

2) イヌを用いた飼料混入投与による 35 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-11)

試験機関 :

報告書作成年 : 1976 年

検体の純度 :

供試動物 : ビーグル犬 (約 47 週齢)、各群雌雄 2 匹、開始時体重 ; 8.5~13.3 kg

投与期間 : 35 日間

投与方法 : 検体を 0、100、1000、10000 ppm の濃度で飼料に混入し、35 日間、1 日 1 匹あたり 350 g 給餌した。

観察・検査項目および結果 :

一般状態および死亡率 ; 全動物について毎日一般状態および生死を毎日観察した。

対照群含めた全群で散発的に下痢が観察された。試験期間中に死亡例は認められなかった。

体重変化 ; 全動物について毎週体重を測定した。

最高用量の 10000 ppm 群においても試験期間中体重に影響はみられなかった。

検体摂取量 ; 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与群 (ppm)		100	1000	10000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.7	27.0	270.0
	雌	3.1	33.0	275.0

血液学的検査 ; 投与開始前および投与 28 日目に全動物の前腕静脈から採取した血液を用いて、以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン量、メトヘモグロビン量、赤血球数、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、網赤血球数、ハインツ小体、血小板数、プロトロンビン時間、活性部分トロンボプラスチン時間、血漿粘度、白血球数 (総数および百分率)

投与と関連する変化は認められなかった。

血液生化学的検査 ; 投与開始前および投与 28 日目に動物の前腕静脈から採取した血液から得られた血清を用いて、以下の項目について測定した。

血糖、尿素、総タンパク、グロブリン分画、ナトリウム、カリウム、塩素、アスパラギン酸トランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、乳酸脱水素酵素、アルカリホスファターゼ、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェターゼ (GGT)

投与の影響は認められなかった。

尿検査； 投与開始前および投与 28 日目にカテーテルを用いて採取した尿を用いて、以下の項目を測定した。

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

投与の影響は認められなかった。

眼科的検査； 全動物を対象として試験前および投与 30 日目に、外部検査の後、検眼鏡を用いて眼底を検査した。

眼球に投与に関連した変化は認められなかった。

聴覚検査； 全動物について単純音検査（イヌを呼ぶ）を毎週実施した。

聴覚障害は認められなかった。

臓器重量； 35 日間の試験終了後、対照群および投与群の全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、相対重量（体重比）を算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、精巣あるいは卵巣

10000 ppm 群では、肝臓重量（絶対および相対重量）の増加がみられた。

その他の臓器には明らかな差はみられなかった。

肉眼的病理検査； 35 日間の試験終了後、対照群および投与群の動物全てを対象として剖検を実施した。

投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

病理組織学的検査； 対照群および投与群の全動物を対象として、以下の組織について病理組織標本を作製し検鏡した。

下垂体、胸腺、心臓、大動脈、肺、甲状腺、胃（底部および幽門部）、小腸、大腸、肝臓、膵臓、脾臓、副腎、腎臓、横紋筋、皮膚、胆嚢、膀胱、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、唾液腺、リンパ節、眼（瞬膜腺および視神経を含む）、脳、脊髄、末梢神経

投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のイヌを用いた飼料混入投与による 35 日間反復経口投与毒性試験における影響として、死亡はなく、最高用量の 10000 ppm 投与でも体重に影響はみられなかった。10000 ppm 群で、肝臓重量（絶対および相対）の増加がみられたが、関連する組織学的所見は認められなかった。

従って、本試験における無影響量は雌雄とも 1000 ppm（雄：27.0 mg/kg/日、雌：33.0 mg/kg/日）であり、無毒性量は 10000 ppm であると判断される。

3) イヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-12)

試験機関：

報告書作成年：2011 年[GLP 対応]

検体純度：

供試動物： ビーグル犬、約 6.5～7 ヶ月齢、開始時体重：雄 7.5～11.5 kg、雌 8.0～9.6 kg、  
1 群雌雄各 4 匹

投与期間： 13 週間 (2010 年 7 月 15 日～2010 年 10 月 14/15 日)

投与方法： 検体を 0、1000、3000 及び 10000 ppm の用量で飼料に混合して、毎日 350 g を約 2 時間  
給餌した。なお、試験開始直後に摂餌量の低値がみられたことから、試験 3～28 日は給  
餌時間を 4 時間に延長した。

(用量設定根拠)

試験項目及び結果：

一般状態及び生死；一般状態及び生死を毎日観察した。

投与期間中に死亡は認められなかった。

いずれの投与群においても、一般状態に投与の影響は認められなかった。

詳細な状態の観察および獣医学的検査；詳細な状態の観察を週 1 回実施した。また、投与前およ  
び投与後 13 週に脊髄反射（膝蓋反射）および脳神経（瞳孔対光反射、眼瞼反射）検査  
を含む獣医学的検査を実施した。

詳細な状態の観察においては、いずれの投与群においても、投与の影響は認められな  
かった。

獣医学的検査において、10000ppm 投与群雄 1 例及び雌 2 例において、瞳孔の直接対光  
反射及び共感性対光反射の低下または結膜発赤が認められたが、投与との関連性は不明  
であった。

体重変化；投与期間中は毎週 1 回及び最終屠殺前に全ての動物の体重を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

各検査時期における平均体重及び累積体重増加量を表 1 に示す。

10000ppm 投与群雌雄で、体重及び累積体重増加量の低値が認められた。その他の群に投与の影響は認められなかった。

表 1. 体重変化

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		1000	3000	10000	1000	3000	10000
平均体重 検査時期 (週)	0	99	101	99	93	101	98
	1	101	103	98	94	100	94
	2	99	101	96	93	99	91
	3	101	101	96	92	100	92
	4	100	101	94	92	99	91
	5	99	100	95	91	100	91
	6	101	101	96	91	100	91
	7	100	101	96	91	97	89
	8	99	102	96	90	96	88
	9	97	100	94	91	97	90
	10	95	103	97	91	99	92
	11	98	101	96	91	98	90
	12	100	101	96	88	97	89
13	98	100	94	89	97	88	
累積体重増加量		95	95	70	65	76	35↓

表中の数値は、対照群を 100 とした場合の値。

統計解析法：ANOVA 及び Dunnett's test (1 : p<0.05)

摂餌量；全動物の摂餌量を毎日測定し、各週の平均摂餌量を算出した。

各週の摂餌量及び試験期間中の平均摂餌量を表 2 に示す。

表 2. 摂餌量

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		1000	3000	10000	1000	3000	10000
検査時期 (週)	1	100	103	85	92	90	55
	2	98	100	96	98	98	88↓
	3	100	100	96	83↓	97	91
	4	100	100	98	94	98	94
	5	95	99	99	83	95	82
	6	94	100	98	88	96	89
	7	98	100	99	90	95	88
	8	98	98	100	82	96	87
	9	95	100	99	82	89	92
	10	97	100	99	85	94	95
	11	98	98	99	94	93	93
	12	100	100	99	84	95	90
	13	97	100	97	80	89	75↓
試験期間中の平均値		98	100	97	87	94	86

表中の数値は、対照群を 100 とした場合の値。

統計解析法：ANOVA 及び Dunnett's test (1 : p<0.05)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

10000ppm 投与群において、雌では投与期間を通して、雄では試験 1 週時に摂餌量の低値が認められた。その他の群に投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の 1 日当たりの平均検体摂取量を表 3 に示す。

表 3. 検体摂取量

投与量(ppm)		1000	3000	10000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	31	94	320
	雌	31	93	306

血液学的検査；投与開始前、試験 4、8 及び 13 週の給餌前に全ての動物の頸静脈から採血し、以下の項目の検査を行った。

白血球数、白血球分画（好酸球、好中球、好塩基球、リンパ球、単球、大型非染色球）、血小板数、赤血球数、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）、ヘマトクリット値、ヘモグロビン、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、赤血球粒度分布幅（RDW）、血色素濃度分布幅（HDW）、網赤血球数、網赤血球比率、網赤血球成熟度指数（RMI；低蛍光網赤血球比（LFR）、中蛍光網赤血球比（MFR）、高蛍光網赤血球比（HFR））

対照群と比べて統計学的に有意差の認められた項目を表 4-1 に示す。

いずれの投与群においても、投与の影響は認められなかった。

なお、各群において統計学的有意差が散見されたが、いずれも偶発的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及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 4-1. 血液学的検査

