

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

(4) 鳥類への影響試験

1) コリンウズラに対する急性毒性試験

(資料 No. 有用-9)

試験機関:

[GLP 対応]

被験物質: プロヘキサジオンカルシウム塩原体

純度:

供試動物: コリンウズラ (*Colinus virginianus*) 約 16 週齢

試験群: 投与群あたり雌雄各 5 羽、および対照群: 雌雄各 5 羽

試験開始時の体重: 雌 179~224 g、雄 186~213 g

観察期間: 15 日間

投与方法: 1%メチルセルロース水溶液に被験物質を懸濁させ、約 15 時間絶食させた鳥に 10 mg/kg 体重を単回強制経口投与した。対照群は 1%メチルセルロース水溶液のみを投与した。

観察項目: 一般状態の観察を、投与 14 日後まで毎日観察した。試験区ごとの、試験期間中の平均摂取量を一週間ごとに測定した。また、各体重を投与直前、及び投与直前、7 日後、14 日後に測定した。生存した最高用量群および無処理対照群の生存鳥について剖検を行った。

試験結果:

投与方法	強制経口投与
投与量	0, 500, 1000, 2000 mg (/10mL) /kg
LD ₅₀	♂♀ >2000mg/kg
死亡開始時間 および終了時間	死亡例無し
症状発現時間 および消失時間	中毒症状無し
毒性徴候の認められなかった 最高投与量	♂♀ 2000 mg/kg
死亡例の認められなかった 最高投与量	♂♀ 2000 mg/kg

一般状態、体重、摂取量、剖検所見において、被験物質に関連すると考えられる影響は認められなかった。以上から、本被験物質をコリンウズラへ強制経口投与した場合の LD₅₀ は雌雄ともに 2000 mg/kg を超える値であった。無影響量は雌雄ともに 2000 mg/kg であった。

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

2) マガモに対する急性毒性試験

(資料 No. 有用-10)

試験機関:

[GLP 対応]

被験物質: プロヘキサジオンカルシウム塩原体

純度:

供試動物: マガモ (*Anas platyrhynchos*) 約5ヶ月齢

試験群: 投与群あたり雌雄各5羽、および対照群: 雌雄各5羽

試験開始時の体重: 雄 920~1165 g、雌 890~1195 g

観察期間: 15日間

投与方法: 1%メチルセルロース水溶液に被験物質を懸濁させ、約15時間絶食させた鳥に5ml/kg体重を単回強制経口投与した。対照群は1%メチルセルロース水溶液のみを投与した。

観察項目: 一般状態の観察を、投与14日後まで毎日観察した。試験区ごとの、試験期間中の平均摂餌量を一週間ごとに測定した。また、各体重を投与直前、及び投与直前、7日後、14日後に測定した。生存した最高用量群および無処理対照群の生存鳥について剖検を行った。

試験結果:

投与方法	強制経口投与
投与量	0, 500, 1000, 2000 mg (/10ml.) /kg
LD ₅₀	♂♀ >2000 mg/kg
死亡開始時間 および終了時間	死亡例無し
症状発現時間 および消失時間	中毒症状無し
毒性徴候の認められなかった 最高投与量	♂♀ 2000 mg/kg
死亡例の認められなかった 最高投与量	♂♀ 2000 mg/kg

一般状態、体重、摂餌量、剖検所見において、被験物質に関連すると考えられる影響は認められなかった。以上から、本被験物質をマガモへ強制経口投与した場合のLD₅₀は雌雄ともに2000 mg/kgを超える値であった。無影響量は雌雄ともに2000 mg/kgであった。

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

3) コリンウズラに対する混餌投与毒性試験

(資料No. 有用-11)

試験機関:

[GLP 対応]

被験物質: プロヘキサジオンカルシウム塩原体
純度:

供試動物: コリンウズラ (*Colinus virginianus*) 10日齢
試験群: 投与群あたり各 10羽、および対照群: 30羽
試験開始時の体重: 13.7~15.1g

観察期間: 8日間

投与方法: 飼料に被験物質を混合し、5日齢の鳥に与えた。対照群は被験物質を含まない飼料を与えた。投与開始5日後から3日間は、被験物質を含まない飼料を与えた。

観察項目: 一般状態の観察を、被験物質投与期間中は毎日頻繁に行った。

試験群ごとの、試験期間中の平均摂餌量を投与1~5日後、投与6~8日について測定した。また、群平均体重を投与直後、投与5日後、および試験最終日に測定した。生存した最高用量群および無処理対照群の生存鳥について剖検を行った。

試験結果:

投与方法	混餌投与
投与量	0, 163, 325, 650, 1300, 2600, 5200 ppm
LC ₅₀	>5200 ppm
死亡開始時間 および終了時間	325 ppm 群の2匹が1~2日目に死亡*
症状発現時間 および消失時間	325 ppm 群の2匹が1~2日目に死亡*
毒性徴候の認められなかった 最高投与量	>5200 ppm*
死亡例の認められなかった 最高投与量	5200 ppm*

325 ppm 群の2匹がそれぞれ1日目、2日目に死亡した他は、一般状態について異常は見られなかった。

[申請者注] 650~5200 ppm 群では一例も死んでいないこと、体重変化等への投与に関連した影響が無いことから、325 ppm 群の死亡も投与に関連したものではないと考えられる。体重、摂餌量には、被験物質に関連すると考えられる影響は認められなかった。生存動物について行った剖検についても特に異常は認められなかった。

以上から、本被験物質をコリンウズラへ混餌投与した場合のLC₅₀は5200 ppmを超える値であった。

[申請者注] 無影響量は5200 ppm であると考えられる。

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

4) マガモに対する混餌投与毒性試験

(資料 No. 有用-12)

試験機関:

[GLP 対応]

被験物質: プロヘキサジオンカルシウム塩原体
純度:

供試動物: マガモ (*Anas platyrhynchos*) 5日齢
試験群: 投与群あたり各10羽、および対照群: 30羽
試験開始時の体重: 60~67 g

観察期間: 8日間

投与方法: 飼料に被験物質を混合し、5日齢の鳥に与えた。対照群は被験物質を含まない飼料を与えた。投与開始5日後から3日間は、被験物質を含まない飼料を与えた。

観察項目: 一般状態の観察を、被験物質投与期間中は毎日頻繁に行った。
試験群ごとの、試験期間中の平均摂餌量を投与1~5日後、投与6~8日について測定した。また、群平均体重を投与直後、投与5日後、および試験最終日に測定した。生存した最高用量群および無処理対照群の生存鳥について剖検を行った。

試験結果:

投与方法	混餌投与
投与量	0, 163, 325, 650, 1300, 2600, 5200 ppm
LC ₅₀	>5200 ppm
死亡開始時間 および終了時間	2600 ppm 群の1匹が2日目に死亡*
症状発現時間 および消失時間	2600 ppm 群の1匹が2日目に死亡*
毒性徴候の認められなかった 最高投与量	>5200 ppm*
死亡例の認められなかった 最高投与量	5200 ppm*

2600 ppm 群の1匹が2日目に死亡した他は、一般状態について異常は見られなかった。

[申請者註] 5200 ppm 群では一例も死んでいないこと、体重変化等への投与に関連した影響が無いことから、2600 ppm 群の死亡も投与に関連したものではないと考えられる。体重、摂餌量には、被験物質に関連すると考えられる影響は認められなかった。生存動物について行った剖検についても特に異常は認められなかった。

以上から、本被験物質をマガモへ混餌投与した場合の LC₅₀ は 5200 ppm を超える値であった。

[申請者註] 無影響量は 5200 ppm であると考えられる。

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

(5) その他の有用生物への影響試験

1) ミミズに対する急性影響試験

(資料 No. 有用-13)

試験機関：

[GLP 対応]

被験物質：プロヘキサジオンカルシウム塩原体

純度：

供試動物：ミミズ (*Eisenin foetida*)

試験群：投与群あたり 40 匹 (10 匹×4 容器)

試験開始時の体重：340~374 mg

観察期間：15 日間

投与方法：被験物質を土壌と混和し所定濃度のプレミックスを調製した。このプレミックスを水および試験土壌と混和し、以下の表に示す濃度に調整した。試験土壌をガラス容器に充填させ、各容器にミミズ 10 匹を放飼した。

観察項目：土壌を毎日観察し、土壌表面に現れたミミズがいれば状態を観察した。暴露 7 日後、14 日後に土壌を取り出し、ミミズの生存数を記録した。

試験結果：

投与方法	土壌混和暴露
投与量	0, 62.5, 125, 250, 500, 1000 ppm
LC ₅₀	>1000 ppm
死亡開始時間 および終了時間	被験物質に関連した死亡例無し
症状発現時間 および消失時間	被験物質に関連した死亡例無し
毒性徴候の認められなかった 最高暴露量	1000 ppm
被験物質に関連した死亡例の 認められなかった最高暴露量	1000 ppm

試験期間中の死亡例は無く、土壌表面に現れた個体もなかった。対照群、試験群いずれも体重増加を示し、暴露に関連した影響はみられなかった。

以上から、本被験物質をミミズへ暴露した場合の LC₅₀ は 1000 ppm を超える値であった。無影響量は 1000 ppm であった。

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

VII. 使用時安全上の注意、解毒方法等

1. 使用時安全上の注意事項

(1) ビビフルフロアブル (プロヘキサジオンカルシウム塩：1.0%)

- 1) 本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗すること。
- 2) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。

(2) ビオロックフロアブル (プロヘキサジオンカルシウム塩：25.0%)

公園等で使用する場合は、散布中および散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう綱目いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

(3) ビビフル粉剤DL (プロヘキサジオンカルシウム塩：0.12%)

散布の際は農薬用マスクなどを着用すること。
作業後はうがいをする。

(4) カルタイムフロアブル (プロヘキサジオンカルシウム塩：5.0%)

- 1) 原液は眼に対して強い刺激性があるので、散布液調製時には保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないよう注意すること。
また散布液も眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに十分に水洗し、眼科医の手当を受けること。
- 2) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- 3) 散布液調製時及び散布の際は農薬用マスク、不浸透性手袋、ゴム長靴、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- 4) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- 5) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

(5) ビビフルペースト (プロヘキサジオンカルシウム塩：1.0%)

通常の使用方法ではその該当がない。

2. 製造時、使用時における事故例

該当事例なし。

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

Ⅶ. 毒性

<毒性試験一覧表>

資料番号	試験の種類 期間	供試 動物	1群 あたり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
A-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	雌雄 各5	強制 経口	雌雄 各 5000	雌雄とも >5000		Ⅶ-12	
A-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 各5	強制 経口	雌雄 各 5000	雌雄とも >5000		Ⅶ-13	
A-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 各5	経皮	雌雄 各 2000	雌雄とも >2000		Ⅶ-14	
A-4 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 各5	吸入 (全身 暴露)	雌雄 とも 4.21, 2.96 (mg/L)	LC ₅₀ 雌雄とも >4.21(mg/L)		Ⅶ-15	
A-9 (GLP)	眼刺激性 3日間観察	ウサギ	雄2 雌4	点眼	72 mg (0.1 cm ³) /匹	軽度な刺激性		Ⅶ-17	
A-10 (GLP)	皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	雄5 雌1	塗布	0.5 g/匹	刺激性なし		Ⅶ-19	
A-13 (GLP)	皮膚感作性 30日間観察 (Buchler法)	モット	雌20	塗布	感作: 50%(w/w) 惹起: 50%(w/w) (感作および惹起ともに 0.5mLを投与)	感作性なし		Ⅶ-21	
A-86* (GLP)	急性神経毒性	ラット	雌雄 各10	強制 経口	0, 500, 1000, 2000	雌雄とも 2000		Ⅶ-24	
A-64	急性遅発性 神経毒性	本剤は「りん酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬」に該当するため、本試験を省略した。							Ⅶ-28

*網掛けは、残留農薬安全性評価委員会で審査されている試験成績を意味する。

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

資料番号	試験の種類 期間	供試 動物	1群 あたり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
A-15 (GLP)	反復経口毒性 90日間	ラット	雌雄 各 10	混餌	0, 1000, 10000, 30000, 50000 ppm 雄: 0, 73.1, 734, 2270, 3924 雌: 0, 80.4, 815, 2478, 4221	雌雄とも 1000 ppm 雄: 73.1 雌: 80.4		VII-29
A-16 (GLP)	反復経口毒性 90日間	イヌ	雌雄 各 4	カブセル 投与	0, 80, 400, 2000	雌雄とも 80		VII-37
A-65	反復経皮毒性 21日間	ラットを用いた急性経皮毒性試験の結果、死亡例や毒性徴候が認められず、本剤の他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い経皮毒性が認められなかったことから、本試験を省略した。						VII-45
A-66	反復吸入毒性 90日間	ラットを用いた急性吸入毒性試験の結果、死亡例はなく著しい毒性徴候を示さず、本剤の他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性が認められなかったことから、本試験を省略した。						VII-46
A-87* (GLP)	反復経口 神経毒性	ラット	雌雄 各10	混餌	0, 1000, 4000, 16000 ppm 雄: 0, 70, 285, 1148 雌: 0, 85, 330, 1348	雌雄とも 16000 ppm 雄: 1148 雌: 1348		VII-47
A-67	反復経口 遅発性神経毒性	「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にあっては、本試験成績の提出を必要としない」に該当するため、本試験を省略した。						VII-52
A-17 (GLP)	発癌性 24ヵ月間	マウス	雌雄 各 70	混餌	0, 400, 2000, 20000, 40000 ppm 雄: 0, 55, 279, 2847, 5911 雌: 0, 68, 351, 3489, 7334	雌雄とも 2000 ppm 雄: 279 雌: 351 催腫瘍性なし		VII-53
A-18 (GLP)	慢性毒性/ 発癌性 24ヵ月間	ラット	雌雄 各 80	混餌	0, 400, 2000, 10000, 20000 ppm 雄: 0, 18.5, 93.9, 469, 968 雌: 0, 22.3, 114, 572, 1180	雌雄とも 2000 ppm 雄: 93.9 雌: 114 催腫瘍性なし		VII-74
A-19 (GLP)	慢性毒性 52週間	イヌ	雌雄 各 4	強制 経口 (カブセル 投与)	0, 20, 200, 1000	雌雄とも 20		VII-103

※網掛けは、残留農薬安全性評価委員会で審査されている試験成績を意味する。

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

資料番号	試験の種類 期間	供試 動物	1群 あたり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
A-20 (GLP)	繁殖毒性 (2世代) 約34週間	ラット	雌雄 各 26	混餌	0, 500, 5000, 50000 ppm F0 雄: 0, 39.0, 389, 4088 雌: 0, 41.0, 405, 4242 F1 雄: 0, 40.7, 413, 4538 雌: 0, 44.2, 451, 5060	視動物: 500 ppm F0 雄: 39.0 雌: 41.0 F1 雄: 40.7 雌: 44.2 児動物: 500 ppm F1 雄: 40.7 雌: 44.2 繁殖能-児動物: 50000 ppm F0 雄: 4088 雌: 4242 F1 雄: 4538 雌: 5060		VII-113
A-21 (GLP)	催奇形性 10日間投与	ラット	雌 25	強制 経口	0, 100, 300, 1000	母獣: 1000 胎児: 1000 催奇形性なし		VII-120
A-22 (GLP)	催奇形性 13日間投与	ウサギ	雌 18	強制 経口	0, 30, 100, 350	母獣: 100 胎児: 350 催奇形性なし		VII-124
A-34 (GLP)	催奇形性 13日間投与	ウサギ	雌	強制 経口	0, 40, 200, 750	母獣: 40 胎児: 750 催奇形性なし		VII-127
A-85 (GLP)	催奇形性 13日間投与	ウサギ	雌	強制 経口	0, 30, 75, 150	母獣: <30~40 胎児: 150 催奇形性なし		VII-131
A-23 (GLP)	変異原性 復帰変異 (Ames test)	ネズミチフス菌 TA1535, TA1537, TA1538, TA100, TA98 大腸菌 <i>WP2 uvrA</i>			0, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate	S9 Mixの有無に かかわらず 陰性		VII-137
A-24 (GLP)	変異原性 染色体異常	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞			S9 Mixの存在下: 0, 125, 250, 500 µg/mL S9 Mixの非存在下: 0, 62.5, 125, 250, 500 µg/mL	S9 Mixの非存在 下の500 µg/mLで 倍数体細胞の発 現率が上昇; S9 Mixの存在下 では染色体異常 細胞の誘発性なし		VII-140
A-25 (GLP)	変異原性 DNA損傷	枯草菌 (H17, M45株)			0, 50, 150, 500, 1500, 5000 µg/mL	S9 Mixの有無に かかわらず 陰性		VII-144

