

四塩化炭素のラット及びマウスを用いた
吸入によるがん原性試験結果報告書

試験番号:急性 (ラット/0011 ; マウス/0012) 2 週間 (ラット/0013 ; マウス/0014)
13 週間 (ラット/0021 ; マウス/0022) がん原性 (ラット/0043 ; マウス/0044)

昭和62年12月

中央労働災害防止協会
日本バイオアッセイ研究センター

目 次

要 旨	1
試験施設の名称及び所在地	3
試験日程	3
試験関係者一覧	4
I 被験物質	5
II 試験方法		
被験物質の同一性、特性、安定性	6
投与方法	6
チャンバー内被験物質濃度の測定	6
急性毒性試験	6
2週間毒性試験	7
13週間毒性試験	7
がん原性試験	9
III 試験成績		
被験物質の同一性、特性、安定性	10
吸入チャンバー内の暴露環境	10
ラットを用いた毒性試験	12
マウスを用いた毒性試験	61
IV 考察と結論	101

表 1	試験の計画と方法
表 2	暴露日数 (ラット 急性・2週間・13週間・癌原性試験)
表 3	吸入チャンバー内四塩化炭素濃度集計結果 総括表 (ラット、癌原性試験)
表 4	吸入 チャンバー内四塩化炭素濃度頻度表 総括表 (ラット、癌原性試験)
表 5	吸入チャンバー内四塩化炭素濃度集計結果 総括表 (マウス、癌原性試験)
表 6	吸入チャンバー内四塩化炭素濃度頻度表 総括表 (マウス、癌原性試験)
表 7	生存動物数 (ラット、急性試験)
表 8	体重値 (ラット、急性試験)
表 9	生存動物数 (ラット、2週間試験)
表 10	体重値 (ラット、2週間試験)
表 11	生存動物数 (ラット、13週間試験)
表 12	体重値 (ラット、13週間試験)
表 13	生存動物数 (ラット、癌原性試験)
表 14	体重値 (ラット、癌原性試験)
表 15	腹腔内部腫瘍発生時期別個体数 (ラット、雄、癌原性試験)
表 16	腹腔内部腫瘍発生時期別個体数 (ラット、雌、癌原性試験)
表 17	腫瘍性病変総数 (良性／悪性) 及び担癌動物数 (ラット、癌原性試験)
表 18	腫瘍性病変総数 (良性／悪性) 及び担癌動物数 －期間別－ (ラット、癌原性試験)
表 19	腫瘍性病変 (発生頻度) －全動物、全期間－ (ラット、癌原性試験)
表 20	暴露日数 (マウス 急性・2週間・13週間・癌原性試験)
表 21	生存動物数 (マウス、急性試験)
表 22	体重値 (マウス、急性試験)
表 23	生存動物数 (マウス、2週間試験)
表 24	体重値 (マウス、2週間試験)
表 25	生存動物数 (マウス 13週間試験)
表 26	体重値 (マウス 13週間試験)
表 27	生存動物数 (マウス、癌原性試験)
表 28	体重値 (マウス、癌原性試験)
表 29	腹腔内部腫瘍発生時期別個体数 (マウス、雄、癌原性試験)

表 3 0	腹腔内部腫瘍発生時期別個体数 (マウス、雌、癌原性試験)
表 3 1	腫瘍性病変総数 (良性／悪性) 及び担癌動物数 (マウス、癌原性試験)
表 3 1	腫瘍性病変総数 (良性／悪性) 及び担癌動物数 (マウス、癌原性試験)
表 3 2	腫瘍性病変総数 (良性／悪性) 及び担癌動物数 －期間－ (マウス、癌原性試験)
表 3 3	腫瘍性病変 (発生頻度) －全動物、全期間－ (マウス、癌原性試験)
表 3 4	1 0 4 週まで生存した各群別動物数 (ラット、マウス 癌原性試験)
表 3 5	血液生化学的検査 有所見項目 (ラット、癌原性試験)
表 3 6	血液生化学的検査 有所見項目 (マウス、癌原性試験)
表 3 7	肝細胞由来腫瘍発生例数 (ラット、癌原性試験)
表 3 8	肝細胞由来腫瘍発生例数 (マウス、癌原性試験)
表 3 9	副腎褐色細胞腫発生例数 (マウス、癌原性試験)

図

図 1	生存動物数	(ラット. 雄. 癌原性試験)
図 2	生存動物数	(ラット. 雌. 癌原性試験)
図 3	体重値	(ラット. 癌原性試験)
図 4	生存動物数	(マウス. 雄. 癌原性試験)
図 5	生存動物数	(マウス. 雌. 癌原性試験)
図 6	体重値	(マウス. 癌原性試験)

写 真

- 写真-1 肝、四塩化炭素急性試験（ラット，雄），9258ppm群
写真-2 肝、四塩化炭素急性試験（マウス，雄），10646ppm群
写真-3 肝、四塩化炭素急性試験（マウス，雄），8050ppm群
写真-4 肝、四塩化炭素2週間試験（ラット，雄），1000ppm群
写真-5 肝、四塩化炭素2週間試験（ラット，雄），4000ppm群
写真-6 肝、四塩化炭素2週間試験（マウス，雄），2250ppm群
写真-7 肝、四塩化炭素亜慢性試験（ラット，雌），90ppm群
写真-8 肝、四塩化炭素亜慢性試験（ラット，雌），810ppm群
写真-9 肝、四塩化炭素亜慢性試験（マウス，雄），810ppm群
写真-10 肝、四塩化炭素癌原性試験（ラット，雌），25ppm群
写真-11 肝、四塩化炭素癌原性試験（ラット，雄），125ppm群
写真-12 肝、四塩化炭素癌原性試験（ラット，雄），125ppm群
写真-13 肝、四塩化炭素癌原性試験（ラット，雄），125ppm群
写真-14 肝、四塩化炭素癌原性試験（ラット，雄），125ppm群
写真-15 肝、四塩化炭素癌原性試験（ラット，雄），125ppm群
写真-16 肝、四塩化炭素癌原性試験（ラット，雄），125ppm群
写真-17 腎、四塩化炭素癌原性試験（ラット，雄），125ppm群
写真-18 肝、四塩化炭素癌原性試験（ラット，雄），125ppm群
写真-19 肝、四塩化炭素癌原性試験（マウス，雌），25ppm群
写真-20 副腎、四塩化炭素癌原性試験（マウス，雄），125ppm群
写真-21 副腎、四塩化炭素癌原性試験（マウス，雄），125ppm群

- T - 1 被験物質の入手、同一性、純度、安定性の要約
- T - 2 被験物質の使用記録
- T - 3 試験番号0011で用いたロット番号WKG7464の同一性、特性、安定性の測定結果
- T - 4 試験番号0012で用いたロット番号PEQ7258の同一性、特性、安定性の測定結果
- T - 5 試験番号0013,14で用いたロット番号PEQ7258の特性、安定性の測定結果
- T - 6 試験番号0020,21で用いたロット番号PEQ7258の特性、安定性の測定結果
- T - 7 試験番号0043,44で用いたロット番号CDQ7216の同一性、特性、安定性の測定結果
- T - 8 試験番号0043,44で用いたロット番号CDE7517の同一性、特性、安定性の測定結果
- T - 9 試験番号0043,44で用いたロット番号STQ7194の同一性、特性、安定性の測定結果
- T - 10 試験番号0043,44で用いたロット番号STK7074の同一性、特性、安定性の測定結果
- T - 11 ロット番号WKG7464の検査成績書
- T - 12 ロット番号PEQ7258の検査成績書
- T - 13 ロット番号CDQ7216の検査成績書
- T - 14 ロット番号CDE7517の検査成績書
- T - 15 ロット番号STQ7194の検査成績書
- T - 16 ロット番号STK7074の検査成績書

付録表

4 / 9

表 E - 1	吸入チャンバー内四塩化炭素濃度集計結果表 (ラット 急性試験)
表 E - 2	吸入チャンバー内四塩化炭素濃度集計結果表 (マウス 急性試験)
表 E - 3	吸入チャンバー内四塩化炭素濃度集計結果表 (ラット 2 週間試験)
表 E - 4	吸入チャンバー内四塩化炭素濃度集計結果表 (マウス 2 週間試験)
表 E - 5	吸入チャンバー内四塩化炭素濃度集計結果表 (ラット 1 3 週間試験)
表 E - 6	吸入チャンバー内四塩化炭素濃度集計結果表 (マウス 1 3 週間試験)
表 E - 7	吸入チャンバー内四塩化炭素濃度の日内 および週内集計結果表 (ラット 5 p p m 癌原試験)
表 E - 8	吸入チャンバー内四塩化炭素濃度の日内 および週内集計結果表 (ラット 2 5 p p m 癌原試験)
表 E - 9	吸入チャンバー内四塩化炭素濃度の日内 および週内集計結果表 (ラット 1 2 5 p p m 癌原試験)
表 E - 1 0	吸入チャンバー内四塩化炭素濃度の日内 および週内集計結果表 (マウス 5 p p m 癌原試験)
表 E - 1 1	吸入チャンバー内四塩化炭素濃度の日内 および週内集計結果表 (マウス 2 5 p p m 癌原試験)
表 E - 1 2	吸入チャンバー内四塩化炭素濃度の日内 および週内集計結果表 (マウス 1 2 5 p p m 癌原試験)

表E-13	吸入チャンバー内一般環境集計結果表 (ラット 急性試験)
表E-14	吸入チャンバー内一般環境集計結果表 (マウス 急性試験)
表E-15	吸入チャンバー内一般環境集計結果表 (ラット 2週間試験)
表E-16	吸入チャンバー内一般環境集計結果表 (マウス 2週間試験)
表E-17	吸入チャンバー内一般環境集計結果表 (ラット 13週間試験)
表E-18	吸入チャンバー内一般環境集計結果表 (マウス 13週間試験)
表E-19	吸入チャンバー内一般環境集計結果表 (ラット 癌原性試験)
表E-20	吸入チャンバー内一般環境集計結果表 (マウス 癌原性試験)

付録表 5 / 9

表 P - 1	肉眼所見．総括表（ラット．急性試験．死亡．瀕死動物）
表 P - 2	肉眼所見．総括表（ラット．急性試験．定期解剖動物）
表 P - 3	病理組織学的所見．総括表 （ラット．急性試験．瀕死．死亡動物）
表 P - 4	病理組織学的所見．総括表 （ラット．急性試験．定期解剖動物）
表 P - 5	肉眼所見．総括表（ラット．2 週間試験．死亡．瀕死動物）
表 P - 6	肉眼所見．総括表（ラット．2 週間試験．定期解剖動物）
表 P - 7	病理組織学的所見．総括表 （ラット．2 週間試験．瀕死．死亡動物）
表 P - 8	病理組織学的所見．総括表 （ラット．2 週間試験．定期解剖動物）
表 B - 1	血液学的検査．総括表（ラット．1 3 週間試験）
表 B - 2	血液生化学的検査．総括表（ラット．1 3 週間試験）
表 U - 1	尿検査．総括表（ラット．1 3 週間試験）
表 P - 9	肉眼所見．総括表（ラット．1 3 週間試験．定期解剖動物）
表 P - 1 0	臓器重量（実重量）．総括表（ラット．1 3 週間試験）
表 P - 1 1	臓器重量（体重比）．総括表（ラット．1 3 週間試験）
表 P - 1 2	病理組織学的所見．総括表（ラット．1 3 週間試験． 定期解剖動物）

付録表 6 / 9

表A-1	摂餌量（ラット．癌原性試験）
表A-2	一般症状の観察（ラット．癌原性試験）
表B-3	血液学的検査．総括表（ラット．癌原性試験）
表B-4	血液生化学的検査．総括表（ラット．癌原性試験）
表U-2	尿検査．総括表（ラット．癌原性試験）
表P-13	肉眼所見．総括表（ラット．癌原性試験．死亡．瀕死動物）
表P-14	肉眼所見．総括表（ラット．癌原性試験．定期解剖動物）
表P-15	臓器重量（実重量）．総括表（ラット．癌原性試験）
表P-16	臓器重量（体重比）．総括表（ラット．癌原性試験）
表P-17	病理組織学的所見．総括表 （ラット．癌原性試験．死亡．瀕死動物）
表P-18	病理組織学的所見．総括表 （ラット．癌原性試験．定期解剖動物）
表P-19	腫瘍性病変 - 全動物．期間別 - （ラット．癌原性試験）
表P-20	腫瘍性病変 - 死亡．瀕死動物．期間別 - （ラット．癌原性試験）
表P-21	腫瘍性病変 - 定期解剖動物．期間別 - （ラット．癌原性試験）
表P-22	腫瘍性病変．発生時期（ラット．癌原性試験）

付録表 7 / 9

- 表P-23 肉眼所見．総括表（マウス．急性試験．死亡．瀕死動物）
- 表P-24 肉眼所見．総括表（マウス．急性試験．定期解剖動物）
- 表P-25 病理組織学的所見．総括表
（マウス．急性試験．瀕死．死亡動物）
- 表P-26 病理組織学的所見．総括表
（マウス．急性試験．定期解剖動物）
- 表P-27 肉眼所見．総括表（マウス．2週間試験．死亡．
瀕死動物）
- 表P-28 肉眼所見．総括表（マウス．2週間試験．定期解剖動物）
- 表P-29 病理組織学的所見．総括表
（マウス．2週間試験．瀕死．死亡動物）
- 表P-30 病理組織学的所見．総括表
（マウス．2週間試験．定期解剖動物）
- 表B-5 血液学的検査．総括表（マウス．13週間試験）
- 表B-6 血液生化学的検査．総括表（マウス．13週間試験）
- 表U-3 尿検査．総括表（マウス．13週間試験）
- 表P-31 肉眼所見．総括表
（マウス．13週間試験．死亡．瀕死動物）
- 表P-32 肉眼所見．総括表（マウス．13週間試験．定期解剖動物）
- 表P-33 臓器重量（実重量）．総括表（マウス．13週間試験）
- 表P-34 臓器重量（体重比）．総括表（マウス．13週間試験）
- 表P-35 病理組織学的所見．総括表
（マウス．13週間試験．死亡．瀕死動物）
- 表P-36 病理組織学的所見．総括表
（マウス．13週間試験．定期解剖動物）

付録表 8 / 9

表A-3	摂餌量 (マウス, 癌原性試験)
表A-4	一般症状の観察 (マウス, 癌原性試験)
表B-7	血液学的検査, 総括表 (マウス, 癌原性試験)
表B-8	血液生化学的検査, 総括表 (マウス, 癌原性試験)
表U-4	尿検査, 総括表 (マウス, 癌原性試験)
表P-37	肉眼所見, 総括表 (マウス, 癌原性試験, 死亡, 瀕死動物)
表P-38	肉眼所見, 総括表 (マウス, 癌原性試験, 定期解剖動物)
表P-39	臓器重量 (実重量), 総括表 (マウス, 癌原性試験)
表P-40	臓器重量 (体重比), 総括表 (マウス, 癌原性試験)
表P-41	病理組織学的所見, 総括表 (マウス, 癌原性試験, 死亡, 瀕死動物)
表P-42	病理組織学的所見, 総括表 (マウス, 癌原性試験, 定期解剖動物)
表P-43	腫瘍性病変 - 全動物, 期間別 - (マウス, 癌原性試験)
表P-44	腫瘍性病変 - 死亡, 瀕死動物, 期間別 - (マウス, 癌原性試験)
表P-45	腫瘍性病変 - 定期解剖動物, 期間別 - (マウス, 癌原性試験)
表P-46	腫瘍性病変, 発生時期 (マウス, 癌原性試験)

- 図 E - 1 吸入試験システムのブロック図
- 図 E - 2 吸入チャンバー内四塩化炭素濃度データの収集方法
- 図 E - 3 吸入チャンバー内四塩化炭素濃度の週間変動
(ラット 5 p p m 癌原性試験)
- 図 E - 4 吸入チャンバー内四塩化炭素濃度の週間変動
(ラット 25 p p m 癌原性試験)
- 図 E - 5 吸入チャンバー内四塩化炭素濃度の週間変動
(ラット 125 p p m 癌原性試験)
- 図 E - 6 吸入チャンバー内四塩化炭素濃度の頻度ヒストグラム
(ラット 5 p p m 癌原性試験)
- 図 E - 7 吸入チャンバー内四塩化炭素濃度の頻度ヒストグラム
(ラット 25 p p m 癌原性試験)
- 図 E - 8 吸入チャンバー内四塩化炭素濃度の頻度ヒストグラム
(ラット 125 p p m 癌原性試験)
- 図 E - 9 吸入チャンバー内四塩化炭素濃度の週間変動
(マウス 5 p p m 癌原性試験)
- 図 E - 10 吸入チャンバー内四塩化炭素濃度の週間変動
(マウス 25 p p m 癌原性試験)
- 図 E - 11 吸入チャンバー内四塩化炭素濃度の週間変動
(マウス 125 p p m 癌原性試験)
- 図 E - 12 吸入チャンバー内四塩化炭素濃度の頻度ヒストグラム
(マウス 5 p p m 癌原性試験)
- 図 E - 13 吸入チャンバー内四塩化炭素濃度の頻度ヒストグラム
(マウス 25 p p m 癌原性試験)
- 図 E - 14 吸入チャンバー内四塩化炭素濃度の頻度ヒストグラム
(マウス 125 p p m 癌原性試験)

付録図

図A-1	体重値	(ラット	急性試験)
図A-2	体重値	(ラット	2週間試験)
図A-3	体重値	(ラット	13週間試験)
図A-4	摂餌量	(ラット	癌原性試験)
図A-5	体重値	(マウス	急性試験)
図A-6	体重値	(マウス	2週間試験)
図A-7	体重値	(マウス	13週間試験)
図A-8	摂餌量	(マウス	癌原性試験)

付録図

- 図P-1 肝細胞癌発生率 (ラット, 雄, 癌原性試験)
- 図P-2 肝細胞癌発生率 (ラット, 雌, 癌原性試験)
- 図P-3 肝腺腫発生率 (ラット, 雄, 癌原性試験)
- 図P-4 肝腺腫発生率 (ラット, 雌, 癌原性試験)
- 図P-5 肝細胞癌発生率 (マウス, 雄, 癌原性試験)
- 図P-6 肝細胞癌発生率 (マウス, 雌, 癌原性試験)
- 図P-7 肝腺腫発生率 (マウス, 雄, 癌原性試験)
- 図P-8 肝腺腫発生率 (マウス, 雌, 癌原性試験)
- 図P-9 副腎褐色細胞発生率 (マウス, 雄, 癌原性試験)
- 図P-10 副腎褐色細胞発生率 (マウス, 雄, 癌原性試験)

四塩化炭素のラット及びマウスを用いた
吸入によるがん原性試験結果報告書

試験番号:急性 (ラット/0011 ; マウス/0012) 2 週間 (ラット/0013 ; マウス/0014)
13 週間 (ラット/0021 ; マウス/0022) がん原性 (ラット/0043 ; マウス/0044)

本 文
(1/9)

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

要 旨

四塩化炭素の発癌性を検索する目的でFischer 344/ DU Crj ラット、BDF₁ マウスを用いて吸入による104週間の試験を実施した。癌原性試験を実施する前に急性、2週間、13週間の短期毒性試験を行い、癌原性試験のための基礎的検討を行った。

癌原性試験はラット雌雄各50匹、マウス雌雄各50匹を収容した吸入チャンパー（8基）に、125 ppm、25 ppm、5 ppm、0 ppmの濃度に設定した四塩化炭素含有空気を1日6時間、週5日間（祝祭日は除く）、104週間送気し、動物を全身暴露させた。

投与期間中は毎日動物の症状観察を行い、定期的（1～2週間）に体重と摂餌量の測定を行った。四塩化炭素の暴露中は15分に1回の割合でチャンパー内の四塩化炭素の濃度測定を行った。また、吸入チャンパー内の温湿度、圧力、風量については経時的に測定した。

以下に癌原性試験によって得られた結果を要約する。

① 吸入チャンパー内の104週間の四塩化炭素の各濃度レベルにおける集計結果は、ラットでは週間平均で 125.1 ± 1.08 ppm、25.1 ± 0.38 ppm、5.0 ± 0.07 ppm、マウスでは 125.2 ± 1.15 ppm、25.1 ± 0.37 ppm、5.0 ± 0.07 ppm であった。

② 動物の生存数については、最高投与群の125 ppm 群ではラットで雄 3/50、雌 1/50、マウスで 雄 1/50、雌 1/49と対照群にくらべて極めて低率を示した。

25 ppm 群ではマウスで対照群にくらべてやや低率を示したが、5 ppm 群では対照群と差がみられなかった。

③ 体重値では125 ppm 群はラット、マウスともに対照群にくらべ投与開始間もなく、あるいは試験途中より明らかな低下を示した。また、25 ppm 群においてもマウスは早期に、またラットも70～80週あたりから低下を示した。5 ppm 群は対照群とに差を認めなかった。

④ 血液学的検査では、被験物質投与群は対照群に比較して四塩化炭素による異常を示唆する成績は示さなかった。

なお、125 ppm 群は定期解剖時の生存動物数が極めて少なかった為、対照群との比較からは削除した。

⑤ 血液生化学的検査ではラット、マウスともに25 ppm 群で各種の肝機能検

査や腎機能検査などにおいて対照群と有意の差がみられた。5 ppm 群では、測定項目によってはわずかな変動のみられるものもあったが、四塩化炭素の投与によると思われる所見はみられなかった。

なお、125 ppm 群 は定期解剖時の生存動物数が極めて少なかった為、対照群との比較からは削除した。

- ⑥病理組織学的検査のうち腫瘍性病変として、ラットでは肝細胞由来の腫瘍である腺腫と癌が125 ppm 群 では雌雄とも早期より発生し、且つ極めて高率に出現したが、25 ppm 群 、5 ppm 群 では発癌性を明確に示唆する成績は得られなかった。また、マウスでは上記の腺腫と癌が125 ppm 群、25 ppm 群に雌雄とも早期に発生し、且つ極めて高率に出現したが、5 ppm 群では発癌性を明確に示唆する成績は得られなかった。

マウスの125 ppm 群 の雌雄に副腎髄質細胞由来の褐色細胞腫が高率に発生し、25 ppm 群 の雄にも明らかな発生がみられた。

試験施設の名称及び所在地

中央労働災害防止協会
日本バイオアッセイ研究センター

所 長 坂 部 弘 之

神奈川県秦野市平沢字大芝原 2 4 4 5 番地
電話 0 4 6 3 - 8 2 - 3 9 1 1

試験日程

(動物導入より投与終了日または観察期間終了日まで)

急性毒性試験

ラット	1983 年 4 月 5 日 ~ 1983 年 4 月 26 日
マウス	1983 年 4 月 6 日 ~ 1983 年 4 月 27 日

2 週間毒性試験

ラット	1983 年 5 月 12 日 ~ 1983 年 6 月 8 日
マウス	1983 年 5 月 19 日 ~ 1983 年 6 月 15 日

1 3 週間毒性試験

ラット	1983 年 8 月 30 日 ~ 1983 年 12 月 13 日
マウス	1983 年 9 月 7 日 ~ 1983 年 12 月 21 日

がん原性試験

ラット	1984 年 3 月 21 日 ~ 1986 年 4 月 1 日
マウス	1984 年 4 月 3 日 ~ 1986 年 4 月 14 日

試験関係者一覧

運営管理者

試験責任者

信頼性保証責任者

試資料保管責任者

吸入試験システム管理者

動物管理担当責任者

分析担当責任者

病理担当責任者

情報管理責任者

I 被験物質

名 称	四塩化炭素	$\left[\begin{array}{l} \text{Carbon Tetrachloride} \\ \text{Tetrachloromethane} \end{array} \right]$
分子式、構造式	CCl_4	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="text-align: center; margin-right: 20px;"> $\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{Cl}-\text{C}-\text{Cl} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$ </div> <div> <p>分子は四面体構造 T_d の対称性をもつ $\text{C}-\text{Cl}$ 距離は 1.77 \AA (電子線回析から)</p> <p>$\text{CCl}_4 = 154$</p> </div> </div>
供 試 元	和光純薬工業 (株)	
ロット番号	WKG7464, PEQ7258, CDQ7216, CDE7515, STQ7194, STK7074	
外 観	無色透明液体 揮発性、麻酔性の芳香を有する重い液体 (クロロホルムに似た特有の臭気をもつ)	
沸 点	$76.74 \text{ }^\circ\text{C}$	
融 点	$-23 \text{ }^\circ\text{C}$	
凝固点	$-230 \text{ }^\circ\text{C}$	
密 度	$d_4^{20} \quad 1.63195$	
屈折率	$n_D^{15} \quad 1.46305$	
溶解性	水 20°C 、 $0.08 \text{ g}/100 \text{ ml}$ 水には溶けにくいがエタノール、エーテル、クロロホルムと混ざりやすい。	
揮 発 性	不燃性であるが、さらに揮発して重い蒸気となり、火炎をつつんで空気を遮断するので強い消火力を示す。	
安 定 性	酸、塩基類に安定で作用されない。	
反 応 性	油、グリース、タール、有機化合物をよく溶かし、引火しない。	

II 試験方法

被験物質の同一性、特性、安定性

同一性

ガスクロマトグラフを用い保持指標を測定した。

特性

ガスクロマトグラム、沸点、赤外吸収スペクトルを測定した。

安定性

試験毎に、使用したロットについて投与試験の前後でガスクロマトグラム、沸点、赤外吸収スペクトルを測定した。

投与方法

投与経路は全身暴露による経気道とする。

暴露は付録図E-1に示したとおりでラット用およびマウス用の吸入チャンバーに試験動物を個別飼いで収容し、既知量の四塩化炭素を含有する空気をチャンバー内に一定時間（付録図E-2）送気する方法で実施した。

四塩化炭素蒸気は液体の四塩化炭素を一定の雰囲気内でバブリング（強制気泡発生）によって霧化させたのち、加熱雰囲気内で気化させ発生させた。

チャンバー内被験物質濃度の測定

チャンバー内被験物質濃度の測定は堺島津製作所製ガスクロマトグラフGC-9Aにより、自動サンプリング装置を用いて15分毎に行った。検出器はFIDおよびTCDを使用した。

カラム充てん剤は“SDC-200、15% CW 80/100酸シラン処理”を用いた。

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

急性毒性試験

日本チャールス・リバー社より購入した5週令のFischer 344（雌雄）とBDF₁ マウス（雌雄）を1週間検疫した後吸入チャンバーに群別に収容（雌雄各10匹／チャンバー）し、四塩化炭素（ラット 10,646、9,258、8,050、7,000、6,087、5,293 ppm、マウス 14,080、12,243、10,646、9,258、8,050、7,000 ppm）を4時間 1回暴露し、その後観察飼育室に動物を移し、14日間観察した。対照群は設定しなかった。

解剖は全動物について実施した。(表1)

病理組織学的検査は死亡、瀕死動物は全例行い、定期解剖まで生存した動物(定期解剖動物)は各群1~3例任意に選出して実施した。

2 週間毒性試験

日本チャールス・リバー社より購入した4週令のFischer 344 ラット(雌雄)とBDF₁ マウス(雌雄)を1週間検疫した後吸入チャンバーに収容し、1週間馴化し、群構成を行い(雌雄各10匹/チャンバー)、四塩化炭素(ラット 8,000、4,000、2,000、1,000、500 ppm、マウス 9,000、4,500、2,250、1,130、563 ppm)を1日6時間、週5日間、2週間暴露した。なお、新鮮空気だけの暴露群を対照群とした。解剖は全動物について実施した。(表1)

