

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) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性・発がん性併合試験 (資料 A-18)

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: Fischer 344 系ラット、各群雌雄各 80 匹 (発がん性試験対象動物数として各群雌雄各 50 匹; 投与開始後 26、52 および 78 週時の中間屠殺対象動物数として各時期各群雌雄各 10 匹)、投与開始時 6 週齢、体重範囲: 雄 92~116 g、雌 78~93 g

投与期間: 104 週間 ()

投与方法: 被験物質を 0、400、2000、10000 および 20000 ppm の濃度で含有する粉末飼料を 104 週にわたって自由に摂取させた。被験物質含有飼料の調製を 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; 一般状態および生死を 1 日 2 回観察した。

各群の雌雄における一般状態には種々の変化が認められたが、いずれも長期飼育したラットに一般的に認められるもので、それらの発生率に用量相関性は認められなかった。

投与期間終了時における死亡率は 0 (対照)、400、2000、10000 および 20000 ppm 投与群の雄でそれぞれ 23.5、26.7、25.9、24.6 および 14.4%、また、雌でそれぞれ 41.5、14.8、28.3、25.3 および 27.6% であった。用量相関性を伴った死亡率の上昇は認められなかった。なお、対照群の雌の死亡率が幾分高かったが、死因は主と

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。

して腫瘍によるものであった。

体重変化：投与開始時から26週間は毎週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。

20000 ppm 投与群においては、雄では投与開始後15週時以降に、また、雌では投与開始後9～56週時に対照群と比較して低体重が認められた。そのほかの投与群の雌雄には用量相関性を伴った明らかな変化は認められなかった。

摂餌量および食餌効率：投与期間をとおして毎週1回、摂餌量を算出した。また、測定した体重を用いて、投与開始時から投与開始後52週時までの食餌効率(%)を算出した。

摂餌量に関しては、20000 ppm 投与群においては、雄では投与開始後17～26週時に、また、雌では投与開始後7～104週時に対照群と比較して増加が認められた。更に、2000および10000 ppm 投与群の雌でも投与開始後38～79週時に増加が認められた。その他の投与群の雌雄にも統計学的に有意な差を示す値が散見されたが、一過性の変化であり、被験物質投与による影響とは考えられなかった。

食餌効率に関しては、20000 ppm 投与群の雌雄で投与開始後6～52週時における低下した週が多く認められた。更に、2000および10000 ppm 投与群の雌雄でも食餌効率が低下した週が散発的に認められた。

被験物質摂取量：測定した体重および摂餌量から平均被験物質摂取量を算出した。各群雌雄の平均被験物質摂取量は次表のとおりである。

被験物質摂取量

投与群 (ppm)		400	2000	10000	20000
平均被験物質摂取量 (mg/kg/day)	雄	18.5	93.9	469	968
	雌	22.3	114	572	1180

血液学的検査：投与開始後26、52および78週時においては各群雌雄9～10匹を、また、投与開始後104週時においては全ての生存動物を対象として腹部大動脈から採血した。なお、採血前に約16時間絶食させ、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。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球百分率、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) および網赤血球数

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。

次表に対照群と比べて統計学的に有意な差が認められた測定値の対照群に対する変動を示す。

雄において白血球数の減少が認められたが、これは本試験の対照群に異常高値動物が多く認められたことが原因であったため、投与の影響とは考えられなかった。それ以外の有意差の認められた数値については、雌雄ともに、ごく軽微な変化、または、用量や投与期間との相関性が見られない変化であり、さらに試験期間を通じて一貫性のない変化であったため、被験物質の血液に対する影響とは考えられなかった。

血液学的検査

検査項目	時期 (週)	投 与 群 (ppm)							
		雄				雌			
		400	2000	16000	20000	400	2000	10000	20000
ヘマトクリット	26		▽97	▼94	▼94				
	52			▼97	▼96				
	78	△105			▲108				▼96
	104				▲111				
ヘモグロビン	26			▽97	▽97				▼96
	52	▼97		▽98	▼97		▽97		
	78								▼95
	104								
赤血球数	26		▽97	▼94	▼95				
	52								
	78			△109	▲112		▽96		▽96
	104				△110				
MCV	26								▼98
	52								▼99
	78			▽96	▼96				
	104								
MCH	26						▽97	▼97	
	52							▽99	▼98
	78	▼95	▼94	▼93	▼93				
	104			▼95	▼95				
MCHC	26						▽98	▼97	
	52	▽99		△101	△101		▼99	▼98	▽99
	78	▼97	▼96	▼96	▼97			▽99	
	104		▼95	▼94	▼94			▼95	
血小板数	26								▽95
	52	▼88				△107	△108		
	78								
	104		▼88	▽89	▼81				

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

白血球数	26	▽83	▼75	▼73	▼73			
	52	▼80	▼75	▼82	▼77		▼76	▽76
	78		▽77	▽75	▼70			
	104			▼63	▼55			
網赤血球数	26					▽69		▼69
	52					▽80		
	78		▼47	▼47				▼54
	104							

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。

血液生化学的検査；上述した血液学的検査時に採取した血液の血清を用いて以下の検査を行った。なお、投与開始後104週時の検査には各群雌雄各10匹を検査対象とした。

総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、血糖、総コレステロール、尿酸窒素、クレアチニン、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、ナトリウム、カリウムおよびクロール

次表に対照群と比べて統計学的に有意な差が認められた測定値の対照群に対する変動を示す。

血液生化学検査

検査項目	時期 (週)	投 与 群 (ppm)							
		雄				雌			
		400	2000	10000	20000	400	2000	10000	20000
血 糖	26	▼88		▼90	▼86				
	52	▽94	▽93	▼92	▼87				
	78		▽90						
	104								
総ビリルビ ン	26				▼80				
	52	▽86			▽90				
	78								
	104						▽76		
尿酸窒素	26						▽89	▼85	
	52								
	78						▼78		
	104		▽80	▼80					

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。

抜き

検査項目	時期 (週)	投 与 群 (ppm)							
		雄				雌			
		400	2000	10000	20000	400	2000	10000	20000
クレアチニン	26						▼87	▽90	
	52		▼79	▼79	▼79		▽85		
	78			△119	△119	▽82	▼82	▽88	
	104		▼81						
総蛋白	26								
	52				▽97				
	78								
	104		▼95						
アルブミン	26								
	52								
	78	△104			▲105				
	104								
A/G比	26								
	52								
	78								
	104	△110			▲114				▲119
ナトリウム	26	▲102	▲104	▲103		△101			
	52		△101	▲101		▲102	▲102	▲102	▲101
	78	△101	▲102	▲102	△101				
	104		▲103	△102	△102				▲102
カリウム	26				▲112				
	52				▲106		▲110		
	78								
	104				△106				
クロール	26			▲102		▽99	▽99	▼98	
	52			△102			△101	△101	▲101
	78	▲103	▲102	▲103		▽99		▼98	
	104	▲102	▲102	▲102	△101				△103
カルシウム	26					▼97			
	52								
	78	△103		▲104	▲104				
	104		▽96		▽97				△104
無機リン	26	▼83	▼80	▼86	▼89		▲135	▲133	
	52	▼82	▽86	▼80			▲137	▲124	
	78								
	104	▼82		▼76	▼82				

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ミアイ化学工業株式会社にある。

続き

検査項目	時期 (週)	投 与 群 (ppm)							
		雄				雌			
		400	2000	10000	20000	400	2000	10000	20000
GOT	26								
	52								
	78								
	104		▲191		▲157				
GPT	26								
	52								
	78								
	104		▲206	▲156	△156				
ALP	26								
	52			▽92	▼89				
	78								
	104								

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 (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

104週の検査で、雄動物のA/G比、ナトリウム、カリウム、塩素、GOTおよびGPTの増加、カルシウム、無機リンの統計学的に有意な減少が認められ、一方、雌動物ではA/G比、ナトリウム、塩素、カルシウムの増加が認められた。しかし、これらの変化は用量や投与期間との相関がほとんど認められず、さらに後述するように、肝臓、腎臓等のこれら変化と関連すると考えられる臓器において被験物質の影響がなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。

尿検査；投与開始後26、52、78および104週時に各群雄雌各9~10匹から24時間尿を採取し、次の検査を行った。

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

次表に対照群と比べて統計学的に有意な差が認められた測定値およびその対照群に対する変動を示す。

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。

尿検査

検査項目	時期 (週)	投与群 (ppm)							
		雄				雌			
		400	2000	10000	20000	400	2000	10000	20000
尿量	26								▲133
	52				△117	▽80			
	78	▽88							
	104			▽75	▼67				
比重	26			▽99	▼98			▼98	▼98
	52				▼99	△101			
	78	△101							
	104								

表中数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の数値

△▽ : 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

10000 および 20000 ppm 投与群の雌雄で比重の低下、20000 ppm 投与群の雌雄で尿量の増加が認められた。これらの変化は生化学検査結果やおよび尿沈渣の結果から、腎臓に対する障害を反映するものとは考えられなかった。その他有意差の認められた数値は、用量や投与期間との相関性が見られない変化であった。

眼科学的検査：投与直前においては対照群および 20000 ppm 投与群の全動物を、また、投与開始後 104 週時においては両群の全生存動物を対象として、ハロゲン検眼鏡を用いて角膜、結膜、強膜および虹彩を検査した。更に、投与開始後 104 週時には両群の雌雄各 10 匹を対象として、ミドリリンPで散瞳させ、眼底カメラによる眼底検査を行った。

投与開始時の検査では、対照群および 20000 ppm 投与群の雌雄ともに異常は認められなかった。投与期間終了時の検査では、対照群の雄および 20000 ppm 投与群の雌の各 1 例に外傷による角膜の異常が認められた。また 20000 ppm 投与群の雌の各 2 例に前眼房腫脹、1 例に血管拡張が認められたが、いずれも自然発生的な変化で被験物質投与に起因する変化ではなかった。

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。

剖 検；投与開始後 26、52 および 78 週時においては各群雌雄 9～10 匹を、また、投与開始後 104 週時においては全ての生存動物を対象として、放血屠殺して病理解剖を行い、臓器・組織の肉眼的変化を記録した。死亡動物および切迫屠殺動物についてはその都度、同様に解剖を行った。

投与開始後 104 週時の計画屠殺動物においては、20000 ppm 投与群の雌雄で下垂体の結節の発生数が増加し、また、2000、10000 および 20000 ppm 投与群の雄で下垂体の肥大の発生数が減少した。病理組織学的検査結果では、雌の下垂体に血管拡張の発生数の増加が認められたが、下垂体の過形成あるいは腫瘍の発生数に増加は認められなかった。

臓器重量；投与開始後 26、52、78 および 104 週時の計画屠殺動物から次の臓器を摘出して重量を測定するとともに、剖検時の体重に対する体重比も算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣および卵巣

次表に臓器重量につき、対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目およびその対照群に対する変動を示す。

臓器重量

検査項目		投 与 群 (ppm)							
		雄				雌			
		400	2000	10000	20000	400	2000	10000	20000
投与開始後26週									
心臓	体重比	▽95	▼95		▼95				
肝臓	体重比								▲104
腎臓	実重量	▲109	△107		▲109				△106
	体重比	▲106	△105	▲107	▲109				▲109
副腎	体重比							△107	▲110
投与開始後52週									
腎臓	体重比				△106				
副腎	実重量					△107		▲116	
	体重比					△109		▲122	▲113

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。

表き

検査項目		投 与 群 (ppm)							
		雄				雌			
		400	2000	10000	20000	400	2000	10000	20000
投与開始後78週									
体 重							▲111		
脳	体重比						▽91		
心臓	実重量						▲108	△105	
肝臓	実重量						△109	△108	
腎臓	実重量					△105	▲110	▲107	▲107
脾臓	実重量						△114		
	体重比	▽80							
投与開始後104週									
体 重			▽99		▼97				
脳	体重比		△102		△103				
肝臓	実重量				▽92				
精巣	体重比				△120				

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

被験物質投与によると考えられる変化は、雄では投与開始後52週時における20000 ppm 投与群の腎臓重量体重比の高値、また、雌では投与開始後26週時における10000および20000 ppm 投与群の副腎重量体重比の高値、20000 ppm 投与群の腎臓実重量およびその体重比の高値ならびに肝臓重量体重比の高値であった。その他に認められた変化は低体重に起因する二次的変化と考えられた。

病理組織学的検査：投与開始後52および104週時の計画屠殺動物、ならびに死亡/切迫屠殺動物を検査対象とした。次の臓器・組織を摘出して、10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。常法によりパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色した標本を鏡検した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、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）、胸骨および大腿骨（骨髓を含む）、唾液腺、膵臓、前立腺、精囊、子宮および生殖器付属器、乳

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。

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、大動脈、ならびに肉眼的異常部位

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。

担腫瘍動物数

性	雄					雌					
	0	400	2000	10000	20000	0	400	2000	10000	20000	
投与群 (ppm)	0	400	2000	10000	20000	0	400	2000	10000	20000	
検査動物数*	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	
腫瘍数	良性	98	112	95	104	103	55	42	50	67	67
	悪性	20	22	16	14	10	19	21	23	15	13
	総数	118	134	111	118	113	74	63	73	82	80
担腫瘍動物数	50	50	49	49	50	43	40	44	45	44	

*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。

また、各群で認められた全て腫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

腫瘍性病変に関する全動物の集計における 400 ppm 群雌で下垂体腺腫、腺癌ならびに 10000 ppm 雌の甲状腺で C 細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたが、用量相関性がなく偶発的な所見と考えられた。従って、腫瘍の種類および発生頻度はいずれも対照群と差がなく、被験物質投与の影響は認められなかった。

非腫瘍性病変

各群における投与開始後 52 週、投与開始後 104 週および全動物についての主な非腫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。

被験物質投与関連する所見として、投与開始後 52 週時における中間屠殺動物では、20000 ppm 投与群の雌雄で前胃に扁平上皮過形成および角化亢進の発生数にやや増加する傾向が認められた。最終屠殺動物では、前胃に扁平上皮過形成、雌で基底細胞の増生の発生数の増加が認められた。胃におけるその他の変化として、20000 ppm 投与群の雌雄での胃腺で、異所性組織の発生数の増加が認められた。その他の組織においては、10000 および 20000 ppm 投与群の雌の甲状腺で濾胞拡張および C 細胞腺腫の発生数が増加した。しかし、これらの変化は老齢のラットで一般的に認められる変化であり (Boorman, G.A. et al., 1990, Boorman, G.A. et al., 1995)、被験物質投与による変化とは考えられなかった。

全動物についても、20000 ppm 投与群の雌雄で胃腺に異所性組織、10000 ppm 以上雌雄の前胃角化亢進、20000 ppm 雄で扁平上皮過形成ならびに同群雌で基底細胞増

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。

生の発生数に増加が認められ、本被験物質投与の影響と考えられた。

以上の結果から、本被験物質の 104 週間飼料混入投与による慢性毒性・発がん性試験における影響として、投与開始 52 週時の中間屠殺動物の 20000 ppm 投与群雌雄で、前胃に扁平上皮の過形成および角化亢進、最終屠殺動物の 20000 ppm 投与群雌雄で異所性組織、同群雄に角化亢進および扁平上皮過形成ならびに同群雌に基底細胞の増生発生頻度が増加し、胃における病理組織学的変化が特徴的であった。これらの病変を全動物についてみると、10000 ppm 以上の雌雄で角化亢進が見られ、他の所見については 104 週と同傾向であった。

従って、本試験における被験物質の無毒性量は雌雄とも 2000 ppm (雄 : 93.9 mg/kg/day、雌 : 114 mg/kg/day) であると判断された。被験物質には催腫瘍性はないと判断された。

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 [投与開始後 52 週時の屠殺動物] (1)

臓器名および所見		雄					雌				
		0 ppm	400	2000	10000	20000	0 ppm	400	2000	10000	20000
(検査動物数)		(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
心臓	線維化	2	0	2	1	1	0	0	0	0	0
骨髄	肉芽腫	0	0	1	0	0	4	7	7	8	5
脾臓	色素沈着	10	10	10	10	10	10	10	9	10	10
	造血亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
リンパ節	色素沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	1	3
	リンパ細胞過形成	10	5	8	8	7	0	0	0	0	0
胸腺	萎縮	10	10	10	10	10	10	10	9	10	10
	管細胞過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
気管	肺腔拡張	2	2	3	2	4	0	0	1	0	0
胃	線維化	10	7	7	7	10	8	7	9	9	7
	角化亢進	1	3	2	3	5	1	3	2	4	8
	扁平上皮細胞過形成	1	0	0	2	3	1	0	2	1	4
回腸	リンパ細胞過形成	4	2	2	4	4	0	0	0	0	0
結腸	リンパ細胞過形成	4	6	8	4	6	0	0	0	0	0
肝臓	脂肪化	1	0	0	2	2	1	0	0	0	0
	小葉周辺性脂肪変性	3	1	6	2	2	0	0	0	0	0
	マクロファージ集積	1	2	3	5	8	0	0	0	0	0
	肉芽腫	3	6	3	7	4	7	10	9	10	10
	胆汁淤積	0	1	0	0	0	6	5	4	4	3
	リンパ球浸潤	6	0	8	4	6	0	0	0	0	1
	胆管増生	10	10	10	10	10	3	2	1	3	2
膵臓	萎縮	1	0	4	0	3	2	0	1	2	2
外分泌腺	空胞化	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
泌尿器	血管増生	0	0	4	0	1	0	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 [投与開始後 52 週時の屠殺動物] (2)

