

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

1.2. 皮膚および眼に対する刺激性

1) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 16)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体の純度:

供試動物: 白色ウィーン種ウサギ、3 ヶ月齢、体重; 雄 2.23~2.80 kg、雌 2.36~2.90 kg
雄 2 匹、雌 4 匹

観察期間: 72 時間観察

投与方法: 検体 0.5 g を蒸留水で湿らせ、剪毛した背部の非擦過皮膚 (6.25 cm²) に 4 時間、半閉塞貼付した。被覆除去後、皮膚に残った検体はポリエチレングリコールおよびポリエチレングリコール/水 (1:1) で拭き取った。検体貼付部位とは別の無処置部位を対照とした。

観察・検査項目: 試験パッチ除去 1、24、48、72 時間後に貼付部位の刺激性変化 (紅斑および浮腫) の有無等を観察し、OECD ガイドライン 404 に従って採点した。なお、刺激性変化の採点基準は以下のとおりである。

紅斑および痂皮形成:

0; 紅斑なし

1; 非常に軽度の紅斑 (かろうじて識別できる)

2; はっきりした軽度の紅斑

3; 中等度~重度の紅斑

4; 重度の紅斑 (ビート赤色) ~ 紅斑の採点不能になる痂皮形成まで

浮腫形成:

0; 浮腫なし

1; 非常に軽度の浮腫 (かろうじて識別できる)

2; 軽度の浮腫 (はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)

3; 中等度の浮腫 (約 1 mm の膨隆)

4; 重度の浮腫 (1 mm 以上の膨隆と暴露範囲を越えた広がり)

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

結果：観察した刺激性変化の採点は以下のとおりであった。

動物番号	項目	最高 評点	暴露後時間	
			1時間	24～72時間
1～5	紅斑・痂皮	4	0	0
	浮腫	4	0	0
6	紅斑・痂皮	4	1	0
	浮腫	4	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	1	0
	浮腫	24	0	0
平均	紅斑・痂皮	4.0	0.2	0.0
	浮腫	4.0	0.0	0.0

パッチ除去1時間後に1例の皮膚に極めて軽度の紅斑(評点1)が認められたが、24時間後には消失した。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して刺激性がないものと判断される。

申請者注) 報告書では刺激性なしと結論しているが、刺激性評点が見られていることから、ごく軽微な刺激性ありと判断した。

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

2) ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料 13)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体の純度:

供試動物: 白色ウィーン種ウサギ、4~5 ヶ月齢、体重: 雄 3.27~3.56 kg、雌 3.34~3.60 kg
雄 2 匹、雌 4 匹

観察期間: 72 時間観察

投与方法: 検体 0.1 mL (約 39 mg) を右眼に適用し、非洗眼とした。左眼は無処理対照とした。

観察・検査項目: 適用 1、24、48、72 時間後に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察し、OECD ガイドライン 405 に従って採点した。なお、採点基準は以下のとおりである。

角 膜

混濁—混濁の程度(最も濃い部分で判定する)

0; 混濁を認めない

1; 散在性又は瀰漫性の混濁、虹彩の細部は明瞭に透視可能

2; 透明な部分は残っているが、虹彩の細部がやや不明瞭

3; 真珠様光沢部位あり、虹彩の細部不明で瞳孔の大きさがかろうじて識別できる

4; 不透明、混濁部を通して虹彩が透視できない

混濁面積

1; $0 < \sim \leq 1/4$

2; $1/4 \sim \leq 1/2$

3; $1/2 \sim \leq 3/4$

4; $3/4 <$

虹 彩

0; 正常

1; 正常以上のひだ、充血、角膜周囲の充血、これらのいずれか又は組み合わせ、虹彩は光にまだ反応する

2; 対光反射消失、出血、肉眼的組織崩壊

結 膜

発 赤(眼瞼および眼球結膜)

0; 血管正常

1; 一部の血管が明らかに充血

2; 瀰漫性の深紅色、個々の血管は見分けられない

3; 瀰漫性の牛肉様赤色

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

結膜浮腫

- 0; 腫脹なし
- 1; 正常を超える腫脹(瞬膜を含む)
- 2; 眼瞼の外反を伴う明らかな腫脹
- 3; 眼瞼の 1/2 未満の閉塞を伴う腫脹
- 4; 眼瞼の 1/2 以上の閉塞を伴う腫脹

分泌物

- 0; 分泌物を認めず
- 1; 常量以上(正常動物の内眦に見られる少量は含まない)
- 2; 眼瞼および眼瞼に接する被毛を湿潤
- 3; 眼瞼および眼瞼周囲の相当範囲を湿潤

結 果: 観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

角膜および虹彩の刺激性変化は認められなかった。結膜については、僅かな発赤が 1 時間後に全例に、24~48 時間後には 1 例にのみ認められ、72 時間後にはすべて消失した。また、分泌物については、1 時間後にのみ認められた。

Draize 法に基づく平均評点は 1 時間後で 4.0、24~48 時間後で 0.3 であり、検体はウサギの眼粘膜に対して刺激性がないものと判断される。

申請者注) 報告書では刺激性なしと結論しているが、刺激性評点が見られていることから、ごく軽微な刺激性ありと判断した。

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

項目		最高 評点	適用後時間				
			1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群	動物 番号 1	角膜 混濁	程 度	4			
			面 積	4			
		虹 彩		2			
		結膜	発 赤	3	1		
			浮 腫	4			
			分泌物	3	1		
	動物 番号 2	角膜 混濁	程 度	4			
			面 積	4			
		虹 彩		2			
		結膜	発 赤	3	1		
			浮 腫	4			
			分泌物	3	1		
	動物 番号 3	角膜 混濁	程 度	4			
			面 積	4			
		虹 彩		2			
		結膜	発 赤	3	1		
			浮 腫	4			
			分泌物	3	1		
	動物 番号 4	角膜 混濁	程 度	4			
			面 積	4			
		虹 彩		2			
		結膜	発 赤	3	1		
			浮 腫	4			
			分泌物	3	1		
動物 番号 5	角膜 混濁	程 度	4				
		面 積	4				
	虹 彩		2				
	結膜	発 赤	3	1	1	1	
		浮 腫	4				
		分泌物	3	1			
動物 番号 6	角膜 混濁	程 度	4				
		面 積	4				
	虹 彩		2				
	結膜	発 赤	3	1			
		浮 腫	4				
		分泌物	3	1			
合計			660	24	2	2	
平均			110	4.0	0.3	0.3	

空欄は異常なし（評点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 BASF ジャパン株式会社にある。

1.3. 皮膚感作性

1) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 19)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体の純度:

供試動物: Hartley 系 HOE DHPK 雌モルモット、体重 281~341 g、対照群 10 匹、試験群 20 匹、対照群 10 匹

観察期間: 48 時間観察

試験方法: [Maximization Test]

用量設定根拠:

(皮内投与): 検体を 0.5% Tylose CB 30.000 水溶液(0.9% NaCl 溶液)またはフロイント完全アジュバント/0.9% NaCl (50:50) 溶液に懸濁させたところ、5%検体溶液がシリンジを用いた場合の投与可能濃度であった。従って、5%検体溶液を皮内投与溶液とした。

(経皮投与): フロイント完全アジュバント/0.9% NaCl 溶液(50:50)を投与3週間後、検体を 0.5% Tylose CB 30.000 水溶液に懸濁して 96 時間以内に 2 回、24 時間閉塞貼付を行ったところ、検体の 50%懸濁液(技術的に可能な最高濃度)においても皮膚刺激性は貼付開始 48 時間後でも観察されなかった。従って、経皮感作および誘発は 50%とした。

皮内感作: (1)フロイントの完全アジュバント/0.9% NaCl 溶液の 50:50 の混合液、(2) 0.5% Tylose CB 30.000/0.9% NaCl 溶液に懸濁させた検体の 5%溶液、および(3) (1)の混合液で乳化させた検体の 5%懸濁液を、それぞれ 0.1 ml を剪毛した肩甲部背側の 3 ヲ所に皮内注射した。対照群の動物には検体を含まない賦形剤のみ注射投与した。

経皮感作: 皮内投与 1 週間後に、0.5% Tylose CB 30.000 水溶液に懸濁させた検体の 50%溶液 0.3 g を再度剪毛した皮内注射部位の皮膚(2 x 4 cm)に約 48 時間閉塞貼付した。対照群の動物には 0.5% Tylose CB 30.000 水溶液を貼付した。

惹起: 感作経皮投与 2 週間後に、0.5% Tylose CB 30.000 水溶液に懸濁させた検体の 50%溶液 0.15 g を動物の横腹(2 x 2 cm)に 24 時間貼付した。対照群の動物にも同様に貼付した。

観察・検査項目: 検体除去 24 および 48 時間後に、Draize 法に従って、適用部位の紅斑および痂皮形成の有無等を肉眼的に観察した。判定基準は以下に従った。

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

紅斑および痂皮形成：

- 0；紅斑なし
- 1；非常に軽度の紅斑(かろうじて識別できる)
- 2；はっきりした軽度の紅斑
- 3；中等度～重度の紅斑
- 4；重度の紅斑(ビート赤色)～軽度痂皮形成(深部障害)

浮腫形成：

- 0；浮腫なし
- 1；非常に軽度の浮腫(かろうじて識別できる)
- 2；軽度の浮腫(はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)
- 3；中等度の浮腫(約 1mm の膨隆)
- 4；重度の浮腫(1mm 以上の膨隆と暴露範囲を越えた広がり)

結果：試験結果を次頁の表に示した。

皮内感作後の皮膚反応：検体処置群の動物では、いずれの皮内注射共に注射部位に明瞭な紅斑および軽微浮腫が観察された。対照群の動物でもフロイント完全アジュバント/0.9% NaCl 溶液(50:50)の皮内注射では試験群と同様の変化が観察され、0.5% Tylose CB 30.000/0.9% NaCl 溶液のみを皮内注射した部位では軽微な紅斑のみが観察された。

経皮感作後の皮膚反応：50%検体処置群に明瞭な紅斑および軽微浮腫が痂皮形成、部分的な開孔(皮内感作による)を伴い認められた。賦形剤のみを貼付した対照群も同様な皮膚反応を示した。

惹起後の皮膚反応：50%検体処置群および対照群の動物とも皮膚反応は全く認められなかった。

一方、別途実施した陽性対照(1% DNCB)においては、全動物に明瞭な紅斑および浮腫が見られた。

以上の結果より、検体は Maximization 法で皮膚感作性がないものと判断された。

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

皮膚感作性試験結果[Maximization Test]

	感作		誘発	供試動物数	感作反応動物数										感作陽性率			
					24 時間					48 時間								
	皮内	経皮			皮膚反応評点					皮膚反応評点								
					0	1	2	3	4	計	0	1	2	3		4	計	
試験群	5%検体	50%検体		20	20						0/20	20					0/20	0
対照群	溶媒 A		50%検体	10	10						0/10	10					0/10	0

感作陽性率(%) = 感作陽性動物数 / 供試動物数 × 100

A: 0.5% Tylose CB 30000 水溶液

陽性 対照*	1% DNCB		20	紅斑	0	4	14	2	20/20	(観察せず)	100
	エタノール	1% DNCB	10	浮腫	10				0/10		0

注：*：陽性対照群は 1992 年 3~4 月に別途定期的にも実施した結果である。

DNCB: 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン

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

1-4. 亜急性毒性

1) ラットを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験 (資料 22)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度:

供試動物: ウィスター系 Chbb:THOM ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時 6 週齢、体重: 雄 166.5 ~192.3g、雌 131.0~153.2g

投与期間: 3 ヶ月 (1990 年 10 月 1 日~1991 年 1 月 11 日)

投与方法: 検体を直接 0、500、2000、8000 および 16000 ppm の濃度で粉末飼料に混合し、3 ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 3 週間ごとに調製した。

投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率: 一般状態および生死を毎日観察した。

投与に関連のある一般状態の変化は認められなかった。また、死亡動物も認められなかった。

体重変化: 毎週 1 回、全ての動物の体重を測定した。

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた時期について、対照群に対する比率を次表に示す。

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

雄における体重の変化

	投与量 (ppm)	検査時期(週)										
		0~3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
体重	500											
	2000											
	8000		↓93	↓92	↓92	↓91	↓91	↓91	↓91	↓91	↓90	↓91
	16000			↓93	94	94	↓93	93	94	↓92	94	94
体重 増加	500											
	2000											
	8000		↓87	↓86	↓86	↓86	↓85	↓85	↓85	↓86	↓85	↓86
	16000			↓87	91	91	↓89	90	91	↓88	91	91

統計学的方法：Dunnett 検定： ↓: $p \leq 0.05$, ↓↓: $p \leq 0.01$ 矢印のない数値は有意差なし。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

雄において、体重および体重増加は 16000 ppm 群では対照群に比し、わずかな低下が認められ、試験 5 週時から統計学的有意差が散見された。8000 ppm 群では試験 4 週時から試験終了時まで統計学的に有意な低下が認められた。投与終了時の体重および体重増加は 16000 ppm 群で 6 および 9%、8000 ppm 群で 9 および 14%抑制された。

雌では体重および体重増加ともに投与による影響は認められなかった。

摂餌量および食餌効率：全動物の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率を算出した。

雌雄いずれの投与群においても摂餌量および食餌効率に生物学的に意義のある変化は認められなかった。

検体摂取量：投与期間中の 1 日当たり平均検体摂取量は以下のとおりである。

投与量 (ppm)		500	2000	8000	16000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	36	146	577	1170
	雌	43	172	672	1374
	雌雄平均	40	159	625	1272

血液学的検査：投与 43 および 89 日に全動物(各群雌雄各 10 例)を対象として、非絶食下で眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

WBC、RBC、Hb、Hct、MCV、MCH、MCHC、PLT、白血球像、Retics、PT

16000 ppm 群雌において、試験 43 日の検査でのみ WBC および MCHC に有意な増加[Dunnett 検定; 対照群に比しそれぞれ 127% ($p < 0.01$) および 102% ($p < 0.05$)]が認められたが、試験 89 日の検査で変化が認められないことから、検体投与に関連した変化ではないと考えられる。

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

血液生化学的検査：血液学的検査と同一の検査時期に、全生存動物から採取した血液の血清を用いて以下の項目の測定を行った。

Na、K、Cl、Phos、Ca、BUN、クレアチニン、Glu、T.Bil、総蛋白、A/G、トリグリセリド、コレステロール、マグネシウム、GOT、AST、AIP、 γ -GGT

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目	検査時期	雄				雌			
		500	2000	8000	16000	500	2000	8000	16000
AIP	6週	80↓	82↓	67↓	76↓		74↓	77↓	83↓
	13週			70↓	80↓		70↓	78↓	79↓
ALT	6週	83↓	82↓	71↓	82↓		77↓	70↓	76↓
	13週								
AST	6週			72↓	73↓				
	13週			67	72				
γ -GGT	6週								
	13週			473↑	545↑				

統計学的手法：Dunnettの検定：↓； $p \leq 0.05$ ↑↓； $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものである。

試験13週時に、8000および16000 ppm群の雄では γ -GGTが有意に増加した。

AIP、ALT及びASTの有意な低下が認められた。ALTおよびASTは増加が毒性指標であるので低下には毒性学的意義はないものと考えられる。また、AIP及びALTの減少は、動物の食餌状態と深く関係しており、毒性的意義はないものと判断された（参照：資料50）。

臓器重量：試験終了時の全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣

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

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		500	2000	8000	16000	500	2000	8000	16000
最終体重 (g)		99	94	89↓	93	99	98	95	94
肝臓	対体重比			107	110↑	101	110↑	107↑	112↑
腎臓	絶対重量					91↓			
	対体重比		109↑	113↑	110↑				
副腎	対体重比			124↑					

Dunnett の検定 : ↑ ; $p \leq 0.05$ ↓ ; $p \leq 0.01$ 矢印のない数値は有意差なし。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

肝臓において、絶対重量に有意差は雌雄とも認められなかったが、対体重比には雄の 16000 ppm 群および雌の 2000 ppm 以上の群で有意な増加が認められた。この増加は検体投与に関連していると考えられるが、この増加は統計学的に有意差のないわずかな最終体重の減少に関連した可能性も考えられる。

雄では、2000 ppm 以上の群で腎臓、また 8000 ppm 群で副腎の対体重比が有意に増加したが、これらの動物の最終体重がわずかに減少していること、および病理組織学的に変化が認められないことから、これらの変化は検体投与による影響とは考えられなかった。

雌の 500 ppm 群で絶対腎臓重量の有意な低下が認められたが、用量関連性もないので、検体投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査： 試験終了時の全生存動物を対象にして剖検を行った。

認められた所見はいずれも自然発生的な変化であり、検体投与によるものではなかった。

病理組織学的検査： 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色を行い、病理標本を作製した。

肉眼的病変部、脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、精巣、卵巣、前立腺、精巣上体、精囊、乳腺(雌)、子宮、膈、皮膚、筋肉、顎下腺、舌下腺、食道、胃(腺胃および前胃)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、坐骨神経、胸骨(および骨髓)、骨髓(大腿骨)、膝関節を含む大腿骨、脊髄(頸部、胸部中央部、腰部)、眼球

検鏡は対照群および 16000 ppm 群の上記の全ての組織、さらに、肺、肝臓、腎臓および肉眼的異常部位については全ての投与群について行った。

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

認められた主要な病変を次表に示す。

主要な病理組織学的所見(各群 10 例中の発生頻度)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	500	2000	8000	16000	0	500	2000	8000	16000
臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	び慢性脂肪浸潤	9	10	8	8	8	9	9	6	3↓	2↓
	軽微	4	6	6	6	7	8	9	6	3↓	2↓
	軽度	5	4	2	2	1	1	0	0	0	0
	クッパー細胞の増殖	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
腎臓	石灰沈着	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

統計学的手法 : Fisher の直接確率計算法 ↓ : $p \leq 0.05$ ↓↓ : $p \leq 0.01$

雄において、ほとんどの動物で肝臓のび慢性脂肪浸潤がほとんど全ての肝小葉に認められ、対照群は均一に分布した大型空胞ないし大量の小型空胞からなっていたが、2000 ppm 以上の群では大型空胞が少なくなった。雌でも基本的には同様であったが、小型空胞がほとんどで、8000 ppm 以上の群では脂肪浸潤は有意に少なかった。

雌雄とも、全ての動物で肝臓のクッパー細胞の増殖および腎臓の石灰沈着が認められた。また、その他の病変は全て自然発生性であり、検体投与に起因するものとは考えられなかった。

以上の結果から、検体のラットに対する 3 カ月間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、16000 ppm 群の雌雄で肝臓の対体重比の増加、雄で体重および体重増加の抑制、 γ -GGT の増加、雌で肝臓の脂肪浸潤の減少と分布の変化が、8000 ppm 群の雄で体重および体重増加の抑制、 γ -GGT の増加、雌で肝臓の対体重比の増加、肝臓の脂肪浸潤の減少と分布の変化、2000 ppm 群の雌で肝臓の対体重比の増加が認められたことから無毒性量 (NOAEL) は、雄で 2000 ppm (146 mg/kg/日)、雌では 500 ppm (43 mg/kg/日) であると判断された。

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

2) マウスを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験 (資料 23)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度:

供試動物: C57BL/6N 系 CrI BR マウス、1 群雌雄各 10 匹、開始時 55 日齢、
体重: 雄 20.1~23.7 g、雌 15.8~19.1 g

投与期間: 3 ヶ月 (1990 年 11 月 12 日~1991 年 2 月 26 日)

投与方法: 検体 0、250、1000、4000 および 8000 ppm の濃度で粉末飼料に混入し、3 ヶ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。

投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率: 一般状態および生死を毎日観察した。更に、詳細な一般状態の観察を週 1 回実施した。

投与に関連のある一般状態の変化は認められなかった。また、死亡動物も認められなかった。

体重変化: 毎週 1 回、全ての動物の体重を測定した。

投与期間中の体重には、対照群に比べ統計学的に有意な差は認められなかった。

しかし、剖検時の最終体重(瀉血後に測定)は、下表のように 8000 ppm 群の雄が対照群に比べ有意な低値を示した。この減少は、剖検時の瀉血状態の差(体重測定前に瀉血)に起因すると考えられ、検体投与との関連性はないものと判断された。

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

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	250	1000	4000	8000	250	1000	4000	8000
13 週時体重				93				
最終体重				89↓				

統計学的手法：Dunnett 検定 ↓; $p \leq 0.05$ 矢印のない数値は有意差なし。
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

摂餌量および食餌効率：全動物の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

いずれの投与群の雌雄とも摂餌量および食餌効率に投与の影響は認められなかった。

検体摂取量：投与期間中の群平均検体摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)		250	1000	4000	8000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	57	230	909	1937
	雌	80	326	1326	2583

血液学的検査：投与 3 週時に全動物の眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

RBC、Hb、Hct、MCV、MCH、MCHC、PLT、WBC、白血球像、Retics

雌雄とも検体投与に関連した異常は認められなかった。

血液生化学的検査：血液学的検査と同一の検査時期に、全生存動物から採取した血液の血清を用いて以下の項目の測定を行った。

ALT、AST、AIP、 γ -GGT、Na、K、Cl、Phos、Ca、BUN、クレアチニン、Glu、T.Bil、総蛋白、A/G、トリグリセリド、T.Chol、Mg

雌雄とも検体投与に関連した異常は認められなかった。

臓器重量：試験終了時の全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣

統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	250	1000	4000	8000	250	1000	4000	8000
肝臓 対体重比			111↑	119↑				

統計学的手法：Dunnett 検定 ↑; $p \leq 0.01$
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

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

雄の 4000 および 8000 ppm 群において肝臓の対体重比が有意に増加し、検体投与に起因する変化であると考えられた。雄の 1000 ppm 以下の群および雌の全投与群とも、検体投与に関連のある影響は認められなかった。

肉眼的病理検査：試験終了時の全生存動物を対象として剖検を行った。

雌雄とも統計学的に有意な変動は認められなかった。

病理組織学的検査：肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色を行い、病理標本を作製した。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺および舌下腺)、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、精巣/卵巣、子宮/膈、副生殖腺(精巣上体、前立腺、精囊)、皮膚、食道、胃(腺胃および前胃)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節(顎下リンパ節および腸間膜リンパ節)、乳腺(雌)、骨格筋、坐骨神経、胸骨、骨髓(大腿骨)、眼球、膝関節および大腿骨、脊髓(頸部、胸部、腰部)、胆嚢、外涙腺、肉眼的病変部