※網掛けは、残留農薬安全性評価委員会で審査されている試験成績を意味する。

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

資料番号	試験の種類 期間		供試 動物	1群 あたり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
A-26 (GLP)	変異原性 小核試験		マウス	雌雄 各5	強制 経口	0, 1250, 2500, 5000	陰性		VI-146
A-27 (GLP)	変異原性 骨髄細胞 染色体異常		ラット	雌雄 各5	強制 経口	0, 5000	陰性		VI-148
A-88* (GLP)	不定期DNA 合成試験		ラット培養肝細胞			5.00, 16.67, 50.00, 166.67, 500.00 μ g/mL	陰性		VI-150
A-28 (GLP)	生体の 機能に 及ぼす 影響	生体内	1) 中枢神経に対する 作用 (マウス) 2) 消化管に対する作 用 (マウス) 3) 運動協調性に対す る作用 (マウス) 4) 血液凝固に対す る作用 (ラット)		強制 経口	0, 500, 1500, 5000	5000		
			5) 呼吸循環器系に 対する作用 (ラット)		十二 指腸	0, 5000			
		試験 管内	6) 溶血作用 (ヒト)			0, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0 mg/mL	1.0 mg/mL		

※網掛けは、残留農薬安全性評価委員会で審査されている試験成績を意味する。

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

2. 代謝物及び原体混在物

資料番号	被験物質 試験の種類 期間	供試 動物	1群 あたり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
A-29 (GLP)	代謝物【2】 急性毒性 14日間観察	マウス	雌雄 各5	強制 経口	雌雄各 1667、 2000、2400、2880、 3450	雄 2629 雌 3115		VII-155
A-30 (GLP)	代謝物【2】 急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 各5	強制 経口	雄:1183、1538、 2000、2600、3800 雌:910、1183、1538 2000、2600、3380	雄 1787 雌 1992		VII-157
A-31 (GLP)	代謝物【3】 急性毒性 14日間観察	マウス	雌雄 各5	強制 経口	雄:2000、2400、 2880、3456、4147 雌:1667、2000、 2400、2880、3456、 4147、4977	雄 2624 雌 2933		VII-159
A-32 (GLP)	代謝物【3】 急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 各5	強制 経口	雄:1667、2000、 2400、2880、3456 雌:2000、2400、 2880、3456、4147	雄 2504 雌 2710		VII-161
A-33 (GLP)	代謝物【4】 急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 各5	強制 経口	雌雄各 800、1265、 2000、3162、5000	雄 3171 雌 3078		VII-163
A-34 (GLP)	混在物【1】 急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 各5	強制 経口	雌雄各 5000	雌雄とも >5000		VII-165
A-35 (GLP)	混在物【2】 急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 各5	強制 経口	雌雄各 5000	雌雄とも >5000		VII-166
A-36 (GLP)	代謝物【2】 変異原性 復帰変異	ネズミチフス菌: TA1535, TA1537, TA100, TA98 大腸菌: WP2uvr			40.5、135、450、 1500、5000 (μg/plate)	S9-Mixの有無に かかわらず 陰性		VII-167
A-37 (GLP)	代謝物【3】 変異原性 復帰変異	ネズミチフス菌: TA1535, TA1537, TA100, TA98 大腸菌: WP2uvr			40.5、135、450、 1500、5000 (μg/plate)	S9-Mixの有無に かかわらず 陰性		VII-169
A-38 (GLP)	代謝物【4】 変異原性 復帰変異	ネズミチフス菌: TA1535, TA1537, TA100, TA98, TA1538 大腸菌: WP2uvr			50、158、500、 1580、5000 (μg/plate)	S9-Mixの有無に かかわらず 陰性		VII-171

※網掛けは、残留農薬安全性評価委員会で審査されている試験成績を意味する。

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

資料番号	被験物質 試験の種類 期間	供試 動物	1群 あたり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
A-39 (GLP)	混在物【1】 変異原性 復帰変異	ネズミチフス菌: TA1535, TA1537, TA100, TA98 大腸菌: WP2uvr			試験1 8.0, 40, 200, 1000, 5000 試験2 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 (µg/plate)	S9-Mixの有無 にかかわらず 陰性		VII-173
A-40 (GLP)	混在物【2】 変異原性 復帰変異	ネズミチフス菌: TA1535, TA1537, TA100, TA98 大腸菌: WP2uvr			試験1 8.0, 40, 200, 1000, 5000 試験2 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 (µg/plate)	S9-Mixの有無 にかかわらず 陰性		VII-175

※網掛けは、残留農薬安全性評価委員会で審査されている試験成績を意味する。

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

代謝物および原体中混在物一覧

試験物質名	化学名、構造式	検出した代謝系 または 原体中混在率

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

3. 製剤

(1) 0.12%粉剤 (ビピフル粉剤DL)

資料番号	液状物質 試験の種類 期間	供試 動物	1群 あたり 供試数	投与 方法	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	試験機関 (報告年)	記載 頁
A-52 (GLP)	0.12% 粉剤 急性経口毒性 14日間観察	ラット	雌雄 各5	強制 経口	雌雄 各 5000	雌雄とも >5000		VII-177
A-53 (GLP)	0.12% 粉剤 急性経口毒性 14日間観察	マウス	雌雄 各5	強制 経口	雌雄 各 5000	雌雄とも >5000		VII-179
A-54 (GLP)	0.12% 粉剤 急性経皮毒性 14日間観察	ラット	雌雄 各5	経皮	雌雄 各 2000	雌雄とも >2000		VIII-181
A-41 (GLP)	0.12% 粉剤 急性吸入毒性 14日間観察	ラット	雌雄 各5	吸入 (全身 暴露)	雌雄 各 2.61 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	LC ₅₀ 雌雄とも >2.61 ($\mu\text{g}/\text{L}$)		VII-183
A-43 (GLP)	0.12% 粉剤 皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	雌 6	塗布	0.5 g/匹	刺激性なし		VII-185
A-42 (GLP)	0.12% 粉剤 眼刺激性 7日間観察	ウサギ	雄 6 雌 1	点眼	100 mg/匹	軽微な刺激性		VII-187
A-44 (GLP)	0.12% 粉剤 皮膚感作性 30日間観察 (Buchler法)	モット	雄 10	塗布	感作: 70%(w/v) 惹起: 70%(w/v) (感作および惹起とも に0.5mLを投与)	感作性なし		VII-189

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

(2) 25.0%フロアブル (ピオロックフロアブル)

資料 番号	被験物質 試験の種類 期間	供試 動物	1群 あたり 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
A-46 (GLP)	25.0%フロアブル 急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄各5	強制 経口	雌雄各 5000	雌雄とも >5000		VII-192
A-45 (GLP)	25.0%フロアブル 急性毒性 14日間観察	マウス	雌雄各5	強制 経口	雌雄各 5000	雌雄とも >5000		VII-194
A-47 (GLP)	25.0%フロアブル 急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄各5	経皮	雌雄各 2000	雌雄とも >2000		VII-195
A-48 (GLP)	25.0%フロアブル 急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄各5	吸入 (全身 暴露)	雌雄各 1.9 (mg/L)	LC ₅₀ 雌雄とも >1.9 (mg/L)		VII-197
A-50 (GLP)	25.0%フロアブル 皮膚刺激性 7日間観察	ウサギ	雄 5 雌 1	塗布	0.5 mL/匹	軽度な刺激性		VII-199
A-49 (GLP)	25.0%フロアブル 眼刺激性 3日間観察	ウサギ	雄 4 雌 2	点眼	0.1 mL/匹	軽微な刺激性		VII-201
A-51 (GLP)	25.0%フロアブル 皮膚感作性 30日間観察 (Buehler法)	モット	雌 20	塗布	感作：原液 惹起：原液 (感作および惹起とも に0.5mLを投与)	感作性なし		VII-203

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

(3) 5.0%フロアブル (カルタイムフロアブル)

資料 番号	試験物質 試験の種類 期間	供試 動物	1群 あたり 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
A - 68 (GLP)	5.0% フロアブル 急性経口毒性 14日間観察	ラット	雄 6	強制 経口	雌 2000	雄 : >2000		VI-205
A - 69 (GLP)	5.0% フロアブル 急性経皮毒性 14日間観察	ラット	雌雄 各5	経皮	2000	雌雄とも >2000		VII-207
A - 70 (GLP)	5.0% フロアブル 皮膚刺激性 14日間観察	ウサギ	雄 3	塗布	0.5 mL/匹	中等度の 刺激性		VII-209
A - 71 (GLP)	5.0% フロアブル 眼刺激性 21日間観察	ウサギ	雄 6	点眼	0.1 mL/匹	軽度な刺激性 (洗眼効果なし)		VIII-211
A - 72 (GLP)	600倍希釈5.0% フロアブル 眼刺激性 3日間観察	ウサギ	雄 3	点眼	0.1 mL/匹	刺激性なし		VII-213
A - 73 (GLP)	5.0% フロアブル 皮膚感作性 30日間観察 (Buehler法)	モルモット	雄 感作20 非感作10	塗布	感作：原液 惹起：50%希釈液 (感作および惹起と ともに0.2mLを投与)	感作性なし		VII-214

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

(4) 1.0%フロアブル (ビビフルフロアブル)

資料番号	被験物質 試験の種類 期間	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
A-74 (GLP)	1.0% フロアブル 急性経口毒性 14日間観察	ラット	雌 5	強制経口	雌: 2000	雌: >2000		VI-216
A-75 (GLP)	1.0% フロアブル 急性経皮毒性 14日間観察	ラット	雌雄各 5	経皮	雌雄: 各2000	雌雄: >2000		VI-218
A-76 (GLP)	1.0% フロアブル 皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	雄 3	塗布	0.5 mL/匹	刺激性なし		VI-220
A-77 (GLP)	1.0% フロアブル 眼刺激性 3日間観察	ウサギ	雄 3	点眼	0.1 mL/匹	刺激性なし		VI-222
A-78 (GLP)	1.0% フロアブル 皮膚感作性 30日間観察 (Buehler法)	モルモット	雌 感作20 非感作10	塗布	感作: 原液 惹起: 原液 (感作および惹起とも に0.2mLを投与)	感作性なし		VI-224

試験実施機関

SRD生物センター: (株) SRD生物センター

(5) 1.0%塗布剤 (ビビフルペースト) (申請中)

資料番号	被験物質 試験の種類 期間	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
A-79 (GLP)	1.0% 塗布剤 急性経口毒性 14日間観察	ラット	雌 6	強制経口	雌: 2000	雌: >2000		VI-226
A-80 (GLP)	1.0% 塗布剤 急性経皮毒性 14日間観察	ラット	雌雄各 5	経皮	雌雄: 各2000	雌雄: >2000		VI-228
A-81 (GLP)	1.0% 塗布剤 皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	雄 3	塗布	0.5 g/匹	刺激性なし		VI-230
A-82 (GLP)	1.0% 塗布剤 眼刺激性 3日間観察	ウサギ	雄 3	点眼	0.1 g/匹	刺激性なし		VI-232
A-83 (GLP)	1.0% 塗布剤 皮膚感作性 30日間観察 (Buehler法)	モルモット	雌 感作20 非感作10	塗布	感作: 原液 惹起: 原液 (感作は0.4 mL、惹起は 0.2 mLを投与)	感作性なし		VI-234

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

1. 原体

(1) 急性毒性

1) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 A-1)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

被験物質：プロヘキサジオンカルシウム塩 原体
純度

供試動物：B6C3F₁系マウス (SPF)、6週齢、1群雌雄各5匹、
体重；雄19.0～20.8 g、雌15.5～16.8 g

観察期間：14日間

投与方法：投与前に18時間絶食させた動物に、0.5%CMC水溶液に懸濁させた検体を
単回強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。体重を投与直前、投与後7
および14日に測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的
病理検査を行った。なお、試験途中の死亡動物についても肉眼的病理検
査を実施することとしたが、死亡例は認められなかった。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >5000 雌 >5000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000
死亡の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000

試験期間中に中毒症状は認められなかった。

投与後のいずれの測定時にも雌雄の全例に体重増加が認められた。

肉眼的病理検査では、いずれの動物にも異常な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および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 A-2)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

被験物質：プロヘキサジオンカルシウム塩 原体
純度

供試動物：F344系ラット (SPF)、6週齢、1群雌雄各5匹、
体重；雄107~113 g、雌94~97 g

観察期間：14日間

投与方法：投与前に18時間絶食させた動物に、0.5%CMC水溶液に懸濁させた検体を
単回強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。体重を投与直前、投与後7
日および14日に測定した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理
検査を行った。なお、試験途中の死亡動物についても肉眼的病理検査を
実施することとしたが、死亡例は認められなかった。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >5000 雌 >5000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000
死亡の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000

試験期間中に中毒症状は認められなかった。

投与後のいずれの測定時にも、雌雄の全例に体重増加が認められた。

肉眼的病理検査では、いずれの動物にも異常な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および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 A-3)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

被験物質：プロヘキサジオンカルシウム塩 原体
純度

供試動物：F344系ラット (SPF)、8週齢、1群雌雄各5匹、
体重：雄195~200 g、雌132~136 g

観察期間：14日間

投与方法：検体を蒸留水1 mLで湿潤させたのち背部の皮膚に貼付した。
貼付24時間後に投与部の皮膚を蒸留水で拭拭した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。

体重を投与前、投与後7日および14日に測定した。

試験終了時の全生存動物について適用部位を含む臓器・組織の肉眼的病理検査を行った。なお、試験途中の死亡動物についても肉眼的病理検査を実施することとしたが、死亡例は認められなかった。

試験結果：

投与方法	極 皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >2000 雌 >2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 <2000 (体重減少)
死亡の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

試験期間中に中毒症状は認められなかった。

投与後7日の体重測定時においては雄1例に体重減少が認められたが、その他のいずれの動物および投与後14日においてはいずれの動物にも体重増加が認められた。

肉眼的病理検査では、いずれの動物にも異常な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および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

4) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 A-4)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

被験物質 : プロヘキサジオンカルシウム塩 原体
純度

供試動物 : Sprague-Dawley系ラット、1群雌雄各5匹。暴露時週齢; 雄約7週齢、雌約9週齢、暴露時体重; 雄210~254 g、雌191~229 g

観察期間 : 14日間

暴露方法 : 検体のダストエアロゾルを発生させ、それに動物を4時間、全身暴露させた。なお、試験した暴露濃度(実際濃度)4.21 mg/Lはダストエアロゾルが発生可能な最高濃度であった。グラスファイバーフィルタを用いて暴露空気を捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。対照群には空気のみを暴露させた。

暴露条件:

名目濃度 ¹⁾ (mg/L)	13.9	16.4
実際濃度 (mg/L)	2.96	4.21
粒子径分布(%) ²⁾ :		
>5.5 μm	39.4	44.9
3.5~5.5	20.8	24.8
2.0~3.5	26.5	21.0
0.3~2.0	2.6	2.7
<0.3	10.8	6.7
合計	100.1	100.1
空気力学的質量中位径 (μm)	計算不能	計算不能
呼吸可能な粒子 (<5.5 μm)の割合 (%)	60.7	55.2
チャンバー容積 (L)	120	
チャンバー内通気量 (L/min)	25	
暴露条件	ダスト、4時間、全身暴露	

¹⁾ : 通気量と検体消費量から算出した濃度

²⁾ : Anderson mini-sampler法により2回測定した平均

観察・検査項目 : 暴露中および暴露後14日間、中毒症状と生死を観察した。また、体重、摂餌量および飲水量を毎日測定した。観察期間終了時の全生存動物につき肉眼的病理検査を行うと同時に、肺重量対体重比を算出した。なお、試験途中の死亡動物についても肉眼的病理検査を実施した。

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

試験結果 :

暴露方法	吸入
暴露濃度 (mg/L)	2.96、4.21
LC ₅₀ (mg/L)	雄 >4.21 雌 >4.21
死亡開始時間および終了時間	雄：死亡なし 雌：暴露終了1日後に1匹死亡
症状発現および消失時期	暴露中～暴露終了2日後
毒性徴候の認められなかった最高暴露濃度 (mg/L)	雄 <2.96 (中毒症状等) 雌 <2.96 (中毒症状等)
死亡例の認められなかった最高暴露濃度 (mg/L)	雄： 4.21 雌： 2.96

中毒症状として、暴露期間中に暴露濃度および雌雄に関係なく半眼、呼吸不全、うずくまりが認められたが、いずれも非特異的な症状であった。高濃度群の雌1匹の死亡が暴露後1日に認められた。体重に関しては、暴露濃度および雌雄に関係なく暴露後1日にわずかな体重減少あるいは体重増加抑制が認められたが、その後の観察期間における体重増加量は対照群と同等であった。摂餌量に関しては、暴露濃度および雌雄に関係なく暴露後1日に軽度の低下が認められたが、その後の観察期間においては対照群と同等であった。飲水量に関しては、暴露による影響は認められなかった。肉眼的病理検査では死亡したラットに、肺の充血、胃内の液体貯留、および検体の蓄積によるものと考えられる鼻孔と喉頭間の気道閉塞が認められた。低濃度群の3匹の肺の表面に黒色点状病巣が認められた。肺重量対体重比に関しては、生存動物では背景データの範囲内の値であったが、死亡動物では上昇が認められた。