臓器名および所見	雄					雌				
	0 ppm	400	2000	10000	20000	0 ppm	400	2000	10000	20000
(検査動物数)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
腎臓	糸球体硬化症	10	10	10	10	9	0	0	0	0
	腎盂	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	尿管管好塩基性変化	5	6	9	8	7	4	0	0	1
	石灰沈着	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	色素沈着	10	10	10	10	10	10	10	9	9
	硝子体	10	10	10	10	10	0	0	0	0
	硝子体沈着	10	9	8	10	10	1	0	0	1
	蛋白質柱	4	10	10	9	1	1	1	0	1
	尿管管腔拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ球浸潤	0	1	1	2	0	0	1	0	0
	線維化	0	0	0	1	1	0	0	0	0
精巣	萎縮	1	0	2	0	1	-	-	-	-
前立腺	細胞浸潤	3	3	4	2	8	-	-	-	-
子宮	水腫	-	-	-	-	-	3	1	3	0
下垂体	血管拡張	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	萎縮	0	0	2	0	0	0	3	1	3
	細胞変性	2	0	2	0	0	2	0	0	2
	色素沈着	0	1	0	0	0	0	0	0	2
	前葉過形成	0	0	1	0	1	0	0	1	1
甲状腺	細胞拡張	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	C細胞過形成	0	1	0	0	1	0	0	0	0
副腎	血管拡張	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	空胞化	8	10	10	10	10	0	0	0	0
ラ氏島	ラ氏島過形成	0	0	1	0	1	0	0	0	0
脳	硝子体	0	0	0	0	0	0	2	0	0
骨	骨硬化症	0	0	0	0	0	0	0	2	0

(): 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 [投与開始後 104 週時の屠殺動物] (1)

臓器名および所見		雄					雌				
		0 ppm	400	2000	10000	20000	0 ppm	400	2000	10000	20000
(検査動物数)		(38)	(36)	(37)	(37)	(43)	(29)	(42)	(36)	(38)	(36)
骨髄	マクロファージ集積	5	6	8	12	9	0	0	0	0	0
	造血亢進	8	7	8	9	3	3	6	10	5	6
脾臓	色素沈着	35	33	33	34	42	27	40	33	36	33
	細胞蓄積	0	0	2	0	0	6	5	8	2	5
	リンパ濾胞過形成	7	4	3	2	0	0	0	0	0	0
	造血亢進	3	0	0	2	0	5	6	4	7	8
リンパ節	色素沈着	12	7	6	4	2	8	7	8	13	10
	肉芽巣	11	10	9	6	2	17	27	24	28	29
	リンパ濾胞過形成	26	28	29	16	14	18	22	12	25	20
	形質細胞増加	30	34	31	27	35	16	19	16	31	23
腺臓	萎縮	38	34(34)	37	37	42	29	42	36	38	36
	管腔過形成	33	32(34)	34	26	27	16	23	16	15	21
胃	胃粘膜拡張	14	9	9	7	1	0	1	0	0	0
	基底細胞過形成	0	0	0	0	2	0	0	1	1	11
	異所性組織	1	2	0	0	9	0	0	0	0	6
	線維化	36	36	36	35	42	27	36	36	38	33
	角化亢進	19	15	14	9	27	0	0	0	0	0
	粘膜上皮細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮細胞過形成	2	5	2	3	14	1	4	3	0	0
肝臓	色素沈着	1	0	1	0	0	4	2	1	1	4
	脂肪化	6	8	6	9	6	9	18	10	8	5
	小葉中心性脂肪変性	12	14	12	14	17	1	0	0	0	1
	小葉周辺性脂肪変性	10	4	4	6	5	5	11	6	10	10
	海綿状変性	5	1	0	5	1	0	0	0	0	1
	マクロファージ集積	35	35	37	35	39	20	28	21	24	28
	肉芽巣	31	30	26	23	28	20	31	24	22	27
	リンパ球浸潤	27	31	22	20	23	4	3	1	2	5
	胆管増生	35	36	34	35	43	15	24	19	15	16
	賦外造血	0	0	2	1	0	2	1	8	5	3
	細胞増殖場	17	14	13	10	16	12	23	21	24	11

(): 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ミア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 [投与開始後 104 週時の屠殺動物] (2)

臓器名および所見	雄					雌					
	0 ppm	400	2000	10000	20000	0 ppm	400	2000	10000	20000	
(検査動物数)	(38)	(36)	(37)	(37)	(43)	(29)	(42)	(36)	(38)	(36)	
肺臓 外分泌腺	萎縮	8	14	6	13	10	3	1	1	4	5
	空胞化	19	12	7	6	11	2	1	0	0	0
	濾管増生	13	10	6	12	15	3	0	0	1	3
肝臓	リンパ濾胞過形成	12	12	17	7	10	9	18	6	7	10
脾臓	リンパ濾胞過形成	11	13	12	10	11	6	7	5	3	5
腎臓	糸球体硬化症	35	33	35	33	38	9	17	12	14	16
	楔形	20	10	11	11	17	8	7	6	6	5
	尿細管好塩基性変化	37	34	36	34	43	22	29	31	30	29
	慢性腎症	31	31	34	26	23	6	7	6	6	5
	石灰沈着	2	3	0	0	3	24	33	27	30	27
	色素沈着	36	34	35	32	42	29	39	34	37	34
	剛子筋変化	28	25	26	26	15	2	9	6	9	8
	蛋白質柱	37	34	36	34	43	27	39	36	35	36
	尿細管腔拡張	13	12	11	7	1	7	6	5	6	5
	リンパ球浸潤	35	32	29	26	28	10	16	14	15	8
	線維化	33	29	35	29	30	27	34	24	27	22
	尿細管上皮過形成	8	6	5	3	4	0	0	0	0	0
乳腺	萎縮	0	1	3	7	3	0	0	0	0	0
	色素沈着	13	16	22	20	20	0	0	0	0	0
	腺房拡張	5	4	0	1	0	1	1	0	0	1
	囊腫状過形成	5	3	4	0	4	7	9	10	7	13
精巣	萎縮	33	34	37	37	43	--	--	--	--	--
	結節性筋膜炎	5	4	0	2	1	--	--	--	--	--
	間質細胞過形成	8	10	6	12	2	--	--	--	--	--
前立腺	細胞浸潤	18	27	11	16	26	--	--	--	--	--
	過形成	14	14	14	11	18	--	--	--	--	--
精囊	内腔コロイド減少	23	25	29	22	31	--	--	--	--	--
尿道	円柱状上皮	--	--	--	--	--	4	5	2	5	12
下巻体	血管拡張	14	14	13	10	13	8	20	10	20	15
	萎縮	6	4	1	2	1	12	11	10	11	11
	細胞変性	2	3	5	7	6	1	6	3	1	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 [投与開始後 104 週時の屠殺動物] (3)

臓器名および所見	雄					雌					
	0 ppm	400	2000	10000	20000	0 ppm	400	2000	10000	20000	
(検査動物数)	(38)	(36)	(37)	(37)	(43)	(29)	(42)	(36)	(38)	(36)	
下 血 体	色素沈着	6	7	3	8	3	15	17	21	23	22
	血管拡張	14	14	13	10	13	8	20	10	20	15
	表肥	6	4	1	2	1	12	11	10	11	11
	細胞空性	2	3	5	7	6	1	6	3	1	0
	色素沈着	6	7	3	8	3	15	17	21	23	22
	前葉過形成	6	10	14	5	8	6	6	8	8	5
甲 状 腺	線粒体	0	0	1	2 (36)	1	0	0	4	5	6
	C細胞過形成	19	14	18	15 (36)	21	14	21	22	28	29
上 皮 小 体	過形成	0	3	0	1 (36)	0	3	4	9	6	7
副 腎	血管拡張	1	2	1	3	4	9	19	10	12	6
	色素沈着	1	3	0	0	0	16	24	24	18	20
	空胞化	21	12	12	17	8	17	20	14	13	15
ラ 氏 島	ラ氏島過形成	7	2	5	3	5	0	0	4	1	0
卵	卵黄形	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	卵子体	16	17	13	16	20	25	33	24	31	33
腎 髓	卵子体	0	0	0	0	0	2	3	4	10	5
骨	骨硬化症	0	0	0	0	2	4	12	13	14	9

() : 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。

ハ) 主な非腫瘍性病変の発生頻度 [途中死亡および切迫屠殺動物] (1)

臓器名および所見	雄					雌					
	0 ppm	400	2000	10000	20000	0 ppm	400	2000	10000	20000	
(検査動物数)	(12)	(14)	(13)	(13)	(7)	(21)	(8)	(15)	(12)	(14)	
心臓	線維化	5	9	7	5	4	12	1	4	8	3
骨髄	赤血球造血低下	3	5	3	5	2	0	0	0	0	
	造血亢進	3	3	5	5	1	15	5	5	9	
脾臓	色素沈着	9	11	7 (12)	8	3	15	7	12	7 (11)	13
	細胞萎縮	4	5	2 (12)	3	2	11	4	3	7 (11)	5
	造血亢進	1	3	6 (12)	4	3	8	2	3	2 (11)	5
リンパ節	色素沈着	2	8	5	3	0	4	3	5	4	2
	肉芽腫	0	1	0	0	0	14	3	7	5	9
	リンパ球過形成	3	6	7	5	3	11	1	7	4	6
胸腺	形質細胞増加	6	6	8	9	5	9	3	8	5	8
	萎縮	9 (9)	14	13	13	7	20	7	14	11	13
胃	管細胞過形成	4 (9)	6	3	7	1	6	0	2	0	3
	浮腫	2 (11)	2	4	0	1	5	1	4	5 (11)	5
	腹痛	3 (11)	3	4	1	0	7	2	2	3 (11)	5
	線維化	11 (11)	13	12	12	5	20	8	14	11 (11)	11
	角化亢進	5 (11)	10	4	5	4	0	0	0	0 (11)	0
	基底細胞過形成	0	0	0	0	0	0	1	0	0	3
	扁平上皮細胞過形成	1 (11)	3	3	1	3	1	3	3	1 (11)	1
膵臓	萎縮	0 (11)	5	1	5	3	2	1	0	2 (11)	0
	空嚢化	3 (11)	8	2	3	3	0	0	2	0 (11)	0
回腸	リンパ球過形成	4 (11)	3	4	3	2	1 (20)	0 (7)	3 (14)	4 (10)	5
結腸	リンパ球過形成	3 (11)	6	4	6	3	2	3	2 (14)	3	4
肝臓	出血	0	3	1	0	0	0	3	0	0	0
	脂肪化	5	4	2	2	3	4	1	4	3	2
	マクロファージ集積	5	8	5	7	3	6	2	6	6	5
	肉芽腫	3	4	2	2	1	9	3	2	4	7
	胆管増生	9	14	11	10	6	4	3	7	3	5
	冠外血管	0	2	2	1	0	6	3	4	2	2
腎臓	糸球体硬化症	8 (11)	8	6 (12)	4	4	1	1	1	3 (11)	4
	原細管好塩基性変化	9 (11)	11	7 (12)	11	6	14	2	6	5 (11)	6
	慢性腎症	5 (11)	4	2 (12)	0	0	1	0	1	2 (11)	0
	石灰沈着	1 (11)	0	0 (12)	1	1	17	7	11	7 (11)	11
	色素沈着	9 (11)	12	8 (12)	9	4	14	3	11	10 (11)	12

(): 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 [途中死亡および切迫屠殺動物] (2)

臓器名および所見	雄					雌					
	0 ppm	400	2000	10000	20000	0 ppm	400	2000	10000	20000	
(検査動物数)	(12)	(14)	(13)	(13)	(7)	(21)	(8)	(15)	(12)	(14)	
腎臓	蛋白円柱	11(11)	13	9(12)	12	6	14	6	9	7(11)	11
	尿管管腔拡張	4(11)	1	2(12)	0	1	6	1	5	5(11)	4
	リンパ球浸潤	4(11)	5	2(12)	1	0	2	1	1	1(11)	4
	線維化	6(11)	6	3(12)	1	1	4	2	5	5(11)	5
膀胱	拡張	0	3	2	3	2	0	3	1	4	1
乳腺	色素沈着	7	4(9)	5(12)	7(12)	4	0	0	0	0	0
	腺腔拡張	4	1(9)	0(12)	0(12)	0	3	0	1	0	1
	囊腔状過形成	0	0(9)	3(12)	1(12)	0	7	2	6	7	3
精巣	睪管	7	7	4	7	3	-	-	-	-	-
	間質細胞過形成	6	9	6	5	5	-	-	-	-	-
前立腺	組織浸潤	5	8	2	5	3	-	-	-	-	-
精囊	内腔コロイド減少	5	9	5	8	4	-	-	-	-	-
睪	円柱線上皮	-	-	-	-	-	5	3	2	1	4
下垂体	血管拡張	4	3	3	3	1	4	3	5	8	9
	嚢胞	1	1	4	2	0	4	3	5	1	4
	色素沈着	3	2	0	1	0	9	3	5	7	8
甲状腺	C細胞過形成	3	1	2	0	1	6	0(7)	3(14)	6(10)	12
副腎	色素沈着	0	0	0	0	0	5	2	3	5(11)	6
	空胞化	9	9	7	8	2	15	5	8	6(11)	8
肺	閉鎖体	6	5	3	4	2	10	6	6	6	6
	肺萎縮	0	1	0	0	0	3	2	3	4	3
骨	骨硬化症	1	0	1	2	0	5	2	4	3	6

(): 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) 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 (60)	400 (60)	2000 (60)	10000 (60)	20000 (60)	0 ppm (60)	400 (60)	2000 (61)	10000 (60)	20000 (60)
心臓	心筋傷害	15	12	16	12	16	0	0	0	0	0
	繊維化	37	34	40	32	38	35	30	34	42	32
骨髄	マクロファージ集積	5	6	8	12	9	0	0	0	0	0
	赤血球造血低下	3	5	3	5	2	0	0	0	0	0
	造血亢進	11	10	13	14	▽4	18	11	15	10	15
	肉芽腫	0	0	1	0	0	4	7	7	8	5
脾臓	色素沈着	54	54	50(59)	52	55	52	57	54	53(59)	56
	濾胞萎縮	4	5	4(59)	3	2	17	9	11	9(59)	10
	造血亢進	4	3	6(59)	6	3	13	8	7	10(59)	13
	リンパ濾胞過形成	7	4	3	2	▼0	0	0	0	0	0
リンパ節	色素沈着	14	15	11	7	▼2	13	10	13	18	15
	肉芽腫	11	11	9	6	▼2	31	30	31	33	38
	リンパ濾胞過形成	39	39	44	29	▽24	29	23	▽19	29	26
	形質細胞増加	36	40	39	36	40	25	22	24	△36	31
胸腺	萎縮	57(57)	58(58)	60	60	59	39	59	59	59	59
	管状細胞過形成	37(57)	39(58)	37	33	▽28	22	23	18	15	24
気管	炎症拡張	2	2	3	2	4	0	0	1	0	0
胃	基底膜拡張	14(59)	9	9	7	▼1	0	1	0	0(59)	0
	基底細胞過形成	0(59)	0	0	0	2	0	1	1	1(59)	▲14
	異所性組織	1(59)	2	0	0	▲9	0	0	0	0(59)	△6
	浮腫	2(59)	2	4	0	1	5	1	4	3(59)	5
	壊瘍	3(59)	3	4	1	0	7	2	2	3(59)	5
	繊維化	57(59)	56	55	54	57	55	51	59	58(59)	51
	角化亢進	25(59)	29	20	17	△36	1	3	2	4(59)	△8
	粘膜上皮細胞過形成	1(59)	0	0	0	0	0	0	0	0(59)	0
	扁平上皮細胞過形成	4(59)	8	5	6	▲20	3	7	8	2(59)	5
肝臓	色素沈着	1	0	1	0	0	4	2	1	1	4
	虚脱	0	3	1	0	0	0	3	0	0	0
	脂肪化	12	12	8	13	11	14	19	14	11	7
	小葉中心性脂肪変性	12	14	12	14	17	1	0	0	0	1
	小葉周辺性脂肪変性	13	5	10	8	7	5	11	6	10	10
	濾網状変性	5	1	▽0	5	1	0	0	0	0	1
	マクロファージ集積	41	45	45	47	△50	26	30	27	30	33
	肉芽腫	37	40	31	32	33	36	44	35	36	44
細胞浸潤	0	1	0	0	0	6	5	4	4	3	

