

歯破折、切歯不正咬合、上顎部変形あるいは肝臓黄白色斑が1~2例に観察された。

妊性の確認された雄では、F0 または F1 世代の対照群を含む各群で精巣および精嚢の小型、精巣上体の形成不全、精巣および精巣上体の萎縮、下垂体のう胞、切歯不正咬合、鼻骨変形、腎盂拡張、腎盂内微細白色顆粒、腎臓表面粗造、肝臓黄白色斑、脳室拡張、眼球混濁あるいはハーダー腺の黄緑色腫瘤が1~10例に観察された。

試験途中で安楽死させた雄または死亡した雄では、1500 ppm 群の F1 世代の1例では肝臓肥大が、他の1例では鼻骨変形、切歯不正咬合、脾臓萎縮および消化管ガス貯留が観察された。15000 ppm 群の F0 世代の1例では鼻部皮下組織の水腫、上顎部骨折、硬口蓋の出血および胃に暗赤色内容物が、他の1例では胸水および腹水貯留、肝臓の肥大および暗赤色化が観察され、頸部脂肪組織は水腫状であった。

これらの所見のうち腎盂拡張の発生頻度が15000 ppm 群の F1 雄で対照群と比較して有意に増加した。同群では異常所見の総発生頻度も有意に増加した。被験物質投与群におけるその他の所見の発生頻度には対照群と比較して有意な差は認められなかった。

交尾不成立、妊娠不成立、生存児を出産しなかった雌または哺育途中で全哺育児の死亡がみられた雌では、F0 または F1 世代の150 ppm 群で子宮角部黄白色腫瘤、1500 ppm 群で下垂体肥大、切歯不正咬合、15000 ppm 群で肝横隔膜結節、腎盂内微細白色顆粒ならびに子宮および膈の内腔拡張および黄白色液貯留がそれぞれ1例に観察された。

離乳児の得られた雌では、F0 または F1 世代の対照群を含む各群で下垂体のう胞、甲状腺未形成(片側)、腺胃粘膜黒色斑、腎盂拡張、腎臓変形、子宮角部暗赤色腫瘤、切歯不正咬合あるいは鼻骨変形が1~2例に観察された。

一般状態が悪化したため試験途中(交配前)に安楽死させた15000 ppm 群の1例では、胸腔内白色腫瘤、肺暗赤色化、脾臓腫大、全身の主要リンパ節の腫大および卵巣に暗赤色のう胞が観察された。同群で分娩途中で死亡した1例では、胸水貯留、胸腺萎縮および肺暗赤色化が観察された。

被験物質投与群における所見の発生頻度にはいずれにも対照群と比較して有意な差は認められなかった。

2) 器官重量 (Table 28 および 29; INDIVIDUAL DATA 16-1-1~16-4-4)

雄の150 ppm 群では、F0 世代で測定した器官に重量の変化はみられなかった。F1 世代では脳および下垂体の相対重量に対照群と比較して有意な高値がみられた。1500 ppm 群ではF0 世代で肝臓の絶対および相対重量に有意な高値がみられた。同群では体重に有意な高値がみられたため、脳および精嚢の相対重量に有意な低値がみられた。しかし、F1 世代では重量の変化はみられなかった。15000 ppm 群では肝臓および甲状腺の絶対および相対重量にF0 およびF1 世代とも有意な高値がみられた。同群ではその他にF0 世代で精嚢の相対重量に有意

な低値、F1 世代で脳の絶対重量に有意な低値がみられた。

雌の 150 および 1500 ppm 群ではいずれの世代においても測定した器官に重量の変化はみられなかった。15000 ppm 群では肝臓の絶対および相対重量に F0 および F1 世代とも対照群と比較して有意な高値がみられた。甲状腺では F0 世代で絶対重量に有意な高値、相対重量に高値傾向がみられ、F1 世代では絶対および相対重量に有意な高値がみられた。同群ではその他に F0 世代で副腎の絶対重量に有意な高値、F1 世代で脳の絶対重量に有意な低値がみられた。

3) 病理組織学的検査 (Table 30 および 31; INDIVIDUAL DATA 17-1-1~17-4-4)