病理組織学的検査は急性毒性試験と同じ。

13 週間毒性試験

日本チャールス・リバー社より購入した4週令のFischer 344 ラット(雌雄)とBDF₁ マウス(雌雄)を1週間検疫した後吸入チャンバーに収容し、1週間馴化し、群構成を行い(雌雄各10匹/チャンバー)、四塩化炭素(810、270、90、30、10 ppm)を1日6時間、週5日、13週間暴露した。

なお、新鮮空気だけの暴露群を対照群とした。一般症状観察、体重測定、摂餌量の測定データは週ごとにまとめた。投与期間中に尿検査を行い、13週間の投与終了後、生存動物は全例エーテル麻酔下で採血、解剖し、血液・生化学的検査、病理組織学的検査を実施した。(表1)

各検査の項目は下記のとおりである。

検 査 項 目

尿 検 査 p H、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン

血液学的検査

ラット	赤血球数(RBC)、血色素量(Hb)、血球容積(Hct)
マウス	平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、 平均赤血球血色素濃度(MCHC)、白血球数(WBC)、 白血球分類、血小板数(PLT)、平均血小板体積(MPV)

血液・生化学的検査

(ラット)	総蛋白(TP)、アルブミン、A/G、総ビリルビン、 GOT、GPT、γ-GTP、LDH、LAP、 クレアチニンホスホキナーゼ(CPK)、ALP、血糖、 総コレステロール(Tcho)、トリグリセライド(TG) BUN、クレアチニン、Na、K、Ca、Cl 無機リン(P)、リン脂質
-------	---

(マウス) TP、アルブミン、A/G、総ビリルビン、GOT、GPT、LDH、CPK、ALP、総コレステロール、TG、BUN、血糖、Na、K、Ca、Cl、リン脂質、無機リン

病理組織学的検査

(剖検所見)

全動物について検索

(臓器重量)

全動物について下記の臓器、組織の重量を測定

脳、肝、脾臓、腎、副腎、睾丸、卵巣、胸腺、心臓、肺、腫瘍

(光顕所見)

イ) 途中で死亡又は屠殺した全ての動物については、全臓器^{注)}及び腫瘍部位、咽頭、喉頭を検索

ロ) 定期解剖動物

全動物の全臓器及び腫瘍部位、咽頭、喉頭を検索

注) 全臓器：皮膚、乳腺、リンパ節、大腿骨（骨髓を含む）、胸腺、気管、肺、気管支、鼻腔、心臓、甲状腺及び上皮小体、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、唾液腺、肝臓、脾臓、脾臓、腎、副腎、膀胱、睾丸、卵巣、性器付属器、眼球及びハーデリアン腺、脳、下垂体、脊髄、坐骨神経、骨格筋

がん原性試験

日本チャールス・リバー社より購入した4週令のSPF, Fischer 344 ラットとBDF₁ マウス雌雄各250匹の合計1000匹を検疫室に導入し、群飼 いにより1週間にわたる検疫を行い、検疫終了後、予備群分けして各240匹の合 計960匹を抽出し、6連の単飼ケージに移した後、個別飼いで吸入チャンバーに 収容し、チャンバー内環境での馴化を行った。

馴化終了後、6週令目の動物 各240匹のなかから、体重を指標とする無作為 群分け法によって 各200匹ずつ合計800匹選別し、5連の単飼ケージに移し かけて、1群雌雄各50匹で、ラット・マウス各4群の群構成を行った。

一基の吸入チャンバーには、雌雄各50匹ずつ 計100匹を収容し、ラット・ マウス各4基のチャンバー（容積7.6 m³、3.5 m³）を使用した。

四塩化炭素の暴露濃度はラット、マウスとも125 ppm、25 ppm、5 ppmとし た。

なお、対照群には新鮮空気のみを送気した。被験物質の暴露は1日6時間、週5 日間、104週間とした。但し、祝祭日は暴露を休止した。

動物の一般症状の観察は毎日行い、データは週単位でまとめた。体重値、摂餌量 の測定は投与後14週間は毎週、それ以降は2週間に1回行った。なお摂餌量につ いては g/匹 /day で表わした。

投与期間の終了直前に尿検査を行い、104週間の投与終了後、生存動物は全例 エーテル麻酔下で採血、解剖し、血液・生化学的検査、病理組織学的検査を実施し た。（表 ED-1）

各検査の項目は下記のとおりである。

検 査 項 目

尿 検 査	pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン
血液学的検査	13週間毒性試験に同じ
血液・生化学的検査	13週間毒性試験に同じ
病理組織学的検査	13週間毒性試験に同じ

Ⅲ 試験成績

被験物質の同一性、特性、安定性

被験物質は高純度の精密分析用の四塩化炭素を和光純薬工業（株）より6ロット入手した。ロットNO WKG7464は急性試験（ラット）に、PEQ7258は急性試験（マウス）、2週間試験（ラット・マウス）、13週間試験（ラット・マウス）に、CDQ7216、CDE7517、STQ7194、STK7074はがん原性試験（ラット・マウス）に使用した。（付録T）

同一性

各ロットについて、二種類の異なったカラムを用いて求め、保持指標から、四塩化炭素であることを確認した。

特性

ガスクロマトグラムの面積値から、各ロットの純度は100%であった。沸点は各ロットとも76℃を示し、文献値76.74℃と一致した。赤外吸収スペクトルは、各ロットとも1500~1600 cm^{-1} 、1200~1300 cm^{-1} 、1100 cm^{-1} 付近、1000 cm^{-1} 付近、750~800 cm^{-1} に吸収を持ち、文献値と吸収パターンが一致した。

安定性

投与試験前後で、各ロットともガスクロマトグラム、沸点、赤外吸収スペクトルに変化がなく、安定であることが確認された。

吸入チャンバー内の暴露環境

吸入試験システムのブロック図を付録図E-1に示した。各試験における四塩化炭素の暴露日数は表2に示した通りで、急性試験は1日、2週間試験は10日、13週間試験は60~61日がん原性試験は490日であった。

次に吸入チャンバー内の四塩化炭素濃度の結果を13週間までの試験については付録表1~6に、がん原性試験については、表3~6付録図E-3~14に示した。

急性試験

ラット・マウスともに当初計画の設定条件を満足する結果であった。

2 週間

四塩化炭素濃度の変動係数はラットでは0.7～2.0マウスでは0.8～1.3の間に保たれた。

13 週間試験

吸入チャンバー内の四塩化炭素のバラツキは週間変動で表わしたとき、10 ppm 群でラットは ± 0.2 ppm、マウスは ± 0.07 ppm、810 ppm 群でラットは ± 6.5 ppm、マウスは ± 6.65 ppmであった。

がん原性試験

ラットの実質暴露日数490日に対して3投与群の濃度変動係数は、0.9～1.5、また各濃度レベルの週間平均は 125.1 ± 1.08 ppm、 25.1 ± 0.38 ppm、 5.0 ± 0.07 ppmであった。

マウスの実質暴露日数490日に対して3投与群の濃度変動係数は、0.9～1.5、また各濃度レベルの週間平均は 125.2 ± 1.15 ppm、 25.1 ± 0.37 ppm、 5.0 ± 0.07 ppmであった。

次に吸入チャンバー内の一般環境については、付録表13～20に一覧として示したように各試験ともに当初の設定条件を十分に満足する結果であった。

ラットを用いた毒性試験

急性毒性試験

生死の状況

投与開始から投与終了後2週間の観察期間中における各群の生存動物数を表-7に一覧として示した。

これより、雄では 10,646 ppm 群では 全例生存せず (0/10 0%)、9,258 ppm 群では 1/10 (10%)、8,050 ppm 群では 4/10 (40%)、7,000 ppm 群、6,087 ppm 群、5,293 ppm 群では全例生存した。

雌では 10,646 ppm 群は 全例生存せず (0/10 0%)、9,258 ppm 群では 2/10 (20%)、7,000 ppm 群は 8/10 (80%)、8,050 ppm 群、6,087 ppm 群、5,293 ppm 群は全例生存した。

体重値

投与当日及び1、2、3、6、10、14日後の観察期間中の雌雄各群の平均体重値を表8に一覧とし、付録図A-1に図示した。

これより、生存動物数の少なかった雄の 10,646 ppm 群、9,258 ppm 群、8,050 ppm 群及び雌の10,646 ppm 群、9,258 ppm 群を除いて検討してみると、雌雄各群とも投与後3日までは減少を続け、それ以降増加の傾向を示した。また、雄では投与量が多くなるに従って増加の抑制がみられたが、雌では各群とも同様の増加を示した。

LC₅₀ 値

雄 8066.8 (7636.0 — 8551.0) ppm

雌 8578.5 (8032.0 — 9174.3) ppm

病理学的検査

肉眼所見

剖検時に観察された雌雄各群の肉眼所見を付録表P-1～2に一覧として示した。

死亡及び瀕死動物の多くにみられた変化は雌雄とも皮下の黄色化、胸腺の出血や赤色斑／点、肺のうっ血、肝のうっ血や黄色化、前胃の出血や潰瘍、腺胃の出血や液貯留、混濁、発赤、膀胱の拡張であった。とくに、投与当日に死亡した例の多くは肺のうっ血、肝のうっ血がみられ、投与後2日以降の死亡例では皮下及び肝の黄色化がみられた。観察期間の終了まで生存した動物では極めて少数例に尾の膿瘍、胸腺出血、肺の発赤や赤色斑／点、肝の腫脹と混濁、ヘルニア、子宮の内腔拡張がみられた。

病理組織学的所見

死亡、瀕死例と観察期間終了まで生存した動物（定期解剖動物）から各群より必要に応じて1～3例を任意に選択し、病理組織学的検査を行い、その結果を総括所見として付録表P-3～4に一覧として示した。

雄

（死亡および瀕死例、10,646 ppm 群2例、9,258 ppm 群2例、8,050 ppm 群3例について検索）

脳：8,050 ppm 群の2例に出血が認められた。

脊髄：8,050 ppm 群の2例に出血が認められた。

肺：うっ血が10,646 ppm 群の2例と、9,258 ppm 群の1例に、出血が8,050 ppm 群の1例に認められた。

肝：中心性の重度な壊死が9,258 ppm 群の1例と8,050 ppm 群の3例に出現したが、いずれの例も投与2日後以降に死亡した動物であった。また、9,258 ppm 群の1例と8,050 ppm 群の2例には軽度の脂肪変性がみられた。投与当日に死亡した10,646 ppm 群の2例と9,258 ppm 群の1例には中心性に中等度～重度の肝細胞の変性がみられた。

腎：近位尿細管の軽度～中等度の空胞変性が9,258 ppm 群の1例と8,050 ppm 群の3例に出現したが、いずれの例も投与2日後以降に死亡した動物であった。

胃：出血が10,646 ppm 群の1例と、8,050 ppm 群の1例に、潰瘍が9,258 ppm 群と8,050 ppm 群の各1例に観察された。

脾臓：軽度の核崩壊像が1,0646 ppm 群、9,258 ppm 群および8,050 ppm 群の各1例に認められた。

胸腺：軽度～中等度の出血が 10,646 ppm 群の 2 例、9,258 ppm 群の 1 例、および 8,050 ppm 群の 2 例にみられた。軽度～重度な核崩壊像が 10,646 ppm 群、9,258 ppm 群および 8,050 ppm 群の各 2 例に認められた。また、8,050 ppm 群の 1 例には中等度の萎縮がみられた。

リンパ節：軽度な核崩壊像が 10,646 ppm 群の 1 例に認められた。

心臓：中等度の出血が 9,258 ppm 群の 1 例、および 8,050 ppm 群の 3 例にみられた（いずれも投与 2 日後以降の死亡）。また、拡張が 10,646 ppm 群の 2 例、9,258 ppm 群の 1 例にみられた（いずれも投与当日の死亡）。

副腎：皮質の中等度の出血が 8,050 ppm 群の 1 例に認められた。

ハーデリアン腺：軽度～中等度の色素沈着が 10,646 ppm 群の 1 例、9,258 ppm 群の 2 例、および 8,050 ppm 群の 3 例にみられた。

（定期解剖例、9,258 ppm 群 1 例、8,050 ppm 群 2 例、7,000 ppm 群 2 例、6,087 ppm 群 2 例、5,293 ppm 群 2 例について検索）

肝：石灰沈着を伴う軽度な壊死が全例にみられた。また、分裂像の軽度な増加が 9,258 ppm 群の 1 例と 8,050 ppm 群の 2 例、7,000 ppm 群の 2 例、6,087 ppm 群の 1 例、5,293 ppm 群の 1 例に認められた。軽度な微小肉芽が 8,050 ppm 群の 1 例にみられた。

腎：軽度の再生像が 8,050 ppm 群の 1 例に認められた。

精巣：軽度の萎縮が 8,050 ppm 群の 1 例に認められた。

脾臓：軽度な核崩壊像が 6,087 ppm 群の 1 例に認められた。

胸腺：中等度の出血が 8,050 ppm 群の 1 例にみられた。軽度な核崩壊像が 7,000 ppm 群と 6,087 ppm 群の各 1 例に認められた。

ハーデリアン腺：軽度の色素沈着が 9,258 ppm 群の 1 例、および 8,050 ppm 群の 2 例、7,000 ppm 群の 1 例、6,087 ppm 群の 2 例にみられた。

骨髓：中等度の炎症が 9,258 ppm 群の 1 例にみられた。

雌

(死亡および瀕死例、10,646 ppm 群 3 例、9,258 ppm 群 3 例、7,000 ppm 群 1 例について検索)

肺：中等度のうっ血が 9,258 ppm 群の 2 例に認められた。

肝：中心性の重度な壊死が 10,646 ppm 群の 1 例、9,258 ppm 群の 2 例、および 7,000 ppm 群の 1 例に出現したが、いずれの例も投与 2 日後以降に死亡した動物であった。また、軽度の脂肪変性が 10,646 ppm 群の 1 例と、9,258 ppm 群の 2 例にみられた。投与当日に死亡した 10,646 ppm 群の 2 例と 9,258 ppm 群の 1 例には中心性に重度の肝細胞の変性がみられた。

腎：近位尿細管の軽度～中等度の空胞変性が 10,646 ppm 群の 1 例、9,258 ppm 群の 2 例および 7,000 ppm 群の 1 例に出現したが、いずれの例も投与 2 日後以降に死亡した動物であった。

胃：出血が 9,258 ppm 群 1 例に観察された。

脾臓：軽度な核崩壊像が 10,646 ppm 群の 2 例と、9,258 ppm 群の 1 例に認められた。

胸腺：軽度～中等度の出血が 9,258 ppm 群の 2 例にみられた。また、軽度～重度な核崩壊像が 10,646 ppm 群の 3 例、9,258 ppm 群の 2 例および 7,000 ppm 群の 1 例に認められた。

リンパ節：軽度な核崩壊像が 9,258 ppm 群の 1 例に認められた。

心臓：軽度～中等度の出血が 10,646 ppm 群の 1 例、9,258 ppm 群の 2 例、および 7,000 ppm 群の 1 例にみられた（いずれも投与 2 日後以降の死亡）。また、拡張が 10,646 ppm 群の 2 例にみられた（いずれも投与当日の死亡）。

ハーデリアン腺：軽度～中等度の色素沈着が全例にみられた。

(定期解剖例、9,258 ppm 群 2 例、8,050 ppm 群 2 例、7,000 ppm 群 2 例、6,087 ppm 群 2 例、5,293 ppm 群 3 例について検索)

肝：石灰沈着を伴う軽度な壊死が 9,258 ppm 群 2 例、8,050 ppm 群 2 例、7,000 ppm 群 2 例、6,087 ppm 群 2 例、5,293 ppm 群 2 例にみられた。また、分裂像の軽度な増加が 9,258 ppm 群の 2 例、8,050 ppm 群の 2 例、7,000 ppm 群の 1 例、6,087 ppm 群の 2 例、5,293 ppm 群の 2 例に認められた。また、7,000 ppm 群の 2 例と 6,087 ppm 群の 1 例に軽度な微小肉芽がみられた。

ハーデリアン腺：軽度の色素沈着が 9,258 ppm 群の 2 例、8,050 ppm 群の 2 例、7,000 ppm 群の 2 例、6,087 ppm 群の 2 例および 5,293 ppm 群の 2 例にみられた。

病理組織学的所見のまとめ

10,646 ppm 群 ～ 7,000 ppm 群の死亡および瀕死例に多くみられた所見は雌雄とも、肺のうっ血、肝の中心性の重度な壊死、軽度な脂肪変性、中心性の中等度～重度の肝細胞の変性、腎の近位尿細管の軽度～中等度の空腔変性、脾臓の核崩壊像、胸腺の出血と核崩壊像、心臓の出血や拡張、ハーデリアン腺の軽度～中等度の色素沈着であった。投与当日の死亡例では肝の中心性の中等度～重度の肝細胞の変性や心臓の拡張がみられる動物が多く、2日後以降の死亡例で肝の中心性の強度な壊死と軽度な脂肪変性、腎の近位尿細管の軽度～中等度の空腔変性、および心臓の出血が出現した。また、少数の例では、脳や脊髄の出血、胃の出血や潰瘍、胸腺の萎縮、リンパ節の核崩壊像、副腎の出血が認められた。

定期解剖例では全群の雌雄とも肝に石灰沈着を伴う軽度な壊死と軽度な分裂像の増加、ハーデリアン腺の色素沈着が多くの動物に認められた。また、少数の例では、肝の微小肉芽、腎の再生像、精巣の萎縮、脾臓の核崩壊像、胸腺の出血がみられた。

2 週間毒性試験

生死の状況

投与期間中における各群の生存動物数を表 9 に一覧として示した。

これより、雌雄とも最高投与群の 8,000 ppm 群では 全例死亡をみたが、他の群（4,000、2,000、1,000、500、0 ppm）では、全例生存した。

体重値

投与当日及びその後 1、2、5、8、11、14 日の雌雄各群の平均体重値を表 10 に一覧とし、付録図 A-2 に示した。

これより、被験物質投与群の雌雄各群とも対照群にくらべて有意の低下がみられた。

病理学的検査

肉眼所見

剖検時に観察された各群の肉眼所見を付録表 P-5～6 に一覧として示した。

全動物が死亡した 8,000 ppm 群では、雌雄の多数例に胸腺の出血、肺のうっ血、肝の淡色化、腺胃の出血、黒色液の貯留あるいは発赤が認められ、膀胱の拡張が雄にのみ多くの例にみられた。また、少数の動物に唾液腺の出血、肝の黄色化、前胃の赤色斑／点、腺胃の糜爛がみられた。

定期解剖例まで全動物が生存した 4,000～500 ppm 群は肝の腫脹、混濁あるいは黄赤色化が多数の例に認められ、雄の 4,000 ppm 群および雌の 4,000 ppm 群と 2,000 ppm 群には胸腺の萎縮が観察された。また、少数の動物には肺の充血や灰緑斑／点、肝のヘルニア、胃の赤色斑／点、前胃の肥厚、腎のうっ血、腫大あるいは小型化、水腎症、脾臓のうっ血がみられた。

対照群には肺の黒色斑／点と卵巣の嚢胞が各 1 例（雌）のみ出現した。

病理組織学的所見

付録表 P-7～8 に各群の病理組織学的所見を一覧として示した。

雄

(死亡および瀕死例、8,000 ppm 群 2 例について検索)

8,000 ppm 群に下記の所見が観察された。

肺：うっ血が 2 例（軽度 1 例、重度 1 例）、軽度な出血が 1 例に認められた。

肝：中心性の重度な壊死、中心性の中等度な脂肪変性、および、肝細胞の軽度な腫脹が 2 例とも認められた。

腎：近位尿細管の軽度な水腫様変性が 2 例ともにみられた。

脾臓：軽度な萎縮が 1 例に認められた。

胸腺：重度な核崩壊像が 2 例とも認められた。

ハーダー腺：中等度の色素沈着が 2 例ともみられた。

(定期解剖例、4,000 ppm 群 3 例、2,000 ppm 群 2 例、1,000 ppm 群 2 例、500 ppm 群 2 例、対照群 2 例について検索)

肺：軽度な出血が 4,000 ppm 群の 1 例にみられた。

肝：肝細胞の軽度な腫脹、中心性の中等度な壊死（4,000 ppm 群の 1 例は石灰沈着を伴う）、および、水腫様変性が対照群を除く全例に認められた。また、中心性の脂肪変性が 2,000 ppm ~ 500 ppm 群の全例は中等度に、4,000 ppm 群の 1 例は軽度にみられた。軽度なセロイド沈着が 4,000 ppm 群の 1 例および 2,000 ppm ~ 1,000 ppm 群の各 2 例ともに認められた。微小肉芽が 4,000 ppm 群の 1 例と 1,000 ppm 群の 2 例に中等度に、2,000 ppm 群と 500 ppm 群の各 1 例に軽度にみられた。線維形成は、1,000 ppm 群と 500 ppm 群の 2 例には軽度に、2,000 ppm 群の 2 例は中等度に、4,000 ppm 群の 3 例には重度に認められた。分裂像については、1,000 ppm 群と 500 ppm 群は 2 例とも中等度であり、2,000 ppm 群は 1 例が重度、1 例が中等度であり、4,000 ppm 群では 2 例が重度、1 例が中等度に増加した。

腎：近位尿細管の水腫様変性が、2,000 ppm 群の 2 例には軽度に、4,000 ppm 群では 1 例に重度、1 例に中等度に出現した。

雌

(死亡および瀕死例、8,000 ppm 群3例について検索)

8,000 ppm 群に下記の所見が観察された。

肺：重度なうっ血が3例とも認められた。

肝：中心性の重度な壊死が3例とも認められ、中心性の脂肪変性は2例に中等度、1例に軽度に見られた。

腎：近位尿細管の軽度な水腫様変性が3例ともに見られた。

脾臓：軽度な萎縮と核崩壊像が各1例に認められた。

胸腺：重度な核崩壊像が3例とも認められ、軽度～中等度の出血が2例に見られた。

ハーダー腺：中等度の色素沈着が3例とも見られた。

(定期解剖例、4,000 ppm 群2例、2,000 ppm 群2例、1,000 ppm 群3例、500 ppm 群2例、対照群2例について検索)

肝：中心性の中等度な壊死（4,000 ppm 群の1例は石灰沈着を伴う）が、対照群を除く全例に認められた。また、肝細胞の軽度な腫脹が4,000 ppm～500 ppm 群の各2例に認められ、水腫様変性は1,000 ppm 群と500 ppm 群の各2例に中等度、4,000 ppm 群の2例に軽度に見られた。中心性の脂肪変性が1,000 ppm 群と500 ppm 群の全例は中等度、2,000 ppm 群の1例は軽度、1例は中等度であり、4,000 ppm 群は2例とも軽度であった。軽度なセロイド沈着が4,000 ppm 群の1例および2,000 ppm～500 ppm 群の各2例に認められた。微小肉芽が4,000 ppm 群の2例と500 ppm 群の1例に軽度に、1,000 ppm 群の1例に中等度に見られた。線維形成については、500 ppm 群の1例は軽度、1例は中等度であり、1,000 ppm 群の2例は軽度、1例は中等度、2,000 ppm 群は2例とも中等度、4,000 ppm 群は3例とも重度に認められた。分裂像は、1,000 ppm 群と500 ppm 群は軽度と中等度な動物が各1例みられ、2,000 ppm 群は2例とも軽度、4,000 ppm 群では2例とも中等度に増加した。

腎：近位尿細管の水腫様変性が、4,000 ppm 群の2例は中等度に、2,000 ppm 群では1例に軽度、1例に中等度に出現した。また、軽度な石灰沈着が500 ppm 群の1例、水腎症が1,000 ppm 群の1例に見られた。

脾臓：軽度な核崩壊像が2,000 ppm 群と1,000 ppm 群の各1例に認められた。

卵巣：嚢胞が対照群の1例に見られた。

ハーダー腺：軽度の色素沈着が500 ppm 群の2例に認められた。

(病理組織学的所見のまとめ)

全例が死亡した8000 ppm群は雌雄とも全ての動物に、肺の鬱血、肝の中心性の重度な壊死と軽度～中等度な脂肪変性、腎の近位尿細管の軽度な水腫様変性、胸線の重度な核崩壊像、ハーダー腺の中等度な色素沈着が認められた。また、肝の軽度な腫脹は雄の全例に認められた。また、一部の動物には、脾臓の軽度な萎縮や核崩壊像がみられた。

定期解剖まで全動物が生存した4000～500 ppm群には、雌雄とも多くの例に肝では肝細胞の軽度な腫脹、中等度な中心性壊死（一部の例は石灰沈着を伴う）、水腫様変性、中心性の脂肪変性、線維形成、分裂像の増加、セロイド沈着、微小肉芽が見られた。腎については2000 ppm以上の群に近位尿細管の水腫様変性が軽度～重度に認められた。なお、肝の線維形成は4000 ppm群は重度、2000 ppm群は中等度、1000～500 ppm群は軽度～中等度であり、投与濃度の増加に伴い程度が強くなっていた。これに対し、中心性の脂肪変性は4000 ppm群は雌雄とも軽度、2000 ppm以下の群では殆どの例が中等度であり、投与濃度の低い群の方が程度が強かった。また、一部の動物には、肺の軽度な出血（4000 ppm群雄）、腎の軽度な石灰沈着や水腎症、脾臓の核崩壊像、ハーダー腺の軽度な色素沈着がみられた。

なお、対照群には卵巣の嚢胞が1例みられたのみであった。

1 3 週間毒性試験

生死の状況

投与期間中における各群の生存動物数を表 1 1 に一覧として示した。

これより、雌雄とも全例生存した。

体重値

投与日及びその後毎週 1 回測定した雌雄各群の平均体重値を表 1 2 に一覧とし、付録図 A-3 に示した。

これより、雄では最高投与群の 810 ppm 群 が対照群にくらべて有意の低下を示した。また、雌については、810 ppm 群、90 ppm 群が対照群にくらべて有意の低下を示した。

血液学的検査

付録表 B-1 に各群の赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，平均赤血球容積（MCV），平均赤血球血色素量（MCH），平均赤血球血色素濃度（MCHC），白血球数，白血球百分率，血小板数，平均血小板容積（MPV）の平均値を一覧表として示した。

雄： 810 ppm群の赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，MCV，MCH，MCHC，血小板数に統計学的に有意な減少が認められた。

270 ppm群のヘモグロビン量，ヘマトクリット値，MCV，MCH，MCHCに統計学的に有意な減少が認められた。

90 ppm群のヘモグロビン量，ヘマトクリット値，MCV，MCH，MCHCに統計学的に有意な減少が認められた。

90 ppm群の血小板数に統計学的に有意な増加が認められた。

30 ppm群のMCV，MCH，MCHCに統計学的に有意な減少が認められた。

それ以外の項目には投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

雌： 810 ppm群の赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，MCV，MCH，MCHC，血小板数に統計学的に有意な減少が認められた。

810 ppm群の白血球数に統計学的に有意な増加が認められた。

270 ppm群のヘモグロビン量，ヘマトクリット値，MCV，MCHに統計学的に有意な減少が認められた。

90 ppm群のヘモグロビン量，ヘマトクリット値，MCV，MCHに統計学的に有意な減少が認められた。

90 ppm群の血小板数に統計学的に有意な増加が認められた。

30 ppm群のMCV，MCHに統計学的に有意な減少が認められた。

30 ppm群の赤血球数に統計学的に有意な増加が認められた。

それ以外の項目には投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

血液生化学的検査

付録表 B-2 に各群の総蛋白、アルブミン、A/G比、総ビリルビン、グルコース、総コレステロール、トリグリセライド、GOT, GPT, LDH, ALP, LAP, CPK, 尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リンの平均値を一覧表として示した。

