

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(4)急性神経毒性

(資料No. 7)

試験成績提出除外理由書 (試験未実施)

MCPB原体についてはラットを用いた飼料混入投与による28日間反復経口投与神経毒性試験 (資料No. 10) を提出しており、詳細な状態観察、機能検査、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査の結果、神経毒性を示す所見がなく、かつ、既知神経毒性物質と化学的構造相関がないことから、当該試験を実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(5) 亜急性毒性

1) ラットにおける亜急性経口毒性試験

(資料No. 8)

試験機関：

報告書作成年

検体の純度：

供試動物： ラット、1群雌雄各10匹、試験開始時の週齢は詳細不明（5週齢で購入し、一定期間飼育後の試験に供試した）。

投与期間：13週（ ）

投与方法：検体を に懸濁し、0、5、25、100及び400 mg/kg/dayの投与用量で、1週間当たり6日間として、13週間、胃ゾンデを用いて経口投与した。

用量設定根拠：

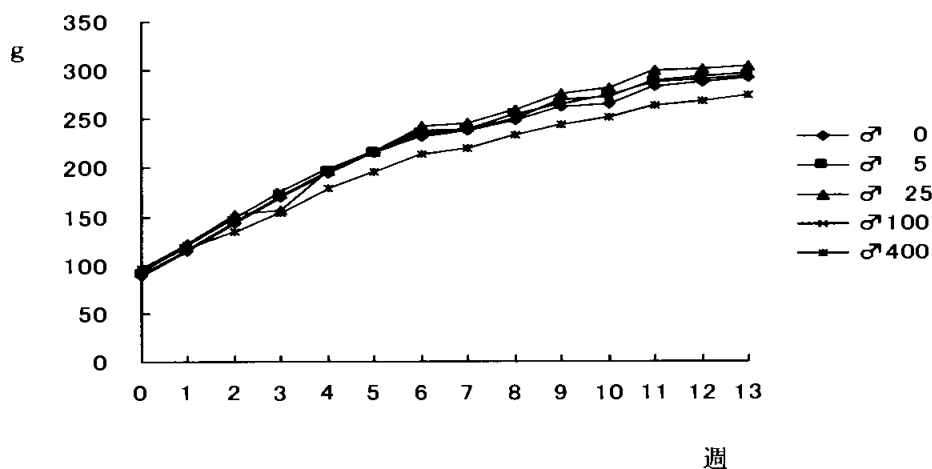
観察・検査項目及び結果：

一般症状；試験開始から終了までの間に各検体投与群の示した行動、症状、食欲、死亡の有無を毎日観察した。

行動、症状、食欲はいずれの検体投与群とも対照群と差はなく、刺激に対する感受性の増加、痙攣、下痢などの特異的症状もみられなかった。また、試験期間中死亡した動物は1例もなかった。

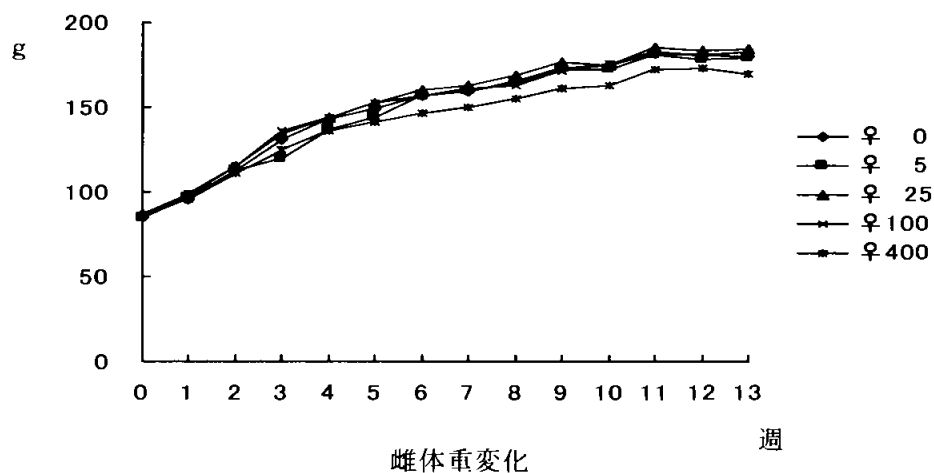
体重変化；試験開始後、毎週1回試験終了時まで体重を測定した。

400 mg/kg/day投与群において、雄では顕著な、雌では軽度な体重増加抑制が認められた。100 mg/kg/day以下の投与群ではなんら影響は認められなかった。



雄体重変化

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。



血液学的検査；投与期間終了時、眼球摘出により採血し、各試験群7匹を対象として、以下の項目について検査した。

赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、血色素量、白血球分画  
その結果、対照群に比べ、検体投与に関連すると考えられるような変化は認められなかった。

臨床化学的検査；投与期間終了時、血液学的検査と同様に各7匹を対象として、以下の項目について検査した。

アルカリフォスファターゼ活性、トランスアミナーゼ活性(A L T、A S T)、総コレステロール量、血糖量、血清尿素窒素

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表にしめす。

検査項目	用量群(mg/kg/day)							
	雄				雌			
	5	25	100	400	5	25	100	400
アルカリフォスファターゼ		↑ 107		↑ 112				
A L T	↓ 68	↓ 87			↓ 74	↓ 83	↑ 114	
A S T	↓ 65	↓ 85		↓ 78	↓ 68	↓ 74		↓ 77
コレステロール	↓ 82	↓ 76			↓ 77			
血糖			↑ 109	↑ 115			↑ 117	
尿素窒素	↑ 121	↑ 117	↑ 126					

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数を示す。  
検定法不明 ↑, ↓ : p<0.05

その結果、対照群に比べ、有意な差を示す検査項目が若干存在したが、いずれも用量相関性はなく、検体投与に影響されたものとは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

解剖所見；試験終了時に全例について剖検した。

その結果、肉眼的所見は認められなかった。

臓器重量；投与期間終了時、全生存動物を対象にして、以下の臓器について、重量の測定を行った。なお、肝臓重量の体重に対する肝臓／体重比を算出した。

肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳、精巣、卵巣、副腎

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表にしめす。

臓器名	用量群(mg/kg/day)							
	雄				雌			
	5	25	100	400	5	25	100	400
体 重				↓ 94				↓ 94
肝臓	重量							
	体重比			↑ 119				↑ 110
脾臓	重量			↓ 77				↓ 85
心臓	重量			↓ 91				

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の数を示す。

検定法不明 ↑, ↓ : p<0.05

その結果、400 mg/kg/day投与群雌雄において、肝体重比の有意な増加、また脾臓及び心臓(雄のみ)重量の有意な減少が認められ、肝臓では肥大、脾臓では萎縮の傾向を示した。その他の臓器には変化を認めなかった。5、25、100 mg/kg/day投与群では、特に臓器重量の変化を認めなかった。

申請者注：

病理組織学的検査；各群雌雄各7匹を対象として、以下の臓器について病理組織学的検査を行った。

心臓、肝臓、腎臓、脾臓、肺、脳、胃、腸、唾液腺、膵臓、気管、下垂体、甲状腺、胸腺、副腎、膀胱、精巣、卵巣、骨髄

病理組織学的検査の結果を次頁の表にしめす。

400 mg/kg/day 投与群雌雄において肺及び肝に炎症性的変化が認められたが、これは感染症によるもので、検体投与による影響ではないと考えられた。

申請者注：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

病理組織学的検査結果

性別			雄					雌				
投与群(mg/kg/day)			0	5	25	100	400	0	5	25	100	400
動物数			7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
臓器	所見											
肝臓	門脈周囲性細胞浸潤	+	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
肺	出血、浮腫	++	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
気管支	粘膜の炎症性所見	±	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		計	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3

表中の数値は発症匹数

グレード分け：±；軽度、 +；中等度、 ++；重度

統計解析未実施

以上の結果、MCPBエチルのラットを用いた経口投与による13週間反復経口投与毒性試験における影響として、400 mg/kg/day投与群の雌雄における体重増加の抑制、肝体重比の増加、脾臓重量及び心臓重量(雄のみ)の減少が検体投与に関連する変化と考えられた。したがって、当該試験条件下におけるMCPBエチルのラットにおける亜急性経口毒性試験の無毒性量は雄及び雌で100 mg/kg/day、最小中毒量は400 mg/kg/dayであると判断された。

申請者注：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2) マウスにおける亜急性経口毒性試験

(資料No. 8)

試験機関：

報告書作成年

検体の純度：

供試動物： マウス、1群雌雄各12匹、試験開始時の週齢は詳細不明。

投与期間：13週

投与方法：マウスの1日の飼料摂取量を予備的に測定した後、毎週の体重を測定し、その週の体重に合わせて検体を0、10、50、125及び500mg/kg/dayの投与量となるように調製した飼料を13週間摂食させた。

用量設定根拠：

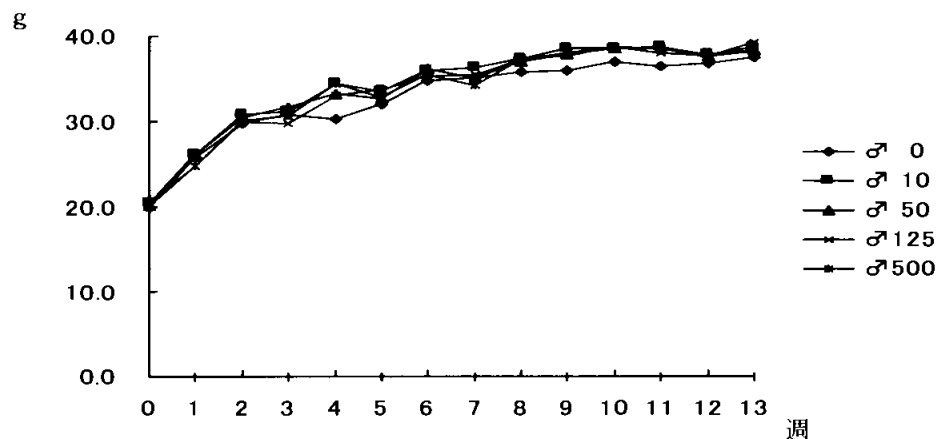
観察・検査項目及び結果：

一般症状；試験開始から終了までの間、各検体投与群の示した行動、食欲、一般的な症状を観察した。

いずれの検体投与群とも対照群と差はなく、特異的な変化はみられなかった。また、死亡の有無を毎日観察したが、実験期間中に死亡した動物は対照群の1例のみであった。

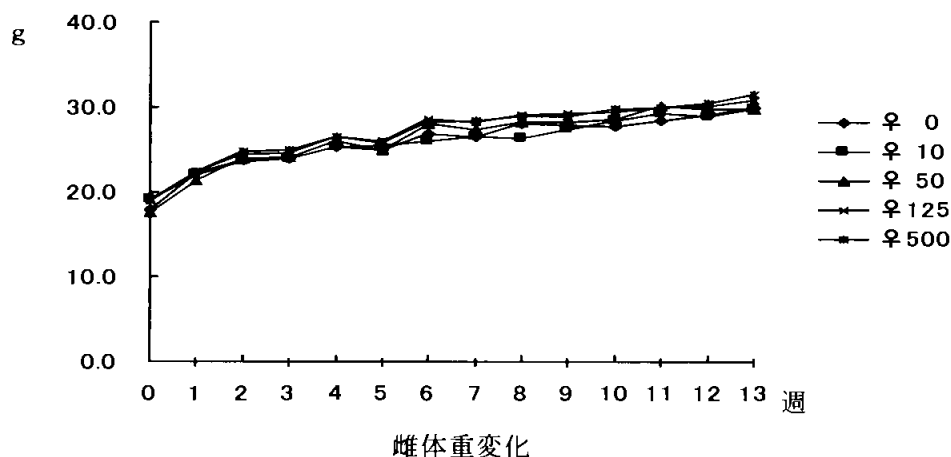
体重変化；試験開始後、毎週1回試験終了時まで体重を測定した。

試験期間中の体重の増加はすべて順調で最高用量群の500mg/kg/day投与群でも対照とほぼ同様な傾向を示した。



雄体重変化

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。



摂餌量；試験開始後毎週1回試験終了時まで飼料摂餌量を測定した。

各検体投与群ともほぼ順調な飼料の摂取を行った。

血液学的検査；投与期間終了時、全生存動物の眼底から採血し、3匹の血液を混合して1検体として、以下の項目について検査した。

赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値

また、試験終了前日に各群7匹について尾静脈より採血し、塗抹標本を作成し白血球分画を検査した。

その結果、いずれの検査項目についても異常所見は認められなかった。

臨床化学的検査；投与期間終了時、血液学的検査に用いた混合血液から血清を分離し、以下の項目について検査した。

アルカリフォスファターゼ、AST、ALT

その結果、いずれの検査項目についても、対照群と比較して有意な差異は認められなかった。

尿検査；屠殺前日、各試験群で7匹を対象に採尿し、ペーパーテスト紙にて、以下の項目について検査した。

pH、タンパク質、糖、ビリルビン

その結果、いずれの検査項目についても、特記すべき異常所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

解剖所見；試験終了時に全例について剖検した。

その結果、検体投与による影響と考えられる所見は認められなかった。

臓器重量；投与期間終了時、各試験群の10匹を対象にして、以下の臓器について重量の測定を行った。なお、肝臓重量の体重に対する肝臓/体重比を算出した。

肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳、精巣、卵巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表にしめす。

臓器名	用量群(mg/kg/day)							
	雄				雌			
	10	50	125	500	10	50	125	500
体 重								
腎臓	重量(右)			↑115				
	重量(左)			↑111				
卵巣	重量	—	—	—	—	↑134		↑147

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数を示す。

検定法不明 ↑, ↓ : p<0.05

申請者注：

病理組織学的検査；各群雌雄各7匹を対象として以下の臓器について病理組織学的検査を行った。

心臓、肝臓、腎臓、脾臓、肺、脳、胃、腸、唾液腺、膵臓、気管、下垂体、甲状腺、胸腺、副腎、膀胱、精巣、卵巣、骨髄

その結果、500 mg/kg/day投与群雌雄において、肝臓に小円形細胞の浸潤、脂肪滴の出現を認めた例(雄4/7、雌1/7)があったが、変性壊死などはなく、検体投与による毒性に基づくと考えられる所見は全くなかった。

以上の結果、MCPBエチルのマウスを用いた経口投与による13週間反復経口投与毒性試験における影響として、検体投与に関連すると考えられる影響は、いずれの検査項目においても認められなかった。したがって、当該試験条件下におけるMCPBエチルのマウスにおける亜急性経口毒性試験の無毒性量は雄及び雌で500 mg/kg/day以上であると判断された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

3) イヌを用いた飼料混入による90日間反復経口投与毒性試験 (資料No. 追加1)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度： (GLP値)

供試動物： 、 1群雌雄各4匹、開始時6か月齢  
投与開始時体重 雄8.5～11.0 kg、雌7.8～9.3 kg

投与期間：91～94日間

なお、投与開始日を試験1日とし、投与開始週を試験1週と起算した。

投与方法：検体を0、100、300及び2000 ppmの濃度で飼料に混入し、91～94日間にわたって250 g/匹/日の制限給餌で随時摂食させた。検体を混入した飼料は、4週に1回調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；すべての動物の一般状態を毎日1回（午前中の投与前）、生死を午前及び午後に各1回（休日は午前1回）に観察した。

300 ppm投与群雌に耳介の皮膚・皮下組織の結節が1匹に観察されたが、突発的で用量相関性がなく、検体投与との関連性はなかった。

その他、投与期間を通じて、すべての検体投与群の雌雄に検体投与との関連が疑われるような一般状態の異常および死亡は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

詳細な状態の観察；投与開始前1回(試験-1週)及び投与期間は週1回、午後のほぼ一定時刻にすべての動物を対象に以下の項目について観察を行い、そのスコアリングを行った。

ホームケージでの観察：

姿勢、呼吸、身づくろいの頻度、常同行動の有無、振戦の有無、筋のひきつりの有無、痙攣の有無

オープンフィールドでの観察：

飼育ケージから取り出す時の容易さ、眼瞼下垂の程度、眼球突出の有無、被毛の状態、立毛の有無、排尿(回数も計測した)、排便(回数も計測した)、下痢の有無、警戒性、立ち上がり姿勢(回数)、異常歩行、発声、耳介反射、角膜反射、触反応、疼痛反応

ハンドリングでの観察：

受動性、流涎の有無、流涙の有無、分泌物の有無、皮膚及び可視粘膜の色の程度、瞳孔径、腹筋緊張度

投与期間を通じて、すべての検体投与群の雌雄で、すべての観察項目に検体投与との関連が疑われるような異常な所見は認められなかった。

体重変化；投与開始日(試験1日の投与前)、投与開始後には週1回(午前中の給餌あるいは投与前)、すべての動物を対象として体重を測定した。また、すべての動物について剖検前に最終体重を測定した。

2000 ppm 投与群では雌雄とも投与期間を通じて平均体重の減少が認められた。300 ppm 投与群では平均体重が雄で試験9週より、雌で試験4週より対照群と比べ低値で推移した。

体重増加量では、2000 ppm 投与群の雄で投与開始から試験13週の、雌で投与開始から試験6週の体重増加量に有意な低値が認められた。その他の検体投与群では、体重増加量に有意な変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

体重変化 (平均値)

kg

性		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	100	300	2000	0	100	300	2000
観察期間	1週	9.8	9.8	9.7	9.8	8.8	8.7	8.8	8.8
	2週	9.9	10.0	9.9	9.8	8.8	8.8	8.8	8.7
	3週	9.9	10.0	9.9	9.7	8.8	8.9	8.8	8.5
	4週	10.0	10.1	9.9	9.7	9.0	9.0	8.9	8.4
	5週	10.0	10.1	10.0	9.7	9.0	9.1	8.9	8.4
	6週	10.1	10.2	10.0	9.6	9.1	9.2	8.9	8.3
	7週	10.1	10.3	10.1	9.7	9.2	9.4	8.9	8.3
	8週	10.2	10.3	10.2	9.5	9.1	9.3	8.9	8.3
	9週	10.3	10.4	10.2	9.6	9.2	9.5	8.9	8.3
	10週	10.4	10.3	10.2	9.5	9.2	9.5	8.8	8.3
	11週	10.4	10.4	10.1	9.6	9.2	9.6	8.7	8.3
	12週	10.4	10.4	10.1	9.5	9.2	9.7	8.7	8.3
	13週	10.6	10.4	10.2	9.5	9.2	9.8	8.6	8.2
	最終	10.6	10.4	10.3	9.4	9.2	9.8	8.7	8.3

Dunnett の多重比較検定 : 有意差なし

体重増加量

kg

性別	期間(週)	投与量 (ppm)			
		0	100	300	2000
雄	1-6	0.3	0.4	0.3	-0.2
	1-13	0.8	0.5	0.5	-0.4*
雌	1-6	0.3	0.5	0.1	-0.5*
	1-13	0.4	1.1	-0.1	-0.5

Dunnett の多重比較検定 \* : p<0.05

摂餌量 ; すべての動物について、検疫・馴化期間および投与期間中は毎日、摂餌量の測定を行った。

2000 ppm 投与群では雌の摂餌量が試験 3 週に有意に減少した (P<0.05、Dunnett の多重比較検定)。また、同群の雌の投与開始から試験 13 週までの平均摂餌量も有意に減少した (P<0.01、Dunnett の多重比較検定)。

その他の検体投与群では、摂餌量に有意な変化は認められなかった。

検体摂取量 ; 投与期間中の総平均検体摂取量は下表のとおりであった。

投与量 (ppm)		100	300	2000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	2.45	7.47	51.87
	雌	2.70	8.51	55.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

眼科的検査；投与開始前(試験-1週)および試験13週時にすべての動物について検査を行った。

すべての群の雌雄に異常な所見は認められなかった。

尿検査；投与開始前(試験-1週)、試験8週および13週時にすべての動物について、以下の項目を検査または測定を行った。

濁度、色調、比重、pH、ケトン体、総蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、沈査、尿量

試験-1週、8週および13週の検査において、すべての群の雌雄に検体投与との関連が疑われる異常は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前(試験-1週)、試験4週、8週および13週時にすべての動物を対象として、午前中(給餌あるいは投与前)に前肢の静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数(RBC)、ヘモグロビン量(HGB)、ヘマトクリット値(HCT)、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)、網状赤血球、白血球数(WBC)、白血球百分比、血小板数(PLT)、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、骨髓検査

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表にしめす。

検査項目		検査週	用量群(ppm)					
			雄			雌		
			100	300	2000	100	300	2000
RBC		13 週			↓ 82			↓↓ 77
HGB		13 週			↓↓ 78			↓↓ 72
HCT		13 週			↓ 80			↓↓ 73
MCV		4 週			↓ 97			
		8 週						↓↓ 95
		13 週					↓ 95	↓ 95
MCH		13 週						↓ 95
白血球 百分比	Mono	8 週	↓↓ 35	↓ 65	↓↓ 48			
		13 週			↑↑ 162			
PLT		4 週						↓↓ 43
PT		4 週			↑ 110			
		8 週			↑↑ 112			
		13 週			↑↑ 115			
APTT		4 週			↑↑ 231			↑↑ 163
		8 週			↑↑ 239			↑↑ 178
		13 週			↑↑ 295			↑↑ 195

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の数を示す。

Dunnett 検定 ↑, ↓ : p<0.05 ↑↑, ↓↓ : p<0.01

2000 ppm 投与群の雄において、試験 4 週に MCV の有意な低値、試験 13 週に RBC、HGB、HCT の有意な低値が認められた。同群の雌において、試験 4 週に PLT の有意な低値、試験 8 および 13 週に MCV の有意な低値、試験 13 週に RBC、HGB、HCT および MCH の有意な低値が認められた。また、有意ではないが、雄で試験 4 週の PLT に低値傾向が認められた。これらの変化は、貧血を示唆するものと判断した。その他の変化として、雄において、試験 4、8 および 13 週に PT および APTT の有意な延長、同群の雌において試験 4、8 および 13 週に APTT の有意な延長が認められた。これら変化は検体投与用量および試験経過との関連性がある影響と考えられ、高用量投与群において明らかであった。

300 ppm 投与群の雌において、試験 13 週に MCV の有意な低値が認められたが、MCV のみの変化でありその他の赤血球動態に関連する項目には変化が認められなかったことから、偶発的な変動であると考えられた。

100 ppm 投与群の雌雄に検体投与との関連が疑われる異常は認められなかった。なお、検体投与群の雄において Mono の有意な変化が認められたが、Mono は絶対数の少ない細胞種であり、試験実施機関における背景値の範囲(0.0~10.0)内であったため偶発的な変化であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

雄			0 ppm	100 ppm	300 ppm	2000 ppm
白血球 百分比	Mono	8 週	6.0±1.4	↓↓2.1±1.0	↓3.9±1.1	↓↓2.9±0.8
		13 週	3.9±0.6	4.8±0.9	5.1±0.8	↑↑6.3±1.2

Dunnett 検定 ↓: P<0.05、↑↑↓↓: P<0.01

血液生化学的検査；投与開始前(試験-1週)、試験4週、8週および13週時にすべての動物を対象として、血液学検査と同時に採取し分離した血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、アルカリホスファターゼ (ALP)、クレアチンキナーゼ (CK)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GT)、尿素窒素 (UN)、クレアチニン (CRE)、総コレステロール (TCHO)、中性脂肪 (TGL)、リン脂質 (PL)、総ビリルビン (TB)、血糖 (GLU)、総蛋白 (TP)、アルブミン (ALB)、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、カルシウム (Ca)、無機リン (IP)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、クロール (Cl)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁表にしめす。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

血液生化学的検査結果

検査項目	検査週	用量群(ppm)					
		雄			雌		
		100	300	2000	100	300	2000
GLU	-1 週			↑ 113			
TGL	-1 週	↓ 72				↓ 69	↓↓ 63
	4 週			↓↓ 36			↓↓ 35
	8 週			↓↓ 33			↓↓ 27
	13 週			↓ 45			↓↓ 43
TB	4 週				↓ 67		
	8 週				↓↓ 68		↓↓ 59
CRE	4 週			↑↑ 170		↑↑ 132	↑↑ 154
	8 週			↑↑ 166		↑↑ 140	↑↑ 143
	13 週			↑ 154		↑↑ 139	↑↑ 143
UN	4 週			↑↑ 312			↑↑ 259
	8 週			↑↑ 275		↑ 139	↑↑ 235
	13 週			↑↑ 259		↑↑ 157	↑↑ 246
AST	4 週			↑↑ 135			
	13 週			↑ 125			
ALT	4 週						(369)
	8 週						(249)
	13 週						(213)
ALP	4 週			↓↓ 35			↓↓ 34
	8 週			↓↓ 36			↓↓ 41
	13 週			↓↓ 47			
CK	4 週			↓↓ 66			
	13 週			↓ 73			
γ-GT	4 週			↓ 46			
	8 週			↓↓ 34	↓ 58		↓↓ 44
	13 週			↓↓ 26	↓ 58		↓↓ 26
IP	8 週			↑ 112			
	13 週			↑ 119			↑↑ 125
Na	13 週			↓↓ 98			↓ 99
Cl	8 週			↓↓ 96			
	13 週		↓ 98	↓↓ 96		↓↓ 98	↓↓ 96

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値。( ) は参考値。  
Dunnett 検定 ↑, ↓ : p<0.05 ↑↑, ↓↓ : p<0.01

2000 ppm 投与群の雄において、試験 4、8 および 13 週に CRE、UN の有意な高値、試験 4 および 13 週に AST の有意な高値、試験 8 および 13 週に IP の有意な高値および Cl の有意な低値、試験 13 週に Na の有意な低値が認められた。同群の雌において、試験 4、8 および 13 週に CRE および UN の有意な高値、試験 13 週に IP の有意な高値および Na、Cl の有意な低値が認められた。また、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

雌の試験 4、8 および 13 週において、有意ではないが ALT の高値傾向が認められた。これら変化は検体投与の影響と考えられた。なお、同群雄で ALP、CK および  $\gamma$ -GT の有意な低値ならびに雌で ALP および  $\gamma$ -GT の有意な低値が認められたが、軽減した変化であることから毒性学的意義はないと考えられた。また、雄で TGL の有意な低値ならびに雌で TGL および TB の有意な低値が認められた。これらの変化は投与用量および試験経過との関連性が疑われたが、これらすべては、試験実施機関における背景値の範囲(TGL 雄 4 週 : 0.0~44.2、雄 8 及び 13 週 : 4.6~30.6、雌 4 週 : 1.5~39.9、雌 8 及び 13 週 : 0.0~39.9、TB 雌 8 週 : 0.026~0.090)内であったため毒性学的意義はないと判断した。

