

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

(4) イソキサチオン原体のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験
(資料 No.41)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2013 年

検体純度: %

供試動物: Wistar 系(RccHan:WIST)ラット、1 群雌雄各 15 匹 (主群: 10 匹、回復群: 5 匹)、
開始時 8~9 週齢

投与期間: 13 週間 (2012 年 10 月 1 日~2012 年 12 月 31 日)

投与方法: 検体をアセトンに溶解して、0、2、5、15、45 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間
にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 3~4 日間に 1 回調製した。

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を 1 日 2 回観察した。

全投与群とも対照群に比して著変はなく、死亡例も認められなかった。

体重変化; 週 1 回全動物の体重を測定した。

全群とも体重増加は対照群と同様で、検体投与に伴う変化は認められなかった。

摂餌量; 週 1 回全動物の摂餌量を測定した。

全群とも摂餌量は対照群と同様で、検体投与に伴う変化は認められなかった。

なお、試験期間中に統計学的有意差が散見されたが、単発的な変化であり用量相関性を欠くことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

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

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		2	5	15	45
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.128	0.319	0.948	2.793
	雌	0.160	0.408	1.188	3.435

詳細な状態の観察；投与開始前、投与開始後は週 1 回の割合で、全動物を対象として以下の項目を観察した。

ホームケージ観察：姿勢、痙攣の有無

ホームケージから取り出して保定時の観察：眼の異常、皮膚の異常、
自律神経系兆候（眼瞼閉鎖、流涙、流涎、立毛など）

オープンフィールドでの観察：歩行、運動性、覚醒、発声、立ち上がり回数、
呼吸、間代性／強直性痙攣、排泄回数（尿、糞）、常同行動、
異常行動

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。

なお、投与 9 週に 2 ppm 投与群の雄において、立ち上がり回数の有意な増加が見られたが、用量相関性を欠き関連する変化も見られないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

機能検査；主群は投与 12 週、回復群は回復 5 週に、主群は各群雌雄各 10 匹ずつ、回復群は各群雌雄各 5 匹ずつを対象として、以下の項目の測定を行った。

感覚運動反応（接近、接触、聴覚、痛覚、瞳孔）、空中正向反射、着地開脚幅、握力、自発運動量

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。

血液学的検査；投与終了（投与 13 週）あるいは回復終了（回復 5 週）剖検時に、投与終了時は各群雌雄各 10 匹ずつ、回復終了時は各群雌雄各 5 匹ずつを対象として、一晩絶食後に眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

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

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

投与終了時に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	2	5	15	45	2	5	15	45
投与量 (ppm)	2	5	15	45	2	5	15	45
網状赤血球数	99	93↓	96	101	100	96	101	100
血小板数	113	103	117↑	106	114	112	117	108
PT	87↓↓	87↓↓	91↓	91↓↓	98	99	91	95

Bartlett 検定で有意差がない場合、分散分析 (ANOVA) および Dunnett 検定。Bartlett 検定で有意差がある場合、Student の t 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。

回復終了時に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	2	5	15	45	2	5	15	45
投与量 (ppm)	2	5	15	45	2	5	15	45
赤血球数	103	98	99	97	104	108↑↑	105	104
ヘモグロビン量	105	98	99	100	106	105↑↑	102	104↑
ヘマトクリット値	103	98	98	100	105	106↑	103	104
PT	99	106↑↑	103	104	96	95	93	93

Bartlett 検定で有意差がない場合、分散分析 (ANOVA) および Dunnett 検定。Bartlett 検定で有意差がある場合、Student の t 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。

試験期間を通して、検体投与に伴う変化は認められなかった。

なお、上記表の如く、投与期間終了時および回復期間終了時に、統計学的有意差が散見されたが、いずれもその程度が僅かであり、用量相関性を欠くことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

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

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フェラーゼ (GGT)、アルカリ性ホスファターゼ (ALP)、総ビリルビン、尿素、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、トリグリセライド、血糖、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン・グロブリン比率 (A/G 比)、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

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

投与終了時に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	2	5	15	45	2	5	15	45
投与量 (ppm)	2	5	15	45	2	5	15	45
クレアチニン	116	94	108	114	128	143	130	145↑*
アルブミン	101	104↑	102	102	104	103	104	103
ナトリウム	101↑	102↑	100	101↑	100	100	100	100

Bartlett 検定で有意差がない場合、分散分析 (ANOVA) および Dunnett 検定。Bartlett 検定で有意差がある場合、Student の t 検定 (↑↓: $p \leq 0.05$, ↑↑↓↓: $p \leq 0.01$)。

* F 検定で有意差が認められたため、別途 Welch の t 検定を実施した (↑: $p \leq 0.05$)。

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。

回復終了時に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	2	5	15	45	2	5	15	45
投与量 (ppm)	2	5	15	45	2	5	15	45
A/G 比	102	104	100	91	101	92	89↓	104
ナトリウム	101	101	101	103↑↑	100	100	100	100
塩素	102	102	102	104↑↑	101	101	99	100

Bartlett 検定で有意差がない場合、分散分析 (ANOVA) および Dunnett 検定。Bartlett 検定で有意差がある場合、Student の t 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。

試験期間を通して、検体投与に伴う変化は認められなかった。

なお、投与期間終了時の雌の 45 ppm 投与群において、クレアチニンの有意な増加がみられたが、増加の程度が僅かであり、本群の測定値 (0.58 mg/dL) が試験実施施設の背景データの範囲 (0.34~0.74 mg/dL) に入っていることから、検体投与の影響ではないと考えられた。

他に、上記表の如く、投与期間終了時および回復期間終了時に、統計学的有意差が散見されたが、いずれもその程度が僅かであり、用量相関性を欠くことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

コリンエステラーゼ活性；投与 4 週、投与終了 (投与 13 週) あるいは回復終了 (回復 5 週)

剖検時に、投与 4 週は予備動物を含む全例 (各群雌雄各 20 匹)、剖検群についても剖検対照全例 (投与終了時: 10 匹、回復終了時: 5 匹) について、眼窩静脈叢から採取した血液を用い、以下の項目の測定を行った。

パラメータ	サンプル対象
アセチルコリンエステラーゼ (AChE)	血漿、赤血球、脳*
ブチリルコリンエステラーゼ (BChE)	血漿

* 投与あるいは回復終了剖検群のみ対象

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄								雌							
	2		5		15		45		2		5		15		45	
投与量 (ppm)																
検査時期 (週)	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13
赤血球 AChE	98	96	99	97	95	91	52↓↓	68↓	105	88	89	96	79↓↓	77↓	46↓↓	48↓↓
血漿 AChE	101	100	101	102	98	103	72↓↓	84	112	105	126	116	134↑	124↑	174↑↑	164↑↑
血漿 BChE	85	78	71↓↓	69	48↓↓	65	10↓↓	6↓	97	98	80↓	84	74↓↓	81	29↓↓	39↓↓

Bartlett 検定で有意差がない場合、分散分析 (ANOVA) および Dunnett 検定。Bartlett 検定で有意差がある場合、Student の t 検定 ($\uparrow\downarrow: p \leq 0.05$, $\uparrow\uparrow\downarrow: p \leq 0.01$)。

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。

投与 4 週時に、5 ppm 以上の投与群の雌雄において血漿 BChE の有意な低下がみられ、雌では 15 ppm 以上の投与群で赤血球 AChE の有意な低下および血漿 AChE の有意な増加が、また雄では 45 ppm 投与群で赤血球 AChE および血漿 AChE の有意な低下がみられた。

投与 13 週時に、15 ppm 以上の投与群の雌において赤血球 AChE の有意な低下および血漿 AChE の有意な増加がみられ、45 ppm 投与群では雄において赤血球 AChE および血漿 BChE の有意な低下、並びに雌において血漿 BChE の有意な低下がみられた。

なお、回復 5 週時にはいずれの項目においても統計学的有意差はみられなかった。

尿 検 査 ; 主群は投与 13 週、回復群は回復 5 週に、主群は各群雌雄各 10 匹ずつ、回復群は各群雌雄各 5 匹ずつを対象として、代謝ケージを用いて絶食下で採取した尿について以下の項目を検査した。

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

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	2	5	15	45	2	5	15	45
投与量 (ppm)								
回復 5 週								
尿量	282↑	141	264↑	221	71	82	67	56
比重	99↓	100	99	99	100	100	100	100

Bartlett 検定で有意差がない場合、分散分析 (ANOVA) および Dunnett 検定。Bartlett 検定で有意差がある場合、Student の t 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。

試験期間を通して、検体投与に伴う変化は認められなかった。

なお、上記表の如く、回復 5 週に統計学的有意差が散見されたが、いずれもその程度が僅かであり、用量相関性を欠くことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

眼科学的検査；投与開始前、並びに主群は投与 13 週、回復群は回復 5 週に、主群は各群雌雄各 10 匹ずつ、回復群は各群雌雄各 5 匹ずつを対象として検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量；投与終了および回復終了時に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

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

投与終了時には、対照群と比べ統計学的有意差は認められなかった。

回復終了時に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌				
	2	5	15	45	2	5	15	45	
投与量 (ppm)									
体重	100	99	100	102	95	102	102	99	
心臓	重量	96	100	95	105	106	96	98	99
	対体重比	97	101	97	103	111↑	93	97	100
胸腺	重量	107	103	99	92	119	117	97	103
	対体重比	109	103	102	90	124↑	112	95	103

Bartlett 検定で有意差がない場合、分散分析 (ANOVA) および Dunnett 検定。Bartlett 検定で有意差がある場合、Student の t 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。

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

試験期間を通して、検体投与に伴う変化は認められなかった。

なお、上記表の如く、回復終了時に統計学的有意差が散見されたが、いずれもその程度が僅かであり、用量相関性を欠くことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査；投与終了および回復終了時に全動物を対象として、剖検を行った。

試験期間を通して、外表および体内とも、検体投与に関連のある異常は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織についてパラフィンに包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色して病理標本を作成し、投与終了剖検時の対照群と 45 ppm 投与群、並びに肉眼的異常部位のみ鏡検した。

肝臓、食道、胃、小腸（十二指腸、空腸、回腸／パイエル板）、大腸（盲腸、結腸、直腸）、唾液腺（顎下、耳下、舌下）、膵臓、腎臓、膀胱、肺／気管支、気管、鼻、喉頭、咽頭、心臓、大動脈、骨髄（大腿骨、胸骨）、大腿関節、脾臓、胸腺、リンパ節（腸間膜、顎下、鼠径）、下垂体、甲状腺／上皮小体、副腎、脳（延髄／橋、大脳、小脳）、脊髄（頸部、胸部中央、腰部）、坐骨神経（筋近接部）、眼球／視神経、骨格筋、胸骨、大腿骨、精巣、精巣上体、前立腺、精囊／凝固腺、卵巣、卵管、子宮／子宮頸部、膣、乳腺、皮膚、ハーダー腺、眼科外涙腺、口腔組織、肉眼的異常部位

