

(2) マウス及びラットにおける急性腹腔、皮下毒性試験

(資料2)

試験機関

報告書作成年 1978年

1) マウスにおける急性腹腔、皮下毒性試験

検体の純度：

試験動物：ICR系マウス(6週齢)、1群雌雄各10匹

体重範囲 腹腔内投与 雄 28.4~26.7g 雌 22.0~24.0g

皮下投与 雄 24.6~26.3g 雌 20.9~23.0g

観察期間：7日間

試験方法：腹腔内投与では検体を0.5%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁して注射した。  
皮下投与でも同様に懸濁し、背部の皮下に注射した。

試験項目：中毒症状及び生死を7日間観察した。体重は投与直前、投与後7日に測定した。  
試験終了時に、全生存動物の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	腹腔内	皮下
投与量(mg/kg)	348(雌のみ), 417, 500, 600, 720(雄のみ)	5000
LD <sub>50</sub> mg/kg (95%信頼限界)	雄 537.8 (506.7~570.8) 雌 440.1 (412.3~469.8)	雌雄とも >5000
死亡開始時間及び終了時間	開始：3時間~1日以内、 終了：2日	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	5分以内~4日	30分~3日
毒性徴候の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雄 <417、雌 <348	雌雄とも <5000
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雄 417、雌 348	雌雄とも 5000

中毒症状として、腹腔内投与では自発運動の低下、体の伸張、ふらつき歩行、流涙、四肢の弛緩、及び閉眼が観察された。皮下投与では、自発運動低下及び立毛が観察された。毒性の発現は、腹腔内投与で強く、皮下投与の場合は弱かった。

解剖所見として、皮下投与では雌雄とも投与部位の皮下に検体の残留及び臓器の貯留があり周囲に肉芽形成がみられたが、ほかには特記すべき変化はみられなかった。腹腔内投与では特に変化は認められなかった。

2) ラットにおける急性腹腔、皮下毒性試験

検体の純度：

試験動物：Wistar系ラット(6週齢)、1群雌雄各10匹

体重範囲 腹腔内投与 雄 140~180 g 雌 122~137 g

皮下投与 雄 143~165 g 雌 120~135 g

観察期間：7日間

試験方法：腹腔内投与では検体を0.5%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁して投与した。

皮下投与でも同様に懸濁し、背部の皮下に注射した。

試験項目：中毒症状及び生死を7日間観察した。体重は投与直前、投与後7日に測定した。

試験終了時に、全生存動物の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	腹腔内	皮下
投与量 (mg/kg)	178(雄のみ), 280, 300, 390, 507	6000
LD <sub>50</sub> mg/kg (95%信頼限界)	雄 284.7 (252.5~321.0) 雌 333.2 (305.8~363.0)	雌雄とも>6000
死亡開始時間及び終了時間	8時間~1日	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	5分~2日	10~30分で発現、 8日で消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雄<178、雌<280	雌雄とも<6000
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雄 178、雌 280	雌雄とも 6000

中毒症状として、腹腔内投与では自発運動の低下、体の伸張、ふらつき歩行、流涙、四肢の弛緩、及び閉眼が観察された。皮下投与では、自発運動の低下及び立毛が観察された。

毒性の発現は、腹腔内投与で強く、皮下投与の場合は弱かった。

解剖所見では、腹腔内及び皮下投与とも検体の残留が認められたが、ほかに特記すべき変化は認められなかった。

(3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 3)

試験機関

報告書作成年 1981 年

検体の純度：

試験動物：Wistar 系ラット(8週齢)、体重範囲 雄 181~210g 雌 138~147g  
・1群雌雄各 10匹

観察期間：14日間

試験方法：検体に 1% Tween80 を加え蒸留水と混和し、ペースト状にして背部に塗布した。塗布 24 時間後に塗布面を中性洗剤で洗いふきとった。

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

試験結果：

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄とも>5000
死亡開始時間及び終了時間	2日目(雌雄各1例が死亡)
症状発現時間及び消失時間	9~48時間に発現、8日後に消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雌雄とも<5000
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雌雄とも<5000

中毒症状として、雌雄各 1 例の死亡動物で自発運動の低下及び体温下降がみられた。また、雌 1 例で 2 日目に自発運動の低下、体温下降及び振せんが観察されたが、翌 3 日目に回復した。

体重変化では、雌雄とも順調な増加を示した。

死亡例を含めた解剖所見では、雌の生存例 2 例に肝の軽度退色が観察されたが、ほかに特記すべき異常は認められなかった。

(4) ラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料 20)

試験機関

[GLP]

報告書作成年 2005 年

検体の純度：

供試動物：Cr1:CD(SD)IGS BR 系ラット、8~12 週令、1 群雌雄各 5 匹  
 体重範囲 雄 291~328 g、雌 226~252 g

観察期間：14 日間

試験方法：検体を予め遠心ボールミルで磨砕し、エアロゾル発生装置を用いて約 30 L のチャンパー内で曝露ダストを発生させ、動物を 4 時間鼻部曝露した。  
 曝露空気はグラスファイバー性フィルターを用いて捕集し、標準重量法により検体の実際濃度を求めた。

曝露条件	ダスト、4 時間鼻部吸入曝露						
設定濃度 (mg/L)	19.4						
実際濃度 (mg/L)	4.77 (平均達成最大濃度)						
空気力学的質量中位径 ( $\mu\text{m}$ )	3.11						
吸入可能な粒子 (<4 $\mu\text{m}$ ) の割合 (%)	58.1						
チャンパー容積 (L)	約 30						
チャンパー内通気量 (L/分)	4.77 (3.51~7.89)						
粒子径分布	8 段階カスケードインパクターを用いて 8 回測定した平均値						
	粒径 $\mu\text{m}$	10.6	6.8	3.7	1.3	0.87	0.30
	平均累積分布%	89.3	87.8	45.6	28.9	12.1	4.73

観察・検査項目：曝露中及び曝露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。死亡動物及び観察期間終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

試験結果：概要を次表に示す。

投与方法	吸入(鼻部)
LC <sub>50</sub> (mg/L)	雌雄とも > 4.77
死亡開始時間及び終了時間	曝露後 1 日 (雌 1 例死亡)
症状発現時間及び消失時間	曝露後 1 時間~曝露後 13 日
毒性徴候の認められなかった最高曝露量 (mg/L)	雌雄とも < 4.77
死亡例が認められなかった 最高曝露量 (mg/L)	雄 4.77 雌 < 4.77

円背位、立毛及び眼/鼻周辺部の赤色/褐色化が、暴露 4 時間後に短期間ではあるが最もよく観察された。湿毛は暴露期間中及び暴露後短期間にみられた。これらの観察された症状は拘束に関連するもので、毒性徴候を示唆するものではないと考えられた。

拘束に起因すると考えられた症状に加えて、毒性的に意味があると考えられる症状は、呼吸促拍及び円背位のみであった。呼吸促拍は、暴露期間中及び暴露室からの拘束解除後、ならびに暴露後 1 時間及び 6 時間まで全例で観察された。円背位は、暴露室から拘束を解除したのち、及び暴露後 1 時間、さらに雌ではその後 3 日まで、雄ではその後 5 日まで観察された。(申請者註：円背位は 3~5 日後まで観察されたので、検体暴露による影響と考えられた。)

暴露後 5~6 日以降は検体投与に関連すると考えられる症状はみられなかった。暴露後 2~13 日の間に観察された片足の無力性歩行は、検体投与に関連するとは考えられなかった。

試験期間中、正常な体重の進展がみられなかった。

最終屠殺時の解剖所見では、異常は認められなかった。試験期間中に死亡した動物の解剖所見では、肺は異常に黒く、斑点状の蒼白部がみられた。

## (2) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 21)

試験機関

[GLP]

報告書作成年 2004 年

検体の純度：

供試動物 : ダンキン ハートレー系モルモット雄、開始時体重 335~510 g  
予備試験、試験群及び対照群 I 4~6 週令、対照群 II 10~11 週令  
試験群 各 10 匹、対照群 I 及び II 各 5 匹

観察期間 : 惹起後 24 時間及び 48 時間

試験方法 : Maximization 法

投与量設定根拠；誘導及び惹起時の用量を設定するために、下記の予備試験を実施した。

### [皮内注射]

1 匹のモルモットにフロイントの完全アジュバント(FCA)/生理食塩水の 1:1 混合液を頸部に 4 回(各 0.1 mL/部位)皮内注射した。4 日後、同動物の側腹部に、検体 10%、15% 及び 25% を含有する PEG800 溶液を 0.1 mL 皮内注射して 24 時間後に皮膚反応を観察した。検体 10% を含有する PEG800 溶液が、中等度の皮膚刺激を生じさせる技術的に可能な溶液であった。

### [経皮処理]

FCA/生理食塩水の 1:1 混合液を 2 匹の頸部に 4 回皮内注射した。4 日後、検体の 40% (技術的に適用可能な最高濃度)、30%、20% 及び 10% を含有する PEG 溶液を濾紙にしみ込ませて飽和させた後、各々を側腹部に貼付処理し、約 48 時間経過後に皮膚反応を観察した。その結果、検体濃度 30% 溶液を選抜し、惹起処理に用いた。

### 本試験

皮内注射及び経皮処理による感作誘導；

試験 1 日に対照群及び試験群各動物の肩背部の刈毛した部位に、下記溶液各々 0.1 mL を皮内注射して誘導処理した。

- 試験群
- 1) FCA/生理食塩水 1:1 混合液
  - 2) 検体 10% の PEG800 溶液
  - 3) 検体 10% の FCA/生理食塩水 1:1 混合液
- 対照群
- 1) FCA/生理食塩水 1:1 混合液
  - 2) PEG800 溶液
  - 3) FCA/生理食塩水 1:1 混合液と PEG 溶液との 1:1 溶液

次いで、試験 8 日(皮内注射後 1 週)後に、肩背部を刈・剃毛し、検体 30%を含有する PEG300 溶液を沁みこませた濾紙(溶液約 0.3 mL 相当量)を左側腹部、対照となる右側腹部には PEG300 を沁みこませた濾紙を 48 時間貼付処理した。貼付を除去後 24 及び 48 時間に皮膚反応を観察して Magnusson and Kligman 法に従って評価した。

経皮処理による惹起；

第 1 回惹起処理として、経皮処理による感作誘導後 2 週に、左右の側腹部を刈・剃毛して、左側腹部に検体を 30%含有する溶液、及び右側腹部に対照となる PEG300 溶液を、感作誘導における経皮処理と同様に行った。

次いで、第 2 回惹起処理として、第 1 回惹起処理後 3 週に第 1 回惹起処理と同様に処理した。貼付を除去後、24 及び 48 時間に皮膚反応を観察して Magnusson・Kligman 法に従って評価した。