			0 ppm	100 ppm	300 ppm	2000 ppm
TGL	雄	- 1 週	31.6±3.6	22.7±4.7	26.6±6.1	25.4±1.4
		4 週	30.1±8.9	26.4±9.3	26.0±3.3	10.8±2.3
		8 週	32.6±8.0	26.8±9.3	29.0±6.5	10.8±2.9
		13 週	22.3±6.7	21.5±8.2	25.4±3.2	10.1±1.4
	雌	- 1 週	31.0±4.8	25.7±3.6	21.3±4.5	19.6±3.2
		4 週	32.4±7.4	25.6±6.6	22.1±5.7	11.4±3.3
		8 週	42.9±21.6	30.1±5.7	24.4±3.5	11.4±3.8
		13 週	25.1±1.5	24.4±6.8	24.9±6.5	10.9±2.4
TB	雌	4 週	0.058±0.006	0.039±0.010	0.041±0.007	0.040±0.013
		8 週	0.091±0.013	0.062±0.008	0.078±0.015	0.054±0.008

300 ppm 投与群の雄において、試験 13 週に CI の有意な低値が認められた。同群の雌において、試験 4、8 および 13 週に CRE の有意な高値、試験 8 および 13 週に UN の有意な高値、試験 13 週に CI の有意な低値が認められた。これら変化は検体投与の影響と考えられた。

100 ppm 投与群の雌において、試験 4 および 8 週に TB の有意な低値、試験 8 および 13 週に  $\gamma$ -GT の有意な低値が認められた。しかしながら、これらの変動には投与用量との関連性はなかった。

試験-1 週における検査では、2000 ppm 投与群の雄で GLU の有意な高値および同群の雌で TGL の有意な低値、300 ppm 投与群の雌の TGL の有意な低値、100 ppm 投与群の雄で TGL の有意な低値は、すべて投与開始前の検査値であるため検体投与との関連性はなかった。

臓器重量；試験 13 週時にすべての動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比を算出した。

心臓、脾臓、胸腺、肝臓(含胆嚢)、腎臓(左右)、精巣(左右)、精巣上体(左右)、前立腺、卵巣(左右)、子宮、脳、下垂体、甲状腺(含上皮小体、左右)、副腎(左右)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁表にしめす。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

臓器重量検査結果

臓器名		用量群(ppm)					
		雄			雌		
		100	300	2000	100	300	2000
体重		98	97	89	107	95	90
肝臓	重量			107			114
	体重比			120			↑↑ 127
腎臓	重量						
	体重比						↑ 126
心臓	重量						↓ 84
	体重比						
副腎	重量						
	体重比			↑ 133			
精巣	重量			↓ 65	—	—	—
	体重比			↓ 73	—	—	—
精巣上体	重量			↓↓ 51	—	—	—
	体重比			↓↓ 57	—	—	—
前立腺	重量			↓ 18	—	—	—
	体重比			↓ 20	—	—	—
脳	重量						↓ 91
	体重比						
胸腺	重量			(36)			(33)
	体重比			(38)			(36)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値。( )は参考値。  
Dunnett 検定 ↑, ↓ : p<0.05 ↑↑, ↓↓ : p<0.01

2000 ppm 投与群の雌において、肝臓および腎臓の体重比の有意な高値、また、有意ではないが、雄で肝臓および腎臓の体重比の高値傾向が認められた。なお、雄において、副腎の体重比の有意な高値、精巣、精巣上体、前立腺の重量および体重比の有意な低値、雌において、心臓および脳の重量の有意な低値が認められた。また、有意ではないが、雌雄で胸腺の重量および体重比の低値傾向が認められた。しかしながら、雄における精巣、精巣上体、前立腺および胸腺の変化については、体重の増加抑制あるいは減少に関連した二次的な変化であると判断した。また、雌で心臓および脳の重量の有意な低値は、体重比に有意差が認められなかったことから体重の増加抑制あるいは減少に伴う変化と考えられた。また、雄の副腎に認められた変化については、雄の 2000ppm 投与群の体重比のみの変化であることから、体重増加抑制に伴う偶発性的変化と判断した。

300 ppm 投与群の雄において、精巣(右)の体重比の有意な高値が認められたが、投与用量と関連性はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

肉眼的病理学的検査；試験 13 週時にすべての動物を対象として、剖検を行った。

2000 ppm 投与群の雄において、両側性の精巣および精巣上体の萎縮が 1 匹に、前立腺の萎縮が 3 匹に認められた。

300 ppm 投与群の雌において膀胱粘膜の赤色斑が 1 匹に、一般状態で観察された耳介の皮膚・皮下組織の結節が 1 匹に認められたが、投与用量と関連性はなかった。

病理組織学的検査；すべての動物を対象として、以下の器官・組織について通常の方法で作成した切片にヘマトキシリン・エオジン染色で標本を作製し、検鏡した。

心臓、大動脈、脾臓、胸腺、骨髄・骨(胸骨、右大腿骨+膝関節)、頸部(顎下)リンパ節(右)、腸間膜リンパ節、気管、肺(含気管支)、咽喉頭、唾液腺(右、顎下腺 + 耳下腺)、食道、胃(噴門部、胃底部、幽門部)、十二指腸、空腸、回腸(含パイエル氏板)、盲腸、結腸、直腸、肝臓(含胆嚢)、脾臓、腎臓(左右)、膀胱、精巣(左右)、精巣上体(左右)、前立腺、卵巣(左右)、子宮、膈、脳(大脳、小脳、延髄、橋を含む)、脊髄(頸部・胸部・腰部)、脊髄神経節(腰部)、坐骨神経(右)、眼球(左右、網膜および視神経を含む)、涙腺(左右)、下垂体、甲状腺(含上皮小体、左右)、副腎(左右)、骨格筋(右大腿部)、皮膚(背部)、乳腺(右)、鼻、肉眼的病変部

病理組織学的検査の結果を頁Ⅷ-38 の表にしめす。

2000 ppm 投与群において、骨髄では、造血亢進(軽度)が雄 3 匹および雌 4 匹に認められ、雌の造血亢進の発生率は有意に増加した。肝臓では、肝細胞の小葉中心性のくもり硝子様変化(軽度)が雄 4 匹および雌 2 匹に、類洞内の褐色色素沈着(軽度)が雌雄各 1 匹に認められ、雄の肝細胞の小葉中心性のくもり硝子様変化の発生率は有意に増加した。腎臓では、尿細管上皮内の硝子滴(軽度または中等度)が雄 2 匹および雌 1 匹に、尿細管上皮の変性(軽度)が雄 2 匹および雌 4 匹に認められ、雌の尿細管上皮の変性の発生率は有意に増加した。胸腺では、萎縮(軽度または中等度)が雄 4 匹および雌 3 匹に認められた。精巣では、未成熟像(中等度または高度)が雄 4 匹に認められた。精巣上体では、精子数減少(中等度または高度)が雄 4 匹に認められ、この所見の発生率は有意に増加した。前立腺では、未成熟像(中等度または高度)が雄 4 匹に認められ、この所見の発生率は有意に増加した。

その他の投与群に認められた変化は、投与用量と関連がないか、しばしば自然発生する変化であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

以上の結果、MCPB エチルのイヌを用いた飼料混入による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、2000 ppm 投与群における雌雄の体重の増加抑制あるいは減少、貧血傾向、APTT の延長、血漿中 CRE、UN および IP の増加ならびに血漿中 Na および Cl の減少、肝臓および腎臓の対重比の増加、骨髄の造血亢進、肝臓の肝細胞の小葉中心性の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

くもり硝子様変化および類洞内の褐色色素沈着、腎臓の尿細管上皮内の硝子滴および尿細管上皮の変性、雄の血漿中 AST の増加および PT の延長ならびに雌の血漿中 ALT の増加、300 ppm 投与群における雌雄の体重の増加抑制あるいは減少および血漿中 Cl の減少ならびに雌の血漿中 CRE および UN の増加は当該試験において検体投与に関連する変化と考えられた。100 ppm の用量の雌雄における変化は、試験経過あるいは投与用量と関連した変化ではないことから、検体投与との関連性はないと考えられた。したがって、当該試験条件下における MCPB の イヌに対する無毒性量(NOEL)は雌雄とも 100 ppm (雄：2.45 mg/kg/day、雌：2.70 mg/kg/day)であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

病理組織学的検査結果

性別			雄				雌			
投与群(ppm)			0	100	300	2000	0	100	300	2000
動物数			4	4	4	4	4	4	4	4
臓器	所見									
胸腺	萎縮 リンパ系組織	+	1(25)	0(0)	0(0)	1(25)	0(0)	0(0)	1(25)	1(25)
		++	0(0)	0(0)	0(0)	3(75)	0(0)	0(0)	0(0)	2(50)
		計	1(25)	0(0)	0(0)	4(100)	0(0)	0(0)	1(25)	3(75)
骨髓	造血亢進	+	0(0)	0(0)	0(0)	3(75)	0(0)	0(0)	0(0)	4(100)*
肺/気管支	泡沫細胞凝集	+	0(0)	0(0)	0(0)	1(25)	0(0)	0(0)	1(25)	1(25)
	肉芽腫	+	0(0)	1(25)	0(0)	0(0)	2(50)	0(0)	0(0)	0(0)
	誤嚥性肺炎	+	0(0)	1(25)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
肝臓	小葉中心性のくもり硝子様変性	+	0(0)	0(0)	0(0)	4(100)*	0(0)	0(0)	0(0)	2(50)
	類洞内の褐色色素沈着	+	0(0)	0(0)	0(0)	1(25)	0(0)	0(0)	0(0)	1(25)
胆嚢	リンパ系細胞凝集		0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(25)	0(0)	0(0)	0(0)
腎臓	尿細管上皮の変性	+	0(0)	0(0)	0(0)	2(50)	0(0)	0(0)	0(0)	4(100)*
	尿細管上皮内の硝子滴	+	0(0)	0(0)	0(0)	1(25)	0(0)	0(0)	0(0)	1(25)
		++	0(0)	0(0)	0(0)	1(25)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
		計	0(0)	0(0)	0(0)	2(50)	0(0)	0(0)	0(0)	1(25)
	腎乳頭の石灰沈着	+	3(75)	3(75)	4(100)	3(75)	3(75)	3(75)	3(75)	2(50)
蛋白円柱	+	3(75)	1(25)	0(0)	0(0)	0(0)	2(50)	1(25)	0(0)	
精巣	未成熟像	+	1(25)	1(25)	0(0)	0(0)	—	—	—	—
		++	0(0)	0(0)	0(0)	3(75)	—	—	—	—
		+++	0(0)	0(0)	0(0)	1(25)	—	—	—	—
		計	1(25)	1(25)	0(0)	4(100)	—	—	—	—
精巣上体	精子数減少	++	0(0)	0(0)	0(0)	1(25)	—	—	—	—
		+++	0(0)	0(0)	0(0)	3(75)	—	—	—	—
		計	0(0)	0(0)	0(0)	4(100)*	—	—	—	—
前立腺	未成熟像	++	0(0)	0(0)	0(0)	1(25)	—	—	—	—
		+++	0(0)	0(0)	0(0)	3(75)	—	—	—	—
		計	0(0)	0(0)	0(0)	4(100)*	—	—	—	—
脳	髓鞘の細胞浸潤		0(0)	0(0)	0(0)	1(25)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
眼	形成異常		0(0)	1(25)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
膀胱	リンパ系細胞凝集		0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(25)	0(0)
下垂体	前葉の嚢胞		0(0)	1(25)	2(50)	1(25)	3(75)	1(25)	3(75)	2(50)
甲状腺	リンパ球性甲状腺炎		1(25)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
副甲状腺	嚢胞		1(25)	0(0)	2(50)	2(50)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
皮膚/皮下組織	細胞浸潤		1(25)	1(25)	0(0)	1(25)	0(0)	0(0)	1(25)	0(0)

表中の数値は発症匹数(発生率%)

グレード分け: +; 軽度、 ++; 中等度、 +++; 重度

Fisher 直接確立法検定 \* : p<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(6) 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた飼料混入投与による28日間反復経口投与神経毒性試験 (資料No. 9)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度:

供試動物: SPFラット、1群雌雄各10匹、開始時5週齢

投与期間: 28日間

なお、以下、投与日を投与1日として起算した。

投与方法: 検体を0、200、800及び4000 ppmの濃度で飼料に混入し、28日間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は、6～8日に1回調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

死亡率; すべての動物の生死を毎日観察した。

試験期間を通していずれの群にも死亡動物は認められなかった。

一般状態; すべての動物の一般状態を毎日、午前と午後の2回観察した。

いずれの群の雌雄にも異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

体重変化；投与1、4、8、11、15、22及び29日にすべての動物を対象として個別別に体重を測定した。

統計学的に有意差が認められた時期及び投与群を下表に示す。

投与量 (ppm)	投 与 日						
	1	4	8	11	15	22	29
雄 動 物							
200							
800							
4000		94 ↓	91 ↓.	89 ..	87 ↓.	84 ..	83 ..
雌 動 物							
200							
800							
4000		(97)	(94)	92 ↓	90 ↓.	84 ..	82 ..

註：表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)である。( )は参考値。

Dunnettの検定法 ↓、↓. :  $p \leq 0.05$ ,  $p \leq 0.01$ 水準で減少

4000 ppm投与群の雄では投与4日以降に、雌では投与11日以降に低体重が認められた。また、同群の雌では、有意ではなかったが、投与4及び8日の体重も低値であった。この変化は、検体投与による変化と考えられた。

摂餌量；投与1、8、15、22及び29日にすべての動物を対象として個別別に摂餌量を測定した。

統計学的な有意差が認められた時期及び投与群を下表に示す。

性別	投与量 (ppm)	投 与 日				
		1	8	15	22	29
雄	200					
	800					
	4000		84 ↓.	85 ..	84 ..	83 ↓.
雌	200					
	800					
	4000		83 ↓.	82 ..	80 ..	81 ↓.

註：表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)である。

Dunnettの検定法又はMann-Whitneyの検定法 ↓. :  $p \leq 0.01$ 水準で減少

4000 ppm投与群の雌雄では、投与8日から投与期間終了時まで摂餌量の減少が認められ、検体投与による変化と考えられた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		200	800	4000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	18	71	347
	雌	19	74	336

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

詳細な状態観察；投与開始前、投与7、14、21及び28日にすべての動物を対象として以下の項目について観察を行い、そのスコアリングを行った。

ケージ外からの観察：

体位・姿勢、呼吸状態、振戦・痙攣、常同行動/回転・旋回、異常行動/自咬

ケージからの取り出し時の観察：

取り出し易さ、取り扱い易さ、筋収縮性、立毛、被毛の状態、皮膚・眼・眼球・粘膜の外観、瞳孔径、流涙、流涎、分泌物の有無

オープンフィールドでの観察：

歩行、運動協調性、環境刺激に対する反応、探索行動、排泄状態/排尿・排糞、常同行動/身づくろい・くびふり、異常行動/後ずさり・異常発声、攻撃性

各投与群の雌雄ともに対照群と比較して統計学的に有意な差を示す検査項目は認められなかった。また、鎮静、興奮及び行動異常等の神経行動学的な異常も認められなかった。

機能検査；投与開始前及び投与28日にすべての動物を対象として以下の項目について観察を行い、そのスコアリングまたは測定を行った。

スコア項目：視覚刺激、触覚刺激、聴覚刺激、痛覚刺激、固有受容器刺激、空中正向反射

測定項目：握力、後肢の開脚幅、自発運動量

投与28日の検査で、統計学的な有意差が認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	200	800	4000	200	800	4000
投与量 (ppm)	200	800	4000	200	800	4000
握力 (前肢)						92 ↓
自発運動量 (測定開始後20～30分)						53 ↓

註：表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)である。

Dunnettの検定法 ↓： $p \leq 0.05$ 水準で減少

4000 ppm投与群の雌で前肢の握力の低下及び測定開始後20～30分に自発運動量の低下が認められた。しかしながら、これらの変化は雄には認められず、関連する病理組織学的な変化を伴うものでもなかった。また、この自発運動量の変化は一過性のもので、総自発運動量に変化は認められなかった。したがって、これらの変化には毒性学的な意義はないと判断された。

肉眼的病理検査；試験終了時に、肉眼的病理検査用動物とした各群雌雄各5匹を対象として検査した。

800 ppm投与群の雌1匹に左腎臓の欠損及び脾臓の脂肪織との癒着が認められたが、先天性または自然発生性の変化と考えられた。そのほかにはいずれの

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

投与群の雌雄にも異常は認められなかった。

病理組織学的検査；試験期間中に神経症状を示す動物は認められなかった。試験終了時に、病理組織学的検査とした各群雌雄各5匹を対象にペントバルビタールナトリウムを腹腔内投与し、深麻酔下で心臓全身還灌流固定した。固定液には3%グルタルアルデヒド、3%パラホルムアルデヒド、0.1%ピクリン酸及び0.05%塩化カルシウムを含む0.1Mリン酸緩衝液を用いた。灌流固定後、以下の組織について病理組織標本を作製し、検鏡した。

検査組織：前脳及び海馬を含む大脳中心部、中脳、小脳、橋、延髄、視神経及び網膜を含む眼球、脊髄の頸膨大及び腰膨大、脊髄神経節、神経線維の前根及び後根、近位の坐骨神経、近位の脛骨神経(膝部)及び脛骨神経の腓腹筋分岐部、骨格筋(腓腹筋)

上記の組織をパラフィン包埋して薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本とした。なお、脊髄及び末梢神経については、横断面及び縦断面の切片を作製した。

4000 ppm投与群及び対照群の雌雄ともに、上記のいずれの組織にも異常所見は認められなかった。4000 ppm投与群に異常が認められなかったので、200 ppm及び800 ppm投与群については検査を実施しなかった。

以上の結果から、MCPBエチルの28日間反復経口投与によるラットに対する影響として、4000 ppm投与群の低体重が雄では投与4日以降、雌では投与11日以降、また、摂餌量の減少が雌雄に投与8日以降、投与期間終了時まで認められた。

したがって、MCPBエチルの一般毒性の無毒性量は雌雄ともに800 ppm(雄 71 mg/kg/day、雌 74 mg/kg/day)であると判断される。また、最高投与量の4000 ppm(雄 347 mg/kg/day、雌 336 mg/kg/day)においても、神経毒性症状は認められなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(7)慢性毒性及び発癌性

1) ラットを用いた慢性経口毒性試験

(資料No. 10)

試験機関： .

報告書作成年

検体の純度：

供試動物： ラット、1群雌雄各50匹、試験開始時の週齢は詳細不明。

投与後6、12か月時に各群雌雄各10匹を中間屠殺した。

投与期間：2か年間

投与方法：検体を0、100、300、1000及び3000 ppmの濃度で飼料に混入し、24か月間にわたって随時摂取させた。飼料は毎週1回調製した。

用量設定根拠(申請者注)：

観察・検査項目及び結果：

一般症状及び死亡率；一般症状及び生死を毎日観察した。

投与に関連した異常行動、異常症状は認められなかった。

試験終了時における死亡率は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		0	100	300	1000	3000
死亡率 % (死亡動物/30匹*)	雄	63.3 (19/30)	80.0 (24/30)	63.3 (19/30)	73.3 (22/30)	66.7 (20/30)
	雌	63.3 (19/30)	53.3 (16/30)	56.7 (17/30)	70.0 (21/30)	56.6 (17/30)

\*：試験6ヵ月及び12ヵ月の中間屠殺群（衛生群として設けていない）は、各群雌雄各10匹とした。  
死亡率は、全死亡動物数/30匹（50匹・20匹（中間屠殺数））で算出した。

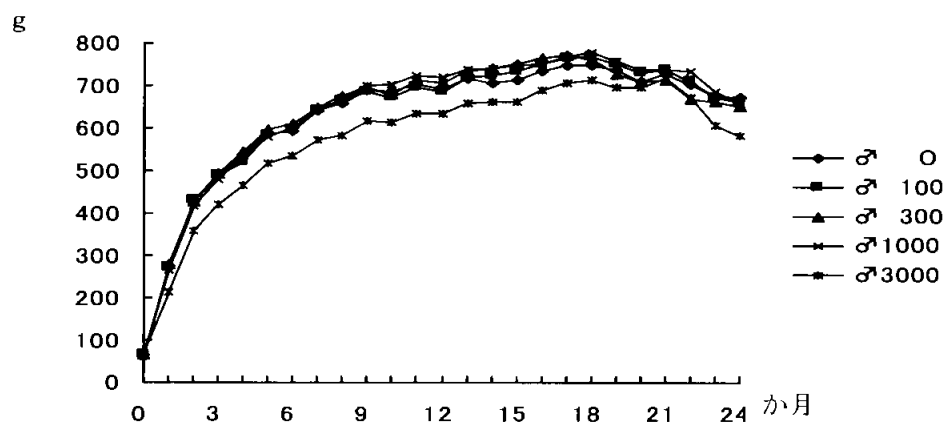
いずれの群の死亡も検体投与に関連したものとは考えられなかった。

体重変化；投与開始から13週間は毎週1回、その後は1か月に1回すべての生存動物の体重を測定した。

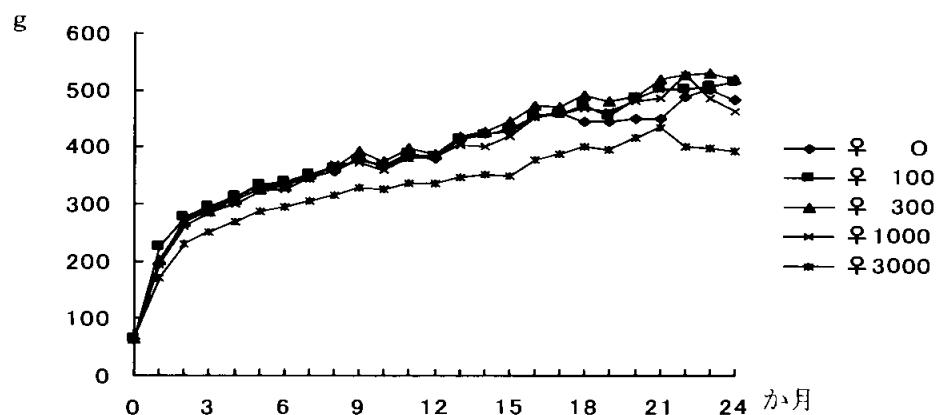
3000 ppm投与群の雄で投与開始から13か月時、同雌で同16か月時まで統計学的に有意な体重増加抑制が、それ以降は統計学的には有意ではないものの対照群に比較して体重増加の抑制が認められた。

その他の検体投与群では検体投与に伴う変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。



雄体重変化



雌体重変化

体重変化

投与群(ppm)		100		300		1000		3000	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
観察期間	1週	—	—	—	—	—	—	83↓↓	85↓↓
	5週	—	—	—	—	—	—	80↓↓	85↓↓
	9週	—	—	—	—	—	96↓	84↓↓	85↓↓
	13週	—	—	—	—	—	—	86↓↓	87↓↓
	6月	—	—	—	—	—	—	90↓↓	88↓↓
	9月	—	—	—	—	—	—	89↓↓	87↓↓
	12月	—	—	—	—	—	—	92↓↓	88↓↓
	15月	—	—	—	—	—	—	93→	82↓↓
	18月	—	—	—	—	—	—	95→	90→
	24月	—	—	—	—	—	—	87→	81→

表中の数値は変動の日安として対照群を100とした場合の数を示す

TukeyまたはScheffeの多重比較 ↓, ↓↓: 対照群と比較してそれぞれP<0.05水準で有意差あり

→: 低値傾向 —: 対照群と比較して差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；各群雌雄各5匹の摂餌量を13週時までは毎週、それ以降は毎月1回測定し、食餌効率も算出した。

MCPBエチルのラットを用いた慢性経口毒性における摂餌量

投与群 (ppm)	雄					雌				
	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
0～13週間 (総計:g/rat/90days)	2499	2553	2474	2362	2060	1925	1773	1723	1682	1635
4～12か月 (平均:g/rat/7days)	193	196	192	184	161	144	135	136	128	127
13～24か月 (平均:g/rat/7days)	192	192	190	180	163	143	141	141	134	129

統計解析未実施

3000 ppm投与群の雌雄で12か月以降顕著な低下が認められた。その他の検体投与群では検体投与に伴う変化は認められなかった。  
食餌効率では検体投与に伴う変化は認められなかった。

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した1日当たりの平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		100	300	1000	3000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	5.9	17.5	55.8	165.0
	雌	6.3	18.9	63.2	204.6

血液学的検査；試験6、12及び24か月時に各群雌雄各10匹(ただし、24か月時に生存動物が10匹以下となった場合は全生存例を対象とした)を選抜して、採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、白血球分画、血小板数

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表にしめす。

MCPBエチルのラットを用いた慢性経口毒性における主な血液学的検査結果

項目	投与群		性別	100 ppm	300 ppm	1000 ppm	3000 ppm
	検査時						
白血球数	6か月時	雄	—	—	—	73 ..	
		雌	—	—	—	—	
	24か月時	雄	—	—	—	61 ↓	
		雌	—	56 ↓	46 ..	83 ↓	

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数を示す  
Tukey又はScheffe多重比較法 ↑(↓)、..(..) : p≤0.05、p≤0.01水準で増加(減少)  
— : 対照群と比較して差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

その結果、6か月時検査で3000 ppm投与群雄に、24か月時検査で3000 ppm投与群雄及び300 ppm以上の雌に、白血球数の有意な減少が認められた。これは検体投与による影響と考えられた。