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 90 日間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験における影響として、45 ppm 投与群の雌雄で赤血球 AChE および血漿 BChE の有意な減少、雄で血漿 AChE の有意な減少（投与 4 週のみ）、雌で血漿 AChE の有意な増加がみられた。また、15 ppm 投与群の雌雄で血漿 BChE の有意な減少（投与 4 週のみ）、雌で赤血球 AChE の有意な減少、血漿 AChE の有意な増加がみられた。更に、5 ppm 投与群の雌雄で血漿 BChE の有意な減少（投与 4 週のみ）がみられた。なお、回復 5 週時にはいずれの項目においても統計学的有意差はみられず、回復性が認められた。従って、無毒性量は雌雄とも 2 ppm（雄 0.128 mg/kg/日、雌 0.160 mg/kg/日）であると判断される。

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

別表 病理所見

投与終了時剖検

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	2	5	15	45	0	2	5	15	45
動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
皮膚	真皮上部 単核細胞浸潤	0	-	-	-	1	0	-	-	-	0
脾臓	髄外造血 (赤血球系)	1	-	-	-	0	0	-	-	-	1
	赤脾髄 褐色顆粒	0	-	-	-	0	1	-	-	-	2
胸腺	リンパ球 壊死	2	-	-	-	2	2	-	-	-	1
甲状腺	鰓後体 嚢胞	0	-	-	-	1	1	-	-	-	0
気管	粘膜下腺 拡張	1	-	-	-	0	0	-	-	-	1

検体投与群に認められた所見のみ記載

- : 検査せず

申請者が統計解析を実施したが、所見の発生率に有意差は認められなかった (Fisher の直接確率検定)。

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

(6) イソキサチオン原体のマウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No.20)

試験機関：

報告書作成年：1970 年

検体純度： %

供試動物： ddy 系マウス、1 群雌雄各 10 匹、開始時 6 週齢、体重 雄 25 g 雌 21.5 g

投与期間： 13 週間 (1970 年 4 月～7 月)

投与方法： 検体を 0、3.2、6.3、12.5、25、50 および 100 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。

観察・検査項目および結果：

一般状態；一般状態を毎日観察した。

糞や尿に特に異常はなく、昼間および夜間の自発運動、刺激に対する感受性等も対照群と投与群間に差はみられなかった。流涙、流涎、鼻孔からの分泌物および皮膚の変化等も観察されなかった。

体重変化；週 2 回体重を測定した。

各投与群とも、検体投与に伴う変化は認められなかった。

摂餌量および飲水量；週 2 回摂餌量および飲水量を測定した。

6.3 ppm 投与群の雄で飲水量がやや増加したが、検体投与に関連した変化とは考えられない。その他、各投与群とも著変は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		3.2	6.3	12.5	25	50	100
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.4	0.9	1.5	2.9	5.6	12.4
	雌	0.4	0.8	1.5	2.9	5.7	12.6

血液学的検査；投与終了時に股動脈より採血し、各群雌雄各 3 匹について以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球百分比
各投与群とも、対照群に比して著変は認められなかった。

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

(申請者により統計解析を実施した結果、特に有意差は認められなかった。)

血液生化学的検査；投与終了時に股動脈より採血した血液から得られた血清を用い、各群雌雄各 2~4 匹について以下の項目の測定を行った。

GOT、GPT、コリンエステラーゼ、ALP

対照群と比べ変化の認められた項目を下表に示す。

性別	雄						雌					
投与量 (ppm)	3.2	6.3	12.5	25	50	100	3.2	6.3	12.5	25	50	100
ChE	92	↓59	↓28	↓17	↓2	↓2	95	↓63	↓38	↓9	↓4	↓3

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。

有意差検定は Dunnett 法を用いて行った (↓ : P < 0.01、申請者が実施)。

雌雄とも 6.3 ppm 以上の投与群でコリンエステラーゼ活性の有意な減少が認められた。その他に、検体投与に伴う変化は認められなかった。

臓器重量；投与終了時に全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

肝臓、腎臓、肺、心臓、脾臓、脳

対照群と比べ変化の認められた項目を下表に示す。

性別	雄						雌					
投与量 (ppm)	3.2	6.3	12.5	25	50	100	3.2	6.3	12.5	25	50	100
腎臓*	107	112	↑127	107	106	↑126	105	111	112	108	109	111
心臓	↑127	114	118	↑122	97	110	102	113	105	96	102	115
脳	104	100	↑118	112	101	112	104	103	107	109	101	104

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。

有意差検定は Dunnett 法を用いて行った (↑ : P < 0.05, ↑ : P < 0.01、申請者が実施)。

* [申請者注]：雄の腎臓について、相対重量および最終体重値から申請者が絶対重量を算出し、統計解析した結果を以下に示す。

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

性別	雄					
投与量(ppm)	3.2	6.3	12.5	25	50	100
腎臓 絶対重量	105	117	↑124	113	107	↑125

有意差検定は Dunnett 法を用いて行った (↑: $P < 0.05$ 、申請者が実施)。

雄の 100 ppm 投与群において、腎臓の絶対重量および対体重比重量の有意な増加がみられた。その他、25 ppm 以下の投与群に表に示すような有意な変化がみられた。

肉眼的病理検査；投与終了時に全生存動物を対象として、剖検を行った。

各投与群とも、異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、鏡検した。

肝臓、腎臓、肺、心臓、脾臓、脳

各投与群とも、対照群に比して著変は認められなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する 13 週間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験における影響として、雌雄とも 6.3 ppm 以上の投与群で血清コリンエステラーゼ活性に阻害作用が認められたので、無毒性量は 3.2 ppm (雌雄とも 0.4 mg/kg/日) であると判断される。

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

(5) イソキサチオン原体のマウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No.21)

試験機関：

報告書作成年：1970 年

検体純度： %

供試動物：ICR-JCL 系マウス、1 群雌雄各 15 匹、開始時 6 週齢、

体重 雄 26.4~32.6 g 雌 22.9~28.5 g

投与期間：13 週間

投与方法：検体を 0、6.25、12.5、25、50 および 100 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

全投与群とも対照群に比して著変はなく、死亡例も認められなかった。

体重変化；週 2 回体重を測定した。

全投与群とも、検体投与に伴う変化は認められなかった。

摂餌量；毎日摂餌量を測定した。

全投与群とも、対照群に比して著変は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		6.25	12.5	25	50	100
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.8	1.8	3.3	7.0	13.5
	雌	0.9	2.0	3.7	7.8	16.2

血液学的検査；投与終了時に各群雌雄各 5 匹を対象として股動脈切断により採血し、以下の項目の測定を行った。

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

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、網状赤血球数、血小板数、白血球数、白血球百分比

各投与群とも、対照群に比して著変は認められなかった。

血液生化学的検査；投与終了時に各群雌雄各 10 匹を対象として、股動脈切断により採血し、そのうち各群雌雄各 5 匹の血清を用いて以下の項目の測定を行った。

ALP、GPT、LAP、総蛋白、尿素窒素

また、残りの各群雌雄各 5 匹の血漿、血球および脳を用いて、コリンエステラーゼ (ChE) を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	6.25	12.5	25	50	100	6.25	12.5	25	50
血球 ChE	79	79	↓43	↓43	↓36	88	94	↓56	↓56	↓56
血漿 ChE	90	↓62	↓38	↓32	↓24	↓89	↓80	↓53	↓34	↓21
脳 ChE	92	92	94	96	90	77	80	83	↓74	↓71

有意差検定は Wilcoxon's Rank 法を用いて行った (↓ : $P < 0.05$ 、↓ : $P < 0.025$)。

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。

コリンエステラーゼ活性値の有意な低下が認められた以外、検体投与に伴う変化は認められなかった。

臓器重量；投与終了時に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定した。

脳、下垂体、胸腺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、前立腺、精囊、卵巣、子宮

各投与群とも、対照群に比して著変は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時に全動物を対象として、剖検を行った。

全群で異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、鏡検した。

脳、下垂体、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、卵巣、子宮、胃、腸、リンパ節、膵臓、骨髄

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

認められた主な病理組織学的所見を下表に示す。

性別		雄						雌					
投与量 (ppm)		0	6.25	12.5	25	50	100	0	6.25	12.5	25	50	100
臓器	所見\検査動物数	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
心臓	心筋変性	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
肺	出血・水腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1
	うっ血・気管支拡張	1	2	5	↑8	↑6	↑7	1	1	↑6	↑11	5	3
肝臓	肝細胞萎縮変性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝細胞腫大	5	5	3	4	↑13	10	2	2	3	4	↑8	6
腎臓	糸球体の異常	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	血管周囲細胞浸潤	2	3	1	2	6	7	5	0	1	2	5	3
	皮髄境界部うっ血	0	0	0	0	↑9	0	0	0	0	0	↑9	0
副腎	髄質の過形成*	0	0	0	0	0	↑5	0	0	0	0	0	0
子宮	内膜の異常	—	—	—	—	—	—	2	0	2	4	3	4

— : 検査せず。

表中の数値は所見が認められた動物数を示す。

有意差検定は Fisher 法を用いて行った (↑ : $P < 0.05$, ♂ : $P < 0.01$ 、申請者が実施)。

*

雄の 25 ppm 以上の投与群において、肺にうっ血・気管支拡張がみられた。また、雄の 100 ppm 投与群に副腎髄質の過形成がみられた。その他に、雌雄の肝臓及び腎臓、並びに雌の肺において、50 ppm 以下の投与群で表に示すような変化がみられた。

以上の結果から、本剤のマウスに対する 13 週間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験における影響として、12.5 ppm 以上の投与群でコリンエステラーゼ活性阻害が認められた。また、病理組織学的検査において、雄の 25 ppm 以上の投与群の肺にうっ血・気管支拡張

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

張、また雄の 100 ppm 投与群に副腎髄質の過形成がみられた。コリエステラーゼ活性に関して、雌の 6.25 ppm 投与群で血漿コリンエステラーゼ活性の有意な低下が危険率 5% でみられたが、危険率 2.5% では有意とならないこと、および血球コリンエステラーゼ活性が有意の低下を示さないことを併せ考慮して、雄と同様に無毒性量は 6.25 ppm (雄 0.8 mg/kg/日、雌 0.9 mg/kg/日) であると判断される。