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

(2) 眼および皮膚に対する刺激性

1) ウサギにおける眼刺激性試験

(資料 A-9)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質 : プロヘキサジオンカルシウム塩 原体
純度

供試動物 : ニュージーランドホワイト種 [Hra:(NZW)SPF] ウサギ、約 5.5 ヶ月齢、
体重 ; 3.73~4.67 kg、6 匹 (雄 2 匹、雌 4 匹)

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 被験物質の 72 mg (投与容量 : 0.1 cm³) を右眼の結膜嚢内に投与した。

観察・検査項目 : 投与後 1、24、48 および 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、
Draize の基準に従って採点した。投与後 72 時間の観察時にはフルオロセインを
用いた。

試験結果 : 観察した刺激性変化の採点結果は次頁の表のとおりである。
角膜および虹彩に対する刺激性変化は試験期間を通して認められなかった。結
膜においては、投与 1 時間後に中等度の刺激性が全例に認められたが、48 時間
後には半数の動物が、また、72 時間後には残りの半数の動物が正常となった。
Draize の評価基準による投与後 1、24、48 および 72 時間におけるそれぞれの平
均評点にもとづき、Kay & Calandra の分類基準で被験物質を分類すると、「軽度
の眼刺激性物質」に該当した。

以上の結果から、プロヘキサジオンカルシウム塩原体は、ウサギの眼に対して軽度の刺激性
があるものと判断された。

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

非洗眼動物

項	目	最高 評点	投与後時間における評価点				
			1時間	24時間	48時間	72時間	
動物 No. 45357 M	角膜混濁	程 度	4	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0
	虹 彩	2	0	0	0	0	
	結 膜	発 赤	3	2	2	1	0
		浮 腫	4	2	0	0	0
		分泌物	3	2	1	0	0
動物 No. 45358 M	角膜混濁	程 度	4	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0
	虹 彩	2	0	0	0	0	
	結 膜	発 赤	3	2	1	0	0
		浮 腫	4	2	0	0	0
		分泌物	3	2	0	0	0
動物 No. 45359 F	角膜混濁	程 度	4	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0
	虹 彩	2	0	0	0	0	
	結 膜	発 赤	3	2	2	1	0
		浮 腫	4	3	0	0	0
		分泌物	3	3	1	0	0
動物 No. 45360 F	角膜混濁	程 度	4	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0
	虹 彩	2	0	0	0	0	
	結 膜	発 赤	3	2	2	1	0
		浮 腫	4	1	0	0	0
		分泌物	3	2	1	0	0
動物 No. 45361 F	角膜混濁	程 度	4	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0
	虹 彩	2	0	0	0	0	
	結 膜	発 赤	3	2	1	0	0
		浮 腫	4	2	0	0	0
		分泌物	3	2	1	0	0
動物 No. 45362 F	角膜混濁	程 度	4	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0
	虹 彩	2	0	0	0	0	
	結 膜	発 赤	3	2	1	0	0
		浮 腫	4	2	0	0	0
		分泌物	3	2	0	0	0
合 計 点		660	74	26	6	0	
平 均 点		110	12.3	4.3	1.0	0.0	

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

2) ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料A-10)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

被験物質：プロヘキサジオンカルシウム塩 原体
純度

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、約12～16週齢、
体重：2.56～3.05 kg、6匹（雄5匹、雌1匹）

観察期間：72時間

投与方法：被験物質0.5 gを蒸留水0.5 mLで湿し、ガーゼパッチ（2.5 x 2.5 cm）に塗布し、剪毛した動物の背部の皮膚に貼付した。4時間後にパッチを除去し、暴露部の皮膚を水で湿らせたガーゼで清拭した。

観察・検査項目：暴露終了後1、24、48および72時間に暴露部の皮膚の刺激性変化（紅斑・痂皮、浮腫）を観察し、Draize, J.H.(1959)の方法に従って評点を付けた。暴露終了後24および72時間における採点値（計24データ）から得た皮膚一次刺激指数（P.I.I.）に従って、被験物質の皮膚刺激性を分類した。分類基準は次のとおりである。

皮膚一次刺激指数 (P.I.I.)	皮膚刺激性の分類
0	無刺激性物質
>0～2	軽度の刺激性物質
>2～5	中程度の刺激性物質
>5～8	強度の刺激性物質

P.I.I.：暴露24および72時間後における採点値（計24データ）の合計を観察回数（2回）および供試動物数（6匹）で除して得られた値。

試験結果：観察した刺激性変化の採点結果は次頁の表のとおりである。
試験期間を通して注目すべき皮膚反応は全く認められなかった。皮膚一次刺激指数（P.I.I.）が0.0であったことから、被験物質は無刺激性物質に該当した。

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

動物No. (性)	項目	最高 評点	被験物質除去後の経過時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
2 (雌)	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
7 (雄)	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
11 (雄)	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
12 (雄)	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
19 (雄)	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
21 (雄)	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
皮膚一次刺激指数 (P.I.I.) = 0.0						

以上の結果より、プロヘキサジオンカルシウム塩原体はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断された。

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

(3) 皮膚感作性

1) モルモットにおける皮膚感作性試験 (Buchler法)

(資料A-13)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

被験物質 : プロヘキサジオンカルシウム塩 原体
純度

供試動物 : Dunkin-Hartley系モルモット、約7~10週齢、体重: 308~430 g、
被験物質感作群: 雌20匹、被験物質対照群: 雌10匹、
陽性対照物質感作群: 雌10匹、陽性対照物質対照群: 雌10匹

観察期間 : 30日間

試験方法 : Buchler法

投与量設定根拠: 被験物質の50、25、10および5%(w/w)蒸留水懸濁液0.5 mLを未処理のモルモット2匹に貼付して予備試験を実施した。50%(w/w)は試験可能な最高濃度であった。いずれの濃度でも投与部の皮膚に刺激性反応を全く認めなかったため、50%(w/w)懸濁液を感作および惹起に用いた。

感 作: 被験物質感作群の動物の刈毛した左側腹部の皮膚に、被験物質の50%(w/w)蒸留水懸濁液0.5 mLを浸み込ませたリント布パッチ(約15 x 35 mm)を6時間閉塞貼付した。

陽性対照物質感作群の動物には2,4-dinitrochloro-benzene (DNCB)の0.25%(w/v)無水エタノール溶液0.5 mLを同様に閉塞貼付した。

被験物質対照群の動物には蒸留水のみを、また、陽性対照物質対照群の動物には無水エタノールのみを同様に閉塞貼付した。

それぞれの群における上記の操作を初回感作の7日後および14日後にも同様に行った(計3回の感作暴露)。

惹 起: 最終感作暴露の2週間後に、被験物質感作群および被験物質対照群の動物の刈毛した右側腹部の皮膚に被験物質の50%(w/w)蒸留水懸濁液0.5 mLを、また、左側腹部の皮膚に蒸留水0.5 mLを同様に6時間閉塞貼付した。同様に陽性対照物質感作群および陽性対照物質対照群の動物の右側腹部にDNCBの0.1%(w/v)無水エタノール溶液0.5 mLを、また、左側腹部に無水エタノール0.5 mLを同様に6時間閉塞貼付した。

なお、試験開始時および終了時に動物の体重を個体別に測定した。

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

観察・検査項目 : 惹起暴露の24時間後および48時間後に貼付部位の紅斑の程度を肉眼的に観察して採点した。採点基準は次表のとおりであった。

採点	所見
0	反応なし
1	散在している軽度の発赤
2	中等度の瀰漫性の発赤
3	強度の発赤と腫脹

試験結果 : 次表に被験物質誘発後および陽性対照群の皮膚反応表を示す。

群	惹起部位	惹起後時間	皮膚反応の採点別の動物数				陽性動物率
			0	1	2	3	
被験物質感作群	被験物質	24	18 ³⁾	0	0	0	0/18
		48	18 ³⁾	0	0	0	
	溶媒 ¹⁾	24	18 ³⁾	0	0	0	-
		48	18 ³⁾	0	0	0	
被験物質対照群	被験物質	24	10	0	0	0	0/10
		48	10	0	0	0	
	溶媒 ¹⁾	24	10	0	0	0	-
		48	10	0	0	0	
陽性対照物質感作群	DNCB	24	0	4	6	0	10/10
		48	1	4	5	0	
	溶媒 ²⁾	24	10	0	0	0	-
		48	10	0	0	0	
陽性対照物質対照群	DNCB	24	9	1	0	0	1/10
		48	10	0	0	0	
	溶媒 ²⁾	24	10	0	0	0	-
		48	10	0	0	0	

¹⁾ 蒸留水 ; ²⁾ 無水アルコール ; ³⁾ 死亡例1匹および切迫屠殺例1匹を除外

被験物質感作群および被験物質対照群における被験物質での惹起暴露部位に皮膚反応は全く認められなかった。

一方、陽性対照物質感作群におけるDNCBでの惹起暴露部位には半数以上の動物に中程度の皮膚反応が認められ、既知のDNCBアレルギー反応と一致した。

被験物質感作群では1例の死亡が認められ、外傷による1例を切迫屠殺したが、試験への影響はなかった。被験物質感作群の体重増加量は被験物

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

寛対照群のそれと同等であった。

以上の結果より、プロヘキサジオンカルシウム塩原体のモルモットにおける皮膚感作性は陰性であると判断された。

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

(4) 急性神経毒性

1) Wistar 系ラットを用いた急性経口神経毒性試験

(資料 A-86)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

検体の純度:

供試動物: Wistar 系ラット、1 群雌雄 10 匹、投与開始時 49 日齢

投与開始時体重: 雄: 213~257g、雌: 152~202g

観察期間: 2 週間

投与方法: 検体を媒体である 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与した。対照群には媒体のみを投与し、投与容量はいずれも 10 mL/kg 体重とした。

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; 試験期間中、全ラットについて一般状態及び生死を 1 日 2 回あるいは 1 回 (休・祭日) 観察した。

試験期間中に一般状態の変化は認められなかった。

体重変化; 体重を投与前 7 日、投与日、投与後 7 日及び 14 日に測定した。

体重及び体重変化量に関して、雌雄ともにいずれの群にも検体投与に関連する影響は認められなかった。

機能観察総合評価 (FOB) ; 全動物について FOB 検査を、投与前 7 日、投与直後、投与 7 日及び 14 日に実施した。FOB の評価は、下記の項目に関して行った。

ホームケージ観察

姿勢、振戦、けいれん、異常行動、歩行異常、一般観察

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

オープンフィールド (50×50×25cm) 観察

下記項目について少なくとも2分間観察した。

ケージから取り出し時の行動

被毛、皮膚、姿勢、流涎、呼吸、活動/覚醒度、振戦、けいれん、異常行動、
歩行異常、流涙、眼瞼閉鎖、眼球突出、糞(数/外観/粘度)、尿(容量/色調)
立ち上がり回数

感覚及び運動/反射

動物をオープンフィールドから取り出し、下記項目について観察した。

視覚(位置視覚反応)、瞳孔反射、瞬目反射、耳介反射、聴覚(驚愕反応)、
嗅覚、カタレプシー検査(箱からの降下)、協調運動(正向反射)、取り扱い時の行動、
発声、痛覚(テールピンチ)、前肢握力、後肢握力、落下時の後肢開脚幅

ホームケージ観察; 雌雄ともに、いずれの試験群においても異常が認められなかった。

オープンフィールド観察; 雌雄ともに、いずれの試験群においても異常が認められなかった。

感覚及び運動/反射; 検査項目の中で統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。
試験第7日に、1,000mg/kg 群で、後肢握力の測定値が統計学的に有意な低値を示したが、
投与前に生じたこの有意差は偶発生であり、データの変動の範囲と判断した。
その他の項目では、雌雄ともに、いずれの試験群においても異常が認められなかった。

後肢握力								
性	雄				雌			
	0	500	1,000	2,000	0	500	1,000	2,000
投与量(mg/kg)	0	500	1,000	2,000	0	500	1,000	2,000
検査日/動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
投与前 -7日					1.8		1.3↓	

Kruskal-Wallis 及び Mann-Whitney の U 検定 \uparrow : $p \leq 0.05$, $\uparrow\downarrow$: $p \leq 0.02$, $\uparrow\downarrow$: $p \leq 0.002$

運動量(MA): FOB と同日に MA を測定した。MA の検査は、自動測定装置を用いて、運動回数を、
5分間隔の連続する12ブロックの計60分行った。

運動量の中で統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

投与開始日(0日)における雄1,000及び2,000mg/kg 群の第2ブロック及びセッション全体
の運動量が有意に増加したが、投与開始前及び投与後各検査時期においてもその傾向が

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

あり、統計学的な有意差が認められたのはこのポイントのみであったため、偶発的な所見であると判断した。

投与後 14 日の検査時に、雌 500、1,000 及び 2,000mg/kg の第 4 ブロックならびに雌 500mg/kg の第 6 ブロックに統計学的高値が認められたが、散発的で、用量相関性がないセッション全体での有意差が認められなかったことから、偶発性で、検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

MA 検査

性	雄				雌				
	投与量 (mg/kg)	0	500	1,000	2,000	0	500	1,000	2,000
供試動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
投与開始日 0 日：運動回数									
連続する 5 分間の ブロック	1								
	2	26.9	30.2	36.1†	39.5††				
	3								
	12								
	計	146	188	193†	190†				
投与後 14 日：運動回数									
連続する 5 分間の ブロック	1								
	4					12.3	30.3†	23.2†	22.6†
	5								
	6					9.4	20.5†	7.1	9.2
	12								
計									

Kruskal-Wallis 及び Mann-Whitney の U 検定 ††: $p < 0.05$, †††: $p < 0.02$

神経病理学検査：神経行動サブグループから 1 群当り雌雄各 5 匹を無作為に選抜し、試験終了時に、ネンブタール麻酔下でラットを屠殺し、灌流により固定した。屠殺時に剖検し、可能な限り肉眼的病理検査を行ない、下記の臓器／組織を摘出した。

脳（前脳、大脳、中脳、脳橋、延髄及び小脳）、脊髄（頸髄膨大部及び腰髄膨大部）、ガッセル神経節、腓腹筋ならびに後肢（1 本）

坐骨神経、頸骨神経、腓腹神経、背根神経節及び神経線維、腹根神経節及び神経線維

対照群及び最高用量群（2,000mg/kg）の脳、脊髄、ガッセル神経節及び腓腹筋については 4%ホルマリンで固定後、パラフィンに包埋、切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色を施した。背根神経節及び神経線維、腹根神経節及び神経線維、坐骨神経、頸骨神経、腓腹神経はエポキシ樹脂に包埋、切片を作製し、アズールⅡ-メチレンブルー-塩基性フクシン染色を施した。神経病理学的評価は、対照群及び高用量群についてのみ行った。

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

肉眼的所見；検体に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

病理組織学的所見；検体投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットを用いた急性経口神経毒性試験において、神経毒性徴候あるいは一般毒性徴候は認められなかった。したがって、本剤の急性神経毒性に関する無毒性量（NOAEL）は雌雄とも 2,000 mg/kg であると判断された。

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

(5) 急性遅発性神経毒性

(資料 A -64)

ラット急性経口毒性試験における一般状態の観察結果およびラット 90 日間反復経口投与毒性試験における詳細な状態の観察結果等で、死亡例はなく、また急性遅発性神経毒性の疑いのある症状または神経組織への影響はみられていない。加えて、現在の科学的知見において、プロヘキサジオンカルシウム塩は、その化学構造にリン酸エステルおよびメチルカーバメート構造を含んでいない。したがって、本剤は「リン酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬」に該当するため、13 生産第 3986 号記 4 (2) ⑧イの記載に基づき、本試験を省略した。

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

(6) 90日間反復経口投与毒性

1) ラットを用いた混餌投与による13週間亜急性毒性試験 (資料A-15)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

被験物質 : プロヘキサジオンカルシウム塩 原休
純度

供試動物 : Fischer 344系ラット、1群雌雄各10匹、開始時5週齢
投与開始時体重: 雄85~93g、雌73~81g

投与期間 : 13週間 ()

投与方法 : 被験物質を0、1000、10000、30000および50000ppmの濃度となるよう粉末基礎飼料に混入し、13週間にわたって自由に摂取させた。飼料調製を2週間に1回行った。

投与量設定根拠;

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を1日2回観察した。

死亡例は全く認められなかった。50000ppm投与群の雌1例に、眼球混濁が投与後12週以降に認められた。

(申請者註) ラットの眼球混濁はこの週齢のラットで一般的に認められる変化(渋谷ら、1997)であり、発生例数も1例のみであったことから、被験物質投与による変化とは考えられなかった。そのほかに一般状態の変化は認められなかった。

