

1,4-ジオキサンのラット及びマウスを用いた
経口(混水)投与によるがん原性試験

試験番号

がん原性：ラット/0063；マウス/0064

平成2年12月28日

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

1,4-ジオキサンのラット及びマウスを用いた
経口(混水)投与によるがん原性試験

本 文

目 次

	頁
要約	1
1,4-ジオキサンについて	3
 I 試験材料	
I - 1 被験物質の使用ロット等	9
I - 2 被験物質の同一性と安定性	9
I - 2 - 1 同一性	9
I - 2 - 2 安定性	9
I - 3 試験動物	9
 II 試験方法	
II - 1 投与	
II - 1 - 1 投与経路、投与方法及び投与期間	11
II - 1 - 2 濃度設定及びその理由	11
II - 1 - 3 濃度調製	11
II - 1 - 4 調製時における濃度測定	11
II - 1 - 5 投与条件下における被験物質の安定性	11
II - 1 - 6 被験物質の摂取量	11
II - 2 動物管理	
II - 2 - 1 群分け及び個体識別方法	14
II - 2 - 2 飼育条件	14

Ⅱ－３	観察・検査項目及び方法	
Ⅱ－３－１	動物の一般症状の観察	15
Ⅱ－３－２	体重測定	15
Ⅱ－３－３	摂餌量測定	15
Ⅱ－３－４	摂水量測定	15
Ⅱ－３－５	血液学的検査	15
Ⅱ－３－６	血液生化学的検査	15
Ⅱ－３－７	尿検査	16
Ⅱ－３－８	病理学的検査	16
Ⅱ－４	数値処理と統計学的方法	17
Ⅱ－５	試資料の保管	18

Ⅲ 試験成績

Ⅲ－１ ラットを用いたがん原性試験

Ⅲ－１－１	動物の状態観察	
(1)	生死状況	19
(2)	一般症状	19
(3)	体重	19
(4)	摂餌量	25
(5)	摂水量	25
Ⅲ－１－２	血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査	
(1)	血液学的検査	32
(2)	血液生化学的検査	32
(3)	尿検査	32
Ⅲ－１－３	病理学的検査	
(1)	剖検	33
(2)	臓器重量	33
(3)	病理組織学的検査	33
(4)	死因	41

Ⅲ - 2	マウスを用いたがん原性試験	
Ⅲ - 2 - 1	動物の状態観察	
(1)	生死状況	42
(2)	一般症状	42
(3)	体重	47
(4)	摂餌量	47
(5)	摂水量	47
Ⅲ - 2 - 2	血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査	
(1)	血液学的検査	55
(2)	血液生化学的検査	55
(3)	尿検査	55
Ⅲ - 2 - 3	病理学的検査	
(1)	剖検	56
(2)	臓器重量	56
(3)	病理組織学的検査	56
(4)	死因	62
Ⅳ	考察	63
Ⅴ	結論	70
Ⅵ	文献	71

TABLES

- TABLE 1 EXPERIMENTAL FINDINGS GERMANE TO THE CARCINOGENESIS OF 1,4-DIOXANE
- TABLE 2 LD₅₀ VALUES OF SEVERAL EXPERIMENTS
- TABLE 3 EXPERIMENTAL DESIGN AND MATERIALS IN THE DRINKING WATER STUDIES OF 1,4-DIOXANE
- TABLE 4 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE RAT
- TABLE 5 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE RAT
- TABLE 6 CLINICAL OBSERVATION OF DEAD AND MORIBUND RAT (0-104W SUMMARY)
- TABLE 7 CLINICAL OBSERVATION OF SURVIVAL RAT (92-104W SUMMARY)
- TABLE 8 FOOD CONSUMPTION IN MALE RAT
- TABLE 9 FOOD CONSUMPTION IN FEMALE RAT
- TABLE 10 WATER CONSUMPTION IN MALE RAT
- TABLE 11 WATER CONSUMPTION IN FEMALE RAT
- TABLE 12 NUMBER OF RAT WITH SELECTED NASAL LESIONS
- TABLE 13 NEOPLASTIC LESIONS (NASAL CAVITY)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS : RAT:MALE
- TABLE 14 NEOPLASTIC LESIONS (NASAL CAVITY)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS : RAT:FEMALE

TABLES (CONTINUED)

TABLE 15 NUMBER OF RAT WITH SELECTED LIVER LESIONS

TABLE 16 NEOPLASTIC LESIONS (LIVER)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS : RAT:MALE

TABLE 17 NEOPLASTIC LESIONS (LIVER)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS : RAT:FEMALE

TABLE 18 NEOPLASTIC LESIONS (SUBCUTIS)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS : RAT:MALE

TABLE 19 NEOPLASTIC LESIONS (MAMMARY GLAND)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS : RAT:MALE

TABLE 20 NEOPLASTIC LESIONS (MAMMARY GRAND)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS : RAT:FEMALE

TABLE 21 NEOPLASTIC LESIONS (PERITONEUM)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS : RAT:MALE

TABLE 22 NUMBER OF RAT WITH SELECTED KIDNEY LESIONS

TABLE 23 CAUSE OF DEATH : RAT

TABLE 24 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE MOUSE

TABLE 25 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE MOUSE

TABLE 26 CLINICAL OBSERVATION OF DEAD AND MORIBUND MOUSE (0-104W SUMMARY)

TABLE 27 CLINICAL OBSERVATION OF SURVIVAL MOUSE (92-104W SUMMARY)

TABLES (CONTINUED)

TABLE 28 FOOD CONSUMPTION IN MALE MOUSE

TABLE 29 FOOD CONSUMPTION IN FEMALE MOUSE

TABLE 30 WATER CONSUMPTION IN MALE MOUSE

TABLE 31 WATER CONSUMPTION IN FEMALE MOUSE

TABLE 32 NUMBER OF MOUSE WITH SELECTED NASAL LESIONS

TABLE 33 NUMBER OF MOUSE WITH SELECTED LIVER LESIONS

TABLE 34 NEOPLASTIC LESIONS (LIVER)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS : MOUSE:MALE

TABLE 35 NEOPLASTIC LESIONS (LIVER)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS : MOUSE:FEMALE

TABLE 36 NUMBER OF MOUSE WITH SELECTED TRACHEA LESIONS

TABLE 37 NUMBER OF MOUSE WITH SELECTED LUNG/BRONCHUS LESIONS

TABLE 38 NUMBER OF MOUSE WITH SELECTED KIDNEY LESIONS

TABLE 39 CAUSE OF DEATH : MOUSE

TABLE 40 TUMOR OBSERVED IN CARCINOGENESIS STUDIES OF 1,4-DIOXANE (DRINKING,RAT)

TABLE 41 TUMOR OBSERVED IN CARCINOGENESIS STUDIES OF 1,4-DIOXANE (DRINKING,MOUSE)

FIGURES

FIGURE 1 SURVIVAL ANIMAL RATE : RAT:MALE

FIGURE 2 SURVIVAL ANIMAL RATE : RAT:FEMALE

FIGURE 3 BODY WEIGHT CHANGES : RAT:MALE

FIGURE 4 BODY WEIGHT CHANGES : RAT:FEMALE

FIGURE 5 FOOD CONSUMPTION : RAT:MALE

FIGURE 6 FOOD CONSUMPTION : RAT:FEMALE

FIGURE 7 WATER CONSUMPTION : RAT:MALE

FIGURE 8 WATER CONSUMPTION : RAT:FEMALE

FIGURE 9 SURVIVAL ANIMAL RATE : MOUSE:MALE

FIGURE 10 SURVIVAL ANIMAL RATE : MOUSE:FEMALE

FIGURE 11 BODY WEIGHT CHANGES : MOUSE:MALE

FIGURE 12 BODY WEIGHT CHANGES : MOUSE:FEMALE

FIGURE 13 FOOD CONSUMPTION : MOUSE:MALE

FIGURE 14 FOOD CONSUMPTION : MOUSE:FEMALE

FIGURE 15 WATER CONSUMPTION : MOUSE:MALE

FIGURE 16 WATER CONSUMPTION : MOUSE:FEMALE

PHOTOGRAPHS

- PHOTOGRAPH 1 NASAL MASS
RAT, FEMALE, 5000ppm, ANIMAL NO.0063-2336
- PHOTOGRAPH 2 NASAL CAVITY (LEVEL 2),
SQUAMOUS CELL CARCINOMA(WELL-KERATINIZING)
RAT, FEMALE, 5000ppm, ANIMAL NO.0063-2336 (H.E., X60)
- PHOTOGRAPH 3 NASAL CAVITY (LEVEL 2),
SQUAMOUS CELL CARCINOMA(MUCO-EPIDERMOID)
RAT, FEMALE, 5000ppm, ANIMAL NO.0063-2336 (H.E., X150)
- PHOTOGRAPH 4 NASAL CAVITY (LEVEL 2), ETHESIONEUROEPITHELIOMA
RAT, MALE, 5000ppm, ANIMAL NO.0063-1323 (H.E., X300)
- PHOTOGRAPH 5 NASAL CAVITY (LEVEL 2), RHABDOMYOSARCOMA
RAT, MALE, 5000ppm, ANIMAL NO.0063-1318 (H.E., X150)
- PHOTOGRAPH 6 NASAL CAVITY (LEVEL 2), SQUAMOUS CELL HYPERPLASIA,
INFLAMMATION, ADHESION(NASOTURBinate, NASAL SEPTUM)
RAT, FEMALE, 5000ppm, ANIMAL NO.0063-2343 (H.E., X60)
- PHOTOGRAPH 7 NASAL CAVITY (LEVEL 1, NASAL SEPTUM), NON-REMARKABLE
RAT, FEMALE, CONTROL, ANIMAL NO.0063-2003 (H.E., X150)
- PHOTOGRAPH 8 NASAL CAVITY (LEVEL 1, NASAL SEPTUM),
SQUAMOUS CELL METAPLASIA,
RAT, FEMALE, 5000ppm, ANIMAL NO.0063-2318 (H.E., X150)
- PHOTOGRAPH 9 NASAL CAVITY (LEVEL 2, DORSAL), NON-REMARKABLE
RAT, FEMALE, CONTROL, ANIMAL NO.0063-2013 (H.E., X30)
- PHOTOGRAPH 10 NASAL CAVITY (LEVEL 2, DORSAL), HYDROPIc CHANGE:LAMINA PROPRIA
WITH DEPOSIT OF CALCIUM, PROLIFERATION:NASAL GLAND,
ADHESION(NASOTURBinate, NASAL SEPTUM)
RAT, FEMALE, 5000ppm, ANIMAL NO.0063-2343 (H.E., X30)
- PHOTOGRAPH 11 NASAL CAVITY (LEVEL 3), NON-REMARKABLE
RAT, MALE, CONTROL, ANIMAL NO.0063-1009 (H.E., X60)

PHOTOGRAPHS (CONTINUED)

- PHOTOGRAPH 12 NASAL CAVITY (LEVEL 3), HYDROPIK CHANGE AND SCLEROSIS:
LAMINA PROPRIA, ADHESION(ETHMOTURBIMATE, NASAL SEPTUM),
ATROPHY:OLFACTORY EPITHELIUM, RESPIRATORY METAPLASIA
RAT, MALE, 5000ppm, ANIMAL NO.0063-1328 (H.E., X60)
- PHOTOGRAPH 13 NASAL CAVITY (LEVEL 2, NASOTURBIMATE, RESPIRATORY EPITHELIUM),
NUCLEAR ENLARGEMENT:RESPIRATORY EPITHELIUM
RAT, MALE, 5000ppm, ANIMAL NO.0063-1307 (H.E., X300)
- PHOTOGRAPH 14 NASAL CAVITY (LEVEL 3, ETHMOTURBIMATE, OLFACTORY EPITHELIUM),
NUCLEAR ENLARGEMENT:OLFACTORY EPITHELIUM(SUPPORTING CELL),
ATROPHY:OLFACTORY EPITHELIUM
RAT, MALE, 5000ppm, ANIMAL NO.0063-1307 (H.E., X600)
- PHOTOGRAPH 15 LIVER, NODULE
RAT, MALE, 5000ppm, ANIMAL NO.0063-1332
- PHOTOGRAPH 16 LIVER, HEPATOCELLULAR CARCINOMA
RAT, FEMALE, 5000ppm, ANIMAL NO.0063-2322 (H.E., X150)
- PHOTOGRAPH 17 LIVER, HEPATOCELLULAR ADENOMA
RAT, FEMALE, 5000ppm, ANIMAL NO.0063-2310 (H.E., X150)
- PHOTOGRAPH 18 LIVER, SPONGIOSIS HEPATIS
RAT, MALE, 5000ppm, ANIMAL NO.0063-1338 (H.E., X60)
- PHOTOGRAPH 19 PERITONEUM, NODULE(MULTIPLE)
RAT, MALE, 5000ppm, ANIMAL NO.0063-1311
- PHOTOGRAPH 20 PERITONEUM, MESOTHELIOMA
RAT, MALE, 5000ppm, ANIMAL NO.0063-1327 (H.E., X150)
- PHOTOGRAPH 21 KIDNEY, NUCLEAR ENLARGEMENT:PROXIMAL TUBULE
RAT, MALE, 5000ppm, ANIMAL NO.0063-1316 (H.E., X300)
- PHOTOGRAPH 22 NASAL CAVITY (LEVEL 2), ADENOCARCINOMA
MOUSE, FEMALE, 8000ppm, ANIMAL NO.0064-2337 (H.E., X60)
- PHOTOGRAPH 23 NASAL CAVITY (LEVEL 3), ETHESIONEUROEPITHELIOMA
MOUSE, MALE, 8000ppm, ANIMAL NO.0064-1304 (H.E., X300)

PHOTOGRAPHS (CONTINUED)

- PHOTOGRAPH 24 NASAL CAVITY (LEVEL 3), RHINITIS(CATARRH),
ATROPHY:OLFACTORY EPITHELIUM
MOUSE, MALE, 8000ppm, ANIMAL NO.0064-1350 (H.E., X60)
- PHOTOGRAPH 25 NASAL CAVITY (LEVEL 2, NASAL SEPTUM, RESPIRATORY EPITHELIUM),
NON-REMARKABLE
MOUSE, MALE, CONTROL, ANIMAL NO.0064-1032 (H.E., X600)
- PHOTOGRAPH 26 NASAL CAVITY (LEVEL 2, NASAL SEPTUM, RESPIRATORY EPITHELIUM),
NUCLEAR ENLARGEMENT:RESPIRATORY EPITHELIUM
MOUSE, MALE, 8000ppm, ANIMAL NO.0064-1307 (H.E., X600)
- PHOTOGRAPH 27 NASAL CAVITY (LEVEL 3, NASAL SEPTUM, OLFACTORY EPITHELIUM),
NON-REMARKABLE
MOUSE, MALE, CONTROL, ANIMAL NO.0064-1032 (H.E., X600)
- PHOTOGRAPH 28 NASAL CAVITY (LEVEL 3, NASAL SEPTUM, OLFACTORY EPITHELIUM),
NUCLEAR ENLARGEMENT:OLFACTORY EPITHELIUM(SUPPORTING CELL),
ATROPHY:OLFACTORY EPITHELIUM
MOUSE, MALE, 8000ppm, ANIMAL NO.0064-1347 (H.E., X600)
- PHOTOGRAPH 29 LIVER, NODULE
MOUSE, MALE, 8000ppm, ANIMAL NO.0064-1340
- PHOTOGRAPH 30 LIVER, HEPATOCELLULAR CARCINOMA
MOUSE, MALE, 8000ppm, ANIMAL NO.0064-1339 (H.E., X150)
- PHOTOGRAPH 31 LIVER, HEPATOCELLULAR ADENOMA
MOUSE, FEMALE, 2000ppm, ANIMAL NO.0064-2203 (H.E., X150)
- PHOTOGRAPH 32 LIVER, ANGIECTASIS
MOUSE, MALE, 8000ppm, ANIMAL NO.0064-1324 (H.E., X60)
- PHOTOGRAPH 33 TRACHEA, NUCLEAR ENLARGEMENT AND ATROPHY:EPITHELIUM,
MOUSE, MALE, 8000ppm, ANIMAL NO.0064-1321 (H.E., X600)
- PHOTOGRAPH 34 LUNG, NUCLEAR ENLARGEMENT AND ATROPHY:BRONCHIAL EPITHELIUM,
ACCUMULATION OF FOAMY CELL
MOUSE, MALE, 8000ppm, ANIMAL NO.0064-1310 (H.E., X300)
- PHOTOGRAPH 35 KIDNEY, NON-REMARKABLE
MOUSE, MALE, CONTROL, ANIMAL NO.0064-1013 (H.E., X300)

PHOTOGRAPHS (CONTINUED)

PHOTOGRAPH 36 KIDNEY, NUCLEAR ENLARGEMENT:PROXIMAL TUBULE
MOUSE, MALE, 8000ppm, ANIMAL NO.0064-1302 (H.E., X300)

APPENDIXES

- APPENDIX A 1 CHEMICAL INTAKE CHANGES (SUMMARY)
 RAT:MALE
- APPENDIX A 2 CHEMICAL INTAKE CHANGES (SUMMARY)
 RAT:FEMALE
- APPENDIX A 3 CHEMICAL INTAKE CHANGES (SUMMARY)
 MOUSE:MALE
- APPENDIX A 4 CHEMICAL INTAKE CHANGES (SUMMARY)
 MOUSE:FEMALE
- APPENDIX B 1 BODY WEIGHT CHANGES (SUMMARY)
 RAT:MALE
- APPENDIX B 2 BODY WEIGHT CHANGES (SUMMARY)
 RAT:FEMALE
- APPENDIX B 3 BODY WEIGHT CHANGES (SUMMARY)
 MOUSE:MALE
- APPENDIX B 4 BODY WEIGHT CHANGES (SUMMARY)
 MOUSE:FEMALE
- APPENDIX C 1 FOOD CONSUMPTION CHANGES (SUMMARY)
 RAT:MALE
- APPENDIX C 2 FOOD CONSUMPTION CHANGES (SUMMARY)
 RAT:FEMALE
- APPENDIX C 3 FOOD CONSUMPTION CHANGES (SUMMARY)
 MOUSE:MALE
- APPENDIX C 4 FOOD CONSUMPTION CHANGES (SUMMARY)
 MOUSE:FEMALE
- APPENDIX D 1 WATER CONSUMPTION CHANGES (SUMMARY)
 RAT:MALE
- APPENDIX D 2 WATER CONSUMPTION CHANGES (SUMMARY)
 RAT:FEMALE
- APPENDIX D 3 WATER CONSUMPTION CHANGES (SUMMARY)
 MOUSE:MALE
- APPENDIX D 4 WATER CONSUMPTION CHANGES (SUMMARY)
 MOUSE:FEMALE

APPENDIXES (CONTINUED)

APPENDIX E 1	HEMATOLOGY (SUMMARY) RAT:MALE
APPENDIX E 2	HEMATOLOGY (SUMMARY) RAT:FEMALE
APPENDIX E 3	HEMATOLOGY (SUMMARY) MOUSE:MALE
APPENDIX E 4	HEMATOLOGY (SUMMARY) MOUSE:FEMALE
APPENDIX F 1	BIOCHEMISTRY (SUMMARY) RAT:MALE
APPENDIX F 2	BIOCHEMISTRY (SUMMARY) RAT:FEMALE
APPENDIX F 3	BIOCHEMISTRY (SUMMARY) MOUSE:MALE
APPENDIX F 4	BIOCHEMISTRY (SUMMARY) MOUSE:FEMALE
APPENDIX G 1	URINALYSIS (SUMMARY) RAT:MALE
APPENDIX G 2	URINALYSIS (SUMMARY) RAT:FEMALE
APPENDIX G 3	URINALYSIS (SUMMARY) MOUSE:MALE
APPENDIX G 4	URINALYSIS (SUMMARY) MOUSE:FEMALE
APPENDIX H 1	GROSS FINDINGS (SUMMARY) RAT:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
APPENDIX H 2	GROSS FINDINGS (SUMMARY) RAT:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
APPENDIX H 3	GROSS FINDINGS (SUMMARY) RAT:MALE:SACRIFICED ANIMALS
APPENDIX H 4	GROSS FINDINGS (SUMMARY) RAT:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIXES (CONTINUED)

- APPENDIX H 5 GROSS FINDINGS (SUMMARY)
MOUSE:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX H 6 GROSS FINDINGS (SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX H 7 GROSS FINDINGS (SUMMARY)
MOUSE:MALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX H 8 GROSS FINDINGS (SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX I 1 ORGAN WEIGHT (SUMMARY),ABSOLUTE
RAT:MALE
- APPENDIX I 2 ORGAN WEIGHT (SUMMARY),ABSOLUTE
RAT:FEMALE
- APPENDIX I 3 ORGAN WEIGHT (SUMMARY),ABSOLUTE
MOUSE:MALE
- APPENDIX I 4 ORGAN WEIGHT (SUMMARY),ABSOLUTE
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX J 1 ORGAN WEIGHT (SUMMARY),RELATIVE
RAT:MALE
- APPENDIX J 2 ORGAN WEIGHT (SUMMARY),RELATIVE
RAT:FEMALE
- APPENDIX J 3 ORGAN WEIGHT (SUMMARY),RELATIVE
MOUSE:MALE
- APPENDIX J 4 ORGAN WEIGHT (SUMMARY),RELATIVE
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX K 1 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (SUMMARY)
RAT:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX K 2 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (SUMMARY)
RAT:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX K 3 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (SUMMARY)
RAT:MALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX K 4 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (SUMMARY)
RAT:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIXES (CONTINUED)

- APPENDIX K 5 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (SUMMARY)
MOUSE:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX K 6 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:DEAD AND MRIBUND ANIMALS
- APPENDIX K 7 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (SUMMARY)
MOUSE:MALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX K 8 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX L 1 NUMBER OF ANIMALS WITH TUMORS AND NUMBER OF TUMORS-TIME RELATED
RAT:MALE
- APPENDIX L 2 NUMBER OF ANIMALS WITH TUMORS AND NUMBER OF TUMORS-TIME RELATED
RAT:FEMALE
- APPENDIX L 3 NUMBER OF ANIMALS WITH TUMORS AND NUMBER OF TUMORS-TIME RELATED
MOUSE:MALE
- APPENDIX L 4 NUMBER OF ANIMALS WITH TUMORS AND NUMBER OF TUMORS-TIME RELATED
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX M 1 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND TIME OF TUMOR OCCURRENCE
RAT:MALE
- APPENDIX M 2 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND TIME OF TUMOR OCCURRENCE
RAT:FEMALE
- APPENDIX M 3 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND TIME OF TUMOR OCCURRENCE
MOUSE:MALE
- APPENDIX M 4 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND TIME OF TUMOR OCCURRENCE
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX N 1 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS
RAT:MALE
- APPENDIX N 2 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS
RAT:FEMALE
- APPENDIX N 3 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS
MOSE:MALE
- APPENDIX N 4 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS
MOUSE:FEMALE

APPENDIXES (CONTINUED)

- APPENDIX O 1 IDENTITY AND PURITY OF 1,4-DIOXANE PERFORMED
AT THE JAPAN BIOASSAY LABORATORY
- APPENDIX O 2 STABILITY OF 1,4-DIOXANE AT THE JAPAN BIOASSAY LABORATORY
- APPENDIX O 3 RESULT OF ANALYSIS OF FORMULATED DRINKING WATER
IN THE CARCINOGENICITY STUDIES OF 1,4-DIOXANE
- APPENDIX O 4 RESULT OF STABILITY OF FORMULATED DRINKING WATER IN FOUR DAYS
OF 1,4-DIOXANE
- APPENDIX P 1 NUTRIENTS IN RAT FEED
CONTAMINANTS IN RAT FEED
- APPENDIX P 2 NUTRIENTS IN MOUSE FEED
CONTAMINANTS IN MOUSE FEED
- APPENDIX Q 1 METHODS FOR HEMATOLOGY, BIOCHEMISTRY AND URINALYSIS
- APPENDIX Q 2 UNITS AND DECIMAL PLACE FOR HEMATOLOGY AND BIOCHEMISTRY
- APPENDIX R 1 HEMATOLOGY (INDIVIDUAL)
RAT:MALE
- APPENDIX R 2 HEMATOLOGY (INDIVIDUAL)
RAT:FEMALE
- APPENDIX R 3 HEMATOLOGY (INDIVIDUAL)
MOUSE:MALE
- APPENDIX R 4 HEMATOLOGY (INDIVIDUAL)
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX S 1 BIOCHEMISTRY (INDIVIDUAL)
RAT:MALE
- APPENDIX S 2 BIOCHEMISTRY (INDIVIDUAL)
RAT:FEMALE
- APPENDIX S 3 BIOCHEMISTRY (INDIVIDUAL)
MOUSE:MALE
- APPENDIX S 4 BIOCHEMISTRY (INDIVIDUAL)
MOUSE:FEMALE

APPENDIXES (CONTINUED)

APPENDIX T 1	URINALYSIS (INDIVIDUAL) RAT:MALE
APPENDIX T 2	URINALYSIS (INDIVIDUAL) RAT:FEMALE
APPENDIX T 3	URINALYSIS (INDIVIDUAL) MOUSE:MALE
APPENDIX T 4	URINALYSIS (INDIVIDUAL) MOUSE:FEMALE
APPENDIX U 1	GROSS FINDINGS (INDIVIDUAL) RAT:MALE
APPENDIX U 2	GROSS FINDINGS (INDIVIDUAL) RAT:FEMALE
APPENDIX U 3	GROSS FINDINGS (INDIVIDUAL) MOUSE:MALE
APPENDIX U 4	GROSS FINDINGS (INDIVIDUAL) MOUSE:FEMALE
APPENDIX V 1	ORGAN WEIGHT (INDIVIDUAL),ABSOLUTE RAT:MALE
APPENDIX V 2	ORGAN WEIGHT (INDIVIDUAL),ABSOLUTE RAT:FEMALE
APPENDIX V 3	ORGAN WEIGHT (INDIVIDUAL),ABSOLUTE MOUSE:MALE
APPENDIX V 4	ORGAN WEIGHT (INDIVIDUAL),ABSOLUTE MOUSE:FEMALE
APPENDIX W 1	ORGAN WEIGHT (INDIVIDUAL),RELATIVE RAT:MALE
APPENDIX W 2	ORGAN WEIGHT (INDIVIDUAL),RELATIVE RAT:FEMALE
APPENDIX W 3	ORGAN WEIGHT (INDIVIDUAL),RELATIVE MOUSE:MALE
APPENDIX W 4	ORGAN WEIGHT (INDIVIDUAL),RELATIVE MOUSE:FEMALE

APPENDIXES (CONTINUED)

APPENDIX X 1 HISTOLOGICAL FINDINGS (INDIVIDUAL)
RAT:MALE

APPENDIX X 2 HISTOLOGICAL FINDINGS (INDIVIDUAL)
RAT:FEMALE

APPENDIX X 3 HISTOLOGICAL FINDINGS (INDIVIDUAL)
MOUSE:MALE

APPENDIX X 4 HISTOLOGICAL FINDINGS (INDIVIDUAL)
MOUSE:FEMALE

要約

1,4-ジオキサンのがん原性を検索する目的でF344/DuCrj (Fischer) ラット、Crj:BDF₁ マウスを用いて飲水による104週間の試験を実施した。

試験は、雌雄各群50匹、4群の構成でラット400匹、マウス400匹を用いた。投与は1,4-ジオキサンをラットでは5000、1000、200ppm、マウスでは8000、2000、500ppmとなるように飲水に混ぜ、104週間自由に摂取させた。観察、検査項目として、一般症状の観察、体重・摂餌量・摂水量の測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量測定、病理組織学的検査を行った。

投与終了時(104週)における動物の生存数はラットでは雌雄ともに5000ppm群において対照群に比べ有意な低下が認められ、死因について検討してみると雄では腹膜の中皮腫、鼻腔の腫瘍と同部位の非腫瘍性病変、雌については鼻腔と肝臓の腫瘍と同部位の非腫瘍性病変によるものが多く、死亡増加は1,4-ジオキサンの投与がこれらの病変を増加させたことによると考えられた。一方、マウスの投与終了時(104週)における生存数は雌において8000ppm群と2000ppm群で対照群に比べ有意な低下が認められた。雌の8000ppm群の死因は肝臓の腫瘍、2000ppm群では肝臓の腫瘍と白血病(主に悪性リンパ腫)によるものが多く、死亡増加は1,4-ジオキサンの投与がこれらの病変を増加させたことによると考えられた。投与期間中の体重推移については、ラットでは、5000ppm群で雌雄ともに対照群に比べ増加の抑制が認められた。また、マウスでは、雌雄ともに対照群に比べ8000ppm群で全投与期間、2000ppm群では投与終期に体重の抑制が認められた。

腫瘍性病変についてみると、ラットでは鼻腔に雌雄とも5000ppm群で腫瘍の発生率の増加が認められ、1,4-ジオキサンが鼻腔の腫瘍の発生を増加させたことが示された。鼻腔の腫瘍の種類は扁平上皮癌が最も多かった。その他、少数例ではあったが雄に横紋筋肉腫、肉腫NOS及び鼻腔神経上皮腫、雌に鼻腔神経上皮腫の発生が観察された。肝臓については、雌雄とも肝細胞腺腫、肝細胞癌が5000ppm群で発生率の増加を示し、1,4-ジオキサンが肝臓の肝細胞腺腫と肝細胞癌の発生を増加させたことが示された。腹膜の中皮腫の発生は、雄にのみ5000ppm群に発生率の増加がみられた。ラットの腹膜の中皮腫の自然発生には性差があり、雄に好発することが知られているが、1,4-ジオキサンは雄のこの腫瘍の発生をさらに増加させることが示された。

マウスの腫瘍性病変については、肝臓の肝細胞癌の発生が、雌雄とも投与群に増加傾向が認められ、1,4-ジオキサンが肝臓の肝細胞癌の発生を増加させたことが示された。肝細胞癌の増加は雄に比較して雌に顕著であり、雌では最低投与群である500ppm群でも発生増加が認められた。その他、ラットでみられた鼻腔の腫瘍については8000ppm群で腺癌の発生が雌に1例、鼻腔神経上皮腫の発生が雄に1例にみられた。

非腫瘍性病変についてはラットでは、鼻腔において、呼吸上皮の扁平上皮化生、甲介の癒着、嗅上皮の呼吸上皮化生、固有層の水腫様変性、固有層の硬化、嗅上皮の萎縮、嗅上皮（支持細胞）の核増大、呼吸上皮の核増大、石灰沈着、鼻腺の増殖、扁平上皮の炎症及び急性鼻炎の発生が雌雄の5000ppm群に観察された。肝臓において前腫瘍性変化と考えられる過形成あるいは小増殖巣の発生例数の増加が雄の1000ppm以上の群と雌の5000ppm群に認められた。また、肝海綿状変性の発生例数の増加が雄の1000ppm以上の群と雌の5000ppm群でみられ、腎臓において近位尿細管の核増大がラットの雌雄の5000ppm群にみられ、1,4-ジオキサンによる影響と考えられた。

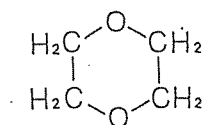
マウスでは、鼻腔において、鼻炎、嗅上皮の萎縮、呼吸上皮の核増大、嗅上皮（支持細胞）の核増大が雌雄の8000ppm群に観察された。嗅上皮（支持細胞）の核増大は2000ppm群でも発生増加がみられた。肝臓では、雄の8000ppm群に血管拡張の増加、腎臓では近位尿細管の核増大が雄の8000ppm群に観察された。また、気管の核増大が雄の8000ppm群、気管支の核増大が雌雄の2000ppm以上の群で観察され、1,4-ジオキサンによる変化と考えられた。

なお、血液生化学的検査において、ラットでは雌雄の5000ppm群でGOT、GPT、LDH、ALP、 γ -GTPの増加が認められ、マウスでは雌雄の8000ppm群及び2000ppm群でGOT、GPT、LDH、ALPの増加が認められ、これらの変化は1,4-ジオキサンの投与によるものと考えられた。

2年間にわたる1,4-ジオキサンのがん原性試験のまとめとして、F344/DuCrj(Fischer)ラットでは5000ppm群で鼻腔の主として扁平上皮癌、肝細胞癌、腹膜の中皮腫の発生増加がみられた。またCrj:BDF₁マウスでは500ppm以上の群で肝細胞癌の発生増加がみられ、ラット、マウスともに1,4-ジオキサンによるがん原性が示された。

1,4-ジオキサンについて

<構造式、分子量>



C₄H₈O₂

分子量 : 88.1

CAS.No. : 123-91-1

<名称と別名>

名 称 : 1,4-ジオキサン(1,4-Dioxane)

別 名 : Diethylene dioxide

1,4-Diethylene dioxide

Diethylene ether

Di(ethylene oxide)

1,4-Dioxacyclohexane

<物理化学的性状等>

性 状 : 無色、引火性の液体

沸 点 : 101℃

融 点 : 11.8℃

比 重 : d₄²⁰ 1.0329

蒸 気 圧 : 37mmHg(25℃)

溶 解 性 : 水、エタノール、エーテル、その他通常の有機溶媒に
可溶

保存条件 : 室温、遮光条件下で気密容器に保存

<用途>

1,4-ジオキサンの用途は、皮革の表面処理、トランジスター、塗料、反応、医薬品等の溶剤として使用され、また、トリクロロエチレンの安定剤としても使用されている。(文献 6,7)

アメリカにおいては、1,4-ジオキサンは主として塩素系溶媒の安定剤、セルロース、エチルセルロース、ベンジルセルロース、樹脂、油、ワックス、染料などの溶媒として、また、電子工業の溶媒、農薬・生化学の中間体、接着剤、化粧品、薬剤、化学ゴム表面塗料剤として使用されている。(文献 8,9,10)

<生産量>

日本での1,4-ジオキサンの生産量は1968年に600t、1972年に2200t、1978年に2300t、1988年に7000tであり、その中で1974年に60~70t、1975年に約100tが主としてイギリスとオーストラリアに輸出された。(文献 6,11,12,13)

アメリカでの1,4-ジオキサンの生産量は1972年に6300t、1973年では7400tであった。(文献 14)

<許容濃度>

作業環境中での1,4-ジオキサンの許容濃度は日本では、日本産業衛生学会で、10ppm(1990)で経皮的に侵入し、全身的影響を起こしうる物質とされ、また、アメリカでの許容濃度(ACGIH)は25ppmである。(文献 15,16)