その他の検体投与群では検体投与に伴う変化は認められなかった。

生化学的検査；血液学的検査に用いた血液について、以下の項目について検査した。

アルカリフォスファターゼ、トランスアミナーゼ(AST、ALT)、  
総コレステロール、血糖、尿素窒素、総蛋白、血漿コリンエステラーゼ

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

MCPBエチルのラットを用いた慢性経口毒性における主な生化学的検査結果

項目	投与群		性別	100 ppm	300 ppm	1000 ppm	3000 ppm
	検査時						
ALT	6か月時	雄	—	—	219 ↑	234 ↑	
		雌	—	—	—	—	
	12か月時	雄	—	—	328 ↑	252 ↑	
		雌	—	—	—	—	
アルカリフォスファターゼ	6か月時	雄	—	—	—	173 **	
		雌	—	—	—	—	
	12か月時	雄	—	—	—	—	
		雌	—	—	—	195 **	
	24か月時	雄	—	—	—	236 **	
		雌	—	—	—	145 **	
総コレステロール	12か月時	雄	—	—	—	—	
		雌	—	—	—	53 ↓	
	24か月時	雄	—	—	—	—	
		雌	—	—	—	64 ↓	
血漿コリンエステラーゼ	6か月時	雄	101	97	89	98	
		雌	101	84	77	62 ↓	
	12か月時	雄	105	103	97	117	
		雌	81	98	95	77	
	24か月時	雄	91	75	86	94	
		雌	80	101	84	79	

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数を示す

Tukey又はScheffe多重比較法 ↑(↓)、\*\*(\*): p≤0.05、p≤0.01水準で増加(減少)

—: 対照群と比較して差なし

3000 ppm投与群の6か月時の雄、12か月時の雌、24か月時の雌雄においてアルカリフォスファターゼの有意な増加、6か月時の雌の血漿コリンエステラーゼ活性の有意な低下、有意ではないが12か月時及び24か月時の雌において血漿コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。その他、統計学的に有意な変動が散見されたが、用量依存性がないか、または一時的な変動で、検体投与による

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

と考えられる変化は認められなかった。

1000 ppm投与群の6か月時の雌において、有意ではないが血漿コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。

その他の検体投与群では検体投与に伴う変化は認められなかった。

尿検査；血液学的検査と同時期に採尿し、以下の項目について検査した。

pH、蛋白、糖、比重、尿沈渣(鏡検)

その結果、検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

解剖所見；試験6か月時及び12か月時の中間屠殺動物ならびに試験終了時の全生存動物を対象として、剖検を行った。

その結果、検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

臓器重量；試験6か月時及び12か月時のすべての中間屠殺動物(ただし、6か月時中間屠殺動物のうち3000 ppm投与群雌については9匹)ならびに試験終了時の全生存動物対象として、以下の臓器について重量の測定を行った。また、体重及び脳重量に対する相対重量比を算出した。

肝臓、脳、腎臓、心臓、肺、脾臓、精巣、卵巣、胸腺(試験終了時のみ測定)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表にしめす。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

MCPBエチルのラットを用いた慢性経口毒性における主な臓器重量及び相対重量比

臓器	投与群		100 ppm			300 ppm			1000 ppm			3000 ppm		
			重量	対体重比	対脳重比	重量	対体重比	対脳重比	重量	対体重比	対脳重比	重量	対体重比	対脳重比
肝臓	6か月時	雄	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		雌	—	109 ↑	—	91 ↓	—	—	92 ↓	—	91 ↓	—	115 ↑↑	—
	12か月時	雄	—	—	—	—	—	—	—	—	—	77 ↓	—	—
		雌	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	24か月時	雄	—	—	—	—	—	—	75 ↓	77 ..	73 ↓	70 ..	82 ↓	71 ↓
		雌	—	—	—	—	—	—	76 ↓	—	—	66 ..	—	64 ..
脳	6か月時	雄	—	—	—	—	—	—	—	—	—	112 ↑	—	
		雌	—	—	—	—	—	—	109 ↑	—	—	123 ↑↑	—	
腎臓	6か月時	雄	—	109 ↑	—	114 ↑	112 ↑	113 ↑	122 **	121 **	122 ↑	125 **	137 **	121 **
		雌	113 ↑	117 ↑	115 **	—	112 ↑	—	—	110 ↑	—	—	135 ↑↑	—
心臓	6か月時	雄	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	90 ↓
		雌	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	24か月時	雄	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		雌	—	—	—	—	—	—	—	—	—	80 ..	—	77 ↓
肺	6か月時	雄	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	89 ↓
		雌	—	—	—	—	—	—	—	—	—	79 ↓	—	—

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数を示す  
 Kruskal-Wallis多重比較法 ↑(↓)、\*\*(..) : p≤0.05、p≤0.01水準で増加(減少)  
 — : 対照群と比較して差なし

3000 ppm投与群の6か月時の雄において腎臓重量及び腎体重比の有意な増加、12か月時の雄において肝臓重量の有意な減少を認められたが、解剖所見又は病理組織学的変化は認められず、検体投与による影響とは認められなかった。また、24か月時の雌雄において肝臓重量の有意な減少、雄の肝体重比及び肝脳重比の有意な減少が認められたが、この変化は同群における体重低下に伴うものと考えられ、検体投与による影響とは認められなかった。

1000 ppm投与群の6か月時の雄において腎臓重量及び腎体重比の有意な増加が認められたが、解剖所見及び病理組織学的変化は認められず、検体投与による

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

影響とは認められなかった。24か月時の雌雄において肝臓重量の有意な減少、雄の肝体重比及び肝脳重比の有意な減少が認められたが、この変化は同群における体重低下に伴うものと考えられ、検体投与の影響とは認められなかった。300 ppm投与群の6か月時の雄において腎臓重量及び腎体重比の有意な増加が認められたが、解剖所見及び病理組織学的変化は認められず、検体投与による影響とは認められなかった。

その他、統計学的に有意な変動が散見されたが、用量依存性がないか、または一時的な変動で、検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

病理組織学的検査；全中間屠殺動物及び試験終了時の全生存動物ならびに自己融解していない死後発見動物を対象として、以下の臓器について病理組織学的検査を行った。

肝臓、脳、腎臓、心臓、肺、精巣、脾臓、卵巣、胸腺、副腎、盲腸、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、結腸、食道、胃、リンパ節(頸部、腸間膜)、眼球及び視神経、前立腺、精囊、唾液腺、坐骨神経、筋肉、脊髄、膵臓、骨髄、甲状腺(上皮小体)、気管、膀胱、子宮

病理組織学的検査所見を頁Ⅷ-50～Ⅷ-70の表に示す。

6、12及び24か月時及び全計画殺動物での組織所見発生頻度において、散在性に有意差が認められたが、減少の有意差又は投与用量と関連しない変動で、検体投与によると考えられる変化は見られなかった。いずれの変化も対照群、検体投与群ともに認められる自然発生症の炎症、退行性病変あるいはこの系統のラットにおいて通常認められる増殖性又は腫瘍性病変であった。

申請者注：

以上の結果、MCPBエチルのラットを用いた2年間慢性経口毒性試験における影響としては、3000 ppm投与群雌雄における摂餌量の低下、有意な体重増加抑制、白血球数の減少、6か月時の雄、12か月時の雌、24か月時の雌雄においてアルカリフォスファターゼの有意な増加、6か月時の雌の血漿コリンエステラーゼ活性の有意な低下、有意ではないが12及び24か月時の雌において血漿コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。1000 ppm投与群の6か月時の雌において、有意ではないが血漿コリンエステラーゼ活性が低下し、1000及び300 ppm投与群の24か月時の雌において白血球数の減少が認められた。

申請者注：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

MCPBエチルのラットを用いた慢性経口毒性における主な病理組織学的検査所見  
 - 非腫瘍性変化 (6か月時 - 1) -

性		雄					雌					
		(ppm)	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
投与群		(mg/kg/日)	-	5.9	17.9	55.8	165.0	-	6.3	19.4	63.2	204.6
検査動物数			10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
気管	慢性気管炎 広範性		2	3	0	0	0	1	2	2	1	1
	慢性気管炎 限局性		8	4	6	5	3	1	4	4	5	4
	<u>気管炎</u>		<u>10</u>	<u>7</u>	<u>↓6</u>	<u>↓5</u>	<u>↓3</u>	<u>2</u>	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>5</u>
心臓	慢性限局性心筋炎		4	2	↓0	2	3	0	0	0	1	1
	限局性リンパ球浸潤心筋炎		0	0	0	1	2	0	1	0	0	1
肺	慢性ネズミ肺炎 限局性		9	8	7	8	9	7	7	5	4	9
	肺泡マクロファージの凝集 限局性		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	限局性出血(死後)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	限局性細胞質の空胞化 - 脂質		0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	限局性細胞質の空胞化 - 水様		0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
	<u>細胞質の空胞化</u>		<u>0</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
	限局性類洞リンパ球浸潤		0	1	2	1	0	2	2	2	1	1
	壊死性肝炎の病巣		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
膵臓	限局性腺房細胞の萎縮		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
結腸	内腔に寄生虫(線虫症)		3	0	1	1	1	1	0	1	0	1
盲腸	内腔に寄生虫(線虫症)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
腎臓	尿細管腎炎		1	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	尿細管円柱		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮質尿細管円柱		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮質境界部尿細管に小凝結物 片側		0	0	0	0	0	3	2	0	0	0
	皮質境界部尿細管に小凝結物 両側		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	<u>皮質境界部尿細管に 小凝結物</u>		<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>4</u>	<u>2</u>	<u>↓0</u>	<u>↓0</u>	<u>↓0</u>
	水腎症 片側		0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	限局性間質リンパ球浸潤 片側		0	0	1	0	0	1	0	0	0	1
	限局性間質リンパ球浸潤 両側		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	慢性限局性腎症 片側		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
慢性限局性腎症 両側		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	

単位：変化を観察した動物数(総括表より)

- : 検査せず

アンダーライン：太線枠内の個々の所見を合わせた所見及び動物数(統計検定対象)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

－ 非腫瘍性変化（6か月時 - 2） －

性		雄					雌					
投与群		(ppm)	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
		(mg/kg/日)	—	5.9	17.9	55.8	165.0	—	6.3	19.4	63.2	204.6
検査動物数			10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
膀胱	内腔にタンパク質塊		6	5	9	6	3	0	0	0	0	0
精巣	限局性精巣変性 両側		1	0	1	0	1	—	—	—	—	—
	限局性精巣変性 片側		0	0	2	0	0	—	—	—	—	—
	<u>精巣変性</u>		<u>1</u>	<u>0</u>	<u>3</u>	<u>0</u>	<u>1</u>					
下垂体	限局性好酸性細胞質の空胞化		0	1	2	1	2	0	0	0	0	0
	限局性過形成		0	1	2	1	2	0	1	0	1	0
副腎	限局性皮質の脂肪変性 両側		0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
眼球	限局性網膜変性 片側		1	1	0	0	0	0	1	1	0	1
	限局性網膜変性 両側		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	<u>網膜変性</u>		<u>1</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>1</u>

単位：変化を観察した動物数（総括表より）

—：検査せず

アンダーライン：太線枠内の個々の所見を合わせた所見及び動物数（統計検定対象）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

— 非腫瘍性変化（12か月時 - 1） —

性		雄					雌				
		0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
投与群	(ppm)	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
	(mg/kg/日)	—	5.9	17.9	55.8	165.0	—	6.3	19.4	63.2	204.6
検査動物数		10	10	10	10	10	9	10	10	10	10
副腎	限局性皮質の脂肪変性 両側	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	血液囊腫 両側	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	血液囊腫 片側	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	血液囊腫	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
	循環血液量多過 両側	0	0	0	0	0	0	1	2	2	0
	循環血液量多過 片側	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	循環血液量多過	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>1</u>
結腸	内腔に寄生虫(線虫症)	0	0	0	0	0	2	2	0	0	4
眼球	限局性網膜変性 片側	1	0	1	0	0	1	3	0	1	1
	限局性網膜変性 両側	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0
	網膜変性	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
	急性限局性角膜炎 虹彩炎 前房蓄膿の上強膜炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	急性一亜急性限局性間質性 角膜炎 虹彩炎 涙腺炎 片側	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	角膜炎 虹彩炎前房蓄膿 の上強膜炎涙腺炎	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
心臓	慢性限局性心筋炎	2	4	6	6	5	0	1	3	3	0
	限局性心筋線維症	1	0	1	1	2	0	0	0	0	0
	限局性心筋変性	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0
	亜急性の限局性心筋炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	限局性心筋のリンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
子宮頸部	子宮頸管炎	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
腎臓	水腎症 片側(腎盂の拡張)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1
	限局性尿細管ネフローゼ 片側	1	0	1	0	0	0	0	0	2	0
	限局性尿細管ネフローゼ 両側	4	3	4	2	0	0	1	1	0	0
	限局性尿細管ネフローゼ	<u>5</u>	<u>3</u>	<u>5</u>	<u>2</u>	<u>↓0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
	限局性間質リンパ球浸潤 片側	1	0	1	1	0	0	2	0	3	2
	限局性間質リンパ球浸潤 両側	3	4	4	2	3	1	1	2	0	0
	限局性間質リンパ球浸潤	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>1</u>	<u>3</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>2</u>

単位：変化を観察した動物数（総括表より）

—：検査せず

アンダーライン：太線枠内の個々の所見を合わせた所見及び動物数(統計検定対象)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

－ 非腫瘍性変化（12か月時 - 2） －

性		雄					雌				
投与群	(ppm)	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
	(mg/kg/日)	—	5.9	17.9	55.8	165.0	—	6.3	19.4	63.2	204.6
検査動物数		10	10	10	10	10	9	10	10	10	10
腎臓 (続き)	皮質及び間質尿細管のタンパク様円柱 両側	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	限局性間質尿細管のタンパク様円柱 片側	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	限局性皮質と間質尿細管のタンパク様円柱 両側	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	限局性皮質尿細管のタンパク様円柱 両側	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	<u>皮質及び間質尿細管のタンパク様円柱</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
	限局性尿細管の石灰化小凝集物 皮質境界部	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿細管の石灰化小凝集物 皮質境界部 片側	0	0	0	0	0	2	2	0	1	0
	尿細管の石灰化小凝集物 皮質境界部 両側	0	0	0	0	0	2	2	1	0	0
	<u>尿細管の石灰化小凝集物 皮質境界部</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>↓0</u>
	慢性限局性腎炎 片側	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	慢性限局性腎炎 両側	0	0	0	1	0	3	0	0	0	0
	<u>腎炎</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>3</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
	腎盂被膜の限局性過形成	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	腎盂内腔の結石症 両側	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎盂内腔の結石症 片側	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
<u>腎盂内腔の結石症</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	
肝臓	限局性壊死性肝炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	限局性類洞リンパ球浸潤	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	限局性被膜の線維症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	限局性胆管増殖	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
	限局性細胞質の空胞化 —脂質	0	0	0	1	0	0	1	0	2	0
	限局性細胞質の空胞化 —水様	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3
	<u>細胞質の空胞化</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
	限局性髓外造血	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0

単位：変化を観察した動物数（総括表より）

—：検査せず

アンダーライン：太線枠内の個々の所見を合わせた所見及び動物数（統計検定対象）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

— 非腫瘍性変化 (12か月時 - 3) —

性		雄					雌				
投与群	(ppm)	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
	(mg/kg/日)	—	5.9	17.9	55.8	165.0	—	6.3	19.4	63.2	204.6
検査動物数		10	10	10	10	10	9	10	10	10	10
肺	慢性ネズミ肺炎 限局性	10	10	10	10	10	9	10	10	10	10
	限局性肺胞マクロファージの凝集	2	1	1	1	0	2	0	0	1	1
	孤立性微小膿瘍	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	亜急性限局性気管支肺炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	急性限局性気管支肺炎	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0
	浸出液の石灰化と多発性気管支拡張膿瘍	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	孤立性気管支拡張膿瘍	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	限局性動脈壁の石灰化	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
リンパ節	限局性リンパ球過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脾臓	限局性腺房細胞の萎縮	2	0	1	1	1	0	0	0	3	0
下垂体	限局性好酸性細胞質の空胞化	2	3	2	1	1	0	0	0	0	0
	頭蓋咽頭のマクシラ嚢胞残存物	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	限局性過形成	0	0	0	0	0	3	1	3	1	0
前立腺	急性—亜急性限局性前立腺炎	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
小腸	急性限局性粘膜びらん腸炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脾臓	びまん性色素沈着 (ヘモジデリン)	5	2	0	0	1	1	2	3	3	4
	限局性色素沈着 (ヘモジデリン)	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	色素沈着	<u>7</u>	<u>3</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>2</u>	<u>4</u>
	限局性髓外造血増加	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	被膜の限局性線維症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
胃	前胃の亜急性限局性胃炎	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	前胃の限局性潰瘍性胃炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	前胃と腺胃の亜急性限局性胃炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

単位：変化を観察した動物数 (総括表より)

—：検査せず

アンダーライン：太線枠内の個々の所見を合わせた所見及び動物数 (統計検定対象)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

－ 非腫瘍性変化（12か月時 - 4） －

性		雄					雌				
投与群	(ppm)	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
	(mg/kg/日)	—	5.9	17.9	55.8	165.0	—	6.3	19.4	63.2	204.6
検査動物数		10	10	10	10	10	9	10	10	10	10
精巣	小動脈壁の限局性石灰化片側	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	限局性被膜下精巣変性片側	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	輸精管石灰化変性 両側	1	2	0	0	0	—	—	—	—	—
	限局性輸精管石灰化変性片側	0	0	0	1	2	—	—	—	—	—
	限局性精巣変性 両側	1	2	1	1	1	—	—	—	—	—
	限局性精巣変性 片側	0	0	0	2	4	—	—	—	—	—
	<u>限局性精巣変性</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>3</u>	<u>5</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>
甲状腺	限局性間質のリンパ球浸潤片側	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
気管	慢性限局性気管炎	*6	1	3	4	5	7	4	7	4	7
	慢性びまん性気管炎	1	5	7	5	4	0	3	3	5	1
	亜急性びまん性気管炎	2	1	0	1	1	0	0	0	0	0
	亜急性慢性限局性気管炎	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0
	亜急性慢性びまん性気管炎	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1
	内腔に炎症性滲出液を伴った慢性びまん性気管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	<u>気管炎</u>	<u>*9</u>	<u>7</u>	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>9</u>	<u>9</u>	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>10</u>
膀胱	内腔にタンパク質塊	5	6	2	4	4	0	0	0	0	0
	限局性粘膜過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	粘膜上皮のびまん性過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	亜急性膀胱炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	限局性内腔に結石症を伴った膀胱炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
子宮	限局性子宮内膜腺拡張	—	—	—	—	—	2	0	0	0	0
	子宮留水症(子宮角の内腔拡張)	—	—	—	—	—	1	1	2	1	1
	子宮内膜腺の嚢胞拡張	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	限局性子宮内膜腺の過形成	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	限局性化膿性子宮筋層炎	—	—	—	—	—	1	1	3	2	1

単位：変化を観察した動物数（総括表より）

\*：申請者注 個別別表より「変化を観察した動物表」を記載した。

—：検査せず

アンダーライン：太線枠内の個々の所見を合わせた所見及び動物数(統計検定対象)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

— 非腫瘍性変化 (24か月時 - 1) —

性		雄					雌				
		0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
投与群	(ppm)	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
	(mg/kg/H)	—	5.9	17.9	55.8	165.0	—	6.3	19.4	63.2	204.6
検査動物数		11	6	11	8	10	11	14	13	9	14
副腎	限局性皮質及び髄質の細胞過形成 片側	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	限局性皮質の脂肪腫変性 片側	3	0	3	2	3	1	0	0	0	0
	限局性皮質の脂肪腫変性 両側	3	2	3	2	0	0	1	0	0	0
	<u>皮質の脂肪腫変性</u>	<u>6</u>	<u>2</u>	<u>6</u>	<u>4</u>	<u>3</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
	血液嚢腫 片側	1	0	0	0	0	3	0	1	0	3
	血液嚢腫 両側	0	0	0	0	0	6	9	12	8	2
	<u>血液嚢腫</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>9</u>	<u>9</u>	<u>13</u>	<u>8</u>	<u>5</u>
	髄質細胞過形成 片側	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	髄質細胞過形成 両側	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	<u>髄質細胞過形成</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
	循環血液量多過 片側	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	循環血液量多過 両側	0	0	0	1	0	2	1	0	0	0
	<u>循環血液量多過</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
限局性髄外造血 片側	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
子宮頸部	急性限局性子宮頸管炎	—	—	—	—	—	1	3	5	3	4
	急性びまん性子宮頸管炎	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	亜急性限局性子宮頸管炎	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	<u>子宮頸管炎</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>1</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
	粘膜壊死を伴う線維組織ポリープ	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
結腸	内腔に寄生虫(線虫症)	1	2	4	4	1	2	1	3	1	0
精巣上体	精管の精子欠乏	2	*0	2	0	1	—	—	—	—	—
	精管の精子数減少	1	1	1	1	0	—	—	—	—	—
	<u>精管の精子数欠乏/減少</u>	<u>3</u>	<u>*1</u>	<u>3</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>
眼球	限局性網膜変性 片側	3	0	0	0	0	1	1	1	0	1
	限局性網膜変性 両側	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	水晶体の石灰化を伴う眼球癆	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

単位：変化を観察した動物数 (総括表より)

\*：申請者注 個別別表より「変化を観察した動物表」を記載した。

—：検査せず

アンダーライン：太線枠内の個々の所見を合わせた所見及び動物数(統計検定対象)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

— 非腫瘍性変化 (24か月時 - 2) —

性		雄					雌				
		0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
投与群	(ppm)	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
	(mg/kg/日)	—	5.9	17.9	55.8	165.0	—	6.3	19.4	63.2	204.6
検査動物数		11	6	11	8	10	11	14	13	9	14
心臓	多発性心筋線維症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	限局性心筋線維症	*2	0	3	2	3	2	2	3	2	1
	<u>心筋線維症</u>	* <u>3</u>	<u>0</u>	<u>3</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>2</u>	<u>1</u>
	限局性心筋変性	2	1	1	0	0	0	0	0	0	1
腎臓	慢性限局性腎炎 片側	0	0	0	0	0	*1	0	0	3	0
	慢性限局性腎炎 両側	4	5	4	3	4	5	3	2	0	1
	慢性多発性腎炎 両側	5	1	6	2	1	1	0	0	0	0
	<u>腎炎</u>	<u>9</u>	<u>6</u>	<u>10</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	* <u>7</u>	↓ <u>3</u>	↓ <u>2</u>	<u>3</u>	.. <u>1</u>
	限局性尿細管ネフローゼ 片側	0	0	0	0	0	0	3	0	2	0
	限局性尿細管ネフローゼ 両側	2	0	1	3	2	2	6	6	0	2
	<u>尿細管ネフローゼ</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>3</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	↑ <u>9</u>	<u>6</u>	<u>2</u>	<u>2</u>
	尿細管のタンパク様円柱 片側	0	0	0	1	0	0	3	0	0	1
	尿細管のタンパク様円柱 片側	2	0	1	1	1	2	6	6	2	1
	<u>尿細管のタンパク様円柱</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	↑ <u>9</u>	<u>6</u>	<u>2</u>	<u>2</u>
	尿細管の石灰化小凝集物 皮質髄質境界部 片側	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0
	尿細管の石灰化小凝集物 皮質髄質境界部 両側	0	0	0	0	0	4	3	0	0	0
	<u>尿細管の石灰化小凝集物 皮質髄質境界部</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>6</u>	<u>4</u>	↓ <u>1</u>	↓ <u>0</u>	.. <u>0</u>
	限局性間質性リンパ球浸潤 片側	0	0	0	0	1	1	1	3	*2	1
	限局性間質性リンパ球浸潤 片側	0	0	0	0	2	1	3	0	4	7
	<u>間質性リンパ球浸潤</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>3</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>3</u>	↑* <u>6</u>	<u>8</u>
	水腎症(腎盂の拡張) 片側	1	0	2	0	2	0	0	0	0	0
	急性限局性腎盂炎 片側	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	急性限局性腎盂炎 両側	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	<u>腎盂炎</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>

単位：変化を観察した動物数(総括表より)

\*：申請者注

—：検査せず

アンダーライン：太線枠内の個々の所見を合わせた所見及び動物数(統計検定対象)

】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

－ 非腫瘍性変化（24か月時 - 3）－

性		雄					雌				
		(ppm)	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000
投与群	(mg/kg/日)	—	5.9	17.9	55.8	165.0	—	6.3	19.4	63.2	204.6
	検査動物数	11	6	11	8	10	11	14	13	9	14
腎臓 (続き)	限局性腎盂の限局性過形成 片側	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1
	限局性腎盂の限局性過形成 両側	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2
	<u>腎盂の過形成</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>2</u>
	内腔の石灰化創 片側	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	実質嚢胞 片側	1	1	1	2	0	0	1	0	0	1
	皮質の限局性石灰化 片側	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1
	皮質尿管細胞質の限局性 黄褐色沈着 両側	0	0	0	0	0	3	3	2	4	1
	腎盂の石灰化創 片側	0	0	0	0	0	*3	2	3	3	4
	腎盂の石灰化創 両側	0	0	0	0	0	1	0	*2	1	2
	<u>腎盂の石灰化創</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>*4</u>	<u>2</u>	<u>*5</u>	<u>4</u>	<u>6</u>
	急性限局性腎盂腎炎 片側	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
涙腺	急性-慢性びまん性涙腺炎 片側	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
肝臓	限局性細胞質の空胞化 -脂質	2	2	2	2	0	3	7	8	4	5
	多発性細胞質の空胞化 -脂質	1	0	1	0	1	0	0	2	1	0
	<u>細胞質の空胞化</u>	<u>3</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>3</u>	<u>7</u>	<u>↑10</u>	<u>5</u>	<u>5</u>
	限局性肝細胞過形成	6	4	3	1	3	6	10	3	3	↓1
	限局性類洞拡張	5	2	6	1	1	7	4	5	5	6
	限局性髓外造血	2	1	0	1	0	3	5	0	1	1
	限局性液状化壊死	2	1	2	2	1	1	0	0	0	0
	限局性門脈域リンパ球浸潤	2	0	2	0	2	1	4	1	3	3
	限局性胆管線維症	1	2	1	4	1	2	0	0	0	0
	限局性胆管増殖	0	2	3	3	3	1	2	1	1	1
	限局性類洞リンパ球浸潤	0	0	1	0	0	1	1	1	2	1
	多発性髓外造血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	びまん性細胞質の空胞化 -脂質	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	限局性肝細胞壊死	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
	多発性小葉中心性肝細胞壊死(死後)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
肝細胞細胞質及びクッパー 細胞の限局性緑-褐色沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	

単位：変化を観察した動物数（総括表より）

\*：申請者注。

—：検査せず

アンダーライン：太線枠内の個々の所見を合わせた所見及び動物数(統計検定対象)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