雄： 810 ppm群のGOT, GPT, ALP, LAP, 総ビリルビン、総コレステロール、トリグリセライド、カリウム、クロール、無機リンに統計学的に有意な増加が認められた。

810 ppm群の総蛋白、アルブミン、グルコース、尿素窒素、クレアチニンに統計学的に有意な減少が認められた。

270 ppm群のGOT, GPT, LDH, ALP, LAP, A/G比、総コレステロール、カリウム、無機リンに統計学的に有意な増加が認められた。

270 ppm群のグルコース、トリグリセライド、クレアチニンに統計学的に有意な減少が認められた。

90 ppm群のALP, LAP, アルブミンに統計学的に有意な増加が認められた。

90 ppm群の総コレステロール、トリグリセライドに統計学的に有意な減少が認められた。

30 ppm群のGPT, ALPに統計学的に有意な増加が認められた。

30 ppm群の総コレステロール, LAPに統計学的に有意な減少が認められた。

10 ppm群の総コレステロール, LAPに統計学的に有意な減少が認められた。

それ以外の項目には投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

雌： 810 ppm群のGOT, GPT, ALP, LAP, CPK, 総ビリルビン、総コレステロール、トリグリセライドに統計学的に有意な増加が認められた。

810 ppm群の総蛋白、アルブミン、グルコース、尿素窒素、クレアチニンに統計学的に有意な減少が認められた。

270 ppm群のGOT, GPT, LDH, ALP, LAP, CPK, 総ビリルビン、総コレステロールに統計学的に有意な増加が認められた。

270 ppm群の尿素窒素、クレアチニンに統計学的に有意な減少が認められた。

90 ppm群のGOT, GPT, LDH, ALP, LAP, CPK, アルブミン, 総コレステロールに統計学的に有意な増加が認められた。

90 ppm群のトリグリセライド, ナトリウムに統計学的に有意な減少が認められた。

30 ppm群のGOT, GPT, LDH, LAP, CPK, 総蛋白, アルブミン, ナトリウムに統計学的に有意な増加が認められた。

それ以外の項目には投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

尿検査

付録表 U-1 に各群の尿中のpH, 蛋白, 糖, ケトン体, ビリルビン, 潜血, 亜硝酸塩, ウロビリノーゲンの集計値を一覧表として示した。

雄: 810 ppm群の蛋白, 潜血に有意な増加が認められた。

810 ppm群のpHに有意な低下が認められた。

270 ppm群の蛋白に有意な増加が認められた。

270 ppm群のpHに有意な低下が認められた。

90 ppm群の蛋白に有意な増加が認められた。

90 ppm群のpHに有意な低下が認められた。

それ以外の項目には投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

雌: 810 ppm群の蛋白, 潜血に有意な増加が認められた。

810 ppm群のpHに有意な低下が認められた。

270 ppm群の蛋白に有意な増加が認められた。

270 ppm群のpHに有意な低下が認められた。

90 ppm群の蛋白に有意な増加が認められた。

90 ppm群のpHに有意な低下が認められた。

それ以外の項目には投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

肉眼所見

剖検時に観察された雌雄各群の肉眼所見を付録表P-9に一覧として示した。

雄

(定期解剖例, 810 ppm群, 270 ppm群, 90 ppm群, 30 ppm群, 10 ppm群, 対照群各10例)

胸腺：萎縮が810 ppm群の4例, 270 ppm群と90 ppm群の各3例, 30 ppm群と10 ppm群の各2例, 対照群の1例にみられた。

肺：貧血様の色調を呈するものが810 ppm群の2例に, また, 癒着が対照群の1例にみられた。

肝：腫大が, 810 ppm群の4例, 270 ppm群の7例, 90 ppm群の6例, 30 ppm群の5例に認められた。810 ppm群の全例と270 ppm群の5例は細顆粒状を呈し, 810 ppm群の8例には結節が形成されていた。また, 色調は810 ppm群の全例, 270 ppm群の9例, 90 ppm群全例, 30 ppm群の8例, 10 ppm群の4例, 対照群の1例が黄色を呈し, 810 ppm群の3例には赤色斑／点がみられた。

脾臓：腫大が810 ppm群の全例と270 ppm群の3例にみられた。

腎：緑色を呈するものが810 ppm群の9例, 270 ppm群の8例, 90 ppm群の3例に, また, 腫大が810 ppm群の1例に認められた。

精囊：810 ppm群の3例に萎縮がみられた。

リンパ節：腫大が810 ppm群の7例と270 ppm群の2例にみられた。
(主に後腹膜で赤色を呈する)

雌

(定期解剖例, 810 ppm群, 270 ppm群, 90 ppm群, 30 ppm群, 10 ppm群, 対照群各10例)

軟部組織: 90 ppm群の1例の腹腔内に結節がみられた。

胸腺: 萎縮が810 ppm群の4例, 270 ppm群の5例, 90 ppm群の4例, および30 ppm群の2例, 対照群の1例にみられ, 270 ppm群の2例と90 ppm群の1例は褐色を呈していた。

肺: 鬱血が30 ppm群の1例にみられた。

肝: 腫大が, 810 ppm群の5例, 270 ppm群と90 ppm群の各4例, 30 ppm群の1例に認められた。810 ppm群と270 ppm群の全例と90 ppm群の1例は細顆粒状を呈し, 810 ppm群の7例と270 ppm群の5例には結節が形成されていた。色調は810 ppm群, 270 ppm群, および90 ppm群全例, 30 ppm群の8例, 10 ppm群の4例が黄色を呈し, 10 ppm群の1例には赤色を呈していた。また, 鬱血が30 ppm群の1例, 嚢胞が90 ppm群の1例, ヘルニアが810 ppm群, 270 ppm群および30 ppm群の各1例にみられた。

脾臓: 腫大が810 ppm群の全例と270 ppm群の7例にみられた。

また, 810 ppm群の2例と30 ppm群の1例は褐色を呈していた。

腎: 緑色を呈するものが810 ppm群と270 ppm群の各8例, 90 ppm群の5例, 30 ppm群の2例, 10 ppm群の1例に, また, 810 ppm群の1例は細顆粒状を呈していた。

子宮: 内腔拡張が270 ppm群, 10 ppm群および対照群の各3例, 90 ppm群の5例, 30 ppm群の2例にみられた。

リンパ節: 腫大が810 ppm群の5例, 270 ppm群の4例 および, 90 ppm群の1例にみられた。(主に後腹膜で赤色を呈する)

(肉眼所見のまとめ)

肉眼的に肝の腫大, 細顆粒状, 結節, 黄色化が投与群に多く観察された。

すなわち, 810 ppm群は雌雄とも腫大, 細顆粒状, 結節, 黄色化が多数例にみられ, 270 ppm群では腫大, 細顆粒状, 黄色化が雌雄の多くの動物に, 結節は雌にのみ認められた。90 ppm群は雌雄とも腫大と黄色化がみられ, 30 ppm群では黄色化が殆どの例にみられたが, 腫大は雄の5例と雌の1例にのみ認められた。10 ppm群では黄色化が雌雄各4例にみられた。なお, 対照群には黄色化が雄の1例にのみ認められた。その他, 投与群に多く見られた所見は胸腺の萎縮, 脾臓の腫大, 腎の緑色化, リンパ節の腫大であった。

臓器重量

解剖時に測定した臓器の実重量と体重比(%) = (臓器重量(g) / 体重(g) × 100) の各群別の平均値を付録表P-10~11に一覧として示した。
以下に被験物質投与群と対照群との間に有意差のみられたものを掲げる。

雄

胸腺：(実重量)；810 ppm群に低値 ($P \leq 0.01$) がみられた。

副腎：(実重量)；右副腎にのみ90 ppm群と10 ppm群に高値 ($P \leq 0.05$) がみられた。

(体重比)；810 ppm群の左右の副腎，90 ppm群と10 ppm群の右副腎に高値 ($P \leq 0.001 \sim 0.05$) がみられた。
に高値 ($P \leq 0.001 \sim 0.05$) がみられた。

精巣：(実重量)；810 ppm群と270 ppm群の左右の精巣に低値 ($P \leq 0.001 \sim 0.05$) がみられた。

心：(実重量)；810 ppm群に高値 ($P \leq 0.05$) がみられた。

(体重比)；810 ppm群に高値 ($P \leq 0.001$) がみられた。

肺：(実重量)；810 ppm群は右肺，270 ppm群と90 ppm群は左肺にのみ高値 ($P \leq 0.05$) がみられた。

(体重比)；810 ppm群と270 ppm群の両肺，90 ppm群の左肺に高値 ($P \leq 0.001 \sim 0.05$) がみられた。

腎：(実重量)；30 ppm群以上の群は左右の腎，10 ppm群は右腎にのみ高値 ($P \leq 0.001 \sim 0.05$) がみられた。

(体重比)；90 ppm群以上の群と10 ppm群の左右の腎に高値 ($P \leq 0.001 \sim 0.01$) がみられた。

脾臓：(実重量)；810 ppm群と270 ppm群に高値 ($P \leq 0.001 \sim 0.01$) がみられた。

(体重比)；対照群が0.169%であったのに対し，810 ppm群は0.526%，270 ppm群は0.258%，90 ppm群は0.170%，30 ppm群は0.173%，10 ppm群は0.172%であり，810 ppm群と270 ppm群に高値 ($P \leq 0.001 \sim 0.01$) が認められた。

肝：(実重量)；30 ppm群以上の群に高値 ($P \leq 0.001$) がみられた。

(体重比)；対照群が2.443%であったのに対し，810 ppm群は4.229%，270 ppm群は3.909%，90 ppm群は3.267%，30 ppm群は2.887%，10 ppm群は2.594%であり，全投与群に高値 ($P \leq 0.001$) が認められた。

脳：(実重量)；810 ppm群と270 ppm群に低値 ($P \leq 0.01 \sim 0.05$) がみられた。

(体重比)；810 ppm群に高値 ($P \leq 0.001$) がみられた。

雌

副腎：（実重量）；10 ppm群の左副腎にのみ低値（ $P \leq 0.05$ ）がみられた。

卵巢：（実重量）；810 ppm群の左右の卵巢に低値（ $P \leq 0.001 \sim 0.01$ ）がみられた。

（実重量）；810 ppm群の左右の卵巢に低値（ $P \leq 0.001 \sim 0.05$ ）がみられた。

心：（実重量）；90 ppm群以上の群に高値（ $P \leq 0.001 \sim 0.01$ ）がみられた。

（実重量）；270 ppm群以上の群に高値（ $P \leq 0.001$ ）がみられた。

肺：（実重量）；30 ppm群以上の群の両肺に高値（ $P \leq 0.001 \sim 0.01$ ）がみられた。

（実重量）；90 ppm群以上の群の両肺と30 ppm群の左肺に高値（ $P \leq 0.001 \sim 0.05$ ）がみられた。

腎：（実重量）；90 ppm群以上の群の左右の腎に高値（ $P \leq 0.001 \sim 0.01$ ）がみられた。

（実重量）；90 ppm群以上の群の左右の腎に高値（ $P \leq 0.001 \sim 0.05$ ）がみられた。

脾臓：（実重量）；90 ppm群以上の群に高値（ $P \leq 0.001$ ）がみられた。

（実重量）；対照群が0.205%であったのに対し，810 ppm群は0.488%，270 ppm群は0.349%，90 ppm群は0.232%，30 ppm群は0.197%，10 ppm群は0.203%であり，90 ppm群以上の群に高値（ $P \leq 0.001$ ）が認められた。

肝：（実重量）；全投与群に高値（ $P \leq 0.001 \sim 0.05$ ）がみられた。

（実重量）；対照群が2.327%であったのに対し，810 ppm群は4.757%，270 ppm群は4.590%，90 ppm群は4.406%，30 ppm群は3.190%，10 ppm群は2.473%であり，30 ppm群以上の群に高値（ $P \leq 0.001$ ）が認められた。

脳：（実重量）；10 ppm群に高値（ $P \leq 0.05$ ）がみられた。

なお，解剖時の体重は雄の810 ppm群に低値（ $P \leq 0.001$ ），雌は90 ppm群にのみ高値（ $P \leq 0.05$ ）が認められた。

(臓器重量のまとめ)

胸腺、副腎、精巣、卵巣、心、肺、腎、脾臓、肝、および脳に有意差が認められた。特に、肝は雌雄とも全ての投与群で、脾臓は雄の270 ppm群以上の群と、雌の90 ppm群以上の群で投与量に対応した顕著な増加が認められた。その他、心(雄810 ppm群, 雌90 ppm群以上の群)、肺(雄90 ppm群以上の群, 雌30 ppm群以上の群)、腎(雄10 ppm群以上の群, 雌90 ppm群以上の群)でも雌雄とも重量増加(実重量または体重比)がみられた。また、卵巣は810 ppm群に低値が認められた。なお、解剖時の体重は雄の810 ppm群に低値($P \leq 0.001$)、雌は90 ppm群にのみ高値($P \leq 0.05$)が認められた。

病理組織学的所見

付録表P-12に雌雄各群の病理組織学的所見を一覧として示した。

雄

(定期解剖例, 810 ppm群, 270 ppm群, 90 ppm群, 30 ppm群, 10 ppm群, 対照群各10例)

肺: 軽度な石灰沈着が810 ppm群の4例, 270 ppm群の6例, 90 ppm群の8例, 30 ppm群の5例, 10 ppm群の7例, 対照群の5例にみられた。

肝: 軽度な血管洞拡張が90 ppm群の1例にみられた。脂肪変性が810 ppm群の1例に重度, 9例に中等度に, 270 ppm群の1例に重度, 8例に中等度, 1例に軽度, 90 ppm群の5例に中等度, 5例に軽度, 30 ppm群の1例に中等度, 9例に軽度, 10 ppm群の2例に軽度に見られた。細胞変性が810 ppm群では1例が中等度, 9例が軽度に見られ, 270 ppm群の全例, 90 ppm群の9例, 30 ppm群の9例, 10 ppm群の4例, および対照群の1例には軽度に認められた。セロイド沈着は810 ppm群の6例に中等度, 4例に軽度に, 270 ppm群の3例に中等度, 7例に軽度に, また, 90 ppm群の全例と30 ppm群の2例には軽度に出現した。肉芽形成は810 ppm群の6例, 270 ppm群の2例, 90 ppm群と10 ppm群の各7例に軽度に, 30 ppm群では5例に中等度, 5例に軽度に認められた。線維形成は810 ppm群は全例とも中等度であり, 270 ppm群では4例が中等度, 6例が軽度であった。また, 肝硬変も810 ppm群の9例に重度, 1例に中等度, 270 ppm群は中等度と軽度なものが各1例みられた。分裂像は810 ppm群の6例は中等度, 4例は軽度, 270 ppm群は1例は重度, 3例は中等度, 6例は軽度に増加していた。管増生(細胆管)は810 ppm群の全例に中等度, 270 ppm群の6例に中等度, 4例に軽度に見られた。また, 多形化が810 ppm群の5例に中等度, 5例に軽度, 270 ppm群の2例に中等度, 8例に軽度, 90 ppm群でも4例に軽度に認められた。さらに, 好酸性小増殖巣が810 ppm群の1例に中等度, 6例に軽度, 270 ppm群は2例に軽度に見出された。好塩基性小増殖巣は810 ppm群の6例と270 ppm群の1例に軽度に見られた。

腎: 810 ppm群にのみ空胞変性が6例に中等度, 4例に軽度に見られ, 糸球体の硝子様変性が4例に中等度, 6例に軽度に認められた。蛋白円柱は810 ppm群の1例に中等度, 2例に軽度, 270 ppm群の1

例に中等度，2例に軽度，90 ppm群では8例に軽度にみられた。また，色素沈着が810 ppm群の1例に軽度，270 ppm群の1例に中等度，1例に軽度にみられた。

脾臓：ヘモジデリン沈着が810 ppm群の7例に軽度，270 ppm群の3例に中等度，7例に軽度，90 ppm群の5例に中等度，5例に軽度，30 ppm群の3例に中等度，7例に軽度，10 ppm群の1例に中等度，9例に軽度，また，対照群でも3例に中等度，6例に軽度にみられた。髄外造血は，810 ppm群の4例に重度，3例に中等度，3例に軽度，270 ppm群の5例に中等度，4例に軽度，90 ppm群の3例に中等度，6例に軽度，30 ppm群の2例に中等度，8例に軽度，10 ppm群の全例と対照群の2例に軽度に認められた。

リンパ節：810 ppm群にのみ中等度または軽度な肉芽形成が各1例みられた。

脾臓：軽度な炎症が810 ppm群の1例，90 ppm群の2例，および10 ppm群の1例にみられた。

心：軽度な肉芽形成が270 ppm群の1例と10 ppm群の4例にみられた。

ハーダー腺：中程度の肉芽形成が270 ppm群の1例に認められた。

雌

(定期解剖例，810 ppm群，270 ppm群，90 ppm群，30 ppm群，10 ppm群，対照群各10例)

肺：軽度な石灰沈着が810 ppm群の8例，270 ppm群と90 ppm群の各2例，30 ppm群の4例，10 ppm群の3例にみられた。

肝：脂肪変性が810 ppm群の5例に中等度，5例に軽度に，270 ppm群の全例に中等度，90 ppm群の5例に重度，5例に中等度，30 ppm群の全例に中等度，10 ppm群の全例と対照群の8例に軽度にみられた。細胞変性が90 ppm群は1例に重度，3例に中等度，1例に軽度にみられ，30 ppm群と10 ppm群の各3例と対照群の2例にも軽度に認められた。セロイド沈着は90 ppm群の1例に重度，4例に中等度にみられ，30 ppm群の9例には軽度にみられた。肉芽形成は810 ppm群と90 ppm群の全例は軽度，30 ppm群の3例に重度，7例に中等度，10 ppm群の1例に重度，9例に軽度，対照群の2例に軽度に認められた。線維形成は810 ppm群は9例が軽度，270 ppm群は4例が中等度，1例が軽度，90 ppm群は3例が中等度，2例が軽度であり，また，対照群の1例に軽度にみられた。肝硬変も810 ppm群の2例に中等度，7例に軽度，270 ppm群の4例に中等度，6例に軽度に認められた。分裂像は810 ppm群の1例で重度，9例で中等度，270 ppm群は6例で重度，4例で中等

度、90 ppm群は3例は中等度、7例は軽度、また、30 ppm群、10 ppm群および対照群の各2例は軽度に増加していた。管増生（細胆管）は810 ppm群の4例に中等度、6例に軽度、270 ppm群の9例に軽度、90 ppm群の1例に中等度、5例に軽度にみられた。また、多形化が810 ppm群の1例に重度、9例に中等度、270 ppm群の1例に中等度、3例に軽度、90 ppm群の3例に中等度、2例に軽度、30 ppm群の6例、10 ppm群の3例、および対照群の2例に軽度に認められた。さらに、好酸性小増殖巣が810 ppm群の6例に軽度、270 ppm群の2例に中等度、4例に軽度、90 ppm群の1例に中等度に見出された。明細胞性小増殖巣は810 ppm群の6例に中等度、4例に軽度、270 ppm群の4例に中等度、5例に軽度、また、90 ppm群の1例に軽度に認められた。好塩基性小増殖巣は90 ppm群の1例に軽度にみられた。

腎：空胞変性が810 ppm群の5例に中等度、5例に軽度、270 ppm群の4例に軽度にみられた。糸球体の硝子様変性は810 ppm群の1例に重度、5例に中等度、4例に軽度に認められた。蛋白円柱は810 ppm群の1例に中等度、7例に軽度にみられた。また、色素沈着が810 ppm群の1例に軽度、270 ppm群の3例に軽度、90 ppm群の2例に中等度、5例に軽度にみられた。

子宮：軽度な過形成が90 ppm群の1例にみられた。軽度な好酸球の浸潤が90 ppm群と10 ppm群の1例、および、対照群の9例に認められた。また、子宮水腫が810 ppm群、30 ppm群、10 ppm群、対照群の各1例に中等度、270 ppm群の1例に中等度、1例に軽度、90 ppm群の2例に中等度、1例に軽度にみられた。

脾臓：ヘモジデリン沈着が810 ppm群の1例に中等度、9例に軽度、270 ppm群の全例に軽度、90 ppm群の3例に中等度、7例に軽度、30 ppm群の9例に中等度、1例に軽度、10 ppm群の9例に中等度、1例に軽度、また、対照群でも8例に中等度、2例に軽度にみられた。髄外造血は、810 ppm群の4例に重度、2例に中等度、4例に軽度、270 ppm群の3例に重度、3例に中等度、4例に軽度、90 ppm群の1例に中等度、7例に軽度、30 ppm群の2例に中等度、6例に軽度、10 ppm群の8例と対照群の5例に軽度に認められた。

リンパ節：軽度な肉芽形成が対照群の2例にみられた。

脾臓：軽度な炎症が810 ppm群の1例、270 ppm群の3例、および90 ppm群、30 ppm群、対照群の各2例にみられた。

ハーダー腺：肉芽形成が30 ppm群の1例に軽度、対照群は1例に中等度、1例に軽度に認められた。

骨髓：軽度な肉芽形成が10 ppm群と対照群の各1例にみられた。

腹膜：血管脂肪腫が90 ppm群の1例にみられた。

（病理組織学的所見のまとめ）

肝の脂肪変性，セロイド沈着，肉芽形成の増加，線維形成，肝硬変，分裂像の増加，管増生（細胆管），多形化，および小増殖巣が投与群に多く観察された。すなわち，810 ppm群と270 ppm群は雌雄とも脂肪変性，線維形成，肝硬変，分裂像の増加，管増生（細胆管），多形化が多数例にみられ，90 ppm群では，雌雄の脂肪変性と多形化，雌の線維形成，分裂像，および管増生（細胆管）が増加し，30 ppm群では雌雄とも脂肪変性が多く認められた。セロイド沈着は雄の30 ppm群以上，雌は90 ppm群と30 ppm群で出現し，肉芽形成は雄の全投与群，雌の810 ppm群，90 ppm群，30 ppm群および10 ppm群で増加した。また，前腫瘍性変化とされている小増殖巣（好酸性，好塩基性，明細胞性）は雄の270 ppm以上の群と，雌の90 ppm以上の群に認められた。

腎については，810 ppm群で空胞変性，糸球体の硝子様変性および蛋白円柱が雌雄の多くの例にみられ，空胞変性は雌の270 ppm群，蛋白円柱は雄の270 ppm群と90 ppm群でも増加していた。また，脾臓の髄外造血が投与群に強く出現する傾向がみられた。その他の所見はいずれも対照群を含めて観察され，特に投与群に高頻度に出現する傾向はなかった。

(病理学的検査のまとめ)

肉眼的に肝の腫大，細顆粒状，結節，黄色化が投与群に多く観察され，肝の重量も全ての投与群で投与量に対応した顕著な増加が認められた。特に，810 ppm群と270 ppm群の肝は肉眼的に結節状あるいは細顆粒状を呈し，組織学的に肝硬変が認められた。その他，投与群の肝には組織学的に脂肪変性，セロイド沈着，肉芽形成の増加，線維形成，分裂像の増加，管増生（細胆管），多形化，および小増殖巣が多くみられ，最低投与量である10 ppm群でも肉芽形成が軽度増加した。また，雄の270 ppm以上，雌の90 ppm以上の群に前腫瘍性変化とされている小増殖巣（好酸性，好塩基性，明細胞性）が観察された。その他の臓器については，脾臓，心，肺，腎の重量増加，卵巣の重量低下が認められ，組織学的には腎の空胞変性，糸球体の硝子様変性および蛋白円柱，脾臓の髄外造血が観察された。

癌 原 性 試 験

生 死 の 状 況

表 1 3 に投与開始から終了までの期間の各週ごとの群別の生存動物数を一覧とし、図 1 ～ 2 に図示した。

雄 : 試験開始後 8 0 週あたりから死亡動物が増えはじめ、最高投与群の 1 2 5 ppm 群では他の群にくらべ死亡動物の増加が著しく、投与最終の 1 0 4 週における生存動物数は 3 / 5 0 (6 %) であった。
また、2 5 ppm 群では 1 9 / 5 0 (3 8 %)、5 ppm 群は 2 9 / 5 0 (4 8 %)、対照群は 2 2 / 5 0 (4 5 %) であった。

雌 : 最高投与群の死亡動物が他の群にくらべ 7 0 ～ 8 0 週あたりから顕著となり、投与最終の 1 0 4 週における生存動物数は 1 / 5 0 (2 %) であり、他の 2 5 ppm 群は 3 9 / 5 0 (7 8 %)、5 ppm 群は 4 3 / 5 0 (8 6 %)、対称群は 3 9 / 5 0 (7 8 %) であった。

以上の結果より、雌雄共 1 2 5 ppm 群の死亡が顕著で、2 5 ppm 群、5 ppm 群については対照群とあまり差のない状況にあった。

体 重 値

表 1 4 に試験期間中の各週ごとの群別の平均体重値を一覧として示し、図 3 に図示した。

雄 : 試験開始 1 3 週より 1 2 5 ppm 群は対称群にくらべ有意の低下を示し、投与終了までその傾向が続いた。また、2 5 ppm 群も 9 4 週より有意の低下が投与終了まで続いた。5 ppm 群と対照群との間には

有意の差はみられなかった。

雌：125 ppm群は58週より、また25 ppm群は64週より対照群にくらべて有意の低下を示し、その傾向は投与終了まで続いた。また、5 ppm群と対照群との間には有意の差はみられなかった。

摂 餌 量

付録表A-1に雌雄各群の各週ごとの平均摂餌量を一覧として示し、付録図A-4に図示した。

雄：試験開始10週頃より125 ppm群は対照群にくらべて統計的に明らかな増加がみられ、以降、生存動物数が極端に少なくなる90週程度まで、その状態が続いた。

雌：試験開始間もなく125 ppm群、25 ppm群では対照群にくらべて明らかな増加がみられ、この状態は80～90週程度まで続いた。

一般症状の観察

試験期間中における雌雄各群の週ごとの各症状の出現動物数を付録表A-2に一覧として示した。

これより、各種の症状の発生がみられたが、被験物質と対照群との間に明らかな差がみられたのは内部腫瘍だけであったので、以下にこの症状について列挙する。

雌雄各群の内部腫瘍の発生数は雄では125ppm群が43例(43/50、86%)、25ppm群は8例(8/50、16%)、5ppm群は2例(2/50、4%)、対照群は2例(2/50、4%)であった。また発生の時期は125ppm群は53-78週に、25ppm群以下の群では79-104週であった。雌の腫瘍の発生数は125ppm群が50例全例(50/50、100%)、25ppm群は2例(2/50、4%)、5ppm群は3例(3/50、6%)、対照群は2例(2/50、4%)にみられた。発生の時期は27-52週では125ppm群に2例、25ppm群に1例、53-78週では125ppm群に48例、5ppm群に2例、対照群に1例、79-104週では25ppm群以下の群で各1例みられた。(表15~16)

血液学的検査

付録表 B-3 に各群の赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，平均赤血球容積（MCV），平均赤血球血色素量（MCH），平均赤血球血色素濃度（MCHC），白血球数，白血球百分率，血小板数，平均血小板容積（MPV）の平均値を一覧表として示した。