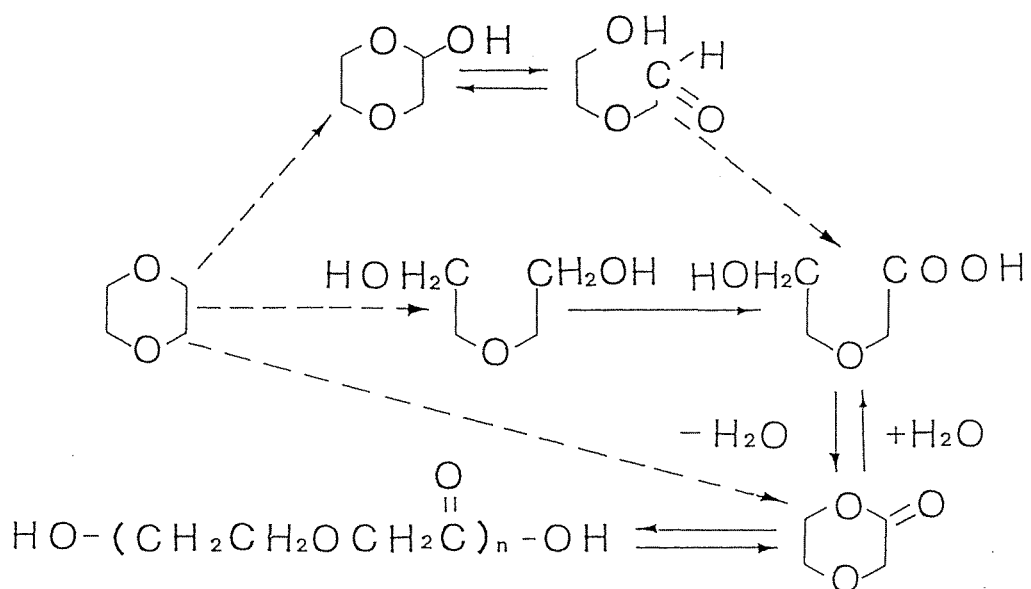
<人への影響>

1,4-ジオキサンは気中濃度が300ppmで眼、鼻、咽頭に刺激を感じさせる(文献 19)。また、高濃度に暴露された場合には、死亡例、治癒例ともに食欲不振、悪心、嘔吐などの消化器症状を訴え、死亡例ではさらに腹部から腰部にかけての疼痛、呼吸器の刺激症状、乏尿、嗜眠をみ2週間以内に意識混濁を経て死亡し、その剖検で死因は、出血性腎炎によるとされ、組織学的には腎臓皮質の壊死と出血がみられたとされている。(文献 20)

<代謝>

1,4-ジオキサンの代謝は1977～1978年にかけてYin-Tak Wooらによって報告された。これによるとラットに1,4-ジオキサンを投与したところ、尿中から代謝物として1,4-ジオキサン-2-オンが同定され、約48時間以内に排出された(文献 17)。1,4-ジオキサン-2-オンのラットに対する経口投与のLD₅₀値が0.79±0.15g/kgであり、1,4-ジオキサンを経口投与した時のLD₅₀値の5.3±0.1g/kgより高毒性であった。また、同報告では、1,4-ジオキサンの代謝に関与する酵素は、チトクロームP-450であることが示唆されている(文献 18)。

K.T.Kitchinら(1990)はラットの雌に1,4-ジオキサン(0、168、840、2550、4200mg/kg)を屠殺21、4時間前に分けて投与し2550mg/kg群と4200mg/kg群に肝細胞のDNAダメージとチトクロームP-450の有意な上昇、さらに840mg/kg以上の群でオルニチン脱炭酸酵素(ODC)の活性が有意に上昇したと報告している(文献 31)。



Tentative metabolic pathway of 1,4-dioxane (文献 39)

<変異原性>

1,4-ジオキサンの変異原性試験の評価についてはTable 1 に示したごとく報告されており、エームス試験では陰性であったが、培養細胞(CHO)姉妹染色分体交換(SCE)においては弱い陽性であり、またラットの肝臓におけるDNAダメージにおいては陽性を示している。

TABLE 1 EXPERIMENTAL FINDINGS GERMANE TO THE CARCINOGENESIS OF 1,4-DIOXANE

Test system	Endpoint	1,4-Dioxane	Result	Reference
[Genotoxicity parameters]				
Salmonella	Mutation	5000mg/l*	-	22
Salmonella	Mutation	51500mg/l	-	21
Yeast	Aneuploidy	47500mg/l	-	23
Wheat	Chromosome aberration	10000mg/l	+	25
Chinese hamster(CHO)	Chromosome aberration	10.5mg/ml	-	30
	SCE	10.5mg/ml	+(weak)	30
Drosophila	Mutation	35000mg/l	-	26
Rat hepatocytes	DNA damage	26.40mg/l	+(at cytotoxic conc.)	24
		2.64mg/l	-(below cytotoxic conc.)	24
Rat liver	DNA alkylation	1000mg/kg	-	27
Rat liver	DNA repair	1000mg/kg	-	27
Rat liver	DNA damage	2500mg/kg	+	31
[Promotion of carcinogenesis parameters]				
Mouse skin	Cancer promotion	1%	+	28
Rat liver	Liver weight/body weight	1000mg/kg	+	21
Rat liver	DNA synthesis	1000mg/kg	+	21
Rat liver	GGT foci number	1000mg/kg	+	29
Rat liver	GGT foci volume	1000mg/kg	+	29
Rat liver	ODC induction	840mg/kg	+	31
Rat liver	Cytochrome P-450 induction	2550mg/kg	+	31

*Using the molecular weight of 88.11mg/mmol, 5000mg/l is 56.8mM 1,4-dioxane

<急性毒性（経口）>

1,4-ジオキサンの経口投与によるLD₅₀値についてはLaugら(1939)がマウスで5.66g/kg、ラットで5.17g/kg、モルモットで3.90g/kgと報告している(文献 32)。さらにTabel 2に示したごとくいくつかの報告がなされている。

TABLE 2 LD₅₀ VALUES OF SEVERAL EXPERIMENTS

Species	LD ₅₀ (g/kg)	Refference
Rat	6.2	33
Rat	7.35	33
Rat	7.12	34
Rat	5.6	35
Guinea pig	1.27	33
Guinea pig	3.15	34
Rabbit	2.1	33
Mouse	5.7	34
Cat	2.0	34

<長期試験（飲水投与）>

1,4-ジオキサンの飲水投与による長期試験は、Hoch-Ligetiら(1970)がラットを用いた13カ月間試験において0.75%、1.0%群で各1例、1.4%、1.8%群で各2例の鼻の腫瘍、及び全ての群で肝細胞癌発生の増加をみたと報告している(文献 36)。また、同じグループが同様に再試験を行った結果、初期の肝腫瘍、腎ボーマン嚢胞の上皮の増殖、糸球体周囲の線維化、尿細管の拡張をみたと報告している(文献 37)。

また、R.J.Kocibaら(1974)は、ラットを用い2年間試験(0、1.0、0.1、0.01%)を行い、1.0%群での生存率の低下(寿命短縮)と体重の抑制、0.1%群、1.0%群において肝細胞及び腎尿細管上皮の変性と壊死、再生傾向、さらに1.0%群では肝臓の肝細胞癌、鼻腔の扁平上皮癌の発生をみたと報告している(文献 38)。

NCI(National Cancer Inst.)(1978 NCI-CG-TR-80)は、ラット(0、0.5、1.0% 110-week)とマウス(0、0.5、1.0% 90-week)を用いて試験を行っ

た結果 0.5%、1.0%群でラットの雌雄に鼻腔の扁平上皮癌、雌に肝細胞腺腫、またマウスの雌雄においても肝細胞癌が発生したことを報告している(文献 5)。

<I A R C Monograph>

IARC(International Agency for Research on Cancer)Monograph(1987)では人に対する発癌性についてはinadequateであり、動物に対する発癌性については、飲水による投与についてラットの雌雄における肝臓の腺腫、癌及び鼻腔の癌、モルモットの雄のヘパトーマ、雌雄の胆嚢の癌がみられた。ラットにおいて吸入による腫瘍の発生率の増加はみられなかった。マウスの皮膚の二段階発癌においてプロモータとして作用した。以上のことからsufficientであるとし、Group 2Bに分類している(文献 40)。

I 試験材料

I-1 被験物質の使用ロット等

ロット番号：B846524(1985年2月19日～1986年2月18日)

B51248 (1986年2月19日～1987年3月13日)

製造元：同仁化学研究所

グレード：吸収スペクトル用純溶媒

純度：99%以上

水分：0.3%以下

不揮発物：0.01%以下

I-2 被験物質の同一性と安定性

I-2-1 同一性

1,4-ジオキサンは各ロット毎に沸点、赤外吸収スペクトルを測定し、文献値と比較することにより、同一であることを確認した。

(Appendix 0 1)

I-2-2 安定性

1,4-ジオキサンは各ロット毎に受領時及びその使用終了時に、沸点、赤外吸収スペクトル、ガスクロマトグラムを測定し、安定であることを確認した。(Appendix 0 2)

I-3 試験動物

F344/DuCrj(Fischer)ラット(SPF)及びCrj:BDF₁マウス(SPF)の雌雄を試験に使用した。これらの動物は、日本チャールス・リバー(株)より雌雄各240匹を生後4週齢で導入し(出荷時体重範囲、ラット雄：50～75g、雌：50～65g/マウス雄：13～21g、雌：12～20g)、各1週間の検疫、馴化を経た後、発育順調で一般症状に異常を認めなかった動物から、体重値の中央値に近い雌雄各200匹(投与開始時体重範囲、ラット雄：125～145g、雌：99～110g/マウス雄：22.1～25.7g、雌：18.1～20.6g)を選別し、試験に供した。

なお、本試験でF344/DuCrj(Fischer)ラット及びCrj:BDF₁マウスを選択した理由は、以下のとおりである。

動物の選択理由

- イ) 遺伝的に安定している。
- ロ) 腫瘍の自然発生率が低い。
- ハ) 過去にがん原性試験のデータがあり、化学物質による腫瘍発生の感受性が知られている。

II 試験方法

II-1 投与

II-1-1 投与経路、投与方法及び投与期間

投与経路は経口投与とした。投与方法は1,4-ジオキサンを溶解した飲水の自由摂取とした。投与期間は104週間とした。なお、飲水の交換は週2回とした。

II-1-2 濃度設定及びその理由

ラットでは最高用量を5000ppmに設定し、それ以下、1000ppm、200ppm（公比5.0）とした。また、マウスでは最高用量を8000ppmに設定し、それ以下、2000ppm、500ppm（公比4.0）とした。対照群には脱イオン水を自由摂取させた。なお、上記の濃度は、ラット、マウスを用いた13週間の予備試験の結果に基づいて設定した。

II-1-3 濃度調製

1,4-ジオキサンは、脱イオン水で5%の濃度に混合調製し、さらに、各設定濃度になるように脱イオン水を加え、希釈調製した。なお、調製頻度は週2回とした。

II-1-4 調製時における濃度測定

飲水中の1,4-ジオキサンの濃度は、投与期間中に、2～3ヶ月の頻度でガスクロマトグラフ法によって測定し、設定濃度に対し90～114%の範囲に調製されていることを確認した。（Appendix 0 3）

II-1-5 投与条件下における被験物質の安定性

飲水中の1,4-ジオキサンの安定性については、その濃度をガスクロマトグラフ法により測定し、4日間の安定性を確認した。（Appendix 0 4）

II-1-6 被験物質の摂取量

1,4-ジオキサンの摂取量は、体重と摂水量の測定値及び設定濃度から算出した。（Appendix A 1～4）

TABLE 3 EXPERIMENTAL DESIGN AND MATERIALS AND METHODS IN THE DRINKING WATER STUDIES OF 1,4-DIOXANE

	RATS	MICE
Method of Administration	Drinking water	Drinking water
Number of Groups	Male 4, Female 4	Male 4, Female 4
Size of Study Groups	50 males and 50 females of each group	50 males and 50 females of each group
Animals		
Strain and Species	F344/DuCrj(Fischer)rats	Crj:BDF ₁ mice
Animal Source	Charles River Japan, Inc	Charles River Japan, Inc
During of Quarantine	2 wk	2 wk
Age When Placed on Study	6 wk	6 wk
Age When Killed	110~111 wk	110~111 wk
Doses	0,200,1000,5000ppm	0,500,2000,8000ppm
Duration of Dosing	7d/wk for 104 wk	7d/wk for 104 wk
Animal Maintenance		
Feed	CRF-1 (Oriental Yeast Co.,Ltd) Sterilized by γ -ray Available ad libitum	CRF-1 (Oriental Yeast Co.,Ltd) Sterilized by γ -ray Available ad libitum
Water	Formulated water Deionized water sterilized by filter and ultraviolet ray Available ad libitum by water bottles	Formulated water Deionized water sterilized by filter and ultraviolet ray Available ad libitum by water bottles
Animals per Cage	Single	Single
Animal Room Environment	Barrier system Temp:24 \pm 2°C Hum :55 \pm 10% Fluorescent light 12h/d 15-17 room air changes /h	Barrier system Temp:24 \pm 2°C Hum :55 \pm 10% Fluorescent light 12h/d 15-17 room air changes /h
Type and Frequency of Observation		
Clinical Sign	Observed 1 \times d	Observed 1 \times d
Body Weight	Weighed 1 \times wk for 14wk Weighed 1 \times 2wk thereafter	Weighed 1 \times wk for 14wk Weighed 1 \times 2wk thereafter
Food Consumption	Weighed 1 \times wk for 14wk Weighed 1 \times 4wk thereafter	Weighed 1 \times wk for 14wk Weighed 1 \times 4wk thereafter

TABLE 3 EXPERIMENTAL DESIGN AND MATERIALS AND METHODS IN THE DRINKING WATER STUDIES OF 1,4-DIOXANE (Continued)

	RATS	MICE
Hematology	Red blood cell(RBC) Hemoglobin Hematocrit Mean corpuscular volume(MCV) Platelet White blood cell(WBC) Differential WBC	Red blood cell(RBC) Hemoglobin Hematocrit Mean corpuscular volume(MCV) Platelet White blood cell(WBC) Differential WBC
Blood Biochemistry	Total protein Albumin A/G ratio T-bilirubin Glucose T-cholesterol Triglyceride Phospholipid Glutamic oxaloacetic transaminase(GOT) Glutamic pyruvic transaminase(GPT) Lactate dehydrogenase(LDH) Alkaline phosphatase(ALP) Leucine aminopeptidase(LAP) γ -Gultamyl transpeptidase(G-GTP) Creatine phosphokinase(CPK) Urea nitrogen Creatinine Sodium Potassium Chloride Calcium Inorganic phosphorus	Total protein Albumin A/G ratio T-bilirubin Glucose T-cholesterol Triglyceride Phospholipid Glutamic oxaloacetic transaminase(GOT) Glutamic pyruvic transaminase(GPT) Lactate dehydrogenase(LDH) Alkaline phosphatase(ALP) Leucine aminopeptidase(LAP) Creatine phosphokinase(CPK) Urea nitrogen Sodium Potassium Chloride Calcium Inorganic phosphorus
Urinalysis	pH Protein Glucose Ketone body Bilirubin Occult blood Urobilinogen	pH Protein Glucose Ketone body Occult blood Urobilinogen
Necropsy	Necropsy performed on all animals.	Necropsy performed on all animals.
Organ Weight	Organ weight measurement performed on schedule sacrificed animals. The following organs were weighed: brain, lung, liver, spleen, heart, kidney, adrenal, testis, ovary.	Organ weight measurement performed on schedule sacrificed animals. The following organs were weighed: brain, lung, liver, spleen, heart, kidney, adrenal, testis, ovary.
Histopathologic Examination	Histopathologic examination performed on all animals. The following organs were examined: brain, lung, liver, spleen, heart, kidney, adrenal, testis, ovary, thyroid, pancreas, stomach, small intestine, large intestine, thymus, lymph nodes(axilla, inguinal), pituitary, urinary bladder, eye, Harder gland, tongue, spinal cord, peripheral nerve(sciatic), esophagus, bone marrow, epididymis, seminal vesicle, prostate, salivary gland, skin, uterus, vagina, mammary gland, muscle, trachea, nasal cavity, bone.	Histopathologic examination performed on all animals. The following organs were examined: brain, lung, liver, spleen, heart, kidney, adrenal, testis, ovary, thyroid, pancreas, stomach, small intestine, large intestine, thymus, lymph nodes(axilla, inguinal), pituitary, urinary bladder, eye, Harder gland, tongue, spinal cord, peripheral nerve(sciatic), esophagus, bone marrow, epididymis, seminal vesicle, prostate, salivary gland, skin, uterus, vagina, mammary gland, muscle, trachea, nasal cavity, bone.

II-2 動物管理

II-2-1 群分け及び個体識別方法

試験に使用する動物の各投与群への割り当ては、体重の偏りを小さくする群分け方法（適正層別方式）により実施した（文献 1）。

試験期間中の動物の個体識別は、ケージに個体識別番号を付すことにより行った。

なお、ラットとマウスは、バリア区域内の独立した室にそれぞれ収容し、各室に試験番号、動物種及び動物番号を表示し、他試験と区別した。

II-2-2 飼育条件

動物は温度 $24\pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $50\pm 5\%$ 、明暗サイクル：12時間点灯（8:00～20:00）／12時間消灯（20:00～8:00）、換気回数15～17回／時のバリアシステムの飼育室において、検疫期間中は1ケージ当り5匹の群飼（ステンレス製網ケージ、ラット：340W×294D×176H mm、マウス：220W×212D×120H mm）、馴化及び投与期間中は1ケージ当り1匹の単飼（ステンレス製網ケージ、ラット：170W×294D×176H mm、マウス：112W×212D×120H mm）の条件下で飼育した。なお、飼育ラックならびにケージは2週間毎に交換した。

飼料は、オリエンタル酵母工業（株）のCRF-1固型飼料（3Mrad=30KGy- γ 線照射滅菌飼料）を飼育全期間を通して固型飼料給餌器により自由摂取させた。また、飲水は市水（秦野市水道局供給）をフィルターろ過し、脱イオンした後、紫外線滅菌し、さらにフィルターろ過したものを使用し、給水瓶により自由摂取させた。

なお、使用飼料の品質管理は、栄養成分についてはオリエンタル酵母工業（株）の自社分析データ資料を、夾雑物については、（財）日本食品分析センターの分析データ資料を使用ロットごとに入手し、異常のないことを確認した。これら品質管理のデータのまとめは、Appendix P 1,2に示した。

II - 3 観察・検査項目及び方法

II - 3 - 1 動物の一般症状の観察

飼育全期間を通して毎日朝夕2回、動物の一般症状の観察を行った。

II - 3 - 2 体重測定

投与開始後14週間までは週1回、それ以降は2週に1回、測定した。なお、動物の死亡発見時及び切迫屠殺時も測定した。

II - 3 - 3 摂餌量測定

投与開始後14週までは週1回、それ以降は4週に1回、摂餌量を測定した。

II - 3 - 4 摂水量測定

投与開始後14週までは週1回、それ以降は2週に1回、摂水量を測定した。

II - 3 - 5 血液学的検査

定期解剖時まで生存した動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈より採血したEDTA-2K加血液を用いて血液学的検査を行った。また、白血球百分率の測定を行うためにEDTA-2K加血液を用いて血液塗抹標本を作製した。

なお、検査対象動物は解剖日前日より絶食（18時間以上）させた。

検査項目及び検査方法はTable 3, Appendix Q 1 に示した。

II - 3 - 6 血液生化学的検査

定期解剖時まで生存した動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈より採血したヘパリンリチウム加血液を遠心分離（3000rpm、30min.）して得られた血漿を用いて血液生化学的検査を行った。

なお、検査対象動物は解剖日前日より絶食（18時間以上）させた。

検査項目及び検査方法はTable 3, Appendix Q 1 に示した。

Ⅱ－３－７ 尿検査

投与最終週まで生存した動物について、新鮮尿を採取し、尿検査を行った。

検査項目及び検査方法はTable 3、Appendix Q 1 に示した。

Ⅱ－３－８ 病理学的検査

解剖時に全ての臓器を肉眼的に観察し、臓器は10%中性リン酸緩衝ホルマリン溶液にて固定した。Table 3（病理組織学的検査）に示した臓器及び肉眼的に変化のみられた臓器は、パラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色し、光学顕微鏡にて病理組織学的に検査した。なお、鼻腔については切歯の後端（レベル1）、切歯乳頭（レベル2）、第一臼歯の前端（レベル3）の3カ所で切り出し（横断）、検査した。臓器重量の測定は、Table 3（臓器重量）に示した臓器について、定期解剖時に湿重量（実重量）を測定した。

腫瘍性病変にはPeto検定（文献2）に用いるコンテックスを付与した。

0:定期解剖例にみつかった腫瘍

1:死亡／瀕死例にみつかった腫瘍で、かつ、直接死因に関係しない腫瘍、

2:多分1だと思いが、確かでない腫瘍

3:多分4だと思いが、確かでない腫瘍

4:死亡／瀕死例にみつかった腫瘍 で、直接死因に関わっていた腫瘍

II - 4 数値処理と統計学的方法

(1) 数値の取扱いと表示

各数値データは計測機器の精度に合わせて表示した。

体重についてはgを単位とし、ラットでは小数点以下第1位を四捨五入して整数値で、マウスでは小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位までを表示した。

摂餌量についてはgを単位とし、1週間を通しての摂餌量を小数点以下第1位まで計測し、この値を7日で除し、1日当りの平均摂餌量を算出し、小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位までを表示した。

摂水量についてはgを単位とし、週内4日間を通しての摂水量を小数点以下第1位まで計測し、この値を日数で除し、1日当りの平均摂水量を算出し、小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位までを表示した。

1,4-ジオキサンの摂取量は摂水量に1,4-ジオキサンの設定濃度を乗じ体重で除した値の群毎の平均値をg/kg(body weight)/dayを単位として小数点以下第4位を四捨五入して、小数点以下第3位までを表示した。

臓器重量（実重量）についてはgを単位とし、小数点以下第3位まで計測し、表示した。臓器重量（体重比）については臓器実重量値を解剖時体重で除し、パーセント単位で小数点以下第4位を四捨五入し、小数点以下第3位までを表示した。

血液学的検査、血液生化学的検査についてはAppendix Q 2 に示した精度により表示した。A/G比はアルブミン／（総蛋白－アルブミン）による計算で求め小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位までを表示した。

なお、各数値データにおいての平均値、及び標準偏差は、上記に示した桁数と同様になるよう四捨五入を行った。

(2) 母数の取扱いと表示

各種統計検定における群内動物数（母数）は総括表に示した。

体重及び摂餌量については、各計測時に生存している全動物を対象に計測し、欠測となったデータについては母数より除いた。

臓器重量、血液学的検査、血液生化学的検査は、定期解剖時まで生存した動物を対象とし、欠測となったデータについては母数より除いた。

尿検査は、投与最終週まで生存した動物を対象に行い、検査数を母数とした。

剖検と病理組織学的検査データは、各群の有効動物数（供試動物より事故等の理由で外された動物数を減じた動物数）を母数とした。

ただし、Peto検定については臓器別に、検査不能臓器を除いたものを母数とした。

（３）統計方法

本試験で得られた測定値は対照群を基準群として、まずBartlett法により等分散の予備検定を行い、その結果が等分散の場合には一元配置分散分析を行い、群間に有意差が認められた場合はDunnettの多重比較により平均値の検定を行った。

また、分散の等しくない場合には各群を通して測定値を順位化して、Kruskal-Wallisの順位検定を行い、群間に有意差が認められた場合にはDunnett（型）の多重比較を行った。

予備検定については5%の有意水準で両側検定を行い、最終検定では5%及び1%で両側検定を行った。

なお、病理組織学的検査のうち非腫瘍性病変については、所見のみられなかった動物をグレード0として χ^2 検定を行った。また、動物生存数、尿検査については χ^2 検定を行った。

腫瘍性病変については、各臓器腫瘍ごとに、各群ごとの総担癌臓器数について、Cochran-Armitage検定、Fisher検定を行った。またPeto検定は病理組織学的検査時に付与されたコンテックス（Ⅱ－3－8 病理学的検査を参照）を用いて、死亡率法（コンテックス3，4を付与された腫瘍についての検定）、有病率法（コンテックス0，1，2を付与された腫瘍についての検定）、死亡率法＋有病率法（コンテックス0～4の総計で検定）を行った。

χ^2 検定とFisher検定は対照群と各投与群間の検定を行った。

Ⅱ－5 試資料の保管

試験計画書、標本、生データ、記録文書、最終報告書、信頼性保証証明書、被験物質、その他本試験に係わる資料は日本バイオアッセイ研究センターの標準操作手順書にしたがって、試資料保管施設に保管する。保管期間は最終報告書提出後10年間とする。

Ⅲ 試験成績

Ⅲ-1 ラットを用いたがん原性試験

Ⅲ-1-1 動物の状態観察

(1) 生死状況

投与期間中における群別の生存状況をTable 4,5及びFigure 1,2に示した。

雄においては、5000ppm群で投与開始後90週以降、1000ppm群で92~96週に対照群に比べ有意な生存数の低下が認められた。

雌においては、5000ppm群で102週以降に対照群に比べ有意な生存数の低下が認められた。

なお、各群における最初の死亡は雄では全群が66週、雌では5000ppm群で74週、1000ppm群で58週、200ppm群で84週、対照群で72週であった。

(2) 一般症状

死亡動物においては、投与開始から死亡までに認められた群別の症状を、また生存動物においては、投与期間終期(92~104週)に認められた群別の症状をTable 6,7に示した。

死亡動物においては、雌の5000ppm群で鼻腫瘤(5/26)、胸部腫瘤(7/26)及び腹部腫瘤(6/26)が対照群と比べ高率に認められた。また、異常鼻音が雌雄の5000ppm群(雄:5/28、雌:5/26)で認められた。

生存動物においては、腫瘤の発生は雌雄の各投与群とも対照群に比べ差は認められなかった。また、異常鼻音が雄の5000ppm群(2/22)のみに認められた。

(3) 体重

投与期間中における群別の体重推移をTable 4,5及びFigure 3,4に示した。

雄においては、5000ppm群でほぼ全投与期間に対照群に比べ2~10%の体重増加の抑制が認められた。

雌においては、5000ppm群で全投与期間に対照群に比べ2~19%の体重増加の抑制が認められた。

(Appendix B 1,2)

TABLE 4 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE RAT

Week-Day on Study	Control Au.Wt.	No.of Surviv.	200 Au.Wt.	ppm % of cont.	No.of Surviv.	1000 Au.Wt.	ppm % of cont.	No.of Surviv.	5000 Au.Wt.	ppm % of cont.	No.of Surviv.
0-0	134 (50)	50	134 (50)	100	50	134 (50)	100	50	135 (50)	101	50
1-7	173 (50)	50	172 (50)	99	50	171 (50)	99	50	171 (50)	99	50
2-7	206 (50)	50	205 (50)	100	50	204 (50)	99	50	202 (50)	98	50
3-7	233 (50)	50	231 (50)	99	50	231 (50)	99	50	229 (50)	98	50
4-7	253 (50)	50	251 (50)	99	50	250 (50)	99	50	248 (50)	98	50
5-7	271 (50)	50	268 (50)	99	50	268 (50)	99	50	264 (50)	97	50
6-7	283 (50)	50	279 (50)	99	50	281 (50)	99	50	276 (50)	98	50
7-7	296 (50)	50	293 (50)	99	50	293 (50)	99	50	287 (50)	97	50
8-7	309 (50)	50	305 (50)	99	50	305 (50)	99	50	297 (50)	96	50
9-7	320 (50)	50	316 (50)	99	50	317 (50)	99	50	310 (50)	97	50
10-7	327 (50)	50	322 (50)	98	50	323 (50)	99	50	316 (50)	97	50
11-7	334 (50)	50	330 (50)	99	50	331 (50)	99	50	323 (50)	97	50
12-7	340 (50)	50	335 (50)	99	50	336 (50)	99	50	328 (50)	96	50
13-7	346 (50)	50	342 (50)	99	50	343 (50)	99	50	334 (50)	97	50
14-7	350 (50)	50	345 (50)	99	50	347 (50)	99	50	338 (50)	97	50
16-7	359 (50)	50	353 (50)	98	50	357 (50)	99	50	347 (50)	97	50
18-7	367 (50)	50	361 (50)	98	50	365 (50)	99	50	355 (50)	97	50
20-7	375 (50)	50	369 (50)	98	50	373 (50)	99	50	363 (50)	97	50
22-7	384 (50)	50	377 (50)	98	50	380 (50)	99	50	370 (50)	96	50
24-7	390 (50)	50	383 (50)	98	50	386 (50)	99	50	376 (50)	96	50
26-7	395 (50)	50	390 (50)	99	50	393 (50)	99	50	381 (50)	96	50
28-7	400 (50)	50	394 (50)	99	50	398 (50)	100	50	385 (50)	96	50
30-7	407 (50)	50	401 (50)	99	50	404 (50)	99	50	392 (50)	96	50
32-7	413 (50)	50	407 (50)	99	50	412 (50)	100	50	399 (50)	97	50
34-7	420 (50)	50	412 (50)	98	50	417 (50)	99	50	404 (50)	96	50
36-7	425 (50)	50	417 (50)	98	50	421 (50)	99	50	406 (50)	96	50
38-7	429 (50)	50	422 (50)	98	50	426 (50)	99	50	410 (50)	96	50
40-7	433 (50)	50	425 (50)	98	50	430 (50)	99	50	414 (50)	96	50
42-7	436 (50)	50	430 (50)	99	50	434 (50)	100	50	417 (50)	96	50
44-7	443 (50)	50	436 (50)	98	50	440 (50)	99	50	423 (50)	95	50
46-7	449 (50)	50	442 (50)	98	50	445 (50)	99	50	430 (50)	96	50
48-7	453 (50)	50	445 (50)	98	50	449 (50)	99	50	432 (50)	95	50
50-7	456 (50)	50	450 (50)	99	50	453 (50)	99	50	435 (50)	95	50
52-7	460 (50)	50	453 (50)	98	50	456 (50)	99	50	439 (50)	95	50
54-7	464 (50)	50	457 (50)	98	50	460 (50)	99	50	443 (50)	95	50
56-7	468 (50)	50	462 (50)	99	50	465 (50)	99	50	448 (50)	96	50
58-7	473 (50)	50	464 (50)	98	50	468 (50)	99	50	452 (50)	96	50
60-7	477 (50)	50	469 (50)	98	50	473 (50)	99	50	456 (50)	96	50
62-7	480 (50)	50	472 (50)	98	50	475 (50)	99	50	459 (50)	96	50
64-7	483 (50)	50	472 (50)	98	50	476 (50)	99	50	459 (50)	95	50
66-7	486 (49)	49	475 (49)	98	49	478 (49)	98	49	461 (49)	95	49
68-7	488 (49)	49	481 (48)	99	48	479 (49)	98	49	462 (48)	95	48
70-7	490 (49)	49	482 (48)	98	48	481 (48)	98	48	461 (48)	94	48
72-7	490 (49)	49	484 (48)	99	48	481 (48)	98	48	461 (47)	94	47
74-7	492 (49)	49	484 (48)	98	48	481 (48)	98	48	459 (47)	93	47
76-7	492 (49)	49	484 (48)	98	48	481 (48)	98	48	459 (47)	93	47
78-7	493 (49)	49	484 (48)	98	48	479 (48)	97	48	456 (47)	92	47
80-7	493 (49)	49	484 (48)	98	48	479 (46)	97	46	454 (47)	92	47
82-7	492 (49)	49	483 (48)	98	48	478 (45)	97	45	451 (47)	92	47
84-7	489 (49)	49	479 (48)	98	48	480 (44)	98	44	451 (44)	92	44
86-7	488 (48)	48	481 (47)	99	47	479 (44)	98	44	445 (42)	91	42
88-7	486 (48)	48	480 (47)	99	47	477 (44)	98	44	442 (42)	91	42
90-7	484 (48)	48	478 (47)	99	47	476 (43)	98	43	441 (41)	91	41 *
92-7	479 (48)	48	478 (47)	100	47	472 (41)	99	41 *	442 (40)	92	40 *
94-7	473 (48)	48	477 (47)	101	47	465 (40)	98	40 *	440 (38)	93	38 **
96-7	468 (47)	47	475 (45)	101	45	463 (39)	99	39 *	434 (37)	93	37 **
98-7	460 (45)	44	471 (45)	102	45	450 (39)	98	39	428 (33)	93	33 **
100-7	462 (43)	42	468 (45)	101	45	451 (37)	98	37	423 (28)	92	28 **
102-7	463 (41)	41	466 (45)	101	45	443 (37)	96	37	416 (25)	90	24 **
104-7	458 (40)	40	462 (45)	101	45	440 (35)	96	35	413 (23)	90	22 **

No. of Survivors : Significant difference ; * : $P \leq 0.05$ ** : $P \leq 0.05$ Test of CHI SQUARE

