

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 マウスを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験 (資料 No. 16)

試験機関： モンサント社環境衛生研究所

(米国) [GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度 : %

供試動物 : ICR系マウス(CD-1)、6週齢、体重；雄 27.2~34.3g 雌 21.5~26.3g、  
1群雌雄各16匹  
主群-1群雌雄各10匹  
細胞増殖検査群-1群雌雄各6匹

投与期間 : 3ヵ月(1989年6月19日~1989年9月18日)

投与方法 : 検体を0、50、500、2500及び5000ppmの濃度で飼料に混入し、3ヵ月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：

一般状態及び死亡数；一般状態及び生死を毎日観察した。

一般状態には特記すべき変化がなかった。試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	50	500	2500	5000
死亡数 * (匹)	雄	0	0	0	0	0
	雌	0	0	0	1 #	1 #

\* 各群雌雄16匹当たりの死亡数

# 15生存例を主群に10匹、細胞増殖検査群に5匹配分した。

体重変化 ; 週1回、体重を測定した。

500ppm以上の投与群雄で体重増加量が有意に抑制された。2500及び5000ppm投与群雌でも散発的に平均体重が低値を示し、増体重も20%程度低下したが、有意な差とはならなかった(次表)。

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。

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	50	500	2500	5000	50	500	2500	5000
増体重 0-92日	96.1	↓72.7	↓50.6	↓51.9	105.6	94.4	81.5	81.5

数値は対照群に対する変動率(%)

Dunnettの多重比較検定法：↑↓；p<0.05, ↑↓；p<0.01

摂餌量 ; 週1回、摂餌量を測定した。

雄の摂餌量に異常は認められなかった。雌では2500及び5000ppm 投与群で投与第1週に摂餌量の有意な低下がみられたが、他の期間には変化がみられなかった。

性別	雌			
投与量 (ppm)	50	500	2500	5000
摂餌量 1週	89	96	↓72	↓70

数値は対照群に対する変動率(%)

Dunnettの多重比較検定法：↑↓；p<0.01

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は、次の通りであった。

投与量 (ppm)		0	50	500	2500	5000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0	9.2	98.3	489	1052
	雌	0	15.0	164	799	1661

血液学的検査；投与終了後、全ての生存主群動物を対象として、後大静脈から採血し、下記の項目について測定した。

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

次表に統計学的有意差の認められた検査項目を示す。

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	50	500	2500	5000	50	500	2500	5000
赤血球数			↓ 92					↓ 93
ヘマトクリット値			↓ 91					↓ 90
ヘモグロビン濃度		↑107						↓ 95
MCH	↑107	↑106	↑106	↑106			↑105	
MCHC			↑107			↑106	↑106	↑105

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

Dunnettの多重比較検定法：↑↓；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。

雌の5000ppm群で赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度の低下がみられ、軽度の貧血が示唆された。しかし同群の雄に同様の変化はなく、またこれらの値の低下並びにMCH及びMCHCの有意な増加については、変化の程度が小さく、用量との相関も認められないことから、投与との関連性はないものと考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得た血漿を用いて、下記の検査項目の測定を行った。

尿素窒素、アルカリホスファターゼ (ALP)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT/ALT)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT/AST) 及びγ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)

統計学的有意差の認められた検査項目を次表に示す。

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	50	500	2500	5000	50	500	2500	5000
アルカリホスファターゼ				↑ 143				↑ 136

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

Dunnettの多重比較検定法：↑↓；p<0.05, ↑↓；p<0.01

5000ppm投与群雌雄でアルカリホスファターゼの有意な増加が認められた。

臓器重量；投与終了後、全ての生存主群動物を対象として、下記の臓器重量を測定し、対体重比（相対重量）を算出した。

肝、脾、腎、副腎、精巢（精巢上体を含む）

統計学的有意差の認められた検査項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	50	500	2500	5000	50	500	2500	5000
最終体重 (g)			↓ 86	↓ 87				↓ 89
腎	重量		↓ 79	↓ 83			↓ 86	↓ 74
	対体重比						↓ 90	↓ 83
肝	対体重比		↑ 118	↑ 121				↑ 110

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

Dunnettの多重比較検定法：↑↓；p<0.05, ↑↓；p<0.01

2500及び5000ppm投与群雌雄で腎重量の低下及び雌の腎相対重量の低下が認められた。また、2500及び5000ppm投与群雄及び5000ppm投与群雌で肝相対重量の増加が認められた。アルカリホスファターゼの上昇が認められていることから、肝に対する検体影響の可能性が示唆されたが、対応する組織学的変化が認められず意義は不明であった。

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。

肉眼的病理検査；投与終了後、全ての生存主群動物（雌雄各10匹）を剖検した。

剖検では腎にのみ変化が認められ、2500ppm投与群雌1匹と5000ppm投与群雌9匹で、腎表面が微小顆粒状、小窩状、あるいは不整だった。

病理組織学的検査：対照群及び10000ppm投与群の全動物を対象として、下記組織の病理組織標本を作製し鏡検した。また他の用量群では、腎について検査した。

大動脈、副腎、脳、盲腸、結腸、十二指腸、食道、眼球、胆嚢、心、回腸、空腸、腎、肝、肺（気管支を含む）、リンパ節（腸間膜、顎下）、筋肉（大腿四頭筋）、腓、下垂体、前立腺、直腸、坐骨神経、精嚢、皮膚（乳腺を含む）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾、胸骨（骨髄を含む）、胃、顎下腺、精巢（精巢上体を含む）、卵巣、胸腺、甲状腺/上皮小体、気管、子宮（体部及び頸部）、膀胱及び肉眼的異常部位

主群（雌雄各10匹）における主要病変の発生頻度を次表に示す。

性別		雄				
投与群 (ppm)		0	50	500	2500	5000
腎	慢性間質性腎炎					4
	血管周囲のリンパ球浸潤	1	1		1	3
	尿細管拡張/嚢胞	1				5
	糸球体癒着					1
	ボウマン嚢肥厚					1
	尿細管上皮過形成/再生					4
	蛋白/硝子円柱					4
肝	細胞浸潤		—	—	—	2
甲状腺	ろ胞過形成・結節・リンパ球浸潤	1	—	—	—	

性別		雌				
投与群 (ppm)		0	50	500	2500	5000
腎	慢性間質性腎炎	3			6	6
	血管周囲のリンパ球浸潤			1	3	5
	尿細管拡張/嚢胞	1		1	4	↑10
	糸球体癒着			2	↑9	
	糸球体萎縮			1	↑9	↑9
	尿細管上皮過形成/再生				↑7	↑10
	蛋白/硝子円柱				↑8	↑9
	ボウマン嚢肥厚			1	↑10	
	ボウマン拡張				1	1
肝	壊死/変性	1	—	—	—	1
脾	ヘモジデリン沈着		—	—	—	4
	赤脾髄過形成		—	—	—	1
甲状腺	ろ胞過形成・結節・リンパ球浸潤	*	—	—	—	1

—：検査せず \*：検査動物数9匹

Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる方法：↑；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。

5000ppm投与群雄及び2500、5000ppm投与群雌に検体投与によって誘発された腎症がみられ、軽微ないし軽度の慢性間質性腎炎、尿細管上皮の過形成/再生性変化、尿細管拡張/嚢胞、糸球体癒着、糸球体萎縮、ボウマン嚢肥厚、ボウマン腔拡張、血管周囲性リンパ球浸潤及び蛋白/硝子円柱が観察された。その他の群では腎臓に影響がなかったと考えられた。

また、5000ppm投与群雌の脾にヘモジデリン沈着が観察され、この群の雌でみられた軽度の貧血に関連するものと思われた。

細胞増殖検査；3ヵ月間投与終了後の各群6匹に、5-ブromo-2'-デオキシウリジン (BrdU) を生理食塩水に溶解し、雌雄動物の平均体重をもとに体重1kg当り90mgを、計画屠殺の72、48及び24時間前に腹腔内投与した。屠殺後、肝を摘出し、重量測定した後、左葉及び中葉についてパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色及び免疫染色（メチレングリーンで後染色）を施した。対照群と5000ppm投与群について鏡検した。

5000ppm投与群のBrdU標識肝細胞数に、有意な差は認められなかった（次表）。

性別	群	群平均#	個体値					
			1	2	3	4	5	6
雄	0	0.32	0.6	0.5	0.3	0.1	0.3	0.1
	5000	0.28 [88.4]	0.2	0.3	0.4	0.2	0.3	x
雌	0	0.52	0.5	0.2	0.4	0.5	0.8	0.7
	5000	0.94 [181.9]	0.1	1.5	0.6	0.5	2.0	NA

Dunnettの多重比較検定法

#：単位面積当たりの個数。[ ]内数値は対照群に対する変動率(%)

x：観察不能

NA：死亡により検査組織なし

本剤を0、50、500、2500及び5000ppmの割合で飼料中に混入しマウスに90日間投与したところ、投与の影響として、500ppm以上の投与群雄で体重増加量が有意に抑制され、2500ppm以上の投与群雌でも総増体重が有意ではないが20%程度抑制された。また、2500ppm以上の投与群雌雄で腎重量の低下あるいは肝相対重量の増加が認められ、腎臓の組織学的変化（腎症）がこれらの群の雌及び5000ppm群雄で認められた。5000ppm群雌では脾臓にヘモジデリン沈着も観察された。以上から、本剤をマウスに90日間混餌投与した場合の無毒性量\*は、雄50ppm (9.2mg/kg/day)、雌500ppm (164mg/kg/day)と判断された。

\*申請者注) 報告書では無毒性量を雌雄区別せずに50ppm(雄；9.2mg/kg/day、雌；15.0mg/kg/day)としているが、雌の500ppm投与群では毒性学的に意義のある変化は認められていない。

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 イヌを用いたゼラチンカプセル投与による亜急性経口毒性試験 (資料 No. 17)

試験機関：モンサント社環境衛生研究所

(米国) [GLP対応]

報告書作成年：1991年

検体の純度 : %

供試動物 : ビーグル犬 (マーシャル生産場)、1群雌雄各5匹、5ヵ月齢、  
体重；雄 6.7~11.3kg 雌 7.0~8.9kg

投与期間 : 3ヵ月間 (1989年10月16日~1990年1月23日)

投与方法 : 検体を0、1、30、300及び1000mg/kg/dayの割合でゼラチンカプセルに封入し、3ヵ月間にわたって毎日1回強制経口投与した。

投与量設定根拠；

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死は毎日観察した。

300mg/kg/day投与群の雌1匹、1000mg/kg/day投与群の雌雄各2匹で、投与開始第3週に異常歩行 (後肢の脚弱による歩行不全) が観察され始め、以後散発的に認められたが、試験期間中発現頻度が6回を越す個体はなかった。本所見は午前中 (投与前) に認められたが、午後には正常に回復した。また、嘔吐、流涎、下痢、便色異常、擦過傷、痂皮等の症状が対照群を含む全群にみられたが、いずれも投与によるものとは考えられなかった。

30mg/kg/day投与群の雄1匹が投与5日目に死後発見されたが、誤投与によるものであった。

体重変化 ; 投与開始から13週間にわたり全ての生存動物の体重を週1回測定した。

1000mg/kg/day投与群雌で体重増加量の低下が認められた。

30mg/kg/day以上の投与群雄で体重増加量の低下が認められたが、用量との関連性がないことから投与に起因するものとは考えられなかった。

体重増加量 (13週間)

投与量 (mg/kg/day)	0	1	30	300	1000
雄	2.5	1.9 (79)	1.4 (56)	↓0.9 (36)	1.7 (68)
雌	1.4	1.8 (128)	1.3 (92.9)	1.2 (85.7)	↓0.7 (50)

Dunnettの多重比較検定法：↓↑；p<0.05

( )内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。

摂餌量 ; 全動物の摂餌量を週1回測定し、各週の1日当たりの平均摂餌量を算出した。  
検体投与に伴う変化はなかった。

血液学的検査 ; 投与開始前、投与期間の中間期（投与後7週）及び試験終了時（投与後14週）に全生存動物を対象として、24時間絶食後に、抗凝固剤を入れた試験管に頸静脈から血液を採取し、下記の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、血小板数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球血色素量（MCH）、平均赤血球血色素濃度（MCHC）、白血球百分率、網赤血球数及びプロトロンビン時間  
検体投与に起因する変化は認められなかった。

血液生化学的検査 ; 投与開始前、投与期間の中間期（投与後7週）及び試験終了時（投与後14週）に全生存動物を対象として、24時間絶食後に頸静脈から血液を凝血試験管に採取し、遠心分離して得られた血清について、下記の項目の測定を行った。

アルブミン、総蛋白、尿素窒素、総ビリルビン、直接型ビリルビン、グルコース、アルカリホスファターゼ（ALP）、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT/ALT）、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT/AST）、 $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ（ $\gamma$ -GTP）、クレアチニン、コレステロール（CHO）、カルシウム、無機リン、塩素、ナトリウム及びカリウム

統計学的有意差の認められた検査項目を下表に示す。

性別	雄								雌								
	1		30		300		1000		1		30		300		1000		
投与量 (mg/kg/day)																	
検査時期	7週	14週	7週	14週	7週	14週	7週	14週	7週	14週	7週	14週	7週	14週	7週	14週	
ALP				↑ 197			↑ 215	↑ 272						↑ 179	↑ 197		
CHO							↑ 146	↑ 148						↑ 138	(134)	↑ 169	↑ 161
総蛋白		↑ 107		↑ 107				↑ 107									
アルブミン						↓ 92											
グロブリン <sup>#</sup>							↑ 121										
$\gamma$ -GPT															↑ 157		
カルシウム									↓ 95								
ナトリウム						↓ 98		↓ 97									↓ 96

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

Dunnettの多重比較検定法 : ↑ ↓ ; p<0.05, ↑ ↓ ; p<0.01

# : 総蛋白-アルブミン

アルカリホスファターゼ活性が、1000mg/kg/day投与群雄で7及び14週に軽度または中等度に増加した。またコレステロールが、300及び1000mg/kg/day投与群雄で14週に、300及び1000mg/kg/day投与群雌で7及び14週に軽度または中等度に増加した。

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。

他の検査項目の変化は軽微もしくは用量との関連性がなく、検体投与による影響とは考えられなかった。

尿検査 ; 血液学的検査と同時期に採取した尿について、下記の項目を検査した。

pH、潜血、ウロビリノーゲン、尿蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、  
比重及び沈渣

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査 ; 投与開始前及び試験終了時に全動物について検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量 ; 試験終了時の全生存動物を対象として下記の臓器重量を測定し、対体重比（相対重量）を算出した。

副腎、脳、心、肝、腎、下垂体、精巣、脾、甲状腺/上皮小体

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			
投与量 (mg/kg/day)		1	30	300	1000	1	30	300	1000
脳	重量							↓ 92	
副腎	重量			↑ 128	↑ 146				
	対体重比			↑ 153	↑ 160				
心	対体重比			↑ 124					
肝	対体重比				↑ 126				
精巣	対体重比	↑ 144							

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

Dunnettの多重比較検定法 : ↑ ↓ ; p<0.05, ↑ ↓ ; p<0.01

300及び1000mg/kg/day投与群雄で副腎重量の有意な増加が認められ、相対重量も同様に増加した。また、1000mg/kg/day投与群雄の肝相対重量が増加を示し、検体の投与による影響と考えられた。

肉眼病理検査 ; 途中死亡及び試験終了時の全生存動物を剖検した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

病理組織学的検査 ; 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、病理組織標本を作製し、鏡検した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、食道、眼球、胆嚢、心、  
回腸、空腸、腎、肝、リンパ節（腸間膜）、肺（気管支を含む）、乳腺、  
骨格筋（大腿四頭筋）、末梢神経（坐骨神経）、卵巣、脾、下垂体、前立



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。

腺、直腸、唾液腺（顎下腺）、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾、胃、  
胸骨（骨髄を含む）、精巣及び精巣上体、胸腺、甲状腺/上皮小体、気管、  
膀胱、子宮（体部及び頸部）及び肉眼的異常部位

1000mg/kg/day投与群雄1匹の副腎に、皮質の空胞化と過形成が認められた。この変化は副腎重量の増加と一致する病変であった。

その他に検体投与に関連した所見は認められなかった。

本剤を0、1、30、300及び1000mg/kg/dayの用量でイヌにゼラチンカプセルで90日間経口投与したところ、本剤投与の影響として、300mg/kg/day投与群雌1匹、1000mg/kg/day投与群雌雄2匹で投与開始後第3週に歩行異常が観察され始め、以降散発的に認められた。本所見は午前中(投与前)に認められたが、午後には正常に回復した。病理組織学検査で関連する変化は認められなかった。アルカリホスファターゼ活性が、1000mg/kg/day投与群雄で7及び14週に増加し、またコレステロールが、300及び1000mg/kg/day投与群の雄で14週に、雌で7及び14週に増加した。さらにこれらの群の雄で副腎重量の増加が認められ、1000mg/kg/day投与群雄では肝相対重量の増加と副腎で皮質の空胞化及び過形成が認められた。

以上から、ビーグル犬に本剤を90日間カプセル投与した場合の無毒性量は、雌雄共に30mg/kg/dayであると判断された。

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

(7) 21日間反復経皮投与毒性

(資料No.62)

ダウ・ケミカル日本株式会社 (2005年)

以下の理由により、当該試験は実施しなかった。

根拠条文	具体的理由
13生産第3986号-4-(2)-⑪-イ	急性経皮毒性試験の結果から他の暴露経路による急性毒性に較べ著しく強い経皮毒性が認められないため。

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) 90日間反復吸入毒性

(資料No.61)

ダウ・ケミカル日本株式会社 (2005年)

以下の理由により、当該試験は実施しなかった。

根拠条文	具体的理由
13生産第3986号-4-(2)-⑩-イ	急性吸入毒性試験の結果から他の暴露経路による急性毒性に較べ著しく強い吸入毒性が認められないため。

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) 90日間反復投与神経毒性

90日間反復投与神経毒性試験の提出除外理由書

(資料No.67)

ダウ・ケミカル日本株式会社 (2005年)

1 ラットの亜急性毒性試験 (資料No.15) 及び慢性毒性試験 (資料No.19) からの考察

ラットの亜急性毒性試験及び慢性毒性試験において、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ない。

(1) 詳細な状態の観察項目：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、神経系及び異常行動

報告書への記載はない。しかし、慢性毒性試験報告書付表 1 表 2 の臨床症状観察のまとめの表には同等の観察の結果が報告されている。また、試験実施機関の標準操作手順書では臨床症状観察を行うこととしており、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応について試験動物になんらかの異常があれば、報告書に記載されることとなるが、本報告書には何の記載もないことから、致死量以下の用量でこれら項目に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

(2) 病理組織学的検査項目

- ① 脳 (慢性毒性試験報告書：P13 及び 17～19、本農薬抄録：VIII-58～59)
- ② 坐骨神経 (慢性毒性試験報告書：P13 及び 17～19、本農薬抄録：VIII-58～59)
- ③ 骨格筋 (慢性毒性試験報告書：P13 及び 17～19、本農薬抄録：VIII-58～59)
- ④ 脊髄 (慢性毒性試験報告書：P13 及び 17～19、本農薬抄録：VIII-58～59)
- ⑤ 眼球及びその付属器 (慢性毒性試験報告書：P13 及び 17～19、本農薬抄録：VIII-58～59)

(3) その他の検査項目

- ① 脳重量 (慢性毒性試験報告書：P12 及び 17、本農薬抄録：VIII-58)
- ② 眼科学的検査 (亜急性毒性試験報告書：P11 及び 17、本農薬抄録：VIII-58)

2 その他の試験 (90日より長期の試験) からの考察

2年間反復経口投与毒性試験等において、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ない。

- (1) マウス発がん性試験 (資料No.20)
- (2) ラット繁殖毒性試験 (資料No.21)

3 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、本剤は既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

以上のことより、総合的に考察して、反復投与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。

(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性

(資料No.60)

ダウ・ケミカル日本株式会社 (2005年)

以下の理由により、当該試験は実施しなかった。

根拠条文	具体的理由
13生産第3986号-4-(2)-⑬	有効成分はりん酸エステル系でなく、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有しないため。

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。

(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

① イヌを用いたゼラチンカプセル投与による1年間慢性経口毒性試験 (資料 No. 18)

試験機関：モンサント社環境衛生研究所

(米国) [GLP対応]

報告書作成年：1992年

検体の純度 : %

供試動物 : ビーグル犬 (マーシャル生産場)、7ヵ月齢、  
体重 ; 雄 8.2~10.7kg 雌 6.3~9.4kg、1群雌雄各7匹

投与期間 : 52週間 (1990年7月10日~1991年7月19日)

投与方法 : 検体を 0、1、10、100及び1000mg/kg/dayの用量でゼラチンカプセルに封入し、  
52週間にわたって毎日1回強制経口投与した。

投与量設定根拠 ;

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死は毎日観察した。

検体投与に関連のある症状として、1000mg/kg/day投与の雌雄で歩行異常が認められ、雄は雌より発現頻度が高く、程度が重かった。この所見が最初に観察されたのは、雄で投与後22日目、雌で投与後32日目で、午前の検査時に観察され、午後の検査時には回復していた。また症状の発現頻度は散発的で毎日連続的に発現することがなかった。

