な所見はみられなかった。

体重値は全例生存した338ppm以下の群でみたところ、全投与群とも同様の推移を示した。（表－23、付録表Ｂ－14）

病理学的検査では死亡例では雌雄とも760ppm群、506ppm群とも肉眼的に肺の鬱血と眼の混濁が多くの例にみられ、病理組織学的（760ppm群雌雄各２例、506ppm群雄２例、雌３例観察）にはほぼ全例に肺の鬱血、肝臓の壊死や変性、腎臓の尿細管壊死がみられた。また雌の506ppm群には胸腺とリンパ節の核崩壊、鼻腔嗅上皮の壊死が１例にみられた。生存動物（雄の338ppm群は３例、それ以外の群は各２例観察）では生存した２例とも腎臓の再生像と尿細管壊死、鼻腔嗅上皮の壊死と呼吸上皮化生がみられた。又、雌の338ppm群の１例に鼻腔嗅上皮化生がみられ、又、雄の150ppm群をのぞく各群の少数例に肝臓の肉芽がみられた。（付録表Ｄ－25－28）

Ⅲ－２－２　２週間毒性試験

雄では440ppm、338ppm群は全例（１０／１０例）、260ppm群は９／１０例、200ppm群は５／１０例、154ppm群は１／１０例死亡した。

雌では440ppm群、338ppm群、260ppm群とも全例（１０／１０例）、200ppm群８／１０例死亡した。（表－24、付録表Ｂ－15）

死亡例では自発運動減少、立毛、流涙、呼吸緩除、眼球混濁、下痢などがみられ死に至った。生存動物では自発運動減少、呼吸緩除、失調性歩行、体温低下、振戦、流涙、尿による外陰部周囲の汚染、貧血、円背位、立毛などがみられた。

体重値は雄では５例と９例生存した200ppm群、154ppm群についてみたと

表－２３　生存動物数と体重変化（マウス、急性毒性試験）

性	投与濃度	生存[1)] 状況	平均体重±標準偏差(g) 暴露前値	７日値	１４日値	14日体重百分率[2)] (%)
雄	100ppm	10/10	24.6±0.8	25.8±0.7	26.7±0.9	100.0
	150ppm	10/10	24.6±0.8	26.3±0.9	27.2±0.9	101.9
	225ppm	10/10	24.6±0.9	26.0±1.3	26.3±1.8	98.5
	338ppm	10/10	24.7±0.9	26.0±1.2	26.9±0.9	100.7
	506ppm	2/10	24.7±0.9	21.3±2.0***	22.8±0.5***	85.4
	760ppm	0/10	24.7±0.9	－	－	－
雌	100ppm	10/10	19.0±0.7	19.1±0.9	19.7±1.0	100.0
	150ppm	10/10	19.0±0.7	19.7±1.0	20.4±1.1	103.6
	225ppm	10/10	19.0±0.8	19.0±0.7	19.5±0.7	99.0
	338ppm	10/10	19.0±0.8	18.8±0.9	19.3±0.9	98.0
	506ppm	0/10	19.0±0.8	－	－	－
	760ppm	0/10	19.0±0.8	－	－	－

註）生存状況[1)]：生存動物数／有効動物数

14日体重百分率[2)]：暴露後14日目の体重における各投与濃度群の100ppm群に対する百分率

*：$p \leqq 0.05$　**：$p \leqq 0.01$　***：$p \leqq 0.001$

（各投与濃度群の100ppm群に対する有意差検定をおこなった。）

表－２４　生存動物数と体重変化（マウス、２週間毒性試験）

性	投与濃度	生存[1)] 状況	平均体重±標準偏差(g) 暴露前値	7日値	14日値	14日体重百分率[2)] (%)
雄	0ppm	10/10	24.7±0.7	26.2±1.1	26.6±1.1	100.0
	154ppm	9/10	24.7±0.7	25.5±1.3	21.1±1.9***	79.3
	200ppm	5/10	24.7±0.7	23.6±1.0***	16.1±0.8***	60.5
	260ppm	1/10	24.7±0.7	18.8±2.4***	15.8±0.0	59.4
	338ppm	0/10	24.6±0.7	－	－	－
	440ppm	0/10	－	－	－	－
雌	0ppm	10/10	19.3±0.9	19.8±1.0	21.1±1.1	100.0
	154ppm	10/10	19.1±0.7	19.9±1.1	17.3±3.9*	82.0
	200ppm	2/10	19.1±0.7	17.7±1.7**	13.5±0.5***	64.0
	260ppm	1/10	19.1±0.7	14.6±2.2***	－	－
	338ppm	0/10	19.6±0.3	－	－	－
	440ppm	0/10	－	－	－	－

註）生存状況[1)]：生存動物数／有効動物数

14日体重百分率[2)]：暴露後14日目の体重における各投与濃度群の対照群に対する百分率

*：p ≦0.05　**：p ≦0.01　***：p ≦0.001

（各投与濃度群の対照群に対する有意差検定をおこなった。）

ころ、両群とも投与の後半に対照群にくらべて有意の低下がみられた。また、雌では全例生存した154ppm群について対照群とくらべたところ、有意の低下がみられた。（表－23、付録表Ｂ－16）

病理学的検査では肉眼所見として死亡例では雌雄ともに眼の混濁、胸腺の萎縮、肺の変化（充血、鬱血、水腫、赤色化）、肝臓の変化が一部の例にみられた。（付録表Ｄ－29～30）

病理組織学的検査では死亡例（440ppm群、雌雄各２例、338ppm群、雄３例、雌２例、260ppm群雄４例、雌３例、200ppm群、雄１例、雌３例、154ppm群、雄１例）は440ppm群では主に肺の鬱血、肝臓の変性、腎臓の尿細管壊死、胸腺、脾臓の核崩壊像などがみられ、338ppm群では肺の鬱血、肝臓の変性、腎臓の硝子滴変性（雄３例のみ）と尿細管壊死、胸腺、脾臓の核崩壊像、鼻腔嗅上皮の壊死（雄２例のみ）、などがみられた。260ppm群では小脳顆粒層の変性（雌２例のみ）、肺の鬱血、腎臓の硝子滴変性（雌２例のみ）と尿細管壊死、脾臓の髄外造血と萎縮、鼻腔嗅上皮の壊死や呼吸上皮への化生などがみられた。

又、200ppm群では小脳顆粒層の変性、腎臓の再生像と尿細管壊死、脾臓の髄外造血と萎縮、胸腺の核崩壊像（雌２例のみ）、鼻腔嗅上皮の壊死がみられた。

生存例（260ppm群雄１例、200ppm群雄２例、雌１例、154ppm群雄２例、雌３例、対照群雌雄各２例）では小脳顆粒層の変性、腎臓の再生像と尿細管壊死、鼻腔嗅上皮の壊死と呼吸上皮への化生などが投与群にみられた。（付録表Ｄ－31～32）

Ⅲ－２－３　１３週間毒性試験

120ppm群の雄に１例（１２日目）、雌に９例（９～１３日目）死亡がみられた。その他の群では死亡例はみられなかった（表－25、付録表Ｂ－17）。一般症状観察では雄の120ppm群に失調性歩行（１１～１３週目、４～８例）、振戦（９～１３週目、４～１０例）がみられた程度であった。

体重値は死亡例のみられた120ppm群が雌雄とも対照群にくらべて有意の低下がみられた。また、15ppm群の雄に８週から１３週にかけて有意の低下がみられた。（表－25、付録表Ｂ－18）

血液学的検査では雄の120ppm群と雌の60ppm群が対照群にくらべて平均赤血球容積（ＭＣＶ）に有意の増加がみられた。（付録表Ｃ－13～14）

血液生化学的検査では注目すべき変化はみられなかった。（付録表Ｃ－15～16）

表－２５　生存動物数と体重変化（マウス、１３週間毒性試験）

性	投与濃度	生存[1)] 状況	平均体重±標準偏差(g) 暴露前値	７週値	１３週値	13週体重百分率[2)] (%)
雄	0ppm	10/10	24.4±1.0	32.8±1.9	37.3±3.0	100.0
	7.5ppm	10/10	24.5±0.9	31.6±2.1	36.5±2.2	97.9
	15.0ppm	10/10	24.5±0.9	31.1±2.2	34.7±2.5*	93.0
	30.0ppm	10/10	24.4±1.0	31.0±2.7	36.1±3.5	96.8
	60.0ppm	10/10	24.5±1.0	30.9±2.4	35.5±3.0	95.2
	120.0ppm	9/10	24.5±0.9	29.1±2.6**	29.2±3.1***	78.3
雌	0ppm	10/10	19.9±0.8	24.9±1.7	27.4±2.7	100.0
	7.5ppm	10/10	19.9±0.8	25.4±2.4	27.8±4.3	101.5
	15.0ppm	10/10	19.9±0.8	25.4±1.9	26.9±1.9	98.2
	30.0ppm	10/10	19.9±0.8	24.9±2.6	27.9±4.3	101.8
	60.0ppm	10/10	19.9±0.8	24.5±1.1	27.0±2.4	98.5
	120.0ppm	1/10	19.9±0.8	22.8±1.2**	22.1±0.0	80.7

註）生存状況[1)]：生存動物数／有効動物数

13週体重百分率[2)]：暴露後13週の体重における各投与濃度群の対照群に対する百分率

*：$p \leqq 0.05$　**：$p \leqq 0.01$　***：$p \leqq 0.001$

（各投与濃度群の対照群に対する有意差検定をおこなった。）

表２６－１

(P82B)　8 A I S

病理組織学的所見・総括表

（マウス、１３週間毒性試験・死亡・瀕死動物・雄）

TABLE　SUMMARY OF MICRO FINDINGS (DEAD OR MORIBUND)

STUDY NO. : 0050

SEX : MALE

DOSE LEVEL (PPM)		120			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		1			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3
LUNG	CONGESTION	0	0	1	0
LIVER	FATTY CHANGE	0	1	0	0
KIDNEY	VACUOLIC CHANGE	0	1	0	0
	TUBULAR NECROSIS	0	0	0	1
SPLEEN	DEPOSIT OF HEMOSIDERIN	0	1	0	0
THYMUS	ATROPHY	0	1	0	0

+ : BENIGN　# : MALIGNANT　T : TUMOR　1 : SLIGHT　2 : MODERATE　3 : MARKED

病理組織学的所見・総括表
（マウス、１３週間毒性試験・死亡・瀕死動物・雌）

TABLE SUMMARY OF MICRO FINDINGS (DEAD OR MORIBUND) STUDY NO. : 0050

SEX : FEMALE

DOSE LEVEL (PPM)			120		
NO. OF EXAMINED ANIMALS		9			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3
CEREBELLUM	DEGENERATION	0	6	0	0
BRAIN	NECROSIS	0	0	0	1
LUNG	CONGESTION	0	1	5	0
LIVER	FATTY CHANGE	0	2	0	0
KIDNEY	CYST	0	1	0	0
	TUBULAR NECROSIS	0	0	0	5
STOMACH	EROSION	0	2	0	0
SPLEEN	ATROPHY	0	1	0	0
	DEPOSIT OF HEMOSIDERIN	0	1	0	0
THYMUS	ATROPHY	0	1	2	0
	KARYORRHEXIS	0	1	1	0
LYMPH NODES					
	KARYORRHEXIS	0	1	0	0
HEART	NECROSIS	0	0	0	1
MUSCLE	NECROSIS	0	2	0	0
TONGUE	NECROSIS	0	1	0	0
ADRENAL	VACUOLIC CHANGE	0	6	0	0
NASAL CAVITY					
	METAPLASIA	0	1	0	0
BONE MARROW					
	CONGESTION	0	2	0	0

+ : BENIGN M : MALIGNANT T : TUMOR 1 : SLIGHT 2 : MODERATE 3 : MARKED

表２７－１

(P82A)　B A I S

病理組織学的所見・総括表

（マウス、１３週間毒性試験・定期解剖動物・雄）

TABLE　SUMMARY OF MICRO FINDINGS (SACRIFICED AT 13 WEEK)　STUDY NO. : 0050

SEX : MALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				7.5				15				30				60			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		10				10				10				10				10			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
LUNG	HEMORRHAGE	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LIVER	GRANULATION	0	3	0	0	0	5	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	3	0	0
KIDNEY	VACUOLIC CHANGE	0	9	1	0	0	10	0	0	0	9	0	0	0	8	0	0	0	8	0	0
	DEPOSIT OF CALCIUM	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	REGENERATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	HYDRONEPHROSIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
URETER	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
STOMACH	EROSION	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
SPLEEN	DEPOSIT OF PIGMENT	0	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	DEPOSIT OF HEMOSIDERIN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
THYMUS	ATROPHY	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	KARYORRHEXIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HEART	DEPOSIT OF CALCIUM	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