△▽: 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。

ニ) 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	雄					雌					
	0 ppm	400	2000	10000	20000	0 ppm	400	2000	10000	20000	
(検査動物数)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(61)	(60)	(60)	
肝臓	リンパ球浸潤	33	31	30	24	29	4	3	1	2	6
	胆管増生	54	△60	55	55	59	22	29	27	21	23
	冠外血管	0	2	4	2	0	8	4	12	7	5
	細胞増殖巣	17	14	13	10	16	12	△23	△21	△24	11
臓外分泌腺	唾液腺	9(59)	△19	11	△18	16	7	2	2	8(59)	7
	乳腺化	22(59)	20	▽11	▽9	14	2	1	2	0(59)	0
	導管増生	13(59)	10	10	12	16	3	0	0	1(59)	3
膵臓	リンパ球浸潤形成	20(59)	17	23	14	16	10(59)	18(59)	9(60)	11(58)	15
精巣	リンパ球浸潤形成	18(59)	25	24	20	20	8	10	7(60)	6	9
腎臓	糸球体硬化症	53(59)	51	51(59)	47	51	10	18	13	17(59)	△20
	梗塞	20(59)	▽10	▽11(59)	▽12	17	8	7	6	6(59)	5
	糸球体好塩基性変化	51(59)	51	52(59)	53	56	40	31	37	35(59)	36
	慢性腎炎	36(59)	35	36(59)	▽26	▽23	7	7	7	8(59)	5
	石灰沈着	4(59)	3	1(59)	1	4	41	40	38	37(59)	38
	色素沈着	53(59)	56	53(59)	51	56	53	52	54	56(59)	56
	硝子体	10	10	10	10	10	0	0	0	0	0
	硝子体沈着	38(59)	34	34(59)	36	▽25	3	△9	6	△9(59)	△9
	蛋白円柱	52(59)	57	55(59)	55	50	42	46	45	43(59)	47
	尿細管腔拡張	17(59)	13	13(59)	▽7	▽2	13	7	10	12(59)	9
	リンパ球浸潤	39(59)	38	32(59)	▽29	▽28	12	18	15	16(59)	12
	線維化	39(59)	35	38(59)	▽31	▽32	31	36	29	32(59)	27
	尿細管上皮過形成	8(59)	6	5(59)	3	4	0	0	0	0(59)	0
膀胱	拡張	0	3	2	3	2	0	3	1	4	1
乳腺	萎縮	0	1	3	▲7	3	0	0	0	0	0
	色素沈着	20	20(55)	27(59)	27(59)	24	0	0	0	0	0
	腺腔拡張	9	5(55)	▽0(59)	▽1(59)	▽0	4	1	1	0	2
	線維状過形成	5	3(55)	7(59)	1(59)	4	14	11	16	14	16
精巣	萎縮	41	41	43	44	47	-	-	-	-	-
	結節性動脈炎	5	4	▽0	2	1	-	-	-	-	-
	間質細胞過形成	14	19	12	17	7	-	-	-	-	-
前立腺	細胞浸潤	26	△38	17	23	△37	-	-	-	-	-
	過形成	14	14	14	11	18	-	-	-	-	-
精嚢	内腔コロイド減少	28	34	34	30	35	-	-	-	-	-
子宮	水腫	-	-	-	-	-	3	1	3	0	3
膈	円柱状上皮	-	-	-	-	-	9	8	4	6	16
下垂体	血管拡張	18	17	17	13	14	12	△23	15	▲28	△25
	萎縮	7	5	7	4	▽1	16	17	16	15	15

△▽: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。

二) 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	10000	20000	0 ppm	400	2000	10000	20000	
(検査動物数)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(61)	(60)	(60)	
下咽体	線粒体変性	4	3	7	7	6	3	6	3	3	1
	色素沈着	9	10	3	9	3	24	20	26	30	32
	前葉過形成	6	10	△15	5	9	6	6	9	9	6
甲状腺	濾胞拡張	0	1	1	2(59)	1	0	0	4	△5	△6
	C 転移過形成	22	16	20	15(59)	23	20	21(59)	25(60)	▲34 (58)	▲41
上皮小体	過形成	0	3	0	1(59)	0	3	4	9	6	7
副腎	血管拡張	1	2	2	3	4	9	△19	10	12(59)	6
	色素沈着	1	3	0	0	0	21	26	27	23(59)	26
	空胞化	38	31	▽29	35	▼20	32	25	▽22	▽19 (59)	23
ラ氏島	ラ氏島過形成	7	2	6	3	6	0	0	4	1	0
肝	顆粒形	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	硝子体	22	22	16	20	22	35	40	30	37	39
	顆粒拡張	0	1	0	0	0	3	2	3	4	3
腎臓	硝子体	0	0	0	0	0	2	3	4	△10	5
骨	骨硬化症	1	0	1	2	2	9	14	17	△19	15

△▽: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。

ホ) 腫瘍性病変の発生頻度 [投与開始後 104 週時の屠殺動物] (1)

臓器名および所見	雄					雌				
	0 ppm	400	2000	10000	20000	0 ppm	400	2000	10000	20000
(検査動物数)	(38)	(36)	(37)	(37)	(43)	(29)	(42)	(36)	(38)	(36)
心臓	神経精腫	0	0	0	1	0	0	0	0	1
脾臓	血管内皮腫	0	2	1	0	0	0	0	0	0
	単核球性白血球 #	2	4	3	2	3	5	5	8	3
リンパ節	悪性リンパ腫 #	0	0	0	1	0	0	1	0	0
胸腺	胸腺腫	0	0 (34)	1	0	0	0	0	0	0
肺	肺泡/細気管支上皮癌腫	2	1	2	0	3	0	0	0	0
	肺泡/細気管支上皮癌 #	1	0	1	1	1	0	0	1	0
気管	乳頭癌	0	0	0	0	0	0	1	0	0
舌	扁平上皮乳頭癌	--(0)	--(0)	--(0)	--(0)	--(0)	--(0)	--(0)	--(0)	1 (1)
	扁平上皮乳頭癌	0	0	0	1	0	0	0	0	0
胃	扁平上皮乳頭癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	炭皮癌 #	0	0	0	0	0	0	0	0	1
脾臓	腺腫	2	5	2	1	3	0	0	1	0
	黄色棘細胞腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0
膵臓	平滑筋腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	癌肉腫 #	0	0	0	1	0	0	0	0	0
結腸	腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肝臓	肝細胞癌腫	1	2	0	0	0	0	1	3	1
	肝細胞癌 #	1	0	1	0	0	0	1	0	0
唾液腺	腺腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0
腎臓	脂肪腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎細胞癌 #	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 #	0	0	0	1	0	0	0	0	0
膀胱	乳頭癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	間質肉腫 #	0	0	0	0	0	0	0	1	0
乳腺	腺腫	0 (30)	0 (34)	0 (36)	0 (36)	1	0	0	0	1
	腺癌腫	0 (30)	0 (34)	2 (36)	1 (36)	1	6	6	7	5
	腺癌 #	0 (30)	0 (34)	0 (36)	0 (36)	0	1	0	0	0
精巣	間細胞腫	33	31	37	33	43	--	--	--	--
精巣上体	中皮癌 #	1 (2)	1 (2)	--(0)	--(0)	--(0)	--	--	--	--
前立腺	腺腫	5	9	4	3	6	--	--	--	--
包皮腺	腺腫	--(0)	--(0)	2 (2)	--(0)	--(0)	--	--	--	--
陰囊	中皮癌 #	0 (1)	1 (2)	--(0)	--(0)	--(0)	--	--	--	--
卵巣	卵巣癌-漿膜細胞腫	--	--	--	--	--	0	0	0	1

() : 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ミアイ化学工業株式会社にある。

ホ) 腫瘍性病変の発生頻度 [投与開始後 104 週時の屠殺動物] (2)

臓器名および所見	雄					雌					
	0 ppm	400	2000	10000	20000	0 ppm	400	2000	10000	20000	
(検査動物数)	(38)	(36)	(37)	(37)	(43)	(29)	(42)	(36)	(38)	(36)	
子宮	腺腫	-	-	-	-	-	0	1	0	1	0
	子宮内腔間質ポリープ	-	-	-	-	-	6	6	5	6	9
	線維腫	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	平滑筋腫	-	-	-	-	-	0	0	1	2	0
	腺癌 #	-	-	-	-	-	0	2	1	0	0
精	扁平上皮乳頭腫	-	-	-	-	0	0	1	0	0	
陰核腺	腺腫	-	-	-	-	-	-(0)	-(0)	1(2)	1(1)	-(0)
	腺癌 #	-	-	-	-	-	-(0)	-(0)	1(2)	0(1)	-(0)
下垂体	腺腫	12(37)	17	11	15	15	17	15	15	20	24
	中間部腺腫	0(37)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腺癌 #	1(37)	2	1	0	0	0	3	2	2	1
甲状腺	C 細胞腺腫	4	7	3	3(36)	6	1	2	4	8	3
	濾胞細胞腺腫	1	3	0	0(36)	1	0	1	0	0	0
	濾胞細胞癌 #	0	0	1	0(36)	1	0	0	0	1	0
上皮小体	腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
副腎	腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	神経節神経腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	褐色細胞腫	1	3	2	3	0	0	0	0	3	2
	悪性褐色細胞腫 #	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ラ氏島	島細胞腺腫	13	15	11	13	14	3	1	0	2	6
脾	顆粒細胞腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚	角化棘細胞腫	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	乳頭腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫	1	0	0	3	0	0	0	0	2	2
	皮膚線維腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	線維腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	表皮嚢腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	基底細胞癌 #	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
皮下	基底上皮腫	1(7)	0(1)	0(5)	0(5)	-(0)	-(0)	0(1)	0(3)	-(0)	0(1)
	表皮嚢腫	0(7)	1(1)	1(5)	2(5)	-(0)	-(0)	0(1)	1(3)	-(0)	0(1)
	角化棘細胞腫	0(7)	0(1)	0(5)	1(5)	-(0)	-(0)	0(1)	0(3)	-(0)	0(1)
	線維腫	4(7)	0(1)	2(5)	2(5)	-(0)	-(0)	0(1)	1(3)	-(0)	1(1)
	神経鞘腫	0(7)	0(1)	1(5)	0(5)	-(0)	-(0)	0(1)	0(3)	-(0)	0(1)
	脂肪腫	0(7)	0(1)	0(5)	0(5)	-(0)	-(0)	1(1)	0(3)	-(0)	0(1)
	線維肉腫 #	0(7)	0(1)	1(5)	0(5)	-(0)	-(0)	0(1)	1(3)	-(0)	0(1)
	平滑筋肉腫 #	1(7)	0(1)	0(5)	0(5)	-(0)	-(0)	0(1)	0(3)	-(0)	0(1)
	悪性線維性組織肉腫 #	1(7)	0(1)	0(5)	0(5)	-(0)	-(0)	0(1)	0(3)	-(0)	0(1)
	骨肉腫 #	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

(): 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ミアイ化学工業株式会社にある。

へ) 腫瘍性病変の発生頻度 [投与開始後 52 週時の屠殺動物]

臓器名および所見		雄					雌				
		0 ppm	400	2000	10000	20000	0 ppm	400	2000	10000	20000
〈検査動物数〉		(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(9)	(10)	(10)	
肺	肺動脈/気管 支上皮腫瘍	0	0	1	1	1	0	0	0	0	
子宮	子宮内胎間質 ポリープ	-	-	-	-	-	0	0	1	0	
下垂体	腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
副腎	褐色細胞腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	

() : 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。

ト) 腫瘍性病変の発生頻度 [途中死亡および切迫屠殺動物] (1)

臓器名および所見	雄					雌				
	0 ppm	400	2000	10000	20000	0 ppm	400	2000	10000	20000
(検査動物数)	(12)	(14)	(13)	(13)	(7)	(21)	(8)	(15)	(12)	(14)
骨髄	組織肉腫#	0	2	0	0	0	0	0	0	5
脾臓	血管内皮腫	1	0	0(12)	0	0	0	0	0(11)	0
	悪性リンパ腫#	0	0	0(12)	1	0	0	0	0(11)	0
	単核球性白血病#	3	1	1(12)	3	1	6	3	5(11)	5
リンパ節	悪性リンパ腫#	2	5	2	1	0	0	0	0	0
胸腺	悪性胸腺腫#	1(9)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃	表皮嚢腫	0	0	0	0	0	0	1	0(11)	0
脾臓外分泌腺	肉腫、NOS#	0(11)	0	0	0	1	0	0	0	0
十二指腸	平滑筋肉腫#	0(11)	0	1	0	0	0	0	0	0
肝臓	肝細胞癌腫	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	組織肉腫#	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	肝細胞癌#	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	悪性組織嚢腫#	0	0	0	0	0	0	0	1	0
乳腺	線維腺腫	0	0(9)	0	1(13)	1	1	0	4	1
	腺癌#	0	0(9)	0	0(13)	0	1	0	0	1
精巣	肉腫	7	8	4	6	3	-	-	-	-
精巣上体	中皮腫#	1(1)	1(1)	1(1)	0(1)	- (0)	-	-	-	-
前立腺	腺腫	1	0	0	1	0	-	-	-	-
包皮腺	皮脂腺腺腫	- (0)	0(1)	- (0)	1(1)	- (0)	-	-	-	-
卵巣	セルトリ細胞腫	-	-	-	-	1	0	0	0	0
子宮	腺腫	-	-	-	-	1	1	0	0	0
	子宮内膜間質ポリープ	-	-	-	-	4	0	2	1	1
	子宮内膜肉腫#	-	-	-	-	2	1	2	1	0
陰嚢	平滑筋肉腫#	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	肉腫、NOS#	-	-	-	-	0	1	0	0	0
陰核腺	腺腫	-	-	-	-	1(1)	- (0)	1(1)	- (0)	- (0)
下垂体	腺腫	7	5	5	3	0	10	2	4	6
	腺癌#	1	0	0	2	0	0	2	0	0
甲状腺	C細胞腺腫	0	1	2	0	0	0	1	0(10)	1
	濾胞細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腺癌#	1	0	0	0	0	0	0	0	0

(): 検査動物数

: 悪性腫瘍

次ページへ続く

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。

ト) 腫瘍性病変の発生頻度 [途中死亡および切迫屠殺動物] (2)

		雄					雌				
		0 ppm	400	2000	10000	20000	0 ppm	400	2000	10000	20000
(検査動物数)		(12)	(14)	(13)	(13)	(7)	(21)	(8)	(15)	(12)	(14)
副腎	褐色細胞腫	0	0	0	0	0	1	0	0	2 (11)	1
	悪性褐色細胞腫 #	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
ラ氏島	島細胞腫	1 (11)	1	0	2	2	0	0	0	0	0
膵	乏突起細胞腫 #	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	星細胞腫 #	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	悪性細胞腫 #	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
腎臓	乏突起細胞腫 #	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
皮膚	扁平上皮乳頭腫	0	0	0	1 (12)	0	0	0	0	0	0
	毛嚢上皮腫	0	0	0	1 (12)	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 #	0	0	1	0 (12)	0	1	0	0	0	0
皮下	線粒腫	0 (1)	0 (3)	1 (3)	2 (4)	0 (1)	-(0)	1 (2)	0 (1)	-(0)	-(0)
	神経鞘腫	0 (1)	0 (3)	0 (3)	0 (4)	1 (1)	-(0)	0 (2)	0 (1)	-(0)	-(0)
	扁平上皮癌 #	0 (1)	1 (3)	0 (3)	1 (4)	0 (1)	-(0)	0 (2)	0 (1)	-(0)	-(0)
	横紋肉腫 #	1 (1)	0 (3)	2 (3)	0 (4)	0 (1)	-(0)	0 (2)	1 (1)	-(0)	-(0)
筋肉	筋肉腫、NOS #	0	1 (13)	0	0	0	0	0	0	0	0
骨	悪性骨索腫 #	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	骨肉腫 #	1	0	0	0	0	0	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。

