

(4) マウスを用いた90日間反復経口投与毒性試験（強制経口投与）

（毒性資料No. 原体-16）

試験機関：

報告書作成年：1970年

検体の純度：

試験動物：dd系マウス、1群雌雄各12匹、週齢は報告書に記載なし

投与期間：3ヶ月間

投与方法：検体をゴマ油に懸濁し、1、5及び20mg/kgの用量で毎日1回強制経口投与した。なお、溶媒のみの対照群を設けた。投与容量は体重10g当たり0.1mLとした。

用量設定根拠：

試験項目及び試験結果：

一般状態および死亡；試験期間中毎日一般状態を観察した。

対照群、投与群とも全試験期間中、一般状態に異常は認められず死亡例も認めなかった。

体重変化；毎週1回体重を測定した。

投与に関連した変化は認めなかった。

雄の1mg/kg群で5～9週（7週を除く）の体重が対照群に比べ有意（ $p < 0.05$, 検定法は報告書に記載なし。）に増加（対照群100に対し107～109）していたが他の測定時期及び投与終了時の体重に対照群との差はなく、用量との関連もなかった。

摂餌量及び飲水量；毎週1回測定した。

対照群と投与群の間に有意な差は認めなかった。

血液学的検査；投与期間終了時、全生存動物を対象に下大静脈から採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、白血球数（WBC）及び分画、ヘマトクリット値（Ht）、ヘモグロビン量（Hb）

雌20mg/kg群において白血球数の減少が認められた。

雌1mg/kg群ではヘマトクリット値、ヘモグロビン量の増加が認められたが用量との関連は認められなかった。

対照群と比べて有意差を認めた項目を表に示した。

表. 血液学的検査結果

性 別	雄			雌		
	1	5	20	1	5	20
投与量 (mg/kg)						
WBC						↓63
Ht				↑113		
Hb				↑112		

↓ ; p<0.05、↑ ; p<0.01 (検定法の記載なし)

値は対照を100とした場合の値

血液生化学的検査；投与期間終了時、全生存動物を対象にして、下大静脈から採血し、以下の項目について検査した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、血糖 (GLU)、血液尿素窒素 (BUN)、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、コリンエステラーゼ (CHE)

5mg/kg以上の投与群で雌雄共にCHEの有意な低下が認められた、また雌ではALATが有意に増加し、BUNの有意な減少がみられた。雄20mg/kgでもBUNの減少が有意であった。

1mg/kg群雌ではGLU、雄の1及び20mg/kg投与群でTPの有意な増加がみられた。また、雄20mg/kg及び雌5mg/kg以上ではALBの有意な減少または増加がみられた。加えて雄の20mg/kgではALPが有意に低下していた。^{註)}

註) 申請者注

雄の1及び20mg/kgでのTP変動ならびに雌1mg/kgのGLU変動は用量との関連が無かった。また、雌雄のALB変動はTPに意義のある変動が無く、用量で変動の増減が異なっていた。これらからTP、GLUならびALBの変化は投与の影響とは考えられなかった。また雄ではALPの低下もみられたが、ALPは低下時よりもむしろ増加した場合に毒性学的意義があると考えられ、雄でのALPの変化は意義のあるものとは思われなかった。

対照群と比べて有意差を認めた項目を表に示した。

表. 血液生化学的検査結果

性 別	雄			雌		
	1	5	20	1	5	20
投与量 (mg/kg)						
ALAT					↑170	↑195
ALP			↓77			
GLU				↑125		
BUN			↓88		↓83	↓85
TP	↑108		↑108			
ALB			↓77		↓78	↑112
CHE		↓68	↓78		↓65	↓60

↑ ↓ ; p<0.05、↑↓ ; p<0.01 (検定法の記載なし)

値は対照を100とした場合の値

尿検査；投与期間終了時、全生存動物を対象にして以下の項目について検査した。

蛋白、糖、ケトン体、潜血、pH、ウロビリノーゲン

対照群を含めた全ての投与群で尿蛋白陽性動物が認められたが (Grade++以下)、20mg/kg群の雌では尿蛋白の強度陽性 (Grade+++)
の動物が認められた。

臓器重量；投与期間終了時の全生存動物について、以下の臓器について重量を測定し、対体重比も求めた。

脳、心、肺、肝、脾、腎、精巣又は卵巣

検体投与に関連した変化は卵巣重量が用量増加に伴い減少したことのみにあった^{註)}。また、脾重量の減少が雌のみに認められたが用量との関連はなかった。その他臓器重量にも雌雄で有意な変化が認められたが、いずれも用量との関連が無いが、組織学的変化を伴わず投与の影響と思われなかった。

註) 申請者注：雌の全ての投与群で卵巣重量が有意に減少していた。しかし、5及び20mg/kg群では4倍の用量差があるにもかかわらず重量減少の程度が同等か20mg/kgではむしろ軽度で卵巣重量の変化と用量との関連は明らかでなく、組織学的検査ではいずれの群にも異常が認められなかった。加えて、毒性資料No. 原体-18でマウスに1mg/kgを同様に90日間投与しているが卵巣重量の変化や組織変化は認めなかった。以上のことより卵巣重量の変化は毒性学的に意義のあるものと思われなかった。

対照群と比べて有意差を認めた項目を表に示した。

表. 臓器重量結果

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		1	5	20	1	5	20
体重			↓94				↑108
脳	実重量	↑106	↑108				
	対体重比		↑115			↓92	↓91
肝臓	実重量					↑110	
腎臓	実重量			↓78	↑107		
	対体重比		↑108	↑111			
脾臓	実重量				↓85		
	対体重比				↓83		↓81
卵巣	実重量				↓84	↓71	↓73
	対体重比				↓84	↓64	↓67
心臓	実重量			↓89			
肺	対体重比		↑108				

↑ ↓ ; p<0.05、↑↓ ; p<0.01 (検定法の記載なし)

値は対照を100とした場合の値

病理組織学的検査；以下の臓器を摘出し、ブアン固定液で固定した。その後HE染色標本を作製して病理組織学的検査を行った。

脳、心、肺、肝、脾、腎、精巣、卵巣、胃、副腎、膵、腸間膜リンパ節、小腸、大腸、胸腺、下垂体、甲状腺、上皮小体、骨髄

投与に関連すると考えられる所見が胃、肝および精巣に認められた。

20mg/kg群においては雌雄の前胃に肥厚が認められた（12例中雄6例、雌3例）。また、12例中雌雄各4例の肝で小葉中心性及び門脈周囲性に小円形細胞浸潤が認められ、雌2例では肝細胞核の大小不同も認められた。雄6例の精巣で間質の浮腫を伴った精子形成異常が認められた。

5mg/kg群では雌の12例中1例で前胃に潰瘍が認められた。

12例中雄1例、雌2例の肝で小葉中心性及び小葉周辺性に小円形細胞浸潤が認められ、肝実質への脂肪の蓄積（雄1例）及び出血（雌1例）も認められた。雄1例で精子形成異常と間質の増生を認めた

上記以外にも所見を散見したが、投与量と関係がなく検体投与と関連するものとは思われなかった。

5mg/kg以上の投与群において雌雄でコリンエステラーゼの減少、肝に小円形細胞浸潤を認めた。また、加えて雄では精子形成異常がみられ、雌ではALATの増加及びBUNが減少した。5mg/kgの雌では前胃の潰瘍、肝実質への脂肪蓄積及び出血も認められた。20mg/kgでは雄でBUNの減少がみられ、さらに雌雄で前胃の肥厚、雌で白血球数減少、尿蛋白の強陽性例や肝実質細胞核の大小不同等が認められた。1mg/kg群では投与に関連した毒性影響は認めなかった。

以上より、マウスにおける検体の90日間反復経口投与（強制経口投与）での無毒性量は雌雄共に1mg/kg/日と判断される。

(5) マウスを用いた90日間反復経口投与毒性試験（強制経口投与）

（毒性資料No. 原体-17）

試験機関：

報告書作成年：1972年

検体の純度：

供試動物：dd系マウス、1群雌雄各10匹（週齢は報告書に記載なし）

投与期間：3ヶ月間

投与方法：検体をゴマ油に懸濁し、2.5、5及び10mg/kgの用量で毎日1回強制経口投与した。なお、溶媒のみの対照群を設けた。投与容量は体重10g当たり0.1mLとした

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態および死亡；試験期間中は毎日一般状態を観察した。

対照群、投与群とも全試験期間中、一般状態に異常は認められず死亡例も認めなかった。

体重変化；毎週1回体重を測定した。

検体投与と関連する影響は認めなかった。

5mg/kg群雄でのみ投与量と関連しない体重増加抑制傾向が試験期間を通して認められ、試験終了時平均体重は対照群に比べて約3g低かった（対照群平均体重100に対して約92，検定未実施）。

摂餌量及び飲水量；毎週1回測定した。

検体投与と関連する影響は認めなかった。

用量と関連しない摂餌量、飲水量の軽度の減少が5mg/kg群雄で、また摂餌量の増加を2.5mg/kg群雌で認めた。

表. 平均摂餌量及び平均飲水量

性別	雄			雌		
	2.5	5	10	2.5	5	10
投与量 (mg/kg)	2.5	5	10	2.5	5	10
平均摂餌量	(108)	(93)	(98)	↑129	(107)	(107)
平均飲水量	(98)	(87)	(100)	(104)	(100)	(106)

↑； $p < 0.05$ (Dunnett 検定/申請者により実施)

値は対照を100とした場合の値

()は参考値として示した。(有意差なし)

血液学的検査；投与期間終了後、全生存動物を対象に心穿刺によって採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数及び分面対照群と比べて有意差を認めた項目を表に示した。

表. 血液学的検査結果

性別	雄			雌		
	2.5	5	10	2.5	5	10
白血球数		↑124	↑130			
好中球			▲147			
リンパ球			↓90			

↑ ↓ ; p<0.05、▲ ; p<0.01 (検定法の記載なし)

値は対照を100とした場合の値

10mg/kg群雄で白血球数及び好中球の増加、リンパ球の減少が認められた。また、5mg/kg群雄でも白血球数の増加を認めた。

申請者注：5mg/kg群雄の白血球数増加は白血球分画には変動がないことから毒性学的意義は有さない変動と考えられた。一方、10mg/kg雄での白血球数増加と好中球およびリンパ球の変動は相互に関連したものと考えられるが、本試験で病理検索した臓器が限定的であること、生化学的検査等が実施されていないことから毒性学的意義を有したものであるかを判断し難かったが、安全サイドにたち毒性影響として考えた。

臓器重量；投与期間終了時の全生存動物を対象にして、以下の臓器について重量を測定し、対体重比も求めた。

脳、心、肺、肝、脾、腎、精巣、卵巣、子宮

雌雄共にいずれの投与群にも統計学的有意な変化は認めなかった。

病理組織学的検査；全生存動物を対象に以下の臓器を摘出し、ホルマリン固定液で固定した。その後HE染色標本作製して病理組織学的検査を行った。

脳、心、肺、肝、脾、腎、精巣、卵巣、子宮

投与に関連した所見は認められなかった。

用量に関連しない肝臓の再生像が2.5及び5mg/kg群雌雄で10例中2~4例に認められた。

10mg/kg群において雄に白血球数及び好中球の増加とリンパ球の減少が認められた。雄5mg/kg以下、ならびに雌の投与群においては投与に関連した変化を認めなかった。以上より、マウスにおける検体の90日間反復経口投与（強制経口投与）での無毒性量は雄で5mg/kg/日、雌では10mg/kg/日と判断される。

申請者注：本試験では雌雄5mg/kg群で検体投与に関連すると考えられる変化を認めないが、血液生化学的検査が実施されたもう一報のマウス90日間反復経口投与毒性試験（毒性資料No. 原体-16）では雌雄5mg/kg群で生化学検査項目の変動がみられ、雌で前胃の潰瘍等もめられていることから毒性資料No. 原体-16の無毒性量、雌雄1mg/kg/日をマウス90日間反復経口投与毒性試験の総合的無毒性量と判断した。

(6) マウスを用いた90日間反復経口投与毒性試験 (強制経口投与)

(毒性資料No. 原体-18)

試験期間:

報告書作成年: 1975年

目的:

検体の純度:

供試動物: Slc:ddY系マウス 1群雌雄各12匹、7週齢

投与期間: 3ヶ月間

投与方法: 検体をゴマ油に懸濁し、0.35、0.5、0.7及び1mg/kgの用量で毎日1回強制経口投与した。なお、溶媒のみの対照群を設けた。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態および死亡; 試験期間中毎日一般状態を観察した。

いずれの群にも試験期間中、一般状態の変化や死亡例は認めなかった。
0.7mg/kg群の雄3匹が強制経口投与の際、胃ゾンデでの穿孔で死亡した。

体重変化; 毎週2回体重を測定した。

対照群と比して有意差は認めなかったが、1mg/kg群の雌雄、雌0.5mg/kg、雄0.35mg/kgの体重増加がやや少ない傾向にあった。一方、雄0.5mg/kg群、雌の0.7mg/kg群 (5週及び8週でのみ有意な増加) の体重増加がやや多かった。

体重変化を次の表に示した。

申請者注: 試験責任者は1mg/kg群雌雄での対照群に比してのわずかな体重低値に影響と結論しているが、対照群と比して極めて僅かな差であった。また、いずれの体重変化も有意差をもって用量に関連した変化を示していないことから投与と関連する影響とは思われなかった。

表. 平均体重

性別	雄				雌			
	0.35	0.5	0.7	1	0.35	0.5	0.7	1
投与群 (ppm)								
5週							↑ 105	
8週							↑ 104	
13週	(99)	(104)	(98)	(95)	(100)	(97)	(100)	(97)

↑ ; p<0.05 (報告書に検定法の記載なし)

値は対照を100とした場合の値

()は参考値として示した。(有意差なし)

摂餌量及び飲水量；毎週2回測定した。

摂餌量及び飲水量に有意な変動は認めなかった。

血液学的検査；投与期間終了の2日前に全生存動物を対象にして眼窩静脈叢より採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘマトクリット (Ht)、白血球数及び分画

有意差の認められた項目を散見したが、投与量と関連したものではなかった。

対照群と比べて有意差を認めた項目を表に示した。

申請者注：雌1mg/kg群で白血球数と桿状核好中球の増加が有意であったが、さらに高用量（1、5及び20mg/kg、毒性資料No. 原体-16）投与しても同様な変化がみられていないこと、また、病理組織学的検査でも白血球数と桿状核好中球の増加を誘起させるような所見も見ないことから偶発的な変動と考えた。

表. 血液学的検査結果

性 別	雄				雌			
	0.35	0.5	0.7	1	0.35	0.5	0.7	1
赤血球数							↓ 95	
白血球数								↑ 139
Ht		▲ 143	▲ 126					
好中球 (桿状核)								↑ 219
好中球 (分葉核)		▼ 55				↓ 61		
リンパ球		↑ 112						

↑ ↓ ; p<0.05、▲ ▼ ; p<0.01 (検定法の記載なし)

値は対照を100とした場合の値

生化学的検査；投与期間終了時、全生存動物を対象にして頸静脈より採血し、以下の項目について検査した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)、ALAT、ALP、血糖 (GLU)、尿素窒素 (BUN)、総蛋白、A/G比

有意差の認められた項目を散見したが、投与量と関連したものではなかった。

対照群と比べて有意差を認めた項目を表に示した。

申請者注：雄1mg/kg群でGLUの有意な増加が認められているが、さらに高用量（1、5及び20mg/kg、毒性資料No. 原体-16）投与してもGLUの変動はみられていないことから偶発的な変動と考えられた。

表. 生化学的検査結果

性別	雄				雌				
	投与量 (mg/kg)	0.35	0.5	0.7	1	0.35	0.5	0.7	1
GLU					↑116				
ASAT							↓74		↓63
BUN							↑132		

↑ ↓ ; p<0.05、↑ ↓ ; p<0.01 (検定法の記載なし)

