

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No. 21)

試験機関 :

報告書作成年 : 1982年

検体純度 : %

供試動物 : New-Zealand White 系ウサギ、成獣、体重 2.6~3.7kg、1 群雌雄各 4 匹

試験期間 : 検体適用後 7 日間観察

試験方法 : 原体 1g を蒸留水 1ml で湿らし、2.5cm×2.5cm のリント布に塗り、各動物の剪毛した背腰部の皮膚 2 箇所に応用し、包帯で閉塞した。約 6 時間後包帯とリント布を取り除き、これを 3 日間くり返した。

観察項目 : 適用約 6.5 時間後、24 時間後、さらに 4 日間、1 日 1 回塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察した。観察期間終了時、各塗布部位及び対照の皮膚を採取し、組織学的検査を行なった。判定基準は英国の“Pesticides Safety Precautions Scheme (PSPS)” (1979) に記載された方法に従った。皮膚反応に対する判定基準の最高評点は紅斑 4 及び浮腫 4 である

結果 :

動物番号	項目	最高評点	塗布終了後時間 (時間)				平均刺激性評点
			1	24	48	72	
2445F	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
2446F	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
2447F	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
2448F	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
2451M	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
2452M	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
2453M	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
2454M	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
平均*	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
平均刺激性評点の合計							0

* : 平均は申請者が算出した

観察期間中、いずれの動物においても皮膚反応は認められなかった。また組織学的検査でも異常は示されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

以上の結果より、本剤は、ウサギの皮膚に対して刺激性を有しないと判断された。

② ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No. 18)

試験機関 :

報告書作成年 : 1982年

検体純度 : %

供試動物 : New-Zealand White 系ウサギ、体重 2.9~3.7kg 1群3匹

試験期間 : 検体適用後7日間観察

試験方法 : 検体 50mg (0.1ml) を片方の下眼瞼に点眼し、反対の眼は投与しないままにし、対照とした。3匹は30秒後に洗眼し、他の3匹は洗眼しなかった。

観察項目 : 点眼後1、6時間、1、2、3、4及び7日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

判定は英国の“Pesticides Safety Precautions Scheme (PSPS)” (1979)に記載されている方法に従った。

項目	最高評点	点眼後時間							刺激性判定	
		1hr	6hr	1日	2日	3日	4日	7日		
非洗眼群	2478F	角膜	5	0	0	0	0	0	0	陰性
		虹彩	3	0	0	0	0	0	0	
		結膜発赤	3	2	1	0	0	0	0	
		結膜浮腫	4	1	0	0	0	0	0	
	2479F	角膜	5	0	0	0	0	0	0	陰性
		虹彩	3	0	0	0	0	0	0	
		結膜発赤	3	2	1	1	1	0	0	
		結膜浮腫	4	1	1	0	0	0	0	
	2480F	角膜	5	0	0	0	0	0	0	陰性
		虹彩	3	0	0	0	0	0	0	
		結膜発赤	3	2	1	1	1	0	0	
		結膜浮腫	4	1	1	0	0	0	0	
合計		45	9	5	2	2	1	0	陰性	
平均		15	3	1.67	0.67	0.67	0.33	0		
洗眼群 (3匹平均)	角膜	5	0	0	0	0	0	0	陰性	
	虹彩	3	0	0	0	0	0	0		
	結膜発赤	3	1.7	1	1	1	0.3	0		
	結膜浮腫	4	1	0.3	0	0	0	0		
合計		15	2.67	1.33	1.00	1.00	0.33	0		

注) 合計及び平均は申請者が算出した

非洗眼群、洗眼群共に点眼による不快反応は観察されず、陽性の刺激性反応を示す動物は認められなかった。全動物においてわずかな腫脹に伴った結膜の広汎性の深紅色着色が認められたが、いずれも4日までに回復した。

以上の結果から、英国のPSPSの分類によれば、本剤はウサギの眼粘膜に対して刺激性物質であるとは考えられない。

また点眼30秒後の洗眼では、検体の刺激性に対する軽減効果は認められなかった。

(3) 皮膚感作性

① モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料No. 23)

試験機関 :

報告書作成年 : 1982年

検体純度 : %

供試動物 : Hartley/Dunkin系白色モルモット、体重333~377g、1群雄10匹

試験期間 : 41日間観察

試験方法 : [Buehler法]

感作段階に適した最高濃度、誘発段階での非刺激性濃度の範囲を確認する目的で予備試験を行なった結果、感作では原体の50%w/w液体パラフィン懸濁液を、誘発では40%及び20%w/w液体パラフィン懸濁液を選択した。

感作 ; 左肩部を刈毛し、原体50%w/w液体パラフィン懸濁液約0.5mlで湿らせたパッチを皮膚に貼付し、テープ及び包帯で固定した。約6時間後包帯を除去し、約24時間後、紅斑と浮腫について評価した。この処置を9回(週3回、3週間)行なった。

誘発 ; 最終感作の16日後、右腹側部を刈毛し、原体40%w/w液体パラフィン懸濁液約0.5mlで湿らせたパッチを腹側前部に、また20%w/w液体パラフィン懸濁液を腹側後部に適用した。

約6時間後にパッチを除去し、その24時間、48時間、72時間後に評価した。

判定評価 ; 皮膚の状況を以下の判定基準に従って評価した。

皮膚反応の評価(紅斑・痂皮)

紅斑なし	0
軽度の紅斑	1
はっきりした紅斑	2
中等度の紅斑	3
重度紅斑から軽度の痂皮形成	4

皮膚反応の評価(浮腫)

浮腫なし	0
軽度浮腫	1
はっきりした浮腫	2
中等度浮腫(約1mmの膨隆)	3
重度浮腫 (1mm以上の膨隆と暴露範囲以上の広がり) ...	4

結果 : 惹起24, 48及び72時間後の観察における感作変化を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

検体 動物 数	感作 (9回/3週間)	惹起 (38日)	感作反応動物数															陽性 反応 動物 数	感作 率		
			24h (39日)					48h (40日)					72h (41日)								
			皮膚反応評点(紅斑/浮腫)																		
			0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4				
検体 感作 群	雌 10	50%検体 液体パラフィン 0.5ml	40%検体	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0%	
			液体パラフィン	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/				
		20%検体	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0			0%
		液体パラフィン	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/					
対 照 群	雌 10	液体パラフィン 0.5ml	40%検体	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0%	
			液体パラフィン	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/				
		20%検体	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0			0%
		液体パラフィン	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/					

検体処理あるいは対照動物のいずれにも皮膚反応は観察されなかった。

ホルマリンを陽性対照として別途実施した確認試験では、全動物に感作性反応が認められた。

以上の結果から、本剤は皮膚感作性を有しないと思われた。

(4) 急性神経毒性

(資料No. 41)

試験未実施

急性及び反復経口投与毒性試験成績からの考察で対応。

ラットにおける急性及び反復経口投与毒性試験で神経毒性に関連する観察項目を網羅しており、神経毒性を示す所見がなく、かつ、既知神経毒性物質と化学的構造相関がないことから試験は実施しなかった。

下記に、急性及び反復経口投与毒性試験での神経毒性に関連する観察内容の概要、及び、急性神経毒性に対する総合考察を記載する。

①急性経口毒性試験(資料 No. 5)

検体の単回投与後、14日間に亘り一般状態を観察した。

②反復経口投与毒性試験(資料 No. 26)

神経毒性に関連し、一般状態観察以外に、詳細な状態観察、病理組織学的検査等を実施した。具体的項目については以下の通り。

- | | |
|------------|--|
| 詳細な状態観察 | : 外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系、異常行動 |
| 病理組織学的検査項目 | : 脳、坐骨神経、骨格筋、脊髄、眼球及びその付属器 |
| その他の検査 | : 脳重量測定、眼科学的検査 |

ラット急性経口毒性試験における一般状態の観察及びラット反復経口投与毒性試験における詳細な状態の観察、病理組織学的検査等において、いずれの項目においても致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は認められず、かつ、既知神経毒性物質と化学構造に相関も認められなかった。以上のことより、総合的に考察して、急性神経毒性試験の実施は不要と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

(5) 90日間反復経口投与毒性

① イヌを用いた26週間反復経口投与毒性試験

(資料No. 27-1)

試験機関 :

報告書作成年 : 1982年

検体純度 : %

供試動物 : ビーグル犬、約7カ月齢、1群雌雄各6匹、

試験期間 : 26週間(1982年2月11日~1982年8月12日)

試験方法 : 検体を0、25、100及び400ppmの濃度で飼料に混入し、調製飼料を400g/日の分量で26週間にわたって制限給餌した。検体を混入した飼料は3ヶ月に1回調製した。

投与量設定根拠 :

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 症状及び死亡を毎日2回観察した。

検体投与に関連した症状及び死亡は認められなかった。

体重変化 ; 毎週1回全動物の体重を測定した。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	25	100	400	25	100	400
0-5週				171↑		
0-13週						
0-26週						

t検定 \uparrow : $p < 0.01$

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を表す。

25ppm群雌で、0-5週に体重増加量の有意な増加が認められた。しかしながら、偶発的な変化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

摂餌量 ; 毎日、全動物を対象として摂餌量を測定し、飼料効率も算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		25	100	400	25	100	400
総摂取量	0-5週	100	100	101	107	109	105
	0-13週	98	99	102	109	105	106
	0-26週	100	101	102	109	103	104
飼料効率	0-5週	99	85	84	158	134	131
	0-13週	94	82	98	118	88	111
	0-26週	106	108	112	122	86	113

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を表す。

25ppm 群雌において、摂取量の増加傾向が認められた。また、0-5 週の飼料効率は、100 及び 400ppm 群の雄では減少傾向を、雌投与群では増加傾向を示したが、それ以後は変化が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

検体摂取量；摂取量及び投与濃度から平均検体摂取量を算出した。

投与量 (ppm)		25	100	400
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.79	3.20	12.75
	雌	0.82	3.17	12.39

飲水量；毎週 1 回飲水量を測定した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

尿検査；投与前、投与後 1、2、3、4、5 及び 6 ヶ月に全生存動物を対象として、腹部圧迫法により採尿し、以下の項目を検査した。

潜血、ケトン体、尿糖、蛋白、pH、ウロビリノーゲン、ビリルビン、
亜硝酸塩、Na、K、沈渣、比重

各検査時期において、異常は認められなかった。

糞便検査；投与前、投与後 1、2、3、4、5 及び 6 ヶ月に全生存動物を対象として潜血検査を行なった。

全ての投与群で軽度(+)～重度(+++)の陽性反応が認められたが、対照群と各投与群に差が認められなかったことから、飼料中の成分が反応したためと推察され、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液学的検査；投与前、投与後 1、2、3、4、5 及び 6 ヶ月に全生存動物を対象として、橈側皮静脈から採血し、以下の項目を検査した。

赤血球数、白血球数、血小板数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、
白血球百分率、プロトロンビン時間、網赤血球数、平均血球血色素量(MCH)、
平均血球容積(MCV)、平均血球血色素濃度(MCHC)

検体投与に関連した変化は認められなかった。

血液生化学的検査；投与前、投与後 1、2、3、4、5 及び 6 ヶ月に全生存動物を対象として、橈側皮静脈から採血し、血清を用いて以下の項目を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

グルタミン酸オキザ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、血糖、総コレステロール、尿素窒素、
 総タンパク、A/G 比、Na、K、Cl、クレアチニン、血清コリンエステラーゼ、
 血清アルブミン、総ビリルビン、黄疸指数、Ca、P、蛋白分画
 また、同一検査時期に、血漿を用いて BSP、PSP 検査を実施した。
 対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		25	100	400	25	100	400
尿素窒素	1ヶ月			(116)			(104)
	2ヶ月			(98)			(115)
	3ヶ月			(115)			(104)
	4ヶ月			(109)			123 ↑
	5ヶ月			(110)			(116)
	6ヶ月			(109)			117 ↑
Na	1ヶ月						
	2ヶ月						
	3ヶ月		99 ↓				
	4ヶ月						
	5ヶ月						
	6ヶ月						

↑ 検定 ↓ : $P < 0.05$ () : 参考値

表中の数字は対照群に対する変動率 (%) を表す。

400ppm 群雌で投与 4 及び 6 ヶ月に尿素窒素が有意に増加した。また、400ppm 群雄においても増加傾向が認められた。

100ppm 群雄で投与 3 ヶ月に Na が有意に減少したが、その他の検査時期及びその他の群に変化が認められないことから、偶発的変化と考えられた。

血圧検査 ; 投与前、投与後 1、2、3 及び 6 ヶ月に全生存動物を対象として測定した。

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		25	100	400	25	100	400
1ヶ月	最高						
	最低						
2ヶ月	最高						
	最低						
3ヶ月	最高	88 ↓					
	最低						
6ヶ月	最高						
	最低						

↑ 検定 ↓ : $p < 0.05$

表中の数字は対照群に対する変動率 (%) を表す。

25ppm 群雄の投与 3 ヶ月の最高血圧に有意な低下が見られたが、その他の検査時期及びその他の群で変化が認められなかったことから、偶発的変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

眼科学的検査；投与前、投与後1、2、3及び6ヶ月に、全生存動物を対象として実施した。

100ppm 群雌の1匹で、2及び3ヶ月時に視神経の充血が認められたが、その後正常に回復したことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

心電図検査；投与前、投与後1、2、3及び6ヶ月に、全生存動物を対象として実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；投与終了時、全生存動物を対象として、解剖し、以下の臓器重量を測定し、さらに各臓器の体重比（相対重量）を算出した。

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

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		25	100	400	25	100	400
脾臓	絶対重量	133↑					
	相対重量	132↑					
膀胱	絶対重量				68↓	70↓	
	相対重量				60↓		

t検定 ↑ ↓ : p < 0.05

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を表す。

脾臓及び膀胱の変化に用量相関性は認められず、偶発的な変化と考えられた。

その他、100ppm 群雌の卵巣及び子宮重量に減少傾向が認められたが、用量相関性がないことから、性周期に伴う変動と考えられた。

肉眼病理学的検査；全動物を対象として実施した。

肺、脾臓、下垂体、甲状腺、小腸及びリンパ節に変化が散見されたが、いずれも軽度であり、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象として以下の組織を固定し鏡検した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、精巣、前立腺、子宮及び卵巣、膀胱、精巣上体、膣、骨髓(大腿骨)、筋肉(大腿筋)、皮膚(背部)、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、坐骨神経、脊髄、腸間膜リンパ節、大動脈弓、胆嚢、唾液腺、乳腺(雌)、食道、その他病変部

