

(使用安全)

Ⅶ. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

1) 15%乳剤（ホクガード乳剤、ホクコーホクガード乳剤）

- ① 本剤は眼に対して強い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに十分に水洗し、眼科医の手当を受けること。
- ② 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- ③ 散布液調製時及び散布の際は保護眼鏡、農薬用マスク、不浸透性手袋、ゴム長靴、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに洗眼すること。

2) 25%乳剤（ボンジョルノ乳剤）

- ① 誤飲などのないよう注意すること。
誤って飲み込んだ場合には吐かせないで、直ちに医師の手当を受けさせること。
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には、直ちに医師の手当を受けること。
- ② 本剤は眼に対して強い刺激性があるので、薬剤が眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- ③ 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- ④ 散布液調製時及び散布の際は保護眼鏡、農薬用マスク、不浸透性手袋、ゴム長靴、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに洗眼すること。
- ⑤ 公園等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

3) 11.6%液剤（サルバトーレME）

- ① 本剤は眼に対して刺激性があるので、散布液調製時及び散布の際は保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
使用後は洗眼すること。
- ② 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意する

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

こと。

付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。

4) 0.010%液剤（ハナガードAL、フローラガードAL）

- ① 誤飲などのないよう注意すること。
- ② 人に向かって噴射しないこと。

2. 解毒法及び治療法

特になし

3. 製造時、使用時等における事故例

1986年から製造を開始しているが、製造者から使用者に至るまで、カブレ、中毒等の事故例なし

(毒性一覧)

< 毒性試験一覧表 >

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供 試 物	1 群当 たり 供 試 数	投 与 方 法	投 与 量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 又 は 無 毒 性 量 (mg/kg)	試 験 機 関 (報 告 年)	記 載 頁
A-1 GLP	急性毒性 14 日間	ラット	♂♀各 5	経 口	500、750、1,050、1,500	♂ : 1,248 ♀ : 1,031	(1986)	104
A-2 GLP	急性毒性 14 日間	マウス	♂♀各 5	経 口	250、500、750、1,250、2,000	♂ : 1,971 ♀ : 1,546	(1995)	106
A-3 GLP	急性毒性 14 日間	ラット	♂♀各 5	経 皮	2,000	♂♀共 : >2,000	(1988)	108
A-4 GLP	急性毒性 14 日間	ラット	♂♀各 5	吸 入 (エアロゾル)	3.66 (mg/L)	♂♀共 : >3.66 (mg/L)	(1990)	109
I-6 GLP	皮膚刺激性 4 日間	ウサギ	♂1 ♀5	塗 布	0.5 mL	刺激性なし	(1988)	111
I-1 GLP	眼刺激性 7 日間	ウサギ	♂6	点 眼	0.1 mL	軽微刺激性	(1988)	112
SE-1 GLP	皮膚感作性 48 時間	モルモット	♀20	Buehler 法	感作は週 1 回、3 週間連続、惹起 (最終感作後 7 日) 後、24 及び 48 時間に評価	感作性なし	(1995)	113
SE-2 GLP	皮膚感作性 48 時間	モルモット	♀20	Maximizati on 法	第 1 回 (皮内処理)、1 週間後 (第 2 回) 感作 (塗布処理)、2 週間 後惹起 (塗布処理)、24 及び 48 時間に評価	感作性なし	(1995)	115
N-1 GLP	急性神経毒性 15 日間	ラット	♂♀各 12	経 口	0、50、200、800	♂♀共 : 50	(2010)	117
N-2	急性遅発性 神経毒性	試験省略						124
SA-1 GLP	反復投与毒性 13 週間	ラット	♂♀各 10	混 餌	0、10、60、360 (ppm) ♂ : 0、0.7、4.1、23.9 ♀ : 0、0.9、5.5、28.7	♂ : 0.7 (10 ppm) ♀ : 0.9 (10 ppm)	(1988)	125
SA-2 GLP	反復投与毒性 13 週間	マウス	♂♀各 10	混 餌	0、5、25、125、625 (ppm) ♂ : 0、1、4、16、85 ♀ : 0、1、4、20、103	♂ : 1 (5 ppm) ♀ : 1 (5 ppm)	(1989)	131
SA-3	21 日間反復 経皮投与毒性	試験省略						134
SA-4	90 日間反復 吸入毒性	試験省略						135
SN-1 GLP	反復経口投与 神経毒性 13 週間	ラット	♂♀各 12	混 餌	0、40、120、640 (ppm) ♂ : 0、2.89、8.69、45.92 ♀ : 0、3.13、9.46、50.67	♂ : 8.69 (120 ppm) ♀ : 9.46 (120ppm)	(2011)	136
SA-5	28 日間反復経 口投与遅発性 神経毒性	試験省略						137

(毒性一覧)

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
C-3 GLP	反復経口投与毒性 52 週間	マウス	♂♀各 4	混餌	0, 22.5, 90, 360 (ppm) ♂ : 0, 0.73, 2.95, 12.97 ♀ : 0, 0.82, 3.33, 14.50	♂ : 2.95 (90 ppm) ♀ : 3.33 (90 ppm)	(1991)	138
C-1 GLP	反復経口投与毒性/発がん性併合 104 週間	ラット	♂♀各 50 衛星群 : ♂♀各 20	混餌	0, 10, 80, 640, 1,280* (ppm) (* : ♂のみ) ♂ : 0, 0.4, 3.4, 27.7, 59 ♀ : 0, 0.6, 4.4, 39.4 ♂ : 0, 1.4, 12.0, 118, 214 ♀ : 0, 1.6, 14.8, 140, 224	♂ : 0.4 (10 ppm) ♀ : 0.6 (10 ppm)	(1992)	145
C-2 GLP	1 年間反復経口投与毒性 80 週間	マウス	♂♀各 50	混餌	0, 10, 90, 800, 1,250 (ppm) ♂ : 0, 1.4, 12.0, 118, 214 ♀ : 0, 1.6, 14.8, 140, 224	♂ : 1.4 (10 ppm) ♀ : 1.6 (10 ppm)	(1992)	169
R-1 GLP	繁殖毒性 2 世代	ラット	♂♀各 28	混餌	♂ : 0, 0.7, 4.9, 35.5 ♀ : 0, 0.8, 5.9, 40.6 ♂ : 0, 0.7, 4.9, 35.5 ♀ : 0, 0.8, 5.9, 40.6	♂ : 0.7 (10 ppm) ♀ : 0.8 (10 ppm) 児 : 10 ppm 繁殖能影響なし	(1991)	183
R-2 GLP	催奇形性 10 日間	ラット	♀30	経口	0, 5, 22.5, 100	母獣 : 5 胎児 : 5 催奇形性なし	(1990)	194
R-3 GLP	催奇形性 13 日間	ウサギ	♀16	経口	0, 7.5, 15, 30	母獣 : 15 胎児 : 30 催奇形性なし	(1990)	198
MU-1 GLP	変異原性 (復帰変異)	サルモネラ菌 大腸菌	3 連	プレート法	S9mix (-/+) : 18.8, 25, 37.5, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 400, 600, 800 µg/プレート	陰性	(1994)	201
MU-3 GLP	変異原性 (rec-assay)	枯草菌	2 連	ディスク法	S9mix (-) : 31.3, 62.5, 125, 250, 500, 1,000 µg/プレート S9mix (+) : 125, 250, 500, 1,000, 2,000, 4,000 µg/プレート	陰性	(1994)	204
MU-2 GLP	変異原性 (染色体異常)	培養細胞 (CHO)	200 個の 分裂中期 細胞/培養	細胞培養	S9mix (-) : 5, 7.8, 10, 15, 15.6, 31.3, 62.5 µg/プレート S9mix (+) : 3.9, 7.8, 15.6 µg/プレート	陰性	(1989)	206
MU-4 GLP	変異原性 (小核試験)	マウス	♂♀各 15	経口	0, 185, 370, 740	陰性	(1989)	209
MU-5 GLP	変異原性 (不定期 DNA 合成)	培養細胞 (HeLa S3)	S 期以外 の 100 個 の細胞/培養	細胞培養	S9mix (-/+) : 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256, 512 µg/mL	陰性	(1989)	211

(毒性一覧)

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たりの動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
PH-1	中枢神経系	一般症状	マウス	♂3	経口	0、100、300、1,000、3,000	100	(1994)	215
		睡眠延長作用	マウス	♂8	経口	0、3、10、30、100、300、1,000	3		
		痙攣誘発作用電撃	マウス	♂10	経口	0、3、30、300	≥300		
		正常体温	ラット	♂6	経口	0、30、300	≥300		
	循環系	血圧心拍数	ラット	♂6	経口	0、3、30、300	30		
	自律神経系	摘出輸精管	ラット	♂4	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ (g/mL)	10 ⁻⁶ (g/mL)		
		摘出回腸	モルモット	♂4	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ (g/mL)	10 ⁻⁶ (g/mL)		
	消化器	腸管輸送能	マウス	♂8	経口	0、3、30、300	≥300		
	骨格筋	横隔膜神経筋	ラット	♂4	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ (g/mL)	10 ⁻⁵ (g/mL)		
	血液系	血液凝固	ラット	♂6	経口	0、3、30、300	≥300		
溶血性		ウサギ	♂4	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ (g/mL)	≥10 ⁻⁴ (g/mL)			
PH-2	解毒剤の検討	マウス	♂10	経口	テトラソール経口投与後 ヒマシ油 20 (mL/kg) ケイサレート 2,000 グルタチオン 100	いずれの場合も解毒効果が認められない	(1995)	221	

(毒性一覧)

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たりの動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
C-1a	GLP							
C-1b	GLP							
C-2a	GLP							
C-2b	GLP							
C-2c	GLP							
R-1a								
R-1b								
R-1c								
IM-1 GLP	反復経口投与 免疫毒性	ラット	♂10	混餌	0、20、125、1000 ppm AFC 群 : 0、2、10、82 NK 群 : 0、2、10、77	AFC 群 : 10 NK 群 : 10 (125 ppm) 免疫毒性なし	(2011)	254-1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

2. 原体中混在物及び代謝物を用いた試験成績

(毒性一覧)

資料 No.	試験の種類・期間	供 試 動物	1群当たりの動物数	投 与 方 法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試 験 機 関 (報告年)	記載 頁
SU-1 GLP								
SU-2 GLP								
SU-3 GLP								
SU-4 GLP								
SU-5 GLP								
SU-6 GLP								
SU-7 GLP								
SU-8								

(毒性一覧)

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供 試 動物	1群当たりの動物数	投 与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試 験 機 関 (報告年)	記載 頁
A-5 GLP	急性毒性 14日間 (15%乳剤)	ラット	♂♀各5	経 口	1,000、2,000、3,000、4,000、 5,000	♂ : 3,205 ♀ : 2,432	(1995)	275
A-7 GLP	急性毒性 14日間 (15%乳剤)	マウス	♂♀各5	経 口	1,000、2,000、3,000、4,000、 5,000	♂ : 4,123 ♀ : 4,229	(1995)	277
A-9 GLP	急性毒性 14日間 (15%乳剤)	ラット	♂♀各5	経 皮	2,000	♂♀共 : > 2,000	(1995)	279
A-11 GLP	急性毒性 14日間 (15%乳剤)	ラット	♂♀各5	吸 入 (エアゾール)	3.11、5.61 (mg/L)	♂♀共 : > 5.61 (mg/L)	(1995)	280
I-7 GLP	皮膚刺激性 3日間 (15%乳剤)	ウサギ	♂6	塗 布	0.5 mL	軽度刺激性	(1995)	282
I-8 GLP	皮膚刺激性 3日間 (15%乳剤 1,000倍希釈)	ウサギ	♂6	塗 布	0.5 mL	軽微刺激性	(1995)	284
I-2 GLP	眼刺激性 21日間 (15%乳剤)	ウサギ	非洗眼群 ♀6 洗眼群 ♀3	点 眼	0.1 mL	重度刺激性	(1994)	285
I-3 GLP	眼刺激性 3日間 (15%乳剤 1,000倍希釈)	ウサギ	♂6	点 眼	0.1 mL	刺激性なし	(1995)	287
I-17 GLP	眼刺激性 12日、72時間 (15%乳剤 24倍、450倍希釈)	ウサギ	非洗眼群 ♂3 洗眼群 ♂3	点 眼	0.1 mL	24倍 : 刺激性あり 450倍 : 刺激性なし	(2002)	288
SE-3 GLP	皮膚感作性 48時間 (15%乳剤)	モルモット	♀20	Buehler法	感作は週1回、3週連続、 惹起(最終感作後7日)後 24及び48時間に評価	感作性なし	(1995)	290
A-16 GLP	急性毒性 14日間 (25%乳剤)	ラット	♀3	経 口	300、2,000	300 < LD ₅₀ < 2,000	(2005)	292
A-17 GLP	急性毒性 14日間 (25%乳剤)	ラット	♂♀各5	経 皮	2,000	♂♀共 : > 2,000	(2005)	293
I-16 GLP	皮膚刺激性 15日間 (25%乳剤)	ウサギ	♂2	塗 布	0.5 mL	中等度刺激性	(2005)	294

(毒性一覧)

資料 No.	試験の種類・期間	供 試 動物	1 群当たりの動物数	投 与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試 験 機 関 (報告年)	記載 頁
I-14 GLP	眼刺激性 21 日間 (25%乳剤)	ウサギ	非洗眼群 ♂3 洗眼群 ♂3	点 眼	0.1 mL	非洗眼： 強度刺激性 洗眼眼： 中等度刺激性	(2006)	296
I-15 GLP	眼刺激性 3 日間 (25%乳剤 400 倍希釈)	ウサギ	非洗眼群 ♂3 洗眼群 ♂3	点 眼	0.1 mL	刺激性なし	(2006)	298
SE-6 GLP	皮膚感作性 30 日間 (25%乳剤)	モルモット	♀20 対照及び 陽性対照 群♀10	Buehler 法	感作：50%閉塞貼付 (7 日 おき 3 回) 惹起：(感作後 2 週間) 25%及び 2.5%閉塞貼付、 24 及び 48 時間に評価	感作性なし	(2006)	300
A-12 GLP	急性毒性 14 日間 (11.6%液剤)	ラット	♂♀各 5	経 口	5,000	♂♀共： > 5,000	(1998)	302
A-13 GLP	急性毒性 14 日間 (11.6%液剤)	マウス	♂♀各 5	経 口	5,000	♂♀共： > 5,000	(1998)	303
A-14 GLP	急性毒性 14 日間 (11.6%液剤)	ラット	♂♀各 5	経 皮	2,000	♂♀共： > 2,000	(1998)	304
A-15 GLP	急性毒性 14 日間 (11.6%液剤)	ラット	♂♀各 5	吸 入	5.08 mg/L	♂♀共： 5.08 mg/L	(1998)	305
I-13 GLP	皮膚刺激性 3 日間 (11.6%液剤)	ウサギ	♂6	塗 布	0.5 mL	軽度刺激性	(1998)	307
I-11 GLP	眼刺激性 21 日間 (11.6%液剤)	ウサギ	非洗眼 ♂6 洗眼群 ♂3	点 眼	0.1 mL	強度刺激性	(1998)	308
I-12 GLP	眼刺激性 21 日間 (11.6%液剤 2,000 倍希釈)	ウサギ	非洗眼群 ♂6	点 眼	0.1 mL	刺激性なし	(1998)	310
SE-5 GLP	皮膚感作性 48 時間 (11.6%液剤)	モルモット	♀20 陰性及び 陽性対照 群では ♀10	Maximi- zation 法	第 1 回 (皮内処理)、1 週 後 (第 2 回) 感作 (塗布 処理)、3 週後惹起 (塗布 処理)、24 及び 48 時間に 評価	感作性なし	(1998)	311

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(毒性一覧)

(急性経口)

1. 原体

(1) 急性毒性試験

① 急性経口毒性

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. A-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体純度： %

試験動物： SD 系ラット、6～8 週齢、体重：雄 181～241 g、雌 161～193 g
一群雌雄 各 5 匹

試験期間： 14 日間観察

試験方法： Tween 80 を含む 0.5%CMC (carboxymethylcellulose) 溶液で検体を調製し、強制経口投与した。投与前 16～18 時間絶食した後、500、750、1,050 及び 1,500 mg/kg で投与した。

用量設定根拠；

試験項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び終了時生存動物について肉眼的病理学検査を行った。体重を投与直前、投与後 7 日及び試験終了時並びに死亡時に測定した。

結果： 結果を下表に示す。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	500、750、1,050、1,500
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	雄 1,248 雌 1,031
死亡開始及び終了時間	投与後 3 日～投与後 4 日
症状発現及び消失時間	投与後 4 時間～投与後 10 日
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄共 500
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 500

(急性経口)

中毒症状としては運動機能低下、鎮静、虚脱、昏睡、立毛、汚毛、運動失調及び血涙が投与後 4 時間から認められたが、投与後 10 日には回復した。

750 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例、1,050 mg/kg 投与群の雄 2 例及び雌 3 例、並びに 1,500 mg/kg 投与群の雄 3 例及び雌 4 例で、投与後 3～4 日に死亡が認められた。高用量群に体重増加抑制が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(急性経口)

② 急性経口毒性

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. A-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1995 年

検体純度： %

試験動物： CD-1 系マウス、5～7 週齢、体重：雄 27～33 g、雌 19～27 g
一群雌雄 各 5 匹

試験期間： 14 日間観察

試験方法： 検体をトウモロコシ油で調製し、強制経口投与した。投与前 16～18 時間絶食した後、250、500、750、1,250 及び 2,000 mg/kg で投与した。

用量設定根拠；

試験項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び終了時生存動物について肉眼的病理学検査を行った。体重を投与直前、投与後 7 日及び試験終了時並びに死亡時に測定した。

結 果： 結果を下表に示す。

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	250、500、750、1,250、2,000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	雄 1,971 雌 1,546
死亡開始及び終了時間	投与後 4 時間～投与後 5 日
症状発現及び消失時間	投与後 1 時間～投与後 14 日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 250

(急性経口)

中毒症状としては運動機能低下、後彎姿勢、虚脱、昏睡、立毛、汚毛、運動失調、呼吸困難、痙攣、振戦及び腹部膨満が投与後 1 時間から認められ、高投与群でみられた腹部膨満は投与後 14 日に至っても完全には回復しなかった。

500 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例、750 mg/kg 投与群の雄 3 例及び雌 1 例、1,250 mg/kg 投与群の雌 2 例、並びに 2,000 mg/kg 投与群の雌雄各 3 例で、投与後 4 時間～5 日に死亡が認められた。

体重変化に投与による影響はみられなかった。

(急性経皮)

③ 急性経皮毒性

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. A-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体純度： %

試験動物： SD 系ラット、7～10 週齢、体重：雄 237～246 g、雌 213～226 g
一群雌雄 各 5 匹

試験期間： 14 日間観察

試験方法： ラットの背側を剪毛し、処理部位（約 50×50 mm）に検体をそのまま 2,000 mg/kg 塗布した。速やかにガーゼで被覆して不浸透包帯を用いて固定した。24 時間暴露した後、包帯及びガーゼを除去し、処理部位を温水で洗浄した。

試験項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び終了時生存動物について肉眼的病理学的検査を行った。体重を投与直前、投与後 7 日及び試験終了時に測定した。なお、皮膚への刺激性についても観察した。

結果： 結果を下表に示す。

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2,000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	雌雄共 > 2,000
死亡開始及び終了時間	認められず
症状発現及び消失時間	認められず
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄共 2,000

中毒症状及び皮膚刺激性のいずれもみられなかった。また、死亡も認められなかった。全動物において肉眼的病理学的検査でも異常はなかった。試験期間を通して体重に投与による影響はみられなかった。

(急性吸入)

④ 急性吸入毒性

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No. A-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1990 年

検体純度： %

試験動物： SD 系ラット、6～8 週齢、体重：雄 213～240 g、雌 194～218 g
一群雌雄 各 5 匹

試験期間： 14 日間観察

試験方法： 検体の 83.5%アセトン溶液を調製し、3.66 mg/L の濃度で 4 時間全身暴露した。
この濃度はエアロゾル発生装置の可能最大濃度であった。なお、検体自体でのエアロゾルの発生を試みたが発生させることが困難であった。なお、対照群には検体を含まないアセトン蒸気を 4 時間暴露した。

実際（測定）濃度（mg/L）	3.66
粒子径分布（%） [#]	
> 5.5 μm	9.2
2.0～5.5 μm	22.1
< 2.0 μm	68.8
空気力学的質量中位径（μm）	1.1
チャンパー容積（L）	約 120
チャンパー内通気量（L/分）	30
暴露条件	エアロゾル 4 時間 全身暴露

[#] May mutistage liquid impinger を用いて暴露後 3.5 時間に測定した値

試験項目： 暴露中及び暴露後、中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び終了時生存動物について肉眼的病理学的検査を行った。体重を観察終了時まで毎日測定した。飼料摂取量及び飲水量を毎日測定した。終了時全動物について肉眼的病理検査を行った後、肝臓、腎臓及び肺を採取した。肺重量を測定して体重に対する相対重量を算出した。肝臓及び腎臓については病理組織学的検査を実施した。

(急性吸入)

結果： 結果を下表に示す。

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/L)	0、3.66
LC ₅₀ 値 (mg/L)	雌雄共 > 3.66
死亡開始及び終了時間	暴露後 4 日
症状発現及び消失時間	暴露後 15 分～暴露後 13 日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/L)	雄 3.66 雌 求められなかった

中毒症状としては眼、口周辺部の湿潤、閉眼、立毛、不整呼吸及び後彎姿勢が認められた。皮毛の着色及び皮毛光沢の消失は暴露期間を通してみられた。暴露後 12 日に皮毛の着色及び色の消失が認められた以外、検体暴露群の全ての動物の外観及び行動は正常であった。

3.66 mg/L 暴露群の雌 1 例が暴露後 4 日に死亡した。

検体暴露群では、暴露後 6 日間は体重低下あるいは体重増加抑制が認められた。検体暴露群では、暴露後 3～5 日間飼料摂取量の減少が認められた。飲水量の減少が暴露後 3 日間みられ、雌で顕著であった。その後数日間対照群に比べ増加し、観察期間を通して対照群よりも高かった。

