

### (11) 1年間反復経口投与および発がん性

#### 1) ラットを用いた混餌投与による1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 No. 17)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体純度: %

供試動物: Sprague-Dawley 系ラット、1群雌雄各 60 匹、投与開始時週齢: 約 6 週齢、  
投与開始時体重; 雄 180.0~241.1 g、雌 123.4~194.6 g  
52 週間投与後に 1 群雌雄各 10 匹の動物を中間屠殺した。

投与期間: 雄 104 週間、雌 102 週間 (1990 年 9 月 19 日~1992 年 9 月 21 日)

投与方法: 検体をコーンオイルに溶解して、投与量が 0、30、100、500 および 1000 mg/kg 日となるように飼料に混入し、雄については 104 週間、雌については 102 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 38 週目までは週 1 回、その後は 2 週間に 1 回の頻度で調製した。

投与量設定根拠: 不明

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を 1 日 2 回観察し、腫瘤の触診を含む詳細な臨床観察を週 1 回の頻度で実施した。

各症状の発現に用量相関性はなく、検体投与に関連した有害な臨床徴候は認められなかった。

試験終了時の死亡率を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		0	30	100	500	1000
死亡率 (%)	雄	50	60	52	53	33
	雌	58	↓50	60	↓32	↓45

統計学的有意差: ↓:  $p < 0.01$  (Cox-Tarone 法および Gehan-Breslow 法)

↓:  $p < 0.05$  (Gehan-Breslow 法)

死亡率に検体投与に関連した影響は認められなかった。

投与 101 週に 100 mg/kg/day 群の雌の生存数が 13 匹にまで減少したことから、評価に十分な動物を確保するために、すべての雌について 102 週で試験を終了した。100 mg/kg/day 群雌の死亡率増加は、500 mg/kg/day 群の生存動物数が対照群の約 2 倍であり、1000 mg/kg/day 群の生存動物数も対照群より約 50% 高かったことから、投与に起因しないと考えられた。

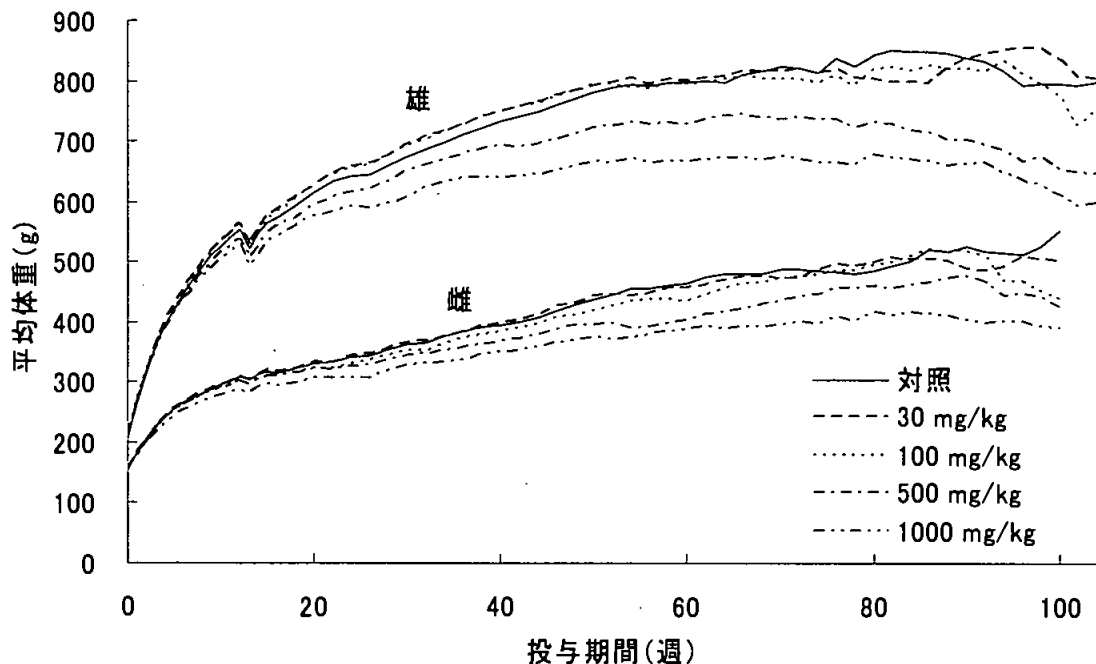
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

体重変化；全動物の体重を投与 16 週目までは週 1 回、その後は 2 週間に 1 回の頻度で測定した。なお、対照群と比較して Dunnett 検定で  $p < 0.05$  の値を統計学的有意差とした。500 および 1000 mg/kg/day 群において、検体投与による平均体重および体重増加量の有意な低値が認められた。

1000 mg/kg/day 群では、雌で 3 週目以降、雄で 7 週目以降、平均体重増加量の統計学的に有意な低値が継続して認められ、雌で 5~101 週、雄で 11~104 週に平均体重の有意な低値が認められた。500 mg/kg/day 群では、雌で 36~70 週（46 週を除く）および 98~101 週、雄で 40~104 週（64 週を除く）に平均体重増加量の有意な低値が認められ、平均体重の統計学的に有意な低値が、雌で 36~40 週、48~70 週および 98~101 週、雄では 42~104 週（64 週を除く）に認められた。

投与 13~14 週目には、急性かつ一過性の SDA ウイルス感染により全群で摂餌量が減少し、この間の体重増加量は減少した。

試験期間中の体重変化を次の図に示す。



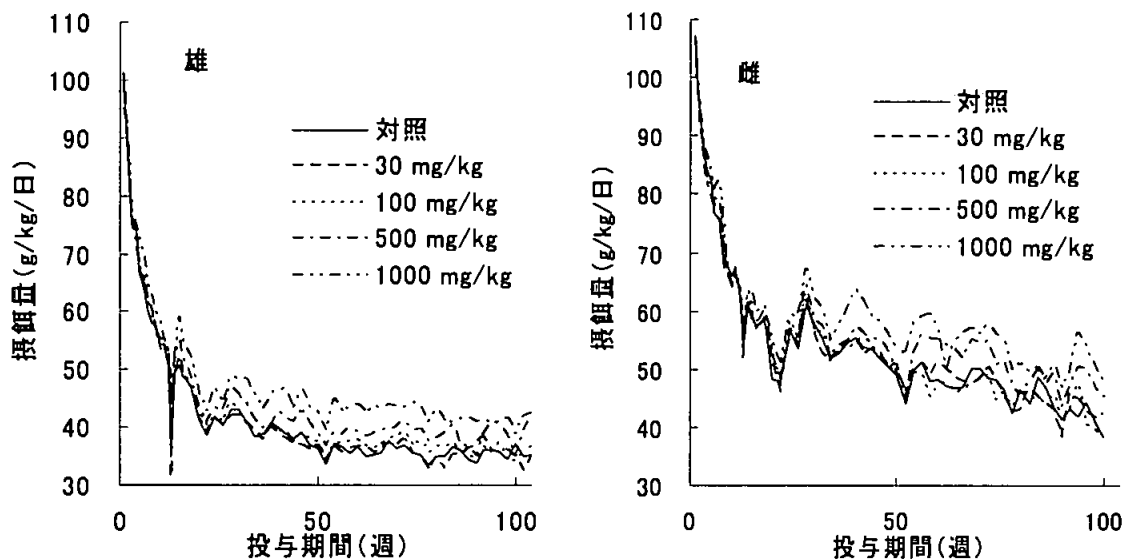
摂餌量；全動物の摂餌量を投与 16 週目までは週 1 回、その後は 2 週間に 1 回の頻度で測定した。なお、対照群と比較して Dunnett 検定で  $p < 0.05$  の値を統計学的有意差とした。投与または用量に関連した摂餌量の変化は認められなかった。

[申請者注]：報告書では相対摂餌量 (g/kg 体重/日) について統計解析が実施されている。その結果、投与 1 週目にのみ 1000 mg/kg/day 群の雌雄で対照群に比べて有意な減少がみられたが、その後は試験期間を通して、500 および

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

1000 mg/kg/day 群で統計学的に有意な増加が認められた。投与 1 週目の摂餌量低下は、一過性であることから、検体混合飼料の嗜好性低下によるものであり、検体の毒性作用ではないと考えられた。また、その後の相対摂餌量の増加は体重の低値によるものであり、摂餌量に対する検体投与の影響ではないと考えられた。

試験期間中の相対摂餌量の変化を次の図に示す。



検体摂取量；投与期間中の実際の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (mg/kg/日)		30	100	500	1000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	31.1	101.2	510.0	1023.7
	雌	30.1	103.2	511.1	1034.7

申請者注：週毎の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 26 および 78 週時には各群雌雄各 10～14 匹を対象として、一晚絶食後に鎖骨下静脈、眼窩静脈叢または切断尾末端から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。また、中間屠殺時と最終屠殺時にも全ての計画屠殺動物を対象として、一晚絶食後に大動脈または心臓から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、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)、白血球分類、網状赤血球数、血小板数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷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を次表に示す。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)							
		雄				雌			
		30	100	500	1000	30	100	500	1000
赤血球数	26	101	↓92	↓79	↓74	95	↓88	↓73	↓71
	53	104	↓88	↓84	↓77	96	↓89	↓72	↓65
	78	94	93	82	↓79	103	94	87	↓81
	最終	106	107	↓82	90	92	96	↓78	↓72
ヘモグロビン	26	102	98	↓92	↓91	97	↓92	↓86	↓86
	53	103	↓93	↓93	↓92	97	↓94	↓82	↓80
	最終	106	106	93	98	94	96	↓88	↓86
ヘマト クリット値	26	103	99	96	↓95	98	↓94	↓88	↓89
	53	104	94	95	94	98	↓95	↓84	↓81
	最終	106	106	97	100	95	96	↓92	↓88
MCV	26	102	↑108	↑121	↑128	103	↑107	↑121	↑126
	53	100	↑108	↑113	↑123	102	↑107	↑116	↑125
	78	102	103	↑111	↑119	94	103	108	↑112
	最終	100	98	↑118	↑111	104	101	↑118	↑123
MCH	26	102	↑105	↑116	↑123	102	104	↑118	↑121
	53	99	↑106	↑111	↑119	101	105	↑115	↑124
	78	103	103	↑109	↑118	96	103	108	↑112
	最終	100	98	↑114	108	104	100	↑113	↑120
MCHC	26	99	98	↓96	↓96	99	98	98	↓96
	53	99	99	98	↓98	100	99	99	99
	最終	100	99	↓97	↓97	100	100	↓96	↓97
血小板数	26	89	82	90	↓68	97	100	108	92
	最終	104	116	103	93	109	↑122	↑120	101
白血球数	26	109	98	125	↑147	91	91	118	129
	53	95	111	120	130	109	92	117	↑128
	最終	83	86	125	122	123	119	↑139	130
好中球数	78	92	97	100	96	77	91	↓67	↓68
リンパ球数	78	106	103	101	105	120	109	↑131	↑131
好酸球数	最終	129	100	157	143	60	60	↓40	↓33
網状赤血球数	26	142	175	↑492	↑625	123	192	↑608	↑769
	53	95	181	↑243	↑433	123	215	↑623	↑877
	78	72	100	279	↑308	47	103	171	↑276
	最終	87	85	↑285	↑232	157	114	↑438	↑557

統計学的有意差：↑↓：p < 0.05、↑↓：p < 0.01 (Dunnnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

26 週目には、100、500 および 1000 mg/kg/day 群の赤血球数、500 および 1000 mg/kg/day 群のヘモグロビンならびに 1000 mg/kg/day 群のヘマトクリット値に有意な低値が認められた。また、1000 mg/kg/day 群の雌雄では MCHC に低値が、500 および 1000 mg/kg/day 群の雌雄では MCV、MCH ならびに網状赤血球数に有意な高値が認められ、100 mg/kg/day 群の雌雄では MCV の高値が、雄でのみ MCH の高値が認められた。

中間屠殺時（53 週目）には、100、500 および 1000 mg/kg/day 群で赤血球数ならびにヘモグロビンの低値が雌雄ともに再び認められ、ヘマトクリット値の低値は雌でのみ認められた。さらに、100、500 および 1000 mg/kg/day 群の雌雄で MCV の高値が、500 および 1000 mg/kg/day 群の雌雄で MCH ならびに網状赤血球数の高値が認められた。

78 週目には、1000 mg/kg/day 群で雌雄ともに赤血球数の有意な低値が継続して認められ、500 mg/kg/day 群の雄および 1000 mg/kg/day 群の雌雄で MCV ならびに MCH の有意な高値が、1000 mg/kg/day 群の雌雄で網状赤血球数の有意な高値が認められた。これらの血液学的影響に加え、100、500 および 1000 mg/kg/day 群の血液は異常に濃い褐色であった。

試験終了時には、全般的に、500 および 1000 mg/kg/day 群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値および MCHC の低値、ならびに MCV、MCH および網状赤血球数の高値が認められた。さらに、100 および 500 mg/kg/day 群の雌では血小板数に有意な高値が認められた。

その他の検査項目における有意差は、一過性であることから偶発的な変化と考えられた。

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。

血液尿素窒素、血糖、乳酸脱水素酵素、総蛋白、リン、塩素、カルシウム、ナトリウム、カリウム、総ビリルビン、総コレステロール、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、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)、アルカリホスファターゼ (ALP)、クレアチンホスフォキナーゼ、サイロキシシン (T4)、コリンエステラーゼ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷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を次表に示す。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)							
		雄				雌			
		30	100	500	1000	30	100	500	1000
AST	26	79	86	↓69	↓64	134	102	99	101
	53	72	70	75	69	85	79	74	↓50
	78	90	104	81	85	82	100	↓67	74
ALT	53	70	62	61	93	86	72	↓62	↓46
	78	90	84	↓64	90	94	152	99	95
コリン エステラーゼ	53	103	118	111	81	99	87	↓63	↓63
	78	131	161	129	115	↑148	141	↑148	134
総コレステ ロール	26	117	118	↑147	↑158	101	97	122	↑134
	53	120	↑142	↑145	↑152	96	97	109	↑135
	78	131	↑151	↑168	↑202	100	111	↑155	↑171
	最終	122	126	123	↑148	99	111	↑141	↑139
総ビリルビン	78	150	150	150	↑200	150	200	300	150
総蛋白	78	94	97	100	100	105	104	↑113	↑111
アルブミン	26	105	103	↑110	↑115	104	104	↑113	111
	53	103	100	106	↑108	98	102	106	↑109
	78	100	100	112	115	115	113	↑118	↑120
A/G	26	100	109	↑118	↑127	106	106	119	119
	53	100	100	120	120	100	100	112	↑118
	78	100	100	122	↑122	117	117	108	117
T4	53	113	83	91	87	68	↓63	↓58	74
	最終	95	105	↓60	↓70	133	111	67	78
カリウム	26	95	↓87	92	93	93	102	100	100
	最終	98	88	96	111	109	109	102	↑121

統計学的有意差：↑↓：p < 0.05、↑↓：p < 0.01 (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

全ての検査時において、1000 mg/kg/day 群でコレステロールの統計学的に有意な高値が認められた。

その他にも統計学的に有意な高値または低値がみられたが、試験期間を通して一貫したのではなく、検体投与との関連のない偶発的な変化と考えられた。

尿検査；投与 26 および 78 週時には各群雌雄各 10~14 匹を対象として、また投与 51 週時には中間屠殺動物を、最終屠殺前には全ての生存動物を対象として、代謝ケージに一晩収容して絶食下で採取した尿について以下の項目を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

比重、蛋白、ビリルビン、ウロビリノーゲン、白血球、pH、グルコース、ケトン体、潜血

26週目には、尿を採取した 1000 mg/kg/day 群の動物の 50% (12/24 例) で低～中レベルのビリルビンが検出された。51週目の時点では、500 mg/kg/day 群の雄 1 例ならびに 1000 mg/kg/day 群の雄 7 例で低～中レベルのビリルビンが、1000 mg/kg/day 群の雌 5 例の尿からは低レベルのビリルビンが検出された。78週目にビリルビンが認められたのは 1000 mg/kg/day 群の雄 4 例のみであったが、試験終了時の検査では 1000 および 500 mg/kg/day 群の雄でそれぞれ 24/27 例および 5/15 例、雌で 13/22 例および 6/29 例の尿からビリルビンが検出された。

これらの尿中ビリルビンの検出頻度を次表に示す。

検査時期	性別	雄					雌					
		投与量 (mg/kg/日)	0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
26 週	検査動物数		10	10	10	10	10	11	12	10	11	14
	ビリルビン -	10	10	10	9	9	11	12	10	9	3	
	+	0	0	0	1	1	0	0	0	2	6	
	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	
51 週	検査動物数		10	10	10	10	9	9	9	10	10	10
	ビリルビン -	10	10	10	9	2	9	9	10	10	5	
	+	0	0	0	1	4	0	0	0	0	5	
	++	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	
78 週	検査動物数		10	9	10	10	10	10	10	10	10	10
	ビリルビン -	10	9	10	10	6	10	10	10	10	10	
	+	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	
	++	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
104/ 102 週	検査動物数		19	14	16	15	27	15	19	13	29	22
	ビリルビン -	19	14	16	10	3	15	18	12	23	9	
	+	0	0	0	5	20	0	1	1	6	13	
	++	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	