検鏡は対照群および 8000 ppm 群の上記の全ての組織、さらに、肺、肝臓、腎臓および肉眼的異常部位については全ての投与群について行った。

認められた主要な病変を次表に示す。

主要な病理組織学的所見(各群 10 例中の発生頻度)

性別	雄					雌				
	0	250	1000	4000	8000	0	250	1000	4000	8000
肝臓	3	3	4	4	3	3	1	4	3	1
腺胃						3	5	4	4	5

主要な病変として、肝臓の単核細胞浸潤および腺胃の糜爛が認められたが、投与関連性は認められなかった。その他の病変にも投与関連性の変化は認められなかった。

以上の結果から、検体のマウスに対する 3 カ月間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、4000 ppm 以上の群の雄に肝臓の対体重比の増加がみられたが、雌にはいずれの群においても異常は認められなかったことから、無毒性量 (NOAEL) は雄では 1000 ppm (230 mg/kg/日)、雌では 8000 ppm (2583 mg/kg/日) であると判断された。

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

3) イヌを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験 (資料 24)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度:

供試動物: ビーグル犬、開始時 6~9 ヶ月齢、開始時体重: 雄 8.2~13.7 kg、雌 7.9~12.6 kg、
1 群雌雄各 6 頭

投与期間: 3 ヶ月 (1991 年 7 月 8 日~1991 年 10 月 17 日)

投与方法: 検体を直接 0、1000、5000 および 25000 ppm の濃度で粉末飼料に混入した混餌を 2
週間に 1 回調製し、等量の水を加えてペースト状にした飼料を毎日調整し、1 頭あ
たりペースト状飼料 700 g を 3 ヶ月間にわたって摂食させた。

投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率: 一般状態および生死を毎日観察した。

25000 ppm 群の雌雄において嘔吐、下痢の症状が、特に投与第 1 週に多くみられたが、
これは検体投与の影響と判断された。

試験期間中の下痢および嘔吐の発生動物数 (各群 6 例中)

性別	雄				雌			
	0	1000	5000	25000	0	1000	5000	25000
投与量 (ppm)	0	1000	5000	25000	0	1000	5000	25000
下痢	0	0	1	6	0	0	0	3
嘔吐	0	0	0	6	0	1	0	3

死亡は全群とも認められなかった。

体重変化: 投与期間中、全動物の体重を毎週測定した。

体重: 投与群雌雄の平均体重に統計学的有意差は認められなかった。

体重増加: 体重増加を次表に示す。

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

25000 ppm 群の雄では投与後 7 週間にわたり、また雌ではほとんど全期間を通じて体重増加抑制が認められた。これらは検体投与による影響と考えられた。

1000 ppm 群の雌で投与後 70 および 84 日に認められた有意な体重増加の抑制は、生物学的変動の範囲内と思われる。

体重増加 (表中の数値は 0 日の体重に対する平均累積体重増加(kg))

性別	雄				雌				
	0	1000	5000	25000	0	1000	5000	25000	
検査日 / 投与後日数	7	0.1	0.1	0.0	-0.2	0.1	0.0	0.0	-0.1
	14	0.1	0.2	0.0	-0.4↓	0.3	0.1	0.1	0.0
	21	0.1	0.3	0.1	-0.5↓	0.6	0.3	0.2	0.1↓
	28	0.3	0.4	0.2	-0.3	0.8	0.5	0.4	0.2↓
	35	0.4	0.5	0.2	-0.3	0.7	0.5	0.5	0.2
	42	0.4	0.6	0.3	-0.1	0.9	0.7	0.5	0.2↓
	49	0.4	0.7	0.4	-0.1	1.1	0.8	0.8	0.5↓
	56	0.6	0.9	0.6	0.1	1.1	0.8	0.6	0.3↓
	63	0.6	0.8	0.5	0.0	1.3	0.9	0.7	0.5↓
	70	0.6	1.0	0.7	0.1	1.3	0.8↓	0.7	0.4↓
	77	0.7	1.0	0.7	0.1	1.4	0.9	0.7	0.5↓
	84	0.6	1.0	0.7	0.2	1.4	0.9↓	0.7	0.6↓
	91	0.6	1.1	0.6	0.2	1.5	1.1	0.7	0.5↓

統計学的手法 : Kruskal-Wallis および Mann-Whitney U 検定 ↓: $p \leq 0.05$ ↓↓: $p \leq 0.02$

摂餌量および食餌効率: 全動物の摂餌量は毎日飼料残量を測定して算出した。食餌効率も算出した。

摂餌量: 雄は給餌全量を摂食した。雌は 25000 ppm 群で試験の前半に残餌が認められることが多かった(摂餌量の給餌量に対する比率:98%)が、統計学的有意差は認められなかった。

食餌効率: 統計学的有意差は認められず、投与による明らかな影響は認められなかった。

検体摂取量: 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりである。

投与量 (ppm)		1000	5000	25000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	30	150	776
	雌	34	168	846

血液学的検査: 試験開始 3 日前、試験 5 および 13 週時に全動物を対象として、前腕橈側皮静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

RBC 数、Hb 量、Hct 値、MCV、MCH、MCHC、PLT、WBC、白血球像、Retics、部分 PT、PT

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

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄						雌					
	1000		5000		25000		1000		5000		25000	
検査時期(週)	5	13	5	13	5	13	5	13	5	13	5	13
WBC					133↑							
PLT							134↑			137↑		

統計学的手法：Kruskal-Wallis および Mann-Whitney U 検定 ↑: $p \leq 0.05$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

WBC および PLT に表のように変動が認められたが、軽微で、一貫性がなくあるいは用量関連性もないので、偶発的な変動で、毒性学的意義はないと考えられた。

血液生化学的検査：血液学的検査で使用した血液と同時期に採取した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

ALT、AST、AIP、 γ -GGT、Na、K、Cl、Phos、Ca、BUN、クレアチニン、Glu、T.Bil、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G、トリグリセリド、T.Chol、Mg

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄						雌					
	1000		5000		25000		1000		5000		25000	
検査時期(週)	5	13	5	13	5	13	5	13	5	13	5	13
総蛋白					92↓							94
アルブミン					86↓				94↓			91↓
Na						99↓						

統計学的手法：Kruskal-Wallis および Mann-Whitney U 検定 ↓: $p \leq 0.05$, ↓↓: $p \leq 0.02$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

25000 ppm 群において、試験 5 週時に雌雄で有意なアルブミンの減少、また総蛋白の減少(雄)または減少傾向(雌)が認められたが、13 週時には対照群との差は認められなかった。この一時的減少は、試験の初期に認められた嘔吐および下痢に起因するものと考えられる。

25000 ppm 群雄の Na の低下(13 週時)および 5000 ppm 群雌のアルブミンの減少(5 週時)は、極めて軽微な変動であり、偶発的所見と考えた。

尿検査：血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

尿量、色調、濁度、亜硝酸塩、pH、蛋白、Glu、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、比重、尿沈渣

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

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

眼検査：試験開始時および試験終了時に全動物を対象として、眼底カメラを用いて検査した。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

臓器重量：試験終了時の全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣、甲状腺(上皮小体を含む)

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

肉眼的病理検査：試験終了時に全動物を対象として剖検を行った。

対照群と投与群の間で統計学的有意差の認められた所見はなかった。

病理組織学的検査：肉眼的病理検査を実施した動物を対照として、以下の組織について、ヘマトキシリン・エオジン染色、さらに肝臓はオイル赤-O 染色して病理標本を作成し、検鏡した。

全ての肉眼的異常部位、精巣上体、前立腺、副腎、大動脈、大腿骨骨髓、関節を含む大腿骨、脳、盲腸、結腸、直腸、十二指腸、空腸、回腸、食道、眼球、乳腺(雌)、胆嚢、心臓、腎臓、肝臓、肺、腋窩および腸間膜リンパ節、骨格筋、卵巣、膵臓、上皮小体、下垂体、唾液腺、坐骨神経、皮膚、脊髓、脾臓、胸骨および胸骨骨髓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮および膣

認められた主要な病変を次表に示す。

主要な病理組織学的所見(各群6例中の発生頻度)

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	1000	5000	25000	0	1000	5000	25000
肝臓	悪性血管内皮腫(血管肉腫)	1	0	0	0	0	0	0	0
肺	限局性寄生虫性間質性肺炎	3	4	5	6	4	5	4	4
	寄生虫性肉芽腫	4	1	1	4	2	3	2	3
腎臓	石灰沈着	0	1	0	0	3	2	2	3
甲状腺	C細胞過形成	3	3	3	3	0	1	1	2
下垂体	偽性嚢胞	1	2	0	2	3	4	4	3

統計学的手法：Student の t 検定：有意差なし

主要な所見として、肺に寄生虫性の肺炎および肉芽腫、腎臓に石灰沈着、甲状腺にC細胞過形成および下垂体に偽性嚢胞が認められたが、検査した臓器/組織に検体に関連のあ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、本検体のビーグル犬に対する3ヵ月間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、25000 ppm 群の雌雄に嘔吐および下痢の症状、体重増加抑制、初

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

期の嘔吐および下痢に起因すると推察される血清中の総蛋白およびアルブミンの減少が認められたことから、無毒性量 (NOEL) は雌雄共に 5000 ppm (雄 150 mg/kg/日、雌 168 mg/kg/日) と判断された。

4) ラットを用いた反復経皮投与による亜急性毒性試験

(資料 46)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1994 年

検体の純度：

供試動物：Wistar 系 Chbb:THOM(SPF)ラット、8～10 週齢、体重：雄 244～275g、雌 220～237g、
1 群雌雄各 5 匹

投与期間：3 週間（1992 年 10 月 7 日～1992 年 10 月 28 日）

投与方法：検体を 0.5%Tylose®30,000 水溶液（カルボキシメチルセルロースナトリウム塩）を用いて 50%懸濁液とし、刈毛した体幹の背側部非擦過皮膚（体表面積の約 10%）に用量 1000 mg/kg を適用し、6 時間毎日半閉塞貼付した。被覆除去後、適用部位は微温水で洗浄した。適用容量は 2 mL/kg とし、体重測定日の体重に基づいて算出し、1 週間同一容量とした。刈毛は 1 回目の適用 24 時間前に行い、その後は少なくとも 1 週間に 1 回適用直前に行った。懸濁液は毎日調製した。対照群の動物には賦形剤のみ同様に適用した。

投与量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；中毒症状および生死を毎日観察し、さらに適用部位の刺激性の変化を被覆除去約 30 分後に毎日観察した。

投与期間中死亡例は認められず、検体投与による症状も認められなかった。

適用部位に刺激性の変化も認められなかった。

体重変化；投与開始から毎週 1 回全ての動物の体重を測定した。

摂餌量の減少が認められた 1000 mg/kg 群の雌 1 例で、一時的体重の抑制が認められたが、体重増加は対照群と同等であった。

摂餌量；投与期間中、毎週 1 回測定した。

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

1000 mg/kg 群の雌 1 例の摂餌量の一時的減少が認められたが、検体投与の影響は認められなかった。

血液学的検査：投与終了時に一晩絶食後、無麻酔下で眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目について測定した。

RBC	WBC	白血球百分比	Hct	Hb	MCV	MCH	MCHC
PLT	Pro-T						

いずれの検査項目にも検体投与の影響は認められなかった。

血液生化学的検査：血液学的検査と同時に採取した血液から得られた血清を用いて、以下の項目について測定した。

ALT	AST	AIP	GGT	Na	K
Cl	Phos	Ca	BUN	CREA	Glu
T. Bil	総蛋白	アルブミン	グロブリン	TRIG	T. Chol
Mg					

いずれの検査項目にも検体投与の影響は認められなかった。

臓器重量：試験終了時の全生存動物（各群雌雄各 5 例）を対象として、二酸化炭素麻酔下で断頭屠殺、瀉血後、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓	腎臓	副腎	精巣
----	----	----	----

いずれの臓器にも対照群との差は認められなかった。

肉眼的病理検査：投与終了時の全生存動物について検査を行った。

検体投与に起因する所見は認められなかったが、1000 mg/kg 群雌 1 例の左副腎に直径 1mm の赤色病巣のみ認められた。しかし、病理組織学的に異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査：全動物の以下の臓器/組織を固定した。

適用部位の皮膚	正常皮膚（適用部位以外）	肝臓	腎臓	副腎	精巣
肉眼的異常病変					

対照群および 1000 mg/kg 群の上記の全ての固定組織の病理標本を作成してヘマトキシリン・エオジン染色し、鏡検した。

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

認められた主要な変化（検査動物数各群各 5 例）を以下に示す。

臓器	所見	投与量 (mg/kg)			
		雄		雌	
		0	1000	0	1000
肝臓	リンパ細胞浸潤	5	5	5	5
	肝細胞周囲脂肪浸潤	5	3	4	4
	局所壊死		1		
腎臓	鉍質沈着			5	5
	間質性腎炎			2	2
皮膚(適用部位)	痂皮形成		1		

1000 群の雄 1 例の適用部位の皮膚に角化上皮外層に小さな表在性痂皮が認められたが、下部に炎症性反応は認められなかった。適用部位の皮膚に構造的変化はなく、軽微な擦過病変の残存あるいは偶然の引っかき傷の結果によるものと考えられた。

その他に表のような所見が認められたが、所見の発生頻度および程度に対照群と投与群間の差は認められなかった。

以上の結果から、ラットに対する 3 週間反復経皮投与による検体投与の影響は 1000 mg/kg でも認められなかった。

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

5) 90 日間反復吸入毒性試験

試験成績提出の除外

ラットの急性吸入毒性試験(資料 4)の結果において、急性吸入毒性 LD₅₀ は雌雄ともに 5.6mg/L と低く、他の曝露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性が認められないことより、90 日間反復吸入毒性試験は実施していない。

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

6) ラットを用いた飼料混入投与による3ヶ月間反復経口投与神経毒性試験 (資料 47)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1996 年

検体の純度 :

供試動物 : Wistar 系 (Chbb : THOM (SPF)) ラット、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 49 日齢
投与開始時体重範囲 雄 208~242 g、雌 152~179 g

投与期間 : 3 ヶ月間 (1994 年 12 月 19 日~1995 年 3 月 26 日)

投与方法 : 検体を 0、1000、4000 及び 16000ppm の濃度で粉末飼料に混入し、3 ヶ月間にわたって自由摂取させた。

用量設定理由 :

観察・検査項目及び結果 :

死亡率 : 生死を毎日観察した。

いずれの投与群においても、死亡は認められなかった。

一般症状 : 毎日 2 回観察し、触診を含む詳細な観察を週 1 回実施した。

検体の投与に関連のある症状は、いずれの投与群にも認められなかった。

体重変化 : 投与開始前、投与開始から毎週 1 回及び剖検時に体重測定を行った。また、機能観察総合検査時にも測定した。

群平均体重及び体重増加について、対照群に比し有意差の認められた場合のみ次表 (対照群に対する%として) に示す。

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

	性別/ 投与量 (ppm)	雄 (ppm)			雌 (ppm)		
		1000	4000	16000	1000	4000	16000
体 重 (g)	試験 0-49 日						
	試験 50 日						92↓
	試験 63 日						91↓
	試験 70-77 日						
	試験 84 日			91↓			92↓
	試験 91 日			92			91↓
体 重 増 加 (g)	試験 7 日						68↓
	試験 14-28 日						
	試験 35 日						78↓
	試験 42 日						82↓
	試験 49 日						
	試験 56 日						83↓
	試験 63 日						79↓
	試験 70 日						84↓
	試験 77 日						81↓
	試験 84 日						81↓
	試験 91 日						79↓

Dunnett の検定 ↓: $p \leq 0.05$, ↓↓: $p \leq 0.01$ 矢印のない数値は有意差なし
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

体重は 16000 ppm 群の投与終了時において、対照群に比し雄では有意差は認められなかったが 8% 低く、雌では有意で 9% 低かった。

体重増加については、雄では投与期間中対照群との差は認められなかったが、雌では試験開始当初からほぼ一貫して有意な低下が認められた。

1000 及び 4000 ppm 群では対照群との差は認められなかった。

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

摂餌量：ケージ当り摂餌量を毎週測定した。

各群の平均摂餌量について、対照群に比し有意差の認められた場合のみ次表(対照群に対する%として)に示す。

性別/ 投与量 (ppm)	雄 (ppm)			雌 (ppm)		
	1000	4000	16000	1000	4000	16000
試験 7 日			92↓			90↓
試験 14-28 日						
試験 35 日						87↓
試験 42-56 日						
試験 63 日						91↓
試験 70-77 日						
試験 84 日						93↓
試験 91 日						

Dunnett の検定 ↓: $p \leq 0.05$, ↓↓: $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

16000 ppm 群において、雄では試験 7 日にのみ有意な低下が認められた。雌でも同様に低値が認められ、その後も有意な低値が散見された。

1000 及び 4000 ppm 群では対照群との差は認められなかった。

検体摂取量：摂餌量と体重及び設定濃度から算出した平均検体摂取量は、以下の通りであった。

投与量 (ppm)	平均検体摂取量 (mg/kg/日)		
	雄	雌	平均
1000	72	84	78
4000	292	341	317
16000	1180	1354	1267

詳細な状態の観察及び機能検査：投与開始前及び投与開始後毎週 1 回、以下の詳細な検査を行った。

ホームケージにおける観察

姿勢、痙攣、振戦、異常行動、歩行異常、全般的観察（その他のすべての異常所見）

オープンフィールドにおける観察

ケージから移したときの行動、被毛、皮膚、姿勢、流涎、呼吸、活動性／覚醒度、振戦、痙攣、異常行動、歩行異常、流涙、眼瞼閉鎖、眼球突出、脱糞、排尿、立ち上がり回数

感覚運動検査/反射テスト

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

視覚（視覚性置き直し反応）、瞳孔反射、眼瞼反射、耳介反射、聴覚（驚愕反応）、嗅覚、カタレプシーテスト（箱から降下）、運動協調性（立ち直り反応）、ハンドリング時の行動、発声、疼痛反応（テイルピンチ）、前肢握力、後肢握力、着地開脚幅

自発運動量

運動量は 5 分間（1 区間）× 18 回測定した。

ホームケージ及びオープンフィールドでの観察とも、いずれの投与群にも検体投与に関連する変化は認められなかった。

感覚運動検査/反射テストでは、いずれの投与群にも検体投与に関連する変化は認められなかった。

定量的観察（握力、着地開脚幅）では、4000 ppm 群雌における試験 85 日の後肢握力が統計学的に有意に低かった。1000 ppm 群雌で試験 85 日の着地開脚幅に統計学的な低下が認められた。しかし、いずれも用量相関性がないことから、この変化は偶発的であり、検体投与に関連がないと考えられた。

自発運動量では、対照群と投与群との値を比較した場合、各区間ではいくつかの統計学的に有意な変化が散発的に認められたが、全区間を合計した総運動量において試験開始前の偶発的な変化を除き、有意な変化は認められなかった。従って、検体投与による影響はないものと考えられた。

検査項目	検査日	雄 (ppm)			雌 (ppm)		
		1000	4000	16000	1000	4000	16000
後肢握力	試験 -7, 22, 50 日						
	試験 85 日					85 μ	
着地開脚幅	試験 -7 日					110 \uparrow	
	試験 22, 50 日						
	試験 85 日				92 \downarrow		
自発運動 (総運動量)	試験-7 日		142 \uparrow	167 \uparrow			
	試験 22, 50, 85 日						

Mann-Whitney の U 検定 $\uparrow\downarrow$: $p \leq 0.05$, $\uparrow\downarrow$: $p \leq 0.02$, μ : $p \leq 0.002$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

空欄は有意差なし。

病理組織学的検査；各群雌雄各 5 例について、試験終了時に灌流固定により屠殺した後、剖検し、脳の重量を測定し、肉眼的病理検査を行った。脳、脊髄及び後肢を摘出し、4% 中性緩衝ホルマリン液に固定した。

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

対照群及び高用量群の以下の器官について、エポキシ樹脂包埋/トルイジンブルー染色を行い、鏡検した：

背根神経節 (C3-C6)、背根神経線維 (C3-C6)、腹根神経線維 (C3-C6)、背根神経節 (L1-L4)、背根神経線維 (L1-L4)、腹根神経線維 (L1-L4)、近位坐骨神経、脛骨神経 (膝部)、腓腹神経 (膝部)

対照群及び高用量群の以下の器官についてはパラフィン包埋/HE 染色を行い、鏡検した：

脳 (前頭葉、頭頂葉及び間脳、中脳及び後頭葉、側頭葉、橋、小脳、延髄)、脊髓 (頸部膨大部 (C3-C6)、腰部膨大部 (L1-L4))、ガッセル神経節、腓腹筋

脳の重量には検体投与の影響は認められなかった。

次表のように神経系に軽微な病変がそれぞれ各 1 例認められたが、投与群では 16000 ppm 群雄 1 例にのみ軸索変性 (腓腹神経) が認められた。この変化は単発で、軽微な変化であり、軸索変性は雄の対照群の近位坐骨神経および雌の対照群の脛骨神経にそれぞれ各 1 例認められていることから、偶発的かつ自然発生的なものと考えられ、検体の投与に関連はないと判断された。

神経系の病変の発生頻度 (5 例中の発生動物数)

所見	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	1000	4000	16000	0	1000	4000	16000
腰部神経節：顆粒化	1	-	-			-	-	
近位坐骨神経：軸索変性	1	-	-			-	-	
脛骨神経：軸索変性		-	-		1	-	-	
腓腹神経：軸索変性		-	-	1		-	-	

-：検査せず。

以上の結果から、検体のラットにおける亜急性神経毒性試験において、16000 ppm 投与群では、体重に対する軽微な影響が認められたので、本試験における無毒性量は 4000 ppm (雄 292 mg/kg 体重/日、雌 341 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

また、最高用量群の 16000 ppm (雄 1180 mg/kg 体重/日、雌 1354 mg/kg 体重/日) でも、神経毒性を示唆する変化は認められなかった。

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

7) 28 日間反復投与遅発性神経毒性試験

試験成績提出の除外

急性毒性および反復投与毒性試験、並びに遅発性神経毒性を有する既知化合物との化学構造上の相関性等からみて、遅発性神経毒性を有する恐れがないと認められるため、28 日間反復投与遅発性神経毒性試験は実施しなかった。

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

1-5 慢性毒性および発がん性

1) イヌを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験 (資料 27)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体純度:

供試動物: ビーグル犬、開始時 6~8 ヶ月齢、開始時体重: 雄 7.3~13.2 kg、雌 8.0~11.5 kg、
1 群雌雄各 5 頭

投与期間: 12 ヶ月(1992 年 11 月 17 日~1993 年 11 月 23 日)

