

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(2) イソチアニル原体のイヌを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験

(資料7-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007年

検体純度：

供試動物：ビーグル犬、1群雌雄各4匹、

投与開始時月齢：6カ月齢、

投与開始時体重：雄 8.6~10.6 kg、雌 7.5~9.8 kg

投与期間：1年間（雄；2005年8月17日~2006年8月18日、

雌；2005年8月25日~2006年8月25日）

投与方法：検体を0、200、1000及び5000 ppmの濃度で飼料に混入し、1年間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は投与開始前に1回、試験期間中は3あるいは4週間に1回調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

いずれの用量群にも、投与期間中、動物の死亡はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

対照群と比較して統計学的に有意な変化が認められた項目を下表に示す。

項目		投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	200	1000	5000 /3000	0	200	1000	5000 /3000
	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
分泌物	泡沫液嘔吐	2	2	0	1	0	3	1	↑4

表中の数字は病変の認められた動物数。

Fisher の直接確率法 ↑↓、 $p \leq 0.05$; ↑↓、 $p \leq 0.01$

また、統計学的有意差は認められなかったものの、眼に関する所見が下表のとおり認められた。

項目		投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	200	1000	5000 /3000	0	200	1000	5000 /3000
	検査動物数 投与週	4	4	4	4	4	4	4	4
眼球の混濁	45-46	0	0	0	1	0	0	0	0
	47-52	0	0	0	1	0	0	0	1
	53	0	0	0	1	-	-	-	-
結膜充血	2-3	0	0	1	0	0	0	0	0
	45-48	0	0	0	1	0	0	0	1
	49-50	0	0	0	2	0	0	0	1
	51-52	0	0	0	3	0	0	0	1
	53	0	0	0	3	-	-	-	-
眼脂	40	0	0	0	0	0	0	0	1
	41-48	0	0	0	1	0	0	0	1
	49-52	0	0	0	2	0	0	0	1
	53	0	0	0	2	-	-	-	-
流涙	49-52	0	0	0	1	0	0	0	0
	53	0	0	0	1	-	-	-	-

表中の数字は病変の認められた動物数。-:観察実施せず

Fisher の直接確率法

5000/3000 ppm 群では削瘦、自発運動量の減少、飼料嘔吐、軟便、皮膚（頭部、胸部、四肢など）の創傷、痂皮、膨隆部、肥厚部あるいは腫脹が主に投与 30 週前後より雌雄

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

の1あるいは2例に観察された。眼球の混濁、結膜充血、眼脂あるいは流涙が雌雄の1から3例に投与40週以降に認められた。これらの変化は、対照群にみられるものより顕著であり、用量との関連性がみられることから検体投与の影響と判断した。

この他、雌全例に泡沫液嘔吐がみられ、その発生頻度が統計学的に有意に増加した。しかし、200 ppm群においても3例で観察され、用量との関連性が明らかでないこと、その発現は散発的であること、雄では同所見の発生頻度の増加はみられないことから、雌におけるこの発生頻度の有意差は偶発的なものと考えられた。その他の変化はいずれも散発的であるか、対照群にみられるものと同様であった。

1000 ppm群では皮膚（前肢指間部）の腫脹が雌1例でみられたが、同例では他の検査項目において検体投与に起因した異常はみられなかったことから、同変化についても検体投与の影響とは考えられなかった。また、眼球の結膜充血が雄1例で認められたが短期間の発現であり、発生時期も5000/3000 ppm群とは異なることから、同様に検体投与の影響とは考えられなかった。

その他の変化はいずれも用量との関連性がない、あるいは一時的な変化であった。

200 ppm群では、用量と関連性のある症状の発現はなかった。

5000/3000 ppm群で認められた眼球の変化は、いずれも非特異的なものであり、肝障害などに伴う全身状態の悪化に付随して生じた変化と考えられた。

詳細な状態の観察；全動物について、投与開始前1回と投与期間中週1回、次表の項目について観察、測定した。

ケージ内：活動性、体位・姿勢、異常行動・常同行動、振戦、痙攣（間代性、強直性）
ケージから取り出す時：社交性（友好的、無関心、攻撃的）
オープンフィールド：活動性（探索行動を含む）、体位・姿勢、異常行動・常同行動、振戦、痙攣、歩行状態（運動協調性を含む）、呼吸状態、皮膚・被毛の状態（立毛など）、眼球の状態、眼瞼の状態（閉鎖の有無）、瞳孔の状態（散瞳、縮瞳）、流涎、流涙、分泌物（眼、耳孔、鼻孔、膣などからの分泌物）、眼球結膜・口腔粘膜の状態（貧血、充血）、異常発声、排便、排尿、鋭い音に対する反応、接触刺激に対する反応
触診：外皮（胼胝、爪の異常）、筋肉（発達、緊張度）

観察項目（説明あるいは例）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

対照群と比較して統計学的に有意な変化が認められた項目を下表に示す。

項目	投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	200	1000	5000 /3000	0	200	1000	5000 /3000
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
眼球結膜 -	4	4	4	1	4	4	4	3
+	0	0	0	2	0	0	0	1
++	0	0	0	1 ↑	0	0	0	0

表中の数字は病変の認められた動物数。

Dunnett 型の多重比較法 ↑↓、 $p \leq 0.05$; ↑↑、 $p \leq 0.01$

検査時期：投与 51 及び 52 週（いずれも同様の観察結果）。

また、統計学的有意差は認められなかったものの、眼に関する所見が下表のとおり認められた。

項目	検査動物数 投与週	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	200	1000	5000 /3000	0	200	1000	5000 /3000
	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
眼球混濁 ¹⁾	-1-44	0	0	0	0	1	0	0	0
	45	0	0	0	1	1	0	0	0
	47-52	0	0	0	1	1	0	0	1
流涙・眼脂 ²⁾	40	0	0	0	0	0	0	0	1
	41-48	0	0	0	1	0	0	0	1
	49-52	0	0	0	2	0	0	0	1

表中の数字は病変の認められた動物数。

Dunnett 型の多重比較法

- 1)：本検査における「眼球の状態」の項目に所見が認められた動物について「詳細な状態の観察」結果を基に所見の詳細を記載した。
- 2)：本検査における「分泌物」の項目に所見が認められた動物（ただし、瞳からの分泌物を除く）について「詳細な状態の観察」結果から所見の詳細を記載した。

5000/3000 ppm 群では、雄の「眼球結膜」の項目が統計学的に有意に増加し、これは投与 51 および 52 週時に雄 3 例で結膜充血がみられたためであった。同所見は雌の 1 例でも観察された。この他、「分泌物」および「眼球の状態」の項目で雌雄の 1 あるいは 2 例で所見が観察された。これらについて、前者は流涙ならびに眼脂を、後者について眼球混濁をそれぞれ示すものであり、いずれも検体投与の影響と判断した。しかしながら、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

いずれも非特異的なものであり、肝障害などに伴う全身状態の悪化に付随して生じた変化と考えられた。

1000 および 200 ppm 群では検体投与に起因すると考えられる症状の発現はなかった。

体重変化：入荷時、投与開始 7 日前、投与開始日及び投与期間中週 1 回、各投与週の最終日に全動物の体重を給餌前に測定した。

投与開始から投与 52 週までの各個体の体重増加量及びその平均を次表に示す。

投与量 (ppm) /性	0		200		1000		5000/3000	
	動物 番号	増加量 (kg)	動物 番号	増加量 (kg)	動物 番号	増加量 (kg)	動物 番号	増加量 (kg)
雄	1	1.7	5	0.5	9	0.8	13	1.4
	2	3.1	6	1.8	10	1.7	14	1.4
	3	3.0	7	2.6	11	0.7	15	-0.1
	4	2.1	8	1.4	12	0.7	16	2.8
	平均	2.5	平均	1.6	平均	1.0	平均	1.4
雌	21	2.1	25	2.7	29	2.8	33	1.5
	22	1.3	26	1.5	30	1.8	34	0.9
	23	1.6	27	2.4	31	1.5	35	0.0
	24	1.3	28	4.1	32	3.7	36	2.5
	平均	1.6	平均	2.7	平均	2.5	平均	1.2

また、対照群と比較して統計学的に有意な変化が認められた週を下表に示す。

投 与 週	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	200	1000	5000 /3000	200	1000	5000 /3000
34		↓86				
37		↓88				
39		↓88				
41		↓88				
42		↓88				
44		↓87				
45		↓87				

Dunnett 型の多重比較法 ↑↓、 $p \leq 0.05$; ↑↑、 $p \leq 0.01$

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

5000/3000 ppm 群では雌雄各 1 例において、投与 26 週以降に体重の減少が認められ、投与終了時の値は投与開始時とほぼ同じであった。

1000 ppm 以下の群では検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。1000 ppm 群の雄では投与 34, 37, 39, 41, 42, 44 及び 45 週時に群平均体重の統計学的に有意な低値を示したが、用量との関連性はなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を毎日測定した。

5000/3000 ppm 群では体重増加抑制を示した雌 1 例において摂餌量の減少が認められた。同個体の摂餌量は投与 26 週以降持続的かつ明らかな減少を示し、投与 30 週に用量を下げた後も摂餌量の少ない状態が続いた。しかし、投与 35 週頃より回復傾向がみられ、投与 39 週以降は給餌された全量を食べるようになった。同群の雄動物では摂餌量の減少はみられなかった。

1000 及び 200 ppm 群では投与期間中、いずれも与えられた飼料を全量摂取した。

検体摂取量；投与期間中の総平均検体摂取量を下表に示す。

用量 (ppm)	雄 (mg/kg/day)	雌 (mg/kg/day)
200	5.22	5.33
1000	27.2	26.9
5000/3000	107	110

血液学的検査；投与開始前ならびに投与 13, 26 及び 52 週時に全動物について、橈側皮静脈より採血し、下表の項目に関する血液学的検査を実施した。

ヘマトクリット値 (Ht)、血色素量 (Hb)、赤血球数 (RBC)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数 (PLT)、網赤血球数 (Retics)、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)、白血球数 (WBC)、白血球のディファレンシャルカウント [リンパ球、好中球、単球、好酸球、好塩基球、大型非染色球]

検査項目 (略号)。網赤血球数及び白血球のディファレンシャルカウントは絶対値。

対照群と比較して統計学的に有意な変化が認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

項目	投 与 週	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		200	1000	5000 /3000	200	1000	5000 /3000
ヘマトクリット値 (Ht)	52			(92)			(88)
血色素量 (Hb)	52			(90)			(85)
赤血球数 (RBC)	52			(91)			(85)
平均赤血球容積 (MCV)	26					↑105	↑104
	52					↑104	↑104
平均赤血球血色素 濃度 (MCHC)	13	↓98					
	52			↓97			(95)
血小板数 (PLT)	13	↑124	↑127				
	26		↑130				
網赤血球数 (Retics)	0			↑215			
	52						(210)
活性化部分トロンボプ ラスチン時間 (APTT)	13		↓92			↓93	↓87
	52			(114)			(124)
白血球数 (WBC)	26						(126)
	52			(163)			(154)
白血球のディファレンシャルカウント							
リンパ球数	52			(126)			
好中球数	26						(139)
	52			(183)			(178)
単球数	13		↓47				
	26						(122)
	52			(186)			(200)
好酸球数	52						(134)
大型非染色球数	52			(250)			(250)

Dunnett の多重比較法 ↑↓、 $p \leq 0.05$; ↑↓、 $p \leq 0.01$

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

() は統計学的有意差はないが、参考値として表示。

5000/3000 ppm 群では、投与 52 週時に雄 2、雌 1 例で Ht、Hb および RBC が減少し群平均値も減少傾向を示した。また、雌では MCHC の減少および網赤血球数の増加も同様に認められ、群平均値に異常はなかったが MCH の減少も認められた。これに加えて、雌雄ともに

同時期 APTT の延長、白血球数、好中球数、単球数、大型非染色球数の増加がみられ、雄ではリンパ球数、雌では好酸球数の増加も認められた。さらに、雌では 26 週時にも白血球数、好中球数、単球数が増加した。これらの変化はいずれも用量との関連性がみられ、白血球数等の増加については皮膚及び眼球などの炎症性変化との関連性が示唆されることから、検体投与の影響と判断した。

この他、雄で MCHC が有意に減少したが、各個体値 (33.2~35.2 g/dL) はイヌの背景値の変動範囲内 (32.7~35.5 g/dL, mean-3SD~mean+3SD, n=181) にあった。一方、対照群の個体値 (35.2~35.7 g/dL) は背景値に比しても揃ってやや高い傾向にあり、このため、両群の値の差が統計学的に有意になったものと考えられた。また、雌では MCV の統計学的に有意な増加が投与 26 および 52 週時にみられたが、投与 26 週時には原因となるような赤血球関連値の変動がないこと、1000 ppm 群の雌でも両時期に 5000/3000 ppm 群と同程度の増加があり用量との関連性が認められないこと、加えて各個体値 (64.0~68.8 fL) はイヌの背景値の変動範囲内 (60.0~73.5 fL, mean-3SD~mean+3SD, n=181) にあったことから、これらの有意差は偶発的なものと推察された。さらに雌では APTT の統計学的に有意な短縮が投与 13 週時にみられたが、各個体値 (9.6~10.1 秒) は投与開始前の雌 16 頭の値 (9.2~10.8 秒) の範囲内であり、異常とはいえなかった。雄の網赤血球数の有意な増加が投与開始前の検査でみられたが、投与とは関係のない変化であった。

1000 ppm 群では、雌の MCV が投与 26 及び 52 週時に、雄の PLT が投与 13 及び 26 週時にそれぞれ有意に増加し、雌雄の APTT が投与 13 週時に有意に短縮した。さらに、雄の単球数が投与 13 週時に有意に減少した。200 ppm 群では投与 13 週時に雄において MCHC が有意に減少し、PLT が有意に増加した。これらはいずれも背景値の範囲内の変化、あるいは用量との関連性がない変化であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

当該試験でみられた貧血性の変化は網赤血球数の増加を伴っており、病理組織学的検査において骨髓や脾臓の造血充進も認められたため、造血機能の異常によるものでなかった。雌では MCH や MCHC の低下も認められたが、これは赤血球関連値の変動に伴う二次的変化であると考えられた。また、溶血性貧血を示唆する脾臓の褐色色素の沈着も明らかではなかった。従って、肝障害などによる全身状態の悪化から皮膚等の炎症が生じ易く、かつ、治癒しにくくなり、慢性化した病巣から漏出性出血が起きていたことにより貧血が生じた可能性も考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

血液生化学的検査；投与開始前ならびに投与 13、26 及び 52 週時に全動物について血液生化学的検査を実施した。検査には血液学的検査と同時に採取した血液から得られた血漿を用い、下表の項目を検査した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、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)、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (GGTP)、クレアチニン (Creat)、尿素窒素 (BUN)、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)、血糖 (Gluc)、総コレステロール (T. Chol)、トリグリセライド (TG)、総ビリルビン (T. Bil)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)

検査項目 (略号)

対照群と比較して統計学的に有意な変化が認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

項目	投 与 週	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		200	1000	5000 /3000	200	1000	5000 /3000
アルカリホスファターゼ (ALP)	13			↑234			(170)
	26			↑1100			(1055)
	52		(289)	↑3925			(1748)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ (AST)	13			↑131			
	26			↑196			(223)
	52			↑603			(339)
アラニンアミノトランス フェラーゼ (ALT)	13			(258)			(189)
	26			↑903			(947)
	52		(193)	↑2054			(900)
γ-グルタミルトランス ペプチダーゼ (GGTP)	13			(150)			
	26			↑533			↑400
	52		(150)	↑525			↑500
クレアチニン (Creat)	52			↓65			(83)
尿素窒素 (BUN)	52			↓61			(83)
総蛋白 (TP)	13		↑112				
	52		↑109	↑112			
アルブミン (Alb)	13		↑109				
	52			(87)			(84)
グロブリン (Glob)	52			↑133			(114)
アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)	52			↓68			(77)
総コレステロール (T. Chol)	13			(136)			↑160
	26			↑161			↑200
	52		↑134	(145)			
トリグリセライド (TG)	13		↑179	(161)			(172)
総ビリルビン (T. Bil)	26			↑156			↑178
	52			↑170			(189)
カリウム (K)	13			↑110			

Dunnett の多重比較法 ↑↓、p≤0.05; ↑↓、p≤0.01

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

() は統計学的有意差はないが、参考値として表示。

5000/3000 ppm 群では雌雄とも肝機能関連酵素、すなわち、ALP、AST、ALT および GGTP が、雌における AST と GGTP の投与 13 週時を除く全検査時期で増加を示した。このうち、ALP および AST は雄で全検査時期を通じて、ALT は雄で投与 26 および 52 週時に、GGTP は雌雄とも投与 26 および 52 週時に統計学的にも有意な増加を示した。逆に、クレアチニンおよび BUN は雌雄とも投与 52 週時に減少し、雄における両項目の変化は統計学的に有意であった。蛋白関連項目では雌雄とも投与 52 週時にアルブミンが減少し、グロブリンが増加した。また、これに伴い、同時期、雌雄とも A/G 比が低下し、雄では総蛋白が増加した。雄におけるグロブリン、A/G 比および総蛋白の変化は統計学的に有意であった。脂質関連項目では総コレステロールが雄で全投与期間を通じて、雌で投与 13 および 26 週時に増加した。雄の投与 26 週時、雌の投与 13 及び 26 週時における変化は統計学的に有意であった。また、トリグリセライドが雌雄とも投与 13 週時に増加した。同変化には統計学的有意差がなく、雄では群平均値に用量との関連性もなかったが、雌雄各 1 例における値（雄；68 mg/dL、雌；78 mg/dL）は背景値（雄 1~49 mg/dL、雌 1~43 mg/dL、mean-3SD~mean+3SD、n=181）に比較して明らかに高かった。また、雌においても群平均値の増加は明らかでないものの投与 26 週時のトリグリセライドも高値（73 mg/dL）を示した。同群ではさらに総ビリルビンが雌雄とも投与 26 および 52 週時に増加した。雄の両検査時および雌の投与 26 週時の変化は統計学的に有意であった。これらの肝機能、蛋白及び脂質関連項目の変動には用量との関連性がみられたため、検体投与の影響と判断した。また、クレアチニンおよび BUN の減少についても肝機能障害が進行した 52 週時にみられたことから、肝臓における合成低下の可能性が示唆された。この他、雄ではカリウムが投与 13 週時に対照群に比較して有意に増加したが、各個体値（4.33~4.53 mEq/L）は背景値の変動範囲内（3.58~4.86 mEq/L、mean-3SD~mean+3SD、n=181）にあった。また、投与開始前の検査では雄の検体投与群におけるカリウムの群平均値が 4.25~4.37 mEq/L であったのに対し、対照群の群平均値は 4.04 mEq/L であり、対照群の値は投与開始前から他の用量群に比して低い傾向にあった。このため、5000/3000 ppm 群の雄におけるカリウムの増加は対照群の値が低いことによる見かけ上の変化と考えられた。

1000 ppm 群では用量と関連性のある変化として、投与 52 週時に雄の ALP、ALT および GGTP が増加した。雌では群平均値の増加は明らかでないものの ALT が 1 例で増加した。また、アルブミンの増加とそれに伴う総蛋白の増加が投与 13 週時に認められたが、これらの変化には用量との関連性がなかった。総蛋白の増加は投与 52 週時にもみられたが、高用量群で総蛋白の増加を引き起こしたグロブリンの明らかな増加は認められなかった。総コレステロールが投与 52 週時に増加したが、これらの個体値（137~159 mg/dL）は背景値の変動範囲内（78~211 mg/dL、mean-3SD~mean+3SD、n=181）であり、毒性的意義のある変化とは考えられなかった。トリグリセライドは雄 3 例が投与 13 週時に高値（50~58 mg/dL）を示したため、群平均値も増加したが、同時期、5000/3000 ppm

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

群ではトリグリセライドの増加を示した動物が 1 例のみであったことを考えると用量と関連性がある変化とはいえなかった。

200 ppm 群ではいずれの変化も用量との関連はなく、検体投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。

尿検査；投与開始前ならびに投与 13、26 及び 52 週時に全動物について下表の項目に関する尿検査を実施した。

A: 比重、外観、pH、蛋白質、ブドウ糖、ビリルビン、ウロビリノーゲン、ケトン体、潜血
B: 尿量、尿沈渣

A：新鮮尿、B：24 時間採取した尿

5000/3000 ppm 群では、投与 52 週時に黄色尿が雌雄の 1 あるいは 2 例において認められた（通常は淡黄色尿）。また、中等度のビリルビンおよび高度の潜血が雄 1 例で、少量の赤血球が雌雄各 1 例で観察された。いずれも用量との関連性から、検体投与の影響と判断した。このうち尿色の変化はヘモグロビン由来の色素による可能性が示唆された。しかし、後述するように明らかな溶血性貧血はみられないことから、尿性状の変化は検体投与による肝障害などに伴う全身状態の悪化により生じたと考えられた。

1000 および 200 ppm 群では検体投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び試験 26 および 52 週時に全動物について下表の部位について眼科学的検査を行った。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底

5000/3000 ppm 群では、投与 52 週時に血管新生を伴う角膜混濁が雄 1 例において片側に認められ、これらの変化は組織学的に中等度の角膜炎に相当した。また、同例では他側に眼瞼腫脹が観察された。これらの変化は対照群においてしばしば観察されるものより顕著であることから、検体投与の影響と判断した。これらの変化はいずれも非特異的なものであり、肝障害などに伴う全身状態の悪化に付随して生じた変化と考えられた。その他に認められた変化は対照群と同程度の変化であり、いずれも自然発生性のものと判断した。

1000 及び 200 ppm 群ではいずれの動物においても検体投与に起因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及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

臓器重量；52 週間投与終了後に全動物について、剖検後、下表の臓器重量（絶対重量）を測定した。最終体重に基づき、臓器の比体重値（相対重量）を算出した。

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

*：胆のうは胆汁を抜いた後、肝臓とともに測定した。

対照群と比較して統計学的に有意な変化が認められた項目を次表に示す。

項目	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	200	1000	5000 /3000	200	1000	5000 /3000
肝臓	絶対重量		↑116	↑120		(130)
	相対重量		↑133	↑133		(131)
腎臓	絶対重量			(142)		(135)
	相対重量			(156)		(141)
脾臓	絶対重量		↑161		↑126	↑167
	相対重量		↑177			↑173

Dunnnett の多重比較法 ↑↓、 $p \leq 0.05$; ↑↓、 $p \leq 0.01$

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

() は統計学的有意差はないが、参考値として表示。

5000/3000 ppm 群では雌雄とも肝臓、腎臓および脾臓の絶対ならびに相対重量が増加した。このうち、雄の肝臓と雌雄の脾臓の絶対・相対重量の増加は統計学的に有意であった。これらの変化には用量との関連性がみられ、検体投与の影響と考えられた。雄の前立腺の絶対・相対重量が減少した。これは雄 1 例の前立腺の絶対・相対重量が低値を示し、組織学的にも腺上皮萎縮が認められたためであったが、この変化は体重増加抑制による二次的変化と考えられた。この他に認められた変化はいずれも検体投与に関連しない変化であった。1000 ppm 群では用量に関連した変化として、雄で肝臓の絶対・相対重量ならびに雌で脾臓の絶対重量が有意に増加した。この他に認められた変化は、いずれも検体投与に関連しない変化であった。