観察項目 : 惹起処理後 24 及び 48 時間に適用部位の発赤及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。  
 なお、判定は Magnusson and Kligman の判定に従って評価した。

試験結果 : 惹起処理後の各観察時間における皮膚感作性の結果を次表に示す。

群*	検査時期	検体濃度(%)	感作処理時の処理部位	観察時間における反応/評価最大値		陽性動物数	
				24 時間	48 時間	24 時間	48 時間
対照群	感作時	(媒体のみ)	-	0	0	0	0
試験群		30%/PEG300	-	0.5/1	0.8/1	4	3
対照群 I	第 1 回惹起時	(媒体のみ)	右腹側部	0	0	0	0
		30%/PEG300	左腹側部	0	0	0	0
試験群		(媒体のみ)	右腹側部	0	0	0	0
		30%/PEG300	左腹側部	0	0	0	0
対照群 II	第 2 回惹起時	(媒体のみ)	右腹側部	0	0	0	0
		30%/PEG300	左腹側部	0	0	0	0
試験群		(媒体のみ)	右腹側部	0	0	0	0
		30%/PEG300	左腹側部	0	0	0	0

\* : 貼付除去後からの経過時間における反応の読み値平均(対照群 5 匹、試験群 10 匹)

なお、評価は次のとおり行った；

感作率(%)	評価	分類
0~8	1	軽微
0~28	2	軽度
29~64	3	中等度
65~80	4	強
81~100	5	極強

対照群及び試験群のすべての動物に毒性徴候はみられなかった。対照群 I 及び II、ならびに試験群動物に本検体の 30%PEG300 希釈溶液の第 1 回及び第 2 回の惹起処理によって、皮膚感作反応はみられなかった。

以上のことから、本試験条件下では本検体に皮膚感作性はないものと判断された。

<陽性対照物質の試験について>

Maximization 法のバリデーションの一環として OECD 勧告に従って別途試験を実施している。

実施時期：2004 年 2 月 3 日～同年 3 月 29 日

陽性対照物質： $\alpha$ -hexylcinnamaldehyde

結果は下表のとおりで、陽性対照物質は明らかな皮膚感作性を示した。

時期	群		感作処理 時の処理 部位	皮膚反応の結果			
				24 時間		48 時間	
				陽性数/ 供試数	陽性率 %	陽性数/ 供試数	陽性率 %
第 1 回 惹起	対照 I	陽性対照 0.1% /PEG300	左腹側部	0/4	0	0/4	0
		PEG300 のみ	右腹側部	0/4	0	0/4	0
	試験群	陽性対照 0.1% /PEG300	左腹側部	0/10	0	1/10	10
		PEG300 のみ	右腹側部	0/10	0	0/10	0
第 2 回 惹起	対照 II	陽性対照 3%/PEG300	右腹側部	5/5	100	2/5	40
		陽性対照 1%/PEG300	右腹側部	4/5	80	2/5	40
		陽性対照 0.5%/PEG300	左腹側部	2/5	40	2/5	40
	試験群	陽性対照 3%/PEG300	右腹側部	9/10	90	9/10	90
		陽性対照 1%/PEG300	右腹側部	7/10	70	6/10	60
		陽性対照 0.5%/PEG300	左腹側部	3/10	30	3/10	30



### (3) 急性神経毒性

本化合物は、ラットを用いた 28 日間反復経口投与神経毒性試験 (資料 22) における詳細な状態の観察及び機能検査等で、神経毒性を示唆する特異的な症状、及び神経組織への影響はみられていない。また、本化合物は既知の神経毒性物質との化学構造的な相関はない。従って、「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について (平成 13 年 10 月 10 日付け 13 生産第 3986 号)、記 4 (2) ①アの記載に基づき、当該試験は省略できるものと考えられる。

(4) 急性遅発性神経毒性

本化合物の化学構造は、りん酸エステル及びメチルカルバマート構造を有していない。かつ、*in vitro* 条件下の試験で、コリンエステラーゼ活性阻害がなかった(資料1)。

従って、「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について(平成19年10月10日付け生産第3986号)、記4(2)③イの「有効成分がりん酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ活性阻害を有する農薬以外の農薬」に該当し、当該試験成績は省略できるものと考えられる。

(5) 90日間反復経口投与毒性

(1) マウスを用いた90日間亜急性毒性試験

(資料4)

試験機関

報告書作成 1971年

検体の純度：

試験動物：ddy-S系マウス、1群雌雄各40匹、投与開始時5週齢

投与期間：3ヵ月（1971年1月12日～1971年4月11日）

投与方法：検体を0、50、100、200、500、1,000及び10,000 ppmの濃度で飼料に混入し、3ヵ月間にわたって随時授食させた。飼料は1ヵ月に1回調製し、0～3℃の冷蔵庫に保管した。  
用量設定根拠；

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

10,000 ppm 群では立毛、皮毛光沢の消失及び衰弱等がみられた。同群では雌雄とも投与初期から死亡例が見られ、経時的に増加して死亡率は雄で13日目、雌で3週目に100%に達した。対照群を含むその他の群では一般状態に異常はみられず、死亡例もなかった。

体重変化；投与期間中、毎週1回体重を測定した。

10,000 ppm 群の雄では投与後2週から、雌では投与後1週から顕著な体重増加抑制が認められた。その他の群では統計的有意差のある低体重値の認められた週も散見されたが、試験終了時には有意差もなく正常であった。

摂餌量；ケージ当たり(10匹/ケージ)の摂餌量を週1回測定し、個体当りの摂餌量を算出した。

10,000 ppm 群の雌雄とも投与後1～2週に飼料摂取をやや忌避する傾向が認められた。その他の群では対照群と比べて統計学的有意差は認められなかった。

検体摂取量；体重、摂餌量及び検体濃度から算出した検体摂取量は以下のとおりである。

投与群(ppm)		50	100	200	500	1,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	8.8	17.2	34.1	91.2	173.3	638*
	雌	8.4	13.6	34.4	86.8	174.4	571*

\*0日～全例死亡日までの値

血液学的検査；投与後4週及び投与終了時に、各群雌雄10匹ずつを対象として腹部大動脈から採血し、ヘマトクリット値(HCT)、ヘモグロビン量(HGB)、白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、平均血球容積(MCV)、平均血球血色素量(MCH)、平均血球血色素濃度(MCHC)及び白血球百分率を測定した。また、白血球像は血液塗抹標本を染色して検鏡した。

以下に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

<検査時期：4週>

投与群(ppm)		50		100		200		500		1000	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査項目	HCT				↑106						△109
	HGB						▽90				
	RBC	↓82						↑121			
	MCV										
	MCH	↑123							↓85		
	MCHC				▽92		▽94				▽95
	WBC						▽65		▽75	▽69	▽67

<検査時期：13週>

投与群(ppm)		50		100		200		500		1000	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査項目	HCT										
	HGB	↑114	▽98		↓97	↑117	↓95		↓97	↑120	
	RBC	↑139				↑123				↑126	
	MCV	↓75								↓84	
	MCH	↓79									
	MCHC				↓97	↑105			▽95	↑108	
	WBC						↓68		▲171	▽49	

↑↓：p<0.05   ▽△：p<0.01   ▽▲：p<0.001   (Student t-検定)

(表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値である。)

各検査時期、各群、雌雄とも統計学的有意差を示す項目がみられたが、高値の項目もあり、用量相関性など一定の傾向がなく、検体投与による影響とは考えられなかった。また、白血球百分比の変化や形態学的に異常な細胞もみられなかった。

血液生化学検査；血液学的検査と同一の検査時期、同一の動物を対象として、その血清を用いてカルシウム、無機リン酸塩、糖、尿素窒素、尿酸、コレステロール、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ(ALP)、乳酸脱水素酵素(LDH)及びSGOTを測定した。

<検査時期：4週>各群、雌雄とも各検査項目に統計学的有意差はみられなかった。

<検査時期：13週> 以下に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

投与群(ppm)		50		100		200		500		1000	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査項目	カルシウム	↓94				▽98					
	無機リン酸塩									△121	▽78
	糖	↓59				↓63				▽57	↑175
	尿素窒素									↑136	
	尿酸										
	コレステロール		↑127		△160	△151	△152		↑181		△148
	総蛋白	▽82				▲121					
	アルブミン				↑114	↑110					↑119
	総ビリルビン					▲456					
	ALP							↑140			
	LDH										
	SGOT			↑121		△188			△118		△124

↑↓ : p<0.05    ▽△ : p<0.01    ▼▲ : p<0.001    (Student t検定)

(表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値である。)

1,000 ppm 群の雄で無機リン酸塩、尿素窒素、アルブミンの高値、及び糖の低値が認められ、雌では糖及びコレステロールの高値が認められた。雌のコレステロールはすべての投与群で対照群に比べて統計学的に有意な高値を示した。雄では100 ppm以上の群でSGOTの統計学的に有意な高値が認められた。

尿検査；投与後4週及び投与終了時に各群雌雄5匹ずつを対象として採尿し、潜血、糖、蛋白、ケトン体、及びpHについて検査した。  
各検査時期、各投与群とも検体投与の影響は認められなかった。

臓器重量；投与終了時に、各群雌雄10匹ずつを対象として剖検したのち、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、または卵巣の重量を測定して対体重比を算出した。

下表に対照群に比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

性別	雄					雌				
	50	100	200	500	50	100	200	500	1000	
投与群(ppm)										
体重	▽94		↓92	↓94	↑111					
脳重量 対体重比	↑111		△118	↑109		△107				
心臓重量 対体重比			▽79 ↓87		▽81					
肺 対体重比		↑116		↑113						

性別	雄				雌					
	投与群(ppm)	50	100	200	500	50	100	200	500	1000
肝臓 重量	▽87					△116			▲119	↑121
対体重比	↓93	↑118		↑113			▲108		↑110	
腎臓 重量(右)									△117	
脾臓 重量				▲162	↑187	△142			↑128	
対体重比		↑135		△176		△180				
副腎 重量(左)	↓78							△137	△160	△180
重量(右)									△162	
対体重比(左)								△131	↑144	↑125
対体重比(右)									△156	

↑↓ : p<0.05    ▽△ : p<0.01    ▼▲ : p<0.001    (Student t-検定)

(表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値である。)

雄では、1,000 ppm 群でいずれの検査項目でも統計学的有意差を示さなかったが、500 ppm 群の脾臓重量及びその体重比に有意な高値がみられた。そのほかの有意差を示めた項目には明確な用量相関性は見られなかった。

雌では、1,000 ppm 群で統計学的有意差を示さなかったものの肝臓の対体重比に増加傾向がみられたことから、500 ppm 以上の群で肝臓重量及びその体重比が有意に増加したと考えられた。また、雌の200 ppm 以上の群で副腎重量及びその体重比に有意な高値がみられた。