検査項目	検査時期 (週)	投与量(ppm)						
		雄			雌			
		1000	3000	10000	1000	3000	10000	
白血球数	4	129↑						
	8		152↑					
ヘモグロビン	8					110↑		
網赤血球比率	4				44↓			
RMI	LFR	4	96↓		97↓			
	MFR	4	250↑↑					
	HFR	13	198↑					
白血球 分画	好中球数	8		170↑				
	リンパ球数	4	147↑					
	好酸球比	投与前				(36)	(34)	30↓
		4				26↓	29↓	21↓↓
		8				19↓↓	16↓	11↓↓
		13				22↓↓	27↓↓	23↓↓
	好酸球数	投与前				(28)	(34)	(24)
		4				31↓	(49)	28↓↓
		8				10↓↓	16↓	11↓↓
		13				11↓↓	20↓↓	18↓↓
	好塩基球比	13				220↑↑		
	好塩基球数	8					150↑	
		13					150↑	
	大型非染色球比	4				150↑↑		
		8				200↑		
		13				267↑		
	大型非染色球数	4				163↑		
単球比	8				150↑			

表中の数値は、対照群を 100 とした場合の値。括弧内は参考値として示す。

統計解析法：ANOVA 及び Dunnett's test (↑ : p<0.05, ↓↓↓ : p<0.01)

表 4-2. 好酸球比および好酸球数の実測値および背景データ (雌)

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)				背景データ	
		0	1000	3000	10000	平均値	95%信頼限界
好酸球比 <sup>a)</sup>	投与前	0.056	0.020	0.019	0.017↓	0.030 <sup>b)</sup> 0.03 <sup>c)</sup>	0.018~0.050 <sup>b)</sup> 0.08~1.02 <sup>c)</sup>
	4	0.077	0.020↓	0.022↓	0.016↓↓		
	8	0.112	0.021↓↓	0.018↓	0.012↓↓		
	13	0.099	0.022↓↓	0.027↓↓	0.023↓↓		
好酸球数 (10 <sup>9</sup> /L)	投与前	0.68	0.19	0.23	0.16	0.36 <sup>b)</sup> 0.35 <sup>c)</sup>	0.21~0.75 <sup>b)</sup> 0.08~1.02 <sup>c)</sup>
	4	0.67	0.21↓	0.33	0.19↓↓		
	8	1.70	0.17↓↓	0.28↓	0.19↓↓		
	13	1.61	0.18↓↓	0.32↓↓	0.29↓↓		

統計解析法：ANOVA 及び Dunnett's test (↓ : p<0.05, ↓↓ : p<0.01)

a)好酸球比は、総白血球数を 1 とした場合の比

本試験施設における背景データ；b) 2002 年 6 月 10 日~2007 年 5 月 21 日までの 86 試験；各試験の平均値の平均値で示す。

c) 本試験施設の HP にて公開されている 28 週までの背景データ (n=197)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

血液生化学的検査；血液学的検査用の採血と同時に採血し、血漿を用いて、以下の項目の検査を行った。

アルブミン、グロブリン、A/G 比、アルカリホスファターゼ (ALP)、尿素、カルシウム、塩素、クレアチニン、クレアチンキナーゼ、グルタミン酸デヒドロゲナーゼ、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ ( $\gamma$ -GT)、グルコース、リン、カリウム、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST/GOT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT/GPT)、ナトリウム、総ビリルビン、総コレステロール、総蛋白、トリグリセリド、リン脂質

対照群と比べて統計学的に有意差の認められた項目を表 5-1 に示す。

表 5-1. 血液生化学的検査

検査項目	検査時期 (週)	投与量(ppm)					
		雄			雌		
		1000	3000	10000	1000	3000	10000
総ビリルビン	4			183↑↑			
	8			149↑			
	13			161↑↑			
コレステロール	投与前				(117)	(114)	(111)
	4			142↑	(131)	(130)	143↑
	8				134↑	136↑	156↑↑
	13			134↑	(132)	(132)	(155)
トリグリセリド	4						208↑
	8						164↑
AST/GOT	8	136↑					
$\gamma$ -GT	8	127↑		140↑↑			
リン脂質	投与前				(116)	(117)	(108)
	4				(126)	128↑	135↑
	8				129↑↑	130↑↑	139↑↑
	13			126↑	(124)	(125)	140↑
ナトリウム	8	102↑					

表中の数値は、対照群を 100 とした場合の値。括弧内は参考値として示す。

統計解析法：ANOVA 及び Dunnett's test (↑:  $p \leq 0.05$ , ↑↑:  $p \leq 0.01$ )

10000ppm 投与群雌雄で、コレステロール及びリン脂質の増加、同群雄のみに総ビリルビンの増加がみられ、投与の影響と考えられた。

その他にも統計学的有意差が散見されたが、偶発的であり、投与の影響ではないと考えられた。

表 5-2. コレステロールとリン脂質の実測値および背景データ (雌)

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)				背景データ	
		0	1000	3000	10000	平均値	95%信頼限界
コレステロール (mmol/L)	投与前	2.87	3.35	3.28	3.18	3.29 <sup>b)</sup> 3.38 <sup>c)</sup>	2.75~4.11 <sup>b)</sup> 2.04~4.93 <sup>c)</sup>
	4	2.77	3.64	3.60	3.96		
	8	2.91	3.90	3.95	4.53		
	13	3.10	4.09	4.09	4.80		
リン脂質 (mmol/L)	投与前	3.15	3.65	3.67	3.41	3.61 <sup>b)</sup> 3.88 <sup>c)</sup>	3.23~3.99 <sup>ab)</sup> 2.79~5.25 <sup>c)</sup>
	4	3.09	3.88	3.97	4.18		
	8	2.97	3.82	3.87	4.14		
	13	3.45	4.28	4.32	4.84		

統計解析法: ANOVA 及び Dunnett's test (↓: p≤0.05, ↓↓: p≤0.01)

a) 95%信頼限界が不明であったため、SDを示す。

本試験施設における背景データ; b) 2002年6月10日~2007年5月21日までの86試験(コレステロール)、68試験(リン脂質); 各試験の平均値の平均値で示す。

c) 本試験施設のHPにて公開されている28週までの背景データ(コレステロール n=211、リン脂質 n=181)

尿検査; 投与開始前、試験6及び13週に全ての動物からカテーテルを用いて尿を採取し、以下の項目の検査を行った。

外観(色調/透明度)、ビリルビン、グルコース、ケトン体、沈渣(赤血球、白血球)、pH、蛋白、比重、ウロビリノーゲン

対照群と比べて統計学的に有意差の認められた項目を表6に示す。

いずれの投与群においても、投与の影響は認められなかった。

表 6. 尿検査

検査項目	検査時期 (週)	投与量(ppm)							
		雄				雌			
		0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000
pH	13					7.5	5.5↓	5.0↓↓	5.0↓↓

数値は実測値で示した

統計解析法: ANOVA 及び Dunnett's test (↓: p≤0.05, ↓↓: p≤0.01)

眼科学的検査; 投与開始前及び投与終了前(試験13週)に全動物について行った。



いずれの投与群においても、投与の影響は認められなかった。

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

脳（大脳、小脳皮質、延髄/橋）、副腎、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、甲状腺（上皮小体を含む）、卵巣、子宮（膣及び子宮頸部を含む）、精巣、精巣上体

結果を表 7 に示す。

10000ppm 投与群雌雄で、肝臓の対体重比の増加傾向が認められ、雄では、絶対重量にも増加傾向が認められた。

その他に投与の影響は認められなかった。

表 7. 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		1000	3000	10000	1000	3000	10000
体重 <sup>a)</sup>		100	101	95	89	98	88
肝臓	絶対重量			120 <sup>a)</sup>			106 <sup>a)</sup>
	対体重比			121 <sup>a)</sup>			118 <sup>a)</sup>

表中の数値は、対照群を 100 とした場合の値。

統計解析法：ANOVA 及び Dunnett's test で有意差なし。対体重比については実施していない。

a) 有意差は認められなかったが、参考として示した。

肉眼的病理検査；投与終了時の全生存動物について、ペントバルビタル麻酔下で屠殺し、剖検した。

いずれの群においても投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を行った動物を対象として、以下の臓器/組織を固定後、ヘマトキシリン・エオジン染色して病理標本を作製し、検鏡した。

副腎、大動脈、脳（大脳、小脳皮質、延髄/橋）、食道、眼（視神経を含む）、パリエル板、卵巣、卵管、子宮（子宮頸部、膣を含む）、骨及び骨髄（胸骨）、胆嚢、心臓、腎臓、大腸（盲腸、結腸、直腸）、肝臓、肺、リンパ節（咽頭後、腸間膜）、精巣上体、前立腺、精巣、乳腺（雌のみ）、膵臓、坐骨神経、下垂体、唾液腺（大顎腺、耳下腺、舌下腺）、骨格筋、皮膚及び皮下組織（大腿）、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、脊髄（頸部、腰部、胸部）、脾臓、胃、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、膀胱、全ての肉眼的異常部位