その他の症状として嘔吐、流涎、粘膜蒼白、結膜のび慢性発赤、限局性脱毛、擦過傷、痂皮形成、皮膚潰瘍、肢端のびらん、便色変化及び下痢等の症状が対照群を含む各投与群にみられたが、いずれも検体投与によるものとは考えられなかった。

1mg/kg/day投与群の雄1匹が投与34日目に死亡したが、剖検所見で異常はみられず、検体投与によるものではなかった。

体重変化 ; 投与開始から52週間にわたりすべての生存動物の体重を毎週1回測定した。

1000mg/kg/day投与群雌で統計学的に有意な体重増加抑制が認められた (下表)。

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 (mg/kg/day)	雄				雌			
	1	10	100	1000	1	10	100	1000
総増体重	146	122	100	109	78	67	85	↓44

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

Dunnettの多重比較検定法: ↑ ↓ ; p<0.05

摂餌量 ; 全動物の毎日の摂餌量に基づいて、週別の1日当たりの平均摂餌量を算出した。  
投与期間中、1000mg/kg/day投与群雌雄で摂餌量の有意な減少が散見された。

血液学的検査 ; 投与開始前、投与3及び6ヵ月、並びに試験終了時に、全生存動物を対象として、約24時間絶食後に頸静脈から採血し、下記の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、血小板数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、白血球百分率、網赤血球数、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間

統計学的に有意差のみられた検査項目を下表に示す。

投与量 (mg/kg/day)	雄											
	1			10			100			1000		
検査時期 (月)	3	6	12	3	6	12	3	6	12	3	6	12
網赤血球数			↓50			↓46			↓54			
MCV										↑104	↑105	↑107
MCH										↑106	↑106	↑109
MCHC							↑102					↑102

投与量 (mg/kg/day)	雌											
	1			10			100			1000		
検査時期 (月)	3	6	12	3	6	12	3	6	12	3	6	12
MCV												↑104
MCH												↑104
MCHC					↑102							
好酸球数		↓45			↓48		↓23	↓41				

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

Dunnettの多重比較検定法: ↑ ↓ ; p<0.05, ↑↓ ; p<0.01

1000mg/kg/day投与群雌雄で平均赤血球容積及び平均赤血球血色素量に統計学的に有意な増加が認められたが、変化の程度が小さく、他の検査項目に有意な変化が認められなかったため毒性学的に意義はないものと考えられた。

血液生化学的検査 ; 血液学的検査と同時期に採血して得られた血清を用い、下記の項目を測定した。

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。

アルブミン、総蛋白、尿素窒素、総ビリルビン、直接ビリルビン、グルコース、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT/ALT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT/AST)、 $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP)、クレアチニン、コレステロール (CHO)、カルシウム、無機リン、塩素、ナトリウム及びカリウム

統計学的有意差の認められた検査項目を下表に示す。

投与量 (mg/kg/day)	雄											
	1			10			100			1000		
検査時期 (月)	3	6	12	3	6	12	3	6	12	3	6	12
ALP								↑168	↑173		↑158	↑172
CHO							↑139	↑142	↑140	↑139	↑148	↑139
グルコース					↑119						↑122	
クレアチニン				↑113			↑120	↑118		↑113		
塩素									↑102			↑103

投与量 (mg/kg/day)	雌											
	1			10			100			1000		
検査時期 (月)	3	6	12	3	6	12	3	6	12	3	6	12
ALP							144	163	163	171	↑230	↑219
CHO							118	↑164	129	↑141	↑178	136
グルコース									↑120			
塩素						↑103			↑103			↑103
尿素窒素					↑127							
カリウム												↑112
ナトリウム							↑101			↑101		

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

Dunnettの多重比較検定法: ↑ ↓ ; p<0.05, ↑↓ ; p<0.01

100及び1000mg/kg/day投与群雌雄でアルカリホスファターゼ活性及びコレステロールに用量依存性の増加が認められた。他の検査項目の変化は用量増に関係していないので、検体投与による影響とは考えられなかった。

尿検査 ; 血液学的検査と同時期に採取した尿について、下記の項目を検査した。

pH、潜血、ウロビリノーゲン、尿蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、比重及び沈渣

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査 ; 投与開始前及び試験終了時に全動物について前眼房及び眼底検査を行った。

検体投与に関連のある異常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。

神経学的検査；投与開始前、投与3及び6ヵ月並びに試験終了直前に、全生存動物を対象として行動、歩行/姿勢、姿勢反応、脳神経及び脊髄反射を検査した。

1000mg/kg/day投与群雄6匹、雌4匹で投与3ヵ月時に視覚刺激に対する反応の欠如、脚力低下/失調性歩行、姿勢反応の異常及び眼球振盪等の異常所見が認められ、これらの所見が認められた大部分の動物はその後の検査でその状態が悪化した。

臓器重量；全生存動物（神経病理学的検査用の各群3匹を除く）を対象として、下記の臓器重量を測定し、対体重比（相対重量）を算出した。

副腎、脳、心、腎、肝、卵巣、下垂体、精巣、脾、甲状腺/上皮小体  
統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (mg/kg/day)		雄				雌			
		1	10	100	1000	1	10	100	1000
肝臓	対体重比								↑141
腎臓	重量			↓81					
下垂体	対体重比							↑147	

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

Dunnettの多重比較検定法：↑↓；p<0.05, ↑↓；p<0.01

1000mg/kg/day投与群雌で肝相対重量の有意な増加が認められ、検体の投与による影響と考えられた。

その他の変化は用量との相関が認められないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；各群につき神経病理学的検査用の3匹を除く4匹（1mg/kg/day投与群雄の途中死亡1匹を含む）を剖検した。

途中死亡例も含め、検体投与に関連する異常は認められなかった。

神経病理学的検査；試験終了時に、各群の雌雄各3匹を麻酔下で灌流固定した。鏡検は、下記神経組織について対照群及び1000mg/kg/day投与群で実施し、さらに脳については雄の全群、脊髄については雌雄全群を対象として実施した。

脳（前脳、大脳半球中央、中脳、小脳及び橋、延髄）、脊髄（頸部、胸部、腰部の縦断面及び横断面）、三叉神経節、坐骨神経（大腿中央部及び坐骨切痕の横断面）、腰部脊髄神経節（第4腰神経の横断面）及び腹根（第4腰神経の横断面）、頸部脊髄神経節（第5頸神経の横断面）、背根（第5頸神経の横断面）及び腹根（第5頸神経の横断面）、腓骨神経（膝の部分の横断面）、脛骨神経（膝の部分の横断面）及び骨格筋（腓腹筋）

対照群を含む全投与群雌雄で、脊髄の神経線維軸索の断裂・変性を伴うミエリンの崩壊・変性病変が認められた。これらの病変の特徴は軸索の著しい浮腫と神経

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。

線維ジストロフィーを含む異常であり、病変の程度は1000mg/kg/day投与群雄で最も重かった。また、1000mg/kg/day群の雄1匹で下小脳脚路に重度の左右対称の海綿状変性が認められた。

その他の組織では、検体投与に起因する変化は認められなかった。

脊髄病変の頻度を次表に示す。

投与量 (mg/kg/day)		雄					雌				
		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
頸部	軸索断裂・変性	3/3	3/3	3/3	1/3	3/3	2/3	3/3	3/3	3/3	2/3
	ミエリン崩壊・変性	3/3	3/3	3/3	1/3	3/3	2/3	3/3	3/3	3/3	2/3
腰部	出血	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	0/3	1/3	0/3	0/3	0/3
	軸索変性	3/3	1/3	1/3	1/3	3/3	1/3	2/3	1/3	2/3	2/3
	ミエリン崩壊・変性	3/3	2/3	1/3	2/3	3/3	1/3	1/3	1/3	2/3	2/3
胸部	軸索断裂・変性	2/3	3/3	3/3	1/3	3/3	1/3	3/3	2/3	3/3	2/3
	ミエリン崩壊・変性	2/3	3/3	3/3	1/3	3/3	1/3	3/3	2/3	3/3	2/3

表中の数値は、病変を有する動物数/検査動物数を示す。

雄における胸部脊髄の軸索・ミエリン変性の程度を次表に示す。

投与量 (mg/kg/day)	0	1	10	100	1000
変性の程度 *	1.0 (2)	1.3 (3)	1.3 (3)	2.0 (1)	3.7 (3)

\* 0~5段階：0=正常、1=ほぼ正常、2=軽度、3=中等度、4=かなり強い、5=重度  
表中の数値は群平均値、( )内は発現動物数を表す。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物（各群雌雄4匹）を対象に、下記の組織について病理組織標本を作製し、鏡検した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、食道、眼球、胆嚢、心、回腸、空腸、腎、肝、リンパ節（腸間膜）、肺（主幹気管支を含む）、乳腺、筋肉（大腿四頭筋）、神経（坐骨神経）、卵巣、膵、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（顎下腺）、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾、胃、胸骨（骨髄を含む）、精巣及び精巣上体、胸腺、甲状腺/上皮小体、気管、膀胱、子宮（体部及び頸部）及び肉眼的異常部位  
検体投与に関連のある病変は認められなかった。

本剤を0、1、10、100及び1000mg/kg/dayの用量でイヌにゼラチンカプセルで52週間経口投与したところ、1000mg/kg/day投与群では歩行異常が認められ、雄は雌より発現頻度が多く程度が重かった。症状は、午前の検査時に観察され午後には回復しており、発現頻度は散発的で毎日連続して発現することはなかった。神経学的検査では視覚刺激に対する反応の欠如、脚力低下/失調

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。

性歩行、眼球振盪等の異常所見が認められた。同群の雌では体重増加抑制が認められ、雌雄で散発的な摂餌量の減少が認められた。100及び1000mg/kg/day投与群雌雄では、アルカリホスファターゼ活性及びコレステロールの上昇が認められた。1000mg/kg/day投与群雌では肝相対重量の増加が認められた。神経病理組織学的検査では、対照群を含む全群で脊髄の神経線維軸索の断裂・変性を伴うミエリンの崩壊・変性病変が認められたが、その程度は1000mg/kg投与群(雄)で重度だった。神経組織以外の病理組織学的検査では投与に起因する変化は認められなかった。以上から、ビーグル犬に本剤を52週間カプセル投与した場合の無毒性量は、雌雄共に10mg/kg/dayであると判断された。

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

② ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験 (資料 No. 19)

試験機関：モンサント社環境衛生研究所

(米国) [GLP対応]

報告書作成年：1993年

検体の純度 : %

供試動物 : SD系ラット(CD)、6週齢、体重(平均)；雄 209g 雌 146g、  
1群雌雄各60匹 (投与52週後に各群雌雄10匹を中間屠殺；慢性毒性群)

投与期間 : 104週間(1990年3月14日～1992年3月24日)

投与方法 : 検体を0、2、10、30、100及び200ppm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；一般状態及び生死は毎日観察した。

検体投与に関連のある症状は認められなかった。

試験終了時の死亡率に有意な差異は認められなかった(下表)。

投与量 (ppm)		0	2	10	30	100	200
死亡率 # (%)	雄	56	53	58	55	52	52
	雌	50	56	41	49	52	57

Lifetest法(SAS)

#：最終屠殺群から事故等による明らかに投与と無関係の死亡動物を除外して算出した。

体重変化 ; 投与開始から13週間は週1回、その後は最低4週に1回すべての生存動物の体重を  
測定した。

試験期間を通じて、各投与群雌雄の群平均体重に統計学的有意差のある変化は認められなかった。

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

摂餌量 ; 投与開始から13週間は週1回、その後は最低4週間に1回測定した。

100ppm投与群の雌を除く全投与群の雌雄の摂餌量で統計学的に有意な変動が散発的に認められたが、いずれも軽度で用量に相関した変化ではなく、毒性学的意義はないと考えられた。

検体摂取量 ; 投与期間中の平均検体摂取量は、次の通りであった。

投与量 (ppm)		0	2	10	30	100	200
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0	0.10	0.48	1.40	4.75	9.37
	雌	0	0.13	0.64	2.02	6.54	13.46

血液学的検査 ; 投与後3、6、12、18及び24ヵ月（試験終了時）に各群雌雄各10匹を対象として、一夜絶食後眼窩洞（12及び24ヵ月時は下大静脈）から採血し、下記の項目について測定した。

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

統計学的有意差の認められた検査項目を次表に示す。

項目	測定時期 (月)	雄						雌						
		2 ppm	10 ppm	30 ppm	100 ppm	200 ppm	DR	2 ppm	10 ppm	30 ppm	100 ppm	200 ppm	DR	
白血球百分率	好中球	3	↓ 38		↓ 38		↓ 29	↓						
	単球	3					↓ 17	↓						
		6									↑ 223	↑ 216	↑	
	好酸球	6							↓ 6					
		12									↓ 31	↓ 26	↓	
赤血球数	18						↓				↓ 94	↓ 82	↓	
	24						↑							
ヘモグロビン濃度	12	↑ 111	↑ 107		↑ 110									
	18							↓ 91			↓ 97	↓ 82	↓	
	24	↑ 116		↑ 114										
ヘマトクリット値	18						↓					↓ 80	↓	
	24						↓							
MCV	3					↑ 105	↑							
	6								↑ 104					
MCH	3					↑ 104	↑					↑ 103		
	6							↑ 107						
	18		↑ 106		↑ 115		↑							
	24								↓ 86					

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

Dunnettの多重比較検定法 : ↑ ↓ ; p<0.05, ↑ ↓ ; p<0.01

DR: Jonckheere検定による用量反応性の検定 : ↑ ↓ ; 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。

検体投与に関連する変化は認められなかった。雌において、投与後6ヵ月に30ppm以上の投与群で単球数の有意な増加、投与後12ヵ月に100及び200ppm投与群で好酸球数の減少、投与後18ヵ月に100及び200ppm投与群で赤血球数、ヘモグロビン濃度またはヘマトクリット値の有意な減少が認められたが、いずれも検査の一時期的みの変動であり、検体投与に起因するものではなかった。

血液生化学的検査；投与後6、12、18及び24ヵ月の血液学的検査時に採取した血液から血清を分離し、下記の検査項目について測定した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT/ALT)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT/AST)、クレアチンホスフォキナーゼ、 $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP)、直接ビリルビン、総ビリルビン、コレステロール (CHO)、グルコース、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、カルシウム、ナトリウム、塩素、カリウム及び無機リン

次表に統計学的有意差の認められた検査項目を示す。

項目	測定時期 (月)	雄						雌					
		2 ppm	10 ppm	30 ppm	100 ppm	200 ppm	DR	2 ppm	10 ppm	30 ppm	100 ppm	200 ppm	DR
ALP	6											↑ 145	↑
ALT	6						↓						
総タンパク	18			↑ 105	↑ 109	↑ 106	↑						
グロブリン	18						↑						
	24				↓ 85								
カルシウム	6											↑ 106	↑
ナトリウム	6						↑						↑
	12			↑ 101		↑ 103							
	18		↑ 103						↑ 102	↑ 103	↑ 102	↑	
	24						↑						↑
塩素	6						↑						
	12					↑ 104	↑						
	18												↑
	24						↑						
カリウム	6										↑ 117		↑
	18										↑ 117		↑
無機リン	12										↑ 120		

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

Dunnettの多重比較検定法：↑ ↓ ; p<0.05, ↑ ↓ ; p<0.01

DR: Jonckheere検定による用量反応性の検定：↑ ↓ ; p<0.05, ↑ ↓ ; p<0.01

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。

尿検査 ; 血液学的検査時に一夜絶食させた動物から採尿した尿について、下記の項目を検査した。

ビリルビン、潜血、糖、ケトン体、pH、蛋白及びウロビリノーゲン、  
比重、尿量、外観及び沈渣

投与に関連した変化は認められなかった。

眼科学的検査 ; 投与開始前の全動物、投与後12ヵ月時及び試験終了時の対照群及び200ppm投与群の全生存動物を対象として、間接検眼鏡を用いて検査した。

投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量 ; 投与後12ヵ月時に各群雌雄各10匹及び試験終了時の全生存動物を対象として、下記の臓器重量を測定し、対体重比（相対重量）及び対脳重量比を算出した。

副腎、脳、心、腎、肝、脾、精巢（精巢上体を含む）及び甲状腺  
（上皮小体を含む）

統計学的有意差の認められた検査項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		2		10		30		100		200	
検査時期(月)		12	24	12	24	12	24	12	24	12	24
雄	精巢	対体重比	↑ 119								
	肝	重量									↑ 116
		対体重比									
雌	肝	重量								↑ 120	

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

Dunnettの多重比較検定法 : ↑ ↓ ; p<0.05, ↑↓ ; p<0.01

200ppm投与群雌で投与後12ヵ月時、また、同群雄で最終屠殺時に肝重量の有意な増加が認められた。

2ppm投与群雄で投与後12ヵ月時に認められた精巢相対重量の有意な増加は用量と相関していないことから、投与に起因した変化とは考えられなかった。

肉眼的病理検査 ; 途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺及び試験終了時の全生存動物について剖検した。

投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査 ; 対照群並びに30、100及び200ppm投与群で肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、下記組織の病理組織標本を作製し鏡検した。また、2及び10ppm投与群では、雄の肝、肺、前立腺及び精嚢、並びに雌の腎及び肝を検査した。

大動脈、副腎、骨、骨髓(脛骨-大腿骨の関節)、脳、盲腸、結腸、  
十二指腸、食道、眼球、ハーダー腺、心、空腸、回腸、腎、肝、肺  
(気管支を含む)、リンパ節(腸間膜、顎下)、筋肉(大腿四頭筋)、

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。

卵巣、膵、下垂体、前立腺、直腸、坐骨神経、精嚢、皮膚（乳腺を含む）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾、胃、顎下腺、精巢（精巢上体を含む）、胸腺、甲状腺/上皮小体、気管、膀胱、子宮（体部及び頸部）、腫瘤及び肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変] 認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

対照群と比較して統計学的に有意差が認められた所見を次表に示す。

所見	性別 (屠殺時期)	投与量 (ppm)						
		0	2	10	30	100	200	
肝	小葉中心性 肝細胞空胞化	雄 (全動物)	24/60	22/60	23/59	28/60	35/60	34/60
		雌 (中間屠殺)	1/10	4/10	2/9	6/10	5/10	↑ 9/10
		(最終屠殺) (全動物)	4/25	2/22	8/29	5/25	↑ 12/23	↑ 15/21
	門脈周囲性 肝細胞空胞化	雌 (中間屠殺)	1/10	4/10	1/9	↑ 7/10	1/10	1/10
		(最終屠殺)	13/25	13/22	12/29	13/25	8/23	11/21
		(全動物)	21/60	23/59	21/59	23/60	20/60	17/60
下垂体 前葉過形成	雌 (中間屠殺)	2/10	0/10	5/10	5/10	2/10	2/10	
	(最終屠殺)	7/25	—	—	7/25	5/23	6/21	
	(全動物)	9/60	0/20	↑ 9/21	14/59	9/60	14/60	
前立腺 炎症	雄 (最終屠殺)	10/22	17/23	↑ 18/21	17/22	↑ 22/24	17/23	
	(全動物)	35/59	44/60	↑ 50/59	43/59	45/57	42/60	

表中の数値は、所見を有する動物数/検査動物数を示す。

—：検査を実施せず。

Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法：↑； $p < 0.05$ , ↑； $p < 0.01$

検体投与に関連ある変化として、100及び200ppm投与群の雌で小葉中心性肝細胞空胞化の発現頻度が有意に増加し、また、同群雄でも同所見の発現頻度が軽度増加した。本所見はoil-red O染色で脂質反応陽性であり、所見の程度を対照群と比較した場合、雌で明らかに増加し、雄でも軽度な増加が認められた(次表)。

小葉中心性肝細胞空胞化の程度<sup>a)</sup>の平均値

投与量 (ppm)	0	2	10	30	100	200
雄	1.3	1.5	1.3	1.4	1.7	1.7
雌	1.3	1.0	1.3	1.5	1.9	1.9

<sup>a)</sup> 所見の程度は1(軽微)～4(重度)の4段階で評価した。

[腫瘍性病変] 認められたすべての腫瘍性病変を表2に示す。

対照群と比較して統計学的に有意に増加した病変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。

本剤を0、2、10、30、100及び200ppmの割合で飼料中に混入しラットに104週間投与したところ、投与の影響として、100ppm以上の投与群で小葉中心性肝細胞空胞化（オイルレッドO染色で脂質反応陽性）の発現頻度の増加（雌で有意、雄で増加傾向）が認められ、その程度は対照群に比較して高かった。200ppm投与群で肝臓重量の有意な増加（雌で中間屠殺時、雄では最終屠殺時）が認められた。体重、摂餌量、臨床検査成績に投与に関係する変化は認められなかった。

また、対照群と比較して統計学的に有意に増加した腫瘍性変化は認められなかった。

以上から、本剤をラットに104週間混餌投与した場合の無毒性量\*は、雄で100ppm

（4.75mg/kg/day）、雌で30ppm（2.02mg/kg/day）と判断された。

最高投与量の200ppmでも催腫瘍性は認められなかった。

\*申請者注） 報告書では無毒性量を雌雄区別せずに30ppm（雄：1.40mg/kg/day、雌；2.02mg/kg/day）としている。100ppm投与群の雌では肝臓の組織学的変化が有意に認められているが、雄の変化は有意ではなく、またその他に毒性学的に意義のある変化は認められていない。