検体暴露群の肺の体重に対する相対重量は、対照群と同等であった。

肉眼的病理検査において、検体暴露群の雌 1 例に肝臓の褪色が認められた。

病理組織学的検査において、下記の所見が認められた。

- a) 雄全例に軽度な小葉中心性肝細胞肥大
- b) 雌全例（途中死亡 1 例を除く）に軽度から中等度の小葉中心性肝細胞肥大
- c) 雌全例（途中死亡 1 例を除く）に軽度の肝門脈周辺細胞空胞
- d) 途中死亡雌 1 例に中等度の門脈周辺肝細胞肥大

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(皮膚刺激)

(2) 皮膚及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 No.I-6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体純度： %

試験動物： New Zealand 白色ウサギ、約 11～12 週齢、体重範囲 2.5～2.8 kg
一群 6 匹 (雄 1 匹、雌 5 匹)

試験期間： 4 日間観察

試験方法： 塗布約 24 時間前に腹側部を刈毛して、検体 0.5 mL を塗布し、4 時間包帯で閉塞した。なお、塗布部位は非擦過とした。

試験項目： 塗布後 1、2、3 及び 4 日に皮膚の刺激性変化 (発赤、痂皮及び浮腫) の有無を観察し、農林水産省指針に記載された方法で評価した。最高評点は、発赤及び痂皮 /4 及び浮腫 /4 である。

結 果： いずれの検査時期及び観察期間においても、何等の刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、テトラコナゾールにはウサギの皮膚に対して刺激性はないものと考えられた。

(眼刺激)

② ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 No.I-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体純度： %

試験動物： New Zealand 白色ウサギ、約 11~14 週齢、体重範囲 2.5~3.4 kg
一群雄 6 匹

試験期間： 7 日間観察

試験方法： 検体 0.1 mL を片眼に点眼した。なお、対照群は無処理の他方の眼とした。

試験項目： 点眼後 1 時間、1、2、3、4 及び 7 日に角膜、虹彩及び結膜について農林水産省指針に記載された方法を用いて行った。

結果： 各観察時期における眼刺激性を次表に示す。

部 位	最高 評点	点眼後時間					
		1時間	1日	2日	3日	4日	7日
角 膜	4	0	0	0	0	0	0
虹 彩	2	0	0	0	0	0	0
結膜	発赤	3 (1、6/6)	0.7 (1、4/6)	0.3 (1、2/6)	0	0	0
	浮腫	4 (2、6/6)	0.2 (1、1/6)	0	0	0	0

() 内数値は最大値及び陽性反応動物数を示す。

点眼後 1 時間に全動物に軽微~軽度な結膜発赤及び浮腫がみられたが、点眼後 1 日では軽微な結膜の発赤及び浮腫が認められた。軽微な結膜発赤が点眼後 2 日に 2 例に認められた。点眼後 3 日には回復した。

以上の結果から、テトラコナゾールはウサギの眼に対し軽微な刺激性を有するものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(皮膚感作)

(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 No.SE-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1995 年

検体純度： %

試験動物： Dunkin-Hartley 系モルモット、1 年齢未満、開始時体重 雌 360～419 g
一群雌 20 匹

試験期間： 48 時間

試験方法： [Buehler 法]

用量設定試験；

感作；各動物の腹側部を剃毛し、検体 0.5 mL 塗布し、6 時間包帯で閉塞したこれを 1 週間間隔で 3 週間連続行った。なお、陽性対照群には 2-Mercaptobenzothiazole (MBT) をトウモロコシ油に 75%の濃度に溶解して塗布した。陰性対照群にはトウモロコシ油を塗布した。塗布後 24 時間に各々の刺激性を観察した。

惹起；最終感作終了 1 週後に、検体、トウモロコシ油及び MBT を各動物に感作の場合と同様に 6 時間塗布した。なお、惹起塗布前日に腹側部を剃毛した。惹起後 24 及び 48 時間に皮膚感作性を評価した。なお、評価 3 時間前に惹起塗布部位を剃毛した。

(皮膚感作)

結果： 各観察時間における皮膚感作性を次表に示す。

群			供試 動物 数	感作反応動物数									
				24時間				計	48時間				計
				皮膚反応評点					皮膚反応評点				
感作	惹起	0	1	2	3	0	1	2	3				
検 体	100% 検体	100% 検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20
	トウモロコシ油	100% 検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20
陽 性 対 照	75%MBT	75% MBT	20	11	7	2	0	9/20	15	5	0	0	5/20
	トウモロコシ油	75% MBT	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20

MBT : 2-Mercaptobenzothiazole

検体投与群において、感作時に各動物の刺激反応は全く認められなかった。陽性対照群では第2回感作時に3/20例、第3回感作時には6/20例に軽度な刺激性が認められた。

惹起後においても試験群には何等の反応も生じなかった。

陽性対照群の場合には45%の動物に発赤がみられ、陽性反応が認められた。

以上より、テトラコナゾールには皮膚感作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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

② モルモットを用いた皮膚感作性試験

(皮膚感作)
(資料 No. SE-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1995 年

検体純度： %

試験動物： Hartley 系モルモット、試験開始時 4 週齢、体重 274~371 g
一群雌 20 匹 (但し、陽性対照群は 10 匹)

試験期間： 48 時間

試験方法： [Maximization 法]

用量設定試験；

感作 1；各動物の両側の背部皮膚を剪毛し、下記の試料を各々 0.1 mL を皮内投与した。

群	処理部位	投与物質
1	1 (左右)	FCA のみ
	2 (左右)	FCA のみ
	3 (左右)	FCA+蒸留水
2	1 (左右)	FCA のみ
	2 (左右)	5%テトラコナゾール調製液* (FCA に溶解)
	3 (左右)	10%テトラコナゾール調製液 (FCA に溶解) と蒸留水の等量混合物
3	1 (左右)	FCA のみ
	2 (左右)	10%エタノール水溶液
	3 (左右)	10%エタノール水溶液と FCA の等量混合物
4	1 (左右)	FCA のみ
	2 (左右)	0.1%DNCB**の 10%エタノール水溶液
	3 (左右)	0.2%DNCB の 10%エタノール水溶液と FCA の等量混合物

FCA：フロイントの完全アジュバント

*：75%ポリエチレングリコール水溶液で調製

**：2,4-ジニトロクロロベンゼン

(皮膚感作)

感作2；第1回感作後6日に第1及び2群に10%ラウリル硫酸ナトリウム含有白色ワセリン0.5gを24時間塗布した後（SLS処理）、アセトンで清拭した。翌日第1群には媒体（75%ポリエチレングリコール水溶液）及び第2群にはテトラコナゾールそのままを塗布し48時間閉塞貼付した。

第3群には白色ワセリン及び第4群には1%DNCB白色ワセリン混合物塗布し、同様に48時間閉塞貼付した。塗布量は0.2mL又は0.2gとした。

惹起；第2回感作終了後13日に、左右腹側部を剪毛し、翌日第1及び2群の右側には50%テトラコナゾールを含む75%ポリエチレングリコール水溶液、左側には75%ポリエチレングリコール水溶液を0.1L、第3及び4群の右側には0.1%DNCBを含むエタノール水溶液、左側には40%エタノール水溶液を0.1mL塗布し、24時間閉塞貼付した。

惹起のための閉塞貼付除去後24及び48時間に皮膚反応を評価した。

観察期間中の一般症状を毎日観察し、体重を週2回測定した。

結果：各観察時間における皮膚感作性を次表に示す。

群	感 作	惹 起	反 応	供 試 動 物 数	感作反応動物数									
					24 時間				48 時間					
					皮膚反応評点				合 計	皮膚反応評点				合 計
					1	2	3	4		1	2	3	4	
検 体	<1> 蒸留水	50%	発赤	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<2> FCA 貼付	検体	浮腫		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<1> 5% (w/v) 検体皮内	50%	発赤	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<2> 0.2g 検体貼付	検体	浮腫		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陽 性 対 照	<1> エタノール皮内	0.1%	発赤	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<2> 0.2gワセリン貼付	DNCB	浮腫		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<1> 0.1%DNCB+	0.1%	発赤	10	0	3	7	0	10	0	1	4	5	10
	エタノール皮内				0	10	0	0	10	0	10	0	0	10
<2> 0.2gの1%DNCB	DNCB	浮腫		0	10	0	0	10	0	10	0	0	10	
	ワセリン貼付													

<1>：第1回感作、<2>：第2回感作、
「発赤」は「発赤及び痂皮」の所見を示す、
「合計」は陽性感作反応動物数を示す。

テトラコナゾールの対照群及び適用群では、貼付除去後24及び48時間で感作による皮膚反応は認められなかった。

陽性対照の適用群では全例に発赤及び浮腫が観察され、陽性対照の対照群には皮膚反応は認められなかった。

いずれの群においても一般症状に異常はみられず、体重への影響はみられなかった。

以上より、テトラコナゾールには皮膚感作性はないと判断された。

(急性神経毒性)

(4) 急性神経毒性

ラットにおける急性神経毒性試験

(資料 No. N-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体純度： %

試験動物： CrI：CD (SD) 系ラット、投与開始時 7 週齢

体重 雄 218～315 g、雌 148～208 g、一群雌雄各 12 匹

観察期間： 15 日間観察

投与方法： 検体をポリエチレングリコール 300 に懸濁し、0、50、200 及び 800 mg/kg の投与量で単回強制経口投与した。なお、投与日を試験 0 日とした。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；生死を 1 日に 2 回観察した。また、一般状態及び詳細な状態観察を毎日実施した。但し、試験 7 及び 14 日の機能観察バッテリー (FOB) 評価日には詳細な状態観察を行わなかった。

800 mg/kg 投与群雄 2 例が試験 4 日に死亡した。また、同投与群雌 4 例を試験 0～3 日に瀕死状態のため屠殺した。その他の試験群では死亡は認められなかった。

詳細な状態観察において、800 mg/kg 投与群雌雄の死亡動物又は瀕死動物で、自発運動低下、ゆらめき、よろめき又はふらつき歩行、立毛、蒼白、低体温、円背位、排便減少、流涙及び/又は体表各部に赤色又は黄色物質が認められた。

観察期間終了時まで生存した 800 mg/kg 投与群の動物にも死亡又は瀕死動物に類似した所見が認められた。200 mg/kg 投与群では円背位、排便減少及び体表各部の赤色又は黄色物質が 1 例以上の雌に認められ、同投与群雄 1 例に低体温が認められた。50 mg/kg 投与群では、脱毛、痂皮形成並びに体表各部に赤色及び透明物質が対照群と同等の頻度で認められたが、1 例に限定されており、用量相関性がないことから偶発的な所見と判断した。

(急性神経毒性)

体重変化；投与開始前、投与開始日から毎週1回、全動物の体重を測定した。

試験期間における体重変化を次表に示す。

	性別	試験期間	投与量 (mg/kg)			
			0	50	200	800
平均体重 増加量 (g/ラット)	雄	0~7日	49	47	47	↓ 31
		7~14日	44	44	49	50
		0~14日	93	91	96	81
	雌	0~7日	14	16	15	15
		7~14日	17	19	19	11
		0~14日	31	35	34	26

↓ : p < 0.01 (Dunnett 検定)

800 mg/kg 投与群雄の試験 0~7 日に検体投与に関連して平均体重増加量の有意な減少が認められたが、試験 0~14 日の平均体重増加量に有意差は認められなかった。800 mg/kg 投与群雌並びに 50 及び 200 mg/kg 投与群雌雄に検体投与による影響は認められなかった。

機能観察 (FOB) ; 投与開始前、試験 0 (投与後 8 時間)、試験 7 及び 14 日に全動物を対象として、以下の項目の検査を行った。

- 1) ホームケージ観察；姿勢、咬癖、痙攣/振戦、眼瞼閉鎖、糞の硬度
- 2) 取扱い時の観察；取り出しの難易、取扱いの難易、流涙/血涙、流涎、立毛、被毛状態、眼瞼閉鎖、呼吸数/特性、眼球突出、粘膜/眼/皮膚の色調、赤色/痂皮沈着物、筋緊張
- 3) オープンフィールド観察；運動性、歩行、立ち上がり、覚醒、痙攣/振戦、排尿/排便、身づくろい、歩行スコア、異常/常同行動、後退、第 1 歩踏み出し時間 (秒)
- 4) 感覚観察；接近反応、接触反応、驚愕反応、テイルピンチ反応、瞳孔反応、瞬目反応、前肢伸張、後肢伸張、空中正向反射、嗅覚性方向反応
- 5) 神経筋観察；後肢伸筋力、握力 - 後肢及び前肢、後肢開脚幅、運動協調性
- 6) 生理学的観察；カタレプシー、体重、体温

1) ホームケージ観察及び 2) 取扱い時の観察では検体投与による影響は認められなかった。

3) オープンフィールド観察において、対照群と比較して統計学的な有意差が認められた項目を次表に示す。

(急性神経毒性)

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	50	200	800	0	50	200	800
検査 動物数	投与前	12	12	12	12	12	12	12	12
	試験 0	12	12	12	12	12	12	12	11
	試験 7	12	12	12	10	12	12	12	8
	試験 14	12	12	12	10	12	12	12	8
立ち上がり回数	投与前	5.6	5.1	5.1	5.9	6.6	5.8	6.5	6.6
	試験 0	3.8	2.3	2.8	3.3	7.9	7.6	5.8	↓2.8
	試験 7	8.0	5.7	7.8	6.7	12.6	13.7	12.1	10.1
	試験 14	7.8	6.3	8.3	7.8	13.8	12.5	11.4	12.4

↓: p < 0.05 (Dunnett 検定)

表中の数値は2分間における平均立ち上がり回数を示す。

800 mg/kg 投与群雌で試験 0 日に立ち上がり回数の有意な減少が認められた。この影響は試験 7 日までに対照群と同等となった。また、800 mg/kg 投与群雌 1 例では、検体投与により試験 0 日に軽微な歩行障害、円背位及び低覚醒（やや混迷）が認められ、翌日（試験 1 日）に瀕死状態のため屠殺した。800 mg/kg 投与群雄並びに 50 及び 200 mg/kg 投与群雌雄では検体投与による影響は認められなかった。4) 感覚観察において、対照群と比較して統計学的な有意差が認められた項目を次表に示す。

性別		雄				雌				
投与量 (mg/kg)		0	50	200	800	0	50	200	800	
検査 動物数	投与前	12	12	12	12	12	12	12	12	
	試験 0	12	12	12	12	12	12	12	11	
	試験 7	12	12	12	10	12	12	12	8	
	試験 14	12	12	12	10	12	12	12	8	
テイルピンチ	非活動的 反応	投与前	12	12	11	10	12	12	11	11
		試験 0	11	11	11	11	10	8	11	11
		試験 7	11	10	11	10	9	10	10	7
		試験 14	10	11	10	7	7	↑12	11	8
	活動的 反応	投与前	0	0	1	2	0	0	1	1
		試験 0	1	1	1	1	2	4	1	0
		試験 7	1	2	1	0	3	2	2	1
		試験 14	2	1	2	3	5	↓0	1	0

↑↓: p < 0.05 (Fisher 正確検定)

(急性神経毒性)

50 mg/kg 投与群雌で試験 14 日にテイルピンチに反応してゆっくり向き直り、歩き去る動物数（非活動的の反応）が対照群に比較して有意に増加したが、これは他の観察時期に比べ対照群雌 5 例が偶発的に活動的な反応を示したことに起因するものであり、検体投与による影響とは判断しなかった。

5) 神経筋観察において、対照群と比較して統計学的な有意差が認められた項目を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	50	200	800	0	50	200	800
検査動物数	投与前	12	12	12	12	12	12	12	12
	試験 0	12	12	12	12	12	12	12	11
	試験 7	12	12	12	10	12	12	12	8
	試験 14	12	12	12	10	12	12	12	8
運動協調性 ¹⁾ (秒)	投与前	51.4	70.2	70.4	35.8	36.8	66.1	39.9	70.4
	試験 0	101.3	108.8	↓54.9	79.8	77.9	89.0	73.1	68.6
	試験 7	109.3	110.9	92.9	90.2	100.8	110.8	95.1	80.8
	試験 14	114.6	120.0	97.0	104.3	91.8	99.2	102.5	95.1
前肢握力 (g)	投与前	355.3	383.6	370.1	377.9	322.4	368.1	371.0	360.5
	試験 0	677.6	552.1	600.8	539.0	596.2	559.6	514.2	506.0
	試験 7	690.0	628.1	559.8	651.4	477.6	↑639.0	517.8	494.6
	試験 14	662.9	628.3	658.6	552.2	458.9	594.1	507.9	529.4
後肢開脚幅 ²⁾ (mm)	投与前	34.3	38.8	42.5	34.8	33.2	33.0	31.8	34.6
	試験 0	50.3	51.9	45.4	50.1	41.4	48.8	43.3	38.7
	試験 7	48.9	58.0	55.2	51.3	41.3	44.1	39.3	43.5
	試験 14	59.6	65.9	67.3	64.2	42.5	↑59.4	50.5	↑59.5

↑↓: $p < 0.05$, ↑↑↓↓: $p < 0.01$ (Dunnnett 検定)

1) 同試験機関で 2001 年 4 月～2006 年 7 月に実施された 38 試験において、対照群雄 329 例の平均は 91.3 秒 (範囲: 50.4～119.7) であった。

2) 同試験機関で 2001 年 4 月～2006 年 7 月に実施された 4 試験において、対照群雌 48 例の平均は 53.3 mm (範囲: 39.9～63.6) であった。

200 mg/kg 投与群雄で試験 0 日に運動協調性が有意に低下したが、用量相関性はなく、同試験機関の背景データの範囲内であったため、検体投与による影響とは判断しなかった。50 mg/kg 投与群雌で試験 7 日に前肢握力が有意に増加したが、用量相関性はなく、この時点のみの単発的な反応であったため、偶発的な所見と考えられた。50 及び 800 mg/kg 投与群雌で試験 14 日に後肢開脚幅の有意な高値が認められたが、用量相関性はなく、背景データの範囲内であったため、検体投与による影響とは判断しなかった。

(急性神経毒性)

6) 生理学的観察において、対照群と比較して統計学的な有意差が認められた項目を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	50	200	800	0	50	200	800
検査動物数	投与前	12	12	12	12	12	12	12	12
	試験 0	12	12	12	12	12	12	12	11
	試験 7	12	12	12	10	12	12	12	8
	試験 14	12	12	12	10	12	12	12	8
体温 ¹⁾ (°C)	投与前	37.9	38.1	38.2	38.0	38.1	38.3	38.2	38.3
	試験 0	38.0	38.4	37.6	37.2	39.0	38.5	↓37.6	↓37.3
	試験 7	38.2	37.9	37.9	37.9	38.5	38.5	38.8	38.3
	試験 14	38.2	38.1	37.9	38.0	38.4	38.9	38.7	38.9
カタレプシー ¹⁾ (秒)	投与前	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.3
	試験 0	0.3	0.3	0.4	0.5	0.3	0.3	0.3	↑0.5
	試験 7	0.4	0.4	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.3
	試験 14	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3

↑↓ : $p < 0.05$, ⇓⇓ : $p < 0.01$ (Dunnnett 検定)

1) 同試験機関で 2001 年 4 月～2006 年 7 月に実施された 30 試験において、対照群雌 249 例の体温の平均は 38.3°C (範囲 : 36.5～39.4)、カタレプシー時間の平均は 0.4 秒 (範囲 : 0.2～0.7) であった。

200 及び 800 mg/kg 投与群雌で試験 0 日に体温の有意な低値が認められたが、これは対照群の体温が背景データより高かったことに起因するものであり、検体投与による影響とは判断しなかった。また、800 mg/kg 投与群雌のカタレプシー時間が有意に延長したが、背景データの範囲内であったため、検体投与による影響とは判断しなかった。

自発運動量 ; 投与開始前、試験 0 (投与後 8 時間)、7 及び 14 日に全動物を対象として、FOB 終了後に自発運動量の測定を行った。

測定した 60 分間の累積自発運動量及び歩行運動量において、対照群と比較して統計学的な有意差が認められた項目を次表に示す。

200 及び 800 mg/kg 投与群雌雄で試験 0 日に検体投与に関連して累積自発運動量及び歩行運動量の有意な減少が認められた。また、800 mg/kg 投与群雌では試験 14 日に自発運動量の有意な減少が認められたが、減少の程度が僅かであり、関連する影響パターンが認められなかったため、検体投与による影響とは判断しなかった。

(急性神経毒性)

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		50	200	800	50	200	800
検査 動物数	投与前	12	12	12	12	12	12
	試験 0	12	12	12	12	12	11
	試験 7	12	12	10	12	12	8
	試験 14	12	12	10	12	12	8
累積自発 運動量	投与前	104	89.4	86.6	104	105	96.3
	試験 0	101	↓ 73.8	↓ 65.6	90.6	↓ 73.9	↓ 60.8
	試験 7	96.8	79.6	86.0	123	109	104
	試験 14	81.8	86.7	↓ 72.4	123	122	113
歩行 運動量	投与前	116	96.3	88.0	95.0	94.1	92.1
	試験 0	105	↓ 65.3	↓ 57.1	91.5	↓ 61.7	↓ 48.2
	試験 7	93.9	77.0	82.3	134	114	95.4
	試験 14	78.6	85.8	71.4	132	124	109

↑↓ : p < 0.05 (線形傾向検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものを。

神経病理学的検査；観察期間終了時に全生存動物を対象として、ペントバルビタールナトリウムを腹腔内に投与して麻酔し、4.0%パラホルムアルデヒド/1.4%グルタルアルデヒド緩衝液を用いて灌流固定を行った。固定した脳の重量及びサイズを測定した後、中枢及び末梢神経系の組織を検査した。死亡又は途中屠殺した動物では、外表、全ての開口部、並びに内臓を含む頭蓋腔、胸腔、腹腔及び骨盤腔を検査した。観察期間終了時まで生存した動物では検体投与による影響は認められなかった。死亡した 800 mg/kg 投与群雄 2 例では胃の膨張が認められたが、瀕死状態で屠殺された 800 mg/kg 投与群雌 4 例では肉眼的所見が認められなかった。