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

(7) イソキサチオン原体のイヌを用いた 90 日反復経口投与毒性試験

(資料 No.22)

本剤の 90 日間反復経口投与毒性試験成績 (イヌ) については、以下の理由により、既提出の強制投与による 30 週間イヌ高量投与試験 (資料 No.33) で代替できるものと考えたため実施しなかった。

30 週間イヌ高量投与試験は、2 年間反復経口投与毒性試験 (イヌ) 実施時に全ての用量で死亡例がみられなかったため、さらに知見を得ることを目的として行われた。

観察・検査項目について、既提出の 90 日間反復経口投与毒性試験成績 (ラット) と同様に試験が行われた。

本剤のイヌに対する 30 週間強制経口投与による高量投与試験における影響として、投与開始時から血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性に阻害作用がみられ、20 mg/kg から 80 mg/kg まで段階的に用量を上げてゆく中で 17 週 (40 mg/kg 投与時) 及び 27 週 (80 mg/kg 投与時) に雄各 1 例の死亡が認められた。

以上の結果から、90 日以上反復経口投与したときに生じる毒性変化及び毒性変化の認められない最高投与量 (無毒性量) についての科学的知見を得るといふ、90 日間反復経口投与毒性試験成績の目的を達成している。

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

7) 21 日間反復経皮投与毒性

(資料 No.43)

急性経皮毒性試験の結果から、他の曝露経路による急性毒性に比べ著しく強い経皮毒性が認められないことから試験省略。

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

8) 90 日間反復吸入毒性

(資料 No.44)

急性吸入毒性試験の結果から、他の曝露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性が認められないことから試験省略。

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

9) 反復経口投与神経毒性

イソキサチオン原体のラットを用いた 13 週間反復経口投与神経毒性試験

(資料 No.23)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

検体純度： %

供試動物：Sprague-Dawley Crl:CD (SD) IGS BR 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、
開始時 5~6 週齢

投与期間：13 週間（試験期間：2004 年 2 月 27 日~2004 年 5 月 28 日）

投与方法：検体を 0、40、200 および 1000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時
摂食させた。検体を混入した飼料は 1 ヶ月に 1 回調製した。

観察・検査項目および結果：

死亡率；生死を毎日観察した。

試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般状態；一般状態を毎日観察した。

認められた主な所見を次表に示す。

性別	雄				雌			
	0	40	200	1000	0	40	200	1000
投与量 (ppm)	0	40	200	1000	0	40	200	1000
症状\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
眼球突出	0	0	0	0	0	0	0	10
円背位姿勢	0	0	0	7	0	1	3	10
時折の振戦	0	0	0	4	0	0	0	10
つま先歩行	0	0	0	1	0	0	0	10

表中の数値は所見が認められた動物数を示す。統計解析は実施しなかった。

1000 ppm 投与群の雌で 8 日から、雄で 12 日から円背位姿勢および時折の振戦が認められた。雄では 28 日以降症状の完全な消失がみられたが、雌の症状は試験を通

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

して継続してみられ、11 日からつま先歩行、25 日以降に眼球突出が認められた。
また、一時的ではあるが円背位姿勢が雌の 200 ppm 投与群で 54~60 日に、40 ppm 投与群で 54~60 日にみられた。

体重変化；投与開始前、その後は週 1 回および最終屠殺時にすべての動物の体重を測定した。
また、体重増加量も算出した。

1000 ppm 投与群では、雄で 1 週、雌で 1~4 週に体重増加量の有意な低下が認められたが、その後は対照群と同等であった。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

1000 ppm 投与群雌雄で摂餌量および食餌効率の明らかな低下が、1~2 週にみられ、雌でより強く影響された。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		40	200	1000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.77	14.2	72.1
	雌	3.0	15.8	88.2

摂水量；目視により毎日観察した。

群間の差は認められなかった。

詳細な症状観察；投与開始前、投与 2、4、8 および 12 週にすべての動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

歩行、振戦、攣縮、痙攣、奇異／異常／常同行動、流涎、立毛、眼球突出、流涙、
体温上昇／低下、皮膚の色、呼吸、眼瞼閉鎖、排尿、排便、移動動作、挙尾

検体投与に関連する変化がみられた項目を下表に示す。

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
2 週	歩行	異常なし	10	10	10	10	10	10	10	5
		つま先	0	0	0	0	0	0	0	5
	異常行動	異常なし	10	10	10	5	10	10	10	0
		円背位姿勢	0	0	0	5	0	0	0	10
	振戦	異常なし	10	10	10	10	10	10	10	0
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	10

(表の続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
4 週	歩行	異常なし	10	10	10	10	10	10	10	3
		つま先	0	0	0	0	0	0	0	7
	異常 行動	異常なし	10	10	10	8	10	10	10	0
		円背位姿勢	0	0	0	2	0	0	0	10
	振戦	異常なし	10	10	10	10	10	10	10	1
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	9
	眼球 突出	異常なし	10	10	10	10	10	10	10	5
異常あり		0	0	0	0	0	0	0	5	
8 週	異常 行動	異常なし	10	10	10	10	10	9	7	0
		円背位姿勢	0	0	0	0	0	1	3	10
	振戦 (全身)	異常なし	10	10	10	10	10	10	10	0
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	10
	眼球 突出	異常なし	10	10	10	10	10	10	10	0
		異常あり	0	0	0	0	0	0	0	10
12 週	異常 行動	異常なし	10	10	10	10	10	10	10	0
		円背位姿勢	0	0	0	0	0	0	0	10
	振戦 (全身)	異常なし	10	10	10	10	10	10	10	7
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	3
	眼球 突出	異常なし	10	10	10	10	10	10	10	1
		異常あり	0	0	0	0	0	0	0	9

表中の数値は所見がみられた例数を示す。統計解析は実施しなかった。

投与 2 週のオープンアリーナでの観察において、1000 ppm 投与群雌雄で円背位姿勢が観察された。また、雌ではつま先歩行及び振戦がみられた。

投与 4 週のオープンアリーナでの観察において、1000 ppm 投与群雌雄で円背位姿勢が観察された。また、雌では眼球突出、つま先歩行及び振戦がみられた。

投与 8 週のオープンアリーナでの観察において、1000 ppm 投与群の雌で円背位姿勢、眼球突出、及び振戦（全身性）がみられた。また、200 及び 40 ppm 投与群の雌においても円背位姿勢がみられた。

投与 12 週のオープンアリーナでの観察において、1000 ppm 投与群の雌で円背位姿勢、眼球突出、及び振戦（全身性）がみられた。

機能検査；投与開始前、投与 2、4、8 および 12 週にすべての動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

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

自発運動量、前肢／後肢握力、感覚反応（把握反射、発声、つま先挟み、尾挟み、指接近、接触回避、瞳孔反射、驚愕反射、瞬き反射）

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	40	200	1000	40	200	1000
4 週	前肢握力	102	97	99	106	104	↓78
12 週	前肢握力	99	98	↓92	100	107	↓84

Dunnett 検定 (↓: P < 0.05)。

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。

前肢握力の低下が 1000 ppm 投与群の雌で 4 および 12 週に、1000 ppm 投与群の雄で 12 週に認められた。200 あるいは 40 ppm 投与群では投与に関連した変化は認められなかった。

感覚反応評価において検体投与に関連する変化がみられた項目を次表に示す。

検査 時期	性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	0	40	200	1000	0	40	200	1000	
2 週	驚愕反応 スコア	0	0	0	0	0	2	2	3	0
		2	10	10	10	10	7	7	7	3
		4	0	0	0	0	1	1	0	7
4 週	驚愕反応 スコア	0	0	0	0	0	0	2	0	
		2	8	10	10	10	10	8	6	
		4	2	0	0	0	0	0	0	4

表中の数値は所見がみられた例数を示す。統計解析は実施しなかった。

1000 ppm 投与群の雌で驚愕反応の亢進（過剰反応）が 2 および 4 週でみられた。このような反応は 1000 ppm 投与群の雄、200 あるいは 40 ppm 投与群の雌雄では認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前および投与 13 週に対照群と高用量群のすべての動物を対象として検査した。

投与 13 週に 1000 ppm 投与群の雌 9 例に眼球突出が認められた。

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

コリンエステラーゼ測定；投与終了時に全動物を対象として、尾静脈から採血し、全血および赤血球コリンエステラーゼ (ChE)、ヘマトクリット値を、各群雌雄各 5 匹を対象として、脳コリンエステラーゼを測定した。

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	40	200	1000	40	200	1000
投与量 (ppm)	40	200	1000	40	200	1000
血漿 ChE	↓71	↓36	↓21	↓51	↓15	↓8
全血 ChE	↓78	↓33	↓22	↓54	↓29	↓17
赤血球 ChE	73	45	↓23	↓51	↓17	↓9
ヘマトクリット値	101	↓96	↓93	100	99	↓88
脳 ChE	100	90	↓70	90	↓90	↓80

Dunnett 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。

血漿および全血コリンエステラーゼの低下がすべての投与群の雌雄で、赤血球コリンエステラーゼの低下がすべての投与群の雌および 1000 ppm 投与群の雄で、脳コリンエステラーゼの低下が 1000 ppm 投与群の雌雄および 200 ppm 投与群の雌で認められた。

肉眼的病理検査；試験終了時に各群雌雄 5 匹を対象として検査した。

検体投与に関連した所見は認められなかった。

臓器重量；試験終了時に各群雌雄 5 匹を対象として脳重量を測定し、対体重比も算出した。

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性別	雄			雌		
	40	200	1000	40	200	1000
投与量 (ppm)	40	200	1000	40	200	1000
対体重比	101	101	103	96	97	↑124

Dunnett 検定 (↑ : 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。

1000 ppm 投与群の雌で対体重比の増加が認められた。このような影響は 1000 ppm 投与群の雄、200 ないし 40 ppm 投与群の雌雄動物では認められなかった。

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

病理組織学的検査；試験終了時に各群雌雄 5 匹を対象として、ヘパリン加食塩水で灌流後にグルタールアルデヒド；パラホルムアルデヒドで心臓を介し還流し、下記組織について病理標本を作成し、鏡検した。

嗅球、大脳の前脳中心部（海馬を含む）、中脳、小脳、橋、延髄、脊髄神経節、神経線維の前根および後根、眼球、視神経、坐骨神経、脛骨神経、骨格筋（腓腹筋）、脊髄

認められた所見を下表に示す。

性別		雄		雌	
投与量 (ppm)		0	1000	0	1000
臓器	症状\検査動物数	5	5	5	5
骨格筋	肥満細胞浸潤 軽微	1	0	0	0
	マクロファージ浸潤 軽微	0	0	1	1
眼	片側性小肉芽腫 軽微	0	1	0	0
	網膜変性・反応性変化 軽度	0	0	0	1