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. 非腫瘍性病変の発生表 (12ヵ月中間屠殺)

性別		雄						雌					
投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	200	0	2	10	30	100	200
臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
脾	リンパ過形成	1	-	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
	髓外造血亢進	1	-	-	0	1	1	1	-	-	3	2	1
	ヘモジデリン沈着	0	-	-	0	0	0	0	-	-	3	2	0
骨 髄	骨髄細胞の過形成	1	-	-	0	0	1	0	-	-	0	1	0
	全細胞成分の過形成	0	-	-	0	1	0	1	-	-	0	0	0
腸間膜 リンパ節	肉芽腫性炎症	1	-	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
心	心筋 炎症	0	-	-	0	0	0	0	-	-	0	1	0
	心内膜 過形成	0	-	-	0	0	1	0	-	-	0	0	0
	心筋 変性/線維化	1	-	-	4	1	1	2	-	-	0	1	3
肺	胸膜 線維化/肥厚	1	0	0	0	0	0	0	-	-	0	0	0
	肉芽腫性炎症	0	0	0	0	0	0	1	-	-	1	0	1
	肺泡マクロファージ 集簇	0	0	0	0	0	0	1	-	-	0	0	0
	間質性浸潤/肺炎	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	1	0
	細気管支/細気管支周囲 炎症	1	0	0	0	0	0	0	-	-	0	0	0
	血管周囲単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	1	0
	マクロファージ 集簇を伴う/伴わない肺泡リポドーシス	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	1	0
肝	細胞変性巣	6	3	6	3	1	2	2	0	4	2	4	6
	胆管過形成/線維化	4	5	4	3	1	3	2	2	2	1	0	2
	肉芽腫性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	不規則な線維化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	不規則な肝細胞変性/壊死	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	門脈周囲性肝細胞空胞化	1	0	3	1	0	0	1	4	1	△7	1	1
	小葉中心性肝細胞空胞化	7	8	7	8	9	9	1	4	2	6	5	▲9
	洞の拡張	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0
	小葉中間帯肝細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	1	2	3	1	2	1
	不規則な炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	髓外造血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
出血性壊死	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	1	
膵	ラ氏島線維化	5	-	-	7	4	3	0	-	-	0	1	0
	ラ氏島/ラ氏島周囲炎症	2	-	-	1	2	3	0	-	-	0	0	0
	腺房細胞萎縮	3	-	-	2	1	0	3	-	-	1	0	0
	内芽腫性炎症	1	-	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
	動脈炎/動脈周囲炎	1	-	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0

- : 検査を実施していない。  
統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 (△; 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. 非腫瘍性病変の発生表 (12ヵ月中間屠殺) [続き]

性別		雄						雌					
投与群	(ppm)	0	2	10	30	100	200	0	2	10	30	100	200
臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
胃	肉芽腫性炎症	1	-	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
	粘膜の扁平上皮過形成	0	-	-	0	1	0	0	-	-	0	0	0
	粘膜の扁平上皮炎症	0	-	-	0	1	0	0	-	-	0	0	0
	前胃部粘膜びらん/潰瘍/壊死	0	-	-	0	1	0	0	-	-	0	0	0
精 巢	動脈炎/動脈周囲炎	1	-	-	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	肉芽腫性炎症	1	-	-	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	両側性精細管変性/萎縮	1	-	-	0	1	0	-	-	-	-	-	-
	片側性精細管変性/萎縮	0	-	-	0	3	1	-	-	-	-	-	-
精巣上体	炎症	1	-	-	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	動脈炎/動脈周囲炎	1	-	-	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	両側性精子減少/欠損	1	-	-	0	1	0	-	-	-	-	-	-
	片側性精子減少/欠損	0	-	-	0	2	0	-	-	-	-	-	-
	片側性管腔内細胞残屑	0	-	-	0	2	0	-	-	-	-	-	-
前立腺	間質単核細胞/リンパ球浸潤	2	0	2	3	1	0	-	-	-	-	-	-
	炎症	5	5	7	5	4	4	-	-	-	-	-	-
	腺上皮過形成	1	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	動脈炎/動脈周囲炎	1	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
精 囊	萎縮/減形成	0	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-	-
子 宮	内腔/子宮内膜腺拡張	-	-	-	-	-	-	0	-	-	0	0	2
腎	腎症	8	-	-	10	10	9	5	6	4	7	5	6
	炎症	1	-	-	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎盂拡張	0	-	-	0	1	0	2	0	0	2	0	1
	腎盂結石/微小結石	0	-	-	1	1	0	4	5	7	9	6	4
	被膜慢性炎症	1	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿細管間質線維化	0	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎盂炎症	0	-	-	0	0	0	0	0	1	1	1	1
	腎盂上皮過形成	0	-	-	1	0	0	2	2	3	3	2	2
	皮質嚢胞	0	-	-	0	0	0	0	1	0	0	1	0
膀 胱	炎症	0	-	-	0	0	0	0	-	-	0	1	0
	粘膜上皮過形成	0	-	-	0	0	0	0	-	-	0	1	0

- : 検査を実施していない。

統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 ( $\Delta$ ;  $P \leq 0.05$ ,  $\blacktriangle$ ;  $P \leq 0.01$ )

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. 非腫瘍性病変の発生表 (12ヵ月中間屠殺) [続き]

性別		雄						雌					
投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	200	0	2	10	30	100	200
臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
下垂体	前葉嚢胞	1	-	-	2	0	1	1	0	0	1	2	0
	前葉過形成	1	-	-	6	4	1	2	0	5	5	2	2
	下垂体細胞空胞化	0	-	-	0	0	0	0	0	0	1	0	2
	中葉過形成	0	-	-	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	中葉嚢胞	0	-	-	1	1	2	0	0	0	0	0	0
	後葉嚢胞	0	-	-	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	甲状腺	単核細胞浸潤	1	-	-	0	0	0	0	-	-	0	0
	濾胞上皮過形成/嚢胞状過形成	0	-	-	0	0	0	1	-	-	0	0	0
	C細胞過形成	0	-	-	0	0	1	0	-	-	0	1	1
副腎	皮質過形成/肥大	1	-	-	1	2	1	2	-	-	1	1	1
	洞様構造の拡張/嚢胞	0	-	-	0	0	0	5	-	-	0	0	5
	皮質嚢胞状変性	0	-	-	0	0	0	2	-	-	4	3	1
	皮質空胞化	0	-	-	2	1	0	0	-	-	0	0	0

- : 検査を実施していない。

統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 ( $\Delta$ ;  $P \leq 0.05$ ,  $\blacktriangle$ ;  $P \leq 0.01$ )

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. 非腫瘍性病変の発生表 (死亡・切迫屠殺) [続き]

性別		雄						雌					
投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	200	0	2	10	30	100	200
臓器	所見/検査動物数	28	27	29	28	26	27	25	28	21	25	27	29
脳			(1)				(26)						
	空胞化	1	0	-	0	0	0	1	-	-	0	0	0
	髄膜炎症	0	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0	1
	化膿性炎症	0	0	-	0	0	0	0	-	-	1	0	0
脾			(1)		(27)		(26)				(24)		
	リンパ過形成	0	0	-	0	0	0	0	-	-	1	0	0
	髄外造血亢進	1	0	-	1	2	5	4	-	-	9	7	9
	赤脾髄過形成 (網内系細胞)	0	0	-	1	1	0	0	-	-	0	0	0
	ヘモジデリン沈着	6	0	-	10	6	8	20	-	-	5	13	10
	炎症	1	0	-	1	1	0	0	-	-	0	0	0
	血管石灰沈着	0	0	-	1	1	1	0	-	-	0	0	0
	リンパ球減少: 濾胞及び濾胞辺縁帯	0	0	-	0	0	0	0	-	-	0	1	0
	壊死	0	0	-	0	0	0	0	-	-	1	0	0
	骨髄			(1)				(26)					
骨髄細胞の過形成		6	0	-	1	1	5	3	-	-	4	4	7
全細胞成分の過形成		4	0	-	3	1	2	1	-	-	0	0	1
壊死		0	0	-	0	1	0	0	-	-	0	0	0
赤血球系過形成		0	0	-	1	0	0	0	-	-	0	1	0
浮腫		1	0	-	1	0	0	3	-	-	0	2	0
線維化		0	0	-	0	0	0	0	-	-	1	0	1
腸間膜リンパ節		(26)	(1)		(27)		(25)	(24)			(23)		
	マクロファージ集簇	0	0	-	0	1	0	0	-	-	0	0	0
	ヘモジデリン沈着	0	0	-	0	0	0	1	-	-	0	0	0
	肥満細胞過形成	0	0	-	0	1	0	0	-	-	0	0	1
	形質細胞過形成	0	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0	1
	洞組織球増殖症	0	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0	1
	化膿性炎症	0	0	-	0	0	0	0	-	-	1	0	0
心			(1)										
	心筋 炎症	0	0	-	0	1	0	0	-	-	2	1	2
	心筋 変性/線維化	19	1	-	19	21	20	10	-	-	13	14	13
	心筋 石灰沈着	5	0	-	5	4	5	0	-	-	4	1	1
	血管石灰沈着	5	0	-	2	4	5	0	-	-	4	1	1
	心房血栓	0	0	-	0	0	1	0	-	-	0	0	2
	ヘモジデリン沈着	0	0	-	1	0	0	0	-	-	0	0	0
	心房中隔血栓	1	0	-	1	1	0	0	-	-	0	0	1
	心外膜 炎症	1	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
	弁膜炎	0	0	-	0	0	0	0	-	-	1	1	0
動脈炎/動脈周囲炎	0	0	-	0	0	0	0	-	-	0	1	0	

- : 検査を実施していない。

( ) : 検査組織数を示す。

統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 (Δ; 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. 非腫瘍性病変の発生表 (死亡・切迫屠殺) [続き]

性別		雄						雌					
投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	200	0	2	10	30	100	200
臓器	所見/検査動物数	28	27	29	28	26	27	25	28	21	25	27	29
肺	胸膜 線維化/肥厚	0	0	0	1	0	1	0	-	-	0	0	0
	肉芽腫性炎症	1	0	1	1	0	0	3	-	-	1	1	1
	肺泡マクロファージ 集簇	2	1	3	1	2	1	2	-	-	2	2	1
	間質性浸潤/肺炎	8	7	4	7	9	4	4	-	-	10	6	10
	うっ血	12	19	18	15	8	11	12	-	-	5	12	8
	浮腫/肺胞線維素	5	7	5	7	6	11	1	-	-	6	4	3
	肺炎/肺炎	3	2	2	6	1	4	5	-	-	4	3	2
	肺胞壁石灰沈着	2	1	0	1	1	1	0	-	-	2	0	1
	出血	0	1	1	0	1	1	1	-	-	2	0	1
	肺気腫	0	0	0	0	1	0	0	-	-	0	0	0
	肺胞内膜過形成	0	0	0	1	0	0	0	-	-	0	0	1
	細気管支/細気管支周囲 炎症	0	0	0	0	1	0	0	-	-	0	0	0
	細気管支上皮過形成	0	0	0	0	1	0	1	-	-	0	0	0
	胸膜炎	1	0	0	0	0	0	0	-	-	0	2	0
	動脈壁硬化肥厚	0	0	1	0	0	0	0	-	-	0	0	0
	膿瘍	0	0	0	0	0	0	1	-	-	0	0	0
	血管炎	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	0	1
	壊死	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	0	1
	マクロファージ 集簇を伴う/伴わない肺胞リビドーシス	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	1	0
	器質化した血栓	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	1	0
毛細管の単核細胞充満	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	1	0	
血栓症	0	0	0	0	0	0	0	-	-	1	0	0	
				(28)					(27)				
肝	細胞変性巣	6	6	3	6	5	8	11	4	8	11	9	10
	胆管過形成/線維化	17	17	19	20	17	13	9	11	7	10	11	9
	肉芽腫性炎症	0	1	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	線維化	2	0	0	0	0	1	3	3	0	2	2	4
	肝細胞変性/壊死	2	3	1	2	1	4	1	4	2	4	4	2
	門脈周囲性肝細胞空胞化	5	6	8	7	6	9	7	6	8	3	11	5
	小葉中心性肝細胞空胞化	5	5	5	6	7	10	1	1	0	4	5	9
	洞の拡張	0	2	2	2	1	1	4	2	1	1	1	2
	小葉中間帯肝細胞空胞化	1	0	1	1	1	0	0	1	1	0	1	0
	炎症	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	1
	小葉中心性肝細胞変性/壊死	2	2	0	3	0	4	0	1	2	2	4	6
	嚢胞状変性	10	16	11	11	8	5	0	1	1	2	2	2
	洞様構造単核細胞増加	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
	肝細胞空胞化	1	0	1	0	1	0	2	3	0	0	2	1
	門脈炎症	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	肝葉全域の肝細胞空胞化	2	1	3	4	3	1	1	0	0	1	0	1
	壊死性化膿性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
	壊死を伴う肉芽腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	髄外造血	0	0	0	0	0	1	0	2	1	1	4	1
	胆肝拡張/嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
肝細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	

- : 検査を実施していない。

( ) : 検査組織数を示す。

統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 (Δ ; 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. 非腫瘍性病変の発生表（死亡・切迫屠殺）〔続き〕

性別		雄						雌					
投与群	(ppm)	0	2	10	30	100	200	0	2	10	30	100	200
臓器	所見/検査動物数	28	27	29	28	26	27	25	28	21	25	27	29
肝	肝細胞肥大	1	0	(28)	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	被膜嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	実質嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	動脈炎/動脈周囲炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	毛細血管拡張症	3	0	1	0	1	0	0	0	2	1	0	2
	小葉中心性出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	卵円形細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	門脈線維化	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	肝細胞再生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
膵		(27)				(25)	(24)					(25)	(28)
	ラ氏島線維化	6	-	-	3	2	7	1	-	-	0	0	0
	ラ氏島/ラ氏島周囲炎症	0	-	-	0	1	1	0	-	-	0	0	0
	腺房細胞萎縮	10	-	-	4	5	4	5	-	-	2	5	4
	動脈炎/動脈周囲炎	3	-	-	2	2	1	1	-	-	1	2	0
	血管石灰沈着	2	-	-	0	1	2	0	-	-	0	0	0
	ラ氏島細胞過形成	3	-	-	1	0	0	0	-	-	1	0	0
	腺房炎症	0	-	-	0	2	0	0	-	-	0	0	0
	嚢胞状導管	0	-	-	0	1	0	1	-	-	0	0	0
	腺房細胞過形成	0	-	-	1	0	0	0	-	-	0	0	0
	脂肪壊死	0	-	-	0	1	0	0	-	-	0	0	0
石灰沈着	0	-	-	0	0	0	0	-	-	0	1	0	
胃		(27)	(1)		(26)		(26)					(26)	(28)
	腺胃部粘膜炎症	0	0	-	1	1	1	0	-	-	0	0	1
	粘膜の扁平上皮過形成	5	0	-	1	2	3	2	-	-	1	4	1
	石灰沈着	5	0	-	5	5	7	0	-	-	3	0	4
	粘膜の扁平上皮炎症	4	0	-	1	2	4	0	-	-	2	4	0
	前胃部粘膜下織浮腫	1	0	-	1	1	1	0	-	-	1	0	0
	前胃部粘膜びらん/潰瘍/壊死	3	0	-	0	1	4	0	-	-	1	0	0
	前胃部粘膜萎縮	0	0	-	0	1	0	0	-	-	0	0	0
腺胃部粘膜びらん/潰瘍/壊死	0	0	-	3	1	0	6	-	-	1	2	3	
精巣			(1)		(24)								
	動脈炎/動脈周囲炎	6	0	-	5	6	3	-	-	-	-	-	-
	両側性精細管変性/萎縮	5	0	-	9	7	5	-	-	-	-	-	-
	片側性精細管変性/萎縮	5	0	-	0	2	3	-	-	-	-	-	-
	成熟抑制	1	0	-	0	1	0	-	-	-	-	-	-
間細胞過形成	0	0	-	0	1	0	-	-	-	-	-	-	

- : 検査を実施していない。

( ) : 検査組織数を示す。

統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 (Δ; 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. 非腫瘍性病変の発生表 (死亡・切迫屠殺) [続き]

性別		雄						雌					
投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	200	0	2	10	30	100	200
臓器	所見/検査動物数	28	27	29	28	26	27	25	28	21	25	27	29
精巢上体	炎症	0	(1) 0	-	0	0	1	-	-	-	-	-	-
	動脈炎/動脈周囲炎	1	0	-	2	0	0	-	-	-	-	-	-
	両側性精子減少/欠損	5	0	-	5	4	6	-	-	-	-	-	-
	片側性精子減少/欠損	4	0	-	0	0	1	-	-	-	-	-	-
	両側性管腔内細胞残屑	2	0	-	5	5	3	-	-	-	-	-	-
	片側性管腔内細胞残屑	2	0	-	2	1	1	-	-	-	-	-	-
	周囲組織の慢性炎症	0	0	-	0	1	0	-	-	-	-	-	-
	精子肉芽腫	0	0	-	1	0	0	-	-	-	-	-	-
		(27)		(28)	(27)	(23)							
前立腺	間質単核細胞/リンパ球浸潤	0	0	2	2	0	0	-	-	-	-	-	-
	炎症	20	22	25	21	19	21	-	-	-	-	-	-
	線維化	1	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	萎縮	1	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	腺上皮過形成	0	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-	-
	動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-	-
		(27)		(28)	(27)	(23)							
精囊	萎縮/減形成	4	8	8	6	5	9	-	-	-	-	-	-
	炎症	1	2	3	5	5	4	-	-	-	-	-	-
	分泌物を伴う拡張	0	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-
								(24)				(28)	
卵巣	嚢胞	-	-	-	-	-	-	0	-	-	2	2	3
	出血性嚢胞	-	-	-	-	-	-	0	-	-	0	1	0
								(24)				(28)	
子宮	内腔/子宮内膜腺拡張	-	-	-	-	-	-	3	-	-	2	4	1
	内腔炎症性細胞滲出	-	-	-	-	-	-	1	-	-	0	0	0
	炎症	-	-	-	-	-	-	0	-	-	0	1	0
			(1)										
腎	腎症	24	0	-	28	23	26	22	20	15	22	17	22
	炎症	0	0	-	3	1	1	0	1	1	3	1	1
	腎盂拡張	2	0	-	3	2	3	4	3	3	1	7	4
	腎盂結石/微小結石	1	0	-	1	5	4	20	19	12	15	15	17
	尿細管間質線維化	0	0	-	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	腎盂炎症	3	0	-	9	4	2	3	2	2	4	2	3
	腎盂上皮過形成	2	0	-	3	6	1	6	13	8	8	12	7
	腎盂腎炎	1	0	-	0	1	1	0	1	1	0	0	1
	尿細管上皮細胞の好酸性硝子滴	2	0	-	1	0	2	1	1	0	0	1	1
	石灰沈着	0	0	-	0	1	0	2	0	0	2	1	0
	乳頭壊死	0	0	-	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	糸球体化膿性炎症	1	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿細管上皮細胞空胞化	0	0	-	0	0	0	1	0	0	0	0	1

- : 検査を実施していない。

( ) : 検査組織数を示す。

統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 (Δ ; 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. 非腫瘍性病変の発生表 (死亡・切迫屠殺) [続き]

性別		雄						雌					
投与群	(ppm)	0	2	10	30	100	200	0	2	10	30	100	200
臓器	所見/検査動物数	28	27	29	28	26	27	25	28	21	25	27	29
腎	皮質嚢胞	0	(1) 0	-	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	尿細管異型過形成	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	動脈炎/動脈周囲炎	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	細菌集落	0	0	-	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	腎盂骨化性	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	尿細管上皮細胞過形成	0	0	-	0	0	0	0	1	0	0	0	0
			(27)	(1)			(22)	(26)				(23)	
膀胱	炎症	3	0	-	4	4	5	0	-	-	1	1	1
	粘膜上皮過形成	4	0	-	6	4	3	1	-	-	1	1	2
	出血	0	0	-	0	0	1	0	-	-	0	0	0
下垂体			(11)	(13)		(24)			(10)	(11)	(24)		
	前葉嚢胞	2	0	0	2	1	2	0	1	1	0	1	3
	前葉過形成	5	5	2	5	5	9	0	0	Δ4	2	2	6
	ヘモジデリン/血色素沈着	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	骨性異形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	線維化/癒痕	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	敗血血栓形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
血液嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
甲状腺			(1)				(25)					(26)	
	濾胞上皮過形成/嚢胞状過形成	0	0	-	1	0	2	0	-	-	0	0	1
	C細胞過形成	1	0	-	1	1	1	1	-	-	4	1	2
	濾胞嚢胞	1	0	-	1	2	2	0	-	-	0	0	0
動脈炎/動脈周囲炎	0	0	-	0	0	0	0	-	-	0	1	0	
上皮小体			(1)			(24)	(26)				(24)	(24)	
	過形成	7	0	-	7	9	5	1	-	-	3	1	4
	肥大	1	0	-	0	0	0	0	-	-	1	0	0
細胞変性巣	0	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0	1	
副腎			(1)										(28)
	皮質過形成/肥大	7	0	-	8	5	5	9	-	-	7	6	7
	洞様構造の拡張/嚢胞	0	0	-	0	1	2	3	-	-	0	0	0
	皮質嚢胞状変性	2	0	-	3	1	0	23	-	-	17	18	25
	髓質過形成	5	0	-	5	5	7	2	-	-	2	2	5
	血管石灰沈着	1	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
	皮質空胞化	6	0	-	3	9	10	3	-	-	6	2	9
	動脈炎/動脈周囲炎	0	0	-	0	0	1	0	-	-	0	0	0
	造血	1	0	-	0	0	0	0	-	-	2	4	0
	片側性壊死	0	0	-	1	0	0	0	-	-	0	2	0
	髓質空胞化	1	0	-	0	0	1	0	-	-	0	0	0
	炎症	0	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0	1
	石灰沈着	0	0	-	0	0	0	0	-	-	2	1	0
片側性皮質萎縮	0	0	-	0	0	0	0	-	-	2	0	0	

