

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

製剤（80%水和剤）

(1) 急性毒性

① 80%水和剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 毒 1-1-2)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：1965年

検体純度：80%水和剤

[組成] ブロマシル： 80%

鉍物質微粉等： 20%

供試動物：ChR-CD系雄ラット、週齢記載なし、体重記載なし、1群10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体の50～60%水懸濁液を単回強制経口投与した（絶食時間は報告書に記載なし）。

観察・検査項目：生死を14日間観察した（その他の検査項目は報告書に記載なし）。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	3473、5000、5125、5250、5500
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	5175 (5024～5330)
死亡開始時間及び終了時間	記載なし
症状発現時間及び消失時間	記載なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	記載なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	3473

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

② 80%水和剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 毒 1-1-1)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：1986年[GLP対応]

検体純度：80%水和剤

[組成] プロマシル： 80%

鋳物質微粉等： 20%

供試動物：Slc:ICR系マウス、6週齢、平均体重；雄33.0g、雌25.1g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を蒸留水に懸濁し、単回強制経口投与した。投与量は20mL/kgとした（絶食期間は報告書に記載なし）。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前、投与後3、7、10、14日及び死亡発見時に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、965、1157、1389、1667、2000、2400
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1849 (1640~2191) 雌 1796 (1585~2133)
死亡開始時間及び終了時間	投与後2時間から開始 投与後2日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後10分から発現 投与後4日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 965
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 1157 雌 965

中毒症状として、雌雄に関係なく鎮静、筋肉の弛緩、自発運動の低下及び呼吸困難が認められた。

体重では、雌雄とも1667mg/kg以上の投与群で投与後3日に体重の減少が認められたが、以後回復に向かい、7日後には対照群との間に差異は認められなかった。肉眼的病理検査では、死亡動物において肺のうっ血または出血、胃粘膜の糜爛及び小腸粘膜の出血が認められ、胃粘膜に出血が散見されたが、生存動物では検体投与による影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

③ 80%水和剤のウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料 毒 11-2)

試験機関：  
報告書番号：  
報告書作成年：1975年

検体純度：80%水和剤

[組成] プロマシル： 80%  
鋳物質微粉等： 20%

供試動物：雄性成獣アルビノウサギ、体重記載なし、1群3匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を蒸留水で湿らせて70%ペーストにし、刈毛した背部皮膚に塗布し24時間適用した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経皮
投与量 (mg a.i./kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg a.i./kg)	>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg a.i./kg)	5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg a.i./kg)	5000

中毒症状及び死亡は認められなかった。  
肉眼的病理検査では検体投与による影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

④ 80%水和剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 毒 1-4)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：1989年[GLP 対応]

検体純度：80%水和剤

[組成] プロマシル： 80%  
鉍物質微粉等： 20%

供試動物：Cri:CD系ラット、約8週齢、体重；雄233～274g、雌196～223g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

暴露方法：粉碎した検体をダスト発生装置を用いて噴射し、発生したダスト中に動物を4時間鼻部暴露させた。

約30分間隔で暴露空気をGelmanガラスファイバー（Type A/E）フィルターを組み込んだフィルターカセットに捕集し、重量分析法により実際濃度を求めた。

暴露条件；

実際濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	4100	5100	5200
粒子径分布 (%) <sup>1</sup>			
<10 (μm)	96	90	96
<3	57	50	55
<1	10	12	10
空気力学的質量中位径 (μm)	2.7	3.0	2.8
呼吸可能な粒子 (<3 μm) の割合 (%)	57	50	55
チャンバー容積 (L)	38		
チャンバー内通気量 (L/分)	40～50		
暴露条件	ダスト 4時間 鼻部暴露		

1：カスケードインパクターを用いて1回測定した。

観察・検査項目：暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。体重は、週末を除き毎日測定した。死亡動物及び観察期間終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	吸 入
暴露濃度 (実際濃度 (mg/m <sup>3</sup> ))	4100、5100、5200
LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	雄雌共 >5200
死亡開始時間及び終了時間	暴露中に開始 暴露中に終了
症状発現時間及び消失時間	暴露終了直後から発現* 暴露期間中消失せず
毒性徴候の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雄雌共 <4100 (全ての投与群で症状が認められた。)
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雄 4100 雌 5200

\*: 暴露中は、暴露空気中の粒子密度が濃く、動物の肉眼的観察が不可能であった。

5100mg/m<sup>3</sup> 暴露群の雄 1 匹が、暴露中に死亡した。

中毒症状としては、暴露終了直後に眼及び鼻に赤色の分泌物並びに嗜眠が認められた。その他の症状として、会陰の汚れ、腹臥位及び脱毛が認められたが、これらは吸入暴露後の動物に一般的にみられるものであり、毒性学的意義はないと考えられた。

体重では、暴露後 1 日に 5200mg/m<sup>3</sup> 暴露群の雌 2 匹を除く全動物で中等度の体重減少が認められた。また観察期間中にも一時的な中等度の減少が認められたが、概して体重は増加を続けた。5200mg/m<sup>3</sup> 暴露群の雌 1 匹では、暴露後 9~10 日に体重減少が認められた。

肉眼的病理検査では検体投与による影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

⑤ 80%水和剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 毒11-1)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：1964年

検体純度：80%水和剤

[組成] プロマシル： 80%

鋳物質微粉等： 20%

供試動物：ChR:CD系雄ラット、週齢記載なし、体重；251～281g、1群4匹

観察期間：14日間

暴露方法：検体の水懸濁液（6g/100mL水）をミスト発生装置を用いて噴射し、発生したミスト中に動物を4時間全身暴露させた。

暴露条件：

設定濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	2100、4800
チャンバー容積 (L)	8
暴露条件	ミスト 4時間 全身暴露

申請者注：粒子径分布、空気力学的質量中位径、呼吸可能な粒子の割合、チャンパー内通気量については報告書に記載なし。

観察・検査項目：暴露中および暴露後14日間、中毒症状および生死を観察した。

結果：

投与方法	吸入
設定濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	2100、4800
LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	>4800
死亡開始時間及び終了時間	記載なし
症状発現時間及び消失時間	暴露中から発現 消失時間記載なし
毒性徴候の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	記載なし
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	4800

中毒症状として、速く深い呼吸及び立毛が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

① 80%水和剤のモルモットを用いた皮膚刺激性試験

(資料 毒2)

試験機関:

報告書番号:

報告書作成年: 1962年

検体純度: 80%水和剤

[組成] プロマシル: 80%

鉍物質微粉等: 20%

供試動物: モルモット (若齢及び老齢)、体重記載なし、1群 10匹

観察期間: 24時間

投与方法: 検体を1% Du Ponal PT水溶液で50%懸濁液とし、非剪毛皮膚と剪毛した皮膚にそれぞれ塗布した。

観察項目: 適用後24時間、皮膚の刺激性変化を観察した (判定の基準は報告書に記載なし)。

結果: 観察した刺激性変化の採点は次表のとおりである。

皮膚部分	皮膚刺激性	
	若齢	老齢
非剪毛皮膚	一時的な軽度な紅斑	なし~軽度な紅斑
剪毛した皮膚	一時的な軽度な紅斑	なし~中等度の紅斑

以上の結果から、プロマシル80%水和剤はモルモットの皮膚に対して軽度の刺激性を有し、老齢モルモットにより強く発現すると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

② プロマシル 80%水和剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 毒 2-1)

試験機関:

報告書番号:

報告書作成年: 1988 年[GLP 対応]

検体純度: 80%水和剤

[組成] プロマシル: 80%

鋳物質微粉等: 20%

供試動物: ニュージーランド白色種雌ウサギ、体重 3980~4384g、1 群 6 匹

観察期間: 7 日間

投与方法: 粉碎した検体 40mg (0.1mL 相当) を左眼に適用し、右眼は対照とした。洗眼処置は行わなかった。

観察項目: 適用 1、24、48、72 時間及び 7 日後に、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize の判定基準に従って採点した。また、適用 24 時間後並びにその後の各観察時に生体顕微鏡検査を行い、角膜障害を観察した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は次表のとおりである。

角膜混濁 (評点 1 または 2) が 5 例に、虹彩炎 (評点 1) が 3 例に、結膜の発赤 (評点 1 または 2) 及び結膜の浮腫 (評点 1、2 または 3) が 6 例全例に、血液様分泌物 (評点 2) が 1 例に認められた。生体顕微鏡検査では、軽度あるいは中等度の角膜障害が 2 例に認められた。これらの症状は 7 日後には全て消失した。

以上の結果から、プロマシル 80%水和剤は本試験条件下で、ウサギの眼に対して中等度の刺激性ありと判断された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

