

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

(資料 毒性-11)

3) 雄マウスを用いた13週間反復経口投与発がん性予備追加試験

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2008年

被験物質: フェノキサスルホン原体 (KIH-1419(TGAI))

純度:

供試動物: ICR系マウス [Cr1: CD-1™(ICR)BR]、1群雄9匹

投与開始時 31~37日齢、体重範囲: 雄 26.0~34.1 g

投与期間: 97または98日間 (2007年2月2日~2007年5月9日または10日)

(以下、投与期間としては13週間として表記した。)

投与方法: 所定量の被験物質はミキサーを用いて基礎飼料に混合し、13週間を超える期間にわたりマウスに自由に摂食させた。調製した飼料は、調整後22日を越えないように与えた。マウスはケージあたり3匹ずつ収容した。

用量設定根拠: 先に0、625、2500および10000 ppmの用量で実施したマウス90日間反復経口投与毒性試験(資料 毒性-10)において、被験物質投与による腎臓への影響がすべての投与群の雄のみで認められた。腎臓への影響を確認するために、再度625 ppmを高用量として設定し、概ね公比3として中間用量を200 ppm、低用量を70 ppmに設定した。

観察・検査項目および結果:

被験物質摂取量: 投与期間中の平均被験物質摂取量を表1に示す。

表1. 被験物質摂取量

投与量 (ppm)		70	200	625
被験物質摂取量 (mg/kg/day)	雄	10.5	28.8	96.0

投与期間を通した平均被験物質摂取量は70、200および625 ppm投与群の雄でそれぞれ10.5、28.8および96.0 mg/kg/dayであった。「ppm」でみた投与量間の増分(用量間で約3倍の増加)は「mg/kg/day」でみた被験物質摂取量間の増分を反映していた。

死亡率: 13週の投与期間中に死亡は認められなかった。

一般状態: 被験物質の投与に関連した一般状態の変化は観察されなかった。

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

体重変化： 体重は投与開始前、その後は週 1 回および剖検直前に測定した。平均体重の変化を 図 1 に示す。

試験期間を通して、体重増加はすべて投与群で対照群と同様であった。

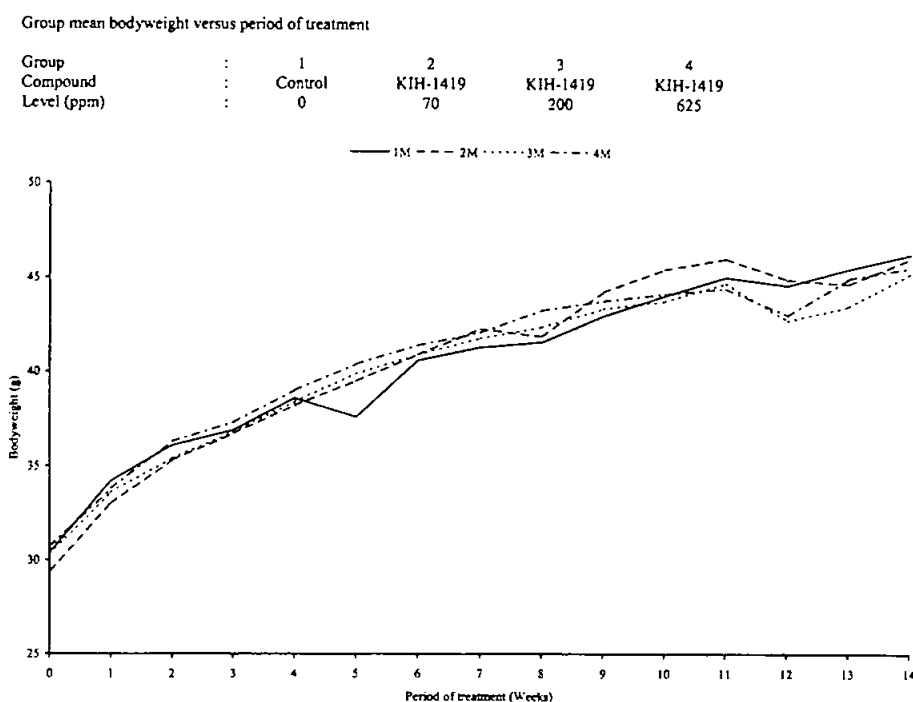


図 1. 体重変化

摂餌量： ケージ毎に毎週給餌した飼料の重量および残量を測定し、動物、週当りの平均摂餌量 (g/animal/week) を算出した。

摂餌量は被験物質の投与により影響を受けなかった。

飼料効率：

表 2. 飼料効率 - 群毎の平均値 (%)

性別		雄			
投与量 (ppm)		0	70	200	625
投与週	1→13	2.5	2.7	2.2	2.3

飼料効率は被験物質の投与により影響を受けなかった。

血液生化学検査： 投与終了後に血液試料を採取し、遠心分離により血漿を調製した。生化学自動分析装置を用いて以下の項目を測定した：

アルカリフォスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、尿素、クレアチニン (Cre)、血糖 (Glu)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)、カルシ

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

ウム (Ca)、無機リン (IP)、総タンパク (TP)、アルブミン (Alb)

アルブミン/グロブリン比 (A/G 比) は総蛋白濃度とアルブミン濃度から計算した。

全ての雄の投与群において Na がわずかに低かったが、投与用量との相関はなかった。

尿検査： 投与 12 および 13 週に、ケージ毎に一夜尿を採取した。投与 12 週の尿は-20℃で冷凍し、投与 13 週の尿は冷蔵し、以下の項目を測定した。

pH、アルカリフォスファターゼ (UALP)、N-アセチル β-D-グルコサミニダーゼ (UNAG)、乳酸脱水素酵素 (ULDH)、尿タンパク

投与による明確な影響は認められなかった。

70 ppm 投与群の N-アセチル β-D-グルコサミニダーゼが高値を示したが、他の投与群では変化が認められず、投与による影響とは考えなかった。

臓器重量： 投与 13 週に屠殺した各動物から腎臓を摘出し、周辺の脂肪と隣接する組織を取り除いて重量を測定した。

すべての投与群で腎臓の実重量の平均値が、対照群と比較してやや低かったが、用量相関が認められず、投与群の個体別の実重量が対照群の重量の範囲内であったことから、投与群における腎臓の実重量の低値は通常の変動の範囲であると考えられた。

表 3. 臓器重量

検査項目		性別および投与量 (ppm)		
		雄		
		70	200	625
体 重		100	97	98
腎臓	実重量	▽87	▽84	▽92

Williams' Test (△▽: P<0.05) △▽がない場合は有意差なし。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

肉眼的病理検査： 投与終了時の全生存動物について剖検を行なった。

被験物質投与に関連すると考えられた所見は認められなかった。

病理組織学検査： 対照群および最高用量群の全動物を対象として、以下の器官・組織について病理標本を作成し、検鏡した。

腎臓、リンパ節（唾液腺、腸間膜および左腋窩）

肉眼的病理検査で異常が認められた組織

腎臓と脾臓については高用量群で被験物質投与による所見が認められたため、全群につい

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

て検査を行なった。

被験物質投与に関連する病理組織学的所見を表 4 に示す。

表 4-1. 病理組織学検査結果 — 程度別の発生動物数 —

性別 投与量 (ppm)	雄			
	0	70	200	625
腎 臓 検査動物数	9	9	9	9
乳頭壊死	軽微	0	0	1
	合計	0	0	1
乳頭上皮の過形成	軽微	0	0	1
	合計	0	0	1
乳頭浮腫	軽微	0	1	0
	合計	0	1	0
乳頭鉍質沈着	軽微	0	1	0
	合計	0	1	0

表 4-2. 病理組織学検査結果

性別 投与量 (ppm)	雄			
	0	70	200	625
脾 臓 検査動物数	9	9	9	9
髓外造血の亢進	3	2	3	3

625 ppm 投与群の雄 1 例に乳頭壊死および乳頭上皮の過形成が認められた。これらの所見は、13 週間反復経口投与試験（資料 毒性-10）の 625 ppm 投与群の雄に認められた所見と一致しており、被験物質投与によるものと考えられた。また 200 ppm 投与群の雄 1 例で乳頭に浮腫および鉍質沈着が認められたが、これらの変化は悪影響とは考えなかった。

脾臓を含む他の所見は、すべて偶発的なものであると考えられた。

以上の結果から、625 ppm (96.0 mg/kg/day) 投与群の雄 1 例で腎臓に乳頭壊死および乳頭上皮の過形成が認められた。この所見は、先の 90 日間投与毒性試験（資料 毒性-10）における途中死亡動物に生じた所見と同じであることから、発がん性試験における 625 ppm での投与は生存率に影響を及ぼす可能性が考えられ、この用量は発がん性試験では避けるべき用量であると考えられた。200 ppm (28.8 mg/kg/day) 投与群の雄でも腎臓に病理組織学的変化が認められたが、これらの所見は被験物質投与によるものとは考えられなかったことから、200 ppm が本試験における無毒性量 (NOAEL) であると考えられた。

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

(資料 毒性-12)

4) イヌを用いた90日間反復経口投与毒性試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

修正書1発行年：2010年

修正書2発行年：2011年

被験物質： フェノキサスルホン原体 (KIH-1419(TGAI))

純度：

供試動物： ビーグル犬 [Harlan UK]、1群雄雌各4匹、投与開始時20~24週齢

投与開始時体重範囲：雄 7.7~10.6 kg；雌 6.5~11.2 kg

投与期間： 13週間 (2007年8月6日~2007年11月8日)

投与方法： 投与量を0、30、100、300および1000 mg/kg/dayとし、所定量の被験物質を直接ゼラチンカプセルに秤取した。カプセルの作成は投与前8日以内に行い、被験物質の量は、投与カプセル作成から最も近い日に測定された体重に基づいて決定した。カプセルは使用時まで室温で暗所に保管した。対照群には、高用量群に用いられたものと同じサイズ、かつ同じ数の空のカプセルを投与した。

用量設定根拠：[申請者注：同試験機関においてビーグル犬を用いて実施した予備毒性試験(毒性-12参考資料)の結果に基づき用量を選定した。予備毒性試験では、雄雌各1匹にゼラチンカプセルを用いて500および1000 mg/kg/dayの用量で14日間投与を行った。その結果、血液学的検査では1000 mg/kg/day投与群の雄雌でヘマトクリットの高値、雌でヘモグロビン及び赤血球数の高値等が、血液生化学検査では1000 mg/kg/day投与群の雄でクレアチンキナーゼの高値が認められた。1000 mg/kg/dayの用量まで高い耐容性が認められたことから、高用量を1000 mg/kg/dayに設定し、用量相関が明確にできる用量として30、100および300 mg/kg/dayの用量を設定した。]

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率：一般状態の観察は原則として全動物について毎日2回行なった。また、投与1週には1日1回、投与2~4週には週2回、それ以降は週1回の頻度で、次の時点で詳細な状態の観察を行なった：投与中および投与直後、投与終了後30分~2時間および平日各日の可能な限り遅い時間帯。

なお、日常的な観察に加えて、投与9および13週に神経学的検査を以下の項目について実施し評価した。また、固有位置感覚の機能検査も実施した。

脳神経機能：捻転傾斜、顔面筋、咀嚼筋、瞬目反射(左右)、瞳孔の対称性、瞳孔対光反射(左右)、眼位、斜視、眼振、角膜/眼瞼反射、耳の動き、人中の位置、唇交連、顎の

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

閉鎖、開口反射、舌

脊髄神経機能：筋緊張、膝蓋腱反射(左右)、三頭筋(左右)、屈筋反射(四肢)、会陰反射
 姿勢反応：手押し車反応、前肢跳び直り反応、姿勢性伸筋突伸反応、後肢跳び直り反応、
 触覚性踏み直り反応、視覚性踏み直り反応、緊張性頸部反射、立ち直り反応

各投与群における時期別死亡動物数を表1に示す。

表1. 時期別死亡動物数

死亡時期および供試動物数	雄(mg/kg/day)					雌(mg/kg/day)				
	0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
投与5週	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
投与11週	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
累積死亡数	0	0	0	0	3	0	0	0	0	1

1000 mg/kg/day 投与群において、投与5週に雄1例、投与11週に雄2例および雌1例に症状の悪化がみられたため、切迫屠殺した。これらの死亡は投与に関連するものと考えられた。

投与5週に切迫屠殺した1例では、投与4週に歩行異常と活動性の低下がみられ、翌5週には後肢の筋緊張を伴う歩行の協調性欠如がみられた。投与11週に切迫屠殺した3例では、投与6週以降に、歩行異常、肢の限定的使用(limited use)、体緊張低下および安定性の欠如がみられ、投与の継続に伴い、これらの症状が増悪した。切迫屠殺前に実施した神経学的検査では、脊髄反射における固有位置感覚の低下を伴う筋緊張の低下に加え、姿勢反応(手押し車、前肢および後肢跳び直り、および姿勢性伸筋突伸反応により評価)の全般的な低下あるいは消失がみられた。これらは病理組織学検査の項で後述するように、末梢神経の変性によるものと判断された。

投与終了時まで生存した1000 mg/kg/day 投与群の雄1例においては、投与7週から安定性の欠如、8~12週の間では歩行異常、体緊張の低下および後肢の限定的利用がほぼ同時期にみられた。同様に、生存した1000 mg/kg/day 投与群の雌3例では、投与7週以降に歩行異常、安定性の悪化、四肢の跳び直り反応の低下がみられた。300 mg/kg/day 投与群では、雄2例および雌1例に程度の差はあるものの、神経学的影響がみられた。雄では、8~10週に歩行異常および後肢の運動制限がみられ、以降行動時の協調性の欠如(uncoordinated)および/あるいは体緊張の低下がみられた。2例の内、1例では13週時の神経学的検査で立位での後肢の開きおよび外転がみられた。雌では13週時のみに軽度の運動失調(ataxia)および後肢跳び直り反応の低下がみられた。

一般症状として、1000 mg/kg/day 投与群の雄雌数例に異常着色(蒼白あるいは黄色)した便が、投与1週からみられ、その後も散発的にみられた。300 mg/kg/day 投与群でも頻度は低いが、同様な異常な便が投与3週から散発的にみられた。

30および100 mg/kg/day 投与群の雄雌には、投与に関連した症状はみられなかった。

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

体重変化：体重は投与前および投与期間中は毎週 1 回および投与終了時に測定した。

対照群に比べ有意な体重増加量の減少について、表 2 に示す。

表 2. 体重増加量

体重	雄 mg/kg/day					雌 mg/kg/day				
	0	30	100	300	1000#	0	30	100	300	1000
増加量 (kg)	3.5	▼2.3	▼2.5	▼2.4	<0.8>	2.6	2.9	2.7	2.1	1.7
(0~13 週)	(100)	66	71	69	-	(100)	112	104	81	65

▲▼：P < 0.01 (Williams' test あるいは Shirley's test) ▲▼がない場合は有意差なし。

#：生存動物が 1 例のため統計検査から除外した。

上段は体重の実増加量 (kg) および下段は対照群を 100 とした場合の値を示す。

1000 mg/kg/day 投与群の投与終了時まで生存した雄 1 例の体重増加は、期間を通して 0.8 kg に留まった。死亡した 3 例でも、体重増加は極めて緩やかであった。雌では生存した 3 例の体重増加量の範囲は、1.2~2.1 kg で、対照群におけるその範囲 (1.9~3.2 kg) の下限に近い値であった。

30~300 mg/kg/day 投与群の雄では、体重増加量が対照群に比べ有意に低かったが、投与量との相関はみられず、また、各個体別の体重推移が一貫して低下していないことを考慮すると、この有意差は投与との関連性は少ないものと考えられた。雌の 300 mg/kg/day 投与群では対照群の 81% であり、2 例の動物で増加量が少なかった (0.8~1.5 kg) が、投与終了時における体重は対照群と同程度であった。また同群の他の 2 例では十分な体重増加がみられたことから、雌の 300 mg/kg/day 投与群における体重増加量と対照群との差は、投与に起因するものであるのか明確ではなかった。更に、雌の 30 および 100 mg/kg/day 投与群における体重増加量は、対照群のそれと同等であった。

摂餌量： 全動物について毎日給餌した飼料の残量を測定し、摂餌量を算出した。

1000 mg/kg/day 投与群の生存した 1 例の雄では、統計検定は行なっていないものの投与 5 週以降に対照群と比べ摂餌量の減少がみられた。また、1000 mg/kg/day 投与群の雌についても統計学的有意差はないものの摂餌量が僅かに低下した。雌の場合、2 例で摂餌量は対照群と同等であったが、他の 2 例で低かったことが原因であった。

30~300 mg/kg/day 投与群雄雌の摂餌量は、対照群とほぼ同等であった。

眼科学検査： 投与前および投与 13 週にすべての生存動物について検査した。検査は散瞳後、付属器を含め、結膜、角膜、強膜、前眼房、虹彩、水晶体、硝子体および眼底とした。

いずれの投与群においても、投与に関連した所見はみられなかった。

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

血液学検査： 投与開始前、投与6および13週に、全ての動物について頸部静脈あるいは他の適切な静脈から採血し、以下の項目の測定を行なった。

ヘマトクリット値(Ht)、ヘモグロビン(Hb)、赤血球数(RBC)、網赤血球、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球数、白血球百分率(好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球(B)、大型非染色球)、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)

投与に関連する可能性が考えられる項目あるいは対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表3-1に示す。

表3-1. 血液学検査成績

検査時期および項目		雄 mg/kg/day				雌 mg/kg/day			
		30	100	300	1000#	30	100	300	1000
6週	Ht	101	101	98	107	104	101	101	106
	Hb	100	100	98	108	105	101	103	108
	RBC	99	94	94	105	104	102	101	106
	B	70	▼50	▼50	▼60	150	117	150	100
13週	Ht	95	95	98	<102>	99	100	100	96
	Hb	95	96	98	<101>	99	101	101	96
	RBC	94	90	96	<101>	99	101	101	96
	MCH	100	△106	△103	<100>	100	99	100	100
	B	▽58	▼50	▼50	<58>	125	125	100	113

: 13週時では生存動物が1例のため統計検査から除外した(<>内の数値)。

△▽ : P < 0.05、▲▼ : P < 0.01(Williams' testあるいはShirley's test)

△▽▲▼がない場合は有意差なし。

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示した。

表3-2. 血液学検査成績(投与6週)における測定値の平均及び範囲

検査項目(単位)	性別	投与量 (mg/kg/day)	検査動物数	平均値	SD	値の範囲
Ht	雄	0	4	0.390	0.0157	0.369~0.407
		1000	3	0.418	0.0118	0.408~0.431
Hb	雄	0	4	13.3	0.37	12.8~13.7
		1000	3	14.4	0.47	14.0~14.9
RBC(x10 ¹² /L)	雄	0	4	6.04	0.223	5.89~6.37
		1000	3	6.35	0.075	6.31~6.44

投与6週時の検査では、1000 mg/kg/day 投与群の雄で、Ht、Hb および RBC が、それぞれ対照群の 107%、108% および 105% と増加した。この増加には統計学的有意差はないものの、個別数値をみた場合には全てあるいは大部分が対照群の範囲の上限を超えるかまたはそれに近い値であったことから、投与に起因する変化と考えられた。これらの変化は投与13週には消失しており、特定の病理組織学的病変と関連してもおらず、

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

髄外造血を伴ってもいなかったことから、投与に関連しているものの、毒性学的意義はないものと考えられた。同群の雌では、赤血球関連項目の平均値が対照群よりも高値を示す場合がみられたが統計学的有意差はなく、多くの場合個別別数値は対照群の範囲内であった。

投与 13 週時では、生存した 1000 mg/kg/day 投与群の雄雌において、6 週時にみられた赤血球関連項目に変化はみられなかった。一方、100~300 mg/kg/day 投与群の雄で MCH が対照群に比べ、有意に高かった。しかしながら、投与量との相関はみられず、RBC あるいは Hb の変化がみられないことから、投与との関連はないものと考えられた。

投与 6 および 13 週時で、雄のすべての投与群で好塩基球が明らかに低く、有意差もみられる場合があったが、投与量との相関がみられず、この差は通常の変動の範囲内と考えられた。

血液生化学検査：血液学検査の場合と同様に採血した血液から調製した血清を用い、以下の項目の測定を行なった。

総蛋白、アルブミン、血糖 (Glu)、トリグリセリド、総コレステロール、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (Creat)、総ビリルビン、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)、ソルビトール脱水素酵素 (SDH)、クレアチンキナーゼ (CK)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、カルシウム、無機リン (IP)、ナトリウム、カリウム (K)、塩素

また、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比) を総蛋白濃度およびアルブミン濃度から算出した。

対照群と比べ統計学的有意差が認められるか、あるいは変動がみられた項目を表 4 に示す。

表 4. 血液生化学検査成績

検査時期および項目		雄 mg/kg/day				雌 mg/kg/day			
		30	100	300	1000#	30	100	300	1000
6 週	GGT	△150	△150	△200	△150	67	100	100	100
	IP	107	96	100	▽ 88	105	94	100	99
	Glu	97	98	100	107	102	103	104	107
13 週	Creat	110	100	81	<58>	105	95	88	▽ 72
	BUN	119	100	92	<84>	93	94	83	▽ 75
	Glu	102	100	102	<106>	△107	△109	▲111	▲110
	K	102	91	91	<89>	98	95	105	93
	IP	103	103	93	<80>	100	95	96	93

: 13 週時では生存動物が 1 例のため統計検査から除外した (<>内の数値)。

▽△ p ≤ 0.05 : ▼▲ : p ≤ 0.01 (Williams' test あるいは Shirley's test)

△▽▲▼がない場合は有意差なし。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

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

6週時における各項目には、雄雌の各投与群で投与による影響はないと考えられた。GGTでは雄の全ての投与群で有意な上昇がみられたが、個体別にみると投与開始前の数値と同等であった。しかし対照群の群平均は、投与開始前に比べて低かったために、有意な差が付いたものと考えられる。また、雄の1000 mg/kg/day投与群でIPが有意に低値であり投与による影響であると考えられた。

13週時検査では、1000 mg/kg/day投与群で生存した雄1例で、Creat、KおよびIPが、対照群の平均よりも低かった。また、1000 mg/kg/day投与群の雌ではBUNおよびCreatが有意に低かった。これらの変化は投与による影響と考えられた。また雌ではすべての投与群でGluが高かったが、各投与群の平均値は、投与前および投与6週時の数値と同等であったことを考慮すると、このGluの高値が投与に起因するとは考えられなかった。

尿検査： 投与開始前、投与6および13週に全生存動物について、一夜尿(午後4時～翌日午前9時)を採取した。なお採尿するに当たり、動物を代謝ケージに収容し、飼料および飲料水は与えなかった。以下の項目について検査した。

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

投与6および13週時の検査で、投与に関連すると考えられる変化はみられなかった。

臓器重量： 投与終了時の全生存動物について、以下の臓器重量を測定した。なお、対体重比は、解剖時の体重に基づいて算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、肺(左右の主気管支を含む)、卵巣、下垂体、前立腺、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、子宮(子宮頸部を含む)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表5に示す。

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

表 5. 臓器重量

検査項目		雄 mg/kg/day				雌 mg/kg/day			
		30	100	300	1000#	30	100	300	1000
検査動物数		4	4	4	1	4	4	4	4
体重		91	92	88	73	104	97	96	89
脳	実重量	98	▽ 87	▽ 91	< 95>				▽ 86
腎臓	対体重比			△118	<144>				
肝臓	対体重比	△109	△111	▲119	<138>				
下垂体	対体重比	140	120	△140	<140>				
精巣	実重量	▽ 73	▽ 67	▽ 75					
甲状腺	対体重比		△133	△138	<129>				
脾臓	実重量					84	79	69	▽ 45
	対体重比					82	83	74	▽ 49
子宮	実重量					127	133	321	73

: 1例のため統計検査から除外 (<>内の数値)

△▽ : P<0.05、 ▲▼ : P<0.01(Williams' testあるいはShirley's test)

空欄あるいは△▽▲▼がない場合は有意差なし。

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示した。

100 mg/kg/day以上の投与群の雄で脳重量が低下したが、用量相関がなかった。脳の対体重比重量は100 mg/kg/day投与群の雄で対照群の0.94倍であったが、300 mg/kg/day投与群の雄では対照群の1.04倍の値を示し、脳重量におけるこれらの変化は投与によるものではないと考えられた。雌の1000 mg/kg/day投与群においても脳重量は有意に低下し、この変化は投与に起因すると考えられた。肝臓では雄のすべての投与群で用量依存的に有意な対体重比重量の増加がみられた。[申請者注：肝臓の実重量では全ての投与群で対照群と比べて有意差が認められず、用量依存的な対体重比重量の増加は、剖検前体重の用量依存的な減少による2次的なものと考えられることから、この変化は投与による影響ではないと考える。] 精巣では有意な重量低下がみられたが、投与量との相関はなく、病理組織所見にも変化は観察されず、毒性学的意義は定かではなかった。雄の場合、甲状腺(上皮小体を含む)の対体重比重量が、統計的に有意、かつ用量依存的に増加した。1000 mg/kg/day投与群の雌で脾臓重量が有意に低下した。300 mg/kg/day投与群雌の子宮重量(子宮頸部を含む)が対照群に比べ高かったが、重量が大きな個体が1例にみられ、これが群平均値に影響を及ぼしたものと考えられた。

肉眼的病理検査： 切迫屠殺した動物および投与終了時の全生存動物について剖検を行なった。

切迫屠殺動物に観察された所見を表6に示す。

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

表 6. 肉眼的病理検査結果 — 切迫屠殺動物

所見	雄 mg/kg/day					雌 mg/kg/day				
	0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
切迫屠殺動物数	0	0	0	0	3	0	0	0	0	1
骨格筋										
部分的蒼白化 (腓腹筋)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
全体的蒼白化 (前肢及び後肢)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
萎縮 (前肢及び後肢)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1

1000 mg/kg/day 投与群の切迫屠殺した雄雌では、骨格筋に部分的蒼白化、萎縮および全体的蒼白化がみられた。

投与終了後に生存した雄雌には、一般的にみられる所見を除き、投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。

[申請者註：肉眼的異常がみられた骨格筋に投与に関連すると考えられる病理組織学的所見は認められなかった。]

病理組織学検査： 供試した全動物を対象として、以下の臓器／組織について病理標本を作成し、検鏡した。

副腎、動脈(胸部)、脳、盲腸、結腸、横隔膜、十二指腸、精巣上体、眼球、大腿骨、頭部、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、喉頭神経*、喉頭、肝臓、肺、リンパ節(顎下、腸管膜、左腋窩)、乳房、瞬膜腺、食道、視神経、中咽頭、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、橈骨神経*、直腸、唾液腺(顎下、耳下、舌下)、坐骨神経*、骨格筋(後肢*、前肢肩甲*)、皮膚、脊髄(頸部、胸部、腰部)、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺(上皮小体)、舌、気管、尿管、膀胱、子宮(子宮頸部)、膾

* 左右ともに検査し、縦断面の標本の検査も実施した。

投与途中で臨床症状が悪化して切迫屠殺した 1000 mg/kg/day 投与群の雄雌において観察された所見および頻度を表 7 に示す。

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

表 7. 切迫屠殺動物の病理組織学的検査における所見

性 別	雄					雌					
	投与用量 (mg/kg/day)	0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
動物数		0	0	0	0	3	0	0	0	0	1
坐骨神経 神経線維変性											
中等度	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	
顕著	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
合計	0	0	0	0	3	0	0	0	0	1	
喉頭 骨格筋/萎縮											
軽度	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	
中等度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
合計	0	0	0	0	3	0	0	0	0	1	
骨格筋/間質性炎症細胞											
軽微	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
合計	0	0	0	0	3	0	0	0	0	1	
喉頭神経 神経線維変性											
軽微	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	
合計	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	
橈骨神経 神経線維変性											
軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
顕著	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
合計	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	
脳 視床/空胞化											
中等度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
合計	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
延髄/空胞化											
軽微	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
合計	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	
延髄/神経線維変性											
軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
合計	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
脊髄 神経線維変性											
軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
合計	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	

投与に関連すると考えられる病理組織学変化が、坐骨神経、橈骨神経、喉頭神経、脳、脊髄および喉頭にみられた。神経では線維変性および空胞がみられ、その程度は軽微～顕著の範囲であった。骨格筋には萎縮および間質性炎症細胞がみられ、その程度は軽微～中等度であった。