体重変化; 投与開始時から終了時まで毎週1回体重を測定した。

各群の体重値(13週測定時)および体重増加量(0~13週)を、摂餌量、食餌効率とともに以下の表に示す。

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

いずれの投与群、雌雄において、投与期間を通して対照群のそれぞれとの間に差は認められなかった。

摂餌量および食餌効率；投与期間を通して毎週1回、摂餌量を算出した。また、当該測定期間の体重増加量を用いて食餌効率を算出した。

各群の摂餌量および食餌効率を、体重変化とともに以下の表に示す。

摂餌量については、多くの測定時期に30000 ppm投与群の雄および50000 ppm投与群の雌雄で増加が認められ、13週間の総摂餌量にも増加が認められた。

食餌効率については、50000 ppm投与群の雄における13週間の平均値に軽度の低下が認められた。

(申請者註) これらの変化は、対照群に比べて軽微な変化であり、検体投与による影響かを明確に判断することはできないが、体重増加抑制等の異常を伴うものではないことより、毒性学的意義は低いものと考えられた。

体重、体重増加量、摂餌量および食餌効率

投与群 (ppm)		0	1000	10000	30000	50000
体重値 (g, 13週)	雄	292	305	306	295	293
	雌	173	173	176	178	172
体重増加量 (g, 0-13週)	雄	202	215	216	205	203
	雌	95	96	99	101	95
総摂餌量 (g)	雄	1344 (100)	1402 (104)	1390 (103)	1391 (103)	▲1452 (108)
	雌	972 (100)	979 (101)	1010 (104)	▲1036 (107)	△1027 (106)
食餌効率 (%, 0-13週平均)	雄	15.0 (100)	15.3 (102)	15.5 (103)	14.7 (98)	▼14.0 (93)
	雌	9.8 (100)	9.8 (100)	9.8 (100)	9.7 (99)	9.2 (94)

表中の数値は実測値。括弧内数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値
 △▽: p<0.05、▲▼: p<0.01 (Dunnnettの多重比較またはDuncanの多重範囲検定)

被験物質摂取量；各群の平均被験物質摂取量を以下に示す。

被験物質摂取量

投与群 (ppm)		1000	10000	30000	50000
平均被験物質摂取量 (mg/kg/day)	雄	73.1	734	2270	3924
	雌	80.4	815	2478	4221

血液学的検査；投与期間の終了時に全動物を対象として、約16時間絶食後にエーテル麻酔下で腹部大動脈から採血した。抗凝固剤としてEDTA-3Kを用い、次の項目について検査した。

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

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球恒数 (MCV、MCH、MCHC)、白血球数、白血球百分率、血小板数および網赤血球数

対照群と比べて統計学的に有意な差が認められた検査項目および対照群に対する変動を次表示す。

血液学的検査

性 投与群 (ppm)	雄					背景値	
	0	1000	10000	30000	50000	下限	上限
ヘモグロビン (g/dL)	16.3 (100)	▼15.9 (98)	▼15.8 (97)	▼15.5 (95)	▼15.4 (94)	14.4	17.1
MCH (pg)	16.2 (100)	▼15.8 (98)	▼15.7 (97)	▼15.6 (96)	▼15.2 (94)	15.5	17.9
MCHC (%)	34.6 (100)	▼33.7 (97)	▼33.4 (97)	▼33.0 (95)	▼32.3 (93)	28.3	38.7
総白血球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	5.3 (100)	4.4 (83)	▽4.0 (75)	▼3.4 (64)	▽4.0 (75)	2	9
白血球百分率 好中球 (%)	26 (100)	26 (100)	31 (119)	▲37 (142)	▲40 (154)	—	—
白血球百分率 リンパ球 (%)	72 (100)	71 (99)	66 (92)	▼60 (83)	▼59 (82)	—	—
白血球百分率 好酸球 (%)	1 (100)	△2 (200)	2 (200)	△2 (200)	1 (100)	—	—
網赤血球数 (permlilage)	16 (100)	16 (100)	15 (94)	18 (113)	△21 (131)	3	35

表中上段の数値は実測値 下段の括弧内数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

△▽ : $p < 0.05$, ▲▼ : $p < 0.01$ (Dunnett の多重比較または Dunnett の多重範囲検定)

雄動物でヘモグロビン、MCH および MCHC が減少し、これらの変動する項目のうち 50000 ppm 投与群の MCH は正常値の範囲 (背景データの $\pm 3SD$) を下回った。また、50000 ppm 投与群では網赤血球数が軽度に増加した。従って、赤血球関連項目が変動して変動している 50000 ppm 投与群について検体投与の影響と判断した。しかし、この赤血球への影響は非常に軽微であることから、毒性的意義は低いものと考えられた。

また、30000 および 50000 ppm 投与群の雄で好中球の比率が増加し、リンパ球の比率が減少した。

その他の検査項目の変動は、上表の通り、いずれも正常値の範囲内 (背景データの $\pm 3SD$) の変動と判断した。

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

血液生化学検査：上記の血液学的検査時に採取した血液の血清を用いて、次の項目について検査した。

ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン、血糖、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン (A/G 比)、GPT、GOT およびアルカリフォスファターゼ

対照群と比べて統計学的に有意な差が認められた検査項目および対照群に対する変動を次表に示す。

血液生化学的検査

性	雄					雌				
	0	1000	10000	30000	50000	0	1000	10000	30000	50000
投与群 (ppm)	0	1000	10000	30000	50000	0	1000	10000	30000	50000
クレアチニン (mg/dL)	0.50 (100)	0.37 (74)	0.35 (70)	▼0.33 (66)	▼0.32 (64)					
クロール (mmol/L)	107.9 (100)	△109.2 (101)	▲109.4 (101)	△109.2 (101)	▲111.3 (103)					
カルシウム (mg/dL)	9.82 (100)	9.92 (101)	9.95 (101)	9.96 (101)	▲10.23 (104)	10.11 (100)	▽9.87 (98)	10.01 (99)	▼9.80 (97)	9.93 (98)
総ビリルビン (mg/dL)						0.22 (100)	0.19 (86)	0.17 (77)	▼0.15 (68)	0.17 (77)
A/G比	1.18 (100)	1.17 (99)	1.16 (98)	▼1.12 (95)	1.15 (97)					
ナトリウム (mmol/L)	140.7 (100)	142.6 (101)	▲143.1 (102)	141.7 (101)	▲144.8 (103)					
無機リン (mg/dL)	5.32 (100)	4.95 (93)	▼4.69 (88)	5.24 (98)	5.67 (107)					
GOT (U/L)	83 (100)	89 (107)	△117 (141)	△109 (131)	102 (123)					

表中上段の数値は実測値 下段の括弧内数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値
 △▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnell の多重比較または Duncan の多重範囲検定)
 空欄は有意な差がなかったことを示す。

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

<参考>血液生化学検査背景データ

検査項目/性		雄
クレアチニン (mg/dL)	Mean ± S.D. (3SD)	0.62 ± 0.16 (0.126-1.112)
クロール (mmol/L)	Mean ± S.D. (3SD)	107.34 ± 2.38 (100.186 -114.484)
カルシウム (mg/dL)	Mean ± S.D. (3SD)	10.613 ± 0.266 (9.815-11.410)

雄動物の 30000 ppm 以上でクレアチニンが減少した。

雄動物でクロール (1000 ppm 以上) およびカルシウム (50000 ppm) が増加したが、いずれも軽微な変動で、上記に示す正常値の範囲内の変化 (背景データの平均 ±3SD) であったため、投与による影響とは考えられなかった。

その他の統計学的に有意性が認められた値は、いずれも軽微な変動、或いは用量相関性のない変化で、投与による変動とは考えられなかった。

尿検査；全動物から 24 時間尿を採取し、次の項目について検査した。

尿量、色調、比重、尿沈渣、pH、潜血、ケトン体、糖、蛋白、ビリルビンおよびウロビリノーゲン

対照群と比べて統計学的に有意な差が認められた検査項目および対照群に対する変動を次表示す。

尿検査

性	雄				雌				
	投与群 (ppm)	1000	10000	30000	50000	1000	10000	30000	50000
尿比重						▽99	▼98	▼99	

表中数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値

△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnnett の多重比較または Duncan の多重範囲検定)

空欄は有意な差がなかったことを示す。

雄では尿検査結果に変動は全く認められなかった。一方、雌では 10000 ppm 以上の群で尿比重の極めて軽度の低下が認められた。しかしながら、雌における尿比重の変化は用量相関性に乏しい変化であり、また、対照群の雌では尿量の少ない動物が多かったことから、被験物質投与による明らかな影響とはいえないものであった。

眼科学的検査；投与直前および投与期間の終了時に、対照群と 50000 ppm 投与群の全動物について、ハロゲン検眼鏡を用いて検査した。

投与終了時の検査において、50000 ppm 投与群の雌 1 例に右眼の前眼房の白濁が認

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

められ、右眼の眼底検査ができなかった。なお、本例の前眼房の白濁は被験物質投与の影響とは考えられなかった。

剖 検；投与期間の終了時に動物をエーテル麻酔下で放血致死させ、臓器・組織の肉眼的観察を行った。

被験物質投与に関連した肉眼的変化はいずれの投与群にも認められなかった。

臓器重量；剖検時に次の臓器を摘出して実重量を測定した。また、各動物の最終体重を用いて臓器重量体重比を算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣および卵巣

対照群と比べて統計学的に有意な差が認められた検査項目および対照群に対する変動を次表示す。

臓器重量

性		雄				雌			
投与群 (ppm)		1000	10000	30000	50000	1000	10000	30000	50000
腎臓	体重比				△105				
脾臓	体重比						▼92	▽94	▼92
精巣	体重比	▽93							

表中数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnettの多重比較またはDuncanの多重範囲検定)

空欄は有意な差がなかったことを示す。

臓器実重量に関しては、雌雄とも各投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

臓器重量体重比に関しては50000 ppm投与群の雄で腎臓重量体重比が軽度上昇した。精巣重量体重比の軽度の低下は用量相関性のない変動で、投与による変化ではないと考えられた。また、10000 ppm以上の群の雌で脾臓重量体重比が軽度に低下したが、対照群の値が高いことによるものであった。即ち、対照群の雌の脾臓重量体重比は背景データに比し約8%高かった。

病理組織学的検査；剖検時に全動物から次の臓器・組織を摘出し、10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。常法によりヘマトキシリン・エオジン染色して鏡検した。

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

脳、脊髄、気管、肺、食道、甲状腺（上皮小体を含む）、肝臓、腎臓、胃（前胃、腺胃）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、精巣、子宮、脳、脾臓、胸腺、リンパ節（腸間膜）、唾液腺（顎下腺）、膵臓（内分泌腺、外分泌腺）、乳腺（雌のみ）、皮膚、心臓、大動脈（胸部）、骨格筋（大腿部）、末梢神経（坐骨）、下垂体、副腎、卵巣、眼球、ハーダー腺、胸骨（骨髄を含む）、大腿骨（骨髄を含む）および肉眼的病変部位

観察された主な病理組織学的所見の発生頻度を次表に示す。

前胃の扁平上皮過形成が 10000 ppm 以上の群の雌雄で認められ、被験物質投与に関連する変化と考えられた。また、小肉芽巣が肝臓、心臓、骨髄、リンパ節などで認められ、特に 30000 ppm 投与群の雌の肝臓、骨髄で高率に認められたが、用量相関性がないため、いずれも自然発生したものと判断された。その他にも散発的に発生した病変が認められたが、発生例数、用量相関性を考慮し、被験物質投与とは関連性のないものと判断された。

以上の結果から、本被験物質のラット 13 週間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、雌雄 10000 ppm 以上の用量で前胃に扁平上皮過形成が認められたこと、30000 ppm 群以上の雄で MCH (50000 ppm のみ)、網赤血球 (50000 ppm のみ)、好中球、リンパ球百分率の変動、さらに 30000 ppm 群以上の用量でクレアチニンに変動が認められたことより、最大無影響量は 1000 ppm (雄：73.1 mg/kg/day、雌：80.4 mg/kg/day) と判断された。

(申請者註) 上記と同様に、本被験物質のラット 13 週間飼料混入投与による亜急性毒性試験における無毒性量は 1000 ppm (雄：73.1 mg/kg/day、雌：80.4 mg/kg/day) と考えられる。

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

病理組織学的検査

臓器名および所見		雄					雌				
		0 ppm	1000	10000	30000	50000	0 ppm	1000	10000	30000	50000
(検査動物数)		(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
肺	石灰沈着	0	0	0	2	0	0	0	1	1	0
	肺胞上皮過形成	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺	扁平上皮化生	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
肝臓	小肉芽腫	0	0	0	1	0	2	5	4	△7	2
	横隔膜結節	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
腎臓	好塩基性変化	6	9	6	8	2	0	0	2	1	1
	石灰沈着	0	0	0	1	1	10	10	10	10	10
	好酸性小体	10	10	10	10	10	0	0	0	0	0
	コレステリン沈着	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
胃	扁平上皮過形成	0	0	1	▲9	▲9	0	0	△4	▲10	▲10
	表皮囊腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脾臓	色素沈着	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	線維化	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
リンパ節	小肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
膵臓	外分泌腺細胞の空胞変性	0	0	0	1	1	4	▽0	1	▽0	▽0
	膵管増生	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
膵臓	萎縮	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
卵巣	色素沈着	-	-	-	-	-	0	1	0	2	0
	嚢胞	-	-	-	-	-	0	0	1	1	0
心臓	小肉芽腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
副腎	空胞変性	9	10	9	9	10	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ハーパー腺	リンパ球浸潤	1(1)	1(1)	1(1)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	2(2)	1(1)
骨髄	小肉芽腫	0	0	0	0	0	1	0	1	△6	2

△▽:p < 0.05、▲▼:p < 0.01 (Fisher の直接確率検定: 片側)

(): 検査動物数

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

2) イヌを用いた 90 日間経口投与による亜急性毒性試験

(資料 A-16)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: プロヘキサジオンカルシウム塩 原体
純度

供試動物: ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、約 22~25 週齢
投与開始時体重範囲: 雄 7.6~10.9 kg、雌 7.9~10.0 kg

投与期間: 13 週間 ()

投与方法: 被験物質の投与量 80、400、または 2000 mg/kg/day をゼラチンカプセルに
充填して、1 日 1 回、13 週間経口投与した。対照群には被験物質を充填し
ていないゼラチンカプセルを投与した。

投与量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

投与期間を通して死亡動物は認められなかった。2000 mg/kg/day 投与群では全動物に投与期間を通して淡黄色便が頻繁に認められた。淡黄色便は、400 mg/kg/day 投与群の雄 2 例および雌全例においても時々、80 mg/kg/day 投与群の雄 1 例でも 1 回観察された。その他には被験物質投与によると思われる症状は認められなかった。

体重変化; 動物の入荷時以降、毎週 1 回全動物の体重を測定した。

いずれの投与群においても、体重増加量に被験物質投与による影響は認められなかった。

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

摂餌量；投与期間を通して各動物に毎日 400 g の飼料を与え、残餌量を測定して摂餌量を求めた。

いずれの投与群においても、摂餌量に被験物質投与による影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始 2 週前および投与 13 週時に全動物を対象として、間接検眼鏡を用いて両眼の検査を行った。なお、検査時には散瞳剤としてトロピカミドを使用した。

いずれの投与群にも、被験物質投与による変化は認められなかった。

血液学的検査；投与開始 2 週前、投与開始後 6 週および 13 週時に全例を対象とし、頸静脈または検側皮静脈から採血した。なお、採血前に一晩絶食させた。また、抗凝固剤として血液凝固時間の測定にはクエン酸ナトリウムを用い、その他の検査には EDTA を用いた。次の項目について検査した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、網赤血球数、総白血球数、白血球分画、血小板数、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間

対照群と比べて統計学的に有意な差が認められた検査項目および対照群に対する変動を次表に示す。

血液学的検査

検査項目	時期 (週)	投与量 (mg/kg/day)					
		80		400		2000	
		雄			雌		
総白血球数	6			▼64			
	13			▼74			
リンパ球数	6			▼59			
好酸球数	- 2			▽15			
単球数	- 2	△169					

△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Studentのt-検定、またはWilliamsの検定)

表中数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値
空欄は有意な差がなかったことを示す。

2000 mg/kg/day 投与群の雄で、総白血球数およびリンパ球数の減少が認められた。その他の検査項目には被験物質投与に関連する変化は認められなかった。

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

血液生化学検査：上記の血液学的検査時に採血した血液から、血清を分離して次の項目について検査した。なお、血糖の検査には抗凝固剤としてフッ化ナトリウムを使用した血液を用いた。

総蛋白、アルブミン、グロブリン、尿酸窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、クロール、総コレステロール、アルカリホスファターゼ (AP)、総ビリルビン、血糖、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GT) およびオルニチンカルバモイルトランスフェラーゼ (OCT)