項 目		最高 評点	適 用 後 時 間					
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日	
動物 番号 22490	角膜混濁	程 度	4	1	1	0	0	—
		面 積	4	1	1	0	0	—
	虹 彩		2	0	0	0	0	—
	結膜	発 赤	3	1	1	0	0	—
		浮 腫	4	1	1	0	0	—
		眼 脂	3	0	0	0	0	—
動物 番号 22491	角膜混濁	程 度	4	1	2	2	0	0
		面 積	4	1	1	1	0	0
	虹 彩		2	1	0	0	0	0
	結膜	発 赤	3	2	2	1	1	0
		浮 腫	4	2	1	0	0	0
		眼 脂	3	0	0	0	0	0
動物 番号 22492	角膜混濁	程 度	4	1	0	0	0	—
		面 積	4	2	0	0	0	—
	虹 彩		2	1	0	0	0	—
	結膜	発 赤	3	1	1	1	0	—
		浮 腫	4	2	1	0	0	—
		眼 脂	3	0	0	0	0	—
動物 番号 22503	角膜混濁	程 度	4	0	1	0	0	—
		面 積	4	0	1	0	0	—
	虹 彩		2	0	0	0	0	—
	結膜	発 赤	3	1	1	0	0	—
		浮 腫	4	1	0	0	0	—
		眼 脂	3	0	0	0	0	—
動物 番号 22508	角膜混濁	程 度	4	1	2	1	0	0
		面 積	4	4	3	2	0	0
	虹 彩		2	1	1	0	0	0
	結膜	発 赤	3	2	2	2	1	0
		浮 腫	4	3	2	1	1	0
		眼 脂	3	2 <sup>a</sup>	0	0	0	0
動物 番号 22529	角膜混濁	程 度	4	0	0	0	0	—
		面 積	4	0	0	0	0	—
	虹 彩		2	0	0	0	0	—
	結膜	発 赤	3	1	1	0	0	—
		浮 腫	4	1	0	0	0	—
		眼 脂	3	0	0	0	0	—
合 計*		660	95	81	30	6	0	
平 均		110	15.8	13.5	5.0	1.0	0	

\* : Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹)

a : 血液様分泌物が認められた。

— : 観察せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

① 80%水和剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 毒2)

試験機関：  
報告書番号：  
報告書作成年：1962年

検体純度：80%水和剤

[組成] プロマシル： 80%  
鉍物質微粉等： 20%

供試動物：モルモット（若齢及び老齢）、体重記載なし、1群9匹

観察期間：惹起後24時間

試験操作：[Buehler法] 申請者注1

感作；検体を1%Du Ponol PT水溶液で50%懸濁液とし、非剪毛皮膚と剪毛した皮膚にそれぞれ塗布した。感作処置は週に3回、合計9回実施した。

惹起；最終感作の2~3週間後、感作処置と同様に1回処置した。

観察項目：惹起後24時間、適用部位の刺激性変化を観察した。

結果：皮膚反応が認められた動物数を下表に示す。

	群		供試 動物数	感作反応動物数		感作率 (%)
	感作	惹起		24時間		
				剪毛皮膚	非剪毛皮膚	
若齢	50% 検体	50% 検体	9	0/9	0/9	0
老齢			9	0/9	0/9	0

検体：プロマシル80%水和剤  
溶媒：1%Du Ponol PT水溶液  
(対照群の有無、処置方法について報告書に記載なし。)

いずれの動物にも適用部位の皮膚に刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、プロマシル80%水和剤は本試験条件下で皮膚感作性なしと判断された。

申請者注1：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

(4) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

① 80%水和剤のイヌを用いた飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性試験

(資料 毒5)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：1966年

検体純度：80%水和剤

[組成] プロマシル : 80%

鉍物質微粉等 : 20%

供試動物：ビーグル犬、1群雌雄各3匹、投与開始時1~2歳齢

投与期間：24ヵ月間（1963年3月5日投与開始）

投与方法：検体を0、50、250及び1250ppm（嗜好を損なわないよう250ppmから徐々に増量の濃度で飼料に混入し、24ヵ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察し、直腸体温、脈拍数及び呼吸数を週2回以上測定した。

検体投与によると考えられる臨床的变化は認められなかった。

検体投与による死亡は認められなかった。50ppm投与群の雌1例が投与92週目に瀕死状態となったため屠殺したが、剖検の結果、脊髄に物理的傷害による硬膜下出血及び壊死が観察されたことから、検体投与に関連しなかった。

体重変化；週2回測定した。

1250ppm群の雌雄では、投与初期に軽微な体重の減少が認められた<sup>申請者注1</sup>。

摂餌量；週1回測定した。

検体投与の影響は認められなかった。

[申請者注：いずれの個体も摂餌量は毎週変動し、群間で差はみられなかった。]

申請者注1；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		50	250	1250
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.37	8.78	25.5
	雌	1.73	7.36	26.9

血液学的検査；投与2週時、1ヵ月時、その後はほぼ2ヵ月毎に全生存動物を対象として、以下の項目の測定を行った（採血部位及び採血前絶食期間は報告書に記載なし）。

赤血球数、総白血球数、白血球分類、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値

検体投与の影響と考えられる有意な変化または異常の傾向を示す動物は観察されなかった。

〔申請者注：統計解析は実施していないが、いずれの項目についても平均値に対照群と投与群の間で毒性学的に意義のある差はみられなかった。〕

血液生化学的検査；投与2週時、1ヵ月時、その後はほぼ2ヵ月毎に全生存動物を対象として、以下の項目の検査を行った。

血糖、尿素窒素、コレステロール、アルカリホスファターゼ

検体投与によると考えられる有意な変化は認められなかった。

〔申請者注：統計解析は実施していないが、いずれの項目についても平均値に対照群と投与群の間で毒性学的に意義のある差はみられなかった。〕

尿検査；投与2週時、1ヵ月時、その後はほぼ2ヵ月毎に全生存動物を対象として、以下の項目を検査した。

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

検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

〔申請者注：いずれの項目についても平均値に用量相関性のある変化はみられなかった。〕

臓器重量；屠殺時に全動物を対象として以下の臓器重量を測定した（屠殺前の絶食時間は報告書に記載なし）。

脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、精巣、前立腺、膀胱、胃、甲状腺、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

#### 副腎、下垂体

対照群と検体投与群の間に差は認められなかった。

肉眼的病理所見；全動物について剖検を行った。

〔申請者注：

〕

病理組織学的検査；投与1年時の計画屠殺動物（1250ppm 群の雌雄各1匹）、切迫屠殺動物及び投与期間終了時の全生存動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、精巣、前立腺、膀胱、胃、甲状腺、副腎、下垂体、上皮小体、脊髄、大腿筋、神経、大動脈、扁桃腺、皮膚、眼、唾液腺、気管、胆嚢、精巣上体

認められた所見はいずれも偶発性の病変または加齢性の変化であり、検体投与に起因する病変または腫瘍性変化は認められなかった。

組織残留；試験終了時全生存動物の肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、脾臓、脳、血液、精巣、尿、糞について検体の残留検査を実施した。

検体の貯蔵または蓄積を示す証拠は何ら認められなかった。

以上の結果から、本剤のビーグル犬に対する2年間反復経口投与毒性試験における影響は認められなかったため、無毒性量は1250ppm（雄；25.5mg/kg/日、雌；26.9mg/kg/日）であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

② 80%水和剤のラットを用いた飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性試験  
(資料 毒4)

試験機関：  
報告書番号：  
報告書作成年：1966年

検体純度：80%水和剤

[組成] プロマシル： 80%  
鋳物質微粉等： 20%

供試動物：ChR-CD系ラット、1群雌雄各36匹(対照群は2群)、投与開始時36日齢、  
投与3、6及び12ヵ月目にそれぞれ各群雌雄各4、2及び6匹を屠殺した。

投与期間：24ヵ月間(1962年9月25日投与開始、1964年9月28日～10月8日投与終了)

投与方法：検体を0、50、250及び1250ppmの濃度で飼料に混入し、2年間にわたって随時  
摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与に関連した毒性症状は認められなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。検体投与量と死亡率との間に相関はなかった。

投与量 (ppm)		0 <sup>a</sup>	50	250	1250
死亡率 (%)	雄	61	67	50	62
	雌	52	63	52	29

a：対照群の2群を併せた死亡率を示した。統計解析実施の有無は報告書に記載なし。

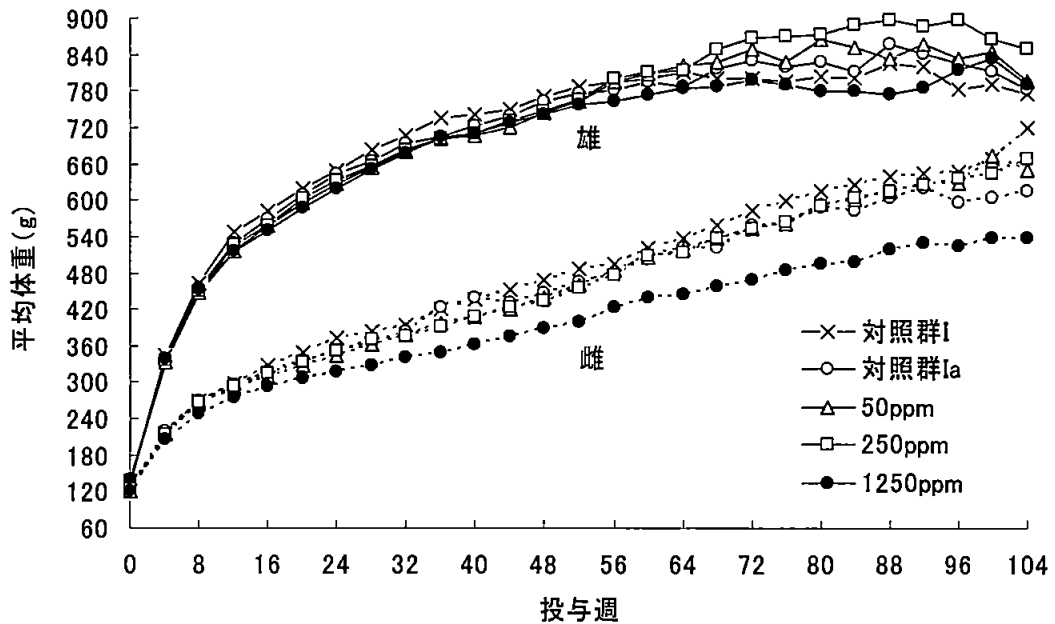
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