- : 検査を実施していない。

( ) : 検査組織数を示す。

統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 (Δ ; 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. 非腫瘍性病変の発生表 (最終屠殺) [続き]

性別		雄						雌					
投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	200	0	2	10	30	100	200
臓器	所見/検査動物数	22	23	21	22	24	23	25	22	29	25	23	21
脳	空胞化	1	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脾	リンパ過形成	1	-	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
	髄外造血亢進	4	-	-	3	2	7	14	-	-	17	12	16
	赤脾髄過形成 (網内系細胞)	1	-	-	0	0	1	0	-	-	0	0	0
	ヘモジデリン沈着	1	-	-	1	4	2	3	-	-	1	5	3
	被膜の線維性肥厚	1	-	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
	被膜嚢胞	0	-	-	0	0	2	0	-	-	0	0	1
	線維化	0	-	-	0	1	0	0	-	-	0	0	0
骨 髄	骨髄細胞の過形成	5	-	-	2	1	3	4	-	-	2	1	4
	全細胞成分の過形成	1	-	-	2	1	1	1	-	-	1	1	1
	浮腫	0	-	-	0	1	0	0	-	-	0	1	0
	細網細胞過形成	0	-	-	0	0	1	0	-	-	0	0	0
	抑制/減形成	0	-	-	0	0	0	0	-	-	0	1	0
腸間膜 リンパ節	ヘモジデリン沈着	0	-	-	0	1	1	0	-	-	0	0	0
	肥満細胞過形成	0	-	-	0	0	0	0	-	-	0	1	0
	形質細胞過形成	0	-	-	1	0	0	0	-	-	0	0	0
	洞の拡張/嚢胞	0	-	-	1	0	0	1	-	-	0	0	0
	洞組織球増殖症	0	-	-	0	0	0	0	-	-	0	0	1
	組織球増殖	0	-	-	0	0	0	0	-	-	1	0	0
心	心筋 変性/線維化	19	-	-	18	13	19	16	-	-	20	14	14
	心筋 石灰沈着	0	-	-	0	1	0	0	-	-	0	0	0
	血管石灰沈着	0	-	-	0	1	0	0	-	-	1	0	0
	流出血管周囲組織の慢性炎症	0	-	-	0	0	0	0	-	-	1	0	0
肺	肉芽腫性炎症	0	0	0	0	0	0	0	-	-	1	1	0
	肺泡マクロファージ 集簇	3	3	3	1	0	2	4	-	-	0	1	0
	間質性浸潤/肺炎	5	3	4	6	7	5	4	-	-	2	1	5
	うっ血	0	0	1	0	0	0	0	-	-	1	0	0
	肺肺炎/肺炎	0	1	0	1	0	0	0	-	-	0	2	0
	肺胞壁石灰沈着	0	0	0	0	0	0	0	-	-	1	0	0
	出血	0	1	2	0	0	0	1	-	-	0	0	0
	肺胞内膜過形成	1	0	0	0	1	0	0	-	-	0	0	0
	血管周囲単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	-	-	0	1	0

- : 検査を実施していない。

( ) : 検査組織数を示す。

統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 ( $\Delta$ ;  $P \leq 0.05$ ,  $\blacktriangle$ ;  $P \leq 0.01$ )

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. 非腫瘍性病変の発生表 (最終屠殺) [続き]

性別		雄						雌					
投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	200	0	2	10	30	100	200
臓器	所見/検査動物数	22	23	21	22	24	23	25	22	29	25	23	21
肝	細胞変性巣	18	18	13	13	16	17	16	15	19	19	17	17
	胆管過形成/線維化	17	18	19	18	22	18	20	14	15	18	14	12
	肉芽腫性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	線維化	0	0	0	1	0	0	3	0	1	1	2	2
	肝細胞変性/壊死	0	0	0	0	1	0	4	0	3	1	0	1
	門脈周囲性肝細胞空胞化	11	7	7	10	7	6	13	13	12	13	8	11
	小葉中心性肝細胞空胞化	12	9	11	14	19	15	4	2	8	5	△12	▲15
	洞の拡張	7	6	4	4	3	5	4	7	6	6	8	8
	小葉中間帯肝細胞空胞化	0	0	0	0	1	0	1	0	2	3	3	0
	炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	小葉中心性肝細胞変性/壊死	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	嚢胞状変性	13	16	13	18	14	16	4	5	7	4	3	2
	肝細胞空胞化	1	0	0	1	0	0	3	3	3	6	0	0
	門脈炎症	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0
	肝葉全域の肝細胞空胞化	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	髄外造血	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2	1	2
	胆管拡張/嚢胞	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0
	実質嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	被膜線維増殖/線維化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	組織球浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肝葉虚血性壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
毛細血管拡張症	1	0	0	2	3	3	0	2	3	0	3	2	
出血性壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
脾	ラ氏島線維化	2	-	-	5	3	2	2	-	-	0	2	0
	ラ氏島/ラ氏島周囲炎症	0	-	-	0	0	1	0	-	-	0	0	0
	腺房細胞萎縮	6	-	-	5	13	5	9	-	-	5	8	4
	動脈炎/動脈周囲炎	3	-	-	2	2	1	3	-	-	0	0	0
	血管石灰沈着	0	-	-	0	1	0	0	-	-	0	0	0
	ラ氏島細胞過形成	2	-	-	3	0	1	1	-	-	1	0	1
	嚢胞状導管	0	-	-	1	0	0	0	-	-	0	0	0
	導管過形成	1	-	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
	線維化	1	-	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
	ラ氏島異所性肝細胞	0	-	-	0	0	0	0	-	-	0	1	1
	導管粘液化生	0	-	-	0	0	0	0	-	-	0	1	0

- : 検査を実施していない。

( ) : 検査組織数を示す。

統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 (△; 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. 非腫瘍性病変の発生表 (最終屠殺) [続き]

性別		雄						雌					
投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	200	0	2	10	30	100	200
臓器	所見/検査動物数	22	23	21	22	24	23	25	22	29	25	23	21
胃	腺胃部粘膜炎症	0	-	-	0	0	0	1	-	-	1	1	2
	粘膜の扁平上皮過形成	0	-	-	0	1	1	0	-	-	2	0	0
	石灰沈着	0	-	-	0	1	1	0	-	-	0	0	0
	粘膜の扁平上皮炎症	0	-	-	0	2	1	1	-	-	1	0	1
	前胃部粘膜下織浮腫	0	-	-	0	1	0	0	-	-	0	0	0
	前胃部粘膜びらん/潰瘍/壊死	0	-	-	0	0	1	0	-	-	0	0	0
	腺胃部粘膜びらん/潰瘍/壊死	0	-	-	0	1	0	4	-	-	2	0	1
	胃底部粘膜単核細胞浸潤	0	-	-	0	0	1	0	-	-	0	0	0
	腺胃部粘膜過形成	0	-	-	0	0	0	1	-	-	0	0	0
	基底細胞過形成	0	-	-	0	0	0	0	-	-	0	0	1
精巣	動脈炎/動脈周囲炎	5	-	-	5	4	8	-	-	-	-	-	-
	両側性精細管変性/萎縮	3	-	-	2	1	2	-	-	-	-	-	-
	片側性精細管変性/萎縮	2	-	-	2	8	5	-	-	-	-	-	-
	間細胞過形成	0	-	-	0	1	1	-	-	-	-	-	-
精巣上体	炎症	0	-	-	1	0	0	-	-	-	-	-	-
	動脈炎/動脈周囲炎	0	-	-	0	1	0	-	-	-	-	-	-
	両側性精子減少/欠損	2	-	-	0	2	2	-	-	-	-	-	-
	片側性精子減少/欠損	1	-	-	2	5	4	-	-	-	-	-	-
	両側性管腔内細胞残屑	1	-	-	3	2	2	-	-	-	-	-	-
	片側性管腔内細胞残屑	0	-	-	1	3	0	-	-	-	-	-	-
前立腺	間質単核細胞/リンパ球浸潤	0	0	0	1	0	1	-	-	-	-	-	-
	炎症	10	17	△18	17	▲22	17	-	-	-	-	-	-
	線維化	0	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-
	腺上皮過形成	2	0	0	2	0	2	-	-	-	-	-	-
	細管の嚢胞状拡張	0	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-	-
精嚢	萎縮/減形成	0	2	2	1	3	1	-	-	-	-	-	-
	炎症	1	0	4	2	0	2	-	-	-	-	-	-
	上皮過形成	0	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-	-
	動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-	-
卵巣	嚢胞	-	-	-	-	-	-	6	-	-	3	1	4
子宮	内腔/子宮内膜腺拡張	-	-	-	-	-	-	6	-	-	3	6	4
	炎症	-	-	-	-	-	-	1	-	-	0	0	1
	子宮内膜過形成	-	-	-	-	-	-	2	-	-	0	0	1

- : 検査を実施していない。

( ) : 検査組織数を示す。

統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 (△ ; 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. 非腫瘍性病変の発生表（最終屠殺）[続き]

性別		雄						雌					
投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	200	0	2	10	30	100	200
臓器	所見/検査動物数	22	23	21	22	24	23	25	22	29	25	23	21
腎	腎症	22	-	-	21	24	23	23	22	26	25	22	20
	炎症	1	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎盂拡張	1	-	-	1	1	0	1	2	1	1	5	3
	腎盂結石/微小結石	4	-	-	2	1	3	16	14	17	20	15	13
	腎盂炎症	0	-	-	1	0	2	0	2	3	0	2	0
	腎盂上皮過形成	3	-	-	1	0	2	8	8	11	4	7	4
	尿細管上皮細胞の好酸性硝子滴	0	-	-	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮質嚢胞	0	-	-	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	尿細管異型過形成	0	-	-	0	0	0	0	0	0	0	1	0
膀胱	炎症	(1)						(24)					
	粘膜上皮過形成	0	1	-	1	0	2	0	-	-	0	0	0
	粘膜ポリープ	0	1	-	1	0	2	0	-	-	0	0	0
	リンパ結節状過形成	0	0	-	0	0	0	0	-	-	1	0	0
下垂体	前葉嚢胞	3	-	-	1	1	3	2	-	-	2	0	0
	前葉過形成	12	-	-	12	11	7	7	-	-	7	5	6
	中葉過形成	0	-	-	0	0	1	0	-	-	0	0	0
	中葉嚢胞	0	-	-	0	1	0	0	-	-	0	0	0
	後葉嚢胞	0	-	-	0	0	1	0	-	-	0	0	0
	ヘモジデリン/血色素沈着	0	-	-	0	0	0	0	-	-	0	1	0
	血液嚢胞	0	-	-	2	0	0	0	-	-	1	0	0
甲状腺		(21)											
	濾胞上皮過形成/嚢胞状過形成	2	-	-	1	0	2	0	-	-	0	1	0
	C細胞過形成	2	-	-	4	5	3	6	-	-	6	3	0
上皮小体	濾胞嚢胞	2	-	-	0	1	0	0	-	-	0	0	0
		(21)						(21)					
副腎	過形成	2	-	-	2	6	8	1	-	-	2	1	1
	空胞化	0	-	-	0	0	0	2	-	-	0	0	0
副腎	皮質過形成/肥大	12	-	-	13	8	3	8	-	-	6	11	9
	皮質嚢胞状変性	3	-	-	1	4	1	25	-	-	23	22	21
	髓質過形成	6	-	-	7	2	6	3	-	-	1	0	0
	皮質空胞化	17	-	-	15	13	10	5	-	-	9	9	6
	髓外造血	0	-	-	0	0	0	0	-	-	0	0	2
	巨細胞	0	-	-	0	0	0	0	-	-	1	0	0
	線維化	0	-	-	0	0	0	0	-	-	1	0	0

- : 検査を実施していない。

( ) : 検査組織数を示す。

統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 (Δ; 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. 非腫瘍性病変の発生表 (全動物) [続き]

性別		雄						雌					
投与群	(ppm)	0	2	10	30	100	200	0	2	10	30	100	200
臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
脳	空胞化	2	0	-	0	0	0	1	-	-	0	0	0
	髄膜炎症	0	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0	1
	化膿性炎症	0	0	-	0	0	0	0	-	-	1	0	0
脾			(1)		(59)		(59)				(59)		
	リンパ過形成	2	0	-	0	0	0	0	-	-	1	0	0
	髄外造血亢進	6	0	-	4	5	13	19	-	-	29	21	26
	赤脾髄過形成 (網内系細胞)	1	0	-	1	1	1	0	-	-	0	0	0
	ヘモジデリン沈着	7	0	-	11	10	10	23	-	-	9	20	13
	炎症	1	0	-	1	1	0	0	-	-	0	0	0
	血管石灰沈着	0	0	-	1	1	1	0	-	-	0	0	0
	被膜の線維性肥厚	1	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
	被膜嚢胞	0	0	-	0	0	2	0	-	-	0	0	1
	線維化	0	0	-	0	1	0	0	-	-	0	0	0
	リンパ球減少: 濾胞及び濾胞辺縁帯	0	0	-	0	0	0	0	-	-	0	1	0
	壊死	0	0	-	0	0	0	0	-	-	1	0	0
骨髄			(1)				(59)						
	骨髄細胞の過形成	12	0	-	3	2	9	7	-	-	6	6	11
	全細胞成分の過形成	5	0	-	5	3	3	3	-	-	1	1	2
	壊死	0	0	-	0	1	0	0	-	-	0	0	0
	赤芽球系過形成	0	0	-	1	0	0	0	-	-	0	1	0
	浮腫	1	0	-	1	1	0	3	-	-	0	3	0
	細網細胞過形成	0	0	-	0	0	1	0	-	-	0	0	0
	線維化	0	0	-	0	0	0	0	-	-	1	0	1
抑制/減形成	0	0	-	0	0	0	0	-	-	0	1	0	
腸間膜リンパ節		(58)	(1)		(59)		(58)	(59)			(58)	(59)	
	肉芽腫性炎症	1	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
	マクロファージ集簇	0	0	-	0	1	0	0	-	-	0	0	0
	ヘモジデリン沈着	0	0	-	0	1	1	1	-	-	0	0	0
	肥満細胞過形成	0	0	-	0	1	0	0	-	-	0	1	1
	形質細胞過形成	0	0	-	1	0	0	0	-	-	0	0	1
	洞の拡張/嚢胞	0	0	-	1	0	0	1	-	-	0	0	0
	洞組織球増殖症	0	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0	2
	組織球増殖	0	0	-	0	0	0	0	-	-	1	0	0
化膿性炎症	0	0	-	0	0	0	0	-	-	1	0	0	
心			(1)										
	心筋 炎症	0	0	-	0	1	0	0	-	-	2	2	2
	心内膜 過形成	0	0	-	0	0	1	0	-	-	0	0	0
	心筋 変性/線維化	39	1	-	41	35	40	28	-	-	33	29	30
心筋 石灰沈着	5	0	-	5	5	5	0	-	-	4	1	1	

- : 検査を実施していない。

( ) : 検査組織数を示す。

統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 ( $\Delta$ ;  $P \leq 0.05$ ,  $\blacktriangle$ ;  $P \leq 0.01$ )

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. 非腫瘍性病変の発生表 (全動物) [続き]

性別		雄						雌					
投与群	(ppm)	0	2	10	30	100	200	0	2	10	30	100	200
臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
心	血管石灰沈着	5	(1) 0	-	2	5	5	0	-	-	5	1	1
	心房血栓	0	0	-	0	0	1	0	-	-	0	0	2
	ヘモジデリン沈着	0	0	-	1	0	0	0	-	-	0	0	0
	心房中隔血栓	1	0	-	1	1	0	0	-	-	0	0	1
	心外膜 炎症	1	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
	弁膜炎	0	0	-	0	0	0	0	-	-	1	1	0
	動脈炎/動脈周囲炎	0	0	-	0	0	0	0	-	-	0	1	0
	流出血管周囲組織の慢性炎症	0	0	-	0	0	0	0	-	-	1	0	0
肺	胸膜 線維化/肥厚	1	0	0	1	0	1	0	-	-	0	0	0
	肉芽腫性炎症	1	0	1	1	0	0	4	-	-	3	2	2
	肺泡マクロファージ 集簇	5	4	6	2	2	3	7	-	-	2	3	1
	間質性浸潤/肺炎	13	10	8	14	16	9	8	-	-	12	7	15
	うっ血	12	19	19	15	8	11	12	-	-	6	12	8
	浮腫/肺泡線維素	5	7	5	7	6	11	1	-	-	6	4	3
	肺炎/肺炎	3	3	2	7	1	4	5	-	-	4	5	2
	肺泡壁石灰沈着	2	1	0	1	1	1	0	-	-	3	0	1
	出血	0	2	3	0	1	1	2	-	-	2	0	1
	肺気腫	0	0	0	0	1	0	0	-	-	0	0	0
	肺泡内膜過形成	1	0	0	1	1	0	0	-	-	0	0	1
	細気管支/細気管支周囲 炎症	1	0	0	0	1	0	0	-	-	0	0	0
	細気管支上皮過形成	0	0	0	0	1	0	1	-	-	0	0	0
	胸膜炎	1	0	0	0	0	0	0	-	-	0	2	0
	血管周囲単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	-	-	0	2	0
	動脈壁硬化肥厚	0	0	1	0	0	0	0	-	-	0	0	0
	膿瘍	0	0	0	0	0	0	1	-	-	0	0	0
	血管炎	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	0	1
	壊死	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	0	1
	マクロファージ集簇を伴う/伴わない肺泡リポドーシス	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	2	0
	器質化した血栓	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	1	0
	毛細管の単核細胞充満	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	1	0
血栓症	0	0	0	0	0	0	0	-	-	1	0	0	
肝				(59)				(59)	(59)				
	細胞変性巣	30	27	22	22	22	27	29	19	31	32	30	33
	胆管過形成/線維化	38	40	42	41	40	34	31	27	24	29	25	23
	肉芽腫性炎症	2	1	1	0	0	0	0	0	3	0	0	1
	線維化	3	0	0	1	0	1	6	3	1	3	4	6
	肝細胞変性/壊死	3	3	2	2	2	5	5	5	5	5	4	3
	門脈周囲性肝細胞空胞化	17	13	18	18	13	15	21	23	21	23	20	17
小葉中心性肝細胞空胞化	24	22	23	28	35	34	6	7	10	15	▲22	▲33	

- : 検査を実施していない。

( ) : 検査組織数を示す。

統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 (Δ ; 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. 非腫瘍性病変の発生表 (全動物) [続き]

性別		雄						雌					
投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	200	0	2	10	30	100	200
臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
肝	洞の拡張	7	8	(59)	7	4	6	9	(59)	(59)	7	9	10
	小葉中間帯肝細胞空胞化	1	0	1	1	2	0	2	3	6	4	6	1
	炎症	0	0	0	2	1	1	1	0	1	0	0	2
	小葉中心性肝細胞変性/壊死	2	2	1	3	0	5	0	1	2	2	4	6
	嚢胞状変性	23	32	24	29	22	21	4	6	8	6	5	4
	洞様構造単核細胞増加	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
	不規則な肝細胞空胞化	2	0	1	1	1	0	5	6	3	6	2	1
	門脈炎症	1	0	0	0	0	3	0	0	0	1	1	0
	肝葉全域の肝細胞空胞化	2	1	4	4	3	1	1	1	0	1	1	1
	不規則な壊死性化膿性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
	壊死を伴う肉芽腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	髄外造血	0	0	0	0	0	1	1	3	4	3	5	3
	胆管拡張/嚢胞	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	4	0
	肝細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞肥大	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	被膜嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	実質嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	被膜線維増殖/線維化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	動脈炎/動脈周囲炎	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	組織球浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	毛細血管拡張症	4	0	1	2	4	3	0	2	5	1	3	4
出血性壊死	0	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	1	
小葉中心性出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
卵円形細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
肝葉虚血性壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
門脈線維化	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	
肝細胞再生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
膵		(59)				(59)	(57)					(58)	(59)
	ラ氏島線維化	13	-	-	15	9	12	3	-	-	0	3	0
	ラ氏島/ラ氏島周囲炎症	2	-	-	1	3	5	0	-	-	0	0	0
	腺房細胞萎縮	19	-	-	11	19	9	17	-	-	8	13	8
	肉芽腫性炎症	1	-	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
	動脈炎/動脈周囲炎	7	-	-	4	4	2	4	-	-	1	2	0
	血管石灰沈着	2	-	-	0	2	2	0	-	-	0	0	0
	ラ氏島細胞過形成	5	-	-	4	0	1	1	-	-	2	0	1
	腺房炎症	0	-	-	0	2	0	0	-	-	0	0	0
	嚢胞状導管	0	-	-	1	1	0	1	-	-	0	0	0
	腺房細胞過形成	0	-	-	1	0	0	0	-	-	0	0	0
	脂肪壊死	0	-	-	0	1	0	0	-	-	0	0	0
	導管過形成	1	-	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
	線維化	1	-	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
	ラ氏島異所性肝細胞	0	-	-	0	0	0	0	-	-	0	1	1
	石灰沈着	0	-	-	0	0	0	0	-	-	0	1	0
導管粘液化生	0	-	-	0	0	0	0	-	-	0	1	0	