- : 検出せず、+ : 低レベル、++ : 中レベル

統計解析は実施しなかった。

眼科学的検査；試験開始前には全動物について、中間屠殺前には全ての計画屠殺動物、最終屠殺前には全ての生存動物について検査した。

認められた所見に群間で差はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

臓器重量；投与 53 週目に中間屠殺した全動物および最終屠殺時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比および対脳重量比も算出した。

脳（脳幹を含む）、心臓、肝臓、甲状腺（上皮小体を含む）、腎臓、副腎、下垂体、脾臓、卵巣、精巣／精巣上部

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。

項目		投与量 (mg/kg/日)									
		雄				雌					
		30	100	500	1000	30	100	500	1000		
中間屠殺	最終体重	101	109	91	↓82	108	92	100	82		
	副腎	重量	118	120	95	97	76	84	67	↓64	
		対体重比	113	113	113	125	68	89	64	75	
		対脳重量比	114	114	95	96	75	85	68	↓63	
		脳	重量	102	104	100	100	101	99	99	100
		対体重比	100	96	110	↑122	92	107	98	↑123	
		精巣	重量	96	97	107	102	-	-	-	-
		対体重比	94	90	117	↑125	-	-	-	-	
		対脳重量比	94	93	107	102	-	-	-	-	
		心臓	重量	99	105	105	98	109	106	110	99
		対体重比	98	96	↑115	↑119	101	↑115	109	↑121	
		対脳重量比	97	100	105	98	108	107	111	98	
		左腎臓	重量	99	106	104	103	104	101	106	96
		対体重比	98	98	114	↑125	96	110	104	↑118	
		対脳重量比	97	102	104	103	104	102	107	96	
		右腎臓	重量	103	108	103	104	102	97	104	93
		対体重比	101	99	113	↑126	94	106	102	115	
		対脳重量比	100	103	103	104	102	98	105	93	
		両腎臓	重量	101	107	104	104	103	99	105	95
		対体重比	100	98	113	↑125	95	108	103	117	
	対脳重量比	98	102	103	104	103	100	106	94		
	肝臓	重量	106	114	113	118	108	101	118	115	
	対体重比	105	105	↑123	↑141	100	110	↑117	↑143		
	対脳重量比	103	109	112	118	108	102	↑119	115		
	下垂体	重量	100	↑263	119	100	78	68	93	75	
	対体重比	100	250	150	150	70	70	90	90		
	対脳重量比	96	254	121	100	79	71	95	76		
	脾臓	重量	100	125	↑163	↑222	115	131	↑229	↑268	
	対体重比	99	116	↑178	↑266	107	142	↑226	↑329		
	対脳重量比	97	120	↑163	↑222	113	132	↑229	↑268		
	甲状腺	重量	98	114	105	111	114	114	↑140	↑154	
	対体重比	100	100	117	↑133	100	122	133	↑178		
	対脳重量比	95	109	103	111	114	115	↑140	↑155		



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

項目		投与量 (mg/kg/日)							
		雄				雌			
		30	100	500	1000	30	100	500	1000
最終体重		95	94	↓82	↓74	90	↓78	↓75	↓68
脳	重量	101	99	99	101	99	100	100	96
	対体重比	118	107	123	↑136	111	↑141	↑135	↑141
精巣	重量	107	107	101	111	-	-	-	-
	対体重比	121	113	123	↑146	-	-	-	-
	対脳重量比	105	108	102	110	-	-	-	-
心臓	重量	102	97	101	92	109	97	104	97
	対体重比	117	104	126	↑124	121	↑132	↑138	↑141
	対脳重量比	101	98	102	92	111	97	105	102
左腎臓	重量	116	114	103	102	104	100	105	95
	対体重比	139	127	131	140	116	↑136	↑141	↑137
	対脳重量比	114	116	104	101	105	99	106	100
右腎臓	重量	119	117	106	109	105	100	104	96
	対体重比	143	130	133	↑149	117	↑137	↑140	↑139
	対脳重量比	117	119	106	109	107	100	105	101
両腎臓	重量	115	113	106	104	104	100	105	96
	対体重比	139	126	133	142	116	↑136	↑140	↑138
	対脳重量比	113	115	106	103	106	100	105	100
肝臓	重量	108	115	109	↑123	101	87	101	99
	対体重比	128	128	137	↑167	114	115	↑134	↑146
	対脳重量比	107	116	110	123	103	88	101	104
脾臓	重量	93	107	↑172	↑197	118	104	↑198	↑232
	対体重比	104	114	↑219	↑263	132	131	↑255	↑330
	対脳重量比	93	109	↑175	↑197	121	104	↑200	↑243
甲状腺	重量	116	110	96	108	55	55	105	68
	対体重比	129	114	114	↑143	67	73	147	100
	対脳重量比	115	110	97	107	57	57	109	76

統計学的有意差 : ↑↓ : p < 0.05, ↑↓ : p < 0.01 (Dunnnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

中間屠殺時および最終屠殺時ともに、500 および 1000 mg/kg/day 群の雌雄で、脾臓の絶対重量、対体重比ならびに対脳重量比に有意な高値が認められた。

その他は、体重の低値による対体重比の増加、または用量相関性のない変化であった。最終屠殺時に 1000 mg/kg/day 群の雄で肝臓の絶対重量の統計学的に有意な増加がみられたが、雌で同様の変化がないこと、対脳重量比に変化がないことから、偶発的な変化と考えられた。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

500 および 1000 mg/kg/day 群の動物の多くで脾臓の大型化が認められた。中間屠殺では、0、30 および 100 mg/kg/day 群で脾臓の大型化は認められなかったが、500 mg/kg/day 群の雌雄併せて 6 例、1000 mg/kg/day 群の雌雄併せて 16 例に軽度な脾臓の大型化が認められた。最終屠殺時には、脾臓の大型化が 0、30、100、500 および 1000 mg/kg/day 群でそれぞれ雌雄併せて 2、1、1、37 および 49 例に認められた。その他には一貫した肉眼的病理変化はみられなかった。

病理組織学的検査；計画屠殺した対照群および 1000 mg/kg/day 群の動物ならびに途中死亡・切迫屠殺した全動物の以下の組織、ならびに全動物の肉眼的病変部について病理標本を作成し、鏡検を実施した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、子宮頸部、結腸、十二指腸、食道、眼、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、気管支、乳腺、腸間膜リンパ節、卵巣、膵臓、末梢神経、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、精囊、骨格筋、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胸骨、骨髄、胃、精巣、精巣上体、胸腺、甲状腺、上皮小体、気管、膀胱、子宮

#### 〔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。

100 mg/kg/day 群で脾臓での髓外造血とヘモジデリン沈着およびうっ血の軽度増加、ならびに骨髄での赤血球生成の亢進に起因する細胞充実性の軽度増加が認められた。500 および 1000 mg/kg/day 群では脾臓、肝臓および骨髄での造血（主に赤血球生成）の発現頻度または程度の増加が認められ、さらに、脾臓におけるヘモジデリン沈着とうっ血、肝臓の細網内皮細胞および腎臓の曲尿細管上皮細胞における色素沈着、腎臓の皮質尿細管嚢胞が認められた。また、500 mg/kg/day 群の雄および 1000 mg/kg/day 群の雌雄で肺における泡沫肺泡マクロファージの発現頻度の増加が認められた。病理組織学的データの統計学的評価の結果、有意な減少傾向が雄での骨異栄養症、肝臓の限局性胆管増生、ならびに肝臓の細胞質空胞化の発現頻度で認められた。さらに、1000 mg/kg/day 群の雌では、卵巣の黄体ならびに腸間膜リンパ節の反応性過形成の発現頻度に統計学的に有意な減少が認められた。1000 mg/kg/day 群の雄で心臓の限局性変性の有意な減少が認められたが、用量相関性は認められなかった。統計学的な増加傾向は、雌雄における脾臓のヘモジデリン沈着とうっ血ならびに肝臓の色素沈着と髓外造血で認められた。さらに、雄では 1000 mg/kg/day 群で肺の肺泡マクロファージの発現が 2 倍に増加し、腎臓の石灰化沈着物、色素沈着および嚢胞の増加ならびに眼球のレンズ核変性の増加が 1000 mg/kg/day 群の雄で認められた。雌では、1000 mg/kg/day 群において肺の肺泡マクロファージおよび限局性リンパ系細胞浸潤の発現の増加と腎臓の嚢胞、石灰化沈着物、色素沈着および慢性腎炎の発現頻度の増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

〔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。

雌では、これらの腫瘍性病変の発現頻度に有意な変化は認められなかった。

雌の触知可能な腫瘍のうち、1000 mg/kg/day 群での腺癌および線維腺腫／腺癌の発現頻度に有意な減少が認められた。

雄では、統計学的に有意でないが 1000 mg/kg/day 群で膵臓の島細胞腺腫の発現減少がみられた。また、1000 mg/kg/day 群の雄では、精巣の間細胞腫の発現頻度に有意な増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

以上の結果から、1000 mg/kg/day 群で雌雄に体重増加抑制、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値および MCHC の減少、MCV、MCH および網状赤血球数の増加、血清コレステロールの増加、尿中ビリルビンの増加、脾臓重量増加、肉眼的検査における脾臓の大型化、病理組織学的検査における脾臓および肝臓での髄外造血、骨髄での細胞充実性、脾臓におけるヘモジデリン沈着とうっ血、肝臓および腎臓の色素沈着がみられ、同群雄では精巣間細胞腫の発現増加がみられた。また、500 mg/kg/day 群で雌雄に体重増加抑制、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値および MCHC の減少、MCV、MCH および網状赤血球数の増加、尿中ビリルビンの増加、脾臓重量増加、肉眼的検査における脾臓の大型化、病理組織学的検査における脾臓および肝臓での髄外造血、骨髄での細胞充実性、脾臓におけるヘモジデリン沈着とうっ血、肝臓および腎臓の色素沈着がみられた。また、100 mg/kg/day 群で雌雄に赤血球数およびヘモグロビンの減少、MCV の増加、病理組織学的検査における脾臓および肝臓での髄外造血、骨髄での細胞充実性、脾臓におけるヘモジデリン沈着とうっ血、肝臓および腎臓の色素沈着がみられ、同群雄では MCH の増加、同群雌ではヘマトクリット値の減少がみられた。

上記結果より、雌雄とも 30 mg/kg/日（雄：31.1 mg/kg/日、雌：30.1 mg/kg/日）であると判断される。

また、精巣間細胞腫の発現頻度の有意な増加が認められたことから、検体は 1000 mg/kg/日の用量で発癌性を有する可能性が考えられた。申請者注

〔申請者注〕雌雄全投与群において、急性影響に関連する異常は特に観察されなかったことから、本試験の ARfD 評価のための無毒性量は、雌雄とも最高投与量の 1000 mg/kg/日以上と判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

表 1 [非腫瘍性病変]

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
53 週	下垂体	所見\検査動物数	10	0	2	0	9	9	1	0	1	10
		限局性過形成	2	0	0	0	0	2	0	0	1	0
	甲状腺	所見\検査動物数	10	0	0	0	9	9	0	0	0	10
		活動	10	0	0	0	9	9	0	0	0	10
		嚢胞	2	0	0	0	1	1	0	0	0	3
		嚢胞性濾胞	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		限局性 C 細胞過形成	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0*
		限局性濾胞細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数	10	0	0	1	9	9	1	1	1	10
		限局性変性	0	0	0	0	0	1	1	1	1	2
		うっ血	0	0	0	0	0	2	1	1	1	4
		限局性肥大	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮質萎縮	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	9	0	0	0	9	9	0	0	0	10
		反応性過形成	2	0	0	0	2	2	0	0	0	1
	心臓	所見\検査動物数	10	0	0	0	9	9	0	0	0	10
		限局性変性	5	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	10	0	0	0	9	9	0	0	0	10
		気管支周囲リンパ系細胞過形成	6	0	0	0	4	3	0	0	0	5
		限局性リンパ系細胞浸潤	5	0	0	0	5	5	0	0	0	6
		泡沫状マクロファージ	2	0	0	0	3	0	0	0	0	2
	肝臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	9	9	9	10	10	10
		限局性炎症細胞浸潤	6	7	7	4	6	5	2	6	7	5
		細胞質空胞化	5	7	8	3	4	4	5	5	2	2
		限局性壊死	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		色素沈着	0	0	0	4	5*	0	0	0	8**	9**
		うっ血	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0
限局性変性		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
髓外造血		合計	0	0	0	10**	9**	0	0	0	10**	10**
		軽微	0	0	0	10	9	0	0	0	10	10
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	限局性肥大	1	0	0	1	2	1	1	1	1	0	

\* : p < 0.05、\*\* : p < 0.01 (Fisher 直接確率検定 (両側)、申請者が検定を実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
53 週	脾臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	9	9	9	10	10	10
		髄外造血 合計	10	10	10	10	9	9	9	10	10	10
		軽微	10	10	2	0	0	7	7	4	0	0
		軽度	0	0	8	4	1	2	2	6	0	0
		中等度	0	0	0	6	8	0	0	0	10	10
		ヘモジデリン沈着	8	8	9	10	9	8	9	10	10	10
		うっ血	0	0	0	10**	9**	0	0	0	10**	10**
	嚢胞	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
	腎臓	所見\検査動物数	10	0	1	0	9	9	0	0	1	10
		石灰化沈着物	0	0	0	0	1	3	0	0	0	4
		嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		限局性リンパ系細胞浸潤	10	0	1	0	9	6	0	0	1	6
		限局性尿細管拡張	9	0	1	0	9	6	0	0	1	6
		限局性尿細管変性/再生	9	0	1	0	9	6	0	0	1	5
	精巣	所見\検査動物数	10	0	0	0	9	-	-	-	-	-
		精子形成	10	0	0	0	9	-	-	-	-	-
	前立腺	所見\検査動物数	10	0	0	0	9	-	-	-	-	-
		前立腺炎	2	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	9	0	0	1	10
		卵胞発達	-	-	-	-	-	9	0	0	1	10
黄体		-	-	-	-	-	1	0	0	0	1	
嚢胞性卵胞		-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	
卵巣嚢水腫		-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	
子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	9	0	0	0	10	
	嚢胞状腺拡張	-	-	-	-	-	2	0	0	0	1	
	内腔拡張	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	
乳腺	所見\検査動物数	10	0	0	0	9	9	2	2	2	10	
	嚢胞状腺拡張	0	0	0	0	0	3	2	2	2	4	
	乳管拡張	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	
皮膚	所見\検査動物数	10	0	0	0	9	9	1	2	1	10	
	皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	
骨髄	所見\検査動物数	10	10	10	10	9	9	9	10	10	10	
	細胞充実性 合計	10	10	10	10	9	9	9	10	10	10	
	中等度	10	10	9	0	0	9	9	10	0	0	
	重度	0	0	1	10	9	0	0	0	10	10	
眼瞼	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-	
	眼瞼炎	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-	
尾	所見\検査動物数	1	0	0	0	1	-	-	-	-	-	
	膿瘍	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	

- : 該当臓器なし

\* : p < 0.05、\*\* : p < 0.01 (Fisher 直接確率検定 (両側)、申請者が検定を実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

表 1 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
死亡・ 切迫殺	眼	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		角膜炎	1	0	5	0	1	0	1	0	2	2
		レンズ核変性	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	26	36	33	35	22	36	32	37	21	28
		限局性過形成	0	5	1	3	2	2	1	2	1	1
		嚢胞	0	2	1	0	0	1	1	1	2	1
	甲状腺	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		活動	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		嚢胞	6	6	4	5	3	6	7	10	6	7
		嚢胞性濾胞	1	2	0	1	1	0	0	1	1	0
		限局性 C 細胞過形成	2	2	1	1	2	5	0	3	2	5
		出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		限局性リンパ系細胞浸潤	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0
		限局性濾胞細胞過形成	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0
		限局性リンパ系細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎	所見\検査動物数	28	36	34	35	22	36	32	37	21	28
		限局性変性	7	16	10	10	6	18	14	15	9	11
		うっ血	6	11	6	3	3	32	25	29	14	14**
		限局性髄質細胞過形成	5	10	6	7	3	3	5	5	4	4
		限局性肥大	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0
		皮質萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		限局性皮質細胞過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		髄外造血	0	2	1	1	0	1	3	0	1	0
		出血	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
		限局性壊死	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		異所性副腎組織	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	出血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	食道	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
拡張		0	0	0	0	0	0	3	0	1	2	
腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	28	35	34	30	23	35	32	36	21	28	
	反応性過形成	1	4	1	6	2	4	3	0	1	1	
大動脈	所見\検査動物数	28	35	33	35	23	36	32	37	21	28	
	鉍質沈着	0	2	1	4	1	0	1	0	0	0	

\*: p < 0.05、\*\* : p < 0.01 (Fisher 直接確率検定 (両側)、申請者が検定を実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

