

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2) ビーグル犬を用いたカプセル投与による90日間反復経口投与毒性試験 (資料A-10)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1999年

検体の純度:

試験動物: ビーグル犬、1群雌雄各4匹、開始時約6ヶ月齢

投与開始時体重範囲: 雄 7.6~11.4 kg、雌 7.8~9.9 kg

投与期間: 90日間 (1998年7月7日から1998年10月6,7日)

投与方法及び投与量: 検体をゼラチンカプセルに詰め、0, 40, 200及び1000 mg/kg/日の用量で1日1回経口投与した。検体量は各個体の最新の体重をもとに算出した。カプセル充填は数日ないし1週間分をまとめて行った。

[投与量設定根拠]

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

全動物とも試験終了まで生存した。投与に関連した毒性の臨床症状として1000 mg/kg群の雄1例に貧血による結膜の蒼白が観察された。

体重変化; 体重は週1回、給餌する前に測定した。

検体投与による体重変化に及ぼす影響は認められなかった。

摂餌量; 投与開始前1週から解剖まで毎日測定した。摂餌量は、毎日の給餌の際、給餌後約24時間の残量から算出した。

検体投与による摂餌量に及ぼす影響は認められなかった。

血液学的検査及び血液凝固能検査; 投与開始前、投与開始後6及び13週に全動物を対象にして検査した。血液は約16時間絶食後撓側皮静脈より採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数、白血球百分率、血小板数、網状赤血球率、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

フィブリノーゲン量、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)

対照群と比べて統計学的有意差のみられた項目及び対照群を 100 とした場合の値を下表に示す。

性 別	週	雄			雌		
		40	200	1000	40	200	1000
赤血球数	6						▼77
	13			▽74			▽70
ヘモグロビン量	6					▼81	▽78
	13			▼76	▼86	▽81	▽70
ヘマトクリット値	6					▼80	▼82
	13			▼77	▼86	▽83	▽75
MCV	6			▲106			▲107
	13						▲107
MCHC	6			▽95			▽96
	13						▽94
血小板数	6			▲175			△182
	13			△196			△211
大型非染色性 血球比率	6	▼100					
	13						
網状赤血球率	6						
	13			▲182			△417
活性化部分トロンボ プラスチン時間	6						
	13					▼89	
フィブリノーゲン量	6					▲144	
	13					▲154	

▲▼ : p<0.05 △▽ : p<0.01 (Dunnett の多重比較検定) 空欄 : 統計学的に有意な変化なし

投与 6 週

対照群と比較し 1000 mg/kg 群では雄で MCHC、雌でヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数及び MCHC が低値を示し、雌雄で MCV 及び血小板数が高値を示した。

なお、雌の 200 mg/kg 群でもヘマトクリット値及びヘモグロビン量が低値を示したが軽微な変化であった。その他、雄の 40 mg/kg 群で大型非染色性血球比率が低値を示し、雌の 200 mg/kg 群でフィブリノーゲン量が高値を示したが、用量に対応しない変化であった。

投与 13 週

雌雄ともに対照群と比較し 1000 mg/kg 群でヘマトクリット値、ヘモグロビン量及び赤血球数が低値を示し、血小板数及び網状赤血球率が高値を示し、加えて、同群の雌では MCV が高値、MCHC が低値を示した。なお、雌の 40 及び 200 mg/kg 群でもヘマトク

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

リット値及びヘモグロビン量が低値を示したが、軽微な変化であった。その他、雌の 200 mg/kg 群で活性化部分トロンボプラスチン時間が短縮し、フィブリノーゲン量が高値を示したが、いずれも用量に対応しない変化であった。

生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。なお、血清蛋白電気泳動検査を実施した。

総蛋白、アルブミン、血糖、総コレステロール、コレステロール、中性脂肪、リン脂質、遊離脂肪酸、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、GOT、GPT、ALP、 γ -GTP、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン

対照群と比べて統計学的有意差のみられた項目及び対照群を 100 とした場合の値を下表に示す。

性別	週	雄			雌		
		40	200	1000	40	200	1000
尿素窒素	6			▲152			
	13						
総ビリルビン	6			△250			
	13			△225			△220
総蛋白	6			▼89			
	13			▽82		▼90	▽90
アルブミン	6					▽81	▽81
	13			▽74	▼90	▽79	▽76
カルシウム	6						
	13			▽91			▼93
ALP	6			▲179			▲171
	13			△208			△271
γ -GTP	6			△195			
	13			△193			▲172
CPK	6						
	13						▼73

▲▼：p<0.05 △▽：p<0.01 (Dunnettの多重比較検定) 空欄：統計学的に有意な変化なし

投与 6 週

雄では、対照群と比較し 1000 mg/kg 群で ALP、総ビリルビン及び γ -GTP が高値を示し、総蛋白質が低値を示した。その他、1000 mg/kg 群で BUN が高値を示したが、軽微な変化であった。

雌では、対照群と比較し 1000 mg/kg 群で ALP が高値を示し、200 及び 1000 mg/kg 群でアルブミンが低値を示した。

投与 13 週

雄では、対照群と比較し 1000 mg/kg 群で ALP、総ビリルビン及び γ -GTP が高値を示し、総蛋白質、カルシウム及びアルブミンが低値を示した。

雌では、対照群と比較し 1000 mg/kg 群で ALP、総ビリルビン及び γ -GTP が高値を示し、200 及び 1000 mg/kg 群で総蛋白質及びアルブミン、1000 mg/kg 群でカルシウムが低値を示した。その他、40 mg/kg 群でアルブミン、1000 mg/kg 群で CPK が低値を示したがいずれも軽微な変化であった。

次いで、血清蛋白電気泳動検査における対照群と比べて統計学的有意差のみられた項目及び対照群を 100 とした場合の値を下表に示す。

性 別	週	雄			雌		
		40	200	1000	40	200	1000
アルブミン分画	6					▼86	
	13					▼85	▼86
α 1-グロブリン分画	6						
	13			△133			▲115
α 2-グロブリン分画	6					▲116	
	13					▲122	
β -グロブリン分画	6						▲129
	13						▲135
γ -グロブリン分画	6						
	13			▲136			

▲▼ : p<0.05 △▽ : p<0.01 (Dunnett の多重比較検定)

空欄 : 統計学的に有意な変化なし

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

性 別	週	雄			雌		
		40	200	1000	40	200	1000
投与群(mg/kg/群)							
A/G	6					▼74	
	13					▼73	▼74
アルブミン分画量	6					▽80	▽85
	13			▽70	88	▽77	▽77
α1-グロブリン分画量	6		▼77				
	13		▽75				
α2-グロブリン分画量	6						
	13			▽80			

▲▼ : p<0.05 △▽ : p<0.01 (Dunnettの多重比較検定) 空欄 : 統計学的に有意な変化なし

投与 6 週

雄では、対照群と比較し 200 mg/kg 群で α1-グロブリン分画量が低値を示したが、用量に対応しない変化であった。雌では、対照群と比較し 1000 mg/kg 群でアルブミン分画量、200 mg/kg 群で A/G 比、アルブミン分画及び分画量が低値を示した。その他、200 mg/kg 群で α2-グロブリン分画が高値を示したが、用量に対応しない変化であり、1000 mg/kg 群で β-グロブリン分画が高値を示したが、分画量では変化が認められなかった。

投与 13 週

雄では、対照群と比較し 1000 mg/kg 群でアルブミン分画量が低値を示した。その他、1000 mg/kg 群で α1 及び γ 分画が高値を示したが、分画量では変化は認められず、α2-グロブリン分画量が低値を示したが、軽微な変化であった。また、200 mg/kg 群で α1-グロブリン分画量が低値を示したが、用量に対応しない変化であった。

雌では、対照群と比較し 200 及び 1000 mg/kg 群で A/G、アルブミン分画及び分画量が低値を示した。その他、1000 mg/kg 群で α₁ 及び β 分画が高値を示したが、分画量では変化は認められず、200 mg/kg 群で α2-グロブリン分画が高値を示したが、用量に対応しない変化であった。なお、40 mg/kg 群でアルブミン分画量が低値を示したが、投与前あるいは投与 6 週よりむしろ高値を示した。

尿検査 ; 投与開始前、投与開始後 6 及び 13 週に 24 時間尿を採取し下記の項目について測定した。

尿量、色調、pH、比重、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、
潜血及び尿沈渣 (顕微鏡検査)

尿検査の結果、投与に起因するような変化は認められなかった。

眼科学的検査 ; 投与開始前、投与開始後 6 及び 13 週に全動物の両眼について行った。

投与 13 週の検査で 1000 mg/kg 群の雄 1 例に貧血による結膜の蒼白が認められた以外、雌雄の他の例では前眼部、中間透光体及び眼底に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および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

肉眼的病理学検査及び臓器重量；投与後 13 週に屠殺し、以下の臓器を摘出し、重量を測定するとともに、体重から相対重量を算出した。

脳、下垂体、顎下腺、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、心臓、肺、脾臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、卵巣、前立腺

臓器重量検査で対照群と比べて統計学的有意差のみられた項目及び対照群を 100 とした場合の値を下表に示す。

性 別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		40	200	1000	40	200	1000
肝臓	重量			△160			△158
	相対			△174		▲143	△170
副腎 (右)	重量					▲123	
	相対					▲136	▲119
副腎 (左)	重量					△142	
	相対					▲157	
胸腺	重量					▼52	▽42
	相対				▼68	▽58	▽46
腎 (右)	重量						
	相対			▲119			

▲▼：p<0.05 △▽：p<0.01 (Dunnettの多重比較検定) 空欄：統計学的に有意な変化なし

肝臓重量及び相対重量が雌雄の 1000 mg/kg 群、雌の 200 及び 1000 mg/kg 群で高値を示した。雌の投与群では胸腺重量の低値がみられたが、背景データ範囲内であり、自然発生性に観察される生理的退縮像と同じであった。その他有意差を示した臓器重量項目は検体投与によるとは考えられなかった。

肉眼的病理学検査では検体投与に起因する所見として 1000 mg/kg 群で肝臓の肥大が観察された。

病理組織学的検査；剖検時に全動物から以下の臓器・組織を摘出し、通常の方法でパラフィン切片を作成しヘマトキシリン・エオジン染色を施したのち鏡検した。

脳、下垂体、眼、視神経、顎下腺、耳下腺、頸部リンパ節、甲状腺、上皮小体、舌、心臓、胸腺、肺（気管支を含む）、気管、食道、大動脈、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腸管膜リンパ節、脾臓、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、膀胱、前立腺、卵巣、子宮、膣、骨格筋（下腿三頭筋）、脊髄（腰部）、骨及び骨髄（大腿骨及び胸骨）、坐骨神経（左大腿部）、皮膚（右下腹部）、雌の乳腺及びその他の病変部位

病理組織学的検査で認められた主要な病変を次頁の表に示す。

投与関連性のあると考えられる所見は、雌雄とも肝臓に認められた。200 及び 1000 mg/kg 群の雌雄両方に肝細胞肥大、クッパー細胞色素沈着、好酸性細胞質内封入体及び脾臓の色素沈着が観察された。その他の所見は偶発的なものと考えられた。

以上の結果から、本検体の 90 日間経口投与によるビーグル犬反復投与毒性試験における影響として、一般状態の観察で 1000 mg/kg 群の雄 1 例に貧血による結膜の蒼白が観察された。また、同群では血液学的検査において溶血に起因すると考えられるヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数及び MCHC の低値ならびに MCV 及び網状赤血球率の高値が認められた。血液生化学検査及び血清蛋白電気泳動検査では、1000 mg/kg 群雌雄の総ビリルビン値が高値を示し、200 あるいは 1000 mg/kg 群の雌雄でアルブミン量の減少に起因した総蛋白質、カルシウム、A/G 比及びアルブミン分画ならびに分画量が低値を示した。臓器重量では 1000 mg/kg 群の雌雄で肝臓重量及び相対重量、200 mg/kg 群の雌で相対重量の高値が認められ、肉眼的病理学検査において 1000 mg/kg 群の雌雄で肝臓の肥大が観察され、病理組織学所見では 200 あるいは 1000 mg/kg 群の雌雄で肝細胞肥大、クッパー細胞色素沈着、好酸性細胞質内封入体及び脾臓の色素沈着が観察された。これらの結果より、本試験における無毒性量は雌雄とも 40 mg/kg/日と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

病理所見表

13 週間最終屠殺

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
臓器	所見 / 動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
脾臓	色素沈着	2	1	4	4	2	2	2	4
肝臓	クッパー細胞 色素沈着	0	0	1	4*	0	0	0	4*
	肝細胞肥大	0	0	2	4*	0	0	2	4*
	好酸性細胞質内 封入体	0	0	0	2	0	0	0	1
	小肉芽腫	2	3	4	2	2	2	2	3
腎臓	好塩基性尿細管	1	0	1	0	0	0	1	0
	鉍質沈着	4	2	3	4	3	4	4	2

* : P<0.05 ** : P<0.01 (Fisher 直接確率検定法)

(6) 反復経皮投与毒性

1) ラットを用いた4週間反復経皮投与毒性試験

(資料A-70)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2000年

検体の純度：

試験動物：CrI:CD (SD) IGS BR ラット、処理開始時体重 雄 232～312 g、雌 168～216 g
処理開始時週齢 約 8 週齢、1 群当たり雌雄各 10 匹

処理期間：4 週間 (1999 年 5 月 24 日～5 月 22 日)

処理方法：予め背部及び腹部を刈毛、剃毛し、検体を脱イオン水で湿らしてペースト状とし、背部に処理量 0, 100, 300 及び 1000 mg/kg を処理して、その部位をガーゼパッドで保護し、動いたり、ずれたりしないようガーゼ包帯し 6 時間維持した。この皮膚への処理を 28 日間連続 (1 週間当たり 5 日間、計 21 回処理) して行った。

[処理量設定根拠]

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡：処理前及び処理後は毎日 2 回、一般状態及び死亡について観察した。なお、詳細な観察を処理 10 日前から解剖前の間、約 1 週間に 1 回行った。

いずれの処理群雌雄において、処理に関連すると考えられる死亡及び臨床症状はみられなかった。更に、詳細な観察においても処理に関連する影響はみられなかった。

皮膚反応の観察：処理部位における発赤、浮腫及びその他の皮膚に関する反応を詳細な観察と同時期に行った。発赤及び浮腫についてはドレーズの方法に従って、4 段階 (軽微、軽度、中等度及び重度) 評価で判定した。

いずれの処理群においても、処理に関連すると考えられる皮膚反応はみられなかった。落屑が 300 及び 1000 mg/kg 処理群雄に、各々 3 例及び 1 例にみられ、局所的な痂皮が 100 mg/kg 処理群雌雄に各 1 例がみられたが、いずれも処理との相関がなく、剃毛/ガーゼ包帯に起因するものと考えられた。

体重変化：処理前及び処理後は毎週体重を測定し、体重増加を算出した。

いずれの処理群雌雄において、処理に関連すると考えられる体重への影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

摂餌量：毎週摂餌量を測定した。

処理期間を通して、全処理群雌雄とも対照群とほぼ同等であり、処理の影響はみられなかった。

血液学検査：処理後 28 日、一晚絶食させ、炭酸ガスで窒息・屠殺して、尾静脈から採血し、以下の項目を検査した。なお、プロトロンビン時間及び活性化トロンボプラスチン時間用血液は、大静脈から採血した。

ヘモグロビン、赤血球数、ヘマトクリット、網状赤血球、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、総白血球数及び白血球百分率（構成する各成分の絶対数算出）、プロトロンビン時間、活性化トロンボプラスチン時間

いずれの処理群雌雄において、処理に関連すると考えられる血液学的影響はみられなかった。また、プロトロンビン時間及び活性化トロンボプラスチン時間の血液凝固系への影響も同様にみられなかった。

血液生化学検査：処理後 28 日、一晚絶食させ、炭酸ガスで窒息・屠殺後、解剖時眼窩静脈叢から採血して、以下の項目を検査した。

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、ソルビトール脱水素酵素 (SDH)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、コレステロール、トリグリセリド、グルコース、総蛋白、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、A/G 比、カルシウム (Ca)、無機リン (P)、ナトリウム、カリウム (K)、塩素 (Cl)、マグネシウム

対照群に比べて統計的に有意差が認められた項目を次頁の表に示す。

数値は対照群に対する%

項目	処理群 (mg/kg) / 雄			処理群 (mg/kg) / 雌		
	100	300	1000	100	300	1000
Alb			104*			
Glob						110**
ALT	81**	81**	79**			
AST	83**	81**	78**			
SDH						138*
Ca			103**			
Cl	101*					
P	91*					123**
K	90*	91*		91*		

* : P < 0.05、** : P < 0.01 (Dunnnett 検定) 空欄は有意差なし

1000 mg/kg 処理群で雄の場合には Alb、雌の場合には Glob が上昇したが、総蛋白及び

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

A/G 比に影響がみられないことから、投与による影響とは考えられず、偶発的変化と考えられた。雄の AST 及び ALT は全処理群で有意に低下したが、これらの低下には毒性的意義はないと考えられた。その他の項目にも有意差を示したが、いずれの場合も一貫性及び処理量との相関がなく、投与による影響とは考えられなかった。

眼科学的検査：処理前及び処理後 3 週に眼科学的検査を行った。

いずれの処理群雌雄にも投与による病変はみられなかった。

臓器重量：処理後 28 日、一晚絶食させ、炭酸ガスで窒息・屠殺後、下記の臓器を採取してその重量を測定した。なお、体重及び脳相対重量を算出した。

脳、副腎、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、精巣/精巣上体、胸腺、卵巣、子宮

対照群に比べて統計的に有意差が認められた項目を次表に示す。

数値は対照群に対する%

臓器/項目		処理群 (mg/kg) / 雄			処理群 (mg/kg) / 雌		
		100	300	1000	100	300	1000
胸腺	A	78*	82*				
	B						
	C	78**	81*				
副腎	A				117*		117*
	B				115*		115*
	C				117*		118*
肝臓	A						
	B					108*	
	C						

A：絶対重量、B：体重相対重量、C：脳相対重量 空欄は有意差なし
+：P<0.05、**：P<0.01 (Dunnnett 検定)

雄の場合には、100 及び 300 mg/kg 処理群に胸腺重量が対照群に比べ、有意な減少がみられ、雌の場合には 300 mg/kg 群で肝臓重量及び、100 及び 1000 mg/kg 処理群の副腎に各々増加がみられた。しかしながら、処理量との相関はなく、病理組織学的検査でも関連する病変はみられなかったことから、投与に関連した変化とは考えられなかった。

肉眼的病理検査：処理後 28 日、一晚絶食させ、炭酸ガスで窒息・屠殺後、肉眼的病理検査を行った。

全処理群雌雄とも処理によると考えられる影響はみられなかった。

病理組織学的検査：処理後 28 日、一晚絶食させ、炭酸ガスで窒息後、下記の臓器を採取して肝臓、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、唾液腺、脾臓、腎

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

臓、膀胱、肺、気管、鼻、喉頭／咽頭、心臓、動脈、脾臓、胸腺、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、ハーダー腺、骨髄、下垂体、甲状腺、副甲状腺、副腎、脳、脊髄、座骨神経、骨格筋、大腿、胸骨、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、陰、卵巣、子宮、乳腺、皮膚、眼（網膜及び視神経）及び肉眼病変部位

処理部位の皮膚には、全群雌雄に軽度の扁平上皮過形成がみられ、顆粒層内にケラトヒアリン顆粒の蓄積がみられた。処理部位では、厚さ3～5層（あるいはこれ以上）の細胞層がみられたが、非処理部位の皮膚では、同様な顆粒層内にケラトヒアリン顆粒の蓄積を有する厚さ1～2層の細胞層であった。この顆粒層内へのケラトヒアリン顆粒の蓄積による扁平上皮過形成は、局所的な処理による物理的刺激に対する反応と考えられた。

上記を除き、処理に関連すると考えられる病変は雌雄各処理群ともみられなかった。

以上の結果から、いずれの検査項目にも投与に関連すると考えられる影響がみられなかったことから、本試験における無作用量は、1000 mg/kg/day と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(7) 反復経口投与神経毒性

1) ラットを用いた飼料混入投与による 28 日間反復投与神経毒性試験 (資料A-11)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2002 年

検体の純度:

供試動物: CD 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 42~44 日齢、
体重範囲; 雄 218~261 g, 雌 155~191 g

投与期間: 2001 年 11 月 19 日~2001 年 12 月 19 日

投与方法: 検体を 0、200、2000 及び 20000 ppm の濃度で粉末飼料に混入し、4 週間にわたって自由摂取させた。検体混入飼料は毎週調製した。

[投与量設定理由]

観察・検査項目及び結果:

死亡率; 生死を毎日観察した。

いずれの投与群にも、検体投与期間中に死亡例の発現は認められなかった。

一般症状; 一般症状を毎日 2 回観察し、触診を含む詳細な観察を週 1 回実施した。

検体投与と関連する症状はいずれの投与群にも認められなかった。

体重変化; 投与開始前、投与開始から毎週 1 回及び剖検時に体重測定を行った。

群平均体重及び変化量を下表に示す。

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	200	2000	20000	0	200	2000	20000
試験動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
平均体重 (g)	0 週	242	239	238	244	176	177	168	172
	1 週	299	293	292	282	198	201	192	193
	2 週	352	353	343	335	219	222	214	211
	3 週	394	388	382	369	232	234	226	223
	4 週	429	421	415	398	246	247	239	236
平均体重	0~1 週	57	54	54	38**	23	24	24	22
変化量 (g)	1~4 週	130	128	123	116	48	46	47	43
	0~4 週	187	182	177	154 *	70	70	71	65

* : p<0.05、** : p<0.01 (Dunnett の多重検定)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

20000 ppm 群雄における第1週の体重変化量は、対照群と比べて有意に低かった（対照群の67%； $p < 0.01$ ）。残りの試験期間中の同群の体重変化量も低かったが、対照群との差は第1週における差より小さく、結果的に試験期間全体の変化量は対照群の82%であった。20000 ppm 群雌においても、試験期間全体の体重変化量は対照群より僅かに低かった。200 及び 2000 ppm 群の体重変化量には、検体投与による変化は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；ケージ当り摂餌量を毎週測定し、食餌効率を算出した。

各群の平均摂餌量及び食餌効率を下表に示す。

性 別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	0	200	2000	20000	0	200	2000	20000
試験動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
摂餌量 (g)	1 週	200	200	197	192	131	141	134	129
	2 週	203	216	201	225	129	138	129	134
	3 週	202	208	204	214	130	153	136	136
	4 週	203	203	198	203	140	151	141	135
食餌効率 (%)	1 週	28.5	27.2	27.4	20.0	17.2	16.8	18.0	16.7
	2 週	26.3	27.5	25.2	23.6	16.3	15.6	17.0	13.3
	3 週	20.6	16.8	19.5	15.9	9.7	7.7	9.1	8.7
	4 週	17.1	16.4	16.6	14.3	10.0	8.3	9.2	10.0