+ : BENIGN　M : MALIGNANT　T : TUMOR　1 : SLIGHT　2 : MODERATE　3 : MARKED

TABLE SUMMARY OF MICRO FINDINGS (SACRIFICED AT 13 WEEK) STUDY NO. : 0050

SEX : MALE

DOSE LEVEL (PPM)			120		
NO. OF EXAMINED ANIMALS		9			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3
LUNG	HEMORRHAGE	0	2	0	0
	INFLAMMATION	0	0	0	0
LIVER	GRANULATION	0	2	0	0
KIDNEY	VACUOLIC CHANGE	0	5	0	0
	DEPOSIT OF CALCIUM	0	1	0	0
	REGENERATION	0	1	0	0
	HYDRONEPHROSIS	0	1	0	0
URETER	INFLAMMATION	0	1	0	0
STOMACH	EROSION	0	0	0	0
SPLEEN	DEPOSIT OF PIGMENT	0	0	0	0
	DEPOSIT OF HEMOSIDERIN	0	5	0	0
THYMUS	ATROPHY	0	1	0	0
	KARYORRHEXIS	0	1	0	0
HEART	DEPOSIT OF CALCIUM	0	1	0	0

* : BENIGN ** : MALIGNANT T : TUMOR 1 : SLIGHT 2 : MODERATE 3 : MARKED

表２７－２

(P02A)　B A I S

病理組織学的所見・総括表

（マウス、１３週間毒性試験・定期解剖動物・雌）

TABLE　SUMMARY OF MICRO FINDINGS (SACRIFICED AT 13 WEEK)

STUDY NO. : 0050

SEX : FEMALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				7.5				15				30				60			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		10				10				10				10				10			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
LUNG	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
LIVER	NECROSIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	GRANULATION	0	6	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0
UTERUS	DILATATION	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SPLEEN	DEPOSIT OF PIGMENT	0	1	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
THYMUS	HEMORRHAGE	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ADRENAL	VACUOLIC CHANGE	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	0	0	8	0	0	0	9	0	0
OVARY	HEMORRHAGE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	CYST	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ : BENIGN　＋ : MALIGNANT　T : TUMOR　1 : SLIGHT　2 : MODERATE　3 : MARKED

TABLE SUMMARY OF MICRO FINDINGS (SACRIFICED AT 13 WEEK) STUDY NO. : 0050

SEX : FEMALE

DOSE LEVEL (PPM)			120		
NO. OF EXAMINED ANIMALS		1			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3
LUNG	INFLAMMATION	0	0	0	0
LIVER	NECROSIS	0	0	0	0
	GRANULATION	0	0	0	0
UTERUS	DILATATION	0	0	0	0
SPLEEN	DEPOSIT OF PIGMENT	0	0	0	0
THYMUS	HEMORRHAGE	0	0	0	0
ADRENAL	VACUOLIC CHANGE	0	1	0	0
OVARY	HEMORRHAGE	0	0	0	0
	CYST.	0	0	0	0

+ : BENIGN # : MALIGNANT T : TUMOR 1 : SLIGHT 2 : MODERATE 3 : MARKED

臓器重量では雄は胸腺と脳の実重量が120ppm群で対照群にくらべて有意の低値を示し、体重比では精巣、心臓、肺、腎臓、脾臓および脳が120ppm群で、肝臓が30ppm、60ppm、120ppm群で対照群にくらべて高値を示した。なお、雌では投与量に対応した変化はみられなかった。（付録表Ｄ－37～40）

病理組織学的検査では死亡例（120ppm群、雄１例、雌９例）の所見を表－26－１～２に、生存例（60ppm群以下）の所見を表－27－１～２に一覧として示した。

これより、死亡例では雄は肺の鬱血（中等度）、腎臓の尿細管壊死（重度）などがみられ、雌では多くの例に小脳顆粒層の変性（核崩壊様変化、軽度）、肺の鬱血（主に中等度）、腎臓の尿細管壊死（重度）、副腎皮質の空胞変性（軽度）がみられた。その他、脳の壊死（重度）が１例に、胸腺の萎縮（軽度～中等度）が３例、核崩壊像（軽度～中等度）が２例、心臓の壊死（重度）が１例にみられた。

又、生存例では投与濃度に対応した所見はみられなかった。

Ⅲ－２－４　がん原性試験

生死状況

投与期間中の動物の生存状況を雌雄各群別に１週単位で集計した。（表－28、付録表Ｂ－19、図５～６）

雄：64ppm群では投与開始後５８週、16ppm群では４０週、4ppm群では５１週、対照群では６１週以降に死亡動物が出現し、投与最終の１０４週における生存動物数（生存率）は、64ppm群では４５／５０（９０％）、16ppm群では３３／５０（６６％）、4ppm群では３６／５０（７２％）および対照群では４２／５０（８４％）であった。

雌においては、64ppm群では投与開始後５７週、16ppm群では５３週、4ppm群では４２週、対照群では５９週以降に死亡動物が出現し、投与最終の１０４週における生存動物数（生存率）は、64ppm群では３５／４９（７１％）、16ppm群では２４／４９（４９％）、4ppm群では２３／５０（４６％）および対照群では３２／５０（６４％）であった。なお、64ppm群と16ppm群に各１例の事故死亡をみた。

体重値

表－２８　生存動物数と平均体重値（マウス、がん原性試験）

	week on study	0ppm 生存動物数	0ppm 体重値	4ppm 生存動物数	4ppm 体重値	16ppm 生存動物数	16ppm 体重値	64ppm 生存動物数	64ppm 体重値
雄	0	50/50	23.3	50/50	23.3	50/50	23.3	50/50	23.3
	10	50/50	33.9	50/50	33.8	50/50	32.6	50/50	29.6***
	13	50/50	36.0	50/50	35.5	50/50	34.3	50/50	31.7***
	20	50/50	41.3	50/50	41.1	50/50	39.7	50/50	37.4***
	30	50/50	45.6	50/50	45.2	50/50	43.8	50/50	41.2***
	40	50/50	47.6	50/50	47.6	49/50	46.3	50/50	44.2***
	50	50/50	50.1	50/50	50.6	49/50	48.6	50/50	47.0***
	52	50/50	50.7	49/50	50.9	49/50	48.7	50/50	47.6***
	60	50/50	51.9	49/50	52.2	48/50	49.9	49/50	49.4**
	70	48/50	53.0	46/50	53.8	46/50	51.6	48/50	50.4**
	80	46/50	53.5	46/50	54.8	45/50	52.5	48/50	51.0*
	90	44/50	51.9	43/50	52.7	41/50	51.1	47/50	50.1
	100	42/50	49.2	40/50	51.0	37/50	48.7	47/50	47.1
	104	41/50	49.2	36/50	49.7	33/50	48.9	45/50	46.2*
雌	0	50/50	19.2	50/50	19.2	50/50	19.2	50/50	19.2
	10	50/50	25.2	50/50	24.9	50/50	25.2	49/49	23.5***
	13	50/50	25.8	50/50	25.8	50/50	26.1	49/49	24.5**
	20	50/50	29.0	50/50	29.3	50/50	29.3	49/49	26.7***
	30	50/50	30.7	50/50	31.4	50/50	30.6	49/49	27.6***
	40	50/50	32.5	50/50	33.6	50/50	32.5	49/49	28.9***
	50	50/50	34.6	49/50	35.8	50/50	34.6	49/49	30.4***
	52	50/50	35.4	49/50	36.3	50/50	34.8	49/49	30.5***
	60	49/50	37.1	49/50	37.3	48/50	36.4	48/49	31.9***
	70	47/50	38.2	47/50	40.0	45/49	38.9	47/49	32.6***
	80	45/50	39.0	45/50	41.0	40/49	40.3	45/49	32.7***
	90	39/50	38.5	41/50	40.1	36/49	39.3	43/49	33.3***
	100	35/50	36.5	30/50	37.8	28/49	37.9	38/49	33.1**
	104	32/50	36.2	23/50	37.4	24/49	37.5	35/49	33.0**

図５　生存動物数（マウス・雄・がん原性試験）

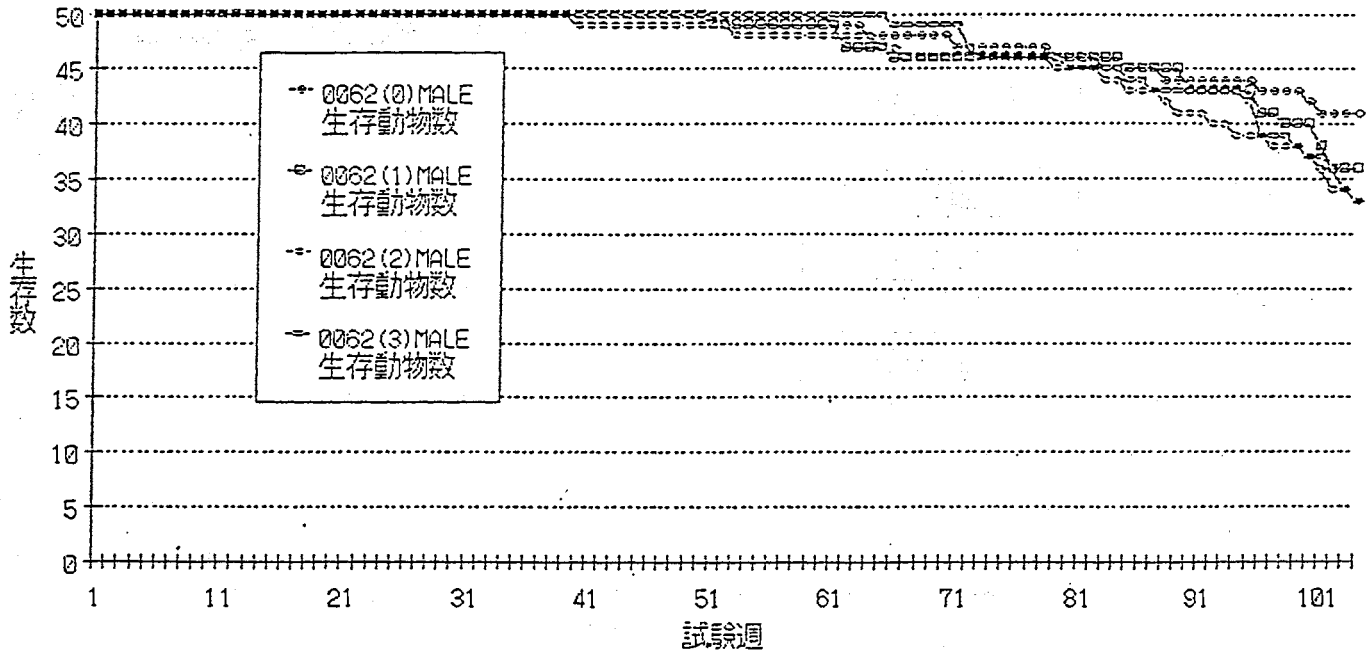
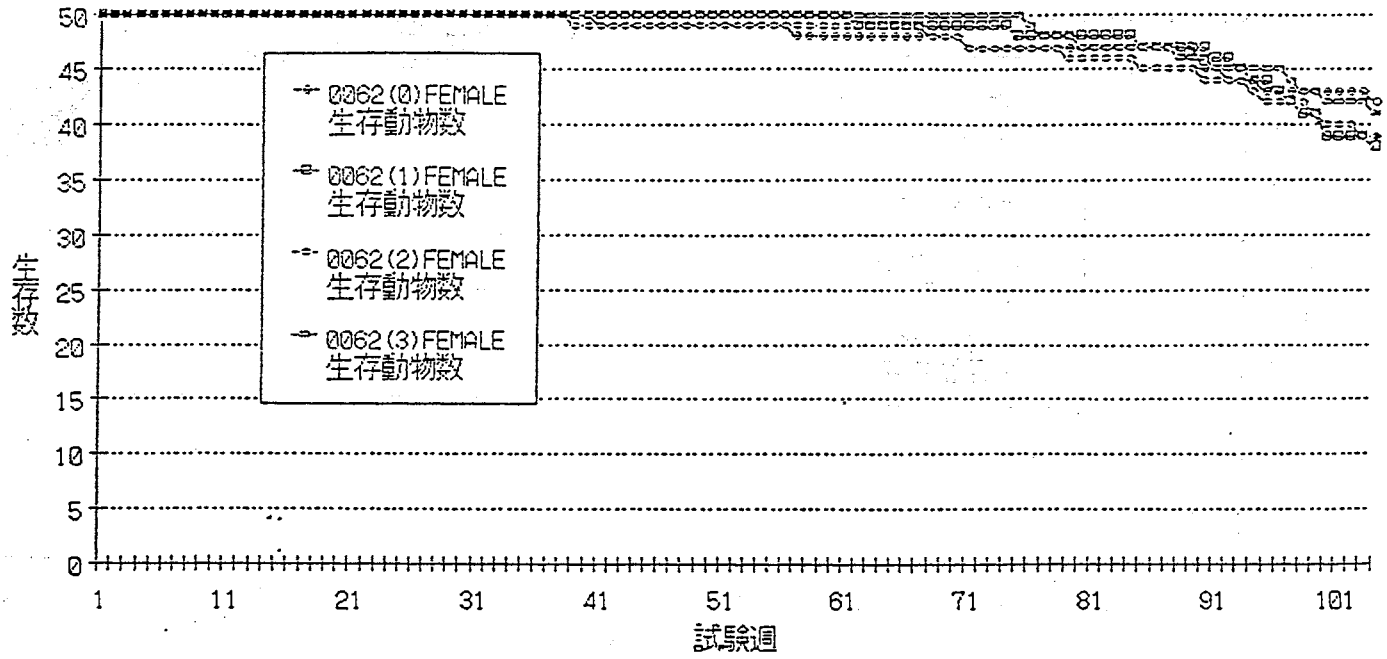