200 ppm 群では、検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

肉眼的病理検査；52 週間投与終了後に全ての動物について剖検を行った。

対照群と比較して統計学的に有意な変化が認められた項目及び主な所見を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	200	1000	5000 /3000	0	200	1000	5000 /3000
臓器	所見/検査 動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
全身	削瘦	0	0	0	0	0	0	0	1
	眼脂	0	0	0	2	0	0	0	1
皮膚	腫脹	0	0	0	2	0	0	1	2
	肥厚部	0	0	0	0	0	0	0	1
	痂皮	0	1	0	0	0	0	1	1
	創傷	0	0	0	0	0	0	0	2
	皮下のう 胞	0	0	0	1	0	0	0	0
脾臓	表面粗造	0	0	0	0	0	0	0	2
	腫大	0	0	0	↑4	0	0	0	1
胸腺	萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1
リンパ 節	腫大	0	0	0	1	0	0	0	1
肝臓	表面粗造	0	0	1	↑4	0	0	0	↑4
	腫大	0	0	1	1	0	0	0	2
胆のう	壁肥厚	0	0	0	1	0	0	0	2
	肝臓と癒 着	0	0	0	1	0	0	0	2
脾臓	腫大	0	0	0	0	0	0	0	1
腎臓	暗調化	0	0	0	1	0	0	0	1
	腫大	0	0	0	1	0	0	0	2
前立腺	小型化	0	0	0	1				
眼球	角膜白濁	0	0	0	1	0	0	0	1
胸腔	のう胞	0	0	0	1	0	0	0	0
腹腔	腹水	0	0	0	0	0	0	0	2

Fisherの直接確率計算法、片側検定 ↑↓、 $p \leq 0.05$

5000/3000 ppm 群では脾臓の腫大が雄全例、雌 1 例で、表面粗造が雌 2 例で認められた。肝臓の表面粗造が雌雄全例で、腫大が雄 1 例、雌 2 例で認められた。腎臓の暗調化が雌雄各 1 例で、腫大が雄 1 例、雌 2 例で認められた。このうち、雄の脾臓の腫大、雌雄の肝臓の表面粗造の発生頻度の増加は統計学的に有意であった。これらの変化は対照群にはみられないものであり、いずれも用量との関連性を示すことから、検体投与の影響と

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

判断した。また、投与期間中に観察された症状に対応する変化、体重増加抑制や全身状態の悪化に伴う変化として、消瘦、眼脂、皮膚の腫脹、肥厚部、痂皮、創傷及び皮下のう胞（症状の膨隆部に対応）、胸腺の萎縮、リンパ節の腫大（頸部及び肝臓部）、胆のうの壁肥厚及び肝臓と癒着、膵臓の腫大、前立腺の小型化、眼球の角膜白濁、胸腔のう胞、腹腔の腹水が雌雄の1あるいは2例で認められた。その他の変化は無処置動物でも比較的良好に認められる所見であった。

1000 ppm 群では用量に関連した変化として、雄1例に肝臓の表面粗造及び腫大が、雌1例に皮膚の腫脹及び痂皮が認められた。同群でみられたその他の病変には用量との関連性がなかった。

200 ppm 群では用量に関連した変化はみられなかった。

病理組織学的検査：全動物について、以下の臓器・組織を対象に病理組織学的検査を実施した。

脳（大脳、小脳、橋及び延髄）、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、坐骨神経（片側、筋肉に近い部分）、下垂体、胸腺、甲状腺（両側）、上皮小体（両側）、副腎（両側）、脾臓（中央部及び尾部）、骨及び骨髄（胸骨及び関節部分を含む片側大腿骨）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、心臓（左室壁、右室壁及び弁膜部を含む心室中隔）、大動脈、咽頭、唾液腺（下顎腺及び耳下腺）、食道、胃（噴門部、胃底部及び幽門部）、肝臓（外側左葉、外側右葉及び肝門部）、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸（パイエル氏板を含む）、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、喉頭、気管、肺（主要気管支を含む右葉起始部、左後葉及び右後葉）、腎臓（両側）、膀胱、精巣（両側）、精巣上体（両側）、前立腺、卵巣（両側）、子宮（角部、体部及び頸管部）、瞳、眼球（網膜及び視神経を含む、両側）、涙腺（両側）、下腿三頭筋（片側）、皮膚（腰背部）、乳腺（腹部）、肉眼的異常部位

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

対照群と比較して統計学的に有意な変化が認められた項目及び主な所見を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	200	1000	5000 /3000	0	200	1000	5000 /3000
臓器	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
皮膚 (腰背部)	皮膚炎	0	0	0	1	0	0	0	0
皮膚 (その他)	リンパ管拡張	-	0 ^a	-	1 ^a	0 ^b	0 ^c	0 ^b	0 ^b
	皮膚炎	-	1 ^a	-	2 ^a	1 ^b	1 ^c	1 ^b	2 ^b
骨髄 (胸骨)	造血亢進	0	0	0	1	0	0	0	2
骨髄 (大腿骨)	造血亢進	0	0	0	1	0	0	0	2
脾臓	褐色色素沈着	0	0	0	1	0	1	0	0
	赤脾髄細網細胞過形成	0	0	0	↑4	0	0	0	3
	赤脾髄リンパ球系細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	2
	被膜/被膜下線維化	0	0	0	↑4	0	0	0	2
胸腺	のう胞	0	0	0	1	0	0	0	1
	萎縮	0	0	0	1	0	0	0	2
リンパ節 (頸部)	リンパ節炎	0	0	0	1	0	0	0	0
リンパ節 (その他)	リンパ節炎	-	-	-	1 ^c	-	-	-	1 ^c
胃 (胃底部)	壁細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	1
肝臓	肝細胞褐色色素沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
	クッパー細胞褐色色素沈着	0	0	0	2	0	1	0	0
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	2	1	0	0	0	1
	肝炎	0	0	0	2	0	0	0	1
	胆管増生	0	0	2	↑4	0	0	0	↑4
胆のう	粘膜上皮過形成	0	1	0	2	0	0	0	2
	胆のう炎	0	0	0	0	0	0	0	1
脾臓	線維化	0	0	0	0	0	0	0	1
腎臓	尿細管拡張	0	0	0	1	0	0	0	2
	近位尿細管上皮褐色色素沈着	0	0	0	0	0	0	1	↑4
前立腺	腺上皮萎縮	0	0	0	1				
眼球	角膜炎	0	0	0	1	0	0	0	0

Fisher の直接確率計算法、片側検定 ↑↓、 $p \leq 0.05$

-: 検査せず。

a, b, c: それぞれ 3、2、1 例について検査。

5000/3000 ppm 群では、脾臓の赤脾髄細網細胞過形成が雄全例、雌 3 例で認められ、雄

では有意な増加を示した。このうち雄1例、雌2例では拡大した赤脾髄領域にリンパ球系細胞浸潤が認められた。さらに、被膜/被膜下線維化が雄全例、雌2例で認められ、雄では統計学的に有意な増加を示した。線維化部位にはワンギーソン染色によって膠原線維の増生が確認された。これらの変化は対照群ではみられない変化であり、用量との関連性から検体投与の影響と考えられた。

門脈圧亢進は脾臓の腫大を招くことが知られており、初期には赤脾髄に多量の赤血球が認められるが、次第に線維および細胞成分が多くなることが知られている。このため、当該試験でみられた被膜/被膜下の線維化および赤脾髄の細胞成分増加（細網細胞過形成およびリンパ球系細胞浸潤）は門脈圧亢進に関連した変化である可能性が考えられた。

肝臓の胆管増生が雌雄全例で認められ、同所見は統計学的に有意な増加を示した。増生した胆管の周囲には線維化（ワンギーソン染色陽性）や炎症性細胞の浸潤が認められた。雄2例、雌1例では肝細胞索間にも炎症性細胞が浸潤し、肝細胞の変性や壊死も散見された（肝炎）。これに伴って雌雄各1例ではリンパ節（その他＝肝臓部）のリンパ節炎も観察された。一方、胆管増生が軽度で、肝炎もみられなかった雌雄各1例では小葉中心性肝細胞肥大が認められた。胆のうの壁肥厚や肝臓との癒着がみられていた個体を含む雌雄各2例で粘膜上皮過形成が認められた。これらの変化は、用量との関連性から検体投与の影響と考えられた。なお、同群の雌1例では軽度の胆のう炎もみられたが、同変化は無処置動物でも時折発現すること、また、この個体では粘膜上皮過形成は認められず、肝臓にも軽度な胆管増生と小葉中心性肝細胞肥大が観察されたのみであったことから、この炎症は検体投与とは無関係な変化であると考えられた。

壁肥厚を伴う胆のうの粘膜上皮過形成はイヌの90日間試験ではみられていないことから、検体やその代謝物の直接的刺激によるものではなく、肝障害が進行したことに伴う二次的変化である可能性が考えられた。肝臓との癒着は肝炎が原因と考えられた。

腎臓の近位尿細管上皮褐色色素沈着が雌全例で認められ、統計学的有意差を示した。この色素はシュモール反応陽性であり、リポフスチンであることが示唆された。雄1例では肝細胞にもシュモール反応陽性の褐色色素沈着がみられた。これらの色素沈着は一般状態の悪化に伴う変化と考えられた。加えて、腎重量増加を伴う腫大がみられていた雄1例、雌2例では尿細管拡張が認められた。尿細管腔の拡張は皮質および髄質の全域に及んでいたが、尿細管上皮の菲薄化や腎盂拡張など、下部尿路系の閉塞を示唆する変化はみられなかった。

ラットにおける1年間反復経口投与毒性試験（資料7-1）でも近位尿細管直部の腔拡張が観察されているが、ラットとイヌにおける病変発現部位の差が程度の差によるものか、発生機序の差によるものかは不明であった。ただし、イヌにおける尿細管拡張の発

現は肝臓などに顕著な変化がみられた一部の動物に限られており、肝障害などに付随する二次的なものである可能性が考えられた。

皮膚の腫脹、創傷、痂皮あるいは肥厚部に対応して軽度から高度の皮膚炎が雌雄各2例で、眼球において角膜炎が雄1例で認められた。このうち、眼周囲部皮膚に中等度の皮膚炎がみられた個体では近傍リンパ節（頸部リンパ節）のリンパ節炎を伴っていた。剖検で認められた皮下のう胞は高度なリンパ管拡張であった。皮膚病変を示す雄1例の脾臓及び雄2例の肝臓のクッパー細胞ではベルリン青染色陽性のヘモジデリンと考えられる褐色色素沈着が認められた。これらの色素は皮膚炎の認められた個体のみ認められた変化であったことから皮膚の炎症との関連性も推察されたが、詳細は不明であった。炎症に付随する変化及び貧血に対する反応性変化として、雌雄の1あるいは2例では骨髄の造血亢進あるいは脾臓の髄外造血亢進が認められた。

胃（胃底部）壁細胞の肥大が雌1例で認められた。脾臓に肉眼的に腫大がみられていた雌1例で線維化が認められた。この胃および脾臓の変化は1例のみであったが、本系統のイヌでは通常みられない病変であること、また、この個体では肝臓を含め、全般に投与の影響が強く現れていることなどから、これらは検体投与に関連した（おそらくは二次的な）変化と推察された。胸腺萎縮が雄1例、雌2例で観察された。高度な萎縮がみられた雌雄各1例ではのう胞の形成を伴っていた。その他、小型化を伴う前立腺の腺上皮萎縮が雄1例で認められた。これらの変化は体重増加抑制やストレスによる二次的な変化と考えられた。

同群で認められたその他の病変は用量との関連性がないか、無処置動物でも発現し得る変化で、その発生頻度に明らかな増加は認められなかった。

1000 ppm 群では用量と関連性のある変化として、肝臓の胆管増生および小葉中心性肝細胞肥大がそれぞれ雄2例で認められた。また、腎臓の近位尿細管上皮褐色色素沈着が雌1例で認められた。これらの変化は高用量群で観察されたものとの関連性から、検体投与の影響と判断した。

200 ppm 群では検体投与に起因した変化は認められなかった。

以上の結果から、本検体を52週間反復経口投与することにより、5000/3000 ppm 群では本検体の毒性と考えられる明らかな変化が肝臓に認められた。さらに肝臓への影響及びそれに伴う全身状態の悪化により、脾臓、腎臓、皮膚などに種々の変化が観察された。1000 ppm 群においても肝臓への影響が軽度に観察された。200 ppm 群では検体投与と関連性のある変化はなかった。

従って、本試験条件下における無毒性量（NOAEL）は雌雄とも200 ppm（雄：5.22 mg/kg/日；雌：5.33 mg/kg/日）であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(3) イソチアニル原体のラットを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料7-3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

検体純度:

供試動物: Wistar Hannover 系 SPF ラット (Br1Han:WIST@Jcl[GALAS])、1 群雌雄各 51 匹

投与開始時週齢: 6 週齢

投与開始時体重: 雄 102~125 g、雌 96~117 g

投与期間: 104 週間 (雄 2005 年 2 月 3 日~2007 年 2 月 4 日、
雌 2005 年 2 月 11 日~2007 年 2 月 13 日)

投与方法: 検体を 0、2000、6000、20000 ppm の濃度で飼料に混入し、雌雄それぞれ 51 匹のラットに 104 週間混餌経口投与した。投与期間中、検体を混入した飼料は 2 週に 1 回の頻度で調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。さらに、腫瘤の触診に加え以下の項目について詳細な臨床症状を週 1 回観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

ケージ内：興奮、鎮静、異常姿勢（腹臥、横臥など）、異常行動（後ずさり、常同行動、自傷行動など）

ハンドリング：取り扱い難さ（刺激に対する反応の変化を含む）、筋緊張の変化（亢進、低下）、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔径の変化（散瞳、縮瞳）、流涎、流涙、分泌物（鼻孔、耳孔、膣などからの分泌物）、眼球突出、体温の変化（上昇、下降）、呼吸異常音、被毛の変化（外陰部湿潤）、皮膚及び可視粘膜の変化（充血）

ケージ外：跳躍、旋回、痙攣、歩様異常（運動協調性を含む、よろめき歩行、ひきずり歩行、後肢麻痺など）、自発運動（亢進、低下）、呼吸（促迫、緩徐）、発声、立毛、異常姿勢（腹臥、横臥など）、異常行動（後ずさり、常同行動、自傷行動など）

()：説明あるいは例

試験終了時の各群の死亡動物数を下表に示す。

(死亡+切迫殺動物数/全動物数)

性	投与量 (ppm)			
	0	2000	6000	20000
雄	8/51	6/51	7/51	9/51
雌	9/51	9/51	12/51	9/51

生命表解析を用いて検定した

対照群と比較して検体の投与に起因するとみられる死亡率の増加は認められなかった。

統計学的に有意な発生頻度の変動が認められた臨床症状を下表に示す。

臓器・病変	検査動物数	性及び投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
外観：	削瘦	8	↓ 2	4	8	9	8	13	9
被毛：	汚れ	5	6	5	↑14	8	10	10	8
眼球：	混濁	3	4	1	↑10	2	2	1	0
口腔：	切歯過長	11	↓ 3	↓ 4	↓ 2	11	6	10	7
肢：	胼胝	33	30	↓22	↓17	12	5	↓ 4	↓ 4
尾：	腫瘤	8	4	↓ 1	↓ 0	0	0	0	0

Fisher の直接確率検定法：↑↓、 $P \leq 0.05$ ；↑↓、 $P \leq 0.01$

表中の数値は症状発生数

一般状態の観察では、20000 ppm 群の雄で被毛の汚れ及び眼球の混濁の発生頻度が有意

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

に増加した。被毛の汚れの発生部位は鼻吻部、前足ないし外陰部であり、対照群に見られたものと同様であった。被毛の汚れはすべての動物で殺処分時まで観察されていたが、病理組織学的検査の結果、これらの動物に共通して見られるような特徴的な病変は認められなかった。眼球についても同様に、病理組織学的検査では20000 ppm群に発生頻度が統計学的に有意に変動した所見は認められなかった。しかしながら、20000 ppm群におけるこれらの所見の発生頻度の増加は明らかであったため検体投与の関連を否定することはできなかった。その他観察された一般状態の観察における変動は、いずれも発生頻度の減少であることから毒性学的意義はないものと判断した。

体重変化；全生存動物について、投与開始時（調製飼料の給与開始直前）、0週、投与1週から13週までは毎週1回、投与16週から投与終了時（104週）までは4週に1回に体重を測定した。また全動物について、測定時ごとに0週時からの群平均累積体重増加量を算出した。

群平均体重（g）及び群平均累積体重増加量（g）に関して統計学的有意差がみられた群の投与週及び値を下表に示す。

（単位：g）

		群平均体重				群平均累積体重増加量			
		雄		雌		雄		雌	
投与量 (ppm)		0	20000	0	20000	0	20000	0	20000
週	1					43	↓41		
	2					87	↓83		
	6					203	↓193		
	7					220	↓209		
	8	349	↓335			235	↓221		
	9					245	↓233		
	10	370	↓356			256	↓242		
	56			302	↓288			197	↓183
	80			351	↓327			246	↓223
	84			357	↓333			252	↓228
	92			371	↓346			266	↓241
	96			372	↓346			267	↓241
	104			378	↓349			273	↓244

Dunnett 検定 ↑↓、 $p \leq 0.05$; ↑↓、 $p \leq 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

20000 ppm群の雌雄における平均体重及び平均累積体重増加量では投与期間中に有意な低下が観察され、104週時の平均体重及び平均体重増加量が対照群と比較してやや低値を示した。これらの動物の摂餌量及び食餌効率に明らかな増減はなく、検体投与による体重増加抑制があった可能性が考えられた。

摂餌量及び食餌効率；全ケージについて、投与1週から13週までは毎週1回、投与16週から投与終了時（104週）までは4週に1回、連続4日分のケージ別摂餌量を測定した。また、1～13週における食餌効率を算出した。摂餌量に関して統計学的有意差がみられた群の投与週及び値と各群の104週間を通じた総平均摂餌量を下表に示す。

週	性及び投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
96	19.4			↓17.7 (91)				
100	20.2			↓17.6 (87)				
104	18.9	18.5 (98)	18.9 (100)	18.6 (98)	14.9	14.9 (100)	15.0 (101)	14.5 (97)

()内の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値をあらわしたもの
Dunnett検定 ↑↓、 $p \leq 0.05$; ↕、 $p \leq 0.01$

20000 ppm群の雄の摂餌量は投与96および100週に対照群に比較して有意に低い値を示したものの、投与期間を通じた平均摂餌量は対照群の98%であり大きな差はなく、また104週間を通じた摂餌量には検体投与との関連が疑われる変化は認められなかった。

各群投与13週までの平均食餌効率を下表に示す。

投与量 (ppm)	13週までの平均食餌効率 (%)	
	雄	雌
0	16.3	9.5
2000	16.4	9.6
6000	16.1	9.8
20000	15.8	9.5

食餌効率には、検体投与との関連が疑われる変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

(単位：mg/kg/day)

投与量 (ppm)	雄	雌
2000	79.2	105
6000	242	311
20000	823	1052

血液学的検査；104週間投与終了後の全生存動物の後大静脈より採血し、以下の項目に関する血液学的検査を実施した。また、52、78及び104週間投与終了後の全生存動物について血液塗抹標本を作成した。

白血球数 (WBC)、白血球のディファレンシャルカウント [リンパ球 (L)、好中球 (N)、単球 (M)、好酸球 (E)、好塩基球 (B)、大型非染色球 (LUC)]

投与期間中の切迫殺動物については塗抹標本を作製し、以下に示す白血球百分率を求めた。

白血球百分率 [リンパ球 (L)、好中球 (N)、桿状核好中球 (St)、分葉核好中球 (Seg)、単球 (M)、好酸球 (E)、好塩基球 (B)、その他 (UC)]

血液学的検査で投与群に認められた統計学的に有意な変動を下表に示す。

検査時期及び 検査項目	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	2000	6000	20000	2000	6000	20000
白血球数	88	82	↓ 76	100	105	98
白血球のディファレンシャルカウント						
好中球数	72	↓ 75	↓ 65	79	98	83
好酸球数	89	78	67	100	120	↓ 80
大型非染色球数	70	↓ 70	↓ 70	133	100	133

Dunnett 検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$ ；↑↑、 $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値をあらわしたもの

血液学的検査では、雄の6000 ppm以上の投与群で好中球数が、20000 ppm群で白血球数が有意に減少した。以下の表に示すように、いずれも背景値の範囲内のごく僅かな変動であり、少なくとも毒性学的意義はないものと考えられた。また、当該試験の対照群の白血球数及び好中球数は背景値に比較して高い一方、6000及び20000 ppm群のこれら観察項目の値は、背景値の平均値とほぼ同等であった。これは、対照群において、炎症性変化である後肢胼胝（病理組織学的検査における後肢臍部肉芽腫）を示し、この病

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

変に反応して好中球数の増加がおきた動物が多かったことによるものであり、検体投与には関連しない変化である可能性も考えられた。

項目	投与量 (ppm)				背景値 (N数)
	0	2000	6000	20000	
白血球数	9.33±4.41	8.24±3.05	7.68±3.83	↓7.08±2.90	7.69±3.06(98)
好中球数	4.55±3.09	3.27±1.38	↓3.40±3.05	↓2.95±2.18	3.58±2.19(98)

表中の数値は平均値±標準偏差

Dunnnett検定： ↑↓、p≤0.05；↑↓、p≤0.01

6000及び20000 ppm群の雄において大型非染色球数が有意に減少した。大型非染色球は一部の大型リンパ球や単球も含むが、主に芽球や異型リンパ球で構成され、増加した場合に意義を持つことが多く、造血亢進や悪性リンパ腫など発現の指標となる。しかしながら、当該試験での変動は増加ではなく減少であり、変化の方向に毒性学的意義が乏しい上、対照群における値が背景値に比較して高い傾向にあったことに起因したものと考えられた。したがって、この変化に毒性学的意義はないものと判断した。その他、20000 ppm群の雌において好酸球数が有意に減少したが、この細胞は絶対数が非常に少なく、実測値では対照群との間の差がわずかであることから、この減少に毒性学的意義はないものと判断した。

項目	投与量 (ppm)				背景値 (N数)
	0	2000	6000	20000	
大型非染色球数	0.10±0.07	0.07±0.04	↓0.07±0.05	↓0.07±0.05	0.06±0.05 (98)

表中の数値は平均値±標準偏差

Dunnnett検定： ↑↓、p≤0.05；↑↓、p≤0.01

臓器重量；104週間投与終了後の全生存動物から雌雄10匹ずつを剖検後、次の臓器の重量を測定し、最終体重から比体重値（相対重量）を算出した。

脳、甲状腺（上皮小体を含む）、心臓、肝臓、腎臓（両側）、脾臓、副腎（両側）、精巣（両側）、精巣上体（両側）、卵巣（両側）、子宮

臓器重量において統計学的有意差の認められた臓器を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

検査項目	性別及び投与量 (ppm)						
		雄			雌		
		2000	6000	20000	2000	6000	20000
最終体重		92	95	91	99	107	97
甲状腺	絶対重量	97	131	111	114	↑136	117
	相対重量	102	130	126	114	↑128	119
肝臓	絶対重量	99	120	↑121	110	↑134	123
	相対重量	105	123	↑132	111	↑125	↑127
副腎	絶対重量	66	71	75	95	↑119	102
精巣	相対重量	↑127	↑127	118	-	-	-
精巣上体	相対重量	↑128	↑122	117	-	-	-

Dunnnett 検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$ ；↑↓、 $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値をあらわしたものの

20000 ppm 群の雌雄及び 6000 ppm 群の雄における肝臓の絶対あるいは相対重量の増加は、後述の通り病理組織学的検査においてびまん性肝細胞肥大の発生頻度の増加が認められていることから、これに関連した変化である可能性も考えられた。

2000 及び 6000 ppm 群の雄における精巣及び精巣上体の相対重量の増加並びに 6000 ppm 群の雌における甲状腺の絶対及び相対重量、副腎の絶対重量の増加は、いずれも 20000 ppm 群にはみられない変化であったことから検体投与と関連しない偶発性のものと判断した。

肉眼的病理検査；全動物について剖検を実施し、肉眼的異常を記録した。

次表に、肉眼的病理検査において統計学的に有意な発生頻度の変動がみられた肉眼所見を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