次いで、投与終了時まで生存した全ての動物において、投与に関連すると考えられる所見および頻度を表 8 に示す。

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

表 8. 計画解剖動物の病理組織学的検査における所見

性別		雄					雌				
投与用量 (mg/kg/day)		0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
動物数		4	4	4	4	1	4	4	4	4	3
坐骨神経											
神経線維変性											
	軽微	0	0	2	1	0	0	0	0	1	0
	軽度	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
	中等度	0	0	0	2	1	0	0	0	2	2
	合計	0	0	3	4	1	0	0	0	4	3
喉頭											
骨格筋/萎縮											
	軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
	軽度	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
	中等度	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	合計	0	0	0	2	1	0	0	0	2	2
骨格筋/間質性炎症細胞											
	軽微	0	0	1	2	1	0	1	0	2	3
	軽度	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	合計	0	0	1	3	1	0	1	0	3	3
横隔膜											
筋線維の大小不同											
	軽微	0	0	0	1	1	0	0	0	2	3
	軽度	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	合計	0	0	0	2	1	0	0	0	2	3
顕著な筋鞘核 (prominent sarcolemma nuclei)											
	軽微	0	0	0	3	1	1	0	0	1	3
	軽度	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	合計	0	0	0	4	1	1	0	0	1	3
喉頭神経											
神経線維変性											
	軽微	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	軽度	0	0	0	2	1	0	0	0	1	3
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	合計	0	0	0	3	1	0	0	0	3	3
橈骨神経											
神経線維変性											
	軽微	0	0	2	1	0	0	0	0	1	0
	軽度	0	0	0	3	1	0	0	0	2	3
	合計	0	0	2	4	1	0	0	0	3	3
脳											
視床/空胞化											
	軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	合計	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
延髄/空胞化											
	軽微	0	0	0	2	0	1	1	0	1	2
	軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	合計	0	0	0	2	1	1	1	0	1	2
延髄/神経線維変性											
	軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	合計	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
脊髄											
神経線維変性											
	軽微	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	合計	0	0	0	0	0	1	0	1	0	3

注：統計検定は実施していない。

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

投与に関連すると考えられる病理組織学変化として、雄では 100 mg/kg/day 以上の投与群、雌ではおおむね 300 mg/kg/day 以上の投与群において、試験の途中で切迫屠殺した動物に所見が認められた部位に、ほぼ同様な所見がみられた。その程度は、坐骨神経および喉頭神経で軽微～中等度であった。橈骨神経、脳/視床、脳/延髄、脊髄、喉頭骨格筋および横隔膜にみられた病変の程度は、軽微～軽度の範囲であった。

その他の所見は、同週齢のイヌにしばしばみられる通常の所見であり、投与に関連するとは考えられなかった。

【病理組織学所見についての考察】

ここでは特に、投与に関連すると考えられる病理組織学所見について考察する。

1000 mg/kg/day 投与群の雄では投与 5 週に 1 例、更に 11 週に 2 例が、雌では 11 週で 1 例が、顕著な臨床症状、筋緊張の低下および安定性/協調性の欠如がみられ、歩行に十分な四肢の制御が不可能な状態となった。これらを切迫屠殺前に神経学的検査(脳神経機能、脊髄神経機能、姿勢反応)を実施した結果、各種の反射の著しい低下、もしくは消失が認められた。切迫屠殺したこれらの動物における病理組織学検査では、坐骨神経、喉頭神経、橈骨神経および脊髄において神経線維の変性が観察された。喉頭神経および脊髄ではその損傷程度は軽微～軽度であったが、坐骨神経および橈骨神経では、中等度～顕著であった。一方、喉頭部の骨格筋に萎縮および間質性炎症細胞が認められ、肉眼的病理検査では骨格筋の蒼白化および萎縮が観察されたが、これらの骨格筋における変化は神経変性による二次的なものと考えられた。観察された臨床症状は、これらの神経線維の変性と関連すると考えられる。更に、切迫屠殺動物では視床および延髄に空胞、延髄に変性がみられた。投与終了時まで生存した動物においても、坐骨神経、喉頭神経、橈骨神経および延髄に同様な変性(延髄には空胞)がみられ、骨格筋には萎縮および間質性炎症細胞の出現、ならびに視床に空胞がみられたものの、その程度は切迫屠殺動物に比べ、相対的に軽度であったことを考慮すると、投与による神経系への影響が、投与によって経時的に憎悪するという明らかな証拠は得られなかった。

300 mg/kg/day 投与群では全ての動物で坐骨神経に変性がみられ、また全ての雄で横隔膜の筋鞘、橈骨神経の変性が認められた。変化の程度は、1000 mg/kg/day 投与群の計画解剖した動物と同等であった。300 mg/kg/day 投与群の雌では1例の横隔膜に顕著な筋鞘核が、3例の橈骨神経に変性が認められ、その程度は1000 mg/kg/day 投与群の死亡動物にみられた程度とおおむね同等であった。300 mg/kg/day 投与群の雄雌各1例以上で喉頭神経、喉頭および横隔膜の線維に変化が認められ、これらの変化は1000 mg/kg/day投与群の死亡動物にみられたものと一致していた。300 mg/kg/day 投与群における脳の変化は、雄2例および雌1例で脳重量の低下、およびそれに伴う延髄の空胞を示す病理組織学的所見のみであった。所見の程度は、1000 mg/kg/day 投与群にみられた所見と比べると、雄では低下し、雌では同等であった。300 mg/kg/day 投与群では脊髄の明確な損傷はなかった。300 mg/kg/day 投与群の動物で投与期間中に認められた神経学的な一般状態の変化は、投与に関連する病理組織学的所見に関連するものであると考えられた。

100 mg/kg/day 投与群における投与に関連する病理組織学的所見は、雄3例で坐骨神経および橈骨神経にみられた線維変性、および雌1例で脊髄にみられた線維変性のみであった。雌における脊髄の線維変性については、対照群の雌1例でも認められたが、100 mg/kg/day 投与群での所見が多

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

巢性であったのに対し、対照群では限局性であり程度も軽微であった。したがって、100 mg/kg/day 投与群でみられた所見は投与に関連するものであると考えられた。喉頭にみられた間質性炎症細胞は、骨格筋の萎縮がなかったことから投与に関連するものではないと考えられた。

30 mg/kg/day 投与群における雌にみられた喉頭の間質性炎症細胞についても骨格筋の萎縮がなかったことから投与に関連するものではないと考えられた。また、30 mg/kg/day 投与群の雌1例にみられた延髄の空胞も、対照群にみられた所見と同等の程度であったことから、投与に関連するものではないと考えられた。

以上の結果、100 mg/kg/day 以上の投与群で、坐骨神経および橈骨神経の繊維変性、喉頭の骨格筋間質性炎症細胞、脊髄の神経線維変性が、300 mg/kg/day 以上の投与群で、歩行異常、後肢の運動制限、協調性の欠如、運動失調、体緊張の低下、後肢の外転ならびに異常着色便（蒼白または黄色）が、さらに1000 mg/kg/day 投与群で、被験物質投与に関連する死亡、体重増加量の低下、摂餌量の低下、Ht、Hb、RBCの高値、Creat、K、IP、BUNの低値、脳重量の低下、等が認められた。これらの結果から本試験における無毒性量は、雄雌とも30 mg/kg/day と判断された。

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

(資料 毒性-13)

5) イヌを用いた6週間反復経口投与および18週間回復試験

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2009 年

修正書1 発行年: 2010 年

修正書2 発行年: 2011 年

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

C

C

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

C

C

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

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

C

C

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

C

C

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

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

C

C

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

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

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

(資料 毒性-14)

(7) 21日間反復経皮投与毒性

ラットを用いた急性経皮毒性試験の結果、死亡例や毒性徴候が認められず、本被験物質の他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い経皮毒性が認められなかった。従って、13生産第3986号記4(2)⑩イに基づき、本試験成績は省略できるものと考えられる。

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

(資料 毒性-15)

(8) 90日間反復吸入毒性

ラットを用いた急性吸入毒性試験の結果、死亡例はなく著しい毒性徴候を示さず、本被験物質の他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性が認められなかった。従って、13生産第3986号記4(2)⑪イに基づき、本試験成績は省略できるものと考えられる。

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

(資料 毒性-16)

(9) 反復経口投与神経毒性

ラットにおける90日間反復投与神経毒性試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010年

被験物質： フェノキサスルホン原体 (KIH-1419(TGAI))

純 度：

供試動物： SD系ラット [Cr1:CD*(SD)] 1群雄雌各10匹、試験開始時6~7週齢、
試験開始時体重 雄 200~276、雌 149~200 g

投与期間： 90日間(2009年1月26日~2009年4月29日)

試験方法： 被験物質を0、2000、6000および20000 ppmの濃度に混合した飼料を、経口的に連続90日間自由に摂取させた。混合飼料の調製は毎週行った。

用量設定根拠： 90日間反復経口毒性試験(資料 毒性-9)および慢性毒性/発がん性併合試験(資料 毒性-19、投与開始：2008年4月28日)における最高用量20000 ppmで、投与90日までの一般状態、体重および摂餌量に投与の影響は認められないことから、ガイドラインが示す最大用量(1000 mg/kg/day)を上回ると推定される20000 ppmを高用量とし、以下公比約3として6000および2000 ppmを中間および低用量とした。

観察・検査項目および結果：

死亡率および一般状態： 毎日少なくとも2回、一般状態および死亡の有無を目視で観察した。加えて詳細な一般状態の観察を、各週に1回ずつ行なった。

試験期間を通して、死亡例はなく、また投与に起因すると考えられる一般状態の変化はみられなかった。

体重変化： 投与開始1週間前、投与開始日、投与期間中の各週および剖検前に体重を測定した。

平均体重の変化を図1に示す。

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

Group	:	1	2	3	4
Compound	:	Control	KIH-1419	KIH-1419	KIH-1419
Level (ppm)	:	0	2000	6000	20000

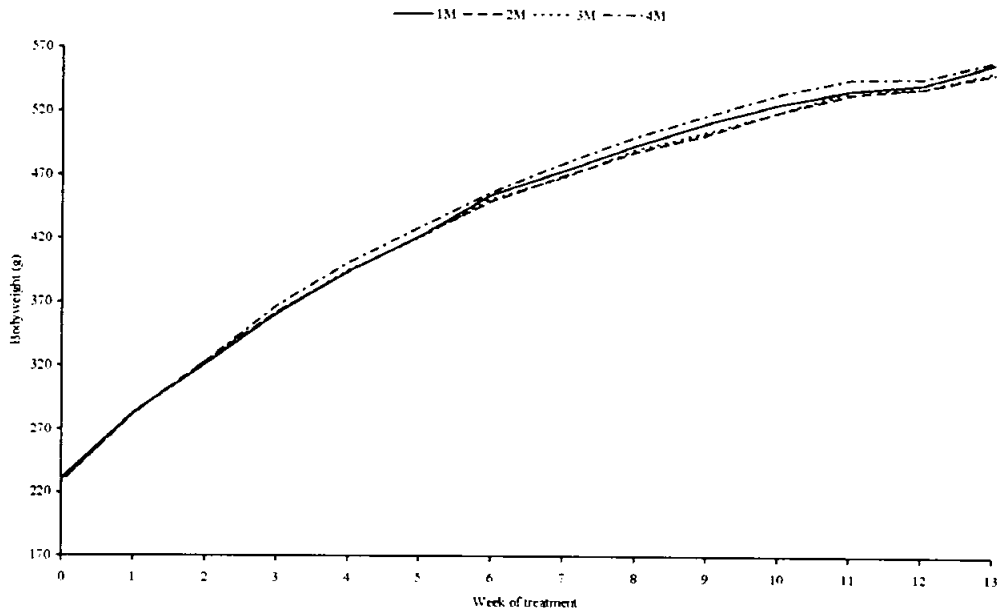


図 1-1. 雄の体重変化

Group	:	1	2	3	4
Compound	:	Control	KIH-1419	KIH-1419	KIH-1419
Level (ppm)	:	0	2000	6000	20000

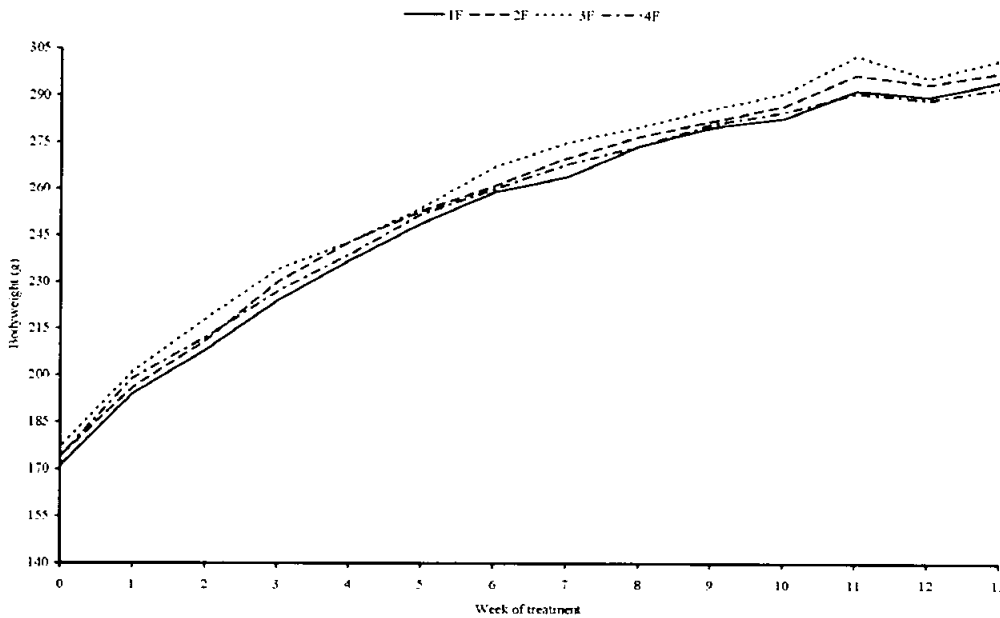


図 1-2. 雌の体重変化

雄雌いずれの場合も、体重およびその増加量に投与による影響はみられなかった。

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

摂餌量： 各ケージについて、投与開始前の1週間、投与期間中の各週に、飼料の給餌量と残量を測定し、給餌量から残量を減じて、摂餌量を算出した。

雄雌いずれの場合も、摂餌量に投与による影響はみられなかった。

被験物質摂取量： 被験物質濃度、摂餌量および体重の各データから各週の群平均被験物質摂取量 (mg/kg/day) を算出した。投与期間全体の被験物質摂取量を表1に示す。

表1. 被験物質摂取量

性別	雄			雌		
	2000	6000	20000	2000	6000	20000
投与量 (ppm)	2000	6000	20000	2000	6000	20000
被験物質摂取量 (mg/kg/day)	134	401	1351	163	488	1646

神経行動学的検査： 投与開始前、投与2、4、8および12週に、以下の項目について検査した。なお、各項目はあらかじめ定めたスコアリング法を用いて評点化した。

ケージからの取出し時： 取り出し易さ、取り扱い易さ、立毛、被毛の状態、皮膚、眼球突出、流涙、流涎、ハンドリング時の発声および反応

オープンフィールド内観察： 覚醒度、歩様状態、身づくろい、移動位置回数、立ち上がり回数、眼瞼閉鎖状態、姿勢、振戦、攣縮(単収縮)、痙攣、排尿、排糞

感覚機能検査： 接近反応、触覚反応、聴覚性驚愕反射、テイルピンチ反応、握力、立ち直り反射、体温、フットスプレイ、縮瞳反射、自発運動量

ケージからの取り出し時およびハンドリング時の観察では、各投与群の雄雌ともに投与開始前、投与2、4、8および13週のいずれの検査時にも各項目に対照群と比較して有意な差はみられなかった。また、鎮静、興奮、行動異常等の神経行動学的な異常もみられなかった。

オープンフィールド内観察では、20000 ppm 投与群の雄において投与4、8および12週に位置移動回数が対照群に比べ低下し、また投与4および8週では立ち上がり回数が低下した。更に、6000 ppm 投与群の雄においても投与12週に位置移動回数が低下したが、いずれの場合も対照群に比べ有意な差はなかった。この位置移動回数の低下は、後述の自発運動量には反映されていなかった。投与群における位置移動回数と立ち上がり回数の低値は、本試験における対照群の値が背景データ(資料 毒性-16 添付資料)の範囲を超えるかその上限値に近い値であったことから、本試験対照群の異常高値および生物変動に起因するものと考えられた。雌の場合には、位置移動数および立ち上がり回数ともに対照群と同程度であった。その他の項目に投与に関連すると考えられる変化はみられなかった。

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

表 2-1. 位置移動回数および立ち上がり回数

検査項目	検査時期	雄、ppm				雌、ppm			
		0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
位置移動回数	投与前	37.7	32.3	34.0	38.3	35.5	38.4	36.9	37.3
	投与 2 週	23.8	21.5	21.6	21.1	30.8	37.7	38.6	33.2
	投与 4 週	22.0	17.7	18.7	13.4	28.2	32.5	30.1	34.1
	投与 8 週	16.3	13.5	13.8	10.5	27.7	35.1	34.1	32.3
	投与 12 週	15.6	13.1	9.4	7.8	31.7	28.6	24.4	29.6
立ち上がり回数	投与前	15.5	10.9	13.9	18.0	18.3	16.0	19.3	16.6
	投与 2 週	10.5	11.6	8.5	10.6	14.9	16.1	18.8	15.5
	投与 4 週	9.2	8.8	8.5	5.2	15.9	13.4	17.2	15.2
	投与 8 週	7.3	6.3	5.8	4.2	12.4	14.6	16.7	15.2
	投与 12 週	5.8	5.9	3.5	4.0	12.1	9.1	10.3	10.7

△▽ : P < 0.05 (Williams 検定)

表 2-2. 位置移動回数および立ち上がり回数の背景データ (2005~2008 年、計 9 試験)

性別	検査項目	検査時期	試験数	平均	平均値の範囲
雄	位置移動回数	投与 2 週	9	13.4	8.0~19.4
		投与 4 週	9	13.0	5.1~20.5
		投与 8 週	9	13.7	4.4~18.3
		投与 12/13 週	9	11.0	5.0~14.7
	立ち上がり回数	投与 2 週	9	6.6	2.5~13.0
		投与 4 週	9	6.4	1.0~11.1
		投与 8 週	9	6.2	0.7~10.8
		投与 12/13 週	9	3.8	0.7~5.7

感覚機能検査では、表 3 に示すように、投与 2 週に 2000 および 6000 ppm 投与群雌において、フットスプレイが対照群より統計的に有意に高かったが、20000 ppm 投与群雌では対照群と同程度であった。投与 4 週には、全ての投与群の雄雌でフットスプレイが対照群よりもやや高値を示し、投与 8 週では全ての投与群の雄で同様にやや高値を示した。しかしながら、いずれの場合も用量相関はみられず、有意差もみられなかったことから、変動の範囲内であると考えられた。追加的な観察所見として投与 4、8 および 12 週の検査時に、投与群(特に雄)で全身の振戦が観察された。投与 4 週時の検査では 20000 ppm 投与群で 10 例中 5 例に振戦が観察され、用量相関がみられた。しかしながら、振戦の程度は軽微であり、8 および 12 週時の観察時では対照群の雄でも同程度の症状が観察されていることから、この所見は偶発的と考えられた。

表 3-1. 感覚機能検査結果 -フットスプレイ-

単位 : mm (平均)

検査時期	雄、ppm				雌、ppm			
	0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
投与前	81	93	88	84	84	86	89	84
投与 2 週	108	114	113	108	94	△111	△114	93
投与 4 週	112	120	126	125	104	126	121	118
投与 8 週	129	147	137	140	108	115	122	114
投与 12 週	130	138	132	127	100	104	116	97

△▽ : P < 0.05 (Williams 検定)

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

表 3-2. 感覚機能検査結果 - 感覚機能検査時における振戦発生頻度 (追加的な観察所見) -

検査時期/状況 ^a		雄、ppm				雌、ppm			
		0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
投与前	A								
投与 2 週	A								
投与 4 週	A	1	3	4	5	1	0	0	0
投与 8 週	A	0	0	0	1	0	0	0	0
	B	1	2	3	4	0	0	0	0
投与 12 週	A	1	1	4	4	1	0	0	0

“0” および空欄は所見なし

^a: A/感覚機能検査時(全身、軽微、かつ時折)

B/体温測定中(全身、軽微、かつ時折) [申請者注: 体温測定時に観察された振戦は 8 週時のみ]

自発運動量では、6 分間の測定時間 (合計 10 回で 1 時間) に上下 2 段の赤外線ビーム (ビーム上段は立ち上がり回数、ビーム下段は位置移動回数) が遮断される回数が、対照群に比べ投与群に統計的有意差が単発的にみられる場合があったが、上段/下段のビーム遮断回数、雄雌、投与群および検査時期の間で一貫性が欠如している場合が多かった。1 時間における合計回数に統計的有意な増加がみられたのは、投与 8 週の 6000 および 20000 ppm 投与群雄の上段ビームの遮断回数であった (表 3)。しかしながら、試験期間を通した群間差を総合的に評価した場合、変動の範囲内であるものと考えられ、投与に関連した変化とは考えなかった。

表 4. 自発運動量 - 合計^a -

検査時期	検査 ^b 位置	雄、ppm			雌、ppm		
		2000	6000	20000	2000	6000	20000
投与前	H						
	L						
投与 2 週	H						
	L						
投与 4 週	H						
	L						
投与 8 週	H	120	△158	△138			
	L						
投与 12 週	H						
	L						

数値は対照群を 100 とした場合の値

^a: 6 分間隔で 1 時間にわたる検査後の合計、^b: H-ビーム上段; L-ビーム下段

△▽: $P < 0.05$ (Williams' test)、空欄あるいは△▽がない数値は有意差なし

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

表 4. 自発運動量 (つづき) — 6 分間測定間隔 (雄) —

検査時期	測定時間(分)	検査 ^a 位置	雄, ppm		
			2000	6000	20000
投与前	19-24	H		▲282	△ 236
		L		△214	
	43-48	L			△ 483
投与 2 週	7-12	L			△ 134
投与 4 週	37-42	L			△ 258
	49-54	L			△ 312
投与 8 週	13-18	H		△296	▲ 357
		L			▲ 219
	19-24	H			▲2117
		L			▲ 449
	25-30	H		△358	△ 315
		L			▲ 359
投与 12 週	25-30	H			△ 605
	31-36	H			△ 265
	37-42	L			△ 648

数値は対照群を 100 とした場合の値 ^a: H-ビーム上段; L-ビーム下段

△▽: P < 0.05、▲▼: P < 0.01(Williams' test、Shirley's test あるいは t-test)

空欄は有意差なし

表 4. 自発運動量 (つづき) — 6 分間測定間隔 (雌) —

検査時期	測定時間(分)	検査 ^a 位置	雌, ppm		
			2000	6000	20000
投与前	0-6	L	△117	△117	△120
投与 2 週	0-6	H	△141	△136	△152
		L	△141	△130	△137
	43-48	H			- ^b
		L			▽ 4
投与 4 週	0-6	H	△132	△123	△129
投与 8 週	0-6	L			△132
投与 12 週	19-24	L			△187

数値は対照群を 100 とした場合の値

^a: H-ビーム上段; L-ビーム下段

^b: 動きなし "0" のため比較不可

△▽: P < 0.05、▲▼: P < 0.01(Williams' test、Shirley's test あるいは t-test)

空欄は有意差なし

眼科学的検査: 投与前は全例、投与 13 週は対照群および高用量群の全例について、散瞳後、付属器、結膜、角膜、強膜、前眼房、虹彩、水晶体、硝子体および眼底を観察した。

雄雌いずれの場合も、投与による影響はみられなかった。

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

肉眼的病理検査： 雄雌全てに麻酔薬を過剰に腹腔内投与して安楽死させ、肉眼的病理検査をおこなった。その後、頭蓋を除去して脳、下垂体および脳神経を観察し、胸部から腹部の正中線で切開後、胸腔、腹腔、骨盤腔および内臓を観察した。なお、“脳”を第一頸髄の上で脊髄と分離し、嗅葉を取り除き、脳重量を測定した後、大脳半球吻側部から小脳の最尾側部までの長さおよび大脳半球のもっとも幅の広い部分の長さを測定した。

雄雌いずれの場合も、投与によると考えられる肉眼的異常はみられなかった。また、脳重量および脳の長さおよび幅に投与による影響はみられなかった。

神経病理組織学的検査： 以下の器官・組織を 1.5%グルタルアルデヒドと 4%パラホルムアルデヒドの混合溶液を用いて灌流固定した後採りだし、固定液中に保存後、ヘマトキシリン・エオシン染色、標本を作製し検査を行った。

脳

後根線維—頸髄および腰髄

後根神経節—頸髄および腰髄

眼球(網膜)

視神経

坐骨神経*

骨格筋(腓腹筋)*

脊髄

脛骨神経—膝部*

脛骨神経—腓腹筋への分枝*

前根線維—頸髄および腰髄

*：片側のみ検査

なお、坐骨神経および脛骨神経については、樹脂包埋後トルイジンブルーで染色した。病理組織学検査は、対照群および 20000 ppm 投与群雄雌各 5 匹について行った。

神経病理組織学検査を行ったいずれの組織においても、雄雌とも投与による影響はみられなかった。通常の病理組織学検査でも投与によると考えられる病変はみられなかった。

以上のように、一般状態、詳細な状態の観察、機能検査、眼科学的検査、肉眼的病理検査および神経系の病理組織学的検査において被験物質投与に関連した変化は認められなかった。従って、本試験における神経毒性および一般毒性に関する無影響量は、雄雌ともに 20000 ppm (雄：1351 mg/kg/day および雌：1646 mg/kg/day) と考えられた。

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

(資料 毒性-17)

(10) 28日間反復経口投与遅発性神経毒性

資料 毒性-7 で急性遅発性神経毒性試験成績の提出を省略した。従って、13 生産第 3986 号記 4 (2) ⑬「急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要があると認められる場合にあつては、本試験成績の提出を必要としない」に該当する。

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

(11) 慢性毒性及び発がん性

1) イヌを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験

(資料 毒性-18)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

修正書 1 発行年：2011 年

修正書 2 発行年：2012 年

被験物質： フェノキサスルホン原体 (KIH-1419(TGAI))

純 度：

供試動物： ビーグル犬 (Harlan UK)、1 群雄雌各 4 匹、投与開始時 20~24 週齢、
体重範囲：雄 7.3~11.0 kg；雌 7.1~10.4 kg

投与期間： 52 週間 (2008 年 10 月 14 日~2009 年 10 月 16 日)

投与方法： 投与量を 0、5、20、及び 70 mg/kg/day とし、所定量の被験物質を直接ゼラチンカプセルに秤取した。カプセルへの封入は投与前 8 日以内に行い、所定量は投与カプセル作成日に最も近い日に測定された体重に基づいて決定した。投与は給餌の 1 時間前に行った。カプセルは、使用時まで室温で暗所に保管した。対照群には、高用量群に用いられたと同じサイズ、かつ同じ数の空のカプセルを投与した。

用量設定根拠： 同一の試験機関で、投与量 0、30、100、300 及び 1000 mg/kg/day で 90 日間反復経口投与毒性試験を実施した(資料 毒性-12)。その結果、100 mg/kg/day 以上の投与群で脊髄及び末梢神経の変性がみられ(100 mg/kg/day 投与群では臨床症状はみられなかった)、神経系に対し進行性の影響が推測された。したがって、52 週間投与の用量として 100 mg/kg/day は死亡等の早期発生を生じる可能性があり、不適切であろうと考えられた。90 日間反復経口毒性試験における無毒性量と判断された 30 mg/kg/day より、100 mg/kg/day により近い用量を神経学的影響の閾値に近い用量であると考え、52 週間反復経口毒性試験における高用量を、70 mg/kg/day とした。中間用量(20 mg/kg/day)は、神経学的所見が認められないことが期待できる量として 90 日間反復経口毒性試験の無毒性量よりもやや低い用量とした。さらに、無影響量と期待される量として、5 mg/kg/day を設定した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡： 一般状態の観察は全動物について原則的に毎日 2 回行なった。詳細な観察は、投与の最初の 1 週間は毎日、投与 2~4 週は週 2 回(週の間中及び週末)、投与 5~13 週は週 1 回とし、14 週以降は隔週毎に実施した。その観察は次のように行った：投与中及び投与直後、投与終了後 30 分~2 時間及び平日では可能な限り遅い時間帯。
更に、投与開始前及び投与 26 及び 52 週に下記項目に関する神経学的検査を行った。

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

脳神経機能：

頭部の傾斜、顔面筋、咀嚼筋、瞬目反射(左右)、瞳孔の対称性、瞳孔対光反射(左右)、眼位、斜視、眼振の異常、眼瞼反射、耳の動き、人中の位置、唇交連、顎の閉鎖、顎の解放への抵抗、舌