対照群と比べて統計学的に有意な差が認められた検査項目および対照群に対する変動を次表に示す。

血液生化学的検査

検査項目	時期 (週)	投与量 (mg/kg/day)															
		0				80				400				2000			
		雄				雌											
カリウム (mEq/L)	-2	4.6 (100)	4.4 (96)	4.4 (96)	4.3 (93)	4.5 (100)	4.4 (98)	4.4 (98)	▽4.2 (93)								
	6	4.6 (100)	4.4 (96)	▽4.3 (93)	▼4.1 (89)	4.4 (100)	4.4 (100)	4.1 (93)	▽4.0 (91)								
	13	4.6 (100)	4.4 (96)	▼4.0 (87)	▼4.0 (87)	4.4 (100)	4.2 (95)	▽4.0 (91)	▼3.6 (82)								
コレステロール (mg/dL)	6	152 (100)	169 (111)	171 (113)	△195 (128)	151 (100)	148 (98)	135 (89)	157 (104)								
	13	131 (100)	161 (123)	149 (114)	△172 (131)	146 (100)	153 (105)	125 (86)	152 (104)								
総タンパク (g/dL)	-2	5.3 (100)	5.4 (102)	5.1 (96)	5.1 (96)	5.2 (100)	5.3 (102)	▽5.0 (96)	5.1 (98)								
	6	5.4 (100)	5.3 (98)	5.2 (96)	▽5.0 (93)	5.2 (100)	5.3 (102)	5.1 (98)	5.2 (100)								
アルブミン (g/dL)	-2	2.9 (100)	2.9 (100)	2.8 (97)	2.7 (93)	2.9 (100)	2.8 (97)	▽2.7 (93)	2.8 (97)								
	6	3.0 (100)	3.0 (100)	2.9 (97)	▼2.7 (90)	3.0 (100)	3.0 (100)	2.9 (97)	2.8 (93)								
無機リン (mEq/L)	13	3.7 (100)	3.6 (97)	3.7 (100)	4.0 (108)	3.5 (100)	3.7 (106)	3.9 (111)	△4.0 (114)								
クレアチニン (mg/dL)	-2	0.7 (100)	0.6 (86)	0.6 (86)	▽0.6 (86)	0.6 (100)	0.6 (100)	0.5 (83)	0.6 (100)								

△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Studentのt-検定、またはWilliamsの検定)

表中上段数値は実測値、下段括弧内数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数値

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

<参考>血液生化学検査背景データ

検査項目	週	性	対象数	90%範囲	Mean ± S.D.
コレステロール (mg/dL)	6	雄	304	94 - 187	139.4 ± 27.52
	13	雄	353	94 - 174	129.2 ± 23.32
総グンパク (g/dL)	6	雄	212	5.1 - 6.1	5.51 ± 0.316
アルブミン (g/dL)	6	雄	312	2.5 - 3.4	2.98 ± 0.283
無機リン (mEq/L)	13	雌	357	2.6 - 4.0	3.26 ± 0.445

400 および 2000 mg/kg/day 投与群の雌雄でカリウムの低下が認められた。

その他の検査項目で認められた統計学的な有意差に関しては、いずれの項目における平均値の変動も僅かであり、各動物における測定値はいずれも背景データの範囲内にあるか、あるいは投与前の測定値の傾向を維持しているものであったことから、投与の影響ではないものと考えられた。

尿検査；投与開始2週前および投与開始後13週時に全動物を対象として、16時間尿を採取し、次の項目について検査した。なお、採尿開始の5時間前から飲料水を、また、採尿期間中は飼料を供与しなかった。

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

尿量、pH、比重、蛋白、総還元物質、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血および尿沈渣

対照群と比べて統計学的に有意な差が認められた検査項目および対照群に対する変動を次表に示す。

尿検査

検査項目	時期 (週)	投与量 (mg/kg/day)					
		80			400		
		雄			雌		
尿量	13						△303
尿比重	13						▽99
尿蛋白	2		△174				

△▽ : $p < 0.05$ 、▲▼ : $p < 0.01$ (Studentのt検定、またはWilliamsの検定)

表中数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

空欄は有意な差がなかったことを示す

2000 mg/kg/day 投与群の雌で投与 13 週に尿量の増加および尿比重の低下が認められた。その他の検査項目には、投与による影響は認められなかった。

骨髄検査：剖検前に各動物から胸骨骨髄を採取して骨髄塗抹標本を作製し、顕微鏡検査を行った。

80 および 400 mg/kg/day 投与群のそれぞれ雌 1 匹および雄 1 匹では、標本に血液が混入したため評価ができなかった。その他の動物の骨髄塗抹標本を検査した結果、細胞密度、細胞の分類およびその分布に異常は認められなかった。

剖検：投与期間の終了時に一晩絶食した動物をペントバルビタール麻酔下で放血致死させ、臓器・組織の肉眼的観察を行った。

被験物質投与と関連した肉眼的変化は認められなかった。

臓器重量：剖検時に次の臓器を摘出して重量を測定した。また、剖検時の体重を用いて臓器重量体重比を算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、膵臓、下垂体、脾臓、精巣、卵巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、子宮および前立腺

対照群と比べて統計学的に有意な差が認められた検査項目および対照群に対する変動を次頁の表に示す。

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

2000 mg/kg/day 投与群の雄で、肺および副腎の実重量に統計学的に有意な増加が認められた。しかしながら、同群の各動物におけるそれぞれの測定値は、同週齢の動物として背景データの範囲内にあること、またこれらの臓器に病理組織学的な変化が認められないことから、両臓器重量における変化は投与の影響ではないものと考えられた。

臓器重量

臓器・組織		投与量 (mg/kg/day)			
		0	80	400	2000
		雄			
肺	実重量	97.1 (100)	102.9 (106)	101.0 (104)	△110.4 (114)
副腎	実重量	1.18 (100)	1.41 (119)	1.19 (101)	▲1.42 (120)

△▽ : p<0.05, ▲▼ : p<0.01 (Studentのt-検定, またはWilliamsの検定)

表中上段数値は実測値 下段括弧内数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

<参考> 臓器重量背景データ

臓器・組織	週	性	対象数	90%範囲	Mean ± S.D.
肺	13	雄	86	84.40 - 132.10	109.90 ± 14.68
副腎	13	雄	87	1 - 2	1.5 ± 0.31

病理組織学的検査：剖検時に全動物から次の組織を摘出し、10%中性緩衝ホルマリン液で固定（眼球はDavidson液で固定）した。常法によりパラフィン切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して鏡検した。なお、肝臓および腎臓の一部をホルマリン・カルシウム液で固定して凍結切片を作製し、脂肪染色（オイルレッドO染色）を行った。また、肝臓についてはグリコーゲン染色（PAS染色）も行った。

大動脈弓、腹部大動脈、気管、肺（気管支を含む）、心臓、胸腺、リンパ節（頸部および腸間膜）、脾臓、肝臓、胆嚢、膵臓、腎臓、膀胱、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、膈、甲状腺（上皮小体を含む）、副腎、顎下腺、骨格筋（大腿二頭筋）、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、乳腺、皮膚、眼球、脊髄（頸部、胸部および腰部）、坐骨神経、大脳皮質、延髄、小脳、視床核、中脳、下垂体、胸骨（骨髄を含む）、大腿骨（関節面を含む）および舌

観察された主な病理組織学的所見の発生頻度を次頁の表に示す。

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

400 mg/kg/day 投与群の雄 1 例および 2000 mg/kg/day 投与群の雌雄各 2 例で認められた皮質尿管の拡張および好塩基性変化は被験物質投与の影響であると考えられた。また、2000 mg/kg/day 投与群の雄 1 例では尿管好塩基性変化および線維化が認められた。その他の変化はいずれも自然発生的なものであり、毒性学的に重要な変化ではないと考えられた。

病理組織学的検査

臓器名および所見		投 与 群 (mg/kg/day)															
		0				80				400				2000			
		雄				雌											
(検査動物数)		(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)				
肺	炎症性細胞浸潤・うっ血					1											
心臓	血腫	1		1							1						
胸腺	退縮(軽微)				1												
頸部リンパ節	うっ血						1										
肝臓	炎症性細胞浸潤		1														
	胆管上皮細胞の脂肪変性(脂肪染色標本)	2	2		2		2	1									
腎臓	皮質尿管の好塩基性変化・拡張			1	2								2				
	皮質尿管好塩基性変化・線維化				1												
	皮質尿管の好塩基性変化						1	1									
	皮質痙攣			1													
	皮質の単核細胞浸潤								1								
	髓質石灰化	4	4	4	3	4	4	3	3								
子宮	発育亢進(軽微)	-	-	-	-		1										
膣	角化(軽微)	-	-	-	-		1										
	線維組織の顕在化	-	-	-	-		1										
卵巢	卵胞拡張	-	-	-	-		1										
	卵胞嚢腫	-	-	-	-							1					
前立腺	線維化・単核細胞浸潤				1	-	-	-	-								
	リンパ球集積	1				-	-	-	-								

続く

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

続き

臓器名および所見		投 与 群 (mg/kg/day)							
		0	80	400	2000	0	80	400	2000
		雄				雌			
(検査動物数)		(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
甲状腺	異所性胸腺	1		1		1			
	発達性嚢胞					1			
上皮小体*	発達性嚢胞				1		2		
下垂体	前葉嚢胞	1				1	2		2
	中葉嚢胞				1				
食道	リンパ球集簇巣				1				
胃	幽門部うっ血			1					
	リンパ小節の顕在化			1					
	石灰化	1				1			1
回腸	うっ血								1
盲腸	うっ血		1						1
直腸	リンパ小節の顕在化	2	2	3	3	2	2	4	1
乳腺/皮膚	寄生虫性肉芽腫	1							

空白は該当例が認められなかったことを示す。

* : 80 mg/kg/day 投与群の雄の検査動物数は3例

以上のように、被験物質をイヌに90日間にわたりカプセルを用いて経口投与した時の影響として、2000 mg/kg/day 投与群で、総白血球数の減少(雄)、リンパ球数の減少(雄)、血清カリウムの低下(雌雄)、尿量の増加(雌)、尿比重の低下(雌)ならびに皮質尿細管の拡張または線維化を伴う皮質尿細管の好塩基性変化(雌雄)が認められた。また、400 mg/kg/day 投与群でも血清カリウムの低下(雌雄)ならびに皮質尿細管の拡張を伴う皮質尿細管の好塩基性変化(雄)が認められた。80 mg/kg/day 投与群では投与に関連する影響は認められなかった。

したがって、最大無影響量は雌雄ともに80 mg/kg/dayであると判断された。

(申請者註) 上記と同様に、本被験物質のイヌを用いた90日間経口投与による亜急性毒性試験における無毒性量は雌雄ともに80 mg/kg/dayと考えられる。

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

(7) 21日間反復経皮投与毒性

(資料 A-65)

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

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

(8) 90日間反復吸入毒性

(資料 A-66)

ラットを用いた急性吸入毒性試験の結果、死亡例はなく著しい毒性徴候を示さず、プロヘキサジオンカルシウム塩の他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性が認められなかった。従って、18 生産第 8986 号記 4 (2) ⑩イに基づき、本試験成績は省略できるものと考えられる。

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

(9) 反復経口投与神経毒性

1) ラットを用いた混餌投与による96日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 A-87)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

検体の純度:

供試動物: Wistar 系ラット、1 群雌雄 10 匹、投与開始時 49 日齢
投与開始時体重 雄: 208~247g、雌: 151~187g

投与期間: 96 日間 ()

試験方法: 検体を秤量し、0、1,000、4,000 及び 16,000ppm の投与量で飼料に混入し、96 日間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は、検体の安定性が保証された期間(室温で 10 及び 32 日間)に 1 回調製した。投与量及び供試動物数を下記に示す。

群番号	投与量 (ppm)	動物数	
		雄	雌
0	0	10	10
1	1,000	10	10
2	4,000	10	10
3	16,000	10	10

ラットは、体重により無作為に 4 つのサブセット(セクション A 雄、セクション B 雄、セクション A 雌、セクション B 雌)に分けた。全動物が検体投与開始時に 49 日齢となるよう日をずらして入荷した。第 7、22、50 及び 85 日に機能観察検査(FOB)及び自発運動量(MA)の測定を行い、投与期間終了時に雌雄各群 5 匹(セクション A)を *in situ* 灌流固定後、対照群及び高用量群(雌雄それぞれ 0 及び 16,000ppm)から所定の組織について神経病理学的検査を行った。

用量設定根拠:

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

観察・検査項目および結果：

死亡率；試験期間中、全ラットについて1日2回あるいは1回（休・祭日）観察した。

試験期間中に死亡は認められなかった。

一般状態；試験期間中、全ラットについて一般状態を1日2回あるいは1回（休・祭日）観察した。また、週1回動物を触診観察した。

試験期間中に一般状態の変化は認められなかった。

体重変化；試験期間中、全ラットについて試験開始前、開始から週1回体重を測定した。

体重及び体重変化量に関して、雌雄ともにいずれの群にも検体投与に関連する影響は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；試験期間中、各ラットの摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

平均1日当り摂餌量及び食餌効率に関して、雌雄ともにいずれの群にも検体投与に関連する変化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記のとおりであった。

投与量 (ppm)		1,000	4,000	16,000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	70	285	1,148
	雌	85	330	1,348

FOB 検査；全動物について FOB 検査を、試験第7、22、50 及び 85 日に実施した。FOB の評価は、下記の項目に関して行った。

ホームケージ観察

姿勢、振戦、けいれん、異常行動、歩行異常、一般観察

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

オープンフィールド (50×50×25cm) 観察

下記項目について少なくとも2分間観察した。

ケージから取り出し時の行動

被毛、皮膚、姿勢、流涎、呼吸、活動/覚醒度、振戦、けいれん、異常行動、
歩行異常、流涙、眼瞼閉鎖、眼球突出、糞(数/外觀/粘度)、尿(容量/色調)
立ち上がり回致

感覚及び運動/反射

動物をオープンフィールドから取り出し、下記項目について観察した。

視覚(位置視覚反応)、瞳孔反射、瞬目反射、耳介反射、聴覚(驚愕反応)、
嗅覚、カタレプシー検査(箱からの降下)、協調運動(正向反射)、取り扱い時の行動、
発声、痛覚(テールピンチ)、前肢握力、後肢握力、落下時の後肢開脚幅

ホームケージ観察; 雌雄ともに、いずれの試験群においても異常が認められなかった。

オープンフィールド観察; 雌雄ともに、いずれの試験群においても異常が認められなかった。

感覚及び運動/反射; カタレプシー検査で、第50日に、対照群雄及び4,000ppm群雄各1例が与えられた姿勢を取り続けた。また、第85日に、4,000ppm群雄及び16,000ppm群雄各1例が与えられた姿勢を取り続けた。さらに、16,000ppm群雄1例が、第50及び85日に、取り扱いに対して軽い抵抗を示した。しかし、いずれも発生が散発的であり及び/あるいは用量相関性がないことから、偶発性であり、検体の投与に関連した影響とは考えられなかった。

その他の項目では、雌雄ともに、いずれの試験群においても異常が認められなかった。

カタレプシー検査

性	雄				雌			
	0	1,000	4,000	16,000	0	1,000	4,000	16,000
投与量 (ppm)	0	1,000	4,000	16,000	0	1,000	4,000	16,000
検査日/動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
投与前 (-7日)								
22日								
50日	1						1	
85日	1		1	2				

数字は所見の認められた動物数を示す。

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

MA 測定：FOB と同日に MA 測定を実施した。MA の検査は、自動測定装置を用いて、運動回数を、5 分間隔の連続する 18 ブロックの計 90 分を行った。

運動量の中で統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

試験第-7 日に、16,000ppm 群で、測定値が統計学的に有意な高値を示したが、投与前に生じたこの有意差は偶発性であり、データの変動の範囲と判断した。

各検査日に、種々の試験群で統計学的な有意差が散見されたが、これらはいずれも散発的で、用量相関性がないことから、偶発性で、検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

MA 検査

性	雄				雌			
	0	1,000	4,000	16,000	0	1,000	4,000	16,000
投与量 (ppm)								
供試動物数	10	10	10	10	10	10	10	10

投与前-7 日：運動回数

連続する 5 分間の ブロック	1							
	5	12.1	5.8	10.0	41.81			
	18							
	計	190	201	169	372↑			

投与後 50 日：運動回数

連続する 5 分間の ブロック	1							
	2				64.2	50.1↓	42.7 U	49.2↓
	15	8.1	5.5	0.7 U	3.7↓			
	18							
	計							

投与後 85 日：運動回数

連続する 5 分間の ブロック	1							
	10				10.9	4.4	10.4	0.4↓
	11				20.7	2.4	6.4	0.5↓
	18				24.2	1.0 U	9.8	11.6
	計							

Kruskal-Wallis 及び Mann-Whitney の U 検定 ↓ : p < 0.05, U ↓ : p < 0.02

神経病理学検査；神経行動サブグループから 1 群当り雌雄各 5 匹を無作為に選抜し、試験終了時に、ネンプター麻酔下でラットを屠殺し、灌流により固定した。屠殺時に剖検し、可能な限り肉眼的病理検査を行ない、下記の臓器/組織を摘出した。なお、下線部を施した臓器については重量を測定した。