チ) 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	10000	20000	0 ppm	400	2000	10000	20000
(検査動物数)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)
骨髄	組織球肉腫 #	0	2	0	0	0	0	0	0	0
心臓	神経鞘腫	0	0	0	1	0	0	0	0	1
脾臓	血管内皮腫	1	2	1(59)	0	0	0	0	0(59)	0
	悪性リンパ腫 #	0	0	0(59)	1	0	0	0	0(59)	0
	単核球性白血病 #	2	4	3(59)	2	3	5	5	8	2(59)
リンパ節	悪性リンパ腫 #	2	5	2	2	0	1	0	0	0
肺臓	腺癌腫	0(57)	0(57)	1	0	0	0	0	0	0
	悪性胸腺腫 #	1(57)	0(57)	0	0	0	0	0	0	0
肺	肺動脈/肺気管支上皮癌腫	2	1	3	1	4	0	0	0	0
	肺動脈/肺気管支上皮癌腫 #	1	0	1	1	1	0	0	1	0
気管	乳頭腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0
舌	扁平上皮乳頭腫	- (0)	- (0)	- (0)	- (0)	- (0)	- (0)	- (0)	- (0)	1(1)
胃	扁平上皮乳頭腫	0	0	0	1	0	0	0	0(59)	0
	表皮癌腫	0	0	0	0	0	0	1	0	1
腺外分泌腺	腺腫	2(59)	5	2	1	3	0	0	0	1
	肉腫, NOS #	0(59)	0	0	0	1	0	0	0	0
十二指腸	平滑筋肉腫 #	0(59)	0	1	0	0	0	0	0	0
回腸	黄色癌腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	平滑筋腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	癌肉腫 #	0	0	0	1	0	0	0	0	0
盲腸	癌腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肝臓	肝細胞癌腫	2	2	0	0	0	1	3	2	0
	組織球肉腫 #	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	悪性組織球腫 #	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝細胞癌 #	1	0	1	0	0	1	1	0	0
唾液腺	腺腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0
腎	脂肪腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎細胞癌 #	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 #	0	0	0	1	0	0	0	0	0
膀胱	乳頭腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	間質性肉腫 #	0	0	0	0	0	0	0	1	0
乳腺	癌腫	0(52)	0(50)	0(54)	0(54)	1	0	0	1	0
	線維腺腫	0(52)	0(50)	2(54)	2(54)	2	7	6	7	5
	腺癌 #	0(52)	0(50)	0(54)	0(54)	0	2	0	0	1
精巣	間細胞腫	40	39	41	39	46				

() : 検査動物数

: 悪性

Fisher の確率検定 * : p < 0.05, ** : p < 0.01

次ページへ続く

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。

チ) 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	10000	20000	0 ppm	400	2000	10000	20000
(検査動物数)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)
猪巣上皮	中皮腺#	2(3)	2(4)	1(1)	0(1)	--(0)				
前立腺	腺腫	6	9	4	4	6				
包皮腺	腺腫	--(0)	0(1)	2(2)	1(1)	0(2)				
陰莖	中皮腺#	0(1)	1(2)	--(0)	--(0)	--(0)				
卵巢	ヒト相癌腫						1	0	0	0
	顆粒膜- 表膜癌腫						0	0	0	1
	腺腫						1	2	0	1
子宮	子宮内膜肉腫 #1-7						10	6	8	7
	腺癌腫						0	0	1	0
	平滑筋腫						0	0	1	2
	子宮内膜肉腫#						2	1	2	1
	腺癌#						0	2	1	0
膺	扁平上皮乳頭腫						0	0	1	0
	平滑筋肉腫#						1	0	0	0
	肉腫, NOS#						0	1	0	0
腺核腺	腺腫						1(1)	--(0)	2(3)	1(1)
	腺癌#						0(1)	--(0)	1(3)	0(1)
下咽頭	腺腫	19(59)	22	17	18	15	27	17*	19	24
	中間部腺腫	0(59)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腺癌#	2(59)	2	1	2	0	0	5*	2	3
甲状腺	C細胞腺腫	4	8	5	3(59)	6	1	2	5	8*(58)
	濾過細胞腺腫	1	3	0	0(59)	1	0	1	0	1(58)
	腺癌#	1	0	0	0(59)	0	0	0	0	0(58)
	濾過細胞癌#	0	0	1	0(59)	1	0	0	0	1(58)
上皮小体	腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1
副腎	腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0(59)
	神経節神経腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0(59)
副腎	褐色細胞腫	1	4	2	3	0	1	0	0	5(59)
	悪性褐色細胞腫#	1	1	0	0	0	0	0	1	0(59)
ラ氏島	島細胞腺腫	14(59)	16	11	15	16	3	1	0	2
脳	顆粒細胞腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	多突起神経膠腫#	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	星細胞腫#	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性膠膜腫#	0	0	0	0	0	1	0	0	1

(): 検査動物数 # : 悪性 空欄 : 該当なし Fisherの確率検定 * : p < 0.05, ** : p < 0.01

次ページへ続く

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。

チ) 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	10000	20000	0 ppm	400	2000	10000	20000
(検査動物数)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)
腎臓	多発性神経母腫 #	0	0	0	0	0	0	0	0	1
皮膚	毛根上皮腫	0	0	0	1(59)	0	0	0	0	0(59)
	角化棘細胞腫	0	0	0	1(59)	1	0	0	0	0(59)
	乳頭腫	0	0	0	0(59)	1	0	0	0	0(59)
	扁平上皮乳頭腫	1	0	0	4(59)	0	0	0	2	2(59)
	皮膚神経腫	0	0	1	1(59)	0	0	0	0	0(59)
	線維腫	0	0	0	1(59)	0	0	0	0	0(59)
	表皮嚢腫	0	0	0	0(59)	0	0	1	0	1(59)
	扁平上皮癌 #	0	0	1	0(59)	0	1	0	0	0(59)
	基底細胞癌 #	0	0	0	0(59)	0	0	1	0	0(59)
皮下	基底細胞腫	1(8)	0(4)	0(8)	0(9)	0(1)	0(3)	0(4)	-(0)	0(1)
	表皮嚢腫	0(8)	1(4)	1(8)	2(9)	0(1)	0(3)	1(4)	-(0)	0(1)
	角化棘細胞腫	0(8)	0(4)	0(8)	1(9)	0(1)	0(3)	0(4)	-(0)	0(1)
	線維腫	4(8)	0(4)	3(8)	4(9)	0(1)	1(3)	1(4)	-(0)	1(1)
	神経鞘腫	0(8)	0(4)	1(8)	0(9)	1(1)	0(3)	0(4)	-(0)	0(1)
	脂肪腫	0(8)	0(4)	0(8)	0(9)	0(1)	1(3)	0(4)	-(0)	0(1)
	扁平上皮癌 #	0(8)	1(4)	0(8)	1(9)	0(1)	0(3)	0(4)	-(0)	-(1)
	線維肉腫 #	1(8)	0(4)	3(8)	0(9)	0(1)	0(3)	1(4)	-(0)	0(1)
	組織球肉腫 #	1(8)	0(4)	0(8)	0(9)	0(1)	0(3)	0(4)	-(0)	0(1)
	悪性線維性組織球腫 #	1(8)	0(4)	0(8)	0(9)	0(1)	0(3)	0(4)	-(0)	0(1)
筋肉	腫瘍, NOS #	0	1(59)	0	0	0	0	0	0	0
骨	悪性骨髄腫 #	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	骨肉腫 #	1	0	0	0	0	0	0	0	1

() : 検査動物数 # : 悪性 空欄 : 該当なし Fisherの確率検定 **:p<0.05, *:p<0.01

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) イヌを用いた 52 週間経口投与による慢性毒性試験

(資料 A-19)

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、投与開始時週齢: 23~29 週齢、
投与開始時体重範囲: 雄 8.1~11.3 kg、雌 7.0~10.2 kg

投与期間: 52 週間 ()

投与方法: 被験物質を 20、200 および 1000 mg/kg/day の投与量でゼラチンカプセルに充填して、毎日 1 回、52 週間強制経口投与した。なお、対照群の動物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:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

投与期間中に死亡動物は認められなかった。

淡黄色便の発生頻度の上昇が用量相関性を伴って認められた (次表参照)。

一般状態観察

投与群 (mg/kg/day)		0	20	200	1000
淡黄色便の発生頻度* (単位: days/week)	雄	0.39	0.23	0.71	5.10
	雌	0.29	1.00	1.40	3.85

*: 申請者がデータをもとに算出した。

雄では 200 mg/kg/day 以上の、また、雌では 20 mg/kg/day 以上の投与群で淡黄色便の発生頻度が増加したが、糞便中の被験物質による色調の変化で毒性的な意義はないと判断された。そのほかには被験物質投与による変化は認められなかつ

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。

た。

体重変化；毎週1回全動物の体重を測定した。

1000 mg/kg/day 投与群の雄1例に一時的な体重減少が認められたが、被験物質投与による影響とは考えられなかった。いずれの投与群におけるその他の動物の体重推移には異常は認められなかった。

摂餌量；毎日各動物に400gの飼料を投与し、残餌量から摂餌量を求めた。

体重減少が認められた1000 mg/kg/day 投与群の雄1例を除き、いずれの投与群におけるその他の動物の摂餌量には異常は認められなかった。

飲水量；投与開始後13、26および39週時に200および/または1000 mg/kg/day 投与群で尿量および尿比重が変動したので、投与開始後47～51週時に飲水量を測定した。いずれの投与群にも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；投与開始前、投与開始後26および52週時に全動物の両眼を対象として検眼鏡検査を行った。なお、散瞳剤としてトロピカミド剤を用いた。

いずれの投与群の動物にも被験物質投与と関連した変化は認められなかった。

血液学的検査；投与開始1週前、投与開始後13、26、39および52週時に全動物を対象として頸静脈または機側皮静脈から採血した。採血の前夜から動物を絶食させた。

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)、白血球数、白血球分画、血小板数、網赤血球数、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

なお、抗凝固剤として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の測定にはクエン酸塩を、また、その他の検査項目の測定にはEDTAを用いた。

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。

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

血液学的検査

検査項目	時期 (週)	投 与 群 (mg/kg/day)					
		20	200	1000	20	200	1000
		雄			雌		
ヘマトクリット	13			(89)		(93)	(90)
	26			(92)		(94)	▽90
ヘモグロビン	13			(93)		(93)	(91)
	26			(91)		(92)	▽89
赤血球数	13		(95)	(89)		(94)	(91)
	26		(93)	(89)		(93)	▽88

▽ : p<0.05 (William の検定法)

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、括弧内数値は統計学的には有意な変化ではないが、対照群に比し 5% 以上の変動した場合の値

空欄は対照群に比し特記すべき変化がなかったことを示す。

1000 mg/kg/day 投与群の雌雄において、投与後 13 および 26 週時のヘマトクリット、ヘモグロビンおよび赤血球数の低下が認められ、雌では統計学的に有意な変化であった。200 mg/kg/day 投与群の雌雄においても、これらの検査項目に低値が認められたが統計学的には有意ではなかった。両群の雄においては概ね全測定時に統計学的に有意に高い MCV が認められたが、投与開始前から有意に高い値が認められることから、投与による影響とは考えられなかった。その他の検査項目には特記すべき変化は認められなかった。

血液生化学検査：上記の血液学的検査時に採取した血液から血清を分離して、次の検査項目について測定した。但し、血糖の測定には抗凝固剤としてフッ化ナトリウムを使用した血液から分離した血漿を用いた。

血糖、総蛋白、アルブミン、尿素窒素、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、アルカリフォスファターゼ、総ビリルビン、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。

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。

血液生化学的検査

検査項目	時期 (週)	投与量 (mg/kg/day)							
		0	20	200	1000	0	20	200	1000
		雄				雌			
総蛋白	13	5.7 (100)	5.6 (98)	5.8 (102)	▽5.2 (91)	5.7 (100)	5.5 (96)	▽5.3 (93)	▽5.4 (95)
	26	5.6 (100)	5.7 (102)	5.4 (96)	▽5.1 (91)	5.8 (100)	▽5.5 (95)	▼5.2 (90)	▼5.2 (90)
	39	5.5 (100)	5.4 (98)	5.5 (100)	5.1 (93)	5.5 (100)	5.6 (102)	▼5.1 (93)	▼5.1 (93)
	52	5.4 (100)	5.4 (100)	5.3 (98)	5.1 (94)	5.8 (100)	5.7 (98)	▼5.2 (90)	▼5.2 (90)
アルブ ミン	13	2.9 (100)	2.9 (100)	2.8 (97)	▽2.6 (90)	3.0 (100)	3.0 (100)	▽2.9 (97)	▼2.8 (93)
	26	2.9 (100)	2.9 (100)	2.7 (93)	▽2.6 (90)	3.0 (100)	3.0 (100)	▽2.8 (93)	▼2.7 (90)
	39	3.0 (100)	2.9 (97)	2.9 (97)	▽2.7 (90)	3.0 (100)	3.0 (100)	2.9 (97)	▼2.8 (93)
	52	2.9 (100)	2.8 (97)	2.7 (93)	▼2.6 (90)	3.0 (100)	3.0 (100)	▼2.7 (90)	▼2.7 (90)
カリウ ム	13	4.5 (100)	4.5 (100)	4.5 (100)	4.3 (96)	4.4 (100)	4.3 (97)	4.3 (97)	▼3.9 (89)
	39	4.6 (100)	4.5 (98)	4.4 (96)	4.4 (96)	4.4 (100)	4.3 (98)	4.3 (98)	▼3.8 (86)
	52	4.7 (100)	4.3 (91)	4.2 (89)	▼3.8 (81)	4.5 (100)	4.1 (91)	4.1 (91)	▼3.7 (82)
無機リ ン	39	2.6 (100)	2.6 (100)	2.8 (108)	△3.4 (131)	2.8 (100)	2.6 (93)	2.6 (93)	3.3 (118)
	52	2.4 (100)	2.4 (100)	2.3 (96)	△3.0 (125)	2.8 (100)	2.4 (86)	2.5 (89)	2.9 (104)
血糖	13	102 (100)	104 (102)	99 (97)	105 (103)	97 (100)	101 (104)	97 (100)	△104 (107)
グロブ リン	26	2.7 (100)	2.8 (104)	2.7 (100)	2.5 (93)	2.8 (100)	2.6 (93)	▼2.4 (86)	▽2.5 (89)
GPT	26	37 (100)	30 (81)	▽23 (62)	▽29 (78)	27 (100)	31 (115)	23 (85)	23 (85)
GOT	52	23 (100)	19 (83)	21 (91)	△29 (126)	19 (100)	22 (116)	19 (100)	22 (116)
γ-GT	13	4 (100)	▽2 (50)	▽3 (75)	▼2 (50)	3 (100)	2 (67)	2 (67)	▽2 (67)
	39	3 (100)	3 (100)	3 (100)	▽2 (67)	4 (100)	4 (100)	2 (50)	2 (50)
ナトリ ウム	13	148 (100)	148 (100)	149 (101)	149 (101)	148 (100)	149 (101)	150 (101)	△150 (101)
	39	148 (100)	147 (99)	148 (100)	148 (100)	148 (100)	148 (100)	149 (101)	△150 (101)
	52	148 (100)	148 (100)	148 (100)	149 (101)	148 (100)	148 (100)	148 (100)	△150 (101)
カルシ ウム	52	5.2 (100)	5.2 (100)	5.1 (98)	5.2 (100)	5.3 (100)	5.2 (98)	5.1 (96)	▽5.1 (96)

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

検査項目	時期 (週)	投与量 (mg/kg/day)							
		雄				雌			
		0	20	200	1000	0	20	200	1000
クロール	13	110 (100)	111 (101)	110 (100)	△114 (104)	109 (100)	110 (101)	△112 (103)	△113 (104)
	26	109 (100)	108 (99)	110 (101)	△113 (104)	107 (100)	107 (100)	▲111 (104)	▲111 (104)
	39	110 (100)	109 (99)	110 (100)	112 (102)	108 (100)	108 (100)	△111 (103)	△112 (104)
	52	110 (100)	110 (100)	113 (103)	△113 (103)	109 (100)	108 (99)	112 (103)	△113 (104)

△▽ : p<0.05, ▲▼ : p<0.01 (Williamsの検定法)