表中の数値は所見がみられた例数を示す。統計解析は実施しなかった。

検体投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 13 週間飼料混入投与による反復経口投与神経毒性試験における影響として 1000 ppm 投与群では雌雄で円背位姿勢（一般状態及び詳細な一般状態で観察）、振戦（一般状態及び詳細な一般状態（雌のみ）で観察）、つま先歩行（一般状態及び詳細な一般状態（雌のみ）で観察）、前肢握力の低下、雌で驚愕反応の亢進、眼球突出（一般状態及び詳細な一般状態で観察）、脳対体重比の増加がみられた。

また、すべての投与群の雌雄で血漿および全血コリンエステラーゼの低下、並びに 200 及び 40 ppm 投与群の雌で円背位姿勢（一般状態及び詳細な一般状態で観察）が認められた。

従って、本剤の神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 40 ppm を下回る（雄： $< 2.77 \text{ mg/kg/日}$ 、雌： $< 3.0 \text{ mg/kg/日}$ ）と判断される。

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

10) 28 日間反復投与遅発性神経毒性

(資料 No.24)

急性遅発性神経毒性試験 (資料 No.19 及び 20) の結果、遅発性神経毒性が認められなかったため本試験を省略した。

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

11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

(1) イソキサチオン原体のラットを用いた2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 No.25)

試験機関:

報告書作成年: 1975年

検体純度: %

供試動物: Wistar系ラット、1群雌雄各30匹、開始時6週齢、投与後35週時に各群雌雄5匹を中間屠殺した。

投与期間: 24ヵ月間(1972年5月25日~1974年5月17日)

投与方法: 検体をコーンオイルに溶解し、0、0.6、1.2、2.4、25~35 mg/kg(48週までは25 mg/kg、49~53週は30 mg/kg、54週以降は35 mg/kg)の投与量となるよう飼料に混入し、24ヵ月間(日曜日は普通の固型飼料を与えた)にわたって随時摂食させた。週初めにラットの体重を測定し、その平均体重により適当濃度の検体を混入した飼料を調製した。

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

一般状態に特に変化は認められなかった。

投与終了時の死亡率を下表に示す。検体投与による影響は認められなかった。

投与量 (mg/kg/日)		0	0.6	1.2	2.4	25~35
死亡率 (%)	雄	16	8	16	16	20
	雌	16	20	0	0	4

体重変化; 投与開始から36週までは週1回、37週から62週までは2週に1回、その後は週1回すべての生存動物の体重を測定した。

25~35 mg/kg 投与群の雄では30週以降、雌では60週以降に体重増加抑制がみられ、試験末期にはそれぞれ対照群に対してそれぞれ15%及び20%程度低下した。その他の群では検体投与に伴う変化は認められなかった。

摂餌量; 全生存動物の摂餌量を毎日測定した。

各投与群とも、対照群に比して著変は認められなかった。

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

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (mg/kg/日)		0.6	1.2	2.4	25~35
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.60	1.19	2.38	29.5
	雌	0.60	1.19	2.38	29.3

血液学的検査；35 週時の中間屠殺動物と試験終了時に各群雌雄 10 匹を対象として、眼窩静脈叢から採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値（試験終了時のみ）

また、尾静脈から採血して塗抹標本を作成し、白血球百分比を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性別	雄				雌				
		投与量 (mg/kg/日)	0.6	1.2	2.4	25~35	0.6	1.2	2.4	25~35
35 週	赤血球数		101	98	96	97	101	97	100	↓90
	白血球数		106	102	↓88	↓89	98	90	↓89	↓81
	ヘモグロビン量		99	101	100	97	99	94	94	↓85
終 了 時	赤血球数		107	101	97	98	100	↓92	101	100
	ヘマトクリット値		103	103	96	↓90	99	↓95	96	↓92
	ヘモグロビン量		↑111	103	100	↓92	100	94	100	95

有意差検定は t 検定を用いて行った (↑↓: P < 0.05)

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。

35 週時には、25~35 mg/kg 投与群の雌雄で白血球数の有意な減少がみられ、また雌では赤血球数及びヘモグロビン量の有意な減少がみられた。2.4 mg/kg 投与群においても雌雄で白血球数の有意な減少がみられた。

終了時には、25~35 mg/kg 投与群の雌雄でヘマトクリット値の有意な減少がみられ、雄ではヘモグロビン量の有意な減少もみられた。

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

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、35 週時には GPT、GOT を、終了時には ALP、GPT、GOT、総コレステロール、血糖値および尿素窒素を測定した。また、全血、血漿、赤血球および脳コリンエステラーゼ活性を測定し、終了時に阻害がみられた群については 1 週間後に回復の有無を検査し、なお阻害がみられた群について 3 週間後の回復の有無を検査した。
各検査時における全血、血漿、赤血球および脳コリンエステラーゼ活性値の変動を下表に示す。

検査時期	性別 投与量 (mg/kg/日)	雄				雌			
		0.6	1.2	2.4	25~35	0.6	1.2	2.4	25~35
中間屠殺時	全血 ChE	93	89	80	76	95	85	76	43
	血漿 ChE	94	97	91	87	95	86	82	49
	赤血球 ChE	92	86	77	87	96	84	68	35
	脳 ChE	115	92	99	76	116	110	109	66
試験終了時	全血 ChE	101	89	68	51	98	92	81	60
	血漿 ChE	99	82	102	102	106	95	84	59
	赤血球 ChE	102	93	51	27	89	89	78	64
	脳 ChE	122	111	89	57	93	92	74	33
回復 1 週後	全血 ChE (対照群は雌雄とも n=4)	—	—	71 (n=5)	70 (n=5)	—	—	104 (n=5)	100 (n=5)
	血漿 ChE (対照群は雌雄とも n=4)	—	—	89 (n=5)	81 (n=5)	—	—	117 (n=5)	110 (n=5)
	赤血球 ChE (対照群は雌雄とも n=4)	—	—	71 (n=5)	64 (n=5)	—	—	92 (n=5)	91 (n=5)
	脳 ChE (対照群は雌雄とも n=4)	92 (n=5)	106 (n=4)	94 (n=4)	90 (n=5)	106 (n=5)	106 (n=5)	104 (n=4)	79 (n=5)
回復 3 週後	全血 ChE (対照群は n=4)	—	—	97 (n=3)	86 (n=5)	—	—	—	—
	血漿 ChE (対照群は n=4)	—	—	88 (n=3)	82 (n=5)	—	—	—	—
	赤血球 ChE (対照群は n=4)	—	—	106 (n=3)	90 (n=5)	—	—	—	—
	脳 ChE (対照群は雄 n=4、雌 n=6)	—	—	—	84 (n=5)	—	—	—	88 (n=4)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

中間屠殺群及び試験終了群については 1 群各 10 匹について測定した。なお、回復群の測定動物数は、各項目について n で表示した。

—：検査せず

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

コリンエステラーゼ活性以外の対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性別 投与量 (mg/kg/日)	雄				雌			
		0.6	1.2	2.4	25~35	0.6	1.2	2.4	25~35
3 5 週	GPT	94	95	↓81	↓82	91	↓82	↓78	↓80
	GOT	98	↓87	93	↓85	96	↓82	↓80	↓88
終 了 時	ALP	94	↓70	↓59	↓69	98	↓83	100	↑193
	GPT	92	84	100	100	99	↓83	89	101
	GOT	96	↓84	88	↓74	93	↓88	↓79	↓83
	血糖値	107	↑128	110	116	107	91	↓87	95
	総コレステロール	91	83	88	95	100	97	↓90	93

有意差検定はt検定を用いて行った (↑↓: P < 0.05)

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。

コリンエステラーゼ活性について、投与 35 週時には雌雄とも血液は 2.4 mg/kg 以上、脳は 25 mg/kg の投与群で阻害作用が認められ、104 週投与後には雌雄とも 2.4 mg/kg 以上の投与群で血液および脳のコリンエステラーゼ活性阻害作用が認められたが、投与中止 3 週間程度経過するとほぼ回復すると考えられる。

また、雌の 25~35 mg/kg 投与群で終了時に ALP 活性の上昇が認められた。その他の検査値に検体投与に関連した異常は認められなかった。

尿 検 査 ; 試験終了時に 25~35 mg/kg 投与群の雌雄各 10 匹について、pH、蛋白、糖および潜血を検査した。

異常は認められなかった。

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

臓器重量；投与 35 週時の中間屠殺動物と試験終了時に各群雌雄 10 匹を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳、副腎、下垂体（終了時のみ）、精巣、卵巣
対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0.6	1.2	2.4	25~35	0.6	1.2	2.4	25~35
3 5 週	肝臓	重量	94	92	96	91	104	95	96	↓85
		対体重比	94	94	92	↓90	104	97	97	↓87
終 了 時	最終体重		98	99	97	90	101	101	100	82
	肝臓	重量	86	89	91	94	101	107	99	88
		対体重比 ^{a)}	95	98	100	↑104	100	101	99	↑108
	腎臓 (右)	重量	68	100	102	108	96	94	91	96
		対体重比 ^{a)}	78	115	119	↑137	97	94	90	↑119
	腎臓 (左)	重量	68	102	100	110	98	96	93	95
		対体重比 ^{a)}	79	114	114	↑136	97	94	90	↑116
	脾臓	重量	120	131	131	152	103	116	100	103
		対体重比 ^{a)}	113	133	127	↑167	100	113	100	↑120
	肺	重量	80	102	107	119	99	106	102	97
		対体重比 ^{a)}	86	109	119	↑126	96	100	100	↑118
	脳	重量	84	91	103	106	102	101	99	101
		対体重比 ^{a)}	88	96	110	↑122	102	83	100	↑124

有意差検定は t 検定を用いて行った (↑: P < 0.05)

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。

a) 特別異常な値は除外した。

投与 35 週後には最高用量群で雌雄とも肝臓重量がやや低下した。終了時には雌雄ともに最高用量群で肝臓、腎臓、脾臓、肺、脳の対体重比が対照群よりも大きかった。

肉眼的病理検査；投与 35 週時の中間屠殺動物と終了時の全生存動物および途中死亡動物を対象として、剖検を行った。

対照群に比して、各投与群とも特に異常所見は認められなかった。

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

病理組織学的検査；投与 35 週時の中間屠殺動物と終了時に全例を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、鏡検した。

肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳、副腎、下垂体（終了時のみ）、精巣、卵巣、胃、腸、唾液腺、膵臓、気管、甲状腺、胸腺、骨髄、肉眼的病変部