肉眼的病理検査；投与終了時に各群雌雄10匹ずつを対象として検査した。

全例とも特記すべき変化はみられなかった。

病理組織学的検査；投与終了時に各群雌雄各5匹を対象として、つぎの組織・臓器について10%ホルマリン水溶液で固定し、定法によりヘマトキシリン・エオジン染色して病理組織標本を作成し、検鏡した。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、胃、大腸、小腸、精巣または卵巣

薬剤投与の影響と考えられる明確な変化は観察されなかった。

次ページに観察された病理組織学的所見の発生頻度を示す。

以上の結果から、本検体のマウスにおける亜急性毒性試験の影響として、10,000ppm 群で顕著な体重増加抑制が認められ、21日以内に全例が死亡した。雄及び/または雌の200 ppm 群でSGOT、コレステロール、総蛋白、アルブミンの高値がみられ、雌では200 ppm 以上の群で副腎重量が増加した。従って、無毒性量は100 ppm(雄：17.2 mg/kg/日、雌：13.6 ml/kg/日)と判断される。

<病理組織学的所見の発生頻度>

臓器	性別	雄						雌					
	投与群(ppm)	0	50	100	200	500	1000	0	50	100	200	500	1000
	検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
肺	気管支周囲リンパ濾胞腫大			1	1	1							
	肺泡の出血及び充血			1							1	1	2
肝臓	胆管周囲のリンパ球、好中球浸潤	1						1					
	うっ血							1					
	肝細胞変性					1							
腎臓	間質の細胞浸潤	1	2	1	1	1			1				
脾臓	赤脾髄の増殖、充血	1								1	2	1	
	細網内皮系細胞増殖	1									2		
	白脾髄の増殖	1									2		
脾臓	変性												1
副腎	髄質の脂肪化		2						1	1			
	皮質の腫瘍状隆起									1			
精巣	精細管の萎縮、精子形成不全			1				/					
	間質の増生			1									
卵巣	グラーフ卵胞顆粒細胞の核濃縮							1			1		

空欄は発生例なし。

(2) ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験

(資料 5)

試験機関

報告書作成年 1971 年

検体の純度:

試験動物: ウィスター系ラット、1 群 雌雄各 20 匹、投与開始時 5 週令、体重 雄 91 g、雌 89 g

投与期間: 3 ヶ月 (1971 年 5 月 12 日 ~ 1971 年 8 月 9 日)

投与方法: 検体を 0、100、200、300、500、1,000 及び 5,000 ppm の濃度で飼料に混入し、3 ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体混入飼料を毎週 1 回調製した。

用量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

対照群を含めいずれの投与群においても死亡例は認められなかった。5,000 ppm 群で立毛、皮毛光沢の消失及び衰弱がみられたが、特記すべき異常はなかった。

体重変化; 投与期間中毎週 1 回、体重を測定した。

雄の 500 ppm 群を除き、雌雄とも 300 ppm 以上の群で 2 ないし 4 週以降に体重の統計学的に有意な低値がみられた。特に 1,000 ppm 以上の群では 1 週目から雌雄とも体重の有意な低値が続き、5,000 ppm 群では顕著な体重増加抑制を示した。

摂餌量; 摂餌量を週 1 回測定し、個体別に 1 日当りの摂餌量を算出した。

雌雄とも 500 ppm 以下の群では対照群と比べて顕著な差はみられなかったが、1,000 ppm 以上の群では統計学的に有意な低値を示し、5,000 ppm 群では著しい低値であった。

検体摂取量; 摂餌量及び投与濃度から算出した 1 日当りの検体摂取量はつぎのとおりである。

投与群(ppm)		100	200	300	500	1000	5000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	8	17	26	44	87	412
	雌	9	19	30	48	94	378
	平均	8.5	18	28	46	90.5	395

血液学的検査; 投与 4 週及び投与終了時に各群雌雄各 5 匹ずつを対象として腹部大動脈から採血し、ヘマトクリット値(HCT)、ヘモグロビン量(HGB)、白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、



及び平均白血球百分率を測定し、平均血球容積(MCV)、平均血球血色素量(MCH)、平均血球血色素濃度(MCHC)を算出した。また、血液塗抹標本について白血球像を検鏡した。

以下に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

<検査時期：4週>

投与群、性別	100 ppm		200 ppm		800 ppm		500 ppm		1000 ppm		5000 ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
HCT										↑104		▽91
HGB		↑108			↓97					↑103		
RBC	↓92		↓92									▽84
MCV												
MCH												▲119
MCHC												↑109
WBC		△188		↑141		↑141	↑123				↑124	

↑↓ : p<0.05    ▽△ : p<0.01    ▼▲ : p<0.001

(Student t-検定)

(表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値である。)

<検査時期：13週>

投与群、性別	100 ppm		200 ppm		300 ppm		500 ppm		1000 ppm		5000 ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
HCT	▽96		▽95		↓96					▽95		▲117    ▲111
HGB												▲118    ▲107
RBC	▽82							▽62		↓70		
MCV	△116							△156		↑149	↑112	
MCH	▲118								↑114	↑147	↑109	
MCHC	↑108		△103		↑103				▲107			▽97
WBC	↓76	↑136	↓70		▽63		△187			▲212	△146	↑133

↑↓ : p<0.05    ▽△ : p<0.01    ▼▲ : p<0.001

(Student t-検定)

(表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値である。)

投与後13週で、5,000 ppm群の雌雄ともHCT、HGBが高値を示した。その他の項目でも統計学的有意差を示す群もみられたが、用量相関性もなく、いずれも変動の範囲内と考えられた。また、白血球百分率の変化や形態学的に異常細胞はみられなかった。

血液生化学検査：血液学的検査と同一の検査時期、動物を対象として、その血清を用いて、カルシウム、無機リン酸塩、糖、尿素窒素、尿酸、コレステロール、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素及びSGOTを測定した。また、投与終了時に血清乳酸脱水素酵素アイソザイム像の分析を寒天ゲル電気泳動法により行った。

以下に对照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

<検査時期：4週>

投与群、性別 検査項目	100 ppm		200 ppm		300 ppm		500 ppm		1000 ppm		5000 ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
カルシウム				△108			▼82		▽84		▼78	▽86
糖					↓62					△136	▼81	
尿酸窒素				↑111								
尿酸		↑185		△170				△170	↑181			
コレステロール			▽86	↑120				△123	↓92	△128		▲158
総蛋白	↓94			↑103						△108	↓93	
アルブミン									↑110	↑108	△112	△116
総ビリルビン						↓44		▼22		▼22		↓56
アルカリホスファターゼ									▽83		▽81	▼81
SGOT			↑113		↑113						↑130	

↑↓: p<0.05   ▽△: p<0.01   ▼▲: p<0.001

(Student t-検定)

(表中の数値は、変動の目安として对照群を100とした場合の値である。)

<検査時期：13週>

投与群、性別 検査項目	100 ppm		200 ppm		300 ppm		500 ppm		1000 ppm		5000 ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
カルシウム							↓98				↓95	
無機リン酸塩		↑117				↑107		△111		▲117		△136
糖		↑116										
尿酸窒素		↑182		↑116						↑111		↑132
尿酸									↑128		△121	↑124
コレステロール												▲141
アルブミン		△108		▲113		△108		△110		△110		△123
アルカリホスファターゼ			↓94						▼85			
LDH												↓82
SGOT		↓88					▼85				↑129	

↑↓: p<0.05   ▽△: p<0.01   ▼▲: p<0.001

(Student t-検定)

(表中の数値は、変動の目安として对照群を100とした場合の値である。)

投与後13週の雄では、5,000 ppm群でカルシウムの減少、SGOTの増加が、1,000 ppm以上の群で尿酸の増加が認められた。雌では300 ppm以上の群で無機リン酸塩の増加が、

1,000 ppm 以上の群で尿素窒素の増加が、5,000 ppm 群で尿酸、コレステロールの増加が認められ、LDH が減少した。雌のアルブミンは投与群で統計学的有意差（増加）が認められたが、いずれも変動の範囲内と考えられた。

また、LDH アイソザイム像の分析では、各群、雌雄とも著変はなく、特定臓器障害に起因する異常像は認められなかった。

血清蛋白電気泳動検査：血液生化学検査と同一時期、同一動物を対象として（各群雌雄各 5 匹）、セルロースアセテート電気泳動学会による標準操作法に従って蛋白電気泳動検査を行った。以下に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

<検査時期：4週>

投与群、性別 検査項目	100 ppm		300 ppm		500 ppm		1000 ppm		5000 ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
アルブミン										Δ111
α <sub>1</sub> グロブリン									▽70	↓74
α <sub>2</sub> グロブリン							↑118			▽73
γグロブリン		Δ131	Δ122		▽70					
βグロブリン						↓90	↑112		▲181	
A/G 比										Δ132

↑↓ : p<0.05    ▽Δ : p<0.01    ▼▲ : p<0.001

(Student t-検定)

(表中の数値は、変動の目安として対照群を 100 とした場合の値である。)

<検査時期：13週>

投与群、性別 検査項目	100 ppm		300 ppm		500 ppm		1000 ppm		5000 ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
アルブミン			▽94		▼93		▽94	↑108	▽92	↑108
α <sub>1</sub> グロブリン									↓78	↓74
α <sub>2</sub> グロブリン							▽82	▽80	▼85	▽80
γグロブリン	↑117		Δ128		▲141		▲141		Δ148	
βグロブリン									Δ151	
A/G 比			▽88		▽85		▽87	↑119	▽84	↑118

↑↓ : p<0.05    ▽Δ : p<0.01    ▼▲ : p<0.001

(Student t-検定)

(表中の数値は、変動の目安として対照群を 100 とした場合の値である。)

4週後の検査では、5,000 ppm 群の雄で α<sub>1</sub>-グロブリンの減少及び β-グロブリンの増加が、雌では α<sub>1</sub> 及び α<sub>2</sub> グロブリンの減少、ならびにアルブミン及び A/G 比の増加が認められた。13 週後の検査では、雄の 300 ppm 以上の群で γ-グロブリンの増加及びアルブミン、A/G 比の減少がみられ、1,000 ppm 以上の群で α<sub>2</sub> グロブリンの減少が見られた。5,000 ppm 群ではさらに α<sub>1</sub>-グロブリンの減少、及び β-グロブリンが有意に増加した。雌の 1,000 ppm

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

以上の群で、アルブミン及びA/G比の増加が、 $\alpha_2$ -グロブリンの減少が、それぞれみられた。5,000 ppm 群では、 $\alpha_1$ -グロブリンの減少がみられた。

尿検査；投与4、9及び13週に各群雌雄各5匹を対象として代謝ケージを用い24時間尿を採取して、尿量、色調、濁度、潜血、糖、蛋白、尿比重及びpHを検査した。  
いずれの検査時期とも各群とも投与に起因する影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時に各群雌雄各15匹を対象として検査した。  
全例とも特記すべき変化は認められなかった。

