

VIII. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	♂♀ 800 1260、2000 3200、5000	♂ 2800 ♀ 3000	(1988)	52
2 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀ 各5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1988)	53
7 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(1988)	54
10 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	吸入	♂♀ 1.02 (g/m ³)	♂♀ >1.02 (g/m ³)	(1988)	55
18 (GLP)	皮膚刺激性 (72時間観察)	ウサギ	♂♀ 各3	皮膚塗布	0.5g/patch	刺激性なし	(1988)	57
13 (GLP)	眼刺激性 (7日間観察)	ウサギ	♂ 1 ♀ 5 (非洗眼)	点眼	0.1ml (約60mg)/眼	軽微な刺激性あり	(1988)	58
21 (GLP)	皮膚感作性 (48時間観察) (Buehler法)	モルモット	♂ 5~20	皮膚塗布	0.4ml (約0.123g) /patch	軽度の皮膚感作性	(1989)	59
21-2 (GLP)	皮膚感作性 (48時間観察) (Maximization法)	モルモット	♂ 10~20	皮内注射 皮膚塗布	感作I 0.1ml (3mg) 感作II 50mg 誘発 50mg	弱い皮膚感作性	(1993)	61
21-3	急性神経毒性	90日間反復経口投与と神経毒性試験の結果から神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略						63
24 (GLP)	90日間反復経口投与毒性	ラット	♂♀ 各10	混餌	0、100、300、1000 (ppm) ♂ : 7.2、22、72 ♀ : 8.3、24.9、82	100 (ppm) ♂ : 7.2 ♀ : 8.3	(1989)	64
25 (GLP)	90日間反復経口投与毒性	マウス	♂♀ 各12	混餌	0、30、100、600、2000 (ppm) ♂ : 3.8、11.8、73.1、226.8 ♀ : 4.4、14.3、83.3、304.6	30 (ppm) ♂ : 3.8 ♀ : 4.4	(1989)	70
27 (GLP)	90日間反復経口投与毒性	イヌ	♂♀ 各4	混餌	0、20、65、200	♂♀ <20	(1989)	75
24-2 (GLP)	90日間反復経口投与神経毒性	ラット	♂♀ 各10	混餌	0、100、300、1000 (ppm) ♂ : 8.8、26.6、86.0 ♀ : 10.5、33.1、102.0	300 (ppm) ♂ : 26.6 ♀ : 33.1	(2002)	82
28 (GLP)	1年間反復経口投与毒性	イヌ	♂♀ 各4	混餌	0、1.5、5.0、15.0	♂ : 1.5 ♀ : 5.0	(1991)	85
29 (GLP)	1年間反復経口投与毒性/発がん性 (24カ月間)	ラット	主群 : ♂♀ 各50 衛星群 : ♂♀ 各50	混餌	0、25、100、500 (ppm) ♂ : 0.851、3.42、17.45 ♀ : 0.950、4.00、19.87	100 (ppm) ♂ : 3.42 ♀ : 4.00 発がん性なし	(1992)	92

※ 網かけの試験は「残留農薬安全性評価委員会」で評価済み

資料 No.	試験の種類・期間	供動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
30 (GLP)	発がん性 (18カ月間)	マウス	主群： ♂♀各52 衛星群： ♂♀各20	混餌	0, 10, 100, 1000 (ppm) ♂：0.984, 10.63, 111.9 ♀：1.075, 10.96, 116.3	♂10 (ppm) ♂：0.984 ♀100 (ppm) ♀：10.96 発がん性なし	(1991)	120	
31 (GLP)	繁殖毒性 (2世代)	ラット	♂♀各24	混餌	0, 30, 100, 300 (ppm) ♂：2.9, 7.6, 23.2 ♀：2.6, 8.7, 26.6	親：30 (ppm) ♂：2.3 胎児：300 (ppm) ♂：23.2	(1991)	138	
32 (GLP)	催奇形性	ラット	♀ 30	経口	0, 15, 60, 240	胎児：60	(1989)	144	
33 (GLP)	催奇形性	ラット	♀ 22	経口	0, 5, 30, 150	親：5 胎児：30	(1991)	149	
34 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀ 18	経口	0, 5, 20, 80	親：20 胎児：80 催奇形性なし	(1989)	153	
35 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀ 18	経口	0, 10, 30, 100	親：100 胎児：100 催奇形性なし	(1991)	157	
36 (GLP)	変異原性 (復帰変異)	微生物	—	—	0, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 (μg/plate)	陰性	(1988)	160	
37 (GLP)	変異原性 (in vitro 染色体異常)	ハスラー卵巣培養細胞	—	—	(-S-9) 0, 0.25~24.0 (+S-9) 0, 0.5~50 (μg/plate)	陰性	(1988)	163	
38 (GLP)	変異原性 (小核)	マウス	♂♀各5	経口	0, 1250, 2500, 5000	陰性	(1991)	170	
39 (GLP)	変異原性 (DNA修復)	微生物	—	—	0, 50, 150, 500, 1500, 5000 (μg/ml)	陰性	(1988)	172	
40-1 (GLP)	生体機能への影響に関する試験	中枢神経系に対する作用	マウス	♂ 4	経口	0, 1250, 2500, 5000	2500以上で運動性の低下	(1990~1991)	176
40-2 (GLP)			マウス	♂ 16	経口	0, 20~5000	156以上で自発運動の減少		176
40-3 (GLP)			マウス	♂ 6	経口	0, 625, 1250, 2500, 5000 (5回投与)	1250以上で睡眠時間の延長		176
40-4 (GLP)			ラット	♂ 10	経口	0, 200, 600, 2000	600以上で体温の低下	177	
40-5 (GLP)		呼吸、循環器系に対する作用	イヌ	♂ 2 ♀ 1	経口	0, 200, 600, 2000	影響なし	(1990~1991)	177
40-6 (GLP)			ネコ	♀ 3	経口	0, 200, 600, 2000	影響なし		177
40-7 (GLP)			ネコ	♀ 3	経口	0, 200, 600, 2000	影響なし		178
40-8 (GLP)		平滑筋に対する作用	モルモット	♂ 3	—	0, 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ (g/ml)	影響なし	(1990~1991)	178
40-9 (GLP)			モルモット	♂ 3	—	0, 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ (g/ml)	影響なし		179

※ 網かけの試験は「残留農薬安全性評価委員会」で評価済み

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

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
40-10 (GLP)	生体機能への影響に関する試験	消化器に対する作用	マウス (炭末輸送能)	♂ 10	経口	0, 1250, 2500, 5000	5000で移動距離の減少	(1990~1991)	179
40-11 (GLP)		骨格筋に対する作用	ラット (輸出横隔膜神経筋)	♂ 3	—	0, 10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁴ (g/ml)	影響なし		179
40-12 (GLP)		血液に対する作用	ヒト赤血球	3名より採血	—	0, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0 (mg/ml)	溶血性なし		180
40-13 (GLP)		尿量、尿中電解質排泄に対する作用	ラット	♂ 10	経口	0, 200, 600, 2000	血液凝固等への影響なし		180
40-14 (GLP)			ラット	♂ 10	経口	0, 60, 200, 600, 2000	2000で尿量、Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ の排泄の増加		180
26		血液に及ぼす影響 (参考資料)						(1990)	182

※網かけの試験は「残留農薬安全性評価委員会」で評価済み

1. 急性毒性

1) 急性経口毒性

(1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料1)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1988年

検体の純度: %

試験動物: SD系 (Cr1: CD (SD) Br) ラット

(約5~6週齢: 体重 雄128~154g、雌103~149g) 1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

試験方法: 検体をコーン油に懸濁し、1回強制経口投与した。投与前に4時間絶食を行った。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後7及び14日に、死亡動物は死亡時に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 800、1260、2000、3200、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 2800 (2000~4200) 雌 3000 (2100~4700)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後2日から開始 投与後5日に終了
症状発現及び 消失時期	投与後15分以内に発現 投与後8日までに消失
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 1260

臨床症状としては、立毛、異常な姿勢（うずくまり）、異常歩行（よたよた歩き）、昏睡、四肢の蒼白、呼吸数の減少、流涎の増加、眼の角膜の乾燥と不透明を伴う衰弱、眼瞼下垂、流涎の増加もしくは排尿過多及び運動失調が、投与後15分以内から2日に発現、数例から全例で観察された。生存した動物の症状は、投与後2日から回復し、8日までに完全に回復した。

体重は、投与後7日に生存している全動物で、体重増加量が低かったが、7日から14日までの増加量は異常なかった。剖検では、途中死亡の3200mg/kgの雄1例で、膀胱中の血液凝固、膀胱の充血と膨満、腎の蒼白がみられた。その他の死亡例及び14日まで生存した動物では、肉眼的異常は認められなかった。

(2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 2)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1988年

検体の純度： %

試験動物： ICR系 (Cr1:CD-1 (ICR)) マウス (約5~6週齢：体重 雄24~25g、雌17~23g) 1群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体をコーン油に懸濁し、1回強制経口投与した。投与前に4時間絶食を行った。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 >5000 (-)
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	投与後5分以内に発現 投与後14日までにほぼ消失
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

臨床症状としては、立毛が投与5分以内に全動物で観察され、6日目まで持続し、雌1例では13日目まで続いた。うずくまり、よろよろ歩き、四肢の蒼白が投与後3日目に全例に発現し、雄1例は昏睡状態を伴った。これらの症状は、雌の1例を除きほぼ5日目までには回復し、7日目には完全に回復した。雌1例は、4日目から立毛、四肢の蒼白がみられ、7日目からうずくまり、よろよろ歩き、昏睡状態、呼吸数の減少がみられ、14日目まで完全には回復しなかった。

体重では、投与後7日に体重の変化がないか、もしくは減少が、雄1例と雌2例にみられた。その他の動物では異常がなかった。剖検では、異常は認められなかった。

2) 急性経皮毒性

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 7)

試験機関：
[GLP対応]
報告書作成年：1988年

検体の純度： %

試験動物：SD系 (Cr1 : CD (SD) Br) ラット

(約7~10週齢；体重 雄236~253g、雌202~227g) 1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を蒸留水でペースト状にし、前日に刈毛した背部皮膚約5×5cm (総体表面積の10%相当) に、24時間閉塞塗布した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 >2000 (-)
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	症状なし
死亡例の認められ なかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000

臨床症状及び剖検において、全く異常は認められなかった。

体重では、雄2例の体重増加量が僅かに低かった。その他の動物では順調であった。また、投与部位皮膚に、刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

3) 急性吸入毒性

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 10)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1988年

検体の純度: %

試験動物: Wistar系 (Cr1: (WI) Br) ラット

(雄 約7週齢、雌 約9週齢: 体重 雄 206~217g、雌 183~213g)

1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

試験方法:

実際濃度; 1.02g/m³

名目濃度; 13 g/m³

※暴露濃度は、本試験に用いた方法において達成可能な最高濃度であった。また、名目濃度と実際濃度との差異は、分級カラムにより吸入できない大きい粒子を除去したことによるものと考えられる。

※ガラス繊維フィルターを用い4L/分の吸引速度で5Lの空気を捕集し、HPLC法で分析して気中の検体濃度を求めた。

粒子径分布; アンダーセンミニサンプラーを用い、暴露開始後約1.5時間(1回目)及び3.5時間(2回目)に、1.4L/分の吸引速度で4Lの空気を捕集し、粒度分布を測定した。

粒子径 (μm)	粒度分布 (%)	
	1回目	2回目
5.5 以上	71.3	61.6
3.5~5.5	20.7	15.2
2.0~3.5	6.2	15.7
0.3~2.0	0.9	6.3
0.3 以下	0.9	1.1

吸入し得る可能性のある粒径(空気力学的直径) 5.5 μm 以下の粒子が全捕集量の約34%であった。

暴露条件; チャンバー容積 120L

通気量 25L/分

検体を粉塵発生器でダスト化し、4時間全身を暴露した。

対照群は4時間清浄な空気のみを通気した。

試験項目: 暴露中及び暴露後14日間、臨床症状及び生死を観察した。体重は、動物の入荷

の日から、摂餌量及び飲水量は入荷の翌日から試験終了日まで毎日測定した。試験終了時に、全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。また、肺については重量を測定し、肺、肝及び腎について鏡検した。

結 果：

性	LC ₅₀ (g/m ³) (95%信頼限界)	死亡開始 及び終了時期	症状の発現及び 消 失 時 期	死亡例の認められな かった最高投与量 (g/m ³)
雄	>1.02 (-)	死亡例なし	暴露開始後15分 から発現、暴露終 了直後に消失	1.02
雌	>1.02 (-)			

臨床症状としては、暴露中に眼瞼閉鎖と呼吸率の低下が認められたが暴露終了時には消失した。これらの症状は粉塵を暴露することによるものと考えられた。暴露終了後8～14日まで雄の尾にロウ状の付着物が観察されたが、当研究所の無処理ラットでもみられることから、検体暴露に関連ないものと考えられた。その他、全動物に異常は認められなかった。

体重では、一部のラットに暴露後1～3日まで体重の僅かな減少または増加量の減少がみられたが、その後は正常であった。摂餌量は、暴露後1日目に軽度に低下したが、その後は対照群と近似であった。

飲水量は、暴露後、雄では2日まで、雌では4日まで増加した。

肺の重量体重比は正常範囲であった。

剖検において、肉眼的異常は認められず、肺、肝及び腎の病理組織学的検査でも、検体に関係すると思われる所見はなかった。

2. 皮膚及び眼に対する刺激性

1) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 18)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1988年

検体の純度: %

試験動物: ニュージーランド白色ウサギ (約13~15週齢: 体重 2.9~3.6kg)
1群6匹 (雌雄各3匹)

試験期間: 72時間観察

試験方法: 投与約24時間前に刈毛した背部皮膚に、検体0.5gを0.5mlの蒸留水で湿らせたガーゼパッチ (2.5×2.5cm) に塗布し、4時間半閉塞貼付した。4時間の暴露後、ガーゼパッチを除き、投与部位を水で洗浄し、残存している検体を除去した。

観察項目: 検体除去後30分、24、48及び72時間に投与部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察した。判定は規定の方法 (農林水産省のガイドライン等に記載の評価基準) に従って行い、採点した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は、次表のとおりである。

変化	最高 評点	塗布後時間			
		30分	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

(注) 表の点数は6匹の平均値である。

皮膚刺激性変化は、塗布後のいずれの観察時間においても全く認められなかった。
以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して、刺激性はないものと考えられる。

2) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 13)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1988年

検体の純度： %

試験動物： ニュージーランド白色ウサギ (約10~13週齢：体重2.2~3.0kg)
1群 (非洗眼群) 6匹 (雄1匹、雌5匹)

試験期間： 7日間観察

試験方法： 検体0.1mL (約50mg) を片側の眼に投与し、反対側の眼は無処置対照とした。

観察項目： 投与後1、24、48、72、96時間及び7日に、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。判定は規定の方法 (農林水産省のガイドライン等に記載の評価基準) に従って行い、採点した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は、次表のとおりである。

項目	最高 評点	投与後時間					
		1時間	24時間	48時間	72時間	96時間	7日
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	4	0	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	1.0	0	0	0	0
	結膜浮腫	4	0.2	0	0	0	0

全例とも、陽性の刺激性反応は認められなかった。軽度の結膜発赤 (評点1) が1時間後にのみ全例に認められ、1例では極軽度の浮腫 (評点1) を伴っていたが、24時間後には全て消失した。

以上の結果から、検体はウサギの眼粘膜に対して、非常に軽微な一時的な刺激性があると考えられる。

3. 皮膚感作性

1) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 21)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度： %

試験動物： Hartley系モルモット (5週齢：体重 405～451g)

1群雄5～20匹 (検体投与群20匹、検体対照群10匹、DNCB投与群及びDNCB

対照群各5匹)

試験期間： 37日間 (惹起暴露後48時間観察)

試験方法： [Buehler法]

用量設定；検体の皮膚刺激性確認の予備試験の結果から、感作及び惹起暴露ともに0.4mL (約0.123g) を注射用蒸留水0.2mLと混合して適用することにした。陽性対照のDNCBについては、皮膚刺激による皮膚反応を起こさず、確実に皮膚感作性を示す濃度である0.1% (w/v、アセトンに溶解) とした。

感作暴露Ⅰ；適用前日に動物の左腹側部を約6×6cmの大きさに刈毛し、検体0.4mLを塗布した約2×2cmの木綿製フランネル (パッチ) を6時間閉塞貼付した。

検体対照群は蒸留水を、陽性対照のDNCB投与群は0.1%DNCBアセトン溶液を、DNCB対照群はアセトンを、それぞれ0.4mL同様に適用した。

感作暴露Ⅱ；感作暴露Ⅰの7日後に、同様の方法で行った。

感作暴露Ⅲ；感作暴露Ⅱの7日後に、同様の方法で行った。

惹起暴露Ⅰ；感作暴露Ⅲ (最終感作) の13日後に、動物の右腹側部を約6×6cmの大きさに刈毛し、翌日 (最終感作の14日後)、検体または0.1%DNCBアセトン溶液各0.4mLを、感作暴露と同様の方法で6時間閉塞貼付した。

惹起暴露Ⅱ；惹起暴露Ⅰで検体投与群に陽性の皮膚反応が認められたため、再確認のために検体投与群と検体対照群について、惹起暴露Ⅰの7日後に同様の方法で2回目の惹起暴露を行った。

観察項目；惹起暴露後24及び48時間に、投与部位皮膚の紅斑及び浮腫の有無等を観察した。

結果：各群の陽性率は次表のとおりである。

	惹起暴露後の観察時間	陽 性 率 (%)			
		検体投与群	検体対照群	DNCB投与群	DNCB対照群
惹起暴露Ⅰ (1回目)	24時間	0 (0/20)	0 (0/10)	100 (5/5)	0 (0/5)
	48時間	15 (3/20)	0 (0/10)	100 (5/5)	0 (0/5)
惹起暴露Ⅱ (2回目)	24時間	20 (4/20)	0 (0/10)	—	—
	48時間	20 (4/20)	0 (0/10)	—	—

(注) ()内は陽性動物数/供試動物数を示す。

検体投与群では、陽性の皮膚反応が3~4例に認められ、検体対照群では、全く皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照のDNCB投与群では、全例に陽性の皮膚反応が認められた。以上の結果から、検体は、軽度の皮膚感作性があるものと考えられる。

1)-(2) モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 21-2)

試験機関：
報告書作成年：1993年

検体の純度： %

試験動物：雄性Hartley系モルモット（4週齢、体重297～414g）

検体投与群…20匹 検体対照群…20匹

DNCB投与群…10匹 DNCB対照群…10匹

試験期間：24日間観察（惹起暴露後24及び48時間後観察）

試験方法：「Maximization法」

用量設定；予備試験の結果から、検体について感作Ⅰでは、検体及びFCAの3w/v% CMC-Na懸濁液、感作Ⅱ及び誘発では、25w/v%アセトン-エタノール液を用いた。

陽性対照のDNCBについては感作Ⅰと誘発では、0.1w/v% 10v/v%と0.1w/v% 40v/v%エタノール液、感作Ⅱでは1w/v%白色ワセリン軟膏を用いた。

感作暴露Ⅰ；投与前日に4×6cmの大きさに背部を剪毛し、左右に1カ所ずつ3部位に0.1mLを皮内投与した。投与物質については以下のとおりである。

検体投与群	1. FCAのみ 2. 3w/v%検体懸濁液 3. 6w/v%検体懸濁液とFCAとの等量乳化物
検体対照群	1. FCAのみ 2. 0.5w/v%CMC-Na水溶液 3. 0.5w/v%CMC-Na水溶液とFCAとの等量乳化物
DNCB投与群	1. FCAのみ 2. 0.1w/v%DNCB 10v/v%エタノール水溶液 3. 0.2w/v%DNCB 20v/v%エタノール水溶液とFCAとの等量乳化物
DNCB対照群	1. FCAのみ 2. 10v/v%エタノール水溶液 3. 20v/v%エタノール水溶液とFCAとの等量乳化物

感作暴露Ⅱ；検体の投与・対照群の2群について感作Ⅰから6日後ラウリル酸ナトリウム（SLS）処理を行い、7日後SLS除去した皮膚に、投与群は検体の25w/v%アセトン・エタノール溶液、対照群にはアセトン・エタノールを、また、DNCBの投与・対照の2群については感作Ⅰから6日後にSLS処理をせず、投与群は7日後にDNCB 1w/v%白色ワセリン軟膏、対照群には白色ワセリンを0.2mLまたは0.2gを塗布した2×4cmのリント布で保護し、48時間閉塞貼付した。

惹起暴露；感作Ⅱの14日後に検体投与・対照群の右側に検体の25w/v%アセトン・エタノール溶液、左側にはアセトン・エタノールを0.2mL、DNCBの投与・対照群の右側には、0.1w/v%DNCB 40v/v%エタノール水溶液、左側には40v/v%エタノール水溶液0.1mLを塗布した2×2cmのリント布で保護し、24時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起暴露後24および48時間に紅斑および浮腫の有無を観察した。

結果：各群の陽性率は以下のとおりである

	陽 性 率 (%)			
	検体投与群	検体対照群	DNCB投与群	DNCB対照群
24時間	5 (1/20)	0 (0/20)	100 (10/10)	0 (0/10)
48時間	5 (1/20)	0 (0/20)	100 (10/10)	0 (0/10)

() 内は陽性動物数/供試動物数を示す。

検体投与群の24時間と48時間目の1/20例に中等度の紅斑（評点2）が認められ、感作率は5%となり感作の区分は弱いと判定された。また、対照群では、全例において皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照群のDNCB投与群において、中等度の紅斑（評点2）が全例に認められ、感作率は100%となり感作の区分は極めて強度と判定された。

以上の結果から、検体は弱い皮膚感作性を有すると判定された。

4. 急性神経毒性

(資料 21-3)

急性神経毒性試験：試験未実施

90日間反復経口投与神経毒性試験成績からの考察で対応

本原体は、ラットにおける90日間反復経口投与神経毒性試験（試験機関：

2002年）を実施しており、その試験成績から神経毒性を示す所見は認められず、かつ既知神経毒性物質と化学的構造相関がないことから試験は実施しなかった。

下記に90日間反復経口投与神経毒性試験の概要を記載する。

90日間反復経口投与神経毒性試験は0、100、300、1000ppmで実施した。

一般状態は全投与群で雌雄ともに毒性徴候は認められなかった。

体重変化では1000ppm投与群の雄のみで有意な体重増加の抑制が認められ、雌でも体重増加の抑制傾向が認められた。その他の投与群に有意な体重増加の抑制は認められなかった。

機能検査、肉眼的病理検査および病理組織学的検査については雌雄とも異常は認められなかった。

以上の結果から、検体は神経毒性の徴候は認められなかった。無毒性量(NOEL)は雌雄とも300ppm（雄26.6mg/kg/日、雌33.1mg/kg/日）であると判断された。

5. 90日間反復経口投与毒性

(1) ラットを用いた混餌投与による13週間亜急性毒性試験

(資料24)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1989年

検体の純度: %

試験動物: SD系 (Cr1: CD (SD) BR) ラット (投与開始時5週齢) 1群雌雄各10匹

試験期間: 13週間 (1988年5月12日～1988年8月12日)

投与方法: 検体を粉碎して、0、100、300及び1000ppmの濃度で飼料に混合し、13週間にわたって自由に摂食させた。対照群には検体無添加の飼料を摂食させた。検体混合飼料は、1週間に1回調製した。

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。

検体の投与によると考えられる臨床症状及び死亡は認められなかった。100ppm投与群の雌1匹が、13週採血時の過剰麻酔のため死亡した。

体重変化; 投与開始日及びその後は1週間に1回、各ラットの体重を測定した。

1000ppm投与群では、雌雄とも第1週目に対照群に比べて体重増加量が低下し、雄では統計学的な有意差が見られた。その後雄では幾らか回復の傾向を示したが、雌では全体的に対照群より低値が継続した。300ppm以下では、対照群と同等であった。

摂餌量; ケージ別摂餌量は1週間毎に記録した。また、ラット1匹あたりの摂餌量 (g/匹/週) を、各ケージ毎に給餌した飼料の量と残留飼料の量及び各ケージ内の生存ラット数より求めた。

1000ppm投与群の第1週目の摂餌量は、対照群に比べて少なく、雄では統計学的な有意差が見られた。その後雄では、やや回復が見られ、累積摂餌量は対照群とほぼ同じであった。雌ではその後も対照群よりやや低値が続き、全週累積摂餌量には有意差が見られた。300ppm以下では、対照群と同等であった。