		性及び投与量 (ppm)							
		雄				雌			
臓器・病変		0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
104 週間投与終了後計画殺動物									
	検査動物数	43	45	44	42	42	42	38	42
皮膚:	脱毛	12	7	↓4	↓4	5	11	6	9
	胼胝	30	27	↓19	↓15	11	5	4	↓4
乳腺:	肥大	0	0	0	0	22	↓10	↓9	↓8
口腔:	下顎切歯過長	5	1	2	1	6	1	2	↓0
肝臓:	のう胞	0	0	0	1	1	1	↑6	2
精巣上体:	軟化	6	↓1	2	2	-	-	-	-
途中・死亡切迫殺動物									
	検査動物数	8	6	7	9	9	9	13	9
脾臓:	腫大	4	3	1	↓0	0	2	3	0
全検査動物									
	検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51
外観:	削瘦	8	↓2	4	8	9	8	13	9
皮膚:	脱毛	14	8	↓6	↓5	9	12	9	11
	胼胝	33	30	↓22	↓16	11	5	↓4	↓4
乳腺:	肥大	0	0	0	0	26	↓14	↓13	↓9
脾臓:	腫大	8	3	3	↓2	0	2	3	1
口腔:	上顎切歯過長	5	1	↓0	1	5	4	4	2
	下顎切歯過長	8	↓1	3	↓2	6	2	4	3
腎臓:	表面粗造	2	↑8	↑9	↑8	0	2	1	2
精巣上体:	軟化	8	3	7	↓2	-	-	-	-

Fisher の直接確率検定法: ↑↓、 $P < 0.05$; ↑↓、 $P < 0.01$

表中の数値は所見数

2000 ppm 以上の投与群の雄において腎臓の表面粗造の有意な発生頻度の増加がみられた。病理組織学的検査では、6000 ppm 以上群の動物において腎臓に検体投与によってもたらされたと考えられる慢性腎症の程度の重篤化が観察されており、表面粗造の発生頻度の増加はこの病理組織学的変化が肉眼的に観察された可能性も考えられた。しかしながら、2000 ppm の腎臓では慢性腎症を含めて発生頻度の増加あるいは程度の重篤化を示した病理組織学的変化はみとめられなかったことから、同群の変化については毒性的意義はないものと考えられた。

6000 ppm 群の計画殺動物の雌で肝臓ののう胞の発生頻度が有意に増加したが、同病変は20000 ppm 群の雌の計画殺には発生がなかったことから、この変化は用量と関連しない偶発的なものであると判断した。

上記以外の所見の発生頻度における有意な増減はいずれも自然発生性の変化であり検体投与によるものではなかった。

病理組織学的検査；次に示す動物／臓器・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

- (1) 対照群および 20000 ppm 群の全動物から採取した下表に示す臓器・組織
- (2) 6000 および 2000 ppm 群の死亡・切迫殺動物から採取した下表に示す臓器・組織
- (3) 6000 および 2000 ppm 群の計画殺動物の雌雄から採取した肝臓、腎臓、肺、前胃および肉眼的異常部位

脳（大脳、小脳、橋及び延髄）、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、坐骨神経（片側）、下垂体、胸腺、甲状腺（両側）、上皮小体（両側）、副腎（両側）、脾臓、骨及び骨髄（胸骨及び片側大腿骨）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺（顎下腺及び舌下腺）、食道、胃（前胃及び腺胃）、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺（気管支を含む）、腎臓（両側）、膀胱、精巣（両側）、精巣上体（両側）、前立腺、精のう（両側）、凝固腺（両側）、卵巣（両側）、子宮（角部及び頸部）、瞳、眼球（網膜及び視神経を含む、両側）、ハーダー腺（両側）、下腿三頭筋（片側）、膝関節（片側）、皮膚（腰背部）、乳腺（腹部）、肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

病理組織学的検査で、統計学的に有意差が認められた非腫瘍性病変を表 1 に示す。

肝臓では 6000 ppm の雄及び 20000 ppm 群の雌雄でびまん性肝細胞肥大の、2000 ppm 以上の投与群の雄で肝細胞小増殖巣（好酸性細胞）の発生頻度が有意に増加した。このうち、びまん性肝細胞肥大は先に実施された本剤の 1 年間反復経口投与毒性試験においても観察されており、検体投与の影響であると考えられた。一方、肝細胞小増殖巣（好酸性細胞）についてはラットの前期病変であり、フェノバルビタールなど薬物代謝酵素誘導物質では用量反応性をもって誘発されることが知られているが、本試験では肝臓に腫瘍性病変は認められず、その発現頻度についても 20000ppm 群では 2000ppm 群よりも低く投与量との関連はない上、程度についても投与量に応じた増強も認められなかった。このことから、肝細胞小増殖巣（好酸性細胞）の増加については毒性学的意義のないものと考えられた。この他、すべての投与群の雌雄で胆管過形成及び肝細胞小増殖巣（好塩基性細胞）の発生頻度が有意に減少したが、発生頻度の減少には毒性学的意義はないものと判断した。

腎臓では、すべての投与群の雌で腎臓の慢性腎症の発生頻度が有意に増加した。雄では本病変の高用量群での発生頻度の有意な増加はなかったものの、病変の程度を検定したところ、6000 ppm 以上の投与群で有意な重篤化が示された。次表に雄の慢性腎症の程度を示す。

雄ラットにおける慢性腎症の程度別発現頻度

(発生動物数/検査動物数)

転帰	頻度及び程度	投与量 (ppm)			
		0	2000	6000	20000
計画殺動物	総発生頻度	33/43	34/45	40/44	↑38/42
	+	19	20	21	14
	++	13	6	13	17
	+++	1	8	6	7
死亡・切迫殺動物	総発生頻度	3/8	3/6	6/7	5/8
	+	2	2	1	2
	++	1	1	4	1
	+++	0	0	1	2
全動物	総発生頻度	36/51	37/51	↑46/51	↑43/50
	+	21	22	22	16
	++	14	7	17	18
	+++	1	8	7	9

Dunnett 検定: ↑↓、 $p \leq 0.05$; ↑↓、 $p \leq 0.01$

従って雌雄ともに検体投与によりこの病変の発生頻度の増加ないし程度の増強があったものと考えられた。しかしながら、慢性腎症はラットに特異的な病変であることが知られており、ヒトにおいて類似の病変が認められないことから本変化の増強に関する毒性学的意義は低いものと考えられた。さらに、20000 ppm 群の雄では近位尿細管腔拡張の発生頻度が有意に増加した。この病変は先に実施された本剤の1年間反復経口投与毒性試験においても観察されており、検体投与の影響であると考えられた。一方、すべての投与群の雄で結石及び腎盂炎・腎盂腎炎の、6000 及び 20000 ppm 群の雌で結石の発生頻度が有意に減少したが、発生頻度の減少には毒性学的意義はないものと判断した。

肺では、6000 ppm 群の雄及び 20000 ppm 群の雌雄で肺胞壁細気管支化の発生頻度が有意に増加した。同病変は雄の 2000 ppm 群に 3 例、雌の 6000 ppm 群に 1 例観察された一方、対照群には観察されなかった。肺胞壁細気管支化は、肺がんや肺線維症に伴ってみられる場合もあるが、腫瘍性病変の発生と本病変との相関は乏しいとされている。また、吸入試験では、本変化は吸入された体外物質を取り除くための粘膜エスカレーター運動を促進するために肺胞が気管支上皮に変化するという機序の適応性変化であると捉えられている。当該試験の高用量群では軽度の肺胞上皮過形成が雄の 1 例のみに観察されたが、肺に腫瘍性病変あるいは線維化は観察されなかったことから、当該試験においてみられた肺胞壁細気管支化については単なる化生であり、腫瘍性病変とは関連しないものと判断した。さらに雄の 2000ppm および雌の 6000ppm では肺胞壁細気管支化がそれぞれ 3 例、1 例みとめられたが、該当病変は同系統のラット発癌性試験でみとめられるこ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

とが知られていることから（発生率：雄 1-10%、雌 2-3%）、少なくともこれらの用量で認められたものに関しては自然発生性のものである可能性が考えられた。この他、肺胞上皮過形成が高用量群で認められた。本病変は当該試験の対照群での発生は見られなかったが、軽度の病変が1例のみで発現したものであり、当研究所の背景値では雄の2/50例に観察されていることから、検体投与の影響ではないものと考えられた。

前胃では、すべての投与群の雌雄で境界部粘膜上皮過形成の発生頻度が増加した。本病変は、前胃と腺胃の境界部に限局した変化で、先に実施された90日間反復投与毒性試験及び1年間反復経口投与毒性試験においても認められた。前胃の腺胃との境界部は、年齢や食餌により厚みが変わりやすく、老齢ラットではこの部位の粘膜基底が不規則となり過形成性病変が起りやすくなることが知られており、当該試験の対照群においても数例で同様の変化が認められている。したがって、検体投与により加齢性変化が生じやすい前胃の境界部の増殖活性が増強された結果、この部分に限局して病変が発生したものと推察された。また、ヒトやイヌには前胃はなく、イヌの慢性毒性試験において前胃と類似の組織学的構造を有する食道に何ら変化が認められなかったことから、本病変はラットに特有であり、毒性学的意義の低い病変と考えられた。20000 ppm 群の雄の1例に前胃に扁平上皮癌が観察されたが、この動物以外には前胃腫瘍性病変の発生がなかったこと、投与群に観察された前胃粘膜上皮過形成の病変の程度は20000 ppm 群の雌の1例が中等度であった以外はすべて軽度であり、対照群に比較して程度の重篤化は認められなかったこと、観察された扁平上皮癌の発生部位は境界部よりも前胃中央よりであり、検体投与により発生する粘膜上皮過形成の好発部位とは異なること、扁平上皮癌が観察された動物の前胃境界部には軽度の粘膜上皮過形成が観察されており、この病変と扁平上皮癌の間に連続性はなかったことから、この腫瘍性病変と検体投与による境界部粘膜上皮過形成には関連はないものと判断した。

その他の認められた統計学的に有意な非腫瘍性病変発生頻度の変動は、いずれも偶発的に対照群よりも発生が少なかったために生じたとみなされるものであった。

[腫瘍性病変]

病理組織学的検査で認められた全ての腫瘍性病変を表2に示す。

投与群において対照群に比較して有意な発生頻度の増加を示した腫瘍性病変は認められなかった。

以上の結果から、Wistar Hannover系SPFラットに対して検体を104週間反復経口投与したところ、発がん性は認められなかった。当該試験の条件下での無毒性量（NOAEL）は、雌雄とも2000 ppm（雄、79.2 mg/kg/day；雌、105 mg/kg/day）を下回るものと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

申請者注：本試験の最低用量 2000ppm 群において認められた前胃の境界部粘膜過形成
および腎臓の慢性腎症に対する無毒性量(本試験における無影響量)について

本試験は、イソチアニル原体のラットにおける発がん性の有無を評価するため、農水省試験ガイドライン(2-1-15)に従い、最低用量を最高用量の10%を下回らない2000ppmに設定して実施した。その結果、最低用量群(2000ppm群)において、前胃の境界部粘膜上皮過形成(雌雄とも)および腎臓の慢性腎症(雌)の発現頻度が有意に増加した。

一方、ラットに対する慢性毒性を評価するために実施した1年間反復経口投与毒性試験(資料7-1)においては、前胃の境界部粘膜過形成に対する無毒性量は600ppmであり、腎臓の慢性腎症は観察されなかった。

そのため、当該所見に対する無毒性量について検討した結果、以下のとおり、低く見積もったとしても無毒性量は60ppm以上と推察された。

1. 前胃の境界部粘膜上皮過形成について

1年間反復経口投与毒性試験(資料7-1)の600ppm群以下では、前胃の境界部粘膜上皮過形成は認められなかったが、2年間反復投与により影響が増悪化し、より低用量でも当該所見の発現頻度が増加する可能性が考えられた。

しかしながら、前胃粘膜上皮過形成を誘発することが知られている薬剤(Sesamol、4-methoxyphenolあるいはBHA)は、投与1週間で粘膜上皮細胞の増殖亢進がみられ、その後、過形成に至ると考えられている(1)。また、投与初期(1あるいは13週間)の粘膜上皮細胞の増殖亢進は、過形成が誘発されない用量でも発現することが知られている(2, 3)ことから、投与初期に細胞増殖の亢進が認められない用量であれば、2年間の長期投与でも過形成や発癌を誘発する可能性は乏しいと考えられる(4)。

以上を考慮し、イソチアニル原体の前胃粘膜細胞の増殖性について検討した結果、

- ① 90日間反復投与(資料5-1)：最高用量群(20000ppm群)において、過形成が観察され、その際、明らかな細胞増殖の亢進が認められた(資料11-1)。
- ② 初期変化として1週間反復経口投与：20000ppmで細胞増殖の亢進が認められたが、60ppmでは何ら影響は観察されなかった(資料11-2)。
- ③ 従って、2年間の長期投与でも60ppmは前胃粘膜細胞の増殖亢進は誘発せず、過形成も誘発しないと考えられた。

以上のことから、前胃の境界部粘膜上皮過形成に対する無毒性量は60ppm以上と考えられた。

2. 腎臓の慢性腎症について

1年間反復経口投与毒性試験(資料7-1)において、最高用量群(20000ppm)でも慢性腎症は観察されなかったことから、2年間反復投与により影響が増悪化し、より低用量でも当該所見の発現頻度が増加する可能性が考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

しかしながら、次の点を考慮すると、慢性腎症の無毒性量は推定できると考えられる。

- ① 雄において慢性腎症の無毒性量が 2000ppm であることが確認されたことから、同所見の無毒性量は雌でも存在すると考えられる。
- ② 雌 2000ppm 群で認められた慢性腎症の発現頻度は 51 例中 26 例であり、本試験実施機関での背景値 (51 例中 14~22 例; 4 試験での数値) を若干上回る程度であることから、雌の当該所見に対する無毒性量は 2000ppm を若干下回る用量と推察される。
- ③ 慢性毒性を検討した 1 年間反復経口投与試験 (資料 7-1) の最低用量である 60ppm においては腎臓に対して何ら影響はなく、また、2000ppm の約 30 分の 1 の量であることから、60ppm は雌の慢性腎症に対する無毒性量とみなしてもよいと考えられた。

- (1) Ito N., Hirose M., Takahashi S. Cell proliferation and forestomach carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives*, 101(Suppl. 5), 107-110, 1993.
- (2) Shibata M.-A., Hirose M., Yamada M., Tatematsu M., Uwagawa S., Ito N. Epithelial cell proliferation in rat forestomach and glandular stomach mucosa induced by catechol and analogous dihydroxybenzenes. *Carcinogenesis*, 11, 997-1000, 1990.
- (3) Iverson F., Lok E., Nera E., Karpinski K., Clayson D.B. A 13-week feeding study of butylated hydroxyanisole: the subsequent regression of the induced lesion in male Fischer 344 rat forestomach epithelium. *Toxicology*, 35, 1985.
- (4) Clayson D.B., Iverson F., Nera E.A., Lok E. Early indicators of potential neoplasia produced in the rat forestomach by non-genotoxic agents: the importance of induced cellular proliferation. *Mutation Research*, 248, 321-331, 1991.

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1 [統計学的に有意差のみられた非腫瘍性病変]

検査時期	臓器及び所見	性別及び投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
死亡・切迫殺	検査動物数	8	6	7	9	9	9	13	9
	肺 (N=)	8	6	7	8	9	9	13	9
	肺胞壁細気管支化	0	0	0	↑4	0	0	0	2
	前胃 (N=)	8	6	7	8	9	9	13	9
	境界部粘膜上皮過形成	2	2	↑6	6	1	3	↑9	↑7
	腎臓 (N=)	8	6	7	8	9	9	13	9
	慢性腎症	3	3	6	5	2	3	8	↑8
最終屠殺	検査動物数	43	45	44	42	42	42	38	42
	胸骨骨髓 (N=)	43	0a	0a	42	42	0a	0a	42
	造血充進	17	-	-	↓2	6	-	-	4
	大腿骨骨髓 (N=)	43	0a	0a	42	42	0a	0a	42
	造血充進	17	-	-	↓3	6	-	-	5
	脾臓 (N=)	43	0a	2a	42	42	0a	0a	42
	髓外造血充進	22	-	2	↓9	19	-	-	14
	肺 (N=)	43	45	44	42	42	42	38	42
	肺胞壁細気管支化	0	3	↑12	↑35	0	0	1	↑14
	前胃 (N=)	43	45	44	42	42	42	38	42
	境界部粘膜上皮過形成	2	↑36	↑41	↑39	2	↑22	↑24	↑37
	肝臓 (N=)	43	45	44	42	42	42	38	42
	びまん性肝細胞肥大	1	2	↑8	↑10	0	0	0	↑9
	胆管過形成	25	↓13	↓4	↓4	31	↓10	↓4	↓2
	肝細胞小増殖巣 (好酸性細胞)	3	↑18	↑15	↑12	4	5	5	8
	肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞)	28	↓6	↓4	↓8	25	↓8	↓3	↓7
	腎臓 (N=)	43	45	44	42	42	42	38	42
	近位尿細管直部腔拡張	0	0	0	↑7	0	0	0	0
	慢性腎症	33	34	40	38	12	↑23	↑29	↑34
	結石	8	↓1	↓1	↓0	21	17	↓11	↓8
腎盂炎・腎盂腎炎	7	↓1	↓0	↓0	0	1	0	0	

Fisher の直接確率計算法 ↑↓、 $p \leq 0.05$; ↑・↓、 $p \leq 0.01$

(N)=検査組織数、表中の数値は所見発生数

a: 肉眼的異常部位のみの検査のため統計検定は実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1 [統計学的に有意差のみられた非腫瘍性病変] (続き)

検査 時期	臓器及び所見	性別及び用量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
全 動物	検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51
	胸骨骨髓 (N=)	51	6a	7a	50	51	9a	13a	51
	造血亢進	20	3	1	↓ 2	7	4	4	6
	大腿骨骨髓 (N=)	51	6a	7a	50	51	8a	13a	51
	造血亢進	20	3	1	↓ 3	7	3	4	7
	脾臓 (N=)	51	6a	9a	50	51	9a	13a	51
	髄外造血亢進	25	4	4	↓ 10	20	4	4	16
	肺 (N=)	51	51	51	50	51	51	51	51
	肺胞壁細気管支化	0	3	↑ 12	↑ 39	0	0	1	↑ 16
	前胃 (N=)	51	51	51	50	51	51	51	51
	境界部粘膜上皮過形成	4	↑ 38	↑ 47	↑ 45	3	↑ 25	↑ 33	↑ 44
	肝臓 (N=)	51	51	51	50	51	51	51	51
	びまん性肝細胞肥大	1	2	↑ 8	↑ 10	0	0	0	↑ 9
	胆管過形成	25	↓ 13	↓ 4	↓ 4	33	↓ 10	↓ 5	↓ 2
	肝細胞小増殖巣 (好酸性細胞)	3	↑ 18	↑ 17	↑ 13	4	6	5	8
	肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞)	29	↓ 7	↓ 5	↓ 9	26	↓ 9	↓ 4	↓ 8
	腎臓 (N=)	51	51	51	50	51	51	51	51
	近位尿管直部腔拡張	0	0	0	↑ 8	0	0	0	0
	慢性腎症	36	37	↑ 46	43	14	↑ 26	↑ 37	↑ 42
	結石	9	↓ 2	↓ 1	↓ 0	25	18	↓ 14	↓ 9
腎盂炎・腎盂腎炎	7	↓ 1	↓ 0	↓ 0	2	1	0	0	

Fisher の直接確率計算法 ↑↓、 $p \leq 0.05$; ↑・↓、 $p \leq 0.01$

(N)=検査組織数、表中の数値は所見発生数

a: 肉眼的異常部位を示した動物および死亡・切迫殺動物のみの検査のため統計検定は実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表 2 [全ての腫瘍性病変]

(発生動物数/検査動物数)

検査時期	性別		雄				雌			
	臓器	投与群 (ppm)	0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
死亡・ 切迫殺	全身性腫瘍	悪性リンパ腫 [M]	2/8	0/6	0/7	1/8	0/9	0/9	1/13	0/9
	皮膚	乳頭腫 [B]	0/8	0/6	0/7	1/9	0/9	0/9	0/13	0/9
		扁平上皮癌 [M]	1/8	0/6	0/7	0/9	0/9	0/9	1/13	0/9
		角化棘細胞腫 [B]	1/8	0/6	1/7	0/9	0/9	0/9	0/13	0/9
		線維腫 [B]	0/8	1/6	1/7	0/9	0/9	0/9	0/13	0/9
		脂肪腫 [B]	0/8	0/6	1/7	0/9	0/9	0/9	0/13	0/9
		悪性線維性組織球腫 [M]	0/8	1/6	0/7	0/9	0/9	0/9	0/13	0/9
	胸腺	胸腺腫 [B]	0/8	1/6	0/6	0/8	0/8	0/9	0/13	0/9
	乳腺	腺癌 [M]	0/8	0/6	0/7	0/8	2/9	0/9	0/13	0/9
		線維腺腫 [B]	0/8	0/6	0/7	0/8	1/9	2/9	1/13	2/9
	リンパ節	血管腫 [B]	0/8	0/6	0/7	0/8	0/9	0/9	1/13	0/9
		血管肉腫 [M]	0/8	1/6	0/7	0/8	0/9	0/9	0/13	0/9
	鼻腔	扁平上皮癌 [M]	0/8	0/6	0/7	1/8	0/9	0/9	0/13	2/9
	唾液腺	癌肉腫 [M]	0/7	1/6	0/7	0/8	0/9	0/9	0/13	0/9
	精囊	腺癌 [M]	0/8	0/6	0/7	1/8	-	-	-	-
	卵巣	顆粒膜細胞腫 [B]	-	-	-	-	0/9	0/9	2/13	0/9
		悪性顆粒膜細胞腫 [M]	-	-	-	-	0/9	1/9	0/13	0/9
	子宮角	悪性神経鞘腫 [M]	-	-	-	-	0/9	0/9	0/13	1/9
	子宮頸部	腺癌 [M]	-	-	-	-	1/9	0/9	0/13	0/9
		神経鞘腫 [B]	-	-	-	-	0/9	0/9	1/13	0/9
		悪性神経鞘腫 [M]	-	-	-	-	0/9	1/9	2/13	1/9
	下垂体	前葉腺腫 [B]	1/8	0/6	3/7	1/8	8/9	7/9	10/13	5/9
		前葉腺癌 [M]	0/8	0/6	0/7	0/8	0/9	0/9	0/13	1/9
		中間部腺腫 [B]	0/8	0/6	1/7	0/8	0/9	0/9	0/13	0/9
	甲状腺	C細胞腺腫 [B]	0/7	0/6	0/7	1/8	0/9	0/9	1/13	1/9
	副腎	褐色細胞腫 [B]	0/8	0/6	1/7	1/8	0/9	0/9	0/13	0/9
	大脳	顆粒細胞腫 [B]	1/8	0/6	0/7	1/8	0/9	0/9	0/13	0/9
		希突起膠細胞腫 [M]	0/8	0/6	0/7	0/8	1/9	0/9	0/13	0/9
	脊髄	悪性神経鞘腫 [M]	0/8	0/6	1/7	0/8	0/9	0/9	0/13	0/9
	神経	悪性神経鞘腫 [M]	0/8	0/6	0/7	0/8	0/9	0/9	1/13	0/9
	ジンプル腺	腺腫 [B]	0/0	0/0	0/0	0/0	-/0	1/1	-/0	-/0
	胸腔	骨肉腫 [M]	-/0	1/1	-/0	-/0	-/0	-/0	-/0	-/0
腹腔	血管肉腫 [M]	1/1	-/0	-/0	0/1	-/0	-/0	-/0	-/0	