図６　生存動物数（マウス・雌・がん原性試験）



投与期間中の１４週までは毎週１回、１４週以降は２週に１回実施し、雌雄各群別に平均体重値を算出した。（表－28、付録表Ｂ－20、図７～８）

雄：64ppm群では投与開始２週以降より６６週まで、対照群にくらべ有意の低下を示し、それ以降、その傾向は投与終了時まで続いたものの、有意の低下のみられない週も散見された。また、16ppm群では投与期間を通して、対照群に比べて有意の低下を示す週が散見されたが、全体として大きな差はみられなかった。4ppm群では対照群との間に顕著な差はみられなかった。
雌：64ppm群では投与開始１週以降、対照群に比べ有意の低下を示し、その傾向は投与終了時まで続いた。16ppm群と4ppm群では対照群との間に顕著な差は認められなかった。

摂餌量

投与期間中の１４週までは毎週１回、１４週以降は４週に１回実施（５２週および１０４週にも実施）し、雌雄各群別に平均摂餌量値として算出した。（付録Ｂ－21～22）

雄：投与群と対照群との間に著しい差はみられなかった。
雌：投与群と対照群との間に著しい差はみられなかった。

腫瘤の発生状況

雌雄各群別の各種の腫瘤の発生例数を付録表Ｂ－23～24に一覧として示した。

雄：投与群と対照群との間に投与濃度に対応した顕著な差はみられなかった。
雌：投与群と対照群との間に投与濃度に対応した顕著な差はみられなかった。

血液学的検査

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）、血小板数、白血球数、白血球百分率の雌雄各群の平均値を付録

図７　体重値（マウス・雄・がん原性試験）

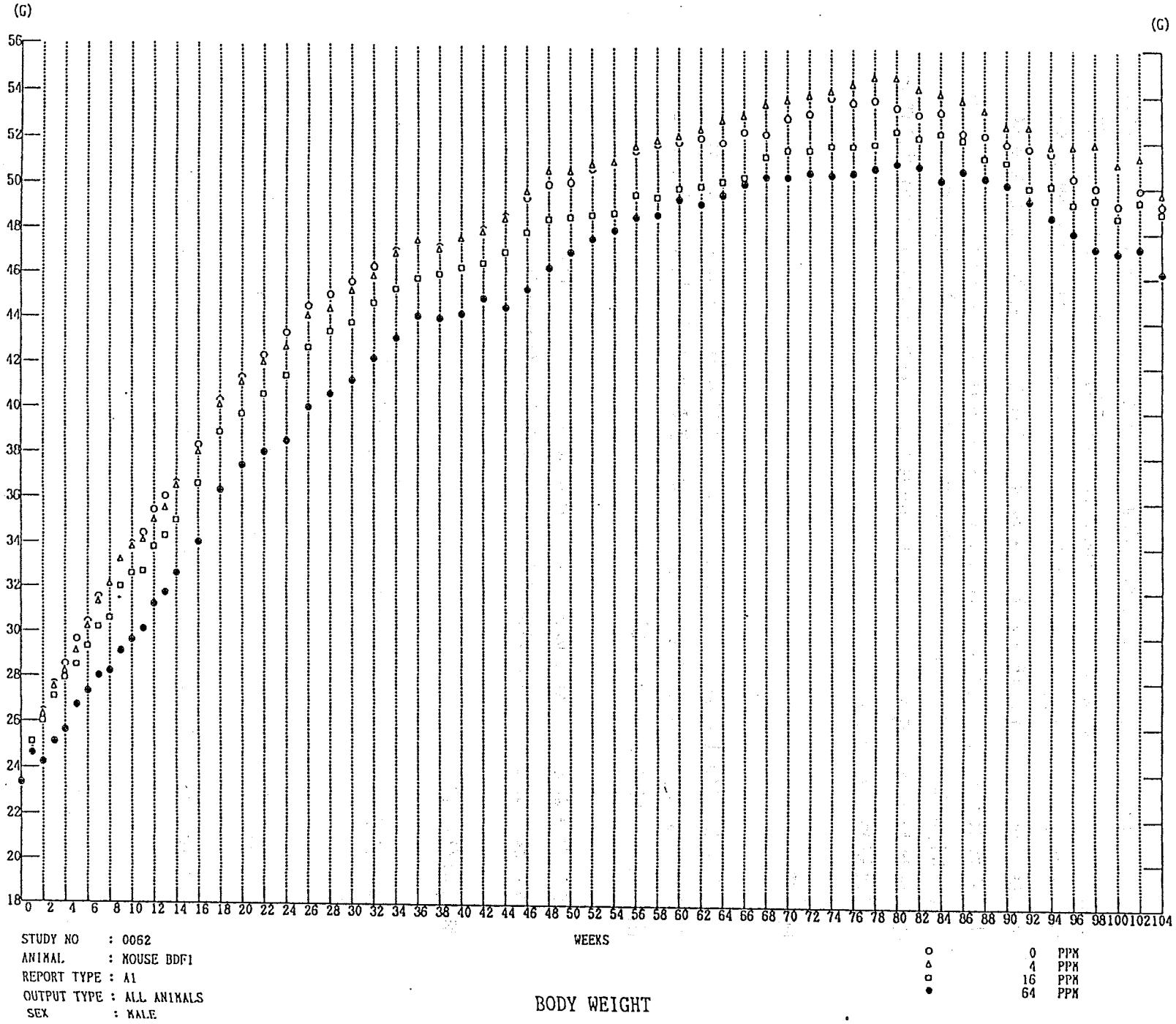
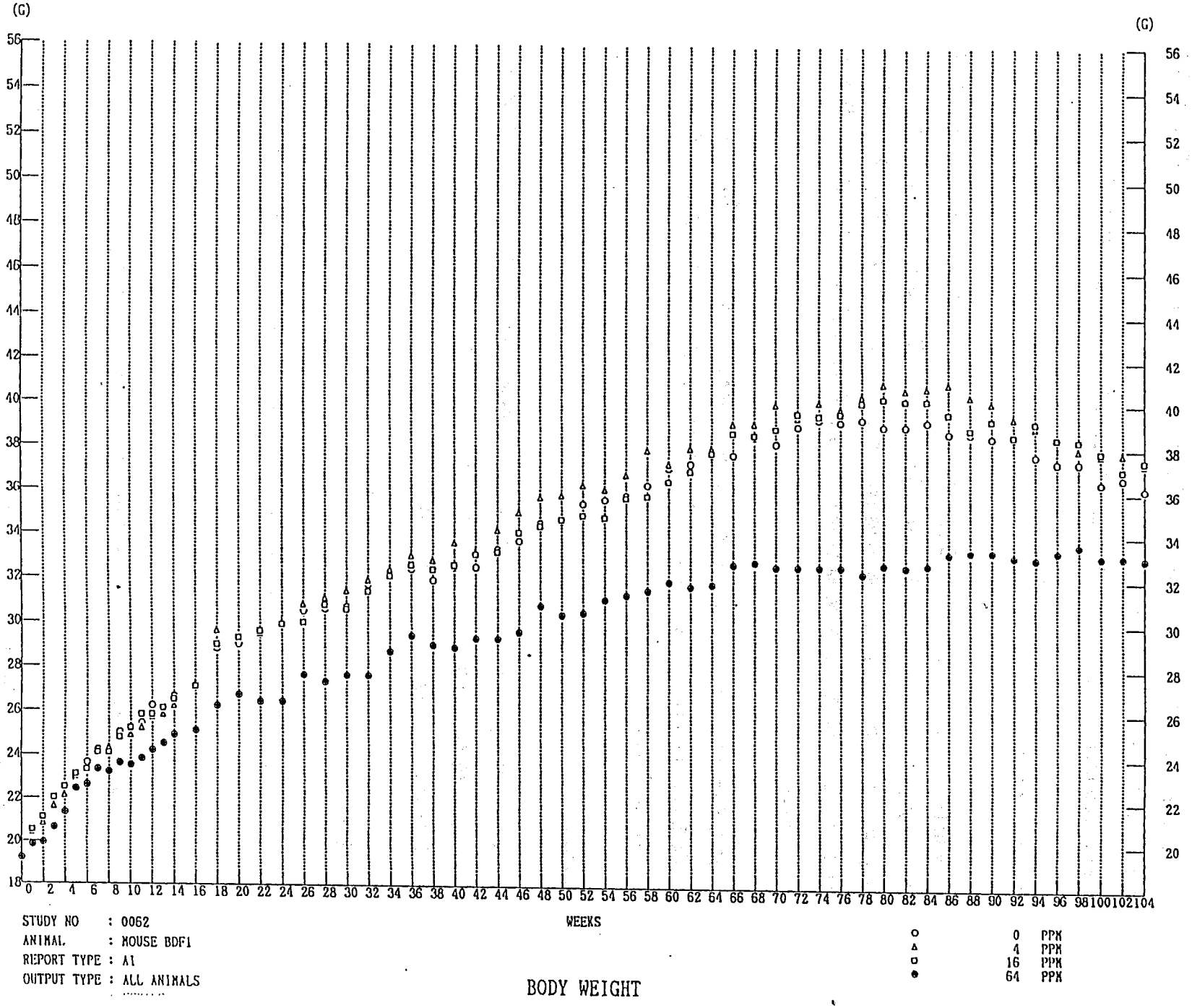


図８　体重値（マウス・雌・がん原性試験）



表Ｃ－19～20に一覧として示した。

雄：16ppm群で対照群にくらべ杆状核好中球比の減少が、4ppm群で単球比の増加がそれぞれ認められた。
雌：16ppm群で対照群にくらべ血小板数に有意の増加が認められた。

血液生化学的検査

総蛋白、アルブミン、Ａ／Ｇ比、総ビリルビン、グルコース、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、ＧＯＴ、ＧＰＴ、ＬＤＨ、ＡＬＰ、ＬＡＰ、ＣＰＫ、尿素窒素、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リンの雌雄各群の平均値を付録表Ｃ－21～22に一覧として示した。

雄：64ppm群で対照群にくらべＣＰＫ、無機リンの増加が認められた。
雌では、64ppm群で対照群にくらべクロールの増加およびアルブミンの減少が認められた。

尿検査

ｐＨ、蛋白、グルコース、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲンの雌雄各群の集計値を付録表Ｃ－23～24に一覧として示した。
雌雄共に、全投与群でケトン体の増加がみられた。

肉眼所見

剖見時に観察された雌雄各群の肉眼所見を付録表Ｄ－41～44に一覧として示した。

雄
投与群と対照群との間に投与濃度に対応した顕著な差はみられなかった。

雌
肺は水腫が64ppm群の３例に観察され、対照群（０例）に比較して発生例数の増加がみられ、赤色化は64ppm群の５例、16ppm群の６例、4ppm群の１１例に観察されたが対照群ではみられず各群とも増加を示した。その他

の所見には投与群と対照群との間に投与濃度に対応した顕著な差はみられなかった。

臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量と体重比（％）＝（臓器重量（ｇ）／体重（ｇ）×１００）の各群別の平均値を付録表Ｄ－45～48に一覧として示した。統計解析はｔ検定でおこなった。

雄

対照群に比較して精巣（右側のみ）の実重量と体重比が64ppm群と4ppm群で有意の高値、心臓、肝臓および脳の実重量が64ppm群で有意の低値を示した。

雌

対照群に比較して脳の実重量が64ppm群で有意の低値、心臓と肺の体重比が16ppm群で有意の高値を示した。なお、64ppm群の解剖時体重は対照群に比較して有意な低値であった。