— 非腫瘍性変化 (24か月時 - 4) —

性		雄					雌				
		0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
投与群	(ppm)	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
	(mg/kg/日)	—	5.9	17.9	55.8	165.0	—	6.3	19.4	63.2	204.6
検査動物数		11	6	11	8	10	11	14	13	9	14
肺	慢性限局性ネズミ肺炎	11	6	11	8	9	10	12	12	9	14
	急性限局性気管支肺炎	2	3	6	1	2	0	0	0	2	3
	限局性肺泡マクロファージの凝集	4	3	4	3	4	2	3	5	1	2
	気管支拡張症膿瘍	1	0	1	0	2	1	0	0	0	1
	ヘノジデリンを伴うマクロファージ	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	限局性ヘノジデリンを伴うマクロファージ	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	限局性肺泡出血(死後)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	亜急性限局性気管支肺炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
皮膚(乳腺)	乳腺乳癌	—	—	—	—	—	2	2	0	0	1
卵巣	濾胞嚢胞 片側	—	—	—	—	—	3	0	4	3	2
	濾胞嚢胞 両側	—	—	—	—	—	0	2	0	0	3
	<u>濾胞嚢胞</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>3</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>3</u>	<u>5</u>
	卵巣膿瘍 片側	—	—	—	—	—	1	2	1	0	0
	卵巣膿瘍 両側	—	—	—	—	—	1	1	0	0	0
	<u>卵巣膿瘍</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>1</u>	<u>3</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
膵臓	腺房細胞の限局性萎縮	4	3	4	4	3	3	4	5	2	1
	腺房細胞の限局性肥大	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	慢性限局性動脈炎	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0
	慢性限局性線維化を伴う動脈炎	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	限局性島細胞過形成	1	0	2	0	0	0	1	0	1	0
	腺房細胞の線維化	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	排出管の嚢胞拡張	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0
腎盂尿道	内腔にタンパク質塊	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
下垂体	限局性過形成	3	1	2	1	2	0	1	2	1	2
	限局性塩基性細胞細胞質の空胞化	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
前立腺	急性限局性前立腺炎	3	1	2	0	0	—	—	—	—	—
	びまん性化膿性前立腺炎	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
唾液腺	限局性慢性唾液腺炎 耳下腺も含め 片側	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

単位：変化を観察した動物数(総括表より)

\*：申請者注

—：検査せず

アンダーライン：太線枠内の個々の所見を合わせた所見及び動物数(統計検定対象)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

－ 非腫瘍性変化 (24か月時 - 5) －

性		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
(mg/kg/日)		—	5.9	17.9	55.8	165.0	—	6.3	19.4	63.2	204.6
検査動物数		11	6	11	8	10	11	14	13	9	14
精囊	亜急性・慢性限局性腺炎	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
皮膚	限局性表皮肥厚と過角化	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	限局性表皮潰瘍	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	亜急性・慢性多発性皮膚炎症細胞浸潤	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	びまん性髄外造血の増加	1	1	1	2	0	3	3	1	0	2
	びまん性ヘモジデリン色素沈着の増加	0	0	0	0	1	4	1	3	3	3
胃	限局性前胃の基底細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣	限局性精巣変性 片側	1	1	0	0	3	—	—	—	—	—
	限局性精巣変性 両側	*1	0	4	1	2	—	—	—	—	—
	多発性精巣変性 両側	0	1	1	0	1	—	—	—	—	—
	びまん性精巣変性 両側	2	0	1	0	0	—	—	—	—	—
	<u>精巣変性</u>	<u>*4</u>	<u>2</u>	<u>6</u>	<u>1</u>	<u>6</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>
	慢性多発性動脈炎	3	1	3	0	2	—	—	—	—	—
	巨細胞形成 両側	2	0	0	0	1	—	—	—	—	—
	精細管変性の石灰化 片側	0	*0	0	0	1	—	—	—	—	—
	精細管変性の石灰化 両側	2	1	2	0	1	—	—	—	—	—
	<u>精細管変性の石灰化</u>	<u>2</u>	<u>*1</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>
	血液嚢腫 片側	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	限局性動脈壁の石灰化 両側	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
	精巣肉芽腫 片側	1	2	0	0	1	—	—	—	—	—
	精巣肉芽腫 両側	1	0	2	0	1	—	—	—	—	—
<u>精巣肉芽腫</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	
気管	慢性びまん性気管炎	7	4	10	6	8	8	10	5	4	9
	慢性限局性気管炎	4	1	1	2	1	2	3	7	4	5
	内腔に炎症性滲出液	2	1	5	4	4	5	4	3	3	3

単位：変化を観察した動物数（総括表より）

\*：申請者注。

—：検査せず

アンダーライン：太線枠内の個々の所見を合わせた所見及び動物数(統計検定対象)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

－ 非腫瘍性変化（24か月時 - 6） －

性		雄					雌				
		0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
投与群	(ppm)	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
	(mg/kg/日)	—	5.9	17.9	55.8	165.0	—	6.3	19.4	63.2	204.6
検査動物数		11	6	11	8	10	11	14	13	9	14
甲状腺	限局性傍濾胞細胞過形成片側	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0
	限局性傍濾胞細胞過形成両側	2	0	0	0	2	2	3	1	1	0
	<u>傍濾胞細胞過形成</u>	<u>3</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
	後鰓嚢胞の残余物	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
膀胱	びまん性粘膜過形成	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
	急性限局性膀胱炎	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	限局性粘膜下層のリンパ球浸潤	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0
	内腔にタンパク質塊	2	1	2	3	3	0	0	0	0	0
	びまん性出血性嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
子宮	びまん性化膿性子宮筋層炎	—	—	—	—	—	2	3	2	0	1
	急性限局性化膿性子宮筋層炎	—	—	—	—	—	4	5	7	8	10
	<u>化膿性子宮筋層炎</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>6</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>8</u>	<u>11</u>
	限局性子宮筋層のヘモジデリン色素沈着凝集物	—	—	—	—	—	1	0	0	1	0
	子宮留水症（子宮角の内腔拡張）	—	—	—	—	—	0	1	1	0	0
	子宮内膜の微小膿瘍	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	子宮内膜腺の過形成	—	—	—	—	—	0	1	0	1	1

単位：変化を観察した動物数（総括表より）

\*：申請者注。

—：検査せず

アンダーライン：太線枠内の個々の所見を合わせた所見及び動物数（統計検定対象）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

— 非腫瘍性変化（全計画殺動物 - 1） —

投与群		性 (ppm) (mg/kg/日)	雄					雌				
			0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
検査動物数			31	26	31	28	30	30	34	33	29	34
副腎	限局性皮質及び髓質細胞過形成 片側		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮質の限局性脂肪変性 片側		3	0	3	2	3	1	0	0	0	0
	皮質の限局性脂肪変性 両側		3	4	5	2	0	0	1	0	0	0
	皮質の脂肪変性		6	4	8	4	3	1	1	0	0	0
	血液嚢腫 片側		1	0	0	0	0	3	2	1	0	3
	血液嚢腫 両側		0	0	0	0	0	7	9	13	8	2
	血液嚢腫		1	0	0	0	0	10	11	14	8	5
	髓質細胞過形成 片側		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	髓質細胞過形成 両側		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	髓質細胞過形成		0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	循環血液量過多 片側		0	1	0	0	0	0	0	0	0	3
	循環血液量過多 両側		0	0	0	1	0	2	2	2	2	0
	循環血液量過多		0	1	0	1	0	2	2	2	2	3
	限局性髓外造血 片側		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
盲腸	内腔に寄生虫(線虫症)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
子宮頸部	限局性急性子宮頸管炎		—	—	—	—	—	1	4	5	3	4
	びまん性急性子宮頸管炎		—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	限局性亜急性子宮頸管炎		—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	子宮頸管炎		—	—	—	—	—	1	6	5	3	4
	粘膜壊死を伴う線維組織ポリープ		—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
結腸	内腔に寄生虫(線虫症)		4	2	5	5	2	5	3	4	1	5
精巣 上体	精管の精子欠乏		2	0	2	0	1	—	—	—	—	—
	精管の精子数減少		1	1	1	1	0	—	—	—	—	—
	精管の精子欠乏/数減少		3	1	3	1	1	—	—	—	—	—
眼球	限局性網膜変性 片側		5	1	1	0	0	2	5	2	1	3
	限局性網膜変性 両側		0	0	0	1	0	3	0	1	0	0
	限局性網膜変性		5	1	1	1	↓0	5	5	3	1	3
	水晶体の石灰化を伴う眼球ろう		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	限局性急性角膜炎 虹彩炎 前房蓄膿の上強膜炎		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	限局性急性-亜急性間質性角膜炎 虹彩炎 涙腺炎 片側		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	角膜炎 虹彩炎 強膜炎 涙腺炎		0	0	0	0	0	0	1	0	1	0

単位：変化を観察した動物数（総括表より）

—：検査せず

アンダーライン：太線枠内の個々の所見を合わせた所見または動物数（統計検定対象）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

— 非腫瘍性変化（全計画殺動物 - 2） —

投与群	性 (ppm) (mg/kg/日)	雄					雌				
		0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
		0	5.9	17.9	55.8	165.0	0	6.3	19.4	63.2	204.6
検査動物数		31	26	31	28	30	30	34	33	29	34
心臓	限局性心筋線維化	3	0	4	3	5	2	2	3	2	1
	多発性心筋線維化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	心筋線維化	4	0	4	3	5	2	2	3	2	1
	限局性心筋変性	2	2	1	0	2	0	0	0	0	1
	限局性亜急性心筋炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	慢性限局性心筋炎	6	6	6	8	8	0	1	3	4	1
	心筋の限局性リンパ球浸潤	0	0	0	1	2	0	1	1	0	1
腎臓	限局性慢性腎炎 片側	0	0	0	2	1	1	0	0	3	0
	限局性慢性腎炎 両側	4	5	4	4	4	8	3	2	1	1
	多発性慢性腎炎 両側	5	1	6	2	1	1	0	0	0	0
	慢性腎炎	9	6	10	8	6	10	↓3	↓2	4	↓1
	限局性尿細管ネフローゼ 片側	2	0	1	1	1	0	3	0	4	0
	限局性尿細管ネフローゼ 両側	6	3	5	5	2	2	7	7	0	2
	尿細管ネフローゼ	8	3	6	6	3	2	↑10	7	4	2
	尿細管のタンパク様円柱 片側	1	0	0	1	0	1	3	0	1	1
	尿細管のタンパク様円柱 両側	3	0	2	1	1	2	7	7	2	1
	尿細管のタンパク様円柱	4	0	2	2	1	3	10	7	3	2
	皮髄境界部尿細管の石灰化 小凝集物 片側	0	0	0	0	0	7	5	1	1	0
	皮髄境界部尿細管の石灰化 小凝集物 両側	0	1	0	0	0	7	5	1	0	0
	皮髄境界部尿細管の石灰化 小凝集物	0	1	0	0	0	14	10	↓2	↓1	↓0
	間質限局性リンパ球浸潤 片側	1	0	2	1	1	2	3	3	5	4
	間質限局性リンパ球浸潤 両側	3	4	4	2	6	2	4	2	4	7
	間質リンパ球浸潤	4	4	6	3	7	4	7	5	9	11
	水腎症(腎盂の拡張) 片側	2	1	4	1	2	0	0	0	0	1
	限局性急性腎盂炎 片側	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	限局性急性腎盂炎 両側	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎盂炎	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	腎盂の限局性過形成 片側	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1
	腎盂の限局性過形成 両側	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2
	腎盂の過形成	1	0	1	0	1	0	0	1	0	3

単位：変化を観察した動物数（総括表より）

—：検査せず

アンダーライン：太線枠内の個々の所見を合わせた所見または動物数（統計検定対象）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

— 非腫瘍性変化 (全計画殺動物 - 3) —

投与群	性	雄					雌					
	(ppm)	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000	
	(mg/kg/日)	0	5.9	17.9	55.8	165.0	0	6.3	19.4	63.2	204.6	
検査動物数		31	26	31	28	30	30	34	33	29	34	
腎臓 (続き)	内腔の石灰化物 片側	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	実質嚢胞 片側	1	1	1	2	0	0	1	0	0	1	
	皮質の限局性石灰化 片側	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	
	皮質尿細管細胞質の限局性 黄褐色色素沈着 両側	0	0	0	0	0	3	3	2	4	1	
	腎盂の石灰化物 片側	0	0	0	0	0	3	3	4	3	4	
	腎盂の石灰化物 両側	0	0	0	0	0	1	0	2	2	2	
	腎盂の石灰化物	0	0	0	0	0	4	3	6	5	6	
	限局性急性腎盂腎炎 片側	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	腎盂上皮の限局性過形成	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	
涙腺	びまん性涙腺炎	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
肝臓	限局性細胞質空胞化	2	3	2	3	0	4	9	9	7	9	
	多発性細胞質空胞化	1	0	1	0	1	0	0	2	1	0	
	びまん性細胞質空胞化	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	細胞質空胞化	3	3	3	4	1	4	9	11	8	9	
	限局性肝細胞過形成	6	4	3	1	3	6	10	3	3	↓1	
	限局性類洞拡張	5	2	6	1	1	7	4	5	5	6	
	限局性髄外造血	2	1	0	2	0	3	5	0	2	1	
	限局性液状化壊死	2	1	2	2	1	1	0	0	0	0	
	限局性門脈域リンパ球浸潤	2	0	2	0	2	11	↓4	↓1	↓3	↓3	
	限局性胆管線維化	1	2	1	4	1	2	0	0	0	0	
	限局性胆管増殖	0	2	4	↑4	4	1	2	1	1	1	
	限局性類洞リンパ球浸潤	1	1	3	1	0	3	4	3	3	2	
	多発性髄外造血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	限局性肝細胞壊死	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	
	多発性小葉中心性肝細胞壊死 (死後)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	肝細胞及びクッパー細胞の限 局性緑褐色色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	限局性壊死性肝炎	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	限局性被膜線維化	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	肺	限局性慢性肺炎	30	24	28	26	28	26	29	27	23	33
		限局性急性気管支肺炎	2	3	7	4	3	0	0	0	2	3
限局性亜急性気管支肺炎		0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	
肺泡マクロファージの限局性 凝集		7	4	5	4	4	4	3	5	2	3	
気管支拡張性膿瘍		1	0	2	1	2	1	0	0	0	1	
ヘモジデリン食食マクロ ファージ		1	0	0	1	1	1	0	0	0	1	

単位：変化を観察した動物数 (総括表より)

—：検査せず

アンダーライン：太線枠内の個々の所見を合わせた所見または動物数 (統計検定対象)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

— 非腫瘍性変化（全計画殺動物 - 4） —

投与群		性 (ppm) (mg/kg/日)	雄					雌				
			0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
			0	5.9	17.9	55.8	165.0	0	6.3	19.4	63.2	204.6
検査動物数			31	26	31	28	30	30	34	33	29	34
肺 (続き)	限局性肺胞出血(死後)		1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	孤立性膿瘍		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	限局性動脈壁石灰化		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
リンパ節	限局性リンパ球過形成		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
乳腺	乳腺乳瘤		—	—	—	—	—	2	2	0	0	1
卵巢	濾胞嚢胞 片側		—	—	—	—	—	3	0	4	3	2
	濾胞嚢胞 両側		—	—	—	—	—	0	2	0	0	3
	濾胞嚢胞		—	—	—	—	—	3	2	4	3	5
	膿瘍 片側		—	—	—	—	—	1	2	1	0	0
	膿瘍 両側		—	—	—	—	—	1	1	0	0	0
	膿瘍		—	—	—	—	—	2	3	1	0	0
睪腺	腺房細胞の限局性萎縮		6	3	5	5	5	3	4	5	5	1
	腺房細胞の限局性肥大		1	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	腺房細胞の線維化		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	限局性島細胞過形成		1	0	2	0	0	0	1	0	1	0
	導管の嚢胞状拡張		0	0	0	0	0	2	1	0	0	0
	限局性慢性動脈炎		1	0	0	1	0	1	1	0	0	0
骨盤部尿管	内腔にタンパク質塊		1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
下垂体	限局性過形成		3	2	4	2	4	3	3	5	3	2
	塩基性細胞細胞質の限局性空胞化		0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	好酸性細胞細胞質の限局性空胞化		2	4	4	2	3	0	0	0	0	0
	頭蓋咽頭管嚢胞遺残		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
前立腺	限局性急性-亜急性前立腺炎		3	1	2	1	0	—	—	—	—	—
	びまん性化膿性前立腺炎		0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
精囊	限局性亜急性-慢性精囊腺炎		0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
唾液腺	限局性慢性唾液腺炎		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚	表皮肥厚及び過角化		1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	表皮限局性潰瘍		1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	多発性炎症細胞浸潤		1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
小腸	粘膜びらんを伴う限局性急性腸炎		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

単位：変化を観察した動物数（総括表より）

—：検査せず

アンダーライン：太線枠内の個々の所見を合わせた所見または動物数（統計検定対象）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

— 非腫瘍性変化（全計画殺動物 - 5） —

投与群		性		雄					雌				
		(ppm)		0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
		(mg/kg/日)		0	5.9	17.9	55.8	165.0	0	6.3	19.4	63.2	204.6
検査動物数		31	26	31	28	30	30	34	33	29	34		
脾臓	ヘモジデリン沈着増加	7	3	↓0	↓0	2	6	3	6	5	7		
	髄外造血増加	1	1	1	3	0	3	3	1	0	2		
	限局性被膜線維化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
胃	前胃基底細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	前胃の限局性亜急性胃炎	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0		
	前胃の潰瘍性胃炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0		
	前胃及び腺胃の限局性亜急性胃炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0		
精巣	限局性精巣変性 片側	1	2	2	2	7	—	—	—	—	—		
	限局性精巣変性 両側	3	2	6	2	4	—	—	—	—	—		
	多発性精巣変性 両側	0	1	1	0	1	—	—	—	—	—		
	びまん性精巣変性 両側	2	0	1	0	0	—	—	—	—	—		
	精巣変性	6	5	10	4	12	—	—	—	—	—		
	巨細胞形成	2	0	0	0	1	—	—	—	—	—		
	変性精細管の石灰化 片側	0	0	0	1	3	—	—	—	—	—		
	変性精細管の石灰化 両側	3	3	2	0	1	—	—	—	—	—		
	変性精細管の石灰化	3	3	2	1	4	—	—	—	—	—		
	慢性多発性動脈炎	3	1	3	0	2	—	—	—	—	—		
	血腫 片側	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—		
	動脈壁の限局性石灰化	1	0	1	0	0	—	—	—	—	—		
	精子肉芽腫 片側	1	2	0	0	1	—	—	—	—	—		
	精子肉芽腫 両側	1	0	2	0	1	—	—	—	—	—		
	精子肉芽腫	2	2	2	0	2	—	—	—	—	—		
	甲状腺	限局性傍濾胞細胞過形成 片側	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	
限局性傍濾胞細胞過形成 両側		2	0	0	0	2	2	3	1	1	0		
傍濾胞細胞過形成		3	0	0	1	2	3	3	2	1	0		
後鰓嚢胞遺残		3	0	0	1	2	3	3	2	1	0		
間質リンパ球浸潤		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
気管	限局性慢性気管炎	18	6	10	11	9	10	11	18	13	16		
	びまん性亜急性気管炎	2	1	0	1	1	0	0	0	0	0		
	限局性亜急性-慢性気管炎	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0		
	びまん性慢性気管炎	10	12	17	11	12	9	15	10	10	12		
	びまん性亜急性-慢性気管炎	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1		
	気管炎	30	↓19	27	23	↓22	21	28	28	24	29		
	内腔に炎症性滲出液	2	1	5	4	4	6	4	3	3	3		

単位：変化を観察した動物数（総括表より）

—：検査せず

アンダーライン：太線枠内の個々の所見を合わせた所見または動物数（統計検定対象）



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

— 非腫瘍性変化（全計画殺動物 - 6） —

性		雄					雌				
		0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
投与群	(ppm)	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
	(mg/kg/日)	0	5.9	17.9	55.8	165.0	0	6.3	19.4	63.2	204.6
検査動物数		31	26	31	28	30	30	34	33	29	34
膀胱	限局性粘膜過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	びまん性粘膜過形成	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0
	粘膜過形成	1	0	1	2	1	1	0	0	0	0
	限局性急性膀胱炎	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	びまん性出血性膀胱炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	亜急性膀胱炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	内腔に結石症を伴った膀胱炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	粘膜下層の限局性リンパ球浸潤	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0
	内腔にタンパク質塊	13	12	13	13	10	0	0	0	0	0
子宮	限局性化膿性子宮筋炎	—	—	—	—	—	5	6	10	10	11
	びまん性化膿性子宮筋炎	—	—	—	—	—	2	3	2	0	1
	化膿性子宮筋炎	—	—	—	—	—	7	9	12	10	12
	子宮筋層の限局性ヘモジデリン沈着	—	—	—	—	—	1	0	0	1	0
	子宮留水症(子宮角内腔拡張)	—	—	—	—	—	1	2	3	1	1
	子宮内膜膿瘍	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	子宮内膜腺過形成	—	—	—	—	—	1	1	0	1	1
	限局性子宮内膜腺拡張	—	—	—	—	—	2	0	0	0	0
子宮内膜腺嚢胞状拡張	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0	

単位：変化を観察した動物数（総括表より）

—：検査せず

アンダーライン：太線枠内の個々の所見を合わせた所見または動物数（統計検定対象）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

— 腫瘍性変化（屠殺動物） —

性		雄					雌					
		(ppm)	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
投与群		(mg/kg/日)	0	5.9	17.9	55.8	165.0	0	6.3	19.4	63.2	204.6
肝臓	肝癌(M)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
肺	肺腺腫(B)		0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
全身	悪性リンパ腫(M)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副腎	髓質腺腫(B)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
下垂体	色素嫌性細胞腫(B)		3	2	2	3	6	8	11	4	6	6
膵臓	ラ氏島腺腫(B)		0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
甲状腺	明細胞腫(B)		0	0	0	1	0	0	0	2	0	0
	ろ胞細胞腺腫(B)		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
精巣	間細胞腫(B)		0	1	1	0	0	—	—	—	—	—
皮膚	線維肉腫(M)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	付属器腺腫(B)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳腺	線維腺腫(B)		1	0	1	0	0	5	4	1	4	2
	乳腺癌(M)		0	0	0	0	0	0	1	0	0	6
	線維腫(B)		0	0	0	0	0	1	2	2	1	2
骨	骨肉腫(M)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋	線維肉腫(M)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹腔内	線維肉腫(M)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平滑筋	平滑筋腫(B)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄	神経膠腫(B)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	検査動物数		31	26	31	28	30	30	34	33	29	34
	腫瘍数	良性	5	4	6	4	7	14	19	10	11	10
		悪性	2	0	1	0	0	0	1	0	0	6
	腫瘍総数		7	4	8	4	7	14	20	10	11	16

単位：変化を観察した動物数（総括表より）

—：検査せず

検査動物数：6、12及び24か月時計画殺動物

(B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

— 腫瘍性変化（死亡動物） —

性		雄					雌					
		0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000	
投与群	(ppm)	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000	
	(mg/kg/日)	0	5.9	17.9	55.8	165.0	0	6.3	19.4	63.2	204.6	
肝臓	肝癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
肺	肺腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
全身	悪性リンパ腫(M)	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	
副腎	髓質腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
下垂体	色素嫌性細胞腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
膵臓	ラ氏島腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
甲状腺	明細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	ろ細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
精巣	間細胞腫(B)	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—	
皮膚	線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	付属器腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
乳腺	線維腺腫(B)	0	1	1	0	0	4	1	2	6	1	
	乳腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	
	線維腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
骨	骨肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
筋	線維肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
腹腔内	線維肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
平滑筋	平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
脊髄	神経膠腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
合計	検査動物数	4	2	3	5	2	7	4	8	7	2	
	腫瘍数	良性	0	1	1	1	0	5	1	2	6	1
		悪性	1	0	2	1	1	1	0	2	1	1
	腫瘍総数	1	1	1	2	1	6	1	4	7	2	

単位：変化を観察した動物数（総括表より）

—：検査せず

検査動物数：途中死亡動物

(B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

－ 腫瘍性変化（全動物） －

性		雄					雌					
		(ppm)	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
投与群		(mg/kg/日)	0	5.9	17.9	55.8	165.0	0	6.3	19.4	63.2	204.6
肝臓	肝癌(M)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
肺	肺腺腫(B)		0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
全身	悪性リンパ腫(M)		2	0	0	0	1	1	0	0	0	1
副腎	髓質腺腫(B)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
下垂体	色素嫌性細胞腫(B)		3	2	2	4	6	8	11	4	6	6
膵臓	ラ氏島腺腫(B)		0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
甲状腺	明細胞腫(B)		0	0	0	1	0	0	0	2	0	0
	ろ胞細胞腺腫(B)		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
精巣	間細胞腫(B)		0	1	1	0	0	—	—	—	—	—
皮膚	線維肉腫(M)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	付属器腺腫(B)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
乳腺	線維腺腫(B)		1	1	2	0	0	9	5	↓3	10	3
	乳腺癌(M)		0	0	0	0	0	0	1	2	1	↑6
	線維腫(B)		0	0	0	0	0	1	2	2	1	2
骨	骨肉腫(M)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
筋	線維肉腫(M)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腹腔内	線維肉腫(M)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
平滑筋	平滑筋腫(B)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄	神経膠腫(B)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	検査動物数		35	28	34	33	32	37	38	41	36	36
	腫瘍数	良性	3	5	7	5	7	19	20	↓12	17	11
		悪性	5	↓0	3	1	1	1	1	2	1	↑7
	腫瘍総数		8	5	10	6	8	20	21	14	18	18
	担腫瘍動物数		8	5	9	6	8	16	13	13	14	14

単位：変化を観察した動物数（総括表より）

—：検査せず

検査動物数：6、12及び24か月時計画動物に加えて腫瘍の疑いのある途中死亡・切迫殺動物も含む。

(B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性／発癌性試験 (資料No. 11)

試験機関：

[G L P 対応]

報告書作成年

検体の純度：

供試動物： ラット(6週齢) 1群雌雄各70匹

試験開始時の体重は、雄181～220 g、雌133～160 gであった。

試験開始12か月後に各群雌雄各20匹を中間屠殺した。

投与期間： 2か年間

投与開始；

投与方法： 検体を少量の基礎飼料(Certified Rodent Chow #5002)に加えてHobartミキサー中で5分間混合し、プレミックスを調製した。このプレミックスにさらに飼料を加え、twin shell型の混和機で20分間混和して、0、100、400及び1200 ppmの濃度の検体混合飼料を調製した。検体混合飼料は毎週、新鮮な飼料を調製し、2か年間にわたって自由摂取させた。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般症状及び死亡率；一般症状及び生死を毎日2回以上観察した。