脊髄神経機能：

筋緊張、膝蓋腱反射(左右)、屈筋反射(四肢)、会陰反射

姿勢反応：

手押し車反応、前肢跳び直り反応、姿勢性伸筋突伸反応、後肢跳び直り反応、触覚刺激による踏み直り反応、視覚刺激による踏み直り反応、緊張性頸部反射、立ち直り反応

雄の 70 mg/kg/day 投与群の 1 例が、投与 7 週に動物愛護の観点で切迫屠殺された。この動物は午前に食欲不振及び活動性の低下を示し、午後には強直・間代性の発作を起した。屠殺直前に採血し、血液生化学検査を行ったが変化はみられず、臓器重量及び肉眼的病理検査にも投与による考えられる影響はみられなかった。発作が生じたにも関わらず、明らかな神経病理学的障害はみられなかった。病理組織学所見として、髄膜の軽微な炎症性浸潤及び脊髄神経線維の変性がみられ、これは先に実施した 90 日間反復経口毒性試験(資料 毒性 - 12)で認められた末梢神経における傷害とは異なるものであった。この所見は本剤の投与により生じると予想されるものとは異なっていることから、この早期の死亡は、高用量群の動物であるものの、投与に起因しているとは考えられなかった。

その他の動物の一般状態には、試験期間を通して毒性学的意義のある症状はみられなかった。例外として、雄の 70 mg/kg/day 投与群 1 例に、26 週時の神経学的検査でやや開脚幅の広がり(wide based stance)が観察された。しかしながら、52 週時ではこの症状はみられず、他の動物には観察されなかったことを考えると、この一過性の所見は投与に関連するとは考えられなかった。

体重変化： 投与開始前、投与開始後は毎週 1 回、及び投与終了時に測定した。

各投与群における個体別体重増加量は、通常の生物学的変動がみられるものの、対照群における体重増加の範囲内であった。

摂餌量： 全動物について給餌した残量を毎日測定し、摂餌量を算出した。

各投与群雄雌の摂餌量は、対照群とほぼ同等であり、投与による影響はみられなかった。

眼科学検査： 投与開始前及び投与 52 週にすべての生存動物について検査した。散瞳後、付属器を含め、結膜、角膜、強膜、前眼房、虹彩、水晶体、硝子体及び眼底を検査した。

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

投与 52 週において、いずれの投与群においても、投与に関連した所見はみられなかった。

血液学検査：投与開始前、投与 13、26 及び 52 週に、全ての動物について頸部静脈あるいは他の適切な静脈から投与前に採血し、以下の項目の測定を行なった。

ヘマトクリット値(Ht)、ヘモグロビン(Hb)、赤血球数(RBC)、網赤血球(Ret)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCMH)、血小板数(PLT)、白血球数(WBC)、白血球百分率(好中球(N)、リンパ球(L)、単球(M)、好酸球(E)、好塩基球(B)、大型非染色球(LUC))、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)

投与に関連する可能性が考えられる項目あるいは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。

検査時期 及び項目		雄 mg/kg/day			雌 mg/kg/day		
		5	20	70	5	20	70
13 週	Hb			▽ 90			
	PLT			△ 132			
	B				▽ 50	▽ 75	▽ 75
	LUC						▽ 55
	PT			△ 105			▲ 116
26 週	WBC			△ 135			
	Ret			△ 167			
	N			△ 154			
	PT						▲ 112
52 週	PLT			△ 141			
	B					▽ 67	▽ 67

△▽：P < 0.05、▲▼：P < 0.01 (Williams' test あるいは Shirley' s test)

空欄は有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

有意差が認められた値は、各検査時期における結果の一貫性あるいは投与開始前の値を考慮すると、投与による影響と言うよりも、一般的な生物学的変動を反映したものと考えられた。雄の 70 mg/kg/day 投与群における PLT が、投与 13 週時に対照群の 132% を示したが、投与前検査においては対照群の約 150% であったことから投与による影響とは考えなかった。また雌の 70 mg/kg/day 投与群において、PT が投与 13 及び 26 週時の検査で有意に延長したが、対照群の各検査時期の値(13 週時：5.7~5.8 秒、26 週時：5.5~5.8 秒)は、無投与の動物で予期される値よりも低く、背景データの 90 パーセントイル範囲(13 週時：6.0~7.2 秒；n=162、26 週時：6.0~7.2 秒；n=75、[申請者注：背景データの数値は Amendment 1 の Table 3 を参照])の下限以下であることに起因すると考えられた。

その他の項目にも有意差がみられる場合があったが、いずれの場合も一過性的変化であり、投与によるものとは考えられなかった。

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

血液生化学検査：血液学検査の場合と同様に採血した血液から調製した血清を用い、以下の項目の測定を行なった。

総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)、血糖(Glu)、トリグリセリド(TG)、総コレステロール(T. Chol)、尿素窒素(BUN)、クレアチニン(Cre)、総ビリルビン(Bil)、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)、ソルビトール脱水素酵素 (SDH)、クレアチンキナーゼ (CK)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、カルシウム (Ca)、無機リン、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)

また、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比) を総蛋白濃度及びアルブミン濃度から算出した。

対照群と比べ統計学的有意差が認められるか、あるいは変動がみられた項目を次表に示す。

検査時期及び項目		雄 mg/kg/day			雌 mg/kg/day		
		5	20	70	5	20	70
13 週	TP			▽ 93			
	Alb			▽ 91			
	TG				▽ 72	▽ 62	▽ 66
	Ca						▼ 93
26 週	AST						△ 141
	T. Chol						▽ 81
	Na			▽ 97			
	K			▲ 113			
	Ca						▼ 94
52 週	ALT			▽ 68			
	K					△ 110	

▽△ $p \leq 0.05$: ▼▲: $p \leq 0.01$ (Williams' test あるいは Shirley' s test)

空欄は有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

統計学的有意差が見られた項目については、各検査時期における結果の一貫性あるいは投与開始前の値を考慮すると、一般的な生物学的変動を反映したものと考えられた。

一過性の変化がいくつかの項目で認められたが、試験期間を通して一貫性がなかったことから、投与に起因するものではないと考えられた。一時的に変動がみられた項目は 13 週時の全投与群の雌における TG、13 週時の 70 mg/kg/day 投与群の雄における TP 及び Alb、13 週及び 26 週時の 70 mg/kg/day 投与群の雌における Ca、及び 26 週時の 70 mg/kg/day 投与群の雌における T. Chol であり、いずれも対照群に比べ有意に低かった。26 週時の 70 mg/kg/day 投与群の雄では Na が有意に低く、K が有意に高かった。また、52 週時の 70 mg/kg/day 投与群雄の ALT に対照群に比べ有意な低下がみられたが、これは毒性学的に意味があるとは考えなかった。

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

尿検査： 投与開始前、投与 13、26 及び 52 週に全生存動物について、一夜尿(午後 4 時～翌日午前 9 時)を採取した。なお採尿するに当たり、動物を代謝ケージに収容し、飼料及び飲料水は与えなかった。以下の項目について検査した。

尿量、色調、pH、比重、尿沈渣、潜血、ケトン体、糖、蛋白、胆汁色素、ウロビリノーゲン、血色素

投与に関連すると考えられる変化はみられなかった。

臓器重量： 投与終了時の全生存動物に過量のペントバルビタール・Na を静脈注射後、屠殺して、以下の臓器を採取し重量を測定した。なお、各臓器の対体重比は、解剖時の体重に基づいて算出した。

心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、前立腺、精巣上体

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。

臓器		雄 mg/kg/day			雌 mg/kg/day		
		5	20	70	5	20	70
検査動物数		4	4	3	4	4	4
肝臓	対体重比			△111			

△▽: P<0.05 (Williams' test) 空欄は変化なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた臓器は、70 mg/kg/day 投与群の雄の肝臓であったが、対体重比のみが有意であり、程度が低いことから生物学的適応と考えられ、毒性学的意義はないものと考えられた。

対照群を含めた脾臓重量に大きな変動がみられた；雄 57.9～189.3 g、雌 67.2～198.5 g。雄では、対照群を含むいくつかの動物で個別別重量が背景データ (90 パーセントイル範囲：65.0～194.0 g；n=49 [申請者注：背景データの数値は Amendment 2 の Table 6 を参照；雌も同様]) より低く、雌では全ての個別別重量が背景データ (パーセントイル範囲：55.6～176.6 g；n=49) の範囲内であったが、いずれも実重量及び対体重比に投与量との相関がみられないことから、脾臓重量の変化は偶発的であると考えられた。

雄の 7 頭(対照群 3 頭、5 mg/kg/day 投与群 1 頭、20 mg/kg/day 投与群 2 頭及び 70 mg/kg/day 投与群 1 頭)で前立腺重量が低く、これは完全な性成熟に至っていなかった可能性が考えられた。この前立腺重量の低値の頻度及び程度には投与量との関係はみられなかった。精巣重量に毒性学的意義がある変化はみられず、精巣の重量および未熟性 (病理組織学的検査により用量相関がないことが確認された) と、前立腺重量の低値との間に相関はみられなかった。

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

肉眼的病理検査： 切迫屠殺動物及び投与終了時の全生存動物について剖検を行なった。

投与に関連すると考えられる肉眼的病理所見はみられなかった。観察された所見は試験機関においてビーグル犬に一般的にみられる所見であった。

病理組織学検査： 供試した全動物を対象として、以下の臓器／組織について病理標本を作製し、検鏡した。

副腎、動脈(胸部)、脳、盲腸、結腸、横隔膜、十二指腸、精巢上体、眼球、大腿骨、胆嚢、頭部、心臓、回腸、空腸、腎臓、喉頭神経#、喉頭、肝臓、肺及び気管支、リンパ節(下顎、腸管膜、左腋窩)、鼻、食道、視神経#、中咽頭、卵巣、膝臓、パイル板、咽頭、下垂体、前立腺、橈骨神経#、直腸、唾液腺+、坐骨神経#、骨格筋(後肢\$、前肢肩甲下筋\$)、皮膚、脊髄(頸部、胸部、腰部)、脾臓、胸骨、胃、精巢、胸腺、甲状腺(上皮小体)、舌、気管、尿管、膀胱、子宮(子宮頸部)、膣
+ 片側のみの標本を作製、# 両側の標本を作製、縦断面を含む、\$ 両側の標本を作製

70 mg/kg/day 投与群では雄雌いずれの動物においても、坐骨神経及び/あるいは橈骨神経線維に軽微～軽度の変性がみられ、投与に起因するものと考えられた。これらの動物を個体別にみると、坐骨及び橈骨神経の両方に変性がみられる場合、坐骨神経のみの場合、左右両側あるいは片側のみの場合があった。70 mg/kg/day 投与群の雄の1例に頸部脊椎に軽微な神経線維の変性がみられた。また、投与開始後7週に死亡した個体では髄膜の軽微な炎症性浸潤及び脊髄神経線維の変性がみられたが、これは投与に関連する変化か否か明らかではなかった。

対照群の雄雌及び70 mg/kg/day 投与群の雌で、脳(延髄、中脳及び視床)に空胞がみられ、その程度は軽微～軽度であった。5 mg/kg/day 投与群の雌で、皮膚に良性乳頭腫がみられた。これらの所見を含め、その他の所見は、同週齢のイヌにしばしばみられる通常の見であり、投与に関連するとは考えられなかった。

前立腺重量の低い例が全群でみられたが、前立腺には病理組織学的に関連する異常はみられなかった。精巢の病理組織学検査でみられた性的未成熟と精巢重量との間には、毒性学的に意味がある相関は認められなかった。従って、前立腺あるいは精巢に投与に関連する影響はないものと考えられた。

以上の結果から、70 mg/kg/day 投与群の坐骨神経及び橈骨神経に軽微～軽度の神経線維変性が認められた結果に基づいて、本試験における無影響量は、雄雌とも20 mg/kg/day と判断された。

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

病理組織学所見一覧表— 1 次投与動物

臓器/ 組織	所見	雄 mg/kg/day				雌 mg/kg/day				
		0	5	20	70	0	5	20	70	
検査動物数		0	0	0	1	0	0	0	0	
脳	髄膜 炎症性浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0	
	脈絡叢 髄外造血	0	0	0	1	0	0	0	0	
心臓	動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	1	0	0	0	0	
腎臓	乳頭鉍質化	0	0	0	1	0	0	0	0	
肝臓	肝細胞壊死(限局性)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	肝細胞空胞化(限局性)	0	0	0	1	0	0	0	0	
脊髄 (頸部)	線維変性	軽微	0	0	0	1	0	0	0	0
		合計	0	0	0	1	0	0	0	0
精巣	未成熟	0	0	0	1	0	0	0	0	

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

病理組織学所見一覧表－計画解剖動物

臓器/ 組織	所見	雄 mg/kg/day				雌 mg/kg/day				
		0	5	20	70	0	5	20	70	
検査動物数		4	4	4	3	4	4	4	4	
肝臓	門脈域炎症性細胞	1	2	2	2	2	1	2	1	
腎臓	乳頭鉍質化	4	4	4	3	4	4	4	4	
皮膚	良性乳頭腫	0	0	0	0	0	1	0	0	
	脂腺拡張	0	0	0	0	1	1	1	0	
骨格筋	筋線維好酸性化	0	3	1	1	2	3	1	1	
	炎症性細胞浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0	
脳	延髄 空胞化	0	0	0	0	0	0	0	1	
	中脳 中脳路空胞化	0	0	0	0	0	0	0	1	
	視床 視床路空胞化	1	0	0	0	0	0	0	0	
	視床 空胞化	0	0	0	0	2	0	0	1	
坐骨神経 (左側)	線維変性	軽微	0	0	0	2	0	0	0	2
		合計	0	0	0	2	0	0	0	2
	炎症性細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0	
坐骨神経 (右側)	線維変性	軽微	0	0	0	1	0	0	0	2
		軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
		合計	0	0	0	2	0	0	0	2
脊髓 (頸部)	線維変性	軽微	0	0	0	1	0	0	0	0
		合計	0	0	0	1	0	0	0	0
橈骨神経 (左側)	線維変性	軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
		軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
		合計	0	0	0	1	0	0	0	1
橈骨神経 (右側)	線維変性	軽微	0	0	0	1	0	0	0	1
		軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
		合計	0	0	0	2	0	0	0	1
精巣	未成熟	4	4	4	3					
精巣上体	成熟精子少量	4	4	4	3					

注：統計検定は実施していない

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

(資料 毒性-19)

2) ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010年

修正書1発行年：2011年

修正書2発行年：2012年

被験物質： フェノキサスルホン原体 (KIH-1419(TGAI))

純度：

供試動物： Han Wistar 系ラット [HsdBrl Han:Wist]、 投与開始時 33~39 日齢、
体重範囲：雄 89~142 g；雌 86~126 g

1 群当たり動物数を慢性毒性試験及び発がん性試験別に次表に示す。

投与群 (ppm)	慢性毒性試験		発がん性試験	
	雄	雌	雄	雌
0 (対照群)	10	10	50	50
200	10	10	50	50
2000	10	10	50	50
6000	20	20	50	50
20000	20	20	50	50

投与期間： 慢性毒性試験 - 2008年4月28日 ~ 2009年4月27日から5月1日

発がん性試験 - 2008年4月28日 ~ 2010年4月26日から5月12日

投与方法： 所定量の被験物質をミキサーで 0、200、2000、6000 及び 20000 ppm の濃度で基礎飼料と混合し、慢性毒性試験相では 52 週間、また発がん性試験相では 104 週間にわたってラットに自由に摂食させた。被験物質を混合した飼料は 2 週に 1 回調製した。なお、対照群には被験物質を含まない基礎飼料を同様に摂取させた。

用量設定根拠： 同試験機関において、Han Wistar ラットを用いて 0、500、5000 及び 20000 ppm の投与量で先に実施した 13 週間混餌投与試験(資料 毒性-9)では、20000 ppm の投与で雄雌とも投与に起因する明確な影響を示さなかった。この結果を参考に、104 週間の投与で被験物質摂取量が 1000 mg/kg/day を達成すると期待される 20000 ppm を最高用量として設定した。中間用量である 6000 及び 2000 ppm は、何らかの所見と投与量との関係を明らかにできる用量として設定した。また長期間の投与により 2000 ppm で何らかの影響がでる可能性を考慮し、低用量として 200 ppm を追加した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率： 一般状態の観察及び死亡の有無を全動物について毎日 2 回行ない、触診を含めて週 1 回腫脹の有無等詳細な身体的検査を実施した。

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

慢性毒性試験群では投与期間中に、雄雌合計 4 例が死亡した。雄では 2000 ppm 投与群の 2 例及び 20000 ppm 投与群の 1 例、雌では 200 ppm 投与群の 1 例であった。これらの死亡は投与とは関連しないと考えられた。

発がん性試験群では投与期間中に死亡あるいは切迫屠殺された動物数は、雄で 82 例及び雌で 95 例であった。その内訳を次表に示す。

性別 用量 (ppm)	雄					雌				
	0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
供試動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
死亡数	14	15	17	20	16	13	21	22	16	23
生存数	36	35	33	30	34	37	29	28	34	27
生存率 (%)	72	70	66	60	68	74	58	56	68	54

発がん性試験群においても、ログランク検定における傾向分析あるいは群間比較でともに有意差はみられないことから、投与が死亡に関与し、影響を及ぼしているとは考えなかった。

次いで、死亡の主要原因と考えられる腫瘍と死亡動物数を次表に示す。

項目	雄					雌				
	0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
下垂体腺腫	8	5	7	13	7	3	14	9	5	8
乳腺腫瘍	1	1	0	0	0	3	2	5	5	4
皮膚腫瘍	0	1	3	3	1	0	0	1	0	2
死亡動物数	14	15	17	20	16	13	21	22	16	23

途中死亡/切迫屠殺動物における病理組織学所見には、104 週計画解剖動物と異なる所見は見当たらなかった。途中死亡した最も一般的な要因は、雄では下垂体腺腫及び皮膚腫瘍であり、雌では下垂体腺腫、乳腺腫瘍及び皮膚の腫瘍であった。これらの発生頻度に投与による影響はみられなかった。

なお、一般状態で観察された症状は、当該試験機関における Han Wistar 系ラットに典型的なものであり、投与の影響はみられなかった。更に、最初に見つけられた触知可能な腫瘍の頻度、様相あるいは腫瘍発見時期(平均)に投与による影響はみられなかった。

体重変化： 投与開始前、投与日及び投与後最初の 16 週間は毎週 1 回、その後は 4 週間に 1 回ならびに屠殺日に測定した。一定期間における体重増加量及び対照群との比較を次表に、投与期間中の体重変化を図に示した。

投与期間 (週間)	雄 ppm				雌 ppm			
	200	2000	6000	20000	200	2000	6000	20000
	慢性毒性試験							
0 ~ 52	99	88	101	96	97	98	94	90
	発がん性試験							
0 ~ 44	101	100	96	97				
44 ~ 104	101	96	87	▼63				
0 ~ 104	101	99	93	▼87	99	92	97	93

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

▼▲： p < 0.01 (Williams' 検定)、空欄は変化なし

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

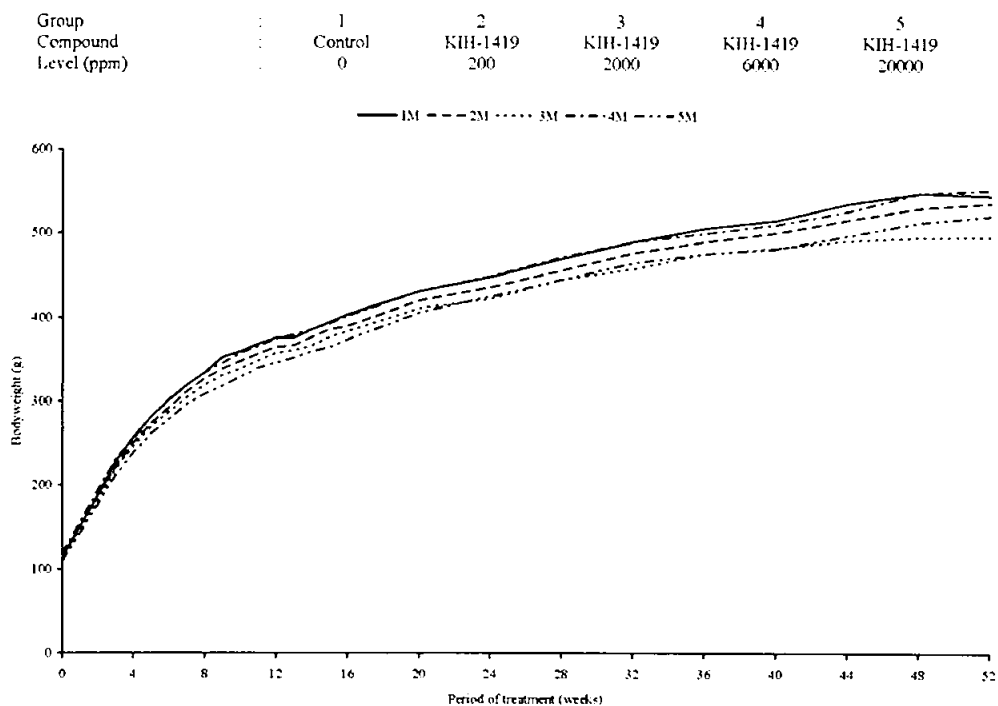


図 体重変化—慢性毒性試験群 (雄)

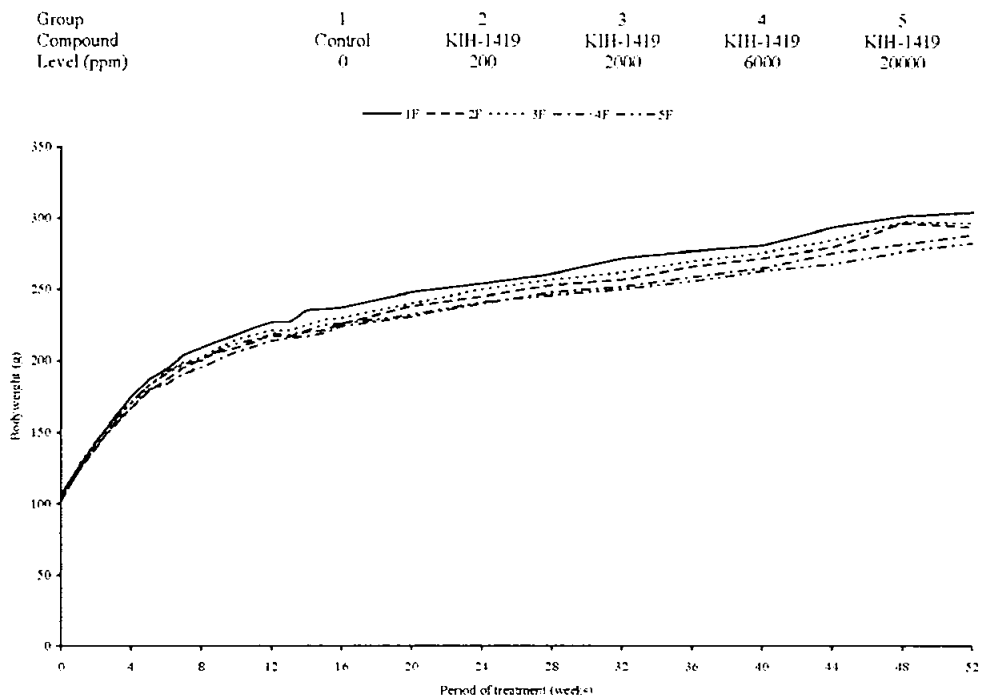


図 体重変化—慢性毒性試験群 (雌)

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

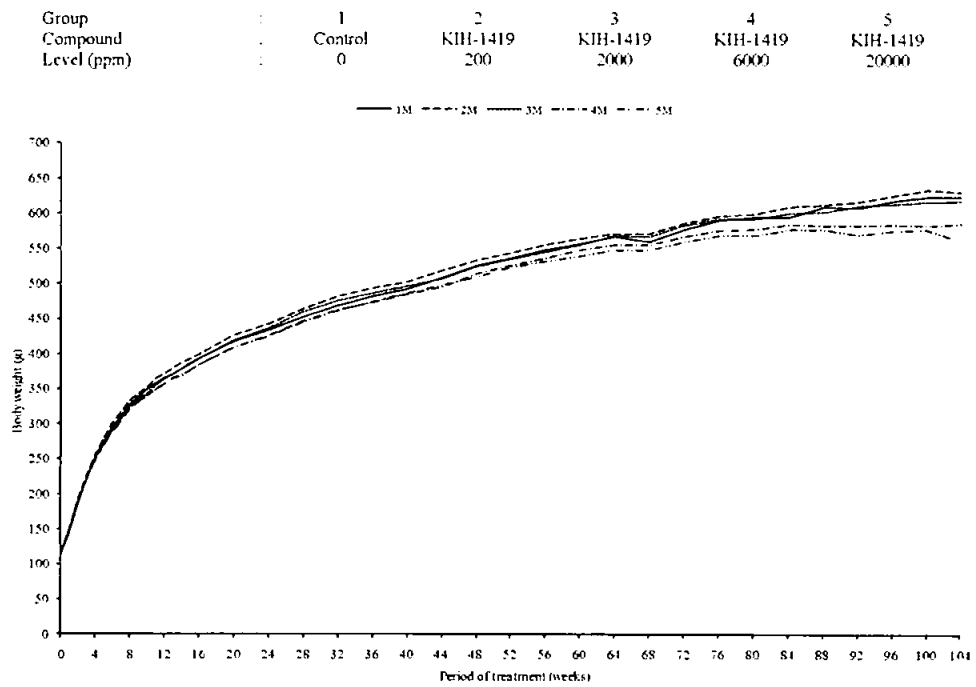


図 体重変化—発がん性試験群（雄）

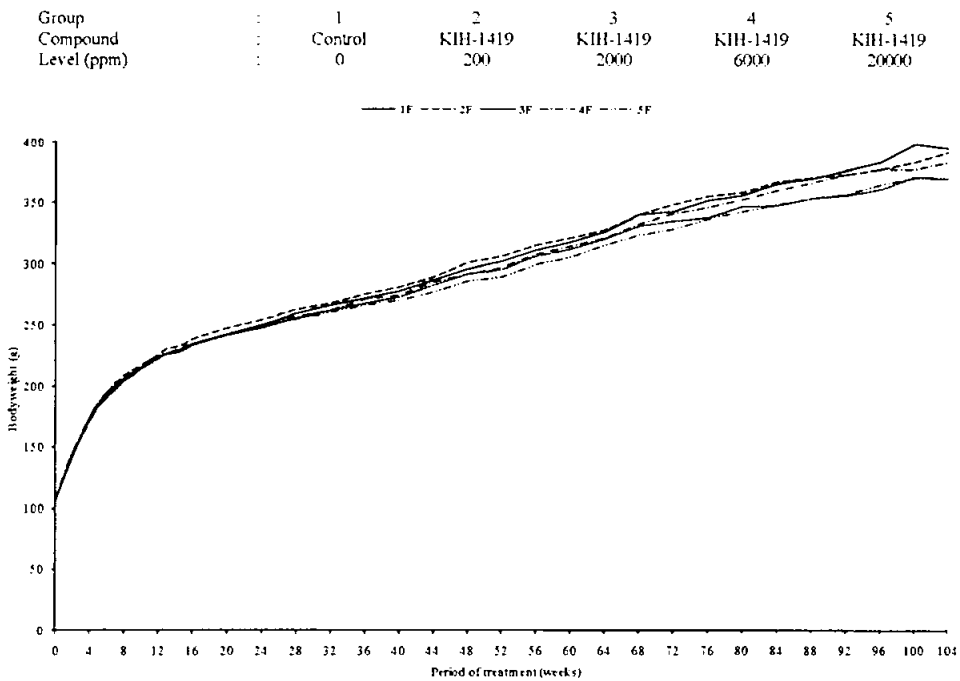


図 体重変化—発がん性試験群（雌）

慢性毒性試験群では雌の 20000 ppm 投与群の体重増加は対照群の 90%であったが、有意差はみられなかった。発がん性試験群の雌の 20000 ppm 投与群では投与による体重への影響がみられなかったことを考慮すると、この体重増加抑制が投与によるもの

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

であるとは考えにくい。同様に、雄の 2000 ppm 投与群の体重増加も対照群の 88%であったが、発がん性試験群の雄の 2000 ppm 投与群では体重への影響が認められていないことから偶発的なものと考えられた。

発がん性試験群における雄の 20000 ppm 投与群で、投与 44 週から体重増加の抑制がみられた。投与 44 ~ 104 週の体重増加量は対照群の 63%、0~104 週間では対照群の 87%であり統計学的有意差が認められた。雄の 6000 ppm 投与群の体重増加は対照群の 87%であったが、有意差はなかった。雌では投与による体重への影響はみられなかった。