雄： 投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

雌： 25 ppm群のヘモグロビン量，ヘマトクリット値，MPVに統計学的に有意な減少が認められた。

それ以外の項目には投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

血液生化学的検査

付録表 B-4 に各群の総蛋白，アルブミン，総ビリルビン，グルコース，総コレステロール，トリグリセライド，リン脂質，GOT，GPT，LDH，ALP，LAP， γ -GTP，CPK，尿素窒素，クレアチニン，ナトリウム，カリウム，クロール，カルシウム，無機リンの平均値を一覧表として示した。

雄： 25 ppm群のGPT，LDH，CPK，尿素窒素，ナトリウムに統計学的に有意な増加が認められた。

5 ppm群のアルブミン，総ビリルビンに統計学的に有意な増加が認められた。

それ以外の項目には投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

雌： 25 ppm群の総コレステロール，リン脂質，GPT，LAP， γ -GTP，CPK，尿素窒素，カリウム，カルシウム，無機リンに統計学的に有意な増加が認められた。

25 ppm群の総蛋白，アルブミン，A/G比に統計学的に有意な減少が認められた。

それ以外の項目には投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

尿検査

付録表 U-2 に各群の尿中の pH, 蛋白, 糖, ケトン体, ビリルビン, 潜血, ウロビリノーゲンの集計値を一覧表として示した。

雄, 雌共に投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

肉眼所見

剖検時に観察された雌雄各群の肉眼所見を、付録表P-13~14に一覧として示した。

雄

(死亡または瀕死例、125 ppm群47例、25 ppm群31例、5 ppm群21例、対照群28例)

全身：125 ppm群の2例と5 ppm群の1例は貧血様であり、25 ppm群の1例は衰弱していた。

皮膚：隆起が25 ppm群の1例、痂皮が5 ppm群の1例、結節が対照群の1例、潰瘍が125 ppm群の3例および25 ppm群と5 ppm群の各1例にみられた。

皮下組織：出血と浮腫が25 ppm群に各1例、また、嚢胞が25 ppm群と対照群の各1例、黄色化が5 ppm群と対照群の各1例にみられた。腫瘍は125 ppm群の6例、25 ppm群の8例、5 ppm群の2例、および対照群の6例に認められた。

乳腺：対照群の1例に肥大がみられた。

軟部組織：結節が125 ppm群の1例、25 ppm群の5例、および対照群の1例に認められた。

顔部：対照群の1例に腫瘍がみられた。

眼：汚れが125 ppm群の7例、25 ppm群の13例、5 ppm群の5例、および対照群の9例にみられ、白色化が125 ppm群の4例と25 ppm群の3例に認められた。また、25 ppm群の1例に隆起がみられた。

耳介：5 ppm群の1例に腫瘍がみられた。

鼻：出血が125 ppm群の1例、結節が25 ppm群の1例にみられた。

汚れが125 ppm群の12例、25 ppm群の8例、5 ppm群の3例、および対照群の7例にみられた。

口腔：汚れが125 ppm群の9例、25 ppm群の6例、5 ppm群の4例、および対照群の5例にみられた。

歯：125 ppm群の1例は硬化していた。

後肢：外傷が125 ppm群の3例、25 ppm群と5 ppm群の各1例、および対照群の2例にみられた。

腹部：結節が5 ppm群の1例、汚れが25 ppm群と5 ppm群の各1例にみられた。

尾：5 ppm群の1例に結節がみられた。

外陰部：汚れが125 ppm群の8例、25 ppm群の7例、5 ppm群の

6例, および対照群の9例にみられた。

ハーダー腺：褐色を呈するものが5 ppm群の1例, 赤色斑／点が125 ppm群の1例にみられた。

聴覚器：腫瘍が25 ppm群の2例, 5 ppm群と対照群の各1例に認められた。また, 5 ppm群の1例に液貯留がみられた。

鼻腔：液貯留が125 ppm群の3例, 25 ppm群と5 ppm群の各2例, および対照群の1例にみられた。

口腔：結節が125 ppm群と25 ppm群の各1例, 液貯留が25 ppm群の1例にみられた。

脳：出血が125 ppm群の3例, 25 ppm群と5 ppm群の各1例にみられた。また, 大脳の変形が25 ppm群の1例, 小脳の出血が25 ppm群の1例と対照群の2例, 発赤が125 ppm群の1例, 脳幹の出血が125 ppm群の1例, 25 ppm群と対照群の各2例にみられた。脳室の出血は125 ppm群の1例にみられた。

下垂体：腫大が125 ppm群の4例, 25 ppm群の6例, 5 ppm群の4例, および対照群の10例に認められ, 結節が125 ppm群の2例, 25 ppm群の5例, 5 ppm群の5例, および対照群の4例にみられた。また, 出血が5 ppm群の1例, 嚢胞が125 ppm群の2例に認められた。

脊髓：出血が125 ppm群と25 ppm群の各2例, 5 ppm群と対照群の各1例にみられ, 斑状の変化が5 ppm群と対照群の各1例に認められた。

骨：軟化が125 ppm群の11例, 25 ppm群の3例, および5 ppm群の1例に認められた。

骨髓：褐色化が5 ppm群の1例にみられた。

筋肉：出血が5 ppm群の1例にみられた。

胸椎：125 ppm群の1例に腫瘍がみられた。

甲状腺：腫大が125 ppm群の3例, 25 ppm群と5 ppm群の各2例, 対照群の1例に, 結節が125 ppm群, 25 ppm群, および5 ppm群の各1例に認められた。

胸腺：退縮が125 ppm群の15例, 25 ppm群の6例, 5 ppm群の9例, 対照群の5例にみられた。また, 腫大が125 ppm群の1例に認められた。

気管：液貯留が125 ppm群の2例と5 ppm群の1例にみられた。

肺：出血が125 ppm群の6例, 25 ppm群の4例, 5 ppm群と対照群の各1例にみられた。鬱血は125 ppm群の7例, 25 ppm群の8例, 5 ppm群の7例, 対照群の10例, 水腫は125 ppm群と対照群の各4例, 25 ppm群の3例, 5 ppm群の2例に認められた。また, 肺気腫が125 ppm群と5 ppm群の各1例, 無気肺が125 ppm群の2例に観察された。点状の変化は125 ppm群の1例と

25 p p m群の3例、斑状の変化は対照群の1例にみられた。結節は125 p p m群の3例と25 p p m群の1例にみられ、また癒着が125 p p m群の1例にみられた。125 p p m群の4例と25 p p m群の3例は白色、対照群の1例は赤色を呈していた。白色斑／点は対照群の1例、赤色斑／点は125 p p m群の1例にみられた。

胸腔：胸水が125 p p m群の8例、25 p p m群の3例、5 p p m群の5例、対照群の4例にみられた。

横隔膜：125 p p m群の1例に結節がみられた。

心：腫大が25 p p m群の1例、斑状の変化が125 p p m群の2例、白色斑／点が125 p p m群、25 p p m群、5 p p m群の各1例、着色斑／点が25 p p m群の1例に認められた。また、心嚢の液貯留が125 p p m群の1例にみられた。心耳の拡張は125 p p m群の2例と対照群の1例、白色化は125 p p m群の1例、黄色化は25 p p m群の1例に認められた。

大動脈：胸部の大動脈の硬化が125 p p m群の16例、25 p p m群の5例、5 p p m群と対照群の各2例にみられた。

舌：25 p p m群の1例に浮腫が認められた。また125 p p m群には隆起と結節が各1例みられた。

上皮小体：腫大が125 p p m群の27例、25 p p m群の10例、対照群の4例に認められた。

腹腔：腹水が125 p p m群の3例、25 p p m群の1例、5 p p m群と対照群の各2例にみられた。また、出血が対照群の1例、腫瘍が5 p p m群の2例、結節が対照群の1例、に観察された。

肝：125 p p m群の44例、25 p p m群の1例は結節状を呈し、125 p p m群の18例、25 p p m群の2例、5 p p m群の1例には結節が認められた。なお、出血が5 p p m群の1例、貧血様色調を呈するものが対照群の2例、腫大が5 p p m群の1例と対照群の2例、顆粒状を呈するものが125 p p m群と5 p p m群の各1例、ヘルニアが5 p p m群の1例にみられた。125 p p m群と25 p p m群の各1例は淡色、25 p p m群の1例は赤色、5 p p m群の1例は黄色を呈し、5 p p m群の1例は白色斑／点、対照群の1例は赤色斑／点、25 p p m群の1例には着色斑／点がみられた。

脾臓：腫大が125 p p m群の11例、25 p p m群の8例、5 p p m群の5例、対照群の6例に観察された。また、変形が5 p p m群の1例、結節が125 p p m群、25 p p m群、および対照群の各1例、癒着が125 p p m群の1例にみられ、対照群の1例は顆粒状を呈していた。

胃：125 p p m群の1例は液貯留がみられた。前胃には、潰瘍が125 p p m群の6例、25 p p m群の5例、5 p p m群の3例、および対照群の4例、隆起が25 p p m群の1例、結節が5 p p m群の1例、肥厚

が25 p p m群の2例と対照群の1例に観察された。腺胃では、肥厚が125 p p m群の21例、25 p p m群の11例、5 p p m群の3例、対照群の4例に認められたほか、出血が125 p p m群の6例、25 p p m群の3例、5 p p m群の1例、対照群の4例に、結節が25 p p m群の1例に、潰瘍が125 p p m群の4例、25 p p m群の3例、5 p p m群の2例、対照群の4例に、糜爛が125 p p m群の1例に、液貯留が125 p p m群の9例、25 p p m群の5例、5 p p m群と対照群の各3例に、白色斑／点が25 p p m群の1例にみられた。

脾臓：結節が125 p p m群の6例、25 p p m群の4例、5 p p m群の2例、対照群の1例に認められ、125 p p m群の1例は白色を呈していた。

小腸：液貯留が125 p p m群、25 p p m群、5 p p m群の各1例にみられた。また、十二指腸の拡張が125 p p m群と25 p p m群の各1例、潰瘍が125 p p m群の1例、液貯留が125 p p m群の1例にみられた。

大腸：5 p p m群の1例に拡張がみられた。盲腸では、隆起が125 p p m群の1例、液貯留が125 p p m群と5 p p m群の各1例にみられた。また、直腸に結節が125 p p m群の1例で認められた。

肛門：25 p p m群の1例に汚れがみられた。

腸間膜：25 p p m群の1例に結節が認められた。

腹膜：結節が125 p p m群の4例、5 p p m群の1例、および対照群の3例にみられた。

副腎：腫大が125 p p m群と25 p p m群の各5例、5 p p m群の3例、および対照群の1例にみられ、萎縮が25 p p m群の1例に認められた。

腎：顆粒状を呈する動物が、125 p p m群は45例、25 p p m群は25例、5 p p m群は12例、対照群は12例みられた。結節が25 p p m群と対照群の各1例、5 p p m群の2例、嚢胞が125 p p m群、25 p p m群および対照群の各1例にみられた。その他、対照群には緑色化が2例、黒色化が1例、白色斑／点が1例にみとめられた。

膀胱：出血が125 p p m群と対照群の各1例、拡張が125 p p m群と5 p p m群の各1例、液貯留が5 p p m群の2例にみられた。

陰嚢：黒色化が5 p p m群の1例にみられた。

精巣：結節が125 p p m群の38例、25 p p m群の26例、5 p p m群の15例、対照群の21例にみられた。また、萎縮は125 p p m群の14例、25 p p m群の8例、5 p p m群の6例、対照群の5例、斑状の変化は125 p p m群の1例に認められた。

前立腺：腫大が対照群の1例にみられた。

精嚢：萎縮が125 p p m群の1例にみられた。

包皮腺：結節が25 p p m群の1例、液貯留が5 p p m群の1例にみられた。

リンパ節：腫大が125 ppm群の4例，25 ppm群の3例，5 ppm群の2例，対照群の1例，褐色化が125 ppm群の1例に認められた。

静脈：125 ppm群の1例に肥厚がみられた。

(定期解剖例，125 ppm群3例，25 ppm群19例，5 ppm群29例，対照群22例)

皮膚：結節が25 ppm群の1例と5 ppm群の2例にみられた。

皮下組織：腫瘍が125 ppm群の3例，25 ppm群の15例，5 ppm群の6例，および対照群の4例に認められた。また，結節は5 ppm群の1例と対照群の2例にみられた。

軟部組織：結節が25 ppm群の1例に認められた。

眼：白色化が125 ppm群と5 ppm群の各1例に認められた。また，対照群の1例に白色斑／点がみられた。

耳介：25 ppm群の1例に結節がみられた。

鼻：結節が25 ppm群と5 ppm群の各1例にみられた。

聴覚器：腫瘍が25 ppm群の2例に認められた。

下垂体：腫大が25 ppm群と対照群の各2例，5 ppm群の1例，結節が25 ppm群と対照群の各3例，5 ppm群の2例，赤色斑／点が25 ppm群の2例，5 ppm群の3例，および対照群の1例にみられた。また班状の変化が125 ppm群，25 ppm群，5 ppm群の各1例，嚢胞が25 ppm群と5 ppm群の各1例，黒色斑／点が対照群の1例にみとめられた。

甲状腺：腫大が各群の1例に，結節が25 ppm群の1例，5 ppm群の4例，対照群の2例に認められた。

胸腺：退縮または萎縮が25 ppm群の1例，5 ppm群の2例，対照群の1例にみられた。

肺：結節は25 ppm群と5 ppm群の各1例に観察された。出血が125 ppm群の2例，25 ppm群と5 ppm群の各1例に，赤色化が5 ppm群の1例，白色斑／点が5 ppm群と対照群の各1例，赤色斑／点が対照群1例に認められた。

胸腔：胸水が25 ppm群の1例にみられた。

上皮小体：腫大が125 ppm群の1例に認められた。

腹腔：結節が対照群の1例に観察された。

肝：125 ppm群の全例と5 ppm群の1例は結節状を呈し，125 ppm群の全例，対照群の1例には結節が認められた。なお，鬱血が対照群の1例，貧血様色調を呈するものが25 ppm群の1例，腫大が25 ppm群の4例，5 ppm群の5例，対照群の2例，隆起が5 ppm群の1例，変形が5 ppm群の1例，ヘルニアが25 ppm群と

対照群の各1例にみられた。赤色斑／点は25 ppm群の1例と5 ppm群の2例、着色斑／点は25 ppm群の2例と対照群の1例にみられた。また、嚢胞と点状の変化が5 ppm群の1例、斑状の変化が5 ppm群と対照群の各1例、癒着が25 ppm群の1例に認められた。
 胆管：対照群の1例に拡張がみられた。
 脾臓：腫大が25 ppm群の2例、5 ppm群と対照群の各5例に観察された。また、変形と癒着形成が5 ppm群の1例、萎縮、斑状の変化および癒着が25 ppm群の1例、着色斑／点が対照群の1例にみられた。
 胃：25 ppm群の1例は癒着がみられた。前胃には、潰瘍が25 ppm群と対照群の各1例、5 ppm群の2例に観察された。腺胃では、潰瘍が25 ppm群と5 ppm群の各1例、肥厚が125 ppm群、25 ppm群、5 ppm群の各1例に認められた。
 脾臓：結節が125 ppm群と対照群の各1例に認められた。
 小腸：十二指腸の拡張が25 ppm群の1例にみられた。
 大腸：上行結腸の結節が対照群の1例で認められた。
 腹膜：結節と白色化が25 ppm群の1例にみられた。
 副腎：腫大が25 ppm群の1例、5 ppm群の3例、および対照群の2例にみられた。
 腎：顆粒状を呈するものが、125 ppm群は全例、25 ppm群は18例、5 ppm群は27例、対照群は19例みられた。また、嚢胞と癒着が25 ppm群の1例にみられた。その他、緑色化が5 ppm群の1例に認められた。
 精巣：結節が25 ppm群と対照群の1例を除く全例にみられた。また、萎縮は25 ppm群の2例、5 ppm群の9例、対照群の5例に認められた。
 精嚢：萎縮が125 ppm群の2例、25 ppm群の9例、5 ppm群の14例、対照群の8例にみられた。
 包皮腺：液貯留が5 ppm群の1例にみられた。
 リンパ節：腫大が25 ppm群の1例、黄色化が25 ppm群の2例と対照群の1例に認められた。

雌

(死亡または瀕死例、125 ppm群49例、25 ppm群11例、5 ppm群7例、対照群11例)
 皮膚：痂皮と結節が25 ppm群の1例にみられた。
 皮下組織：腫瘍が125 ppm群の2例、25 ppm群の8例、5 ppm群

の2例、および対照群の6例、結節が125 ppm群の1例に認められた。125 ppm群の2例は貧血様、125 ppm群の3例と5 ppm群の2例は黄色を呈していた。

乳腺：125 ppm群の1例と対照群の2例に肥大がみられた。

軟部組織：結節と黄色化が125 ppm群の1例に認められた。

眼：汚れが125 ppm群の15例、25 ppm群と5 ppm群の各3例、および対照群の7例にみられ、白色化が125 ppm群、5 ppm群、対照群の各1例に認められた。

鼻：汚れが125 ppm群の9例、25 ppm群の2例、5 ppm群の1例、および対照群の2例にみられた。

口：汚れが125 ppm群の9例、25 ppm群と5 ppm群の各1例、および対照群の2例にみられた。

胸部：汚れが5 ppm群の1例にみられた。

腹部：汚れが125 ppm群と5 ppm群の各1例にみられた。

外陰部：汚れが125 ppm群の17例、25 ppm群と5 ppm群の各2例、および対照群の4例にみられた。また、隆起が5 ppm群、腫瘤が25 ppm群、潰瘍が125 ppm群の各1例に認められた。

ハーダー腺：赤色斑／点が125 ppm群の1例にみられた。

鼻腔：液貯留が125 ppm群の1例にみられた。

脳：大脳の出血が25 ppm群の1例、結節が125 ppm群の1例にみられた。

下垂体：腫大が125 ppm群の4例、25 ppm群の3例、5 ppm群の2例、および対照群の7例に認められ、結節が125 ppm群の11例、25 ppm群の3例、5 ppm群と対照群の各1例にみられた。また、出血、嚢胞および黒色斑／点が125 ppm群の各1例、赤色斑／点が125 ppm群の2例と対照群の1例に認められた。

脊髄：出血が125 ppm群と25 ppm群の各1例、着色が125 ppm群の1例に認められた。

骨：125 ppm群の6例に軟化が認められ、また1例は菲薄であった。

骨髓：5 ppm群の1例に硬化がみられた。

血液：125 ppm群の6例は貧血様の色調を呈していた。

全身：125 ppm群の5例と25 ppm群の1例は貧血様、125 ppm群と5 ppm群の1例は全身が黄色を呈していた。また、衰弱が125 ppm群の2例と5 ppm群の1例に、脱毛が125 ppm群の2例と25 ppm群の1例にみられた。

甲状腺：腫大が125 ppm群の3例に認められた。

胸腺：退縮が125 ppm群の29例、25 ppm群の1例、5 ppm群の2例、対照群の1例にみられた。また、腫大が25 ppm群の1例に認められた。

肺：出血が125 ppm群の2例，鬱血が125 ppm群と5 ppm群の1例，25 ppm群の4例，対照群の2例，水腫が125 ppm群の4例，25 ppm群と5 ppm群の1例，対照群の2例に認められた。また，肺気腫が125 ppm群の1例に観察された。斑状の変化は対照群の1例にみられた。25 ppm群は白色化，赤色斑／点，黒色斑／点，着色斑／点が各1例にみられた。

胸腔：胸水が125 ppm群の5例，25 ppm群の1例，対照群の3例にみられた。

心：着色斑／点が5 ppm群の1例に認められた。また，心室の拡張が対照群の1例，心耳の白色化が125 ppm群と5 ppm群の各1例にみられた。

大動脈：胸部の大動脈の硬化が125 ppm群の7例，腹部の大動脈の硬化が125 ppm群の1例にみられた。

舌：125 ppm群の2例に結節が認められた。

上皮小体：腫大が125 ppm群の9例に観察された。

腹腔：腹水が125 ppm群の2例，5 ppm群と対照群の各1例にみられた。また，腫瘤が125 ppm群の1例に観察された。

肝：125 ppm群の47例は結節状を呈し，125 ppm群の7例，25 ppm群と対照群の各1例，5 ppm群の3例には結節が認められた。なお，貧血様色調を呈するものが25 ppm群の1例，腫大が125 ppm群の3例，顆粒状を呈するものが5 ppm群と対照群の各1例，萎縮が5 ppm群の1例，嚢胞が125 ppm群の3例，ヘルニアが5 ppm群の1例にみられた。25 ppm群の1例は淡色，2例は黄色を呈し，対照群の1例には白色斑／点がみられた。

脾臓：腫大が125 ppm群の15例，25 ppm群の8例，5 ppm群と対照群の3例に観察された。また，隆起が対照群の1例，変形と赤色斑／点が125 ppm群の1例，萎縮が25 ppm群の1例にみられた。

胃：125 ppm群の3例は液貯留，1例は癒着がみられた。前胃には，潰瘍が125 ppm群の12例，5 ppm群の1例，および対照群の3例，結節が125 ppm群の1例，肥厚が125 ppm群と対照群の各1例に観察された。腺胃では，出血が125 ppm群の9例，潰瘍が125 ppm群の13例，25 ppm群の1例，対照群の3例，液貯留が125 ppm群の15例，25 ppm群の1例，5 ppm群の2例，肥厚が125 ppm群の7例，25 ppm群と対照群の1例に認められたほか，125 ppm群の1例に白色化がみられた。

脾臓：結節が125 ppm群の4例，5 ppm群と対照群の各1例に認められ，25 ppm群の1例は出血がみられた。

小腸：液貯留が125 ppm群の6例，拡張が125 ppm群と5 ppm群の各1例にみられた。また，十二指腸の拡張が125 ppm群の5例，

潰瘍が125 ppm群の4例、肥厚が125 ppm群の2例と対照群の1例、発赤が125 ppm群の1例にみられた。

大腸：125 ppm群の2例に液貯留がみられた。盲腸では、液貯留が125 ppm群の5例、拡張が125 ppm群と5 ppm群の各5例にみられた。

肛門：125 ppm群の2例に汚れがみられた。

副腎：腫大が125 ppm群の3例、25 ppm群の2例、5 ppm群と対照群の各1例に認められた。

腎：顆粒状を呈する動物が、125 ppm群は全例、25 ppm群は6例、5 ppm群は2例、対照群は1例にみられた。その他、嚢胞が125 ppm群の1例白色斑／点が25 ppm群の1例、赤色斑／点が対照群の1例、水腎症が5 ppm群の1例にみられ、対照群の1例は白色、5 ppm群の1例は黒色を呈していた。

膀胱：拡張が5 ppm群の1例、結節が125 ppm群の1例にみられた。

卵巢：5 ppm群の2例に腫大がみられた。

子宮：腫大が125 ppm群、25 ppm群、および対照群の各1例、結節が125 ppm群の2例、25 ppm群と5 ppm群の各1例、対照群の3例、液貯留が125 ppm群の1例に観察された。

陰：拡張が125 ppm群の3例と対照群の1例、腫大が25 ppm群の1例、結節が5 ppm群の1例、液貯留が125 ppm群の1例にみられた。

リンパ節：腫大が125 ppm群の7例と25 ppm群の2例、発赤が125 ppm群の1例に認められた。

(定期解剖例、125 ppm群1例、25 ppm群39例、5 ppm群43例、対照群39例)

皮膚：結節が25 ppm群の1例にみられた。

皮下組織：腫瘍が25 ppm群の13例、5 ppm群の6例、および対照群の10例に認められた。また、25 ppm群と対照群の各1例は黄色を呈していた。

軟部組織：結節が対照群の1例に認められた。

眼：汚れが25 ppm群と5 ppm群の各1例にみられた。また、25 ppm群の1例に赤色化がみられた。

尾：対照群の1例は黒色化していた。

外陰部：5 ppm群の1例に汚れがみられた。

下垂体：腫大が25 ppm群の3例、5 ppm群の4例、対照群の7例、結節が25 ppm群の5例、5 ppm群の9例、対照群の7例、赤色斑／点が25 ppm群の2例、5 ppm群の10例、および対照群

の8例，着色斑／点が5 ppm群の1例にみられた。また斑状の変化が25 ppm群の1例，嚢胞が25 ppm群，5 ppm群，および対照群の各1例に認められた。

筋肉：25 ppm群の1例に腫瘤がみられた。

全身：25 ppm群の3例と対照群の1例は貧血様，25 ppm群の1例は全身が黄色呈していた。また，衰弱が対照群の1例に，脱毛が25 ppm群と対照群の各1例と5 ppm群の2例にみられた。

甲状腺：腫大が25 ppm群と対照群の各1例と5 ppm群の2例に，結節が5 ppm群の3例と対照群の1例に認められた。

胸腺：退縮が25 ppm群，5 ppm，および対照群の各3例にみられた。

肺：対照群に鬱血と着色斑／点が各1例認められた。

胸腔：胸水が25 ppm群と対照群の1例にみられ，25 ppm群の1例は透明であった。

心：25 ppm群と対照群の各1例に白色斑／点が認められた。

大動脈：25 ppm群の1例に胸部大動脈の硬化がみられた。

食道：5 ppm群の1例に拡張がみられた。

上皮小体：腫大が25 ppm群の1例に認められた。

肝：結節が125 ppm群の1例，25 ppm群の7例，5 ppm群の4例，対照群の2例，腫大が25 ppm群の19例，5 ppm群の1例，対照群の2例に認められめられた。結節状を呈するものは，25 ppm群の2例と5 ppm群の3例であった。なお，鬱血が対照群の1例，隆起と萎縮が5 ppm群の1例，ヘルニアが25 ppm群の3例と対照群の2例にみられた。赤色斑／点は25 ppm群の19例，5 ppm群の3例，対照群の4例に，白色斑／点は5 ppm群の2例，着色斑／点は25 ppm群の4例にみられた。125 ppm群の1例，25 ppm群の2例，および5 ppm群の1例は顆粒状を呈していた。また，点状の変化が対照群の1例，斑状の変化が25 ppm群の3例と5 ppm群の2例，硬化が25 ppm群の1例に認められた。

胆管：対照群の1例に拡張がみられた。

脾臓：腫大が125 ppm群の1例，25 ppm群の9例，5 ppm群と対照群の各2例に観察された。また，斑状の変化が25 ppm群の1例，結節が5 ppm群と対照群の各1例，癒着が5 ppm群の1例にみられた。

胃：前胃には，潰瘍が25 ppm群の4例と5 ppm群の1例にみられた。

腺胃では，潰瘍が125 ppm群の1例，25 ppm群の2例，および対照群の1例，出血，肥厚および赤色斑／点が25 ppm群の1例に認められた。

脾臓：結節が25 ppm群の2例，5 ppm群の3例，対照群の1例，腫大が125 ppm群の1例にみられた。

腸間膜：25 ppm群の1例に結節がみられた。

腹膜：結節が5 p p m群の1例にみられた。

後腹膜：25 p p m群の1例に嚢胞が認められた。

副腎：腫大が25 p p m群の2例，5 p p m群と対照群の各1例にみられた。

腎：125 p p m群と25 p p m群の全例，5 p p m群の24例，対照群の12例は顆粒状を呈していた。また，結節が5 p p m群の1例に，暗色化が対照群の1例，褐色化が5 p p m群の3例と対照群の2例に認められた。

卵巢：腫大が25 p p m群の3例と5 p p m群の1例，萎縮が125 p p m群1例，顆粒状を呈するものが25 p p m群の2例，5 p p m群と対照群の各1例，嚢胞が5 p p m群の2例と対照群の1例に認められた。

子宮：出血が5 p p m群の1例，拡張または内腔拡張が対照群と25 p p m群の1例，隆起が25 p p m群と対照群の各1例と5 p p m群の2例，結節が5 p p m群の1例と対照群の3例に認められた。また，嚢胞と黄色化が25 p p m群の1例にみられた。