臓器重量；投与終了時に各群雌雄各10匹を対象として脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣または卵巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

以下に対照群に比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

性別	雄						雌					
	100	200	300	500	1000	6000	100	200	300	500	1000	5000
投与群(ppm)												
体重			▽94		▽98	▽60	↓98		↓92	↓98	▽90	▽62
脳重量 対体重比					△108	▲181			↑108		△108	▲146
心重量 対体重比						▽68 ▲128					↓92	▽68
肺重量 対体重比			↓87			▽60 △121						▽71 ↑116
肝重量 対体重比				↑107	▲112	▲139	↑107		↑109	△111	▲116	▲146
腎重量(左) 重量(右) 対体重比(左) 対体重比(右)			▽96 ↓97		↑108 ↑108	↑106 △106					↓90	▽78 ▽74 ▲118 ▲121
脾重量 対体重比				△112	△112	△112			↑111		▲122	▽68 △111
副腎重量(左) 重量(右) 対体重比(左) 対体重比(右)		↑121	↑126		↑126	▽85 ▲171 ▲200						▽68 ▽64
精巣または卵巣 重量(左) 重量(右) 対体重比(左) 対体重比(右)			▽93 ↓95			▽84 ▽87 ▲168 ▲173		↓86			↑121	▽55 ▽53

↓↓: p<0.05   ▽△: p<0.01   ▽▲: p<0.001 (Student t検定)

(表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値である。)

雌雄とも 5,000 ppm 群の脳、心臓、肺、肝臓、腎臓(左右)、脾臓、副腎(左右)、精巣(左右)及び卵巣(左右)の重量は対照群に対して減少がみられた。肝臓の対体重比は、雄の 500 ppm 以上の群、及び雌の 300 ppm 以上の群で、それぞれ投与量と相関する増加がみられた。最終体重は雌雄とも 300 ppm 以上の群で統計学的有意差(減少)を示した。

病理組織学的検査；投与終了後に各群雌雄各 5 匹を対象として、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣または卵巣、膵臓、胃、大腸、小腸、膀胱、甲状腺について定法によりヘマトキシリン・エオジン染色により、また一部については Weigert 法及びベルリンブルーの各染色を行い、病理組織標本を作成して検鏡した。

下表に変化の認められた所見とその発生頻度を示したが、500 ppm 以下の群では雌雄とも特記すべき変化は認められなかったため、記載を省略した。

臓器	性別 投与群(ppm)	雄			雌		
		0	1000	5000	0	1000	5000
	検査動物数	5	5	5	5	5	5
心臓	心筋間質の細胞浸潤		2	1			
肺	気管支周囲リンパ濾胞腫大	3	1				
	肺胞の細胞浸潤	3			1		
肝臓	肝細胞間の小膿瘍		1				1
腎臓	皮質尿細管上皮；硝子滴変性	2	3	5			
脾臓	ヘモジデリン沈着；顕著に増加		2		5	2	1
胃	粘膜出血		3	1			1
腸管	粘膜出血		1	2			
膵臓	膵細胞の壊死ないし変性		2	3			1
卵巣	グループ卵胞；顆粒膜細胞核濃縮						3

(空欄は発生例なし)

腎皮質の尿細管上皮の硝子滴変性が、雄の 5,000 ppm 群で全例に認められた。膵細胞の壊死ないし変性は、5,000 ppm 群の雌雄において観察されたが、病変の程度は局所的で軽度であった。脾臓のヘモジデリン沈着は、機能亢進状態を示唆する所見とみられ、検体投与に起因するものとは考えられなかった。5,000 ppm 群でみられた卵巣のグループ卵胞の顆粒膜細胞の核濃縮の病変の程度は軽度であった。

以上のとおり、本検体のラットにおける亜急性毒性試験の影響として、雌雄とも 300 ppm 以上の群で体重増加抑制が認められ、摂餌量は 1,000 ppm 以上の群で低下した。1,000 ppm 以上の群で尿素窒素及び尿酸が増加した。5,000 ppm 群では低体重の影響で各臓器重量の減少が認められた。1,000 ppm 及び/または 5,000 ppm 群で腎臓の皮質尿細管上皮の硝子滴変性、膵細胞の軽度な局所的変性、卵巣で顆粒膜細胞の核濃縮が見られた。

従って、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄：17 mg/kg/日、雌：19 mg/kg/日)であると判断される。

(3) マウス及びラットを用いた亜急性毒性試験

試験機関

報告書作成年 1971年

3-1) マウスを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験

(資料 6-1)

検体の純度：

試験動物：dd系マウス 1群雌雄各21匹 開始時5週齢

投与期間：3ヵ月

投与方法：検体を粉末飼料に混入し、雄には0、35、150及び500 mg/kg/日、雌には0、50、200及び600 mg/kg/日を目標として、3ヵ月にわたって随時投与させた。毎週測定した体重及び飼料摂取量をもとに飼料中に混入する検体量を調節した。飼料調製を毎週行った。上記投与量は、

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。

いずれの群についても検体投与に起因すると考えられる行動異常及び中毒症状は認められず、また、死亡例もなかった。

体重変化；投与期間中、毎週1回体重を測定した。

雄の500 mg/kg群で、投与後2週から体重増加抑制を示し、対照群と比べて有意に低い値が認められた。そのほかの投与群では特に著しい変化は見られなかった。

摂餌量；ケージ当たりの摂餌量を週1回測定し、個体当りの摂餌量を算出した。

対照群と比べ各投与群の摂餌量がやや少ない傾向がみられたが、用量相関性は認められなかった。

血液学的検査；投与後1ヵ月及び投与終了時に、各群雌雄それぞれ5匹及び10匹ずつを対象として眼静脈より採血し、赤血球数、血小板数、血色素量、白血球数及び白血球像を測定した。

1ヵ月目の検査では、雌のいずれの投与群においても血小板数及び血色素量が増加したが、3ヵ月目の検査では用量相関性がなく、検体投与の影響とは考えなかった。

他の検査項目でも統計学的有意差を示した項目もみられたが、いずれも用量相関性のない変動と考えられた。

以下に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

検査 時期	性別		雄			雌		
	投与群 (mg/kg)		35	150	500	50	200	600
1 ヵ 月 目	検 査 項 目	赤血球数		↓98	↓97			
		血小板数				↑131	↑137	↑134
		血色素量				↑106	↑106	↑106
		白血球数		↑147				↑141
3 ヵ 月 目	検 査 項 目	赤血球数				↓91	↓94	
		血小板数					↑123	
		血色素量		↓96			↑104	
		白血球数	↑142				↑137	↑126

↑↓ : p<0.05 (Student t-検定)

(表中の数値は、変動の目安として対照群を 100 とした場合の値である。)

生化学検査；血液学的検査における同一の検査時期及び動物を対象として、その血清を用いて糖、コレステロール、アルカリホスファターゼ活性 (ALP) 及びトランスアミナーゼ活性 (GOT、GPT) を測定した。

以下に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

検査 時期	性別		雄			雌		
	投与群 (mg/kg)		35	150	500	50	200	600
1 ヵ 月 目	検 査 項 目	糖						
		コレステロール						
		ALP						
		GOT	↓84	↑254	↓73	↑152	↑180	↑136
		GPT	↓73	↓65	↓65	↑300	↑170	↑190
3 ヵ 月 目	検 査 項 目	糖	↑130					
		コレステロール	↓91					
		ALP				↓73	↓71	
		GOT	↓65	↓55		↑127	↑123	↑132
		GPT	↑135	↑129			↓63	↑146

↑↓ : p<0.05 (Student t-検定)

(表中の数値は、変動の目安として対照群を 100 とした場合の値である。)

GOT は雄で減少傾向を示したが用量相関性に欠けており、雌ではいずれの投与群でも統計学的に有意な増加を示した。GPT は、1ヵ月目で雄のすべての投与群で有意な減少を、雌のすべての投与群で有意な増加を示し、3ヵ月目で雄の低用量群及び中用量群で増加を、雌の高用量群で増加を示した。3ヵ月目の雄の GOT、GPT、糖、コレステロールの

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

変動、及び雌のALPの変動にはいずれも用量相関性が認められなかった。

尿検査；投与後1ヵ月及び投与終了時に各群雌雄それぞれ5匹及び10匹を対象として、24時間尿を採取し、外観、色調、pH、糖、蛋白及びウロビリノーゲンについて検査した。各検査時期とも検体投与の影響は認められなかった。

臓器重量；投与後1ヵ月及び投与終了時に、各群雌雄それぞれ5匹及び10匹を対象として、解剖ののち、脳、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣または卵巣の重量を測定した。

1ヵ月目の検査では対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目はなかった。

以下に3ヵ月目の検査で対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

性別		雄			雌		
投与群(mg/kg/day)		35	150	500	50	200	600
検査項目	心臓	↑112					
	肺	↑110					
	肝臓		↑112	↑126			↑140
	腎臓	↑128				↓92	↓92

↑↓：p<0.05 (Student t検定)

(表中の数値は、対体重比を変動の目安として対照群を100とした場合の値である。  
実重量は、詳細な体重の数値が報告書に記載が無い場合計算不可能)

雄の150 mg/kg以上の群及び雌の600 mg/kg群で肝臓重量の有意な増加がみられた。その他の統計学的有意差の見られた変化は、用量相関性がなく検体投与の影響ではなかった。また、雌の腎臓重量が200 mg/kg以上の群で有意な低値を示した。

肉眼的病理検査；投与後1ヵ月及び投与終了時に各群雌雄各5匹及び10匹を対象として検査を行った。

検体投与によると考えられる所見は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器、及び下垂体、唾液腺、甲状腺、胃、膵臓、骨髄、気管、腸について病理標本を作成し検鏡した。ただし、1ヵ月目の検査では1群3~5例、3ヵ月目の検査では1群6例を対象としたが、検査臓器によって少数例の場合があった。

1ヵ月目の検査：雄の500 mg/kg群で軽度の精巣萎縮が認められた。雌では特記すべき変化はなかった。



3 ヶ月目の検査：雄の 150 mg/kg 以上の群で肝の小円形細胞浸潤が認められ、雌の 600 mg/kg 群で肝細胞の腫大及び軽度の変性が、さらにグリソン鞘の細胞浸潤が認められた。これらは検体投与による影響と考えられた。

<3 ヶ月目：主な病理組織学的所見の発生頻度>

臓器	性別	雄				雌			
	投与群(mg/kg/day)	0	35	150	500	0	50	200	600
	検査動物数	5~6	6	6	5~6	6	6	6	6
肝臓	肝細胞浸潤		2	1	2	1		1	1
	肝細胞腫大/変性		1						6
	グリソン鞘の細胞浸潤	1	1				1	2	4
腎臓	腎盂粘膜下リンパ球浸潤		1		1	1			
肺	出血		1					1	
	腺腫		1						

