

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 マウスを用いた発がん性試験

(資料No. 28)

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 1985 年

検体純度 : %

供試動物 : ICR (CD-1) 系マウス、6.5 週齢、1 群雌雄各 70 匹、
体重 雄 18.4~31.6g 雌 19.1~25.3g

投与期間 : 78 週間 (1982 年 11 月 12 日~1984 年 5 月 23 日)

投与方法 : 検体を 0、2、10、80 及び 320ppm の濃度で飼料に混入し、78 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			
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0	10	10	10	10	50	50	70	70
2	10	10	10	10	50	50	70	70
10	10	10	10	10	50	50	70	70
80	10	10	10	10	50	50	70	70
320	10	10	10	10	50	50	70	70

投与 26 週、52 週に各群雌雄各 10 匹を中間計画屠殺した。投与 78 週に全生存動物を屠殺した。

投与量設定根拠 ;

試験項目及び結果 :

症状及び死亡率 ; 症状は投与 14 週までは毎週、それ以降は 2 週間に 1 回、また死亡は毎日 2 回観察した。

生存率

投与量 (ppm)		0	2	10	80	320
生存率 (%)	雄	82	78	78	65	53 ↓
	雌	73	76	69	64	61

National Cancer Institute Package の方法 (1977) で検定 ↓ ↑ : 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日産化学工業株式会社にある。

生存率は、雄の投与群で有意な減少傾向を示し、320ppm 群雄では対照群と比較して有意に低下した。雌の生存率に有意な変化は認められなかった。

検体投与に関連する症状として、320ppm 群で腹部腫脹が認められた。

その他に認められた症状は、検体投与による影響とは考えられなかった。

体重；投与開始時、投与 14 週までは毎週、それ以降は 2 週間に 1 回、全生存動物について測定した。

統計学的検定結果を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	2	10	80	320	2	10	80	320
0 週				97↓		97↓		98↓
26 週								
52 週				103↑			103↑	105↑
78 週								

Dunnnett の多重比較検定 ↓ ↑ :p< 0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

群分け時体重は各群で均一であったが、投与開始時体重は 320ppm 群雌雄及び 10ppm 群雌で有意に低かった。52 週時、320ppm 群雌雄及び 80ppm 群雌の体重は対照群と比較して軽度ではあるが有意な高値を示した。開始時の投与群における低体重を考慮して、体重を補正し、共分散分析で解析した結果を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	2	10	80	320	2	10	80	320
1 週				103⇔				102 ↑
4 週				103⇔		102 ↑	103 ↑	106⇔
8 週				104⇔			104⇔	109⇔
12 週			102 ↑	105⇔			104 ↑	107⇔
16 週				104⇔			103 ↑	107⇔
20 週				104⇔			103 ↑	107⇔
24 週				103 ↑				106⇔
26 週								105⇔
32 週				104⇔			104 ↑	109⇔
40 週				107⇔				107⇔
48 週	97 ↓			104 ↑			104 ↑	104⇔
52 週				105⇔			104 ↑	107⇔
56 週	96 ↓						106⇔	110⇔
64 週								
72 週	95 ↓							
78 週								

共分散分析 ↓ ↑ :p< 0.05 ⇔ ⇓ :p< 0.01 (平成 10 年 11 月 12 日提出追加報告書 Table 3B より)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

320ppm 群雌雄及び 80ppm 群雌の補正平均体重が 52 あるいは 56 週まで有意に高かったが、投与終了時には対照群との間に有意な差は認められなかった。

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

摂餌量 ; 投与 14 週までは毎週、それ以降は 2 週間に 1 回測定した。

320ppm 群雄の 32 及び 40 週並びに 10ppm 群雌の 8 及び 12 週に有意な変動が認められたが、一時的な変動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。

検体摂取量 ; 体重、摂餌量及び投与濃度から、平均検体摂取量を算出した。

結果を次表に示した。

投与量 (ppm)		2	10	80	320
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.32	1.55	12.3	49.8
	雌	0.39	1.88	14.9	58.5

眼科学的検査 ; 投与開始前、投与 26、52 週及び投与終了時に各群雌雄各 10 匹を対象として実施した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査 ; 投与 27、53 及び 79 週に各群雌雄各 10 匹を対象に、一晚絶食後、眼窩洞穿刺により採血し、以下の項目について検査した。

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

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			
		2	10	80	320	2	10	80	320
ヘモグロビン	27 週					108 ↑			
	53 週								
	79 週								
ヘマトクリット	27 週					114 ↑			
	53 週								
	79 週								
MCV	27 週					105 ↑			
	53 週								
	79 週								
MCH	27 週								
	53 週								108 ↑
	79 週								

Dunnett の多重比較検定 ↓ ↑ : p < 0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

2ppm 群雌の 27 週で、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び MCV が有意に増加し、また 320ppm 群雌の 53 週で MCH が有意に増加した。しかしながら、これらの変化は 79 週では認められず、また用量相関性もないことから、検体による影響ではないと考えられた。

血液生化学的検査 ; 投与 27 及び 53 週に各群雌雄各 10 匹を対象に、一晚絶食後、眼窩洞穿刺により採血し、血清を用い以下の項目について検査した。79 週は検査しなかった。

アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリフォスファターゼ、総コレステロール、尿素窒素、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G 比、血糖、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、乳酸脱水素酵素、総ビリルビン

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			
		2	10	80	320	2	10	80	320
総タンパク	27 週				109 ↑				
	53 週								
アルブミン	27 週				123 ↑				
	53 週				109 ↑				
A/G 比	27 週				134 ↑				112 ↑
	53 週								
アルカリフォスファターゼ	27 週				309 ↑				156 ↑
	53 週				219 ↑				143 ↑
尿素窒素	27 週								
	53 週			148 ↑					
総コレステロール	27 週								129 ↑
	53 週								

Dunnnett の多重比較検定 ↓ ↑ : $p < 0.05$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

320ppm 群雌雄で A/G 比、雄で総タンパク、雌で総コレステロールが 27 週に有意に増加した。また 320ppm 群雌雄でアルカリフォスファターゼ、雄でアルブミンが 27 週及び 53 週に有意に増加した。80ppm 群雄で 53 週に尿素窒素が有意に増加した。しかしながら、これらの変化は、検体投与による標的臓器の機能の変化を示すものではなく、検体投与に関連した影響とは考えられなかった¹。

尿検査；投与 27 及び 53 週に各群雌雄各 10 匹を対象に、一晚絶食条件下で代謝ケージを用いて採尿し、以下の項目について検査した。

尿量、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、潜血、尿沈渣

検体投与に関連した変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利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；全動物を対象として実施した。

主な肉眼病理学的検査所見を下表に示す。

投与量 (ppm)		雄					雌					
		0	2	10	80	320	0	2	10	80	320	
検査動物数	26週	10	10	9	9	10	9	10	9	10	9	
	52週	10	10	9	8	9	10	9	10	7	10	
	78週	41	38	40	33	27	35	39	33	34	28	
	死亡	9	12	12	20	24	16	12	18	19	23	
	全動物	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	
肝臓	暗色化	26週				5						
		52週				2				2	6	
		78週	1		2	14	26		1	2	5	26
		死亡			1	2	8			1		8
		全動物	1		3	16	41		1	3	7	40
	腫大	26週					2					
		52週					9			2	1	6
		78週			1		17		2		2	11
		死亡	1			2	3	2	2	3	4	6
		全動物	1		1	2	31	2	4	5	7	23
卵巢	嚢胞	26週	-	-	-	-	-	2	1	3	4	2
		52週	-	-	-	-	-	4	6	3	2	5
		78週	-	-	-	-	-	17	22	19	23	17
		死亡	-	-	-	-	-	6	4	4	5	10
		全動物	-	-	-	-	-	29	33	29	34	34

空欄は「0」を示す

肝臓の暗色化及び腫大が、320ppm群雌雄のほぼ全検査時期で高頻度に認められた。

卵巢嚢胞が、対照群を含む雌の全群で高頻度に認められた。

その他に認められた所見は試験実施機関におけるこの系統、週齢のマウスに共通に観察される変化であり、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

臓器重量；衛星群(投与26及び52週)並びに主群(投与78週)の生存動物を対象として、解剖後、以下の臓器重量を測定し、対体重比(相対重量)も算出した。

脳及び脳幹、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣及び精巣上体、副腎、卵巢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			
			2	10	80	320	2	10	80	320
腎臓	絶対	26 週							123 ↑	
		52 週			114 ↑					
		78 週						110 ↑	114 ↑	
	相対	26 週					116 ↑	120 ↑	117 ↑	
		52 週		114 ↑						
		78 週						106 ↑	111 ↑	
肝臓	絶対	26 週		115 ↑	185 ↑				165 ↑	
		52 週		123 ↑	194 ↑				176 ↑	
		78 週			164 ↑			119 ↑	167 ↑	
	相対	26 週		117 ↑	192 ↑				155 ↑	
		52 週		131 ↑	191 ↑			120 ↑	169 ↑	
		78 週			169 ↑			115 ↑	163 ↑	
精巣	絶対	26 週				—	—	—	—	
		52 週				—	—	—	—	
		78 週				85 ↓	—	—	—	
	相対	26 週				—	—	—	—	
		52 週				—	—	—	—	
		78 週				88 ↓	—	—	—	
卵巢	絶対	26 週	—	—	—	—				
		52 週	—	—	—	—				
		78 週	—	—	—	—	207 ↑	261 ↑	218 ↑	200 ↑
	相対	26 週	—	—	—	—				
		52 週	—	—	—	—				
		78 週	—	—	—	—	198 ↑	262 ↑	204 ↑	192 ↑
副腎	絶対	26 週								
		52 週								
		78 週		125 ↑	150 ↑	175 ↑				
	相対	26 週								
		52 週								
		78 週		132 ↑	156 ↑	191 ↑				

Dunnett の多重比較検定 ↓ ↑ : $p < 0.05$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

絶対及び相対重量の有意な変動が、腎臓、肝臓、精巣、卵巢及び副腎で認められた。腎臓重量は 78 週に 320 及び 80ppm 群雌で増加し、肝臓重量はほぼ全期間にわたり 320 及び 80ppm 群雌雄で増加した。精巣重量は 320ppm 群雄で 78 週に減少し、卵巢重量は 78 週に雌の全投与群で増加した。卵巢重量の変動は、病理学的検査で認められた卵巢の嚢胞と関連する変化と思われるが、生物学的意義については不明である¹⁾。

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。

また、副腎重量が78週に10ppm群以上の雄で増加した¹⁾。
 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。

脳、下垂体、脊髄、眼、ハーダー腺、唾液腺、気管、食道、甲状腺及び上皮小体、胸腺、心臓及び冠状血管、肺、肝臓、胆嚢、胃、脾臓、膵臓、副腎、腎臓、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、腸間膜リンパ節、縦隔リンパ節、膀胱、尿管、精巣及び精巣上体、前立腺、卵巣、子宮及び子宮頸部、乳腺及び皮膚、骨、胸骨、坐骨神経、骨格筋、視神経、大動脈、頭部、その他肉眼的病変部

[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。

検体投与に起因すると思われる所見が、肝臓及び精巣に認められた。

肝臓の主要所見を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄					雌					
	0	2	10	80	320	0	2	10	80	320	
検査動物総数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	
び慢性肝細胞腫大	26週				10					9	
	52週				9					9	
	死亡				13					8	
	78週				1	27					17
	全体				1	59					43
肝細胞色素沈着	26週				10				1	1	
	52週				3	9			3	8	
	死亡				8	16			5	19	
	78週			1	18	26	2		6	20	
	全体			1	29	61	2		15	48	
類洞細胞色素沈着	26週				9					1	
	52週	1			3	9	1		3	5	
	死亡		1	1	8	18			1	6	
	78週	4	4	2	13	27	10	10	10	21	
	全体	5	5	3	24	63	11	10	14	32	
限局性マクロファージ色素沈着	26週										
	52週		2	4	3	9	2	5	5	4	
	死亡		2	1	2	17	5	1	3	6	
	78週	6	12	8	13	24	14	21	19	25	
	全体	6	16	13	18	50	21	27	27	35	

空欄は「0」を示す

26週中間屠殺動物では、320ppm群雌雄でび慢性肝細胞腫大、肝細胞色素沈着及び類洞細胞色素沈着が認められた。

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。

52 週中間屠殺動物、死亡・切迫殺動物及び 78 週屠殺動物でも同様の所見が認められ、320ppm 群雌雄でび慢性肝細胞腫大及び限局性マクロファージ色素沈着が、また 320 及び 80ppm 群雌雄で肝細胞色素沈着及び類洞細胞色素沈着が高頻度で認められた。

精巣の萎縮が、320 及び 80ppm 群の死亡・切迫殺動物及び 78 週屠殺動物で増加する傾向が認められ、2 群間の比較では 320ppm 群の増加のみが有意であった。

両側萎縮の発生頻度を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				
	0	2	10	80	320
検査動物数	50	50	52	53	50
精巣萎縮 (両側)	5	5	7	12	15 ↑

Fisher の直接確率法 ↓↑: $p < 0.05$

また、アミロイド沈着が 320ppm においてやや高頻度に種々の組織で認められたが、本所見は本系統のマウスに一般的に認められる所見であり、生物学的意義は不明であった。

[腫瘍性病変] 本試験で認められた腫瘍性病変を表 2 に示した。

肝細胞腫瘍の発生頻度が検体投与群、特に雄の 320ppm 群で増加する傾向が認められた。雄の 320ppm は最大耐量を越える投与量であったことも考慮する必要があると思われるが、良性/悪性/良性あるいは悪性のいずれの腫瘍においても、発生頻度に統計学的有意差は認められず、背景データ(良性: 0-16%、悪性: 6-28%)内の変動に留まった。

肝細胞腫瘍の発生頻度を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄					雌				
	0	2	10	80	320	0	2	10	80	320
検査動物数	70	69	69	69	70	70	70	69	70	69
良性	3	6	6	7	8	1				3
悪性	4	4	2	1	10					1
肝細胞腫瘍総数	7	10	8	8	18	1				4

Fisher の直接確率法

空欄は「0」を示す

また、320ppm 群雌で卵巣黄体腫¹が認められたが、統計学的に有意な発現ではなかった。

その他いずれの腫瘍においても統計学的に有意な増加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。

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					
		0	2	10	80	320	0	2	10	80	320	
	検査動物総数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	
合計	腫瘍数	良性	13	20	17	23	17	8	7	7	4	15
		悪性	14	7	9	9	19	10	10	10	8	14
	腫瘍総数	27	27	26	32	36	18	17	17	12	29	
	腫瘍動物数	24	23	16	23	24	17	15	18	11	20	

以上の結果から、本剤のマウスを用いた 78 週間飼料混餌投与による発がん性試験における影響として、320ppm 群では、生存率の低下、腹部の腫脹、並びにアルブミン及びアルカリフォスファターゼの増加が認められた。標的臓器は肝臓及び精巣と考えられ、肝臓及び精巣重量の有意な変動、肝臓の暗色化及び腫大、び慢性肝細胞腫大、肝細胞色素沈着、類洞細胞色素沈着及び限局性マクロファージ色素沈着並びに精巣萎縮が認められた。その他、全身臓器へのアミロイド沈着も認められた。80ppm 群では、肝臓重量の増加、肝細胞色素沈着及び類洞細胞色素沈着が認められた。10 及び 2ppm 群では、上記変化は認められなかった。

従って、320ppm (雄 49.77mg/kg/day、雌 58.47mg/kg/day) は最大耐量に到達あるいは超過しており、無毒性量は 10ppm (雄 1.55mg/kg/day、雌 1.88mg/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	2	10	80	320	0	2	10	80	320
検査動物総数		10	10	9	9	10	9	10	9	10	9
副腎	検査動物数	10	10	9	9	10	9	10	9	10	9
	マクロ'沈着					1					
	限局性皮質肥大					2					
	脂肪置換						1				
甲状腺	検査動物数	10	10	9	9	10	9	10	9	10	9
	マクロ'沈着					1			1	1	
上皮小体	検査動物数	6	8	7	6	8	8	8	9	7	5
	マクロ'沈着					1					
肺	検査動物数	10	10	9	9	10	9	10	9	10	9
	囲管性単核細胞浸潤	2	6		1	1		3	5	2	1
心臓	検査動物数	10	10	9	9	10	9	10	9	10	9
	マクロ'沈着					2			1	1	
脾臓	検査動物数	10	10	9	9	10	9	10	9	10	9
	髓外造血亢進		1	1			1		1	1	
肝臓	検査動物数	10	10	9	9	10	9	10	9	10	9
	びまん性肝細胞腫大					10					9
	小葉中心性肝細胞腫大		1		1						
	肝細胞色素沈着					10				1	1
	類洞細胞色素沈着					9					1
	限局性単核細胞浸潤	5	7	5	5	3	6	6	6	5	7
	限局性肝炎	5	2	2	4	3	3	6	4	4	5
	胆管過形成	2				1					
	凝固壊死		2	1		1	1	1			2
	肝細胞空胞化			1	1		1			1	
	髓外造血			1			3	1	1	1	2
	慢性梗塞						1		1		
	類洞巨核球出現								1	1	
鈣質沈着								1			
腎臓	検査動物数	10	10	9	9	10	9	10	9	10	9
	限局性単核細胞浸潤	6	7	7	4	3	5	5	5	5	2
	上皮再生	4	4	5	2	6	4	2	2	1	2
十二指腸	検査動物数	10	10	9	9	10	9	10	9	10	9
	マクロ'沈着					1					