値は対照を100とした場合の値

尿検査 ; 投与期間終了時注射器により採尿し、全生存動物を対象にして以下の項目を検査した。

蛋白、糖、ケトン体、pH、ビリルビン、ウロビリノーゲン

投与に関連した変動は認められなかった。

臓器重量 ; 投与期間終了時の全生存動物を対象にして、以下の臓器について重量を測定し、対体重比も求めた。

脳、心、肝、脾、肺、腎、膵、副腎、胸腺、精巣、精囊、前立腺、卵巣、子宮

1mg/kg群において雌雄共に肝臓実重量ならびに対体重比の増加が認められた。また雄では前立腺実重量及び対体重比の増加、雌では脾臓実重量及び対体重比の減少も認めた。

0.7mg/kg群では雌で肝臓実重量ならびに対体重比の増加が認められた。

その他に散見された有意差も、用量との関連がなく病理組織学的検査での所見も伴わないことから投与によるものとは思われなかった。卵巣重量に投与に関連した変動は認めず病理組織学的検査でも異常は認めなかった。

対照群と比べて有意差を認めた項目を表に示した。

申請者注 : 雌雄 1mg/kg及び雌0.7mg/kg群の肝重量増加、1mg/kgでの雄の前立腺重量増加ならびに雌での脾臓重量減少には病理組織学的変化が伴わないことから毒性学的に意義のある変化とは思われなかった。

表. 臓器重量結果

性別	雄				雌				
	投与量 (mg/kg)	0.35	0.5	0.7	1	0.35	0.5	0.7	1
体 重									
肝臓	実重量				↑115			↑112	↑110
	対体重比				↑120			↑113	↑115
腎臓	実重量				↓91	↓93			
	対体重比					↓94			
副腎	実重量			↓77	↓78			↓84	
	対体重比							↓84	
前立腺	実重量				↑403				
	対体重比				↑418				

表. 臓器重量結果 (続き)

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0.35	0.5	0.7	1	0.35	0.5	0.7	1
体重									
脳	実重量				↓94				
心臓	実重量							↓88	↓90
	対体重比							↓88	
脾臓	実重量						↓83		↓79
	対体重比								↓82
卵巣	対体重比							↓83	

↑ ↓ ; p<0.05、▲ ▼ ; p<0.01 (検定法の記載なし)

値は対照を100とした場合の値

病理組織学的検査；全生存動物を対象に以下の臓器を摘出し、10%ホルマリン固定液で固定した。その後HE染色標本を作製して病理組織学的検査を行った。

脳、心、肝、脾、肺、腎、副腎、胸腺、精巣、精囊、卵巣、子宮、前立腺、消化管、下垂体

所見が散見されたが、特定の臓器で増加した所見は認められず、いずれの所見も1例に単発して認めたか数例のみでの発生であった。また用量に関連した傾向も認められず、検体投与に起因したものとは考えられなかった。

1mg/kg群においては雌1例、0.7mg/kg群では雌雄各1例のみの肝にリンパ球、好中球浸潤が認められたが、いずれの投与群も組織学的に肝重量増加に結びつく所見は認められなかった。

次の表に肝臓に認められた主な病理組織的所見を示した。

表. 肝臓の主な病理組織学的所見

性別	雄					雌				
	0	0.35	0.5	0.7	1	0	0.35	0.5	0.7	1
投与量 (ppm)	0	0.35	0.5	0.7	1	0	0.35	0.5	0.7	1
検査動物数	12	12	12	9 ⁿ⁾	12	12	12	12	12	12
肝臓：										
胆汁うっ滞					1					
うっ血					1					
小壊死巣					1					
リンパ球浸潤				1					1	1
好中球浸潤				1					1	1
浮腫										1

(Fisherの直接確率計算法 [申請者により実施])

ⁿ⁾経口投与時の胃穿孔により3例死亡

本実験の最高投与量1mg/kgでも卵巣重量に対照群との差は認められず、組織学的な変化も認めなかった。

1mg/kg群で雌雄とも肝重量の増加、雄で前立腺重量の増加が認められた。しかし、組織学的に肝及び前立腺重量増加に結びつく異常は認められなかった。また、1mg/kg群では雌雄共に有意差は認められなかったが、わずかな体重増加抑制を認めた。

以上より、無毒性量は雌雄共に0.7mg/kg/日と判断される。

申請者注：本試験においては1mg/kg/日で認められた統計学的有意差の無いわずかな体重増加抑制、組織学的変化を伴わない臓器重量変化に基づいて無毒性量としているが、申請者は各検査項目の項で記述したように、いずれの変化も偶発したものか毒性学的意義を有さないものと判断した。従って本試験における無毒性量は雌雄共に最高投与量 1mg/kg/日であると考えた。なお、マウス90日間反復経口投与毒性試験の総合的無毒性量を毒性資料No. 原体-16のマウス90日間反復経口投与毒性試験に基づき、雌雄 1mg/kg/日と判断した。

6. 反復経皮投与毒性

ラットにおける反復経皮投与毒性試験

(毒性資料No. 原体-19)

試験機関：

報告書作成年：1974年

検体の純度：

供試動物：SD系ラット (Slc:SD)、1群雌雄各10匹 (報告書に週齢の記載なし)

投与期間：1ヶ月間

投与方法：検体をベンゾールに溶解して1匹当たり0.3mLを120、240及び480mg/kgの投与量で、予め除毛した背部皮膚 (4cm×4cm) に毎日1回塗布した。塗布した検体は数分以内に乾燥した。対照には溶媒のみを同様に塗布した。

用量設定根拠：

試験観察・検査項目及び試験結果：

一般状態及び死亡；毎日観察を行った。

検体塗布による刺激症状は顕著でなく、一般状態に異常はみられなかった。投与開始1週間以内は、塗布部位に特に著しいびらんはなかったが、翌週よりびらんから潰瘍へと進行する変化がみられ、ほぼ投与量に比例して増強した。そして、3週以降には痂皮形成がみられる例も散見された。120mg/kg群及び対照群の雄が各1匹ずつ投与27日で死亡したが、肺に膿瘍を形成したためであり、投与に関連したものとはみなさなかった。

体重変化；週3回体重を測定した。

雄の投与群は対照群に比べ、それぞれ一様な体重増加抑制がみられた。しかし、体重増加抑制の程度は同等で雄の各投与群間に差はなかった。雌でも対照群に比べ、投与群はわずかな体重増加抑制傾向が認められたが、対照群との間に有意差はなかった。

表. 平均体重 (全測定時期の平均)

性別	雄			雌		
投与量(mg/kg)	120	240	480	120	240	480
体重	↓89	↓87	↓88	(97)	(92)	(97)

↓； $p < 0.01$ (Dunnett検定/申請者実施)

値は対照を100とした場合の値 ()は参考値 (有意差なし)

摂餌量及び飲水量；5日または7日毎に測定した。

摂餌量および飲水量において、雌雄共に対照群と検体投与群の間に統計学的有意な差は認められなかった。

表. 平均摂餌量及び平均飲水量

性別	雄			雌		
	120	240	480	120	240	480
投与量(mg/kg)	120	240	480	120	240	480
平均摂餌量	(87)	(89)	(86)	(87)	(90)	(89)
平均飲水量	(105)	(94)	(107)	(94)	(106)	(106)

(Dunnett検定/申請者実施)

参考値として対照を100とした場合の値を()に示した(有意差なし)

血液学的検査；投与期間終了時、全生存動物を対象に腹部静脈より採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量

いずれの項目も統計学的有意差を認めなかった。

血清生化学的検査；投与期間終了時、全生存動物を対象に腹部静脈より採血し、以下の項目について検査した。

総蛋白、アルブミン、グロブリン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、乳酸脱水素酵素、アルカリホスファターゼ、コレステロール、コリンエステラーゼ、血液尿素窒素、血糖、カルシウム、クロール

いずれの項目も統計学的有意差を認めなかった。

尿検査；投与期間終了時、全生存動物を対象にして膀胱より注射針で採尿して以下の項目について検査した。

糖、蛋白、pHについて検査した。

蛋白については対照群雄に比べ、480及び240mg/kg群雄でわずかに多く検出される傾向にあったが、程度をみるとその差は明らかではなかった。*

* 雄での蛋白陽性例は対照群9例中6例(Grade+~++)に対し、240mg/kg群では8例(Grade+~++++)、480mg/kg群では10例中各9例(Grade+~++)。

臓器重量；投与期間終了時の全生存動物を対象にして、以下の臓器について重量を測定し、対体重比も求めた。

心、肝、脾、肺、腎、膵、副腎、胸腺、精巣、前立腺、卵巣、子宮、脳、下垂体

雄の全ての投与群で最終体重の減少が有意に認められた。

全ての投与群で雌雄の胸腺の実重量と対体重比の減少、雄で肝実重量の減少を認めた。また240mg/kg以上では雄で腎実重量の減少を、雌では副腎の対体重比の増加が認められた。

その他にも有意な変化が散見されていたが、いずれも単発したものか用量との関連がなく、病理検査所見も伴わなかった。

申請者注：全ての投与群で雌雄の胸腺の実重量と対体重比の減少が認められたが、用量と関連がなく、病理検査で変化も伴わなかった。その他にも統計学的に有意な変動が認められたが、実重量あるいは対体重比の一方のみの変化であるか用量との関係がなく、関連する病理検査所見

も伴わないことから、いずれも毒性学的意義を有さないものと考えられた。

対照群と比べて有意差を認めた項目を表に示した。

表. 臓器重量結果

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		120	240	480	120	240	480
体重		↓78	↓78	↓73			
肝臓	実重量	↓77	↓72	↓77			
	対体重比						↑110
腎臓(右)	実重量		↓83	↓86			
腎臓(左)	実重量		↓83				
心臓	実重量		↓84				
	対体重比			↑129			
胸腺	実重量	↓48	↓49	↓41	↓68	↓45	↓56
	対体重比	↓65	↓67	↓60	↓72	↓47	↓59
前立腺	実重量	↓60		↓51			
精巣(右)	対体重比	↑133		↑139			
精巣(左)	対体重比	↑127		↑130			
副腎(左)	実重量					↑136	
	対体重比					↑142	↑141
下垂体	対体重比	↑186					

↑ ↓ ; p<0.05、↑ ↓ ; p<0.01 (Dunnett検定/申請者実施)

値は対照を100とした場合の値

病理組織学的検査 ; 検査は途中死亡動物及び全生存動物を対象にして以下の臓器を摘出し、HE染色標本を作製して病理組織学的検査を行った。

肝、脾、肺、腎、膵、副腎、胸腺、精巣、前立腺、卵巣、子宮、脳、下垂体、消化管、膀胱、精嚢、甲状腺、骨髄、脊髄、坐骨神経、皮膚、眼球

全ての投与群において雌雄共に投与群では皮膚に角化亢進、上皮の過形成、潰瘍および皮下の肉芽が対照群に比して有意差をもって高頻度に認められ、潰瘍形成は高濃度になるほど著明であった。一方、対照群では皮膚上皮の過形成、角質化がみられたが、表皮下の組織にほとんど変化はなかった。

雌雄の投与群で肺に気管支肺炎が散発し、気管支周囲リンパ節の腫大が認められる例が多かったが、投与量との関連は認められなかった。また、他にも所見が散見されたが、用量と関連しない変化で検体投与による特異的な変化とは思われなかった。

主な病理組織学的所見を次の表に示した。

表. 主な病理組織学的検査所見

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	120	240	480	0	120	240	480
動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	小円形細胞浸潤巣	2	1	2	1	3	2	3	2
肺	気管支炎	6	↑10	9	7	3	7	↑8	6
	肺炎	1	▲7	▲7	2	1	▲7	5	2
	リンパ節腫大	4	2	1	2	4	↓0	1	4
脾臓	ヘモジデリン沈着	1	2	2	2	2	6	6	4
腎臓	円柱 (カルシウム)	0	0	0	0	3	2	6	6
膀胱	炎症	0	2	2	3	0	1	0	2
甲状腺	濾胞上皮の角化	3	4	2	0	2	1	5	3
子宮	好中球浸潤	-	-	-	-	6	4	6	5
脳	うっ血	2	4	1	3	3	1	1	2
骨髄	うっ血	3	4	3	6	1	↑6	5	4
	脂肪化	2	3	2	2	2	2	5	1
皮膚	角化亢進 (Hyperker.)	1	▲9	▲9	▲7	2	▲10	▲10	▲10
	過形成 (Hyperpl.)	2	▲9	▲10	▲9	6	↑10	↑10	↑10
	潰瘍	0	▲9	▲10	▲8	0	▲8	▲10	▲10
	皮下肉芽 (Subc. gran.)	0	▲8	▲10	▲9	2	▲9	▲9	▲10

↑ ↓ ; p<0.05、▲ ▼ ; p<0.01 (Fisher検定/申請者実施)

本試験は検体をラットの背部皮膚に1ヶ月間経皮投与し、その影響を調査するために実施した。

その結果、雄では全ての投与群で体重増加抑制がみられた。雌雄全ての投与群で塗布部位の皮膚に、角化亢進、上皮の過形成、潰瘍および皮下の肉芽がみられ、高濃度になるほど潰瘍形成が著明となった。

以上より、ラットを用いた1ヶ月間反復経皮投与毒性試験の無影響量は雌雄共に120mg/kg以下であると判断される。

7. 反復吸入毒性

ラットを用いた90日間反復吸入毒性試験

(毒性資料No. 原体-20)

試験機関:

報告書作成年: 1978年

検体の純度:

供試動物: ウィスター系ラット、1群雌雄各10匹、報告書に週齢の記載なし

投与期間: 13週間 (1977年9月19日~1977年12月15日)

暴露方法: 検体を恒温の三口容器に入れ気流中に気化させ、相対湿度50%の加湿新鮮空気で希釈して暴露チャンバーに導き、毎日1回(週5日)4時間ラットに鼻部暴露した。対照群には清浄空気のみを暴露した通気対照と無処置対照群を設けた。赤外分析装置に連結したポンプで鼻の位置から、暴露中一日2回(暴露1及び3時間)暴露気体を3L/分の流量で吸引して10分間検体量を記録した。

用量設定根拠:

暴露条件:

設定濃度 (ppm)	1.0	10.0	50.0	
実際濃度	(ppm)	1.04	10.09	45.11
	(mg/m ³)	3.16	30.67	137.13
粒子径分布	報告書に記載なし			
空気力学的質量中位径	報告書に記載なし			
呼吸可能な粒子の割合	報告書に記載なし			
チャンバー容積 (L)	60			
チャンバー内通気量 (L/分)	12.5			
暴露条件	蒸気 4時間 週5日 鼻部暴露			

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡; 毎日観察した。

137.13 mg/m³群では、雌雄全例に暴露中の流涎増加と鼻汁が暴露開始後1日目から、また軽度の感情鈍麻が27日目から観察され、いずれも暴露終了時まで継続した。この他、同群には興奮性発声が雄4例、雌2例に認められた。また、中等度の感情鈍麻、体重減少、呼吸困難、強直性歩行、腹部膨満が各々雄1例に一過性に認められた。

30.67 mg/m³群では著変を認めず、3.16 mg/m³群は雄1例に流涙が1日(36日)だけ認められた。

暴露による死亡は認めなかった。137.13 mg/m³群の雌1例が暴露開始後4週目に採血のため死亡した。

体重変化；体重増加量が、通気対照群及び全暴露群の雌雄で無処置対照群より有意に減少した。しかし、通気対照群と比較した場合は、137.13 g/m³群の雌雄でのみ有意な減少を示した。

表. 平均体重増加量

性別	雄				雌			
	通気対照	3.16	30.67	137.13	通気対照	3.16	30.67	137.13
投与量 (mg/m ³)								
平均体重増加量	↓59 -	↓59	↓53	↓22 ↓37	↓81 -	↓74	↓69	↓43 ↓53

↓ ; p<0.05、↓ ; p<0.01 (Dunnett検定)

上段の値；無処置対照を100とした場合の値

下段の値；通気対照を100とした場合の値

摂餌量及び飲水量；摂餌量は週1回、飲水量は週2回測定した。

摂餌量は無処置対照群と比較すると、雄の通気対照群及び全暴露群の雌雄で有意に減少したが、通気対照群と比較すると、137.13 g/m³群の雌雄でのみ有意に減少した。