(空欄は発生例なし)

以上の結果から、本検体のマウスを用いた亜急性毒性試験における影響として、雄の 150、500 mg/kg 群及び雌の 600 mg/kg 群における肝臓重量変化及び病理学的変化、雌の 200 mg/kg 以上の群において生化学的影響がみられたことより、無毒性量は雄 35 mg/kg/日、雌 50 mg/kg/日であると判断される。

3-2) ラットを用いた強制経口投与による亜急性毒性試験

(資料 6-2)

検体の純度：

試験動物：ウイスター系ラット、1群雌雄各 21 匹、開始時 5 週令

投与期間：3 ヶ月

投与方法：検体を 1%カルボキシメチル セルロース水溶液に懸濁し、雄には 0、45、180 及び 440 mg/kg/日、雌には 0、35、135 及び 340 mg/kg/日の用量で胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与液量は、毎週測定した体重をもとに算出しその後の 1 週間は同一量とした。  
上記投与量は

検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；動物の行動及び中毒症状ならびに生死を毎日観察した。

低用量群では雌雄とも異常はみられず、中用量群では雌雄とも投与 1~2 週に軽度の運動抑制が認められたが、3 週以降は回復した。両群とも死亡例はなかった。

雄の 440 mg/kg 群では、軽度の運動抑制、筋麻痺及び歩行失調が認められ、徐々に衰弱して呼吸麻痺により死亡に至る個体がみられた。同群の生存例では試験期間中にこれらの症状は回復した。雌の 340 mg/kg 群では、投与 1~2 週後に運動抑制など雄と同様の症状を呈したが、雄と比較して軽度で試験中期には回復した。

試験終了時の死亡率は、雄の 440 mg/kg 群で 9/21 (42.9%)、雌の 340 mg/kg 群では 1/21 (4.8%)であった。

体重変化；投与期間中、毎週 1 回体重を測定した。

雄の 440 mg/kg 群で投与後 2 週目に顕著な体重増加抑制が認められ、検体投与の影響と考えられたが、その後の発育は良好であった。試験期間中の体重増加量は、対照群より著しい低値を示した。雌の 340 mg/kg 群でもやや体重増加抑制の傾向を示した。

摂餌量；摂餌量の測定は行わなかった。

血液学的検査；投与後 1 ヶ月及び投与終了時に各群の雌雄の眼静脈より採血し、赤血球数、血小板数、ヘモグロビン量、白血球数及び白血球像を測定した。

雄の全投与群及び雌の 340 mg/kg 群において、血小板数に統計学的有意な高値が認められたが、試験全体の所見から見て検体投与の影響とは考えられなかった。その他、統計学的有意差を示す項目が見られたが、用量相関性はみられなかった。雌雄の高用量群の白血球像ではリンパ球がやや減少した。

以下に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

検査 時期	性別		雄			雌		
	投与群 (mg/kg)		45	180	440	35	135	340
1 カ 月 目	検査動物数		5	5	3	5	5	5
	検 査 項 目	赤血球数						
		血小板数	↑168			↓71		
		ヘモグロビン量						↑105
		白血球数	↑128	↑148	↓69			
3 カ 月 目	検査動物数		10	10	9	10	10	10
	検 査 項 目	赤血球数	↓96	↓94				
		血小板数	↑145	↑139	↑148			↑123
		ヘモグロビン量						↑105
		白血球数			↓81			

↑↓ : p<0.05 (Student t検定)

(表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値である。)

生化学検査；血液学的検査と同一の検査時期、動物を対象としてその血清を用いて糖、コレステロール、アルカリホスファターゼ活性(ALP)及びトランスアミナーゼ活性(GOT, GPT)を測定した。

1カ月目の検査では、雌雄とも低用量及び中用量群で糖の統計学的有意な高値がみられ、雌の全投与群でコレステロールの低値がみられた。

3カ月目の検査では、雄の全投与群でGOTの低値がみられた。

これらの変化及びその他の有意差を示す変化は、いずれも用量相関性に欠けるか、意味のある変化とは考えられず、検体投与の影響ではなかった。

以下に、対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

検査 時期	性別		雄			雌		
	投与群 (mg/kg)		45	180	440	35	135	340
1 カ 月 目	検査動物数		5	5	3	5	5	5
	検 査 項 目	糖	↑199	↑167		↑243	↑144	
		コレステロール	↑135			↓74	↓69	↓78
		ALP					↓74	
		GOT	↑118					
		GPT						
3 カ 月 目	検査動物数		10	10	9	10	10	10
	検 査 項 目	糖			↑119			↓65
		コレステロール	▽87	↓91	↑110	↓86		
		ALP			↑159			
		GOT	↓69	↓83	↓87	↑113	↑111	
		GPT	↑165	↑195				

↑↓ : p<0.05、▽ : p<0.01 (Student t検定)

(表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値である。)

尿検査；投与後1ヵ月及び投与終了時に各群の雌雄から24時間尿を採取し、外観、色調、pH、糖、蛋白及びウロビリノーゲンについて検査した。  
雌雄とも各群、各検査時期とも検体投与の影響は認められなかった。

臓器重量；投与後1ヵ月及び投与終了時に各群の雌雄について採血後直ちに解剖して、肉眼的観察を行ったのち、脳、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、及び精巣または卵巣重量を測定した。

投与終了時の検査では、雄の全投与群ならびに雌の135及び340 mg/kg群で肝臓重量が統計学的に有意な高値を示したが、雄の低用量群の高値は軽微であり、後述する組織所見でも異常がないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。雄の180及び440 mg/kg群で腎臓及び副腎重量が高値を、雌の340 mg/kg群で脾臓及び腎臓重量が高値を示した。また、雄の440 mg/kg群では精巣重量の増加も認められた。

以下に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

検査時期	性別	雄			雌			
		投与群 (mg/kg)	45	180	440	35	135	340
1ヵ月目	検査動物数		5	5	8	5	5	5
	体重比重量	肝臓		↑115	↑139		↑109	↑126
		脾臓						
		腎臓			↑114		↑114	↑113
		副腎			↑163			↑128
		精巣						
3ヵ月目	検査動物数		10	10	9	10	10	10
	体重比重量	肝臓	↑112	↑130	↑166		↑117	↑161
		脾臓			↓83			↑119
		腎臓		↑114	↑139			↑119
		副腎		↑127	↑173			
		精巣			↑137			

↑↓：p<0.05 (Student t-検定)

(表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値である。)

肉眼的病理検査；投与後1ヵ月及び投与終了時に各群、雌雄の臓器重量検査動物について、肉眼的病理検査を行った。また、途中死亡動物についても同様な検査を行った。  
計画屠殺例では、検体投与によると考えられる異常所見は認められなかった。また、途中死亡動物でも特に著変はなかった。

病理組織学的検査；重量測定臓器及び下垂体、唾液腺、甲状腺、胃、脾臓及び大腿骨について定法により病理組織標本を作成し、検鏡した。

1ヵ月目の検査では、雄の440 mg/kg群で精巣の萎縮が、雌の340 mg/kg群で骨髄の脂肪組織増加が認められた。

3ヵ月目の検査では、雌の340 mg/kg群で肝臓の円形細胞浸潤が4例認められた。

<3ヵ月目の検査：主な病理組織学的所見の発生例数>

臓器	性別	雄				雌			
	投与群 (mg/kg)	0	45	180	440	0	35	135	340
	検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
肺	肺胞内浮腫、組織球	1							
	出血	1							
肝臓	一部に小円形細胞浸潤	1		2				1	4
腎臓	近位尿管上皮の膨化				1				
	硝子滴変性				1				
心臓	間質の小円形細胞浸潤		1	2					1
甲状腺	濾胞上皮の破壊								1
	コロイド減少								1

(空欄は発生例なし)

以上のとおり、本検体のラットを用いた亜急性毒性試験における影響として、雄の 180 mg/kg 以上、及び雌の 135 mg/kg 以上の群で軽度な中毒症状や肝臓重量の増加がみられたことから、無毒性量は雄で 45 mg/kg/日、雌で 35 mg/kg/日であると判断される。

(4) イヌを用いたカプセル投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 24)

試験機関

[GLP]

報告書作成年 2006 年

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、開始時約 5 ヶ月令

試験開始時体重範囲 雄 7.6～8.8 kg、雌 7.0～8.1 kg

投与期間：90 日間(雄 2006 年 2 月 14 日～5 月 16 日；雌 2006 年 2 月 15 日～5 月 23 日)

投与方法及び投与量：検体をゼラチンカプセルに充填し、0、10、30 及び 90 mg/kg/日の投与量で 1 日 1 回経口投与した。検体充填投与カプセルは、毎週 1 回以上各投与日の 7 日前までに調製した。別に充填量確認用カプセルを調製し、充填量と投与量との差異がないことを確認した。

投与量設定理由：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡；一般状態及び死亡について、毎日観察した。

90 mg/kg 群の雄 1 例が投与 52 日に全身状態が悪化し、投与継続が困難と判断され、切迫殺した。この動物では嘔吐の増加、流涎、自発運動の減少及び体温の低下がみられ、体重及び摂餌量が減少した。剖検では、腎皮質に放射状黄色化がみられ、病理組織学的所見では腎尿細管の拡張、尿細管上皮の再生及び乳頭部の炎症性細胞浸潤がみられた。90 mg/kg 群の生存例では、雌雄とも嘔吐の増加がみられ、雄では流涎がみられた。

詳細な状態の観察；投与前日、投与後 1 週間間隔で下記項目について詳細な観察を行った。

なお、観察は午後 1 時～3 時 30 分の間に行った。

視診、触診による外観、姿勢、自律神経機能、運動協調性、取扱い等に対する反応及び行動。なお、自律神経機能の観察として、直腸内温度を電子体温計で測定した。

90 mg/kg 群の雄 1 例に流涎が観察された以外、その他の項目には投与に関連したと考えられる変化はみられなかった。切迫殺した動物では、体温の低下が観察された。

体重変化；体重測定は、投与前日、投与開始時及びその後は毎週1回、行った。

90 mg/kg 群の雄で投与後2週以降に体重増加抑制がみられ、投与後6週には切迫殺例の体重減少に伴い、有意な減少 (Mann-Whitney 検定) がみられた。雌では影響がみられなかった。

摂餌量；投与前日、投与後1週間毎に測定した。

90 mg/kg 群の雄で投与後6~7週に摂餌量の減少傾向がみられた。雌では影響がみられなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び投与終了時に両眼を眼底検査した。

各投与群、雌雄とも変化は認められなかった。

尿検査；投与開始前及び投与終了時に採尿し、下記の項目について検査した。

pH、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血反応、沈渣、尿量、比重

各投与群、雌雄とも変化は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前及び投与終了時に、16時間以上の絶食下で全動物の機側皮静脈から採血し、下記の項目について検査した。