脳の重量及びサイズの計測値には、検体投与の影響が認められなかった。

病理組織学的検査；無作為に選定した対照群及び 800 mg/kg 投与群の雌雄各 6 匹を対象として、次の組織をパラフィン（中枢神経系組織）又は樹脂（末梢神経系組織）に包埋して切片を作製し、更にヘマトキシリン・エオジン染色後鏡検した。

脳（嗅球、大脳皮質 [2 レベル]、海馬/歯状回、脳底神経節、視床、視床下部、中脳 [蓋、被蓋及び大脳脚]、小脳、橋及び延髄）、脊髄（C₃~C₇ 頸膨大及び T₁₃~L₄ 腰膨大）、三叉神経節/神経、T₁₃~L₄ 腰部後根神経節、T₁₃~L₄ 腰部後根線維、T₁₃~L₄ 腰部前根線維、C₃~C₇ 頸部後根神経節、C₃~C₇ 頸部後根線維、C₃~C₇ 頸部前根線維、頸部脊髄神経、腰部脊髄神経、坐骨神経（大腿中央部及び坐骨切痕）、腓腹神経、脛骨神経、腓骨神経、視神経、眼球、骨格筋（腓腹筋）、その他部位（必要に応じ）

(急性神経毒性)

800 mg/kg 投与群雌雄各 6 匹から採取したいずれの組織にも検体投与による影響は認められなかった。なお、雌雄ともに各種神経に極く軽度な軸索変性が認められたが、対照群にも同様に認められたかあるいは自然発生の範囲であったため、検体の影響とは判断しなかった。

以上の結果から、当該試験条件下において、200 及び 800 mg/kg 投与群雌雄で試験 0 日に検体投与に関連して自発運動量（累積量及び歩行運動量）の有意な減少、並びに自発運動低下、ゆらめき、よろめき又はふらつき歩行、立毛、蒼白、低体温等の関連する臨床所見が認められた。従って、単回経口投与による検体の神経毒性に関する無影響量（NOEL）は雌雄とも 50 mg/kg/日と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(急性遅発性神経毒性)

(5) 急性遅発性神経毒性

急性遅発性神経毒性試験報告書提出の除外に関する考察

(資料 No. N-2)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(亜急性毒性)

(6) 90 日間反復投与毒性試験

① ラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験

(資料 No. SA-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体純度： %

試験動物： SD 系ラット、開始時約 5 週齢、体重 雄 217～279 g、雌 164～215 g
一群雌雄各 10 匹

試験期間： 13 週間 (1988 年 2 月 3 日～1988 年 5 月 5 日)

投与方法： 検体をアセトンに溶解して基礎飼料と均一に混合した後、加温しながらアセトン
を除去して高濃度のプレミックス飼料を調製した。このプレミックス飼料に更に
基礎飼料を添加して、投与濃度 0、10、60 及び 360 ppm の飼料を毎週 1 回調製し
た。

用量設定根拠；

(亜急性毒性)

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

全投与群で中毒症状及び死亡動物はみられず、投与による影響はみられなかった。

体重変化；投与開始前2及び1週間、開始時及びその後毎週1回体重を測定した。

360 ppm 投与群雌では有意な体重増加抑制がみられたが、同群雄では有意な体重増加がみられたため、この変化の毒性学的意味は不明である。10及び60 ppm 投与群では、対照群と比較して有意差はみられなかった。

摂餌量及び飼料効率；ケージ毎に毎週摂餌量を測定した。

試験期間中の全投与群における全試験期間の累積摂餌量に、対照群と比較して有意差はみられなかった。

飼料効率を算出したところ、投与による影響はみられなかった。

検体摂取量；摂餌量、投与濃度及び体重から検体摂取量を算出した結果を次表に示す。

(単位：mg/kg/日)

	投与群 (ppm)		
	10	60	360
雄	0.7	4.1	23.9
雌	0.9	5.5	28.7

眼科学的検査；開始前に全動物を検査し、傷害の認められないことを確認後、試験に供試した。投与後12週に対照群及び360 ppm 投与群の全動物について検査した。

360 ppm 投与群に投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；投与終了時に各群の採血用動物を一晩絶食後、エーテル麻酔下で眼窩静脈叢から採血しEDTA処理し、下記の項目を検査した。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、総白血球数、平均血球容積、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球百分率及びトロンボテスト（採血時EDTAの代わりにクエン酸処理）

平均赤血球血色素濃度に、60 ppm以上の投与群雄で増加、雌で低下がみられたが、いずれも明らかな投与との相関がないことから毒性学的意味はないと判断された。

(亜急性毒性)

血液生化学的検査；投与終了時に各群の採血用動物を一晩絶食後、エーテル麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、ヘパリン処理して血漿分離後下記の項目を検査した。

総蛋白質、アルブミン、グロブリン、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、コレステロール、グルコース、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)、塩素 (Cl)、アルカリホスファターゼ (AP)、グルタミン酸脱水素酵素 (GDH)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT)

次表に对照群と比較して統計学的有意差のみられた項目を示す。

項目	投与群 (ppm)					
	10		60		360	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
アルブミン	♯91		♯94		♯94	
グロブリン			↑105		♯108	
クレアチニン					↓83	
コレステロール					♯160	↑123
Na						♯101
K						↑109
Ca	↑102		♯104		♯106	
Cl					↓98	
AP						↓73
GDH				♯28		♯40
GOT				↓80	♯77	↓77
GPT			↓84	♯57	♯81	♯67

↑↓ : p < 0.05, ♯ : p < 0.01 (Williams' test)

表中の数値は変動の目安として对照群を 100 とした場合の値を表したものの。

アルブミン量の有意な低下が全投与群雄に、グロブリン量の有意な増加が 60 ppm 投与群以上の雄で認められた。またカルシウム量の増加が全投与群雄で認められた。360 ppm 投与群雌にカリウムの増加及び同群雌雄にコレステロールの増加がみられた。

GPT 活性の有意な低下が 60 ppm 投与群以上の雌雄、及び GOT 活性の有意な低下が 60 ppm 投与群雌及び 360ppm 投与群雌雄で認められた。GDH 活性の有意な低下が 60 ppm 群以上の雌で認められた。しかし、これらの項目で得られた値は本系統の同週齢で得られた背景データの範囲内 (註) であり、投与に起因する明瞭な変動パターンが認められないことから、毒性学的意義は不明である。なお、上記以外にも有意差の認められた項目が散見されたが、毒性学的意義はないと考えられた。

(亜急性毒性)

(註) 同試験機関における各酵素活性の背景データ及び本試験で得られた酵素活性データの比較

試験	性	投与群 (ppm)	酵素活性値 (mU/mL)		
			GDH	GOT	GPT
本試験	雄	0	11	70	32
		10	12	61	29
		60	11	61	↓ 27
		360	11	♁54	♁26
	雌	0	25	64	30
		10	23	63	28
		60	♁7	↓ 51	♁17
		360	♁10	↓ 49	♁20
背景 データ	雄	無処理	12 (3~53) [56/84~110]	54 (40~75) [309/19]	24 (16~35) [310/19]
	雌		6 (2~46) [60/84~110]	52 (40~89) [319/19]	21 (14~44) [319/19]

↑ ↓ : p < 0.05、♁♁ : p < 0.01 (William's test)

背景データにおける数値は平均値 (95%信頼限界) を示し、鍵括弧内数値は動物数及び検査時週齢を示す。

尿検査；投与終了時に全生存動物から採尿し、次の項目について検査した。

尿量、pH、比重、尿蛋白質、全還元物質、グルコース、ケトン体、胆汁色素、ウロビリノーゲン、血色素、沈渣

いずれの投与群においても対照群と同様であり、投与による影響は認められなかった。

臓器重量；投与終了時に全生存動物を屠殺し、次の臓器の重量を測定した。

なお、対体重比についても算出した。

肝臓、腎臓、心臓、副腎、甲状腺、脳、下垂体、生殖腺 (精巣/卵巣及び子宮) 及び脾臓

(亜急性毒性)

次表に対照群と比較して統計学的有意差のみられた項目を示す。

臓器	投与群	10 ppm		60 ppm		360 ppm	
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
肝臓	重量						
	補正				↑113		↑134
	対体重比				↑113	↑115	↑135
腎臓	重量						
	補正						↑119
	対体重比						
精巣	重量						
	補正						
	対体重比					↓88	
脳	重量						
	補正						
	対体重比						↑108

↑↓ : $p < 0.05$, ↑↓ : $p < 0.01$ (Williams' test)

体重を共変数として補正し、統計検査を行った。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

肝臓の重量には、各投与群雌雄共に対照群と有意差はみられなかったが、対体重比では 60 ppm 投与群雌及び 360 ppm 投与群雌雄で有意な増加がみられた。肝臓の補正重量は 60 ppm 以上の投与群雌で、腎臓の補正重量は 360 ppm 投与群雌で有意に増加した。その他に認められた変化は対照群と比較してわずかであり、毒性額の意義はないと考えられた。

肉眼的病理検査；投与終了時に全生存動物を屠殺し、肉眼的病理検査を行った。

肝臓の肥大及び腫脹が 360 ppm 投与群雄で 2 例、そして 10 ppm 投与群雌で 1 例に肝腫脹がみられた。これらを除いて投与によると考えられる影響は認められなかった。

病理組織学的検査；投与終了時に全生存動物を屠殺し、下記の臓器・組織を採取し、病理組織学的検査を行った。

副腎、消化管、大動脈、脳、眼球、大腿骨、心臓、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、乳腺、生殖腺（精巣/卵巣）、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮、膣、及び肉眼的に異常が認められた組織

投与に関連すると考えられる病変及びその頻度を次表に示す。

所見	投与群 (ppm)	0		10		60		360	
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
小葉中心性肝細胞肥大		0	0	0	0	5*	1	10**	10**

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (Fisher's exact test)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(亜急性毒性)

軽微な小葉中心性肝細胞肥大が 60 ppm 投与群の雄 5 例及び雌 1 例、並びに 360 ppm 投与群雌雄全例に認められた。

これを除いて投与によると考えられる影響は認められなかった。

以上より、60 ppm 投与群雌及び 360 ppm 投与群雌雄で肝臓の対体重比の増加、60 ppm 投与群雄及び 360 ppm 投与群雌雄で小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度の増加が認められた。なお、10 ppm 投与群の雌 1 例で肝腫脹が認められたが、肝機能不全を示すような血液生化学的変化又は病理組織学的変化は認められなかった。

従って、本試験における無影響量及び無毒性量は、雌雄共に 10 ppm (雄 0.7 mg/kg/日、雌 0.9 mg/kg/日) 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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(亜急性毒性)

② マウスを用いた 90 日間反復投与毒性試験

(資料 No. SA-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

検体純度： %

試験動物： ICR 系マウス、開始時約 4 週齢、体重 雄 18～24 g、雌 16～23 g
1 群雌雄各 10 匹

試験期間： 13 週間 (1988 年 10 月 13 日～1989 年 1 月 13 日)

投与方法： 検体をアセトンに溶解して基礎飼料と均一に混合した後、加温しながらアセトン
を除去して高濃度の混合飼料を調製した。
この混合飼料を更に基礎飼料に添加して、投与濃度 0、5、25、125 及び 625 ppm
の飼料を毎週 1 回調製した。なお、マウスはケージ当たり 5 匹で飼育した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

全投与群で中毒症状及び死亡動物はみられず、検体投与による異常は認められなかった。

体重変化；投与開始 1 週前、開始時及びその後毎週 1 回体重を測定した。

試験期間中において投与群の体重増加量が対照群に比べて小さく、25、125 及び 625 ppm 投与群雄では統計学的有意差がみられたが、用量相関性はみられず、投与群の試験開始時の体重が高かったことも一因であることから、毒性学的意義はないと考えられた。

摂餌量及び飼料効率；ケージ毎に毎週 1 回摂餌量を測定し飼料効率を算出した。

試験期間中における全投与群雌雄の摂餌量は、対照群とほぼ同様であった。

飼料効率を算出したところ、全投与群雌雄の飼料効率は対照群に比べやや低下していたが、体重増加量が小さかったことによるものであり、用量相関性は認められなかったことから、毒性学的意義はないものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(亜急性毒性)

検体摂取量；摂餌量、投与濃度及び体重から検体摂取量を算出した結果を次表に示す。

(単位：mg/kg/日)

性別	投与群 (ppm)			
	5	25	125	625
雄	1	4	16	85
雌	1	4	20	103

飲水量；投与 12 週時の 1 週間、毎日飲水量を測定した。

全投与群に飲水量の変動がみられたが、投与量による影響は認められなかった。

血液生化学的検査；投与終了時に各群全動物からエーテル麻酔下で眼窩静脈叢より採血し、ヘパリン処理して、血漿を分離して下記の項目を検査した。

尿素窒素、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT)

次表に対照群と比較して統計学的有意差のみられた項目を示す。

項目	性別	投与群 (ppm)			
		5	25	125	625
尿素窒素	雄				↓85
	雌			↓81	↓71
GOT	雄				
	雌			↑156	↑218
GPT	雄				↑203
	雌			↑265	↑430

↑↓：p < 0.05、↑↓：p < 0.01 (Williams' test)

表中数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

尿素窒素は 125 ppm 投与群雌及び 625 ppm 投与群雌雄で有意に低下した。GOT 活性は 125 及び 625 ppm 投与群雌で、また GPT 活性は 125 ppm 投与群雌及び 625 ppm 投与群雌雄で有意に上昇した。

臓器重量；投与終了時、各群全動物を屠殺し、下記の臓器を採取して重量を測定した。

肝臓、腎臓、脳、精巣

次表に対照群と比較して統計学的有意差のみられた項目を示す。

臓器	性別	投与群 (ppm)			
		5	25	125	625
肝臓 (補正)	雄				↑176
	雌			↑115	↑168

↑↓：p < 0.01 (Williams' test)

体重を共変動数として補正し、統計検査を行った。

表中数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

肝臓重量 (補正) において、625 ppm 投与群雌雄及び 125 ppm 投与群雌で有意な増加が認められた。補正しない場合には有意差はみられなかった。

(亜急性毒性)

肉眼的病理検査；投与終了時、各群の全動物を屠殺して肉眼的病理検査を行った。

投与に関連すると考えられる変化として、625 ppm 投与群雌雄の全例に肝臓の肥大がみられた。また、肝小葉明瞭化が 625 ppm 投与群雄で全例及び雌で 7 例にみられた。肝臓の褪色化が 625 ppm 投与群の雄で 9 例及び雌で 5 例がみられた。

病理組織学的検査；投与終了時、各群の全動物を屠殺して、採取した肝臓及び腎臓の病理組織学的検査を行った。なお、採取した下記の組織を保存した。

副腎、消化管（食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、大動脈、脳（脳髄質、小脳、脳皮質）、眼球、大腿骨、胆嚢、ハーダー腺、心臓、腎臓、喉頭、咽頭、肝臓、肺、リンパ節、乳腺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精巣上体、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管支、膀胱、子宮、膣、及び病変部位

標的臓器と考えられる肝臓に認められた病変及び頻度を次表に示す。

所見	投与群(ppm)	0		5		25		125		625	
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
小葉中心性肝細胞肥大		0	0	0	0	7**	6**	9**	10**	10**	10**
小葉中間性細胞肥大		0	0	0	0	0	0	0	0	0	4*
単一細胞壊死/変性		0	0	0	0	0	0	2	4*	7**	4*
局所性細胞壊死		0	0	0	0	0	0	0	1	2	2
小葉中心性鬱血及び細胞消失		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ (Fisher's exact test)

投与に関連する病変として、肝臓では、25、125 及び 625 ppm 投与群雌雄において小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度が用量相関的に増加したが、25 及び 125 ppm 投与群雌雄では、その病変の程度は大部分で軽微であった。単一細胞壊死/変性が 125 及び 625 ppm 投与群雌雄にみられ、625 ppm 投与群雌に小葉中間性肝細胞肥大がみられた。

腎臓には投与によると考えられる病変は認められなかった。

以上より、テトラコナゾール投与により、125 ppm 投与群雌及び 625 ppm 投与群雌雄で尿素窒素の低下及び GPT 活性の上昇、肝臓重量（補正）の増加が認められ、125 及び 625 ppm 投与群雌雄で GOT 活性の上昇が認められた。

また、25 ppm 以上の投与群雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められ、125 及び 625 ppm 投与群雌雄で肝の単細胞壊死及び単細胞変性が認められた。

従って、本試験における無毒性量は雌雄共に 5 ppm (1 mg/kg/日) 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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(亜急性毒性)

(7) 21日間反復経皮投与毒性試験

21日間反復経皮投与毒性試験報告書提出の除外に関する考察

(資料 No. SA-3)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(亜急性毒性)

(8) 90日間反復吸入毒性試験

90日間反復吸入毒性試験報告書提出の除外に関する考察

(資料 No.SA-4)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(亜急性神経毒性)

(9) 反復経口投与神経毒性試験

ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与神経毒性試験 (資料 No. SN-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2011 年

検体純度: %

供試動物: SD ラット (CrI:CD (SD))、一群雌雄各 12 匹

投与開始時週齢: 6 週齢

投与開始時体重: 雄 145-210 g、雌 122-164 g

投与期間: 13 週間 (投与開始日 2010 年 7 月 27 日~2010 年 10 月 29 日)

投与方法: 検体を 0、40、120 及び 640 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体の媒体としてアセトンを用い、ほぼ 2 週に 1 回の割合で飼料調製を行った。

用量設定根拠;

観察・検査項目及び結果:

死亡率及び一般状態; 毎日、午前と午後に各 1 回、動物の生死及び瀕死状態について観察した。

一般状態について、週に 1 回記録した。

いずれの用量でも、雌雄ともに検体投与に関連した死亡又は症状はなかった。

体重変化; 全動物の体重を週 1 回測定し、各期間の体重増加量を算出した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた検査時期を次表に示す。

(亜急性神経毒性)

体重 (g)

検査時期 (日)	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	40	120	640	40	120	640
0-7 (増加量)			↓93			
7-14 (増加量)						↓62
0-91 (増加量)						↓80
84 (体重)						↓89
91 (体重)	(106)	(105)	(103)	(99)	(100)	(91)

Dunnett 検定 : ↑↓ p<0.05、↑↑ p<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。
括弧内の数値は参考値。

640 ppm 投与群の雄で投与初期 (投与 0-7 日) に体重増加量の減少が認められたが、その後の投与期間を通して対照群との差はみられなかった。雌では体重値が投与 84 日、体重増加量が投与 7-14 日及び投与 0-91 日に対照群に対して有意に低値を示し、投与期間を通じて体重増加の抑制傾向が認められた。

摂餌量 ; 全動物の摂餌量を毎週測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた検査時期を下表に示す。

摂餌量 (g)

検査時期 (日)	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	40	120	640	40	120	640
14-21	↑111					
56-63						↓89

Dunnett 検定 : ↑↓ p<0.05、↑↑ p<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。

40 ppm 投与群の雄の摂餌量が投与 14-21 日において有意に増加した。

640 ppm 投与群の雌の摂餌量が投与 56-63 日において有意に減少した。

<申請者注 : 上記のいずれの変化においても限定した期間のみの変化であることから、検体投与の影響ではないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(亜急性神経毒性)

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		40	120	640
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.89	8.69	45.92
	雌	3.13	9.46	50.67

機能観察総合検査 (FOB)；投与開始の前週に 1 回、投与 1、3、7 及び 12 週に各 1 回で計 4 回、各群雌雄 12 匹の動物を対象として機能観察総合検査 (FOB) を実施し、以下の項目を検査した。

- 1) ホームケージ：姿勢、咬癖、痙攣/振戦、眼瞼閉鎖、糞硬度
- 2) ハンドリング：ケージからの取り出し易さ、ハンドリング時の取り扱い易さ、流涙/色素涙、流涎、立毛、被毛の状態、眼瞼閉鎖、呼吸数/状態、眼球突出、粘膜/皮膚色、赤色外皮付着物、筋緊張度
- 3) オープンフィールド (2 分間)：運動性、歩行、立ち上がり、覚醒度、痙攣/振戦、排尿/脱糞、身づくろい、歩行スコア、異常/常同行動、後ずさり、踏み出し潜時 (秒)
- 4) 反射生理学的観察：接近反応、触覚反応、驚愕反応、痛覚反応、瞳孔反応、瞬き反応、前肢緊張、後肢緊張、空中立ち直り反射、嗅覚反応、後肢伸筋強度、握力ー前肢及び後肢、後肢着地幅、ロータロッド検査、カタレプシー、体重、体温

対照群と比較して統計学的有意差の認められた観察項目を下表に示す。

反射生理学的観察：

性		雄			雌		
投与量 (ppm)		40	120	640	40	120	640
投与 12 週	ロータロッド検査 (秒)	↓46	↓45				

Dunnett 検定：↑↓ p<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。

投与 12 週のロータロッド検査において、40 及び 120 ppm 投与群の雄の値が有意に減少したが、投与用量との相関がなく検体投与の影響とは考えられなかった。そのほかの FOB の検査項目においても、検体投与の影響は認められなかった。

自発運動量；投与開始前の週に 1 回、投与 1、3、7 及び 12 週に各 1 回で計 4 回、各群雌雄 12 匹の動物を対象として運動量テストを行った。自発運動測定装置を用いて、60 分間テストを行い、60 分間のセッション全体及び 10 分間の各インターバル中での自発移動運動量 (複数の連続した光線の遮断) 及び総自発運動量 (身づくろいや 1 回の光線の遮断及び複数の連続した光線の遮断の合計) を調べた。