体重変化；投与開始後3週間は週2回、投与1年目は週1回、投与2年目は2週間に1回測定した。

1250ppm 群の雌において体重増加率の低下が認められた。

〔申請者注：

〕  
体重変化を下図に示す。



摂餌量及び食餌効率；投与1年目は週1回、投与2年目は2週間に1回測定し、摂餌効率を算出した。

1250ppm 群の雌において軽微な減少がみられ、食餌効率もわずかに劣った。これらの全試験期間平均の変動を下表に示す。

項目	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	50	250	1250	50	250	1250
0~24ヵ月間総摂餌量	100/99	103/102	99/98	96/96	98/97	93/92
0~24ヵ月間食餌効率	100/100	100/100	100/100	100/133	100/133	75/100

申請者注：統計解析実施の有無は報告書に記載なし。

表中の数値は変動の目安として対照群I (斜線左) 及び対照群Ia (斜線右) を100とした場合の値を表したものの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		50	250	1250
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.90	9.6	48.3
	雌	2.27	11.5	61.1

申請者注：測定時毎の群平均検体摂取量から試験期間全体の平均値を申請者が算出した。

血液学的検査；投与開始後3ヵ月間は月1回、その後は試験終了時まで3ヵ月に1回の頻度で各群雌雄各6匹を対象として末梢血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球百分率、赤血球直径

検体投与によると考えられる影響はいずれの検査時点でも認められなかった。

〔申請者注：統計解析実施の有無は報告書に記載なし。いずれの項目についても平均値に对照群と投与群の間で毒性学的に意義のある差はみられなかった。〕

血液生化学的検査；投与1、3、6、9、12及び24ヵ月時に、血液学的検査に用いなかった各群雌雄各6匹を対象として、尾静脈より血液を採取して血漿を分取し、アルカリホスファターゼを測定した。

検体投与によると考えられる影響はいずれの検査時点でも認められなかった。

〔申請者注：統計解析実施の有無は報告書に記載なし。いずれの項目についても平均値に对照群と投与群の間で毒性学的に意義のある差はみられなかった。〕

尿検査；血液学的検査に用いた動物から採血前日に採取した24時間蓄尿について以下の項目を検査した。

尿量、比重、蛋白、グルコース、pH、色調、外観、潜血、沈渣

对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。

項目	検査 時期 (月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	250	1250	50	250	1250
浸透圧	2	102/95	98/91	↓ 81/↓ 75	116/97	137/114	111/93
	18	92/97	75/79	↓ 65/↓ 69	72/90	64/81	75/94

〔申請者注：統計解析方法は報告書に記載なし。↑↓：p<0.05〕

表中の数値は変動の目安として对照群I(斜線左)及び对照群Ia(斜線右)を100とした場合の値を表したもの。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

検体投与群の雄における浸透圧は、どの検査時期でも対照群に比べてわずかに低かったが、統計学的に有意な差がみられたのは2及び18ヵ月目の1250ppm投与群の雄のみであった。

申請者注：雌では浸透圧の低下はみられず、他の尿検査項目や腎臓の病理組織学的検査所見にも異常は認められなかったことから、偶発的な変化であり、検体投与に関連しないと考えられた。

臓器重量；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、対体重比を算出した。

脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、精巣、胃、副腎、下垂体

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

項目	検査 時期 (月)	投与量 (ppm)						
		雄			雌			
		50	250	1250	50	250	1250	
最終体重	12	89/85	85/81	104/99	78/87	80/89	↓ 70/78	
	24	102/101	109/108	101/100	95/111	92/108	↓ 75/88	
脳	重量	3	99/↑ 113	90/103	100/↑ 115	101/99	103/101	103/102
			対体重比	98/108	98/108	98/108	100/102	96/97
	重量	12	97/100	97/100	98/101	101/98	104/100	102/99
			対体重比	107/115	114/122	93/100	129/114	↑ 126/112
	重量	24	98/100	98/100	98/100	100/↑ 104	99/103	103/↑ 107
			対体重比	97/103	94/100	100/107	107/89	114/94
心臓	重量	12	89/86	91/88	93/90	91/90	98/98	90/90
			対体重比	100/100	109/109	91/91	117/108	↑ 122/112
	重量	24	103/103	96/96	103/103	106/97	94/85	91/↓ 82
			対体重比	104/104	93/93	107/107	114/81	105/74
肺	重量	3	96/87	96/87	97/88	105/105	↑ 109/109	110/110
			対体重比	95/84	105/93	95/84	104/107	104/107
	重量	12	105/113	94/102	95/103	94/90	106/102	103/99
			対体重比	119/133	111/125	93/104	121/103	↑ 132/112
	重量	24	100/101	94/95	93/93	95/85	97/86	101/90
			対体重比	100/100	91/91	94/94	104/74	108/77
肝臓	重量	3	94/103	90/99	100/110	109/102	104/97	112/105
			対体重比	93/98	97/102	97/102	108/104	97/94
	重量	12	↓ 78/↓ 66	99/84	↑ 127/107	81/84	81/84	79/82
			対体重比	88/↓ 78	↑ 116/103	↑ 122/109	104/99	101/97
	重量	24	104/105	97/99	104/106	92/93	96/97	↓ 81/82
			対体重比	101/104	92/95	104/107	95/81	104/89
脾臓	重量	3	90/89	96/95	139/137	105/122	116/135	116/135
			対体重比	88/↓ 82	106/100	131/124	105/124	110/129
	重量	12	↓ 77/↓ 79	96/99	92/94	97/90	106/99	97/90
			対体重比	86/92	114/123	93/100	125/107	133/114
	重量	24	↓ 81/73	↓ 81/73	↓ 78/70	70/50	65/47	70/50
			対体重比	↓ 78/72	↓ 78/72	78/72	74/64	68/59
腎臓	重量	12	↓ 82/88	100/107	114/122	93/86	101/93	96/89
			対体重比	92/102	↑ 117/↑ 130	110/↑ 122	↑ 119/100	↑ 125/105
	重量	24	124/↑ 131	95/101	105/111	103/89	98/85	92/80
			対体重比	122/133	91/100	113/124	110/90	112/92
胃	重量	3	96/99	98/101	↑ 120/123	100/96	107/103	110/106
			対体重比	94/94	106/106	↑ 114/114	98/98	98/98
	重量	12	95/88	100/93	112/104	92/102	91/100	92/102
			対体重比	106/103	118/114	106/103	118/↑ 118	113/113
	重量	24	97/99	93/95	100/103	95/86	94/85	92/83
			対体重比	95/100	89/93	100/105	103/69	106/70
副腎	重量	3	84/↓ 83	90/↓ 88	126/124	106/103	110/106	117/114
			対体重比	91/83	100/92	↑ 127/117	104/109	100/105
	重量	12	89/102	95/109	100/115	102/73	123/88	126/90
			対体重比	100/114	113/↑ 129	100/114	↑ 140/88	↑ 160/100
	重量	24	104/105	101/103	103/104	80/99	102/127	54/↓ 67
			対体重比	110/110	100/100	100/100	86/79	150/138

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

項目		検査 時期 (月)	投与量 (ppm)					
			雄			雌		
			50	250	1250	50	250	1250
下垂体	重量	3	↓80/100	↓80/100	87/108	92/100	85/92	92/100
	対体重比		67/67	67/67	67/67	80/100	↓80/100	80/100
	重量	12	107/107	107/107	86/86	180/171	90/86	105/100
	対体重比		100/100	100/100	50/50	200/200	100/100	↑125/↑125

検定方法は不明。↑↓: p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群 I (斜線左) 及び対照群 Ia (斜線右) を 100 とした場合の値を表したものを。

統計学的有意差が散見されたが、両対照群に対して有意差が認められ、かつ試験期間を通して有意差が認められた臓器はなかった。

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

〔申請者注：

〕

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成し、検鏡した。

脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、精巣、胃、副腎、下垂体、骨、骨髄、大動脈、涙腺、唾液腺、脊髄、小腸、大腸（盲腸、結腸）、膵臓、気管、胸腺、リンパ節、膀胱、甲状腺、上皮小体、眼、皮膚、卵巣、膣、子宮頸部、子宮、精巣上体、精囊、前立腺、横紋筋、末梢神経

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 に示す。

1250ppm 群の甲状腺に軽微な過形成が認められた以外には、検体投与に起因する変化は認められなかった。

〔申請者注：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

]