食餌効率; 食餌効率を体重の単位増加量あたりの摂餌量として、体重及び摂餌量のデータから求めた。

全ての投与群で投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；摂餌量及び体重のデータ、及び投与濃度から算出した平均検体摂取量は、100、300及び1000ppm投与群で雄が各々7.2、22及び72mg/kg/日、雌が各々8.3、24.9及び82mg/kg/日であった。各々の雄に比べ、雌では摂取量が13～15%多かった。

飲水量；飲水ボトルの目測による測定は試験期間を通じて毎日実施し、12週目には全試験群の全ケージについて毎日の正確な飲水量（重量）を測定した。

全ての検体投与群の飲水量には、投与による影響は認められなかった。

検眼鏡検査；投与開始前には全試験群のラットの眼を、13週目には対照群と1000ppm投与群の全てのラットの眼を検眼鏡により検査した。

投与13週目において、眼の異常は認められなかった。

血液学的検査；投与13週目にエーテル軽麻酔下で、全てのラットの眼窩静脈洞から血液を採取し、赤血球沈層容積、ヘモグロビン量、赤血球数、総白血球数、血小板数及び凝固時間を測定し、平均赤血球血色素濃度（MCHC）及び平均赤血球容積（MCV）を求めた。また、血液塗抹標本の観察により白血球百分率及び細胞形態を調べた。

下表に対照群と比べ統計学的有意差の見られた項目を示す。

性 別	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
投与群 (ppm)	100	300	1000	100	300	1000
赤血球沈層容積	↓ 94	↓ 98	↓ 90	↓ 96	↓ 92	↓ 86
ヘモグロビン量			↓ 90		↓ 95	↓ 90
赤血球数			↓ 89		↓ 93	↓ 86
M C H C						↑ 107
M C V						↑ 103
血小板数			↑ 121		↑ 115	↑ 122
血液凝固時間	↓ 88	↓ 96	↓ 92			↓ 90

Williams' test ↓↑: p<0.05 ↑↓: p<0.01
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

1000ppm投与群雌雄及び300ppm投与群雌において赤血球沈層容積、ヘモグロビン、赤血球数の低下、及び血小板数の増加など貧血が見られ、その程度は雌において用量依存的であった。100及び300ppm投与群雄及び100ppm投与群雌の赤血球に関する検査項目では投与による影響はないと考えられ、その他にも血液学的検査の一部で偶発的に統計学的有意差があったものもあるが、対照群と本質的には同等であると考えられた。

生化学的検査；血液学的検査で採取した血液の一部から血漿を分離し、総タンパク、アルブミン、グロブリン、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、塩素、総ビリルビン、アルカリフォスファターゼ、コレステロール、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）、

グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GT) 及び尿酸を測定した。

下表に対照群と比べ統計学的有意差の見られた項目を示す。

性 別	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
投与群 (ppm)						
グルコース			↓ 84			
総タンパク			↑ 106			
グロブリン			↑ 112			
尿素窒素			↑ 136			
クレアチニン			↑ 117			
ナトリウム			↑ 101			
カルシウム			↑ 104			
無機リン						↓ 84
塩 素			↓ 99			
コレステロール			↑ 151			↑ 132

Williams' test ↓↑: p<0.05 ↑↓: p<0.01
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

1000ppm 投与群雄で総タンパク、グロブリン、尿素窒素及びコレステロール値が増加し、1000ppm 投与群雌ではコレステロール値が増加した。また1000ppm 投与群雄では、血漿グルコースの低下も見られた。その他にも生化学検査の一部で統計学的な有意差が見られたものもあるが、正常な生物学的変動の範囲内であると考えられた。

尿 検 査；投与13週目に各試験群のすべてのラットから一晚尿試料を採取し、尿量、pH、比重及びタンパクを測定し、また定性的に総還元物質、グルコース、ケトン体、胆汁色素、ウロビリノーゲン及びヘム色素を測定した。さらに尿試料の一部を遠心分離して、得られた沈渣について上皮細胞、多形核白血球、単核白血球、赤血球、微生物、腎小管円柱、精子及びその他の異常成分の有無を顕微鏡下で検査した。

300及び1000ppm 投与群雌において、尿 pH が対照群に比べて有意に、また用量依存的に低下した。その他の群及び尿検査項目においては、投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

骨髄像検査；13週間投与後の屠殺時に、全群全動物の大腿骨から骨髄試料を採取して塗抹標本を作製した。塗抹標本は固定し、Wright 染色法で染色後、各種骨髄細胞の百分率を調べた。測定した項目は以下のとおり。

骨髄芽球、前骨髄芽球、好中性骨髄球、好中性後骨髄球、好中性多形核白血球 (ポリモルフ)、好酸球、好塩基球、全骨髄性細胞、前赤芽球、早期正赤芽球、中期正赤芽球、後期正赤芽球、全赤血球細胞リンパ球、単球、形質細胞、巨核細胞、その他骨髄性/赤血球系比

下表に対照群と比べ統計学的有意差の見られた項目を示す。

性 別	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
投与群 (ppm)						
好中性ポリモルフ		↓ 83	↓ 77			
好塩基球			↓ 45			
全骨髓性細胞			↓ 82			
前赤芽球			↑ 185			↑ 156
早期正赤芽球			↑ 156			
後期正赤芽球			↑ 120			↑ 119
全赤血球細胞			↑ 130			↑ 115
リンパ球				↓ 78	↓ 85	↓ 83
骨髓/赤血球比			↓ 59			

Williams' test ↓↑ : p < 0.05 ↑↓ : p < 0.01
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

1000ppm 投与群雄で赤血球系細胞の増加と骨髓性細胞の減少が見られ、この結果赤血球系細胞に対する骨髓性細胞の比率が有意に低下した。1000ppm 投与群の雌でも同様のパターンが見られたが、対照群との統計学的有意差は散発的であった。こうした変化は、ラットにおける赤血球細胞の急速な代替を示すものと考えられた。100及び300ppm 投与群でも一部統計学的有意差を示す項目が見られたが、投与によると思われる一貫性のある傾向は認められなかった。

臓器重量；投与終了後の全動物について剖検後、副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、脾臓、精巣、甲状腺及び子宮について重量を測定した。また、体重比も算出した。

下表に対照群と比べ統計学的有意差の見られた項目を示す。

性 別	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
投与群 (ppm)						
脳 重量						
体重比			↑ 110			↑ 110
肝 重量*			↑ 145			↑ 120
体重比			↑ 146			↑ 122
脾 重量				↑ 117	↑ 124	↑ 133
体重比			↑ 120	↑ 112	↑ 118	↑ 141
腎 重量						
体重比			↑ 119			↑ 111

Williams' test ↑↓ : p < 0.05 ↑↓ : p < 0.01
 表中の数値：対照群に対する変動率%
 *：最終体重により補正した値による比較

1000ppm 投与群の雌雄で肝重量が増加した。1000ppm 投与群雄及び全投与群

の雌では、脾重量の増加が見られ、雌では用量依存的であったが、100ppm 投与群では、病理組織学的検査で脾臓のヘモジデリン沈着の発現率の増加はなかった。また1000ppm 投与群の雌雄で腎重量の体重比も増加した。

肉眼的病理検査；13週投与後のすべてのラットについて剖検を行った。

検体投与によると考えられる異常は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物について、副腎、消化管（食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸及び直腸）、大動脈、脳（髄質、小脳及び皮質切片）、眼、大腿骨（関節を含む）、心臓、腎臓、肝臓、肺（全葉及び気管支幹）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、乳腺、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、貯精のう、骨格筋、皮膚、脊柱（頸部、胸部及び腰部脊椎）、脾臓、胸骨（骨及び骨髓）、精巣（精巣上体含む）、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮（体部及び頸部）、膈、その他肉眼的異常のある組織を採取し、病理組織標本を作製した（その他頭部、ハーダー腺、喉頭及び咽頭、舌も採取し、保存した）。対照群及び1000ppm 投与群については全臓器を、また100、300ppm 投与群では肺、肝臓、腎臓、脾臓及び肉眼的異常のある組織を鏡検した。

下表に主要な臓器の病変を表記する。

臓器	所見	性別		雄				雌			
		投与群(ppm)	0	100	300	1000	0	100	300	1000	
		検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	10	0	0	0	7		
	クッパー細胞色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	4		
	肝細胞空胞化	2	0	1	0	0	0	0	0		
	門脈周囲の肝細胞空胞化	0	1	0	0	0	0	0	0		
	肝細胞空胞化（中間帯）	0	1	0	0	0	0	0	0		
	うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0		
腎臓	皮質尿細管細胞質内好酸性物質	1	0	0	7	0	0	0	0		
	好塩基性皮質尿細管	1	1	1	7	0	0	0	0		
	水腎症	1	0	1	2	1	4	2	2		
	癒着	0	0	0	0	2	0	1	3		
	うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0		
脾臓	ヘモジデリン沈着	4	1	2	10	4	4	10	9		
肺	うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0		

1000ppm 投与群雌雄の大多数の肝臓において小葉中心性肝細胞肥大を示す所見が見られた。同群においては肝重量増加も見られた。300及び1000ppm 投与群雌及び1000ppm 投与群雄の脾臓において、ヘモジデリン沈着の増加を示す個体が増加した。また、1000ppm 投与群雄の腎臓では皮質尿細管細胞質内好酸性物

質の発現率の増加が見られた。その他の所見には用量依存性が認められず、毒性的意義はないものと考えられた。

以上を要約すると、本剤のラットに対する13週間混餌投与亜急性毒性試験における影響として、300ppm以上の投与群に溶血性貧血、脾重量増加、脾臓でのヘモジデリン沈着増加及び尿pH低下が見られた。1000ppm投与群ではその他軽度の体重増加抑制、骨髓中赤血球造血の亢進、血漿尿素窒素の増加、腎重量増加、腎臓での皮質尿細管細胞質内好酸性物質増加、肝重量の増加及び肝臓での小葉中心性肥大が見られた。

これらの結果から無毒性量は、100ppm（雄7.2mg/kg/日、雌8.3mg/kg/日）であると結論できる。また、ラットの生涯にわたる慢性毒性発癌性評価の試験には、300ppm以上のレベルは適切でないと考えられた。

(2) マウスを用いた混餌投与による13週間亜急性毒性試験

(資料 25)

試験機関:

(GLP対応)

報告書作成年: 1989年

検体の純度: %

試験動物: ICR系 (Crj: CD-1) マウス (SPF) (投与開始時5週齢)

(初体重: 23~29g) 1群雌雄各12匹

試験期間: 13週間 (1989年2月21日~5月23日 (雄)、2月28日~5月30日 (雌))

投与方法: 検体を0、30、100、600及び2000ppmの濃度で飼料に混合し、13週間にわたって自由に摂食させた。

検体を混合した飼料は4週間に1回調製した。

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。

対照群及び100ppm群の雌のそれぞれ1例に脱毛が、30ppm群の雌で1例に片側眼瞼閉鎖が認められたが、用量依存性はなく偶発的なものと考えられた。全投与群で死亡はなかった。

体重変化: 全動物について、投与開始日及びその後毎週1回体重を測定した。

2000ppm群の雌雄において、1週時に有意な体重増加抑制が認められ、雌では開始時より体重が減少した。その後、2週時以降終了時まで体重増加抑制は継続して認められ、雌では投与後6週以降は統計学的に有意であった。

600ppm以下の群では対照群と差はなかった。

摂餌量及び食餌効率: 全動物の摂餌量を週1回測定し、食餌効率を算出した。

2000ppm及び600ppm群の雌雄において、投与後1週時に摂餌量の有意な低下が認められた。以後は回復することから摂食忌避によるものと考えられた。

食餌効率は、雌の2000ppm群では明かな低下が認められた。雌の600ppm以下の群と雄の全投与群では対照群と差は認められなかった。

検体摂取量: 摂餌量及び投与濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量は、30、100、600及び2000ppm投与群で雄が各々3.8、11.8、73.1、226.3mg/kg/日、また雌が4.4、14.3、83.3、304.6mg/kg/日であった。

血液学的検査: 投与終了後の全動物について、後大静脈より採血し、ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、血小板数、白血球数、白血球百分比、網赤血球数を測定し、

赤血球塗抹像を検査した。また、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH) 及び平均赤血球血色素濃度 (MCHC) を算出した。

次に対照群に比して統計学的有意差を示した項目を表記する。

性 別	雄					雌				
	0	30	100	600	2000	0	30	100	600	2000
投与群 (ppm)										
ヘマトクリット値					↓ 93					
赤 血 球 数					↓ 89					
平均赤血球容積					↑ 104					
平均赤血球血色素量					↑ 109					
平均赤血球血色素濃度				↑ 102	↑ 105					↑ 103
網 赤 血 球 数					↑ 248					

↑↓ : p < 0.05 ↑↓ : p < 0.01 数値は対照群に対する割合 (%) で表示した。
(Dunnett 又は Scheffe の多重比較法)

検査項目	性 別	雄					雌						
		投与群 (ppm)		0	30	100	600	2000	0	30	100	600	2000
		検査動物数		12	12	12	12	12	11	12	12	11	12
赤血球	ハイツ小体様顆粒	-	12	12	11	5	0	11	12	10	7		
		+			1	6				2	3		
		++				1	4				1		
		+++					8**					12**	
	大小不同	-	12	12	12	12	5	11	12	12	11	8	
		+					7**					4'	
	多染性	-	12	12	12	12	4	11	11	12	9	6	
	+					8**		1		2	6'		

* : p < 0.05 ** : p < 0.01 (Dunnett 又は Scheffe の多重比較法)

2000ppm 群の雌雄で貧血 (ヘマトクリット値、赤血球の減少等) が認められた。2000ppm 群の雌雄に赤血球形態異常所見 (ハイツ小体様顆粒、大小不同、多染性) の有意な増加が認められた。また、600、100ppm 群においても少数例ではあるがハイツ小体様顆粒が認められたが、30ppm では認められなかった。

血液生化学的検査 ; 血液学的検査で採取した血液の血漿を試料として用いて、アルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、総蛋白、尿酸窒素、血糖、総コレステロール及び総ビリルビンを測定した。

2000ppm 群の雌で GOT の僅かな増加と総蛋白の減少が有意に認められた。貧血を伴う低栄養状態を反映したものと考えられた。

600ppm 群の雌で総ビリルビンの有意な増加が認められたが、用量相関性がなく、検体投与に関連した変化とはみなし難かった。

尿 検 査 ; 投与終了前に全動物から採取し、比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、潜血及びウロビリノーゲンを測定した。

2000ppm群で、雄のpHが有意に低下、雌の比重が有意に増加した。しかし、特に重要な毒性上の意義は考え難かった。

眼検査；投与開始前の全動物、また投与終了時の対照群及び2000ppm群の全動物についてハロゲン検眼鏡を用いて、眼球、眼瞼、分泌物、角膜、瞳孔、虹彩を検査した。

その結果、いずれの用量群においても異常は認められなかった。

臓器重量；投与終了時に全動物について、剖検後、脳、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、卵巣及び精巣について重量を測定した。また、体重比も算出した。

次に対照群に比して統計学的有意差を示した項目を表記する。

性 別	雄					雌				
	0	30	100	600	2000	0	30	100	600	2000
投与群(ppm)										
体 重										↓ 81
肝 重 量 体 重 比				↑ 118	↑ 133 ↑ 141					↑ 126
脾 重 量 体 重 比					↑ 191 ↑ 204					↑ 137 ↑ 171
脳 重 量 体 重 比										↑ 120
腎 重 量 体 重 比										↑ 114

↑↓ : p < 0.05 ↑↓ : p < 0.01 数値は対照群に対する割合 (%) で表示した。
(Dunnett 又は Scheffe の多重比較法)

2000ppm群の雌雄において肝臓及び脾臓重量の増加が、600ppm群では雄の肝臓重量の増加が有意に認められた。2000ppm群の雌で認められた脳、腎臓重量の増加は組織学的検査で異常はなく、低体重による二次的変化ないしは偶発的変化と考えられた。

肉眼的病理検査；投与終了時の全動物について剖検を行った。

次に対照群に比して統計学的有意差を示した項目を表記する。

臓器	剖 検 所 見	性 別	雄					雌				
		投与群(ppm)	0	30	100	600	2000	0	30	100	600	2000
		検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
肝臓	暗 調 化	0	0	0	1	11**	0	0	0	0	12**	
	腫 大	0	0	0	0	9*	0	0	0	0	1	
脾臓	暗 調 化	0	0	0	0	12**	0	0	0	5*	12**	
	腫 大	0	0	0	0	12**	0	0	0	1	4*	

* : p < 0.05 ** : p < 0.01 (Fisher の直接確率計算法)

2000ppm群の雌雄において肝臓の暗調化、脾臓の暗調化及び腫大の発生頻度が有意に増加し、雄では肝臓腫大も認められた。600ppm群の雌でも脾臓の暗調化が有意に増加した。

病理組織学的検査；投与終了時の全動物について、脳、脊髄、末梢神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、胸骨、大腿骨、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精のう及び凝固腺、卵巣、子宮、眼球及びハーダー腺、骨格筋、皮膚、乳腺及び肉眼的異常部位について、病理標本を作成し、検鏡した。

下表に主要な臓器の病変を表記する。

臓器	所見	性 別	雄					雌				
		投与群(ppm)	0	30	100	600	2000	0	30	100	600	2000
		検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
肝臓	小葉中心性肝細胞腫大	0	0	0	8**	12**	0	0	0	0	8**	
	クッパー細胞内褐色色素沈着	0	0	0	0	10**	0	0	0	1	7**	
	小肉芽腫	1	0	1	0	0	3	3	5	0	0	
	小葉中心性肝細胞脂肪変性	0	2	2	0	0	1	0	0	2	0	
脾臓	褐色色素沈着増加	0	0	0	0	12**	0	0	0	3	12**	
	髄外造血	1	1	1	2	12**	3	2	2	6	10**	
	ろ胞増生	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
腎臓	尿細管萎縮	2	2	3	1	3	0	0	0	0	0	
	尿細管拡張	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	
	近位尿細管細胞脂肪変性	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
	腎盂拡張	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
	尿細管拡張	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	乳頭石灰沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
精巣	精細管萎縮	1	1	2	0	1	-	-	-	-	-	
肺	腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
副腎	被膜下細胞増生	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
	網状帯内細胞脂肪変性	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	
膵臓	限局性壊死	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
骨髄 (胸骨)	細網細胞増生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

** : p < 0.05 (Fisherの直接確率計算法)

2000ppm群の雌雄に肝臓の小葉中心性肝細胞腫大及びクッパー細胞内褐色色素沈着、脾臓の褐色色素（これら褐色色素はヘモジデリンと同定）沈着増加及び髄外造血が有意に増加した。

肝臓の小葉中心性肝細胞腫大は600ppm群の雄でも有意に増加した。

以上の結果から、検体のマウスに対する混餌投与による13週間亜急性毒性試験における影響として、2000ppm投与群に貧血及び肝毒性が認められた。600ppm以下の投与群では変化は殆どなかったが、100ppm以上の投与群にハイツ小体様顆粒が少数例ながら

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

認められたことから、無毒性量は30ppm（雄 3.782mg/kg/日、雌 4.351 mg/kg/日）であると判断した。

(4) イヌを用いた混餌投与による13週間亜急性毒性試験

(資料 27)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1989年

検体の純度: %

試験動物: 純系ビーグル犬 (試験開始時: 雄21~23週齢 雌: 20~24週齢)
1群雌雄各4匹

試験期間: 13週間 (1988年11月9日~1989年2月10日)

試験方法: 検体を0、20、65、200mg/kg/日の投与量でゼラチンカプセルに充填し、
1日1回毎日経口投与し、投与開始13週後に全試験動物を屠殺した。

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。

死亡例は見られず、検体投与に関連すると思われる臨床症状は、歯肉の蒼白の増加であった。

歯肉の蒼白は、200mg/kg/日投与群では全例において高頻度に、20及び65mg/kg/日群では散発的に観察された。

体重変化; 投与前及び投与期間中、1週間に1回、全動物の体重を測定した。

200mg/kg/日投与群の平均体重増加量が対照群よりも低く、統計学的有意差が見られた。

摂餌量; 全動物の摂餌量を毎日測定した。

摂餌量への検体投与の影響は見られなかった。

血液学的検査; 投与開始前及び投与開始後6、13週目に全動物の頸静脈または橈皮静脈より採血し、赤血球沈降容積 (PCV)、ヘモグロビン量 (Hb)、赤血球数 (RBC)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、総白血球数 (WBC)、血小板数 (Plts)、網赤血球数 (Retic)、白血球百分率、血液中の細胞の形態、プロトロンビン時間 (PT)、及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を検査した。

対照群に比べ、統計学的有意差の見られた項目を下表に示す。

表：血液学的検査

性 別	雄						雌					
	20		65		200		20		65		200	
投 与 量*	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13
PCV						↓ 81			↓ 85	↓ 91	↓ 85	↓ 85
Hb									↓ 86		↓ 83	↓ 86
RBC					↓ 86	↓ 77			↓ 85	↓ 89	↓ 80	↓ 80
MCV					↑ 108	↑ 107					↑ 108	↑ 105
WBC					↑ 132	↑ 158						↑ 122
好中球数					↑ 133	↑ 108						
リンパ球数												↑ 133
血小板数					↑ 172	↑ 185				↑ 176	↑ 285	↑ 233

Williams' test ↑↓: p<0.05 ↑↓: p<0.01 * mg/kg/日
 表中の数値は対照群 (100) に対する割合 (%) を示す。

性 別	雌 雄 (併せて)					
	20		65		200	
投 与 量	6	13	6	13	6	13
PCV					↓ 89	↓ 84
Hb					↓ 88	↓ 85
RBC					↓ 83	↓ 80
MCV		↑ 104		↑ 104	↑ 106	↑ 107
WBC					↑ 126	↑ 141
好中球数					↑ 137	↑ 152
リンパ球数						↑ 127
血小板数				↑ 163	↑ 217	↑ 205

Williams' test ↑↓: p<0.05 ↑↓: p<0.01
 表中の数値は対照群 (100) に対する割合 (%) を示す。

200mg/kg/日では特に雌で赤血球に関する指標の低下がみられ、貧血の徴候が示唆された。また、65mg/kg/日でも同様の傾向が見られた。

生化学的検査；血液学的検査と同時期に、次の項目について測定した。

総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、尿素窒素 (Urea Nitr)、クレアチニン (Crea)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)、塩素 (Cl)、コレステロール (Chol)、アルカリホスファターゼ (AP)、総ビリルビン、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)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GT)、オルニチンカルバモイルトランスフェラーゼ (OCT)

6及び13週目の検査で、対照群と比較して統計学的に有意差がみられた項目を
下表に示す。

表：血液生化学的検査

性 別	雄						雌					
	20		65		200		20		65		200	
投 与 量'	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13
通												
TP						↓ 89						
Alb						↓ 86						
Urea Nitr					↑ 133							
Crea											↓ 89	↓ 80
AP					↑ 363	↑ 432					↑ 382	↑ 487
GOT							↓ 71	↓ 77	↓ 81	↓ 90	↓ 86	↓ 77
OCT						↑ 221						
Na			↓ 97		↓ 97				↓ 97		↓ 98	
Ca						↓ 93						
Chol												↑ 138

Williams' test ↑↓: p < 0.05 ↑↓: p < 0.01 * mg/kg/日
表中の数値は対照群 (100) に対する割合 (%) を示す。

性 別	雌雄 (併せて)					
	20		65		200	
投 与 量	6	13	6	13	6	13
週						
TP					↓ 92	↓ 91
Alb					↓ 89	↓ 90
Glob						↓ 92
Crea						↓ 89
AP					↑ 373	↑ 460
GOT		↓ 78		↓ 78		↓ 87
Na			↓ 97		↓ 97	
Ca						↓ 95
Chol		↑ 126		↑ 135		↑ 120

Williams' test ↑↓: p < 0.05 ↑↓: p < 0.01
表中の数値は対照群 (100) に対する割合 (%) を示す。

血液生化学的検査について、最も顕著な変化はアルカリホスファターゼの上昇であった。

6及び13週目に実施したその他いくつかの検査項目についても統計学的分析の結果、有意な群間差が認められたが、これらの変化は毒性学的意義は考え難いと思われる。

尿検査；投与開始2週間前と投与開始後6及び13週目に全動物より採尿し、以下の項目を測定した。

尿量、pH、比重、タンパク、総還元物質、グルコース、ケトン体、胆汁色素、ウロビリノーゲン、ヘム色素、尿沈渣の顕微鏡検査。

その結果、タンパクについて、200mg/kg/日群の6及び13週目の雄、雌及び雌雄を併せた平均値が、65mg/kg/日では雌雄それぞれの13週目と、雌雄を併せた平均値の6及び13週目が有意に高かった。