- : 検査を実施していない。

( ) : 検査組織数を示す。

統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 (Δ; 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. 非腫瘍性病変の発生表 (全動物) [続き]

性別		雄						雌					
投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	200	0	2	10	30	100	200
臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
胃	肉芽腫性炎症	(59)	(1)		(58)		(59)					(59)	(59)
	腺胃部粘膜炎症	1	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
	粘膜の扁平上皮過形成	0	0	-	1	1	1	1	-	-	1	1	3
	石灰沈着	5	0	-	1	4	4	2	-	-	3	4	1
	粘膜の扁平上皮炎症	5	0	-	5	6	8	0	-	-	3	0	4
	前胃部粘膜下織浮腫	4	0	-	1	5	5	1	-	-	3	4	1
	前胃部粘膜びらん/潰瘍/壊死	1	0	-	1	2	1	0	-	-	1	0	0
	前胃部粘膜萎縮	3	0	-	0	2	5	0	-	-	1	0	0
	腺胃部粘膜びらん/潰瘍/壊死	0	0	-	0	1	0	0	-	-	0	0	0
	胃底部粘膜単核細胞浸潤	0	0	-	3	2	0	10	-	-	3	2	4
	腺胃部粘膜過形成	0	0	-	0	0	0	1	-	-	0	0	0
	基底細胞過形成	0	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0	1
	精巣			(1)		(58)							
動脈炎/動脈周囲炎		12	0	-	10	10	11	-	-	-	-	-	-
肉芽腫性炎症		1	0	-	0	0	0	-	-	-	-	-	-
両側性精細管変性/萎縮		9	0	-	11	9	7	-	-	-	-	-	-
片側性精細管変性/萎縮		7	0	-	2	13	9	-	-	-	-	-	-
成熟抑制		1	0	-	0	1	0	-	-	-	-	-	-
精巣上体	間細胞過形成	0	0	-	0	2	1	-	-	-	-	-	-
			(1)		(58)								
	炎症	1	0	-	1	0	1	-	-	-	-	-	-
	動脈炎/動脈周囲炎	2	0	-	2	1	0	-	-	-	-	-	-
	両側性精子減少/欠損	8	0	-	5	7	8	-	-	-	-	-	-
	片側性精子減少/欠損	5	0	-	2	7	5	-	-	-	-	-	-
	両側性管腔内細胞残屑	3	0	-	8	7	5	-	-	-	-	-	-
	片側性管腔内細胞残屑	2	0	-	3	6	1	-	-	-	-	-	-
周囲組織の慢性炎症	0	0	-	0	1	0	-	-	-	-	-	-	
精子肉芽腫	0	0	-	1	0	0	-	-	-	-	-	-	
前立腺		(59)		(59)	(59)	(57)							
	間質単核細胞/リンパ球浸潤	2	0	4	6	1	1	-	-	-	-	-	-
	炎症	35	44	▲50	43	45	42	-	-	-	-	-	-
	線維化	1	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-
	萎縮	1	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	腺上皮過形成	3	0	0	3	0	2	-	-	-	-	-	-
	動脈炎/動脈周囲炎	1	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-	-
細管の嚢胞状拡張	0	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-	-	

- : 検査を実施していない。

( ) : 検査組織数を示す。

統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 ( $\Delta$ ;  $P \leq 0.05$ ,  $\blacktriangle$ ;  $P \leq 0.01$ )

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. 非腫瘍性病変の発生表 (全動物) [続き]

性別		雄						雌					
投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	200	0	2	10	30	100	200
臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
精 囊	萎縮/減形成	(59)		(59)	(59)	(57)							
	炎症	4	10	10	7	9	10	-	-	-	-	-	-
	分泌物を伴う拡張	2	2	7	7	5	6	-	-	-	-	-	-
	上皮過形成	0	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-
	動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-	-
								(59)					(59)
卵 巢	嚢胞	-	-	-	-	-	-	6	-	-	5	3	7
	出血性嚢胞	-	-	-	-	-	-	0	-	-	0	1	0
子 宮								(59)					(59)
	内腔/子宮内膜腺拡張	-	-	-	-	-	-	9	-	-	5	10	7
	内腔炎症性細胞滲出	-	-	-	-	-	-	1	-	-	0	0	0
	炎症	-	-	-	-	-	-	1	-	-	0	1	1
	子宮内膜過形成	-	-	-	-	-	-	2	-	-	0	0	1
	血管石灰沈着	-	-	-	-	-	-	0	-	-	0	0	1
腎			(1)										
	腎症	54	0	-	59	57	58	50	48	45	54	44	48
	炎症	2	0	-	3	1	1	0	1	1	4	1	1
	腎盂拡張	3	0	-	4	4	3	7	5	4	4	12	8
	腎盂結石/微小結石	5	0	-	4	7	7	40	38	36	44	36	34
	被膜慢性炎症	1	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿細管間質線維化	0	0	-	0	0	0	0	1	0	0	0	2
	腎盂炎症	3	0	-	10	4	4	3	4	6	5	5	4
	腎盂上皮過形成	5	0	-	5	6	3	16	23	22	15	21	13
	腎盂腎炎	1	0	-	0	1	1	0	1	1	0	0	1
	尿細管上皮細胞の好酸性硝子滴	2	0	-	1	0	3	1	1	0	0	1	1
	石灰沈着	0	0	-	0	1	0	2	0	0	2	1	0
	乳頭壊死	0	0	-	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	糸球体化膿性炎症	1	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿細管上皮細胞空胞化	0	0	-	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	皮質嚢胞	0	0	-	0	0	0	1	3	0	0	1	0
	尿細管異型過形成	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	動脈炎/動脈周囲炎	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	細菌集落	0	0	-	0	0	0	0	1	0	1	0	0
腎盂骨化生	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
尿細管上皮細胞過形成	0	0	-	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
膀 胱		(59)	(2)			(56)	(59)	(59)			(58)		(58)
	炎症	3	1	-	5	4	7	0	-	-	1	2	1
	粘膜上皮過形成	4	1	-	7	4	5	1	-	-	1	2	2
	粘膜ポリープ	0	0	-	0	0	0	0	-	-	1	0	0
	出血	0	0	-	0	0	1	0	-	-	0	0	0
	リンパ結節状過形成	0	0	-	0	0	1	0	-	-	0	0	0

- : 検査を実施していない。

( ) : 検査組織数を示す。

統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 ( $\Delta$ ;  $P \leq 0.05$ ,  $\blacktriangle$ ;  $P \leq 0.01$ )

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. 非腫瘍性病変の発生表 (全動物) [続き]

性別		雄						雌					
投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	200	0	2	10	30	100	200
臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
下垂体	前葉嚢胞	6	0	0	5	2	6	3	1	1	3	3	3
	前葉過形成	18	5	2	23	20	17	9	0	△9	14	9	14
	下垂体細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
	中葉過形成	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	中葉嚢胞	0	0	0	1	2	2	0	0	0	0	0	0
	後葉嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	ヘモジデリン/血色素沈着	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	骨性異形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	線維化/癒痕	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	敗血血栓形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	血液嚢胞	0	0	0	2	0	1	0	0	0	1	0	0
甲状腺		(59)	(1)				(58)						(59)
	単核細胞浸潤	1	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
	濾胞上皮過形成/嚢胞状過形成	2	0	-	2	0	4	1	-	-	0	1	1
	C細胞過形成	3	0	-	5	6	5	7	-	-	10	5	3
	濾胞嚢胞	3	0	-	1	3	2	0	-	-	0	0	0
	動脈炎/動脈周囲炎	0	0	-	0	0	0	0	-	-	0	1	0
上皮小体		(59)	(1)		(59)	(58)	(59)				(59)	(57)	
	過形成	9	0	-	9	15	13	2	-	-	5	2	5
	肥大	1	0	-	0	0	0	0	-	-	1	0	0
	空胞化	0	0	-	0	0	0	2	-	-	0	0	0
細胞変性巣	0	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0	1	
副腎			(1)										(59)
	皮質過形成/肥大	20	0	-	22	15	9	19	-	-	14	18	17
	洞様構造の拡張/嚢胞	0	0	-	0	1	2	8	-	-	0	0	5
	皮質嚢胞状変性	5	0	-	4	5	1	50	-	-	44	43	47
	髓質過形成	11	0	-	12	7	13	5	-	-	3	2	5
	血管石灰沈着	1	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
	皮質空胞化	23	0	-	20	23	20	8	-	-	15	11	15
	動脈炎/動脈周囲炎	0	0	-	0	0	1	0	-	-	0	0	0
	造血	1	0	-	0	0	0	0	-	-	2	4	2
	片側性壊死	0	0	-	1	0	0	0	-	-	0	2	0
	髓質空胞化	1	0	-	0	0	1	0	-	-	0	0	0
	炎症	0	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0	1
	石灰沈着	0	0	-	0	0	0	0	-	-	2	1	0
	片側性皮質萎縮	0	0	-	0	0	0	0	-	-	2	0	0
巨細胞	0	0	-	0	0	0	0	-	-	1	0	0	
線維化	0	0	-	0	0	0	0	-	-	1	0	0	

- : 検査を実施していない。

( ) : 検査組織数を示す。

統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 (△ ; 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. 腫瘍性病変の発生表 (12ヵ月中間屠殺)

性別		雄						雌					
投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	200	0	2	10	30	100	200
臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
皮膚	線維腫 (B)	0	-	-	0	0	1	0	-	-	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	0	-	-	1	0	0	0	-	-	0	0	0
乳腺	腺腫/腺線維腫/線維腫 (8)				(9)		(8)						
	癌/腺癌 (M)	0	-	-	0	0	0	0	-	-	0	0	1
下垂体	腺腫 (B)	1	-	-	0	0	0	0	0	1	2	2	3
甲状腺	C細胞腺腫 (B)	0	-	-	0	0	0	1	-	-	0	0	1
腎	腎芽腫 (M)	0	-	-	0	1	0	0	-	-	0	0	0

- : 検査を実施していない。 (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍  
 ( ) : 検査組織数  
 統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 ( $\Delta$ ;  $P \leq 0.05$ ,  $\blacktriangle$ ;  $P \leq 0.01$ )

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. 腫瘍性病変の発生表 (死亡・切迫屠殺) [続き]

性別		雄						雌					
投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	200	0	2	10	30	100	200
臓器	所見/検査動物数	28	27	29	28	26	27	25	28	21	25	27	29
皮膚	線維腫	(B)	2	0	-	2	0	0	0	-	-	0	0
	角化棘細胞腫	(B)	1	0	-	1	0	1	0	-	-	0	1
	脂肪腫	(B)	2	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0
	線維性組織球種	(M)	0	0	-	0	0	0	0	-	-	0	1
	神経線維肉腫	(M)	0	0	-	0	0	0	1	-	-	0	0
	扁平上皮癌	(M)	0	0	-	0	0	0	0	-	-	1	0
	血管肉腫	(M)	0	0	-	0	1	0	0	-	-	0	0
乳腺			(21)	(1)		(19)	(24)	(23)	(23)		(24)	(26)	(27)
	腺腫/腺線維腫/線維腫	(B)	0	0	-	0	0	0	3	-	-	4	2
	癌/腺癌	(M)	0	0	-	0	0	0	0	-	-	2	3
脳	癌肉腫	(M)	0	0	-	0	0	0	0	-	-	0	1
	悪性細網症	(M)	0	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0
頭部脊髄	星状細胞腫	(M)	0	0	-	0	0	0	1	-	-	0	0
			(1)			(27)		(26)			(24)		(1)
視神経	星状細胞腫	(M)	1	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0
脾	悪性シュワン細胞腫	(M)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
			(1)			(27)		(26)			(24)		
骨髄	顆粒性大リンパ/LGL性白血病	(M)	1	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0
			(1)			(26)		(26)			(24)		
腸間膜リンパ節	白血病	(M)	0	1	-	0	0	0	0	-	-	0	0
			(26)	(1)		(27)		(25)	(24)		(23)		
肺	血管腫	(B)	0	0	-	0	1	1	0	-	-	0	0
	細気管支肺腺腫	(B)	0	0	0	1	0	0	0	-	-	0	0

- : 検査を実施していない。 (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

( ) : 検査組織数

統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 ( $\Delta$ ;  $P \leq 0.05$ ,  $\blacktriangle$ ;  $P \leq 0.01$ )

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. 腫瘍性病変の発生表（死亡・切迫屠殺）〔続き〕

性別		雄						雌					
投与群	(ppm)	0	2	10	30	100	200	0	2	10	30	100	200
臓器	所見/検査動物数	28	27	29	28	26	27	25	28	21	25	27	29
肝	肝細胞腺腫	(B) 0	0	(28) 0	0	0	1	1	0	0	1	1	1
	胆管腺腫	(B) 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝細胞癌	(M) 0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	胆管癌	(M) 0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
膵	ラ氏島細胞腺腫	(B) 2	-	-	2	1	1	1	-	-	0	0	0
		(27) (1)		(26)		(26)						(25) (28)	(26) (28)
胃	平滑筋肉腫	(M) 0	0	-	0	0	1	0	-	-	0	0	0
十二指腸	腺癌	(M) 1	-	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
		(26)			(23) (24)	(21)	(24)					(25) (26)	(25) (26)
盲腸	神経線維肉腫	(M) 0	-	-	1	0	0	0	-	-	0	0	0
腹膜	悪性神経鞘腫	(M) -	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
	血管肉腫	(M) -	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
精巣	間細胞腫	(B) 1	0	-	0	0	0	-	-	-	-	-	-
		(27)		(28) (27)	(23)								
前立腺	腺癌	(M) 0	0	0	0	1	1	-	-	-	-	-	-
子宮	ポリープ	(B) -	-	-	-	-	-	0	-	-	0	0	2
	間質肉腫	(M) -	-	-	-	-	-	0	-	-	0	0	1
	頸管扁平細胞癌	(M) -	-	-	-	-	-	0	-	-	0	0	1
	腺癌/癌	(M) -	-	-	-	-	-	0	-	-	0	0	1
腎	尿細管腺腫	(B) 0	0	-	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	脂肪腫	(B) 0	0	-	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	好酸性顆粒細胞腫	(B) 0	0	-	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	尿細管癌	(M) 0	0	-	0	1	0	0	0	0	0	0	0
下垂体	腺腫	(B) 20	4	10	15	19	17	24	8	7	21	19	24
	癌	(M) 0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺	C細胞腺腫	(B) 1	0	-	2	2	1	2	-	-	4	2	4
	嚢胞状濾胞細胞腺腫	(B) 0	0	-	1	0	0	0	-	-	1	1	0
	濾胞細胞癌	(M) 0	0	-	0	0	0	0	-	-	1	0	0
上皮小体	腺腫	(B) 0	0	-	1	0	0	1	-	-	0	0	0
			(1)				(24) (26)				(24) (24)		(28)
副腎	良性褐色細胞腫	(B) 5	0	-	0	3	1	0	-	-	1	1	0
	皮質腺腫	(B) 0	0	-	0	0	0	0	-	-	1	0	2
	皮質癌	(M) 0	0	-	0	0	0	0	-	-	1	0	0
多臓器性	組織球肉腫	(M) 2	-	-	1	-	2	1	1	-	0	1	1
	リンパ腫	(M) 0	-	-	0	-	0	0	0	-	1	0	1

- : 検査を実施していない。 (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍  
 ( ) : 検査組織数  
 統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 ( $\Delta$ ;  $P \leq 0.05$ ,  $\blacktriangle$ ;  $P \leq 0.01$ )

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. 腫瘍性病変の発生表 (最終屠殺) [続き]

性別		雄						雌					
投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	200	0	2	10	30	100	200
臓器	所見/検査動物数	22	23	21	22	24	23	25	22	29	25	23	21
皮膚	線維腫 (B)	1	-	-	1	0	0	1	-	-	1	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	0	-	-	0	0	2	0	-	-	0	0	0
	脂肪腫 (B)	1	-	-	1	1	0	0	-	-	0	1	0
	乳頭腫 (B)	0	-	-	1	0	1	0	-	-	0	0	0
	血管腫 (B)	0	-	-	0	0	1	0	-	-	0	0	0
	神経線維腫 (B)	0	-	-	0	0	1	0	-	-	0	0	0
	線維性組織球腫 (M)	0	-	-	0	0	0	0	-	-	1	0	0
	線維肉腫 (M)	0	-	-	1	1	0	0	-	-	0	0	1
		(19)			(20)	(20)	(21)						
乳腺	腺腫/腺線維腫/線維腫 (B)	0	-	-	0	0	0	7	-	-	6	7	3
	癌/腺癌 (M)	0	-	-	0	0	0	4	-	-	2	3	1
	腺表皮癌 (M)	0	-	-	0	0	0	0	-	-	1	0	0
脳	星状細胞腫 (M)	0	-	-	0	1	0	0	-	-	0	0	0
脾	血管腫 (B)	2	-	-	0	0	0	1	-	-	0	0	1
腸間膜リンパ節	血管腫 (B)	0	-	-	0	2	0	0	-	-	0	0	0
												(22)	
肺	細気管支肺胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	-	-	0	0	0
肝	肝細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	2	1	0	0	0	0	1	1
	肝細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
膵	ラ氏島細胞腺腫 (B)	3	-	-	2	1	3	3	-	-	1	1	2
	腺房膵島細胞混合腫 (B)	1	-	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
精巣	間細胞腫瘍 (B)	1	-	-	0	1	2	-	-	-	-	-	-
	悪性中皮腫 (M)	0	-	-	0	0	1	-	-	-	-	-	-
前立腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-	-
卵巣	管状腺腫 (B)	-	-	-	-	-	-	1	-	-	0	0	0
子宮	ポリープ (B)	-	-	-	-	-	-	0	-	-	3	1	0

- : 検査を実施していない。 (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍  
 ( ) : 検査組織数  
 統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 ( $\Delta$ ;  $P \leq 0.05$ ,  $\blacktriangle$ ;  $P \leq 0.01$ )

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. 腫瘍性病変の発生表 (最終屠殺) [続き]

性別		雄						雌					
投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	200	0	2	10	30	100	200
臓器	所見/検査動物数	22	23	21	22	24	23	25	22	29	25	23	21
腎	管状腺腫 (B)	1	-	-	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	脂肪腫 (B)	0	-	-	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	脂肪肉腫 (M)	0	-	-	0	1	0	0	0	0	0	0	0
膀胱	乳頭腫 (B)		(1)					(24)					
		0	0	-	0	0	1	0	-	-	0	0	0
下垂体	腺腫 (B)	12	-	-	14	20	14	19	-	-	17	20	17
	癌 (M)	0	-	-	0	0	0	0	-	-	2	0	0
甲状腺	C細胞腺腫 (B)	(21)											
		5	-	-	5	7	4	6	-	-	7	6	2
		0	-	-	1	2	0	0	-	-	1	0	0
		0	-	-	1	0	0	0	-	-	0	0	0
上皮小体	腺腫 (B)	(21)			(21)								
		0	-	-	0	1	1	1	-	-	0	1	0
		1	-	-	0	0	2	0	-	-	0	0	0
		0	-	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
副腎	良性褐色細胞腫 (B)	1	-	-	4	4	3	0	-	-	0	0	0
	皮質腺腫 (B)	0	-	-	0	0	0	2	-	-	0	0	1
	神経節細胞腫 (B)	0	-	-	0	1	0	0	-	-	0	0	0
	皮質癌 (M)	0	-	-	0	1	0	1	-	-	0	0	1
	悪性褐色細胞腫 (M)	0	-	-	2	0	0	0	-	-	0	0	0
多臓器性	悪性中皮腫 (M)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-

- : 検査を実施していない。 (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

( ) : 検査組織数

統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 ( $\Delta$ ;  $P \leq 0.05$ ,  $\blacktriangle$ ;  $P \leq 0.01$ )



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. 腫瘍性病変の発生表 (全動物) [続き]