各群雌雄ともに、全試験期間を通じて検体投与に関連した変化は認められなかった。

死亡動物数は次頁の表のとおりであり、各群雌雄ともに検体投与に関連した死亡動物の増加は認めなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

MCPBエチルのラットを用いた慢性毒性/発癌性試験における死亡率

性別	雄				雌			
	0	100	400	1200	0	100	400	1200
投与群 (ppm)								
観察期間	0/70	0/70	0/70	0/70	0/70	1/70	1/70	0/70
0 - 13	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	1.4%	1.4%	0 %
14 - 26	0/70 0 %	2/70 2.9%	1/70 1.4%	2/70 2.9%	1/70 1.4%	1/70 1.4%	1/70 1.4%	0/70 0 %
27 - 39	0/70 0 %	3/70 4.3%	2/70 2.9%	2/70 2.9%	3/70 4.3%	2/70 2.9%	1/70 1.4%	1/70 1.4%
40 - 52	1/70 1.4%	4/70 5.7%	4/70 5.7%	3/70 4.3%	4/70 5.7%	3/70 4.3%	2/70 2.9%	3/70 4.3%
53 - 65*	3/50 6.0%	9/50 18.0%	5/50 10.0%	4/50 8.0%	7/50 14.0%	7/50 14.0%	4/50 8.0%	4/50 8.0%
66 - 78	5/50 10.0%	15/50 30.0%	11/50 22.0%	7/50 14.0%	15/50 30.0%	14/50 28.0%	9/50 18.0%	13/50 26.0%
79 - 91	16/50 32.0%	23/50 46.0%	18/50 36.0%	16/50 32.0%	18/50 36.0%	24/50 48.0%	18/50 36.0%	15/50 30.0%
92 - 104	28/50 56.0%	35/50 70.0%	29/50 58.0%	24/50 48.0%	28/50 56.0%	35/50 70.0%	32/50 64.0%	25/50 50.0%

上段：死亡動物数/供試動物数、 下段：死亡率(%)

\* : 途中解剖動物数(20匹)を除く

体重変化；試験開始前、試験第1週から16週までは週1回、その後は4週間毎に1回全生存動物の体重を測定した。

体重変化の結果を次頁の表にしめす。

1200 ppm投与群雌における平均体重は試験1週から試験68週まで、試験76週及び試験100週に、対照群に比較し有意に低かった。また、同群雄においても試験1週から試験7週まで、その後は時々有意な体重の低値が見られた。その他の検体投与群の平均体重は対照群と同様であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

MCPBエチルのラットを用いた慢性毒性/発癌性試験における体重変化 (単位: g)

性別	雄				雌			
	0	100	400	1200	0	100	400	1200
投与群 (ppm)								
観察期間								
0	202	203	201	202	145	145	147	146
1	277	275	274	269**	184	184	184	178**
4	403	407	397	389**	250	253	251	240**
8	500	511	493	485	297	298	297	282**
12	559	571	554	543	324	324	323	303**
16	607	622	595	591	347	347	346	323**
20	644	656	631	623	363	365	362	333**
24	660	670	647	636	373	375	371	340**
28	677	690	662	656	380	381	380	348**
32	700	714	687	681	400	404	399	363**
36	716	723	698	692	410	412	410	373**
40	723	729	704	697	414	424	417	374**
44	731	740	715	707	424	435	429	384**
48	749	764	730	724	438	445	445	397**
52	749	767	735	727	444	450	447	405**
56	749	765	716	730	470	454	467	413**
60	757	777	746	743	478	469	478	424**
64	768	786	755	761	485	479	478	425**
68	788	788	775	768	497	482	487	435*
72	788	794	771	759	498	473	492	440
76	784	785	767	751	510	474	517	456*
80	781	770	758	754	513	460	500	462
84	762	760	740	753	505	463	508	465
88	751	736	724	739	509	469	510	460
92	734	755	738	730	522	467	523	465
96	719	743	716	721	510	480	497	461
100	711	749	761	732	531	514	489	447*
104	686	709	718	703	495	471	485	440

Dunnnett多重比較法 \*、\*\* :  $p \leq 0.05$ 、 $p \leq 0.01$ 水準で減少

摂餌量、食餌効率及び検体摂取量；各動物の摂餌量の測定を試験第1週から16週までは週1回、その後は4週間毎に1回実施した。これと同じ間隔で、摂餌量と体重値から検体摂取量を計算し、さらに試験第1週から16週については食餌効率を算出した。

摂餌量結果を次頁の表にしめす。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

MCPBエチルのラットを用いた慢性毒性/発癌性試験における摂餌量

性別	雄							
	0		100		400		1200	
投与群 (ppm)	I	II	I	II	I	II	I	II
観察期間								
1	96.4	26.7	96.8	26.6	96.6	26.5	95.2	25.6**
4	70.1	28.2	70.4	28.6	71.3*	28.3	73.2**	28.5
8	55.6	27.8	56.3	28.7	56.7*	27.9	58.0**	28.1
12	48.9	27.2	48.5	27.7	49.4	27.4	50.6**	27.4
16	43.7	26.6	42.3**	26.3	42.8	25.5	43.8	25.8
20	41.3	26.7	40.2*	26.4	41.8	26.1	42.3	26.2
24	39.6	26.1	37.5**	25.3	39.6	25.4	40.5	25.7
28	41.0	27.7	40.0	27.5	40.6	26.8	41.8	27.2
32	38.4	26.7	37.5	26.7	38.4	26.2	39.6	26.7
36	37.4	26.8	35.5**	25.6*	37.1	25.6*	38.0	26.0
40	37.4	27.0	36.2	26.5	37.7	26.4	38.0	26.0
44	38.0	27.4	38.2	28.1	39.1	27.8	37.5	26.5
48	37.4	27.6	36.8	27.9	37.2	27.0	36.1	26.0**
52	38.7	28.5	36.7*	27.9	38.9	28.4	37.0*	26.7**
56	40.0	29.8	36.5**	27.9*	41.7	28.7	40.3	29.2
60	40.0	30.1	38.5	29.8	41.9*	30.8	39.7	29.4
64	36.6	27.7	35.5	27.7	38.2*	28.5	37.1	28.1
68	37.2	29.1	35.8	27.8	38.0	29.2	36.0	27.5**
72	36.8	28.8	38.3	30.2	38.4*	29.3	37.6	28.4
76	38.0	29.5	37.5	29.7	39.2	29.4	38.7	28.8
80	38.0	29.4	37.9	29.1	38.7	29.0	37.9	28.4
84	38.1	28.7	38.1	29.0	36.5	27.2	38.4	28.9
88	37.0	27.3	39.7	28.6	38.1	27.4	38.0	27.9
92	34.9	25.0	36.9	27.9	37.1	27.1	38.5	27.7
96	38.7	27.9	38.7	38.3	37.7	26.1	38.8	27.8
100	35.6	25.1	35.5	26.1	38.0	28.2	36.8	26.8
104	38.6	25.5	38.2	26.8	42.1	29.2	41.6	28.7

I : 体重あたりの平均摂餌量 (g/kg体重/日)、 II : 動物1匹あたりの摂餌量 (g/匹/日)

Dunnell多重比較法 \*、\*\* :  $p \leq 0.05$ 、 $p \leq 0.01$ 水準で有意差



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

MCPBエチルのラットを用いた慢性毒性/発癌性試験における摂餌量

性別	雌							
	0		100		400		1200	
投与群 (ppm)	I	II	I	II	I	II	I	II
観察期間								
1	108.8	20.0	110.6	20.3	106.9	19.6	104.9**	18.7**
4	84.3	21.1	87.3**	22.0	86.8**	21.8	88.2**	21.2
8	71.5	21.3	71.2	21.2	71.8	21.4	73.1	20.6
12	63.8	20.7	63.9	20.7	63.1	20.4	65.0	19.7*
16	57.8	20.2	58.3	20.2	56.1	19.4	57.7	18.6**
20	54.8	19.8	56.0	20.4	54.1	19.6	57.5**	19.1
24	53.0	19.8	52.4	19.6	53.5	19.8	57.1**	19.3
28	55.3	21.0	54.0	20.6	55.3	20.8	58.4**	20.2
32	53.2	21.2	51.7	20.8	52.4	20.8	56.0*	20.2
36	52.6	21.3	51.4	21.0	51.1	20.8	55.4*	20.6
40	51.7	21.2	50.8	21.3	51.3	21.2	54.7**	20.3
44	52.9	22.2	52.2	22.5	51.2	21.7	56.6**	21.6
48	52.4	22.6	49.4*	21.8	49.4*	21.7	53.1	20.9**
52	53.9	23.6	51.6	22.9	52.0	23.1	57.2*	23.0
56	54.4	25.4	51.7*	23.1**	52.0*	24.1	59.2**	24.2
60	53.1	25.1	52.2	24.1	51.7	24.4	58.2**	24.3
64	47.9	23.1	46.0	21.9	47.1	22.4	49.5	20.9
68	48.9	23.9	44.7	21.6*	47.1	22.5	49.5	21.3*
72	49.1	24.1	46.5	21.8	48.1	23.0	53.0	22.7
76	51.4	25.6	47.8	22.3**	48.3	24.7	55.4	24.7
80	48.1	24.3	47.0	21.3	45.9	23.2	52.2	23.3
84	49.1	24.5	47.2	21.7	47.9	24.0	53.1	24.1
88	46.2	23.3	48.0	22.2	47.6	23.8	52.4	23.1
92	44.9	22.9	50.5	22.7	45.6	23.7	53.2*	23.4
96	43.9	22.4	47.2	22.3	44.7	21.9	53.0**	22.7
100	43.7	22.1	41.0	20.7	41.6	20.2	43.0	18.8
104	50.4	23.9	41.7	19.3	44.0	21.4	53.9	22.8

I : 体重あたりの平均摂餌量 (g/kg体重/日)、 II : 動物1匹あたりの摂餌量 (g/匹/日)  
Dunnett多重比較法 \*、\*\* :  $p \leq 0.05$ 、 $p \leq 0.01$ 水準で有意差

1200 ppm投与群雌において体重あたりの平均摂餌量 (g/kg体重/日) が対照群に比較してわずかに増加することが散見された。しかし、動物1匹あたりの摂餌量 (g/匹/日) ではわずかな低下も散見された。

その他の投与群の摂餌量は対照群と同様であった。食餌効率 は検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

申請者注 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

検体摂取量は以下の表のとおりであった。

MCPBエチルのラットを用いた慢性毒性/発癌性試験における検体摂取量

投与群 (ppm)	0		100		400		1200	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検体摂取量 (mg/kg/日)	0.00	0.00	4.69	6.02	19.22	23.92	57.91	76.12

眼科学的検査；試験開始前の期間中に1回と試験終了前に、獣眼科医が各動物の眼科学的検査を実施した。

その結果、検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

血液学的検査；試験6、12、18及び24か月時に各群雌雄各10匹を対象として、眼窩静脈叢から採血し、以下の項目について検査した。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、MCH、MCV、MCHC、総白血球数及び白血球分類、血小板数、網状赤血球数

次頁の表に対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を示した。

その結果、検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

18か月時の100 ppm投与群雌の赤血球数及び1200 ppm投与群雌の網状赤血球数がわずかではあるが有意に減少した。24か月時の1200 ppm投与群雌のリンパ球がわずかに増加したが、これら有意な変動は用量依存性がないか、または一時的な変動で、検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

血液学的検査結果

投与群 (ppm)	100								400								1200							
	雄				雌				雄				雌				雄				雌			
検査時期(月後)	6	12	18	24	6	12	18	24	6	12	18	24	6	12	18	24	6	12	18	24	6	12	18	24
赤血球数	-	-	-	-	-	-	85 ↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
網状赤血球数	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	56 ↓	-
白血球数	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	123 ↑

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数を示す  
 Dunnett多重比較法    ↑(↓) : p≤0.05水準で増加(減少)  
                              - : 対照群と比較して差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

生化学的検査；試験6、12、18及び24か月時に各群雌雄各10匹を対象として、眼窩静脈叢から採血し、以下の項目について検査した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アルカリフォスファターゼ(ALP)、乳酸脱水素酵素(LDH)、クレアチニンホスホキナーゼ(CPK)、グルコース、尿素窒素、総ビリルビン、コレステロール、アルブミン、グロブリン(計算による)、A/G比(計算による)、総蛋白、蛋白電気泳動、クレアチニン、トリグリセライド、リン脂質、赤血球グルタチオン、尿酸、カルシウム、ナトリウム、カリウム、クロール、無機リン

次頁の表に対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を示した。

その結果、検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

100 ppm投与群雌におけるカリウムの僅かな減少(12か月時のみ)、100 ppm投与群雌(12か月時)及び1200 ppm投与群雌(18か月時のみ)におけるリンの減少、1200 ppm投与群雄(12か月時)、100 ppm投与群雌(6か月時)及び1200 ppm投与群雌(18、24か月時)におけるALPの増加が認められた。ALTは、雄では1200 ppm投与群で6、12、18か月時にのみ値が高く、雌では400 ppm投与群の12か月時の値にわずかな増加と100 ppm投与群の24か月時の値に減少が認められた。LDHは1200 ppm群雌の12か月時の値のみ低かった。CPKは1200 ppm投与群雌で12か月時にのみ低かったが、クレアチニンは、1200 ppm群雌では6か月時及び12か月時に、400 ppm群雌では12か月時にのみ、非常にわずかな増加が認められた。リン脂質は1200 ppm投与群の雌ではいずれの検査時点でも、雄では6か月時及び12か月時に有意な減少が認められ、400 ppm投与群雄では6か月時にのみ有意な減少が認められた。コレステロールについては、雄では6か月時と12か月時に400 ppm投与群及び1200 ppm投与群で、雌では6か月時にのみ1200 ppm投与群で減少が認められた。グルタチオンは1200 ppm群雌で6、12、24か月時に有意な増加が認められた。これら有意な変動は用量依存性がないか、または一時的な変動で、検体投与によると影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

生化学的検査結果

投与群 (ppm)	100								400								1200							
	雄				雌				雄				雌				雄				雌			
検査時期 (月後)	6	12	18	24	6	12	18	24	6	12	18	24	6	12	18	24	6	12	18	24	6	12	18	24
カリウム	-	-	-	-	-	94 ↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
リン	-	-	-	-	-	92 ↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	83 ↓	-
ALP	-	-	-	-	141 ↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	138 ↑↑	-	-	-	-	174 ↑	224 ↑
総ビリルビン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50 ↓	-	-	-
ALT	-	-	-	-	-	-	-	61 ↓	-	-	-	-	-	191 ↑	-	-	194 ↑↑	176 ↑	194 ↑↑	-	-	-	-	-
乳酸脱水素酵素	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	71 ↓	-	-
CPK	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	71 ↓	-	-
クレアチニン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	117 ↑	-	-	-	-	-	-	120 ↑↑	117 ↑	-	-
リン脂質	-	-	-	-	-	-	-	-	80 ↓	-	-	-	-	-	-	-	77 ↓↓	67 ↓↓	-	-	72 ↓	77 ↓	61 ↓	64 ↓
トリグリセライド	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	39 ↓	-	-
尿酸	-	-	-	-	-	60 ↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	39 ↓	-	-
コレステロール	-	-	-	-	-	-	-	-	75 ↓	78 ↓	-	-	-	-	-	-	74 ↓	59 ↓↓	-	-	75 ↓	-	-	-
グルタチオン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	117 ↑↑	116 ↑↑	-	114 ↑

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数を示す

Dunnett多重比較法 ↑(↓)、↑(↓) : p ≤ 0.05、p ≤ 0.01水準で増加(減少)水準で増加(減少)

- : 対照群と比較して差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

尿検査；試験6、12、18及び24か月時に血液学的検査及び生化学的検査を行った動物を対象として、検査前の一晩絶食期間中に尿を採取し、以下の項目について検査した。

尿量、色、外見、pH、重量オスモル濃度、比重、蛋白、グルコース、ケトン、ウロビリノーゲン、亜硝酸塩、ビリルビン、潜血、鏡検(尿沈渣)

その結果、検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

肉眼的検査；試験12か月時の中間屠殺動物として各群雌雄各20匹、試験終了時の全生存動物、途中死亡動物ならびに瀕死状態屠殺動物を対象として、剖検・肉眼的検査を行った。

主な肉眼的検査所見を次頁の表にしめす。

その結果、検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。計画屠殺動物、試験中に死亡した動物あるいは瀕死状態で屠殺した動物に認められた肉眼的変化のすべては、自然発生的あるいは偶発的、瀕死期のものと考えられた。それら変化の大部分は、本系統ラットのこの年齢の非投与対照動物に通常認められる所見であった。

申請者注：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

MCPBエチルのラットを用いた慢性毒性／発癌性試験における  
主な肉眼的検査所見（12か月計画屠殺）

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	100	400	1200	0	100	400	1200
検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20
副腎	肥大	0	0	0	0	2	2	1	0
眼	角膜混濁	0	0	0	0	0	0	0	0
腎臓	顆粒腎	1	1	1	1	0	0	1	0
	嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0
	腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0
	小結節	0	1	0	0	0	0	0	1
肝臓	病巣（暗色）	2	2	2	0	3	4	7	0
	病巣（淡色）	2	1	2	1	2	0	2	0
	腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0
	小結節	0	0	0	0	0	1	0	0
肺	病巣（暗色）	3	0	0	0	1	0	0	0
	病巣（淡色）	4	1	2	2	3	4	3	3
	腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0
	小結節	0	0	0	0	0	0	0	0
乳腺	乳瘤	0	0	0	0	1	0	3	0
	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0
	腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巣	嚢胞	—	—	—	—	0	0	1	0
脾臓	小結節	0	0	0	0	0	0	0	0
下垂体	肥大	1	0	0	0	1	4	0	2
	小結節	0	0	1	0	0	0	0	0
精囊	縮小	0	0	0	0	—	—	—	—
皮膚 (皮下)	腫瘤	0	0	0	0	1	2	1	1
	小結節	0	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0
	小結節	1	0	0	0	0	0	0	0
	肥大	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣	縮小	0	3	0	1	—	—	—	—
	小結節	0	0	0	0	—	—	—	—
子宮	小結節	—	—	—	—	1	2	0	2
	腫瘍	—	—	—	—	0	0	0	0
	嚢胞	—	—	—	—	0	1	2	1
子宮頸部	腫瘤	—	—	—	—	0	0	0	0
膣	腫瘍	—	—	—	—	0	0	0	0
	小結節	—	—	—	—	0	1	0	0
ジンバル	腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0

単位：変化を観察した動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

MCPBエチルのラットを用いた慢性毒性/発癌性試験における  
主な肉眼的検査所見 (0~24か月途中死亡・瀕死状態屠殺)

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	100	400	1200	0	100	400	1200
検査動物数		28	36	30	24	29	36	32	25
副腎	肥大	0	4	2	0	3	7	9	3
眼	角膜混濁	2	5	5	2	1	0	4	4
腎臓	顆粒腎	12	14	7	↓ 4	10	↓ 5	↓↓ 2	↓ 2
	嚢胞	0	0	1	0	0	2	1	0
	腫瘤	0	0	0	0	0	1	0	0
	小結節	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	病巣 (暗色)	5	3	3	4	7	8	5	3
	病巣 (淡色)	5	9	5	4	1	6	↑ 7	2
	腫瘤	0	2	0	0	0	1	0	0
	小結節	0	1	1	1	0	0	0	0
肺	病巣 (暗色)	1	0	2	0	1	5	0	1
	病巣 (淡色)	4	4	5	4	5	2	7	5
	腫瘤	0	1	0	1	0	0	0	0
	小結節	0	0	0	1	1	1	2	3
乳腺	乳瘤	0	0	1	0	4	2	1	0
	嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0
	腫瘤	0	0	0	0	1	0	0	0
卵巣	嚢胞	—	—	—	—	0	0	1	3
膵臓	小結節	0	2	1	1	0	0	0	0
下垂体	肥大	11	14	9	14	17	25	23	14
	小結節	0	0	0	0	1	0	0	0
精囊	縮小	4	4	2	4	—	—	—	—
皮膚 (皮下)	腫瘤	0	4	↑ 5	↑ 4	10	18	18	11
	小結節	0	0	0	2	0	2	0	0
脾臓	腫瘤	0	0	0	0	0	0	1	0
	小結節	0	0	0	2	0	1	0	0
	肥大	2	4	3	2	3	5	6	4
精巣	縮小	3	5	2	3	—	—	—	—
	小結節	0	0	0	0	—	—	—	—
子宮	小結節	—	—	—	—	0	0	0	0
	腫瘍	—	—	—	—	1	1	2	1
	嚢胞	—	—	—	—	2	3	2	1
子宮頸部	腫瘤	—	—	—	—	1	1	1	0
膣	腫瘍	—	—	—	—	0	0	1	0
	小結節	—	—	—	—	0	0	0	1
ジンバル	腫瘤	0	0	1	0	0	0	0	0

単位 : 変化を観察した動物数

】



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

MCPBエチルのラットを用いた慢性毒性/発癌性試験における  
主な肉眼的検査所見 (24か月計画屠殺)

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	100	400	1200	0	100	400	1200
検査動物数		22	14	20	26	21	14	18	25
副腎	肥大	0	0	1	1	6	3	4	5
眼	角膜混濁	6	4	7	9	3	3	2	1
腎臓	顆粒腎	7	4	4	4	2	0	0	0
	嚢胞	3	3	1	3	1	0	0	0
	腫瘤	0	0	0	0	1	0	0	0
	小結節	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	病巣 (暗色)	10	7	10	6	10	6	6	↓ 5
	病巣 (淡色)	2	3	0	1	1	2	4	2
	腫瘤	1	1	0	0	0	0	0	0
	小結節	0	0	0	0	0	0	1	0
肺	病巣 (暗色)	0	0	1	0	0	0	0	0
	病巣 (淡色)	6	6	6	13	3	5	↑ 8	9
	腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0
	小結節	0	0	0	0	0	0	0	0
乳腺	乳瘤	0	0	0	0	2	0	1	0
	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0
	腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巣	嚢胞	—	—	—	—	2	1	1	5
膵臓	小結節	0	0	0	0	0	0	0	0
下垂体	肥大	4	0	6	2	11	10	10	11
	小結節	0	0	0	0	0	0	0	0
精囊	縮小	1	1	0	1	—	—	—	—
皮膚 (皮下)	腫瘤	7	3	3	3	15	11	14	11
	小結節	0	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0
	小結節	0	0	0	0	0	0	1	0
	肥大	3	0	0	0	0	1	0	1
精巣	縮小	0	1	1	1	—	—	—	—
	小結節	1	0	0	0	—	—	—	—
子宮	小結節	—	—	—	—	0	0	1	0
	腫瘍	—	—	—	—	3	0	1	2
	嚢胞	—	—	—	—	7	4	3	↓ 2
子宮頸部	腫瘤	—	—	—	—	0	1	0	1
膣	腫瘍	—	—	—	—	0	0	0	0
	小結節	—	—	—	—	0	0	0	0
ジンバル	腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0

単位 : 変化を観察した動物数

]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

MCPBエチルのラットを用いた慢性毒性/発癌性試験における  
主な肉眼的検査所見 (0~24か月全動物)

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	100	400	1200	0	100	400	1200
検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	70
副腎	肥大	0	4	3	1	11	12	14	8
眼	角膜混濁	8	9	12	11	4	3	6	2
腎臓	顆粒腎	20	19	12	↓ 9	12	5	↓ 3	↓↓ 2
	嚢胞	3	3	3	3	1	2	1	0
	腫瘤	0	0	0	0	1	1	0	0
	小結節	0	1	0	0	0	0	0	1
肝臓	病巣 (暗色)	17	12	15	10	20	18	18	↓ 8
	病巣 (淡色)	9	13	7	6	4	8	↑ 13	4
	腫瘤	1	3	0	0	0	1	0	0
	小結節	0	1	1	1	0	1	1	0
肺	病巣 (暗色)	4	0	3	0	2	5	0	1
	病巣 (淡色)	14	11	13	19	11	11	18	17
	腫瘤	0	1	0	1	0	0	0	0
	小結節	0	0	0	1	1	1	2	3
乳腺	乳瘤	0	0	1	0	7	2	5	↓↓ 0
	嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0
	腫瘤	0	0	0	0	1	0	0	0
卵巣	嚢胞	—	—	—	—	2	1	3	↑ 8
膵臓	小結節	0	2	1	1	0	0	0	0
下垂体	肥大	16	14	15	16	29	39	33	27
	小結節	0	0	1	0	1	0	0	0
精囊	縮小	5	5	2	5	—	—	—	—
皮膚 (皮下)	腫瘤	7	7	8	7	26	31	33	23
	小結節	0	0	0	2	0	2	0	0
脾臓	腫瘤	0	0	0	0	0	0	1	0
	小結節	1	0	0	2	0	1	1	0
	肥大	5	4	3	2	3	6	6	5
精巣	縮小	3	9	3	5	—	—	—	—
	小結節	1	0	0	0	—	—	—	—
子宮	小結節	—	—	—	—	1	2	1	2
	腫瘍	—	—	—	—	4	1	3	3
	嚢胞	—	—	—	—	9	8	7	4
子宮頸部	腫瘤	—	—	—	—	1	2	1	1
膣	腫瘍	—	—	—	—	0	0	1	0
	小結節	—	—	—	—	0	1	0	1
ジンバル	腫瘤	0	0	1	1	0	0	0	0

単位 : 変化を観察した動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

臓器重量；試験12か月時の中間屠殺動物として各群雌雄各20匹、試験終了時の全生存動物対象として、以下の臓器について重量の測定を行った。また、体重及び脳重量に対する相対重量比を算出した。

脳、肺／主気管支(2)、心臓、腎臓(2)、肝臓、精巣(2)、精巣上体(2)、  
胸腺、副腎(2)、卵巣(2)、甲状腺／上皮小体(2)、下垂体、脾臓、  
前立腺、子宮