投与方法: 検体を直接 0、1000、5000 および 25000 ppm の濃度で粉末飼料に混入した混餌を 2 週間に 1 回調製した。混餌に等量の水を加えてペースト状にした飼料を毎日調製し、1 頭あたりペースト状飼料 700g を 12 ヶ月間にわたって摂食させた。

投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率: 一般状態および生死を毎日観察した。

25000 ppm 群の雄 2 例、雌 4 例に 1~4 回の嘔吐、雌 2 例に 2~3 回の下痢が認められたが、これらの症状が見られない期間を挟んで散見されたことから検体投与との関連は明らかでなかった。対照群の雌 1 例(投与 248 日目)および 5000 ppm 群の雌 1 例(投与 232 日目)にも嘔吐が見られていることから、これらの所見は偶発的であると考えられた。

主要な所見の発生動物数(各群 5 例中)

性別	雄				雌			
	0	1000	5000	25000	0	1000	5000	25000
投与量(ppm)	0	1000	5000	25000	0	1000	5000	25000
下痢	0	0	0	0	0	0	0	2
嘔吐	0	0	0	2	1	0	1	4

死亡は全群とも認められなかった。

体重変化: 投与期間中、全動物の体重を毎日測定した。

試験期間中の体重の変化を次表に示す。

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

体重は、25000 ppm 群の雄でのみ対照群に比し有意に抑制され、投与 6 ヶ月以降ほとんどの測定時点で体重は低く、投与終了時では対照群の 89%であった。この変化は主に 1 例の体重が低いことによるものであった。

体重増加は、いずれの投与群とも統計学的有意差が認められなかったが、25000 ppm 群の雄は体重増加が少なく、給餌飼料を全量摂取していることから、検体投与の影響と考えられた。

体重の変化 (kg)

性別		雄				雌			
		0	1000	5000	25000	0	1000	5000	25000
体重	投与 0 日	10.8	11.2	10.9	11.2	10.0	10.1	10.0	9.7
	投与 91 日	12.5	12.3	12.1	11.8	10.9	11.0	11.2	10.7
	投与 182 日	13.5	13.1	12.9	12.5	11.5	11.8	12.0	11.7
	投与 364 日	14.1	13.7	13.4	12.5 [↓]	12.2	12.3	12.4	12.4
体重増加	投与 91 日	1.7	1.1	1.2	0.6	0.9	0.9	1.3	0.9
	投与 182 日	2.7	1.9	2.0	1.3	1.5	1.7	2.1	2.0
	投与 364 日	3.3	2.5	2.5	1.4	2.2	2.2	2.4	2.7

統計学的手法：Kruskal-Wallis および Mann-Whitney U 検定 ↓: $p \leq 0.05$ ↓↓: $p \leq 0.02$

摂餌量および食餌効率：全動物の摂餌量は毎日給餌残量を測定して算出した。食餌効率も算出した。

摂餌量：雄は給餌飼料を全量摂食した。雌は対照群を含めすべての群に食欲の減退した動物が散見され、25000 および 5000 ppm 群では残餌が時々認められたが、摂餌量に統計学的有意差は認められなかった(雌における摂餌量の給餌量に対する比率の平均：5000 ppm 群 98%、25000 ppm 群 99%、その他の群は 100%摂餌)。

食餌効率：試験期間(投与 0 日～357 日)中の平均食餌効率を下表に示した。

25000 ppm 群の雄に検体の影響と考えられる食餌効率の低下が認められた。

投与量 (ppm)		0	1000	5000	25000
食餌効率	雄	2.7	2.1	2.1	1.1
	雌	1.9	1.7	1.8	2.2

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る。

投与量 (ppm)		1000	5000	25000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	27	138	714
	雌	30	146	761

血液学的検査：投与開始 2 週前、投与後 14、26 および 52 週時に全動物を対象として前腕撓側皮静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

RBC、Hb、Hct、MCV、MCH、MCHC、PLT、WBC、白血球像、Retics、APTT、Pro-T

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

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目	検査時期	雄			雌		
		1000	5000	25000	1000	5000	25000
MCV	14週		98↓				
MCH	14週			103↑			
MCHC	26週				98↓	101	↓98
PLT	14週		129↑	140↑			
	26週	116↑	122↑	126			
	52週	111↑	120↑	124			
Pro-T	14週	91↓					

統計学的手法：Kruskal-Wallis および Mann-Whitney U 検定 ↑↓: $p \leq 0.05$ ↑↓: $p \leq 0.02$

空欄及び矢印のない数値は有意差なし。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

検体投与群雄の PLT が、試験期間を通じて用量相関性のある有意な増加を示したが、次表に示すように 25000 ppm 群の投与 14 週の平均値を除いて、投与群の PLT は同年齢・同性の背景データの範囲内の変動であり、PLT の有意な増加は雄動物にのみ観察され、また血液凝固能に異常が認められないことから、観察された増加は偶発的な変動と考えられた。

雄における PLT の本試験の値および背景データ

検査時期	雄				背景データ		
	0	1000	5000	25000	平均	最小	最大
14週	367	397	473↑	513↑	384	291	477
26週	351	407↑	423↑	430	376	302	474
52週	347	385↑	418↑	429	366	315	476

統計学的手法：Kruskal-Wallis および Mann-Whitney U 検定 ↑↓: $p \leq 0.05$ ↑↓: $p \leq 0.02$

背景データは 1986 から 1991 年に実施した 11 試験の値である。

その他の有意な変動には用量関連性も、一定の傾向もないので、投与に関連がないと考えられた。

血液生化学的検査：血液学的検査で使用した血液と同時期に採取した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

GOT、AST、AIP、血清- γ -GGT、Na、K、Cl、Phos、Ca、BUN、クレアチニン、Glu、T. Bil、総蛋白、A/G、トリグリセリド、コレステロール、マグネシウム

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

認められた変動は、用量関連性も一定の傾向もないので、投与に関連がないと考えられた。

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

検査項目	検査時期	雄			雌		
		1000	5000	25000	1000	5000	25000
γ-GGT	14週		25↓				
Glu	26週	92↓					
クレアチニン	14週						84↓

統計学的手法：Kruskal-Wallis および Mann-Whitney U 検定 ↓: $p \leq 0.05$ ⇓: $p \leq 0.02$
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

尿検査：血液学的検査と同時期に採取した尿について、以下の項目を検査した。

尿量、色調、濁度、亜硝酸塩、pH、蛋白、Glu、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、比重、尿沈渣

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査：試験開始時および投与後 52 週時に全動物を検査した。

検体投与に関連する変化は認められなかった。

臓器重量：試験終了時の全動物の以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣/卵巣、甲状腺(上皮小体を含む)、精巣上体

以下に統計学的に有意差の認められた項目を示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		1000	5000	25000	1000	5000	25000
最終体重				89↓			
肝臓	絶対重量						
	対体重比		109↑				

統計学的手法：Kruskal-Wallis および Mann-Whitney U 検定 ↑: $p \leq 0.05$ ⇓: $p \leq 0.02$
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

5000 ppm 群雄に認められた肝臓の対体重比の有意な増加は、肝臓の剖検並びに病理組織学的検査において異常がみられなかったことから偶発的な所見と考えられた。

肉眼的病理検査：試験終了時に全動物について剖検を行った。

認められた主要な肉眼的病理所見を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	1000	5000	25000	0	1000	5000	25000
臓器	所見/検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
肺	限局性変性巣	5	4	1	5	5	5	5	5
	退色	0	1	0	3	2	0	0	1

統計検定なし。

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

主要な所見は肺に限局性変性巣および退色が見られたのみで、いずれの所見も発生頻度において、対照群と投与群の間で同程度であった。

病理組織学的検査：肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について、ヘマトキシリン・エオジン染色、さらに肝臓はオイル赤-O 染色して病理標本を作成し、検鏡した。

全ての肉眼的異常部位、精巣上体、前立腺、副腎、大動脈、大腿骨骨髓、脳、盲腸、結腸、直腸、十二指腸、空腸、回腸、食道、眼球、乳腺(雌)、胆嚢、心臓、腎臓、肝臓、肺、腋窩および腸間膜リンパ節、骨格筋、卵巣および卵管、膵臓、上皮小体、下垂体、唾液腺、坐骨神経、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨および胸骨骨髓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮および膣

認められた主要な病理組織学的所見(各群5例中の発生頻度)を次表に示す。

性別		雄				雌			
		0	1000	5000	25000	0	1000	5000	25000
投与量 (ppm)		0	1000	5000	25000	0	1000	5000	25000
甲状腺	限局性C細胞過形成	0	1	2	2	2	1	2	1
	リンパ球性甲状腺炎	2	1	1	0	1	0	1	1
耳下腺	限局性唾液腺炎	1	1	1	1	1	1	1	2
顎下腺	限局性唾液腺炎	1	1	1	0	0	0	0	1
肺 (左尖葉)	限局性寄生虫性間質性肺炎	1	1	0	3	3	3	3	4
	寄生虫性肉芽腫(1ヵ所)	0	3	2	5	2	5	4	4
	細気管支平滑筋過形成	3	2	1	2	3	1	3	1
腎臓	限局性石灰沈着(主に乳頭部)	5	5	5	5	5	5	5	5
下垂体	嚢胞(5ヶ嚢遺残)	3	0	2	0	3	2	4	1

統計検定なし。

高用量群での限局性寄生虫性間質性肺炎および寄生虫性肉芽腫の増加傾向が伺えるがこれらの病変は線虫感染によるものである。

その他、いずれの所見も発生頻度において対照群と投与群の間で同程度であった。

以上の結果から、検体のビーグル犬に対する12ヵ月間飼料混入投与による慢性毒性試験における影響として、25000 ppm 群の雄に有意な体重の抑制および食餌効率の低下が認められたので、無毒性量(NOAEL)は雄では5000 ppm(138 mg/kg 体重/日)、雌では25000 ppm(761 mg/kg 体重/日)と判断した。

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

2) ラットを用いた飼料混入投与による 2 年間反復投与慢性毒性試験 (資料 25-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度:

試験動物: ウィスター系 Chbb:THOM ラット、1 群雌雄各 20 匹、開始時 42 日齢、
体重: 雄 181~213 g、雌 134~165 g

投与期間: 24 ヶ月(1991 年 5 月 23 日~1993 年 6 月 30 日)

投与方法: 検体を直接 0、200、800、8000 および 16000 ppm の濃度で飼料に混入し、24 ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 ヶ月に 1 回調製した。

投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率: 全動物について、一般状態および生死を毎日観察した。

投与による異常所見は認められなかった。試験 735 日までの死亡率を次表に示す。

投与量 (ppm)	0	200	800	8000	16000	
死亡率 (%)	雄	15	60	25	20	20
	雌	25	25	40	20	15

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

雌雄とも、いずれの群にも検体に起因する動物の死亡はなく、雄の 200 ppm 群における高い死亡率は偶発性のものであった。

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

体重の変化について次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		200	800	8000	16000	200	800	8000	16000
体重	投与 91 日					95↓	95↓	92↓	93↓
	投与 175 日							93↓	93↓
	投与 371 日							92↓	90↓
	投与 539 日								90↓
	投与 735 日							91	94
体重増加	投与 91 日			91↓	92	90↓	88↓	85↓	85↓
	投与 175 日			91	95	92↓	92↓	87↓	87↓
	投与 371 日			91	94			87↓	83↓
	投与 539 日			91	95				83↓
	投与 735 日			91	96			87	90

統計学的手法：Dunnett's test ↓: $p \leq 0.05$ ↓↓: $p \leq 0.01$ 矢印のない数値は有意差なし。
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

雄において、16000 ppm 群の 6 週目以外、体重に有意な変化は認められず、体重増加は 8000 および 16000 ppm 群で試験の初年目に有意な変化が散見されたのみであった。試験終了時の体重増加は、対照群に比しそれぞれ 91 および 96%とわずかに抑制されていた。

雌では 8000 および 16000 ppm 群で体重は 4 週目、体重増加は試験開始初期からほとんどの時点で有意な抑制が認められた。試験終了時の体重増加は、対照群に比し有意差はなかったが、それぞれ 87 および 90%とわずかに抑制されていた。

800 ppm 群では 6 週以降有意な抑制が時々散見されたのみであり、偶発的变化と考えられた。

摂餌量および食餌効率：全動物の摂餌量を投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は 4 週に 1 回、測定し、食餌効率も算出した。

雌雄とも、いずれの群にも投与に関連のある変化は認められなかった。

検体摂取量：投与期間中の 1 日当り平均検体摂取量は次表のとおりであった。

投与量 (ppm)		200	800	8000	16000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	9	36	370	746
	雌	12	48	503	985

眼科学的検査：投与開始前および投与終了時の対照群と最高用量群の全生存動物を対象に、検眼鏡を用いて検査した。

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

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査：投与 3、6、12、18 および 24 ヶ月時に各群の雌雄各 20 匹について、全生存動物を対象に非絶食下で、眼窩静脈叢から採血し、以下の項目の測定を行った。

WBC、RBC、Hg、Hct、MCV、MCH、MCHC、PLT、白血球像、Retics、Pro-T

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)									
項目/時期 (月)	200	800	8000	16000	背景データ	200	800	8000	16000	背景データ
RBC	6					107↑ 7.67	106↑ 7.58	107↑ 7.64	107↑ 7.70	7.30-8.43
	12						105↑ 7.40	105↑ 7.45	106↑ 7.50	7.29-7.99
Hct	6					105↑ 0.423			105↑ 0.420	0.386-0.420
MCV	3			97↓ 50.6	47.2-51.0	98↓ 53.3	97↓ 53.0	97↓ 53.0	97↓ 52.8	49.0-53.3
	6			98↓ 51.1	47.3-56.3			98↓ 54.7	97↓ 54.4	49.6-55.2
	12						98↓ 54.9	97↓ 54.5	97↓ 54.4	49.7-55.6
	24			97↓ 51.3	48.7-56.3					
MCH	3			97↓ 1.04	1.06-1.20				97↓ 1.14	1.08-1.23
	6			97↓ 1.06	1.00-1.18	94↓ 1.14	96↓ 1.16	96↓ 1.16	93↓ 1.13	1.09-1.23
	12			97↓ 1.24	1.10-1.29	98↓ 1.30	98↓ 1.30	97↓ 1.29	97↓ 1.29	1.09-1.33
MCHC	6					95↓ 20.62			96↓ 20.82	20.18-24.79
Pro-T	24			107↑ 30.5	24.2-38.4*					

背景データは 1986~1993 年に実施した 6 試験のデータである。

*: Pro-T の背景データは同試験機関の 1984~1991 年に実施した 5 試験のデータを申請者がまとめた。

統計学的手法: Dunnett の検定: ↑↓: $p \leq 0.05$ ↑↑: $p \leq 0.01$

表中の上段の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。下段の斜字体は絶対値を示す。

これらの変動はいずれも背景データの範囲内あるいは近似のもので、これらの変化の多くが限界近くにあり、最低用量と最高用量の間に 80 倍の開きがあるにもかかわらず明確な用量反応も見られず、雌雄で同じ傾向にないことから、観察された変化は検体投与によるものとは考えられなかった。血液凝固については 24 ヶ月時の雄最高用量のみの僅かな増加は、週齢の若い対照動物での検査値と同等であり、雌においては認められず、毒性学的意義はないものと考えられる (申請者注)。

血液生化学的検査：血液学的検査と同一の検査時期に、全生存動物から採取した血液の血清を用いて以下の項目の測定を行った。

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

ALT、AST、AIP、 γ -GGT、Na、K、Cl、Phos、Ca、尿素、クレアチニン、Glu、T.Bil、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G、トリグリセリド、コレステロールおよびマグネシウム

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		雄				雌			
		投与量 (ppm)							
項目/時期(月)		200	800	8000	16000	200	800	8000	16000
ALT	3		87↓	78↓	73↓		75↓	76↓	80↓
	6			88↓	81↓				
	12							76↓	
	18			81	71↓		82↓	76↓	71↓
	24				77↓				
AIP	3	89↓	77↓	79↓	76↓	78↓	72↓	72↓	76↓
	6	89↓	82↓	83↓	78↓	77↓	70↓	66↓	67↓
	12	84↓	77↓	76↓	72↓	73↓	72↓	65↓	
	18	84↓	78↓	74↓	76↓	76↓	72↓	63↓	63↓
	24		81↓	77↓	77↓	74↓	69↓	64↓	70↓
γ -GGT	3			467↑	533↑				
	6			617↑	767↑				
	12			1500↑	2067↑				
	18			830↑	1310↑				
	24			3033↑	4867↑				
尿素	3			90↓					
	12								91↓
総蛋白	3							106↑	
	18							106↑	106↑
アルブミン	6			106↑			106↑	105↑	
	18			105↑					
グロブリン	6							107↑	
トリグリセリド	18				58↓				
クレアチニン	6							107↑	
Ca	18								103↑
Glu	24					89↓	88↓		90↓

統計学的手法：Dunnettの検定：↑↓； $p \leq 0.05$ ↑↑； $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示した。

検体投与に関連する変化として8000および16000 ppm群の雄において γ -GGT値が増加した。

AIPおよびALTの有意な減少が表のように認められたが、用量関連性も明瞭でなく、またこれらの増加が毒性指標であることから、低下には毒性学的意義はないものと考えられる。AIPとALTの減少については、動物の食餌状態と深く関係しており、毒性学的意義はないものと判断された（参照：資料50）。

その他の変動は検体投与によるものではなかった。

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

尿検査：血液検査と同時期に各群の全生存動物から一夜尿を採集し、以下の項目の測定を行った。

尿量、色、濁度、硝酸塩、pH、蛋白、ブドウ糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、比重および沈渣。

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別	雄						雌				
	投与量 (ppm)										
項目/時期(月)	0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000	
尿比重 > 1.040	24	5/17	9/10 [↑]	11/15 [↑]	15/16 [↑]	13/16 [↑]					
尿沈渣細菌数 ≥ 3 ^a	6	0/20	5/20 [↑]	2/19	2/20	2/20					

○/○：所見を有する動物数/検査動物数

^a 1視野当りの細菌数。

統計学的手法：Fisher の直接確率計算法 ↑ ↓; $P \leq 0.05$, ↑↓; $p \leq 0.01$

尿比重が高い動物が投与群で多かったが、他の項目に異常もないことから検体投与に関連がないと考えられる。

尿沈渣における細菌数が 200 ppm 群で多く認められたが、用量関連性がないことから、検体投与に起因するものとは考えられなかった。

臓器重量：投与 24 ヶ月後に、全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、腎臓、肝臓および精巣

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

16000 ppm 群の雄で、肝臓の絶対および対体重比が有意に増加し、8000 ppm 群の雄でも肝臓の対体重比が有意に増加した。その他の変化は用量関連性がなく、高用量群での体重増加抑制に関連するとも考えられるため、毒性学的意義のないものであった。

性別	雄					雌					
	検査時期(週)										
検査時期(週)	104										
投与量 (ppm)	0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000	
最終体重		127	109	93	96		108	90	93	97	
肝臓	絶対重量				↑116						
	対体重比				↑115	↑122					
脳	絶対重量						↑104				
	対体重比										
副腎	絶対重量				↓84	↓81					
	対体重比				↓80	↓80					

統計学的手法：Dunnett の検定：↑ ↓; $p \leq 0.05$ ↑ ↓; $p \leq 0.01$ 矢印のない数値は有意差なし。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

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

肉眼病理検査：全動物について剖検を行った。

主要な肉眼的所見を次表に示す。

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000
死亡・ 切迫殺	臓器	所見/検査動物数	4	12	5	4	4	7	5	8	4	3
	副腎皮質	巣状	0	1	0	1	0	5	0↓	1	0↓	0
	肝臓	のう胞	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0
		腫瘍	1	1	1	0	0	2	1	1	0	0
乳腺	腫瘍	0	0	0	0	0	3	2	0	0	1	
最終 屠殺	臓器	所見/検査動物数	16	8	15	16	16	13	15	12	16	17
	副腎皮質	巣状	7	1	4	1	4	11	10	10	11	12
	腺胃	病巣	0	3	5	1	2	0	2	2	0	2
	腎臓	萎縮	1	1	1	0	7	0	0	0	1	0
	肝臓	のう胞	0	1	0	2	5	2	7	4	5	4
		腫瘍	0	0	0	4	2	0	0	0	2	3
	乳腺	腫瘍	0	0	0	0	1	0	5↑	4↑	4	5
	卵巣	のう胞	-	-	-	-	-	1	3	3	5	8
下垂体	腫瘍	1	1	1	1	0	2	6	7↑	6	6	
全動物	臓器	所見/検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	副腎皮質	巣状	7	1↓	4	1↓	4	16	10↓	11	11	12
	腺胃	病巣	3	2	2	0	0	0	3	5↑	1	1
	腎臓	表面粗造	5	2	0↓	2	3	1	0	1	0	0
		萎縮	1	1	2	0	7	0	0	0	1	0
	肝臓	のう胞	0	1	0	3	6	2	7	5	5	4
		腫瘍	1	1	1	4	2	0	0	1	2	3
	乳腺	腫瘍					1	3	7	4	4	6
	卵巣	のう胞	-	-	-	-	-	2	3	4	7	8
下垂体	腫瘍	1	5	1	1	1	6	9	8	9	7	

統計学的手法：Fisher の直接確率計算法 ↑ ↓； P ≤ 0.05、 ↑↓； p ≤ 0.01

検体投与に関連して、対照群に比べ 8000 ppm 以上の群の雌雄で肝臓腫瘍の発生頻度が増加した。また、肝臓のう胞の発生頻度が 16000 ppm 群の雄で増加した。

その他の所見は減少傾向、用量関連性が認められないもの、あるいは毒性学的意義のないもので検体投与によるものではなかった。

病理組織学的検査：肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色を行い、病理標本を作製した。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、肺、気管、心臓、大動脈、顎下腺、舌下腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、子宮、膣、膀胱、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、膵臓、精巣、精巣上体、前立腺、

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

精のう、卵巣、卵管、乳腺(雌のみ)、皮膚、坐骨神経、骨格筋、脊髓、胸骨(骨髓)、
大腿骨(骨髓)、膝関節、眼球および肉眼的病変部

検鏡は対照群および 16000 ppm 群の全動物の上記の全ての組織、並びにその他の群
については死亡/切迫殺動物の上記の全ての組織、さらに、最終屠殺動物の肺、肝臓、
腎臓、副腎、卵巣および肉眼的異常部位について行った。

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 に示す。

検体投与に関連する非腫瘍性病変は肝臓で認められた。16000 ppm 群の雌雄では肝
細胞肥大の発生頻度と程度が有意に増加・増強し、同群の雄では好酸性変異肝細胞
巣および混合型変異肝細胞巣が対照群に比べ有意に増加した。8000 ppm 群の雄では
肝細胞肥大の程度が有意に増強し、好酸性変異肝細胞巣が有意に増加した。