20000 ppm 群の雄1ケージの第1週の摂餌量が対照群より僅かに低かったが、第1週の群平均値を比較した場合、明らかな摂餌量に対する影響は認められなかった。したがって、投与の摂餌量に対する影響はなかったと考えられる。

20000 ppm 群雄の食餌効率を対照群と比較した場合、試験期間を通じて低かった。

200 及び 2000 ppm 群雄、並びにすべての投与群の雌では、食餌効率に対する検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；検体投与期間中の摂餌量と体重から算出した平均検体摂取量は、以下の通りであった。

投与量 (ppm)		200	2000	20000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	17.7	174.1	1853.7
	雌	19.3	185.7	1845.8

詳細な状態の観察及び機能検査；投与開始前及び投与開始後毎週1回、以下の詳細な検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

ケージから取り出した観察	取り出し時の状態、流涎、流涙、眼球突出の有無、立毛の有無、体毛の状態、奇声、ハンドリング時の反応
標準区域での観察	意識程度、歩行異常、毛繕い、歩行量、立位、眼瞼閉塞・姿勢・震顫・痙攣及び発作、排便、排尿
感覚検査	接近に対する反応、接触反応、驚愕反射、痛覚反射、正向反射、体温、着地開脚幅、体重、握力、瞳孔収縮反射
自発運動量	

ケージから取り出したときの状態、標準区域での観察及び感覚検査では、検体投与の影響は認められなかった。

自発運動量測定では、20000 ppm 投与群雄で軽度な低下が認められたが、用量相関性が認められず、投与開始時より増加していたので、偶発的変化であると考えられた。

肉眼的病理検査；検査終了時に全例について、詳細な外観及び開口部の観察、頸部及び関連組織、頭部、胸部、腹腔、骨盤腔及びその内臓の詳細な観察を行った。脳については大きさ及び重量を測定した。

検体投与と関連する所見は、いずれの臓器組織にも認められなかった。
また、脳重量及び脳の大きさにも検体投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査；投与終了時に各群雌雄各5匹を対象に、バルビタールを腹腔内投与して屠殺し、グルタルアルデヒド：パラフォルムアルデヒド固定液を大動脈弓から還流した。
その後、大脳（前脳、中脳、小脳及び延髄）、脊髄（頸部及び腰部）、背側根神経線維（頸部及び腰部）、背側根神経節（頸部及び腰部）腹側根神経線維（頸部及び腰部）、眼球（含網膜）、視神経及び骨格筋（腓腹筋）についてパラフィン包埋後、ヘマトキシリン-エオジン染色を行った。また、坐骨神経及び脛骨神経についてはレシン包埋及びトルイジンブルー染色を行った。

検体投与と関連する所見は、いずれの投与群にも認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する28日間飼料混入投与による神経毒性試験における影響として、20000 ppm 投与群雄で体重増加量と食餌効率の低下、および同群の雌で体重増加抑制傾向がみられたことより、全身性毒性に対する無毒性量は、雌雄とも2000 ppm（雄で174.1 mg/kg/日、雌で185.7 mg/kg/日）であると判断された。一方、20000 ppm 群においても、本剤の神経毒性を示唆する変化は雌雄いずれの投与群にも認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(8) 反復経口投与慢性毒性及び発癌性

1) ラットを用いた飼料混入投与による反復経口投与慢性毒性/発癌性併合試験 (資料A-12)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年

検体の純度:

供試動物: F344/DuCrj(Fischer)[SPF] 系ラット

開始時 5~6 週齢、体重範囲: 雄 79~97 g、雌 68~82 g

発癌性群: 1 群雌雄各 50 匹、衛星群: 1 群雌雄各 10 匹、

衛星群である各群雌雄各 10 匹を、投与後 26、52 及び 78 週時に中間屠殺した。(なお、78 週時 5000 ppm 群雄 1 例を 66 週に切迫殺した)

投与期間: 発癌性群: 104 週 (1998 年 6 月 9 日~2000 年 6 月 6~11 日)

衛星群: 26 週 (1998 年 6 月 9 日~1998 年 12 月 9 日)

52 週 (1998 年 6 月 9 日~1999 年 6 月 9 日)

78 週 (1998 年 6 月 9 日~1999 年 12 月 8 日)

投与方法: 検体を 0, 50, 200, 5000 及び 10000 ppm の濃度で飼料に混入し、24 ヶ月間にわたって随時摂取させた。検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死は 1 日 2 回観察した。

10000 ppm 群の雄で軟便及び尾部結節の高頻度の発現がみられた。その他の症状としては、雌雄で削瘦、立毛、体表面の腫瘤、皮下部の腫瘤、腹腔内の腫瘤、眼分泌物、眼球混濁、自発運動低下、呼吸促迫、蒼白(自耳等)及び角膜血管新生が認められたが、いずれも自然発生的変化で検体投与による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および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試験終了時の死亡率 (%) を下表に示す。

投与群 (ppm)		0	50	200	5000	10000
死亡率	雄	23.2	15.4	11.7	9.5	11.7
	雌	19.7	25.5	15.1	15.4	9.7

* : $p \leq 0.05$ ** : $p \leq 0.01$ (Fisher 直接確率検定)

死亡率には検体投与による影響は認められなかった。

体重変化 ; 投与開始から 26 週間まで週 1 回、その後は 2 週間に 1 回すべての生存動物の体重を測定した。0~13, 26, 52, 78 及び 104 週における群平均体重増加量につき、対照群を 100 とした場合の値を下表に示す。

群平均 体 重 増加量	雄				雌			
	投与群 (ppm)				投与群 (ppm)			
	50	200	5000	10000	50	200	5000	10000
13 週	103*	103*	107**	103*	98	98	99	101
26 週	103*	102	105**	103**	98	98	99	101
52 週	103	102	105**	102	98	97	97	97
78 週	102	100	102	99	98	96	95*	94**
104 週	103	102	102	96	101	95*	95	93**

* : $p \leq 0.05$ ** : $p \leq 0.01$ (Dunnett 多重比較検定)

体重増加量は、雄では 5000 ppm 群の 13、26 及び 52 週と 10000 ppm 群の 26 週で有意な増加を示し、雌では 10000 ppm 群の 78 及び 104 週で有意な低下を示したが、検体投与による影響は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率 ; 全動物の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

0~13, 26, 52, 78 及び 104 週における群平均摂餌量につき、対照群を 100 とした場合の値を下表に示す。

群平均 摂餌量	雄				雌			
	投与群 (ppm)				投与群 (ppm)			
	50	200	5000	10000	50	200	5000	10000
13 週	101	103**	105**	107**	100	101	102**	105**
26 週	101	102**	105**	107**	100	99	101	104**
52 週	101	101	104**	107**	99	98**	100	102**
78 週	101	101	105**	107**	99	98*	100	102*
104 週	102	101	105**	107**	99	97**	100	101

* : $p \leq 0.05$ ** : $p \leq 0.01$ (Dunnett 多重比較検定)

摂餌量は、雄では投与期間を通して 5000 及び 10000 ppm 群で有意な増加が認められたが、雌で

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

は 5000 ppm 群の 13 週及び 10000 ppm 群の 13、26、52 及び 78 週に有意な増加が認められた。

0~13, 26 及び 52 週における群平均食餌効率につき、対照群を 100 とした場合の値を下表に示す。

群平均 食餌 効率	雄				雌			
	投与群 (ppm)				投与群 (ppm)			
	50	200	5000	10000	50	200	5000	10000
13 週	101	100	101	96**	97*	98*	98	97
26 週	101	99	100	96**	96*	96	96	96**
52 週	102	100	100	96**	100	100	97	97**

* : $p \leq 0.05$ ** : $p \leq 0.01$ (Dunnett 多重比較検定)

食餌効率は、雌雄とも 10000 ppm 群において 13、26 及び 52 週に有意な低下を示した。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は、以下の通りであった。

投与群 (ppm)		50	200	5000	10000
検体摂取量 (/日)	雄	2.5	9.9	249.6	518.3
	雌	3.2	12.5	318.2	649.4

血液学的検査；投与後 26, 52, 78 及び 104 週時に各群雌雄動物（検査動物数は表中に示す）を対象として、約 16 時間絶食後、エーテルで麻酔後に開腹し、腹部大動脈から採血し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値 (HCT)、ヘモグロビン量 (HGB)、赤血球数 (RBC)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、血小板数 (PLT)、白血球数 (WBC) 及び白血球百分率

次頁に対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目及び対照群を 100 とした場合の値を下表に示す。

性 別	雄								
	200	5000				10000			
投与量 (ppm)									
検査時期 (週)	52	26	52	78	104	26	52	78	104
検査動物数	10	10	10	9#	46	10	10	10	44
ヘマトクリット値									95*
ヘモグロビン量	108*					97**			94*
MCV					96**	99*			96**
MCH					95**	98*			95**
血小板数		120**	105*	112**	114**	117**	107*		119**
白血球数									134**
好酸球数									50*
網状赤血球数		178*				156**			

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

性 別	雌								
	200	5000			10000				
投 与 量 (ppm)	200	26	52	78	104	26	52	78	104
検査時期 (週)	52	26	52	78	104	26	52	78	104
検査動物数	10	10	10	10	42	10	10	10	45
ヘマトクリット値		96**			98**	96**		96**	96**
ヘモグロビン量		96**	97*		98**	96**	96**	95**	96**
赤血球数		98*				98*			
MCV	98*	98**	96**	96**	98**	98**	95**	95**	97**
MCH		98*	95**	95**	98**	98**	94**	94**	97**
血小板数		118*	108*		106**	110**	109*		108**
白血球数									111**
好中球		132**				132**			
リンパ球		93**				93**			
単球									125**
好酸球数					50**				50**

空欄は異常なし。 * : $p \leq 0.05$ ** : $p \leq 0.01$ (Dunnett 多重比較検定)

[申請者註] #: 78 週計画解剖動物 1 例、66 週に切迫殺した。

10000 ppm 群の雄及び 5000 及び 10000 ppm 群の雌において、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、MCV 及び MCH の有意な低下を示し、軽度の小球性貧血と考えられた。また、5000 及び 10000 ppm 群の雌雄で血小板数の有意な増加が認められた。これらの変化は検体投与による影響であると考えられた。その他の変化は用量に対応しないか軽微なものであり、毒性的意義は小さいと考えられた。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン、血糖、中性脂肪、総コレステロール、遊離コレステロール、遊離脂肪酸、リン脂質、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、GOT、GPT、ALP、 γ -GTP、クレアチンホスホキナーゼ、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

さらに、5000 及び 10000 ppm 群で子宮腺癌の発生頻度が増加したため、対照群、5000 及び 10000 ppm 群の投与 26, 78 及び 104 週計画解剖動物雌各 10 匹の凍結保存血清を用いて下記ホルモンを測定した。

エストラジオール (E_2)、プロゲステロン (P) 及び E_2/P

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目及び対照群を 100 とした場合の値を下表に示す。

性 別	雄									
	投 与 量 (ppm)		5000				10000			
検査時期 (週)	50	200	26	52	78	104	26	52	78	104
検査動物数	10	10	10	10	9#	10	10	10	10	10
総コレステロール			121**				130**			
遊離コレステロール							121**			
中性脂肪			69*							
リン脂質							114**			
遊離脂肪酸										71**
総ビリルビン				75**			50**	75**	75*	67*
総蛋白			104**	107**			107**	106**		
塩 素			99*				98*			
カルシウム			103**				104**			104*
GOT			45**	41**	48**		35**	40**	71*	
GPT			51**	46**	53**		47**	50**	66**	
ALP			87**	65**	74**		83**	61**	70**	
γ-GTP	150*		250**			131**	300**	110*		264**
性 別	雌									
投 与 量 (ppm)	50	200	5000				10000			
検査時期 (週)		52	26	52	78	104	26	52	78	104
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
総コレステロール			170**	154**	168**	167**	184**	181**	174**	172**
遊離コレステロール			169**	150**	171**	170**	181**	177**	179**	183**
リン脂質			141**	136**	149**	143**	145**	148**	149**	147**
遊離脂肪酸				121**						
クレアチニン				93*	88*	83*		89*	88*	88**
総ビリルビン			67**			50**	67**	75*		50*
総蛋白			107**	108**	110**	106*	111**	111**	112**	108**
塩 素					98*				98*	
カルシウム			103**	103*	106**	104*	104**	104**	106**	104*
GOT			81**	76**	77**		77**	65**	67**	
GPT				68**			82*	62**	69**	
ALP			80**		68**		78**		68**	
γ-GTP		133*	422**	300**	300**	267**	567**	390**	389**	317**
エストラジオール (E ₂)		—	127*	—	171**		138**	—	140*	

空欄は異常なし。 * : p ≤ 0.05, ** : p ≤ 0.01 (Dunnnett 多重比較検定) — : 検査せず

[申請者註] # : 78 週計画解剖動物 1 例、66 週に切迫殺した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

雄では、5000 及び 10000 ppm 群で総蛋白及び γ -GTP の有意な増加、GOT、GPT 及び ALP の有意な低下が認められ、更に 10000 ppm 群では総ビリルビンの有意な低下の傾向が認められた。雌では、5000 及び 10000 ppm 群で総コレステロール、遊離コレステロール、リン脂質、総蛋白、カルシウム及び γ -GTP の有意な増加、総ビリルビン、GOT 及び ALP の有意な低下が認められ、更に 10000 ppm 群で GPT の有意な低下が認められた。これらの変化は検体投与による影響と考えられた。その他の変化は用量に対応しないか軽微なものであり、毒性学的意義は小さいと考えられた。また、26 及び 78 週計画屠殺雌動物の 5000 及び 10000 ppm 群において E_2 値の増加がみられたが、性ホルモン不均衡を表すとされている E_2/P 値は対照群と差がなく、内分泌学的に子宮の上位にある卵巣や下垂体では病理組織学的に異常は観察されなかった。また、子宮腺癌発生動物の E_2 値が必ずしも高値を示していなかった。これらのことから、血中性ホルモンが生体内で検体投与により、不均衡状態が生じているとの証拠は、本試験では明確には認められなかった。

血清蛋白電気泳動検査；血液化学的検査に用いた血清を電気泳動し、以下の項目を検査した。

アルブミン分画、 α 1-グロブリン分画、 α 2-グロブリン分画、 β -グロブリン分画、 γ -グロブリン分画、A/G 比

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目及び対照群を 100 とした場合の値を下表に示す。

性 別	雄										
	投 与 量 (ppm)	50					10000				
検査時期 (週)	78	26	52	78	104	26	52	78	104		
検査動物数	10	10	10	9#	10	10	10	10	10	10	
アルブミン分画比率										92*	
アルブミン分画濃度			109*			107**					
α 2-グロブリン分画比率										118**	
α 2-グロブリン分画濃度			111*			113**	111*			114**	
β -グロブリン分画濃度		107*				109**					
性 別	雌										
投 与 量 (ppm)	50	5000					10000				
検査時期 (週)	26	26	52	78	104	26	52	78	104		
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
アルブミン分画比率		93**				97**		96*			
アルブミン分画濃度			108*	106*		107**	110**	108**			
α 1-グロブリン分画比率		110*		112**		106*		111**			
α 1-グロブリン分画濃度		118**		115**		118**		116**			
α 2-グロブリン分画比率			110*		114*	110*	109*			121**	
α 2-グロブリン分画濃度		120**	118**	124**	121**	120**	120**	125**	130**		
β -グロブリン分画濃度		110**	109**	114**		111**	112**	119**			
γ -グロブリン分画濃度	119**	114*				111*					
A/G 比		87**		93*		93**		92*			

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

空欄は異常なし。 * : $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$ (Dunnett 多重比較検定)

[申請者註] #: 78 週計画解剖動物 1 例、66 週に切迫殺した。

雌雄の 5000 及び 10000 ppm 群でアルブミン分画濃度、 α_2 及び β -グロブリン分画濃度の有意な増加が認められたが、これらの群で炎症性変化の発生増加はなく、毒性学的意義は低いと考えられた。

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した尿について、以下の項目を検査した。

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

52 週時に 5000 及び 10000 ppm 群の雌雄で蛋白 300 mg/dL 以上を示す動物が増加し、50 ppm 群で尿量の有意な低下及び比重の有意な増加が認められた。また、78 週時に 5000 及び 10000 ppm 群の雌で尿量の有意な増加及び比重の有意な低下が認められたが、いずれも検体投与に起因する変化とは考えられなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び投与終了時に対照群及び 10000 ppm 群の雌雄各 10 匹ずつを検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量；投与後 26、52 及び 78 週時の中間屠殺群と試験終了時の全生存動物を対象として、屠殺後、

下記の臓器重量を測定し、相対重量を算出した。

脳、腎臓、精巣、心臓、脾臓、卵巣、肝臓、副腎

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目及び対照群を 100 とした場合の値を下表に示す。

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		50	200	5000	10000	50	200	5000	10000
26 週	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
	心臓	絶対重量			104*					
		相対重量								104*
	肝臓	絶対重量		109*	127**	142**			133**	143**
		相対重量			122**	137**			131**	139**
	腎臓	絶対重量			110**	113**			108**	112**
		相対重量			106*	109**			107**	109**
	脾臓	絶対重量						108*		
		相対重量								93*
	副腎	絶対重量				117**				110**
		相対重量								107*
	精巣	絶対重量			105*	102*				
		相対重量								

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(つづき)

検査時期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		50	200	5000	10000	50	200	5000	10000
52 週	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓	絶対重量			128**	137**			121**	133**
		相対重量			123**	133**			124**	135**
	腎臓	絶対重量			113**	112**			108**	112**
		相対重量			108**	109**			111**	113**
	脾臓	絶対重量							88**	
		相対重量							91*	
	副腎	絶対重量			109*	137*				
		相対重量				133*				
	78 週	検査動物数		10	10	9#	10	10	10	10
体 重								93*	92**	
脳		相対重量							106*	109*
心臓		相対重量							110**	113**
肝臓		絶対重量			122*	132**			127**	134**
		相対重量			115**	131**			135**	146**
腎臓		絶対重量			112*	114**			111**	109**
		相対重量			106*	113**			118**	118**
副腎		絶対重量			114*	109*			125**	116**
		相対重量				108*			132**	124**
最終屠殺	検査動物数		42	44	46	44	37	42	42	45
	体 重							96*		96*
	脳	相対重量								104*
	心臓	絶対重量			105*					
		相対重量				106**				106**
	肝臓	絶対重量			122*	129**			116**	124**
		相対重量			121**	133**			119**	129**
	腎臓	絶対重量			110**	116**			105**	109**
		相対重量			108**	119**			108**	114**
	脾臓	絶対重量							77**	76**
		相対重量							79**	78*
	副腎	絶対重量	122**		120**	116**				110**
		相対重量	120*		120**	120**		107*	114*	114**

* : $p \leq 0.05$ ** : $p \leq 0.01$ (Dunnett 多重比較検定)

[申請者註] # : 78 週計画解剖動物 1 例、66 週に切迫殺した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

5000 及び 10000 ppm 群の雌雄で肝臓、腎臓及び副腎重量の有意な増加が各検査時期で認められ、相対重量も同様に増加しており、投与による影響と考えられる。それ以外の変化は投与量に対応せず、投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理学検査を行った。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示す。

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	50	200	5000	10000	0	50	200	5000	10000
26 週	臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓	肥大	0	0	0	3	10**	0	0	0	2	9**
52 週	臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓	肥大	0	0	0	5*	9**	0	0	0	0	9**
		肝細胞横隔膜結節	0	2	4*	3	0	1	3	3	3	3
子宮	内腔拡大	—	—	—	—	—	0	3	2	1	4**	
78 週	臓器	所見/検査動物数	10	10	10	9#	10	10	10	10	10	10
	肝臓	肥大	0	0	0	5*	8**	0	0	0	4*	9**
死亡・切迫殺	臓器	所見/検査動物数	12	8	6	5	6	10	13	8	8	5
	胸腺	萎縮	5	6	4	5*	3	6	7	4	6	3
	脾臓	結節	0	1	0	0	3*	2	0	0	0	1
	全身	削瘦	2	3	2	4*	4	7	4	4	4	2
最終屠殺	臓器	所見/検査動物数	38	42	44	46	44	40	37	42	42	45
	心臓	白色斑/区域	3	6	8	12*	6	4	3	11	3	8
	胸腺	萎縮	33	42*	39	43	43	37	35	40	40	42
	脾臓	結節	19	21	18	17	11*	1	0	2	5	2
	肝臓	褐色斑/区域	12	20	20	36**	34**	12	10	8	13	12
		赤色斑/区域	1	0	0	1	0	5	6	8	13**	19**
		白色斑/区域	5	6	4	16*	24**	10	11	12	4	8
	腎臓	表面粗造	1	3	1	0	9*	1	0	2	1	3
	子宮	内腔拡大	—	—	—	—	—	9	6	3*	10	12
	下垂体	嚢胞	6	2	1*	2	1*	10	6	5	3*	2**
	視神経	萎縮	4	0*	3	1	1	3	2	1	4	2
	ハーダー腺	黒色斑/区域	0	0	0	0	8**	0	0	0	28**	41**
尾部	痂皮	0	1	1	3	5*	0	0	0	0	0	

* : $p \leq 0.05$ ** : $p \leq 0.01$ (Fisher 直接確率検定)

[申請者註] # : 78 週計画解剖動物 1 例、66 週に切迫殺した。このため、本表では<死亡・切迫殺>の項に含めた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

最終屠殺時に 5000 及び 10000 ppm 群の雄で肝臓の褐色斑／区域及び白色斑／区域、また、10000 ppm 群の雄及び 5000 及び 10000 ppm 群の雌でハーダー腺の黒色斑／区域、ならびに 10000 ppm 群の雄で腎臓の表面粗造が観察された。更に、肝臓の肥大が 26 週の 10000 ppm 群の雌雄、52 週の 5000 及び 10000 ppm 群の雄、78 週の 5000 及び 10000 ppm 群の雌雄で認められた。他の所見はいずれも自然発生的な変化であり、投与によるものではなかった。

病理組織学的検査；死亡及び切迫解剖動物、投与 52 週及び 104 週の計画解剖動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

なお、26 週計画解剖動物では肝臓、78 週計画解剖動物では肝臓、子宮、卵巣、乳腺について病理標本を作製し検鏡した。

皮膚、乳腺（雌）、リンパ節（腸間膜リンパ節、下顎リンパ節）、下顎腺、耳下腺、胸骨、大腿骨、骨髄（胸骨及び大腿骨）、胸腺、気管、肺及び気管支、心臓、甲状腺、上皮小体、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝臓、脾臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、精囊、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、膣、眼球、ハーダー腺、脳、下垂体、脊髄（頸髄、胸髄、腰髄）、骨格筋（大腿部）、坐骨神経、大動脈及び肉眼的異常部位

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を 52 週後計画殺動物及び最終屠殺動物において、病変出現頻度に対照群と 10000 ppm 群間に有意差がみられた臓器について、当該病変及び頻発病変、並びに子宮腺癌が増加したところから、卵巣、子宮、下垂体及び副腎の頻発病変を併せて、表 1 に示す。