空欄は「0」を示す

表 1-1 主要非腫瘍性病変【26 週】 - 続き -

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	2	10	80	320	0	2	10	80	320
検査動物総数		10	10	9	9	10	9	10	9	10	9
空腸	検査動物数	10	10	9	9	10	9	10	9	10	9
	マクロファージ沈着					1		1		2	1
回腸	検査動物数	10	10	9	9	10	9	10	9	10	9
	マクロファージ沈着		1	1		2		1	2	3	3
膵臓	検査動物数	10	10	9	9	10	9	10	9	10	9
	マクロファージ沈着					1					
盲腸	検査動物数	10	10	9	9	10	9	10	9	10	9
	マクロファージ沈着					1					
腸間膜リンパ節	検査動物数	10	10	9	9	9	9	10	9	10	9
	出血/うっ血							1		1	1
	マクロファージ沈着			1		2			2	2	1
精巣	検査動物数	10	10	9	9	10	-	-	-	-	-
	異形精子形成 (両側性)		1			1	-	-	-	-	-
	合計		1			1	-	-	-	-	-
	萎縮 (片側性)			1			-	-	-	-	-
	合計			1			-	-	-	-	-
膀胱	検査動物数	10	10	9	9	10	9	10	9	10	9
	限局性単核細胞浸潤				1			1	1	1	1
卵巢	検査動物数	-	-	-	-	-	9	10	9	10	9
	卵巢嚢胞	-	-	-	-	-	4	4	5	7	2
	卵巢嚢水腫	-	-	-	-	-		1	1		
	マクロファージ沈着	-	-	-	-	-				1	
	出血	-	-	-	-	-		1			
子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	9	10	9	10	9
	内膜過形成/嚢胞状内膜過形成	-	-	-	-	-	8	10	9	10	9
顎下腺	検査動物数	10	10	9	9	10	9	10	9	10	9
	単核細胞浸潤		1	2			1	3	2	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 1-2 主要非腫瘍性病変【52 週】

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	2	10	80	320	0	2	10	80	320
検査動物総数		10	10	9	8	9	10	9	10	7	10
副腎	検査動物数	10	10	9	8	9	10	9	10	7	10
	アミイド沈着							2	3	1	1
	限局性皮質肥大	1									
	鉍質沈着									2	
甲状腺	検査動物数	10	10	9	8	9	10	9	10	7	10
	アミイド沈着				1			1	3	1	2
上皮小体	検査動物数	9	10	6	7	5	8	6	9	6	9
	アミイド沈着								1	1	
肺	検査動物数	10	10	9	8	9	10	9	10	7	10
	囲管性単核細胞浸潤	6	6	7	8	6	6	8	10	5	7
心臓	検査動物数	10	10	9	8	9	10	9	10	7	10
	アミイド沈着		1					3	3	1	1
脾臓	検査動物数	10	10	9	8	9	10	9	10	7	10
	髓外造血亢進		1	1	1		1	2	2		1
	アミイド沈着								1		1
肝臓	検査動物数	10	10	9	8	9	10	9	10	7	10
	変異巣		1		1	1					
	び慢性肝細胞腫大					9					9
	小葉中心性肝細胞腫大		1		1					1	1
	肝細胞色素沈着				3	9				3	8
	類洞細胞色素沈着	1			3	9	1		3	5	10
	限局性マクロファージ色素沈着		2	4	3	9	2	5	5	4	10
	アミイド沈着							2	2	1	1
	限局性単核細胞浸潤	5	4	5	2	8	7	6	8	5	8
	限局性肝炎	5	6	6	5	5	6	8	10	7	7
	胆管過形成			1		3					1
	凝固壊死		1		1	2			1		2
	肝細胞空胞化	1				1					
	髓外造血		2				2		3	1	
	慢性梗塞						2		1		1
	肝細胞細胞質淡明化					3					1
	胆管拡張	1									
線維化			1								
うっ血								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 1-2 主要非腫瘍性病変【52週】 - 続き -

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	2	10	80	320	0	2	10	80	320
検査動物総数		10	10	9	8	9	10	9	10	7	10
腎臓	検査動物数	10	10	9	8	9	10	9	10	7	10
	限局性単核細胞浸潤	7	9	9	8	6	7	6	6	7	7
	上皮再生	5	6	7	6	8	4	6	7	1	5
	マクロファージ沈着		1					2	3	1	1
胃	検査動物数	10	10	9	8	9	10	9	10	7	10
	マクロファージ沈着				1				1	1	1
十二指腸	検査動物数	10	10	9	8	9	10	9	10	7	10
	マクロファージ沈着				1			2	3	1	2
空腸	検査動物数	10	10	9	8	9	10	9	10	7	10
	マクロファージ沈着				1		1	2	3	1	2
回腸	検査動物数	10	10	9	8	9	10	9	10	7	10
	マクロファージ沈着		2		2	1	2	3	5	1	5
脾臓	検査動物数	10	10	9	8	9	10	9	10	7	10
	マクロファージ沈着									1	1
盲腸	検査動物数	10	10	9	8	9	10	9	10	7	10
	マクロファージ沈着		1		1				2	1	1
結腸	検査動物数	10	10	9	8	9	10	9	10	7	10
	マクロファージ沈着									1	1
腸間膜リンパ節	検査動物数	9	10	9	8	9	10	9	10	6	10
	出血/うっ血	2	1	1	1	1	4	5	1	2	2
	マクロファージ沈着		1		2			3	4	1	2
精巣	検査動物数	10	10	9	8	9	-	-	-	-	-
	間細胞過形成					1	-	-	-	-	-
	異形精子形成 (片側性)					1	-	-	-	-	-
	異形精子形成 (両側性)		1				-	-	-	-	-
	合計		1			1	-	-	-	-	-
	萎縮 (片側性)					1	-	-	-	-	-
	萎縮 (両側性)			1			-	-	-	-	-
	合計			1		1	-	-	-	-	-
精子うっ滞					1	-	-	-	-	-	
膀胱	検査動物数	10	10	9	8	9	10	9	10	7	10
	限局性単核細胞浸潤	1		1	1	2	6	3	5	3	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 1-2 主要非腫瘍性病変【52 週】 - 続き -

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	2	10	80	320	0	2	10	80	320
検査動物総数		10	10	9	8	9	10	9	10	7	10
卵巣	検査動物数	-	-	-	-	-	10	9	10	7	10
	卵巣嚢胞	-	-	-	-	-	4	3	4	3	8
	卵巣嚢水腫	-	-	-	-	-	3	2	3		2
	アミロイド沈着	-	-	-	-	-		1	2	1	2
子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	10	9	10	7	10
	内膜過形成/嚢胞状 内膜過形成	-	-	-	-	-	10	9	10	7	10
	アミロイド沈着	-	-	-	-	-		1	1		
顎下腺	検査動物数	10	10	9	8	9	10	9	10	7	10
	単核細胞浸潤	1	2	3		1	2	3	4	2	
	アミロイド沈着								1	1	1
その他の リンパ節	検査動物数	0	0	0	0	0	1	2	2	1	1
	アミロイド沈着									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1-3 主要非腫瘍性病変【死亡】

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	2	10	80	320	0	2	10	80	320
検査動物総数		9	12	12	20	23	16	12	17	19	23
副腎	検査動物数	9	12	12	20	24	16	12	18	19	23
	アミロイド沈着	1	2	1	2	7	9	7	5	4	13
	細胞浸潤	1	2								1
	うっ血/出血				1		1				1
	限局性皮質肥大		1		2						
	腹膜炎				1						
	鈣質沈着									1	
	髄外造血	2						1		1	
	壊死						1				
	多形核細胞浸潤										1
	血管炎/血管周囲炎										1
甲状腺	検査動物数	9	11	12	20	23	16	11	18	18	23
	アミロイド沈着	1	1	1	2	9	9	6	6	5	16
上皮小体	検査動物数	6	9	8	15	19	11	6	13	16	18
	アミロイド沈着	1			2	4	3	3	4	4	11
肺	検査動物数	9	12	12	20	24	16	12	18	19	23
	囲管性単核細胞浸潤	6	4	2	7	6	10	4	9	10	12
	アミロイド沈着										1
心臓	検査動物数	8	12	12	20	24	16	12	18	19	23
	アミロイド沈着	1	2	1	3	9	8	8	6	5	13
脾臓	検査動物数	9	11	11	20	21	16	12	16	18	22
	髄外造血亢進	5	7	4	7	11	8	5	6	10	13
	アミロイド沈着			1	1	1	5	4	2	3	10

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【死亡】-続き-

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	2	10	80	320	0	2	10	80	320
検査動物総数		9	12	11	20	23	16	12	17	19	22
肝臓	検査動物数	9	11	11	19	24	16	12	17	19	22
	変異巣		1		1						
	変異部			1		3					
	限局性過形成					1					
	び慢性肝細胞腫大					13					8
	小葉中心性肝細胞腫大	1	3	2	1	1			1	1	1
	肝細胞色素沈着				8	16				5	19
	類洞細胞色素沈着		1	1	8	18			1	6	18
	限局性マクロファージ色素沈着		2	1	2	17	5	1	3	6	16
	マクロファージ沈着	1	1	1	2	7	7	6	4	4	13
	限局性単核細胞浸潤	3	5	2	4	17	5	3	3	5	16
	限局性肝炎	1	5	4	3	7	6		2	4	6
	凝固壊死	1	3	3	1	5	5	1	3	6	2
	肝細胞空胞化					2					1
	髓外造血	2	3	1	4	11	5	5	4	5	6
	類洞巨核球出現					1	2				
	小葉中心性肝細胞空胞化				1	1					
	小葉中心性肝細胞変性/壊死				3				1	1	
	肝細胞細胞質淡明化			1							
	出血	1					2		2	1	1
類洞細胞過形成						1					
鉍質沈着	1										
うっ血	1		3							2	
単細胞壊死				1							
胆嚢	検査動物数	5	9	5	11	14	9	6	8	10	8
	マクロファージ沈着							1			1
腎臓	検査動物数	9	12	11	20	23	16	12	17	19	22
	限局性単核細胞浸潤	4	7	6	9	18	9	5	7	11	20
	上皮再生	2	5	5	5	11	7	1	1	4	11
	マクロファージ沈着	1	2	1	2	7	7	6	5	4	13
尿管	検査動物数	5	8	8	15	21	15	10	15	14	18
	マクロファージ沈着						1	1	2		2
胃	検査動物数	9	11	12	20	20	15	11	17	19	22
	マクロファージ沈着	1	1		1	6	2	3	2	4	13
十二指腸	検査動物数	8	10	7	16	17	11	9	11	14	20
	マクロファージ沈着	1	1	1	2	5	6	7	5	4	14

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【死亡】 - 続き -

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	2	10	80	320	0	2	10	80	320
検査動物総数		9	12	11	20	23	16	12	17	19	22
空腸	検査動物数	8	9	7	16	17	11	8	11	15	17
	マクロト'沈着	1	1	1	4	7	6	4	6	5	13
回腸	検査動物数	6	9	7	15	16	13	6	9	15	17
	マクロト'沈着	1	3	4	5	8	10	4	6	6	14
膵臓	検査動物数	9	10	12	20	22	16	12	17	18	22
	マクロト'沈着					5		1	1	2	13
盲腸	検査動物数	9	10	8	15	18	11	6	7	13	17
	マクロト'沈着				1	6	2	1		3	10
結腸	検査動物数	9	10	8	18	20	15	11	14	17	22
	マクロト'沈着				2	4	3			1	9
腸間膜リンパ節	検査動物数	8	10	10	18	20	16	12	13	16	22
	出血/うっ血	4	3	3	8	3	9	3	4	1	2
	マクロト'沈着	1	2	2	4	6	8	4	4	4	13
精巣	検査動物数	9	12	12	20	23	-	-	-	-	-
	異形精子形成 (片側性)			1		2	-	-	-	-	-
	異形精子形成 (両側性)		1	1	1	3	-	-	-	-	-
	合計		1	2	1	5	-	-	-	-	-
	萎縮 (片側性)	1	1		2	2	-	-	-	-	-
	萎縮 (両側性)	1	2	2	4	6	-	-	-	-	-
	合計	2	3	2	6	8	-	-	-	-	-
	精子うっ滞	1	1		3	2	-	-	-	-	-
	変性/壊死 (片側性)		1		1	1	-	-	-	-	-
	マクロト'沈着	1		1	1	5	-	-	-	-	-
前立腺	検査動物数	9	11	11	19	24	-	-	-	-	-
	上皮過形成	3	3	1	2	3	-	-	-	-	-
膀胱	検査動物数	9	11	12	20	21	14	10	14	18	21
	限局性単核細胞浸潤	3	1	2	2	1	6	3	3	4	12
	マクロト'沈着										1
卵巣	検査動物数	-	-	-	-	-	16	12	16	19	22
	卵巣嚢胞	-	-	-	-	-	10	5	8	8	10
	卵巣嚢水腫	-	-	-	-	-	1	1	1		1
	マクロト'沈着	-	-	-	-	-	5	6	4	5	13
	出血	-	-	-	-	-		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 1-3 主要非腫瘍性病変【死亡】-続き-

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	2	10	80	320	0	2	10	80	320
検査動物総数		9	12	11	20	23	16	12	17	19	22
子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	16	12	17	18	22
	内膜過形成/嚢胞状 内膜過形成	-	-	-	-	-	7	8	8	6	5
	アミロイド沈着	-	-	-	-	-	1		1	1	7
子宮頸部	検査動物数	-	-	-	-	-	15	11	18	18	23
	アミロイド沈着	-	-	-	-	-					2
顎下腺	検査動物数	9	11	12	20	23	15	12	18	18	23
	単核細胞浸潤	1	1	4	3	4	1		3	4	10
	アミロイド沈着					3	5	8	5	2	13
縦隔 リンパ節	検査動物数	7	8	8	19	15	14	11	15	12	19
	アミロイド沈着					1			1		1
胸腺	検査動物数	5	6	7	13	8	13	7	11	10	13
	アミロイド沈着										1
乳腺	検査動物数	-	-	-	-	-	10	10	11	18	17
	アミロイド沈着	-	-	-	-	-				1	2
腹腔	検査動物数				2	3		1	2		1
	アミロイド沈着							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 1-4 主要非腫瘍性病変【最終屠殺】

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	2	10	80	320	0	2	10	80	320
検査動物総数		40	38	40	33	27	35	39	33	34	28
副腎	検査動物数	41	38	39	33	26	35	39	33	34	28
	アミロイド沈着	5	2		1	8	5	10	12	12	6
	細胞浸潤	2		1							2
	うっ血/出血										1
	限局性皮質肥大	6	8	6	8	6			1		1
	鉍質沈着		1				1				1
	多形核細胞浸潤						1				
	血栓					1					
	皮質萎縮		2								
甲状腺	検査動物数	41	38	40	33	27	35	38	33	34	28
	アミロイド沈着	1	2		3	10	5	8	11	10	8
上皮小体	検査動物数	26	28	38	30	26	30	29	23	24	23
	アミロイド沈着		1		1	9	4	4	4	6	6
肺	検査動物数	41	38	40	33	27	35	39	33	34	28
	囲管性単核細胞浸潤	29	27	22	17	13	20	34	30	26	17
心臓	検査動物数	40	38	40	33	27	35	39	33	34	28
	アミロイド沈着	4	2	1	6	9	6	9	13	12	8
脾臓	検査動物数	41	38	40	32	27	35	39	33	34	28
	髓外造血亢進	14	3	6	10	7	22	14	11	9	19
	アミロイド沈着	1					3	6	7	9	2

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【最終屠殺】 - 続き -

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	2	10	80	320	0	2	10	80	320
検査動物総数		40	38	40	33	27	35	39	33	34	28
肝臓	検査動物数	41	38	40	33	27	35	39	33	34	28
	変異巣			2	1						
	変異部	2			1	1					1
	限局性過形成				1	3					
	び慢性肝細胞腫大				1	27					17
	小葉中心性肝細胞腫大	5	2	1	4		2	1		1	
	肝細胞色素沈着			1	18	26	2			6	20
	類洞細胞色素沈着	4	4	2	13	27	10	10	10	21	20
	限局性マクロファージ色素沈着	6	12	8	13	24	14	21	19	25	24
	マクロファージ沈着	6	2	1	1	10	4	9	11	12	6
	限局性単核細胞浸潤	25	22	20	21	23	23	25	22	28	22
	限局性肝炎	21	18	12	19	15	29	29	23	24	24
	胆管過形成		1	1		2					
	凝固壊死	3	2	8	5	2	1	4	3	1	5
	肝細胞空胞化			2		1		4			3
	髓外造血	4		3	1	1	3	4	5	8	5
	慢性梗塞					1					
	小葉中心性肝細胞空胞化	1	2	3	1		1				
	出血						1				
	類洞細胞過形成	2									
	鉍質沈着	1	1	2							1
	胆管拡張	1			1	1	3				
	線維化	2									1
うっ血	1		1								
単細胞壊死		2	1				1	1	1		
限局性肝細胞肥大				2				1			
胆嚢	検査動物数	40	38	39	31	27	34	39	32	34	27
	マクロファージ沈着									1	1
腎臓	検査動物数	41	38	40	33	27	35	39	33	34	28
	限局性単核細胞浸潤	36	35	36	31	24	30	31	30	29	27
	上皮再生	33	25	27	26	22	18	17	12	12	16
	マクロファージ沈着	7	2		1	8	6	13	13	14	7
胃	検査動物数	40	38	40	33	27	35	39	33	34	28
	マクロファージ沈着					5	2	6	6	8	7
十二指腸	検査動物数	41	38	40	33	27	35	39	33	34	28
	マクロファージ沈着	2	2	1	2	5	4	9	13	14	8
空腸	検査動物数	41	38	40	33	27	35	39	33	33	28
	マクロファージ沈着	9	5	3	6	10	4	15	13	14	11