摂餌量： 投与開始後の最初の 16 週間は毎週、それ以降は 4 週間に 1 回給餌した残量を測定し、摂餌量を算出した。

各投与期間における平均摂餌量の結果を次表に示す。

投与期間 (週間)	雄 ppm				雌 ppm			
	200	2000	6000	20000	200	2000	6000	20000
	慢性毒性試験群							
1 ~ 52	101	98	103	101	99	102	99	101
	発がん性試験群							
1 ~ 52	102	101	100	101	102	100	101	102
1 ~ 104	101	101	99	101	102	99	100	102

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

慢性毒性試験群及び発がん性試験群において各々の投与期間における摂餌量に投与の影響はみられなかった。

被験物質摂取量： 摂餌量及び体重から算出した。

投与期間中の平均被験物質摂取量(mg/kg/day)を次表に示す。

性別	平均被験物質摂取量 mg/kg/day							
	52 週間投与慢性毒性試験 ppm				104 週間投与発がん性試験 ppm			
	200	2000	6000	20000	200	2000	6000	20000
雄	12.8	125	376	1321	8.6	87.0	264	899
雌	15.2	155	460	1543	11.3	114	346	1186

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

眼科学検査： 投与前に全動物について検査し、投与 52 週時の検査では対照群及び 20000 ppm 投与群の全生存動物について検査した。検査は散瞳後に、付属器、結膜、角膜、強膜、前眼房、虹彩、水晶体、硝子体及び眼底とした。

投与後 52 週時における検査で、雄雌の 20000 ppm 投与群において投与に関連した変化はみられなかった。

血液学検査： 投与 13、26 及び 52 週時に、慢性毒性試験相用動物各群雄雌各 10 匹を一晩絶食及び絶水した後、イソフルランで麻酔後舌下静脈叢から採血し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン(Hb)、赤血球数(RBC)、網赤血球(Retic)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球数(WBC)、白血球百分率(好中球<N>、リンパ球<L>、単球、好酸球、好塩基球、大型非染色球<LUC>)、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間

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。

検査時期(週) /項目	雄 ppm				雌 ppm			
	200	2000	6000	20000	200	2000	6000	20000
13	Hb						▽ 97	▽ 97
	RBC				▲ 106			
	Retic	▽ 86	▽ 92	▽ 89	▼ 82			
	MCH				▼ 95			
	MCV				▽ 97			
	WBC						▽ 74	▽ 78
	N						▽ 73	▽ 72
	L						▽ 74	▽ 79
26	LUC						▽ 60	▽ 60
	MCH			▽ 95	▽ 95			
	MCV			▽ 97	▼ 96			
52	PT							△ 104
	Hb						▽ 97	▽ 96
	RBC		△ 106	△ 104	▲ 107			
	MCH			▼ 95	▼ 95			
	MCHC			▽ 98	▽ 98			
	MCV				▽ 96			
B							▽ 50	▽ 50

▽△ : p < 0.05、▼▲ : P < 0.01 (Williams 検定または Steel 検定) 空欄は有意差なし

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

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

投与 13 週では、雄の 20000 ppm 投与群の RBC が対照群に比べ有意に高く、MCH 及び MCV は有意に低かった。投与 26 及び 52 週では、雄の 6000 及び 20000 ppm 投与群の MCH 及び MCV が同様に低かった。52 週では、2000 ppm 以上の群で RBC が有意に高かったが、投与量との関係は明白ではなかった。いずれの場合も、Hb に投与の影響がみられないことから、その変動は悪影響であるとは考えられなかった。雌の 6000 及び 20000 ppm 投与群では投与 13 及び 52 週に、Hb が有意に低かったが、26 週ではその変動はみられず、加えて、赤血球の関連項目に投与の影響がみられないことを考慮すると、その変動に毒性学的意味があるとは考えられなかった。雌の 6000 及び 20000 ppm 投与群では、投与 13 週で N、L 及び LUC が有意に低下したことによって、WBC が有意に低下した。この変動は 26 及び 52 週時にはみられず、雄ではみられなかった。投与 13 週では、Retic が雄の全ての投与群で有意に減少し、26 週では雌 20000 ppm 投与群の PT が延長した。これらの変動幅は小さく、投与量との関連性はみられず、検査時期によって一貫性がないことを考慮すると、生物学的変動に基づくものと考えられた。

以上の結果から、血液学検査項目に変動がみられる場合があったが、投与による悪影響はないものと考えられた。

投与 52、78 及び 104 週時には、発がん性試験群の全生存動物の尾静脈から麻酔なしで採血し、血液塗沫標本を作製した。対照群及び 20000 ppm 投与群の試料をロマノフスキー染色し、下記の項目を検査した。

白血球像(好中球<N>、リンパ球<L>、好酸球、好塩基球及び単球<M>)、形態異常(赤血球不同、小赤血球症、大赤血球症、血色素減少及び血色素増加等)

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。

検査時期(週) /項目		20000 ppm	
		雄	雌
52	M		△163
104	N	▽ 82	
	L	△112	

▽△ : p < 0.05、▼▲ : P < 0.01

(T 検定、Wilcoxon rank sum 検定または Fisher exact 検定)

空欄は有意差なし

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

血液塗沫標本による検査において、52 週時では雄の M が増加し、104 週時では N が減少及び L が増加した。これらの変動はその幅は小さく、検査時期によって一貫性がないことを考慮すると、生物学的変動に基づくものと考えられ、投与による悪影響とは考えられなかった。

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

血液生化学検査：投与後 26 及び 52 週時に、血液学検査の場合と同様に採血した血液から調製した血漿を用い、以下の項目の測定を行なった。

総蛋白、アルブミン、血糖、トリグリセリド(TG)、総コレステロール(T. Chol)、尿素窒素(BUN)、クレアチニン(Cre)、総ビリルビン、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、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ(GGT)、クレアチンキナーゼ(CK)、カルシウム(Ca)、無機リン(IP)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素

また、アルブミン/グロブリン比(A/G 比)を総蛋白濃度及びアルブミン濃度から算出した。

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。

検査時期(週) /項目	雄 ppm				雌 ppm			
	200	2000	6000	20000	200	2000	6000	20000
26	ALT			▽ 85	▽ 85			
	AST				△111			
	CK					▽ 74	▽ 85	▼ 74
	BUN				△113			
	TG				▽ 65			▽ 70
	K					▽ 87		
	Ca				▽ 96			
	IP		▼ 85	▼ 88	▼ 87			
52	GGT				▲ #			
	CK	▼ 54	▼ 57		▼ 59			
	BUN			▲123	▲142			
	Cre				▲193			
	T. Chol			△135	△126			
	IP							▼ 77

▽△：P < 0.05；▼▲：P < 0.01(Williams 検定、Steel 検定、Shirley 検定または Dunnett 検定)

空欄は有意差なし 表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

#：コンピューター処理による対照群の数値が“0”のため、算出不可 [申請者注：個別別表の値から求めた対照群の平均値=0.3、20000 ppm 投与群の平均値=4.0]

投与 26 週では雄の 20000 ppm 投与群で AST が対照群に比べ有意に増加したが、雌ではみられず、52 週では雄雌ともに有意な変動はみられなかった。52 週では同様に GGT が有意に増加したが、これは同群の 10 例中 2 例でその活性が異常に高かった(17 および 6 U/L)ためであった。これらの所見には毒性学的意義はないものと考えられた。

26 週における雄雌の 20000 ppm 投与群で TG が減少したが、T. Chol に変化はみられなかった。52 週では TG に変化はみられなかったが、雄の 6000 及び 20000 ppm 投与群の T. Chol が有意に増加した。しかしながら、この T. Chol の変化と投与量との関連は明らかではなかった。これら AST の増加、T. Chol および TG の変化は軽微なものであり、肝臓における酵素誘導による適応性変化であると考えられた。

BUN が 26 及び 52 週で雄の 20000 ppm 投与群で有意に増加し、52 週では 6000 ppm 投与群も

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

増加した。Cre も 52 週で雄の 20000 ppm 投与群で有意に増加したが、同群の 10 例中 2 例で異常に高い値 (242 及び 134 $\mu\text{mol/L}$) であったためであった。雌の BUN 及び Cre には変動がみられなかった。

電解質については、26 週では雄で Ca 及び IP、52 週では雌で IP が対照群に比べ有意な変動が生じたが、検査時期によって一貫性がないことおよび発がん性試験群の腎臓に病理組織学的所見が認められないことを考慮し、投与による悪影響とは考えなかった。

その他の統計学的に有意であった対照群との差は、用量依存性がなく、また個々の動物の値は同じ検査時期の対象群の数値の範囲内にあったことから投与に起因するものではないと考えられた。なお、ALT 及び CK はその数値が増加した場合に毒性学的意義が生ずると考えられるが、本試験ではいずれも低下していた。また、CK の場合には検査時期による一貫性もみられなかった。

尿検査： 投与 13、26 及び 52 週に、慢性毒性試験群の動物について、一夜尿（午後 4 時～翌日午前 7 時）を採取した。なお、採尿するに当たり、動物を代謝ケージに収容し、飼料及び飲料水は与えなかった。以下の項目について検査した。

尿量、色調、pH、比重 (SG)、潜血、ケトン体、糖、蛋白、ビリルビン、尿沈渣

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。

検査時期 (週)/項目	雄 ppm					雌 ppm					
	0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000	
13	SG	1042	1036	▽1035	▽1035	▽1035					
	pH						5.8	△6.2	5.9	5.7	5.8
52	SG	1033	1028	1028	▼1027	▼1028					

検査項目の数値は実測値である。SG の単位は g/L。

△▽：P < 0.05、▲▼：P < 0.01 (Williams、Dunnett 検定または Shirley 検定)

空欄あるいは△▽▲▼のない数値は有意差なし

SG が投与後 13 週で雄の 2000 ppm 以上の群において低下し、52 週では 6000 ppm 以上で低下したが、その程度はわずかであり、投与量との関連は明確でなく、26 週時には低下がみられなかったことを考慮すると、偶発的なものと考えられた。

臓器重量： 慢性毒性試験及び発がん性試験の 52 及び 104 週時計画解剖時の全生存動物について、以下の臓器重量を測定し、対体重比重量を算出した。なお、対体重比重量算出時に用いた体重は、解剖時に測定した値を用いた。

心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、脳、
甲状腺(上皮小体を含む)

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および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

慢性毒性試験群の 52 週時生存動物

検査項目	雄 ppm				雌 ppm			
	200	2000	6000	20000	200	2000	6000	20000
検査動物数	10	8	20	19	9	10	20	20
体重								
心臓 対体重比	103	112	△107	△108				△108
腎臓 対体重比			△106	▲109			△112	▲116
肝臓 対体重比		△111	▲114	▲115				▲114

注：雄 200 および 2000 ppm 投与群における腎臓の対体重比重量は参考値（有意差なし）。

△▽：P < 0.05, ▲▼：P < 0.01(Williams 検定または Shirley 検定)

空欄は有意差なし。 表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

発がん性試験相の 104 週時生存動物

検査項目	雄 ppm				雌 ppm			
	200	2000	6000	20000	200	2000	6000	20000
検査動物数	35	32	30	34	29	28	34	27
体重				▼ 90				
副腎 対体重比				△104				
脳 対体重比				▲112				
心臓 対体重比		△105	▲111	▲112				
腎臓	実重量		△116	△109	▲113			
	対体重比	△105	▲119	▲116	▲126			▲115
肝臓 対体重比			▲109	▲120				▲112
脾臓 対体重比				△117	△121	△122	△116	△114
精巣 対体重比				△113				

△▽：P < 0.05, ▲▼：P < 0.01(Williams 検定または Shirley 検定)

空欄あるいは△▽▲▼のない数値は有意差なし

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

52 及び 104 週時において、雄の 6000 及び 20000 ppm 投与群で肝臓重量の対体重比が対照群に比べ有意に増加し、かつ投与量との関連性がみられた。雌の 20000 ppm 投与群の対体重比も同様に有意に増加した。雄の 2000 ppm 投与群では 52 週時に肝臓重量の対体重比が増加したが、104 週ではみられなかった。これらの変化は、高用量の生体異物の投与による適応性の反応であり、毒性学的意義はないものと考えられた。

心臓重量の対体重比が、52 週時に雄の 6000 ppm 以上の群及び雌の 20000 ppm 投与群で有意に増加した。更に、104 週時では雄の 2000 ppm 以上の群で増加した。いずれの場合も、それらは軽微ながら投与量との関連性がみられた。個別別にみた心臓の実重量の大部分は、背景データの範囲内であった(雄の 52 週における 90 パーセンタイル範囲: 0.956~1.483 g <n=154>、104 週における 90 パーセンタイル範囲: 1.156~1.723 g <n=351>、雌の 52 週における 90 パーセンタイル範囲: 0.777~1.057 g <n=193>)。心臓の実重量がこれらの範囲外となる頻度は、対照群を含め全ての群でほぼ同様であり、観察された心臓重量の増加には投与による影響がないと考えられた。

腎臓重量の対体重比では、52 及び 104 週時に雄雌の 20000 ppm 投与群で有意に増加し、雌

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

の 6000 ppm 投与群は 52 週時にのみ増加した。なお、52 週時に有意な増加が雄の 6000 ppm 投与群でもみられたが、その群平均値は、2000 ppm 投与群における統計学的有意差を示さない値よりも低く、200 ppm 投与群の値と同程度であった。また、104 週時の雄では全ての投与群で有意な差がみられたが、投与量との関連性が見受けられず、腎臓に病理組織学的所見が認められないことから、投与による影響とは考えられなかった。

上記以外の臓器において 52 及び 104 週時にみられた群間の有意な差は、いずれの場合も軽微であるか、あるいは解剖時の最終体重の変動によるものであり、生物学的変動であろうと考えられた。104 週時における副腎及び精巣重量の対体重比はともに対照群に対し有意に高かった。副腎重量の対体重比の大部分は背景データ (90 パーセントイル範囲 : 0.044~0.095 g <n=351>) の範囲内であったが、群内に含まれる数例の極めて高い個別別結果によるものであった。精巣の場合は、その絶対重量に増加の傾向がみられないことから、解剖時の最終体重の有意な低下に起因すると考えられた。

[申請者註：腎臓重量の変化は病理組織学的所見は認められなかったことと、背景データからの逸脱例数が非常に少なかったことから毒性影響ではないと考える。]

肉眼的病理検査：途中死亡／切迫屠殺を含め、慢性毒性試験群及び発がん性試験群の投与終了時の全生存動物について剖検を行なった。

慢性毒性試験群及び発がん性試験群の投与終了時の全生存動物にみられた各々の所見は、当該実施機関における本系統の同週齢に一般的によく観察される所見とその性状及び頻度ともほぼ同じであることから、いずれの群においても肉眼的病理所見には投与による影響はないものと考えられた。

病理組織学検査：対照群及び最高投与群の全動物を対象として、以下の臓器／組織について病理標本を作成し、検鏡した。また、対照群と比較し最高用量群で異常所見の発生数の増加が観察された臓器／組織については他の投与群についても病理組織学検査を行なった。

副腎、動脈(胸部)、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼、大腿骨、頭部[‡]、心臓、回腸、空腸、腎臓、喉頭[‡]、肝臓、肺、リンパ節(顎下、腸管膜、左腋窩)、鼻[‡]、食道、視神経、卵巣、膵臓、咽頭[‡]、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺(顎下腺、舌下腺)、坐骨神経、精巣、骨格筋、皮膚(乳腺を含む)、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺(副甲状腺を含む)、気管、膀胱、子宮(子宮頸管を含む)、膣

#：試料として保存

慢性毒性試験群の 52 週時の病理組織学検査で、投与に関連するあるいは関連する可能性が考えられる病理組織学的変化が肝臓にみられた。

その所見と頻度を次表に示す。

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

性別 用量 (ppm)	雄					雌				
	0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
検査動物数	10	10	8	20	19	10	9	10	20	20
小葉中心性肝 細胞肥大	0	0	2	4	6	0	0	0	0	0

*: P < 0.05、** : P < 0.01 (Fisher exact 検定)

雄で観察された小葉中心性肝細胞肥大は軽微であったが、投与量との関連性がみられた。この変化は外来性物質の摂取による肝代謝酵素の誘導が示唆され、生体の適応現象と考えられた。一方、雌では肝細胞肥大は観察されなかった。

慢性毒性試験群の 52 週時の病理組織学検査で観察された臓器/組織におけるその他の所見は偶発的であり、投与との関連はないものと考えられた。

次いで、発がん性試験相の 104 週時の病理組織学検査で、肝臓に投与に関連すると考えられる非腫瘍性所見がみられた。その所見及び頻度を次表に示す。

性別 用量 (ppm)	雄				
	0	200	2000	6000	20000
検査動物数	50	50	50	50	50
小葉中心肝細胞肥大					
軽微	1	0	4	3	9
軽度	0	0	1	1	4
合計	1	0	5	4	13**

*: P < 0.05、** : P < 0.01 (Fisher exact 検定)

雄の 2000 ppm 以上の群で肝細胞肥大(小葉中心性)がみられ、その頻度は投与量と関連し、またその程度は投与量の増加に伴いその程度が進行した。この変化は慢性毒性試験群と同様に、ミクロソーム酵素の誘導による生体の適応現象と考えられた。雌ではいずれの投与群においても肝細胞肥大は観察されなかった。

肝臓では雌で胆管過形成の発生頻度に増加がみられたが、2000 ppm 投与群でみられた頻度が 40% (50 例中 20 例)であったことを除いて、他の投与群の場合には背景データの範囲内(3.6~26%)であった。この増加には投与量との明白な関連がみられなかったことから、2000 ppm 投与群でみられた頻度の増加は偶発的であろうと考えられた。

その他の臓器/組織でみられた所見は本系統に通常にしばしばみられるものであり、またそれらの種類、頻度及び分布は背景データと一致した。

腫瘍性病変では、肝臓に投与との関連が判然としないが所見が、雄の 6000 及び 20000 ppm 投与群にみられた。その結果を次表に示す。

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

性別 用量 (ppm)	雄					雌				
	0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肝細胞腺腫 (B)	1	1	1	2	3	1	0	2	1	0
肝細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
合計 (B+M)	1*	1	1	2	4	1	0	2	1	0

* p<0.05 で用量相関性を示す (ログランク検定)

B: 良性、M: 悪性

雄の 6000 及び 20000 ppm 投与群にみられた肝細胞腺腫の発生率は、各々 4% 及び 6% であり、当該試験機関における本系統雄の背景データ (0.0~1.8%; n=605) を上回った。肝細胞腺腫及び肝細胞癌を合算してログランク検定による傾向解析を行った場合には、統計的に有意であったが、群間比較した場合あるいは合算しないで傾向解析を行った場合は有意ではなかった。これらの所見については腫瘍の発生率が比較的低いままであること、および有糸分裂像または変異細胞巢など肝細胞の腫瘍性変化の指標に影響がなかったことから、投与との関連は判然としないものと考えられた。

[申請者注: 肝細胞腫瘍については、ログランク検定による傾向解析で有意ではあるが、群間検定では有意差が無く発生率が比較的低いこと、変異細胞巢などの腫瘍性変化の発生率が増加していないこと、また発生数については統計的に有意ではないことから、投与によるものではないと考える。]

乳腺、腸管膜リンパ節及び肺で腫瘍の発生頻度がやや増加した。乳腺では腺癌の発生頻度が雌で軽微に増加し、その頻度は 0、200、2000、6000 及び 20000 ppm で各々 50 例中 0、4、4、6 及び 2 例であった。20000 ppm 投与群における発生頻度が 4% (50 例中 2 例) であり、背景データ (1.8~22.0%; n=604) の範囲内であるとともに、投与量との相関がなく偶発的と考えられた。腸管膜リンパ節では後出の腫瘍性病変の一覧表に示すように、雄で血管腫の頻度が軽微に増加し、その頻度は 0、200、2000、6000 及び 20000 ppm で各々 50 例中 1、4、0、4 及び 5 例であった。この頻度には投与量との関連性がみられず、加えて、この所見の背景データ (4.0~14.0%; n=604) の範囲内であった。肺では雌の 20000 ppm 投与群でみられた細気管支肺胞上皮腺腫の頻度が 50 例中 2 例 (4%) であり、対照群を含めその他の投与群にはその発生はみられず、傾向解析によれば有意差が認められた。更に、当該試験機関における背景データは 0.0~2.0% (n=604) であり、20000 ppm 投与群におけるその頻度は範囲を超えていた。しかしながら、肺胞上皮過形成あるいは細気管支肺胞上皮過形成のいずれも発生率の増加が認められていないことから、その発生は偶発的なものであると考えられた。

上記以外の臓器/組織においても腫瘍の発生がみられたが、いずれの場合も本系統に一般的に認められる腫瘍であり、その発生頻度に投与の影響はみられなかった。

以上の結果から、被験物質の 52 週あるいは 104 週にわたる最大 20000 ppm の混餌投与は雄雌ともに耐受性が認められた。雄の 20000 ppm の投与群では投与 44 週から体重

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

増加量の低値及び肝臓に酵素誘導によると考えられる対体重比重量の増加および小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、腫瘍発生に対する影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雄で 6000 ppm（慢性毒性試験における被験物質摂取量 376 mg/kg/day、発がん性試験における被験物質摂取量 264 mg/kg/day）、雌で 20000 ppm（慢性毒性試験における被験物質摂取量 1543 mg/kg/day、発がん性試験における被験物質摂取量 1186 mg/kg/day）と判断された。

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

非腫瘍性病変 — 慢性毒性試験相における 52 週時屠殺 1/1

[申請者註]本表における非腫瘍性病変の種類及び頻度は、後出の“発がん性試験相における非腫瘍性病変一覧 — 全動物”には含まれない。

臓器/ 組織	所見	雄 ppm					雌 ppm				
		0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
供試動物数		10	10	8	20	19	10	9	10	20	20
検査動物数		10	10	8	20	19	10	9	10	20	20
肺 (気管 支を含 む)	肺胞マクロファ ージ凝集	6	5	4	9	7	8	4	6	14	9
	肺胞上皮 過形成	0	0	0	1	0	1	0	3	1	1
	肺胞骨化生	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0
検査動物数		10	10	8	20	19	10	9	10	20	20
肝臓	胆管過形成	0	1	0	2	0	0	0	1	0	0
	好塩基性変 異細胞巣	3	2	0	4	1	6	5	5	14	11
	明細胞性変 異細胞巣	3	7	6	14	12	2	0	0	1	4
	肝細胞肥大 (小葉中心性)	0	0	2	4	6	0	0	0	0	0
	髓外造血亢進	0	0	2	1	0	0	3	0	1	0
検査動物数		10	10	8	20	19	10	9	10	20	20
腎臓	乳頭上皮 過形成	0	0	0	0	0	2	0	0	1	1
	腎盂上皮 過形成	0	1	1	4	1	2	1	1	2	1
	間質性炎症	1	0	1	3	1	0	0	0	0	2
	乳頭/腎盂 上皮鉍質化	0	1	0	3	2	3	3	4	5	12
検査動物数		10	1	1	1	19	10	1	2	0	20
副腎	セロイド蓄積	0	0	0	0	0	5	1	1	0	5
検査動物数		10	0	0	0	19	10	0	0	0	20
胃	腺拡張	0	0	0	0	3	1	0	0	0	4
	粘膜下炎症	1	0	0	0	4	2	0	0	0	1
検査動物数		10	0	0	0	19	10	0	2	0	20
脾臓	髓外造血亢進	1	0	0	0	1	8	0	1	0	6
	ヘモジデリン 沈着	2	0	0	0	2	9	0	1	0	17
検査動物数		10	0	2	0	19					
精巣	精細管拡張	1	0	0	0	1					
	精細管萎縮	2	0	1	0	4					
	精細管空胞化	3	0	0	0	7					
検査動物数		10	1	0	1	19					
前立腺	濾胞細胞空胞化	0	0	0	0	3					
検査動物数		10	4	2	7	20					
子宮	内膜間質 過形成	2	0	0	2	0					
	腺扁平上皮化生	0	1	0	0	0					
	筋層肥大	0	2	0	0	0					
	扁平上皮嚢胞	0	1	0	1	2					

* : P < 0.05、** : P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

非腫瘍性病変 — 発がん性試験相における途中死亡動物 1/2

臓器/ 組織	所見	雄 ppm					雌 ppm				
		0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
供試動物数		14	15	17	20	16	13	21	22	16	23
検査動物数		14	15	17	20	16	13	21	22	15	23
肺(気管 支を含む)	肺胞マクロ ファージ凝集	13	11	11	15	11	10	15	12	7	14
	肺胞上皮 過形成	2	0	0	1	0	0	2	1	0	1
	肺胞骨化生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	細気管支肺胞 上皮過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	コレステロール 肉芽腫	1	1	1	1	1	0	5	1	0	2
検査動物数		14	15	17	20	16	13	21	22	16	23
肝臓	胆管過形成	0	0	2	3	0	0	4	8*	3	6
	明細胞性変異 細胞巣	4	6	5	8	7	3	3	2	3	6
	髓外造血亢進	0	0	0	1	0	0	1	1	2	0
	肝細胞肥大 (小葉中心性)	1	0	2	2	4	0	0	0	0	0
	髓外造血亢進	1	0	4	1	1	1	3	1	1	3
胆管周囲 線維形成	0	0	2	0	1	0	3	6*	3	5	
検査動物数		14	15	17	20	16	13	21	22	16	23
腎臓	皮質尿細管 拡張	2	1	1	2	1	1	4	7	1	4
	乳頭上皮 過形成	1	2	2	0	0	4	6	3	4	7
	腎盂上皮 過形成	3	6	2	10	7	0	7*	5	3	5
	間質性炎症	1	3	2	2	4	1	0	1	2	2
	乳頭/腎盂上 皮鉍質化	2	4	4	4	5	3	12	7	4	11
	腎盂拡張	0	2	2	2	1	0	0	0	0	0
検査動物数		14	15	17	20	16	13	21	22	16	23
脾臓	髓外造血亢進	0	5*	2	4	3	1	4	7	5	6
	ヘモジデリン 沈着	3	4	1	2	5	3	7	11	5	5
検査動物数		14	15	17	20	16	13	21	21	16	23
副腎	セロイド蓄積	3	5	4	7	4	0	8*	6*	4	5
	皮質過形成	1	1	1	0	1	0	1	1	2	1
	皮質肥大	1	3	2	1	3	2	3	2	2	3
	皮質肥大・ 空胞	2	3	6	6	5	3	1	3	2	4
検査動物数		14	15	17	20	16	13	20	22	16	23
胃	腺拡張	6	5	7	11	6	2	8	10	6	11
	粘膜下炎症 (腺部)	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0

*: P < 0.05、 **: P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

非腫瘍性病変 — 発がん性試験相における途中死亡動物 2/2

臓器/ 組織	所見	雄 ppm					雌 ppm									
		0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000					
供試動物数		14	15	17	20	16	13	21	22	16	23					
検査動物数		14	15	16	20	15	13	21	22	16	23					
乳腺	分泌性活動	1	0	0	8*	4	9	18	18	9	19					
	検査動物数	14	15	17	20	16										
前立腺	濾胞細胞 空胞化	1	0	0	1	1										
	検査動物数	14	15	17	20	16										
精巣	精細管萎縮	5	6	9	7	9										
	精細管拡張	0	0	0	0	0										
	精細管空胞化	0	0	0	0	0										
検査動物数												13	21	22	16	23
子宮	内膜間質 過形成											0	0	1	0	0
	扁平上皮嚢胞											1	4	2	3	1