病理組織学的所見

表－29～32に病理組織学的所見を一覧として示した。また、表－33～36、表－37～38に腫瘍性病変を抜粋して示した。なお、統計解析は腫瘍性病変の腫瘍総数および良性腫瘍数、悪性腫瘍数は適合性検定、その他の腫瘍性病変はχ^2検定、非腫瘍性病変はＤｕｎｎｅｔ型検定を使用して群間比較をした。

１．腫瘍性病変

雄（各群５０例）

担腫瘍動物数は対照群が４５例（単一腫瘍を持つ動物２４例、複数腫瘍を持つ動物２１例）であったのに対し、64ppm群は４１例（単一の腫瘍を持つ動物２２例、複数腫瘍を持つ動物１９例）、16ppm群は３９例（単一腫瘍を持つ動物１８例、複数腫瘍を持つ動物２１例）、4ppm群は３７例（単一腫瘍を持つ動物１７例、複数腫瘍を持つ動物２０例）であった。4ppm群は対照群と比較して担腫瘍動物数が低値であったが（５％有意）、その他の

群は対照群と比較して著明な差は認められなかった。

腫瘍の総数は対照群が７７（良性腫瘍３３、悪性腫瘍４４）であったのに対し、64ppm群７０（良性腫瘍２９、悪性腫瘍４１）、16ppm群６５（良性腫瘍２７、悪性腫瘍３８）、4ppm群６４（良性腫瘍２７、悪性腫瘍３７）であり、各群とも対照群と比較して顕著な差を認めなかった。

本試験の雄に観察された腫瘍の種類は、肺の細気管支／肺胞腺腫・細気管支／肺胞腺癌、甲状腺の濾胞腺腫、肝臓の肝細胞腺腫・肉腫（悪性組織球腫）・血管腫・肝細胞癌・肝芽細胞腫、尿管の移行上皮腫、胃のカルチノイド・肥胖細胞腫、膀胱の肉腫（悪性組織球腫）、精巣の血管肉腫、精巣上体の黄色腫、前立腺の黄色腫、脾臓の悪性リンパ腫・血管内皮腫・肥胖細胞腫、リンパ節の悪性リンパ腫・肥胖細胞腫、乳腺の腺癌、皮膚の乳頭腫、皮下織の肉腫（悪性組織球腫）・血管腫・黒色腫、血管肉腫・肥胖細胞腫、心臓の血管肉腫、下垂体の腺腫・腺癌、副腎の皮質腺腫・褐色細胞腫、ハーダー腺の腺腫、鼻腔の腺腫、歯の良性腫瘍（歯牙腫）、骨髄の肥胖細胞腫、腹膜の肉腫（悪性組織球腫）・血管肉腫であった。これらの腫瘍の中で肝臓の肝細胞由来の腫瘍（肝細胞腺腫＋肝細胞癌＋肝芽細胞腫）の発生は64ppm群２６例、16ppm群２２例、4ppm群３１例で対照群は３５例であった。また肺の細気管支／肺胞腫、細気管支／肺胞腺癌をあわせた発生数は64ppm群９例、16ppm群５例、4ppm群１２例で、対照群１３例にであった。これより腫瘍の発生には対照群と投与群の間に有意な差を認めなかった。なお、対照群の１例に発生した鼻腔の腺腫は鼻腺原発であった。

雌（64ppm群４９例、16ppm群５０例、4ppm群５０例、対照群５０例）

担腫瘍動物数は対照群が４０例（単一腫瘍を持つ動物３２例、複数腫瘍を持つ動物８例）であったのに対し、64ppm群は３９例（単一の腫瘍を持つ動物２１例、複数の腫瘍を持つ動物１８例）、16ppm群は３７例（単一腫瘍を持つ動物２７例、複数腫瘍を持つ動物１０例）、4ppm群は４５例（単一腫瘍を持つ動物１９例、複数腫瘍を持つ動物２６例）であった。担腫瘍動物数では各群とも対照群と比較して著明な高値を認めなかったが、複数腫瘍を持つ動物数の高値が64ppm群と4ppm群で認められた（64ppm群は５％有意、4ppm群は１％有意）。

腫瘍の総数は対照群が５１（良性腫瘍１７、悪性腫瘍３４）であったのに対し、64ppm群は６２（良性腫瘍２７、悪性腫瘍３５）、16ppm群は５０（良性腫瘍１７、悪性腫瘍３３）、4ppm群は８２（良性腫瘍３４、悪性腫瘍４８）であった。4ppm群は対照群と比較して腫瘍総数と良性腫瘍数の高値が認められた（適合性検定で腫瘍総数は１％有意、良性腫瘍数は５％有

意）。

本試験の雌に観察された腫瘍の種類は、脳の表皮嚢胞・上衣腫、肺の細気管支／肺胞腺腫・細気管支／肺胞腺癌、肝臓の肝細胞腺腫・肉腫（悪性組織球腫）・肝細胞癌、小腸の肉腫（悪性組織球腫）・悪性線維性組織球腫、子宮のポリープ・肉腫（子宮内膜肉腫）・血管肉腫、腟の血管腫、脾臓の悪性リンパ腫・血管内皮腫・肥胖細胞腫、リンパ節の悪性リンパ腫、膵島細胞の腺腫、乳腺の腺腫・腺癌・皮下織の線維腫・腺維肉腫・血管肉腫・肥胖細胞腫、心臓の血管肉腫、下垂体の腺腫、副腎の悪性褐色細胞腫、卵巣の嚢胞腺腫・血管内皮腫・奇形腫、ハーダー腺の腺腫、骨髄の肥胖細胞腫、腹膜の肉腫（悪性組織球腫）・平滑筋肉腫であった。これらの腫瘍の中で肝臓の肝細胞由来の腫瘍（肝細胞腺腫＋肝細胞癌＋肝芽細胞腫）の発生は64ppm群５例、16ppm群１例、4ppm群１１例で、対照群３例に比べて4ppm群では有意な増加（５％有意）がみられ、肝細胞腺腫単独でも4ppm群１０例は対照群２例と比較して有意（５％有意）の増加を認めた。リンパ節の悪性リンパ腫は4ppm群の１５例に発生し、対照群６例と比較して有意（５％有意）の増加を認めた。しかし、脾臓とリンパ節を合計した悪性リンパ腫の発生では各投与群とも対照群との間に有意な差はみられなかった。その他の腫瘍の発生には対照群と投与群の間に顕著な差を認めなかった。

２．非腫瘍性病変

雄

（死亡および瀕死例：64ppm群５例、16ppm群１７例、4ppm群１４例、対照群９例）

小脳の顆粒層の萎縮が64ppm群の２例（２例とも軽度）に観察されたが、対照群を含む他の群にはみられず、64ppm群は対照群と比較して有意の増強（１％有意）が認められた。その他の所見は対照群と投与群の間に顕著な差を認めなかった。

（定期解剖例：64ppm群４５例、16ppm群３３例、4ppm群３６例、対照群４１例）

小脳の顆粒層の萎縮が64ppm群の１３例（全例とも軽度）に観察されたが、対照群を含む他の群にはみられず、64ppm群は対照群と比較して有意の増強（１％有意）が認められた。その他の所見は対照群と投与群の間に投与濃度と対応した顕著な差はみられなかった。

雌

（死亡および瀕死例：64ppm群１４例、16ppm群２６例、4ppm群２７例、対照群１８例）

小脳の顆粒層の萎縮が64ppm群の５例（全例とも軽度）と4ppm群の１例（軽度）に観察されたが、対照群と16ppm群にはみられず、64ppm群は対照群と比較して有意（１％有意）の増強が認められた。

そのほかの所見は対照群と投与群の間に投与濃度に対応した顕著な差はみられなかった。

（定期解剖例：64ppm群３５例、16ppm群２４例、4ppm群２３例、対照群３２例）

小脳の顆粒層の萎縮が64ppm群の１０例（全例とも軽度）に観察されたが、対照群を含む他の群にはみられず、64ppm群は対照群と比較して１％有意の増強（１％有意）が認められた。その他の所見は対照群と投与群の間に顕著な差を認めなかった。

表２９ 病理組織学的所見・総括表

（マウス・がん原性試験・死亡・瀕死動物・雄）

TABLE SUMMARY OF MICRO FINDINGS (DEAD OR MORIBUND)

STUDY NO. : 0062

SEX : MALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				4				16				64			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		9				14				17				5			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
CEREBELLUM	ATROPHY	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
BRAIN	DEPOSIT OF CALCIUM	0	6	0	0	0	3	2	0	0	5	1	0	0	2	0	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	HYALINE BODY	0	4	1	0	0	6	1	0	0	6	0	0	0	3	1	0
SPINAL CORD	HEMORRHAGE	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LUNG	CONGESTION	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0	1	0
	HEMORRHAGE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	THROMBUS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	EDEMA	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	1	0	1	0	1	2	0	0	1	1	2	0	2	0	1
	＊ALVEOLAR/BRONCHIOLAR CARCINOMA	2	0	0	0	5	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
LIVER	ANGIECTASIS	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	3	1	0	0	0	0
	NECROSIS	0	1	0	0	0	1	2	0	0	4	2	0	0	0	1	0
	FATTY CHANGE	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	CYST	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	+ADENOMA	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	＊SARCOMA	0	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	1	0	0
	＊HEPATOCELLULAR CARCINOMA	4	0	0	0	3	0	0	0	4	0	0	0	1	0	0	0
	＊HEPATOBLASTOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GALL BLADDER	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
KIDNEY	HEMORRHAGE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	INFARCT	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	HYALINE DROPLET	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	2	0	0	1	0	0
	DEPOSIT OF HEMOSIDERIN	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	DEPOSIT OF CALCIUM	0	6	0	0	0	8	0	0	0	5	0	0	0	3	0	0
	LYMPHOCYTIC INFILTRATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	REGENERATION	0	2	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	0	2	0
	NEPHROSIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	TUBULAR NECROSIS	0	0	1	0	0	2	0	1	0	0	1	3	0	0	0	0
	GLOMERULONEPHRITIS	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
STOMACH	ULCER	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	HYPERKERATOSIS	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	HYPERPLASIA	0	2	0	0	0	6	0	0	0	4	0	0	0	3	0	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	＊MASTOCYTOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
TESTIS	ATROPHY	0	0	1	0	0	4	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	DEPOSIT OF CALCIUM	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	＊ANGIOSARCOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
EPIDIDYMIS	METASTASIS	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
PROSTATE	METASTASIS	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0

+ : BENIGN ＊ : MALIGNANT T : TUMOR 1 : SLIGHT 2 : MODERATE 3 : MARKED

TABLE SUMMARY OF MICRO FINDINGS (DEAD OR MORIBUND)

STUDY NO. : 0062

SEX : MALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				4				16				64			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		9				14				17				5			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
SPLEEN	DEPOSIT OF HEMOSIDERIN	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	HEMATOPOIESIS	0	2	0	0	0	1	0	0	0	2	2	0	0	1	1	0
	※MALIGNANT LYMPHOMA	1	0	0	0	2	0	0	0	5	0	0	0	1	0	0	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2	0	0	1	0
	+HEMANGIOENDOTHELIOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0
LYMPH NODES	※MALIGNANT LYMPHOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0
	METASTASIS	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0
	※MASTOCYTOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PANCREAS	ATROPHY	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MAMMARY GLAND	※ADENOCARCINOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
SKIN	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
SUBCUTANEOUS TISSUE	※SARCOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	+HEMANGIOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	※MELANOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	※ANGIOSARCOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	※MASTOCYTOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HEART	NECROSIS	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	FIBROSIS	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	1	0	0
TONGUE	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
PITUITARY	RATHKE'S POUCH	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
ADRENAL	HYPERPLASIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	+PHEOCHROMOCYTOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	SUBCAPSULAR SPINDLE CELL HYPERPL	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
EYE	DEGENERATION	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	CATARACT	0	3	5	1	0	5	9	0	0	6	9	0	0	3	2	0
HARDERIAN GLAND	HYPERPLASIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
NASAL CAVITY	THROMBUS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	EOSINOPHILIC CHANGE	0	2	1	0	0	5	0	0	0	8	1	0	0	1	0	0
	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	METAPLASIA	0	3	2	0	0	4	3	0	0	5	3	0	0	2	0	0
	+ADENOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TOOTH	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	DYSPLASIA	0	3	0	0	0	1	1	0	0	3	0	1	0	1	0	0
	+TUMOR/BENIGN	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
BONE MARROW	HYPOPLASIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0

+ : BENIGN ※ : MALIGNANT T : TUMOR 1 : SLIGHT 2 : MODERATE 3 : MARKED

TABLE SUMMARY OF MICRO FINDINGS (DEAD OR MORIBUND) STUDY NO. : 0062

SEX : MALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				4				16				64			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		9				14				17				5			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
BONE MARROW																	
	GRANULATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
PERITONEUM	GRANULATION	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	*ANGIOSARCOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PREPUTIAL GLAND																	
	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	CYST	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0