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【最終屠殺】-続き-

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	2	10	80	320	0	2	10	80	320
検査動物総数		40	38	40	33	27	35	39	33	34	28
回腸	検査動物数	41	38	40	33	27	35	39	33	34	28
	マクロフage沈着	18	10	9	12	11	14	20	17	21	13
膵臓	検査動物数	41	38	40	33	27	35	39	33	34	28
	マクロフage沈着					3		1	1	2	3
盲腸	検査動物数	41	38	40	33	27	35	39	33	34	28
	マクロフage沈着	1			3	7	6	5	3	12	10
結腸	検査動物数	41	38	40	33	27	35	39	33	34	28
	マクロフage沈着				1	4	1		2	1	3
腸間膜リンパ節	検査動物数	41	38	40	31	27	35	36	33	32	28
	出血/うっ血	22	23	22	14	8	18	18	13	11	7
	マクロフage沈着	9	6	5	7	8	7	9	8	9	10
精巣	検査動物数	41	38	40	33	27	-	-	-	-	-
	間細胞過形成	2			2	2	-	-	-	-	-
	異形精子形成(片側性)	2		1		1	-	-	-	-	-
	異形精子形成(両側性)		1	1	1		-	-	-	-	-
	合計	2	1	2	1	1	-	-	-	-	-
	萎縮(片側性)	6	13	15	10	5	-	-	-	-	-
	萎縮(両側性)	4	3	5	8	9	-	-	-	-	-
	合計	10	16	20	18	14	-	-	-	-	-
	精子うっ滞	5	4	11	5	3	-	-	-	-	-
	変性/壊死(片側性)			1			-	-	-	-	-
マクロフage沈着	5	2	1	3	3	-	-	-	-	-	
膀胱	検査動物数	41	38	40	33	27	35	37	32	34	27
	限局性単核細胞浸潤	10	6	9	4	9	19	21	18	13	13
卵巢	検査動物数	-	-	-	-	-	35	39	33	34	28
	卵巢嚢胞	-	-	-	-	-	16	25	20	21	16
	卵巢嚢水腫	-	-	-	-	-	4				3
	マクロフage沈着	-	-	-	-	-	5	9	8	7	4
	出血	-	-	-	-	-		1	2	2	8
子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	35	39	33	34	28
	内膜過形成/嚢胞状内膜過形成	-	-	-	-	-	35	30	31	30	25
	マクロフage沈着	-	-	-	-	-	1		1	2	3
顎下腺	検査動物数	41	38	40	33	27	35	38	33	34	28
	単核細胞浸潤	19	21	15	12	10	11	11	10	10	11
	マクロフage沈着					1	2	7	6	9	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 1-4 主要非腫瘍性病変【最終屠殺】—続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	2	10	80	320	0	2	10	80	320
検査動物総数		40	38	40	33	27	35	39	33	34	28
縦隔リンパ節	検査動物数	33	31	31	24	23	28	30	16	20	24
	マクロファージ沈着	1				1				1	1
胸腺	検査動物数	33	26	30	26	20	31	26	21	16	21
	マクロファージ沈着						1				
乳腺	検査動物数	—	—	—	—	—	34	39	30	31	26
	マクロファージ沈着	—	—	—	—	—		1	1	3	2

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【全動物】

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	2	10	80	320	0	2	10	80	320
検査動物総数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
副腎	検査動物数	70	70	69	70	68	70	70	69	70	70
	マロイト'沈着	6	4	1	3	16	14	19	20	17	20
	細胞浸潤	3	2	1							3
	うっ血/出血				1		1				2
	限局性皮質肥大	7	9	6	10	8			1		1
	腹膜炎				1						
	鉍質沈着		1				1			3	1
	髄外造血	2						1		1	
	壊死						1				
	多形核細胞浸潤						1				1
	血管炎/血管周囲炎										1
	血栓					1					
	皮質萎縮		2								
	脂肪置換							1			
甲状腺	検査動物数	70	69	70	70	69	70	68	70	69	70
	マロイト'沈着	2	3	1	6	20	14	15	20	17	27
上皮小体	検査動物数	47	55	59	58	58	57	49	54	53	55
	マロイト'沈着	1	1		3	14	7	7	9	11	17
肺	検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
	囲管性単核細胞浸潤	43	43	31	33	26	36	49	54	43	37
	マロイト'沈着										1
心臓	検査動物数	68	70	70	70	70	70	70	70	70	70
	マロイト'沈着	5	5	2	9	20	14	20	22	19	23
脾臓	検査動物数	70	69	69	69	67	70	70	68	69	69
	髄外造血亢進	19	12	12	18	18	32	21	19	20	34
	マロイト'沈着	1		1	1	1	8	10	10	12	13

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【全動物】- 続き -

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	2	10	80	320	0	2	10	80	320
検査動物総数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
肝臓	検査動物数	70	69	69	69	70	70	70	69	70	69
	変異巣		2	2	3	1					
	変異部	2		1	1	4					1
	限局性過形成				1	4					
	び慢性肝細胞腫大				1	59					43
	小葉中心性肝細胞腫大	6	7	3	7	1	2	1	1	3	2
	肝細胞色素沈着			1	29	61	2			15	48
	類洞細胞色素沈着	5	5	3	24	63	11	10	14	32	49
	限局性マクロファージ色素沈着	6	16	13	18	50	21	27	27	35	50
	アミロイド沈着	7	3	2	3	17	11	17	17	17	20
	限局性単核細胞浸潤	38	38	32	32	51	41	40	39	43	53
	限局性肝炎	32	31	24	31	30	44	43	39	39	42
	胆管過形成	2	1	2		6					1
	凝固壊死	4	8	12	7	10	7	6	7	7	11
	肝細胞空胞化	1		3	1	4	1	4		1	4
	髄外造血	6	5	5	5	12	13	10	13	15	13
	慢性梗塞					1	3		2		1
	類洞巨核球出現					1	2		1	1	
	小葉中心性肝細胞空胞化	1	2	3	2	1	1				
	小葉中心性肝細胞変性/壊死				3				1	1	
	肝細胞細胞質淡明化			1		3					1
	出血	1					3		2	1	1
	類洞細胞過形成	2					1				
鉍質沈着	2	1	2					1		1	
胆管拡張	2			1	1	3					
線維化	2		1							1	
うっ血	2		4					1		2	
単細胞壊死		2	1	1			1	1	1		
限局性肝細胞肥大				2				1			
胆嚢	検査動物数	63	67	61	59	58	62	64	59	61	54
	アミロイド沈着							1		1	2

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【全動物】—続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	2	10	80	320	0	2	10	80	320
検査動物総数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
腎臓	検査動物数	70	70	69	70	69	70	70	69	70	69
	限局性単核細胞浸潤	53	58	58	52	51	51	47	48	52	56
	上皮再生	44	40	44	39	47	33	26	22	18	34
	アミロイド沈着	8	5	1	3	15	13	21	21	19	21
尿管	検査動物数	66	60	63	63	65	68	66	66	63	64
	アミロイド沈着						1	1	2		2
胃	検査動物数	69	69	70	70	66	69	69	69	70	69
	アミロイド沈着	1	1		2	11	4	9	9	13	21
十二指腸	検査動物数	69	68	65	66	63	65	67	63	65	67
	アミロイド沈着	3	3	2	5	11	10	18	21	19	24
空腸	検査動物数	69	67	65	66	63	65	66	63	65	64
	アミロイド沈着	10	6	4	11	18	11	22	22	22	27
回腸	検査動物数	67	67	65	65	62	67	64	61	66	64
	アミロイド沈着	19	16	14	19	22	26	28	30	31	35
膵臓	検査動物数	70	68	70	70	68	70	70	69	69	69
	アミロイド沈着					9		2	2	5	17
盲腸	検査動物数	70	68	66	65	64	65	64	59	64	64
	アミロイド沈着	1	1		5	14	8	6	5	16	21
結腸	検査動物数	70	68	66	68	66	69	69	66	68	69
	アミロイド沈着				3	8	4		2	3	13
腸間膜リンパ節	検査動物数	68	68	68	66	65	70	67	65	64	69
	出血/うっ血	28	27	26	23	12	31	27	18	15	12
	アミロイド沈着	10	9	8	13	16	15	16	18	16	26
精巣	検査動物数	70	70	70	70	69	—	—	—	—	—
	間細胞過形成	2			2	3	—	—	—	—	—
	異形精子形成 (片側性)	2		2		4	—	—	—	—	—
	異形精子形成 (両側性)		4	2	2	4	—	—	—	—	—
	合計	2	4	4	2	8	—	—	—	—	—
	萎縮 (片側性)	7	14	16	12	8	—	—	—	—	—
	萎縮 (両側性)	5	5	8	12	15	—	—	—	—	—
	合計	12	19	24	24	23	—	—	—	—	—
	精子うっ滞	6	5	11	8	7	—	—	—	—	—
変性/壊死 (片側性)		1	1	1	1	—	—	—	—	—	
アミロイド沈着	6	2	2	4	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 1-5 主要非腫瘍性病変【全動物】-続き-

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	2	10	80	320	0	2	10	80	320
検査動物総数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
前立腺	検査動物数	70	69	69	69	70	-	-	-	-	-
	上皮過形成	32	34	36	29	22	-	-	-	-	-
膀胱	検査動物数	70	69	70	70	67	68	66	65	69	67
	限局性単核細胞浸潤	14	7	12	8	12	31	28	27	21	30
	アミロイド沈着										1
卵巣	検査動物数	-	-	-	-	-	70	70	68	70	69
	卵巣嚢胞	-	-	-	-	-	34	37	37	39	36
	卵巣嚢水腫	-	-	-	-	-	8	4	5		6
	アミロイド沈着	-	-	-	-	-	10	16	14	14	19
	出血	-	-	-	-	-		3	3	2	9
子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	70	70	69	69	69
	内膜過形成/嚢胞状 内膜過形成	-	-	-	-	-	60	57	58	53	49
	アミロイド沈着	-	-	-	-	-	2	1	3	3	10
子宮 頸部	検査動物数	-	-	-	-	-	69	65	70	69	69
	アミロイド沈着	-	-	-	-	-					2
顎下腺	検査動物数	70	69	70	70	69	69	69	70	69	70
	単核細胞浸潤	21	25	24	15	15	15	17	19	17	21
	アミロイド沈着					4	7	15	12	12	19
縦隔 リンパ節	検査動物数	57	55	54	55	51	60	57	45	48	58
	アミロイド沈着	1				2			1	1	2
胸腺	検査動物数	57	47	53	54	42	63	50	50	41	52
	アミロイド沈着						1				1
乳腺	検査動物数	0	0	0	0	0	63	68	60	65	62
	アミロイド沈着							1	1	4	4
腹腔	検査動物数	0	1	0	3	3	0	1	2	0	1
	アミロイド沈着							1	1		
その他の リンパ節	検査動物数	7	5	5	5	4	6	9	10	9	4
	アミロイド沈着									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 2-1 腫瘍性病変【26 週】

	投与量 (ppm)	雄					雌					
		0	2	10	80	320	0	2	10	80	320	
検査動物総数		10	10	9	9	10	9	10	9	10	9	
26 週	甲状腺	検査動物数	10	10	9	9	10	9	10	9	10	9
		B 濾胞細胞腺腫	1									
	肺	検査動物数	10	10	9	9	10	9	10	9	10	9
		B 細気管支・肺胞腺腫					1					
	肝臓	検査動物	10	10	9	9	10	9	10	9	10	9
		B 肝細胞腺腫			1							

Fisher の直接確率法

空欄は「0」を示す

表 2-2 腫瘍性病変【52 週】

	投与量 (ppm)	雄					雌					
		0	2	10	80	320	0	2	10	80	320	
検査動物総数		10	10	9	8	9	10	9	10	7	10	
52 週	肺	検査動物数	10	10	9	8	9	10	9	10	7	10
		B 細気管支・肺胞腺腫									1	
	肝臓	検査動物数	10	10	9	8	9	10	9	10	7	10
		B 肝細胞腺腫		2		1						
		M 血管肉腫		1								
	ハタゲ腺	検査動物数	10	10	9	8	9	10	9	10	7	10
B 腺腫			1					1				

Fisher の直接確率法

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 2-3 腫瘍性病変【死亡】

	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	2	10	80	320	0	2	10	80	320
検査動物総数		9	12	12	20	24	16	12	18	19	23
副腎	検査動物数	9	9	12	20	23	16	12	17	19	23
	M 皮質癌					1					
	B 皮質腺腫				2						
	B 褐色細胞腫			1							
肺	検査動物数	9	12	12	20	24	16	12	18	19	23
	M 細気管支・肺胞癌	1			2	1					1
	B 細気管支・肺胞腺腫	1			1	3					1
脾臓	検査動物数	9	11	11	20	21	16	12	16	18	22
	M 血管肉腫			1		1			1		
肝臓	検査動物数	9	11	11	19	24	16	12	17	19	22
	M 肝細胞癌	1				4					
	B 肝細胞腺腫				1	2					
	M 血管肉腫			1	1	1					
	B 血管腫										1
胃	検査動物数	9	11	12	20	20	15	11	17	19	22
	M 骨肉腫									1	
小腸	検査動物数	9	10	10	19	20	16	9	13	16	19
	M 平滑筋肉腫						1				
卵巣	検査動物数	—	—	—	—	—	16	12	16	19	22
	B 黄体腫	—	—	—	—	—					1
子宮	検査動物数	—	—	—	—	—	16	12	17	18	22
	B 子宮内膜間質ホ ^o リーフ ^o	—	—	—	—	—			1		
子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	—	15	11	18	18	23
	M 間質肉腫	—	—	—	—	—					1
ハ-タ-腺	検査動物数	9	10	11	20	24	15	12	18	19	22
	B 腺腫					1					
骨格筋	検査動物数	9	12	12	20	24	16	12	18	19	23
	M 骨肉腫					1					
	M 未分化肉腫	1									
乳腺	検査動物数	—	—	—	—	—	10	10	11	18	17
	M 癌	—	—	—	—	—		1			1
	M 腺癌	—	—	—	—	—		1		1	

Fisher の直接確率法

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 2-3 腫瘍性病変【死亡】 - 続き -

	投与量 (ppm)	雄					雌					
		0	2	10	80	320	0	2	10	80	320	
検査動物総数		9	12	12	20	24	16	12	18	19	23	
死亡	全身臓器	検査動物数	9	12	12	20	24	16	12	18	19	23
		M 悪性リンパ腫 (リンパ芽球性)	1				1	1	1	2	1	
		M 悪性リンパ腫 (リンパ球性)	1		1	1		2	2	2	4	2
		M 悪性リンパ腫 (組織球性)		1			1		2	1		
		M 顆粒球性白血病			1							
		M 悪性リンパ腫(死後変化により分類不能)						1		1		
	骨(その他)	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	M 線維肉腫									1		

Fisher の直接確率法

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 2-4 腫瘍性病変【最終屠殺】

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	2	10	80	320	0	2	10	80	320
検査動物総数		41	38	40	33	27	35	39	33	34	28
下垂体	検査動物数	41	37	40	31	26	35	38	32	33	27
	B 腺腫			1			1	1			
副腎	検査動物数	41	38	39	33	26	35	39	33	34	28
	B 皮質腺腫	2	4	1	2						
甲状腺	検査動物数	41	38	40	33	27	35	38	33	34	28
	M 濾胞細胞癌 B 濾胞細胞腺腫			1			1				
肺	検査動物数	41	38	40	33	27	35	39	33	34	28
	M 細気管支・肺胞癌	1	1	3	1	2	1	1			3
	B 細気管支・肺胞腺腫	3	6	5	8	2	3		2		3
脾臓	検査動物数	41	38	40	32	27	35	39	33	34	28
	M 血管肉腫	2			1						3
	B 血管腫				2	1					
肝臓	検査動物数	41	38	40	33	27	35	39	33	34	28
	M 肝細胞癌	3	4	2	1	6					1
	B 肝細胞腺腫	3	4	5	5	6	1				3
	M 血管肉腫 B 血管腫				1		1				
胆嚢	検査動物数	40	38	39	31	27	34	39	32	34	27
	B 乳頭腫	1									
腎臓	検査動物数	41	38	40	33	27	35	39	33	34	28
	B 血管腫		1								
十二指腸	検査動物数	41	38	40	33	27	35	39	33	34	28
	B 腺腫様ポリープ		1					1			
盲腸	検査動物数	41	38	40	33	27	35	39	33	34	28
	B 平滑筋腫									1	
精巣	検査動物数	41	38	40	33	27	-	-	-	-	-
	B 間細胞腫	1					-	-	-	-	-
膀胱	検査動物数	41	38	40	33	27	35	37	32	34	27
	M 移行上皮癌								1		
卵巢	検査動物数	-	-	-	-	-	35	39	33	34	28
	B 顆粒膜/爽膜細胞腫	-	-	-	-	-					1
	B 黄体腫	-	-	-	-	-			1		2