TABLE 5 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE RAT

Week-Day on Study	Control		200 ppm			1000 ppm			5000 ppm		
	Au.Wt.	No.of Surviv.	Au.Wt.	% of cont.	No.of Surviv.	Au.Wt.	% of cont.	No.of Surviv.	Au.Wt.	% of cont.	No.of Surviv.
0-0	105 (50)	50	105 (50)	100	50	105 (50)	100	50	105 (50)	100	50
1-7	123 (50)	50	123 (50)	100	50	123 (50)	100	50	121 (50)	98	50
2-7	138 (50)	50	138 (50)	100	50	137 (50)	99	50	135 (50)	98	50
3-7	149 (50)	50	149 (50)	100	50	149 (50)	100	50	146 (50)	98	50
4-7	159 (50)	50	159 (50)	100	50	158 (50)	99	50	155 (50)	97	50
5-7	167 (50)	50	168 (50)	101	50	167 (50)	100	50	164 (50)	98	50
6-7	173 (50)	50	173 (50)	100	50	173 (50)	100	50	170 (50)	98	50
7-7	179 (50)	50	180 (50)	101	50	180 (50)	101	50	175 (50)	98	50
8-7	185 (50)	50	184 (50)	99	50	183 (50)	99	50	179 (50)	97	50
9-7	189 (50)	50	190 (50)	101	50	190 (50)	101	50	184 (50)	97	50
10-7	193 (50)	50	193 (50)	100	50	192 (50)	99	50	187 (50)	97	50
11-7	197 (50)	50	197 (50)	100	50	197 (50)	100	50	191 (50)	97	50
12-7	200 (50)	50	199 (50)	100	50	199 (50)	100	50	192 (50)	96	50
13-7	202 (50)	50	202 (50)	100	50	202 (50)	100	50	195 (50)	97	50
14-7	203 (50)	50	203 (50)	100	50	203 (50)	100	50	196 (50)	97	50
16-7	207 (50)	50	208 (50)	100	50	207 (50)	100	50	199 (50)	96	50
18-7	211 (50)	50	212 (50)	100	50	211 (50)	100	50	202 (50)	96	50
20-7	215 (50)	50	215 (50)	100	50	214 (50)	100	50	204 (50)	95	50
22-7	217 (50)	50	218 (50)	100	50	217 (50)	100	50	207 (50)	95	50
24-7	220 (50)	50	222 (50)	101	50	220 (50)	100	50	209 (50)	95	50
26-7	222 (50)	50	224 (50)	101	50	223 (50)	100	50	212 (50)	95	50
28-7	226 (50)	50	226 (50)	100	50	224 (50)	99	50	215 (50)	95	50
30-7	229 (50)	50	229 (50)	100	50	228 (50)	100	50	218 (50)	95	50
32-7	232 (50)	50	231 (50)	100	50	231 (50)	100	50	220 (50)	95	50
34-7	235 (50)	50	235 (50)	100	50	234 (50)	100	50	223 (50)	95	50
36-7	238 (50)	50	238 (50)	100	50	235 (50)	99	50	226 (50)	95	50
38-7	240 (50)	50	240 (50)	100	50	238 (50)	99	50	229 (50)	95	50
40-7	242 (50)	50	242 (50)	100	50	241 (50)	100	50	231 (50)	95	50
42-7	247 (50)	50	245 (50)	99	50	243 (50)	98	50	233 (50)	94	50
44-7	252 (50)	50	250 (50)	99	50	248 (50)	98	50	237 (50)	94	50
46-7	257 (50)	50	255 (50)	99	50	253 (50)	98	50	244 (50)	95	50
48-7	259 (50)	50	259 (50)	100	50	255 (50)	98	50	246 (50)	95	50
50-7	263 (50)	50	263 (50)	100	50	260 (50)	99	50	250 (50)	95	50
52-7	268 (50)	50	266 (50)	99	50	263 (50)	98	50	253 (50)	94	50
54-7	273 (50)	50	271 (50)	99	50	268 (50)	98	50	260 (50)	95	50
56-7	278 (50)	50	277 (50)	100	50	275 (50)	99	50	265 (50)	95	50
58-7	282 (50)	50	281 (50)	100	50	278 (49)	99	49	269 (50)	95	50
60-7	287 (50)	50	285 (50)	99	50	283 (49)	99	49	273 (50)	95	50
62-7	291 (50)	50	289 (50)	99	50	286 (49)	98	49	278 (50)	96	50
64-7	296 (50)	50	294 (50)	99	50	291 (49)	98	49	281 (50)	95	50
66-7	300 (50)	50	297 (50)	99	50	295 (49)	98	49	284 (50)	95	50
68-7	303 (50)	50	301 (50)	99	50	298 (49)	98	49	286 (50)	94	50
70-7	306 (50)	50	304 (50)	99	50	300 (49)	98	49	288 (50)	94	50
72-7	311 (49)	49	307 (50)	99	50	301 (49)	97	49	287 (50)	92	50
74-7	313 (49)	49	308 (50)	98	50	303 (49)	97	49	291 (48)	93	48
76-7	316 (49)	49	310 (50)	98	50	306 (47)	97	47	291 (48)	92	48
78-7	319 (49)	49	312 (50)	98	50	307 (47)	96	47	294 (48)	92	48
80-7	321 (49)	49	312 (50)	97	50	309 (47)	96	47	294 (48)	92	48
82-7	323 (49)	49	314 (50)	97	50	312 (46)	97	46	292 (48)	90	47
84-7	323 (49)	49	319 (49)	99	49	315 (45)	98	45	297 (45)	92	45
86-7	323 (49)	49	321 (49)	99	49	317 (45)	98	45	293 (44)	91	44
88-7	322 (47)	47	320 (49)	99	49	317 (45)	98	45	290 (44)	90	44
90-7	330 (44)	44	321 (48)	97	48	317 (45)	96	45	290 (43)	88	43
92-7	329 (43)	43	323 (47)	98	47	319 (44)	97	44	283 (42)	86	42
94-7	329 (43)	43	320 (46)	97	46	320 (44)	97	44	282 (39)	86	39
96-7	329 (42)	41	318 (45)	97	45	319 (43)	97	43	278 (39)	84	39
98-7	330 (41)	41	320 (43)	97	43	319 (42)	97	42	275 (35)	83	35
100-7	332 (39)	39	315 (43)	95	43	321 (41)	97	41	270 (31)	81	31
102-7	331 (39)	39	314 (42)	95	41	325 (39)	98	39	270 (27)	82	27 *
104-7	326 (39)	38	320 (37)	98	37	317 (38)	97	38	264 (24)	81	24 **

No. of Survivors : Significant difference ; * : $P \leq 0.05$ ** : $P \leq 0.05$ Test of CHI SQUARE

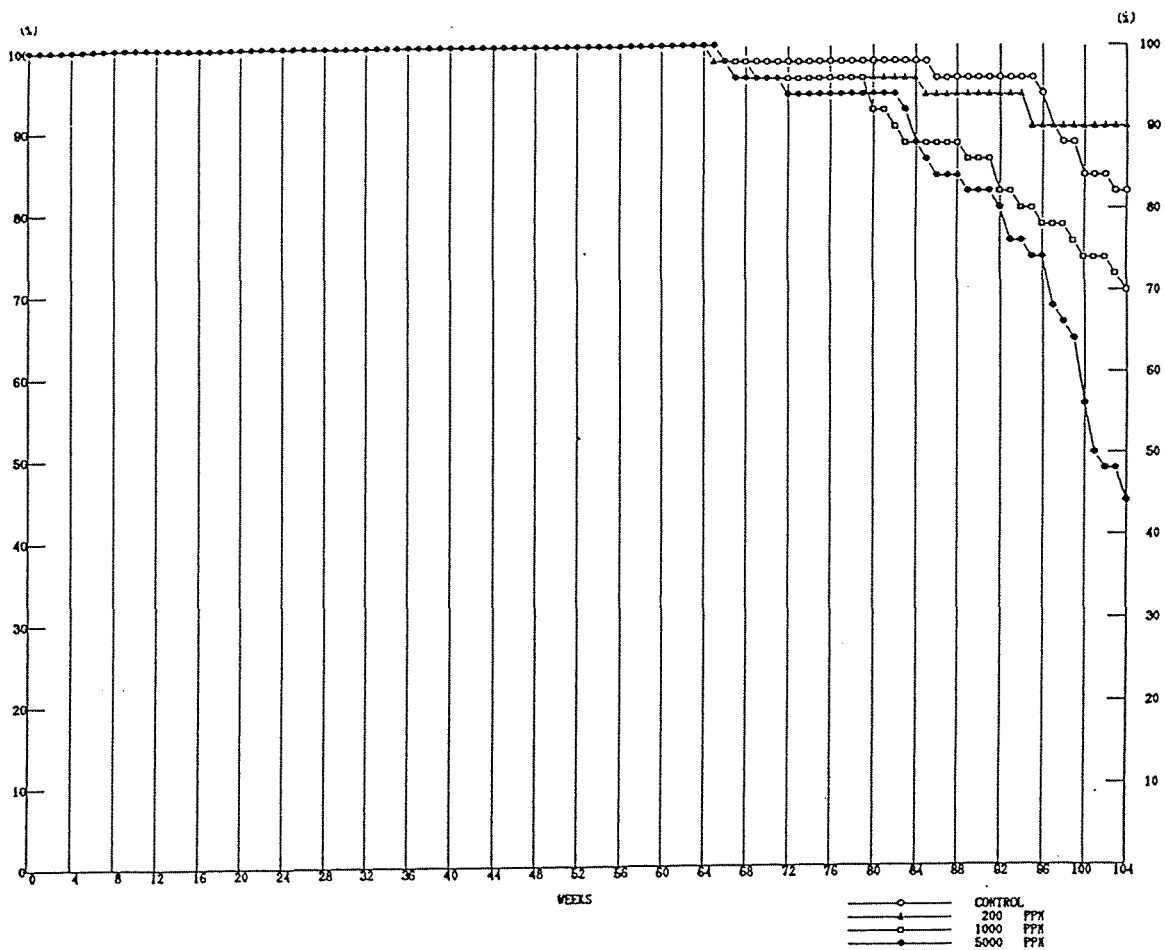


FIGURE 1 SURVIVAL ANIMAL RATE : RAT:MALE

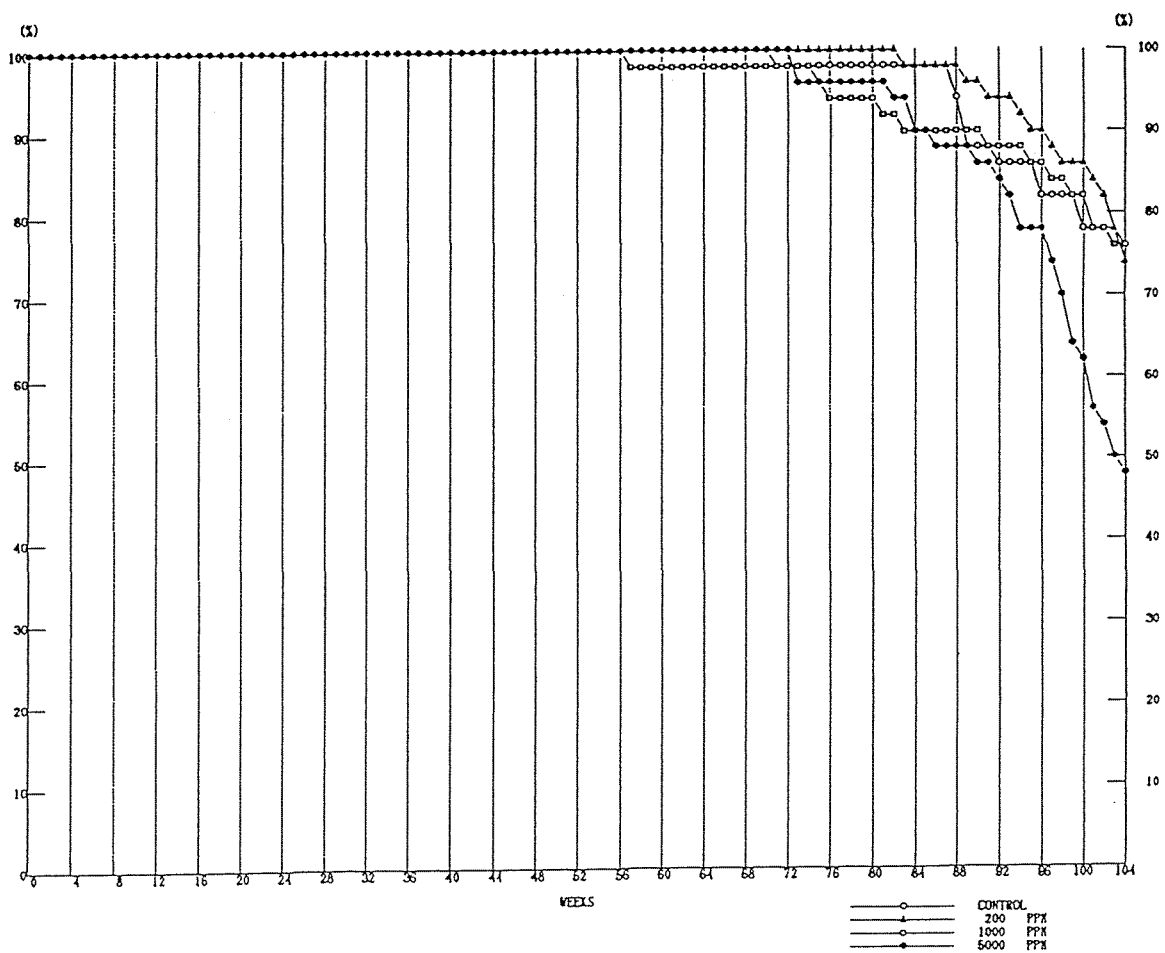


FIGURE 2 SURVIVAL ANIMAL RATE : RAT:FEMALE

TABLE 6

CLINICAL OBSERVATION OF DEAD AND MORIBUND RAT (0-104W SURMMARY)

Clinical sign	MALE				FEMALE			
	Control	200ppm	1000ppm	5000ppm	Control	200ppm	1000ppm	5000ppm
(DEAD AND MORIBUND ANIMAL NUMBERS)	(10)	(5)	(15)	(28)	(12)	(13)	(12)	(26)
LOCOMOTOR MOVEMENT DECR	6	2	5	8	4	9	6	12
HUNCHBACK POSITION	4	2	5	8	2	9	5	15
WASTING	3	1	3	5	2	5	4	12
PILOERECTION	9	4	6	10	5	12	7	18
PROG BELLY	0	1	0	2	0	1	2	0
ANEMIA	6	3	6	14	8	7	7	16
JAUNDICE	0	1	0	1	0	0	0	2
CYANOSIS	1	0	0	2	0	0	0	2
ASCITES	1	1	1	2	0	1	0	0
ABNORMAL TESTIS	6	2	7	22	-	-	-	-
ABNORMAL RESPIRATION	6	2	5	8	3	11	7	17
RESPIRATORY SOUND ABNOR	1	0	0	2	0	1	1	1
NOISY	1	0	0	5	0	0	0	5
SUBNORMAL TEMP	3	1	0	4	2	3	3	8
INTERNAL MASS	0	0	0	0	0	1	4	1
<u>EXTERNAL MASS</u>								
M.NOSE	0	0	0	1	0	0	0	5
M.EYE	0	0	1	0	0	0	0	1
M.MANDIBULAR	1	0	0	0	0	1	0	0
M.EAR	0	0	1	0	0	0	0	0
M.PERI EAR	0	0	1	0	0	0	0	0
M.NECK	0	0	1	0	0	1	0	0
M.BREAST	0	0	1	0	1	0	3	7
M.ABDOMEN	0	1	0	4	0	2	2	6
M.ANTERIOR.DORSUM	0	0	1	1	0	0	0	0
M.POSTERIOR DORSUM	1	0	1	0	1	0	1	0
M.HINDLIMB	0	0	1	0	1	0	0	0
M.GENITALIA	0	0	0	0	0	2	0	2
M.TAIL	0	0	1	0	0	0	0	0

TABLE 7

CLINICAL OBSERVATION OF SURVIVAL RAT (92-104W SUMMARY)

Clinical sign	MALE				FEMALE			
	Control	200ppm	1000ppm	5000ppm	Control	200ppm	1000ppm	5000ppm
(SURVIVAL ANIMAL NUMBERS)	(40)	(45)	(35)	(22)	(38)	(37)	(38)	(24)
LOCOMOTOR MOVEMENT DECR	0	0	1	1	0	1	0	3
HUNCHBACK POSITION	1	0	3	1	1	2	1	2
WASTING	1	0	3	1	1	1	0	3
PILOERECTION	4	3	3	2	3	3	1	9
PROG BELLY	0	0	0	1	0	0	0	0
ANEMIA	1	2	4	2	3	5	1	7
JAUNDICE	0	0	0	0	0	0	0	1
ASCITES	0	0	0	1	0	0	0	0
ABNORMAL TESTIS	15	27	21	21	-	-	-	-
ABNORMAL RESPIRATION	3	0	1	3	2	5	2	6
RESPIRATORY SOUND ABNOR	0	0	1	0	0	0	0	0
NOISY	0	0	0	2	0	0	0	0
SUBNORMAL TEMP	0	0	0	0	0	0	1	1
INTERNAL MASS	0	0	0	0	0	0	0	0
<u>EXTERNAL MASS</u>								
M.NOSE	1	0	0	0	0	0	0	0
M.PERI MOUTH	0	1	1	0	0	1	1	0
M.MANDIBULAR	1	0	0	0	0	0	0	0
M.EAR	0	0	0	0	0	0	1	0
M.PERI EAR	0	1	0	1	0	0	0	0
M.NECK	0	0	0	0	1	0	0	0
M.FORLIMB	0	0	0	0	1	0	0	0
M.BREAST	1	2	1	3	0	2	4	2
M.ABDOMEN	6	3	7	1	2	1	1	2
M.ANTERIOR.DORSUM	1	2	0	2	0	0	2	1
M.POSTERIOR DORSUM	4	1	2	1	0	0	0	0
M.HINDLIMB	1	0	0	1	0	1	0	0
M.GENITALIA	1	0	0	0	5	5	5	1
M.ANUS	0	0	1	0	0	0	0	0
M.SCROTUM	0	0	1	0	-	-	-	-
M.TAIL	1	2	1	0	0	0	0	0

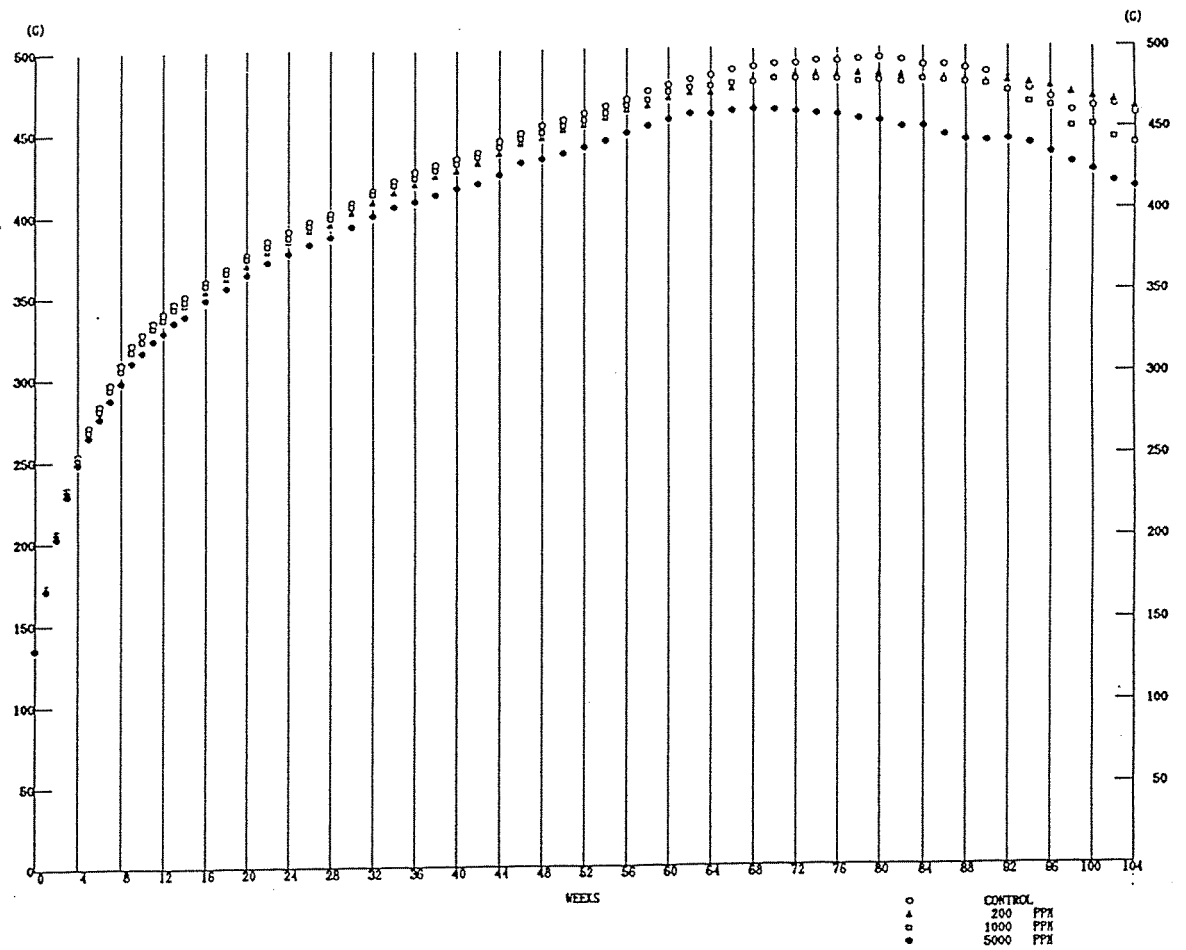


FIGURE 3 BODY WEIGHT CHANGES : RAT:MALE

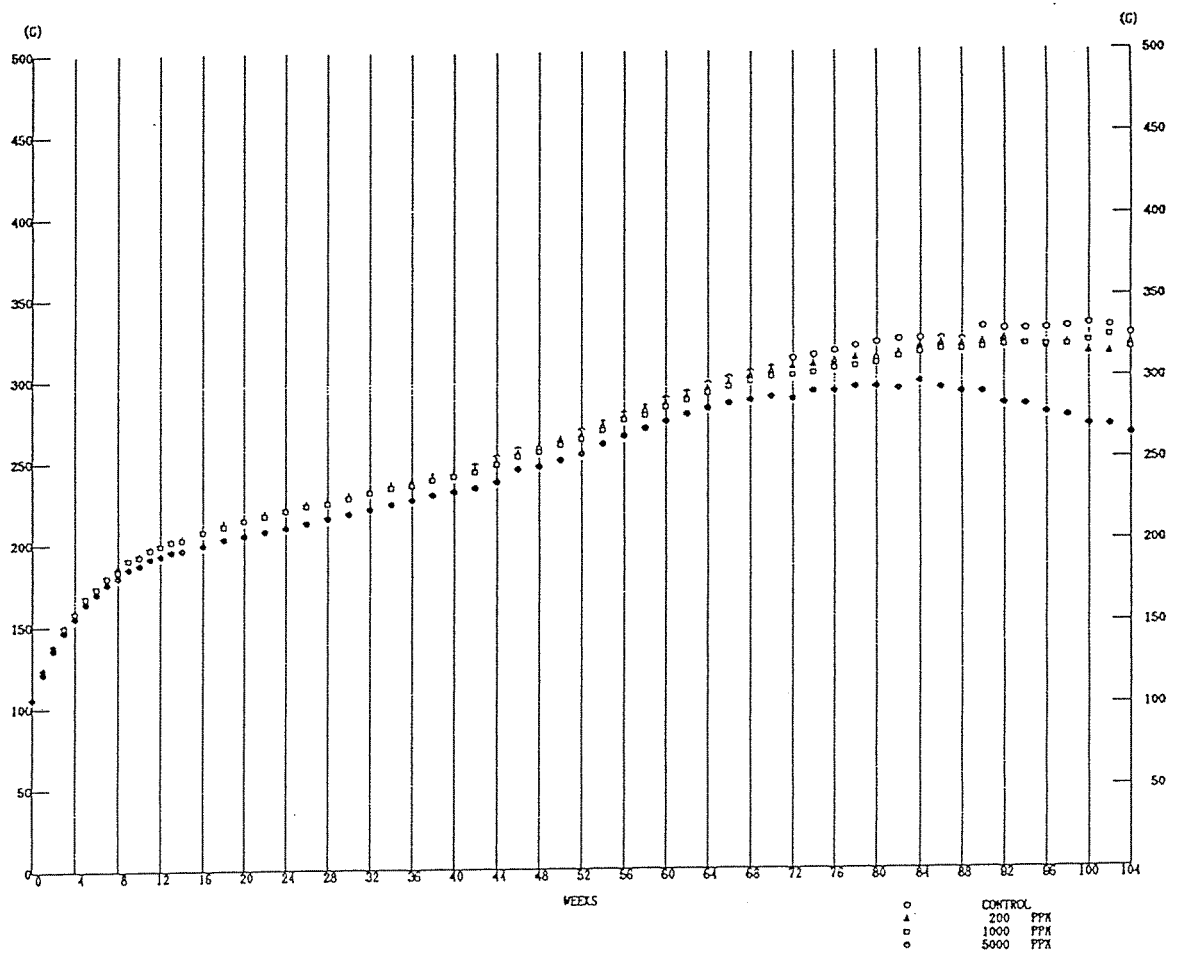


FIGURE 4 BODY WEIGHT CHANGES : RAT:FEMALE

(4) 摂餌量

投与期間中における群別の摂餌量（1日1匹当りの摂餌量）をTable 8,9及びFigure 5,6に示した。

雄においては、5000ppm群で投与期間初期（8週まで）及び中期（50週前後）に対照群に比べ2～4%の摂餌量低下が認められた。

雌においては、5000ppm群で投与期間終期（90週以降）に対照群に比べ4～9%の摂餌量低下が認められた。

(Appendix C 1,2)

(5) 摂水量

投与期間中における群別の摂水量（1日1匹当りの摂水量）をTable 10, 11及びFigure 7,8に示した。

雄においては、5000ppm群の投与期間前半（36週まで）の多くの週で対照群に比べ3～6%の摂水量低下が認められた。

(Appendix D 1,2)

TABLE 8 FOOD CONSUMPTION IN MALE RAT

Week-Day on Study	Control		200 ppm			1000 ppm			5000 ppm		
	Au.FC.	No.of Surviv.	Au.FC.	% of cont.	No.of Surviv.	Au.FC.	% of cont.	No.of Surviv.	Au.FC.	% of cont.	No.of Surviv.
1-7	16.4 (50)	50	16.4 (50)	100	50	16.3 (50)	99	50	15.9 (50)	97	50
2-7	17.5 (50)	50	17.4 (50)	99	50	17.3 (50)	99	50	16.9 (50)	97	50
3-7	17.7 (50)	50	17.6 (50)	99	50	17.6 (50)	99	50	17.0 (50)	96	50
4-7	17.9 (50)	50	17.7 (50)	99	50	18.0 (50)	101	50	17.4 (50)	97	50
5-7	17.7 (50)	50	17.5 (50)	99	50	17.6 (50)	99	50	17.3 (50)	98	50
6-7	17.5 (50)	50	17.2 (50)	98	50	17.7 (50)	101	50	17.0 (50)	97	50
7-7	17.5 (50)	50	17.3 (50)	99	50	17.4 (50)	99	50	17.0 (50)	97	50
8-7	17.5 (50)	50	17.3 (50)	99	50	17.4 (50)	99	50	16.9 (50)	97	50
9-7	17.6 (50)	50	17.5 (50)	99	50	17.6 (50)	100	50	17.4 (50)	99	50
10-7	17.1 (50)	50	16.8 (50)	98	50	17.2 (50)	101	50	17.0 (50)	99	50
11-7	16.8 (50)	50	16.6 (50)	99	50	17.0 (50)	101	50	16.7 (50)	99	50
12-7	16.5 (50)	50	16.4 (50)	99	50	16.7 (50)	101	50	16.3 (50)	99	50
13-7	16.3 (50)	50	16.2 (50)	99	50	16.5 (50)	101	50	16.2 (50)	99	50
14-7	16.1 (50)	50	16.0 (50)	99	50	16.3 (50)	101	50	16.0 (50)	99	50
18-7	16.3 (50)	50	16.1 (50)	99	50	16.5 (50)	101	50	16.0 (50)	98	50
22-7	15.8 (50)	50	15.8 (50)	100	50	16.0 (50)	101	50	15.6 (50)	99	50
26-7	16.0 (50)	50	16.2 (50)	101	50	16.2 (50)	101	50	16.1 (50)	101	50
30-7	16.4 (50)	50	16.3 (50)	99	50	16.4 (50)	100	50	16.2 (50)	99	50
34-7	16.4 (50)	50	16.3 (50)	99	50	16.5 (50)	101	50	16.2 (50)	99	50
38-7	16.1 (50)	50	16.1 (50)	100	50	16.3 (50)	101	50	15.8 (50)	98	50
42-7	16.1 (50)	50	16.0 (50)	99	50	16.2 (50)	101	50	15.6 (50)	97	50
46-7	16.4 (50)	50	16.2 (50)	99	50	16.4 (50)	100	50	16.0 (50)	98	50
50-7	16.4 (50)	50	16.3 (50)	99	50	16.9 (50)	103	50	16.0 (50)	98	50
52-7	16.5 (50)	50	16.1 (50)	98	50	16.6 (50)	101	50	15.8 (50)	96	50
54-7	16.6 (50)	50	16.4 (50)	99	50	16.9 (50)	102	50	16.2 (50)	98	50
58-7	16.6 (50)	50	16.2 (50)	98	50	16.7 (50)	101	50	16.3 (50)	98	50
62-7	17.0 (50)	50	16.9 (50)	99	50	16.9 (50)	99	50	16.7 (50)	98	50
66-7	17.0 (49)	49	17.2 (49)	101	49	17.1 (49)	101	49	16.8 (49)	99	49
70-7	17.1 (49)	49	16.8 (48)	98	48	17.1 (48)	100	48	16.7 (48)	98	48
74-7	16.9 (49)	49	16.6 (48)	98	48	16.6 (48)	98	48	16.5 (47)	98	47
78-7	16.7 (49)	49	16.4 (48)	98	48	16.1 (48)	96	48	16.4 (47)	98	47
82-7	16.7 (49)	49	16.5 (48)	99	48	16.3 (45)	98	45	15.8 (47)	95	47
86-7	16.4 (48)	48	16.6 (47)	101	47	16.9 (44)	103	44	16.2 (42)	99	42
90-7	16.4 (48)	48	16.2 (47)	99	47	16.5 (43)	101	43	15.7 (41)	96	41
94-7	15.7 (48)	48	15.9 (47)	101	47	15.8 (40)	101	40	15.4 (38)	98	38
98-7	15.9 (45)	44	16.4 (45)	103	45	15.7 (39)	99	39	15.9 (33)	100	33
102-7	16.5 (41)	41	16.4 (45)	99	45	16.0 (37)	97	37	16.4 (24)	99	24
104-7	16.2 (40)	40	16.4 (45)	101	45	16.0 (35)	99	35	15.4 (23)	95	22

TABLE 9 FOOD CONSUMPTION IN FEMALE RAT

Week-Day on Study	Control		200		No. of Surviv.	1000		No. of Surviv.	5000		No. of Surviv.
	Au. FC.	No. of Surviv.	Au. FC.	ppm % of cont.		Au. FC.	ppm % of cont.		Au. FC.	ppm % of cont.	
1-7	12.3 (50)	50	12.5 (50)	102	50	12.4 (50)	101	50	12.0 (50)	98	50
2-7	12.4 (50)	50	12.5 (50)	101	50	12.5 (50)	101	50	12.2 (50)	98	50
3-7	12.3 (50)	50	12.4 (50)	101	50	12.2 (50)	99	50	12.1 (50)	98	50
4-7	12.2 (50)	50	12.4 (50)	102	50	12.4 (50)	102	50	12.1 (50)	99	50
5-7	12.2 (50)	50	12.4 (50)	102	50	12.3 (50)	101	50	12.2 (50)	100	50
6-7	12.2 (50)	50	12.2 (50)	100	50	12.4 (50)	102	50	12.0 (50)	98	50
7-7	12.1 (50)	50	12.3 (50)	102	50	12.4 (50)	102	50	12.2 (50)	101	50
8-7	11.9 (50)	50	11.9 (50)	100	50	12.0 (50)	101	50	11.9 (50)	100	50
9-7	12.3 (50)	50	12.5 (50)	102	50	12.5 (50)	102	50	12.2 (50)	99	50
10-7	12.1 (50)	50	12.4 (50)	102	50	12.3 (50)	102	50	12.1 (50)	100	50
11-7	12.0 (50)	50	12.3 (50)	103	50	12.2 (50)	102	50	12.2 (50)	102	50
12-7	12.0 (50)	50	12.2 (50)	102	50	12.0 (50)	100	50	11.8 (50)	98	50
13-7	11.8 (50)	50	12.1 (50)	103	50	12.1 (50)	103	50	12.0 (50)	102	50
14-7	11.6 (50)	50	11.9 (50)	103	50	11.8 (49)	102	50	11.7 (50)	101	50
18-7	11.8 (50)	50	12.0 (50)	102	50	11.8 (50)	100	50	11.9 (50)	101	50
22-7	11.2 (50)	50	11.7 (50)	104	50	11.5 (50)	103	50	11.5 (50)	103	50
26-7	11.5 (50)	50	11.9 (50)	103	50	11.8 (50)	103	50	11.8 (50)	103	50
30-7	11.8 (50)	50	12.1 (50)	103	50	11.8 (50)	100	50	12.0 (50)	102	50
34-7	12.0 (50)	50	12.3 (50)	103	50	11.9 (50)	99	50	12.2 (50)	102	50
38-7	11.7 (50)	50	12.0 (50)	103	50	11.9 (50)	102	50	12.1 (50)	103	50
42-7	12.0 (50)	50	12.0 (50)	100	50	11.7 (50)	98	50	11.8 (50)	98	50
46-7	12.1 (50)	50	12.4 (50)	102	50	12.3 (50)	102	50	13.0 (50)	107	50
50-7	12.1 (50)	50	12.4 (50)	102	50	12.1 (50)	100	50	12.5 (50)	103	50
52-7	12.3 (49)	50	12.5 (50)	102	50	12.1 (50)	98	50	12.6 (50)	102	50
54-7	12.6 (50)	50	12.8 (50)	102	50	12.5 (50)	99	50	13.1 (50)	104	50
58-7	12.3 (50)	50	12.7 (50)	103	50	12.4 (49)	101	49	12.8 (50)	104	50
62-7	12.9 (50)	50	13.2 (50)	102	50	12.9 (49)	100	49	13.2 (50)	102	50
66-7	13.1 (50)	50	13.2 (50)	101	50	13.0 (49)	99	49	13.6 (50)	104	50
70-7	13.2 (50)	50	13.5 (50)	102	50	13.0 (49)	98	49	13.5 (49)	102	50
74-7	13.3 (49)	49	13.2 (50)	99	50	12.6 (49)	95	49	13.2 (47)	99	48
78-7	13.8 (49)	49	14.0 (50)	101	50	13.9 (47)	101	47	14.0 (48)	101	48
82-7	13.7 (49)	49	13.8 (50)	101	50	13.4 (46)	98	46	13.6 (48)	99	47
86-7	13.4 (49)	49	14.1 (49)	105	49	13.7 (45)	102	45	13.7 (44)	102	44
90-7	14.1 (44)	44	13.9 (48)	99	48	13.7 (45)	97	45	12.9 (44)	91	43
94-7	13.8 (43)	43	13.6 (46)	99	46	13.5 (44)	98	44	13.3 (39)	96	39
98-7	14.3 (41)	41	13.9 (43)	97	43	13.9 (42)	97	42	13.5 (35)	94	35
102-7	14.4 (39)	39	13.7 (42)	95	41	14.3 (39)	99	39	13.3 (27)	92	27
104-7	14.3 (39)	38	14.0 (37)	98	37	14.4 (38)	101	38	13.3 (24)	93	24