+ : BENIGN * : MALIGNANT T : TUMOR 1 : SLIGHT 2 : MODERATE 3 : MARKED

表３０　病理組織学的所見・総括表
（マウス・がん原性試験・死亡・瀕死動物・雌）

TABLE　SUMMARY OF MICRO FINDINGS (DEAD OR MORIBUND)

STUDY NO. : 0062

SEX : FEMALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				4				16				64			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		18				27				26				14			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
CEREBELLUM	ATROPHY	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0
BRAIN	HEMORRHAGE	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	DEPOSIT OF CALCIUM	0	7	1	0	0	9	1	0	0	5	0	0	0	3	0	0
	METASTASIS	0	4	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0
	+EPIDERMAL CYST	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	HYALINE BODY	0	13	1	0	0	15	0	0	0	16	0	0	0	8	2	0
SPINAL CORD	METASTASIS	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LUNG	CONGESTION	0	0	0	0	0	0	5	1	0	0	2	1	0	0	1	0
	HEMORRHAGE	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1
	THROMBUS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	EDEMA	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	2	4	3	0	4	5	3	0	5	4	3	0	3	3	1
	+ALVEOLAR/BRONCHIOLAR ADENOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
LIVER	ANGIECTASIS	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	NECROSIS	0	2	1	1	0	4	4	0	0	6	5	1	0	1	1	0
	FATTY CHANGE	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	DEPOSIT OF AMYLOID	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	GRANULATION	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+ADENOMA	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	＊SARCOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	3	6	3	0	4	6	4	0	3	5	6	0	3	3	0
	＊HEPATOCELLULAR CARCINOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
KIDNEY	INFARCT	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	HYALINE DROPLET	0	1	3	4	0	2	2	3	0	1	7	3	0	0	1	1
	DEPOSIT OF AMYLOID	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	REGENERATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	3	3	2	0	2	2	0	0	0	3	1	0	0	1	1
	HYDRONEPHROSIS	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	TUBULAR NECROSIS	0	0	1	2	0	0	0	2	0	0	1	2	0	0	0	1
	PAPILLARY NECROSIS	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	GLOMERULONEPHRITIS	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
STOMACH	ULCER	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	HYPERPLASIA	0	4	0	0	0	3	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0
	METASTASIS	0	1	2	0	0	2	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0
SMALL INTESTINE	＊MALIGNANT FIBROUS HISTIOCYTOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
URINARY BLADDER	METASTASIS	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
UTERUS	DILATATION	0	0	0	0	0	7	0	0	0	3	0	0	0	2	0	0
	＊SARCOMA	9	0	0	0	6	0	0	0	10	0	0	0	3	0	0	0
	METASTASIS	0	5	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	＊ANGIOSARCOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
VAGINA	+HEMANGIOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ : BENIGN　＊ : MALIGNANT　T : TUMOR　1 : SLIGHT　2 : MODERATE　3 : MARKED

(P82B) B A I S

TABLE SUMMARY OF MICRO FINDINGS (DEAD OR MORIBUND)

STUDY NO. : 0062

SEX : FEMALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				4				16				64			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		18				27				26				14			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
SPLEEN	HEMATOPOIESIS	0	6	4	0	0	4	10	1	0	5	6	1	0	1	2	0
	#MALIGNANT LYMPHOMA	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	4	0	0	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	1	2	0	0	2	1	0	0	0	0	0
	+HEMANGIOENDOTHELIOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	GRANULOPOIESIS	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LYMPH NODES	#MALIGNANT LYMPHOMA	1	0	0	0	7	0	0	0	6	0	0	0	2	0	0	0
	METASTASIS	0	4	1	0	0	2	1	0	0	3	3	0	0	1	3	0
	LYMPHADENITIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
PANCREAS	METASTASIS	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SALIVARY GLAND	METASTASIS	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
MAMMARY GLAND	METAPLASIA	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+ADENOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	#ADENOCARCINOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SKIN	ULCER	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	METASTASIS	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
SUBCUTANEOUS TISSUE	METASTASIS	0	0	2	1	0	2	1	1	0	0	2	0	0	0	1	1
	+FIBROMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	#FIBROSARCOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	#ANGIOSARCOMA	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HEART	THROMBUS	0	1	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	NECROSIS	0	2	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	FIBROSIS	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	5	0	0	0	4	0	0	0	3	3	0	0	1	0	0
	#ANGIOSARCOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
ARTERY	ARTERIOSCLEROSIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
MUSCLE	NECROSIS	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	1	3	1	0	1	0	0	0	2	0	1	0	2	0	0
TONGUE	METASTASIS	0	2	0	0	0	1	0	0	0	1	2	1	0	0	0	0
PITUITARY	NECROSIS	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	CYST	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	HYPERPLASIA	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+ADENOMA	0	0	0	0	4	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0
	RATHKE'S POUCH	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ADRENAL	HYPERPLASIA	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	HEMATOPOIESIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	#MALIGNANT PHEOCHROMOCYTOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
OVARY	THROMBUS	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	ATROPHY	0	3	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0

TABLE SUMMARY OF MICRO FINDINGS (DEAD OR MORIBUND) STUDY NO. : 0062

SEX : FEMALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				4				16				64			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		18				27				26				14			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
OVARY	CYST	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	METASTASIS	0	3	0	0	0	5	2	0	0	7	3	1	0	1	2	2
	+CYSTADENOMA	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	+HEMANGIOENDOTHELIOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	+TERATOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
EYE	HEMORRHAGE	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	DEGENERATION	0	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	CATARACT	0	13	5	0	0	11	15	0	0	13	13	0	0	8	6	0
HARDERIAN GLAND																	
	HEMORRHAGE	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	+ADENOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	METASTASIS	0	4	1	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0
NASAL CAVITY																	
	ATROPHY	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	EOSINOPHILIC CHANGE	0	8	1	0	0	14	6	0	0	14	0	0	0	13	0	0
	METAPLASIA	0	3	0	0	0	8	0	0	0	5	0	0	0	1	0	0
TOOTH	DYSPLASIA	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	1	0	0
BONE MARROW																	
	HYPOPLASIA	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	GRANULATION	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	METASTASIS	0	2	2	0	0	3	3	1	0	2	1	0	0	1	0	1
PERITONEUM	GRANULATION	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	#SARCOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	#LEIOMYOSARCOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ : BENIGN # : MALIGNANT T : TUMOR 1 : SLIGHT 2 : MODERATE 3 : MARKED

表３１　病理組織学的所見・総括表
（マウス・がん原性試験・定期解剖動物・雄）

TABLE　SUMMARY OF MICRO FINDINGS (SACRIFICED AT 104 WEEK)　STUDY NO. : 0062

SEX : MALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				4				16				64			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		41				36				33				45			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
CEREBELLUM	ATROPHY	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13	0	0
BRAIN	DEPOSIT OF CALCIUM	0	24	0	0	0	14	6	0	0	11	8	0	0	22	0	0
	HYALINE BODY	0	24	6	0	0	10	5	0	0	18	5	0	0	22	7	0
LUNG	HEMORRHAGE	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	GRANULATION	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	HYPERPLASIA	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0
	METASTASIS	0	3	3	0	0	2	0	0	0	4	0	1	0	2	2	0
	+ALVEOLAR/BRONCHIOLAR ADENOMA	4	0	0	0	4	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0
	#ALVEOLAR/BRONCHIOLAR CARCINOMA	7	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0	7	0	0	0
	PROTEINOSIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	PNEUMONIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	BRONCHOPNEUMONIA	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	INTERSTITIAL PNEUMONIA	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
THYROID	+ADENOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LIVER	ANGIECTASIS	0	1	0	0	0	2	3	1	0	0	2	1	0	0	1	1
	PELIOSIS-LIKE LESION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0
	NECROSIS	0	2	0	1	0	3	1	0	0	2	1	0	0	2	0	0
	DEPOSIT OF AMYLOID	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	GRANULATION	0	5	0	0	0	9	0	0	0	0	1	0	0	10	0	0
	CYST	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	+ADENOMA	14	0	0	0	14	0	0	0	12	0	0	0	14	0	0	0
	METASTASIS	0	1	1	0	0	1	0	0	0	2	0	1	0	1	1	0
	INFILTRATION/CELLULAR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	+HEMANGIOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	#HEPATOCELLULAR CARCINOMA	15	0	0	0	12	0	0	0	5	0	0	0	11	0	0	0
	PROLIFERATIVE DUCTS	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	CLEAR CELL FOCI	0	1	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0
	BASOPHILIC FOCI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0
KIDNEY	INFARCT	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	HYALINE DROPLET	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0	0
	DEPOSIT OF CALCIUM	0	36	0	0	0	32	0	0	0	26	0	0	0	32	0	0
	LYMPHOCYTIC INFILTRATION	0	2	2	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	REGENERATION	0	14	0	0	0	17	0	0	0	15	0	0	0	11	0	0
	HYPERPLASIA	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	INFILTRATION/CELLULAR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	HYDRONEPHROSIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	PROTEIN CAST	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
URETER	HYPERPLASIA	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+TRANSITIONAL CELL TUMOR/BENIGN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
STOMACH	EDEMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	ULCER	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	HYPERPLASIA	0	28	1	0	0	28	1	0	0	17	3	0	0	28	3	0

T : TUMOR　1 : SLIGHT　2 : MODERATE　3 : MARKED

TABLE SUMMARY OF MICRO FINDINGS (SACRIFICED AT 104 WEEK)

STUDY NO. : 0062

SEX : MALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				4				16				64			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		41				36				33				45			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
STOMACH	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	+CARCINOID	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
URINARY BLADDER	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	#SARCOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0
TESTIS	ATROPHY	0	14	1	0	0	16	1	0	0	9	1	0	0	10	0	0
	DEPOSIT OF CALCIUM	0	2	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
EPIDIDYMIS	GRANULATION	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0	2	0	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	+XANTHOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SEMINAL VESICLE	DEPOSIT OF CALCIUM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PROSTATE	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	+XANTHOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SPLEEN	DEPOSIT OF HEMOSIDERIN	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	HEMATOPOIESIS	0	2	0	0	0	5	1	0	0	4	1	0	0	2	1	0
	#MALIGNANT LYMPHOMA	3	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0	5	0	0	0
	METASTASIS	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0
	+HEMANGIOENDOTHELIOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0
	#MASTOCYTOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	SPLENITIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0
	FOLLICULAR HYPERPLASIA	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
THYMUS	CYST	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
LYMPH NODES	#MALIGNANT LYMPHOMA	5	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	6	0	0	0
	METASTASIS	0	2	0	1	0	2	1	0	0	0	1	0	0	1	2	0
	#MASTOCYTOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
PANCREAS	ATROPHY	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
SKIN	ULCER	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	INFLAMMATION	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	+PAPILLOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
SUBCUTANEOUS TISSUE	#SARCOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0
	+HEMANGIOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	#ANGIOSARCOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
HEART	NECROSIS	0	1	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0
	FIBROSIS	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	#ANGIOSARCOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
ARTERY	ARTERITIS	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	ARTERIOSCLEROSIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

+ : BENIGN # : MALIGNANT T : TUMOR 1 : SLIGHT 2 : MODERATE 3 : MARKED

TABLE SUMMARY OF MICRO FINDINGS (SACRIFICED AT 104 WEEK) STUDY NO. : 0062

SEX : MALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				4				16				64			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		41				36				33				45			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
TONGUE	METASTASIS	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PITUITARY	CYST	0	3	0	0	0	4	0	0	0	5	0	0	0	6	0	0
	+ADENOMA	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	#ADENOCARCINOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	RATHKE'S POUCH	0	1	0	0	0	5	0	0	0	6	0	0	0	5	0	0
ADRENAL	HYPERPLASIA	0	8	0	0	0	9	0	0	0	1	0	0	0	5	0	0
	+ADENOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+PHEOCHROMOCYTOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SUBCAPSULAR SPINDLE CELL HYPERPL	0	2	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0
EYE	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	DEGENERATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	CATARACT	0	37	2	0	0	35	0	0	0	32	1	0	0	44	0	1
HARDERIAN GLAND																	
	LYMPHOCYTIC INFILTRATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	HYPERPLASIA	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	+ADENOMA	4	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	5	0	0	0
	METASTASIS	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NASAL CAVITY																	
	EOSINOPHILIC CHANGE	0	21	4	1	0	17	3	0	0	14	2	0	0	3	3	0
	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	METAPLASIA	0	13	9	1	0	12	15	0	0	15	5	5	0	18	2	0
TOOTH	INFLAMMATION	0	5	0	0	0	3	0	0	0	4	2	0	0	2	1	0
	DYSPLASIA	0	19	3	2	0	18	5	2	0	11	0	1	0	18	3	0
	+TUMOR/BENIGN	2	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
BONE MARROW																	
	METASTASIS	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	#MASTOCYTOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PERITONEUM	GRANULATION	0	4	0	0	0	2	0	0	0	3	0	0	0	7	0	0
	#SARCOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
PREPUTIAL GLAND																	
	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	CYST	0	0	9	1	0	0	7	0	0	2	6	1	0	0	18	0