性別		雄						雌						
投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	200	0	2	10	30	100	200	
臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
皮膚	線維腫	(B)	3	0	-	3	0	1	1	-	-	1	0	0
	角化棘細胞腫	(B)	1	0	-	2	0	3	0	-	-	0	0	1
	脂肪腫	(B)	3	0	-	1	1	0	0	-	-	0	1	0
	乳頭腫	(B)	0	0	-	1	0	1	0	-	-	0	0	0
	血管腫	(B)	0	0	-	0	0	1	0	-	-	0	0	0
	神経線維腫	(B)	0	0	-	0	0	1	0	-	-	0	0	0
	線維性組織球腫	(M)	0	0	-	0	0	0	0	-	-	1	1	0
	神経線維肉腫	(M)	0	0	-	1	1	0	1	-	-	0	0	0
	扁平上皮癌	(M)	0	0	-	0	0	0	0	-	-	1	0	0
	血管肉腫	(M)	0	0	-	0	1	0	0	-	-	0	0	0
	線維肉腫	(M)	0	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0	1
	乳腺		(48)	(1)		(48)	(54)	(52)	(58)			(59)	(59)	(58)
腺腫/腺線維腫/線維腫		(B)	1	0	-	0	0	0	11	-	-	10	9	11
癌/腺癌		(M)	0	0	-	0	0	0	4	-	-	4	6	4
癌肉腫		(M)	0	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0	1
脳	腺表皮癌	(M)	0	0	-	0	0	0	0	-	-	1	0	0
	悪性細網症	(M)	0	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0	1
星状細胞腫		(M)	0	0	-	0	1	0	1	-	-	0	0	0
		(M)	0	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
頭部脊髄	星状細胞腫	(M)	1	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
		(M)	1	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
視神経	悪性シュワン細胞腫	(M)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(1)
		(M)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
脾	血管腫	(B)	2	0	-	0	0	0	1	-	-	0	0	1
	顆粒性大リンパ/LGL性白血病	(M)	1	0	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
骨髄	白血病(分類不能)	(M)	0	1	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
		(M)	0	1	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
腸間膜リンパ節	血管腫	(B)	0	0	-	0	3	1	0	-	-	0	0	0
		(B)	0	0	-	0	3	1	0	-	-	0	0	0
肺	細気管支肺腺腫	(B)	0	0	1	1	0	0	0	-	-	0	0	0
		(B)	0	0	1	1	0	0	0	-	-	0	0	0
肝	肝細胞腺腫	(B)	0	0	1	0	2	2	1	0	0	1	2	2
	胆管腺腫	(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝細胞癌	(M)	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
	胆管癌	(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

- : 検査を実施していない。 (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

( ) : 検査組織数

統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 ( $\Delta$ ;  $P \leq 0.05$ ,  $\blacktriangle$ ;  $P \leq 0.01$ )

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. 腫瘍性病変の発生表 (全動物) [続き]

性別		雄						雌					
投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	200	0	2	10	30	100	200
臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
膵	ラ氏島細胞腺腫 (B)	(59) 5	-	-	4	2	4	4	-	-	1	1	2
	腺房膵島細胞混合腫 (B)	1	-	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0
胃	平滑筋肉腫 (M)	(59) 0	(1) 0	-	(58) 0	0	(59) 1	0	-	-	0	0	0
	腺癌 (M)	(58) 1	-	-	(58) 0	0	(54) 0	0	-	-	0	0	0
盲腸	神経線維肉腫 (M)	(58) 0	-	-	(55) 1	0	(54) 0	(59) 0	-	-	0	0	0
	悪性神経鞘腫 (M)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(2) 1	-
精巣	間質細胞腫瘍 (B)	2	0	-	0	1	2	-	-	-	-	-	-
	悪性中皮腫 (M)	0	0	-	0	0	1	-	-	-	-	-	-
前立腺	腺腫 (B)	(59) 0	0	0	(59) 0	(57) 1	0	-	-	-	-	-	-
	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	1	-	-	-	-	-	-
卵巣	管状腺腫 (B)	-	-	-	-	-	-	(59) 1	-	-	0	0	(59) 0
	ポリープ (B)	-	-	-	-	-	-	(59) 0	-	-	3	1	(59) 2
子宮	間質肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	0	-	-	0	0	1
	頸管扁平細胞癌 (M)	-	-	-	-	-	-	0	-	-	0	0	1
	腺癌/癌 (M)	-	-	-	-	-	-	0	-	-	0	0	1
	腎 (B)	(1) 1	0	-	0	0	1	0	1	1	0	1	0
腎	脂肪腫 (B)	0	0	-	0	0	0	1	1	0	1	1	0
	好酸性顆粒細胞腫 (B)	0	0	-	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	尿細管癌 (M)	0	0	-	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪肉腫 (M)	0	0	-	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎芽腫 (M)	0	0	-	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱 (B)	(59) 0	(2) 0	-	(56) 0	(59) 1	(59) 0	-	-	-	(58) 0	0	(58) 0
下垂体	腺腫 (B)	(11) 33	(13) 4	10	(58) 29	39	31	43	(20) 8	(21) 8	(59) 40	41	44
	癌 (M)	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0

- : 検査を実施していない。 (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍  
 ( ) : 検査組織数  
 統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 ( $\Delta$ ;  $P \leq 0.05$ ,  $\blacktriangle$ ;  $P \leq 0.01$ )

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. 腫瘍性病変の発生表 (全動物) [続き]

性別		雄						雌					
投与群 (ppm)		0	2	10	30	100	200	0	2	10	30	100	200
臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
甲状腺	C細胞腺腫 (B)	(59)	(1)				(58)					(59)	
	濾胞状濾胞細胞腺腫 (B)	6	0	-	7	9	5	9	-	-	11	8	7
	濾胞細胞癌 (M)	0	0	-	2	2	0	0	-	-	2	1	0
	C細胞癌 (M)	0	0	-	1	0	0	0	-	-	1	0	0
	C細胞癌 (M)	1	0	-	0	0	2	0	-	-	0	0	0
上皮小体	腺腫 (B)	(59)	(1)		(59)	(58)	(59)				(59)	(57)	
		0	0	-	1	1	1	2	-	-	0	1	0
副腎	良性褐色細胞腫 (B)		(1)										(59)
	皮質腺腫 (B)	6	0	-	4	7	4	0	-	-	1	1	0
	神経節細胞腫 (B)	0	0	-	0	0	0	2	-	-	1	0	3
	皮質癌 (M)	0	0	-	0	1	0	0	-	-	0	0	0
	悪性褐色細胞癌 (M)	0	0	-	0	1	0	1	-	-	1	0	1
多臓器性	組織球肉腫 (M)	(2)			(1)		(2)	(1)	(1)		(1)	(3)	(2)
	リンパ腫 (M)	2	-	-	1	-	2	1	1	-	0	1	1
	悪性中皮腫 (M)	0	-	-	0	-	0	0	0	-	1	0	1
	悪性中皮腫 (M)	0	-	-	0	-	0	0	0	-	0	1	0
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
腫瘍数	良性	64			55	69	60	76			72	69	73
	悪性	6			8	10	8	9			12	11	14
腫瘍総数		70			63	79	68	85			84	80	87
腫瘍を有する動物数		47			41	46	40	50			51	47	53

- : 検査を実施していない。 (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍  
 ( ) : 検査組織数  
 統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 ( $\Delta$ ;  $P \leq 0.05$ ,  $\blacktriangle$ ;  $P \leq 0.01$ )

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。

③ マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (資料 No. 20)

試験機関：モンサント社環境衛生研究所  
(米国) [GLP対応]  
報告書作成年：1993年

検体の純度 : %

供試動物 : ICR系マウス(CD-1)、6週齢、体重；雄 24.0～33.7g 雌 18.4～24.4g、  
1群雌雄各60匹 (投与後12ヵ月時に各群雌雄10匹を中間屠殺)

投与期間 : 78週間 (1990年3月28日～1991年10月7日)

投与方法 : 検体を0、2、10、50、250及び500ppm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2週に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；一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与に関連のある症状は認められなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	2	10	50	250	500
死亡率 # (%)	雄	19	28	37*	29	32	18
	雌	9	27*	34*	23*	20	23*

Lifetest法(SAS)：\*：p<0.05

#：最終屠殺群から事故等による明らかに投与と無関係の死亡動物を除外して算出した。

雄の10ppm投与群並びに雌の2、10、50及び500ppm投与群で死亡率の有意な増加が認められたが、用量との関連性がなく、また、その原因となる所見が認められないことから、検体投与に起因した変動とは考えられなかった。

体重変化 ; 投与開始から13週間は週1回、その後最低4週に1回全生存動物の体重を測定した。

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

500ppm投与群雄で試験開始後14日目までの体重増加量に有意な減少が認められたが、これは一時的でありその後対照群と同レベル迄回復していることから毒性的に意義ある変化ではないと考えられた。

**摂餌量** ; 投与開始から13週間は週1回、その後は最低4週に1回測定した。  
雄では、2ppm投与群を除く全投与群で摂餌量の有意な増加が散発的に認められた。雌では、10ppm投与群で投与第1週に摂餌量が有意に増加し、2ppm投与群で摂餌量の有意な減少が散見された。これらの変化は一時的なものであり、用量増に相関しないことから、検体投与に伴う変化とは考えられなかった。

**検体摂取量** ; 投与期間中の平均検体摂取量は、次表の通りであった。

投与量 (ppm)		0	2	10	50	250	500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0	0.35	1.8	9.2	44.3	91.6
	雌	0	0.51	2.8	14.2	72.6	143

**血液学的検査** ; 無作為に選んだ各群雌雄各10匹ずつを対象として、投与後6、12及び18ヵ月時(試験終了時)に一夜絶食させ、投与6ヵ月時は眼窩静脈叢から、投与12及び18ヵ月時は後大静脈から採血し、下記の項目について測定した。

赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、白血球百分率及びリンパ球数

統計学的有意差の認められた検査項目を下表に示す。

性別	雄														
	2			10			50			250			500		
検査時期 (月)	6	12	18	6	12	18	6	12	18	6	12	18	6	12	18
リンパ球数						↓ 55	↑ 187								
MCH											↑ 106				
血小板数					↓ 63						↓ 52				
白血球数									↓ 75						

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

Dunnettの多重比較検定法 : ↑ ↓ ; p<0.05, ⇕ ; p<0.01

検査項目に統計学的に有意な変化が散見されたが、いずれも用量増と相関せず、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** ; 血液学的検査と同時期に採取した血液から血清を分離し、下記の検査項目を測定した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT/ALT)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ

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。

(GOT/AST)、クレアチンホスホキナーゼ、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP)、直接ビリルビン、総ビリルビン、コレステロール (CHO)、グルコース、尿素窒素、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、カルシウム、ナトリウム、塩素、カリウム及び無機リン

統計学的有意差の認められた検査項目を下表に示す。

性別	雄														
	2			10			50			250			500		
投与量 (ppm)															
検査時期(月)	6	12	18	6	12	18	6	12	18	6	12	18	6	12	18
総ビリルビン						↑217									
CHO											↓78				
グロブリン													↓87	↓79	
無機リン						↓86							↓87		
尿素窒素										↑194					
クレアチニン										↑127					
総蛋白													↓94		
塩素	↓97														
ナトリウム	↓98														

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

Dunnettの多重比較検定法: ↑ ↓ ; p<0.05, ↑↓ ; p<0.01

性別	雌														
	2			10			50			250			500		
投与量 (ppm)															
検査時期(月)	6	12	18	6	12	18	6	12	18	6	12	18	6	12	18
クレアチンホスホキナーゼ					↓43										
塩素								↑104							
ナトリウム							↑103	↑102						↑103	

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

Dunnettの多重比較検定法: ↑ ↓ ; p<0.05, ↑↓ ; p<0.01

統計学的に有意な変化が散見されたが、いずれも用量増と相関せず、検体投与による影響とは考えられなかった。

**臓器重量** ; 投与後12ヵ月には各群の雌雄各10匹を対象とし、試験終了時には全生存動物を対象として、下記の臓器重量を測定し、対体重比(相対重量)及び対脳重量比を算出した。

副腎、脳、腎、肝、精巣(精巣上体を含む)

統計学的有意差の認められた検査項目を次表に示す。

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。

性別		雄									
投与量 (ppm)		2		10		50		250		500	
検査時期(月)		12	18	12	18	12	18	12	18	12	18
副腎	対体重比	84	103	↓66	106	81	97	77	105	80	104

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

Dunnettの多重比較検定法：↑↓； $p < 0.05$ , ↑↓； $p < 0.01$

性別		雌									
投与量 (ppm)		2		10		50		250		500	
検査時期(月)		12	18	12	18	12	18	12	18	12	18
副腎	重量		96		100		90		↓82		↓82
	対体重比		93		101		89		↓82		↓83

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

Dunnettの多重比較検定法：↑↓； $p < 0.05$ , ↑↓； $p < 0.01$

投与後18ヵ月に250及び500ppm投与群雌で副腎重量の有意な減少、投与後12ヵ月に10、250及び500ppm投与群雄で有意差がないが副腎相対重量の減少が認められた。しかし、組織学的検査では関連する変化が認められず、検体投与に起因するものとは考えられなかった。

肉眼病理検査；途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

検体投与に関連する所見は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群並びに50、250及び500ppm投与群動物を対象として、下記組織の病理組織標本を作製し鏡検した。また、2及び10ppm投与群では、肝を検査した。

大動脈、副腎、骨、骨髄（膝関節部位を含む）、脳、盲腸、結腸、十二指腸、食道、眼球、胆嚢、ハーダー腺、心、空腸、回腸、腎、肝、肺（主幹気管支を含む）、リンパ節（腸間膜及び顎下）、大腿四頭筋、卵巣、膵、下垂体、前立腺、直腸、坐骨神経、精嚢、皮膚（乳腺を含む）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾、胃、顎下腺、精巣（精巣上体を含む）、胸腺、甲状腺/上皮小体、気管、膀胱、子宮（体部及び頸部）、腫瘍及び肉眼的異常部位

#### [非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

対照群と比較して統計学的に有意差が認められた所見を下表に示す。

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。

所見		性別 (屠殺時期)	投与量 (ppm)					
			0	2	10	50	250	500
腸間膜 リンパ節	リンパ球	雌 (最終屠殺)	1/43	—	—	1/36	↑10/39	3/35
	過形成	雌 (全動物)	1/57	—	—	2/60	↑13/58	3/54
十二指腸	アミロイド沈着	雄 (最終屠殺)	0/38	—	—	↑7/35	2/34	3/41
		雄 (全動物)	0/59	—	—	↑8/53	2/50	3/54
肝	肝細胞肥大	雌 (12ヵ月)	1/10	3/10	2/10	↑7/10	4/10	1/10

表中の数値は、所見を有する動物数/検査動物数を示す。

—：検査せず。

Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法： ↑ ↓ ; p<0.05, ↑↓ ; <0.01)

投与後12ヵ月時に中間屠殺した50ppm投与群雌で肝細胞肥大の所見が統計学的に有意に増加し、試験終了時に250ppm投与群雌で腸間膜リンパ節のリンパ球過形成及び50ppm投与群雄で十二指腸のアミロイド沈着が統計学的に有意に増加したが、これらの所見は一般的にみられる自然発生の病変であり、かつ、用量増と相関しないことから検体投与に起因するものとは考えられなかった。

#### [腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表2に示す。

認められた主な所見は肝臓の腺腫及び癌、肺の腺腫及び癌であったが、これらの腫瘍の発生頻度は対照群と各投与群との群間で統計学的な有意差が認められず、用量と相関しなかった。従って、検体投与に関連した腫瘍発生率の上昇及び早期化を示すことはなかった。

本剤を0、2、10、50、250及び500ppmの割合で飼料中に混入しマウスに78週間投与したところ、500ppm投与群雄で、試験開始14日までの体重増加が有意に減少したがその後回復した。摂餌量の変動として、雄では2ppm投与群を除く全投与群で有意な増加が散見され、雌では10ppm投与群で投与第1週に有意な増加が、また2ppm投与群で有意な減少が散見されたが、いずれも用量との相関のない一時的な変化であった。臓器重量では、250及び500ppm投与群雌で副腎の絶対重量及び相対重量が共に有意に低下したが、組織学的検査で対応する変化は認められなかった。検体投与との関連が示唆される非腫瘍性及び腫瘍性変化は認められなかった。

以上から、本剤をマウスに78週間混餌投与した場合の無毒性量は、雌雄共に最高投与量の500ppm (雄 ; 91.6mg/kg/day、雌 ; 143mg/kg/day) であり、500ppm投与でも催腫瘍性はないものと判断された。



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

表1. 非腫瘍性主要病変の発生表 (12ヵ月中間屠殺)

性別		雄						雌					
投与量 (ppm)		0	2	10	50	250	500	0	2	10	50	250	500
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
肝	肝細胞空胞化	0/10	1/10	2/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	アミロイド沈着	1/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	1/10
	肝細胞の壊死	4/10	1/10	1/10	0/10	0/10	1/10	2/10	1/10	2/10	0/10	0/10	2/10
	顆粒球の過形成	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10						
	慢性反応性炎症	0/10	0/10	0/10	1/10	3/10	0/10	0/10	2/10	2/10	3/10	1/10	0/10
	単核球・リンパ球の浸潤	0/10	0/10	0/10	0/10			1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10
	慢性炎症	6/10	10/10	5/10	6/10	2/10	8/10	6/10	7/10	8/10	6/10	9/10	8/10
	肝細胞の肥大	8/10	9/10	9/10	10/10	10/10	10/10	1/10	3/10	2/10	7/10*	4/10	1/10
	好塩基性変異肝細胞巢	0/10	1/10	0/10	0/10	1/10	0/10						
腎	アミロイド沈着 (糸球体)	0/10	-	-	0/10	0/10	1/10	2/10	-	-	2/10	0/10	1/10
	尿管の拡張	1/10	-	-	1/10	1/10	0/10	2/10	-	-	0/10	0/10	0/10
	慢性腎症	2/10	-	-	4/10	1/10	3/10	5/10	-	-	3/10	4/10	4/10
	間質/血管周囲に単核球の浸潤	1/10	-	-	3/10	0/10	2/10	2/10	-	-	0/10	0/10	0/10
	円柱 (蛋白/硝子)	0/10	-	-	0/10	1/10	0/10	0/10	-	-	3/10	4/10	0/10
	腎糸球体症							0/10	-	-	0/10	1/10	0/10
脾	髓外造血	1/10	-	-	0/10	0/10	0/10	1/10	-	-	1/10	0/10	1/10
	リンパ球細胞の過形成							2/10	-	-	0/10	0/10	0/10
	うっ血							0/10	-	-	0/10	0/10	1/10
甲状腺	濾胞、嚢胞	1/10	-	-	1/10	1/10	2/10						
	アミロイド沈着							0/9	-	-	0/9	0/10	1/10
腸間膜	急性炎症	3/10	-	-	0/10	0/10	0/10						
リンパ節	アミロイド沈着	0/10	-	-	0/10	0/10	1/10						
	リンパ球の過形成	0/10	-	-	1/10	0/10	0/10	0/9	-	-	1/10	1/10	0/9
十二指腸	アミロイド沈着							0/10	-	-	0/10	0/10	1/10
卵巣	アミロイド沈着							1/10	-	-	3/10	2/10	3/10
	嚢胞出血							1/10	-	-	1/10	0/10	1/10
	嚢胞、濾胞							0/10	-	-	0/10	3/10	3/10

- : 検査を実施していない。

統計処理法: Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 (\*: 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. 非腫瘍性主要病変の発生表 (死亡・切迫屠殺) [続き]

性別		雄						雌					
投与量 (ppm)		0	2	10	50	250	500	0	2	10	50	250	500
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
肝	肝細胞空胞化	0/12	1/10	0/20	0/13	0/15	0/8	1/7	1/14	0/12	0/14	0/10	0/13
	アミロイド沈着	1/12	4/10	6/20	4/13	2/15	2/8	3/7	2/14	3/12	3/14	3/10	6/13
	肝細胞の壊死	0/12	1/10	3/20	0/13	1/15	1/8	1/7	2/14	1/12	0/14	1/10	0/13
	うっ血	0/12	0/10	3/20	1/13	3/15	1/8	0/7	1/14	1/12	4/14	2/10	2/13
	単核球・リンパ球の浸潤							1/7	0/14	0/12	0/14	0/10	1/13
	慢性反応性炎症	0/12	1/10	0/20	1/13	0/15	0/8	0/7	0/14	0/12	1/14	0/10	0/13
	慢性炎症	4/12	5/10	15/20	5/13	6/15	3/8	3/7	6/14	3/12	5/14	3/10	6/13
	肝細胞の肥大	9/12	4/10	13/20	4/13	9/15	4/8	1/7	1/14	3/12	3/14	3/10	5/13
	顆粒球の過形成	0/12	0/10	0/20	2/13	0/15	0/8						
	好塩基性変異肝細胞巢	0/12	0/10	1/20	1/13	0/15	0/8						
腎	アミロイド沈着	1/12	-	-	3/13	4/14	5/9	4/7	-	-	5/14	4/10	6/13
	尿管の拡張	0/12	-	-	1/13	1/14	0/9						
	腎炎	1/12	-	-	2/13	4/14	1/9	3/7	-	-	6/14	5/10	7/13
	化膿性敗血症を伴う腎盂腎炎	0/12	-	-	2/13	0/14	2/9						
	水腎症	0/12	-	-	0/13	1/14	1/9						
	円柱 (蛋白/硝子)	1/12	-	-	2/13	2/14	1/9	0/7	-	-	0/14	1/10	0/13
	腎糸球体症	0/12	-	-	0/13	1/14	0/9						
	うっ血							0/7	-	-	1/14	0/10	2/13
脾	髄外造血	3/12	-	-	1/13	2/15	0/8	0/6	-	-	2/14	2/10	1/13
	アミロイド沈着	0/12	-	-	4/13	2/15	0/8	1/6	-	-	2/14	1/10	1/13
	リンパ細胞の過形成	2/12	-	-	0/13	0/15	0/8						
	うっ血							0/6	-	-	1/14	0/10	0/13
甲状腺	アミロイド沈着	1/12	-	-	3/13	3/13	3/7	3/7	-	-	4/13	3/10	6/12
腸間膜 リンパ節	アミロイド沈着	0/11	-	-	0/10	1/9	0/5	0/5	-	-	0/14	1/9	0/10
	リンパ球の過形成	0/11	-	-	1/10	2/9	0/5	0/5	-	-	0/14	2/9	0/10
十二指腸	アミロイド沈着	0/11	-	-	1/8	0/6	0/3	2/5	-	-	2/8	1/4	4/6
精巣	アミロイド沈着	0/12	-	-	0/13	0/15	2/8						
	精細管中の精子の停滞/集簇	1/12	-	-	1/13	0/15	0/8						
卵巢	アミロイド沈着							4/7	-	-	4/13	3/10	7/12
	嚢胞出血							0/7	-	-	3/13	1/10	3/12
	嚢胞、濾胞							0/7	-	-	1/13	4/10	2/12