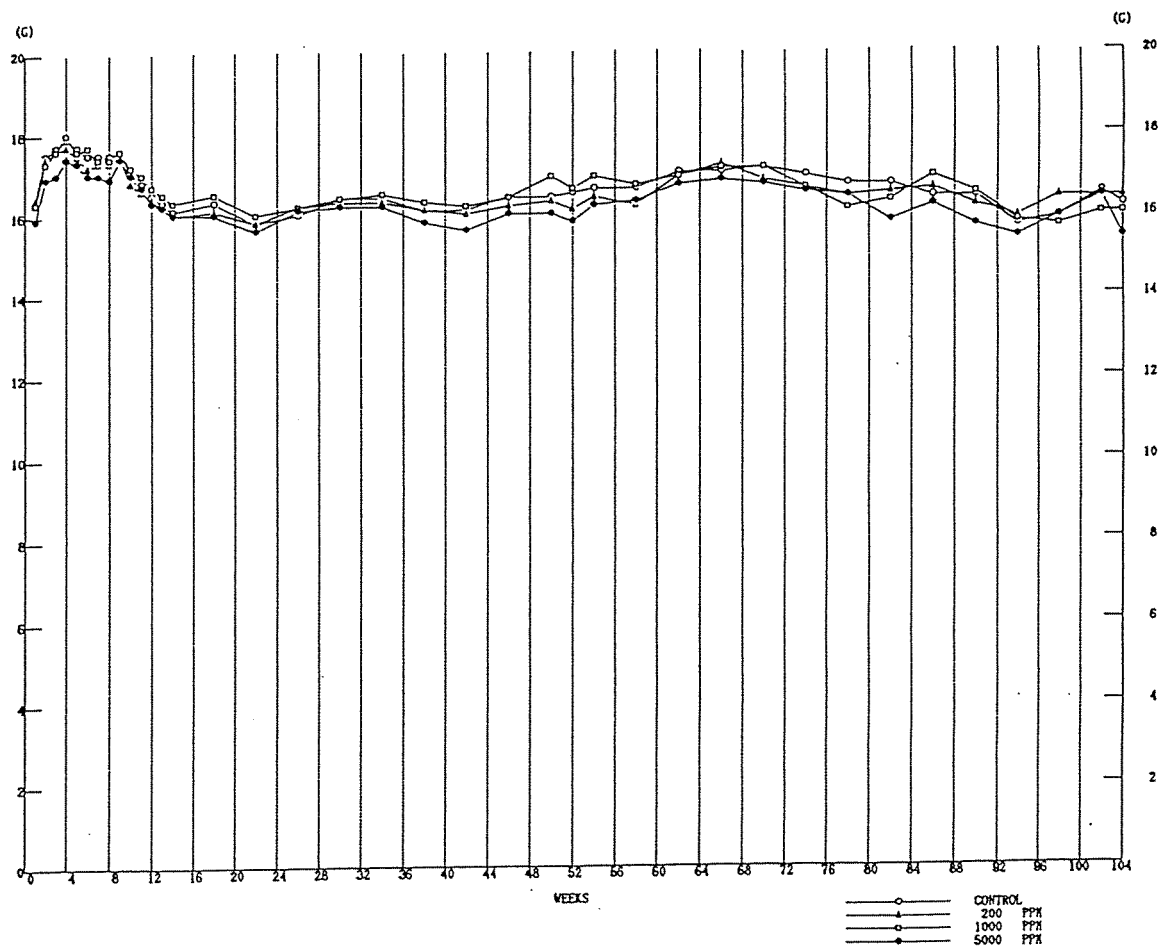


FIGURE 5 FOOD CONSUMPTION : RAT:MALE

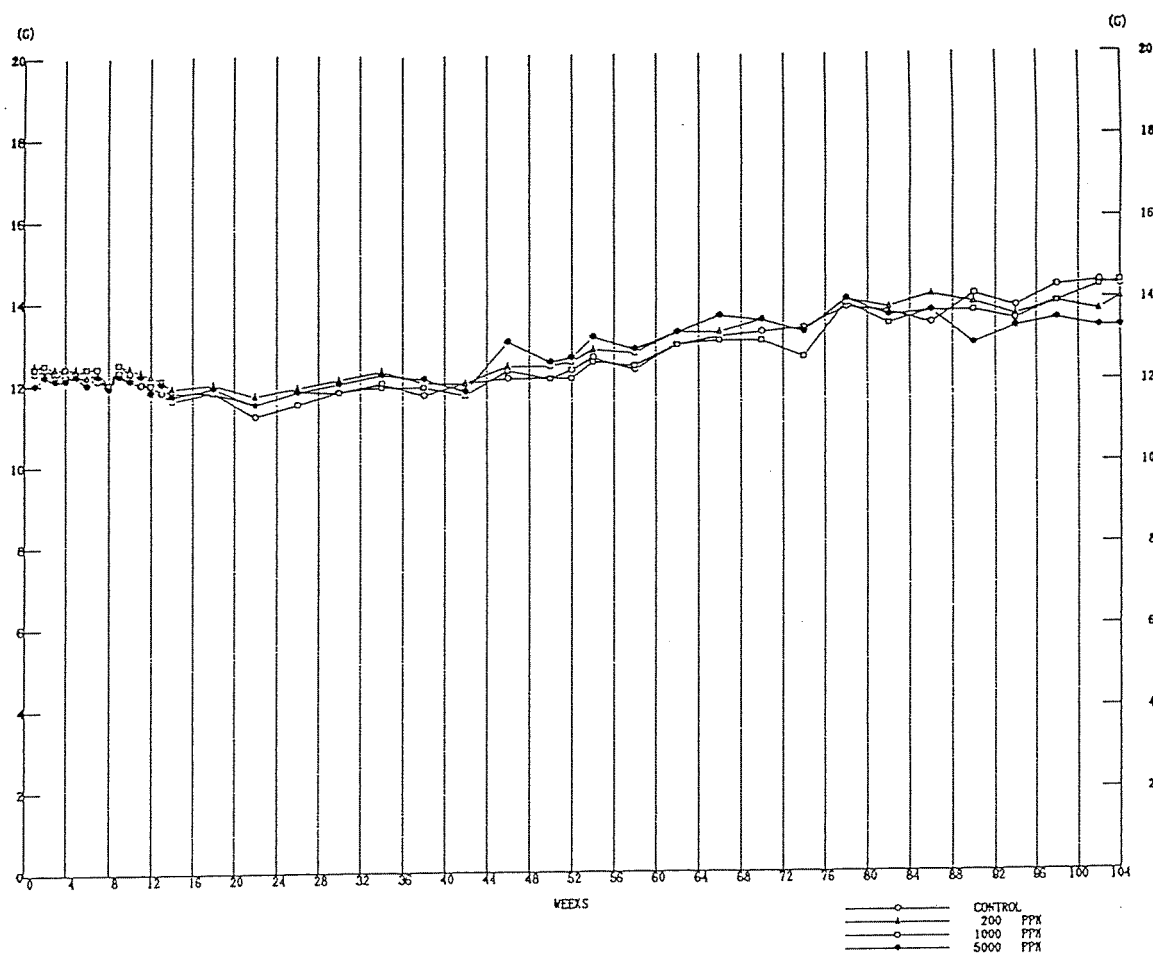


FIGURE 6 FOOD CONSUMPTION : RAT:FEMALE

TABLE 10 WATER CONSUMPTION IN MALE RAT

Week-Day on Study	Control		200			1000			5000		
	Au.WC.	No.of Surviv.	Au.WC.	ppm % of cont.	No.of Surviv.	Au.WC.	ppm % of cont.	No.of Surviv.	Au.WC.	ppm % of cont.	No.of Surviv.
1-7	20.3 (50)	50	20.4 (50)	100	50	20.8 (50)	102	50	20.0 (50)	99	50
2-7	22.0 (50)	50	21.9 (50)	100	50	22.3 (50)	101	50	21.1 (50)	96	50
3-7	22.9 (50)	50	23.1 (50)	101	50	23.4 (50)	102	50	22.5 (50)	98	50
4-7	22.6 (50)	50	23.0 (50)	102	50	23.4 (50)	104	50	22.3 (50)	99	50
5-7	22.2 (50)	50	22.4 (50)	101	50	23.0 (50)	104	50	22.2 (50)	100	50
6-7	21.9 (50)	50	21.9 (50)	100	50	22.7 (50)	104	50	21.6 (50)	99	50
7-7	21.4 (50)	50	21.4 (50)	100	50	22.2 (50)	104	50	20.9 (50)	98	50
8-7	21.7 (50)	50	21.8 (50)	100	50	22.5 (50)	104	50	21.0 (50)	97	50
9-7	20.9 (50)	50	21.0 (50)	100	50	21.5 (50)	103	50	20.5 (50)	98	50
10-7	20.6 (50)	50	20.5 (50)	100	50	21.3 (50)	103	50	20.3 (50)	99	50
11-7	20.2 (50)	50	20.5 (50)	101	50	20.9 (50)	103	50	19.5 (50)	97	50
12-7	20.0 (49)	50	20.5 (50)	103	50	20.7 (50)	104	50	19.3 (50)	97	50
13-7	19.6 (49)	50	20.0 (50)	102	50	20.4 (50)	104	50	18.8 (50)	96	50
14-7	19.7 (49)	50	19.8 (50)	101	50	20.0 (50)	102	50	18.6 (50)	94	50
16-7	19.5 (50)	50	19.1 (50)	98	50	19.9 (50)	102	50	18.5 (50)	95	50
18-7	19.1 (50)	50	19.1 (50)	100	50	19.7 (50)	103	50	18.5 (50)	97	50
20-7	19.2 (50)	50	19.2 (50)	100	50	19.7 (50)	103	50	18.3 (50)	95	50
22-7	19.5 (50)	50	19.1 (50)	98	50	19.4 (50)	99	50	18.4 (50)	94	50
24-7	19.3 (50)	50	19.1 (50)	99	50	19.6 (50)	102	50	18.4 (50)	95	50
26-7	19.0 (50)	50	19.0 (50)	100	50	19.0 (50)	100	50	18.1 (50)	95	50
28-7	19.7 (50)	50	19.2 (50)	97	50	19.7 (50)	100	50	18.6 (50)	94	50
30-7	19.3 (50)	50	19.2 (50)	99	50	19.5 (50)	101	50	18.5 (50)	96	50
32-7	19.3 (50)	50	19.1 (50)	99	50	19.4 (50)	101	50	18.7 (50)	97	50
34-7	19.2 (50)	50	19.2 (50)	100	50	19.4 (50)	101	50	18.4 (50)	96	50
36-7	19.2 (50)	50	19.1 (50)	99	50	19.3 (50)	101	50	18.4 (50)	96	50
38-7	19.0 (50)	50	19.1 (50)	101	50	19.5 (50)	103	50	18.6 (50)	98	50
40-7	19.2 (50)	50	19.0 (50)	99	50	19.4 (50)	101	50	19.0 (50)	99	50
42-7	19.1 (50)	50	19.0 (50)	99	50	19.1 (50)	100	50	18.8 (50)	98	50
44-7	19.2 (50)	50	19.0 (50)	99	50	19.4 (50)	101	50	18.9 (50)	98	50
48-7	19.6 (50)	50	19.3 (50)	98	50	19.5 (50)	99	50	19.3 (50)	98	50
50-7	19.6 (50)	50	19.4 (50)	99	50	19.9 (50)	102	50	19.5 (50)	99	50
52-7	20.1 (50)	50	19.5 (50)	97	50	20.1 (50)	100	50	19.7 (50)	98	50
54-7	19.3 (50)	50	19.2 (50)	99	50	19.7 (50)	102	50	19.2 (50)	99	50
56-7	19.8 (50)	50	19.5 (50)	98	50	19.6 (48)	99	50	19.5 (50)	98	50
58-7	19.1 (50)	50	18.7 (50)	98	50	19.5 (50)	102	50	19.7 (50)	103	50
60-7	19.5 (50)	50	19.2 (50)	98	50	19.3 (50)	99	50	19.1 (50)	98	50
62-7	19.8 (50)	50	19.5 (50)	98	50	19.9 (50)	101	50	19.8 (50)	100	50
64-7	19.8 (50)	50	19.6 (50)	99	50	19.6 (50)	99	50	19.4 (50)	98	50
66-7	19.6 (49)	49	19.5 (48)	99	49	19.7 (49)	101	49	19.4 (49)	99	49
68-7	19.5 (49)	49	19.4 (48)	99	48	19.6 (49)	101	49	19.3 (48)	99	48
70-7	19.7 (49)	49	19.1 (48)	97	48	19.7 (48)	100	48	19.4 (48)	98	48
72-7	20.2 (49)	49	20.1 (48)	100	48	20.0 (48)	99	48	20.1 (47)	100	47
74-7	20.7 (49)	49	20.3 (48)	98	48	20.6 (48)	100	48	20.1 (46)	97	47
76-7	20.8 (48)	49	20.4 (48)	98	48	20.5 (48)	99	48	20.6 (47)	99	47
78-7	20.9 (49)	49	20.3 (48)	97	48	20.2 (48)	97	48	20.3 (47)	97	47
80-7	21.3 (49)	49	20.1 (48)	94	48	20.0 (46)	94	46	20.6 (47)	97	47
82-7	21.2 (49)	49	20.6 (48)	97	48	21.1 (45)	100	45	20.9 (47)	99	47
84-7	21.6 (49)	49	21.0 (48)	97	48	21.2 (44)	98	44	21.4 (44)	99	44
86-7	21.6 (46)	48	21.2 (47)	98	47	22.1 (44)	102	44	21.7 (42)	100	42
88-7	22.4 (47)	48	22.1 (47)	99	47	23.2 (44)	104	44	22.2 (42)	99	42
90-7	22.6 (48)	48	22.1 (47)	98	47	23.1 (42)	102	43	22.1 (41)	98	41
92-7	23.0 (48)	48	22.7 (47)	99	47	22.9 (40)	100	41	22.4 (40)	97	40
94-7	22.5 (47)	48	22.2 (47)	99	47	23.2 (40)	103	40	22.5 (38)	100	38
96-7	22.6 (46)	47	22.4 (45)	99	45	23.0 (38)	102	39	22.8 (36)	101	37
100-7	23.5 (43)	42	23.8 (45)	101	45	24.5 (37)	104	37	24.7 (28)	105	28
102-7	24.5 (41)	41	23.7 (44)	97	45	24.4 (36)	100	37	24.2 (24)	99	24
104-7	23.5 (39)	40	23.5 (44)	100	45	24.8 (35)	106	35	24.3 (22)	103	22

TABLE 11 WATER CONSUMPTION IN FEMALE RAT

Week-Day on Study	Control		200		No. of Surviv.	1000		No. of Surviv.	5000		No. of Surviv.
	Au.WC.	No. of Surviv.	Au.WC.	ppm % of cont.		Au.WC.	ppm % of cont.		Au.WC.	ppm % of cont.	
1-7	17.6 (49)	50	17.9 (49)	102	50	18.2 (49)	103	50	17.4 (50)	99	50
2-7	19.1 (49)	50	19.0 (49)	99	50	18.3 (48)	96	50	17.7 (50)	93	50
3-7	19.1 (47)	50	19.9 (48)	104	50	19.7 (49)	103	50	18.1 (50)	95	50
4-7	19.7 (48)	50	20.1 (49)	102	50	19.4 (49)	98	50	17.4 (47)	88	50
5-7	18.4 (48)	50	20.7 (48)	113	50	19.5 (48)	106	50	18.6 (48)	101	50
6-7	19.5 (48)	50	20.4 (47)	105	50	19.1 (47)	98	50	18.3 (47)	94	50
7-7	19.2 (45)	50	21.2 (47)	110	50	19.0 (45)	99	50	19.5 (48)	102	50
8-7	20.4 (45)	50	21.4 (47)	105	50	19.7 (45)	97	50	19.8 (48)	97	50
9-7	18.6 (44)	50	21.9 (45)	118	50	19.9 (46)	107	50	19.1 (47)	103	50
10-7	18.9 (45)	50	21.4 (45)	113	50	19.2 (44)	102	50	19.0 (48)	101	50
11-7	19.2 (46)	50	21.3 (44)	111	50	18.2 (43)	95	50	18.2 (49)	95	50
12-7	19.6 (45)	50	22.3 (46)	114	50	19.3 (45)	98	50	18.9 (49)	96	50
13-7	20.7 (48)	50	22.6 (48)	109	50	20.2 (46)	98	50	18.4 (48)	89	50
14-7	18.8 (46)	50	20.8 (44)	111	50	19.7 (45)	105	50	18.7 (48)	99	50
16-7	19.2 (49)	50	20.9 (44)	109	50	19.9 (45)	104	50	19.2 (49)	100	50
18-7	18.7 (47)	50	21.4 (47)	114	50	19.1 (46)	102	50	18.5 (48)	99	50
20-7	19.3 (47)	50	21.2 (44)	110	50	20.1 (46)	104	50	19.0 (46)	98	50
22-7	18.1 (46)	50	21.0 (46)	116	50	19.6 (47)	108	50	19.2 (48)	106	50
24-7	19.1 (46)	50	20.5 (45)	107	50	19.8 (47)	104	50	19.3 (48)	101	50
26-7	17.6 (46)	50	20.3 (44)	115	50	18.6 (46)	106	50	19.6 (47)	111	50
28-7	18.2 (47)	50	20.5 (47)	113	50	19.0 (47)	104	50	19.5 (46)	107	50
30-7	17.9 (48)	50	19.3 (44)	108	50	19.8 (49)	111	50	18.7 (48)	104	50
32-7	18.2 (48)	50	21.0 (47)	115	50	20.2 (49)	111	50	19.5 (48)	107	50
34-7	17.7 (47)	50	19.2 (46)	108	50	18.9 (47)	107	50	18.4 (47)	104	50
36-7	17.9 (47)	50	19.9 (48)	111	50	18.4 (50)	103	50	19.4 (49)	108	50
38-7	17.9 (48)	50	20.4 (48)	114	50	18.7 (48)	104	50	20.0 (47)	112	50
40-7	17.6 (47)	50	19.8 (49)	113	50	18.9 (50)	107	50	19.3 (48)	110	50
42-7	18.4 (48)	50	19.2 (47)	104	50	18.2 (49)	99	50	18.8 (48)	102	50
44-7	17.9 (47)	50	19.3 (48)	108	50	17.9 (49)	100	50	19.3 (47)	108	50
48-7	17.8 (49)	50	19.0 (47)	107	50	17.6 (49)	99	50	19.0 (48)	107	50
50-7	17.5 (49)	50	18.4 (49)	105	50	17.3 (49)	99	50	19.1 (49)	109	50
52-7	17.7 (49)	50	18.3 (48)	103	50	18.2 (50)	103	50	19.4 (49)	110	50
54-7	16.6 (49)	50	18.3 (48)	110	50	17.6 (50)	106	50	18.7 (49)	113	50
56-7	16.7 (49)	50	18.0 (49)	108	50	17.7 (50)	106	50	17.8 (48)	107	50
58-7	16.1 (50)	50	17.1 (50)	106	50	16.6 (49)	103	49	17.5 (50)	109	50
60-7	16.4 (49)	50	17.3 (49)	105	50	16.4 (49)	100	49	17.1 (50)	104	50
62-7	16.3 (50)	50	17.9 (50)	110	50	16.8 (49)	103	49	17.3 (50)	106	50
64-7	16.6 (50)	50	18.6 (50)	112	50	16.9 (49)	102	49	17.4 (50)	105	50
66-7	17.0 (50)	50	17.7 (49)	104	50	17.1 (49)	101	49	17.6 (50)	104	50
68-7	17.1 (50)	50	17.9 (48)	105	50	16.7 (49)	98	49	17.9 (50)	105	50
70-7	17.2 (50)	50	18.4 (50)	107	50	16.9 (49)	98	49	17.6 (50)	102	50
72-7	18.1 (49)	49	18.9 (50)	104	50	17.3 (49)	96	49	18.1 (50)	100	50
74-7	18.6 (49)	49	19.3 (50)	104	50	18.0 (49)	97	49	18.2 (48)	98	48
76-7	18.7 (49)	49	19.6 (50)	105	50	19.1 (47)	102	47	18.8 (48)	101	48
78-7	18.7 (48)	49	19.3 (49)	103	50	18.2 (46)	97	47	18.8 (48)	101	48
80-7	18.6 (48)	49	19.3 (50)	104	50	18.5 (47)	99	47	18.3 (48)	98	48
82-7	19.4 (49)	49	20.3 (49)	105	50	18.8 (46)	97	46	18.9 (48)	97	47
84-7	20.0 (49)	49	21.6 (47)	108	49	19.3 (45)	97	45	19.3 (45)	97	45
86-7	20.1 (49)	49	20.9 (47)	104	49	19.9 (45)	99	45	19.3 (44)	96	44
88-7	20.7 (47)	47	21.6 (47)	104	49	20.5 (45)	99	45	20.6 (44)	100	44
90-7	21.3 (43)	44	22.3 (47)	105	48	21.2 (44)	100	45	19.6 (44)	92	43
92-7	21.2 (43)	43	22.3 (47)	105	47	20.7 (44)	98	44	19.9 (41)	94	42
94-7	21.5 (43)	43	23.5 (44)	109	46	21.1 (43)	98	44	20.8 (39)	97	39
96-7	21.5 (42)	41	22.3 (45)	104	45	21.6 (43)	100	43	20.0 (39)	93	39
100-7	24.3 (39)	39	21.9 (41)	90	43	22.4 (41)	92	41	19.8 (31)	81	31
102-7	24.7 (37)	39	22.9 (40)	93	41	24.0 (38)	97	39	20.5 (26)	83	27
104-7	23.6 (39)	38	23.1 (36)	98	37	23.3 (36)	99	38	20.6 (24)	87	24

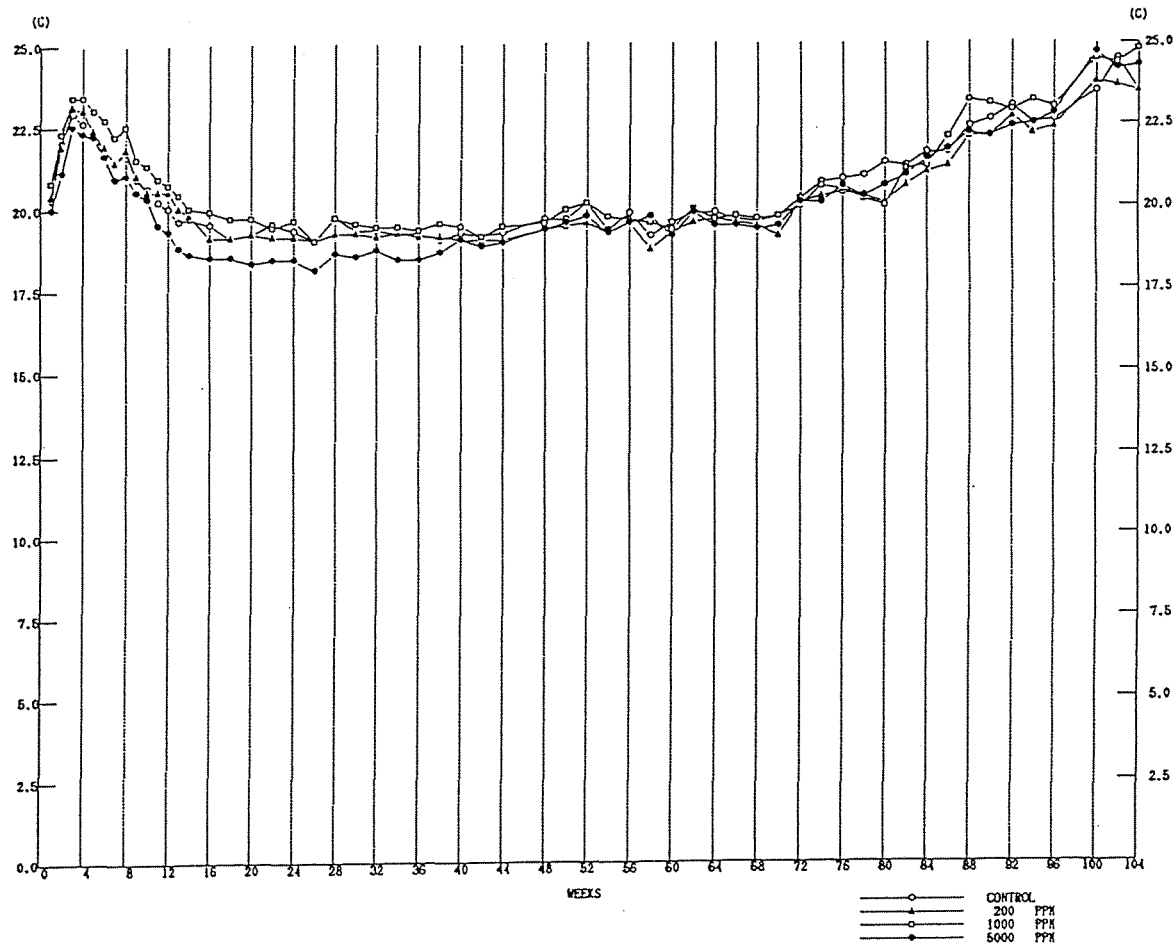


FIGURE 7 WATER CONSUMPTION : RAT:MALE

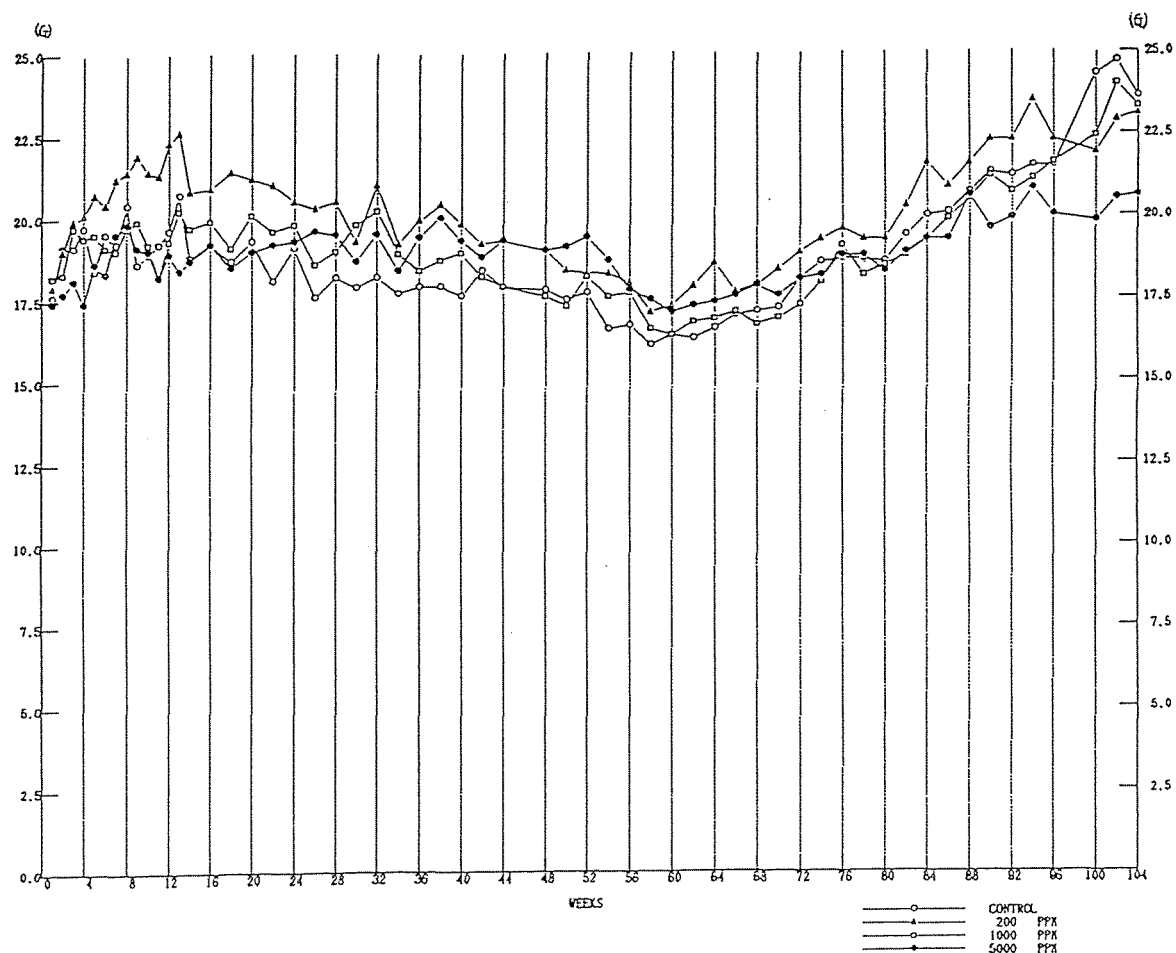


FIGURE 8 WATER CONSUMPTION : RAT:FEMALE

Ⅲ - 1 - 2 血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査

(1) 血液学的検査

血液学的検査の結果をAppendix E 1,2 (総括表)、Appendix R 1,2 (個体表) に示した。

雄では5000ppm群で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積の減少及び血小板数の増加が認められ、1000ppm群でも赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少及び血小板数の増加が認められた。その他、200ppm群で好酸球比の増加がみられた。

雌では5000ppm群でヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積の減少及び血小板数の増加が認められた。その他、5000ppm、1000ppm群で好酸球比の減少がみられた。

(2) 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果をAppendix F 1,2 (総括表)、Appendix S 1,2 (個体表) に示した。

雄では5000ppm群でGOT、GPT、LDH、ALP、 γ -GTP、CPK、リン脂質、カリウム、無機リンの増加及びグルコース、総蛋白、アルブミンの減少が認められた。

雌では5000ppm群でGOT、GPT、LDH、ALP、LAP、 γ -GTP、CPK、総ビリルビン、総コレステロール、リン脂質、カリウムの増加及びグルコース、A/G比の減少が認められた。その他、1000ppm群でクレアチニンの減少がみられた。

(3) 尿検査

尿検査の結果をAppendix G 1,2 (総括表)、Appendix T 1,2 (個体表) に示した。

雄では5000ppm群でpHの低下が認められた。

雌では5000ppm群でpHの低下及び潜血の陽性例の増加が認められ、1000ppm群でもpHの変化及び潜血の陽性例の増加が認められた。

Ⅲ-1-3 病理学的検査

(1) 剖検

解剖時に観察された剖検所見をAppendix H 1~4 (総括表)、Appendix U 1,2 (個体表) に示した。それらのうち、対照群と比較して投与群に特徴的あるいは発生率の高かった所見について以下に述べる。

雄では死亡／瀕死例に肝臓の白色点／斑と結節、腹膜の結節が観察される例が多く、定期解剖例では、皮下の腫瘤、肝臓の結節、嚢胞及び表面が粗を呈する例、腹膜の結節、腹水が観察される例が高い発生率を示した。雌では死亡／瀕死例に肺の赤色化、肝臓の白色点／斑と結節、胸水が観察される例が多く、定期解剖例では、皮下の腫瘤、肝臓の結節、腎臓の顆粒状化が観察される例が多かった。

(2) 臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量と体重比をAppendix I 1,2 (実重量総括表)、Appendix J 1,2 (体重比総括表)、Appendix V 1,2 (実重量個体表)、Appendix W 1,2 (体重比個体表) に示した。

雄の5000ppm群は対照群と比較して、肝臓の実重量と体重比、及び肺と腎臓の体重比の有意な高値、副腎(右側のみ)、心臓及び脳の実重量の有意な低値がみられた。1000ppm群には肝臓の体重比の有意な高値が認められた。

雌では5000ppm群に肝臓と肺(左側のみ)の実重量と体重比、副腎(左側のみ)の実重量、及び卵巣(左側のみ)、脾臓、心臓、肺、腎臓及び脳の体重比の有意な高値、脳の実重量の有意な低値がみられた。

なお、雌雄とも5000ppm群の解剖時体重は対照群と比較して有意な低値を示した。

(3) 病理組織学的検査

非腫瘍性病変の結果をAppendix K 1~4 (総括表) に示した。腫瘍性病変の結果はAppendix L 1,2 に担腫瘍動物数および腫瘍数、Appendix M 1,2 に発生率を解剖時期とともに、Appendix N 1,2 に統計解析(Peto検定、Cochran-Armitage検定、Fisher検定)の結果とともに示した。また、病理組織学的検査の個体表をAppendix X 1,2 に載せた。

鼻腔

雌雄の5000ppm群（死亡／瀕死例と定期解剖例）で甲介の癒着、呼吸上皮の扁平上皮化生、嗅上皮の呼吸上皮化生、固有層の水腫様変性、固有層の硬化、嗅上皮の萎縮、嗅上皮（支持細胞）の核増大、呼吸上皮の核増大の有意な発生増加が認められた。なお、雌の死亡／瀕死例では呼吸上皮の核増大は有意の差は示されなかったがその発生増加は示された。これに加えて、雄の定期解剖例に石灰沈着、扁平上皮の炎症及び急性鼻炎、雌の死亡／瀕死例に血栓、雌の定期解剖例に鼻腺の増殖、扁平上皮の炎症及び急性鼻炎の有意な発生増加が示された。なお、5000ppm群の定期解剖例では嗅上皮のエオジン好性変化の発生減少が雄で、呼吸上皮のエオジン好性変化の発生減少が雌でみられた。また、雌の5000ppm群に死亡／瀕死例で嗅上皮のエオジン好性変化の発生が対照群と比べ有意な差を示した。これに対し、嗅上皮の呼吸上皮化生、固有層の水腫様変性、固有層の硬化、嗅上皮の萎縮、嗅上皮（支持細胞）の核増大、石灰沈着、鼻腺の増殖は鼻腔の背側壁や鼻腔の後半に存在する嗅上皮に観察された。また、癒着は前半の鼻甲介と後半の篩骨甲介の両方にみられた。（Table 12）

TABLE 12 NUMBER OF RAT WITH SELECTED NASAL LESIONS

Group Number of examined animal	Male				Female			
	Control 50	200 ppm 50	1000 ppm 50	5000 ppm 50	Control 50	200 ppm 50	1000 ppm 50	5000 ppm 50
Adhesion				48				46
Thrombus	1	2	5	12	6	2	3	7
Deposit of calcium	47	45	41	48	23	29	25	30
Inflammation				13			1	15
Squamous cell metaplasia				31				35
Squamous cell hyperplasia				2				5
Rhinitis				15				12
Eosinophilic change:olfactory epithelium	38	36	37	22	42	41	43	35
Eosinophilic change:respiratory epithelium	9	6	8	2	19	18	20	3
Respiratory metaplasia	12	11	20	43	2		2	42
Hydropic change:lamina propria				46				46
Sclerosis:lamina propria			1	44				48
Atrophy:olfactory epithelium				36			1	40
Nuclear enlargement:olfactory epithelium			5	38			28	39
Nuclear enlargement:respiratory epithelium				26				13
Proliferation:nasal gland				3				11
Squamous cell carcinoma				3				7
Sarcoma:NOS				2				
Rhabdomyosarcoma				1				
Ethesioneuroepithelioma				1				1