26 週、52 週及び 78 週時に中間屠殺した 5000 及び 10000 ppm 群の雌雄で肝細胞肥大、52 週時に中間屠殺した 5000 及び 10000 ppm 群の雌雄で甲状腺の濾胞細胞過形成（申請者註：報告書中「増生」を「過形成」に変更）、並びに同群の雄で腎臓の好塩基性尿細管及び 10000 ppm 群の雄では、糸球体硬化症及び硝子様円柱が認められた。また、78 週時に中間屠殺した 10000 ppm 群の雄で肝細胞脂肪化が認められた。104 週時に屠殺した 10000 ppm 群の雌雄で脾臓の腺房細胞萎縮、5000 ppm 群の雌及び 10000 ppm 群の雌雄で肝細胞肥大、ハーダー腺の腺腔拡張、5000 及び 10000 ppm 群の雌で肝細胞脂肪化、5000 及び 10000 ppm 群の雄で肝海綿状変性及び変異肝細胞巣、5000 及び 10000 ppm 群の雌雄で腎臓結石、5000 及び 10000 ppm 群の雄で慢性腎症、尿細管拡張及び硝子滴変性、10000 ppm 群の雄で線維化及び移行上皮過形成（申請者註：報告書中「増生」を「過形成」に変更）、5000 及び 10000 ppm 群の雌で腎臓で糸球体硬化症、硝子様円柱、褐色色素沈着及び細胞浸潤が認められた。

なお、雄では 5000 及び 10000 ppm 群で肝臓の変異肝細胞巣、腎臓の好塩基性尿細管及び硝子様円柱、10000 ppm 群で慢性腎症が観察され、病変程度が増強する傾向がみられた。対照群と比較して明らかに減少した所見としては、5000 及び 10000 ppm 群の雌における肝臓のマクローファージ集簇及び胆管増殖の減少であった。その他の所見は用量に対応した増減が認められないか、発生数も少ない所見であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

[申請者註]

下記の〔腫瘍性病変〕のごとく子宮腺癌が高投与群で増加したが、子宮の非腫瘍性病変頻度に対照群と投与群間に有意差は認められず、また卵巣、下垂体及び副腎の変化にも投与の影響はみられなかった。また、最終屠殺時における 10000 ppm 群雄の腎臓でみられた移行上皮過形成の発生頻度の有意な増加は、本剤の血中からの排泄経路が腎臓であることから(資料 B-1)、長期間にわたる腎臓への負荷が元来雄に好発する慢性腎症を重度化し、移行上皮を重層化して過形成をもたらしたものと考えられる。

[腫瘍性病変]

認められた主要な腫瘍性病変を表 2 に示す。

78 週時に屠殺した 5000 及び 10000 ppm 群の雌で子宮の腺癌が認められた。また、104 週時に屠殺した 10000 ppm 群の雄では肝細胞腺腫が、5000 及び 10000 ppm 群の雌で子宮の腺癌が明らかに増加しており、検体はラットに対して催腫瘍性作用があると考えられた。

電子顕微鏡検査：各計画解剖動物の全群雌雄各 2 匹について肝標本を採取し、透過型電子顕微鏡検査を実施した。

滑面小胞体の増加が 26 週動物の雌雄 10000 ppm 群及び 52 週動物の雌 10000 ppm 群で観察された以外に異常所見はみられなかった。

以上の結果から、ラットに対する 24 ヶ月間飼料混入投与による反復経口投与慢性毒性/発癌性併合試験における影響として、血液学検査では雌雄 5000 ppm 以上の群または 10000 ppm 群でヘマトクリット、ヘモグロビンの減少や血小板の増加、生化学検査では雌雄 5000 ppm 以上の群でコレステロール、リン脂質及び γ -GTP の増加及び総ビリルビンの低下がみられた。臓器重量の増加は、雌雄 5000 ppm 以上の群で肝臓、腎臓、副腎にみられ、病理組織学的検査では同群で主として肝臓、腎臓、甲状腺の変化が観察された。腫瘍発現については、10000 ppm 群の雄で肝細胞腺腫、5000 及び 10000 ppm 群雌で子宮腺癌の発現頻度が有意に増加し、検体の催腫瘍性が認められた。また、200 ppm 以下では検体投与による影響が認められなかったことから、本試験における無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄 9.9 mg/kg/日、雌 12.5 mg/kg/日) 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および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表1 [非腫瘍性病変]

検査 時期	臓器	性別	雄					雌					
		投与量 (ppm)	0	50	200	5000	10000	0	50	200	5000	10000	
26週	所見/検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	肝臓	肝細胞脂肪化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		リンパ球浸潤	0	1	0	0	2	4	2	5	3	6	
		小肉芽腫	2	3	4	2	5	9	10	10	8	6	
		肝横隔膜結節	1	3	2	3	0	2	1	3	0	2	
		肝細胞肥大	0	0	0	10**	10**	0	0	0	8**	10**	
		胆管増生	1	2	2	0	0	0	0	0	1	0	
52週	所見/検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	脾臓	萎縮	2	0	0	1	3	3	0	1	0	0	
		空胞変性	4	1	2	1	1	0	0	1	0	0	
		リンパ球浸潤	6	1*	3	6	2	2	2	1	3	3	
	肝臓	所見/検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		肝細胞脂肪化		3	4	1	7	7	0	0	1	0	0
		肝海綿状変性		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		マクロファージ/泡 沫細胞集簇		1	0	0	0	0	0	1	1	0	3
		リンパ球浸潤		8	8	9	7	6	10	7	7	9	8
		小肉芽腫		6	7	7	3	3	10	9	10	9	8
		肝横隔膜結節		0	2	4*	3	0	1	3	3	3	3
		肝細胞肥大		0	0	0	10**	10**	0	0	0	7**	9**
		胆管増生		10	9	10	5*	4**	4	3	3	2	1
		変異肝細胞巢		3	2	2	2	4	1	4	5	5	3
	腎臓	糸球体硬化症		0	0	0	0	5*	0	0	0	0	0
		好塩基性尿細管		3	4	5	8*	10**	2	3	5	2	5
		結石		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		硝子様円柱		3	3	3	5	9**	1	2	2	2	1
		硝子滴沈着		1	0	0	2	4	0	0	0	0	0
		鉍質沈着		0	1	0	0	0	3	1	0	2	2
リンパ球浸潤		3	4	5	4	5	3	3	4	1	4		

* : $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$ (Fisher の直接確率計算法)

[申請者註] 26週時病理組織学的検査は、「肝臓」を対象に実施。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表1 [非腫瘍性病変] (続)

検査 時期	臓器	性別	雄					雌				
		投与量 (ppm)	0	50	200	5000	10000	0	50	200	5000	10000
52週	所見/検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	卵巣	黄体減少	-	-	-	-	-	1	0	1	0	0
		嚢胞	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		卵巣嚢嚢胞	-	-	-	-	-	0	1	1	0	1
	子宮	腺腔拡張	-	-	-	-	-	2	0	1	2	1
		内腔拡張	-	-	-	-	-	2	4	3	3	4
		内膜上皮過形成	-	-	-	-	-	0	1	0	1	1
		内膜間質増生	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	下垂体	嚢胞	0	2	0	0	0	5	6	5	3	5
		色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		前葉過形成	0	0	0	0	0	2	2	1	0	0
	甲状腺	濾胞細胞過形成	0	0	0	4*	9**	0	0	0	5*	8**
		鰓後体遺残	1	0	0	2	1	0	1	0	2	0
		C細胞過形成	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0
	副腎	皮質空胞変性	10	10	10	10	10	0	0	0	0	0
		皮質過形成	0	1	0	1	1	0	0	2	0	0
	ハ ー ダ ー 腺	腺腔拡張	0	0	0	0	0	1	2	0	3	6*
		リンパ球浸潤	4	0*	4	5	4	6	5	4	8	8
		小肉芽腫	0	0	2	1	0	1	1	2	1	4

* : $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$ (Fisherの直接確率計算法)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表1 [非腫瘍性病変] (続)

検査 時期	臓器	性別	雄					雌				
		投与量 (ppm)	0	50	200	5000	10000	0	50	200	5000	10000
78 週		所見/検査動物数	10	10	10	9#	10	10	10	10	10	10
	肝臓	限局性類洞拡張	0	0	0	0	0	1	0	0	2	2
		肝細胞脂肪化	6	4	2	8	10*	2	0	0	5	5
		肝海綿状変性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		マクロファージ/泡 沫細胞集簇	0	0	0	0	0	1	1	0	2	2
		リンパ球浸潤	10	10	10	7	7	10	7	8	8	9
		小肉芽腫	7	7	8	5	0**	9	10	8	10	10
		肝横隔膜結節	1	3	2	1	2	2	2	2	3	0
		肝細胞肥大	0	0	0	9**	9**	0	0	0	8**	10**
		胆管増生	10	10	10	6	7	3	5	5	5	1
		変異肝細胞巢	5	3	4	2	4	7	8	7	3	4
	卵巣	黄体減少	-	-	-	-	-	0	1	0	1	0
		嚢胞	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		卵巣嚢嚢胞	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	子宮	腺腔拡張	-	-	-	-	-	4	1	3	5	1
		内腔拡張	-	-	-	-	-	0	1	2	3	2
		内膜嚢胞状過形成	-	-	-	-	-	3	2	3	1	2
		内膜上皮過形成	-	-	-	-	-	1	4	0	2	3
		内膜間質増生	-	-	-	-	-	0	1	0	2	1

* : $p \leq 0.05$ 、** : $p \leq 0.01$ (Fisher の直接確率計算法)

[申請者註] 78 週時病理組織学的検査は、肝臓、乳腺、子宮及び卵巣を実施。

: 78 週計画解剖動物 1 例、66 週に切迫殺した。

表1 [非腫瘍性病変] (続)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		投与量 (ppm)	0	50	200	5000	10000	0	50	200	5000	10000
最終屠殺		所見/検査動物数	38	42	44	46	44	40	37	42	42	45
	脾臓	萎縮	11	13	11	20	22**	3	4	6	5	15**
		空胞変性	12	8	10	11	14	2	0	3	7	6
		リンパ球浸潤	12	17	21	18	19	13	11	9	13	8
		脂肪浸潤	1	4	2	5	3	1	1	2	1	5
	肝臓	限局性類洞拡張	2	3	1	2	5	4	2	2	3	9
		肝細胞脂肪化	20	27	19	30	30	21	16	15	39**	36**
		肝細胞小葉中心性/ 巣状壊死	0	0	0	1	1	2	0	0	0	0
		肝細胞単細胞壊死	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		肝海綿状変性	1	0	0	10**	13**	0	0	0	0	0
		マクロファージ/ 泡沫細胞集簇	0	0	0	0	0	19	11	13	5**	4**
		リンパ球浸潤	35	42	40	42	35	31	27	28	35	29
		小肉芽腫	27	32	32	24	23	37	35	40	34	38
		肝横隔膜結節	6	11	7	5	5	4	8	10	9	9
		肝細胞肥大	1	0	0	5	24**	1	0	0	7*	25**
		胆管増生	38	42	44	45	42	24	20	24	16*	15*
	変異肝細胞巣	19	23	19	39**	42**	33	29	35	37	38	
	腎臓	慢性腎症#	6	10	5	23**	26**	2	0	2	3	5
		Grade 1##	6	8	5	22	20	2	0	2	3	5
		Grade 2##	0	2	0	1	5	0	0	0	0	0
		Grade 3##	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		糸球体硬化症	29	29	26	41	37	6	4	4	20**	26**
		好塩基性尿細管	38	42	43	46	44	33	27	29	40	43
結石		0	1	1	10**	12**	8	3	7	17*	25**	
硝子様円柱		37	41	44	46	43	27	25	26	40**	42**	

* : $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$ (Fisher の直接確率計算法)

[申請者註] # 慢性腎症 : 糸球体硬化症、好塩基性尿細管、硝子様円柱、尿細管拡張が存在し、かつ、その程度がいずれかの所見で中等度以上である。

Grade : 糸球体硬化症、好塩基性尿細管、硝子様円柱、尿細管拡張がネフロンに認められる割合で分類した ; Grade 1 : 25%以下、Grade 2 : 25~50%、Grade 3 : 50%以上

表1 [非腫瘍性病変] (続)

検査 時期	臓器	性別	雄					雌				
		投与量 (ppm)	0	50	200	5000	10000	0	50	200	5000	10000
最終 屠殺	所見/検査動物数		38	42	44	46	44	40	37	42	42	45
	腎臓	褐色色素沈着	2	2	1	2	1	2	3	1	19**	19**
		尿細管拡張	10	14	7	26**	33**	1	0	2	3	5
		硝子滴変性	17	26	21	37**	32**	9	4	5	17	19*
		鉍質沈着	0	4	0	0	3	3	3	3	6	2
		リンパ球浸潤	27	29	24	35	36	9	11	11	18*	23**
		線維化	0	2	1	3	5*	0	0	0	0	0
		移行上皮過形成	1	0	0	5	10**	0	0	0	1	0
	卵巣	黄体減少	-	-	-	-	-	2	0	2	3	0
		嚢胞	-	-	-	-	-	2	1	0	1	4
		卵巣嚢嚢胞	-	-	-	-	-	1	2	2	2	2
	子宮	腺腔拡張	-	-	-	-	-	17	15	21	17	17
		内腔拡張	-	-	-	-	-	4	6	6	10	9
		内膜嚢胞状過形成	-	-	-	-	-	5	3	6	6	8
		内膜上皮過形成	-	-	-	-	-	11	14	8	7	13
		内膜間質増生	-	-	-	-	-	4	2	1	1	1
	下垂体	嚢胞	8	7	5	7	7	22	17	22	18	20
		色素沈着	0	0	2	2	1	2	6	4	6	7
		前葉過形成	9	11	9	17	9	6	11	12	11	11
	甲状腺	濾胞細胞過形成	2	0	2	6	3	1	0	0	0	1
		鰓後体遺残	0	0	1	1	2	0	1	1	4	2
C細胞過形成		12	14	9	22	16	9	14	11	10	11	

* : $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$ (Fisher の直接確率計算法)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表1 [非腫瘍性病変] (続)

検査 時期	臓器	性別	雄					雌				
		投与量 (ppm)	0	50	200	5000	10000	0	50	200	5000	10000
最終 屠殺	所見/検査動物数		38	42	44	46	44	40	37	42	42	45
	副腎	皮質空胞変性	20	22	19	19	29	20	19	25	22	29
		皮質肥大	1	1	0	1	1	8	11	8	13	7
		皮質過形成	5	5	7	11	4	3	3	6	3	8
		髓質過形成	11	7	8	11	8	1	0	3	1	2
	ハー ダー 腺	腺腔拡張	2	2	0	6	13**	0	1	2	40**	45**
		リンパ球浸潤	24	18	19	34	35	19	22	22	19	21
小肉芽腫		4	1	5	10	7	2	2	2	3	2	

* : $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$ (Fisher の直接確率計算法)

表1 [非腫瘍性病変] (続)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		投与量 (ppm)	0	50	200	5000	10000	0	50	200	5000	10000
全動物		所見/検査動物数	60	60	60	61#	60	60	60	60	60	60
	脾臓	萎縮	14	13	12	22	27*	7	4	8	5	15*
		空胞変性	17	12	14	15	18	4	2	6	9	7
		リンパ球浸潤	20	19	25	24	21	17	14	11	18	11
		脂肪浸潤	3	4	2	5	3	2	1	2	1	5
		所見/検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	肝臓	限局性類洞拡張	2	3	2	2	6	7	4	2	7	11
		肝細胞脂肪化	30	38	22	45*	50**	28	20	20	47**	42*
		肝細胞小葉中心性/ 巣状壊死	2	2	0	4	2	3	3	1	1	1
		肝細胞単細胞壊死	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0
		肝海綿状変性	1	0	0	12**	16**	0	0	0	0	0
		マクロファージ/ 泡沫細胞集簇	2	0	0	0	0	23	16	16	8**	10*
		リンパ球浸潤	58	63	60	56	51	58	49	50	57	53
		小肉芽腫	46	50	51	34*	34*	69	68	69	64	63
		肝横隔膜結節	12	20	17	14	9	13	15	19	16	15
		肝細胞肥大	1	0	0	36**	55**	1	0	1	31**	54**
		胆管増生	71	71	72	60*	56**	37	36	37	26	18**
		変異肝細胞巣	30	30	26	44*	52**	45	46	53	52	48
		所見/検査動物数	60	60	60	61#	60	60	60	60	60	60
	腎臓	慢性腎症##	8	13	5	24**	28**	2	1	2	4	6
		Grade 1###	8	11	5	23	21	2	0	2	4	6
		Grade 2###	0	2	0	1	5	0	1	0	0	0
		Grade 3###	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		糸球体硬化症	35	32	27	42	44	6	5	5	21**	27**
		好塩基性尿細管	50	53	53	57	59	40	39	38	47	51*
		結石	1	2	1	10**	14**	8	5	7	19**	28**
		硝子様円柱	47	50	52	54	58**	33	32	31	46*	47**
	褐色色素沈着	2	3	1	2	2	2	3	2	20**	21**	

* : $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$ (Fisher の直接確率計算法)

[申請者註] # : 78 週計画解剖動物 1 例、66 週に切迫殺した。

慢性腎症 : 糸球体硬化症、好塩基性尿細管、硝子様円柱、尿細管拡張が存在し、かつ、その程度がいずれかの所見で中等度以上である。

Grade : 糸球体硬化症、好塩基性尿細管、硝子様円柱、尿細管拡張がネフロンに認められる割合で分類した ; Grade 1 : 25%以下、Grade 2 : 25~50%、Grade 3 : 50%以上

表1 [非腫瘍性病変] (続)

検査 時期	臓器	性別		雄					雌				
		投与量 (ppm)		0	50	200	5000	10000	0	50	200	5000	10000
全動 物		所見/検査動物数		60	60	60	61#	60	60	60	60	60	60
	腎臓	尿細管拡張		14	17	7	28**	36**	2	2	2	4	6
		硝子滴変性		21	31*	22	40**	36**	12	7	7	18	20
		鉍質沈着		1	5	0	0	4	6	6	3	9	4
		リンパ球浸潤		34	35	32	40	45*	14	16	17	20	28**
		線維化		0	2	1	3	6*	0	1	0	1	0
		移行上皮過形成		2	0	0	5	11**	0	1	0	1	1
		所見/検査動物数							70	70	70	70	70
	卵巣	黄体減少		-	-	-	-	-	4	4	7	6	1
		嚢胞		-	-	-	-	-	2	1	1	1	5
		卵巣嚢嚢胞		-	-	-	-	-	2	3	3	2	3
	子宮	腺腔拡張		-	-	-	-	-	25	20	26	24	20
		内腔拡張		-	-	-	-	-	7	13	11	17	15
		内膜嚢胞状過形成		-	-	-	-	-	8	5	9	7	11
		内膜上皮過形成		-	-	-	-	-	16	21	8	15	20
		内膜間質増生		-	-	-	-	-	5	4	1	4	2
		所見/検査動物数		60	60	60	61#	60	60	60	60	60	60
	下垂体	嚢胞		10	10	5	7	7	31	28	30	24	25
		色素沈着		0	0	2	2	1	3	7	5	6	7
		前葉過形成		10	13	11	18	9	8	14	14	12	11
	甲状腺	濾胞細胞過形成		2	1	2	10**	13**	1	0	0	5	9**
		嚢後体遺残		2	0	1	3	3	0	2	1	8**	2
		C細胞過形成		15	14	11	22	17	12	16	12	12	11
	副腎	皮質空胞変性		39	39	34	33	43	26	26	30	24	31
		皮質肥大		2	1	1	1	2	10	12	9	14	8
		皮質過形成		6	6	8	12	5	4	5	8	6	10
		髄質過形成		11	8	9	11	9	1	0	3	1	2
ハー ダー 腺	腺腔拡張		2	2	0	6	14**	1	3	3	50**	56**	
	リンパ球浸潤		34	23	26	39	42	30	32	28	30	30	
	小肉芽腫		5	1	7	11	7	4	4	5	4	6	

* : p ≤ 0.05, ** : p ≤ 0.01 (Fisher の直接確率計算法)

[申請者註] # : 78 週計画解剖動物 1 例、66 週に切迫殺した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表2 [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	50	200	5000	10000	0	50	200	5000	10000
52週	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	胸腺	悪性胸腺腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺	肺胞/細気管支上皮腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	精巣	間細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
	子宮	子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	-	-	1	1	0	0	1
	下垂体	前葉腺腫 (B)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	褐色細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	ジンバル腺	癌 (M)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
78週	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	9#	10	10	10	10	10	10
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺	線維腺腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		線維腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	子宮	子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	-	-	1	3	3	2	4
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	2	2
	精巣	間細胞腫	-	-	-	1#	-	-	-	-	-	
ジンバル腺	腺腫	-	-	-	1#	-	-	-	-	-		
死亡・切迫殺+最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	心臓	心内膜神経鞘腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		粘液腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	脾臓	LGL白血病 (M)	8	3	5	2*	1*	4	7	7	3	4
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		肉腫、NOS (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺	胸腺腫 (B)	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1
	肺	肺胞/細気管支上皮腺腫(B)	3	3	2	1	4	3	3	1	3	2
	舌	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	十二指腸	平滑筋腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	平滑筋腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	回腸	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	直腸	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	肝細胞腺腫 (B)	1	2	2	2	7*	4	0	2	1	2	
	肝細胞癌 (M)	0	2	0	0	2	0	0	0	1	0	
下顎腺	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	

(B)良性腫瘍、(M)悪性腫瘍, Fisher 直接確率検定; *: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$

[申請者註] 78週時病理組織学的検査は、肝臓、乳腺、子宮及び卵巣を対象として実施。

#: 78週計画解剖動物1例、66週に切迫殺し、全臓器を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