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表 2 に示す。

検体投与が原因と考えられる腫瘍性病変はみられなかった。

〔申請者注：

〕

組織残留；剖検時に全動物から以下の試料を採取して検体の残留検査を実施した。

肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、脾臓、脳、精巣、血液、尿、糞

検体の貯蔵または蓄積を示す証拠は何ら認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験における影響として、1250ppm 群の雌で体重増加抑制、摂餌量の軽微な減少及び食餌効率の軽微な低下がみられ、雌雄で甲状腺に軽度の過形成がみられた。従って、本試験における無毒性量は 250ppm（雄：9.6mg/kg/日、雌：11.5mg/kg/日）であると判断される。また、催腫瘍性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0(I)	0 (Ia)	50	250	1250	0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250
3 カ 月	腎臓	所見\検査動物数	4	4	4	4	3	4	4	4	4	4
		水腎症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	4	4	4	4	3	4	4	4	4	4
		胆管増生	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1
		小肉芽腫 (細網内皮細胞過形成)	0	1	2	1	0	0	0	1	0	2
	気管	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
		気管炎	1	2	0	0	1	2	0	1	0	0
	肺	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
		慢性肺炎	4	3	3	3	1	2	2	1	3	3
	下垂 体	所見\検査動物数	2	2	4	4	3	3	4	3	3	1
		前葉限局性過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数	2	4	3	4	4	4	4	4	2	1
		限局性髓質過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	4	4	4	4	3	-	-	-	-	-
		限局性萎縮	1	0	1	0	0	-	-	-	-	-
	膵臓	所見\検査動物数	3	4	4	4	4	4	4	4	4	3
		導管過形成	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		ラ島線維増殖	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	3	0
		リンパ濾胞枯渇	0	0	0	0	0	1	3	0	3	0
心臓	所見\検査動物数	3	4	4	4	3	4	4	4	4	4	
	限局性組織球細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	4	4	4	4	4	
	上皮細胞過形成	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	
涙腺	所見\検査動物数	3	4	4	3	3	4	4	2	3	4	
	前進形成 (ハーダー腺化)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	限局性リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	限局性線維化	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
胃	所見\検査動物数	4	4	4	4	3	4	4	3	4	4	
	腺拡張	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	
結腸	所見\検査動物数	4	4	4	4	3	4	4	3	4	4	
	腔内線虫	2	2	2	1	1	1	0	0	0	1	

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250	0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250
6 カ 月	腎臓	所見\検査動物数	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
		水腎症	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	所見\検査動物数	2	2	2	1	2	2	2	2	2	1
		小肉芽腫 (細網内皮細胞過形成)	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0
	気管	所見\検査動物数	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1
		気管炎	0	0	0	1	0	2	1	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1
		慢性肺炎	2	2	0	0	1	0	0	0	0	1
	下垂 体	所見\検査動物数	2	0	1	1	1	1	2	2	2	1
		前葉限局性過形成	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	副腎	所見\検査動物数	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1
		類洞拡張	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1
		導管過形成	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
		慢性動脈炎	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		ラ島線維増殖	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
		過形成	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ濾胞枯渇	0	0	0	0	1	0	2	0	2	2
		限局性髓外造血	0	2	2	2	1	0	0	0	0	0
		うっ血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	心臓	所見\検査動物数	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2
		限局性組織球細胞浸潤	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	2	2	2	2	1
		上皮細胞過形成	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	涙腺	所見\検査動物数	2	1	2	1	2	2	2	2	2	1
		前進形成 (ハーダー腺化)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		限局性リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
限局性線維化		1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
限局性萎縮		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
胃	所見\検査動物数	2	0	2	2	2	2	2	2	2	1	
	腺拡張	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	
結腸	所見\検査動物数	2	0	2	2	2	2	2	2	2	1	
	腔内線虫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250	0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250
6 カ 月	甲状 腺	所見\検査動物数	2	2	2	1	1	1	2	1	1	1
		限局性濾胞上皮細胞壊死	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		限局性濾胞上皮細胞間線維 増殖	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨髓	所見\検査動物数	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
		過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
12 カ 月	腎臓	所見\検査動物数	5	4	5	6	4	6	6	6	5	6
		慢性腎炎	5	2	3	4	4	0	3	2	1	0
		水腎症	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	5	4	6	6	4	6	6	6	5	6
		胆管増生	1	0	0	1	1	1	1	1	0	2
		脂肪変化	0	0	0	1	0	0	3	0	0	1
		小肉芽腫(細網内皮細胞過形 成)	1	0	1	0	2	1	0	1	1	3
	気管	所見\検査動物数	5	4	6	6	4	6	6	6	5	6
		気管炎	2	0	0	2	1	3	2	2	1	1
	肺	所見\検査動物数	5	4	6	6	4	6	6	6	5	6
		慢性肺炎	3	0	2	0	1	0	2	1	1	2
		限局性気管支肺炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	下垂 体	所見\検査動物数	5	3	4	6	2	4	5	6	5	6
		前葉限局性過形成	0	1	0	1	0	0	2	3	2	2
		後葉過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		中間部嚢胞変性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数	5	4	6	6	4	5	6	6	5	6
		類洞拡張	0	0	0	0	0	1	3	3	0	0
		限局性髄質過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	5	4	6	6	4	6	6	6	5	6
		導管過形成	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		慢性動脈炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		ラ島線維増殖	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	5	4	6	6	4	6	6	6	5	5
過形成		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
リンパ濾胞枯渇		4	2	0	0	2	3	4	6	5	5	
限局性髄外造血		3	3	3	6	4	1	4	3	4	0	
うっ血		1	3	0	0	0	0	0	0	0	1	
全要素過形成		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250	0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250
12 カ 月	心臓	所見\検査動物数	5	4	6	6	4	6	6	6	5	6
		限局性線維化	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		限局性組織球細胞浸潤	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	6	6	6	5	6
		上皮細胞過形成	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		好中球性子宮内膜炎	-	-	-	-	-	1	1	0	0	1
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	6	6	6	5	6
		黄体嚢胞	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	涙腺	所見\検査動物数	1	2	3	2	2	3	3	4	2	2
		前進形成 (ハーダー腺化)	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0
		限局性リンパ球浸潤	1	2	0	1	1	0	0	0	0	0
		脂肪変化	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0
		限局性線維化	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		限局性萎縮	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	5	4	6	6	4	6	6	6	5	6
		腺拡張	0	2	4	4	2	0	0	0	0	0
	結腸	所見\検査動物数	5	4	6	6	4	6	6	6	5	6
		腔内線虫	0	1	1	0	1	0	0	1	0	2
	甲状 腺	所見\検査動物数	2	4	5	6	3	5	6	5	5	6
		細胞内コロイド枯渇	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		限局性濾胞上皮細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		C-細胞の限局性過形成	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0
		サイログロブリン充満濾胞増 加	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		限局性濾胞上皮細胞壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
骨髄	所見\検査動物数	5	4	6	6	4	6	6	6	5	6	
	過形成	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	
上皮 小体	所見\検査動物数	5	4	6	6	4	6	6	6	5	6	
	過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
筋肉	所見\検査動物数	5	4	6	6	4	6	6	6	5	6	
	萎縮	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

(つづく)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250	0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250
途中 死亡・ 切迫殺	腎臓	所見\検査動物数	10	12	12	10	11	10	10	11	10	4
		慢性腎炎	9	12	12	10	10	6	3	6	4	3
		水腎症	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
		脂肪変化	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
		移行上皮細胞過形成	4	4	5	1	0	0	1	3	3	1
		髓外造血	0	0	2	0	0	0	2	1	0	0
		慢性動脈炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		慢性動脈炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	前立 腺	所見\検査動物数	10	12	12	10	11	-	-	-	-	-
		上皮細胞過形成	2	0	0	0	1	-	-	-	-	-
		限局性線維化	2	0	1	0	0	-	-	-	-	-
	肝臓	所見\検査動物数	4	7	12	5	11	10	10	9	9	3
		胆管増生	1	4	5	4	5	4	3	4	4	2
		脂肪変化	1	1	2	1	3	2	3	4	3	1
		小肉芽腫 (細網内皮細胞過形成)	2	1	4	0	2	3	5	6	7	2
		限局性肝細胞過形成	0	0	1	0	0	3	0	0	0	1
		肝細胞肥大	1	3	2	1	6	2	5	5	2	1
		限局性壊死	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0
		びまん性壊死	0	1	1	0	2	1	0	0	0	0
		慢性動脈炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		組織球内赤色点	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		限局性髓外造血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		造血細胞巢	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		肝炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	気管	所見\検査動物数	7	7	11	5	9	8	10	10	10	3
		気管炎	0	0	2	2	2	4	1	3	4	0
	肺	所見\検査動物数	7	7	11	5	9	8	10	10	10	3
		慢性肺炎	2	1	4	0	4	3	3	2	3	1
		限局性気管支肺炎	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		限局性肺胞肺気腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		限局性肺胞浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250	0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250
途 中 死 亡 ・ 切 迫 殺	下垂 体	所見\検査動物数	3	4	6	6	8	9	8	10	9	3
		前葉限局性過形成	0	3	1	2	2	1	0	1	4	0
		中間部嚢胞性拡張	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		前葉出血嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		限局性類壊死	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		中間部過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎	所見\検査動物数	4	7	10	7	8	9	8	11	9	3
		皮質限局性脂肪変化	1	1	2	1	0	1	0	0	1	0
		皮質限局性過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		類洞拡張	0	1	2	0	3	7	5	11	5	3
		限局性髓質過形成	1	3	3	1	3	1	3	2	1	1
		限局性髄外造血	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0
	精巣	所見\検査動物数	6	11	11	10	12	-	-	-	-	-
		限局性萎縮	4	5	4	6	1	-	-	-	-	-
		慢性動脈炎	3	6	4	3	1	-	-	-	-	-
	膵臓	所見\検査動物数	5	6	9	6	10	9	6	8	9	2
		導管過形成	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0
		慢性動脈炎	2	2	0	1	1	1	0	2	2	0
		ラ島線維増殖	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	4	6	10	4	9	9	7	10	9	2
		過形成	0	0	0	1	0	1	2	0	1	0
		リンパ濾胞枯渇	2	3	2	2	1	4	3	0	5	1
		限局性髄外造血	1	2	3	2	4	1	2	4	5	0
		慢性動脈炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		うっ血	0	0	2	0	0	1	0	3	0	0
		全要素過形成	2	2	2	1	3	0	0	6	0	1
	限局性膿瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
心臓	所見\検査動物数	7	8	11	8	12	9	8	12	13	7	
	脂肪変化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	限局性線維化	5	7	1	6	3	1	1	0	0	0	
	限局性組織球細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
大動 脈	所見\検査動物数	7	11	15	6	12	9	8	12	13	7	
	動脈硬化	1	6	2	0	0	2	0	1	0	0	