表 1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
死亡・ 切迫殺	心臓	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		限局性変性	20	24	26	20	10	13	14	9	5	7
		限局性心筋炎	1	0	0	2	1	0	0	0	1	0
		動脈周囲炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		心内膜炎	1	0	2	0	0	0	0	0	1	0
		心房拡張	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		血栓症	0	1	1	3	1	0	0	0	0	0
		限局性鈣質沈着	0	2	0	1	0	0	1	0	0	0
		血管鈣質沈着	0	3	1	6*	1	0	2	0	1	0
		心内膜下細胞増殖	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		気管支周囲リンパ系細胞過形成	2	3	4	4	4	2	0	2	2	0
		限局性リンパ系細胞浸潤	9	12	17	23*	9	12	15	12	13	14
		肺胞マクロファージ	5	6	4	11	6	3	7	6	2	8*
		うっ血	3	2	4	0	1	2	0	2	0	0
		浮腫	2	0	1	0	0	1	1	2	0	0
		異物	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
		肺炎	1	0	3	3	0	1	2	0	0	0
		胸膜炎	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		出血	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
		鈣質沈着	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0
		血管鈣質沈着	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0
		膿瘍	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	限局性過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	肝臓	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		限局性炎症細胞浸潤	17	19	16	12*	10	16	12	13	11	15
		細胞質空胞化	9	13	13	9	4	17	18	12	6	7
		限局性胆管増生	12	16	9	9	8	6	8	11	7	5
		限局性壊死	3	5	5	4	5	2	4	6	2	6
		色素沈着	0	0	1	9**	12**	3	0	6	10**	23**
		類洞うっ血	3	2	3	6	2	4	3	6	1	3
		うっ血	3	4	0	2	1	2	0	0	0	0
		限局性変性	2	8	1	2	0	0	1	1	0	0
髓外造血		合計	0	7*	4	11**	4*	6	9	9	5	11
	軽微	0	7	4	10	4	6	7	9	4	9	
	軽度	0	0	0	1	0	0	2	0	1	2	
限局性過形成	0	5	1	2	1	4	1	2	0	2		
限局性萎縮	0	0	0	0	0	3	0	0	1	0		

\*: p < 0.05, \*\*: p < 0.01 (Fisher 直接確率検定 (両側)、申請者が検定を実施)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

表1 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
死亡・ 切迫殺	肝臓	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		結節性過形成	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		限局性肥大	0	0	0	3	0	0	0	3	0	1
		変性および壊死	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
		限局性線維化	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		腹膜炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		ヘルニア	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		嚢胞	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0
		癒着	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	脾臓	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		髓外造血 合計	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		軽微	23	16	12	7	7	26	21	17	4	6
		軽度	4	7	13	13	13	5	3	8	8	14
		中等度	1	8	6	10	3	4	4	8	7	7
		重度	0	5	3	5	0	1	4	4	2	1
		ヘモジデリン沈着	6	11	21**	27**	21**	16	22	28**	20**	25**
		うっ血	1	2	14**	19**	20**	0	0	1	8**	17**
		腹膜炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		血管鈣質沈着	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		癒着	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		限局性壊死	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ系細胞萎縮	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	
	腎臓	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		慢性腎炎	24	30	31	33	20	24	23	19	15	24
		石灰化沈着物	4	5	4	11	6	20	21	23	13	21
		色素沈着	0	0	1	5	10**	0	3	6*	9**	19**
		動脈周囲炎	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		嚢胞	3	4	1	7	6	0	0	0	2	4*
		腎盂炎	2	3	3	4	0	0	2	0	1	1
		硝子滴変化	2	2	0	2	1	1	1	0	1	0
		腎盂拡張	0	2	1	3	2	0	2	0	0	0
		鈣質沈着	0	1	1	1	3	0	1	0	0	0
		血管鈣質沈着	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
		結石	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
尿路結石		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
限局性過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
限局性塞栓性腎炎	0	1	0	2	0	0	0	0	1	1		

\*: p < 0.05、 \*\*: p < 0.01 (Fisher 直接確率検定 (両側)、申請者が検定を実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

表 1 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
死亡・ 切迫殺	腎臓	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		腎盂腎炎	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		出血	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		限局性リンパ系細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		限局性尿細管拡張	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		限局性尿細管変性/再生	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	膀胱	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	20	28
		膀胱炎	4	4	2	11	3	0	1	1	2	1
		拡張	4	0*	2	0*	3	0	0	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	36	21	28
		胃炎	4	7	9	9	4	10	7	4	3	7
		鉍質沈着	0	3	2	4	1	0	2	0	1	0
	十二指腸	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		腸炎	0	1	2	4	1	1	0	0	0	0
	盲腸	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		盲腸炎	0	0	2	4	0	3	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	-	-	-	-	-
		精子形成	27	34	32	32	19	-	-	-	-	-
		萎縮	2	7	7	9	6	-	-	-	-	-
		動脈周囲炎	3	6	3	4	0	-	-	-	-	-
		血管鉍質沈着	2	1	7	3	0	-	-	-	-	-
		限局性間細胞過形成	0	0	0	2	1	-	-	-	-	-
		梗塞	0	1	0	1	0	-	-	-	-	-
	精巣上体	所見\検査動物数	27	36	34	35	23	-	-	-	-	-
		精巣上体炎	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	前立腺	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	-	-	-	-	-
		前立腺炎	4	6	7	14*	4	-	-	-	-	-
	精囊	所見\検査動物数	28	36	34	34	22	-	-	-	-	-
拡張		0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	
卵巢	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	36	32	37	21	28	
	卵胞発達	-	-	-	-	-	36	32	36	21	28	
	黄体	-	-	-	-	-	10	11	12	5	7	
	嚢胞	-	-	-	-	-	2	2	0	1	2	
	嚢胞性卵胞	-	-	-	-	-	2	8*	8	5	4	
	卵巢嚢水腫	-	-	-	-	-	2	2	2	1	4	
	嚢胞性卵管	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	
	莢膜細胞増殖	-	-	-	-	-	7	8	3	4	5	
	脂肪壊死	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	
	腹膜炎	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	

- : 該当臓器なし

\* : p < 0.05, \*\* : p < 0.01 (Fisher 直接確率検定 (両側)、申請者が検定を実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

表 1 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
死亡・ 切迫殺	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	36	32	37	21	28
		嚢胞状腺拡張	-	-	-	-	-	4	6	4	2	1
		内腔拡張	-	-	-	-	-	1	4	3	2	2
	乳腺	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		嚢胞状腺拡張	1	5	2	1	1	23	16	22	11	14
		乳管拡張	0	4	0	0	0	3	2	5	4	2
	皮膚	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		皮膚炎	1	0	1	1	0	3	5	2	1	2
	骨髄	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		細胞充実性 合計	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		中等度	22	17	18	10	3	27	22	20	4	5
		重度	6	19	16	25	20	9	10	17	17	23
	骨	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		骨異栄養症	5	6	6	3	1	0	2	0	1	1
	眼瞼	所見\検査動物数	6	2	5	1	0	11	13	9	8	6
		眼瞼炎	1	2	4	0	0	7	6	3	3	4
	尾	所見\検査動物数	8	11	4	10	3	6	3	3	2	7
		膿瘍	0	6*	2	5*	1	2	2	1	0	3
	包皮腺	所見\検査動物数	9	15	9	8	4	-	-	-	-	-
		炎症細胞浸潤	4	3	2	1	2	-	-	-	-	-
最終屠殺	眼	所見\検査動物数	19	2	7	5	28	15	2	2	0	22
		角膜炎	3	1	4	2	5	0	0	0	0	0
		レンズ核変性	0	0	0	0	4	0	1	1	0	1
	下垂体	所見\検査動物数	19	4	5	6	28	15	14	8	17	22
		限局性過形成	3	0	0	0	6	1	0	0	0	2
		嚢胞	1	1	0	1	2	1	0	2	1	0
		限局性肥大	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	19	0	0	1	28	14	0	0	0	22
		活動	19	0	0	1	28	14	0	0	0	22
		嚢胞	3	0	0	0	4	3	0	0	0	3
		嚢胞性濾胞	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2
		限局性 C 細胞過形成	2	0	0	0	6	0	0	0	0	5
	限局性リンパ系細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	

- : 該当臓器なし

\* : p < 0.05, \*\* : p < 0.01 (Fisher 直接確率検定 (両側)、申請者が検定を実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

表 1 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
最終 屠殺	副腎	所見\検査動物数	19	2	0	1	28	15	8	4	8	22
		限局性変性	9	1	0	1	12	6	6	3	7	9
		うっ血	1	1	0	0	0	13	8	4	7	21
		限局性髄質細胞過形成	8	0	0	1	8	1	0	0	0	3
		限局性肥大	2	0	0	0	3	1	0	0	0	1
		出血	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	19	0	0	0	28	13	0	0	0	21
		反応性過形成	5	0	0	0	5	3	0	0	0	0
	心臓	所見\検査動物数	19	1	0	0	28	15	0	0	0	22
		限局性変性	18	1	0	0	15**	11	0	0	0	10
		動脈周囲炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	19	14	16	15	28	15	19	13	29	22
		気管支周囲リンパ系細胞過形成	1	4	3	3	7	2	3	1	3	1
		限局性リンパ系細胞浸潤	13	9	9	11	22	8	9	6	18	18
		肺胞マクロファージ	4	3	2	5	12	2	2	0	6	9
		肺炎	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
		胸膜炎	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		限局性肉芽腫	0	0	1	1	1	1	0	0	2	1
	肝臓	所見\検査動物数	19	14	16	15	28	15	19	13	29	22
		限局性炎症細胞浸潤	17	10	11	9	22	9	12	4	13	10
		細胞質空胞化	10	10	9	3	9	12	16	10	11*	11
		限局性胆管増生	15	6	10	5*	6**	8	9	6	12	9
		限局性壊死	1	1	0	1	1	1	0	1	0	2
		色素沈着	0	0	0	2	15**	0	0	1	21**	22**
		類洞うっ血	7	7	5	5	7	12	8*	7	12*	6**
		限局性変性	5	1	5	3	5	1	0	1	1	1
		髓外造血	合計	4	1	3	7	13	1	2	1	17**
		軽微	4	1	3	7	12	1	2	1	17	12
		軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
限局性過形成			4	0	0	2	1	1	2	0	0	1
限局性萎縮			0	0	0	0	0	0	3	1	0	0
結節性過形成			1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性肥大		7	3	1*	2	3	0	0	2	1	1	
変性および壊死		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
嚢胞		0	1	0	0	0	1	0	0	2	0	

\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$  (Fisher 直接確率検定 (両側)、申請者が検定を実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

表 1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
最終 屠殺	脾臓	所見\検査動物数	19	14	16	15	28	15	19	13	29	22
		髄外造血 合計	19	14	16	15	28	15	19	13	29	22
		軽微	8	5	0	0	0	8	7	7	0	0
		軽度	7	4	11	5	3	6	10	4	7	4
		中等度	3	4	4	6	18	1	2	2	19	14
		重度	1	1	1	4	7	0	0	0	3	4
		ヘモジデリン沈着	5	8	13**	12**	23**	9	14	12	29**	22**
		うっ血	5	0	4	15**	27**	0	0	1	28**	21**
		限局性細網内皮細胞増殖	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		癒着	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	嚢胞	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
	リンパ系細胞過形成	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	
	腎臓	所見\検査動物数	19	14	16	15	28	15	19	13	29	22
		慢性腎炎	19	14	16	14	28	11	11	9	24	21
		石灰化沈着物	1	0	0	4	10*	10	10	6	18	19
		色素沈着	0	0	1	14**	26**	6	0**	0*	19	18*
		動脈周囲炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		嚢胞	4	6	1	5	15*	0	0	0	4	3
		腎盂炎	1	0	1	1	2	0	0	0	3	0
		硝子滴変化	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		腎盂拡張	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
		結石	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
癒着	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
膀胱	所見\検査動物数	18	0	0	0	28	15	0	0	1	22	
	膀胱炎	2	0	0	0	2	0	0	0	1	0	
胃	所見\検査動物数	19	0	0	1	28	15	0	0	0	22	
	胃炎	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
盲腸	所見\検査動物数	19	0	0	0	28	15	0	0	0	22	
	盲腸炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
精巣	所見\検査動物数	19	14	16	15	28	-	-	-	-	-	
	精子形成	19	14	16	15	28	-	-	-	-	-	
	萎縮	7	0*	3	2	6	-	-	-	-	-	
	動脈周囲炎	2	3	4	2	3	-	-	-	-	-	
	血管鈣質沈着	6	2	0*	0*	4	-	-	-	-	-	
限局性間細胞過形成	1	2	0	1	2	-	-	-	-	-		
前立腺	所見\検査動物数	19	0	1	1	28	-	-	-	-	-	
	前立腺炎	3	0	0	0	5	-	-	-	-	-	

- : 該当臓器なし

\* : p < 0.05、\*\* : p < 0.01 (Fisher 直接確率検定 (両側)、申請者が検定を実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

表 1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
最終 屠殺	精囊	所見\検査動物数	19	0	1	2	28	-	-	-	-	-
		拡張	0	0	1	2**	0	-	-	-	-	-
	卵巢	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	15	5	5	7	22
		卵胞発達	-	-	-	-	-	15	5	5	7	22
		黄体	-	-	-	-	-	9	0*	1	0*	3**
		嚢胞	-	-	-	-	-	3	1	0	2	2
		嚢胞性卵胞	-	-	-	-	-	5	0	3	5	5
		卵巢嚢水腫	-	-	-	-	-	4	3	3	5	5
		莢膜細胞増殖	-	-	-	-	-	4	2	2	3	11
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	15	6	4	11	22
		嚢胞状腺拡張	-	-	-	-	-	4	4	3	8*	7
		内腔拡張	-	-	-	-	-	4	3	1	11**	4
	乳腺	所見\検査動物数	19	1	0	3	28	15	16	10	18	21
		嚢胞状腺拡張	1	1	0	3**	1	6	6	4	8	10
		乳管拡張	1	1	0	0	2	1	1	0	1	2
	皮膚	所見\検査動物数	19	2	1	1	27	15	0	3	4	22
		皮膚炎	1	0	0	0	3	0	0	2*	4**	0
	骨髓	所見\検査動物数	19	14	16	15	28	15	19	13	29	22
		細胞充実性 合計	19	14	16	15	28	15	19	13	29	22
		中等度 重度	8 11	9 5	6 10	5 10	3 25	14 1	15 4	5 8	1 28	1 21
	骨	所見\検査動物数	19	14	16	15	28	15	19	13	29	22
		骨異栄養症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼	所見\検査動物数	2	1	0	0	0	1	0	3	0	0	
	眼瞼炎	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	
尾	所見\検査動物数	7	3	4	5	5	1	1	3	0	4	
	膿瘍	4	3	4	4	0	0	0	2	0	2	
包皮腺	所見\検査動物数	5	9	5	5	10	-	-	-	-	-	
	炎症細胞浸潤	3	6	2	0	3	-	-	-	-	-	
全 動物	眼	所見\検査動物数	57	38	41	40	60	60	34	39	21	60
		角膜炎	4	1	9*	2	6	0	1	0	2	2
		レンズ核変性	0	1	0	1	5#	0	1	2	0	1
	下垂体	所見\検査動物数	55	40	40	41	59	60	47	45	39	60
		限局性過形成	5	5	1	3	8	5	1	2	2	3
		嚢胞	1	3	1	1	2	2	1	3	3	1
限局性肥大	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0		

- : 該当臓器なし

\* : p < 0.05, \*\* : p < 0.01 (Fisher 直接確率検定 (両側)、申請者が検定を実施)

# : p < 0.05, ## : p < 0.01 (Cochran-Armitage 傾向検定 + Fisher-Irwin 正確検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

表 1 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別	雄					雌				
		投与量 (mg/kg)					投与量 (mg/kg)				
		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
甲状腺	所見\検査動物数	57	36	34	36	60	59	32	37	21	60
	活動	57	36	34	36	60	59	32	37	21	60
	嚢胞	11	6	4	5	8	10	7	10	6	13
	嚢胞性濾胞	3	2	0	1	2	0	0	1	1	2
	限局性 C 細胞過形成	4	2	1	1	8	9	0*	3	2	10
	出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	限局性リンパ系細胞浸潤	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0
	限局性濾胞細胞過形成	1	1	2	1	0	0	0	0	0	0
	限局性リンパ系細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	全動物 副腎	所見\検査動物数	57	38	34	37	59	60	41	42	30
限局性変性		16	17	10	11	18	25	21	19	17	22
うっ血		7	12*	6	3	3	47	34	34	22	39
限局性髄質細胞過形成		13	10	6	8	11	4	5	5	4	7
限局性肥大		2	1	0	0	4	2	1	0	0	1
皮質萎縮		1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
限局性皮質細胞過形成		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
髄外造血		0	2	1	1	0	1	3	0	1	0
出血		0	0	0	0	0	3	0	0	2	1
限局性壊死		0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
異所性副腎組織		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
出血		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
食道	所見\検査動物数	57	36	34	35	60	60	32	37	21	60
	拡張	0	0	0	0	0	0	3*	0	1	2
腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	56	35	34	30	60	57	32	36	21	59
	反応性過形成	8	4	1	6	9	9	3	0*	1	2*#
大動脈	所見\検査動物数	57	35	33	35	59	60	32	37	21	60
	鈣質沈着	0	2	1	4*	1	0	1	0	0	0
心臓	所見\検査動物数	57	37	34	35	60	60	32	37	21	60
	限局性変性	43	25	26	20	26***	25	14	9	5	17
	限局性心筋炎	1	0	0	2	1	0	0	0	1	0
	動脈周囲炎	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	心内膜炎	1	0	2	0	0	0	0	0	1	0
心房拡張	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	