(亜急性神経毒性)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた検査時期を下表に示す。

60 分間の累積自発運動量：カウント数

性		雄			雌		
投与量 (ppm)		40	120	640	40	120	640
投与 3 週	総自発運動量		↓75	↓72			
	自発移動運動量		↓77	↓68			
投与 7 週	総自発運動量			↓81			
	自発移動運動量			↓73			
投与 12 週	総自発運動量		↓73	↓74			
	自発移動運動量	↓67	↓63	↓61			(131)

線形傾向検定：↑↓ p<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の、括弧内の数値は参考値。

10 分間毎の総自発運動量：カウント数

性		雄			雌		
投与量 (ppm)		40	120	640	40	120	640
投与 1 週	41-50 分						↑217
	51-60 分						↑241

線形傾向検定：↑↓ p<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の。

60 分間の累積自発運動量：40 ppm 投与群の雄では投与 12 週に自発移動運動量が有意に減少し、120 ppm 投与群の雄では投与 3 及び 12 週に、640 ppm 投与群の雄では投与 3、7 及び 12 週において総自発運動量及び自発移動運動量ともに有意に減少した。

10 分間毎の総自発運動量：640 ppm 投与群の雌において、投与 1 週の 41-50 及び 51-60 分の総自発運動量が有意に増加した。

40、120 及び 640 ppm 投与群の雄に認められた 60 分間における累積自発運動量の減少は運動測定装置環境に速やかに順応したことによるもので、毒性学的意義はないものと考えられる。この傾向は投与開始前の週を含め、投与期間中を通じて観察された。一方、640 ppm 投与群の雌の投与 1 週における 10 分間毎の総自発運動量の増加は通常の順応パターンであり、投与 3 及び 7 週ではこのような増加は認められなかった。投与 12 週における 60 分間の累積自発移動運動量は対照群と比較して 31%増加したものの、統計学的に有意ではなかった。

(亜急性神経毒性)

これらのことから、640 ppm 投与群の雌の投与 1 週における総自発運動量の増加は検体投与に関連するものとは考えられなかった。

脳重量、脳長及び脳幅測定；投与終了時に各群雌雄 12 匹をペントバルビタール麻酔下で 0.1% リン酸緩衝液に溶かした 4%パラホルムアルデヒドにより *in situ* 灌流固定した。固定した脳の重量、嗅球を除く脳長及び脳幅値を測定した。

いずれの投与群の雌雄においても、脳重量及び脳測定値には検体投与に関連した変化は認められなかった。

剖検；投与終了時に全生存動物を対象に、脳及び脊髄を肉眼的に調べた。

いずれの投与群の雌雄においても、脳及び脊髄に検体投与に関連した変化は観察されなかった。

眼科学的検査：13 日間反復経口毒性試験で検査済のため、本試験では実施しなかった。

病理組織学的検査；投与終了時に対照群と 640 ppm 投与群の雌雄各 6 匹を無作為に選出し、*in situ* 灌流固定された以下の組織をヘマトキシリン・エオジン染色し鏡検した。

脳－嗅球、大脳皮質、海馬、基底核、視床、視床下部、中脳、小脳、脳橋及び延髄
脊髄－第 3-7 頸椎骨部分、第 14 胸椎骨－第 4 腰椎骨部分、三叉神経節／神経、腰背根神経節 (T₁₃-L₄)、腰背根神経繊維 (T₁₃-L₄)、腰腹根神経繊維 (T₁₃-L₄)、頸背根神経節 (C₃-C₇)、頸背根神経繊維 (C₃-C₇)、頸腹根神経繊維 (C₃-C₇)、頸部脊髄神経、腰部脊髄神経、坐骨神経 (大腿中央部、切痕部)、腓腹神経、脛骨神経、腓骨神経、視神経、眼、骨格筋 (腓腹筋)、その他

640 ppm 投与群の雌雄いずれにおいても、検体投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。したがって、120 及び 40 ppm 投与群の動物については検査を行わなかった。

以上のように、検体のラットに対する 13 週間飼料混入投与による神経毒性試験においては、いずれの投与量でも神経毒性は認められなかった。したがって、神経毒性試験における NOAEL は雌雄とも 640 ppm (雄：45.92 mg/kg/日、雌：50.67 mg/kg/日) と考えられた。一方、640 ppm 投与群の雌雄においては体重増加抑制傾向が認められたことから (特に雌において)、一般毒性における NOAEL は雌雄とも 120 ppm (雄：8.69 mg/kg/日、雌：9.46 mg/kg/日) 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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(亜急性毒性)

(10) 28日間反復経口投与遅発性神経毒性試験

28日間反復経口投与遅発性神経毒性試験報告書提出の除外に関する考察

(資料 No.SA-5)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(慢性毒性)

(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

① イヌを用いた1年間反復経口毒性試験

(資料No. C-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1991年

検体純度： %

供試動物： ビーグル犬、開始時雄 36 週齢、雌 37 週齢
体重 雄 10.7～13.9 kg、雌 8.9～11.8 kg、一群雌雄各 4 匹

投与期間： 52 週間 (1989 年 6 月 22 日～1990 年 6 月 25 日)

投与方法： 検体をアセトンに溶解して無添加基礎飼料と均一に混合した後、加温しながらアセトンを除去して一定濃度のプレミックス飼料を調製した。
このプレミックス飼料に更に無添加基礎飼料を添加して、投与濃度0、22.5、90及び360 ppmの飼料を毎週調製した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

試験期間を通して投与によると考えられる臨床症状は認められず、また死亡動物もなかった。

体重変化；投与開始4週前から試験期間を通して毎週1回体重を測定した。

360 ppm 投与群雌雄では、投与開始後数週で体重が減少し、投与終了時まで継続した。その他の群には投与による影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(慢性毒性)

摂餌量；動物毎に1日当たり400gの飼料を与え、その残量を測定して摂取量を算出した。

全群とも対照群の摂取量と同等であり、投与による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通りであった。

(単位：mg/kg/日)

性別	投与群 (ppm)		
	22.5	90	360
雄	0.73	2.95	12.97
雌	0.82	3.33	14.50

眼科学的検査；投与開始5週前及び投与13、26及び52週時に散瞳後、検眼鏡を用いて検査した。

いずれの検査時期においても投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；投与開始3週前及び投与13、26及び52週時に、1晩絶食させた後、頸静脈あるいは桡側皮静脈から採血した。採血後直ちにEDTA処理した。但し、PT及びAPTT用試料の場合は、クエン酸処理した。

検査項目は次の通りである。

ヘマトクリット値 (PCV)、ヘモグロビン濃度 (Hb)、赤血球数 (RBC)、白血球数 (WBC)、血小板数 (Plts)、平均血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCHC)、網赤血球数 (Retic)、白血球百分率、プロトロンビン時間 (PT) 及び部分活性化トロンボプラスチン時間 (APTT)

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与群		22.5 ppm						90 ppm						360 ppm							
性別		雄			雌			雄			雌			雄			雌				
検査時期		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3		
検査項目	PCV																		↓87		
	MCV																		↑105		↓96
	WBC																				↓70
	difM														↓43						
	Plts														↑133						
	APTT														↑153	↑146				↑123	↑154

↑↓：p < 0.05、↑↑↓↓：p < 0.01 (Williams' test)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

検査時期1：投与13週時、検査時期2：投与26週時、検査時期3：投与52週時

difM：白血球百分率の中の単球

(慢性毒性)

投与 13 及び 26 週時に APTT の顕著な上昇が 360 ppm 投与群雌雄に認められ、対照群に比較して統計学的に有意であった。投与 52 週時では 360 ppm 投与群雌雄各 1 匹に APTT の顕著な上昇が認められたが、投与 13 及び 26 週時に比較すると APTT の上昇が緩和され、雄では有意差は認められなかった。また、360 ppm 投与群雌雄の Plts が、各試験時期に対照群に比べて高かったが、投与 13 週時の雄の場合にのみ有意差が認められた。しかし、この Plts 増加に関する毒性学的意義は不明と考えられた。その他に毒性学的に意義があると考えられる変化は認められなかった。

血液生化学検査；投与開始 3 週前及び投与 13、26、52 週時に 1 晩絶食させた後、採血した。採血後直ちにフッ素抗凝固剤で処理した血液をグルコース濃度測定用として用いた。その他の検査項目は未処理のまま測定した。

検査項目は次の通りである。

グルコース (Glu)、総蛋白質、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glb)、尿素、クレアチニン (Crea)、総コレステロール (Chol)、総ビリルビン (Bil)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)、塩素 (Cl)、アルカリホスファターゼ (AP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT)、 γ -グルタミントランスフェラーゼ (γ -GT)、クレアチンホスファキナーゼ (CPK)、オルニチンカルバモイルトランスフェラーゼ (OCT)

統計学的に有意差が認められた項目を次表に示す。

(慢性毒性)

投与群	22.5 ppm						90 ppm						360 ppm							
	雄			雌			雄			雌			雄			雌				
性別																				
検査時期	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3		
検査項目	Glu			↓↓ 87						↓↓ 90						↓↓ 87				
	Alb													↓↓ 83		↓ 89	↓ 91		↓ 87	
	Glb																↑↑ 117		↑↑ 124	
	Crea																↓ 89	↓ 78		
	Chol														↑ 145	↑ 141				
	Bil													↓ 50						
	Na															↑ 102				
	K												↑ 107				↓ 90		↑ 109	
	Cl																		↓ 97	
	P					↑ 114	↑ 127	↑ 127						↑ 119	↑↑ 146	↑↑ 150	↑↑ 155	↑↑ 141	↑↑ 148	↑↑ 157
	AP													↑↑ 454	↑↑ 524	↑↑ 569	↑↑ 563	↑↑ 550	↑↑ 457	
	GPT														↑↑ 191	↑↑ 241	↑↑ 191		↑↑ 157	
	GOT													↓↓ 70						
	γ-GT													↑ 150		↑↑ 167	↑ 200	↑ 167		
	OCT														↑↑ 234			↑↑ 253	↑↑ 276	

↑↓: p < 0.05、↑↑↓: p < 0.01 (Williams' test)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものを。

検査時期1: 投与13週時、検査時期2: 投与26週時、検査時期3: 投与52週時

Cholは360 ppm投与群雄の投与26及び52週時において対照群に比べ有意に高かった。Pは360 ppm投与群雌雄の全ての検査時期及び90ppm投与群雄では散発的に高値が認められた。22.5 ppm投与群雌で52週時に有意差が認められたが、平均値及び個体別値が共に当該試験機関における正常値の範囲内であり、毒性学的意義はないと考えられた。

APは360 ppm投与群雌雄でいずれの検査時期においても有意に高かった。同様にGPT及びγ-GTは360 ppm投与群雌雄で対照群に比べいずれの時期においても高く、有意差が認められた時期があった。OCTは360 ppm投与群雌雄で投与26及び52週時に上昇が認められた。Chol、P、AP、GPT、γ-GT及びOCTの増加あるいは上昇は検体投与による影響と考えられた。

以上の項目以外にも有意差が認められた場合もあったが、いずれも一貫した傾向が認められず、毒性学的意義は不明又ははないものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(慢性毒性)

尿検査；投与開始 3 週前及び投与 13、26 及び 52 週時に一晚絶食させて採尿した。検査項目は尿量、pH、比重及び尿蛋白であり、定性試験項目は次の通りである。

全還元物質、グルコース、ケトン体、胆汁色素、ウロビリノーゲン、血色素また、尿の遠心分離後、次の項目を検鏡した。

上皮細胞、多形核白血球、単核白血球、赤血球、細菌、腎尿管円柱、その他の異常成分

360 ppm 投与群雌では、投与 13 及び 26 週時に尿蛋白の有意な増加がみられ、投与後 26 週に尿比重の有意な増加がみられた。その他に有意差のある項目は認められなかった。

臓器重量；試験終了時に一晚絶食させた後、放血致死させ、以下の臓器の重量を測定した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、下垂体、脾臓、胸腺、甲状腺（副甲状腺を含む）、生殖腺（精巣/卵巣）、子宮/前立腺

統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

臓器	22.5 ppm		90 ppm		360 ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
肝臓					141	138
腎臓					171	148
前立腺					↑188	

↑↓：p < 0.05、|||：p < 0.01 (Williams' test)

体重を共変量として臓器重量の補正を行い、統計検査を行った。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

360 ppm 投与群雌雄における肝臓及び腎臓重量は対照群に比較して有意に増加した。

360 ppm 投与群雄の前立腺重量増加には、毒性学的意義はないと考えられた。

これら以外の臓器重量には有意差は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に全生存動物を一晚絶食させた後、放血致死させ、肉眼的病理検査を行った。

90 及び 360 ppm 投与群雌各 1 例に肝臓の蒼白化及び肝小葉明瞭化が認められた。22.5 ppm 投与群雄に回腸の粘膜及び漿膜表面の暗色褪色、回腸粘膜表面の暗色褪色の陥没部分、腸間膜リンパ節の暗色褪色及び心臓左心室内膜表面の条痕及び暗色褪色がみられたが、360 ppm 投与量群には認められなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

(慢性毒性)

病理組織学的検査；試験終了時に一晚絶食させた後、放血致死させ、下記の臓器及び組織を採取して病理組織学的検査を行った。

副腎、消化管（食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、大動脈（弓及び腹部）、脳（大脳皮質、視床核、中脳、髄質及び小脳）、眼球、大腿骨、胆嚢、心臓、腎臓、肝臓、肺（気管支を含む）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、乳腺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺（顎下腺）、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、脾臓、胸骨、精巣（精巣上体を含む）、胸腺、甲状腺（副甲状腺を含む）、舌、気管、膀胱、子宮、膣、その他病変部位

検体投与による影響が認められた臓器、所見及び頻度を次表に示す。

臓器	病理所見	投与群 (ppm)		0 ppm		22.5 ppm		90 ppm		360 ppm	
		性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
		検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓	小葉中心性脂肪沈着*			0	0	0	0	0	1	1	1
	肝細胞肥大			0	0	0	0	0	0	1	2
	好酸球細胞質内封入体			0	0	0	0	0	0	3	2
	小葉中心性肝細胞淡明化			1	0	0	0	0	1	1	2
腎臓	皮質尿細管肥大**			0	0	0	0	1	0	3	3
	皮質尿細管上皮細胞のアポトーシス			0	0	0	0	0	0	2	4

[申請者註]

肝臓では 360 ppm 投与群雌雄に小葉中心性脂肪沈着、肝細胞肥大、好酸球細胞質内封入体及び小葉中心性肝細胞淡明化が各数例認められ、90 ppm 投与群雌に小葉中心性脂肪沈着（軽微）及び小葉中心性肝細胞淡明化が各 1 例認められた。腎臓では 360 ppm 投与群雌雄に皮質尿細管肥大及び皮質尿細管上皮細胞のアポトーシスが各数例ずつ認められ、90 ppm 投与群雄で皮質尿細管肥大（軽微）が 1 例認められた。

その他の所見は偶発的であり、毒性学的意義はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(慢性毒性)

[申請者の判断]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(慢性毒性/発がん性)

② ラットを用いた1年間反復経口投与毒性発がん性併合試験 (資料 No. C-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体純度: %

試験動物: Crl: CD (SD) BR 系ラット、5 週齢 (開始時)
体重 雄 162~219 g、雌 123~166 g
一群雌雄各 50 匹 (更に各群雌雄各 20 匹を衛星群とし、13、26 及び 52 週時に採血し、52 週時にはこれらを中間屠殺した。)

試験期間: 104 週間 (1989 年 7 月 28 日~1991 年 8 月 6 日)

試験方法: 検体をアセトンに溶解して基礎飼料と均一に混合した後、加温しながらアセトン
を除去して一定濃度のプレミックス飼料を調製した。このプレミックス飼料を更
に無添加基礎飼料を添加して、投与濃度 0、10、80、640 及び 1,280 ppm の飼料を
毎週調製した。

用量設定根拠;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(慢性毒性/発がん性)

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。個体別一般状態の観察は、投与開始後4週間は毎日、その後週1回行った。個体別触診を週1回行い、全ての腫瘍の確認日、発現部位及び大きさを記録し、それらの進行・退行状況を把握する為にその後2週間毎に観察及び記録した。

試験期間104週間にわたる死亡数を次表に記す。

群 別		投与群 (ppm)				
		0	10	80	640	1,280
主 群 (~104週間)	雄	26/50	21/50	17/50	21/50	7/50**
	雌	22/50	24/50	13/50*	12/50*	
衛星群 (~52週間)	雄	2/20	1/20	0/20	1/20	1/20
	雌	0/20	0/20	0/20	1/20	

*: p < 0.002, **: p < 0.024 (ログランク検定)

1,280 ppm 投与群雄及び640及び80 ppm 投与群雌において明らかな死亡数の減少が認められた。これらの動物で認められた変化は、後述する体重低下に関連した変化と考えられた。

1,280 ppm 投与群雄の大部分及び640 ppm 投与群雄の一部に上顎切歯の過長歯が認められた。また下顎切歯の白色化が1,280 ppm 投与群雄及び640 ppm 投与群雌雄の少数例に認められた。これらは検体投与に起因する影響と考えられた。

主群における触診の結果を次表に示す。

症 状		投与群 (ppm)				
		0	10	80	640	1,280
1個以上の腫瘍を有する動物数	雄	35/50	31/50	29/50	32/50	12/50
	雌	23/50	31/50	29/50	15/50	

腫瘍を有する動物数は、1,280 ppm 投与群雄及び640 ppm 投与群雌で対照群に比べ少なかった。

体重変化；投与開始前1週間、投与開始時及びその後毎週個体別体重を測定した。

全投与期間における体重増加量を次表に示す。

(単位：g/ラット)

		投与群 (ppm)				
		0	10	80	640	1,280
体重増加量	雄	579 (100)	585 (101)	551 (95)	519* (90)	393** (68)
	雌	322 (100)	380* (118)	364* (113)	208** (65)	

*: p < 0.05, **: p < 0.01 (Williams' test)

*: p < 0.05 (Student's 't' test)

括弧内の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

1,280 ppm 投与群雄及び640 ppm 投与群雌に有意な体重増加抑制が認められ、640 ppm 投与群雄では軽度の体重増加抑制が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(慢性毒性/発がん性)

摂餌量及び飼料効率；ケージ毎に毎週摂餌量を測定した。

全投与期間における摂餌量を次表に示す。

(単位：g/ラット)

		投与群 (ppm)				
		0	10	80	640	1,280
摂餌量	雄	19,198	19,582 (102)	19,254 (100)	18,226* (95)	16,272** (85)
	雌	14,611	14,949 (102)	14,671 (100)	12,584** (86)	

* : p < 0.05, ** : p < 0.01 (Williams' test)

括弧内の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものを。

640 ppm 投与群雌雄及び 1,280 ppm 投与群雄では摂餌量の有意な減少がみられた。

投与期間の最初の 6 ヶ月について、飼料効率を算出し、その結果を次表に示す。

[単位：g (摂餌量) / g (体重増加)]

		投与群 (ppm)				
		0	10	80	640	1,280
飼料効率	雄	11.6	11.4	11.8	12.5	14.6
	雌	21.1	20.9	21.0	26.6	

640 ppm 投与群雌雄及び 1,280 ppm 投与群雄で対照群に比べ飼料効率の低下が認められた。

検体摂取量；摂餌量、飼料中濃度及び体重から、検体摂取量を算出し、その結果を次表に示す。

(単位：mg/kg/日)

	投与群 (ppm)			
	10	80	640	1,280
雄	0.4	3.4	27.7	59
雌	0.6	4.4	39.4	

飲水量；投与後 12、25 及び 51 週に衛星群について目盛付給水びんにより測定した。

全投与群で対照群に比べ統計学的有意差 (Williams' test) は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前は全動物、投与後 52 週及び試験終了時は、対照群及び最高投与群の動物に散瞳薬を処理して検査した。

投与開始前の全動物には何ら傷害は認められなかった。投与後 52 週及び試験終了時の動物にも投与によると考えられる影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(慢性毒性/発がん性)

血液学的検査；投与後 13、26、52、78 週及び試験終了時に一晚絶食した後、各群雌雄各 10 匹ずつを麻酔下で眼窩静脈叢から採血した。投与後 13、26 及び 52 週では衛星群、投与後 78 週及び試験終了時では主群の動物を用いた。

採血後の血液を直ちに EDTA 処理した。但しトロンボテスト用にはクエン酸処理した。検査項目は次の通りである。

ヘマトクリット値 (PCV)、ヘモグロビン濃度 (Hb)、赤血球数 (RBC)、白血球数 (WBC)、血小板数、平均血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCHC)、白血球百分率及びトロンボテスト

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

群		10 ppm										80 ppm									
性別		雄					雌					雄					雌				
検査時期		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
検査項目	PCV																		↓92		
	Hb																				
	RBC																				
	WBC																				
	MCV				↓99											⇓97					
	MCHC																				
リンパ球																					

群		640 ppm										1,280 ppm				
性別		雄					雌					雄				
検査時期		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
検査項目	PCV	↓96		⇓94	↓90			↓94		↓94	⇓93	⇓94	⇓95	⇓91	⇓90	
	Hb	⇓94	↓94	⇓92				↓95	⇓91	⇓97	⇓91	⇓90	⇓90	↓91	↓98	
	RBC										↓92		↓95	⇓95		
	WBC									↓74		↓66				
	MCV	↓99		⇓96	⇓96	↓96	↓97	⇓96	↓99			⇓97		⇓97	⇓92	⇓96
	MCHC	↓98	⇓96	↓98			↓99		⇓97	⇓96	↑106	⇓97	⇓95	⇓97		
リンパ球									↓72		↓66	↓79				

↑↓ : p < 0.05, ⇓⇓ : p < 0.01 (Williams' test)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

検査時期1：投与13週時、検査時期2：投与26週時、検査時期3：投与52週時、

検査時期4：投与78週時、検査時期5：投与102週時

PCV、Hb、RBC、MCV 及び MCHC の僅かな減少が、1,280 ppm 投与群雄及び 640 ppm 投与群雌雄で検査した数時期で認められた。この減少は試験期間を通じて一定でなかったが、投与に関連した所見であると考えられた。また、リンパ球数の減少に伴い、WBC の減少が 1,280 ppm 投与群雄に認められたが、用量相関性は認められなかった。