検眼鏡検査；間接検眼鏡を用いて投与開始前及び投与開始後13週目に、全動物の眼を検査した。

投与に関連する変化は認められなかった。

骨髄検査；剖検前に胸骨穿刺により全動物より骨髄を採取し、常法による骨髄像検査を実施した。対照群と比較して統計学的有意差の見られた項目を下表に示した。

表：骨髄検査

性 別	雄			雌			雌雄 (併せて)		
	20	65	200	20	65	200	20	65	200
好中性骨髄球		↓ 73	↓ 68						
好中性後骨髄球					↓ 73	↓ 75		↓ 77	↓ 82
好中性多形核白血球								↓ 69	↓ 77
好酸球		↓ 40	↓ 52						
全骨髄細胞		↓ 75	↓ 81		↓ 76	↓ 84		↓ 76	↓ 82
早期正赤芽球		↑ 142	↑ 142		↑ 175	↑ 163	↑ 134	↑ 157	↑ 154
中期正赤芽球					↑ 138	↑ 121		↑ 134	↑ 128
後期正赤芽球					↑ 144	↑ 135		↑ 148	↑ 128
全赤血球細胞		↑ 142	↑ 134		↑ 145	↑ 131	↑ 118	↑ 143	↑ 132
リンパ球				↓ 63	↓ 48	↓ 67	↓ 78	↓ 61	↓ 69
骨髄球：赤血球比		↓ 53	↓ 62		↓ 50	↓ 62	↓ 77	↓ 52	↓ 62

Williams' test ↑↓: p<0.05 ↑↓: p<0.01 * mg/kg日
表中の数値は対照群 (100) に対する割合 (%) を示す。

骨髄では骨髄球系細胞の減少、赤血球系細胞の増加及びこれらの比の減少が有意であった。またリンパ球の減少も認められた。これらの変化は、試験動物の末梢血に認められた変化（赤血球に関する検査値の低下と好中球、リンパ球の増加）を裏付けるものと考えられ、骨髄機能の抑制によると思われる。

臓器重量；13週間の投与終了後、全動物について麻酔下で放血殺した後、以下に示す臓器の重量を測定した。

副腎、肺、胸腺、脳、脾臓、甲状腺（及び上皮小体）、心臓、下垂体、子宮または前立腺、腎臓、脾臓、肝臓、精巣または卵巣。

群平均値について対照群と比較して統計学的有意差を示した項目を以下に表記する。

表：臓器重量

性 別	雄			雌			雌雄 (併せて)		
	20	65	200	20	65	200	20	65	200
肝	重 量					↑ 152			↑ 139
	対体重比		↑ 153			↑ 155			↑ 154
腎	重 量					↑ 115			
	対体重比					↑ 118			↑ 118
下垂体	重 量								↓ 85
	対体重比								
肺	重 量	↓ 90	↓ 85	↓ 84		↓ 90	↓ 89		↓ 90
	対体重比								↓ 89
前立腺	重 量			↓ 44					
	対体重比								
精 巢	重 量			↓ 77					
	対体重比								
副 腎	重 量								
	対体重比			↑ 138					↑ 125

Williams' test ↑↓: p<0.05 ↑↓: p<0.01
 表中の数値は対照群(100)に対する割合(%)を示す。

臓器重量については200mg/kg/日の肝臓と腎臓が対照よりも有意に大きかった。

その他、いくつかの項目で統計学的に有意な群間差が認められたが、病理組織学的変化が認められないことから、これらの所見は毒性学的重要性は少ないと思われる。

肉眼的病理検査；13週後の解剖時に全動物について行った。

その結果、膀胱粘膜の浮腫、肥厚及びうっ血が20、65mg/kg/日群の雌と200mg/kg/日の雌雄に認められた。その他の所見はいずれも検体投与に関連するものではなかった。

病理組織学的検査；全動物について、副腎、胆のう、骨格筋（大腿二頭筋）、食道、胃体部及び前底部、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、心臓、皮膚、腎臓、脊髄、肝臓、肺、気管及び気管支、脾臓、大動脈（大動脈弓及び腹大動脈）リンパ節、胸骨、脳、乳腺、精巢（精巢上体含む）、卵巣、胸腺、脾臓、甲状腺（上皮小体を含む）、眼球、下垂体、舌、大腿骨、前立腺、唾液腺、膀胱、座骨神経、子宮、膣及び肉眼的病変部について病理標本作製し、鏡検した。

下表に主要な臓器の病変を表記する。

表：病理学的所見

臓器	所見	性別		雄				雌			
		投与量 (mg/kg/日)		0	20	65	200	0	20	65	200
		検査動物数 (匹)		4	4	4	4	4	4	4	4
肺	脈管周囲の炎症性細胞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
心臓	肺動脈弁うっ血	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
	動脈炎 (冠状動脈)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
胸腺	結節性リンパ球様細胞増生	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
脾臓	マクロファージ内褐色色素沈着	0	1	2	2	1	1	4	4		
肝臓	肝細胞肥大 (小葉中心性)	0	0	3	3	0	0	4	4		
	肝細胞肥大 (小葉中間帯性)	0	0	2	2	0	0	2	3		
	肝細胞肥大 (門脈周囲性)	0	0	0	2	0	0	0	2		
	肝細胞質内小器官辺縁趨向 (小葉中心性)	0	0	2	3	0	0	4	4		
	肝細胞質内小器官辺縁趨向 (小葉中間帯性)	0	0	2	1	0	0	4	3		
	肝細胞質内小器官辺縁趨向 (門脈周囲性)	0	0	0	2	0	0	2	2		
	クッパー細胞内褐色色素沈着	0	3	4	4	0	3	4	4		
	類洞細胞内褐色色素沈着	0	0	2	1	0	0	0	2		
	肝細胞内褐色色素沈着	0	0	0	1	0	0	0	1		
	類洞拡張 (小葉中心性)	0	0	0	1	0	0	0	0		
	門脈周囲炎/線維化	0	0	0	1	0	0	0	0		
	炎症性細胞の実質性病巣	0	0	0	1	0	0	0	0		
	門脈周囲の肝細胞の細胞質粗化	0	0	0	1	0	0	0	0		
	肝細胞壊死	0	0	0	1	0	0	0	0		
PAS染色クッパー細胞内陽性物質	3	3	4	4	4	4	4	4			
PAS染色クッパー細胞内褐色色素沈着	0	0	2	4	0	1	2	4			
腎臓	近位尿管褐色色素沈着	0	0	0	3	0	0	0	4		
	集合管内絨質円柱	0	0	0	0	0	0	0	1		
	腎乳頭内限局性石灰沈着	4	4	4	4	4	4	4	4		
膀胱	粘膜上皮潰瘍	0	0	0	1	0	1	1	1		
	粘膜上皮空洞化	0	1	2	4	0	0	2	2		
	粘膜上皮糜爛	0	0	0	2	0	2	1	1		
	粘膜上皮肥厚	0	0	4	4	0	1	2	3		
	粘膜上皮増生	0	0	0	3	0	1	2	3		
	粘膜出血	0	0	0	0	0	2	1	1		
	粘膜水腫	0	0	0	0	0	1	1	0		
	粘膜炎症	0	0	1	3	0	2	1	3		
	粘膜弾性線維増生	0	0	2	4	0	2	1	3		
	粘膜線維化	0	0	1	0	0	1	0	1		
	粘膜血管の隆起	0	1	1	4	0	2	1	3		
	粘膜肉芽組織	0	0	0	1	0	1	1	1		
	粘膜食細胞内褐色色素沈着	0	0	0	2	0	0	0	1		

臓器	所見	性 別		雄				雌			
		投与量 (mg/kg/日)		0	20	65	200	0	20	65	200
		検査動物数 (匹)		4	4	4	4	4	4	4	4
前立腺	機能低下	0	0	0	2	-	-	-	-		
精巣	精子形成減少	0	0	0	1	-	-	-	-		
甲状腺	ろ胞上皮空胞形成	0	0	0	3	0	0	0	0		
	ろ胞上皮高さの亢進	0	0	0	3	0	0	0	0		
	小胞周縁細胞隆起	3	2	0	1	1	2	0	0		
	線毛を持つ円柱上皮からなる大きな のう胞状構造	0	0	1	0	0	0	0	0		
	のう胞群	0	0	0	0	1	0	0	0		
	異所性の胸腺細胞	0	1	1	0	0	0	1	0		
下垂体	下垂体前葉のう胞	0	0	0	2	1	1	1	0		
骨髓 (大腿骨)	マクロファージ内褐色色素沈着	0	1	0	2	0	0	1	2		
骨髓 (胸 骨)	マクロファージ内褐色色素沈着	0	1	3	2	0	2	4	4		

表中の数字はそれぞれの所見を認めた動物数 (4例中)。

*……对照群の脾臓は3例しか観察していない。

病理組織学的検査により200及び65mg/kg/日に、肝臓には肝細胞肥大、肝細胞質内小器官の辺縁趨向等が、膀胱には粘膜上皮細胞の肥厚等が見られた。また腎臓、脾臓、骨髓にも褐色色素が見られた。200mg/kg/日群雄のみではあるが、胸腺の結節性リンパ球様細胞増殖及び甲状腺のろ胞上皮空胞形成とろ胞上皮高さの亢進が見られた。

以上の結果より、本剤の13週間経口投与による亜急性毒性試験における影響として200mg/kg/日群には、体重増加に対する影響、赤血球に関する検査値の低下、血小板数及び総白血球数の増加、血清アルカリホスファターゼの増加、尿タンパクの増加、骨髓像の変化(全骨髓細胞数とリンパ球数の減少及び赤血球系細胞数の増加)、肉眼的な膀胱粘膜浮腫及びうっ血、肝臓と腎臓の重量の増加、さらに病理組織学的に肝臓、腎臓、脾臓、膀胱、骨髓、胸腺、甲状腺に投与に関連すると思われる変化が認められた。

65mg/kg/日群には、雌に赤血球に関する検査値の低下、血小板数と尿蛋白の増加、骨髓像の変化(全骨髓細胞数とリンパ球数の減少及び赤血球系細胞数の増加)、肉眼的に膀胱粘膜の浮腫及びうっ血、病理組織学的変化が肝臓、膀胱、脾臓に認められた。

20mg/kg/日群では、骨髓像にリンパ球の減少及び赤血球系細胞の増加が認められ、膀胱粘膜の肉眼的浮腫及びうっ血、病理組織学的には肝臓、雌においては他に膀胱の変化が認められた。

本試験では、以上のように全ての投与量で毒性所見が認められたため、無毒性量は20mg/kg/日以下と考えられ、慢性毒性試験の投与量はそれ以下が適切であると判断した(申請者)。

6. 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた飼料混餌投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (資料 24-2)

試験機関：
[GLP 対応]
報告書作成年：2002 年

検体の純度： %

供試動物： Crl:WI(GLx/BRL/Han)BR 系ラット (1 群雌雄各 10 匹、開始時 6 週齢)

投与期間： 90 日間 (2002 年 4 月 22 日～2002 年 7 月 24 日)

投与方法： 検体を 0、100、300、1000ppm の濃度で飼料に混入し、90 日間にわたって自由に摂取させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

死亡率； 生死を毎日観察した。
試験期間中、雌雄ともに死亡例は認められなかった。

一般状態； 一般状態を毎日観察した。
試験期間中、雌雄ともに明らかな毒性徴候は認められず、投与に影響する反応は認められなかった。

体重変化； 投与開始前、投与開始時、その後は週 1 回全ての動物を対象として体重を測定した。
1000ppm 投与群で投与後 6～7 週間の体重増加は対照群と比較して低く、雌よりも雄で影響が大きかった。これらの動物で投与終了時の体重増加は、対照群と比較し雄が 19%および雌が 13%低く、雄のみ統計学的有意な体重増加の抑制が認められた。100 および 300ppm 投与群では、対照群と比較して投与に関連した影響は認められなかった。以下に平均体重増加量を示す。

投与量 (ppm)		0	100	300	1000
体重増加量 (g)	雄	242.3	223.3	232.6	195.1 ↓
	雌	88.3	86.6	85.4	76.7

Dunnett 検定 ↑ ↓ : P<0.001

摂餌量；投与開始前、投与開始時、その後は週 1 回全ての動物を対象として摂餌量を測定した。

試験期間中、1000ppm 投与群の雌雄で、対照群と比較し雄および雌で各々 10% および 6% 低く、雄のみ統計学的有意な摂餌量の抑制が認められた。

その他の投与群では対照群と比較して投与に関連した影響は認められなかった。以下に平均摂取量を示す。

投与量 (ppm)		0	100	300	1000
平均摂餌量 (g/animal/week)	雄	192.5	191.2	193.4	172.5 ↓
	雌	138.3	140.7	141.7	129.7

Dunnett 検定 ↑ ↓ : P<0.01

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		100	300	1000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	8.8	26.6	86.0
	雌	10.5	33.1	102.0

詳細な状態の観察；投与開始前およびその後は週 1 回全動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

① ホームケージ	取り出し前	姿勢、運動、歩行、振せん、痙攣、異常発声 ケージを開けた時の覚醒
	取り出し後	取出し易さ、扱い易さ、異常発声、振せん、痙攣、 眼瞼閉塞、眼球突出、流涙、流涙のタイプ、流涎、 呼吸、立毛、被毛の外観、その他
② オープンフィールド		最初の歩行までの時間、姿勢、覚醒、旋回、歩行様式、 歩行様式の程度、常同行動、振せん、痙攣、その他

対照群と比較し、全投与群において統計学的有意差は認めらず、投与に関連する変化は認められなかった。

機能検査；投与開始前および投与後 1、2、4、8、12 週に全動物を対象として、以下の項目について測定を行った。

- ① 感覚運動反応 : 接近反応、接触反応、尾疼痛反応、空中正向反射、瞳孔反射、
角膜性触覚反応、聴覚性驚愕反応
- ② 握力 : 後肢開脚幅、前肢および後肢握力
- ③ 自発運動量

対照群と比較し、全投与群において統計学的有意差は認めらず、投与に関連する変化は認められなかった。

眼科学的検査；対照群および 1000ppm 投与群の全動物を対象に検査を行った。

1000ppm 投与群の雄 1 例で、投与後 12 週に眼底反射異常亢進が認められた。この変化はラットで一般的に認められるもので、投与に関連する変化とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物を対象に肉眼的病理検査を行った。

ほとんどの組織で顕著な肉眼的所見は認められず、この系統のラットで通常認めらる変化に一致していた。従って、投与に関連する肉眼的所見は認められなかった。

病理組織学的検査；試験終了時に全動物を対象に過剰のペントバルビタールナトリウムを腹腔内投与した後、50%・Karnovsky 液で全身を一次固定し、ついで 10% 中性緩衝ホルマリンに約 24 時間固定した。各群とも雌雄各 5 匹から以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

嗅球、前脳（海馬を含む）、尾状核、視床下部/視床、中脳、橋、小脳、延髄、脊髄全体（頸部、胸部、腰部を含む）、頸部背根神経節、腰部背根神経節、三叉神経節、網膜を含む眼、視神経、近位および遠位坐骨神経、近位および遠位頸骨神経、腓腹神経、前頸骨筋、腓腹筋、肉眼的病変部

頸部背根神経節、腰部背根神経節、視神経、近位および遠位坐骨神経、近位および遠位頸骨神経、腓腹神経はアクリル樹脂に包埋し、トルイジンブルーで染色した。その他の組織はパラフィンワックスに包埋し、H.E 染色した。

病理組織学的所見は一般に発生頻度が低く、この系統のラットで通常認めらる変化に一致していた。従って、投与に関連する神経系およびその他の軟組織における病理組織学的所見は認められなかった。

以上の結果から、検体を 100、300 及び 1000 ppm の濃度でラットに 13 週間混餌投与したところ、いずれの投与群においても神経毒性の徴候は認められなかった。1000 ppm 群のラットで体重増加の抑制及び摂餌量の減少が認められたが、これはこの用量がこの動物種の最大耐量であることを示すものと考えられる。また本試験における無毒性量は 300ppm（雄 26.6 mg/kg/day、雌 33.1mg/kg/day）と判断された。

7. 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

(1) ビーグル犬を用いた混餌投与による慢性毒性試験

(資料28)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1991年

検体の純度： %

被験動物： ビーグル犬 1群雌雄各4匹

投与開始時の月齢及び体重範囲： 雄5カ月齢8.1～9.6kg、雌5カ月齢7.8～9.1kgで、52週時に全例を屠殺した。

試験期間： 12カ月間 [1989年11月30日～1990年11月29日 (雄)]

[1989年12月 8日～1990年12月 7日 (雌)]

投与方法： 検体を0、1.5、5.0及び15.0mg/kg/日の用量でゼラチンカプセルに封入し、1日1回週7日、52週(12カ月)間にわたって強制経口投与した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；投与期間中毎日一般状態及び生死を観察し、少なくとも毎週1回、詳細な臨床観察を実施した。

各投与群の特に雄で、泡沫状の嘔吐が対照群に比べ高い発生率を示したが、統計学的に有意な増加ではなく、投与量及び投与期間との相関も認められなかったため、検体投与との関連性は無いと判断された。その他投与に関連性があると考えられる症状は観察されなかった。

またいずれの群においても死亡動物はなかった。

体重変化；全動物について、投与開始後14週時まで毎週1回、16週以後は4週間に1回の

頻度で体重を測定した。各投与群の体重変化は対照群と同様であった。

飼料摂取量；飼料摂取量は投与開始後14週時まで毎週、その後は4週毎に1週間毎日飼料残余量を測定し、各動物の週平均飼料摂取量を算出した。この値より1日1頭あたりの平均飼料摂取量を週毎に算出した。各投与群の飼料摂取量は、対照群と比較して差はなかった。

眼検査；投与開始前ならびに投与開始後26及び52週時に全例について眼底検査を含む眼の臨床検査を行った。眼底検査には携帯用眼底カメラを用いた。

15.0mg/kg/日投与群の雌において、投与52週時に角膜の白濁及び流涙が各1例に認められたが、散発的な所見であることから検体投与に関連づけられる変化とは考えられなかった。

尿検査；投与開始前ならびに投与開始後13、26、39及び52週時に、全例について尿量、尿色、尿沈渣、比重、蛋白質、pH、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン及びビリルビンについて検査した。

5.0mg/kg/日投与群の雄において投与26週時に尿蛋白の増加が認められたが、散発的な変化であり、投与に関連した変化ではないと判断された。

血液学的検査；投与開始前ならびに投与開始後13、26、39及び52週時に全例について橈側皮静脈より採血し、ヘマトクリット (Ht)、血色素量 (Hb)、赤血球数 (RBC)、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 (PLT)、白血球数 (WBC)、ディファレンシャルカウント、プロトロンビン時間 (PT) 及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリノーゲン濃度 (FIB) の測定ならびに赤血球塗抹像の鏡検を行った。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

性別	雄											
	1.5 mg/kg/日				5.0 mg/kg/日				15.0 mg/kg/日			
投与群												
検査期間(週)	13	26	39	52	13	26	39	52	13	26	39	52
検査項目												
M C V									↑107	↑109	↑107	↑106
M C H									↑105	↑105	↑105	↑106
M C H C									↓ 98			
A P T T								↓ 92				↓ 93
血 小 板												

Dunnettの多重比較法 ↑↓: p < 0.05 ↑↓: p < 0.01
 数値は対照群に対する割合 (%) で表示した。

性 別	雌											
	1.5 mg/kg/日				5.0 mg/kg/日				15.0 mg/kg/日			
投 与 群												
検査期間(週)	13	26	39	52	13	26	39	52	13	26	39	52
検査項目												
M C V												
M C H												
M C H C												
A P T T											↓ 93	
血 小 板											↑ 131	↑ 141

Dunnettの多重比較法 ↑↓: p < 0.05 ↑↓: p < 0.01
 数値は対照群に対する割合(%)で表示した。

15.0mg/kg/日投与群の雌では血小板数が対照群に比して高値となり、活性化トロンボプラスチン時間 (APTT) の短縮が15.0mg/kg/日投与群の雌雄及び5.0mg/kg/日投与群の雄に認められた。なお平均赤血球容積、平均赤血球色素量及び平均赤血球色素濃度に見られた変動は、明確な投与期間との相関性が見られず、また他の赤血球関連検査項目に変動が見られない事より、毒性的に意味のない変化と判断された。塗抹像については、雌雄いずれの投与群においても対照群と差はなかった。

血液生化学的検査：上記の血液学的検査と同時に、全例を対象としてその血漿を用いてアルカリフォスファターゼ (ALP)、GOT、GPT、γ-GTP、クレアチンフォスフォキナーゼ (CPK)、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (Creat)、血糖 (Gluc)、総ビリルビン (T.Bil)、総コレステロール (T.Chol)、トリグリセライド (TG)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、カルシウム (Ca)、リン (P) 及び塩素 (Cl) を測定した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差の見られた項目を示す。

性 別	雄																			
	1.5 mg/kg/日					5.0 mg/kg/日					15.0 mg/kg/日									
投 与 群																				
検査期間(週)	投与前	13	26	39	52	投与前	13	26	39	52	投与前	13	26	39	52					
検査項目																				
AIP																↑ 140	↑ 157	↑ 193	↑ 215	↑ 224

性 別	雄																												
	1.5 mg/kg/日					5.0 mg/kg/日					15.0 mg/kg/日																		
投 与 群																													
検査期間(週)	投与前	13	26	39	52	投与前	13	26	39	52	投与前	13	26	39	52														
検査項目																													
BUN																					↓ 82	↓ 75	↓ 78			↓ 83	↓ 78	↓ 75	
Cl																										↓ 98	↓ 98		

Dunnettの多重比較法 ↑↓: p < 0.05 ↑↓: p < 0.01
 数値は対照群に対する割合(%)で表示した。

性 別		雄															
投 与 群		1.5 mg/kg/日				5.0 mg/kg/日				15.0 mg/kg/日							
検査項目	検査期間(週)	投与前	13	26	39	52	投与前	13	26	39	52	投与前	13	26	39	52	
	Alb		↓ 92										↓ 92				
T. Bil															↑ 120		

Dunnettの多重比較法 ↑↓: p<0.05 ↑↓: p<0.01
 数値は対照群に対する割合(%)で表示した。

上記の表中の項目について、尿素窒素ならびにアルカリフォスファターゼについては投与開始前から対照群に比較して差が大きく、投与期間に関連して減少あるいは増加することはなかった。また前者は他に関連した項目の変動がなく、後者は用量相関性がないことも加味し、偶発的変化と判断された。また塩素、総ビリルビン及びアルブミンの変動は、それぞれ他の電解質に変動が見られないこと、散発的であること、他の蛋白質関連項目に変動が見られないことより検体投与と関連性のない変化と判断された。

剖検所見；52週間投与終了後、全動物について麻酔下で放血殺を行った後、外表面、全ての体孔、頭蓋、胸、腹腔及び内部臓器について病理学的肉眼検査を行った。

その結果、15.0mg/kg/日投与群の雄2例及び雌全例の膀胱粘膜に赤色点あるいは斑が認められた。また5.0mg/kg/日投与群の雄1例にも同様の変化が認められたが、1.5mg/kg/日投与群には認められなかった。本病変は15.0mg/kg/日投与群の雌雄各1例を除いて、組織学的検査において対応する変化が認められたため、検体投与の影響と考えられた。また他の臓器、組織に散見された肉眼的異常の種類及び頻度には、対照群との間に大差は認められず、検体投与に関連しないものと判断された。

臓器重量；52週間投与終了後の全動物について剖検後、脳、下垂体、甲状腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、前立腺及び卵巣について絶対重量を測定し、比体重値も算出した。

臓器重量では、1.5mg/kg/日投与群の雄に下垂体の比体重値が有意に減少したが、用量相関性がないため検体投与による変化ではないと判断された。

下表に対照群に比して統計学的有意差を示した項目を示す。

性 別		雄			雌		
投与群 (mg/kg/日)		1.5	5.0	15.0	1.5	5.0	15.0
下垂体	重量 体重比	↓ 71					

↓: P<0.01 (Dunnettの多重比較法), 数値は対照群に対する割合(%)で表示した。

病理組織学的検査；全例について臓器・組織を採取し、固定後下記の臓器・組織について常法により病理組織標本を作製し、鏡検を行った。

脳（大脳、小脳、橋、延髄を含む8ヶ所）、脊髄（頸部・胸部・腰部）、末梢神経（坐骨神経）、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨・骨髓（胸骨、大腿骨、肋骨）、リンパ節（頸部、腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃（噴門部・胃底部・幽門部）、肝臓、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、眼球、骨格筋（大腿筋）、皮膚（腰背部）、乳腺（腹部）及び肉眼的異常部位。