その他の変化は毒性学的意義のないものか、自然発生性のもので、検体投与に起因
するものとは考えられない。

〔腫瘍性病変〕

認められた全ての腫瘍性病変を表 2 に示す。

良性腫瘍の総数に群間差は認められなかったが、悪性腫瘍の総数は 8000(雌)および
16000 ppm(雌雄)群で多く、その多くは肝細胞癌のためであった。

検体投与に関連する腫瘍性病変が肝臓で認められた。肝臓癌に関する成績を以下に
要約する。

投与量 (ppm)	0	200	800	8000	16000
肝細胞癌					
雄	0/20	1/20	1/20	3/20	8/20↑
雌	1/20	0/20	2/20	6/20↑	6/20↑
雌雄合計	1/40	1/40	3/40	9/40↑	14/40↑
肝細胞癌+胆管癌					
雄	0/20	3/20	1/20	3/20	8/20↑
雌	1/20	0/20	2/20	6/20↑	6/20↑
雌雄合計	1/40	3/40	3/40	9/40↑	14/40↑

統計学的手法：カイ二乗検定 ↑ ↓; $P \leq 0.05$, ↑↓; $p \leq 0.01$

16000 ppm 群では雌雄および雌雄合計の肝臓癌の発生頻度が有意に増加した。8000
ppm 群では雌および雌雄合計の肝臓癌の発生頻度が有意に増加した。この肝臓癌の
発生は、途中死亡および切迫殺動物では対照群と投与群間に差は認められず、投与
終了時の生存動物で増加が認められた

その他の変化は毒性学的意義のないものか自然発生性のもので、検体投与に起因す
るものとは考えられない。

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

以上の結果から、本剤のラットに対する 24 ヶ月間混餌投与による慢性毒性試験における影響として、16000 ppm 群の雌雄における体重および体重増加の抑制、肝臓癌および肝細胞肥大の増加、ならびに同群雄における好酸性および混合型変異肝細胞巢の発生頻度と程度の増加、 γ -GGT の増加、肝臓重量の増加が見られた。

8000 ppm 群の雌雄における体重および体重増加の抑制、肝臓癌の増加、同群雄における好酸性変異肝細胞巢の発生頻度の増加、 γ -GGT の増加、肝臓対体重比の増加が認められた。

800 ppm 以下の群では雌雄ともに検体投与の影響は認められなかった。従って、無毒性量 (NOEL) は雌雄とも 800 ppm (雄 36 mg/kg/日、雌 48 mg/kg/日) であると判断された。検体は 8000 ppm 以上の用量でラットに対し肝臓に発癌性を示した。

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

表 1-1 [非腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000
死亡・切迫殺	肺	所見/検査動物数	4	12	5	4	4	7	5	8	4	3
		血管鉍質沈着	4	3	0↓	3	2		1		1	
		肺胞出血	1	2	2	1		1				
		肺胞骨形成	1								1	
		肺胞水腫	1	6	2			3		1	2	
	肝臓	所見/検査動物数	4	12	5	4	4	7	5	8	4	3
		脂肪化	3	6	3	1	1	3	1	3		
		変異肝細胞巣	3	7	1	2	1	1	1	2	2	
		明細胞性変異肝細胞巣				1						
		好塩基性変異肝細胞巣	3	8	1	2		1	1	1	2	
		好酸性変異肝細胞巣		1		1						
	腎臓	所見/検査動物数	4	12	5	4	4	7	5	8	4	3
		尿細管円柱						1		1	3	1
		尿細管萎縮		1				3		2	1	2
		慢性腎症	4	11	2	4	3	4	2	4		1
	脾臓	所見/検査動物数	4	12	5	4	4	7	5	8	4	3
		色素沈着	0	3	2	1	4↑	1	0	1	0	0
	甲状腺	所見/検査動物数	4	12	5	4	4	7	5	8	4	3
		C細胞過形成	0	4	0	3	4↑	0	2	2	1	1
	精巣	所見/検査動物数	4	12	5	4	4					
		精細管萎縮	1	8	1	1						
	卵巣	所見/検査動物数						7	5	8	4	3
		間質過形成						3	1		2	2
	副腎皮質	所見/検査動物数	4	12	5	4	4	7	5	8	4	3
		うっ血	0	1	1	2	1	4	2	2	2	1
		血管拡張		1								
	胸腺	所見/検査動物数	4	12	5	4	2	7	5	8	4	3
		出血		2				1		1	1	3
	顎下リンパ節	所見/検査動物数	4	12	5	3	4	6	5	8	4	3
		RBC 貪食	1	1						2		2

Fisher の直接確率計算法 11: $p \leq 0.05$, ↑↓: $p \leq 0.01$
Mann-Whitney の U 検定 *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

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

表 1-2 [非腫瘍性病変]

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000
最終 屠殺	肺	所見/検査動物数	16	8	15	16	16	13	15	12	16	17
		血管鈣質沈着	5	1	8	9	5	1	4	0	3	8†
		肺胞内出血	4	2	6	5	7	5	6	11†	14†	13†
		肺胞骨形成	4		1						1	
	肝臓	所見/検査動物数	16	8	15	16	16	13	15	12	16	17
		脂肪化	15	6	13	15	13	9	10	4	11	7
		変異肝細胞巢	13	8	14	16	15	12	10	5↓	12	14
		明細胞性変異肝細胞巢	4	2	10†	6	3	4	0↓	1	5	1
		好塩基性変異肝細胞巢	13	6	13	12	12	11	10	6	12	11
		好酸性変異肝細胞巢	0	0	0	5†	8†	1	0	0	0	1
		混合型変異肝細胞巢	0	0	2	4	5†	0	0	0	0	2
	肝細胞肥大	0	0	0	2	6†	1	1	0	1	8†	
	腎臓	所見/検査動物数	16	8	15	16	16	13	15	12	16	17
		尿細管円柱				1		1	1	1	3	9
		尿細管萎縮	2	0	2	1	0	1	1	3	7†	10†
		慢性腎症	14	8	13	15	16	12	13	9	8	6↓
	脾臓	所見/検査動物数	16				16	13		2		17
		色素沈着	6				8	1		1		2
	甲状腺	所見/検査動物数	16	1	1		16	13		1		17
		C細胞過形成	9				9	5				7
	精巣	所見/検査動物数	16	4	9	12	16	-	-	-	-	-
		精細管萎縮	8	4	9	11	15†					
	卵巢	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	13	15	12	16	17
		間質過形成						0	9†	4†	6†	6†
	副腎皮質	所見/検査動物数	16	8	15	16	16	13	15	12	16	17
		血管拡張	2	2	10†	11†	4	13	14	12	14	17
		細胞腫大	6	6	12†	6	11	0	3	6†	5†	5†
	顎下リンパ節	所見/検査動物数	16	0	0	0	16	13	0	0	0	17
形質細胞増多症		15	-	-	-	3↓	11	-	-	-	12	
リンパ球過形成		7	-	-	-	13†	3	-	-	-	4	

Fisher の直接確率計算法 1†: $p \leq 0.05$, †↓: $p \leq 0.01$
Mann-Whitney の U 検定 *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

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

表 1-3 [非腫瘍性病変]

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000
全動物	肺	所見/検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		肺胞出血	5	4	8	6	7	6	6	11	14↑	13↑
		血管鉍質沈着	9	4	8	12	7	1	5	0	4	8
		肺胞骨形成	5	0↓	1	0↓	0↓	0	0	0	2	0
		肺胞水腫	1	6↑	2	0	0	3	0	1	2	0
	肝臓	所見/検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		脂肪化	18	12↓	16	16	14	12	11	7	11	7
		変異肝細胞巢	16	15	15	18	16	13	11	7	14	14
		明細胞性変異肝細胞巢	4	2	10↑	7	3	4	0	1	5	1
		好塩基性変異肝細胞巢	16	14	14	14	12	12	11	7	14	11
		合計	0	1	0	6↑	8↑	1	0	0	0	1
		好酸性 変異肝 細胞巢	程度 2	0	0	0	3	1	0	0	0	0
		程度 3	0	1	0	3	6	0	0	0	0	1
		程度 4	0	0	0		1**	1	0	0	0	0
		混合型変異肝細胞巢	0	0	2	4	5↑	0	0	0	0	2
		合計	0	0	3	4	7↑	1	1	0	1	8↑
		肝細胞 肥大	程度 1	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		程度 2	0	0	3	3	4	1	1	0	1	5
	程度 3	0	0	0	1*	2**	0	0	0	0	2**	
	腎臓	所見/検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		尿細管円柱	0	0	0	1	0	2	1	2	6	10↑
		尿細管萎縮	2	1	2	1	0	4	1	5	8	12↑
		慢性腎症	18	19	15	19	19	16	15	13	8↓	7↓
	脾臓	所見/検査動物数	20	12	5	4	20	20	5	10	4	20
		色素沈着	6	3	2	1	12	2		2		2
	甲状腺	所見/検査動物数	20	13	6	4	20	20	5	9	4	20
		C細胞過形成	9	4	0	3	13	5	2	2	1	8
	精巣	所見/検査動物数	20	16	14	16	20	-	-	-	-	-
精細管萎縮		9	12	10	12	15						
卵巣	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	20	20	20	20	20	
	間質過形成						3	10↑	4	8	8	
副腎皮質	所見/検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
	うっ血	0	1	1	2	1	7	3	3	3	1↓	
	副副腎結節	7	2	7	9	8	5	0↓	4	0↓	0↓	
	血管拡張	2	3	10↑	14↑	4	20	17	19	18	19	
副腎髄質	所見/検査動物数	20	20	19	20	20	20	20	19	19	20	
	過形成	2	4	9↑	5	3	3	1	2	4	3	
胸腺	所見/検査動物数	20	12	5	4	20	20	20	20	20	20	
	出血	2	2	0	0	1	4	0	1	1	11↓	
顎下リンパ節	所見/検査動物数	20	12	5	3	20	19	5	8	4	20	
	RBC 貪食	1	1	0	1	1	0	0	2	0	6↑	
	形質細胞増多症	15	7	2	2	5↓	15	3	4	3	15	
胸骨	所見/検査動物数	20	12	5	4	20	20	5	7	4	20	
	軟骨異栄養症	17	7	2	2	10↓	10	1	4	1	9	

Fisher の直接確率計算法 1↓: $p \leq 0.05$, 1↑: $p \leq 0.01$
Mann-Whitney の U 検定 *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

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

表 2-1 [腫瘍性病変]

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000
死亡・ 切迫殺	脳	所見/検査動物数	4	12	5	4	4	7	5	8	4	3
		希突起神経膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		顆粒性細胞腫 (B)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	心臓	所見/検査動物数	4	12	5	4	4	7	5	8	4	3
		神経鞘腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	4	12	5	4	4	7	5	8	4	3
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	前胃	所見/検査動物数	4	11	5	4	4	7	5	8	4	3
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	所見/検査動物数	4	12	5	4	4	7	5	8	4	3
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	4	12	5	4	4	7	5	8	4	3
		癌 (M)	0	1	0	0	1	1	0	1	0	1
		胆管癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓	所見/検査動物数	4	12	5	4	4	7	5	8	4	3
		島細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見/検査動物数	4	12	5	4	4	-	-	-	-	-
		間細胞腫 (B)	2	6	1	1	0	-	-	-	-	-
	卵巢	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	7	5	8	4	3
莢膜・顆粒膜細胞腫 (B)		-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	
子宮/ 子宮 頸管	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	7	5	8	4	3	
	間質性ポリープ (B)	-	-	-	-	-	2	0	0	2	2	
	神経鞘腫 (M)	-	-	-	-	-	1	0	1	0	0	
	血管肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	
下垂体	所見/検査動物数	4	12	5	4	4	7	5	8	4	3	
	腺腫 (B)	0	5	0	1	2	6	4	4	4	1	
甲状腺	所見/検査動物数	4	12	5	4	4	7	5	8	4	3	
	C細胞腺腫 (B)	0	3	0	0	0	1	1	0	0	0	
	C細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	ろ胞細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 1↓: $p \leq 0.05$, 1↓: $p \leq 0.01$

統計検定は対照群と最高用量群を比較した。ただし、肺、肝臓、腎臓、卵巢、副腎は中間用量群についても検定を実施した。

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

表 2-2 [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000
死亡 切迫 殺	副腎 髓質	所見/検査動物数	4	12	5	4	4	7	5	8	4	3
		褐色細胞腫 (B)	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0
		褐色細胞腫 (M)	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
	造血リン パ 細網系	所見/検査動物数	4	12	5	4	4	7	5	8	4	3
		リンパ腫 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	脾臓	所見/検査動物数	4	12	5	4	4	7	5	8	4	3
		血管肉腫 (M)	0	3	0	0	0	1	0	1	0	0
	胸腺	所見/検査動物数	4	12	5	4	4	7	5	8	4	3
		胸腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腸間 膜リン パ節	所見/検査動物数	4	11	5	4	4	7	5	8	4	3
		血管腫 (B)	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	耳下 腺	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
	顎下 腺	所見/検査動物数	4	12	5	4	4	6	5	8	4	3
		腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	7	5	8	4	3
		のう腺腫 (B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		線維腺腫 (B)	-	-	-	-	-	1	1	0	0	1
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	1	1	0	0	0
		血管腫 (B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	皮膚	所見/検査動物数	4	12	5	4	4	7	5	8	4	3
		線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		未分化肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経堤腫瘍 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
神経鞘腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
骨格 筋	所見/検査動物数	4	12	5	4	4	7	5	8	4	3	
	血管周皮腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
骨、 その他	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
	骨肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	-	1	-	0	
腹腔	所見/検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	血管周皮腫 (M)	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: $p \leq 0.05$, ↑↑: $p \leq 0.01$

統計検定は対照群と最高用量群を比較した。肺、肝臓、腎臓、卵巣、副腎は中間用量群についても検定を実施した。

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

表 2-3 [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000
最終層殺	脳	所見/検査動物数	16	0	1	0	16	15	5	5	6	17
		顆粒性細胞腫 (B)	1	-	0	-	1	0	0	0	0	0
	心臓	所見/検査動物数	16	2	2	2	16	13	2	2	3	17
		神経鞘腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	空腸	所見/検査動物数	16	0	0	0	16	13	2	1	0	17
		平滑筋腫 (B)	0	-	-	-	0	0	1	0	-	0
	肝臓	所見/検査動物数	16	8	15	16	16	13	15	12	16	17
		胆管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
		癌 (M)	0	0	1	3	7↑	0	0	1	6↑	5↑
		胆管癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓	所見/検査動物数	16	0	0	0	16	13	0	2	0	17
		島細胞癌 (M)	1	-	-	-	0	0	-	0	-	0
		外分泌腺細胞腺腫 (B)	1	-	-	-	0	0	-	0	-	0
	腎臓	所見/検査動物数	16	8	15	16	16	13	15	12	16	17
		尿細管腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		尿細管癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	膀胱	所見/検査動物数	16	0	0	0	16	13	0	0	0	17
		尿路系上皮癌 (M)	1	-	-	-	0	0	-	-	-	0
	精巣	所見/検査動物数	16	4	9	12	16	-	-	-	-	-
		間細胞腫 (B)	6	3	7	9	9	-	-	-	-	-
	前立腺	所見/検査動物数	0	2	0	2	16	-	-	-	-	-
		腺腫 (B)	0	0	-	0	1	-	-	-	-	-
		腺癌 (M)	1	0	-	0	0	-	-	-	-	-
	卵巣	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	13	15	12	16	17
		黄体腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		のう腺腫 (B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		莢膜・顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	4	3	1	3	5
		セルトリ細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		セルトリ細胞腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	1
		生殖間質腫瘍 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
子宮/ 子宮頸管	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	13	6	5	6	17	
	間質性ポリープ (B)	-	-	-	-	-	1	1	0	2	4	
	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	
	神経鞘腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	2	1	
膣	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	13	2	0	1	17	
	扁平上皮癌 (M)	-	-	-	-	-	0	1	-	0	0	
下垂体	所見/検査動物数	16	3	2	3	16	13	14	10	13	17	
	腺腫 (B)	9	3	2	3	3↓	11	13	10	13	14	

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: $p \leq 0.05$, ↑↑: $p \leq 0.01$

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

表 2-4 [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000
最終屠殺	甲状腺	所見/検査動物数	16	1	1	0	16	13	0	1	0	17
		C細胞腺腫(B)	1	0	0	-	2	4	-	1	-	2
		C細胞癌(M)	1	0	1	-	0	0	-	0	-	0
		ろ胞腺腫(B)	0	0	0	-	0	1	-	0	-	0
		ろ胞細胞癌(M)	0	1	0	-	1	0	-	0	-	1
	副腎皮質	所見/検査動物数	16	8	15	16	16	13	15	12	16	17
		腺腫(B)	0	1	2	1	1	2	0	0	0	1
	副腎髄質	所見/検査動物数	16	8	15	16	16	13	15	12	16	17
		褐色細胞腫(B)	4	3	2	3	6	1	2	0	1	2
		褐色細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	造血リンパ 細胞系	所見/検査動物数	16	2	4	1	16	13	0	0	3	17
		リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	0	-	-	1	0
		組織球性肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	-	-	0	0
	脾臓	所見/検査動物数	16	2	2	1	16	13	0	0	2	17
		血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	-	-	1	0
		血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	-	-	0	0
	胸腺	所見/検査動物数	16	1	2	0	16	13	1	0	1	17
		胸腺腫(B)	1	1	2	-	3	3	1	-	1	2
	腸間膜 リンパ節	所見/検査動物数	16	0	1	1	16	13	0	1	0	17
		血管腫(B)	3	-	1	1	1	1	-	0	-	0
血管肉腫(M)		1	-	0	0	1	0	-	0	-	0	
顎下腺	所見/検査動物数	16	0	0	0	16	13	0	0	0	17	
	神経鞘腫(M)	0	-	-	-	1	0	-	-	-	0	
乳腺	所見/検査動物数	0	0	0	0	1	13	5	4	4	17	
	腺腫(B)	-	-	-	-	0	0	2	0	0	0	
	のう腺腫(B)	-	-	-	-	0	1	1	0	0	0	
	線維腺腫(B)	-	-	-	-	0	0	3	1	3	2	
	腺癌(M)	-	-	-	-	0	0	1	1	1	1	
	腺棘細胞癌(M)	-	-	-	-	0	0	0	0	0	1	
	線維腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0	
皮膚	所見/検査動物数	16	5	6	7	16	13	2	0	2	17	
	脂肪腫(B)	2	0	0	0	0	0	0	-	0	0	
	線維腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	-	0	0	
	角化棘細胞腫(B)	0	0	1	1	0	0	0	-	0	0	
	扁平上皮癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	-	0	0	
骨格筋	所見/検査動物数	16	0	0	0	16	13	0	0	0	17	
	血管肉腫(M)	0	-	-	-	0	1	-	-	-	0	
腹腔	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	神経鞘腫(M)	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: $p \leq 0.05$, ↑↓: $p \leq 0.01$

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

表 2-6 [腫瘍性病変]

検査時期	性別	雄					雌					
		投与量 (ppm)										
		0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000	
全動物	脳	所見/検査動物数	20	12	6	4	20	20	10	13	10	20
		希突起神経膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		顆粒性細胞腫 (B)	1	0	0	1	2	0	0	0	0	0
	心臓	所見/検査動物数	20	15	7	7	20	20	7	10	7	20
		神経鞘腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	前胃	所見/検査動物数	20	15	6	6	20	20	6	10	7	20
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	所見/検査動物数	20	12	5	4	20	20	7	9	4	20
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
		神経鞘腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		胆管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
		癌 (M)	0	1	1	3	8†	1	0	2	6†	6†
		胆管癌 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓	所見/検査動物数	20	12	5	4	20	20	5	10	4	20
		島細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		島細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		外分泌腺細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見/検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
尿細管腺腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
尿細管癌 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
膀胱	所見/検査動物数	20	12	5	4	20	20	5	8	4	20	
	尿路系上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
精巣	所見/検査動物数	20	16	14	16	20	-	-	-	-	-	
	間細胞腫 (B)	8	9	8	10	9	-	-	-	-	-	
前立腺	所見/検査動物数	20	14	5	6	19	-	-	-	-	-	
	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	
	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	
卵巣	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	20	20	20	20	20	
	黄体腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	
	のう腺腫 (B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	
	莢膜・顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	4	4	1	3	5	
	セルトリ細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	
	セルトリ細胞腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	1	
	生殖腺間質性腫瘍 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 †: $p \leq 0.05$, ††: $p \leq 0.01$

統計検定は対照群と最高用量群を比較した。ただし、肺、肝臓、腎臓、卵巣、副腎は中間用量群についても検定を実施した。

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

表 2-7 [腫瘍性病変]

検査時期	性別	雄					雌					
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)					
		0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000	
全動物	子宮/ 子宮頸管	所見/検査動物数						20	11	13	10	20
		間質性ポリープ(B)						3	1	0	4	6
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		神経鞘腫(M)						1	0	1	2	1
		血管肉腫(M)						0	0	0	1	0
	腔	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	20	7	8	5	20
		扁平上皮癌(M)						0	1	0	0	0
	下垂体	所見/検査動物数	20	15	7	7	20	20	49	18	17	20
		腺腫(B)	9	8	2	4	5	17	17	14	17	15
	甲状腺	所見/検査動物数	20	13	6	4	20	20	5	9	4	20
		C細胞腺腫(B)	1	3	0	1	2	5	1	1	0	2
		C細胞癌(M)	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
		ろ胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		ろ胞細胞癌(M)	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1
	副腎皮質	所見/検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		腺腫(B)	0	1	2	1	1	2	0	0	0	1
	副腎髄質	所見/検査動物数	20	20	19	20	20	20	20	19	19	20
		褐色細胞腫(B)	5	4	3	3	6	2	2	0	2	2
		褐色細胞腫(M)	0	2	0	1	0	0	0	0	0	1
	造血リンパ 細胞系	所見/検査動物数	20	14	9	5	20	20	5	8	7	20
		リンパ腫(M)	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
		組織球性肉腫(M)	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0
	脾臓	所見/検査動物数	20	14	7	5	20	20	5	8	6	20
		血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
血管肉腫(M)		0	3	1	0	0	1	0	1	0	0	
胸腺	所見/検査動物数	20	13	7	4	18	20	6	8	5	20	
	胸腺腫(B)	1	1	2	0	3	3	1	2	1	2	
	扁平上皮癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
腸間膜 リンパ節	所見/検査動物数	20	11	6	5	20	20	5	9	4	20	
	血管腫(B)	3	4	1	1	1	1	0	0	0	0	
	血管肉腫(M)	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0	