血液生化学検査；投与後 13、26、52、78 週及び試験終了時に一晚絶食した後、各群雌雄各 10 匹ずつを麻酔下で眼窩静脈叢から採血した。投与後 13、26 及び 52 週では衛星群、及び投与後 78 週及び試験終了時では主群の動物を用いた。採血後の血液を直ちにヘパリン処理して、血漿分離後、次の項目を検査した。

(慢性毒性/発がん性)

総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、尿素窒素 (UN)、クレアチニン (Crea)、コレステロール (Chol)、総ビリルビン (TBil)、グルコース (Glu)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)、塩素 (Cl)、アルカリ性ホスファターゼ (AP)、グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、グルタミン酸-オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

群	10 ppm										80 ppm															
	雄					雌					雄					雌										
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5						
検査項目	Glu																									
	TP																									
	Alb		∥94												∥85											
	Glob																									
	UN																									
	Crea																									
	ALP						↓72	↓73										↓75	∥59							
	GPT						↓81																			
	GOT																	↓51	∥77				↓73	↓57	↓68	
	TBil																							∥50	↓50	∥<50
	Na																									
	K																									
	Ca																									∥106
	P																									
	Cl																									↑03
	Chol																									↑121

群	640 ppm										1280 ppm															
	雄					雌					雄															
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5											
検査項目	Glu	↓82		↓87					∥85		↓86	∥82	∥80	∥74	∥81	∥80	∥86									
	TP									∥107	∥107					↑104										
	Alb		∥94						∥92						∥94											
	Glob		∥111						↑111	∥116	↑115	∥110	∥110		∥108											
	UN		↑127									↑125			∥155	∥140										
	Crea	↓83		↓100					∥83	∥83					∥83		↓80									
	ALP								↓76	∥68																
	GPT	↑126					↓55	∥77		↓76	↓59	↓63	↑126												↓51	
	GOT									∥68	↓73	∥56														
	TBil	∥50	∥50						∥50	∥50		∥50	∥<50	∥50	∥50											∥<50
	Na													∥101												
	K								∥114																	∥113
	Ca													∥104												↓98
	P			∥114	∥113											∥112	∥120	∥121	∥113	↑110						
	Cl				↓99											∥98	∥99	∥98								
	Chol								↑115	∥133	∥128															

↑↓: p < 0.05, ∥∥∥: p < 0.01 (Williams' test)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものを。

検査時期1: 投与後13週、検査時期2: 投与後26週、検査時期3: 投与後52週、

検査時期4: 投与後78週、検査時期5: 投与後104週

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(慢性毒性/発がん性)

グルコース濃度の有意な低下が640及び1,280 ppm投与群雄でみられた。グロブリン濃度の有意な上昇が640 ppm投与群雌にのみ認められた。コレステロール濃度の有意な上昇が640 ppm投与群雌に認められた。いずれの場合も対照群との差は小さいことから、毒性学的意義はないと考えられた。

無機リン濃度の有意な上昇が1,280 ppm投与群雄で一定して認められ、640 ppm投与群雄では投与後52及び78週に認められた。

尿検査；投与後 13、26、52、78 週及び試験終了時に一晚絶水した後、各群雌雄各 10 匹ずつから採尿した。検査項目は次の通りである。

尿量、pH、比重、蛋白

(定性分析として) 総還元物質、グルコース、ケトン体、胆汁色素、血色素、ウロビリノーゲン

(鏡検) 上皮細胞、多形核白血球、単核白血球、赤血球、細菌、尿細管円柱、精子、その他

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

群	80 ppm										640 ppm										1,280 ppm							
	雄					雌					雄					雌					雄							
検査時期	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5			
項目	pH									106					↓94	↓96								↑105	93		↓93	↓96
	比重																							↑101				
	蛋白																										63	77

↑↓ : p < 0.05、||| : p < 0.01 (Williams' test)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

検査時期1：投与13週時、検査時期2：投与26週時、検査時期3：投与52週時、

検査時期4：投与78週時、検査時期5：投与102週時

蛋白の有意な減少が、640 及び 1,280 ppm 投与群雄で投与後 13 及び 26 週に認められたが、52、78 及び 102 週では認められなかった。また pH の有意な低下がみられたが、いずれの場合も対照群との差は小さく、毒性学的意義はないものと考えられた。

投与後 13 及び 78 週に 1,280 ppm 投与群雄にケトン体の出現頻度が増加したが、腎臓の病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義はないものと考えられた。

臓器重量；投与後 52 週に衛星試験群の全生存動物及び試験終了時に全生存動物を計画屠殺し、以下の臓器を採取し、重量を測定した。

副腎、腎臓、下垂体、脳、肝臓、心臓、生殖腺（精巣/卵巣）、甲状腺

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

(慢性毒性/発がん性)

臓器	群	640 ppm				1,280 ppm	
	性別	雄		雌		雄	
	検査時期	52週時	終了時	52週時	終了時	52週時	終了時
肝臓			123	139	115	131	128
腎臓				124	112	116	114
心臓					↓93		
副腎							74
下垂体							55

↑↓: p < 0.05, ||||: p < 0.01 (Williams' test)

体重を共変量として臓器重量の補正を行い、統計検査を行った。

肝重量補正值が 640 ppm 投与群雌及び 1,280 ppm 投与群雄で投与後 52 週及び終了時に有意に増加し、640 ppm 投与群雄では投与後 52 週に増加傾向がみられ、終了時では統計学的に有意な増加を示した。

腎重量補正值が、640 ppm 投与群雌及び 1,280 ppm 投与群雄で投与後 52 週及び終了時に増加した。640 ppm 投与群雄では両時期とも増加傾向を示した。

下垂体重量の有意な減少が 1,280 ppm 投与群雄で終了時にみられ、640 ppm 投与群雄でも同傾向がみられた。副腎重量補正值の場合も同様であった。なお、体重との補正を行わない場合には、中間屠殺及び終了時屠殺時いずれの場合も有意差は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与後 52 週、試験終了時の計画屠殺及び途中死亡・切迫屠殺動物を検査した。

投与後 52 週に観察された投与に関連すると考えられる肉眼的病理所見を次表に示す。

臓器所見	群	0 ppm		10 ppm		80 ppm		640 ppm		1,280 ppm
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
	検査動物数	18	20	19	20	20	20	19	19	19
切歯：蒼白色化		0	0	1	0	1	0	3	6	19
切歯：肥厚		0	0	0	0	0	0	10	0	10
切歯：過伸長		1	1	0	0	1	0	5	2	9
口腔：歯肉鬱血		0	0	0	0	0	0	0	0	2
肝：小葉明瞭化		0	0	0	0	2	0	7	0	11
骨：頭蓋骨白色化		0	0	0	0	0	0	2	1	19

切歯蒼白色化、肥厚及び過伸長、肝小葉明瞭化及び頭蓋骨白色化については 640 ppm 投与群以上で発生頻度の増加がみられ、投与との関連が示唆された。

途中死亡・切迫屠殺動物及び試験終了時の生存動物で観察された肉眼的病理所見を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(慢性毒性/発がん性)

臓器 所見	群	0 ppm		10 ppm		80 ppm		640 ppm		1,280 ppm
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
	検査動物数	26/24	22/28	21/29	24/26	17/33	13/37	21/29	12/38	7/43
脳：陥凹（背部）		0	0	0	0	0	0	2 (2)	0	27 (26)
切歯：蒼白化		0	1 (0)	1 (0)	2 (1)	3 (2)	3 (2)	11 (3)	7 (4)	41 (35)
切歯：肥厚		0	0	1 (0)	1 (0)	1 (0)	0	25 (15)	4 (3)	47 (43)
切歯：過伸長		4 (3)	2 (0)	2 (0)	1 (1)	5 (4)	4 (3)	14 (6)	4 (3)	19 (17)
頸部リンパ節：肥大		18 (9)	12 (7)	10 (7)	5 (3)	18 (4)	13 (9)	27 (20)	8 (4)	28 (24)
皮下脂肪組織：減少		3 (1)	4 (0)	5 (0)	5 (0)	6 (2)	3 (0)	8 (1)	4 (0)	9 (6)
肝臓：蒼白化		3 (0)	1 (0)	8 (2)	5 (0)	3 (1)	0	7 (1)	1 (0)	2 (1)
肝臓：小葉明瞭化		2 (0)	7 (3)	4 (1)	4 (1)	2 (1)	5 (4)	14 (8)	1 (1)	25 (24)
副腎：小型化		2 (1)	0	2 (2)	2 (2)	1 (0)	3 (3)	1 (1)	3 (1)	5 (5)
骨：肥厚（頭蓋骨）		0	0	0	0	1 (0)	0	4 (1)	0	34 (32)
骨：頭頂骨肥厚		0	0	0	0	0	0	6 (3)	0	25 (25)

検査動物数の左段/右段は各々途中死亡・切迫屠殺動物数及び終了時屠殺動物を示す。

また括弧内数値は終了時屠殺動物に認められた動物数を示す。

投与 52 週時に認められた臓器及び所見の他、試験終了時に、脳陥凹、頸部リンパ節肥大、皮下脂肪組織減少、副腎小型化が対照群と比べ 640 ppm 投与群以上の、特に雄でその発生頻度が増加あるいは増加傾向が認められた。

[申請者註]

病理組織学的検査；投与後 52 週の衛星群及び試験終了時の全生存動物の計画屠殺、及び途中死亡・切迫屠殺動物を対象にして、以下の臓器及び組織を採取して病理組織学的検査を行った。

副腎、消化管（食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、大動脈、脳（脳髄質、小脳、脳皮質）、眼球、大腿骨（関節を含む）、ハーダー腺、頭部（鼻腔、副鼻腔、口腔、鼻咽腔、中耳、歯、涙腺及びジンバル腺）、心臓、咽頭及び喉頭、腎臓、肺（気管支を含む）、肝臓、リンパ節（頸部及び腸間膜）、乳腺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精巣上体、骨格筋、皮膚、脊柱（脊髄）、脾臓、胸骨、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、膣及び病変部位

(慢性毒性/発がん性)

1) 腫瘍性病変

投与 52 週時では投与に関連すると考えられる腫瘍性病変は認められなかった。試験期間を通じて対照群に比べ投与群の発生頻度のやや増加が認められた肝細胞腫瘍 (良性及び悪性) を次表に示す。

病理所見		群	0 ppm		10 ppm		80 ppm		640 ppm		1,280 ppm	
		死亡時期	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T
肝細胞腫瘍	雄	検査動物数	26	24	21	29	17	33	21	29	7	43
		良 性	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
		悪 性	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	雌	検査動物数	22	28	24	26	13	37	12	38	/	
		良 性	0	0	0	1	0	1	0	1		
		悪 性	0	0	0	1	0	0	0	0		

D: 途中死亡・切迫屠殺動物、T: 終了時屠殺動物

Peto's test: 有意差なし

640 ppm 投与群雄に良性肝細胞腫瘍の発生頻度が若干増加したが、投与量との相関は認められず、かつ有意差は認められなかった。

雌の場合には、いずれの投与群においても良性及び悪性腫瘍共に発生頻度は低く、また投与量との相関は認められず有意差も認められなかった。

甲状腺濾胞腺腫及び濾胞癌の発生頻度を次表に示す。

臓器		群	0 ppm		10 ppm		80 ppm		640 ppm		1,280 ppm	
		死亡時期	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T
		検査動物数	26	24	21	29	17	33	21	29	7	43
甲状腺	雄	濾胞腺腫	0	1	0	1	0	3	0	4	0	5
		濾胞癌	0	0	0	1	0	0	0	2	0	1
	雌	濾胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	/	
		濾胞癌	0	0	0	0	0	1	0	0		

D: 途中死亡・切迫屠殺動物、T: 終了時屠殺動物

Peto's test 及び Fisher's test: 有意差なし

雄の甲状腺濾胞腺腫は対照群に比べ、投与群でその発生頻度は増加傾向が認められたが有意差は認められなかった。この発生頻度は、本実施機関における無処理群の背景範囲内であった。

なお、試験実施機関 () において実施された 8 試験の雄の対照群における濾胞腺腫及び濾胞癌の発生頻度を次表に示す。

臓器		群	試験A		試験B		試験C		試験D		試験E		試験F		試験G		試験H	
		死亡時期	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T
		検査動物数	36	19	34	21	22	28	25	25	32	18	54	46	29	26	32	23
雄:	濾胞腺腫	1	1	0	4	2	5	0	1	0	0	1	9	0	0	1	0	
	濾胞癌	0	1	0	2	0	0	0	1	0	1	2	3	0	0	0	0	

D: 途中死亡・切迫屠殺動物、T: 終了時屠殺動物

(慢性毒性/発がん性)

雄にしばしば認められた腫瘍は次の通りであった。

膵臓島細胞腺腫、精巣間細胞腫、甲状腺旁濾胞細胞腫、副腎褐色細胞腫、下垂体腺腫、皮膚扁平上皮乳頭腫及び皮下腫瘍

雌にしばしば認められた腫瘍は、甲状腺旁濾胞細胞腫、下垂体腫瘍及び乳腺腫瘍であった。雌雄の投与群における腫瘍発生数は、対照群との間に有意差が認められなかったことから、投与に関連するものとは考えられなかった。

[申請者の判断]

性	群	0 ppm		10 ppm		80 ppm		640 ppm		1,280 ppm	
	死亡時期	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T
雄	検査動物数	26	24	21	29	17	33	21	29	7	43
	担腫瘍動物数	18	20	18	26	14	22	15	25	6	26
	良性腫瘍を有する動物数	15	16	17	24	10	19	8	25	1	25
	悪性腫瘍を有する動物数	10	11	10	11	6	10	10	11	5	7
雌	検査動物数	22	28	24	26	13	37	12	38		
	担腫瘍動物数	20	21	23	21	13	33	12	21		
	良性腫瘍を有する動物数	16	21	19	19	12	32	7	18		
	悪性腫瘍を有する動物数	9	5	13	9	3	16	6	10		

D: 途中死亡・切迫屠殺動物、T: 終了時屠殺動物

担腫瘍動物数、良性腫瘍及び悪性腫瘍を有する動物数において、全投与群雌雄とも対照群とほぼ同程度であり、催腫瘍性はないものと考えられた。

2) 非腫瘍性病変

投与 52 週時の中間屠殺動物で投与に関連あると考えられる肝臓における非腫瘍性病変の発生頻度を次表に示す。

病理所見	群	0 ppm		10 ppm		80 ppm		640 ppm		1,280 ppm
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
	検査動物数	18	20	19	20	20	20	19	19	19
小葉中心性肝細胞肥大		0	0	0	0	0	0	16**	19**	19**
小葉中間帯肝細胞肥大		0	0	0	0	0	0	0	0	4
小葉中心性肝細胞微細空胞化		0	0	1	0	0	0	8**	0	11**
小葉中間帯肝細胞微細空胞化		0	0	0	0	0	0	14**	0	17**
肝細胞壊死		1	0	1	0	3	0	6	0	3
小葉中心性肝細胞脂肪沈着		4	0	2	1	7	0	10	0	15**
小葉中間帯肝細胞脂肪沈着		0	0	0	0	0	0	5*	0	6*

*: $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ (Fisher's exact test)

(慢性毒性/発がん性)

投与 52 週時において 640 ppm 投与群雄では 16/19 例、雌では全例 (19/19)、及び 1,280 ppm 投与群雄では全例 (19/19) に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。また、小葉中間帯肝細胞肥大が 1,280 ppm 投与群雄で認められた。肝細胞の微細空胞化の有意な増加が 640 及び 1,280 ppm 投与群雄に認められた。脂肪沈着は対照群にも認められたが、640 ppm 以上の投与群雄で発生頻度が増加した。これらの所見は雌では認められなかった。

上記以外に投与に関連すると考えられる病理組織学的変化として、卵巣では 52 週計画屠殺の 80 ppm 投与群で黄体消失の発生頻度が増加し、子宮頸管及び膣における上皮粘液分泌の減少が 640 ppm 投与群でみられた。また子宮内膜偏平上皮化生の発生頻度の増加が 52 週計画屠殺で 80 及び 640 ppm 投与群に認められた。腎臓では、同 52 週計画屠殺において 640 及び 1,280 ppm 投与群雄で腎盂炎の増加が認められた。また、肉眼的病理検査では、切歯及び骨に投与による影響が認められたが、病理組織学的所見は認められなかった。

全動物の肝臓に認められた病変及びその発生頻度を次表に示す。

病理所見	群	0 ppm		10 ppm		80 ppm		640 ppm		1,280 ppm
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
	検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70
小葉中心性肝細胞肥大		0	0	0	0	17**	18**	61**	69**	64**
小葉中間帯肝細胞肥大		0	0	0	0	0	0	0	0	20**
小葉中心性肝細胞微細空胞化		0	0	1	0	1	0	20**	3	37**
小葉中間帯肝細胞微細空胞化		0	0	0	0	0	0	32**	0	51**
好酸性/くもり硝子様肝細胞		6	3	4	5	8	17**	12	16**	11
嚢胞性変性		13	3	12	2	25*	2	28**	2	24*
肝細胞壊死		7	2	4	4	6	3	14	0	14
胆管過形成		12	7	13	7	20	11	20	16*	29**
小葉中心性肝細胞脂肪沈着		11	0	5	1	13	1	24**	1	44**
小葉中間帯肝細胞脂肪沈着		0	0	0	0	0	0	15**	0	22**

* : p < 0.05、** : p < 0.01 (Fisher's exact test)

(慢性毒性/発がん性)

小葉中心性肝細胞肥大が 640 ppm 投与群以上の雌雄でほぼ全例に、中等度～重度の変化が認められた。80 ppm 投与群雌雄では発生頻度が有意に増加したが、いずれの場合も軽微であった。また、小葉中間帯肝細胞肥大は 1,280 ppm 投与群雄に認められた。肝細胞肥大に伴って 640 ppm 以上の投与群雄に肝細胞微細空胞化が認められた。

肝細胞脂肪沈着が 640 及び 1,280 ppm 投与群雄で発生頻度の増加が認められたが、雌では認められず、毒性学的意義は乏しいものと判断された。

肝臓に好酸性/くもり硝子様変性/細胞空胞化の小巣の出現頻度が、80 ppm 以上の投与群雌雄で増加した。また、肝臓における投与に関連したその他の所見として、嚢胞性変性、類洞拡張、胆管過形成、小葉中心性炎症細胞巣が 640 ppm 投与群以上に認められた。

甲状腺では、640 及び 1,280 ppm 投与群雄で、嚢胞状濾胞過形成の発生頻度増加が認められた。また、軽微な濾胞上皮細胞肥大が 1,280 ppm 投与群雄で増加した。

以上より、640 ppm 以上の投与群で体重増加抑制、摂餌量の減少、肝臓重量の増加がみられ、肉眼的病理検査では切歯蒼白化、肥厚及び過伸長、肝小葉明瞭化及び頭蓋骨白色化がみられた。更に、病理組織学的検査では、肝臓において、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞微細空胞化、肝細胞壊死、脂肪沈着がみられ、甲状腺には嚢胞状濾胞過形成及び濾胞性上皮細胞肥大がみられた。80 ppm 投与群では、雌雄において軽微な小葉中心性肝細胞肥大及び嚢胞性変性がみられたが、毒性学的意義はないものと考えられる。

従って、本試験における無毒性量は雌雄とも 80 ppm (雄 ; 3.4 mg/kg/日、雌 ; 4.4 mg/kg/日) と判断された。また、本剤には催腫瘍性はないものと判断された。

[申請者註]

(慢性毒性/発がん性)

別表 1. 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌			
	投与群 (ppm)		0	10	80	640	1,280	0	10	80	640
52週屠殺	臓器	検査対象動物数	18	19	20	19	19	20	20	20	19
	肝臓	所見/検査動物数	18	19	20	19	19	20	20	20	19
		良性肝細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	副腎	所見/検査動物数	18	—	—	1	19	20	2	1	19
		褐色細胞腫 (B)	1	—	—	1	0	0	0	0	0
	精巣	所見/検査動物数	18	1	2	2	19	/	/	/	/
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	/	/	/	/
	卵巣	所見/検査動物数	/	/	/	/	/	20	20	20	19
		顆粒膜細胞腫 (B)	/	/	/	/	/	1	0	0	0
	下垂体	所見/検査動物数	18	2	—	—	18	20	—	1	19
		腺腫 (B)	1	2	—	—	0	2	—	0	0
	尾	所見/検査動物数	3	2	2	1	—	1	—	1	2
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	—	0	—	0	0
		皮膚線維肉腫 (M)	0	0	0	1	—	0	—	0	0
	乳腺	所見/検査動物数	18	—	—	—	19	20	5	4	19
線維腺腫 (B)		0	—	—	—	0	0	2	1	0	
子宮頸管	所見/検査動物数	/	/	/	/	/	20	20	20	18	
	ポリープ (B)	/	/	/	/	/	1	0	0	0	
途中死亡・切迫屠殺	臓器	検査対象動物数	28 (2)	22 (1)	17	22 (1)	8 (1)	22	24	13	13 (1)
	直腸	所見/検査動物数	27 (1)	20	17	21	7	22	24	13	12
		平滑筋肉腫 (M)	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺	所見/検査動物数	25	18	15	18	6	21	19	12	10
		胸腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	心臓	所見/検査動物数	26	21	17	21	7	22	24	13	12
		神経鞘腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	所見/検査動物数	25	20	17	21	7	22	23	13	12
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見/検査動物数	26	21	17	21	7	22	23	13	12
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	26	21	17	21	7	22	24	13	12
		悪性肝細胞腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓	所見/検査動物数	26	21	17	21	7	22	23	13	12
		島細胞腺腫 (B)	2	7	4	0	0	0	0	0	0
		島細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見/検査動物数	26	21	17	21	7	22	24	13	12
		脂肪腫様腫瘍 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	膀胱	所見/検査動物数	26	21	17	21	7	22	24	13	12
		移行上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	前立腺	所見/検査動物数	26	21	17	21	7	/	/	/	/
		腺癌 (M)	0	0	0	0	1	/	/	/	/
	貯精囊	所見/検査動物数	26	21	17	21	7	/	/	/	/
腺癌 (M)		0	1	0	0	0	/	/	/	/	
精巣	所見/検査動物数	26	21	16	21	7	/	/	/	/	
	間細胞腫 (B)	2	0	0	2	0	/	/	/	/	
甲状腺	所見/検査動物数	25	21	17	21	7	22	24	13	12	
	旁濾胞細胞癌 (M)	1	5	1	2	2	5	5	1	0	