赤血球数(RBC)、ヘマトクリット値(Ht)、ヘモグロビン量(Hb)、MCV、MCH、MCHC、網赤血球数(Ret)、血小板数、白血球数、白血球百分比、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

30及び90 mg/kg 群の雄でRBC、Ht及びHbが低く、また両群の雌雄でRetが低いかあるいは低い傾向がみられた。90 mg/kg 群の雌ではRBC、Ht及びHbが高い個体がみられた。

以下に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

性別	雄			雌		
	10	30	90	10	30	90
投与群 (mg/kg)						
赤血球数		↓92	85			
ヘマトクリット値		↓91	83			
ヘモグロビン量		↓91	82			
血小板数	↑134*	122	134			
網赤血球数		62	51		58	↓46

↑↓：p<0.05 (\*Dunnnett 検定、ほかは Mann-Whitney 検定)

(表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値である。

↑↓がない場合は、統計学的有意差はないが高低の傾向がみられる例を示した。)

血液生化学検査；投与開始前及び投与終了時に採血し、下記の項目について検査した。

AST、ALT、アルカリフォスファターゼ、 $\gamma$ -GTP、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン、総蛋白、A/G 比、蛋白分画

90 mg/kg 群の雌雄で総コレステロール及び ALT が高い傾向を示す個体がみられた。

以下に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

性別	雄			雌		
	10	30	90	10	30	90
投与群 (mg/kg)						
総コレステロール						127
ALT			206			149
$\gamma$ -GTP	↓66					

↑↓ :  $p < 0.05$  (Dunnett 検定)

(表中の数値は、変動の目安として対照群を 100 とした場合の値である。

↑↓がない場合は、統計学的有意差はないが高低の傾向がみられる例を示した。)

**臓器重量:** 投与終了後に生存動物を屠殺・剖検し、臓器/組織の肉眼的病理検査を行った後、下記臓器を摘出してその重量を測定するとともに、屠殺時体重から対体重比を算出した。なお、切迫殺した動物の臓器重量も含めた。

大脳、小脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、顎下腺、心臓、肺、肝臓(胆嚢を含む)、脾臓、腎臓、副腎、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣、子宮

雄では、30 及び 90 mg/kg 群で肝臓重量及び対体重比に有意な高値、あるいは高値傾向がみられた。90 mg/kg 群で、胸腺重量及び対体重比が低い個体がみられた。90 mg/kg 群では、副腎重量及び対体重比に有意な高値、あるいは高値傾向がみられた。雌では、対照群に比較して特に変化は認められなかった。

以下に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

性別	雄			雌		
	10	30	90	10	90	90
投与群 (mg/kg)						
肝臓: 重量		↑131	131			
: 対体重比		↑126	△136			
胸腺: 重量			66			
: 対体重比			70			
副腎: 重量		↑137	130			
: 対体重比		131	132			

↑↓ :  $p < 0.05$ 、 $\Delta$  :  $p < 0.01$  (Dunnett 検定)

(表中の数値は、変動の目安として対照群を 100 とした場合の値である。

↑↓がない場合は、統計学的有意差はないが高低の傾向がみられる例を示した。)

**剖検:** 検体投与に関連すると考えられる変化はみられなかった。



病理組織学的検査；全動物から下記の臓器・組織を摘出し、定法に従ってパラフィン切片を作製しヘマトキシリン・エオジン染色して鏡検した。

肝臓(胆嚢を含む)、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳(大脳、小脳、脳幹)、下垂体、副腎、甲状腺、上皮小体、胸腺、腸間膜リンパ節、膵臓、脊髄(頸部、胸部及び腰部)、眼球(視神経を含む)、瞬膜腺、胸骨、大腿骨(骨髄を含む遠位端)、皮膚(背部)、骨格筋(外側広筋)、乳腺、胸部大動脈、舌、下顎リンパ節、顎下腺、喉頭、気管、気管支、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、坐骨神経、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、膈

雌雄とも 90 mg/kg 群の腎臓に尿細管上皮の再生、線維化及び血管炎、さらに雄では尿細管の拡張、乳頭部及び腎盂粘膜の炎症性細胞浸潤が認められた。30 mg/kg 群の雌に血管炎がみられた。(申請者註：統計的有意差が見られたのは尿細管拡張のみであった。)

以下に主な所見及びその発生頻度を示す。

性別		雄				雌			
投与量(mg/kg)		0	10	30	90	0	10	30	90
臓器	所見 / 検査動物数	4	4	4	4*	4	4	4	4
肝臓	小肉芽腫	1	1	1		1	1	2	
腎臓	尿細管拡張				4*				
	尿細管上皮再生				3				2
	線維化				1				1
	細胞浸潤(乳頭部)				2				
	細胞浸潤(腎盂粘膜)				1				
	血管炎				1			1	1
	硝子円柱	1	2	1	3	2	1	3	3
鉍質沈着(乳頭部)	4	4	4	4	4	4	4	4	
胸腺	萎縮(皮質)				2				

\*: 切迫殺動物を含む。空欄は発生なし。

\*Fisher の正確確率検定 (申請者計算； $p < 0.05$ )

以上のことから、本検体のイヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、雄の 90 mg/kg 群では切迫殺 1 例が発生し、嘔吐の増加、流涎、自発運動の減少、体温の低下、体重及び摂餌量の低下がみられた。生存動物では、体重増加抑制傾向がみられ、血液学及び血液生化学的検査において変化がみられた。病理組織学所見として腎機能障害を示唆する病変が認められた。30 mg/kg 群では、雌雄の血液学検査に変化がみられ、病理組織学的所見として雌 1 例に腎臓の血管炎がみられた。従って、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg/日と考えられた。

(6) 21日間反復経皮投与毒性

本化合物のラットを用いた急性毒性試験の結果、急性経皮毒性LD<sub>50</sub>値は雌雄とも5,000 mg/kg以上であり、急性経口毒性LD<sub>50</sub>値は雄2,125 mg/kg、雌2,180 mg/kg、急性吸入毒性LC<sub>50</sub>値は雌雄とも4.77 mg/L以上であった。

従って、「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について（平成13年10月10日付け13生産第3986号）、記4（2）⑩イの「急性経皮毒性試験の結果から他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い経皮毒性が認められない場合」に該当し、当該試験成績は省略できるものと考えられる。

(7) 90日間反復吸入毒性

本化合物のラットを用いた急性毒性試験の結果、急性吸入毒性 LC<sub>50</sub>値は雌雄とも 4.77 mg/L 以上であり、急性経口毒性 LD<sub>50</sub>値は雄 2,125 mg/kg、雌 2,130 mg/kg、急性経皮毒性 LD<sub>50</sub>値は雌雄とも 5,000 mg/kg 以上であった。

従って、「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について（平成 13 年 10 月 10 日付け 13 生産第 3986 号）、記 4（2）⑩イの「急性吸入毒性試験の結果から他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性が認められない場合」に該当し、当該試験成績は省略できるものと考えられる。

(8) 反復経口投与神経毒性

(1) ラットを用いた 28 日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 22)

試験機関

[GLP]

報告書作成年 2004 年

検体純度：

供試動物：SD 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 5 週令

投与期間：28 日間(雄 2004 年 8 月 11 日～9 月 8 日、雌 2004 年 8 月 12 日～9 月 9 日)

投与方法：検体を 0、200、1,000 及び 4,000 ppm の濃度で飼料に混入し、28 日間にわたって動物に随時摂食させた。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；生死を毎日観察し、一般状態を毎日 2 回、午前及び午後に観察した。

試験期間内に各群とも死亡例はみられなかった。また、一般状態においても各群、雌雄とも検体投与に関連したと考えられる異常は認められなかった。

体重変化；投与開始前及び投与後 4、7、10、14、21 及び 28 日に体重を測定した。

以下に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

性別		雄	雌
投与群(ppm)		4000	4000
投与後経過日数	4	▽80	▽81
	7	▽74	▽77
	10	▽71	▽75
	14	▽68	▽76
	21	▽68	▽73
	28	▽71	▽74

▽：p<0.01 (Dunnnett 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クマイ化学工業株式会社にある。

4,000 ppm 群では雌雄とも、投与後 4 日以降終了時まで、対照群に比べ統計学的に有意な低体重を示した。これは検体投与に関連した変化と考えられた。

摂餌量；投与開始前及び投与後 7、14、21 及び 28 日の摂餌量を測定した。

4,000 ppm 群では雌雄とも、投与後 7 日以降終了時まで、対照群に比べ統計学的に有意な低値を示した。この低値は検体投与に関連した変化と考えられた。

以下に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

性別		雄		雌	
投与群(ppm)		4000	200	1000	4000
投与後の経過日数	1		↑110		
	7	▽60			▽52
	14	▽57			▼57
	21	▽59			▼60
	28	▽66			▽66

↑↓ : p<0.05    ▽△ : p<0.01 (Dunnnett 検定)    ▼▲ : p<0.001 (Mann-Whitney 検定)

(表中の数値は、変動の目安として対照群を 100 とした場合の値である。)

検体摂取量；投与期間中の検体摂取量を以下に示す。

投与群(ppm)		200	1000	4000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	18.3	92.8	314.3
	雌	19.4	96.2	296.8

詳細な一般状態観察；投与開始前、投与後 7、14、21 及び 28 日に次の項目について詳細な観察を行った。

ケージ外から／姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振せん・痙攣、常同行動(回転・旋回)、異常行動(自傷)

ケージから取出す時／取出し易さ、扱い易さ、筋緊張、立毛、被毛の状態、皮膚、眼球突出、瞳孔径、可視粘膜、流涙、流涎、体温

オープンフィールド内／痙攣、歩行、覚醒状態、排尿、排便、常同行動(毛繕い、匂い嗅ぎ)、異常行動(後方突進・発声)、呼吸

各群、雌雄ともに対照群に比較して有意な変化は認められず、鎮静、興奮及び異常行動等の神経行動学的な異常も認められなかった。

機能検査；投与開始前及び投与後 28 日に以下の機能検査及び測定を行った。

視覚(接近反応)、触覚(接触反応)、聴覚(音に対する反応)、痛覚(尾根部を挟む)。

固有受容反応(強制姿勢からの復帰)、空中正向反射、前肢及び後肢の握力、後肢の開脚幅、自発運動量

雌の 200 ppm 群では、測定開始後 20~40 分で自発運動量が統計学的に有意な低値を示したが、0~60 分(総運動量)に有意な差がみられないこと、及び投与量との相関性がみられないことから、毒性学的な意義はないと考えられた。

雌雄の 4,000 ppm 群で前肢及び後肢の握力低下がみられ、さらに雄では 3 時点、雌では 6 時点で自発運動量及び総運動量に有意な低下が認められた。しかし、知覚神経や各種反射では検体投与によると考えられる影響は認められなかった。