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: $p \leq 0.05$, ↑↓: $p \leq 0.01$

統計検定は対照群と最高用量群を比較した。ただし、肺、肝臓、腎臓、卵巣、副腎は中間用量群についても検定を実施した。

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

表 2-8 [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000
全動物	耳下腺	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		腺腫(B)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
	顎下腺	所見/検査動物数	20	12	5	4	20	19	5	8	4	20
		腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		神経鞘腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺	所見/検査動物数	0	0	0	0	1	20	10	12	8	20
		腺腫(B)	-	-	-	-	0	0	2	0	0	0
		のう腺腫(B)	-	-	-	-	0	2	1	0	0	0
		線維腺腫(B)	-	-	-	-	0	1	4	1	3	3
		腺癌(M)	-	-	-	-	0	1	2	1	1	1
		腺棘細胞癌(M)	-	-	-	-	0	0	0	0	0	1
		線維腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0
		血管腫(B)	-	-	-	-	0	1	0	0	0	0
	皮膚	所見/検査動物数	20	17	11	11	20	20	7	8	6	20
		脂肪腫(B)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫(B)	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫(B)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		未分化肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		神経堤腫瘍(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		神経鞘腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨格筋	所見/検査動物数	20	12	5	4	20	20	5	8	4	20
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管周皮腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	骨、その他	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		骨肉腫(M)	-	-	-	-	-	-	-	1	-	0
	腹腔	所見/検査動物数	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		血管周皮腫(M)	-	-	-	-	1	0	-	-	-	-
		神経鞘腫(M)	-	-	-	-	0	1	-	-	-	-
合計	検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	腫瘍数	良性	31	34	20	23	32	43	36	20	32	37
		悪性	8	13	6	9	15	7	6	9	13	13
	腫瘍総数		39	47	26	32	47	50	42	29	45	50
	担腫瘍動物数	良性	16	16	13	14	16	19	18	14	18	19
		悪性	7	8	6	7	11	6	5	8	10	10
担腫瘍動物総数		18	17	14	15	19	20	19	18	19	19	

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 †: $p \leq 0.05$, ††: $p \leq 0.01$

統計検定は対照群と最高用量群を比較した。ただし、肺、肝臓、腎臓、卵巣、副腎は中間用量群についても検定を実施した。

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

3) ラットを用いた飼料混入投与による発癌性試験

(資料 25-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度:

試験動物: ウィスター系 Chbb:THOM ラット、1 群雌雄各 50 匹、開始時 42 日齢、
体重: 雄 172~215 g、雌 132~170 g

投与期間: 24 ヶ月(1991 年 5 月 23 日~1993 年 6 月 30 日)

投与方法: 検体を直接 0、200、800、8000 および 16000 ppm の濃度で飼料に混入し、24 ヶ月間にわたって随時摂食させた。飼料の調製頻度は安定性の保証されている期間(32 日)を超えない間隔とした。

投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率: 全動物について、一般状態および生死を毎日観察した。

投与による異常所見は認められなかった。

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

第 735 日までの死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	200	800	8000	16000
死亡率 (%)	雄	30	28	28	26	30
	雌	34	30	22	26	22

雌雄ともいずれの投与群にも検体投与による死亡率の増加はなかった。

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

体重の変化について有意差の認められた測定時点を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		200	800	8000	16000	200	800	8000	16000
体重	投与 7 日			97↓	96↓				97↓
	投与 91 日			94↓	93↓			93↓	90↓
	投与 175 日			94↓	92↓			94↓	93↓
	投与 371 日			94↓	91↓			92↓	89↓
	投与 539 日			94↓	91↓			91↓	86↓
	投与 735 日			91↓	91↓			87↓	86↓
体重増加	投与 7 日			93	88↓		88↓	87↓	85↓
	投与 91 日			91↓	90↓			86↓	81↓
	投与 175 日			91↓	88↓			88↓	87↓
	投与 371 日			92↓	88↓			86↓	82↓
	投与 539 日			92↓	88↓			85↓	78↓
	投与 735 日			87↓	88↓			80↓	79↓

統計学的手法: Dunnett's test ↓: $p \leq 0.05$ ↓↓: $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

16000 ppm 群では雌雄とも、有意な体重および体重増加の抑制(雌の試験 14 日の体重増加を除き)が投与期間を通して認められた。

8000 ppm 群の雌雄ともほとんどの測定時点で体重および体重増加の有意な抑制が認められた。

800 および 200 ppm 群では有意な体重および体重増加の抑制が投与初期に数測定時点で認められたが、偶発的で検体投与の影響とは考えられなかった。

摂餌量および食餌効率: 全動物の摂餌量を投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は 4 週に 1 回、測定し、食餌効率も算出した。

雌雄とも、いずれの投与群にも特に異常は認められなかった。

検体摂取量: 投与期間中の平均検体摂取量は下表のとおりであった。

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

投与量 (ppm)		200	800	8000	16000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	9	36	375	770
	雌	12	47	497	1046

血液学的検査：投与終了時に、対照群と 16000 ppm 群の全生存動物を対象に、断頭により採血して塗抹標本を作製し、白血球像を検査した。途中切迫殺動物についても、同様に検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量：投与終了後に、約 16~20 時間絶食した後、全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、腎臓、肝臓および精巣

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		雄					雌				
検査時期(週)		104					104				
投与量 (ppm)		0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000
体重 (g)		706	701	682	638↓	638↓	389	381	378	341↓	333↓
肝臓	絶対重量										
	対体重比										110↑
腎臓	絶対重量				93↓	93↓				92↓	
	対体重比										
脳	絶対重量										
	対体重比				112↑					115↑	115↑

統計学的手法：Dunnett の検定：↑↓； $p \leq 0.05$ ↑↓； $p \leq 0.01$ 矢印のない数値は有意差なし。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

8000 および 16000 ppm 群の雌雄の最終体重が有意に減少した。16000 ppm 群雌の肝臓の対体重比が有意に増加した。その他の変化は体重の低下を反映したものと考えられた。

肉眼的病理検査：全動物について剖検を行った。

次表に主要な肉眼的所見を示す。

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

肉眼的病理検査

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000
死亡・ 切迫殺	臓器	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	11	14	12
	副腎皮質	巣状	0	1	2	0	0	1	4	1	3	3
	肝臓	嚢胞	1	0	1	1	0	1	3	2	0	3
		腫大	7	2	0↓	0↓	0↓	1	0	0	0	0
		腫瘤	2	1	0	1	3	0	0	0	1	0
	肺	退色	2	2	0	0	1	0	1	1	0	0
		巣状	3	3	2	3	2	2	1	0	2	1
	乳腺	腫瘤	0	0	0	3	1	6	8	4	3	0↓
	皮膚	褥創	1	0	5	0	2	1	0	0	1	0
	腸骨リハ節	腫大	2	5	3	2	1	3	4	3	3	2
	下顎リハ節	退色	5	0↓	0↓	0↓	0↓	0	0	0	0	0
	卵巣	腫瘤	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	子宮	巣状	-	-	-	-	-	0	1	0	0	3
		腫瘤	-	-	-	-	-	5	1	3	3	2
	脾臓	腫大	4	3	1	0	3	5	2	2	5	2
	精巣	腫大	0	1	1	2	2	-	-	-	-	-
巣状		6	4	4	4	3	-	-	-	-	-	
精嚢	小型	8	1↓	5	5	2						
最終 屠殺	臓器	所見/検査動物数	32	36	35	34	35	31	35	39	36	38
	副腎皮質	巣状	9	8	4	9	7	26	19↓	27	20↓	24
	肝臓	嚢胞	2	2	6	4	9↑	4	4	4	7	9
		腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		腫瘤	1	4	3	9↑	6	0	0	2	6↑	10↑
	肺	退色	1	0	0	0	0	0	2	4	1	3
		巣状	9	1↓	2↓	8	2↓	3	2	0	3	3
	乳腺	腫瘤	1	2	0	0	1	14	10	16	12	9
	皮膚	褥創	9	9	1↓	8	9	0	1	5↑	1	0
	腸骨リハ節	腫大	9	4	1↓	6	6	0	1	1	0	0
	卵巣	腫瘤	-	-	-	-	-	0	1	3	3	6↑
	子宮	巣状	-	-	-	-	-	4	5	4	0↓	4
		腫瘤	-	-	-	-	-	0	1	3	3	5↑
	脾臓	腫大	5	3	3	2	0↓	1	1	3	0	1
	精巣	腫大	4	7	12↑	10	9	-	-	-	-	-
		巣状	6	9	15↑	8	8	-	-	-	-	-
精嚢	小型	5	5	2	5	7	-	-	-	-	-	

統計学的手法 : Fisher の直接確率検定 ↑ ↓ ; $P \leq 0.05$ 、 ↑↓ ; $p \leq 0.01$

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

肉眼的病理検査 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000	
全動物	臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	副腎皮質	巣状	9	9	6	9	7	27	23	28	23	27	
	肝臓	嚢胞		3	2	7	5	9	5	7	6	7	12
		腫大		7	2	0↓	0↓	0↓	1	0	0	1	0
		腫瘤		3	5	3	10↑	9	0	0	2	7↑	10↑
	肺	退色		3	2	0	0	1	0	3	5↑	1	3
		巣状		12	4↓	4↓	11	4↓	5	3	0↓	5	4
	乳腺	腫瘤		1	2	0	3	2	20	18	20	15	9↓
	皮膚	褥創		10	9	6	8	11		1	5	2	0
	腸骨リンパ節	腫大		11	9	4↓	8	7	3	5	4	3	2
	下顎リンパ節	退色		5	0↓	0↓	0↓	0↓	0	0	0	1	0
	卵巣	腫瘤		-	-	-	-	-	0	1	3	4	6↑
	子宮	巣状		-	-	-	-	-	4	6	4	0	7
		腫瘤		-	-	-	-	-	5	2	6	6	7
	脾臓	腫大		9	6	4	2↓	3	6	3	5	5	3
	精巣	腫大		4	8	13↑	13↑	9	-	-	-	-	-
精嚢	小型		13	6	7	10	9	-	-	-	-	-	

統計学的手法: Fisher の直接確率検定 ↑ ↓; $P \leq 0.05$, ↑↓; $p \leq 0.01$

検体投与に関連して、対照群に比べ 8000 ppm 以上の投与群の雌雄で肝臓腫瘍の発生頻度が増加した。また、16000 ppm 群の雌雄で肝臓嚢胞、雌で卵巣腫瘍の発生頻度が増加した。そのほとんどは最終屠殺動物で認められた。

その他の所見は減少方向、用量関連性の認められないもの、あるいは毒性学的意義のないもので、検体投与によるものではなかった。

病理組織学的検査: 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色を行い、病理標本を作製した。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、肺、気管、心臓、大動脈、下顎腺、舌下腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、子宮、膣、膀胱、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、膵臓、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、卵管、乳腺(雌のみ)、皮膚、坐骨神経、骨格筋、脊髓、胸骨(骨髓)、大腿骨(骨髓)、膝関節、眼球および肉眼的病変部

鏡検は対照群および 16000 ppm 群の全動物の上記の全ての組織、並びにその他の群については死亡/切迫殺動物の上記の全ての組織、さらに、最終屠殺動物の肺、肝臓、腎臓、副腎、卵巣および肉眼的異常部位について行った。

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

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 に示す。

検体投与に関連する非腫瘍性病変は肝臓で認められた。16000 ppm 群において、雌で変異肝細胞巣および混合型変異肝細胞巣の増加、並びに胆管増殖および胆管線維症の増加が認められた。雄では変異肝細胞巣に対照群との差は見られなかったが、好酸性および混合型変異肝細胞巣の増加が、好塩基性変異肝細胞巣の減少を伴い認められた。さらに雄では肝細胞肥大の増加も認められた。これらの変化はそのほとんどが最終屠殺動物で認められた。8000 ppm 群において、雌雄とも好酸性および混合型変異肝細胞巣の増加傾向が認められた。

その他の臓器において、対照群に比し有意に変化した所見、たとえば、腎臓鈣質沈着の増加、卵巣嚢胞、乳腺腺過形成等の増加が認められたが、これらは毒性学的意義のないものか、自然発生性のもので、多くは加齢性の変性、炎症あるいは増殖性の性質を示すものであった。

〔腫瘍性病変〕

認められた全ての腫瘍性病変を表 2 に示す。

検体投与に関連する腫瘍性病変は肝臓で認められた。肝臓腫瘍に関する成績を以下に要約する。

投与量 (ppm)	性別	0	200	800	8000	16000
肝細胞腺腫	雄	1/50	0/50	0/50	1/50	0/50
	雌	0/50	1/50	2/50	2/50	1/50
肝細胞癌	雄	7/50	5/50	2/50	18/50 ↑	11/50
	雌	1/50	1/50	2/50	13/50 ↑	16/50 ↑
	雌雄計	8/100	6/100	4/100	31/100↑	27/100↑
胆管癌	雄	0/50	0/50	0/50	0/50	2/50
	雌	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
	雌雄計	0/100	0/100	0/100	0/100	2/100
担肝細胞腺腫 +担肝臓癌動物数	雄	8/50	5/50	2/50	19/50 ↑	13/50
	雌	1/50	2/50	4/50	15/50 ↑	17/50 ↑
	雌雄計	9/100	7/100	6/100	34/100↑	39/100↑

統計学的手法：カイ二乗検定 †: $P \leq 0.05$, ↑: $p \leq 0.01$

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

16000 ppm 群では雌および雌雄合計の肝細胞癌の発生頻度が有意に増加した。8000 ppm 群では雄、雌ならびに雌雄合計の肝細胞癌の発生頻度が有意に増加した。これらの変化はそのほとんどが最終屠殺動物で認められた。

その他の腫瘍は自然発生性のもので、検体投与に起因するものとは考えられなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 24 ヶ月間混餌投与による発癌性試験における影響として、16000 ppm 群の雌雄における体重および体重増加の抑制、肝臓の肝細胞肥大、肝細胞癌の増加、変異肝細胞巢(好酸性、混合型)の増加、同群雌における肝臓の対体重比の増加と胆管増殖および胆管線維症の増加が認められた。8000 ppm 群の雌雄における体重および体重増加の抑制、好酸性および混合型変異肝細胞巢の増加傾向、並びに肝細胞癌の増加が認められた。800 ppm 以下の投与群では雌雄ともに検体投与の影響は認められなかった。従って、本試験条件下における無毒性量は雌雄とも 800 ppm(雄 36mg/kg/日、雌 47mg/kg/日)であると判断された。検体は 8000 ppm 以上の用量でラットに対し発癌性を示した。

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

表 1 非腫瘍性病変

性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)						0	200	800	8000

死亡切迫動物

脳	所見/検査動物数	18	14	13	14	15	19	15	10	14	12
	出血	1	0	1	0	1	1	2	2	2	5
腰部脊髓	所見/検査動物数	18	14	13	14	15	19	15	10	14	12
	神経根神経障害	5	8	5	5	3	5	3	3	4	0↓
心臓	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	11	14	12
	筋細胞崩壊/線維化	15	12	15	11	10	9	13↑	6	10	4
肺	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	11	14	12
	血管鉍質沈着	2	5	8↑	5	6	3	1	4	3	1
	肺胞水腫	6	6	8	6	6	8	4	3	3	1
	肺胞内貪食細胞	6	2	5	3	2	5	2	1	5	2
肝臓	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	11	14	12
	脂肪化	3	8↑	5	11↑	3	3	2	7	2	4
	胆管増殖	7	1	2	2	5	0	1	0	2	5↑
	胆管線維症	5	1	2	0↓	5	0	1	0	0	2
	胆管嚢胞化	1	0	0	1	0	1	4	2	1	4
	変異肝細胞巣	11	8	7	9	8	3	5	6	6	4
	空胞性変異肝細胞巣	0	1	1	1	0	0	0	2	0	0
	明細胞性変異肝細胞巣	1	0	0	0	3	0	1	1	0	1
	好塩基性変異肝細胞巣	11	8	6	9	4	3	4	2	5	3
	好酸性変異肝細胞巣	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1
	混合型変異肝細胞巣	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0
肝細胞肥大	3	2	1	4	2	4	2	1	0	1	
脾臓	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	11	14	12
	色素沈着	10	5	6	7	6	0	0	2	0	3↑
腎臓	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	11	14	12
	腎盂炎	6	2	1	2	1	3	1	0	4	1
	慢性腎症	12	9	11	9	10	4	4	3	7	6
	尿細管鉍質沈着	4	0	2	2	4	19	15	11	14	12
	腎盂鉍質沈着	6	5	3	5	5	15	6↓	6	9	6
	尿路系上皮過形成	2	3	0	2	0	3	2	0	2	1
卵巢	所見/検査動物数						19	15	11	14	12
	卵巢嚢拡張	-	-	-	-	-	0	0	0	3	0
	嚢胞						3	5	4	4	6
	間質過形成						14	8	5	5↓	8

Fisher の直接確率検定 ↑↑: p<0.05、↑↓: p<0.01

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

表 1 非腫瘍性病変

性別		雄					雌				
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)				
		0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000
死亡切迫殺動物(続き)											
子宮/ 子宮類	所見/検査動物数						19	15	11	14	12
	間質線維化	-	-	-	-	-	15	8	4↓	9	8
	拡張						1	0	2	0	2
	色素沈着						6	5	0↓	4	2
甲状腺	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	11	14	12
	色素食作用	9	2	9	6	6	0	1	0	0	0
	C細胞過形成	3	5	2	3	4	4	2	2	3	0
副腎皮質	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	11	14	12
	うっ血	5	1	3	0↓	4	8	2	2	2	5
	副副腎結節	2	1	1	0	1	0	2	1	2	0
	空胞細胞性小増殖巣	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ヘモシデリン沈着	1	0	1	0	0	4	2	1	1	0
	細胞肥大	9	9	7	4	7	9	8	3	4	4
副腎髄質	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	11	14	12
	過形成	7	1↓	0↓	2	3	5	1	2	1	1
胸腺	所見/検査動物数	17	11	14	12	13	17	14	9	14	12
	リンパ球性萎縮	12	5	11	8	6	4	9	4	10↑	8↑
腸間膜 リンパ節	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	11	13	12
	RBC 貪食	6	3	0↓	2	7	4	0	0	1	4
乳腺	所見/検査動物数	0	0	0	3	1	19	15	11	14	11
	腺過形成	-	-	-	0	0	3	1	3	1	4
胸骨	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	11	14	12
	線維性骨異栄養症	4	4	3	0	3	2	1	1	0	1
	軟骨異栄養症	9	2↓	5	3	5	9	6	3	8	3
眼球	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	11	14	12
	角膜炎	2	0	0	2	0	1	0	1	0	0
最終屠殺											
脳	所見/検査動物数	32	6	0	4	35	31	12	12	10	38
	出血	0	0	-	0	1	0	0	1	2	2
腰部脊髄	所見/検査動物数	32	0	0	0	35	31	0	0	0	38
	神経根神経障害	24	-	-	-	26	16	-	-	-	20
心臓	所見/検査動物数	32	10	8	9	35	31	3	4	1	38
	筋細胞崩壊/線維化	32	10	8	8	31	21	3	3	1	25
	鈣質沈着	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺	所見/検査動物数	32	36	35	36	35	31	35	39	36	38
	血管鈣質沈着	11	16	19	15	14	0	11	5	12	12
	肺胞水腫	2	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	肺胞内貪食細胞	7	5	10	16↑	10	5	2	0↓	1	2

Fisher の直接確率検定 †↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

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

性別	雄					雌				
	0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000

最終屠殺(続き)

肝臓	所見/検査動物数	32	36	35	36	35	31	35	39	36	38
	脂肪化	24	28	28	25	25	23	26	22	15↓	7↓
	胆管増殖	7	20↑	15	10	12	10	12	12	11	23↑
	胆管線維症	8	11	14	8	12	1	3	1	5	5
	胆管嚢胞化	0	4	5↑	6↑	6↑	7	6	8	11	11
	変異細胞巢	29	31	33	30	33	24	29	26	28	35
	空胞性変異細胞巢	3	8	5	9	5	1	7	3	1	2
	明細胞性変異細胞巢	19	10	21	12	23	12	5↓	16	8	18
	好塩基性変異細胞巢	27	27	30	22	23	21	26	18	20	22
	好酸性変異細胞巢	1	0	3	5	10↑	3	0	2	8	4
	混合型変異細胞巢	4	1	2	9	10	0	0	0	2	5↑
	肝細胞肥大	0	0	1	1	8↑	1	1	3	2	6
膵臓	所見/検査動物数	32	3	1	2	35	31	0	0	1	38
	色素沈着	19	1	0	0	24	16	-	-	0	8↓
腎臓	所見/検査動物数	32	36	35	36	35	31	36	39	36	38
	腎盂炎	7	8	2	7	6	7	5	1	3	5
	慢性腎症	29	35	34	32	33	21	26	25	21	24
	腎盂鉍質沈着	12	13	10	16	17	28	26	30	28	18
	尿管鉍質沈着	2	3	4	8	14↑	29	35	39	36	38
	尿路系上皮過形成	0	2	4	4	1	6	1↓	1↓	3	4
卵巣	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	31	35	39	36	38
	卵巣嚢拡張	-	-	-	-	-	2	4	3	6	0
	嚢胞	-	-	-	-	-	16	18	31↑	21	29↑
	間質過形成	-	-	-	-	-	20	18	22	12↓	15↓
子宮/子宮頸	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	31	15	15	13	38
	間質線維化	-	-	-	-	-	27	13	14	11	34
	拡張	-	-	-	-	-	2	4	6	4	11↑
	色素沈着	-	-	-	-	-	12	4	1	2	6↓
甲状腺	所見/検査動物数	32	0	0	1	35	31	1	1	2	38
	色素食作用	23	-	-	0	12↓	1	0	0	0	1
	C細胞過形成	18	-	-	0	19	24	1	1	0	17↓

Fisher の直接確率検定 ↑: p<0.05、↑↑: p<0.01

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

性別	雄					雌				
	0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000

最終屠殺(続き)