腔：対照群の1例に液貯留がみられた。

リンパ節：腫大が25 p p m群と5 p p m群の各1例と対照群の2例，赤色化が5 p p m群の1例，黄色化が25 p p m群の1例に認められた。

（肉眼所見のまとめ）

雄の125 p p m群では死亡・瀕死動物（47例）の殆どの例は肝が結節状（44例），腎は顆粒状（45例）を呈しており，肝の結節（18例），骨の軟化（11例），大動脈の硬化（16例），上皮小体の腫大（27例），腺胃の肥厚（21例），脾臓の結節（6例），および肺の出血（6例）が他の群より高頻度に出現した。125 p p m群の定期解剖動物（3例）には全例とも肝は結節状，腎は顆粒状を呈し，肝の結節と皮下組織の腫瘍がみられた。25 p p m群の死亡・瀕死動物（31例）は腎の顆粒状化（25例），骨の軟化（3例），大動脈の硬化（5例），上皮小体の腫大（10例），腺胃の肥厚（11例），脾臓の結節（4例），および肺の出血（4例）がやや多くみられ，また，定期解剖動物（19例）では皮下組織の腫瘍（15例）が目立った。5 p p m群は対照群と比べ著変を認めなかった。なお，腎の顆粒状化は定期解剖動物では対照群を含む殆どの例にみられた。

雌についてみると，125 p p m群では死亡・瀕死動物（49例）の殆どの例は肝が結節状（47例），腎は顆粒状（49例）を呈しており，肝の結節（7例），脾臓の腫大（15例），胸腺の退縮（29例），骨の軟化（6例），大動脈の硬化（7例），上皮小体の腫大（9例），前胃の潰瘍（12例），腺胃の肥厚（7例），出血（9例），潰瘍（13例），液貯留（15例），リンパ

節の腫大（7例）が他の群より高頻度に出現した。125 ppm群の定期解剖動物（1例）には肝の結節と脾臓の腫大がみられ、腎は顆粒状であった。25 ppm群の死亡・瀕死動物（11例）は腎の顆粒状化（6例）と脾臓の腫大（8例）が多くみられ、また、定期解剖動物（39例）では肝の結節（7例）、赤色斑／点（19例）および腫大（19例）、腎の顆粒状化（39例）と脾臓の腫大（9例）が対照群に比較して高頻度であった。5 ppm群では肝の結節（死亡・瀕死動物3例、定期解剖動物4例）と腎の顆粒状化（死亡・瀕死動物2例、定期解剖動物24例）が対照群（肝の結節は死亡・瀕死動物1例、定期解剖動物2例、腎の顆粒状化は死亡・瀕死動物1例、定期解剖動物12例）に比べやや多く出現した。

臓器重量

臓器重量測定の結果を付録表P-15~16(総括表)に一覧として示した。
 なお、被験物質投与群と対照群との間に有意差の認められたものを以下に列挙する。

(雄)

副腎：(体重比)；125 ppm群の左側にのみ高値($P \leq 0.05$)がみられた。
 精巣：(体重比)；125 ppm群の左側にのみ低値($P \leq 0.01$)がみられた。
 心：(体重比)；25 ppm群に高値($P \leq 0.05$)がみられた。
 肺：(体重比)；25 ppm群の両肺に高値($P \leq 0.05$)がみられた。
 腎：(体重比)；125 ppm群の左右の腎に高値($P \leq 0.05$)がみられた。
 肝：(体重比)；25 ppm群および125 ppm群に高値($P \leq 0.001$)がみられた。
 脳：(実重量)；全投与群に低値($P \leq 0.001 \sim 0.05$)がみられた。
 (体重比)；25 ppm群に高値($P \leq 0.01$)がみられた。

(雌、125 ppm群は定期解剖動物解剖まで生存したのは1例であったため統計処理していない)

心：(体重比)；25 ppm群に高値($P \leq 0.05$)がみられた。
 肺：(実重量)；25 ppm群の両肺に高値($P \leq 0.01 \sim 0.05$)がみられた。
 (体重比)；25 ppm群の両肺に高値($P \leq 0.01$)がみられた。
 腎：(実重量)；25 ppm群の左右の腎に高値($P \leq 0.001 \sim 0.01$)がみられた。
 (体重比)；25 ppm群の左右の腎に高値($P \leq 0.001 \sim 0.01$)がみられた。
 肝：(実重量)；25 ppm群に高値($P \leq 0.001$)，5 ppm群に低値($P \leq 0.01$)がみられた。
 (体重比)；25 ppm群に高値($P \leq 0.001$)，5 ppm群に低値($P \leq 0.05$)がみられた。
 脳：(体重比)；25 ppm群に高値($P \leq 0.01$)がみられた。

なお、解剖時の体重は雌雄の25 ppm群に低値($P \leq 0.001 \sim 0.01$)

(臓器重量のまとめ)

雄の全投与群および雌の25 ppm群と5 ppm群（雌の125 ppm群は定期解剖動物解剖まで生存したのは1例であったため統計処理していない）について統計処理すると、雄は副腎、精巣、心、肺、腎、肝、脳、雄は心、肺、腎、肝、脳に有意差が認められた。肝は雄の125 ppm群（体重比）と雌の25 ppm群で重量増加（実重量と体重比）が認められ、雌の5 ppm群では低下がみられた。腎についても雄の125 ppm群（体重比）と雌の25 ppm群で重量増加（実重量と体重比）が認められた。また、雌の肺は25 ppm群で実重量と体重比の増加がみられた。

なお、雄の心と肺、雌の心と脳は体重低下のみられた25 ppm群で体重比のみの高値が認められ、雄の脳では全投与群に実重量の低値がみられが、体重比は25 ppm群に高値がみられた。雄は副腎と精巣は125 ppm群で一側にのみ変化がみられた。

病理組織学的所見

付録表P-17～18に雌雄各群の病理組織学的所見を一覧として示した。

1. 腫瘍性病変

雄

担癌動物数は125ppm群は49例、25ppm群は50例、5ppm群は50例、対照群は50例であった。この中で、単一腫瘍を持つ動物数は125ppm群が2例、25ppm群が3例、5ppm群が5例、対照群が5例であり、複数の腫瘍を持つ動物数は125ppm群が47例、25ppm群が47例、5ppm群が45例、対照群が45例であった。

総腫瘍数は125ppm群は179、25ppm群は154、5ppm群は147、対照群は140であった。この中で、良性腫瘍は125ppm群が122、25ppm群が124、5ppm群が122、対照群が102であり、悪性腫瘍は125ppm群が57、25ppm群が30、5ppm群が25、対照群が38であった（表P-17～18）。

以下に臓器別に腫瘍性病変の概略を記載する。

肝臓：腺腫の発生率（全期間）は125ppm群が42%、25ppm群と5ppm群が2%、対照群が0%であった。発生時期は125ppm群は73～104週であり、25ppm群は96週、5ppm群は104週に1例の発生をみた。期間別の発生率をみると、125ppm群は79～104週での発生が高値になっていた（図P-3）。

肝細胞癌の発生率（全期間）は125ppm群が64%、25ppm群と5ppm群が0%、対照群が2%であった。発生時期は125ppm群は73～104週であり、対照群は104週に1例の発生をみた。期間別の発生率をみると、125ppm群は79～104週での発生が高値になっていた（図P-1）。

下垂体：腺腫の発生率（全期間）は125ppm群が9%、25ppm群が42%、5ppm群が52%、対照群が38%であり、125ppm群がやや低値であった。しかし、期間別の発生数をみると79～104週の瀕死／死亡例の発生数は125ppm群が8例、25ppm群が12例、5ppm群が8例、対照群が9例であり、104週の定期解剖では125ppm群が1例、25ppm群が9例、5ppm群が17例、対照群が10例であった。

その他の臓器については投与群と対照群の間に顕著な差を認めなかった。

雌

担癌動物数は125 ppm群は47例、25 ppm群は46例、5 ppm群は42例、対照群は43例であった。この中で、単一腫瘍を持つ動物数は125 ppm群が12例、25 ppm群が14例、5 ppm群が16例、対照群が28例であり、複数の腫瘍を持つ動物数は125 ppm群が35例、25 ppm群が32例、5 ppm群が26例、対照群が15例であった。

総腫瘍数は125 ppm群は113、25 ppm群は105、5 ppm群は82、対照群は66であった。この中で、良性腫瘍は125 ppm群が79、25 ppm群が74、5 ppm群が63、対照群が47であり、悪性腫瘍は125 ppm群が34、25 ppm群が31、5 ppm群が19、対照群が19であった（表P-17～18）。

以下に臓器別に腫瘍性病変の概略を記載する。

肝臓：腺腫の発生率（全期間）は125 ppm群が80%、25 ppm群、5 ppm群、および対照群が0%であった。125 ppm群の腫瘍発生時期は50～104週であった。期間別の発生率をみると、125 ppm群は79～104週での発生がとくに高値になっていた（図P-4）。肝細胞癌の発生率（全期間）は125 ppm群が30%、25 ppm群が6%、5 ppm群がと対照群が0%であった。発生時期は125 ppm群は50～104週であり、25 ppm群は104週に3例の発生をみた。期間別の発生率をみると、125 ppm群は79～104週での発生がとくに高値になっていた（図P-2）。

その他の臓器については投与群と対照群の間に顕著な差を認めなかった。

2. 非腫瘍性病変

非腫瘍性病変の概略を以下に記載する。

雄

（死亡または瀕死例、125 ppm群47例、25 ppm群31例、5 ppm群21例、対照群28例）

肺：間質性肺炎が125 ppm群は14例に中等度、4例に軽度、25 ppm群は2例に中等度、5 ppm群は、3例に中等度、1例に軽度、対照群は1例に軽度にみられた。

上皮小体：過形成が125 ppm群は1例に重度、21例に中等度、4例に軽度、25 ppm群は8例に中等度、2例に軽度、5 ppm群は、2例に中等度、1例に軽度、対照群は1例に中等度、2例に軽度にみ

られた。

肝：脂肪変性が125 ppm群は22例に中等度，24例に軽度，25 ppm群は7例に中等度，17例に軽度，5 ppm群は2例に軽度，対照群は1例に重度，3例に中等度にみられた。セロイド沈着が125 ppm群は27例に中等度，17例に軽度，25 ppm群は16例に中等度，11例に軽度にみられたが，5 ppm群と対照群には存在しなかった。肉芽形成が25 ppm群にのみ2例に中等度，10例に軽度な増加がみられた。線維形成は125 ppm群の2例に中等度，25 ppm群の27例に軽度に認められ，肝硬変は125 ppm群の25例に中等度，12例に軽度が発生した。また，過形成（細胆管等）が125 ppm群の45例に中等度，1例に軽度に，25 ppm群は1例に中等度，1例に軽度に認められた。

腎：石灰沈着が125 ppm群は19例に中等度，6例に軽度，25 ppm群は8例に中等度，2例に軽度，5 ppm群は4例に中等度，2例に軽度，対照群は3例に中等度，3例に軽度にみられた。慢性腎症の発生が125 ppm群は32例に重度，7例に中等度，8例に軽度，25 ppm群は15例に重度，8例に中等度，8例に軽度，5 ppm群は5例に重度，7例に中等度，8例に軽度，対照群は5例に重度，7例に中等度，15例に軽度にみられた。

胃：萎縮が125 ppm群は27例に中等度，20例に軽度，25 ppm群は12例に中等度，17例に軽度，5 ppm群は7例に中等度，14例に軽度，対照群は2例に中等度，22例に軽度にみられた。また，石灰沈着が125 ppm群は19例に重度，7例に中等度，15例に軽度，25 ppm群は13例に中等度，4例に軽度，5 ppm群は1例に重度，1例に中等度，6例に軽度，対照群は1例に中等度にみられた。

脾臓：ヘモジデリン沈着の増加が125 ppm群は3例に中等度，26例に軽度，25 ppm群は5例に中等度，13例に軽度，5 ppm群は1例に重度，6例に中等度，5例に軽度，対照群は7例に中等度，5例に軽度にみられた。

リンパ節：セロイド沈着が125 ppm群の24例に中等度，5例に軽度にみられた。また，肉芽形成が125 ppm群は24例に中等度，6例に軽度，25 ppm群は1例に中等度，3例に軽度，5 ppm群は2例に軽度，対照群は2例に軽度にみられた。

心：石灰沈着が125 ppm群は12例に中等度，10例に軽度，25 ppm群は6例に中等度，5例に軽度，5 ppm群は1例に中等度，2例に軽度，対照群は2例に軽度にみられた。

動脈：石灰沈着が125 ppm群は2例に重度，40例に中等度，13例に軽度，25 ppm群は1例に重度，15例に中等度，12例に軽度，5 ppm群は1例に重度，6例に中等度，7例に軽度，対照群は4例に中等度，5例に軽度にみられた。

鼻腔：好酸性変化が125 ppm群は33例に中等度，11例に軽度，

24例に軽度, 25ppm群は6例に軽度, 5ppm群は2例に軽度, 対照群は4例に軽度にみられた。

その他の臓器については投与群と対照群の間に顕著な差を認めなかった。

(定期解剖例, 125ppm群1例, 25ppm群25例, 5ppm群43例, 対照群各39例)

肝：脂肪変性が25ppm群は4例に重度, 22例に中等度, 13例に軽度, 5ppm群と対照群は1例に中等度, 3例に軽度にみられた。セロイド沈着は125ppm群の1例に中等度, 25ppm群の1例に重度, 35例に中等度, 2例に軽度にみられたが, 5ppm群と対照群には存在しなかった。肉芽形成が25ppm群の25例に中等度, 8例に軽度, 5ppm群の2例に中等度, 8例に軽度, 対照群の8例に中等度, 17例に軽度な増加がみられた。線維形成は25ppm群の9例に中等度, 27例に軽度に認められ, 肝硬変は125ppm群の1例に重度, 25ppm群の1例に重度, 1例に中等度に発生した。また, 好酸性小増殖巣が25ppm群の6例に中等度, 10例に軽度, 明細胞小増殖巣が25ppm群の2例に中等度, 11例に軽度, 5ppm群と対照群の各2例に軽度, 好塩基性小増殖巣が25ppm群の1例に中等度, 5例に軽度, 5ppm群の1例に軽度に観察された。

腎：石灰沈着が25ppm群の1例に中等度, 11例に軽度, 5ppm群の3例に軽度, 対照群の2例に軽度にみられた。軽度なリンパ球浸潤が25ppm群の12例, 5ppm群の1例, 対照群の5例にみられた。

鼻腔：好酸性変化が125ppm群は1例に中等度, 25ppm群は22例に中等度, 17例に軽度, 5ppm群は16例に中等度, 27例に軽度, 対照群は33例に軽度にみられた。

その他の臓器については投与群と対照群の間に顕著な差を認めなかった。

25 ppm群は15例に中等度, 16例に軽度, 5 ppm群は19例に軽度, 対照群は21例に軽度にみられた。石灰沈着は125 ppm群は33例に中等度, 13例に軽度, 25 ppm群は1例に中等度, 24例に軽度, 5 ppm群は16例に軽度, 対照群は20例に軽度にみられた。また, 炎症が125 ppm群は18例に中等度, 10例に軽度, 25 ppm群は10例に中等度, 9例に軽度, 5 ppm群は5例に中等度, 5例に軽度, 対照群は1例に中等度, 13例に軽度にみられた。

その他の臓器については投与群と対照群の間に顕著な差を認めなかった。

(定期解剖例, 125 ppm群3例, 25 ppm群19例, 5 ppm群29例, 対照群各22例)

肝: 脂肪変性が125 ppm群は3例に軽度, 25 ppm群は2例に中等度, 13例に軽度, 5 ppm群は5例に軽度にみられた。セロイド沈着が125 ppm群は3例に中等度, 25 ppm群は5例に中等度, 14例に軽度にみられたが, 5 ppm群と対照群には存在しなかった。肉芽形成が25 ppm群の5例に中等度, 10例に軽度, 25 ppm群の7例と対照群の3例に軽度な増加がみられた。線維形成は25 ppm群の16例に軽度に認められ, 肝硬変は125 ppm群の1例に中等度, 2例に軽度, 25 ppm群の1例に軽度に発生した。

鼻腔: 好酸性変化が125 ppm群は1例に中等度, 2例に軽度, 25 ppm群は10例に中等度, 9例に軽度, 5 ppm群は1例に中等度, 28例に軽度, 対照群は22例に軽度にみられた。

その他の臓器については投与群と対照群の間に顕著な差を認めなかった。

雌

(死亡または瀕死例, 125 ppm群49例, 25 ppm群11例, 5 ppm群7例, 対照群11例)

脳: 硝子体が125 ppm群は10例に中等度, 23例に軽度, 25 ppm群は4例に中等度, 3例に軽度, 5 ppm群は4例に中等度, 対照群は3例に中等度にみられた。

肝: 脂肪変性が125 ppm群は29例に中等度, 17例に軽度, 25 ppm群は5例に中等度, 5例に軽度, 5 ppm群は3例に中等度, 対照群は2

例に軽度に見られた。セロイド沈着が125 ppm群は1例に重度、44例に中等度、3例に軽度、25 ppm群は8例に中等度、2例に軽度に見られたが、5 ppm群と対照群には存在しなかった。線維形成は25 ppm群の2例に中等度、7例に軽度に認められ、肝硬変は125 ppm群の26例に重度、23例に中等度に発生した。また、過形成（細胆管等）が125 ppm群の22例に重度、27例に中等度に、他群は各1例にのみ軽度に認められた。。

腎：リンパ球浸潤が125 ppm群の1例に中等度、14例に軽度、25 ppm群の1例に軽度に見られた。慢性腎症の発生が125 ppm群は37例に重度、7例に中等度、5例に軽度、25 ppm群は1例に重度、9例に軽度、5 ppm群は1例に中等度、2例に軽度、対照群は5例に2例に中等度、4例に軽度に見られた。

胃：軽度な水腫が125 ppm群の32例、25 ppm群の2例、5 ppm群の1例、対照群の4例に見られた。潰瘍は125 ppm群の11例に重度、9例に中等度、11例に軽度、25 ppm群の1例に軽度、5 ppm群の1例に中等度、1例に軽度、対照群は1例に中等度に見られた。萎縮が125 ppm群は11例に中等度、38例に軽度、25 ppm群は1例に中等度、10例に軽度、5 ppm群は5例に軽度、対照群は11例に軽度に見られた。軽度な角化亢進が125 ppm群の36例、25 ppm群と5 ppm群の1例、対照群の2例に見られた。軽度な過形成125 ppm群の10例と25 ppm群の1例に認められた。また、石灰沈着が125 ppm群は6例に重度、1例に中等度、9例に軽度に見られた。

脾臓：ヘモジデリン沈着の増加が125 ppm群は2例に中等度、31例に軽度、25 ppm群は1例に中等度、5 ppm群は1例に中等度、2例に軽度、対照群は4例に中等度、4例に軽度に見られた。

リンパ節：セロイド沈着が125 ppm群の28例に中等度、12例に軽度に、25 ppm群と5 ppm群の各1例に軽度に見られた。また、肉芽形成が125 ppm群は28例に中等度、12例に軽度、25 ppm群は2例に軽度、5 ppm群は2例に軽度、対照群は1例に軽度に見られた。

動脈：石灰沈着が125 ppm群は11例に中等度、3例に軽度に見られた。

副腎：脂肪変性が125 ppm群は2例に中等度、17例に軽度、25 ppm群は5例に軽度、5 ppm群は4例に中等度、対照群は1例に軽度に見られた。過形成が125 ppm群は2例に中等度、15例に軽度、25 ppm群は2例に軽度、対照群は1例に軽度に見られた。

眼：炎症が125 ppm群は3例に中等度、10例に軽度、25 ppm群は1例に中等度、2例に軽度に見られた。

鼻腔：好酸性変化が125 ppm群は45例に中等度、4例に軽度、25 ppm群は3例に中等度、8例に軽度、5 ppm群と対照群は各6例に軽度に見られた。また、石灰沈着は125 ppm群は24例に中等度、

(病理組織学的所見のまとめ)

腫瘍性病変については、雌雄とも肝の腺腫および肝細胞癌の発生率が125 ppm群で顕著に増加した。すなわち、腺腫の発生率は雄では125 ppm群が42%、25 ppm群と5 ppm群が2%、対照群が0%、雌では125 ppm群が80%、25 ppm群、5 ppm群、および対照群が0%であった。肝細胞癌の発生率は雄では125 ppm群が64%、25 ppm群と5 ppm群が0%、対照群が2%、雌では125 ppm群が30%、25 ppm群が6%、5 ppm群と対照群が0%であった。下垂体腺腫の発生率が雄の125 ppm群で低値であったが、これは125 ppm群が早期に死亡したためと考えられる。その他の臓器の腫瘍性病変の発生率については投与群と対照群の間に顕著な差を認めなかった。

非腫瘍性病変については、125 ppm群では雌雄で肝の脂肪変性、セロイド沈着、肝硬変、過形成（細胆管等）が顕著にみられ、雌では線維形成が増加した。また、腎については雌雄とも慢性腎症の程度が強い例が多く、これに伴って、雄で間質性肺炎、上皮小体の過形成、雌雄の胃、動脈および鼻腔の石灰沈着、雌の腎と心の石灰沈着がみられた。雌雄で胃の萎縮、雌で胃の水腫、潰瘍、角化亢進、過形成が多く認められた。その他、雌雄で脾臓のヘモジデリン沈着の増加、リンパ節のセロイド沈着と肉芽形成、鼻腔の好酸性変化がみられ、雄で鼻腔の炎症、雌で脳の硝子体出現、腎のリンパ球浸潤、副腎の脂肪変性と過形成、眼の炎症が多発あるいは程度が強い傾向があった。25 ppm群でも雌雄で肝の脂肪変性、セロイド沈着、線維形成、肉芽形成がおおく、肝硬変も少数例ではあるが発生した。なお、雌では肝の小増殖巣が多く認められた。また、雌雄とも腎の慢性腎症の程度が強い例がやや多く、これに伴う変化もやや多く観察され、鼻腔の好酸性変化もやや程度が強かった。5 ppm群は雌雄に鼻腔の好酸性変化がやや程度が強かった他は著変を認めなかった。

マウスを用いた毒性試験

急性毒性試験

生死の状況

投与開始から投与終了後2週間の観察期間中における各群の生存動物数を表21に一覧として示した。

これより、雌雄共に 14,080 ppm ~ 9,258 ppm 群では全例死亡 (0/10 0%) し、8,050 ppm 群では雄は 9/10 (90%)、雌では 1/10 (10%)、7,000 ppm 群では全例生存した。

体重値

投与当日及び1、2、3、6、10、14日後の観察期間中の雌雄各群の平均体重値を表22に一覧とし、付録図A-5に図示した。

全例生存した群は 7,000 ppm 群だけであることから、被験物質によると思われる体重の変化は検討できなかった。

LC₅₀ 値

雄 算出できず

雌 算出できず

病理学的検査

肉眼所見

剖検時に観察された雌雄各群の肉眼所見を付録表P-23~24に一覧として示した。14,080 ppm 群 ~ 8,050 ppm 群の死亡および瀕死例に多くみられた所見は雌雄とも、無気肺、心臓のうっ血や拡張、肝のうっ血や貧血様の色調、脾臓のうっ血、腎のうっ血や貧血様の色調、膀胱の拡張、また、雌にみられた子宮の内腔拡張であった。なお、全例とも投与当日の死亡であった。

定期解剖例では肝の黄色斑/点と子宮の内腔拡張が比較的多く出現した。その他の所見はきわめて少数の動物にのみ肝の貧血様色調、黄色化、脾臓のうっ血、黒色化、黒色斑/点、腎の貧血様色調と水腎症、膀胱の拡張が認められた。

病理組織学的所見

死亡、瀕死例と観察期間終了まで生存した動物(定期解剖動物)から各群より必要に応じて数例を任意に選択し、病理組織学的検査を行い、その結果を総括所見として付録表P-25~26に一覧として示した。

雄

(死亡および瀕死例、14,080 ppm 群 2 例、12,243 ppm 群 2 例、10,646 ppm 群 2 例、9,258 ppm 群 2 例、8,050 ppm 群 1 例について検索)

肺：軽度のうっ血が 10,646 ppm 群と 8,050 ppm 群の各 1 例に認められた。

甲状腺：リンパ組織の迷入が 9,258 ppm 群の 1 例にみられた。

肝：全例に中心性に中等度の肝細胞の変性がみられた。

腎：9,258 ppm 群に水腎症が 1 例みられた。

脾臓：軽度な核崩壊像が 10,646 ppm 群、9,258 ppm 群および 8,050 ppm 群の全例に認められた。

胸腺：軽度な核崩壊像が各群の全例に認められた。

心臓：軽度な拡張が 14,080 ppm 群の 1 例、12,243 ppm 群の 2 例、9,258 ppm 群の 1 例にみられた。

(定期解剖例、8,050 ppm 群 4 例、7,000 ppm 群 6 例について検索)

肝：石灰沈着を伴う軽度～中等度の中心性の壊死が 8,050 ppm 群の全例と 7,000 ppm 群の 5 例（肝の検索を行った動物の全例）にみられた。

腎：軽度な再生像が 8,050 ppm 群の 2 例と 7,000 ppm 群の 4 例に認められた。
また、7,000 ppm 群の 1 例は水腎症であった。

脾臓：軽度な色素沈着が 7,000 ppm 群の 2 例に認められた。

雌

(死亡および瀕死例、14,080 ppm 群 2 例、12,243 ppm 群 2 例、10,646 ppm 群 2 例、9,258 ppm 群 2 例、8,050 ppm 群 1 例について検索)

肺：軽度のうっ血が 10,646 ppm 群の 1 例に認められた。

甲状腺：リンパ組織の迷入が 9,258 ppm 群の 1 例にみられた。

肝：全例に中心性に中等度の肝細胞の変性がみられた。また、軽度な微小肉芽が 9,258 ppm 群の 1 例にみられた。

脾臓：軽度な核崩壊像が 8,050 ppm 群の 1 例に、また、色素沈着が 9,258 ppm 群の 1 例に認められた。

胸腺：軽度な核崩壊像が各群の全例に認められた。

心臓：軽度な拡張が 14,080 ppm 群の 1 例、12,243 ppm 群の 1 例、10,646 ppm 群の 2 例、9,258 ppm 群の 2 例、および 8,050 ppm 群の 1 例にみられた。

(定期解剖例、8,050 ppm群 1 例、 7,000 ppm群 3 例について検索)

肝：石灰沈着を伴う軽度～中等度の中心性の壊死が 7,000 ppm 群の 3 例にみられた。 8,050 ppm 群の 1 例は軽度な微小肉芽のみが認められた。

病理組織学的所見のまとめ

14,080 ppm 群 ～ 8,050 ppm 群の死亡および瀕死例は雌雄とも多くの例に、肝の中心性の中等度の肝細胞の変性、脾臓と胸腺の核崩壊像、心臓の拡張がみられた。また、少数の例では、肺の軽度なうっ血、甲状腺へのリンパ組織の迷入、肝の微小肉芽、水腎症が認められた。

定期解剖例では全群の雌雄とも肝に石灰沈着を伴う軽度～中等度の中心性の壊死が多くの動物に認められた。また、腎の軽度な再生像が雄の多数の例にみられた。一部の例では、肝の微小肉芽、水腎症、脾臓の色素沈着がみられた。