飲水量は無処置対照群と比較すると30.67 g/m³群雌で、また通気対照群と比較すると30.67 g/m³群雌雄及び137.13 g/m³群雌で有意に増加したが、用量との関連はなかった。

表. 平均摂餌量及び平均飲水量

性別	雄				雌			
	通気対照	3.16	30.67	137.13	通気対照	3.16	30.67	137.13
投与量 (mg/m ³)								
平均摂餌量	↓86 -	↓85	↓90	↓81 ↓94	96 -	↓92	↓94	↓88 ↓92
平均飲水量	-		↑114		-		↑120 ↑121	↑116

↑ ↓ ; p<0.05、↑ ↓ ; p<0.01 (Dunnett検定)

上段の値；無処置対照を100とした場合の値

下段の値；通気対照を100とした場合の値

血液学的検査；

(血液検査) 試験開始2週間前、暴露開始後4及び12週目に、各群雌雄各5匹を対象として、以下の項目について検査した。

ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球色素量、平均赤血球容積、赤血球数、白血球数及び分画、網状赤血球、血小板数

検体暴露に関連する変化は認めなかった。

137.13mg/m³群雌の4週でのみ白血球数の増加がみられたが有意差がな

く散発性であるため、投与と関連したものとは見なさなかった。

(凝固検査) 試験開始1週間前、暴露開始後4及び12週目に以下の項目について検査した。

トロンボプラスチン時間、部分トロンボプラスチン時間、トロンビン時間、フィブリノーゲン

検体暴露に関連する変化は認めなかった。

137.13mg/m³群雄の4週でのみ部分トロンボプラスチン時間の軽度の延長 ($p < 0.01$ Dunnett検定) がみられたが散発性であり僅かな変動であったことから投与と関連したものとは見なさなかった。

(骨髄検査) 暴露開始後13週目に、各群雌雄各5匹について骨髄mg当たりの有核細胞数と骨髄像を検査した。

検体暴露に関連する変化は認めなかった。

血液生化学的検査；試験開始1週間前、暴露開始後4週目及び12週目に以下の項目について検査した。

ALAT*、ALP*、全血血糖 (GLU)、BUN、総コレステロール、総蛋白、蛋白分画

(*は暴露開始後1週目にも検査した。)

137.13mg/m³群雌の12週目の血糖は有意 ($p < 0.05$ Dunnett検定) に低かったが、通気対照群の雌雄にも同様に低値が認められたので、通気処置によるものと思われた。

その他30.67mg/m³群及び137.13mg/m³群の雌雄に種々の検査値の変動がみられたが、変動の程度がわずかであることから検体暴露に関連する影響とは考えられなかった。

尿検査；暴露開始後4週目及び12週目に以下の項目について検査した。

pH、比重、蛋白、糖、ケトン体、血液、ウロビリノーゲン、沈渣

検体暴露に関連する変化は認めなかった。

眼科学的検査；試験開始2週間前、1週間前及び暴露開始後12週目に検眼鏡を用いて眼科学的検査を実施した。

検体暴露に関連する変化は認めなかった。

臓器重量；全生存動物を対象にして以下の臓器重量を測定し、対体重比も求めた。

肝、腎、副腎、下垂体、心、脾、リンパ節、脳、甲状腺、卵巣、精巣

多くの臓器で実重量及び対体重比に有意な変化が認められた。しかし、それらは実重量あるいは対体重比のみでみられたもので並行した変化ではなく、また、137.13 g/m³群で多く認められたことから、体重増加抑制に関連した二次的影響と考えられた。有意差を認めたいずれの臓器にお

いても病理組織学的な変化は伴わなかった。

臓器重量変化の概略を次の表に示した。

表. 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量 (mg/m ³)		3.16	30.67	137.13	3.16	30.67	137.13
肝臓	実重量			↓			↑
脾臓	実重量			↓			
副腎	対体重比			↑			↑
卵巣	対体重比						↑
甲状腺	対体重比						↑
脳	対体重比			↑			↑
腎臓	実重量			↓			
精巣	対体重比		↑	↑			
心臓	対体重比			↑			
下垂体	実重量	↓		↓			
リンパ節	実重量			↓			

↑ ↓ ; p<0.05、↑ ↓ ; p<0.01 (Dunnett検定)

変動は通気対照と比較した場合 (変動の程度は報告書から確認できなかった。)

肉眼的病理検査 ; 途中死亡動物及び全生存動物を対象にして剖検した。

検体暴露に関連する変化は認めなかった。

病理組織学的検査 ; 対照群及び137.13 g/m³群雌雄の全生存動物を対象にして、以下の臓器を摘出して固定液で固定し組織標本を作製して鏡検した。

肝、腎、副腎、腎、下垂体、心、脾、リンパ節、膵、胃、十二指腸、回腸、結腸、膀胱、乳腺、卵巣又は精巣、子宮、皮膚、前立腺、甲状腺、動脈、脳 (大脳、小脳、延髄)、脊髄、末梢神経、骨格筋、肺、気管、気管支、骨*、眼球* (* 鏡検は未実施)

検体暴露に関連する変化は認めなかった。

検体を週5日、毎回4時間ラットの鼻部に90日間にわたって検体を暴露した結果、137.13 mg/m³群雌雄で、暴露中の流涎増加と鼻汁及び感情鈍麻などの中毒症状がみられた。また、体重及び摂餌量の有意な減少が認められた。30.67 mg/m³以下の暴露群では、検体暴露によると思われる変化は認められなかった。

以上より、検体のラットに対する90日間反復吸入暴露の無毒性量は雌雄共に30.67 mg/m³であると判断される。

8. 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた強制経口投与による反復経口投与神経毒性試験

(毒性資料No. 原体-21)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2006年

検体純度：

試験動物：CD系ラット、1群雌雄各10匹、投与開始時5週齢、

投与期間：13週間（2006年4月26日～2006年7月25日）

投与方法：検体をコーン油に溶解し、投与用量0、2、8及び32mg/kg（容量2mL/kg）で13週間にわたり反復強制経口投与した。

投与量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡；一般状態及び死亡の有無を投与前、投与後及び午後の1日3回、毎日観察した。

32mg/kg群雄では投与8日から、雌では投与10日から投与終了時まで毎日1匹から10匹全例に流涎、雄1匹に投与25日から60日に散発的に一過性の血尿が認められた。流涎は予備試験でも認められており、これらの変化は検体の刺激性に関連した変化と推察された。

32mg/kg群の雄1匹が投与29日、雌1匹が投与45日に死亡した。これらの死亡例には継続的な流涎が認められた。

8mg/kg以下の群では投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

体重変化；投与開始日、4、8、11及び15日、その後毎週1回全動物の体重を測定した。

32mg/kg群では雄で投与4日から投与終了時まで体重増加量の有意な減少が認められた。同群雌では投与4及び8日のみに有意（ $P < 0.05$ 又は 0.01 ）な体重増加量の減少がみられた。

8及び2mg/kg群雌雄では投与の影響は認められなかった。投与終了時の体重を表に示した。

表. 投与終了時体重

性別	雄			雌		
投与群(mg/kg)	2	8	32	2	8	32
体重			↓75			(93)

↓; p<0.01 (Dunnett検定)

値は対照を100とした場合の値、()内は参考値 (有意差なし)

摂餌量; 投与開始日、4、8、11及び15日その後は毎週1回全動物の摂餌量を測定した。

32mg/kg群雄では投与4日から投与終了時まで摂餌量の有意な減少が認められた。同群雌では投与4及び8日のみに有意 (P<0.01、対照群100に対して74~86) な減少がみられた。

8及び2mg/kg群雌雄では投与の影響は認められなかった。

投与終了時の平均摂餌量を表に示した。

表. 摂餌量

性別	雄			雌		
投与群(mg/kg)	2	8	32	2	8	32
摂餌量			↓83			(102)

↑ ↓; p<0.05、↑ ↓; p<0.01 (Dunnett検定)

値は対照を100とした場合の値、()内は参考値 (有意差なし)

詳細な状態の観察; 投与開始前、投与後2、4、8、13週目に全動物について以下の項目の測定を行った。

飼育ケージ内観察	ハンドリング観察	アリーナでの観察
体位・姿勢	ケージからの取出し	歩行
呼吸状態	取り扱い易さ	運動協調性
振戦・痙攣	筋収縮性	環境刺激反応
常同行動/回転・旋回	立毛	探索行動
異常行動/自咬	被毛の状態	排尿・排便
自然発声	粘膜の外観	グルーミング・くびふり
眼瞼閉鎖	瞳孔径	異常行動・異常発声
	流涎/流涙	攻撃性
	分泌物の有無	

32mg/kg群雌雄ではいずれの検査時期にも流涎を示す例が認められた。その他の群ではケージ内観察、ハンドリング観察及びアリーナでの観察の結果に投与の影響は認められなかった。

機能検査; 投与開始前、投与後2、4、8、13週目に全動物について以下の項目の測定を行った。

接近反応、接触反応、驚愕反応、痛覚反応(尾を挟む)、固有受

容器刺激（強制姿勢からの復帰）、空中正向反射、握力、着地開脚幅、自発運動量

32mg/kg群雄の投与4週の検査においてのみ握力の有意な低値（前肢； $p < 0.05$ ，後肢； $p < 0.01$ - Dunnett検定、共に対照100に対して89）がみられたが、他の検査時期においては雌雄共に変化は認められず、偶発的な変化と考えられた。

他の機能検査では、自発運動量を除き投与の影響は認められなかった。

自発運動量；自発運動量測定装置を用い、10分間隔で1時間測定した。
総運動量を下表に示した。

表. 総運動量

性別	雄				雌			
	0	2	8	32	0	2	8	32
投与群 (mg/kg)								
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
投与前	181.0	457.0 (252)	374.3 (192)	234.6 (130)	794.2	1100.9 (139)	641.6 (81)	679.0 (85)
2週目	1301.9	1543.1 (119)	1473.4 (113)	↓185.1 (14)	2217.9	2177.1 (98)	2146.0 (97)	↓306.5 (14)
4週目	1169.1	1526.9 (131)	1396.8 (119)	↓433.9 (37)	2403.1	2667.0 (111)	2692.2 (112)	↓724.5 (30)
8週目	1232.4	1442.7 (117)	1527.8 (124)	↓539.9 (44)	2695.5	2563.4 (95)	2748.5 (102)	↓1087.3 (40)
13週目	815.3	1112.5 (136)	981.3 (120)	↓278.7 (34)	2581.0	2192.3 (85)	2180.4 (84)	↓1097.9 (43)

↑ ↓ ; $p < 0.05$ 、↑↓ ; $p < 0.01$ (Dunnett検定)

()内は対照を100とした場合の値

32mg/kg群雌雄でいずれの検査時期にも総運動量の有意な減少が認められた。その他投与の影響は認められなかった。

32mg/kg群でみられた自発運動量の減少については、体重増加抑制、摂餌量減少等がみられ、病理組織学的検査で異常所見は認められなかったことから、神経系に対する直接作用ではなく一般毒性的変化と考えられた。

2mg/kg群雄で投与4週に投与後30-40分の測定でのみ運動量の増加が認められたが、一過性で総運動量に有意差はなく偶発性のものと考えられた。

眼科学的検査；投与開始前に全例、投与13週に対照群及び高用量群の全動物について散瞳剤で散瞳後に前眼部、眼底を検査した。

いずれの動物にも異常は認められなかった。

肉眼的病理検査;投与終了時に各群5匹にペントバルビタールを腹腔内投与し、深麻酔下でグルタルアルデヒド・パラホルムアルデヒド固定液を用いて心臓全身灌流固定を行った。肉眼的病理検査後、組織を摘出し灌流固定液中に保存した。

死亡例を含む各群灌流固定以外の5匹は、エーテル麻酔下で放血致死させ、肉眼的病理検査後、組織を摘出し10%中性緩衝ホルマリンに固定保存した。

認められた主な肉眼所見を次表に示した。

表. 主な肉眼的病理所見

性	雄				雌			
	0	2	8	32	0	2	8	32
投与群 (mg/kg)	0	2	8	32	0	2	8	32
検査動物数	10	10	10	9	10	10	10	9
前胃粘膜肥厚	0	0	10	9	0	0	10	9
前胃粘膜表面粗造	0	0	10	9	0	0	0	9
腹腔内器官の癒着	1	0	0	9	0	0	0	9
検査動物数 (死亡動物)	0	0	0	1	0	0	0	1
肺暗赤色化	-	-	-	1	-	-	-	0
肺多巣性微細黄白色斑	-	-	-	0	-	-	-	1
胸水	-	-	-	1	-	-	-	1
前胃粘膜肥厚	-	-	-	1	-	-	-	1
腹腔内器官の癒着	-	-	-	1	-	-	-	1

(統計未実施)

32mg/kg及び8mg/kg群の雌雄全例に前胃粘膜肥厚、前胃粘膜表面粗造(雌8mg/kg群を除く)、32mg/kg群雌雄全例に腹腔内器官の癒着が認められ、検体の刺激性に関連した変化と考えられた。

また、32mg/kg群雌雄各1匹の死亡例では、腹腔内器官の癒着及び前胃粘膜肥厚、胸水を伴う肺の病変(暗赤色化または多巣性微細黄白色斑)もみられ、これらも腹腔内器官の炎症に起因したものと考えられ、これらの変化が死因と推察された。

その他散見された所見は偶発所見で投与と関連性のない変化と考えられた。

病理組織学的検査;灌流固定した全動物について、摘出した以下の組織をパラフィン包埋して薄切し、HE染色標本を作製して鏡検した。末梢神経については樹脂包埋して薄切し、トルイジンブルー染色標本を作製して鏡検した。

大脳、中脳、小脳、橋、延髄、眼、視神経、脊髄、前根・後根神経節、坐骨神経、脛骨神経、脛骨神経の腓腹筋分岐部、腓腹筋

病理学的検査を行ったいずれの組織にも、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バイエルクロップサイエンス株式会社にある

試験の結果、32mg/kg群雌雄に流涎、体重増加抑制、摂餌量の低下、自発運動量の減少が認められ、32及び8mg/kg群の剖検で前胃粘膜の肥厚、前胃粘膜表面粗造（8mg/kg群は雄のみ）、32mg/kgではさらに腹腔内器官の癒着等が認められた。

以上より、13週間強制経口投与による反復経口投与神経毒性試験の無毒性量は雌雄共に2mg/kg/日と判断された。

本試験において検体の神経に対する影響は認められなかった。

9. 28日間反復投与遅発性神経毒性試験

毒性資料No. 原体-22

「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知）の運用についての「4. 試験成績の提出の除外について」(2)⑬の規定により下記の理由が該当することから試験を省略した。

急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないと認められる場合であっては、本試験成績の提出を必要としないものとする。

10. 慢性毒性及び発癌性

(1) ラットを用いた1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (飲水投与)
(毒性資料No. 原体-23)

試験機関:

報告書作成年: 1981年

検体の純度:

供試動物: CD系ラット

主群: 1群雌雄各60匹、衛星群: 対照群及び50ppm群各10匹、開始時6週齢
衛星群は53週に各5匹屠殺し、4週間休薬して57週に各5匹を屠殺した。

投与期間: 主群 24ヶ月 (1978年5月~1980年5月)

衛星群 12ヶ月 (1978年5月~1979年5月)

投与方法: 検体の粘膜刺激性のため、動物がこれを忌避し、また揮発性を有するため混餌投与が困難であった。飲水混入投与を検討した結果、ポリプロピレン製瓶を使用した場合、飲水中の検体の分解は許容範囲内にあることが判明したので、検体を2、10及び50ppmの濃度で飲水摂取させた。対照群には飲水のみを与えた。飲水試料の調製は供試用原液を毎週1回調製し、各濃度の供試用試料を週3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; 52週までは毎日1回、その後は毎日2回観察した。

全試験期間を通じて投与に伴う異常所見は認められなかった。
表に示したように検体投与による死亡率への影響は認めなかった。

表. 死亡率 (%)