括弧内は52週中間屠殺時までの死亡・切迫動物数、—：検査せず
(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍

(慢性毒性/発がん性)

別表 1. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌			
	投与群 (ppm)		0	10	80	640	1,280	0	10	80	640
途中死亡・切迫屠殺	臓器	検査対象動物数	28 (2)	22 (1)	17	22 (1)	8 (1)	22	24	13	13 (1)
	上皮小体	所見/検査動物数	25	19	16	18	6	19	22	12	12
		腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見/検査動物数	26	21	17	21	7	22	24	13	12
		褐色細胞腫 (B)	4	4	1	1	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		皮質癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	下垂体	所見/検査動物数	26	20	17	20	7	22	23	13	12
		腺腫 (B)	11	10	9	6	1	16	14	9	5
		腺癌 (M)	0	0	1	1	0	2	0	1	2
	骨格筋	所見/検査動物数	26	21	17	21	7	22	24	13	12
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮膚	所見/検査動物数	26	21	17	21	7	22	24	13	12
		内向性扁平上皮乳頭腫 (B)	2	1	1	0	1	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		基底細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	1	1	0	0
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮下組織	所見/検査動物数	4	6	4	4	2	1	1	1	—
		線維腫 (B)	0	2	0	0	0	0	0	0	—
		線維肉腫 (M)	1	2	1	1	0	0	0	0	—
		脂肪腫 (B)	0	3	2	1	0	0	0	1	—
		脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	—
		扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	—
		神経鞘腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	—
	乳腺	所見/検査動物数	25	19	17	21	7	22	24	13	12
		腺腫 (上皮異型性を伴う) (B)	0	0	0	0	0	0	0	2	0
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	4	6	3	4
		線維腺腫 (上皮異型性を伴う) (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	1
腺癌 (M)		0	0	0	0	0	0	4	1	0	
包皮腺	所見/検査動物数	2	2	2	2	—	1	—	1	—	
	腺癌 (M)	0	0	0	0	—	1	—	0	—	
脳	所見/検査動物数	26	21	17	21	7	22	24	13	12	
	星細胞腫 (M)	0	0	1	1	0	1	0	1	0	
頭部	所見/検査動物数	3	2	2	3	1	1	3	—	1	
	ジノンβ皮脂腺扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	—	0	
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	—	0	
	鼻腔内扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	—	0	
	歯芽腫 (M)	0	0	0	0	1	0	1	—	0	
	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	—	0	
頸部	所見/検査動物数	1	—	—	—	—	—	—	—	—	
	未分化肉腫 (M)	1	—	—	—	—	—	—	—	—	
子宮	所見/検査動物数	/	/	/	/	/	22	24	13	12	
	平滑筋肉腫 (M)	/	/	/	/	/	0	0	0	1	

括弧内は 52 週中間屠殺時までの死亡・切迫動物数、—：検査せず

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍

(慢性毒性/発がん性)

別表 1. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌			
	投与群 (ppm)		0	10	80	640	1,280	0	10	80	640
死亡・切迫	臓器	検査対象動物数	28 (2)	22 (1)	17	22 (1)	8 (1)	22	24	13	13 (1)
	子宮	内膜間質肉腫 (M)	/	/	/	/	/	0	1	0	1
		神経鞘腫 (M)	/	/	/	/	/	0	1	0	0
	リンパ系・多臓器	所見/検査動物数	-	1	-	2	1	1	2	-	-
		組織球性肉腫 (M)	-	0	-	1	0	1	1	-	-
		骨髄性白血病 (M)	-	1	-	0	1	0	0	-	-
		悪性リンパ腫 (M)	-	0	-	1	0	0	0	-	-
	未分化肉腫 (M)	-	0	-	0	0	0	1	-	-	
最終屠殺	臓器	検査対象動物数	24	29	33	29	43	28	26	37	38
	肺	所見/検査動物数	24	29	33	29	43	28	26	37	38
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	胸腺	所見/検査動物数	24	-	1	25	43	27	-	34	37
		リンパ球性胸腺腫 (M)	0	-	1	0	0	0	-	0	0
	胸腔	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	1	-	-	-
		冬眠腫 (ハイペルノーマ) (B)	-	-	-	-	-	1	-	-	-
	腸間膜リンパ節	所見/検査動物数	24	2	1	29	43	28	-	37	38
		血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	-	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	24	29	33	29	43	28	26	37	38
		良性肝細胞腫 (B)	0	0	0	3	0	0	1	1	1
		悪性肝細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		胆管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		胆管癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓	所見/検査動物数	24	1	6	29	43	28	2	37	38
		島細胞腺腫 (B)	3	1	4	6	1	1	2	3	0
		未分化癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見/検査動物数	24	29	33	29	43	28	26	37	38
		腎癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		間葉系腫瘍 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		脂肪腫様腫瘍 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	膀胱	所見/検査動物数	24	-	1	29	43	28	-	37	38
		移行上皮癌 (M)	0	-	1	0	0	0	-	0	0
	精巣	所見/検査動物数	24	11	11	29	43	/	/	/	/
		間細胞腫 (B)	3	2	2	1	2	/	/	/	/
	卵巣	所見/検査動物数	/	/	/	/	/	28	6	37	38
		顆粒膜細胞腫 (M)	/	/	/	/	/	0	0	1	0
	子宮	所見/検査動物数	/	/	/	/	/	28	10	37	38
		平滑筋腫 (B)	/	/	/	/	/	1	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	/	/	/	/	/	0	1	0	0
		神経鞘腫 (M)	/	/	/	/	/	0	1	0	0
		腺癌 (M)	/	/	/	/	/	0	0	0	1
	子宮頸管	所見/検査動物数	/	/	/	/	/	28	13	37	38
		間質細胞肉腫 (M)	/	/	/	/	/	0	0	0	1

括弧内は 52 週中間屠殺時までの死亡・切迫動物数、- : 検査せず

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

(慢性毒性/発がん性)

別表 1. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄					雌			
	投与群 (ppm)		0	10	80	640	1,280	0	10	80	640
最終屠殺	臓器	検査対象動物数	24	29	33	29	43	28	26	37	38
	甲状腺	所見/検査動物数	24	28	32	29	43	28	4	37	38
		濾胞腺腫 (B)	1	1	3	4	5	0	0	0	1
		濾胞癌 (M)	0	1	0	2	1	0	0	1	0
		旁濾胞細胞癌 (M)	8	4	3	7	5	3	4	8	5
	上皮小体	所見/検査動物数	22	—	—	26	42	27	—	34	32
		腺腫 (B)	0	—	—	2	0	0	—	0	0
	副腎	所見/検査動物数	24	24	21	29	43	28	23	37	38
		褐色細胞腫 (B)	6	8	3	4	3	0	0	3	0
		褐色細胞腫 (M)	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		皮質腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見/検査動物数	24	12	12	29	42	28	17	37	38
		腺腫 (B)	12	10	11	15	16	15	15	20	11
		腺癌 (M)	1	0	0	0	0	1	1	0	1
		中葉部腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	脳	所見/検査動物数	24	4	3	29	43	28	8	37	38
		星細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	1	0	1	0
		顆粒細胞髄膜腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	骨格筋	所見/検査動物数	24	—	2	29	43	28	1	37	38
		線維肉腫 (M)	0	—	0	0	1	0	1	0	0
		線維腫 (B)	0	—	0	0	0	0	0	1	0
	骨	所見/検査動物数	—	1	2	4	43	—	—	1	—
		骨肉腫 (M)	—	0	0	0	0	—	—	1	—
	空腸	所見/検査動物数	24	1	—	29	43	28	—	37	38
		腺癌 (M)	0	0	—	1	0	0	—	0	0
	皮膚	所見/検査動物数	24	14	6	29	43	28	2	37	38
		扁平上皮乳頭腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		内向性扁平上皮乳頭腫 (B)	4	5	2	2	2	0	0	0	0
		皮脂腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		塩基性扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	2	1	1	1	0	0	0	0	0
尾	所見/検査動物数	12	16	19	8	4	6	5	13	2	
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	
	線維肉腫 (M)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	
皮下組織	所見/検査動物数	5	4	8	6	2	1	—	3	—	
	線維腫 (B)	1	0	2	1	1	1	—	1	0	
	線維肉腫 (M)	1	3	0	1	0	0	—	1	0	
	脂肪腫 (B)	2	0	4	4	2	0	—	1	0	
	血管外皮細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	—	0	0	
脂肪組織	所見/検査動物数	—	1	1	1	—	—	2	1	—	
	脂肪腫 (B)	—	0	0	0	—	—	0	1	—	
乳腺	所見/検査動物数	24	—	2	29	43	28	20	37	38	
	線維腺腫 (B)	0	—	1	0	0	7	9	9	5	
	腺腫 (B)	0	—	0	0	0	1	0	1	0	

— : 検査せず

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

(慢性毒性/発がん性)

別表 1. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	10	80	640	1,280	0	10	80	640	
最終 屠殺	臓 器	検査対象動物数	24	29	33	29	43	28	26	37	38	
	乳 腺	線維腺腫 (上皮異型性を伴う) (B)	0	—	0	0	0	5	1	6	3	
		線維腫 (B)	0	—	0	0	0	0	0	1	0	
		腺癌 (M)	0	—	0	0	0	0	3	6	2	
	リンパ系・ 多臓器	所見/検査動物数	—	—	1	1	—	—	—	—	—	
組織球形肉腫 (M)		0	0	1	1	0	—	—	—	—		
全動物	臓 器	検査対象動物数 (主群動物)	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	胸 腺	所見/検査動物数	49	18	16	43	49	48	19	46	47	
		リンパ球形胸腺腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		胸腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	心 臓	所見/検査動物数	50	23	24	50	50	50	27	50	50	
		神経鞘腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	腸間膜 リンパ節	所見/検査動物数	49	22	18	50	50	50	23	50	50	
		血管腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
	肺	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	脾 臓	所見/検査動物数	50	26	19	50	50	50	23	50	50	
		血管肉腫 (M)	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	
		良性肝細胞腫 (B)	0	0	0	3	0	0	1	1	1	
		悪性肝細胞腫 (M)	1	0	1	1	0	0	1	0	0	
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		胆管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	胆管癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
	膵 臓	所見/検査動物数	50	22	23	50	50	50	25	50	50	
		島細胞腺腫 (B)	5	8	8	6	1	1	2	3	0	
		島細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		未分化癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	腎 臓	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
		腎癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		間葉系腫瘍 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	脂肪腫様癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	
		膀胱	所見/検査動物数	50	21	18	50	50	50	24	50	50
		移行上皮癌 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
	前立腺	所見/検査動物数	50	21	18	50	50	/	/	/	/	
		腺癌 (M)	0	0	0	0	1	/	/	/	/	
	貯精囊	所見/検査動物数	50	21	18	50	50	/	/	/	/	
		腺癌 (M)	0	1	0	0	0	/	/	/	/	
	精 巣	所見/検査動物数	50	32	27	50	50	/	/	/	/	
		間細胞腫 (B)	5	2	2	3	2	/	/	/	/	
	卵 巣	所見/検査動物数	/	/	/	/	/	50	30	50	50	
		顆粒膜細胞腫 (M)	/	/	/	/	/	0	0	1	0	

— : 検査せず

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

(慢性毒性/発がん性)

別表 1. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌			
	投与群 (ppm)		0	10	80	640	1,280	0	10	80	640
全動物	臓器	検査対象動物数 (主群動物)	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	子宮	所見/検査動物数	/	/	/	/	/	50	34	50	50
		平滑筋腫 (B)	/	/	/	/	/	1	0	0	0
		平滑筋肉種 (M)	/	/	/	/	/	0	0	0	1
		内膜間質性肉腫 (M)	/	/	/	/	/	0	1	0	1
		扁平上皮癌 (M)	/	/	/	/	/	0	1	0	0
		神経鞘腫 (M)	/	/	/	/	/	0	2	0	0
		腺癌 (M)	/	/	/	/	/	0	0	0	1
	子宮 頸管	所見/検査動物数	/	/	/	/	/	50	37	50	50
		間質性肉腫 (M)	/	/	/	/	/	0	0	0	1
	甲状腺	所見/検査動物数	49	49	49	50	50	50	28	50	50
		濾胞腺腫 (B)	1	1	3	4	5	0	0	0	1
		濾胞癌 (M)	0	1	0	2	1	0	0	1	0
		旁濾胞細胞癌 (M)	9	9	4	9	7	8	9	9	5
	上 皮 小 体	所見/検査動物数	47	19	16	44	48	46	22	46	50
		腺腫 (B)	0	0	1	2	0	0	0	0	0
	副 腎	所見/検査動物数	50	45	38	50	50	50	47	50	50
		褐色細胞腫 (B)	10	12	4	5	3	0	0	3	0
		褐色細胞腫 (M)	0	0	3	1	0	0	0	0	0
		皮質腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		皮質癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	下垂体	所見/検査動物数	50	32	29	49	49	50	40	50	50
		腺腫 (B)	23	20	20	21	17	31	29	29	16**
		腺癌 (M)	1	0	1	1	0	3	1	1	3
		中葉腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	骨格筋	所見/検査動物数	50	21	19	50	50	50	25	50	50
		線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	2	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	空 腸	所見/検査動物数	50	22	17	49	50	50	23	50	50
腺癌 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	
直 腸	所見/検査動物数	50	20	17	50	50	50	24	50	50	
	平滑筋肉種 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
皮 膚	所見/検査動物数	50	35	23	50	50	50	26	50	50	
	扁平上皮乳頭腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
	内向性扁平上皮乳頭腫 (B)	6	6	3	2	3	0	0	0	0	
	線維腫 (B)	3	1	1	1	0	0	0	0	0	
	線維肉腫 (M)	1	1	0	0	0	1	0	0	0	
	皮脂腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	好塩基性扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
基底細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	1	1	0	1		

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

** : p < 0.01 (Fisher's exact test)

(慢性毒性/発がん性)

別表 1. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌			
	投与群 (ppm)		0	10	80	640	1,280	0	10	80	640
	臓 器	検査対象動物数 (主群動物)	50	50	50	50	50	50	50	50	50
全 動 物	皮 下 組 織	所見/検査動物数	9	10	12	10	4	2	1	4	—
		線維腫 (B)	1	2	2	1	1	1	0	1	—
		線維肉腫 (M)	2	5	1	2	0	0	0	1	—
		脂肪腫 (B)	2	3	6	5	2	0	0	2	—
		脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	—
		神経鞘腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	—
		扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	—
		血管外皮細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	—
	乳 腺	所見/検査動物数	49	19	19	50	50	50	44	50	50
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	1	0
		腺腫 (上皮の異型性を伴う) (B)	0	0	0	0	0	0	0	2	0
		線維腺腫 (B)	0	0	1	0	0	11	15	12	9
		線維腺腫 (上皮の異型性伴う) (B)	0	0	0	0	0	5	2	6	4
		線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	7*	7*	2
	脳	所見/検査動物数	50	25	20	50	50	46	22	46	50
		星状膠腫 (M)	0	0	1	1	1	2	0	2	0
		顆粒細胞髄膜腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	頭 部	所見/検査動物数	4	2	3	3	8	2	3	—	1
		ジノン/皮脂腺扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	—	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	—	0
		鼻腔内扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	1	—	0
		歯芽腫 (M)	0	0	0	0	1	0	1	—	0
		腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	—	0
	頸 部	所見/検査動物数	1	—	—	—	—	—	—	—	—
		未分化肉腫 (M)	1	—	—	—	—	—	—	—	—
	尾	所見/検査動物数	20	23	25	12	7	10	9	15	4
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	1	0
		腺維肉腫 (M)	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	骨	所見/検査動物数	1	1	3	10	48	—	—	1	—
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	—	—	1	—
	脂 肪 組 織	所見/検査動物数	—	2	2	2	0	1	3	1	1
		脂肪腫 (B)	—	0	0	0	0	0	0	1	0
胸 腔	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	1	—	—	—	
	冬眠腫 (ハイペルノーマ) (B)	—	—	—	—	—	1	—	—	—	
包皮腺	所見/検査動物数	6	6	10	4	1	1	3	3	1	
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
リンパ系・ 多臓器	所見/検査動物数	—	1	1	3	1	1	2	—	—	
	組織球性肉腫 (M)	—	0	1	2	0	1	1	—	—	
	骨髄性白血病 (M)	—	1	0	0	1	0	0	—	—	
	悪性リンパ腫 (M)	—	0	0	1	0	0	0	—	—	
	未分化肉腫 (M)	—	0	0	0	0	0	1	—	—	

— : 検査せず

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

* : p < 0.05 (Fisher's exact test)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(慢性毒性/発がん性)

別表 1. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	10	80	640	1,280	0	10	80	640	
合 計	臓 器	検査対象動物数 (主群動物)	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	検査動物数 (主群)		50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	腫瘍数		良 性	60	61	54	57	34	53	50	64	32
			悪 性	32	32	20	28	17	17	28	23	18
	腫瘍総数		92	93	74	85	51	70	78	87	50	
	担腫瘍動物数		良 性	31	41	29	33	26	37	38	44	25
			悪 性	21	21	16	21	12	14	22	19	16
	担腫瘍動物総数		38	44	36	40	32	41	44	46	33	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

(慢性毒性/発がん性)

別表 2. 非腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄					雌			
	投与群 (ppm)		0	10	80	640	1,280	0	10	80	640
臓 器	検査対象動物数		18	19	20	19	19	20	20	20	19
肝 臓	所見/検査動物数		18	19	20	19	19	20	20	20	19
	小葉中心性肝細胞肥大		0	0	0	16**	19**	0	0	0	19**
	小葉中間帯肝細胞肥大		0	0	0	0	4	0	0	0	0
	小葉中心性肝細胞微細空胞化		0	1	0	8**	11**	0	0	0	0
	小葉中間帯肝細胞微細空胞化		0	0	0	14**	17**	0	0	0	0
	小葉中心性肝細胞空胞化		12	8	10	0**	0**	1	1	1	0
	門脈周囲性肝細胞空胞化		1	5	1	0	0	1	0	1	0
	嚢胞性変性		2	0	2	1	0	0	0	0	0
	肝細胞壊死		1	1	3	6	3	0	0	0	0
	胆管過形成		0	1	3	2	0	0	0	0	0
	胆管周囲炎		1	0	0	1	0	0	0	0	0
	小葉中心性肝細胞脂肪沈着		4	2	7	10	15**	0	1	0	0
	小葉中間帯肝細胞脂肪沈着		0	0	0	5*	6*	0	0	0	0
	門脈周囲性肝細胞脂肪沈着		6	10	4	0	0	2	1	1	0
小葉中心性肝細胞肥大		0	0	0	16**	19**	0	0	0	19**	
腎 臓	所見/検査動物数		18	19	20	19	19	20	20	20	19
	進行性糸球体腎炎		7	3	4	2	1*	1	1	3	1
	腎盂炎		0	1	1	3	4	0	0	1	0
	腎盂/乳頭尿路上皮過形成		2	0	4	7	4	2	4	4	1
甲状腺	所見/検査動物数		18	0	0	0	19	20	0	0	19
	嚢胞状濾胞過形成		0	—	—	—	0	0	—	—	0
	濾胞上皮細胞肥大		0	—	—	—	0	0	—	—	0
	旁濾胞細胞過形成		0	—	—	—	0	1	—	—	1
精 巢	所見/検査動物数		18	1	2	2	19	/	/	/	/
	精細管萎縮		4	1	2	2	1	/	/	/	/
	精細管鉍質沈着		0	0	1	1	1	/	/	/	/
子 宮 頸 管	所見/検査動物数		/	/	/	/	/	20	20	20	18
	粘液分泌		/	/	/	/	/	8	4	4	2
子 宮	所見/検査動物数		/	/	/	/	/	20	20	20	19
	内膜腺扁平上皮化生		/	/	/	/	/	2	0	5	8
卵 巢	所見/検査動物数		/	/	/	/	/	20	20	20	19
	黄体消失		/	/	/	/	/	3	5	12**	9*
	嚢胞		/	/	/	/	/	5	2	8	5
脳	所見/検査動物数		18	1	—	—	19	20	—	—	19
	圧迫 (腹側)		0	1	—	—	0	0	—	—	0
切 歯	所見/検査動物数		18	1	1	11	19	20	—	—	19
	破断		3	0	0	0	2	2	—	—	0
	歯素材組織破壊		2	0	0	0	2	1	—	—	0
	歯髓炎		2	0	0	0	1	0	—	—	0
	歯髓線維症		1	0	0	0	1	0	—	—	0

— : 検査せず

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

** : p < 0.01 (Fisher's exact test)

(慢性毒性/発がん性)