注) [B]: 良性腫瘍 [M]: 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表 2 「全ての腫瘍性病変」(つづき)(発生動物数/検査動物数)

検査時期	性別		雄				雌			
	臓器	投与群 (ppm)	0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
最終屠殺	全身性腫瘍	悪性リンパ腫 [M]	0/43	2/45	0/44	0/42	3/42	5/42	3/38	2/42
	皮膚	乳頭腫 [B]	1/43	0/30	0/27	0/42	0/42	0/15	0/12	0/42
		扁平上皮癌 [M]	0/43	0/30	2/27	1/42	0/42	0/15	0/12	0/42
		角化棘細胞腫 [B]	1/43	3/30	1/27	3/42	0/42	0/15	0/12	0/42
		基底細胞腫 [B]	0/43	1/30	0/27	0/42	0/42	0/15	0/12	0/42
		毛包上皮腫 [B]	0/43	0/30	1/27	0/42	0/42	0/15	0/12	0/42
		線維腫 [B]	2/43	2/30	1/27	0/42	0/42	0/15	0/12	1/42
		線維肉腫 [M]	0/43	1/30	1/27	0/42	0/42	0/15	0/12	0/42
		脂肪腫 [B]	1/43	0/30	1/27	0/42	0/42	0/15	0/12	0/42
		悪性神経鞘腫 [M]	0/43	0/30	1/27	0/42	0/42	0/15	0/12	0/42
		悪性線維性組織球腫 [M]	1/43	0/30	0/27	0/42	0/42	0/15	0/12	0/42
	組織球性肉腫 [M]	0/43	0/30	1/27	0/42	0/42	0/15	0/12	0/42	
	乳腺	腺腫 [B]	0/43	0/1	0/1	0/42	0/42	2/20	0/16	1/42
		腺癌 [M]	0/43	0/1	0/1	0/42	3/42	2/20	2/16	1/42
		線維腺腫 [B]	0/43	1/1	1/1	0/42	8/42	10/20	7/16	9/42
	リンパ節	血管肉腫 [M]	0/43	0/6	0/4	0/42	1/42	0/1	0/1	0/42
		リンパ管腫 [B]	0/43	0/6	0/4	0/42	0/42	0/1	0/1	1/42
	鼻腔	蝸鼻器 腺腫 [B]	0/43	-/0	-/0	1/42	0/42	-/0	-/0	0/42
	心臓	悪性神経鞘腫 [M]	1/43	0/1	-/0	1/42	0/42	-/0	-/0	0/42
	前胃	扁平上皮癌 [M]	0/43	0/45	0/44	1/42	0/42	0/42	0/38	0/42
		平滑筋肉腫 [M]	0/43	1/45	0/44	0/42	0/42	0/42	0/38	0/42
	小腸	平滑筋肉腫 [M]	0/43	-/0	-/0	0/42	0/42	1/1	-/0	0/42
	肝臓	肝細胞腺腫 [B]	0/43	0/45	1/44	0/42	0/42	1/42	1/38	0/42
	膵臓	島細胞腺腫 [B]	0/43	0/1	-/0	1/42	0/42	-/0	-/0	0/42
		島細胞癌 [M]	1/43	0/1	-/0	0/42	0/42	-/0	-/0	1/42
		腺房細胞腺腫 [B]	0/43	1/1	-/0	0/42	0/42	-/0	-/0	0/42
	精巣	間細胞腫 [B]	0/43	0/1	2/4	1/42	-	-	-	-
	包皮腺	扁平上皮癌 [M]	-/0	-/0	1/1	-/0	-	-	-	-
	卵巣	莢膜細胞腫 [B]	-	-	-	-	1/42	0/2	0/2	1/42
		顆粒膜細胞腫 [B]	-	-	-	-	0/42	0/2	0/2	1/42
		悪性顆粒膜細胞腫 [M]	-	-	-	-	0/42	0/2	0/2	1/42
		セルトリ細胞腫 [B]	-	-	-	-	0/42	0/2	0/2	1/42
		悪性顆粒細胞腫 [M]	-	-	-	-	0/42	1/2	0/2	0/42
	子宮角	腺癌 [M]	-	-	-	-	0/42	1/7	0/6	0/42
		線維腫 [B]	-	-	-	-	0/42	0/7	0/6	1/42
		子宮内膜間質ポリープ [B]	-	-	-	-	4/42	4/7	3/6	0/42
		悪性神経鞘腫 [M]	-	-	-	-	1/42	0/7	0/6	0/42
	子宮頸部	悪性神経鞘腫 [M]	-	-	-	-	1/42	-/0	-/0	0/42
	腫	顆粒細胞腫 [B]	-	-	-	-	0/42	-/0	-/0	1/42
	下垂体	前葉腺腫 [B]	10/43	4/8	3/4	↓3/42	23/42	19/24	20/23	↓13/42
		中間部腺腫 [B]	3/43	0/8	0/4	1/42	1/42	0/24	0/23	0/42

注) [B]: 良性腫瘍 [M]: 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑↓、 $p \leq 0.05$; ↓↓、 $p \leq 0.01$ (最終屠殺の 2000 及び 6000 ppm 群については、前胃及び肝臓以外の臓器は肉眼的異常を示した動物のみの検査のため、有意差検定の実施なし)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表 2 [全ての腫瘍性病変] (つづき)

(発生動物数/検査動物数)

検査時期	性別		雄				雌			
	臓器	投与群(ppm)	0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
最終屠殺	甲状腺	C細胞腺腫 [B]	4/43	0/4	0/3	3/42	4/42	0/1	0/2	2/42
		C細胞癌 [M]	1/43	1/4	0/3	0/42	0/42	0/1	0/2	0/42
		ろ胞細胞腺腫 [B]	0/43	1/4	1/3	0/42	0/42	1/1	0/2	1/42
		ろ胞細胞腺癌 [M]	0/43	0/4	2/3	1/42	1/42	0/1	1/2	0/42
	副腎	皮質腺腫 [B]	2/43	0/1	0/1	0/42	2/42	0/2	0/2	0/42
		褐色細胞腫 [B]	0/43	0/1	0/1	1/42	0/42	0/2	1/2	0/42
		悪性褐色細胞腫 [M]	0/43	1/1	0/1	0/42	0/42	0/2	0/2	0/42
		肉腫 [M]	0/43	0/1	1/1	0/42	0/42	0/2	0/2	0/42
		大脳	悪性細胞腫 [M]	1/43	-/0	-/0	1/42	0/42	-/0	1/1
	小脳	顆粒細胞腫 [B]	0/43	-/0	-/0	1/42	2/42	-/0	-/0	0/42
	ハーダー腺	腺癌 [M]	0/43	-/0	-/0	1/42	0/42	-/0	-/0	0/42
	腹腔	線維肉腫 [M]	0/4	0/2	1/2	0/1	-/0	-/0	-/0	-/0
		悪性中皮腫 [M]	1/4	0/2	1/2	1/1	-/0	-/0	-/0	-/0
		悪性神経鞘腫 [M]	1/4	0/2	0/2	0/1	-/0	-/0	-/0	-/0
	耳介	線維肉腫 [M]	-/0	-/0	-/0	-/0	-/0	-/0	1/1	-/0

注) [B]: 良性腫瘍 [M]: 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 $\uparrow\downarrow$, $p \leq 0.05$; $\uparrow\downarrow$, $p \leq 0.01$ (最終屠殺の全投与群の腹腔及び耳介並びに 2000 及び 6000 ppm 群の前胃及び肝臓以外の臓器は肉眼的異常を示した動物のみの検査のため、有意差検定の実施なし)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表 2 [全ての腫瘍性病変] (つづき)

(発生動物数/検査動物数)

検査 時期	性別		雄				雌				
	臓器	所見	投与群(ppm)				投与群(ppm)				
			0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000	
全 動 物	全身性腫瘍	悪性リンパ腫 [M]	2/51	2/51	0/51	1/50	3/51	5/51	4/51	2/51	
	皮膚	乳頭腫 [B]	1/51	0/36	0/34	1/51	0/51	0/24	0/25	0/51	
		扁平上皮癌 [M]	1/51	0/36	2/34	1/51	0/51	0/24	1/25	0/51	
		角化棘細胞腫 [B]	2/51	3/36	2/34	3/51	0/51	0/24	0/25	0/51	
		基底細胞腫 [B]	0/51	1/36	0/34	0/51	0/51	0/24	0/25	0/51	
		毛包上皮腫 [B]	0/51	0/36	1/34	0/51	0/51	0/24	0/25	0/51	
		線維腫 [B]	2/51	3/36	2/34	0/51	0/51	0/24	0/25	1/51	
		線維肉腫[M]	0/51	1/36	1/34	0/51	0/51	0/24	0/25	0/51	
		脂肪腫 [B]	1/51	0/36	2/34	0/51	0/51	0/24	0/25	0/51	
		悪性神経鞘腫 [M]	0/51	0/36	1/34	0/51	0/51	0/24	0/25	0/51	
		悪性線維性肉腫[M]	1/51	1/36	0/34	0/51	0/51	0/24	0/25	0/51	
		組織肉腫 [M]	0/51	0/36	1/34	0/51	0/51	0/24	0/25	0/51	
		乳腺	腺腫 [B]	0/51	0/7	0/8	0/50	0/51	2/29	0/29	1/51
			腺癌 [M]	0/51	0/7	0/8	0/50	5/51	2/29	2/29	1/51
			線維腫 [B]	0/51	1/7	1/8	0/50	9/51	12/29	8/29	11/51
		胸腺	胸腺腫 [B]	0/51	1/9	0/6	0/50	0/49	0/17	0/18	0/51
		リンパ節	血管腫 [B]	0/51	1/12	0/11	0/50	0/51	0/10	1/14	0/51
			血管肉腫 [M]	0/51	0/12	0/11	0/50	1/51	0/10	0/14	0/51
			リンパ管腫 [B]	0/51	0/12	0/11	0/50	0/51	0/10	0/14	1/51
		鼻腔	扁平上皮癌 [M]	0/51	0/6	0/7	1/50	0/51	0/9	0/13	2/51
			副鼻腔 腺腫 [B]	0/51	0/6	0/7	1/50	0/51	0/9	0/13	0/51
		心臓	悪性神経鞘腫 [M]	1/51	0/7	0/7	1/50	0/51	0/9	0/13	0/51
		嚙肉線	癌肉腫 [M]	0/50	1/7	0/7	0/50	0/51	0/9	0/13	0/51
		前胃	扁平上皮癌 [M]	0/51	0/51	0/51	1/50	0/51	0/51	0/51	0/51
			平滑筋肉腫 [M]	0/51	1/51	0/51	0/50	0/51	0/51	0/51	0/51
		小腸	平滑筋肉腫 [M]	0/51	6/51	7/51	0/50	0/51	1/10	0/13	0/51
		肝臓	肝細胞癌腫 [B]	0/51	0/51	1/51	0/50	0/51	1/51	1/51	0/51
		膵臓	島細胞癌腫 [B]	0/51	0/7	0/7	1/50	0/51	0/9	0/13	0/51
			島細胞癌 [M]	1/51	0/7	0/7	0/50	0/51	0/9	0/13	1/51
			腺房細胞癌腫 [B]	0/51	1/7	0/7	0/50	0/51	0/9	0/13	0/51
		精巣	間質腫 [B]	0/51	0/7	2/11	1/50	-	-	-	-
		精囊	腺癌 [M]	0/51	0/6	0/7	1/50	-	-	-	-
		包皮腺	扁平上皮癌 [M]	-/0	-/0	1/1	-/0	-	-	-	-
		卵巣	漿膜癌腫 [B]	-	-	-	-	1/51	0/11	0/15	1/51
			顆粒細胞癌腫 [B]	-	-	-	-	0/51	0/11	2/15	1/51
			悪性顆粒細胞癌腫[M]	-	-	-	-	0/51	1/11	0/15	1/51
			セルトリ細胞腫 [B]	-	-	-	-	0/51	0/11	0/15	1/51
			悪性顆粒細胞腫 [M]	-	-	-	-	0/51	1/11	0/15	0/51
		子宮角	腺癌 [M]	-	-	-	-	0/51	1/16	0/19	0/51
			線維腫 [B]	-	-	-	-	0/51	0/16	0/19	1/51
			子宮内腔肉腫ポリープ[B]	-	-	-	-	4/51	4/16	3/19	0/51
			悪性神経鞘腫 [M]	-	-	-	-	1/51	0/16	0/19	1/51

注) [B]: 良性腫瘍 [M]: 悪性腫瘍

(全動物の 2000 及び 6000 ppm 群の前胃及び肝臓以外の臓器は肉眼的異常を示した動物および死亡・切迫殺動物のみの検査のため有意差検定の実施なし)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表 2 「全ての腫瘍性病変」(つづき)

(発生動物数/検査動物数)

検査時期	性別		雄				雌			
	臓器	所見	0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
全動物	子宮頸部	腺癌 [M]	-	-	-	-	1/51	0/9	0/13	0/51
		神経鞘腫 [B]	-	-	-	-	0/51	0/9	1/13	0/51
		悪性神経鞘腫 [M]	-	-	-	-	1/51	1/9	2/13	1/51
	脾	顆粒細胞腫 [B]	-	-	-	-	0/51	0/9	0/13	1/51
	下垂体	前葉腺腫 [B]	11/51	4/14	6/11	↓4/50	31/51	26/33	30/36	↓18/51
		前葉腺癌 [M]	0/51	0/14	0/11	0/50	0/51	0/33	0/36	1/51
		中間細胞腫 [B]	3/51	0/14	1/11	1/50	1/51	0/33	0/36	0/51
	甲状腺	C細胞腫 [B]	4/50	0/10	0/10	4/50	4/51	0/10	1/15	3/51
		C細胞癌 [M]	1/50	1/10	0/10	0/50	0/51	0/10	1/15	3/51
		ろ胞細胞腫 [B]	0/50	1/10	1/10	0/50	0/51	1/10	0/15	1/51
		ろ胞細胞腺癌 [M]	0/50	0/10	2/10	1/50	1/51	0/10	1/15	0/51
	副腎	皮質腺腫 [B]	2/51	0/7	0/8	0/50	2/51	0/11	0/15	0/51
		褐色細胞腫 [B]	0/51	0/7	1/8	2/50	0/51	0/11	1/15	0/51
		悪性褐色細胞腫 [M]	0/51	1/7	0/8	0/50	0/51	0/11	0/15	0/51
		肉腫 [M]	0/51	0/7	1/8	0/50	0/51	0/11	0/15	0/51
	大脳	悪性神経鞘腫 [M]	1/51	0/6	0/7	1/50	0/51	0/9	1/14	0/51
		顆粒細胞腫 [B]	1/51	0/6	0/7	1/50	0/51	0/9	0/14	0/51
		希突起膠細胞腫 [M]	0/51	0/6	0/7	0/50	1/51	0/9	0/14	0/51
	小脳	顆粒細胞腫 [B]	0/51	0/6	0/7	1/50	2/51	0/9	0/13	0/51
	脊髄	悪性神経鞘腫 [M]	0/51	0/6	1/7	0/50	0/51	0/9	0/13	0/51
	神経	悪性神経鞘腫 [M]	0/51	0/6	0/7	0/50	0/51	0/9	1/13	0/51
	ハーダー腺	腺癌 [M]	0/51	0/6	0/7	1/50	0/51	0/9	0/13	0/51
	ジンバル腺	腺腫 [B]	-/0	-/0	-/0	-/0	-/0	1/1	-/0	-/0
	胸腔	骨肉腫 [M]	-/0	1/1	-/0	-/0	-/0	-/0	-/0	-/0
	腹腔	線維肉腫 [M]	0/5	0/2	1/2	0/2	-/0	-/0	-/0	-/0
		悪性中皮腫 [M]	1/5	0/2	1/2	1/2	-/0	-/0	-/0	-/0
		血管肉腫 [M]	1/5	0/2	0/2	0/2	-/0	-/0	-/0	-/0
		悪性神経鞘腫 [B]	1/5	0/2	0/2	0/2	-/0	-/0	-/0	-/0
	耳介	線維肉腫 [M]	-/0	-/0	-/0	-/0	-/0	-/0	1/1	-/0

注) [B]: 良性腫瘍 [M]: 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 $\uparrow\downarrow$, $p \leq 0.05$; $\uparrow\downarrow$, $p \leq 0.01$ (最終屠殺の全投与群のジンバル腺、胸腔、腹腔及び耳介並びに 2000 及び 6000 ppm 群の前胃及び肝臓以外の臓器は肉眼的異常を示した動物および死亡・切迫殺動物のみの検査のため、有意差検定の実施なし)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表 2 「全ての腫瘍性病変」(つづき)

(発生動物数/検査動物数)

検査 時期	性別		雄				雌			
	臓器	所見	0	2000	6000	20000	0	2000	6000	20000
合計	検査動物数		51	51	51	51	51	51	51	51
	腫瘍数	良性	27	15	20	20	54	47	48	41
		悪性	11	10	12	10	14	12	13	10
	腫瘍給数		38	25	32	30	68	59	61	51
	担腫瘍動物数	良性	23	11	17	18	43	33	35	30
		悪性	10	9	9	9	11	10	13	9
	担腫瘍動物数		30	18	22	24	44	36	41	34

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(4) イソチアニル原体のマウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料7-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体純度：

供試動物：ICR 系 SPF マウス (Crj:CD-1)、1 群雌雄各 68 匹 (主群 56 匹、衛星群 12 匹)

投与開始時週齢；5 週齢

投与開始時体重；雄 29.2～36.6 g、雌 22.5～28.2 g

投与期間：主群；78 週間 (雄 2004 年 11 月 22 日～2006 年 5 月 22 日、
雌 2004 年 11 月 30 日～2006 年 5 月 30 日)

衛星群；52 週間 (雄 2004 年 11 月 22 日～2005 年 11 月 21 日、
雌 2004 年 11 月 30 日～2005 年 11 月 29 日)

投与方法：検体を 0、70、700、7000 ppm の濃度で飼料に混入し、雌雄それぞれ 68 匹 (主群 56 匹、衛星群 12 匹) のマウスに 78 週間 (衛星群は 52 週間) 混餌経口投与した。投与期間中、検体を混入した飼料は投与開始前に 1 回、投与期間中は 4 週に 1 回の頻度で調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。さらに、腫瘍の触診に加え以下の項目についての詳細な臨床症状を週 1 回観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

<p>ケージ内：興奮、鎮静、異常姿勢（腹臥、横臥など）、異常行動（後ずさり、常同行動、自傷行動など）</p> <p>ハンドリング：取り扱い難さ（刺激に対する反応の変化を含む）、筋緊張の変化（亢進、低下）、振戦、眼瞼閉鎖、流涎、流涙、分泌物（鼻孔、耳孔、膈などからの分泌物）、眼球突出、体温の変化（上昇、下降）、呼吸異常音、被毛の変化（外陰部湿潤）、皮膚及び可視粘膜の変化（充血）</p> <p>ケージ外：跳躍、旋回、痙攣、歩様異常（運動協調性を含む、よろめき歩行、ひきずり歩行、後肢麻痺など）、自発運動（亢進、低下）、呼吸（促迫、緩徐）、発声、立毛、異常姿勢（腹臥、横臥など）、異常行動（後ずさり、常同行動、自傷行動など）</p>

()：説明あるいは例

試験終了時の各群の死亡動物数を下表に示す。

(死亡+切迫殺動物数/全動物数)

性	群 (投与期間)	投与群 (ppm)			
		0	70	700	7000
雄	主群 (78 週間)	24/56	21/56	24/56	25/56
	衛星群 (52 週間)	0/12	0/12	0/12	2/12
雌	主群 (78 週間)	12/56	18/56	13/56	10/56
	衛星群 (52 週間)	0/12	0/12	1/12	0/12

生命表解析を用いて検定した (主群のみについて実施)

衛星群及び主群のいずれの投与群においても、対照群と比較して検体の投与に起因するとみられる死亡率の増加は認められなかった。

統計学的に有意な発生頻度の変動が認められた臨床症状を下表に示す。

臨床症状	投与群 (ppm)							
	雄				雌			
	0	70	700	7000	0	70	700	7000
主群: [N=]:	56	56	56	56	56	56	56	56
皮膚：腐肉形成	7	5	4	↓ 1	1	1	0	0
被毛：触毛脱毛	0	3	0	1	12	7	19	↑ 22
被毛：脱毛	14	10	9	11	23	19	↑ 33	29
衛星群: [N=]:	12	12	12	12	12	12	12	12
被毛：脱毛	0	2	3	3	6	↓ 0	7	2

[N=]: 検査例数。表中の検査例数以外の数値は発生動物数

Fisher の直接確率計算法 ↑↓, $p \leq 0.05$; ↑↑, $p \leq 0.01$

雌の 7000 ppm 主群の触毛脱毛の発生頻度が高かった。当研究所における ICR マウスの

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

発がん試験における背景データ (N=258, 発生率 24%) に比しても発生頻度 (39%) は高かったが、触毛脱毛は動物間の争いに起因するものと考えられ、鼻吻部に器質的変化を起こさせるような検体投与に基づく刺激が生じた結果として発生が増加したとは考えられなかった。従って、毒性所見ではないと判断された。

その他の発生頻度の変動は投与量と関係ないか、偶発的な変化であった。

体重変化；全生存動物について、投与開始時（調製飼料の給与開始直前、0週）、投与1週から13週までは毎週1回、投与16週から76週までは4週に1回、及び投与終了時（78週時）に体重を測定した。また全動物について、測定時ごとに0週時からの群平均累積体重増加量を算出した。

群平均体重 (g) 及び群平均累積体重増加量 (g) に関して統計学的有意差がみられた群の投与週及び値を下表に示す。

(単位：g)

性別	群平均体重				群平均累積体重増加量							
	雄				雄				雌			
	主群		衛星群		主群		衛星群		主群		衛星群	
投与量 (ppm)	0	70	0	7000	0	70	700	0	7000	0	700	7000
週	1								3.8	↓3.0		
	2					6.5	↑6.5	6.8	↓5.4	2.6		↑4.1
	3			42.6	↓40.4	7.4	↑8.4	9.5	↓7.3			
	4					8.7	↑9.8	10.8	↓8.5	5.1	↑7.2	↑7.7
	8					12.8	↑14.5					
	9					13.1	↑14.9					
	10					14.1	↑16.2					
	11	46.6	↑49.3			14.5	↑17.2					
	12	47.2	↑50.0			15.1	↑17.9					
	13	47.3	↑50.4			15.2	↑18.3					
	16	48.2	↑52.0			16.1	↑19.8					
	20	49.2	↑53.1	54.2	↓49.7	17.1	↑20.9		21.1	↓16.6		
	24	50.1	↑53.4			17.9	↑21.3					
	28	51.0	↑54.7			18.8	↑22.6					
	32	51.5	↑54.9			19.5	↑22.8					
	36	52.1	↑55.2			20.0	↑23.1					

Dunnett 検定 ↑↓, p≤0.05; ↑↓, p≤0.01

7000 ppm 群では、衛星群の雄で0週時からの累積体重増加量が投与1、2、3、4及び20週時に対照群と比較して統計学的に有意な減少を示し、体重値は投与3及び20週時に有意に低い値となった。雌の衛星群では、投与2及び4週の累積体重増加量に統計学的に有意な増加が認められたが、体重値自体に有意な変化は観察されなかった。一方、主群では、雌雄ともいずれの時期の累積体重増加量ないし体重値にも統計学的に有意な変

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

動は認められなかったことから、衛星群で認められた体重の変動は、偶発所見であると考えられた。

700 ppm 群では、主群の雄の投与 2、3、4 週、衛星群の雌の投与 4 週の累積体重増加量に統計学的に有意な増加が認められたが、それらの動物の体重値自体にはいずれの時期においても統計学的に有意な変動は認められなかった。雄の衛星群及び雌の主群では、全投与期間を通じ累積体重増加量及び体重値のいずれにも統計学的に有意な変動は認められなかった。これらの変動は、投与用量と関連するものではなかったことや、主群と衛星群とで一致する変動ではなかったという点より偶発所見であることは明瞭であった。