主な病理組織学的所見を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	25	100	400
肺	間質性肺炎	12	12	12	12
肝臓	小細胞浸潤巣	6	1		4
胆嚢	リンパ小節形成	6	6	7	6
腎臓	乳頭部小石灰化巣	9	10	8	8
膀胱	鬱血	6	5	3	10
胃	慢性胃炎	3	7	6	7
	リンパ小節形成	6	3	5	2
胸腺	小嚢胞	8			3
骨髄	低細胞性	2	1	4	3
	脂肪細胞	12	11	12	12
リンパ節	洞細網症	11	11	11	12
精巣	一部に炎症	1			1
	一部に萎縮				2
卵巣	黄体	3	3	1	5
子宮	未熟	3	1	2	1

カイニ乗検定

空欄は「0」を示す

検査動物数：生殖器は6匹、その他は雌雄12匹

上記病変で明らかな用量依存性を示すものは認められなかったが、慢性胃炎の増加傾向が低濃度から認められ、また骨髄では、脂肪細胞増殖の程度が400ppm群で増強し、100及び400ppm群で骨髄細胞数の減少傾向が認められた。さらに、400ppm群雄2匹に一部精細管の萎縮¹が認められた。

いずれにおいても、明らかな用量相関性は認められず、統計学的に有意な発現ではなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

以上の結果から、本剤のイヌにおける26週間飼料混餌投与による亜急性毒性試験の影響として、400ppm群雌雄で尿素窒素の有意な増加または増加傾向が認められた。

従って、無毒性量は100ppm(雄3.20mg/kg/day、雌3.17mg/kg/day)であり、最小中毒量は400ppm(雄12.75mg/kg/day、雌12.39mg/kg/day)であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

② ラットを用いた13週間反復経口投与毒性試験

(資料No. 26)

試験機関 : (GLP 対応)

報告書作成年 : 1982 年

検体純度 : %

供試動物 : SD系ラット、約5週齢、体重 雄 131~168g 雌 101~143g、1群雌雄各 20 匹¹

試験期間 : 13 週間+6 週間回復期間(1981年1月23日~1981年6月5日)

試験方法 : 検体を 0、40、128 及び 1280ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠 ;

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 死亡を毎日 2 回、症状を最初の 4 週間は毎日、それ以後は週に 1 回観察した。

検体投与に関連した症状は認められなかった。

13 週間の投与期間中に投与群雌でそれぞれ 1 匹が、また回復期間中に 128ppm 群雌 1 匹が死亡した。これらの死亡は血液採取中の過度の麻酔剤曝露によるものであり、検体投与に起因するものではなかった。

体重変化 ; 投与開始前 1 週間、及びその後は週に 1 回測定した。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	40	128	1280	40	128	1280
0-13 週			74↓			87↓
13-19 週			209↑			

Student-t 検定 $\uparrow\downarrow$: $p < 0.01$ $\uparrow\downarrow$: $p < 0.001$

表中の数字は対照群に対する変動率 (%) を表す。

投与期間中、1280ppm 群雌雄において、対照群に比較して有意な体重増加量の減少が認められた。また回復期間中、1280ppm 群で体重増加の亢進が認められ、雄で有意であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

摂餌量及び飼料効率；各ケージごとの摂餌量を投与開始前1週間、及びその後は週に1回測定した。飼料効率も算出した。

摂餌量

投与量 (ppm)	雄			雌		
	40	128	1280	40	128	1280
0-13週			85↓			(94)
13-19週			(104)			(110)

Student-t検定 ↑↓ : p< 0.001 () : 参考値

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を表す。

投与期間中は、1280ppm群雌雄で、摂餌量が減少し、雄で有意であった。他の投与群は対照群と同等であった。

回復期間中は、1280ppm群雌雄で、摂餌量がわずかに増加した。

また飼料効率も1280ppm群雌雄で、投与期間中はわずかに低下し、回復期間中は増加した。

検体摂取量；平均体重、摂餌量及び投与濃度から、平均検体摂取量を算出した。

投与量 (ppm)		40	128	1280
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	2.6	8.4	82.9
	雌	3.0	9.7	93.6

飲水量；試験期間中は毎日給水量を目測し、5及び10週に対照群と1280ppm群を対象に各ケージごとの7日間の飲水量を測定した。

検体投与による影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び13週に対照群と1280ppm群の全動物を対象に実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前は雌雄各10匹、投与期間中は4及び12週に雌雄各10匹、回復期間中の17週には全生存動物を対象として、一夜絶食後、眼窩洞より採血し、以下の項目を検査した。

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

さらに、13及び19週に、浸透圧脆弱性を、12及び17週時に血液凝固能(トロンボテスト)を検査した。

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		40	128	1280	40	128	1280
ヘマトクリット	4週				96↓		
	12週				96↓		93↓
	17週						
ヘモグロビン	4週			95⇩			97↓
	12週	105↑	106↑			104↑	
	17週						
赤血球数	4週			91↓			
	12週			90⇩			
	17週						
MCV	4週		106⇩	109↑			
	12週			111⇩		94↓	95↓
	17週		94↓	105↑			
MCH	4週	103↑		104⇩			
	12週			107↑			
	17週						
MCHC	4週		97⇩	96↓			
	12週					106⇩	104↑
	17週						
白血球数	4週		128↑			74⇩	76↓
	12週	85↓	85↓				
	17週						
好中球	4週		199⇩	135↑		60↓	46⇩
	12週	45↓	73⇩	51⇩	151↑		
	17週						
リンパ球	4週					76↓	80↓
	12週						
	17週						
単球	4週						
	12週	23⇩	31↓				
	17週						
血小板数	4週						
	12週	111↑		113↑			
	17週						
血液凝固能	12週				93↓		93↓
	17週						
浸透圧脆弱性	13週			168↑			140↑
	19週						

Student-t 検定 ↑ ↓ : p < 0.05 ⇩ ⇨ : p < 0.01 ↑ ↓ : p < 0.001

表中の数字は対照群に対する変動率 (%) を表す。

1280ppm 群雄で赤血球数の有意な減少が 4 週及び 12 週に、同群雌雄でヘモグロビンの有意な減少が 4 週に認められた。

これらの時期に、雄では MCV、MCH のわずかな増加及び MCHC のわずかな減少が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

12週時に雄投与群で好中球及び単球が有意に減少したが、この変動は対照群の数例で認められた高値に関連する見かけ上の変動と推察され、検体投与の影響とは考えられなかった。

12週の血液サンプルで溶血が認められたため、浸透圧脆弱性を測定したところ、13週に1280ppm群で浸透圧脆弱性の有意な上昇が認められた。しかし、個体毎の変動が大きく、検体投与による直接的影響を示しているとは考えられなかった。

その他、いくつかの検査項目で、統計学的有意差が認められたが、用量相関性も認められず、検体投与による影響とは考えられなかった。

また、回復群（17週）雌雄では、検体による影響は消失しており、明らかな回復性が認められた。

血液生化学的検査；投与開始前は雌雄各10匹、投与期間中は4及び12週に雌雄各10匹、回復期間中の17週には全生存動物を対象として、一夜絶食後、眼窩洞より採血し、以下の項目を検査した。

尿素窒素、グルコース、総タンパク、アルブミン、A/G比、アルカリフォスファターゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）、乳酸脱水素酵素、クレアチニン、コレステロール、総ビリルビン、血漿及び赤血球コリンエステラーゼ¹、Na、K、Cl、Ca及び無機リン

また、4、13週時に電気泳動法を用いて蛋白分画を測定した。

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		40	128	1280	40	128	1280
グルコース	4週						120↑
	12週						
	17週	123↑					
総タンパク	4週	103↑		105⇔			
	12週						
	13週						
	17週						
尿素窒素	4週			133↑			
	12週	117↑	117↑	150↑			
	17週						
クレアチニン	4週		125⇔	150↑			
	12週		100↓			120↑	
	17週					133↑	

Student-t 検定 ↑ ↓ : p < 0.05 ⇔ : p < 0.01 ↑↓ : p < 0.001
 表中の数字は対照群に対する変動率 (%) を表す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		40	128	1280	40	128	1280
アルブミン	4週	109↑	106↑	112♁			
	12週	105↑	103↑	108↑	105↑	108♁	111↑
	13週		112♁	121↑			
	17週						
α1	4週		86↓	71↓			
	13週						
α2	4週		125♁	150↑			
	13週		83↓	83↓			
β	4週			91↓	109↑		91↓
	13週		94↓	72↓		94♁	88↓
γ	4週			140♁			88♁
	13週						
A/G比	4週	115↑		118↑			125↑
	12週	109↑	114↑	131↑		117↑	115♁
	13週		122↑	144↑			
	17週						
総ビリルビン	4週			200↑			
	12週			250↑		150↑	
	13週						
	17週						
アルカリ フォスファターゼ	4週			180↑			
	12週			221↑			192↑
	17週						
GPT	4週			273♁			
	12週				60♁	58♁	55♁
	17週						
GOT	4週			224↑			
	12週			148↑	70↓		
	17週						
乳酸脱水素酵素	4週			213↑			
	12週			172↑			
	17週						
コレステロール	4週					82↓	129↑
	12週						154↑
	17週		157↑	146♁			135↑
血漿コリンエステラーゼ	4週			184↑			
	12週			173↑			
	17週						

Student-t 検定 ↑ ↓ : p < 0.05 ♁ ♁ : p < 0.01 ↑ ↓ : p < 0.001
 表中の数字は対照群に対する変動率 (%) を表す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		40	128	1280	40	128	1280
Na	4週	101↑			97↓	97↓	97↓
	12週		99↓	101↑			
	17週	101↑	103↑	102♁	101♁	101♁	101♁
K	4週					89↓	
	12週				80♁	83♁	90♁
	17週	87♁		87♁			
Cl	4週				99↓	98♁	96↓
	12週				97♁		96↓
	17週						
Ca	4週			95↓		95↓	96↓
	12週	98↓		95↓	98↓	98↓	96♁
	17週						104↑
無機リン	4週			90↓		93♁	
	12週				90↓		
	17週	91↓					

Student-t 検定 ↑ ↓ : p < 0.05 ♁ ♀ : p < 0.01 ↑ ↓ : p < 0.001

表中の数字は対照群に対する変動率 (%) を表す。

投与群では、4週及び12週にアルブミン濃度が有意に上昇し、A/G比が有意に増大した。4週及び13週に電気泳動法検査を実施したところ、13週の結果から、128及び1280ppm群雄のアルブミン濃度及びA/G比の上昇は検体投与との関連性があることが示唆された。また、1280ppm群では雌雄ともにβ-グロブリンの減少が認められた。

1280ppm群雄の4週及び12週に、尿素窒素、アルカリフォスファターゼ、GOT、乳酸脱水素酵素、血漿コリンエステラーゼの有意な増加が認められた。これらは検体投与の影響と考えられた。1280ppm群雌では、12週にアルカリフォスファターゼの増加が、さらに4週及び12週にコレステロールの増加が認められた。クレアチニン及びGPTは4週に1280ppm群の雄でのみ有意に増加した。

ビリルビンが12週の1280ppm群雄で有意に増加したが、13週の再検査では変化が認められなかったことから、真の変化とは考えられず、12週サンプルの溶血に起因する偽りの変化であると推察した。

その他、いくつかの検査項目で有意な変動が認められたが、検体投与に起因する毒性学的に意義のある影響とは考えられなかった。

尿検査 ; 試験期間中は3及び11週に雌雄各10匹、回復期間中は全動物を対象として、絶食絶水した一夜尿を採取し、以下の項目を検査した。

尿量、pH、比重、蛋白、還元物質、尿糖、ケトン体、胆汁色素、ウロビリノーゲン、ヘモグロビン及び尿沈渣

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		40	128	1280	40	128	1280
尿量	3 週				48 \downarrow	56 \downarrow	60 \downarrow
	11 週			64 \downarrow			
	17 週				45 \downarrow		
pH	3 週						108 \uparrow
	11 週			96 \downarrow			
	17 週						
蛋白	3 週			0 \downarrow			
	11 週			0 \downarrow			
	17 週						

Kruskal Wallis 検定 $\uparrow\downarrow$: $p < 0.05$ $\uparrow\downarrow$: $p < 0.01$ $\uparrow\downarrow$: $p < 0.001$

表中の数字は対照群に対する変動率 (%) を表す。

1280ppm 群雄において投与期間中に有意な尿蛋白減少が認められた。しかし、回復期間中の 17 週には対照群と同様の値を示し、雌でこのような変化は認められなかった。

尿量が雌の投与群で 3 週検査時に、また雄では 1280ppm 群の 11 週検査時に有意に減少したが、これらの数値は正常範囲内であり、毒性学的な意義が疑われた。

pH の変動は極めてわずか、かつ正常範囲内の変動であり、毒性学的な意義はないと考えられた。

眼科科学的検査；投与開始前及び投与 13 週に、対照群及び 1280ppm 群の全動物を対象として実施した。

検体投与に関連する変化は認められなかった。

臓器重量；投与期間終了時及び回復期間終了時の全生存動物を対象として、解剖し、脂肪除去後、以下の臓器重量を測定した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、下垂体、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺及び子宮

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		40	128	1280	40	128	1280
脳	13週						103↑
	19週	106↑					
下垂体	13週						77↓
	19週						
心臓	13週			118↑			108↑
	19週				86↓		88↓
肝臓	13週			172↑		116⇕	175↑
	19週	90↓					
脾臓	13週						
	19週	83↓					
腎臓	13週					105↑	113↑
	19週						
胸腺	13週		129⇕				
	19週						
甲状腺	13週		113↑				
	19週						
副腎	13週			89↓			
	19週						
精巣	13週			61↓	—	—	—
	19週			62↓	—	—	—

共分散分析または Student-t 検定 ↓: $p < 0.05$ ⇕: $p < 0.01$ ↑↓: $p < 0.001$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

投与期間終了時に、128ppm 群雌及び 1280ppm 群雌雄で肝臓重量の有意な増加が認められた。また、128 及び 1280ppm 群雌では腎臓重量の有意な増加が認められ、1280ppm 群雄では精巣重量の有意な減少が認められた。