最終屠殺

Fisher の直接確率法

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 2-4 腫瘍性病変【最終屠殺】 - 続き -

	投与量 (ppm)	雄					雌					
		0	2	10	80	320	0	2	10	80	320	
検査動物総数		41	38	40	33	27	35	39	33	34	28	
最終屠殺	子宮	検査動物数	—	—	—	—	—	35	39	33	34	28
		M 平滑筋肉腫	—	—	—	—	—	1				
		M 子宮内膜間質ポリープから発生した肉腫	—	—	—	—	—					1
		B 平滑筋肉腫	—	—	—	—	—	1	2			
		B 子宮内膜間質ポリープ	—	—	—	—	—	1	1	2	1	1
		M 腺癌	—	—	—	—	—		1			
	子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	—	35	35	33	34	28
		B 平滑筋腫	—	—	—	—	—		1			
		M 平滑筋肉腫	—	—	—	—	—		1			
	ハダ腺	検査動物数	41	38	40	33	27	35	38	33	32	28
		B 腺腫	1	1	2	1	1			1	1	2
	乳腺	検査動物数	—	—	—	—	—	34	39	30	31	26
M 腺癌		—	—	—	—	—	1					
全身臓器	検査動物数	41	38	40	33	27	35	39	33	34	28	
	M 悪性リンパ腫 (リンパ球性)	1			1				1			
	M 悪性リンパ腫 (組織球性)								1			
	M 悪性リンパ腫 (混合型)	2									1	

Fisher の直接確率法

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 2-5 腫瘍性病変【全動物】

投与量 (ppm)		雄					雌					
		0	2	10	80	320	0	2	10	80	320	
検査動物総数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	
全動物	下垂体	検査動物数	70	69	69	67	66	70	68	68	68	68
		B 腺腫			1			1	1			
	副腎	検査動物数	70	67	69	70	68	70	70	69	70	70
		M 皮質癌					1					
		B 皮質腺腫	2	4	1	4						
	B 褐色細胞腫			1								
	甲状腺	検査動物数	70	69	70	70	69	70	68	70	69	70
		M 濾胞細胞癌						1				
		B 濾胞細胞腺腫	1		1							
	肺	検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
		M 細気管支・肺胞癌	2	1	3	3	3	1	1			4
		B 細気管支・肺胞腺腫	4	6	5	9	6	3		2	1	4
	脾臓	検査動物数	70	69	69	69	67	70	70	68	69	69
		M 血管肉腫	2		1	1	1			1		3
		B 血管腫				2	1					
	肝臓	検査動物数	70	69	69	69	70	70	70	69	70	69
		M 肝細胞癌	4	4	2	1	10					1
		B 肝細胞腺腫	3	6	6	7	8	1				3
		M 血管肉腫	0	1	1	2	1	1				
	B 血管腫						1				1	
胆嚢	検査動物数	63	67	61	59	58	62	64	59	61	54	
	B 乳頭腫	1										
腎臓	検査動物数	70	70	69	70	69	70	70	69	70	69	
	B 血管腫		1									
胃	検査動物数	70	69	70	70	66	69	69	69	70	69	
	M 骨肉腫									1		
十二指腸	検査動物数	69	68	65	66	63	65	67	63	65	67	
	B 腺腫様ポリープ		1					1				

Fisher の直接確率法

空欄は「0」を示す

表 2-5 腫瘍性病変【全動物】 - 続き -

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	2	10	80	320	0	2	10	80	320
検査動物総数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
盲腸	検査動物数	70	68	66	65	64	65	64	59	64	64
	B 平滑筋腫									1	
小腸	検査動物数	69	68	68	68	65	70	67	65	66	65
	M 平滑筋肉腫						1				
精巣	検査動物数	70	70	70	70	69	-	-	-	-	-
	B 間細胞腫	1					-	-	-	-	-
膀胱	検査動物数	70	69	70	70	67	68	66	65	69	67
	M 移行上皮癌								1		
卵巢	検査動物数	-	-	-	-	-	70	70	68	70	69
	B 顆粒膜/爽膜細胞腫	-	-	-	-	-					1
	B 黄体腫	-	-	-	-	-			1		3
子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	70	70	69	69	69
	M 平滑筋肉腫	-	-	-	-	-	1				
	M 子宮内膜間質 ^{ポリープ} から発生した肉腫	-	-	-	-	-					1
	B 平滑筋腫	-	-	-	-	-	1	2			
	B 子宮内膜間質 ^{ポリープ}	-	-	-	-	-	1	1	3	1	1
	M 腺癌	-	-	-	-	-		1			
子宮頸部	検査動物数	-	-	-	-	-	69	65	70	69	69
	B 平滑筋腫	-	-	-	-	-		1			
	M 平滑筋肉腫	-	-	-	-	-		1			
	M 間質肉腫	-	-	-	-	-					1
ハタゲ腺	検査動物数	70	68	69	70	70	69	69	70	68	69
	B 腺腫	1	2	2	1	2		1	1	1	2
骨格筋	検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
	M 骨肉腫						1				
	M 未分化肉腫	1									
乳腺	検査動物数	-	-	-	-	-	63	68	60	65	62
	M 癌	-	-	-	-	-		1			1
	M 腺癌	-	-	-	-	-	1	1		1	

Fisher の直接確率法

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 2-5 腫瘍性病変【全動物】 - 続き -

	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	2	10	80	320	0	2	10	80	320
検査動物総数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
全動物	検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
	M 悪性リンパ腫 (リンパ芽球性)	1				1	1	1	2	1	
	M 悪性リンパ腫 (リンパ球性)	2		1	2		2	2	3	4	2
	M 悪性リンパ腫 (組織球性)		1			1		2	2		
	M 悪性リンパ腫 (混合型)	2									1
	M 顆粒球性白血病			1							
	M 悪性リンパ腫(死後変化 により分類不能)						1		1		
	骨(その他)	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	1
M 線維肉腫										1	

Fisher の直接確率法

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。

(8) 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性

① ラットを用いた2世代繁殖毒性試験

(資料 No. 31)

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 1986 年

検体純度 : %

供試動物 : SD (CrI:CD BR) 系ラット、約 5 週齢、一群雌雄各 23 匹 (F₀、F₁ 世代)

体重 雄 104.2~163.5g、雌 93.7~134.9g

投与期間 : F₀ 世代 ; 投与開始から F₁ 児離乳時までの 25 週間 (交配まで 70 日間投与)

F₁ 世代 ; 離乳時から F₂ 児離乳時までの 26 週間 (交配まで 80 日間投与)

(1984 年 10 月 29 日~1985 年 9 月 5 日)

投与方法 : 検体を 0、25、100 及び 400ppm の濃度で飼料に混入し、自由に摂食させた。飼料は、毎週 1 回調製した。

投与量設定根拠 :

観察・検査項目 : 概要を表-1 にまとめた。

症状及び死亡率 ; 死亡は 1 日 2 回観察し、また、症状は週 1 回個体別に注意深く観察した。

体重 ; F₀ 及び F₁ 世代の雄については、試験期間中、週 1 回測定した。

F₀ 及び F₁ 世代の雌については、生育及び交配期間には週 1 回、交尾確認後は妊娠及び哺育 0、7、14、21 日に測定した。

摂餌量 ; F₀ 及び F₁ 世代の雄については、試験期間中、週 1 回測定した。

F₀ 及び F₁ 世代の雌については、生育期間には週 1 回、交尾確認後は妊娠 0、7、14、21 日^{注1}に測定した。

交配及び交尾・妊娠の確認 ; 雌雄 1 対 1 で最高 7 日間同居させ、膣栓の存在により交尾を確認した。7 日間交尾が確認されなかった雌は、交尾能力が確認された同一試験群の雄と最高 7 日間同居させた。膣栓の確認日を妊娠 0 日とした。

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。

繁殖性に関する指標；各雌親動物毎に、分娩後 0、4、7、14、21 日に、生存新生児数、体重、性別及び症状を記録した。

交配、妊娠及び出産の観察に基づき、次の指標を算出した。

妊娠率 = (妊娠雌動物数 / 交配雌動物数) × 100

授胎率 = (雌を妊娠させた雄動物数 / 交配雄動物数) × 100

出産率 = (生存児を出産した雌動物数 / 妊娠雌動物数) × 100

児動物の体重及び観察；F₁ 及び F₂ 世代については、出生後 0、4、7、14、21 日に症状及び死亡を記録し、各腹各性毎に全生存児動物の体重を測定した。但し、21 日の体重は個体別に測定した。以下の指標を算出した。

4 日生存率 = (4 日生存児数 / 新生児数) × 100

離乳時生存率 = (21 日生存児数 / 4 日調整後生存児数) × 100

肉眼的病理検査；2 産目の分娩後及び離乳後に、親世代のそれぞれ雄及び雌各 10 匹を屠殺し、詳細に検査した。

また、以下の臓器重量を測定した。

胸腺、脾臓、心臓、肺、肝臓、腎臓及び精巣

病理組織学的検査；対照群及び 400ppm 投与群を対象として、各群雌雄各 10 匹について以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。また、25 及び 100ppm 投与群については肝臓及び肉眼的病変について検査した。

胸腺、脾臓、骨髄、腸間膜リンパ節、心臓、気管、肺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、肝臓、膵臓、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮体及び子宮頸、膣、脳、眼、骨及び肉眼的病変

表-1 試験方法概要

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
F ₀	生育 (10 週)		症状、生死を毎日観察 体重、摂餌量を週に 1 回測定
	交配 (2 週) (初産目)	雌雄 1 対 1 で交配 交尾は膣栓の存在で確認 (妊娠 0 日)	交配状況の観察 体重を週 1 回測定
	妊娠 (3 週)		妊娠 0、7、14、21 日体重 妊娠 0、7、14、21 日摂餌量測定
F _{1A} 出産	出産状況の観察、出産児数、生存児数 外表異常及び同腹生存児体重測定		
F _{1A}	F _{1A} 哺育 (3 週)	出産後 4 日目に同腹児数を 8 頭に調整	分娩後 0、7、14、21 日に F ₀ 雌動物の体重測定 哺乳 0、4、7、14、21 日に F _{1A} 動物の生存児数及び体重測定
	F _{1A} 離乳	継代用の雌雄各 23 匹を可能な限り各腹から選抜	継代用以外の児動物を屠殺し剖検
	F ₀ 休息 (1 週間) 交配 (2 週) (次産目) 妊娠 (3 週)	(初産交配に準ずる)	— (初産交配に準ずる) (初産妊娠に準ずる)
F _{1B}	F _{1B} 出産	(初産哺育に準ずる)	F ₀ 雄動物を剖検、対照群と最高投与群について病理組織学的検査 (初産出産に準ずる)
	F _{1B} 哺育 (3 週)		(初産哺育に準ずる)
	F _{1B} 離乳		F _{1B} 児動物を屠殺し剖検 F ₀ 雌動物を剖検、対照群と最高投与群について病理組織学的検査
F _{1A}	生育 (14 週) 交配 (2 週) (初産目) 妊娠 (3 週)	(F ₀ に準ずる)	(F ₀ に準ずる) (F ₀ に準ずる) (F ₀ に準ずる)
	F _{2A} 出産 F _{2A} 哺育 (3 週) F _{2A} 離乳	(F _{1A} に準ずる)	(F _{1A} に準ずる) (F _{1A} に準ずる) (F _{1A} に準ずる)
	F _{1A} 休息 (1 週間) 交配 (2 週) (次産目) 妊娠 (3 週)	(F ₀ に準ずる)	— (F ₀ に準ずる) (F ₀ に準ずる)
F _{2A} / F _{2B}	F _{2B} 出産 F _{2B} 哺育 (3 週) F _{2B} 離乳	(F _{1B} に準ずる)	(F _{1B} に準ずる) (F _{1B} に準ずる) F _{1A} の雌動物及び F _{2B} の児動物を剖検、対照群と最高投与群について病理組織学的検査

結果 : 結果の概要を表-2 に示す。

(親世代) F_0 及び F_{1A} 親世代のいずれにおいても、検体の影響と考えられる死亡及び症状は認められなかった。

体重増加は、400ppm 投与群の F_0 雄及び F_{1A} 雌雄で対照群と比較して有意に抑制された。また、100ppm 投与群の F_0 雄においても、21-28 週に一時的にはあるが有意な体重増加抑制が認められた。

摂餌量は、400ppm 投与群の F_0 雌で妊娠期間の投与 1 週及び F_{1A} 雌雄で投与開始直後に有意に減少した。

精巣重量及び肉眼的病理検査所見に検体の影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、400ppm 投与群の F_0 雄 1 匹の精巣に結節性過形成が認められた。しかし、他の雄動物に本所見が認められず、また雄動物の授胎率及び精巣重量への影響が認められないことなどから、検体の影響とは考えられなかった。

繁殖状況では、25ppm 投与群の F_0 で妊娠率及び受胎率の低下が認められたが、高用量投与群あるいは他世代において同様の変化が認められなかったことから、検体の影響とは考えられなかった。

(児世代) 児世代では、400ppm 投与群の F_{1A} 及び F_{2A} 産児で、0 及び 4 日の生存児数の有意な減少が認められた。

産児の体重増加は、400ppm 投与群で有意に抑制された。25ppm 投与群において認められた有意な変化は、100ppm 投与群のどの世代においても体重増加抑制が認められないことから、検体の影響ではないと考えられた。

F_{1B} 及び F_{2A} 産児に認められた有意な血腫の発生は、同程度の発生が F_{1A} 産児の対照群でも認められたことから、検体の影響ではないと考えられた。

400ppm 投与群の F_{2B} 雌雄産児において、肝臓の絶対重量と相対重量の増加及び脾臓の絶対重量と相対重量の減少が認められた。肝臓重量の増加は、100ppm 投与群雌雄産児においても認められた。また、400ppm 投与群の F_{2B} 雄産児において、胸腺の絶対重量と相対重量の減少が認められた。その他の変化は、偶発的あるいは低体重に伴う変化であると考えられた。

病理組織学的検査では、100ppm 及び 400ppm 投与群の F_{2B} 産児雌雄で、肝細胞に明瞭な好酸性変化が認められたが、肝重量の増加に対応する変化と考えられた。

以上の結果より、本剤のラットを用いた飼料混入投与による 2 世代繁殖試験における影響として、400ppm 投与群で、体重増加抑制、摂餌量減少、産児生存率の低下、肝臓重量の増加及び脾臓・胸腺重量の減少、並びに肝細胞の好酸性変化が認められた。100ppm 投与群においても、一過性の体重増加抑制及び肝細胞の好酸性変化が認められた。25ppm 投与群では、上記変化は認められなかった。また、繁殖能に対しては何ら影響が認められなかった。

従って、本試験における無毒性量は、 F_0 及び F_1 世代の雌雄何れにおいても 25ppm (F_0 雄 : 2.4 mg/kg/day、 F_0 雌 : 2.6 mg/kg/day、 F_1 雄 : 3.2 mg/kg/day、 F_1 雌 : 3.3 mg/kg/day) であると判断した。また、繁殖性については、最高投与量の 400ppm 群でも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。

表-2 試験結果

世代		親 : F ₀				親 : F _{1A}			
投与量 (ppm)		0	25	100	400	0	25	100	400
供試動物数	雄	23	23	23	23	23	23	23	23
	雌	23	23	23	23	23	23	23	23
検体摂取量* (mg/kg/day)	雄		2.4	9.4	37.8		3.2	12.8	54.4
	雌		2.6	10.2	41.1		3.3	13.2	57.4
症状		検体投与に起因する所見なし							
死亡 (率%)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0
	雌	1 (4.3)	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0	0	0
親動物 体重	生育 雄	0日				56	53 [95]	55 [98]	46 [82] ↓
		7				98	93 [95]	94 [96]	82 [84] ↓
		14				157	150 [96]	153 [97]	136 [87] ↓
		21				218	211 [97]	215 [99]	197 [90] ↓
		28				275	270 [98]	275 [100]	253 [92] ↓
		42				372	375 [101]	383 [103]	350 [94] ↓
		49				413	417 [101]	424 [103]	390 [94] ↓
		56				446	450 [101]	459 [103]	419 [94] ↓
		63	500	501 [100]	491 [98]	475 [95] ↓			
		70	521	520 [100]	514 [99]	493 [95] ↓	496	503 [101]	512 [103]
	84	538	536 [100]	531 [99]	507 [94] ↓				
	91	555	554 [100]	550 [99]	524 [94] ↓	536	544 [101]	567 [106] ↑	524 [98]
	98					548	553 [101]	576 [105] ↑	529 [97]
	雌	0日				54	51 [94]	53 [98]	44 [81] ↓
		7				91	87 [96]	88 [97]	77 [85] ↓
		14				136	131 [96]	131 [96]	121 [89] ↓
		21				169	164 [98]	164 [98]	157 [93] ↓
	妊娠	21日 (次産)				475	450 [95]	477 [100]	438 [92] ↓
	哺育	7日 (次産)	352	366 [104]	380 [108] ↑	375 [107] ↑			
		14 (次産)	358	371 [104]	390 [109] ↑	388 [108] ↑			
21 (次産)		329	349 [106]	360 [109] ↑	368 [112] ↑				