2 週間毒性試験

生死の状況

投与期間中における各群の生存動物数を表 2 3 に一覧として示した。

これより、最高投与群の 9,000 ppm 群では雌雄ともに全例死亡をみたが、4,500 ppm 群では雄は 7/10 (70%)、雌は 8/10 (80%) 生存し、2,250 ppm 群では雄は全例生存、雌は 9/10 (90%) 生存した。1,130 ppm 群、563 ppm 群、対照群は全例生存した。

体重値

投与当日及びその後、1、2、5、8、11、14日の雌雄各群の平均体重値を表24に一覧とし、付録図A-6に示した。

雄については被験物質投与群は全群対照群に対して有意の低下を示したが、雌では4,500 ppm群、2250 ppm群について対照群において有意の低下がみられた。

病理学的検査

肉眼所見

剖検時に観察された各群の肉眼所見を付録表P-27～28に一覧として示した。死亡例では多くの例に心のうっ血と拡張、肝と腎の貧血様色調が認められた。また、少数の動物に胸腺の萎縮、肺のうっ血と無気肺、脾臓の黒色斑、腺胃の出血、腎の赤色化、膀胱の拡張、子宮の萎縮と内腔拡張がみられた。

投与群の中で定期解剖まで生存した動物では、多数に肝の腫大～腫脹、および淡赤色～黄赤色化が認められた。なお、胸腺の萎縮、胆嚢の拡張が雌雄の少数例にみられ、また、胃の結節、前胃の肥厚、腺胃の萎縮と肥厚、子宮の内腔拡張が雌の一部の動物に観察された。

対照群では脾臓の黒色化と黒色斑／点が各1例、子宮の内腔拡張が5例に認められた。

病理組織学的所見

付録表P-29～30に各群の病理組織学的所見を一覧として示した。

雄

(死亡および瀕死例、9,000 ppm群2例、4,500 ppm群3例について検索)

肺：うっ血が9,000 ppm群の1例に軽度、4,500 ppm群の3例に重度～中等度に認められた。

肝：中心性の重度～中等度な壊死が4,500 ppm群の3例（2例は石灰沈着を伴う）にみられた。中心性の重度な変性が9,000 ppm群の2例とも認められた。水腫様変性は4,500 ppm群の1例に中等度に認められた。

腎：中等度～軽度な近位尿細管の壊死が4,500 ppm群の2例にみられた。

脾臓：重度な出血と中等度な萎縮が4,500 ppm群の1例に認められた。また、白脾髄の核崩壊像が9,000 ppm群の2例に軽度にもみられた。

胸腺：軽度な核崩壊像が9,000 ppm群の2例とも認められた。

心：拡張が 9,000 ppm 群 の 1 例と 4,500 ppm 群の 3 例に中等度～軽度に認められた。

筋肉：石灰沈着を伴った軽度な壊死が 4,500 ppm 群の 1 例に出現した。

骨髓：重度な出血が 4,500 ppm 群 の 1 例にみられた。

(定期解剖例、4,500 ppm 群 2 例、2,250 ppm 群 3 例、1,130 ppm 群 2 例、563 ppm 群 2 例、対照群 2 例について検索)

肝：肝細胞の軽度な腫脹、中心性の中等度な壊死 (4,500 ppm の 1 例と 2,250 ppm 群の 2 例は石灰沈着を伴う)、および軽度な線維形成が対照群を除く各群の全例に認められた。また、軽度な水腫様変性は 4,500 ppm 群の 1 例、2,250 ppm 群～ 563 ppm 群の各 2 例にみられた。分裂像の増加については、4,500 ppm 群の 2 例は中等度、2,250 ppm 群は 1 例が軽度、2 例が中等度、1,130 ppm 群では、2 例が中等度、563 ppm 群は 1 例が軽度、1 例が中等度にみられた。

腎：近位尿細管の再生像が、4,500 ppm 群の 2 例に中等度に出現した。

脾臓：髄外造血の中等度な亢進が 4,500 ppm 群 の 1 例に認められた。

胸腺：4,500 ppm 群の 1 例に萎縮が重度にみられた。

心：石灰沈着を伴った中等度な壊死が 4,500 ppm 群 の 1 例に出現した。

筋肉：石灰沈着を伴った軽度な壊死が 4,500 ppm 群の 1 例に出現した。

雌

(死亡および瀕死例、9,000 ppm 群 2 例、4,500 ppm 群 2 例、2,250 ppm 群 1 例について検索)

肺：うっ血が 4,500 ppm 群と 2,250 ppm 群の各 1 例に軽度に認められた。

肝：中心性の重度な壊死が 4,500 ppm 群と 2,250 ppm 群の各 1 例に (2,250 ppm 群は石灰沈着を伴う) にみられた。中心性の中等度な変性が 9,000 ppm 群 の 2 例と 4,500 ppm 群 1 例に認められた。

水腫様変性は 4,500 ppm 群の 1 例に重度に認められた。

胃：中等度な潰瘍が 4,500 ppm 群 の 1 例にみられた。

脾臓：重度な萎縮が 4,500 ppm 群 の 1 例に認められた。色素沈着 が 9,000 ppm 群の 1 例に軽度にみられた。また、白脾髄の核崩壊像が 9,000 ppm 群の 2 例に軽度にみられた。

胸腺：軽度な核崩壊像が 9,000 ppm 群の 2 例とも認められた。

心：拡張が 9,000 ppm 群 の 1 例に中等度に認められ、石灰沈着を伴った軽度な壊死が 4,500 ppm 群 の 1 例にみられた。

骨髓：重度な出血が 4,500 ppm 群 の 1 例にみられた。

(定期解剖例、4,500 ppm 群 2 例、2,250 ppm 群 3 例、1,130 ppm 群 2 例、563 ppm 群 2 例、対照群 2 例について検索)

肝：肝細胞の軽度な腫脹、中心性の中等度な壊死（4,500 ppm 群と 2,250 ppm 群の各 1 例は石灰沈着を伴う）、および線維形成が対照群を除く各群の全例に認められた。また、水腫様変性は 4,500 ppm 群 ～ 1,130 ppm 群の全例に軽度～中等度、563 ppm 群は軽度なものが 1 例にみられた。分裂像の増加については、対照群を除く各群の全例に中等度～軽度に認められた。

脾臓：髄外造血の亢進が 4,500 ppm 群の 1 例に中等度に、1,130 ppm 群に軽度に認められた。

筋肉：石灰沈着を伴った軽度な壊死が 4,500 ppm の 1 例に出現した。

病理組織学的所見のまとめ

投与当日に死亡した例（9,000 ppm 群の雌雄各 2 例、4,500 ppm 群の雌 1 例について検索）では全例が、肝の中心性の重度～中等度の変性が認められ、多くの例に脾臓と胸腺の軽度な核崩壊像がみられ、少数例に肺の軽度なうっ血や心の軽度～中等度の拡張がみられた。4 日以降に死亡した動物（4,500 ppm 群の雄 3 例、雌 1 例、2,250 ppm 群 雌 1 例について検索）では雌雄の全例に肺の軽度～重度なうっ血、肝に中心性の重度～中等度な壊死、雄の全例に軽度～中等度の腎の近位尿細管の壊死と心の拡張が認められ、一部の動物では肝に中等度～重度な水腫様変性、脾臓の出血と萎縮、筋肉と心の軽度な壊死、胃の潰瘍、骨髄の重度の出血がみられた。

投与群の中で定期解剖まで生存した動物では、雌雄とも多くの例に肝について、肝細胞の軽度な腫脹、中心性の中等度な壊死（一部は石灰沈着を伴う）、線維形成、水腫様変性および分裂像の増加が認められた。また、腎の近位尿細管の再生像、胸腺の萎縮、および心と筋肉に石灰沈着を伴った壊死が 4,500 ppm 群に、脾臓では 4,500 ppm 群と 1,130 ppm 群に髄外造血の中等度な亢進が併せてみられた。

なお、対照群には特記すべき異常を認めなかった。

1 3 週間毒性試験

生死の状況

投与期間中における各群の生存動物数を表 2 5 に一覧として示した。

これより、雄では 10 ppm 群 と、対照群に各 1 例水腎症による死亡がみられた。
雌では、全例生存した。

体重値

投与日及びその後、毎週 1 回測定した雌雄各群の平均体重値を表 2 6 に一覧とし、
付録図 A - 7 に示した。

これより雄では 810 ppm 群、270 ppm 群、90 ppm 群、30 ppm 群 が対照群と
くらべて有意の低下を示した。雌は投与群と対照群に有意の差はみられなかった。

血液学的検査

付録表 B-5 に各群の赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，平均赤血球容積（MCV），平均赤血球血色素量（MCH），平均赤血球血色素濃度（MCHC），白血球数，白血球百分率，血小板数，平均血小板容積（MPV）の平均値を一覧表として示した。

雄： 810 ppm群の赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値に統計学的に有意な減少が認められた。

810 ppm群のMPVに統計学的に有意な増加が認められた。

270 ppm群のMPVに統計学的に有意な増加が認められた。

30 ppm群のMCVに統計学的に有意な減少が認められた。

それ以外の項目には投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

雌： 810 ppm群の赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値に統計学的に有意な減少が認められた。

270 ppm群の赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，単球（％）に統計学的に有意な減少が認められた。

270 ppm群のリンパ球（％），血小板数に統計学的に有意な増加が認められた。

90 ppm群の血小板数に統計学的に有意な増加が認められた。

30 ppm群のMCVに統計学的に有意な減少が認められた。

それ以外の項目には投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

血液生化学的検査

付録表 B-6 に各群の総蛋白，アルブミン，A/G比，総ビリルビン，グルコース，総コレステロール，GOT，GPT，LDH，ALP，LAP，尿素窒素，ナトリウム，カリウム，クロールの平均値を一覧表として示した。

雄： 810 ppm群のGOT，GPT，ALP，LAP，総蛋白，アルブミン，総コレステロール，尿素窒素に統計学的に有意な増加が認められた。

270 ppm群のGOT，GPT，ALP，LAP，アルブミン，A/G比，に統計学的に有意な増加が認められた。

90 ppm群のGPT, ALP, LAPに統計学的に有意な増加が認められた。

30 ppm群のALP, LAPに統計学的に有意な増加が認められた。

30 ppm群の総コレステロール, カリウムに統計学的に有意な減少が認められた。

10 ppm群のLAPに統計学的に有意な増加が認められた。

それ以外の項目には投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

雌： 810 ppm群のGPT, LAP, 総蛋白, アルブミン, グルコース, 尿素窒素に統計学的に有意な増加が認められた。

270 ppm群のGOT, GPT, LAP, 総蛋白, アルブミン, グルコース, 総コレステロールに統計学的に有意な増加が認められた。

90 ppm群のGPT, LAP, グルコースに統計学的に有意な増加が認められた。

90 ppm群のカリウムに統計学的に有意な減少が認められた。

30 ppm群のLAP, グルコースに統計学的に有意な増加が認められた。

30 ppm群のカリウムに統計学的に有意な減少が認められた。

それ以外の項目には投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

尿検査

付録表 U-3 に各群の尿中のpH, 蛋白, 糖, ケトン体, ビリルビン, 潜血, 亜硝酸塩, ウロビリノーゲンの集計値を一覧表として示した。

雄, 雌共に810 ppm群のpHに有意な低下が認められた。

それ以外の項目には投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

肉眼所見

剖検時に観察された雌雄各群の肉眼所見を、付録表P-31~32に一覧として示した。

雄

(死亡または瀕死例, 10 ppm群, 対照群各1例)

10 ppm群の1例は胸腺の萎縮, 心室の拡張, 腎の貧血様色調と腫大, 尿管の拡張, 膀胱の拡張がみられ, 対照群の1例には胸腺の萎縮と尿管の拡張がみられた。

(定期解剖例, 810 ppm群, 270 ppm群, 90 ppm群, および30 ppm群各10例, 10 ppm群と対照群各9例)

肝: 810 ppm群の1例は細顆粒状であり, 810 ppm群と270 ppm群の全例, 90 ppm群の7例, 30 ppm群の8例, および10 ppm群の1例は黄色を呈していた。

脾臓: 腫大が270 ppm群の2例に, 黒色斑/点が810 ppm群, 90 ppm群および30 ppm群の各1例にみられた。

腸間膜: 対照群の1例に出血が認められた。

腎: 水腎症が30 ppm群の2例にみられ, その内1例には尿管の拡張があった。

精囊: 30 ppm群と対照群の各1例は小型であった。

その他, 脱毛が810 ppm群の4例, 270 ppm群の3例, 90 ppm群の5例, 30 ppm群と10 ppm群の各1例, および対照群の3例に観察され, 膀胱の尿貯留が810 ppm群, 270 ppm群, 30 ppm群, 10 ppm群の各1例, 90 ppm群と対照群の各2例にみられた。

雌

(定期解剖例, 810 ppm群, 270 ppm群, 90 ppm群, 30 ppm群, 10 ppm群, 対照群各10例)

肝: 810 ppm群の4例, 270 ppm群の3例, 90 ppm群の2例および30 ppm群の1例は細顆粒状であり, 270 ppm群の1例には結節がみられた。810 ppm群と270 ppm群の全例, 90 ppm

群の8例， 30 ppm群の9例，および10 ppm群の2例は黄色を呈していた。

脾臓：腫大が810 ppm群の2例，270 ppm群～30 ppm群の各1例に認められ，黒色斑／点が270 ppm群，10 ppm群，および対照群の各1例と90 ppm群の3例にみられた。

子宮：内腔拡張が810 ppm群の3例，270 ppm群の6例，90 ppm群，10 ppm群，および対照群の各7例，30 ppm群の8例にみられた。

その他，脱毛が810 ppm群の3例，270 ppm群の1例，90 ppm群と10 ppm群の各6例，30 ppm群と対照群の各5例に観察され，膀胱の尿貯留が810 ppm群の3例，270 ppm群と対照群の各1例，90 ppm群と10 ppm群の各2例，30 ppm群の4例にみられた。

（肉眼所見のまとめ）

肉眼的に肝の細顆粒状と黄色化が投与群に多く観察された。すなわち，黄色化は雌雄とも30 ppm群以上の群で多く観察され，また10 ppm群にも少数例にみられ，細顆粒状を呈する動物は雄の810 ppm群の1例，雌では30 ppm群以上の群の数例であった。

なお，10 ppm群と対照群各1例の死亡または瀕死例には，胸腺の萎縮や尿管の拡張などが認められた。

臓器重量

解剖時に測定した臓器の実重量と体重比(%)の各群別の平均値を付録表P-33~34に一覧として示した。

以下に被験物質投与群と対照群との間に有意差のみられたものを掲げる。

(雄)

胸腺：(体重比)；90 ppm群以上に高値($P \leq 0.001 \sim 0.05$)がみられた。

副腎：(実重量)；右副腎にのみ810 ppm群に高値($P \leq 0.05$)がみられた。

(体重比)；右副腎にのみ270 ppm群以上の群に高値($P \leq 0.01 \sim 0.05$)がみられた。

心：(実重量)；810 ppm群に低値($P \leq 0.05$)がみられた。

肺：(実重量)；左肺にのみ270 ppm群と90 ppm群に高値($P \leq 0.01$)がみられた。

(体重比)；両肺とも30 ppm群以上の群に高値($P \leq 0.001 \sim 0.05$)がみられた。

腎：(体重比)；90 ppm群以上の群の左右の腎と30 ppm群の右腎に高値($P \leq 0.001 \sim 0.05$)がみられた。

脾臓：(実重量)；90 ppm群以上の群に高値($P \leq 0.001 \sim 0.01$)がみられた。

(体重比)；対照群が0.171%であったのに対し、810 ppm群は0.272%，270 ppm群は0.245%，90 ppm群は0.226%，30 ppm群は0.202%，10 ppm群は0.168%であり、30 ppm群以上の群に高値($P \leq 0.001 \sim 0.05$)が認められた。

肝：(実重量)；270 ppm群以上の群に高値($P \leq 0.001 \sim 0.01$)がみられた。

(体重比)；対照群が3.448%であったのに対し、810 ppm群は4.759%，270 ppm群は4.425%，90 ppm群は4.236%，30 ppm群は3.796%，10 ppm群は3.635%であり、30 ppm群以上の群に高値($P \leq 0.001$)が認められた。

脳：(体重比)；90 ppm群以上の群に高値($P \leq 0.001$)がみられた。

(雌)

胸腺：(体重比)；270 ppm群以上の群に高値($P \leq 0.05$)がみられた。

副腎：（実重量）；左副腎にのみ270 ppm群と30 ppm群に高値（ $P \leq 0.05$ ）がみられた。

（体重比）；270 ppm群の左副腎にのみ高値（ $P \leq 0.05$ ）がみられた。

心：（実重量）；10 ppm群に高値（ $P \leq 0.01$ ）がみられた。

（体重比）；10 ppm群に高値（ $P \leq 0.05$ ）がみられた。

腎：（実重量）；810 ppm群は右側のみ、90 ppm群は左右の腎に高値（ $P \leq 0.01 \sim 0.05$ ）がみられた。

（体重比）；270 ppm群以上の群に高値（ $P \leq 0.01 \sim 0.05$ ）がみられた。

脾臓：（実重量）；対照群が0.249%であったのに対し、810 ppm群は0.336%，270 ppm群は0.330%，90 ppm群は0.289%，30 ppm群は0.250%，10 ppm群は0.253%であり、90 ppm群以上に高値（ $P \leq 0.001 \sim 0.01$ ）が認められた。

（体重比）；90 ppm群以上の群に高値（ $P \leq 0.001 \sim 0.05$ ）がみられた。

肝：（実重量）；270 ppm群以上の群に高値（ $P \leq 0.001$ ）がみられた。

（体重比）；対照群が3.969%であったのに対し、810 ppm群は4.738%，270 ppm群は4.791%，90 ppm群は4.245%，30 ppm群は4.105%，10 ppm群は4.130%であり、90 ppm群以上の群に高値（ $P \leq 0.001 \sim 0.05$ ）が認められた。

なお、解剖時の体重は雄の30 ppm群以上の群に低値（ $P \leq 0.001 \sim 0.05$ ）が認められた。

（臓器重量のまとめ）

胸腺、副腎、心、肺、腎、脾臓、肝、および脳に有意差が認められた。肝は雄の30 ppm群以上の群と雌の90 ppm群以上の群で重量増加（実重量または体重比）がみられ、脾臓は雄の30 ppm群以上の群、雌の90 ppm群以上の群で増加が認められた。その他の臓器は、体重低下に伴う変化、片側性、あるいは、投与量に対応しない変化であった。

病理組織学的所見

付録表P-35～36に雌雄各群の病理組織学的所見を一覧として示した。

雄

(死亡または瀕死例, 10 ppm群, 対照群各1例)

両例とも水腎症と診断された。10 ppm群の1例は腎乳頭の壊死, 脾臓と胸腺の萎縮, および, 心の壊死, 対照群の1例は脾臓のヘモジデリン沈着と髓外造血, および, 脾臓の好酸性変化を伴っていた。

(定期解剖例, 810 ppm群, 270 ppm群, 90 ppm群, および30 ppm群各10例, 10 ppm群と対照群各9例)

肺: 軽度な出血が270 ppm群と90 ppm群の各1例, 対照群の2例にみられた。

肝: 軽度な血管洞拡張が810 ppm群の1例にみられた。脂肪変性が90 ppm群の8例, 30 ppm群の7例, 10 ppm群の6例, 対照群の9例にみられ, その程度は30 ppm群の1例が中等度であったのを除き, その他の例はいずれも軽度であった。細胞変性は810 ppm群～90 ppm群は全例とも中等度であり, 30 ppm群の全例と10 ppm群の5例には軽度にもみられた。軽度なセロイド沈着が810 ppm～90 ppm群の全例に, 軽度な石灰沈着が810 ppm群の1例に認められた。肉芽形成は10 ppm群と対照群の各2例に軽度にもみられた。また, 多形化が810 ppm群の全例と270 ppm群の9例に軽度にも認められた。分裂像は810 ppm群の1例は中等度, 7例は軽度, 270 ppm群と90 ppm群は1例は中等度, 4例は軽度に増加していた。collapseは810 ppm群と270 ppm群の全例に中等度, 90 ppm群の全例と30 ppm群の9例に軽度にもみられた。軽度な管増生(細胆管)は810 ppm群と270 ppm群の全例, 90 ppm群の7例にみられた。さらに, 好酸性小増殖巣が270 ppm群の3例, 明細胞小増殖巣が810 ppm群の2例と270 ppm群の3例, 好塩基性小増殖巣が810 ppm群の3例, また, 混合型小増殖巣が810 ppm群の2例にいずれも軽度にも出現した。

腎: 軽度な近位尿細管の空胞変性が90 ppm群の1例, 30 ppm群, 10 ppm群, および対照群の各2例にみられた。また, 30 ppm群の2例は水腎症であり, その内1例には尿管の炎症がみられた。

脾臓：軽度な色素沈着が810ppm群と90ppm群の各1例にみられた。
 髓外造血は、810ppm群の1例に中等度、9例に軽度、270ppm群の2例に軽度、90ppm群の1例に軽度な増加がみられた。
 脾臓：軽度な好酸性変化が810ppm群と対照群の各1例および270ppm群と10ppm群の各2例に、また、軽度な硝子変性（炎症を伴う）が対照群の1例に認められた。
 心：石灰沈着が810ppm群～90ppm群の各3例と対照群の1例にみられたが、いずれも軽度であった。
 動脈：軽度な石灰沈着が30ppm群の1例に認められた。

雌

（定期解剖例、810ppm群、270ppm群、90ppm群、30ppm群、10ppm群、対照群各10例）

肺：軽度な出血が10ppm群1例にみられた。
 肝：脂肪変性が810ppm群の1例、270ppm群と90ppm群の各3例、30ppm群と対照群の各5例、および10ppm群の4例にみられたが、その程度はいずれも軽度であった。細胞変性は810ppm群～90ppm群は全例とも中等度であり、30ppm群の全例には軽度にみられた。軽度なセロイド沈着が810ppm～90ppm群の全例に認められた。肉芽形成は30ppm群の1例、10ppm群の2例、および対照群の3例に軽度にみられた。また、多形化が810ppm群と270ppm群の全例に軽度に認められた。分裂像は810ppm群の4例と270ppm群の2例で軽度に増加していた。
 collapseは810ppm群と270ppm群の全例に中等度、90ppm群の9例と30ppm群の全例に軽度にみられた。軽度な管増生（細胆管）は810ppm群と270ppm群の全例、90ppm群の9例、および30ppm群の3例にみられた。明細胞小増殖巣は270ppm群の1例、好塩基性小増殖巣は270ppm群の2例に軽度に出現した。
 腎：軽度な近位尿細管の空胞変性が810ppm群、90ppm群、30ppm群、10ppm群の各1例、および対照群の5例にみられた。
 胃：乳頭腫が270ppm群の1例にみられた。
 子宮：子宮水腫が270ppm群の2例にみられた。また、嚢胞状子宮内膜増生が30ppm群の1例、10ppm群の3例、および対照群の4例に軽度に認められた。
 脾臓：軽度な色素沈着が270ppm群と対照群の各1例、および90ppm群の3例にみられた。ヘモジデリン沈着は30ppm群の1例で軽

度に増加していた。髄外造血については、810 ppm群の1例に中等度、7例に軽度、270 ppm群の4例に軽度、90 ppm群の1例に軽度、30 ppm群と対照群の各3例に軽度な増加がみられた。

脾臓：好酸性変化が810 ppm群の1例、270 ppm群、90 ppm群、10 ppm群の各3例、および30 ppm群の4例にみられ、その程度は810 ppm群の1例（中程度）を除いて軽度であった。また、軽度な炎症が810 ppm群と270 ppm群の各1例に認められた。

唾液腺：リンパ球浸潤が30 ppm群の2例、また、炎症が810 ppm群と10 ppm群の各1例にみられたが、いずれも軽度であった。

心：軽度な石灰沈着が810 ppm群と270 ppm群の各1例に認められた。

鼻腔：軽度な炎症が90 ppm群の1例に認められた。

（病理組織学的所見のまとめ）

肝の細胞変性、セロイド沈着、多形化、分裂像の増加、collapse、管増生（細胆管），，および小増殖巣が投与群に多く観察された。すなわち、810 ppm群と270 ppm群は雌雄とも細胞変性、セロイド沈着、多形化、分裂像の増加、collapse、および管増生（細胆管）が殆どの例にみられ、その程度は細胞変性とcollapse、および一部の分裂像の増加が中等度であり、他の所見は軽度であった。90 ppm群では、雌雄に中程度の細胞変性、軽度なセロイド沈着、collapse、および管増生（細胆管）が多くの例で認められ、また、分裂像が雄のみで増加がみられ、30 ppm群では雌雄の殆どの例に軽度な細胞変性とcollapseがみられた。10 ppm群でも軽度な細胞変性が雄に認められた。このうち、細胞変性、セロイド沈着、およびcollapseは小葉中心性に出現し、管増生（細胆管）は小葉周辺性に発生した。また、前腫瘍性変化とされている小増殖巣は雄の810 ppm群と270 ppm群（好酸性、明細胞、好塩基性、混合型）、雌の270 ppm群（明細胞、好塩基性）で各群の少数例に出現し、雄の方にやや多く観察された。なお、脂肪変性は高濃度群で減少する傾向があった。

その他の臓器については、脾臓の髄外造血が810 ppm群で増加する傾向がみられたほかは、対照群と各投与群に著変を認めなかった。

なお、10 ppm群と対照群各1例の死亡または瀕死例はともに水腎症と診断された。

(病理学的検査のまとめ)

肉眼的に肝の細顆粒状化と黄色化が投与群に多く観察され、肝の重量も雄の30ppm群以上と雌の90ppm群以上で増加がみられた。組織学的には肝の小葉中心性に細胞変性、セロイド沈着、およびcollapse、小葉周辺性に管増生(細胆管)が発現し、また、多形化、分裂像の増加、小増殖巣も認められた。最低用量である10ppm群では軽度の細胞変性が雄にのみ認められた。前腫瘍性変化とされている小増殖巣は雄の810ppm群と270ppm群、雌の270ppm群で各群の少数例に出現した。その他の臓器については、脾臓の重量増加が認められ、組織学的に髄外造血が810ppm群で増加した以外は投与によると考えられる変化を認めなかった。なお、10ppm群と対照群各1例の死亡または瀕死例はともに水腎症と診断された。

癌 原 性 試 験

生 死 の 状 況

表 27 に投与開始から終了までの期間の各週ごとの群別の生存動物数を一覧とし、図 4～5 に図示した。

雄：試験開始後 70 週あたりから 125 ppm 群において死亡動物数が増えはじめ、以降急激な増加をみた。また、25 ppm 群も 80 週あたりから 125 ppm 群ほどではないが増えはじめたが、5 ppm 群は対照群と同様な状況を示した。

最終の 104 週での生存動物数は 125 ppm 群は 1/50 (2%)、25 ppm 群は 25/50 (50%)、5 ppm 群は 36/50 (72%)、対照群は 35/50 (70%) であった。

雌：125 ppm 群の死亡増加が 60～70 週あたりから顕著となり、以降雄の 125 ppm 群と同様な死亡増加の傾向をみた。また他の群も、70 週あたりから増加がみられ、投与濃度に対応した死亡状況を呈した。

最終の 104 週での生存動物数は 125 ppm 群は 1/49 (2%)、25 ppm 群は 10/50 (20%)、5 ppm 群は 24/49 (49%)、対照群は 26/50 (52%) であった。