*: P < 0.05, **: P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

非腫瘍性病変 — 発がん性試験相における 104 週計画解剖 1/2

臓器/ 組織	所見	雄 ppm					雌 ppm				
		0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
供試動物数		36	35	33	30	34	37	29	28	34	27
検査動物数		36	35	33	30	34	37	29	28	34	27
肺(気管 支を含む)	肺泡マクロ ファージ凝集	20	21	17	11	20	22	19	20	24	17
	肺胞上皮 過形成	7	10	7	4	12	10	13	9	9	4
	肺胞骨化生	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	細気管支肺胞 上皮過形成	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0
	コレステロール 肉芽腫	3	0	0	1	3	1	2	3	4	0
検査動物数		36	35	33	30	34	37	29	28	34	27
肝臓	胆管過形成	7	5	7	7	6	5	9	12**	8	4
	明細胞性変異 細胞巣	28	21	19	14	27	6	6	2	7	4
	髄外造血亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞肥大 (小葉中心性)	0	0	3	2	9**	0	0	0	0	0
	炎症(門脈)	1	2	2	3	1	0	4*	4*	2	1
	胆管周囲 線維形成	1	2	0	0	2	2	1	1	3	0
検査動物数		36	35	33	30	34	37	29	28	34	27
腎臓	皮質尿細管 拡張	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0
	乳頭上皮 過形成	0	1	1	1	2	2	3	3	2	4
	腎盂上皮 過形成	12	5	11	7	10	10	11	5	9	10
	間質性炎症	4	4	1	2	3	2	2	3	6	0
	乳頭/腎盂 上皮鉍質化	2	0	0	1	0	15	13	11	16	14
	腎盂拡張	1	2	2	1	1	0	0	0	0	0
検査動物数		36	3	2	1	34	37	2	3	1	27
脾臓	髄外造血亢進	6	0	1	1	8	11	2	3	1	7
	ヘモジデリン 沉着	1	0	0	0	4	11	0	0	0	4
検査動物数		36	23	21	20	34	37	28	24	30	27
副腎	セロイド蓄積	4	3	0	3	4	4	1	4	3	3
	皮質過形成	4	2	2	1	2	2	2	1	1	0
	皮質肥大	8	2	1	3	9	5	9	4	5	5
	皮質肥大・ 空胞	7	6	3	8	7	5	3	7	5	5
検査動物数		36	3	4	2	34	37	0	0	2	27
胃	腺拡張	23	1	1	2	18	24	0	0	2	17
	粘膜下炎症 (腺部)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

* : P < 0.05、** : P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

非腫瘍性病変 — 発がん性試験相における 104 週計画解剖 2/2

臓器/ 組織	所見	雄 ppm					雌 ppm				
		0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
	検査動物数	35	3	3	0	34	37	27	23	29	27
乳腺	分泌性活動	5	0	0	0	3	27	16	14	17	18
	検査動物数	36	14	14	15	34					
前立腺	濾胞細胞 空胞化	0	0	0	0	1					
	検査動物数	36	9	10	9	34					
精巣	精細管萎縮	9	1	4	5	8					
	精細管拡張	1	0	0	1	1					
	精細管空胞化	0	1	0	0	0					
	検査動物数						37	16	12	17	27
子宮	内膜間質 過形成						0	5	0	3	0
	扁平上皮嚢胞						2	3	4	3	0

* : P < 0.05、** : P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

非腫瘍性病変 — 発がん性試験相における全動物 1/2

臓器/ 組織	所見	雄 ppm					雌 ppm				
		0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
供試動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	49	50
肺(気管 支を含む)	肺泡マクロ ファージ凝集	33	32	28	26	31	32	34	32	31	31
	肺胞上皮 過形成	9	10	7	5	12	10	15	10	9	5
	肺胞骨化生	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	細気管支肺泡 上皮過形成	0	0	0	0	1	2	1	0	0	0
	コレステロール 肉芽腫	4	1	1	2	4	1	7*	4	4	2
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肝臓	胆管過形成	7	5	9	10	6	5	13*	20**	11	10
	明細胞性変異 細胞巢	32	27	24	22	34	9	9	4	10	10
	髓外造血亢進	0	0	0	1	0	0	1	1	2	0
	肝細胞肥大 (小葉中心性)	1	0	5	4	13**	0	0	0	0	0
	炎症(門脈)	2	2	6	4	2	1	7*	5	3	4
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
腎臓	皮質尿細管 拡張	3	1	2	2	1	1	5	7*	2	4
	乳頭上皮 過形成	1	3	3	1	2	6	9	6	6	11
	腎盂上皮 過形成	15	11	13	17	17	10	18	10	12	15
	間質性炎症	5	7	3	4	7	3	2	4	8	2
	乳頭/腎盂 上皮鉍質化	4	4	4	5	5	18	25	18	20	25
	腎盂拡張	1	4	4	3	2	0	0	0	0	0
検査動物数		50	18	19	21	50	50	23	25	17	50
脾臓	髓外造血亢進	6	5	3	5	11	12	6	10	6	13
	ヘモジデリン 沈着	4	4	1	2	9	14	7	11	5	9
検査動物数		50	38	38	40	50	50	49	45	46	50
副腎	セロイド蓄積	7	8	4	10	8	4	9	10	7	8
	皮質過形成	5	3	3	1	3	2	3	2	3	1
	皮質肥大	9	5	3	4	12	7	12	6	7	8
	皮質肥大・ 空胞	9	9	9	14	12	8	4	10	7	9
検査動物数		50	18	21	22	50	50	20	22	18	50
胃	腺拡張	29	6	8	13	24	26	8	10	8	28
	粘膜下炎症 (腺部)	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0

*: P < 0.05, **: P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

非腫瘍性病変 — 発がん性試験相における全動物 2/2

臓器/ 組織	所見	雄 ppm					雌 ppm				
		0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
	検査動物数	49	18	19	20	49	50	48	45	45	50
乳腺	分泌性活動	6	0	0	8	7	36	34	32	26	37
	検査動物数	50	29	31	35	50					
前立腺	濾胞細胞 空胞化	1	0	0	1	2					
	検査動物数	50	24	27	29	50					
精巣	精細管萎縮	14	7	13	12	17					
	精細管拡張	1	0	0	1	1					
	精細管空胞化	0	1	0	0	0					
	検査動物数						50	37	34	33	50
子宮	内膜間質 過形成						0	5	1	3	0
	扁平上皮嚢胞						3	7	6	6	1

*: P < 0.05、**: P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

腫瘍性病変 — 慢性毒性試験相における 52 週時屠殺 1/1

[申請者註]本表における腫瘍の種類及び頻度は、後出の“発がん性試験相における腫瘍性病変一覧 — 全動物”には含まれない。

臓器/ 組織	所見		雄 ppm					雌 ppm				
			0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
供試動物数			10	10	8	20	19	10	9	10	20	20
検査動物数			10	10	8	20	19	10	9	10	20	20
肺 (気管支を 含む)	リンパ腫	M	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		検査動物数	10	10	8	20	19	10	9	10	20	20
肝臓	リンパ腫	M	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		検査動物数	10	0	0	0	19	10	0	0	0	20
心臓	心内膜神経鞘腫	B	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		検査動物数	10	0	0	0	19	10	0	2	0	20
脾臓	リンパ腫	M	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		検査動物数	10	1	1	1	19	10	1	2	0	20
副腎	複合髄質腫瘍	B	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		検査動物数	10	1	0	0	19	10	1	1	2	20
	リンパ腫	M	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
下垂体	腺腫(末端部)	B	2	1	0	0	1	0	1	0	1	2
		検査動物数	10	1	0	3	19	10	0	0	0	20
皮膚	線維肉腫	M	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		検査動物数	10	0	0	0	19	10	1	0	2	20
脳	顆粒細胞腫	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		検査動物数	/					10	4	2	7	20
		子宮						内膜ポリープ	B	0	0	0
		悪性神経鞘腫	M	0	0	0	0	1				
検査動物数			10	10	8	20	19	10	9	10	20	20
H-Poietic tumour	悪性リンパ腫	M	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

*: P < 0.05、** : P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

腫瘍性病変 — 発がん性試験相における途中死亡/切迫屠殺動物 1/3

臓器/ 組織	所見		雄 ppm					雌 ppm				
			0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
供試動物数			14	15	17	20	16	13	21	22	16	23
検査動物数			14	15	17	20	16	13	21	22	15	23
肺 (気管支 を含む)	細気管支肺胞 上皮腺腫	B	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2
		検査動物数		14	15	17	20	16	13	21	22	16
肝臓	胆管腫	B	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝細胞腺腫	B	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
検査動物数			14	15	17	20	16	13	21	21	16	23
膵臓	島細胞腺腫	B	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
	島細胞癌	M	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
検査動物数			14	15	17	20	16	13	21	21	16	23
腸管膜リンパ節	血管腫	B	0	3	0	1	0	0	0	1	0	0
検査動物数			14	15	17	20	16	13	21	22	16	23
腎臓	尿細管腺腫	B	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
検査動物数			14	15	17	20	16	13	21	22	16	23
脾臓	血管肉腫	M	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
検査動物数			14	14	17	18	15	13	20	20	16	22
胸腺	胸腺腫(リンパ)	B	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	悪性胸腺腫	M	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
検査動物数			14	15	17	20	16	13	21	22	16	23
甲状腺	C-細胞腺腫	B	3	4	3	3	4	0	1	3	1	4
	濾胞細胞腺腫	B	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	神経節細胞腫	B	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	C-細胞癌	M	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	濾胞細胞癌	M	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
検査動物数			14	14	16	19	12	11	19	20	16	20
副甲状腺	主細胞腺腫	B	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
検査動物数			14	15	17	20	16	13	21	21	16	23
副腎	皮質腺腫	B	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	神経節細胞腫	B	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	褐色細胞腫	B	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	悪性褐色細胞腫	M	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
検査動物数			14	15	17	20	16	13	21	22	16	22
下垂体	腺腫(末端部)	B	11	5	9	16	10	9	18	18	12	15
	癌(末端部)	M	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
検査動物数			13	14	17	19	16	12	21	22	16	23
空腸	肉腫(NOS)	M	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

* : P < 0.05、** : P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

腫瘍性病変 — 発がん性試験相における途中死亡/切迫屠殺動物 2/3

臓器/ 組織	所見		雄 ppm					雌 ppm				
			0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
検査動物数			14	15	16	20	15	13	21	22	16	23
乳腺	線維腫	B	1	0	0	1	0	1	3	1	0	1
	腺腫	B	0	0	0	0	0	1	0	2	3	0
	線維腺腫	B	0	0	0	0	0	3	8	6	8	6
	粘液腫	B	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺癌	M	0	0	0	0	0	0	2	1	2	0
検査動物数			14	15	17	20	16	13	21	22	16	23
皮膚	線維腫	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
	角化棘細胞腫	B	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0
	脂肪腫	B	0	0	3	0	1	0	0	0	0	0
	基底細胞癌	M	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	線維肉腫	M	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	悪性線維性組織球腫	M	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	悪性神経鞘腫	M	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨肉腫	M	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脂腺細胞癌	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	扁平上皮癌	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
検査動物数			14	15	17	20	16	13	21	22	16	23
骨格筋	血管腫	B	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
検査動物数			14	15	17	20	16	13	21	22	16	23
脳	顆粒球細胞腫	B	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	星状細胞腫	M	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	混合性神経膠腫	M	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	乏突起膠腫	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	松果体癌	M	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
検査動物数			14	15	17	20	16	13	20	22	16	23
脊髄 (頸部)	星状細胞腫	M	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
検査動物数			14	15	17	20	16	/				
前立腺	腺癌	M	0	1	0	0	0					
検査動物数												
卵巢	性腺間質腫瘍	B						0	1	1	0	0
	悪性顆粒膜細胞腫	M						0	1	1	0	0

*: P < 0.05、**: P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

腫瘍性病変 — 発がん性試験相における途中死亡/切迫屠殺動物 3/3

臓器/ 組織	所見		雄 ppm					雌 ppm				
			0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
検査動物数								13	21	22	16	23
子宮	内膜腺腫	B						0	0	1	1	0
	内膜ポリープ	B						1	0	2	3	1
	内膜腺癌	M						0	0	2	1	1
検査動物数								13	21	22	16	23
子宮 頸管	内膜ポリープ	B						1	0	0	0	0
	扁平上皮癌	M						0	0	1	0	0
検査動物数			14	15	17	20	16					
精巣	ライディッヒ 細胞腺腫	B	0	0	2	1	1					
	検査動物数			3	4	4	2					
包皮腺	扁平上皮癌	M	1	1	1	0	0					
検査動物数			14	15	17	20	16	13	21	22	16	23
H-Poietic tumours	組織球肉腫	M	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	大型顆粒性 リンパ球性 白血病	M	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	悪性リンパ腫	M	0	1	0	0	0	1	1	0	1	1
検査動物数								0	0	0	2	4
陰核腺	腺癌	M						0	0	0	0	1
	扁平上皮癌	M						0	0	0	1	0
検査動物数			0	2	0	1	0	0	0	2	1	0
腹部	線維肉腫	M	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
検査動物数			1	0	0	1	1	1	0	0	0	1
骨	骨肉腫	M	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
検査動物数			0	1	0	0	0	0	2	1	0	0
胸部	脂肪肉腫	M	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
検査動物数			0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
頭部	腺癌(唾液腺)	M	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脂腺癌(ジン バル腺)	M	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌	M	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

*: P < 0.05, **: P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

腫瘍性病変 — 発がん性試験相における 104 週時計画解剖 1/3

臓器/ 組織	所見		雄 ppm					雌 ppm				
			0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
供試動物数			36	35	33	30	34	37	29	28	34	27
検査動物数			36	35	33	30	34	37	29	28	34	27
肺 (気管支 を含む)	細気管支肺胞 上皮腺腫	B	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		検査動物数		36	35	33	30	34	37	29	28	34
肝臓	胆管腫	B	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝細胞腺腫	B	1	0	1	2	2	1	0	1	1	0
	肝細胞癌	M	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
検査動物数			36	3	0	2	33	37	0	2	0	27
膵臓	島細胞腺腫	B	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0
	島細胞癌	M	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
検査動物数			36	1	0	3	34	37	2	1	4	27
腸管膜リ ンパ節	血管腫	B	1	1	0	3	5	2	0	1	2	1
検査動物数			36	3	2	1	34	37	2	3	1	27
脾臓	血管腫	B	2	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	間質細胞肉腫	M	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
検査動物数			36	12	8	3	34	37	9	5	8	27
胸腺	胸腺腫(上皮)	B	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	胸腺腫(リンパ)	B	1	1	0	0	0	3	2	1	3	3
検査動物数			35	8	4	6	34	37	5	6	4	27
甲状腺	C-細胞腺腫	B	4	2	1	4	7	5	1	3	0	4
	濾胞細胞腺腫	B	3	1	1	0	1	1	0	0	1	0
	C-細胞癌	M	0	3	1	0	0	0	1	0	2	1
	濾胞細胞癌	M	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
検査動物数			32	0	0	0	33	36	0	0	0	25
副甲状腺	主細胞腺腫	B	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
検査動物数			36	23	21	20	34	37	28	24	30	27
副腎	皮質腺腫	B	2	2	0	0	1	1	0	0	0	1
	褐色細胞腫	B	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
検査動物数			36	8	9	5	34	37	23	15	29	27
下垂体	腺腫(末端部)	B	14	7	9	4	12	28	20	13	25	21
	腺腫(中間部)	B	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
検査動物数			36	3	4	2	34	37	0	0	2	27
胃	扁平上皮乳頭腫	B	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0
検査動物数			36	0	0	0	34	37	0	1	1	27
十二指腸	線維腫	B	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
検査動物数			36	0	0	0	34	37	0	0	0	27
盲腸	血管腫	B	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	平滑筋腫	B	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

* : P < 0.05、** : P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

腫瘍性病変 — 発がん性試験相における 104 週時計画解剖 2/3

臓器/ 組織	所見		雄 ppm					雌 ppm																																		
			0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000																														
検査動物数			35	3	3	0	34	37	27	23	29	27																														
乳腺	線維腫	B	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1																														
	腺腫	B	0	0	0	0	0	1	1	2	2	2																														
	線維腺腫	B	0	0	0	0	0	6	14	7	8	6																														
	腺癌	M	0	0	0	0	0	0	2	3	4	2																														
検査動物数			35	9	10	3	34	37	2	1	7	27																														
皮膚	基底細胞腫	B	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0																														
	線維腫	B	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0																														
	角化棘細胞腫	B	2	1	1	0	3	0	0	0	0	0																														
	脂肪腫	B	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0																														
	脂腺細胞腺腫	B	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0																														
	扁平上皮乳頭腫	B	0	1	2	0	0	0	0	0	1	0																														
	線維肉腫	M	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0																														
	血管肉腫	M	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0																														
	脂肪肉腫	M	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0																														
検査動物数			36	0	0	1	34	37	0	0	0	27																														
骨格筋	血管腫	B	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0																														
検査動物数			36	6	4	3	34	37	14	7	20	27																														
脳	顆粒球細胞腫	B	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0																														
	星状細胞腫	M	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0																														
検査動物数			/					37	11	11	18	27																														
卵巢	性腺間質腫瘍	B						/					1	1	1	0	0																									
	顆粒膜細胞腫	B											/					1	0	2	0	3																				
	黄体腫	B																/					0	0	1	0	0															
	セルトリ細胞腺腫	B																					/					0	1	0	0	0										
	管状腺腫	B																										/					1	0	0	0	0					
	管状間質腺腫	B																															/					2	0	0	0	0
	嚢胞腺癌	M																																				/				
検査動物数			/																																							
子宮	内膜腺腫	B						/																																		
	内膜ポリープ	B											/																													
	線維腫	B																/																								
	内膜腺癌	M																					/																			
	悪性神経鞘腫	M																										/														
検査動物数																																	/									
精巣上体	中皮腫	M																																				/				

*: P < 0.05、**: P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

腫瘍性病変 — 発がん性試験相における 104 週時計画解剖 3/3

臓器/ 組織	所見		雄 ppm					雌 ppm				
			0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
検査動物数			/					37	10	6	16	27
子宮頸管	内膜ポリープ	B						0	1	0	0	0
	顆粒膜細胞腫	B						0	0	1	0	0
	悪性神経鞘腫	M						0	1	0	0	0
検査動物数			36	9	10	9	34	/				
精巣	ライディツヒ 細胞腺腫	B	0	1	0	2	0					
	中皮腫	M	0	0	0	0	1					
検査動物数			36	35	33	30	34					
H-Poietic tumours	大型顆粒性 リンパ球性 白血病	M	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	悪性リンパ腫	M	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	形質細胞リン パ腫	M	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
検査動物数			1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼠径部リ ンパ節	血管腫	B	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
検査動物数			1	0	0	0	0	0	1	0	1	0
耳介	扁平上皮乳頭腫	B	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0

*: P < 0.05、** : P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

腫瘍性病変 — 発がん性試験相における全動物 1/4

臓器/ 組織	所見		雄 ppm					雌 ppm				
			0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
供試動物数			50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
検査動物数			50	50	50	50	50	50	50	50	49	50
肺 (気管支 を含む)	細気管支肺胞 上皮腺腫	B	2	0	1	2	0	0	0	0	0	2
		検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肝臓	胆管腫	B	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	肝細胞腺腫	B	1	1	1	2	3	1	0	2	1	0
	肝細胞癌	M	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
検査動物数			50	18	17	22	49	50	21	23	16	50
膵臓	島細胞腺腫	B	1	1	2	2	1	0	0	1	0	0
	島細胞癌	M	0	3	1	0	1	0	0	0	0	0
検査動物数			50	16	17	23	50	50	23	22	20	50
腸管膜リ ンパ節	血管腫	B	1	4	0	4	5	2	0	2	2	1
検査動物数			50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
腎臓	尿管腺腫	B	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
検査動物数			50	18	19	21	50	50	23	25	17	50
脾臓	血管腫	B	2	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	血管肉腫	M	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	間質細胞肉腫	M	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
検査動物数			50	26	25	21	49	50	29	25	24	49
胸腺	胸腺腫(上皮)	B	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	胸腺腫(リンパ)	B	1	1	0	0	0	4	3	1	3	3
	悪性胸腺腫	M	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
検査動物数			49	23	21	26	50	50	26	28	20	50
甲状腺	C-細胞腺腫	B	7	6	4	7	11	5	2	6	1	8
	濾胞細胞腺腫	B	3	1	1	1	1	1	0	0	1	0
	神経節細胞腫	B	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	C-細胞癌	M	0	3	2	1	0	0	1	0	2	1
	濾胞細胞癌	M	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0
検査動物数			46	14	16	19	45	47	19	20	16	45
副甲状 腺	主細胞腺腫	B	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
検査動物数			50	38	38	40	50	50	49	45	46	50
副腎	皮質腺腫	B	2	2	0	0	1	1	0	1	1	1
	神経節細胞腫	B	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	褐色細胞腫	B	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	悪性褐色細胞腫	M	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
検査動物数			50	23	26	25	50	50	44	37	45	49
下垂体	腺腫(末端部)	B	25	12	18	20	22	37	38	31	37	36
	腺腫(中間部)	B	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	癌(末端部)	M	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ (Fisher exact 検定)

[申請者註] 本表には慢性毒性試験相の供試動物数及び所見・頻度は含まれない。

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

腫瘍性病変 — 発がん性試験相における全動物 2/4

臓器/ 組織	所見		雄 ppm					雌 ppm				
			0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
検査動物数			50	18	21	22	50	50	20	22	18	50
胃	扁平上皮乳頭腫	B	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0
検査動物数			50	14	17	20	50	50	20	23	17	50
十二指腸	線維腫	B	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
検査動物数			49	14	19	19	50	49	21	22	17	50
空腸	肉腫(NOS)	M	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
検査動物数			49	14	17	19	50	50	21	22	16	50
盲腸	血管腫	B	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	平滑筋腫	B	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
検査動物数			49	18	19	20	49	50	48	45	45	50
乳腺	線維腫	B	1	1	0	1	0	1	3	1	0	2
	腺腫	B	0	0	0	0	0	2	1	4	5	2
	線維腺腫	B	0	0	0	0	0	9	22	13	16	12
	粘液腫	B	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺癌	M	0	0	0	0	0	0	4	4	6	2
検査動物数			49	24	27	23	50	50	23	23	23	50
皮膚	基底細胞腫	B	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	線維腫	B	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
	血管腫	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	角化棘細胞腫	B	2	3	1	2	3	0	0	0	0	0
	脂肪腫	B	1	1	4	0	1	0	0	0	0	0
	脂腺細胞腺腫	B	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脂腺細胞乳頭腫	B	0	1	2	0	0	0	0	0	1	0
	基底細胞癌	M	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	線維肉腫	M	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0
	血管肉腫	M	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪肉腫	M	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	悪性線維性組織球腫	M	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	悪性神経鞘腫	M	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨肉腫	M	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脂腺細胞癌	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
扁平上皮細胞癌	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
検査動物数			50	15	17	21	50	50	21	22	16	50
骨格筋	血管腫	B	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0

*: P < 0.05、** : P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

腫瘍性病変 — 発がん性試験相における全動物 3/4

臓器/ 組織	所見		雄 ppm					雌 ppm									
			0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000					
検査動物数			50	21	21	23	50	50	35	29	36	50					
脳	顆粒細胞腫	B	1	0	0	0	1	2	0	0	0	1					
	星状細胞腫	M	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0					
	混合神経膠腫	M	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0					
	乏突起膠腫	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1					
	松果体癌	M	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0					
検査動物数			50	15	17	21	50	50	20	22	16	50					
脊髄 (頸部)	星状細胞腫	M	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0					
検査動物数			50	29	31	35	50	/									
前立腺	腺癌	M	0	1	0	0	0										
検査動物数			50	32	33	34	50										
卵巢	性腺間質腫瘍	B	1	2	2	0	0										
	顆粒膜細胞腫	B	1	0	2	0	3										
	黄体腫	B	0	0	1	0	0										
	セルトリ細胞 腺腫	B	0	1	0	0	0										
	管状腺腫	B	1	0	0	0	0										
	管状間質腺腫	B	2	0	0	0	0										
	嚢胞腺癌	M	0	0	1	0	0										
	悪性顆粒膜細胞腫	M	0	1	1	0	0										
検査動物数			50	37	34	33	50										
子宮	内膜腺腫	B	0	3	1	1	0										
	内膜ポリープ	B	8	3	5	6	7										
	線維腫	B	0	0	0	0	1										
	内膜腺癌	M	0	2	3	1	1										
	悪性神経鞘腫	M	0	1	0	0	0										
検査動物数			50	16	21	24	50										
精巣 上体	中皮腫	M	1	0	0	0	0	/									
検査動物数			50	31	28	32	50										
子宮 頸管	内膜ポリープ	B	1	1	0	0	0										
	顆粒膜細胞腫	B	0	0	1	0	0										
	悪性神経鞘腫	M	0	1	0	0	0										
	扁平上皮癌	M	0	0	1	0	0										
検査動物数			50	24	27	29	50										
精巣	ライディッヒ 細胞腺腫	B	0	1	2	3	1						/				
	中皮腫	M	0	0	0	0	1										

*: P < 0.05、** : P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

腫瘍性病変 — 発がん性試験相における全動物 4/4

臓器/ 組織	所見		雄 ppm					雌 ppm				
			0	200	2000	6000	20000	0	200	2000	6000	20000
検査動物数			6	9	8	3	5					
包皮腺	扁平上皮癌	M	1	1	1	0	0					
検査動物数			50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
H-Poietic tumors	組織球肉腫	M	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	大型顆粒性 リンパ球性 白血病	M	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	悪性リンパ腫	M	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1
	形質細胞 リンパ腫	M	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
検査動物数								5	3	3	7	8
陰核腺	腺癌	M						0	0	0	0	1
	扁平上皮癌	M						0	0	0	1	0
検査動物数			1	1	0	0	0	1	0	0	0	1
鼠径リン パ節	血管腫	B	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
検査動物数			0	2	0	1	0	0	0	2	1	0
腹部	線維肉腫	M	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
検査動物数			1	0	0	2	1	1	0	0	0	1
骨	骨肉腫	M	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
検査動物数			0	1	0	0	0	0	2	1	0	0
胸部	脂肪肉腫	M	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
検査動物数			0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
頭部	腺癌、唾液腺	M	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脂腺癌、ジ ンバル腺	M	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌	M	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
検査動物数			1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
耳介	扁平上皮乳頭腫	B	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0

*: P < 0.05、** : P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

3) マウスを用いた発がん性試験

(資料 毒性-20)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

被験物質： フェノキサスルホン原体 (KIH-1419(TGAI))

純 度：

供試動物： ICR 系マウス [Cr1:CD-1™(ICR)]、1 群雄雌各 51 匹、投与開始時 30～33 日齢、

体重範囲： 雄 24.1～33.8 g；雌 19.3～27.5 g

投与期間： 78 週間 (2008 年 7 月 28 日～2010 年 1 月 25 日から 2 月 5 日)

投与方法： 投与量は雄では 0、50、150 および 500 ppm、および雌では 0、500、1500 および 5000 ppm とし、ミキサーを用いて所定量の被験物質を各濃度となるように基礎飼料と混合し、78 週間にわたってマウスに自由に摂食させた。飼料の調製は 1 週間分をまとめて行った。マウスは雄雌別に、ケージあたり 3 匹ずつ収容した。

用量設定根拠： 同試験機関で先に投与量 625、2500 および 10000 ppm で実施したマウスの 13 週間混餌投与毒性試験(資料 毒性-10)の結果、雄における標的器官は腎臓であり、本試験において雄の無毒性量を求めることができなかった。一方、雌では 10000 ppm 投与群において、腸管膜リンパ節および盲腸に病理組織学所見が認められたが、2500 ppm 以下では影響が認められなかった。雄における無毒性量を把握するため、投与量 70、200 および 625 ppm で追加試験(毒性-11)を実施した。その結果、625 ppm 投与群の 1 例に腎臓病変がみられた。雌における盲腸の変化および雄における腎臓の変化が、78 週間の投与期間で生存率に影響を及ぼす可能性があることを考慮し、高用量を雄で 500 ppm、雌で 5000 ppm とし、概ね公比 3 として低用量を設定し、雄雌間の直接比較ができる共通の用量として 500 ppm を設定した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態および死亡率：一般状態の観察は全動物について毎日 2 回行なった。触診を含めて、週 1 回詳細に身体を観察した。

試験期間を通しての死亡数は雄雌全体で 110 例であった。その分布を次表に示す。

性別 用量 (ppm)	雄				雌			
	0	50	150	500	0	500	1500	5000
1 群当たり供試動物数	51	51	51	51	51	51	51	51
死亡数	14	18	16	20	12	9	8	14
生存数	37	33	35	31	39	42	43	37
生存率 (%)	73	65	69	61	76	82	84	73

死亡には投与によると考えられる影響はみられなかった。

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

5000 ppm 投与群の雌で活動亢進を示す動物数がわずかに増加し、全ての投与群の雄で立毛が観察された。しかしながら、これらの症状に毒性学的意義はないと考えられた。その他の症状は、いずれも当該試験機関において CD-1 マウスにしばしばみられる典型的のものであった。

触診可能な腫脹を数別に、また確認時期を次表に示す。

性別 用量 (ppm)	雄				雌			
	0	50	150	500	0	500	1500	5000
腫脹数								
0	40	26	29	29	47	42	43	46
1	5	21	14	10	3	8	7	4
2	5	3	7	7	0	1	1	1
3以上	1	1	1	5	1	0	0	0
腫脹のある動物数	11	25	22	22	4	9	8	5
腫脹の総数	19	30	31	39	7	10	9	6
確認時期(週)*	56	45	45	42	70	65	57	57