表2 「腫瘍性病変」 (続)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	50	200	5000	10000	0	50	200	5000	10000
死亡・切迫殺+最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	不特定(腹膜近接部)	平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—
	腎臓	腺腫 (B)	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0
		腎芽腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		移行上皮乳頭癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	膀胱	移行上皮乳頭癌 (B)	0	1	0	0	2	1	0	1	0	1
	乳腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0
		線維腺腫 (B)	0	1	0	0	0	6	4	5	6	8
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	精巣	間細胞腫 (B)	44	39	47	48	44	—	—	—	—	—
	精巣上体	中皮腫 (M)	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	前立腺	腺腫 (B)	1	3	1	1	2	—	—	—	—	—
	精囊	腺腫 (B)	1	1	0	1	0	—	—	—	—	—
	卵巣	セルトリ細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
		顆粒膜-莢膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	1
	子宮	腺腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	2	2	0
		子宮内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	—	23	19	20	22	23
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
		脱落膜腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	2
		腺癌 (M)	—	—	—	—	—	3	3	4	11*	10*
		未分化癌 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
		平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	1	2	1	0
	腫	肉腫、NOS (M)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
		間質ポリープ (B)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	包皮腺	悪性神経鞘腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
		腺腫 (B)	—	—	1	1	0	—	—	—	—	—
	陰核腺	角化棘細胞腫 (B)	—	—	0	0	1	—	—	—	—	—
		腺腫 (B)	—	—	—	—	—	4	—	1	—	1
	陰囊	中皮腫 (M)	—	3	—	—	2	—	—	—	—	—
	固有精巣索	黄色線維腫 (B)	1	0	—	0	0	—	—	—	—	—
	下垂体	前葉腺腫 (B)	14	20	13	10	18	16	19	16	16	22
		前葉腺癌 (M)	2	0	0	0	0	1	2	2	2	1
甲状腺	C-細胞腺腫 (B)	16	13	12	10	9	12	7	7	8	11	
	濾胞細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
	C-細胞癌 (M)	0	1	4	1	2	1	1	2	0	0	
	濾胞細胞癌 (M)	0	2	0	0	2	0	0	1	0	0	
副腎	腺腫 (B)	0	1	0	0	1	0	1	3	0	1	
	褐色細胞腫 (B)	2	4	3	4	1	1	0	0	0	0	

(B)良性腫瘍、(M)悪性腫瘍, Fisher 直接確率検定; *: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表2 「腫瘍性病変」 (続)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	50	200	5000	10000	0	50	200	5000	10000
死亡・切迫殺+最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	副腎	悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	1	2	0	0	0	0	1	0
	膵島	腺腫 (B)	16	12	11	6*	11	2	0	2	1	1
		腺癌 (M)	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1
	膵臓 (外分泌部)	腺腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		組織球形肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	脳	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		髄膜腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		星細胞腫 (M)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		神経膠腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		髄芽細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	乏突起神経膠腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	脊髓	乏突起神経膠腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	三叉神経	悪性神経鞘腫 (M)	—	—	1	—	0	—	—	—	—	—
	眼瞼	無色素性黒色腫 (B)	—	—	—	—	1	—	1	—	—	—
	鼻	悪性神経鞘腫 (M)	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—
	耳	扁平上皮乳頭腫 (B)	—	—	0	—	1	—	0	—	—	—
		悪性神経鞘腫 (M)	—	—	0	—	0	—	1	—	—	—
	ハーダー腺	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ジンバル腺	癌 (M)	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—
	皮膚	基底細胞上皮腫 (B)	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	1	3	0	0	2	0	1	0	0	0
		皮脂上皮腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		毛嚢上皮腫 (B)	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0
		線維腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
		基底細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	皮下組織	線維腫 (B)	0	1	3	1	3	—	1	—	—	—
		線維肉腫 (M)	1	0	0	2	0	—	0	—	—	—
組織球形肉腫 (M)		1	1	0	0	0	—	0	—	—	—	
悪性線維性組織球形腫 (M)		0	0	1	0	0	—	0	—	—	—	
肉腫 (M)		0	1	0	0	0	—	0	—	—	—	
悪性神経鞘腫 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
尾部	角化棘細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—	
骨	骨腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
頭蓋骨	骨肉腫 (M)	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
前肢	扁平上皮乳頭腫 (B)	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	

(B)良性腫瘍、(M)悪性腫瘍, Fisher 直接確率検定 ; * : $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表2 [腫瘍性病変] (続)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	50	200	5000	10000	0	50	200	5000	10000
全動物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	1	2	2	2	8*	4	0	2	1	2
		肝細胞癌 (M)	0	2	0	0	2	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
	乳腺	腺腫 (B)	—	—	—	—	—	1	1	0	1	0
		線維腺腫 (B)	0	1	0	0	0	6	4	5	6	9
		腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
		線維腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
	卵巣	セルトリ細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
		顆粒膜-莢膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	1
	子宮	腺腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	2	2	0
		子宮内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	—	25	23	23	24	28
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
		脱落膜腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	2
		腺癌 (M)	—	—	—	—	—	3	3	4	13*	12*
		未分化癌 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
		平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	1	2	1	0
		肉腫、NOS (M)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	線維腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0	
	臓器	所見\検査動物数	60	60	60	61#	60					
精巣	間細胞腫	44	39	47	50	44	—	—	—	—	—	

[申請者註] #: 78週計画解剖動物1例、66週に切迫殺し、全臓器を検査した。

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	50	200	5000	10000	0	50	200	5000	10000
全動物	臓器	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	心臓	心内膜神経鞘腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		粘液腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	脾臓	LGL白血病 (M)	8	3	5	2*	1*	4	7	7	3	4
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		肉腫、NOS (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺	胸腺腫 (B)	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1
		悪性胸腺腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺	肺胞/細気管支上皮腺腫(B)	3	3	2	1	4	3	3	2	3	2
	舌	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	十二指腸	平滑筋腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	平滑筋腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	回腸	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	直腸	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	下顎腺	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	不特定 (腹膜近接部)	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

(B)良性腫瘍、(M)悪性腫瘍、Fisher 直接確率検定； * : p≤0.05、 ** : p≤0.01

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表2 [腫瘍性病変] (続)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	50	200	5000	10000	0	50	200	5000	10000
全 動 物	臓器	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	腎臓	腺腫 (B)	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0
		腎芽細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		移行上皮乳頭癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	膀胱	移行上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	2	1	0	1	0	1
	精巢上体	中皮腫 (M)	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
	前立腺	腺腫 (B)	1	3	1	1	2	-	-	-	-	-
	精囊	腺腫 (B)	1	1	0	1	0	-	-	-	-	-
	腫	間質性ポリープ (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	包皮腺	腺腫 (B)	-	-	1	1	0	-	-	-	-	-
		角化棘細胞腫 (B)	-	-	0	0	1	-	-	-	-	-
	陰核腺	腺腫 (B)	-	-	-	-	-	4	-	1	-	1
	陰囊	中皮腫 (M)	-	3	-	-	2	-	-	-	-	-
	固有精巣索	黄色線維腫 (M)	1	0	-	0	0	-	-	-	-	-
	下垂体	前葉腺腫 (B)	14	22	13	10	18	16	19	16	16	22
		前葉腺癌 (M)	2	0	0	0	0	1	2	2	2	1
	甲状腺	C-細胞腺腫 (B)	16	13	12	10	9	12	7	7	8	11
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
		C-細胞癌 (M)	0	1	4	1	2	1	1	2	0	0
		濾胞細胞癌 (M)	0	2	0	0	2	0	0	1	0	0
	副腎	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		褐色細胞腫 (B)	2	4	3	4	2	1	0	0	0	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	1	2	0	0	0	0	1	0
	膵島	腺腫 (B)	16	12	11	6	11	2	0	2	1	1
		腺癌 (M)	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1
	膵臓 (外分泌部)	腺腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	脳	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		髄膜腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
星細胞腫 (M)		0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
神経膠腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
髄芽細胞腫 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
乏突起神経膠腫 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	

(B)良性腫瘍、(M)悪性腫瘍, Fisher 直接確率検定; *: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表2 [腫瘍性病変] (続)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	50	200	5000	10000	0	50	200	5000	10000
全動物	臓器	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	脊髄	乏突起神経膠腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	三叉神経	悪性神経鞘腫 (M)	—	—	1	—	0	—	—	—	—	—
	眼瞼	無色素性黒色腫 (B)	—	—	—	—	1	—	1	—	—	—
	鼻	悪性神経鞘腫 (M)	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—
	耳	扁平上皮乳頭腫 (B)	—	—	0	—	1	—	0	—	—	—
		悪性神経鞘腫 (M)	—	—	0	—	0	—	1	—	—	—
	ハーダー腺	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ジンバル腺	癌 (M)	1	—	—	1	—	—	—	—	1	—
	皮膚	基底細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	1	3	0	0	2	0	1	0	0	0
		皮脂上皮腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		毛嚢上皮腫 (B)	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0
		線維腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
		基底細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮下組織	線維腫 (B)	0	1	3	1	3	0	1	0	0	0
		線維肉腫 (M)	1	0	0	2	0	—	0	—	—	—
		組織球性肉腫 (M)	1	1	0	0	0	—	0	—	—	—
		悪性線維性組織球性腫 (M)	0	0	1	0	0	—	0	—	—	—
		肉腫 (M)	0	1	0	0	0	—	0	—	—	—
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	尾部	角化棘細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	骨	骨腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	頭蓋骨	骨肉腫 (M)	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
前肢	扁平上皮乳頭腫 (B)	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	

(B)良性腫瘍、(M)悪性腫瘍

Fisher 直接確率検定； *： $p \leq 0.05$ 、**： $p \leq 0.01$

104週計画解剖動物における腫瘍数及び担腫瘍動物数

合計	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50
	腫瘍数	良性		105	108	101	88	113	77	61	65
悪性			15	18	16	11	13	13	20	22	23
腫瘍総数			120	126	117	99	126	90	81	87	87
担腫瘍動物数	良性		48	48	48	50	49	42	40	42	39
	悪性		15	15	13	11	12	13	17	20	21
担腫瘍動物総数			49	50	49	50	50	45	44	45	48

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2) マウスを用いた飼料混入投与による発癌性試験

(資料A-13)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体純度：

供試動物：Slc:B6C3F₁(C57BL/6×C3H)[SPF]系マウス、

開始時 5～6 週齢、体重範囲；雄 17.0～21.4 g、雌 14.2～19.1 g

発癌性群：1 群雌雄各 50 匹、衛星群：1 群雌雄各 10 匹、

衛星群である各群雌雄各 10 匹を、投与後 52 週及び 78 週時に中間屠殺した。

(なお、78 週時 20 ppm 群雌 1 例を 66 週に切迫殺した)

投与期間：発癌性群：104 週（1998 年 6 月 23 日～2000 年 6 月 20～25 日）

衛星群： 52 週（1998 年 6 月 23 日～1999 年 6 月 23 日）

78 週（1998 年 6 月 23 日～1999 年 12 月 22 日）

投与方法：検体を 0, 20, 100, 2500 及び 5000 ppm の濃度で飼料に混入し、24 ヶ月間にわたって随時摂取させた。検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を 1 日 2 回（日曜日は 1 回）観察した。

2500 及び 5000 ppm 群雄では、肝臓腫瘍の発生増加に伴って腹腔内腫瘍と腹部膨満の発生頻度が増加し、更に、5000 ppm 群の雄では削瘦、立毛、蒼白（耳介等）及び呼吸促迫等の症状が認められた。雌では、検体投与に起因すると考えられる一般状態の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および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試験終了時の死亡率 (%) を下表に示す。

投与群 (ppm)		0	20	100	2500	5000
死亡率	雄	18.0	25.7	23.2	29.5	43.8**
	雌	17.4	15.4	27.8	17.4	13.4

* $p \leq 0.05$ ** $p \leq 0.01$ (Dunnett 多重比較検定)

5000 ppm 群雄で統計学的に有意な死亡率の増加が認められた。

体重変化；投与開始から 26 週まで週 1 回、その後は 2 週間に 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

0~13, 26, 52, 78 及び 104 週における群平均体重増加量の対照群を 100 とした場合の値を下表に示す。

群平均 体 重 増加量	雄				雌			
	投与群 (ppm)				投与群 (ppm)			
	20	100	2500	5000	20	100	2500	5000
13 週	102	98	95	87**	102	99	100	93
26 週	105	101	93	84**	103	102	108	100
52 週	104	97	92	84**	102	99	105	103
78 週	107	105	97	85**	98	100	102	101
104 週	105	101	74**	70**	96	97	108*	106*

* $p \leq 0.05$ ** $p \leq 0.01$ (Dunnett 多重比較検定)

104 週の体重増加量は対照群と比較して 2500 及び 5000 ppm 群雄で有意な低下を示し、同群の雌では有意な増加を示した。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

雌雄の摂餌量には検体投与による明らかな影響は認められなかった。

0~13, 26 及び 52 週における群平均食餌効率の対照群を 100 とした場合の値を下表に示す。

群平均 食 餌 効 率	雄				雌			
	投与群 (ppm)				投与群 (ppm)			
	20	100	2500	5000	20	100	2500	5000
13 週	104	100	93	86**	105	100	100	95**
26 週	100	100	90	80**	108	100	100	100
52 週	108	100	92*	92**	100	100	100	100

* $p \leq 0.05$ ** $p \leq 0.01$ (Dunnett 多重比較検定)

食餌効率は、雄では 13 及び 26 週の 5000 ppm 群及び 52 週の 2500 及び 5000 ppm 群、雌では 13 週の 5000 ppm 群で有意な低下を示した。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は、以下の通りであった。

投与群 (ppm)		20	100	2500	5000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.7	13.7	358.4	731.3
	雌	3.7	18.6	459.3	927.8

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

血液学的検査；投与後 52、78 及び 104 週時に各群雌雄動物（検査動物数は表中に示す）を対象として、約 16 時間絶食後、エーテルで麻酔後に開腹し、腹部大動脈から採血し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値 (HCT)、ヘモグロビン量 (HGB)、赤血球数 (RBC)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、血小板数 (PLT)、白血球数 (WBC) 及び白血球百分率

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目及びその対照群を 100 とした場合の値を表に示す。

性別	雄							
	20		100		2500		5000	
投与量(ppm)	20	100	2500	5000	20	100	2500	5000
検査時期(週)	104	104	52	104	52	78	104	
検査動物数	37	38	10	35	10	10	28	
ヘマトクリット値								109**
ヘモグロビン量				105*				108**
赤血球数			97**		98**			112**
MCV			102**	98*				97**
MCH			104**		103**			97*
血小板数			113**	119**	125**	114**		120**
白血球数	69**	55**		65**				75*
好酸球数				100**				0**

性別	雌							
	20		100		2500		5000	
投与量(ppm)	20	100	2500	5000	20	100	2500	5000
検査時期(週)	52	104	104	78	104	52	78	104
検査動物数	10	43	36	10	41	10	10	43
ヘモグロビン量	98*				102*			
赤血球数					101*			
血小板数					117**	116**	117**	120**
白血球数		230*	78*	142*				154*
好中球比率			118*					

* p ≤ 0.05 ** p ≤ 0.01 (Dunnett 多重比較検定)

2500あるいは 5000 ppm群の雌雄で52、78及び104週時に血小板数の増加が認められたが、その原因を特定することはできなかった。その他の変化はいずれも用量に対応しない変化あるいは軽微な変化であり、毒性学的意義はないものと考えられた。

臓器重量；投与後 52 及び 78 週時の中間屠殺群と試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重に対する相対重量を算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、卵巣

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目及びその対照群を 100 とした場合の値を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		20	100	2500	5000	20	100	2500	5000
52 週	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
	体 重				89*	85**				
	脳	絶対重量			98*	96**				
		相対重量								
	心臓	絶対重量			89*	83**				
		相対重量								
	肝臓	絶対重量			138**	160**			144**	181**
		相対重量			156**	187**			143**	169**
腎臓	絶対重量			93*	86**					
	相対重量									
副腎	絶対重量				125**					
	相対重量			144*	167**					
78 週	検査動物数		10	10	10	10	9#	10	10	10
	肝臓	絶対重量			139**	170**			160**	173**
		相対重量			138*	188**			156**	184**
	腎臓	絶対重量				86**				
	副腎	相対重量				127*				
最終屠殺	検査動物数		37	38	35	28	43	36	41	43
	体 重				86**	84**			104*	102*
	脳	絶対重量	104**	104*						
		相対重量			115**	117**			95*	96*
	心臓	絶対重量			90*	90*				106*
		相対重量				105*				
	肝臓	絶対重量			213**	274**			167**	177**
		相対重量			240**	318**			161**	173**
	腎臓	絶対重量			93**	85**			110**	106*
	脾臓	相対重量			94*					
	副腎	絶対重量		120*	120*	120**			113*	
		相対重量			131**	139**				
	精巣	相対重量			113**	113**				
	卵巣	絶対重量							89*	67*
相対重量								85*	70**	

* p ≤ 0.05 ** p ≤ 0.01 (Dunnnett 多重比較検定)

[申請者註] #: 78 週計画解剖動物 1 例、66 週に切迫殺した。

2500 及び 5000 ppm 群の雌雄で、肝臓重量及び相対重量の増加が各検査時期で認められ、投与による影響と考えられた。また、最終屠殺時の 2500 及び 5000 ppm 群雌の卵巣重量及び相対重量の減少が認められた。その他の変化は体重減少に起因するものや、投与量に対応する変化でないかまたは軽微な変化であったことより、毒性学的意義は小さいと考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理学検査を行った。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	20	100	2500	5000	0	20	100	2500	5000
52 週	臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	胃	白色斑/区域	0	2	2	4*	1	6	6	5	7	6
	肝臓	肥大	0	0	0	5*	10**	0	0	0	8**	10**
78 週	臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	9#	10	10	10
	胃	白色斑/区域	2	3	4	1	1	8	1**	3*	3*	9
	肝臓	褐色斑/区域	0	0	0	5*	3	0	1	0	5*	3
		肥大	0	0	0	6**	8**	0	0	0	9**	10**
		結節	4	4	1	6	10**	1	0	0	3	3
		白色斑/区域	3	0	0	4	8*	2	0	2	0	3
死亡・ 切迫殺	臓器	所見/検査動物数	9	13	12	15	22	9	8	14	9	7
	リンパ節	肥大	5	3	5	5	2*	5	6	8	3	4
	肺	結節	0	5*	1	2	1	0	2	3	1	1
	胃	白色斑/区域	3	9	5	10	19**	2	1	10*	5	2
	子宮	内腔拡大	-	-	-	-	-	0	4*	5	2	3
最終 屠殺	臓器	所見/検査動物数	41	37	38	35	28	41	43	36	41	43
	脾臓	肥大	5	0*	3	2	0	6	9	6	6	8
	リンパ節	肥大	5	2	4	2	1	4	6	4	6	12**
	胸腺	萎縮	2	3	3	4	8**	1	2	2	2	2
	胃	白色斑/区域	19	14	15	31**	18	26	31	28	33	33
	小腸	結節	5	0*	1	2	1	0	5*	3	1	2
	肝臓	褐色斑/区域	6	2	7	26**	20**	5	4	2	25**	24**
		肥大	0	0	0	0	0	0	2	1	13**	27**
		結節	22	14	23	34**	28**	7	8	7	27**	30**
		赤色斑/区域	1	2	4	2	6*	1	2	2	0	2
		白色斑/区域	12	8	7	10	10	6	9	7	11	23**
腎臓	嚢胞	7	7	9	0*	0*	0	1	1	0	0	
子宮	結節	-	-	-	-	-	0	2	4*	4	2	
ハーダー腺	結節	3	5	2	2	1	0	0	3	2	6*	

* p ≤ 0.05 ** p ≤ 0.01 (Fisher 直接確率検定)

[申請者註] #: 78 週計画解剖動物 1 例、66 週に切迫殺した。このため、本表では<死亡・切迫殺>の項に含めた。

肝臓の肥大が、投与後 52 及び 78 週の 2500 ppm 以上の群の雌雄及び 104 週の 2500 ppm 以上の群の雌で認められた。また、肝臓の結節が 78 週の 5000 ppm 群の雄及び 104 週の 2500 ppm 以上の群の雌雄、肝臓の白色斑/区域が 78 週の 5000 ppm 群の雄及び 104 週の 5000 ppm 群の雌、肝臓の褐色斑/区域が 78 週の 2500 ppm 群の雌雄及び 104 週の 2500 ppm 以上の群の雌雄で認められた。胃の白色斑/区域は 52 週の 2500 ppm 群の雄及び 104 週の 2500 ppm 群の雄において、対照群と比較して増加が認められた。また、リンパ節の肥大とハーダー腺の結節が 104 週の 5000 ppm 群も雌で認められた。その他の変化は用量に対応した増減がみられないか、発生数の少ない所見であったことより、毒性学的意義は小さいと考えられた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、死亡及び切迫解剖動物、最終計画屠殺動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。なお、衛星群である 52 及び 78 週計画屠殺動物は、肝臓について病理標本を作成し、検鏡した。

皮膚、乳腺（雌）、リンパ節（腸間膜リンパ節、下顎リンパ節）、下顎腺、舌下腺、胸骨、大腿骨、骨髄（胸骨及び大腿骨）、胸腺、気管、肺及び気管支、心臓、甲状腺、上皮小体、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝臓、胆嚢、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、精嚢、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、膣、眼球、ハーダー腺、脳、下垂体、脊髄（頸髄、胸髄、腰髄）、骨格筋（大腿部）、坐骨神経、大動脈及び肉眼的異常部位

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変並びに最終計画屠殺動物において、病変出現頻度に対照群と5000 ppm 群間に有意差がみられた臓器について、当該病変及び頻発病変を表1に示す。

52週時に中間屠殺した2500及び5000 ppm 群の雌雄で肝細胞肥大及び小葉中間帯肝細胞脂肪化、雄では、2500及び5000 ppm 群で単細胞壊死、5000 ppm 群で核大小不同性及び肝細胞壊死、また核大小不同性のみられた動物の半数に細胆管/胆管増生が認められた。78週時に中間屠殺した2500及び5000 ppm 群の雌雄で肝臓の小葉中間帯肝細胞脂肪化及び肝細胞肥大、5000 ppm 群の雌雄及び2500 ppm 群の雄で核大小不同症、5000 ppm 群の雌雄でマクロファージ集簇、雄で炎症性細胞浸潤及びリンパ球浸潤が認められた。また、2500及び5000 ppm 群の雄で肝細胞単細胞壊死、同群の雌と5000 ppm 群の雄で変異肝細胞巣が認められた。

104週時に屠殺した2500及び5000 ppm 群の雌雄で肝細胞肥大、変異肝細胞巣、小葉中間帯肝細胞脂肪化、2500 ppm 群の雄及び5000 ppm 群の雌雄で核大小不同症、肝細胞壊死、肝細胞単細胞壊死及び炎症性細胞浸潤が認められた。また、100 ppm 以上の群で肝小肉芽腫の増加がみられたが、全動物の100 ppm 群では頻度及び程度とも対照群と同様であることより、104週時の100 ppm 群で認められた同病変の有意増加は生物学的には重要とは考えられなかった。その他雄の肝病変として、2500及び5000 ppm 群で多核肝細胞の出現、マクロファージ集簇、リンパ球浸潤、細胆管/胆管増生及び髓外造血、5000 ppm 群で血管拡張が認められた。肝臓以外の病変では、2500及び5000 ppm 群の雌雄で甲状腺の濾胞細胞過形成（申請者註：報告書中「増生」を「過形成」に変更）、2500 ppm 群の雄及び5000 ppm 群の雌雄で甲状腺濾胞細胞拡張、2500及び5000 ppm 群の雌雄で副腎の皮質肥大/過形成、2500及び5000 ppm 群の雄で胃の前胃潰瘍、リンパ球浸潤、扁平上皮過形成（申請者註：報告書中「増生」を「過形成」に変更）、5000 ppm 群の雄で骨髄の巨核球増加、2500及び5000 ppm 群の雌で卵巣萎縮、5000 ppm 群の雌で子宮の血管拡張、2500及び5000 ppm 群の雄で下垂体の嚢胞の増加が認められた。これらの変化は検体投与による影響と考えられた。