全ての病理組織学的所見を表 8 に示す。

いずれの群においても投与の影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

以上の結果より、本剤をイヌに 90 日間反復経口投与した場合の影響として、10000 ppm 投与群雌雄で、体重、累積体重増加量及び摂餌量の低値、コレステロール及びリン脂質の増加、肝臓の対体重比の増加、同群雄のみに総ビリルビンの増加及び肝臓の絶対重量の増加が認められた。

これらのことから、無毒性量は雌雄とも 3000ppm（雄：94 mg/kg/日、雌：93 mg/kg/日）であると判断される。

表 8. 病理組織学的所見

性 別		雄				雌			
投与群(ppm)		0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000
心臓	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	鈣質沈着	0	0	0	0	0	0	1	0
	動脈周囲炎	0	0	0	0	1	0	0	0
気管	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	粘膜肥厚	0	0	0	0	1	0	0	0
肺	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	肺泡マクロファージ集簇	0	2	0	0	1	1	1	1
	単核細胞巣	1	2	2	0	0	0	0	1
	肺炎	0	0	0	0	0	0	1	0
	気管支過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
食道	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	食道腺の炎症	0	1	0	0	0	0	1	0
胃	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	リンパ濾胞	1	2	1	1	3	2	3	2
十二指腸	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	うっ血	0	2	0	2	2	0	0	0
	陰窩膿瘍	0	1	0	0	0	0	0	0
空腸	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	うっ血	0	2	0	0	1	0	0	0
回腸	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	うっ血	0	1	0	0	1	0	0	0
結腸	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0
直腸	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0
肝臓	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	糖原沈着	4	2	2	4	4	4	4	2
	炎症細胞巣	4	4	1	1	4	3	3	2
	胆管増生	1	3	2	1	1	0	0	0
膵臓	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0

統計解析法：Fisher's exact test (有意差なし)

(つづく)

表 8. 病理組織学的所見 (つづき)

性別		雄				雌			
投与群(ppm)		0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000
腎臓	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	髄質鉍質沈着	4	4	4	3	4	4	4	4
	皮質鉍質沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
	尿細管円柱	2	4	4	4	3	3	2	2
	好塩基性尿細管	1	2	3	2	1	3	1	1
	尿細管拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
	単核細胞巣	1	2	3	2	3	2	1	0
	間質炎	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎盂炎	0	0	1	0	0	1	0	0
	腎盂腎炎	0	0	1	0	0	0	1	0
	尿路上皮過形成	2	2	2	0	3	1	1	1
膀胱	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	うっ血	2	0	0	0	1	2	1	0
精巣	所見\検査動物数	4	4	4	4	/	/	/	/
	未成熟	0	1	0	0	/	/	/	/
	精細管変性	3	0	0	2	/	/	/	/
	精子形成低下	2	1	1	0	/	/	/	/
精巣上体	所見\検査動物数	4	4	1	4	/	/	/	/
	無精液	0	1	0	0	/	/	/	/
	変性	0	0	1	0	/	/	/	/
	精子肉芽腫	0	0	1	0	/	/	/	/
前立腺	所見\検査動物数	4	4	4	4	/	/	/	/
	炎症	2	1	0	0	/	/	/	/
卵巢	所見\検査動物数	/	/	/	/	4	4	4	4
	未成熟	/	/	/	/	2	3	2	2
子宮	所見\検査動物数	/	/	/	/	4	4	4	4
	未成熟	/	/	/	/	1	0	1	2
	発情前期	/	/	/	/	0	1	0	0
	発情期	/	/	/	/	0	0	0	1
	発情後期	/	/	/	/	1	1	2	1
	発情休止期	/	/	/	/	2	2	1	0
	子宮内膜症	/	/	/	/	0	0	1	0
膣	所見\検査動物数	/	/	/	/	4	4	4	4
	うっ血	/	/	/	/	0	1	1	0
下垂体	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	のう胞	2	0	3	1	2	1	1	0
甲状腺	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	甲状舌管遺残	1	1	2	1	0	1	1	1
	C細胞集簇	2	2	3	1	2	3	0	3

統計解析法: Fisher's exact test (有意差なし)

(つづく)

表 8. 病理組織学的所見 (つづき)

性 別		雄				雌			
投与群(ppm)		0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000
上皮小体	所見\検査動物数	4	4	3	4	4	4	4	4
	甲状舌管遺残	1	1	1	0	1	1	0	1
副腎皮質	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	副腎外組織 (extra-adrenal tissue)	0	0	0	0	0	0	1	1
	球状帯空胞化	0	1	3	2	0	2	2	1
	索状帯空胞化	0	0	0	0	0	0	0	2
	球状帯肥大	2	0	1	0	0	1	0	1
	索状帯肥大	0	0	0	1	0	0	0	0
脾臓	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	うっ血	3	2	0	4	3	1	2	0
	結節性過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
骨髄	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	顆粒球形成増加	1	0	3	2	1	0	1	0
胸腺	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	のう胞	0	0	0	0	0	0	0	1
	うっ血	0	0	0	2	0	1	0	0
	萎縮/退縮	4	3	4	2	2	0	3	3
リンパ節	所見\検査動物数	2	/	/	1	/	/	/	/
	うっ血	2	/	/	1	/	/	/	/
腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	うっ血	1	0	1	0	2	1	1	0
	活動性リンパ節 (active lymphnode)	0	1	0	0	0	0	0	1
咽頭後 リンパ節	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	うっ血	1	2	1	1	1	1	0	0
	活動性リンパ節 (activated lymphnode)	0	1	0	0	3	1	0	1
耳下腺	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	粘膜小胞	1	0	0	0	0	0	0	0
	限局性萎縮	0	0	0	0	0	0	1	0
	単核細胞巢	1	0	0	1	0	0	1	1
	炎症	0	1	0	2	1	0	0	1
舌下腺	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	脂肪浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
	炎症	0	0	1	1	0	1	0	0

統計解析法：Fisher's exact test (有意差なし)

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 8. 病理組織学的所見 (つづき)

性 別		雄				雌			
投与群(ppm)		0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000
大顎腺	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	炎症	0	0	0	0	0	0	1	0
乳腺	所見\検査動物数	/	/	/	/	4	4	4	4
	腺増殖	/	/	/	/	1	1	2	1
皮膚/ 皮下	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	毛胞炎	0	0	0	0	0	0	1	0
眼	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	脈絡膜色素の増加 (increased uveal pigment)	0	1	0	0	0	0	0	0

統計解析法：Fisher's exact test (有意差なし)

(7) 21 日間反復経皮投与毒性

21 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No.T-13)

試験成績提出の除外

急性経皮毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べて、著しく強い経皮毒性が認められないことから試験を省略した。

(8) 90 日間反復吸入毒性

90 日間反復吸入毒性試験

(資料 No.T-14)

試験成績提出の除外

急性吸入毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べて、著しく強い吸入毒性が認められないことから試験を省略した。



(9) 反復経口投与神経毒性

(1) ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (資料 No.T-15)

試験機関 :

報告書作成年 : 2006 年 [GLP 対応]

検体純度 :

供試動物 : Alpk:AP<sub>1</sub>SD (Wistar 系) ラット、投与開始時 7 週齢、1 群雌雄各 12 匹

投与開始時の体重 雄 : 239~322 g、雌 173~250 g

投与期間 : 90 日間(2005 年 10 月 18~20 日に投与開始し、少なくとも連続 90 日間)

投与方法 : 検体を粉末にして飼料中に 0、500、1500 および 5000 ppm の濃度で混和し、90 日間にわたり随時摂食させた。調製した飼料の保存期間は最長 5 週間とした。

用量設定根拠 :

観察・検査項目および結果 :

死亡率 ; 全動物について生死を毎日観察した。

試験期間を通して雌雄とも死亡例は認められなかった。

一般状態の観察 ; 一般状態および行動を毎日観察した。

投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

体重変化 ; 投与開始前、試験 1 日 (試験飼料の給餌開始直前) および以後毎週 1 回すべての動物の体重を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	500	1500	5000	500	1500	5000
投与量 (ppm)						
2 週			⇓ 97	⇓ 94		⇓ 93
3 週				↓ 95		⇓ 93
4 週				↓ 95	↓ 96	⇓ 92
5 週			↓ 95			⇓ 93
7 週			⇓ 94		↓ 96	⇓ 93
10 週			⇓ 92		↓ 96	⇓ 93
14 週			⇓ 91			⇓ 93