表３２　病理組織学的所見・総括表
（マウス・がん原性試験・定期解剖動物・雌）

TABLE　SUMMARY OF MICRO FINDINGS (SACRIFICED AT 104 WEEK)　STUDY NO. : 0062

SEX : FEMALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				4				16				64			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		32				23				24				35			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
CEREBELLUM	ATROPHY	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0
BRAIN	HEMORRHAGE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	DEPOSIT OF CALCIUM	0	12	0	0	0	10	0	0	0	5	2	0	0	8	0	0
	※EPENDYMOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	HYALINE BODY	0	21	4	0	0	17	4	0	0	15	2	0	0	21	3	0
LUNG	HEMORRHAGE	0	1	1	0	0	1	1	0	0	2	0	0	0	3	0	0
	HYPERPLASIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	METASTASIS	0	2	0	0	0	4	1	0	0	3	0	0	0	4	3	0
	+ALVEOLAR/BRONCHIOLAR ADENOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	※ALVEOLAR/BRONCHIOLAR CARCINOMA	1	0	0	0	4	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	ACCUMULATION OF FOAMY CELLS	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	BRONCHOPNEUMONIA	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	INTERSTITIAL PNEUMONIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
LIVER	ANGIECTASIS	0	3	0	0	0	2	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0
	NECROSIS	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0
	VACUOLIC CHANGE	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	LYMPHOCYTIC INFILTRATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	INFLAMMATION	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	GRANULATION	0	16	1	0	0	13	1	0	0	12	2	0	0	17	0	0
	CYST	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	+ADENOMA	2	0	0	0	4	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0
	METASTASIS	0	3	1	0	0	0	5	0	0	2	1	0	0	4	3	0
	※HEPATOCELLULAR CARCINOMA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	INTESTINAL METAPLASIA	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GALL BLADDER																	
	CYST	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
KIDNEY	HYALINE DROPLET	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	DEPOSIT OF CALCIUM	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	LYMPHOCYTIC INFILTRATION	0	3	0	0	0	1	1	0	0	4	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	HYDRONEPHROSIS	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	PYELONEPHRITIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
URETER	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
STOMACH	ULCER	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	HYPERPLASIA	0	16	0	0	0	10	0	0	0	11	0	0	0	16	0	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SMALL INTESTINE																	
	※SARCOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
UTERUS	DILATATION	0	20	0	0	0	11	2	0	0	9	0	0	0	14	0	0
	+POLYP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	※SARCOMA	5	0	0	0	6	0	0	0	1	0	0	0	5	0	0	0
	※ANGIOSARCOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SPLEEN	HEMATOPOIESIS	0	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4	1	0
	※MALIGNANT LYMPHOMA	2	0	0	0	2	0	0	0	3	0	0	0	5	0	0	0

+ : BENIGN　※ : MALIGNANT　T : TUMOR　1 : SLIGHT　2 : MODERATE　3 : MARKED

TABLE SUMMARY OF MICRO FINDINGS (SACRIFICED AT 104 WEEK)

STUDY NO. : 0062

SEX : FEMALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				4				16				64			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		32				23				24				35			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
SPLEEN	METASTASIS	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	1	0
	*MASTOCYTOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	FOLLICULAR HYPERPLASIA	0	5	0	0	0	5	0	0	0	3	0	0	0	2	0	0
LYMPH NODES	*MALIGNANT LYMPHOMA	5	0	0	0	8	0	0	0	3	0	0	0	10	0	0	0
	METASTASIS	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
PANCREATIC ISLET	+ADENOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
MAMMARY GLAND	+ADENOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	*ADENOCARCINOMA	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SUBCUTANEOUS TISSUE	METASTASIS	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	*MASTOCYTOMA	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HEART	NECROSIS	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	INFLAMMATION	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	METASTASIS	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0
ARTERY	ARTERITIS	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MUSCLE	METASTASIS	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TONGUE	METASTASIS	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PITUITARY	CONGESTION	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	THROMBUS	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	CYST	0	4	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	1	0
	HYPERPLASIA	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
	+ADENOMA	9	0	0	0	7	0	0	0	8	0	0	0	12	0	0	0
	RATHKE'S POUCH	0	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
ADRENAL	CONGESTION	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	VACUOLIC CHANGE	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0
	SUBCAPSULAR SPINDLE CELL HYPERPL	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0
OVARY	CONGESTION	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	THROMBUS	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	ATROPHY	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0
	CYST	0	3	0	0	0	2	0	0	0	2	1	0	0	4	0	0
	METASTASIS	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	0
	+CYSTADENOMA	3	0	0	0	4	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0
EYE	INFLAMMATION	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	DEGENERATION	0	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	CATARACT	0	31	0	0	0	22	0	0	0	24	0	0	0	34	1	0
HARDERIAN GLAND	LYMPHOCYTIC INFILTRATION	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	HYPERPLASIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	+ADENOMA	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	METASTASIS	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TABLE SUMMARY OF MICRO FINDINGS (SACRIFICED AT 104 WEEK) STUDY NO. : 0062

SEX : FEMALE

DOSE LEVEL (PPM)		0				4				16				64			
NO. OF EXAMINED ANIMALS		32				23				24				35			
ORGAN	FINDINGS	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
NASAL CAVITY																	
	THROMBUS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	EOSINOPHILIC CHANGE	0	20	3	0	0	16	4	0	0	20	1	0	0	25	2	0
	METAPLASIA	0	4	0	0	0	10	0	0	0	8	0	0	0	4	0	0
TOOTH	INFLAMMATION	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0
	DYSPLASIA	0	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
BONE MARROW																	
	HYPOPLASIA	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	GRANULATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	METASTASIS	0	2	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0
	#MASTOCYTOMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
PERITONEUM	GRANULATION	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0

+ : BENIGN # : MALIGNANT T : TUMOR 1 : SLIGHT 2 : MODERATE 3 : MARKED

表３３　腫瘍性病変－死亡・瀕死動物・期間別－
（マウス・がん原性試験・雄）

TABLE　NEOPLASTIC FINDINGS (DEAD OR MORIBUND) - TIME RELATED　STUDY NO. : 0062

SEX : MALE

ORGAN	TYPE OF TUMOR	WEEKS	0 > 26				27 > 52				53 > 78				79 > 104			
		DOSE LEVEL	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
		NO. OF ANIMALS	0	0	0	0	0	1	1	0	3	3	3	2	6	10	13	3
LUNG	＊ALVEOLAR/BRONCHIOLAR CARCINOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	5	1	0
LIVER	+ADENOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0
	＊SARCOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	1
	＊HEPATOCELLULAR CARCINOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	3	4	1
	＊HEPATOBLASTOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
STOMACH	＊MASTOCYTOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
TESTIS	＊ANGIOSARCOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
SPLEEN	＊MALIGNANT LYMPHOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	5	1
	+HEMANGIOENDOTHELIOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
LYMPH NODES																		
	＊MALIGNANT LYMPHOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2	0
	＊MASTOCYTOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
MAMMARY GLAND																		
	＊ADENOCARCINOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
SUBCUTANEOUS	TISSUE																	
	＊SARCOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	+HEMANGIOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	＊MELANOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	＊ANGIOSARCOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	＊MASTOCYTOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
ADRENAL	+PHEOCHROMOCYTOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
NASAL CAVITY																		
	+ADENOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
TOOTH	+TUMOR/BENIGN		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2	0
PERITONEUM	＊ANGIOSARCOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

A: 0(PPM)　B: 4(PPM)　C: 16(PPM)　D: 64(PPM)
+ : BENIGN　＊ : MALIGNANT

表３４　腫瘍性病変－死亡・瀕死動物・期間別－
（マウス・がん原性試験・雌）

TABLE　NEOPLASTIC FINDINGS (DEAD OR MORIBUND) - TIME RELATED　STUDY NO. : 0062

SEX : FEMALE

ORGAN	TYPE OF TUMOR	WEEKS	0 > 26				27 > 52				53 > 78				79 > 104			
		DOSE LEVEL	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
		NO. OF ANIMALS	0	0	0	0	0	1	1	0	5	2	9	4	13	24	16	10
BRAIN	+EPIDERMAL CYST		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
LUNG	+ALVEOLAR/BRONCHIOLAR ADENOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
LIVER	+ADENOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	1
	#SARCOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0
	#HEPATOCELLULAR CARCINOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
SMALL INTESTINE	#MALIGNANT FIBROUS HISTIOCYTOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
UTERUS	#SARCOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	3	0	6	6	7	3
	#ANGIOSARCOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
VAGINA	+HEMANGIOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
SPLEEN	#MALIGNANT LYMPHOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	4	4	4	3
	+HEMANGIOENDOTHELIOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
LYMPH NODES	#MALIGNANT LYMPHOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	1	7	3	2
MAMMARY GLAND	+ADENOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	#ADENOCARCINOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
SUBCUTANEOUS TISSUE	+FIBROMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	#FIBROSARCOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	#ANGIOSARCOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0
HEART	#ANGIOSARCOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
PITUITARY	+ADENOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2	1
ADRENAL	#MALIGNANT PHEOCHROMOCYTOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
OVARY	+CYSTADENOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0
	+HEMANGIOENDOTHELIOMA		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+TERATOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
HARDERIAN GLAND	+ADENOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
PERITONEUM	#SARCOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	#LEIOMYOSARCOMA		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

A: 0(PPM)　B: 4(PPM)　C: 16(PPM)　D: 64(PPM)

+ : BENIGN　# : MALIGNANT

表３５　腫瘍性病変－定期解剖動物・期間別－
（マウス・がん原性試験・雄）

TABLE　NEOPLASTIC FINDINGS (SACRIFICED) - TIME RELATED　STUDY NO. : 0062

SEX : MALE

ORGAN	TYPE OF TUMOR	WEEKS / DOSE LEVEL / NO. OF ANIMALS	104 A 41	104 B 36	104 C 33	104 D 45
LUNG	+ALVEOLAR/BRONCHIOLAR ADENOMA		4	4	2	2
	‡ALVEOLAR/BRONCHIOLAR CARCINOMA		7	3	1	7
THYROID	+ADENOMA		0	1	0	0
LIVER	+ADENOMA		14	14	12	14
	+HEMANGIOMA		0	0	0	2
	‡HEPATOCELLULAR CARCINOMA		15	12	5	11
URETER	+TRANSITIONAL CELL TUMOR/BENIGN		0	0	0	1
STOMACH	+CARCINOID		0	0	0	1
URINARY BLADDER						
	‡SARCOMA		0	0	2	1
EPIDIDYMIS	+XANTHOMA		1	0	0	0
PROSTATE	+XANTHOMA		1	0	0	0
SPLEEN	‡MALIGNANT LYMPHOMA		3	3	3	5
	+HEMANGIOENDOTHELIOMA		0	0	1	2
	‡MASTOCYTOMA		0	1	0	2
LYMPH NODES						
	‡MALIGNANT LYMPHOMA		5	0	4	6
	‡MASTOCYTOMA		1	0	0	2
SKIN	+PAPILLOMA		0	0	1	0
SUBCUTANEOUS TISSUE						
	‡SARCOMA		0	1	2	2
	+HEMANGIOMA		0	1	0	0
	‡ANGIOSARCOMA		0	0	0	1
HEART	‡ANGIOSARCOMA		0	0	1	0
PITUITARY	+ADENOMA		2	0	0	1
	‡ADENOCARCINOMA		1	0	0	0
ADRENAL	+ADENOMA		1	0	0	0
	+PHEOCHROMOCYTOMA		1	0	0	0
HARDERIAN GLAND						
	+ADENOMA		4	2	2	5
TOOTH	+TUMOR/BENIGN		2	2	2	0
BONE MARROW						
	‡MASTOCYTOMA		1	0	0	0
PERITONEUM	‡SARCOMA		0	0	2	0

A: 0(PPM)　B: 4(PPM)　C: 16(PPM)　D: 64(PPM)