表中上段数値は実測値 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

<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.
血糖 (mg/dL)	13	雌	358	83 - 108	94.8 ± 7.94
グロブリン (g/dL)	26	雌	202	2.0 - 3.0	2.52 ± 0.303
GPT (mU/mL)	26	雄	197	19 - 48	32.2 ± 15.35
GOT (mU/mL)	52	雄	253	15 - 33	23.3 ± 6.73
γ-GT (mU/mL)	13	雄	211	1 - 3	2.2 ± 0.58
	39	雄	130	1 - 3	2.3 ± 0.70
ナトリウム (mEq/L)	13	雌	357	144 - 151	147.4 ± 2.13
	39	雌	255	145 - 151	147.7 ± 1.88
	52	雌	261	144 - 151	147.5 ± 2.13
カルシウム (mEq/L)	52	雌	253	4.9 - 5.7	5.29 ± 0.220
クロール (mEq/L)	13	雄	353	105 - 113	109.2 ± 2.47
	26	雄	197	106 - 115	110.4 ± 2.80
	39	雄	244	106 - 113	109.5 ± 2.07
	52	雄	251	106 - 115	110.4 ± 2.66
	13	雌	357	104 - 112	108.8 ± 2.45
	26	雌	196	106 - 115	110.0 ± 2.81
	39	雌	247	105 - 113	108.9 ± 2.38
	52	雌	253	105 - 114	109.5 ± 2.93

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。

200 mg/kg/day 投与群の雌および 1000 mg/kg/day 投与群における雌雄の総蛋白およびアルブミンに軽度の低下が認められた。1000 mg/kg/day 投与群における雌雄のカリウムに低下が認められた。更に、1000 mg/kg/day 投与群における雄の無機リンに上昇が認められた。

その他、統計学的に有意な差を伴う検査項目が認められたが、いずれも軽度の変動であること、また、正常値の範囲内の値である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 1 週前、投与開始後 13、26、39 および 52 週時に全動物を対象として、16 時間尿を採取して次の検査を行った。

定量検査：	尿量、pH、比重、蛋白、電解質 (Na, K, Cl)
定性検査：	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)					
		雄			雌		
		20	200	1000	20	200	1000
尿量	13			▲284			
	39			△169			
pH	13	▼85	▼84	▼83			
	26					△107	△107
	52	▲108	▲105	▲107			
比重	26		▽98	▽99		▽98	▼98
	52		▽99	▽99		▽98	▽98
ナトリウム	13		▲194	▲214			
	39		▲169	△136			
カリウム	13		▲152	▲183			
クロール	13		△162	▲199			

△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Williams の検定法)
 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。

1000 mg/kg/day 投与群の尿量に、雄では統計学的に有意な増加が認められた。また、200 および 1000 mg/kg/day 投与群の雌雄で比重の低下が認められた。これら

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。

の変化は一貫して認められたものではなく、また、正常値の範囲内（背景データの平均±3SD）の値ではあるが、腎臓の病理組織学的変化を考慮すると、被験物質投与による影響と考えられた。

なお、pH および電解質にも統計学的に有意な変動が認められたが、個体間の測定値に変動が大きいことから、被験物質投与とは関連性のない変化と考えられた。また、定性検査結果に特記すべき変化は認められなかった。

骨髄検査；投与期間の終了後の剖検前に、各動物の胸骨骨髄を穿刺して採取し、骨髄塗抹標本を作成した。

いずれの動物の骨髄細胞にもその密度、分画および形態に異常は認められなかった。

剖 検；投与期間の終了時に動物をペントバルビトン麻酔下で放血致死させ、臓器・組織の肉眼的観察を行った。なお、剖検の前夜より動物を絶食させた。

いずれの動物にも被験物質投与に関連する肉眼的病変は認められなかった。

臓器重量；剖検時に以下の臓器を摘出して重量を測定した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、下垂体、脾臓、精巣（精巣上体を含む）、卵巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、子宮、唾液腺（顎下腺）および前立腺

また、最終体重と各臓器の実重量との間に統計学的（有意水準=10%）に相関関係が認められる場合には、当該臓器の重量を最終体重で補正した。補正重量を算出した臓器は雌雄の肺および肝臓ならびに雌の脾臓であった。

臓器重量

臓器・組織		投与量 (mg/kg/day)			
		0	20	200	1000
		雌			
肺	実重量 (補正重量)	93.0 (100)	99.3 (107)	△105.0 (113)	△103.8 (112)
胸腺	実重量	11.4 (100)	7.9 (69)	▽7.2 (63)	▽6.3 (55)

△▽：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日安として対照群を 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.
胸腺	52	雌	222	4.137 - 18.965	9.950 ± 4.551

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。

200 および 1000 mg/kg/day 投与群の雄で肺の補正重量の増加（註）および胸腺の絶対重量の減少が認められた。しかしながら、これらの臓器を含め、いずれの投与群のいずれの臓器の重量もこの週齢のイヌとして正常範囲内（背景データの平均 \pm 3SD）の値であることから、被験物質投与の臓器重量に対する影響はないものと考えられた。

病理組織学的検査；剖検時に全動物から以下の臓器・組織を摘出し、10%緩衝ホルマリン液で固定（眼球の場合は Davidson 液で固定）した。次いで、パラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色して鏡検した。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、肝臓および腎臓については脂肪染色を行い、肝臓については PAS 染色を行った。

副腎、食道、胃（胃体部、幽門部）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、大動脈（大動脈弓、腹部大動脈）、大脳（皮質、視床核、中脳、髄質）、小脳、眼球、大腿骨（関節面、骨髓を含む）、胆嚢、心臓、腎臓、涙腺、肝臓、肺（気管支を含む）、リンパ節（頸部、腸間膜）、乳腺、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、唾液腺（顎下）、坐骨神経、骨格筋（大腿二頭筋）、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胸骨（骨髓を含む）、精巣（精巣上体を含む）、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、舌、気管、膀胱、陰、子宮および肉眼的病変部

認められた病理組織学的変化およびその発生数を次表に示す。

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

病理組織学的検査 (1)

臓器名および所見		投 与 量 (mg/kg/day)							
		0	20	200	1000	0	20	200	1000
		雄				雌			
(検査動物数)		(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
肺	石灰化	1	0	0	0	0	0	0	0
心臓	血液凝固	0	2	0	0	0	0	0	0
胸腺	退縮	2	0	0	3	0	0	1	1
リンパ節 (頸部)	色素貪食細胞	1	2	2	0	1	1	1	2
リンパ節 (腸間膜)	寄生虫性肉芽腫	0	0	1	0	0	0	0	0
肝臓	単核細胞	0	1	1	0	2	0	1	2
	胆管上皮の脂肪沈着	4	4	4	2	3	2	3	4
	門脈周囲の脂肪沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
腎臓	腎臓石灰化	4	4	4	3	4	3	3	4
	皮質尿細管の拡張/好塩基性変化/線維化	0	0	2	1	0	0	1	1
	皮質尿細管の拡張	0	0	1	2	0	0	0	1
	皮質尿細管の拡張/好塩基性変化	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮質の線状壊死	0	1	0	0	0	0	0	0
膀胱	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1
脾臓	石灰化	-	-	-	-	0	0	0	2
前立腺	リンパ球性前立腺炎	1	0	0	0	-	-	-	-
	リンパ球集積巣	1	0	1	0	-	-	-	-
	腺房の嚢胞化	0	1	0	0	-	-	-	-
精巣	精細管の嚢胞化	0	1	0	0	-	-	-	-
精巣上体	線維化	0	1	0	0	-	-	-	-
	リンパ球集積巣	1	0	0	0	-	-	-	-
甲状腺	リンパ球性甲状腺炎	0	0	1	0	1	0	1	0
	外側甲状腺の遠隔	1	0	0	0	0	0	0	0
上皮小体	外側甲状腺の遠隔	0	1	1	1	1		1	1
副腎	皮質石灰化	0	0	0	1	0	0	0	0
下垂体	前葉の嚢胞	0	1	0	1	1	1	2	0
骨髄	単核細胞	1	0	0	0	0	0	0	0
胃	石灰化(胃底)	0	0	1	0	0	1	0	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ミアイ化学工業株式会社にある。

病理組織学的検査 (2)

臓器名および所見		投 与 量 (mg/kg/day)							
		0	20	200	1000	0	20	200	1000
		雄				雌			
(検査動物数)		(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
脂肪	リンパ細胞顕著化	4	4	4	3	4	4	4	4
乳腺	毛囊炎	1	0	0	0	0	0	0	0
涙腺	リンパ球集積	0	0	0	1	0	0	1	0
	単核細胞	0	1	0	0	0	0	0	0

200 および 1000 mg/kg/day 投与群の雌雄で、皮質尿細管の拡張および/または好塩基性変化の発生率の上昇が認められた。なお、本病変は時に線維症を伴うものであった。なお、20 mg/kg/day 投与群の雄 1 匹に認められた腎臓皮質の痙攣には毒性的な意義はないものと考えられた。

その他にも種々の病変が認められたが、いずれも自然発生的なものであり、毒性的な重要性はないものと考えられた。

以上の結果から、本被験物質の 52 週間経口投与によるイヌ慢性毒性試験における影響として、1000 mg/kg/day 投与群では赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビンの減少、血清中のアルブミン、総蛋白、カリウムの減少、血清中無機リンの増加、尿量の増加（雄のみ）および尿比重の低下、皮質尿細管の拡張および/または好塩基性変化（時に線維化を伴う）が、また、200 mg/kg/day 投与群では血清中のアルブミンおよび総蛋白の減少、尿比重の低下ならびに皮質尿細管の拡張および/または好塩基性変化（時に線維化を伴う）が認められた。従って、無影響量は雌雄ともに 20 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 52 週間経口投与による慢性毒性試験における無毒性量は雌雄ともに 20 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。

(12) 繁殖性に及ぼす影響および催奇形性

1) ラットにおける次世代繁殖性試験

(資料 A-20)

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 [CrI:CD VAF/Plus[®]]、5 週齢、1 群雌雄各 26 匹

投与期間：F₀ 世代：投与開始から F₁ 児離乳時までの 14 週間、F₁ 世代：離乳時から F₂ 児離乳時までの 15 週間（）

投与方法：被験物質を 500、5000 および 50000 ppm の濃度で含有する飼料を自由に摂取させた。被験物質混入飼料を毎週調製した。

投与量設定根拠：

試験方法および観察・検査項目：

親動物；

一般状態および死亡率；すべての動物について一般状態および生死を 1 日 2 回、詳細な観察を毎週 1 回行った。

体重；試験開始時から剖検日（雄）若しくは交尾確認日（雌）まで毎週測定したが、雌については、更に、妊娠 0、6、15 および 20 日ならびに哺育 0、7、14 および 21 日にも測定した。

摂餌量および被験物質摂取量；試験開始時から剖検時まで毎週個体別に測定した。但し、3 週間の交配期間には測定しなかった。

摂餌量および体重に基づき、被験物質摂取量を算出した。

飲水量；体重の測定日に合わせて測定したが、雌雄ともに 3 週間の交配期間には測定しなかった。

繁殖；F₀ 親動物では 56 日間投与後に、また、F₁ 親動物では 63 日間投与後に交配

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。

を雌雄1対1で行った。交配期間を最大21日とした。交配期間中、毎日陰栓の有無を調べて交尾の有無を確認した。交尾を確認した日を妊娠0日とした。妊娠雌を自然分娩させた。繁殖に関して次の指標について検討した。

交尾所要日数 = 交配開始から交尾成立までの日数

雄および雌の交尾率 (%) = (交尾動物数 / 交配動物数) × 100

雄の授胎率 (%) = (妊娠させた雄動物数 / 交尾雄動物数) × 100

雌の受胎率 (%) = (妊娠雌動物数 / 交尾雌動物数) × 100

妊娠期間 (日) = 交尾成立から出産までの日数

出産率 (%) = (生存児出産雌数 / 妊娠雌動物数) × 100

児動物: 1腹の全ての児動物の娩出が完了した日を哺育0日とした。出産後に腹毎に産児数、新生児数、死産児数、外表異常の有無、性の判定、体重測定を行った。哺育4日に1腹の児動物数を8匹(できるだけ雌雄各4匹)に調整した。哺育期間を21日とした。哺育4日の調整前および後ならびに哺育7、14および21日に児動物の体重を測定した。また、次の指標について検討した。

哺育0日の生存率 (%)

= (哺育0日の新生児数 / 哺育0日の総産児数) × 100

哺育4日の生存率 (%)

= (哺育4日の調整前の生存児数 / 哺育0日の新生児数) × 100

哺育7日の生存率 (%)

= (哺育7日の生存児数 / 哺育4日の調整後の生存児数) × 100

哺育14日の生存率 (%)

= (哺育14日の生存児数 / 哺育7日の生存児数) × 100

哺育21日の生存率 (%)

= (哺育21日の生存児数 / 哺育14日の生存児数) × 100

離乳児率 (%)

= (哺育21日の生存児数 / 哺育4日の調整後の生存児数) × 100

病理学的検査: 全動物について剖検を行い、肉眼的所見を記録した。雌親動物については哺育期間終了後に子宮内の着床痕徴を調べた。また、妊娠に至らなかった雄親動物については精巣上体より得た試料を用いて精子形成能を調べ、精巣重量を測定した。

対照群および50000 ppm投与群のF₀およびF₁の全親動物、試験途中で死亡或いは切迫屠殺した全動物について、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、子宮、膈、下垂体および肉眼的病変部の病理組織学的検査を実施した。更に、投与群に係わらず肉眼的病変部の全てならびにF₁親動物では、全動物の前胃および腺胃(被験物質の標的臓器)について病理組織学的に検査した。

試験方法および検査項目の概要は次表のとおりである。

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

世代	期間	作業手順	試験項目	
F ₀ 親 世 代	成育 (8 週)		体重、摂餌量および飲水量 (週 1 回)	
	交配 (3 週)	交配：雌雄 1 対 1 交尾は膣栓で確認 (妊娠 0 日)	交尾状況確認	
	妊娠 (3 週)		体重：妊娠 0、6、15、20 日 摂餌量および飲水量：妊娠 0~6、6~15、15~20 日の各期間	
	出産		児動物の観察：生存児数、死産児数、性の判定、体重、外装異常の有無	
	哺育 (3 週)	哺育 4 日に同腹児数を 8 匹 (できるだけ雌雄各 4 匹) に調整	母動物： 体重：哺育 0、7、14、21 日 摂餌量および飲水量：哺育 0~7、7~14、14~21 日の各期間	
			児動物： 体重：哺育 0、4、7、14、21 日	
			親動物 (F ₀ 雌雄)：剖検、病理組織学検査	
	離乳	継代用動物として、各腹より雌雄各 1 匹選抜 (合計各群雌雄各 26 匹選抜)	余剰児動物：剖検 (児動物数の調整時、継代用動物の選抜時)	
	F ₁ 親 世 代	成育 (9 週)	(F ₀ 世代に準ずる)	(F ₀ 世代に準ずる)
		交配 (3 週)		
妊娠 (3 週)				
出産				
哺育 (3 週)				
離乳		親動物 (F ₁ 雌雄)：剖検、 全児動物：剖検		

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。

試験結果：

イ) 親世代動物 (F₀およびF₁)

親世代動物についての検査結果 (病理学的検査結果を除く) を以下の表に示す。

世 代		親 代 : F ₀				子 代 : F ₁			
投与群 (ppm)		0	500	5000	50000	0	500	5000	50000
動物数	雄	26	26	26	26	26	26	26	26
	雌	26	26	26	26	26	26	26	26
交配前期間の 尿排泄物採取量 (mg/kg/day)	雄	0	39.0	389	4088	0	40.7	413	4538
	雌	0	41.0	405	4242	0	44.2	451	5060
一般状態									
死亡動物数	雄	0	0	2	2	0	0	0	0
	雌	0	0	0	1	0	0	1	0
体 重	成育期	雄							低下
		雌							低下
	妊娠期	雄				軽度 の 増加抑制			
	哺育期	雄						軽度に低下	
抵 抗 量	成育期	雄							初期に 低下
		雌							初期に 低下
	妊娠期	雄							
	哺育期	雄							
飲 水 量	成育期	雄				増 加			
		雌				増 加			増 加
	妊娠期	雄		軽度の 増 加	軽度の 増 加	増 加		減 少	減 少
	哺育期	雄			増 加				
交尾回数 (日)		2.5	4.5	3.5	3.5	3.6	3.4	3.9	3.5
交尾率 (%)	雄	100	100	92.0	100	92.3	73.1	84.6	92.3
	雌	100	100	92.3	100	92.3	73.1	84.6	92.3
受胎率 (%)	雄	92.3	88.5	87.0	83.3	91.7	94.7	100	95.8
	雌	92.3	88.5	83.3	84.0	91.7	94.7	100	95.8
妊娠動物数 (匹)		24	23	20	21	22	18	22	23
出産率 (%)		100	100	100	95.2	100	100	90.9	100
妊娠期間 (日)		22.2	22.1	22.0	22.0	22.2	21.9	21.9	22.1

*) : 申請者が算出した。
空欄は異常がないことを示す。

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。

ロ) 児世代動物 (F₁およびF₂)