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

Student's t-test ↓ : p<0.05、 ⇓ : p<0.01

5000 ppm 投与群雌雄では、試験期間を通して対照群と比較して有意な低値（体重差最大 9%）であった。1500 ppm 投与群の雌も試験期間を通して対照群より体重が有意に低かった（体重差最大 4%）。500 ppm 投与群の雌では、試験初期に対照群と比較して低かった（体重差最大 6%）が、試験 5 週以後は対照群と同等であった。500 ppm および 1500ppm 投与群雄では、投与の影響は認められなかった。

摂餌量および食餌効率； 摂餌量は試験期間中連続してケージ毎に測定し、1 週間隔で 1 匹あたりの摂餌量 (g/日) を算定した。また 4 週毎の食餌効率（飼料 100 g あたりの体重増加量）を算出した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		500	1500	5000	500	1500	5000
摂餌量	3 週					↓ 91	
	6 週			↓ 92			
	7 週			⇓ 90			
	8 週			⇓ 90		↓ 91	
	9 週			↓ 90		↓ 91	↓ 92
	10 週			⇓ 90			
	11 週			↓ 92			↓ 90
	12 週			⇓ 90			
食餌効率	(1-4 週)			↓ 86			↓ 71
	(1-13 週)			↓ 86	↓ 90		⇓ 83

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

Student の t-test ↓ : p<0.05、 ⇓ : p<0.01

摂餌量については、5000 ppm 投与群の雄で対照群と比較して試験 6~12 週に有意な低下を示した。雌の 5000 ppm 投与群および 1500 ppm 投与群では試験 6~13 週に低下傾向がみられた。食餌効率については、5000 ppm 投与群雌雄で対照群より低下し、試験 1~4 週および全期間（試験 1~13 週）では統計学的に有意であった。

500 ppm 投与群の雌では、全期間の食餌効率が低下し統計学的有意差が認められたが、用量との関連性はなく、投与の影響ではないと考えられた。

検体摂取量； 全投与期間の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		500	1500	5000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	34.7	103.8	353.8
	雌	40.5	114.6	408.2

眼科学的検査； 投与開始前および試験 13 週に全ての動物を対象にして検査した。

いずれの投与群の雌雄に投与の影響は認められなかった。  
得られた所見を下表に示す。

性 別	雄				雌			
	0	500	1000	5000	0	500	1000	5000
投与量 (ppm)	0	500	1000	5000	0	500	1000	5000
検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
角膜-小さな線状混濁 (片側)	0	0	0	1	0	0	0	1
出現時期 (週)				-2 <sup>a</sup>				-2~13
角膜-表在性混濁 (片側)	1	0	0	0	0	0	0	1
出現時期 (週)	-2							13
角膜-表在性混濁 (両側)	1	1	0	2	0	0	0	0
出現時期 (週)	13	-2		13				
角膜-中心部混濁 (片側)	0	0	0	0	0	0	0	1
出現時期 (週)								13
眼前面-びまん性混濁 (両側)	0	0	0	2	0	0	0	0
出現時期 (週)				13				
瞳孔膜遺残 (両側)	0	1	1	1	0	1	0	1
出現時期 (週)		-2~13	-2~13	-2~13		-2~13		-2~13

<sup>a</sup>: 投与開始の2週前に検査した。

試験13週の検査において、5000 ppm投与群の雄2匹および雌2匹の両眼あるいは片眼に角膜混濁（表在性）が観察された。両側性の角膜混濁（表在性）は、13週時の検査では対照群の雄（1匹）に、500 ppm投与群の雄（1匹）では投与開始前の検査で観察されており、この系統のラットにおける自然発生性の所見と考えられた。また、病理組織学的変化は伴ってはいなかった。

詳細な状態の観察； 投与開始前、試験2、5、9および14週に全動物を対象として、下記の項目について検査および測定を実施した。

ケージ内観察； 異常行動、異常発声

ケージからの取り出し時； 接近反応、接触反応、異常発声

アリーナ内での観察； 活動性、昏睡、虚脱、円背位、異常行動、痙攣、異常

発声、運動失調、振戦、安定性低下、歩行異常、開脚歩行、爪先歩行、肢機能低下、脊椎の上方湾曲、脊椎の下方湾曲、立毛、腹部削瘦、粗毛、尿失禁、下痢

動物の取扱い時； 接触反応、痙攣、異常発声、振戦、立毛、皮膚色の変化、粗毛、体温変化、色素涙、流涙、眼瞼下垂、眼球陥没、眼球突出、縮瞳、散瞳、口周囲の汚れ、鼻周囲の汚れ、流涎、異常呼吸、るい瘦、腹部削瘦、脱水、腹部緊張、尿失禁、下痢

反射および反応； 正向反射、音に対する反応、開脚反射、視覚性置き直し反

応、瞳孔反射、眼瞼反射、角膜反射（眼瞼反射がみられない場合のみ）、耳介反射、屈曲反射（後足撤去反射）

その他に観察される全ての症状

雌雄ともいずれの投与群においても詳細な状態の観察に投与の影響は認められなかった。

機能検査； 投与開始前、試験 2、5、9 および 14 週に全動物を対象として、下記の項目について検査した。

着地開脚幅測定、tail flick 潜時（刺激からの尾回避時間）、握力測定（前肢および後肢）

対照群と比べて統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性 別	雄			雌		
投与量 (ppm)	500	1500	5000	500	1500	5000
前肢握力 14 週					↓87	
後肢握力 9 週				↓76		↓74

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

分散分析 ↓: p<0.05

前肢握力では、試験 14 週に 1500 ppm 投与群雌で統計学的に有意な低下を示したが、5000 ppm 投与群で有意差がなく、偶発的な変化と考えられた。後肢握力では、試験 9 週に 5000 ppm 投与群および 1500 ppm 投与群雌で有意に低下したが、他の検査時点では有意差を伴った差がみられないことから、投与に関連しない変化と考えられた。

自発運動量測定； 投与開始前、試験 2、5、9 および 14 週に全動物を対象として、赤外線センサーを装備した自動測定装置により自発運動回数(5分単位で50分)を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		500	1500	5000	500	1500	5000
投与開始後の測定時間	2 週	1-5 分	↓83				
	5 週	1-5 分	↓81				
		11-15 分				↓85	
		21-25 分				↓↓72	
		46-50 分				↓71	
		1-50 分				↓84	
	9 週	41-45 分			↑132		
	14 週	1-5 分				↓86	
		6-10 分			↓77		
		21-25 分					↓83
31-35 分				↓21			
36-40 分				↓30			↓75

表中の数値は対照群に対する変動率

分散分析 ↑↓: p<0.05、 ↓↓: p<0.01

自発運動量に投与の影響は認められなかった。投与群の雌雄では対照群と比較して統計学的有意差を伴った差が散見されたが、それらの変化には一貫した傾向あるいは用量との関連性がなかったことから、投与に関連しない変化と考えられた。

脳重量 ; 試験終了時に各群雌雄各 5 匹を対象に、灌流固定後、脳重量を測定した。体重比および体重補正重量も算出したが、体重比については統計解析を行わなかった。

脳重量に投与の影響はみられなかった。

病理組織学的検査 ; 灌流固定した動物から以下の組織を採取し、保存した。対照群および 5000 ppm 投与群の雌雄各 5 匹について、組織標本を作製し検鏡した。

脳、腓腹筋、視神経と網膜を含む眼球、脊髄の背根神経節および脊髄神経根（神経線維の背側および腹側根を含む）の横断面、ならびに脊髄（頸膨大および腰膨大）の横断面と縦断面についてはパラフィン包埋後 H/E 染色を、近位の坐骨神経、近位と遠位の脛骨神経（脛骨神経腓腹筋分岐部を含む）の横断面と縦断面についてはエポキシ樹脂包埋後、トルイジンブルー染色を施した。

得られた所見を下表に示す。

性別		雄		雌	
投与量(ppm)		0	5000	0	5000
検査動物数		5	5	5	5
遠位脛骨神経	神経線維変性/脱髄（軽微）	5	4	1	0
腓腹筋	筋変性（軽微）	1	1	0	0
近位坐骨神経	神経線維変性/脱髄（軽度）	4	5	3	2
近位脛骨神経	神経線維変性/脱髄（軽微）	5	3	2	1

5000ppm 投与群雌雄における中枢および末梢神経に投与と関連した病理組織学的所見は認められなかった。

5000ppm 投与群で脛骨神経および坐骨神経に神経線維変性/脱髄がみられたが、この変化は対照群にもみられており、投与の影響とは考えられなかった。

なお、高用量投与群（5000 ppm）において投与に関連した神経病理学的変化が認められなかったため、低、中用量の神経病理組織学的検査は実施しなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する反復経口投与神経毒性試験における影響として、5000 ppm 投与群雌雄に、体重、摂餌量および食餌効率の低下が認められ、1500 ppm 投与群の雌にも類似した影響がみられた。機能観察総合検査、脳重量、中枢および末梢神経系の病理組織学的検査において雌雄とも高用量の 5000 ppm 投与群でも投与の影響は認められなかったことから、本剤には神経毒性はないと判断され、神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 5000 ppm（雄：353.8 mg/kg/日、雌：408.2 mg/kg/日）であると判断された。