以下に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

性別		雄		雌	
投与群(ppm)		4000	200	1000	4000
検査時期 / 検査例数		10	10	10	10
握力	前肢	↓84			▽76
	後肢	▽78			▽89
自発運動量	0~10分	▽49			▽44
	10~20分	▽44			▼41
	20~30分	▽39	▼58		▼31
	30~40分		▼51		▽29
	40~50分				▼28
	50~60分				▼24
	総運動量 0~60分	▽49			▼34

↑ ↓ :  $p < 0.05$    ▽ △ :  $p < 0.01$  (Dunnett 検定)   ▼ ▲ :  $p < 0.001$  (Mann-Whitney 検定)

(表中の数値は、変動の目安として対照群を 100 とした場合の値である。)

眼科学的検査；投与開始前は全動物、投与後 28 日の検査では対照群及び高用量群について検査した。散瞳薬を点眼後、両眼の前眼部及び中間透光体についてスリットランプを用いて観察し、さらに眼底カメラを用いて眼底を検査した。

雌雄の 4,000 ppm 群では、両眼の前眼部及び中間透光体、ならびに眼底のいずれにも異常所見は認められなかった。

肉眼的病理検査；各群から雌雄各 5 例を選抜し、麻酔下で心臓全身灌流固定を行った。各群の残りの 5 例は、麻酔下放血後、肉眼的病理検査を行った。

各群、雌雄とも異常な肉眼的病理所見は認められなかった。

病理組織学的検査；各群の灌流固定を行った動物の下記保存組織を用いて、ヘマトキシリン・エオシン染色して病理組織学的検査を行った。末梢神経の場合には、樹脂包埋し、トルイジン・ブルーで染色し、また脊髄及び末梢神経は、横断面及び縦断面の切片を作製して検査を行った。

前脳及び海馬を含む大脳中心部、中脳、小脳、橋、延髄、視神経及び網膜を含む眼球、脊髄の頸膨大及び腰膨大、脊髄神経節、神経線維の前根及び後根、近位の脛骨

神経(膝部)及び脛骨神経の脾腹筋分枝部、骨格筋(脾腹筋)

各群、雌雄ともいずれの組織にも検体投与に関連した異常所見は認められなかった。

以上のことから、本検体のラット 28 日間反復経口投与神経毒性試験の影響として、4,000 ppm 群の雌雄で投与初期から試験期間を通して体重及び摂餌量が有意に低い状態が継続してみられた。また、機能検査では前肢及び後肢の握力低下、ならびに自発運動量の低下が認められた。従って、本試験条件下における無毒性量は、雌雄とも 1,000 ppm (雄で 92.8 mg/kg/日、雌で 96.2 mg/kg/日)と考えられた。また、神経系に対する病理組織学的検査では、雌雄とも 4,000 ppm まで検体投与による影響は認められなかった。

(2) 90日間反復経口投与神経毒性

ラットを用いた28日間反復経口投与神経毒性試験(資料22)の結果、神経毒性を示唆する所見は認められなかった。従って、「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について(平成18年10月10日付け13生産第3986号)、記4(2)⑦アの記載にもとづき、当該試験成績は省略できるものと考えられる。



(9) 28日間反復経口投与遅発性神経毒性

本化合物は、「りん酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ活性阻害を有する農薬以外の農薬」に該当することから、急性遅発性神経毒性試験成績の提出を省略した。

従って、「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について（平成18年10月10日付け18生産第3986号）、記4（2）㉓の「急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないと認められる場合にあつては、本試験成績の提出を必要としない」に該当するものと考えられる。

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

(10) 慢性毒性及び発がん性

(1) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験

(資料 7)

試験機関

報告書作成年 1978年

検体の純度：

試験動物：ウイスター系ラット、1群雌雄各 60 匹、投与開始時 5 週令  
体重 雄  $121 \pm 5$  g、雌  $98 \pm 5$  g

投与期間：24 ヶ月 (1976年5月20日～1978年5月19日)

投与方法：検体を 0、25、50、100、200 及び 1,000 ppm の濃度で飼料に混入し、24 ヶ月にわたって随時摂食させた。検体の仕込み量を設定濃度の 10% 増とした。検体混入飼料は毎週 1 回調製した。

用量設定理由：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

以下に計画屠殺動物数を示した。

性別	雄						雌						
	0	25	50	100	200	1000	0	25	50	100	200	1000	
計画屠殺 動物数	26週	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	52週	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
	78週	10	10	10	8	10	10	10	10	8	9	9	8

軽度の白内障が対照群を含む各群にみられたが、自然発生性のもと考えられた。

試験終了時の死亡動物数と死亡率を以下に示した。

性別	雄						雌					
	0	25	50	100	200	1000	0	25	50	100	200	1000
投与群(ppm)	0	25	50	100	200	1000	0	25	50	100	200	1000
対象動物数*	30	30	30	32	30	80	30	30	32	81	31	33
死亡動物数	8	6	6	12	13	12	10	5	8	4	8	16
死亡率(%)	26.7	20.0	20.0	37.5	43.3	40.0	38.3	16.7	25.0	12.9	25.8	48.5

\* 途中計画屠殺 (26、52 及び 78 週) 動物を除いた動物数

各群雌雄とも、対照群に比べ死亡率に有意差はなかった ( $\chi^2$ 検定を実施)。

体重変化；投与開始から 26 週までは週 1 回、27 週から 52 週までは 2 週間に 1 回、53 週から投与終了までは月 1 回または 2 回の割合で、すべての生存動物の体重を測定した。

雌雄とも 1,000 ppm 群で投与後 3 ないし 4 週から投与終了時まで連続的に統計学的有意差を持って体重増加抑制が認められ、また、200 ppm 群でも軽度ながら同傾向がみられた。

以下に対照群と比べ統計学的有意差のみられた体重増加量 (増体重) を示す。

性別	雄					雌					
	25	50	100	200	1000	25	50	100	200	1000	
増体重	0-26 週					▽92		▽96		↓98	▼91
	0-52 週					▽92					▼92
	0-78 週					▽92		↓94		▽94	▼88
	0-104 週			▽89		▽85					▼84

↑ ↓ : p<0.05    ▽△ : p<0.01    ▼▲ : p<0.001 (Student t検定)

(表中の数値は、変動の目安として対照群を 100 とした場合の値である。)

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を週 1 回測定した。

各群、雌雄とも順調な飼料摂取の推移を示し、対照群の変動の範囲内であった。

平均食餌効率は、1,000 ppm 群の雄で投与後 13 週まで、雌で 13 週から 26 週までと 78 週から投与終了時までやや低い値を示したが、統計学的有意差はみられなかった。

以下に対照群と比べ統計学的有意差のみられた総飼料摂取量を示す。

性別	雄					雌				
	25	50	100	200	1000	25	50	100	200	1000
総飼料摂取量 0-104 週			▽96							▼84

▽△ : p<0.01    ▼▲ : p<0.001 (Student t検定)

(表中の数値は、変動の目安として対照群を 100 とした場合の値である。)

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した検体摂取量はつぎのとおりである。

投与群(ppm)	25	50	100	200	1000	
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.3	2.7	5.2	10.5	54.7
	雌	1.7	3.3	6.5	13.0	66.9

血液学的検査；投与後 26、52、78 及び 104 週時に動物を約 16 時間絶食させた後、腹部大動脈

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

から採血し、ヘマトクリット値(HCT)、ヘモグロビン量(HGB)、赤血球数(RBC)及び白血球数(WBC)を測定した。平均血球容積(MCV)、平均血球血色素量(MCH)及び平均血球血色素濃度(MCHC)を計算した。白血球像は血液塗抹標本を用いて自動染色し鏡検した。次ページに対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

各検査時期で各群、雌雄ともに有意差のみられた項目があったが、投与量や投与期間に関連していると考えられる明確な変化は特に認められなかった。しかし、ヘマトクリット値及びヘモグロビン量は、1,000 ppm 群の雄で投与後 78 週及び 104 週に、雌で 104 週にやや低値を示す傾向がみられた。

104 週後の白血球像検査で白血病細胞の出現があったが、リンパ性白血病細胞か、骨髄性白血病細胞か、未熟球形細胞か、分類できなかった。この検査で白血病細胞の割合が 45% 以上のものを白血病と診断し、以下にその発生頻度を示した。

性別	雄						雌					
	0	25	50	100	200	1000	0	25	50	100	200	1000
投与群(ppm)	0	25	50	100	200	1000	0	25	50	100	200	1000
検査動物数	9	10	10	9	10	10	9	10	10	10	10	9
白血病と診断された動物数	1	4	1	3	1	3	0	2	1	0	0	1
	合計 18						合計 4					

これらの白血病ラットには、組織学的に各種臓器に白血病細胞の浸潤が認められた。

申請者註：白血病発生の解析は、p.119 及び p. 126 にまとめた。

血液学的検査結果 : 雄

投与群 ppm		25				50				100				200				1000			
検査時期(週)		26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
検査項目	HCT						▲105				↑104				▲107				↑103	▽82	↓76
	HGB	▽97					↓98				↓97				↓98				▼96	▼94	▽82
	RBC						▽96				↓94				▽95				▽94	▼93	
	MCV										△108	△107			↑104	↑105				▲111	
	MCH															↓94					
	MCHC		▼98				▼93				↓96	▼94			▼92		↑105		▼92		
	WBC										▲168				▲129				▲138	▽74	
	NEUT						▲133														
	LYMPH						▼89														
	MONO						▽63				▼37					△177			↓33		↑169
	EOSN																				
	BASO																				

↑↓ : p<0.05    △▽ : p<0.01    ▲▼ : p<0.001 (Student t-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クミアイ化学工業株式会社にある。

血液学的検査結果 : 雌

検査項目	投与群 ppm	25				50				100				200				1000			
		28	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
HCT					↓97							↓95	▽95	▲109			↓95	▲110		▼88	
HGB	↓98				▽97							↓95	▽96	▼97			▼96	▼96		▼91	
RBC	▼94	▼94			▼91				▽94	▼88			▼92	▼85			▼89	▼81			
MCV	▲106	△105			▲108				▲108	▲110				▲128		▽95	▲107	▲136		▽94	
MCH	△104	▲105			▲107				▲105	▲113			↑105	▲118		▼94	▲106	▲118			
MCHC	↓98									↑102				▼89				▼87			
WBC		↓83									↓72		↓77								
NEUT									↓82												
LYMPH																					
MONO										↑184											
EOSN										↓26											
BASO																					

↑↓ : p<0.05    △▽ : p<0.01    ▲▼ : p<0.001    (Student t-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クミアイ化学工業株式会社にある。

血液生化学検査；血液学的検査と同一の検査時期、動物を対象として、その血清を用いてカルシウム、無機リン酸塩、糖、尿素窒素、尿酸、総コレステロール、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH) 及びグルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (SGOT) を測定し、LDH/SGOT 比を計算した。次ページに対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