70 ppm 群では、主群の雄の投与 8～36 週の各時点で統計学的に有意な累積体重増加量の増加が認められ、体重値は投与 11～36 週時に統計学的に有意な高値となった。衛星群の雄と主群及び衛星群の雌では、いずれの投与時期の累積体重増加量ないし体重値にも統計学的に有意な変動は認められなかった。これらの変動は投与用量と関連するものではなかったことや、主群と衛星群とで一致する変動ではなかったという点より偶発所見であると考えられた。

摂餌量；全ケージについて、投与 1 週から 13 週までは毎週 1 回、投与 16 週以降は 4 週に 1 回、連続 3 日分のケージ別摂餌量を測定した。各群の総平均摂餌量を下表に示す。

(単位：g/mouse/day)

投与群 (ppm)	雄		雌	
	主群	衛星群	主群	衛星群
0	5.0	5.5	4.4	4.6
70	5.2	5.4	4.4	4.4
700	5.2	5.3	4.5	4.8
7000	5.1	5.2	4.5	4.8

摂餌量には、検体投与に基づくと見られる変化は全く認められなかった。

検体摂取量；主群における投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

(単位：mg/kg/day)

投与群 (ppm)	雄	雌
70	6.89	6.66
700	71.5	67.2
7000	706	667

血液学的検査； 52 週間投与終了後（衛星群）及び 78 週間投与終了後（主群）の全生存動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

の後大静脈より採血し、以下の項目に関する血液学的検査を実施した。また、血液塗抹標本を作製した。

白血球数 (WBC)、白血球のディファレンシャルカウント [リンパ球 (L)、好中球 (N)、単球 (M)、好酸球 (E)、好塩基球 (B)、大型非染色球 (LUC)]

投与期間中の切迫殺動物 (衛星群及び主群) については塗抹標本を作製し、以下に示す白血球百分率を求めた。

白血球百分率 [リンパ球 (L)、桿状核好中球 (St)、分葉核好中球 (Seg)、単球 (M)、好酸球 (E)、好塩基球 (B)、その他 (UC)]

血液学的検査で投与群に認められた統計学的に有意な変動を下表に示す。

検査項目	検査時期	投与群 (ppm)					
		雄			雌		
		70	700	7000	70	700	7000
好中球数	52 週間後	118	97	↑ 219	108	142	139
	78 週間後	115	89	106	102	111	103
好酸球数	52 週間後	100	100	125	133	↑ 200	133
	78 週間後	114	100	86	100	133	117

Dunnett 検定 ↑↓, $p \leq 0.05$; ↑↑, $p \leq 0.01$

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

7000 ppm 群の雄で 52 週間後に好中球数の増加が認められたが、病理組織学的検査では好中球数の増加に関連するとみられる変化は観察されなかった。また雌には好中球数の増加が認められなかったことを考慮すると、雄で観察された好中球数の増加は偶発所見であろうと考えられた。

700 ppm 群の雌では 52 週間後に好酸球数の増加が認められたが、これは投与用量に関連する変動ではなかった。

78 週間投与後の検査では、雌雄のいずれの投与群にも白血球数及び白血球ディファレンシャルカウントの統計学的に有意な変動は認められなかった。

血液塗抹標本の鏡検では、78 週間投与後の 70 ppm 群の雌 1 例にリンパ腫細胞が観察された。また、投与途中の切迫殺動物にリンパ腫細胞あるいは骨髄系白血病細胞を有する個体が観察された。しかし、その発生数に投与用量との関連は認められなかった。

臓器重量 ; 52 週間投与終了後 (衛星群) の全生存動物及び 78 週間投与終了後 (主群) の各用

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

量群の生存動物から雌雄 10 匹ずつを剖検後、次の臓器の重量を測定し、最終体重から比体重値（相対重量）を算出した。

脳、甲状腺（上皮小体を含む）、心臓、肝臓（胆のうを含む）、腎臓（両側）、脾臓、副腎（両側）、精巣（両側）、精巣上体（両側）、卵巣（両側）、子宮

臓器重量において統計学的有意差の認められた臓器を下表に示す。

臓器	投与期間	絶対重量 /相対重量	投与群 (ppm)					
			雄			雌		
			70	700	7000	70	700	7000
肝臓	52 週間	絶対	103	103	123	96	104	111
		相対	110	105	↑ 130	90	98	100
	78 週間	絶対	108	101	100	96	107	107
		相対	110	109	110	99	105	131
甲状腺	52 週間	絶対	114	114	112	91	95	100
		相対	121	117	121	86	90	92
	78 週間	絶対	75	90	78	84	88	↓ 74
		相対	74	93	84	87	87	84
心臓	52 週間	絶対	106	102	102	100	104	105
		相対	↑ 111	102	107	94	97	97
	78 週間	絶対	111	107	105	101	99	97
		相対	112	114	↑ 114	103	97	109
脾臓	52 週間	絶対	96	92	89	↓ 78	93	↓ 79
		相対	104	96	100	↓ 72	88	↓ 72
	78 週間	絶対	77	148	82	132	97	200
		相対	78	150	88	135	100	278
	78 週間 再計算 /再検定結果	絶対	/	76	/	/	/	59
		相対	/	81	/	/	/	60

Dunnnett 検定 ↑, p≤0.05; ↓, p≤0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

7000 ppm 群では、52 週間投与後の雄の肝臓相対重量が対照群と比較して統計学的に有意に高かった。この肝臓重量の増加は、3 カ月間亜急性毒性試験においても 7000 ppm 群の雌雄と 1000 ppm 群の雌に肝臓重量の増加が生じていたことを考慮すると、被験物質の投与に起因する変化であるとみなされた。しかし、肝臓重量の増加に関連する病理所見は認められていないこと、また、52 週間投与後のみに観察された一過性の変化であることから、この変化に毒性学的意義はないものと考えられた。

また、78 週後の 7000 ppm 群の雌に 2 例、700 ppm 群の雄に 1 例、異常に高い脾臓重量値が認められ、それらの脾臓には高重量値の原因となった病理学的変化が観察された。しかし、観察された病理学的変化に統計学的に有意な発生頻度の増加はなく、投与との関連はないものと考えられたため、異常に高い重量値を除外して平均値の算出及び有意差検定を再度実施した結果、異常な高値を除外した場合及び除外しない場合いずれにお

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

いても統計学的有意差は認められなかった。

認められたその他の変動は統計学的に有意ではあっても明瞭な投与用量との関連性がないか、片側の性のみに生じた一時期の変化であり、いずれも偶発性に生じたとみなされるものであった。

肉眼的病理検査；全動物について剖検を実施し、肉眼的異常を記録した。

下表に、肉眼的病理検査において統計学的に有意な発生頻度の変動がみられた肉眼所見を示す。

(発生动物数/検査動物数)

検査時期	性別		雄				雌			
	臓器	所見\投与群(ppm)	0	70	700	7000	0	70	700	7000
52週 (衛星群)	皮膚	脱毛	0/12	0/12	1/12	1/10	6/12	↓ 0/12	7/11	↓ 0/12
死亡・ 切迫殺 (主群)	肝臓	腫瘍	3/24	4/21	↑ 9/24	↑ 10/25	0/12	1/18	2/13	0/10
	外部所見	外陰部被毛汚れ	8/24	11/21	7/24	14/25	6/12	7/18	↓ 1/13	1/10
	脾臓	腫大	3/24	↑ 8/21	5/24	5/25	6/12	10/18	6/13	6/10
	腎臓	退色	0/24	↑ 5/21	4/24	3/25	1/12	3/18	5/13	0/10
	膀胱	尿にて膨満	19/24	14/21	19/24	↓ 11/25	2/12	3/18	0/13	0/10
最終 屠殺 (主群)	外部所見	触毛脱毛	0/32	0/35	0/32	0/31	6/44	4/38	10/43	↑ 17/46
	皮膚	脱毛	9/32	6/35	↓ 2/32	4/31	14/44	13/38	↑ 23/43	20/46
	腎臓	のう胞	3/32	↑ 10/35	2/32	5/31	4/44	5/38	2/43	4/46
全動物 (主群)	肝臓	腫瘍	14/56	17/56	19/56	↑ 24/56	1/56	4/56	6/56	5/56
	外部所見	触毛脱毛	0/56	1/56	0/56	1/56	8/56	7/56	14/56	↑ 22/56
		外陰部被毛汚れ	14/56	16/56	11/56	18/56	7/56	8/56	↓ 1/56	↓ 1/56
	皮膚	脱毛	12/56	6/56	7/56	5/56	18/56	18/56	↑ 28/56	25/56
		腫瘍	2/56	2/56	0/56	7/56	10/56	↓ 2/56	7/56	8/56
	腎臓	退色	0/56	↑ 5/56	4/56	3/56	1/56	3/56	5/56	0/56
		のう胞	4/56	↑ 13/56	4/56	6/56	5/56	6/56	2/56	4/56
膀胱	尿にて膨満	22/56	16/56	19/56	↓ 12/56	2/56	3/56	0/56	0/56	

Fisherの直接確率計算法 ↑↓, p<0.05; ↑↑, p<0.01

雄では7000 ppm群で、主に死亡・切迫殺動物での発生増加に起因する肝臓腫瘍の総発生頻度(全動物)の統計学的に有意な増加が観察された。また700 ppm群においても、総発生頻度には統計学的に有意な増加はなかったが、死亡・切迫殺動物では肝臓腫瘍の発生頻度が有意に高かった。しかし、病理組織学的検査の結果、肝細胞由来腫瘍及びその前がん病変を含め、肝臓の腫瘍性および非腫瘍性病変に発生頻度の増加はなかった。雌では7000 ppm群の触毛脱毛の総発生頻度が増加した。この増加は主に78週間投与後

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

の剖検動物（最終屠殺）での増加に起因するものであった。

その他の肉眼病変の発生頻度にも統計学的に有意な変動が認められたが、それらの変動は投与用量との関連がないか、偶発的なものであった。

病理組織学的検査；次に示す動物／臓器・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

- (1) 0 ppm および 7000 ppm 群の全動物から採取した次表に示す臓器・組織
- (2) 70 ppm および 700 ppm 群の死亡・切迫殺動物から採取した次表に示す臓器・組織
- (3) 70 ppm および 700 ppm 群の計画殺動物から採取した肉眼的異常部位

脳（大脳、小脳、橋及び延髄）、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、坐骨神経（片側）、下垂体、胸腺、甲状腺（両側）、上皮小体（両側）、副腎（両側）、脾臓、骨及び骨髓（胸骨及び片側大腿骨）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺（顎下腺及び舌下腺）、食道、胃（前胃及び腺胃）、肝臓、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺（気管支を含む）、腎臓（両側）、膀胱、精巢（両側）、精巢上体（両側）、前立腺、精のう（両側）、凝固腺（両側）、卵巣（両側）、子宮（角部及び頸部）、膺、眼球（網膜及び視神経を含む、両側）、ハーダー腺（両側）、下腿三頭筋（片側）、膝関節（片側）、皮膚（腰背部）、乳腺（腹部の相当部）、肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

病理組織学的検査で、発生頻度に統計学的に有意差が認められた非腫瘍性病変を表 1 に示す。

認められた統計学的に有意な非腫瘍性病変発生頻度の変動は、いずれも偶発的に対照群よりも発生が少なかったために生じたとみなされるものであった。

[腫瘍性病変]

病理組織学的検査で認められた全ての腫瘍性病変を表 2 に示す。

主群の死亡・切迫殺動物における肺腺腫の発生頻度において、雄の 700 ppm 群では統計学的に有意な増加が、雌の 7000 ppm 群では統計学的に有意な減少が観察されたが、700 ppm 群の変動は投与用量との関連が無く、7000 ppm 群の変動は偶発的に対照群よりも発生が少なかったために生じたとみなされるものであった。

剖検では主群の 7000 ppm 群の雄で肝臓腫瘍の発生増加、700 ppm 群の雄に同病変の発生増加傾向が認められた。そのため、肉眼的な肝臓腫瘍に主に対応する肝細胞腺腫及び肝細胞癌のそれぞれの発生頻度、肝細胞由来腫瘍の発生頻度（肝細胞腺腫ないし肝細胞

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

癌を少なくとも1つ保有する動物の数)を抽出して次表に示す。

肝細胞に由来する腫瘍性病変の発生頻度

(発生動物数/検査動物数)

検査時期	性別		雄				雌			
	臓器	所見、投与群(ppm)	0	70	700	7000	0	70	700	7000
52週 (衛星群)	肝臓	肝細胞腺腫	4/12	4/6	1/4	3/10	0/12	1/1	-/0	0/12
		肝細胞癌	0/12	0/6	0/4	0/10	0/12	0/1	-/0	0/12
		肝細胞由来腫瘍	4/12	4/6	1/4	3/10	0/12	1/1	-/0	0/12
死亡・ 切迫殺 (主群)	肝臓	肝細胞腺腫	4/24	2/21	8/24	8/25	0/12	0/18	2/13	0/10
		肝細胞癌	0/24	1/21	3/24	1/25	0/12	1/18	0/13	0/10
		肝細胞由来腫瘍	4/24	2/21	9/24	8/25	0/12	1/18	2/13	0/10
最終 屠殺 (主群)	肝臓	肝細胞腺腫	12/32	11/17	10/13	16/31	1/44	2/7	1/5	4/46
		肝細胞癌	1/32	1/17	2/13	0/31	0/44	0/7	0/5	1/46
		肝細胞由来腫瘍	12/32	11/17	10/13	16/31	1/44	2/7	1/5	5/46
全動物 (主群)	肝臓	肝細胞腺腫	16/56	13/38	18/37	24/56	1/56	2/25	3/18	4/56
		肝細胞癌	1/56	2/38	5/37	1/56	0/56	1/25	0/18	1/56
		肝細胞由来腫瘍	16/56	13/38	19/37	24/56	1/56	3/25	3/18	5/56

Fisherの直接確率計算法 ↑↓, p<0.05; ↑↑, p<0.01 (52週、最終屠殺、全動物のそれぞれ70及び700 ppm群については、全動物に関する組織学的検査を実施していないため、有意差検定の実施なし)

肉眼的な肝臓腫瘍の発生頻度に統計学的に有意な増加が認められた群においても、肝細胞由来腫瘍を含む肝臓の腫瘍性病変の発生頻度に統計学的に有意な増加は認められなかった。また、肝細胞由来の前がん病変等の非腫瘍性病変の発生頻度にも増加は認められなかった。

以上の結果から、本検体のICR系マウスに対する18カ月間(78週間)の飼料混入投与による発がん性試験において、雌雄のいずれの投与群においても毒性学的に意義のある所見は観察されず、無毒性量(NOEL)は雌雄とも7000 ppm(雄:706 mg/kg/day;雌:667 mg/kg/day)であると判断される。

また、雌雄マウスに対して7000 ppmまでの用量で混餌経口投与を行なっても本検体は催腫瘍性を示さないと結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1 [統計学的に有意差のみられた非腫瘍性病変]

(発生動物数/検査動物数)

検査時期	性別		雄				雌			
	臓器	投与群 (ppm)	0	70	700	7000	0	70	700	7000
52週 (衛星群)	膝 関	骨関節症	4/12	-/0	-/0	4/10	0/12	-/0	-/0	2/12
	肺	組織球肺胞内集簇	4/12	0/2	0/2	0/10	1/12	-/0	0/1	2/12
	膀胱	腔拡張	0/12	2/2	-/0	0/10	0/12	-/0	-/0	0/12
	凝固	分泌物うっ滞	0/12	0/1	-/0	1/10	-	-	-	-
死亡・ 切迫殺 (主群)	膝 関	骨関節症	8/24	13/21	10/24	8/25	4/12	4/18	4/13	1/10
	肺	組織球肺胞内集簇	2/24	2/21	3/24	1/25	2/12	2/18	1/13	1/10
	膀胱	腔拡張	19/24	15/21	18/24	↓ 13/25	2/12	3/18	0/13	0/10
	凝固	分泌物うっ滞	6/24	5/21	↓ 1/24	5/25	-	-	-	-
最終 屠殺 (主群)	膝 関	骨関節症	25/32	-/0	-/0	↓ 16/31	18/44	-/0	-/0	12/46
	肺	組織球肺胞内集簇	5/32	0/14	0/5	↓ 0/31	6/44	0/7	0/8	2/46
	膀胱	腔拡張	3/32	3/3	0/1	2/31	0/43	0/1	-/0	0/46
	凝固	分泌物うっ滞	14/32	11/12	11/12	14/31	-	-	-	-
全動物 (主群)	膝 関	骨関節症	33/56	13/21	10/24	24/56	22/56	4/18	4/13	13/56
	肺	組織球肺胞内集簇	7/56	2/35	3/29	↓ 1/56	8/56	2/25	1/21	3/56
	膀胱	腔拡張	22/56	18/24	18/25	15/56	2/55	3/19	0/13	0/56
	凝固	分泌物うっ滞	20/56	16/33	12/36	19/56	-	-	-	-

Fisherの直接確率計算法 ↑↓, p<0.05; 卍↓, p<0.01 (52週、最終屠殺、全動物のそれぞれ70及び700 ppm群については、全動物に関する組織学的検査を実施していないため、有意差検定の実施なし)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表 2 [全ての腫瘍性病変]

(発生動物数/検査動物数)

検査時期	性別		雄				雌			
	臓器	所見 投与群 (ppm)	0	70	700	7000	0	70	700	7000
52週 /衛 星群	皮膚	悪性神経鞘腫 [M]	0/12	0/4	0/1	0/10	1/12	0/1	0/7	0/12
	骨髄	血管肉腫 [M]	1/12	-/0	-/0	0/10	0/12	-/0	-/0	0/12
	肺	腺腫 [B]	0/12	2/2	2/2	2/10	3/12	-/0	0/1	3/12
	肝臓	肝細胞腺腫 [B]	4/12	4/6	1/4	3/10	0/12	1/1	-/0	0/12
		血管腫 [B]	1/12	0/6	0/4	0/10	0/12	0/1	-/0	0/12
精巣	間細胞腫 [B]	0/12	-/0	0/1	1/10	-	-	-	-	
死亡・ 切迫殺/ 主群	全身性 腫瘍	悪性リンパ腫 [M]	2/24	5/21	1/24	5/25	3/12	8/18	4/13	2/10
		組織球性肉腫 [M]	0/24	0/21	1/24	1/25	0/12	1/18	0/13	0/10
		骨髄性白血病 [M]	1/24	0/21	0/24	0/25	0/12	0/18	0/13	1/10
	皮膚	血管肉腫 [M]	0/24	0/21	0/24	1/25	0/12	0/18	1/13	0/10
		悪性神経鞘腫 [M]	0/24	0/21	0/24	0/25	0/12	0/18	0/13	1/10
		悪性線維性組織球腫 [M]	0/24	0/21	0/24	0/25	0/12	0/18	0/13	1/10
	乳腺	腺癌 [M]	0/24	0/21	0/24	0/25	2/12	0/18	2/13	1/10
	骨	骨腫 [B]	0/24	0/21	0/24	0/25	0/12	1/18	0/13	0/10
		骨肉腫 [M]	0/24	0/21	0/24	0/25	1/12	0/18	0/13	0/10
	脾臓	血管肉腫 [M]	0/24	1/21	0/24	0/25	0/12	0/18	0/13	0/10
	肺	腺腫 [B]	1/24	4/21	↑6/24	3/25	5/12	2/18	4/13	↓0/10
		腺癌 [M]	4/24	4/21	1/24	3/25	1/12	1/18	0/13	2/10
	小腸	平滑筋肉腫 [M]	0/24	0/21	0/24	0/25	1/12	0/18	0/13	0/10
	大腸	腺癌 [M]	1/24	0/21	0/24	0/25	0/12	0/18	0/13	0/10
	肝臓	肝細胞腺腫 [B]	4/24	2/21	8/24	8/25	0/12	0/18	2/13	0/10
		肝細胞癌 [M]	0/24	1/21	3/24	1/25	0/12	1/18	0/13	0/10
		血管肉腫 [M]	0/24	1/21	0/24	2/25	0/12	0/18	0/13	0/10
	脾臓	島細胞腺腫 [B]	0/24	0/21	0/24	0/25	0/12	0/18	0/13	1/10
	腎臓	悪性間葉腫 [M]	1/24	0/21	0/24	0/25	0/12	0/18	0/13	0/10
	膀胱	移行上皮乳頭腫 [B]	0/24	0/21	0/24	1/25	0/12	0/18	0/13	0/10
	精巣	間細胞腫 [B]	0/24	1/21	0/24	0/25	-	-	-	-
	甲状腺	ろ胞細胞腺腫 [B]	0/24	0/21	1/24	0/25	0/12	0/18	0/13	0/10
	卵巢	嚢胞状腺腫 [B]	-	-	-	-	0/12	1/18	0/13	0/10
		平滑筋腫 [B]	-	-	-	-	1/12	0/18	0/13	0/10
	子宮角	子宮内膜間質ポリープ [B]	-	-	-	-	1/12	1/18	1/13	0/10
		子宮頸部	子宮内膜間質ポリープ [B]	-	-	-	-	1/12	0/18	0/13
	膈	平滑筋肉腫 [M]	-	-	-	-	1/12	0/18	0/13	0/10
	下垂体	前葉腺腫 [B]	0/24	0/21	0/24	0/25	1/12	0/18	0/13	0/10
	ハタゲ腺	腺腫 [B]	2/24	0/21	3/24	1/25	0/12	0/18	1/13	0/10
	腹腔	血管肉腫 [M]	-/0	-/0	0/1	-/0	1/3	-/0	0/1	1/2
悪性血管周皮腫 [M]		-/0	-/0	0/1	-/0	0/3	-/0	1/1	0/2	

注) [B]: 良性腫瘍 [M]: 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑↓, $p \leq 0.05$; ↕, $p \leq 0.01$ (52週、最終屠殺、全動物のそれぞれ70及び700 ppm群については、全動物に関する組織学的検査を実施していないため、有意差検定の実施なし)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表 2 [全ての腫瘍性病変] (つづき)

(発生動物数/検査動物数)