病理組織学的に、15.0mg/kg/日投与群の雌の1例において、限局性の出血を伴った膀胱粘膜上皮の増生及び粘膜下の炎症が認められ、これは本検体の亜急性経口毒性試験で確認された膀胱病変に一致することより検体投与に起因する変化であると考えられた。また膀胱粘膜の軽度の出血が15.0mg/kg/日投与群の雄2例、雌3例、5.0mg/kg/日投与群の雄1例ならびに対照群の雌1例にも認められた。この変化は高用量群でその発生頻度が増加する傾向にあるため、検体投与に関連づけられる変化と考えられた。その他投与群に散見された病理組織学的異常については、種類及び頻度が対照群と同様であり、投与と関連するものではないと考えられた。次表に主要な臓器の病変を表記する。

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

臓器	所見	性別	雄				雌			
		投与群 (mg/kg/日)	0	1.5	5.0	15.0	0	1.5	5.0	15.0
		検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
膀胱	粘膜上皮増生	0	0	0	0	0	0	0	1	
	粘膜下炎症	0	0	0	0	0	0	0	1	
	限局性粘膜出血	0	0	1	2	1	0	0	3	
腎臓	限局性単核細胞集簇	0	0	0	0	0	2	0	0	
	近位尿細管細胞褐色色素沈着増加	0	1	0	0	0	0	0	0	
	限局性尿細管拡張	0	1	0	0	0	0	0	0	
	限局性尿細管萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0	
	尿円柱	0	1	0	0	1	0	0	0	
	異形成	1	1	0	0	0	0	0	0	
	限局性糸球体腫脹	0	0	0	0	0	0	1	0	
精巣	精細管巨細胞形成	0	0	2	0	-	-	-	-	
	精子形成減少	0	0	0	1	-	-	-	-	
精巣上体	上皮内管腔	1	0	0	0	-	-	-	-	
	限局性単核細胞集簇	0	0	0	1	-	-	-	-	
前立腺	小葉萎縮	0	1	2	0	-	-	-	-	
子宮	子宮内膜のう胞	-	-	-	-	0	0	0	1	
骨髄 (大腿骨)	褐色色素沈着増加	0	2	0	1	1	0	1	1	
脾臓	ガムナ小結節	1	1	2	2	1	0	1	0	
	限局性うっ血	0	0	1	0	1	2	0	0	
	褐色色素沈着増加	1	1	0	0	0	1	1	0	
	限局性被膜肥厚	0	0	1	0	0	0	0	0	
	副脾	0	0	0	1	0	0	0	0	
心臓	動脈炎	0	0	0	0	0	0	0	1	
肺	限局性泡沫細胞集簇	0	1	0	1	1	0	0	0	
	限局性褐色色素沈着	0	0	0	1	0	0	0	0	
	膿瘍	0	0	0	0	1	0	0	0	
	限局性肺炎	0	0	0	0	0	0	1	0	
	限局性骨化	0	0	0	0	0	0	1	0	

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

臓器	性別 所見	雄				雌				
		投与群 (mg/kg/日)	0	1.5	5.0	15.0	0	1.5	5.0	15.0
		検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
唾液腺 (下顎腺/耳下腺)	単核細胞集簇	0	2	1	1	1	1	3	1	
肝臓	限局性好中球集簇	1	0	0	0	0	0	0	0	
	限局性好酸球集簇	0	1	0	0	0	0	0	0	
	明細胞巢	0	0	0	0	0	0	0	1	
	小肉芽腫	0	0	0	0	0	0	1	1	
	胆管増生	0	0	0	0	0	0	0	1	
	線維化	0	0	0	0	0	0	0	1	
下垂体	下垂体前葉のう胞	0	2	0	0	1	1	1	0	
甲状腺	C細胞過形成	2	2	0	0	0	0	0	0	
	C細胞群	0	2	0	0	2	1	0	0	
	のう胞	0	0	0	0	0	1	0	0	
上皮小体	のう胞	0	0	0	0	1	3	1	1	
副腎	皮質脂肪変化	0	0	0	0	0	2	0	0	
	限局性単核細胞集簇	0	0	0	0	0	0	0	1	
大脳	脈絡叢単核細胞集簇	0	0	0	1	0	0	0	0	
	髄膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0	

以上の結果から、本試験における検体に関連づけられる変化は血小板数の増加、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 短縮及び膀胱の病変であり、これらは15.0mg/kg/日投与群の雌雄及び5.0mg/kg/日投与群の雄において観察された。そのため本試験における無毒性量及び確実中毒量は以下のように判定された。

	雄	雌
無毒性量:	1.5mg/kg/日	5.0mg/kg/日
確実中毒量:	15.0mg/kg/日	15.0mg/kg/日

(2) ラットを用いた混餌投与による慢性毒性発がん性併合試験

(資料 29)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1992年

検体の純度： %

試験動物：Sprague-Dawley系 (Crj:CD) ラット (SPF)、投与開始時5週齢

主群1群雌雄各50匹、衛星群1群雌雄各50匹

投与後13、26、52及び78週時に衛星群の各投与群雌雄各10匹ずつを中間屠殺した。

試験期間：24カ月間 [1989年10月23日～1991年10月23、24日 (雄)]

[1989年10月31日～1991年10月30、31日 (雌)]

投与方法：検体を0、25、100及び500ppmの濃度で混入し、24カ月にわたって随時摂食させた。

検体を混入した飼料は毎週1回調製した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；投与期間中毎日一般状態及び生死を観察し、少なくとも毎週1回、触診を含む詳細な臨床観察を実施した。

500ppm群の雄で削度が増加したが、平均体重値においては対照群と有意差が認められないため、被験物質の影響とは考えられなかった。その他500ppm群の雌で皮膚の腫瘍の減少、100ppm群の雌で臍部の膵臓の増加が、25ppm群の雌では脱毛が減少した。しかし、いずれも用量相関性がないか、又は減少したもののなので毒性学的意義のないものと考えられた。

主群の最終死亡率は下表のとおりであった。

投与群 (ppm)	最終死亡率 (%)	
	雄	雌
0	25/50 (50.0)	25/50 (50.0)
25	29/49 (59.2)	19/50 (38.0)
100	28/50 (56.0)	30/50 (60.0)
500	28/50 (56.0)	22/50 (44.0)

体重変化；全動物について、投与開始後13週時まで毎週1回、その後4週時に1回の頻度で体重を測定した。

500ppm群の雄では投与1週時のみ有意な増加抑制が認められたが、それ以降は有意差は認められなかった。また、雌では投与1週時から76週時まで有意に低く、それ以降も有意差はないが対照群よりも低い値で推移した。

100ppm群では雄で投与2週時のみ有意な増加が認められるが、それ以降は有意差は認められず、偶発的な変動と考えられた。

その他の雌雄の投与群は対照群との間に有意差は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；摂餌量は主群のみ測定し、投与開始後13週時まで毎週1回、その後4週間に1回の頻度で測定し、食餌効率も算出した。

500ppm群雄で投与1週時に、また雌では投与1及び4週時に有意な摂取量減少、更に有意差はないが雄では投与3週時まで、雌では投与5週時まで対照群よりも低い値であった。それ以外には、500ppm群の雄の13及び48週時、100ppm群の雄の2及び48週時、雌の104週時に有意に高い値であったが、偶発的な変動と考えられた。

25ppm群においては雌雄とも対照群との間に有意差は認められなかった。

投与開始後13週間の各群の食餌効率を算出した。500ppm群の雌では対照群よりも低い傾向を示し、平均値も500ppm群で11%低かった。雌雄の他の投与群では対照群と明かな差は認められなかった。

検体摂取量；摂餌量と飼料中検体濃度から検体摂取量を求めた。

試験期間中の平均検体摂取量 (mg/kg/日) は次の通りであった。

性 別	雄			雌		
投与群 (ppm)	25	100	500	25	100	500
平均検体摂取量	0.851	3.42	17.45	0.950	4.00	19.87

飲水量；主群の各投与群雌雄の5ケージ (5匹/ケージ) について、投与開始後13週時まで毎週1回、それ以降は4週間に1回の頻度で52週時まで、1日1匹あたりの飲水量を測定した。

500ppm群雌で投与1週時、100ppm群雄で投与5、7、8、9、11、12、13及び48週時で有意に高い飲水量を示したが、用量相関性がなく、他の検査で飲水量増加と関連する異常も認められないため、偶発的な変動と考えられた。他の投与群については対照群と有意差はなかった。

眼科学的検査；投与開始前、投与後104週時に対照群及び最高投与群のすべての動物について、ハロゲン検眼鏡 (BX-13、ナイツ) を用いて眼検査を行った。

最高投与量の500ppm群においても検体に起因すると思われる眼毒性は認められなかったため、他の投与群については眼検査を行わなかった。

尿検査：衛星群動物の投与開始後13、26、52及び78週時、更に主群動物の投与後104週時に各群雌雄10匹ずつについて、尿量、尿色、尿沈渣、比重、蛋白質、pH、ブドウ糖、ケトン体、潜血及びウロビリノーゲンを検査した。

500ppm 群雄で投与26週時にpHが有意に高く、78週時にはウロビリノーゲンが有意に低かった。また、雌では投与52週時に比重が有意に低く、78週時には尿色が黄色を示す個体が有意に増加した。100及び25ppm 群雄では投与78週時にウロビリノーゲンが有意に低く、雌では13週時にpHが有意に高かった。しかし、いずれも投与期間及び用量との相関性を欠いたため、偶発的な変化と考えられた。下表に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

性別	雄														
	25ppm					100ppm					500ppm				
投与群	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104
検査期間(週)															
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
検査項目															
尿比重															
pH	6.0														
	6.5														
	7.0						4								
	7.5						6*								
	8.0														
	8.5														
ウロビリノーゲン (Ehrlich unit 1)				10**					10**					10**	
外観 黄色															

性別	雌														
	25ppm					100ppm					500ppm				
投与群	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104
検査期間(週)															
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
検査項目															
尿比重													↓98		
pH	6.0														
	6.5						2								
	7.0	2					2								
	7.5	4					1								
	8.0	4**					2								
	8.5						3*								
ウロビリノーゲン (Ehrlich unit 1)															
外観 黄色															8*

統計処理：尿比重；DunnettまたはScheffeの多重比較法 ↓；P<0.05 数値は対照群に対する割合(%)で表示した。
pH,外観；Mann-WhitneyのU検定 *；P<0.05, **；P<0.01

血液学的検査；13、26、52及び78週間投与終了後の衛星群から、また、104週間投与終了後の主群から、それぞれ各投与群雌雄10匹ずつについて、後大静脈より採取した血液を用いて、ヘマトクリット (Ht)、血色素量 (Hb)、赤血球数 (RBC)、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 (PLT)、白血球数 (WBC)、網赤血球 (Retics)、ディファレンシャルカウント、プロトロンビン時間 (PT) 及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を測定した。

500ppm群の雌で投与13週時にHt、Hb及びRBCが投与26週時にHb及びRBCがそれぞれ有意に減少し、13週間亜急性経口毒性試験(資料24)においても認められるため検体の影響と判断した。25ppm群雄で投与26週時に分葉核好中球 (Seg) 数が有意に増加したが、用量相関性がないため偶発的な変化と判断した。

500ppmと100ppm群の雄及び100ppmと25ppm群の雌には異常値は認められなかった。なお、赤血球の塗抹像については、雌雄いずれの投与群においても対照群と差はなかった。下表に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

性 別	雄														
	25ppm					100ppm					500ppm				
検査項目	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104
ヘマトクリット値															
ヘモグロビン量															
赤血球数															
好中球・分葉		↑172													

性 別	雌														
	25ppm					100ppm					500ppm				
検査項目	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104
ヘマトクリット値											↓96				
ヘモグロビン量											↓95	↓94			
赤血球数											↓93	↓93			
好中球・分葉															

統計処理：DunnetまたはScheffeの多重比較法 ↑↓；P<0.05 ↓；P<0.05 数値は対照群に対する割合(%)で表示した。

血液生化学的検査：上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血清を用いてアルカリフォスファターゼ (ALP)、GOT、GPT、γ-GTP、総ビリルビン (T.Bil)、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、血糖 (Gluc)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (Creat)、総コレステロール (T.Chol)、カルシウム (Ca)、リン (P)、

クレアチニンホスホキナーゼ (CPK)、ナトリウム (Na)、カリウム (K) 及び塩素 (Cl) を測定した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

性別		雄														
投与群		25ppm					100ppm					500ppm				
検査項目	検査期間(週)	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104
	GPT							↓ 83								
T/Bil						↑ 152										
BUN			↑ 118										↑ 119			
T. Chol												↑ 136				
Ca										↓ 96						
P							↑ 107									
Na					↑ 101											

性別		雄														
投与群		25ppm					100ppm					600ppm				
検査項目	検査期間(週)	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104
	Creat		↑ 112										↑ 118			
K															↓ 89	

Dunnettまたは Scheffeの多重比較法 ↑↓ : p < 0.05 ↑↓ : p < 0.01 数値は対照群に対する割合(%)で表示した。

500ppm群の雄において、総コレステロール (13週)、尿素窒素 (26週) が有意に増加し、雌ではクレアチニン (13週) の有意な増加とカリウム (52週) が有意に減少した。

100ppm群の雄では、リン (13週) の有意な増加とGPT (13週) 及びカルシウム (78週) が有意に減少した。

25ppm群の雄では、尿素窒素 (26週)、ナトリウム (78週)、総ビリルビン (104週) の有意な増加と雌でクレアチニン (13週) が有意に増加した。

総コレステロールについては、13週間亜急性毒性試験においても増加しているため検体の影響と考えられるが、他の項目については投与期間ないし用量との相関がないため偶発的変化と考えられる。

臓器重量；血液検査に供した動物について、剖検後、脳、肝臓、腎臓、副腎、脾臓及び精巣について重量を測定した。また、体重比も算出した。

次に対照群に比して統計学的有意差を示した項目を表記する。

性 別	雄														
	25 ppm					100 ppm					500 ppm				
検査期間 (週)	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104
臓器名															
肝臓相対重量											↑109				
腎臓相対重量												↑110			
脾臓相対重量			↓88												
副腎相対重量															
脳相対重量															
脳絶対重量											↑107				↑108

性 別	雌														
	25 ppm					100ppm					500 ppm				
検査期間 (週)	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104
臓器名															
肝臓相対重量															
腎臓相対重量															
脾臓相対重量															
副腎相対重量													↑138		
脳相対重量														↑126	
脳絶対重量															

Dunnettまたは Scheffeの多重比較法 ↑ ↓ : p < 0.05 ↑ ↓ : p < 0.01
 数値は対照群に対する割合 (%) で表示した。

500ppm群の雄については、肝臓相対重量(13週)、腎臓相対重量(26週)、脳絶対重量(104週)と雌の副腎相対重量(52週)、脳相対重量(78週)が有意に増加した。

100ppm群の雄では、脳絶対重量(104週)が有意に増加した。

25ppm群の雄では、脾臓相対重量(52週)が有意に減少した。

500ppm群の雄の肝臓重量増加は、病理組織学的にも小葉中心性肝細胞腫大が見られることから検体の影響と判断した。その他臓器は、組織学的にも病変はなく、散発的であり、偶発的な変化と判断した。

肉眼的病理検査；主群については全動物を剖検し、衛星群については血液検査に供した動物のみを剖検した。

次に対照群に比して統計学的有意差を示した項目を表記する。

[衛星群：13週計画殺]

項 目	性 別	雄				雌			
		投与群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
脾臓 暗 調 化		0	0	0	6**	0	0	1	10**

Fisherの直接確率計算法

* : 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北興化学工業株式会社にある。

[衛星群：26週計画殺]

項目	性別	雄				雌			
		投与群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100
	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	脾臓暗調化	0	0	0	0	0	0	0	8**

Fisherの直接確率計算法 * : p < 0.05 ** : p < 0.01

[衛星群：52週計画殺]

項目	性別	雄				雌			
		投与群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100
	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	脾臓暗調化	0	0	0	4*	0	0	0	6**

Fisherの直接確率計算法 * : p < 0.05 ** : p < 0.01

[主群：104週計画殺]

項目	性別	雄				雌			
		投与群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100
	検査動物数 (匹)	25	20	22	22	25	31	20	28
	リンパ節腫大	5	0*	2	1	1	1	1	1
	精巣萎縮	1	6*	1	0	-	-	-	-
	副腎腫大	1	1	3	1	2	1	4	9*
	皮膚脱毛	0	1	0	1	0	0	4*	3
	皮膚臍部膀胱	11	7	10	6	9	20*	14*	16

Fisherの直接確率計算法 * : p < 0.05 ** : p < 0.01

[主群：死亡・切迫殺]

項目	性別	雄				雌			
		投与群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100
	検査動物数 (匹)	25	29	28	28	25	19	30	22
	鼻吻部被毛汚れ	1	7*	2	4	1	1	0	1
	腎臓表面粗造	8	4	1**	5	0	0	0	0
	下垂体腫大	0	0	1	0	5	3	3	0*
	皮膚脱毛	2	0	1	2	6	0*	5	3

Fisherの直接確率計算法 * : p < 0.05 ** : p < 0.01

[主群・衛星群：全検索動物]

項目	性別	雄				雌				
		投与群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100	500
		検査動物数 (匹)	90	89	90	90	90	90	90	90
鼻吻部	被毛汚れ	1	9**	2	5	1	1	0	1	
脾臓	暗調化	0	0	0	10**	0	0	1	25**	
肝臓	斑点	2	7	6	8'	9	7	1**	5	
卵巣	のう胞	-	-	-	-	3	5	7	10'	
子宮	角腔水腫	-	-	-	-	1	4	5	7'	
副腎	腫大	1	1	6	3	6	10	10	16'	
皮膚	脱毛	3	2	2	3	6	0'	9	8	
皮膚	趾部肝臓	17	11	16	8'	22	30	27	26	
皮膚	腫瘍	16	19	17	17	32	38	36	19'	

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

剖検においては、500ppm群の雌雄で52週時まで脾臓の暗調化が増加し、結果として総発生頻度も増加した。この変化は13週間亜急性毒性試験でも認められており、褐色色素沈着増加が病理組織学的検査により示されたため、本検体による変化と判断された。また、雌の卵巣におけるのう胞増加は、病理組織学的にも増加しており検体投与との関連が疑われるが、のう胞の大きさ、1個体あたりの数、組織学的形態とも対照群と同様であり、検体の影響か否か不明である。雄の肝臓斑、雌の子宮角腔水腫、副腎の腫大が増加したが、これらの肉眼的病変に関連した組織学的異常はなく、いずれも偶発的な変化と考えられる。同群で観察されたその他の変化及び100ppm以下の投与群で認められた変化はいずれも用量相関性を欠き、また、減少の変化であるため、毒性学的意義はないものと判断した。

病理組織学的検査；主群については全動物、衛星群については血液検査に供した動物の脳、脊髄、末梢神経、下垂体、胸腺、甲状腺（上皮小体含む）、副腎、脾臓、骨・骨髄、リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、脾臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精のう及び凝固腺、卵巣、子宮、眼球及びハーダー腺、骨格筋、皮膚、乳腺及び肉眼的異常部位について、病理標本を作製し、検鏡した。

主要な臓器の病変について表-1から表-12に表記する。そのうち、表-1から表-7は非腫瘍性病変、表-8から表-12は腫瘍性病変である。

非腫瘍性病変において検体の影響と思われる変化が、500ppm群の雌雄の脾臓と肝臓及び雄の腎臓に見られた。500ppm群の脾臓の褐色色素沈着増加が雌雄とも52週時まで有意な増加ないし増加傾向を示し、総発生頻度も有意に増加した。脾臓については雌の総発生頻度及び13週間投与終了後において、うっ血の発生頻度も有意に増加した。また、腎臓において雄で尿細管上皮細胞内好酸性小体の増加が、13及び26週間で有意な増加ないし増加傾向を示し、総発生頻

度も有意に増加した。更に肝臓において雄で小葉中心性肝細胞腫大が、13週間、26週間及び総発生頻度で有意に増加した。

肝臓では肝細胞小増殖巣（好酸性細胞）も雌の総発生頻度と104週間投与後に、増加ないし増加傾向を示した。

その他500ppm群雌の肝臓巣状壊死については、その多くは死亡、切迫殺動物に多く見られ、かつ104週後及び総発生頻度では有意差がなく、血液生化学的検査で肝機能障害を示唆する結果もないことから、被験物質による影響とは考えられなかった。

卵巣のう胞については前述したように、被験物質投与との関連は不明であった。100及び25ppm群で見られた自然発生病変の増減はいずれも用量相関性を欠くもの、又は減少の変化であるため偶発的な変動と考えられた。

各期間ごとのすべての腫瘍性病変については、500ppm群の雌において、総発生頻度と104週時で乳腺の線維腺腫が有意に減少した。100及び25ppm群の雄の死亡・切迫殺において、副腎の褐色細胞腫が有意に減少した。

各群における担腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数は下表のとおりであり、腫瘍の発生頻度に関して検体投与による影響はなかった。

腫瘍性病変について、有意に増加した腫瘍は認められず、発生時期の早期化も認められなかった。従って本検体を500ppmの濃度でラットに24カ月間投与しても発癌性は認められなかった。

以上の結果から、検体をSD系ラットの雌雄動物に25、100及び500ppmの濃度で24カ月間混餌投与しても本試験条件下では、発癌性は認められなかった。なお、最高投与量の500ppm（雄17.45mg/kg/日、雌19.87mg/kg/日）は、体重増加抑制、貧血及び脾臓、腎臓、肝臓に病理学的変化が認められることから、最大耐量を満足する用量であると考えられる。また、本試験における毒性学的無毒性量は雌雄とも100ppm（雄3.42mg/kg/日、雌4.00mg/kg/日）であると判断されたが、申請者は無毒性量を雌雄とも25ppm（雄0.851mg/kg/日、雌0.950mg/kg/日）と考える。

[腫瘍の発生頻度]

性 別		雄				雌			
投 与 群 (ppm)		0	25	100	500	0	25	100	500
検 査 動 物 数 (匹)		90	89	90	90	90	90	90	90
腫 瘍 数	良 性	85	65	86	79	96	93	106	95
	悪 性	19	13	5	19	11	8	15	10
腫 瘍 総 数		104	78	91	98	107	101	121	105
担腫瘍動物数	良 性	49	43	48	44	54	54	57	52
	悪 性	7	13	5	11	11	8	13	8
担腫瘍動物総数		51	48	50	48	57	55	59	54

Fisherの直接確率計算法

* : P<0.05 ** : P<0.01

表-1. [衛星群：13週計画殺；非腫瘍性病変]

所見 臓器	性 別	雄				雌			
	投 与 群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100	500
	検 査 動 物 数 (匹)	10	10	10	10	10	10	10	10
心 臓	心 筋 炎	3	3	3	2	0	0	0	0
	褐色色素沈着増加 う っ 血	0	0	0	3	0	1	0	8**
脾 臓	泡 沫 細 胞 集 簇	0	1	2	0	0	0	0	0
	肺 炎 出 血	0	0	0	0	1	0	0	0
肝 臓	限局性肝細胞脂肪変性	0	1	0	0	0	0	0	0
	小葉中心性肝細胞腫大	0	0	0	5*	0	0	0	0
	小 肉 芽 腫	1	0	0	0	0	0	0	0
腎 臓	初期慢性腎症	0	0	1	3	0	0	0	0
	近位尿細管上皮細胞 内好酸性小体増加	1	1	3	6*	0	0	0	0
	腎 盂 拡 張	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎 盂 石 灰 沈 着	0	0	0	0	0	1	0	0
	単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0
精 巢	精細管萎縮	0	1	0	1	-	-	-	-
	精 水 腫	0	0	0	1	-	-	-	-
子宮角	管 腔 拡 張	-	-	-	-	0	0	1	0

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

表-2. [衛星群：26週計画殺；非腫瘍性病変]