回復期間終了時には、精巣重量の減少のみが引き続き認められた。

他の臓器において、有意な変動がいくつか認められたが、検体投与による影響とは考えられなかった。

肉眼病理学的検査；上記の臓器重量における同一の検査時期及び動物を対象として検査を行なった。

主な所見を次表に示す。

投与量 (ppm)			雄				雌			
			0	40	128	1280	0	40	128	1280
肝臓	腫大	13週			1/15	15/15				10/14
		19週								
	陥凹	13週			2/15	13/15				
		19週				1/5				
	褐色化	13週				2/15			1/14	
		19週								
# 精巣	小型	13週	1/15	1/15		12/15	-	-	-	-
		19週			1/5	2/5**	-	-	-	-
	弛緩	13週				4/15	-	-	-	-
		19週			1/5	3/5**	-	-	-	-

発現数/検査動物数

空欄は「0」を示す

*: 片側性及び両側性の変化を合計した。

**: 原報では「小形及び/あるいは弛緩」の発現頻度を 4/5 としているが、分離して表す。

投与期間終了時に 1280ppm 群雌雄の肝臓で腫大が、また雄で肝臓の表面陥凹及び精巣の小型が多数認められた。また、高頻度ではないが 1280ppm 群雄では肝臓の褐色化及び精巣の弛緩も認められた。

回復期間終了時、肝臓には陥凹の 1 匹を除き所見が全く認められなかったが、精巣には低頻度ながら、13 週と同様の変化が認められた。

その他、種々の臓器で所見が低頻度で認められたが、いずれもこの週齢及びこの系統でよく認められる変化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。また、128 及び 1280ppm 群雌で認められた腎重量増加に対応する腎腫大を示唆するような形態学的変化は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象として、以下の組織を固定し鏡検した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、十二指腸、眼、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、乳腺、結腸、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、脾臓、胸骨、胃、精巣、精巣上体、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮及び肉眼的病変部

主な所見を次表に示す。

投与量 (ppm)			雄				雌			
			0	40	128	1280	0	40	128	1280
肝臓	小葉中心性/ 中心部肝細胞腫大	13週				14/15				14/15
		19週								
精巣	萎縮/ 精子低形成	13週				13/15	-	-	-	-
		19週				3/5	-	-	-	-
肺	限局性 炎症性変化	13週	4/15		1/15	8/15				
		19週								

発現数/検査動物数

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

投与期間終了時の13週に、1280ppm群雌雄で軽度の小葉中心性/中心部肝細胞腫大が、また同群雄で精巣萎縮/精子低形成がほぼ全例で認められた。さらに1280ppm群雄では、ストレスに対する反応と思われる、肺の限局性炎症性変化が増加した。その他、上記の臓器も含めて、種々の病理組織学的所見が認められたが、いずれも毒性学的意義のない変化と考えられた。

回復期間終了時では、1280ppm群雄3例の精巣に13週と同様の変化が認められたが、肝臓及び肺に異常は全く認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットを用いた13週間飼料混餌投与による亜急性毒性試験における影響として、1280ppm群で体重増加抑制、摂餌量の減少が認められ、血液学及び血液生化学検査項目の有意な変動、尿蛋白の減少が認められた。標的器官は肝臓及び精巣と考えられ、関連する変化が臓器重量、肉眼病理学的検査及び病理組織学的検査で認められた。6週間の休薬により、肝臓の変化はほぼ完全に消失し、精巣では不完全ながら回復傾向が認められた。128ppm群でも、血液生化学的検査項目及び臓器重量で検体投与によると思われる変化が認められた。40ppmでは明らかな変化は認められなかった。

従って、確実中毒量は1280ppm(雄82.9mg/kg/day、雌93.6mg/kg/day)、最小中毒量は128ppm(雄8.4mg/kg/day、雌9.7mg/kg/day)、そして無毒性量は40ppm(雄2.6mg/kg/day、雌3.0mg/kg/day)であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

③ マウスを用いた90日間反復経口投与毒性試験

(資料No. 25)

試験機関 : (GLP 対応)
報告書作成年 : 1982 年

検体純度 : %
供試動物 : ICR (CD-1) 系マウス、各群雌雄各 20 匹 (1000ppm 群は各 30 匹)、6 週齢、
体重 雄 ; 24.0~33.8g 雌 ; 17.3~26.0g
試験期間 : 13 週間+4 週間回復期間 (1981 年 6 月 4 日~1981 年 10 月 2 日)
試験方法 : 検体を 0、100、316 及び 1000ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって自由摂
取させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。
投与量設定根拠 ;

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 死亡は毎日 2 回、症状は毎週観察した。

腹部の膨満が 316ppm 群雌及び 1000ppm 群雌雄で高頻度に認められた。

忌避性を示唆する飼料のこぼし増加が、投与量に相関して雌雄で認められた。特に
高用量群雌で明瞭で、回復期間中も引き続き認められた。

試験期間中に対照群雄 1 匹、316ppm 群雄 1 匹、1000ppm 群雌 2 匹が、また回復期間
中に 1000ppm 群雄 1 匹が死亡したが、死亡の発生頻度に差は認められなかった。

体重変化 ; 試験開始時から毎週 1 回測定した。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	100	316	1000	100	316	1000
13 週			99 ↓			
0-13 週			71 ↓			

Scheffe の多重比較検定 ↓ ↑ : $p < 0.05$ (有意水準 5%のみで実施)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

1000ppm 群雄の 13 週時平均体重と平均増体重が、対照群に比較して有意に減少した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

摂餌量 ; ケージごとに週 1 回測定した。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	100	316	1000	100	316	1000
1-13 週			140 ↑			(128)

Scheffe の多重比較検定 ↓ ↑ : $p < 0.05$ (有意水準 5%のみで実施)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

() : 参考値

1000ppm 投与群雌雄の平均総摂餌量は対照群よりも高値を示したが、雄でのみ有意であった。

検体摂取量 ; 摂餌量及び飼料中検体濃度から、平均検体摂取量を算出した。

投与量 (ppm)		100	316	1000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	14.6	41.1	188.5
	雌	24.5	73.1	276.0

血液学的検査 ; 試験開始時、7、13 及び 17 週に各群雌雄各 10 匹から眼窩洞穿刺によって採血し、以下の項目を検査した。

ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、血小板数、

網赤血球数、白血球百分比及び赤血球形態

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		100	316	1000	100	316	1000
血小板数	7 週						81 ↓
	13 週						
	17 週	—	—		—	—	
網赤血球数	7 週					240 ↑	
	13 週						
	17 週	—	—		—	—	

Scheffe の多重比較検定 ↓ ↑ : $p < 0.05$ (有意水準 5%のみで実施)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

— : 実施せず

7 週時に、1000ppm 群雌において血小板数が有意に低値を示し、316ppm 群雌において網赤血球数が有意に高値であったが、いずれも偶発的に発生した生物学的意義のない変化と考えられた。

血液生化学的検査 ; 上記の血液学的検査と同一の検査時期及び動物を対象として、7 週は眼窩洞穿刺によって、13 及び 17 週は腹大動脈から採血し、以下の項目を検査した。

尿素窒素、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (SGPT) 、

アルカリフォスファターゼ (AIP) 、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、

グロブリン、A/G 比、空腹時血糖、総コレステロール、クレアチニン、

血清グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (SGOT) 、乳酸脱水素酵素、

無機リン、Na、K、Ca、Cl 及び直接ビリルビン

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		100	316	1000	100	316	1000
総蛋白	7週						
	13週			118↑			
	17週	—	—		—	—	
アルブミン	7週			123↑			
	13週		122↑	130↑			
	17週	—	—		—	—	
アルカリフォスファターゼ	7週		162↑	667↑			
	13週			857↑			279↑
	17週	—	—		—	—	
尿素窒素	7週			123↑			
	13週						130↑
	17週	—	—		—	—	
グルコース	7週				153↑	135↑	
	13週						
	17週	—	—		—	—	
SGOT	7週						
	13週			173↑			
	17週	—	—	(217)	—	—	
SGPT	7週			488↑		56↓	
	13週		207↑	572↑			235↑
	17週	—	—	(328)	—	—	
カルシウム	7週						
	13週	105↑		108↑			
	17週	—	—		—	—	
総コレステロール	7週						
	13週			56↓			
	17週	—	—		—	—	

Scheffe の多重比較検定 ↓ ↑ : $p < 0.05$ (有意水準 5%のみで実施)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

() : 参考値 17週の値は13週の対照群に対する変動率 (%) を表す。

— : 実施せず

1000ppm 群では、主として雄で、総蛋白、アルブミン、アルカリフォスファターゼ、尿素窒素、SGOT 及び SGPT が有意に増加し、総コレステロールが有意に低下した。また、316ppm 群では、雄でアルブミン、アルカリフォスファターゼ及び SGPT が有意に増加した。

その他、いくつかの検査項目で統計学的に有意な変動が認められたが、検体投与による影響とは考えられなかった。

回復群 (1000ppm) では、上記の検体投与による影響を受けたと思われる項目のうち、雄の SGOT 及び SGPT を除き、大部分は通常正常値範囲とみなされる水準まで回復した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

尿検査 ; 7、13 及び 17 週に各群雌雄各 10 匹について、以下の項目を検査した。

性状、比重、尿蛋白、pH、ケトン体、ウロビリノーゲン、尿糖、
ビリルビン及び尿沈査

検体投与に関連した変化は認められなかった。

眼科学的検査 ; 開始時、13 及び 17 週に全例について実施した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量 ; 13 及び 17 週に屠殺した動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、また対体重比(相対重量)を算出した。卵巣、副腎、甲状腺及び下垂体は固定後に重量を測定した。

脳及び脳幹、心臓、肝臓、脾臓、肺、腎臓、胸腺、下垂体、
精巣及び精巣上体、卵巣、副腎、甲状腺

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (ppm)			雄			雌		
			100	316	1000	100	316	1000
最終体重					92 ↓			
甲状腺	絶対	13 週						
	相対	13 週						131 ↑
副腎	絶対	13 週		133 ↑	145 ↑			
		17 週	—	—	(115)	—	—	
	相対	13 週		139 ↑	157 ↑			
		17 週	—	—	(118)	—	—	
肝臓	絶対	13 週	131 ↑	178 ↑	295 ↑	119 ↑	164 ↑	259 ↑
		17 週	—	—	(123)	—	—	(112)
	相対	13 週	131 ↑	187 ↑	318 ↑	120 ↑	161 ↑	267 ↑
		17 週	—	—	(128)	—	—	(114)
腎臓	絶対	13 週			85 ↓			
	相対	13 週						
精巣	絶対	13 週				—	—	—
	相対	13 週		112 ↑		—	—	—

Scheffe の多重比較検定 ↓ ↑ : p < 0.05 (有意水準 5%のみで実施)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

() : 参考値 17 週のは 13 週の対照群に対する変動率 (%) を表す。

— : 実施せず

雌雄とも全投与群で、肝臓の絶対及び相対重量が、用量相関性に有意に増加した。また、316 及び 1000ppm 群雄の副腎の絶対及び相対重量が、有意に増加した。しかし回復群 (1000ppm) では、肝臓と副腎のいずれにおいても絶対及び相対重量は 13 週の対照群の値と近似しており、可逆的な変化と考えられた。

その他の臓器で認められた統計学的に有意な変動は、偶発的なものであり検体投与による影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。
肉眼病理学的検査；全動物について剖検した。

主な肉眼病理学的変化を下表に示す。

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	100	316	1000		0	100	316	1000	
					13週	17週				13週	17週
肝臓	肝腫大			8	17					14	
	暗褐色		3	11	11			2	6	9	
	暗色			3	5				1	5	
	褐変部		1	1	2	1		1	1	3	1
	黄変部	1			3				2	2	
眼	白濁		6	3	2			2	1		
	混濁	2	3	2	1		2	2	3	1	
	消失	5	7	4	3		1	4	2	4	
肋骨	白色結節			2					3	3	

空欄は「0」を示す。

316ppm 群雄及び 1000ppm 群雌雄で肝腫大が高頻度に認められた。また全投与群で肝の変色が用量相関性に認められた。

その他の臓器に認められた所見は、検体投与による影響とは考えられなかった。

回復群 (1000ppm) では、検体投与関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象として、以下に記載した臓器について病理標本を作製し、鏡検した。

脳、下垂体、眼、唾液腺、胃、脊髄、精囊、尿道球腺、坐骨神経、
胸大動脈、気管、胸腺、食道、心臓、脾臓、副腎、膵臓、胆嚢、十二指腸、
空腸、回腸、結腸、盲腸、腸間膜リンパ節、膀胱、精巣及び精巣上体、前立
腺、卵巣、子宮、大腿骨及び大腿骨頭、膝窩リンパ節、ハーダー腺、直腸、
胸骨骨髓、肺、肝臓、腎臓、甲状腺及び上皮小体、骨格筋、
皮膚及び乳腺 (雌のみ)、その他病変部

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

主な変化を下表に示す。

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	100	316	1000		0	100	316	1000	
					13週	17週				13週	17週
肝臓	検査動物数	19	20	19	20	9	20	20	20	19	9
	緑褐色色素沈着			9	20	9		4	11	18	9
	胆管過形成		1	14	20	9			10	19	9
	び慢性肝細胞肥大/ 過形成		5	19	20			9	18	19	
	単細胞変性/壊死	2	13	16	19	5		4	17	18	
	小葉中心性肝細胞肥大		11								
副腎	検査動物数	19	20	19	20	9	20	20	20	19	9
	皮質細胞肥大	1	1	5	11						
卵巣	検査動物数	—	—	—	—	—	20	20	20	18	9
	黄体数減少	—	—	—	—	—	2	3	5	18	6
回腸	検査動物数	19	20	19	20	9	20	20	20	19	9
	アミロイド			3	2	5	3	2	5	1	2
肋骨/脊 椎関節部	検査動物数	0	0	2	2	0	0	0	3	3	0
	限局性骨増生			2	2				3	3	
精巣上体	検査動物数	19	20	19	20	9	—	—	—	—	—
	単核細胞浸潤		3	4	3	1	—	—	—	—	—
前立腺	検査動物数	19	20	19	20	9	—	—	—	—	—
	単核細胞浸潤	1	1	6	5		—	—	—	—	—
肺	検査動物数	19	20	19	20	9	20	20	20	19	9
	B 肺胞/細気管支腺腫			1	1		1				