〔腫瘍性病変〕

腫瘍性病変として認められたすべての腫瘍性病変を表2に示す。

104週の2500及び5000 ppm 群の雌雄において肝細胞腺腫、雄に肝芽細胞腫及び肝細胞癌、また、5000 ppm 群の雄で甲状腺の濾胞細胞腺腫が認められた。これらの病変は対照群と比較して明らかに増加しており、検体はマウスに対して催腫瘍性作用があると考えられた。また、リンパ節の悪性リンパ腫の発生数が104週の100及び5000 ppm 群の雌で有意な増加を示した。

（財）食品農医薬品安全性評価センターのB6C3F₁系マウスの悪性リンパ腫の背景値は14.0%（4.0～26.0%）であり、本試験の対照群及び投与群の発生率は背景値内であった。また、雌対照群の本試験における悪性リンパ腫の発生率（4.0%）は比較的低く、背景値の下限値であったことより投与群に有意差がついたものと考えられ、投与との関連性はないものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

担悪性リンパ腫動物数を下表に示す。

性別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	20	100	2500	5000	0	20	100	2500	5000
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
原 発 部 位	脾臓	2	0	1	1	0	5	4	3	5	3
	リンパ節	6	0*	6	4	3	2	6	8*	5	8*
	空腸	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	回腸	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
担悪性リンパ腫 動物数#		9	0**	7	6	3	7	10	11	10	11

* p < 0.05 ** p < 0.01 (Fisher 正確検定)

: 悪性リンパ腫は各々異なる原発部位に発生し、1 個体において複数の原発部位を有しない。

悪性リンパ腫を有する動物数には、投与群及び対照群との間に有意な差は認められなかった。その他に観察された腫瘍は、対照群と投与群との間に差は認められず、投与量に対応した増減が認められないか、発生数も少ない所見であった。

電子顕微鏡検査：各計画解剖動物の全群雌雄各 2 匹について肝標本を採取し、透過型電子顕微鏡検査を実施した。

粗面及び／または滑面小胞体の増加が、雌雄 2500 ppm 以上の群で試験期間を通して認められた。

以上の結果から、本剤のマウスに対する 24 ヶ月間飼料混入投与による発癌性試験における影響として、2500 及び 5000 ppm 群の雌雄で肝臓腫瘍、5000 ppm 群の雄で甲状腺腫瘍の発生頻度が増加して催腫瘍性が認められた。検体投与に起因する主たる非腫瘍性病変として、雌雄 2500 ppm 以上の群の肝臓の小葉中間帯肝細胞脂肪化、肝細胞肥大、肝細胞巣状壊死、炎症性細胞浸潤、変異肝細胞巣及び同群の甲状腺の濾胞拡張及び濾胞細胞過形成が認められた。以上のことから、本試験における無毒性量は、雌雄とも 100 ppm (雄 13.7 mg/kg/日、雌 18.6 mg/kg/日) であると判断された。

表1 [非腫瘍性病変]

検査 時期	臓器	性別	雄					雌				
		投与量 (ppm)	0	20	100	2500	5000	0	20	100	2500	5000
52 週	肝臓	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		核大小不同症	0	0	0	1	6**	0	0	0	0	0
		びまん性肝細胞 脂肪化	6	4	2	0**	0**	0	0	1	0	0
		小葉中間帯肝細胞 脂肪化	0	0	0	9**	10**	0	0	0	5*	8**
		肝細胞肥大	0	0	0	10**	10**	0	0	0	10**	10**
		肝細胞巣状壊死	0	0	0	0	4*	0	0	0	2	2
		肝細胞単細胞壊死	0	0	0	5*	8**	0	0	0	0	0
		炎症性細胞浸潤**	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
		リンパ球浸潤***	0	0	0	0	1	1	1	2	2	2
		小肉芽腫	2	2	2	4	4	6	6	5	5	5
		細胆管/胆管増生	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
		変異肝細胞巣	0	1	1	1	3	1	0	0	3	1
78 週	肝臓	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	9#	10	10	10
		核大小不同症	0	0	1	5*	8**	0	0	0	0	4*
		びまん性肝細胞 脂肪化	6	7	5	1*	0**	4	3	3	0*	1
		小葉中間帯肝細胞 脂肪化	0	0	0	10**	9**	0	0	0	10**	10**
		肝細胞肥大	0	0	0	10**	10**	0	0	0	10**	10**
		肝細胞巣状壊死	1	0	1	4	4	0	0	0	0	1
		肝細胞単細胞壊死	1	0	1	8**	10**	0	0	0	1	0
		マクロファージ集簇	0	0	1	1	6**	0	0	0	1	4*
		炎症性細胞浸潤**	0	0	0	2	4*	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤***	0	0	2	2	2	5	3	3	5	4
		小肉芽腫	7	6	5	8	9	10	9	9	10	10
		細胆管/胆管増生	0	0	0	0	3	0	0	0	0	2
変異肝細胞巣	3	2	0	7	10**	0	1	0	7**	4*		

* : $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$ (Fisher の直接確率計算法)

[申請者註] 52 及び 78 週時病理組織学的検査は、「肝臓」を対象に実施。

: 78 週計画解剖動物 1 例、66 週に切迫殺し、全臓器を検査した。

: 炎症性細胞浸潤 : 各臓器/組織における炎症性反応により、様々な細胞が浸潤している所見を示す。

: リンパ球浸潤 : 各臓器/組織にリンパ球と明らかに識別できる細胞のみが浸潤している所見を示す。

表1 [非腫瘍性病変] (続)

検査 時期	臓器	性別	雄					雌				
		投与量 (ppm)	0	20	100	2500	5000	0	20	100	2500	5000
最終 屠殺		所見/検査動物数	41	37	38	35	28	41	43	36	41	43
	骨髓	色素沈着	0	0	0	0	0	16	17	19	14	16
		造血亢進	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1
		巨核球増加	3	2	2	6	8*	1	2	0	3	4
	前胃	びらん	4	0	0	0	0	4	4	4	6	3
		潰瘍	6	7	6	13*	16**	12	8	12	19	19
		リンパ球浸潤	10	10	12	22**	15**	17	20	15	20	26
		扁平上皮過形成	18	14	14	29**	19*	27	31	27	33	31
	腺胃	腺腔拡張	8	10	12	8	4	10	9	7	7	11
	肝臓	血管拡張(類洞)	0	0	1	3	9**	0	2	0	0	0
		核大小不同症	1	2	1	11**	13**	2	2	2	6	12**
		びまん性肝細胞脂肪化	12	16	23**	1**	0**	4	2	2	1	3
		小葉中間帯肝細胞脂肪化	0	0	0	30**	20**	0	0	0	37**	33**
		肝細胞肥大	0	0	0	34**	28**	0	1	1	40**	42**
		多核肝細胞	0	0	0	8**	4*	0	1	0	0	0
		肝細胞巢状壊死	2	1	3	15**	22**	1	0	1	3	10**
		肝細胞単細胞壊死	1	2	2	33**	28**	0	1	1	2	6*
		マクロファージ集簇	4	1	0	28**	28**	2	2	4	6	8
		炎症性細胞浸潤#	3	1	2	30**	25**	0	2	2	3	13**
		リンパ球浸潤##	6	6	5	21**	23**	23	23	14	27	27
		小肉芽腫	28	31	34*	33**	26**	37	31	30	36	35
		細胆管/胆管増生	0	0	0	5*	12**	0	0	0	1	2
		瘢痕性線維化	0	0	0	5*	3	0	0	0	0	1
髄外造血		2	0	0	8*	14**	4	1	3	1	5	
変異肝細胞巢	20	19	24	35**	28**	9	11	8	36**	34**		

* : $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$ (Fisherの直接確率計算法)

: 炎症性細胞浸潤 : 各臓器/組織における炎症性反応により、様々な細胞が浸潤している所見を示す。

: リンパ球浸潤 : 各臓器/組織にリンパ球と明らかに識別できる細胞のみが浸潤している所見を示す。

表1 [非腫瘍性病変] (続)

検査 時期	臓器	性別	雄					雌				
		投与量 (ppm)	0	20	100	2500	5000	0	20	100	2500	5000
最終 屠殺	所見/検査動物数		41	37	38	35	28	41	43	36	41	43
	腎臓	好塩基性尿細管	41	37	35	31*	27	12	11	15	11	12
		硝子様円柱	9	8	9	7	5	11	10	13	16	13
		尿細管空胞変性	33	26	32	24	4**	0	0	0	0	0
		褐色色素沈着	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0
		尿細管拡張	16	11	16	7	6	1	5	6*	5	5
		鈣質沈着	9	11	8	0**	0**	0	1	0	0	0
		ポーマン囊壁 尿細管化生	32	29	32	29	18	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	38	37	37	31	28	32	35	34*	39*	34
		卵巣	萎縮	-	-	-	-	-	9	9	14	22**
	黄体減少		-	-	-	-	-	10	11	10	9	13
	囊胞/卵巣囊腫		-	-	-	-	-	9	8	13	9	6
	色素沈着		-	-	-	-	-	13	10	8	14	12
	子宮	血管拡張	-	-	-	-	-	0	2	2	0	6*
		内膜囊胞状過形成	-	-	-	-	-	40	43	35	40	40
		扁平上皮化生	-	-	-	-	-	4	6	4	5	4
	下垂体	囊胞	0	3	2	4*	4*	0	1	1	1	1
		前葉過形成	2	0	3	0	0	11	7	7	9	8
	甲状腺	濾胞拡張	2	1	1	12**	17**	1	4	2	4	10**
		濾胞細胞過形成	1	3	4	17**	27**	5	1	1	20**	26**
	副腎	マクロファージ集簇	1	0	0	1	2	14	18	15	16	15
		皮質限局性肥大 /過形成	11	7	10	1**	2**	2	3	2	0	1
		皮質肥大/過形成	0	3	2	14**	21**	1	2	2	38**	42**
紡錘形細胞過形成		37	28	33	25*	24	40	43	36	41	42	

* : $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$ (Fisher の直接確率計算法)

表1 [非腫瘍性病変] (続)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		投与量 (ppm)	0	20	100	2500	5000	0	20	100	2500	5000
全動物		所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	骨髓	色素沈着	0	0	0	0	0	21	22	26	18	20
		造血亢進	4	1	5	4	7	3	4	8	3	4
		巨核球増加	4	4	3	12*	15**	1	2	1	4	5
	前胃	びらん	6	3	3	2	2	5	4	8	8	4
		潰瘍	6	11	7	18**	28**	12	8	15	20	21
		リンパ球浸潤	12	18	14	30**	27**	18	21	20	22	27
		扁平上皮過形成	21	24	20	38**	38**	29	32	37	38*	33
	腺胃	腺腔拡張	10	15	13	10	6	10	11	9	8	11
		所見/検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
	肝臓	血管拡張(類洞)	0	0	1	6*	14**	1	2	1	1	0
		核大小不同症	4	4	5	20**	34**	5	7	4	11	19**
		びまん性肝細胞脂肪化	25	30	35	3**	0**	8	5	6	1*	4
		小葉中間帯肝細胞脂肪化	0	0	0	58**	54**	0	0	0	55**	51**
		肝細胞肥大	2	0	1	63**	69**	0	1	1	63**	66**
		多核肝細胞	0	0	0	11**	8**	1	1	0	0	0
		肝細胞巣状壊死	5	5	5	26**	46**	4	1	2	9	17**
		肝細胞単細胞壊死	2	3	3	57**	66**	0	2	1	3	6*
		マクロファージ集簇	5	1	3	39**	52**	2	3	5	8	12**
		炎症性細胞浸潤 [#]	3	1	5	42**	49**	0	4	5*	3	15**
		リンパ球浸潤 ^{##}	7	6	8	31**	41**	30	28	23	36	34
		小肉芽腫	42	42	46	54*	58**	55	48	50	53	52
		細胆管/胆管増生	0	0	0	8**	29**	0	0	0	1	4
		癒痕性線維化	0	0	0	5*	3	0	0	0	0	1
	髓外造血	4	1	3	15**	27**	8	4	5	3	11	
	変異肝細胞巣	26	26	27	56**	62**	10	12	9	50**	43**	

* : $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$ (Fisher の直接確率計算法)

[申請者註] # : 炎症性細胞浸潤 : 各臓器/組織における炎症性反応により、様々な細胞が浸潤している所見を示す。

: リンパ球浸潤 : 各臓器/組織にリンパ球と明らかに識別できる細胞のみが浸潤している所見を示す。

表1〔非腫瘍性病変〕(続)

検査 時期	臓器	性別	雄					雌				
		投与量 (ppm)	0	20	100	2500	5000	0	20	100	2500	5000
全動 物		所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	腎臓	好塩基性尿細管	50	48	45	44	47	17	14	21	16	14
		硝子様円柱	10	13	11	9	9	15	12	16	17	15
		尿細管空胞変性	39	35	41	28	5**	0	0	0	0	0
		褐色色素沈着	0	0	0	2	5*	0	2	1	0	0
		尿細管拡張	17	17	18	9	7*	1	6	8*	5	7*
		鉍質沈着	10	12	8	0**	0**	1	1	0	0	0
		ボーマン嚢壁 尿細管化生	40	35	40	40	28**	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	46	48	46	41	44	39	40	44	44	38
	卵巣	萎縮	-	-	-	-	-	14	13	19	24*	31**
		黄体減少	-	-	-	-	-	10	13	15	14	18
		嚢胞/卵巣嚢嚢腫	-	-	-	-	-	10	9	14	11	7
		色素沈着	-	-	-	-	-	15	13	10	15	13
	子宮	血管拡張	-	-	-	-	-	0	2	2	0	6*
		内膜嚢胞状過形成	-	-	-	-	-	44	51#	47	49	46
		扁平上皮化生	-	-	-	-	-	4	6	4	5	4
	下垂体	嚢胞	1	3	2	5	4	0	1	1	1	1
		前葉過形成	2	0	3	0	0	11	7	10	10	8
	甲状腺	濾胞拡張	2	4	1	15**	26**	1	4	2	6*	10**
		濾胞細胞過形成	1	4	4	21**	42**	5	1	2	21**	27**
	副腎	マクロファージ集簇	1	0	0	1	3	15	20	17	17	17
		皮質限局性肥大 /過形成	11	10	10	2**	3*	3	3	2	0	1
		皮質肥大/過形成	4	7	6	22**	42**	4	4	5	46**	48**
		紡錘形細胞過形成	44	35	42	36	43	49	51	50	50	49

*: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$ (Fisher の直接確率計算法)

[申請者註] #: 78 週計画解剖動物 1 例、66 週に切迫殺し、全臓器を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表2 [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	20	100	2500	5000	0	20	100	2500	5000
52週	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	7**	0	0	0	1	1
		肝細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
78週	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	9#	10	10	10
	リンパ・造血器系	悪性リンパ腫 (M)	-	-	-	-	-	-	1#	-	-	-
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	5	3	0*	8	10*	1	1	0	6*	5
		肝芽細胞腫 (M)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
死亡・切迫殺+最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	リンパ・造血器系	悪性リンパ腫 (M)	9	0**	7	6	3	7	10	11	10	11
	心臓	血管腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0
	骨髄	悪性肥満細胞症 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	3	1	1	1	0	0	3	2	0	0
	脾臓	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性肥満細胞症 (M)	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ節	組織球性肉腫 (M)	2	0	0	0	0	0	0	0	1	2
		悪性肥満細胞症 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺	肺胞/細気管支上皮腺腫 (B)	5	9	6	6	4	3	1	1	1	2
		肺胞/細気管支上皮癌 (M)	4	3	1	2	3	1	2	2	0	0
	舌	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	胃	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		乳頭状腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	2	0	1	0	2
	十二指腸	乳頭状腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	回腸	腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	盲腸	平滑筋腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	15	6*	17	43**	47**	4	2	4	20**	23**
		悪性伊東細胞腫瘍 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
血管腫 (B)		2	2	2	0	2	0	2	1	1	2	
肝芽細胞腫 (M)		0	0	0	12**	9**	0	0	0	0	0	
肝細胞癌 (M)		12	12	11	35**	43**	2	3	3	7	6	
血管肉腫 (M)		0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	
組織球性肉腫 (M)		0	0	3	0	1	0	0	1	0	0	
悪性肥満細胞症 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
歯	歯芽腫 (B)	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	
腹膜	肉腫、NOS (M)	0	1	0	0	-	0	0	0	0	0	
腎臓	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	悪性肥満細胞症 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
乳腺	腺癌 (M)	-	-	-	-	-	0	2	0	0	1	
	腺扁平上皮癌 (M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	
精巣	間細胞腫 (B)	1	0	1	0	1	-	-	-	-	-	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

- : 特記すべき所見または該当なし

Fisher 直接確率検定法 : * : P ≤ 0.05, ** P ≤ 0.01

[申請者註] 52及び78週時病理組織学的検査は、「肝臓」を対象に実施。

#:78週計画解剖動物1例、66週に切迫殺し、全臓器を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表2 【腫瘍性病変】 (続)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	20	100	2500	5000	0	20	100	2500	5000
臓器	所見\検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
最終屠殺 + 死亡・切迫殺を含む	精巣上体	黄色線維腫 (B)	2	0	1	1	1	—	—	—	—	—
	前立腺	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	卵巣	嚢腺腫 (B)	—	—	—	—	—	1	1	0	0	0
		血管腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	0	1	0
		顆粒細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
		奇形腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
	子宮	嚢腺癌 (M)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
		腺腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	1	1	1
		子宮内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	—	1	4	3	1	1
		血管腫 (B)	—	—	—	—	—	0	2	1	2	0
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	1	1	1
		腺癌 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
		組織球性肉腫 (M)	—	—	—	—	—	3	0	1	3	2
	陰核腺	平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
		間質肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	1	1	0
		癌 (M)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	下垂体	前葉腺腫 (B)	0	0	0	0	0	4	1	2	3	2
		中間部腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		前葉腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	C-細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	1	0	4	9**	0	0	1	2	2
		濾胞細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	膵島	腺腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓 (外分泌部)	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脳	乏突起神経膠腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脊髄	表皮嚢腫 (B)	0	1	0	0	4	0	1	0	0	0
	ハーダー腺	腺腫 (B)	6	9	3	7	4	5	1	7	5	8
		腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	皮膚	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
皮下組織	血管腫 (B)	1	0	0	—	0	1	3	0	1	0	
	線維肉腫 (M)	0	0	0	—	0	0	1	0	0	0	
	血管肉腫 (M)	0	0	0	—	0	0	0	1	1	1	
	組織球性肉腫 (M)	1	0	1	—	1	0	0	0	1	0	
尾部	組織球性肉腫 (M)	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1	
筋肉	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	悪性肥満細胞症 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
胸椎	骨肉腫 (M)	0	—	—	0	—	—	—	1	—	—	
前肢	悪性肥満細胞症 (M)	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

— : 特記すべき所見または該当なし

Fisher 直接確率検定法 : * : P ≤ 0.05, ** P ≤ 0.01

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表2 【腫瘍性病変】 (続)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	20	100	2500	5000	0	20	100	2500	5000
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
全動物	リンパ・造血器系	悪性リンパ腫 (M)	9	0**	7	6	3	7	11	11	10	11
	心臓	血管腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	骨髄	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0
		悪性肥満細胞症 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	血管内皮腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	3	1	1	1	0	0	3	2	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性肥満細胞症 (M)	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	リンパ節	血管腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	2	0	0	0	0	0	0	0	1	2
		悪性肥満細胞症 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺	肺泡/細気管支上皮腺腫 (B)	5	9	6	6	4	3	1	1	1	2
		肺泡/細気管支上皮癌 (M)	4	3	1	2	3	1	2	2	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	舌	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	胃	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		乳頭状腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	2	0	1	0	2
	十二指腸	乳頭状腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	回腸	腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	盲腸	平滑筋腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	歯	歯芽腫 (B)	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
	腹膜	肉腫、NOS (M)	0	1	0	0	-	0	0	0	0	0
	腎臓	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		悪性肥満細胞症 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	腺癌 (M)	-	-	-	-	-	0	2	0	0	1
		腺扁平上皮癌 (M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	精巣	間細胞腫 (B)	1	0	1	0	1	-	-	-	-	-
	精巣上体	黄色線維腫 (B)	2	0	1	1	1	-	-	-	-	-
前立腺	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	
卵巣	嚢腺腫 (B)	-	-	-	-	-	1	1	0	0	0	
	血管腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	1	0	
	顆粒細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	
	奇形腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	
	嚢腺腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	
全動物	肝臓	所見\検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	
		肝細胞腺腫 (B)	21	9*	17	51**	64**	5	3	4	27**	29**
		悪性伊東細胞腫瘍 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
		血管腫 (B)	2	2	2	0	2	0	2	1	1	2
		肝芽細胞腫 (M)	0	0	0	12**	11**	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	12	13	12	36**	43**	3	3	3	7	6
		血管肉腫 (M)	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	組織球性肉腫 (M)	0	0	3	0	1	0	0	1	0	0	
	悪性肥満細胞症 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

- : 特記すべき所見または該当なし

Fisher 直接確率検定法 : * : P ≤ 0.05, ** : P ≤ 0.01

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表2 [腫瘍性病変] (続)

検査時期	性別		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	20	100	2500	5000	0	20	100	2500	5000	
臓器	所見\検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
全動物	子宮	腺腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	1	1	1	
		子宮内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	—	1	4	3	1	1	
		血管腫 (B)	—	—	—	—	—	0	2	1	2	0	
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	1	1	1	
		腺癌 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1	
		組織球性肉腫 (M)	—	—	—	—	—	3	0	1	3	2	
		平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0	
		間質肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	1	1	0	
陰核腺	癌 (M)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0		
		下垂体	前葉腺腫 (B)	0	0	0	0	0	4	1	2	3	3
		中間部腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
甲状腺	前葉腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
	C-細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
	濾胞細胞腺腫 (B)	0	1	0	4	9*	0	0	1	2	2		
副腎	濾胞細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1		
脾臓	悪性褐色細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
	腺腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0		
脾臓 (外分泌部)	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0		
脳	乏突起神経膠腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
脊髄	表皮嚢腫 (B)	0	1	0	0	4	0	1	0	0	0		
ハーダー腺	腺腫 (B)	6	9	3	7	4	5	1	7	5	8		
	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0		
皮膚	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
皮下組織	血管腫 (B)	1	0	0	—	0	1	3	0	1	0		
	線維肉腫 (M)	0	0	0	—	0	0	1	0	0	0		
	血管肉腫 (M)	0	0	0	—	0	0	0	1	1	1		
	組織球性肉腫 (M)	1	0	1	—	1	0	0	0	1	0		
尾部	組織球性肉腫 (M)	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1		
筋肉	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
	悪性肥満細胞症 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
胸椎	骨肉腫 (M)	0	—	—	0	—	—	—	1	—	—		
前肢	悪性肥満細胞症 (M)	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—		