*：剖検時を含め、腫脹が最初に確認された時期(投与後週)を示す。

雄雌とも個数およびその分布においても、確認時期においても、投与によると考えられる変化はみられなかった。

被験物質摂取量： 摂餌量および体重から算出した。

投与期間中の平均被験物質摂取量を次表に示す。

性別	平均被験物質摂取量(mg/kg/day)					
	50	150	500	500	1500	5000
雄	5.7	17.6	58.4			
雌				68.4	195.6	697.4

体重変化： 体重は投与後開始後 14 週まで毎週 1 回、その後終了時まで 4 週間毎に測定した。

一定期間における体重増加量および対照群との比較を次表に、投与期間中の体重変化を図に示した。

単位：g

性別 用量 (ppm)	雄				雌			
	0	50	150	500	0	500	1500	5000
0~14 週	20.7	20.2	20.1	20.3	15.0	13.6	14.4	12.9
	100	98	97	98	100	91	96	87
0~78 週	32.6	30.1	29.7	30.3	28.9	29.4	27.2	26.9
	100	92	91	93	100	102	94	93

下段は、対照群を 100 とした場合の値

雄において、投与期間中に投与群と対照群の体重の間に、時折有意な差 (Williams または

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

Shirley の検定) がみられたが、連続的ではないことから、正常な変動によるものと考えられた。投与後 14 週までおよび終了時までの体重増加量に有意な抑制はみられなかった。5000 ppm 投与群の雌では、投与後 14 週までの体重増加量が対照群の 87%であったが有意ではなく、また全投与期間を通しての体重増加は対照群の 93%であり、雄雌とも投与に起因すると考えられる体重への影響はないものと考えられた。

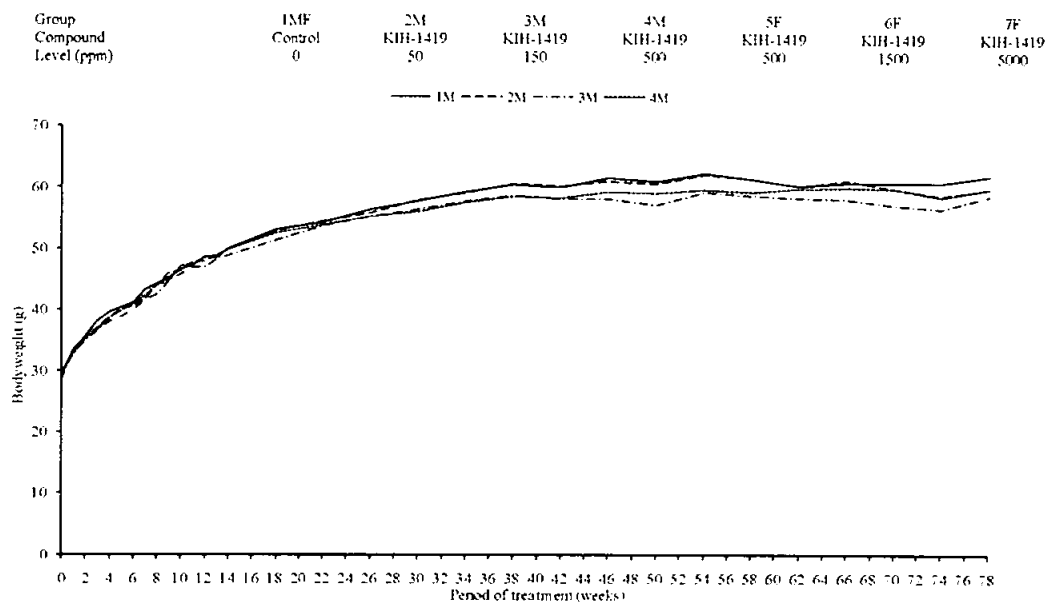


図 体重変化 (雄)

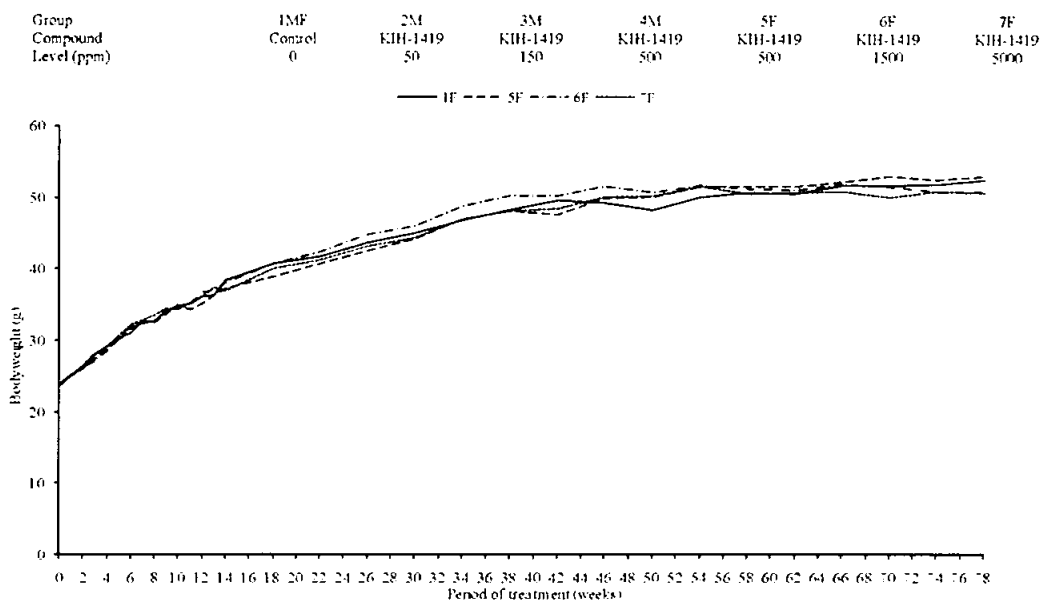


図 体重変化 (雌)

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

摂餌量： 全動物について週毎に給餌した飼料の残量を投与 14 週までは毎週 1 回、その後終了時まで 4 週間毎に測定した。

一定期間に得られた平均摂餌量を次表に示す。

単位：g/動物/週

性別 用量 (ppm)	雄、ppm				雌、ppm			
	0	50	150	500	0	500	1500	5000
1～14 週	42	42	42	42	42	42	41	42
1～78 週	44	43	43	43	42	41	40	42

摂餌量に投与の影響はないものと考えられた。

血液学的検査： 投与後 52 週および 78 週時に、全生存動物について絶食および麻酔をせずに、尾静脈から採血し、塗沫標本を作製した。塗沫標本は固定後、ロマノフスキー染色した。本検査は雄雌の対照群および高投与群である雄の 500 ppm/雌の 5000 ppm 投与群の動物を用いて行った。なお、低および中間投与群の試料は、将来必要が生じた場合に備えて保管した。

白血球百分率（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）、正赤芽細胞及び赤血球に関する形態学検査

52 週時の検査ではみられなかったが、78 週時の検査では 500 ppm 投与群の雄で単球が、対照群に比べ有意に増加した。これは同群の全生存動物数（33 例）の内 9 例で単球数が多かったことによるものであった。52 週ではそのような増加がみられないこと、途中で死亡した雄および雌には変化がみられないことを考慮すると、その有意な増加は偶発性の高い結果と考えられた。

肉眼的病理検査： 途中死亡を含め、投与終了時の全生存動物について詳細な肉眼的病理検査を行った。投与終了時における生存動物は炭酸ガスで安楽死させた。

途中死亡動物における肉眼的病理検査では、腎臓および尿管に投与に関連する所見がみられた。各々の所見および発生頻度を次頁の表に示す。

性別 用量 (ppm)	雄				雌			
	0	50	150	500	0	500	1500	5000
検査動物数	14	18	16	20	12	9	8	14
腎臓								
嚢胞	1	1	2	7	1	0	0	0
腫瘤	0	0	1	5	2	0	0	0
腎盂拡張	0	0	0	5	0	0	0	0
尿管								
拡張	0	0	0	5	0	0	0	0

*: P < 0.05 (Fisher exact 検定)

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

500 ppm 投与群の雄において、対照群に比較して有意ではないものの、嚢胞および腫瘤の出現頻度が増加した。嚢胞の存在は一般的に慢性進行性腎症 (CPN: chronic progressive nephropathy) の病理組織学所見に関連付けられるが、腫瘤の存在は病理組織学的に CPN あるいは悪性リンパ腫のいずれかと一致すると考えられた。500 ppm 投与群の雄で腎盂拡張の頻度が増加したが、関連する病理組織学所見は観察されなかった。

500 ppm 投与群の雄で尿管の拡張の頻度が増加したが、関連する病理組織学所見は観察されなかった。

投与 78 週に計画解剖した動物において、投与に起因すると考えられた所見は盲腸の肥厚であった。その発生頻度を次表に示す。

性別 用量 (ppm)	雄				雌			
	0	50	150	500	0	500	1500	5000
検査動物数	37	33	35	31	39	42	43	37
盲腸 肥厚	0	1	0	0	0	0	3	6*

*: $P < 0.05$ (Fisher exact 検定)

5000 ppm 投与群の雌において、盲腸の肥厚発生頻度が対照群に比べ有意に増加し、1500 ppm 投与群の雌ではやや増加した。雄には肥厚はみられなかった。

途中死亡動物および投与終了時の生存動物に観察されたその他の所見は、その種類および頻度ともに同系のマウスに一般的にみられるものであった。

病理組織学検査： 途中死亡動物および計画解剖動物の全動物から採取した以下の臓器／組織について病理標本を作成し検鏡した。また、対照群と比較し高用量群で異常所見の発生数の増加あるいは肉眼的に異常が観察された臓器／組織について、適宜病理組織学検査を行なった。

副腎、動脈(胸部)、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼、大腿骨⁺、胆嚢、頭部[‡]、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺、喉頭[‡]、肝臓、肺、リンパ節(顎下、腸管膜、左側腋窩)、鼻[‡]、食道、卵巣、脾臓、パイエル板、咽頭[‡]、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺⁺、坐骨神経⁺、精嚢、骨格筋⁺、皮膚(乳腺を含む)、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺(副甲状腺を含む)、気管支、膀胱、子宮および子宮頸管、膣

+ : 片側のみ標本を作製、[‡] : 湿試料を保管

投与に起因する非腫瘍性病変は、腎臓に限られていた。病変の発生頻度およびその重症度を次表に示す。

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

性別 用量 (ppm)	雄				雌			
	0	50	150	500	0	500	1500	5000
検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51
腎臓								
乳頭壊死								
軽微	1	0	0	12	0	0	0	0
軽度	0	0	0	3	0	0	0	0
中程度	1	0	0	6	0	0	0	0
顕著	1	0	0	4	0	0	0	0
重度	0	0	1	2	0	0	0	0
合計	3	0	1	27**	0	0	0	0
乳頭上皮過形成								
軽微	1	1	0	15	0	0	0	0
合計	1	1	0	15**	0	0	0	0

** : P < 0.01 (Fisher exact 検定)

500 ppm 投与群の雄で、腎臓の乳頭壊死および乳頭上皮過形成の発生頻度が対照群に比較して有意に増加した。150 ppm 投与群の 1 例にみられた重度の乳頭壊死は強度の腎盂腎炎（偶発的所見と考えられる）による 2 次的なものであり、投与に起因するものではないと考えられた。

次に、投与との関連に疑問はあるものの腎臓における発生頻度が増加した所見およびその重症度を次表に示す。

性別 用量 (ppm)	雄				雌			
	0	50	150	500	0	500	1500	5000
検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51
腎臓								
慢性進行性腎症								
軽微	34	27	29	24	13	9	10	10
軽度	3	4	4	3	2	2	3	1
中程度	0	0	0	2	0	0	1	0
顕著	0	1	0	5	2	1	1	4
重度	1	0	0	1	0	0	0	0
合計	38	32	33	35	17	12	15	15
腎盂拡張								
合計	1	0	1	6	0	0	0	0

Fisher exact 検定

500 ppm 投与群の雄では高い重症度の慢性進行性腎症の発生頻度が上がり、同様に、腎盂拡張の発生頻度がやや増加したが有意差は認められなかった。この腎盂拡張の病理組織学的所見は、途中死亡動物における肉眼的病理所見の腎盂拡張とは相互に関連していなかった。慢性進行性腎症および腎盂拡張の発生が投与に関連するか否か明らか

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

かではなかった。

また、投与 78 週に計画解剖した動物において、投与との関連に疑問が残る所見が盲腸に見られた。その発生頻度および重症度を次表に示す。

性別 投与濃度 (ppm)	雄				雌			
	0	50+	150+	500	0	500+	1500+	5000
検査動物数	44	20	16	44	49	17	16	50
盲腸								
炎症性細胞浸潤								
軽微	0	1	2	1	1	0	2	3
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
中程度	0	0	0	0	0	0	0	1
顕著	0	1	0	0	0	0	1	1
合計	0	2	2	1	1	0	3	6
上皮細胞過形成								
軽微	0	1	1	1	0	0	1	3
軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
合計	0	2	1	1	0	0	1	3
腺拡張								
軽微	0	1	0	0	1	0	1	3
軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
合計	0	1	1	0	1	0	1	3
粘膜潰瘍								
軽微	0	0	0	1	0	0	0	1
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
中程度	0	1	0	0	0	0	1	0
合計	0	1	0	1	0	0	1	2

Fisher exact 検定

+ : 肉眼的な異常を有する個体のみを検査した。

5000 ppm 投与群の雌での盲腸における炎症性細胞浸潤の発生頻度が、有意差はないもののやや増加した。これは上皮細胞過形成、腺拡張および粘膜潰瘍と様々に関連し、投与終了時の生存動物に肉眼的にみられた盲腸の肥厚と関連があると考えられた。しかしながら、これらの所見の投与との関係は明らかではなかった。

腎臓および盲腸以外にみられた病理組織所見は、いずれも本系統および対応する週齢にしばしばみられるものであり、投与に関連すると考えられる病変は観察されなかった。

腫瘍性病変では 150 ppm 投与群の雄 1 例に腎臓における尿細管腺腫がみられたが(頻度 2%)、当該試験機関の背景データの範囲内(0~2% ; 動物数 564)であり、500 ppm 投与群にはみられないことから、偶発的なものであると考えられた。1500 ppm 投与群の雌で肺に細気管支肺胞上皮腺腫がみられ、その頻度(31%、16/51 例)は対照群(14%、7/50 例)に比較し増加した(一対比較法のみ)。しかしながら、その発生は片性であり、

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

投与量との関係は明確ではなく、また、細気管支肺胞上皮過形成あるいは細気管支肺胞上皮腺癌の頻度増加を伴っていなかったことから、投与との関連は考え難く、偶発的と考えられた。その他、投与に関連し、あるいは投与との関連が疑われる腫瘍はみられなかった。

なお、主要臓器／組織についての非腫瘍性および腫瘍病変に関する病理組織学所見を表にまとめ、後頁に記載する。

以上の結果から、雄雌いずれにおいても投与に起因する腫瘍の発生は認められなかったことから、本剤には発がん性はないものと考えられる。500 ppm 投与群の雄において腎臓に非腫瘍性病変である乳頭壊死および乳頭上皮細胞過形成がみられた。また、5000 ppm 投与群の雌では、病理組織学検査を含めていずれの検査項目にも投与に関連した影響は認められなかった。従って、本試験における無毒性量は、雄では 150 ppm(17.6 mg/kg/day)、雌では 5000 ppm(697.4 mg/kg/day)と判断された。

[申請者注：5000 ppm 投与群の雌では、盲腸の肥厚が有意に増加し、有意差はないものの盲腸で炎症性細胞浸潤、上皮細胞過形成、等の病理組織学的変化がやや増加した。これらの変化は90日間経口投与発がん性予備試験(資料 毒性-10)においても認められていることから、投与による影響と判断し、本試験における雌の無毒性量は1500 ppm (195.6 mg/kg/day)と考える。]

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

非腫瘍性病変に関する一覧

[途中死亡]

臓器/ 組織	所見	雄 投与群 (ppm)				雌 投与群 (ppm)							
		0	50	150	500	0	500	1500	5000				
途中死亡動物数		14	18	16	20	12	9	8	14				
検査動物数		14	18	16	20	11	9	8	14				
肺+ 気管支	肺炎炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0				
	肉芽腫様炎症性細胞浸潤	0	1	0	1	0	0	0	0				
検査動物数		14	18	16	20	12	9	8	14				
肝臓	髓外造血亢進	1	1	1	0	1	0	3	1				
	肝細胞壊死	0	1	2	1	2	0	0	1				
	肝細胞空胞化	1	0	3	0	0	0	1	1				
検査動物数		14	18	16	20	12	9	8	14				
腎臓	慢性進行性腎症	6	8	6	9	4	2	1	6				
	皮質尿細管拡張	2	0	3	0	0	1	1	2				
	皮質尿細管硝子滴	1	0	0	1	1	0	0	0				
	髓外造血亢進	0	0	0	0	0	0	2	0				
	乳頭上皮過形成	0	0	0	4	0	0	0	0				
	乳頭鉍質化	0	1	0	2	0	0	0	0				
	乳頭壊死	1	0	0	12**	0	0	0	0				
	腎盂拡張	0	0	0	1	0	0	0	0				
検査動物数		13	17	15	20	10	9	8	14				
膀胱	炎症性細胞浸潤	2	2	2	2	0	0	0	0				
	粘膜壊死	0	0	2	0	0	0	0	0				
	粘膜潰瘍	0	0	1	0	0	0	0	0				
検査動物数		14	18	16	20	12	9	8	14				
心臓	慢性心筋症	3	2	3	3	0	0	0	0				
	心筋鉍質化	0	0	1	1	0	1	0	2				
検査動物数		14	18	16	20	12	9	8	14				
胸骨+骨髓	骨髓、顆粒球形成亢進	2	3	2	7	2	3	6*	1				
検査動物数		14	18	16	20	11	8	8	14				
脾臓	髓外造血亢進	9	7	6	12	5	5	5	10				
	形質細胞増加	0	0	0	0	1	0	0	0				
検査動物数		14	18	16	19	12	8	8	14				
膵臓	島細胞過形成	1	7*	0	2	0	0	0	0				
検査動物数		14	18	16	20	/							
精巣	精細管変性/萎縮	1	2	1	2								
検査動物数										12	9	8	14
卵巢	嚢胞									5	7	3	8
検査動物数						12	9	8	14				
子宮	腺拡張					7	7	5	9				

*: P < 0.05、** : P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

非腫瘍性病変に関する一覧

[78週、試験終了時]

臓器/ 組織	所見	雄 投与群 (ppm)				雌 投与群 (ppm)			
		0	50	150	500	0	500	1500	5000
生存動物数		37	33	35	31	39	42	43	37
検査動物数		37	33	35	31	39	42	43	37
肺+ 気管支	細気管支肺胞上皮過形成	3	4	2	0	0	0	0	0
	肉芽腫様炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	1
	血管周囲炎症性細胞浸潤	0	2	3	0	0	1	3	1
検査動物数		37	33	35	31	39	42	43	37
肝臓	髓外造血亢進	0	5*	1	1	3	2	2	7
	肝細胞壊死	0	0	1	0	1	2	0	1
	肝細胞空胞化	4	3	4	5	9	10	14	12
検査動物数		37	33	35	31	39	42	43	37
腎臓	慢性進行性腎症	32	24	27	26	13	10	14	9
	皮質尿細管拡張	1	0	1	0	1	2	2	2
	皮質尿細管硝子滴	0	0	1	0	0	1	0	0
	乳頭上皮過形成	1	1	0	11**	0	0	0	0
	乳頭鉍質化	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳頭壊死	2	0	1	15**	0	0	0	0
	腎盂拡張	1	0	1	5	0	0	0	0
検査動物数		37	10	11	31	39	0	0	37
膀胱	炎症性細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
	腺拡張	8	4	3	10	0	0	0	0
	粘膜潰瘍	1	0	0	0	0	0	0	0
検査動物数		37	1	1	31	39	3	0	37
心臓	慢性心筋症	15	1	0	17	2	0	0	2
	心外膜増生	1	0	0	1	0	0	0	3
検査動物数		37	0	0	31	39	0	0	37
胸骨+骨髄	骨髄、顆粒球形成亢進	19	0	0	8	3	0	0	6
検査動物数		37	11	13	31	39	15	18	37
脾臓	髓外造血亢進	14	9	13	14	27	12	16	27
	リンパ様過形成	0	0	0	0	2	0	1	0
検査動物数		37	7	8	31	39	10	8	37
盲腸	炎症性細胞浸潤	0	2	2	1	1	0	3	6*
	上皮細胞過形成	0	2	1	1	0	0	1	3
	腺拡張	0	1	1	0	1	0	1	3
	粘膜潰瘍	0	1	0	1	0	0	1	2
検査動物数		37	3	4	31				
精巣	精細管変性/萎縮	5	1	3	4				
検査動物数						39	37	36	37
卵巣	嚢胞					34	34	32	30
検査動物数						39	41	38	37
子宮	腺拡張					33	33	31	27

*: P < 0.05、**: P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

非腫瘍性病変に関する一覧

[全動物]

臓器/ 組織	所見	雄 投与群 (ppm)				雌 投与群 (ppm)			
		0	50	150	500	0	500	1500	5000
供試動物数		51	51	51	51	51	51	51	51
検査動物数		51	51	51	51	50	51	51	51
肺+ 気管支	肺肺炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0
	肉芽腫様炎症性細胞浸潤	0	1	0	1	1	0	0	1
	細気管支肺胞上皮過形成	3	4	2	0	0	0	0	0
	血管周囲炎症性細胞浸潤	0	2	3	0	0	1	3	1
検査動物数		51	51	51	51	51	51	51	51
肝臓	髓外造血亢進	1	6	2	1	4	2	5	8
	肝細胞壊死	0	1	3	1	3	2	0	2
	肝細胞空胞化	5	3	7	5	9	10	15	13
検査動物数		51	51	51	51	51	51	51	51
腎臓	慢性進行性腎症	38	32	33	35	17	12	15	15
	皮質尿細管拡張	3	0	4	0	1	3	3	4
	皮質尿細管硝子滴	1	0	1	1	1	1	0	0
	髓外造血亢進	0	0	0	0	0	0	2	0
	乳頭上皮過形成	1	1	0	15**	0	0	0	0
	乳頭鉍質化	0	1	0	2	1	0	0	0
	乳頭壊死	3	0	1	27**	0	0	0	0
	腎盂拡張	1	0	1	6	0	0	0	0
検査動物数		50	27	26	51	49	9	8	51
膀胱	炎症性細胞浸潤	3	2	2	2	0	0	0	0
	粘膜壊死	0	0	2	0	0	0	0	0
	粘膜潰瘍	1	0	1	0	0	0	0	0
検査動物数		51	19	17	51	51	12	8	51
心臓	慢性心筋症	18	3	3	20	2	0	0	2
	心筋鉍質化	0	0	1	1	0	1	0	2
	心外膜増殖	1	0	0	1	0	0	0	3
検査動物数		51	18	16	51	51	9	8	51
胸骨+骨髄	骨髄、顆粒球形成亢進	21	3	2	15	5	3	6	7
検査動物数		51	29	29	51	50	23	26	51
脾臓	髓外造血亢進	23	16	19	26	32	17	21	37
	形質細胞増加	0	0	0	0	1	0	0	0
	リンパ様過形成	0	0	0	0	2	0	1	0

*: P < 0.05、**: P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

非腫瘍性病変に関する一覧

[全動物 続]

臓器/ 組織	所見	雄 投与群 (ppm)				雌 投与群 (ppm)			
		0	50	150	500	0	500	1500	5000
検査動物数		44	20	16	44	49	17	16	50
盲腸	炎症性細胞浸潤	0	2	2	1	1	0	3	6
	上皮細胞過形成	0	2	1	1	0	0	1	3
	腺拡張	0	1	1	0	1	0	1	3
	粘膜潰瘍	0	1	0	1	0	0	1	2
検査動物数		51	21	20	51				
精巣	精細管変性/萎縮	6	3	4	6				
検査動物数						51	46	44	51
卵巢	嚢胞					39	41	35	38
検査動物数						51	50	46	51
子宮	腺拡張					40	40	36	36

* : P < 0.05、** : P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

腫瘍性病変に関する一覧

[途中死亡]

臓器/ 組織	所見		雄 投与群 (ppm)				雌 投与群 (ppm)											
			0	50	150	500	0	500	1500	5000								
途中死亡動物数			14	18	16	20	12	9	8	14								
検査動物数			14	18	16	20	11	9	8	14								
肺+ 気管支	細気管支肺胞上皮腺腫	B	0	3	3	5	0	1	0	1								
	細気管支肺胞上皮腺癌	M	2	1	1	0	2	0	0	1								
検査動物数			14	18	16	20	12	9	8	14								
肝臓	肝細胞腺腫	B	1	2	1	3	0	0	0	1								
	血管肉腫	M	0	1	0	0	0	1	0	0								
	肝細胞癌	M	2	0	0	2	0	0	0	0								
検査動物数			14	18	16	19	12	8	8	14								
脾臓	島細胞腺腫	B	0	1	0	0	0	0	0	0								
検査動物数			13	17	16	18	11	8	8	13								
甲状腺	濾胞細胞腺腫	B	0	0	0	1	0	0	0	0								
検査動物数			14	17	16	20	12	8	8	14								
副腎	皮質腺腫	B	0	0	2	0	0	0	0	0								
	被膜下細胞腺腫	B	1	0	1	0	0	0	0	0								
検査動物数			14	18	16	20	12	9	8	14								
唾液腺	腺癌	M	0	0	0	0	1	0	0	0								
検査動物数			7	13	8	14	8	7	8	12								
十二指腸	腺腫	B	0	1	0	0	0	0	0	0								
検査動物数			7	14	11	16	10	7	8	12								
結腸	腺腫性ポリープ	B	1	0	0	0	0	0	0	0								
検査動物数			7	13	8	13	10	7	8	13								
盲腸	平滑筋腫	B	0	0	0	0	0	0	0	1								
	腺癌	M	0	1	0	0	0	0	0	0								
検査動物数			14	18	16	20	12	9	8	14								
乳腺	腺棘細胞腫	M	0	0	0	0	0	0	1	0								
	腺癌	M	0	0	0	0	0	1	2	0								
検査動物数			14	18	16	20	12	9	8	14								
皮膚	線維性組織球腫 (多形性肉腫)	B	0	1	0	0	0	0	0	0								
検査動物数			/				12	9	8	14								
子宮	血管腫	B					/				0	0	0	1				
	平滑筋腫	B									/				0	1	1	0
検査動物数															/			
子宮 頸管	平滑筋腫	B	/															

*: P < 0.05、**: P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

[途中死亡、続]

臓器/ 組織	所見		雄 投与群 (ppm)				雌 投与群 (ppm)			
			0	50	150	500	0	500	1500	5000
検査動物数			14	18	16	20				
精巣	ライディツヒ細胞腺腫	B	0	0	1	0				
検査動物数			14	18	16	20	12	9	8	14
造血器腫瘍	組織球肉腫	M	1	0	1	0	1	2	0	0
	悪性リンパ腫	M	0	2	3	4	3	1	2	3
	脊髄性白血病	M	0	1	0	0	0	0	0	0
検査動物数			1	2	2	1	0	0	0	1
ハーダー腺	腺腫	B	0	2	1	0	0	0	0	1
	腺癌	M	0	0	1	0	0	0	0	0

* : P < 0.05、** : P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

腫瘍性病変に関する一覧

[78週、試験終了時]