空欄は「0」を示す。

肝臓では、び慢性肝細胞肥大/過形成が全投与群で認められた。これらの変化は、細胞質の好酸性化及び微細空胞の消失、並びに分裂像の増加を特徴としており、100ppm では最小ないし軽度の変化であったが、用量増加と共に程度の増強が認められた。

肝細胞肥大は、100ppm 群雄では、小葉中心性の変化としてより明瞭に20匹中11匹に認められた。

単細胞変性/壊死が、全投与群で用量相関性に認められたが、これらの変化は、細胞質の好酸性化及び収縮並びに核濃縮を特徴としており、炎症性細胞の浸潤は全く認められなかった。

その他、胆管過形成及び緑褐色色素沈着が、316及び1000ppm 群で高頻度に認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

これらの所見については一部回復性も認められたが、胆管過形成、緑褐色色素沈着、単細胞変性/壊死（雄のみ）は回復群（1000ppm 群）でも引き続き高頻度に認められた。

* これら肝臓所見に、程度に応じて 0-5 の 6 段階評点（0：正常、1：最小、2：軽度、3：中等度、4：度、5：重度）を与えて再評価した結果、100ppm 群は平均 0.80 で正常～最小、316ppm 群は平均 3.12 で中程度～高度、また 1000ppm 群は平均 4.45 で高度～重度の変化であることが確認された。また、回復群（100ppm 群）については、平均 0.4 で正常～最小の変化であった¹。

副腎では、1000ppm 群雄で皮質細胞の肥大が増加した。

卵巣の黄体数減少が 1000ppm 群雌で増加し、黄体の変化の程度は、中程度から重度であった。回復群（1000ppm 群）でも、黄体数減少は有意に増加していたが、その程度は最小から中程度であった。

その他、回腸のアミロイド、肋骨/脊椎関節部に限局性の骨増生並びに前立腺及び精巣上体の単核細胞浸潤等が投与群で認められたが、いずれも軽度であり、明瞭な用量相関性を伴わず、あるいはまた自然発生的によく認める変化であることから、検体投与による影響とは考えられなかった。

また、腫瘍性病変として、肺胞/細気管支腺腫が 316 及び 1000ppm 群雄でそれぞれ 1 例認められたが、他に前腫瘍病変も認められず、また雌の対照群でも 1 例同腫瘍が認められたことから、偶発的発現と考えられた。

以上の結果から、本剤の 13 週間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、316 及び 1000ppm 群で、腹部膨満、体重増加抑制、血液生化学的变化が認められ、肝臓では重量の増加、変色、び慢性肝細胞肥大/過形成、単細胞変性/壊死、胆管過形成及び緑褐色色素沈着が、また 1000ppm 群雄の副腎では重量増加及び皮質細胞肥大が、さらに 1000ppm 群雌では卵巣の黄体数減少が認められた。

100ppm 群では唯一肝臓において、重量の増加、変色及び肝細胞肥大/過形成が認められたが、この肝臓の組織学的変化については回復性が認められ、上述の通り再評価の結果、正常～最小の変化であることが確認された。

従って、本試験における無毒性量を 100ppm（雄 14.6mg/kg/day、雌 24.5mg/kg/day）と判断した²。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

(6) 90日間反復経口神経毒性

① ラットを用いた90日間反復経口投与神経毒性試験

(資料No. 42)

試験未実施

反復経口毒性試験成績等からの考察で対応。

ラットにおける90日間反復経口毒性試験で神経毒性に関連する観察項目を網羅しており、神経毒性を示す所見がなく、90日より長期の各種試験においても特異的神経毒性を示唆する所見がなく、かつ、既知神経毒性物質と化学的構造相関がないことから、試験は実施しなかった。

下記に、反復経口毒性試験での神経毒性に関連する観察内容の概要、その他長期試験における神経毒性所見、及び、反復経口神経毒性に対する総合考察を記載する。

①ラットにおける90日間反復経口毒性試験(資料No. 26)

神経毒性に関連し、一般状態観察以外に、詳細な状態観察、病理組織学的検査等を実施した。具体的項目については以下の通り。

詳細な状態観察 : 外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系、異常行動

病理組織学的検査項目 : 脳、坐骨神経、骨格筋、脊髄、眼球及びその付属器

その他の検査 : 脳重量測定、眼科学的検査

②その他長期試験

a. ラットにおける1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験(資料No. 29)

b. マウスにおける発がん性試験(資料No. 28)

c. イヌにおける1年間反復経口投与毒性試験(資料No. 30)

d. ラットを用いた繁殖毒性試験(資料No. 31)

ラット90日間反復経口投与毒性試験における詳細な状態の観察、病理組織学的検査等において、いずれの項目においても致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は認められなかった。また、ラット、マウス、イヌを用いたより長期の上記試験においても、致死量以下の用量で特異的神経毒性を示唆する所見は認められなかった。さらに、既知神経毒性物質と化学構造に相関は認められなかった。以上のことより、総合的に考察して、90日間反復神経毒性試験の実施は不要と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

(7) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

① イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験

(資料No. 30)

試験機関 :

報告書作成年 : 1986年

検体純度 : %

供試動物 : ビーグル犬、6~8ヶ月齢、1群雌雄各6匹

試験期間 : 52週間 (1983年8月17日~1984年8月20日)

試験方法 : 検体を0、25、100、400ppmの濃度で飼料に混入し、調製飼料を400g/日の分量で、52週間にわたって制限給餌した。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 症状及び死亡を毎日観察した。

検体投与に関連した症状は認められなかった。

100ppm群雌1匹が14週に死亡し、肉眼的及び病理組織学的検査の結果から、回腸の潰瘍が死因と考えられた。また対照群の雄1匹が投与34週に死亡したが、特記すべき症状及び病理組織学的所見は認められず、死因は確認できなかった。いずれも検体投与による影響とは考えられなかった。

体重変化 ; 全動物を対象として毎週1回測定した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

摂餌量及び飲水量 ; 摂餌量を毎日測定し、飲水量は連続3日間の値を毎週算出した。

摂餌量及び飲水量とも、投与による影響は認められなかった。

検体摂取量 ; 摂餌量及び投与濃度から平均検体摂取量を算出した。

結果を次表に示した。

投与量 (ppm)		25	100	400
検体摂取量 (mg/kg/day) *	雄	0.8	3.4	13.4
	雌	0.9	3.8	14.7

* : 申請者が算出した

眼科学的検査 ; 試験開始前、25及び52週に全動物を対象に実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査 ; 投与開始前、13、26及び52週に全動物を対象として、約18時間絶食後、頸静脈から採血し、以下の項目について検査した。

ヘモグロビン、平均血球容積 (MCV)、赤血球数、平均血球血色素量 (MCH)、ヘマトクリット、平均血球血色素濃度 (MCHC)、白血球数、白血球百分率、血小板数及びプロトロンビン時間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

検体投与による影響は認められなかった。

対照群を含む全群で、数例において軽度の単球数増加が認められた。

血液生化学的検査；投与開始前、13、26 及び 52 週に全動物を対象として、約 18 時間絶食後、頸静脈から採血し、血漿を用いて以下の項目を検査した。

グルタミン酸オキザ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、尿素窒素、グルコース、総ビリルビン、Na、K、
Ca、Cl、無機リン、コレステロール、クレアチニン、
クレアチンホスホキナーゼ、総タンパク、アルブミン、A/G 比、
血漿コリンエステラーゼ、蛋白電気泳動

検体投与による影響は認められなかった¹⁾。

400ppm 群の全投与期間でクレアチンホスホキナーゼが対照群に比較してわずかに高値を示したが、この傾向は投与開始前にも認められており、生物学的意義はないと考えられた。

尿検査；投与開始前、13、26 及び 52 週に全動物を対象として、膀胱にカテーテルを挿入して採尿し、以下の項目を検査した。

比重、pH、尿蛋白、潜血、ビリルビン、還元物質、ウロビリノーゲン、ケトン体、尿糖、尿沈渣

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し相対重量を算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、脾臓、精巣、甲状腺
個々の値は、肝臓の絶対及び相対重量が対照群雌、100ppm 群雌及び 400ppm 群雄の各 1 例で増加したことを除き、全て正常範囲に収まっていた。
群平均では、下表に示す通り、肝臓の相対重量が 100ppm 群雌及び全投与群雄でわずかに高値を示し、また精巣の相対重量の軽度な低下が雄投与群で認められたが、いずれも統計学的に有意な変化ではなかった。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		25	100	400	25	100	400
肝臓	絶対	111	108	122	84	102	90
	相対	104	108	119	92	116	100
精巣	絶対	88	89	86	—	—	—
	相対	83	91	85	—	—	—

表中の数字は対照群に対する変動率 (%) を示す

肉眼病理学的検査；全動物を対象として実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。
 病理組織学的検査；全動物を対象として以下の組織を固定し鏡検した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上部、眼及び視神経、胆嚢、
 心臓、空腸、回腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、食道、卵巣、膵臓、下垂体、
 前立腺、直腸、胸骨及び骨髄、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚及び乳腺、
 脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮、
 及びすべての病変部

主要な非腫瘍性病変を下表に示した。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	100	400	0	25	100	400
検査動物数		5	6	6	6	6	6	5	6
腎臓	嚢胞							1	
	鉍質沈着	2	6	6	6	6	6	5	6
	白血球巣	1		2					
肝臓	白血球巣				1	4	2	1	1
肺	白血球巣	2							
食道	白血球巣		1						
上皮小体	嚢胞					1		1	1
下垂体	嚢胞	2		2			3	1	3
前立腺	嚢胞	1				—	—	—	—
唾液腺	白血球巣					1	2	1	
胸腺	退縮	1	5	2		1	2	1	1
甲状腺	白血球巣							1	

空欄は「0」を示す

白血球巣や嚢胞等の軽度の所見が散見されたが、検体投与による毒性発現を示唆するような異常所見あるいは高頻度の発現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52週間飼料混入投与による慢性毒性試験で、最高用量の400ppm群においても検体投与による影響は認められなかった。従って無毒性量は400ppm(雄13.4mg/kg/day、雌14.7mg/kg/day)であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

② ラットを用いた1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料No. 29)

試験機関 :

(GLP対応)

報告書作成年 : 1985年

検体純度 : %

供試動物 : SD (CD) 系ラット、約 5 週齢、1 群雌雄各 85 匹

投与期間 : 雄 104 週間、雌 105 週間 (1982 年 7 月 26 日~1984 年 7 月 30 日)

投与方法 : 検体を 0、25、100、400ppm の濃度で飼料に混入し 104 週間にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量及び使用動物数

投与量 (ppm)	使用動物数									
	衛星群						主群		合計	
	26 週		52 週		78 週		104 週			
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0	10	10	10	10	15	15	50	50	85	85
25	10	10	10	10	15	15	50	50	85	85
100	10	10	10	10	15	15	50	50	85	85
400	10	10	10	10	15	15	50	50	85	85

投与 26 及び 52 週に雌雄各 10 匹、78 週に衛星群の全生存例を屠殺した。また 104 週間の投与終了後、主群の全生存動物を屠殺した。

投与量設定根拠 :

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 症状は試験開始後投与 4 週までは毎日、それ以降は週 1 回観察し、死亡は毎日 2 回観察した。

試験終了時の主群の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	25	100	400
死亡率 (%)	雄	66	58	60	66
	雌	54	58	44	42

検体投与による影響は認められなかった。

また、検体投与に関連した症状も認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

摂餌量及び飼料効率；摂餌量を週1回測定し、26週までの飼料効率も算出した。

78週まではいずれの群の摂餌量もほぼ同等であった。79週から105週まで100、400ppm群雄でわずかに増加したが(5~7%)、総摂餌量に統計学的に有意な変化は認められなかった。

飼料効率は400ppm群雄でやや低下したが、総じて大きな変動は認められなかった。

体重；投与開始時及びそれ以降は1週間に1回測定した。

400ppm群雄で、0~78週の体重増加量に対照群と比較してわずかな抑制が認められたが(約3%)、統計学的には有意でなく、その後はいずれの群においても抑制効果は認められなかった。

検体摂取量；体重、摂餌量及び投与濃度から平均検体摂取量を毎週算出した。

投与量 (ppm)		25	100	400
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.9	3.7	15.5
	雌	1.1	4.6	18.6

飲水量；11及び24週の対照群及び400ppm群の全ケージについて毎日重量を測定した。対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄		雌	
	400		400	
	11週	24週	11週	24週
飲水量				109↑

Student's t test ↑ ↓ : $p \leq 0.05$

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を表す。

24週の400ppm群雌で飲水量の有意な増加が認められた。しかしながら検体投与に関連した生物学的に意義のある変化とは考えられなかった。

血液学的検査；投与前、投与12、26、51、78及び101週に各群雌雄各10匹を対象に、一晚絶食後、眼窩洞から採血し以下の項目について測定した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、平均血球血色素濃度(MCHC)、平均血球容積(MCV)、平均血球血色素量(MCH)、網赤血球、白血球数、白血球百分率、血小板数及び凝固時間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		25	100	400	25	100	400
ヘマトクリット	12週			94⇩	104↑	104↑	107⇩
	26週			94⇩			
	51週	92⇩	91⇩	89⇩			96↓
	78週						
	101週						91⇩
ヘモグロビン	12週	96↓	92⇩	90⇩			
	26週			95⇩			
	51週						
	78週						
	101週						86⇩
赤血球数	12週		94⇩	88⇩			
	26週			94⇩		95↓	97↓
	51週						89⇩
	78週						91↓
	101週						
MCHC	12週	96⇩	94⇩	95⇩	96↓	97↓	92⇩
	26週						
	51週	104↑	106⇩	107⇩		103↑	101↑
	78週			104⇩			
	101週						97⇩
MCV	12週		106⇩	108⇩			104↑
	26週						
	51週	92⇩	91⇩	92⇩			107↑
	78週			92⇩		104⇩	104⇩
	101週						
MCH	12週						96↓
	26週						
	51週						108⇩
	78週		96↓	96↓		107⇩	105⇩
	101週			95↓			93⇩
白血球数	12週						
	26週						
	51週			128↑		135↑	129↑
	78週				132↑	132↑	146⇩
	101週						148↑