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250	0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250
途中 死亡・ 切迫殺	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	8	6	9	9	4
		上皮細胞過形成	-	-	-	-	-	2	0	0	0	1
		好中球性子宮内膜炎	-	-	-	-	-	2	1	4	2	0
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	8	6	9	9	4
		グループ卵胞性嚢腫	-	-	-	-	-	2	0	2	0	0
	涙腺	所見\検査動物数	3	5	4	2	6	6	3	5	4	2
		前進形成 (ハーダー腺化)	2	3	3	1	5	1	0	0	0	1
		限局性リンパ球浸潤	2	1	1	0	1	0	0	2	1	0
		脂肪変化	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
		限局性線維化	1	5	1	1	2	0	0	0	0	0
		限局性萎縮	0	0	1	0	4	0	0	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	3	6	10	6	9	9	7	9	9	3
		腺拡張	0	4	7	4	8	1	3	1	0	0
	結腸	所見\検査動物数	3	6	10	6	9	9	7	9	9	3
		腔内線虫	0	0	0	0	2	0	0	1	0	0
	甲状 腺	所見\検査動物数	2	5	8	6	7	7	5	7	2	3
		限局性濾胞上皮細胞過形成	0	1	2	2	4	0	0	0	0	2
		C-細胞の限局性過形成	1	0	0	0	4	3	0	1	0	1
		限局性濾胞上皮細胞壊死	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	骨髓	所見\検査動物数	4	11	15	6	12	9	8	12	13	7
		過形成	0	2	3	0	3	1	3	1	2	1
	上皮 小体	所見\検査動物数	4	11	15	6	12	9	8	12	13	7
		肥大	0	4	3	1	3	1	0	0	0	0
		過形成	0	3	3	1	3	2	0	1	0	0
筋肉	所見\検査動物数	4	11	15	6	12	9	8	12	13	7	
	萎縮	1	3	2	0	6	1	0	0	1	2	
最終 屠殺	腎臓	所見\検査動物数	9	11	8	12	10	13	10	9	12	17
		慢性腎炎	9	11	8	12	10	10	5	2	9	7
		水腎症	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2
		移行上皮細胞過形成	2	2	0	0	2	0	0	1	2	3
		髓外造血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	前立 腺	所見\検査動物数	9	11	8	12	10	-	-	-	-	-
		上皮細胞過形成	0	4	0	2	1	-	-	-	-	-
		限局性線維化	2	1	1	0	1	-	-	-	-	-

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250	0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250
最終屠殺	肝臓	所見\検査動物数	9	10	8	12	10	13	11	9	12	17
		胆管増生	6	7	5	4	7	8	7	2	5	10
		脂肪変化	0	3	2	3	4	4	3	4	4	2
		小肉芽腫(細網内皮細胞過形成)	3	2	2	4	1	9	4	2	5	5
		限局性肝細胞過形成	0	0	0	0	0	2	1	1	1	1
		肝細胞肥大	0	1	3	3	0	0	3	1	1	0
		限局性壊死	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		胆管拡張	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	気管	所見\検査動物数	9	10	8	12	10	13	11	9	12	17
		気管炎	1	0	2	3	2	4	0	3	4	5
	肺	所見\検査動物数	9	10	8	12	10	13	11	9	12	17
		慢性肺炎	5	1	5	5	3	13	2	5	3	6
		組織球含有肺胞多数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		限局性肺胞内由来不明骨	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	7	10	8	12	6	12	10	8	12	15
		前葉限局性過形成	3	5	2	5	4	7	3	1	7	8
		中間部嚢胞性拡張	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		前葉出血嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		中間部過形成	0	0	3	0	0	0	0	0	0	1
		限局性線維増殖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		後葉過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		中間部嚢胞変性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数	8	10	8	12	10	13	11	8	11	16
		皮質限局性脂肪変化	0	0	2	2	0	0	3	0	2	1
		皮質限局性過形成	1	0	0	2	0	0	1	1	0	1
		類洞拡張	0	0	0	1	0	8	8	7	9	10
		限局性髓質過形成	3	1	4	2	3	0	5	3	2	1
		皮質低形成	0	0	0	0	0	2	1	1	0	1
		嚢胞性副腎	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
		皮質細胞限局性肥大	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
		RE細胞増殖とリンパ球浸潤を伴う被膜の限局性線維増殖	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	9	11	8	12	10	-	-	-	-	-
限局性萎縮		3	0	6	0	1	-	-	-	-	-	
慢性動脈炎		4	2	6	3	2	-	-	-	-	-	
間質浮腫		0	0	1	0	1	-	-	-	-	-	

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250	0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250
最終 屠殺	脾臓	所見\検査動物数	6	11	8	12	10	11	11	9	12	17
		導管過形成	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		慢性動脈炎	0	2	3	2	1	0	1	0	2	0
		ラ島線維増殖	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	8	11	8	12	10	13	11	9	11	15
		過形成	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1
		リンパ濾胞枯渇	7	5	6	7	8	9	5	5	9	11
		限局性髄外造血	5	8	3	7	4	5	5	8	10	1
		慢性動脈炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		うっ血	5	2	5	3	7	3	0	5	0	2
		全要素過形成	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	心臓	所見\検査動物数	9	11	8	12	10	13	11	9	12	17
		限局性線維化	4	5	4	5	0	0	1	1	0	0
		限局性組織球細胞浸潤	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	13	11	9	12	15
		上皮細胞過形成	-	-	-	-	-	2	1	0	2	2
		好中球性子宮内膜炎	-	-	-	-	-	1	2	1	5	0
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	13	11	9	12	15
		グラーフ卵胞性嚢腫	-	-	-	-	-	2	1	2	3	7
		黄体嚢胞	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	涙腺	所見\検査動物数	3	5	3	5	5	7	9	8	9	10
		前進形成 (ハーダー腺化)	2	5	3	4	4	0	1	0	0	0
		限局性リンパ球浸潤	2	0	3	1	0	0	1	3	1	0
		脂肪変化	0	0	0	0	0	0	0	1	3	0
		限局性線維化	2	1	0	1	1	0	0	0	0	0
		限局性萎縮	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	9	11	8	12	10	13	11	9	12	17
		腺拡張	4	7	7	9	6	0	4	2	0	1
	結腸	所見\検査動物数	9	11	8	12	10	13	11	9	12	17
		腔内線虫	1	2	1	1	1	3	0	0	0	2
	甲状腺	所見\検査動物数	7	11	8	10	9	11	10	8	9	12
		限局性濾胞上皮細胞過形成	1	9	5	6	5	2	3	0	0	8
C-細胞の限局性過形成		0	2	1	2	6	4	2	1	0	5	
サイログロブリン充満濾胞増加		1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	
限局性濾胞上皮細胞壊死		0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250	0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250
最終 屠殺	骨髓	所見\検査動物数	8	11	8	12	10	13	11	9	12	17
		過形成	2	5	2	4	2	5	4	2	3	10
	上皮 小体	所見\検査動物数	8	11	8	12	10	13	11	9	12	17
		肥大	2	5	7	5	6	0	3	2	0	2
		過形成	2	5	7	5	5	0	4	1	0	3
	筋肉	所見\検査動物数	8	11	8	12	10	13	11	9	12	17
萎縮		1	2	0	1	1	0	0	1	3	4	
全 動物	腎臓	所見\検査動物数	30	33	31	34	30	35	32	32	33	33
		慢性腎炎	23	25	23	26	24	16	11	10	14	10
		水腎症	0	1	1	2	1	2	1	0	1	2
		脂肪変化	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
		移行上皮細胞過形成	6	6	5	1*#	2	0	1	4	5*	4
		髓外造血	0	0	2	0	0	0	3	1	0	0
		慢性動脈炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		慢性動脈炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	前立 腺	所見\検査動物数	30	33	31	34	30	-	-	-	-	-
		上皮細胞過形成	2	4	0	2	2	-	-	-	-	-
		限局性線維化	4	1	2	0	1	-	-	-	-	-
	肝臓	所見\検査動物数	24	27	32	28	30	35	33	30	32	31
		胆管増生	9	11	10	9	15	13	11	7	9	15
		脂肪変化	1	4	4	5	7	6	9	8	7	4
		小肉芽腫 (細網内皮細胞過形成)	6	4	10	5	5	14	10	10	13	12
		限局性肝細胞過形成	0	0	1	0	0	5	1	1	1	2
		肝細胞肥大	1	4	5	4	6	2	8	6	3	1
		限局性壊死	0	1	0	2	1	1	0	0	0	0
		びまん性壊死	0	1	1	0	2	1	0	0	0	0
		胆管拡張	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		慢性動脈炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		組織球内赤色点	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		限局性髓外造血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		造血細胞巢	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		肝炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	気管	所見\検査動物数	27	27	31	29	29	33	33	31	33	31
気管炎		4	2	4	8	6	15	4	9	9	6*	