別表 2. 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌			
	投与群 (ppm)		0	10	80	640	1,280	0	10	80	640
途中死亡・ 切迫屠殺	臓 器	検査対象動物数	28 (2)	22 (1)	17	22 (1)	8 (1)	22	24	13	13 (1)
	肝 臓	所見/検査動物数	28 (2)	22 (1)	17	22 (1)	8 (1)	22	24	13	13 (1)
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	3*	16** (1)	5** (1)	0	0	2	12** (1)
		小葉中間帯肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	2
		小葉中心性肝細胞微細空胞化	0	0	1	4*	1	0	0	0	1
		小葉中間帯肝細胞微細空胞化	0	0	0	2	2*(1)	0	0	0	0
		小葉中心性肝細胞空胞化	6	3	2	1	0	0	0	0	0
		門脈周囲性肝細胞空胞化	3	4	4	2	2	6	10	4	2
		好酸性/くもり硝子様肝細胞	3	1	3	0	1	0	2	2	1
		嚢胞性変性	3	2	3	7	1	2	1	0	0
		肝細胞壊死	2	2	1	3 (1)	2	2	2	0	0
		胆管過形成	6	3	6	9 (1)	3	3	3	1	4
		胆管周囲炎	4	2	1	1	1	1	2	0	0
		小葉中心性肝細胞脂肪沈着	5	2	3	3	2 (1)	0	0	0	0
		小葉中間帯肝細胞脂肪沈着	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
		門脈周囲細胞脂肪沈着	7	10 (1)	8	7	2	7	12	3	2
	腎 臓	所見/検査動物数	27 (2)	22 (1)	17	22 (1)	8 (1)	22	24	13	13 (1)
		進行性糸球体腎炎	15 (1)	11	7	7	2	6	6	0	4
		腎盂炎	3	3	2	2	2 (1)	2	1	1	1
		腎盂/乳頭尿路上皮過形成	5	4	4	4	2 (1)	6	7	5	3
	甲状腺	所見/検査動物数	28 (2)	22 (1)	17	22 (1)	8 (1)	22	24	13	13 (1)
		嚢胞状濾胞過形成	1	1	1	2	1	0	0	1	1
		濾胞上皮細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	旁濾胞細胞過形成	2	3	2	3	1	5	7	1	0	
	精 巢	所見/検査動物数	28 (2)	22 (1)	16	22 (1)	8 (1)	/	/	/	/
		精細管萎縮	7	5	7	6	0	/	/	/	/
	子 宮	所見/検査動物数	28 (2)	22 (1)	16	22 (1)	8 (1)	/	/	/	/
		精細管鉍質沈着	3	0	0	1	0	/	/	/	/
	子 宮	所見/検査動物数	/	/	/	/	/	22	24	13	13 (1)
		粘液分泌	/	/	/	/	/	7	10	6	5
	卵 巢	所見/検査動物数	/	/	/	/	/	22	24	13	13 (1)
		内膜腺扁平上皮化生	/	/	/	/	/	3	1	0	1
	脳	所見/検査動物数	/	/	/	/	/	22	24	13	13 (1)
		黄体消失	/	/	/	/	/	8	8	1	5
		嚢胞	/	/	/	/	/	1	7	2	3
	切 歯	所見/検査動物数	28 (2)	22 (1)	17	22 (1)	8 (1)	22	24	13	13 (1)
		圧迫 (背側)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		圧迫 (腹側)	7	6	5	4	1	16	12	7	5
	切 歯	所見/検査動物数	2	1	1	13	7 (1)	2	2	1	3 (1)
		破断	0	0	0	3	0	1	1	1	0
		歯素材組織破壊	0	0	0	2	0	1	1	1	1
		歯髓炎	0	0	0	2	0	0	0	1	0
歯髓線維症	0	0	0	1	0	0	0	1	0		

括弧内は 52 週中間屠殺時までの死亡・切迫動物数、- : 検査せず

** : p < 0.01 (Fisher's exact test)

(慢性毒性/発がん性)

別表 2. 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌			
	投与群 (ppm)		0	10	80	640	1,280	0	10	80	640
最 終 屠 殺	臓 器	検査対象動物数	24	29	33	29	43	28	26	37	38
	肝 臓	所見/検査動物数	24	29	33	29	43	28	26	37	38
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	14**	29**	40**	0	0	16*	38**
		小葉中間帯肝細胞肥大	0	0	0	0	16**	0	0	0	0
		小葉中心性肝細胞微細空胞化	0	0	1	8**	25**	0	0	0	2
		小葉中間帯肝細胞微細空胞化	0	0	0	16**	32**	0	0	0	1
		小葉中心性肝細胞空胞化	4	4	4	0	0*	1	0	1	2
		門脈周囲性肝細胞空胞化	3	6	6	0	1	5	3	8	2
		好酸性/くもり硝子様肝細胞	3	3	5	12	10	3	3	15	15
		嚢胞性変性	8	10	20*	20*	23	1	1	2	2
		肝細胞壊死	4	1	2	5	9	0	2	3	0
		胆管過形成	6	9	11	9	26**	4	4	10	12
		胆管周囲炎	6	4	3	2	7	2	2	2	1
		小葉中心性肝細胞脂肪沈着	2	1	3	11*	27**	0	0	1	1
		小葉中間帯肝細胞脂肪沈着	0	0	0	10**	15**	0	0	0	0
門脈周囲性肝細胞脂肪沈着	9	8	14	1**	1**	8	13	22*	8		
腎 臓	所見/検査動物数	24	29	33	29	43	28	26	37	38	
	進行性糸球体腎炎	13	20	23	19	18	7	7	9	5	
	腎盂炎	1	1	2	1	5	1	2	0	1	
	腎盂/乳頭尿路上皮過形成	3	4	11	5	8	17	13	13	9**	
甲状腺	所見/検査動物数	24	28	32	29	43	28	4	37	38	
	嚢胞状濾胞過形成	1	2	1	3	8	0	0	0	1	
	濾胞上皮細胞肥大	0	0	0	0	6	0	0	0	0	
	旁濾胞細胞過形成	4	3	4	1	8	8	3	7	2*	
精 巢	所見/検査動物数	24	11	11	29	43					
	精細管萎縮	8	8*	8*	7	11					
	精細管鉍質沈着	0	5	4	1	5					
子 宮 頸 管	所見/検査動物数						28	13	37	38	
	粘液分泌						15	8	21	17	
子 宮	所見/検査動物数						28	10	37	38	
	内膜腺扁平上皮化生						3	0	3	5	
卵 巢	所見/検査動物数						28	6	37	38	
	黄体消失						9	4	6	8	
	嚢胞						6	3	8	9	
脳	所見/検査動物数	24	4	3	29	43	28	8	37	38	
	圧迫 (背側)	0	0	0	1	24**	0	0	0	0	
	圧迫 (腹側)	3	4	3	2	3	4	8	9	3	
切 歯	所見/検査動物数	—	1	1	13	6	2	2	1	3	
	碎断	—	0	2	1	8	0	0	0	1	
	歯素材組織破壊	—	0	2	2	9	0	0	0	1	
	歯髓炎	—	0	1	0	5	0	0	0	0	
	歯髓線維症	—	0	0	0	0	0	0	0	0	

— : 検査せず

* : p < 0.05、** : p < 0.01 (Fisher's exact test)

(慢性毒性/発がん性)

別表 2. 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌			
	投与群 (ppm)		0	10	80	640	1,280	0	10	80	640
臓器	検査対象動物数		70 (2)	70 (1)	70	70 (1)	70 (1)	70	70	70	70
肝臓	所見/検査動物数		70 (2)	70 (1)	70	70 (1)	70 (1)	70	70	70	70 (1)
	小葉中心性肝細胞肥大		0	0	17**	61** (1)	64** (1)	0	0	18**	69** (1)
	小葉中間帯肝細胞肥大		0	0	0	0	20**	0	0	0	2
	小葉中心性肝細胞微細空胞化		0	1	1	20**	37**	0	0	0	3
	小葉中間帯肝細胞微細空胞化		0	0	0	32**	51** (1)	0	0	0	1
	小葉中心性肝細胞空胞化		22	15	16	1**	0**	2	1	2	2
	門脈周囲性肝細胞空胞化		7	15	11	2	3	12	13	13	4
	好酸性/くもり硝子様肝細胞		6	4	8	12	11	3	5	17**	16**
	嚢胞性変性		13	12	25*	28**	24*	3	2	2	2
	肝細胞壊死		7	4	6	14 (1)	14	2	4	3	0
	胆管過形成		12	13	20	20 (1)	29**	7	7	11	16*
	胆管周囲炎		11	6	4	4	8	3	4	2	1
	小葉中心性肝細胞脂肪沈着		11	5	13	24**	44** (1)	0	1	1	1
	小葉中間帯肝細胞脂肪沈着		0	0	0	15**	22** (1)	0	0	0	0
	門脈周囲性肝細胞脂肪沈着		22	28	26	8**	3**	17	26	26	10
	腎臓	所見/検査動物数		69 (2)	70	70	70 (1)	70 (1)	70	70	70
進行性糸球体腎炎		35 (1)	34	34	28	21	14	14	12	10	
腎盂炎		4	5	5	6	11* (1)	3	3	2	2	
腎盂/乳頭尿路上皮過形成		10	8	19	16	14 (1)	25	24	22	13*	
甲状腺	所見/検査動物数		70 (2)	50	49	51 (1)	70 (1)	70	28	50	70 (1)
	嚢胞状濾胞過形成		2	3	2	5	9	1	0	1	2
	濾胞上皮細胞肥大		0	0	0	0	6	0	0	0	0
	旁濾胞細胞過形成		6	6	6	4	9	13	10	8	2**
精巣	所見/検査動物数		70 (2)	33	27	51 (1)	70 (1)	/	/	/	/
	精細管萎縮		19	14	17	15	12	/	/	/	/
	精細管鈣質沈着		3	5	5	3	6	/	/	/	/
子宮頸管	所見/検査動物数		/	/	/	/	/	70	57	70	69 (1)
	粘液分泌		/	/	/	/	/	30	22	31	24 (1)
子宮	所見/検査動物数		/	/	/	/	/	70	54	70	70 (1)
	内膜腺扁平上皮化生		/	/	/	/	/	8	1	8	13 (1)
卵巣	所見/検査動物数		/	/	/	/	/	70	54	70	70 (1)
	黄体消失		/	/	/	/	/	20	17	19	22
	嚢胞		/	/	/	/	/	12	12	18	17
脳	所見/検査動物数		70 (2)	27	20	51 (1)	70 (1)	70	32	50	70 (1)
	圧迫 (背側)		0	0	0	1	24**	0	0	0	0
	圧迫 (腹側)		10	11	8	6	4	20	20	16	8*
切歯	所見/検査動物数		20 (2)	3	3	37 (1)	32 (1)	24	4	2	25 (1)
	破断		3	0	2	4	10	3	1	1	1
	歯素材組織破壊		2	0	2	4	11	2	1	1	2
	歯髄炎		2	0	1	2	6	0	0	1	0
	歯髄線維症		1	0	0	1	1	0	0	1	0

括弧内は 52 週中間屠殺時までの死亡・切迫動物数、- : 検査せず

* : p < 0.05、** : p < 0.01 (Fisher's exact test)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

② マウスを用いた発がん性試験 (発がん性)
(資料 No. C-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検体純度： %

試験動物： ICR 系マウス、約 6 週齢（開始時）、体重範囲 雄 23～34 g、雌 19～26 g
一群雌雄各 50 匹

試験期間： 80 週間（1990 年 6 月 1 日～1991 年 12 月 31 日）

試験方法： 検体をアセトンに溶解して無添加基礎飼料と均一に混合した後、加温しながらアセトンを除去して一定濃度のプレミックス飼料を調製した。このプレミックス飼料に更に無添加基礎飼料を添加して、投与濃度 0、10、90、800 及び 1,250 ppm の飼料を毎週調製した。

投与量設定根拠 [申請者註]；

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。個体別一般状態の観察は、投与開始 4 週間は毎日、その後週 1 回行った。個体別触診を投与開始 4 週間は毎日、その後週 1 回行い、全ての腫瘍の確認日、発現部位及び大きさを記録し、その後の進行・退行状況を把握する為に 2 週間毎に大きさを記録した。

試験期間（80 週間）にわたる死亡数を次表に示す。

性別	投与群 (ppm)				
	0	10	90	800	1,250
雄	12 (24)	16 (32)	11 (22)	11 (22)	36*** (72)
雌	8 (16)	10 (20)	8 (16)	8 (16)	17* (34)

* : p < 0.05、*** : p < 0.001 (logrank methods)
括弧内数値は死亡率 (%) を示す。

1,250 ppm 投与群雌雄において死亡数に有意な増加が認められた。

(発がん性)

次いで、臨床症状として認められた腹部腫脹の発生頻度を次表に示す。

性別	投与群 (ppm)				
	0	10	90	800	1,250
雄	2	5	3	8	31
雌	1	2	5	3	10

1,250 ppm 投与群雌雄において腹部腫脹の発生が対照群に比べて増加した。この腹部腫脹は、最終屠殺時における肝臓重量との間に相関はなかった。しかし、腹部腫脹がみられ切迫屠殺した場合には、肝臓腫大が認められた。

体重変化；群分け時、投与開始前1週間、投与開始時及びその後毎週体重を測定した。試験期間にわたる体重増加量を次表に示す。

(単位：g/マウス)

項目		投与群 (ppm)				
		0	10	90	800	1,250
体重増加量	雄	16.1 (100)	16.8 (104)	15.2 (94.4)	11.2** (69.6)	11.4** (70.8)
	雌	14.1 (100)	15.8 (112)	13.3 (94.3)	11.0* (78.0)	11.6* (82.3)

* : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$ (Williams' test)

括弧内の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

800 及び 1,250 ppm 投与群雌雄に有意な体重増加抑制が、雄の場合、投与期間にわたって、また雌の場合、投与期間の後半に認められた。

摂餌量及び飼料効率；ケージ毎に毎週摂餌量を測定した。次に、飼料効率を体重及び摂餌量から算出した。試験期間にわたる摂餌量を次表に示す。

(単位：g/マウス)

項目		投与群 (ppm)				
		0	10	90	800	1,250
摂餌量	雄	3,178 (100)	3,255 (102)	3,088 (97)	3,176 (100)	3,549** (112)
	雌	2,946 (100)	2,992 (102)	3,017 (102)	3,062 (104)	3,131 (106)

** : $p < 0.01$ (Williams' test)

括弧内の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

雌雄の全投与群による摂餌量は、投与開始後1週間では対照群と同等であったが、1,250 ppm 投与群雄の場合、その後対照群に比べて有意に増加した。

(発がん性)

投与開始後 13 週間における飼料効率を次表に示す。

[単位：g (摂餌量) / g (体重)]

項目		投与群 (ppm)				
		0	10	90	800	1,250
摂餌効率	雄	54	52	50	64	87
	雌	69	70	73	71	69

800 及び 1,250 ppm 投与群雄で飼料効率がやや低下したが、雌では対照群と同等であった。

検体摂取量；摂餌量、投与濃度及び体重から検体摂取量を算出した結果を次表に示す。

(単位：mg/kg/日)

項目		投与群 (ppm)			
		10	90	800	1,250
検体摂取量	雄	1.4	12.0	118	217
	雌	1.6	14.8	140	224

血液学的検査；投与後 52 週及び試験終了時に尾静脈から採血し、血液塗抹標本を作製した。

投与後 52 週には対照群及び 1,250 ppm 投与群雌雄各 10 匹ずつ、試験終了時には対照群及び 1,250 ppm 投与群雌雄の全生存動物を検査した。なお、途中死亡動物についても同様に検査した。好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球及び単球を鏡検下で計数した。

検査項目に投与に関する影響は認められなかった。

臓器重量；試験終了時に全生存動物を計画屠殺し、脳、肝臓、腎臓、精巣を採取し、重量を測定した。結果を次表に示す。

臓器	10 ppm		90 ppm		800 ppm		1,250 ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
脳							⇓94	⇓93
肝臓			↑112	↑116	⇓243	⇓220	⇓467	⇓367
腎臓			⇓111		⇓116	⇓112	⇓116	⇓118

↑↓：p < 0.05、↑↑↓↓：p < 0.01 (Williams' test)

肝臓 (雄)、腎臓 (雌雄) は、体重を共変量として補正を行い、統計検定を実施した。表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

90、800 及び 1,250 ppm 投与群雌雄の肝臓重量が対照群に比べ有意に増加した。また、90 ppm 投与群雄、800 及び 1,250 ppm 投与群雌雄の腎臓重量が同様に増加した。1,250 ppm 投与群雌雄の脳重量は有意に減少した。

(発がん性)

肉眼的病理検査；試験終了時に全生存動物及び途中死亡並びに切迫屠殺動物について、肉眼的病理検査を実施した。

対照群に比べ発現頻度が高く、検体投与による影響と考えられる所見を次表に示す。

臓器 所見	群	0 ppm		10 ppm		90 ppm		800 ppm		1,250 ppm	
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
	検査動物数	12/38	9/41	17/33	11/39	11/39	9/41	11/39	8/42	36/14	18/32
脳：陥凹（背部）		0	0	0	0	1 (1)	0	2 (2)	4 (4)	6 (4)	11 (10)
切歯：蒼白化		0	0	1 (0)	0	0	5 (3)	42 (39)	39 (34)	42 (14)	44 (31)
切歯：肥厚		0	0	0	0	0	0	31 (30)	40 (37)	24 (13)	38 (30)
肝臓：肥大		1 (1)	0	0	2 (1)	2 (2)	1 (0)	36 (30)	20 (19)	38 (14)	36 (30)
肝臓：腫瘍		11 (8)	1 (1)	12 (10)	1 (0)	10 (9)	1 (1)	24 (19)	12 (12)	39 (12)	31 (25)
肝臓：被膜下蒼白		2 (1)	0	4 (3)	0	8 (7)	3 (2)	39 (34)	20 (19)	32 (13)	38 (31)
肝臓：小葉明瞭化		0	0	2 (1)	0	6 (4)	0	11 (9)	7 (7)	1 (0)	6 (3)
腎臓：変形		0	0	0	2 (2)	0	1 (0)	5 (3)	6 (2)	12 (2)	8 (2)
腎臓：小型化		0	0	0	1 (1)	0	2 (0)	4 (3)	4 (1)	8 (0)	7 (1)
骨：頭蓋骨肥厚		0	0	0	0	1 (1)	0	29 (26)	20 (17)	23 (11)	31 (23)
精巣：弛緩		1 (0)		2 (0)		4 (2)		11 (7)		23 (2)	
卵巣：黄体消失			4 (4)		5 (3)		10 (8)		24 (23)		21 (19)

検査動物数の左段は、途中死亡・切迫屠殺動物数を示し、右段は試験終了時の全生存動物数を示す。

表中数値は全動物数における発現頻度を示し、括弧内数値は試験終了時における発現頻度を示す。

[申請者註]

対照群に比べ認められた所見の発現頻度が高い臓器及び組織を次表に示す。

投与群	臓器及び組織
90 ppm	脳、切歯、肝臓、精巣、卵巣、骨
800 ppm	脳、切歯、肝臓、精巣、卵巣、骨、頸部リンパ節、脂肪組織、前胃、腎臓、精囊、前立腺、子宮
1,250 ppm	脳、切歯、肝臓、精巣、卵巣、骨、頸部リンパ節、脂肪組織、前胃、腎臓、精囊、前立腺、子宮、心臓

90 ppm 投与群では、脳、切歯、肝臓、精巣、卵巣及び骨に、対照群に比べて認められた所見の発生頻度が高かった。800 ppm 投与群では、90 ppm 投与群における臓器及び組織に加えて、頸部リンパ節、脂肪組織、前胃、腎臓、精囊、前立腺及び子宮に検体投与に関連すると考えられる所見が認められた。

更に 1,250 ppm 投与群では、上記の他、心臓に投与に関連する所見が認められた。

(発がん性)

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を行った動物から、下記の臓器及び組織を摘出し、対照群、800及び1,250 ppm群の全動物並びに10及び90 ppm群の途中死亡・切迫屠殺動物については全組織を対象として、10及び90 ppm群の最終屠殺動物については肺、肝臓、腎臓及び全ての肉眼的異常部位を対象として、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した病理標本を作製し、鏡検した。

副腎、消化管（食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、大動脈、脳（脳髄質、小脳、脳皮質）、眼球、大腿骨（関節を含む）、胆嚢、ハーダー腺、頭部（鼻腔、副鼻腔、口腔、鼻咽腔、中耳、歯、涙腺及びジンバル腺）、心臓、腎臓、咽頭及び喉頭、肝臓、肺（気管支を含む）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、乳腺、卵巣、睪臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精巣上体、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、膣、及び病変部位

1) 腫瘍性病変

肝臓、肺、精巣、卵巣、副腎、下垂体、消化管、脾臓、乳腺及び皮膚等に認められた腫瘍病変を別表1に示す。

800及び1,250 ppm投与群雌雄で、対照群に比べ肝細胞腺腫の発生頻度に有意な増加が認められ（Fisher's exact test）、また1,250 ppm投与群雌雄で肝細胞癌の発生頻度が有意に増加した（Fisher's exact test）。しかしながら、1,250 ppm投与群は、非腫瘍性病変の増加、顕著な体重増加抑制及び死亡率の上昇から判断して、明らかに最大耐量を上回っており、800 ppmが最大耐量と考えられた。

10及び90 ppm投与群雌雄では、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は対照群と同等であった。

本試験で観察された他の腫瘍の発生頻度及び分布は、全投与群雌雄とも対照群とほぼ同程度であり、投与に関連する影響とは考えられなかった。

肝細胞腺腫及び/又は肝細胞癌の複合が対照群に比べ1,250 ppm投与群に多く認められた。少数例ではあるが肝細胞癌の肺への転移が認められた。

対照群に比べて800及び1,250 ppm投与群では肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発現頻度が高く、これにより担腫瘍動物数が増加した。

担腫瘍動物数を次表に示す。

(発がん性)

担腫瘍動物数

性	群	0 ppm		10 ppm		90 ppm		800 ppm		1,250 ppm	
	死亡時期	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T
雄	検査動物数	12	38	17	33	11	39	11	39	36	14
	胆腫瘍動物数	4	19	3	13	4	17	7	24	28	14
	悪性腫瘍を有する動物数	3	4	1	5	3	4	2	5	15	6
	良性腫瘍を有する動物数	2	16	2	11	2	15	5	22	21	14
	複合腫瘍を有する動物数	1	4	0	4	1	2	0	7	10	9
	単一腫瘍を有する動物数	3	15	3	9	3	15	7	17	18	5
	複合悪性腫瘍を有する動物数	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	複合良性腫瘍を有する動物数	0	3	0	2	0	0	0	4	2	3
	転移腫瘍を有する動物数	1	0	1	0	1	0	0	0	2	1
雌	検査動物数	9	41	11	39	9	41	8	42	18	32
	胆腫瘍動物数	3	15	7	9	4	9	0	21	9	28
	悪性腫瘍を有する動物数	3	4	3	4	2	1	0	5	9	13
	良性腫瘍を有する動物数	0	12	4	6	3	8	0	19	4	25
	複合腫瘍を有する動物数	0	3	1	1	1	0	0	3	4	12
	単一腫瘍を有する動物数	3	12	6	8	3	9	0	18	5	16
	複合腫瘍を有する動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	複合悪性腫瘍を有する動物数	0	2	1	0	0	0	0	0	0	4
	転移腫瘍を有する動物数	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2