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

脳（前脳、大脳、中脳、脳橋、延髄及び小脳）、脊髄（頸髄膨化部及び腰髄膨化部）、
ガッセル神経節、腓腹筋ならびに後肢（1本）

坐骨神経、頸骨神経、腓腹神経、背根神経節及び神経線維、腹根神経節及び神経線維
対照群及び最高用量群（16,000ppm）の脳、脊髄、ガッセル神経節及び腓腹筋については
4%ホルマリンで固定後、パラフィンに包埋、切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン（HE）
染色を施した。背根神経節及び神経線維、腹根神経節及び神経線維、坐骨神経、頸骨神経、
腓腹神経はエポキシ樹脂に包埋、切片を作製し、アズールⅡ-メチレンブルー-塩基性フク
シン染色を施した。神経病理学的評価は、対照群及び高用量群についてのみ行った。

肉眼的所見：検体に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

重量項目：平均脳重量には、対照群と比較して統計学的に有意な変動は認められなかった。

病理組織学的所見：病理組織学的所見は、いずれも対照群雌雄に認められた脳室の拡張、
腰神経及び近位坐骨神経の軸索変性で、自然発生性の変化であった。従って、いずれの投与
群においても、検体投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。

神経病理学的所見

性	雄				雌			
	0	1,000	4,000	16,000	0	1,000	4,000	16,000
投与量 (ppm)	0	1,000	4,000	16,000	0	1,000	4,000	16,000
供試動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
軸索変性 (腰神経あるいは 近位坐骨神経)	1	0	0	0	1	0	0	0
脳室拡張 (前葉、頭頂葉)	0	0	0	0	1	0	0	0

数字は所見を有する動物数を示す。

以上の結果から、雌雄ともに最高用量の 16,000ppm 群においても、一般毒性症状も神経毒性症状も
認められなかったことから、本試験における無毒性量（NOAEL）は、雌雄ともに 16,000ppm（雄：
1,148mg/kg/日、雌：1,348mg/kg/日）と判断される。

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

(10) 28日間反復経口投与遅発性神経毒性

(資料 A-67)

資料 毒性-6 で急性遅発性神経毒性試験成績の提出を省略した。従って、18生産第3986号記4(2)⑬「急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないと認められる場合にあつては、本試験成績の提出を必要としない」に該当する。

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

(11) 慢性毒性および発がん性

1) マウスを用いた飼料混入投与による発癌性試験

(資料 A-17)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質 : プロヘキサジオンカルシウム塩 原体
純度;

供試動物 : B6C3F₁系マウス、1群雌雄各 70 匹、投与開始時 6 週齢、
投与開始時体重範囲: 雄 16.7~21.5 g、雌 14.6~18.5 g

投与期間 : 104 週間 ()

投与方法 : 被験物質を 0、400、2000、20000 および 40000 ppm の濃度となるよう粉末基礎飼料に混入し、104 週にわたって自由に摂取させた。被験物質混入飼料の調製を 2 週間に 1 回行った。

投与量設定根拠;

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率: 各動物の一般状態および生死を、少なくとも半日にあつては 1 日 2 回観察した。

各群の雌雄で種々の症状が認められたが、いずれもマウスの長期飼育時に一般的に認められる種類のものであつた。また、認められたいずれの症状にも用量相関性のある発生数の増加は認められなかつた。

投与期間終了時における死亡率は次表のとおりである。

死亡率

投与群 (ppm)	0 (対照)	400	2000	20000	40000	
死亡率 (%)	雄	15.7	23.1	17.7	15.2	13.7
	雌	26.0	19.2	31.1	29.1	23.2

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

死亡率に対する被験物質投与の影響は認められなかった。

体重変化；投与開始時から投与後 26 週までは毎週 1 回、それ以降は 2 週間に 1 回、全生存動物の体重を測定した。

雄では 40000 ppm 投与群で投与開始後 12 週時以降に、また、20000 ppm 投与群で投与開始後 12~32 週時および 62 週時以降に低体重が認められた。投与期間終了時の平均体重は、20000 および 40000 ppm 投与群では対照群よりそれぞれ 8.7 および 11.1% 低かった。一方、雌では 40000 ppm 投与群で投与開始後 66 週時以降に低体重が認められ、投与期間終了時の平均体重は対照群より 9.1% 低かった。

摂餌量および食餌効率；各動物の摂餌量を、投与期間を通して毎週 1 回算出した。また、体重測定時期における食餌効率を算出した。

摂餌量に関しては、20000 および 40000 ppm 投与群の雌雄で投与期間の前半期に増加が認められた。食餌効率に関しては、20000 および 40000 ppm 投与群の雌雄で投与期間の初期に低下が認められた。

被験物質摂取量；摂餌量および体重から算出した各群の平均被験物質摂取量を以下に示す。

被験物質摂取量

投与群 (ppm)		400	2000	20000	40000
平均被験物質摂取量 (mg/kg/day)	雄	55	279	2847	5911
	雌	68	351	3489	7334

血液学的検査；投与開始後 52 および 78 週時には各群雌雄各 8~10 匹を対象として、また、投与後 104 週時には全ての生存動物を対象として血液学的検査を行った。動物を約 16 時間絶食させ、エーテル麻酔下で腹部大動脈から採血した。抗凝固剤として EDTA-3K を用いた。検査項目は次のとおりであった。

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

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数および白血球百分率

以下に、対照群と比べて統計学的な有意差の認められた項目およびその対照群に対する変動を示す。

血液学的検査

検査項目	時期 (週)	投 与 群 (ppm)									
		雄					雌				
		0	400	2000	20000	40000	0	400	2000	20000	40000
ヘマトクリット	52				△104	▲104					
	78								△104	▲105	
	104								△104	△104	
ヘモグロビン	78				△108	▲105					▲104
	104								△103		
赤血球数	78								△104	▲105	
MCH	52			▽98	▼97						
	78					▲107					
MCHC	52				▼97	▽98				▼97	
	78					▲101		▼99	▼99		
白血球数	52			▼50	▼41			▽57	▼43		
	104		▼56	▼38	▼53	▼59	▲138	△313	▲138		
白血球百分率 好中球	52				△156						
	78			△138	▲162						
	104			▲143	△130						
白血球百分率 リンパ球	52				▽86						
	78			▽88	▼82						
	104			▼82	▼89						
白血球百分率 好酸球	52						▽67	▽67	▼33		
	78								▼33		
	104						▽100	▽100	▼0	▽100	
白血球百分率 好塩基球 測定値 ±標準偏差	104	(0±1)	(1±1)	(1±1)	(1±2)	(1±1)					
大型非染色球 (%)	104								▽100		

表中数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値(白血球百分率;好塩基球を除く)
 ? : 報告書の対照群の数値が「0%」であるため、計算不能。実測値を(測定値±標準偏差)で示した。
 △▽ : p<0.05, ▲▼ : p<0.01 (Dunnettの多重比較またはDuncanの多重範囲検定)
 空欄は有意な差がなかったことを示す。

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

投与開始後 52 週時においては、20000 および 40000 ppm 投与群の雄でヘマトクリットの軽度の増加が、また、MCHC の軽度の減少が認められた。

投与開始後 78 週時においては、雄では 20000 および 40000 ppm 投与群でヘモグロビンの軽度の増加、ならびに 40000 ppm 投与群で MCH および MCHC の軽度の増加が認められた。また、雌では 20000 および 40000 ppm 投与群でヘマトクリットおよび赤血球数の軽度の増加、ならびに 40000 ppm 投与群でヘモグロビンの軽度の増加が認められた。

投与開始後 104 週時においては、20000 および 40000 ppm 投与群の雌でヘマトクリットの軽度の増加が認められた。

上記以外にも各測定時期に統計学的に有意な種々の値が認められたが、いずれも用量相関性のない変化であった。

剖 検；投与開始後 52 および 78 週時には各群雌雄各 8～10 匹を対象として、また、投与開始後 104 週時には全ての生存動物を対象として剖検を行った。各剖検時期に動物を麻酔下で放血致死させ、臓器・組織の肉眼的観察を行った。また、切迫屠殺動物および死亡動物についてはその都度、剖検を行った。

用量相関性を伴って発生頻度の上昇を示す肉眼的変化として、投与後 104 週時に計画屠殺した 40000 ppm 投与群の雄において脾臓の肥大が認められたが、病理組織学的にはこの変化と関連した病変は認められなかった。その他には、発生頻度に用量相関性のある上昇を示す肉眼的変化は認められなかった。

臓器重量；各計画屠殺動物より次の臓器を摘出して重量を測定するとともに、剖検時体重を用いて臓器重量体重比を算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣および卵巣

次表に統計学的な有意差が認められた臓器重量をその対照群に対する変動として示す。

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

臓器重量

検査項目		投与群 (ppm)									
		雄					雌				
		0	400	2000	20000	40000	0	400	2000	20000	40000
投与開始後52週											
心臓	実重量 (g)	0.19 (100)	0.19 (100)	0.19 (100)	▼0.17 (89)	▽0.17 (89)					
投与開始後104週											
体重		41.3 (100)	40.6 (98)	39.9 (97)	▼37.7 (91)	▼36.7 (89)	36.2 (100)	37.6 (104)	35.2 (97)	35.9 (99)	▽32.9 (91)
脳	体重比 (%)	1.218 (100)	1.238 (102)	1.268 (104)	▲1.332 (109)	▲1.379 (113)	1.457 (100)	1.421 (98)	1.517 (104)	1.466 (101)	△1.591 (109)
心臓	実重量 (g)	0.21 (100)	0.20 (95)	0.20 (95)	▽0.20 (95)	▽0.19 (90)	0.18 (100)	0.18 (100)	0.17 (94)	▼0.16 (89)	▼0.16 (89)
肝臓	実重量 (g)						1.54 (100)	▽1.47 (95)	▼1.45 (94)	▼1.37 (89)	△1.66 (108)
	体重比 (%)	4.345 (100)	4.594 (106)	4.623 (106)	△5.441 (125)	▲5.557 (128)	4.325 (100)	▼3.969 (92)	4.215 (97)	▼3.887 (90)	5.051 (117)
腎臓	実重量 (g)	0.66 (100)	0.67 (102)	0.69 (105)	▼0.63 (95)	0.65 (98)	0.53 (100)	0.51 (96)	0.52 (98)	▽0.50 (94)	▲0.54 (102)
	体重比 (%)	1.022 (100)	1.059 (102)	1.749 (108)	1.677 (103)	▲1.792 (110)	1.494 (100)	1.402 (94)	1.515 (101)	1.429 (96)	1.640 (110)
精巣	体重比 (%)	0.500 (100)	0.512 (102)	0.503 (101)	▲0.540 (108)	▲0.553 (111)	/	/	/	/	/
卵巣	体重比 (%)	/	/	/	/	/	0.017 (100)	0.019 (112)	0.030 (176)	0.026 (153)	△0.058 (341)

表中上段に実測値、下段の括弧内数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示した。
 △▽: p<0.05, ▲▼: p<0.01 (Dunnettの多重比較またはDuncanの多重範囲検定)
 空欄は有意な差がなかったことを示す。

参考：臓器重量背景データ

検査項目/性	解剖時期		雄	雌
			(mean±SD)	(mean±SD)
肝臓	104週	実重量 (g)	1.949 ± 0.823	1.538 ± 0.451
		体重比 (%)	4.865 ± 2.504	4.237 ± 1.240
腎臓	104週	実重量 (g)	0.663 ± 0.063	0.516 ± 0.073
		体重比 (%)	1.632 ± 0.273	1.439 ± 0.300

雄においては、20000 および 40000 ppm 投与群で投与開始後 52 週および 104 週時に心臓の実重量の軽度の減少が、また 104 週時に脳、肝臓および精巣の体重比の増加が認められた。一方、雌においては、20000 および 40000 ppm 投与群で投与開始後 104 週時に心臓の実重量の減少が、また 40000 ppm 投与群で脳および卵巣（註）の体重比の増加が認められた。しかしながら、両群の雌雄で認められたこれらの臓器重量における変化の殆どが低体重によるものと考えられ、被験物質投与による直接的な影響であるとは考えられなかった。

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

なお、雌雄の腎臓および雌の肝臓における実重量および体重比にも統計学的に有意な変動が認められたが、用量相関性がなく、またいずれも正常値の範囲内（背景データの平均±SD）にあり、被験物質投与による影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査：投与開始後 104 週時の計画屠殺動物、ならびに試験途中の切迫屠殺動物および死亡動物の剖検時に各動物から以下の臓器・組織を摘出し、10%中性緩衝ホルマリン液で固定後、パラフィン切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色して鏡検した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、皮膚、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、肺（気管を含む）、胸骨（骨髄を含む）、大腿骨（骨髄を含む）、唾液腺、膵臓、前立腺、精囊、子宮（性器付属器を含む）、陰、雌の乳腺、筋肉、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節、末梢神経、脊髄、眼球、胆嚢、大動脈および肉眼的異常部位

発がん性試験対象動物（各群雌雄各 50 匹）における担腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性および良性腫瘍数は次表のとおりである。

各群で認められた全て断瘍性病変の発生数を一覧表として本項の末尾に添付する。

腫瘍性病変の発現

性別	雄					雌					
	投与用量 (ppm)	0	400	2000	20000	40000	0	400	2000	20000	40000
(検査動物数*)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
腫瘍数	良性	57	57	53	36	40	30	34	23	20	22
	悪性	20	22	22	28	22	21	9	21	18	16
	総数	77	79	75	64	62	51	43	44	38	38
担腫瘍動物数	40	40	40	37	37	34	28	34	31	24	

* 病理組織検査は全動物の上記の検査対象臓器について実施した。しかし、検査対象以外の肉眼的異常が認められた臓器組織についてはそれぞれ発現した動物についてのみ実施した。

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

腫瘍性病変

被験物質投与により誘発が示唆された腫瘍は認められなかった。また、被験物質投与群で発生頻度が上昇する良性腫瘍又は悪性腫瘍は認められなかった。

非腫瘍性病変

本項の末尾に主な非腫瘍性病変の発生分布表を示す。

投与開始後 104 週時の計画屠殺動物においては、40000 ppm 投与群で腺胃粘膜下の異所性組織の発現が、雄では 43 例中 15 例に、雌では 40 例中 1 例に認められ、被験物質投与による影響が示唆された。前胃におけるこれらの病変は、周辺の胃粘膜には殆ど異常を認めないことから、腫瘍的性格を示唆するものではなく、発生異常的な変化と考えられた。前胃においては、投与群の雌雄で角化亢進の発生頻度の上昇傾向が認められ、40000 ppm 投与群の雌では扁平上皮過形成の発生頻度の上昇が認められた。また、40000 ppm 投与群の雌では、膵臓外分泌腺の空胞化の発生頻度の上昇が認められた。上記以外には被験物質投与との関連性のある非腫瘍性病変は認められなかった。

切迫屠殺動物および死亡動物には被験物質投与に関連して発生頻度が上昇する病変は認められなかった。

以上の結果から、本被験物質を 104 週間にわたって混餌投与した発がん性試験における影響として、20000 ppm 以上の投与群の雄および 40000 ppm 群の雌で体重増加抑制、20000 ppm 以上の雌でヘマトクリット値の軽度な増加が認められた。病理組織学検査においては、20000 ppm 以上の群の雄および 40000 ppm 群の雌で前胃に角化亢進、40000 ppm 投与群の雌で異所性組織、さらに同群の雌では扁平上皮過形成、膵臓外分泌腺の空胞化の発生頻度が有意に増加した。

従って、本試験における被験物質の最大無影響量は 2000 ppm (雄：279 mg/kg/day、雌：351 mg/kg/day) と判断された。被験物質には催腫瘍性はないと判断された。

(申請者註) 上記と同様に、本被験物質のマウスを用いた飼料混入投与による発癌性試験における無毒性量は 2000 ppm (雄：279 mg/kg/day、雌：351 mg/kg/day) と考えられる。

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

イ) 主な非腫瘍性病変の発生頻度 [投与後 104 週時の屠殺動物] (1)