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

\*：対照群 (I) と比較して有意差あり (p<0.05)

#：対照群 (Ia) と比較して有意差あり (p<0.05)

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別	雄					雌					
		投与群 (ppm)					投与群 (ppm)					
		0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250	0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250	
全 動 物	肺	所見\検査動物数	27	27	31	29	29	33	33	31	33	31
		慢性肺炎	16	7	14	8*	10	18	9	9	10	13
		限局性気管支肺炎	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0
		組織球含有肺胞多数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		限局性肺胞肺気腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		限局性肺胞浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		限局性肺胞内由来不明骨	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	下垂 体	所見\検査動物数	19	19	23	29	20	29	29	29	31	26
		前葉限局性過形成	4	9	3	8	6	8	6	6	13	10
		中間部嚢胞性拡張	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1
		前葉出血嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
		限局性類壊死	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		中間部過形成	0	0	3	0	0	0	0	0	0	2
		限局性線維増殖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		後葉過形成	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		中間部嚢胞変性	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	中間部過形成細胞侵入による後葉嚢胞形成	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	副腎	所見\検査動物数	21	27	29	31	28	33	31	31	29	27
		皮質限局性脂肪変化	1	1	4	3	0	1	3	0	3	1
		皮質限局性過形成	1	1	0	2	0	0	1	1	0	1
		類洞拡張	0	1	2	1	3	16	16	22	14	13
		限局性髓質過形成	4	5	7	3	7	1	8	5	3	2
		皮質低形成	0	0	0	0	0	2	1	1	0	1
		限局性髓外造血	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0
		嚢胞性副腎	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
		皮質細胞限局性肥大	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
	RE細胞増殖とリンパ球浸潤を伴う被膜の限局性線維増殖	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	精巣	所見\検査動物数	26	32	31	34	31	-	-	-	-	-
		限局性萎縮	8	5	11	6	2*	-	-	-	-	-
		慢性動脈炎	7	8	10	6	3	-	-	-	-	-
		間質浮腫	0	0	1	0	1	-	-	-	-	-

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

\*：対照群 (I) と比較して有意差あり (p<0.05)

#：対照群 (Ia) と比較して有意差あり (p<0.05)

(つづく)

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250	0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250
全 動 物	脾臓	所見\検査動物数	21	27	29	30	30	32	29	29	32	29
		導管過形成	1	0	3	3	0	1	0	1	0	0
		慢性動脈炎	2	4	4	5	2	1	1	2	4	0
		ラ島線維増殖	4	4	0*#	0*#	3	0	0	0	0	0
		所見\検査動物数	23	27	30	28	29	34	30	31	30	24
	脾臓	過形成	0	0	2	1	0	1	4	0	1	1
		リンパ濾胞枯渇	13	10	8*	9	12	17	17	11	24	19
		限局性髓外造血	9	15	11	17	13	7	11	15	19	1*#
		慢性動脈炎	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
		ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	1	2	0	0	0	1
		うっ血	6	6	7	3	7	4	0	8	0	3
		全要素過形成	3	2	3	1	3	0	0	7	0	1
		限局性膿瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	心臓	所見\検査動物数	25	29	31	32	31	34	31	33	36	36
		脂肪変化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		限局性線維化	9	12	6	12	3*#	1	2	1	0	0
		限局性組織球細胞浸潤	4	0	1	3	1	0	1	0	0	0
	大動脈	所見\検査動物数	25	32	35	30	32	34	31	33	36	36
		動脈硬化	1	6	2	0	0#	2	0	1	0	0
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	33	29	30	32	30
		上皮細胞過形成	-	-	-	-	-	5	1	0	2	5
		好中球性子宮内膜炎	-	-	-	-	-	4	4	5	7	1
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	33	29	30	32	30
		グラーフ卵胞性嚢腫	-	-	-	-	-	4	1	4	3	7#
		黄体嚢胞	-	-	-	-	-	1	0	0	0	1
	涙腺	所見\検査動物数	12	17	16	13	18	22	21	21	20	19
		前進形成 (ハーダー腺化)	5	10	9	7	9	1	1	0	0	1
		限局性リンパ球浸潤	5	3	4	2	3	0	1	6*#	3	0
		脂肪変化	0	0	0	0	0	0	1	2	6*#	0
		限局性線維化	4	7	2	3	4	0	0	0	0	0
限局性萎縮		0	1	1	0	8*#	0	0	0	0	0	
胃	所見\検査動物数	23	25	30	30	28	34	30	29	32	31	
	腺拡張	4	14	20*	18*	17*	1	8	3	0#	1#	
結腸	所見\検査動物数	23	25	30	30	28	34	30	29	32	31	
	腔内線虫	3	5	4	2	5	4	0	3	0	5#	

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

\*：対照群 (I) と比較して有意差あり (p<0.05)

#：対照群 (Ia) と比較して有意差あり (p<0.05)

(つづく)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250	0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250
全 動 物	甲 状 腺	所見\検査動物数	15	24	25	25	22	25	26	23	18	22
		細胞内コロイド枯渇	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		限局性濾胞上皮細胞過形成	1	10	7	8	9*	2	3	0	0	11*#
		C-細胞の限局性過形成	1	2	1	2	12*#	8	2	2	0*	6
		サイログロブリン充満濾胞増加	1	0	0	1	0	0	0	0	2	1
		限局性濾胞上皮細胞壊死	2	0	2	0	0	0	0	2	1	0
		限局性濾胞上皮細胞間線維増殖	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨 髄	所見\検査動物数	23	32	35	30	32	34	31	33	36	36
		過形成	3	8	5	7	5	6	7	3	5	12
	上 皮 小 体	所見\検査動物数	23	32	35	30	32	34	31	33	36	36
		肥大	2	9	10	6	9	1	3	2	0	2
		過形成	2	8	10	6	8	2	4	3	0	3
	筋 肉	所見\検査動物数	23	32	35	30	32	34	31	33	36	36
		萎縮	3	5	2	2	7	1	0	1	4	6#

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

\*：対照群 (I) と比較して有意差あり (p<0.05)

#：対照群 (Ia) と比較して有意差あり (p<0.05)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表2〔腫瘍性病変〕

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250	0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250
3 カ 月	肺	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
12 カ 月	下垂 体	所見\検査動物数	5	3	4	6	2	4	5	6	5	6
		腺腫 (前葉) (B)	1	0	1	0	0	1	0	2	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	5	4	6	6	4	0	1	1	0	2
		線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	甲状 腺	所見\検査動物数	2	4	5	6	3	5	6	5	5	6
		明細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
途 中 死 亡 ・ 切 迫 殺	腎臓	所見\検査動物数	10	12	12	10	11	10	10	11	10	4
		腎細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	4	7	12	5	11	10	10	9	9	3
		細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	下垂 体	所見\検査動物数	3	4	6	6	8	9	8	10	9	3
		腺腫 (前葉) (B)	1	0	3	1	4	3	7	8	2	3
	副腎	所見\検査動物数	4	7	10	7	8	9	8	11	9	3
		髓質腺腫 (B)	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	4	11	15	6	12	6	5	7	9	3
		線維腫 (B)	0	0	1	0	0	6	3	5	6	0
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0
		乳頭状嚢胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	睪臓	所見\検査動物数	5	6	9	6	10	9	6	8	9	2
		島細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	4	6	10	4	9	9	7	10	9	2
		細網細胞肉腫 (M)	0	1	3	0	3	0	1	4	2	0
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	8	6	9	9	4
		嚢胞状線維肉腫 (M)	-	-	-	-	-	2	0	0	0	0
ポリープ (B)		-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	
腹腔	所見\検査動物数	4	11	15	6	12	9	8	12	13	7	
	中皮腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