104週計画解剖動物における腫瘍数及び担腫瘍動物数

合計	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50
	腫瘍数	良性		41	31	35	64*	76**	22	25	26
悪性			37	23	26	57*	61**	16	21	26	25
腫瘍総数			78	54	61	121*	137**	38	46	52	69**
担腫瘍動物数	良性		28	24	29	44	49	17	16	22	32
	悪性		26	29	23	40	47	16	20	23	24
担腫瘍動物総数			41	35	41	49	50	29	28	32	43

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

— : 特記すべき所見または該当なし

Fisher 直接確率検定法 : * : P ≤ 0.05, ** P ≤ 0.01

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3) ビーグル犬を用いたカプセル投与による1年間反復投与毒性試験 (資料A-14)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年

検体の純度:

試験動物: ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、開始時約 6 ヶ月齢

投与開始時体重範囲: 雄 7.4~10.2 kg、雌 7.0~8.9 kg

投与期間: 52 週間 (1999 年 7 月 14 日~2000 年 7 月 14 日)

投与方法: 検体をゼラチンカプセルに詰め、0, 4, 40 または 400 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回経口投与した。検体量は各個体の最新の体重をもとに算出した。カプセル充填は数日ないし 1 週間分をまとめて行った。

[投与量設定根拠]

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

対照群、投与群とも全動物が試験終了まで生存した。投与に関連した一般状態の変化として、400 mg/kg 群の雌雄で便中に検体と考えられる白色物質の混入が観察されたのみで、毒性的に問題となる臨床症状は観察されなかった。

体重変化; 体重は週 1 回、給餌する前に測定した。

体重変化に投与による影響は認められなかった。

摂餌量; 投与開始前 1 週から解剖まで毎日測定した。飼料摂取量は、毎日の給餌の際、給餌後約 24 時間の残量から算出した。

摂餌量に投与による影響は認められなかった。

血液学的検査及び血液凝固能検査; 投与開始前、投与開始後 13、26 及び 52 週に検査した。血液は約 16 時間絶食後橈側皮静脈より採取し、以下の項目の測定を行った。また、血液スメア標本をすべての動物の血液サンプルから白血球百分率のため作製した。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数、白血球百分率、血小板数、網状赤血球率、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリノーゲン量、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)

対照群と比べて統計学的有意差のみられた項目及び対照群を 100 とした場合の値を下表に示す。

項 目	週	雄			雌		
		投与群 (mg/kg)			投与群 (mg/kg)		
		4	40	400	4	40	400
赤血球数	13						
	26					▼89	
	52						
ヘモグロビン量	13						
	26					▼86	
	52						
ヘマトクリット値	13						
	26					▼86	
	52						
MCHC	13						
	26						
	52					▲102	
好酸球比率	13		▲166				
	26						
	52						
網状赤血球比率	13						
	26	▼45		▽36			
	52						
APTT	13						▼85
	26						
	52						
フィブリノーゲン量	13						
	26			▼60			
	52			▽59			

▲▼ : p<0.05 △▽ : p<0.01 (Dunnett の多重比較検定)

空欄 : 統計学的に有意な変化なし

投与 13 週

対照群と比較して雄の 40 mg/kg 群で好酸球比率が高値を示したが、用量に対応しない変化であった。また、対照群と比較して雌の 400 mg/kg 群で APTT が短縮したが、投与前の値と大差ない変化であった。

投与 26 週

対照群と比較して雄の 400 mg/kg 群でフィブリノーゲン量が低値を示したが、他の検査結果で肝機能障害あるいは出血傾向を示唆する結果が認められなかったことから、毒性学的に重要な意義を持つ変化とは考えられなかった。また、対照群と比較して雌の 40 mg/kg 群でヘマトクリット値、ヘモグロビン量及び赤血球数が低値を示したが、いずれも用量に対応しない変化であり、雄の 4 及び 400 mg/kg 群では網状赤血球率が低値を示したが、いずれも投与前の値と大差ない変化であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

投与 52 週

対照群と比較して雄の 400 mg/kg 群でフィブリノーゲン量が低値を示したが、投与 26 週の検査結果と同様の理由から、毒性学的に重要な意義を持つ変化とは考えられなかった。また、対照群と比較して雌の 4 mg/kg 群で MCHC が高値を示したが、用量に対応しない変化であった。

生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用いて以下の項目の測定を行った。なお、血清蛋白電気泳動検査を実施した。

総蛋白、アルブミン、血糖、総コレステロール、コレステロール、中性脂肪、リン脂質、遊離脂肪酸、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、GOT、GPT、ALP、 γ -GTP、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン

対照群と比べて統計学的有意差のみられた項目及び対照群を 100 とした場合の値を下表に示す。

項 目	週	雄			雌		
		投与群 (mg/kg)			投与群 (mg/kg)		
		4	40	400	4	40	400
血糖	13						
	26						
	52		▼93				
総蛋白	13						
	26			▽85			
	52						
アルブミン	13						
	26				▼90	▽85	
	52						
中性脂肪	13						
	26	▼71		▽56			
	52						
γ -GTP	13						
	26				▼82		
	52						
遊離脂肪酸	13			△296			
	26			▲173			
	52						

▲▼ : p<0.05 △▽ : p<0.01 (Dunnett の多重比較検定)

空欄 : 統計学的に有意な変化なし

投与 13 週

対照群と比較して雄の 400 mg/kg 群で遊離脂肪酸が高値を示したが、個別に見ると各検査時の値に大差なく、明らかな異常値を示す個体も認められなかったことから毒性学的に重要な変化とは考えられなかった。

投与 26 週

対照群と比較して雄の 400 mg/kg 群で遊離脂肪酸が高値を示したが、投与 13 週の検査結果と同様の理由から、毒性学的に重要な変化とは考えられなかった。対照群と比較して雄の 4

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

及び 400 mg/kg 群で中性脂肪が低値を示したが、4 mg/kg 群については用量に対応しない変化であり、400 mg/kg 群については投与 52 週の検査時には回復していることや、明らかな異常値を示す個体も認められなかったことから、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。なお、対照群と比較して雌の 4 mg/kg 群で γ -GTP が低値を示したが、用量に対応しない変化であり、雄の 400 mg/kg 群で総蛋白、雌の 40 及び 400 mg/kg 群でアルブミンが低値を示したが、いずれも投与前値と大差ない変化であった。

投与 52 週

対照群と比較して雄の 40 mg/kg 群で血糖が低値を示したが、投与量に対応しない変化であった。

次いで、血清蛋白電気泳動検査における対照群と比べて統計学的有意差のみられた項目及び対照群を 100 とした場合の値を下表に示す。

項 目	週	雄			雌		
		投与量 (mg/kg)			投与量 (mg/kg)		
		4	40	400	4	40	400
アルブミン分画	13					▼87	▽83
	26						
	52						
α_2 -グロブリン分画	13						
	26						
	52		▲118	△122			
β -グロブリン分画	13					△127	△134
	26					▲131	△140
	52						
A/G 比	13					▼75	▽69
	26						▼69
	52						
アルブミン分画濃度	13						▼84
	26						▼82
	52						
α_2 -グロブリン分画濃度	13			▼86			
	26			▼86			
	52		▲116				
β -グロブリン分画濃度	13						▲138
	26						
	52						

▲▼ : p<0.05 △▽ : p<0.01 (Dunnnett の多重比較検定)

空欄 : 統計学的に有意な変化なし

投与 13 週

対照群と比較して雌の 400 mg/kg 群でアルブミン分画及び分画濃度、40 及び 400 mg/kg 群で A/G が、雄の 400 mg/kg 群で α_2 -グロブリン分画濃度が低値を示したが、他の臨床検査項目には特記すべき変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。雌の 40 mg/kg 群でもアルブミン分画が低値を示したが、分画濃度では変化が認められなかった。また、対照群と比較して雌の 400 mg/kg 群で β -グロブリン分画及び分画濃度が高値を示したが、他の臨床検査項目では特記すべき変化が認められなかったことから毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。雌の 40 mg/kg 群でも β -グロブリン分画が高値を示したが、分画濃度では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および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

投与 26 週

対照群と比較して雌の 400 mg/kg 群でアルブミン分画濃度及び A/G が、雄の 400 mg/kg 群で α_2 -グロブリン分画濃度が低値を示したが、投与 13 週の検査結果と同様の理由から毒性学的に重要な変化とは考えられなかった。また、対照群と比較して雌の 4 及び 400 mg/kg 群で β -グロブリン分画が高値を示したが、分画濃度では変化が認められなかった。

投与 52 週

対照群と比較して雄の 40 mg/kg 群で α_2 -グロブリン分画及び分画濃度が、400 mg/kg 群で α_2 -グロブリン分画が高値を示したが、これらはいずれも投与前の値と大差ない変化であった。

尿検査；投与開始前、投与開始後 13、26 及び 52 週に 24 時間尿を採取し、下記の項目について測定した。

尿量、色調、pH、比重、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血及び尿沈渣（顕微鏡検査）

投与に起因する変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前、投与開始後 26 及び 52 週に全動物の両眼について行った。

投与に起因する変化は認められなかった。

臓器重量；投与終了時に屠殺し、以下の臓器を摘出して重量を測定するとともに、体重から相対重量も算出した。

脳、下垂体、顎下腺（左、右）、甲状腺（上皮小体を含む、左、右）、胸腺、心臓、肺、膵臓、肝臓、腎臓（左、右）、副腎（左、右）、脾臓、精巣（左、右）、卵巣（左、右）、子宮、前立腺

対照群と比べて統計学的有意差のみられた項目及び対照群を 100 とした場合の値を下表に示す。

性 別		雄			雌		
臓器	投与群(mg/kg/day)	4	40	400	4	40	400
肝臓	絶対重量			▲120			▲127
下顎腺(右)	相対重量						▼80

▲▼：p<0.05 △▽：p<0.01（Dunnett の多重比較検定）

空欄：統計学的に有意な変化なし

対照群と比較して 400 mg/kg 群の雌雄で肝臓重量が高値を示し、相対重量では有意差はなかったが高値傾向を示した。また、同群の雌で右下顎腺の相対重量が低値を示したが、軽微な変化であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

肉眼的病理検査；投与終了時に屠殺し、肉眼的病理学検査を行った。その結果を下表に示す。

52週最終屠殺

性別		雄				雌			
投与群 (mg/kg/日)		0	4	40	400	0	4	40	400
臓器	所見/動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
脾臓	結節	0	0	0	0	0	0	0	1
	白色斑/区域	2	1	2	1	0	0	1	0
胸腺	萎縮	0	0	2	1	0	0	0	1
肺	白色	0	0	0	1	0	0	0	0
	白色斑/区域	2	2	0	3	0	1	0	1
胃	赤色斑/区域	0	0	0	0	0	0	0	1
小腸	糜爛	0	0	0	0	0	0	0	1
	赤色斑/区域	0	0	0	0	1	0	0	1
胆嚢	胆汁沈渣	0	1	2	1	1	0	0	0
下垂体	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1
脳	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1

投与に起因する所見は認められなかった。上表中の所見は偶発的なものと考えられた。

病理組織学的検査；投与終了時に屠殺し、以下の臓器・組織を摘出して、通常の方法でパラフィン切片を作成しヘマトキシリン・エオジン染色を施したのち鏡検した。

脳、下垂体、眼、視神経、顎下腺、耳下腺、頸部リンパ節、甲状腺、上皮小体、舌、心臓、胸腺、肺（気管支を含む）、気管、食道、大動脈、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腸管膜リンパ節、脾臓、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、膀胱、前立腺、卵巣、子宮、腔、骨格筋（下腿三頭筋）、（腰部）、骨および骨髄（大腿骨及び胸骨）、坐骨神経（左大腿部）、皮膚（右下腹部）、雌の乳腺及び髓膜

認められた主要な病理組織所見を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	4	40	400	0	4	40	400
臓器	所見/動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
脾臓	被膜肥厚	2	1	1	1	0	0	0	0
	色素沈着	0	0	0	0	1	1	1	0
肝臓	小肉芽腫	1	0	1	1	1	0	2	0
腎臓	鉍質沈着	4	4	3	3	4	4	3	3
垂体	嚢胞	0	1	0	2	2	0	1	4
副腎	皮質空胞変性	2	1	2	1	1	0	1	2

投与に起因する病変は認められなかった。上表中の所見は偶発的なものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

電子顕微鏡学的検査；対照群及び400 mg/kg 群の雌雄各4例について肝臓の標本を採取し、2.5% グルタルアルデヒド・2%パラホルムアルデヒド/0.1M リン酸緩衝液で固定後、エボン包埋し薄切した。引き続き4%酢酸ウランと1N 硝酸塩で染色したのち透過型電子顕微鏡で観察し、写真撮影を行なった。

電子顕微鏡学的検査の結果、投与に起因する変化は認められなかった。

以上の結果から、本検体を雌雄のビーグル犬に1年間反復経口投与したときの影響は、毒性学的意義は明確でないが、雌雄ともに400mg/kg 群における肝臓重量の増加が認められた。その他の検査項目では毒性学的意義のある変化は認められず、ビーグル犬を用いた90日間反復経口投与毒性試験（資料A-10）の200 mg/kg 以上の群でみられたような各種変化（血液、生化学、肝臓病理組織学的所見）は本試験では認められなかった。このことから、検体の長期反復投与により生体内で適応現象が誘発された可能性が示唆された。本試験における無影響量は雌雄とも40 mg/kg/日、無毒性量は400 mg/kg/日と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(9) 繁殖毒性及び催奇形性

1) ラットを用いた次世代繁殖毒性試験

(資料A-15)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1999年

検体の純度：

試験動物：Sprague-Dawley系ラット、1群雌雄各25匹、投与開始時6週齢

体重 雄169~191g、雌136~154g

投与期間：P世代；投与開始からF₁児離乳時まで18週間、F₁世代；離乳からF₂児離乳時まで18週間（1998年6月8日から1999年2月20日まで）

投与方法：検体を0, 100, 1000及び10000ppm含有した飼料を自由に摂取させた。検体混入飼料を2週間ごとに調製した。

[投与量設定根拠]

方法及び試験項目：概要を次ページの表にまとめた。

一般状態及び死亡率；全動物の一般状態及び生死を観察した。

交配の確認；雌雄を1:1で同居させ、翌日膣栓または膣スメア中精子の存在により交配を確認した。

繁殖性の指標；下記の指標を算出した。

交尾率(%) = (交尾動物数 / 同居動物数) × 100 (雌雄)

受胎率(%) = (妊娠動物数 / 交尾動物数) × 100 (雌雄)

出産率(%) = (生児出産雌数 / 妊娠雌数) × 100

妊娠期間 = 交尾成立から出産まで (雌)

生後0日の生存率(%) = (生後0日の生児数 / 生後0日の出生児総数) × 100

生後0~4日の生存率(%) = (生後4日(児数調整前)の生児数 / 生後0日の生児数) × 100

生後7~21日の生存率(%) = (生後21日(児数調整後)の生児数 / 生後7日(児数調整後)の生児数) × 100

病理学的検査；全動物の剖検を実施した。P及びF₁親動物の病理組織学検査を肝臓は全群で、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣、子宮、膣、下垂体については対照群と最高投与群で実施した。また、出生児F₁及びF₂の離乳時剖検において、対照群と最高投与群の各20腹から雌雄各1匹を無作為に選抜し肝臓の病理組織学検査を実施した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

試験方法及び項目：概要を下記の表に示す。

世代	試験期間	作業手順	観察項目
P	育成 (10 週間)	各群♂25 匹、♀25 匹	一般状態の観察、毎週 1 回体重・摂餌量の測定
	交配 (2 週間)	雌雄 1:1 で同居、膣栓又は精子確認日を妊娠 0 日	交配状況の観察 交配終了後雄の病理組織学的検査、精子検査 (精子活力、精子形態、精子数、精子生存性)
	妊娠 (3 週間)		妊娠 0, 7, 14, 21 日に体重、摂餌量を測定
	出産		出産状況の観察 (出生児数、死産児数、外表異常、性別)
	哺育 (3 週間)	生後 4 日目に、同腹児数を雌 4、雄 4 匹に調整 (計 8 匹に満たない場合にはそのままの匹数を哺育)。生後 21 日に離乳。	母体重；分娩後 0, 4, 7, 14, 21 日に測定、摂餌量；分娩後 0, 7, 14, 21 日に測定 出生児は死亡、一般状態を生後 22 日まで毎日観察、また耳介展開、下顎切歯萌出、眼瞼開裂の発現を記録
F ₁	離乳	継代用の各群雌雄 1 匹ずつ無作為に選抜	母動物の対照群と最高投与群について病理組織学的検査(肝臓は全群) 継代用以外の児動物の肉眼的病理検査及び対照群と最高投与群の 1 腹あたり雌雄各 1 匹の肝臓病理組織学的検査 継代用の各群雌雄 1 匹については離乳時運動機能検査
	生育 (10 週)		性成熟の観察
	交配 (2 週間)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	妊娠 (3 週間)		(P 世代に準ずる)
	哺育 (4 週間)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
F ₂	離乳	(F ₁ 世代に準ずる)	(F ₁ 世代に準ずる)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

結果：概要を次頁の表に示す。

雄親動物に対する検体投与の影響として、両世代における 1000 及び 10000 ppm 群での肝臓重量の増加及び/または肝細胞肥大であった。雌親動物においては両世代の 10000 ppm 群で同様の所見が認められた。

児動物では、10000 ppm 群の両世代の肝臓重量が増加した。

繁殖については、親動物の交尾、受胎、妊娠率には各世代、各交配で一定した変化はみられず、検体投与による影響はないと考えられた。また、精子検査でも検体投与による明らかな影響は認められなかった。

以上の結果より、無毒性量は親動物に対して雄では 100 ppm (P : 6.9, F₁ : 10.0 mg/kg/日)、雌では 1000 ppm (P : 76.0, F₁ : 105.9 mg/kg/日) であり、児動物に対しては雌雄とも 1000 ppm (P雄 : 68.5, P雌 : 76.0 mg/kg/日, F₁雄 : 99.7, F₁雌 : 105.9 mg/kg/日) であった。また、繁殖能については高投与量の 10000 ppm 群においても影響はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

世代		親：F0				親：F1			
投与量 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
動物数	雄	25	25	25	25	21	23	22	22
	雌	25	25	25	25	22	23	22	23
親動物	一般状態								
	死亡率						雄1匹 事故死		
	体重変化								
	摂餌量								
	検体摂取量 (mg/kg/日)								
	交尾率 (%)								
	受胎率 (%)								
	妊娠動物数								
	出産率 (%)								
	性周期(日)								
	妊娠期間(日)								
	精子検査								
	肝臓重量(絶対)								
	病理組織学的所見								
児動物	出生同腹児数	13.7	13.1	15.4	14.4	13.7	14.4	14.8	15.2
	性比(雄/雌)	1.2	1.0	1.1	1.08	1.0	1.0	1.09	0.8
	生授乳0日	100.0	100.0	100.0	99.6	91.1	95.4	99.2	100.0
	存授乳0-4日								
	率(児数調整前)	88.2	92.1	85.1	89.8	89.7	87.3	90.1	83.7
	(%)授乳7-22日	84.6	88.9	82.8	89.7	85.6	85.7	89.4	80.1
	(児数調整後)	95.5	100	97.7	100	100.0	98.4	96.1	100
	授乳0日								
	授乳4日	6.9	6.8	6.8	6.8	7	6.7	6.8	6.8
	授乳7日	6.4	6.5	6.5	6.5	6.6	6.4	6.4	6.4
	授乳21日	9.8	10.6	10.6	10.2	10.1	9.7	10	9.8
	重(授乳7日)	9.6	10.2	10.1	9.5	9.6	9.2	9.6	9.2
	重(授乳21日)	15.7	16.7	16.9	16.3	15.6	15.4	16.1	15.7
	重(授乳21日)	15	16.2	16.2	15.3	14.8	14.6	15.4	15
機能検査									
發育分化									
外表異常									
剖検									
肝臓重量(絶対)									
肝臓病理組織的所見									

△/▽ P<0.05 ▲/▼ P<0.01

空欄：投与による影響なし

体重、摂餌量、児数、妊娠期間、臓器重量、精子数は、Bartlettの等分散検定実施後、Dunnettの多重比較検定で対照群と投与群間の有意差を検定した。

出産率、交尾率、妊娠率、性比、児動物機能検査値、生後發育検査値は χ^2 検定を実施した。

児動物外表異常発現率、出生率、児動物生存率、精子検査値についてはMann-WhitneyのU検定を実施した。

2) ラットにおける催奇形性試験

(資料A-16)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

検体の純度：

供試動物：Cj:CD(SD)系妊娠ラット (約 12 週齢)、1 群 25 匹

妊娠 0 日体重範囲 229~306 g

投与期間：妊娠期間 13 日間 (1999 年 6 月 29 日~7 月 17 日)

投与方法：雌雄を 1:1 で 1 晩同居させ、膣垢中に精子の認められた場合を交尾成立とし、その日を妊娠 0 日とした。検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) 水溶液に懸濁し、0, 10, 100 及び 1000 mg/kg/day の用量で妊娠 7 日から 19 日まで 13 日間、毎日 1 回経口投与した。対照群には 0.5%CMC-Na 水溶液を同様に投与した。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目：

母動物；一般症状及び生死を毎日観察、体重は妊娠 0 日及び 4 日に測定し、7 日以降は帝王切開日で毎日測定した。摂餌量は妊娠 1, 4, 7, 11, 14, 17 及び 20 日に前日からの 1 日摂取量を測定した。

妊娠 20 日に屠殺し帝王切開を行った。母動物の肉眼的病理検査を行うとともに、妊娠の状態 (黄体数、着床数、生存及び死亡胎児数) について観察し、生存胎児の胎盤重量を測定した。各動物の肝臓、心臓、肺、脾臓、副腎、卵巣及び腎臓重量を測定した。

異常の認められた部位及び重量測定臓器は 10%中性緩衝ホルマリン液で固定し保存した。

生存胎児；性別、体重及び外表異常の観察を行った後、同腹児の約半数の胎児についてブアン液で固定し、腹部は Wilson 変法で、頭部、胸部は頭微解剖法で観察を行った。残りの半数の胎児はアルコール固定後、Inouye 変法によりアリザリンレッド S 及びアルシアンブルー-8GS で骨格及び軟骨二重染色を行い、骨格奇形及び変異の有無並びに化骨状態を観察した。

結果：結果は次頁の表に示した。

妊娠期間を通じて死亡及び流産動物は認められず、検体投与に起因する一般症状、体重及び摂餌量の変化は認められなかった。100 及び 1000 mg/kg 群では検体投与の影響と考えられる肝臓の肥大が認められ、1000 mg/kg 群では肝臓重量の増加も認められた。100 及び 1000 mg/kg 群では副腎重量の増加がみられた。胎児の観察では、100 mg/kg 群雄の生存胎児体重が対照群より有意に高かったが、1000 mg/kg 群では同様な変化が認められないことから、投与の影響ではないと考えられた。