性別	雄				雌			
	0	2	10	50	0	2	10	50
12ヶ月	5	7	3	6	1	7	0	0
24ヶ月	35	37	42	37	57	67	47	47

体重変化; 26週までは毎週1回、その後は4週毎に体重を測定した。

雄の50ppm群において、試験終了時に平均体重が対照群に比べて約9%少なかった。

雌では、投与に関連した変化は認めなかった。

表. 平均体重

性別	雄			雌		
	2	10	50	2	10	50
平均体重			↓91			

↓; $p < 0.05$ (Dunnett検定/申請者により実施)

数値は対照を100とした場合の値

申請者注: 雄50ppm群でのわずかな体重増加抑制は対照に比して10%近く低く、

飲水量の有意な低下もあることから投与による影響ととらえた。

摂餌量；26週までは毎週1回、その後は4週毎に摂餌量を測定した。

投与による摂餌量の変化は認められなかった。

飲水量及び検体摂取量；26週までは毎週1回、その後47週までは4週毎、その後は2週毎に飲水量を測定した。

検体投与群の飲水量は対照群より少ない傾向にあり、特に雄が少ない傾向にあった。

表. 飲水量

性 別	雄			雌		
	2	10	50	2	10	50
平均飲水量	↓91	(94)	↓82		↓94	↓87

↓； $p < 0.01$ (Dunnett検定/申請者により実施)

()は参考値 (統計学的有意差なし)

申請者注：雌雄50ppmでの飲水量低下はその程度もやや強く、雄では同群で体重増加抑制も認めることから投与による影響と考えられる。一方、雌雄10ppm以下でも飲水量の有意な低値が認められているが、対照群と比べてもわずかな変化で他の検査でも投与に関連する顕著な変化がなく、投与と関連しない偶発的なものと思われた。

検体摂取量を次の表に示した。

表. 検体摂取量

性 別	雄			雌		
	2	10	50	2	10	50
検体摂取量 (mg/kg/日)	0.104	0.514	2.330	0.149	0.746	3.427

眼科学的検査；26、52及び103週に、対照群と50ppm群雌雄各20匹について、検眼鏡を用いて眼科学的検査を行った。

投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査；投与前、投与13、27、52、78週及び投与終了時に対照群と50ppm群について雌雄各10匹を対象にして採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、平均赤血球血色素濃度、平均赤血球血色素量、平均赤血球容積、白血球数及び分画、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、血小板数、網赤血球数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

いずれの項目についても有意な変化は認めなかった。

血液生化学的検査；投与前、投与13、27、52、78週及び投与終了時に対照群と50ppm群について雌雄各10匹を対象にして採血し、以下の項目について検査した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、血液尿素窒素、血糖、

総蛋白、アルブミン、A/G比、カルシウム、無機リン酸塩、コレステロール

いずれの項目についても有意な変化は認めなかった。

尿検査；投与前、投与13、26、52、78及び103週時の対照群と50ppm群について雌雄各10匹（但し13週雄及び26週雌は各々9匹）を対象にして採尿し、以下の項目について検査した。

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

尿量については50ppm群雌雄で対照群よりわずかに少ない傾向にあった。潜血については、50ppm群雄の78及び103週時で、対照群よりわずかに高かったが、尿沈渣の観察では細胞等に変化は認めなかった。

申請者注：潜血の変化は対照群でも比較的高い頻度・程度でみられている。対照群と50ppm群の間には尿沈渣に顕著な差がなく、また、腎の病理組織検査でも関連するような変化は対照群および50ppm共に認められなかった。これらより、尿潜血の変動は投与による毒性影響を示唆したものとは思われなかった。

表. 尿量及び潜血

性別	雄											
	0					50						
投与量 (ppm)												
検査時期	13	26	52	78	103	13	26	52	78	103		
尿量(ml)*	3.5	3.2	6.2	6.2	7.0	↓2.1 60	3.2 (100)	6.3 (102)	3.7 (60)	6.4 (89)		
動物数	/				10	10	/					
潜血 -					3	5					2	1
+					6	2					3	2
++					0	2					2	5
+++					1	1					3	2
性別	雌											
投与量 (ppm)	0					50						
検査時期	13	26	52	78	103	13	26	52	78	103		
尿量(ml)*	1.4	2.3	6.4	6.5	9.4	1.3 (93)	1.0 (43)	3.8 (59)	6.9 (106)	10.0 (106)		

* ↓ ; p<0.05 (Dunnett検定/申請者により実施)

尿量下段の数字は対照を100とした場合の値、尿量に有意差のない場合は()内に参考値として示した

臓器重量；投与終了時の全生存動物ならびに衛星群動物（対照群と50ppm群のみ）の53週及び57週時（53週間投与後4週間休薬した回復群）を対象に、以下の臓器について重量測定し、対体重比も求めた。

脳、肝、心、卵巣、精巣、副腎、甲状腺、下垂体、腎、脾、胸腺

<衛星群53週屠殺及び57週（回復）屠殺動物>

53週では50ppm群雌の肝臓実重量に有意な減少が認められ、また、雌の脳、

卵巣、腎の対体重比に有意な増加が認められた。しかし、いずれの臓器重量変化にも投与に関連したと考えられる組織変化はなく毒性学的に意義のあるものとは思われなかった。

57週（回復）屠殺動物では有意な臓器重量変化は認めなかった。

表. 衛星群（53週屠殺及び57週（回復）屠殺）／臓器重量結果

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		2	10	50		2	10	50	
検査時期 (週)		-	-	53	57	-	-	53	57
体重		-	-			-	-		
肝臓	実重量	-	-			-	-	↓77	
脳	対体重比	-	-			-	-	↑119	
卵巣	対体重比	/	/	/	/	-	-	↑156	
腎臓	対体重比	-	-			-	-	↑117	

↑ ; p<0.05、↓ ; p<0.01 (Student' s t-test)

値は対照を100とした場合の値

-:未実施

<最終屠殺動物>

雌雄共にいずれの投与群においても対照群に比べ有意な変化は認められず、投与との関係を示すような一貫した変化も認めなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時の全生存動物ならびに衛星群動物（対照群と50ppm群のみ）の53週及び57週時（53週間投与後4週間休薬した回復群）及び途中死亡動物を対象にして肉眼的病理検査を実施した。

投与に関連すると考えられる異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査；投与終了時の全生存動物ならびに衛星群動物（対照群と50ppm群のみ）の53週及び57週時（53週間投与後4週間休薬した回復群）及び途中死亡動物を対象にして以下の臓器について病理組織学的検査を実施した。なお、対照群と50ppm群は全組織を対象に、2及び10ppm群は肉眼的病変と異常な腫瘍について検査を実施した。

皮膚、脳、下垂体、甲状腺、胸腺、肺、気管、心、大腿骨（骨髄含む）、ハーダー氏腺、顎下腺、肝、脾、腎、副腎、膵、卵巣、子宮、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、乳腺、筋肉（大腿四頭筋）、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、膀胱、リンパ節（頸部、腸間膜）、坐骨神経、脊髄（頸部）、眼及び視神経、大動脈

[非腫瘍性病変]

<衛星群53週屠殺及び57週（回復）屠殺動物>

53週及び57週に屠殺した動物の雌雄の対照群ならびに50ppm群で所見が散見されたが、いずれも対照群と頻度が同じか単発した所見で、投与に関連したものとは思われなかった。

<主群動物>

対照群を含めた雌雄全ての群で種々の臓器に所見が認められたが、特徴的な変化や発生頻度に用量と関連した傾向はなく、いずれも投与に関連したものとは考えられなかった。

申請者注：申請者の実施した統計解析で雌50ppmの骨髄（過形成/顆粒球産生）ならびに脾臓（過形成/髓外造血亢進/リンパ球産生）の所見が有意に増加していた。しかし、一般症状や体重への影響、血液学的検査などでの変化が無いことから毒性影響を示唆するものとは思われなかった。また、雌50ppmでは肝臓の白血球浸潤所見も有意に多かったが、対照群でも認められており、用量に関連して増加する傾向も明らかでないことから、投与に関連したものとは考えられなかった。

[腫瘍性病変]

<衛星群53週屠殺動物>

雄の対照群で甲状腺濾胞細胞腺腫を1例認め、雌の対照群および50ppm群で各1例、下垂体に色素嫌性細胞腺腫を認めたが、いずれも投与関連した影響とは思われなかった。

<衛星群57週（回復）屠殺動物>

雌の対照群で甲状腺C細胞腺腫を1例認め、雌の対照群で2例、50ppm群で1例、下垂体腺腫を認めたが、いずれも投与に関連した影響とは思われなかった。

<主群動物>

対照群を含めた雌雄全ての群で種々の臓器に腫瘍所見が認められ、特に下垂体腺腫、副腎褐色細胞腫、甲状腺C細胞腫及び乳腺線維腺腫などが多く認められたが、発生頻度に対照群と検体投与群の間に差は無かった。また、他に認めた腫瘍所見の発生頻度にも投与に関連した傾向はなく、認められたいずれの腫瘍所見も投与に関連したものとは考えられなかった。

申請者注：申請者の実施した死亡・切迫屠殺動物の統計解析で雌10ppmの乳腺線維腺腫の発生頻度が有意であったが、最高用量50ppmでは有意差が認められない用量に関連しない変化であることから投与に関連した影響とは思われなかった。

以上、50ppm投与群において、雄で軽度の体重増加抑制が認められ、雌雄で飲水量が低下した。また、尿量もわずかに少ない傾向が認められた。10ppm以下では検体投与による影響を示唆する変化は認めなかった。投与に関連した腫瘍の増加は認めなかった。従って、本検体の無毒性量は雌雄共に10ppm（雄 0.514mg/kg/日、雌 0.746mg/kg/日）であると判断される。また、本検体投与による催腫瘍性は認められなかった。

表. 主な非腫瘍性病変 / 53 週中間屠殺 - 衛星群 -

検査時期	性別	雄				雌			
	用量 (ppm)	0	2	10	50	0	2	10	50
	検査動物数	5	-	-	5	5	-	-	5
53 週 屠 殺	肺								
	気管支周囲リンパ節過形成	5	-	-	5	5	-	-	5
	血管周囲リンパ節過形成	5	-	-	4	4	-	-	3
	下顎リンパ節								
	リンパ網内系過形成	1	-	-	2	3	-	-	3
	肝臓								
	胆管周囲炎	4	-	-	4	1	-	-	5
	脾臓								
	ヘモジデリン沈着	0	-	-	0	1	-	-	1
	腎臓								
	血管周囲炎	4	-	-	4	3	-	-	2
	慢性糸球体腎炎	2	-	-	3	2	-	-	3
	尿細管円柱	1	-	-	2	2	-	-	0
	卵巣								
	包性嚢胞	-	-	-	0	-	-	-	1
胃									
胃炎/限局性	5	-	-	5	2	-	-	4	
ハーダー氏腺									
涙腺炎	2	-	-	3	4	-	-	3	
膀胱									
粘膜下/リンパ球過形成	0	-	-	0	0	-	-	1	
甲状腺									
後鰓嚢胞	1	-	-	0	2	-	-	0	
下垂体									
限局性過形成	1	-	-	0	0	-	-	0	

- : 未実施

表. 主な非腫瘍性病変 / 57 週屠殺 (53 週投与+4 週間回復群) -衛星群-

検査時期	性別	雄				雌			
	用量 (ppm)	0	2	10	50	0	2	10	50
	検査動物数	5	-	-	5	5	-	-	5
57 週 屠 殺 回 復 群	肺								
	肺炎	2	-	-	2	2	-	-	0
	血管周囲白血球浸潤	0	-	-	1	1	-	-	1
	気管支周囲リンパ節過形成	0	-	-	0	0	-	-	1
	肺胞マクロファージ	1	-	-	0	0	-	-	1
	肺動脈/鉍質沈着	0	-	-	1	0	-	-	0
	肝臓								
	門脈周囲/小葉間 白血球浸潤	0	-	-	1	1	-	-	3
	壊死	0	-	-	0	0	-	-	1
	嚢胞変性 (微細嚢胞性)	0	-	-	2	0	-	-	0
	腎臓								
	進行性糸球体腎症	0	-	-	1	2	-	-	2
	微細結石	0	-	-	0	0	-	-	2
	腎盂炎	2	-	-	0	0	-	-	0
	水腎症	1	-	-	0	0	-	-	0
	腎炎/癒痕化	0	-	-	1	0	-	-	0
	卵巣								
	萎縮	-	-	-	-	4	-	-	3
	卵胞嚢胞	-	-	-	-	0	-	-	1
	胃								
	前胃/粘膜過形成	1	-	-	0	0	-	-	0
甲状腺									
甲状舌管嚢胞	0	-	-	1	0	-	-	0	

- : 未実施

表. 主な非腫瘍性病変 - 主群 -

検査時期	性別		雄				雌			
	用量 (ppm)		0	2 ^{a)}	10 ^{a)}	50	0	2 ^{a)}	10 ^{a)}	50
	検査動物数		60	55	55	60	60	59	60	60
全動物	副腎	検査数	56	24	28	59	60	50	34	60
	好酸性変化		6	2	5	10	27	22	13	27
	血管拡張		0	0	1	0	16	10	8	20
	空胞化		3	0	3	8	1	1	0	2
	萎縮		1	0	0	1	3	3	3	5
	骨髄	検査数	58	22	24	60	60	40	27	59
	過形成/顆粒球産生		2	2	2	3	0	5	3	↑8
	精巣上体	検査数	58	21	25	60	-	-	-	-
	精子肉芽腫		4	3	1	2	-	-	-	-
	ハーダー氏腺	検査数	56	19	24	59	59	39	26	60
	腺炎		13	4	4	14	21	16	11	24
	心臓	検査数	60	22	26	60	60	40	28	60
	心筋炎/線維化/癒痕化		30	6	12	35	26	10	6	23
	腎臓	検査数	58	24	30	60	60	41	31	60
	腎盂/微細結石		0	1	1	1	14	15	5	21
	水腎症		2	0	1	2	3	0	3	1
	癒痕化		0	0	0	7	2	1	0	0
	糸球体腎症		30	7	7	29	26	9	12	20
	間質性腎炎		6	1	2	3	3	2	0	4
	腎盂炎		4	2	2	7	2	3	1	3
	肝臓	検査数	58	27	27	60	60	48	33	60
	脂肪空胞/空胞化		9	9	2	14	17	21	15	23
	門脈周囲/小葉間 白血球浸潤		9	4	2	11	4	10	4	↑12
	胆管 増生/硬化		11	3	4	13	5	5	6	10
	類洞拡張/血管拡張/毛細血管拡張		5	3	2	1	0	4	2	3
	うっ血		4	3	3	0	1	0	4	0
	嚢胞変性 (微細嚢胞性)		10	2	4	9	0	0	0	0
	壊死/癒痕化		1	2	3	2	2	3	1	4
肝細胞変性 (好塩基性)		1	0	0	2	5	2	5	6	
肝細胞変性 (好酸性)		7	1	0	5	2	2	2	5	
肝細胞変性 (混合性)		0	0	0	0	3	2	1	5	
肺	検査数	58	32	35	60	60	43	33	60	
うっ血		7	7	10	5	7	6	8	↓1	
浮腫		1	2	2	3	0	2	2	0	
肺動脈 カルシウム/鉍質沈着		14	6	8	16	8	12	5	15	
肺炎		23	9	10	↓12	19	5	7	13	
血管周囲白血球浸潤		9	5	5	13	4	9	7	5	

↑ ↓ p ≤ 0.05、↑ p ≤ 0.01 (Fisher 検定 / 対照群及び 50ppm 間について申請者実施)