副腎皮質	所見/検査動物数	32	36	35	36	35	31	35	39	36	38
	うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	副副腎結節	3	6	8	13 [↑]	4	4	7	4	4	2
	空胞細胞性小増殖巣	0	1	0	1	5 [↑]	0	0	1	0	0
	ヘモシデリン沈着	0	0	0	0	0	11	8	13	6	10
	細胞肥大	26	22	21	23	19 [↓]	7	12	20 [↑]	11	11
副腎髄質	所見/検査動物数	32	36	35	36	34	30	35	39	36	38
	過形成	8	12	9	8	10	7	14	10	7	3
胸腺	所見/検査動物数	28	3	2	4	32	31	2	2	3	35
	リンパ球性萎縮	14	0	0	0	20	8	0	0	0	11
腸間膜リンパ節	所見/検査動物数	32	6	5	3	35	31	0	0	2	38
	RBC 貪食	6	2	3	0	7	0	-	-	2	4
乳腺	所見/検査動物数	1	2	0	0	1	31	11	16	14	38
	腺過形成	0	0	-	-	0	4	0	0	0	12
眼球	所見/検査動物数	32	6	6	3	35	31	0	0	0	38
	角膜炎	5	2	0	0	0	0	-	-	-	0
胸骨	所見/検査動物数	32	0	0	0	35	31	0	0	0	38
	線維性骨異栄養症	17	-	-	-	8 [↓]	6	-	-	-	1
	軟骨異栄養症	7	-	-	-	19 [↑]	13	-	-	-	25 [↑]
眼球	所見/検査動物数										
	角膜炎										

全動物合計

脳	所見/検査動物数	50	21	15	18	50	50	27	23	23	50
	出血	1	0	1	0	2	1	2	3	4	7 [↑]
腰部脊髄	所見/検査動物数	50	14	14	14	50	50	15	10	14	50
	神経根神経障害	29	8	5	5	29	20	3	3	4	20
心臓	所見/検査動物数	50	24	23	23	50	50	18	15	15	50
	筋細胞崩壊/線維化	47	22	23	19	41	30	16	9	11	29
	鈣質沈着	5	0	2	2	0 [↓]	1	0	1	0	0
肺	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	血管鈣質沈着	13	21	27 [↑]	20	20	11	12	9	15	13
	肺胞水腫	8	6	8	6	7	8	4	3	3	2 [↓]
	肺胞内貪食細胞	13	7	15	19	12	10	4	1 [↓]	6	4
結腸	所見/検査動物数	50	15	15	14	50	50	15	11	14	50
	線虫	2	1	0	0	8 [↑]	4	1	0	1	6

Fisher の直接確率検定 ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

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

表 1 非腫瘍性病変

性別	雄					雌				
	0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000

全動物合計 (続き)

肝臓	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	脂肪化	27	36↑	33	36↑	28	26	28	29	17	11↓
	胆管増殖	14	21	17	12	17	10	13	12	13	28↑
	胆管線維症	13	12	16	8	17	1	4	1	5	7↑
	胆管嚢胞化	1	4	5	7↑	6	8	10	10	12	15
	変異肝細胞巣	40	39	40	39	41	27	34	32	34	39↑
	空胞性変異肝細胞巣	3	9	6	10↑	5	1	7	5	1	2
	明細胞性変異肝細胞巣	20	10↓	21	12	26	12	6	17	8	19
	好塩基性変異肝細胞巣	38	35	36	31	27↓	24	30	20	25	25
	好酸性変異肝細胞巣	1	0	3	5	11↑	3	0	3	8	5
	混合型変異肝細胞巣	4	1	2	9	12↑	0	0	0	3	5↑
肝細胞肥大	3	2	2	5	10↑	5	3	4	2	7	
膵臓	所見/検査動物数	50	17	16	16	50	50	15	10	15	50
	色素沈着	29	6	6	7	30	16	0	2	0	11
腎臓	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	腎盂炎	13	10	3↓	9	7	10	6	1↓	7	6
	慢性腎症	41	44	45	41	43	25	30	28	28	30
	尿管管鉍質沈着	6	3	6	10	18↑	48	50	50	50	50
	腎盂鉍質沈着	18	18	13	21	22	43	32↓	36	37	24↓
	尿路系上皮過形成	2	5	4	6	1	9	3	1↓	5	5
卵巣	所見/検査動物数						50	50	50	50	50
	卵巣のう拡張	-	-	-	-	-	2	4	3	9↑	0
	嚢胞	-	-	-	-	-	19	23	35↑	25	35↑
	間質過形成	-	-	-	-	-	34	26	27	17↓	23↓
子宮/子宮頸	所見/検査動物数						50	30	26	27	50
	間質線維化	-	-	-	-	-	42	21	18	20	42
	拡張	-	-	-	-	-	3	4	8	4	13↑
	色素沈着	-	-	-	-	-	18	9	1	6	8↓
甲状腺	所見/検査動物数	50	14	15	15	50	50	16	12	16	50
	色素食作用	32	2	9	6	18↓	1	1	0	0	1
	C細胞過形成	21	5	2	3	23	28	3	3	3	17↓

Fisher の直接確率検定 ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

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

表 1 非腫瘍性病変

性別	雄					雌				
	0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000

全動物合計(続き)

副腎皮質	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	副副腎結節	5	7	9	13↑	5	4	9	5	6	2
	空胞細胞性小増殖巣	2	1	0	1	5	0	0	1	0	0
	ヘモシデリン沈着	1	0	1	0	0	15	10	14	7↓	10
	細胞肥大	35	31	28	27	26	16	20	23	15	15
副腎髄質	所見/検査動物数	50	50	50	50	49	49	50	50	50	50
	過形成	15	13	9	10	13	12	15	12	8	4↓
胸腺	所見/検査動物数	45	14	16	16	45	48	16	11	17	47
	リンパ球性萎縮	26	5	11	8	26	12	9	4	10	19
腸間膜リンパ節	所見/検査動物数	50	20	20	17	50	50	15	11	15	50
	RBC 貪食	12	5	3	2	14	44	14	9	14	47
乳腺	所見/検査動物数	1	2	0	3	2	50	26	27	28	49
	腺過形成	0	0	-	0	0	7	1	3	1	16↑
胸骨	所見/検査動物数	50	14	15	14	50	50	15	11	14	50
	線維性骨異栄養症	21	4	3	0	11↓	8	1	1	0	2
	軟骨異栄養症	16	2	5	3	24	22	6	3	8	28
眼球	所見/検査動物数	50	20	21	17	50	50	15	11	14	50
	角膜炎	7	2	0	2	0↓	1	0	1	0	0

Fisher の直接確率検定 ↑↓: p<0.05、↑↓; p<0.01

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

表 2 腫瘍性病変

性別	雄					雌				
	0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000

死亡・切迫殺動物

脳	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	11	13	12
	希突起神経膠細胞腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	顆粒性細胞腫(M)	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0
	神経鞘腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	髄膜内腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
末梢神経	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	神経鞘腫(M)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
心臓	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	11	14	12
	神経鞘腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
空腸	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	11	14	12
	腺癌(M)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
肝臓	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	11	14	12
	腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	癌(M)	5	1	0	2	3	0	1	0	3	0
	肝胆管癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
膵臓	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	10	14	12
	島細胞癌(M)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	外分泌細胞腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腎臓	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	11	14	12
	尿細管腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿細管癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脂肪性腫瘍(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	11	14	12
	尿路系上皮乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿路系上皮癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
精巣	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	-	-	-	-	-
	間細胞腫(B)	6	3	3	6	4	-	-	-	-	-
前立腺	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	-	-	-	-	-
	腺腫(B)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
精囊	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	-	-	-	-	-
	腺癌(M)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
卵巢	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	19	15	11	14	12
	黄体腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	莢膜・顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	莢膜・顆粒膜細胞腫(M)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	1
子宮/ 子宮頸	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	19	15	11	14	12
	扁平上皮癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	間質性ポリープ(B)	-	-	-	-	-	2	1	1	1	1
	神経鞘腫(M)	-	-	-	-	-	3	1	3	1	1
	血管肉腫(M)	-	-	-	-	-	1	0	0	1	2

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍
Fisher の直接確率検定 有意差なし

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

表 2 腫瘍性病変

性別	雄					雌				
	0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000

死亡・切迫殺動物(続き)

下垂体	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	11	14	12
	腺腫(B)	4	1	4	2	1	16	11	10	10	9
甲状腺	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	11	14	12
	C細胞腫(B)	1	0	2	0	1	1	0	0	1	0
	C細胞腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	ろ胞状腺腫(B)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
上皮小体	所見/検査動物数	18	14	15	13	15	19	15	11	12	12
	腺腫(B)	2	0	0	0	1	0	0	0	0	1
副腎皮質	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	11	14	12
	腺腫(B)	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0
副腎髄質	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	11	14	12
	褐色細胞腫(B)	1	1	1	4	3	1	0	0	2	0
	褐色細胞腫(M)	2	1	0	0	0	0	0	1	1	0
	神経節神経腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
造血リンパ細胞系	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	11	14	12
	リンパ腫(M)	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0
	組織球性肉腫(M)	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0
脾臓	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	11	14	12
	血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
胸腺	所見/検査動物数	17	11	14	12	13	17	14	9	14	12
	胸腺腫(B)	0	2	2	1	3	2	1	2	2	1
	神経鞘腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	11	13	12
	血管腫(B)	0	0	0	2	2	0	1	0	0	0
	血管肉腫(M)	2	2	2	1	0	0	0	0	0	1
乳腺	所見/検査動物数	0	0	0	3	1	19	15	11	14	11
	腺腫(B)	-	-	-	0	0	1	0	0	0	1
	線維腺腫(B)	-	-	-	1	0	4	4	2	1	0
	腺癌(M)	-	-	-	0	0	2	3	2	2	1
	癌肉腫(M)	-	-	-	0	0	0	0	0	1	0
	脂肪腫(B)	-	-	-	0	1	0	0	0	0	0
	線維腫(B)	-	-	-	0	1	0	1	0	0	0
	血管肉腫(M)	-	-	-	1	0	0	0	0	0	0
皮膚	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	11	14	12
	脂肪腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	線維腫(B)	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫(M)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	未分化肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	神経鞘腫(M)	2	0	1	0	0	0	0	0	0	1
骨格筋	所見/検査動物数	18	14	15	14	15	19	15	11	13	12
	神経鞘腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	線維性組織球腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腹腔	所見/検査動物数	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0
	脂肪肉腫(M)	-	-	-	1	-	0	-	-	0	-

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍
Fisher の直接確率検定 有意差なし

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

表 2 腫瘍性病変

性別	雄					雌				
	0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000

最終屠殺

腸間膜	所見/検査動物数	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
	血管肉腫(M)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	
脳	所見/検査動物数	32	7	0	4	35	31	12	12	10	38
	顆粒性細胞腫(B)	0	0	-	0	1	1	0	0	0	0
	顆粒性細胞腫(M)	1	2	-	0	0	0	1	0	0	0
肺	所見/検査動物数	32	36	35	36	35	31	35	39	36	38
	癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
前胃	所見/検査動物数	32	0	2	4	35	31	0	1	5	38
	扁平上皮乳頭腫(B)	0	-	1	0	0	0	-	0	0	0
	平滑筋肉腫(M)	0	-	0	0	1	0	-	0	0	0
空腸	所見/検査動物数	32	0	1	1	35	31	0	1	1	38
	腺癌(M)	0	-	1	0	0	0	-	0	0	0
	平滑筋腫(B)	0	-	0	1	0	1	-	1	0	0
結腸	所見/検査動物数	32	1	0	0	35	31	0	0	0	38
	平滑筋腫(B)	0	1	-	-	0	0	-	-	-	0
肝臓	所見/検査動物数	32	36	35	36	35	31	35	39	36	38
	胆管腫(B)	0	0	1	0	1	0	0	0	1	2
	腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	1	2	2	1
	癌(M)	2	4	2	16 [↑]	8	1	0	2	10 [↑]	16 [↑]
	肝胆管癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
膵臓	所見/検査動物数	32	3	1	2	35	31	0	0	1	38
	島細胞腺腫(B)	0	0	1	0	1	0	-	-	0	0
	島細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	-	-	0	0
	外分泌細胞腺腫(B)	0	0	0	1	1	0	-	-	0	0
腎臓	所見/検査動物数	32	36	35	36	35	31	35	39	36	38
	尿細管腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	移行上皮乳頭腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪性腫瘍(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
膀胱	所見/検査動物数	32	1	0	0	35	31	0	0	0	36
	尿路系上皮癌(M)	0	0	-	-	0	1	-	-	-	0
精巣	所見/検査動物数	32	22	30	22	35	-	-	-	-	-
	間細胞腫(B)	16	19	23	16	17	-	-	-	-	-
精巣 上体	所見/検査動物数	32	2	2	1	35	-	-	-	-	-
	中皮腫(M)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
前立腺	所見/検査動物数	32	7	3	7	35	-	-	-	-	-
	腺腫(B)	1	1	0	0	1	-	-	-	-	-
卵巣	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	31	35	39	36	38
	黄体腫(B)	-	-	-	-	-	1	3	0	0	1
	英膜・顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	9	9	7	11	10
	英膜・顆粒膜細胞腫(M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	2
	セルトリ細胞腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	1	0

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍
Fisher の直接確率検定 \uparrow ; $p < 0.01$

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

表 2 腫瘍性病変

性別	雄					雌				
	0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000

最終屠殺(続き)

子宮/ 子宮頸	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	31	15	15	13	38
	腺癌(M)						0	0	1	0	1
	間質性ポリープ(B)						7	4	3	3	5
	腺腫様ポリープ(B)						1	0	0	0	0
	顆粒性細胞腫(B)						1	0	0	0	0
	顆粒性細胞腫(M)						0	0	0	0	1
	神経鞘腫(M)						0	1	1	1	3
	血管腫(B)						0	0	0	0	1
松果体	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	松果体腫(B)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
下垂体	所見/検査動物数	32	6	5	9	35	31	31	34	31	38
	腺腫(B)	8	5	3	6	7	25	28	31	29	30
甲状腺	所見/検査動物数	32	0	0	1	35	31	1	1	2	38
	C細胞腫(B)	5	-	-	0	2	5	0	0	1	4
	C細胞腺癌(M)	0	-	-	0	1	0	0	1	1	0
	ろ胞状腺腫(B)	1	-	-	0	1	0	0	0	0	0
	ろ胞状腺腫(M)	0	-	-	0	0	1	1	0	0	0
上皮 正体	所見/検査動物数	29	0	0	1	34	28	0	0	2	38
	腺腫(B)	2	-	-	0	2	0	-	-	0	0
副腎 皮質	所見/検査動物数	32	36	35	36	35	31	35	39	36	38
	腺腫(B)	2	3	3	1	0	2	2	2	0	1
	癌(M)	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
副腎 髄質	所見/検査動物数	32	36	35	36	34	30	35	39	36	38
	褐色細胞腫(B)	9	9	6	7	7	3	5	5	4	6
	褐色細胞腫(M)	2	1	0	1	0	0	1	1	0	1
造血 リンパ 系	所見/検査動物数	32	2	1	0	35	31	0	1	0	38
	リンパ腫(M)	1	1	1	-	0	0	-	0	-	0
	組織球性肉腫(M)	1	1	0	-	1	0	-	1	-	0
脾臓	所見/検査動物数	32	9	5	8	35	31	3	6	0	38
	血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	1	1	-	0
	血管肉腫(M)	0	0	2	2	2	0	1	0	-	0
胸腺	所見/検査動物数	28	3	2	4	32	31	2	2	3	35
	胸腺腫(B)	5	3	2	3	6	3	2	2	2	5
	胸腺腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腸間膜 リンパ節	所見/検査動物数	32	6	5	3	35	31	0	0	2	38
	血管腫(B)	5	0	0	0	2	1	-	-	0	1
	血管肉腫(M)	3	6	4	3	4	1	-	-	1	0
肝門 リンパ節	所見/検査動物数	4	4	4	8	8	0	0	2	5	7
	血管腫(B)	1	0	0	0	0	-	-	0	0	0
舌下腺	所見/検査動物数	32	0	0	0	35	31	0	0	0	38
	腺腫(B)	0	-	-	-	1	0	-	-	-	0

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率検定

††: $p < 0.05$, †‡: $p < 0.01$

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

表 2 腫瘍性病変

性別	雄					雌				
	0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000

最終屠殺(続き)

乳腺	所見/検査動物数	1	2	0	0	1	31	11	16	14	38
	線維腺腫(B)	0	0	-	-	0	7	7	9	7	2
	腺癌(M)	0	1	-	-	0	6	5	5	5	4
	癌肉腫(M)	0	0	-	-	0	0	0	1	0	0
	線維腫(B)	0	0	-	-	1	0	0	1	0	1
	血管肉腫(M)	0	0	-	-	0	0	0	0	1	0
	血管周皮腫(M)	0	0	-	-	0	0	0	0	0	1
	脂肪肉腫(M)	0	1	-	-	0	0	0	0	0	0
皮膚	所見/検査動物数	32	11	6	11	35	31	1	7	3	38
	脂肪腫(B)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	線維腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	外毛根鞘腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	基底細胞癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管周皮腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	神経鞘腫(M)	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
線維性組織球腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
骨格筋	所見/検査動物数	32	0	0	0	35	31	0	0	1	38
	線維性組織球腫(M)	1	-	-	-	0	0	-	-	1	0
骨、その他	所見/検査動物数	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0
	骨肉腫(M)	-	-	1	0	-	1	-	-	-	-
	線維性組織球腫(M)	-	-	0	1	-	0	-	-	-	-
脂肪織	所見/検査動物数	6	7	1	2	1	1	1	0	3	2
	神経鞘腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	-	0	0
眼球	所見/検査動物数	32	6	6	3	35	31	0	0	0	38
	黒色腫(M)	1	0	0	0	1	0	-	-	-	0

全動物

脳	所見/検査動物数	50	21	15	18	50	50	27	23	23	50
	希突起神経膠細胞腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	顆粒性細胞腫(B)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	顆粒性細胞腫(M)	1	2	0	1	1	0	2	0	1	0
	神経鞘腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
髄膜肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
末梢神経	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	神経鞘腫(M)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
心臓	所見/検査動物数	50	24	23	23	50	50	18	15	15	50
	神経鞘腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肺	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率検定

↑↓: $p < 0.05$, ↑↑: $p < 0.01$

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

表 2 腫瘍性病変

性別	雄					雌				
	0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000

全動物 (続き)

前胃	所見/検査動物数	50	14	17	18	50	50	15	12	19	50
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
空腸	所見/検査動物数	50	14	16	15	50	50	15	12	15	50
	腺癌 (M)	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0
	平滑筋腫 (B)	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0
結腸	所見/検査動物数	50	15	15	14	50	50	15	11	14	50
	平滑筋腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	胆管腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0	1	2
	腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	1	2	2	1
	癌 (M)	7	5	2	18 [↑]	11	1	1	2	13 [↑]	16 [↑]
	肝胆管癌 (M)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
膵臓	所見/検査動物数	50	17	16	16	50	50	15	10	15	50
	島細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	島細胞癌 (M)	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	外分泌細胞腺腫 (B)	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
腎臓	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	尿細管腺腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	尿細管癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	移行上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪性腫瘍 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
膀胱	所見/検査動物数	50	15	15	14	50	50	15	11	14	48
	尿路系上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿路系上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
精巣	所見/検査動物数	50	36	45	36	50	-	-	-	-	-
	間細胞腫 (B)	22	22	26	22	21	-	-	-	-	-
精巣 上体	所見/検査動物数	50	16	17	15	50	-	-	-	-	-
	中皮腫 (M)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
前立腺	所見/検査動物数	50	21	18	21	50	-	-	-	-	-
	腺腫 (B)	1	1	0	1	1	-	-	-	-	-
精囊	所見/検査動物数	50	22	17	20	50	-	-	-	-	-
	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
卵巣	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	50	50	50	50	50
	黄体腫 (B)	-	-	-	-	-	1	4	0	0	1
	英膜・顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	9	10	7	11	10
	英膜・顆粒膜細胞腫 (M)	-	-	-	-	-	1	1	0	0	3
	セルトリ細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	1	0

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率検定 \uparrow : $p < 0.05$, $\uparrow\downarrow$: $p < 0.01$

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

表 2 腫瘍性病変

性別	雄					雌				
	0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000

全動物(続き)

子宮/ 子宮頸	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	50	30	26	50	50
	腺癌(M)						0	0	1	0	1
	扁平上皮癌(M)						0	0	0	1	0
	間質性ポリープ(B)						9	5	4	4	6
	腺腫様ポリープ(B)						1	0	0	0	0
	顆粒性細胞腫(B)						1	0	0	0	0
	顆粒性細胞腫(M)						0	0	0	0	1
	神経鞘腫(B)						3	2	4	2	4
	血管腫(B)						0	0	0	0	1
	血管肉腫(M)						1	0	0	1	2
松果体	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	松果体腫(B)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
下垂体	所見/検査動物数	50	20	20	23	50	50	46	45	45	50
	腺腫(B)	12	6	7	8	8	41	39	41	39	39
甲状腺	所見/検査動物数	50	14	15	15	50	50	16	12	16	50
	C細胞腺腫(B)	6	0	2	0	3	6	0	0	2	4
	C細胞腺癌(M)	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1
	ろ胞状腺腫(B)	1	0	2	0	1	0	0	0	0	0
	ろ胞状腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
上皮 正体	所見/検査動物数	47	14	15	14	49	47	15	11	14	50
	腺腫(B)	4	0	0	0	3	0	0	0	0	1
副腎 皮質	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	腺腫(B)	3	4	3	2	0	3	2	2	1	1
	癌(M)	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
副腎 髄質	所見/検査動物数	50	50	50	50	49	49	50	50	50	50
	褐色細胞腫(B)	10	10	7	11	10	4	5	5	6	6
	褐色細胞腫(M)	4	2	0	1	0	0	1	2	1	1
	神経節神経腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
造血 リンパ 系	所見/検査動物数	50	16	16	14	50	50	15	12	14	50
	リンパ腫(M)	2	2	1	0	1	0	1	0	0	0
	組織球性肉腫(M)	2	2	0	0	1	2	0	1	0	0
脾臓	所見/検査動物数	50	23	20	22	50	50	18	17	14	50
	血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
	血管肉腫(M)	0	0	2	2	3	0	1	0	1	1
胸腺	所見/検査動物数	45	14	16	16	45	48	16	11	17	47
	胸腺腫(B)	5	5	4	4	9	5	3	4	4	6
	胸腺腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	神経鞘腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腸間膜 リンパ 節	所見/検査動物数	50	20	20	17	50	50	15	11	15	50
	血管腫(B)	5	0	0	2	4	1	1	0	0	1
	血管肉腫(M)	5	8	6	4	4	1	0	0	1	1

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率検定 ††: p<0.05、†‡: p<0.01

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

表 2 腫瘍性病変

性別	雄					雌				
	0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000

全動物(続き)