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 に示す。

35 週時の中間屠殺動物では、対照群を含め軽度の脂肪変性が散見されたが、検体投与によるものとは考えられない。

終了時に屠殺した動物で散見された変化は、雄では腎臓の尿細管腔の拡張、脾臓のうっ血および精巣の精子形成低下などが対照群、投与群ともに認められたが、老年性変化の範囲内であった。雌では雄ほどの変化は認められず、また、対照群とほぼ同様であったが、25～35 mg/kg 投与群で骨髄の造血機能の低下が認められた。

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表 2 に示す。

腫瘍性病変としては、全体に発生が少なく、また、検体投与に関連した発生率の上昇および早期化を示すことはなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 24 ヶ月間飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験における毒性影響として、25～35 mg/kg 投与群では雄では 30 週以降、雌では 60 週以降に体重増加抑制がみられた。血液生化学的検査では、雌雄とも投与 35 週時および 104 週投与終了時に血液および脳コリンエステラーゼ活性阻害作用が認められ、雌で 104 週投与終了時に ALP 活性の上昇が認められた。また、病理組織学的検査では雌で骨髄の造血機能の低下が認められた。2.4 mg/kg 投与群では、雌雄とも投与 35 週時には血液のコリンエステラーゼ活性阻害が認められ、104 週投与終了時には血液および脳のコリンエステラーゼ活性阻害作用が認められた。一方、1.2 mg/kg 以下の投与群では、雌雄とも検体投与に関連する変化はみられなかった。

従って、本試験の無毒性量は 1.2 mg/kg 相当量（雌雄とも 1.19 mg/kg/日）であると判断される。また、催腫瘍性はないものと考えられる。

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

表 1 [非腫瘍性病変]

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0	0.6	1.2	2.4	25~35	0	0.6	1.2	2.4	25~35
3 5 週	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	肝臓	門脈周囲細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0
		脂肪変性	0	0	0	0	1	3	1	4	5	5
		肝細胞変性	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1
最終 屠殺	臓器	所見\検査動物数	21	23	21	21	20	21	20	25	25	24
	心臓	間質細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓	門脈周囲細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
		肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	尿管囊胞性拡張	5	5	5	7	7	2	2	4	4	1
		間質細胞浸潤	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
	脾臓	うっ血・髓外造血	5	↓0	3	6	3	3	0	5	0	2
	肺	肉芽	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	気管	炎症	0	2	4	0	↑4	4	5	5	7	7
	精巣	精子形成低下	6	5	5	5	7	-	-	-	-	-
		間質過形成	0	↑5	4	0	2	-	-	-	-	-
骨髓	造血機能低下	1	0	0	1	4	0	0	0	0	↑6	

Fisher の直接確率検定： ↓↑； $p \leq 0.05$ (申請者において実施)

-：検査せず。

表 2 [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0	0.6	1.2	2.4	25~35	0	0.6	1.2	2.4	25~35
3 5 週	臓器	所見\剖検動物数	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		所見なし	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\剖検動物数	4	2	4	4	5	4	5	0	0	1
	血液系	白血病 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	腹腔内	単純癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	胸腔内	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	大腸	腺癌 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	肺	単純癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	腸間膜	単純癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
最終屠殺	臓器	所見\剖検動物数	21	23	21	21	20	21	20	25	25	24
	甲状腺	癌 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		腺腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	腎臓	副腎腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓	腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	嫌色素性腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	精巣	間質細胞腫瘍 (B)	6	↓0	↓0	5	6	-	-	-	-	-
	皮膚	乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮下	神経鞘腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腹腔内	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
全動物	臓器	所見\剖検動物数	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	血液系	白血病 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	甲状腺	癌 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		腺腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	腎臓	副腎腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓	腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	嫌色素性腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	精巣	間質細胞腫瘍 (B)	6	↓0	↓0	5	6	-	-	-	-	-
	皮膚	乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮下	神経鞘腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

Fisher の直接確率検定： ↓↓； p ≤ 0.05 (申請者において実施)

-：検査せず。

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保土谷 UPL 株式会社にある。

表 2 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0	0.6	1.2	2.4	25~35	0	0.6	1.2	2.4	25~35
全 動 物	腹腔内	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		単純癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腹腔内	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	大腸	腺癌 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	肺	単純癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	腸間膜	単純癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
合 計	剖検動物数		30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	腫瘍数	良性	6	1	2	7	7	0	1	0	0	0
		悪性	3	1	5	1	0	1	0	0	1	0
	腫瘍総数		9	2	7	8	7	1	1	0	0	0
	担腫瘍動物数	良性	6	1	2	7	7	0	0	0	0	0
		悪性	3	1	3	1	0	1	1	0	1	0
担腫瘍動物総数		9	2	5	7	7	1	1	0	1	0	

Fisher の直接確率検定：統計学的有意差は認められなかった。(申請者において実施)

—：検査せず。

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保土谷 UPL 株式会社にある。

(2)・1 イソキサチオン原体のイヌを用いた飼料混入投与による 2 年間反復経口投与毒性試験
(資料 No.26)

試験機関：

報告書作成年：1974 年

検体純度： %

供試動物：ビーグル犬、1 群雌雄各 3 匹、開始時 12～16 ヶ月齢

投与期間：24 ヶ月間（1972 年 7 月 5 日～1974 年 7 月 5 日）

投与方法：検体をコーンオイルで希釈し、0（コーンオイルのみ）、0.2、0.6 および 1.2 mg/kg の投与量となるようカツオフレークに混入し、日曜日を除く週 6 日間、犬用固型飼料給餌前に摂取させた。検体投与量は、毎週 1 回体重測定を行って決定した。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

対照群、投与群とも異常はみられず、また、死亡例も認められなかった。

体重変化；毎週 1 回全動物の体重を測定した。

各投与群とも、対照群に比して著変は認められなかった。

摂餌量；毎日摂餌量を測定した。

投与群の雌 1～2 例で摂餌量の変動がみられたが、投与前にもみられかつ一時的にしか認められず、検体投与に関連した変化とは考えられない。

血液学的検査；投与前 1 週、投与直前、投与後 2、4、8、12、26、38、52、64、78、90 および 104 週時に全動物を対象として機側皮静脈より採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、網状赤血球数、血小板数、白血球数、白血球百分比

対照群、各投与群とも異常は認められなかった。

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

ALP、GOT、GPT、LAP、総コレステロール、総蛋白、尿素窒素

また、血漿、赤血球および脳コリンエステラーゼ（ChE）も測定した。

血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性値が、0.6 mg/kg 以上の投与群の雌雄で著しく減少した以外、脳コリンエステラーゼおよび他の測定値に、対照群、各投与群とも特に著変は認められなかった。

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

血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性の変動を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	0.2	0.6	1.2	0	0.2	0.6	1.2
血漿 ChE μmol /0.1mL	-1週	2267	2250	1883	2050	1983	2483	1867	1833
	0週	2117	2517	2167	2183	2017	2150	1983	1916
	2週	1817	1867 (103)	1100 (61)	917 (50)	2050	1783 (87)	833 (41)	983 (48)
	4週	1933	1933 (100)	1183 (61)	867 (45)	1633	1733 (106)	1033 (63)	983 (60)
	8週	1783	1900 (107)	1019 (57)	717 (40)	2033	1967 (97)	967 (48)	816 (40)
	12週	2017	1883 (93)	1083 (54)	767 (38)	1800	1750 (97)	850 (47)	717 (40)
	26週	2000	2050 (103)	1400 (70)	1017 (51)	2050	1733 (85)	1133 (55)	1083 (53)
	38週	2067	1917 (93)	1400 (68)	1000 (48)	1833	1850 (101)	1033 (56)	1300 (71)
	52週	2133	2000 (94)	1417 (66)	1150 (54)	2150	1833 (85)	1233 (57)	983 (46)
	64週	1950	2017 (103)	1333 (68)	1183 (61)	1850	1867 (101)	1017 (55)	1117 (60)
	78週	1850	1750 (95)	1683 (91)	1067 (58)	1867	2067 (111)	1433 (77)	1100 (59)
	90週	2150	1800 (84)	1200 (56)	950 (44)	2083	1800 (86)	1117 (54)	1000 (48)
	104週	1850	1900 (103)	1167 (63)	1025 (55)	2100	1817 (87)	1117 (53)	892 (42)
赤血球 ChE ΔPH/hr	-1週	0.13	0.14	0.09	0.10	0.11	0.13	0.10	0.08
	0週	0.12	0.15	0.10	0.10	0.09	0.13	0.08	0.11
	2週	0.09	0.18 (200)	0.09 (100)	0.04 (44)	0.10	0.18 (180)	0.07 (70)	0.07 (70)
	4週	0.16	0.14 (88)	0.08 (50)	0.06 (38)	0.14	0.12 (86)	0.06 (43)	0.07 (50)
	8週	0.17	0.14 (82)	0.06 (35)	0.05 (29)	0.18	0.12 (67)	0.07 (39)	0.05 (28)
	12週	0.20	0.19 (95)	0.08 (40)	0.05 (25)	0.16	0.15 (94)	0.06 (38)	0.03 (19)
	26週	0.24	0.17 (71)	0.05 (21)	0.04 (17)	0.11	0.14 (127)	0.07 (64)	0.04 (36)
	38週	0.13	0.18 (138)	0.06 (46)	0.05 (38)	0.11	0.15 (136)	0.06 (55)	0.05 (45)
	52週	0.14	0.18 (129)	0.08 (57)	0.05 (36)	0.13	0.14 (108)	0.08 (62)	0.06 (46)
	64週	0.17	0.19 (112)	0.09 (53)	0.05 (29)	0.14	0.16 (114)	0.09 (64)	0.05 (36)
	78週	0.16	0.20 (125)	0.09 (56)	0.05 (31)	0.17	0.15 (88)	0.08 (47)	0.06 (35)
	90週	0.19	0.16 (84)	0.09 (47)	0.05 (26)	0.16	0.16 (100)	0.07 (44)	0.05 (31)
	104週	0.21	0.17 (81)	0.08 (38)	0.07 (33)	0.17	0.13 (76)	0.10 (59)	0.08 (47)

統計解析は実施しなかった。

下段の括弧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保土谷 UPL 株式会社にある。

臓器重量；投与終了時に全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺、心、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、前立腺、精巣、
精巣上体、卵巣、子宮

各投与群とも、対照群に比して特に著変は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時に全動物を対象として、剖検を行った。

各投与群とも、対照群に比して特に著変は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、鏡検した。

脳、下垂体、甲状腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、前立腺、精巣、
精巣上体、卵巣、子宮、膀胱、骨髄、胃、腸、腸間膜リンパ節、顎下腺、大動脈