\* : p < 0.05、\*\* : p < 0.01 (Fisher 直接確率検定 (両側)、申請者が検定を実施)

# : p < 0.05、## : p < 0.01 (Cochran-Armitage 傾向検定 + Fisher-Irwin 正確検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

表 1 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別	雄					雌						
		投与量 (mg/kg)					投与量 (mg/kg)						
		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000		
全 動 物	心臓	所見\検査動物数	57	37	34	35	60	60	32	37	21	60	
		血栓症	0	1	1	3	1	0	0	0	0	0	
		限局性鉍質沈着	0	2	0	1	0	0	1	0	0	0	
		血管鉍質沈着	0	3	1	6**	1	0	2	0	1	0	
		心内膜下細胞増殖	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	肺	所見\検査動物数	57	50	50	50	60	60	51	50	50	60	
		気管支周囲リンパ系細胞過形成	9	7	7	7	15	7	3	3	5	6	
		限局性リンパ系細胞浸潤	27	21	26	34*	36	25	24	18	31*	38*#	
		肺泡マクロファージ	9	9	6	16	18	5	9	6	8	17***	
		うっ血	3	2	4	0	1	2	0	2	0	0	
		浮腫	2	0	1	0	0	1	1	2	0	0	
		異物	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	
		肺炎	2	1	4	4	0	1	2	0	0	0	
		胸膜炎	2	3	1	0	0	0	0	0	0	0	
		出血	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	
		鉍質沈着	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	
		限局性肉芽腫	0	0	1	1	1	1	0	0	2	1	
		血管鉍質沈着	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	
		泡沫状マクロファージ	2	0	0	0	3	0	0	0	0	2	
		膿瘍	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	限局性過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
	肝臓	所見\検査動物数	57	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
		限局性炎症細胞浸潤	40	36	34	25***	38	30	26	23	31	30	
		細胞質空胞化	24	30	30	15#	17	33	39	27	19***	20*#	
		限局性胆管増生	27	22	19	14***	14***	14	17	17	19	14	
		限局性壊死	4	6	6	5	6	3	4	7	2	8	
		色素沈着	0	0	1	15***	32***	3	0	7	39***	54***	
		類洞うっ血	10	9	8	11	9	16	11	13	13	9	
		うっ血	4	4	0	3	1	2	0	1	0	0	
		限局性変性	7	9	6	6	5	1	1	2	1	1	
		髓外造血	合計	4	8	7	28***	26***	7	11	10	32***	35***
			軽微	4	8	7	27	25	7	9	10	31	31
			軽度	0	0	0	1	1	0	2	0	1	4
		限局性過形成		4	5	1	4	2	5	3	2	0	3
		限局性萎縮		0	0	0	0	0	3	3	1	1	0

\* : p < 0.05、\*\* : p < 0.01 (Fisher 直接確率検定 (両側)、申請者が検定を実施)

# : p < 0.05、## : p < 0.01 (Cochran-Armitage 傾向検定 + Fisher-Irwin 正確検定)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
肝臓	所見\検査動物数		57	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	結節性過形成		1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	限局性肥大		8	3	1*	6	5	1	1	6	2	2
	変性および壊死		1	1	0	1	1	1	0	0	0	0
	限局性線維化		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腹膜炎		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ヘルニア		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	嚢胞		0	1	0	0	0	2	2	0	3	0
	癒着		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
全 動 物	所見\検査動物数		57	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	髄外造血 合計		57	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	軽微		41	31	14	7	7	41	35	28	4	6
	軽度		11	11	32	22	17	13	15	18	15	18
	中等度		4	12	10	22	29	5	6	10	36	31
	重度		1	6	4	9	7	1	4	4	5	5
	ヘモジデリン沈着		19	27	43***	49***	53***	33	45*	50***	59***	57***
	うっ血		6	2	18**	44***	56***	0	0	2	46***	48***
	腹膜炎		1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	限局性細網内皮細胞 増殖		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管鉍質沈着		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	癒着		0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
	限局性壊死		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	嚢胞		0	0	2	1	1	0	0	0	1	1
出血		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
リンパ系細胞萎縮		0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	
リンパ系細胞過形成		0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	
腎臓	所見\検査動物数		57	50	51	50	60	60	51	50	51	60
	慢性腎炎		43	44	47*	47*	48	35	34	28	39*	45*
	石灰化沈着物		5	5	4	15**	17***	33	31	29	31	44*
	色素沈着		0	0	2	19**	36***	6	3	6	28**	37***
	動脈周囲炎		2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	嚢胞		7	10	2	12	21***	0	0	0	7**	7**
	腎盂炎		3	3	4	5	2	0	2	0	4*	1
	硝子滴変化		2	3	0	2	2	1	1	0	1	0
	腎盂拡張		0	3	1	3	3	0	2	0	1	0
鉍質沈着		0	1	1	1	3	0	1	0	0	0	

\* : p < 0.05, \*\* : p < 0.01 (Fisher 直接確率検定 (両側)、申請者が検定を実施)

# : p < 0.05, ## : p < 0.01 (Cochran-Armitage 傾向検定 + Fisher-Irwin 正確検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

表 1〔非腫瘍性病変〕（つづき）

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
全 動 物	腎臓	所見\検査動物数	57	50	51	50	60	60	51	50	51	60
		血管鈣質沈着	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
		結石	0	0	1	1	3	0	0	0	0	0
		尿路結石	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		限局性過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		限局性塞栓性腎炎	0	1	0	2	0	0	0	0	1	1
		腎盂腎炎	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		出血	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		癒着	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		限局性リンパ系細胞浸潤	10	0**	1**	0**	9	7	0*	0*	1	6
		限局性尿細管拡張	9	0**	1*	0**	9	7	0*	0*	1	6
		限局性尿細管変性/再生	9	0**	1*	0**	9	7	0*	0*	1	5
	膀胱	所見\検査動物数	56	36	34	35	60	60	32	37	21	60
		膀胱炎	6	4	2	11*	5	0	1	1	3*	1
		拡張	4	0	2	0	3	0	0	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	57	36	34	36	60	60	32	36	21	60
		胃炎	4	7	9*	10*	5	10	7	4	3	7
		鈣質沈着	0	3	2	4*	1	0	2	0	1	0
	十二指腸	所見\検査動物数	57	36	34	35	60	60	32	37	21	60
		腸炎	0	1	2	4*	1	1	0	0	0	0
	盲腸	所見\検査動物数	57	36	34	35	60	60	32	37	21	60
		盲腸炎	0	0	2	4*	1	3	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	57	50	50	50	60	-	-	-	-	-
		精子形成	56	48	48	47	56	-	-	-	-	-
		萎縮	9	7	10	11	12	-	-	-	-	-
		動脈周囲炎	5	9	7	6	3	-	-	-	-	-
		血管鈣質沈着	8	3	7	3	4	-	-	-	-	-
		限局性間細胞過形成	1	2	0	3	3	-	-	-	-	-
		梗塞	0	1	0	1	0	-	-	-	-	-
	精巣上体	所見\検査動物数	56	36	34	35	60	-	-	-	-	-
		精巣上体炎	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	前立腺	所見\検査動物数	57	36	35	36	60	-	-	-	-	-
		前立腺炎	9	6	7	14*	9	-	-	-	-	-
精囊	所見\検査動物数	57	36	35	36	59	-	-	-	-	-	
	拡張	0	0	1	2	1	-	-	-	-	-	

- : 該当臓器なし

\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$  (Fisher 直接確率検定 (両側)、申請者が検定を実施)

# :  $p < 0.05$ , ## :  $p < 0.01$  (Cochran-Armitage 傾向検定 + Fisher-Irwin 正確検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

表 1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
全 動 物	卵 巢	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	60	37	42	29	60
		卵胞発達	-	-	-	-	-	60	37	41	29	60
		黄体	-	-	-	-	-	20	11	13	5	11*
		嚢胞	-	-	-	-	-	5	3	0	3	4
		嚢胞性卵胞	-	-	-	-	-	7	8	11	10*	10
		卵巣嚢水腫	-	-	-	-	-	6	5	5	7	9
		嚢胞性卵管	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		莢膜細胞増殖	-	-	-	-	-	11	10	5	7	16
		脂肪壊死	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		腹膜炎	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	子 宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	60	38	41	32	60
		嚢胞状腺拡張	-	-	-	-	-	10	10	7	10	9
		内腔拡張	-	-	-	-	-	6	7	4	13**	6
	乳 腺	所見\検査動物数	57	37	34	38	60	60	50	49	41	59
		嚢胞状腺拡張	2	6	2	4	2	32	24	28	21	28
		乳管拡張	1	5*	0	0	2	5	3	6	6	4
	皮 膚	所見\検査動物数	57	38	35	36	59	60	33	42	26	60
		皮膚炎	1	1	1	1	3	3	6	5	6*	2
	骨 髄	所見\検査動物数	57	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		細胞充実性 合計	57	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		中等度	40	36	33	15	6	50	46	35	5	6
	重度	17	24	27	45	54	10	14	25	55	54	
	骨	所見\検査動物数	57	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		骨異栄養症	6	6	6	3	1#	0	2	0	1	1
	眼 瞼	所見\検査動物数	8	4	5	1	0	12	13	12	8	6
		眼瞼炎	1	4*	4*	0	0	7	6	4	3	4
	尾	所見\検査動物数	16	14	8	15	9	7	4	6	2	11
		膿瘍	4	9	6*	9	2	2	2	3	0	5
	包 皮 腺	所見\検査動物数	15	25	14	16	14	-	-	-	-	-
		炎症細胞浸潤	7	9	4	1*	5	-	-	-	-	-

- : 該当臓器なし

\* :  $p < 0.05$ 、\*\* :  $p < 0.01$  (Fisher 直接確率検定 (両側)、申請者が検定を実施)

# :  $p < 0.05$ 、## :  $p < 0.01$  (Cochran-Armitage 傾向検定 + Fisher-Irwin 正確検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷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 (mg/kg)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
53 週	下垂体	所見\検査動物数	10	0	2	0	9	9	1	0	1	10
		腺腫 (B)	1	0	2*	0	1	1	1	0	0	1
	乳腺	所見\検査動物数	10	0	0	0	9	9	2	2	2	10
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
死亡・ 切迫殺	脳	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		悪性髄膜腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		神経膠細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	眼	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		横紋筋腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		神経線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		神経線維腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	26	36	33	35	22	36	32	37	21	28
		腺腫 (B)	10	14	9	13	7	24	25	27	16	18
		癌 (M)	2	0	0	1	0	3	2	0	0	3
	甲状腺	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		濾胞細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		C細胞腺腫 (B)	3	1	2	4	1	2	3	1	0	3
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	2	0	3	1	1	0	1	0	1
	上皮小体	所見\検査動物数	28	36	32	35	22	34	32	37	21	28
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数	28	36	34	35	22	36	32	37	21	28
		皮質腺腫 (B)	2	0	1	0	0	1	0	0	0	1
		褐色細胞腫 (B)	1	3	4	3	1	0	1	0	0	1
	唾液腺	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	31	37	21	27
		癌 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性混合腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺	所見\検査動物数	24	32	30	34	21	28	30	36	19	27
		胸腺腫 (M)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		胆管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
肝細胞腺腫 (B)		1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	
肝細胞癌 (M)		0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$  (Fisher 直接確率検定 (両側)、申請者が検定を実施)

(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保土谷化学工業株式会社にある。

表 2 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
死亡・ 切迫殺	脾臓	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	膀胱	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	20	28
		移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		島細胞腺腫 (B)	3	6	0	1	0	1	1	1	2	0
		腺房細胞腺腫 (B)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	十二指腸	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
		癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	-	-	-	-	-
		間細胞腫 (B)	1	1	0	2	4	-	-	-	-	-
	卵巢	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	36	32	37	21	28
		悪性顆粒膜細胞腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		莢膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	2	0
		顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	36	32	37	21	28
		ポリープ (B)	-	-	-	-	-	0	1	2	0	1
		ポリープ様腺腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		粘液腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	子宮頸部	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	36	32	35	20	27
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	1
	乳腺	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28
乳頭腫 (B)		0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	
線維腺腫 (B)		1	3	0	1	0	14	15	23	4	13	
嚢腺腫 (B)		2	0	0	1	0	4	5	4	1	4	
腺癌 (M)		0	0	0	0	0	6	4	4	1	1	
皮膚	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28	
	乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	角化棘細胞腫 (B)	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	

- : 該当臓器なし

申請者注 : 申請者が Fisher の直接確率検定 (両側) を実施したが、有意差は認められなかった。

(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保土谷化学工業株式会社にある。

表 2 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
死亡・ 切迫殺	骨格筋	所見\検査動物数	27	36	34	35	22	35	30	37	21	28
		横紋筋腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	足	所見\検査動物数	8	18	12	13	5	5	4	4	2	6
		骨腫 (B)	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	尾	所見\検査動物数	8	11	4	10	3	6	3	3	2	7
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	包皮腺	所見\検査動物数	9	15	9	8	4	-	-	-	-	-
		乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
	顎	所見\検査動物数	1	0	1	0	0	-	-	-	-	-
		エナメル上皮腫 (M)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
		骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
	皮下組織	所見\検査動物数	1	9	7	9	4	5	5	1	1	3
		線維腫 (B)	0	3	1	4	0	0	1	1	0	0
		脂肪腫 (B)	0	1	0	2	0	1	2	0	0	0
		骨腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	4	2	2	0	3	1	0	0	2
	鼻	所見\検査動物数	3	0	0	0	0	0	1	0	0	1
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	胸腔	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
		横紋筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
	脊椎	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		神経線維腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	ジンバル 腺	所見\検査動物数	0	0	2	1	1	0	0	0	1	0
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	2	1	0	0	0	0	1	0
	四肢	所見\検査動物数	0	0	1	1	0	-	-	-	-	-
		乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
		横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
腹腔	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-	
	線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-	
血液	所見\検査動物数	28	36	34	35	23	36	32	37	21	28	
	悪性リンパ腫 (M)	1	3	1	0	2	1	1	2	1	1	
	顆粒球性肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	細網細胞肉腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	
	悪性線維性組織球腫 (M)	0	2	0	2	1	1	1	0	1	0	

- : 該当臓器なし

申請者注 : 申請者が Fisher の直接確率検定 (両側) を実施したが、有意差は認められなかった。

(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保土谷化学工業株式会社にある。

表 2 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
最終 屠殺	脳	所見\検査動物数	19	0	0	0	28	15	0	0	0	22
		神経膠細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		髄膜腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	下垂体	所見\検査動物数	19	4	5	6	28	15	14	8	17	22
		腺腫 (B)	10	4	5	5	7	12	14	7	17	13
		癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	甲状腺	所見\検査動物数	19	0	0	1	28	14	0	0	0	22
		C細胞腺腫 (B)	1	0	0	1	2	2	0	0	0	1
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数	19	2	0	1	28	15	8	4	8	22
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		褐色細胞腫 (B)	3	2*	0	0	4	1	0	0	1	1
	肝臓	所見\検査動物数	19	14	16	15	28	15	19	13	29	22
		血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0
		肝細胞癌 (M)	1	1	1	0	2	0	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	19	14	16	15	28	15	19	13	29	22
		癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	19	1	0	0	28	15	0	0	0	22
		島細胞腺腫 (B)	3	1	0	0	2	1	0	0	0	0
		腺房細胞腺腫 (B)	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	19	14	16	15	28	-	-	-	-	-
		間細胞腫 (B)	0	3	2	2	5	-	-	-	-	-
	卵巢	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	15	5	5	7	22
		莢膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
嚢腺腫 (B)		-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	
子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	15	6	4	11	22	
	ポリ-プ (B)	-	-	-	-	-	0	1	1	4*	1	
	腺癌 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	
子宮頸部	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	15	1	0	1	22	
	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	1	
	ポリ-プ (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	

- : 該当臓器なし

\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$  (Fisher 直接確率検定 (両側)、申請者が検定を実施)

(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保土谷化学工業株式会社にある。

表2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
最終 屠殺	乳腺	所見\検査動物数	19	1	0	3	28	15	16	10	18	21
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	10	12	6	12	10
		囊腺腫 (B)	0	1	0	0	2	3	4	2	3	2
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	3	0	2	1
	皮膚	所見\検査動物数	19	2	1	1	27	15	0	3	4	22
		乳頭腫 (B)	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	足	所見\検査動物数	10	8	5	7	9	2	6	4	6	4
		骨腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	尾	所見\検査動物数	7	3	4	5	5	1	1	3	0	4
		骨腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮下組織	所見\検査動物数	4	2	4	3	4	2	4	0	1	1
		線維腫 (B)	1	0	1	1	0	2	2	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	1	1	0	2	0	1	0	0	1
		線維肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	鼻	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
	耳	所見\検査動物数	2	2	0	0	3	-	-	-	-	-
		乳頭腫 (B)	1	2	0	0	0	-	-	-	-	-
	血液	所見\検査動物数	19	14	16	15	28	15	19	13	29	22
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		顆粒球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
全動物	脳	所見\検査動物数	57	36	34	35	60	60	32	37	21	60
		悪性髄膜腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		神経膠細胞腫 (B)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
		髄膜腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	眼	所見\検査動物数	57	38	41	40	60	60	34	39	21	60
		横紋筋腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		神経線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		神経線維腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