臓器名および所見	雄					雌					
	0 ppm	400	2000	20000	40000	0 ppm	400	2000	20000	40000	
(検査動物数)	(42)	(39)	(41)	(42)	(43)	(37)	(40)	(34)	(35)	(40)	
骨髄	ヘモジデリン沈着	37	35	38	40	34	37	40	34	34	39
	マクロファージ集積	0	1	2	1	0	0	0	0	0	1
	造血亢進	0	1	0	1	2	1	2	2	7	1
	リンパ細胞系過形成	0	1	1	0	2	5	11	6	3	5
	巨核球増多症	8	3	1	9	4	0	1	0	1	2
脾臓	色素沈着	11	12	8	8	7	32	38	30	32	34
	赤血球系造血亢進	7	3	5	4	3	0	4	2	3	2
	濾胞萎縮	3	2	2	1	1	0	1	1	1	3
	造血亢進	0	3	1	1	3	2	0	1	0	4
	リンパ濾胞過形成	1	3	13	9	4	13	24	18	15	19
	リンパ網内系過形成	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0
リンパ節	色素沈着	4	4	2	1	3	6	2	3	0	1
胸腺	萎縮	40	37	41	41	43	37	39	33	35	40
肺	肺泡蛋白症	2	2	4	1	0	0	1	1	2	1
	リンパ球浸潤	4	2	4	10	6	14	13	8	7	18
	肺動脈/細気管支上皮過形成	1	0	0	3	1	0	0	0	0	2
胃	胃粘膜萎縮	14	16	14	17	12	14	20	10	13	18
	腐爛	1	1	1	0	1	1	0	2	0	0
	リンパ球浸潤	4	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	異所性組織	0	0	0	0	15	0	0	0	0	1
	角化亢進	12	10	13	25	24	18	18	15	18	34
扁平上皮過形成	9	2	5	11	12	4	4	2	6	20	
肝臓	核大小不同	40	39	39	41	43	27	34	28	18	22
	脂肪化	5	2	5	2	2	4	11	4	1	5
	壊死	0	2	1	2	0	0	0	0	0	0
	濾胞壊死	1	2	0	1	0	2	4	1	2	3
	マクロファージ集積	11	11	9	8	7	16	23	16	20	22
	肉芽腫	9	6	5	6	4	26	34	22	23	27
	リンパ球浸潤	10	5	4	7	4	9	8	6	2	13
	リンパ網内系過形成	0	0	0	0	0	2	2	2	1	1
	門外造血	2	1	0	1	0	4	3	2	6	5
	卵円形細胞増殖	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0
変異肝細胞集	8	3	6	3	4	3	5	5	2	1	
胆嚢	硝子体	4	1	0	2	0	1	0	0	0	0

() : 検査動物数

次ページに続く

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

イ) 主な非腫瘍性病変の発生頻度 [投与後 104 週時の屠殺動物] (2)

臓器名および所見	雄					雌					
	0 ppm	400	2000	20000	40000	0 ppm	400	2000	20000	40000	
(検査動物数)	(42)	(39)	(41)	(42)	(43)	(37)	(40)	(34)	(35)	(40)	
肝臓 外分泌腺	萎縮	1	1	2	0	4	2	4	4	4	2
	萎縮	0	0	1	0	2	2	2	1	0	2
	空胞化	11	20	19	14	8	19	20	15	22	31
	導管増生	0	2	1	0	0	0	1	0	3	1
胆嚢	リンパ細胞内系過形成	14	10	12	20	12	11	9	8	7	11
盲腸	リンパ細胞内系過形成	5	12	9	11	6	9	16	5	14	11
肺臓	リンパ細胞内系過形成	29	23	22	28	17	28	33	26	28	29
嚔腺	リンパ球浸潤	12	13	23	22	16	23	18	16	17	17
腎臓	脂肪壊死	-(0)	1 (1)	4 (4)	2 (5)	1 (2)	1 (1)	3 (3)	3 (3)	2 (4)	2 (3)
	糸球体硬化症	29	24	27	15	9	23	27	22	9	5
	梗塞	0	0	2	1	0	1	1	2	0	1
	尿細管上皮外核基性変化	39	38	38	38	36	17	32	13	13	25
	慢性腎症	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0
	凝結	3	5	4	0	0	0	0	0	0	0
	石灰沈着	22	11	21	12	12	5	6	1	0	1
	色素沈着	1	0	0	0	2	6	12	5	3	1
	脂肪化	42	39	40	41	43	0	0	0	0	0
	硝子滴沈着	0	0	0	2	0	0	0	0	0	3
	蛋白円柱	32	35	37	37	27	34	34	29	30	35
	尿細管拡張	1	1	2	0	0	0	1	1	1	0
	空胞化	1	0	0	0	0	30	34	28	25	27
	マクロファージ集積	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	35	29	27	37	36	25	29	19	21	22
	線維化	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	尿細管上皮過形成	1	1	1	6	1	1	0	0	0	0
	膀胱	拡張	1	1	5	2	0	0	0	2	0 (39)
		リンパ球浸潤	9	11	14	19	7	28	33	24	27
	精巣	精子形成低下	3	1	3	3	6	-	-	-	-
乳腺	萎縮	-	-	-	-	-	0	2	1 (32)	1 (34)	0 (38)
卵巣	出血	-	-	-	-	-	1	1	1	0	2
子宮	子宮水腫	-	-	-	-	-	2	1	0	1	8
	内臓萎縮状過形成	-	-	-	-	-	34	40	34	32	39
陰	角化亢進	-	-	-	-	-	3	5	4	3	6
下垂体	血管拡張	0	0	0	0	1	3 (36)	3	0	5	0
	萎縮	2	1	3	2	4	0 (36)	1	1	3	0
	細胞変性過形成	0	1	0	4	0	0 (36)	1	1	0	0
甲状腺	過形成	2	1	0	0	0	10 (36)	5	3	5	8
	萎縮/濾胞萎縮	1	0	4	1	3	2	2	1	0	2

() : 検査動物数

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

ロ) 主な非腫瘍性病変の発生頻度 [試験途中の死亡動物および切迫屠殺動物] (1)

臓器名および所見		雄					雌				
		0 ppm	400	2000	20000	40000	0 ppm	400	2000	20000	40000
(検査動物数)		(8)	(11)	(9)	(8)	(7)	(13)	(10)	(16)	(15)	(10)
心臓	心室拡張	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1
骨髄	ヘモジゲリン沈着	6	10	7	7	6	13	8	12 (15)	9	10
	造血亢進	1	1	2	0	0	5	3	9 (15)	7	1
	巨核球増多症	2	2	3	2	1	1	2	3 (15)	0	0
脾臓	色素沈着	1	2	2	1	3	4	6	9	4	6
	細胞萎縮	3	2	4	4	4	4	4	5	4	3
	リンパ濾胞過形成	0	1	1	0	0	2	1	3	0	2
	赤血球系造血亢進	3	1	3	4	1	1	1	2	5	0
	造血亢進	0	3	2	1	3	3	5	7	4	3
リンパ節	色素沈着	1	2	3	0	0	4	0	3	0	1
	リンパ節内系過形成	4	2	4	0	0	2	6	9	7	3
胸腺	萎縮	8	11	8	4 (5)	7	13	8 (9)	15 (15)	12	7 (9)
肺	うっ血	1	3	1	0	0	0	1	0	2	1
	蛋白症	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	0	4	0	0	0	1	4	4	0	1
腎	腎底腺拡張	3	3	3	1	1	4	3	6	4	1
	萎縮	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0
	充血亢進	4	5	2	5	6	8	5	10	9	6
	扁平上皮過形成	0	3	1	0	3	0	2	2	2	3
膵臓外分泌腺	萎縮	1	1	0	0	1	3	1	4	3	2
	嚢胞	0	0	0	0	0	2	0	1	1	0
	空腔化	2	3	4	4	2	8	2	9	5	5
肝臓	梗塞	0	1	0	0	0	4	1	4	1	0
	核大小不同	6	7	6	6	6	5	4	6	4	2
	脂肪化	2	1	0	0	1	1	3	0	0	1
	壊死	2	0	0	1	1	2	2	0	0	0
	マクロファージ集積	2	0	3	1	1	1	3	2	0	1
	肉芽腫	1	0	0	0	0	2	2	2	1	3
	リンパ球浸潤	2	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	筋外造血	1	0	1	0	0	3	2	2	5	3
細胞増殖異常	1	0	0	1	1	0	0	0	2	1	
唾液腺	リンパ球浸潤	1	5	4	4	1	1	4	6	2	0
回腸	リンパ節内系過形成	3	2	2	1	2	2	2	2	1	2
盲腸	リンパ節内系過形成	1	4	1	0	1	4	1	5	6	3
結腸	リンパ節内系過形成	2	3	3	1	1	6	4	7	9	3
膵臓	脂肪壊死	-(0)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	2 (5)	1 (2)	4 (4)	3 (6)	-(0)

() : 検査動物数

次ページに続く

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

ロ) 主な非腫瘍性病変の発生頻度 [試験途中の死亡動物および切迫屠殺動物] (2)

臓器名および所見	雄					雌					
	0 ppm	400	2000	20000	40000	0 ppm	400	2000	20000	40000	
(検査動物数)	(8)	(11)	(9)	(8)	(7)	(13)	(10)	(16)	(15)	(10)	
腎臓	糸球体硬化症	5	7	8	3	3	10	6	11	6	3
	尿管上皮好塩基性変化	7	10	8	8	6	4	6	7	2	4
	慢性腎硬	0	0	3	0	0	0	1	1	1	1
	石灰沈着	0	3	0	0	1	0	1	0	1	1
	色素沈着	1	0	0	1	0	1	1	1	1	0
	脂肪化	7	10	9	8	7	0	0	0	0	0
	硝子膜変性	1	0	1	1	0	1	1	4	2	1
	蛋白円柱	5	10	9	6	4	9	7	9	3	7
	尿管管拡張	1	0	0	0	4	2	1	1	0	1
	空胞化	1	0	0	0	0	6	0	5	4	2
	リンパ球浸潤	4	5	5	4	4	7	6	8	5	4
膀胱	拡張	1	2	1	2	1	0	1	0	1	1
	リンパ球浸潤	1	4	2	2	0	4	5	11	6	7
精巣	精子形成低下	0	0	2	3	1	--	--	--	--	
卵巣	萎縮	--	--	--	--	--	5	1	5	4	3
	色素沈着	--	--	--	--	--	4	3	3	1	4
	露胎	--	--	--	--	--	1	1	7	3	0
	卵胞性萎縮	--	--	--	--	--	2	2	0	1	1
子宮	萎縮	--	--	--	--	--	0	0	2	2	1
	内膜腺胞性過形成	--	--	--	--	--	12	5	10	9	9
下嚥体	過形成	0	0	0	0	0	3	0	3	1	0
副腎	マクロファージ集積	0	0	0	0	0	9	9	14	12	6
	紡錘性細胞過形成	6	5	3	4	4	13	9	15	14	9
ラ氏島	ラ氏島過形成	0	1	0	2	0	0	1	1	0	1
脳	石灰沈着	5	10	5	6	6	10	7	12	12	9
	硝子体	2	6	4	4	1	3	0	4	5	4
骨	線維性骨性病変	0	0	0	1	0	1	2	3	3	3

(): 検査動物数

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

ハ) 主な非腫瘍性病変の発生頻度 [全動物] (1)

臓器名および所見		雄					雌				
		0 ppm	400	2000	20000	40000	0 ppm	400	2000	20000	40000
(検査動物数)		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	
心臓	心筋拡張	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1
	ヘモジデリン沈着	43	45	45	47	40	50	48	46(49)	▼43	49
骨髄	マクロファージ集積	0	1	2	1	0	0	0	0(49)	0	1
	造血亢進	1	2	2	1	2	6	5	11(49)	△14	2
	リンパ細胞系過形成	0	1	1	0	2	5	11	6(49)	3	5
	巨核球増多症	10	5	4	11	5	1	3	3(49)	1	2
	色素沈着	12	14	10	9	10	36	△44	39	36	40
脾臓	赤血球系造血亢進	10	4	8	8	4	1	5	4	△8	2
	濾胞萎縮	6	4	6	5	5	4	5	6	5	6
	造血亢進	0	△6	3	2	△6	10	5	8	4	7
	リンパ細胞過形成	1	4	▲14	▲9	4	15	△25	21	15	21
	リンパ管内系過形成	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	色素沈着	5	6	5	1	3	10	▽2	6	▼0	▽2
リンパ節	リンパ管内系過形成	4	2	4	0	0	2	6	△9	7	3
胸腺	萎縮	48	48	49	45(47)	50	50	47(49)	48(49)	47	47(49)
肺	うっ血	1	3	1	0	0	0	1	0	2	1
	肺動脈硬化	2	5	4	1	0	0	1	1	2	1
	リンパ球浸潤	4	6	4	10	6	15	17	12	▽7	19
	肺泡/細気管支上皮過形成	1	0	0	3	1	0	0	0	0	2
胃	胃底腺拡張	17	19	17	18	13	18	23	16	17	19
	糜爛	1	1	1	1	3	1	0	2	0	0
	リンパ球浸潤	4	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	異所性組織	0	0	0	0	▲15	0	0	0	0	1
	角化亢進	16	15	15	▲30	▲30	26	23	25	27	▲40
	扁平上皮過形成	9	5	6	11	15	4	5	4	8	▲23
肝臓	硬化	0	1	0	0	0	4	1	4	1	0
	縮大小不同	46	46	45	47	49	32	38	34	▽22	24
	脂肪化	7	3	5	2	3	5	△14	4	1	6
	壊死	2	2	1	3	1	2	2	0	0	0
	単核細胞壊死	1	2	0	1	0	2	4	1	2	3
	マクロファージ集積	13	11	12	9	8	17	26	18	20	23
	肉芽集	10	6	5	6	4	28	36	24	29	30
	リンパ球浸潤	12	5	5	7	▽4	10	8	6	▽2	13
リンパ管内系過形成	0	0	0	0	0	2	2	2	1	1	

△▽:p<0.05、▲▼:p<0.01 (Fisherの直接確率検定:片側)

():検査動物数

次ページに続く

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

ハ) 主な非腫瘍性病変の発生頻度〔全動物〕(2)

臓器名および所見	組					雌					
	0 ppm	400	2000	20000	40000	0 ppm	400	2000	20000	40000	
(検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	
肝臓	随外出血	3	1	1	1	0	9	5	4	11	8
	卵円形細胞増殖	1	0	2	1	0	9	0	0	0	0
	変異肝細胞巣	8	3	6	3	4	3	5	5	2	1
	細胞増殖巣	1	0	0	1	1	0	0	0	2	1
卵巣	精子体	4	1	0	2	0	1	0	0	0	0
脾臓 外分泌腺	萎縮	2	2	2	0	5	5	8	7	4	
	萎縮	0	0	1	0	2	4	2	2	1	2
	空胞化	13	△23	△23	18	10	27	22	24	27	△36
	導管増生	0	2	1	0	0	0	1	0	3	1
回腸	リンパ結内系過形成	17	12	14	21	14	13	11	10	8	13
盲腸	リンパ結内系過形成	6	△16	10	11	7	13	17	10	20	14
結腸	リンパ結内系過形成	31	26	25	29	▼18	34	37	33	37	32
嚙飲腺	リンパ球浸潤	13	18	▲27	▲26	17	24	22	22	19	17
尿管	脂肪萎縮	--- (0)	1(2)	4(5)	2(6)	1(3)	3(6)	4(5)	7(7)	5(10)	2(3)
腎臓	糸球体硬化症	34	31	33	▼18	▼12	33	33	33	▼15	▼8
	硬変	0	0	2	1	0	1	1	2	0	1
	尿管管上皮好塩基性変化	46	48	46	46	42	21	▲38	20	15	29
	慢性腎症	0	1	△6	0	0	0	1	1	1	1
	萎縮	3	5	4	0	0	0	0	0	0	0
	石灰沈着	22	14	21	▽12	▽13	5	7	1	1	2
	色素沈着	2	0	0	1	2	7	13	6	4	▽1
	脂肪化	49	49	49	49	50	0	0	0	0	0
	精子沈着	1	0	1	3	0	1	1	4	2	4
	蛋白質結	37	△45	△46	43	31	43	41	38	▽33	42
	尿管管拡張	2	1	2	0	4	2	2	2	1	1
	空胞化	2	0	0	0	0	36	34	33	29	29
	マクロファージ集積	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	39	34	32	41	40	32	35	27	26	26
	線維化	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0
尿管管上皮過形成	1	1	1	6	1	1	0	0	0	0	
膀胱	拡張	2	3	6	4	1	0	1	0	3	1(49)
	リンパ球浸潤	10	15	16	△21	7	32	38	35	33	△41(49)
膀胱	精子形成低下	3	1	5	6	7	—	—	—	—	—
乳腺	萎縮	—	—	—	—	—	0	2	1(48)	1(49)	0(48)
	出血	—	—	—	—	—	1	1	1	0	2
卵巣	萎縮	—	—	—	—	—	5	1	5	4	3
	色素沈着	—	—	—	—	—	4	3	3	1	4

△▽:p<0.05, ▲▼:p<0.01 (Fisherの直接確率検定:片側)

(): 検査動物数

次ページに続く

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

ハ) 主な非腫瘍性病変の発生頻度 [全動物] (3)

臓器名および所見	雄					雌					
	0 ppm	400	2000	20000	40000	0 ppm	400	2000	20000	40000	
(検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	
卵巣	黄斑	-	-	-	-	-	1	1	△7	3	0
	卵胞性顆粒	-	-	-	-	-	2	2	0	1	1
子宮	萎縮	-	-	-	-	-	0	0	2	2	1
	子宮水腫	-	-	-	-	-	2	1	0	1	△8
	内臓養胞状過形成	-	-	-	-	-	46	45	44	41	48
陰	角化亢進	-	-	-	-	-	3	5	4	3	6
下垂体	血管拡張	0	0	0	0	1	3(49)	3	0	3	0
	顆粒	2	1	3	2	4	0(49)	1	1	3	0
	細胞変性	0	1	0	4	0	0(49)	1	1	0	0
	過形成	2	1	0	0	0	13(49)	▽5	6	6	8
副腎	マクロファージ増殖	0	0	0	0	0	9	9	14	12	6
	紡錘性細胞過形成	6	5	3	4	4	13	9	15	14	9
甲状腺	囊腫/遠隔顆粒	1	0	4	1	3	2	2	1	0	2
ラ氏島	ラ氏島過形成	0	1	0	2	0	0	1	1	0	1
肝	石灰沈着	5	10	5	6	6	10	7	12	12	9
	硝子体	2	6	4	4	1	3	0	4	5	4
骨	線維性骨性病变	0	0	0	1	0	1	2	3	3	3