対照群、0.2、0.6 mg/kg 投与群では異常は認められなかった。1.2 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例に肝細胞の空胞化がみられたが、血液生化学的検査にまったく異常がみられないことから、検体の影響ではなく自然発生的変化であると思われる。

以上の結果から、本剤のイヌに対する 24 ヶ月間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験における影響として、0.6 mg/kg 以上の投与群でコリンエステラーゼ活性に阻害作用が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.2 mg/kg/日であると判断される。

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

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

(2)・2 イソキサチオン原体のイヌを用いた強制投与による 2 年間反復経口投与毒性試験
(高量投与試験)

(資料 No.26)

試験機関：

報告書作成年：1975 年

検体純度： %

試験目的：2 年間反復経口投与毒性試験では、最高量 1.2 mg/kg で 24 ヶ月間経口投与した結果、死亡例がみられなかったことから、さらに用量を増加して死亡例がみられるまで連続投与を行った。

供試動物：ビーグル犬、雌雄各 3 匹、開始時 16～18 ヶ月齢、

投与期間：30 週間（1974 年 3 月～1974 年 10 月）

投与方法：検体をカツオフレークに混入し、20 mg/kg の用量で日曜日を除く週 6 日間給餌前に摂食させたが、次第に残す量や動物が増加したので、4 週目から検体をカプセルに入れた強制経口投与に変更した。20 mg/kg 投与では特に重篤な症状がみられなかったの
で、以下のように次第に用量を増して投与した。

投与週	投与量 (mg/kg)	投与方法
1～3 週	20	カツオフレークに混入
4～6 週	20	カプセル
7～17 週	40	カプセル
18～21 週	50	カプセル
22～24 週	60	カプセル
25～30 週	80	カプセル

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

投与期間中を通して、嘔吐、下痢等の症状が散発的に認められた。

40 mg/kg 投与中の 17 週目および 80 mg/kg 投与中の 27 週目に雄各 1 例が死亡し、自発運動の減少が死亡する 7～4 日前から認められた。

体重変化；毎週 1 回全生存動物の体重を測定した。

40 mg/kg 投与期間中（7～17 週）、全例に体重増加抑制または減少傾向が認められた。

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

摂餌量；毎日摂餌量を測定した。

40 mg/kg および 80 mg/kg 投与期間中（7～17 週、25～30 週）にやや減少した。

血液学的検査；投与前 1 週、投与直前、投与後 2、4 週、以後 30 週まで毎週 1 回、全生存動物を対象として橈側皮静脈より採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数

40 mg/kg 以上の投与期間中を通して、雄は全例、雌は 2 例で、赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値がやや減少した。全投与期間中を通して、雌雄各 2 例で白血球数が増加した。

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

ALP、GOT、GPT、LAP、総コレステロール、尿素窒素、総蛋白、血糖

また、投与前 1 週、直前、投与後 2、5、7、9、11、13、15、17、19、20、21、23、25、27 および 29 週に全生存動物を対象として、血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性値を測定し、剖検時に大脳コリンエステラーゼ活性値を測定した。

結果を以下に示す。

性	雄					雌				
	20	40	50	60	80	20	40	50	60	80
投与量 (mg/kg)	20	40	50	60	80	20	40	50	60	80
検査時点 (週)	5	17	21	23	29	5	17	21	23	29
ALP	150	255	378	364	405	122	205	453	244	363
GOT	115	143	203	185	164	116	138	268	196	178
GPT	88	165	266	392	240	150	325	*	452	411
LAP	98	89	122	128	81	98	98	100	89	89
総コレステロール	57	79	59	43	70	49	53	51	42	74
尿素窒素	90	98	88	62	91	119	107	91	62	94
総蛋白	85	86	85	87	118	86	89	86	89	109
血糖	105	152	96	87	67	107	97	112	94	66
血漿 ChE	13	13	8	5	7	17	13	9	5	8
赤血球 ChE	33	19	19	25	17	30	16	25	16	21

統計解析は実施しなかった。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

*：1 例の測定値が定量の上限を超えていたため、平均値を算出することができなかった。

ALP、GOT、GPT 活性値は、20～50 mg/kg 投与時から著しく上昇した。

血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性値は、20～40 mg/kg 投与時から全例で

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

20%以下に低下し、その後も低値で推移した。

大脳コリンエステラーゼ活性値も 2 年間慢性毒性試験の対照群値 (16.0±1.53 mmol/mg) と比較して全例で著しく低下した (3.48~5.47 mmol/mg)。

その他の検査値に著変は認められなかった。

臓器重量；投与終了時に全生存動物および途中死亡動物 (1 例は死後変化が著しく実施せず) を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣、子宮

全例で著変は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時に全生存動物および途中死亡動物 (1 例は死後変化が著しく実施せず) を対象として、剖検を行った。

全例で著変は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、鏡検した。

脳、下垂体、甲状腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、膀胱、骨髄、胃、腸、腸間膜リンパ節、顎下腺、大動脈

認められた主な病理組織学的所見を下表に示す。

性別		雄	雌
臓器	所見\検査動物数	2	3
肺	慢性肺炎	1	0
肝臓	肝細胞腫脹	0	2
	肝細胞脂肪変性	1	0
	肝細胞萎縮	2	1
	肝細胞索解離	2	1
	類洞うっ血	2	2
	類洞拡張	2	1
骨髄	萎縮	2	3

表中の数値は所見が認められた動物数を示す。統計解析は実施しなかった。

肝臓に肝小葉全般の肝細胞萎縮がみられ、死亡例では小葉周辺帯に脂肪沈着が認められたが、重篤な壊死等の病変はなく、また、その他の臓器、組織に著変は認められなかった。

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

以上の結果から、本剤のイヌに対する 30 週間強制経口投与による反復経口投与毒性試験（高量投与試験）における影響として、血漿、赤血球および脳のコリンエステラーゼ活性の著明な低下がみられた。血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害作用は 20 mg/kg の投与開始時からみられ、40 mg/kg 投与中の 17 週目および 80 mg/kg 投与中の 27 週目に雄各 1 例の死亡が認められた。また、40 mg/kg 投与期間中には全例に体重増加抑制または減少傾向が認められ、40 mg/kg 以上の投与期間中を通して、雄は全例、雌は 2 例で、赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値がやや減少、全投与期間中を通して、雌雄各 2 例で白血球数が増加した。さらに、ALP、GOT および GPT 活性値が著しく上昇し、肝小葉全般の肝細胞萎縮がみられ、死亡例では小葉周辺帯に脂肪沈着が認められたが、重篤な壊死等の病変はなかった。

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

(3) イソキサチオン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 No.27)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体純度: %

供試動物: Crj:CD-1 (ICR) 系マウス、1 群雌雄各 60 匹、開始時 6 週齢、
投与後 55 および 79 週時に各群雌雄 5 匹を中間屠殺した。

投与期間: 98 週間 (1987 年 1 月 27 日~1988 年 12 月 20 日)

投与方法: 検体を 0、6、20、60 および 200 ppm の濃度で飼料に混入し、98 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した固型飼料を約 3 ヶ月に 1 回調製した。

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

一般状態観察では、検体投与の影響はみられなかった。

投与終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	6	20	60	200
死亡率 (%)	雄	36	50	46	48	160
	雌	50	54	48	56	48

有意差検定は χ^2 検定を用いて行った (\uparrow : $P < 0.05$)

対照群に比して、200 ppm 投与群の雄で死亡率の有意な増加がみられた。

体重変化; 投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回全生存動物の体重を測定した。

200 ppm 投与群の雄で 72 週以降体重増加抑制ないし抑制傾向がみられ、検体投与に起因した変化と考えられた。その他の投与群にも統計学的に有意な増減が若干認められたが、いずれも用量依存性のない散発的な変化であり、生物学的にはほとんど意義がないと考えられた。

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

摂餌量および食餌効率；全生存動物の摂餌量を週 1 回測定し、成長期（投与後 52 週間）の食餌効率を算出した。

摂餌量では、投与群に散発的な減少がみられたが、食餌効率では対照群と投与群に明確な差はみられず、検体投与に起因した変化はないと考えられた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		6	20	60	200
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.71	2.38	7.17	24.35
	雌	0.73	2.53	7.80	26.21

血液学的検査；投与後 55 および 79 週時の中間屠殺動物（各群雌雄各 5 匹）と試験終了時の全生存動物を対象として、尾静脈切開により採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、白血球百分比

また、投与後 55 および 79 週時点の全生存動物および切迫屠殺動物について、白血球百分比を測定した。対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査時期	性別	雄				雌				
		投与量 (ppm)	6	20	60	200	6	20	60	200
5 5 週	白血球数		83	117	85	101	124	117	136	↑155
	好酸球比		63	69	69	50	150	113	75	↑188
	分葉核好中球比		96	87	106	150	↑142	138	97	155
7 9 週	白血球数		↓43	↓63	68	↓56	64	33	59	63
終 了 時	赤血球数		98	98	96	97	↓92	↓93	97	94
	白血球数		102	93	80	91	124	115	↓66	123
	リンパ球比		93	110	109	100	↓83	↓84	95	↓83
	好酸球比		78	72	↓53	84	150	75	125	130
	単球比		92	92	↑179	179	100	89	111	94
	好塩基球比		200	↑300	300	↑500	100	150	50	150
	分葉核好中球比		83	108	67	67	↑132	↑135	107	↑131
	杆状核好中球比		116	85	84	96	89	89	144	↑156

有意差検定は t 検定を用いて行った（↑：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。

いずれも用量依存性がないこと、一定の変化でないことから検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

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

血液生化学的検査；血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、右心室より採取した血液の血漿を用いて、以下の項目の測定を行った。

GOT、GPT、ALP、クレアチニン、BUN、
血漿コリンエステラーゼ (ChE) 活性

また、赤血球および脳コリンエステラーゼ (ChE) 活性も測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査時期	性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
		6	20	60	200	6	20	60	200
5 5 週	BUN	85	↓82	86	↓71	83	66	75	70
	血漿 ChE	84	↓39	↓24	↓15	↓84	↓39	↓24	↓16
	赤血球 ChE	99	90	↓78	↓76	97	↓87	↓87	↓88
7 9 週	クレアチニン	120	88	104	92	↑124	↑133	119	114
	血漿 ChE	90	↓29	↓21	↓16	71	↓32	↓29	↓19
	赤血球 ChE	83	86	122	78	↑143	120	112	137
	脳 ChE	100	↓57	↓60	↓52	107	100	90	↓67
終 了 時	ALP	128	97	89	99	227	144	136	↑132
	クレアチニン	95	86	105	↓82	96	104	100	100
	BUN	77	81	↓70	81	138	103	73	100
	血漿 ChE	↓60	↓25	↓21	↓14	↓71	↓33	↓22	↓15
	赤血球 ChE	100	99	↓93	95	98	↓92	92	91
	脳 ChE	106	↑116	↓88	↓72	103	110	102	↓83