(10) 28日間反復経口投与遅発性神経毒性

反復投与遅発性神経毒性試験

(資料 No.T-16)

試験成績提出の除外

遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略した。

(11) 1年間反復経口投与毒性および発がん性

1) イヌを用いた混餌による 52 週間反復経口投与毒性試験

(資料 No. T-17)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体の純度 :

供試動物 : ビーグル犬 (試験開始時約 5 ヶ月齢) 1 群 雌雄各 4 匹  
試験開始時体重 雄: 7.2~10.1 kg 雌: 5.9~8.0 kg

投与期間 : 52 週間 (1987 年 5 月 6 日~1988 年 5 月 6 日)

投与方法 : 検体を 0、20、200、2000 および 5000 ppm 含有した飼料を 52 週間摂食させた。  
飼料は、1 匹あたり 1 日 400 g の定量を与えた。

用量設定根拠;

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。

投与期間中、死亡例はなく、一般状態にも投与に関連した変化は認められなかった。  
嘔吐、粘血便又は下痢便が認められたが、本系統の同年齢に通常観察される所見であり、いずれも自然発生的/偶発的な所見であると考えられた。

触診および聴診; 投与開始 3 週前、投与 13、26、39 および 52 週に実施した。

臍ヘルニア、結膜炎、下顎リンパ節腫大、扁桃腺炎/咽頭炎がみられたが、いずれも偶発的な変化と考えられた。

体重変化; 投与開始前 15 日および 8 日、投与開始時および投与後は毎週、全生存動物を対象として測定した。

5000 ppm 投与群雌雄の 1 週時に軽度な体重減少が、同群雄の 7 日および 14 日並びに雌の 7 日に体重増加量の減少が認められ統計学的に有意であった。これらの変化は摂餌量減少に伴うものであり、検体投与に関連した変化であった。

5000ppm 投与群の投与終了時の体重増加量は、雄で対照群の 96.5%、雌で対照群の 96.3%であった。

2000ppm 以下の投与群では投与の影響はなかった。

摂餌量 ; 全動物について投与開始前の週および投与後は毎週測定した。

5000 ppm 投与群雌雄の 7 日に摂餌量の有意な減少が認められた。これは、投与初期の嗜好性低下に起因する変化であった。同群雄の 238 日に統計学的に有意な減少がみられたが、用量相関性がなく、一時的変化であることから偶発的变化と考えられた。

2000ppm 以下の投与群では投与の影響はなかった。

検体摂取量 ; 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与群 (ppm)		20	200	2000	5000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.70	7.11	60.51	153.11
	雌	0.70	6.84	75.37	173.93

血液学的検査 ; 全動物について、投与開始 3 週前、投与後 13、26 および 52 週時に頸静脈か血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、白血球数、白血球百分率、血小板数、プロトロンビン時間、血液凝固時間、網状赤血球およびハインツ小体は、投与期間中は対照群および 5000 ppm 投与群のみを検査し、投与終了時 52 週は全動物を検査した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

検体投与に起因する変化は認められなかった。

200 ppm 投与群雄の好酸球比の減少 (13 週)、赤血球数およびヘマトクリット値の増加 (52 週)、20 ppm 投与群雄のリンパ球比の増加 (26 週) が認められたが、用量相関性がなく対照群との差もわずかであることから偶発的变化であると考えられた。

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	20	200	2000	5000	20	200	2000	5000
13 週	好酸球比		↓ 29						
26 週	リンパ球比	↑ 130							
52 週	赤血球数		↑ 114						
	ヘマトクリット値		↑ 113						

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

Dunnett's test, ↑↓ : P<0.05

血液生化学的検査 ; 血液学的検査と同一時期に同一動物を対象として以下の項目の測定を行った。

尿素窒素 (BUN)、クレアチニン、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、アルカリホ



スファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、無機リン、グルコース、総ビリルビン、コレステロール、総タンパク、アルブミン、グロブリンおよび A/G 比

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

検体投与に起因する変化は認められなかった。

5000 ppm 投与群雄で総ビリルビンと GPT の減少 (26 週)、5000 および 2000 ppm 投与群雌でカルシウム (26 週) と塩素 (52 週) の増加、200 ppm 投与群雌でナトリウム (13 週)、カルシウム (26 週)、総ビリルビン (26 週) の増加および血糖の減少 (52 週)、20 ppm 投与群雌でカルシウム (26 週)、総ビリルビン (26 週) およびクレアチニン (52 週) の増加が認められたが、投与量あるいは検査時期との相関性がみられず、いずれも偶発的変化と考えられた。

検査時期	性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
		20	200	2000	5000	20	200	2000	5000
13 週	ナトリウム						↑ 102		
26 週	総ビリルビン				↓ 59	↑ 234	↑ 205		
	GPT				↓ 74				
	カルシウム					↑ 110	↑ 110	↑ 109	↑ 109
52 週	クレアチニン					↑ 125			
	グルコース						↓ 86		
	塩素							↑ 104	↑ 104

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

Dunnett's test, ↑↓: p<0.05 ↑↑: p<0.01

尿検査 ; 全動物について、投与開始 2 週間前、投与 13~14、26 および 52 週に、比重、pH、蛋白、糖、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、潜血および沈渣を測定した。検体投与に起因する変化は認められなかった。

眼科的検査 ; 全動物について、投与開始 3 週前、投与 26 および 52 週に実施した。

検体投与に起因する変化は認められなかった。

臓器重量 ; 投与 52 週後の剖検時に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比および体脳重比を算出した。

体重、副腎、脳 (脳幹を含む)、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、精巣、下垂体および甲状腺 (上皮小体を含む)

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を次表に示す。

投与に起因する変化は認められなかった。

5000 ppm 投与群雄で下垂体の重量および脳重比に低下がみられたが、同群内での個

体間の変動が著しいことから偶発的な変化と考えられた。

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量	(ppm)	20	200	2000	5000	20	200	2000	5000
52 週	下垂体	重量				↓ 52				
		脳重比				↓ 62				

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

Dunnett's test, ↓: P<0.05

肉眼的病理検査； 投与 52 週後の剖検時に全動物を対象として実施した。

検体投与に起因する変化は認められなかった。

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

副腎、大動脈、脳（大脳皮質、小脳皮質、脳幹/橋）、食道、眼および視神経、雌生殖器（卵巣、子宮、膣）、雌乳腺、大腿骨（骨髄および関節面）、胆嚢、心臓、腎臓、涙腺、大腸（結腸、盲腸、直腸）、肝臓、肺、リンパ節（中央咽頭後部、腸間膜）、雄生殖器（精巣上体、前立腺、精巣）、膵臓、坐骨神経、下垂体、顎下腺、大腿筋、皮膚（腹部乳腺部）、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胸骨および胸骨骨髄、胃（噴門部、胃底部、幽門部）、胸腺、甲状腺および上皮小体、舌、気管、膀胱および腫瘤を含む肉眼的異常部位

表 1 に認められた主な病理組織学的所見を示す。

認められた所見は、いずれもビーグル犬に観察される自然発生的な変化であり、検体投与に関連する所見は認められなかった（Fisher's exact test で有意差なし）。

以上の結果から、本剤のイヌに対する 52 週間混餌投与による影響として、5000 ppm 群雌雄で体重増加量の一時的かつ軽度な減少、投与初期の摂餌量減少が認められた。

従って、無毒性量は 2000 ppm（雄：60.51 mg/kg/日、雌：75.37 mg/kg/日）であると判断された。

表 1. 病理組織学的所見

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	20	200	2000	5000	0	20	200	2000	5000
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
心臓	単核細胞巣	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	血管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腎臓	のう胞	1	1	0	3	0	3	1	0	1	1
	慢性化膿性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	亜慢性化膿性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肝臓	単核細胞巣	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1
肺	慢性リンパ球性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	線維化	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
	肉芽腫性炎症	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	肥大	0	0	2	1	0	0	1	0	0	0
脾臓	Gamna-Gandy 結節	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

Fisher's exact test、有意差なし

2) ラットを用いた混餌投与による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 No. T-18)

試験機関：

報告書作成年： 1982年

検体の純度：

供試動物： F344/DuCrj (Fischer系) ラット、5週齢、1群雄69~72匹、雌70~72匹  
試験構成を下表に示した。

投与量 (ppm)		0	25	600	3000
雄	発がん試験群 (2年間投与)	50	52	52	49
	26週後中間屠殺群	10	10	10	10
	52週後中間屠殺群	10	10	10	10
雌	発がん試験群 (2年間投与)	50	51	52	50
	26週後中間屠殺群	10	10	10	10
	52週後中間屠殺群	10	10	10	10