^{a)} 最終屠殺では肉眼的異常部位について組織を検査

表. 主な非腫瘍性病変 - 主群 - (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	用量 (ppm)		0	2 ^{a)}	10 ^{a)}	50	0	2 ^{a)}	10 ^{a)}	50
	検査動物数		60	55	55	60	60	59	60	60
全動物	乳腺	検査数	30	12	22	28	45	49	43	52
	乳管 嚢胞/繊維化		1	0	0	1	13	15	17	12
	腺胞過形成		7	2	5	5	11	8	2	9
	乳管拡張		6	1	0	1	20	21	15	24
	卵巣		-	-	-	-	59	43	33	59
	萎縮		-	-	-	-	23	19	15	19
	嚢胞変性 (微細嚢胞)		-	-	-	-	6	6	9	13
	脾臓	検査数	57	19	25	60	60	41	28	60
	腺胞萎縮		13	1	6	15	11	6	6	10
	下垂体	検査数	56	31	33	58	60	49	45	60
	出血		0	3	2	4	1	3	3	3
	前立腺	検査数	58	23	31	60	-	-	-	-
	前立腺炎/膿瘍/壊死		5	4	2	2	-	-	-	-
	皮膚	検査数	60	24	32	60	60	41	30	60
	毛嚢減少		3	1	0	1	7	1	1	↓1
	脾臓	検査数	58	24	29	60	60	41	29	60
	過形成/髓外造血亢進/リンパ球産生		8	5	2	5	3	6	5	↑11
	胃	検査数	53	19	22	60	60	41	28	58
	前胃 潰瘍/壊死		1	1	1	3	1	2	1	0
	前胃 粘膜過形成		5	4	2	3	5	5	5	4
	前胃 浮腫/粘膜下炎症		5	6	2	6	6	4	4	4
	皮下組織	検査数	60	25	33	60	60	57	52	60
	扁平上皮嚢胞/皮脂嚢胞		6	4	4	5	1	0	1	0
	出血/血栓/壊死/膿瘍/炎症		5	6	4	2	0	2	2	2
	精巣上体	検査数	60	31	26	60	-	-	-	-
	動脈中膜変性/動脈周囲炎		6	1	6	1	-	-	-	-
	萎縮		13	11	14	12	-	-	-	-
	鉍質沈着		4	7	3	↑12	-	-	-	-
甲状腺	検査数	53	27	26	59	60	40	28	60	
C-細胞過形成		3	2	1	3	12	8	7	5	
子宮	検査数	-	-	-	-	60	40	31	60	
拡張/嚢胞性拡張/嚢胞		-	-	-	-	5	5	3	4	

↑ ↓ p ≤ 0.05 (Fisher 検定 / 対照群及び 50ppm 間について申請者実施)

^{a)} 最終屠殺では肉眼的異常部位について組織を検査

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある

表. 腫瘍性病変 / 53 週中間屠殺 -衛星群-

検査時期	性別	雄				雌			
	用量 (ppm)	0	2	10	50	0	2	10	50
	検査動物数	5	-	-	5	5	-	-	5
53 週屠殺	甲状腺 濾胞細胞腺腫 (B)	1	-	-	0	0	-	-	0
	下垂体 色素嫌性細胞腺腫 (B)	0	-	-	0	1	-	-	1

- : 未実施

(B) : 良性

表. 腫瘍性病変 / 57 週屠殺 (53 週投与+4 週間回復群) -衛星群-

検査時期	性別	雄				雌			
	用量 (ppm)	0	2	10	50	0	2	10	50
	検査動物数	5	-	-	5	5	-	-	5
57 週屠殺	甲状腺 C-細胞腺腫 (B)	0	-	-	0	1	-	-	0
	下垂体 腺腫 (B)	0	-	-	0	2	-	-	1

- : 未実施

(B) : 良性

表. 腫瘍性病変 / 死亡・切迫屠殺 -主群-

検査時期	性別		雄				雌			
	用量 (ppm)		0	2	10	50	0	2	10	50
	検査動物数		23	22	25	22	35	40	28	29
死亡・切迫屠殺動物	副腎	検査数	19	21	25	21	35	40	28	29
	褐色細胞腫 (B)		2	0	0	1	1	1	0	0
	皮質/腺腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	1
	脳	検査数	20	22	25	22	35	40	28	29
	膠芽腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0
	混合膠腫 (B)		1	0	1	0	0	1	0	0
	星状膠細胞腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0
	線維性髄膜腫 (B)		0	0	0	1	0	0	0	0
	組織球性髄膜腫 (B)		0	0	0	1	0	0	0	0
	稀突起膠細胞腫 (B)		0	1	1	0	0	0	0	0
	回腸	検査数	18	16	20	19	33	37	27	29
	腺癌 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	検査数	21	22	25	22	35	40	28	29
	皮質/脂肪肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0
	腺腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓	検査数	21	22	25	22	35	40	28	29
	肝細胞腺腫 (B)		0	1	0	1	0	0	0	0
	肺	検査数	21	22	25	22	35	40	28	29
	腺腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0
	悪性腫瘍/NOS (M)		0	1	0	0	0	0	0	0
	食道	検査数	16	18	22	22	35	40	28	29
	扁平上皮癌 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺	検査数	12	9	14	12	28	32	19	29
	腺腫 (B)		0	0	0	0	1	2	0	0
	嚢胞腺腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0
	線維腺腫 (B)		0	0	1	0	15	17	↑17	13
	癌 (M)		0	0	0	0	0	2	1	2
腺癌 (M)		0	0	0	0	1	2	3	0	
膵臓	検査数	21	19	25	22	35	40	28	29	
島細胞癌 (M)		0	0	3	0	0	0	0	0	
島細胞腺腫 (B)		1	0	0	1	0	1	0	1	
腺房腺腫(exocrine adenoma) (B)		1	0	0	0	0	0	0	0	
下垂体	検査数	19	22	25	20	35	40	28	29	
腺腫 (B)		8	7	6	5	27	31	24	21	
腺癌/癌 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0	
全身性/細網内皮系	検査数	23	22	25	22	35	40	28	29	
リンパ腫/NOS (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	
リンパ腫/リンパ球性 (M)		1	0	1	0	0	0	0	0	

↑ p ≤ 0.01 (Fisher 検定 / 申請者実施)

(B) : 良性 (M) : 悪性

表. 腫瘍性病変/ 死亡・切迫屠殺 -主群- (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	用量 (ppm)		0	2	10	50	0	2	10	50
	検査動物数		23	22	25	22	35	40	28	29
死亡・切迫屠殺動物	全身性/細網内皮系	検査数	23	22	25	22	35	40	28	29
	赤白血病 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
	白血病/NOS (M)		1	0	0	0	0	1	0	0
	白血病/顆粒球性 (M)		0	1	0	1	0	0	0	0
	腫瘍/NOS (M)		0	1	1	0	0	0	0	0
	唾液腺	検査数	20	20	25	22	34	39	27	29
	腺腫 (B)		0	0	0	0	0	0	1	0
	皮膚	検査数	23	20	25	22	35	40	28	29
	基底細胞腫瘍 (B)		0	1	1	0	0	0	0	1
	扁平上皮癌 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
	線維腫 (B)		1	0	1	0	0	0	0	0
	皮下組織	検査数	23	22	25	22	35	40	28	29
	線維腫 (B)		1	2	0	3	2	0	3	2
	線維肉腫 (M)		2	3	2	1	0	0	1	1
	脂肪腫 (B)		1	0	1	0	0	1	0	0
	組織球性肉腫 (M)		1	0	2	0	1	0	0	0
	皮膚組織球腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0
	肉腫/NOS (M)		0	1	1	0	0	0	0	0
	褐色脂肪腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0
	胸腺	検査数	8	11	10	14	17	27	12	29
	鰓弓/乳頭腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0
	癌 (M)		1	0	0	0	0	1	0	1
	リンパ腫 (M)		0	0	0	0	0	1	1	0
	褐色脂肪腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0
	胸腺腫 (B)		0	0	0	0	1	0	0	0
	甲状腺	検査数	16	21	24	21	35	40	28	29
	C-細胞腺腫 (B)		1	2	2	0	4	3	3	3
	C-細胞癌 (M)		0	0	0	0	1	0	2	1
濾胞細胞腺癌/癌 (M)		0	0	0	1	1	0	0	0	
濾胞細胞腺腫 (B)		0	0	1	0	0	0	1	0	
上皮小体	検査数	23	22	25	22	35	40	28	29	
腺腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	
子宮	検査数	-	-	-	-	35	38	27	29	
腺癌 (M)		-	-	-	-	1	0	0	0	
間質肉腫 (M)		-	-	-	-	1	0	1	2	
線維腫 (B)		-	-	-	-	0	0	1	0	
内膜ポリープ (B)		-	-	-	-	0	0	1	2	

(Fisher 検定 / 申請者実施)

(B) : 良性 (M) : 悪性

表. 腫瘍性病変/ 最終屠殺 -主群-

検査時期	性別		雄				雌			
	用量 (ppm)		0	2 ^{a)}	10 ^{a)}	50	0	2 ^{a)}	10 ^{a)}	50
	検査動物数		37	33	30	38	25	19	32	31
最終屠殺	副腎	検査数	37	3	3	38	25	10	6	31
	褐色細胞腫 (B)		7	2	2	6	3	0	0	1
	皮質/癌 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0
	腹腔	検査数	37	-	-	38	25	-	-	31
	悪性間葉系腫瘍 (M)		0	-	-	1	0	-	-	0
	脳	検査数	37	1	-	38	25	-	-	31
	稀突起膠細胞腫 (B)		0	1	0	0	0	-	-	0
	眼	検査数	37	-	-	38	25	-	1	31
	悪性神経鞘腫 (M)		0	-	-	0	0	-	1	0
	腎臓	検査数	37	2	5	38	25	1	3	31
	皮質/腺癌 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0
	皮質/脂肪肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	検査数	37	5	2	38	25	8	5	31
	肝細胞腺腫 (B)		0	0	0	0	2	1	1	0
	胆管腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	1
	肺	検査数	37	10	10	38	25	3	5	31
	癌/腺癌 (M)		2	0	0	0	0	0	0	0
	腺腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0
	リンパ節 (腸間膜)	検査数	33	1	-	38	25	2	-	31
	血管肉腫 (M)		1	0	-	0	0	1	-	0
	血管腫 (B)		0	1	-	0	0	0	-	0
	乳腺	検査数	18	3	8	16	17	17	24	23
	腺腫 (B)		1	0	0	0	1	1	2	0
	線維腺腫 (B)		1	0	0	0	15	14	22	23
	乳頭腫 (B)		0	0	0	0	1	0	0	0
	癌 (M)		0	0	0	0	0	1	2	0
腺癌 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	
脾臓	検査数	36	-	-	38	25	1	-	31	
島細胞癌 (M)		2	-	-	1	0	0	-	1	
島細胞腺腫 (B)		2	-	-	4	0	0	-	1	
腺房腺腫(exocrine adenoma) (B)		3	-	-	0	0	0	-	0	
腺房腺癌		2	-	-	0	0	0	-	0	
下垂体	検査数	37	9	8	38	25	9	17	31	
腺腫 (B)		11	8	6	15	17	8	17	17	
腺癌/癌 (M)		0	0	0	0	0	0	0	1	
前立腺	検査数	37	1	6	38	-	-	-	-	
血管腫 (B)		0	1	0	0	-	-	-	-	

(Fisher 検定 / 対照群及び 50ppm 間について申請者実施)

(B) : 良性 (M) : 悪性

^{a)}肉眼的異常部位について組織を検査

表. 腫瘍性病変/ 最終屠殺 - 主群 - (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	用量 (ppm)		0	2 ⁿ⁾	10 ⁿ⁾	50	0	2 ⁿ⁾	10 ⁿ⁾	50
	検査動物数		37	33	30	38	25	19	32	31
最終屠殺	全身性/細網内皮系 検査数		37	-	-	38	25	-	1	31
	リンパ腫/NOS (M)		0	-	-	0	0	-	1	0
	リンパ腫/組織球性 (M)		0	-	-	1	0	-	0	0
	唾液腺 検査数		37	-	-	38	24	1	-	31
	腺腫 (B)		0	-	-	0	0	1	-	0
	皮膚 検査数		37	4	7	38	25	1	2	31
	乳頭腫/扁平上皮乳頭腫 (B)		2	4	7	2	0	1	0	0
	基底細胞腫瘍 (B)		0	0	1	0	0	0	1	0
	線維腫 (B)		2	1	7	2	0	0	0	0
	脾臓 検査数		37	2	4	38	25	1	1	31
	血管腫 (B)		0	0	0	1	0	0	0	0
	皮下組織 検査数		37	3	8	38	25	17	24	31
	線維腫 (B)		2	1	2	5	0	0	3	1
	線維肉腫 (M)		0	0	1	1	0	0	1	1
	脂肪腫 (B)		1	2	3	2	3	1	1	2
	組織球性肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	1
	肉腫/NOS (M)		0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣 検査数		37	9	1	38	-	-	-	-
	間質細胞腫 (B)		3	1	0	2	-	-	-	-
	胸腔 検査数		-	1	-	-	-	-	1	1
	中皮腫 (B)		-	1	-	-	-	-	0	0
	大動脈体腫瘍 (B)		-	0	-	-	-	-	1	0
	褐色脂肪腫 (B)		-	0	-	-	-	-	0	1
	胸腺 検査数		6	-	-	4	6	-	-	10
	胸腺腫 (B)		0	-	-	0	1	-	-	0
	甲状腺 検査数		37	6	2	38	25	-	-	31
	C-細胞腺腫 (B)		5	0	0	7	2	-	-	5
	C-細胞癌 (M)		3	1	0	5	1	-	-	1
	濾胞細胞腺癌/癌 (M)		0	0	0	3	0	-	-	0
	濾胞細胞腺腫 (B)		0	1	0	0	0	-	-	0
	上皮小体 検査数		37	-	-	38	25	-	-	31
腺腫 (B)		1	-	-	0	1	-	-	0	
子宮 検査数		-	-	-	-	25	2	4	31	
間質肉腫 (M)		-	-	-	-	0	1	0	0	
血管肉腫 (M)		-	-	-	-	1	0	0	0	
平滑筋腫 (B)		-	-	-	-	0	0	0	1	
内膜ポリープ (B)		-	-	-	-	1	1	1	3	

(Fisher 検定 / 対照群及び 50ppm 間について申請者実施)

(B) : 良性 (M) : 悪性

ⁿ⁾ 肉眼的異常部位について組織を検査

表. 腫瘍性病変/ 全動物 - 主群 -

検査時期	性別		雄				雌			
	用量 (ppm)		0	2 ^{a)}	10 ^{a)}	50	0	2 ^{a)}	10 ^{a)}	50
	検査動物数		60	55	55	60	60	59	60	60
全動物	副腎	検査数	56	24	28	59	60	50	34	60
	褐色細胞腫 (B)		9	2	2	7	4	1	0	1
	皮質/腺腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	1
	皮質/癌 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0
	腹腔	検査数	60	22	25	60	60	40	28	60
	悪性間葉系腫瘍 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0
	脳		57	22	25	60	60	40	28	60
	膠芽腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0
	混合膠腫 (B)		1	0	1	0	0	1	0	0
	星状膠細胞腫 (B)		0	0	1	1	0	0	0	0
	線維性髄膜腫 (B)		0	0	0	1	0	0	0	0
	組織球性髄膜腫 (B)		0	0	0	1	0	0	0	0
	稀突起膠細胞腫 (B)		0	2	1	0	0	0	0	0
	眼	検査数	55	20	21	60	59	39	29	60
	悪性神経鞘腫 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0
	回腸	検査数	55	16	20	57	58	37	27	60
	腺癌 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	検査数	58	24	30	60	60	41	31	60
	皮質/腺癌 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0
	皮質/脂肪肉腫 (M)		1	1	0	0	0	0	0	0
	腺腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓	検査数	58	27	27	60	60	48	33	60
	肝細胞腺腫 (B)		0	0	0	0	2	1	1	0
	胆管腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	1
	肝細胞癌 (M)		0	1	0	1	0	0	0	0
	肺	検査数	58	32	35	60	60	43	33	60
	癌/腺癌 (M)		2	0	0	0	0	0	0	0
腺腫 (B)		0	1	0	0	0	1	0	0	
悪性腫瘍/NOS (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	
リンパ節 (腸間膜)	検査数	54	21	24	59	59	41	28	60	
血管肉腫 (M)		1	0	0	0	0	1	0	0	
血管腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	
食道	検査数	53	18	22	60	60	40	28	60	
扁平上皮癌 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	
乳腺	検査数	30	12	22	28	45	49	43	52	
腺腫 (B)		1	0	0	0	2	3	2	0	
嚢胞腺腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0	
線維腺腫 (B)		1	0	1	0	30	31	39	36	