有意差検定はt検定を用いて行った (↑: 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の。

コリンエステラーゼ活性の抑制がみられた。即ち、55 週検査の血漿コリンエステラーゼ活性は雄 20 ppm 以上、雌 6 ppm 以上、赤血球コリンエステラーゼ活性は雄 60 ppm 以上、雌 20 ppm 以上、79 週検査の血漿コリンエステラーゼ活性は雌雄 20 ppm 以上、脳コリンエステラーゼ活性は雄 20 ppm 以上、雌 200 ppm、試験終了時検査の血漿コリンエステラーゼ活性は雌雄 6 ppm 以上、脳コリンエステラーゼ活性は雄 60 ppm 以上、雌 200 ppm でそれぞれ抑制がみられた。また、試験終了時検査の赤血球コリンエステラーゼ活性にみられた雄 60 ppm、雌 20 ppm 群の抑制は用量依存性のない偶発的な変化と考えられた。

その他は検体投与に起因した変化と考えられなかった。

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

臓器重量；投与後 55 および 79 週時の中間屠殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、胸腺（55 週のみ）、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、前立腺、子宮、卵巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		6	20	60	200	6	20	60	200
55 週	肝臓	対体重比	107	119	115	↑124	86	97	89	84
	腎臓 (右)	対体重比	108	109	↑126	↑143	85	91	92	84
	腎臓 (左)	重量	113	111	108	↑124	104	104	104	104
		対体重比	110	113	↑126	↑143	90	97	94	86
79 週	最終体重		↓87	90	93	97	118	121	110	96
	脳	重量	95	98	98	↓95	98	100	104	100
	心臓	対体重比	↑121	↑108	↑119	104	79	81	87	96
	脾臓	重量	125	125	213	125	260	↑160	170	110
	腎臓 (右)	対体重比	115	104	107	104	↓77	76	85	99
終了時	最終体重		103	↑106	↑105	97	103	106	100	105
	脳	重量	102	102	102	100	98	96	96	↓96
		対体重比	99	95	96	104	96	92	97	↓92
	心臓	対体重比	100	↓93	98	102	98	96	102	96
	肺	対体重比	85	↓81	84	91	105	91	92	85
	肝臓	重量	116	85	93	↓78	102	110	99	107
		対体重比	112	↓81	88	↓80	99	103	98	101
	副腎 (右)	対体重比	119	85	↓78	116	105	99	92	93
	副腎 (左)	重量	101	↓78	88	105	104	97	92	102
		対体重比	99	↓74	↓84	108	102	93	92	98
精巣 (右)	対体重比	96	100	93	↑111	—	—	—	—	

有意差検定は t 検定を用いて行った (↑↓ : 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。

終了時の雄 200 ppm 投与群の肝重量の減少は、対照群の肝腫瘍多発に起因した重量増加によるもので、検体投与の影響とは考えられなかった。また、同群の精巣重量の増加は、軽度の片側性の変化であり、検体投与の影響とは考えられなかった。終了時の雌 200 ppm 投与群の脳重量の減少は、バックグランドデータ (0.54 ± 0.03 g) の範囲内にあることから検体投与の影響とは考えられなかった。

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

その他のいずれの変化も用量依存性はなく、かつ一定の変化ではないことから検体投与の影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；投与後 55 および 79 週時の中間屠殺動物、試験終了時の全生存動物および途中死亡動物を対象として、剖検を行った。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	20	60	200	0	6	20	60	200
全動物	臓器	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	59	60	60	60
	肺	結節	5	↑14	4	10	7	6	7	4	9	4

有意差検定は χ^2 検定を用いて行った (↑: $P < 0.05$)

6 ppm 投与群の雄で、肺の結節の発現頻度が対照群に比して高かったが、用量相関性もないことから検体投与によるものとは考えられなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、鏡検した。

脳、脊髄、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、大動脈弓、肺、気管、肝臓、胆嚢、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、膀胱、精巣、精巣上体、包皮腺、精嚢、前立腺、子宮、膣、卵巣、舌、食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、坐骨神経、骨および骨髄 (大腿骨および胸骨)、筋肉 (大腿筋)、皮膚 (背部)、腸間膜リンパ節、唾液腺、眼球、ハーダー腺、乳腺 (雌)、肉眼的病変部

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 に示す。

非腫瘍性病変としては、雄では腎間質細胞浸潤、精嚢内容物凝固、精嚢拡張、包皮腺嚢胞、雌では腎間質細胞浸潤、卵巣嚢胞、子宮内膜嚢胞が対照群を含む各投与群で加齢とともに頻発したが、各群間に差は認められなかった。

その他、偶発的病変として多様な非腫瘍性病変がみられたが、それぞれの頻度も少なく、検体投与によると思われる変化は認められなかった。

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表 2 に示す。

腫瘍性病変としては、雄ではリンパ腫、肝臓の腫瘍 (血管腫、肝細胞腺腫、肝細胞癌)、肺腫瘍 (気管支肺胞腺腫、気管支肺胞腺癌)、ハーダー腺腫瘍 (腺腫、腺癌) が多く、雌ではリンパ腫、肝臓の腫瘍 (血管腫、肝細胞腺腫、肝細胞癌)、肺腫瘍 (気管支肺胞腺腫、気管支肺胞腺癌)、乳腺腫瘍 (腺腫、腺癌、腺扁平癌)、ハーダー腺

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

腫瘍（腺腫、腺癌）、子宮腫瘍（平滑筋腫、血管腫、平滑筋肉腫、腺癌）が比較的多数例に認められた。しかし、発生頻度が対照群に比較して投与群で有意に増加することはなかった。

20 ppm 投与群の雌で、腫瘍総数が対照群に比して有意に増加したが、その増加はハーダー腺腫瘍（腺腫及び腺癌）の増加によるものであった。しかし、担腫瘍動物数に変化はなく、その発現に用量依存性がないことにより、検体投与の影響とは考えられなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する 98 週間飼料混入投与による発がん性試験における影響として、雌雄とも 6 ppm 投与群で血漿コリンエステラーゼ活性の阻害がみられたので、無毒性量は 6 ppm（雄 0.71 mg/kg/日、雌 0.73 mg/kg/日）未満と判断される。また、催腫瘍性はないものと考えられる。

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

表 1〔非腫瘍性病変〕

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	20	60	200	0	6	20	60	200
5 5 週	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	肝臓	肝炎	1	3	2	1	2	0	0	1	0	0
		細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	3	0	0
		脂肪変性	1	0	2	2	0	0	0	0	0	0
	腎臓	アミロイド沈着	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		慢性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		間質細胞浸潤	0	1	0	1	0	2	3	3	2	0
		慢性腎盂炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	石灰沈着	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
	精囊	内容物凝固	0	1	0	2	1	-	-	-	-	-
	卵巣	アミロイド沈着	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	子宮	内膜嚢胞	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	包皮腺	嚢胞	3	4	3	2	4	-	-	-	-	-
7 9 週	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	肝臓	細胞浸潤	1	0	1	2	0	1	0	0	1	2
		肝炎	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0
		脂肪変性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	心臓	線維化	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺	細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎臓	間質細胞浸潤	1	1	1	1	0	1	3	2	1	3
		空胞変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣	石灰沈着	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
	卵巣	嚢胞	-	-	-	-	-	3	3	4	4	4
	副腎	皮質過形成	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		被膜下過形成	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		白血球浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	下垂体	うっ血/出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
精囊	内容物凝固	1	0	1	0	1	-	-	-	-	-	

- : 検査せず。

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

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

表 1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	6	20	60	200	0	6	20	60	200	
7 9 週	子宮	内膜嚢胞	-	-	-	-	-	2	4	1	2	2	
	包皮腺	嚢胞	4	4	2	3	4	-	-	-	-	-	
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	18	25	23	24	30	25	28	24	29	26	
	肝臓	脂肪変性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		細胞浸潤	0	2	1	0	1	1	2	1	1	2	
		肝炎	4	2	2	0	2	1	1	2	1	0	
		嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		斑状出血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
		壊死	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
	心臓	血栓	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
		心膜炎	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	
		線維性心膜炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
		アミロイド沈着	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	
		脈管炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
		出血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		壊死	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	脾臓	うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		脾炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
		急性脾炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
		アミロイド沈着	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
	肺	うっ血	6	4	7	7	8	5	3	3	7	2	
		出血	0	1	3	2	3	3	1	2	3	3	
		肺炎	0	0	0	2	0	0	1	0	0	2	
		浮腫	2	0	1	2	2	1	1	0	2	0	
		無気肺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		脂質性肺炎	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
		胸膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
		気管支炎	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	

- : 検査せず。

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

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

表 1 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	20	60	200	0	6	20	60	200
死亡・ 切迫殺	腎臓	アミロイド沈着	1	1	0	2	2	0	0	0	4	1
		慢性腎症	0	0	0	0	1	2	2	2	2	1
		腎盂腎炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		慢性腎盂腎炎	0	2	1	1	2	2	3	1	1	3
		腎盂炎	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		間質細胞浸潤	3	6	2	3	5	6	5	4	5	7
		石灰沈着(限局性)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		骨化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		うっ滞嚢胞	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		尿細管上皮変性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		急性腎盂腎炎	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎盂出血	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
	精巣	萎縮	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
		石灰沈着	1	0	0	2	1	-	-	-	-	-
		アミロイド沈着	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
		壊死	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
		線維化	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	精子細胞凝集	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-	
	卵巣	アミロイド沈着	-	-	-	-	-	0	0	0	1	1
		嚢胞	-	-	-	-	-	13	14	8	7*	9
		出血	-	-	-	-	-	0	2	0	2	1
	副腎	アミロイド沈着	1	0	0	2	3	0	0	0	2	2
	甲状腺	アミロイド沈着	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		脈管炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	精嚢	内容物凝固	2	3	4	4	1	-	-	-	-	-
拡張		2	4	2	3	3	-	-	-	-	-	
子宮	内膜嚢胞	-	-	-	-	-	2	7	7	8	3	
包皮腺	嚢胞	11	12	14	15	15	-	-	-	-	-	