腫瘍性病変については、扁平上皮癌の発生が雌雄ともPeto検定（死亡率

法、死亡率法＋有病率法）とCochran-Armitage検定で投与群に増加傾向が認められ、Fisher検定では雌の5000ppm群に発生率の増加が示された。その他、5000ppm群では雄に横紋筋肉腫、肉腫NOS及び鼻腔神経上皮腫、雌に鼻腔神経上皮腫の発生が観察され、扁平上皮癌にこれらの腫瘍を加えた統計処理では雌雄ともPeto検定（死亡率法、有病率法、死亡率法＋有病率法）とCochran-Armitage検定で増加傾向、Fisher検定では5000ppm群に発生率の増加が示された。（Table 13,14）

TABLE 13 NEOPLASTIC LESIONS (NASAL CAVITY) INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS : RAT:MALE

Group Name	Control	200 ppm	1000 ppm	5000 ppm
SITE : nasal cavity TUMOUR : squamous cell carcinoma				
Overall Rates(a)	0/50 (0.0)	0/50 (0.0)	0/50 (0.0)	3/50 (6.0)
Adjusted Rates(b)	0.0	0.0	0.0	3.23
Terminal Rates(c)	0/40 (0.0)	0/45 (0.0)	0/35 (0.0)	0/22 (0.0)
Standard Rates(d)	P=0.0037**?			
Prevalence Rates(d)	P=0.1287			
Combind analysis(d)	P=0.0002**?			
Cochran-Armitage Test(e)	P=0.0030**			
Fisher Exact Test(e)		P=0.5000	P=0.5000	P=0.1325
SITE : nasal cavity TUMOUR : rhabdomyosarcoma				
Overall Rates(a)	0/50 (0.0)	0/50 (0.0)	0/50 (0.0)	1/50 (2.0)
Adjusted Rates(b)	0.0	0.0	0.0	4.35
Terminal Rates(c)	0/40 (0.0)	0/45 (0.0)	0/35 (0.0)	1/22 (4.5)
Standard Rates(d)	P=-----			
Prevalence Rates(d)	P=0.1010			
Combind analysis(d)	P=-----			
Cochran-Armitage Test(e)	P=0.0879			
Fisher Exact Test(e)		P=0.5000	P=0.5000	P=0.4950
SITE : nasal cavity TUMOUR : sarcoma:NOS				
Overall Rates(a)	0/50 (0.0)	0/50 (0.0)	0/50 (0.0)	2/50 (4.0)
Adjusted Rates(b)	0.0	0.0	0.0	4.35
Terminal Rates(c)	0/40 (0.0)	0/45 (0.0)	0/35 (0.0)	2/22 (4.5)
Standard Rates(d)	P=0.1347			
Prevalence Rates(d)	P=0.1010			
Combind analysis(d)	P=0.0036**?			
Cochran-Armitage Test(e)	P=0.0155#			
Fisher Exact Test(e)		P=0.5000	P=0.5000	P=0.2574
SITE : nasal cavity TUMOUR : ethesioneuroepithelioma				
Overall Rates(a)	0/50 (0.0)	0/50 (0.0)	0/50 (0.0)	1/50 (2.0)
Adjusted Rates(b)	0.0	0.0	0.0	0.0
Terminal Rates(c)	0/40 (0.0)	0/45 (0.0)	0/35 (0.0)	0/22 (0.0)
Standard Rates(d)	P=0.1602			
Prevalence Rates(d)	P=-----			
Combind analysis(d)	P=0.1602			
Cochran-Armitage Test(e)	P=0.0879			
Fisher Exact Test(e)		P=0.5000	P=0.5000	P=0.4950
SITE : nasal cavity TUMOUR : ALL TUMOR				
Overall Rates(a)	0/50 (0.0)	0/50 (0.0)	0/50 (0.0)	7/50 (14.0)
Adjusted Rates(b)	0.0	0.0	0.0	10.0
Terminal Rates(c)	0/40 (0.0)	0/45 (0.0)	0/35 (0.0)	2/22 (9.1)
Standard Rates(d)	P<0.0001**?			
Prevalence Rates(d)	P=0.0002**?			
Combind analysis(d)	P<0.0001**?			
Cochran-Armitage Test(e)	P<0.0001**			
Fisher Exact Test(e)		P=0.5000	P=0.5000	P=0.0101#

TABLE 14

NEOPLASTIC LESIONS (NASAL CAVITY) INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS : RAT:FEMALE

Group Name	Control	200 ppm	1000 ppm	5000 ppm
SITE : nasal cavity TUMOUR : squamous cell carcinoma				
Overall Rates(a)	0/50 (0.0)	0/50 (0.0)	0/50 (0.0)	7/50 (14.0)
Adjusted Rates(b)	0.0	0.0	0.0	2.78
Terminal Rates(c)	0/38 (0.0)	0/37 (0.0)	2/38 (0.0)	0/24 (0.0)
Standard Rates(d)	P=0.0001**			
Prevalence Rates(d)	P=0.0925			
Combind analysis(d)	P<0.0001**			
Cochran-Armitage Test(e)	P<0.0001**			
Fisher Exact Test(e)		P=0.5000	P=0.5000	P=0.0101*
SITE : nasal cavity TUMOUR : ethesioneuroepithelioma				
Overall Rates(a)	0/50 (0.0)	0/50 (0.0)	0/50 (0.0)	1/50 (2.0)
Adjusted Rates(b)	0.0	0.0	0.0	4.17
Terminal Rates(c)	0/38 (0.0)	0/37 (0.0)	0/38 (0.0)	1/24 (4.2)
Standard Rates(d)	P=-----			
Prevalence Rates(d)	P=0.1082			
Combind analysis(d)	P=-----			
Cochran-Armitage Test(e)	P=0.0879			
Fisher Exact Test(e)		P=0.5000	P=0.5000	P=0.4950
SITE : nasal cavity TUMOUR : ALL TUMOR				
Overall Rates(a)	0/50 (0.0)	0/50 (0.0)	0/50 (0.0)	8/50 (16.0)
Adjusted Rates(b)	0.0	0.0	0.0	5.56
Terminal Rates(c)	0/38 (0.0)	0/37 (0.0)	0/38 (0.0)	1/24 (4.2)
Standard Rates(d)	P<0.0001**?			
Prevalence Rates(d)	P=0.0096**?			
Combind analysis(d)	P<0.0001**?			
Cochran-Armitage Test(e)	P<0.0001**			
Fisher Exact Test(e)		P=0.5000	P=0.5000	P=0.0054**

肝臓

雄は死亡／瀕死例の5000ppm群に肝海綿状変性の発生増加、定期解剖例では5000ppm群と1000ppm群に肝海綿状変性、過形成、明細胞性小増殖巣、好酸性小増殖巣及び混合型小増殖巣の発生増加、5000ppm群に好塩基性小増殖巣の発生増加と胆管増生の発生減少が認められた。雌では死亡／瀕死例の5000ppm群に過形成と好塩基性小増殖巣の発生増加、白血病細胞の浸潤の発生減少、200ppm群に胆管増生の発生増加、定期解剖例では5000ppm群に肝海綿状変性、嚢胞形成、過形成、及び混合型小増殖巣の発生増加、好塩基性小増殖巣の発生減少が、1000ppm群に空胞性小増殖巣の発生に有意差が認められた。(Table 15)

TABLE 15 NUMBER OF RAT WITH SELECTED LIVER LESIONS

Group	Male				Female			
	Control	200 ppm	1000 ppm	5000 ppm	Control	200 ppm	1000 ppm	5000 ppm
Number of examined animal	50	50	50	50	50	50	50	50
Hyperplasia	3	2	10	24	3	2	11	47
Clear cell focus	3	3	9	8	1	1	5	4
Acidophilic cell focus	12	8	6	4	1	1		1
Basophilic cell focus	7	11	6	16	22	27	29	8
Mixed cell focus	2	8	14	13	1	1	3	11
Spongiosis hepatitis	12	20	25	40			1	20
Bile duct hyperplasia	50	49	47	48	19	25	17	5
Hepatocellular adenoma		2	4	24	1		5	38
Hepatocellular carcinoma				14				10
Hemangioendotheliona								1

腫瘍性病変については、肝細胞腺腫の発生が雌雄ともPeto検定（有病率法、死亡率法＋有病率法）とCochran-Armitage検定で投与群に増加傾向が認められ、Fisher検定では雌雄の5000ppm群に発生率の増加が示された。肝細胞癌の発生も雌雄ともPeto検定（雌雄の有病率法、雌の死亡率法、死亡率法＋有病率法）とCochran-Armitage検定で投与群に増加傾向が認められ、Fisher検定でも雌雄の5000ppm群に発生率の増加が示された。また、肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた統計処理でも雌雄ともPeto検定（雌雄の有病率法、死亡率法＋有病率法、雌の死亡率法）とCochran-Armitage検定で増加傾向、Fisher検定では5000ppm群に発生率の増加が示された。
(Table 16,17)

TABLE 16 NEOPLASTIC LESIONS (LIVER) INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS : RAT:MALE

Group Name	Control	200 ppm	1000 ppm	5000 ppm
SITE : liver TUMOUR : hepatocellular adenoma				
Overall Rates(a)	0/50 (0.0)	2/50 (4.0)	4/49 (8.2)	24/50 (48.0)
Adjusted Rates(b)	0.0	4.44	11.76	70.37
Terminal Rates(c)	0/40 (0.0)	2/45 (4.4)	4/34 (11.8)	15/22 (68.2)
Standard Rates(d)	P=-----			
Prevalence Rates(d)	P<0.0001**?			
Combind analysis(d)	P=-----			
Cochran-Armitage Test(e)	P<0.0001**			
Fisher Exact Test(e)		P=0.2574	P=0.0662	P<0.0001**
SITE : liver TUMOUR : hepatocellular carcinoma				
Overall Rates(a)	0/50 (0.0)	0/50 (0.0)	0/49 (0.0)	14/50 (28.0)
Adjusted Rates(b)	0.0	0.0	0.0	37.50
Terminal Rates(c)	0/40 (0.0)	0/45 (0.0)	0/34 (0.0)	8/22 (36.4)
Standard Rates(d)	P=-----			
Prevalence Rates(d)	P<0.0001**?			
Combind analysis(d)	P=-----			
Cochran-Armitage Test(e)	P<0.0001**			
Fisher Exact Test(e)		P=0.5000	P=0.5000	P=0.0002**
SITE : liver TUMOUR : hepatocellular adenoma, hepatocellular carcinoma				
Overall Rates(a)	0/50 (0.0)	2/50 (4.0)	4/49 (8.2)	33/50 (66.0)
Adjusted Rates(b)	0.0	4.44	11.76	85.19
Terminal Rates(c)	0/40 (0.0)	2/45 (4.4)	4/34 (11.8)	18/22 (81.8)
Standard Rates(d)	P=-----			
Prevalence Rates(d)	P<0.0001**?			
Combind analysis(d)	P=-----			
Cochran-Armitage Test(e)	P<0.0001**			
Fisher Exact Test(e)		P=0.2574	P=0.0662	P<0.0001**

TABLE 17

NEOPLASTIC LESIONS (LIVER) INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS : RAT:FEMALE

Group Name	Control	200 ppm	1000 ppm	5000 ppm
SITE : liver TUMOUR : hepatocellular adenoma				
Overall Rates(a)	1/50 (2.0)	0/50 (0.0)	5/50 (10.0)	38/50 (76.0)
Adjusted Rates(b)	2.56	0.0	12.50	96.00
Terminal Rates(c)	1/38 (2.0)	0/37 (0.0)	4/38 (10.5)	23/24 (95.8)
Standard Rates(d)	P=0.1387			
Prevalence Rates(d)	P<0.0001**			
Combind analysis(d)	P<0.0001**			
Cochran-Armitage Test(e)	P<0.0001**			
Fisher Exact Test(e)		P=0.4950	P=0.1210	P<0.0001**
SITE : liver TUMOUR : hepatocellular carcinoma				
Overall Rates(a)	1/50 (2.0)	0/50 (0.0)	0/50 (0.0)	10/50 (20.0)
Adjusted Rates(b)	2.56	0.0	0.0	25.00
Terminal Rates(c)	1/38 (2.0)	0/37 (0.0)	0/38 (0.0)	6/24 (25.0)
Standard Rates(d)	P=0.0013**			
Prevalence Rates(d)	P<0.0001**			
Combind analysis(d)	P<0.0001**			
Cochran-Armitage Test(e)	P<0.0001**			
Fisher Exact Test(e)		P=0.4950	P=0.5000	P=0.0016**
SITE : liver TUMOUR : hepatocellular adenoma, hepatocellular carcinoma				
Overall Rates(a)	1/50 (2.0)	0/50 (0.0)	5/50 (10.0)	40/50 (80.0)
Adjusted Rates(b)	2.56	0.0	12.50	96.00
Terminal Rates(c)	1/38 (2.6)	0/37 (0.0)	4/38 (10.5)	23/24 (95.8)
Standard Rates(d)	P=0.0001**			
Prevalence Rates(d)	P<0.0001**			
Combind analysis(d)	P<0.0001**			
Cochran-Armitage Test(e)	P<0.0001**			
Fisher Exact Test(e)		P=0.4950	P=0.1210	P<0.0001**

皮下組織

雄の線維腫の発生がPeto検定（有病率法）とCochran-Armitage検定で投与群に増加傾向が認められた。（Table 18）

TABLE 18

NEOPLASTIC LESIONS (SUBCUTIS) INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS : RAT:MALE

Group Name	Control	200 ppm	1000 ppm	5000 ppm
SITE : subcutis TUMOUR : fibroma				
Overall Rates(a)	5/50 (10.0)	3/50 (6.0)	5/50 (10.0)	12/50 (24.0)
Adjusted Rates(b)	10.64	6.67	14.29	36.67
Terminal Rates(c)	3/40 (7.5)	3/45 (6.7)	5/35 (14.3)	8/22 (36.4)
Standard Rates(d)	P=-----			
Prevalence Rates(d)	P=0.0005**			
Combind analysis(d)	P=-----			
Cochran-Armitage Test(e)	P=0.0046**			
Fisher Exact Test(e)		P=0.3790	P=0.3710	P=0.0942

乳腺

雄の線維腺腫の発生がPeto検定（有病率法）とCochran-Armitage検定で投与群に増加傾向が認められた。雌では腺腫の発生がPeto検定（有病率法）とCochran-Armitage検定で投与群に増加傾向が認められ、Fisher検定では5000ppm群に発生率の増加が示された。（Table 19,20）

TABLE 19 NEOPLASTIC LESIONS (MAMMARY GLAND) INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS : RAT:MALE

Group Name	Control	200 ppm	1000 ppm	5000 ppm
	SITE : mammary gland TUMOUR : fibroadenoma			
Overall Rates(a)	1/50 (2.0)	1/50 (2.0)	0/50 (0.0)	4/50 (8.0)
Adjusted Rates(b)	2.50	2.22	0.0	17.39
Terminal Rates(c)	1/40 (2.5)	1/45 (2.2)	0/35 (0.0)	4/22 (18.2)
Standard Rates(d)	P=-----			
Prevalence Rates(d)	P=0.0027**			
Combind analysis(d)	P=-----			
Cochran-Armitage Test(e)	P=0.0258*			
Fisher Exact Test(e)		P=0.2475	P=0.4950	P=0.1998

TABLE 20 NEOPLASTIC LESIONS (MAMMARY GLAND) INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS : RAT:FEMALE

Group Name	Control	200 ppm	1000 ppm	5000 ppm
	SITE : mammary gland TUMOUR : adenoma			
Overall Rates(a)	6/50 (12.0)	7/50 (14.0)	10/50 (20.0)	16/50 (32.0)
Adjusted Rates(b)	12.24	16.67	23.68	34.29
Terminal Rates(c)	4/38 (10.5)	5/37 (13.5)	9/38 (23.7)	7/24 (29.2)
Standard Rates(d)	P=-----			
Prevalence Rates(d)	P=0.0036**			
Combind analysis(d)	P=-----			
Cochran-Armitage Test(e)	P=0.0064**			
Fisher Exact Test(e)		P=0.4863	P=0.2557	P=0.0430*

腹膜

雄の中皮腫の発生がPeto検定（死亡率法、有病率法、死亡率法＋有病率法）とCochran-Armitage検定で投与群に増加傾向が認められ、Fisher検定では5000ppm群に発生率の増加が示された。（Table 21）

TABLE 21 NEOPLASTIC LESIONS (PERITONEUM) INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS : RAT:MALE

Group Name	Control	200 ppm	1000 ppm	5000 ppm
	SITE : peritoneum TUMOUR : mesothelioma			
Overall Rates(a)	2/50 (4.0)	2/50 (4.0)	5/50 (10.0)	28/50 (56.0)
Adjusted Rates(b)	2.50	2.22	11.43	56.52
Terminal Rates(c)	1/40 (2.5)	1/45 (4.4)	4/35 (11.4)	12/22 (54.5)
Standard Rates(d)	P<0.0001**			
Prevalence Rates(d)	P<0.0001**?			
Combind analysis(d)	P<0.0001**?			
Cochran-Armitage Test(e)	P<0.0001**			
Fisher Exact Test(e)		P=0.3088	P=0.2425	P<0.0001**

甲状腺

雄のC-細胞腺腫とC-細胞癌を合わせた腫瘍の発生はCochran-Armitage検定で投与群に減少傾向が認められた。

脾臓

雄の脾臓腺腫の発生がFisher検定で5000ppm群に発生率の減少が示された。

腎臓

近位尿細管の核増大が、雌雄の5000ppm群死亡／瀕死例と定期解剖例で、及び雌の1000ppm群の定期解剖例が有意な発生増加を示した。なお、雌の1000ppm群の死亡／瀕死例では慢性腎症の減弱がみられた。(Table 22)

TABLE 22 NUMBER OF RAT WITH SELECTED KIDNEY LESIONS

Group Number of examined animal	Male				Female			
	Control 50	200 ppm 50	1000 ppm 50	5000 ppm 50	Control 50	200 ppm 50	1000 ppm 50	5000 ppm 50
Nuclear enlargement:proximal tubule				50			6	39
Adenoma			2					
Lipoma		1		1	1		1	
Schwannoma				1				

脾臓

雄の5000ppm群の定期解剖例に線維症の発生増加が認められた。なお、雄の定期解剖例の全投与群にヘモジデリン沈着と髄外造血の発生減少、雌の定期解剖例の200ppm群に髄外造血の発生減少がみられた。

肺

雌の5000ppm群の死亡／瀕死例に白血病細胞浸潤の発生減少が認められた。

骨髄

雌の5000ppm群の死亡／瀕死例に白血病細胞浸潤の発生減少が認められた。

心臓

雌の5000ppm群の死亡／瀕死例に心筋線維症の発生減少が認められた。

動脈

雄の1000ppm群の定期解剖例に動脈炎の発生減少が認められた。

(4) 死因

病理学的にみた死亡／瀕死例の死因をTable 23に示した。

雄の5000ppm群は対照群と比較して中皮腫や鼻腔腫瘍が死因と考えられた例が多く、また、鼻腔の非腫瘍性病変による死亡も2例みられた。雌の5000ppm群は鼻腔腫瘍や肝臓腫瘍が死因と考えられた例が多く、また、鼻腔や肝臓の非腫瘍性病変による死亡もやや多くみられた。

TABLE 23 CAUSE OF DEATH :RAT

Group	Male				Female			
	Control	200ppm	1000ppm	5000ppm	Control	200ppm	1000ppm	5000ppm
Number of dead/moribund animal	10	5	15	28	12	13	12	26
Hepatic lesion		1		1	1	1		4
Nasal lesion				2				2
Chronic nephropathy			1			1		
Pneumonia	1							
Tumor death								
subcutis			2	1				
nasal				4				6
liver								4
pituitary	2	1	4	1	2	5	1	3
uterus							4	
mammary gland						1	2	1
brain		1		1				
bone			2			1		
mesothelioma	1	1	1	12	1			
leukemia	2	1	3	4	8	2	5	5
others	3		2	2		1		
No microscopical confirmation	1					1		1

Ⅲ-2 マウスを用いたがん原性試験

Ⅲ-2-1 動物の状態観察

(1) 生死状況

投与期間中における群別の生存状況をTable 24, 25 及びFigure 9,10に示した。

雄においては、投与期間中全投与群で対照群に比べ有意な生存数の差は認められなかった。

雌においては、8000ppm群で62週以降の各週、また雌の2000ppm群で104週に対照群に比べ有意な生存数の低下が認められた。

なお、各群における最初の死亡は雄では8000ppm群で38週、2000ppm群で62週、500ppm群で48週、対照群で62週、雌では8000ppm群で32週、2000ppm群で48週、500ppm群で72週、対照群で56週であった。

(2) 一般症状

死亡動物においては、投与開始から死亡までに認められた群別の症状を、また生存動物においては、投与期間終期（92～104週）に認められた群別の症状をTable 26,27に示した。

死亡動物においては、腫瘍の発生は雌雄の各投与群とも対照群と比べ差は認められなかった。しかし、円背位、立毛、痩削及び異常呼吸等が、特に雌雄の8000ppm群における多くの例に認められた。また、異常鼻音が雌の8000ppm群（2/45）においてのみ認められた。

生存動物においては、腫瘍の発生は雌雄の各投与群とも対照群と比べ差は認められなかった。しかし、雌雄の8000ppm群では死亡動物の状態悪化の経過で認められた症状とよく類似した円背位、立毛及び異常呼吸等の症状が多くの例に認められた。

TABLE 24 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE MOUSE

Week-Day on Study	Control		500		No. of Surviv.	2000		No. of Surviv.	8000		No. of Surviv.
	Au. Wt.	No. of Surviv.	Au. Wt.	ppm % of cont.		Au. Wt.	ppm % of cont.		Au. Wt.	ppm % of cont.	
0-0	23.9 (50)	50	23.9 (50)	100	50	23.9 (50)	100	50	23.9 (50)	100	50
1-7	25.7 (50)	50	25.7 (50)	100	50	25.5 (50)	99	50	25.4 (50)	99	50
2-7	27.0 (50)	50	26.9 (50)	100	50	26.7 (50)	99	50	26.5 (50)	98	50
3-7	27.9 (50)	50	27.7 (50)	99	50	27.7 (50)	99	50	27.3 (50)	98	50
4-7	29.3 (50)	50	29.1 (50)	99	50	28.8 (50)	98	50	28.4 (50)	97	50
5-7	30.0 (50)	50	30.1 (50)	100	50	29.9 (50)	100	50	29.4 (50)	98	50
6-7	31.5 (50)	50	31.1 (50)	99	50	31.0 (50)	98	50	30.0 (50)	95	50
7-7	32.2 (50)	50	32.2 (50)	100	50	32.0 (50)	99	50	30.8 (50)	96	50
8-7	33.0 (50)	50	32.7 (50)	99	50	32.6 (50)	99	50	31.1 (50)	94	50
9-7	34.0 (50)	50	33.8 (50)	99	50	33.5 (50)	99	50	32.8 (50)	96	50
10-7	34.8 (50)	50	34.6 (50)	99	50	34.6 (50)	99	50	33.5 (50)	96	50
11-7	35.4 (50)	50	35.4 (50)	100	50	35.5 (50)	100	50	33.9 (50)	96	50
12-7	36.2 (50)	50	36.2 (50)	100	50	36.3 (50)	100	50	33.9 (50)	94	50
13-7	37.3 (50)	50	37.2 (50)	100	50	36.9 (50)	99	50	35.3 (50)	95	50
14-7	38.4 (50)	50	38.0 (50)	99	50	37.9 (50)	99	50	36.2 (50)	94	50
16-7	38.9 (50)	50	38.9 (50)	100	50	38.7 (50)	99	50	36.9 (50)	95	50
18-7	40.5 (50)	50	40.4 (50)	100	50	40.2 (50)	99	50	38.1 (50)	94	50
20-7	41.4 (50)	50	41.3 (50)	100	50	41.2 (50)	100	50	38.8 (50)	94	50
22-7	42.5 (50)	50	42.4 (50)	100	50	42.1 (50)	99	50	39.9 (50)	94	50
24-7	43.5 (50)	50	43.6 (50)	100	50	43.4 (50)	100	50	40.7 (50)	94	50
26-7	45.0 (50)	50	44.5 (50)	99	50	44.0 (50)	98	50	41.6 (50)	92	50
28-7	45.6 (50)	50	44.7 (50)	98	50	44.6 (50)	98	50	41.8 (50)	92	50
30-7	46.4 (50)	50	45.9 (50)	99	50	45.5 (50)	98	50	43.0 (50)	93	50
32-7	46.6 (50)	50	46.5 (50)	100	50	46.2 (50)	99	50	43.3 (50)	93	50
34-7	47.1 (50)	50	47.0 (50)	100	50	46.6 (50)	99	50	43.8 (50)	93	50
36-7	47.3 (50)	50	47.2 (50)	100	50	46.9 (50)	99	50	44.2 (50)	93	50
38-7	48.1 (50)	50	47.9 (50)	100	50	47.8 (50)	99	50	44.7 (49)	93	49
40-7	48.6 (50)	50	48.1 (50)	99	50	47.9 (50)	99	50	45.3 (49)	93	49
42-7	49.5 (50)	50	49.4 (50)	100	50	49.5 (50)	100	50	46.6 (49)	94	49
44-7	50.0 (50)	50	50.5 (50)	101	50	50.1 (50)	100	50	47.3 (49)	95	49
46-7	50.5 (50)	50	50.5 (50)	100	50	50.2 (50)	99	50	47.3 (49)	94	49
48-7	50.6 (50)	50	50.5 (49)	100	49	50.5 (50)	100	50	47.5 (48)	94	48
50-7	50.8 (50)	50	51.5 (49)	101	49	50.6 (50)	100	50	47.6 (48)	94	48
52-7	51.7 (50)	50	51.8 (48)	100	48	51.4 (50)	99	50	47.8 (48)	92	48
54-7	51.8 (50)	50	52.3 (48)	101	48	51.6 (50)	100	50	47.9 (48)	92	48
56-7	52.0 (50)	50	52.4 (48)	101	48	51.8 (50)	100	50	48.3 (48)	93	48
58-7	52.1 (50)	50	52.2 (46)	100	46	52.1 (50)	100	50	48.0 (48)	92	48
60-7	52.3 (50)	50	52.4 (46)	100	46	52.2 (50)	100	50	48.2 (46)	92	46
62-7	52.3 (48)	48	52.4 (45)	100	45	52.8 (49)	101	49	48.1 (46)	92	46
64-7	52.1 (47)	47	53.0 (45)	102	45	52.8 (48)	101	48	48.0 (46)	92	46
66-7	52.3 (46)	46	53.0 (45)	101	45	53.0 (48)	101	48	47.2 (46)	90	46
68-7	52.5 (46)	46	53.0 (45)	101	45	53.0 (48)	101	48	46.7 (45)	89	44
70-7	52.9 (45)	45	53.5 (45)	101	45	53.2 (47)	101	47	46.9 (43)	89	43
72-7	53.2 (45)	45	53.4 (45)	100	45	53.5 (46)	101	46	46.5 (43)	87	43
74-7	53.7 (44)	44	53.5 (44)	100	44	53.5 (46)	100	45	45.9 (43)	85	43
76-7	53.6 (44)	44	53.8 (43)	100	43	53.7 (45)	100	45	45.6 (42)	85	42
78-7	54.0 (44)	44	54.0 (42)	100	42	53.3 (45)	99	45	43.8 (42)	81	42
80-7	53.9 (44)	44	53.9 (42)	100	42	53.1 (45)	99	45	42.6 (42)	79	42
82-7	53.7 (44)	44	53.5 (42)	100	42	52.9 (44)	99	44	40.9 (42)	76	42
84-7	53.6 (44)	44	53.2 (42)	99	42	52.7 (42)	98	42	39.6 (41)	74	41
86-7	53.3 (43)	43	52.4 (41)	98	40	51.5 (42)	97	42	37.9 (40)	71	40
88-7	53.1 (42)	42	53.5 (39)	101	39	50.7 (40)	95	40	37.0 (38)	70	38
90-7	53.1 (40)	40	53.6 (39)	101	39	49.6 (40)	93	40	36.4 (36)	69	36
92-7	53.8 (37)	37	53.0 (38)	99	38	48.7 (38)	91	37	35.7 (32)	66	32
94-7	53.1 (36)	36	52.6 (38)	99	38	49.0 (34)	92	34	34.9 (30)	66	30
96-7	52.4 (36)	36	52.4 (38)	100	38	48.8 (32)	93	32	33.3 (30)	64	30
98-7	51.9 (36)	35	51.6 (38)	99	38	48.6 (29)	94	29	32.9 (27)	63	27
100-7	52.6 (33)	33	51.7 (36)	98	36	48.1 (28)	91	28	31.9 (26)	61	26
102-7	52.1 (33)	33	51.2 (35)	98	34	48.2 (26)	93	26	31.2 (26)	60	26
104-7	52.9 (31)	31	51.5 (33)	97	33	48.3 (25)	91	25	30.3 (26)	57	26

No. of Survivors : Significant difference ; * : $P \leq 0.05$ ** : $P \leq 0.01$ Test of CHI SQUARE

TABLE 25 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE MOUSE

Week-Day on Study	Control		500 ppm		No. of Surviv.	2000 ppm		No. of Surviv.	8000 ppm		No. of Surviv.
	Au. Wt.	No. of Surviv.	Au. Wt.	% of cont.		Au. Wt.	% of cont.		Au. Wt.	% of cont.	
0-0	19.3 (50)	50	19.3 (50)	100	50	19.3 (50)	100	50	19.3 (50)	100	50
1-7	20.3 (50)	50	20.8 (50)	102	50	20.4 (50)	100	50	20.3 (50)	100	50
2-7	21.7 (50)	50	21.7 (50)	100	50	21.5 (50)	99	50	21.6 (50)	100	50
3-7	22.4 (50)	50	22.5 (50)	100	50	22.4 (50)	100	50	21.9 (50)	98	50
4-7	23.2 (50)	50	23.4 (50)	101	50	22.9 (50)	99	50	22.6 (50)	97	50
5-7	23.8 (50)	50	24.1 (50)	101	50	24.0 (50)	101	50	23.3 (50)	98	50
6-7	24.9 (50)	50	24.8 (50)	100	50	24.4 (50)	98	50	23.8 (50)	96	50
7-7	24.8 (50)	50	25.0 (50)	101	50	24.8 (50)	100	50	23.9 (50)	96	50
8-7	25.7 (50)	50	26.6 (50)	104	50	25.7 (50)	100	50	24.6 (50)	96	50
9-7	25.7 (50)	50	26.6 (50)	104	50	26.2 (50)	102	50	25.2 (50)	98	50
10-7	26.6 (50)	50	27.2 (50)	102	50	26.9 (50)	101	50	25.8 (50)	97	50
11-7	27.2 (50)	50	27.3 (50)	100	50	27.3 (50)	100	50	26.0 (50)	96	50
12-7	27.4 (50)	50	27.3 (50)	100	50	27.7 (50)	101	50	26.3 (50)	96	50
13-7	28.2 (50)	50	28.1 (50)	100	50	28.2 (50)	100	50	26.4 (50)	94	50
14-7	28.9 (50)	50	28.8 (50)	100	50	29.0 (50)	100	50	27.3 (50)	94	50
16-7	28.7 (50)	50	29.2 (50)	102	50	29.1 (50)	101	50	27.2 (50)	95	50
18-7	30.3 (50)	50	30.2 (50)	100	50	30.3 (50)	100	50	28.3 (50)	93	50
20-7	30.9 (50)	50	30.1 (50)	97	50	30.1 (50)	97	50	28.2 (50)	91	50
22-7	31.4 (50)	50	31.5 (50)	100	50	31.2 (50)	99	50	28.8 (50)	92	50
24-7	31.6 (50)	50	31.8 (50)	101	50	31.5 (50)	100	50	29.2 (50)	92	50
26-7	32.0 (50)	50	32.2 (50)	101	50	32.0 (50)	100	50	29.5 (50)	92	50
28-7	32.5 (50)	50	32.7 (50)	101	50	32.4 (50)	100	50	29.7 (50)	91	50
30-7	33.0 (50)	50	33.2 (50)	101	50	32.9 (50)	100	50	30.3 (50)	92	50
32-7	33.7 (50)	50	34.1 (50)	101	50	33.2 (50)	99	50	30.7 (49)	91	49
34-7	33.6 (50)	50	34.1 (50)	101	50	33.1 (50)	99	50	30.2 (49)	90	49
36-7	33.8 (50)	50	34.1 (50)	101	50	33.4 (50)	99	50	30.2 (49)	89	49
38-7	34.9 (50)	50	34.2 (50)	98	50	33.7 (50)	97	50	30.3 (49)	87	49
40-7	34.6 (50)	50	34.4 (50)	99	50	33.7 (50)	97	50	30.0 (49)	87	49
42-7	36.0 (50)	50	35.6 (50)	99	50	35.4 (50)	98	50	30.3 (49)	84	49
44-7	36.0 (50)	50	35.9 (50)	100	50	36.0 (50)	100	50	30.5 (49)	85	49
46-7	36.6 (50)	50	36.6 (50)	100	50	36.1 (50)	99	50	30.2 (49)	83	49
48-7	37.1 (50)	50	36.8 (50)	99	50	36.8 (49)	99	49	30.0 (48)	81	48
50-7	37.3 (50)	50	36.8 (50)	99	50	37.2 (48)	100	48	29.8 (48)	80	48
52-7	38.9 (50)	50	38.6 (50)	99	50	38.8 (48)	100	48	30.3 (48)	78	48
54-7	38.2 (50)	50	38.6 (50)	101	50	38.3 (48)	100	48	29.4 (48)	77	48
56-7	38.5 (49)	49	38.7 (50)	101	50	38.6 (48)	100	47	29.0 (47)	75	47
58-7	39.0 (49)	49	39.1 (50)	100	50	38.9 (47)	100	47	28.9 (47)	74	46
60-7	39.3 (49)	49	39.5 (50)	101	50	39.1 (47)	99	47	28.7 (46)	73	46
62-7	39.5 (49)	49	39.7 (50)	101	50	39.8 (47)	101	47	28.5 (43)	72	43 *
64-7	40.0 (49)	49	40.3 (50)	101	50	39.7 (46)	99	46	28.4 (43)	71	43 *
66-7	40.3 (49)	49	40.0 (50)	99	50	39.7 (46)	99	46	28.0 (43)	69	43 *
68-7	40.7 (49)	49	40.1 (50)	99	50	39.6 (46)	97	46	27.3 (42)	67	41 **
70-7	40.2 (48)	48	40.1 (50)	100	50	38.9 (46)	97	45	26.9 (39)	67	39 **
72-7	40.8 (48)	48	39.8 (49)	98	49	39.3 (43)	96	43	26.5 (39)	65	39 **
74-7	40.6 (47)	47	40.2 (49)	99	49	39.2 (42)	97	42	25.9 (38)	64	37 **
76-7	41.0 (46)	46	40.2 (47)	98	47	39.4 (41)	96	41	25.9 (36)	63	36 **
78-7	40.4 (45)	45	40.4 (45)	100	45	38.8 (41)	96	41	25.1 (36)	62	35 *
80-7	40.9 (45)	45	40.9 (44)	100	43	37.8 (41)	92	41	25.2 (31)	62	31 **
82-7	40.7 (44)	44	39.7 (43)	98	43	37.6 (41)	92	41	24.8 (30)	61	30 **
84-7	40.3 (43)	43	39.5 (42)	98	42	36.9 (40)	92	40	24.7 (25)	61	25 **
86-7	40.6 (42)	42	39.4 (40)	97	40	36.1 (39)	89	39	24.9 (22)	61	22 **
88-7	40.2 (41)	41	39.5 (40)	98	40	34.9 (38)	87	38	24.7 (21)	61	21 **
90-7	39.8 (39)	39	38.8 (40)	97	40	34.6 (37)	87	37	24.4 (18)	61	18 **
92-7	40.1 (37)	37	38.4 (39)	96	39	34.2 (34)	85	34	23.1 (16)	58	16 **
94-7	39.7 (36)	36	38.3 (39)	96	36	34.9 (31)	88	31	22.6 (16)	57	16 **
96-7	39.2 (35)	35	38.8 (37)	99	36	34.5 (26)	88	26	21.7 (11)	55	11 **
98-7	38.4 (34)	33	37.5 (33)	98	32	34.5 (24)	90	24	22.1 (8)	58	8 **
100-7	38.7 (30)	30	37.8 (31)	98	31	33.8 (22)	87	22	21.4 (7)	55	6 **
102-7	39.2 (29)	29	37.8 (30)	96	30	33.1 (20)	84	20	21.7 (5)	55	5 **
104-7	38.5 (29)	29	37.3 (29)	97	29	32.6 (18)	85	17 *	21.3 (5)	55	5 **