D：途中死亡・切迫屠殺動物、T：終了時屠殺動物

Peto's test

2) 非腫瘍性病変

投与に関連があると考えられる病変が認められた臓器及び組織は、肝臓、腎臓、脳、骨、肺、胸腺、精巣、精巣上体及び卵巣であった。結果を別表2に記す。

また、標的臓器と考えられる肝臓に認められた病変及びその頻度を次表に示す。

所見	0 ppm		10 ppm		90 ppm		800 ppm		1,250 ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
好塩基性肝細胞巣	5	1	4	0	5	0	15*	9**	17**	13**
好酸性肝細胞巣 (空胞化を伴う/伴わない)	2	0	3	0	7	0	29**	12**	18**	29**
広汎性肝細胞空胞化	1	6	0	9	7*	8	22**	32**	45**	44**
肉芽腫性炎症	7	2	3	3	6	4	28**	15**	33**	24**
肝細胞脂肪沈着	2	25	5	18	9*	31	30**	34	32**	27
小葉中心性細胞肥大	4	0	5	0	18**	0	22**	8**	2	1
広汎性肝細胞肥大	3	1	1	0	7	0	26**	19**	47**	44**
色素沈着マクロファージ	2	2	0	2	5	4	12**	4	47**	44**
胆管増生	0	0	0	0	2	0	5*	2	35**	33**
胆管周囲炎	15	17	18	20	16	16	25*	26	24	26

* : p < 0.05、** : p < 0.01 (Fisher's exact test)

(発がん性)

90 ppm 投与群では、肝臓において肝細胞空胞化、肝細胞肥大及び肝細胞脂肪沈着病変が認められた他、骨で緻密骨肥厚（頭蓋骨）及び骨髄線維症、また精巣上体では精子細胞消失が認められた。

最大耐量の 800 ppm 投与群では、肝臓において肝細胞空胞化、肝細胞肥大、肝細胞脂肪沈着、胆管増生、肉芽腫性炎症、好塩基性肝細胞巣、色素沈着マクロファージが認められた。

この他に肺で肺胞内マクロファージ集積、精巣で精子形成減少、精巣上体で精子消失、卵巣で黄体消失、骨で緻密骨肥厚（頭蓋骨及び肋骨）及び骨髄線維症が認められた。

最大耐量を超えた 1,250 ppm 投与群では、800 ppm 投与群で認められた臓器・組織及び所見に加え、胸腺で退縮、腎臓で萎縮尿細管を有する皮質癒痕、被膜下皮質癒痕及び乳頭壊死、精巣で精細管萎縮及び間細胞過形成、更に脳では陥凹（背部）が認められた。

以上の結果から、1,250 ppm 投与群で死亡率の増加、800 及び 1,250 ppm 投与群で有意な体重増加抑制、肝臓及び腎臓重量の有意な増加が認められた。肝臓重量の増加は 90 ppm 投与群雌雄でも認められ、腎臓重量の増加は 90 ppm 投与群雄でも認められた。

更に 90、800 及び 1,250 ppm 投与群における肝臓、腎臓、切歯、骨、精巣及び卵巣等に投与に起因すると考えられる肉眼的及び病理組織学的所見が認められたことから、本試験の無影響量及び無毒性量は、雌雄共に 10 ppm（雄；1.4 mg/kg/日、雌；1.6 mg/kg/日）と判断された。

なお、催腫瘍性に対する本剤の無影響量は、雌雄共に 90 ppm（雄；12.0 mg/kg/日、雌；14.8 mg/kg/日）と判断された。

(発がん性)

表 1. 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	投与群 (ppm)	0	10	90	800	1,250	0	10	90	800	1,250
途中死亡・切迫屠殺	肺	所見/検査動物数	12	17	11	11	36	9	11	9	8	18
		腺腫 (B)	0	2	2	1	2	0	1	2	0	0
		腺癌 (M)	1	0	1	0	2	0	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	12	17	11	11	36	9	11	9	8	18
		肝細胞腺腫 (B)	2	0	0	4	20*	0	0	0	0	4
		肝細胞癌 (M)	1	1	1	1	15	0	0	0	0	5
		肝芽腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	卵巣	所見/検査動物数	/	/	/	/	/	9	11	9	8	18
		嚢胞状腺腫 (B)	/	/	/	/	/	0	1	1	0	0
	子宮	所見/検査動物数	/	/	/	/	/	9	11	9	8	18
		血管腫 (B)	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0
		平滑筋腫 (B)	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0
	子宮頸部	所見/検査動物数	/	/	/	/	/	9	11	9	8	18
		平滑筋肉腫 (M)	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0
	空腸	所見/検査動物数	12	17	11	11	35	9	11	9	8	18
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳腺	所見/検査動物数	12	17	11	11	36	9	11	9	8	18
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮膚	所見/検査動物数	12	17	11	11	36	9	11	9	8	18
		基底細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨	所見/検査動物数	1	0	0	4	20	0	0	0	7	17
		骨腫 (B)	0	-	-	0	1	-	-	-	0	0
リンパ系・多臓器腫瘍	所見/検査動物数	0	0	0	1	0	2	3	1	0	4	
	悪性リンパ腫 (M)	-	-	-	1	-	1	2	0	-	4	
	リンパ性白血病 (M)	-	-	-	0	-	0	0	1	-	0	
最終屠殺	肺	所見/検査動物数	38	33	39	39	14	41	39	41	42	32
		腺腫 (B)	9	3	6	3*	1	5	6	4	3	2
		腺癌 (M)	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見/検査動物数	38	8	3	39	14	41	8	4	42	32
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	38	33	39	39	14	41	39	41	42	32
		肝細胞腺腫 (B)	7	8	6	18*	14**	0	0	0	11**	22**
		肝細胞癌 (M)	0	1	1	3	5**	0	0	0	1	12**
		血管腫 (B)	0	1	2	0	0	1	0	0	0	1
		血管肉腫 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見/検査動物数	38	33	39	39	14	/	/	/	/	/
		間細胞腫 (B)	3	0	1	0	1	/	/	/	/	/

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

- : 検査せず

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (Fisher's exact test)

(発がん性)

表 1. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	投与群 (ppm)	0	10	90	800	1,250	0	10	90	800	1,250
最終屠殺	卵巣	所見/検査動物数						41	39	41	42	32
		嚢胞状腺腫 (B)						1	0	0	0	0
		黄体腫 (B)						2	0	0	2	4
		顆粒膜細胞腫 (B)						1	0	0	1	0
		莢膜 - 顆粒膜細胞腫 (B)						0	0	1	0	0
	子宮	所見/検査動物数						41	36	37	42	32
		内膜間質肉腫 (M)						0	1	0	0	0
		血管腫 (B)						1	0	2	2	0
		平滑筋腫 (B)						1	0	0	0	0
		脱落膜腫 (B)						1	0	0	0	0
		神経鞘腫 (M)						1	1	0	0	0
	子宮頸部	所見/検査動物数						41	4	3	42	32
		平滑筋腫 (B)						0	0	1	0	0
	副腎	所見/検査動物数	38	1	0	39	14	41	1	0	41	32
		褐色細胞腫 (B)	0	1	—	0	0	0	0	—	0	0
	下垂体	所見/検査動物数	38	0	0	34	14	41	0	0	36	31
		腺腫 (B)	0	—	—	1	0	0	—	—	0	0
	胃	所見/検査動物数	38	5	5	39	14	41	7	3	42	32
		扁平上皮乳頭腫 - 非腺部 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	結腸	所見/検査動物数	38	0	0	39	14	41	0	0	42	32
		茸腫様腺腫 (B)	0	—	—	1	0	0	—	—	0	0
	乳腺	所見/検査動物数	38	0	1	39	14	41	1	0	42	32
		腺癌 (M)	0	—	0	0	0	1	1	—	0	0
	皮膚	所見/検査動物数	38	1	5	39	14	41	0	0	42	32
		線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	—	—	0	0
		基底細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	—	—	0	0
	皮下組織	所見/検査動物数	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	1	—	—	1	—	—	—	—	—	—
	リンパ系・多臓器腫瘍	所見/検査動物数	0	0	1	0	1	2	1	1	4	1
		悪性リンパ腫 (M)	—	—	0	—	0	1	1	0	1	0
		肥満細胞性白血病 (M)	—	—	1	—	1	0	0	0	0	0
		多形性リンパ腫 (M)	—	—	0	—	0	1	0	0	2	0
組織球性肉腫 (M)		—	—	0	—	0	0	0	1	1	1	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

— : 検査せず

* : p < 0.05、** : p < 0.01 (Fisher's exact test)

(発がん性)

表 1. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	投与群 (ppm)	0	10	90	800	1,250	0	10	90	800	1,250
全動物	肺	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		腺腫 (B)	9	5	8	4	3	5	7	6	3	2
		腺癌 (M)	4	2	2	1	2	0	0	0	0	0
	脾臓	所見/検査動物数	50	25	14	50	50	50	19	13	50	49
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	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
		肝細胞腺腫 (B)	9	8	6	22**	34**	0	0	0	11**	26**
		肝細胞癌 (M)	1	2	2	4	20**	0	0	0	1	17**
		血管腫 (B)	0	1	2	0	0	1	0	0	0	1
		血管肉腫 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		肝芽腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	/	/	/	/	/
		間細胞腫 (B)	3	0	1	0	1	/	/	/	/	/
	卵巣	所見/検査動物数	/	/	/	/	/	50	50	50	50	50
		嚢胞状腺腫 (B)	/	/	/	/	/	1	1	1	0	0
		黄体腫 (B)	/	/	/	/	/	2	0	0	2	4
		顆粒膜細胞腫 (B)	/	/	/	/	/	1	0	0	1	0
		莢膜 - 顆粒膜細胞腫 (B)	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0
	子宮	所見/検査動物数	/	/	/	/	/	50	47	46	50	50
		内膜間質肉腫 (M)	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0
		血管腫 (B)	/	/	/	/	/	1	1	2	2	0
		平滑筋腫 (B)	/	/	/	/	/	1	1	0	0	0
		脱落膜腫 (B)	/	/	/	/	/	1	0	0	0	0
		神経鞘腫 (M)	/	/	/	/	/	1	1	0	0	0
	子宮頸部	所見/検査動物数	/	/	/	/	/	50	15	12	50	50
		平滑筋肉腫 (M)	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0
		平滑筋腫 (B)	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0
	副腎	所見/検査動物数	50	18	11	50	50	50	12	9	49	50
		褐色細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見/検査動物数	50	17	11	44	47	50	10	9	44	47
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	胃	所見/検査動物数	50	22	16	50	50	50	18	12	50	50
		扁平上皮乳頭腫 - 非腺部 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	空腸	所見/検査動物数	50	17	11	50	48	50	12	10	50	50
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	結腸	所見/検査動物数	50	17	11	50	50	50	11	9	50	50
		茸腫様腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

- : 検査せず

* : p < 0.05、** : p < 0.01 (Fisher's exact test)

(発がん性)

表 1. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	投与群 (ppm)	0	10	90	800	1,250	0	10	90	800	1,250
全動物	乳腺	所見/検査動物数	50	17	12	50	50	50	12	9	50	50
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮膚	所見/検査動物数	50	18	16	50	50	50	11	9	50	50
		基底細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮下組織	所見/検査動物数	5	4	3	2	3	1	0	2	0	2
		線維肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	—	0	—	0
	骨	所見/検査動物数	1	0	1	43	34	0	0	1	48	48
		骨腫 (B)	0	—	0	0	1	—	—	0	0	0
	リンパ系・多臓器腫瘍	所見/検査動物数	0	0	1	1	1	4	4	2	4	5
		悪性リンパ腫 (M)	—	—	0	1	0	2	3	0	1	4
		肥満細胞性白血病 (M)	—	—	1	0	1	0	0	0	0	0
		多形性リンパ腫 (M)	—	—	0	0	0	1	0	0	2	0
		リンパ性白血病 (M)	—	—	0	0	0	0	0	1	0	0
		組織球性肉腫 (M)	—	—	0	0	0	1	1	1	1	1
合計	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	腫瘍数	良 性	21	15	17	31	40	15	11	11	19	33
		悪 性	8	6	7	7	23	7	7	3	5	22
	腫瘍総数		29	21	24	38	63	22	18	14	24	55
	胆腫瘍動物数	良 性	18	13	17	27	35	12	10	11	19	29
		悪 性	7	6	7	7	21	7	7	3	5	22
胆腫瘍動物数		23	16	21	31	42	18	16	13	21	37	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

— : 検査せず

別表 2. 非腫瘍性病変

(発がん性)

検査時期	性別		雄					雌					
	臓器	投与群 (ppm)	0	10	90	800	1,250	0	10	90	800	1,250	
途中死亡・切迫屠殺	肝臓	所見/検査動物数	12	17	11	11	36	9	11	9	8	18	
		好塩基性肝細胞巢	1	0	0	1	12	0	0	0	0	2	
		好酸性肝細胞巢 (空胞化を伴う/伴わない)	1	1	0	3	10	0	0	0	0	5	
		広汎性肝細胞空胞化	0	0	1	6**	31**	0	2	0	0	12**	
		肉芽腫性炎症	1	2	2	4	21**	0	1	0	2	1	
		肝細胞脂肪沈着	0	0	0	6**	24**	0	0	0	1	7*	
		小葉中心性肝細胞肥大	1	3	4	5	2	0	0	0	1	1	
		広汎性肝細胞肥大	0	0	1	5*	33**	1	0	0	1	13**	
		色素沈着マクロファージ [†]	1	0	2	8**	34**	0	1	0	3	14**	
		胆管増生	0	0	0	5*	24**	0	0	0	1	9*	
	胆管周囲炎	1	6	3	5	18*	3	4	0	3	7		
	腎臓	所見/検査動物数	12	17	11	11	36	9	11	9	8	18	
		萎縮尿細管を有する皮質瘢痕	4	5	3	2	31**	3	3	2	5	10	
		被膜下皮質瘢痕	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
		乳頭壊死	0	1	0	1	6	1	0	0	4	5	
	脳	所見/検査動物数	12	17	11	11	36	9	11	9	8	18	
		背部陥凹	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	
	骨	所見/検査動物数	1	0	0	4	20	0	0	0	7	17	
		緻密骨肥厚 (頭蓋骨)	0	—	—	4	19	—	—	—	6	17	
		緻密骨肥厚 (肋骨)	0	—	—	0	0	—	—	—	0	1	
		骨髄線維症	0	—	—	2	6	—	—	—	3	5	
	肺	所見/検査動物数	12	17	11	11	36	9	11	9	8	18	
		肺胞内マクロファージ [†] 集積	4	6	2	2	18	0	1	0	5**	2	
		肺炎	3	0	0	1	7	1	2	0	2	2	
	胸腺	所見/検査動物数	11	16	11	11	35	9	10	9	8	16	
		退縮	7	10	6	4	22	6	5	6	4	8	
	精巣	所見/検査動物数	12	17	11	11	36	/	/	/	/	/	
		精子形成減少	1	1	2	2	23**	/	/	/	/	/	
		精細管萎縮	0	0	1	0	19**	/	/	/	/	/	
		間細胞過形成	1	0	0	1	11	/	/	/	/	/	
	精巣上体	所見/検査動物数	12	17	11	11	36	/	/	/	/	/	
		精子消失	0	0	2	2	18**	/	/	/	/	/	
	卵巣	所見/検査動物数	/	/	/	/	/	9	11	9	8	18	
		黄体消失	/	/	/	/	/	5	2	4	7	13	
	最終屠殺	肝臓	所見/検査動物数	38	33	39	39	14	41	39	41	42	32
			好塩基性肝細胞巢	4	4	5	14**	5*	1	0	0	9**	11**
			好酸性肝細胞巢 (空胞化を伴う/伴わない)	1	2	7*	26**	8*	0	0	0	12	24**
			広汎性肝細胞空胞化	1	0	6	16**	14**	6	7	8	32**	32**
			肉芽腫性炎症	6	1	4	24**	12**	2	2	4	13**	23**
			肝細胞脂肪沈着	2	5	9*	24**	8**	25	18	31	33	20
			小葉中心性肝細胞肥大	3	2	14**	17**	0	0	0	0	7**	0
			広汎性肝細胞肥大	3	1	6	21**	14**	0	0	0	18**	31**
色素沈着マクロファージ [†]			1	0	3	4	13**	2	1	4	1	30**	
胆管増生			0	0	2	0	11**	0	0	0	1	24**	
胆管周囲炎			14	12	13	20	6	14	16	16	23*	19*	

* : p < 0.05、** : p < 0.01 (Fisher's exact test)

(発がん性)

別表 2. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌					
	臓器	投与群 (ppm)	0	10	90	800	1,250	0	10	90	800	1,250	
最終屠殺	腎臓	所見/検査動物数	38	33	39	39	14	41	39	41	42	32	
		萎縮尿細胞を有する皮質癒痕	8	2	2	8	5	8	5	6	4	6	
		被膜下皮質癒痕	1	0	0	0	0	0	1	2	0	3	
		乳頭壊死	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	
	脳	所見/検査動物数	38	33	39	39	14	41	39	41	42	32	
		背部陥凹	0	0	1*	0	4**	0	0	0	0	10**	
	骨	所見/検査動物数	0	0	1	39	14	0	0	1	41	31	
		緻密骨肥厚 (頭蓋骨)	—	—	1	35	14	—	—	1	36	31	
		緻密骨肥厚 (肋骨)	—	—	0	4	1	—	—	0	1	8	
		緻密骨肥厚 (鎖骨)	—	—	0	0	0	—	—	0	1	3	
		骨髓線維症	—	—	0	2	3	—	—	1	0	4	
	肺	所見/検査動物数	38	33	39	39	14	41	39	41	42	32	
		肺胞内マクロファージ集積	5	4	7	6	4	1	3	6	2	6*	
		肺炎	5	3	2	5	3	1	1	5	10**	8**	
	胸腺	所見/検査動物数	38	0	1	36	14	39	8	2	42	32	
		退縮	7	—	0	6	2	2	0	0	1	2	
	精巣	所見/検査動物数	38	33	39	39	14	/	/	/	/	/	
		精子形成減少	5	5	6	14*	4	/	/	/	/	/	
		間細胞過形成	2	1	0	1	0	/	/	/	/	/	
	精巣上体	所見/検査動物数	38	33	39	39	14	/	/	/	/	/	
		精子消失	0	1	4	12**	3*	/	/	/	/	/	
	卵巣	所見/検査動物数	/	/	/	/	/	41	39	41	42	32	
		黄体消失	/	/	/	/	/	10	6	5	20*	13	
全動物	肝臓	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
		好塩基性肝細胞巣	5	4	5	15*	17**	1	0	0	9**	13**	
		好酸性肝細胞巣 (空胞化を伴う/伴わない)	2	3	7	29**	18**	0	0	0	12**	29**	
		広汎性肝細胞空胞化	1	0	7*	22**	45**	6	9	8	32**	44**	
		肉芽腫性炎症	7	3	6	28**	33**	2	3	4	15**	24**	
		肝細胞脂肪沈着	2	5	9*	30**	32**	25	18	31	34	27	
		小葉中心性肝細胞肥大	4	5	18**	22**	2	0	0	0	8**	1	
		広汎性肝細胞肥大	3	1	7	26**	47**	1	0	0	19**	44**	
		色素沈着マクロファージ	2	0	5	12**	47**	2	2	4	4	44**	
		胆管増生	0	0	2	5*	35**	0	0	0	2	33**	
		胆管周囲炎	15	18	16	25*	24	17	20	16	26	26	
		腎臓	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
			萎縮尿細胞を有する皮質癒痕	12	7	5	10	36**	11	8	8	9	16
	被膜下皮質癒痕		1	0	0	0	2	0	1	2	0	3	
	乳頭壊死		0	2	0	1	6*	2	0	1	4	6	
	脳		所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		背部陥凹	0	0	1	0	6*	0	0	0	0	11**	

* : p < 0.05、** : p < 0.01 (Fisher's exact test)

(発がん性)

別表 2. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	投与群 (ppm)	0	10	90	800	1,250	0	10	90	800	1,250
全動物	骨	所見/検査動物数	1	0	1	43	44	0	0	1	48	48
		緻密骨肥厚 (頭蓋骨)	0	—	1	39	33	—	—	1	42	48
		緻密骨肥厚 (肋骨)	0	—	0	4	1	—	—	0	1	9
		緻密骨肥厚 (鎖骨)	0	—	0	0	0	—	—	0	1	3
		骨髓線維症	0	—	0	4	9	—	—	1	3	9
	肺	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		肺胞内マクロファージ集積	9	10	9	8	22**	1	4	6	7*	8*
		肺炎	8	3	2	6	10	2	3	5	12**	10*
	胸腺	所見/検査動物数	49	16	12	47	49	48	18	11	50	48
		退縮	14	10*	6	10	24*	8	5	6*	5	10
	精巣	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	/	/	/	/	/
		精子形成減少	6	6	8	16*	27**	/	/	/	/	/
		精細管萎縮	0	0	1	0	19**	/	/	/	/	/
		間細胞過形成	3	1	0	2	11*	/	/	/	/	/
	精巣上部	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	/	/	/	/	/
		精子消失	0	1	6*	14**	21**	/	/	/	/	/
	卵巣	所見/検査動物数	/	/	/	/	/	50	50	50	50	50
		黄体消失	/	/	/	/	/	15	8	9	27*	26*

* : p < 0.05、** : p < 0.01 (Fisher's exact test)