対照群と比較して、統計的に有意差の認められた臓器を次頁の表に示した。

その結果、検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

12か月中間屠殺動物の測定では、100 ppm投与群雄において甲状腺の重量と相対重量比(対体重比)に有意な低下が認められた。しかし、400 ppm及び1200 ppm投与群雄ではこれと同様の変化がみられなかったため、検体投与に関連したものではないと考えられた。1200 ppm投与群雌の卵巣の重量が有意に増加した。この変化は、この群の1匹に卵巣嚢胞が合ったことに起因すると考えられた。試験終了時にはこれと同様の変化がみられなかったことから、この卵巣重量の増加は検体投与に関連したものではないと考えられた。その他に相対重量比に散発的に有意差が認められたが、それらは生物学的変動によるものと思われた。

最終屠殺時の測定では、投与群間に、体重あるいは臓器重量に有意差は認められなかった。相対重量比では少数の臓器で有意差が認められたが、これらは生物学的変動によるものと思われ、検体投与に関連したものではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

臓器重量及び相対重量比結果 雄

検査時期 (月後)	12									24								
	100			400			1200			100			400			1200		
検査項目	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
体重	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
副腎	—	91 ↓	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
精巣上体	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	85 ↓	—	—	—	—
甲状腺/上皮小体	91 ↓	91 ↓	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

臓器重量及び相対重量比結果 雌

検査時期 (月後)	12									24								
	100			400			1200			100			400			1200		
検査項目	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
体重	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
卵巢	—	—	—	—	—	—	119 ↑	122 **	119 ↑	—	—	—	—	—	—	—	136 **	—
下垂体	—	—	—	—	81 ↓	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
胸腺	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	77 ↓	—	—	—	—	—	—
甲状腺/上皮小体	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	124 ↑	—

I : 重量、 II : 対体重比、 III : 対脳重量比  
 Dunnett多重比較法 ↑(↓)、\*(,.) : p≤0.05、p≤0.01水準で増加(減少)  
 — : 対照群と比較して差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

病理組織学的検査；試験12か月時及び試験終了時に屠殺した対照群と1200 ppm投与群の全動物、及び試験期間中に死亡あるいは瀕死状態で屠殺した動物すべてを対象として、以下の臓器について病理組織学的検査を行った。

さらに、100 ppm及び400 ppm投与群動物では、\*印の組織について病理組織学的検査を行った。

副腎(2)、大動脈、骨(大腿骨)、骨髓(大腿骨)、脳(前脳、中脳、後脳)、視神経を含む眼(2)、食道、胃(腺胃部及び非腺胃部)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、卵巣(2)、精巣及び精巣上体(2)、心臓、腎臓\*(2)、肝臓\*(2葉)、肺\*及び主気管支(2)、リンパ節(縦隔洞、腸間膜、所属リンパ節\*)、乳腺(雌のみ)、膵臓、下垂体、前立腺及び貯精囊(2)、唾液腺(顎下唾液腺及び顎下リンパ節)、坐骨神経、骨格筋(大腿)、皮膚、脊髄(頸髄、胸髄、腰髄)、脾臓、胸骨、胸腺部、甲状腺/上皮小体複合体、気管、膀胱、子宮、組織塊\*、肉眼的病変\*

次頁以降に主な病理組織学的検査所見(非腫瘍性変化)及びに主な病理組織学的検査所見(腫瘍性変化)を示した。

その結果、検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

計画屠殺動物、試験中に死亡した動物あるいは瀕死状態で屠殺した動物に認められた病理組織学的変化のすべては、自然発生的あるいは偶発的、瀕死期のものと考えられた。それら変化の大部分は、本系統ラットのこの週齢の非投与対照動物に通常認められる所見であった。また、試験期間中に死亡あるいは瀕死状態で屠殺した動物の死亡原因の多くは、本系統ラットのこの週齢の動物に通常認められる自然発生性の病気に起因したものであった。

腫瘍性病変としては、本系統ラットで通常認められる病変であり、腫瘍発現頻度の統計解析の結果、検体の投与あるいは投与量に関連した増加傾向あるいは腫瘍頻度の増加の証拠は認められなかった。検体投与群雄において褐色細胞腫の有意な減少が認められた。これら有意な変動は用量依存性がない変動で、検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数は次頁のとおりであり、検体投与による影響は認められなかった。

申請者注：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

MC P Bエチルのラットを用いた慢性毒性／発癌性試験における  
腫瘍性病変の発生頻度

性		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	100	400	1200	0	100	400	1200
検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	70
腫瘍数	良性	55	47	31	51	83	86	80	70
	悪性	3	8	10	10	10	10	8	13
腫瘍総数		58	55	41	61	93	96	88	83
腫瘍動物数		39	35	32	43	51	54	47	51

以上の結果、MC P Bエチルの2か年間飼料混入投与によるラットを用いた慢性毒性／発癌性試験における影響としては、1200 ppm投与群雌における体重の低値及び雄における体重の一時的な低値が認められた。

本試験における無毒性量は、400 ppm(雄：19.22 mg/kg/日 雌：23.92 mg/kg/日)と推定した。

また、検体投与による発癌性はないものと判断した。

申請者注：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

MCPBエチルのラットを用いた慢性毒性／発癌性試験における  
 主な病理組織学的検査所見 雄 非腫瘍性変化

検査時期(月後)		12か月計画屠殺			
投与群 (ppm)		0	100	400	1200
検査動物数		20	20	20	20
副腎	皮質脂肪変性	0	—	—	0
	皮質空胞化	2	—	—	2
	皮質結節性過形成	2	—	—	0
	髓質過形成	0	—	—	0
骨髓	過形成	0	—	—	2
脳	脳室拡張	0	—	—	0
眼	角膜炎	1	—	—	0
心臓	心筋繊維症	8	↓ 0	—	9
腎臓	進行性腎症	8	↓ 2	↓↓ 1	↓↓ 1
	腎盂炎	1	0	0	0
肝臓	胆管線維症	1	0	0	2
	うっ血	2	1	0	0
	海綿状変性	2	0	0	2
	脂肪変性	2	2	2	1
肺	肺胞細胞浸潤	2	0	1	0
	慢性間質炎	1	1	0	1
	血管石灰化	6	↓ 0	↓ 1	5
膵臓	腺房萎縮	0	—	—	3
下垂体	過形成	3	0	0	2
脾臓	髓外造血	0	—	0	1
精巣	精細管萎縮	0	3	—	1

単位 : 変化を観察した動物数      — : 検査せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

MCPBエチルのラットを用いた慢性毒性／発癌性試験における  
 主な病理組織学的検査所見 雄 非腫瘍性変化

検査時期(月後)		0～24か月途中死亡・瀕死状態屠殺			
投与群 (ppm)		0	100	400	1200
検査動物数		28	36	30	24
副腎	皮質脂肪変性	2	1	2	0
	皮質空胞化	10	11	9	7
	皮質結節性過形成	6	.. 0	.. ↓ 0	1
	髓質過形成	4	6	1	1
骨髓	過形成	14	17	16	13
脳	脳室拡張	10	.. 2	5	10
眼	角膜炎	5	8	11	5
心臓	心筋繊維症	22	25	20	14
腎臓	進行性腎症	20	25	18	.. 6
	腎盂炎	4	6	5	2
肝臓	胆管線維症	9	10	5	8
	うっ血	5	5	4	4
	海綿状変性	11	7	.. ↓ 1	5
	脂肪変性	7	7	4	↓ 1
肺	肺胞細胞浸潤	3	5	5	3
	慢性間質炎	3	3	2	1
	血管石灰化	25	31	25	↓ 16
膵臓	腺房萎縮	7	5	2	.. 0
下垂体	過形成	3	4	3	2
脾臓	髓外造血	2	7	5	5
精巣	精細管萎縮	5	7	3	3

単位 : 変化を観察した動物数



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

MCPBエチルのラットを用いた慢性毒性／発癌性試験における  
 主な病理組織学的検査所見 雄 非腫瘍性変化

検査時期(月後)		24か月計画屠殺			
投与群 (ppm)		0	100	400	1200
検査動物数		22	14	20	26
副腎	皮質脂肪変性	0	—	—	0
	皮質空胞化	12	—	—	14
	皮質結節性過形成	7	—	—	3
	髓質過形成	7	—	—	6
骨髓	過形成	6	—	—	7
脳	脳室拡張	0	—	—	2
眼	角膜炎	8	6	6	7
心臓	心筋繊維症	15	—	—	22
腎臓	進行性腎症	22	14	↓ 15	↓ 16
	腎盂炎	1	1	3	1
肝臓	胆管線維症	11	7	7	12
	うっ血	10	7	10	6
	海綿状変性	7	7	10	6
	脂肪変性	3	0	1	1
肺	肺胞細胞浸潤	6	4	6	10
	慢性間質炎	4	4	4	↓ 0
	血管石灰化	21	13	17	22
睪臓	腺房萎縮	4	—	—	11
下垂体	過形成	5	0	↓ 0	7
脾臓	髓外造血	5	0	—	2
精巣	精細管萎縮	1	1	2	1

単位 : 変化を観察した動物数 — : 検査せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

MCPBエチルのラットを用いた慢性毒性／発癌性試験における  
 主な病理組織学的検査所見 雄 非腫瘍性変化

検査時期(月後)		0～24か月全動物			
投与群 (ppm)		0	100	400	1200
副腎	皮質脂肪変性	2/70	(1/36)	(2/30)	0/70
	皮質空胞化	24/70	(11/36)	(9/30)	23/70
	皮質結節性過形成	15/70	(0/36)	(0/30)	↓ 4/70
	髓質過形成	11/70	(6/36)	(1/30)	7/70
骨髓	過形成	20/70	(17/36)	(16/30)	22/70
脳	脳室拡張	10/70	(2/36)	(5/30)	12/70
眼	角膜炎	14/70	(14/36)	(17/30)	12/70
心臓	心筋繊維症	45/70	(25/56)	(20/30)	45/70
腎臓	進行性腎症	50/70	41/70	↓ 34/70	.. 23/70
	腎盂炎	6/70	7/70	8/70	3/70
肝臓	胆管線維症	21/70	17/70	12/70	22/70
	うっ血	17/70	13/70	14/70	10/70
	海綿状変性	20/70	14/70	11/70	13/70
	脂肪変性	12/70	9/70	7/70	↓ 3/70
肺	肺胞細胞浸潤	11/70	9/70	12/70	13/70
	慢性間質炎	8/70	8/70	6/70	↓ 2/70
	血管石灰化	52/70	44/70	43/70	43/70
睪臓	腺房萎縮	11/70	(5/36)	(2/30)	14/70
下垂体	過形成	11/70	↓ 4/70	↓ 3/70	11/70
脾臓	髓外造血	7/70	7/70	5/70	8/70
精巣	精細管萎縮	6/70	11/70	5/70	5/70

単位：変化を観察した動物数/検査した動物数

( )：統計検定実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

MCPBエチルのラットを用いた慢性毒性／発癌性試験における  
 主な病理組織学的検査所見 雌 非腫瘍性変化

検査時期(月後)		12か月計画屠殺			
投与群 (ppm)		0	100	400	1200
検査動物数		20	20	20	20
副腎	皮質脂肪変性	3	0	0	0
	血嚢胞	3	2	1	4
	皮質空胞化	0	0	0	0
	皮質結節性過形成	0	0	0	0
骨髄	過形成	1	—	—	0
脳	脳室拡張	0	—	—	0
眼	角膜炎	0	—	—	0
心臓	心筋線維症	3	—	—	2
腎臓	結石	0	0	1	3
	小結石	7	0	↓ 1	2
	進行性腎症	3	0	1	1
	腎盂炎	0	0	0	0
肝臓	胆管線維症	1	0	0	0
	うっ血	2	3	2	0
	壊死	0	0	0	0
	脂肪変性	2	1	0	1
肺	肺胞細胞浸潤	2	3	1	4
	慢性間質炎	0	0	0	0
	血管石灰化	4	1	0	0
乳腺	乳腺嚢胞	1	0	3	1
下垂体	過形成	1	0	—	2
脾臓	髄外造血	0	—	0	0
甲状腺	濾胞細胞過形成	0	—	—	0
子宮	ポリープ	1	0	0	3

単位 : 変化を観察した動物数 — : 検査せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

MCPBエチルのラットを用いた慢性毒性／発癌性試験における  
 主な病理組織学的検査所見 雌 非腫瘍性変化

検査時期(月後)		0～24か月途中死亡・瀕死状態屠殺			
投与群 (ppm)		0	100	400	1200
検査動物数		29	36	32	25
副腎	皮質脂肪変性	8	7	4	4
	血嚢胞	14	20	23	12
	皮質空胞化	4	5	1	1
	皮質結節性過形成	2	4	5	1
骨髓	過形成	14	13	14	13
脳	脳室拡張	5	↑ 15	↑ 18	6
眼	角膜炎	2	7	5	3
心臓	心筋線維症	11	11	9	5
腎臓	結石	17	22	24	15
	小結石	9	6	6	↓ 2
	進行性腎症	15	11	↓ 7	↓ 2
	腎盂炎	1	7	↑ 9	3
肝臓	胆管線維症	3	4	3	1
	うっ血	7	7	4	4
	壊死	4	7	5	2
	脂肪変性	7	9	4	↓ 1
肺	肺胞細胞浸潤	8	4	7	4
	慢性間質炎	3	2	2	0
	血管石灰化	18	25	23	14
乳腺	乳腺嚢胞	6	4	3	1
下垂体	過形成	3	3	4	2
脾臓	髄外造血	9	8	11	11
甲状腺	濾胞細胞過形成	1	4	2	3
子宮	ポリープ	0	2	2	0

単位 : 変化を観察した動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

MCPBエチルのラットを用いた慢性毒性／発癌性試験における  
 主な病理組織学的検査所見 雌 非腫瘍性変化

検査時期(月後)		24か月計画屠殺			
投与群 (ppm)		0	100	400	1200
検査動物数		21	14	18	25
副腎	皮質脂肪変性	6	↓ 0	3	6
	血嚢胞	17	↓ 4	↓ 4	19
	皮質空胞化	2	0	0	5
	皮質結節性過形成	4	1	0	3
骨髄	過形成	6	↓ 0	↓ 0	6
脳	脳室拡張	4	—	—	6
眼	角膜炎	4	1	2	4
心臓	心筋線維症	13	—	—	14
腎臓	結石	15	12	14	17
	小結石	3	0	4	3
	進行性腎症	10	7	5	6
	腎盂炎	1	4	4	7
肝臓	胆管線維症	2	3	0	5
	うっ血	10	6	6	↓ 5
	壊死	0	2	3	1
	脂肪変性	4	2	3	4
肺	肺胞細胞浸潤	2	2	↑ 7	↑ 10
	慢性間質炎	5	2	↓ 0	5
	血管石灰化	15	10	12	14
乳腺	乳腺嚢胞	1	1	2	1
下垂体	過形成	3	0	0	4
脾臓	髓外造血	6	↓ 0	↓ 0	3
甲状腺	濾胞細胞過形成	6	↓ 0	—	↓ 1
子宮	ポリープ	5	2	1	2

単位 : 変化を観察した動物数 — : 検査せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

MCPBエチルのラットを用いた慢性毒性/発癌性試験における  
主な病理組織学的検査所見 雌 非腫瘍性変化

検査時期(月後)		0~24か月全動物			
投与群 (ppm)		0	100	400	1200
副腎	皮質脂肪変性	17/70	↓ 7/70	↓ 7/70	10/70
	血嚢胞	34/70	26/70	28/70	35/70
	皮質空胞化	6/70	5/70	1/70	6/70
	皮質結節性過形成	6/70	5/70	5/70	4/70
骨髓	過形成	21/70	(13/50)	(14/50)	19/70
脳	脳室拡張	9/70	(15/36)	(18/32)	12/70
眼	角膜炎	6/70	(8/70)	(7/70)	7/70
心臓	心筋線維症	27/70	(11/36)	(9/32)	21/70
腎臓	結石	32/70	34/70	39/70	35/70
	小結石	19/70	.. 6/70	11/70	.. 7/70
	進行性腎症	28/70	18/70	↓ 13/70	↓ 9/70
	腎盂炎	2/70	↑↑ 11/70	** 13/70	* 10/70
肝臓	胆管線維症	6/70	7/70	3/70	6/70
	うっ血	19/70	16/70	12/70	↓ 9/70
	壊死	4/70	9/70	8/70	3/70
	脂肪変性	13/70	12/70	7/70	6/70
肺	肺胞細胞浸潤	12/70	9/70	15/70	18/70
	慢性間質炎	8/70	4/70	↓ 2/70	5/70
	血管石灰化	37/70	36/70	35/70	28/70
乳腺	乳腺嚢胞	8/70	5/70	8/70	3/70
下垂体	過形成	7/70	3/70	4/70	8/70
脾臓	髓外造血	15/70	8/70	11/70	14/70
甲状腺	濾胞細胞過形成	7/70	(4/36)	(2/32)	4/70
子宮	ポリープ	6/70	4/70	3/70	5/70

単位 : 変化を観察した動物数/検査した動物数

( ) : 統計検定実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

MCPBエチルのラットを用いた慢性毒性/発癌性試験における

主な病理組織学的検査所見 一腫瘍性変化 雄 期間別一

検査時期(月後)		0 ~ 12								12 ~ 24							
投与群 (ppm)		0		100		400		1200		0		100		400		1200	
検査動物数		A 1	B 20	A 5	B 20	A 4	B 20	A 3	B 20	A 27	B 22	A 31	B 14	A 26	B 20	A 21	B 26
副腎	髄質褐色細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	3	8	7	0	3	0	0	2
血液リンパ系	悪性リンパ腫	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0
肝臓	肝細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	肝細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
乳腺	腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	線維腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
膵臓	島細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
下垂体	腺腫	1	1	0	1	0	1	0	1	17	9	19	1	15	7	17	14
精巣	間質細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	1	0	2
甲状腺	小胞状腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	傍濾胞細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0

単位 : 変化を観察した動物数

A : 試験期間中の途中死亡動物 + 瀕死状態屠殺動物数

B : 計画屠殺動物数(12か月時または24か月時)

主な病理組織学的検査所見 一腫瘍性変化 雌 期間別一

検査時期(月後)		0 ~ 12								12 ~ 24							
投与群 (ppm)		0		100		400		1200		0		100		400		1200	
検査動物数		A 4	B 20	A 3	B 20	A 2	B 20	A 3	B 20	A 25	B 21	A 33	B 14	A 30	B 18	A 22	B 25
副腎	髄質褐色細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
血液リンパ系	悪性リンパ腫	2	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0
肝臓	肝細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
乳腺	腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	4	2	5	2	3	5	3	1
	線維腺腫	0	0	0	1	0	1	0	0	7	13	16	9	16	13	8	11
	腺癌	0	0	0	1	1	0	0	0	3	1	2	1	1	1	2	2
下垂体	腺腫	0	1	1	3	0	0	0	1	20	17	27	10	24	10	16	18
甲状腺	小胞状腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	傍濾胞細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	1	0	0	0	0
	傍濾胞細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
子宮	ポリープ	0	1	0	0	0	0	0	3	0	5	2	2	2	1	0	2
子宮頸部	ポリープ	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
	間質細胞肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

単位 : 変化を観察した動物数

A : 試験期間中の途中死亡動物 + 瀕死状態屠殺動物数

B : 計画屠殺動物数(12か月時または24か月時)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

主な病理組織学的検査所見 一腫瘍性変化 全期間一

性		雄				雌			
検査時期(月後)		0 ~ 24				0 ~ 24			
投与群(ppm)		0	100	400	1200	0	100	400	1200
副腎	髄質褐色細胞腫	11/69	7/36	3/30	↓ 2/69	1/70	0/70	0/70	1/70
	腺腫	※	※	※	※	6/70	7/70	8/70	4/70
乳腺	線維腺腫	※	※	※	※	20/70	25/70	29/70	19/70
	腺癌	※	※	※	※	4/70	3/70	2/70	4/70
	腺腫	28/70	21/36	↑ 23/36	32/69	37/70	↑ 41/49	↑ 34/42	35/69
精巣	間質細胞腫	3/70	1/40	1/32	2/70	—	—	—	—
甲状腺	小胞状腺腫	0/70	0/36	0/31	2/70	1/70	1/50	0/32	0/70
子宮	ポリープ	—	—	—	—	6/70	4/44	3/41	5/70

註：観察動物数/検査動物数 —：検査せず

Fisherの直接法 ↑(↓)、\*(.)：p≤0.05、p≤0.01水準で増加(減少)

※：採材せず



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

3) イヌを用いた慢性経口毒性試験

(資料No. 12)

試験機関：  
報告書作成年

検体の純度：

供試動物： 犬、1群雌雄各5匹、開始時月齢約5.5か月  
投与開始6か月後に各群雌雄各2匹を中間屠殺した。なお、最高投与群の3000 ppm群動物は著しい体重減少のため全例を切迫屠殺した。

投与期間：2年間

投与方法：検体を0、100、300、1000及び3000 ppmの濃度で飼料に混入し、24か月間において随時摂食させた。飼料は毎週1回調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般症状及び死亡率；一般症状及び生死を毎日観察した。

3000 ppm投与群の全例において、検体投与に直接起因する体重減少と飼料摂取量の低下による嗜眠及び衰弱が認められた。なお、雄4/5、雌5/5匹を10週時までに、残り雄1匹を27週時にそれぞれ切迫屠殺した。

その他の投与群では異常所見は認められなかった。

全例を切迫屠殺した3000 ppm投与群に加え、対照群雄1匹が71週後に非限局性腹膜炎で死亡した。

体重変化；投与開始から毎週1回体重を測定した。

全例切迫屠殺した3000 ppm投与群において投与開始1週間から体重減少が認められ、その傾向は切迫屠殺時まで継続した。また、全試験期間をとおして、1000 ppm投与群雌雄で明らかな、また300 ppm群雌で僅かではあるが明らかな体重増加抑制が認められた。

その他の投与群では検体投与に起因する影響は認められなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を週1回測定した。

3000 ppm投与群雌雄で中程度の摂餌量の低下が切迫屠殺するまで認められた以外、他の投与群においては検体投与の影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した1日当たりの平均検体摂取量は、以下の表のとおりである。

MCPBエチルのイヌを用いた慢性毒性における検体摂取量

投与群 (ppm)	0		100		300		1000	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検体摂取量 (mg/kg/日)	0.00	0.00	3.3	3.5	10.2	10.5	38.5	41.0

なお、切迫屠殺した3000 ppm群の屠殺時までの1日当たりの平均検体摂取量は、雄で83.4 mg/kg、雌で83.6 mg/kgであった。

血液学的検査；試験開始直前、ならびに3、6、9、12、18及び24か月時に各群各動物より採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、血色素量、白血球分画

次頁の表に対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を示した。

その結果、検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

1000 ppm投与群雌の6か月時の検査で、赤血球数、ヘモグロビン値及びヘマトクリット値の有意な増加が、300 ppm投与群雄の3か月及び6か月時の検査で赤血球数の有意な増加が、100 ppm投与群雌の6か月時の検査で、白血球分画リンパ球の有意な減少が認められたが、これら有意な変動は用量依存性がないか、または一時的な変動で、検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

なお、切迫屠殺した3000 ppm投与群では雄1匹のみ2回(3か月及び6か月時)の検査時採血をしたが、考察の対象から除外した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

MCPBエチルのイヌを用いた慢性毒性における主な血液学的検査結果

測定項目	測定時期		3か月	6か月	9か月	12か月	18か月	24か月
	投与群	性						
赤血球	100 ppm	雌	—	—	—	—	—	—
		雄	—	—	—	—	—	—
	300 ppm	雌	—	—	—	—	—	—
		雄	↑ 111	↑ 110	—	—	—	—
	1000 ppm	雌	—	↑↑ 184	—	—	—	—
		雄	—	—	—	—	—	—
ヘモグロビン	100 ppm	雌	—	—	—	—	—	—
		雄	—	—	—	—	—	—
	300 ppm	雌	—	—	—	—	—	—
		雄	—	—	—	—	—	—
	1000 ppm	雌	—	↑ 112	—	—	—	—
		雄	—	—	—	—	—	—
ヘマトクリット	100 ppm	雌	—	—	—	—	—	—
		雄	—	—	—	—	—	—
	300 ppm	雌	—	—	—	—	—	—
		雄	—	—	—	—	—	—
	1000 ppm	雌	—	↑ 111	—	—	—	—
		雄	—	—	—	—	—	—
白血球分画 リンパ球	100 ppm	雌	—	↓ 67	—	—	—	—
		雄	—	—	—	—	—	—
	300 ppm	雌	—	—	—	—	—	—
		雄	—	—	—	—	—	—
	1000 ppm	雌	—	—	—	—	—	—
		雄	—	—	—	—	—	—

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数を示す  
t 検定 ↑(↓)、↑\*(. .) :  $p \leq 0.05$ 、 $p \leq 0.01$ 水準で増加(減少)  
— : 対照群と比較して差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

生化学的検査；血液学的検査に用いた血液について、以下の項目について検査した。

アルカリフォスファターゼ、トランスアミナーゼ(AST、ALT)、  
総コレステロール、血糖、血清尿素窒素、総蛋白、  
血漿コリンエステラーゼ活性(18か月時及び24か月時)、  
脳コリンエステラーゼ活性(24か月時)

次頁の表に対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を示した。

その結果、1000 ppm投与群雌雄での血糖の有意な低下、全投与群雌雄での尿素窒素の有意な増加、300 ppm投与群雄及び1000 ppm雌雄での総コレステロールの有意な増加以外は一時的変動によるものと考えられた。

100 ppm投与群での尿素窒素の有意な増加は、投与開始前の測定値でも有意ではないが、やや高い値を示したこと(対照群に比べ、雌112%、雄118%)、及び24か月時の対照群雄の値が7.0 mg/100 mLと低値であったこと、雌雄について試験期間を通し有意差が散発的であったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

なお、切迫屠殺した3000 ppm投与群雄1匹については血液学的検査結果と同様、考察の対象から除外した。

1000 ppm投与群雄の血漿及び脳コリンエステラーゼ活性の有意ではない僅かな低下が、300 ppm投与群雌での脳コリンエステラーゼ活性が有意差のない僅かな低下がみられたが、検体投与に直接起因するとの判断は困難であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