児世代動物についての検査結果を以下の表に示す。

世 代		児 : F ₁				児 : F ₂			
投与群 (ppm)		0	500	5000	50000	0	500	5000	50000
子動物数		24	23	20	20	22	18	20	23
新生児数		13.1	13.1	13.7	13.7	14.4	14.3	13.9	13.1
死産児数		0.2	0.1	0.3	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
外表異常									
哺育4日(調整前)の性比(雄/雌)		0.90	1.13	1.13	0.98	0.96	1.01	1.17	1.06
生存率 (%)	哺育0日	98.4	99.3	98.2	99.3	98.4	98.8	98.6	98.7
	哺育4日	98.7	98.0	98.9	95.2	98.7	99.6	98.2	99.3
	哺育7日	100	99.4	100	100	100	100	99.4	100
	哺育14日	100	100	98.8	100	100	100	100	100
	哺育21日	100	100	100	99.3	100	100	100	98.3
離乳児率 (%)		100	99.4	98.8	99.3	100	100	99.4	98.3
体重 (g)	哺育0日	6.5	6.6	6.4	▽6.0	6.3	6.3	6.2	6.2
	哺育4日(調整前)	11.4	12.0	10.6	▼9.5	10.4	10.0	10.3	10.1
	哺育4日(調整後)	11.5	11.8	10.6	▼9.6	10.3	10.1	10.2	10.1
	哺育7日	18.1	17.5	17.2	▼15.5	17.5	16.8	16.8	16.2
	哺育14日	36.5	35.7	▽34.1	▼30.0	35.7	34.6	34.8	▽32.5
	離乳時	雄	59.0	57.6	▽56.1	▼43.7	57.9	55.9	55.6
	雌	55.5	54.5	53.7	▼41.8	54.9	53.2	53.6	▽43.5
肉眼的病理所見									

空欄は異常なし

△▽: p<0.05, ▲▼: p<0.01 (Dunnettの多重比較検定、またはStudentのt検定)

ニ) 親動物の病理学的検査

親動物について実施した病理学的検査結果を以下の表に示す。

前胃および腺胃の肉眼的病理学的検査結果 (検査動物数: 各世代各群雌雄各26匹)

肉眼的病理所見		性別	投与群 (ppm)			
			0	500	5000	50000
F ₂	前胃および腺胃の境界部の肥厚 (%)	雄	0	0	0	34.6
		雌	0	0	34.6	61.5
F ₁	前胃および腺胃の境界部の肥厚 (%)	雄	0	7.7	3.8	88.5
		雌	0	0	0	96.2

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マイ化学工業株式会社にある。

前胃および腺胃の主要な病理組織学的変化

病理組織学的所見		性別	投与群 (ppm)			
			0	500	5000	50000
F ₀	(検査動物数)	雄	(0)	(0)	(0)	(14)
		雌	(4)	(6)	(12)	(17)
F ₁		雄	(26)	(26)	(26)	(26)
		雌	(26)	(26)	(26)	(26)
F ₀	前胃： 上皮肥厚 (%)	雄	-	-	-	28.6
		雌	0	0	0	29.4
F ₁		雄	0	0	3.8	△15.4
		雌	0	0	0	△19.2
F ₀	前胃：角質化 (%)	雄	-	-	-	100
		雌	0	0	41.7	100
F ₁		雄	30.8	46.2	53.8	△100
		雌	19.2	26.9	△65.4	△100
F ₀	前胃： 境界辺縁の 乳頭状上皮肥厚 (%)	雄	-	-	-	100
		雌	0	0	25.0	94.1
F ₁		雄	15.4	30.8	△50.0	△100
		雌	15.4	23.1	△73.1	△100
F ₀	腺胃：腺萎縮 (%)	雄	-	-	-	35.7
		雌	0	0	0	5.9
F ₁		雄	0	0	0	△46.2
		雌	0	0	0	△11.5
F ₀	腺胃： 腺異形成 (%)	雄	-	-	-	14.3
		雌	0	0	0	52.9
F ₁		雄	0	3.8	0	△61.5
		雌	3.8	0	0	△73.1
F ₀	腺胃： 細胞肥大 (%)	雄	-	-	-	35.7
		雌	0	0	0	41.2
F ₁		雄	0	0	0	△65.4
		雌	0	0	0	△42.3

a：申請者が各週の被験物質摂取量から平均値を算出した。

-：実施せず。

空欄は異常なし。

世代の胃の病変についてのみ申請者が統計学的に検定した。

△：P<0.05 (Fisherの正確確率検定およびCochran-Armitageの傾向検定)

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

親動物においては、50000 ppm 投与群で死亡 (F_0)、体重増加抑制 (F_0 、 F_1)、摂餌量の低下 (F_1)、飲水量の増加 (F_0 、 F_1) ならびに前胃および腺胃に病変 (F_0 、 F_1) が認められた。5000 ppm 投与群では死亡 (F_1)、体重増加抑制 (F_0 、 F_1)、軽度の飲水量の増加 (F_0) および前胃に病変 (F_0 、 F_1) が認められた。飲水量に関しては、 F_1 世代の 500 ppm および 5000 ppm 投与群の妊娠動物で低下が認められたが、一時的な変動であるため、毒性学的な意義はないと考えられた。交尾率、受胎率、出産率については全投薬群とも対照群との差は認められなかった。雌動物の着床数はいずれの群でも同等であった。また、授胎に至らなかった雄動物の精子形成能および精巣重量に異常は認められなかった。児動物においては、50000 ppm 投与群 (F_1 、 F_2) および 5000 ppm 投与群 (F_1) で哺育期間に軽度の体重低下が認められた、被験物質の親動物に対する全身性の遊性に起因するものと考えられた。児動物の外観検査、生存率および肉眼的病理検査に被験物質投与に起因する変化は認められなかった。

以上の結果から、被験物質の 2 世代にわたる飼料混入投与によるラット繁殖毒性試験における親動物に対する無毒性量は 500 ppm (F_0 雄：39.0 mg/kg/day、雌：41.0 mg/kg/day； F_1 雄：40.7 mg/kg/day、雌：44.2 mg/kg/day)、繁殖能および児動物の発育に対する無影響量は 50000 ppm (F_0 雄：4088 mg/kg/day、雌：4242 mg/kg/day； F_1 雄：4538 mg/kg/day、雌：5060 mg/kg/day) と判断された。(註)

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) ラットにおける催奇形性試験

(資料 A-21)

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[Charles River COBS® CD®]、交尾確認雌ラット、
1 群 25 匹 (交配開始時：約 13 週齢、妊娠 0 日の体重：211~272 g)

投与期間：妊娠 6~15 日の 10 日間
()

試験方法：上記の系統の雌ラットを同系統の雄ラットと 1:1 で交配し、陰栓の認められた
日を妊娠 0 日とした。
被験物質を 0.5%CMC 中に懸濁し、0、100、300 および 1000 mg/kg/day の投与量
で妊娠 6~15 日の 10 日間毎日 1 回経口投与した。

投与量設定根拠：

観察・検査項目：

親動物：妊娠 0 日以降一般状態および生死を毎日観察し、体重を妊娠 0、3、6、9、12、
15、18 および 20 日に測定した。各妊娠動物を妊娠 20 日に二酸化炭素で屠殺し、
子宮内の胎児を摘出した。生存胎児数、死亡胎児数、早期吸収胚数、後期吸収
胚数、総着床数、および黄体数を記録した。また、生存胎児および死亡胎児の
子宮内の位置、並びに胸腔および腹腔内の臓器および組織を肉眼的に観察した。

生存胎児：胎児の性別の判定、体重測定および外形異常の観察を行った。胎児の半数につ
いて Wilson の粗大切片法により内臓検査を、残る半数について Alizarin Red S
染色して骨格検査を行った。これらの検査で認められた異常所見を奇形および
変異に分類した。

試験結果：結果を次表に示す。

いずれの投与群においても母動物に死亡および毒性症状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。

また、母動物の剖検所見および着床所見に被験物質投与による変化は認められなかった。一方、胎児に対しては、体重、性比、並びに奇形および変異の発生率に被験物質投与による影響は認められなかった。なお、1,000 mg/kg/day 投与群の胎児における外表検査および骨格検査で種々の奇形が認められたが、いずれの奇形も特定の胎児 1 例に帰属するものであった。

以上の結果から、被験物質を妊娠ラットに投与したときの親動物および胎児に対する無影響量は 1000 mg/kg/day であり、この投与量でも胎児に対して低奇形性を及ぼさないと判断された。

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。

備奇形性試験結果

検査項目		投与群 (mg/kg/day)				
		0	100	300	1000	
(供試動物数)		(25)	(25)	(25)	(25)	
繁殖	妊娠動物数	22	23	21	24	
	一般状態					
	死亡率 (%)	0	0	0	0	
	体重増加量 (g) (妊娠 0~20 日)	132 ± 16.5	130 ± 15.5	134 ± 20.2	129 ± 15.5	
動物所見	剖検所見					
	着床所見	着床数	16.3 ± 2.0	16.2 ± 1.6	16.4 ± 2.6	16.0 ± 1.7
		着床数	14.6 ± 1.8	14.1 ± 3.0	14.7 ± 2.1	13.9 ± 3.2
		生存胎児数	13.9 ± 2.0	13.3 ± 2.9	13.4 ± 2.2	12.8 ± 3.2
		死亡率 (%)	5.3	6.2	8.7	7.8
胎児所見	体重 (g)	3.5 ± 0.4	3.5 ± 0.2	3.5 ± 0.4	3.5 ± 0.2	
	性比 (雄/雌)	0.89	0.91	1.12	1.10	
	外表異常	検査胎児数	305	305	282	308
		異常	膈疝ヘルニア(1) ^a	小肛門孔(1) ^b 尾の奇形(1) ^b		頭蓋骨壊裂(1) ^c 無眼症(1) ^c 小顎症(1) ^c 口蓋裂(1) ^c 腹壁壊裂(1) ^c 腹圧(1) ^c 尾の奇形(1) ^c
	内臓異常	検査胎児数	154	152	142	153
		奇形	酒漬臓壁(1)	小胆球(1) ^b 水頭症(1) ^b 横隔膜ヘルニア(1)	小胆球(i) 無眼球(1) ^c 水頭症(1) ^c	
		空巣		副所性浮腫(1)	腎乳頭未形成(1)	
	骨格異常	検査胎児数	151	133	140	155
		奇形	脊椎奇形(1) ^a	脊椎奇形(1) ^b 小趾症(1) ^b		脊椎奇形(1) ^c 頭蓋骨奇形(1) ^c 肋骨分節癒合(1) ^c 骨盤竹奇形(1) ^c
		空巣				

() : 例数。
 奇形所見の右側のアルファベット：同一胎児における所見に同一のアルファベットをつけた。
 空巣：異常無し。
 胎児性比および胎児奇形発生数はカイ 2 副検定または Fisher の正確確率検定、胎児吸収および死亡率は Mann-Whitney の U 検定、着床数、着床数、生存胎児数および平均母数、胎児体重は Dunnett の多重比較検定で統計解析したが、いずれも対照群との有意差はなかった。

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。

(別表) 骨格検査における変異の種類と発生数

検査項目	投与群 (mg/kg/day)							
	0		100		300		1000	
検査胎児数 (投与)	151	(22)	153	(23)	140	(21)	155	(24)
手根骨の湾曲	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
足根骨の湾曲	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
頭蓋骨骨化遅延	2	(2)	1	(1)	0	(0)	1	(1)
舌骨骨化	4	(4)	8	(5)	1	(1)	6	(6)
椎骨骨化遅延	0	(0)	1	(1)	0	(0)	0	(0)
肋骨の欠損	2	(2)	3	(3)	1	(1)	1	(1)
痕跡状過剰 (第14) 肋骨	6	(6)	8	(5)	11	(8)	12	(8)
頸肋 (第7頸椎) (1)	2	(2)	1	(1)	0	(0)	3	(3)
湾曲肋骨	1	(1)	0	(0)	3	(2)	0	(0)
第5/6胸骨分節未骨化	44	(13)	33	(17)	25	(10)	40	(17)
他の胸骨分節未骨化	1	(1)	1	(1)	1	(1)	2	(2)
胸骨分節の配列異常	1	(1)	1	(1)	1	(1)	1	(1)
坐骨骨化遅延	1	(1)	0	(0)	1	(1)	1	(1)
仙骨前椎骨数25個	0	(0)	1	(1)	0	(0)	0	(0)
仙骨前椎骨数27個	0	(0)	0	(0)	0	(0)	2	(1)

カイ2乗検定または Fisher の正確確率検定を行ったが、有意差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。

3) ウサギにおける催奇形性試験 (1)

(資料 A-22)

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 : New Zealand White 種、交尾確認雌ウサギ、6 ヶ月齢、体重 2.5~4.0 kg、
1 群雌 18 匹

投与期間 : 妊娠 6~18 日の 13 日間
()

試験方法 : 被験物質を 0.5%カルボキシメチルセルロース溶液 (0.5%CMC) 中に懸濁し、0、
30、100 および 350 mg/kg/day の投与用量で妊娠 6 日から 18 日までの 13 日間
毎日 1 回経口投与した。投与は、ゴム製チューブを装着したディスポーザブル
シリンジを用いて行った。雌雄を同居させ、交尾を確認した翌日を妊娠 0 日と
した。

投与量設定根拠 :

観察・検査項目 :

母動物 : 一般状態および生死を毎日観察し、体重を妊娠 0、3、6、9、12、15、18、
23 および 28 日に測定した。また、摂餌量を毎日測定した。妊娠 28 日に空気の
耳静脈内注入により屠殺したのち、帝王切開および剖検を行った。黄体数、着
床数、生存胎児数および死亡吸収胚数を検査した。

生存胎児 : 性別、体重測定および外形異常の有無について検査を行った。全胎児について
内臓検査を行い、次いで骨格検査を行った。

試験結果 : 結果を次表に示す。

母動物 : 350 mg/kg/day 投与群においては流産が 2 例に、また、僅かな体重増加抑制 (統
計学的に有意差なし) が投与期間の初期に認められた。そのほかの検査項目に

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。

は、被験物質投与との関連性は認められなかった。

胎児：被験物質投与に起因すると思われる胎児の異常は認められなかった。即ち、認められた奇形、変異（仙骨前椎骨数、肋骨数および次表に示す変異の種類）および骨化の程度（胸骨分節、中手骨、中足骨、仙椎／尾椎）に被験物質投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、本被験物質を妊娠ウサギに投与したときの母動物および胎児に対する無影響量はそれぞれ 100 mg/kg/day および 350 mg/kg/day、また、最高投与量 350 mg/kg/day でも胎児に対して催奇形性を起こさないと判断された。

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。

催奇形性試験結果

検査項目		投与群 (mg/kg/day)				
		0	30	100	350	
(供試動物数)		(18)	(18)	(18)	(18)	
母	妊娠動物数	17	18	17	16	
	一般状態	下痢(1) 嘔吐(1)			減産(2)	
	死亡率 (%)	5.6 (1)*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	体重増加量 (kg) (妊娠 0~28 日)	0.57	0.68	0.54	0.54	
	剖検所見					
胎	検査動物数	16	18	17	16	
	産仔数	9.8 ± 2.1	9.9 ± 1.7	9.8 ± 2.5	8.9 ± 1.6	
	産床数	9.5 ± 2.0	9.1 ± 1.7	8.9 ± 2.3	8.2 ± 1.9	
	生存胎児数	8.3 ± 3.1	8.8 ± 1.4	8.6 ± 2.5	7.9 ± 1.8	
	死産率 (%)	12.4	3.1	4.3	3.4	
胎	検査胎児数 (頭数)	141 (16)	158 (18)	146 (17)	126 (16)	
	体重 (g)	雄	39.1 ± 0.4	40.0 ± 6.1	40.5 ± 7.4	38.4 ± 5.3
		雌	40.9 ± 6.6	41.5 ± 4.6	39.8 ± 7.8	39.7 ± 5.1
	性比 (雄/雌)	1.10	1.16	0.83	1.57	
	外表異常	異常		無頭+脊格裂+液指 +合指症(1)*	髄液瘻(2) 無頭(1)* 腹壁破裂(2)	
内臓異常		奇形 変異				
胎	骨格異常	奇形	頸蓋骨奇形(1) 胸骨癒合/分離(2) 尾椎分離/腰椎配 列不規則 (2)	頸蓋骨欠損(1)* 胸骨癒合(1) 頸椎弓分裂(1)* 中手骨欠損/変形 成(1)* 前趾骨欠損/変形 成(1)*	頸頂骨癒合形成(1) 後頸骨欠損(1)* 尾椎癒合(1)	仙骨前椎骨数28個 (1)
		変異	胸骨分節非対称(2) 胸骨分節過剰(2) 胸骨分節分離(1) ゾンベル様骨構体 (1)	胸骨分節過剰(3) 胸骨分節分離(1)	胸骨分節非対称(1) 胸骨分節分離(1)	胸骨分節過剰(1) 胸骨分節分離(3)