最小有意差検定 (LSD) 法、Dunnett 法

↑ ↓ : p < 0.05

[] : 対照群に対する変動率 (%)

注) 空欄は変化なし

* : 本報告書への補遺より転記

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 試験結果 - 続き -

世代		親 : F0		児 : F1A、F1B		親 : F1A		児 : F2A、F2B			
投与量 (ppm)		0	25	100	400	0	25	100	400		
親動物	体重増加量	生育雄	0-7日				42	40 [95]	40 [95]	36 [86] ↓	
			7-14日				59	57 [97]	59 [100]	54 [92] ↓	
			28-35日								
			21-28日	50	47 [94]	45 [90] ↓	43 [86] ↓				
			28-35日	37	35 [95]	37 [100]	32 [86] ↓	47	55 [117] ↑	59 [126] ↑	54 [115]
			56-63日	23	22 [96]	22 [96]	16 [70] ↓				
		77-84日	10	13 [130]	11 [110]	6 [60] ↓					
		105-112日	8	15 [188] ↑	14 [175] ↑	14 [175] ↑					
		147-154日					15	15 [100]	15 [100]	8 [53] ↓	
		161-168日					7	9 [129]	11 [157] ↑	13 [186] ↑	
		0-70日	388	387 [100]	381 [98]	360 [93] ↓					
		雌	0-7日					37	36 [97]	36 [97]	33 [89] ↓
	56-63日						13	9 [69]	2 [15] ↓	12 [92]	
	妊娠	0-7日 (次産)					26	37 [142] ↑	33 [127]	34 [131] ↑	
		14-21日 (次産)	81	77	87	96 [119] ↑					
	哺育	0-7日 (初産)	1	5	14 ↑	9					
		7-14日 (初産)	16	16 [100]	4 [88] ↓	18 [113]					
		0-21日 (次産)					-19	-6	-13	10 ↑	
	摂餌量	生育雄	0-7日				15	15 [94]	15 [98]	14 [88] ↓	
			7-14日				23	21 [92] ↓	22 [94] ↓	20 [89] ↓	
雌		0-7日				16	14 [92]	15 [94]	13 [80] ↓		
		63-70日				23	22 [92] ↓	20 [86] ↓	24 [101]		
妊娠	0-7日 (初産)	23	22 [93] ↓	23 [96]	21 [91] ↓						
臓器重量	精巣	絶対		[99]	[102]	[100]	[96]	[102]	[97]		
		相対		[100]	[100]	[103]	[94]	[95]	[103]		
病理	肉眼	検体投与に起因する所見なし									
	組織	精巣間細胞の結節性過形成							1/10		
繁殖状況	妊娠率 (%)	A	96	68 ↓	87	87	87	91	83	91	
		B	95	77	83	83	78	96	96	83	
	授胎率 (%)	96	68 ↓	83	83	92	96	96	100		
	出産率 (%)	A	100	100	100	100	100	100	100	100	
B		100	100	100	100	100	100	100	100		

最小有意差検定 (LSD) 法、Dunnett 法、Fisher 直接確率法、Mann-Whitney 法 ↑ ↓ : p<0.05
 [] : 対照群に対する変動率 (%) 注) 空欄は変化なし

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 試験結果 ー続きー

世代		親 : F0 児 : F1A、F1B				親 : F1A 児 : F2A、F2B					
投与量 (ppm)		0	25	100	400	0	25	100	400		
児動物	生存児数/腹(%)	A	産児数	13.2	12.8	14.1	13.0	14.5	13.4	14.0	12.7
		0日	13.2	12.6	14.0	12.4↓	14.2	13.1	13.7	12.0↓	
		4日(間引き前)	12.5	12.5	13.7	11.8	13.7	12.6	13.5	11.8↓	
		4日生存率	(98)	(99)	(98)	(96)	(97)	(97)	(99)	(98)↓	
		4日(間引き後)	7.5	7.6	7.8	7.6	8.0	7.7	8.0	7.7	
		7日	7.5	7.6	7.8	7.4	8.0	7.7	7.7	7.7	
		14日	7.5	7.6	7.8	7.4	8.0	7.6	7.7	7.6	
		21日	7.5	7.6	7.8	7.4	8.0	7.6	7.7	7.6	
		離乳時生存率	(100)	(100)	(100)	(99)	(100)	(99)	(97)	(99)	
		B	産児数	14.0	15.1	15.1	14.9	13.7	13.3	13.8	12.9
		0日	13.9	15.1	15.0	14.5	13.4	13.0	13.6	12.5	
		4日(間引き前)	13.7	14.7	14.4	13.8	13.4	12.9	13.5	12.4	
		4日生存率	(98)	(96)	(97)	(93)	(100)	(99)	(99)	(99)↓	
		4日(間引き後)	7.7	8.0	8.0	7.6	7.7	7.8	8.0	7.3	
	7日	7.7	8.0	8.0	7.6	7.7	7.8	8.0	7.3		
	14日	7.7	8.0	8.0	7.6	7.7	7.8	8.0	7.3		
	21日	7.7	8.0	8.0	7.6	7.7	7.8	8.0	7.3		
	離乳時生存率	(100)	(100)	(100)	(99)	(100)	(100)	(100)	(99)		
	体重(%)	A	0日	6.1	6.1	6.1	5.7	6.1	6.2	6.1	6.0
		4日(間引き前)	10.2	9.9	9.7	9.3	9.6	9.8	9.4	9.3	
		4日(間引き後)	10.2	10.0	9.6	9.3	9.7	9.8	9.4	9.3	
		7日	16.2	16.1	15.7	14.4	15.6	15.2	15.1	14.1	
		14日	32.5	32.8	32.4	29.5	31.9	30.8	30.6	28.3	
		21日	54.6	52.6	53.0	45.5	51.4	49.8	48.7	42.0	
		B	0日	6.2	5.7	5.8	5.6	6.2	6.0	6.3	6.0
		4日(間引き前)	10.0	9.1	9.3	8.8	10.2	9.6	10.0	9.5	
		4日(間引き後)	10.0	9.1	9.4	8.8	10.1	9.6	10.0	9.4	
		7日	16.2	14.9	15.3	14.1	16.6	15.2	16.2	14.9	
14日		33.5	31.5	32.6	29.6	33.6	30.9	32.6	28.8		
21日		54.6	52.6	53.4	47.3	55.4	50.5	53.3	44.6		
症状		血腫	A	27	21	37	30	6	15↑	22↑	18↑
			B	9	32↑	25↑	32↑	2	2	3	3

最小有意差検定(LSD)法、Dunnett法、Fisher直接確率法、Mann-Whitney法

↑ ↓ : p<0.05

[] : 対照群に対する変動率(%)

表-2 試験結果 - 続き -

世代		親: F ₀ 児: F _{1A} , F _{1B}				親: F _{1A} 児: F _{2B}					
投与量 (ppm)		0	25	100	400	0	25	100	400		
児動物	臓器重量	雄	肝臓	絶対					[117] ↑		
				相対						[123] ↑	[148] ↑
			腎臓	絶対							[83] ↓
				相対							[113] ↑
			肺	絶対							[83] ↓
				相対							
		脾臓	絶対							[60] ↓	
			相対							[82] ↓	
		胸腺	絶対							[63] ↓	
			相対							[84] ↓	
		精巣	絶対							[77] ↓	
			相対								
	雌	肝臓	絶対						[125] ↑	[131] ↑	
			相対						[122] ↑	[149] ↑	
		肺	絶対					[89] ↓			
			相対								
		脾臓	絶対					[79] ↓		[62] ↓	
			相対					[87] ↓		[69] ↓	
胸腺	絶対						[116] ↑				
病理	組織	肝細胞の 好酸性 変化	雄						10/10	10/10	
			雌						9/10	10/10	

最小有意差検定 (LSD) 法、Dunnett 法
 [] : 対照群に対する変動率 (%)

↑ ↓ : p < 0.05
 注) 空欄は変化なし

② ラットを用いた催奇形性試験

(資料No. 32)

試験機関 :
報告書作成年 : 1983年

検体純度 : %
供試動物 : Jcl:SD 系ラット、11~14 週齢、開腹群 ; 20~24 匹 哺育群 ; 13~14 匹
試験期間 : 妊娠 10 日間 (1981 年 5 月 25 日~11 月 21 日)
試験方法 : 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) 溶液に懸濁し、30、100 及び 300mg/kg の投与量で、交尾確認動物に妊娠 6 日~15 日の 10 日間、毎日 1 回強制経口投与した。発情前期の雌を同系統雄と同居させ交配し、翌朝膣垢内の精子の検出により交尾を確認し、確認した日を妊娠 0 日とした。対照群には溶媒のみを 10 日間、陽性対照群として Vitamin A 600000IU/kg を妊娠 8 日~10 日の 3 日間強制経口投与した。なお、開腹群と哺育群の各群へ妊娠動物を無作為に割り当てた。陽性対照群は、哺育不可能のため哺育群を設定しなかった。

投与量設定根拠 ;

試験項目 :

開腹群

親動物 ; 症状及び死亡を毎日 2 回観察した。体重は妊娠 0、6~21 日の毎日、摂餌量は妊娠 6 日に 6 日量を、7~21 日までは毎日 1 日量を個体別にそれぞれ測定した。妊娠 21 日に帝王切開し、総着床数、子宮内の胎児分布、吸収胚及び生存胎児数を調べた。剖検後に脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、卵巣、子宮及び膀胱の重量を測定した。

$$\text{胎児死亡率} = (\text{死亡胚} \cdot \text{死亡胎児数} / \text{着床数}) \times 100$$

$$\text{着床率} = (\text{着床数} / \text{妊娠黄体数}) \times 100$$

$$\text{性比} = \text{雄生存児数} / \text{全生存児数}$$

胎児 ; 生存胎児の性別を観察し、個体別体重を測定した後、外表異常の有無を検査した。外表異常の検査後、半数を骨格検査、残りを内臓検査に振り分けた。内臓検査は西村法により検査を、骨格検査は Dawson 法に準じて骨格標本を作成し検査を実施した。

哺育群

親動物 ; 症状及び死亡、流産の有無を毎日 2 回観察した。体重は妊娠 0、6~21 日の毎日、哺育期間中は毎週 1 回個体別に測定した。摂餌量は妊娠 6 日に 6 日量を、7~21 日までは毎日 1 日量を、哺育期間中は 1 週間量を個体別に測定した。分娩時に妊娠期間、出産児数を調べた。哺育 3 週時に屠殺し、剖検後に以下の臓器重量を測定し、子宮については総着床数を調べた。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、卵巣、子宮及び膀胱

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。

児動物 ; 分娩時に生存児の性別と外表異常の有無について調べ、体重を個体別に測定した。生後4日目に、出産児が原則として雌雄各4匹、合計8匹になる様に無作為に間引きした。死亡は離乳までの間は毎日2回、離乳後8週までは週1回観察した。体重は生後4日目及び1~8週は週1回、摂餌量は生後4~8週目に週1回測定した。

さらに、次の観察を行った。

- ①一般分化 ; 耳介開展、皮膚毛生、門歯萌出、眼瞼開裂、精巣下降、膈開口。
 - ②機能検査 ; 生後3~4週齢の全出産児について、歩行状態、自発運動、姿勢、耳介反射、角膜反射、正向反射及び疼痛反射を検査した。
 - ③オープンフィールドテスト ; 生後4週齢の各腹雌雄各1匹について3分間の区画の横断回数を調べた。
 - ④学習試験 ; オープンフィールドテストと同一の動物を用いて、5週齢時に水迷路法により学習試験を行った。
 - ⑤8週齢児の検査 ; 生後8週齢時に各腹雌雄各2匹を生殖能力試験用に残し、その他の全例を剖検し、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、精巣、前立腺、精嚢、卵巣、子宮及び膀胱重量を測定した。屠殺体は全例軟エックス線発生装置を使用して骨格検査を行った。
 - ⑥生殖能力試験 ; 10週齢以上の時に、各群雌雄各20匹以上を選出し同群内で交配させ、交尾妊娠能力を判定した。
- 妊娠した雌動物については、妊娠0、7、14及び21日目に体重及び摂餌量を測定した。妊娠21日目に帝王切開し、総着床数、子宮内の胎児分布、吸収胚及び生存胎児数を調べた。胎児の骨格検査及び内臓検査は実施しなかった。生殖能力確認雄及び生殖能力未確認の雌雄は22週齢で病理解剖し、臓器重量を測定した。生殖能力未確認動物の精巣、精巣上体、子宮及び卵巣は病理組織学的に検査した。

結果 : 開腹群及び哺育群の結果の概要をそれぞれ表-1、表-2に示した。

(開腹群) 開腹群の親動物では、300mg/kg投与群で体重増加量(投与期間中)の減少、100及び300mg/kg投与群で摂餌量の減少、並びに300mg/kg投与群で肝臓重量の増加が認められ、検体の影響と考えられた。膵臓重量の増加については、軽度な変動であることから、検体の影響とは考えられなかった。

開腹群の児動物では、100mg/kg投与群で黄体数の減少並びに100及び300mg/kg投与群で着床数の増加が認められたが、これらの事象については投与前に既に決定されていることであり、検体の影響とは考えられなかった。300mg/kg投与群で胎盤遺残の増加及び胎児生存率の減少が認められ、それぞれ検体の影響と考えられた。

外表検査では、30mg/kg投与群で2親動物に各1例の無尾が認められたが、100及び300mg/kg投与群で全く発現が認められないことから、偶発的な発現と考えられた。内臓検査及び骨格異常では、検体の影響と考えられる所見は認められなかった。骨格変異では、300mg/kg投与群で14肋骨の増加が認められ検体の影響と考えられた。

一方、陽性対照であるVitamin A投与群においては、高頻度に異常が発現し、今回使用したJcl:SD系ラットは感受性が高いと考えられた。

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。

(哺育群) 哺育群の親動物では、妊娠期間中に 300mg/kg 投与群で体重増加の抑制が、投与期間中に 100 及び 300mg/kg 投与群で体重増加量の抑制及び摂餌量の減少が認められ、検体の影響と考えられた。哺育期間中にも 100 及び 300mg/kg 投与群では散発的に低体重が認められた。臓器重量の軽度な変化が数臓器において認められたが、300mg/kg 投与群で変動が認められないことから偶発的な変化と考えられた。哺育群の胎児 (F1) では、分娩所見で検体の影響と考えられる所見が認められなかった。

300mg/kg 投与群に 1 例の短尾が認められたが、低頻度であることより偶発的な発現と考えられた。

出生後、300mg/kg 投与群において体重増加の抑制及び摂餌量の減少が認められ検体の影響と考えられた。一般分化、機能検査及び学習試験では検体投与に起因する変化は認められなかった。

8 週齢、帝切及び 22 週齢 F1 動物の臓器重量測定では、種々の臓器において軽度な変化が認められたが、一貫した変動が認められなかったことから偶発的な変化と考えられた。

また、骨格検査では、14 肋骨の発現頻度に異常は認められず、胎児期に認められた小型の 14 肋骨は椎弓に癒合一体化していると考えられ、本試験で認められた胎児の 14 肋骨は、生後発育過程で消失するものと考えられた。

生殖能力試験では、生殖能力確認率において検体投与に起因する差は認められなかった。生殖能力未確認動物の病理組織検査では、検体投与に起因する所見は認められなかった。F1 動物の分娩所見に検体の影響は認められなかった。

また、F2 胎児の生存数及び生存胎児体重にも、検体の影響と考えられる変化は認められなかった。

以上の結果より、本剤のラットを用いた器官形成期強制経口投与試験における影響として、親動物では 100 及び 300 mg/kg 群で体重増加抑制及び摂餌量の減少、並びに 300 mg/kg 群で肝重量の増加が認められた。児動物では 300mg/kg 投与群で胎盤遺残の増加、胎児生存率の低下及び 14 肋骨の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。