体 重 値

表 28 に雌雄各群の各週ごとの平均体重値を一覧として示し、図 6 に示した。

雄：試験開始直後より 125 ppm 群、25 ppm 群は対照群にくらべ有意の低下を示し、投与終了までその状態が続いた。

また、5 ppm群と対照群とには差はみられなかった。

雌：125 ppm群は12週、25 ppm群は32週あたりから対照群にくらべ有意に低下し、この状態が投与終了時まで続いた。

また、5 ppm群は対照群にくらべ50～60週あたりから投与終了まで増加傾向を示した。

摂 餌 量

表A-21に雌雄各群の各週ごとの平均摂餌量を一覧として示し、付録図A-8に図示した。

雄：125 ppm群は試験開始から70週あたりまでは対照群にくらべ有意の増加を示したが、以降は低下の傾向を示した。25 ppm群は試験期間を通じてほぼ対照群にくらべて有意の増加がみられた。5 ppm群と対照群との間には有意の差はみられなかった。

雌：雄の125 ppm群と同様に試験開始から70週あたりまで対照群にくらべ有意の増加を示したが、それ以降は差はみられなかった。25 ppm群は試験開始から36週あたりまでは有意の増加傾向を示したが、それ以降は差はみられなかった。

一般症状の観察

試験期間中における雌雄各群の週ごとの各症状の出現動物数を付録表A-3に一覧として示した。

これより、各種の症状の発生がみられたが、被験物質と対照群との間に明らかな差がみられたのは内部腫瘍だけであったので、以下にこの症状について列挙する。

雌雄各群の内部腫瘍の発生数は雄では125ppm群が50例全例(50/50、100%)、25ppm群は49例(49/50、98%)、5ppm群は24例(24/50、48%)、対照群は20例(20/50、40%)であった。また発生の時期は27-52週では125ppm群に49例、25ppm群に5例、対照群に1例、53-78週では125ppm群に1例、25ppm群に38例、5ppm群と対照群に各3例、79-104週では25ppm群に6例、5ppm群に21例、対照群に16例みられた。雌の腫瘍の発生数は125ppm群が47例(47/49、96%)、25ppm群が41例(41/50、82%)、5ppm群が18例(18/49、36.7%)、対照群が13例(13/50、26%)であった。また発生の時期は27-52週では125ppm群に44例、53-78週では125ppm群に3例、25ppm群に28例、5ppm群に4例、対照群に2例、79-104週では25ppm群に13例、5ppm群に14例、対照群に11例みられた。(付表表29~30)

血液学的検査

付録表 B-7 に各群の赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，平均赤血球容積（MCV），平均赤血球血色素量（MCH），平均赤血球血色素濃度（MCHC），白血球数，白血球百分率，血小板数，平均血小板容積（MPV）の平均値を一覧表として示した。

雄： 25 ppm群のMCVに統計学的に有意な増加が認められた。

25 ppm群のMCHCに統計学的に有意な減少が認められた。

5 ppm群のMCV，血小板数に統計学的に有意な増加が認められた。

それ以外の項目には投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

雌： 25 ppm群の赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，MCVに統計学的に有意な増加が認められた。

それ以外の項目には投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

血液生化学的検査

付録表 B-8 に各群の総蛋白，アルブミン，A/G比，総ビリルビン，グルコース，総コレステロール，トリグリセライド，リン脂質，GOT，GPT，LDH，ALP，CPK，尿素窒素，ナトリウム，カリウム，クロール，カルシウム，無機リンの平均値を一覧表として示した。

雄： 25 ppm群の総蛋白，アルブミン，総ビリルビン，総コレステロール，リン脂質，GOT，GPT，ALP，尿素窒素，ナトリウム，カルシウムに統計学的に有意な増加が認められた。

25 ppm群のトリグリセライド，カリウムに統計学的に有意な減少が認められた。

5 ppm群のグルコースに統計学的に有意な増加が認められた。

5 ppm群のLDH，ALP，CPKに統計学的に有意な減少が認められた。

それ以外の項目には投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

雌： 25 ppm群の総蛋白，アルブミン，総ビリルビン，総コレステロール，リン脂質，GPT，LDH，ALP，尿素窒素，カルシウムに統計学的に有意な増加が認められた。

25 ppm群のグルコース，トリグリセライド，クロールに統計学的に有意な減少が認められた。

5 ppm群のアルブミンに統計学的に有意な増加が認められた。

5 ppm群のクロールに統計学的に有意な減少が認められた。

それ以外の項目には投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

尿検査

付録表 U-4 に各群の尿中の pH，蛋白，糖，ケトン体，潜血，ウロビリノーゲンの集計値を一覧表として示した。

雄，雌共に 25 ppm群の pHに有意な低下が認められた。

それ以外の項目には投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

病理学的検査

肉眼所見

剖検時に観察された雌雄各群の肉眼所見を、付録表P-37~38に一覧として示した。

雄

(死亡または瀕死例、125 ppm群49例、25 ppm群25例、5 ppm群14例、対照群15例)

全身：125 ppm群の1例と5 ppm群の2例は貧血様であり、対照群の1例は全身が黄色を呈していた。また、対照群の1例と125 ppm群と25 ppm群の各2例は衰弱し、25 ppm群の1例と5 ppm群の2例は肥満していた。脱毛は25 ppm群と対照群の各2例にみられた。

皮膚：対照群の1例に出血、25 ppm群は硬化が2例、肥厚が1例みられた。

皮下組織：125 ppm群の11例、25 ppm群の2例、および5 ppm群と対照群の1例は黄色を呈していた。また、出血が25 ppm群の1例、浮腫が125 ppm群と25 ppm群の各1例と5 ppm群の2例にみられた。腫瘍は5 ppm群の1例、結節は125 ppm群の2例に認められた。

軟部組織：結節が125 ppm群と5 ppm群の各1例に認められた。

鼻：汚れが対照群の1例にみられた。

後肢：腫脹が25 ppm群の1例にみられた。

外陰部：汚れが対照群の3例にみられた。

頭蓋腔：25 ppm群の1例に腫瘍がみられた。

脳：対照群の1例に出血がみられた。また、125 ppm群では大脳の出血と結節、小脳の出血が1例ずつ認められた。

下垂体：25 ppm群の1例に結節がみられた。

骨：結節が25 ppm群の1例に認められた。

筋肉：結節が25 ppm群の1例にみられた。

血液：125 ppm群の2例と対照群の1例は貧血様色調を呈していた。

唾液腺：5 ppm群の1例に萎縮が認められた。

胸腺：退縮が125 ppm群の27例、25 ppm群の8例、5 ppm群の4例、対照群の5例にみられた。

肺：結節が125 ppm群の10例、25 ppm群と5 ppm群の各2例、対照群の1例に認められた。鬱血は125 ppm群の10例、25

p p m群の5例, 5 p p m群の1例, 対照群の7例, 水腫は1 2 5 p p m群の5例, 2 5 p p m群の1例, 5 p p m群の3例, 対照群の2例にみられた。また, 1 2 5 p p m群の2例と5 p p m群の1例は赤色, 1 2 5 p p m群の1例は褐色を呈していた。白色斑/点と着色斑/点に1 2 5 p p m群の1例, 赤色斑/点は1 2 5 p p m群の2例と対照群の1例にみられた。

胸腔: 胸水が1 2 5 p p m群の3例, 5 p p m群の4例, 対照群の2例にみられ, 5 p p m群の1例は混濁していた。また, 対照群の1例と1 2 5 p p m群と2 5 p p m群の各2例に出血がみられた。腫瘍は対照群の1例に認められた。また, 縦隔の腫瘍が5 p p m群の2例と対照群の1例, 結節が5 p p m群の1例に観察された。

心: 腫大が1 2 5 p p m群の1例に認められた。また, 心室の拡張が1 2 5 p p m群の1例, 白色斑/点に5 p p m群の1例にみられ, 心耳の拡張は1 2 5 p p m群の1例に認められた。

腹腔: 出血が1 2 5 p p m群の16例, 2 5 p p m群の5例, 対照群の2例に観察された。腹水は2 5 p p m群と対照群の各1例と5 p p m群の5例にみられ, 5 p p m群の1例は赤色を呈していた。

肝: 結節が1 2 5 p p m群と2 5 p p m群の全例, 5 p p m群の5例, および対照群の6例に観察された。貧血様色調を呈するものが5 p p m群の1例, 腫大が1 2 5 p p m群, 5 p p m群および対照群の1例, 癒着が2 5 p p m群と5 p p m群の1例にみられた。また, 対照群の1例は淡色を呈し, 白色斑/点に1 2 5 p p m群と2 5 p p m群の1例, 5 p p m群の2例, 赤色斑/点に1 2 5 p p m群, 5 p p m群, 対照群の1例, 着色斑/点に5 p p m群の1例にみられた。

脾臓: 腫大が1 2 5 p p m群の14例, 2 5 p p m群の4例, 5 p p m群と対照群の2例に観察された。その他, 貧血様色調が2 5 p p m群の2例と5 p p m群の1例, 変形が1 2 5 p p m群の1例, 萎縮が5 p p m群と対照群の1例, 結節が2 5 p p m群と5 p p m群の1例, 黒色斑/点に2 5 p p m群の1例と5 p p m群の2例にみられた。

胃: 1 2 5 p p m群の7例, その他の群の各1例に液貯留がみられた。前胃には, 黒色化が1 2 5 p p m群の1例に認められた。腺胃では, 液貯留が1 2 5 p p m群の6例, 2 5 p p m群の3例, および対照群の1例に, また, 肥厚が1 2 5 p p m群の14例, 2 5 p p m群の3例, および対照群の1例に観察されたほか, 出血が1 2 5 p p m群と2 5 p p m群の3例, 対照群の2例, 5 p p m群の1例に, 結節が1 2 5 p p m群の1例に, 潰瘍が1 2 5 p p m群の3例と2 5 p p m群の1例, 赤色斑/点に1 2 5 p p m群の1例, 2 5 p p m群の2例と5 p p m群の1例に認められた。

脾臓: 腫瘍が対照群の1例, 結節が1 2 5 p p m群の3例, 2 5 p p m群の2例, 対照群の3例, および5 p p m群の1例にみられた。

小腸：液貯留が125 ppm群の13例，25 ppm群と対照群の2例，5 ppm群の1例にみられた。また，十二指腸の拡張，狭窄，および腫大が125 ppm群の1例，液貯留が各群の1例にみられた。空腸は結節が125 ppm群に1例，液貯留が125 ppm群と5 ppm群の1例にみられ，回腸には結節と癒着が5 ppm群の1例に認められた。

大腸：125 ppm群の3例，5 ppm群と対照群の1例に液貯留がみられた。盲腸は，125 ppm群の1例に液貯留がみられた。また，125 ppm群の1例は結腸（上行～下行）に赤色斑／点が認められた。

腸間膜：125 ppm群と25 ppm群の1例に腫瘍が認められた。

後腹膜：腫瘍が25 ppm群の1例にみられた。

副腎：腫大が125 ppm群の8例と5 ppm群の1例に認められた。

腎：出血が25 ppm群の1例，鬱血と淡色化が対照群の1例，貧血様色調が5 ppm群の2例，顆粒状と混濁が5 ppm群の1例，水腎症が125 ppm群と対照群の1例にみられた。また，尿管の拡張が125 ppm群の1例にみられた。

膀胱：拡張が125 ppm群の1例，25 ppm群と対照群の4例，および5 ppm群の3例にみられ，液貯留が5 ppm群と対照群の1例に認められた。

精巣：萎縮が25 ppm群の1例，結節が125 ppm群の1例，発赤が対照群の1例に認められた。

精囊：充血が5 ppm群の1例，腫大が25 ppm群の2例，5 ppm群の7例，および対照群の8例，癒着が5 ppm群の2例にみられた。

陰茎：対照群の1例に腫脹がみられた。

凝固腺：25 ppm群の1例に出血がみられた。

包皮腺：結節が25 ppm群と対照群の1例に認められ，5 ppm群の1例は緑色を呈していた。

リンパ節：腫大が125 ppm群の4例，25 ppm群と5 ppm群の3例，対照群の5例に認められた。

動脈：125 ppm群の1例に肥厚がみられた。

（定期解剖例，125 ppm群1例，25 ppm群25例，5 ppm群36例，対照群35例）

全身：25 ppm群の2例と対照群の1例は貧血様であり，25 ppm群の1例は衰弱していた。

皮膚：結節が5 ppm群の2例，潰瘍が5 ppm群と対照群の1例，赤色斑／点が5 ppm群の2例にみられた。

皮下組織：対照群の1例に腫瘍，2例に結節が認められた。

軟部組織：出血と腫瘍が25 ppm群に各1例，結節が5 ppm群の2例と

対照群の7例に認められた。

眼：小型化が5 p p m群の1例に認められた。

鼻：対照群の1例に赤色斑／点結節がみられた。

ハーダー腺：腫大が25 p p m群の1例，結節が25 p p m群の2例と対照群の1例にみられた。

骨：25 p p m群の1例に軟化がみられた。

筋肉：25 p p m群の1例に出血がみられた。

唾液腺：対照群の1例に結節がみられた。

胸腺：退縮が25 p p m群の1例にみられた。

肺：結節は25 p p m群の3例，5 p p m群の6例，および対照群の11例に観察された。鬱血が25 p p m群の2例，水腫，癒着および赤色化が25 p p m群の1例，出血が対照群の1例に認められた。

胸腔：125 p p m群の1例は胸水がみられた。

心：心室の白色斑／点が25 p p m群の1例にみられた。

腹腔：腹水が対照群の1例に観察された。

肝：結節が125 p p m群と25 p p m群の全例，5 p p m群の13例，および対照群の21例に観察された。また，顆粒状を呈するものが5 p p m群の1例，穿孔25 p p m群の1例，嚢胞が5 p p m群と対照群の1例にみられた。白色斑／点が5 p p m群の1例，赤色斑／点が5 p p m群と対照群の1例，着色斑／点が5 p p m群の2例にみられた。

胆嚢：25 p p m群の1例に拡張がみられた。

脾臓：腫大が25 p p m群と対照群の各5例に観察された。また，鬱血，隆起，および顆粒状化が25 p p m群に各1例，結節または結節状化が25 p p m群および5 p p m群の2例，対照群の3例，白色斑／点が5 p p m群の1例，黒色斑／点が25 p p m群と対照群の1例，着色斑／点が5 p p m群の1例にみられた。

胃：前胃の潰瘍が125 p p m群の1例に観察された。腺胃では，潰瘍が25 p p m群の2例と対照群の3例，出血が25 p p m群と対照群の1例，肥厚が5 p p m群の2例と対照群の1例に認められた。

脾臓：結節が5 p p m群と対照群の各1例に認められ，顆粒状化が対照群の1例にみられた。

小腸：液貯留が対照群の1例にみられた。腫瘤が5 p p m群の1例の空腸と対照群1例の回腸にみられた。

腸間膜：対照群の2例に腫瘤，1例に結節が認められた。

後腹膜：結節が25 p p m群の1例にみられた。

副腎：腫大が5 p p m群の1例にみられた。

腎：腫大が25 p p m群，5 p p m群，および対照群の1例，萎縮が5 p p m群の1例，顆粒状を呈するものが対照群の1例，嚢胞が5 p p m群の1例，水腎症と尿管の拡張が対照群の1例にみられた。

膀胱：拡張が25 p p m群の2例，5 p p m群の3例，対照群の1例，液貯

留が25 ppm群と5 ppm群の1例にみられた。

精巣：5 ppm群では萎縮が3例，結節が2例，硬化が1例にみられた。また，対照群の1例は粗状を呈していた。

精巣上体：腫大が対照群の1例，結節と黒色化が25 ppm群の1例にみられた。

精嚢：腫大が25 ppm群の5例，5 ppm群と対照群の28例，萎縮が25 ppm群の2例，褐色化が5 ppm群の3例と対照群の2例，黒色斑／点が5 ppm群と対照群の1例にみられた。

包皮腺：腫大が対照群の1例，嚢胞が5 ppm群と対照群の1例，結節が25 ppm群の1例に認められた。

リンパ節：腫大が25 ppm群の5例，5 ppm群と対照群の2例に認められた。

雌

(死亡または瀕死例，125 ppm群48例，25 ppm群40例，5 ppm群25例，対照群24例)

全身：125 ppm群と5 ppm群の各2例，25 ppm群の5例，対照群の6例は貧血様であり，対照群の1例は全身が黄色を呈していた。また，125 ppm群の2例，25 ppm群の3例，5 ppm群と対照群の各1例は衰弱し，対照群の1例は肥満していた。脱毛は125 ppm群と5 ppm群の各1例，25 ppm群と対照群の各3例にみられた。

皮膚：125 ppm群は結節と発赤が各1例，25 ppm群の2例には潰瘍がみられた。

皮下組織：125 ppm群の15例と25 ppm群の1例は黄色を呈していた。また，貧血様色調が5 ppm群の1例，浮腫が125 ppm群の3例，25 ppm群と対照群の各9例，および5 ppm群の11例にみられた。腫瘍は25 ppm群と対照群の各1例，結節は125 ppm群と25 ppm群の各1例に認められた。

軟部組織：結節が5 ppm群と対照群の各1例，肥厚が125 ppm群と対照群の各1例に認められた。

眼：125 ppm群の1例に腫瘍がみられた。

鼻：汚れが125 ppm群と5 ppm群の各1例にみられた。

口腔：汚れが125 ppm群と5 ppm群の各1例にみられた。

胸部：汚れが125 ppm群の1例にみられた。

後肢：25 ppm群の2例に結節が認められた。

外陰部：汚れが25 ppm群の2例と5 ppm群の1例に観察された。
 ハーダー腺：25 ppm群と5 ppm群の各1例に結節が認められた。
 脳：25 ppm群の1例と対照群の2例に出血がみられた。また、小脳では25 ppm群の1例に出血が認められた。
 下垂体：対照群の2例と5 ppm群の1例に結節がみられた。
 骨：腫大が25 ppm群の1例、結節が5 ppm群の1例と対照群の2例に認められた。
 脊髓：25 ppm群の1例と対照群の2例に出血がみられた。
 骨髓：25 ppm群の1例は淡色を呈していた。
 筋肉：結節が対照群の1例にみられた。
 血液：125 ppm群と対照群の各2例、25 ppm群の3例、および5 ppm群の1例は貧血様色調を呈していた。
 唾液腺：125 ppm群の1例に結節が認められた。
 胸腺：退縮または萎縮が125 ppm群の24例、25 ppm群の15例、5 ppm群の8例、および対照群の8例にみられた。また、腫大が5 ppm群の1例に観察された。
 肺：結節が125 ppm群の8例、5 ppm群の1例、対照群の2例に認められた。出血は5 ppm群と対照群の各1例、鬱血は125 ppm群の12例、25 ppm群の7例、対照群の4例、水腫は125 ppm群の5例、25 ppm群の4例、5 ppm群の8例、対照群の3例にみられた。また、肺気腫が125 ppm群の1例、無気肺が25 ppm群と5 ppm群の各1例にみられた。5 ppm群の1例は白色、125 ppm群と5 ppm群の各1例、25 ppm群の2例は赤色を呈し、赤色斑／点が25 ppm群と対照群の1例、着色斑／点が125 ppm群と25 ppm群の1例にみられた。
 胸腔：胸水が125 ppm群の4例、25 ppm群の4例、5 ppm群の14例、対照群の8例にみられた。また、125 ppm群の6例、25 ppm群と対照群の各1例、5 ppm群の2例に出血がみられた。腫瘍は5 ppm群の2例に認められた。また、縦隔の腫瘍が25 ppm群の3例、5 ppm群の8例、および対照群の1例に観察された。
 心：心室の拡張が5 ppm群の1例にみられた。心耳については拡張は125 ppm群の2例と5 ppm群の1例、白色斑／点が25 ppm群の1例に認められた。また、心嚢の混濁が125 ppm群の1例にみられた。
 食道：5 ppm群の1例に癒着がみられた。
 腹腔：出血が125 ppm群の18例、25 ppm群の16例、5 ppm群の6例、および対照群の5例に観察された。腹水は25 ppm群の1例、5 ppm群の7例、対照群の8例に認められた。
 肝：結節が125 ppm群の47例、25 ppm群の36例、5 ppm群の

4例, および対照群の5例に観察された。鬱血が5 p p m群の1例, 貧血様色調を呈するものが対照群の1例, 腫大が125 p p m群の1例, 25 p p m群の3例, 5 p p m群の8例, 対照群の5例, 腫脹が対照群の1例にみられた。顆粒状を呈するものは125 p p m群の1例, 嚢胞は125 p p m群の1例と25 p p m群の1例, 混濁は対照群の2例, 淡色を呈するものは対照群の1例, 白色を呈するものは25 p p m群の1例, 赤色を呈するものは対照群の1例, 白色斑/点は125 p p m群の1例, 25 p p m群の9例, 5 p p m群の10例, 対照群の7例, 赤色斑/点は5 p p m群の2例, 着色斑/点は25 p p m群の1例にみられた。

胆嚢: 拡張が5 p p m群の1例と対照群の2例にみられ, 5 p p m群の1例は黒色を呈していた。

脾臓: 腫大が125 p p m群の25例, 25 p p m群の20例, 5 p p m群の12例, 対照群の15例に観察された。その他, 結節が25 p p m群と5 p p m群の各2例, 破損が125 p p m群の1例, 白色斑/点が25 p p m群の1例, 黒色斑/点が25 p p m群の2例にみられた。

胃: 125 p p m群の8例と25 p p m群の3例に液貯留がみられた。前胃には結節が5 p p m群の1例に認められた。腺胃では, 液貯留が125 p p m群の12例, 25 p p m群の4例, 5 p p m群の2例, および対照群の1例に, 肥厚が125 p p m群の21例, 25 p p m群の9例, 5 p p m群と対照群の各3例に, また, 白色化が125 p p m群の7例, 25 p p m群の2例, 対照群の1例に観察されたほか, 出血が125 p p m群と25 p p m群の各5例, 結節と混濁が125 p p m群の1例, 潰瘍が125 p p m群の3例と対照群の1例に認められた。

脾臓: 水腫が25 p p m群の1例, 結節が125 p p m群の1例, 25 p p m群と5 p p m群の各3例, および対照群の7例にみられた。

大腸: 125 p p m群の2例と25 p p m群の3例に液貯留がみられた。盲腸は, 125 p p m群の1例に白色斑/点がみられた。

腸間膜: 25 p p m群の1例に水腫, 25 p p m群と対照群の各1例に結節が認められた。

腹膜: 腫瘍が25 p p m群の1例に, 結節が125 p p m群と対照群の各1例にみられた。

後腹膜: 腫瘍が25 p p m群の1例に, 結節が5 p p m群と対照群の各1例にみられた。

副腎: 腫大が125 p p m群の10例と25 p p m群の2例に認められ, 結節が25 p p m群の1例にみられた。

腎: 出血と淡色化が対照群の1例, 貧血様色調が5 p p m群の2例と対照群の1例, 変形が125 p p m群と25 p p m群の各1例, 顆粒状が125 p p m群の1例, 着色斑/点が5 p p m群の1例, 水腎症が125 p p m群5 p p m群, 対照群の1例にみられた。また, 尿管の拡

張が5 p p m群と対照群の各1例にみられた。

膀胱：出血が5 p p m群の1例，拡張が5 p p m群2例と対照群の各1例にみられた。

卵巣：腫大が125 p p m群の6例，25 p p m群と5 p p m群の9例，および対照群の11例，結節が対照群の1例，嚢胞が25 p p m群の5例と5 p p m群の1例，発赤が25 p p m群と5 p p m群の各1例に認められた。

子宮：結節または結節状のものが125 p p m群の4例，25 p p m群と5 p p m群の各11例，対照群の7例に観察された。また，腫大が5 p p m群の2例と対照群の1例，萎縮が125 p p m群の1例，肥厚が5 p p m群の1例，嚢胞と赤色斑／点が25 p p m群の1例，内腔拡張が対照群の1例にみられた。

リンパ節：腫大が125 p p m群の7例，25 p p m群の13例，5 p p m群の14例，対照群の10例に認められた。また，発赤が5 p p m群の1例にみられ，125 p p m群の1例は褐色を呈していた。

(定期解剖例，125 p p m群1例，25 p p m群10例，5 p p m群24例，対照群26例)

全身：対照群の3例は貧血様であった。

皮膚：結節が5 p p m群の1例にみられた。

皮下組織：125 p p m群の1例は黄色を呈していた。また，浮腫が対照群の1例，腫瘍が25 p p m群と対照群の各2例，結節が5 p p m群の1例に認められた。

軟部組織：結節が5 p p m群と対照群の各1例に認められた。

眼：小型化が対照群の1例に認められた。

後肢：5 p p m群の1例に結節がみられた。

腹部：対照群の1例に赤色斑／点がみられた。

ハーダー腺：腫大が5 p p m群と対照群の各1例，結節が対照群の1例にみられた。

下垂体：腫大が5 p p m群の3例，結節が25 p p m群と対照群の各1例，および5 p p m群の2例，赤色斑／点が5 p p m群の1例にみられた。

肺：結節は25 p p m群と5 p p m群の各2例，および対照群の1例に観察された。出血は25 p p m群の2例，鬱血，水腫および赤色斑／点は5 p p m群の1例に認められた。

胸腔：25 p p m群の1例と対照群の2例に胸水がみられた。また，縦隔の腫瘍が対照群の2例にみられた。

腹腔：腹水が25 p p m群と対照群の各2例に観察された。

肝：結節が125 p p m群と25 p p m群の全例，5 p p m群の6例，およ

び対照群の6例に観察された。また、出血が25 ppm群と5 ppm群の各1例、鬱血が5 ppm群の1例、変形と瘢痕が対照群の1例、萎縮が25 ppm群の1例、嚢胞が5 ppm群と対照群の各1例、赤色斑／点が5 ppm群の2例と対照群の1例にみられた。

胆嚢：25 ppm群の1例に萎縮がみられた。

脾臓：腫大が25 ppm群の2例、5 ppm群の3例、および対照群の4例に観察された。また、鬱血が25 ppm群の2例、結節が25 ppm群の1例と5 ppm群の2例、着色斑／点が25 ppm群と対照群の各1例にみられた。

胃：液貯留が125 ppm群と25 ppm群の各1例にみられた。また、前胃の結節が5 ppm群の1例に観察された。腺胃では、出血が25 ppm群の1例、肥厚が対照群の1例に認められた。

脾臓：結節と顆粒状化が5 ppm群の2例と対照群の1例にみられた。

小腸：拡張と穿孔が対照群の1例、液貯留が125 ppm群と25 ppm群の各1例に認められた。

大腸：125 ppm群の1例は液貯留がみられた。

後腹膜：腫瘍と結節が5 ppm群の1例にみられた。

腎：結節と白色化が対照群の1例、着色斑／点が25 ppm群の1例に認められた。

卵巣：腫大が5 ppm群の3例と対照群の2例、嚢胞が25 ppm群の3例、5 ppm群の9例、および対照群の7例、発赤が25 ppm群の1例に認められた。

子宮：結節または結節状のものが25 ppm群の2例、5 ppm群の4例、対照群の9例に観察された。また、腫大が対照群の1例、萎縮が25 ppm群の1例、嚢胞が25 ppm群の1例、着色斑／点と内腔拡張が対照群の1例にみられた。

リンパ節：腫大が25 ppm群の1例、5 ppm群と対照群の各3例に認められた。

(肉眼所見のまとめ)