Williams' test ↑ ↓ : $p \leq 0.05$ ⇩ ⇨ : $p \leq 0.01$

表中の数字は対照群に対する変動率 (%) を表す。

続き

投与量 (ppm)		雄			雌		
		25	100	400	25	100	400
好中球	12週				64↓	56↓	63↓
	26週						
	51週			180↑		205↑	140↑
	78週						195⇕
	101週						217↑
リンパ球	12週						
	26週						
	51週						
	78週						128↑
	101週						
好酸球	12週						
	26週						
	51週						
	78週			257⇕			
	101週						
単球	12週	10↓	40↓	35↓			
	26週						
	51週						
	78週						
	101週						
血小板数	12週		89↓	81⇕			
	26週					89↓	83⇕
	51週						
	78週						
	101週						

Williams' test ↑↓: $p \leq 0.05$ ⇕⇓: $p \leq 0.01$

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を表す。

赤血球測定項目の軽度ではあるが有意な減少が、400及び100ppm群雄の12、26、51週及び400ppm群雌の51週以降に認められた。25ppm投与群雄でも51週に微少なながら同様の変化が認められた。

好中球の有意な増加が、400ppm群雌雄及び100ppm群雌の51週で認められたが、この変化は400ppm群雌でのみ投与終了時まで継続して認められた。

その他にもいくつかの検査項目で統計学的に有意な変動が認められたが、一定の変動方向がなく、一時的な変化であり、あるいは明らかな用量相関性を示さなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査；投与前、投与12、26、51、78及び101週に各群雌雄各10匹を対象に、一晚絶食後、眼窩洞から採血し以下の項目について測定した。

グルコース、アルカリフォスファターゼ、
 グルタミン酸オキザ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)、乳酸脱水素酵素、
 グルタミン酸脱水素酵素、総胆汁酸、総ビリルビン、尿素窒素、総タンパク、
 アルブミン、グロブリン、A/G比、蛋白電気泳動、Na、K、Cl、Ca、無機リン、
 クレアチニン、コレステロール、血漿コリンエステラーゼ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		25	100	400	25	100	400
総タンパク	12週						
	26週						
	27週*			94↓	—	—	—
	27週			94↓			
	51週			97↓		108↑	107↑
	78週						
	101週						
アルブミン	12週		103↑	112↑		111↑	114↑
	26週		106↑	115↑		108↑	110↑
	27週*			106↑	—	—	—
	27週			105↑		109↑	111↑
	51週					112↑	117↑
	78週			118↑			
	101週						
α1	27週						88↓
	51週						
	78週					80↓	90↓
	101週						
α2	27週			75↓			75↓
	51週						80↓
	78週			80↓	100↓	80↓	100↓
	101週						
β	27週			75↓		88↓	76↓
	51週						
	78週			78↓			
	101週						
γ	27週				80↓	60↓	80↓
	51週		75↓	75↓			
	78週						
	101週						
グロブリン	12週			85↓		89↓	84↓
	26週			75↓	89↓	97↓	89↓
	27週*			81↓	—	—	—
	27週			81↓	91↓	85↓	79↓
	51週						
	78週			82↓			
	101週						
A/G比	12週			135↑		123↑	134↑
	26週			157↑	116↑	112↑	120↑
	27週*		108↑	130↑	—	—	—
	27週			132↑		127↑	138↑
	51週						125↑
	78週			147↑	116↑	135↑	102↑
	101週						

Williams' test ↑↓: $p \leq 0.05$ ↑↓: $p \leq 0.01$ ↑↓: $p \leq 0.001$

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を表す。

—: 測定せず

*: 26週の測定時に、25ppm群雄で10匹中8匹のサンプル量が不足し全検査項目を測定できなかったため、再度27週に雄の全群からサンプルを採取し、未測定の項目を測定した。

続き

投与量 (ppm)		雄			雌		
		25	100	400	25	100	400
グルコース	12週			120⇕			
	26週						
	51週						
	78週						
	101週						
尿素窒素	12週			107↑			
	26週			114↑	85↓	85↓	80↓
	27週*				—	—	—
	51週						
	78週						
	101週						123⇕
クレアチニン	12週			120⇕			
	26週						
	27週*				—	—	—
	51週						
	78週						
	101週						
アルカリフォスファターゼ	12週			205⇕			
	26週		141⇕	224⇕			
	51週			216↑			
	78週			216⇕			
	101週			215⇕			157↑
	乳酸脱水	12週					
26週							
51週				218⇕			
78週							
101週							
グルタミン酸脱水素酵		12週					
	26週						
	51週						
	78週						
	101週			158↑			41↓
	ビリルビン	12週					
26週							
51週							
78週				<50↓			
101週							
総胆汁酸		12週					
	26週						28↓
	51週	59↓	60↓	78↓			
	78週						
	101週						

Williams' test ↑↓ : $p \leq 0.05$ ⇕⇓ : $p \leq 0.01$ ↑↓ : $p \leq 0.001$

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を表す。

— : 測定せず

* : 26週の測定時に、25ppm群雄で10匹中8匹のサンプル量が不足し全検査項目を測定できなかったため、再度27週に雄の全群からサンプルを採取し、未測定の項目を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

続き

投与量 (ppm)		雄			雌		
		25	100	400	25	100	400
Na	12週		101↑	102♁			105♁
	26週		103♁	104♁		101♁	103♁
	27週*				-	-	-
	51週						
	78週	98♁	97♁	98♁			100↓
	101週						
K	12週						116♁
	26週			108↑			
	27週*				-	-	-
	51週						
	78週						
	101週						
Ca	12週			96↓			
	26週		102↑	104♁			
	27週*				-	-	-
	51週			96↓			
	78週						
	101週						
無機リン	12週						
	26週			121♁			115♁
	27週*				-	-	-
	51週			120♁		114↑	110↑
	78週						
	101週		103↑	93↓			
Cl	12週			95♁			
	26週			104♁			
	27週*				-	-	-
	51週			99↓			
	78週		102↑	102↑			
	101週						103↑
コレステロール	12週		126↑	116↑			
	26週						
	27週*				-	-	-
	51週						
	78週						
	101週			62↓			
血漿コリン エステラーゼ	12週			135♁	138↑	138↑	139↑
	26週		133↑	146♁	130↑	127↑	130↑
	51週			129↑			
	78週			138↑			146♁
	101週						

Williams' test ↑↓ : $p \leq 0.05$ ♁♁ : $p \leq 0.01$ ↑↓ : $p \leq 0.001$

表中の数字は対照群に対する変動率 (%) を表す。

- : 測定せず

* : 26週の測定時に、25ppm群雄で10匹中8匹のサンプル量が不足し全検査項目を測定できなかったため、再度27週に雄の全群からサンプルを採取し、未測定の項目を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

101 週まで統計学的に有意な変化が継続して認められたのはアルカリフォスファターゼのみであり、その他の項目では全て 78 週までに消失した。

アルカリフォスファターゼの有意な増加は、400ppm 群雄で全投与期間を通じて認められ、雌では 400ppm 群の 101 週でのみ認められた。

血漿コリンエステラーゼの有意な増加が、400ppm 群の雌雄で 78 週まで認められ、また、100ppm 群雌雄及び 25ppm 群雌でも 26 週まで認められた。

総タンパクの変動に一定の方向性は認められなかったが、400 及び 100ppm 群の雌雄では、78 週までアルブミンの有意な増加及びグロブリンの有意な減少が認められ、これにより A/G 比が有意に増大した。これらの変動を明確にするために、タンパク分画の電気泳動分析を実施したところ、各グロブリン分画には投与量に応じた一貫した変動が認められなかった。

その他の検査項目でいくつか統計学的有意差が認められたが、毒性学的意義はなく、検体投与による影響とは考えられなかった。

尿検査 ; 投与 12、25、51、77 及び 103 週に各群雌雄各 10 匹を対象に、一夜尿を採取し、以下の項目を検査した。採尿中は水を与えなかった。

尿量、pH、比重、尿蛋白、還元物質、尿糖、ケトン体、胆汁色素、ウロビリノーゲン、ヘモグロビン、尿沈渣

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
		25	100	400	25	100	400
尿量	12 週						
	25 週					165 ↑	165 ⇓
	51 週						
	77 週						
	103 週					52 ↓	68 ↓
pH	12 週						
	25 週						103 ↑
	51 週						
	77 週						
	103 週						
尿蛋白	12 週						
	25 週						
	51 週						
	77 週				35 ↓	23 ↓	20 ↓
	103 週						

Williams' test ↑ ↓ : $p \leq 0.05$ ⇓ ⇑ : $p \leq 0.01$

表中の数字は対照群に対する変動率 (%) を表す。

雄動物では何ら有意な変化は認められなかった。25 週に 100 及び 400ppm 群の多数の動物 (各々 6 及び 8 匹) で、尿蛋白が全く検出されなかったが、他の群及び他の検査時期では正常値を示した。

その他、雌動物でいくつか統計学的有意差が認められたが、毒性学的意義はなく、検体投与による影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

眼科学的検査；試験開始前及び100週に、対照群及び400ppm群の全動物を対象に実施した。

検体投与に関連すると考えられる異常は認められなかった。

肉眼病理学的検査；全動物を対象として実施した。

主要な変化は肝臓及び肺に認められた。

両臓器における変化を下表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌				
		0	25	100	400	0	25	100	400	
検査動物数*		85	85	85	85	85	85	85	85	
肝臓	腫瘍	衛星群			2	1				
		主群	1	3	3	2			4	4
	結節	衛星群								
		主群	1				1	1		1
	肥厚部	衛星群								
		主群		2	1		2	2		3
	暗色部	衛星群	4	1	1	7	2	5	8	10
		主群	15	15	17	27	27	25	36	35
	蒼白部	衛星群		1	1		2	1	1	3
		主群	3	4	3	3	9	11	13	12
	瘢痕	衛星群		1	1	3				
		主群	2	3	7	4	1	4	5	2
	癒着	衛星群								
		主群		2	1	1				
	腫大	衛星群	5	7	7	17	1	1	3	7
		主群	14	8	19	13	14	7	14	12
肺	結節	衛星群		1						
		主群	1				1		1	1
	蒼白巣	衛星群	1	1	2	3	1	3	3	2
		主群	8	10	16	20	12	14	8	10

*：全検査動物中、衛星群は35匹、主群は50匹である 空欄は「0」を示す

肝臓では、腫瘍を示唆する病変として、腫瘍が雄の全群並びに雌の100及び400ppm群に認められた。また、暗色部が400ppm群雄の主群及び100及び400ppm群雌の主群及び衛星群で多数認められ、肝腫大が400ppm群雌雄の衛星群で増加した。

肺では、100及び400ppm群雄の主群で、蒼白巣の発生頻度が増加したが、毒性学的意義は認められず、検体投与の影響とは考えられなかった。

臓器重量；26、52、78及び104週の計画屠殺動物を対象として、解剖後、以下の臓器重量を測定した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺、子宮

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

下表に对照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		25	100	400	25	100	400
甲状腺	26週			79↓			
	52週						129↑
	78週						121↑
	104週			137↑			
胸腺	26週						
	52週		67↓	67↓			
	78週					64↓	91↓
	104週						
心臓	26週						
	52週						
	78週						
	104週						90↓
肝臓	26週			140↑			114↑
	52週			125↑			123↑
	78週			114↑		(110)	119↑
	104週		(107)	(110)		(107)	120↑
脾臓	26週					84↓	84↓
	52週						
	78週			75↓			
	104週			79↓			
腎臓	26週			112↑			
	52週						
	78週						
	104週						
子宮	26週				78↓	71↓	76↓
	52週						
	78週				75↓	75↓	71↓
	104週						

Williams 検定 ↓↑ : $p \leq 0.05$ ↓↓ : $p \leq 0.01$ () : 参考値

表中の数値は对照群に対する変動率 (%) を表す。

心臓、肝臓、脾臓及び腎臓のデータは、体重を共変量として補正した値を用いた。

肝臓重量の増加が 400ppm 群雌雄の全投与期間で認められ、雄の 104 週を除いて統計学的に有意であった。統計学的に有意ではないが、肝臓重量の増加は、100ppm 群雄の 104 週ならびに、雌の 78 及び 104 週にも認められた。

その他いくつかの項目で有意な変動が認められたが、いずれも毒性学的意義はなく、検体投与による影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象として以下に記載した臓器について病理標本を作成し、鏡検した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

副腎、脳、盲腸、十二指腸、眼球、大腿骨及び関節、ハーダー腺、頭部、心臓、回腸、空腸、腎臓、喉頭、肝臓、肺、リンパ節、乳腺、結腸、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精嚢、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮、その他病変部

[非腫瘍性病変] 本試験で認められた主要非腫瘍性病変を表1に示した。

400ppm 群雌雄で、び慢性あるいは小葉中心性の肝細胞腫大及び細胞質好酸性変化が認められた。小葉中心性肝細胞腫大は 100ppm 群雌雄でも少数例認められた。その他、肝臓では 400ppm 群雌雄及び 100ppm 群雌雄で類洞拡張/うっ血の増加が、また腎臓では雌の全投与群で腎盂/乳頭状鉍質沈着の増加が認められたが、これらは自然発生的な病変であり、毒性学的意義は認められず、検体投与による影響とは考えられなかった。

[腫瘍性病変] 本試験で認められた全ての腫瘍性病変を表2に示した。

肝細胞腫瘍の発生頻度を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	0	25	100	400	0	25	100	400
検査動物数	85	85	85	85	85	85	85	85
良 性		1	1	2	3	1	1	1
悪 性	1	1	5	2			2	4
合 計	1	2	6	4	3	1	3	5

空欄は「0」を示す

肝細胞腫瘍は対照群を含む全投与群に認められたが、2群間の比較で発生頻度に統計学的有意差は認められなかった。WHO の IARC 法で良性腫瘍、悪性腫瘍並びに良性+悪性腫瘍の発生頻度を検定した場合、悪性腫瘍の発生頻度のみが雌で有意に増加する傾向が認められたが、やはり対照群との比較では、いずれの群においても有意な増加は認められなかった¹⁾。

その他、統計学的に有意な増加を示す腫瘍はなく、検体投与による影響は認められなかった。

各群における良性及び悪性腫瘍数、腫瘍総数、腫瘍動物数を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	100	400	0	25	100	400
検査動物総数		85	85	85	85	85	85	85	85
腫瘍数	良 性	65	66	70	61	73	94	92	84
	悪 性	23	38	26	26	41	29	38	49
腫瘍総数		88	104	96	87	114	123	130	133
腫瘍動物数		48	51	51	50	56	62	60	62