従って、本試験における無毒性量は親動物で 30mg/kg、胎児で 100mg/kg と判断した²。

また、最高投与量の 300mg/kg 群でも催奇形性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。

表-1：開腹群

投与量 (mg/kg)		0	30	100	300	Vitamin A	
1群当たりの妊娠動物数		21	21	22	24	20	
死亡数		0	0	0	0	0	
症状		異常なし				自発運動の低下 腹臥位姿勢	
体重増加量 (g) (0-21日)		153	152 [99]	148 [97]	146 [95]	60↓ [39]	
体重増加量 (g) (6-16日)		55	50 [91]	48 [87]	38↓ [69]	7↓ [13]	
摂餌量 ^a (g) (0-21日)		25.4	25.5 [100]	24.5 [96]	23.9 [94]	19.9 [78]	
摂餌量 ^a (g) (7-16日)		25.6	25.0 [98]	23.6 [92]	21.9 [86]	17.6 [69]	
妊娠21日生存率 (%)		100	100	100	100	100	
妊娠率 (%)		100	100	100	100	100	
剖検所見		検体投与に起因する所見なし					
親動物	臓器重量 (絶対重量)	肝臓				[119]↑	
		脾臓				[123]↑	
		膵臓				[116]↑	
		腎臓(左)				[108]↑	
		卵巣(左)				[81]↓	
		子宮				[53]↓	
着床所見 … 腹平均	妊娠黄体数	17.9	17.0	16.4↓	17.3	18.3	
	総着床数	16.3	15.1	15.8	16.4	15.5	
	着床率 (%)	91	89	96⇕	95↑	85⇓	
	生存胎児数	15.7	14.7	15.0	15.0	6.7↓	
	生存胎児率 (%)	96	97	95	92↓	24⇓	
	着床後死亡	着床痕数	2	4	0	1	81↑
		胎盤遺残数	10	4	15	25↑	127↑
		早期吸収胚数	1	2	1	6	26↑
後期吸収胚数		0	0	0	1	1	

a：申請者が算出（統計解析は実施せず）。

空欄：変化なし []中の数値は対照群に対する変動率

統計解析法 平均値の差：Student t-検定 百分率の差：カイニ乗検定

↓↑：p < 0.05 ⇓⇕：p < 0.01 ↓↑：p < 0.001

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: 開腹群 - 続き -

投与量 (mg/kg)		0		30		100		300		Vitamin A			
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
1群当たりの妊娠動物数		21		21		22		24		20			
平均生存胎児体重		5.3	5.0	5.4 [102]	5.1 [102]	5.5↑ [104]	5.2 [104]	5.2 [98]	4.9 [98]	4.2↓ [79]	4.1↓ [82]		
生存胎児の性比(雄/全胎児)		0.46		0.53		0.49		0.50		0.54			
胎児F1	外表奇形	外表検査母動物数		21		21		24		22		11	
		外表検査胎児数		329		308		331		361		74	
		外表奇形胎児数(腹)		0		2(2)		0		0		74(11)	
		外表奇形/腹の出現率(%)		0		0.6		0		0		100	
		内訳()内%											
											5(6.8)↑		
											31(41.9)↑		
											8(10.8)↑		
											68(91.9)↑		
											2(2.7)↑		
											11(14.9)↑		
											3(4.1)⇕		
											3(4.1)⇕		
											63(85.1)↑		
											18(24.3)↑		
											48(64.9)↑		
											71(95.9)↑		
										15(20.3)↑			
										22(29.7)↑			
										39(52.7)↑			
										14(18.9)↑			
				2(0.6)						12(16.2)↑			
胎児F1	内臓異常	内臓検査母動物数		21		21		24		22		7	
		内臓検査胎児数		162		151		162		173		36	
		内臓異常胎児数(腹)		3(3)		4(4)		4(4)		9(6)		36(7)↑	
		内臓異常/腹の出現率(%)		1.9		2.6		2.5		5.2		100↑	
					1(0.7)				2(1.2)		1(2.8)		
							1(0.6)						
			3(1.9)		3(2.0)		3(1.9)		6(3.5)		10(27.8)↑		
											15(41.7)↑		
										33(91.7)↑			
						1(0.6)		1(0.6)					

空欄: 変化なし []中の数値は対照群に対する変動率

統計解析法 平均値の差: Student t-検定 百分率の差: カイニ乗検定

↓↑: p < 0.05 ⇕⇕: p < 0.01 ↓↑: p < 0.001

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: 開腹群 - 続き -

投与量 (mg/kg)		0	30	100	300	Vitamin A		
1群当たりの妊娠動物数		21	21	22	24	20		
胎児 F1	骨格異常	骨格検査母動物数	21	21	22	24	11	
		骨格検査胎児数	167	157	169	188	38	
		骨格異常胎児数(腹)	0	0	0	0	38(11)	
		骨格異常/腹の出現率(%)	0	0	0	0	100↑	
		内訳 ()内%	口蓋裂					38(100)↑
			胸椎の異形成					30(78.9)↑
	腰椎の異形成						31(81.6)↑	
	仙椎の異形成						25(65.8)↑	
	尾椎の異形成						24(63.2)↑	
	肋骨の癒合・変形					11(28.9)↑		
骨格変異	骨格変異胎児数(腹)	49(16)	54(14)	60(18)	91(23)	23(9)		
	骨格変異/腹の出現率(%)	29.3	34.4	35.5	48.4↑	60.5↑		
	内訳 ()内%	7 腰椎	2(1.2)	8(5.1)	11(6.5)↑	3(1.6)	6(15.8)↑	
		頸肋骨					3(7.9)⇕	
		14 肋骨数(片側)	27(16.2)	27(17.2)	22(13.0)	38(20.2)	4(10.5)↓	
		14 肋骨数(両側)	22(13.2)	27(17.2)	38(22.5)↑	53(28.2)↑	14(36.8)↑	
		14 肋骨数(合計)	49(29.4)	54(34.4)	60(35.5)	92(48.8)↑	18(47.3)↑	
		胸骨骨核過剰数					2(5.3)↑	
胸骨骨核非対称数		1(0.6)			3(7.9)⇕			
骨化進行度	内訳 ()内%	前頭骨骨化数					27(71.1)↓	
		頭頂骨骨化数					17(44.7)↓	
		後頭骨 骨化数	頭頂骨間 後頭骨					21(55.3)↓
			後頭上部					31(81.6)↓
			下顎枝の低骨化					38(97.4)↑
		歯状突起骨化数	154(92.2)	135(86.0)	129(76.3)	128(68.1)	12(31.6)↓	
		頸椎 骨化 数	第3頸椎	18(10.8)	16(10.2)	31(18.3)↑	34(18.1)	0(0)
			第4頸椎	22(13.2)	25(15.9)	37(21.9)↑	40(21.3)↑	0(0)↓
			第5頸椎	35(21.0)	37(23.6)	49(29.0)	41(21.8)	0(0)⇕
			第6頸椎	40(24.0)	40(25.5)	59(34.9)↑	50(26.6)	0(0)⇕
			第7頸椎	93(55.7)	93(59.2)	121(71.6)⇕	92(48.9)	7(18.4)↓
		胸椎椎体・椎弓骨化 数(1-13胸椎)					8(21.1)↓	
		腰椎椎体・椎弓骨化 数(1-6腰椎)	165(98.8)	149(94.9)	158(93.5)	185(98.4)	1(2.6)↓	
		仙椎椎体・椎弓骨化 数(1-4仙椎)					13(34.2)↓	
尾椎椎体平均骨化数	6.5	6.4	6.5	6.4	4.8⇕			
尾椎椎体骨化数 (第1尾椎椎体)					13(34.2)↓			

空欄 : 変化なし []中の数値は対照群に対する変動率

統計解析法 平均値の差 : Student t-検定 百分率の差 : カイ二乗検定

↓ ↑ : p < 0.05 ⇕⇕ : p < 0.01 ↓ ↑ : p < 0.001

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：開腹群 - 続き -

投与量 (mg/kg)		0	30	100	300	Vitamin A			
胎児 F1	骨化 進行 度	内 訳 ()内%	尾椎椎弓 第1尾椎 骨化数				13 (34.2) ↓		
			第3尾椎 骨化数	114 (68.3)	115 (73.2)	110 (65.1)	109 (58.0) ↓	3 (7.9) ↓	
			胸骨骨核骨化数	0	0	0	1 (0.5)	15 (39.5) ↑	
			半胸骨核骨化数	2 (1.2)	7 (4.5)	11 (6.5) ↑	10 (5.3)	10 (26.3) ↑	
			手指骨 骨化数	第2基節骨	154 (92.2)	157 (100) ⇕	155 (91.7)	131 (69.7) ↓	6 (15.8) ↓
				第3基節骨	166 (99.4)	157 (100)	169 (100)	185 (98.4)	32 (84.2) ↓
				第4基節骨	157 (94.0)	157 (100) ⇕	168 (99.4) ↑	175 (93.1)	32 (84.2) ↓
				第5基節骨	114 (68.3)	154 (98.1) ↑	131 (77.5)	101 (53.7) ⇕	3 (7.9) ↓
			中足骨 骨化数 (第1骨体部)	第2基節骨	95 (56.9)	72 (45.9) ↓	71 (42.0) ⇕	40 (21.3) ⇕	6 (15.8) ↓
				第3基節骨	104 (62.3)	101 (64.3)	106 (62.7)	76 (40.4) ⇕	6 (15.8) ↓
				第4基節骨	85 (50.9)	92 (58.6)	100 (59.2)	70 (37.2) ⇕	6 (15.8) ↓
				第5基節骨	38 (22.8)	36 (22.9)	30 (17.8)	13 (6.9) ⇕	6 (15.8) ↓
				足指骨 骨化数					

空欄：変化なし []中の数値は対照群に対する変動率

統計解析法 平均値の差：Student t-検定 百分率の差：カイ二乗検定

↓ ↑ : p < 0.05 ⇕ ⇕ : p < 0.01 ↓ ↑ : p < 0.001

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：哺育群

投与量 (mg/kg)		0	30	100	300
1群当たりの妊娠動物数		14	13	13	14
死亡数		0	0	0	0
妊娠21日生存率 (%)		100	100	100	100
症状		異常なし			
妊娠期間	体重増加量 (g) (0-21日)	152	158 [104]	155 [102]	150 [98]
	体重増加量 (g) (6-15日)	44	41 [93]	36↓ [82]	30↓ [68]
	摂餌量 ^a (g) (0-21日)	24.7	23.2 [94]	23.3 [94]	22.7 [92]
	摂餌量 ^a (g) (6-16日)	23.9	22.0 [92]	21.0 [88]	20.2 [85]
哺育期間	1週目体重 (g)	318	311 [98]	309 [97]	304↓ [96]
	2週目体重 (g)	326	322 [99]	309↓ [95]	319 [98]
	3週目体重 (g)	322	312 [97]	311 [97]	308↓ [96]
	体重増加量 (g) (0-3週)	21.0	12.2 [58]	19.5 [93]	20.3 [97]
	摂餌量	検体投与に起因する変化なし			
分娩所見	分娩母体率 (%)	100	100	100	100
	妊娠期間 (日)	21.4	21.3	21.5	21.3
	着床数	15.1	15.8	16.7	16.5
	出産児数	13.8	14.7	15.2	15.3
	出産児率 (%)	92	93	91	93
	生存児数	13.8	14.7	15.2	15.3
	生存児率 (%)	100	100	100	100
離乳時母動物	剖検所見		検体投与に起因する所見なし		
	臓器重量	絶対重量	脳	[93] ↓	
			心臓	[93] ↓	
			膀胱	[93] ↓	
	臓器重量	相対重量	副腎(右)		[115] ↑
子宮			[117] ↑		

a：申請者が算出（統計解析は実施せず）。

空欄：変化なし []中の数値は対照群に対する変動率

統計解析法 平均値の差：Student t-検定 百分率の差：カイ二乗検定

↓↑：p < 0.05 ↓↑：p < 0.01 ↓↑：p < 0.001

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：哺育群 ー続きー

投与量 (mg/kg)		0		30		100		300	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1群当たりの妊娠動物数		14		13		13		14	
生存数/率	出産時	193		191		198		214	
	間引き前 ^b ()内%	187 (97)		186 (97)		191 (97)		202 (94)	
	間引き後	109		104		104		112	
	3週目 ^c ()内%	109 (100)		103 (99)		104 (100)		110 (98)	
	8週目 ^c ()内%	109 (100)		103 (99)		104 (100)		110 (98)	
外表奇形	検査胎児数	193		191		198		214	
	外表奇形胎児数(腹)	0		0		0		1 (1)	
	外表奇形/腹の出現率 (%)	0		0		0		0.5	
	内訳 ()内% 短尾	0		0		0		1 (0.5)	
胎児F1 体重	出産時の体重 (g)	6.1	5.8	6.0 [98]	5.7 [98]	5.9 [97]	5.5 [95]	5.9 [97]	5.5 [95]
	間引き前の体重 (g)	9.6	9.1	9.1 [95]	8.5 [93]	9.0 [94]	8.5 [93]	8.6 ↓ [90]	8.1 ↓ [89]
	間引き後の体重 (g)	9.9	9.4	9.4 [95]	8.6 [91]	9.4 [95]	9.0 [96]	9.1 ↓ [92]	8.4 ↓ [89]
	1週目の体重 (g)	16.0	15.2	15.1 [94]	14.5 [95]	15.5 [97]	14.8 [97]	14.7 [92]	13.8 ↓ [91]
	4週目の体重 (g)	94.2	85.7	90.3 [96]	82.3 [96]	92.8 [99]	86.5 [101]	89.2 ↓ [95]	80.6 ↓ [94]
	5週目の体重 (g)	146	127	139 [95]	122 [96]	144 [99]	127 [100]	138 ↓ [95]	120 ↓ [94]
	8週目の体重 (g)	312	209	304 [97]	203 [97]	304 [97]	207 [99]	300 ↓ [96]	204 [98]
摂餌量	4週目の摂餌量 (g)	10.2	9.3	9.8 [96]	8.9 [96]	10.1 [99]	9.5 [102]	9.5 ↓ [93]	8.6 ↓ [92]
	5週目の摂餌量 (g)	17.5	15.5	16.8 [96]	15.8 [102]	16.9 [97]	15.4 [99]	16.3 ↓ [93]	14.1 ↓ [91]
	6週目の摂餌量 (g)	22.2	18.0	21.5 [97]	17.5 [97]	21.9 [99]	17.9 [99]	21.2 ↓ [95]	17.3 [96]
	8週目の摂餌量 (g)	28.5	20.2	28.0 [98]	20.0 [99]	27.8 [98]	19.6 [97]	27.2 ↓ [95]	19.0 ↓ [94]
一般分化	検体投与に起因する変化なし								
機能検査	検体投与に起因する変化なし								
学習試験	検体投与に起因する変化なし								

b: () = 間引き前胎児数 / 出産時胎児数 c: () = 検査時胎児数 / 間引き後胎児数

[] 中の数値は対照群に対する変動率

統計解析法 平均値の差 : Student t-検定 百分率の差 : カイニ乗検定

↓ ↑ : p < 0.05 ↓ ↓ : p < 0.01

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：哺育群 ー続きー

投与量 (mg/kg)			0		30		100		300			
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
1 群当たりの妊娠動物数			14		13		13		14			
臓器重量 (8週)	絶対重量	肝臓							[93] ↓			
		腎臓(左)							[93] ↓			
		腎臓(右)								[94] ↓		
		子宮								[83] ↓		
	相対重量	肺							[106] ↑			
		心臓						[93] ↓				
		腎臓(右)								[94] ↓		
		子宮								[83] ↓		
骨格変異 (8週)	検査胎児数		53		51		52		54			
	骨格変異胎児数(腹)		19(11)		9(5)		9(6)		9(8)			
	骨格変異/腹の出現率(%)		35.8		17.6 ↓		17.3 ↓		16.7 ↓			
	内訳 ()内%	7 腰椎		1(1.9)								
		14 肋骨数(片側)		3(5.7)		2(3.9)				4(7.4)		
		14 肋骨数(両側)		3(5.7)				1(1.9)		1(1.9)		
5 胸骨骨核過剰数		15(28.3)		7(13.7)		8(15.4)		5(9.3) ↓				
生殖能力 確認動物数	第1回交配(%)		93		93		77		77			
	第2回交配(%)		100		100		96		96			
	第3回交配(%)		-		-		96		96			
妊娠期間	0日目体重 (g)		-		254		-		241			
	7日目体重 (g)		-		283		-		271			
	体重増加量 (g) (0-21日)		-		176		-		174			
	摂餌量		検体投与に起因する変化なし									
臓器重量	絶対重量 (開腹時雌)	膀胱							[92] ↓			
		副腎(右)							[112] ↑			
	絶対重量 (22週齢雄)	脳								[97] ↓		
		副腎(右)							[90] ↓			
相対重量 (22週齢雄)	副腎(左)							[89] ↓				
	精巣(右)				[106] ↑							
生殖確認未確認動物の 病理組織検査			検体投与に起因する変化なし									

空欄：変化なし []中の数値は対照群に対する変動率 -：実施せず
 統計解析法 平均値の差：Student t-検定 百分率の差：カイニ乗検定
 ↓↑：p < 0.05 ↓⇓：p < 0.01

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：哺育群 ー続きー

投与量 (mg/kg)		0		30		100		300										
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌									
1 群当たりの使用動物数		28		25		26		28										
胎児 F1	分娩 所見	妊娠黄体数		15.8		15.4		15.6		15.8								
		総着床数		15.2		15.2		15.0		15.5								
		着床率 (%)		96		99		96		98								
		生存胎児数		14.8		14.8		14.7		15.1								
		生存胎児率 (%)		97		97		98		97								
		未熟児数 ()内%		1 (0.2)		0		2 (0.5)		0								
	着床 後 死亡	着床痕数		0		0		0		0								
		胎盤遺残数		11		10		7		11								
		早期吸収胚数		0		1		0		1								
		後期吸収胚数		0		0		0		0								
浸軟胚数		0		0		2		0										
胎児 F2	平均生存数		7.3		7.5		7.3		7.4		7.3		7.3		7.8		7.3	
	平均生存胎児体重 (g)		5.5		5.2		5.3		5.0		5.3		5.0		5.5		5.1	
						[100]		[99]		[100]		[97]		[107]		[97]		
						[96]		[96]		[96]		[96]		[100]		[98]		

[] 中の数値は対照群に対する変動率

③ ウサギにおける催奇形性試験

(資料No. 33)