+ : BENIGN　‡ : MALIGNANT

表３６　腫瘍性病変－定期解剖動物・期間別－
（マウス・がん原性試験・雌）

TABLE　NEOPLASTIC FINDINGS (SACRIFICED) - TIME RELATED　STUDY NO. : 0062

SEX : FEMALE

ORGAN	TYPE OF TUMOR	WEEKS / DOSE LEVEL / NO. OF ANIMALS	104 A 32	B 23	C 24	D 35
BRAIN	＊EPENDYMOMA		0	1	0	0
LUNG	+ALVEOLAR/BRONCHIOLAR ADENOMA		1	0	1	1
	＊ALVEOLAR/BRONCHIOLAR CARCINOMA		1	4	1	1
LIVER	+ADENOMA		2	4	1	3
	＊HEPATOCELLULAR CARCINOMA		1	0	0	0
SMALL INTESTINE						
	＊SARCOMA		0	0	1	0
UTERUS	+POLYP		0	0	0	1
	＊SARCOMA		5	6	1	5
	＊ANGIOSARCOMA		0	1	0	0
SPLEEN	＊MALIGNANT LYMPHOMA		2	2	3	5
	＊MASTOCYTOMA		0	0	1	0
LYMPH NODES						
	＊MALIGNANT LYMPHOMA		5	8	3	10
PANCREATIC ISLET						
	+ADENOMA		0	0	0	1
MAMMARY GLAND						
	+ADENOMA		0	1	0	0
	＊ADENOCARCINOMA		1	1	0	0
SUBCUTANEOUS TISSUE						
	＊MASTOCYTOMA		0	1	0	0
PITUITARY	+ADENOMA		9	7	8	12
OVARY	+CYSTADENOMA		3	4	1	3
HARDERIAN GLAND						
	+ADENOMA		1	2	0	2
BONE MARROW						
	＊MASTOCYTOMA		0	0	0	1

A: 0(PPM)　B: 4(PPM)　C: 16(PPM)　D: 64(PPM)

+ : BENIGN　＊ : MALIGNANT

表３７　腫瘍性病変総数（良性／悪性）及び担癌動物数
（ラット・がん原性試験）

TABLE　NO. OF TUMORS (BENIGN/MALIGNANT)
AND NO. OF ANIMALS WITH TUMORS (SINGLE/MULTIPLE)

STUDY NO. : 0062

SEX : MALE

SUMMARY OF TUMORS	SUMMARY A	B	C	D
NO. OF BENIGN TUMORS	33	27	27	29
NO. OF MALIGNANT TUMORS	44	37	38	41
NO. OF TOTAL TUMORS	77	64	65	70
NO. OF ANIMALS WITH A SINGLE TUMOR	24	17	18	22
NO. OF ANIMALS WITH MULTIPLE TUMOR	21	20	21	19
NO. OF EXAMINED ANIMALS	50	50	50	50

A: 0(PPM)　B: 4(PPM)　C: 16(PPM)　D: 64(PPM)

TABLE NO. OF TUMORS (BENIGN/MALIGNANT) AND NO. OF ANIMALS WITH TUMORS (SINGLE/MULTIPLE)

STUDY NO. : 0062

SEX : FEMALE

SUMMARY OF TUMORS	SUMMARY A	B	C	D
NO. OF BENIGN TUMORS	17	34	17	27
NO. OF MALIGNANT TUMORS	34	48	33	35
NO. OF TOTAL TUMORS	51	82	50	62
NO. OF ANIMALS WITH A SINGLE TUMOR	32	19	27	21
NO. OF ANIMALS WITH MULTIPLE TUMOR	8	26	10	18
NO. OF EXAMINED ANIMALS	50	50	50	49

A: 0(PPM) B: 4(PPM) C: 16(PPM) D: 64(PPM)

+ : BENIGN ＋ : MALIGNANT

表３８　腫瘍性病変（発生頻度）－全動物・全期間－
（ラット・がん原性試験）

TABLE NEOPLASTIC FINDINGS - INCIDENCE(%) (ALL ANIMALS) STUDY NO. : 0062

SEX : MALE

ORGAN	TYPE OF TUMOR	DOSE LEVEL (PPM)	0	4	16	64
		NO. OF EXAMINED ANIMALS	50	50	50	50
LUNG	+ALVEOLAR/BRONCHIOLAR ADENOMA		4 (8.0)	4 (8.0)	2 (4.0)	2 (4.0)
	＊＊ALVEOLAR/BRONCHIOLAR CARCINOMA		9 (18.0)	8 (16.0)	3 (6.0)	7 (14.0)
THYROID	+ADENOMA		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
LIVER	O +ADENOMA		15 (30.0)	16 (32.0)	13 (26.0)	14 (28.0)
	＊＊SARCOMA		0 (0.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
	+HEMANGIOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
	＊＊HEPATOCELLULAR CARCINOMA		19 (38.0)	15 (30.0)	9 (18.0)	12 (24.0)
	＊＊HEPATOBLASTOMA		1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
URETER	+TRANSITIONAL CELL TUMOR/BENIGN		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
STOMACH	+CARCINOID		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
	＊＊MASTOCYTOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
URINARY BLADDER	＊＊SARCOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	1 (2.0)
TESTIS	＊＊ANGIOSARCOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
EPIDIDYMIS	+XANTHOMA		1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PROSTATE	+XANTHOMA		1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SPLEEN	O ＊＊MALIGNANT LYMPHOMA		4 (8.0)	5 (10.0)	8 (16.0)	6 (12.0)
	+HEMANGIOENDOTHELIOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (6.0)
	＊＊MASTOCYTOMA		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
LYMPH NODES	＊＊MALIGNANT LYMPHOMA		5 (10.0)	1 (2.0)	6 (12.0)	7 (14.0)
	＊＊MASTOCYTOMA		2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
MAMMARY GLAND	＊＊ADENOCARCINOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
SKIN	+PAPILLOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
SUBCUTANEOUS TISSUE	＊＊SARCOMA		0 (0.0)	2 (4.0)	3 (6.0)	2 (4.0)
	+HEMANGIOMA		0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
	＊＊MELANOMA		1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	＊＊ANGIOSARCOMA		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)

+ : BENIGN ＊＊ : MALIGNANT

TABLE NEOPLASTIC FINDINGS - INCIDENCE(%) (ALL ANIMALS) STUDY NO. : 0062

SEX : MALE

ORGAN	TYPE OF TUMOR	DOSE LEVEL (PPM) / NO. OF EXAMINED ANIMALS	0 / 50	4 / 50	16 / 50	64 / 50
SUBCUTANEOUS TISSUE						
	*MASTOCYTOMA		1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
HEART	*ANGIOSARCOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
PITUITARY	O+ADENOMA		2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
	*ADENOCARCINOMA		1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ADRENAL	+ADENOMA		1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	+PHEOCHROMOCYTOMA		1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
HARDERIAN GLAND						
	O+ADENOMA		4 (8.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	5 (10.0)
NASAL CAVITY						
	+ADENOMA		1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TOOTH	+TUMOR/BENIGN		3 (6.0)	3 (6.0)	4 (8.0)	0 (0.0)
BONE MARROW						
	*MASTOCYTOMA		1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PERITONEUM	*SARCOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)
	*ANGIOSARCOMA		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

+ : BENIGN * : MALIGNANT

TABLE NEOPLASTIC FINDINGS - INCIDENCE(%) (ALL ANIMALS) STUDY NO. : 0062

SEX : FEMALE

ORGAN	TYPE OF TUMOR	DOSE LEVEL (PPM)	0	4	16	64
		NO. OF EXAMINED ANIMALS	50	50	50	49
BRAIN	+EPIDERMAL CYST		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
	#EPENDYMOMA		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
LUNG	+ALVEOLAR/BRONCHIOLAR ADENOMA		1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	1 (2.0)
	#ALVEOLAR/BRONCHIOLAR CARCINOMA		1 (2.0)	4 (8.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
LIVER	O +ADENOMA		2 (4.0)	10 (20.0)	1 (2.0)	4 (8.2)
	#SARCOMA		0 (0.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	0 (0.0)
	#HEPATOCELLULAR CARCINOMA		1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
SMALL INTESTINE						
	#SARCOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
	#MALIGNANT FIBROUS HISTIOCYTOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
UTERUS	+POLYP		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
	* #SARCOMA		14 (28.0)	12 (24.0)	11 (22.0)	8 (16.3)
	#ANGIOSARCOMA		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
VAGINA	+HEMANGIOMA		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SPLEEN	* #MALIGNANT LYMPHOMA		7 (14.0)	7 (14.0)	8 (16.0)	9 (18.4)
	+HEMANGIOENDOTHELIOMA		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	#MASTOCYTOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
LYMPH NODES						
	? -> * #MALIGNANT LYMPHOMA		6 (12.0)	15 (30.0)	9 (18.0)	12 (24.5)
PANCREATIC ISLET						
	+ADENOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
MAMMARY GLAND						
	+ADENOMA		0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	#ADENOCARCINOMA		1 (2.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SUBCUTANEOUS TISSUE						
	+FIBROMA		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	#FIBROSARCOMA		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	#ANGIOSARCOMA		2 (4.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	#MASTOCYTOMA		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
HEART	#ANGIOSARCOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
PITUITARY	O +ADENOMA		9 (18.0)	11 (22.0)	10 (20.0)	13 (26.5)

+ : BENIGN # : MALIGNANT

TABLE NEOPLASTIC FINDINGS - INCIDENCE(%) (ALL ANIMALS) STUDY NO. : 0062

SEX : FEMALE

ORGAN	TYPE OF TUMOR	DOSE LEVEL (PPM)	0	4	16	64
		NO. OF EXAMINED ANIMALS	50	50	50	49
ADRENAL	*MALIGNANT PHEOCHROMOCYTOMA		1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
OVARY	O +CYSTADENOMA		4 (8.0)	5 (10.0)	2 (4.0)	3 (6.1)
	+HEMANGIOENDOTHELIOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
	+TERATOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
HARDERIAN GLAND	O +ADENOMA		1 (2.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	3 (6.1)
BONE MARROW	*MASTOCYTOMA		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
PERITONEUM	*SARCOMA		0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	*LEIOMYOSARCOMA		1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

+ : BENIGN * : MALIGNANT

Ⅳ　考察

がん原性試験までの投与濃度の決定に至る経緯

（１）２週間毒性試験の投与濃度の決定

急性毒性試験ではラットが760ppm以上の群で全例死亡、マウスでは760ppm群は全例死亡、506ppm群では雄が８／１０例、雌が全例死亡した。これら死亡例の病理学的所見では肺の鬱血、肝臓の変性、腎臓の尿細管壊死などが多くの例にみられ、メチルブロミドの毒性による死亡と判断した。

生存例ではラットは506ppm群、338ppm群、225ppm群に鼻腔嗅上皮の配列不整と呼吸上皮化生が認められた。また、マウスでは506ppm群の雄に腎臓の尿細管壊死と再生像、鼻腔嗅上皮の壊死と呼吸上皮化生、雌に鼻腔嗅上皮の呼吸上皮化生がみられた。これより、２週間毒性試験の最高投与濃度は506ppm～338ppmの範囲内と推察し、ラット、マウス共に440ppmを最高投与濃度とし、以下、公比１．３で濃度決定し、338ppm、260ppm、200ppm、154ppm、そして対照群（0ppm）とした。

（２）１３週間毒性試験の投与濃度の決定

２週間毒性試験ではラットは雌雄とも440ppm群では全例死亡、338ppm群は雄７／１０例、雌１／１０例死亡した。マウスでは雌雄とも338ppm群は全例、260ppm群は９／１０例死亡した。また、200ppm群は雄５／１０例、雌８／１０例、154ppm群では雄１／１０例死亡した。これら死亡例は病理学的検査より、ラットでは肺、腎臓、鼻腔、心臓、副腎、胸腺、肝臓、骨髄に病変がみられ、マウスでも肺、腎臓、肝臓、鼻腔、小脳、精巣、心臓、脾臓、胸腺、リンパ節に障害がみられ、メチルブロミドの毒性による死亡と判断した。生存例はラットでは338ppm群の雄では死亡例とほぼ同様な変化、すなわち、鼻腔嗅上皮の変化、肺の変化、心筋線維の障害、副腎の空胞変性、肝臓の壊死、胸腺の萎縮などがみられた。その他の群でも鼻腔嗅上皮の変化は雌雄とも154ppm群までみられ、副腎の空胞変性は雄の260ppm群と雌の200oom群まで、心筋線維の変化は雌雄とも260ppm群までみられた。マウスでは最低投与濃度である154ppmでも雄は腎臓と心臓、雌は腎臓、心臓、小脳、リンパ系組織に変化がみられ、これらはいずれもメチルブロミドの毒性による病変と判断された。