投与期間： 120週 (1978年~1981年)

投与方法： ピロキロンを0、25、600および3000 ppm含有した飼料を2年間摂食させた。なお、検体は基礎飼料と均一に混合し、ペレット化させた。

用量設定根拠：

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。

死亡率に投与の影響はなく、また、一般状態についても全期間を通じて、検体投与による影響は認められなかった。

投与終了時の死亡率を下表に示す。

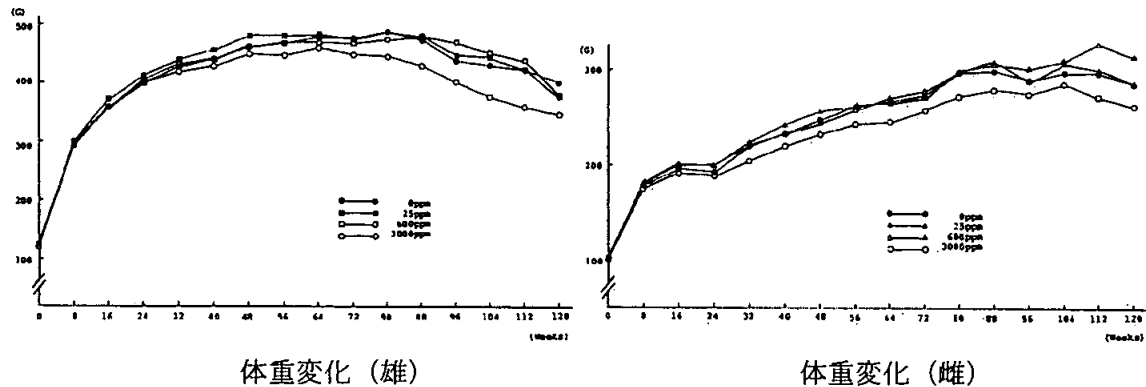
投与量 (ppm)		0	25	600	3000
死亡率 (%)	雄	50.7	48.1	69.1	69.2
	雌	36.5	38.9	41.1	37.8

体重変化； 投与開始から 26 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

体重の推移を以下の図に示す。

3000 ppm 投与群雌で投与開始 26 週以降（対照群の 96～90%）、雄で投与開始 56 週以降（対照群の 97～84%）に体重増加抑制が認められた。

25 および 600ppm 群雌雄では、投与に関連した体重変化は認められなかった。



摂餌量および食餌効率； 全動物の摂餌量を投与開始から 26 週間は週 1 回、それ以降は 4 週間に 1 回測定し食餌効率を算出した。

検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量； 投与期間中の検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		25	600	3000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.0	22.2	116.3
	雌	1.1	25.3	130.2

血液学的検査； 投与 26 および 52 週時に各群雌雄各 10 匹および投与終了時に全生存動物を対象として、腹大動脈から採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、血小板数 (26 週時検査せず)、白血球分画および赤血球形態 (大小不同、奇形、多染性)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 1 に示す。

3000 ppm 投与群雌において 120 週時に、分葉好中球の増加を認めた。

その他、統計学的に有意な差を示したものもあったが、用量との相関のない変化もしくは正常値範囲内と考えられた。

血液生化学的検査； 投与開始 26 および 52 週時に各群雌雄各 10 匹および投与終了時に全生存動物を対象として、腹大動脈から採血し、以下の項目の測定を行った。

アスパラギン酸トランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、アルカリホスファターゼ (ALP)、総ビリルビン、総コレステロール、中性脂肪、 $\beta$ -リポタンパク、総タンパク、A/G 比、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン、尿酸、ナトリウム<sup>a</sup>、カリウム<sup>a</sup>、クロール<sup>a</sup>、カルシウム<sup>a</sup>、血清コリンエステラーゼ、血糖<sup>ab</sup>

a：26 週時の検査、b：52 週時の検査については実施しなかった。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 2 に示す。

3000 ppm 投与群において 52 週時に総ビリルビン (雄)、総コレステロール (雌)、中性脂肪 (雄)、 $\beta$ -リポタンパク (雄) の上昇、120 週時に総ビリルビン (雄) および総コレステロール (雄) の上昇を認めた。

その他、統計学的に有意な差を示したものもあったが、用量の相関のない変化、一貫した変動がない変化であったことから投与による影響でないと判断した。また、酵素変動 (AST、ALT、ALP および LDH の低下) については、肝臓障害に関する検査項目との関連性がなかったことから毒性学的意義を明らかにできなかった。

尿検査； 投与 26 および 52 週時に各群雌雄各 10 匹および投与期間終了時 (120 週) に全生存動物を対象として採取した尿について以下の項目を検査した。

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

120 週時 3000 ppm 投与群雌で、蛋白と比重の増加が認められた以外、特記すべき所見は認められなかった。

臓器重量； 投与 26 週および 52 週時の中間屠殺動物および投与終了時の全生存動物について以下の臓器の重量を測定し、体重比および脳重量比を算出した。

脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣 (又は卵巣)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 3 に示す。

26 週では、肝臓の実重量および脳重比の増加が 3000 ppm 投与群雌雄および 600 ppm 群雌で、また肝臓体重比の増加が 3000 ppm 投与群雌で認められた。52 週では、肝臓の実重量および体重比の増加が 3000 ppm 投与群雄で、120 週では体重比の増加が同投与群雄で各々認められた。肝臓重量の場合、3000 ppm 投与群で各検査時において実重量および体重比に増加が認められ用量依存性の変化と判断された。背景データを下表に示す。

600 ppm 投与群雌の場合は正常範囲内か、用量依存性のないものであった。

脾臓および腎臓では、表 3 に示すように有意に実重量および体重比が増加すること

が散見され、またその他の臓器でも統計学的に有意差の認められる場合もあったが、いずれも正常値範囲内か用量依存性のないものであった。

表 雌 26 週時における背景データ

投与量 (ppm)	0ppm	25ppm	600ppm	3000ppm	背景データ
雌 肝臓重量	4.197±0.602	4.590±0.309	4.722±0.379*	5.007±0.709*	4.547±0.569
雌 肝臓体重比	2.3161±0.2474	2.3631±0.2226	2.3180±0.1387	2.6509±0.4270*	2.4248±0.2538
雌 肝臓脳重比	2.3583±0.2863	2.5505±0.2064	2.6392±0.2886*	2.8754±0.5375*	2.6185±0.3459

値は平均値±SD 体重比重量は体重 100g 当りの臓器重量

肉眼的病理検査； 途中死亡および切迫屠殺、中間屠殺（26 週および 52 週後）並びに投与終了時の全生存動物について剖検を行った。

最終屠殺動物および死亡または切迫屠殺動物の対照群を含む各群に共通して頻繁に観察された肉眼所見として、脾臓、リンパ節、精巣、子宮、下垂体および甲状腺の腫大、肝臓および脾臓の結節、肺、精巣および下垂体の変色、腎臓の顆粒状表面、精巣の萎縮、卵巣の嚢胞、子宮および膈の拡張、皮膚および皮下組織における腫瘤、皮膚の脱毛などであった。

その他の臓器では雌雄とも特記すべき変化は認められなかった。

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

心臓、大動脈、リンパ節、脾臓、骨（骨髄）、胸腺、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、鼻腔、気管、肺、舌、唾液腺、食道、胃、小腸、大腸、脾臓、肝臓、腎臓、膀胱、卵巣、子宮、乳腺、精巣、前立腺、精のう、骨格筋、皮膚および皮下組織、眼球、ハーダー腺、脊髄、坐骨神経、脳、その他肉眼的病変部（但し、26 週時の中間屠殺動物については肝臓、脾臓および腎臓のみを検査）

認められた主な非腫瘍性病変を表 4 に示し、認められたすべての腫瘍性病変を表 5 に示す。

検体投与群における臓器重量で有意な増加を示した肝臓、脾臓、腎臓には、病理組織学的な著変は認められなかった。

腫瘍性病変および非腫瘍性病変の発生頻度は対照群と検体投与群との間に差異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混餌投与による 2 年間反復経口投与毒性試験における影響として、3000 ppm 投与群雌雄の体重増加抑制、肝臓重量増加および肝機能に関する一部の生化学的検査値（52 週時雄：総ビリルビン、中性脂肪、β-リポタンパク、雌：総コレステロール；120 週時雄：総ビリルビン、総コレステロール）の上昇が認められたので、本試験における無毒性量は 600 ppm（雄：22.2 mg/kg/日、雌：25.3 mg/kg/日）と判断される。