雄では、全例の検査を実施した甲状腺に濾胞の小型化が 1500 ppm 群において F0 世代で 6 例、F1 世代で 2 例、15000 ppm 群では、F0 世代で 20 例、F1 世代で 11 例に観察された。また、濾胞細胞の肥大が 1500 および 15000 ppm 群において F0 世代でそれぞれ 3 および 1 例に観察された。濾胞の小型化の発生頻度は、1500 ppm 群で F0 世代において、15000 ppm 群で F0 および F1 世代とも対照群と比較して有意に増加した。

対照群と高用量群全例の肝臓、胸腺、脾臓、副腎、骨髄、腸間膜リンパ節、パイエル板、生殖器官および下垂体の検査ならびに低用量群と中間用量群の交尾不成立または交配相手雌が妊娠不成立であった雄の肝臓、胸腺、脾臓、副腎、骨髄、腸間膜リンパ節、パイエル板および生殖器官の検査では、肝臓の小肉芽腫および前立腺の炎症性細胞浸潤が F0 および F1 世代の対照群と高用量群においてそれぞれ 11~15 例および 7~14 例に観察された。その他に、F0 または F1 世代の対照群で肝臓の小葉周辺性脂肪化、精巣の精細管の萎縮、精子肉芽腫、精巣の間質の水腫、精巣上体の精子減少および管腔内細胞残屑、精巣上体の形成不全、下垂体後葉のう胞、150 ppm 群で精巣の精細管の萎縮および間細胞過形成、精巣上体の精子減少および管腔内細胞残屑、前立腺の炎症性細胞浸潤、1500 ppm 群で肝臓の小肉芽腫、前立腺の炎症性細胞浸潤、15000 ppm 群で肝臓の限局性線維化、骨髄における骨髄球過形成、精巣における精子細胞の壊死および遺残、精子細胞の減少、多核巨細胞形成または間質の水腫、精巣上体の管腔内細胞残屑あるいは下垂体中間葉の管状構造が 1~3 例に観察された。しかし、いずれの所見の発生頻度にも対照群と高用量群の間で有意な差は認められなかった。

試験途中で死亡した 15000 ppm 群の 1 例では、肝臓のうっ血、前立腺の炎症性細胞浸潤、頸部脂肪組織の炎症性細胞浸潤および水腫が認められた。1500 ppm 群の 2 例では、肝臓の小肉芽腫およびうっ血が 1 例に、脾臓の白脾髄の萎縮が 1 例に観察された。

肉眼的異常部位の検査では、F0 または F1 世代の対照群で腎盂拡張、腎盂粘膜過形成、尿細管上皮の再生、腎盂粘膜の炎症性細胞浸潤、近位尿細管上皮の硝子滴が、150 ppm 群で腎盂拡張、腎臓乳頭部鉍質沈着、1500 ppm 群で肝臓の限局性壊死、肉芽形成および鉍質沈着、脳室拡張、腎盂拡張、腎盂炎、腎盂粘膜の鉍質沈着、腎盂粘膜過形成、尿細管の拡張、尿細

管上皮の再生、腎臓の皮質における炎症性細胞浸潤、近位尿細管上皮の硝子滴、近位尿細管上皮の好酸性小体、硝子円柱、腎臓の嚢胞が、15000 ppm 群でハーダー腺の化膿性炎症、角膜のヘモジデリン沈着および線維化、角膜と虹彩の癒着ならびに水晶体の鈣質沈着、腎盂拡張、腎盂内結石、腎盂粘膜過形成、腎臓皮質、腎盂粘膜または皮髄境界部の鈣質沈着、尿細管の拡張、尿細管上皮の再生、腎臓皮質における炎症性細胞浸潤、近位尿細管上皮の硝子滴、近位尿細管上皮の好酸性小体、腎臓の線維化、硝子円柱がみられた。