雄の125 ppm群では死亡・瀕死動物(49例)の全例とも肝に結節が出現し、また、皮下組織の黄色化(11例)、胸腺の萎縮(27例)、肺の結節(10例)、腹腔の出血(16例)、脾臓の腫大(14例)、胃の液貯留(7例)、腺胃の肥厚(14例)、小腸の液貯留(13例)、および副腎の腫大(8例)が他の群より高頻度に出現した。125 ppm群の定期解剖動物(1例)にも肝の結節がみられた。25 ppm群では死亡・瀕死動物および定期解剖動物とも全例に肝の結節がみられたが、その他の所見は対照群に比較して高頻度ではなかった。5 ppm群はいずれの所見も対照群と比べ著変を認めなかった。なお、精嚢の腫大の発生が125 ppm群と25 ppm群では

対照群より少なかった。また、肺の結節が前述したように125 ppm群の死亡・瀕死動物では増加していたが、対照群の定期解剖動物にも高頻度に観察され、死亡・瀕死動物と定期解剖動物の合計では125 ppm群と対照群の発生数（125 ppm群10例，対照群12例）に差がなかった。

雌についてみると、125 ppm群では死亡・瀕死動物（48例）の47例の肝に結節が出現し、また、皮下組織の黄色化（15例），胸腺の萎縮（24例），肺の結節（8例），胸腔の出血（6例），腹腔の出血（18例），胃の液貯留（8例），腺胃の出血（5例），液貯留（12例），肥厚（21例）および白色化（7例），小腸の液貯留（13例），および副腎の腫大（10例）が他の群より高頻度に出現した。125 ppm群の定期解剖動物（1例）にも肝の結節がみられた。25 ppm群では死亡・瀕死動物（40例）中35例の肝に結節が出現し、腹腔の出血（16例），腺胃の出血（5例），液貯留（4例），および肥厚（9例），小腸の液貯留（13例）が対照群よりやや多く観察された。25 ppm群の定期解剖動物は全例とも肝の結節がみられたが、その他の所見は対照群に比較して高頻度ではなかった。5 ppm群はいずれの所見も対照群と比べ著変を認めなかった。

臓器重量

臓器重量測定の結果を付録表P-39~40（総括表）に一覧として示した。
 なお、被験物質投与群と対照群との間に有意差の認められたものを以下に列挙する。

なお、雌雄の125 ppm群は定期解剖動物解剖まで生存したのは1例であったため統計処理していない。

雄

副腎：（実重量）；25 ppm群に高値（ $P \leq 0.001$ ）がみられた。

（体重比）；25 ppm群に高値（ $P \leq 0.001$ ）がみられた。

精巣：（実重量）；25 ppm群に低値（ $P \leq 0.001 \sim 0.01$ ）がみられた。

（体重比）；25 ppm群に高値（ $P \leq 0.001 \sim 0.01$ ）がみられた。

心：（体重比）；25 ppm群に高値（ $P \leq 0.001$ ）がみられた。

肺：（体重比）；25 ppm群の右肺に高値（ $P \leq 0.001$ ）がみられた。

腎：（体重比）；25 ppm群の右肺に高値（ $P \leq 0.05$ ）がみられた。

肝：（実重量）；25 ppm群に高値（ $P \leq 0.001$ ）がみられた。

（体重比）；25 ppm群に高値（ $P \leq 0.001$ ），10 ppm群に低値（ $P \leq 0.05$ ）がみられた。

脳：（実重量）；25 ppm群に低値（ $P \leq 0.01$ ）がみられた。

（体重比）；25 ppm群に高値（ $P \leq 0.001$ ）がみられた。

（雌）

副腎：（体重比）；25 ppm群に高値（ $P \leq 0.05$ ）がみられた。

心：（体重比）；25 ppm群に高値（ $P \leq 0.01$ ）がみられた。

肺：（実重量）；25 ppm群の左肺に高値（ $P \leq 0.05$ ）がみられた。

（体重比）；25 ppm群に高値（ $P \leq 0.001 \sim 0.01$ ）がみられた。

腎：（体重比）；25 ppm群に高値（ $P \leq 0.05$ ），5 ppm群に低値（ $P \leq 0.05$ ）がみられた。

肝：（実重量）；25 ppm群に高値（ $P \leq 0.01$ ）がみられた。

（体重比）；25 ppm群に高値（ $P \leq 0.001$ ）がみられた。

脳：（体重比）；25 ppm群に高値（ $P \leq 0.001$ ），5 ppm群に低値（ $P \leq 0.05$ ）がみられた。

なお、解剖時の体重は雌雄の25 ppm群に対照群と比べ低値 ($P \leq 0.001$)、雌の10 ppm群に高値 ($P \leq 0.05$) が認められた。

(臓器重量のまとめ)

雌雄の25 ppm群と5 ppm群（雌雄の125 ppm群は定期解剖動物解剖まで生存したのは1例であったため統計処理していない）と対照群について統計処理すると、被験物質投与群の雌雄の副腎、心、肺、腎、肝、脳、および雄の精巣に対照群のそれと比較して有意差が認められた。雌雄の肝、雄の副腎と心、および雌の肺は25 ppm群で重量増加（実重量と体重比）が認められ、特に肝は実重量で対照群に比べ雄で2.78倍、雌で2.30倍に増加していた。しかし、雄5 ppm群の肝の体重比は低値であった。

なお、雄の肺と腎、雌の副腎と心は体重低下のみられた25 ppm群で体重比のみの高値が認められ、雌の腎と脳は体重低下のみられた25 ppm群で体重比のみの高値、また体重増加のみられた5 ppm群で体重比のみの低値が認められた。また、雄の25 ppm群の精巣と脳では実重量は低値がみられが、体重比では高値となった。

病理組織学的所見

付録表P-41～42に雌雄各群の病理組織学的所見を一覧として示した。

1. 腫瘍性病変

雄

担癌動物数（癌をもっている動物数）は125ppm群は50例、25ppm群は50例、5ppm群は33例、対照群は43例であった。この中で、単一腫瘍を持つ動物数は125ppm群が6例、25ppm群が14例、5ppm群が19例、対照群が20例であり、複数の腫瘍を持つ動物数は125ppm群が44例、25ppm群が36例、5ppm群が14例、対照群が23例であった。

総腫瘍数は125ppm群は107、25ppm群は120、5ppm群は53、対照群は74であった。この中で、良性腫瘍は125ppm群が53、25ppm群が62、5ppm群が28、対照群が30であり、悪性腫瘍は125ppm群が54、25ppm群が58、5ppm群が25、対照群が44であった（表P-31～32）。

以下に臓器別に腫瘍性病変の概略を記載する。

肝臓：腺腫の発生率（全期間）は125ppm群が32%、25ppm群が54%、5ppm群が20%、対照群が18%であった。発生時期は125ppm群は45～89週、25ppm群は62～104週、5ppm群は67～104週、対照群は79～104週であった。
肝細胞癌の発生率（全期間）は125ppm群が94%、25ppm群が88%、5ppm群が24%、対照群が34%であった。発生時期は125ppm群は45～104週、25ppm群は64～104週、5ppm群は67～104週、対照群は88～104週であった。
期間別の発生率をみると、腺腫と肝細胞癌とも53～78週で投与量に対応した発生率の増加がみられ、79～104週では肝細胞癌は125ppm群、25ppmとも発生率が多いが、腺腫は25ppm群にのみ増加がみられた（図P-7、図P-5）。

副腎：褐色細胞腫の発生率（全期間）は125ppm群が62%、25ppm群が32%、5ppm群と対照群が0%であった。発生時期は125ppm群は65～100週、25ppm群は90～104週であった。
期間別の発生率をみると、125ppm群は53～78週と79～104週で、25ppm群は79～104週での発生率増加がみられた（図P-9）。

その他の臓器については投与群と対照群の間に顕著な差を認めなかった。

雌

担癌動物数は125 ppm群は48例、25 ppm群は50例、5 ppm群は42例、対照群は40例であった。この中で、単一腫瘍を持つ動物数は125 ppm群が14例、25 ppm群が14例、5 ppm群が21例、対照群が21例であり、複数の腫瘍を持つ動物数は125 ppm群が34例、25 ppm群が36例、5 ppm群が21例、対照群が19例であった。

総腫瘍数は125 ppm群は98、25 ppm群は103、5 ppm群は72、対照群は75であった。この中で、良性腫瘍は125 ppm群が35、25 ppm群が34、5 ppm群が34、対照群が30であり、悪性腫瘍は125 ppm群が63、25 ppm群が69、5 ppm群が38、対照群が45であった。(表P-31~32)

以下に臓器別に腫瘍性病変の概略を記載する。

肝臓：腺腫の発生率(全期間)は125 ppm群が10.2%、25 ppm群が34%、5 ppm群が16.3%、対照群が4%であった。発生時期は125 ppm群は67~102週、25 ppm群は63~104週、5 ppm群は92~104週、対照群は104週であった。

肝細胞癌の発生率(全期間)は125 ppm群が98%、25 ppm群が66%、5 ppm群が2%、対照群が4%であった。発生時期は125 ppm群は43~104週、25 ppm群は34~104週、5 ppm群は104週、対照群は82~104週であった。

期間別の発生率をみると、腺腫は53~78週で125 ppm群と25 ppm群に発生率の増加がみられ、79~104週で25 ppm群と5 ppm群に増加傾向がみられた。肝細胞癌は53~78週、79~104週とも125 ppm群と25 ppmで発生率が増加した(図P-8、図P-6)。

副腎：褐色細胞腫の発生率(全期間)は125 ppm群が44.9%、その他の群は0%であった。125 ppm群の発生時期は65~104週であった。期間別の発生率をみると、125 ppm群は53~78週と79~104週で発生率増加がみられた(図P-10)。

その他の臓器については投与群と対照群の間に顕著な差を認めなかった。

2. 非腫瘍性病変

非腫瘍性病変の概略を以下に記載する。

雄

(死亡または瀕死例, 125 ppm群49例, 25 ppm群25例, 5 ppm群14例, 対照群15例)

肝：セロイド沈着が125 ppm群の13例に中等度, 22例に軽度, 25 ppm群の2例に中等度, 12例に軽度, 5 ppm群の1例に中等度, 対照群の1例に軽度にみられた。また, 細胆管等の増生が125 ppm群の13例に中等度, 8例に軽度に, 25 ppm群は3例に中等度, 1例に軽度に認められた。

胃：萎縮が125 ppm群は6例に中等度, 20例に軽度, 25 ppm群は6例に軽度, 5 ppm群は4例に軽度にみられた。

脾臓：髄外造血の増加が125 ppm群は12例に重度, 25例に中等度, 5例に軽度, 25 ppm群は4例に重度, 12例に中等度, 4例に軽度, 5 ppm群は2例に重度, 7例に中等度, 2例に軽度, 対照群は1例に重度, 6例に中等度, 4例に軽度にみられた。

心：軽度な線維形成が125 ppm群の7例, 25 ppm群の3例, 対照群の1例にみられた。

下垂体：軽度な嚢胞が125 ppm群の7例と25 ppm群の1例にみられた。

その他の臓器については投与群と対照群の間に顕著な差を認めなかった。

(定期解剖例, 125 ppm群1例, 25 ppm群25例, 5 ppm群36例, 対照群各35例)

脳：軽度な石灰沈着が25 ppm群の4例, 5 ppm群の5例, 対照群の18例にみられた。

肝：セロイド沈着が125 ppm群の1例に中等度, 25 ppm群の6例に中等度, 16例に軽度, 対照群の1例に軽度にみられた。

腎：軽度な石灰沈着が25 ppm群の2例, 5 ppm群の27例, 対照群の28例にみられた。

その他の臓器については投与群と対照群の間に顕著な差を認めなかった。

雌

(死亡または瀕死例, 125 ppm群48例, 25 ppm群40例,
5 ppm群25例, 対照群24例)

脳: 軽度な石灰沈着が125 ppm群は1例, 25 ppm群は8例, 5 ppm群は6例, 対照群は10例にみられた。

肝: 血栓が125 ppm群は6例に中等度, 5例に軽度, 25 ppm群は1例に重度, 8例に中等度, 2例に軽度に見られた。壊死は125 ppm群の1例に重度, 4例に中等度, 25 ppm群の2例に重度, 17例に中等度, 1例に軽度, 5 ppm群の1例に重度, 1例に中等度, 対照群は2例に中等度に認められた。セロイド沈着が125 ppm群は12例に中等度, 22例に軽度, 25 ppm群は4例に中等度, 14例に軽度に見られたが, 5 ppm群と対照群には存在しなかった。嚢胞は125 ppm群の3例に中等度, 3例に軽度, 25 ppm群の1例に中等度, 7例に軽度に見られた。細胆管等の増生は125 ppm群の5例に中等度, 4例に軽度, 25 ppm群の2例に中等度に見られた。また, 変性は125 ppm群の6例に中等度, 6例に軽度, 25 ppm群の9例に中等度, 4例に軽度, 対照群の1例に軽度に見られた。。

腎: 硝子滴が125 ppm群の1例に軽度, 25 ppm群の1例に重度, 5例に中等度, 3例に軽度, 5 ppm群の4例に重度, 4例に中等度, 2例に軽度, 対照群の1例に重度, 5例に中等度, 3例に軽度に見られた。軽度な石灰沈着は125 ppm群の6例と25 ppm群の2例に見られた。また, 蛋白円柱が125 ppm群の3例に中等度, 9例に軽度, 25 ppm群の2例に中等度に出現した。

胃: 軽度な過形成が125 ppm群の11例に見られた。

動脈: 動脈瘤が125 ppm群の1例に重度, 5例に中等度, 1例に軽度に見られた。

卵巣: セロイド沈着が125 ppm群の10例に軽度に見られた。

鼻腔: 好酸性変化が125 ppm群は1例に中等度, 44例に軽度, 25 ppm群は6例に中等度, 28例に軽度, 5 ppm群は1例に中等度, 12例に軽度, 対照群は1例に中等度, 10例に軽度に見られた。また, 化生は125 ppm群は24例に中等度, 58例に軽度, 25 ppm群は2例に軽度, 33例に軽度, 5 ppm群は1例に中等度, 8例に軽度, 対照群は1例に軽度に見られた(複数の種類の化生があるため動物数より多くなっている)。

その他の臓器については投与群と対照群の間に顕著な差を認めなかった。

(定期解剖例, 125 ppm群1例, 25 ppm群10例, 5 ppm群24例, 対照群各26例)

鼻腔：化生が125 ppm群は1例に中等度, 1例に軽度, 25 ppm群は10例に軽度, 5 ppm群は13例に軽度, 対照群は9例に軽度にみられた。

その他の臓器については投与群と対照群の間に顕著な差を認めなかった。

(病理組織学的所見のまとめ)

腫瘍性病変については, 雌雄とも肝の腺腫と肝細胞癌, 副腎の褐色細胞腫の発生率が投与群で顕著に増加した。すなわち, 腺腫の発生率は雄では125 ppm群が32%, 25 ppm群が54%, 5 ppm群が20%, 対照群が18%, 雌では125 ppm群が10.2%, 25 ppm群が34%, 5 ppm群が16.3%, 対照群が4%であった。肝細胞癌の発生率は雄では125 ppm群が94%, 25 ppm群が88%, 5 ppm群が24%, 対照群が34%, 雌では125 ppm群が98%, 25 ppm群が66%, 5 ppm群が2%, 対照群が4%であった。また, 肝の腺腫と肝細胞癌の発生時期も投与群では早期になる傾向がみられた。副腎の褐色細胞腫の発生率は雄では125 ppm群が31%, 25 ppm群が32%, 5 ppm群と対照群にはみられず, 雌では125 ppm群にのみ44.9%出現した。その他の臓器の腫瘍性病変の発生率については投与群と対照群の間に顕著な差を認めなかった。

非腫瘍性病変については, 雄の死亡/瀕死例では125 ppm群に肝のセロイド沈着と細胆管等の増生, 胃の萎縮, 脾臓の髄外造血, 心の線維形成, および下垂体の嚢胞, 25 ppm群では肝のセロイド沈着と細胆管等の増生, 胃の萎縮, 5 ppm群では胃の萎縮が対照群より多くみられた。定期解剖例では25 ppm群で肝のセロイド沈着の増加, および脳と腎の石灰沈着の減少がみられ, 5 ppm群では脳の石灰沈着の減少のみが認められた。

雌の死亡/瀕死例では125 ppm群に肝の血栓, 壊死, セロイド沈着, 嚢胞, 細胆管等の増生, および変性, 腎の石灰沈着と蛋白円柱, 動脈瘤, 卵巣のセロイド沈着, 鼻腔の好酸性変化と化生が増加し, 脳の石灰沈着と腎の硝子滴は減少していおり, 25 ppm群では肝の血栓, 壊死, セロイド沈着, 嚢胞, および変性が対照群より多くみられた。定期解剖例では125 ppm群と25 ppm群で鼻腔の化生の増加のみが認められた。

IV 考 察 ・ 結 論

癌原性試験の実施に至る経緯

四塩化炭素 (CCl_4) は重い流動性の甘い匂いを有する液体で引火性がないことから溶剤や脱脂洗浄剤として塩化炭化水素類の中では最も大量に且つ広汎に使われてきた。しかし、肝臓や腎臓、神経系などへの障害性が強いことから、最近では冷媒のフッ化炭化水素の原料や穀類の燻蒸剤などとして比較的その用途範囲はせばめられる傾向にある。しかし化学物質の中では、依然として製造量も多く、また取扱う作業現場での作業者も多いことから、昨今では一般毒性よりむしろ発癌性が注目されている。

これまで四塩化炭素の死亡事故を含む急性、亜急性中毒の症例は数多く報告されているが、慢性障害に関する報告は少ない。Kazantzis等(1960)によれば作業場の気中四塩化炭素濃度が45～97 ppm の場合に中毒者が出現したが、環境改善によって0～9 ppm に低下してからは中毒者の発生をみなかったと述べている。またElkins(1942)は肝機能障害を生ずる最低の平均暴露濃度は20 ppm と報告している。

一方、動物試験においては、Wróblewski等(1955)によれば高濃度1回暴露の急性症状としては麻酔作用が著名で、さらに肝・腎への障害も認められ、これらの障害は反復暴露によって、より顕著となると報告している。またAdams等(1952)によれば各種動物で6ヶ月間の反復暴露による試験を行い、10 ppmの濃度から肝臓に所見がみられ、200 ppmではラット、モルモットの半数が死亡し、肝硬変、腎変性が認められたと報告している。

次に、発癌性については1976年、NCIで雌雄のOsborne-Mendel系ラット、B6C3F₁系マウスを用いた経口試験(担体 コーン油)を行い、ラットは110週間、マウスは78週間にわたって四塩化炭素を投与した試験をまとめている。それによればラットでは肝細胞癌が雄に47 mg/kg bw投与群で2/49、94 mg/kg bw投与群で2/50、肝の腫瘍性結節が雄に47 mg/kg bw投与群で9例、97 mg/kg bw投与群で3例みられた。一方、マウスでは肝細胞癌がほぼ全例(雄 49/49、47/48、雌40/40、43/45)に発

生したことから、四塩化炭素が肝に対して発癌性のあることを報告している。

こうした試験結果から四塩化炭素の癌原性はかなり確実視され、IARCでもgroup 2Bとして取扱われてきた。しかし、通常、作業現場での四塩化炭素とヒトとの接触は皮膚及び呼吸器を介することから一般的には蒸気暴露による毒性試験が必要とされる。今回このような背景から吸入による癌原性試験が計画、実施された。

動物の選択・四塩化炭素の暴露濃度の決定

今回、癌原性試験を実施するにあたっては肝がその標的臓器であることが予想されたので、肝の自然発生腫瘍の比較的少ない動物を使用する意味で、Fischer344ラットとBDF₁マウス（雌雄各200匹）を選んだ。

癌原性試験を実施する前に1回4時間だけの暴露（ラット 10646ppm-5293ppm、マウス 14080ppm-7000ppm）の急性毒性試験と、1日6時間、週5日間、2週間暴露（ラット 8000ppm-500ppm、0ppm、マウス 9000ppm-563ppm、0ppm）の2週間毒性試験を行い、その結果をもとにラット、マウス共810ppm、270ppm、90ppm、30ppm、10ppm、0ppmに1日6時間、週5日間、13週間暴露させる毒性試験を実施した。その結果、ラットでは810ppm群と270ppm群の肝の肉眼的所見において結節状あるいは細顆粒状の病変がみられ、これらは、組織学的には肝硬変であった。さらに脂肪変性、セロイド沈着、肉芽形成の増加、繊維形成分裂像の増加や前腫瘍性変化とされている小増殖巣（90ppm群でも出現など）が観察された。マウスでも810ppm群と270ppm群では小増殖巣が多くみられ、また、肝細胞変性、セロイド沈着、多形化、分裂像の増加などが観察された。

こうした病理組織学的検査に一般症状や体重値、血液・生化学検査の結果を参照して癌原性試験の最高投与濃度は90ppm程度を考慮した。さらに最低濃度はACGIHの許容濃度である5ppmを重視した。最高と最低の濃度がほぼ決まったことから公比を3～5の範囲とすることとし、最終的には公比を5と決定した。したがって四塩化炭素の暴露濃度レベルはラット、マウスともに5ppm、25ppm、125ppmとした。

吸入試験の実施とその暴露状況

吸入チャンバー内の104週間の四塩化炭素の各濃度レベルにおける集計結果は、ラットでは週間平均で 125.1 ± 1.08 ppm、 25.1 ± 0.38 ppm、 5.0 ± 0.07 ppm、マウスでは 125.2 ± 1.15 ppm、 25.1 ± 0.37 ppm、 5.0 ± 0.07 ppmであり、104週にわたる四塩化炭素の暴露状況は試験計画書の設定濃度に極めて近似した成績であったことから今回の試験においてラット、マウスに125 ppm、25 ppm、5 ppmの四塩化炭素をほぼ確実に暴露させたものであるといえる。

試験結果の評価

試験期間中における動物の状態については毎日、生死の状況と一般症状の観察を行い、また14週までは週1回、その後は2週に1回の割合で体重値と摂餌量の測定を行った。生死の状況は125 ppmではラット、マウスとも表34に示した如く104週での生存動物数は1～3例にすぎず、対照群にくらべて極めて顕著な死亡がみられた。これは明らかに四塩化炭素の作用によるものと考えられる。また、25 ppm群ではマウスにのみ対照群と明らかな差がみられ、5 ppmでは対照群と差がなく、四塩化炭素による死亡は5 ppmの濃度では生じないものとする。

体重値は125 ppm群では対照群とくらべて試験開始後まもなく、あるいは試験途中から明らかな低下を示した。25 ppm群も試験途中から低下がみられ、四塩化炭素による体重の抑制が示唆された。また5 ppm群では影響はみられなかった。

血液・生化学的検査では125 ppm群は生存動物数が少ないことから対照群との比較検討は削除し、25 ppm群、5 ppm群と対照群とを比較した。血液学的検査では被験物質投与群に対照群と比較して四塩化炭素によるとみられる明らかな所見はみられなかった。血液生化学的検査では表35、36にみられるように25 ppm群には肝・腎の機能検査項目や電解質、蛋白などに変化がみられた。また、5 ppm群でもいくつかの検査で有所見が散見されている。しかし雄

が低値で、雌は高値を示したり、雌雄のいずれかが有所見であるなど、雌雄に一致した変化を示していないことから、これらの所見は四塩化炭素による特異的な病変を示唆するものとはいえないと考える。

病理組織学的検査は腫瘍性病変とそれ以外の病変にわけて考察した。

腫瘍性病変

ラット

肝の腫瘍は肝細胞由来の腺腫と癌で、表37にみるように腺腫の発生は125 ppm群は雄21/50、雌40/50、25 ppm群は雄1/50、雌0/50、5 ppm群と対照群はともに雄0/50、雌0/50で、125 ppm群だけが高率であった。肝細胞癌の発生は125 ppm群は雄32/50、雌15/50、25 ppm群は雄0/50、雌3/50、5 ppm群は雄0/50、雌0/50、対照群は雄1/50、雌0/50で、125 ppm群が最も高率であった。以上のことから、肝に腫瘍をもつ動物数を各群ごとにまとめてみると、125 ppm群は雄40/50、雌44/50、25 ppm群は雄1/50、雌3/50、5 ppm群は雄1/50、雌0/50、対照群は雄1/50、雌0/50となった。したがって125 ppm群は肝の腫瘍発生が増加が明らかであったが、25 ppm群、5 ppm群では対照群との間に有意の差がみられなかった。

マウス

肝の腫瘍はラットと同様、肝細胞由来の腺癌と癌で表38にみられるように腺腫の発生は最高投与群の125 ppm群は雄16/50、雌5/49で、対照群の雄9/50、雌2/50とくらべて有意の差はみられなかった。しかし25 ppm群では雄27/50、雌17/50で対照群と明らかな差がみられた。また5 ppm群では雄は10/50と差がみられなかったものの、雌では8/49と有意の差をみた。

次に肝細胞癌については125 ppm群は雄47/50、雌48/49、25

ppm群は雄44/50、雌33/50で、それぞれ対照群（雄17/50、雌2/50）にくらべ有意の増加がみられた。また、5 ppm群は雄12/50、雌1/49で対照群との間には有意の差はみられなかった。

以上のことから肝に腫瘍をもつ動物数を各群ごとにまとめてみると125 ppm群は雄48/50、雌48/49、25 ppm群は雄49/50、雌44/50、5 ppm群は雄20/50、雌9/49、対照群は雄24/50、雌4/50で、それぞれ対照群（雄24/50、雌4/50）にくらべ、有意の増加がみられ肝の腫瘍発生の増加が明らかであったが、5 ppm群は雄20/50、雌9/49で対照群との間に有意の差がみられなかった。

副腎の腫瘍は副腎髄質細胞由来の褐色細胞腫で表39にみるようにマウスの125 ppm群（雄31/50、雌22/49）は対照群（雄0/50、雌0/50）にくらべて高率に発生し、25 ppm群においても雌は0/50であったが、雄は16/50と明らかな発生を示した。

非腫瘍性病変

非腫瘍性病変についてはすでに文献等で肝障害などについて詳しく報告されており、今回観察された所見にもそれを裏付けるものが多い。特にラットでは肝硬変が125 ppm群では雄に40/50、雌に49/50発生し、過形成的結節が同群の雄に49/50、雌に50/50観察された。ラットの25 ppm群では硬変形成は雄に1/50のみで、過形成的結節も雄に2/50、雌に4/50であったが、繊維形成は雄に43/50、雌に45/50と多発を示した。その他、セロイド色素の沈着はラット、マウスともにみられ、脂肪変性は特にラットに多くみられ、細胆管などの増殖は特にマウスで増加した。これらの病変はいずれも雌雄ともに観察された。肝以外の組織の非腫瘍性病変として、ラットでは慢性腎症が雄では5 ppm以上の群に、雌では125 ppm群でみられた。胃の粘膜の浮腫、潰瘍、角化亢進がラットの雌の125 ppm群で増加し、胃粘膜萎縮がマウスの雄の125 ppm群で増加した。マウスではこの他、脾の髄外造血の発生数も雌雄、125 ppm群、25 ppm群で増加した。

結 論

1. ラットでは肝細胞由来の腫瘍である腺腫と癌が125ppm群で、雌雄とも早期より発生し、且つ極めて高率に出現したが、その他の濃度群では、発癌性を明確に示唆する成績は得られなかった。
2. マウスでは肝細胞由来の腫瘍である腺腫と癌が125ppm、25ppm群に雌雄とも早期より発生し、且つ極めて高率に出現した。
5ppm群では発癌性を明確に示唆する成績は得られなかった。
3. マウスの125ppm群の雌雄に副腎髄質細胞由来の褐色細胞腫が高率に発生し、25ppm群の雄にも明らかな発生がみられた。