また、発がん性はないものと判断される。

表 1. 血液学的検査結果

性別	雄												雌																							
	26						52						120						26						52						120					
	25	600	3000	25	600	3000	25	600	3000	25	600	3000	25	600	3000	25	600	3000	25	600	3000	25	600	3000	25	600	3000	25	600	3000						
検査時期 (週)																																				
投与量(ppm)																																				
赤血球数																																				
白血球数					↓ 80																															
分葉好中球比											↑↑ 139																									↑ 119
単球比											↓ 68																									↑ 150
リンパ球比												↓ 83																								
ヘモグロビン量																																				
ヘマトクリット値																																				
MCH												↑↑ 105																								
MCHC																																				
MCV																																				↓ 93

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

Student's t-test ↑↓ : p<0.05, ↑↑↓↓ : p<0.01, ⬆⬇⬇ : p<0.001



表 2. 血液生化学的検査結果

性別	雄												雌												
	26				52				120				26				52				120				
	25	600	3000		25	600	3000		25	600	3000		25	600	3000		25	600	3000		25	600	3000		
検査時期 (週)																									
投与量(ppm)																									
AST	↓ 81				↓ 52	↓ 63	↓ 68						↑ 68								↑ 70	↑ 72	↓ 68		
ALT					↑ 61	↑ 65	↓ 57																		
LDH	↓ 65			↓ 76																					
ALP	↓ 80	↓ 83	↓ 89		↓ 74	↓ 84	↓ 80														↓ 75				
総ビリルビン																									
総コレステロール																									
中性脂肪																									
βリポタンパク																									
総タンパク	↑ 94	↓ 97																							
A/G 比		↑ 108	↑ 108			↑ 110															↑ 110				
尿素窒素	↓ 79	↑ 89			↓ 83	↓ 83	↓ 89														↓ 74				
クレアチニン	↓ 67	↓ 67	↓ 67																		↑ 117				
尿酸	↓ 64				↓ 52	↓ 59	↓ 74														↓ 52	↓ 82	↓ 84		
ナトリウム																					↑ 102				
カリウム					↑ 106	↑ 106																			
コリンエステラーゼ																					↓ 60				
血糖																									

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)  
Student's t-test    ↑↓ : p<0.05, ↑↑↓↓ : p<0.01, ↑↑↑↓ : p<0.001



表 4. 認められた主な 非腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	25	600	3000	0	25	600	3000
26 週	臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	脾臓	髄外造血	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	小円形細胞浸潤	4	0	0	0	2	0	0	2
		壊死	1	0	0	0	0	0	0	0
		小肉芽巣	0	0	0	0	0	1	1	1
	腎臓	小円形細胞浸潤	1	0	1	0	0	0	0	2
		石灰化	0	0	0	0	6	0	0	2
52 週	臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	心臓	線維化	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺	小円形細胞浸潤	2	1	0	3	0	0	0	1
		動脈壁石灰化	1	1	2	3	0	1	1	0
		肺胞上皮過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
	膵臓	腺房細胞萎縮	1	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	胆管増生	6	0	0	1	0	0	0	0
		小円形細胞浸潤	1	0	0	1	1	0	0	0
		壊死	3	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓	小円形細胞浸潤	3	0	0	2	0	0	0	0
	最終 屠殺	臓器	所見/検査動物数	24	27	15	15	31	30	27
心臓		線維化	1	0	0	0	1	0	0	0
		小円形細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0
脾臓		髄外造血	4	5	2	2	2	3	2	2
		褐色色素沈着	4	0	2	1	12	5	8	15
		うっ血	0	0	3	0	3	0	0	0
		梗塞	1	0	3	0	0	0	0	0
肺		泡沫細胞浸潤	5	0	0	1	12	7	0	8
		小円形細胞浸潤	0	1	0	0	0	0	0	1
		動脈壁石灰化	10	15	7	7	8	12	8	11
		気管支肺炎	2	1	0	0	0	0	1	1
		線維化	0	0	0	0	0	0	0	1
		肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0
		肺胞上皮過形成	0	0	0	0	0	0	0	1

Fisher's exact test、有意差なし

表 4. 認められた主な非腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	25	600	3000	0	25	600	3000
最終 屠殺	臓器	所見/検査動物数	24	27	15	15	31	30	27	31
	膵臓	腺房細胞萎縮	0	0	1	1	2	1	0	1
		島細胞過形成	1	2	2	1	2	1	0	0
		動脈周囲炎	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	胆管増生	23	27	13	15	20	13	15	20
		小円形細胞浸潤	8	11	4	10	15	15	9	12
		脂肪変性	17	22	14	12	13	23	18	21
		肉芽腫	0	0	0	0	1	1	1	0
		壊死	1	0	0	0	1	0	0	0
		ペリオーシス	10	3	0	0	2	1*	0**	0**
	腎臓	慢性間質性腎炎	24	28	15	15	30	28	24	31
		石灰化	0	0	0	0	1	1	4	2
		水腎症	0	0	0	0	0	0	0	1
		腎盂移行上皮過形成	0	2	1	2	0	0	0	0
		嚢胞	2	1	0	0	1	0	0	0
	途中 死亡	臓器	所見/検査動物数	26	25	37	34	19	21	25
心臓		線維化	2	0	1	1/32	0	0/20	0/19	0
		石灰化	0	1	0	1/32	0	0/20	0/19	0
脾臓		髄外造血	1	0/24	2	1/32	1	1/20	3/19	2
		褐色色素沈着	0	0/24	0	0/32	0	0/20	0/19	1
		うっ血	0	0/24	1	0/32	2	0/20	1/19	0
		梗塞	0	0/24	0	1/32	0	0/20	0/19	0
肺		小円形細胞浸潤	0	0	1	1/32	0	0/20	0/19	0
		動脈壁石灰化	8	7	11	11/32	0	1/20	4/19	6
		気管支肺炎	1	3	4	2/32	0	0/20	0/19	0
		肺胞上皮過形成	1	0/24	0	0/32	0	0/20	0/19	0
膵臓		腺房細胞萎縮	4	3/24	1	8/31	3	2/20	2/18	1
		島細胞過形成	0	0/24	1	1/31	0	0/20	1/18	0
	動脈周囲炎	0	0/24	1	0/31	0	0/20	0/18	0	

Fisher's exact test, \*:p<0.05, \*\*:p<0.01

表 4. 認められた主な非腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	25	600	3000	0	25	600	3000
途中 死亡	臓器	所見/検査動物数	26	25	37	34	19	21	25	19
	肝臓	胆管増生	20	18	33	21/33	1	4/19	4/20	4
		小円形細胞浸潤	1	3	5	1/33	4	3/19	2/20	1
		脂肪変性	7	11	7	5/33	3	13/19	10/20	7
		壊死	2	3	5	9/33	0	1/19	1/20	2
		ペリオーシス	3	2	8	9/33	1	0/19	0/20	0
	腎臓	慢性間質性腎炎	17	16/24	31	29/32	8	8/20	10/19	11
		石灰化	2	2/24	0	3/32	2	2/20	0/19	5
		水腎症	0	0/24	1	0/32	0	0/20	0/19	0
		腎盂移行上皮過形成	0	0/24	1	0/32	0	0/20	0/19	0
		小円形細胞浸潤	0	1/24	0	0/32	1	0/20	0/19	0
	部位不明	脂肪壊死	0/1	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

Fisher's exact test、有意差なし

表 5. 腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	25	600	3000	0	25	600	3000
52 週	臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	下垂体	腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	1	0
	副腎	神経芽細胞腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	過形成結節(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱	乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	子宮	内膜間質ポリープ(B)	・	・	・	・	0	1	1	0
	精巣	間細胞腫(B)	1	0	0	1	・	・	・	・
最終 屠殺	臓器	所見/検査動物数	24	27	15	15	31	30	27	31
	脾臓	未分化肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	骨・骨髄	骨腫(B)	1	0	0	0	1	0	0	0
	下垂体	腺腫(B)	5/23*	9/26	2/14	3	15	13/27	16	14/30
		癌(M)	1/23	0/26	1/14	0	0	1/27	0	2/30
	甲状腺	腺腫(B)	4/23	11	3	2	4	3/29	3	6/30
		腺癌(M)	2/23	1	0	0	0	0/29	0	1/30
	上皮小体	腺腫(B)	0/21	0/20	0/13	1/12	0/28	0/24	0/24	0/26
	副腎	髄質褐色細胞腫(B)	4/23	8	3	3	2	3	0	0
		神経芽細胞腫(M)	3/23	1	0	2	0	0	0	0
	鼻腔	乳頭腫(B)	0	0	0	1	0/30	0	0	0
	肺	腺腫(B)	0	1	0	1	0	1	0	1
		腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	舌	扁平上皮癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	唾液腺	線維肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	胃	乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	1
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	小腸	平滑筋腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	膵臓	腺房細胞腺腫(B)	0	2	0	0	0	0	0	0
島細胞腺腫(B)		5	3	1	2	1	0	0	0	
肝臓	過形成結節(B)	1	1	0	1	0	1	0	0	
	胆管腫(B)	0	1	0	0	1	0	0	0	
	血管内皮腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	