No. of Survivors : Significant difference ; * : $P \leq 0.05$ ** : $P \leq 0.05$ Test of CHI SQUARE

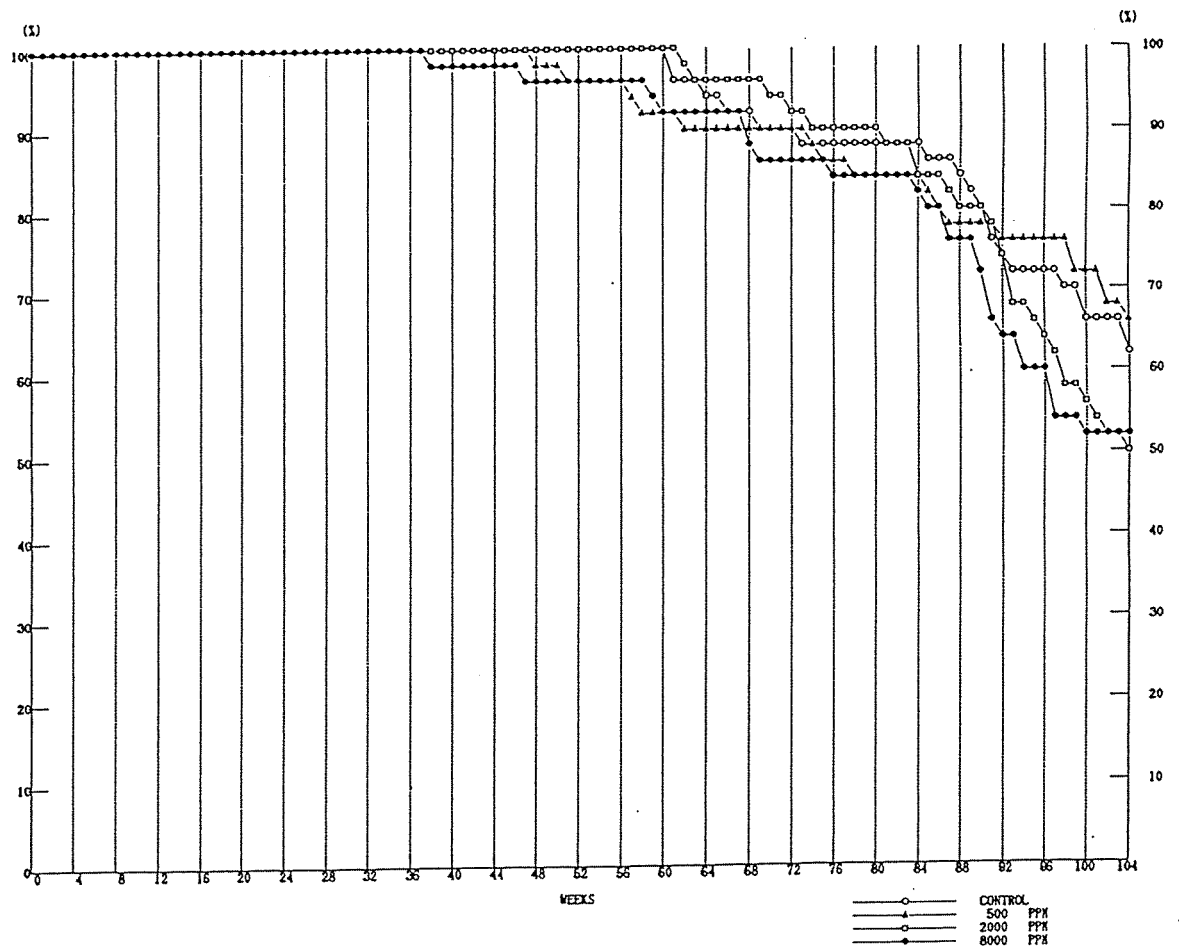


FIGURE 9 SURVIVAL ANIMAL RATE : MOUSE:MALE

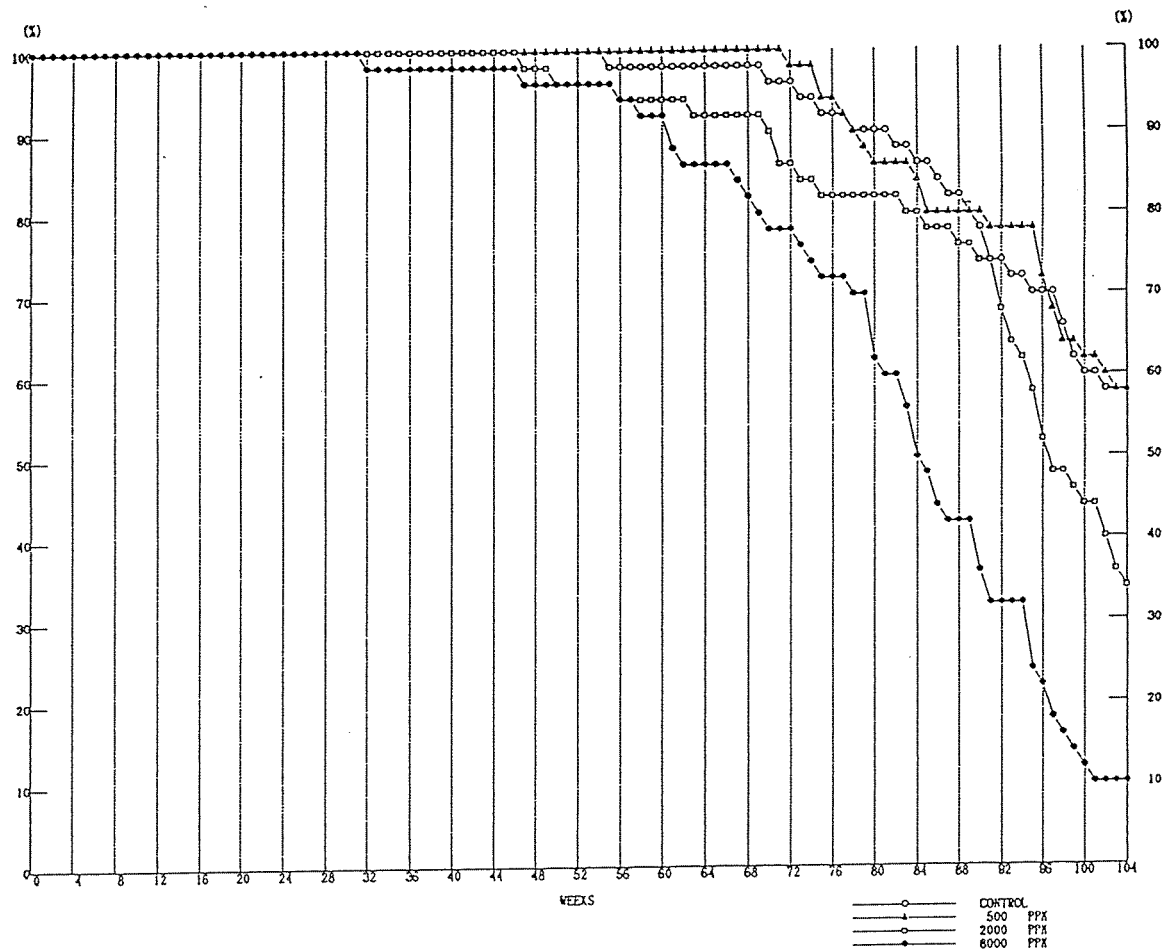


FIGURE 10 SURVIVAL ANIMAL RATE : MOUSE:FEMALE

TABLE 26

CLINICAL OBSERVATION OF DEAD AND MORIBUND MOUSE (0-104W SURMMARY)

Clinical sign	MALE				FEMALE			
	Control	500ppm	2000ppm	8000ppm	Control	500ppm	2000ppm	8000ppm
(DEAD AND MORIBUND ANIMAL NUMBERS)	(19)	(17)	(25)	(24)	(21)	(21)	(33)	(45)
LOCOMOTOR MOVEMENT DECR	1	4	2	2	1	1	5	3
HUNCHBACK POSITION	4	1	4	13	2	2	14	32
WASTING	0	0	1	5	0	0	7	18
PILOERECTIO	10	12	18	22	12	15	26	41
FROG BELLY	4	2	2	1	9	4	5	0
EDEMA	0	0	1	1	2	1	1	0
ANEMIA	3	5	13	6	11	7	9	3
ASCITES	0	0	0	0	4	1	0	0
ABNORMAL RESPIRATION	6	4	11	19	9	15	17	35
NOISY	0	0	0	0	0	0	0	2
SUBNORMAL TEMP	2	4	1	3	2	2	3	3
INTERNAL MASS	4	3	4	2	5	3	7	3
EXTERNAL MASS								
M.NOSE	0	0	0	0	0	0	0	1
M.EYE	0	0	1	0	0	0	0	1
M.MANDIBULAR	0	0	0	0	0	0	0	1
M.EAR	0	0	0	1	0	0	0	1
M.PERI EAR	0	0	0	0	0	0	0	1
M.NECK	0	0	0	0	0	0	2	1
M.BREAST	0	0	0	1	0	0	2	0
M.ABDOMEN	0	0	0	0	1	0	2	0
M.ANTERIOR DORSUM	0	0	0	0	0	1	1	1
M.INTERSCAPULUM	0	1	0	0	0	0	0	0
M.POSTERIOR DORSUM	0	0	1	0	0	0	0	0
M.HINDLIMB	0	0	0	1	0	0	0	0
M.GENITALIA	0	0	0	0	0	2	2	0
M.TAIL	0	1	0	0	0	0	0	0

TABLE 27

CLINICAL OBSERVATION OF SURVIVAL MOUSE (92-104W SUMMARY)

Clinical sign	MALE				FEMALE			
	Control	500ppm	2000ppm	8000ppm	Control	500ppm	2000ppm	8000ppm
(SURVIVAL ANIMAL NUMBERS)	(31)	(33)	(25)	(26)	(29)	(29)	(17)	(5)
LOCOMOTOR MOVEMENT DECR	0	1	1	0	1	1	0	2
HUNCHBACK POSITION	0	3	2	14	2	2	2	4
WASTING	0	2	0	6	0	1	1	1
PILOERECTIO	5	6	8	26	5	5	10	5
FROG BELLY	0	1	0	0	2	0	1	0
EDEMA	0	0	0	0	1	0	0	0
ANEMIA	2	4	1	1	1	2	1	0
CYANOSIS	0	0	0	0	0	1	0	0
ABNORMAL RESPIRATION	3	2	3	24	5	6	7	5
NOISY	0	0	0	0	0	1	0	0
SUBNORMAL TEMP	0	0	1	0	1	0	0	0
INTERNAL MASS	1	5	4	5	2	2	3	0
EXTERNAL MASS								
M.EYE	0	0	1	0	0	0	0	0
M.ORAL CAVITY	0	0	0	1	0	0	0	0
M.EAR	0	0	0	0	0	1	0	0
M.NECK	0	0	1	1	0	0	0	0
M.BREAST	0	0	0	0	2	0	0	0
M.POSTERIOR DORSUM	0	1	0	0	0	1	0	0
M.GENITALIA	1	0	0	0	0	0	0	0
M.TAIL	0	1	1	0	1	1	0	0

(3) 体重

投与期間中における群別の体重推移をTable 24,25及びFigure 11,12に示した。

雄においては、8000ppm群でほぼ全投与期間にわたって対照群に比べ2～43%、また2000ppm群で投与期間終期（90～104週）に対照群に比べ6～9%の体重抑制が認められた。

雌においては、8000ppm群でほぼ全投与期間にわたって対照群に比べ2～45%、また2000ppm群で投与期間終期（80～104週）に対照群に比べ8～16%の体重抑制が認められた。（Appendix B 3,4）

(4) 摂餌量

投与期間中における摂餌量（1日1匹当りの摂餌量）をTable 28,29及びFigure 13,14に示した。

雄においては、8000ppm群でほぼ全投与期間にわたって対照群に比べ2～22%の摂餌量低下が認められた。

雌においては、8000ppm群で投与期間中期以降の週（38～102週）に対照群に比べ7～27%の摂餌量低下が認められた。（Appendix C 3,4）

(5) 摂水量

投与期間中における摂水量（1日1匹当りの摂水量）をTable 30,31及びFigure 15,16に示した。

雄においては、8000ppm群で全投与期間にわたって対照群に比べ14～35%の摂水量低下が認められた。

雌においては、8000ppm群で全投与期間にわたって対照群に比べ15～48%の摂水量低下が認められた。（Appendix D 3,4）

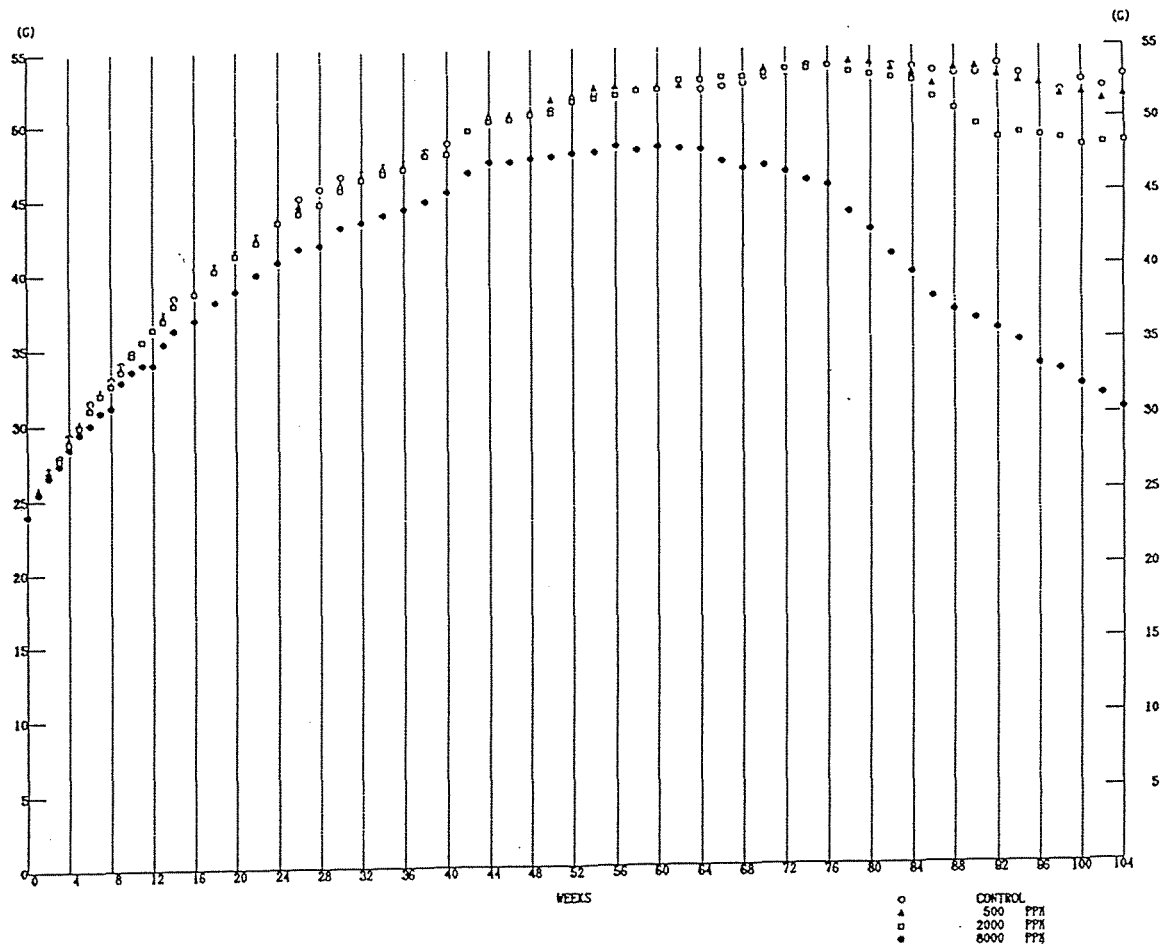


FIGURE 11 BODY WEIGHT CHANGES : MOUSE:MALE

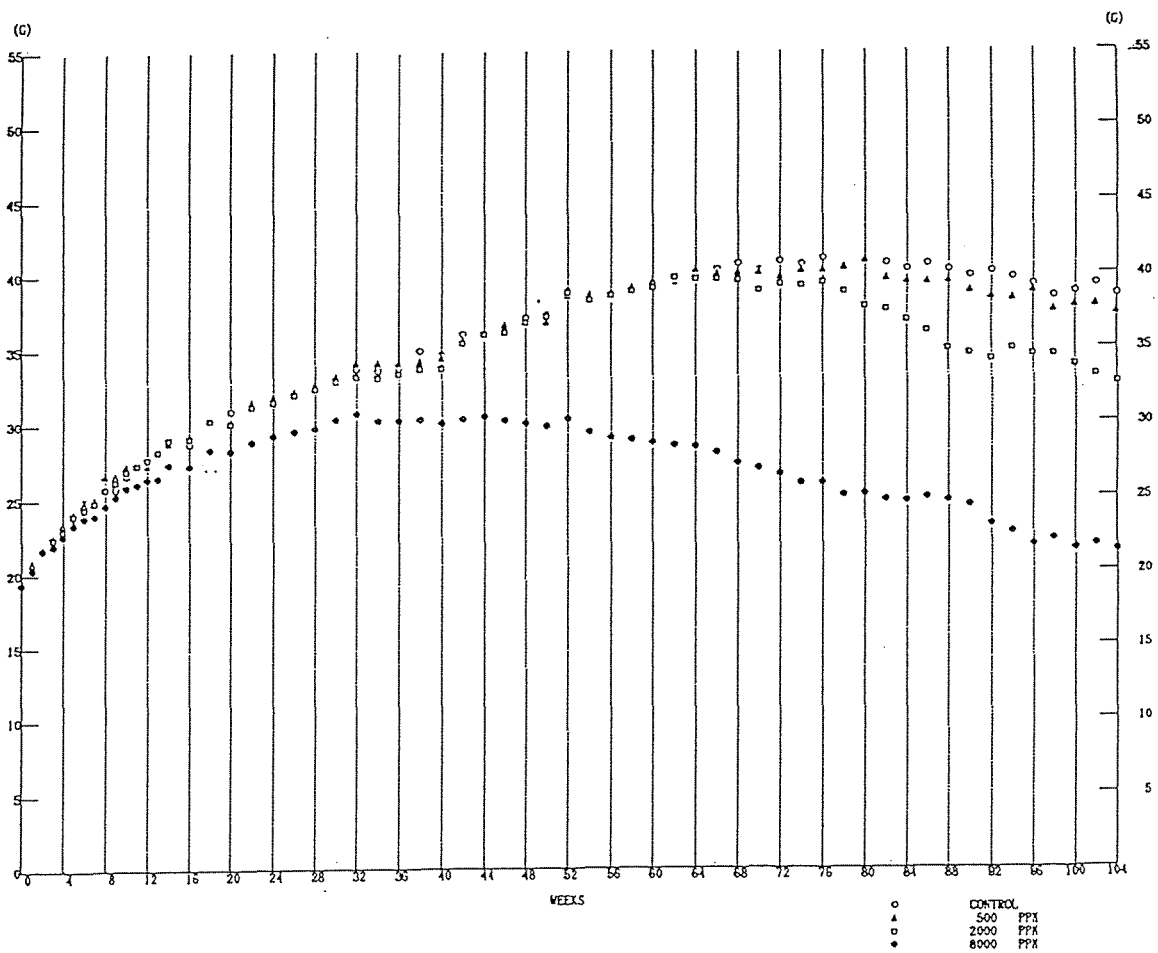


FIGURE 12 BODY WEIGHT CHANGES : MOUSE:FEMALE

TABLE 28 FOOD CONSUMPTION IN MALE MOUSE

Week-Day on Study	Control		500			2000			8000		
	Au.FC.	No.of Surviv.	Au.FC.	ppm % of cont.	No.of Surviv.	Au.FC.	ppm % of cont.	No.of Surviv.	Au.FC.	ppm % of cont.	No.of Surviv.
1-7	4.2 (50)	50	4.2 (50)	100	50	4.1 (50)	98	50	4.0 (49)	95	50
2-7	4.2 (50)	50	4.1 (50)	98	50	4.1 (50)	98	50	4.0 (50)	95	50
3-7	4.0 (50)	50	4.0 (50)	100	50	3.9 (50)	98	50	3.9 (50)	98	50
4-7	4.1 (50)	50	4.1 (50)	100	50	4.0 (50)	98	50	4.0 (50)	98	50
5-7	4.0 (50)	50	4.1 (50)	103	50	4.0 (50)	100	50	3.9 (50)	98	50
6-7	4.3 (50)	50	4.2 (50)	98	50	4.2 (49)	98	50	4.1 (50)	95	50
7-7	4.2 (50)	50	4.0 (50)	95	50	4.1 (50)	98	50	4.0 (50)	95	50
8-7	4.3 (50)	50	4.3 (50)	100	50	4.2 (50)	98	50	4.1 (50)	95	50
9-7	4.1 (50)	50	4.2 (50)	102	50	4.2 (50)	102	50	4.1 (50)	100	50
10-7	4.3 (50)	50	4.2 (50)	98	50	4.3 (50)	100	50	4.2 (50)	98	50
11-7	4.1 (50)	50	4.2 (50)	102	50	4.2 (50)	102	50	4.0 (50)	98	50
12-7	4.3 (50)	50	4.3 (50)	100	50	4.3 (50)	100	50	4.1 (50)	95	50
13-7	4.2 (50)	50	4.2 (50)	100	50	4.1 (50)	98	50	4.1 (50)	98	50
14-7	4.4 (50)	50	4.4 (49)	100	50	4.3 (50)	98	50	4.2 (49)	95	50
18-7	4.1 (50)	50	4.2 (50)	102	50	4.2 (50)	102	50	4.0 (50)	98	50
22-7	4.3 (50)	50	4.4 (50)	102	50	4.3 (50)	100	50	4.3 (50)	100	50
26-7	4.6 (50)	50	4.6 (50)	100	50	4.5 (50)	98	50	4.4 (50)	96	50
30-7	4.5 (50)	50	4.5 (50)	100	50	4.4 (50)	98	50	4.4 (50)	98	50
34-7	4.5 (50)	50	4.5 (50)	100	50	4.3 (50)	96	50	4.2 (50)	93	50
38-7	4.5 (50)	50	4.4 (50)	98	50	4.4 (50)	98	50	4.3 (49)	96	49
42-7	4.4 (50)	50	4.4 (50)	100	50	4.4 (50)	100	50	4.3 (49)	98	49
46-7	4.3 (50)	50	4.4 (50)	102	50	4.2 (49)	98	50	4.1 (49)	95	49
50-7	4.5 (50)	50	4.5 (49)	100	49	4.3 (50)	96	50	4.3 (48)	96	48
52-7	4.5 (50)	50	4.6 (48)	102	48	4.5 (50)	100	50	4.3 (48)	96	48
54-7	4.5 (50)	50	4.4 (48)	98	48	4.3 (50)	96	50	4.2 (48)	93	48
58-7	4.4 (50)	50	4.4 (46)	100	46	4.4 (50)	100	50	4.2 (48)	95	48
62-7	4.5 (48)	48	4.5 (45)	100	45	4.5 (49)	100	49	4.3 (46)	96	46
66-7	4.9 (46)	46	4.9 (45)	100	45	4.8 (48)	98	48	4.4 (46)	90	46
70-7	4.9 (45)	45	4.8 (45)	98	45	4.8 (47)	98	47	4.5 (43)	92	43
74-7	4.7 (44)	44	4.7 (44)	100	44	4.8 (46)	102	45	4.3 (43)	91	43
78-7	4.9 (44)	44	4.9 (42)	100	42	4.8 (45)	98	45	4.2 (42)	86	42
82-7	4.9 (44)	44	4.9 (42)	100	42	4.9 (44)	100	44	4.2 (42)	86	42
86-7	4.8 (43)	43	4.7 (41)	98	40	4.7 (42)	98	42	4.0 (40)	83	40
90-7	4.7 (40)	40	4.9 (39)	104	39	4.6 (40)	98	40	3.8 (36)	81	36
94-7	4.9 (36)	36	4.8 (38)	98	38	4.7 (34)	96	34	3.8 (30)	78	30
98-7	4.8 (36)	35	4.6 (38)	96	38	4.8 (29)	100	29	3.9 (27)	81	27
102-7	4.9 (33)	33	4.9 (35)	100	34	4.9 (26)	100	26	4.1 (26)	84	26
104-7	4.6 (31)	31	4.6 (33)	100	33	4.6 (25)	100	25	3.8 (26)	83	26

TABLE 29 FOOD CONSUMPTION IN FEMALE MOUSE

Week-Day on Study	Control		500 ppm			2000 ppm			8000 ppm		
	Au.FC.	No.of Surviv.	Au.FC.	% of cont.	No.of Surviv.	Au.FC.	% of cont.	No.of Surviv.	Au.FC.	% of cont.	No.of Surviv.
1-7	3.7 (50)	50	3.8 (50)	103	50	3.8 (50)	103	50	3.7 (50)	100	50
2-7	3.7 (50)	50	3.7 (50)	100	50	3.7 (50)	100	50	3.8 (50)	103	50
3-7	3.7 (50)	50	3.7 (50)	100	50	3.7 (50)	100	50	3.7 (50)	100	50
4-7	3.9 (50)	50	3.8 (50)	97	50	3.9 (50)	100	50	3.8 (50)	97	50
5-7	3.8 (50)	50	3.8 (50)	100	50	3.9 (50)	103	50	3.8 (50)	100	50
6-7	4.0 (50)	50	4.0 (50)	100	50	4.1 (50)	103	50	4.0 (50)	100	50
7-7	3.9 (50)	50	3.8 (50)	97	50	4.0 (50)	103	50	3.9 (50)	100	50
8-7	4.0 (50)	50	4.0 (50)	100	50	4.1 (50)	103	50	4.0 (50)	100	50
9-7	4.0 (50)	50	4.0 (50)	100	50	4.1 (50)	103	50	4.0 (50)	100	50
10-7	4.1 (50)	50	4.1 (50)	100	50	4.2 (50)	102	50	4.1 (50)	100	50
11-7	4.2 (50)	50	4.1 (50)	98	50	4.2 (50)	100	50	4.0 (50)	95	50
12-7	4.2 (50)	50	4.2 (50)	100	50	4.3 (50)	102	50	4.2 (50)	100	50
13-7	4.1 (50)	50	4.0 (50)	98	50	4.0 (50)	98	50	3.8 (50)	93	50
14-7	4.3 (50)	50	4.2 (50)	98	50	4.4 (50)	102	50	4.2 (50)	98	50
18-7	4.1 (50)	50	4.0 (50)	98	50	4.1 (50)	100	50	4.0 (50)	98	50
22-7	4.1 (50)	50	4.2 (50)	102	50	4.3 (50)	105	50	4.1 (50)	100	50
26-7	4.3 (50)	50	4.1 (50)	95	50	4.3 (50)	100	50	4.1 (50)	95	50
30-7	4.3 (50)	50	4.2 (50)	98	50	4.4 (50)	102	50	4.3 (50)	100	50
34-7	4.1 (50)	50	4.0 (50)	98	50	4.0 (50)	98	50	3.9 (49)	95	49
38-7	4.2 (50)	50	3.9 (50)	93	50	4.1 (50)	98	50	3.8 (49)	90	49
42-7	4.1 (49)	50	4.2 (50)	102	50	4.2 (50)	102	50	3.8 (49)	93	49
46-7	4.1 (50)	50	4.2 (50)	102	50	4.2 (50)	102	50	3.7 (49)	90	49
50-7	4.1 (50)	50	4.0 (50)	98	50	4.2 (48)	102	48	3.6 (48)	88	48
52-7	4.3 (50)	50	4.2 (50)	98	50	4.3 (48)	100	48	3.7 (48)	86	48
54-7	4.0 (50)	50	4.2 (50)	105	50	4.1 (48)	103	48	3.4 (48)	85	48
58-7	4.1 (49)	49	4.2 (50)	102	50	4.2 (47)	102	47	3.5 (47)	85	46
62-7	4.1 (49)	49	4.2 (50)	102	50	4.4 (47)	107	47	3.5 (43)	85	43
66-7	4.4 (49)	49	4.2 (50)	95	50	4.4 (46)	100	46	3.6 (42)	82	43
70-7	4.4 (48)	48	4.6 (50)	105	50	4.3 (46)	98	45	3.7 (39)	84	39
74-7	4.4 (47)	47	4.4 (49)	100	49	4.4 (42)	100	42	3.5 (38)	80	37
78-7	4.3 (45)	45	4.3 (45)	100	45	4.5 (41)	105	41	3.6 (36)	84	35
82-7	4.6 (44)	44	4.5 (43)	98	43	4.5 (41)	98	41	3.6 (30)	78	30
86-7	4.3 (42)	42	4.5 (40)	105	40	4.3 (39)	100	39	3.6 (23)	84	22
90-7	4.3 (39)	39	4.3 (40)	100	40	4.2 (37)	98	37	3.5 (18)	81	18
94-7	4.5 (36)	36	4.3 (39)	96	39	4.2 (31)	93	31	3.3 (16)	73	16
98-7	4.2 (34)	33	4.5 (33)	107	32	4.3 (24)	102	24	3.4 (8)	81	8
102-7	4.7 (29)	29	4.7 (30)	100	30	4.7 (20)	100	20	3.8 (5)	81	5
104-7	4.3 (29)	29	4.4 (29)	102	29	4.4 (18)	102	17	3.6 (5)	84	5