検査時期	性別		雄				雌			
	臓器	投与群 (ppm)	0	70	700	7000	0	70	700	7000
最終屠殺 / 主群	全身性腫瘍	悪性リンパ腫 [M]	0/32	1/35	1/32	0/31	5/44	3/38	2/43	7/46
	皮膚	乳頭腫 [B]	0/32	0/12	0/5	1/31	1/44	0/14	0/26	0/46
		線維腫 [B]	1/32	0/12	0/5	0/31	0/44	0/14	0/26	0/46
		悪性神経鞘腫 [M]	1/32	0/12	0/5	0/31	0/44	0/14	0/26	0/46
		扁平上皮癌 [M]	0/32	0/12	0/5	0/31	0/44	0/14	1/26	0/46
		線維肉腫 [M]	0/32	0/12	0/5	0/31	0/44	0/14	0/26	1/46
		悪性線維性組織球腫 [M]	0/32	0/12	0/5	0/31	0/44	2/14	0/26	1/46
	乳腺	腺癌 [M]	0/32	-/0	-/0	0/31	2/44	-/0	1/1	1/46
	脾臓	血管腫 [B]	0/32	0/3	0/3	0/31	0/44	0/8	0/7	1/46
		血管肉腫 [M]	0/32	0/3	2/3	0/31	0/44	0/8	1/7	0/46
	骨	骨腫 [B]	0/32	-/0	1/1	0/31	0/44	-/0	-/0	1/46
	肺	腺腫 [B]	5/32	6/14	3/5	7/31	5/44	3/7	6/8	6/46
		腺癌 [M]	5/32	6/14	2/5	4/31	4/44	4/7	3/8	7/46
	前胃	乳頭腫 [B]	1/32	-/0	-/0	0/31	1/44	-/0	-/0	0/46
	大腸	腺癌 [M]	1/32	-/0	-/0	0/31	0/44	-/0	-/0	0/46
	肝臓	肝細胞腺腫 [B]	12/32	11/17	10/13	16/31	1/44	2/7	1/5	4/46
		肝細胞癌 [M]	1/32	1/17	2/13	0/31	0/44	0/7	0/5	1/46
		血管腫 [B]	1/32	0/17	0/13	0/31	0/44	0/7	0/5	0/46
		血管肉腫 [M]	0/32	1/17	2/13	0/31	1/44	1/7	2/5	0/46
	膵臓	島細胞腺腫 [B]	0/32	0/1	-/0	1/31	1/44	-/0	-/0	0/46
	腎臓	腺腫 [B]	0/32	1/16	1/5	0/31	0/44	0/6	0/2	0/46
	精巣上体	間細胞腫 [B]	0/32	0/2	0/1	1/31	-	-	-	-
	精のう	腺腫 [B]	0/32	0/13	1/13	0/31	-	-	-	-
	膀胱	平滑筋肉腫 [M]	0/32	0/3	0/1	0/31	0/43	1/1	-/0	0/46
		間葉腫 [B]	0/32	0/3	0/1	0/31	1/43	0/1	-/0	0/46
	卵巣	セルトリ細胞腫 [B]	-	-	-	-	1/44	0/21	0/22	0/46
		血管腫 [B]	-	-	-	-	0/44	0/21	1/22	0/46
	子宮角	平滑筋腫 [B]	-	-	-	-	1/44	0/6	0/12	0/46
		子宮内膜間質ポリープ [B]	-	-	-	-	4/44	0/6	0/12	2/46
		血管腫 [B]	-	-	-	-	0/44	0/6	0/12	1/46
		血管肉腫 [M]	-	-	-	-	1/44	0/6	0/12	0/46
		組織球性肉腫 [M]	-	-	-	-	0/44	0/6	0/12	1/46
子宮頸部	組織球性肉腫 [M]	-	-	-	-	0/44	1/2	0/1	0/46	
下垂体	前葉腺腫 [B]	0/32	-/0	-/0	0/31	4/44	-/0	-/0	2/46	
	中間部腺腫 [B]	0/32	-/0	-/0	0/31	0/44	-/0	-/0	1/46	
甲状腺	ろ胞細胞腺腫 [B]	1/32	-/0	-/0	0/31	0/44	1/1	-/0	0/46	
副腎	皮質腺腫 [B]	0/32	-/0	-/0	1/31	0/44	-/0	-/0	0/46	
	被膜下細胞腺腫 [B]	0/32	-/0	-/0	0/31	1/44	-/0	-/0	1/46	
大脳	髄膜腫 [B]	0/32	-/0	-/0	0/31	1/44	-/0	-/0	0/46	
ハゲ-腺	腺腫 [B]	4/32	-/0	1/1	1/31	1/44	1/1	-/0	4/46	

注) [B]: 良性腫瘍 [M]: 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑↓, p<0.05; ↑↑, p<0.01 (52 週、最終屠殺、全動物のそれぞれ 70 及び 700 ppm 群については、全動物に関する組織学的検査を実施していないため、有意差検定の実施なし)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表 2 [全ての腫瘍性病変] (つづき)

(発生動物数/検査動物数)

検査時期	性別		雄				雌			
	臓器	投与群 (ppm)	0	70	700	7000	0	70	700	7000
全動物/主群	全身性腫瘍	悪性リンパ腫 [M]	2/56	6/56	2/56	5/56	8/56	11/56	6/56	9/56
		組織球性肉腫 [M]	0/56	0/56	1/56	1/56	0/56	1/56	0/56	0/56
		骨髄性白血病 [M]	1/56	0/56	0/56	0/56	0/56	0/56	0/56	1/56
	皮膚	乳頭腫 [B]	0/56	0/33	0/29	1/56	1/56	0/32	0/39	0/56
		線維腫 [B]	1/56	0/33	0/29	0/56	0/56	0/32	0/39	0/56
		扁平上皮癌 [M]	0/56	0/33	0/29	0/56	0/56	0/32	1/39	0/56
		線維肉腫 [M]	0/56	0/33	0/29	0/56	0/56	0/32	0/39	1/56
		血管肉腫 [M]	0/56	0/33	0/29	1/56	0/56	0/32	1/39	0/56
		悪性神経鞘腫 [M]	1/56	0/33	0/29	0/56	0/56	0/32	0/39	1/38
		悪性線維性組織球腫 [M]	0/56	0/33	0/29	0/56	0/56	2/32	0/39	2/56
		乳腺	腺癌 [M]	0/56	0/21	0/24	0/56	4/56	0/18	3/14
	脾臓	血管腫 [B]	0/56	0/24	0/27	0/56	0/56	0/26	0/20	1/56
		血管肉腫 [M]	0/56	1/24	2/27	0/56	0/56	0/26	1/20	0/56
	骨	骨腫 [B]	0/56	0/21	1/25	0/56	0/56	1/18	0/13	1/56
		骨肉腫 [M]	0/56	0/21	0/24	0/56	1/56	0/18	0/13	0/56
	肺	腺腫 [B]	6/56	10/35	9/29	10/56	10/56	5/25	10/21	6/56
		腺癌 [M]	9/56	10/35	3/29	7/56	5/56	5/25	3/21	9/56
	前胃	乳頭腫 [B]	1/56	0/21	0/21	0/56	1/56	0/18	0/13	0/56
	小腸	平滑筋肉腫 [M]	0/56	0/21	0/24	0/56	1/56	0/20	0/13	0/56
	大腸	腺癌 [M]	2/56	0/21	0/24	0/56	0/56	0/18	0/13	0/56
	肝臓	肝細胞腺腫 [B]	16/56	13/38	18/37	24/56	1/56	2/25	3/18	4/56
		肝細胞癌 [M]	1/56	2/38	5/37	1/56	0/56	1/25	0/18	1/56
		血管腫 [B]	1/56	0/38	0/37	0/56	0/56	0/25	0/18	0/56
		血管肉腫 [M]	0/56	2/38	2/37	2/56	1/56	1/25	2/18	0/56
	脾臓	島細胞腺腫 [B]	0/56	0/22	0/24	1/56	1/56	0/18	0/13	1/56
	腎臓	腺腫 [B]	0/56	1/37	1/29	0/56	0/56	0/24	0/15	0/56
		悪性間葉腫 [M]	1/56	0/37	0/29	0/56	0/56	0/24	0/15	0/56
	膀胱	平滑筋肉腫 [M]	0/56	0/24	0/25	0/56	0/55	1/19	0/13	0/56
		移行上皮乳頭腫 [B]	0/56	0/24	0/25	1/56	0/55	0/19	0/13	0/56
		間葉腫 [B]	0/56	0/24	0/25	0/56	1/55	0/19	0/13	0/56
	精巣	間細胞腫 [B]	0/56	1/25	0/26	0/56	-	-	-	-
	精巣上体	間細胞腫 [B]	0/56	0/23	0/25	1/56	-	-	-	-
	精のう	腺腫 [B]	0/56	0/34	1/37	0/56	-	-	-	-
	卵巣	嚢胞状腺腫 [B]	-	-	-	-	0/56	1/39	0/35	0/56
		セルトリ細胞腫 [B]	-	-	-	-	1/56	0/39	0/35	0/56
		血管腫 [B]	-	-	-	-	0/56	0/39	1/35	0/56
	子宮角	平滑筋腫 [B]	-	-	-	-	2/56	0/24	0/25	0/56
		子宮内膜間質ポリープ [B]	-	-	-	-	5/56	1/24	1/25	2/56
		血管腫 [B]	-	-	-	-	0/56	0/24	0/25	1/56
		血管肉腫 [M]	-	-	-	-	1/56	0/24	0/25	0/56
組織球性肉腫 [M]		-	-	-	-	0/56	0/24	0/25	1/56	

注) [B]: 良性腫瘍 [M]: 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑↓, $p \leq 0.05$; 介↓, $p \leq 0.01$ (52 週、最終屠殺、全動物のそれぞれ 70 及び 700 ppm 群については、全動物に関する組織学的検査を実施していないため、有意差検定の実施なし)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表 2 [全ての腫瘍性病変] (つづき)

(発生動物数/検査動物数)

検査時期	性別		雄				雌			
	臓器	投与群 (ppm)	0	70	700	7000	0	70	700	7000
全動物 /主群	子宮頸部	子宮内膜間質ポリープ [B]	-	-	-	-	1/56	0/20	0/14	2/56
		組織球性肉腫 [M]	-	-	-	-	0/56	1/20	0/14	0/56
	膣	平滑筋肉腫 [M]	-	-	-	-	1/56	0/18	0/13	0/56
	下垂体	前葉腺腫 [B]	0/56	0/21	0/24	0/56	5/56	0/18	0/13	2/56
		中間部腺腫 [B]	0/56	0/21	0/24	0/56	0/56	0/18	0/13	1/56
	甲状腺	ろ胞細胞腺腫 [B]	1/56	0/21	1/24	0/56	0/56	1/19	0/13	0/56
	副腎	皮質腺腫 [B]	0/56	0/21	0/24	1/56	0/56	0/18	0/13	0/56
		被膜下細胞腺腫 [B]	0/56	0/21	0/24	0/56	1/56	0/18	0/13	1/56
	大脳	髄膜腫 [B]	0/56	0/21	0/24	0/56	1/56	0/18	0/13	0/56
	ハタゲ腺	腺腫 [B]	6/56	0/21	4/25	2/56	1/56	1/19	1/13	4/56
	腹腔	血管肉腫 [M]	-/0	-/0	0/1	-/0	1/4	0/1	0/1	1/2
		悪性血管周皮腫 [M]	-/0	-/0	0/1	-/0	0/4	0/1	1/1	0/2
	衛星群合計	検査動物数		12	12	12	10	12	12	11
腫瘍数		良性	5	6	3	6	3	1	0	3
		悪性	1	0	0	0	1	0	0	0
腫瘍総数		6	6	3	6	4	1	0	3	
担腫瘍動物数		良性	5	5	3	4	3	1	0	3
		悪性	1	0	0	0	1	0	0	0
担腫瘍動物数		6	5	3	4	4	1	0	3	
主群合計	検査動物数		56	56	56	56	56	56	56	56
	腫瘍数	良性	32	25	35	41	32	12	16	26
		悪性	17	21	15	17	23	23	18	28
	腫瘍総数		49	46	50	58	55	35	34	54
	担腫瘍動物数	良性	27	21	26	33	26	10	15	18
		悪性	15	19	13	15	21	20	17	21
担腫瘍動物数		35	35	33	41	38	27	29	31	

注) [B]: 良性腫瘍

[M]: 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 \uparrow , $p \leq 0.05$; $\uparrow\downarrow$, $p \leq 0.01$ (52週、最終屠殺、全動物のそれぞれ70及び700 ppm群については、全動物に関する組織学的検査を実施していないため、有意差検定の実施なし)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

8. 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性

(1) イソチアニル原体のラットを用いた繁殖毒性試験

(資料8-1)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2007年

検体純度：

試験動物：SPF Wistar Hannover ラット (BrlHan:WIST@Jcl[GALAS])、1群当り雌雄各24匹

投与開始時週齢 5週齢 (P世代)、3週齢 (F1世代)

投与開始時体重 P世代 雄：146～168 g、雌：110～125 g

試験期間：2005年 6月 7日 P世代投与開始

2006年10月11日 病理組織学的検査終了

投与期間：P世代；投与開始からF1児離乳後の剖検までの約18週間

F1世代；離乳時からF2児離乳後の剖検までの約18週間

投与方法：検体を0、50、1000および10000 ppmの濃度で混合した飼料を自由に摂取させた。なお、対照群の動物には基礎飼料のみを同様に摂取させた。

[投与量設定根拠]

交配・哺育児数調整・選抜および観察・検査項目：概要を表1にまとめる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1. 試験の概要

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	育成 (10週間)	雌雄1対1で交配。交尾成立は膣栓又は膣垢中の精子の存在により確認(妊娠0日)。 哺乳4日に同腹児数を雄4匹雌4匹に調整(不可能なら雌雄計8匹)	毎日一般状態および死亡の有無確認。 体重、摂餌量を週1回測定。 交配21日前から発情周期を観察。 交配状況の観察。 妊娠0、7、14、20日に母動物の体重および摂餌量測定。毎日妊娠状態および分娩の有無確認。 出産状況の観察(分娩終了日を哺育0日)。 F1新生児の数、生死、性別、外表異常の有無を検査。 その後は毎日哺育児の一般状態および死亡の有無確認。哺育0、4、7、14、21日に哺育児体重測定。哺育4日に間引き児の剖検。 母動物の体重および摂餌量を哺育0、7、14、21日に測定。 継代用以外のF1離乳児を屠殺し、剖検、臓器重量測定。対照群と高用量群のF1離乳児について、胸腺の病理組織学的検査。 P親動物を剖検し臓器重量測定、病理組織学的検査。雄親動物の精子検査。
	交配 (最長で3週間)		
	妊娠 (3週間)		
	出産 -----		
	哺育 (3週間)		
F1	離乳 -----	継代用の各群雌雄24匹ずつを無作為に選抜(原則各腹から雌雄各1匹又は2匹)。	継代用以外のF1離乳児を屠殺し、剖検、臓器重量測定。対照群と高用量群のF1離乳児について、胸腺の病理組織学的検査。 P親動物を剖検し臓器重量測定、病理組織学的検査。雄親動物の精子検査。
	育成 (10週間)	(P世代に準ずるが兄妹交配を避けた)	F1親動物の観察・検査はP世代に準ずるが、その他に膣開口および陰茎包皮分離を観察。 (P世代に準ずる) (P世代に準ずる) (P世代に準ずる)
	交配 (最長で3週間)		
	妊娠 (3週間)		
	出産 -----		
哺育 (3週間)			
F2	離乳 -----	(P世代に準ずる)	F1親動物とF2離乳児の観察・検査をP世代に準じて実施すると共に、対照群と高用量群のF1雌親動物について卵巣における原始卵胞数を測定。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

死亡および一般症状；試験期間中、親動物および児動物の一般状態および死亡の有無を毎日観察した。さらに親動物については週1回、体重測定日に動物を手にとって詳細に観察した。予後不良と判断された動物は、速やかに剖検した。

交配および妊娠の確認；交配に際しては雌の発情周期を3週間以上膣垢像で確かめ、同一投与群内の雌雄を交尾成立まで1対1で同居させた（最大3週間）。交尾を確認した日を妊娠0日とした。

繁殖能力に関する指標；育成、交配、妊娠および哺育の各期間と剖検時の観察に基づき、次の指標を算出した。

性成熟 = 雄の陰茎包皮分離と雌の腔開口の日齢および体重（F1親動物について）

発情周期 = 交配前の3週間発情周期を観察し、平均日数を算出

雄の交尾率 (%) = (交尾を認めた雄数/交配に用いた雄数) × 100

雌の交尾率 (%) = (交尾を認めた雌数/交配に用いた雌数) × 100

交尾成立までの期間 = 雌雄を同居後、交尾が確認されるまでの日数

受胎率 (%) = (妊娠雌数/交尾を認めた雌数) × 100

出産率 (%) = (正常出産雌数/妊娠雌数) × 100

妊娠期間 = 交尾確認日（妊娠0日）から分娩完了日（哺育0日）までの日数

着床数 = 剖検時に肉眼的に数えた子宮内の着床痕数

産児数 = 哺育0日における生存児と死亡児の合計

性比 = 総雄産児数/総産児数

哺育0日の生存率 (%) = (哺育0日の生存児数/産児数) × 100

哺育4日の生存率 (%) = (哺育4日の生存児数/哺育0日の生存児数) × 100

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

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

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

精子検査 = 精巣と体尾部精子の運動性、数および形態と精巣の精子頭数

体重；雄については週1回、雌については、交配前は週1回、繁殖期間中は妊娠0、7、14、20日および哺育0、7、14、21日に測定した。児動物については哺育0、4、7、14および21日に測定した。

体重増加量；雄については各測定体重と検体投与開始時体重の差として増加量を求めた。雌については、交配前期間（育成期間）、妊娠期間および哺育期間の各測定体重とそれぞれの期間開始時体重（投与開始時、妊娠0日および哺育0日の体重）の差として増加量を求めた。また、全検体投与期間（雄；18週間、雌；最長約20週間）を通じた体重増加量（最終屠殺時の体重から投与開始時の体重を減じた値）も求めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

摂餌量；交配期間を除く体重測定日に各ケージの給餌量と残量を測定し、1週間ごとの総飼料消費量と給餌日数から各動物の1日当りの平均摂餌量を算出した。

検体摂取量；平均体重と平均摂餌量に基づき下記の式から雌雄別に検体摂取量を算出した。

$$\text{検体摂取量 (mg/kg/日)} = \frac{\text{群平均摂餌量 (g/ラット/日)} \times \text{投与用量 (ppm)}}{\text{群平均体重 (g)}}$$

病理学的検査；

肉眼的所見；親動物は児動物の離乳後に安楽死させて剖検した。雌親動物全例の子宮について着床痕数を数えた。試験途中で安楽死させた親動物と児動物（哺育4日に選抜されなかった新生児、F1親動物に選抜されなかったF1離乳児およびすべてのF2離乳児）についても、病理学的検査を実施した。

臓器重量；親動物の脳、下垂体、甲状腺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、卵巣、子宮（頸部と卵管を含む）、精巣、精巣上体、精囊（凝固腺とともに分泌物を含む）および前立腺（腹側葉）の重量を測定した。離乳児については、各群各腹の雌雄1匹ずつについて、脳、脾臓、胸腺および子宮の重量を測定した。

病理組織学的検査；

哺育を完了した親動物の検査；対照群と高用量群で離乳児が得られた雌雄の組から無作為に選んだ雌雄各10匹/群について、生殖器官（卵巣、卵管、子宮（角部および頸部）、陰、精巣（左）、精巣上体（左）、精のう、凝固腺、前立腺）、下垂体、副腎および肝臓の病理組織学的検査を実施した。精巣については、精子形成の異常の有無を詳細に観察し、精巣上体は頭部、体部および尾部を観察した。F1雌の卵巣については、原始卵胞の数も数えた。

さらに、臓器重量に有意な変化がみられた以下の臓器について、対照群および高用量群の全動物について病理組織学的検査を実施した。

- ・ PおよびF1親動物の肝臓
- ・ F1親動物の雄の副腎、腎臓および脾臓
- ・ P親動物の雌の腎臓
- ・ F1親動物の雌の脾臓
- ・ F1およびF2離乳児の胸腺

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

結果：概要を表2に示す。

親動物

死亡および一般症状に検体投与の影響は認められなかった。体重では1000 ppm以上の投与で検体投与の影響がみられた。雄はPおよびF1世代で1000 ppm以上の投与群で、雌はF1世代の10000 ppm群のみに、それぞれ体重増加量の有意な低値が認められた。摂餌量も1000 ppm以上で影響がみられ、F1世代の雄で対照群に比べて有意に低値であった。剖検では雌雄共に検体投与の影響は認められなかったが、臓器重量において1000 ppm以上の投与群で雌雄ともに肝臓重量が増加し、絶対および相対値の両方で対照群との間で有意差が認められた。しかし、最高用量の10000 ppm投与群の全動物を対象とした肝臓の病理組織学的検査において、検体投与に関連する所見は認められず、肝臓重量の増加は毒性学的に意義のない適応反応と判断された。その他、副腎、脾臓および腎臓重量において、P世代あるいはF1世代で変化がみられたが、いずれも病理組織学的検査で検体の投与に関連する所見は認められなかった。

繁殖性に関する項目では、性成熟（包皮分離、陰開口）、雌動物の性周期、生殖能力検査（交尾率、交尾所要日数、受胎率）、雄動物の精子検査（数、運動性、形態）、母動物の妊娠維持および分娩などの各指標において、検体投与に関連すると考えられるような変化は認められなかった。また、病理組織学的検査において、生殖器官および下垂体に投与に関連した変化は認められず、F1雌の原始卵胞数にも対照群との間で差はなかった。

検体摂取量：育成期間中の各投与群における平均検体摂取量は、以下のとおりであった。

(単位：mg/kg/H)

投与量 (ppm)	雄		雌	
	P世代	F1世代	P世代	F1世代
50	3.35	4.05	4.16	4.74
1000	66.8	80.6	83.9	95
10000	662	823	831	941

児動物

産児数および哺育期間中の生存率に検体投与の影響はなかったが、1000 ppm以上の投与群で雌雄ともに体重が対照群に比べて低値であった。また、離乳時の剖検で肉眼的病理変化は認められなかったが、臓器重量で胸腺重量の低下が1000 ppm以上の投与群で雌雄ともにみられた。しかし、最高用量の10000 ppm投与群の離乳児の胸腺を対象にした病理組織学的検査では検体投与に起因する変化は認められず、生存率や性成熟にも異常はなかったことから、胸腺に対する影響は重篤なものではないと判断された。なお、脳の相対重量が対照群の値を上回ったが、低体重に起因した変動と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

以上の結果から、親動物に対する一般毒性学的影響および児動物に対する無毒性量は50 ppm (雄：3.35 mg/kg/日、雌：4.16 mg/kg/日)、親動物の繁殖性に対する無毒性量は10000 ppm (雄：662 mg/kg/日、雌：831 mg/kg/日) と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表2. 結果の概要

親動物の一般状態、体重、摂餌量

世代		親：P				親：F1				
投与量 (ppm)		0	50	1000	10000	0	50	1000	10000	
動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24	
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24	
親動物	一般状態	検体投与に起因する異常なし								
	死亡	雄	1 ^a	0	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	1 ^a	0	0	0	0	0
	体重	雄	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	↓第7-18週	↓第1-10週、 ↓第11-18週
		雌	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	↓第2、4週 ↓第3週
	b 体重増加量	雄	—	有意差なし	↓第1、2週	↓第1週	—	有意差なし	↓第6-9週 ↓第10、11週 ↓第13-15週 ↓第16、17週 ↓第18週	↓第1週 ↓第2週 ↓第3、4週 ↓第5週 ↓第6週 ↓第7-11週 ↓第16週
		雌	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	↓第3週
	摂餌量	雄	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	↓第4、5週 ↓第6、13、16週	↓第3、4、6週 ↓第13週 ↓第16週
		雌	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし
	c 検体摂餌量	雄	—	3.35	66.8	662	—	1.05	80.6	823
雌		—	4.16	83.9	831	—	4.74	95	941	

a：切歯不整咬合または行動不活発のため予後不良と判断し、安楽死させた（対照群：投与第15週、1000 ppm 群；投与第5週）

b：雄は投与開始時体重、雌は育成・妊娠・哺育各期間の初めの体重からの増加量

c：mg/kg体重/日

Fisherの直接確率計算法：一般状態所見

多重比較検定：体重、体重増加量、摂餌量 ↑↓ p≤0.05、↑↓ p≤0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表2. 結果の概要 (つづき)