- : 該当臓器なし

申請者注 : 申請者が Fisher の直接確率検定 (両側) を実施したが、有意差は認められなかった。

(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保土谷化学工業株式会社にある。

表 2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
全 動 物	下垂体	所見\検査動物数	55	40	40	41	59	60	47	45	39	60
		腺腫 (B)	21	18	16	18	15	37	40**	34	33*	32
		癌 (M)	2	0	0	1	0	3	2	1	0	4
	甲状腺	所見\検査動物数	57	36	34	36	60	59	32	37	21	60
		濾胞細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		C細胞腺腫 (B)	4	1	2	5	3	4	3	1	0	4
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	2	0	3	2	1	0	1	0	1
	上皮小体	所見\検査動物数	52	36	32	36	55	50	32	37	21	54
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数	57	38	34	37	59	60	41	42	30	60
		皮質腺腫 (B)	2	0	1	0	0	1	0	0	1	1
		褐色細胞腫 (B)	4	5	4	3	5	1	1	0	1	2
	唾液腺	所見\検査動物数	57	36	34	35	60	60	31	37	21	59
		癌 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性混合腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺	所見\検査動物数	50	32	30	34	57	52	30	36	19	58
		胸腺腫 (M)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	57	50	50	50	60	60	51	50	50	60
		癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	57	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		胆管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	1	1	0	0	1	2	1
		肝細胞癌 (M)	1	2	2	1	2	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	57	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	57	50	51	50	60	60	51	50	51	60
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
膀胱	所見\検査動物数	56	36	34	35	60	60	32	37	21	60	
	移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
膵臓	所見\検査動物数	57	37	34	35	60	60	32	37	21	60	
	島細胞腺腫 (B)	6	6	0	1	2	2	1	1	2	0	
	腺房細胞腺腫 (B)	2	1	0	1	1	0	0	0	0	0	
十二指腸	所見\検査動物数	57	36	34	35	60	60	32	37	21	60	
	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$  (Fisher 直接確率検定 (両側)、申請者が検定を実施)

(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保土谷化学工業株式会社にある。

表 2 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
全 動 物	空腸	所見\検査動物数	57	36	34	35	60	60	32	37	21	60
		癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	57	50	50	50	60	-	-	-	-	-
		間細胞腫 (B)	1	4	2	4	9*#	-	-	-	-	-
	卵巢	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	60	37	42	29	60
		悪性顆粒膜細胞腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		莢膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	2	1
		顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	1	0
		嚢腺腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	60	38	41	32	60
		ポリプ (B)	-	-	-	-	-	1	2	3	4*	2
		ポリプ様腺腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		粘液腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	子宮頸部	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	60	33	35	21	59
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	1	0	1
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	1
		ポリプ (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	乳腺	所見\検査動物数	57	37	34	38	60	60	50	49	41	59
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	3	0	0	0	1
		線維腺腫 (B)	1	3	0	1	0	27	27	29	17	23
		嚢腺腫 (B)	2	1	0	1	2	7	9	6	4	6
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	8	7	4	3	2
	皮膚	所見\検査動物数	57	38	35	36	59	60	33	42	26	60
		乳頭腫 (B)	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	1	2	0	2	1	0	0	0	0	0
骨格筋	所見\検査動物数	46	36	34	35	50	50	30	37	21	50	
	横紋筋腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
足	所見\検査動物数	19	26	20	21	15	7	10	8	8	10	
	骨腫 (B)	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	
	乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
尾	所見\検査動物数	16	14	8	15	9	7	4	6	2	11	
	骨腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	
包皮腺	所見\検査動物数	15	25	14	16	14	-	-	-	-	-	
	乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-	

- : 該当臓器なし

\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$  (Fisher 直接確率検定 (両側)、申請者が検定を実施)

# :  $p < 0.05$ , ## :  $p < 0.01$  (Cochran-Armitage 傾向検定 + Fisher-Irwin 正確検定)

(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保土谷化学工業株式会社にある。

表 2 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
全動物	顎	所見\検査動物数	1	0	1	0	0	-	-	-	-	-
		エナメル上皮腫 (M)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
		骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
	皮下組織	所見\検査動物数	5	12	11	12	8	7	9	1	2	4
		線維腫 (B)	1	3	2	5	0	2	3	1	0	0
		脂肪腫 (B)	0	2	1	2	2	1	3	0	0	1
		骨腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	1	4	2	3	0	3	2	0	0	2
	鼻	所見\検査動物数	3	0	0	0	1	0	1	0	0	1
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	耳	所見\検査動物数	2	2	0	1	3	-	-	-	-	-
		乳頭腫 (B)	1	2	0	0	0	-	-	-	-	-
	胸腔	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		横紋筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脊椎	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		神経線維腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	ジンバル腺	所見\検査動物数	0	0	2	1	1	0	0	0	1	0
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	2	1	0	0	0	0	1	0
	四肢	所見\検査動物数	0	0	1	1	0	-	-	-	-	-
		乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
		横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
	腹腔	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
	血液	所見\検査動物数	57	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		悪性リンパ腫 (M)	1	3	1	0	3	1	1	2	1	1
顆粒球性肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
細網細胞肉腫 (M)		2	0	2	1	0	0	0	0	0	0	
悪性線維性組織球腫 (M)		0	3	0	2	2	1	1	0	1	0	
合計	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	
	腫瘍数	良性	52	52	31	51	51	89	95	81	68	80
		悪性	11	15	12	12	11	17	14	9	7	12
	腫瘍総数		63	67	43	63	62	106	109	90	75	92
	担腫瘍動物数	良性	32	27	25	31	29	46	49	44	39	41
		悪性	11	14	11	11	11	16	12	9	7	10
担腫瘍動物数		38	36	32	37	33	52	50	46	41	45	

- : 該当臓器なし

申請者注 : 申請者が Fisher の直接確率検定 (両側) を実施したが、有意差は認められなかった。

(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保土谷化学工業株式会社にある。

2) ラットを用いた混餌投与による慢性毒性/発がん性併合試験

(資料 No. 18)

文献名 : Toxicology and Applied Pharmacology、  
659-673、1960 年

(試験機関 : バージニア医科大学薬理学科/  
ニューヨーク州立大学医学部病理学科)

検体の純度 :

試験動物 : アルビノラット、1 群雌雄各 25 匹、開始時週齢不明

試験期間 : 24 カ月間

試験方法 : 検体をコーン油に溶解し 20% 溶液として、0、200、2000 及び 20000 ppm の濃度で飼料に混入し、24 カ月間にわたって自由摂取させた。

用量設定根拠 ; Westrick らがラットを用い 0、310、1250、5000、20000 ppm の投与量で実施した 90 日間反復混餌投与毒性試験 (1954 年実施、未発表データ) の結果、検体処理群で体重増加量及び摂餌量の増加、1250 ppm 以上の処理群で肝臓重量の有意な増加がみられるのみで、特に毒性を示唆するような変化はみられなかった。従って、本試験の投与量を 0、200、2000 及び 20000 ppm とした。

観察・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。

一般状態の変化は認められなかった。

投与終了時の死亡率 (%) を下表に示す。

投与群 (ppm)	0	200	2000	20000
雄	76	76	80	96
雌	72	72	84	88

統計解析未実施

2000 ppm 以上の投与群で雌雄とも死亡率の増加がみられた。

体重変化 ; 投与開始から週 1 回体重を測定した。

投与期間中の体重推移を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

性別	雄			雌		
	200	2000	20000	200	2000	20000
投与量 (ppm)						
投与 1 週			79**			86**
投与 5 週			85**			92**
投与 10 週			88**			88**
投与 26 週			89**			90**
投与 52 週			93**			87**
投与 78 週			91**			79**
投与 104 週			(99)			(88)

\*\*p<0.01 (統計手法不明)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

() 内の数値は参考値を示す。

20000 ppm 投与群雌雄では、全期間を通じて体重増加抑制が認められた。  
その他の群では対照群と同等であった。

摂餌量；摂餌量を 3 日ごと測定し、1、3、6、12 及び 24 ヶ月目に集計し、キログラム当たりの摂餌量を算出した。

投与期間中の摂餌量推移を下表に示す。

性別	雄			雌		
	200	2000	20000	200	2000	20000
投与量 (ppm)						
投与 1 ヶ月			122**			106*
投与 3 ヶ月			(100)			(102)
投与 6 ヶ月			114*			113*
投与 12 ヶ月			110*	111*		111*
投与 24 ヶ月			(82)			(114)

\*p<0.05, \*\*p<0.01 (統計手法不明)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

() 内の数値は参考値を示す。

20000 ppm 投与群雌雄で摂餌量の増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

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)		200	2000	20000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	9.3	92.7	1005.3
	雌	11.3	111.1	1184.0

[申請者注]申請者が、投与後 1、3、6、12 及び 24 ヶ月の平均摂取量 (g/kg 体重/3 days) から各月の検体摂取量を算出し、それらを平均することにより導き出した。

血液学的検査：投与後 3 ヶ月ごとに各群雌雄各 5 または 10 匹について、採血し以下の項目を検査した。

ヘモグロビン量、ヘマトクリット、白血球数、白血球百分率

20000 ppm 投与群雄では 3 ヶ月目以降、ヘモグロビン量、ヘマトクリットの減少が認められた。

その他の群に変化は認められなかった。

尿検査：投与後 3 ヶ月ごとに各群雌雄各 5 匹について、採尿し以下の項目を検査した。

糖、蛋白

投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量：投与終了時の全生存動物の以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

肝臓、腎臓、脾臓、心臓、精巣

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

対照群に対する対体重比 (%) を下表に示す。

性	雄			雌		
	200	2000	20000	200	2000	20000
投与群 (ppm)	200	2000	20000	200	2000	20000
動物数	6	5	1	7	4	3
肝臓	93	93	146	97	99	126
腎臓	86	77	92	94	106	104
心臓	103	100	121	100	106	117
脾臓	115	130	785	90	150	382
精巣	103	84	148			

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

20000 ppm 群雌雄で肝臓及び脾臓、及び同群の精巣で対体重比重量の増加傾向が認められたが、検査動物数の数が少ないことから、毒性的変化であるかどうかは明らかでなかった。

病理組織学的検査：死亡動物及び投与終了時の全生存動物について、以下の臓器を 10%リン酸緩衝ホルマリン液に保存固定、パラフィン包埋し、病理組織標本を作製し検鏡した。

肝臓、腎臓、脾臓、脳、肺、心臓、副腎、甲状腺、胃、腸管、膵臓、生殖腺、膀胱、骨髄、筋、皮膚

投与に関連した非腫瘍性及び腫瘍性病変は認められなかった。

腫瘍発生の総括を下表に示した。

性	雄				雌			
	0	200	2000	20000	0	200	2000	20000
投与群(ppm)	0	200	2000	20000	0	200	2000	20000
動物数	24	23	24	24	22	24	22	25
腫瘍総数	2	1	2	3	7	2	4	1
担腫瘍動物数	2	1	2	3	4	2	3	1

以上の結果、20000 ppm 群雌雄に死亡率の増加、体重増加抑制、摂餌量の増加、また同群雄でヘモグロビン量及びヘマトクリットの減少が認められ、2000 ppm 群雌雄においても死亡率の増加がみられたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄 9.3 mg/kg/日、雌 11.3 mg/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保土谷化学工業株式会社にある。

[申請者注] 雌雄の 20000 ppm 投与群において、投与 1 週から体重増加抑制が認められたことから、本試験の ARfD 評価のための無毒性量は、雌雄とも 2000 ppm (雄 92.7 mg/kg/日、雌 111.1 mg/kg/日) と判断する。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

表〔腫瘍性病変〕

臓器	性	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	200	2000	20000	0	200	2000	20000
所見									
検査動物数		24	23	24	24	22	24	22	25
肺	悪性リンパ腫 [M]					1			
	リンパ肉腫 [M]	1					1		
	乳頭腺腫 [B]				1				
肝臓	悪性リンパ腫 [M]					1		1	
腎臓	悪性リンパ腫 [M]					1		1	
脾臓	悪性リンパ腫 [M]				1	1			
甲状腺	腺腫 [B]							1	
横隔膜	悪性リンパ腫 [M]			1					
	肉芽腫 [B]		1						
腹腔	平滑筋肉腫 [M]				1				
皮膚	皮下線維腫 [B]					2	1		
	細網肉腫 [M]	1							
	皮下腫瘍 [M]			1					
乳腺	線維腫 [B]					1			
卵巣	顆粒膜細胞腫 [B]								1
骨盤	腫瘍 [M]							1	

[B]：良性腫瘍、[M]：悪性腫瘍

申請者が Fisher の直接確率検定を実施：統計学的有意差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保土谷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及び内容の責任は保土谷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及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

3) マウスを用いた混餌投与による発がん性試験

(資料 No.19)

試験機関：

報告書作成年：1976年

検体の純度： %

供試動物： CD-1系マウス、1群雌雄各60匹、開始時5~7週齢、  
投与12ヶ月目に各群雌雄各10匹を中間屠殺した。

投与期間： 18カ月間（1974年10月9日~1976年4月7日）

投与方法： 検体を0、200、1200及び6000ppmの濃度で飼料に混入し、18カ月間にわたって自由摂取させた。

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。

検体投与に起因するような一般状態の変化は認められなかった。

投与終了時の死亡率（%）を下表に示す。

投与群 (ppm)	0	200	1200	6000
雄	58	74	62	70
雌	28	28	24	46

中間屠殺動物（各群雌雄10例）は除く。

体重変化；投与開始から12週目までは週1回、以降1ヶ月に1回体重を測定した。

投与期間中の体重推移を下表に示す。

性別	雄			雌		
	200	1200	6000	200	1200	6000
投与1ヶ月			95*			(97)
投与3ヶ月			95*			94**
投与6ヶ月			(99)			94*
投与12ヶ月			(97)			91**
投与18ヶ月			93*			(100)

t検定、\*p<0.05, \*\*p<0.01（申請者が統計解析を実施）

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

( ) 内の数値は参考値を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

6000 ppm 投与群雌雄では、全期間を通じて体重増加抑制が認められ、有意差も散見された。ただし、その程度は投与初期を含めて僅かであった。

1200 および 200 ppm 群については、対照群とほぼ同様に推移した。

摂餌量；投与開始から 12 週目までは週 1 回、以降 1 ヶ月に 1 回測定した。

投与開始後 6 ヶ月間は雌雄の摂餌量を一括して測定し、以降は雌雄別に測定した。

摂餌量は全投与群で対照群と同様であった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		200	1200	6000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	25.3	150.2	807.4
	雌	31.0	180.7	988.7

血液学的検査；投与 12 及び 18 ヶ月目に各群 10 匹について、採血し以下の項目を検査した。

赤血球数、ヘモグロビン量、白血球数、ヘマトクリット、白血球百分率

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。

性	雄						雌					
	200		1200		6000		200		1200		6000	
投与群 (ppm)	12	18	12	18	12	18	12	18	12	18	12	18
ヘモグロビン量					↑ 106	↑ 116						↑ 120
ヘマトクリット						↑ 113						↑ 114

t 検定、↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01 (申請者が統計解析を実施)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

6000 ppm 投与群雌雄に、ヘモグロビン量及びヘマトクリットの有意な増加がみられた。

1200 ppm 以下の群に投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

血液生化学的検査：投与 12 及び 18 ヶ月目に各群 10 匹について、採血し以下の項目を検査した。

GPT、アルカリホスファターゼ

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。

性	雄						雌					
	200		1200		6000		200		1200		6000	
投与群 (ppm)												
検査時期 (月)	12	18	12	18	12	18	12	18	12	18	12	18
GPT	↑163		↑197		↑200							

t 検定、↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (申請者が統計解析を実施)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

GPT が投与 12 ヶ月目の雄でのみ全投与群で対照群に比して有意に高かった。  
その他には、変化は認められなかった。

尿検査：投与 12 及び 18 ヶ月目に各群 10 匹について、以下の項目を検査した。

pH、アルブミン、糖、ウロビリノーゲン、比重、沈査

投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量：投与 12 ヶ月目の中間屠殺動物及び投与終了時の全生存動物の以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳、精巣、卵巣

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

対照群と比較し、統計学的有意差の認められた臓器を下表に示す。

性		雄						雌					
投与群 (ppm)		200		1200		6000		200		1200		6000	
検査時期 (月)		12	18	12	18	12	18	12	18	12	18	12	18
最終体重						↓93	↓93	↓95		↓95		↓91	
肝臓	絶対												
	対体重比		↓83								↓74		
腎臓	絶対							↓80					
	対体重比												
脾臓	絶対					↑169	↑160					↑163	
	対体重比						↑156					↑165	↑132
心臓	絶対					↑128							
	対体重比					↑138							

t検定、↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

6000 ppm 群雌雄に、脾臓の絶対及び対体重比の有意な増加及び増加傾向が認められた。

〔申請者注〕6000 ppm 群雄の心臓の絶対及び対体重比の有意な増加が、投与 12 ヶ月目に認められたが、投与 18 ヶ月目には認められなかった。  
その他散見された有意差は、いずれも用量相関性はみられず散発的であり、投与の影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査：12 ヶ月中間屠殺動物、投与終了時の全生存動物について、剖検を行った。