* : 誤投与による。

() * : 例数、右肩のアルファベットは同一見動物を示す。

空欄 : 異常無し

産仔数、産床数、生存胎児数、並びに母動物および胎児の体重には Dunnett 法または Scheffé の順位和型または非順位和型検定法を用いた。胎児の性比にはカイ2乗検定、奇形発生率には Fisher の正確確率検定、死産率には順位和検定を用いた。いずれの場合も対照群と各投与群との間に有意差はなかった。

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。

ウサギにおける備奇形性試験 (2)

(資料 A-85)

試験機関 :

[OLP 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 原形
純度 :

供試動物 : New Zealand White 種、人工授精雌ウサギ、約 7 ヶ月齢、体重 4.0~5.2 kg、
1 群雌 20 匹

投与期間 : 妊娠 7~19 日の 13 日間
()

試験方法 : 被験物質を 0.5%カルボキシメチルセルロース溶液 (0.5%CMC) 中に懸濁し、
容量 3 mL/kg で 0、40、200 および 750 mg/kg/day の投与用量で妊娠 7 日から 1
9 日までの 13 日間毎日 1 回経口投与した。投与は、ステンレス鋼製注射針 (1
2G・6.5 インチ長、曲) を装着した 20 cc または 12 cc のプラスチック製デ
イスポーザブルシリンジを用いて、胃挿管により行った。同系統の雄ウサギか
ら採取をした精液を希釈し、精液注入用ピペットを用いて、雌ウサギに人工授
精した。人工授精直後にヒト絨毛性性腺刺激ホルモン 100U.S.P.単位を辺縁耳静
脈から投与し、排卵を誘起した。人工授精した当日を妊娠 0 日とした。

投与用量設定根拠 :

観察・検査項目 :

母動物 : 一般状態および生死を毎日 2 回観察し、体重を妊娠 0、7、13、20、24 および 29
日に測定した。妊娠 29 日にペントバルビタールの辺縁耳静脈内注入により屠殺
した後、帝王切開および剖検を行った。黄体数、着床数、生存胎児数および死

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。

亡吸収胚数を検査した。流産または早産が認められた場合は、その当日に母動物を切迫屠殺し、流産あるいは早産した胎児の検査を行った。

生存胎児：性別判定、体重測定および外表異常の有無について検査を行った。全胎児について内臓検査を行い、次いで骨格検査を行った。胎児の形態学的観察で認められた変化は、奇形または変異に分類した。妊娠末期に死亡、流産、早産または切迫屠殺した雌から得た胎児は、剖検および検査を行った。

試験結果：結果を次表に示す。

母動物：200 mg/kg/day 投与群で4例の死亡、750 mg/kg/day 投与群で15例の死亡または切迫屠殺が認められ、投与に起因するものと判断された。また、対照群で1例、200 mg/kg/day 投与群で5例の流産がみられ、750 mg/kg/day 投与群で1例の早産がみられた。被験物質投与群で認められた流産あるいは早産は、母体毒性によるものと考えられた。その他、40 mg/kg/day 投与群の1例に背部損傷に起因すると考えられる立ち直り反射の喪失および開脚幅の拡大が認められ、妊娠25日に切迫屠殺を行ったが、投与との関連性はないものと考えられた。また、750 mg/kg/day 投与群で妊娠26日に1例の切迫屠殺を行った。この個体には食道穿孔があり、これは強制経口投与時の過失に起因すると考えられた。200および750 mg/kg/day 投与群で排便減少の発生頻度の増加が認められた。また、200 mg/kg/day 投与群では流産物の増加が認められた。200および750 mg/kg/day 投与群で投与期間中の妊娠7～13日および全投与期間（妊娠7～20日）を通じて、対照群に比べて有意な体重減少が認められた。750 mg/kg/day 投与群では、同様の体重減少が妊娠20～24日にも認められた。剖検時に、750 mg/kg/day 投与群の7例で胃粘膜のびらんまたは潰瘍形成が認められ、被験物質投与に関連した変化と考えられた。また、同群の8例で肺のうっ血が認められたが、投与の間接的な影響と考えられた。帝王切開時に、750 mg/kg/day 投与群における平均着床後胚死亡数が対照群に比べて若干高値を示したが、試験実施機関の背景データ（0.3～1.7）と比較すると正常の範囲内であった。

胎児：認められた奇形および変異は発生率が低いか、対照群と同程度で、被験物質投与に起因すると考えられる胎児の異常は認められなかった。

以上の結果から、本検体を妊娠ウサギに投与したときの母動物および胎児に対する無影響量はそれぞれ40 mg/kg/day および750 mg/kg/day であり、また、2例のみのデータではあるが最高投与用量750 mg/kg/day においても胎児に対して催奇形性を起こさないと判断された。

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。

催奇形性試験結果

検査項目		投与群 (mg/kg/day)			
		0	40	200	750
(供試動物数)		(20)	(20)	(20)	(20)
母動物	妊娠動物数	18	19	17	17
	一般発症	流産物(1) 泌尿生殖器周囲着色(6) 被毛の着色(4) 眼周囲の赤色(1) 逆皮の剥離(1) 軟便(10) 稀便(4) 排便減少(16) 鼻周囲分泌物(2) 痂皮(1) 脱毛(15) 早産(1)	自発運動減少(1) 静滯物(1) 泌尿生殖器周囲着色(7) 被毛の着色(1) 立ち直り反射の喪失(1) 逆皮の剥離(1) 軟便(8) 稀便(1) 排便減少(16) 開閉口の拡大(1) 痂皮(1) 脱毛(13) 早産(1)	流産物(5) 泌尿生殖器周囲着色(5) 被毛の着色(1) 軟便(8) 稀便(5) 排便減少(18) 脱毛(11)	閉腹(1) 呼吸困難(1) ラッセル音(1) 流産物(1) 排泄物(1) 泌尿生殖器周囲着色(9) 被毛の着色(1) 軟便(8) 稀便(3) 排便減少(18) 眼の部分的閉塞(1) 鼻周囲分泌物(1) 脱毛(6) 早産(1)
	死亡率 (%)	0 (0)	5 (1)*	20 (4)	85 (17)**
	体重増加量 (g)				
	(妊娠 7~13 日)	39	53	▽-40	▼-352
	(妊娠 7~20 日)	18	17	▽-170	-143
	(妊娠 20~24 日)	-47	-11	-41	▼-248
剖検所見	肺のうっ血(1) 肝臓の部分退色(1) 腸の赤色粘膜(1)	胃の病変(1) 胆嚢の病変(1)	胸水(1) 肺のうっ血(1) 肺の変色(1)	食道の穿孔(1) 横膈の変色(1) 肺のうっ血(8) 肺の硬化(1) 肺の病変(1) 肺の結節(1) 肝臓の病変(1) 胃の病変(2) 胃のび爛(5) 胃の潰瘍(2) 子宮の液貯留(1)	
産床所見	検査動物数	17	18	9	2
	産床数	16.5 ± 5.81	15.8 ± 4.01	15.6 ± 4.90	18.5 ± 4.95
	生存数	8.4 ± 3.86	7.6 ± 3.01	8.3 ± 2.0	9.0 ± 1.41
	産後死亡数	7.5 ± 3.74	6.8 ± 2.76	7.8 ± 2.17	7.5 ± 0.71
	産床後死亡数	0.9 ± 1.34	0.8 ± 1.15	0.6 ± 1.33	1.5 ± 2.12
	死産率 (%)	11.2	10.9	6.7	16.7

* : 背部損傷による切迫産後。 ** : 死亡 15 例、早産による切迫産後 1 例、誤殺 1 例。

() : 例数

母動物の体重変化の比較には分散分析 (一元分類法)、分散の均一性の検定には Bartlett の検定、有意差検定には Steel および Torrie が記述した、Dunnett の多重比較表を用いた適切な検定 (等分散および不等分散のための) を用いた。

△▽: p ≤ 0.05, ▲▼: p ≤ 0.01

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。

倣奇形性試験結果

検査項目		投与群 (mg/kg/day)				
		0	40	200	750	
結 尾 肋 物	検査胎児数 (頭数)	129 (17)	122 (18)	88 (11)	15 (2)	
	体重 (g)	41.2 ± 9.54	44.4 ± 9.08	41.5 ± 5.63	41.3 ± 1.84	
	性比 (雄/雌)	0.74	1.19	0.89	0.88	
	外表異常	奇形	水頭症(1)			
		変異				
	内臓異常	奇形		胆嚢卵発生(3)		左頸動脈狭窄(1)
		変異	虹彩出血(1) 左頸動脈の腕頭動脈筋からの起始(4) 肺奇形欠損(3)	虹彩出血(1) 左頸動脈の腕頭動脈筋からの起始(2) 肺奇形欠損(2) 胆嚢低形成(5)	虹彩出血(1) 左頸動脈の腕頭動脈筋からの起始(2) 食道後方の右頸骨下動脈(2)	
	骨格異常	奇形	肋骨奇形を伴う椎骨奇形(1) 胸骨裂(1) 椎骨癒合(1) 肩甲骨分岐(1)	椎弓の骨化離断(1)	肋骨の骨化離断(1)	
		変異	肩甲骨環屈曲(1) 手根骨癒合(1) 舌骨体未骨化(6) 舌骨弓湾曲(3) 頭蓋骨形態異常(1) 仙椎前27椎骨(41) 12対過剰肋骨(76) 13痕跡状過剰肋骨(21) 頸肋(2) 胸骨第5あるいは第6分節未骨化(14) 胸骨余剰分節(1) 胸骨分節配列異常(1) 距骨未骨化(1)	舌骨弓湾曲(3) 仙椎前27椎骨(14) 椎体の過剰骨化部位(1) 12対過剰肋骨(51) 13痕跡状過剰肋骨(26) 胸骨第5あるいは第6分節未骨化(2) 胸骨余剰分節(1) 胸骨の過剰骨化部位(1)	舌骨体未骨化(8) 舌骨弓湾曲(2) 仙椎前27椎骨(14) 12対過剰肋骨(35) 13痕跡状過剰肋骨(16) 頸肋(2) 胸骨第5あるいは第6分節未骨化(6) 恥骨未骨化(4) 距骨未骨化(5)	舌骨弓湾曲(1) 仙椎前27椎骨(2) 12対過剰肋骨(4) 13痕跡状過剰肋骨(3) 胸骨第5あるいは第6分節未骨化(1)

() : 例数
空欄 : 異常無し

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ミアイ化学工業株式会社にある。

ウサギにおける催奇形性試験 (3)

(資料 A-86)

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：New Zealand White 種、人工授精雌ウサギ、約 8 ヶ月齢、体重 3.7~5.5 kg、
1 群雌 20 匹

投与期間：妊娠 7~19 日の 13 日間
()

試験方法：被験物質を 0.5%カルボキシメチルセルロース溶液 (0.5%CMC) 中に懸濁し、
容量 3 mL/kg で 0、30、75 および 150 mg/kg/day の投与用量で妊娠 7 日から 19
日までの 13 日間毎日 1 回経口投与した。投与は、ステンレス鋼製注射針 (12G・
6 インチ長、曲) を装着した 20 cc または 12 cc のプラスチック製ディスポー
ザブルシリンジを用いて、胃挿管により行った。同系統の雄ウサギから採取を
した精液を希釈し、精液注入用ピペットを用いて、雌ウサギに人工授精した。
人工授精直後にヒト絨毛性性腺刺激ホルモン 100U.S.P.単位を辺縁耳静脈から
投与し、排卵を誘起した。人工授精した当日を妊娠 0 日とした。

投与用量設定根拠：

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 :

母動物 ; 一般状態および生死を毎日2回観察し、体重を妊娠0、7、13、20、24および29日に測定した。妊娠29日にペントバルビタールの辺縁耳静脈内注入により屠殺した後、帝王切開および剖検を行った。黄体数、着床数、生存胎児数および死亡吸収胚数を検査した。流産または早産が認められた場合は、その当日に母動物を切迫屠殺し、流産あるいは早産した胎児の検査を行った。

生存胎児 ; 性別判定、体重測定および外表異常の有無について検査を行った。全胎児について内臓検査を行い、次いで骨格検査を行った。胎児の形態学的観察で認められた変化は、奇形または変異に分類した。妊娠末期に死亡、流産、早産または切迫屠殺した雌から得た胎児は、剖検および検査を行った。

試験結果 : 結果を次表に示す。

母動物 ; 30 mg/kg/day 群で1例、75 mg/kg/day 群で2例および150 mg/kg/day 群で3例の死亡が認められた。150 mg/kg/day 群の1例は被験物質投与時の損傷、1例は肺炎が死因と判断されたが、他の死亡例の死因は特定できず、被験物質投与に関連したものと考えられた。

投与期間を通じて、30、75および150 mg/kg/day 群で、対照群に比べて体重の減少が認められた。妊娠13日~20日の体重減少は特に顕著であり、75 mg/kg/day 投与群で統計的な有意差が認められた。この減少は全ての被験物質投与群で生物学的に有意であると考えられ、被験物質の投与に起因するものと判断された。

一般状態および剖検所見には、被験物質投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

帝王切開では、75 mg/kg/day 群で生存胎児を有する母動物数の減少がみられ、30 mg/kg/day 群で胎児の性比に対照群との間に有意差が認められた。しかし、いずれも用量相関性が認められなかったため、被験物質の投与に起因する影響ではないと考えられた。

胎児 ; 被験物質投与に起因すると考えられる胎児の異常は認められなかった。

30 mg/kg/day 群で奇形の胎児を有する母動物数が、対照群に比べ有意に増加していた。しかし、高用量投与群では同様の傾向が認められなかったことから、この所見は被験物質の投与に起因するものではないと考えられた。

以上の結果、および過去に実施された試験(資料番号A-85)の結果から、New Zealand White 種 SPF 妊娠雌ウサギに投与したときの無影響量は、母体毒性に対しては30~40 mg/kg/day 未満、発生毒性に対しては150 mg/kg/day であると考えられた。

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

催奇形性試験結果

検査項目		投与量 (mg/kg/day)			
		0	30	75	150
(供試動物数)		(20)	(20)	(20)	(20)
母動物	妊娠動物数	13	18	17	19
	般状態	過度の流産(1) 死産物(2) 排泄物(1) 泌尿生殖器周囲着色(2) 軟便(9) 排便減少(18) 尿便(1) 脱毛(5) 流産(1)	液体排泄物(1) 泌尿生殖器周囲着色(2) 下痢(1) 軟便(10) 排便減少(20) 尿便(4) 脱毛(9)	自発運動減少(1) 死産物(3) 排泄物(1) 泌尿生殖器周囲着色(4) 軟便(11) 排便減少(16) 尿便(5) 脱毛の着色(1) 陰開口付産物(1) 脱毛(7) 流産(2)	呼吸困難(1) 自発運動減少(1) 四肢麻痺障害(1) 死産物(2) 泌尿生殖器周囲着色(1) 軟便(8) 排便減少(19) 尿便(4) 産毛(1) 脱毛(10)
	死亡率 (%)	0	5 (1)	10 (2)	15 (3)*
	体重増加量 (g) (妊娠 7~20 日)	37	-55	-110	-7
	(妊娠 13~20 日)	0	-91	▽-144	-24
	剖検所見	肺の病巣(1) 腹腔脂肪組織との限局性の癒着(1) 胃の病巣(1) 肝臓のひ薄化(1) 腎臓の病巣(1)	胃のび爛多数(1) 胆嚢炎発生(1) 肝臓の小葉明瞭(1) 肝臓の部分退色(1)	肺の部分結核色(1) 肺の癒着(1)	食道の穿孔(1) 縦隔の結核物(1) 胸水(1) 肺の変色(1) 肺奇形欠損(1) 胃の縮小(1)
	胎動物	検査動物数	17	17	13
産仔数		15.4 ± 3.42	15.2 ± 4.96	14.0 ± 3.61	15.2 ± 3.91
着床数		7.1 ± 3.41	8.3 ± 3.48	7.9 ± 3.35	8.8 ± 2.66
生存胎児数		6.3 ± 3.00	7.1 ± 3.44	6.4 ± 3.20	7.8 ± 2.15
死産率 (%)		11.6	14.2	15.4	13.5
生存胎児を有する母動物数		16	17	12	14
奇形の胎児を有する母動物数		4	△11	5	3