(Fisher 検定 / 対照群及び 50ppm 間について申請者実施)

(B) : 良性 (M) : 悪性

^{a)} 最終屠殺では肉眼的異常部位について組織を検査

表. 腫瘍性病変/ 全動物 - 主群 - (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	用量 (ppm)		0	2 ^{a)}	10 ^{a)}	50	0	2 ^{a)}	10 ^{a)}	50
	検査動物数		60	55	55	60	60	59	60	60
全動物	乳腺	検査数	30	12	22	28	45	49	43	52
	乳頭腫 (B)		0	0	0	0	1	0	0	0
	癌 (M)		0	0	0	0	0	3	3	2
	腺癌 (M)		0	0	1	0	1	2	3	0
	脾臓	検査数	57	19	25	60	60	41	28	60
	島細胞癌 (M)		2	0	3	1	0	0	0	1
	島細胞腺腫 (B)		3	0	0	5	0	1	0	2
	腺房腺腫(exocrine adenoma) (B)		4	0	0	0	0	0	0	0
	腺房腺癌 (exocrine adenocarcinoma) (M)		2	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	検査数	56	31	33	58	60	49	45	60
	腺腫 (B)		19	15	12	20	44	39	41	38
	腺癌/癌 (M)		0	0	0	0	0	1	0	2
	前立腺	検査数	58	23	31	60	-	-	-	-
	血管腫 (B)		0	1	0	0	-	-	-	-
	全身性/細網内皮系	検査数	60	22	25	60	60	40	29	60
	リンパ腫/NOS (M)		0	1	0	0	0	0	1	0
	リンパ腫/組織球性 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0
	リンパ腫/リンパ球性 (M)		1	0	1	0	0	0	0	0
	赤白血病 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
	白血病/NOS (M)		1	0	0	0	0	1	0	0
	白血病/顆粒球性 (M)		0	1	0	1	0	0	0	0
	腫瘍/NOS (M)		0	1	1	0	0	0	0	0
	唾液腺	検査数	57	20	25	60	58	40	27	60
	腺腫 (B)		0	0	0	0	0	1	1	0
	皮膚	検査数	60	24	32	60	60	41	30	60
	乳頭腫/扁平上皮乳頭腫 (B)		2	4	7	2	0	1	0	0
	基底細胞腫瘍 (B)		0	1	2	0	0	0	1	1
	扁平上皮癌 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
	線維腫 (B)		3	1	8	2	0	0	0	0
脾臓	検査数	58	24	29	60	60	41	29	60	
血管腫 (B)		0	0	0	1	0	0	0	0	
皮下組織	検査数	60	25	33	60	60	57	52	60	
線維腫 (B)		3	3	2	8	2	0	6	3	
線維肉腫 (M)		2	3	3	2	0	0	2	2	
脂肪腫 (B)		2	2	4	2	3	2	1	2	
組織球性肉腫 (M)		1	1	2	0	1	0	0	1	
皮膚組織球腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	
血管肉腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	

(Fisher 検定 / 対照群及び 50ppm 間について申請者実施) (B) : 良性 (M) : 悪性

^{a)} 最終屠殺では肉眼的異常部位について組織を検査

表. 腫瘍性病変/ 全動物 - 主群 - (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	用量 (ppm)		0	2 ^{a)}	10 ^{a)}	50	0	2 ^{a)}	10 ^{a)}	50
	検査動物数		60	55	55	60	60	59	60	60
全動物	皮下組織 検査数		60	25	33	60	60	57	52	60
	肉腫/NOS (M)		0	1	2	0	0	0	0	0
	褐色脂肪腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0
	精巣 検査数		60	31	26	60	-	-	-	-
	間質細胞腫 (B)		3	1	0	2	-	-	-	-
	胸腔 検査数		0	1	0	0	0	0	1	0
	中皮腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0
	大動脈体腫瘍 (B)		0	0	0	0	0	0	1	0
	褐色脂肪腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	1
	胸腺 検査数		14	11	10	18	23	27	12	39
	鰓弓/乳頭腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0
	癌 (M)		1	0	0	0	0	1	0	1
	リンパ腫 (M)		0	0	0	0	0	1	1	0
	褐色脂肪腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0
	胸腺腫 (B)		0	0	0	0	2	0	0	0
	甲状腺 検査数		53	27	26	59	60	40	28	60
	C-細胞腺腫 (B)		6	2	2	7	6	3	3	8
	C-細胞癌 (M)		3	1	0	5	2	0	2	2
	濾胞細胞腺癌/癌 (M)		0	0	0	4	1	0	0	0
	濾胞細胞腺腫 (B)		0	1	1	0	0	0	1	0
上皮小体 検査数		60	22	25	60	60	40	28	60	
腺腫 (B)		1	1	0	0	1	0	0	0	
子宮 検査数		-	-	-	-	60	40	31	60	
腺癌 (M)		-	-	-	-	1	0	0	0	
間質肉腫 (M)		-	-	-	-	1	1	1	2	
血管肉腫 (M)		-	-	-	-	1	0	0	0	
平滑筋腫 (B)		-	-	-	-	0	0	0	1	
線維腫 (B)		-	-	-	-	0	0	1	0	
内膜ポリープ (B)		-	-	-	-	1	1	2	5	
合計	検査動物数		60	55	55	60	60	59	60	60
	腫瘍数	良性	58	43	44	59	98	88	100	100
		悪性	19	12	15	18	8	11	16	13
	腫瘍総数		77	55	59	77	106	99	116	113
	坦腫瘍動物数	良性	38	32	33	38	52	54	54	55
		悪性	16	11	11	16	7	10	13	13
坦腫瘍動物数		44	40	38	45	52	56	56	58	

(Fisher 検定 / 対照群及び 50ppm 間について申請者実施)

(B) : 良性 (M) : 悪性

^{a)} 最終屠殺では肉眼的異常部位について組織を検査

(2) イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験

(毒性資料No. 原体-24)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1989年

検体純度：

供試動物：ビーグル犬 1群雌雄各6匹 5～6ヶ月齢

投与期間：52週（1987年7月8日～1988年7月11日）

投与方法：検体をコーン油に溶解し、0、0.04、0.4及び2.0mg/kgの投与量で、52週間強制経口投与した。投与は1日2回（4～5時間間隔）に分けて行なった。15週の2日目まで5.0mL/kgの容量で投与し、その後20mLの水を飲ませた。15週の3日目からは投与容量を0.25mL/kgに変更し、投与後は等量のコーン油を飲ませた。投与液は週2回調製した。対照群にはコーン油のみを投与した。

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。

投与による一般症状や死亡例は認められなかった。

対照群を含む各投与群で嘔吐、唾液分泌亢進、液状便がみられた。嘔吐は2.0mg/kg群の雌で最も多く、唾液分泌亢進は2.0mg/kg群の雌雄で増加した。液状便は2.0mg/kg群の雄に多くみられた。しかし、投与容量を減じた後ではこれらの症状は軽減したことから投与溶媒によるものと考えられた。

体重変化；毎週測定した。

体重及び体重増加に関して、検体投与に関連した影響は認められなかった。

摂餌量；毎日飼料残量を測定して記録した。

検体投与に関連した影響は認められなかった。

投与1～10週まで全群の群平均摂餌量は投与前より低く、11～15週は各群の一部の動物で飼料を残すことが多かったため、食欲を増進させるた

めに湿飼料と缶詰の肉を与えた。しかし、投与容量を減じた後の投与16～52週の摂餌量は良好であったことから投与に用いたコーン油によるものと考えられた。

眼科学的検査；投与開始前、投与後13、26及び52週に全動物の両眼について検眼鏡で検査した。

投与に関連した影響はみられなかった。

心電図検査；投与開始前、投与後13、26及び52週に全動物について心電図を記録し検査した。

投与に関連した影響はみられなかった。

血液学的検査；投与開始2週間前、投与後13、26及び52週に全動物から採血し、以下の項目を検査した。採血前夜は絶食した。

ヘマトクリット(Ht)、ヘモグロビン(Hb)、赤血球数(RBC)、平均赤血球色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、血小板数(Plt)、網状赤血球数、白血球百分率、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)

統計学的有意差のみられた項目を下表に示した。

表. 血液学的検査結果

性別	雄								
	0.04			0.4			2.0		
投与群 (mg/kg)	13	26	52	13	26	52	13	26	52
Ht			↓93			↓95			↓87
Hb			↓90			↓92		↓89	↓87
RBC			↓90			↓93		↓91	↓89
Plt								↑148	↑128
APTT								↑115	↑114
性別	雌								
投与群 (mg/kg)	0.04			0.4			2.0		
検査時期 (週)	13	26	52	13	26	52	13	26	52
Ht							↑107		
Hb							↑106		
RBC							↑108		
MCHC					↓95			↓96	
MCV									↓96
Plt								↑119	

↑ ↓ ; p<0.05、↑↓ ; p<0.01(Williams 検定)

数値は対照を100とした場合の値

雄において、52週にHt、Hb、RBCの有意な減少が全ての検体投与群で認められたがこれは同時期の雄の対照群での値が他の検査時期よりも高

かったことから生じたもので、投与との関連性はないものと考えられた。また、雄では2.0mg/kg群の26週及び52週でP1tとAPTTも有意に増加し、26週ではHb、RBCの有意な低下がみられた。一方、雌では2.0mg/kg群の13週でHt、Hb、RBCが有意に増加していた。しかし、雌雄いずれの変化も供試した動物の系統・週齢における変動範囲内にとらえた。その他雌で認められた有意差は用量との関連もなく、単発したもので投与との関連があるものとは思われなかった。

血液生化学検査；投与開始2週間前、投与後13、26及び52週に全動物から採血し、以下の項目を検査した。採血前夜は絶食した。

総蛋白(TP)、アルブミン(ALB)、尿素(UN)、クレアチニン、ナトリウム(Na)、カリウム、カルシウム(Ca)、無機リン(P)、塩素(Cl)、コレステロール(CHO)、アルカリホスファターゼ(ALP)、グルコース(GLU)、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALAT)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、乳酸脱水素酵素、クレアチニンキナーゼ(CPK)、A/G比、蛋白電気泳動

検体投与による毒性影響と考えられる変動は認めなかった。

2.0mg/kg群でTP及びALBの低下が雄で26週及び52週に、雌では52週に認められた。また、0.4mg/kg群でも雄52週ではTP及びALBが低く、雌もTPが低かった。0.04mg/kg群でも雄52週ではTPが低かった。その他にも統計学的有意差が散見された。しかし、生化学的検査で認めたいずれの有意な変動も大きなものでないか使用した動物の系統や週齢で認められる範囲とみなし、毒性学的意義はないと考えられた。

対照群に比して有意差の認められた項目を表に示した。

表. 血液生化学的検査結果 (雄)

性別	雄								
	0.04			0.4			2.0		
投与群 (mg/kg)									
検査時期 (週)	13	26	52	13	26	52	13	26	52
GLU							↑ 113	↑ 107	
TP			↓ 95			↓ 95		↓ 92	↓ 90
ALB						↓ 88		↓ 90	↓ 82
UN								↓ 82	
A/G比									↓ 82
Ca								↓ 95	↓ 95
Cl								↑ 102	↑ 103
CPK							↑ 134		
CHO							↓ 71		
ALP				↓ 60			↓ 56		

↑ ↓ ; p<0.05、◆◆ ; p<0.01(Williams 検定)

数値は対照を100とした場合の値

表. 血液生化学的検査結果 (雌)

性別	雌								
	0.04			0.4			2.0		
投与群 (mg/kg)									
検査時期 (週)	13	26	52	13	26	52	13	26	52
TP						↓95	↓87		↓90
ALB									↓87
Ca				↓91			↓95		
Cl									↑102
ALAT					↓69			↓79	
P								↑121	
Na									↑101

↑ ↓ ; p<0.05、↑↓ ; p<0.01 (Williams 検定)

数値は対照を100とした場合の値

尿 検 査 ; 投与開始2週間前、投与後13、26及び52週に全動物から採尿し、以下の項目を検査した。

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

投与に関連した影響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剖検し、肉眼的病理検査を行なった。

投与に関連した所見は認められなかった。

臓器重量 ; 投与後終了時に全動物を屠殺し、以下の臓器重量を測定し、対体重比も求めた。

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

2.0mg/kg群の雄で肝臓実重量が対照群に比して有意に増加したが、対体重比の有意な増加を伴わなかった。しかし、いずれも増加傾向がみられていることから投与の影響ととらえた。また、雌では有意差はともなわなかったものの、肝実重量、対体重比ともに増加傾向がみられたことから投与の影響と考えた。その他の臓器重量は対照群と同等であった。

表. 臓器重量結果

性別	雄			雌		
	0.04	0.4	2.0	0.04	0.4	2.0
肝臓	実重量			対体重比		
			↑117			(117)
			(117)			(122)

↑ ; p<0.05 (Williams' test)

値は対照を100とした場合の値、()内は有意差を認めない参考値

病理組織学的検査 ; 剖検時に以下の臓器及び組織を採取し、病理組織標本を作製して組織学的検査を行なった。

副腎、腎臓、皮膚、消化管 (食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲

腸、結腸、直腸)、涙腺、脊髄、肝臓、肺、リンパ節(頸部、腸間膜)、脾臓、胸骨(骨髄を含む)、乳腺、大動脈、卵巣、精巣、精巣上体、膵臓、脳、下垂体、胸腺、前立腺、甲状腺(上皮小体を含む)、唾液腺、舌、気管、眼、膀胱、大腿骨及び関節、坐骨神経、子宮、胆嚢、大腿筋、膣、心臓

2.0mg/kg群雄6例中1例に肝臓の門脈周囲に軽度な脂肪の蓄積が認められた。

その他毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

認められた主な病理学的所見を表に示した。

表. 主な病理組織学的検査所見

性		雄				雌			
		0	0.04	0.4	2.0	0	0.04	0.4	2.0
投与群 (mg/kg)		0	0.04	0.4	2.0	0	0.04	0.4	2.0
検査動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
肝臓	門脈周囲脂肪蓄積				1				
	炎症細胞巢						1	1	
	胆管上皮細胞/脂肪沈着	6	4	3	4	4	5	4	5
肺	胸膜下/線維化		1	2	1	1		1	1
	うっ血			1	1				1
胸腺	退縮	2	1	1	1	1	1	2	
腎臓	鉍質沈着巢	6	6	6	6	6	6	6	6
甲状腺	のう胞	1			1			1	1
下垂体	前葉/のう胞		2	4	1	2		1	2
唾液腺	リンパ球集簇	1				1	1		1
	単球集簇			1				1	
前立腺	前立腺炎	2	2						
	リンパ球集簇	1	1		2				
精巣上体	リンパ球集簇	2	3		2				

検体を52週間イヌに毎日経口投与した結果、2.0mg/kg群雌雄で肝臓重量の有意な増加あるいは増加傾向が認められた。また雄では門脈周囲の脂肪の蓄積が認められた。

以上より、イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の無毒性量は雌雄共に、0.4mg/kg/日と判断された。

(3) マウスを用いた発がん性試験 (飲水投与)

(毒性資料No. 原体-25)

試験機関 :

報告書作成年 : 1980年

検体の純度 :

供試動物 : ICR系マウス (ICR: Jc1) 5週齢、
主群 : 1群雌雄各58匹、衛星群 : 1群雌雄各12匹
投与26及び52週に衛星群雌雄各6匹を中間屠殺した。

投与期間 : 106週間 (1978年1月25日~1980年1月24日)