肝門 リンパ節	所見/検査動物数	8	6	4	9	12	1	0	3	8	7
	血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌下腺	所見/検査動物数	50	14	15	14	50	50	15	11	14	50
	腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
乳腺	所見/検査動物数	1	2	0	3	2	50	26	27	28	49
	腺腫(B)	0	0	-	0	0	1	0	0	0	1
	線維腺腫(B)	0	0	-	1	0	11	11	11	8	2↓
	腺癌(M)	0	1	-	0	0	8	8	7	7	5
	癌肉腫(M)	0	0	-	0	0	0	0	1	1	0
	脂肪腫(B)	0	0	-	0	1	0	0	0	0	0
	線維腫(B)	0	0	-	0	1	0	1	1	0	1
	血管肉腫(M)	0	0	-	1	0	0	0	0	1	0
	血管周皮腫(M)	0	0	-	0	0	0	0	0	0	1
	脂肪肉腫(M)	0	1	-	0	0	0	0	0	0	0
皮膚	所見/検査動物数	50	24	21	25	50	50	16	18	17	50
	脂肪腫(B)	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
	線維腫(B)	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	外毛根鞘腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	基底細胞癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫(M)	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	血管周皮腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	未分化肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	神経鞘腫(M)	2	1	2	0	1	0	0	0	0	1
	線維性組織球腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
骨格筋	所見/検査動物数	50	14	15	14	50	50	15	11	14	50
	神経鞘腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	線維性組織球腫(M)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
骨、 その他	所見/検査動物数	1	0	1	2	0	2	0	0	0	0
	骨肉腫(M)	0	-	1	0	-	1	-	-	-	-
	線維性組織球腫(M)	0	-	0	1	-	0	-	-	-	-
脂肪織	所見/検査動物数	6	7	1	3	1	1	1	0	3	2
	神経鞘腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	-	0	0
眼球	所見/検査動物数	50	20	21	17	50	50	14	11	14	50
	黒色腫(M)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腹腔	所見/検査動物数	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0
	脂肪肉腫(M)	-	-	-	1	0	0	-	-	0	-
腸間膜	所見/検査動物数	2	1	0	1	1	0	0	0	1	0
	血管肉腫(M)	1	0	-	0	0	-	-	-	0	-

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率検定 ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

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

表 2 腫瘍性病変—全動物(続き)

性別	雄					雌				
投与量 (ppm)	0	200	800	8000	16000	0	200	800	8000	16000

全動物(続き)

検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	
腫瘍数 a	良性	84	65	71	68	77	97	86	81	83	90
	悪性	40	29	20	39	31	21	19	23	36	39
腫瘍総数		124	94	91	107	108	118	105	124	119	129
担腫瘍動物数	良性	39	36	39	35	38	45	47	47	45	46
	悪性	28	25	18	26	27	15	16	19	24	29
担腫瘍動物総数		44	43	44	42	43	46	48	48	48	49

a: 両側性臓器に腫瘍性病変が同時に発生した場合、2 と数えた。

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率検定

↑↓: $p < 0.05$, ↑↓↓: $p < 0.01$

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

- 4) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験(資料 25-1)および発がん性試験(資料 25-2)における肝腫瘍性病変に関する病理作業班(Pathology Working Group: PWG)による再評価
(補足資料 1)

PWG 作業実施機関:

報告書作成年:1995年

対象試験:

- 1) ラットにおける 24 ヶ月間慢性毒性試験

使用動物数: 各群雌雄各 20 匹(ウイスター系ラット)

投与用量: 0、200、800、8000、16000 ppm

投与経路: 混餌経口

- 2) ラットにおける 24 ヶ月間発がん性試験

使用動物数: 各群雌雄各 50 匹(ウイスター系ラット)

投与用量: 0、200、800、8000、16000 ppm

投与経路: 混餌経口

対象組織 : 肝臓(ヘマトキシリン・エオジン染色標本)

PWG 作業日程 : 1995 年 4 月 24~26 日

PWG 構成メンバー : 病理専門家 8 人

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

PWG による再評価結果:

①慢性毒性試験

以上の結果より、PWG は 16000 ppm 群の雌雄に認められた肝細胞腫瘍の発生頻度の増加は明らかに検体投与に起因する変化と判断した。8000 ppm 群では、雌雄とも肝細胞腫瘍の発生頻度には統計学的に有意な増加は認められなかったものの、雌では一部の動物に肝細胞腺腫と肝細胞癌の両方を有する動物がみられたことから、雌における肝細胞腫瘍の増加傾向については検体投与との関連性は否定できなかった。

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

②発がん性試験

以上の結果より、PWG は 8000 および 16000 ppm 群の雌に認められた肝細胞腫瘍の発生頻度の増加は明らかに検体投与に起因する変化と判断した。一方、雄では統計学的有意差はなかったものの、8000 および 16000 ppm 群では肝細胞腫瘍の増加傾向がみられ、検体投与の影響が示唆された。但し、雄では 8000 ppm 以上でその発生はプラトーに達するものと推察された。

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

③慢性毒性試験および発がん性試験の両試験結果を併合した場合の評価

以上の結果より、PWG は 8000 および 16000 ppm 群の雌雄に認められた肝細胞腫瘍の発生頻度の増加は明らかに検体投与に起因する変化と判断した。

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

5) ラットを用いた飼料混入投与による 2 年間反復投与発がん性試験 (資料 48)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2008 年

試験目的:

検体の純度:

試験動物: ウィスター系 CrIGlxBrIHan:WI ラット、1 群雌雄各 50 匹、開始時 42±1 日齢、
体重: 雄 139.4~173.6 g、雌 110.6~141.4 g

投与期間: 24 ヶ月(2004 年 7 月 22 日~2006 年 7 月 21 日)

投与方法: 検体 0、および 16000 ppm の濃度で飼料に直接混入し、24 ヶ月間にわたって随時摂食させた。飼料の調製頻度は安定性の保証されている期間(32 日)を超えない間隔とした。

投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率: 全動物について、一般状態および生死を毎日観察した。詳細な一般状態の観察は全動物を対象として、投与前期間およびその後、毎週行った。また、動物を標準観察台に移し、以下の項目について検査した。

取り扱い時の異常行動	被毛	皮膚	姿勢	流涎
呼吸	活動/覚醒レベル	振戦	痙攣	異常行動
流涙	眼瞼閉鎖	眼球突出	糞(外観/硬さ)	尿
				瞳孔径

投与による異常所見および死亡率(次表)への悪影響も認められなかった。

試験 728 日までの死亡率

投与量(ppm)		0	16000
死亡率 (%)	雄	26	20
	雌	30	14

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

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

体重の変化について次表に示す。

性別		雄	雌
投与量 (ppm)		16000	16000
体重	投与 91 日	95.4↓	91.0↓
	投与 175 日	95.5↓	90.8↓
	投与 371 日	96.1	86.3↓
	投与 539 日	95.8	86.6↓
	投与 728 日	95.9	85.1↓
体重増加	投与 91 日	91.8↓	81.0↓
	投与 175 日	92.5↓	82.2↓
	投与 371 日	94.0↓	75.8↓
	投与 539 日	93.7↓	77.7↓
	投与 728 日	93.8	76.5↓

統計学的手法：Welch t-test(両側) ↓: $p \leq 0.05$ ↓↓: $p \leq 0.01$ 矢印のない数値は有意差なし。表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

16000 ppm 群で、雌雄とも一貫して体重は低く、雄は多くの時点（試験 21 から 75 日、315、343 および 595 日）で、雌は試験 14 日以降有意に抑制された。

体重増加は雌雄ともほとんどの時点で（雄の試験 203、399、455、651～728 日を除く）有意に抑制された。

摂餌量および食餌効率：全動物の摂餌量を投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は 4 週に 1 回、測定し、食餌効率も算出した。

次表に投与開始後 13 週間の週別平均摂餌量の平均値 (g/ラット/日) の対照群に対する比率%を示す。

平均摂餌量の対照群に対する比率%

投与量 (ppm)	16000
平均摂餌量 雄	95.7
(%) 雌	85.8

申請者が算出した

16000 ppm 群では、雄は一時的（試験 7～63 日、試験 203、315、427 および 728 日）に、雌は投与期間中ほとんどの時点（試験 231、483、679 および 728 日を除く）で有意に減少した[統計学的手法：Welch t-test(両側) $p \leq 0.05 \sim 0.01$]。

16000 ppm 群の雌雄とも食餌効率は有意な増加あるいは減少[統計学的手法：Welch t-test(両側) $p \leq 0.05 \sim 0.01$]が散発的に認められたが、偶発的な変動と考えられた。

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

検体摂取量； 投与期間中の 1 日当り平均検体摂取量は次表のとおりであった。

投与量 (ppm)	16000	
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	752.1
	雌	1021.6

飲水量； 飲水量の明らかな変化について、給水瓶を目視で毎日観察した。

投与に関連のある明らかな変化は認められなかった。

血液学的検査； 試験終了時の全生存動物は 16~20 時間絶食後、麻酔下で断頭により採血して血液塗沫標本を作製し、白血球像、白血球および RBC 細胞形態について検査した。また、切迫殺動物も同様に血液塗沫標本を作製し検査した。

16000 ppm 群の試験終了時の最終屠殺動物および切迫殺動物とも白血球像、白血球および RBC 細胞形態に投与関連性の変化は認められなかった。

臓器重量； 投与 24 ヶ月後に、全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、脾臓、脳および心臓

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

16000 ppm 群の雄で、肝臓の絶対および対体重比が有意に増加した。これは肝臓に発生した腫瘍と関連があった。その他の変化は最終体重の低下に基づく影響で、毒性学的意義はないと考えられた。

性別		雄	雌
投与量 (ppm)		16000	16000
最終体重		95.8	84.1↓
肝臓	絶対重量	114.6↑	
	対体重比	120.2↑	115.9↑
腎臓	絶対重量		91.3↓
	対体重比		107.9↑
脾臓	絶対重量		84.5↓
	対体重比		
副腎	対体重比		118.2↑
脳	対体重比	115.7↑	116.9↑
心臓	対体重比		112.5↑
卵巣	対体重比		132.1↑
子宮	対体重比		115.0↑

統計学的手法：Wilcoxon 検定（両側）：↑； $p \leq 0.05$ ↑↓； $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

肉眼的病理検査； 全動物について剖検を行った。

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

肝臓において、巣状および腫瘤の発生頻度が次表のように 16000 ppm 群雌雄の最終屠殺動物で増加した。

検査 時期	性別		雄		雌	
	投与量 (ppm)		0	16000	0	16000
死亡/ 切迫殺	臓器	所見/検査動物数	13	10	16	7
	肝臓	巣状	2	2	1	1
		腫瘤	1	2	2	0
最終 屠殺	臓器	所見/検査動物数	37	40	34	43
	肝臓	巣状	15	38	12	31
		腫瘤	2	8	0	5
全動物	臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50
	肝臓	巣状	17	40	13	32
		腫瘤	3	10	2	5

病理組織学的検査：肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について固定保存し、肝臓についてのみヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を行い、病理標本を作製し鏡検した。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、肺、気管、心臓、大動脈、顎下腺、舌下腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、子宮、膣、膀胱、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、膵臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、卵巣、卵管、乳腺(雌のみ)、皮膚、坐骨神経、骨格筋、脊髓、胸骨(骨髓)、骨髓(大腿骨)、大腿骨(膝関節を含む)、眼球(視神経を含む)、外涙腺、咽頭、喉頭、鼻および肉眼的病変部

〔非腫瘍性病変〕肝臓に認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

表1 肝臓の主要な非腫瘍性病変の発生動物数

所見	投与量 (ppm)			
	雄		雌	
	0	16000	0	16000
検査動物数	50	50	50	50
単細胞脂肪変性	21	23	19	29↑
小葉周辺性脂肪変性	6	11	5	1
小葉周辺性肝細胞肥大	0	6↑	0	12↑
変異細胞巣	40	44	38	47↑
- 明細胞性細胞巣	14	18	4	0
- 好酸性細胞巣	26	41↑	7	30↑
- 虎斑状好塩基性細胞巣	28	19	35	36
- 瀰漫性好塩基性細胞巣	11	9	4	2
- 好塩基性細胞巣 (NOS)	2	6	0	14↑
- 海綿状/ヘリオン随伴細胞巣	1	10↑	2	16↑
胆管過形成	16	10	27	25

統計学的手法：Fisher 直接確率 検定 (片側)：↑：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 BASF ジャパン株式会社にある。

16000 ppm 群において、変異細胞巢を有する雌動物数が有意に増加した。変異細胞巢を HE 染色性により分類した結果、雌雄とも好酸性細胞巢および海綿状/ペリオーシス随伴細胞巢ならびに、雌で好塩基性細胞巢 (NOS) の有意な増加が認められた。さらに、小葉周辺性肝細胞肥大が雌雄とも有意に増加した。雌で単細胞脂肪変性の有意な増加が認められたが、周辺性の脂肪変性は対照群の方に多く認められることから偶発的であると考えられる。

〔腫瘍性病変〕肝臓で認められた全腫瘍性病変を表 2、肝細胞線腫および肝細胞癌の背景データの発生率を表 3 に示す。

表 2 腫瘍性病変の発生動物数

所見	投与量 (ppm)			
	雄		雌	
	0	16000	0	16000
検査動物数	50	50	50	50
肝細胞線腫	0	3 (6%)	0	4 (8%)
肝細胞癌	3 (1)	13 [↑] (3)	1	3
転移癌	0	1	1	0
組織球肉腫浸潤	1	0	0	0

()内は途中死亡/切迫殺例に発生した肝細胞癌。

統計学的手法 : Fisher 直接確率 検定 (片側) : \uparrow ; $p \leq 0.01$

肝細胞線腫が少数の動物に認められ、有意差は認められないが、背景データの範囲を僅かに超えていた。肝細胞癌の有意な増加が雄で認められ、当該研究所の Wistar ラットの背景データの範囲を超えていた。

表 3 背景データの発生率 (%)

発生率 (%)	雄			雌		
	線腫	癌	合計	線腫	癌	合計
平均	2	0.9	2.9	0.9	1.4	2.3
最大値	4	4	6	6	6	6
最小値	0	0	0	0	0	0
試験数 : 7 (1999 年 8 月 ~ 2007 年 3 月)						
動物数 : 雄 350 匹、雌 350 匹						
BASF 毒性研究所, Wistar 系ラット						

死亡動物に早期死亡の原因となる投与関連性の病理組織学的所見は認められなかった。

Wistar 系ラット系統間の肝臓腫瘍発生頻度の比較 :

Chbb:THOM ラット (資料 25-2) と本試験に用いた CrI G1xBrI Han:WI ラットの肝臓線腫および癌の発生頻度を表 4 に示す。

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

本検体の肝臓の催腫瘍性に関して CrIGlxBrIHan:WI 系統と Chbb:THOM 系統のラットを比較したとき、雄の感受性は低くはなかったが、雌の感受性は低かった。

表 4 Wistar 系ラット系統間の肝臓腫瘍発生頻度の比較

系統/所見		投与量 (ppm)			
		雄		雌	
		0	16000	0	16000
検査動物数		50	50	50	50
CrIGlxBrIHan:WI	肝細胞線腫	0	3	0	4
	肝細胞癌	3	13 [↑]	1	3
Chbb:THOM	肝細胞線腫	2	4	0	11
	肝細胞癌	4	9	1	7

以上の結果から、本剤の CrIGlxBrIHan:WI ラットに対する 24 ヶ月間混餌投与による発がん性試験における影響として、16000 ppm 群で、雌雄とも一貫した体重および体重増加の抑制、摂餌量の減少、肝臓の巣状および腫瘤の発生頻度の増加が、さらに雄では肝臓重量の増加が認められた。病理組織学的に雌雄とも変異細胞巣 [雌雄で好酸性細胞巣および海綿状/ペリオシス随伴細胞巣、雌で好塩基性細胞巣 (分類できない)]、小葉周辺性肝細胞肥大の増加が認められ、雄では肝細胞癌の有意な増加が、雌では有意ではないが僅かに増加が見られた。

CrIGlxBrIHan:WI 系統と Chbb:THOM 系統のラットを比較したとき、雄の感受性は低くはなかったが、雌の感受性は低かった。

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

6) マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 26)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体純度:

試験動物: C57BL/6N CrIBR マウス、発がん性群: 1 群雌雄各 50 匹、衛星群: 各 10 匹、
開始時 48~50 日齢

投与期間: 発がん性群: 18 ヶ月 (1991 年 10 月 28 日~1993 年 5 月 12 日)
衛星群: 12 ヶ月 (1991 年 10 月 28 日~1992 年 11 月 23 日)

投与方法: 検体 0、400、2000 および 8000 ppm の濃度で飼料に直接混入し、18 ヶ月間 (発がん性群) または 12 ヶ月間 (衛星群) にわたって随時摂食させた。飼料の調製頻度は安定性の保証されている期間 (32 日) を超えない間隔とした。

投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率: 全動物の一般状態および生死を毎日観察した。詳細な一般状態の観察を週 1 回行なった。

試験 1 週時に対照群の 3 例、2000 ppm 群の 2 例が消化管の潰瘍により死亡した。この原因は不明であるが、検体投与に起因しないと考えられ、かつ試験の 1 週目であったので、同体重の予備動物と置き換えた。したがって、試験 0 日の平均体重は死亡動

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

物の体重を、試験 7 日以降は置き換え動物の体重を用いた。これの本試験への影響はないと判断した。

腹部腫瘤、一般状態の低下等の症状が対照群を含む全群にみられたが、いずれも検体投与に起因する増加は認められなかった。

試験終了時の死亡率%を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	400	2000	8000
発がん性群	雄	14	12	16	18
	雌	20	12	18	16
衛星群	雄	10	0	10	0
	雌	0	0	0	0

いずれの群の雌雄ともに、検体投与による死亡率への影響はなかった。

体重変化：投与開始後 13 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回、全ての生存動物の体重を測定した。

発がん性群および衛星群において、統計学的有意差の認められた体重の変化を次表に示した。

体重の推移(カッコ内の値は衛星群、その他は発がん性群)

性別	雄			雌		
	400	2000	8000	400	2000	8000
投与後週数	0				98↓	
	7					96↓
	8			96↓		
	9	94↓ (86↓)	95↓	89↓ (82↓)		
	12			96↓		
	13			94↓		
	17			95↓		
	37				92↓	
	49	94↓	93↓	92↓		
	53			93↓	92↓	89↓
	57				91↓	91↓
	61			92↓	93↓	91↓
	65			93↓		91↓
	69					89↓
	73					86↓
	77			91↓		83↓
78			91↓	89↓	80↓	

統計学的手法：Dunnett 検定(両側)：↓； $p \leq 0.05$ 、↓； $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値%を示したものである。

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

体重増加 (カッコ内の値は衛星群、その他は発がん性群)

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		400	2000	8000	400	2000	8000
投与後週数	3		78↓				
	9	73↓ (39↓)	79↓	51↓ (25↓)			
	13			81↓			
	17			87↓			
	49	86↓	84↓	84↓			
	53			86↓		86↓	79↓
	57					83↓	84↓
	61			83↓			83↓
	65			84↓			84↓
	69						79↓
	73						73↓
	77			80↓			67↓
	78			79↓		78↓	62↓

統計学的手法：Dunnett 検定 (両側)：↓； $p \leq 0.05$ 、↓↓； $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値%を示したものである。

衛星群：400、8000 ppm 群の雄で投与後 9 週に有意な体重および体重増加の抑制が認められたが、用量関連性がなく、偶発的で検体投与の影響ではないと判断された。雌ではいずれの群とも検体投与に関連した変化は認められなかった。

発がん性群：8000 ppm 群雌雄の体重および体重増加は対照群に比し低値で推移し、雄では投与後比較的早い時期から多くの測定時点で、また雌では投与後 53 週以降統計学的有意に抑制された。2000 ppm 群の雌も対照群に比し低値で推移し、有意な減少が散見された。同群の雄には検体投与に関連した変化はみられなかった。投与後 3、9 および 49 週に 400 および 2000 ppm 群の雄にみられた有意な抑制は、その前後に有意差もなく、用量関連性もないことから偶発的で検体投与の影響ではないと判断された。

摂餌量および食餌効率；全動物の摂餌量を投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は 4 週に 1 回測定し、食餌効率も算出した。

雌雄いずれの群においても特に異常は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の 1 日当たり平均検体摂取量は以下のとおりである。

投与量 (ppm)		400	2000	8000	
検体摂取量 (mg/kg/日)	発がん性群	雄	60	304	1305
		雌	81	400	1662
	衛星群	雄	61	324	1380
		雌	84	410	1857

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

血液学的検査：試験 12 カ月後に衛星群の全例(各群雌雄各 10 匹)、試験 18 カ月後に発がん性群の全生存動物を対象として、16~20 時間絶食後、麻酔下で断頭により採血し、塗末標本を作製した。塗末標本の検査は対照群および 8000 ppm 群についてのみ行った。発がん性群の全ての切迫殺動物についても白血球像を検査した。

衛星群および発がん性群のいずれの動物にも、検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量：発がん性群および衛星群の投与終了後の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓、腎臓、脳、副腎、精巣

統計学的有意差の認められた項目を次表にまとめた。

性別		雄						雌					
検査時期(週)		53(衛星群)			79(発がん性群)			53(衛星群)			79(発がん性群)		
投与量(ppm)		400	2000	8000	400	2000	8000	400	2000	8000	400	2000	8000
最終体重(%)		98	97	89	99	100	91↓	99	96	89	100	92	83↓
肝臓	対体重比									123↑			120↑
腎臓	対体重比						110↑						
脳	絶対重量	94↓	94↓	96↓									98↓
	対体重比												116↑
副腎	絶対重量											87↓	
	対体重比			146↑			114↑						120↑
精巣	絶対重量	86↓											
	対体重比						109↑						

統計学的手法：Dunnett 検定(両側)：↑↓：p<0.05、↑↑↓：p≤0.01 矢印のない数値は有意差なし。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値%を示したものである。

衛星群(53 週時屠殺)：全投与群の雄の脳絶対重量が有意に低下したが、用量関連性がなく、病理組織学的にも重量低下に関連する所見もなかった。また、発がん性群において同様の影響がないことから、検体投与によるものとは考えられなかった。8000 ppm 群の副腎の対体重比が有意に増加したが、病理組織学的に対応する変化もないことから偶発的変化と考えられた。400 ppm 群の精巣絶対重量が低下したが、用量関連性がなく、病理組織学的にも関連がなかった。8000 ppm 群雌において、肝臓の対体重比が有意に増加したが、絶対重量に有意差がないことから、軽度の体重の低下のためであり、病理組織学的に対応する変化を伴っていないことから検体投与によるものとは考えられなかった。