最終屠殺時の 6000 ppm 群において腹腔内臓器及び口腔に顕著な暗赤色化が認められた。その他には異常は認められなかった。

病理組織学的検査：12 ヶ月中間屠殺動物については対照群及び 6000 ppm 群、並びに投与終了時の全生存動物について、以下の臓器を 10%リン酸緩衝ホルマリン液に保存固定、パラフィン包埋し、病理組織標本を作製し検鏡した。

肝臓、腎臓、脾臓、脳、肺、心臓、副腎、精巣、卵巣、胸腺、顎下腺、甲状腺、上皮小体、骨格筋、下垂体、膵臓、胃、十二指腸、空腸、盲腸、結腸、膀胱、気管、顎下腺、リンパ節、前立腺、精囊、子宮、眼球、脊髄及び肉眼的異常組織

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

#### 非腫瘍性病変（12ヶ月中間屠殺群）

中間屠殺における主な非腫瘍性変化は、肝臓及び脾臓における髄外造血、アミロイド変性、腎臓の間質に小円形細胞浸潤、肺の慢性肺炎等が認められた。

これらの変化は対照群を含む各群に認められ、いずれも自然発生的または加齢に起因する変化と考えられ、投与に起因した変化とは考えられなかった。

#### 非腫瘍性病変（最終屠殺群）

最終屠殺動物においても中間屠殺と同様な病変が認められた。

これらの変化は対照群を含む各群に認められ、いずれも自然発生的または加齢に起因する変化と考えられ、投与に起因した変化とは考えられなかった。

#### 腫瘍性病変（最終屠殺群）

いずれの投与群にも投与に関連した変化は認められなかった。

腫瘍発生の総括を下表に示した。

性	雄				雌			
	0	200	1200	6000	0	200	1200	6000
投与群 (ppm)	0	200	1200	6000	0	200	1200	6000
動物数	44	37	38	38	44	45	43	41
腫瘍総数	25	19	11	11	28	59	14	20
担腫瘍動物数	15	11	9	4	12	13	6	10



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

以上の結果、6000 ppm 群雌雄に体重増加抑制、ヘモグロビン量及びヘマトクリットの増加、脾臓重量の増加が認められ、6000 ppm 群雌で病理組織学的変化として肺にうっ血、肺泡マクロファージ集簇及びアミロイド症が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1200 ppm（雄 150.2 mg/kg/日、雌 180.7 mg/kg/日）と判断される。

また、催腫瘍性はないものと判断される。

〔申請者注〕雌雄の 6000 ppm 投与群において体重増加抑制がみられたが、投与初期も含めてその程度は僅かであったため、急性影響に関連する異常とは判断しなかった。従って、本試験の ARfD 評価のための無毒性量は、雌雄とも最高投与量の 6000 ppm 以上と判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

非腫瘍性病変—中間屠殺群（投与 12 ヶ月目）

検査時期	臓器	性	雄		雌	
		投与群 (ppm)	0	6000	0	6000
		所見				
中間屠殺	検査動物数		10	10	10	10
	肝臓	髓外造血	3	2	8	5
		小肉芽巢	1		5	1
		アミロイド症	6	4	2	1
	腎臓	間質小円形細胞浸潤	9	8	8	9
		アミロイド症	3	3	2	3
	肺	肺炎	9	10	10	10
	脾臓	髓外造血	2	7	3	10**
		アミロイド症	3	4		3
	心臓	アミロイド症	2	3	2	2
	胃	アミロイド症	2	3	4	7
	気管	気管支炎	10	10	8	10
	子宮	アミロイド症			6	9

申請者が Fisher の直接確率検定を実施： \* :  $p < 0.05$ 、\*\* :  $p < 0.01$

非腫瘍性病変—死亡切迫屠殺動物

検査時期	臓器	性	雄				雌			
		投与群 (ppm)	0	200	1200	6000	0	200	1200	6000
		所見								
死亡切迫屠殺	動物数		29	37	31	35	14	14	12	23
	検査動物数		23	24	19	23	8	9	5	14
	肝臓	髓外造血	6	1		1	1	2		1
		アミロイド症	16	11	10	12	7	3	5	9
	腎臓	間質小円形細胞浸潤	5	5	4	8	2	5	1	6
		慢性腎炎	15	10	10	10	5	1	3	3
		アミロイド症	19	17	15	16	7	5	5	11
	脾臓	髓外造血	3	6	8	7	2	3	1	5
		アミロイド症	11	8	14	11	6	2	4	8
	肺	肺炎	12	17	9	9	6	5	4	6
		うっ血	4	4	5	3				
		肺泡マクロファージ集簇	1	5	1	1	1	1	1	3
		アミロイド症	10	11	6	8	3	2	2	4
	精巣	アミロイド症	9	6	4	10				
	卵巣	アミロイド症					5	6	2	8

申請者が Fisher の直接確率検定を実施：統計学的有意差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保土谷化学工業株式会社にある。

非腫瘍性病変—最終屠殺動物

検査時期	臓器	性	雄				雌					
		投与群 (ppm)	0	200	1200	6000	0	200	1200	6000		
		所見										
最終屠殺	検査動物数		21	13	19	15	36	36	38	27		
	肝臓	髄外造血	10	5	10	6	21	27	31	23		
		アミロイド症	18	12	16	11	36	34	34	25		
		小肉芽巣	6	3	2	5	8	9	11	3		
	腎臓	間質小円形細胞浸潤	11	6	12	7	15	20	24	10		
		慢性腎炎	11	6	8	6	20	14	14	18		
		アミロイド症	20	13	18	11	36	34	37	25		
	脾臓	髄外造血	9	6	13	14**	25	26	27	23		
		アミロイド症	15	7	12	9	25	21	23	20		
	肺	肺炎	20	13	18	15	32	31	37	26		
		うっ血	2	4	1	3	7	9	11	12*		
		肺胞マクロファージ集簇	4	5	6	2	6	5	37**	26**		
		アミロイド症	10	8	14	4	6	11	9	14**		
	心臓	アミロイド症	10	6	12	9	23	23	28	16		
	気管	気管支炎	18	7	18	14	31	28	27	24		
	甲状腺	アミロイド症	9	3	8	5	24	24	24	16		
	副腎	アミロイド症	18	10	13	10	32	29	31	23		
精巣	アミロイド症	10	6	8	10							
卵巣	アミロイド症					21	28	30	19			

申請者が Fisher の直接確率検定を実施： \* : p<0.05、\*\* : p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

非腫瘍性病変—全動物

検査時期	臓器	性	雄				雌				
		投与群 (ppm)	0	200	1200	6000	0	200	1200	6000	
全動物	動物数			50	50	50	50	50	50	50	50
	検査動物数			43	37	38	38	44	45	43	41
	肝臓	髄外造血		16	6	10	7	22	29	31	24
		アミロイド症		34	33	26	23	43	37	39	34
		小肉芽巣		6	3	2	5	8	9	11	3
	腎臓	間質小円形細胞浸潤		16	11	16	15	17	25	25	16
		慢性腎炎		26	16	18	16	25	15	17	21
		アミロイド症		39	30	33	27	43	39	42	36
	脾臓	髄外造血		12	12	21**	21**	27	29	28	28
		アミロイド症		26	15	26	20	31	23	27	28
	肺	肺炎		32	30	27	24	38	36	41	32
		うっ血		6	8	6	6	7	9	11	12
		肺胞マクロファージ集簇		5	10	7	3	7	6	38**	29**
		アミロイド症		20	19	20	12	9	13	11	18*
	心臓	アミロイド症		10	6	12	9	23	23	28	16
	気管	気管支炎		18	7	18	14	31	28	27	24
	甲状腺	アミロイド症		9	3	8	5	24	24	24	16
	副腎	アミロイド症		18	10	13	10	32	29	31	23
	精巣	アミロイド症		19	12	12	20				
	卵巣	アミロイド症						26	34	32	27

申請者が Fisher の直接確率検定を実施： \* : p<0.05、\*\* : p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変—死亡切迫屠殺動物

検査時期	臓器	性	雄				雌			
		投与群(ppm) 所見	0	200	1200	6000	0	200	1200	6000
死亡切迫屠殺	動物数		29	37	31	35	14	14	12	23
	検査動物数		23	24	19	23	8	9	5	14
	肺	肺胞腺腫 [B]	2	4	3	1	1			1
		肺胞腺癌 [M]						1		1
	脾臓	リンパ肉腫 [M]		1	1	2	1	1	1	1
		細網細胞肉腫 [M]	2							
	皮膚	血管肉腫 [M]				1				
	乳腺	腺腫 [B]							1	
リンパ節	リンパ肉腫 [M]		1				2		1	

[B]: 良性腫瘍、[M]: 悪性腫瘍

申請者が Fisher の直接確率検定を実施: 統計学的有意差は認められなかった。

腫瘍性病変—最終屠殺動物

検査時期	臓器	性	雄				雌			
		投与群(ppm) 所見	0	200	1200	6000	0	200	1200	6000
最終屠殺	検査動物数		21	13	19	15	36	36	38	27
	肺	肺胞腺腫 [B]	8	3	3	1	3		3	4
		リンパ肉腫 [M]		1						1
	脾臓	細網細胞肉腫 [M]						4		
		血管肉腫 [M]		1						
		血管腫 [B]					1			
	空腸	粘膜血管腫 [B]						1		
	膀胱	移行上皮癌 [M]					1			
	卵巣	血管腫 [B]					1	1		
	子宮	内膜血管肉腫 [M]					1			2
	腸間膜	血管腫 [B]							1	
		細網細胞肉腫 [M]						1		
	大腿骨	細網細胞肉腫 [M]								1

[B]: 良性腫瘍、[M]: 悪性腫瘍

申請者が Fisher の直接確率検定を実施: 統計学的有意差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保土谷化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変—全動物

検査時期	臓器	性	雄				雌			
		投与群(ppm) 所見	0	200	1200	6000	0	200	1200	6000
全動物	動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
	検査動物数		44	37	38	44	44	45	43	41
	肺	肺胞腺腫 [B]	10	7	6	2	4		3	5
		肺胞腺癌 [M]						1		1
	脾臓	リンパ肉腫 [M]		2	1	2	1	1	1	2
		細網細胞肉腫 [M]	2					4		
		血管肉腫 [M]		1						
		血管腫 [B]					1			
	空腸	粘膜血管腫 [B]						1		
	膀胱	移行上皮癌 [M]					1			
	皮膚	血管肉腫 [M]				1				
	乳腺	腺腫 [B]							1	
	卵巣	血管腫 [B]					1	1		
	子宮	内膜血管肉腫 [M]					1			2
	腸間膜	血管腫 [B]							1	
		細網細胞肉腫 [M]						1		
	リンパ節	リンパ肉腫 [M]		1				2		1
		細網細胞肉腫 [M]								
	大腿骨	細網細胞肉腫 [M]								1

[B]：良性腫瘍、[M]：悪性腫瘍

申請者が Fisher の直接確率検定を実施：統計学的有意差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保土谷化学工業株式会社にある。

4) イヌを用いた混餌投与による1年間反復経口投与毒性試験

(資料 No. 20)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体純度: %

供試動物: 純血種ビーグル犬、1群雌雄各4匹、投与開始時月齢: 約7ヵ月齢、

投与開始時体重; 雄 9.6~14.8 kg、雌 8.1~13.3 kg

投与期間: 60週 (1990年5月24日~1991年7月19日)

投与方法: 検体をコーンオイルに溶解して、投与量が0、5、50、350および500 mg/kg/日となるように飼料に混入し、60週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は週1回の頻度で調製した。

投与量設定根拠;

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を1日2回観察した。

投与146日目(試験21週目)にしばしば激しい間代性強直性痙攣がみられた50 mg/kg/day 群の1例を安楽死させた。この間代性強直性痙攣と検体投与との関連性は不明であるが、投与に関連した影響であった可能性は除外できなかった。

その他に、検体投与に関連した所見は認められなかった。350および500 mg/kg/day 群の数例で、検体混合飼料の嗜好性低下による摂餌量減少に起因する削瘦が認められた。

体重変化; 全動物の体重を投与期間中は週1回測定し、初回投与日および剖検前にも測定した。

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保土谷化学工業株式会社にある。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)									
		雄					雌				
		0	5	50	350	500	0	5	50	350	500
累積 体重 増加量 (kg)	1	0.12	0.23	-0.03	↓-0.92	↓-1.31	0.04	0.09	0.06	↓-1.21	↓-1.04
	2	0.22	0.41	0.16	-0.92	↓-1.94	0.05	0.17	0.28	↓-1.49	↓-1.79
	3	0.39	0.61	0.26	-0.76	↓-2.51	-0.06	0.21	0.13	-1.38	↓-2.36
	4	0.37	0.65	0.33	-0.44	-1.25	0.25	0.47	0.33	-0.73	↓-1.21
	8	1.17	1.22	1.10	0.19	↓-0.44	0.49	0.82	0.53	-0.13	0.57
	10	1.03	1.30	0.96	0.36	↓-0.36	0.56	0.84	0.56	-0.14	0.71
	11	1.13	1.15	0.91	0.35	↓-0.41	0.59	0.75	0.50	-0.25	0.65
	12	1.29	1.37	1.18	0.55	↓-0.17	0.67	0.79	0.55	-0.15	0.75
	13	1.40	1.39	1.04	0.62	↓-0.37	0.50	0.74	0.49	-0.23	0.52
	23	1.86	1.98	1.58	0.99	↓0.14	0.89	0.60	1.05	0.61	1.51
	24	1.65	1.70	1.18	0.76	↓-0.25	0.60	0.32	0.90	0.51	0.93
	25	1.70	1.70	1.17	0.85	↓-0.03	0.45	0.31	0.84	0.46	0.89
60	2.72	2.41	2.30	1.71	↓0.32	2.01	3.01	1.54	1.30	1.44	

統計学的有意差：↑↓：p < 0.05、↑↓↓：p < 0.01 (Dunnett 検定)

体重に検体投与に関連した影響は認められなかった。

350 および 500 mg/kg/day 群において、検体混合飼料の嗜好性低下による間接的な体重の変化がみられた。体重の統計学的な低下はみられなかったが、試験開始後 4 週間の 500 mg/kg/day 群の体重に低下傾向がみられた。飼料中検体濃度を調節した後は、体重は増加した。

摂餌量；全動物については、6 日間の摂餌量から 1 日平均摂餌量を算出し、1 週間毎に集計した。

350 および 500 mg/kg/day 群では、飼料の嗜好性に問題がみられ、摂餌量が減少した。

350 mg/kg/day 群の摂餌量は試験 1 週目にきわめて少なかったが、翌週から摂食し始め、過剰摂食（リバウンド作用）がみられた。500 mg/kg/day 群では、試験開始後 3 週間の摂餌量がきわめて少なかったため、4 週目に飼料中検体濃度を減量し、その後は漸次増量することによって嗜好性の問題は解消した。

これら投与初期の摂餌量を次表に示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)							
		雄				雌			
		5	50	350	500	5	50	350	500
摂餌量	1	107	95	44	13	97	90	17	22
	2	113	95	90	40	100	98	81	33
	3	113	92	93	31	96	83	90	26
	4	104	92	116	156	92	81	105	143
	5	119	93	146	142	92	82	95	135
	6	94	94	113	109	95	83	91	109
	7	108	92	86	98	94	83	85	84
	8	110	92	78	57	93	80	85	85
	9	113	99	119	109	83	82	81	86

Dunnnett 検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

検体摂取量；投与期間中の実際の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (mg/kg/日)		5	50	350	500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	5.5	50.9	351.9	465.2
	雌	5.0	51.6	365.0	447.8

血液学的検査；試験開始前ならびに投与 9、13、26、52 および 60 週目に全動物を対象として、  
一晩絶食後に頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、  
平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、白血球分類、  
血小板数

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)							
		雄				雌			
		5	50	350	500	5	50	350	500
赤血球数	9	99	98	↓79	↓79	104	98	↓77	↓83
	13	108	107	↓83	↓82	96	96	↓77	↓79
	26	104	109	↓83	↓83	99	94	↓77	84
	60	104	99	82	82	113	107	↓78	85

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)							
		雄				雌			
		5	50	350	500	5	50	350	500
ヘモグロビン	9	97	98	↓79	↓84	104	99	↓79	↓86
	13	104	103	↓85	↓86	96	97	↓79	↓80
	26	101	104	↓82	↓86	97	93	↓77	83
	60	101	97	83	84	109	103	↓78	83
ヘマトクリット 値	9	97	98	↓82	↓87	103	98	↓81	↓88
	13	104	104	86	88	95	96	↓80	↓82
	26	101	105	↓86	89	98	93	↓80	86
	60	100	97	87	87	111	104	↓81	87
MCV	9	98	100	105	↑110	99	99	104	105
	13	96	98	104	↑107	99	100	104	↑105
	26	97	97	103	↑108	100	100	105	103
MCHC	9	101	100	↓97	↓96	101	101	97	98
	13	99	99	98	↓97	101	100	99	↓97
	26	100	99	↓96	↓96	99	100	↓96	↓97
	52	101	99	98	↓95	100	101	98	97
	60	101	99	↓94	↓96	99	99	97	↓96
血小板数	9	105	108	↑192	↑185	101	112	↑171	↑192
	13	106	111	↑220	↑210	94	113	↑167	↑210
	26	102	108	↑206	↑221	93	99	↑148	↑181
	52	106	126	↑208	↑209	105	104	157	↑188
	60	129	132	↑240	↑211	98	119	133	↑217
白血球数	13	106	90	114	↑142	87	87	95	114
単球数	13	200	↑275	225	35	442	400	375	100
好酸球数	26	300	↑740	200	660	95	116	143	130
	60	156	↑389	294	194	125	83	83	145