所見 臓器	性 別	雄				雌			
	投 与 群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100	500
	検 査 動 物 数 (匹)	10	10	10	10	10	10	10	10
心 臓	心 筋 炎	4	3	3	1	0	0	1	0
脾 臓	褐色色素沈着増加 う っ 血	0	0	1	3	1	1	5	10**
	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肝 臓	門脈周囲性肝細胞脂肪 変性	4	1	0*	0*	0	0	0	0
	び慢性肝細胞脂肪変性	0	0	1	0	0	0	0	0
	小葉中心性肝細胞腫大	0	0	0	7**	0	0	0	0
	胆 管 拡 張	0	0	0	0	0	1	0	0
	小 肉 芽 腫	1	0	0	0	0	0	0	0
腎 臓	初期慢性腎症	4	5	3	5	0	0	0	0
	近位尿細管上皮細胞 内好酸性小体増加	1	2	2	5	0	0	0	0
	腎盂炎・腎盂腎炎	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎 盂 石 灰 沈 着	0	0	0	0	0	0	1	0
	の う 胞	0	0	0	0	1	0	0	0
単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0	
精 巢	精細管萎縮	0	1	0	0	-	-	-	-
精巢上体	精 子 肉 芽 腫	0	0	0	1	-	-	-	-
精のう	精 の う 炎	0	0	1	0	-	-	-	-
卵 巢	の う 胞	-	-	-	-	1	0	0	0
下垂体	中間部のう胞様構造	0	0	0	0	2	0	0	0
副 腎	皮 質 過 形 成	1	0	0	0	0	0	1	2

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

表-3. [衛星群：52週計画殺；非腫瘍性病変]

所見 臓器	性 別	雄				雌			
		投 与 群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100
	検査動物数 (匹)	10	10	10	10	10	10	10	10
心 臓	心筋萎縮/線維化	3	4	2	0	0	0	2	0
	心 筋 炎	1	0	0	1	0	0	1	0
脾 臓	褐色色素沈着増加	0	0	2	2	1	1	2	7**
	う っ 血	0	0	0	1	0	0	0	1
肺	泡沫細胞集簇	0	0	0	2	0	0	0	0
	異物性肺炎	0	0	0	2	1	0	1	0
肝 臓	小葉中心性肝細胞脂肪変性	0	0	0	0	0	0	0	1
	門脈周囲性肝細胞脂肪変性	1	1	1	0	0	0	0	0
	び慢性肝細胞脂肪変性	0	1	2	1	0	0	0	0
	肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝細胞小増殖巣 (好酸性細胞)	0	2	1	3	0	1	0	0
	胆管増生	0	2	0	1	3	1	2	0
腎 臓	初期慢性腎症	2	8*	8	3	2	0	0	1
	慢性腎症	5	0*	1	3	0	0	0	0
	近位尿細管上皮細胞 内好酸性小体増加	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎盂炎・腎盂腎炎	1	0	0	0	0	0	0	1
	腎盂石灰沈着	0	0	0	0	1	0	2	0
精 巢	精細管萎縮	2	0	1	2	-	-	-	-
	間細胞増生	0	1	0	0	-	-	-	-
精巢上体	精子肉芽腫	0	0	1	0	-	-	-	-
前立腺	前立腺炎	1	0	0	0	-	-	-	-
包皮腺	導管拡張	0	0	1	0	-	-	-	-
卵 巢	萎 縮	-	-	-	-	0	0	0	1
子宮角	管腔拡張	-	-	-	-	1	2	0	0
下垂体	前葉過形成	0	0	3	0	0	0	2	0
	洞 拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
	ラトケのう遺残	1	0	0	0	0	0	0	0
副 腎	皮質過形成	1	0	0	2	1	4	2	2
	類洞拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
	血 腫	0	0	0	0	0	3	2	3
大 腦	非化膿性脳炎	0	0	1	0	0	0	0	0

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

表-4. [衛星群：78週計画殺；非腫瘍性病変]

所見	性 別	雄				雌				
		投 与 群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100	500
臓器	検査動物数 (匹)	10	10	10	10	10	10	10	10	
	心 臓	心筋萎縮/線維化	8	9	10	9	7	3	8	4
		心 筋 炎	1	0	0	0	0	1	1	0
骨 髄 (大腿骨)	造 血 亢 進	1	0	0	0	0	0	0	0	
骨 髄 (胸骨)	造 血 亢 進	1	0	0	0	0	0	0	0	
骨 髄 (椎骨)	造 血 亢 進	1	0	0	0	0	0	0	0	
脾 臓	線 維 化	1	0	0	0	0	0	0	0	
	褐色色素沈着増加	1	1	0	3	3	1	2	5	
	髓 外 造 血	1	0	0	0	3	4	0	1	
	被 膜 の う 胞	0	0	0	1	0	0	0	0	
肺	肺胞上皮細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	
	泡 沫 細 胞 集 簇	1	0	2	1	0	1	0	0	
	肺 炎	0	0	0	1	0	0	0	0	
	異 物 性 肺 炎	1	0	0	0	0	1	0	0	
	出 血	1	0	0	0	0	0	0	0	
	リンパ球増生	0	0	1	0	0	0	0	0	
肝 臓	小葉中心性肝細胞脂肪変性	1	0	1	0	0	0	1	3	
	門脈周囲性肝細胞脂肪変性	0	1	0	0	4	2	3	1	
	び慢性肝細胞脂肪変性	1	0	0	0	0	0	0	0	
	限局性肝細胞壊死	0	0	0	0	0	0	1	0	
	小葉中心性肝細胞腫大	0	0	0	1	0	0	0	0	
	肝細胞小増殖巣 (空胞性細胞)	2	2	5	1	1	0	1	0	
	肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞)	6	4	3	4	2	2	4	5	
	肝細胞小増殖巣 (好酸性細胞)	5	8	7	9	3	0	5	7	
	肝細胞小増殖巣 (明細胞)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	肝細胞小増殖巣 (混合細胞)	2	3	1	0	1	0	3	0	
	海綿状変化	3	4	3	1	0	0	0	0	
	類 洞 拡張	1	0	0	0	0	0	0	0	
	小 肉 芽 腫 生	0	1	0	0	0	0	0	0	
胆 管 増 生	4	3	2	1	1	2	1	4		
肉 芽 腫	0	0	0	0	0	1	0	0		
腎 臓	初 期 慢 性 腎 症	3	7	6	5	3	3	0	2	
	慢 性 腎 症	6	2	3	4	0	1	3	0	
	皮 質 の う 胞	0	0	0	0	1	0	0	0	
	腎 盂 炎 ・ 腎 盂 腎 炎	0	0	0	1	0	1	0	0	
	腎 盂 石 灰 沈 着	0	0	0	0	2	4	4	4	
	腎 盂 拡張	0	0	0	2	0	1	0	0	
精 巢	精 細 管 萎 縮	0	1	0	1	-	-	-	-	
	間 細 胞 増 生	0	1	0	2	-	-	-	-	
精巢上体	精 子 肉 芽 腫	0	0	0	1	-	-	-	-	
精のう	精 の う 炎	1	0	1	1	-	-	-	-	

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

表-4. [衛星群：78週計画殺；非腫瘍性病変—続き]

所見 臓器	性 別	雄				雌				
		投 与 群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100	500
		検 査 動 物 数 (匹)	10	10	10	10	10	10	10	10
凝固腺	腺 上 皮 増 生	0	0	1	0	-	-	-	-	
	炎 症	0	0	0	1	-	-	-	-	
	漿 膜 炎	0	0	0	1	-	-	-	-	
前立腺	前 立 腺 炎 腫	1	0	0	1	-	-	-	-	
	肉 芽	0	0	1	0	-	-	-	-	
卵 巢	の う 胞 縮	-	-	-	-	1	1	2	1	
	萎	-	-	-	-	0	1	0	0	
子宮角	扁 平 上 皮 化 生	-	-	-	-	0	0	0	1	
	腺 細 胞 扁 平 上 皮 化 生	-	-	-	-	2	0	1	0	
	管 腔 拡 張	-	-	-	-	0	0	2	1	
	腺 上 皮 増 生	-	-	-	-	0	0	1	0	
子宮頸部	扁 平 上 皮 化 生	-	-	-	-	0	0	0	1	
	腺 細 胞 扁 平 上 皮 化 生	-	-	-	-	1	0	0	0	
	子 宮 内 膜 支 質 線 維 化	-	-	-	-	0	1	0	0	
	腺 上 皮 増 生	-	-	-	-	1	0	0	0	
下垂体	前 葉 過 形 成	3	4	1	2	0	4*	1	1	
	の う 胞	1	0	0	0	0	1	0	0	
	中 間 部 の う 胞	0	0	0	1	0	0	0	0	
	後 葉 の う 胞	0	0	0	0	0	0	1	0	
	洞 拡 張	0	0	0	0	1	0	0	0	
副 腎	皮 質 過 形 成	3	3	8*	4	6	7	5	4	
	髓 質 過 形 成	1	1	1	0	0	1	0	0	
	類 洞 拡 張	0	0	1	0	2	0	0	0	
	血 腫	0	1	0	1	2	5	5	2	
大 腦	グ リ ア 細 胞 増 生	0	1	0	0	0	0	0	0	

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

表-5. [主群：104週計画殺；非腫瘍性病変]

所見 臓器	性 別	雄				雌				
		投 与 群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100	500
		検 査 動 物 数 (匹)	25	20	22	22	25	31	20	28
心 臓	心 筋 萎 縮 / 線 維 化	26	19	21	20	18	27	19*	16	
	心 筋 炎	0	0	0	0	0	0	0	1	
	心 内 膜 線 維 化	0	0	0	0	1	0	1	0	
	動 脈 石 灰 沈 着	0	1	0	0	0	0	0	0	
	動 脈 炎	0	0	1	0	0	0	0	0	
骨 髓 (大 腿 骨)	造 血 亢 進	1	0	2	0	0	2	1	1	
骨 髓 (胸 骨)	造 血 亢 進	1	0	1	0	0	2	1	1	
	動 脈 炎	0	0	1	0	0	0	0	0	
骨 髓 (椎 骨)	造 血 亢 進	0	0	0	0	0	1	1	1	
脾 臓	壞 死 巣	0	0	0	0	0	1	0	0	
	萎 縮	0	0	0	0	1	0	0	0	
	線 維 化	0	0	0	1	0	0	0	1	
	褐 色 色 素 沈 着 増 加	0	0	1	1	3	4	2	5	

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

表-5. [主群:104週計画殺;非腫瘍性病変-続き]

所見	性別	雄				雌			
		投与群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100
臓器	検査動物数 (匹)	25	20	22	22	25	31	20	28
脾臓	被膜炎・被膜線維化	1	0	0	0	0	0	0	0
	髓外造血	1	3	3	3	2	7	6	6
	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1
	被膜のう胞	0	0	0	0	0	1	0	0
	動脈炎	0	1	0	1	0	0	0	0
	血栓	0	0	0	0	0	1	0	0
肺	肺胞上皮細胞過形成	0	0	2	0	1	0	1	0
	肺胞壁石灰沈着	0	1	0	0	0	0	0	0
	泡沫細胞集簇	6	4	3	2	2	0	3	5
	肺炎	0	0	0	0	0	1	0	0
	異物性肺炎	1	0	0	1	0	1	1	1
	動脈壁石灰沈着	0	1	0	0	0	0	0	0
	動脈炎	0	0	0	0	0	1	0	0
肝臓	小葉中心性肝細胞脂肪変性	0	1	0	1	0	1	0	0
	門脈周囲性肝細胞脂肪変性	5	1	0	3	4	10	4	3
	びまん性肝細胞脂肪変性	0	1	0	0	0	0	0	0
	小葉中心性肝細胞壊死	0	0	0	0	0	0	0	2
	限局性肝細胞壊死	0	0	0	0	2	1	1	3
	小葉中心性肝細胞腫大	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝細胞小増殖巣 (空胞性細胞)	6	1	1	5	1	4	2	1
	肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞)	9	6	7	13	16	22	14	19
	肝細胞小増殖巣 (好酸性細胞)	18	17	17	20	13	23	14	20
	肝細胞小増殖巣 (明細胞)	0	0	0	0	2	1	0	0
	肝細胞小増殖巣 (混合細胞)	0	0	0	2	0	2	0	2
	海綿状変性	7	8	8	8	3	0	2	2
	胆洞拡張	1	1	0	0	4	7	6	5
	胆管拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
小肉芽腫	0	1	0	0	0	0	0	0	
のう胞	0	0	0	0	0	0	1	1	
胆管増殖	21	16	21	22	7	11	6	5	
血栓	0	0	0	0	0	0	1	0	
肉芽腫	0	0	1	0	0	0	0	0	
腎臓	初期慢性腎症	9	6	9	8	3	4	2	2
	慢性腎症	14	10	11	13	3	9	5	5
	近位尿管上皮細胞硝子滴変性	0	0	0	0	0	1	0	0
	尿管上皮細胞増生	0	2	0	2	1	2	2	0
	皮質のう胞	2	2	0	2	1	0	0	1
	腎盂上皮増生	1	1	3	0	0	0	1	1
	石灰沈着	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎盂炎・腎盂腎炎	1	1	2	0	1	2	1	0
腎盂拡張	2	1	1	0	0	0	1	0	

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

表-5. [主群：104週計画殺；非腫瘍性病変-続き]

所見	性 別	雄				雌			
		投 与 群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100
臓器	検査動物数 (匹)	25	20	22	22	25	31	20	28
	腎 臓	腎 孟 石 灰 沈 着	2	0	0	0	16	20	17
	肉 芽 腫	0	0	1	0	0	0	0	0
	血 栓	0	0	0	0	0	1	0	0
	単 核 細 胞 浸 潤	0	0	0	0	0	1	0	0
精 巢	精 細 管 萎 縮	2	8*	4	3	-	-	-	-
	間 細 胞 増 生	5	3	3	1	-	-	-	-
	動 脈 炎	4	4	5	2	-	-	-	-
精巢上体	動 脈 炎	0	0	1	0	-	-	-	-
精のう	精 の う 炎	1	1	1	0	-	-	-	-
	漿 膜 炎	0	0	1	0	-	-	-	-
凝固腺	炎 症	1	1	2	0	-	-	-	-
	漿 膜 炎	0	0	1	0	-	-	-	-
前立腺	腺 上 皮 増 生	0	1	0	0	-	-	-	-
	前 立 腺 炎	1	3	2	3	-	-	-	-
	膿	1	0	1	0	-	-	-	-
包皮腺	腺腔のう包状拡張	0	0	1	0	-	-	-	-
卵 巢	の う 胞	-	-	-	-	2	8	3	7
	萎 縮	-	-	-	-	2	2	2	8
子宮角	腺細胞扁平上皮化生	-	-	-	-	0	1	0	0
	腺腔のう胞状拡張	-	-	-	-	1	0	3	2
	腺 増 生	-	-	-	-	0	0	1	0
	管 腔 拡 張	-	-	-	-	3	5	5	5
	腺 上 皮 増 生	-	-	-	-	0	0	0	2
	血 栓	-	-	-	-	0	0	1	0
子宮頸部	腺腔のう包状拡張	-	-	-	-	0	0	0	1
下垂体	前 葉 過 形 成	8	4	5	4	2	5	2	2
	前 葉 の う 胞	3	2	1	2	2	0	1	1
	中 間 部 の う 胞	1	0	2	1	0	1	1	2
	後葉グリア細胞増生	1	0	0	0	0	0	0	0
	ラトケのう遺残	0	1	0	1	1	0	0	1
副 腎	皮 質 過 形 成	19	13	17	13	18	25	19*	22
	萎 縮	0	0	2	0	0	1	0	0
	髓 質 過 形 成	2	6	2	6	1	1	0	1
	線 維 化	0	0	0	0	1	0	0	0
	類 洞 拡 張	0	0	0	0	3	4	1	1
	血 栓	0	0	0	0	0	1	0	0
	血 腫	2	0	2	1	12	14	14	12
大 腦	石 灰 沈 着	0	0	1	0	0	1	0	0
	グリア細胞増殖	0	0	0	1	0	0	0	0
	上 衣 細 胞 増 生	0	0	0	0	0	0	1	0
眼 球	強膜石灰沈着・骨形成	0	3	4*	1	0	0	0	0
皮 膚	臍 部 肉 芽 腫	11	7	9	6	8	19*	12	15
乳 腺	腺 増 生	1	0	0	0	9	9	2*	9

Fisherの直接確率計算法

* : p<0.05 ** : p<0.01

表-6. [主群：死亡・切迫屠殺；非腫瘍性病変]

所見	性 別	雄				雌				
		投 与 群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100	500
臓器		検査動物数 (匹)	25	29	28	28	25	19	30	22
	心 臓	心筋萎縮/線維化	24	23	24	19**	15	12	17	15
心筋石灰沈着		2	2	2	1	0	0	1	0	
心筋炎		0	0	1	1	4	1	0*	0	
心内臓石灰沈着		0	0	1	0	0	0	0	0	
動脈石灰沈着		2	2	3	2	1	0	1	1	
心耳血栓		0	1	0	0	0	0	0	0	
骨 髄 (大腿骨)	造血元進	1	2	1	1	1	3	3	1	
	線維化	0	0	0	1	0	0	0	0	
骨 髄 (胸骨)	造血元進	1	2	1	1	1	3	3	1	
	動脈炎	0	0	0	1	0	0	0	0	
骨 髄 (椎骨)	造血元進	0	0	1	1	0	3	3	1	
脾 臓	壊死巣	0	0	0	1	0	0	0	0	
	萎縮	1	1	1	3	0	1	0	1	
	白脾髄萎縮	1	3	2	0	0	0	2	0	
	リンパ球増生	0	0	1	0	0	0	0	0	
	小肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	0	
	線維化	0	0	0	0	1	0	0	0	
	褐色色素沈着増加	8	8	8	9	3	2	3	7	
	被膜炎・被膜線維化	0	0	0	0	1	0	0	0	
	髓外造血	4	4	5	4	3	8*	6	5	
	動脈壁石灰沈着	1	0	0	0	0	0	0	0	
	うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0	
	動脈炎	0	0	1	0	1	0	0	0	
肺	肺胞上皮細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	
	肺胞壁石灰沈着	2	1	1	0	0	1	0	0	
	泡沫細胞集簇	2	1	2	3	2	5	1	2	
	肺炎	0	1	0	0	3	0	2	2	
	異物性肺炎	0	1	0	0	4	0	1	2	
	気管支炎	0	1	0	2	0	0	0	0	
	胸膜線維化	0	1	0	0	0	0	0	0	
	動脈壁石灰沈着	2	1	1	0	0	0	0	0	
	血栓	0	1	0	0	1	5*	1	0	
	水腫	6	8	9	9	3	2	3	0	
うっ血	0	1	1	2	0	0	0	0		
出血	0	0	1	0	0	0	0	0		
前 胃	胃炎	4	3	2	0*	3	0	0	1	
肝 臓	小葉中心性肝細胞脂肪変性	0	0	0	3	4	3	4	2	
	門脈周囲性肝細胞脂肪変性	2	6	3	4	7	4	6	4	
	びまん性肝細胞脂肪変性	1	2	2	3	0	0	1	3	
	小葉中心性肝細胞壊死	1	3	0	2	4	3	10	2	
	限局性肝細胞壊死	2	1	2	1	0	2	2	4*	
	塊状肝細胞壊死	0	0	0	0	0	1	0	0	
	肝細胞小増殖(空胞性細胞)	0	2	0	2	2	2	0	0	
肝細胞小増殖(好塩基性細胞)	5	6	6	5	5	0*	1	3		

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

表-6. [主群：死亡・切迫屠殺；非腫瘍性病変—続き]

所見	性 別	雄				雌			
		投 与 群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100
臓器	検査動物数 (匹)	25	29	28	28	25	19	30	22
肝 臓	肝細胞小増殖巣 (好酸性細胞)	11	13	11	11	3	3	4	7
	肝細胞小増殖巣 (明細胞)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝細胞小増殖巣 (混合細胞)	0	1	0	1	2	1	2	0
	海綿状変化	5	3	8	6	1	0	0	0
	類洞拡張	0	2	1	2	0	0	1	0
	星状細胞内褐色色素沈着増加	0	0	0	0	0	0	0	2
	のう胞	1	0	0	0	1	0	0	1
	胆管増生	6	7	8	7	5	4	7	6
	間質線維化	0	1	0	0	0	0	0	0
	被膜線維化	0	0	0	0	1	0	0	0
血	0	0	0	1	0	0	0	0	
腎 臓	初期慢性腎症	6	6	3	2	2	1	4	2
	慢性腎症	10	10	8	11	4	2	5	2
	近位尿管上皮細胞内褐色色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	2
	近位尿管上皮細胞内好酸性小体増加	1	0	0	6	0	0	0	0
	尿管上皮細胞増生	1	0	1	0	0	0	0	0
	尿管上皮細胞空胞変性	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮質のう胞	0	2	0	0	0	0	0	1
	腎盂上皮増生	1	0	0	0	0	0	0	0
	石灰沈着	2	2	8	1	3	2	0	2
	腎盂炎・腎盂腎炎	3	4	5	6	2	1	0	1
	腎盂拡張	2	1	2	3	1	0	0	0
	腎盂石灰沈着	0	2	0	0	11	9	20	12
	うっ血	0	0	1	0	0	0	0	0
出血	0	0	0	1	0	0	0	0	
動脈炎	0	0	0	1	0	0	0	0	
精 巢	精細管壊死	0	1	0	1	-	-	-	-
	精細管萎縮	7	7	5	6	-	-	-	-
	石灰沈着	1	1	1	0	-	-	-	-
	間細胞増生	0	0	1	1	-	-	-	-
	精細管内巨細胞構造	0	0	0	1	-	-	-	-
	出血	0	0	0	1	-	-	-	-
動脈炎	2	2	1	3	-	-	-	-	
精巢上体	水腫	0	0	0	1	-	-	-	-
精のう	精のう炎	1	1	2	1	-	-	-	-
	精のう膜炎	0	1	0	0	-	-	-	-
凝固腺	炎症	2	5	2	3	-	-	-	-
	膜炎	0	1	0	0	-	-	-	-
前立腺	萎縮	0	0	1	0	-	-	-	-
	前立腺炎	11	9	7	11	-	-	-	-
卵 巢	出血	1	0	0	0	-	-	-	-
	のう胞萎縮	-	-	-	-	1	0	2	5
						6	2	6	6

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

表-6. [主群：死亡・切迫屠殺；非腫瘍性病変－続き]

所見 臓器	性 別	雄				雌			
		役 与 群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100
	検査動物数 (匹)	25	29	28	28	25	19	30	22
子宮角	腺細胞扁平上皮化生	-	-	-	-	0	0	1	0
	腺腔のう胞状拡張	-	-	-	-	0	0	0	2
	腺 増 殖	-	-	-	-	0	1	0	0
	管 腔 拡 張	-	-	-	-	1	0	2	2
	腺 上 皮 増 生	-	-	-	-	0	1	1	0
子宮頸部	血 栓	-	-	-	-	0	0	1	1
	腺腔のう胞状拡張	-	-	-	-	0	0	1	0
下垂体	子宮内膜支質線維化	-	-	-	-	0	0	1	0
	腫 瘍	-	-	-	-	0	1	0	0
	前 葉 過 形 成	1	3	1	2	1	0	1	0
	前 葉 の う 胞	1	1	0	2	0	0	0	0
副 腎	中 間 部 の う 胞	0	0	0	2	0	0	0	0
	ラ ト ケ の う 遺 残	0	0	1	0	0	1	1	0
	皮 質 過 形 成	9	9	11	6	9	12	13	14
	皮 質 壊 死	0	0	3	0	0	1	0	2
	萎 縮	0	0	1	0	0	0	0	0
	転 位 性 骨 組 織	0	0	2	0	0	0	0	0
	髓 質 過 形 成	2	5	5	3	1	2	1	0
	髓 外 造 血	0	0	0	1	0	1	0	0
大 腦	類 洞 拡 張	0	1	0	0	0	0	0	0
	血 栓	1	1	0	0	0	0	0	0
	血 腫	2	0	0	1	9	13*	18	9
	石 灰 沈 着	0	0	1	0	0	0	0	0
小 腦	血 栓	0	0	1	0	0	0	0	0
	血 出	0	0	0	0	0	0	0	1
脳 幹	血 出	0	1	0	0	0	0	0	0
	血 出	0	0	0	0	2	0	0	2

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

表-7. [主群・衛星群：全検索動物；非腫瘍性病変]