臓器/ 組織	所見		雄 投与群 (ppm)				雌 投与群 (ppm)			
			0	50	150	500	0	500	1500	5000
生存動物数			37	33	35	31	39	42	43	37
検査動物数			37	33	35	31	39	42	43	37
肺+ 気管支	細気管支肺胞上皮腺腫	B	15	14	15	14	7	10	16	7
	細気管支肺胞上皮腺癌	M	1	0	0	2	3	0	1	1
検査動物数			37	33	35	31	39	42	43	37
肝臓	血管腫	B	0	1	0	0	0	1	1	0
	肝細胞腺腫	B	7	10	13	7	0	1	3	1
	血管肉腫	M	0	0	2	1	0	1	0	0
	肝細胞癌	M	3	2	1	3	0	0	0	0
検査動物数			37	33	35	31	39	42	43	37
腎臓	尿管腺腫	B	0	0	1	0	0	0	0	0
検査動物数			37	10	11	31	39	0	0	37
膀胱	間葉細胞腫瘍	B	0	0	0	0	1	0	0	0
検査動物数			37	11	13	31	39	15	18	37
脾臓	血管肉腫	M	0	0	0	0	0	0	1	0
検査動物数			37	1	3	31	39	0	0	37
膵臓	島細胞腺腫	B	0	0	0	1	0	0	0	1
検査動物数			37	7	3	31	39	3	2	37
副腎	被膜下細胞腺腫	B	3	3	2	4	2	0	0	0
検査動物数			36	2	2	30	39	7	3	37
胆嚢	乳頭腫	B	0	2	0	0	0	0	0	0
検査動物数			37	0	1	30	39	2	2	37
下垂体	腺腫(末端部)	B	0	0	0	0	1	2	2	1
検査動物数			37	4	3	31	39	4	1	37
胃	扁平上皮乳頭腫	B	0	0	0	0	0	0	0	1
検査動物数			37	2	2	31	39	4	1	37
結腸	腺腫性ポリープ	B	1	0	0	0	0	0	0	0
	腺癌	M	1	0	0	0	0	0	0	0
検査動物数			37	0	0	31	39	1	1	37
乳腺	腺腫	B	0	0	0	0	0	1	0	0
	腺癌	M	0	0	0	0	0	0	1	0
検査動物数			37	5	5	31	39	1	1	37
皮膚	線維腫	B	0	0	1	0	0	0	0	1
	線維性組織球腫	B	0	0	0	0	0	1	0	0
	扁平上皮乳頭腫	B	1	0	0	0	0	0	0	1

* : P < 0.05、** : P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

[78週、試験終了時 続]

臓器/ 組織	所見		雄 投与群 (ppm)				雌 投与群 (ppm)			
			0	50	150	500	0	500	1500	5000
検査動物数			/				39	37	36	37
卵巢	嚢胞腺腫	B					0	0	1	0
	顆粒膜細胞腫瘍	B					0	0	1	0
	黄体腫	B					0	0	0	1
	管間質腺腫	B					1	0	0	0
	平滑筋肉腫	M					1	0	0	0
検査動物数			37	5	7	31	/			
精囊	腺腫	B	0	1	0	1				
検査動物数			/				39	41	38	37
子宮	脱落膜腫	B					1	0	2	0
	内膜腺腫	B					0	1	0	0
	血管腫	B					1	0	0	1
	平滑筋腫	B					1	4	0	2
	内膜間質細胞肉腫	M					0	0	1	0
	血管肉腫	M					2	0	0	0
	平滑筋肉腫	M					0	1	0	0
検査動物数			37	3	4	31	/			
精巣 上体	神経鞘腫	M	0	0	0	1				
検査動物数			/				39	41	35	37
子宮 頸管	内膜腺腫	B					0	0	0	1
	血管腫	B					1	0	1	0
	平滑筋腫	B					0	1	0	0
検査動物数			37	3	4	31	/			
精巣	血管腫	B	0	1	0	0				
	ライディッヒ細胞腺腫	B	0	0	1	0				
検査動物数			37	2	1	31	39	2	1	37
造血器 腫瘍	組織球性肉腫	M	0	0	1	0	0	0	0	0
	悪性リンパ腫	M	1	2	0	0	2	2	1	0
検査動物数			1	5	1	1	1	2	1	3
尾	神経鞘腫	B	0	0	0	0	0	0	1	0
検査動物数			1	2	2	0	2	2	0	0
骨	骨腫	B	1	0	0	0	0	0	0	0
検査動物数			2	3	3	2	3	3	3	2
ハータ ー腺	腺腫	B	1	3	3	2	1	2	2	2

* : P < 0.05、** : P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

腫瘍性病変に関する一覧

[全動物]

臓器/ 組織	所見		雄 投与群 (ppm)				雌 投与群 (ppm)			
			0	50	150	500	0	500	1500	5000
供試動物数			51	51	51	51	51	51	51	51
検査動物数			51	51	51	51	50	51	51	51
肺+ 気管支	細気管支肺胞上皮腺腫	B	15	17	18	19	7	11	16	8
	細気管支肺胞上皮腺癌	M	3	1	1	2	5	0	1	2
検査動物数			51	51	51	51	51	51	51	51
肝臓	血管腫	B	0	1	0	0	0	1	1	0
	肝細胞腺腫	B	8	12	14	10	0	1	3	2
	血管肉腫	M	0	1	2	1	0	2	0	0
	肝細胞癌	M	5	2	1	5	0	0	0	0
検査動物数			51	51	51	51	51	51	51	51
腎臓	尿管腺腫	B	0	0	1	0	0	0	0	0
検査動物数			50	27	26	51	49	9	8	51
膀胱	間葉細胞腫瘍	B	0	0	0	0	1	0	0	0
検査動物数			51	29	29	51	50	23	26	51
脾臓	血管肉腫	M	0	0	0	0	0	0	1	0
検査動物数			51	19	19	50	51	8	8	51
膵臓	島細胞腺腫	B	0	1	0	1	0	0	0	1
検査動物数			50	19	17	49	49	9	9	50
甲状腺	濾胞細胞腺腫	B	0	0	0	1	0	0	0	0
検査動物数			51	24	19	51	51	11	10	51
副腎	皮質腺腫	B	0	0	2	0	0	0	0	0
	被膜下細胞腺腫	B	4	3	3	4	2	0	0	0
検査動物数			44	15	10	46	47	14	11	49
胆嚢	乳頭腫	B	0	2	0	0	0	0	0	0
検査動物数			49	18	16	50	51	11	9	50
下垂体	腺腫(末端部)	B	0	0	0	0	1	2	2	1
検査動物数			51	18	16	51	51	9	8	51
唾液腺	腺癌	M	0	0	0	0	1	0	0	0
検査動物数			51	21	17	48	49	12	9	51
胃	扁平上皮乳頭腫	B	0	0	0	0	0	0	0	1
検査動物数			44	15	10	45	47	8	9	49
十二指腸	腺腫	B	0	1	0	0	0	0	0	0
検査動物数			44	16	13	47	49	11	9	49
結腸	腺腫性ポリープ	B	2	0	0	0	0	0	0	0
	腺癌	M	1	0	0	0	0	0	0	0

* : P < 0.05、** : P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

[全動物 続]

臓器/ 組織	所見		雄 投与群 (ppm)				雌 投与群 (ppm)			
			0	50	150	500	0	500	1500	5000
検査動物数			44	20	16	44	49	17	16	50
盲腸	平滑筋腫	B	0	0	0	0	0	0	0	1
	腺癌	M	0	1	0	0	0	0	0	0
検査動物数			51	18	16	51	51	10	9	51
乳腺	腺腫	B	0	0	0	0	0	1	0	0
	腺棘細胞腫	M	0	0	0	0	0	0	1	0
	腺癌	M	0	0	0	0	0	1	3	0
検査動物数			51	23	21	51	51	10	9	51
皮膚	線維腫	B	0	0	1	0	0	0	0	1
	線維性組織球腫	B	0	0	0	0	0	1	0	0
	扁平上皮乳頭腫	B	1	0	0	0	0	0	0	1
	線維性組織球腫 (多形性肉腫)	M	0	1	0	0	0	0	0	0
検査動物数			/				51	46	44	51
卵巢	嚢胞腺腫	B					0	0	1	0
	顆粒膜細胞腫瘍	B					0	0	1	0
	黄体腫	B					0	0	0	1
	管間質腺腫	B					1	0	0	0
	平滑筋肉腫	M					1	0	0	0
検査動物数			51	22	20	51	/			
精囊	腺腫	M	0	1	0	1				
検査動物数			/				51	50	46	51
子宮	脱落膜腫	B					1	0	2	0
	内膜腺腫	B					0	1	0	0
	血管腫	B					1	0	0	2
	平滑筋腫	B					1	5	1	2
	内膜間質細胞肉腫	M					0	0	1	0
	血管肉腫	M					2	0	0	0
	平滑筋肉腫	M					0	1	0	0
検査動物数			51	21	20	51	/			
精巢 上体	神経鞘腫	M	0	0	0	1				
検査動物数			/							
子宮 頸管	内膜腺腫	B					0	0	0	1
	血管腫	B					1	0	1	0
	平滑筋腫	B					0	2	0	1

* : P < 0.05、** : P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

[全動物 続]

臓器/ 組織	所見		雄 投与群 (ppm)				雌 投与群 (ppm)			
			0	50	150	500	0	500	1500	5000
検査動物数			51	21	20	51				
精巣	血管腫	B	0	1	0	0				
	ライディッヒ細胞腺腫	B	0	0	2	0				
検査動物数			51	20	17	51	51	11	9	51
造血器腫瘍	組織球性肉腫	M	1	0	2	0	1	2	0	0
	悪性リンパ腫	M	1	4	3	4	5	3	3	3
	骨髄性白血病	M	0	1	0	0	0	0	0	0
検査動物数			1	7	2	3	1	2	1	4
尾	神経鞘腫	B	0	0	0	0	0	0	1	0
検査動物数			3	4	3	0	2	3	0	0
骨	骨腫	B	1	0	0	0	0	0	0	0
検査動物数			3	5	5	3	3	3	3	3
ハーダー腺	腺腫	B	1	5	4	2	1	2	2	3
	腺癌	M	0	0	1	0	0	0	0	0

* : P < 0.05、** : P < 0.01 (Fisher exact 検定)

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

(12) 繁殖毒性及び催奇形性

(資料 毒性-21)

1) ラットを用いた繁殖性試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010年

修正書1発行年：2010年

修正書2発行年：2011年

被験物質： フェノキサスルホン原体 (KIH-1419(TGAI))

純度：

供試動物： Han Wistar 系ラット [HsdRccHan™:WIST]

1群： F0 世代雄雌各 28 匹 (投与開始時約 7 週齢、体重 雄 128~179 g、雌 99~146 g)

F1 世代雄雌各 24 匹 (投与開始時約 4 週齢、体重 雄 51~90 g、雌 51~81 g)

投与期間： F0 雄：投与開始から F1 哺育児の大部分が離乳するまでの約 16 週間

F0 雌：投与開始から F1 哺育児の離乳後、産後 28 日までの約 17 週間

F1 雄：離乳日から F2 哺育児の大部分が離乳するまでの約 17 週間

F1 雌：離乳日から F2 哺育児の離乳後、産後 28 日までの約 17 週間

投与方法： 被験物質を 0、1000、4000 及び 15000 ppm の濃度で飼料に混入し、自由に摂取させた。なお、飼料の調製は 1 週間毎に行った。対照群には被験物質を含まない基礎飼料を、同様に摂取させた。

用量設定根拠： 同試験機関において投与量 2500、7000 および 20000 ppm で実施した予備試験 (資料 毒性-21 参考) において、20000 ppm 投与群で生後 4~21 日までの児動物の体重増加量が僅かに低下した。また 20000 ppm 投与群の F1 雄で包皮分離の完了に僅かに遅延がみられた。本試験では被験物質摂取量が 1000 mg/kg/day 以上となるように高用量である 15000 ppm を選択した。低用量および中間用量である 1000 および 4000 ppm は、各用量が約 4 倍の比となるように選定したものである。

方法および試験項目： 概要を次ページ表にまとめた。

一般状態および死亡： 試験期間を通して、1 日に少なくとも 2 回全ての動物の一般状態および生死を観察した。また、1 週間に 1 回、詳細な状態の観察を行なった。

交配および妊娠の確認： 投与開始約 10 週後に、雄雌 1 対 1 で同居させ、膣垢を採取し精液の付着および発情周期の時期を確認した。交尾の形跡が判明した日を妊娠 0 日とした。交配期間は最長 2 週間とした。

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

表. 交配・調整・選抜および観察・検査項目

世代	期間(週間)	作業手順	観察・検査項目
F0	生育(10週間)		一般状態および生死について1日2回観察 雄雌の体重および摂餌量を週1回測定 交配前22日間、性周期を観察
	交配(2週間)	雄雌1対1で同居させ、膣垢を採取、精液の付着および性周期確認	交配状況を観察 交尾の形跡を確認した日を妊娠0日と定義
	妊娠		母動物の体重を妊娠0、6、13および20日に、摂餌量を妊娠0～5、6～12および13～19日に測定
	出産		分娩状況の観察 出生児数、生存および死亡児数および性比
	哺育(3週間)	生後4日に同腹児の哺育児数を8匹に調整(可能な場合は雄雌各4匹)	母動物体重を哺育1、4、7、14および21日、更に剖検前(産後28日)に、摂餌量を哺育1～3、4～6、7～13および14～20日に測定。F1児体重を哺育1、4、7、14および21日、ならびに生後25日に測定。生後4日に調整後、選抜されなかった哺育児を生後30日に屠殺、外表検査で異常が認められた場合のみ肉眼的病理検査。
F1	離乳	継代用各群雄雌各24匹を無作為に選抜	大部分の同腹児が離乳した時期にF0雄を屠殺し、肉眼的病理検査、臓器重量測定および病理組織学検査を実施。分娩したF0雌では出産後28日に屠殺後、同様に検査。 選抜されなかったF1離乳児を生後30日に屠殺し、肉眼的病理検査を実施、各同腹児の雄雌各1匹で臓器重量を測定し、定められた臓器・組織を採取、固定。
	生育(10週間)		(F0世代に準ずる) 性成熟(包皮分離および膣開口)の観察
	交配(2週間)	(F0世代に準ずる)	(F0世代に準ずる)
	妊娠	(F0世代に準ずる)	(F0世代に準ずる)
	分娩		(F0世代に準ずる)
	哺育(3週間)	(F0世代に準ずる)	(F0世代に準ずる)
F2	哺育(3週間)	生後4日に同腹児の哺育児数を8匹に調整	F2哺育児について、肛門生殖結節間距離(生後1日)および乳首数(生後13日)を検査。
	離乳	(可能な場合は雄雌各4匹)	大部分の同腹児が離乳した時期にF1雄を屠殺し、肉眼的病理検査、臓器重量測定および病理組織学検査を実施。分娩したF1雌では出産後28日に屠殺後、同様に検査。 更に生後30日に全てのF2離乳児を屠殺し、肉眼的病理検査を行い、可能であれば、同腹児の雄雌各1匹について体重を測定し、定められた臓器の重量を測定し、固定。

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

体重： F0 世代雄では、投与開始日（0 週）、その後 1 週間に 1 回、ならびに剖検前（大部分の同腹児が離乳した時期；投与開始後約 16～17 週）に測定した。雌では、投与開始日（0 週）、その後交尾判明まで 1 週間に 1 回、妊娠 0、6、13 および 20 日、ならびに哺育 1、4、7、14 および 21 日、更に剖検前（分娩後 28 日）に測定した。F1 世代は F1 児動物選抜後に、F0 世代と同様に測定した。

摂餌量および被験物質摂取量： F0 世代では交配までの期間は、1 週間に 1 回給餌量と残量を記録して摂餌量を算出した。F0 世代雌では妊娠 0～5、6～12 および 13～19 日、哺育 1～3、4～6、7～13 および 14～20 日の摂餌量を同様に算出した。F1 世代では、F0 世代と同様な頻度で摂餌量を求めた。

性周期： F0 および F1 世代ともに交配の 22 日前から毎日、全ての雌から膺垢を採取し、発情周期の長さおよび間隔について調査した。交配後も交尾が判明するまで調査を継続した。分娩後 25～28 日の間、毎日膺垢を採取し投与終了時の発情周期のステージを調査した。

繁殖性に関する指標： 交配、妊娠、分娩、哺育および離乳時期の観察に基づき、以下の指標を算出した。

交尾率 (%) = (交尾を行った動物数 / 交配させた動物数) × 100

受胎率 (%) = (妊娠動物数 / 交尾した動物数) × 100

妊娠率 (%) = (妊娠動物数 / 交配させた動物数) × 100

出産率 (%) = (生存児出産雌数 / 妊娠雌数) × 100

着床後生存率^a (%) = (出生児総数 / 総着床数) × 100

^a 出生児数が記録された着床数を上回っていた場合には、“100”とした。

生存出生率 (%) = (生後 1 日の生存児数 / 出生児総数) × 100

生後 4 日の生存率 (生育率) (%) = (生後 4 日の生存児数 (同腹児調整前) / 生後 1 日の生存児数) × 100

生後 7 日の生存率 (%) = (生後 7 日の生存児数 / 生後 4 日に選抜した児数) × 100

生後 14 日の生存率 (%) = (生後 14 日の生存児数 / 生後 4 日に選抜した児数) × 100

離乳率 (%) = (生後 21 日の生存児数 / 生後 4 日に選抜した児数) × 100

離乳後生存率 (%) = (生後 25 日の生存児数 / 生後 21 日の生存児数) × 100

性比 (雄の割合) = 同腹児の内雄の数 / 同腹児の総数

(各同腹児単位について、生後 1、4 (同腹児調整前) および 21 日に算出した)

妊娠期間 交尾が判明した日から分娩が始まった日までの期間とした。

同腹児数 生後 1～21 日の毎日および生後 25 日に、死亡の有無および死亡に伴う変化を記録した。

児動物の体重 各同腹児単位について、生後 1、4 (同腹児調整前)、7、14、21 および 25 日に測定した。

性成熟 (F1 世代のみ) F1 世代供試の雄を対象に、生後 35 日から毎日、包皮分離の状況を観察し、分離が完了した時点を性成熟に達したとみなし、その時点の体重を測定した。雌の場合には、生後 28 日から毎日、膺の状況を観察し、膺開口を認めた時点で性成熟に達したとみなし、その時点の体重を測定した。

離乳前検査 (F2 出生児のみ) 肛門生殖結節間距離 (生後 1 日) および乳首数 (生後 13 日) を測

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

定した。

精子検査： F0 および F1 世代の雄を屠殺後直ちに、左側輸精管、精巣上部および精巣を切除し、後 2 組織の重量を測定した。その後、下記の検査を行った。

精子運動能 精子を輸精管から採取し、1匹当たり 200 以上の精子について、計測器で測定し、運動精子および直進運動精子の割合を求めた。

精子の形態 採取した精子をニグロシン・エオシンで染色後、顕微鏡下で 1 匹当たり 200 以上の精子の形態を調べた。なお、検査対象を対照群および 15000 ppm 群とした。

精子数 採取した精巣上部尾部の重量を測定し、生理食塩水／メルチオレート／Triton X-100 混合液中でホモジナイズし、その溶液の一部を採取して精子数を計測器で測定し、精子濃度および総数を求めた。なお、検査対象を対照群および 15000 ppm 群とした。

均質化抵抗性精子細胞数 (homogenisation-resistant spermatids count) 採取した精巣を生理食塩水／メルチオレート／Triton X-100 混合液中でホモジナイズし、その一部を IDENT 染色チューブに添加し、計測器を用いて均質化抵抗性精子細胞数を測定し、精子細胞の濃度および総数を求めた。なお、検査対象を対照群および 15000 ppm 群とした。

肉眼的病理検査： F0 および F1 世代雄は、投与開始後大部分の同腹児が離乳した時期、ほぼ投与後 16～17 週に屠殺した。分娩した雌では出産後 28 日に、雄と同様に屠殺した。分娩後、哺育 21 日に達する前に同腹児が死亡した雌では、出産後 28 日に屠殺した。一方、交尾しなかった、あるいは分娩しなかった雌の場合には、分娩した雌の屠殺時期に合わせ屠殺した。

F0 および F1 出生児を生後 4 日で、1 腹当たり 8 匹に調整後、選抜されなかった過剰な同腹児は、生後 30 日に同様に屠殺した。なお、生後 4 日調整時に選抜されなかった過剰同腹児は、外表検査で異常が認められた場合のみ肉眼的病理検査を実施した。

F0 及び F1 世代の全ての親動物について、頭蓋を除去後、脳、下垂体、脳神経を観察し、頸部およびその周辺組織、胸腔、腹腔、内臓および骨盤腔の位置、形態または相互関係を検査した。雌については子宮角片方ずつについて着床数を計測した。

なお、継代用を除いた全ての F1 および F2 離乳児を同様に屠殺し検査を行った。

臓器重量： F0 および F1 親動物から、下記の臓器を採取して、周辺の脂肪等を除去後にその重量を測定した。

副腎、脳、精巣上部、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、前立腺、精囊、脾臓、精巣、甲状腺および上皮小体[§]、子宮（子宮頸部および卵管を含む）

[§] 部分固定後に重量を測定

次いで、F1 および F2 出生における各同腹児の雄雌各 1 匹から、下記の臓器を採取して、周辺の脂肪等を除去後にその重量を測定した。

脳、脾臓、胸腺、子宮

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

各臓器重量の対体重比の算出は、肉眼的病理検査直前に測定した体重（最終体重）に基づいて行
った。

固定： 炭酸ガスで窒息させ屠殺後、肉眼的病理検査を行った後、世代毎に下記の臓器／組織を採取し、固
定・保存した。

F0 及び F1 世代親動物；全ての親動物から採取した。

副腎、脳[‡]、精巣上体、腎臓[‡]、肝臓[‡]、乳腺[‡]（尾側）、子宮、下垂体、前立腺、精囊、脾臓[‡]、精
巣、甲状腺[‡]および上皮小体[‡]、卵巣（卵管および子宮頸部を含む）、膣

[‡] 標本固定のみ実施

なお、臓器重量検査の対象に選抜された F1 および F2 同腹児の雄雌各 1 例については、下記の臓
器／組織を、今後病理組織学検査の必要性が生じた場合を考慮して採取・固定保存した。

脳、脾臓、胸腺、子宮

病理組織学検査： 計画解剖を行った対照群および 15000 ppm 投与群の全ての F0/F1 成熟動物、および投与
期間中に切迫屠殺または死亡した全ての動物について、下記の組織の検査を行った。また、下記以
外の組織については異常が認められた部位について検査を行った。

副腎、精巣上体、卵巣、精囊、子宮、膣

試験結果： 得られた結果を表 1（親動物）および表 2（児動物）に、体重変化を図 1（F0）および図 2（F1）
に示す。

親動物への影響

F0 および F1 世代における被験物質摂取量を次表に示す。

世代	性別	期間	平均被験物質摂取量(mg/kg/day)		
			1000 ppm	4000 ppm	15000 ppm
F0	雄	交配前(生育期)	78	311	1186
	雌	交配前(生育期)	87	341	1326
		妊娠期	75	302	1173
		哺育期(2週間)	155	622	2254
F1	雄	交配前(生育期)	92	364	1397
	雌	交配前(生育期)	99	387	1451
		妊娠期	78	307	1111
		哺育期(2週間)	160	645	2465

高用量群における被験物質摂取量は、雄雌いずれの世代および雌のいずれの時期においても 1000
mg/kg/day 以上と算出された。

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

F0 および F1 親動物は、いずれの時期においても一般状態および死亡ともに投与による影響はみられなかった。

体重ではいずれの世代においても雄では屠殺まで、雌では交配前までに投与による影響はみられなかった。F0 世代雌の妊娠 13~20 日ではすべての投与群の体重増加量が、対照群に比べ有意に高かったが、妊娠 20 日の体重に有意差は認められず、妊娠期間を通しての体重増加量にも対照群との有意差は認められなかった。F1 世代雌では妊娠期間の体重に影響は認められなかった〔申請者注：投与群における体重増加量の高値は、F1 世代では認められていないことから偶発的なものであると考える。〕。分娩後の体重増加量では、F0 世代の分娩後 7~14 日および F1 世代の分娩後 4~7 日に全ての投与群で体重増加の抑制がみられたが、投与量との相関は明確ではなく一過性のものであった。F0 世代の 15000 ppm 投与群では、分娩後 1~21 日までの体重増加量および、分娩後 21 日の体重が僅かであるが有意な低値を示した。〔申請者注：分娩後の体重増加量の低値は、分娩後 28 日後の投与群と対照群の体重に差が認められないこと、及びこの時期の母動物の体重増加に変動が大きいことを考慮し、投与による悪影響とは考えなかった。〕。

摂餌量ではいずれの世代においても交配前の雄雌には投与による影響はみられなかった。F0 世代雌では妊娠期間には影響はみられなかったが、哺育の最終週（哺育 14~21 日）でその摂餌量がわずかながら有意に低下した。F1 世代では生育期の第 1 週に 4000 および 15000 ppm 投与群の雌で摂餌量が低かったが、対照群の 1 つのケージの摂餌量が異常に高かったことがその原因であり、単発的な差異であったことから、摂餌量に投与による影響はなかったと考えられた。

交配前 22 日間および分娩後 25~28 日における性周期の観察ではいずれの世代においても、投与による影響はみられなかった。

性成熟では、雄の 4000 および 15000 ppm 投与群で、包皮分離の完了日における体重が対照群よりも僅かながら有意に低値を示し、完了までの期間は用量との相関はないものの、全ての投与群で対照群よりも僅かながら有意に短縮した。投与群における包皮分離の完了期間（45.1~45.6 日）の短縮は、背景データの平均期間（45.5 日）と合致しており、対照群の完了時期（46.9 日）がむしろ遅延したことによるものと考えられ、雄の性成熟に関して投与による影響はないものと考えられた。また、卵胞数および精子検査の結果に投与による影響は認められなかった。

繁殖指標である同居から交尾確認に要する交配前期間、交尾率、受胎率、妊娠率、妊娠期間、着床数、同腹児数、生存率、生育率、離乳率および離乳後生存率のいずれの指標にも、F0 および F1 世代に投与によると考えられる影響はみられなかった。

臓器重量では F0 世代の場合には、腎臓重量の対体重比が 4000 ppm 以上の投与群の雄および全投与群の雌で対照群に比べ、わずかであるが有意に高かった。肝臓および脾臓重量の対体重比が 15000 ppm 群で同様に、わずかであるが有意に高かった。F1 世代では 4000 ppm 以上の投与群で雌の腎臓重量の対体重比がわずかであるが有意に高く、15000 ppm 投与群で雌の肝臓重量の対体重比が有意に高かった。脾臓については、15000 ppm 投与群の雄で実重量および対体重比が、雌では対体重比が有意に高かったが、肉眼的病理検査では所見がなく、病理組織検査を行っていないためその毒性的意義は不明であった〔申請者注：脾臓重量の高値は、同系ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験でも認められたが、病理組織学的検査において関連する所見がなかったこと及び投与群の実重量の大部分が背景データの範囲内であったことから、投与による影響ではないものとする。〕。肝臓および腎臓重量への影響は、本剤の同系ラットを用いた慢性毒性/発がん併合試験（資料 毒

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

性-18)でも認められており、投与に対する生体の適応現象による結果であろうと推定された。これらの臓器では、肉眼的病理検査では所見がなく、病理組織検査を行っていないためその毒性的意義は不明であった〔申請者注：慢性毒性/発がん性併合試験において、肝臓重量の高値については、病理組織学的検査の雄で軽微な商用中心性肝細胞肥大が認められたのみであり、薬物代謝酵素の誘導による適応性の反応であると考えられた。また腎臓重量の高値は明確な用量相関性を示さず、病理組織学的所見もなかったことから投与による影響としていない。〕。

F0 および F1 世代ともに肉眼的病理検査および病理組織学検査では、同系統および同週齢に一般的によくみられる病変を除いて、投与に起因すると考えられる病変は認められなかった。

児動物への影響

F1 および F2 児動物における出生時および生後 25 日までの同腹児数の推移および性比に変化はみられず、投与によると考えられる影響は認められなかった。

体重は F1 児のいずれの投与群においても生後 7 日までは対照群と同等であったが、4000 ppm 以上の群では生後 14 日～生後 25 日までの体重が対照群に比べ有意に低かった。体重増加量は生後 14 日～離乳（生後 21 日）まで有意に低かったが、離乳後の生後 21～25 日における体重増加量は全群ともほぼ同等であった。F2 児ではいずれの投与群においても生後 14 日までは体重およびその増加量ともに対照群と同等であったが、体重は生後 21 日に 4000 ppm 以上の群で有意に低く、体重増加量は生後 14～21 日の期間で対照群に比べ、有意に低かった。また、15000 ppm 群の場合は、離乳後（生後 21～25 日）の体重増加量は有意に高かった。

F2 出生児の 15000 ppm 投与群の雄で、生後 1 日の肛門生殖結節間距離が対照群よりも僅かながら有意に長かった。これは、15000 ppm 群における生後 1 日の平均体重が僅かに高値であったことを反映している可能性があるが、生物学的意義はないと考えられた。また、乳首数の検査においても投与による影響は認められなかった。

生後 30 日における臓器重量において、15000 ppm 投与群で F1 児動物雄の脳および 4000 ppm 以上の投与群で雌の子宮の実重量が、対照群に比べ有意に低かったが、各々の対体重比では対照群と同等であった。これらの変化は、対体重比重量で有意差がなく、F1 成熟動物の脳重量および子宮重量にも影響がなかったことから、体重低下による間接的な影響と考えられた。同様に、F2 児動物の生後 30 日においては、15000 ppm 投与群で雄の胸腺の実重量が対照群に比べ、僅かに低値を示したが、対体重比重量では有意差が認められなかったことから、体重低下による間接的な影響と考えられた。