- : 検査を実施していない。

統計処理法: Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 (\*; 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. 非腫瘍性主要病変の発生病表 (最終屠殺)[続き]

性別	投与量 (ppm)	雄					雌						
		0	2	10	50	250	500	0	2	10	50	250	500
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
肝	肝細胞空胞化	1/38	4/36	2/29	2/35	1/34	1/41	0/43	5/36	0/33	1/36	0/40	1/37
	アミロイド沈着	3/38	5/36	5/29	7/35	4/34	4/41	5/43	6/36	4/33	4/36	9/40	4/37
	肝細胞の壊死	1/38	0/36	2/29	2/35	2/34	1/41	2/43	1/36	3/33	1/36	1/40	2/37
	うっ血	0/38	0/36	0/29	1/35	0/34	0/41	1/43	0/36	0/33	0/36	0/40	0/37
	顆粒球の過形成	3/38	0/36	0/29	0/35	0/34	1/41	-	-	-	-	-	-
	慢性反応性炎症	10/38	2/36	2/29	3/35	14/34	11/41	10/43	7/36	6/33	7/36	7/40	7/37
	慢性炎症	24/38	27/36	23/29	28/35	19/34	23/41	31/43	28/36	26/33	27/36	28/40	30/37
	肝細胞の肥大	30/38	33/36	23/29	24/35	29/34	34/41	24/43	11/36	10/33	23/36	20/40	22/37
	好塩基性変異肝細胞巣	0/38	1/36	3/29	4/35	3/34	2/41	-	-	-	-	-	-
	単核球・リンパ球の浸潤							0/43	0/36	0/33	0/36	1/40	0/37
	変性(限局性)							0/43	0/36	0/33	0/36	2/40	0/37
腎	アミロイド沈着(糸球体)	7/38	-	-	9/35	7/34	5/41	7/43	-	-	8/36	11/40	7/37
	尿管の拡張又は嚢胞	1/38	-	-	3/35	3/34	3/41	0/43	-	-	0/36	0/40	2/37
	腎炎	24/38	-	-	21/35	19/34	27/41	19/43	-	-	16/36	27/40	22/37
	間質/血管周囲に単核球の浸潤	15/38	-	-	2/35	3/34	5/41	1/43	-	-	2/36	2/40	2/37
	水腎症	2/38	-	-	0/35	2/34	0/41	-	-	-	-	-	-
	リンパ球/プラズマ細胞の集簇	2/38	-	-	1/35	0/34	1/41	-	-	-	-	-	-
	円柱(蛋白/硝子)	3/38	-	-	4/35	4/34	9/41	11/43	-	-	7/36	5/40	11/37
	腎糸球体症	0/37	-	-	0/35	1/34	0/41	0/43	-	-	0/36	1/40	0/37
	尿管上皮細胞、好塩基性							0/43	-	-	0/36	0/40	2/37
脾	髓外造血	1/38	-	-	0/35	2/34	1/41	1/43	-	-	0/36	1/40	1/37
	アミロイド沈着	1/38	-	-	3/35	1/34	1/41	1/43	-	-	1/36	0/40	2/37
	リンパ細胞の過形成	1/38	-	-	0/35	1/34	0/41	-	-	-	-	-	-
	うっ血							0/43	-	-	0/36	0/40	3/37
	リンパ球細胞の過形成							1/43	-	-	0/36	1/40	1/37
甲状腺	アミロイド沈着	1/37	-	-	5/35	3/34	4/41	5/43	-	-	4/36	8/40	5/37
	嚢胞、濾胞	6/37	-	-	0/35	2/34	6/41	-	-	-	-	-	-
腸間膜	急性炎症	0/35	-	-	0/34	1/34	0/40	-	-	-	-	-	
リンパ節	アミロイド沈着	1/35	-	-	3/34	0/34	0/40	0/43	-	-	0/36	3/39	1/35
	慢性反応性炎症	1/35	-	-	0/34	2/34	0/40	-	-	-	-	-	-
	リンパ球の過形成	1/35	-	-	1/34	1/34	1/40	1/43	-	-	1/36	10/39**	3/35
十二指腸	アミロイド沈着	0/38	-	-	7/35*	2/34	3/41	4/41	-	-	6/36	9/40	4/37
精巣	石灰化	2/38	-	-	0/35	0/34	0/41	-	-	-	-	-	-
	アミロイド沈着	2/38	-	-	2/35	1/34	3/41	-	-	-	-	-	-
	精細管の変性萎縮(片側)	1/38	-	-	3/35	2/34	5/41	-	-	-	-	-	-
	精細管中の精子の停滞/集簇	0/38	-	-	0/35	2/34	2/41	-	-	-	-	-	-
	精細管の変性萎縮(両側)	0/38	-	-	0/35	2/34	2/41	-	-	-	-	-	-
卵巢	アミロイド沈着							8/43	-	-	7/36	8/40	5/37
	嚢胞出血							3/43	-	-	3/36	0/40	2/37
	嚢胞、濾胞							21/43	-	-	15/36	13/40	13/37

- : 検査を実施していない。  
統計処理法: Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 (\*: 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. 非腫瘍性主要病変の発生表 (全動物) [続き]

性別		雄						雌					
投与量 (ppm)		0	2	10	50	250	500	0	2	10	50	250	500
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
肝	肝細胞空胞化	1/60	6/56	4/59	2/58	1/59	1/59	2/60	6/60	0/55	1/60	0/60	1/60
	アミロイド沈着	5/60	10/56	11/59	11/58	6/59	6/59	8/60	9/60	7/55	7/60	12/60	11/60
	肝細胞の壊死	5/60	2/56	6/59	2/58	3/59	3/59	5/60	4/60	6/55	1/60	2/60	4/60
	うっ血	0/60	0/56	3/59	2/58	3/59	1/59	1/60	1/60	1/55	4/60	2/60	2/60
	顆粒球の過形成	4/60	0/56	0/59	2/58	0/59	1/59						
	慢性反応性炎症	10/60	3/56	2/59	5/58	17/59	11/59	10/60	9/60	8/55	11/60	8/60	7/60
	慢性炎症	34/60	42/56	43/59	39/58	27/59	34/59	40/60	41/60	37/55	38/60	40/60	44/60
	肝細胞の肥大	47/60	46/56	45/59	38/58	48/59	48/59	26/60	15/60	15/55	33/60	27/60	28/60
	好塩基性変異肝細胞巢	0/60	2/56	4/59	5/58	4/59	2/59						
	変性巢							0/60	0/60	0/55	0/60	2/60	0/60
単核球・リンパ球の浸潤							3/60	0/60	0/55	0/60	1/60	2/60	
腎	アミロイド沈着	8/60	-	-	12/58	11/58	11/60	13/60	-	-	15/60	15/60	14/60
	尿細管の拡張	2/60	-	-	5/58	5/58	3/60	2/60	-	-	0/60	0/60	2/60
	慢性腎症	27/60	-	-	27/58	24/58	31/60	27/60	-	-	25/60	36/60	33/60
	間質/血管周囲に単核球の浸潤	16/60	-	-	5/58	3/58	7/60	3/60	-	-	2/60	2/60	2/60
	化膿性敗血症を伴う腎盂腎炎	0/60	-	-	2/58	0/58	2/60						
	水腎症	2/60	-	-	0/58	3/58	0/60						
	リンパ球/プラズマ細胞の集簇	2/60	-	-	1/58	0/58	1/60						
	円柱 (蛋白/硝子)	4/60	-	-	6/58	7/58	10/60	11/60	-	-	10/60	10/60	11/60
	腎糸球体症	0/60	-	-	0/58	2/58	0/41	0/60	-	-	0/60	2/60	0/60
	うっ血							0/60			1/60	0/60	2/60
	尿細管上皮細胞、好塩基性							0/60	-	-	0/60	0/60	2/60
脾	髄外造血	5/60	-	-	1/58	4/59	1/59	2/59	-	-	3/60	3/60	3/60
	アミロイド沈着	1/60	-	-	7/58	3/59	1/59	2/59	-	-	3/60	1/60	3/60
	リンパ細胞の過形成	3/60	-	-	0/58	1/59	0/59						
	リンパ球の過形成							3/59			0/60	1/60	1/60
	うっ血							0/59	-	-	1/60	0/60	4/60
甲状腺	アミロイド沈着	2/59	-	-	8/58	6/57	7/58	8/59	-	-	8/58	11/60	12/59
	嚢胞、濾胞	7/59	-	-	1/58	3/57	8/58						
腸間膜 リンパ節	急性炎症	3/56	-	-	0/54	1/52	0/55						
	アミロイド沈着	1/56	-	-	3/54	1/52	1/55	0/57	-	-	0/60	4/58	1/54
	慢性反応性炎症	1/56	-	-	0/54	2/52	0/55						
	リンパ球の過形成	1/56	-	-	3/54	3/52	1/55	1/57	-	-	2/60	13/58**	3/54
十二指腸	アミロイド沈着	0/59	-	-	8/53**	2/50	3/54	6/58	-	-	8/54	10/54	9/53
精巣	石灰化	2/60	-	-	0/58	0/59	0/59						
	アミロイド沈着	2/60	-	-	2/58	1/59	5/59						
	精細管の変性萎縮 (片側)	1/60	-	-	3/58	2/59	5/59						
	精細管の変性萎縮 (両側)	0/60	-	-	0/58	2/59	2/59						
	精細管中の精子の停滞/集簇	1/60	-	-	1/58	2/59	2/59						
卵巣	アミロイド沈着							13/60	-	-	14/59	13/60	15/59
	嚢胞出血							4/60	-	-	7/59	1/60	6/59
	嚢胞、濾胞							21/60	-	-	16/59	20/60	18/59

- : 検査を実施していない。

統計処理法: Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 (\*: 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. 腫瘍性病変の発生表 (12ヵ月中間屠殺)

性別		雄						雌					
投与群 (ppm)		0	2	10	50	250	500	0	2	10	50	250	500
臓器	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
肝	肝細胞腺腫	(B) 2/10	1/10	1/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	血管腫	(B) 0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10
肺	腺腫	(B) 0/10	-	-	1/10	0/10	0/10	0/10	-	-	0/10	0/10	0/10
ハダ腺	腺腫	(B) 0/10	-	-	0/10	0/10	0/10	0/10	-	-	0/10	1/10	0/10
卵巣	線維腫	(B)						0/10	-	-	0/10	1/10	0/10
甲状腺	濾胞腺腫/嚢胞腺腫	(B) 1/10	-	-	0/10	0/10	0/10	0/9	-	-	0/9	1/10	0/10
胸腺	リンパ腫/リンパ肉腫	(M) 0/10	-	-	0/10	0/10	0/8	1/9	-	-	1/9	1/9	0/9

- : 検査を実施していない。 (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍  
 統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 ( $\Delta$ ;  $p < 0.05$ ,  $\blacktriangle$ ;  $p < 0.01$ )

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. 腫瘍性病変の発生表（死亡・切迫屠殺）〔続き〕

性別		雄						雌						
投与群 (ppm)		0	2	10	50	250	500	0	2	10	50	250	500	
臓器	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
肝	肝細胞腺腫	(B)	0/12	1/10	0/20	1/13	1/15	0/8	0/7	0/14	0/12	2/14	0/10	0/13
	血管腫	(B)	0/12	0/10	1/20	0/13	0/15	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	血管肉腫	(M)	0/12	0/10	2/20	1/13	0/15	0/8	0/7	0/14	1/12	0/14	0/10	0/13
	組織球性肉腫	(M)	1/12	0/10	0/20	1/13	1/15	0/8	0/7	0/14	1/12	0/14	0/10	0/13
肺	腺腫	(B)	0/12	-	-	0/13	1/16	0/8	0/7	-	-	1/14	0/10	1/13
	腺癌	(M)	0/12	-	-	0/13	0/16	1/8	0/7	-	-	0/14	1/10	0/13
腹腔	未分化肉腫	(M)	-	-	-	-	1/1	-	-	-	-	-	0/1	
腸間膜	組織球性肉腫	(M)	0/11	-	-	1/10	0/9	0/5	0/5	-	-	0/14	0/9	0/10
下垂体	腺腫	(B)	0/12	-	-	1/12	0/13	0/5	0/6	-	-	0/9	0/7	0/7
子宮	組織球性肉腫	(M)							0/6	-	-	0/13	2/10	0/13
	血管肉腫	(M)							0/6	-	-	1/13	0/10	0/13
皮膚	皮脂腺腫	(B)	0/11	-	-	0/13	1/16	0/8						
	角化棘細胞腫	(B)	1/11	-	-	0/13	0/16	0/8						
脾	リンパ芽球性リンパ腫	(M)	1/12	-	-	0/13	0/15	0/8	0/6	-	-	0/14	0/10	0/13
	血管肉腫	(M)	0/12	-	-	0/13	0/15	0/8	0/6	-	-	1/14	0/10	0/13
胃	肥満細胞腫	(B)	0/11	-	-	1/13	0/12	0/5	0/6	-	-	0/14	0/9	0/12
胸腺	リンパ腫/リンパ肉腫	(M)	0/7	-	-	0/6	1/13	0/5	1/6	-	-	1/11	0/6	1/9
腰椎周囲	神経線維腫	(M)	-	-	-	-	1/1	-	-	-	-	-	0/1	
横隔膜	横紋筋肉腫	(M)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/1	

- : 検査を実施していない。 (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍  
 統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 ( $\Delta$ ;  $p < 0.05$ ,  $\blacktriangle$ ;  $p < 0.01$ )

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. 腫瘍性病変の発生表 (最終屠殺) [続き]

性別		雄						雌						
投与群 (ppm)		0	2	10	50	250	500	0	2	10	50	250	500	
臓器	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
肝	肝細胞腺腫	(B)	2/38	2/36	5/29	3/35	6/34	4/41	0/43	1/36	0/33	1/36	1/40	0/37
	肝細胞癌	(M)	0/38	0/36	0/29	1/35	1/34	0/41	0/43	0/36	0/33	0/36	0/40	0/37
	血管肉腫	(M)	0/38	0/36	1/29	0/35	0/34	0/41	0/43	0/36	0/33	1/36	0/40	0/37
肺	腺腫	(B)	1/38	-	-	4/35	4/34	4/41	4/43	-	-	7/36	3/40	2/37
	腺癌	(M)	1/38	-	-	0/35	0/34	1/41	0/43	-	-	0/36	0/40	2/37
骨髄	リンパ球性白血病	(M)	0/38	-	-	1/35	0/34	0/41	0/43	-	-	0/36	0/40	0/37
ハゲ腺	腺腫	(B)	2/38	-	-	0/35	0/34	0/41	0/43	-	-	0/36	0/40	1/37
心	血管肉腫	(M)	1/37	-	-	0/35	0/34	0/41	0/43	-	-	0/36	0/40	0/37
乳腺	腺腫/線維腺腫/線維腫	(B)	0/2	-	-	0/2	-	-	0/33	-	-	0/31	1/34	0/29
腸間膜リンパ節	血管腫	(B)	0/35	-	-	0/34	0/34	0/40	0/43	-	-	0/36	0/39	1/35
	リンパ芽球性リンパ腫	(M)	0/35	-	-	0/34	0/34	0/40	0/43	-	-	0/36	0/39	1/35
	多形性リンパ腫	(M)	0/35	-	-	0/34	0/34	0/40	0/43	-	-	1/36	0/39	0/35
脾	リンパ肉腫	(M)	0/38	-	-	0/35	0/34	0/41	0/43	-	-	1/35	0/40	0/37
下垂体	腺腫	(B)	0/38	-	-	0/32	0/34	0/41	0/42	-	-	1/34	0/38	0/37
卵巣	乳頭状腺腫	(B)							1/43	-	-	0/36	0/40	0/37
	黄体腫	(B)							0/43	-	-	0/36	1/40	0/37
子宮	線維腫	(B)							1/43	-	-	0/36	0/40	0/37
	間質細胞腫	(B)							1/43	-	-	1/36	0/40	2/37
	腺癌/癌腫	(M)							0/43	-	-	1/36	0/40	0/37
	間質細胞肉腫	(M)							0/43	-	-	0/36	1/40	0/37
皮膚	血管肉腫	(M)	0/38	-	-	0/35	0/34	1/41						
	線維肉腫	(M)							0/43	-	-	0/36	1/40	0/37
脾	濾胞中心細胞性リンパ腫	(M)	0/38	-	-	0/35	1/34	0/41	0/43	-	-	0/36	1/40	0/37
	血管腫	(B)	0/38	-	-	0/35	1/34	0/41	0/43	-	-	1/36	0/40	0/37
	リンパ芽球性リンパ腫	(M)	0/38	-	-	0/35	0/34	0/41	1/43	-	-	0/36	0/40	0/37
	組織球性肉腫	(M)							1/43	-	-	0/36	0/40	0/37
精巣	血管腫	(B)	1/38	-	-	0/35	0/34	0/41						
甲状腺	濾胞腺腫/嚢胞腺腫	(B)	0/37	-	-	0/35	0/34	0/41	0/43	-	-	0/36	0/40	1/37
胸腺	リンパ腫/リンパ肉腫	(M)	0/33	-	-	0/34	0/31	0/35	0/41	-	-	3/31	2/37	2/36
皮下	血管腫	(B)	-	-	-	-	-	1/2						
腎	尿細管腺腫	(B)	1/38	-	-	0/35	0/34	1/41	0/43	-	-	0/36	0/40	0/37

- : 検査を実施していない。 (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍  
 統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 ( $\Delta$ ;  $p < 0.05$ ,  $\blacktriangle$ ;  $p < 0.01$ )

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. 腫瘍性病変の発生表 (全動物) [続き]

性別		雄						雌						
投与群 (ppm)		0	2	10	50	250	500	0	2	10	50	250	500	
臓器	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
肝	肝細胞腺腫	(B)	4/60	4/56	6/59	4/58	8/59	4/59	0/60	1/60	0/55	3/60	1/60	0/60
	肝細胞癌	(M)	0/60	0/56	0/59	1/58	1/59	0/59	0/60	0/60	0/55	0/60	0/60	0/60
	血管腫	(M)	0/60	0/56	1/59	0/58	0/59	0/59	0/60	1/60	1/55	0/60	0/60	0/60
	血管肉腫	(M)	0/60	0/56	3/59	1/58	0/59	0/59	0/60	0/60	1/55	1/60	0/60	0/60
	組織球性肉腫	(M)	1/60	0/56	0/59	1/58	1/59	0/59	0/60	0/60	1/55	0/60	0/60	0/60
肺	腺腫	(B)	1/60	-	-	5/58	5/60	4/59	4/60	-	-	8/60	3/60	3/60
	腺癌	(M)	1/60	-	-	0/58	0/60	2/59	0/60	-	-	0/60	1/60	0/60
骨髄	リンパ球性白血病	(M)	0/60	-	-	1/57	0/56	0/59	0/60	-	-	0/60	0/59	0/59
腹腔	未分化肉腫	(M)	-	-	-	-	1/1	-	-	-	-	-	-	0/1
ハゲ腺	腺腫	(B)	2/59	-	-	0/58	0/58	0/58	0/60	-	-	0/60	1/59	1/60
心	血管肉腫	(M)	1/59	-	-	0/58	0/59	0/60	0/60	-	-	0/60	0/60	0/60
乳腺	腺腫/線維腺腫/線維腫	(B)	0/2	-	-	0/4	-	-	0/39	-	-	0/47	1/51	0/45
腸間膜 リンパ節	組織球性肉腫	(M)	0/56	-	-	1/54	0/52	0/55	0/57	-	-	0/60	0/58	0/54
	血管腫	(B)	0/56	-	-	0/54	0/52	0/55	0/57	-	-	0/60	0/58	1/54
	リンパ芽球性リンパ腫	(M)	0/56	-	-	0/54	0/52	0/55	0/57	-	-	0/60	0/58	1/54
	多形性リンパ腫	(M)	0/56	-	-	0/54	0/52	0/55	0/57	-	-	1/60	0/58	0/54
脾	リンパ肉腫	(M)	0/60	-	-	0/58	0/57	0/58	0/59	-	-	1/59	0/60	0/56
下垂体	腺腫	(B)	0/60	-	-	1/54	0/57	0/56	0/58	-	-	1/52	0/55	0/53
卵巣	乳頭状腺腫	(B)							1/60	-	-	0/59	0/60	0/59
	線維腫	(B)							0/60	-	-	0/59	1/60	0/59
	黄体腫	(B)							0/60	-	-	0/59	1/60	0/59
子宮	組織球性肉腫	(M)							0/59	-	-	0/59	2/60	0/60
	血管肉腫	(M)							0/59	-	-	1/59	0/60	0/60
	線維腫	(B)							1/59	-	-	0/59	0/60	0/60
	間質細胞腫	(B)							1/59	-	-	1/59	0/60	2/60
	腺癌/癌腫	(M)							0/59	-	-	1/59	0/60	0/60
	間質細胞肉腫	(M)							0/59	-	-	0/59	1/60	0/60
皮膚	血管肉腫	(M)	0/59	-	-	0/58	0/60	1/59	0/59	-	-	0/59	0/60	0/60
	皮脂腺腫	(B)	0/59	-	-	0/58	1/60	0/59	0/59	-	-	0/59	0/60	0/60
	角化棘細胞腫	(B)	1/59	-	-	0/58	0/60	0/59	0/59	-	-	0/59	0/60	0/60
	線維肉腫	(M)	0/59	-	-	0/58	0/60	0/59	0/59	-	-	0/59	1/60	0/60