Fisher's exact test、有意差なし

\*：その所見を示した動物数/当該組織を検査した動物数

表 5. 腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	25	600	3000	0	25	600	3000
最終 屠殺	臓器	所見 / 検査動物数	24	27	15	15	31	30	27	31
	腎臓	腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		腎盂移行上皮乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		移行上皮癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	膀胱	乳頭腫(B)	0	0	0	1	0/30	1	0	0
		移行上皮癌(M)	0	0	0	0	0/30	0	0	1
	卵巣	顆粒膜細胞腫(B)	・	・	・	・	2	1	0	1
	子宮	内膜間質ポリープ(B)	・	・	・	・	1	5	1	3
		内膜間質肉腫(M)	・	・	・	・	0	0	0	1
		腺腫(B)	・	・	・	・	1	1	1	0
		腺癌(M)	・	・	・	・	0	1	0	2
		平滑筋腫(B)	・	・	・	・	0	0	0	1
		扁平上皮癌(M)	・	・	・	・	0	1	0	0
		線維肉腫(M)	・	・	・	・	1	0	0	0
	精巣	間細胞腫(B)	23	27	15	15	・	・	・	・
	乳腺	腺腫(B)	0/17	0/15	1/15	0/12	0/29	0/29	0/24	2/29
		腺癌(M)	0/17	1/15	0/15	0/12	0/29	0/29	0/24	1/29
		線維腺腫(B)	4/17	1/15	1/15	3/12	3/29	11/29	8/24	2/29
	皮膚・ 皮下 組織	乳頭腫(B)	0	2	0	1	1	0	0	0
		脂肪腫(B)	1	0	1	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		基底細胞腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維腫(B)	4	3	1	2	0	0	2	1
	脳	線維肉腫(M)	2	4	1	1	1	1	1	0
		星状細胞腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	原発 部位 不明	脂肪腫(B)	1/2	0/2	0/3	1/2	1/5	1/2	0/4	0/3
		中皮腫(B)	0/2	0/2	0/3	0/2	0/5	0/2	1/4	0/3
		線維腫(B)	0/2	0/2	0/3	0/2	0/5	0/2	0/4	1/3
		線維肉腫(M)	0/2	0/2	0/3	0/2	0/5	0/2	0/4	1/3
悪性リンパ腫(M)		1/2	2/2	3/3	1/2	4/5	1/2	3/4	1/3	
包皮－ 陰核腺	腺腫(B)	0/0	1/3	1/1	0/1	0/2	2/2	2/1	0/0	
	癌(M)	0/0	2/3	0/1	1/1	2/2	0/2	1/2	0/0	

Fisher's exact test、有意差なし

表 5. 腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	25	600	3000	0	25	600	3000
途中 死亡	臓器	所見 / 検査動物数	26	25	37	34	19	21	25	19
	下垂体	腺腫(B)	7	5/22	9/36	9/32	8/18	7/20	11/18	6
		癌(M)	0	0/22	0/36	0/32	0/18	1/20	0/18	1
		神経節細胞腫(M)	0	0/22	0/36	1/32	0/18	0/20	0/18	0
	甲状腺	腺腫(B)	3/25	3/24	8/33	4/30	0/16	2/19	1/18	4/18
		腺癌(M)	1/25	1/24	0/33	1/30	0/16	0/19	0/18	0/18
	副腎	腺腫(B)	1	0/24	0/36	0/32	0/18	0/19	0/19	0
		髓質褐色細胞腫(B)	2	1/24	9/36	3/32	2/18	3/19	1/19	0
		神経芽細胞腫(M)	0	0/24	0/36	1/32	0/18	0/19	0/19	0
	肺	腺腫(B)	0	0	1	0/32	1/18	0/20	0/18	0
		軟骨腫(B)	0	1	0	0/32	0/18	0/20	0/18	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0/32	1/18	0/20	0/18	0
	舌	扁平上皮癌(M)	0	0	0/36	0/32	1	0/18	0/19	0
	胃	乳頭腫(B)	0	0/24	0	0/32	0	0/20	1/19	1
		平滑筋腫(B)	0	0/24	0	1/32	0	0/20	0/19	0
		線維腫(B)	0	0/24	0	0/32	1	0/20	0/19	0
	膵臓	島細胞腺癌(M)	1	1/24	0	1/31	0	0/20	0/18	1
		腺房細胞腺腫(B)	0	1/24	0	0/31	0	0/20	0/18	0
	肝臓	過形成結節(B)	0	0	1	3/33	0	0/20	0/18	0
		血管腫(B)	0	0	0	1/33	0	1/20	0/18	0
		血管内皮腫(M)	0	0	1	0/33	0	0/20	0/18	0
	腎臓	移行上皮癌(M)	0	0/24	0	1/32	0	0/20	0/19	0
		腎芽細胞腫(B)	0	0/24	0	0/32	0	0/20	1/19	0
	膀胱	乳頭腫(B)	0/25	0/24	0/35	1/32	0	0/20	0/18	0/18
	卵巣	中皮腫(B)	・	・	・	・	1	0/19	0/19	0
	子宮	内膜間質ポリープ(B)	・	・	・	・	0	0/19	0/19	1
		腺腫(B)	・	・	・	・	0	0/19	0/19	2
		腺癌(M)	・	・	・	・	0	2/19	0/19	0
平滑筋腫(B)		・	・	・	・	1	0/19	0/19	0	
平滑筋肉腫(M)		・	・	・	・	2	0/19	0/19	0	
線維腫(B)		・	・	・	・	0	0/19	1/19	0	

Fisher's exact test、有意差なし



表 5. 腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	25	600	3000	0	25	600	3000
途中 死亡	臓器	所見 / 検査動物数	26	25	37	34	19	21	25	19
	精巣	間細胞腫(B)	19/25	25	32/36	28/31	・	・	・	・
	前立腺	扁平上皮癌(M)	1/24	0/25	0/36	0/32	・	・	・	・
	乳腺	腺腫(B)	1/15	1/15	3/31	0/28	2/14	0/20	1/17	2/18
		腺癌(M)	0/15	0/15	0/31	0/28	1/14	1/20	0/17	0/18
		線維腺腫(B)	0/15	2/15	4/31	1/28	1/14	2/20	3/17	2/18
	皮膚・ 皮下 組織	乳頭腫(B)	1	0	0	0/32	0	0/20	0/19	0
		角化棘細胞腫(B)	1	0	0	0/32	0	0/20	0/19	0
		扁平上皮癌(M)	2	2	0	0/32	0	1/20	0/19	1
		線維腫(B)	3	7	12	3/32	0	0/20	4/19	2
		線維肉腫(M)	1	1	0	2/32	0	0/20	0/19	1
		悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	1/32	0	0/20	0/19	0
	脳	分類不能な肉腫(M)	0	0	1	0/32	0	0/20	0/19	0
		神経膠腫(B)	0	1	1/36	0/32	0	1/20	1/19	1
	原発 部位 不明	血管腫(B)	0/6	0/5	0/11	1/9	0/6	0/6	0/3	0/0
		中皮腫(B)	0/6	1/5	2/11	1/9	0/6	0/6	0/3	0/0
		悪性線維性組織球腫 (M)	1/6	0/5	0/11	0/9	0/6	0/6	0/3	0/0
		分類不能な肉腫(M)	0/6	0/5	1/11	0/9	0/6	0/6	0/3	0/0
		悪性リンパ腫(M)	5/6	4/5	8/11	7/9	6/6	6/6	3/3	0/0
	包皮- 陰核腺	腺腫(B)	2/4	1/2	1/1	0/0	0/1	0/1	0/0	0/2
癌(M)		2/4	1/2	0/1	0/0	1/1	1/1	0/0	2/2	
合計	検査動物数		60	62	62	59	60	61	62	60
	腫瘍数	良性	98	120	116	97	48	61	59	55
		悪性	25	24	15	19	23	17	9	16
	腫瘍総数		124	144	131	116	71	78	68	71
	担腫瘍動物数	良性	48	53	50	46	33	38	40	39
		悪性	20	18	15	17	20	16	8	15
	担腫瘍動物数		51	53	52	46	41	47	43	41

Fisher's exact test、有意差なし