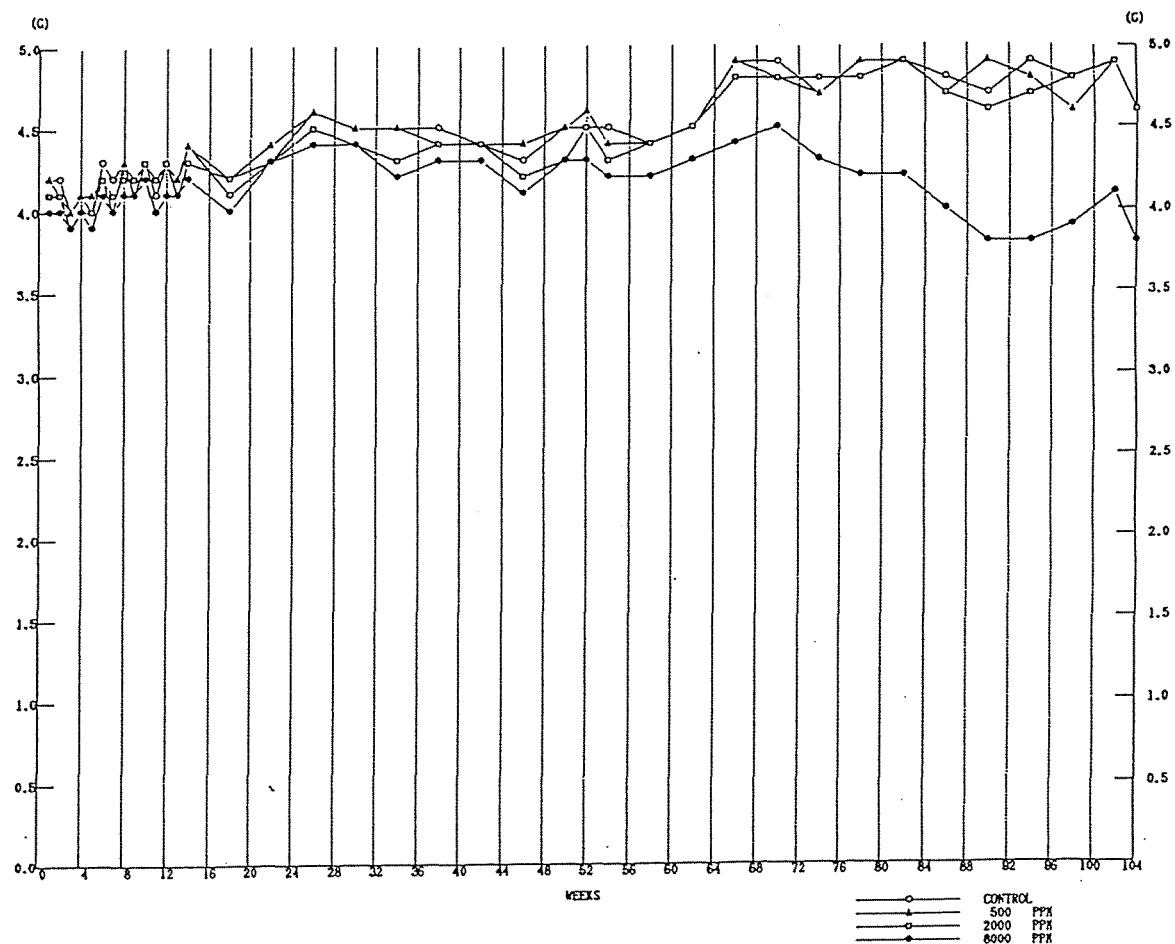


FIGURE 13 FOOD CONSUMPTION : MOUSE:MALE

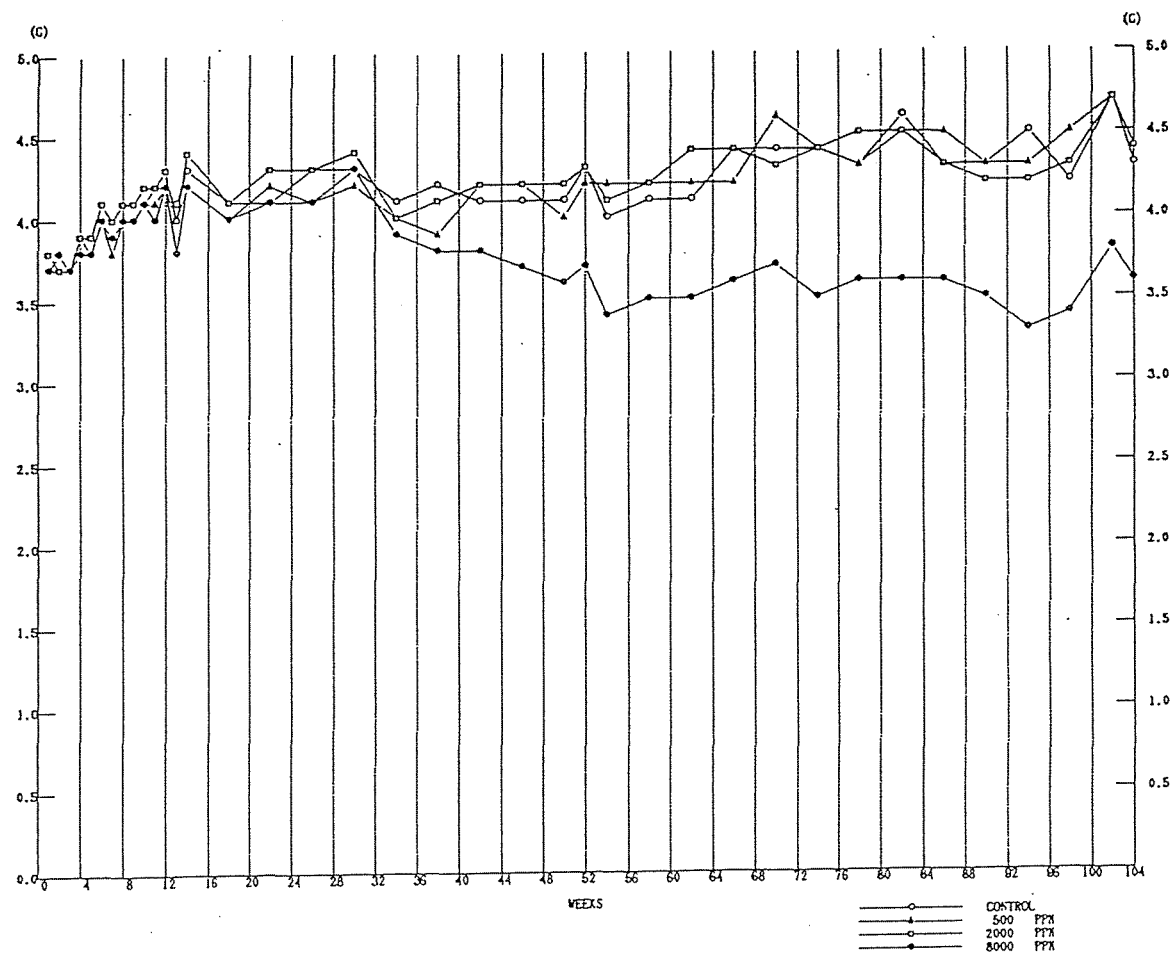


FIGURE 14 FOOD CONSUMPTION : MOUSE:FEMALE

TABLE 30 WATER CONSUMPTION IN MALE MOUSE

Week-Day on Study	Control		500 ppm			2000 ppm			8000 ppm		
	Au.WC.	No.of Surviv.	Au.WC.	% of cont.	No.of Surviv.	Au.WC.	% of cont.	No.of Surviv.	Au.WC.	% of cont.	No.of Surviv.
1-7	4.8 (50)	50	4.8 (50)	100	50	4.6 (50)	96	50	3.4 (50)	71	50
2-7	4.7 (50)	50	4.6 (50)	98	50	4.4 (50)	94	50	3.4 (50)	72	50
3-7	4.4 (50)	50	4.3 (49)	98	50	4.2 (50)	95	50	3.4 (50)	77	50
4-7	4.3 (50)	50	4.3 (49)	100	50	4.0 (50)	93	50	3.2 (50)	74	50
5-7	4.3 (50)	50	4.2 (50)	98	50	4.0 (50)	93	50	3.3 (50)	77	50
6-7	4.2 (50)	50	4.1 (50)	98	50	4.0 (50)	95	50	3.2 (50)	76	50
7-7	4.1 (49)	50	4.0 (49)	98	50	3.8 (50)	93	50	3.2 (50)	78	50
8-7	4.1 (50)	50	4.0 (50)	98	50	3.8 (50)	93	50	3.2 (50)	78	50
9-7	3.9 (50)	50	3.9 (50)	100	50	3.8 (50)	97	50	3.2 (50)	82	50
10-7	3.9 (50)	50	4.0 (50)	103	50	3.9 (50)	100	50	3.1 (50)	79	50
11-7	3.8 (50)	50	3.8 (50)	100	50	3.6 (50)	95	50	3.1 (50)	82	50
12-7	3.8 (50)	50	3.8 (50)	100	50	3.7 (50)	97	50	3.1 (50)	82	50
13-7	3.7 (50)	50	3.7 (50)	100	50	3.7 (50)	100	50	3.2 (50)	86	50
14-7	3.6 (50)	50	3.7 (50)	103	50	3.6 (50)	100	50	3.0 (50)	83	50
16-7	3.9 (50)	50	3.9 (50)	100	50	3.8 (50)	97	50	3.1 (50)	79	50
18-7	3.7 (50)	50	3.8 (50)	103	50	3.7 (50)	100	50	3.1 (50)	84	50
20-7	3.8 (50)	50	3.9 (50)	103	50	3.7 (50)	97	50	3.1 (50)	82	50
22-7	3.8 (50)	50	3.9 (50)	103	50	3.8 (50)	100	50	3.2 (50)	84	50
24-7	3.9 (50)	50	3.9 (50)	100	50	3.7 (50)	95	50	3.2 (50)	82	50
26-7	4.1 (50)	50	4.0 (50)	98	50	3.9 (50)	95	50	3.4 (50)	83	50
28-7	3.8 (49)	50	3.9 (50)	103	50	3.8 (50)	100	50	3.2 (50)	84	50
30-7	4.0 (50)	50	4.0 (50)	100	50	3.9 (50)	98	50	3.3 (50)	83	50
32-7	3.9 (50)	50	3.8 (50)	97	50	3.7 (50)	95	50	3.1 (50)	79	50
34-7	4.1 (50)	50	4.1 (50)	100	50	4.0 (50)	98	50	3.5 (50)	85	50
36-7	4.1 (50)	50	4.1 (50)	100	50	4.0 (50)	98	50	3.3 (50)	80	50
38-7	4.0 (50)	50	4.0 (50)	100	50	3.9 (50)	98	50	3.2 (49)	80	49
40-7	3.9 (50)	50	3.8 (50)	97	50	3.8 (50)	97	50	3.2 (49)	82	49
42-7	3.8 (50)	50	3.6 (50)	95	50	3.6 (50)	95	50	3.1 (49)	82	49
44-7	3.9 (50)	50	3.8 (50)	97	50	3.7 (50)	95	50	2.9 (49)	74	49
46-7	3.8 (50)	50	3.7 (50)	97	50	3.6 (50)	95	50	2.9 (49)	76	49
48-7	3.9 (50)	50	3.8 (49)	97	49	3.7 (50)	95	50	3.0 (48)	77	48
50-7	3.9 (50)	50	3.9 (49)	100	49	3.7 (50)	95	50	3.0 (48)	77	48
52-7	4.0 (50)	50	4.0 (48)	100	48	3.9 (50)	98	50	3.1 (48)	78	48
54-7	4.0 (50)	50	4.0 (48)	100	48	3.8 (50)	95	50	3.0 (48)	75	48
56-7	4.1 (50)	50	4.0 (48)	98	48	3.9 (50)	95	50	3.0 (48)	73	48
58-7	4.1 (50)	50	4.0 (46)	98	46	4.0 (50)	98	50	3.0 (48)	73	48
60-7	4.1 (50)	50	4.0 (45)	98	46	4.0 (50)	98	50	2.7 (46)	66	46
62-7	4.2 (48)	48	4.1 (45)	98	45	4.0 (49)	95	49	3.1 (46)	74	46
64-7	4.3 (46)	47	4.2 (45)	98	45	4.1 (48)	95	48	3.0 (46)	70	46
66-7	4.3 (46)	46	4.2 (45)	98	45	4.2 (48)	98	48	3.0 (46)	70	46
68-7	4.6 (46)	46	4.4 (45)	96	45	4.3 (47)	93	48	3.2 (45)	70	44
70-7	4.5 (45)	45	4.4 (45)	98	45	4.4 (46)	98	47	3.2 (43)	71	43
72-7	4.7 (45)	45	4.4 (45)	94	45	4.4 (45)	94	46	3.3 (43)	70	43
74-7	4.5 (44)	44	4.4 (44)	98	44	4.5 (45)	100	45	3.4 (43)	76	43
76-7	4.6 (44)	44	4.6 (43)	100	43	4.4 (43)	96	45	3.3 (42)	72	42
78-7	4.7 (44)	44	4.5 (42)	96	42	4.5 (43)	96	45	3.5 (42)	74	42
80-7	4.8 (44)	44	4.6 (42)	96	42	4.6 (43)	96	45	3.4 (42)	71	42
82-7	4.8 (43)	44	4.8 (42)	100	42	4.7 (44)	98	44	3.6 (42)	75	42
84-7	4.9 (43)	44	4.9 (42)	100	42	4.6 (40)	94	42	3.3 (40)	67	41
86-7	4.9 (42)	43	4.8 (41)	98	40	4.7 (40)	96	42	3.4 (39)	69	40
88-7	4.7 (40)	42	4.9 (38)	104	39	4.7 (37)	100	40	3.4 (38)	72	38
90-7	4.7 (37)	40	5.0 (39)	106	39	4.8 (36)	102	40	3.4 (36)	72	36
92-7	5.0 (36)	37	4.8 (37)	96	38	4.5 (33)	90	37	3.5 (32)	70	32
94-7	5.0 (35)	36	4.8 (37)	96	38	4.7 (30)	94	34	3.3 (30)	66	30
96-7	5.0 (35)	36	4.9 (37)	98	38	4.5 (28)	90	32	3.4 (30)	68	30
98-7	5.1 (35)	35	4.7 (36)	92	38	4.8 (26)	94	29	3.4 (27)	67	27
100-7	5.1 (31)	33	5.0 (35)	98	36	4.8 (27)	94	28	3.5 (26)	69	26
102-7	5.1 (32)	33	4.9 (33)	96	34	4.8 (25)	94	26	3.7 (26)	73	26
104-7	5.1 (30)	31	4.7 (30)	92	33	4.7 (24)	92	25	3.3 (26)	65	26

TABLE 31 WATER CONSUMPTION IN FEMALE MOUSE

Week-Day on Study	Control		500 ppm			2000 ppm			8000 ppm		
	Au.WC.	No.of Surviv.	Au.WC.	% of cont.	No.of Surviv.	Au.WC.	% of cont.	No.of Surviv.	Au.WC.	% of cont.	No.of Surviv.
1-7	4.5 (50)	50	4.5 (50)	100	50	4.6 (50)	102	50	3.5 (50)	78	50
2-7	4.4 (50)	50	4.4 (50)	100	50	4.5 (50)	102	50	3.5 (50)	80	50
3-7	4.3 (50)	50	4.4 (50)	102	50	4.4 (49)	102	50	3.6 (50)	84	50
4-7	4.2 (50)	50	4.3 (49)	102	50	4.6 (49)	110	50	3.5 (49)	83	50
5-7	4.4 (50)	50	4.5 (50)	102	50	4.9 (49)	111	50	3.5 (49)	80	50
6-7	4.3 (47)	50	4.4 (49)	102	50	4.7 (47)	109	50	3.6 (50)	84	50
7-7	4.3 (49)	50	4.3 (49)	100	50	4.6 (46)	107	50	3.5 (49)	81	50
8-7	4.3 (49)	50	4.3 (48)	100	50	4.8 (47)	112	50	3.5 (50)	81	50
9-7	4.4 (49)	50	4.3 (49)	98	50	4.6 (48)	105	50	3.5 (50)	80	50
10-7	4.4 (49)	50	4.4 (49)	100	50	4.7 (48)	107	50	3.6 (50)	82	50
11-7	4.5 (49)	50	4.3 (47)	96	50	4.4 (48)	98	50	3.5 (50)	78	50
12-7	4.5 (49)	50	4.3 (49)	96	50	4.4 (49)	98	50	3.5 (50)	78	50
13-7	4.3 (50)	50	4.1 (49)	95	50	4.1 (47)	95	50	3.4 (50)	79	50
14-7	4.3 (50)	50	4.2 (50)	98	50	4.2 (48)	98	50	3.4 (50)	79	50
16-7	4.3 (50)	50	4.1 (48)	95	50	4.3 (50)	100	50	3.6 (50)	84	50
18-7	4.3 (50)	50	4.3 (50)	100	50	4.4 (49)	102	50	3.4 (50)	79	50
20-7	4.0 (49)	50	4.0 (48)	100	50	4.2 (45)	105	50	3.4 (50)	85	50
22-7	4.4 (50)	50	4.5 (49)	102	50	4.7 (47)	107	50	3.5 (50)	80	50
24-7	4.4 (49)	50	4.3 (48)	98	50	4.4 (49)	100	50	3.5 (50)	80	50
26-7	4.5 (50)	50	4.4 (49)	98	50	4.4 (49)	98	50	3.6 (50)	80	50
28-7	4.3 (50)	50	4.4 (50)	102	50	4.4 (48)	102	50	3.5 (50)	81	50
30-7	4.3 (50)	50	4.1 (50)	95	50	4.4 (48)	102	50	3.6 (50)	84	50
32-7	4.2 (50)	50	4.1 (50)	98	50	4.0 (50)	95	50	3.4 (49)	81	49
34-7	4.4 (50)	50	4.3 (49)	98	50	4.3 (48)	98	50	3.5 (49)	80	49
36-7	4.2 (49)	50	4.3 (50)	102	50	4.2 (50)	100	50	3.5 (49)	83	49
38-7	4.3 (50)	50	4.1 (48)	95	50	4.3 (47)	100	50	3.4 (49)	79	49
40-7	4.1 (50)	50	4.2 (49)	102	50	4.1 (48)	100	50	3.3 (49)	80	49
42-7	3.9 (49)	50	4.0 (48)	103	50	3.9 (47)	100	50	3.1 (49)	79	49
44-7	4.0 (50)	50	4.0 (48)	100	50	4.1 (48)	103	50	3.3 (49)	83	49
46-7	4.0 (50)	50	4.1 (50)	103	50	4.2 (48)	105	50	3.1 (48)	78	49
48-7	3.9 (50)	50	4.0 (48)	103	50	4.2 (47)	108	49	3.0 (48)	77	48
50-7	3.9 (49)	50	4.1 (48)	105	50	4.1 (48)	105	48	3.1 (48)	79	48
52-7	3.9 (50)	50	3.9 (50)	100	50	3.7 (47)	95	48	2.9 (48)	74	48
54-7	4.0 (49)	50	4.0 (49)	100	50	3.9 (48)	98	48	2.9 (48)	73	48
56-7	3.9 (48)	49	3.9 (49)	100	50	3.8 (48)	97	47	2.8 (47)	72	47
58-7	4.0 (48)	49	4.0 (50)	100	50	3.9 (46)	98	47	2.8 (47)	70	46
60-7	4.0 (49)	49	4.0 (50)	100	50	4.1 (46)	103	47	2.7 (46)	68	46
62-7	3.7 (49)	49	3.5 (50)	95	50	3.8 (47)	103	47	2.7 (43)	73	43
64-7	4.3 (49)	49	4.1 (50)	95	50	4.1 (45)	95	46	2.9 (43)	67	43
66-7	4.1 (48)	49	4.0 (50)	98	50	3.9 (43)	95	46	2.8 (43)	68	43
68-7	4.3 (47)	49	4.0 (48)	93	50	4.1 (45)	95	46	2.7 (42)	63	41
70-7	4.2 (47)	48	4.2 (50)	100	50	4.1 (45)	98	45	2.8 (39)	67	39
72-7	4.3 (47)	48	4.1 (49)	95	49	4.2 (41)	98	43	2.7 (39)	63	39
74-7	4.3 (47)	47	4.3 (47)	100	49	4.5 (42)	105	42	2.8 (38)	65	37
76-7	4.5 (46)	46	4.2 (47)	93	47	4.6 (41)	102	41	2.7 (35)	60	36
78-7	4.3 (45)	45	4.4 (44)	102	45	4.2 (40)	98	41	2.5 (35)	58	35
80-7	4.3 (45)	45	4.3 (43)	100	43	4.4 (41)	102	41	2.6 (30)	60	31
82-7	4.5 (44)	44	4.6 (41)	102	43	4.5 (40)	100	41	2.7 (30)	60	30
84-7	4.5 (43)	43	4.5 (41)	100	42	4.3 (39)	96	40	2.5 (25)	56	25
86-7	4.5 (41)	42	4.7 (39)	104	40	4.5 (36)	100	39	2.7 (23)	60	22
88-7	4.6 (41)	41	4.5 (40)	98	40	4.3 (37)	93	38	2.6 (21)	57	21
90-7	4.5 (39)	39	4.2 (40)	93	40	4.3 (35)	96	37	2.5 (18)	56	18
92-7	4.6 (37)	37	4.3 (39)	93	39	4.2 (34)	91	34	2.4 (16)	52	16
94-7	4.4 (35)	36	4.2 (39)	95	39	4.0 (31)	91	31	2.5 (16)	57	16
96-7	4.6 (34)	35	4.5 (37)	98	36	4.3 (26)	93	26	2.5 (11)	54	11
98-7	4.7 (33)	33	4.3 (33)	91	32	4.2 (24)	89	24	2.6 (8)	55	8
100-7	4.6 (30)	30	4.5 (31)	98	31	4.4 (22)	96	22	2.6 (7)	57	6
102-7	4.5 (29)	29	4.2 (30)	93	30	4.0 (20)	89	20	2.6 (5)	58	5
104-7	4.6 (29)	29	4.1 (29)	89	29	3.8 (18)	83	17	2.6 (5)	57	5

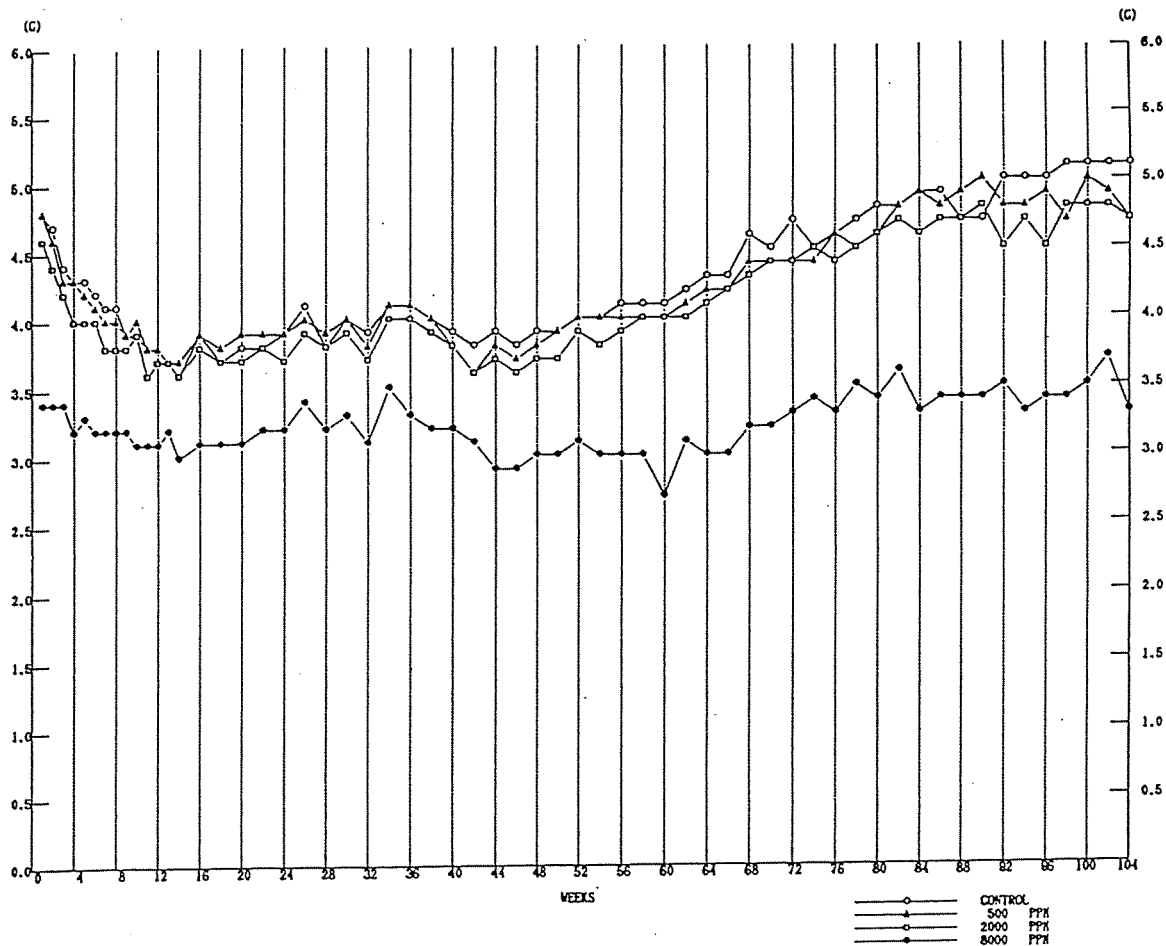


FIGURE 15 WATER CONSUMPTION : MOUSE:MALE

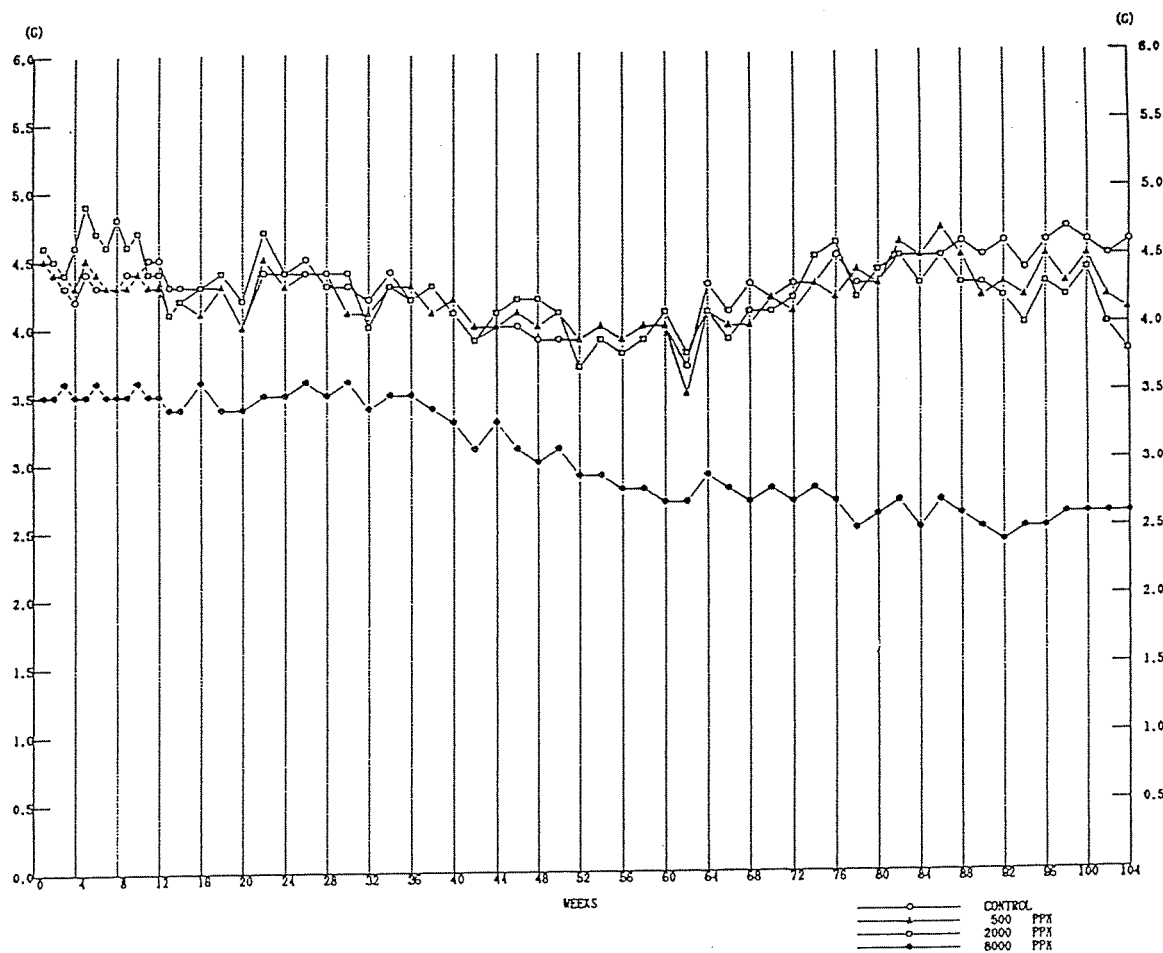


FIGURE 16 WATER CONSUMPTION : MOUSE:FEMALE

Ⅲ - 2 - 2 血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査

(1) 血液学的検査

血液学的検査の結果をAppendix E 3,4 (総括表)、Appendix R 3,4 (個体表) に示した。

雄では8000ppm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た。その他、8000ppm群で好酸球比の減少がみられた。

雌では8000ppm、2000ppm群で血小板数の減少が認められた。

(2) 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果をAppendix F 3,4 (総括表)、Appendix S 3,4 (個体表) に示した。

雄では8000ppm群でGOT、GPT、LDH、ALP、LAP、CPKの増加及びグルコース、トリグリセライドの減少が認められ、2000ppm群でもGOT、GPT、LDH、ALPの増加が認められた。なお、LDHに関しては対照群と2000ppm群の平均値を比較すると2000ppm群の方が低値であるが、これは対照群にLDH値の著しく高い動物 (LDH: 16110 IU/l) が存在したために対照群の平均値が2000ppm群より高くなったものであり、実際の統計学的有意差はLDHが増加したために生じたものであった。その他、2000ppm群で尿素窒素の減少がみられた。

雌では8000ppm群でGOT、GPT、LDH、ALP、CPKの増加及びグルコース、トリグリセライド、リン脂質、アルブミン、カルシウムの減少が認められ、2000ppm群でもGOT、GPT、LDH、ALP、LAPの増加及びグルコース、トリグリセライドの減少が認められた。

(3) 尿検査

尿検査の結果をAppendix G 3,4 (総括表)、Appendix T 3,4 (個体表) に示した。

雄では8000ppm群でpHの低下が認められた。

雌では8000ppm群でpHの低下及び蛋白、ウロビリノーゲンの増加、グルコース、潜血の陽性例の増加が認められ、2000ppm群でも蛋白の増加、グルコース、潜血の陽性例の増加が認められた。

Ⅲ - 2 - 3 病理学的検査

(1) 剖検

解剖時に観察された剖検所見をAppendix H 5~8 (総括表)、Appendix U 3,4 (個体表) に示した。それらのうち、対照群と比較して投与群に特徴的あるいは発生率の高かった所見について以下に述べる。

雄では死亡／瀕死例の2000ppm群で肝臓の結節が観察される例がやや多く、定期解剖例でも、投与群には肝臓の結節が観察される例が多かった。雌では、死亡／瀕死例の投与群には肺の赤色点／斑、肝臓の赤色点／斑と結節が観察される例が多く、定期解剖例でも、肝臓の結節が観察される例が多かった。

(2) 臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量と体重比をAppendix I 3,4 (実重量総括表)、Appendix J 3,4 (体重比総括表)、Appendix V 3,4 (実重量個体表) Appendix W 3,4 (体重比個体表) に示した。

雄の8000ppm群は対照群と比較して、全臓器とも体重比の有意な高値を示したが、実重量では肺にのみ有意な高値が認められ、精巣 (左側のみ)、心臓、腎臓及び脳については有意な低値が示された。2000ppm群には心臓と腎臓の実重量に有意な低値が認められた。

雌では8000ppm群に肺の実重量と体重比、心臓、腎臓、肝臓及び脳の体重比の有意な高値、卵巣の実重量と体重比 (左側のみ)、副腎と脳の実重量の有意な低値がみられた。2000ppm群には肺、腎臓及び心臓の実重量と体重比、脾臓と脳の体重比の有意な高値、卵巣の実重量 (右側のみ) の有意な低値がみられた。

なお、雄の8000ppm群、雌の8000ppm群と2000ppm群の解剖時体重は対照群と比較して有意な低値を示した。

(3) 病理組織学的検査

非腫瘍性病変の結果をAppendix K 5~8 (総括表) に示した。腫瘍性病変の結果はAppendix L 3,4 に担腫瘍動物数および腫瘍数、Appendix M 3,4 に発生率を解剖時期とともに、Appendix N 3,4に統計解析 (Peto検定、Cochran-Armitage検定、Fisher検定) の結果とともに示した。また、病理

組織学的検査の個体表をAppendix X 3,4に載せた。

鼻腔

雌雄の8000ppm群（死亡／瀕死例と定期解剖例）に鼻炎、嗅上皮の萎縮、呼吸上皮の核増大の有意な発生増加が認められた。また、8000ppm群の雌雄の死亡／瀕死例と雄の定期解剖例、2000 ppm群の雌の死亡／瀕死例と雌雄の定期解剖例に嗅上皮（支持細胞）の核増大の有意な発生増加がみられた。その他、雄の死亡／瀕死例の8000ppm群にエオジン好性変化：嗅上皮の発生増加と呼吸上皮化生の発生減少、2000ppm群にエオジン好性変化：嗅上皮と呼吸上皮化生の発生減少がみられ、定期解剖例の8000ppm群にエオジン好性変化：嗅上皮と呼吸上皮化生の発生減少、2000ppm群にエオジン好性変化：呼吸上皮と呼吸上皮化生の発生減少、500ppm群に呼吸上皮化生の発生減少が認められた。また、雌の死亡／瀕死例の8000ppm群にエオジン好性変化：呼吸上皮の発生増加と呼吸上皮化生の発生減少、呼吸上皮の萎縮、2000ppm群に呼吸上皮化生の発生減少がみられ、定期解剖例の8000ppm群に呼吸上皮化生の発生減少、2000ppm群に鼻炎の発生増加、エオジン好性変化：呼吸上皮と呼吸上皮化生の発生減少が認められた。（Table 32）

腫瘍性病変については、雌の腺癌の発生がPeto検定（死亡率法、死亡率法＋有病率法）で投与群に増加傾向が認められたが、その発生数は8000 ppm群の1例であった。その他、雄の8000ppm群に鼻腔神経上皮腫が1例、雌の2000ppm群に乳頭腫が1例観察された。

TABLE 32 NUMBER OF MOUSE WITH SELECTED NASAL LESIONS

Group	Male				Female			
	Control	500 ppm	2000 ppm	8000 ppm	Control	500 ppm	2000 ppm	8000 ppm
Number of examined animal	50	50	50	50	50	50	50	50
Rhinitis	1	2	1	25	2		7	42
Respiratory metaplasia	40	40	15		30	27	1	
Nuclear enlargement:olfactory epithelium			9	49			41	33
Nuclear enlargement:respiratory epithelium				31				41
Atrophy:olfactory epithelium			1	48			1	42
Atrophy:respiratory epithelium								26
Adenocarcinoma								1
Papilloma							1	
Ethesioncuroepithelioma				1				

肝臓

雄の定期解剖例では8000ppm群に血管拡張の発生増加、2000ppm群に脂肪変性の発生増加がみられた。雌では死亡／瀕死例の8000ppm群と2000ppm群に子宮腫瘍の転移の発生減少、定期解剖例では2000ppm群と500ppm群に肉芽形成の発生例数の発生減少がみられた。（Table 33）

TABLE 33 NUMBER OF MOUSE WITH SELECTED LIVER LESIONS

Group Number of examined animal	Male				Female			
	Control	500 ppm	2000 ppm	8000 ppm	Control	500 ppm	2000 ppm	8000 ppm
	50	50	50	50	50	50	50	50
Angiectasis	2	3	4	16	6	3	5	1
Hepatocellular adenoma	7	16	22	8	4	30	20	2
Hepatocellular carcinoma	15	20	23	36		6	30	45
Hemangioendothelioma	3	8	8	4		3	1	2
Histiocytic sarcoma	2		3	3	1	3		2

腫瘍性病変については、肝細胞腺腫の発生が雄の2000ppm群、雌の2000ppm群と500ppm群で対照群と比較してFisher検定により発生率の増加が認められた。しかし、Cochran-Armitage検定では雌の投与群間の肝細胞腺腫の発生に減少傾向が示された。これに対し、肝細胞癌の発生は雌雄ともPeto検定（死亡率法、有病率法、死亡率法＋有病率法）とCochran-Armitage検定で投与群に増加傾向が認められ、Fisher検定でも雄の8000ppm群と雌の全投与群に発生率の増加が示された。また、肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた統計処理でも雌雄にPeto検定（死亡率法、有病率法、死亡率法＋有病率法）とCochran-Armitage検定で投与群に増加傾向が認められ、Fisher検定でも雄の8000ppm群と雌の全投与群に発生率の増加が示された。

(Table 34,35)