以上の結果より、ラットとマウスではメチルブロミドによる毒性発現に差異のあることが判明し、１３週間毒性試験の最高投与濃度はラットでは338ppm～260ppmの範囲内、マウスでは154ppm以下と判断し、ラットでは

293ppmを最高投与群とし、以下、公比２．５で濃度決定し、117ppm、46.9ppm、18.8ppm、7.5ppm、対照群（0ppm）とした。マウスでは120ppmを最高投与群とし、以下、公比２．０で濃度決定し、60ppm、30ppm、15ppm、7.5ppm、対照群（0ppm）とした。

（３）がん原性試験の投与濃度の決定

１３週間毒性試験はラットでは293ppm群は雌雄とも全例死亡し、117ppm群では雌雄とも体重値に低下がみられた。マウスでは120ppm群で雄１／１０例、雌９／１０例死亡した。

これら死亡例は病理学的検査よりラットでは鼻腔嗅上皮（配列不整、壊死、呼吸上皮への化生）、心臓（心筋線維の変化）、肺（鬱血、出血、浮腫、間質性肺炎）、副腎（皮質の空胞変性）、腎臓の尿細管壊死、肝臓の鬱血、胸腺（核崩壊、出血、萎縮）、小腸や大腸（陰窩の壊死）、小脳顆粒層の変性、脳（大脳皮質と視床）の壊死がみられた。また、マウスでは小脳顆粒層の変性、肺の鬱血、腎臓の尿細管壊死、心臓の壊死および消耗性変化であるリンパ系臓器の萎縮や核崩壊像がみられ、これらの変化はメチルブロミドの毒性による死亡と判断した。

生存例ではラットではメチルブロミドによる病変はみられなかった。マウスでは120ppmの雄に若干の変化がみられただけで、60ppm以下ではメチルブロミドによる変化は観察されなかった。

以上の結果より、２週間毒性試験でもみられたようにラットとマウスではメチルブロミドによる毒性発現に差異のあることが判明し、がん原性試験ではラットとマウスでは投与濃度が異なる設定になることが示唆された。先づ、ラットでは117ppm群では対照群にくらべ１０％に近い体重の低下が雌雄ともみられていることと、46.9ppm群では変化がみられていないことから、最高投与濃度は117ppm以下ではあるものの、その数値に比較的近い値に設定できるものと考え、100ppmとした。また、最低投与濃度は許容濃度前後の値を考慮したところ、我が国では設定されていないことからアメリカの許容濃度委員会（ＡＣＧＩＨ）の１９８４年における値である5ppm（ＴＷＡ８時間値）を指標とし、これより低い4ppmを最低濃度とした。そして中間値は公比が必然的に５になることから20ppmで決定した。すなわち、ラットのメチルブロミドの投与濃度は100ppm、20ppm、4ppmとなった。

次にマウスについては120ppmでは雌に９／１０例の死亡が出現していることから、最高投与濃度は120ppm～60ppmになるが、ラットにくらべて毒性発現の感受性が高いことから、ラットの最高投与濃度の100ppmと60ppmの範囲内にし、体重の低下が１０％以下の60ppmに近い値が適当なこと、最低投

与濃度は許容濃度を考慮してラットと同じ4ppmであることと決定したところ、公比は必然的に４～５の範囲内となり、４で決定した。これより、中間濃度は16ppm、最高濃度は64ppmとなった。すなわち、マウスのメチルブロミドの投与濃度は64ppm、16ppm、4ppmで決定した。

がん原性試験の実施と投与状況

メチルブロミドの各濃度レベルにおける１０４週間の暴露濃度の平均値は以下の如くである。

ラット

	雌雄
１００ｐｐｍ	100.0±1.19ppm
２０ｐｐｍ	20.0±0.32
４ｐｐｍ	4.0±0.06

マウス

	雌雄
６４ｐｐｍ	64.0±0.81ppm
１６ｐｐｍ	15.9±0.21
４ｐｐｍ	4.0±0.06

これより、ラット、マウス共に各群の実測の暴露濃度は試験実施前の設定濃度に極めて近似した結果を示したものであった。

試験結果の評価

生死状況については投与最終の１０４週での生存率でみると、ラットでは雄の投与群は６２～６８％、対照群が７０％、雌の投与群は７６～８２％、対照群が８６％となり、投与群と対照群には有意の差はみられなかった。又、マウスについては雄の投与群は６６～９０％、対照群が８４％、雌の投与群は４６～７１％、対照群が６４％となり、雌の20ppm群と4ppm群が対照群にくらべ有意の低下を示したものの、投与濃度に対応した低下は示されなかった。

体重値ではラット、マウス共に雌雄の最高投与群である100ppm群、64ppm群に有意の低下を示したが、いづれも１０％を越えない体重百分率の低下であり、その他の群では対照群と大差のない推移を示した。

摂餌量については体重値と同じような傾向がみられたのはラットだけで、マウスについては各投与群とも対照群と顕著な差はみられなかった。

血液学的検査では雌雄ラットの100ppm群に赤血球、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値に有意の増加がみられ、造血機能の亢進がうかがわれた。

しかし、ほかの投与群と、マウスについては、とくにその傾向は示されなかったことから被験物質の影響によるものかどうかは判断できなかった。

血液生化学的検査ではラット、マウスの最高投与群に対照群とくらべて有意の差の出現した項目がいくつかみられたものの、種属、性別などで共通した結果を示さなかったことは１３週間毒性試験などにおける成績に共通した明確な影響を示唆するものでないことから、被験物質の影響によるものとは判断できなかった。

病理学的検査では肉眼的にはラットの雄に下垂体の結節が、又、マウスの雌に肺の水腫と赤色化がみられたが、これらのうち、下垂体の結節については組織学的検査と対応した結果が得られた。

臓器重量ではラットの雄の副腎、心臓、肺、腎臓、肝臓および脳、雌の腎臓、肝臓、脳の実重量の低値が最高投与濃度の100ppm群で認められた。又、マウスの雄の心臓、肝臓、脳、雌の脳の実重量の低値が最高投与濃度の64ppm群で認められたが、ラット、マウス共に解剖時の最高投与群の体重値が対照群にくらべて低いことから、この臓器実重量の変化は体重の低下に伴うものであったと推察される。

その他の群で散発的に所見がみられたが、いずれも投与濃度に対応した変化ではなかったことから被験物質による影響とは考えられなかった。

腫瘍の発生については、表－20、表－37に担腫瘍動物数と腫瘍総数を一覧として示したが、ラットでは投与群と対照群との間に担腫瘍動物数およ

び腫瘍総数とも有意の差はみられなかったが、マウスでは雌の64ppm群と4ppm群が対照群にくらべて担腫瘍動物数のうち複数腫瘍をもつ動物数が有意の高値を、又、腫瘍総数では雌の4ppm群が対照群にくらべ有意の高値を示した。しかし、これらの所見も投与濃度に対応した変化ではなかったことから被験物質の影響によるものとは断定し難かった。

腫瘍の種類別では下垂体の腺腫がラットの雄の100ppm群に対照群とくらべ有意の増加（100ppm群３０／５０例、対照群１６／５０例）がみられた。この腫瘍の発生率について当センターでこれまでに実施した他の試験（ラット、雄）の対照群について集計したところ、吸入発がん性試験（四塩化炭素）では１９／５０例、経口発がん性試験（メタフェニレンジアミン）では２７／５０例であることから、これらの試験結果を平均すれば今回の試験結果とあまり大きな差ではないものの、吸入試験という投与背景だけからみれば対照群の発生率は低下するので、今回の結果は被験物質の影響であるとも考えられる。しかし、ラットの雌およびマウスの雌雄各群ではみられなかったことと、現時点では対照群の発生率が試験によって差があることおよび、下垂体の腺癌発生にはラットの雄にも影響を示さなかったことなどを勘案して、ラットの雄にみられた下垂体の腺腫が被験物質の影響によるものであるとは断定し難いものと考えた。

副腎の褐色細胞腫がラットの雌において100ppm群が７／５０例、20ppm群が６／５０例、4ppm群が１３／５０例みられ、対照群（０／５０例）にくらべて有意の高値を示し、被験物質の影響によるものが示唆された。そこで当センターがこれまでに実施した他の試験の対照群（ラットの雌）の発生率とくらべたところ、吸入発がん性試験（四塩化炭素）では８／５０例、経口発がん性試験（メタフェニレンジアミン）では５／５０例であり、これより、今回の試験での100ppm群、20ppm群の発生数は他の試験と大きな差がないこと、悪性の褐色細胞腫の発生にはラットの雌にも影響を示さなかったことから、今回ラットの雌の投与群にみられた副腎褐色細胞腫は被験物質の影響によるものとは断定し難かった。

非腫瘍性の変化については鼻腔上皮の壊死、炎症、呼吸上皮化生の増強がラット（雌雄）の投与群にみられた。すなわち、鼻腔上皮の壊死は対照群では観察されなかったが、100ppm群では嗅上皮の壊死が雄の死亡および瀕死例に６／１７例、定期解剖例に７／３３例、雌の死亡および瀕死例に３／９例認められた。被験物質による嗅上皮の変化は予備試験でも観察され、１３週間試験でのラットの無作用濃度は117ppmであったが、今回の１０４週間暴露ではこれより低濃度である100ppmでも被験物質による嗅上皮の障害が起こることが示された。しかし、20ppm群と4ppm群では雄の定期

解剖例の１例づつに嗅上皮の壊死がみられたのみであり、対照群との間に有意な差は認められなかった。炎症の発生は雄では死亡および瀕死例、定期解剖例ともに全ての投与群で対照群と比較して発生例数、その程度が増加傾向にあったが、統計学的には死亡または瀕死例の100ppm群と定期解剖例の20ppm以上の投与群で対照群との有意の増加が認められた。雌では100ppm群の死亡または瀕死例にのみ発生例数の有意な増加がみられた。これらの炎症の大多数は対照動物にも加齢に伴って観察される異物性または異物以外の原因による呼吸上皮の炎症であり、しかも嗅上皮の炎症例は少ないことから、この変化は加齢に伴う炎症性の変化を被験物質が増強させたものと考えるのが妥当であろう。なお、雄100ppm群の２例は粘膜下におよぶ広範な強い炎症がみられ、これが死因となったと考えられた。

また、呼吸上皮化生の増強が雄100ppm群の定期解剖例に認められた。呼吸上皮化生は20ppm群、4ppm群および対照群にもみられたが、これらの群の変化は背側の嗅上皮の呼吸上皮化生であり老齢ラットにしばしば観察されるものと同質の加齢性変化であったのに対し、100ppm群では加齢性の呼吸上皮化生に加えて嗅上皮の壊死とその壊死部に一致した呼吸上皮化生が観察された。予備試験においても嗅上皮の呼吸上皮化生が発現し、嗅上皮の壊死に対する修復像と推察したが、本試験で観察された呼吸上皮化生の増強も被験物質の鼻腔嗅上皮の壊死に随伴した所見と考えられた。雌では呼吸上皮化生の増強は示されず、鼻腔の壊死と炎症も死亡または瀕死例でのみ認められ、これらの変化の発生数や程度も雄に比べて顕著でないことから、被験物質の鼻腔に対する毒性には性差があり、雌は雄に比べ感受性が低いと考えられた。

なお、鼻腔の腫瘍性の変化は雄100ppm群と雌20ppm群の各１例に腺腫（鼻腺由来）が観察されたが、対照群と比較して統計学的に有意な差ではなかった。また、雌の100ppm群の定期解剖例、２例に嗅上皮の異形成が観察されたが、統計学的には対照群との間に差が認められず、この変化が腫瘍性病変に結び付くことを明確に示す所見も得られなかった。

小脳顆粒層の軽度な萎縮がマウス（雌雄）の64ppm群（雄の死亡および瀕死例に２／５例、定期解剖例に１３／４５例、雌の死亡および瀕死例に５／１４例、定期解剖例に１０／３５例）にみられた。この変化は他の群では雌の4ppm群の死亡例の１例に観察されただけであり、64ppm群は雌雄とも有意な増加が示された。予備試験でも被験物質の暴露によって小脳顆粒層の核崩壊様の変化が認められており、本試験で観察された萎縮性の変化は軽度ではあり、また、特に神経症状の発現につながる徴候は観察されなかったが被験物質の小脳顆粒層に対する毒性を示唆するものと考えた。

眼の白内障の増強がラットの雌の100pm群の定期解剖例で認められたが、この変化の意義については不明であった。

V まとめ

今回のラット、マウスを用いたメチルブロミドの２年間にわたる暴露によるがん原性試験の結果をまとめると以下の如くである。

１．メチルブロミドのがん原性はラット及びマウス共に認められなかった。

２．腫瘍以外の病変として、ラットでは鼻腔上皮の障害、マウスでは小脳顆粒層の軽度の萎縮が認められた。