発がん性群(79 週時屠殺)：8000 ppm 群において、雄では腎臓、副腎および精巣、また、雌では肝臓、脳(脳は絶対重量低下)、副腎の対体重比に有意な増加がみられたが、いずれの臓器にも病理組織学的に対応する変化を伴っていなかったため、これらの変

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

化は最終体重の有意な低下によると考えられた。2000 ppm 群雌の副腎の絶対重量に有意な低下が見られたが、用量関連性もなく検体投与によるものとは考えられなかった。

肉眼的病理検査：発がん性群および衛星群の全動物を対象として剖検を行った。

衛星群：所見の発生頻度は低く、対照群と投与群の間に差は認められなかった。

発がん性群：79 週屠殺動物では、次表のように統計学的に有意な所見がみられた。

性別	雄				雌			
	0	400	2000	8000	0	400	2000	8000
投与量 (ppm)	0	400	2000	8000	0	400	2000	8000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
腎臓：萎縮	2	1	4	1	4	0	2	13†
腸間膜リンパ節：腫大	9	17	13	7	16	6↓	11	13
腸骨リンパ節：腫大	7	1	1	0↓	9	1↓	6	3

統計学的手法：Fisher 正確検定 (両側)：†：p<0.05、↓：p≤0.01

8000 ppm 群の雌で腎臓の萎縮が対照群に比較して高かった。他の所見はいずれも用量相関性が認められず、検体投与によるものではなかった。

病理組織学的検査：肉眼的病理検査を実施した動物を対照として、対照群および 8000 ppm 群の以下の組織について、ヘマトキシリン・エオジン染色、さらに数動物の特定の組織については特殊染色 (エラスチカ・ワンギーソン, PAS) を行い、病理標本を作成して鏡検した。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、精巣、卵巣、卵管、副生殖器 (精巣上体、前立腺、精嚢)、子宮、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節、末梢神経、骨格筋、脊髄、胸骨 (骨髄を含む)、骨髄 (大腿骨)、大腿骨および膝関節、眼球、乳腺 (雌)、皮膚、肉眼的病変部

中間用量群 (400 および 2000 ppm) については、死亡切迫殺動物の上記組織および全例の肺、肝臓および腎臓について鏡検した。

[非腫瘍性病変]

衛星群 (53 週時屠殺)

主要な非腫瘍性病変を表 1 に示す。

衛星群では、検体投与に起因する特記すべき変化は認められなかった。2 例の死亡動物 (対照群および 2000 ppm 群の雄各 1 例) では前胃あるいは腺胃に糜爛/潰瘍が認められた。

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

表 1 衛星群 (53 週時層殺) の主要な非腫瘍性病変

臓器/所見		性別/群 (ppm)		雄				雌			
				0	400	2000	8000	0	400	2000	8000
顎下腺	リンパ球浸潤			0(1)	9	10			10		
肝臓	リンパ球浸潤	8	7	7	5	10	10	10	9		
	小葉中心性脂肪浸潤	4	8	6	3				1		
	瀰漫性脂肪浸潤	6	2	3	6	10	10	10	9		
膵臓	リンパ球浸潤	4		0(1)	4	9			8		
腎臓	リンパ球浸潤	4	4	5	5	3	6	4	5		
子宮	嚢胞性過形成					8	1(2)		7		
腸間膜リンパ節	過形成	10		0(1)	10	8	1(1)	0(1)	10		
下顎リンパ節	過形成	9(9)		1(1)	8(8)	10			10		
副腎皮質	脂肪色素	8		0(1)	8	10			10		

検査動物数：数値は各群 10 例当り発生動物数。ただし、()内の数値は検査動物数。空欄は発生なし。統計検定なし。

発がん性群 (79 週時層殺)

アミロイドーシスを表 2 に、アミロイドーシスを除く主要な非腫瘍性病変を表 3 に示す。

表 2 アミロイドーシスの多発した組織とその発生頻度

臓器/所見		性別/群 (ppm)		雄				雌			
				0	400	2000	8000	0	400	2000	8000
肝臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50		
	アミロイドーシス	13	11	7	20	6	1	4	16†		
腎臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50		
	アミロイド腎症	30	31	36	38	33	31	29	30		
甲状腺	検査動物数	50	6	8	50	50	6	9	50		
	アミロイドーシス	15	1	4	20	24	0	3	22		
上皮小体	検査動物数	50	6	8	50	50	6	9	50		
	アミロイドーシス	11	1	4	15	19	0	2	19		
腸間膜リンパ節	検査動物数	50	25	22	50	50	16	20	50		
	アミロイドーシス	13	1	1	11	5	0	2	5		
下顎リンパ節	検査動物数	49	6	7	49	50	7	12	50		
	アミロイドーシス	8	1	0	12	5	0	1	4		
心臓	検査動物数	50	6	8	50	50	6	9	50		
	アミロイドーシス	19	0	2	23	21	0	4	25		
副腎皮質	検査動物数	50	6	8	50	50	6	9	50		
	アミロイドーシス	23	1	6	34†	33	2	3	33		
腺胃	検査動物数	50	11	8	50	50	8	13	50		
	アミロイドーシス	12	0	0	13	19	0	2	24		
十二指腸	検査動物数	50	9	9	50	50	6	9	50		
	アミロイドーシス	13	1	1	15	21	0	3	25		
空腸	検査動物数	50	12	10	50	50	11	14	50		
	アミロイドーシス	21	3	4	26	27	1	5	21		
回腸	検査動物数	50	6	8	50	50	6	9	50		
	アミロイドーシス	26	3	6	40†	35	3	7	29		
盲腸	検査動物数	50	6	8	50	50	6	9	50		
	アミロイドーシス	23	1	0	33	29	0	2	27		
子宮	検査動物数					50	16	20	50		
	アミロイドーシス					17	2	3	21		

統計学的手法：Fisher 直接確率検定：†：p ≤ 0.05、‡：p ≤ 0.01

矢印のない数値は有意差なし

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

加齢性の変化であるアミロイドーシスは高用量群の雄の回腸、副腎および雌の肝臓において有意であったが、多数の臓器にすべての群で認められた。

その他の病変では、リンパ球浸潤がすべての群で腎臓、肺、脾臓等多くの臓器に好発した。投与に起因すると考えられる所見は 8000 ppm 群雌の肝臓の小葉中心性脂肪浸潤および腎臓乳頭壊死であった。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表 4 に示す。

検体投与に起因する影響は認められなかった。

以上の結果から、本検体のマウスに対する 18 ヶ月混餌投与による発がん性試験における影響として、8000 ppm 群の雌雄における体重および体重増加の抑制、雌における腎臓乳頭壊死並びに肝臓の小葉中心性脂肪浸潤の増加が認められた。また、2000 ppm 群の雌に体重および体重増加のより軽度の抑制が認められた。従って、無毒性量は雄で 2000 ppm (304 mg/kg/日)、雌では 400 ppm (81 mg/kg/日)であると判断された。また、催腫瘍性はないものと判断される。

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

表 3 発がん性群(79 週時屠殺)の主要な非腫瘍性病変(アミロイドーシスを除く)

臓器/所見		性別/群 (ppm)		雄				雌			
				0	400	2000	8000	0	400	2000	8000
死亡/切迫殺											
顎下腺	検査動物数	7	6	8	9	10	6	9	8		
	リンパ球浸潤	4	4	6	5	5	2	6	1		
肝臓	検査動物数	7	6	8	9	10	6	9	8		
	小葉中心性脂肪浸潤	0	1	1	1	1	0	0	0		
	びまん性肝細胞脂肪化	0	0	1	1	3	2	2	1		
	巣状壊死	1	1	0	4	1	0	2	1		
	肝細胞変異細胞巣	0	0	0	2	0	0	0	0		
脾臓	検査動物数	7	6	8	9	10	6	9	8		
	リンパ球浸潤	0	3	0	2	4	0	2	1		
腎臓	検査動物数	7	6	8	9	10	6	9	8		
	リンパ球浸潤	0	1	1	0	1	1	0	0		
	乳頭壊死	0	0	0	0	0	0	3	0		
膀胱	検査動物数	7	6	8	9	10	6	9	8		
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	1	0	0		
精巣	検査動物数	7	6	8	9						
	変性	1	1	4	3						
	石灰沈着	1	1	4	3						
	精液瘤	1	1	4	3						
精巣上体	検査動物数	7	6	8	9						
	リンパ球浸潤	2	1	2	1						
	精子減少	1	2	5	3						
精囊	検査動物数	7	6	8	9						
	拡張	1	3	3	2						
前立腺	検査動物数	7	6	8	9						
	リンパ球浸潤	1	1	0	1						
子宮	検査動物数					10	6	9	8		
	嚢胞性過形成					0	0	3	1		
腸間膜リンパ節	検査動物数	7	6	8	9	10	6	9	8		
	過形成	4	4	6	5	5	3	2	3		
顎下リンパ節	検査動物数	7	5	7	8	10	6	9	8		
	過形成	5	0	5	2	2	3	3	2		
副腎皮質	検査動物数	7	6	8	9	10	6	9	8		
	脂肪色素	3	2	3	4	8	3	7	4		
	巣状萎縮	0	0	1	2	0	0	0	0		
下垂体	検査動物数	7	6	8	9	10	6	9	8		
	限局性過形成	0	0	0	0	1	0	1	0		

統計検定なし。

臓器/所見		性別/群 (ppm)		雄				雌			
				0	400	2000	8000	0	400	2000	8000
最終屠殺											
腺胃	検査動物数	43	5	0	41	40	2	4	42		
	リンパ球浸潤	5	0	0	0	1	0	1	0		
顎下腺	検査動物数	43	0	0	41	40	0	0	42		
	リンパ球浸潤	39	-	-	40	34	-	-	40		

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

表 3 発がん性群 (79 週時屠殺) の主要な非腫瘍性病変 (アミロイドーシスを除く) (続き)

臓器/所見	性別/群 (ppm)	雄				雌			
		0	400	2000	8000	0	400	2000	8000

最終屠殺

肝臓	検査動物数	43	44	42	41	40	44	41	42
	リンパ球浸潤	33	29	34	31	33	38	32	36
	小葉中心性脂肪浸潤	6	4	1	2	0	2	4	8
	びまん性肝細胞脂肪化	1	33	39	38	37	41	33	32
	巣状壊死	2	3	3	2	4	0	1	1
	肝細胞変異細胞巣	3	3	3	5	1	1	1	2
脾臓	検査動物数	43	0	0	41	40	0	0	42
	リンパ球浸潤	31	-	-	34	29	-	-	36
肺	検査動物数	43	44	42	41	40	44	41	42
	リンパ球浸潤	4	4	3	1	12	14	13	10
腎臓	検査動物数	43	44	42	41	40	44	41	42
	リンパ球浸潤	15	15	14	8	15	23	20	27
	乳頭壊死	1	2	3	1	2	4	1	13
膀胱	検査動物数	43	0	0	41	40	0	0	42
	リンパ球浸潤	0	-	-	0	18	-	-	16
精巣	検査動物数	43	4	6	41				
	変性	14	3	4	16				
	石灰沈着	11	3	6	13				
	精液瘤	10	3	4	10				
精巣上体	検査動物数	43	3	4	41				
	リンパ球浸潤	16	2	1	16				
	精子減少	11	0	2	10				
精囊	検査動物数	43	36	35	41				
	拡張	27	33	27	23				
前立腺	検査動物数	42	0	0	40				
	リンパ球浸潤	19	-	-	18				
子宮	検査動物数					40	10	11	42
	嚢胞性過形成					31	5	8	34
腸間膜リンパ節	検査動物数	43	19	14	41	40	10	11	42
	過形成	35	6	6	38	26	5	2	29
顎下リンパ節	検査動物数	42	1	0	41	30	1	2	39
	過形成	34	0		33	30	1	2	39
副腎皮質	検査動物数	43	0	0	41	40	0	0	42
	脂肪色素	30	-	-	18	39	-	-	37
	巣状萎縮	12	-	-	4	0	-	-	0
下垂体	検査動物数	43	1	0	41	40	13	1	42
	限局性過形成	5	0	0	4	19	1	4	14

統計検討なし。

臓器/所見	性別/群 (ppm)	雄				雌			
		0	400	2000	8000	0	400	2000	8000

全動物 (死亡/切迫殺+最終屠殺)

腺胃	検査動物数	50	11	8	50	50	8	13	50
	リンパ球浸潤	5	0	0	0	1	0	1	0
顎下腺	検査動物数	50	6	8	50	50	6	9	50
	リンパ球浸潤	43	4	6	45	39	2	6	41

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

表 3 発がん性群(79 週時屠殺)の主要な非腫瘍性病変 (アミロイドーシスを除く) (続き)

臓器/所見		性別/群 (ppm)		雄				雌			
				0	400	2000	8000	0	400	2000	8000
肝臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	小葉中心性脂肪浸潤	6	5	2	3	1	2	4	8↑		
	びまん性肝細胞脂肪化	31	33	40	39	40	43	35	33		
	巣状壊死	3	4	3	6	5	0↓	3	2		
	肝細胞変異細胞巣	3	3	3	7	1	1	1	2		
副腎皮質	検査動物数	50	6	8	50	50	6	9	50		
	アミロイドーシス	23	1	6	34↑	33	2	3	33		
	脂肪原性色素	33	2	3	22↓	47	3	7	41		
脾臓	検査動物数	50	6	8	50	50	6	9	50		
	リンパ球浸潤	31	3	0	36	33	0	2	37		
肺	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50		
	リンパ球浸潤	4	4	3	1	12	14	13	10		
腎臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50		
	リンパ球浸潤	15	16	15	8	16	24	20	27↑		
	乳頭壊死	1	2	3	1	2	4	4	13↑		
膀胱	検査動物数	50	6	8	50	50	6	9	50		
	リンパ球浸潤	1	0	0	0	19	1	0	16		
精巣	検査動物数	50	10	14	50						
	変性	15	4	8	19						
	石灰沈着	12	4	10	16						
	精液瘤	11	4	8	13						
精巣上体	検査動物数	50	9	12	50						
	リンパ球浸潤	18	3	3	17						
	精子減少	12	2	7	13						
精囊	検査動物数	50	42	43	50						
	拡張	28	36	30	25						
前立腺	検査動物数	49	6	8	49						
	リンパ球浸潤	20	1	0	19						
子宮	検査動物数					50	16	20	5		
	嚢胞性過形成					31	5	11	55		
腸間膜リンパ節	検査動物数	50	25	22	50	50	16	20	50		
	過形成	39	10	12	43	31	8	4	32		
顎下リンパ節	検査動物数	49	6	7	49	50	7	12	50		
	過形成	39	3	5	35	32	4	5	41		
副腎皮質	検査動物数	50	6	8	50	50	6	9	50		
	脂肪色素	33	2	3	22	47	3	7	41		
	巣状萎縮	12	0	1	6	0	0	0	0		
下垂体	検査動物数	50	6	7	50	50	19	23	50		
	限局性過形成	5	0	0	4	20	1	5	14		

統計学的手法 : Fisher 直接確率検定 : ↑↓ : $p \leq 0.05$, ↑↑ : $p \leq 0.01$

矢印のない数値は有意差なし

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

表 4 腫瘍性病変

衛星群における腫瘍性病変—全動物

臓器/所見		性別/群 (ppm)		雄				雌			
				0	400	2000	8000	0	400	2000	8000
肝臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	肝細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
肺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
子宮	検査動物数					10	2	0	10		
	顆粒膜細胞腫 (M)					0	1	0	0		
造血・リンパ [*] 組織	検査動物数	10	0	1	10	10	1	1	10		
	組織球性肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0		
	リンパ [*] 腫 (M)	0	0	0	0	3	1	1	0		
骨格筋	検査動物数	10	0	1	10	10	0	0	10		
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1		

発がん性群

臓器/所見		性別/群 (ppm)		雄				雌			
				0	400	2000	8000	0	400	2000	8000

死亡・切迫殺動物

前胃	検査動物数	7	6	8	9	10	6	9	8
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	0
空腸	検査動物数	7	6	8	8	10	6	9	8
	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	7	6	8	9	10	6	9	8
	肝細胞癌 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0
腎臓	検査動物数	7	6	8	9	10	6	9	8
	腎盂上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎盂上皮細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
造血・リンパ [*] 組織	検査動物数	7	6	8	9	10	6	9	8
	組織球肉腫 (M)	1	0	1	0	2	0	3	2
	リンパ [*] 腫 (M)	1	0	2	4	2	1	4	3
眼球	検査動物数	7	6	8	9	10	6	9	8
	メラノーマ (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
下垂体	検査動物数	7	5	7	9	10	6	9	8
	前葉腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	2	0
骨	検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	0
	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
骨格筋	検査動物数	7	6	8	9	10	6	9	8
	血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
皮膚	検査動物数	7	6	8	9	10	6	9	8
	皮脂腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
前胃	検査動物数	43	5	0	41	40	3	1	42
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	-	0	0	0	0	0
十二指腸	検査動物数	43	3	1	41	40	0	0	42
	腺腫 (B)	1	0	0	1	0	-	-	0
	腺癌 (M)	0	0	1	0	0	-	-	0
空腸	検査動物数	43	6	2	41	40	5	5	42
	腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0

(B): 良性腫瘍, (M): 悪性腫瘍

統計検定なし。

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

臓器/所見	性別/群 (ppm)	雄				雌			
		0	400	2000	8000	0	400	2000	8000

最終屠殺動物 (続き)

脾臓	検査動物数	43	0	0	41	40	0	0	42
	島細胞腫瘍 (B)	0	-	-	0	0	-	-	1
肝臓	検査動物数	43	44	42	41	40	44	41	42
	肝細胞腺腫 (B)	0	1	1	1	0	0	0	1
	肝細胞癌 (M)	4	2	0	3	-	1	-	0
	血管肉腫 (M)	1	2	0	0	-	1	-	0
肺	検査動物数	43	44	42	41	40	44	41	42
	腺腫 (B)	2	2	1	3	0	1	2	2
	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
腎臓	検査動物数	43	44	42	41	40	44	41	42
	腎盂上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	2	4	1	0
	腎盂上皮細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
子宮	検査動物数					40	10	11	42
	間質ポリープ (B)					1	0	0	1
	血管肉腫 (M)					0	1	-	0
乳腺	検査動物数					40	1	0	42
	腺癌 (M)					0	1	-	0
脾臓	検査動物数	43	8	2	41	40	5	7	42
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1
腸間膜リンパ ⁺ 節	検査動物数	43	13	10	41	40	8	12	42
	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
造血・リンパ ⁺ 組織	検査動物数	43	13	10	41	40	8	12	42
	組織球性肉腫 (M)	3	9	4	2	9	3	4	6
	リンパ ⁺ 腫 (M)	6	4	6	3	12	5	9	10
頸部骨髄	検査動物数	43	0	0	41	40	0	0	42
	脂肪腫 (M)	0	-	-	1	0	-	-	0
眼球	検査動物数	43	2	0	41	40	2	0	42
	メラノーマ (M)	0	0	-	0	0	0	-	1
甲状腺	検査動物数	43	0	0	41	40	0	0	42
	ろ胞腺腫 (B)	0	-	-	0	0	-	-	1
上皮小体	検査動物数	43	0	0	39	40	0	0	42
	腺腫 (B)	0	-	-	0	0	-	-	1
下垂体	検査動物数	43	1	0	41	40	13	14	42
	前葉腺腫 (B)	0	0	-	0	4	12	9	9
	中間部腺腫 (B)	0	0	-	0	0	0	1	0

全動物

前胃	検査動物数	50	11	9	50	50	9	10	50
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	2	0	0	1	0	0	0
十二指腸	検査動物数	50	9	9	50	50	6	9	50
	腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
	腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
空腸	検査動物数	50	12	10	49	50	11	14	50
	腺癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
脾臓	検査動物数	50	6	8	50	50	6	9	50
	島細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

統計検定 (全動物について) 統計学的手法; Fisher 直接確率検定: †↓: $p \leq 0.05$, †↓↓: $p \leq 0.01$

矢印のない数値は有意差なし

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

臓器/所見		性別/群 (ppm)				雌			
		0	400	2000	8000	0	400	2000	8000
全動物 (続き)									
肝臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	肝細胞腺腫 (B)	0	1	1	1	0	0	0	1
	肝細胞癌 (M)	4	3	0	3	1	1	0	0
	血管肉腫 (M)	1	2	0	0	0	1	0	0
肺	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	腺腫 (B)	2	2	1	3	0	1	2	2
	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
腎臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	腎盂上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	3	4	1	0
	腎盂上皮細胞癌 (M)	0	0	0	0	2	0	0	0
子宮	検査動物数					50	16	20	50
	間質ポリープ (B)					1	0	0	1
	血管肉腫 (M)					0	1	0	0
乳腺	検査動物数					50	7	9	50
	腺癌 (M)					0	1	0	0
脾臓	検査動物数	50	14	11	50	50	11	16	50
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1
腸間膜リンパ節	検査動物数	50	25	22	50	50	16	20	50
	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
造血・リンパ組織	検査動物数	50	19	18	50	50	14	21	50
	組織球性肉腫 (M)	4	9	5	2	11	3	7	8
	リンパ腫 (M)	7	4	8	7	14	6	13	13
頸部骨髄	検査動物数	50	6	8	50	50	6	9	50
	脂肪腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
眼球	検査動物数	50	8	9	50	50	8	9	50
	メラノーマ (M)	0	0	0	0	0	0	1	1
甲状腺	検査動物数	50	6	8	49	50	6	9	50
	ろ胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
上皮小体	検査動物数	50	6	9	46	49	6	9	50
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
下垂体	検査動物数	50	6	7	50	50	19	23	50
	前葉腺腫 (B)	0	0	0	0	5	12	11	9
	中間部腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
骨	検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	0
	骨肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	1	-
骨格筋	検査動物数	50	6	9	50	50	6	9	50
	血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
皮膚	検査動物数	50	9	10	50	50	6	10	50
	皮脂腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍数	良性	3	6	2	6	10	17	15	16
	悪性	16	19	14	15	30	14	22	23
	合計	19	25	16	21	40	31	37	39
坦腫瘍動物数	良性	3	6	2	6	10	17	15	16
	悪性	16	19	14	15	30	14	22	23
	合計	19	25	16	21	40	31	37	39

(B): 良性腫瘍, (M): 悪性腫瘍, 統計学的手法; Fisher 直接確率検定: †: $p \leq 0.05$, †‡: $p \leq 0.01$
矢印のない数値は有意差なし