試験機関 :
報告書作成年 : 1983年

検体純度 : %
供試動物 : New Zealand White 系ウサギ、6ヶ月齢、1群雌 15~18匹
試験期間 : 投与期間 13日間 (1983年3月28日~5月21日)
試験方法 : 検体を0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)溶液に懸濁し、7、15、30及び60mg/kgの投与量で交尾確認動物に妊娠6日~18日の13日間、妊娠6日目の体重を基準に毎日1回ネラトンカテーテルを用いて強制経口投与した。陰部の発赤・腫脹した雌動物を同系統雄と同居させ交配し、翌朝膈垢内の精子の検出により交尾を確認し、確認した日を妊娠0日とした。対照群には溶媒のみを13日間強制経口投与した。

投与量設定根拠 ;

試験項目 :

親動物 ; 症状及び死亡を毎日2回観察した。体重は妊娠0、6~19、21、23、25、27、29日に、摂餌量及び飲水量は妊娠期間中毎日個体別にそれぞれ測定した。妊娠29日目に帝王切開し、総着床数、黄体数、吸収胚及び生存胎児数を調べた。剖検後に以下の臓器重量を測定した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、卵巣、子宮及び膀胱

上記より以下の指標を求めた。

胎児死亡率 = (死亡胚・死亡胎児数 / 着床数) × 100

着床率 = (着床数 / 妊娠黄体数) × 100

性比 = 雄生存児数 / 全生存児数

胎児 ; 生存胎児の性別を観察し、個体別体重を測定した後、外表異常の有無を検査した。外表異常の検査後、半数を骨格検査、残りを内臓検査に振り分けた。内臓検査は西村法により検査を、骨格検査はDawson法に準じて骨格標本を作成し検査を実施した。

結果 : 概要を次頁の表-1に示す。

(親動物) 対照群、15及び30mg/kg投与群で、死亡、流産あるいは早産が認められたが、60mg/kg投与群ではこれらの所見は認められず、検体投与による影響とは考えられなかった。60mg/kg投与群で、投与期間末期ないし終了直後に体重増加の抑制と摂餌量の減少が認められ、検体の影響と考えられた。他群における変化は一時的なものであることから、検体投与による影響とは考えられなかった。また、同群で甲状腺及び胸腺重量の減少が認められ、検体の影響と考えられた。

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。

(児動物) 胎児所見、外表異常及び内臓検査において検体の影響と考えられる変化は認められなかった。骨格検査において、幾つかの所見が認められたがいずれも偶発的な変化であり、検体の影響とは考えられなかった。

以上の結果より、本剤のウサギを用いた器官形成期強制経口投与試験における影響として、親動物では60mg/kg投与群で体重増加抑制、摂餌量の減少及び胸腺・甲状腺重量の減少が認められた。児動物では何ら検体の影響は認められなかった。

従って、本試験における無毒性量は親動物で30mg/kg、胎児で60mg/kgと判断され、最高投与量の60mg/kg群でも催奇形性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。

表-1

投与量 (mg/kg)		0	7	15	30	60	
1群当たりの動物数		17	18	16	15	15	
親動物	死亡動物数	1	0	0	1	0	
	流産動物数	0	0	0	2	0	
	早産動物数	0	0	1	0	0	
	1群当たりの妊娠動物数	17	18	16	15	15	
	妊娠率	100	100	100	100	100	
	妊娠 29 日生存数	16 (94)	18 (100)	15 (94)	12 (80)	15 (100)	
	症状	検体投与に起因する症状なし					
	体重変化	体重 (16 日)		[96]	[95] ↓	[98]	[95]
		体重 (17 日)		[96]	[95]	[97]	[94] ↓
		体重 (19 日)		[96]	[95]	[98]	[94] ↓
		体重 (21 日)		[96]	[95]	[99]	[94] ↓
		体重 (29 日)		[94] ↓	[93]	[101]	[96]
		体重増加量 (kg) (0-29 日)	0.56	0.47	0.39	0.57	0.53
		体重増加量 (kg) (6-19 日)	0.21	0.20	0.12	0.07 ↓	0.11
動物 摂餌量	摂餌量 (2 日)		[88]	[75] ↓	[99]	[89]	
	摂餌量 (9 日)		[84] ↓	[91]	[86]	[94]	
	摂餌量 (15 日)		[102]	[86]	[73] ↓	[92]	
	摂餌量 (18 日)		[102]	[98]	[89]	[73] ↓	
	摂餌量 (20 日)		[86]	[90]	[92]	[71] ↓	
	摂餌量 (24 日)		[112]	[93]	[135] ↑	[124]	
	摂餌量 (27 日)		[67] ↓	[84]	[108]	[98]	
	平均摂餌量 (g) (0-21 日) ^a	128	121	118	126	121	
	平均摂餌量 (g) (6-16 日) ^a	137	134	129	123	126	
摂水量	摂水量 (ml) (0-21 日) ^a	415	415	401	404	422	
	摂水量 (ml) (6-19 日) ^a	421	422	405	393	406	
剖検所見	検体投与に起因する所見なし						
臓器重量 (絶対重量)	甲状腺					[82] ↓	
	胸腺					[76] ↓	
	脾臓		[73] ↓				
	膀胱			[76] ↓			

a : 申請者が算出 (統計解析は実施せず)。

空欄 : 変化なし [] 中の数値は対照群に対する変動率

統計解析法 平均値の差 : Student t-検定 百分率の差 : カイニ乗検定、順位和検定

↓ ↑ : p < 0.05 ↓ ↓ : p < 0.01

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 - 続き -

投与量 (mg/kg)		0	7	15	30	60			
1群当たりの動物数		17	18	16	15	15			
親動物	着床所見・腹平均	妊娠黄体数	9.3	9.7	9.2	9.8	10.3		
		着床数	8.1	9.3	8.7	8.8	9.1		
		着床率 (%)	88	96	94	91	88		
		生存胎児数	7.3	8.9	7.8	8.7	8.3		
		生存胎児率 (%)	90	96	90	98	91		
		着床後死亡	着床痕数	0	0	0	0	0	
			胎盤遺残数	3	2	0	1	2	
			早期吸収胚数	0	4	1	0	5	
			後期吸収胚数	8	1	5	1	5	
			浸軟胎児数	2	0	7	0	0	
胎児	平均生存胎児体重	雄	38.7	36.4 [94]	38.1 [98]	37.7 [97]	39.2 [101]		
		雌	36.6	35.5 [97]	37.0 [101]	37.5 [102]	37.9 [104]		
	生存胎児の性比 (雄/全胎児)		0.56	0.49	0.50	0.42	0.47		
	外表奇形	検査胎児数		117	160	117	104	124	
		外表奇形胎児数 (腹)		0	0	0	0	0	
		外表奇形/腹の出現率 (%)		0	0	0	0	0	
	内臓異常	内臓検査母動物数		15	18	14	12	15	
		内臓検査胎児数		49	68	48	44	52	
		内臓異常胎児数 (腹)		3 (3)	3 (3)	0	2 (2)	1 (1)	
		内臓異常/腹の出現率 (%)		6.1	4.4	0	4.5	1.9	
		内臓異常 (%)	腎乳頭の發育不全	右	2 (4.1)	2 (2.9)	1 (2.1)	0	1 (1.9)
				左	4 (8.2)	4 (5.9)	1 (2.1)	1 (2.3)	5 (9.6)
			側脳室拡張		0	1 (1.5)	0	0	0
胸腺右葉欠如			0	1 (1.5)	0	0	1 (1.9)		
心尖部二分			2 (4.1)	1 (1.5)	0	1 (2.3)	0		
心臓左方旋回			0	0	0	1 (2.3)	0		
左心室發育不全			0	0	0	1 (2.3)	0		
心嚢膜内出血			0	1 (1.5)	0	0	0		
大動脈弁・肺動脈弁發育不全		1 (2.0)	0	0	0	0			

[] 中の数値は対照群に対する変動率

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 - 続き -

投与量 (mg/kg)		0	7	15	30	60			
1 群当たりの妊娠動物数		17	18	16	15	15			
胎 骨 格 異 常	骨 格	骨格検査母動物数	16	18	15	12	15		
		骨格検査胎児数	62	89	63	57	67		
		骨格異常胎児数 (腹)	2 (2)	4 (3)	3 (2)	1 (1)	0		
		骨格異常/腹の出現率 (%)	3.2	4.5	4.8	1.8	0		
	内 訳 ()内%	脊椎の異形成	0	1 (1.1)	0	0	0		
		肋骨の異形成	0	1 (1.1)	0	0	0		
		胸骨の癒合	2 (3.2)	3 (3.4)	3 (4.8)	1 (1.8)	0		
	胎 骨 格 変 異	骨 格	骨格変異胎児数 (腹)	37 (14)	64 (18)	42 (14)	40 (11)	36 (12)	
			骨格変異/腹の出現率 (%)	59.7	71.9	66.7	70.2	53.7	
		内 訳 ()内%	胸 椎	13 胸椎	1 (1.6)	1 (1.1)	0	1 (1.8)	1 (1.5)
8 腰椎				28 (45.2)	45 (50.6)	27 (42.9)	31 (54.4)	21 (31.3)	
仙 椎				5 個	0	2 (2.2)	0	0	0
				3 個	2 (3.2)	2 (2.2)	3 (4.8)	0	2 (3.0)
頸肋骨				0	0	0	1 (1.8)	1 (1.5)	
腰 肋 骨			13 肋骨数	1 (1.6)	1 (1.1)	0	1 (1.8)	1 (1.5)	
			右 側 (L) 右 側 (M) 右 側 (S) 左 側 (L) 左 側 (M) 左 側 (S) 両 側	右側 (L)	18 (29.0)	36 (40.4)	18 (28.6)	24 (42.1)	23 (34.3)
				右側 (M)	8 (12.9)	15 (16.9)	12 (19.0)	3 (5.3)	1 (1.5) ↓
				右側 (S)	0	0	2 (3.2)	0	1 (1.5)
				左側 (L)	17 (27.4)	36 (40.4)	19 (30.2)	23 (40.4)	21 (31.3)
				左側 (M)	9 (14.5)	10 (11.2)	10 (15.9)	4 (7.0)	4 (6.0)
				左側 (S)	1 (1.6)	2 (2.2)	0	2 (3.5)	0
両側				22 (35.5)	44 (49.4)	25 (39.7)	24 (42.1)	22 (32.8)	
胸骨骨核過剰数	1 (1.6)	0	0	0	0				
骨 化 進 行 度	内 訳 ()内%	尾椎椎体 第 16 尾椎	49 (79.0)	62 (69.7)	46 (73.0)	36 (63.2)	36 (53.7) ↓		
		骨化数 第 17 尾椎	10 (16.1)	19 (21.3)	8 (12.7)	1 (1.8) ↓	8 (11.9)		
		第 8 尾椎椎弓骨化数	38 (61.3)	42 (47.2)	31 (49.2)	24 (42.1) ↓	28 (41.8) ↓		
		第 5 胸骨骨核骨化	54 (87.1)	79 (88.8)	54 (87.7)	54 (94.7)	66 (98.5) ↑		
		胸骨骨核骨化低度	14 (22.6)	22 (24.7)	13 (20.6)	5 (8.8) ↓	17 (25.4)		

統計解析法 平均値の差 : Student t-検定 百分率の差 : カイ二乗検定、順位和検定
↓ ↑ : 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日産化学工業株式会社にある。

(9) 変異原性

① 細菌を用いた復帰変異性試験

(資料No. 34)

試験機関 : (GLP 対応)

報告書作成年 : 1987 年

検体純度 : %

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) TA1535 株、TA1537 株、TA98 株、TA100 株及びトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli*) WP2hcr-株を用い、代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、各濃度 2 枚のプレートを用いた。結果の判定は、対照と比べ 2 倍以上の復帰変異コロニー数の増加を認め、かつ、用量-反応の関係が認められた場合を陽性とした。

陽性対照として 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド (AF-2)、アジ化ナトリウム (アジ化 Na)、塩酸 9-アミノアクリジン (9AA) 及び 2-アミノアントラセン (2AA) を用いた。

用量設定根拠 ;

結果 : 結果を次表に示した。

検体を処理したいずれのプレートでも陰性対照のプレートと比べ、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照物質を処理したプレートでは陰性対照のプレートと比べ著明な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において検体は、代謝活性化の有無にかかわらず復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

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。

表1：試験1

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有 無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2hcr -	TA98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)	-	-	188	12	17	29	10	
検体	313	-	175	10	15	28	9	
	625	-	163	4	16	34	8	
	1250	-	154	7	21	44	12	
	2500	-	190	2	13	45	5	
	5000	-	179	2	12	31	7	
溶媒対照 (DMSO)	-	+	199	11	26	32	12	
検体	313	+	157	12	25	30	16	
	625	+	157	9	17	23	14	
	1250	+	182	11	19	30	10	
	2500	+	171	10	17	29	10	
	5000	+	123	10	17	29	6	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	608		167		
		0.1	-			750		
	SA	0.5	-		580			
	9AA	80	-				174	
	2AA	0.5	+				138	
		1	+	838				
		2	+		546			1050
20		+			817			

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

SA : アジ化ナトリウム

9AA : 9-アミノアクリジン

2AA : 2-アミノアントラセン

② ハムスターの肺繊維芽細胞株 (CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料No. 36)

試験機関 :
報告書作成年 : 1982 年

検体純度 : %

試験方法 : チャイニーズ・ハムスター肺線維芽細胞由来の CHL 細胞を用い、直接法と代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で実施した代謝活性化法の 2 法で、染色体異常の誘発性を調べた。

検体はジメチルスルホオキシド (DMSO) に溶解し、各濃度 2 枚のプレートを用いた。直接法は 1000、500、250 及び 125 μ g/ml の 4 用量を 24 及び 48 時間処理培養し、代謝活性化法は 125、62.5、31.3、15.6、7.8 及び 3.9 μ g/ml の 6 用量を 3 時間処理後に検体を除きさらに 24 時間培養し、それぞれ染色体標本を作製した。各プレート当たり 100 個の分裂中期の細胞の染色体を観察した。

陽性対照としてジメチルニトロソアミン (DMN) を用いた。

用量設定根拠:

結果 : 結果を次表に示した。

直接法では最高濃度である 1000 μ g/ml でも細胞に対する毒作用は弱く、また染色体異常を有する細胞は 2%以下であった。

代謝活性化法では S-9Mix の細胞に対する毒作用が認められ、対照の細胞においても、S-9Mix 処理後にかかなりの細胞が死滅した。また、染色体異常を有する細胞は代謝活性化の有無にかかわらず、2%以下であった。

一方、陽性対照物質を処理した S-9Mix+処理群では、染色体異常を有する細胞は 18%と増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において検体は、代謝活性化の有無にかかわらず染色体異常誘発性を有しないものと判断される。

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。

<直接法>

濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	処理時間	観察細胞数	異常の種類 ^{b)}							異常細胞数 (%)	判定 ^{c)}
			倍数体	g	b	e	r	f	2nd		
対照 (DMSO)	24	100	0	0	0	1	0	0	0	1	-
125	24	100	0	0	0	0	0	0	0	0	-
250	24	100	0	0	0	0	0	0	0	0	-
500	24	100	0	0	0	0	0	0	0	0	-
1000	24	100	0	0	0	0	0	0	0	0	-
対照 (DMSO)	48	100	0	1	2	0	0	0	0	3	-
125	48	100	0	1	1	0	0	0	0	2	-
250	48	100	0	0	0	0	0	0	0	0	-
500	48	100	0	0	1	0	0	0	0	1	-
1000	48	100	0	0	1	0	0	0	0	1	-

<代謝活性化法>

濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	処理時間 ^{a)}	S-9Mix	観察細胞数	異常の種類 ^{b)}							異常細胞数 (%)	判定 ^{c)}
				倍数体	g	b	e	r	f	2nd		
対照 (DMSO)	3	-	100	0	0	0	0	0	0	0	0	-
3.91	3	-	100	0	1	1	0	0	0	0	2	-
7.81	3	-	100	0	0	0	0	0	0	0	0	-
15.63	3	-	100	0	0	0	0	0	0	0	0	-
31.25	3	-	100	0	0	0	0	0	0	0	0	-
62.50	3	-	100	0	0	0	0	0	0	0	0	-
125	3	-	100	0	0	0	0	0	0	0	0	-
陽性対照 (DMN) ^{d)} 2000	3	-	100	0	0	0	0	0	0	0	0	-
対照 (DMSO)	3	+	100	0	0	0	0	0	0	0	0	-
3.91	3	+	100	0	0	0	0	0	0	0	0	-
7.81	3	+	100	0	0	1	0	0	0	0	1	-
15.63	3	+	100	0	0	0	0	0	0	0	0	-
31.25	3	+	100	0	0	0	0	0	0	0	0	-
62.50	3	+	100	0	0	0	2	0	0	0	2	-
125	3	+	T ^{e)}	-	-	-	-	-	-	-	-	
陽性対照 (DMN) ^{d)} 2000	3	+	100	0	2	5	13	0	1	0	18	+

a) 処理時間: 3時間処理後検体を除き、さらに新鮮な培養液中で24時間培養した。

b) 異常の種類: g: gap b: break e: exchange r: ring f: fragmentation

c) 判定 : 0 ~ < 5% : -
: 5 ~ < 10% : ±
: 10 ~ < 20% : +
: 20 ~ < 30% : ++
: > 30% : +++

d) DMN : Di-methylnitrosamine

e) T : Toxic

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 マウスを用いた小核試験

(資料No. 37)