雌では、全例の検査を実施した甲状腺に濾胞の小型化が 150 ppm 群において F1 世代で 1 例、1500 ppm 群では F0 世代で 5 例、F1 世代で 5 例、15000 ppm 群では F0 世代で 11 例、F1 世代で 13 例に観察された。また、濾胞細胞の肥大が 1500 ppm 群において F0 世代で 2 例に観察された。濾胞の小型化の発生頻度は 1500 および 15000 ppm 群において F0 および F1 世代ともに対照群と比較して有意に増加した。

対照群と高用量群全例の肝臓、胸腺、脾臓、副腎、骨髄、腸間膜リンパ節、パイエル板、生殖器官および下垂体の検査ならびに低用量群と中間用量群において交尾不成立、妊娠不成立、生存児を出産しなかった雌、哺育途中に全哺育児が死亡した雌または性周期に異常のみられた雌の肝臓、胸腺、脾臓、副腎、骨髄、腸間膜リンパ節、パイエル板および生殖器官の検査では、肝臓の小肉芽腫が F0 および F1 世代の対照群と高用量群において 10~17 例に観察された。その他に、F0 または F1 世代の対照群で肝臓の限局性壊死、副腎の嚢胞状変性、乳腺の乳管拡張、下垂体中間葉のう胞、150 ppm 群で肝臓の小肉芽腫、子宮内膜の限局性壊死、1500 ppm 群で肝臓の小肉芽腫、卵巣の萎縮、卵胞嚢胞、15000 ppm 群で副腎の嚢胞状変性、卵胞嚢胞、子宮角部の嚢胞、子宮角部および膺の炎症性細胞浸潤または乳腺の炎症性細胞の浸潤が 1~4 例に観察された。しかし、いずれの所見の発生頻度にも対照群と高用量群の間で有意な差は認められなかった。

15000 ppm 群の試験途中で安楽死させた雌では、胸腺リンパ腫が認められ、肝臓などの主要臓器およびリンパ組織に胸腺リンパ腫の浸潤が観察されたほか、傍卵巣のう胞がみられた。同群で分娩途中に死亡した雌では、肝臓の小肉芽腫、胸腺の皮質の萎縮ならびに肺のうっ血、血栓形成および水腫が観察された。

F1 世代の剖検時に認められた肉眼的異常部位の検査では、対照群で腎盂拡張、150 ppm 群で腺胃の糜爛、腎盂拡張、1500 ppm 群で腎盂拡張、尿細管の拡張、線維化および腎臓皮質における炎症性細胞浸潤、15000 ppm 群で腎盂内結石が観察された。

4) 原始卵胞数 (Table 32; INDIVIDUAL DATA 18-1~18-4)

F1 雌の原始卵胞数には、150 ppm 群では対照群と比較して有意な差はみられなかったが、1500 および 15000 ppm 群において対照群と比較して有意な低値が認められた。

2. F1 および F2 児動物に対する影響

(1) 一般状態 (Table 33 および 34; INDIVIDUAL DATA 19-1-1~19-4-4)

生後 0 日の観察では、F1 および F2 児の死亡が対照群を含む各群で 0.00~4.11% の発生頻度でみられた。また、母動物に生殖器官を含む内臓を食べられたため性の判定ができなかった死亡児が 1500 ppm 群の F2 児で 1 例認められた。その他に、150 ppm 群で痕跡尾、15000 ppm 群で曲尾または尾黒色化が各 1 例みられた。しかし、いずれの所見の発生頻度にも対照群と被験物質投与群の間に有意な差は認められなかった。

生後 1-4 日の観察では、死亡（母動物に食べられたためと思われる児の消失を含む）が F1 および F2 児において、対照群を含む各群で 0.56~32.12% の発生頻度でみられた。その他に、150 ppm 群で痕跡尾、15000 ppm 群で曲尾または尾黒色化が各 1 例に観察された。しかし、いずれの所見の発生頻度にも対照群と被験物質投与群の間に有意な差は認められなかった。