所見	性 別	雄				雌				
		投 与 群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100	500
臓器		検査動物数 (匹)	90	89	90	90	90	90	90	90
	心 臓	心筋萎縮/線維化	80	66	57	48*	40	42	46	36
心筋石灰沈着		2	2	2	1	0	0	1	0	
心筋炎		9	6	7	5	4	2	3	1	
心内膜石灰沈着		0	0	1	0	0	0	0	0	
心内膜線維化		0	0	0	0	1	0	1	0	
動脈石灰沈着		2	3	3	2	1	0	1	1	
心耳血栓		0	1	0	0	0	0	0	0	
動脈炎		0	0	1	0	0	0	0	0	
骨 髄 (大腿骨)	造血亢進	3	2	3	1	1	6	4	2	
	線維化	0	0	0	1	0	0	0	0	
骨 髄 (胸骨)	造血亢進	3	2	2	1	1	5	4	2	
	動脈炎	0	0	1	1	0	0	0	0	
骨 髄 (椎骨)	造血亢進	1	0	1	1	0	4	4	2	
脾 臓	壊死	0	0	0	1	0	1	0	0	
	萎縮	1	1	1	8	1	1	0	1	
	白脾髄萎縮	1	3	2	0	0	0	2	0	
	リンパ球増生	0	0	1	0	0	0	0	0	
	小肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	0	
	線維化	1	0	0	1	1	0	0	1	
	褐色色素沈着増加	9	9	12	21*	11	10	14	42**	
	被膜炎・被膜線維化	1	0	0	0	1	0	0	0	
	髄外造血	6	7	8	7	8	19*	12	12	
	動脈壁石灰沈着	1	0	0	0	0	0	0	0	
	うっ血	1	0	0	4	0	0	0	9**	
	被膜のう胞	0	0	0	1	0	1	0	0	
	動脈炎	0	1	1	1	1	0	0	0	
血栓	0	0	0	0	0	1	0	0		
肺	肺胞上皮細胞過形成	2	0	2	0	1	0	1	0	
	肺胞壁石灰沈着	2	2	1	0	0	1	0	0	
	泡沫細胞集簇	9	6	9	8	4	6	4	7	
	肺炎	0	1	0	1	4	1	2	2	
	異物性肺炎	2	1	0	3	5	2	3	3	
	気管支炎	0	1	0	2	0	0	0	0	
	胸膜線維化	0	1	0	0	0	0	0	0	
	動脈壁石灰沈着	2	2	1	0	0	0	0	0	
	血栓	0	1	0	0	1	5	1	0	
	水腫	6	8	9	9	3	2	3	0	
	うっ血	0	1	1	2	0	0	0	0	
	出血	1	1	1	0	0	0	0	0	
	リンパ球増生	0	0	1	0	0	0	0	0	
動脈炎	0	0	0	0	0	1	0	0		
肝 臓	小葉中心性肝細胞脂肪変性	1	1	1	4	4	4	5	6	
	門脈周囲性肝細胞脂肪変性	12	10	4*	7	15	18	13	8	
	限局性肝細胞脂肪変性	0	1	0	0	0	0	0	0	
	びまん性肝細胞脂肪変性	2	4	5	4	0	0	1	3	

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

表-7. [主群・衛星群：全検索動物；非腫瘍性病変-続き]

所見	性 別	雄				雌			
		投 与 群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100
臓器	検査動物数 (匹)	90	89	90	90	90	90	90	90
肝 臓	小葉中心性肝細胞壊死	1	3	0	2	4	3	10	4
	限局性肝細胞壊死	2	1	2	1	2	3	4	7
	塊状肝細胞壊死	0	0	0	0	0	1	0	0
	小葉中心性肝細胞腫大	0	0	0	14**	0	0	0	0
	肝細胞小増殖巣 (空胞性細胞)	8	5	6	8	4	6	3	1
	肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞)	20	17	16	22	23	24	19	27
	肝細胞小増殖巣 (好酸性細胞)	34	40	36	43	19	27	23	34**
	肝細胞小増殖巣 (明細胞)	0	1	0	0	2	1	1	0
	肝細胞小増殖巣 (混合細胞)	2	4	1	3	3	3	5	2
	海綿状変性	15	15	19	15	4	0	2	2
	類洞拡張	2	3	1	2	4	7	7	5
	星状細胞内褐色色素 沈着増加	0	0	0	0	0	0	0	2
	胆管拡張	0	0	0	0	0	1	0	1
	小肉芽腫	2	2	0	0	0	0	0	0
	のう胞	1	0	0	0	1	0	1	2
	胆管増生	31	28	31	31	16	18	16	15
	間質線維化	0	1	0	0	0	0	0	0
	被膜線維化	0	0	0	0	1	0	0	0
	血肉芽腫	0	0	0	1	0	0	1	0
肉芽腫	0	0	1	0	0	1	0	0	
腎 臓	初期慢性腎症	24	31	28	26	10	8	8	7
	慢性腎症	35	22*	23*	31	7	12	13	7
	近位尿管上皮細胞 内褐色色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	2
	近位尿管上皮細胞 内好酸性小体増加	3	3	6	16**	0	0	0	0
	近位尿管上皮細胞 硝子滴変性	0	0	0	0	0	1	0	0
	尿管上皮細胞増生	1	2	1	2	1	2	2	0
	尿管上皮細胞空胞 変性	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮質のう胞	2	4	0	2	2	0	0	2
	腎盂上皮増生	2	1	3	0	0	0	1	1
	石灰沈着	2	3	3	1	3	2	0	2
	腎盂炎・腎盂腎炎	5	5	8	7	3	4	1	2
	腎盂拡張	4	2	3	5	1	1	2	0
	腎盂石灰沈着	2	2	0	0	30	34	44*	35
	うっ血	0	0	1	0	0	0	0	0
	出血	0	0	0	1	0	0	0	0
	肉芽腫	0	0	1	0	0	0	0	0
	動脈炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	のう胞	0	0	0	0	1	0	0	0
	血栓	0	0	0	0	0	1	0	0
単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	3	0	0	

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

表-7. [主群・衛星群：全検索動物；非腫瘍性病変-続き]

所見	性 別	雄				雌			
		投 与 群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100
臓器	検査動物数 (匹)	90	89	90	90	90	90	90	90
精 巢	精細管壊死	0	1	0	1	-	-	-	-
	精細管萎縮	11	18	10	13	-	-	-	-
	石灰沈着	1	1	1	0	-	-	-	-
	間細胞増生	5	5	4	4	-	-	-	-
	精細管内巨細胞構造	0	0	0	1	-	-	-	-
	水腫	0	0	0	1	-	-	-	-
	出血	0	0	0	1	-	-	-	-
精巢上体	動脈炎	6	6	6	5	-	-	-	-
	精子肉芽腫	0	0	1	2	-	-	-	-
	水腫	0	0	0	1	-	-	-	-
精のう	動脈炎	0	0	1	0	-	-	-	-
	精のう炎	3	2	5	2	-	-	-	-
凝固腺	漿膜炎	0	1	1	0	-	-	-	-
	腺上皮増生	0	0	1	0	-	-	-	-
	炎症	3	6	4	4	-	-	-	-
前立腺	漿膜炎	0	1	1	1	-	-	-	-
	腺上皮増生	0	1	0	0	-	-	-	-
	萎縮	0	0	1	0	-	-	-	-
	前立腺炎	14	12	9	16	-	-	-	-
	出血	1	0	0	0	-	-	-	-
包皮腺	腺腫	1	0	1	0	-	-	-	-
	肉芽腫	0	0	1	0	-	-	-	-
卵 巢	腺腔のう胞状拡張	0	0	1	0	-	-	-	-
	導管拡張	0	0	1	0	-	-	-	-
子宮角	萎縮	-	-	-	-	8	5	8	15
	のう胞	-	-	-	-	5	9	7	13*
	扁平上皮化生	-	-	-	-	0	0	0	1
	腺細胞扁平上皮化生	-	-	-	-	2	1	2	0
	腺腔のう胞状拡張	-	-	-	-	1	0	3	4
	腺増殖	-	-	-	-	0	1	1	0
子宮頸部	管腔拡張	-	-	-	-	5	7	10	8
	腺上皮増生	-	-	-	-	0	1	2	2
	血栓	-	-	-	-	0	0	2	1
	扁平上皮化生	-	-	-	-	0	0	0	1
	腺細胞扁平上皮化生	-	-	-	-	1	0	0	0
腔	腺腔のう胞状拡張	-	-	-	-	0	0	1	1
	子宮内膜支質線維化	-	-	-	-	0	1	1	0
	腺上皮増生	-	-	-	-	1	0	0	0
	腔炎	-	-	-	-	0	1	0	0
下垂体	前葉過形成	12	11	10	8	3	9	6	3
	前葉のう胞	5	3	1	4	2	1	1	1
	中間部のう胞	1	0	2	4	0	1	1	2
	後葉のう胞	0	0	0	0	0	0	1	0
	中間部のう胞様構造	0	0	0	0	2	0	0	0
	洞拡張	0	0	0	0	1	0	0	1
	後葉グリア細胞増生	1	0	0	0	0	0	0	0
ラトケのう遺残	1	1	1	1	1	1	1	1	
甲状腺	C細胞過形成	2	6	8*	2	7	8	6	6

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

表-7. [主群・衛星群：全検索動物；非腫瘍性病変-続き]

所見 臓器	性 別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100	500
	検査動物数 (匹)	90	89	90	90	90	90	90	90
副 腎	皮質過形成	33	25	36	24	34	48*	40	44
	皮質壊死	0	0	3	0	0	1	0	2
	萎縮	0	0	3	0	0	0	1	0
	転位性骨組織	0	0	2	0	0	0	0	0
	髓質過形成	5	12	8	9	2	4	1	1
	線維化	0	0	0	0	1	0	0	0
	髄外造血	0	0	0	1	0	1	0	0
	類洞拡張	0	1	1	1	5	4	1	1
大 腦	血栓	1	1	0	0	0	1	0	0
	血腫	4	1	2	3	23	35*	39**	26
	石灰沈着	0	0	2	0	0	1	0	0
	グリア細胞増殖	0	1	0	1	0	0	0	0
	非化膿性脳炎	0	0	1	0	0	0	0	0
	上衣細胞増生	0	0	0	0	0	0	1	0
	血栓	0	0	1	0	0	0	0	0
	出血	0	0	0	0	0	0	0	1
小 腦	出血	0	1	0	0	0	0	0	0
脳 幹	出血	0	0	0	0	2	0	0	2
ハ-ダ-線	腺上皮過形成	5	4	2	6	1	4	7*	3
皮膚	臍部肉芽腫	17	12	15	8*	18	27	25	24

Fisherの直接確率計算法

* : p<0.05. ** : p<0.01

表-8. [衛星群：52週計画殺；腫瘍性病変の発生率]

所見 臓器	性 別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100	500
	検査動物数 (匹)	10	10	10	10	10	10	10	10
下垂体前葉腺腫		1	0	1	2	0	0	2	0
副腎褐色細胞腫		0	0	1	0	0	0	0	0
皮膚線維腫		0	1	0	0	0	0	0	0
子宮角内膜間質茸腫		-	-	-	-	1	0	0	0
乳腺線維腺腫		0	0	0	0	0	1	0	0

Fisherの直接確率計算法

* : p<0.05 ** : p<0.01

表-9. [衛星群：78週計画殺；腫瘍性病変の発生率]

所見 臓器	性 別	雄				雌			
		投与群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100
	検査動物数 (匹)	10	10	10	10	10	10	10	10
肝細胞腺腫		2	0	0	1	0	0	0	0
包皮腺腺癌 (M)		0	0	0	1	-	-	-	-
下垂体前葉腺腫		2	6	5	3	7	4	6	5
甲状腺ろ泡状腺腫		1	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺C細胞腺腫		2	0	0	0	0	0	1	1
副腎褐色細胞腫		0	0	1	0	0	0	0	0
皮膚角化棘細胞腫		0	1	0	0	0	0	0	0
皮膚線維腫		0	0	0	1	0	0	0	0
皮膚神経鞘腫		1	0	0	0	0	0	0	0
子宮角内膜間質茸腫		-	-	-	-	0	0	0	1
子宮角腺癌 (M)		-	-	-	-	0	1	0	0
乳腺腺腫		0	0	0	0	0	1	0	0
乳腺線維腺腫		0	0	0	0	1	3	3	0
乳腺腺癌 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0

(M)：悪性腫瘍

Fisherの直接確率計算法

*：p<0.05 **：p<0.01

表-10. [主群：104週計画殺；腫瘍性病変の発生率]

所見 臓器	性 別		雄				雌			
	投 与 群 (ppm)		0	25	100	500	0	25	100	500
	検 査 動 物 数 (匹)		25	20	22	22	25	31	20	28
心 臟 神 經 鞘 腫	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
氣 管 平 滑 筋 腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
肺 腺 腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
肺 腺 癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
小 腺 癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
小腸悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
大 腸 線 維 腫	2	1	0	0	0	0	0	1	0	
肝 細 胞 腺 腫	1	0	2	1	0	0	0	1	0	
肝 臟 胆 管 腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
肝 臟 血 管 腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
肝臟組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
膵 臟 島 細 胞 腺 腫	4	2	4	1	0	1	1	0	3	
膀胱移行上皮乳頭腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
精 巢 間 細 胞 腫	3	3	4	4	0	0	0	0	0	
精 の う 腺 癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
下 垂 体 前 葉 腺 腫	14	12	15	12	17	23	17	21		
下 垂 体 前 葉 腺 癌 (M)	0	0	0	0	2	0	0	0		
甲 状 腺 ろ 胞 状 腺 腫	1	0	0	1	1	0	0	0		
甲 状 腺 C 細 胞 腺 腫	4	4	3	5	2	3	2	5		
甲 状 腺 C 細 胞 癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0		
上 皮 小 体 腺 腫	0	0	0	0	0	0	0	1		
副 腎 褐 色 細 胞 腫	4	4	3	3	0	2	0	3		
大 腦 神 經 膠 腫 (M)	1	0	1	0	1	0	0	0		
坐 骨 神 經 神 經 鞘 腫	0	0	1	0	0	0	0	0		
椎 骨 脊 索 腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0		
骨 肉 腫	0	0	0	1	0	0	0	0		
皮 膚 乳 頭 腫	1	2	1	1	0	0	0	0		
皮 膚 角 化 棘 細 胞 腫	3	1	1	4	1	1	1	0		
皮 膚 毛 囊 上 皮 腫	0	0	0	1	0	0	0	0		
皮 膚 基 底 細 胞 腫	0	0	1	0	0	0	0	0		
皮 膚 線 維 腫	1	2	4	0	2	3	0	2		
皮 膚 脂 肪 腫	2	0	2	1	2	1	1	1		
皮 膚 神 經 鞘 腫	0	0	1	1	0	0	0	0		
皮 膚 皮 脂 腺 腫	0	0	0	0	0	0	1	0		
皮 膚 扁 平 上 皮 癌 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0		
皮 膚 基 底 細 胞 癌 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0		
皮 膚 組 織 球 性 肉 腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0		
皮 膚 線 維 肉 腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0		
乳 腺 腺 腫	0	0	1	0	1	5	2	4		
乳 腺 線 維 腺 腫	0	1	0	1	17	11*	13	9**		
乳 腺 腺 癌 (M)	0	0	0	1	2	2	2	1		
腹 腔 血 管 肉 腫 (M)	0	0	0	1	0	1	0	0		
腹 腔 中 皮 腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0		

(M)：悪性腫瘍

Fisherの直接確率計算法

*：p<0.05 **：p<0.01

表-10. [主群：104週計画殺；腫瘍性病変の発生率-続き]

所見 臓器	性 別	雄				雌			
		投与群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100
	検査動物数 (匹)	25	20	22	22	25	31	20	28
骨髄性白血病 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0
悪性リンパ腫 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0
胸腺腺腫		0	0	0	0	0	0	1	0
胃平滑筋腫		0	0	0	0	0	1	0	0
腎臓脂肪腫		0	0	0	0	0	0	1	0
子宮角内膜間質贅腫		-	-	-	-	1	2	3	3
子宮角平滑筋腫		-	-	-	-	0	1	0	0
子宮頸内膜茸腫		-	-	-	-	1	0	0	1

(M)：悪性腫瘍

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

表-11. [主群：死亡・切迫殺；腫瘍病変の発生率]

所見 臓器	性 別	雄				雌			
		投与群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100
	検査動物数 (匹)	25	29	28	28	25	19	30	22
心臓神経鞘腫		0	0	0	1	0	0	0	0
心臓組織球性肉腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0
骨髄性白血病 (M)		0	0	0	1	0	0	2	0
悪性リンパ腫 (M)		0	2	0	0	0	0	1	0
白血病(自己融解) (M)		0	0	0	0	0	0	0	1
胸腺組織球性肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
頸部リンパ節組織球性肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節組織球性肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
他リンパ節組織球性肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
脾臓組織球性肉腫 (M)		1	0	0	1	0	0	0	0
肺腺腫		0	0	0	0	1	0	0	0
肺組織球性肉腫 (M)		1	0	0	1	0	0	0	0
肺腺癌 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0
肺平滑筋肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0
横隔膜横紋筋肉腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0
食道組織球性肉腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0
小腸組織球性肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
大腸組織球性肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
肝細胞腺腫		1	0	1	1	0	0	0	0
肝臓胆管腫		0	0	0	1	0	0	0	0
肝臓組織球性肉腫 (M)		1	0	0	1	0	0	0	0
肝臓血管肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
脾臓島細胞腺腫		2	0	1	1	0	1	0	0
腎臓腺腫		0	0	1	1	0	0	0	0
腎臓組織球性肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
腎臓脂肪肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
膀胱組織球性肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
精巣間細胞腫		1	0	2	5	-	-	-	-
前立腺腺癌 (M)		0	0	1	0	-	-	-	-

(M)：悪性腫瘍

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

表-11. [主群：死亡・切迫殺；腫瘍病変の発生率—続き]

所見 臓器	性 別	雄				雌			
		投与群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100
	検査動物数 (匹)	25	29	28	28	25	19	30	22
子宮角内膜間質茸腫	-	-	-	-	-	1	1	2	1
子宮頸内膜茸腫	-	-	-	-	-	0	0	0	1
子宮頸腺腫	-	-	-	-	-	1	0	0	0
子宮頸平滑筋腫	-	-	-	-	-	0	0	1	0
下垂体前葉腺腫	18	14	18	15	22	16	26	19	
下垂体前葉腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	2	
甲状腺ろ胞状腺腫	0	1	0	2	0	0	0	0	
甲状腺C細胞腺腫	2	1	1	0	2	0	1	1	
甲状腺ろ胞状腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
甲状腺C細胞腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
副腎皮質腺腫	0	0	0	0	1	0	0	2	
副腎褐色細胞腫	6	1*	1*	2	1	0	1	0	
大脳神経膠腫 (M)	0	3	0	0	0	0	2	0	
小脳顆粒細胞腫	0	0	1	0	0	0	0	0	
脊髄悪性神経鞘腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
骨格筋組織球性肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
外耳道ジンバル腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
皮膚乳頭腫	0	0	1	0	0	0	0	0	
皮膚角化棘細胞腫	0	1	0	2	0	0	0	0	
皮膚皮脂腺腺腫	0	1	1	0	0	0	0	0	
皮膚線維腫	2	3	2	3	0	1	4	3	
皮膚脂肪腫	1	3	3	0	0	2	0	0	
皮膚神経鞘腫	1	0	0	0	0	0	0	0	
皮膚扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
皮膚組織球性肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	1	0	
皮膚線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	2	0	
皮膚悪性線維組織球性腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
皮膚悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
乳腺腺腫	0	0	0	0	2	2	3	1	
乳腺線維腺腫	0	0	0	0	10	7	11	7	
乳腺線維腫	0	0	0	0	0	0	1	0	
乳腺腺癌 (M)	1	0	0	0	3	2	1	2	
胸腔組織球性肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	
腹腔組織球性肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	
腹腔中皮腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
腹腔脂肪肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
腹腔悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	

(M) : 悪性腫瘍

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

表-12. [主群・衛星群：全検索動物；良性及び悪性腫瘍別の発生率]

所見 臓器	性 別	雄				雌				
		投与群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100	500
		検査動物数 (匹)	90	89	90	90	90	90	90	90
良	心臓神経鞘腫	1	0	1	1	0	0	0	0	
	胸腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0	
	気管平滑筋腫	0	0	0	1	0	0	0	0	
	肺腺腫	0	0	1	0	1	0	0	0	
	胃平滑筋腫	0	0	0	0	0	1	0	0	
	大腸線維腫	2	1	0	0	0	0	1	0	
	肝細胞腺腫	4	0	3	3	0	0	1	0	
	肝臓胆管腫	0	0	0	1	1	0	0	0	
	肝臓血管腫	1	0	0	0	0	0	0	0	
	脾臓島細胞腺腫	6	2	5	2	0	2	0	3	
	腎臓腺腫	0	0	1	1	0	0	0	0	
	腎臓脂肪腫	0	0	0	0	0	0	1	0	
	膀胱移行上皮乳頭腫	0	0	0	1	0	0	0	0	
	精巣間細胞腫	4	3	6	9	-	-	-	-	
性	子宮角内膜間質茸腫	-	-	-	-	3	3	5	5	
	子宮角平滑筋腫	-	-	-	-	0	1	0	0	
	子宮頸内膜茸腫	-	-	-	-	1	0	0	2	
	子宮頸腺腫	-	-	-	-	1	0	0	0	
腫	子宮頸平滑筋腫	-	-	-	-	0	0	1	0	
	下垂体前葉腺腫	35	32	39	32	46	43	51	45	
	甲状腺ろ胞状腺腫	2	1	0	3	1	0	0	0	
	甲状腺C細胞腺腫	8	5	4	5	4	3	4	7	
	上皮小体腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	
	副腎褐色細胞腫	10	5	6	5	1	2	1	3	
	副腎皮質腺腫	0	0	0	0	1	0	0	2	
	小脳顆粒細胞腫	0	0	1	0	0	0	0	0	
	坐骨神経神経鞘腫	0	0	1	0	0	0	0	0	
	癌	皮膚乳頭腫	1	2	2	1	0	0	0	0
		皮膚角化棘細胞腫	3	3	1	6	1	1	1	0
		皮膚毛嚢上皮腫	0	0	0	1	0	0	0	0
		皮膚皮脂腺腺腫	0	1	1	0	0	0	1	0
		皮膚基底細胞腫	0	0	1	0	0	0	0	0
皮膚線維腫		3	6	6	4	2	4	4	5	
皮膚脂肪腫		3	3	5	1	2	3	1	1	
皮膚神経鞘腫		2	0	1	1	0	0	0	0	
乳腺腺腫		0	0	1	0	3	8	5	5	
乳腺線維腺腫		0	1	0	1	28	22	27	18*	
悪性腫瘍	乳腺線維腫	0	0	0	0	0	0	1	0	
	心臓組織球性肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0	
	骨髓性白血病	0	0	0	1	0	0	3	0	
	白血病(自己融解)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	悪性リンパ腫	0	2	0	0	1	0	1	0	
胸腺組織球性肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0		

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

表-12. [主群・衛星群：全検索動物；良性及び悪性腫瘍別の発生率-続き]

所見 臓器	性 別	雄				雌				
		投与群 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100	500
		検査動物数 (匹)	90	89	90	90	90	90	90	90
悪 性 腫 瘍	頸部リンパ節組織球性肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	
	腸間膜リンパ組織球性肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	
	他リンパ節組織球性肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	
	脾臓組織球性肉腫	1	0	0	1	0	0	0	0	
	肺組織球性肉腫	1	0	0	1	0	0	0	0	
	肺腺癌	0	0	1	0	0	0	1	0	
	肺平滑筋肉腫	0	0	0	0	0	0	1	0	
	横隔膜横紋筋肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0	
	食道組織球性肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0	
	小腸組織球性肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	
	小腸腺癌	0	0	0	1	0	0	0	0	
	小腸悪性リンパ腫	0	0	0	1	0	0	0	0	
	大腸組織球性肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	
	肝臓組織球性肉腫	1	0	0	1	0	0	0	1	
	肝臓血管肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	
	腎臓組織球性肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	
	腎臓脂肪肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	
	膀胱組織球性肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	
	精のう腺癌	0	1	0	0	-	-	-	-	
	前立腺腺癌	0	0	1	0	-	-	-	-	
	包皮腺腺癌	0	0	0	1	-	-	-	-	
	子宮角腺癌	-	-	-	-	0	1	0	0	
	大脳神経腫	1	3	1	0	1	0	2	0	
	下垂体前葉腺癌	0	0	0	0	2	0	0	2	
	甲状腺ろ胞状腺癌	0	0	0	0	0	0	0	1	
	甲状腺C細胞癌	0	0	0	0	0	0	1	1	
	脊髄悪性神経鞘腫	1	0	0	0	0	0	0	0	
椎骨脊索腫	0	1	0	0	0	0	0	0		
骨肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0		
骨格筋組織球性肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0		
外耳道ジンバル腺癌	0	1	0	0	0	0	0	0		
皮膚扁平上皮癌	0	2	0	1	0	0	0	0		
皮膚基底細胞癌	1	0	0	1	0	0	0	0		
皮膚組織球性肉腫	0	0	0	1	0	1	1	0		
皮膚線維肉腫	0	1	0	0	0	1	2	0		
皮膚悪性線維性組織球腫	0	1	0	0	0	0	0	0		
皮膚悪性神経鞘腫	0	0	0	0	0	0	0	1		
乳腺腺癌	1	0	0	1	6	4	3	3		
胸腔組織球性肉腫	1	0	0	1	0	0	0	0		
腹腔組織球性肉腫	1	0	0	1	0	0	0	0		
腹腔中皮腫	0	1	0	0	1	0	0	0		
腹腔脂肪肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0		
腹腔血管肉腫	0	0	0	1	0	1	0	0		
腹腔悪性線維性組織球腫	0	0	1	0	0	0	0	0		