(B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250	0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250
途中死亡・ 切迫殺	胸腺	所見\検査動物数	4	11	15	6	12	9	8	12	13	7
		胸腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
		褐色脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ節	所見\検査動物数	4	11	15	6	12	9	8	12	13	7
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨髄	所見\検査動物数	4	11	15	6	12	9	8	12	13	7
		腫瘍細胞 (M)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	上皮小体	所見\検査動物数	4	11	15	6	12	9	8	12	13	7
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮膚	所見\検査動物数	4	11	15	6	12	9	8	12	13	7
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		線維腫 (B)	0	1	2	1	2	0	1	0	1	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		皮脂腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
最終屠殺	肺	所見\検査動物数	9	10	8	12	10	13	11	9	12	17
		細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	7	10	8	12	6	12	10	8	12	15
		腺腫 (前葉) (B)	0	2	1	4	1	1	6	6	2	4
		神経節細胞腫 (後葉) (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎	所見\検査動物数	8	10	8	12	10	13	11	8	11	16
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	2	0	0	1	1
		髄質腺腫 (B)	0	0	2	1	0	0	0	0	0	1
	乳腺	所見\検査動物数	8	11	8	12	10	11	7	7	7	12
		線維腫 (B)	0	0	0	0	0	2	4	5	5	1
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	6	3	1	1	5
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	2	0	1	1	0
		乳頭状嚢胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	精巢上体	所見\検査動物数	9	11	8	12	10	-	-	-	-	-
線維腫 (B)		1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	
脾臓	所見\検査動物数	8	11	8	12	10	13	11	9	11	15	
	細網細胞肉腫 (M)	0	1	0	1	0	0	1	1	2	0	
	リンパ腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

(B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250	0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250
最終 屠殺	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	13	11	9	12	15
		嚢胞状線維肉腫 (M)	-	-	-	-	-	1	2	0	0	1
		ポリープ (B)	-	-	-	-	-	2	0	0	2	0
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	13	11	9	12	15
		腺腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		線維腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	十二 指腸	所見\検査動物数	9	11	8	12	10	13	11	9	12	17
		肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	甲状 腺	所見\検査動物数	7	11	8	10	9	11	10	8	9	12
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
		明細胞腺腫 (B)	0	0	2	1	1	1	1	1	0	1
	胸腺	所見\検査動物数	8	11	8	12	10	13	11	9	12	17
		胸腺腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	リン パ節	所見\検査動物数	8	11	8	12	10	13	11	9	12	17
		リンパ腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨髄	所見\検査動物数	8	11	8	12	10	13	11	9	12	17
		腫瘍細胞 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	上皮 小体	所見\検査動物数	8	11	8	12	10	13	11	9	12	17
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮膚	所見\検査動物数	8	11	8	12	10	13	11	9	12	17
毛嚢上皮腫 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
扁平上皮癌 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
脂肪腫 (B)		0	0	0	1	1	0	0	0	0	3	
線維腫 (B)		2	0	1	2	1	1	0	0	0	1	
線維肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
全 動物	腎臓	所見\検査動物数	30	33	31	34	30	35	32	32	33	33
		腎細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	24	27	32	28	30	35	33	30	32	31
		細網細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	27	27	31	29	29	33	33	31	33	31
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

(B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍

(つづく)

表2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250	0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250
全動物	下垂体	所見\検査動物数	19	19	23	29	20	29	29	29	31	26
		腺腫 (前葉) (B)	2	2	5	5	5	5	13	16*	4#	7
		神経節細胞腫 (後葉) (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎	所見\検査動物数	21	27	29	31	28	33	31	31	29	27
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	2	0	0	1	1
		髓質腺腫 (B)	0	0	3	1	0	2	0	0	0	1
	乳腺	所見\検査動物数	23	32	35	30	32	17	13	15	16	17
		線維腫 (B)	0	0	1	1	0	8	8	11	11	1*#
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	6	4	1	2	6
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	2	1	2	3	1
		乳頭状嚢胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	精巣 上体	所見\検査動物数	26	32	31	34	31	-	-	-	-	-
		線維腫 (B)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	脾臓	所見\検査動物数	21	27	29	30	30	32	29	29	32	29
		島細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	23	27	30	28	29	34	30	31	30	24
		細網細胞肉腫 (M)	0	2	3	1	3	0	2	5*	4	0
		リンパ腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	33	29	30	32	30
		嚢胞状線維肉腫 (M)	-	-	-	-	-	3	2	0	0	1
		ポリープ (B)	-	-	-	-	-	3	0	0	2	0
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	33	29	30	32	30
		腺腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		線維腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	十二 指腸	所見\検査動物数	23	25	30	30	28	34	30	29	32	31
		肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	甲状 腺	所見\検査動物数	15	24	25	25	22	25	26	23	18	22
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
		明細胞腺腫 (B)	0	0	2	1	1	1	3	1	0	1
	腹腔	所見\検査動物数	23	32	35	30	32	34	31	33	36	36
中皮腫 (M)		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

\*：対照群 (I) と比較して有意差あり (p<0.05)

#：対照群 (Ia) と比較して有意差あり (p<0.05)

(B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表2〔腫瘍性病変〕（つづき）

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250	0 (I)	0 (Ia)	50	250	1250
全 動 物	胸腺	所見\検査動物数	23	32	35	30	32	34	31	33	36	36
		胸腺腫 (B)	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0
		褐色脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	リン パ 節	所見\検査動物数	23	32	35	30	32	34	31	33	36	36
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		リンパ腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨髄	所見\検査動物数	23	32	35	30	32	34	31	33	36	36
		腫瘍細胞 (M)	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0
		所見\検査動物数	23	32	35	30	32	34	31	33	36	36
	上皮 小体	所見\検査動物数	23	32	35	30	32	34	31	33	36	36
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮膚	所見\検査動物数	23	32	35	30	32	34	31	33	36	36
		毛嚢上皮腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	3
		線維腫 (B)	2	1	3	3	3	1	1	0	1	1
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		皮脂腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	合 計	検査動物数		36	36	36	36	36	36	36	36	36
		腫瘍数	良性	5	3	16	13	11	30	30	29	24
悪性			2	6	3	5	5	10	8	10	9	2
腫瘍総数		7	9	19	18	16	40	38	39	33	29	
担腫瘍動物数		良性	4	3	14	10	9	20	19	21	17	19
		悪性	2	3	3	4	4	9	7	8	7	2
担腫瘍動物数		6	6	15	12	12	24	23	22	21	20	

申請者注：全動物での発現頻度については申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

(B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

(5) 繁殖毒性及び催奇形性

- ① 80%水和剤のラットを用いた繁殖毒性試験 [参考]

(資料 毒7)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

② 80%水和剤のウサギにおける催奇形性試験 [参考]

(資料 毒 8)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

### 3. 製剤 (5%粒剤)

#### (1) 急性毒性

##### ① 5%粒剤のラットにおける急性強制経口毒性試験

(資料 毒 1-2-1)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：1992年[GLP対応]

検体純度： 5%粒剤

[組成] プロマシル： 5%

鋳物質微粉等： 95%

供試動物： SD系ラット(Crj:CD)、5週齢、体重；雄135～148g、雌112～123g  
1群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

方法： 検体を乳鉢で磨砕後、注射用蒸留水で懸濁調製し、投与液量20mL/kgで単回投与した。なお、投与前に18時間絶食した。

試験項目： 中毒症状及び死亡を14日間観察した。体重は投与直前、投与後1、2、3、7及び14日に測定した。試験終了時に全生存動物を屠殺、剖検した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄共 >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000

死亡例は、各用量群のいずれにも認められなかった。

また、中毒症状、体重変化及び剖検所見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及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

② 5%粒剤のマウスにおける急性強制経口毒性試験

(資料 毒 1-2-2)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：1992年[GLP 対応]

検体純度：5%粒剤

[組成] プロマシル： 5%

鋳物質微粉等： 95%

試験動物：ICR系マウス(Crj:CD)、5週齢、体重；雄 24.1～25.9g、雌 20.0～22.0g  
1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を乳鉢で磨砕後、注射用蒸留水で懸濁調製し、投与液量 20mL/kg で単回投与した。なお、投与前に 18 時間絶食した。

試験項目：中毒症状及び死亡を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 1、2、3、7 及び 14 日に測定した。

試験終了時に全生存動物を屠殺、剖検した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄共 >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000

死亡例は、各用量群のいずれにも認められなかった。

また、中毒症状、体重変化及び剖検所見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及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

③ 5%粒剤のラットにおける急性強制経皮毒性試験

(資料 毒 1-2-3)

試験機関:

報告書番号:

報告書作成年: 1992年[GLP対応]

検体純度: 5%粒剤

[組成] プロマシル: 5%

鋳物質微粉等: 95%

試験動物: SD系ラット(Crj:CD)、7週齢、平均体重; 雄 280.1g、雌 210.6g  
1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 投与前日にラットの頸背部を除毛し、被験物質を注射用蒸留水に湿らせて24時間閉鎖貼付した。

試験項目: 中毒症状及び死亡を14日間観察した。  
体重は投与直前、投与後1、2、3、7及び14日に測定した。  
試験終了時に全生存動物を屠殺、剖検した。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	0、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄共 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

死亡例は、各用量群のいずれにも認められなかった。また、中毒症状、体重変化及び剖検所見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及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

④ 5%粒剤のマウスにおける急性経皮投与毒性試験

(資料 毒 1-2-4)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：1992年[GLP対応]

検体純度：5%粒剤

[組成] プロマシル： 5%

鋳物質微粉等： 95%

試験動物：ICR系マウス(Crj:CD)、7週齢、平均体重；雄 34.16g、雌 20.75g  
1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：投与前日にマウスの頸背部を除毛し、被験物質を注射用蒸留水に湿らせて24時間閉鎖貼付した。