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

以上の結果から、本剤のラットを用いた 104 週間飼料混入投与による慢性毒性／発がん性併合試験における影響として、400ppm 群では赤血球測定項目の有意な減少、好中球の有意な増加、アルブミン、アルカリフォスファターゼ及び血漿コリンエステラーゼの有意な増加が認められた。標的臓器は肝臓であり、臓器重量、肉眼及び組織学的病理変化がこの群で認められた。100ppm 群でも、血液学及び血液生化学的検査項目、肝臓重量あるいは肉眼病理学的検査で変化が認められた。25ppm 群には、検体投与に起因する明瞭な変化は認められなかった。

従って、無毒性量は 25ppm (雄 0.9mg/kg/day、雌 1.1mg/kg/day)、最小中毒量は 100ppm (雄 3.7mg/kg/day、雌 4.6mg/kg/day)、確実中毒量は 400ppm (雄 15.5mg/kg/day、雌 18.6mg/kg/day) であると判断した。

また、催腫瘍性はないものと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-1 主要非腫瘍性病変【26週】

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	100	400	0	25	100	400
検査動物総数		10	10	10	10	10	10	10	10
心臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	心筋炎	6	5	4	2		1	2	2
	心筋線維化		4						
肺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	肺胞内マクロファージ	4	1	2	4	3	1	3	2
	動脈中膜鉍質沈着	6	6	9	2	2	6	5	4
肝臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	び慢性肝細胞腫大				6				
	肝細胞空胞化	6	7	6	3				1
	び慢性肝細胞空胞化	1							
	肝細胞淡明化		1						
	肝細胞壊死/炎症性細胞			2	3	2			2
	髓外造血			1					
中間裂肝細胞空胞化				1				3	
脾臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	ヘジデリン沈着	2	2	1	4	9	8	9	9
腎臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	進行性糸球体腎症	1	1			2			1
	腎盂/腎乳頭鉍質沈着							2	3
甲状腺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	嚢嚢遺残		3	3		6	2	2	3

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-2 主要非腫瘍性病変【52週】

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	100	400	0	25	100	400
検査動物総数		10	10	10	10	10	10	10	10
心臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	心筋炎	7	8	7	6		1		1
	心筋線維化	4	6	5	4		1		
肺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	肺胞内マクロファージ	2	3	3	4	5	3	4	3
	動脈中膜鉍質沈着	8	9	7	7	4	8	3	4
肝臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	び慢性肝細胞腫大				6				
	小葉中心性肝細胞腫大			1	3				7
	細胞質好酸性変化				2				3
	空胞化肝細胞					1	2	1	
	肝細胞空胞化	7	5	5	2	1	4	2	
	肝細胞淡明化	3	1	2		2	1		
	肝細胞壊死/炎症性細胞	1	1	2	3	1	2		
	中間裂肝細胞空胞化	2				2	1	3	
	好酸性肝細胞/類洞拡張		1						
	好塩基性肝細胞	2				2	4	5	2
	風船状肝細胞	1	1	3	2	1			
	胆管過形成/硬化	1			1				
	類洞拡張/うっ血						1		
脾臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	ヘジゲリン沈着	8	5	4	7	10	10	10	10
腎臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	進行性糸球体腎症	6	6	6	4	6	3	2	4
	腎盂/腎乳頭鉍質沈着					3	7	3	7
精巣	検査動物数	10	10	10	10	-	-	-	-
	動脈中膜鉍質沈着	2				-	-	-	-
子宮	検査動物数	-	-	-	-	10	10	10	10
	子宮内膜腺拡張	-	-	-	-	1			
	子宮内膜腺嚢胞	-	-	-	-			2	
卵巢	検査動物数	-	-	-	-	10	10	10	10
	無黄体	-	-	-	-	5	4	8	9
甲状腺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	嚢嚢遺残	4	7	8	5	4	5	5	4

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-3 主要非腫瘍性病変【78 週死亡】

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	100	400	0	25	100	400
検査動物総数		2	1	3	4	1	2	2	2
心臓	検査動物数	2	1	3	4	1	2	2	2
	心筋炎	1	1	1	3	1			
	心筋線維化	1		2	2	1			1
肺	検査動物数	2	1	3	4	1	2	2	2
	肺胞内マクロファージ	1	1		2				2
	動脈中膜鈣質沈着	1	1	1	3		1		
胸腺	検査動物数	2	1	2	3	1	2	2	2
	退縮				2	1	1		
肝臓	検査動物数	2	1	3	4	1	2	2	2
	び慢性肝細胞腫大				1			1	
	細胞質好酸性変化								2
	肝細胞空胞化	1		1	1		1		
	肝細胞壊死		1	1	1				
	中間裂肝細胞空胞化							1	2
	好酸性肝細胞		1						
	好酸性/空胞化肝細胞						1		
	好塩基性肝細胞	1		1		1			1
	風船状肝細胞		1	1	1				
	胆管過形成/硬化					1			
	類洞拡張/うっ血								1
	マクロファージ色素沈着						1		
脾臓	検査動物数	2	1	3	4	1	2	2	2
	ヘンジリン沈着	1	1	2	3	1	1	1	2
腎臓	検査動物数	2	1	3	4	1	2	2	2
	進行性糸球体腎症	1	1	1			1		
	腎盂/腎乳頭鈣質沈着						2	1	1
精巣	検査動物数	2	1	3	4	-	-	-	-
	萎縮			1		-	-	-	-
子宮	検査動物数	-	-	-	-	1	2	2	2
	子宮内膜腺嚢胞	-	-	-	-				1
	子宮腔拡張	-	-	-	-		1		
卵巢	検査動物数	-	-	-	-	1	2	2	2
	無黄体	-	-	-	-	1	1		2
甲状腺	検査動物数	2	1	3	4	1	2	2	2
	嚢嚢遺残			1			1		1

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-4 主要非腫瘍性病変【78週】

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	100	400	0	25	100	400
検査動物総数		13	14	12	11	14	13	13	13
心臓	検査動物数	13	14	12	11	14	13	13	13
	心筋炎	10	9	9	10	6	2	6	3
	心筋線維化	11	8	10	9	6	3	6	7
肺	検査動物数	13	14	12	11	14	13	13	13
	肺胞内マクロファージ	4	5	3	7	3	4	3	3
	動脈中膜鈣質沈着	10	13	7	9	12	4	9	6
胸腺	検査動物数	11	14	12	11	14	13	12	13
	退縮	6	10	6	9	3	4	6	7
肝臓	検査動物数	13	14	12	11	14	13	13	13
	び慢性肝細胞腫大				3				
	小葉中心性肝細胞腫大			1	3				4
	細胞質好酸性変化				6				8
	空胞化肝細胞	1				1	2		2
	空胞化肝細胞/類洞拡張						1		
	肝細胞空胞化	3	7	5		4	6	4	1
	び慢性肝細胞空胞化	1				1		1	
	肝細胞淡明化	6	5	4	6	1		2	
	肝細胞壊死/炎症性細胞	2	1	1	1	1		1	
	肝細胞壊死				1				
	中間裂肝細胞空胞化	2	3	5	3	4	4	8	5
	好酸性肝細胞							1	
	好酸性/空胞化肝細胞			1	1	2		1	2
	好塩基性肝細胞	5	7	4	4	9	5	8	5
	好塩基性/空胞化肝細胞					1			2
	風船状肝細胞	8	6	3	7		1		
	風船状/好塩基性肝細胞			1					
胆管過形成/硬化	3	2	2			2	2	2	
類洞拡張/うっ血	3	1	1	5	3	4	4	8	
脾臓	検査動物数	13	14	12	11	14	13	13	13
	ヘジデリン沈着	5	6	8	7	13	13	11	12
腎臓	検査動物数	13	14	12	11	14	13	13	13
	進行性糸球体腎症	7	9	3	5	6	1	3	3
	腎盂/腎乳頭鈣質沈着			1		5	6	8	8

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-4 主要非腫瘍性病変【78週】-続き-

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	100	400	0	25	100	400
検査動物総数		13	14	12	11	14	13	13	13
精巣	検査動物数	13	14	12	11	-	-	-	-
	動脈中膜鉍質沈着	2	1			-	-	-	-
	間細胞過形成	2	2		2	-	-	-	-
	中膜変性/動脈周囲炎	1	1		1	-	-	-	-
子宮	検査動物数	-	-	-	-	14	13	13	13
	子宮内膜腺嚢胞	-	-	-	-	5	5	2	5
	子宮腔拡張	-	-	-	-	1			
卵巢	検査動物数	-	-	-	-	14	13	13	13
	無黄体	-	-	-	-	7	6	8	4
甲状腺	検査動物数	13	14	12	11	14	13	13	13
	嚢嚢遺残	4	5	5	2	7	4	7	3
下垂体	検査動物数	13	14	11	11	14	13	12	13
	過形成/前葉	2	1	2	3	6	6	1	4
	空胞化/前葉	1							2

空欄は「0」を示す

表 1-5 主要非腫瘍性病変【死亡】

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	100	400	0	25	100	400
検査動物総数		33	29	30	33	27	29	22	21
心臓	検査動物数	33	29	30	33	27	29	22	21
	心筋炎	24	14	13	24	11	7	8	7
	心筋線維化	25	26	20	26	11	10	11	11
肺	検査動物数	33	29	30	33	27	29	22	21
	肺胞内マクロファージ	14	12	10	16	11	9	12	9
	動脈中膜鈣質沈着	29	22	24	24	15	21	15	16
胸腺	検査動物数	32	26	26	30	23	28	21	20
	退縮	11	7	6	10	5	5	8	12
肝臓	検査動物数	33	29	30	33	27	29	22	21
	び漫性肝細胞腫大				2				
	小葉中心性肝細胞腫大			1	11				4
	細胞質好酸性変化				7				15
	空胞化肝細胞	2	1		3	2	1	1	3
	肝細胞空胞化	9	7	12	4	9	15	8	3
	び漫性肝細胞空胞化	5	2	4	1	2	4	1	1
	肝細胞淡明化	6	6	3	6	2	5	4	2
	肝細胞変性/萎縮		1		1		1		2
	肝細胞壊死/炎症性細胞	3		2	2	4	2	1	2
	肝細胞壊死	1	3	2	3		1		
	髄外造血		3	1	2	3	1	1	2
	中間裂肝細胞空胞化	5		2	9	4	4	5	8
	好酸性肝細胞	7	6	4	1	4	6	3	3
	好酸性/空胞化肝細胞	5	2	2	1	5	7	5	1
	好酸性肝細胞/類洞拡張	1			1			3	
	好塩基性肝細胞	11	10	11	5	16	8	10	9
	好塩基性肝細胞/類洞拡張						1		
	好塩基性/空胞化肝細胞	4	1	1	1	1	1	4	3
	風船状肝細胞	11	14	9	18	5	1	2	1
	風船状/好酸性肝細胞	1							
	胆管過形成/硬化	6	6	5	1		5	2	2
	類洞拡張/うっ血	5	2	3	8	9	7	13	9
マクロファージ色素沈着	1		1	3					
クッパー細胞色素沈着					1				

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-5 主要非腫瘍性病変【死亡】 - 続き -

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	100	400	0	25	100	400
検査動物総数		33	29	30	33	27	29	22	21
脾臓	検査動物数	33	29	30	33	27	29	22	21
	ヘンジリン沈着	23	13	16	25	20	20	19	16
腎臓	検査動物数	33	29	30	33	27	29	22	21
	進行性糸球体腎症	29	19	19	16	11	7	9	7
	腎盂/腎乳頭鉍質沈着	1			2	8	18	11	10
精巣	検査動物数	33	29	30	33	-	-	-	-
	動脈中膜鉍質沈着	2	4	3	8	-	-	-	-
	間細胞過形成	2	1		6	-	-	-	-
	中膜変性/動脈周囲炎	12	5	5		-	-	-	-
子宮	検査動物数	-	-	-	-	27	29	21	21
	子宮内膜腺拡張	-	-	-	-		2		1
	子宮内膜腺嚢胞	-	-	-	-	4	7	1	2
	子宮腔拡張	-	-	-	-		1		
卵巢	検査動物数	-	-	-	-	27	29	22	21
	無黄体	-	-	-	-	6	12	10	7
	管状過形成	-	-	-	-	5	4	1	3
甲状腺	検査動物数	33	28	30	33	26	29	22	21
	嚢嚢遺残	9	8	7	9	6	10	8	5

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-6 主要非腫瘍性病変【最終屠殺】

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	100	400	0	25	100	400
検査動物総数		17	21	20	17	23	21	28	29
心臓	検査動物数	17	21	20	17	23	21	28	29
	心筋炎	12	13	18	15	16	18	23	21
	心筋線維化	17	20	18	17	19	19	22	21
肺	検査動物数	17	21	20	17	23	21	28	29
	肺胞内マクロファージ	8	16	15	12	10	16	18	15
	動脈中膜鈣質沈着	12	16	17	16	15	14	21	19
胸腺	検査動物数	16	19	18	16	23	21	27	29
	退縮	5	9	8	8	5	4	9	8
肝臓	検査動物数	17	21	20	17	23	21	28	29
	小葉中心性肝細胞腫大				3			1	11
	細胞質好酸性変化				8				19
	空胞化肝細胞	2	2	3		3	4	1	
	肝細胞空胞化	5	6	3	2	8	17	13	6
	び慢性肝細胞空胞化	1	1	1	1	3	1		
	肝細胞淡明化	12	7	7	6	4	7	11	3
	肝細胞変性/萎縮			1					1
	肝細胞壊死	1		1	1		3	1	2
	髓外造血			1				1	
	中間裂肝細胞空胞化	3	1	3	2	6	7	9	6
	好酸性肝細胞	9	10	5	10	5	4	6	5
	好酸性/空胞化肝細胞	7	7	4	4	8	7	14	9
	好酸性肝細胞/類洞拡張			1	1	1	1	2	2
	好塩基性肝細胞	10	16	7	8	17	16	19	19
	好塩基性肝細胞/類洞拡張	1	1	1		2			
	好塩基性/空胞化肝細胞		5		1	4	6	7	5
	風船状肝細胞	14	13	11	13	2	4	5	8
	風船状/好酸性肝細胞		3	3	3	1			2
	胆管過形成/硬化	5	4	6	2	5	5	3	1
	類洞拡張/うっ血	7	9	10	14	18	17	23	26
	マクロファージ色素沈着	1	2		2				
	被膜下線維化/マクロファージ色素沈着	1	1	2	1		1	2	2
クッパー細胞色素沈着							1		