MCPBエチルのイヌを用いた慢性毒性における主な生化学的検査結果

測定項目	測定時期		3か月	6か月	9か月	12か月	18か月	24か月
	投与群	性						
血糖値	100 ppm	雌	—	—	—	—	—	—
		雄	—	—	—	—	—	—
	300 ppm	雌	—	—	—	—	—	—
		雄	—	—	—	—	—	—
	1000 ppm	雌	—	—	—	—	↓ 83	▼ 80
		雄	—	—	↓ 88	↓ 91	↓ 84	—
尿素窒素	100 ppm	雌	—	↑ 137	—	—	↑ 130	—
		雄	↑ 146	—	—	↑ 168	—	↑ 261
	300 ppm	雌	↑↑ 126	▲ 179	↑ 136	—	—	↑ 164
		雄	↑ 145	—	—	—	▲ 148	↑ 233
	1000 ppm	雌	↑↑ 146	▲ 137	↑ 154	—	↑ 157	—
		雄	▲ 175	—	↑↑ 168	↑ 223	↑ 195	—
AST	100 ppm	雌	—	—	—	—	—	—
		雄	↑ 131	—	—	—	—	—
	300 ppm	雌	—	—	—	—	—	—
		雄	—	—	—	—	—	—
	1000 ppm	雌	—	—	—	—	—	—
		雄	↑ 190	—	—	—	—	—
ALT	100 ppm	雌	—	—	—	—	—	—
		雄	—	—	—	—	—	—
	300 ppm	雌	—	—	↑ 161	↑ 137	—	—
		雄	—	—	—	—	—	—
	1000 ppm	雌	—	—	—	—	—	—
		雄	↑↑ 181	↑ 146	—	—	—	—
コレステロール	100 ppm	雌	—	—	—	—	—	—
		雄	—	↑↑ 125	—	—	↑ 119	—
	300 ppm	雌	—	—	—	—	—	↑ 157
		雄	↑ 122	↑ 129	—	—	—	—
	1000 ppm	雌	↑↑ 150	↑ 128	↑ 171	↑ 140	↑ 158	↑ 151
		雄	↑ 113	—	↑ 144	↑ 143	↑ 131	↑ 152

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数を示す  
t検定 ↑(↓)、↑(.), ▼(▲) : p≤0.05、p≤0.01、p≤0.001水準で増加(減少)  
— : 対照群と比較して差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

肝及び腎機能検査；血液学的検査と同時期にBSP及びPSP法により肝及び腎機能検査を行った。

以下の表に対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を示した。

MCPBエチルのイヌを用いた慢性毒性における肝及び腎機能検査結果

測定項目	測定時期		3か月	6か月	9か月	12か月	18か月	24か月
	投与群	性						
肝機能検査 BSP	100 ppm	雌	—	↓ 55	—	—	—	—
		雄	—	—	—	—	—	—
	300 ppm	雌	—	—	—	—	—	↑ 166
		雄	—	—	—	—	—	—
	1000 ppm	雌	—	—	—	—	—	↑ 186
		雄	—	—	—	—	↑ 208	—
腎機能検査 PSP	100 ppm	雌	—	—	.. 76	—	—	—
		雄	—	—	—	↓ 42	—	—
	300 ppm	雌	—	—	—	—	—	—
		雄	—	↓ 80	—	—	—	—
	1000 ppm	雌	.. 52	.. 69	↓ 59	↓ 48	↓ 58	—
		雄	—	.. 72	—	↓ 43	.. 48	—

表中の数値は変動の日安として対照群を100とした場合の数を示す  
t検定 ↑(↓)、\*(..) :  $p \leq 0.05$ 、 $p \leq 0.01$ 水準で増加(減少)  
— : 対照群と比較して差なし

腎機能検査において、1000 ppm投与群雌で3か月、6か月、9か月、12か月及び18か月時で、同雄で6か月、12か月及び18か月時で有意なPSP排泄率の低下が認められた。その他検体投与に起因する影響は認められなかった。

なお、切迫屠殺した3000 ppm投与群については、血液学的検査結果と同様、考察の対象より除外した。

尿検査；血液学的検査と同時期に採尿し、以下の項目について検査した。

pH、蛋白、糖、比重、尿沈渣(鏡検)

次頁の表に対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

MCPBエチルのイヌを用いた慢性毒性における尿検査結果

測定項目	測定時期		3か月	6か月	9か月	12か月	18か月	24か月
	投与群	性						
尿比重	100 ppm	雌	—	—	—	—	—	—
		雄	—	—	—	—	—	—
	300 ppm	雌	—	—	—	—	—	—
		雄	—	—	—	—	—	—
	1000 ppm	雌	—	↓ 98	—	—	—	—
		雄	—	↓ 99	—	—	—	—

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数を示す  
 t検定 ↑(↓) :  $p \leq 0.05$ 水準で増加(減少)  
 — : 対照群と比較して差なし

その結果、1000 ppm投与群雌雄で6か月の検査で尿比重の有意な低値が見られたが、一時的な変動で、検体投与によると考えられる変化は認められなかった。なお、切迫屠殺した3000 ppm投与群については、血液学的検査結果と同様、考察の対象から除外した。

解剖所見；試験6か月時の中間屠殺動物、試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物または切迫屠殺動物を対象として検査を行った。

その結果、対照群の途中死亡動物の腹部に漿液血液状の貯留が認められたほか、対照群を含む数例に肉眼的に変化が認められたが、通常認められる変化で検体投与に起因するものとは考えられなかった。

臓器重量；試験6か月時の中間屠殺動物、試験終了時の全生存動物及び切迫屠殺動物を対象として、以下の臓器について重量の測定を行った。また、体重及び脳重量に対する相対重量比を算出した。

肝臓、脳、腎臓、心臓、肺、脾臓、精巣、卵巣、副腎、甲状腺、下垂体

その結果、3000 ppm投与群の肝、腎、肺及び脳対体重比の有意ではない増加が認められたが、これは検体投与に起因する体重減少に伴うものと考えられた。その他、検体投与による考えられる変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

病理組織学的検査；全中間屠殺動物及び試験終了時の全生存動物ならびに自己融解していない死後発見動物を対象として、以下の臓器について病理組織学的検査を行った。

肝臓、脳、腎臓、心臓、肺、脾臓、精巣、卵巣、副腎、甲状腺、下垂体、大動脈、盲腸、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、胆のう、リンパ節(頸部、腸間膜)、結腸、食道、胃、膵臓、前立腺、唾液腺、坐骨神経、筋肉、脊髄、気管、膀胱、子宮

その結果、切迫屠殺した3000 ppm投与群雄動物全例の生殖腺において性的成熟前期の状態、もしくは精子形成の初期段階の精細管の胚上皮に多発性またはび慢性の変化が認められたが、この変化は動物が若齢ないしは飢餓による衰弱によるものと考えられる。このことは精巣重量が軽かったことから裏付けられる。

中間屠殺動物に認められた変化は自然発生疾患による病変であって、対照群を含む全群で散見された。

試験終了時の屠殺動物では、検体投与の結果、1000 ppm投与群雌雄各2例で、肝類洞の炎症性細胞による限局性ないし多発性の浸潤、及び少数の肝細胞の変性と壊死、また、腎皮質尿細管上皮細胞細胞質の色素沈着が認められた。

300 ppm投与群雌1例雄2例で肝類洞の亜急性の炎症性細胞による点状ないし多発性の浸潤が認められた。さらに、腎臓では近位尿細管に限定した尿細管上皮細胞の細胞質中に黄褐色の非複屈折性色素(恐らくリポフスチン)の量の増大が全投与群全動物に認められた。これは特に1000 ppm投与群において著しく、100 ppm投与群では多発性ではあったがび慢性ではなかったことから検体投与の影響としなかった。

以上の結果、MCPBエチルのイヌを用いた2か年間慢性経口毒性試験における影響としては、3000 ppm投与群雌雄全例における体重減少、摂餌量の低下、それに伴う嗜眠及び衰弱、肝臓、腎臓、肺及び脳の対体重比増加が認められ、投与10週時までに9匹を、残り雄1匹も27週時にそれぞれ切迫屠殺した。1000 ppm投与群雌雄における体重増加の抑制、血糖の低下、尿素窒素及びコレステロールの増加、腎機能検査PSP排泄率低下、肝類洞の炎症性細胞浸潤及び変性と壊死、腎皮質尿細管上皮細胞細胞質の色素沈着に関する病理組織学的検査における所見、300 ppm投与群雌における僅かな体重増加抑制、同群雌雄における尿素窒素の増加、雄におけるコレステロールの増加、肝類洞の炎症性細胞浸潤及び変性と壊死、腎皮質尿細管上皮細胞細胞質の色素沈着が認められた。

当試験における

無毒性量は 100 ppm(雄： 3.3mg/kg/日、雌： 3.5mg/kg/日)  
と推定した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

MCPBエチルのイヌを用いた慢性毒性における  
 主な病理組織学的検査所見 — 雄 — 1

検査時期		6か月（含切迫屠殺）					2年間（含死亡）			
投与群（ppm）		0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000
検査動物数		2	2	2	2	5	3	3	3	3
腎臓	片側限局性腎盂上皮及び上皮下の単核細胞浸潤	+	1	0	0	0	0	0	0	0
	両側限局性腎盂上皮及び上皮下の単核細胞浸潤	+	1	0	0	0	0	0	0	0
	両側限局性上皮及び上皮下の単核細胞浸潤	+	0	0	0	1	0	0	0	0
	片側限局性腎盂上皮下の単核細胞浸潤	+	0	0	0	0	0	1	1	0
	両側限局性腎盂上皮下の単核細胞浸潤	+	0	0	0	0	0	0	0	1
	両側多発性腎盂上皮下及び上皮内の単核細胞浸潤	+~ ++	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎盂上皮及び上皮下の単核細胞浸潤	計	*	*	*	*	*	1	1	1
	両側限局性尿管の内腔に小結石石灰化	+	0	0	0	0	1	1	2	0
	両側尿管の内腔に小結石石灰化	+	0	0	0	0	0	0	0	1
	尿管の内腔に小結石石灰化	計	*	*	*	*	*	1	2	1
	両側限局性髓外造血	+	0	0	0	0	0	1	0	0
	両側性多発性皮質尿管上皮細胞細胞質の黄褐色色素沈着	++	0	0	0	0	0	0	2	0
	両側性多発性皮質尿管上皮細胞細胞質の黄褐色色素沈着	++~ +++	0	0	0	0	0	0	1	1
	両側性多発性皮質尿管上皮細胞細胞質の黄褐色色素沈着	+++	0	0	0	0	0	0	0	1
	両側性多発性皮質尿管上皮細胞細胞質の黄褐色色素沈着	+++~ ++++	0	0	0	0	0	0	0	1
	両側性びまん性皮質尿管上皮細胞細胞質の黄褐色色素沈着	+++~ ++++	0	0	0	0	0	0	0	2
	両側性皮質尿管上皮細胞細胞質の暗黄褐色色素沈着	+++~ ++++	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮質尿管上皮細胞細胞質の色素沈着	計	*	*	*	*	*	0	↑3	↑3
	両側タンパク性尿管円柱	+	0	0	0	0	0	0	0	1
類洞における単核細胞及び好中球のわずかな浸潤病巣	+	0	0	0	0	0	0	0	1	
肝臓	孤立病巣門脈好酸球浸潤と胆管増殖	++	1	0	0	0	0	0	0	
	限局性変性と空胞化を含む肝細胞と関連した類洞マクロファージを伴う肝細胞壊死の個々又は小集団の肝細胞、黄色細胞質色素沈着	++~ +++	0	0	0	0	1	0	0	
	限局性細胞質色素沈着を伴う類洞のびまん性マクロファージ（クッパー細胞）過形成	+~ ++	0	0	0	0	0	1	0	
	類洞における単核細胞浸潤の小病巣	+	0	0	0	0	0	0	0	
	類洞における単核細胞浸潤の小病巣	++~ +++	0	0	0	0	0	0	1	
	類洞の単核細胞及び好中球浸潤小病巣	+	0	0	0	0	0	0	1	
	類洞における炎症性細胞浸潤	計	*	*	*	*	*	0	0	

単位：変化を観察した動物数 \*：対照群動物数が2匹のため有意差検定不能  
 Fisherの直接確立検定（片側）↑（↓）、\*（.）：p≤0.05、p≤0.01水準で増加（減少）【申請者にて実施】  
 グレード分け：+：ごく軽度、++：軽度、+++：中等度、++++：重度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

主な病理組織学的検査所見 一雄-2

検査時期		6か月（含切迫屠殺）					2年間（含死亡）				
投与群（ppm）		0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	
検査動物数		2	2	2	2	5	3	3	3	3	
肝臓 (続き)	限局性類洞の単核細胞及び好中球浸潤	+~++	0	0	0	0	0	0	0	1	
	限局性類洞での髓外造血	+	0	0	0	0	1	0	0	0	
	びまん性小葉中心性の好中球浸潤に関連した肝細胞壊死と変性	++	0	0	0	0	1	0	0	1	
	限局性肝細胞小集団の変性及び個々の壊死	+~+++	0	0	0	0	0	0	0	1	
	肝細胞の変性及び壊死	計	*	*	*	*	*	0	0	0	2
	限局性類洞マクロファージの空胞化と細胞質内に黄褐色色素沈着をする肝細胞	+~+++	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	多発性類洞マクロファージの空胞化と細胞質内に黄褐色色素沈着をする肝細胞	++	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	類洞マクロファージの空胞化と細胞質内に黄褐色色素沈着をする肝細胞	計	*	*	*	*	*	0	0	0	2
前立腺	亜急性～慢性限局性間質前立腺炎と前立腺膀胱炎	+	1	0	0	0	0	0	0	0	
	多発性亜急性～慢性間質前立腺膀胱炎を伴う前立腺炎	++	0	1	0	0	0	0	0	0	
	限局性亜急性間質から腺の前立腺膀胱炎を伴う前立腺炎	+	0	0	1	0	0	0	0	0	
	急性限局性前立腺炎		0	0	0	0	0	0	1	0	
	急性化膿を伴う前立腺炎	+++~++++	0	0	0	0	0	1	0	0	
	亜急性限局性間質性前立腺炎	+	0	0	0	1	0	0	0	0	
	多発性亜急性～慢性間質から腺の前立腺膀胱炎を伴う前立腺炎	++	0	0	0	1	0	0	0	0	
	前立腺炎	計	*	*	*	*	*	0	1	1	0
	限局性間質へのリンパ球浸潤	+~+++	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	限局性間質への単核細胞浸潤	+	0	0	0	0	0	0	1	1	
	限局性間質への単核細胞浸潤	+~+++	0	0	0	0	0	1	0	0	
	多発性間質と腺房内への単核細胞と好中球浸潤	++	0	0	0	0	0	0	1	0	
	リンパ節 (腸間膜)	限局性数個の小寄生虫肉芽腫を伴う皮質と皮質類洞の好酸球浸潤	++	0	1	0	0	0	0	0	0
多発性被膜と皮質の数個の寄生虫肉芽腫を伴う被膜の好酸球浸潤		+	0	0	1	0	0	0	0	0	
限局性被膜の好酸球浸潤		+	0	0	1	0	0	0	0	0	
皮質の小寄生虫肉芽腫			0	0	0	0	1	0	0	0	
皮質の寄生虫肉芽腫			0	0	0	0	1	0	0	0	
孤立性好酸球に取り囲まれた被膜下寄生虫肉芽腫		+	0	0	0	0	0	1	0	0	
限局性類洞の好酸球に取り囲まれた寄生虫肉芽腫			0	0	0	0	0	1	0	0	
好酸球に取り囲まれた寄生虫肉芽腫			*	*	*	*	*	0	2	0	0
盲腸	粘膜への好酸球浸潤を伴う粘膜下層の孤立性寄生虫肉芽腫	+	0	1	0	0	0	0	0	0	

単位：変化を観察した動物数 \*：対照群動物数が2匹のため有意差検定不能  
 Fisherの直接確立検定（片側）↑(↓)、↑(↓)：p≤0.05、p≤0.01水準で増加(減少)【申請者にて実施】  
 グレード分け：+：ごく軽度、++：軽度、+++：中等度、++++：重度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

主な病理組織学的検査所見 一雄-3

検査時期		6か月（含切迫屠殺）					2年間（含死亡）				
投与群（ppm）		0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	
検査動物数		2	2	2	2	5	3	3	3	3	
肺	異質肉肉芽種と関係のある亜急性気管支肺炎の小病巣	+	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺胞腔における寄生線虫類の孤立性病巣（フィラロイデス属）		0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺胞腔の線虫寄生虫（フィラロイデス属）		0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺胞領域の寄生虫肉芽腫小病巣	+	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	気管支周辺炎と慢性肺胞周辺炎の孤立病巣	+	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	限局性慢性気管支周辺炎と慢性肺胞周辺炎	+	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	びまん性滲血と限局性肺胞内出血	+	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	小型孤立性の好酸球に取り囲まれた肉芽腫（寄生虫）	+	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	限局性気管支周辺のリンパ球浸潤	+	0	0	0	0	0	0	0	1	0
脾臓	限局性鉄線維化結節	+	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	びまん性髄外造血の増加	+～++	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	膿肉芽腫		0	0	0	0	0	1	0	0	0
	限局性類洞の滲血	++	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	びまん性滲血	++～+++	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	滲血	計	*	*	*	*	*	0	0	1	1
膀胱	びまん性粘膜過形成	+	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	慢性限局性膀胱炎	+	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	粘膜上皮の限局性反応性過形成を伴った限局性亜急性膀胱炎	++	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	限局性粘膜へのリンパ球と好中球の浸潤		0	0	0	0	1	0	0	0	0
	粘膜過形成に伴う亜急性限局性膀胱炎	+～++	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	粘膜過形成に伴う急性限局性膀胱炎	+～++	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	粘膜過形成に伴うびまん性急性～亜急性膀胱炎	++～+++	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	膀胱炎	計	*	*	*	*	*	0	2	1	0
	限局性粘膜過形成	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1
性腺	多発的精細管の変性と胚上皮のびまん性精子減少症	++～+++	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	両側精細管の胚上皮のびまん性変性	++～+++	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	両側びまん性思春期前期変性（若年性精巣）		0	0	0	0	2	0	0	0	0
	両側限局性輸精管内精母巨細胞のびまん性精子形成欠如	+	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	両側限局性輸精管の胚上皮の変性	+～++	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	両側多発性輸精管の胚上皮の変性	+～++	0	0	0	0	0	0	0	0	1
精巣上体	管内精子の欠損とびまん性形成不完全		0	0	0	0	1	0	0	0	0

単位：変化を観察した動物数 \*：対照群動物数が2匹のため有意差検定不能  
 Fisherの直接確立検定（片側）↑(↓)、↑(↓)：p≤0.05、p≤0.01水準で増加(減少)【申請者にて実施】  
 グレード分け：+：ごく軽度、++：軽度、+++：中等度、++++：重度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

主な病理組織学的検査所見 一雄-4

検査時期		6か月 (含切迫屠殺)					2年間 (含死亡)			
投与群 (ppm)		0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000
検査動物数		2	2	2	2	5	3	3	3	3
回腸	粘膜下層と筋層における寄生虫肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0
下垂体	頭蓋咽頭部嚢胞のムチン残余物	0	0	0	0	0	1	0	0	2
膵臓	移転性サナダムシ幼虫による限局性亜急性膵臓炎	++	0	0	0	0	1	0	0	0
甲状腺	両側限局性間質のリンパ球浸潤	+	0	0	0	0	0	0	1	0
	片側限局性傍濾胞細胞過形成	+	0	0	0	0	0	0	1	0
腸間膜と内臓漿膜	消化管, 膀胱, 副腎の被膜, 肝臓, 腎臓, 膵臓及び精巣の漿膜接合による亜急性炎症	+	0	0	0	0	1	0	0	0

単位 : 変化を観察した動物数

\* : 対照群動物数が2匹のため有意差検定不能

Fisherの直接確立検定 (片側) ↑(↓), ↑↑(..) : p ≤ 0.05, p ≤ 0.01水準で増加(減少) 【申請者にて実施】

グレード分け : + : ごく軽度, ++ : 軽度, +++ : 中等度, ++++ : 重度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

MCPBエチルのイヌを用いた慢性毒性における  
 主な病理組織学的検査所見 —雌— 1

検査時期			6か月（含切迫屠殺）					2年間（含死亡）			
投与群（ppm）			0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000
検査動物数			2	2	2	2	5	3	3	3	3
腎臓	両側限局性尿細管の内腔に小結石石灰化	+	1	0	1	0	0	0	1	0	1
	両側限局性尿細管の内腔に小結石石灰化	+~++	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	尿細管の内腔に小結石石灰化	計	*	*	*	*	*	1	2	0	1
	限局性腎盂上皮及び上皮下の単核細胞浸潤	+	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	片側限局性上皮及び上皮下の単核細胞浸潤	+	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	片側限局性上皮及び上皮下の単核細胞浸潤	++	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	両側びまん性腎盂上皮及び上皮下の単核細胞浸潤	+++~++++	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	両側限局性腎盂上皮下の単核細胞浸潤	+~++	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	両側多発性腎盂上皮下及び上皮内のリンパ細胞及びいくつかの単核細胞浸潤	++	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	両側腎盂上皮下及び上皮内の単核細胞浸潤	++	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	片側びまん性腎盂上皮下及び上皮内の単核細胞浸潤	+~+++	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎盂上皮及び上皮下の単核細胞浸潤	計	*	*	*	*	*	1	1	1	2
	両側髓質尿細管の内腔に小結石石灰化	+	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	両側性限局性皮質尿細管上皮細胞細胞質の黄褐色色素沈着	+~++	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	両側性多発性皮質尿細管上皮細胞細胞質の黄褐色色素沈着	+++~++++	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	両側性多発性皮質尿細管上皮細胞細胞質の黄褐色色素沈着	++++	0	0	0	0	0	0	1	2	0
	両側性びまん性皮質尿細管上皮細胞細胞質の黄褐色色素沈着	++++~+++++	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	両側性びまん性皮質尿細管上皮細胞細胞質の黄褐色色素沈着	+++++	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	両側性皮質尿細管上皮細胞細胞質の暗黄褐色色素沈着	+++	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮質尿細管上皮細胞細胞質の色素沈着	計	*	*	*	*	*	1	3	3	3
片側急性限局性腎盂腎炎	+~++	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
片側タンパク性尿細管円柱	+	0	0	0	0	0	0	2	0	1	
肝臓	限局性門脈から類洞への好酸球、時折単核球（寄生虫病変）の浸潤とその病変付近の少数の肝細胞の壊死に伴う	+	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	類洞の単核細胞及び好中球浸潤小病巣	±	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	類洞の単核細胞及び好中球浸潤小病巣	+	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	類洞における炎症性細胞浸潤	計	*	*	*	*	*	0	0	1	1

単位：変化を観察した動物数

\*：対照群動物数が2匹のため有意差検定不能

Fisherの直接確立検定（片側）↑(↓)、↑(↓)、↑(↓)：p≤0.05、p≤0.01水準で増加(減少)【申請者にて実施】

グレード分け：+：ごく軽度、++：軽度、+++：中等度、++++：重度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

主な病理組織学的検査所見 一雌-2

検査時期		6か月（含切迫屠殺）					2年間（含死亡）				
投与群（ppm）		0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	
検査動物数		2	2	2	2	5	3	3	3	3	
肝臓 （続き）	単核球浸潤を伴う非小葉域の肝細胞の小集団壊死と限局性変性	+	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	限局性肝細胞小集団の変性及び個々の壊死	+~++	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	限局性肝細胞小集団の変性及び個々の壊死	++~ +++	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝細胞の変性及び壊死	計	*	*	*	*	*	0	0	0	2
	限局性類洞マクロファージと肝細胞細胞質内に黄褐色色素沈着をする肝細胞	+~+++	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	限局性類洞マクロファージと肝細胞細胞質内に黄褐色色素沈着をする肝細胞	++	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	限局性類洞マクロファージの空胞化と肝細胞細胞質内に黄褐色色素沈着をする肝細胞	++~ +++	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	類洞マクロファージと肝細胞細胞質内に黄褐色色素沈着をする肝細胞	計	*	*	*	*	*	0	0	0	↑ 3
	リンパ節 （腸間膜）	好酸球浸潤を伴う被膜及び皮質寄生虫肉芽腫	+	1	0	0	0	0	0	0	0
多発性類洞の髓質好酸球浸潤		+++	1	0	0	0	0	0	0	0	0
多発性被膜と皮質の類洞への好酸球浸潤		+	0	1	0	0	0	0	0	0	0
限局性被膜と類洞への好酸球浸潤		+	0	0	0	0	0	0	0	0	1
皮質の小寄生虫肉芽腫		-~+	0	1	0	0	2	0	0	0	0
多数の皮質の寄生虫肉芽腫、限局性被膜と皮質の類洞への好酸球浸潤		++	0	0	0	1	0	0	0	0	0
限局性被膜と被膜下の好酸球浸潤		++	0	0	0	1	0	0	0	0	0
限局性被膜の好酸球浸潤		+~+++	0	0	0	0	0	0	1	0	0
限局性被膜の好酸球浸潤		++	0	0	0	0	1	0	0	0	0
皮質の小寄生虫肉芽腫と類洞滯血		++	0	0	0	0	1	0	0	0	0
好酸球浸潤と小寄生虫肉芽腫		計	*	*	*	*	*	0	1	0	1
大型孤立性の好酸球に取り囲まれた皮質の寄生虫肉芽腫		+	0	0	0	0	0	0	1	0	0
限局性被膜下の好酸球に取り囲まれた寄生虫肉芽腫		+	0	0	0	0	0	0	0	0	1
性腺	片側卵胞嚢胞病巣	+	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肺	急性~亜急性の限局性気管支肺炎	+	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	限局性気管支周辺のリンパ球浸潤	+	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	限局性肺泡マクロファージの凝集	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1
十二指腸	粘膜腺窩の線虫寄生虫（糞線虫症）	+	0	0	0	0	1	0	0	0	0
胃	粘膜滯血	+	0	0	0	0	1	0	0	0	0
唾液腺	限局性間質のリンパ球浸潤	++	0	0	0	0	1	0	0	0	0

単位：変化を観察した動物数

\*：対照群動物数が2匹のため有意差検定不能

Fisherの直接確立検定（片側） ↑(↓)、!!(..): p≤0.05、p≤0.01水準で増加(減少)【申請者にて実施】

グレード分け：+：ごく軽度、++：軽度、+++：中等度、++++：重度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

主な病理組織学的検査所見 一雌一 3

検査時期			6か月（含切迫屠殺）					2年間（含死亡）			
投与群（ppm）			0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000
検査動物数			2	2	2	2	5	3	3	3	3
脾臓	髄外造血	+	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	びまん性髒血	++	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	限局性類洞の髒血	++	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	限局性類洞の髒血	++~++++	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	びまん性類洞の髒血	+++	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	びまん性類洞の髒血	+++~++++	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	髒血		*	*	*	*	*	0	1	1	2
下垂体	頭蓋咽頭部嚢胞のムチン残余物		0	0	0	0	0	0	1	1	0