試験項目：中毒症状及び死亡を14日間観察した。  
体重は投与直前、投与後1, 2, 3, 7及び14日に測定した。  
試験終了時に全生存動物を屠殺、剖検した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	0、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄共 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

体重変化：投与群の雌で投与後3及び7に有意な体重増加の抑制が見られたが、投与後14日には対照群とほぼ同程度の値を示した。  
また、中毒症状、体重変化及び剖検所見に異常は認められなかった。

剖検所見：各群に異常所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

① 5%粒剤のウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 毒 2-2-1)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：1992年[GLP 対応]

検体純度：5%粒剤

[組成] プロマシル： 5%

鉍物質微粉等： 95%

試験動物：日本白色種（2～3ヵ月齢） 雄6匹

試験期間：72時間観察

方法：ウサギの背部を除毛し、正常皮膚及び損傷皮膚各1ヵ所を投与部位として、注射用蒸留水で湿潤させた検体0.5gをリント布に広げ、投与部位に粘着テープで固定した。4時間後リント布を除去し、残存検体を注射用蒸留水で洗い流した。

観察項目：検体除去後、1、24、48及び72時間に投与部位皮膚を観察し、Draize法に従って紅斑、浮腫及び腐食性を採点した。

試験結果：刺激性変化は次のとおりであった（6匹の平均値を示す）。

皮膚の状態	反応	動物数	投与後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
正常皮膚	紅斑	6	0	0	0	0
	浮腫		0	0	0	0
損傷皮膚	紅斑		0	0	0	0
	浮腫		0	0	0	0

\*:6匹平均

各投与部位には、皮膚物質除去後、1、24、48及び72時間のいずれの観察時にも、紅斑や腐食性などの皮膚反応は認められなかった。

以上の結果より、本剤はウサギの皮膚に対して刺激性はないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

② 5%粒剤のウサギにおける眼刺激性試験

(資料 毒 2-2-2)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：1992年[GLP対応]

検体純度：5%粒剤

[組成] プロマシル： 5%

鋳物質微粉等： 95%

試験動物：日本白色種(2~3ヵ月齢)、雄9匹

非洗眼群：6匹、洗眼群：3匹

試験期間：96時間観察

方法：非洗眼群及び洗眼群を設け、検体0.1gを右眼に適用した。

洗眼群は適用3分後に約100mLの生理食塩液で洗眼した。左眼は無処理対照群とした。

観察項目：検体適用後、1、24、48、72及び96時間の角膜、虹彩、及び結膜について肉眼及びスリットランプで観察し、農林水産省ガイドラインに従って判定した。

試験結果：刺激性変化は次の通りであった(洗眼群は3匹の平均値を示す)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

群	動物 番号	観察部位	評点 最高値	観察時間					
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	
非洗眼群	1	角膜		4	1	1	1	0	0
		虹彩		2	1	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	1	1	0
			浮腫	4	2	1	0	0	0
	2	角膜		4	1	1	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	3	1	1	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0	0
	3	角膜		4	0	0	0	0	0
		虹彩		2	1	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0
	4	角膜		4	1	1	1	0	0
		虹彩		2	1	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	2	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0	0
	5	角膜		4	1	1	1	0	0
		虹彩		2	1	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	1	1	1	0
			浮腫	4	2	1	0	0	0
	6	角膜		4	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	1	1	1	0
			浮腫	4	2	0	0	0	0
平均	角膜		4	0.67	0.67	0.50	0.00	0.00	
	虹彩		2	0.67	0.67	0.00	0.00	0.00	
	結膜	発赤	3	2.00	1.33	1.17	0.50	0.00	
		浮腫	4	1.83	0.83	0.00	0.00	0.00	
合計の平均値 (MTS)			13	5.17	3.50	1.67	0.50	0.00	
洗眼群	3匹の 平均	角膜		4	0.33	0.33	0.33	0.00	0.00
		虹彩		2	0.67	0.33	0.00	0.00	0.00
		結膜	発赤	3	1.67	1.33	0.67	0.33	0.00
			浮腫	4	1.67	0.67	0.00	0.00	0.00
	合計の平均値 (MTS)			13	4.34	2.66	1.00	0.33	0.00

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

非洗眼群：投与後1時間の観察で、角膜のごく軽度混濁と虹彩のごく軽度充血が各4/6例、結膜の軽度～高度の発赤及びごく軽度～軽度の浮腫が全例にみられ、合計平均評点は5.17と最高値を示した。

洗眼群：1時間の角膜にごく軽度の混濁が1/3例、虹彩にごく軽度の充血が2/3例、結膜に軽度～中程度の発赤と浮腫が全例に観察され、合計平均評点は4.33と最高値を示した。

その後、これらの変化は経時的に消失し、96時間には両群の全例に異常は認められなかった。

以上の結果、本剤による眼刺激性は比較的軽度であり、洗眼により軽減すると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

### (3) 皮膚感作性

#### ① 5%粒剤のモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 毒 2-2-3)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：1992年[GLP 対応]

検体純度：5%粒剤

[組成] プロマシル： 5%

鋳物質微粉等： 95%

試験動物：ハートレイ系モルモット（7週齢） 雌 30匹

試験期間：48時間観察

方法：Maximization 法

(濃度設定予備試験)

皮内感作、塗布感作及び誘発時の被検物質濃度を設定するため、予備試験を実施した。

剃毛した3匹のモルモットの背部にプロマシル粒剤の6.25%を最高濃度として、以下公比2で3.13、1.56、0.78及び0.39% エタノール懸濁液を0.1mLずつ皮内投与した。同様に原体(100%)を最高濃度として、25、12.5、6.25及び3.13% エタノール懸濁液を0.1gまたは、0.1mLずつパッチテスト用絆創膏に広げ、閉鎖塗布した。

その結果、皮内投与部位各濃度いずれにもごく軽度～強度の紅斑及びごく軽度～中程度の浮腫がみられ、塗布投与部位は各濃度いずれも皮膚反応は認められなかった。この結果から、皮内感作には皮膚反応が比較的軽度であった0.78%に近い1%を、また、塗布感作及び誘発塗布には刺激性のみられなかった原体を使用することにした。

皮内感作；頸背部を剃毛し、約2×4cmの区画を設け、左右対照になるように①注射用蒸留水とFCAの乳化物、②1%被検物質エタノール懸濁液または0.1%DNCBエタノール溶液、③2%被検物質エタノール懸濁液とFCAの乳化物または0.2%DNCBエタノール溶液とFCAの乳化物を0.5mLずつ計6カ所に皮内投与した。

起炎剤塗布；皮内感作後7日目に同部位を剃毛し、陽性対照群を除く各群に10%ラウリル硫酸ナトリウム軟膏を開放塗布した。

塗布感作；起炎剤塗布24時間後に微温湯を用いて起炎剤を除去し、被検物質群には原体を、陽性対照群には1%DNCB軟膏をそれぞれ2×4cmの濾紙に広げ感作部位に48時間閉鎖塗布した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

感 作；塗布感作終了後 14 日目に動物の右側腹部を剃毛し、誘発部位とした。被験物質群には原体、陽性対照群には 0.1%DNCB 軟膏を 2×2cm の濾紙に 0.1g ずつ広げ誘発部位に 24 時間閉塞塗布した。

試験項目：

一般的状態；各群全例について毎日 1 回観察した。

体 重；毎週 1 回測定した。

皮膚反応の評価；誘発物質除去後 24 及び 48 時間に誘発部位を肉眼的に観察し、皮膚反応を判定した。

試験結果；観察した皮膚反応の採点結果を以下の表に示した。

群	感作	惹起	供試動物数	観察時間(時間)	感作反応動物数								陽性率(%)				
					皮膚反応評点 (紅斑)					計	皮膚反応評点 (浮腫)				計		
					0	1	2	3	4		0	1		2		3	
被験物質	1%,2%被験物質(皮内) 100%被験物質(塗布)	100%被験物質	10	24	10	0	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0
				48	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	
陽性対照	0.1%,0.2% DNCB(皮内) 1%DNCB(塗布)	0.1% DNCB	10	24	0	2	3	3	2	10/10	3	7	0	0	7/10	100	
				48	0	1	3	3	3	10/10	2	6	2	0	8/10	100	
陰性対照	無処置	0.1% DNCB	5	24	5	0	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	
				48	5	0	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	
	無処置	100%被験物質	5	24	5	0	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	
				48	5	0	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	

被験物質群では 24 及び 48 時間目のいずれの観察時にも紅斑や浮腫などの皮膚反応は認められず、全例に陰性であった。

陽性対照群では各観察時にごく軽度から強い紅斑または痂皮の形成が全例に、また、ごく軽度から中程度の浮腫が 24 時間目に 7 例及び 48 時間目に 8 例に観察され、感作率は 100%を示した。

陰性対照群では、被験物質または DNCB で誘発したいずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。

なお、試験期間中一般状態には特記すべき変化はみられなかったが、被験物質群と陽性対照群の感作開始後 14 日目の体重に 48 時間閉塞塗布投与の際のストレスに起因すると思われる一過性の有意な増加抑制が認められた。

以上の結果より、本剤のモルモットにおける皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

#### 4. 参考（その他製剤）



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。