統計学的有意差：↑↓：p < 0.05、↑↓：p < 0.01 (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

投与に関連した影響として、350 mg/kg/day および 500 mg/kg/day 群で、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値および MCHC の有意な低値、ならびに血小板数および MCV の有意な高値あるいは高値傾向がみられ、これらの変化には用量相関性が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

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。

血液尿素窒素、血糖、クレアチニン、総蛋白、塩素、ナトリウム、カリウム、総ビリルビン、総コレステロール、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、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)、クレアチンホスフォキナーゼ、カルシウム、リン、コリンエステラーゼ。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)							
		雄				雌			
		5	50	350	500	5	50	350	500
総コレステ ロール	9	102	99	↑167	↑155	103	114	↑189	↑194
	13	105	96	↑171	↑162	109	120	↑184	↑185
	26	98	86	↑161	↑151	95	136	↑181	↑177
	52	98	94	↑168	↑154	73	70	114	126
	60	100	94	↑175	↑161	96	97	↑139	↑177
血糖	9	92	93	91	↓87	93	97	88	91
	26	96	93	95	↓84	94	99	88	87
	52	95	91	91	97	93	92	↓80	↓74
総ビリルビン	9	100	150	200	200	133	100	133	↑200
	52	100	100	100	150	100	75	125	↑175
総蛋白	52	97	103	109	↑115	96	106	107	103
アルブミン	9	103	100	103	103	103	↑110	107	↑121
	13	103	103	103	100	97	103	103	↑107
A/G 比	9	113	100	100	100	129	↑143	114	↑143
塩素	60	102	102	99	97	99	99	97	↓95
カリウム	9	100	102	102	106	110	105	119	↑126

統計学的有意差：↑↓：p < 0.05、↑↓：p < 0.01 (Dunnnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

投与 9、13、26、52 および 60 週目に、350 および 500 mg/kg/day 群で血清コレステロールの用量相関性を伴った有意な高値が認められた。

その他の統計学的に有意な変化は用量相関性がない、あるいは一貫性がないことから、検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

TSH 刺激試験；試験開始前ならびに試験 14、26、54 および 60 週目に全動物を対象として、甲状腺刺激ホルモン (TSH) 投与直前に血清を採取し、トリヨードチロニン (T3) およびサイロキシン (T4) を測定し、TSH 投与 4 時間後に再度血清を採取して、T4 を測定した。

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。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)							
		雄				雌			
		5	50	350	500	5	50	350	500
TSH 刺激前 T3	14	98	124	75	71	119	74	↓62	↓55
	54	67	75	↓50	↓49	180	136	189	82
	60	81	94	↓53	↓63	↑141	123	82	96
TSH 刺激前 T4	26	85	80	109	86	↑169	134	125	128
TSH 刺激後 T4	14	88	↓72	↓56	↓53	↑156	67	60	68
	26	100	79	68	↓57	138	81	73	81
	54	104	77	70	↓61	115	↓62	↓60	70
	60	106	74	↓68	↓66	128	71	67	72

統計学的有意差：↑↓：p < 0.05、↑↓：p < 0.01 (Dunnnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものを。

投与 54 および 60 週目に、350 および 500 mg/kg/day 群の雄で T3 の有意な低値が認められ、また投与 14 週目に 50、350 および 500 mg/kg/day 群の雌で T3 の低値傾向が認められた。これらは検体投与に関連した影響と考えられた。

TSH 刺激 4 時間後の血清中 T4 については、投与 14 週目に 50、350 および 500 mg/kg/day 群の雄で有意な低値が、50、350 および 500 mg/kg/day 群の雌で低値傾向が認められた。また、投与 26、54 および 60 週目には、TSH 刺激 4 時間後の T4 値に 500 mg/kg/day 群の雄で対照群に比して有意な低値が認められ、投与 60 週目には、350 mg/kg/day 群の雄でも有意な低値が認められた。50、350 および 500 mg/kg/day 群の雌には、有意差はほとんどみられなかったものの、低値傾向がみられた。これらの変化は、検体投与に関連した二次的な甲状腺機能低下を示唆するものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

尿検査；試験開始前ならびに試験 13、26 および 60 週目に全動物を対象として、一晚採取した尿について以下の項目を検査した。

外観、比重、蛋白、ビリルビン、ウロビリノーゲン、沈渣、pH、グルコース、ケトン体、潜血、白血球

投与に関連した一貫性のある明らかな変化は認められなかった。

眼科学的検査；試験開始前および最終屠殺前には全動物について検査した。

検体投与に関連した所見は認められなかった。

臓器重量；最終屠殺時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。なお、動物は屠殺前に一晚絶食させた。

副腎、脳（脳幹を含む）、心臓、甲状腺、肝臓、脾臓、腎臓、下垂体、精巣、精巣上体、卵巣

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。

項目		投与量 (mg/kg/日)							
		雄				雌			
		5	50	350	500	5	50	350	500
肝臓	重量	103	96	124	131	93	103	135	↑149
	対体重比	106	105	↑144	↑154	95	120	↑155	↑151
甲状腺	重量	114	↑195	↑306	↑226	121	↑231	↑394	↑422
	対体重比	120	↑212	↑351	↑269	126	↑265	↑447	↑418

統計学的有意差：↑↓：p < 0.05、↑↓：p < 0.01 (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

50、350 および 500 mg/kg/day 群で、甲状腺の絶対重量および対体重比の有意な高値が認められた。350 および 500 mg/kg/day 群でみられた肝臓重量（絶対重量および対体重比）の高値も検体投与に関連した変化と考えられた。

肉眼的病理検査；切迫屠殺動物および試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

50、350 および 500 mg/kg/day 群の雌雄では、検体投与に関連した変化として甲状腺の大型化が認められた。これらの発現頻度を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

性別	雄					雌					
投与量 (mg/kg/日)	0	5	50	350	500	0	5	50	350	500	
所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
甲状腺;大型化	軽微	0	0	0	0	1	0	0	3	0	0
	軽度	0	0	2	1	3	0	0	1	1	2
	中等度	0	0	0	3	0	0	0	0	3	2

統計解析は実施しなかった。

病理組織学的検査;全動物の以下の組織について病理標本を作成し、鏡検を実施した。

副腎、大動脈、骨髄(胸骨)、脳(延髄/橋、小脳皮質、大脳皮質)、盲腸、頸髄、結腸、十二指腸、食道、眼、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、腰部脊髄、肺、乳腺(雌のみ)、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、胸部脊髄、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脾臓、胃、精巣、精巣上体、胸腺、甲状腺、上皮小体、気管、膀胱、子宮、肉眼的病変部

認められたすべての病変を表1に示す。

甲状腺の組織学的検査では、用量相関性に活動性の亢進が認められた。50 mg/kg/day 群のほとんどの動物で中等度の活動性が、350 および 500 mg/kg/day 群の全例で中等度ないし高度の活動性が認められた。すなわち、中程度の高さないし高い立方上皮に囲まれ、透明または低染色性コロイド蓄積がみられる不規則な形の濾胞が認められた。これに対して、対照群および 5 mg/kg/day 群での活動性は全例で軽度であった。すなわち、低いまたは中程度の高さの立方上皮に囲まれ、比較的濃い好酸性染色コロイド蓄積がみられる典型的な円形の濾胞が認められた。これらの発現頻度を次表に示す。

性別	雄					雌					
投与量 (mg/kg/日)	0	5	50	350	500	0	5	50	350	500	
所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
甲状腺;活動性	軽度	4	4	1	0	0	4	4	0	0	0
	中等度	0	0	3	2	3	0	0	4	1	0
	高度	0	0	0	2	1	0	0	0	3	4

その他の所見は自然発生的または偶発的なものであり、検体投与に関連するものではないと考えられた。また、肝臓の病理組織学的検査において、肝臓重量増加の原因になると考えられる病変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保土谷化学工業株式会社にある。

以上の結果から、500 および 350 mg/kg/day 群で雌雄に赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値および MCHC の減少、ならびに血小板数および MCV の増加、血清コレステロールの増加、TSH 刺激試験での T3 および T4 の減少、肝臓および甲状腺重量の増加、甲状腺の組織学的活動性の亢進（中程度の高さないし高い立方上皮に囲まれ、透明または低染色性コロイド蓄積がみられる不規則な形の濾胞）がみられた。また、50 mg/kg/day 群でも雌雄に TSH 刺激試験での T4 の減少、甲状腺重量の増加、甲状腺の組織学的活動性の亢進がみられ、雌では TSH 刺激試験での T3 の減少もみられた。

上記結果より、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg/日（雄：5.5 mg/kg/日、雌：5.0 mg/kg/日）と判断される。

〔申請者注〕雌雄全投与群において、急性影響に関連する異常は特に観察されなかったことから、本試験の ARfD 評価のための無毒性量は、雌雄とも最高投与量の 500 mg/kg/日以上と判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

表 1 病理組織学的所見

性別		雄					雌				
投与量 (mg/kg/日)		0	5	50	350	500	0	5	50	350	500
脊髄	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
下垂体	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	嚢胞	2	1	1	1	0	2	1	2	1	0
甲状腺	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	活動性	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	限局性リンパ系細胞浸潤	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
唾液腺	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	限局性リンパ系細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
顎下 リンパ節	所見\検査動物数	4	4	4	3	4	4	4	4	4	4
	色素沈着	2	1	1	1	1	3	1	1	0	1
	反応性過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	うっ血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
食道	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	限局性リンパ系細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1
胸腺	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	3	4
	嚢胞	3	0	0	3	1	1	2	1	2	3
	萎縮	2	1	1	1	2	2	1	1	1	2
心臓	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	動脈周囲炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	出血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
肺	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	限局性炎症性細胞浸潤	1	2	0	0	0	2	0	1	0	1
	うっ血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	癒着	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	限局性炎症性細胞浸潤	0	0	0	1	0	1	2	0	1	1
脾臓	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	2	1	2	1	1
腎臓	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	石灰化沈着物	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4
	限局性尿管拡張	1	0	0	2	0	1	1	2	1	3
	限局性リンパ系細胞浸潤	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1

申請者注：申請者が Fisher 直接確率検定（両側）を実施したが、有意差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保土谷化学工業株式会社にある。

表 1 病理組織学的所見 (つづき)

性別		雄					雌				
投与量 (mg/kg/日)		0	5	50	350	500	0	5	50	350	500
十二指腸	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	限局性リンパ系細胞浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	うっ血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	反応性過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	-	-	-	-	-
	精子形成	4	4	4	4	4	-	-	-	-	-
	萎縮	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
	動脈周囲炎	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
精巣上体	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	-	-	-	-	-
	動脈周囲炎	0	1	0	1	0	-	-	-	-	-
空腸	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	うっ血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	リンパ系細胞過形成	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
卵巢	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	4	4	4	4	4
	卵胞発達	-	-	-	-	-	4	3	4	4	4
	黄体	-	-	-	-	-	4	2	3	3	3
	嚢胞性卵管	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	不活性	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	動脈周囲炎	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	4	4	4	4	4
	嚢胞	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
皮膚	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	皮膚炎	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0
骨髓	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	細胞充実性	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
口腔	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	0	1	0	1	0
	口内炎	-	-	-	-	-	0	1	0	1	0
耳	所見\検査動物数	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0
	皮膚炎	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0

申請者注：申請者が Fisher 直接確率検定 (両側) を実施したが、有意差は認められなかった。

-：該当臓器なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

5) イヌを用いた混餌投与による 1 年間反復経口投与毒性試験

(資料 No. 21)

文献名 : Toxicology and Applied Pharmacology、  
659-673、1960 年

(試験機関 : バージニア医科大学薬理学科 /  
ニューヨーク州立大学医学部病理学科)

検体の純度 :

試験動物 : ビーグル犬、1 群雌雄各 2 匹、開始時週齢不明

試験期間 : 12 カ月間

試験方法 : 検体をコーン油に溶解し 20% 溶液として 0、200、2000 及び 20000 ppm の濃度で飼料に混入し、12 カ月間にわたって自由摂取させた。

用量設定根拠 ; 同時に実施されたラット慢性毒性 / 発がん性併合試験 (資料 No.18) の投与量に合わせて実施した。

観察・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。

一般状態の変化は認められず、死亡例も認められなかった。

体重変化 ; 投与開始から週 1 回体重を測定した。

投与期間中の体重実測値 (kg) の推移を下表に示す。

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	0	200	2000	20000	0	200	2000	20000
投与開始時	8.80	9.35	8.90	9.00	6.85	7.10	8.20	9.00
投与 1 週	8.00	8.65	7.98	8.00	6.35	6.60	7.05	8.20
投与 4 週	8.80	8.73	8.88	7.85	6.90	6.90	7.15	7.43
投与 13 週	9.20	9.13	9.23	8.38	7.48	7.23	7.70	8.08
投与 26 週	10.00	10.38	10.43	9.15	8.53	8.20	8.75	8.10
投与 52 週	9.88	11.00	10.15	8.78	8.38	7.78	8.13	7.95

表中の数値は、各群 2 個体の実測平均値 (単位 : kg) を表したものの。

20000 ppm 投与群雌雄では、全期間を通じて体重増加抑制が認められた。ただし、投与初期の変化は比較的僅かであった。

対照群を含むその他の群では投与開始後減少したが、その後回復し 13 週以降対照群と同等であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

摂餌量；1日1回、1時間半の間に摂食した摂餌量を測定し集計した。飼料 100 g に対し水 90 g を添加したので水分を修正して測定した。

投与期間中の累積摂餌量の実測値 (kg) の推移を下表に示す。

性別	雄				雌			
	0	200	2000	20000	0	200	2000	20000
投与量 (ppm)	0	200	2000	20000	0	200	2000	20000
投与 2 週	3.2	2.5	2.7	1.7	2.5	2.4	1.8	1.6
投与 10 週	17.7	16.1	17.4	13.3	15.9	16.5	13.0	9.6
投与 30 週	55.3	58.9	54.2	43.4	50.2	55.8	44.3	38.0
投与 52 週	96.7	110.1	96.4	78.9	93.1	99.5	77.9	79.0

表中の数値は、各群 2 個体の実測平均値 (単位: kg) を表したものの。

20000 ppm 投与群雌雄に摂餌量の減少が認められた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		200	2000	20000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	5.5	52.0	492.7
	雌	7.0	52.5	544.2

〔申請者注〕申請者が、投与 52 週時の平均累積摂餌量及び平均体重から計算した。

血液学的検査：投与前、投与 2 週目、1、3、6、及び 12 ヶ月目に採血し以下の項目を検査した。

ヘモグロビン量、ヘマトクリット、白血球数、白血球百分率

20000 ppm 投与群雌雄では 1-6 ヶ月の検査時期に、ヘモグロビン量、ヘマトクリットの減少が認められた。

その他の群に変化は認められなかった。

尿検査：投与後 1 ヶ月ごとに採尿し以下の項目を検査した。

糖、蛋白

投与に関連した変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

臓器重量：投与終了時の全動物の以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

肝臓、腎臓、脾臓、心臓、生殖腺、副腎

対照群と比較し、変化の認められた臓器を下表に示す。

性	雄			雌		
	200	2000	20000	200	2000	20000
投与群 (ppm)	200	2000	20000	200	2000	20000
肝臓 対体重比			130			126
脾臓 対体重比			485			128

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

20000 ppm 群雌雄で肝臓及び脾臓の対体重比重量の増加が認められた。

その他の臓器では変化は認められなかった。

病理組織学的検査：投与終了時の全動物について、採取臓器を 10%リン酸緩衝ホルマリン液に保存固定、パラフィン包埋し、病理組織標本を作製し検鏡した。

20000 ppm 群の雄 2 例に脾臓のうっ血が認められた。

その他の臓器では変化は認められなかった。

以上の結果、20000 ppm 群雌雄に体重増加抑制、摂餌量の減少、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少、肝臓及び脾臓の対体重比重量の増加、また同群の雄に脾臓のうっ血が認められた。従って、無毒性量は雌雄とも 2000 ppm (雄 52.0 mg/kg/日、雌 52.5 mg/kg/日) と判断される。

〔申請者注〕雌雄の 20000 ppm 投与群において摂餌量の減少を伴う体重増加抑制がみられたが、投与初期も含めてその程度は僅かであったため、急性影響に関連する異常とは判断しなかった。従って、本試験の ARfD 評価のための無毒性量は、雌雄とも最高投与量の 20000 ppm 以上と判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

## (12) 繁殖毒性及び催奇形性

### 1) ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 No. 22)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度： %

供試動物： Cr1:COBS CD (SD) BR 系ラット、1群雌雄各 28 匹、投与開始時 6 週齢

投与期間： F<sub>0</sub> 世代； 投与開始から交配、妊娠及び児動物の哺育を経て F<sub>1</sub> 児が離乳するまでの約 18 週間

F<sub>1</sub> 世代； 離乳時から F<sub>2</sub> 児が離乳するまでの約 20 週間

(1986年5月20日～1987年3月19日)