投与方法 : 検体は揮発性を有するため飼料中の濃度が不安定であった。このため、
予め水溶液中の安定性を調べた結果から飲水投与とした。検体を飲水に
混入して濃度5、20、80及び200ppmとしてシリコン栓付ナス型ガラス瓶
を使用して106週間摂取させた。対照群には飲水のみを与えた。検体添
加した飲水試料は毎日調製した。

用量設定根拠 :

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡 ; 一般状態及び死亡を毎日観察した。

80及び200ppm群の雌雄に投与開始30日頃から立毛、被毛光沢の欠如が持
続して認められた。

投与終了時の死亡率は下記のように対照群と投与群との間で差はなか
った。

表1. 死亡率 (%)

性別	雄					雌				
	0	5	20	80	200	0	5	20	80	200
106週	60	43	50	48	64	64	66	54	67	64

体重変化；投与26週までは週1回、その後は2週に1回体重を測定した。

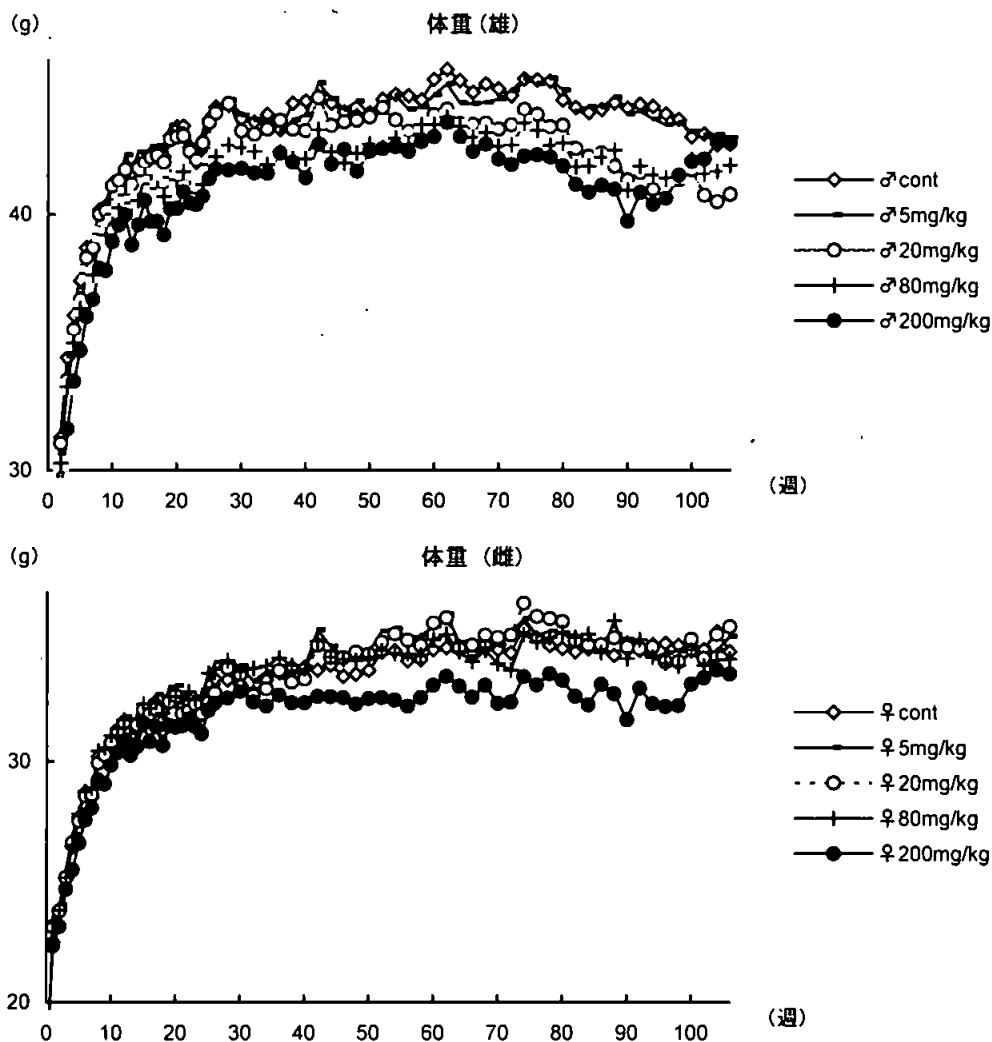
200ppm群の雌雄及び80ppm群の雄に投与開始後1～2週から98週まで有意な体重増加抑制がみられ、200ppm群雄ではこの傾向が顕著であった。体重変化を次の表2及び図に示した。

申請書注：雌雄200ppm及び雄80ppmの体重変化は有意差を認めたいずれの時期の体重も対照群に比して10%以内の僅かな変化であり試験終了時では群間に差を認めなくなった。しかし、ほぼ試験期間を通して持続的に認めた変化であるため、投与の影響と考えられた。

表2. 体重変化

性別	雄				雌			
	5	20	80	200	5	20	80	200
投与群 (ppm)	5	20	80	200	5	20	80	200
平均体重								
1 (週)	101	102	↑103	↓94	102	↑103	↑104	99
2 (週)	101	99	↓97	↓92	101	100	100	↓97
3 (週)	100	↓97	↓97	↓92	102	100	100	98
4 (週)	100	98	↓97	↓93	102	101	100	↓96
5 (週)	101	98	↓97	↓93	101	99	101	↓96
10 (週)	100	100	↓97	↓94	101	100	101	↓97
20 (週)	100	99	↓95	↓93	102	101	100	↓97
30 (週)	100	99	97	↓96	102	101	102	99
40 (週)	99	97	↓95	↓93	100	99	100	↓96
50 (週)	100	100	97	↓97	102	102	102	↓97
60 (週)	99	97	↓96	↓95	103	103	101	↓96
70 (週)	99	97	↓95	↓94	101	101	98	↓94
80 (週)	101	98	↓96	↓94	102	103	102	96
90 (週)	100	↓94	↓93	↓90	100	100	98	↓91
100 (週)	100	97	98	98	100	101	100	96
106 (週)	101	95	98	100	102	103	99	97
体重増加量								
0-26 (週)	100	99	↓92	↓90	104	97	103	↓94
0-52 (週)	100	98	↓93	↓92	105	102	100	↓90
0-106 (週)	99	95	100	101	101	101	97	96

↑ ↓ ; p<0.05、↑↓ ↓ ; p<0.01 (t-検定)
 数値は対照を100とした場合の値



摂餌量及び摂餌効率；毎週1回摂餌量を測定し、26、52週及び106週に摂餌効率を求めた。

対照群と投与群の間に差は認めなかった。

飲水量及び検体摂取量；毎週1回飲水量を測定した。

雌雄200ppm及び80ppm群では統計学的有意差は認めなかったものの対照群に比して飲水量が少ない傾向があった。

表 3. 平均飲水量

性別	雄				雌			
	5	20	80	200	5	20	80	200
0-26 (週)	(102)	(101)	(88)	(75)	(102)	(102)	(92)	(82)
0-52 (週)	(101)	(100)	(89)	(75)	(101)	(101)	(92)	(80)
0-106 (週)	(101)	(99)	(87)	(74)	(99)	(100)	(89)	(76)

(t-検定)、() 参考値 (有意差なし) 数値は対照を 100 とした場合の値

検体摂取量を以下に示した。

表4. 検体摂取量

性別	雄				雌			
	5	20	80	200	5	20	80	200
投与量 (ppm)	5	20	80	200	5	20	80	200
検体摂取量 (mg/kg/日)	0.82	3.30	11.83	25.71	0.91	3.66	13.03	29.03

血液学的検査；26、52週時の計画屠殺動物と106週時の全生存動物を対象にして、尾静脈より採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数 (RBC)、白血球数及び分画、ヘマトクリット値 (Ht)、ヘモグロビン量 (Hb)、血小板数 (PLT)、網状赤血球数 (Ret)

80及び200ppm群雌雄で、検査時期によってPLT、RBC、Ht、白血球分画、Retに有意な変動が散見されたがいずれも生理的変動範囲のものであった。

5及び20ppm群では雌雄共に有意な変動は認めなかった。

80及び200ppm群で有意差を認めた項目を以下の表に示した。

申請者中：生理的変動範囲は報告書から確認できなかったが、いずれの有意な変動も対照群と比べてわずかであるか、試験期間を通じた変動の傾向や投与量との関連がなく毒性学的に意義のあるものとは思われなかった。

表5. 血液学的検査

性別	雄						雌					
	80			200			80			200		
投与量 (ppm)	80			200			80			200		
検査時期(週)	26	52	106	26	52	106	26	52	106	26	52	106
RBC		↓93			↓82							
Ht		↓88										
Ret					↑183							
血小板										↑131		
リンパ球		↓67			↓63							
好中球(分葉核)		↑164			↑175							
好中球(桿状核)									↓36			
好塩基球 ^{a)}		↑0.33				↑0.24						

↑ ↓ ; p<0.05、↑↓ ; p<0.01 (t-検定)

数値は対照を100とした場合の値

^{a)} 対照値が0であったため実測 (%) を示した

血液生化学的検査；26及び52週時の計画屠殺動物と106週時の全生存動物を対象にエーテル麻酔下で心穿刺によって採血し、以下の項目について検査した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、A/G比、血糖、総蛋白 (TP)、尿素窒素 (BUN)、コレステロール (CHO)、ナトリウム、カリウム、クロール、クレアチニン

80及び200ppm群雌雄において26及び106週時にTPが低く、雄では26週時にBUNが低かった。また、200ppm群雌では26週時にCHOが低下し、106週では

ASATの増加が認められたが、投与期間を通した一貫した変化や関連する組織学的変化もみられず、検体投与との関連はうかがえなかった。

5及び20ppm群では雌雄共に有意な変動は認めなかった。

80及び200ppm群で有意差を認めた項目を以下の表に示した。

表6. 血液生化学的検査

性別	雄						雌					
	80			200			80			200		
投与量 (ppm)												
検査時期(週)	26	52	106	26	52	106	26	52	106	26	52	106
TP	↓93			↓92			↓91			↓91		
BUN	↓80			↓79								
CHO										↓81		
ASAT												↑125

↑ ↓ ; p<0.05、↑↓ ; p<0.01 (t-検定)
 数値は対照を100とした場合の値

尿検査 ; 26及び52週時の計画屠殺動物と106週時の全生存動物を対象に、1回尿を採取し、以下の項目について検査した。

潜血、ケトン体、糖、蛋白、pH、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ナトリウム、カリウム

52週時に80ppm群雌雄と200ppm群雌でカリウムの上昇が認められた。しかし、106週での変化はなく、変動に用量との関連もないことから毒性学的な意義のないものと考えられた。

表7. 尿検査

性別	雄						雌					
	80			200			80			200		
投与量 (ppm)												
検査時期(週)	26	52	106	26	52	106	26	52	106	26	52	106
カリウム		↑163						↑154			↑150	

↑ ↓ ; p<0.05、↑↓ ; p<0.01 (t-検定)
 数値は対照を100とした場合の値

眼科学的検査 ; 11、26、51及び92週時の全生存動物を対象にナイツ直像鏡を用いて前眼部結膜、角膜、前房、虹彩、後眼部水晶体、硝子体、網膜、視神経について検査した。

投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

臓器重量 ; 26及び52週時の計画屠殺動物と106週時の全生存動物を対象に剖検し、以下の臓器について重量を測定し、対体重比も求めた。

脳、心、肺、肝、脾、腎、副腎、胸腺、甲状腺、下垂体、膵、精巣、精囊、前立腺、卵巣、子宮、膀胱

統計学的有意差が認められた臓器重量を表に示した。

表8. 臓器重量

性別		雄											
投与量 (ppm)		5			20			80			200		
検査時期(週)		26	52	106	26	52	106	26	52	106	26	52	106
体重													
脳	実重量				↑106								
	対体重比						▲110						
心臓	対体重比										↑111		
膵臓	対体重比							↓89					
腎臓(右)	対体重比										↑114		
下垂体	実重量											▲150	
	対体重比											▲153	
甲状腺(左)	実重量								↑184			↑167	
	対体重比								↑183			↑168	
脾臓	実重量											↑160	
	対体重比								↑181			▲158	
膀胱	実重量								↑143				
	対体重比												↑134
肝臓	対体重比									↑119			
性別		雌											
投与量 (ppm)		5			20			80			200		
検査時期(週)		26	52	106	26	52	106	26	52	106	26	52	106
体重													
脳	実重量												↓96
	対体重比										↑115		
心臓	実重量												↓88
膵臓	対体重比										↑126		
腎臓(右)	実重量										↑130		
	対体重比										▲138		
腎臓(左)	対体重比									↑126	↑136		
下垂体	実重量								▲152			▲147	
	対体重比								▲158		↑138	▲146	↑128
甲状腺(右)	実重量											↑159	
	対体重比								↑195			↑157	▲133
脾臓	対体重比										↑135		
副腎(右)	実重量												▲137
	対体重比										↑136		▲144
副腎(左)	実重量							▲138					↑133
	対体重比							▲138			↑148		▲142
胸腺	対体重比										↑181		

↑ ↓ ; p<0.05、▲ ▼ ; p<0.01 (t-検定)

数値は対照を100とした場合の値

臓器重量では表に示したように有意な増減が散見されたが、いずれも試験期間を通した一貫した変化でなく、病理組織学的所見も伴わないことから投与に関連した変化とは思われなかった。

肉眼的病理検査；26、52週時の計画屠殺動物と106週時の全生存動物及び途中死亡動物を対象にして検査を実施した。

死亡動物では、各投与群において脾の腫大、腎の退色、腎盂拡張、腫大、肝の退色、結節、腫瘍、肺の変化（うっ血、充血、出血点、赤色肝変化、結節、腫瘍）、卵巣血腫、子宮の筋腫状変化、皮膚の腫瘍等が観察された。屠殺動物については26週または52週時に肺の充血や結節、腎の退色、最終106週時に脾の萎縮又は混濁腫脹と腫大、腎の退色、加齢現象と推考された精巣軟弱と萎縮が散見され、各投与群少数例に腫瘍が認められた。

表9. 主な肉眼的病理検査所見

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	5	20	80	200	0	5	20	80	200
26週	検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	肺 充血	1	0	2	1	0	0	0	0	1	0
	腎臓 退色	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
52週	肺 充血	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	結節	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡動物	検査動物数	35	25	29	28	37	37	38	37	39	37
	脾臓 腫大	2	0	4	4	4	3	▲14	5	6	9
	腎臓 腎盂拡張	0	2	2	0	0	0	0	0	1	0
	腫大	0	0	0	1	0	0	1	0	0	3
	退色	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1
	肝臓 退色	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1
	結節/腫瘍	1	2	1	1	2	0	1	0	1	1
	肺 うっ血/充血	5	1	1	1	5	4	2	4	3	2
	出血点	0	0	0	1	1	0	1	2	1	0
	赤色肝変化	2	0	0	0	2	3	1	1	1	2
	結節	5	0	2	2	3	1	0	3	2	0
	腫瘍	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	皮膚 腫瘍	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0
卵巣 血腫							2	0	1	1	0
子宮 筋腫状変化							0	0	1	2	0
最終屠殺動物	検査動物数	23	33	29	30	21	21	20	21	19	21
	脾臓 萎縮	4	1	2	2	2	0	1	2	1	0
	混濁腫脹	1	1	1	3	0	2	4	4	2	5
	腫大	1	0	1	0	0	7	1	1	1	2
	腫瘍	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓 退色	7	7	9	11	4	13	↓6	13	9	↓3
	肺 腫瘍	1	0	0	2	0	0	0	0	0	1
	肝 腫瘍	2	5	0	7	3	1	0	0	0	2
	精巣 軟弱	9	4	6	9	4					
	萎縮	2	2	3	1	0					
腫瘍	1	0	0	0	0						

↓ ; p<0.05、▲↓ ; p<0.01 (fisher 検定/申請者実施)

病理組織学的検査；26及び52週時の計画屠殺動物と最終106週の全生存動物及び途中死亡動物を対象として、以下の臓器・組織についてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製して鏡検した。