単位：変化を観察した動物数

\*：対照群動物数が2匹のため有意差検定不能

Fisherの直接確立検定（片側）↑（↓）、||（.）： $p \leq 0.05$ 、 $p \leq 0.01$ 水準で増加（減少）【申請者にて実施】

グレード分け：+：ごく軽度、++：軽度、+++：中等度、++++：重度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

4) マウスを用いた飼料混入投与による発癌性試験 (資料No. 13)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

検体の純度：

供試動物： マウス(5週齢) 1群雌雄各65匹(主群50匹、衛星群15匹)

試験開始時の体重は、衛星群では雄18.8~22.5g、雌15.6~18.4g、主群では雄18.1~23.4g、雌15.2~19.0gであった。

試験開始52週後に衛星群各群雌雄各10匹を中間屠殺した。

投与期間：78週間

投与開始；

投与方法：検体を基礎飼料(粉末飼料MF)に所定濃度となるように加え、ミキサーで30分間混合攪拌し、0、400、1200及び3600 ppmの濃度の検体混合飼料を調製した。なお、調製時に飼料の飛散防止のため対照群を含む各濃度飼料に2%の割合でコーンオイルを添加した。検体混合飼料は4週に1回の頻度で新鮮な飼料を調製し、78週間にわたって自由摂取させた。

用量設定根拠；



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

観察・検査項目及び結果：

一般症状及び死亡率；一般行動、中毒症状及び生死を毎日1回以上観察した。

各群雌雄ともに、全試験期間を通じて検体投与に関連した症状は認めなかったが、雄において闘争による陰茎、皮膚、肛門の外傷性変化が散見され、それに起因する死亡例が認められた。

死亡動物数は以下表のとおりであり、各群雌雄ともに検体投与に関連した死亡動物の増加は認めなかった。

表1 MCPBエチルのマウスを用いた発癌性試験における死亡率  
衛星群

投与群 (ppm)	0		400		1200		3600	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0 - 13	0/15 0 %	0/15 0 %	0/15 0 %	0/15 0 %	0/15 0 %	0/15 0 %	2/15 13.3%	1/15 6.7%
14 - 26	1/15 6.7%	0/15 0 %	1/15 6.7%	0/15 0 %	4/15 26.7%	0/15 0 %	2/15 13.3%	1/15 6.7%
28 - 52	2/15 13.3%	1/15 6.7%	1/15 6.7%	0/15 0 %	9/15 60.0%	0/15 0 %	5/15 33.3%	1/15 6.7%

主群

投与群 (ppm)	0		400		1200		3600	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0 - 13	3/50 6 %	1/50 2 %	0/50 0 %	0/50 0 %	3/50 6 %	0/50 0 %	1/50 2 %	0/50 0 %
14 - 26	4/50 8 %	1/50 2 %	1/50 2 %	0/50 0 %	3/50 6 %	0/50 0 %	3/50 6 %	0/50 0 %
28 - 52	4/50 8 %	2/50 4 %	2/50 4 %	0/50 0 %	4/50 8 %	0/50 0 %	3/50 6 %	0/50 0 %
54 - 78	6/50 12 %	3/50 6 %	6/50 12 %	5/50 10 %	6/50 12 %	5/50 10 %	5/50 10 %	1/50 2 %

上段：死亡動物数/供試動物数、 下段：死亡率(%)

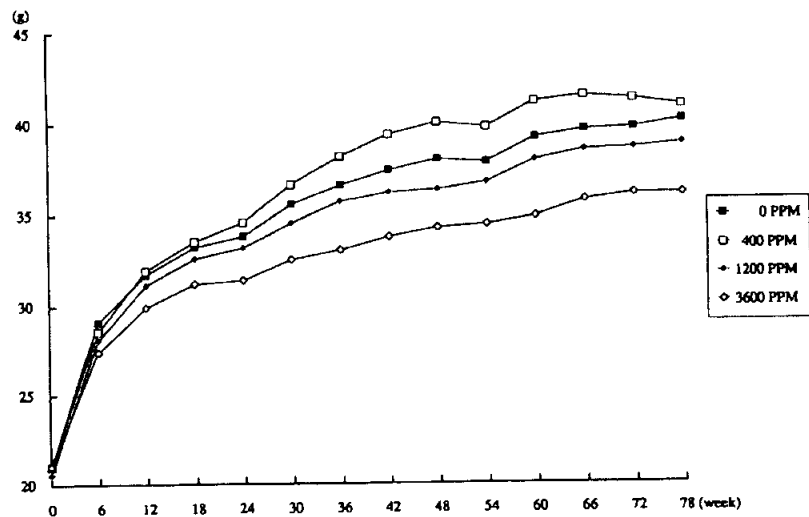
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

体重変化；試験開始前、試験第1週から14週までは週1回、その後は隔週毎に全生存動物の体重を測定した。また、死亡発見時及び計画屠殺当日(約17~20時間絶食後)の体重を測定した。

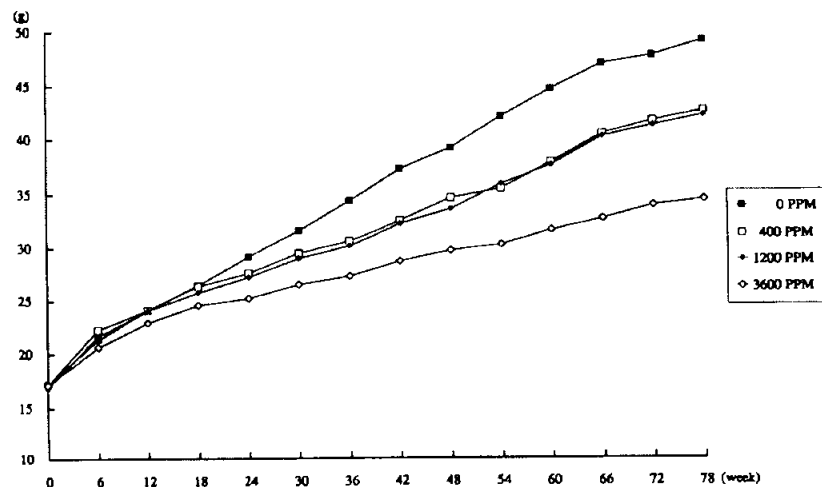
衛星群では、3600 ppm投与群雌において試験第5週より、3600 ppm投与群雄では試験第1週より投与終了の52週まで有意な低下ないしはその傾向が認められた。また、1200 ppm投与群雌では試験第22週より、1200 ppm投与群雄では試験第10週より投与終了時まで同様の傾向が認められた。

主群では、3600 ppm投与群雌において試験第3週より、3600 ppm投与群雄では試験第1週より投与終了の72週まで有意な低値が認められた。

また、1200 ppm投与群雌では試験第14週より投与終了時まで体重増加抑制ないしはその傾向が認められた。400 ppm投与群雌では試験第20週より投与終了時まで体重増加抑制が認められたが、同群雄では試験第34週より64週まで有意な高値が認められた。



雄 主群 体重変化



雌 主群 体重変化

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

表2 体重変化

		投与群 (ppm)	400		1200		3600	
		性	雌	雄	雌	雄	雌	雄
衛星群	観察期間	1週	—	—	—	—	—	97↓
		5週	—	—	—	—	96↓	94↓↓
		9週	—	—	—	—	94↓↓	94↓↓
		13週	—	—	—	—	92↓↓	90↓↓
		26週	—	—	—	91↓↓	87↓↓	94↓
		40週	—	—	88↓	—	81↓↓	86↓↓
		52週	—	—	88↓↓	—	77↓↓	87↓↓
主群	観察期間	1週	—	—	—	—	—	97↓
		5週	—	—	—	—	97↓↓	95↓↓
		9週	—	—	—	—	94↓↓	94↓↓
		13週	—	—	—	—	94↓↓	94↓↓
		26週	96↓	—	95↓↓	97↓	86↓↓	92↓↓
		40週	88↓↓	105↑	87↓↓	—	77↓↓	89↓↓
		52週	87↓↓	105↑	86↓↓	—	75↓↓	90↓↓
		66週	86↓↓	—	86↓↓	—	70↓↓	90↓↓
		78週	87↓↓	—	86↓↓	—	70↓↓	90↓↓

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数を示す

Student T-test または Welch test

↑(↓)、!!(..) :  $p \leq 0.05$ 、 $p \leq 0.01$ 水準で増加(減少)

— : 対照群と比較して差なし

飼料摂取量、食餌効率及び検体摂取量；主群において試験開始後14週間までは週1回、その後は隔週毎に2日間の飼料摂取量をケージ毎に測定し、ケージ収容動物数と日数から1匹あたりの1日平均飼料摂取量を算出した。食餌効率の算出は試験第1週から24週までの間、各測定間隔の体重増加量を同期間の飼料摂取量で除して求めた。検体摂取量は飼料摂取量に投与濃度を乗じ、体重にて除して算出した。

飼料摂取量は、3600 ppm投与群雄において試験第1週から8週まで低い傾向が認められたが、その後回復した。3600 ppm投与群雌ではほぼ投与期間を通して低値が認められ、検体投与の影響と考えられた。それに相関し、3600 ppm投与群の検体摂取量は低値であった。その他の投与群の飼料摂取量は対照群と同様であった。

食餌効率は検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

検体摂取量は次頁の表のとおりである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

表3 MCPBエチルのマウスを用いた発癌性試験における検体摂取量

投与群 (ppm)	0		400		1200		3600	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検体摂取量 (mg/kg/日)	0.00	0.00	53.38	78.61	175.47	225.79	512.01	592.49

血液学的検査；衛星群及び主群のそれぞれの投与終了時、全生存動物を対象として、約17～20時間絶食後エーテル麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、血液塗抹標本を作成した。検査は対照群と3600 ppm投与群について、衛星群では両群雌雄各10匹(満たない場合は全生存動物)、主群では全生存動物について白血球百分率を測定した。

以下表に対照群と比較し統計学的に有意差の認められた項目を示した。

衛星群及び主群とも3600 ppm投与群雌において分葉核好中球の増加が、また、主群3600 ppm投与群雌において桿状核好中球の増加が認められた。これらの変化は統計学的に有意差がみられたものの、極く軽度の増加であり、この所見を示唆する急性炎症などの増加も病理組織学的に観察されていないことより、検体投与の影響とは考え難かった。また、主群3600 ppm投与群雌において骨髓系細胞の増加が認められたが、極く軽微な変動であり、しかもこれら細胞は成熟好中球に近い後骨髓球で対照群の雌雄の動物にも観察される正常所見であることから、加齢性変化の一つと考えられた。この他、3600 ppm投与群雌ないし雄において好酸球の減少が、リンパ球の減少及び単球の増加がみられたが、衛星群と主群の間に一貫性を欠くことと、好酸球の減少といった臨床的意義とは逆の現象を示すこと、更のにこれらの変動を裏付ける病理組織学的変化が観察されなかったこと等から偶発的所見と考えられた。

表4 MCPBエチルのマウスを用いた発癌性試験における血液学的検査結果

試験群 (ppm)	衛星群 3600		主群 3600	
	雄	雌	雄	雌
観察項目				
骨髓球	—	—	↑ 300	—
桿状核好中球	—	—	—	↑ 350
分葉核好中球	—	↑ 149	—	↑ 120
好酸球	↓ 31	—	—	↓ 70
単球	—	—	—	↑ 333
リンパ球	—	↓ 90	—	—

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数を示す

Student T-test または Welch test

↑(↓)、\*↑(↓) : p≤0.05、p≤0.01水準で増加(減少)

— : 対照群と比較して差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

肉眼的検査；衛星群及び主群のそれぞれの投与期間終了時、全生存動物を対象として、エーテル麻酔下で採血致死させ、衛星群については各群雌雄各10匹（満たない場合は全生存動物）を、主群については全生存動物を対象として、剖検・肉眼的検査を行った。また、途中死亡動物ならびに瀕死状態屠殺動物についても同様に剖検・肉眼的検査を行った。

以下表に主な肉眼的検査所見を示した。

その結果、検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。衛星群では、全身諸臓器に種々の肉眼的病理所見が認められたが、いずれの所見も対照群との間に差異はなく、検体投与の影響とは考えられなかった。主群においても全身諸臓器に種々の肉眼的病理所見が認められたが、それらのうち、1200 ppm投与群雌において子宮の腫大が有意に増加した。また、400 ppm投与群雄では皮膚の痂皮形成が有意に減少した。これらの変化は、用量相関性のないことから検体投与に関連しない変化と考えられた。

表5 MCPBエチルのマウスを用いた発癌性試験における主な肉眼的検査所見

性	雄								雌							
	衛星群				主群				衛星群				主群			
試験群	0	400	1200	3600	0	400	1200	3600	0	400	1200	3600	0	400	1200	3600
投与群 (ppm)	0	400	1200	3600	0	400	1200	3600	0	400	1200	3600	0	400	1200	3600
検査動物数	10	10	10	10	50	50	50	50	10	10	10	10	50	50	50	50
脾臓 肥大	0	0	0	0	2	3	2	1	0	0	0	0	1	2	2	1
肺 小結節/腫瘍	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
肝臓 変色結節/腫瘍	1	2	0	1	4	4	4	2	0	0	0	0	1	0	2	0
肝臓 結節/腫瘍	0	0	0	0	9	11	10	4	0	0	0	0	0	3	3	4
子宮 腫大	—	—	—	—	—	—	—	—	0	0	0	0	5	4	14*	11
皮膚 脱毛	0	0	1	1	4	2	4	7	0	0	0	0	8	8	16	1
皮膚 痂皮形成	3	2	0	1	13	1**	12	14	0	0	0	0	0	0	0	0

Fisherの正確確立検定 \*、\*\* :  $p \leq 0.05$ 、 $p \leq 0.01$ 水準で有意差あり

単位 : 変化を観察した動物数

— : 検査せず

臓器重量；投与終了時に衛星群については各群雌雄各10匹（満たない場合は全生存動物）を、主群については全生存動物を対象として、以下の臓器について重量の測定を行った。また、剖検直前体重に対する相対重量比を算出した。

脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣または卵巣

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた臓器を次頁表に示した。

衛星群及び主群ともに、3600 ppm投与群の雌雄及び1200 ppm投与群の雌におい

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

て、肝臓の相対重量比が有意に増加した。また、1200 ppm群以上の雌雄及び400ppmの雌において、腎臓の重量及び相対重量比が、400ppm群の雄の腎臓の重量が有意に増加した。その他にも脳、心臓、脾臓、副腎及び精巣の重量ならびに相対重量比について、散発的に有意差が認められたが、低体重に連動した変化又は用量相関性のない変化であり、検体投与に関連したものではないと考えられた。

表6 MCPBエチルのマウスを用いた発癌性試験における主な臓器重量及び相対重量比結果

雄

試験群	衛星群						主群					
	400		1200		3600		400		1200		3600	
投与群 (ppm)	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
体重	93 ↓		91 ↓		84 ..		—		—		90 ↓↓	
脳	93 ↓	—	—	111 ↑↑	—	117 **	—	—	—	—	—	111 ↑*
心臓	—	—	—	—	—	113 ↑	—	—	—	—	88 ..	—
肝臓	—	—	—	—	—	124 ↑	—	—	—	—	—	116 ↑*
脾臓	138 ↑	149 ↑	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
腎臓	—	112 ↑	—	118 ..	109 ..	129 **	111 ↑	—	108 ↓↓	111 **	112 **	124 ↑*
精巣	—	—	—	113 ↑	—	119 **	—	—	—	—	—	111 ↑*

雌

試験群	衛星群						主群					
	400		1200		3600		400		1200		3600	
投与群 (ppm)	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
体重	—		—		78 ..		86 ↓↓		85 ↓↓		69 ↓↓	
脳	—	—	—	—	97 ↓	121 **	102 ↑	117 **	—	115 **	—	143 ↑*
心臓	—	—	—	—	—	120 ↑	—	119 **	—	115 **	92 ↓↓	132 ↑*
肝臓	—	—	—	111 ↑	—	116 **	—	—	—	116 **	—	137 ↑*
脾臓	—	—	—	—	—	126 ↑	—	—	—	—	—	—
腎臓	—	—	—	114 ↑	114 **	142 **	110 ↑↑	127 **	113 ↑↑	130 **	115 ↑↑	164 ↑*
副腎	—	—	—	—	—	—	—	—	—	124 **	—	126 ↑*

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数を示す  
 I : 重量      II : 対体重比      — : 対照群と比較して差なし  
 Student T-test    ↑(↓)、\*\*(..) : p≤0.05、p≤0.01水準で増加(減少)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

病理組織学的検査；衛星群では対照群と3600 ppm投与群の全生存動物のうち各群雌雄各10匹、主群においては全生存動物のうち対照群と3600 ppm投与群及び試験期間中に死亡あるいは瀕死状態で屠殺した動物すべてを対象として、以下の臓器について病理組織学的検査を行った。

さらに、衛星群及び主群の400 ppm及び1200 ppm投与群動物では、\*印の組織について病理組織学的検査を行った。

心臓、脾臓、リンパ節(顎下、腸間膜)、胸腺、舌、唾液腺(顎下腺、舌下腺、耳下腺)、食道、胃、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、大腸(盲腸、結腸、直腸)、肝臓\*、胆嚢、膵臓、気管、肺\*、腎臓\*、膀胱、精巣または卵巣、前立腺、精嚢、精巣上体、子宮、乳腺(雌のみ)、膣、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、脳(大脳、小脳)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、眼、ハーダー氏腺、皮膚、筋肉、骨及び骨髄(大腿骨、胸骨)、大動脈、その他肉眼的病変\*

その結果は表7に主な病理組織学的検査所見—非腫瘍性変化—を、表8に主な病理組織学的検査所見—腫瘍性変化—を示した。

衛星群では、対照群を含む各群雌雄において種々の非腫瘍性変化が認められたが、いずれも極く小数例の発生にすぎず、検体投与に関連した変化は認められなかった。

主群では3600 ppm投与群雌において肝小葉中心性の軽度な肝細胞肥大が有意に増加した。しかしながら、本病変は400 ppm及び1200 ppm投与群雌では全く認められなかった。この他雄の肝臓では、脂肪変性が3600 ppm投与群で減少を、400 ppm投与群で増加を示したが、用量相関性はなく、これらの変化は検体投与に関連しないと考えた。。3600 ppm投与群雌において副腎の被膜下細胞過形成が有意に増加したが、副腎腫瘍の発生は全く認められず、さらに本病変は本系統マウスで頻繁に観察される自然発生的な病変であることから、病理学的に意義の乏しい所見であると考えられた。3600 ppm投与群雌で毛包萎縮の減少が、3600 ppm投与群雌で脳石灰化の減少が認められたが、これらはいずれも毒性発現という観点からは意義のない所見と考えられた。この他に、雌では胸腺の萎縮、膵臓の腺房細胞変性、卵巣の嚢胞、子宮の嚢胞状過形成を、雄では胸腺の退縮、皮膚の炎症及び毛包萎縮を認めたが、検体投与各群と対照群との間に差異は認められなかった。

主群における試験中に死亡した動物あるいは瀕死状態で屠殺した動物に認められた病理組織学的変化は、検体投与各群と対照群との間に差異は認められなかった。

腫瘍性病変としては、主群の対照群及び検体投与群雌において肝細胞腺腫が認められたが、検体投与各群と対照群との間に有意差は認められなかった。その他、衛星群、主群及び主群における試験中に死亡した動物あるいは瀕死状態で屠殺した動物における、いかなる腫瘍の発生頻度も対照群と検体投与群との間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

に差異は認められず、各群に観察された腫瘍性病変はいずれも自然発生腫瘍と考えられた。

各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数は表9のとおりであり、検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果、マウスを用いた発癌性試験におけるMCPBエチルの78週間飼料混入投与の影響は、衛星群における3600及び1200 ppm投与群雌雄での体重の有意な低値、主群での400 ppm以上投与群雌及び3600 ppm投与群雄での体重増加抑制であった。3600 ppm投与群雌での飼料摂取量の低下が、衛星群及び主群の3600 ppm投与群雌雄及び1200 ppm投与群雌での肝臓の相対重量比の増加が、主群での3600 ppm投与群雄における肝小葉中心性の軽度な肝細胞肥大が認められた。また、1200 ppm群以上の雌雄及び400ppmの雌において、腎臓の重量及び相対重量比が、400ppm群の雄の腎臓の重量が有意に増加したが、病理組織学的変化を伴わない増加であり、毒性的意義は低いと考えられる。

体重への影響を指標とした当試験の

無毒性量は 雄 : 1200 ppm(175.47mg/kg/日)  
雌 : 400 ppm(78.61mg/kg/H)未満

と判断した。

また、いかなる臓器に対しても検体投与による発癌性はないものと判断した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

表7 MCPBエチルのマウスを用いた発癌性試験における主な病理組織学的検査所見  
—非腫瘍性変化—

性		雄								雌									
		衛星群				主群				衛星群				主群					
試験群		0	400	1200	3600	0	400	1200	3600	0	400	1200	3600	0	400	1200	3600		
検査動物数	A	—	—	—	—	6	6	6	5	—	—	—	—	3	5	5	1		
	B	10	10	6	10	44	44	44	45	10	10	10	10	47	45	45	49		
脾臓 髓外造血		—	—	—	—	2	1	2	1	—	—	—	—	0	1	2	1		
		0	—	—	0	2	2	0	0	0	—	—	0	5	0	—	0		
胸腺 退縮		—	—	—	—	2	0	0	2	—	—	—	—	1	1	0	1		
		3	—	—	1	35	—	—	36	0	—	—	1	41	—	—	38		
副腎 被膜下細胞過形成		—	—	—	—	0	0	0	0	—	—	—	—	1	1	2	0		
		0	—	—	1	0	—	—	1	0	—	—	1	29	—	—	47**		
膵臓 腺房細胞変性		—	—	—	—	0	1	0	1	—	—	—	—	1	0	0	0		
		0	—	—	0	10	—	—	7	0	—	—	0	15	—	—	11		
肝臓		脂肪変性		—	—	—	—	0	0	0	0	—	—	—	—	0	0	0	0
		0	0	0	0	8	19*	6	1*	0	0	0	0	2	4	5	0		
		小葉中心性肝細胞肥大		—	—	—	—	0	0	0	0	—	—	—	—	0	0	0	0
		0	0	0	0	3	0	0	16**	0	0	0	0	1	0	0	0		
腎臓 リンパ球滞溜		—	—	—	—	0	0	0	0	—	—	—	—	0	0	0	0		
		0	0	0	0	3	0	0	1	0	1	0	1	7	1	2	3		
卵巣 嚢胞		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0	1	0	0		
		—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	0	5	6	2	11		
子宮 嚢胞状過形成		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	2	0	0		
		—	—	—	—	—	—	—	—	2	3	0	1	38	6	12	41		
皮膚		炎症		—	—	—	—	2	1	0	2	—	—	—	—	0	0	0	0
		3	2	1	2	14	4	15	14	0	—	—	0	0	0	0	0		
		毛包萎縮		—	—	—	—	2	1	2	3	—	—	—	—	0	1	2	0
		4	1	1	5	15	5	13	21	0	—	—	0	6	6	10	0**		
脳 石灰化		—	—	—	—	0	0	0	0	—	—	—	—	0	1	0	0		
		0	—	—	0	12	—	—	4*	0	—	—	0	1	—	—	0		

Mann-Whitneyの検定 \*、\*\* :  $p \leq 0.05$ 、 $p \leq 0.01$ 水準で有意差あり

単位 : 変化を観察した動物数

A (上段) : 試験期間中の途中死亡動物 + 瀕死状態屠殺動物数

B (下段) : 計画屠殺動物数(52週間または78週間)

— : 検査せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

表8 MCPBエチルのマウスを用いた発癌性試験における主な病理組織学的検査所見  
—腫瘍性変化—

性		雄				雌			
		主群				主群			
試験群		0	400	1200	3600	0	400	1200	3600
投与群 (ppm)		0	400	1200	3600	0	400	1200	3600
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
脾臓	血管腫(B)	1	2	0	0	0	0	0	1
	血管肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
肺	腺腫(B)	1	3	1	1	0	1	1	0
	腺癌(M)	1	1	2	0	0	0	2	0
肝臓	肝細胞腺腫(B)	14	9	7	10	1	3	4	2
	血管腫(B)	2	2	0	1	0	0	0	0
	肝細胞癌(M)	2	3	8	1	0	0	2	2
	組織球肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
子宮	平滑筋肉腫(M)	—	—	—	—	1	0	1	0
	腺癌(M)	—	—	—	—	0	0	0	1
	組織球肉腫(M)	—	—	—	—	1	0	1	3
皮膚	扁平細胞乳頭腫(B)	2	1	0	0	0	0	0	0
	線維腫(B)	0	2	1	0	0	0	0	0
	悪性線維性組織球腫(M)	1	1	1	1	0	0	0	0
	血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
全身	悪性リンパ腫/ 白血病(M)	0	2	1	0	4	3	2	1
骨髄	血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
甲状腺	ろ胞腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
膀胱	平滑筋肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
精巣上体	組織球肉腫(M)	0	0	0	1	—	—	—	—
包皮腺/ 陰核腺	腺腫(B)	1	1	1	0	0	0	0	0
ハーダー腺	腺腫(B)	0	0	1	0	1	0	1	0
下垂体	腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0

Mann-Whitneyの検定 有意差なし

単位：変化を観察した動物数

—：検査せず

(B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

—腫瘍性変化(続き)—

性		雄				雌			
試験群		主群				主群			
投与群 (ppm)		0	400	1200	3600	0	400	1200	3600
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
腎臓	尿細管細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	組織球肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
乳腺	腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
卵巣	顆粒膜細胞腫(M)	—	—	—	—	0	1	0	0
腹腔内	脂肪腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
頭部	骨肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0

Mann-Whitneyの検定 有意差なし

単位：変化を観察した動物数

—：検査せず

(B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍

表9 MCPBエチルのマウスを用いた発癌性試験における腫瘍性病変の発生頻度

性		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	400	1200	3600	0	400	1200	3600
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍数	良性	22	22	11	12	3	5	6	3
	悪性	7	7	12	3	8	5	9	7
腫瘍総数		29	29	23	15	11	10	15	10
腫瘍動物数		22	21	19	12	11	9	14	9