親動物の性成熟、交配結果、精子検査

世代		親:P 児:F1				親:F1 児:F2				
投与量 (ppm)		0	50	1000	10000	0	50	1000	10000	
親動物	雄	包皮分離日齢 ^a	—	—	—	—	41.0	41.2	41.1	41.9
		包皮分離時体重(g) ^a	—	—	—	—	184	186	178	176
		交尾率<%>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	23/23 <100.0>	24/24 <100.0>	22/24 <91.7>	23/24 <95.8>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>
		精子頭部数/精巢 (x10 ⁶) ^{a, b}	231 139	219 136	231 139	230 134	246 141	254 143	249 144	244 145
		精子数/精巢上体尾部 (x10 ⁶) ^{a, b}	162 633	159 624	154 619	148 586	154 609	157 637	150 622	147 625
		運動精子率(%) ^a	92.6	91.0	91.3	91.7	92.7	92.5	93.6	95.0
		正常形態精子率(%) ^a	99.1	98.9	98.9	98.7	94.5	97.9	98.6	98.3
	雌	腔開口日齢 ^a	—	—	—	—	28.2	28.5	28.8	29.1
		腔開口時体重(g) ^a	—	—	—	—	84	86	84	82
		発情周期長(日) ^a	4.4	4.2	4.1	4.2	4.3	4.4	4.3	4.2
		正常発情周期出現率<%>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	23/23 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>
		交尾成立までの日数 ^a	2.6	2.8	2.7	2.6	4.2	2.9	2.3	2.5
		交尾率<%>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	23/23 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>	24/24 <100.0>
		受胎率<%>	24/24 <100.0>	23/24 <95.8>	22/23 <95.7>	23/24 <95.8>	23/24 <95.8>	23/24 <95.8>	23/24 <95.8>	20/24 <83.3>
出産率<%>	24/24 <100.0>	23/23 <100.0>	22/22 <100.0>	23/23 <100.0>	23/23 <100.0>	22/23 <95.7>	23/23 <100.0>	20/20 <100.0>		
妊娠期間(日) ^a	22.3	22.3	22.2	22.3	22.1	22.2	22.0	22.3		
着床数 ^a	12.4	12.8	12.3	13.3	12.1	12.7	13.3	12.9		
産児数 ^a	11.6	12.0	11.4	12.3	11.5	12.5	12.7	12.0		

a: 平均値。

b: 上段は精巢又は精巢上体当りの精子(頭部)数、下段は精巢又は精巢上体1g当りの精子(頭部)数。

ノンパラメトリック多重比較検定: 性成熟(包皮分離および腔開口)日齢、運動精子率、正常形態精子率、発情周期長、交尾成立までの日数、妊娠期間

多重比較検定: 包皮分離時又は腔開口時体重、精子(頭部)数、着床数、産児数

Fisherの直接確率計算法: 交尾率、正常発情周期出現率、受胎率、出産率

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表2. 結果の概要 (つづき)

親動物の臓器重量、肉眼的病理所見、病理組織学的所見、原始卵胞数

世代		親 : P				親 : F1			
投与量 (ppm)		0	50	1000	10000	0	50	1000	10000
雄最終体重 (g)		459	465	450	462	488	477	↓457	↓461
雌最終体重 (g)		253	254	252	251	264	267	263	258
雄・親動物	肝臓:								
	A (mg)	14385	15212	↑15962	↑17629	15417	15385	16089	↑18105
	R (%)	3.13	3.26	↑3.55	↑3.82	3.16	3.23	↑3.52	↑3.93
	副腎:								
	A (mg)	32.4	34.4	33.0	35.1	35.8	35.0	35.6	37.0
	R (%)	0.00707	0.00743	0.00735	0.00762	0.00734	0.00737	0.00782	↑0.00806
	腎臓:								
	A (mg)	1308	1297	1280	1360	1386	1328	1319	1412
R (%)	0.285	0.279	0.285	0.295	0.285	0.280	0.289	↑0.306	
雌・親動物	脾臓:								
	A (mg)	798	866	763	845	799	775	776	841
	R (%)	0.174	0.187	0.170	0.183	0.164	0.163	0.171	↑0.183
	肝臓:								
	A (mg)	9340	9643	↑10269	↑11637	10645	10600	10884	↑12083
	R (%)	3.69	3.80	↑4.06	↑4.64	4.01	3.96	4.14	↑4.67
	副腎:								
	A (mg)	42.5	41.7	41.7	43.8	43.8	44.1	43.5	46.3
R (%)	0.01680	0.01644	0.01655	0.01748	0.01661	0.01655	0.01655	↑0.01798	
親動物	腎臓:								
	A (mg)	852	869	848	↑928	931	958	923	935
	R (%)	0.337	0.342	0.336	↑0.370	0.352	0.359	0.351	0.363
	脾臓:								
	A (mg)	583	567	573	609	606	609	598	640
	R (%)	0.230	0.223	0.227	0.242	0.230	0.228	0.227	↑0.248
	肉眼的病理所見	検体投与に起因する異常は認められなかった							
	病理組織学的所見	検体投与に起因する異常は認められなかった							
原始卵胞数 (平均値) 雌	-	-	-	-	227	-	-	216	

表中の値は平均値、臓器は統計学的有意差が認められたものを記載

A: 絶対重量。 R: 相対重量 (体重比)

多重比較検定: 臓器重量 ↑↓ $p \leq 0.05$ 、↑↓ $p \leq 0.01$

Fisherの直接確率計算法: 肉眼的病理所見、病理組織学的所見

Student *t* 検定: 卵胞数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表2. 結果の概要 (つづき)

児動物の一般状態、性比、生存率、体重

世代		児 : F1				児 : F2				
投与量 (ppm)		0	50	1000	10000	0	50	1000	10000	
児動物	産児数 ^a	11.6	12.0	11.4	12.3	11.5	12.5	12.7	12.0	
	生存出産児数 ^a	11.5	12.0	11.4	12.2	11.4	12.4	12.7	11.9	
	死産児数	2	0	0	4	2	3	0	2	
	性比(雄/雌)	0.464	0.455	0.514	0.514	0.464	0.514	0.522	0.500	
	一般状態	検体投与に起因する異常は認められなかった								
	生存率 (%) ^a	哺育0日	99.3	100.0	100.0	98.7	99.2	98.9	100.0	99.2
		哺育4日	99.6	99.4	98.9	98.6	100.0	98.4	99.3	98.5
		哺育7日	99.5	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
		哺育14日	99.5	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
		哺育21日	99.5	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
動物	体重(g) ^a									
	雄	哺育0日	6.1	6.2	5.9	↓5.6	6.0	5.8	5.7	↓5.6
		哺育4日 ^b	10.9	11.1	10.8	↓10.0	10.6	10.5	10.2	10.2
		哺育7日	17.6	18.0	17.6	16.7	17.3	17.1	16.6	16.8
		哺育14日	36.1	36.6	35.3	↓33.7	35.8	35.9	34.5	↓34.1
		哺育21日	57.3	57.7	↓54.9	↓52.2	56.5	56.8	↓53.8	↓52.2
	雌	哺育0日	5.8	5.9	5.6	↓5.3	5.6	5.5	5.4	↓5.3
		哺育4日 ^b	10.6	10.7	10.3	↓9.7	10.3	10.3	9.8	9.9
		哺育7日	17.1	17.5	16.8	16.2	16.9	16.7	16.2	16.2
		哺育14日	35.0	35.7	34.0	↓32.9	34.9	35.2	33.5	33.0
哺育21日		54.7	55.7	↓52.1	↓50.1	54.1	54.8	51.6	↓49.8	

a: 平均値

b: 児数調整後

多重比較検定: 産児数、体重 ↑↓ $p \leq 0.05$ 、↑↓ $p \leq 0.01$

Mann-Whitney *U* 検定: 死産児数 (腹ごとの出現頻度の平均)、一般状態所見

Fisherの直接確率計算法: 性比

ノンパラメトリック多重比較検定: 生存率

生存出産児数については、統計学的検定を実施しなかった

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表2. 結果の概要 (つづき)

げんどうぶの臓器重量、肉眼的の病理所見、病理組織学的の所見

世代		児 : F1				児 : F2			
投与量 (ppm)		0	50	1000	10000	0	50	1000	10000
	雄体重 (g)	79	80	76	↓71	74	75	72	↓69
	雌体重 (g)	74	74	71	↓67	69	71	66	↓63
雄	脳 : A (mg)	1528	1553	1527	1497	1505	1510	1508	1479
	R (%)	1.94	1.94	2.01	↑2.12	2.04	2.03	2.11	↑2.15
	胸腺 : A (mg)	266	281	256	↓224	256	245	↓224	↓196
	R (%)	0.335	0.351	0.335	0.313	0.345	0.326	↓0.312	↓0.284
	脾臓 : A (mg)	331	325	316	304	325	331	↓289	317
	R (%)	0.418	0.405	0.415	0.430	0.438	0.441	0.404	0.461
げんどうぶ	脳 : A (mg)	1482	1473	1476	1447	1411	1442	1429	1409
	R (%)	2.02	1.99	2.08	↑2.17	2.11	2.04	2.17	↑2.23
	胸腺 : A (mg)	258	256	247	↓212	230	246	229	↓186
	R (%)	0.348	0.343	0.346	0.317	0.335	0.347	0.348	↓0.294
	脾臓 : A (mg)	288	287	273	270	278	285	271	268
	R (%)	0.392	0.385	0.383	0.402	0.404	0.402	0.411	0.422
	子宮 : A (mg)	70.6	70.1	65.8	60.1	54.2	56.4	59.8	53.9
	R (%)	0.0949	0.0941	0.0923	0.0903	0.0788	0.0783	0.0910	0.0853
肉眼的の病理所見	検体投与に起因する異常は認められなかった								
病理組織学的の所見	検体投与に起因する異常は認められなかった								

表中の値は平均値

A : 絶対重量。 R : 相対重量 (体重比)

多重比較検定 : 体重、臓器重量 ↑↓ $p \leq 0.05$ 、↑↓ $p \leq 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(2) イソチアニル原体のラットにおける催奇形性試験

(資料 8-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体純度：

供試動物：Wistar 系 (Hsd Cpb: WU) 雌ラット 1 群 29 匹

週齢：16~18 週齢、体重：190-253g (交尾成立時)

試験期間：2005 年 6 月 7 日 交配開始

2005 年 11 月 8 日 胎児観察終了

投与期間：妊娠 6 日から妊娠 19 日までの 14 日間

(臍垢中に精子が確認された日を妊娠 0 日として起算)

投与方法：検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC) 水溶液に懸濁し、100、300 および 1000 mg/kg/日の投与量で 1 日 1 回強制経口投与した。投与液量は体重 1 kgあたり 10 mL とし、投与当日の体重に基づいて算出した。対照群には 0.5%CMC 水溶液を同様に投与した。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目：

母動物：死亡、一般状態 (外観および行動) の異常および排泄物の変化の有無を 1 日 2 回観察した。体重は妊娠 0 日および妊娠 6~20 日の間は毎日測定し、妊娠 20 日の体重増加量から妊娠子宮重量を差し引いた修正体重増加量を算出した。また、妊娠 0~3 日、3~6 日、6~9 日、9~12 日、12~15 日、15~18 日および 18~20 日間の摂餌量を測定した。妊娠 20 日に帝王切開を行い、母動物の肉眼的病理検査および子宮内の各項目 (黄体数、着床数、妊娠子宮重量、胎盤の重量および外観、早期および後期吸収胚数、死亡胎児数、生存胎児数) について観察した。

胎児：生存胎児について体重測定、性別判定、外表検査を行った。生存胎児の約半数について、WILSON 変法に従って内臓観察を行った。残りの生存胎児については、DAWSON 変法および INOUE 変法に従ってアルシアンブルーで軟骨、アリザリンレッド S で硬骨を染色し、骨格観察を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

結 果：概要を次頁の表に示した。

母動物に対して、いずれの群にも死亡の発現はなかった。一般状態、体重、摂餌量、糞尿排泄および剖検に検体投与の影響は認められなかった。

帝王切開の結果、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、着床前後の死亡数、胎盤重量、生存胎児数、胎児体重などの項目において、検体投与群と対照群との間で差はみられなかった。

生存胎児の観察において、外形、内臓および骨格（軟骨含む）の奇形および変異の型や発現頻度に検体投与の影響はみられなかったが、頭部の骨格観察において、骨化進行を表す所見に変化が認められた。骨化の亢進を示す所見として、検体投与群において頭頂骨、頭頂間骨、上後頭骨、側頭骨および頬骨の不完全骨化の発現頻度が減少、遅延を示す所見として鼻骨の不完全骨化の発現頻度が上昇し、いずれも最低用量の 100 mg/kg 群から対照群との間で有意差が認められた。これらの骨化所見の変動に関しては、後述する補足試験（資料 1 1-4）において再現性が認められたが、生後 21 日には 1000 mg/kg/日 を投与した場合でも回復性が確認されたこと、また、生後 70 日までの児動物の生育に何ら影響がなかったことから、毒性学的意義のある変化とは考えられなかった。

以上の結果から、イソチアニルは次世代に対して胚児致死作用および催奇形作用は認められず、母動物および胎児に対する無毒性量はいずれも 1000 mg/kg/日 と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

結果概要

投与群 (mg/kg/日)		対照	100	300	1000	
1群あたり動物数		29	29	29	29	
妊娠動物数		20	20	22	19	
生存胎児が得られた母動物数		20	20	21	19	
母動物	死亡	0	0	0	0	
	一般状態	検体投与に起因する異常は認められなかった				
	平均体重	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	
	体重増加量	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	
	摂餌量	—	↑妊娠3-6日	有意差なし	有意差なし	
	妊娠子宮重量 (g)	61.3	63.3	63.0	59.2	
	修正体重増加量 (g)	43.8	47.1	45.4	44.2	
	剖検所見	検体投与に起因する異常は認められなかった				
	子宮内所見	検査母動物数	20	20	22	19
		黄体数 ^a	13.4	14.8	12.6	13.0
		着床数 ^a	11.3	11.9	11.5	11.1
		着床前死亡数 ^a	2.0	2.8	1.1	1.9
		着床後死亡数 ^a	0.8	0.9	1.0	0.7
胎盤重量 (g)		0.70	0.62	0.63	0.61	
生存胎児数 ^b		10.5	11.1	11.1	10.3	
胎児	胎児体重 (g)	雄	3.75	3.67	3.71	3.73
		雌	3.61	3.50	3.50	3.53
	性比 (生存雄胎児%)	47.8	47.5	48.3	56.1	

—: 対照群

a: 全胚死亡の母動物1例を含む。

b: 全胚死亡の母動物1例のデータを含まない。

対照群との有意差の検定 (↑: p < 0.01)

Dunnett の検定: 平均体重、体重増加量、修正体重増加量、摂餌量、妊娠子宮重量、胎盤重量、黄体数、着床数、生存胎児数、胎児体重

Fisher の確率検定: 剖検所見

Kruskal-Wallis 検定: 性比、着床前死亡数、着床後死亡数

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

結果概要 (つづき)

投与群 (mg/kg/日)		対照	100	300	1000
奇形*)	観察例数 (腹数)	210 (20)	222 (20)	233 (21)	196 (19)
	奇形総数 (腹数)	4 (2)	1 (1)	1 (1)	2 (2)
	全身性浮腫	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	内臓逆位	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	胸骨分節、肋骨、腰椎の過剰・短小などの併発	2 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	四肢骨、胸骨分節、肋骨の形態異常などの併発	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	頸椎弓の形態異常・癒合の併発	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	眼窩口縮小 (小眼球症)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	合計	4 (2)	1 (1)	1 (1)	2 (2)
	内臓変異	観察例数 (腹数)	98 (18)	107 (20)	112 (21)
変異総数 (腹数)		47 (17)	43 (16)	52 (19)	36 (18)
検体投与に起因する変化は認められなかった					
骨格変異	観察例数 (腹数)	112 (20)	115 (20)	121 (21)	102 (19)
	検体投与に起因する変化は認められなかった				
軟骨観察	観察例数 (腹数)	112 (20)	115 (20)	121 (21)	102 (19)
	所見総数 (腹数)	13 (9)	12 (7)	22 (14)	13 (9)
	検体投与に起因する変化は認められなかった				
骨化状態	観察例数 (腹数)	112 (20)	115 (20)	121 (21)	102 (19)
	両側鼻骨不完全骨化	5 (4)	60↑ (17↑)	87↑ (20↑)	88↑ (19↑)
	両側頭頂骨不完全骨化	35 (12)	13↓ (8)	6↓ (4↓)	2↓ (2↓)
	頭頂間骨不完全骨化	49 (14)	21↓ (11)	6↓ (5↓)	5↓ (4↓)
	上後頭骨不完全骨化	18 (9)	2↓ (2)	4↓ (3)	3↓ (3)
	両側側頭骨不完全骨化	15 (7)	2↓ (2)	1↓ (1)	0↓ (0↓)
	両側頬骨不完全骨化	8 (4)	0↓ (0)	0↓ (0)	0↓ (0)

対照群との有意差の検定 (↓↑ : p<0.05, ↓↓ : p<0.01)

Fisher の確率検定 : 奇形および変異胎児数 (腹数)

*) : 外形、内臓および骨格観察において奇形に分類される所見をまとめて示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(3) イソチアニル原体のウサギにおける催奇形性試験

(資料8-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007年

検体純度：

供試動物：Kb1:JW 雌ウサギ (人工授精開始時 18 週齢)

1 群 25 匹、人工授精開始時体重 3.06-3.95 kg

試験期間：2006年 5月 15日 人工授精開始

2006年 10月 18日 胎児観察終了

投与期間：妊娠 6 日から妊娠 27 日までの 22 日間

(人工授精実施日を妊娠 0 日として起算)

投与方法：検体を 1%カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC) 水溶液に懸濁し、100、300 および 1000 mg/kg/日の投与量で 1 日 1 回強制経口投与した。投与液量は体重 1 kg あたり 5 mL とし、投与日に最も近い妊娠日の体重に基づいて算出した。対照群の動物には媒体のみを同様に投与した。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目：

母動物；試験期間中、一般状態および死亡について毎日観察し所見を記録した。各動物の体重を妊娠 0、6、9、12、15、18、21、24、27 および 28 日 (剖検日) に測定した。妊娠 9 日以降の各体重値から妊娠 6 日の体重値を減じた体重増加量と、妊娠 28 日の体重から妊娠子宮重量を減じた補正体重を算出した。摂餌量を妊娠 0 日から 3 日ごと、および剖検日に測定した。妊娠 28 日に母動物を安楽死させて剖検し、妊娠の成否と肉眼的病理学的変化を調べた。黄体数、着床数、吸収胚、生存胎児および死亡胎児の数を記録した。着床痕が肉眼的に認められない雌については、子宮を 10% 硫化アンモニウム水溶液で染色し、妊娠早期における胚死亡の有無を調べた。

胎児；生存胎児とその胎盤の重量を測定後、胎児について外形観察、内臓観察および性別の確認を行なった。各腹約半数の胎児の頭をブアン液で固定し、カミソリで粗大切片を作製して軟部組織の異常を調べた。残りの胎児の頭部は、未固定のまま冠状縫合に沿ってカ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

ミソリで割を入れて脳を観察し、眼瞼を切除して眼球を観察した。断頭した胎児の頭部を除くすべての胎児骨格について、イソプロピルアルコール固定後にアリザリン・レッドSで染色を行い、骨格観察を行なった。

結果：概要を次頁の表に示した。

母動物に対しては、1000 mg/kg 投与群において検体投与の影響が認められた。体重では、妊娠 21 H の平均体重および妊娠 6～21 日の体重増加量が対照群に比べて有意に低く、摂餌量では妊娠 15 日以降、投与期間を通じて低値であった。また、同群において摂餌量の低下が早い時期（妊娠 9 日から 15 日）から認められた動物の一部に流産が発現し、検体投与による摂餌量低下の二次的影響と考えられた。剖検では、1000 mg/kg 投与群で肝臓の腫大および退色などの所見が対照群よりも有意に高い頻度で観察された。300 mg/kg 以下の投与群では検体投与の影響は認められなかった。

帝王切開の結果、妊娠子宮重量、胚・胎児死亡率、生存胎児数および性比に検体投与の影響はみられなかったが、胎児体重および胎盤重量が 1000 mg/kg 投与群において対照群に比べて有意に低かった。300 mg/kg 以下の投与群ではいずれの項目に関しても、検体投与の影響は認められなかった。

生存胎児の観察では、外形、内臓および骨格において、検体投与に関連すると考えられる奇形の発現および変異の発現頻度の上昇は認められなかった。なお、骨格観察において、過剰肋骨の発現頻度が全ての検体投与群で対照群より統計学的に有意に高かった。さらに、1000 mg/kg 投与群では仙椎前椎骨数 27 の発現頻度が対照群よりもやや高かったため、骨格変異を有する胎児の頻度が対照群に比べて有意に高値となった。しかしながら、検体投与群で観察された過剰肋骨の頻度は 100、300 および 1000 mg/kg 投与群で各々 14.9%、12.8% および 29.3% であり、いずれの値も試験実施施設における背景データの最大値 (34.8%) を下回る値であった。また、1000 mg/kg 投与群でみられた仙椎前椎骨数 27 の頻度 (6.7%) に関しても、背景データの範囲 (5.1-8.9%) に収まるものであった。従って、検体投与群の骨格変異の発現頻度はいずれも自然発生頻度と比較して特に高い値ではなく、対照群における過剰肋骨の発現頻度 (5.1%) が特に低かったため偶発的に差がついたものと考えられた。

以上の結果から、母動物および胎児に対する無毒性量はいずれも 300 mg/kg/日であり、1000 mg/kg/日までの投与において、次世代に対して胚児致死作用および催奇形作用は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

母動物および胎児：

投与量 (mg/kg/日)		対照	100	300	1000	
人工授精動物数		25	25	25	25	
妊娠動物数		25	25	25	23	
流産切迫殺動物数		0	1	0	3	
一般状態		—	影響なし	影響なし	影響なし	
体重 (g) ^a	妊娠 21 日	3776	3749	3757	3598↓	
補正体重 (g) ^a		3482	3399	3472	3326	
体重増加量 (g) ^a	妊娠 6-21 日	170	166	131	18↓	
摂餌量 (g) ^a	妊娠 15-18 日	162	158	155	110↓	
	妊娠 18-21 日	162	160	155	116↓	
	妊娠 21-24 日	140	147	143	101↓	
	妊娠 24-27 日	122	115	124	85↓	
	妊娠 27-28 日	121	117	126	74↓↓	
剖検時 肝臓所見 (動物数)	腫大	0	0	0	7↑↑	
	退色	0	0	0	8↑↑	
	小葉像明瞭	0	0	0	9↑↑↑	
着床所見	母動物数 ^b	23	23	25	19	
	妊娠子宮重量 (g) ^a	389	427	401	384	
	黄体数 ^a	9.7	10.3	10.6	10.8	
	着床数 ^a	7.7	8.6	8.2	8.7	
	着床前胚死亡率 (%)	20.4	16.6	23.4	18.7	
	着床後胚・胎児死亡率 (%)	16.4	4.2	9.8	8.7	
	生存胎児数 ^a	6.8	8.2	7.5	7.9	
	生存胎児性比 (雄胎児/ 全胎児)	0.538	0.489	0.484	0.560	
	胎児体重 (g) ^a	雄	39.3	36.0	37.3	32.0↓↓
	雌	39.2	35.8	36.1	31.3↓↓	
胎盤重量 (mg) ^a		5360	5096	5246	4727↓	

^a 平均値±標準偏差

^b 10%硫化アンモニウム染色によるのみ着床の痕跡が確認された、0、100、および1000 mg/kg/日投与群それぞれ2匹、1匹、および1匹の雌動物を除く

補正体重 = 妊娠 28 日の体重 - 妊娠子宮重量

統計検定 : Dunnett の多重比較法 (↓、 $p \leq 0.05$; ↓↓、 $p \leq 0.01$); Fisher の直接確率計算法 (↑↑、 $p \leq 0.01$; ↑↑↑、 $p \leq 0.001$)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

胎児；

外形観察

投与量 (mg/kg/日)	対照 (0)	100	300	1000
検査胎児 (腹) 数	156(21)	188(23)	188(25)	150(19)
外表奇形：				
短尾	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
外表奇形保有数	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)