投与方法： 検体を 300、1000 及び 3000 ppm の濃度で飼料に混合し自由摂取させた。対照群には検体を含まない飼料を摂取させた。

投与量設定根拠；投与量は予備試験の結果を参考にした。予備試験では 0、1000、3000 及び 9000 ppm の投与量で各群雌雄 6 匹を用いて実施した。その結果、9000 ppm 群では親動物に体重増加抑制、摂餌量の減少、摂水量の増加が認められ、親動物及び F<sub>1</sub> 世代動物に脾臓に病理組織学的変化が認められた。3000 及び 1000 ppm 群にも体重増加抑制及び脾臓の変化が認められたことから、本試験の用量は 3000 ppm を最高投与量とし、以下 1000 及び 300 ppm を設定した。

交配・調整・選抜及び観察・検査項目：概要を次頁の表にまとめた。

一般状態及び死亡率；全動物の全検査期間に一般状態及び生死を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認；雌雄一対で同居させ、翌日膈栓及び精子により交尾を確認した。

妊娠の確認は触診及び出産をもって行った。

なお、交配成立日を妊娠 0 日とした。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠及び出産時期の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{交尾率} = \frac{\text{交尾成立数}}{\text{交配動物数}} \times 100$$

$$\text{妊娠率} = \frac{\text{妊娠動物数}}{\text{交尾成立数}} \times 100$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

$$\text{分娩率} = \frac{\text{分娩時生存児を有する動物数}}{\text{妊娠動物数}} \times 100$$

$$\text{離乳時生存率} = \frac{\text{離乳時生存児数}}{\text{4日間生存児数}} \times 100$$

病理組織学的検査；卵巣、精巣（精巣上体を伴う）、脳下垂体、精嚢及び凝固腺、前立腺、子宮（子宮頸及び膈を伴う）、脾臓、肝臓及び肉眼的病変部について病理標本を作成し、鏡検した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

世代	期 間 (週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
F <sub>0</sub>	生 育 (10 週間)		体重、摂餌量を週 1 回測定。摂水量、検体摂取量を測定。
	交 配 (20 日間)	雌雄 1 : 1 で交配。 交配は膣垢の検査で確認。(妊娠 0 日)	交配状況の観察。 F <sub>1</sub> 新生児の離乳直後に、雌雄ラットを屠殺し、病理組織学的検査を実施。
	妊 娠 (22 日間)		妊娠 0 日、7 日、14 日、17 日、20 日の体重を測定。
	出 産 -----		出産状況の観察。 新生児数、死児動物数、外表異常、性別、同腹生存児体重測定。
	哺 育 (3 週間)	出産後 4 日目各同腹児数を雄 4 匹、雌 4 匹に調整。	母動物の出産後 0、7、14、21 日目体重測定。出産 8、12、16、21 日目に生存児数、児体重測定。 なお、途中及び 4 日目屠殺の新生児について剖検。
F <sub>1</sub>	離 乳 -----	継代用の各群雌雄 24 匹ずつ無作為に選抜。	親動物の全ての投与群について肉眼的検査及び多数の病理組織学的検査。 継代用以外の児動物を屠殺し、肉眼的検査。
	生 育 (12 日間)		体重、摂餌量を週 1 回測定。摂水量、検体摂取量を測定。
	交 配 (20 日間) (1 回目)	雌雄 1 対 1 で交配。 交配は膣垢の検査で確認。(妊娠 0 日)	交配状況の観察。 F <sub>2</sub> 新生児の離乳直後に、雌雄ラットを屠殺し、病理組織学的検査を実施。
	妊 娠 (22 日間)		妊娠 0 日、7 日、14 日、17 日、20 日の体重を測定。
	出 産 -----		出産状況の観察。 新生児数、死児動物数、外表異常、性別、同腹生存児体重測定。
F <sub>2</sub>	哺 育 (3 週間)	F <sub>2</sub> 新生児は 21 日間哺育。 出産後 4 日目に新生児を淘汰し、同腹児数 8 匹に調整。	母動物の出産後 0、7、14、21 日目体重測定。出産 0、7、14、21 日目に生存児数、児体重測定。
	離 乳 -----	出産後 21 日目に F <sub>2</sub> 生存児屠殺。	F <sub>2</sub> 生存児の肉眼的検査。 親動物の全ての投与群について、肉眼的検査及び病理組織学的検査を実施。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

試験結果：

F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>世代親動物の一般症状及び死亡動物数；

投与と関連する特異症状はいずれの世代にも認められなかった。F<sub>0</sub>世代 300 ppm 投与群雌 1 例が分娩後時 8 日目に、F<sub>1</sub>世代 300 ppm 投与群雌 1 例が交配期間中に死亡した。これら動物の死因は、剖検の結果から検体投与の影響とは考えられなかった。

F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>世代親動物の体重推移；

交配前投与期間中は毎週体重を測定した。交配期間中及び妊娠期間中は雌の体重を毎日測定した。また、保育期間中の雌の体重は分娩 0 日から 7 日間隔で児動物が離乳するまで測定した。

3000 ppm 投与群では F<sub>1</sub>世代雌雄において体重増加抑制が投与期間中に認められた。同群の F<sub>0</sub>世代では雌雄ともに対照群と同等に推移した。

300 及び 1000 ppm 投与群雌では、両世代において対照群より増加傾向であった。

[申請者注] 300 及び 1000 ppm でみられた変化は、減少ではなく増加であることから毒性学的影響ではないと判断する。

F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>世代親動物の摂水量；

交配前投与期間の最初の 2 週間及び最後の 2 週間、摂水量を測定した。投与と関連した変化は認められなかった。

F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>世代親動物の摂餌量；

交配前期間中、摂餌量を毎週測定した。

F<sub>0</sub>世代では投与の影響は認められなかった。

F<sub>1</sub>世代では 3000 ppm 投与群雌で軽度減少が認められた。

検体摂取量；各世代を通じ、13 週間の交配前期間における総飼料摂取量より算出した。

F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>世代生育期の検体摂取量 (mg/kg/日) を下表に示す。

投与群 (ppm)		300	1000	3000
F <sub>0</sub> 世代	雄	22.0	74.9	223.3
	雌	25.5	81.9	253.1
F <sub>1</sub> 世代	雄	25.4	84.0	259.4
	雌	27.7	94.7	280.3



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>世代親動物における繁殖能力；

交配及び妊娠率について両世代とも投与の影響は認められなかった。

妊娠期間についても対照群と同様であった。

肉眼的病理所見；F<sub>0</sub>世代はF<sub>1</sub>児動物離乳後に、F<sub>1</sub>世代はF<sub>2</sub>児動物離乳後に、雌雄とも屠殺剖検した。

いずれの動物にも投与と関連する肉眼的変化は認められなかった。

臓器重量；剖検時に以下の臓器重量を測定した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、卵巣、前立腺、凝固腺、精巣、  
精巣上体、胸腺

対照群と比較し統計学的有意差の認められた臓器を下表に示す。

世代		F <sub>0</sub>						F <sub>1</sub>					
性		雄			雌			雄			雌		
投与群 (ppm)		300	1000	3000	300	1000	3000	300	1000	3000	300	1000	3000
最終体重													
脳	絶対重量												
	相対重量								↓93 W				
肺	絶対重量			↑92				↓92 #	↑95 #	↑97 #			
	相対重量	↓90 S						↓89 W	↓91 W	↑97 W			
肝臓	絶対重量						↑106 #						
	相対重量		↓91 W	↑98 W									
脾臓	絶対重量			↑112 #		↑110 #	↑129 #			↑112 #	↑115	↑114	↑132
	相対重量			↑113 W		(109)	↑129 W			↑113 S	↑114 S	↑117 S	↑140 S
腎臓	絶対重量												
	相対重量	↓94 W	↓94 W										
副腎	絶対重量			↑90 #									
	相対重量			↓91 W									
精巣	絶対重量												
	相対重量		↓90 S										

絶対重量：↑↓：p<0.05、↑↑：p<0.01（実測値を直接 Kruskal-Wallis 検定後に Williams 検定）

（但し、#については最終体重を共変数として、共分散分析後に Williams 検定を実施）

相対重量：↑↓：p<0.05、↑↑：p<0.01（Wは Williams 検定、Sはステップ型 Dunnett 手順による Welch 型の多重 t 検定、申請者が実施）

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

（）内の数値は参考値を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

〔申請者注〕 相対重量の統計処理の手順について：

各検査項目について、Bartlett 検定で分散の均一性の確認を行い、両側の p 値について  $p > 0.2$  の場合は Williams 検定、 $p \leq 0.2$  の場合はステップ型 Dunnett 手順による Welch 型の多重 t 検定を実施した。

3000 ppm 投与群では  $F_0$  世代の雌雄に脾臓重量、雌に肝臓重量の有意な増加、雄で副腎及び肺重量の有意な減少、 $F_1$  世代では雌雄に脾臓重量の有意な増加、雄に肺重量の有意な減少が認められた。

$F_0$  世代雌の 1000 ppm 投与群及び  $F_1$  世代雌の 1000 及び 300 ppm 投与群で脾臓重量の有意な増加、 $F_1$  世代雄の 1000 及び 300 ppm 投与群で肺重量の有意な減少が認められた。

なお、肺でみられた重量減少は投与とは無関係と考えられた。

病理組織学的検査；臓器重量を測定した臓器に加え、胃、小腸、大腸、脾臓、気管、前立腺、子宮、膀胱及び大動脈を病理組織学的検査の必要時に備え 10%ホルマリン緩衝液に保存した。

$F_0$  及び  $F_1$  世代全動物の脾臓、 $F_0$  世代対照群及び 3000 ppm 投与群の肝臓について病理組織学的検査を行った。また、対照群及び 3000 ppm 投与群の全動物、300 ppm 及び 1000 ppm 投与群の不妊動物の生殖器官及び下垂体の病理組織学的検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

変化の認められた病理組織学的所見を下表に示す。

世代		F <sub>0</sub>							
性		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
検査動物数		28	28	28	28	28	27	28	28
脾臓 ヘモジデリン沈着	軽微	27	18	11	2	22	3	0	0
	中等度	1	10	17	26	6	18	6	0
	高度	0	0	0	0	0	6	22	28

世代		F <sub>1</sub>							
性		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
検査動物数		24	24	24	24	24	23	24	24
脾臓 ヘモジデリン沈着	軽微	20	13	13	0	11	7	0	0
	中等度	4	10	10	9	13	14	10	0
	高度	0	1	1	15	0	2	14	24

F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>世代雌雄の全投与群で、脾臓のヘモジデリン沈着細胞の増加が認められ、特に雄では3000 ppm、雌では1000 ppm以上の投与群でその傾向は顕著であった。その他には、投与に関連した変化は認められなかった。

児動物：

児動物数及び性比；分娩時に児動物数を計数するとともに、生死及び性別を確認した。

いずれの世代にも児動物数及び性比に対する投与の影響は認められなかった。

同腹児重量及び児動物体重；分娩後0日、4日、7日、14日及び21日に生存児動物の体重を測定し、同腹児重量を算出した。

3000 ppm 投与群では F<sub>2</sub>児動物体重の低下が認められ、21日目では有意差が認められた。同腹児重量には差が認められなかったことから、同腹児動物の生存数の高値によるものと考えられた。

離乳前発育；F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>世代の育成動物について、正向反射、驚愕反射、空中正向反射及び瞳孔反射を観察した。

F<sub>0</sub>世代では、いずれの検査項目に対して対照群と同様であった。

F<sub>1</sub>世代では、3000 ppm 群における空中正向反射の100%達成率が対照群に比べ日数を要したが（対照群：交尾後37.7日、3000 ppm 群：交尾後38.1日）、これは児

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

動物体重が低かったことに起因しているものと考えられた。

児動物の肉眼的病理所見；分娩後 4 日に間引きした児動物、離乳時に次世代試験のために選抜されなかった児動物等について肉眼的病理検査を行った。

いずれの動物にも投与と関連する肉眼的病理所見は認められなかった。

以上の結果、親動物では 3000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 世代で体重増加抑制、摂餌量の軽度減少、F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 世代の雌雄に脾臓重量増加、F<sub>0</sub> 世代雄に副腎重量減少が認められ、病理組織学的検査において脾臓のヘモジデリン沈着細胞の増加が顕著に認められた。

また、1000 ppm 投与群の雌では脾臓重量の増加が認められ、病理組織学的検査でも脾臓にヘモジデリン沈着細胞が認められた。

児動物では、両世代とも投与に関連した異常は認められなかった。

従って、無毒性量は親動物に対して雄で 1000 ppm、雌で 300 ppm (F<sub>0</sub> 世代：雄 74.9 mg/kg/日、雌 25.5 mg/kg/日、F<sub>1</sub> 世代：雄 84.0 mg/kg/日、雌 27.7 mg/kg/日)、児動物に対して 3000 ppm (F<sub>1</sub> 世代：雄 223.3 mg/kg/日、雌 253.1 mg/kg/日、F<sub>2</sub> 世代：雄 259.4 mg/kg/日、雌 280.3 mg/kg/日) を上回ると判断される。

繁殖能については、最高投与量の 3000 ppm でも影響がなかった。

〔申請者注〕各世代の雌雄全投与群において、急性影響に関連する異常は特に観察されなかったことから、本試験の ARfD 評価のための無毒性量は、親動物及び新生児の雌雄とも最高投与量の 3000 ppm 以上と判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は保土谷化学工業株式会社にある。

結果の概要：

世 代		親：F <sub>0</sub> 児：F <sub>1</sub>				親：F <sub>1</sub> 児：F <sub>2</sub>				
投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000	
動物数	雄	28	28	28	28	24	24	24	24	
	雌	28	28	28	28	24	24	24	24	
一般状態		投与の影響は認められなかった				投与の影響は認められなかった				
死亡数\$		0	1	0	0	0	1	0	0	
体重 (g)*										
親	投与 5 週	雄	392	403	398	393	151	153	159	146
		雌	239	241	239	240	127	130	130	121
動物	投与 10 週	雄	472	↑ 499	497	476	383	390	403	374
		雌	269	272	269	267	232	235	227	219
物	投与 15 週	雄	523	↑ 556	↑ 550	530	485	491	505	475
		雌	316	318	320	317	265	268	260	254
	投与 20 週	雄	569	↑ 602	597	567	540	549	563	532
		雌	299	301	301	298	305	314	302	288
	投与 22 週	雄	588	622	617	588				
		雌	308	308	310	306				
	投与 28 週	雄					618	643	664	608
		雌					319	321	310	299
摂餌量 (g/ラット/週)*										
投与 5 週	雄	187	188	187	186	129	130	134	124	
	雌	129	136	132	137	113	112	114	↓ 105	
投与 10 週	雄	186	190	192	182	191	193	199	189	
	雌	123	125	121	123	137	138	134	↓ 127	
投与 13 週	雄					194	195	198	188	
	雌					134	134	129	↓ 125	
投与 16 週	雄					187	192	195	189	
	雌					126	126	126	121	
摂水量\$		投与の影響は認められなかった				投与の影響は認められなかった				
交尾成立数\$		28	27	27	28	23	23	24	22	
妊娠動物数\$		28	27	26	28	22	22	22	22	
妊娠率 (%)\$		100	100	96.3	100	95.7	95.7	91.7	100	
非妊娠動物数\$		0	0	2	0	1	0	2	2	
妊娠期間 (日)\$		22.0	21.9	22.2	22.1	22.1	22.3	22.1	22.2	
着床数\$ a		14.3	14.1	14.0	14.5	12.7	13.8	11.8	13.9	
総同腹児損失#		0	1	1	2	1	0	0	0	
肉眼的病理検査		異常所見は認められなかった				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保土谷化学工業株式会社にある。

(表の続き)

世 代		親 : F <sub>0</sub> 児 : F <sub>1</sub>				親 : F <sub>1</sub> 児 : F <sub>2</sub>			
投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
児 動 物	離乳時生存率 (%)\$	97.8	95.7	95.0	97.6	96.4	94.3	98.9	96.0
	生存胎児数 0 日目 # a	13.2	13.1	13.0	13.3	11.2	12.6	10.8	13.1
	性比 (雄/雌) 0 日目 #	7.8/5.9	6.7/6.6	6.6/6.4	6.7/6.8	5.3/6.4	6.4/6.5	5.6/5.4	6.7/6.7
	平均同腹児重量 (g)#								
	0 日目	74.9	77.0	75.6	77.6	65.2	76.1	67.4	↑ 78.6
	4 日目	100.8	103.4	100.8	102.7	84.5	103.8	94.4	98.3
	21 日目	340.9	349.9	344.2	327.1	316.3	349.4	↑ 364.6	317.2
	平均児動物体重 (g)#								
	0 日目	5.8	5.9	5.9	5.9	6.0	6.1	6.3	6.0
	4 日目	8.0	8.2	8.2	8.1	8.7	8.7	9.1	8.1
21 日目	44.0	45.6	45.1	41.8	46.1	47.3	47.2	↓ 42.3	

\* ↑↓ : p<0.05 (分散分析あるいは共分散分析)

# ↑↓ : p<0.05、 ↑↓↓ : p<0.01 (Kruskal-Wallis 検定)

\$ 統計解析実施せず

a 一腹当りの数を示す。