- : 検査を実施していない。 (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍  
統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 ( $\Delta$ ;  $p < 0.05$ ,  $\blacktriangle$ ;  $p < 0.01$ )



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. 腫瘍性病変の発生表 (全動物) [続き]

性別		雄						雌						
投与群 (ppm)		0	2	10	50	250	500	0	2	10	50	250	500	
臓器	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
脾	濾胞中心細胞性リンパ腫	(M)	0/60	-	-	0/58	1/59	0/59	0/59	-	-	0/60	1/60	0/60
	血管腫	(B)	0/60	-	-	0/58	1/59	0/59	0/59	-	-	1/60	0/60	0/60
	リンパ芽球性リンパ腫	(M)	1/60	-	-	0/58	0/59	0/59	1/59	-	-	0/60	0/60	0/60
	血管肉腫	(M)	0/60	-	-	0/58	0/59	0/59	0/59	-	-	1/60	0/60	0/60
	組織球性肉腫	(M)	0/60	-	-	0/58	0/59	0/59	1/59	-	-	0/60	0/60	0/60
胃	肥満細胞腫	(M)	0/59	-	-	1/58	0/56	0/56	0/59	-	-	0/60	0/59	0/59
精巣	血管腫	(B)	1/59	-	-	0/58	0/59	0/59						
甲状腺	濾胞腺腫/嚢胞腺腫	(B)	1/59	-	-	0/58	0/57	0/58	0/59	-	-	0/58	1/60	1/59
胸腺	リンパ腫/リンパ肉腫	(M)	0/50	-	-	0/50	1/54	0/48	2/56	-	-	5/51	2/52	3/54
皮下	血管腫	(B)	-	-	-	-	-	1/2	-	-	-	-	-	
腰椎周囲	神経線維腫	(M)	-	-	-	-	1/1	-	-	-	-	-	-	
腎	尿細管腺腫	(B)	1/60	-	-	0/58	0/58	1/60	0/60	-	-	0/60	0/60	0/60
横隔膜	横紋筋肉腫	(M)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/1	
検査動物数			60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
腫瘍数		良性	11			10	15	10	7			14	9	8
		悪性	4			6	6	3	4			11	8	5
腫瘍総数			15			16	21	13	11			25	17	13
腫瘍を有する動物数			14			13	20	11	10			19	16	13

- : 検査を実施していない。 (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍  
 統計処理法 : Fisherの確率法でBonferroni不等式を用いる手法 ( $\Delta$ ;  $p < 0.05$ ,  $\blacktriangle$ ;  $p < 0.01$ )

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。

(12) 繁殖性に及ぼす影響

① ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 No. 21)

試験機関：モンサント社環境衛生研究所

(米国) [GLP対応]

報告書作成年：1992年

検体の純度 : %

供試動物 : SD系ラット(CD)、7週齢、体重；雄250～309g 雌180～238g、  
1群雌雄各30匹

投与期間 : F<sub>0</sub>世代；投与開始からF<sub>1</sub>児離乳時までの19週間  
F<sub>1</sub>世代；離乳時からF<sub>2</sub>児離乳時までの20週間  
(1990年7月11日～1991年4月29日)

投与方法 : 検体を0、40、200及び600ppmの濃度で飼料に混入し、自由に摂取させた。検体を  
混入した飼料は週1回調製した。

投与量設定根拠；

交配・調整・選抜及び観察・検査項目：概要を表1にまとめた。

一般状態及び死亡率；全動物について、一般状態及び生死を1日2回観察した。また詳細な観察  
を、親動物については週1回(雄については交配まで)、児動物については体重測  
定時に行った。

体重 ; F<sub>0</sub>世代及びF<sub>1</sub>世代の雄については交配まで週1回、F<sub>0</sub>世代及びF<sub>1</sub>世代の雌につ  
いては交尾が確認されるまでは週1回、その後は妊娠及び哺育0、7、14及び21日  
に測定した。児動物については哺育0、4(哺育児調整前後)、14及び21日に測定し  
た。

摂餌量 ; F<sub>0</sub>世代及びF<sub>1</sub>世代の親動物について、交配期間まで週1回測定した。  
交尾確認後の母動物については、妊娠及び哺育0～7、7～14、14～21日の摂餌量  
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。  
検体摂取量；F<sub>0</sub>世代及びF<sub>1</sub>世代の親動物について、生育期間の摂取量を算出した。

交配及び妊娠の確認；雌雄1対1で最大10日間同居させて交配し、膣栓及び膣垢中の精子の有無により交尾を確認した。この同居期間中に交尾が確認されない雌については、交尾が確認された雄とのさらに最大11日間の同居期間を設けた。交尾確認日を妊娠0日とした。

哺育日及び哺育児の調整；分娩の完了した日を哺育0日とした。哺育4日に各腹の哺育児数が可能な限り雌雄各4匹計8匹となるよう無作為に選抜し、残動物を淘汰した。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠及び分娩時期の観察に基づいて、次の指標を算出した。

$$\text{交尾率(\%)} = (\text{交尾動物数} / \text{交配動物数}) \times 100$$

$$\text{妊娠率(\%)} = (\text{妊娠させた又はした動物数} / \text{交尾動物数}) \times 100$$

$$\text{平均産児数} = (\text{総産児数} / \text{腹数}) \times 100$$

$$\text{性比(雄)(\%)} = (\text{雄動物数} / \text{出産あるいは生存児総数}) \times 100$$

$$\text{哺育4日生存率(\%)} = (\text{哺育4日生存児数} / \text{哺育0日生存児数}) \times 100$$

$$\text{哺育14日生存率(\%)} = (\text{哺育14日生存児数} / \text{哺育4日生存児数}) \times 100$$

$$\text{哺育21日生存率(\%)} = (\text{哺育21日生存児数} / \text{哺育4日生存児数}) \times 100$$

臓器重量；F<sub>0</sub>世代及びF<sub>1</sub>世代の親動物を対象として、下記の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

腎臓、肝臓、卵巣及び精巣

肉眼的病理検査；各世代の親及び児動物を、屠殺または死亡時に剖検した。

病理組織学的検査；F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>世代の対照群及び高用量群の肉眼的病理検査を実施した親動物を対象として、下記の組織について病理組織標本を作製し、鏡検した。肝臓については、全用量群を対象に検査を実施した。

凝固腺、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、前立腺、精囊、皮膚、乳腺、  
精巣、精巣上体、子宮(体部、頸部)、膣及び肉眼的異常部位

統計学的分析；

体重、摂餌量	— Dunnettの多重比較検定
最終体重、妊娠・哺育期間の体重及び摂餌量、児体重、交尾前期間、妊娠期間、同腹児数、死亡児数、生存児数、臓器重量	— Dunnettの多重比較検定、 直線回帰分析、 Kruskal-Wallis検定、 Jonkheere検定、あるいは Mann-Whitney検定
繁殖指標	— 非補正カイ2乗検定

試験結果 : 結果の概要を表2に示す。

親動物 ; 各世代共に、投与に関連した死亡及び症状は認められなかった。

生育期間の累積体重増加量の有意な低下が、F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>世代の600ppm投与群雌雄及びF<sub>0</sub>世代の200ppm投与群雌で認められた。F<sub>1</sub>世代の200ppm投与群雌でも生育期間の途中まで体重増加量の低下が認められたが、累積体重増加量に有意な差は認められなかった。妊娠及び哺育期の体重は、F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>世代の600ppm投与群雌で有意に低下した。200ppm投与群雌でも低下が散見されたが、各期間の最終体重に有意な差は認められなかった。

摂餌量が、F<sub>0</sub>世代及びF<sub>1</sub>世代の600ppm投与群雌雄で低下傾向を示した。

臓器重量測定時、最終体重の有意な低下がF<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>世代の600ppm投与群雌雄及びF<sub>1</sub>世代の200ppm投与群雌で認められた。肝臓では、実重量の有意な増加がF<sub>0</sub>世代の600ppm投与群雌雄で、対体重比の有意な増加がF<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>世代の200及び600ppm投与群雌雄（F<sub>1</sub>世代の200ppm投与群雌を除く）で認められ、検体投与による影響と考えられた。

600ppm投与群ではその他に、腎臓実重量の有意な低下がF<sub>1</sub>世代の雌雄で、精巣対体重比の有意な増加がF<sub>0</sub>世代で、卵巣対体重比の有意な増加が両世代で認められたが、これらは関連する組織学的変化を伴わず、最終体重低下に伴う二次的变化と考えられた。F<sub>0</sub>世代の200ppm投与群雌で認められた腎臓対体重比の増加には、用量との相関が認められなかった。

投与に関連した肉眼的病理変化は認められなかった。

投与に関連した病理組織学的変化として、両世代の200及び600ppm投与群雌雄で小葉中心性/中間帯の肝細胞空胞化の発生頻度が有意に増加した。本所見の発生頻度の増加は40ppm投与群のF<sub>0</sub>世代雄でも認められたがF<sub>1</sub>世代では認められなかった\*（次頁の申請者注参照）。また、両世代の600ppm投与群雌で、小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞変性巣の発生頻度の増加が認められた。

繁殖性に関しては、交尾率、妊娠率、交尾前期間、妊娠期間等に、検体投与に関連した影響は認められなかった。

児動物 ; 600ppm投与群F<sub>2</sub>で平均雌産児数が減少したが、F<sub>2</sub>雄及びF<sub>1</sub>雌雄に同様の変化は認められず、検体の直接影響によるものか、母動物毒性に起因するものか不明であった。

600ppm投与群F<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>の体重が哺育14日及び21日に有意に減少した。

肉眼的病理検査では、検体投与に関連した病変は認められなかった。

以上、本剤のラットを用いた混餌投与による2世代繁殖毒性試験において、親動物では、600ppm投与群の雌雄で有意な体重増加抑制、摂餌量の低下傾向が認められ、標的臓器である肝臓では、

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。

重量増加及び小葉中心性/中間帯の肝細胞空胞化の発生頻度の有意な増加が認められた。また雌では、小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞変性巣の発生頻度も増加した。

200ppm投与群では、F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>雌で体重増加抑制が認められ、F<sub>0</sub>雌雄及びF<sub>1</sub>雌で肝臓対体重比の増加並びに小葉中心性/中間帯の肝細胞空胞化の発生頻度の有意な増加が認められた。

40ppm投与群では、小葉中心性/中間帯の肝細胞空胞化の発生頻度の増加がF<sub>0</sub>世代雄で認められたがF<sub>1</sub>世代では認められなかった\*。

繁殖能に対する影響はなかった。

児動物では、600ppm投与群F<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>雌雄で体重増加抑制が認められ、F<sub>2</sub>で平均雌産児数が減少した。

従って、本試験の無毒性量は、親動物において雌雄共に40ppm(F<sub>0</sub>雄\* : 2.6、F<sub>0</sub>雌 : 3.0、F<sub>1</sub>雄 : 2.8、F<sub>1</sub>雌 : 3.3mg/kg/day)であり、児動物で雌雄共に200ppm(F<sub>0</sub>雄 : 12.8、F<sub>0</sub>雌 : 15.0、F<sub>1</sub>雄 : 14.1、F<sub>1</sub>雌 : 16.2mg/kg/day)であると判断された。繁殖能に対しては最高用量の600ppmでも影響がなかった。

\*申請者注：報告書では、40ppm投与群雄で小葉中心性/中間帯の肝細胞空胞化の発生頻度が有意に増加したことから、F<sub>0</sub>雄の無毒性量は<40 ppmとされている。

平成11年7月8日開催の食品衛生調査会毒性部会・残留農薬部会合同部会では、ラットを用いた他の反復投与試験における同所見の発生頻度等を総合評価し、本試験の無毒性量は40ppm(2.6mg/kg/day)と判断された。

F<sub>1</sub>雄の無毒性量が40ppm(2.8mg/kg/day)であることから、妥当と考えられる。

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 試験項目概要

世代	期間 (週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
F <sub>0</sub>	生育 (11週)	7週齢から投与開始	症状・生死観察：試験期間中毎日 詳細な症状観察、体重・摂餌量測定：毎週
	交配 (3週)	雌雄1対1で交配 交尾は膣栓あるいは膣垢中の精子の存在で確認 (妊娠0日)	交配状況観察 体重測定：週1回 交配終了時、雄を病理組織学的検査
	妊娠 (3週)		体重・摂餌量測定： 妊娠0、7、14及び21日
F <sub>1</sub>	F <sub>1</sub> 出産		妊娠期間算出、出産状況の観察： 出産児数、生存児数、死亡児数、外表異常、性別及び同腹生存児体重測定
	F <sub>1</sub> 哺育 (3週)	生後4日目に各同腹児数を雄4匹、雌4匹に調整	F <sub>0</sub> 雌動物の体重、摂餌量測定： 哺育0、7、14、21日  F <sub>1</sub> 動物の生死・症状観察：毎日  F <sub>1</sub> 動物の体重測定、詳細な観察： 哺育0、4、14、21日  途中死亡及び生後4日に調整屠殺した新生児について異常の有無を確認
	F <sub>1</sub> 離乳	継代用の雌雄各30匹を各腹から無作為に選抜	継代用以外のF <sub>1</sub> 動物の肉眼的病理検査 F <sub>0</sub> 親動物の臓器重量測定、肉眼的病理検査、病理組織学的検査 (対照群及び高用量群)
F <sub>2</sub>	生育 (11週)		(F <sub>0</sub> に準ずる)
	交配 (3週)	(F <sub>0</sub> に準ずる)	(F <sub>0</sub> に準ずる)
	妊娠 (3週)		(F <sub>0</sub> に準ずる)
F <sub>2</sub>	F <sub>2</sub> 出産		(F <sub>0</sub> /F <sub>1</sub> に準ずる)
	F <sub>2</sub> 哺育 (3週)	(F <sub>1</sub> に準ずる)	(F <sub>0</sub> /F <sub>1</sub> に準ずる)
	F <sub>2</sub> 離乳		(F <sub>0</sub> /F <sub>1</sub> に準ずる) F <sub>2</sub> 動物離乳後に全動物を屠殺、肉眼的病理検査

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 <sub>0</sub> 児 : F <sub>1</sub>				親 : F <sub>1</sub> 児 : F <sub>2</sub>				
投与量 (ppm)		0	40	200	600	0	40	200	600	
親動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	
	雌	30	30	30	30	30	29	30	30	
生育期間中の検体 摂取量 (mg/kg/day)	雄	0	2.6	12.8	37.6	0	2.8	14.1	42.8	
	雌	0	3.0	15.0	45.0	0	3.3	16.2	50.0	
一般状態		検体投与に関連した影響なし								
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0	3.3	0	0	0	
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0	
生育期間中の体重 増加量 (g)	雄	245	233	241	↓217	378	356	354	↓336	
	雌	112	110	↓99	↓83	154	148	142	↓121	
妊娠21日体重 (g)	雌	461	459	445	↓437	449	424	426	↓380	
哺育21日体重 (g)	雌	355	357	351	↓335	341	336	338	↓299	
摂餌量 # (g/rat/day)	雄	27.5	27.0	27.4	25.8	29.6	28.5	28.8	27.9	
	雌	20.7	20.5	20.3	19.3	20.2	20.2	19.4	18.1	
交尾率 (%)	雄	87	93	87	93	90	90	90	93	
	雌	100	100	100	100	97	100	100	100	
妊娠率 (%)	雄	92	86	89	86	74	69	74	89	
	雌	83	87	90	87	69	69	77	87	
交尾前期間 (日)	雌	4.9	3.6	4.4	3.0	4.4	4.3	4.5	3.4	
妊娠期間 (日)	雌	22.4	22.4	22.4	22.7	22.4	22.4	22.3	22.4	
最終体重 (g)	雄	567	554	553	↓535	631	616	599	↓569	
	雌	338	339	320	↓308	335	321	↓309	↓272	
実重量 (g)	腎臓	雄	3.95	3.83	3.95	3.93	4.31	4.13	4.17	↓4.03
		雌	2.65	2.56	2.69	2.52	2.52	2.46	2.41	↓2.20
対体重比 (%)	肝臓	雄	17.4	16.1	18.4	↑18.6	20.5	19.0	20.1	19.8
		雌	11.1	10.8	11.5	↑11.7	11.0	10.8	11.2	11.0
精巣	雄	0.79	0.76	↑0.84	0.82	0.76	0.77	0.79	0.81	
	雌	3.06	2.92	↑3.30	↑3.48	3.25	3.09	3.37	↑3.47	
卵巣	雄	3.28	3.19	↑3.61	↑3.81	3.31	3.35	↑3.67	↑4.06	
	雌	0.63	0.65	0.65	↑0.68	0.63	0.63	0.66	0.68	
肉眼的病理検査	組織学的変化	雄	0.055	0.058	0.060	↑0.064	0.051	0.051	0.051	↑0.062
		雌	0.055	0.058	0.060	↑0.064	0.051	0.051	0.051	↑0.062
肉眼的病理検査		検体投与に関連した病変なし								
組織学的変化	小葉中心性/中間 帯肝細胞空胞化	雄	6	↑20	↑26	↑29	6	4	↑24	↑25
		雌	0	0	↑10	↑16	1	0	↑8	↑19
組織学的変化	小葉中心性 肝細胞肥大	雄	0	0	0	1	0	0	0	0
		雌	0	0	0	2	0	0	0	4
組織学的変化	肝細胞変性巣	雄	1	1	0	2	2	1	2	0
		雌	3	3	3	7	0	2	0	↑9

↓ ↑ : p<0.05, ↓↑ : p<0.01

# : 申請者が計算した。

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2 試験結果 続き

世代		親 : F <sub>0</sub> 児 : F <sub>1</sub>				親 : F <sub>1</sub> 児 : F <sub>2</sub>				
投与量 (ppm)		0	40	200	600	0	40	200	600	
親動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	
	雌	30	30	30	30	30	29	30	30	
生育期間中の検体 摂取量 (mg/kg/day)	雄	0	2.6	12.8	37.6	0	2.8	14.1	42.8	
	雌	0	3.0	15.0	45.0	0	3.3	16.2	50.0	
児動物	平均産児数	雌雄	13.1	14.3	14.2	13.7	13.5	12.7	14.0	↓ 11.5
		雄	6.2	7.2	7.2	6.4	6.2	6.3	6.6	5.9
		雌	6.8	7.2	7.0	7.3	7.3	6.4	7.4	↓ 5.8
	死産児数/腹		0.28	0.19	0.15	0.27	0.10	0.0	0.22	0.11
	性比 (雄%#)		47	50	51	47	46	50	47	51
	生存率 (%)	哺育 4日	96	94	98	93	98	99	99	99
		哺育 14日	100	99	100	98	99	100	99	99
		哺育 21日	100	99	100	98	99	100	99	98
	体重 (g)	哺育 0日	6.5	6.3	6.4	6.4	6.1	6.3	6.1	6.1
		哺育 4日 (調整後)	10.4	10.0	10.2	9.6	9.5	10.3	9.3	9.5
哺育 14日		34.1	33.7	34.3	↓ 29.4	31.9	33.3	31.2	↓ 26.8	
哺育 21日		55.0	54.4	55.0	↓ 48.0	52.2	55.2	51.2	↓ 43.7	
肉眼的病理検査		検体投与に関連した影響なし								

↓ ↑ : p<0.05, ↓ ↓ : p<0.01

# : 申請者が算出した。