F0 および F1 世代の児動物における肉眼的病理検査および病理組織学検査では、同系統および同週齢に一般的によくみられる病変を除いて、投与に起因すると考えられる病変は認められなかった。

以上の結果から、F0 および F1 世代親動物雄雌ともに全身毒性の徴候および死亡、交尾行動および受胎能等の繁殖指標に投与による影響は認められなかった。F1 出生児の生存率および一般状態に投与による影響は認められなかった。4000 および 15000 ppm 投与群の出生児における体重増加量は、対照群に比べ有意にやや低く、そのため離乳時の児動物体重も低かったが、離乳後の体重は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および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

本試験における F0 および F1 世代親動物および両世代児動物に対する無毒性量は、15000 ppm（交配前の平均被験物質摂取量は、F0 雄：1186 mg/kg/day、F0 雌：1326 mg/kg/day、F1 雄：1397 mg/kg/day、F1 雌：1451 mg/kg/day）と判断される。

[申請者注：試験責任者が児動物の 4000 ppm 以上の体重の低値について、「哺乳期間のほぼ中期以降の体重増加量の低下は、この時期に出生児が固形飼料を摂取し始めることを考慮すると異常とはいえない」として、15000 ppm が無毒性量と判断したのは科学的には理解できるが、申請者としては、被験物質の投与による影響であることは排除できないものと考え、児動物における無毒性量は 1000 ppm（F1 雄 78、F1 雌 92、F2 雄 87、F2 雌 99 mg/kg/day）と判断する。]

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

表1 F0 および F1 世代親動物

世 代		F0 世代				F1 世代				
投与量 (ppm)		0	1000	4000	15000	0	1000	4000	15000	
供試動物数	雄	28	28	28	28	24	24	24	24	
	雌	28	28	28	28	24	24	24	24	
非妊娠動物数		0	1	0	1	1	0	0	0	
同腹児を分挽しなかった動物数		1	0	0	0	0	0	1	0	
同腹児を分挽した動物数		27	27	28	27	23	24	23	24	
同腹児離乳前に同腹児死亡の認められた動物数		0	0	0	1	0	0	0	0	
一般状態	雄	投与による影響なし				投与による影響なし				
	雌	投与による影響なし				投与による影響なし				
死亡数	雄									
	雌	1+								
体重 (g)	分娩後 1 日	251	249	248	250	251	247	244	243	
	分娩後 4 日	253	252	251	252	258	256	251	251	
	分娩後 7 日	257	256	254	252	270	263	259	259	
	分娩後 14 日	273	267	263	262	288	283	280	280	
	分娩後 21 日	263	267	252	▽251	290	283	280	281	
	分娩後 28 日	248	246	242	241	253	248	244	244	
体重 変化 (g)	妊娠 0~6 日	17	15	15	15	11	13	13	10	
	妊娠 6~13 日	20	19	21	18	19	21	19	20	
	妊娠 13~20 日	54	△61	△63	△58	60	64	64	63	
	妊娠 0~20 日	91	96	99	91	90	97	95	93	
	分娩後 1~4 日	2	3	4	1	7	9	7	8	
	分娩後 4~7 日	4	4	2	▽1	12	▽7	▽8	▽8	
	分娩後 7~14 日	16	▽12	▼9	▼10	18	21	21	21	
	分娩後 1~21 日	12	18	4	▼0	39	36	36	38	
分娩後 21~28 日	-16	-21	-10	-10	-37	-35	-36	-37		
摂餌量 (g)	雌	生育 1 週	105	103	104	104	105	98	▽89	▽88
		生育期間平均	112	110	109	113	111	110	106	108
		哺育 1~3 日	26	27	29	27	32	30	28	30
		哺育 14~20 日	57	57	▽54	▼53	65	63	63	63

△▽ : P < 0.05, ▲▼ : P < 0.01 (Shirley あるいは Williams 検定) 空欄は有意差あるいは変化なし

+ : 右後肢に腫脹および発赤が発生し、動物愛護の観点から分娩後 24 日に屠殺した。

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

表 1 (続) F0 および F1 世代親動物

世 代		F0 世代				F1 世代			
投与量 (ppm)		0	1000	4000	15000	0	1000	4000	15000
性周期 a	正常周期(4~5 日)	26	28	28	28	22	22	22	23
	異常周期#	2	0	0	0	2	2	2	1
性周期 b	発情後期	10	9	3	5	7	8	5	5
	発情間期	3	5	2	3	0	5	0	3
	発情前期	4	1	3	7	6	0	2	3
	発情期	10	13	20	13	11	11	17	13
交配前期間*	1~4 日間	28	27	28	27	23	24	22	23
	5~8 日間	0	1	0	1	1	0	1	1
	13~14 日間	0	0	0	0	0	0	1	0
交尾率 (%)		100	100	100	100	100	100	100	100
受胎率 (%)		100	96	100	96	96	100	100	100
妊娠率 (%)		100	96	100	96	96	100	100	100
出産率 (%)		96	100	100	100	100	100	96	100
妊娠期間	22 日間	3	3	7	3	4	4	2	1
	22.5 日間	9	14	11	13	11	8	13	11
	23 日間	15	8	10	9	8	10	8	9
	23.5 日間	0	2	0	2	0	2	0	3
着床数		11.2	12.2	12.4	11.7	12.2	12.1	11.5	12.8
着床後生存率 (%)		82.9	△92.9	△93.6	△87.8	93.2	92.1	88.8	91.5
生存出生率 (%) [生後 1 日]		99.0	100	99.7	96.0	97.8	97.9	98.5	98.5
生後 4 日の生存率 (%)		100	95.8	100	96.0	99.6	99.7	99.3	99.4
生後 7 日の生存率 (%)		100	100	100	100	100	99.5	100	99.0
生後 14 日の生存率 (%)		100	100	100	100	100	98.4	99.5	98.4
離乳率 (%) [生後 21 日]		100	100	100	100	99.5	98.4	99.5	98.4
離乳後生存率 (%) [生後 25 日]		100	100	100	100	100	100	100	100

△▽ : P < 0.05 (Shirley あるいは Williams 検定) 空欄は有意差あるいは変化なし

a : 交配前 22 日間の検査、b : 分娩後 25~28 日における検査

: 2、3 日あるいは 6~10 日の周期を示すか、あるいは最低 10 日間発情期がみられない場合を示す。

* : 同居後交尾確認に至る日数

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

表 1 (続) F0 および F1 世代親動物

世 代		F0 世代				F1 世代						
投与量 (ppm)		0	1000	4000	15000	0	1000	4000	15000			
精子 検査	運動精子 (%)	90	92	91	93	85	91	91	91			
	直進運動精子 (%)	57	52	▽47	▽52	46	47	48	44			
	精巣上体尾精子総数 (x10 ⁶)	168	-	-	174	180	-	-	189			
	精巣精子総数 (x10 ⁶)	230	-	-	221	283	-	-	273			
	形態異常発生率 (%)	3.0	-	-	2.8	8.0	-	-	3.3			
性成熟	包皮分離 (日齢) / 体重 (g)	/				46.9 /	▽45.6 /	▽45.1 /	▽45.5 /			
						183	179	▽174	▽174			
	膻開口 (日齢) / 体重 (g)					34.6 /	34.7 /	33.6 /	34.0 /			
		102	100	95	96							
卵胞数		/				7.0	-	-	6.0			
臓器 重量*	腎臓					雄 対体重比			△104	△104		
						雌 対体重比		△105	▲105	▲105		△105
	肝臓	雌 対体重比				△110			▲109			
	脾臓	雄	実重量							△110		
			対体重比							△109		
		雌 対体重比				△110				△111		
肉眼的病理検査		投与による影響なし				投与による影響なし						
病理組織学検査		投与による影響なし				投与による影響なし						

△▽ : P < 0.05、▲▼ : P < 0.01 (Shirley あるいは Williams 検定) 空欄は有意差あるいは変化なし

* : 対照群を 100 とした場合の値を示す。 - : 検査せず

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

表2 F1 および F2 児動物

世代		F0 世代 ⇒ F1				F1 世代 ⇒ F2				
投与量 (ppm)		0	1000	4000	15000	0	1000	4000	15000	
同腹 児数	出生時	9.9	11.4	11.6	10.2	11.3	11.3	11.1	11.8	
	生後 1 日	9.8	11.4	11.6	9.9	11.2	11.1	10.9	11.5	
	生後 4 日 (調整前)	9.8	11.2	11.6	10.2	11.1	11.0	10.8	11.5	
	生後 4 日 (調整後)	7.6	7.8	8.0	7.7	7.8	7.8	7.9	8.0	
	生後 14 日	7.6	7.6	8.0	7.7	7.8	7.7	7.9	7.9	
	生後 21 日	7.6	7.8	8.0	7.7	7.7	7.6	7.9	7.9	
	生後 25 日 (離乳後)	7.6	7.6	8.0	7.7	7.7	7.6	7.9	7.8	
性比 (雄%)	出生時	45.6	51.3	51.5	51.9	46.5	51.3	47.3	44.3	
	生後 1 日	45.5	51.3	51.3	53.8	46.3	51.1	47.6	44.2	
	生後 4 日 (調整前)	45.5	51.8	51.3	51.9	46.0	51.3	47.3	44.2	
	生後 4 日 (調整後)	46.7	49.0	51.3	51.4	47.5	49.0	49.5	47.4	
	生後 21 日	46.7	49.0	51.3	51.4	47.2	50.0	49.1	48.4	
体重 (g)	生後 1 日	雄	6.6	6.3	6.3	6.5	6.3	6.4	6.3	6.5
	生後 1 日	雌	6.3	6.0	6.0	6.3	6.0	6.1	6.0	6.2
	生後 4 日 ^a	雄	9.8	9.1	9.1	9.6	9.3	9.0	9.2	9.5
	生後 4 日 ^a	雌	9.4	8.8	8.7	9.5	9.0	8.7	8.8	9.2
	生後 4 日 ^b	雄	9.8	9.1	9.2	9.6	9.3	9.0	9.1	9.5
	生後 4 日 ^b	雌	9.5	8.8	▽8.7	9.5	9.0	8.7	8.8	9.2
	生後 7 日	雄	14.9	14.1	14.4	14.6	14.9	14.0	14.3	14.8
	生後 7 日	雌	14.6	13.7	13.8	14.4	14.3	13.5	13.9	14.5
	生後 14 日	雄	29.0	27.7	▽27.4	▽27.2	29.9	28.6	28.7	28.9
	生後 14 日	雌	28.6	27.1	▽26.5	▽27.0	29.0	28.3	28.2	28.7
	生後 21 日	雄	43.5	42.2	▼40.0	▼39.9	47.2	45.5	▽44.6	▽44.9
	生後 21 日	雌	42.5	41.1	▼38.6	▼39.5	45.6	44.4	43.5	43.7
	生後 25 日	雄	56.8	55.4	▼53.2	▼52.8	63.4	61.9	61.2	62.3
	生後 25 日	雌	55.0	53.0	▼51.1	▼51.6	59.8	58.9	58.3	59.1

△▽ : P < 0.05、▲▼ : P < 0.01 (Shirley あるいは Williams 検定)

a : 児動物数調整前、b : 児動物数調整後

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

表 2 (続) F1 および F2 児動物

世代			F0 世代 ⇒ F1				F1 世代 ⇒ F2											
投与量 (ppm)			0	1000	4000	15000	0	1000	4000	15000								
体重 変化 (g)	生後 1~4日	雄	3.2	2.8	2.8	3.1	3.0	2.6	2.8	3.1								
		雌	3.2	2.8	2.8	3.2	2.9	2.6	2.8	3.0								
	生後 7~14日	雄	14.1	13.6	▽13.0	▼12.5	15.0	14.6	14.4	14.1								
		雌	13.9	13.4	▼12.7	▼12.5	14.6	14.8	14.3	14.2								
	生後 14~21日	雄	14.5	14.5	▼12.6	▼12.8	17.4	16.9	▼15.8	▼16.0								
		雌	14.0	14.0	▼12.1	▼12.6	16.7	16.2	▼15.3	▼15.1								
	生後 1~21日	雄	36.9	35.9	▼33.7	▼33.5	40.9	39.2	▽38.2	▽38.4								
		雌	36.3	35.1	▼32.6	▼33.3	39.6	38.3	▽37.5	▽37.5								
	生後 21~25日	雄	13.3	13.2	13.2	12.8	16.2	16.4	16.6	△17.4								
		雌	12.5	11.9	12.5	12.1	14.2	14.4	14.8	△15.4								
	肛門生殖結節間距離 (mm)		雄	/				4.0	4.1	4.1	△4.3							
			雌					2.2	2.2	2.4	2.3							
乳首数		雄	/					0.0	0.0	0.0	0.0							
		雌						12.0	12.0	12.0	12.0							
臓器 重量*	雄	剖検時体重						100	99	96	96	100	99	99	98			
		脳 実重量									▽98							
		胸腺 実重量													▽92			
	雌	剖検時体重						100	99	▽94	▽95	100	101	100	100			
		子宮 実重量							▽76	▽83								
		肉眼的病理検査					投与による影響なし				投与による影響なし							
病理組織学検査		投与による影響なし				投与による影響なし												

△▽ : P < 0.05、▲▼ : P < 0.01 (Shirley あるいは Williams 検定) 空欄は有意差あるいは変化なし

* : 対照群を 100 とした場合の値を示す。

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

図 1-1. F0 雄親動物の体重変化—生育期間

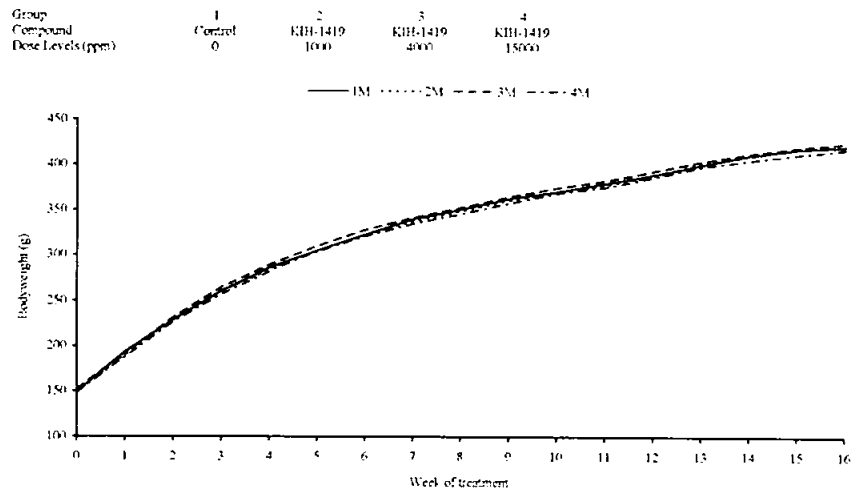


図 1-2. F0 雌親動物の体重変化—生育期間 (交配前)

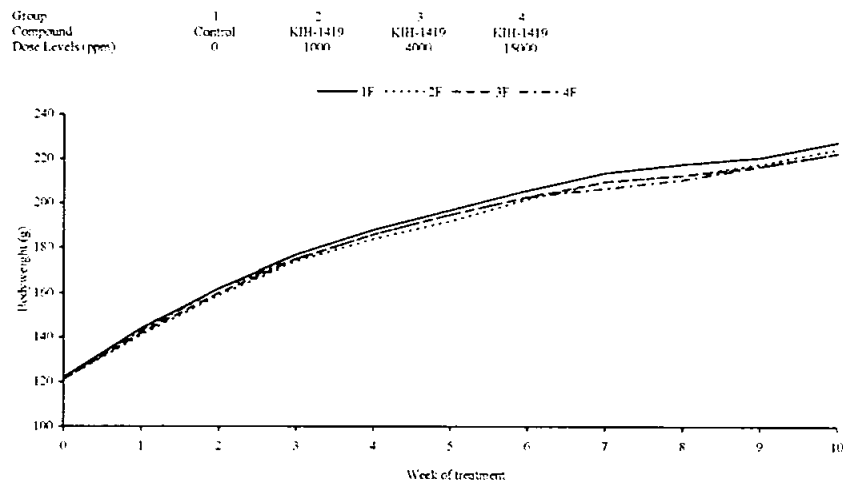
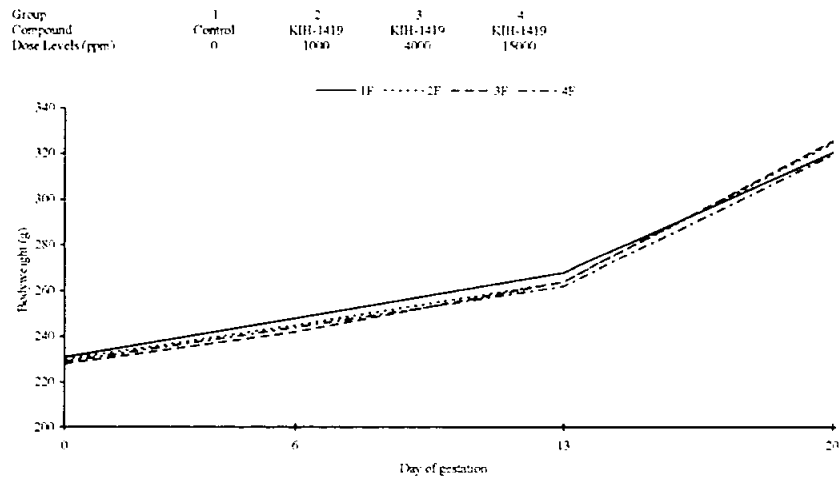


図 1-3. F0 母動物の体重変化—妊娠期



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

図 1-4. F0 母動物の体重変化—出産後

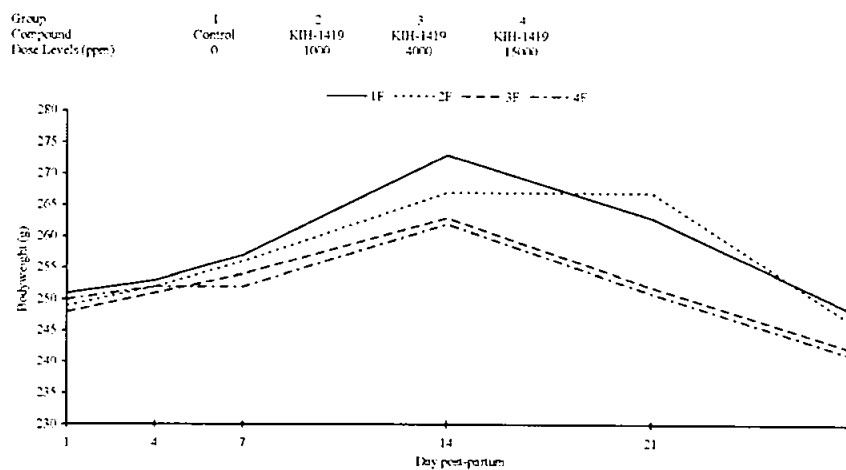


図 1-5. F1 雄児動物の体重変化

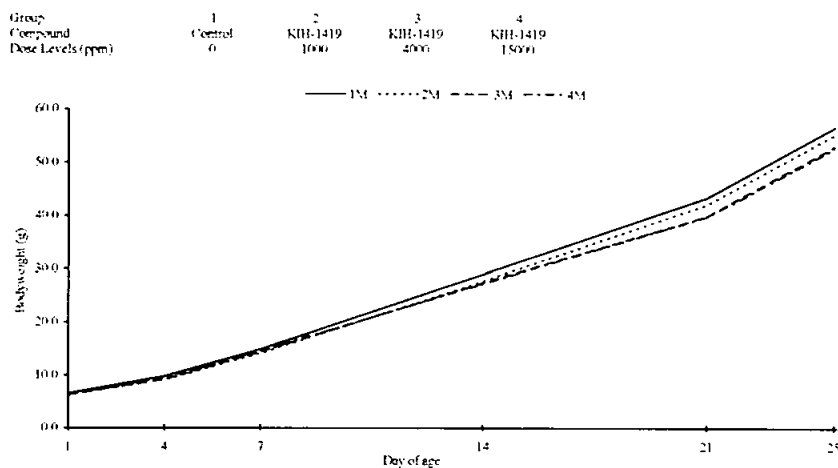
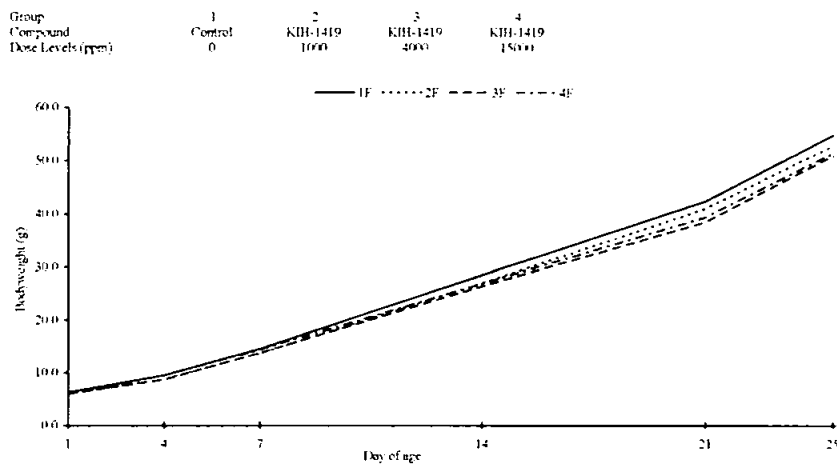


図 1-6. F1 雌児動物の体重変化



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

図 2-1. F1 雄親動物の体重変化—生育期間

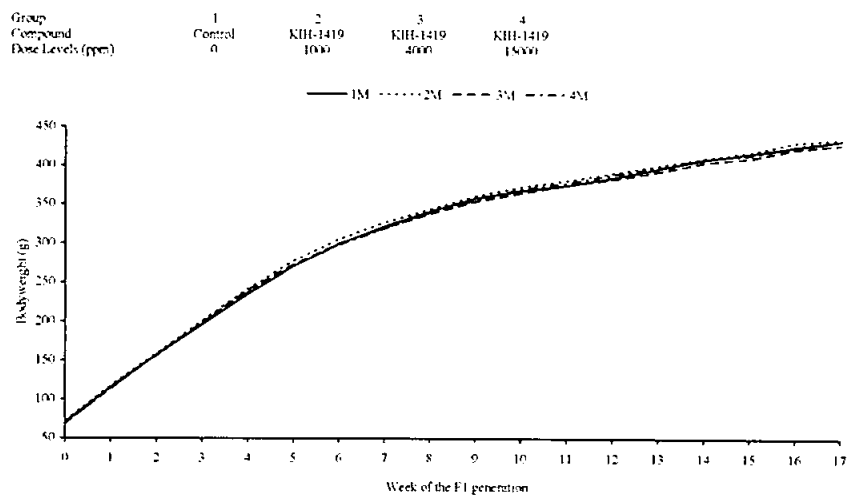


図 2-2. F1 雌親動物の体重変化—生育期間 (交配前)

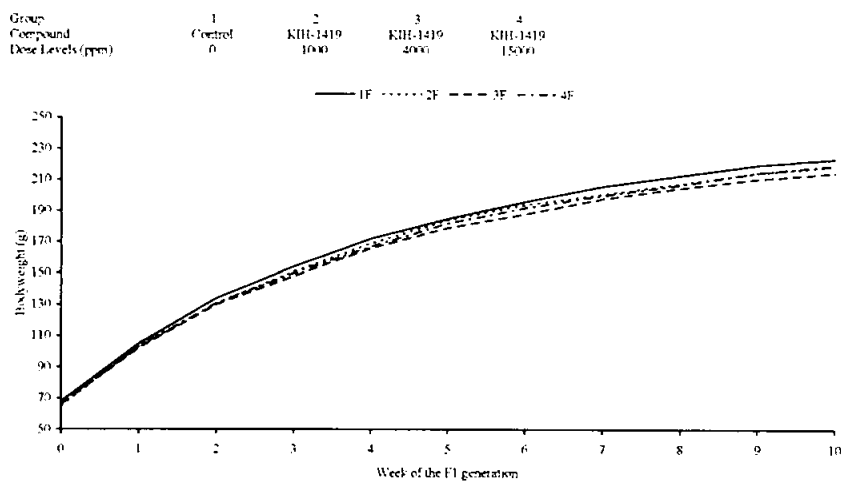
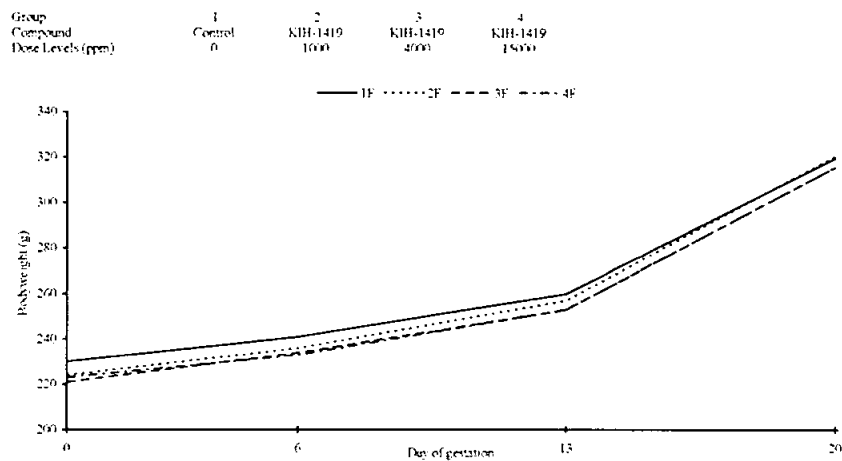


図 2-3. F1 母動物の体重変化—妊娠期



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

図 2-4. F1 母動物の体重変化—出産後

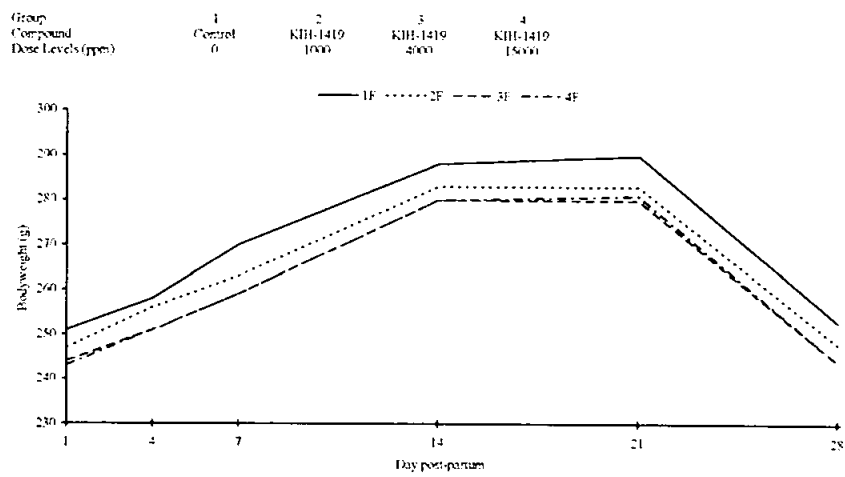


図 2-5. F2 雄児動物の体重変化

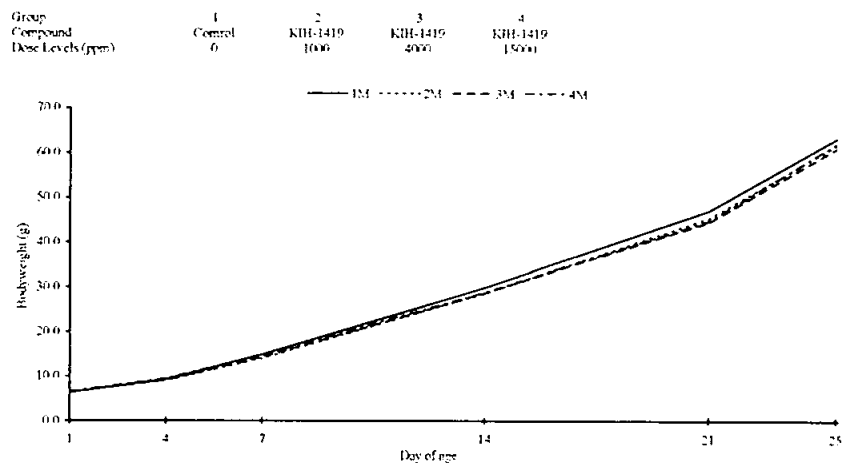


図 2-6. F2 雌児動物の体重変化