試験機関 :

報告書作成年 : 1981 年

検体純度 : %

供試動物 : ICR (CD-1) 系マウス、7 週齢、1 群雌雄各 8 匹

試験方法 : 検体をコーンオイルに懸濁し、300、600 及び 1200mg/kg の用量を 24 時間間隔で 2 回強制経口投与して検体の骨髓細胞に対する小核誘起性を調べた。

溶媒対照としてコーンオイルを 2 回、陽性対照としてマイトマイシン C の生理食塩水液を 1 回腹腔内投与した。

2 回目投与 6 時間後 (陽性対照群は 1 回目投与 24 時間後) にマウスを屠殺し、大腿骨を摘出し、牛胎児血清で骨髓を洗い出し、骨髓細胞の塗布標本を作製した。塗布標本は、ギムザ染色及び Brecher 法による超生体染色を施し、顕微鏡下で、小核を有する多染性赤血球数、正染性赤血球数及び全赤血球中の網赤血球数を観察した。

投与量設定根拠;

結果 : 結果を次表に示した。

雌雄マウスのいずれの投与群においても、小核を有する多染性赤血球数及び正染性赤血球数、全赤血球中の多染性赤血球数 (%) は、溶媒対照と比較して増加しなかった。一方、陽性対照群では小核を有する多染赤血球数の有意な増加ならびに多染性赤血球及び網赤血球数の出現頻度の減少が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において検体は、骨髓細胞に対する小核誘発性及び骨髓に対する増殖阻害性を有しないものと判断される。

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。

薬物	投与量 (mg/kg)	動物数	多染性赤血球中の 小核出現頻度 (%)		正染性赤血球 中の小核出現 頻度 (%)		多染性赤血球 出現頻度 (%)		網赤血球 出現頻度 (%)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照 (ジョンオイル)	-	8	2.0 ±1.51	1.9 ±0.99	2.1 ±0.28	2.9 ±0.78	51.9 ±6.58	57.3 ±6.35	56.1 ±5.23	59.7 ±4.75
検体	300 × 2	8	2.0 ±1.69	1.9 ±0.99	3.1 ±0.97	3.0 ±1.23	59.1 ±5.51	56.5 ±4.59	59.8 ±4.58	59.8 ±5.49
	600 × 2	8	2.4 ±1.41	1.8 ±1.49	3.0 ±1.06	3.5 ±1.60	56.8 ±8.01	58.5 ±7.46	61.1 ±4.16	59.8 ±6.06
	1200 × 2	8	1.8 ±1.04	1.8 ±1.04	2.8 ±1.07	2.8 ±0.59	51.1 ±7.83	61.9 ±3.58	50.6 ±8.02	63.0 ±3.61
陽性対照 (マイトマイシン C)	3	8	87.3 ±15.96 [↑]	83.0 ±23.1 [↑]	2.5 ±1.49	2.2 ±0.88	35.9 ±10.22 [↓]	41.9 ±6.14 [↓]	45.6 ±7.94	42.9 ±4.81 [↓]

Kastenbaum & Bowman's tables ↑ ↓ : p < 0.05 ↓ ↑ : p < 0.01

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。

④ 細菌を用いたDNA修復試験

(資料No. 35)

試験機関 : (GLP 対応)
報告書作成年 : 1987 年

検体純度 : %

試験方法 : 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) DNA 組み換え修復能機能保持株 (H17rec⁺) 及び欠損株 (M45rec⁻) の胞子を用い、代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、DNA 損傷の誘発性をディスク法にて検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) を用いて溶解した。陰性対照としてカナマイシンを、陽性対照としてマイトマイシン C 及び 2-アミノアントラセンを用いた。結果の判定は、M45rec⁻と H17rec⁺の生育阻止帯の差が 5mm 以上認められた場合を陽性とした。

投与量設定根拠 ;

結果 : 結果を次表に示した。

代謝活性化の有無にかかわらず、検体のいずれの処理濃度でも用いた両菌株に全く生育阻止が認められなかった。

一方、陽性対照物質処理では両菌株間に著明な生育阻止の差が認められた。また、陰性対照物質処理では両菌株に同程度の生育阻止が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において検体は、代謝活性化の有無にかかわらず DNA 損傷誘発性を有しないものと判断される。

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。

薬 物	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{disk}$)	S-9 Mix の有無	生育阻止帯 (mm)		差 (mm)
			M45rec ⁻	H17rec ⁺	
溶媒対照 (DMSO)		-	0	0	0
検 体	125	-	0	0	0
	250	-	0	0	0
	500	-	0	0	0
	1000	-	0	0	0
	2000	-	0	0	0
	4000	-	0	0	0
溶媒対照 (DMSO)		+	0	0	0
検 体	125	+	0	0	0
	250	+	0	0	0
	500	+	0	0	0
	1000	+	0	0	0
	2000	+	0	0	0
	4000	+	0	0	0
陰性対照 (カマイシン)	5	-	21	18	3
陽性対照 (マイトマイシン C)	0.01	-	18	0	18
陽性対照 (2-アミノアントラセン)	10	+	6.5	0	6.5

表中の生育阻止帯の数値は2枚のdiskの平均値

(10) 生体機能に及ぼす影響

① 生体の機能に及ぼす影響に関する試験

(資料No. 40)

試験機関 :
報告書作成年 : 1984 年

検体純度 : %

1 中枢神経に対する作用

1) マウスの全身状態に及ぼす影響 (Irwin 法)

供試動物 : DD 系マウス、体重 20~30g、3 匹/性/群

方法 : 検体を Tween 80 で懸濁液とし、0、100、300 及び 500mg/kg の用量で皮下投与した。
投与後 5 分、15 分及び 60 分に Irwin の多元観察法に従い観察した。

結果 : 100 及び 300mg/kg 投与群では何ら作用が認められなかった。500mg/kg 投与群で運動性低下、耳介反射の鈍化及び体温低下などの軽度の中枢抑制作用を有する可能性が示唆された。

2) マウスの自発運動量に対する作用 (回転籠法)

供試動物 : DD 系マウス、体重約 25g、1 群雄 7 匹

試験方法 : 検体を Tween 80 で懸濁液とし、0、300 及び 1000mg/kg の用量で皮下投与した。投与後 10 分に回転籠に入れて、その後 30 分、60 分、90 分及び 120 分に回転数を測定した。

結果 : 投与群における回転数は、対照群と差がなかった。

3) マウスにおける抗痙攣作用 (電撃痙攣)

供試動物 : DD 系マウス、体重約 25g、1 群雄 7 匹

方法 : 検体を Tween 80 で懸濁液とし、0、300 及び 1000mg/kg の用量で皮下投与した。電撃痙攣装置により角膜電極を両眼にあて電流を通じて痙攣を起こさせ、検体の抗痙攣作用の有無を検討した。

結果 : 投与群において、強直性屈曲性、強直性伸展性及び間代性痙攣いずれの型に対しても予防的効果は全く認められなかった。

4) マウスにおける筋弛緩作用 (懸垂法及び斜面法)

供試動物 : DD 系マウス、体重約 25g、1 群雄 7 匹

方法 : 検体を Tween 80 で懸濁液とし、0、100、300 及び 500mg/kg の用量で皮下投与した。投与後 30 分、60 分及び 120 分に、懸垂法及び斜面法により筋弛緩効果の有無を検討した。

結果 : 陽性反応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。

5) ウサギの正常体温に対する作用

供試動物 : ウサギ、1群雄3匹

方法 : 検体を Tween 80 で懸濁液とし、0、30 及び 100mg/kg の用量で筋肉内投与した。投与後 1 時間毎に 12 時間まで直腸温を測定した。

結果 : 投与群では正常体温に対し、弱い体温下降作用を示した。

6) ウサギの自発性脳波に対する作用

供試動物 : ウサギ、体重約 3kg

方法 : ウサギをエーテル麻酔下で手術し、常法により誘導電極を脳皮質表面に設置し十分麻酔から回復した後に試験を実施した。検体を 30%NIKKOL-DMSO [NIKKOL;HCO-60 (医薬用)、DMSO; dimethyl sulfoxide] で調製し、0、10 及び 30mg/kg の用量で静脈内投与した。投与後 3 時間まで自発性脳波を脳波計 (ME-175、日本光電) により記録した。

結果 : 投与群において、検体投与で一過性の脳機能障害を示したが、いずれも 3 時間以内に投与前の状態に回復した。

2 呼吸及び循環器系に及ぼす影響

1) イヌの血圧、呼吸及び心電図に及ぼす影響

供試動物 : 雑種成犬、対照群 3 匹 投与群 7 匹

方法 : 試験はネブタール麻酔下 (30mg/kg、静脈内投与) で実施した。検体を 30%NIKKOL-DMSO [上記] で調製し、投与直前に生理食塩水で 10 倍に希釈して、0、1、5 及び 10mg/kg の用量になるように股静脈挿入カニューレで静脈内投与した。血圧は股動脈よりカニューレを挿入し腹部大動脈圧を圧トランスジューサで、呼吸運動は胸郭呼吸ピックアップで、心電図は標準第 2 誘導でオッシログラフで投与後 90 分まで記録した。

結果 : 10mg/kg 及び 5mg/kg 投与群で血圧下降、10mg/kg 投与群で呼吸回数の増加が認められたが、15 分をピークとし、間もなく回復に向かった。心電図には著明な変化は認められなかった。循環器に対する作用は比較的弱いものと考えられる。

項目	投与量 (mg/kg)	投与前	5	10	15	30	60	90分
呼吸数 (n/分)	溶媒対照	7	7	7	7	7	7	-
	1	9	9	9	9	9	8	8
	5	8	11	10	9	10	9	8
	10	7	9↑	10⇕	10⇕	9⇕	8↑	7
	10	7	9↑	10⇕	10⇕	9⇕	8↑	7
血圧 (mmHg)	溶媒対照	114	114	110	108	110	112	-
	1	142	141	141	138	140	139	141
	5	131	118↓	109↓	110↓	113↓	124⇓	127↓
	10	126	112⇓	97↓	90↓	93↓	110↓	116⇓
	10	126	112⇓	97↓	90↓	93↓	110↓	116⇓

↑ ↓ : P < 0.05 ⇕ ⇓ : P < 0.01 ⇕⇓ : P < 0.001

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) ラットの腎機能 (尿量及び電解質) に対する作用

供試動物 : Wistar系ラット、体重 250~350g、1群雄 5匹

方法 : 一夜絶食し、さらに試験開始 2 時間前から絶水したラットに体重の 3.5%の割合で生理食塩水を経口負荷した後に、Tween 80 で懸濁した検体を、0、100 及び 300mg/kg の用量で皮下投与した。その後 1 時間毎に代謝ケージにて採尿し 5 時間の総排泄尿量を測定した。投与生理食塩水量の総排泄尿量に対するパーセント比率から検体の尿量に対する作用を検討した。また、尿中の電解質 (Na、K) についても測定した。

結果 : 投与群において尿量に有意の減少が認められたが、電解質の構成比に差は認められなかった。尿量の減少は腎臓に対する直接作用ではなく血圧の下降傾向が認められたことより、循環器機能低下による間接的な影響と考えられる。

投与量 (mg/kg)	排泄量 (ml)	%	電解質 (mEq/L)		Na/K
			Na ⁺	K ⁺	
溶媒対照	2.3	17.1	167.0	96.4	1.8
100	1.5↓	12.5	143.1	137.3	1.2
300	1.6↓	12.1↓	202.3	132.9	1.6
陽性対照	9.2↑	54.4↑	169.2	56.3↓	3.0

↑ ↓ : p < 0.05 ⇕ : p < 0.01 ↑↓ : p < 0.001

3 マウスの消化器系に及ぼす影響

供試動物 : DD系マウス、体重 20~30g、1群雄 7匹

方法 : 6 時間絶食させたマウスに炭末懸濁液 (炭末:アラビアゴム:水=1g:1g:10ml) を体重 3.5%の割合で経口投与した。投与後 20 分に小腸を摘出し、小腸全長に対する炭末の移動率を算出した。Tween 80 で懸濁した検体は、炭末投与前 30 分に 0、300、500 及び 1000mg/kg の用量で皮下投与した。

結果 : 500 及び 1000mg/kg 投与群において小腸炭末輸送能は、有意に減少していた。

	溶媒対照	300	500	1000
移動率 %	61.1	61.9	50.0⇕	29.8↓

⇕ : p < 0.01 ↑↓ : p < 0.001

4 ウサギの皮膚刺激作用 (Draize 法)

供試動物 : ウサギ、体重 2~3kg、1群 6匹

方法 : 前日に背部を除毛しておき、1群 6匹のうち 3匹はそのまま、他の 3匹は擦傷を作り、背部皮膚に検体の 0、1 及び 5% Tween 80 懸濁液を塗布した。塗布した後 24、48 及び 72 時間に Draize の点数式判定法に従って視診を行なった。24 時間と 72 時間の合計点の平均で判定した。

結果 : ウサギの皮膚に対し、ほとんど刺激作用を有せず、ほんの軽微な刺激作用に区分された。

5 ウサギの肝機能に及ぼす影響

供試動物 : ウサギ、体重 2~3kg、1群 3匹

方法 : 検体を 30 及び 100mg/kg の用量で筋肉内投与した。投与直前、投与後 3、12 及び 24 時間に耳介静脈から採血し、GOT、GPT、ChE、BUN について測定した。投与直前値を対照とし比較検討した。

結果 : 投与群で GOT、BUN に一過性の上昇が見られたが、正常範囲内の変動であり、用量依存性は認められなかった。肝機能に対して強い影響は認められなかった。

6 ウサギの血液凝固及び溶血に対する作用

供試動物 : ウサギ、体重 3kg 前後、1群 3匹

方法 : Tween 80 で懸濁した検体を 0、30 及び 100mg/kg の用量で筋肉内投与した。投与後 1 及び 3 時間に耳介静脈より採血し、凝血時間は Lee & White 法、溶血作用 (赤血球浸透圧脆弱試験) は Parpart 法によって測定した。

結果 : 100mg/kg 群では、血液凝固時間の延長 (約 1~2 分) が認められたが、ウサギの正常値はかなりの変動範囲があることと、溶血作用が認められなかったことより血液凝固に対して著しい影響は及ぼさないと考えられる。したがって、血液凝固及び溶血に対して著明な作用は認められなかった。

投与量 (mg/kg)	投与前	1 時間後	3 時間後
溶媒対照	7 分 50 秒	8 分 17 秒	7 分 18 秒
30	8 分 30 秒	8 分 59 秒	8 分 55 秒
100	7 分 59 秒	10 分 42 秒	8 分 40 秒

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。

《一般薬理総括表》

試験項目	試験動物 (麻酔の有無)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 (匹/群)	無作用量 (mg/kg)	作用量 (mg/kg)	結果の概要	
中枢神経系	全身症状 (Irwin法)	マウス	皮下 (Tween 80)	0, 100, 300, 500	雄雌 3	300	500	中枢抑制作用： 運動性低下、耳介反射の 鈍化及び体温低下など の軽度な症状
	自発運動量 (回転籠法)	マウス	皮下 (Tween 80)	0, 300, 1000	雄 7	1000	-	影響なし
	抗痙攣作用	マウス	皮下 (Tween 80)	0, 300, 1000	雄 7	1000	-	予防的効果なし
	筋弛緩作用 (懸垂法)	マウス	皮下 (Tween 80)	0, 100, 300, 500	雄 7	500	-	作用なし
	筋弛緩作用 (斜面法)	マウス	皮下 (Tween 80)	0, 100, 300, 500	雄 7	500	-	作用なし
	体温	ウサギ	筋肉内 (Tween 80)	0, 30, 100	雄 3	-	30	体温低下
	脳波	ウサギ	静脈内 (30%NIKKOL-DM SO)	0, 10, 30	1	-	10	一過性の脳機能障害
呼吸・循環器系	呼吸	イヌ (麻酔)	静脈内 (30%NIKKOL-DM SO)	0, 1, 5, 10	対照 3 処理 7	5	10	呼吸数の増加
	血圧	イヌ (麻酔)	静脈内 (30%NIKKOL-DM SO)	0, 1, 5, 10	対照 3 処理 7	1	5	血圧の下降
	心電図	イヌ (麻酔)	静脈内 (30%NIKKOL-DM SO)	0, 1, 5, 10	対照 3 処理 7	10	-	影響なし
	腎機能 (尿量・電解 質)	ラット	皮下 (Tween 80)	0, 100, 300	雄 5	-	100	尿量の減少
消化器系	小腸輸送能	マウス	皮下 (Tween 80)	0, 300, 500, 1000	雄 7	300	500	小腸炭末輸送能低下
刺激性	皮膚刺激性	ウサギ	塗布 (Tween 80)	0, 1%, 5%	6	5%	-	刺激性なし
肝機能	肝機能	ウサギ	筋肉内 (Tween80)	0, 30, 100	3	-	30	GOT、BUNの軽度な上昇
血液	血液凝固 (Lee & White)	ウサギ	筋肉内 (Tween80)	0, 30, 100	3	30	100	血液凝固時間の延長(約 1~2分)
	溶血性試験 (Parpart法)	ウサギ	筋肉内 (Tween80)	0, 30, 100	3	100	-	影響なし