* : 1例は剖検による死亡、1例は肺炎による死亡。

() : 例数

母動物の体重変化の比較には分散分析(一元分散法)、分散の均一性の検定には Bartlett の検定、有意差検定には、Steel および Torrie が記述した、Dunnett の多重比較表を用いた適切な t 検定(等分散および不等分散のための)を用いた。奇形のみられた同因子の比較には、Siegel の方法により、有意差の有無を 2×2 分散表の χ^2 検定 (Yates の補正あり) を用いて検定した。

△▽: p ≤ 0.05

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。

値奇形性試験結果

検査項目		投与量 (mg/kg/day)			
		0	30	75	150
検交胎児数 (腹数)		110 (16)	132 (18)	107 (15)	121 (16)
体重 (g)	雄	44.0 ± 8.29	40.4 ± 10.78	43.4 ± 9.72	39.4 ± 4.46
	雌	41.7 ± 6.92	40.6 ± 9.37	41.3 ± 7.31	40.6 ± 4.06
性比 (雄/雌)		1.56	▼0.75	0.93	1.12
外表異常	奇形	口蓋裂(2) 小頭症(1) 上顎短小(1) 小頭症(1)	ドーム状頭(1) 無眼症(1)	ドーム状頭(3) 頭出血(2)	ドーム状頭(3)
	変異		手根骨屈曲(4) 足根骨屈曲(2) 肘および膝関節の硬屈曲(1)	足根骨屈曲(1)	手根骨屈曲(2) 肘および膝関節の硬屈曲(2)
内臓異常	奇形	腸奇形(1) 横隔膜ヘルニア様肺分葉欠損(1) 胆嚢無発生(1) 肝方形葉および左葉の癒合(1)	水頭症(1) 大動脈弓狭窄(1) 心室中隔欠損(1) 胆嚢無発生(1)	水頭症(3) 心室中隔欠損(1)	水頭症(3) 大動脈弓膨脹(1) 心室中隔欠損(1)
	変異	左頸動脈の脳頭動脈筋からの起始(13) 肺奇葉欠損(1) 胆嚢低形成(4)	左頸動脈の脳頭動脈筋からの起始(19) 過剰左鎖骨下動脈(1) 食道後方の右鎖骨下動脈(1) 肺奇葉欠損(2) 腎の位置異常(1)	左頸動脈の脳頭動脈筋からの起始(10) 胆嚢低形成(1)	左頸動脈の脳頭動脈筋からの起始(16) 食道後方の右鎖骨下動脈(2) 肺奇葉欠損(7) 胆嚢低形成(2)
動物	奇形	肋骨奇形を伴う/伴わない椎骨奇形(1) 胸骨癒合(1)	頸蓋骨形態異常(1) 項蓋骨癒合(3) 肋骨奇形を伴う/伴わない椎骨奇形(3) 肋骨奇形(1) 肋骨の骨化離断(1) 肩甲骨分枝(1) 胸骨癒合(3)	胸骨癒合(3)	肋骨奇形を伴う/伴わない椎骨奇形(1) 四肢骨形態異常(1) 骨盤骨形態異常(1)
	変異	舌骨体未骨化(5) 舌骨弓湾曲(5) 過剰頭蓋骨(1) 仙椎前25椎骨(1) 仙椎前27椎骨(19) 13底球状過剰肋骨(19) 12対過剰肋骨(50) 胸骨第5あるいは第6分節未骨化(10) 恥骨未骨化(3) 距骨未骨化(3)	舌骨体未骨化(15) 舌骨弓未骨化(1) 舌骨弓湾曲(2) 仙椎前27椎骨(24) 椎体の過剰骨化部位(3) 13底球状過剰肋骨(28) 12対過剰肋骨(58) 系肋(2) 胸骨余剰分節(1) 肋骨の過剰骨化部位(1) 胸骨分節配列異常(1) 胸骨第5あるいは第6分節未骨化(20) 恥骨未骨化(6) 距骨未骨化(8)	舌骨体未骨化(3) 仙椎前27椎骨(14) 13底球状過剰肋骨(17) 12対過剰肋骨(39) 頸肋(1) 胸骨余剰分節(1) 胸骨分節配列異常(2) 胸骨第5あるいは第6分節未骨化(17) 距骨未骨化(3)	舌骨体未骨化(1) 舌骨弓湾曲(3) 仙椎前27椎骨(23) 13底球状過剰肋骨(18) 12対過剰肋骨(70) 胸骨余剰分節(1) 胸骨分節配列異常(1) 胸骨第5あるいは第6分節未骨化(10) 恥骨未骨化(1) 距骨未骨化(1)

() : 例数
 空欄 : 異常無し
 胎児の性比は、Siegelの方法により、有意差の有無を2×2分割表のχ²検定 (Yatesの補正あり) を用いて検定した。
 ▲▼: p ≤ 0.01

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。

(申請者註)

ウサギ催奇形性試験 総合考察

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。

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。

(13) 変異原性

1) 復帰突然変異試験

(資料 A-23)

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

試験方法：ネズミチフス菌のヒスチジン要求株 (*Salmonella typhimurium*, TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100) および大腸菌のトリプトファン要求株 (*Escherichia coli*, WP2 *uvrA*) を用い、ラットの肝臓から調製した代謝活性化系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。溶媒として蒸留水中を使用し、被験物質を懸濁した。
予備試験の結果、供試菌株に対して毒性を示さなかったため、5000 µg/plate を最高用量とした。それぞれの条件に適合する陽性対照物質 (次表の脚注参照) を使用した。
実施日を変えて試験を 2 回反復した。

試験結果：
(試験 1)

試験物質名	濃度 (µg/plate)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数 / plate *					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			WP2 <i>uvrA</i>	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
溶媒対照		—	73	16	146	8	8	28
被験物質	312.5	—	76	14	143	10	9	31
	625	—	82	15	144	9	11	30
	1250	—	77	16	143	12	10	28
	2500	—	84	18	151	12	7	29
	5000	—	89	13	136	7	9	34
陽性対照	化合物名 (µg/plate)	—	ENNG (2.0) 885	ENNG (5.0) 101	ENNG (3.0) 379	9 AC (80.0) 1,782	NF (2.0) 65	NF (1.0) 141

(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)

試験物質名	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate*					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			WP2uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
溶媒対照		+	78	12	142	9	10	35
被験物質	312.5	+	77	15	136	9	12	21
	625	+	60	12	141	13	11	15
	1250	+	77	13	152	10	9	17
	2500	+	71	12	132	12	12	15
	5000	+	69	14	124	11	12	18
陽性対照	化合物名 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	+	AA (20.0) 327	AA (2.0) 100	AA (1.0) 556	AA (2.0) 86	AA (0.5) 88	AA (0.5) 177

* : 3プレートの平均
9 AC : 9-aminoacridine
NF : 2-nitrofluorene

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine
AA : 2-aminoanthracene

(試験 2)

試験物質名	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate*					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			WP2uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
溶媒対照		-	56	12	118	13	12	23
被験物質	312.5	-	53	16	121	13	10	20
	625	-	54	15	132	16	11	28
	1250	-	55	13	116	16	13	26
	2500	-	45	16	129	12	10	21
	5000	-	55	9	118	13	8	24
陽性対照	化合物名 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	-	ENNG (2.0) 857	ENNG (5.0) 101	ENNG (3.0) 370	9 AC (80.0) 861	NF (2.0) 60	NF (1.0) 111
溶媒対照		+	66	12	114	12	10	25
被験物質	312.5	+	64	9	113	13	13	24
	625	+	54	11	102	11	9	23
	1250	+	54	9	109	12	9	21
	2500	+	64	14	107	10	13	23
	5000	+	56	8	93	12	12	27
陽性対照	化合物名 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	+	AA (20.0) 391	AA (2.0) 83	AA (1.0) 588	AA (2.0) 95	AA (0.5) 93	AA (0.5) 168

* : 3プレートの平均
9 AC : 9-aminoacridine
NF : 2-nitrofluorene

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine
AA : 2-aminoanthracene

試験 1 および 2 のいずれにおいても、被験物質処理プレートでは、代謝活性化

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

系の存在下および非存在下にかかわらず、いずれの処理濃度でも復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照物質処理プレートでは、対応する菌株の復帰変異コロニー数が明らかに増加した。

以上の結果より、被験物質は代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰突然変異誘発性を有しないものと判断された。

2) CHO 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 A-24)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 年

試験物質：プロヘキサジオンカルシウム塩 原体
純度

試験方法：試験物質の蒸留水懸濁液を細胞培養液に添加して 10 濃度段階となるようにして、処理用培養液を調製した。チャイニーズハムスターの卵巣由来継代培養細胞 (CHO-K₁-BH₄ 株) をこの処理用培養液で処理した。所定時間経過時に細胞を採取して顕微鏡検査用標本を作製した。供試細胞の分裂指数が低下しない上位 3 濃度における結果を判定に用いた。代謝活性化系 (S-9 Mix) の存在下についても検討した。試験群および検定に使用した試験物質濃度を以下に示す。

試験	S9-Mix	処理時間	細胞採取時期 (処理開始後時間)	判定に用いた試験物質濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
I	+	6	24	500、250、125
II	-	6	24	500、250、125
III	-	24	24	500、250、125
IV	-	48	48	250、125、62.5

各濃度につき分裂中期細胞 200 個を観察した。染色体損傷をギャップ、染色体分体型切断、染色体型切断、染色分体型交換、染色体型交換、その他に分類し、それらの細胞数を計測した。倍数性を示す細胞についても計測した。倍数体細胞の発現率および染色体損傷細胞の発現率 (ギャップを示す細胞を含める場合と、含めない場合の両方) について溶媒対照 (蒸留水) と各試験物質処理濃度で比較した。

S-9 Mix 存在下における陽性対照物質として Cyclophosphamide を用いた。また、非存在下で染色体損傷を示す陽性対照物質として Mitomycin C、倍数体を示す陽性対照物質として Carbendazim を用いた。

試験結果：結果の概要を次表に示す。

試験 I においては、試験物質の 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でそれぞれ染色体損傷細胞および倍数体細胞の発現率が統計学的に有意に上昇した。しかしながら、これらの変化には明らかな用量相関性が認められないこと、溶媒対照における染色体損傷細胞の発現率が高いことから、これらの上昇を擬陽性と判定した。

試験 II においては、試験物質の 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で倍数体細胞の発現率が統計学的に有意に上昇した。しかしながら、この変化には明らかな用量相関性が認められないことから、この上昇を擬陽性と判定した。

試験 I および試験 II における擬陽性の判定結果を確認するため、両試験を再度

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。

実施した。再試験Ⅰ（試験Ⅰと同一試験条件）では、被験物質処理細胞において倍数体細胞および染色体損傷細胞の発現率に有意な上昇は認められなかった。再試験Ⅱ（試験Ⅱと同一試験条件）では、試験Ⅱの場合と同様に被験物質の 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で倍数体細胞の発現率に有意な上昇が認められた。試験Ⅲおよび試験Ⅳの条件では、被験物質のいずれの濃度においても倍数体細胞或いは染色体損傷細胞の発現率に有意な上昇は認められず、いずれの被験物質濃度の判定結果も陰性であった。いずれの陽性対照物質も予想どおり倍数体細胞或いは染色体損傷細胞の発現を誘発した。

各試験結果を取りまとめると、被験物質は、チャイニーズハムスターの卵巣由来細胞に代謝活性化系の非存在下で短期間（6 時間）処理した場合にのみ、倍数体細胞の発現を誘発した。それ以外の処理条件（24 時間或いは 48 時間処理、或いは代謝活性化系の存在下）においてはこの誘発能は認められなかった。また、いずれの試験条件においても被験物質は染色体損傷細胞の発現を誘発しなかった。したがって、本試験条件で認められた被験物質の倍数体細胞誘発能に生物学的意義があるとは考えられなかった。

以上の結果より、被験物質は限られた条件で倍数体細胞を誘発するが、その誘発能に生物学的意義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。

試験結果

物質名	添加量 (µg/mL)	検査細胞数 (個)	倍染色体		染色体の構造的異常細胞発生数 (個)								判定
			細胞数 (個)	判定	ギャップ	染色体分型		染色体型		その他	合計		
試験 I (S-9 Mix 存在下、6 時間処理、処理開始 24 時間後に処理細胞を採取)													
蒸留水	10	400	0	-	4	1	1	0	0	11	13	15	-
被験物質	125	200	2	陰性	8	4	5	0	0	9	17**	21***	推定性
	250	200	1	陰性	0	1	0	0	0	5	6	6	陰性
	500	200	6**	推定性	0	2	0	0	0	5	7	7	陰性
陽性対照	CPP 20	114	-	-	3	7	11	0	0	22	34***	35***	陽性
試験 II (S-9 Mix 非存在下、6 時間処理、処理開始 24 時間後に処理細胞を採取)													
蒸留水	10	400	9	-	1	1	0	0	0	6	7	8	-
被験物質	125	200	10	陰性	0	1	0	0	0	1	2	2	陰性
	250	200	5	陰性	0	0	1	0	1	0	2	2	陰性
	500	200	18***	推定性	0	0	0	0	0	3	3	3	陰性
陽性対照	MMC 0.4	200	-	-	2	6	16	0	6	28	46***	47***	陽性
陽性対照	CBZ 12.5	200	144***	陽性	-	-	-	-	-	-	-	-	-
試験 III (S-9 Mix 非存在下、24 時間処理、処理開始 24 時間後に処理細胞を採取)													
蒸留水	10	400	2	-	2	0	1	0	0	8	8	10	-
被験物質	125	200	1	陰性	0	0	0	0	0	3	3	3	陰性
	250	200	2	陰性	0	0	0	0	0	1	1	1	陰性
	500	200	2	陰性	0	0	0	0	0	2	2	2	陰性
陽性対照	MMC 0.4	200	-	-	2	24	22	0	0	40	61***	61***	陽性
陽性対照	CBZ 6.25	200	172***	陽性	-	-	-	-	-	-	-	-	-
試験 IV (S-9 Mix 非存在下、48 時間処理、処理開始 48 時間後に処理細胞を採取)													
蒸留水	10	400	14	-	0	0	0	0	0	0	0	0	-
被験物質	62.5	200	11	陰性	0	1	0	0	0	1	2	2	陰性
	125	200	9	陰性	0	0	0	0	0	2	2	2	陰性
	250	200	9	陰性	0	0	0	0	0	0	0	0	陰性
陽性対照	MMC 0.4	200	-	-	1	7	24	0	2	19	43***	63***	陽性
陽性対照	CBZ 6.25	200	181***	陽性	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- G : 染色体異常細胞数の合計 (ギャップを除く)
 + G : 染色体異常細胞数の合計 (ギャップを含む)
 ** : P < 0.01 (Fisher の正確確率法)
 *** : P < 0.001 (Fisher の正確確率法)

CPP : Cyclophosphamide
 MMC : Mitomycin C
 CBZ : Carbazepim

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。

再試験結果

物質名	添加量 (µg/mL)	検査細胞数 (個)	倍染色体		染色体の構造的異常細胞発生数 (個)							判定	
			細胞数 (個)	判定	ギャップ	染色体分体型		染色体型		その他	合計		
						切断	交換	切断	交換		-G		+G
再試験Ⅰ (試験Ⅰと同一条件、S-9 Mix 存在下、6時間処理、処理開始24時間後に処理細胞を採取)													
蒸留水	10	400	8	-	1	2	3	0	0	5	9	10	-
試験物質	125	200	6	陰性	1	0	1	0	0	5	6	7	陰性
	250	200	6	陰性	0	0	0	0	0	1	1	1	陰性
	500	200	1	陰性	0	0	0	0	0	0	0	0	陰性
陽性対照	CPP 15	92	-	-	1	3	8	0	0	9	17***	18***	陽性
再試験Ⅱ (試験Ⅱと同一条件、S-9 Mix 非存在下、6時間処理、処理開始24時間後に処理細胞を採取)													
蒸留水	10	400	12	-	1	2	0	0	0	10	12	13	-
試験物質	125	200	8	陰性	0	0	0	0	0	4	4	4	陰性
	250	200	8	陰性	2	1	0	0	0	2	3	5	陰性
	500	200	18**	陽性	0	1	0	0	0	7	8	8	陰性
陽性対照	MMC 0.4	200	-	-	9	37	37	0	0	68	102***	103***	陽性
陽性対照	CBZ 12.5	200	130***	陽性	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-G : 染色体異常細胞数の合計 (ギャップを除く)
 +G : 染色体異常細胞数の合計 (ギャップを含む)
 ** : P < 0.01 (Fisher の正確確率法)
 *** : P < 0.001 (Fisher の正確確率法)

CPP : cyclophosphamide
 MMC : mitomycin C
 CBZ : carbendazim