胎児の外表検査では、投与の影響と考えられる異常が認められなかった。

内臓検査では、対照群を含むすべての投与群において胸腺頸部残留が多数例に認められたが、試験実施機関の背景値（5.2～25.4%、平均 12.76%）を考慮すると、投与の影響ではないと考えられた。

化骨進行度の検査では、10 mg/kg 群で化骨中足骨数の低下がみられたが、100 及び 1000 mg/kg 群では対照群と差がなく、他の検査項目でも化骨遅延を示唆する変化が認められないことから、偶発的变化と考えられた。

検体投与群に後頭骨上部の化骨遅延が認められたが、背景値（2.5～10.7%、平均 5.96%）と比較して、本試験における対照群の発現率（11.8%）が高値であったためと考えられた。

検体投与の影響と考えられる骨格奇形は認められなかった。10 mg/kg 群で胸椎椎体ダンベル状軟骨発現率の増加が認められたが、100 及び 1000 mg/kg 群では対照群と差がなかったので、検体投与の影響ではないものと考えられた。

以上の結果から、本検体を妊娠ラットに投与した場合、母動物に対する影響として 100 mg/kg 以上の投与群で肝臓の肥大及び重量増加が認められ、また、副腎重量にも増加が認められたことから、母動物に対する無毒性量は 10 mg/kg/日と考えられた。胎児の発生及び発育に関しては 1000 mg/kg/日でも影響が認められなかったので、胎児に対する無毒性量は 1000 mg/kg/日以上と考えられた。また、最高投与量の 1000 mg/kg/日でも胎児動物に対する催奇形性はないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

結果の概要

		投 与 群 (mg/kg/day)	0	10	100	1000	
母	1 群 動物 数		25	25	25	25	
	死 亡 動物 数		0	0	0	0	
	妊 娠 動物 数		25	25	23	24	
	体 重 変 化	平均体重 (g)	妊娠 0 日	262	260	262	262
			妊娠 7 日	290	286	291	292
			妊娠 14 日	319	317	321	322
			妊娠 20 日	397	393	398	405
	体 重 増 加 量 (g)	妊娠 0-7 日	28	25	28	31	
		妊娠 7-20 日	107	108	107	112	
	摂 餌 量	平均摂餌量 (g)	妊娠 1 日	20	20	20	20
妊娠 7 日			23	22	24	22	
妊娠 14 日			25	24	25	24	
妊娠 20 日			26	26	25	27	
動	肉 眼 的 病 理 所 見	肝 臓	肥大			2	6
			白色斑/区域				1
	胸 腺	萎縮		1			
	肺	褐色斑/区域	1	1	2		
	卵 巢	嚢胞				1	
物	臓 器 重 量	肝 臓 (平均)	重量(g)	15.16	14.70	15.06	17.02**
			対体重比 (g%)	4.7	4.6	4.7	5.2**
	副 腎 (平均)	重量 (mg)	76	75	87*	85*	
		対体重比 (mg%)	24	24	27*	26*	
	着 床 所 見	平均黄体数		17.6	16.5	18.2	18.3
		平均着床数		15.6	15.0	16.0	16.0
平均 生存胎児数		合 計	14.4	14.1	14.7	15.0	
		雄	7.3	7.4	7.1	7.8	
		雌	7.1	6.6	7.5	7.3	
平均 死亡吸 収胎児数 () 内は%		早期吸収胎	27 (7.1)	18 (5.1)	27 (7.0)	15 (3.9)	
		後期吸収胎	2 (0.5)	3 (0.7)	3 (0.8)	6 (1.5)	
	死亡胎児	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)		

* : p<0.05 ** : p<0.01 (Dunnett の多重検定、Kruskal-wallis の多重検定)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

投与群 (mg/kg/day)		0	10	100	1000	
平均重量	体重 (g)	雄	3.42	3.50	3.64**	3.51
		雌	3.25	3.35	3.42	3.35
	胎盤 (mg)	雄	482	497	500	472
		雌	474	472	479	456
外表異常	検査胎児数	360	352	337	361	
	矮小胎児	1			1	
	臍帯ヘルニア	1				
	脳瘤		1			
	無眼球		1			
	鎖肛、索状尾及び短軀				1	
内臓検査	観察胎児数	173	171	165	176	
	胸腺頸部残留	16	15	18	32	
	右鎖骨下動脈起始異常	1	2			
	左臍帯動脈遺残	2	2	2		
	肝奇形結節	1	1		3	
	大脳低形成		1			
	腎盂拡張			3		
	尿管拡張			3		
	無眼球		1			
	観察胎児数	187	181	172	185	
骨格進行度	中手骨数	6.4	5.6	6.7	5.9	
	中足骨数	7.3	5.4*	7.1	6.4	
	前頭骨化骨不全			2	1	
	頭頂骨化骨不全	12	9	4	9	
	頭頂間骨化骨不全	12	7	6	3	
	後頭骨上部化骨遅延	22	8*	6*	4*	
	舌骨化骨不全	56	49	42	36	
	頸椎椎弓化骨不全	9	13	3	4	
	胸椎椎弓化骨不全	1				
	胸椎椎体化骨不全	1	4			
	坐骨化骨不全	4	2		3	
	恥骨化骨不全	15	13	6	11	
	骨格奇形	発現胎児数 (平均)	17 (9.3)	30 (16.8)	24 (13.8)	29 (17.1)
肋軟骨分離		7	10	12	13	
剣状突起離開		11	18	13	16	
頸椎椎弓癒合				1		
肋骨分離				1		
不連続肋骨			4			
頸椎腰椎仙椎椎体椎弓欠損					1	
骨格変異	発現胎児数 (平均)	8 (4.0)	10 (5.1)	7 (3.9)	5 (3.0)	
	胸椎椎体タコノボリ状軟骨		5*			
	腰椎仙椎化			1		
	第5腰椎			3	1	
	腰椎横突起位置異常				2	
	腰椎横突起癒合			1		
	頸肋	2			1	
	腰肋	5	2		1	
	第13肋骨短小	1	3	2		
	第7肋軟骨胸骨未着			1		
胸骨核非対称				1		
胸骨核連結				1		

*: p<0.05 **: p<0.01 (Dunnnettの多重検定、Kruskal-wallisの多重検定、 χ^2 検定またはMann-WhitneyのU検定)

3) ウサギにおける催奇形性試験

(資料A-17)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

検体の純度：

供試動物：ニュージーランド白色系妊娠ウサギ (Kb1:NZW、SPF)、1 群 22 匹

投与期間：妊娠期間 23 日間 (2000 年 3 月 20 日～4 月 12 日)

投与方法：雌動物の膈中に精子が確認された日を妊娠 0 日とした。検体を 1.0% Tween 80 含有の 0.5% カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) 水溶液に懸濁し、10, 20 及び 40 mg/kg の用量で妊娠 6 日から 28 日までの 23 日間、毎日 1 回経口投与した。投与容量は体重 100 g 当たり 1 mL とし、個体別に測定した最新体重に基づいて投与液量を算出した。なお、対照群に 1.0% Tween 80 を含む 0.5% CMC-Na 水溶液を同様に投与した。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目：

母動物；一般状態、妊娠状態及び生死を毎日観察し、妊娠 0, 3, 6, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27 及び 29 日目に体重を測定した。妊娠 29 日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児；性別の判定、体重測定及び外表異常の観察を行った。

各同腹児群の全胎児については骨格標本作製し、骨格異常および内臓異常の有無を検査した。

結果：概要は末尾に示した。

親動物では、10 mg/kg 群で 1 例及び 20 mg/kg 群で 2 例の死亡例が認められた。20 mg/kg 群の死亡例は、剖検で肺に穿孔および出血が認められており、誤投与による死亡と判断した。10 mg/kg 群の死亡例については死因は明らかでなかったが、投与に起因するとは考えられなかった。一般状態の観察では、40 mg/kg 群で 2 例の流産が認められた。肉眼的病理検査では流産の原因は不明であったが、2 例中 1 例は妊娠期間の後半ほとんど摂食がなく、母体の全身状態悪化が原因として考えられ、流産は検体投与の二次的影響と考えられた。

その他、各検体投与群で脱毛、外傷、咬傷、眼分泌物及び泌尿生殖器出血等がみられたが、少数

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

例の発現であることから投与の影響とは考えられなかった。体重および摂餌量では、対照群と各検体投与群間に統計学的有意差は認められなかった。肉眼的病理検査では、40 mg/kg 群の2例で肝臓の肥大および同群で肝臓の相対重量に統計学的有意差が認められ、投与の影響と判断された。

胎児動物では、外表検査で10および40 mg/kg 群に矮小児、内臓検査で各検体投与群に左総頸動脈起始異常および胸腺頸部残留、40 mg/kg 群に肺動脈形成不全、10および40 mg/kg 群に腎盂拡張が認められた。骨格検査では、40 mg/kg 群で偶発的な変化と考えられる距骨の発現率が高値を示した。しかし、本試験で観察されたすべての胎児における所見（距骨を除く）は発現頻度も低く、また、対照群と有意差がないことから、内臓異常、骨格異常、骨格変異には投与に起因する変化は認められないと判断された。

以上の結果より、検体を妊娠ウサギに投与したときの母動物における無毒性量は、40 mg/kg 群で流産及び肝臓肥大並びに肝相対重量増加がみられたことから、20 mg/kg/日、胎児動物における無毒性量は40 mg/kg/日以上と判断された。また、最高投与量の40 mg/kg/日でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

結果の概要

投与群 (mg/kg/day)		0	10	20	40
1群当たりの動物数		22	22	22	22
母動物所見	一般状態				
	死亡数 (率)	0 (0)	1 (4.8)	2 (9.5)	0 (0)
	平均増体重 (g) 妊娠 0~6日	190	191	217	179
	6~29日	235	240	208	210
	平均累計摂餌量 (g) 妊娠 7~29日	1402	1457	1505	1470
	妊娠数 (率)	21 (95.5)	21 (95.5)	21 (95.5)	21 (95.5)#
	検査親動物数	21	20	19	19
	黄体数 (平均/腹)	245 (11.7)	215 (10.8)	202 (10.6)	207 (10.9)
	着床数 (平均/腹)	201 (9.6)	189 (9.5)	172 (9.1)	172 (9.1)
	早期胎児死亡 (率)	5 (2.5)	7 (3.5)	8 (4.4)	4 (2.5)
	後期胎児死亡 (率)	4 (2.0)	5 (2.8)	2 (1.1)	4 (2.1)
	着床率 (%)	82.5	87.7	86.0	81.4
	着床前喪失率 (%)	17.5	12.3	14.0	18.6
	生存胎児率 (%)	91.6	89.0	93.1	90.8
	死亡胎児数 (率)	9 (3.8)	9 (4.7)	3 (1.4)	9 (4.6)
	死胚率 (%)	8.4	11.0	6.9	9.2
	生存胎児数 (平均/1腹)	183 (8.7)	168 (8.4)	159 (8.4)	155 (8.2)
	胎盤重量 (g) 雄	5.46	5.18	5.66	5.25
	雌	5.32	5.19	5.27	5.13
肉眼的病理検査				肝臓肥大2例	
臓器重量 肝臓相対重量 (g%)	2.38	2.53	2.45	2.65*	
胎児動物	体重 (g) 雄	40.0	38.4	42.5	42.7
	雌	40.3	39.6	41.3	40.9
	性比 (雄/雌)	0.97 (90/93)	0.87 (78/90)	0.96 (78/81)	0.87 (72/83)
	外表異常 検査胎児数 (親動物数)	183 (21)	168 (20)	159 (19)	155 (19)
	異常胎児数 (率)	2 (0.9)	2 (1.6)	0 (0.0)	12 (5.2)
	矮小児数 (率)	2 (1.1)	2 (1.2)	0 (0.0)	12 (7.7)
	骨格異常 検査胎児数 (親動物数)	183 (21)	168 (20)	159 (19)	155 (19)
	化骨遅延; 舌骨 (率)	67 (36.6)	50 (29.8)	64 (40.3)	57 (36.8)
	頸椎椎体 (率)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	恥骨 (率)	5 (2.7)	10 (6.0)	4 (2.5)	7 (4.5)
	距骨 (率)	0 (0.0)	2 (1.2)	1 (0.6)	14 (9.0)*
	変異 (率)	144 (78.0)	135 (81.2)	130 (80.6)	117 (72.2)
	13肋骨 (率)	143 (78.1)	135 (80.4)	127 (79.9)	115 (74.2)
	12肋骨短小 (率)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.3)
	胸骨核非対称 (率)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
	胸骨核連結 (率)	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (1.9)	1 (0.6)
	奇形 (率)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.7)	1 (0.5)
	頸椎椎体片側欠損 (率)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	剩肋骨 (率)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
	胸骨核分離 (率)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
	内臓異常 検査胎児数 (親動物数)	183 (21)	168 (20)	159 (19)	155 (19)
	内臓異常胎児 (率)	37 (20.4)	26 (15.1)	34 (22.9)	40 (23.0)
	左総頸動脈起始異常 (率)	20 (10.9)	19 (11.3)	27 (17.0)	29 (18.7)
	胸腺頸部残留 (率)	16 (8.7)	7 (4.2)	10 (6.3)	7 (4.5)

: 流産が2例あった。* : $p \leq 0.05$ (多重比較検定法、 χ^2 検定法またはMann-WhitneyのU検定法)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

3) ラットにおける催奇形性試験

(資料A-74)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004年

検体の純度：

試験動物：Cj:CD (SD) IGS BR 系妊娠ラット、1群当たり 22 匹
妊娠 0 日約 11 週齢、体重範囲 209~261 g

投与期間：妊娠期間 15 日間 (1999 年 6 月 14 日~7 月 2 日)

投与方法：雌雄を 1:1 で 1 晩同居させ、膈垢中に精子の認められた場合を交尾成立とし、その日を妊娠 0 日とした。検体を 1%の Tween 80 を含む 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) 水溶液に懸濁し、0、10、100 及び 1000 mg/kg/day の用量で妊娠 5 日から 19 日まで 15 日間、毎日 1 回経口投与した。対照群には少量の Tween80 を含む 0.5%CMC-Na 水溶液を同様に投与した。

[申請者註] 本試験は、先に実施された催奇形性試験 (資料 A-16) では投与期間 13 日間 (妊娠 7~19 日) であったことから、欧州当局から妊娠 5 日からの投与開始による検体の影響を確認するよう要請され実施した。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目：

母動物；一般症状及び生死を毎日観察、体重は妊娠 0 及び 3 日、並びに 5 日以降妊娠 20 日まで毎日測定した。摂餌量は妊娠 0~1、3~4、5~7、8~10、11~13、14~16 及び 17~19 日に摂餌量を測定した。

妊娠 20 日に屠殺し帝王切開を行った。母動物を開腹して肉眼的病理検査を行うとともに、妊娠の状態 (胎盤重量、黄体数、着床数、生存及び死亡胎児数) について観察し、胎盤重量を測定した。各動物の肝臓、脳及び副腎重量を測定し、最終体重に対する相対重量

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

を算出した。これらの重量測定臓器は 10%中性緩衝ホルマリン液で固定し保存した。脳については、スライド標本を作製し、鏡検した。

生存胎児；性別、体重及び外表異常の観察を行った後、同腹児の約半数の胎児について解剖し、肉眼的病理検査してメタノールで固定後、アリザリンレッド／アルシアンブルーで 2 重染色した。これを用いて、骨格異常の検査を行った。残余の胎児はブーアン溶液で固定後、フリーハンドにより切片を作製して内臓異常を検査した。

結 果：結果は次頁の表に示した。

試験期間を通して、投与に関連したと考えられる死亡はなかった。1000 mg/kg 群で 1 例が妊娠していないことが判明し、また、10 mg/kg 群では 1 腹が同腹児の全ての吸収がみられたが、投与量との相関は全くみられないことから、投与に起因するものとは考えられなかった。〔申請者註〕全ての同腹児が吸収された原因は不明であるが、既提出のラット催奇形性試験（資料 A-16）も同じ投与量で試験が実施されており、全ての同腹児の吸収は認められていないことから、この吸収が投与に起因するものではないことは裏付けているものと考えられる。

摂餌量には投与期間中対照群とほぼ同等であり、投与の影響はみられず、また、投与終了後の肉眼的病理検査でも異常はみられなかった。体重では、投与による減少はなかったが、試験中における体重増加量には、ある期間に有意な抑制がみられた。しかしながら、投与量との相関が明確ではなく、投与期間を通して一貫性がないことから、投与による悪影響ではないと考えられた。

1000 mg/kg 群における肝臓の体重相対重量に対照群に比べ、有意な増加がみられ、副腎の場合には、100 mg/kg 以上の群で絶対及び体重相対重量に有意な増加がみられ、これらの臓器重量の投与による増加は、先に実施した試験の結果と一致していた。

次頁の表に示すように、胎児の母体内における諸指標、黄体数、着床数及び生存/死亡胎児には投与によると考えられる影響はみられなかった。更に、胎児に対する各種検査、外表、内臓及び骨格異常の発生には、投与によると考えられる変化はみられなかった。

以上の結果から、本検体を妊娠ラットに投与した場合、母動物に対する影響として 100 mg/kg 以上の投与群で肝臓の肥大及び重量増加が認められ、また、副腎重量にも増加が認められたが、その程度は軽微であり、投与による悪影響を必ずしも示唆するのではないと考えられることから、母動物に対する無毒性量は 1000 mg/kg/日と考えられた。胎児の発生及び発育に関しては 1000 mg/kg/日でも影響が認められなかったので、胎児に対する無毒性量は 1000 mg/kg/日と考えられた。また、最高投与量の 1000 mg/kg/日でも胎児動物に対する催奇形性はないと判断された。

〔申請者註〕本試験における母動物に対する無毒性量は 1000 mg/kg/day と結論しているが、一連のラットを用いた 90 日間経口投与毒性（資料 A-9）及び 104 週間発がん性/慢性毒性併合試験（資料 A-12）、並びにラットを用いた催奇形性試験（資料 A-16）の結果を勘案すると、いずれの試験においても肝臓を含め、副腎重量の有意な増加が認められている。以上から、肝臓及び副腎重量への投与による影響を考慮すると、本試験における母動物に対する無作用量は、10 mg/kg/day が妥当と考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

結果の概要

投 与 群 (mg/kg/day)		0	10	100	1000		
母	1 群 動 物 数	22	22	22	22		
	非妊娠動物	0	0	0	1		
	妊 娠 動 物 数	22	22	22	21		
	全同腹児吸収を示した妊娠動物	0	1	0	0		
	体 重 変 化	平均体重 (g)	妊娠 0 日	233	232	231	236
			妊娠 7 日	277	272	271	275
			妊娠 14 日	322	314	315	321
			妊娠 20 日	405	394	395	404
	体 重 増 加 量 (g)	妊娠 5~10 日	33	28*	28*	28*	
		妊娠 5~17 日	92	82*	82*	85*	
摂 餌 量 (g/rat/day)	平均摂餌量	妊娠 0~2 日	26	26	27	27	
		妊娠 8~10 日	32	31	31	30	
		妊娠 17~19 日	32	31	32	33	
肉眼的病理所見		投与に関連した所見なし					
動 物	臓 器 重 量	肝臓 (平均)	絶対重量 (g)	18.94	18.47	18.78	19.96
			相対重量 (g%)	4.721	4.740	4.813	5.002**
	副腎 (平均)	絶対重量 (mg)	75	73	84*	88**	
		相対体重 (mg%)	0.0186	0.0189	0.0216**	0.0221**	
着 床 所 見	平均黄体数		15.4	15.8	15.6	15.1	
	平均着床数		15.2	14.8	14.5	15.0	
	平 均 生 存 胎 児 数	合 計	14.4	13.8	13.9	14.0	
		雄	7.3	5.6	6.8	6.8	
		雌	7.1	8.1	7.1	7.1	
	性比 (雄/胎児数)		50.4	40.0	48.7	48.5	
	平 均 吸 収 胚	早期吸収胚	0.8	1.0	0.5	1.1	
		後期吸収胚	0.0	0.0	0.0	0.0	
		合計	0.8	1.0	0.5	1.1	
	平 均 着 床 損 失	前期	1.9	7.0	7.5	2.5	
後期		5.5	7.2	3.7	6.6		

* : p<0.05, ** : p<0.01 (Dunnett/Williams 検定)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

投 与 群 (mg/kg/day)			0	10	100	1000
平均	体 重 (g)	雄	3.95	3.83	3.95	3.94
		雌	3.74	3.61	3.73	3.75
重量	胎 盤 (mg)		0.57	0.59	0.57	0.57
外表異常	検査胎児数		317	289	306	293
	無眼球		0	1	0	0
	腰椎弓異常		0	1	0	0
	肋骨屈曲/肋骨不規則化骨		1	0	3	0
内臓検査	観察胎児数		160	145	154	147
	肝の分葉異常		0	1	1	1
	尿管拡張		3	1	1	2
	部分停留胸腺		1	1	3	0
	腎臓/痕跡状乳頭		1	0	1	0
	脳/脊髄出血斑		4	5	10	5
動物骨格検査	観察胎児数		154	141	145	144
	骨化進行度	舌骨/骨化遅延	19	13	18	8
		脊椎/頸部 骨化遅延	1	7	2	0
		脊椎/胸部 骨化遅延	5	10	10	6
		脊椎/腰部 骨化遅延	2	3	4	0
		胸骨/第5/第6 骨化遅延	88	99	62	69
		中手骨/中足骨 骨化遅延	5	9	3	1
	骨格奇形・変異	頭蓋 縫合骨異常	0	1	0	1
		脊椎 頸部異常	1	0	0	0
		軟骨 不完全癒合	1	0	0	2
		肋骨 不規則骨化	4	1	3	0
		上記等の1種以上の異常を有する胎児数	9	8	9	5
		第13肋骨/短小・未発達	2	2	2	3
		胸骨未連結第7肋軟骨	8	3	5	8
18個の胸腰部脊椎		1	2	2	1	

得られた結果について統計処理（Fisherの正確確立検定、Bartlett/FI/Williams/Dunnett検定等）を行ったが、有意差のある数値は無かった。

(10) 変異原性

1) 細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料A-18)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1999年

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 uvrA 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体はジメチルホルムアミド (DMF) に溶解し、試験は3連制として2回行なった。1回目の試験では8~5000 μ g/plate の範囲の5濃度で実施し、2回目の試験では32~5000 μ g/plate の範囲の7濃度で実施した。

[用量設定根拠]

TA100 株のみを用いて実施した用量設定試験では、毒性を示す明らかな復帰変異数の減少が最高用量群 (5000 μ g/plate) において S-9 Mix の存在下及び非存在下で観察された。以上により、試験菌株に対して抗菌性が認められなかった 5000 μ g/plate を最高用量とした。