TABLE 34 NEOPLASTIC LESIONS (LIVER) INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS : MOUSE:MALE

Group Name	Control	500 ppm	2000 ppm	8000 ppm
SITE : liver TUMOUR : hepatocellular adenoma				
Overall Rates(a)	7/50 (14.0)	16/50 (32.0)	22/50 (44.0)	8/50 (16.0)
Adjusted Rates(b)	19.35	45.45	56.00	26.92
Terminal Rates(c)	6/31 (19.4)	15/33 (45.5)	14/25 (56.0)	7/26 (26.9)
Standard Rates(d)	P=-----			
Prevalence Rates(d)	P=0.7888			
Combind analysis(d)	P=-----			
Cochran-Armitage Test(e)	P=0.2454			
Fisher Exact Test(e)		P=0.0704	P=0.0109†	P=0.4854
SITE : liver TUMOUR : hepatocellular carcinoma				
Overall Rates(a)	15/50 (30.0)	20/50 (40.0)	23/50 (46.0)	36/50 (72.0)
Adjusted Rates(b)	29.03	42.86	56.00	84.62
Terminal Rates(c)	9/31 (29.0)	13/33 (39.4)	14/25 (56.0)	22/26 (84.6)
Standard Rates(d)	P=0.0196†			
Prevalence Rates(d)	P<0.0001**			
Combind analysis(d)	P<0.0001**			
Cochran-Armitage Test(e)	P<0.0001**			
Fisher Exact Test(e)		P=0.2981	P=0.1801	P=0.0119†
SITE : liver TUMOUR : hepatocellular adenoma, hepatocellular carcinoma				
Overall Rates(a)	21/50 (42.0)	31/50 (62.0)	37/50 (74.0)	39/50 (78.0)
Adjusted Rates(b)	45.16	74.29	88.00	92.59
Terminal Rates(c)	14/31 (45.2)	24/33 (72.7)	22/25 (88.0)	24/26 (92.3)
Standard Rates(d)	P=0.0196†			
Prevalence Rates(d)	P<0.0001**			
Combind analysis(d)	P<0.0001**			
Cochran-Armitage Test(e)	P=0.0025**			
Fisher Exact Test(e)		P=0.1696	P=0.0646	P=0.0456†

TABLE 35

NEOPLASTIC LESIONS (LIVER) INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS : MOUSE:FEMALE

Group Name	Control	500 ppm	2000 ppm	8000 ppm
SITE : liver TUMOUR : hepatocellular adenoma				
Overall Rates(a)	4/50 (8.0)	30/50 (60.0)	20/50 (40.0)	2/50 (4.0)
Adjusted Rates(b)	11.11	83.33	52.00	20.00
Terminal Rates(c)	3/29 (10.3)	24/29 (82.8)	8/17 (47.1)	1/ 5 (20.0)
Standard Rates(d)	P=-----			
Prevalence Rates(d)	P=0.9716			
Combind analysis(d)	P=-----			
Cochran-Armitage Test(e)	P=0.0002**			
Fisher Exact Test(e)		P<0.0001**	P=0.0024**	P=0.3574
SITE : liver TUMOUR : hepatocellular carcinoma				
Overall Rates(a)	0/50 (0.0)	6/50 (12.0)	30/50 (60.0)	45/50 (90.0)
Adjusted Rates(b)	0.0	11.63	81.82	100.00
Terminal Rates(c)	0/29 (0.0)	2/29 (6.9)	13/17 (76.5)	5/ 5(100.0)
Standard Rates(d)	P<0.0001**?			
Prevalence Rates(d)	P<0.0001**?			
Combind analysis(d)	P<0.0001**?			
Cochran-Armitage Test(e)	P<0.0001**			
Fisher Exact Test(e)		P=0.0190*	P<0.0001**	P<0.0001**
SITE : liver TUMOUR : hepatocellular adenoma,hepatocellular carcinoma				
Overall Rates(a)	4/50 (8.0)	34/50 (68.0)	41/50 (82.0)	46/50 (92.0)
Adjusted Rates(b)	11.11	86.67	86.55	100.00
Terminal Rates(c)	3/29 (10.3)	25/29 (86.2)	16/17 (94.1)	5/ 5(100.0)
Standard Rates(d)	P<0.0001**?			
Prevalence Rates(d)	P<0.0001**?			
Combind analysis(d)	P<0.0001**			
Cochran-Armitage Test(e)	P<0.0001**			
Fisher Exact Test(e)		P<0.0001**	P<0.0001**	P<0.0001**

乳腺

雌の腺癌の発生がPeto検定（有病率法）で投与群に増加傾向が認められた。

心臓

雄の血管内皮腫の発生がPeto検定（有病率法）とCochran-Armitage検定で投与群に増加傾向が認められた。

脾臓

雄の2000ppm群の定期解剖例に濾胞増生の発生増加、雌の8000ppm群の死亡／瀕死例に子宮腫瘍の転移の発生減少が認められた。また、雄の血管内皮腫と悪性リンパ腫の発生がPeto検定（有病率法）で投与群に増加傾向が認められた。雌では悪性リンパ腫の発生がPeto検定（有病率法）で投与群に増加傾向が認められた。

リンパ節

雌の8000ppm群の死亡／瀕死例に子宮腫瘍の転移の発生減少が認められた。また、雌の悪性リンパ腫の発生がCochran-Armitage検定で投与群に減少傾向が認められた。

下垂体

雌の腺腫の発生がCochran-Armitage検定で投与群に減少傾向が認められ、Fisher検定では8000ppm群に発生率の減少が示された。

ハーダー腺

雌の腺腫の発生がPeto検定（有病率法）で投与群に増加傾向が認められた。

全臓器

悪性リンパ腫の発生を全臓器で集計して統計処理すると、雄ではPeto検定（有病率法）で増加傾向、雌ではCochran-Armitage検定で減少傾向が示された。

血管内皮腫：良性と血管内皮腫について全臓器で集計して統計処理すると、血管内皮腫：良性では雄にPeto検定（有病率法）で増加傾向、血管内皮腫は雌にPeto検定（死亡率法）で減少傾向が示された。

気管

雌雄の8000ppm群（死亡／瀕死例と定期解剖例）に上皮の萎縮の有意な発生増加が示された。また、8000ppm群の雄の定期解剖例では上皮の核増大の増加がみられた。（Table 36）

TABLE 36 NUMBER OF MOUSE WITH SELECTED TRACHEA LESIONS

Group Number of examined animal	Male				Female			
	Control 50	500 ppm 50	2000 ppm 50	8000 ppm 50	Control 50	500 ppm 50	2000 ppm 50	8000 ppm 50
Nuclear enlargement:epithelium				17				
Atrophy: epithelium				42			2	49

肺／気管支

雌雄の8000ppm群（死亡／瀕死例と定期解剖例）に上皮（気管支上皮）の萎縮と気管支上皮の核増大の有意な発生増加がみられた。2000ppm群でも、気管支上皮の核増大が雌の死亡／瀕死例、気管支上皮の萎縮が雌の定期解

剖例で有意な発生増加を示した。また、8000ppm群の雌の死亡／瀕死例と雌雄の定期解剖例に泡沫状細胞の出現の発生増加がみられた。その他、雌の2000ppm群の死亡／瀕死例には白血病細胞の浸潤の発生減少が示された。(Table 37)

TABLE 37 NUMBER OF MOUSE WITH SELECTED LUNG/BRONCHUS LESIONS

Group Number of examined animal	Male				Female			
	Control 50	500 ppm 50	2000 ppm 50	8000 ppm 50	Control 50	500 ppm 50	2000 ppm 50	8000 ppm 50
Nuclear enlargement:bronchial epithelium				31		1	22	48
Atrophy:epithelium				43			7	50
Accumulation of foamy cell	1			27		1	4	45
Bronchiolar-alveolar adenoma	3	2	5	1		1	3	1
Bronchiolar-alveolar carcinoma	6	8	8	4	1		3	

腎臓

雄の8000ppm群（死亡／瀕死例と定期解剖例）に近位尿細管の核増大の有意な発生増加がみられた。なお、雄の近位尿細管上皮の空胞化は8000ppm群で死亡／瀕死例では発生増加、定期解剖例では発生減少、2000ppm群と500ppm群の定期解剖例では発生増加していた。その他、雌の8000ppm群の死亡／瀕死例では子宮腫瘍の転移と硝子滴の発生減少が観察された。

(Table 38)

TABLE 38 NUMBER OF MOUSE WITH SELECTED KIDNEY LESIONS

Group Number of examined animal	Male				Female			
	Control 50	500 ppm 50	2000 ppm 50	8000 ppm 50	Control 50	500 ppm 50	2000 ppm 50	8000 ppm 50
Nuclear enlargement:proximal tubule				39				8
Trasitional cell papilloma						1		

歯

雄の8000ppm群の死亡／瀕死例と定期解剖例に異形成の発生減少が認められた。

精巣

雄の8000ppm群と2000ppm群の定期解剖例に鉍質沈着の発生減少が認められた。

包皮腺

雄の2000ppm群の定期解剖例に炎症の発生増加が認められた。

卵巢

雌の8000ppm群と2000ppm群の死亡／瀕死例に子宮腫瘍の転移の発生減少、500ppm群では囊胞の発生増加が観察された。

子宮

雌の2000ppm群の死亡／瀕死例に囊胞状変化の発生増加が観察された。

脳

雄の500ppm群の定期解剖例に石灰沈着の発生増加が観察された。

(4) 死因

病理学的にみた死亡／瀕死例の死因を Table 39に示した。

雄の8000ppm群は対照群と比較して肝臓腫瘍が死因と考えられた例がやや多かった(8000ppm群15、対照群9)。雌の8000ppm群と2000ppm群は肝臓腫瘍が死因と考えられた例が多く(8000ppm群31、2000ppm群8、対照群1)、また2000ppm群では白血病(主に悪性リンパ腫)による死亡も多くみられた(2000ppm群14、対照群6)。

TABLE 39 CAUSE OF DEATH :MOUSE

Group	Male				Female			
	Control	500ppm	2000ppm	8000ppm	Control	500ppm	2000ppm	8000ppm
Number of dead/moribund animal	19	17	25	24	21	21	33	45
Hepatic lesion	1				1			
Hemorrhage	1			3				
Urinary retention	1	1	1					
Tumor death.								
subcutis					1	1	2	1
nasal				1				1
spleen	2		3	1				1
liver	9	8	11	15	1	2	8	31
pituitary			2			1	1	1
uterus					10	5	6	4
leukemia	4	3	7	4	6	12	14	4
others	1	2						1
Others					1		1	1
No microscopical confirmation		3	1		1		1	

IV 考察

－がん原性試験の投与濃度の決定－

投与濃度はがん原性予備試験（13週間）の結果及び次の事項を考慮し、決定した。

- ① 最高投与濃度は発がんが証明できる濃度であること。また、がんの種類、発生部位なども把握できること。
- ② 中間投与濃度は発がんの可能性のボーダーライン近辺であること。
- ③ 最低投与濃度は発がんの生じない濃度であること。

がん原性予備試験では、ラット、マウスともに1,4-ジオキサンを25000, 10000, 4000, 1600, 640, 0ppmの濃度になるように飲水に混ぜ、13週間自由摂取させた。その結果、25000ppm群ではラット、マウスともに1例死亡し、生存した動物の最終体重値は対照群に比べ20%以上の低下がみられ、病理組織学的には鼻腔、気管、肝臓、脳などに強い毒性症状が示された。10000ppm群ではラットの雌に対照群に比べ12%の体重値の低下、雌雄に35%以上の摂水量の低下がみられ、また、鼻腔、気管、肝臓などに変化を認めた。マウスでは体重値は対照群と比べ10%以内の低下にとどまったが、摂水量は雄で48%、雌で30%の低下を示し、病理組織学的には鼻腔、気管、肺、肝臓などに変化がみられた。4000ppm群ではラットで体重値の低下は極くわずかであったが、摂水量が対照群に比べ雄では30%、雌では20%の低下を示し、また、鼻腔、気管、肝臓などに変化を認めた。マウスでは体重値の低下はほとんどなく、摂水量も雄に14%の低下をみたとどまったが、病理組織学的な変化が鼻腔、気管、肺、肝臓などにみられた。1600ppm群ではラット、マウスともに体重値の低下はほとんどなく、摂水量もラットでは雄で17%、雌で11%、マウスでは雄に14%の低下が示された程度であった。また、病理組織学的にはラットでは鼻腔、肝臓などに、またマウスでは肺に変化がみられた。640ppm群ではラット、マウスともに顕著な変化は認められなかった。

これより、ラットでは10000ppm以上の群で体重値と摂水量の低下、病理組織学的に強い変化を認め、4000ppm群で摂水量の低下と鼻腔、気管、肝臓などの変化、1600ppm群で鼻腔、肝臓に変化がみられた。また、マウスでは25000ppm群はラットの10000ppm以上の群と同様の所見が示され、10000ppm群と4000ppm群では摂水量の低下と鼻腔、気管、肺、肝臓などの変化、1600ppm群では肺に変化がみられたにとどまった。以上のことから、ラットの1,4-ジオキサンに対する感受性はマウスよりも高いことがうかがえた。

これまでの1,4-ジオキサンを飲水に混ぜて投与したがん原性試験に関する

報告では、NCI (1978) が5000ppm、10000ppmの濃度でラットの雌雄に鼻腔の腫瘍（扁平上皮癌）、雌に肝細胞腺腫、マウスの雌雄に肝細胞癌がみられたことが報告（文献 5）されていることから、少なくとも1,4-ジオキサンは5000ppm以上の濃度では鼻腔や肝臓に対して発がん作用のあることが、ほぼ間違いないものと推察された。

以上の資料をもとにがん原性試験の投与濃度を検討すると、先ず、中間投与濃度は発がんのボーダーライン近辺であり、しかも1,4-ジオキサンによる一般毒性が強く発現しないと考えられる濃度であるとすれば、ラットでは640～1600ppm、マウスではラットより1,4-ジオキサンに対する感受性がやや低いことを考慮すると、1600ppmよりやや高濃度での設定が考えられ、ラットは1000ppm、マウスは2000ppmと決定した。次に最高投与濃度はラットでは4000～5000ppm、マウスではラットと同じ公比で考えると8000～10000ppmが考えられ、ラットではNCIの報告を参考にして5000ppmとし、マウスでは1,4-ジオキサンを混ぜた飲水に対する忌避を考慮すると、10000ppmでは少々高濃度であると判断し、8000ppmと決定した。また、最低投与濃度は必然的に公比がラットでは5、マウスでは4になったことから、ラットは200ppm、マウスでは500ppmと決定した。

－結果の評価－

<生死の状況など>

ラットでは、投与終了時（104週）における生存数は雌雄ともに5000ppm群に対照群と比べて有意な低下が認められ、死因についてみると、雄では腹膜の中皮腫、鼻腔の腫瘍と同部位の非腫瘍性病変、雌では鼻腔と肝臓の腫瘍及び同部位の非腫瘍性病変によるものが多く、死亡増加は1,4-ジオキサンの投与がこれらの病変を増加させたことによると考えられた。また、5000ppm群で鼻腔の病理学的所見に変化のみられた死亡例のうちの少数例に、生存時において異常鼻音や鼻の腫瘍が観察された。投与期間中の体重推移についてみると、5000ppm群で雌雄ともに対照群に比べて増加の抑制が認められた。

マウスでは、投与終了時（104週）における生存数は雌の2000ppm以上の群に対照群と比べて有意な低下が認められた。雌の8000ppm群の死因は肝臓の腫瘍、2000ppm群の死因は肝臓の腫瘍と白血病（主に悪性リンパ腫）によるものが多く、死亡増加は1,4-ジオキサンの投与がこれらの病変を増加させたことによると考えられた。雄の生存数は全投与群とも対照群に比べ有意

な差は認められなかった。投与期間中の体重推移は、雌雄ともに対照群に比べ8000ppm群で全期間、2000ppm群で終期に体重の抑制が認められた。

<腫瘍性病変>

ラットの鼻腔の腫瘍発生は雌雄ともPeto検定（死亡率法、有病率法、死亡率法＋有病率法）とCochran-Armitage検定で増加傾向が示され、Fisher検定でも5000ppm群に発生率の増加が認められ、1,4-ジオキサンが鼻腔の腫瘍の発生を増加させたことが示された。鼻腔の腫瘍の種類は扁平上皮癌が最も多く統計学的にも有意な発生増加であった。その他、少数例ではあったが雄に横紋筋肉腫、肉腫NOS及び鼻腔神経上皮腫、雌に鼻腔神経上皮腫の発生が観察された。これらの腫瘍の発生増加は統計学的に有意ではなかったが、極めて稀な腫瘍であり、1,4-ジオキサンに起因した腫瘍発生と考えられた。

ラットの肝臓については、雌雄とも肝細胞腺腫と肝細胞癌の発生はPeto検定（死亡率法、有病率法、死亡率法＋有病率法）とCochran-Armitage検定で増加傾向、またFisher検定では5000ppm群に発生率の増加が示され、1,4-ジオキサンが肝臓の肝細胞腺腫と肝細胞癌の発生を増加させたことが示された。1000ppm群の雌に肝細胞腺腫の発生数が多かったものの、統計学的には、有意な差は認められなかった。

ラットの腹膜の中皮腫の発生は、雄にのみPeto検定（死亡率法、有病率法、死亡率法＋有病率法）とCochran-Armitage検定で投与群に増加傾向が認められ、Fisher検定では5000ppm群に発生率の増加がみられた。また、雄の5000ppm群の死因は中皮腫によるものが多かった。ラットの腹膜の中皮腫は自然発生でも雄に好発することが知られており、1,4-ジオキサンは雄のこの腫瘍の発生を増加させたことが示された。

その他の腫瘍性病変としては、ラットでは雄の皮下組織の線維腫及び乳腺の線維腺腫、雌の乳腺の腺腫の発生がPeto検定（有病率法）とCochran-Armitage検定で投与群に増加傾向が認められ、雌の乳腺の腺腫はFisher検定では5000ppm群に発生率の増加が示され、これらの腫瘍も1,4-ジオキサンの投与により発生が増加したと考えられた。

マウスの鼻腔では、腺癌の発生がPeto検定（死亡率法、死亡率法＋有病率法）で雌の投与群に増加傾向が認められたが、その発生数は8000ppm群の1例であった。その他の群では雄の8000ppm群に鼻腔神経上皮腫が1例、雌の2000ppm群に乳頭腫が1例のみ観察された。マウスの鼻腔腫瘍も自然発生が極めて稀であり、特に雌雄の8000ppm群にみられた腺癌や鼻腔神経上皮腫は

1,4-ジオキサンに起因したものと考えられたが、ラットに比較すると発生例数は少なかった。

マウスの肝臓では肝細胞癌の発生が、雌雄ともPeto検定（死亡率法、有病率法、死亡率法＋有病率法）とCochran-Armitage検定で投与群に増加傾向、Fisher検定では雄の8000ppm群と雌の全投与群に発生率の増加が認められ、1,4-ジオキサンが肝臓の肝細胞癌の発生を増加させたことが示された。肝細胞癌の増加は雄に比較して雌に顕著であり、雌では最低投与群である500ppm群でも発生増加が認められた。肝細胞腺腫の発生については、雄の2000ppm群、雌の2000ppm群と500ppm群で対照群と比較してFisher検定により発生率の増加が認められたが、Cochran-Armitage検定では雌の投与群間の肝細胞腺腫の発生に減少傾向が示され、投与による増加傾向は明らかでなかった。この現象は、雌雄とも8000ppm群では極めて多数の例に肝細胞癌の発生があるため、病理診断として肝細胞腺腫とされた例が減ったことによると考えられた。しかし、肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせて統計処理した結果では、雌雄にPeto検定（死亡率法、有病率法、死亡率法＋有病率法）とCochran-Armitage検定で投与群に増加傾向、Fisher検定でも雄の8000ppm群と雌の全投与群に発生率の増加が示され、肝細胞腺腫の投与群間における見かけ上の減少傾向を加味しても、1,4-ジオキサンが肝臓の肝細胞由来の腫瘍の発生を増加させたことが示された。

<非腫瘍性病変>

ラットの鼻腔において、5000ppm群で雌雄とも呼吸上皮の扁平上皮化生が多数例に観察された。Swenberg（文献3）らによるホルムアルデヒドの吸入実験の報告では、扁平上皮癌の発生に先だって呼吸上皮の扁平上皮化生が発現することが指摘されており、本試験で観察された所見も、前癌病変と考えるべきであろう。その他、5000ppm群には甲介の癒着、嗅上皮の呼吸上皮化生、固有層の水腫様変性、固有層の硬化、嗅上皮の萎縮、嗅上皮（支持細胞）の核増大、呼吸上皮の核増大、石灰沈着、鼻腺の増殖、扁平上皮の炎症、急性鼻炎の発生が観察された。呼吸上皮の核増大、扁平上皮の炎症及び急性鼻炎の発生は主に鼻腔の前半に分布する呼吸上皮にみられ、これに対し、嗅上皮の呼吸上皮化生、固有層の水腫様変性、固有層の硬化、嗅上皮の萎縮、嗅上皮（支持細胞）の核増大、石灰沈着、鼻腺の増殖は鼻腔の背側壁や鼻腔の後半に存在する嗅上皮に観察された。また、癒着は前半の鼻甲介と後半の篩骨甲介の両方にみられた。これらの所見の中でも、固有層の水腫様変性、固

有層の硬化、嗅上皮（支持細胞）の核増大は特異的な病変であり、過去の文献ではほとんど報告されていない。類似した病変を文献的に検索したところ、Turkら（文献 4）による3-メチルインドールの腹腔内注射による実験で鼻腔粘膜下に水腫や線維化の起こることが報告されており、本試験で観察された固有層の水腫様変性や固有層の硬化と形態的によく類似していた。しかし、1000ppm以下の投与群では、1000ppm群の一部の例に嗅上皮（支持細胞）の核増大が観察されただけであった。

ラットの肝臓では、過形成あるいは小増殖巢の発生例数の増加が雄の1000ppm以上の群と雌の5000ppm群に認められた。増加した小増殖巢の種類は雄では好塩基性、好酸性、明細胞性および混合型、雌では好塩基性および混合型であった。肝臓の重量は雌雄とも5000ppm群で顕著な高値が認められ、これらの病変や腫瘍の増加による重量増加と考えられた。また、その他の非腫瘍性病変では肝海綿状変性の発生例数の増加が雄の1000ppm以上の群と雌の5000ppm群でみられ、この変化も1,4-ジオキサンによる影響と考えられた。血液生化学的検査では、雌雄の5000ppm群でGOT、GPT、LDH、ALP、 γ -GTPの増加が認められ、これらの変化は1,4-ジオキサンの投与により病理組織学的に認められた肝臓の腫瘍や非腫瘍性病変とよく対応するものであった。

マウスの鼻腔において鼻炎、嗅上皮の萎縮、呼吸上皮の核増大、嗅上皮（支持細胞）の核増大が雌雄の8000ppm群に観察され、その内、嗅上皮（支持細胞）の核増大は2000ppm群でもみられた。これらの所見はラットと同様に1,4-ジオキサンによる変化と考えられた。

マウスの肝臓では、雄の8000ppm群に血管拡張の増加がみられ、1,4-ジオキサンによる変化と考えられた。しかし、ラットに観察された過形成や、小増殖巢の増加は認められなかった。血液生化学的検査では雌雄の8000ppm群及び2000ppm群でGOT、GPT、LDH、ALPの増加が認められ、これらの変化はラットと同様に1,4-ジオキサンの投与によるものと考えられた。

1,4-ジオキサンによるその他の非腫瘍性変化については、腎臓の近位尿管の核増大がラットの雌雄の5000ppm群とマウスの雄の8000ppm群に観察された。また、マウスでは気管の核増大が雄の8000ppm群、気管支の核増大が雌雄の2000ppm以上の群に観察され、これに伴って気管や気管支の上皮の萎縮や泡沫状細胞の肺胞への出現がみられた。このような核が増大する変化はラット、マウスとも鼻腔の呼吸上皮や嗅上皮の支持細胞にも認められており、1,4-ジオキサンがこれらの組織の核になんらかの作用を与えていることが推察された。また、ラットの雄の5000ppm群に脾臓の線維症の発生増加が観察され、1,4-ジオキサンの投与との関連が示唆された。

－他の試験結果との比較－

本試験で得られた結果と、これまでに報告されたR.J.Kociba(1974)(文献38)、NCI(1978)(文献5)の腫瘍発生に関する結果を比較検討した (Table 40,41)。

これより、従来の報告では、1,4-ジオキサンによる腫瘍の発生部位とその種類はラットでは鼻腔の主として扁平上皮癌及び肝臓の肝細胞癌と肝細胞腺腫、マウスでは肝臓の肝細胞癌と肝細胞腺腫であった。これに対して、本試験の結果ではマウスは従来の報告と同様の結果であったが、ラットについては従来の報告に加えて腹膜の中皮腫の発生増加が雄に観察された。次に、1,4-ジオキサンの投与濃度と腫瘍発生について比較すると、従来の報告では、ラットで5000ppm以上の濃度では腫瘍の発生が観察されたが、1000ppm以下の濃度では腫瘍の発生は観察されなかった。本試験の結果では5000ppmでのみ従来の報告と同様に有意な腫瘍の発生増加がみられた。また、マウスについては従来の報告では5000ppm以上の濃度では腫瘍の発生が観察されたが、それ未満の濃度では試験報告がなかった。本試験の結果では、雄では2000ppm以上、雌では最低投与濃度群の500ppm群でも肝臓腫瘍の有意な増加が示され、従来には報告がなかった低投与レベルにおいても腫瘍の発生が観察された。

なお、1,4-ジオキサンによる腫瘍以外の毒性病変については、従来の報告ではラットに鼻腔の炎症、肝臓と腎臓の変性、マウスでは鼻腔と肺の炎症の発生が指摘されているだけであった。本試験の結果では、ラットについては、腎臓の近位尿細管の核増大、鼻腔の固有層の水腫様変性、固有層の硬化、嗅上皮（支持細胞）の核増大、呼吸上皮（支持細胞）の核増大、マウスについては腎臓の近位尿細管の核増大、鼻腔の嗅上皮（支持細胞）の核増大、呼吸上皮の核増大、気管、気管支の核増大が1,4-ジオキサンによる特徴的な毒性病変として観察された。

TABLE 40

TUMOR OBSERVED IN CARCINOGENESIS STUDIES OF 1,4-DIOXANE (DRINKING, RAT)

	Dose				
	100 ppm	200 ppm	1000 ppm	5000 ppm	10000 ppm
R. J. Kochiba et al. (1974) (Sherman Strain rat)	Negative (M, F)		Negative (M, F)		Hepatocellular Carcinoma (M, F) Nasal Carcinoma
NCI (1978) (Osborne-Mendel rat)				Nasal Tumor (M, F) Hepatocellular Adenoma (F)	Nasal Tumor (M, F) Hepatocellular Adenoma (F)
This Study (F344/DuCrj (Fischer) rat)		Negative (M, F)	Negative (M, F) (Hepatocellular Adenoma) (M:4/50, F:5/50)	Nasal Tumor (M, F) Hepatocellular Carcinoma (M, F) Hepatocellular Adenoma (M, F) Peritoneum Mesothelioma (M)	

TABLE 41

TUMOR OBSERVED IN CARCINOGENESIS STUDIES OF 1,4-DIOXANE (DRINKING, MOUSE)

	Dose				
	500 ppm	2000 ppm	5000 ppm	8000 ppm	10000 ppm
NCI (1978) (B6C3F ₁ mouse)			Hepatocellular Carcinoma (M, F) Hepatocellular Adenoma (F)		Hepatocellular Carcinoma (M, F) Hepatocellular Adenoma (F)
This Study (Crj:BDF ₁ mouse)	Negative (M) Hepatocellular Carcinoma (F)	Hepatocellular Carcinoma (M, F)		Hepatocellular Carcinoma (M, F)	
	Hepatocellular Adenoma (F)	Hepatocellular Adenoma (F)			

V 結論

2年間にわたる1,4-ジオキサンのがん原性試験のまとめとして、F344/DuCrj (Fischer) ラットでは5000ppm群で鼻腔の主として扁平上皮癌、肝細胞癌、腹膜の中皮腫の発生増加がみられた。またCrj:BDF₁マウスでは500ppm以上の群で肝細胞癌の発生増加がみられラット、マウスともに1,4-ジオキサンによるがん原性が示された。

VI 文献

1. 阿部正信, 長期毒性試験に用いるラット、マウスの体重変化の解析による群分けの適正層別方式の確立, 薬理と治療, 14, 7285-7302 (1986).
2. Peto, R. et al.
Guidlines for simple ,sensitive significance test for carcinogenic effects in long term animal experiments.
In "Long-Term and Short-Term Screening Assays for Carcinogenes:A Critical Appraisal," 311-426(1980), International Agency for Research on Cancer, Lyon.
3. Swenberg, J.A., Kerns, W.D., Mitchell, R.I., Gralla, E.J. and Pavkov, K.L. (1980)
Induction of Squamous Cell Carcinomas of the Rat Nasal Cavity by Inhalation Exposure to Formaldehyde Vapor.
Cancer Res., 40, 3398-3402.
4. Turk, M.A.M., Henk, W.G. and Flory, W. (1987)
3-Methylindole-Induced Nasal Mucosal Damage in Mice.
Vet. Pathol., 24, 400-403.
5. National Cancer Institute CARCINOGENESIS Technical Report Series (1978)
BIOASSAY OF 1,4-DIOXANE FOR POSSIBLE CARCINOGENICITY
U.S. Department of Health, Education, and Welfare.
6. IARC MONOGRAPH vol. 11, p. 247.
7. 産業中毒便覧 (1981)
8. 1,4-Dioxane. Chemical Marketing Reporter, February 5, pp. 11-12 (1973).
9. The Merck Index, 8th ed., Rahway, NJ, Merck & Co., p. 384 (1968).

- 1 0. Product Use Patterns, New York, Union Carbide Corporation (1970).
- 1 1. New dioxane plant completed. Japan chemical week, April 6, p.2 (1972).
- 1 2. 7680の化学商品、化学工業日報社(1980).
- 1 3. 11290の化学商品、化学工業日報社(1990).
- 1 4. Synthetic organic chemicals, US production and Sales, 1973, I-TC Publication 728, Washington DC, US Government Printing Office, p.199(1975).
- 1 5. 産業医学, 32, 384(1990).
- 1 6. (社)日本作業環境測定協会 日測協資料 No.12 ACGIH 化学物質と物理因子のTLV 化学物質のBEL(1987~88年使用)
- 1 7. Woo, Y., Arcos, J.C., Argus, M.F., Griffin G.W., and Nishiyama K. (1977)
Structural Identification of p-Dioxane-2-one as the major urinary metabolite of p-Dioxane.
Naunyn-Schmiedberg's ARCH. Pharmacol. 299, 283-287.
- 1 8. Woo, Y., Argus, M.F., and Arcos, J.C. (1978)
Effect of mixed-function oxidase modifiers on metabolism and toxicity of the oncogen Dioxane.
CANCER RESEARCH 38, 1621-1625, June.
- 1 9. Silverman, L. et al.: J. Ind. Hyg. Toxicol., 28:262(1946).
- 2 0. Browning, E.: Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents, Elsevier, Amsterdam, 1965.

- 2 1. Stott, W.T., Quast, J.F. and Watanabe, P.G. (1981)
Differentiation of the mechanism of oncogenicity of 1,4-dioxane and 1,3-hexachlorobutadiene in the rat.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 60, 287-300.
- 2 2. Haworth, S., Lawlor, t., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983)
Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals.
Environ. Mutagen (Suppl. 1), 5, 3-142.
- 2 3. Zimmermann, F.K., Mayer, V.W., Scheel, I. and Resnik, M.A. (1985)
Acetone, methyl ethyl ketone, ethyl acetate, acetonitrile and other polar aprotic solvents are strong inducers of aneuploidy in *Saccharomyces cerevisiae*.
Mutat. Res., 149, 339-351.
- 2 4. Sina, J.F., Bean, C.L., Dysart, G.R., Taylor, V.I. and Bradley, M.O. (1983)
Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential.
Mutat. Res., 113, 357-391.
- 2 5. Sal'nikova, T.V. and Dosmailova, O.I. (1979)
Cytogenetic activity of N-nitroso-N-methylurea on soft wheat under the influence of certain modifying factors.
Soviet Genet., 15, 976-983.
- 2 6. Yoon, J.S., Mason, J.M., Valencia, R., Woodruff, R.C. and Zimmering, S. (1985)
Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IV. Results of 45 coded compounds tested for the National Toxicology Program.
Environ. Mutagen., 7, 349-367.

- 2 7. Stott,W.T.and Watanabe,P.G.(1982)
Differntiation of genetic versus epigenetic mechanism of
toxicity and its application to risk assessment.
Drug Metab.Rev.,13,853-873.
- 2 8. King,M.E.,Shefner,A.M.and Bates,R.R.(1973)
Carcinogenesis bioassay of chlorinated dibenzodioxans and
related chemicals.
Environ.Health Perspect.,5,163-170.
- 2 9. Lundberg,I.,Hogberg,J.,Kronevi,T.and Holmberg,B.(1987)
Three industrial solvents investigated for tumor promoting
activity in the rat liver.
Cancer Lett.,36,29-33.
- 3 0. Galloway,S.M. et al(1987)
Chromosome aberrations and SCE in CHO cells:Evaluation of
108 Chemicals.
Env.Molec.Mut.,10(supple 10),1-175.
- 3 1. Kitchin,K.T. and Brown,J.L.(1990)
Is 1,4-dioxane a genotoxic carcinogen?
Cancer Lett.,53,67-71.
- 3 2. Laug,E.P.,Calvery,H.O.,Morris,H.J. and Woodard G.
J.Ind,Hyg,Toxicol.,21,173(1939).
- 3 3. U.S.Department of Health,Education and Welfare,Public
Health Service,Center for Disease Control,National
Institute for Occupational Safety and Health,NIOSH Criteria
for a Recommended Standard Occupational Exposure to Dioxane
,September,1977.
- 3 4. Christensen,H.E.Ed.,Registry fo Toxic Effects of Chemical
Substances,1976 ed., U.S. Dept.Health,Education,and Welfare
,NIOSH,Rockville,Md.

- 3 5. Argus, M.P., Sohal, R.S., Bryant, G.M., Hoch-Ligeti, C. and C. Acros, Eur. J. Cancer, 9, 237 (1973).
- 3 6. C. Hoch-Ligeti, M.F. Argus, and J.C. Acros, Br. J. Cancer, 24, 164 (1970).
- 3 7. Argus, M.F., Sohal, R.S., Bryant, G.M., Hoch-Ligeti, C. and Acros, C., Eur. J. Cancer, 9, 231 (1973).
- 3 8. Kociba, R.J., McCollister, S.B., Park, C., Torkelson, T.R. and Gehling, P.J.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 30, 275 (1974).
- 3 9. Johnstone, R.T. (1959)
Death due to dioxane?
Am. Med. Assoc. Ind. Health, 20, 445-447.
- 4 0. IARC MONOGRAPHS, Supplement 4 (1982).