脳、心、肺、肝、脾、腎、副腎、胸腺、甲状腺、下垂体、膵、精巣、精嚢、前立腺、卵巣、子宮、膀胱、胃、腸管、腸間膜、リンパ節、皮膚、骨格筋（大腿筋）、坐骨神経、骨髄（大腿骨）、眼球

[非腫瘍性病変]

認められた主な非腫瘍性病変を表10（26週及び52週中間屠殺動物）及び表11～13（死亡、最終屠殺及び全動物）に示した。

26週及び52週中間屠殺動物では対照群を含め雌雄で種々の所見を散見したが、用量に関連した変化や増加傾向は認めなかった。

死亡動物、最終屠殺動物とも対照群を含めて雌雄でアミロイド変性（小腸、腎、副腎など）、小円形細胞浸潤（肝、腎、脾など）、肺の変化（肺胞壁の肥厚、気管支肺炎など）が認められた。その他にも、加齢に伴うと推考された胸腺の萎縮、卵巣の黄体形成不全、精巣の石灰沈着などが観察された。しかし、これらのいずれの所見も所見相互間の関連や発生頻度に投与用量との関連がなく検体投与によるものとは考えられなかった。

申請者注：申請者が実施した全動物数での統計解析において200ppm群雌の腎臓で小円形細胞浸潤所見の頻度が対照群に比して有意（表14）に多かったが、腎臓では他に有意な所見の増加がなく、生化学的検査や尿検査でも腎機能への影響が示唆されないことから、毒性学的に意義のある変化とは思われなかった。

[腫瘍性病変]

認められた腫瘍性病変を表14（26週及び52週中間屠殺動物）及び表15～17（死亡、最終屠殺及び全動物）に示した。

26週中間屠殺動物では腫瘍性病変は認めなかった。

52週中間屠殺動物では肺癌あるいは白血病が対照群を含めて雌雄で散見されたが用量に関連した変化や増加傾向は認めなかった。

死亡動物、最終屠殺動物とも腫瘍性病変は雌雄共に対照群を含めて全ての投与群で肺腺癌や肝癌、白血病の頻度が高く認められ、白血病の発生は雌で雄よりも多発し、また、雄に精上皮腫、肝腺腫、雌に子宮ポリープ、子宮筋腫などが認められた。その他にも対照群を含めて雌雄で種々の臓器で腫瘍が散見された。しかし、いずれの腫瘍性病変も対照群に比べて有意な発生頻度の増加を示したものはなく、用量との関連も認められないことから加齢に関連した自然発生の腫瘍と考えられた。

以上、検体を飲水混入して24ヶ月間マウスに投与した影響として体重増加抑制が雌雄200ppm群及び雄80ppm群で認められ、80ppm以上の雌雄で飲水量の減少が認められた。これらのことから、無毒性量は雌雄共に20ppm（雄 3.30mg/kg/日、雌 3.66mg/kg/日）と判断される。マウスに対する発がん性は認めなかった。

表10. 主な非腫瘍性病変（中間計画屠殺動物）

性 別		雄					雌					
投与量 (ppm)		0	5	20	80	200	0	5	20	80	200	
検査動物数		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
26 週	肺	気管支周囲炎	0	1	2	1	1	1	2	2	2	0
		気管支肺炎/肺炎	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0
		気管支拡張	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	小円形細胞浸潤	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0
52 週	肺	肺胞壁肥厚	0	1	3	0	0	1	0	0	3	1
		気管支周囲炎	0	0	0	0	0	1	0	2	2	1
		気管支肺炎/肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓	小円形細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	脾臓	腫大	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1
		小円形細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	小円形細胞浸潤	0	0	1	0	2	1	0	0	0	1
	胃	アミロイド変性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	小腸	アミロイド変性	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺	萎縮	4	6	3	5	6	2	5	6	4	5
	腸間膜	腫大	0	1	0	0	1	0	0	1	1	1
	リンパ	小円形細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	3	0	0	1
	膀胱	小円形細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	筋肉	萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	卵巣	黄体欠如						1	0	1	0	0
	子宮	萎縮						0	0	0	0	1
囊腫							1	2	0	0	0	

表 11. 主な非腫瘍性病変（最終計画屠殺用動物）

性 別		雄					雌					
投与量 (ppm)		0	5	20	80	200	0	5	20	80	200	
検査動物数		35	25	29	28	37	37	38	37	39	37	
死 亡 動 物	心臓	検査数	35	25	29	28	37	37	38	37	39	37
	線維化		14	4	11	14	17	7	2	4	1	4
	肺	検査数	35	25	29	28	37	37	38	37	39	37
	肺胞壁肥厚		3	4	9	2	2	3	5	1	3	1
	気管支肺炎/肺炎		9	4	2	11	13	13	11	12	12	9
	小円形細胞浸潤		5	5	6	7	5	6	12	5	9	11
	肝臓	検査数	35	25	29	28	37	37	38	37	39	37
	小円形細胞浸潤		5	5	4	8	7	7	15	15	11	15
	脾臓	検査数	35	25	29	28	37	37	38	37	39	37
	小円形細胞浸潤		1	1	1	1	5	1	1	0	0	1
	アミロイド変性		10	4	7	4	9	3	6	6	3	3
	腎臓	検査数	35	25	29	28	37	37	38	37	39	37
	小円形細胞浸潤		6	11	6	8	6	5	13	10	12	12
	アミロイド変性		12	4	9	8	13	9	8	8	4	1
	腎炎		0	0	0	0	2	0	0	1	2	0
	胃	検査数	35	25	29	28	37	37	38	37	39	37
	小円形細胞浸潤		2	2	2	3	5	1	5	6	6	6
	小腸	検査数	35	25	29	28	37	37	38	37	39	37
	アミロイド変性		12	10	16	7	16	9	8	10	8	8
	胸腺	検査数	35	25	29	28	37	37	38	37	39	37
萎縮		8	6	8	5	9	5	7	9	2	4	
副腎	検査数	35	25	29	28	37	37	38	37	39	37	
アミロイド変性		9	3	6	4	10	5	9	6	5	6	
小円形細胞浸潤		4	1	2	2	4	5	4	4	3	0	
精巣	検査数	35	25	29	28	37	/					
石灰沈着		1	3	5	5	2						
精細管萎縮		0	0	1	0	0						
卵巣	検査数	/					37	38	37	39	37	
萎縮							0	5	2	0	1	
黄体欠如							13	11	8	6	5	

表 12. 主な非腫瘍性病変（最終計画屠殺用動物）

性 別		雄					雌					
投与量 (ppm)		0	5	20	80	200	0	5	20	80	200	
検査動物数		23	33	29	30	21	21	20	21	19	21	
最 終 屠 殺 動 物	肺	検査数	23	33	29	30	21	21	20	21	19	21
	肺胞壁肥厚		7	7	3	8	2	4	0	8	0	2
	気管支周囲炎		0	4	1	7	1	0	0	0	0	0
	気管支肺炎/肺炎		1	7	1	1	3	3	1	3	2	2
	小円形細胞浸潤		0	0	0	0	0	5	4	2	3	7
	肝臓	検査数	23	33	29	30	21	21	20	21	19	21
	小円形細胞浸潤		0	0	0	0	0	5	5	7	6	9
	脾臓	検査数	23	33	29	30	21	21	20	21	19	21
	小円形細胞浸潤		1	0	4	2	1	12	10	12	13	13
	アミロイド変性		2	6	3	2	1	0	0	1	1	0
	腎臓	検査数	23	33	29	30	21	21	20	21	19	21
	小円形細胞浸潤		2	1	1	2	0	6	6	5	3	13
	アミロイド変性		4	10	14	11	12	5	3	5	8	1
	腎炎		5	8	4	3	3	0	0	0	0	0
	小腸	検査数	23	33	29	30	21	21	20	21	19	21
	アミロイド変性		12	16	17	18	15	11	10	11	13	4
	甲状腺	検査数	23	33	29	30	21	21	20	21	19	21
	濾胞肥大		1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	胸腺	検査数	23	33	29	30	21	21	20	21	19	21
	萎縮		13	25	17	17	12	3	10	13	9	6
副腎	検査数	23	33	29	30	21	21	20	21	19	21	
アミロイド変性		4	10	6	9	3	1	2	4	3	0	
精巣	検査数	23	33	29	30	21						
石灰沈着		4	10	10	7	4						
精細管萎縮		7	1	4	1	2						
卵巣	検査数						21	20	21	19	21	
萎縮							4	1	0	0	0	

表13. 主な非腫瘍性病変（最終計画屠殺用動物）

性別		雄					雌					
投与量 (ppm)		0	5	20	80	200	0	5	20	80	200	
検査動物数		58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	
全 動 物	心臓	検査数	58	58	58	58	58	58	58	58	58	
	線維化		14	↓4	11	14	17	7	2	4	↓1	4
	肺	検査数	58	58	58	58	58	58	58	58	58	
	肺胞壁肥厚		10	11	12	10	4	7	5	9	3	3
	気管支肺炎/肺炎		10	11	3	12	16	16	12	15	14	11
	小円形細胞浸潤		5	5	6	7	5	11	16	7	12	18
	気管支周囲炎		0	4	1	↑7	1	0	0	0	0	0
	肝臓	検査数	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58
	小円形細胞浸潤		5	5	4	8	7	12	20	↑22	17	↑24
	脾臓	検査数	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58
	小円形細胞浸潤		2	1	5	3	6	13	11	12	13	14
	アミロイド変性		12	10	10	6	10	3	6	7	4	3
	腎臓	検査数	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58
	小円形細胞浸潤		8	12	7	10	6	11	19	15	15	↑25
	アミロイド変性		16	14	23	19	25	14	11	13	12	↓2
	腎炎		5	8	4	3	5	0	0	1	2	0
	胃	検査数	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58
	小円形細胞浸潤		2	2	2	3	5	1	5	6	6	6
	小腸	検査数	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58
	アミロイド変性		24	26	33	25	31	20	18	21	21	12
甲状腺	検査数	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	
濾胞肥大		1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	
胸腺	検査数	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	
萎縮		21	31	25	22	21	8	↑17	↑22	11	10	
副腎	検査数	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	
アミロイド変性		13	13	12	13	13	6	11	10	8	6	
小円形細胞浸潤		4	1	2	2	4	5	4	4	3	↓0	
精巣	検査数	58	58	58	58	58	/					
石灰沈着		5	↑13	↑15	12	6						
精細管萎縮		7	1	5	1	2						
卵巣	検査数	/					58	58	58	58	58	
萎縮							4	6	2	0	1	
黄体欠如							13	11	8	6	↓5	

↑ ↓ ; p<0.05、↑↓ ; p<0.01 (fisher 検定/申請者実施)

表14. 腫瘍性病変（中間計画屠殺動物）

性 別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	5	20	80	200	0	5	20	80	200
検査動物数		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
26 週	腫瘍性病変は認めなかった。										
52 週	肺 腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	全身性 白血病 (M)	0	1	0	0	1	1	3	0	1	2

(M) : 悪性

表 15. 腫瘍性病変（最終計画屠殺用動物）

性別		雄					雌					
投与量 (ppm)		0	5	20	80	200	0	5	20	80	200	
検査動物数		35	25	29	28	37	37	38	37	39	37	
死亡動物	肺	検査数	35	25	29	28	37	37	38	37	39	37
	腺癌 (M)	9	6	9	8	8	5	2	7	3	3	
	小細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	巨大細胞肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	肝臓	検査数	35	25	29	28	37	37	38	37	39	37
	癌 (M)	1	2	1	0	2	1	0	0	1	2	
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	脾臓	検査数	35	25	29	28	37	37	38	37	39	37
	線維腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	腎臓	検査数	35	25	29	28	37	37	38	37	39	37
	腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	筋肉	検査数	35	25	29	28	37	37	38	37	39	37
	線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	
	皮膚	検査数	35	25	29	28	37	37	38	37	39	37
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	3	
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	1	2	0	
	肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
円形細胞肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0		
全身性	検査数	35	25	29	28	37	37	38	37	39	37	
白血病 (M)	5	5	6	8	4	7	16	10	9	13		
腸間膜リンパ	検査数	35	25	29	28	37	37	38	37	39	37	
巨大細胞肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
精巣	検査数	35	25	29	28	37						
精上皮腫 (B)	0	2	0	2	0							
子宮	検査数						37	38	37	39	37	
ポリープ (B)	1						0	3	0	0		
筋腫 (B)	0						0	1	1	0		

(B) : 良性
(M) : 悪性

表 16. 腫瘍性病変（最終計画屠殺用動物）

性 別		雄					雌						
投与量 (ppm)		0	5	20	80	200	0	5	20	80	200		
検査動物数		23	33	29	30	21	21	20	21	19	21		
最 終 屠 殺 動 物	肺	検査数	23	33	29	30	21	21	20	21	19	21	
		腺腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		腺癌 (M)	9	13	10	14	10	3	3	4	3	7	
		線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
		肝臓	検査数	23	33	29	30	21	21	20	21	19	21
		腺腫 (B)	1	3	0	5	2	0	1	0	0	0	
		癌 (M)	1	2	0	4	0	0	0	0	0	0	
		脾臓	検査数	23	33	29	30	21	21	20	21	19	21
		巨大細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	皮膚	検査数	23	33	29	30	21	21	20	21	19	21	
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
	腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
	全身性	検査数	23	33	29	30	21	21	20	21	19	21	
	白血病 (M)	1	2	3	5	0	19	10	14	14	15		
	精巣	検査数	23	33	29	30	21	/					
	精上皮腫 (B)	7	6	3	5	0							
	間質細胞腫 (B)	0	0	0	1	0							
	精巣上体	検査数	23	33	29	30	21	/					
	線維腫 (B)	0	0	0	1	1							
	子宮	検査数	/				21	20	21	19	21		
	ポリープ (B)	0					1	2	2	1			
	肉腫 (M)	0					0	1	0	1			
	筋腫 (B)	2					2	0	1	1			

(B) : 良性
(M) : 悪性

表17. 腫瘍性病変（最終計画屠殺用動物）

性 別		雄					雌					
投与量 (ppm)		0	5	20	80	200	0	5	20	80	200	
検査動物数		58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	
全 動 物	肺	検査数	58	58	58	58	58	58	58	58	58	
	腺腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	腺癌 (M)	18	19	19	22	18	8	5	11	6	10	
	小細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	巨大細胞肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	肝臓	検査数	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58
	腺腫 (B)	1	3	0	5	2	0	1	0	0	0	
	癌 (M)	2	4	1	4	2	1	0	0	1	2	
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	脾臓	検査数	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58
	巨大細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	線維腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	腎臓	検査数	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58
	腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	筋肉	検査数	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58
	線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	
	皮膚	検査数	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	3	
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	1	2	0	
	肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	円形細胞肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	
全身性	検査数	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	
白血病 (M)	6	7	9	13	4	26	26	24	23	28		
腸間膜リンパ	検査数	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	
巨大細胞肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
精巣	検査数	58	58	58	58	58	/					
精上皮腫 (B)	7	8	3	7	↓0							
間質細胞腫 (B)	0	0	0	1	0							
精巣上体	検査数	58	58	58	58	58	/					
線維腫 (B)	0	0	0	1	1							
子宮	検査数	/					58	58	58	58	58	
ポリープ (B)	1						1	5	2	1		
肉腫 (M)	0						0	1	0	1		
筋腫 (B)	2						2	1	2	1		

↓ ; p<0.01 (fisher 検定/申請者実施)

(B) : 良性
(M) : 悪性

表 18. 腫瘍数のまとめ

性 別		雄					雌					
投与量 (ppm)		0	5	20	80	200	0	5	20	80	200	
合 計	検査動物数	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	
	腫瘍数	良性	11	11	3	15	4	3	5	7	5	2
		悪性	28	30	30	39	27	36	33	40	35	45
	腫瘍総数		39	41	33	54	31	39	38	47	40	47
	坦腫瘍動物数	良性	9	11	3	15	5	3	5	7	5	2
		悪性	25	28	29	36	27	33	29	35	31	36
	坦腫瘍動物数		30	32	30	37	30	34	32	37	33	36