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-6 主要非腫瘍性病変【最終屠殺】-続き-

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	100	400	0	25	100	400
検査動物総数		17	21	20	17	23	21	28	29
脾臓	検査動物数	17	21	20	17	23	21	28	29
	ヘジデリン沈着	11	15	9	12	21	21	25	27
腎臓	検査動物数	17	21	20	17	23	21	28	29
	進行性糸球体腎症	15	16	15	13	18	15	13	17
	腎盂/腎乳頭鉍質沈着	1		1	1	9	13	19	21
精巣	検査動物数	17	21	20	17	-	-	-	-
	動脈中膜鉍質沈着	4	6	5	9	-	-	-	-
	間細胞過形成	2	3	1	3	-	-	-	-
	中膜変性/動脈周囲炎	3	4	6	2	-	-	-	-
子宮	検査動物数	-	-	-	-	23	20	28	29
	子宮内膜腺嚢胞	-	-	-	-	5	3	4	9
	子宮腔拡張	-	-	-	-	2	2	2	5
	子宮内膜腺嚢胞/過形成	-	-	-	-	2			
	子宮内膜腺過形成	-	-	-	-			1	
卵巢	検査動物数	-	-	-	-	23	21	28	29
	無黄体	-	-	-	-	11	7	13	16
	管状過形成	-	-	-	-	7	11	11	15
甲状腺	検査動物数	16	21	20	17	23	21	28	29
	嚢遺残	3	3	6		6	8	8	2

空欄は「0」を示す

表 1-7 主要非腫瘍性病変【全動物】

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	100	400	0	25	100	400
検査動物総数		85	85	85	85	85	85	85	85
心臓	検査動物数	85	85	85	85	85	85	85	85
	心筋炎	60	50	52	60	34	29	39	34
	心筋線維化	58	64	55	58	37	33	39	40
肺	検査動物数	85	85	85	85	85	85	85	85
	肺胞内マクロファージ	33	38	33	45	32	33	40	34
	動脈中膜鉍質沈着	66	67	65	61	48	54	53	49
胸腺	検査動物数	80	80	78	80	80	84	82	84
	退縮	22	26	20	29	14	14	23	27
肝臓	検査動物数	85	85	85	85	85	85	85	85
	び漫性肝細胞腫大				18			1	
	小葉中心性肝細胞腫大			3	20			1	26
	細胞質好酸性変化				23				47
	空胞化肝細胞	5	3	3	3	7	9	3	5
	空胞化肝細胞/類洞拡張						1		
	肝細胞空胞化	31	32	32	12	22	43	27	11
	び漫性肝細胞空胞化	8	3	5	2	6	5	2	1
	肝細胞淡明化	27	20	16	18	9	13	17	5
	肝細胞変性/萎縮		1	1	1		1		3
	肝細胞壊死/炎症性細胞	6	2	7	9	8	4	2	4
	肝細胞壊死	2	4	4	6		4	1	2
	髓外造血		3	3	2	3	1	2	2
	中間裂肝細胞空胞化	12	4	10	15	16	16	26	24
	好酸性肝細胞	16	17	9	11	9	10	10	8
	好酸性/空胞化肝細胞	12	9	7	6	15	15	20	12
	好酸性肝細胞/類洞拡張	1	1	1	2	1	1	5	2
	好塩基性肝細胞	29	33	23	17	45	33	42	36
	好塩基性肝細胞/類洞拡張	1	1	1		2	1		
	好塩基性/空胞化肝細胞	4	6	1	2	6	7	11	10
	風船状肝細胞	34	35	27	41	8	6	7	9
	風船状/好酸性肝細胞	1	3	3	3	1			2
	風船状/好塩基性肝細胞			1					
	胆管過形成/硬化	15	12	13	4	6	12	7	5
	類洞拡張/うっ血	15	12	14	27	30	29	40	44
マクロファージ色素沈着	2	2	1	5		1			
被膜下線維化/マクロファージ色素沈着	1	1	2	1		1	2	2	
クッパー細胞色素沈着					1		1		

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 1-7 主要非腫瘍性病変【全動物】 - 続き -

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	100	400	0	25	100	400
検査動物総数		85	85	85	85	85	85	85	85
脾臓	検査動物数	85	85	85	85	85	85	85	85
	ヘジデリン沈着	50	42	40	58	74	73	75	76
腎臓	検査動物数	85	85	85	85	85	85	85	85
	進行性糸球体腎症	59	52	44	38	43	27	27	32
	腎盂/腎乳頭鉍質沈着	2		2	3	25	46	44	50
精巣	検査動物数	85	85	85	85	—	—	—	—
	動脈中膜鉍質沈着	10	11	8	17	—	—	—	—
	間細胞過形成	6	6	1	11	—	—	—	—
	中膜変性/動脈周囲炎	16	10	11	3	—	—	—	—
	萎縮			1		—	—	—	—
子宮	検査動物数	—	—	—	—	85	84	84	85
	子宮内膜腺拡張	—	—	—	—	1	2		1
	子宮内膜腺嚢胞	—	—	—	—	14	15	9	17
	子宮腔拡張	—	—	—	—	3	4	2	5
	子宮内膜腺嚢胞/過形成	—	—	—	—	2			
	子宮内膜腺過形成	—	—	—	—			1	
卵巣	検査動物数	—	—	—	—	85	85	85	85
	無黄体	—	—	—	—	30	30	39	38
	管状過形成	—	—	—	—	12	15	12	18
甲状腺	検査動物数	84	84	85	85	84	85	85	85
	嚢嚢遺残	20	26	30	16	29	30	30	18

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 2-1 腫瘍性病変【26 週】

	投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	25	100	400	0	25	100	400
	検査動物総数	10	10	10	10	10	10	10	10
26 週	下垂体	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10
		B 前葉腺腫					1		

カイ二乗または直接確率法

空白は「0」を示す

表 2-2 腫瘍性病変【52 週】

	投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	25	100	400	0	25	100	400
	検査動物総数	10	10	10	10	10	10	10	10
52 週	肝臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10
		M 悪性肝細胞腫瘍			2	1			
	下垂体	検査動物数	9	10	10	10	10	10	10
		B 前葉腺腫	2		1			3	1
	皮膚	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10
		M 基底細胞癌			1				
	皮下 腫瘤	検査動物数	0	0	1	1	0	1	1
		B 乳腺線維腺腫						1	1
		B 線維腫			1				
		B 脂肪腫				1			

カイ二乗または直接確率法

空白は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 2-3 腫瘍性病変【78 週死亡】

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	100	400	0	25	100	400
検査動物総数		2	1	3	4	1	2	2	2
リンパ性腫瘍	検査動物数	2	4	3	1	2	2	1	1
	M リンパ肉腫	1							
肺	検査動物数	2	1	3	4	1	2	2	2
	M 線維肉腫		1						
膵臓	検査動物数	2	1	3	4	1	2	2	2
	B 島細胞腺腫		1						
甲状腺	検査動物数	2	1	3	4	1	2	2	2
	B 濾胞細胞腺腫	1							
下垂体	検査動物数	2	1	3	4	1	2	2	2
	B 前葉腺腫	1			1		1		2
骨格筋	検査動物数	2	1	3	4	1	2	2	2
	M 線維肉腫		1						
皮膚	検査動物数	2	1	3	4	1	2	2	2
	M 皮膚線維肉腫				1				
	B 皮膚線維腫				1				
脳	検査動物数	2	1	3	4	1	2	2	2
	M 稀突起膠細胞腫				1				
大腿骨／関節	検査動物数	2	1	3	4	1	2	2	2
	M 線維肉腫		1						
皮下腫瘍(良性)	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	2
	B 乳腺線維腺腫								2
皮下腫瘍(悪性)	検査動物数	0	0	1	1	0	0	1	1
	M 乳腺腺癌							1	1
	M 線維肉腫			1	1				
脂肪組織	検査動物数	0	1	0	0	0	0	1	1
	M 線維肉腫		1						
腹腔	検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0
	M 線維肉腫				1				
後腹膜腔	検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0
	M 線維肉腫		1						

カイ二乗または直接確率法

空白は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 2-4 腫瘍性病変【78 週】

	投与量 (ppm)	雄				雌				
		0	25	100	400	0	25	100	400	
	検査動物総数	13	14	12	11	14	13	13	13	
78 週	肝臓	検査動物数	13	14	12	11	14	13	13	13
		M 悪性肝細胞腫瘍						1		
78 週	膵臓	検査動物数	13	14	12	11	14	13	13	13
		B 島細胞腺腫			1	1				
		B 外分泌腺腺腫		1					1	
78 週	腎臓	検査動物数	13	14	12	11	14	13	13	13
		B 腺腫		1						
78 週	子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	14	13	13	13
		M 平滑筋肉腫	—	—	—	—				1
		M 線維肉腫	—	—	—	—				
78 週	精巣	検査動物数	13	14	12	11	—	—	—	—
		B 間細胞腫	1	2		1	—	—	—	—
78 週	甲状腺	検査動物数	13	14	12	11	14	13	13	13
		M 傍濾胞細胞癌	1	2	1	1		1		
		M 濾胞細胞癌						1		
		B 濾胞細胞腺腫			1				1	
78 週	副腎	検査動物数	13	14	12	11	14	13	13	13
		B 褐色細胞腫		1		1			1	
		B 皮質腺腫						1	2	
78 週	下垂体	検査動物数	13	14	11	11	14	13	12	13
		B 前葉腺腫	3	7	2	2	3	6	7	3
		M 前葉腺癌					1			1
78 週	皮膚	検査動物数	13	14	12	11	14	13	13	13
		M 基底細胞癌			1					
		B 皮膚線維腫	1	1						
78 週	皮下腫瘍	検査動物数	0	0	1	0	0	1	0	0
		M 乳腺腺癌						1		
		M 線維肉腫			1					

カイニ乗または直接確率法

空白は「0」を示す

表 2-5 腫瘍性病変【死亡】

	投与量 (ppm)	雄				雌					
		0	25	100	400	0	25	100	400		
検査動物総数		33	29	30	33	27	29	22	21		
死亡	リンパ性腫瘍	検査動物数	0	2	3	1	2	2	1	0	
	M	リンパ肉腫			1	1	1	1			
	M	リンパ性白血病		1							
	M	細網細胞肉腫		1	2		1	1	1		
	肝臓	検査動物数	33	29	30	33	27	29	22	21	
		M	悪性肝細胞腫瘍		1		1				1
		B	良性肝細胞腫瘍				1				
		B	血管腫								1
		M	血管肉腫								1
	膵臓	検査動物数	33	29	30	32	27	28	21	21	
		B	島細胞腺腫	2	4	3	1	1			1
		M	島細胞腺癌	2	1		2			2	
		B	外分泌腺腺腫	1		2	2	1			
	腎臓	検査動物数	33	29	30	33	27	29	22	21	
		M	腎芽腫					1			
		M	癌							1	
M		脂肪肉腫		1		2					
M		間葉腫					1	1			
膀胱	検査動物数	32	29	30	33	27	29	22	20		
	B	移行上皮乳頭腫			1						
子宮	検査動物数	—	—	—	—	27	29	21	21		
	M	子宮腺癌	—	—	—	—		1	1		
	M	線維肉腫	—	—	—	—	1				
	M	平滑筋肉腫	—	—	—	—	1				
子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	27	29	21	21		
	M	平滑筋肉腫	—	—	—	—	1				
卵巢	検査動物数	—	—	—	—	27	29	22	21		
	B	顆粒膜細胞腫	—	—	—	—	1				
	B	管状腺腫	—	—	—	—		1			
前立腺	検査動物数	33	29	30	33	—	—	—	—		
	M	前立腺癌	1		1		—	—	—	—	
精巣	検査動物数	33	29	30	33	—	—	—	—		
	B	間細胞腫	2		1	3	—	—	—	—	

カイ二乗または直接確率法

空白は「0」を示す

表 2-5 腫瘍性病変【死亡】 - 続き -

	投与量 (ppm)	雄				雌				
		0	25	100	400	0	25	100	400	
	検査動物総数	33	29	30	33	27	29	22	21	
死亡	甲状腺	検査動物数	33	28	30	33	26	29	22	21
		M 傍濾胞細胞癌	1	2	3	2	3	1		
		M 濾胞細胞癌		2		1				2
		B 濾胞細胞腺腫	1	2	5	1			1	2
	副腎	検査動物数	33	29	30	33	27	29	22	21
		B 褐色細胞腫	3	1	3				1	
		M 神経節細胞腫				1				
	下垂体	検査動物数	33	28	30	33	26	29	22	21
		B 前葉腺腫	11	8	10	13	13	15	15	10
		M 前葉腺癌	3		1		5	3	3	2
	十二指腸	検査動物数	33	28	29	33	27	28	21	21
		B 平滑筋腫								1
空腸	検査動物数	32	28	28	33	26	28	20	21	
	M 線維肉腫						1			
骨格筋	検査動物数	33	29	30	33	27	29	22	20	
	M 線維肉腫				1					
	B 筋肉内脂肪腫	1								
	B 線維腫				1					
皮膚	検査動物数	33	29	30	33	27	29	22	21	
	B 角化棘細胞腫		3	4			1			
	M 皮膚線維肉腫		1			1			1	
	M 皮膚横紋筋肉腫		1							
	B 皮膚線維腫		1	1	2	2	1			
脊椎	検査動物数	33	29	30	33	27	29	22	21	
	M 星状膠細胞腫		1							
	M 悪性シュワン細胞腫		1							
	M 脳室上衣腫						1			
脳	検査動物数	33	28	30	33	27	29	22	21	
	M 星状膠細胞腫			1			1			
	B 髄膜腫	1								
大腿骨/関節	検査動物数	33	29	30	33	27	29	22	20	
	M 骨肉腫		1							
	M 皮下線維肉腫		1							