統計学的有意差なし。

内臓観察

投与量 (mg/kg/日)	対照 (0)	100	300	1000
固定頭部検査胎児 (腹) 数	81(21)	100(23)	100(25)	80(19)
未固定頭部検査胎児 (腹) 数	75(21)	88(23)	88(25)	70(19)
体部検査胎児 (腹) 数	156(21)	188(23)	188(25)	150(19)
固定頭部内臓奇形：				
固定頭部内臓奇形保有数	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
未固定頭部内臓奇形：				
未固定頭部内臓奇形保有数	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
体部内臓奇形：				
心室中隔膜性部欠損	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
大動脈弓離断	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
総頸動脈狭窄	0(0)	0(0)	1(1)	1(1)
肺動脈幹狭窄	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
肺分葉異常	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
肺小型	1(1)	0(0)	1(1)	0(0)
精巣位置異常	2(2)	0(0)	2(2)	0(0)
体部内臓奇形保有数	3(3)	1(1)	4(4)	3(3)

各胎児 (腹) は1つ以上の所見を有することがある。統計学的有意差なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

胎児（続き）：

内臓観察（続き）

投与量 (mg/kg/日)	対照 (0)	100	300	1000
固定頭部内臓変異：				
固定頭部内臓変異保有数	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
未固定頭部内臓変異：				
未固定頭部内臓変異保有数	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
体部内臓変異：				
胸腺頸部残留	7(5)	5(5)	4(3)	2(2)
左総頸動脈起始異常	19(10)	32(13)	18(10)	19(9)
体部内臓変異保有数	26(14)	36(15)	22(13)	21(10)

各胎児（腹）は1つ以上の所見を有することがある。統計学的有意差なし。

骨格観察

投与量 (mg/kg/日)	対照 (0)	100	300	1000
頭部骨格検査胎児（腹）数	75(21)	88(23)	88(25)	70(19)
体部骨格検査胎児（腹）数	156(21)	188(23)	188(25)	150(19)
頭部骨格奇形：				
頭部骨格奇形保有数	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
体部骨格奇形：				
胸骨分節癒合	0(0)	2(2)	1(1)	1(1)
肋骨欠損	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
肋骨分岐	1(1)	0(0)	1(1)	0(0)
肋骨癒合	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
頸椎弓欠損	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
頸椎弓小型	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
頸椎体半椎体	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
胸椎弓過剰	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
胸椎体癒合	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
胸椎体半椎体	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
腰椎弓欠損	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
腰椎体癒合	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
腰椎体半椎体	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
尾椎体配列異常	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
体部骨格奇形保有数	1(1)	2(2)	6(6)	2(2)

各胎児（腹）は1つ以上の所見を有することがある。統計学的有意差なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

胎児（続き）：

骨格観察（続き）

投与量 (mg/kg/日)	対照 (0)	100	300	1000
頭部骨格変異：				
頭頂間骨不完全骨化	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
頭部骨格変異保有数	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
体部骨格変異：				
胸骨分節二分骨化	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
胸骨分節配列異常	1(1)	0(0)	0(0)	1(1)
頸肋	6(2)	6(3)	8(4)	5(1)
過剰肋骨	8(8)	28↑↑ (13)	24↑ (14)	44↑↑↑ (14)
仙椎前椎骨数 27	5(3)	2(2)	4(4)	10(7)
仙椎前椎骨数 25	0(0)	0(0)	1(1)	1(1)
頸椎体ダンベル状骨化	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
頸椎体不完全骨化	2(2)	0(0)	0(0)	0(0)
胸椎体二分骨化	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
胸椎体ダンベル状骨化	2(2)	0(0)	2(2)	0(0)
胸椎体不完全骨化	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
腰仙移行椎	4(3)	5(4)	2(2)	4(4)
尾椎体二分骨化	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
体部骨格変異保有数	23(13)	37(17)	37(15)	56↑↑↑ (16)

各胎児（腹）は1つ以上の所見を有することがある。腹の頻度には統計学的有意差なし。
統計検定：カイ二乗検定法（↑、 $p \leq 0.05$ ；↑↑、 $p \leq 0.01$ ；↑↑↑、 $p \leq 0.001$ ）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

9. 変異原性

(1) イソチアニル原体の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料9-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2005年

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium*(TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、16~5000 μg /プレートの範囲の 6 用量で実施した。試験は 3 連制とし、プレート法およびプレインキュベーション法の計 2 回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次頁の表に示した。

プレート法およびプレインキュベーション法の 2 回の試験において検体は S-9 Mix の有無にかかわらず、5000 μg /プレートの用量まで、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いたアジ化ナトリウム、ニトロフラントイン、4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン、マイトマイシン C、クメンヒドロペルオキシドおよび 2-アミノアントラセンはすべての試験菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

プレート法試験

(表中の数値は3反復の平均値±標準偏差)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA1535	TA100	TA102	TA1537	TA98
対照 (DMSO)		—	11 ± 2	155 ± 20	214 ± 25	6 ± 1	19 ± 1
検体	16	—	9 ± 2	166 ± 6	234 ± 7	4 ± 1	17 ± 2
	50	—	10 ± 2	129 ± 10	238 ± 8	5 ± 1	22 ± 5
	158	—	10 ± 3	142 ± 17	226 ± 19	5 ± 1	19 ± 5
	500	—	9 ± 4	133 ± 16	217 ± 28	4 ± 1	22 ± 3
	1581*	—	9 ± 2	140 ± 18	229 ± 12	3 ± 2	21 ± 3
	5000*	—	11 ± 2	148 ± 29	203 ± 11	4 ± 2	19 ± 4
対照 (DMSO)		+	12 ± 2	193 ± 6	250 ± 12	10 ± 2	34 ± 3
検体	16	+	10 ± 3	200 ± 32	272 ± 8	8 ± 3	36 ± 5
	50	+	10 ± 2	194 ± 11	263 ± 33	7 ± 1	32 ± 6
	158	+	11 ± 3	185 ± 6	273 ± 20	8 ± 3	33 ± 10
	500	+	12 ± 3	197 ± 22	267 ± 10	8 ± 3	33 ± 4
	1581*	+	10 ± 3	189 ± 12	240 ± 9	5 ± 1	32 ± 5
	5000*	+	10 ± 1	184 ± 8	244 ± 20	6 ± 1	28 ± 5
陽 性 対 照	Na-azide	10	—	763 ± 27			
	NF	0.2	—		310 ± 22		
	4-NPDA	10	—			75 ± 5	
	4-NPDA	0.5	—				133 ± 3
	MMC	0.2	—			511 ± 24	
	2-AA	3	+	179 ± 4	1475 ± 46	610 ± 50	230 ± 35

陽性対照物質

- Na-azide : アジ化ナトリウム
- NF : ニトロフラントイン
- 4-NPDA : 4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン
- MMC : マイトマイシンC
- 2-AA : 2-アミノアントラセン

* : 検体の析出が認められた (S-9 Mix 非存在下 TA102 株 1581 $\mu\text{g}/$ プレートを除く)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

プレインキュベーション法試験

(表中の数値は3反復の平均値±標準偏差)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA1535	TA100	TA102	TA1537	TA98
対照 (DMSO)		—	18 ± 2	133 ± 3	233 ± 14	6 ± 1	28 ± 3
検体	16	—	14 ± 3	138 ± 3	226 ± 8	8 ± 1	27 ± 8
	50	—	18 ± 4	125 ± 11	220 ± 13	7 ± 1	27 ± 4
	158	—	16 ± 2	113 ± 1	249 ± 3	7 ± 3	27 ± 1
	500	—	16 ± 5	118 ± 21	216 ± 22	6 ± 3	29 ± 10
	1581*	—	15 ± 5	120 ± 10	202 ± 12	4 ± 2	24 ± 9
	5000*	—	16 ± 2	118 ± 3	147 ± 24	4 ± 1	27 ± 2
対照 (DMSO)		+	12 ± 1	178 ± 5	267 ± 10	10 ± 2	29 ± 4
検体	16	+	12 ± 1	153 ± 4	260 ± 18	8 ± 1	43 ± 6
	50	!	9 ± 2	193 ± 18	268 ± 19	7 ± 1	46 ± 11
	158	!	9 ± 2	193 ± 29	297 ± 29	8 ± 3	36 ± 8
	500	+	10 ± 4	153 ± 12	277 ± 31	12 ± 1	37 ± 6
	1581*	+	9 ± 3	165 ± 8	263 ± 5	8 ± 4	37 ± 7
	5000*	+	9 ± 2	162 ± 23	235 ± 36	9 ± 2	37 ± 6
陽性 対照	Na-azide	10	—	572 ± 27			
	NF	0.2	—		483 ± 34		
	4-NPDA	10	—			102 ± 17	
	4-NPDA	0.5	—				150 ± 3
	Cumene	50	—			455 ± 11	
	2-AA	3	+	110 ± 40	1466 ± 32	455 ± 31	307 ± 38

陽性対照物質

Na-azide : アジ化ナトリウム

NF : ニトロフラントイン

4-NPDA : 4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン

Cumene : クメンヒドロペルオキシド

2-AA : 2-アミノアントラセン

* : 検体の析出が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(2) イソチアニル原体のチャイニーズハムスターの V79 細胞を用いた
in vitro 染色体異常試験

(資料 9-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

検体純度:

試験方法: チャイニーズハムスター由来の培養細胞 (V79) を用い、薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で検体の染色体異常誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解して用いた。観察は 1 濃度あたり 200 個 (1 フラスコあたり 100 個) の分裂中期像について行い、試験は 2 回行った。

用量設定根拠:

試験結果: 結果を次頁の表に示す。

4 時間処理 (S9 mix 非存在下) の 7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の用量において、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な分裂中期細胞数 (構造異常) の増加が認められたが、この増加は背景データの範囲内の変動であり、用量相関性もないことから、生物学的に意義はないと考えられた。その他の検体処理群においても、S9 mix 存在下および非存在下にかかわらず、染色体異常を示す分裂中期細胞数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C およびシクロホスファミドは染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加を示した。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

	薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	処理時間 (h)	標本作製時間 (h)	S9 Mix 有無	増殖率 (%)	数的異常	構造異常 ^{b)}										異常細胞(%)		
								異常数										+G	-G	
								染色体型				染色体型				他				
								ギャップ	切断	断片化	欠失	ギャップ	切断	断片化	欠失	交換	多重異常			
試験 1	溶媒対照 (DMSO)	1%	4	18	-	100	39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.5	0.6
	検体	7#				87.7	47	0	4	0	0	0	0	3	1	2	1	0	4.0*	4.0*
		14#				108.0	40	0	2	0	0	0	1	1	1	0	0	2.5	2.5	
		28#				87.7	38	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0.5	0.5	
	陽性対照 (MMC)	0.1	58.0	44		0	20	0	0	1	40	8	2	73	4	48.5**	48.0**			
	溶媒対照 (DMSO)	1%	4	30		100	49	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0.5	0.5		
	検体	28#				93.2	44	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.6	0.6	
	溶媒対照 (DMSO)	1%	4	18		+	100	39	0	0	0	0	0	1	2	4	0	3.0	3.0	
	検体	7					91.7	36	0	1	0	0	0	2	1	0	3	0	1.5	1.5
		14#					99.4	54	0	0	0	0	0	2	0	0	1	3	2.5	2.5
		28#					86.6	39	0	5	1	0	0	1	1	2	3	5	6.0	6.0
	陽性対照 (CP)	2	72.0	34			1	21	0	0	0	29	5	1	44	2	39.5**	39.5**		
溶媒対照 (DMSO)	1%	4	30	100	48		0	0	0	0	1	0	0	1	0	1.0	1.0			
検体	28#			67.7	55		0	0	0	0	0	2	1	1	1	3	3.5	3.5		
試験 2	溶媒対照 (DMSO)	1%	18	18	-		100	36	0	2	0	0	0	2	0	1	1	0	3.0	3.0
	検体	7#					100.7	45	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	1.5	1.5
		14#					111.3	52	0	4	0	0	0	1	1	0	0	0	3.0	3.0
		28#					98.7	33	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	1.5
	陽性対照 (MMC)	0.03	97.3	44			0	23	2	0	1	21	8	1	24	0	30.0**	30.0**		

*: $P < 0.05$ **: $P < 0.01$ (片側 χ^2 検定)

#: 処理終了時に検体の析出が認められた。

+G: ギャップを含む異常 -G: ギャップを除く異常

DMSO: ジメチルスルホキシド MMC: マイトマイシンC CP: シクロフォスファミド

a): 数的異常細胞の出現数

b): 各濃度あたり 200 個の分裂中期像を観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(3) イソチアニル原体のマウスを用いた小核試験

(資料9-3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検体純度:

供試動物: Cr1j: CD1 (ICR) 系マウス (8 週齢、体重 31.96~37.72 g)
1 群雄 5 匹

試験方法: 検体を 1%カルメロースナトリウム水溶液 (CMC: カルボキシメチルセルロースナトリウム) に懸濁し、500、1000、2000 mg/kg の用量で強制的に 24 時間間隔で 2 回経口投与した。なお、対照群に 1%CMC を同様に投与した。最終投与の 24 時間後に動物を安楽死させ、各動物から大腿骨の骨髓を採取してスライドグラス上にメタノールで固定後、5%ギムザ液で染色し骨髓標本を作製した。陽性対照群にはシクロホスファミド (CP) 60 mg/kg を単回経口投与して 24 時間後に標本を作製した。各個体あたり 2000 個の多染性赤血球を観察して小核を有する多染性赤血球の出現頻度を求めた。また、骨髓細胞に対する毒性を調べるため、各個体あたり 1000 個の赤血球を観察して赤血球 (多染性赤血球および正染性赤血球) 中の多染性赤血球の割合を調べた。

用量設定根拠:

結果: 骨髓標本の観察結果を表に示した。

いずれの投与群においても毒性症状は認められなかった。いずれの検体投与群においても小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。また、全赤血球中の多染性赤血球の割合にも有意な変化はみられず、検体は骨髓細胞に毒性を示さないと考えられた。陽性対照であるシクロホスファミド投与群では、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な小核の増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

観察結果

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察 動物数	MNPCE% (平均 ± SD)	PCE/(PCE+NCE) ^{a)} % (平均 ± SD)
最終投与 後 24 hr	陰性対照 (1%CMC)	—	雄	5	0.17 ± 0.104	51.7 ± 8.16
	検体	500 ^{b)}	雄	5	0.08 ± 0.027	47.9 ± 7.64
		1000 ^{b)}	雄	5	0.10 ± 0.071	48.1 ± 11.54
		2000 ^{b)}	雄	5	0.09 ± 0.065	54.5 ± 6.56
	陽性対照 (CP)	60	雄	5	2.12 ± 0.410**	32.7 ± 10.79*

統計学的解析：小核を有する多染性赤血球の出現頻度についてはKastenbaumとBowmanの方法で行い、多染性赤血球の割合についてはt検定を行った。

*：p < 0.05、**：p < 0.01

PCE：多染性赤血球 NCE：正染性赤血球

MNPCE：多染性赤血球 2000 個のうち、小核を有する多染性赤血球

a) 1 個体につき 1000 個の赤血球を観察した。

b) 24 時間間隔で 2 回経口投与した。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

10. 生体の機能に及ぼす影響

イソチアニル原体における薬理試験

(資料10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007年

検体の純度：

ラットの中樞神経系に対する作用

ラットにおける一般状態及び行動

供試動物：Cr1：CD (SD) ラット、6週齢、体重：雄 163.8～182.9 g、雌 125.4～139.7 g、一群雌雄各3匹

投与方法：粉砕した検体を1w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液に懸濁して200、600及び2000 mg/kg (投与容量：10 mL/kg) を強制経口投与した。対照群には同容量の媒体を投与した。動物は投与前に16時間以上絶食させた。投与前、投与後0.5、1、2、4、8及び24時間にIrwinの変法に準じて、一般状態及び行動を観察した。

結果：検体投与前、投与後の一般状態及び行動に雌雄ともに異常及び変化は認められなかった。検体投与群の投与後0.5、1、2、4、8及び24時間の排尿及び脱糞を認めた例数は媒体投与群と同程度であり、明らかな差はなかった。

ラットの自発運動量に対する作用

供試動物：Cr1：CD (SD) ラット、6週齢、体重190.8～218.0 g、一群雄各5匹

投与方法：粉砕した検体を1w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液に懸濁して200、600及び2000 mg/kg (投与容量：10 mL/kg) を強制経口投与した。対照群には同容量の媒体を投与した。動物は投与前に16時間以上絶食させた。投与1時間後に自発運動センサーを用いて90分間の自発運動量を測定した。自発運動量の収集単位は10分とし、測定開始から終了までの90分間の10分ごとの自発運動量を解析した。

結果：検体投与群の自発運動量に媒体投与群と有意な差はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

ラットのペンテトラゾール誘発痙攣に対する協力作用

供試動物：Cr1：CD (SD) ラット、6 週齢、体重 184.3～213.9 g、一群雄各 10 匹

投与方法：粉砕した検体を 1 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液に懸濁して 200、600 及び 2000 mg/kg (投与容量：10 mL/kg) を強制経口投与した。対照群には同容量の媒体を投与した。動物は投与前に 16 時間以上絶食させた。投与後 1 時間にペンテトラゾールを 45 mg/kg 腹腔内投与 (5 mL/kg) し、ペンテトラゾール投与後 30 分までの間代性痙攣及び強直性痙攣の有無を観察した。

結果：検体投与群の間代性痙攣及び強直性痙攣の発現例数に媒体投与群と比較して有意な差はなかった。

ラットのペンテトラゾール誘発痙攣に対する拮抗作用

供試動物：Cr1：CD (SD) ラット、6 週齢、体重 180.8～200.7 g、一群雄各 10 匹

投与方法：粉砕した検体を 1 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液に懸濁して 200、600 及び 2000 mg/kg (投与容量：10 mL/kg) を強制経口投与した。対照群には同容量の媒体を投与した。動物は投与前に 16 時間以上絶食させた。投与後 1 時間にペンテトラゾールを 90 mg/kg 腹腔内投与 (5 mL/kg) し、ペンテトラゾール投与後 30 分までの間代性痙攣及び強直性痙攣の有無を観察した。

結果：検体投与群の間代性痙攣及び強直性痙攣の発現例数に媒体投与群と比較して有意な差はなかった。

ラットの腎機能に対する作用

ラットの尿量・尿中電解質に対する作用

供試動物：Cr1：CD (SD) ラット、6 週齢、体重 180.4～208.2 g、一群雄各 10 匹

投与方法：粉砕した検体を 1 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液に懸濁して 200、600 及び 2000 mg/kg (投与容量：10 mL/kg) を強制経口投与した。対照群には同容量の媒体を投与した。動物は投与前に 16 時間以上絶食させた。投与後、直ちに生理食塩液を 2.5 mL/100 g 経口投与し、投与後 6 時間の自然排泄尿を採取して、尿量、尿浸透圧、Na⁺、K⁺ 及び Cl⁻ 濃度を測定した。また、各電解質濃度及び尿量から Na⁺、K⁺ 及び Cl⁻ 排泄量を算出した。採尿中は絶食及び絶水とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

結 果：検体投与群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	Cl ⁻ (mEq/kg/6 hr)	浸透圧 (Osm/kg H ₂ O)
0 (媒体)	2.31	0.420
200	2.30	0.560**
600	2.85*	0.464
2000	2.53	0.601**

Dunnett の多重比較検定 * : p < 0.05 ** : p < 0.01

尿量、尿中Na⁺、K⁺及びCl⁻排泄量並びに尿浸透圧に検体投与に関連した変化は認められなかった。600 mg/kg投与群の尿中Cl⁻排泄量、200及び2000 mg/kg投与群の尿浸透圧に媒体投与群と比較して有意な増加及び上昇が認められたが、尿中Cl⁻排泄量の増加は2000 mg/kg投与群では認められない投与量に依存しない変化であること、尿浸透圧の上昇は背景データの範囲内 (0.671 ± 0.156 Osm/kgH₂O (平均±S. D.)) の変動であったことから、検体投与と関連のない変化と考えられた。

ラットの呼吸器系に対する作用

供試動物：Cr1 : CD (SD) ラット、6週齢、体重169.0~203.5 g、一群雄各6匹

投与方法：粉砕した検体を1 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液に懸濁して200、600及び2000 mg/kg (投与容量：10 ml/kg) を強制経口投与した。対照群には同容量の媒体を投与した。動物は投与前に16時間以上絶食させた。投与前、投与後0.5、1、2、4及び8時間目の呼吸数、1回換気量及び分時換気量を無拘束呼吸機能解析装置を用いて測定した。測定時間中は絶食絶水とした。

結 果：検体投与群の呼吸数、1回換気量及び分時換気量に媒体投与群と比較して有意な差はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

イヌの循環器系に対する作用

供試動物：ビーグル犬、10～11 ヵ月齢、体重 12.5～13.4 kg、雄 4 匹（各動物を対照群、低用量群、中間用量群、高用量群として使用）

投与方法：インフルラン・笑気吸入により麻酔し、血圧・心電図送信機を腰部皮下に留置し、送信機に接続している圧センサーからのカテーテルを大腿動脈に、心電図用電極を胸部右外側部皮下と腹部左外側部皮下に留置した。術後 1 週間以上経過し、安定したパラメータが得られるようになった動物にゼラチンカプセルに充填した検体 200、600 及び 2000 mg/kg（7 カプセル/匹）を強制経口投与した。対照群には同個数の空ゼラチンカプセルを投与した。検体及び媒体の投与は下表投与計画に従って行い、各用量の投与間隔は 6～12 日間とした。投与前には給餌は実施しなかった。収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、心拍数及び心電図（PQ 間隔、QRS 群持続時間、QT 間隔及び QTc）を無麻酔下で投与前約 1 時間から投与開始後約 25 時間まで連続して測定した。

投与スケジュール

1 回目	2 回目	3 回目	4 回目
媒体	低用量 200 mg/kg	中間用量 600 mg/kg	高用量 2000 mg/kg

1 例については 4 回目投与時の投与前に血圧測定用カテーテルが抜け、体外に出ていたため、カテーテルを挿入し直した後、5 回目に 2000 mg/kg の投与を行った。

結果：検体投与群の投与後 0.5、1、2、4、8 及び 24 時間の血圧（収縮期、拡張期及び平均）、心拍数及び心電図（PQ 間隔、QRS 群持続時間、QT 間隔及び QTc）に媒体投与群と比較して有意な差はなかった。

以上の試験結果より、本実験条件では、本剤は無麻酔動物の生体機能（ラットの中樞神経系、腎泌尿器系、呼吸器系及びイヌの循環器系）に対して 2000 mg/kg の用量においても影響を及ぼさないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

イソチアニルの「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目	動物種	投与経路 (媒体)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態及び行動 [Irwin 法]	ラット	経口 (1 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液)	0、200、 600、 2000	雄 3 雌 3	> 2000	2000	検体投与による影響は認められなかった。
	自発運動量	ラット	経口 (1 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液)	0、200、 600、 2000	雄 5	> 2000	2000	検体投与による影響は認められなかった。
	ペンテトゾール誘発痙攣に対する協力作用	ラット	経口 (1 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液)	0、200、 600、 2000	雄 10	> 2000	2000	検体投与による影響は認められなかった。
	ペンテトゾール誘発痙攣に対する拮抗作用	ラット	経口 (1 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液)	0、200、 600、 2000	雄 10	> 2000	2000	検体投与による影響は認められなかった。
腎機能 尿量 尿中電解質 尿浸透圧	ラット	経口 (1 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液)	0、200、 600、 2000	雄 10	> 2000	2000	検体投与による影響は認められなかった。	
呼吸器系 呼吸数 1回換気量 分時換気量	ラット	経口 (1 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液)	0、200、 600、 2000	雄 6	> 2000	2000	検体投与による影響は認められなかった。	
循環器系 血圧 心拍数 心電図	イヌ	経口 (セラチンカプセル)	0、200、 600、 2000	雄 4	> 2000	2000	検体投与による影響は認められなかった。	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。