生後 5-21 日における死亡（母動物に食べられたためと思われる児の消失を含む）の発生頻度は、F1 雄、F1 雌、F2 雄、F2 雌の順にそれぞれ、対照群で 9.38%、4.35%、12.27%、17.05%、150 ppm 群で 0.00%、0.79%、10.00%、11.14%、1500 ppm 群で 2.50%、1.25%、35.50%、25.35%、15000 ppm 群で 5.56%、6.94%、48.60%、48.33% であった。また、瀕死が対照群では F1 雄で 4 例、F1 雌で 1 例、150 ppm 群では F1 雌で 1 例、1500 ppm 群では F1 雄で 2 例みられた。その他に 15000 ppm 群で眼球膨大が 1 例みられた。150 ppm 群では F1 雄で異常所見がみられなかったため、死亡の発生頻度および異常所見の総発生頻度が対照群と比較して有意に低下した。1500 ppm 群では F2 雄で死亡の発生頻度および異常所見の総発生頻度が有意に増加した。15000 ppm 群では F2 雄および雌で死亡の発生頻度および異常所見の総発生頻度が有意に増加した。その他の所見の発生頻度にはいずれも対照群と被験物質投与群の間に有意な差は認められなかった。

生後 22-26 日には、F2 雄に 1500 ppm 群で眼球膨大が 1 例、15000 ppm 群で眼球白濁が 1 例および眼球膨大が 1 例に観察された以外にはいずれの動物においても一般状態の変化はみられなかった。

(2) 産児数 (Table 12; INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-2-4)

F1 および F2 児の産児数には被験物質投与群と対照群の間に有意な差はみられなかった。

(3) 性比 (Table 12; INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-2-4)

F1 出産児の性比には 1500 ppm 群でのみ対照群と比較して有意な低値がみられた。F2 出産児では被験物質投与群と対照群の間に有意な差はみられなかった。

(4) 生存率 (Table 12; INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-2-4)

150 および 1500 ppm 群では、F1 および F2 児とも生後 0 日、4 日および 21 日の生存率に対照群と比較して有意な差はみられなかった。15000 ppm 群では、F1 児の生後 0 日、4 日および 21 日の生存率に有意な差はみられなかったが、F2 児では生後 4 日および 21 日の生存率が有意に低下した。

(5) 体重 (Figure 10 および 11; Table 35、43 および 44; INDIVIDUAL DATA 20-1-1~20-2-4 および 26-1-1~26-4-4)

F1 および F2 児の哺育期間の体重に、150 ppm 群では雌雄とも対照群と比較して有意な差はみられなかった。1500 ppm 群では F1 雌の生後 0 日に有意な高値がみられた。15000 ppm 群では生後 0 日には雌雄とも対照群の値とほぼ同じであったが、生後 4 日以降に体重増加抑制が認められ、F1 雄の生後 21 日に、F2 雄の生後 7 日、14 日および 21 日に、F2 雌の生後 4 日、7 日、14 日および 21 日に対照群と比較して有意な低値がみられた。さらに、15000 ppm 群では剖検日 (生後 26 日) の体重に F1 および F2 雌雄とも有意な低値または低値傾向がみられた。

(6) 肛門生殖突起間距離 (Table 36; INDIVIDUAL DATA 21-1-1~21-2-4)

F1 および F2 児の生後 4 日における肛門生殖突起間距離およびこの値を体重の三乗根で除した値には、雌雄とも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

(7) 身体発育分化 (Table 37; INDIVIDUAL DATA 22-1-1~22-2-4)

F1 および F2 児の耳介開展および切歯萌出の同腹哺育児の完成率には、雌雄とも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

眼瞼開裂の同腹哺育児の完成率には、150 ppm 群では F1 および F2 児の雌雄とも変化はみられなかった。1500 ppm 群では F1 児では雌雄とも対照群と比較して有意な高値がみられ、F2 児では雌で有意な低値がみられた。15000 ppm 群では F2 児の雌雄で有意な低値がみられた。

(8) 反射反応性検査 (Table 38; INDIVIDUAL DATA 23-1-1~23-4-4)

F1 および F2 児の正向反射の成功率および反応時間には、15000 ppm 群における F1 雄の反応時間が対照群と比較して有意に短縮したことを除き、雌雄とも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

F1 および F2 児の背地走性の達成率および反応時間には、雌雄とも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。空中正向反射の成功率は 15000 ppm 群の F2 雌児において有意に低下した。