試験結果：結果を次表に示した。

1回目の試験において、検体は S-9 Mix の有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量 (5000 μ g/plate) においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかったが、2回目の試験の S-9 Mix 存在下における検体処理 TA98 株においてのみ、統計学的に有意 ($p < 0.01$ Dunnett's test)、用量に関連した再現性のある復帰変異コロニー数の増加がみられ、これは検体の変異活性の明らかな証拠であると考えられた。

一方、陽性対照として用いた 2-Nitrofluorene(2NF)、Sodium azide(NaN_3)、9-aminoacridine(AAC)、4-nitroquinolin 1-oxide(NQO)及び 2-aminoanthracene(AAN)は、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において、S-9 Mix 存在下におけるネズミチフス TA98 菌株に対して突然変異を誘発するものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

1 回目試験

表中の数値は3枚のプレートの平均値

供試物質	濃度 (μg / plate)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2 urvA	TA100	TA1535	TA98	TA1537	
			平均 \pm SD	平均 \pm SD	平均 \pm SD	平均 \pm SD	平均 \pm SD	
溶媒対照 (DMF)	100 μL	-	10 \pm 2	89 \pm 13	11 \pm 3	12 \pm 4	4 \pm 2	
ベンチアバリカル ブイソプロピル 原体	8	-	10 \pm 3	88 \pm 5	14 \pm 3	17 \pm 5	4 \pm 1	
	40	-	9 \pm 5	85 \pm 7	13 \pm 3	12 \pm 5	5 \pm 4	
	200	-	10 \pm 2	84 \pm 7	14 \pm 3	17 \pm 2	5 \pm 3	
	1000*	-	7 \pm 5	79 \pm 11	16 \pm 2	12 \pm 4	3 \pm 1	
	5000*	-	3 \pm 2	15 \pm 3	5 \pm 2	3 \pm 1	2 \pm 1	
陽性 対照	2NF	5	-	-	-	1112 \pm 135	-	
	NaN ₃	2	-	-	716 \pm 68	490 \pm 21	-	
	AAC	50	-	-	-	-	501 \pm 10	
	NQO	2	-	861 \pm 56	-	-	-	
溶媒対照 (DMF)	100 μL	+	13 \pm 5	95 \pm 18	17 \pm 2	25 \pm 9	7 \pm 2	
ベンチアバリカル ブイソプロピル 原体	8	+	15 \pm 6	118 \pm 17	17 \pm 5	26 \pm 5	7 \pm 3	
	40	+	13 \pm 1	107 \pm 8	22 \pm 3	36 \pm 3	8 \pm 3	
	200	+	17 \pm 6	111 \pm 4	17 \pm 5	33 \pm 6	5 \pm 3	
	1000*	+	20 \pm 5	87 \pm 5	11 \pm 3	120 \pm 5	15 \pm 6	
	5000*	+	7 \pm 1	42 \pm 27	5 \pm 1	24 \pm 3	3 \pm 1	
陽性対照	AAN	5	+	-	978 \pm 70	214 \pm 9	1596 \pm 41	141 \pm 42
		10	+	169 \pm 44	-	-	-	-

* : 検体の析出が認められた。

SD : 標準偏差

陽性対照物質

2NF : 2-Nitrofluoren

NaN₃ : Sodium azide

AAC : 9-aminoacridine

NQO : 4-nitroquinolin 1-oxide

AAN : 2-aminoantrathene

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2 回目試験

表中の数値は3枚のプレートの平均値

供試物質	濃度 (μg / プレート)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2 urvA	TA100	TA1535	TA98	TA1537	
			平均 \pm SD	平均 \pm SD	平均 \pm SD	平均 \pm SD	平均 \pm SD	
溶媒対照 (DMF)	100 μL	-	7 \pm 4	94 \pm 19	13 \pm 1	17 \pm 5	4 \pm 4	
ベンチアバリカル ブイソプロピル 原体	32	-	8 \pm 4	88 \pm 10	10 \pm 3	12 \pm 4	11 \pm 1	
	80	-	6 \pm 3	100 \pm 23	11 \pm 3	14 \pm 5	5 \pm 4	
	200	-	8 \pm 3	88 \pm 10	9 \pm 5	17 \pm 1	3 \pm 1	
	500*	-	7 \pm 3	97 \pm 5	15 \pm 2	19 \pm 0	5 \pm 2	
	1000*	-	6 \pm 5	80 \pm 9	6 \pm 1	13 \pm 3	3 \pm 2	
	2000*	-	7 \pm 3	71 \pm 9	5 \pm 4	7 \pm 4	2 \pm 2	
	5000*	-	2 \pm 2	23 \pm 3	2 \pm 1	4 \pm 1	1 \pm 1	
陽性 対照	2NF	5	-	-	-	-	662 \pm 32	-
	NaN ₃	2	-	-	614 \pm 10	409 \pm 17	-	-
	AAC	50	-	-	-	-	-	337 \pm 37
	NQO	2	-	582 \pm 87	-	-	-	-
溶媒対照 (DMF)	100 μL	+	16 \pm 3	137 \pm 13	14 \pm 5	26 \pm 6	8 \pm 2	
ベンチアバリカル ブイソプロピル 原体	32	+	14 \pm 7	134 \pm 18	13 \pm 6	28 \pm 5	7 \pm 1	
	80	+	17 \pm 4	125 \pm 15	18 \pm 3	29 \pm 2	7 \pm 3	
	200	+	19 \pm 3	132 \pm 3	11 \pm 1	36 \pm 6	10 \pm 5	
	500	+	18 \pm 3	129 \pm 17	14 \pm 6	80 \pm 20	12 \pm 5	
	1000*	+	19 \pm 4	109 \pm 17	14 \pm 5	106 \pm 45	15 \pm 3	
	2000*	+	14 \pm 2	94 \pm 6	10 \pm 6	83 \pm 27	7 \pm 2	
	5000*	+	6 \pm 3	41 \pm 15	6 \pm 2	39 \pm 10	2 \pm 1	
陽性 対照	AAN	5	+	-	1228 \pm 108	145 \pm 25	1254 \pm 36	106 \pm 38
		10	+	239 \pm 19	-	-	-	-

* : 検体の析出が認められた。

SD : 標準偏差

陽性対照物質

2NF : 2-Nitrofluoren

NaN₃ : Sodium azide

AAC : 9-aminoacridine

NQO : 4-nitroquinolin 1-oxide

AAN : 2-aminoanthracene

1) - 1 細菌を用いた復帰変異試験

(資料A-18-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体純度：

[申請者註] 本試験の検体は、従来の製造方法に精製工程を追加し混在物 I-6 (6,6'-difluoro-2,2'-dibenzothiazole) 及び I-12 (bis(2-amino-5-fluorophenyl)disulfide) の混在率を低減させた原体である。

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 uvrA 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、試験は 3 連制として 2 回行なった。1 回目の試験では 15.81~5000 μ g/plate の範囲の 6 濃度で実施し、2 回目の試験では、濃度範囲を広げて、8.192~5000 μ g/plate の範囲の 8 濃度で実施した。

[用量設定根拠]

TA100 株のみを用いて 15.81~5000 μ g/plate の範囲の 6 濃度で実施した用量設定試験では、S-9 Mix の有無に関らず毒性を示す明らかな変化は観察されなかった。従って、この濃度範囲は復帰変異原性を評価するに充分であると判断した。

試験結果：結果を次頁の表に示した。

1 回目の試験では、S-9 Mix 存在下において、ネズミチフス菌 TA1535 株に軽度 (有意差あり) の変異コロニー数の増加がみられた。このため、再現性があるのかを確認するため同一条件で反復試験を実施した結果、有意な増加は認められなかった。次いで、2 回目の試験では、濃度範囲を広げ、かつ S-9 Mix 存在下においては、プレインキュベーション法を用いて試験を実施した結果、S-9 Mix 存在下のネズミチフス菌 TA1535 株及び大腸菌 WP uvrA 株に有意な増加が見られる場合があったが、濃度との相関がなく、また再現性もみられなかった。いずれの試験においても、高濃度域では変異コロニー数の減少がみられたが、これは検体の毒性を示すと考えられた。

一方、陽性対照として用いた 2-nitrofluorene(2NF)、Sodium azide(NaN_3)、9-aminoacridine(AAC)、4-nitroquinolin 1-oxide(NQO)、2-aminoanthracene(AAN)、Benzo[a]pyrene(B[a]P)は、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニーの増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において、S-9 Mix 存在の有無に関らず微生物に突然変異を誘発しないと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試験 1 : S-9 Mix(-)

表中の数値は3枚のプレートの平均値

供試物質	濃度 (μ g/ plate)	S-9 Mix 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 uvrA
溶媒対照 (DMSO)	100 μ L	—	23	111	15	6	10
ベンチアバリ カルプイソプ ロピル原体	15.81	—	35*	115	22	9	12
	50	—	26	115	17	10	9
	158.1	—	25	120	15	13*	13
	500	—	22	129	23*	8	8
	1581	—	28 P, M	113 P, M	18 P, M	6 P, M	19 P, M
	5000	—	22 P, M	99 P, M	16 P, M	6 P, M	13 P, M
陽性 対照	2NF	5	—	721			
	NaN ₃	2	—		654		
	NaN ₃	2	—			287	
	AAC	50	—				102
	NQO	2	—				

S-9 Mix(+)

表中の数値は3枚のプレートの平均値

供試物質	濃度 (μ g/plate)	S-9 Mix 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型				フレームシフト型	
			TA98	TA100	TA1535	TA1535 (回復)	TA1537	WP2 uvrA
溶媒対照 (DMSO)	100 μ L	+	33	114	12	17	10	16
ベンチアバリ カルプイソプ ロピル原体	15.81	+	38	118	23***	21	10	14
	50	+	38	119	15	15	10	14
	158.1	+	29	124	19*	14	11	12
	500	+	32	121	21**	16	13	13
	1581	+	37 P, M	114 P, M	16 P, M	12 P, M	12 P, M	16 P, M
	5000	+	23 P, M	98 P, M	9 P, M	7 P, M	7 P, M	9 P, M
陽性 対照	B[a]P	10	+	246				
	AAN	5	+		1282			
	AAN	5	+			116		
	AAN	5	+				211	
	AAN	5	+					303
	AAN	10	+					

陽性対象化合物 2NF : 2-Nitrofluoren AAC : 9-aminoacridine NQO : 4-nitroquinoline 1-oxide
 NaN₃ : sodium azide AAN : 2-aminoanthracene B[a]P : Benzo[a]pyrene
 M : Plate counted manually P : 検体の析出が認められた。 * : P<0.05 (Dunnnett 検定)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試験 2 : S-9 Mix(-)

表中の数値は 3 枚のプレートの平均値

供試物質	濃度 (μ g/ plate)	S-9 Mix 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 uvrA
溶媒対照 (DMSO)	100 μ L	-	27	124	15	14	19
ベンチアバリ カルブイソ プロピル原体	8.192	-	27	124	15	14	19
	20.48	-	35	124	9	13	11
	51.2	-	30	120	21	12	8 M
	128	-	21	129	13	14	9
	320	-	20	134	18	14	8
	800	-	31	147	21	14	15
	2000	-	26 P, M	130 P, M	19 P, M	9 P, M	9 P, M
5000	-	13 P, M	118 P, M	12 P, M	5 P, M	7 P, M	
陽性 対照	2NF	-	738				
	NaN ₃	-		773			
	NaN ₃	-			380		
	AAC	-				174	
	NQO	-					443

S-9 Mix(+)

表中の数値は 3 枚のプレートの平均値

供試物質	濃度 (μ g/ plate)	S-9 Mix 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 uvrA
溶媒対照 (DMSO)	100 μ L	+	34	106 M	12	10	13
ベンチアバリカ ルブイソプロピ ル原体	8.192	+	34	98 M	24*	8	13
	20.48	+	31	116 M	16	11	11
	51.2	+	32	106 M	21	11	12
	128	+	40	115 M	17	9	26**
	320	+	34	116 M	19	13	13
	800	+	32 P, M	110 P, M	19 P, M	9 P, M	12 P, M
	2000	+	30 P, M	112 P, M	16 P, M	9 P, M	10 P, M
	5000	+	19 P, M	83 P, M	10 P, M	11 P, M	9 P, M
陽性 対照	B[a]P	+	369				
	AAN	+		1068			
	AAN	+			127		
	AAN	+				149	
	AAN	+					162

陽性対象化合物 2NF : 2-Nitrofluoren AAC : 9-aminoacridine NQO : 4-nitroquinoline 1-oxide

NaN₃ : sodium azide AAN : 2-aminoanthracene B[a]P : Benzo[a]pyrene

M : Plate counted manually P : 検体の析出が認められた。 * : P<0.05 (Dunnett 検定)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2) マウスリンパ腫細胞 (MLA) を用いた遺伝子突然変異試験 (資料A-19)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1999 年

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3) チャイニーズ・ハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料 A-20)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1998 年

検体純度:

試験方法: チャイニーズ・ハムスターの継代培養した肺線維芽細胞株 (CHL) を用いて、直接法及び代謝活性化法によって染色体異常誘発性を検定した。

検体は 1%カルボキシメチルセルロース・ナトリウム (CMC・Na) 水溶液に懸濁して用いた。検体は 1 濃度あたり 100 個の分裂中期像について行い、試験は 2 回行った。

本試験の直接法では、CHL 細胞を検体を含む培養液で 24 時間及び 48 時間培養し、代謝活性化法では 18 時間培養した。さらに、本試験の結果を確認するために確認試験 (48 時間培養) を 2 回実施した。

各プレート当たり 100 個、すなわち 1 用量当たり 200 個の分裂中期像を観察し、ギャップ (gap)、染色分体切断 (ctb)、染色体切断 (csb)、染色分体交換 (cte)、染色体交換 (cse) およびその他に分類し、倍数性細胞 (3n 以上) の出現率を記録した。なお、ギャップのみ保有する細胞を含めた場合 (+gap) と含めない場合 (-gap) とに区別して染色体構造異常の出現頻度を表示し、5%未満を陰性 (-)、5%~10%未満を擬陽性 (±)、10%以上を陽性 (+) とした。

[用量設定根拠]

濃度設定のために実施した細胞増殖抑制試験の結果、50%細胞増殖抑制濃度は、直接法 24 時間処理で 2147 μ g/mL、同 48 時間処理で 1088 μ g/mL、代謝活性化法では強い細胞増殖作用は観察されなかった。

従って、本試験では各試験系とも 10 mM 相当の用量 (3820 μ g/mL) を最高用量とし、以下公比 2 を用いて希釈し、直接法および代謝活性化法とも 955、1910、3820 μ g/mL の 3 用量とした。確認試験では、以下公比 10/7 を用いて希釈し、1 回目は 1303、1862、2660、3800 μ g/mL の 4 用量、2 回目は 912 μ g/mL を加え、5 用量とした。

陽性対照には、直接法では mitomycin C(MMC)、代謝活性化法では cyclophosphamide(CPA)を用いて試験した。

試験結果: 本試験及び確認試験の結果を次表に示した。

直接法 24 時間処理および代謝活性化法の検体処理群では、染色体異常の誘発は認められなかった。しかし、直接法 48 時間処理では倍数性細胞の僅かな増加傾向が観察され、1910 μ g/ml では擬陽性 (±) と判定されたが、明確な用量依存性がみられなかった。確認試験の結果では、明確な用量依存性を伴った倍数性細胞の増加傾向は観察されず、再現性も認められなかったことから、陰性反応と判断した。

一方、陽性対照として用いた MMC 及び CPA では、染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において染色体異常誘発性は有しないものと判断される。

染色体異常試験結果

代謝活性化の有無	供試物質	濃度 (μg/mL)	処理時間 (h)	S-9 Mixの有無	観察細胞数	染色体構造異常を有する細胞数						染色体構造異常出現頻度		倍数性細胞 (%)	評価
						染色分体型			染色体型			+gap (%)	-gap (%)		
						ギャップ	切断 ctb	交換 cte	切断 csb	交換 cse	その他				
直接法	溶媒対照 (1% CMC・Na)	0	24	—	200	0	0	0	0	1	0	0.5	0.5	0.5	—
	ベンチアパリカルブイブ・ピル原体	955	24	—	200	1	0	0	0	0	0	0.5	0.5	0.0	—
		1910	24	—	200	0	0	1	0	0	0	0.5	0.5	0.0	—
		3820	24	—	200	1	0	2	0	0	0	1.5	1.0	0.0	—
	陽性対照 (MMC)	0.05	24	—	200	13	21	79	1	1	0	49.0	46.5	0.0	+
	溶媒対照 (1% CMC・Na)	0	48	—	200	1	1	0	0	0	0	1.0	0.5	1.5	—
	ベンチアパリカルブイブ・ピル原体	955	48	—	200	2	0	0	1	1	0	2.0	1.0	2.5	—
		1910	48	—	200	0	1	2	0	0	0	1.0	1.0	6.0	±
		3820	48	—	200	2	0	0	0	0	0	1.0	0.0	4.5	—
	陽性対照 (MMC)	0.025	48	—	200	18	21	85	1	2	0	51.0	46.5	3.0	+
代謝活性化法	溶媒対照 (1% CMC・Na)	0	18	—	200	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.5	—
	ベンチアパリカルブイブ・ピル原体	955	18	—	200	1	0	0	0	1	0	1.0	0.5	1.0	—
		1910	18	—	200	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	—
		3820	18	—	200	2	0	0	0	0	0	1.0	0.0	0.5	—
	陽性対照 (CP)	12.5	18	—	200	2	0	0	0	0	0	1.0	0.0	1.0	—
	溶媒対照 (1% CMC・Na)	0	18	+	200	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	—
	ベンチアパリカルブイブ・ピル原体	955	18	+	200	0	0	2	1	0	0	1.5	1.5	0.0	—
		1910	18	+	200	1	0	0	1	1	0	1.5	1.0	0.0	—
		3820	18	+	200	1	0	1	0	1	0	1.5	1.0	0.0	—
	陽性対照 (CPA)	12.5	18	+	200	12	22	138	0	1	0	72.5	71.5	0.0	+

MMC : Mitomycin C

CPA : Cyclophosphamide

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

確認試験結果（1回目）

代謝 活性化の 有無	供試物質	濃度 (μg /mL)	処理 時間 (h)	S-9 Mix の有無	観察 細胞 数	染色体構造異常を有する細胞数						染色体構造 異常出現頻度		倍 数性 細胞 (%)	評 価
						染色体分体型			染色体型			+gap (%)	-gap (%)		
						ギャ ップ	切断 ctb	交換 cte	切断 csb	交換 cse	その 他				
直 接 法	溶媒対照 (1% CMC·Na)	0	48	—	200	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1.5	—
	ベンチアパリカルブ イブピル原体	1303	48	—	200	1	0	0	0	0	0	0.5	0.0	0.0	—
		1862	48	—	200	2	0	0	0	0	0	1.0	0.0	4.0	—
		2660	48	—	200	2	0	0	0	0	0	1.0	0.0	1.0	—
		3800	48	—	200	2	0	0	0	0	0	1.0	0.0	0.5	—
	陽性対照 (MMC)	0.025	48	—	200	8	15	66	1	1	0	41.5	38.0	1.0	+

MMC : Mitomycin C

確認試験結果（2回目）

代謝 活性化の 有無	供試物質	濃度 (μg /mL)	処理 時間 (h)	S-9 Mix の有無	観察 細胞 数	染色体構造異常を有する細胞数						染色体構造 異常出現頻度		倍 数性 細胞 (%)	評 価
						染色体分体型			染色体型			+gap (%)	-gap (%)		
						ギャ ップ	切断 ctb	交換 cte	切断 csb	交換 cse	その 他				
直 接 法	溶媒対照 (1% CMC·Na)	0	48	—	200	1	1	0	0	0	0	1.0	0.5	0.5	—
	ベンチアパリカルブ イブピル原体	912	48	—	200	1	0	0	0	0	0	0.5	0.0	1.0	—
		1303	48	—	200	2	0	0	1	1	0	2.0	1.0	1.5	—
		1862	48	—	200	1	0	0	0	0	0	0.5	0.0	4.0	—
		2660	48	—	200	2	0	0	0	0	0	1.0	0.0	1.0	—
		3800	48	—	200	1	0	1	0	1	0	1.5	1.0	0.5	—
	陽性対照 (MMC)	0.025	48	—	200	10	23	68	1	2	0	45.0	42.5	1.0	+

MMC : Mitomycin C

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

4) ラット肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験

(資料A-21)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1999 年

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

5) マウスを用いた小核試験

(資料A-22)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2000年

検体純度：

供試動物：Crl:CD-1(ICR)BR系雄性マウス (4週齢、体重27~30g)、1群各8匹

試験方法：検体を0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC・Na) に懸濁し、2000 mg/kg の投与レベルで1日2回強制経口投与した。なお、溶媒対照群には0.5% CMC・Na 水溶液及び陽性対照群には40 mg/kg の cyclophosphamide (CPA) を同様に投与した。検体投与群及び溶媒対照群の動物は2回目の投与後24時間に屠殺し、陽性対照群の動物は投与後24時間に屠殺して、各動物から大腿骨の骨髓を採取し、スライドガラス上の無水メタノール中で5分間固定後、ギムザ染色液で染色し、骨髓標本を作製した。各標本について、多染性赤血球 (PCE) 及び正染性赤血球 (NCE) の相対生成度を PCE と NCE を合わせて1000個測定した後、引き続き2000個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球数を計数した。

[用量設定根拠]

投与量はあらかじめ同系のマウスを用いて実施した急性毒性予備試験の結果を参考に設定した。即ち、検体のマウスにおける急性経口 LD₅₀ 値は5000 mg/kg 以上であり、毒性に実質的な雌雄の差がみられなかったことから、本試験では雄性マウスのみを用いて、投与量を2000 mg/kg とした。

結果：骨髓標本の観察結果を表に示した。

一般状態には、異常は認められなかった。

小核を有する多染性赤血球の出現頻度には、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。

陽性対照である CPA では、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に溶媒対照と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

観察結果

採取時間	薬物	投与量 (mg/kg)	観察動物数	PCE/NCE 比	MN-PCE% (平均値±SD)	判定
24時間	溶媒対照 (0.5% CMC・Na)	0	8	0.97	0.07±0.19	NS
	ベンチアフリカリンイゾプロピル原体	2000	8	0.73	0.06±0.18	NS
	陽性対照 (CPA)	40	8	0.67	5.46±4.88	p≤0.001

Wilcoxon の順位検定：p≤0.01、NS：有意差なし CPA：cyclophosphamide

PCE：多染性赤血球数 NCE：正染性赤血球数

MN-PCE：多染性赤血球数1000個のうち、小核を有する多染性赤血球数

結論：以上の結果から、本試験条件下において、検体は骨髓多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

6) ラット肝細胞を用いた *in vivo / in vitro* 不定期 DNA 合成試験 (資料A-23)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

7) トランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験

(資料A-24)

試験機関：

〔GLP 対応〕

報告書作成年：2000年

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

8) ヒトリンパ球を用いた単一細胞 DNA 鎖切断 (SCG : コメット) 試験 (資料 A-24-1)

試験機関 :

報告書作成年 : 2003 年

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。