カイ二乗または直接確率法

空白は「0」を示す

表 2-5 腫瘍性病変【死亡】 - 続き -

	投与量 (ppm)	雄				雌				
		0	25	100	400	0	25	100	400	
検査動物総数		33	29	30	33	27	29	22	21	
死亡	頭部	検査動物数	1	1	1	1	0	0	1	0
		M 扁平上皮癌 (耳道)				1				
		M 皮下線維肉腫 (鼻吻部)	1							
		M 皮脂腺扁平上皮癌 (シハル腺)							1	
	皮下腫瘍 (良性)	検査動物数	10	4	5	2	9	15	10	8
		B 乳腺腺腫					1			
		B 乳腺線維腺腫	2				8	15	10	8
		B 乳腺線維腫						2	1	
		B 線維腫		2	3	2	1	2		
		B 脂肪腫	8	3	2					
	皮下腫瘍 (悪性)	検査動物数	2	2	1	1	8	5	4	6
		M 乳腺線維肉腫					1		1	1
		M 乳腺腺癌					8	4	4	6
		M 線維肉腫	2	2		1				
	耳介	検査動物数	1	1		1	2	1	0	1
		M 皮膚線維肉腫				1	1			
	脂肪組織	検査動物数	1	1	3	2	2	1	5	2
		M 血管肉腫								1
	四肢	検査動物数	2	2	1	0	2	1	0	1
		M 皮下線維肉腫								1
骨	検査動物数	0	0	0	0	0	1	1	0	
	M 骨肉腫							1		

カイ二乗または直接確率法

空白は「0」を示す

表 2-6 腫瘍性病変【最終屠殺】

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	100	400	0	25	100	400
検査動物総数		17	21	20	17	23	21	28	29
リンパ ^o 性 腫瘍	検査動物数	1	2	0	0	0	0	0	1
	M リンパ ^o 肉腫		2						
	M リンパ ^o 性白血病	1							
胸腺	検査動物数	16	19	18	16	23	20	27	29
	M 胸腺癌								1
	B リンパ ^o 球性胸腺腫								1
肝臓	検査動物数	17	21	20	17	23	21	28	29
	M 悪性肝細胞腫瘍	1		3				1	3
	B 良性肝細胞腫瘍		1	1	1	3	1	1	1
脾臓	検査動物数	17	21	20	17	23	21	28	29
	M 線維肉腫				1				
膵臓	検査動物数	17	21	20	17	23	21	28	29
	B 島細胞腺腫	2	2	4	4	2	2	1	2
	M 島細胞腺癌	2	1	2	2	1	1	4	
	B 外分泌腺腺腫	1	1	1	2				1
	M 外分泌腺腺癌				2				
腎臓	検査動物数	17	21	20	17	23	21	28	29
	M 移行上皮癌			1					1
	B 奇形腫	1							
子宮	検査動物数	—	—	—	—	23	20	28	29
	M 子宮内膜間質肉腫	—	—	—	—				1
	B 腺腫	—	—	—	—			1	
子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	23	21	28	29
	M 線維肉腫	—	—	—	—				1
卵巢	検査動物数	—	—	—	—	23	21	28	29
	B 管状腺腫	—	—	—	—	2	1	3	
	B 卵巢間膜平滑筋腫	—	—	—	—				1
	B 奇形腫	—	—	—	—			1	
精巣	検査動物数	17	21	20	17	—	—	—	—
	B 間細胞腫	1		4	1	—	—	—	—

最終屠殺

カイ二乗または直接確率法

空白は「0」を示す

表 2-6 腫瘍性病変【最終屠殺】 - 続き -

	投与量 (ppm)	雄				雌				
		0	25	100	400	0	25	100	400	
	検査動物総数	17	21	20	17	23	21	28	29	
最終屠殺	甲状腺	検査動物数	16	21	20	17	23	21	28	29
		M 傍濾胞細胞癌	2	3	4	1	3	1	1	2
		M 濾胞細胞癌		1			1			
		B 濾胞細胞腺腫	2	1	1	2				
	上皮小体	検査動物数	14	17	19	16	20	18	23	24
		B 腺腫			1					1
	副腎	検査動物数	17	21	20	17	23	21	28	29
		B 褐色細胞腫	3	3	3			1		
		M 悪性褐色細胞腫		2				1		
		B 皮質腺腫		1			1	1	1	1
		M 皮質癌							1	
	下垂体	検査動物数	16	21	20	16	23	21	27	29
		B 前葉腺腫	8	12	7	7	15	15	10	16
		M 前葉腺癌	1	1			3	1	3	3
	胃	検査動物数	17	21	20	17	23	21	28	29
		B 扁平上皮乳頭腫							1	
	空腸	検査動物数	17	21	20	17	22	21	28	29
		B 線維腫						1		
	骨格筋	検査動物数	17	21	20	17	23	21	28	29
		B 筋肉内脂肪腫				1			1	
B 脂肪腫			1							
皮膚	検査動物数	17	21	20	17	23	21	28	29	
	B 扁平上皮乳頭腫			1						
	B 角化棘細胞腫							1		
	M 基底扁平癌	1								
	M 皮脂腺基底細胞癌								1	
	M 皮膚線維肉腫	1								
	B 皮膚線維腫	1		2	2				1	
眼球	検査動物数	17	21	20	17	23	21	28	29	
	M ブドウ膜線維肉腫		1							
脳	検査動物数	17	21	20	17	23	21	28	29	
	M 星状膠細胞腫		1						1	
	M 悪性髄膜腫 (顆粒細胞型)					1				

カイ二乗または直接確率法

空白は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 2-6 腫瘍性病変【最終屠殺】 - 続き -

	投与量 (ppm)	雄				雌				
		0	25	100	400	0	25	100	400	
検査動物総数		17	21	20	17	23	21	28	29	
最終屠殺	皮下腫瘍 (良性)	検査動物数	4	4	4	6	14	18	19	19
		B 乳腺腺腫					1		1	
		B 乳腺線維腺腫	1	1			13	18	17	18
		B 乳腺線維腫	1					2		3
		B 線維腫		1	2	4		1	3	1
		B 脂肪腫	2	2	2	2			2	
		B 筋肉内脂肪腫		1						
	皮下腫瘍 (悪性)	検査動物数	0	2	1	0	8	5	11	13
		M 乳腺線維肉腫								1
		M 乳腺腺癌					8	5	10	12
		M 線維肉腫		2	1				1	2
	尾	検査動物数	11	5	10	9	6	6	11	8
		M 扁平上皮癌	1							
	耳介	検査動物数	1	4	1	0	0	0	0	1
		B 乳頭腫	1							
	脂肪組織	検査動物数	2	2	2	0	1	1	1	5
		B 血管腫								1
	精巣上体	検査動物数	2	3	2	2	-	-	-	-
		M 中皮腫	1				-	-	-	-

カイ二乗または直接確率法

空白は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 2-7 腫瘍性病変【全動物】

	投与量 (ppm)	雄				雌				
		0	25	100	400	0	25	100	400	
検査動物総数		83	84	82	81	84	83	83	83	
全動物	リンパ性腫瘍	検査動物数	1	4	3	1	2	2	1	1
	M	リンパ肉腫	1	2	1	1	1	1		
	M	リンパ性白血病	1	1						
	M	細網細胞肉腫		1	2		1	1	1	
	肺	検査動物数	85	85	85	85	85	85	85	85
		M	線維肉腫		1					
	胸腺	検査動物数	80	80	78	80	80	83	82	84
		M	胸腺癌							1
		B	リンパ球性胸腺腫							1
	肝臓	検査動物数	85	85	85	85	85	85	85	85
		M	悪性肝細胞腫瘍	1	1	5	2		2	4
		B	良性肝細胞腫瘍		1	1	2	3	1	1
		B	血管腫							1
		M	血管肉腫							1
	脾臓	検査動物数	85	85	85	85	85	85	85	85
		M	線維肉腫				1			
	膵臓	検査動物数	85	85	85	84	85	84	84	85
		B	島細胞腺腫	4	7	8	7	3	2	1
M		島細胞腺癌	4	2	2	4	1	1	6	
B		外分泌腺腺腫	2	2	3	4	1		1	1
M		外分泌腺腺癌				2				
腎臓	検査動物数	85	85	85	85	85	85	85	85	
	M	腎芽腫					1			
	B	腺腫		1						
	M	癌							1	
	M	脂肪肉腫		1		2				
	M	移行上皮癌			1				1	
	B	奇形腫	1							
M	間葉腫					1	1			
膀胱	検査動物数	84	85	85	85	85	83	85	83	
	B	移行上皮乳頭腫			1					

カイ二乗または直接確率法

空白は「0」を示す

表 2-7 腫瘍性病変【全動物】 - 続き -

	投与量 (ppm)	雄				雌				
		0	25	100	400	0	25	100	400	
検査動物総数		83	84	82	81	84	83	83	83	
全動物	子宮	検査動物数	—	—	—	—	85	84	84	85
		M 子宮腺癌	—	—	—	—			1	1
		M 線維肉腫	—	—	—	—		1		
		M 平滑筋肉腫	—	—	—	—		1		
		M 子宮内膜間質肉腫	—	—	—	—				1
		B 腺腫	—	—	—	—			1	
	子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	85	85	84	85
		M 平滑筋肉腫	—	—	—	—		1		1
		M 線維肉腫	—	—	—	—				1
	卵巣	検査動物数	—	—	—	—	85	85	85	85
		B 顆粒膜細胞腫	—	—	—	—	1			
		B 管状腺腫	—	—	—	—	2	1	4	
		B 卵巣間膜平滑筋腫	—	—	—	—				1
		B 奇形腫	—	—	—	—			1	
	前立腺	検査動物数	85	85	85	85	—	—	—	—
		M 前立腺癌	1		1		—	—	—	—
	精巣	検査動物数	85	85	85	85	—	—	—	—
		B 間細胞腫	4	2	5	5	—	—	—	—
	甲状腺	検査動物数	84	84	85	85	84	85	85	85
		M 傍濾胞細胞癌	4	7	8	4	6	3	1	2
M 濾胞細胞癌			3		1	1	1		2	
B 濾胞細胞腺腫		4	3	7	3			2	2	
上皮小体	検査動物数	79	79	80	81	75	82	76	73	
	B 腺腫			1					1	
副腎	検査動物数	85	85	85	85	85	85	85	85	
	B 褐色細胞腫	6	5	6	1		1	2		
	M 悪性褐色細胞腫		2				1			
	M 神経節細胞腫				1					
	B 皮質腺腫		1			1	2	3	1	
	M 皮質癌							1		
下垂体	検査動物数	83	84	84	84	84	85	83	85	
	B 前葉腺腫	25	27	20	23	32	40	33	32	
	M 前葉腺癌	4	1	1		9	4	6	6	
胃	検査動物数	85	85	85	85	85	85	85	85	
	B 扁平上皮乳頭腫							1		

カイ二乗または直接確率法

空白は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 2-7 腫瘍性病変【全動物】 - 続き -

投与量 (ppm)		雄				雌				
		0	25	100	400	0	25	100	400	
検査動物総数		83	84	82	81	84	83	83	83	
全動物	十二指腸	検査動物数	85	84	84	85	85	83	84	85
		B 平滑筋腫								1
	空腸	検査動物数	84	84	83	85	82	84	83	85
		M 線維肉腫						1		
		B 線維腫						1		
	骨格筋	検査動物数	85	85	85	85	85	85	85	84
		M 線維肉腫	0	1		1				
		B 筋肉内脂肪腫	1			1			1	
		B 線維腫				1				
		B 脂肪腫		1						
	皮膚	検査動物数	85	85	85	85	85	85	85	85
		B 扁平上皮乳頭腫			1					
		B 角化棘細胞腫		3	4			1	1	
		M 基底扁平癌	1							
		M 皮脂腺基底細胞癌								1
		M 基底細胞癌			1					
		M 皮膚線維肉腫	1	1		1	1			1
		B 皮膚線維腫	2	2	3	5	2	1		1
	眼球	検査動物数	85	83	84	82	84	85	85	85
M ブドウ膜線維肉腫			1							
脊髄	検査動物数	85	85	85	85	85	85	85	85	
	M 星状膠細胞腫		1							
	M 悪性シュワン細胞腫		1							
	M 脳室上衣腫						1			
脳	検査動物数	85	84	85	85	85	85	85	85	
	M 星状膠細胞腫		1	1			1		1	
	B 髄膜腫	1								
	M 悪性髄膜腫 (顆粒細胞型)					1				
	M 稀突起膠細胞腫				1					

カイ二乗または直接確率法

空白は「0」を示す

表 2-7 腫瘍性病変【全動物】 - 続き -

投与量 (ppm)		雄				雌				
		0	25	100	400	0	25	100	400	
検査動物総数		83	84	82	81	84	83	83	83	
全動物	大腿骨／ 関節	検査動物数	85	85	85	85	85	85	84	
	M 骨肉腫		1							
	M 皮下線維肉腫		1							
	M 線維肉腫		1							
	頭部	検査動物数	11	11	10	11	11	11	11	10
		M 扁平上皮癌(耳道)				1				
		M 皮下線維肉腫 (鼻吻部)	1							
		M 皮脂腺扁平上皮癌 (シバル腺)							1	
	皮下腫瘍 (良性)	検査動物数	14	9	10	9	27	36	35	34
		B 乳腺腺腫					2		1	
		B 乳腺線維腺腫	3	1			25	36	33	33
		B 乳腺線維腫	1					5	1	3
B 線維腫			3	6	6	1	3	3	1	
B 脂肪腫		10	6	4	3			2		
B 筋肉内脂肪腫			1							
皮下腫瘍 (悪性)	検査動物数	2	4	4	2	16	11	16	20	
	M 乳腺線維肉腫					1		1	2	
	M 乳腺腺癌					16	10	15	19	
	M 線維肉腫	2	4	3	2			1	2	
尾	検査動物数	27	8	17	23	7	10	13	15	
	M 扁平上皮癌	1								
耳介	検査動物数	4	5	2	2	2	1	0	2	
	M 皮膚線維肉腫				1	1				
	B 乳頭腫	1								
脂肪組織	検査動物数	6	5	6	3	5	4	7	9	
	M 血管肉腫								1	
	B 血管腫								1	
	M 線維肉腫		1							
四肢	検査動物数	2	4	3	1	2	1	0	1	
	M 皮下線維肉腫								1	
精巣上体	検査動物数	4	5	5	5	-	-	-	-	
	M 中皮腫	1				-	-	-	-	

カイ二乗または直接確率法

空白は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表 2-7 腫瘍性病変【全動物】 - 続き -

投与量 (ppm)		雄				雌				
		0	25	100	400	0	25	100	400	
検査動物総数		83	84	82	81	84	83	83	83	
全動物	骨	検査動物数	1	0	1	1	0	1	1	0
		M 骨肉腫							1	
	腹腔	検査動物数				1				
		M 線維肉腫				1				
	後腹膜腔	検査動物数		1						
		M 線維肉腫		1						

カイ二乗または直接確率法

空白は「0」を示す