△▽: p < 0.05, ▲▼: p < 0.01 (Fisherの直接確率検定: 片側)

(): 検査動物数

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

ニ) 腫瘍性病変の発生頻度 [投与後 104 週時の屠殺動物] (1)

臓器名および所見	雄					雌				
	0 ppm	400	2000	20000	40000	0 ppm	400	2000	20000	40000
(検査動物数)	(42)	(39)	(41)	(42)	(43)	(37)	(40)	(34)	(35)	(40)
骨髄	血管内皮腫	0	0	1	0	0	0	0	0	1
脾臓	血管内皮腫	1	0	2	1	0	1	0	1	1
	血管腫	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	悪性リンパ腫 #	0	0	0	1	0	0	0	1	0
リンパ節	悪性リンパ腫 #	0	3	3	2	3	0	5	1	3
胸腺	胸腺腫	1 (41)	0 (37)	0	0	0	0	0	0	0
肺	肺動脈/細気管支上皮癌腫	6	9	7	5	6	0	1	0	1
	肺動脈/細気管支上皮癌腫 #	3	1	3	2	4	2	2	1	1
胃	扁平上皮乳頭腫	10	7	4	2	2	4	11	1	4
十二指腸	腺癌 #	0	0	1	0	0	0	0	0	0
肝臓	肝細胞癌腫	16	13	16	13	13	6	8	5	6
	肝細胞癌腫 #	7	8	5	12	9	1	2	2	3
	血管内皮腫	4	3	0	3	2	0	0	0	0
	血管腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0
胆嚢	平滑筋腫	— (0)	0 (1)	0 (4)	0 (5)	1 (2)	0 (1)	0 (3)	0 (4)	0 (3)
腎臓	癌腫	1	0	0	0	3	0	0	0	0
膵臓	固細胞癌	0	0	1	0	0	—	—	—	—
	細上皮癌 #	0	0	1	0	0	—	—	—	—
膵臓上体	組織球肉腫 #	— (0)	— (0)	0 (1)	1 (1)	— (0)	—	—	—	—
包皮腺	癌肉腫	1 (7)	0 (9)	0 (7)	0 (6)	0 (3)	—	—	—	—
	表皮癌腫	6 (7)	8 (9)	6 (7)	5 (6)	3 (3)	—	—	—	—
卵巣	癌腫	—	—	—	—	—	1	1	0	1
	乳頭状癌腫	—	—	—	—	—	0	0	0	1
	血管肉腫 #	—	—	—	—	—	0	0	0	1
子宮	腺癌	—	—	—	—	—	1	0	0	1
	黄色癌腫	—	—	—	—	—	0	0	0	1
	血管内皮腫	—	—	—	—	—	0	0	0	1
	平滑筋腫	—	—	—	—	—	0	1	0	1
	平滑筋肉腫 #	—	—	—	—	—	0	0	1	0
	子宮内腔間質ポリープ	—	—	—	—	—	0	0	2	1
	子宮内腔肉腫 #	—	—	—	—	—	0	0	0	1
組織球肉腫 #	—	—	—	—	—	1	0	0	0	
乳腺	癌腫	—	—	—	—	—	1	1	0 (32)	0 (34)
下垂体	腺癌	0	0	0	0	0	6 (36)	3	2	2
	中間葉癌腫	0	0	0	0	0	0 (36)	0	1	0

() : 検査動物数

: 悪性腫瘍

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

二) 腫瘍性病変の発生頻度 [投与後 104 週時の屠殺動物] (2)

臓器名および所見		雄					雌				
		0 ppm	400	2000	20000	40000	0 ppm	400	2000	20000	40000
(検査動物数)		(42)	(39)	(41)	(42)	(43)	(37)	(40)	(34)	(35)	(40)
甲状腺	濾胞細胞腫瘍	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0
	濾胞細胞腺癌 #	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	C細胞癌 #	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ラ氏島	島細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
脳	神経節神経腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腎臓	表皮嚢腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
ハート グー 氏腺	腺腫	0 (1)	0 (1)	5 (7)	2 (4)	1 (1)	3 (3)	1 (4)	2 (3)	0 (1)	0 (3)
	嚢腺腫	1 (1)	1 (1)	3 (7)	2 (4)	0 (1)	0 (3)	1 (4)	1 (3)	1 (1)	3 (3)
皮膚	黄色素蓄積	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	褐色色素性黒色痣	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚腺腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	扁平上皮癌 #	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	悪性線維性組織腫 #	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮下	角化棘細胞腫	0 (3)	0 (4)	0 (1)	- (0)	1 (1)	-	-	-	-	-
	皮膚線維腫	1 (3)	0 (4)	0 (1)	- (0)	0 (1)	-	-	-	-	-
	血管腫	1 (3)	3 (4)	0 (1)	- (0)	0 (1)	-	-	-	-	-
	脂肪腫	0 (3)	1 (4)	0 (1)	- (0)	0 (1)	-	-	-	-	-
	血管肉腫 #	1 (3)	0 (4)	0 (1)	- (0)	0 (1)	-	-	-	-	-
骨	骨軟骨腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
筋肉	血管腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
軟部組織	血管腫	-	-	-	-	-	- (0)	1 (1)	- (0)	- (0)	- (0)

(): 検査動物数

: 悪性腫瘍

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

ホ) 腫瘍性病変の発生頻度 [試験途中の死亡動物および切迫屠殺動物] (1)

臓器名および所見	雄					雌				
	0 ppm	400	2000	20000	40000	0 ppm	400	2000	20000	40000
(検査動物数)	(8)	(11)	(9)	(7)	(7)	(13)	(10)	(16)	(15)	(10)
骨髄	血管内皮腫	0	0	0	0	0	1	0	0 (13)	0
脾臓	血管内皮腫	0	0	1	0	0	1	0	1	1
	血管肉腫#	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	骨髄性白血病#	0	0	0	0	0	0	0	0	2
リンパ節	組織球肉腫#	0	0	0	2	0	0	1	0	0
	血管肉腫#	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	悪性リンパ腫#	2	1	1	2	2	4	2	3	4
胸腺	悪性胸腺腫#	0	0	1	0 (4)	0	0	0 (9)	0	1 (9)
肺	肺泡/細気管支上皮肉腫	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺泡/細気管支上皮癌#	0	3	0	0	1	0	0	0	0
胃	扁平上皮乳頭腫	2	2	0	0	0	0	0	0	1
	扁平上皮癌#	0	0	0	0	0	1	0	0	0
膵臓外分泌腺	腺管腺癌#	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	未分化癌#	0	0	0	0	0	1	0	0	0
肝臓	肝細胞肉腫	2	2	2	1	2	0	1	0	1
	肝細胞癌#	5	3	5	3	1	4	1	3	0
	血管内皮腫	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	血管肉腫#	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	組織球肉腫#	0	0	1	0	1	0	0	0	0
唾液腺	表皮嚢腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腹膜	血管内皮腫	-- (0)	1 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (5)	0 (2)	0 (4)	0 (6)
	血管肉腫#	-- (0)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (5)	0 (2)	0 (4)	1 (6)
精巣上体	黄色線維腫	-- (0)	0 (1)	-- (0)	-- (0)	1 (1)	--	--	--	--
包皮腺	嚢胞腫	1 (1)	4 (4)	1 (1)	1 (1)	2 (3)	--	--	--	--
乳腺	線維肉腫	--	--	--	--	--	0	0	0	1
	腺癌#	--	--	--	--	--	0	1	0	0
	腺扁平上皮癌#	--	--	--	--	--	0	0	0	1
卵巣	嚢胞腫	--	--	--	--	--	0	1	0	0
	上皮内皮腫	--	--	--	--	--	0	0	0	1
子宮	悪性嚢胞腫- 未分化肉腫#	--	--	--	--	--	0	0	1	0
	組織球肉腫#	--	--	--	--	--	0	1	1	3
下垂体	腺腫	0	0	0	0	0	2	1	1	0
	中間葉腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1
甲状腺	C細胞肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0

() : 検査動物数

: 悪性腫瘍

次ページに続く

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

ホ) 腫瘍性病変の発生頻度 [試験途中の死亡動物および切迫屠殺動物] (2)

臓器名および所見		雄					雌				
		0 ppm	400	2000	20000	40000	0 ppm	400	2000	20000	40000
(検査動物数)		(8)	(11)	(9)	(8)	(7)	(13)	(10)	(16)	(15)	(10)
副腎	褐色細胞腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
腺	乳頭状腺癌 #	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
腺	悪性神経鞘腫 #	- (0)	1 (1)	- (0)	- (0)	- (0)	-	-	-	-	-
ハ-	腺腫	1 (2)	0 (1)	- (0)	- (0)	- (0)	- (0)	- (0)	1 (2)	0 (2)	- (0)
	腺癌腫	0 (2)	0 (1)	- (0)	- (0)	- (0)	- (0)	- (0)	1 (2)	0 (2)	- (0)
腺	腺癌 #	0 (2)	0 (1)	- (0)	- (0)	- (0)	- (0)	- (0)	0 (2)	1 (2)	- (0)
皮膚	黄色癌腫腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管内皮腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
皮下	血管内皮腫	0 (1)	0 (1)	- (0)	0 (1)	0 (1)	0 (3)	0 (2)	0 (1)	0 (2)	1 (3)
	血管肉腫 #	0 (1)	0 (1)	- (0)	1 (1)	0 (1)	0 (3)	0 (2)	0 (1)	0 (2)	0 (3)
骨	骨肉腫 #	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
筋肉	平滑筋肉腫 #	0	1 (10)	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	組織球肉腫(原発部位不明) #	-	-	-	-	-	1 (1)	- (0)	- (0)	- (0)	- (0)

(): 検査動物数

: 悪性腫瘍

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

へ) 腫瘍性病変の発生頻度 [全動物] (1)

臓器名および所見		雄					雌				
		0 ppm	400	2000	20000	40000	0 ppm	400	2000	20000	40000
(検査動物数)		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
骨髄	血管内皮腫	0	0	1	0	0	1	0	0(49)	0	1
	血管内皮腫#	1	0	3	1	0	2	0	2	1	1
脾	血管腫	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	血管肉腫#	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1
	骨髄性白血病#	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	悪性リンパ腫#	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	脾髄球内肉腫#	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0
リンパ節	血管肉腫#	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	悪性リンパ腫#	2	4	4	4	5	7	2	8	5	4
	胸腺腫	1(49)	0(48)	0	0(46)	0	0	0(49)	0	0	0(49)
真珠	悪性胸腺腫#	0(49)	0(48)	1	0(46)	0	0	0(49)	0	0	1(49)
	肺										
肺	肺泡/細気管支上皮肉腫#	7	9	8	5	6	0	1	0	2	1
	肺泡/細気管支上皮#	3	4	3	2	5	2	2	1	1	1
腎	扁平上皮乳頭腫#	12	9	▽4	▼2	▼2	4	△11	1	0	5
	扁平上皮癌#	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
十二指腸	腺癌#	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腺外分泌腺	膵管腺癌#	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	未分化癌#	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
肝	肝細胞腺癌	18	15	18	14	15	6	9	5	7	3
	血管内皮腫	4	4	0	3	2	0	0	1	0	0
	血管腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝細胞癌#	12	11	10	16	10	5	3	5	3	5
	組織球内肉腫#	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
血管肉腫#	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
唾液腺	表皮嚢腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
膵臓	平滑筋腫	-(0)	0(2)	0(5)	0(6)	1(3)	0(5)	0(2)	0(4)	0(6)	-(0)
	血管内皮腫	-(0)	1(2)	0(5)	0(6)	0(3)	0(5)	0(2)	0(4)	0(6)	-(0)
	血管肉腫#	-(0)	0(2)	0(5)	0(6)	0(3)	0(5)	0(2)	1(4)	0(6)	-(0)
腎	腺癌	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0
精巣	間質肉腫	0	0	1	0	0					
	精上皮腫#	0	0	1	0	0					
腎臓上体	灰色線粒腫	-(0)	0(1)	0(1)	0(1)	1(1)					
	組織球内肉腫#	-(0)	0(1)	0(1)	1(1)	0(1)					
包皮	嚢腺腫	1(8)	0(13)	0(8)	0(7)	0(6)					
	表皮嚢腫	7(8)	12(13)	7(8)	6(7)	5(6)					

() : 検査動物数

: 悪性

△▽: p < 0.05, ▲▼: p < 0.01 (Fisherの直接確率検定)

次ページに続く

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

へ) 腫瘍性病変の発生頻度 [全動物] (2)

臓器名および所見	雄					雌				
	0 ppm	400	2000	20000	40000	0 ppm	400	2000	20000	40000
(検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
乳腺	乳腺腫瘍					1	1	0(48)	0(49)	2(48)
	腺癌 #					0	1	0(48)	0(49)	0(48)
	腫瘍上皮癌 #					0	0	0(48)	1(49)	0(48)
卵巣	囊腺腫					1	2	0	1	1
	血管内皮腫					0	0	0	1	0
	乳頭状腺腫					0	0	0	1	0
	悪性顆粒膜- 表膜細胞腫 #					0	0	1	0	0
	血管肉腫 #					0	0	0	0	1
子宮	腺癌					1	0	0	0	1
	子宮内膜間質 ポリープ					0	0	2	1	0
	血管内皮腫					0	0	0	1	0
	平滑筋腫					0	1	0	0	1
	黄色軟肉腫					0	0	0	1	0
	子宮内膜肉腫 #					0	0	0	1	0
	組織球肉腫 #					1	1	1	3	1
平滑筋肉腫 #					0	0	1	0	0	
下垂体	腺腫	0	0	0	0	0	6(49)	5	3	3
	中間部腺腫	0	0	0	0	0	0(49)	0	1	0
甲状腺	C細胞腺腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	濾胞細胞腺腫	0	0	1	0	1	0	1	0	0
	C細胞癌 #	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	濾胞細胞癌 #	0	0	1	0	0	0	0	0	0
ラ氏島	島細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	2	0	0
副腎	褐色細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	神経節神経腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0
肺	乳頭状腺癌 #	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	表皮嚢腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0
骨髄	悪性神経鞘腫 #	- (0)	1(1)	- (0)	- (0)	- (0)				
ハー ダー 氏腺	腺腫	1(3)	0(2)	3(7)	2(4)	1(1)	3(3)	1(4)	3(5)	0(3)
	囊腺腫	1(3)	1(2)	3(7)	2(4)	0(1)	0(3)	1(4)	2(5)	1(3)
	腺癌 #	0(3)	0(2)	0(7)	0(4)	0(1)	0(3)	0(4)	0(5)	1(3)
皮膚	黄色軟肉腫	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	血管内皮腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	黒色卵性黒色 腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚線維腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	扁平上皮癌 #	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	悪性線維性組 織球腫 #	1	0	0	0	0	0	0	0	0

(): 検査動物数 # : 悪性 $\triangle \nabla$: $p < 0.05$, $\blacktriangle \blacktriangledown$: $p < 0.01$ (Fisher の直接確率検定)

次ページに続く

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

へ) 遺伝性病変の発生頻度 [全動物] (3)

臓器名および所見	雄					雌					
	0 ppm	400	2000	20000	40000	0 ppm	400	2000	20000	40000	
(投与動物数)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	
皮下	角化細胞増殖	0(4)	0(5)	0(1)	0(1)	1(1)	0(3)	0(2)	0(1)	0(2)	0(3)
	血管内皮腫	0(4)	0(5)	0(1)	0(1)	0(1)	0(3)	0(2)	0(1)	0(2)	1(3)
	皮膚線維腫	1(4)	0(5)	0(1)	0(1)	0(1)	0(3)	0(2)	0(1)	0(2)	0(3)
	血管腫	1(4)	3(5)	0(1)	0(1)	0(1)	0(3)	0(2)	0(1)	0(2)	0(3)
	脂肪腫	0(4)	1(5)	0(1)	0(1)	0(1)	0(3)	0(2)	0(1)	0(2)	0(3)
皮下	血管肉腫#	1	0	0	1	0	0	0	0	0	
骨	骨軟骨腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	骨肉腫#	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
筋肉	血管腫	0	0(49)	0	0	0	1	0	0	0	
	平滑筋肉腫#	0	1(49)	0	0	0	0	0	0	0	
その他	軟組織血管腫						-(0)	1(1)	-(0)	-(0)	-(0)
	組織球肉腫#						1(1)	-(0)	-(0)	-(0)	-(0)

(): 補充動物数

: 悪性

△▽: p < 0.05, ▲▼: p < 0.01 (Fisherの直接確率検定)