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

(3) マウスを用いた混餌投与による発がん性試験

(資料 30)

試験機関:

(GLP対応)

報告書作成年: 1991年

検体の純度: %

試験動物: ICR系 (Crj: CD-1) マウス (SPF) (投与開始時5週齢)

主群1群雌雄各52匹、衛星群1群雌雄各20匹

投与12カ月後(52週間)に衛星群の各投与群雌雄各10匹を中間屠殺した。

試験期間: 18カ月間 [1988年8月4日～1990年2月2日(雄)]

[1988年8月12日～1990年2月9日(雌)]

投与方法: 検体を0、10、100及び1000ppmの濃度で混入し、18カ月間にわたって随時
摂食させた。検体を混入した飼料は4週間に1回調製した。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 全ての動物について一般状態及び生死を毎日観察し、さらに少なくとも毎週2回触知腫瘤の検査を含む詳細な臨床観察を行った。

検体投与群の雄で呼吸緩徐及び腹部膨満の発生が軽度ながら有意に増加したが、両症状はおもに瀕死期の動物に観察され、発生頻度に明かな用量相関性は認められなかった。これらの変動は、対照群においてこれら症状が偶発的に発現しなかったことに起因するもので、検体投与によるものとは考えられなかった。検体投与群に認めたその他の有意な変動は、毒性学的意義のない発生頻度の減少または用量相関性のない偶発的なものであった。

主群の最終死亡率は次表のとおりであった。死亡率に検体投与の影響は認められなかった。

投与群 (ppm)	最終死亡率 (%)	
	雄	雌
0	17/52 (33)	11/52 (21)
10	15/52 (29)	19/52 (37)
100	13/52 (25)	18/52 (35)
1000	25/52 (48)	15/52 (29)

体重変化；全動物について、投与開始後13週時までは毎週1回、その後は4週に1回の頻度で体重測定を行った。

1000ppm群雌雄の群平均体重がほぼ投与期間を通じて有意に低下した。投与期間中の体重抑制率は雄では対照値の9%、雌では対照値の17%に達した。100ppm以下の群では、検体投与に関連した体重変化は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；摂餌量は主群について、投与開始後13週時までは毎週1回、その後は4週に1回の頻度で測定し、食餌効率も算出した。

1000ppm群雌雄において、採食忌避によると思われる摂餌量の減少が投与1週時にみられたが、投与期間中の総摂餌量は概ね対照群と同様であった。また、同群雌雄では投与1週時の群平均食餌効率が低下し、2週以降回復に向かったが、投与期間中の総平均食餌効率は軽度に低下した。100ppm以下の群では摂餌量、食餌効率共に、対照群と差は認められなかった。

検体摂取量；摂餌量と飼料中検体濃度から1日あたりの平均検体摂取量を算出した。

試験期間中の平均検体摂取量 (mg/kg/日) は次の通りであった。

性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	10	100	1000	10	100
平均検体摂取量	0.984	10.63	111.9	1.075	10.96	116.3

血液学的検査；52週間投与終了後の衛星群から、また、78週間投与終了後の主群から、それぞれ各用量群雌雄各10匹ずつについて、マウス尾端部切断により採取した血液を用いて血液塗抹標本を作製し、メイグリュンワルド・ギムザ染色を施し、対照群と1000ppm群の標本について、白血球百分率を測定した。なお、投与78週後の検査で1000ppm群雄の好酸球比率が有意に減少したため、100ppm群の雄についても白血球百分率を測定した。

次に対照群に比して統計学的有意差を示した項目を表記する。

項目	性別	雄								雌										
		投与群 (ppm)		0		10		100		1000		0		10		100		1000		
	検査時期 (週)	52	78	52	78	52	78	52	78	52	78	52	78	52	78	52	78	52	78	
リンパ球																				
分葉核好中球																				
好酸球																				

Mann-WhitneyのU検定

↑↓: p < 0.05

数値は対照群に対する割合(%)で表示した。

1000ppm群の雄において好酸球比率が投与78週後の検査で有意に減少したが、本変化は正常値範囲内の変動であり、毒性学的に重要な変化とは考えられなかった。また、投与78週後の検査では100ppm群の雄でリンパ球比率の有意な減少と分葉核好中球比率の有意な増加も見られたが用量相関性のない偶発的な変

動であった。雌では白血球百分率に有意な変動は認められなかった。

臓器重量；血液検査に供した動物について、剖検後、脳、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巢及び卵巣の重量を測定し、相対重量（比体重値）も算出した。

次に対照群に比して統計学的有意差を示した項目を表記する。

[衛星群：52週計画殺]

性 別	雄				雌			
	0	10	100	1000	0	10	100	1000
投与群 (ppm)								
肝臓 絶対重量								
相対重量								↑ 124

Dunnettまたは Scheffeの多重比較法 ↑↓ : p < 0.05 ↑↓ : p < 0.01
数値は対照群に対する割合(%)で表示した。

[主群：78週計画殺]

性 別	雄				雌			
	0	10	100	1000	0	10	100	1000
投与群 (ppm)								
体 重				↓ 85				
脳 絶対重量								
相対重量				↑ 121				↑ 118
肝臓 絶対重量						↓ 84	↓ 83	
相対重量							↓ 77	
脾臓 絶対重量				↑ 329				
相対重量				↑ 436				

Dunnettまたは Scheffeの多重比較法 ↑↓ : p < 0.05 ↑↓ : p < 0.01
数値は対照群に対する割合(%)で表示した。

1000ppm群の雌において、投与52週後の検査で肝臓の相対重量が有意に増加した。本変化は、病理組織学検査で観察された小葉中心性肝細胞腫大に関連するものであり、検体投与に起因した変化と考えられた。投与78週後の検査で1000ppm群雄に認められた脾臓の絶対重量及び相対重量の増加は、脾腫を誘発する皮膚炎、肺腫瘍あるいは肝臓腫瘍などの自然発生病変を有する個体が秤量対象動物に含まれたこと、同様の変化が52週後の検査で認められなかったことから偶発的な変動と推察された。その他、1000ppm群雌雄の78週後の脳相対重量の増加は、低体重に起因するものであり、毒性的意義はなかった。また、投与78週後の100、10ppm群雌の肝臓の絶対重量あるいは相対重量の減少については用量相関性がなく偶発的な変動と考えられた。

肉眼的病理検査；主群については全動物を剖検し、衛星群については血液検査に供した動物を剖検した。

次に対照群に比して統計学的有意差を示した項目を表記する。

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

[衛星群：52週計画殺]

項目	性別	雄				雌				
		投与群 (ppm)	0	10	100	1000	0	10	100	1000
		検査動物数 (匹)	10	10	10	10	10	10	10	10
		脾臓暗調化	0	0	1	6**	1	0	0	0
		皮膚脱毛	2	3	2	0	1	4	2	6*

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

[主群：78週計画殺]

項目	性別	雄				雌				
		投与群 (ppm)	0	10	100	1000	0	10	100	1000
		検査動物数 (匹)	35	37	39	27	41	33	34	37
		脾臓暗調化	0	0	0	18**	0	0	0	14**
		脾臓腫大	4	7	7	9*	7	4	9	8
		肝臓暗調化	0	0	0	15**	0	0	0	0
		肺斑点	3	1	1	2	5	1	0*	0*
		子宮子宮壁肥厚	-	-	-	-	0	1	3	5*
		皮膚脱毛	4	1	7	4	12	6	4	1**

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

[主群：死亡・切迫殺]

項目	性別	雄				雌				
		投与群 (ppm)	0	10	100	1000	0	10	100	1000
		検査動物数 (匹)	17	15	13	25	11	19	18	15
		貧血	1	0	3	5	5	2*	4	0**
		腸間膜リンパ節腫大	1	3	5*	1	3	3	6	3
		他リンパ節腫大	1	3	5*	2	5	3	7	5
		皮膚脱毛	5	8	3	1*	5	2*	1*	2
		胃毛球	0	0	1	0	4	2	1	0*
		卵巣のう胞	-	-	-	-	6	1**	5	2*

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

[主群：全検索動物]

項目	性別	雄				雌				
		投与群 (ppm)	0	10	100	1000	0	10	100	1000
		検査動物数 (匹)	52	52	52	52	52	52	52	52
		貧血	1	0	3	5	6	2	4	0*
		脾臓暗調化	0	0	0	19**	0	0	0	14**
		肺斑点	3	2	3	3	6	2	0*	2
		肝臓退色	0	2	5*	2	1	1	2	2
		肝臓暗調化	0	0	0	19**	0	0	0	1

項目	性別	雄				雌			
		投与群 (ppm)	0	10	100	1000	0	10	100
		検査動物数 (匹)	52	52	52	52	52	52	52
腎臓	表面粗造	7	1*	2	2	4	11*	7	3
腎臓	腎盂拡張	1	4	7*	3	1	0	0	0
子宮	子宮壁肥厚	-	-	-	-	0	1	4	5*
皮膚	脱毛	9	4	10	5	17	8*	5**	3**
皮膚	結節/腫瘤	5	0*	0*	5	1	7*	4	4
胸腔	胸水	0	2	1	5*	3	5	5	2

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

投与52週後あるいは78週後の計画殺動物の剖検時に、1000ppm群の雌雄で脾臓暗調化が、また同群の雄で肝臓暗調化が高頻度に認められた。1000ppm群雄では脾臓腫大の発生頻度が投与78週後の計画殺動物で僅かに増加したが、同群の投与52週後計画殺動物に同様の変化が認められなかったこと、さらに本所見を有する個体の病理組織学的検査で脾腫を惹起するような皮膚炎、肺腫瘍あるいは肝臓腫瘍などの自然発生病変が観察されたことから偶発的な変動と推察された。その他、1000ppm群では胸水が雄の主群全供試動物で、皮膚脱毛が雌の投与52週後計画殺動物で、子宮壁肥厚が雌の投与78週後計画殺動物及び主群全供試動物で軽微ながら有意に増加した。しかしながら、これらの肉眼的病変の変動に関連した病理組織学的異常は認められず、いずれも偶発的な変化と考えられた。検体投与群の剖検所見発生頻度に認めたその他の有意な変動は、毒性的意義のない発生頻度の低下、あるいは用量相関性のない偶発的な変化であった。

病理組織学的検査；衛星群の52週間投与終了後の計画殺動物及び主群の全動物について、脳、脊髄、末梢神経、下垂体、胸腺、甲状腺（上皮小体含む）、副腎、脾臓、骨・骨髄、リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精のう及び凝固腺、卵巣、子宮、眼球及びハーダー腺、骨格筋、皮膚、乳腺及び肉眼的異常部位について、病理標本を作製し、検鏡した。

主要な臓器の病変について表-1から表-8に表記する。そのうち、表-1から表-4は非腫瘍性病変、表-5から表-8は腫瘍性病変である。

非腫瘍性病変の観察では、1000 ppm群の雌雄において小葉中心性細胞腫大がいずれの検査時期にも認められ、被験物質の肝臓毒性を示した。しかしながら、本病変の程度はいずれの検査時期においても概ね軽微で、雄では明かな臓器重量増加を伴わなかった。その他、1000 ppm群の雄で肝臓クッパー細胞内褐色色素沈着増加の発生頻度が、さらに1000 ppm群の雌雄と100 ppm群の雄で脾臓褐色色素沈着増加の発生頻度が増加した。脾臓の褐色色素はベルリン青で陽性

に染色され、ヘモジデリンを主体とした物質であった。これらの成績は、先に実施した13週間亜急性経口毒性試験（資料25）で明かとなった検体の赤血球傷害作用とそれに随伴する網内系細胞への貯蔵鉄の過剰蓄積が、本試験の1000ppm群雌雄及び100ppm群雄において発現したことを示唆している。また、1000及び100ppm群雄の脾臓に認められた高頻度の赤芽球系髓外造血亢進は、生体の積極的な赤血球補填反応と考えられた。

検体投与群で観察されたその他の有意な変動は、用量依存性がないか、または毒性学的意義のない発生頻度の低下を示すものであった。

本試験で認められたすべての腫瘍性病変については、検体投与群において用量相関性に増加した腫瘍性病変はなく、検体投与群の雌雄で観察された腫瘍性病変は本系統のマウスに自然発生するものであった（表-5から表-8）。

各群における担腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数は下表のとおりであり、腫瘍の発生頻度に関して検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、検体を雌雄のICR系マウスに明かな体重増加抑制の出現する1000ppm（雄111.9mg/kg/日；雌116.3mg/kg/日）の濃度で18カ月間混餌投与しても発癌性は認められなかった。1000ppm群では体重増加抑制の他に、肝臓及び脾臓毒性を示唆する所見が（肝臓；重量増加、暗調化、小葉中心性肝細胞腫大及びクッパー細胞内褐色色素沈着増加、脾臓；暗調化、褐色色素沈着増加及び髓外造血亢進）、また100ppm群雄においても脾臓毒性の所見（褐色色素沈着増加及び髓外造血亢進）が見られたため、本試験条件における無毒性量は、雄については10ppm（0.984mg/kg/日）、雌については100ppm（10.96mg/kg/日）と判断された。

[腫瘍の発生頻度]

性 別		雄				雌			
		0	10	100	1000	0	10	100	1000
投 与 群 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
検 査 動 物 数 (匹)		52	52	52	52	52	52	52	52
腫 瘍 数	良 性	38	36	37	43	17	13	21	30
	悪 性	9	21	18	16	12	16	22	19
腫 瘍 総 数		47	57	55	59	29	29	43	49
担腫瘍動物数	良 性	30	25	28	29	15	10	18	23
	悪 性	9	19	18	14	12	16	22	19
担腫瘍動物総数		34	35	34	35	27	22	36	35

Fisherの直接確率計算法

* : P<0.05 ** : P<0.01

表-1. [衛星群：52週計画殺；非腫瘍性病変]

所見 臓器	性 別	雄				雌			
		投 与 群 (ppm)				0			
		0	10	100	1000	0	10	100	1000
検査動物数 (匹)		10	10	10	10	10	10	10	10
心 臓	心筋萎縮/線維化	4	4	3	5	2	0	1	1
	弁 膜 炎	0	0	0	1	1	0	0	0
	動 脈 炎	0	0	1	0	0	0	0	0
骨 髄 (大腿骨)	造血亢進	1	0	1	0	0	0	0	0
骨 髄 (胸 骨)	造血亢進	1	0	1	0	0	0	0	0
脾 臓	褐色色素沈着増加	1	0	6*	10**	0	0	0	8**
	髓 外 造 血	3	3	6	8*	1	2	0	3
肺	肺胞上皮細胞過形成	0	2	0	0	0	1	0	0
	肺 炎	0	0	2	0	0	0	0	0
	出 血	0	0	1	0	0	0	0	0
肝 臓	小葉中心性肝細胞腫大	0	0	0	10**	0	0	0	7**
	クッパー細胞内褐色色素沈着	0	0	2	8**	0	0	0	0
	小葉中心性肝細胞脂肪変性	2	1	4	2	0	0	0	0
	肝細胞増殖巣(空胞変性細胞)	0	3	0	0	0	0	0	0
	小肉芽腫	3	5	4	1	3	2	3	3
	限局性肝細胞壊死	0	0	0	0	2	1	0	1
	単細胞性肝細胞壊死	0	0	0	1	0	0	0	0
	髓外造血 不同細胞症/巨核細胞/巨細胞	0	0	0	0	1	2	0	0
腎 臓	慢性糸球体腎炎初期変化	8	8	9	10	0	1	0	0
	近位尿管上皮褐色色素沈着増加	0	0	0	1	0	0	0	0
	硝子様円柱	0	0	0	0	0	0	0	1
	尿管萎縮	2	6	3	2	1	2	1	2
	皮質のう胞	1	1	1	0	0	0	0	3
	腎盂拡張	0	1	0	1	0	0	0	0
	線維化	0	1	0	0	0	0	2	1
	単核細胞浸潤	0	0	0	0	2	0	1	0
精 巢	精細管萎縮	0	1	1	1	-	-	-	-
	間細胞増生	1	2	1	1	-	-	-	-
精巢上体	肉芽腫	0	0	1	0	-	-	-	-
精 囊	分泌物貯留	0	3	3	2	-	-	-	-
凝固腺	分泌物貯留	0	0	1	1	-	-	-	-
包皮腺	腫 瘍	0	1	1	0	-	-	-	-
卵 巢	萎 縮	-	-	-	-	1	0	0	0
子 宮	子宮内膜増生	-	-	-	-	1	0	1	0
	内膜腺のう胞過形成	-	-	-	-	1	0	0	1
下垂体	ラトケのう遺残	0	1	0	0	0	0	0	0
副 腎	被膜化細胞増生	1	4	2	1	8	7	7	9
	皮髄境界部褐色色素沈着増加	4	5	4	3	1	0	0	1
	皮髄境界部脂肪沈着	0	0	0	0	0	0	0	1

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

表-2. [主群：78週計画殺；非腫瘍性病変]

所見 臓器	性 別 投 与 群 (ppm)	雄				雌			
		0	10	100	1000	0	10	100	1000
検査動物数 (匹)		35	37	39	27	41	33	34	37
心 臓	心筋萎縮/線維化	26	24	31	25	11	13	15	14
	心 筋 炎	0	0	0	1	1	1	0	0
	心 内 膜 炎	0	0	0	0	1	1	0	0
	心 外 膜 炎	4	3	2	1	2	3	3	1
	アミロイド沈着	0	2	1	1	1	0	0	0
	動 脈 炎	1	1	0	0	0	1	0	1
骨 髄 (大腿骨)	壊死	0	0	1	0	0	0	0	1
	造血 亢進	5	5	6	9	3	1	5	3
	線 維 化	1	0	0	0	0	0	0	0
骨 髄 (胸 骨)	造血 亢進	5	5	7	9	3	1	5	3
	線 維 化	0	0	1	0	0	1	0	0
脾 臓	リンパ細胞過形成	1	0	0	1	2	0	1	2
	線 維 化	0	1	0	0	0	0	0	0
	褐色色素沈着増加	2	0	8	21**	4	4	2	25**
	被膜炎/被膜線維化	1	0	1	1	0	0	0	0
	髓 外 造 血	13	14	23*	27**	17	8	14	20
	膿 瘍	0	0	0	0	0	0	1	0
	アミロイド沈着	0	1	0	0	0	0	0	0
肺	動 脈 炎	0	0	0	0	2	1	0	0
	肺胞上皮過形成	4	1	1	4	4	0	4	6
	泡沫細胞集簇	1	0	1	1	1	1	1	0
	肺 炎	1	4	1	2	2	4	0	1
	胸 膜 炎	1	1	2	1	1	0	1	2
	出 血	0	3	1	2	4	2	1	2
	単核球細胞浸潤	1	0	0	0	3	1	2	3
	アミロイド沈着	1	1	0	0	0	0	0	0
肝 臓	褐色色素沈着増加	0	1	0	0	0	0	0	1
	小葉中心性肝細胞脂肪化	11	11	10	1**	0	0	0	1
	びまん性肝細胞脂肪変性	0	0	0	0	0	1	1	2
	限局性肝細胞壊死	1	1	0	1	9	4	3	2*
	広汎性肝細胞壊死	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝 細胞 腫 大 (小葉中心性)	0	0	0	15**	0	0	0	14**
	肝 細胞 腫 大 (びまん性)	2	1	0	0	0	0	0	0
	肝 細胞 増 殖 巣 (空胞変性細胞)	0	0	1	2	0	0	0	0
	肝 細胞 増 殖 巣 (好塩基性細胞)	1	1	0	0	0	1	0	0
	肝 細胞 増 殖 巣 (好酸性細胞)	2	2	1	0	0	0	0	0
	クッパー細胞内褐色色素沈着	0	0	0	15**	0	1	0	1
	小 肉 芽 腫	8	12	12	6	21	11	11	11*
	膿 瘍	0	0	1	0	1	0	0	0
胆 管 拡 張	0	0	0	0	1	0	0	0	
被 膜 炎	1	0	0	0	0	1	0	0	
髓 外 造 血	1	1	4	1	2	5	6	2	

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

表-2. [主群：78週計画殺；非腫瘍性病変-続き]

所見	性 別	雄				雌			
		投 与 群 (ppm)	0	10	100	1000	0	10	100
臓器	検査動物数 (匹)	35	37	39	27	41	33	34	37
腎 臓	慢性糸球体腎盂初期変化	31	38	38	25	32	26	29	30
	慢性糸球体腎盂	3	3	0	2	5	2	3	4
	近位尿管上皮褐色色素沈着	0	0	1	0	1	0	1	1
	近位尿管上皮硝子滴変性	0	0	0	0	0	0	0	2
	尿管上皮過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
	尿管萎縮	12	11	21	8	12	4	10	10
	皮質のう胞	9	9	6	5	6	5	8	6
	尿円柱	0	0	0	0	1	2	3	2
	髓外造血	0	0	0	0	0	0	0	1
	糸球体アミロイド症	1	1	0	0	0	0	0	1
	アミロイド性腎症	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳頭状壊死	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎盂上皮過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎盂炎/腎盂腎炎	1	1	2	0	0	0	0	0
	腎盂拡張	6	5	9	4	2	3	1	1
	線維化	5	1	0*	0	1	0	2	1
単核球細胞浸潤	2	0	0	0	0	0	0	0	
動脈炎	0	0	0	0	0	0	1	0	
		1	1	0	0	1	1	2	0
精 巢	精細管萎縮	21	28	30	19	-	-	-	-
	睪丸炎	1	0	0	0	-	-	-	-
	間質細胞過形成	3	2	1	1	-	-	-	-
精巢上体	精巢上体炎	0	2	0	1	-	-	-	-
	線維化	1	0	6	2	-	-	-	-
	精子肉芽腫	0	0	1	0	-	-	-	-
精のう	精のう炎	2	3	8	1	-	-	-	-
	分泌物貯留	11	13	13	4	-	-	-	-
凝固腺	線維化	0	1	0	0	-	-	-	-
	分泌物貯留	2	1	3	2	-	-	-	-
前立腺	分泌物貯留	4	7	7	2	-	-	-	-
	前立腺炎	1	3	2	1	-	-	-	-
包皮腺	分泌物貯留	0	1	1	0	-	-	-	-
	腺腔のう胞拡張	0	1	2	0	-	-	-	-
卵 巢	線維化	3	0	0	2	-	-	-	-
	萎縮	-	-	-	-	19	10	16	18
	褐色色素沈着増加	-	-	-	-	2	0	0	0
	出血	-	-	-	-	2	1	4	1
子 宮	アミロイド沈着	-	-	-	-	0	1	0	1
	動脈炎	-	-	-	-	1	0	0	0
	子宮内膜増生	-	-	-	-	6	3	6	9
	腺腔のう胞拡張	-	-	-	-	1	1	6*	2
	内膜腺のう胞過形成	-	-	-	-	4	1	4	2
壊死	-	-	-	-	0	0	0	1	
出血	-	-	-	-	1	0	1	1	
膿瘍	-	-	-	-	1	0	0	0	

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

表-2. [主群：78週計画殺；非腫瘍性病変-続き]

所見 臓器	性 別	雄				雌			
	投 与 群 (ppm)	0	10	100	1000	0	10	100	1000
	検査動物数 (匹)	35	37	39	27	41	33	34	37
子 宮	アミロイド沈着	-	-	-	-	0	1	0	0
	動脈炎	-	-	-	-	1	1	1	0
下垂体	前葉過形成	1	0	0	0	0	3	2	0
	類洞拡張	0	0	0	1	2	0	0	0
	ラトケのう遺残	1	2	0	0	0	1	0	1
副 腎	限局性皮質過形成	4	1	1	1	1	0	0	0
	皮質壊死	0	0	1	0	0	0	0	0
	髓質過形成	1	0	2	1	0	0	0	0
	被膜下細胞過形成	19	17	19	14	39	31	32	33
	皮髓境界部褐色色素沈着増加	1	6	7*	5	7	4	8	6
	髓外造血	0	0	0	0	0	0	3	2
	アミロイド沈着 動脈炎	0 0	1 0	0 0	0 0	0 1	2 0	0 0	1 0
大 脳	石灰沈着	6	8	5	3	1	2	0	1
	化膿性脳炎	0	0	0	0	0	1	0	0
	脳室拡張	0	0	0	0	0	1	0	0
	血 栓	0	0	0	0	0	1	0	0
ハダ腺	褐色色素沈着増加	1	6	7*	0	9	7	10	8