- : 検査せず。

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

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

表 1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	20	60	200	0	6	20	60	200
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	32	25	27	26	20	25	21	26	21	24
	肝臓	細胞浸潤	2	1	4	2	2	1	1	1	1	0
		肝炎	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0
		斑状出血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		胆嚢嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪変性	0	0	1	1	3	0	0	0	0	1
		限局性出血	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
		壊死	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	心臓	血栓	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		心膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維性心膜炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		アミロイド沈着	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0
	脾臓	アミロイド沈着	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺	うっ血	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0
		出血	2	0	1	0	1	1	0	0	0	0
		限局性出血	0	0	0	0	0	1	0	4	1	1
		脂質性肺炎	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
		気管支炎	0	2	4	0	1	0	1	1	1	3
	腎臓	アミロイド沈着	3	1	1	0	1	1	2	0	0	3
		慢性腎盂腎炎	4	2	1	0	0	1	0	0	0	0
		慢性腎盂腎炎 (限局性)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		間質細胞浸潤	10	8	9	14	4	13	7	9	6	7
		うっ滞嚢胞	2	1	3	1	0	0	0	1	0	1
	精巣	石灰沈着	3	1	1	2	3	-	-	-	-	-
		腺腫様過形成	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
	卵巢	アミロイド沈着	-	-	-	-	-	0	2	0	0	1
		嚢胞	-	-	-	-	-	20	16	16	16	16
		出血	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	副腎	アミロイド沈着	1	3	0	0	1	0	2	0	0	1

- : 検査せず。

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

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

表 1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	20	60	200	0	6	20	60	200
最終屠殺	甲状腺	アミロイド沈着	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	下垂体	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	精囊	内容物凝固	7	0	1	0	0	-	-	-	-	-
		拡張	8	7	13	12	6	-	-	-	-	-
	子宮	内膜嚢胞	-	-	-	-	-	6	6	13	9	11
	包皮腺	嚢胞	17	14	13	12	12	-	-	-	-	-
全動物	臓器	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	59	60	60	60
	肝臓	細胞浸潤	3	3	6	4	3	3	4	5	3	4
		肝炎	5	6	4	3	5	2	1	4	2	0
		嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		斑状出血	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
		胆嚢嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪変性	1	0	3	5	3	0	0	0	0	1
		限局性出血	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
		壊死	1	0	0	0	0	0	2	0	0	2
	心臓	線維化	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		血栓	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0
		心膜炎	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0
		線維性心膜炎	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
		アミロイド沈着	0	0	0	2	1	0	2	0	0	0
		脈管炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		出血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		壊死	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		脾炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		急性脾炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		アミロイド沈着	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0

- : 検査せず。

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

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

表 1 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	20	60	200	0	6	20	60	200
全動物	肺	うっ血	7	4	7	7	9	6	4	3	8	2
		出血	2	1	4	2	4	4	1	2	3	3
		肺炎	0	0	0	2	0	0	1	0	0	2
		浮腫	2	0	1	2	2	1	1	0	2	0
		無気肺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		脂質性肺炎	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0
		気管支炎	0	2	5	0	1	0	2	1	2	4
		胸膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		限局性出血	0	0	0	0	0	1	0	4	1	1
	腎臓	アミロイド沈着	4	2	1	2	4	1	2	0	4	4
		慢性腎症	0	0	0	0	1	2	2	2	2	1
		腎盂腎炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		急性腎盂腎炎	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		慢性腎盂腎炎	4	4	2	1	2	4	3	1	1	3
		慢性腎盂腎炎 (限局性)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		腎盂炎	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		慢性腎盂炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		間質細胞浸潤	14	16	12	19	9	22	18	18	14	17
		うっ滞嚢胞	2	1	3	3	0	0	0	1	0	1
		空胞変性 (尿細管上皮)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		尿細管上皮変性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		石灰沈着(限局性)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		骨化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		腎盂出血	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0

- : 検査せず。

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

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

表 1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	20	60	200	0	6	20	60	200
全動物	精巣	萎縮	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
		石灰沈着	4	2	1	4	5	-	-	-	-	-
		アミロイド沈着	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
		壊死	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
		線維化	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
		精子細胞凝集	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
		腺腫様過形成	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
	卵巢	アミロイド沈着	-	-	-	-	-	0	2	0	2	2
		嚢胞	-	-	-	-	-	36	33	28	27	29
		出血	-	-	-	-	-	0	2	0	2	2
	副腎	アミロイド沈着	2	3	0	2	4	0	2	0	2	3
		皮質過形成	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		被膜下過形成	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	アミロイド沈着	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
		白血球浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		脈管炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	精囊	内容物凝固	10	4	6	6	3	-	-	-	-	-
		拡張	10	11	15	15	9	-	-	-	-	-
	子宮	内膜嚢胞	-	-	-	-	-	11	17	21	19	16
	包皮腺	嚢胞	35	34	32	32	35	-	-	-	-	-

- : 検査せず。

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

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

表 2 (腫瘍性病変)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	20	60	200	0	6	20	60	200
5 週	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	肺	気管支肺胞腺腫 (B)	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
	ハーダー腺	腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
7 9 週	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	リンパ細網系	リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	2	1	0
	肝臓	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	1	2	0	1	1	0	0	0	0	0
	心臓	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺	気管支肺胞腺腫 (B)	2	1	1	0	0	1	1	0	2	0
		気管支肺胞腺癌 (M)	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
	精巣	間質細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
	卵巣	線維腫 (B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	甲状腺	濾胞状腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ハーダー腺	腺腫 (B)	0	1	0	2	0	0	0	2	0	1	
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	18	25	23	24	30	25	28	24	29	26
	リンパ細網系	リンパ腫 (M)	4	3	4	5	7	12	13	9	9	10
	肝臓	血管腫 (B)	0	2	1	0	2	1	1	3	1	0
		肝細胞腺腫 (B)	1	1	1	2	4	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	4	6	7	4	5	0	1	0	0	0
	脾臓	血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	肺	気管支肺胞腺腫 (B)	2	2	4	2	3	0	1	0	0	1
		気管支肺胞腺癌 (M)	0	6	1	2	3	2	4	3	5	2
	腎臓	腎細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	間質細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
	卵巣	腺腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	顎下腺	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
下垂体	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	

- : 検査せず。

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

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保土谷 UPL 株式会社にある。

表 2 [腫瘍性病変] (つづき)

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	6	20	60	200	0	6	20	60	200	
死亡・切迫殺	子宮	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	
		血管腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	1	1	0	
	小腸	管状腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
		腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	ハーダー腺	腺腫 (B)	2	2	3	0	3	0	0	2	1	1	
	乳腺	腺腫 (B)	-	-	-	-	-	1	1	0	0	0	
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	2	2	4	1	7	
		腺扁平癌 (M)	-	-	-	-	-	1	1	0	0	0	
	皮下	血管肉腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
		血管外皮細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
		線維性組織球腫 (M)	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	
		肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	
		腫瘍 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
		粘液性嚢胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	胸壁	肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	32	25	27	26	20	25	21	26	21	24
		リンパ細網系	リンパ腫 (M)	1	0	0	0	1	3	3	4	3	2
肝臓		血管腫 (B)	3	0	1	1	1	0	0	0	0	0	
		肝細胞腺腫 (B)	2	0	4	3	3	0	0	0	0	2	
		肝細胞癌 (M)	13	11	5	5	1*	0	0	1	0	0	
膵臓		島細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
脾臓		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	
肺		気管支肺胞腺腫 (B)	6	3	2	6	3	2	2	5	5	5	
		気管支肺胞腺癌 (M)	7	6	3	7	3	3	3	2	1	2	
腎臓		腎細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
精巣	間質細胞腫 (B)	1	1	2	0	1	-	-	-	-	-		

- : 検査せず。

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

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保土谷 UPL 株式会社にある。

表 2 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	20	60	200	0	6	20	60	200
最終屠殺	精巣上体	線維腫 (B)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
	卵巣	線維腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	甲状腺	濾胞状腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	下垂体	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	子宮	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	-	3	1	1	1	0
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	1	0	1	0	0
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	胃	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	小腸	粘液性腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	大腸	未分化癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	ハーダー腺	腺腫 (B)	3	3	4	3	0	1	3	3	0	3
		腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳腺	腺腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	2	0	0
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	2	2	3	0	0
	皮下	嚢胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
		リンパ管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腹腔内	肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	頭蓋内	髄膜腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腰椎	骨形成性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
全動物	臓器	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	59	60	60	60
	リンパ細網系	リンパ腫 (M)	5	3	4	5	8	15	17	15	13	12
	肝臓	血管腫 (B)	3	2	2	2	3	1	1	3	1	0
		肝細胞腺腫 (B)	4	2	5	5	7	0	0	0	0	2
		肝細胞癌 (M)	18	19	12	10	7*	0	1	1	0	0
	心臓	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓	島細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脾臓	血管腫 (B)	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	

- : 検査せず。

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

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保土谷 UPL 株式会社にある。

表 2 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	20	60	200	0	6	20	60	200
全動物	肺	気管支肺胞腺腫 (B)	10	7	8	8	6	3	5	5	7	6
		気管支肺胞腺癌 (M)	8	13	4	9	7	6	7	5	6	4
	腎臓	腎細胞癌 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	間質細胞腫 (B)	1	1	3	1	1	-	-	-	-	-
	精巣上体	線維腫 (B)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
	卵巣	腺腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		線維腫 (B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	1
	甲状腺	濾胞状腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	顎下腺	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	下垂体	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0
	子宮	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	-	3	1	1	1	1
		血管腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	1	0	2	1	0
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	胃	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	小腸	管状腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		粘液性腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	大腸	未分化癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	ハーダー腺	腺腫 (B)	5	6	7	6	3	1	3	7	1	5
		腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳腺	腺腫 (B)	-	-	-	-	-	1	1	2	0	0
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	4	4	7	1	7
		腺扁平癌 (M)	-	-	-	-	-	1	1	0	0	0

- : 検査せず。

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

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保土谷 UPL 株式会社にある。

表 2 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	6	20	60	200	0	6	20	60	200
全動物	皮下	血管肉腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管外皮細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維性組織球腫 (M)	0	1	0	1	1	0	0	1	2	1
		粘液性嚢胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
		嚢胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		腫瘍 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		リンパ管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腹腔内	肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	頭蓋内	髄膜腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	胸壁	肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	腰椎	骨形成性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
合計	検査動物数		60	60	60	60	60	60	59	60	60	60
	腫瘍数	良性	27	18	28	25	22	13	12	23	10	15
		悪性	33	38	22	29	25	28	32	36	25	26
	腫瘍総数		60	56	50	54	47	41	44	59*	35	41
	担腫瘍動物数	良性	25	17	23	24	16	11	11	20	10	14
		悪性	29	32	20	27	25	25	29	29	21	23
担腫瘍動物総数		40	40	38	42	36	33	37	42	30	32	

— : 検査せず。

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

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