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

表-3. [主群：死亡・切迫殺；非腫瘍性病変]

所見 臓器	性 別	雄				雌			
		投 与 群 (ppm)	0	10	100	1000	0	10	100
	検 査 動 物 数 (匹)	35	37	39	27	41	33	34	37
心 臓	心筋萎縮/線維化	11	7	6	14	4	6	5	4
	心筋炎	1	0	0	0	0	0	0	0
	心外膜炎	0	2	0	2	0	0	0	0
	心耳血栓	0	0	0	3	0	0	0	1
	心室血栓	1	0	0	0	0	0	0	0
	出血性血栓	0	0	0	0	0	0	1	0
	アミロイド沈着	0	0	0	0	1	2	0	1
	動脈炎	0	0	0	0	1	1	0	1
骨 髄 (大腿骨)	壊死	1	0	0	0	1	0	0	0
	造血亢進	6	2	1	7	1	1	4	1
骨 髄 (胸骨)	壊死	0	1	0	0	1	1	0	0
	造血亢進	6	2	1	7	1	2	4	1
脾 臓	壊死性病巣	0	0	0	0	1	0	0	0
	褐色色素沈着増加	1	2	1	18**	0	5	3	6*
	髓外造血	10	5	4	17	5	6	6	5
	血栓	0	0	1	0	0	0	0	0
	出血性血栓	0	0	0	0	1	0	0	0
	アミロイド沈着	1	0	0	0	0	2	0	1
肺	動脈炎	0	0	0	0	1	0	1	0
	肺泡上皮過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
	泡沫細胞集簇	1	0	0	0	0	1	1	0
	肺炎	1	3	0	3	1	0	0	1
	胸膜炎	0	1	0	1	0	0	0	0
	水腫	3	2	0	1	2	0	0	0
	うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0
	出血性血栓	0	2	0	0	0	2	1	2
	アミロイド沈着	0	0	0	0	0	2	0	1
単核細胞浸潤	0	0	0	1	0	4	0	0	
肝 臓	小葉中心性肝細胞脂肪化	0	4*	0	2	0	0	0	1
	び慢性肝細胞脂肪変性	0	0	0	0	0	0	0	1
	限局性肝細胞壊死	3	1	1	0	0	1	1	1
	小葉中心性肝細胞腫大	0	0	0	7*	0	0	0	2
	クッパー細胞褐色色素沈着増加	2	0	0	6	0	0	0	0
	肝細胞増殖巣(好酸性細胞)	0	0	0	0	1	0	0	0
	小肉芽腫	1	1	0	3	0	1	0	1
	線維化/瘢痕	0	0	0	2	0	1	0	0
	被膜炎	0	0	0	0	0	0	1	0
	髓外造血	1	0	0	0	1	2	2	1
	血栓	0	0	0	1	0	0	0	0
	アミロイド沈着	1	0	0	0	0	2	0	1
腎 臓	慢性糸球体性腎炎初期変化	12	14	11	19	6	8	10	9
	慢性糸球体性腎炎	3	0	0	2	3	8	4	1
	近位尿管上皮褐色色素沈着	0	0	0	0	0	1	0	0
	近位尿管上皮硝子滴変性	0	0	0	0	3	1	1	1

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

表-3. [主群：死亡・切迫殺；非腫瘍性病変-続き]

所見 臓器	性 別 投 与 群 (ppm) 検査動物数 (匹)	雄				雌			
		0	10	100	1000	0	10	100	1000
腎 臓	尿細管上皮空胞変性	0	0	0	0	0	0	0	1
	尿 細 管 萎 縮	2	1	0	4	0	2	2	0
	皮 質 の う 胞	1	3	1	2	0	0	3	1
	糸球体アミロイド症	0	0	0	1	2	0	2	0
	アミロイド性腎症	0	0	0	0	0	1	0	1
	腎盂炎/腎盂腎炎	0	0	1	0	1	0	0	0
	腎 盂 拡 張	4	1	4	5	0	2	3	0
	壊 死	0	0	0	0	1	1	0	0
	出 血	0	0	0	1	0	0	1	0
	アミロイド沈着	0	0	0	0	0	1	0	0
精 巢	単核球細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
	動 脈 炎	0	0	0	0	1	1	1	0
精巢上位	精細管萎縮	6	5	2	13	-	-	-	-
	間質細胞過形成	0	0	0	2	-	-	-	-
精のう	線 維 化	1	0	1	1	-	-	-	-
	精 の う 炎	1	1	1	3	-	-	-	-
凝固腺	分 泌 物 貯 留	2	5	5	4	-	-	-	-
	症 状	1	1	1	3	-	-	-	-
前立腺	分 泌 物 貯 留	1	5	4	1	-	-	-	-
	前 立 腺 炎	1	3	1	4	-	-	-	-
包皮腺	腺腔のう胞拡張	1	0	0	0	-	-	-	-
	膿 瘍	0	0	0	1	-	-	-	-
卵 巢	萎 縮	-	-	-	-	5	6	8	5
	出 血	-	-	-	-	0	1	1	1
	アミロイド沈着	-	-	-	-	1	2	1	2
子 宮	動 脈 炎	-	-	-	-	1	1	3	1
	子 宮 内 膜 増 生	-	-	-	-	1	1	0	0
	出 血	-	-	-	-	1	1	1	0
	アミロイド沈着	-	-	-	-	1	2	0	1
下垂体	動 脈 炎	-	-	-	-	1	5	2	2
	ラトケのう遺残	0	0	0	0	0	0	1	0
副 腎	限局性皮質過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	髓 質 過 形 成	0	0	0	0	1	0	0	0
	被膜下細胞過形成	10	6	5	10	8	16	11	6
	皮髓境界部褐色色素沈着増加	2	3	3	2	4	1*	5	1
	皮髓境界部脂肪沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
	髓 外 造 血	0	0	0	0	0	1	1	0
	アミロイド沈着	0	0	0	0	0	2	0	1
大 腦	動 脈 炎	0	0	0	0	0	0	1	0
	石 灰 沈 着	1	1	0	0	0	0	0	0
	脳 軟 化	0	0	0	0	0	1	1	0
	血 栓 血 出	0	0	0	0	1	0	0	0
ハチ腺	褐色色素沈着増加	0	6*	1	4	5	11	7	5

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

表-4. [主群：全検索動物；非腫瘍性病変]

所見 臓器	性 別	雄				雌			
		投 与 群 (ppm)	0	10	100	1000	0	10	100
	検査動物数 (匹)	52	52	52	52	52	52	52	52
心 臓	心筋萎縮/線維化	37	31	37	39	15	19	20	18
	心筋炎	1	0	0	1	1	1	0	0
	心内膜炎	0	0	0	0	1	1	0	0
	心外膜炎	4	3	2	1	2	3	3	1
	心耳血	0	4	1	3	1	0	0	0
	心室血	0	0	0	0	0	0	0	1
	心室血栓	0	0	0	0	0	0	1	0
	アミロイド沈着	1	0	0	0	0	0	0	0
	動脈炎	1	1	0	0	1	3	0	2
骨 髄 (大腿骨)	壊死	1	0	1	0	1	0	0	1
	造血線維亢進	11	7	7	16	4	2	9	4
	線維化	0	0	1	0	0	0	0	0
骨 髄 (胸骨)	壊死	0	1	0	0	1	1	0	0
	造血線維亢進	11	7	8	16	4	3	9	4
	線維化	0	0	1	0	0	2	0	0
脾 臓	壊死性病巣	0	0	0	0	1	0	0	0
	リンパ様細胞過形成	1	0	0	1	2	0	1	2
	線維化	0	1	0	0	0	0	0	0
	褐色色素沈着増加	3	2	9	39**	4	9	5	31**
	被膜炎/被膜線維化	1	0	1	1	0	0	0	0
	髓外造血	23	19	27	44**	22	14	20	25
	出血	0	0	0	0	1	0	0	0
	膿瘍	0	0	0	0	0	0	1	0
	血栓	0	0	1	0	0	0	0	0
アミロイド沈着	1	1	0	0	0	2	0	1	
動脈炎	0	0	0	0	3	1	1	0	
肺	肺胞上皮過形成	5	1	1	4	4	0	4	6
	泡沫細胞集簇	2	0	1	1	1	2	2	0
	肺炎	2	7	1	5	3	4	0	2
	胸膜炎	1	2	2	2	1	0	1	2
	水腫	3	2	0	1	2	0	0	0
	うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0
	出血	0	5*	1	2	4	4	2	4
	アミロイド沈着	1	1	0	0	0	2	0	1
	単核球細胞浸潤	1	0	0	1	3	5	2	3
褐色色素沈着増加	0	1	0	0	0	0	0	1	
胃	前胃角化亢進	6	6	8	7	0	3	5*	4
小 腸	アミロイド沈着	5	1	0*	0*	2	3	0	3
肝 臓	小葉中心性肝細胞脂肪変性	11	15	10	3*	0	0	0	2
	びまん性肝細胞脂肪変性	0	0	0	0	0	1	1	3
	限局性肝細胞壊死	4	2	1	1	9	5	4	3
	広汎性肝細胞壊死	0	0	0	0	1	0	0	0
	小葉中心性肝細胞腫大	0	0	0	22**	0	0	0	16**
	びまん性肝細胞腫大	2	1	0	0	0	0	0	0
	肝細胞増殖巣 (空胞変性細胞)	0	0	1	2	0	0	0	0

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

表-4. [主群：全検索動物；非腫瘍性病変－続き]

所見 臓器	性 別	雄				雌			
		投 与 群 (ppm)	0	10	100	1000	0	10	100
検査動物数 (匹)		52	52	52	52	52	52	52	52
肝 臓	肝細胞増殖巣 (好塩基性細胞)	1	1	0	0	0	0	0	0
	肝細胞増殖巣 (好酸性細胞)	2	2	1	0	1	1	0	0
	クッパー細胞内褐色 色素沈着	2	0	0	21**	0	1	0	1
	小肉芽腫	9	13	12	9	21	12*	11*	12*
	膿瘍	0	0	1	0	1	0	0	0
	胆管拡張	0	0	0	0	1	0	0	0
	線維化 / 癒痕	0	0	0	2	0	1	0	0
	被膜炎	1	0	0	0	0	1	1	0
	髓外造血	2	1	4	1	3	7	8	3
	血栓	0	0	0	1	0	0	0	0
アミロイド沈着	1	0	0	0	0	2	0	1	
腎 臓	慢性糸球体性腎炎 初期変化	43	47	49	44	37	34	39	39
	慢性糸球体性腎炎	6	3	0*	4	8	10	7	5
	近位尿管上皮褐色 色素沈着増加	0	0	1	0	1	1	1	1
	近位尿管上皮硝子 滴変性	0	0	0	0	3	1	1	3
	尿管上皮過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
	尿管上皮空胞変性	0	0	0	0	0	0	0	1
	尿管萎縮	14	12	21	12	12	6	12	10
	皮質のう胞	10	12	7	7	6	5	11	7
	硝子様円柱	0	0	0	0	1	2	3	2
	髓外造血	0	1	0	0	0	0	0	1
	糸球体アミロイド症	1	1	0	1	2	0	2	1
	アミロイド腎症	0	0	0	0	0	2	0	1
	乳頭状壊死	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎盂上皮過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎盂炎 / 腎盂腎炎	1	1	3	0	1	0	0	0
	腎盂拡張	10	6	13	9	2	5	4	1
	壊死	0	0	0	0	1	1	0	0
	線維化	5	1	0*	0*	1	0	2	1
	出血	0	0	0	1	0	0	2	0
	アミロイド沈着	0	0	0	0	0	1	0	0
単核球細胞浸潤	2	0	0	0	0	0	1	0	
動脈炎	1	1	0	0	2	2	3	0	
精 巢	精細管萎縮	27	31	32	32	-	-	-	-
	睪丸炎	1	0	0	0	-	-	-	-
	間質細胞過形成	3	2	1	3	-	-	-	-
精巢上体	精巢上体炎	0	2	0	1	-	-	-	-
	線維化	2	0	7	3	-	-	-	-
	精子肉芽腫	0	0	1	0	-	-	-	-
精のう	精のう炎	3	4	8	4	-	-	-	-
	分泌物貯留	13	18	18	8	-	-	-	-
	線維化	0	1	1	0	-	-	-	-

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

表-4. [主群：全検索動物；非腫瘍性病変—続き]

所見 臓器	性 別	雄				雌			
		投 与 群 (ppm)	0	10	100	1000	0	10	100
	検査動物数 (匹)	52	52	52	52	52	52	52	52
凝固腺	炎症	3	2	4	5	-	-	-	-
	分泌物貯留	5	12	11	3	-	-	-	-
前立腺	炎症	2	6	3	5	-	-	-	-
	分泌物貯留	0	1	1	0	-	-	-	-
包皮腺	腺腔のう胞拡張	1	1	2	0	-	-	-	-
	膿瘍	3	0	0	3	-	-	-	-
卵 巢	萎縮	-	-	-	-	24	16	24	24
	褐色色素沈着増加	-	-	-	-	2	0	0	0
	出血	-	-	-	-	2	2	5	2
	アミロイド沈着	-	-	-	-	1	3	1	3
	動脈炎	-	-	-	-	2	1	3	1
子 宮	子宮内、膜増生	-	-	-	-	7	4	6	9
	腺管のう胞拡張	-	-	-	-	1	1	6	2
	内膜腺のう胞過形成	-	-	-	-	4	1	4	2
	壊死	-	-	-	-	0	0	0	1
	出血	-	-	-	-	2	1	2	1
	膿瘍	-	-	-	-	1	0	0	0
	アミロイド沈着	-	-	-	-	1	3	0	1
	動脈炎	-	-	-	-	2	5	3	2
下垂体	前葉過形成	1	0	0	0	0	3	2	0
	類洞拡張	0	0	0	1	2	0	0	0
	ラトケのう遺残	1	2	0	0	0	1	1	1
副 腎	限局性皮質過形成	4	1	1	2	1	0	0	0
	皮質壊死	0	0	1	0	0	0	0	0
	髓質過形成	1	0	2	1	1	0	0	0
	被膜下細胞過形成	29	23	24	24	47	47	43	39
	皮髓境界部褐色色素沈着増加	3	9	10*	7	11	5	13	7
	皮髓境界部脂肪沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
	髓外造血	0	0	0	0	0	1	4	2
	アミロイド沈着	0	1	0	0	0	4	0	2
動脈炎	0	0	0	0	1	0	0	0	
大 脳	石灰沈着	7	9	5	3	1	2	0	1
	化膿性脳炎	0	0	0	0	0	1	0	0
	脳室拡張	0	0	0	0	0	1	0	0
	脳軟化	0	0	0	0	0	1	1	0
	出血	0	0	0	0	1	1	0	0
	血栓	0	0	0	0	0	0	1	0
ハタゲ腺	褐色色素沈着増加	1	11**	8*	4	14	18	17	13
	腺上皮萎縮	2	0	0	1	8	3	1*	4

Fisherの直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

表-5. [衛星群：52週計画殺；腫瘍性病変の発生率]

所見 臓器	性 別	雄				雌			
		投 与 群 (ppm)				投 与 群 (ppm)			
		0	10	100	1000	0	10	100	1000
	検査動物数 (匹)	10	10	10	10	10	10	10	10
悪性リンパ腫 (M)		0	0	0	0	1	1	1	0
肺 腺 腫		1	0	2	0	2	2	0	1
肺 腺 癌 (M)		0	1	2	0	0	0	0	0
肝臓肝細胞腺腫		2	1	1	3	0	0	0	0
腎臓腺腫		1	0	0	0	0	0	0	0
精巢間質細胞腫		0	1	0	0	-	-	-	-
ハダ腺腫		0	0	0	0	0	2	0	2
腹腔血管肉腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0

(M)：悪性腫瘍

Fisherの直接確率計算法

*：p<0.05 **：p<0.01

表-6. [主群：78週計画殺；腫瘍性病変の発生率]

所見 臓器	性 別	雄				雌			
		投 与 群 (ppm)				投 与 群 (ppm)			
		0	10	100	1000	0	10	100	1000
	検査動物数 (匹)	36	37	39	27	41	33	34	37
悪性リンパ腫 (M)		1	4	4	0	1	2	5	3
脾臓血管肉腫 (M)		0	1	1	0	0	0	0	0
脾臓組織球性肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	1	2
肺 腺 腫		8	9	11	9	10	7	6	11
肺 腺 癌 (M)		2	6	4	3	3	4	2	3
小腸血管肉腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0
大腸血管肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0
肛門扁平上皮癌 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
肝臓肝細胞腺腫		19	12	13	16	2	0	0	5
肝臓肝細胞癌 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0
肝臓血管肉腫 (M)		0	0	1	0	0	1	0	0
脾臓血管腫		0	0	1	0	0	0	0	0
腎臓腺腫		0	1	0	0	0	0	0	0
腎臓移行性細胞癌 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0
精巢上体平滑筋肉腫 (M)		1	0	0	0	-	-	-	-
凝固腺腫		0	0	1	0	-	-	-	-
卵巣顆粒膜細胞腫		-	-	-	-	0	0	1	0
卵巣黄体腫		-	-	-	-	0	0	0	1
卵巣のう胞腺腫		-	-	-	-	0	0	0	1
子宮子宮内臓間質茸腫		-	-	-	-	2	1	2	0
子宮平滑筋腫		-	-	-	-	0	0	1	3
子宮血管肉腫 (M)		-	-	-	-	1	0	0	1
子宮平滑筋肉腫 (M)		-	-	-	-	0	0	1	1
下垂体前葉腺腫		0	0	0	0	0	0	2	0
下垂体中間部腺腫		1	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺ろ胞腺腫		0	1	1	0	0	1	0	0
副腎皮質腺腫		0	0	0	0	1	0	1	0

表-6. [主群：78週計画殺；腫瘍性病変の発生率-続き]

所見 臓器	性 別		雄				雌			
	投 与 群 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
	検 査 動 物 数 (匹)		35	37	39	27	41	33	34	37
大腿骨	骨	腫	0	1	0	0	0	0	0	0
ハ-ダ-腺	腺	腫	4	4	4	3	2	2	4	6
皮膚	線維肉腫	(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚	平滑筋肉腫	(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
乳腺	腺	癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1
頭蓋腔	骨	腫	1	0	0	0	0	0	0	0
胸腔	悪性中皮腫	(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
腹腔	血管肉腫	(M)	0	0	0	1	0	0	0	1

(M)：悪性腫瘍 Fisherの直接確率計算法 *：p<0.05 **：p<0.01

表-7. [主群：死亡・切迫殺；腫瘍性病変の発生率]

所見 臓器	性 別		雄				雌			
	投 与 群 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
	検 査 動 物 数 (匹)		17	15	13	25	11	19	18	15
骨髓	性白血	病 (M)	1	0	2	0	0	0	1	0
	悪性リンパ	腫 (M)	1	5	4	4	6	4	6	5
肺	腺	腫	0	3	3	4	0	1	1	0
肺	腺	癌 (M)	0	3	1	1	0	0	2	1
小腸	血管肉腫	(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
肝臓	肝細胞腺腫		5	2	3	7	0	0	1	0
肝臓	肝細胞癌	(M)	1	0	0	1	0	0	0	0
肝臓	血管肉腫	(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
腎臓	移行性細胞癌	(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
副腎	皮質腺腫		0	1	0	1	0	0	0	0
卵巣	のう胞腺腫		-	-	-	-	0	1	0	0
卵巣	悪性顆粒細胞腫	(M)	-	-	-	-	0	1	0	0
子宮	子宮内膜間質茸腫		-	-	-	-	0	0	1	0
子宮	平滑筋肉腫	(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
骨腫			0	1	0	0	0	0	0	0
ハ-ダ-腺	腺	腫	0	1	0	3	0	0	1	1
皮膚	血管	腫	0	0	0	0	0	0	0	1
皮膚	扁平上皮癌	(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
皮膚	線維肉腫	(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
皮膚	組織球性肉腫	(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
乳腺	腺	癌 (M)	0	0	0	0	1	1	1	1
頭蓋腔	骨	腫	0	0	0	0	0	0	0	1
腹腔	血管肉腫	(M)	0	0	0	1	0	0	0	0

(M)：悪性腫瘍 Fisherの直接確率計算法 *：p<0.05 **：p<0.01

表-8. [主群：全検索動物；良性及び悪性腫瘍別病変の発生率]

所見 臓器	性 別	雄				雌				
		投 与 群 (ppm)	0	10	100	1000	0	10	100	1000
		検 査 動 物 数 (匹)	52	52	52	52	52	52	52	52
良 性 腫	肺 腺 腫	8	12	14	13	10	8	7	11	
	肝 細 胞 腺 腫	24	14*	16	23	2	0	1	5	
	脾 臓 血 管 腫	0	0	1	0	0	0	0	0	
	腎 臓 腺 腫	0	1	0	0	0	0	0	0	
	凝 固 腺 腫	0	0	1	0	-	-	-	-	
	卵 巢 顆 粒 膜 細 胞 腫	-	-	-	-	0	0	1	0	
	卵 巢 黄 体 腫	-	-	-	-	0	0	0	1	
	卵 巢 の う 胞 腺 腫	-	-	-	-	0	1	0	1	
	子 宮 内 膜 間 質 茸 腫	-	-	-	-	2	1	3	0	
	子 宮 平 滑 筋 腫	-	-	-	-	0	0	1	3	
悪 性 腫	下 垂 体 中 間 部 腺 腫	1	0	0	0	0	0	0	0	
	下 垂 体 前 葉 腺 腫	0	0	0	0	0	0	2	0	
	甲 状 腺 ろ 胞 腺 腫	0	1	1	0	0	1	0	0	
	副 腎 皮 質 腺 腫	0	1	0	1	1	0	1	0	
	大 腿 骨 骨 腫	0	1	0	0	0	0	0	0	
	骨 腫	0	1	0	0	0	0	0	0	
	ハ ー ダ ー 腺 腫	4	5	4	6	2	2	5	7	
	皮 膚 血 管 腫	0	0	0	0	0	0	0	1	
	頭 蓋 腔 骨 腫	1	0	0	0	0	0	0	1	
	悪 性 腫	骨 髄 性 白 血 病	1	0	2	0	0	0	1	0
悪 性 リ ン パ 腫		2	9*	8*	4	7	6	11	8	
脾 臓 血 管 肉 腫		0	1	1	0	0	0	1	2	
肺 腺 癌		2	9*	5	4	3	4	4	4	
小 腸 血 管 肉 腫		0	0	0	2	0	0	0	0	
大 腸 血 管 肉 腫		0	0	0	0	0	0	1	0	
肛 門 扁 平 上 皮 癌		1	0	0	0	0	0	0	0	
肝 臓 肝 細 胞 癌		1	1	0	1	0	0	0	0	
肝 臓 血 管 肉 腫		0	0	1	1	0	1	0	0	
腎 臓 移 行 性 細 胞 癌		0	1	0	1	0	0	0	0	
精 巢 上 体 平 滑 筋 肉 腫		1	0	0	0	-	-	-	-	
卵 巢 悪 性 顆 粒 細 胞 腫		-	-	-	-	0	1	0	0	
子 宮 血 管 肉 腫		-	-	-	-	1	0	0	1	
子 宮 平 滑 筋 肉 腫		-	-	-	-	0	0	2	1	
皮 膚 線 維 肉 腫		1	0	0	0	0	1	0	0	
皮 膚 組 織 球 性 肉 腫	0	0	0	1	0	0	0	0		
皮 膚 扁 平 上 皮 癌	0	0	0	0	0	1	0	0		
皮 膚 平 滑 筋 肉 腫	0	0	0	0	0	1	0	0		
乳 腺 腺 癌	0	0	0	0	1	1	2	2		
胸 腔 悪 性 中 皮 腫	0	0	1	0	0	0	0	0		
腹 腔 血 管 肉 腫	0	0	0	2	0	0	0	1		

Fisher の直接確率計算法

* : p < 0.05 ** : p < 0.01