各群、雄雌とも有意差の認められた検査項目があったが、殆どは対照群の検査値の変動の範囲であり、投与量や投与期間に関連していると考えられる変化は特に認められなかった。

コリンエステラーゼ(ChE)活性検査；血液生化学検査と同一の検査時期、動物を対象として、その血液及び脳を用いて血清総 ChE と阻害 ChE、血漿 ChE、赤血球 ChE 及び脳 ChE を DTNB 法により測定した。ChE 温度活性比及び赤血球 ChE/血清 ChE 活性比を算出した。次ページに対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

各群、雌雄とも有意差が認められた検査項目があったが、殆どは対照群の検査値の変動の範囲であり、投与量や投与期間に関連していると考えられる変化は特に認められなかった。

尿検査；以下に検査時期とその動物数を示した。

各時期に尿量(24 時間尿)、色調、濁度、pH、潜血、ケトン体、糖、蛋白、ウロビリノーゲン、ビリルビン及び比重を検査した。

性別	雄						雌					
	0	25	50	100	200	1000	0	25	50	100	200	1000
投与群 ppm	0	25	50	100	200	1000	0	25	50	100	200	1000
検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
26週	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
52週	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
78週	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
104週	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

各群、雌雄とも投与量や投与期間に関連すると考えられる変化は特に認められなかった。また、検査値への薬物干渉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クマイ化学工業株式会社にある。

血液生化学検査結果 : 雄

投与群 ppm	25				50				100				200				1000						
	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104			
検査時期 (週)																							
検査項目	カルシウム		▲108	↑102	↓96	▽96	△105							▼95	↓98	↑108			▼94				
	無機りん酸塩				↓82	↓94	▼91		↓83	▲115	▼95					▼95		▼72	↑107	▼98		▼72	
	糖						↑109				▲143				▲142	▲125	▲144	△143	▲143	▲116	△120	↑148	
	尿酸値		↓94				89		△113		▽89		↑108	↑148	↓94		↑198		▼89			↑108	
	尿酸			▲129		▽88		▲113		▽86		▲113		↓90	▼88	▲129		↓90	↓92	▲129			
	総コレステロール	▽77	↑187			▼70	▽85				▼73	▽87			▼73	▽83			▼66	↓89			
	総蛋白				▽91		▽97	▽95	▽90	△103		▽94	▽91	▲105				▽93				▽95	▼88
	アルブミン	▼86								▲106			↓90	▲106						▲106		▽94	
	総ビリルビン		▲111	▼45			▼72	▼43		▲127	▼89	▼53			▼56	▼58		▲127	▼81				
	ALP		↓88	▼73		▼84	▽82			▼85	▽85	▼77			▼82	▼67	↓84		▼78		▼75		
LDH																							
SGOT	△117	↑113	↑120																▼72				

↑↓: p<0.05    △▽: p<0.01    ▲▼: p<0.001 (Student t検定)

(表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値である。)

ChE 活性検査結果 : 雄

投与群 ppm	25				50				100				200				1000					
	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104		
検査項目																						
検査項目	血清 ChE								↓74									↑118	▲178			
	血漿 ChE											↑117							▲134			
	赤血球 ChE	↓97								△107	↑108	↑106					△105	△111		↓89	△106	▲115
	脳 ChE				↑111					↑109												↑110

↑↓: p<0.05    △▽: p<0.01    ▲▼: p<0.001 (Student t検定)

(表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値である。)



血液生化学検査結果 : 雌

投与群 ppm		25				50				100				200				1000			
検査時期(週)		26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
検査項目	カルシウム	↑106	▼91	▼91			▼92	▼93		↓96	▼90	▼94			▼89	▼92		26	52	78	104
	無機りん酸塩		↓87											▼86	▼79		↓80	▲117	↓82		
	糖	△112				▲146	△118			▲151	▲124			▲121		▲129	↑124	▲148	△118	↑112	
	尿素窒素	↑111		▼89									↑113					94			↑119
	尿酸										▼88			↓88	↓88			▼84			
	総コレステロール									▼88									↑107	▲121	
	総蛋白	△104						▼93													
	アルブミン	▲105			↓94				↓94				↓94					↓84			
	総ビリルビン	▼78	▼66			▼69	▼67		↓86	▼56	▼89		▼59	▼75	▼72	▼88		▼78	▼76		↓94
	ALP	↓84				▼63		↓85		▼69	↓77	▼74			↓76	▼66		▼66			
	LDH																				
	SGOT					▼76					▼62			↓85	▼71	↓72	↓84				

↑↓: p<0.05    △▽: p<0.01    ▲▼: p<0.001 (Student t-検定)

(表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値である。)

ChE 活性検査結果 : 雌

投与群 ppm		25				50				100				200				1000			
検査時期(週)		26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
検査項目	血清 ChE																				
	血漿 ChE																△128				
	赤血球 ChE												↓96				△121				
	脳 ChE									△106			↑115					↑115	▲105		△122
											↑112			↑107	△119	△110	↑110		▲117	▲111	△116

↑↓: p<0.05    △▽: p<0.01    ▲▼: p<0.001 (Student t-検定)

(表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値である。)

臓器重量：投与後 26、52、78 及び 104 週時の中間屠殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として解剖したのち、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣または卵巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。以下に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

<雄>

検査時期	26週					52週		78週		104週	
	25	50	100	200	1000	100	1000	100	1000	100	1000
投与群 ppm	25	50	100	200	1000	100	1000	100	1000	100	1000
体重										▽92	▼90
脳重量 対体重比										↑107	▲111
心臓重量 対体重比					△108	↑108		↑106	↑105 ↑110		
肺重量 対体重比	↑105			△105	△107						
肝臓重量 対体重比			△111 ▲109	▲109	▲115 ▲119		↑106				
腎臓重量 対体重比				△107	△107		↑107		↑108		↑111
脾臓重量 対体重比	↑111 ↑110	↑107 ↑106	↑107 ↑106	↑105 △108	↑109 ▲113						
副腎重量 対体重比								↑112			
精巣重量 対体重比				↑104	↑107						↓71

<雌>

検査時期	26週					52週			78週		104週		
	25	50	100	200	1000	25	50	1000	25	1000	100	200	1000
投与群 ppm	25	50	100	200	1000	25	50	1000	25	1000	100	200	1000
体重		↓96	↓96		▽94			▽95					↓80
脳重量 対体重比					↑105								↑111
心臓重量 対体重比		↓97	▽94					△106		↑108			↑115
肺重量 対体重比		▽96			△108		↓97	↑108		↑110		△112	120
肝臓重量 対体重比				↑107	▲110 ▲118			▲112 ▲118		↑111 ▲118			▲138
腎臓重量 対体重比					▲112				↑108	▲112			↑119
脾臓重量 対体重比					△109	↑108					↑217 ↑242		
副腎重量 対体重比					↑115					↑115			
卵巣重量 対体重比					↑107								

↑↓: p<0.05    △▽: p<0.01    ▲▼: p<0.001 (Student t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クミアイ化学工業株式会社にある。

各群、雌雄とも統計的有意差のみられた項目があったが、1,000 ppm 群の肝臓重量の増加を除いて、投与量や投与期間に関連すると考えられる異常は、特に認められなかった。

肉眼的病理検査；投与後 26、52、78 週時の中間屠殺動物及び試験終了時の全生存動物、ならびに途中頻死、死亡動物を対象として検査を行った。

各群、雌雄とも投与に関連した特記すべき肉眼的異常は観察されなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器を含め、皮膚、乳腺、胸骨髄、大腿骨髄、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、骨格筋、気管、唾液腺、脾、食道、小腸、大腸、膀胱、前立腺、子宮、下垂体、甲状腺、胸腺及び脊髄について常法でパラフィン切片を作成し HE 染色後、病理組織標本を作成し検鏡した。

雌雄とも非腫瘍性及び腫瘍性病変の発生頻度に群間の差は認められず、検体投与による特異的な病変は認められなかった。自然発生腫瘍が、雄で 63.6%、雌で 44.4%認められ、それらは殆んど内分泌またはそれに関連した臓器、ならびに精巣腫瘍及び白血病であった。

次ページ以降に主な非腫瘍性病変及びすべての腫瘍性病変の発生頻度を示した。雌雄とも、検体投与による非腫瘍性及び腫瘍性病変発生への影響はなかった。

申請者註：白血病発生の解析は、p. 119 及び p. 126 にまとめた。

以上の結果から、本検体のラットを用いた慢性毒性試験における影響として、雌雄とも 1,000 ppm 群で、連続的な体重増加抑制が認められ、ヘマトクリット値及びヘモグロビン量が低値傾向を示し、肝臓重量の増加がみられた。

従って、無毒性量は雌雄とも 200 ppm(雄 10.5mg/kg/日、雌 13.0 mg/kg/日)であると判断される。また、発がん性は認められなかった。

主な非腫瘍性病変の発生例数：切迫屠殺、途中死亡動物<雄>

臓器・組織	投与群 (ppm)	0	25	50	100	200	1000
脾臓	所見 / 検査動物数	8	5	6	11	13	11
	貧血性梗塞				1		4
	血鉄素沈着の増加	2	1	2	2		1
	白脾髄リンパ球系細胞減少	2		1			
	赤脾髄細胞増加		1	1			
肝臓	所見 / 検査動物数	8	6	6	11	13	12
	グリッ翰を主体とする細胞浸潤		1		1		
	線維化			1	1		
	肝細胞変性	5	3	*	8	5	8
	肝細胞壊死			1	8	2	4
	肝細胞巣状壊死			1		1	
	肝細胞空胞化	2		1		4	5
	肝細胞萎縮	2	1	1	2	3	1
	細胆管増生	8	2	5	6	5	6
脾臓	所見 / 検査動物数	8	6	4	10	10	11
	外分泌腺終末部拡張						1
	腺管周囲炎		1		2	1	2
	腺細胞変性	1	1				
腎臓	所見 / 検査動物数	8	6	6	10	13	12
	尿円柱	8	4	6	9	10	10
	うっ血	1	1	1			1
	間質内炎症性細胞浸潤	4	2	2	3	2	*
	皮質膿瘍		1	1			
	尿細管上皮の変性壊死	4	3	2	2	*	*
	糸球体細管梗塞		1		1		
	尿細管石灰沈着				1	1	
	ボケツ氏囊壁及び尿細管基底膜肥厚	2				1	1
精巣	所見 / 検査動物数	7	5	5	10	12	11
	石灰沈着		1		3	4	2
	精子細胞の巨細胞化					1	
	精子形成不全	4		1	7	5	4
	精子形成減退	3	3	1	8	7	4
	間質細胞増生	1	2	1	3	2	1
副腎	所見 / 検査動物数	8	5	6	10	12	12
	皮質出血	1	1		1	2	2
	皮質細胞空胞化	6	3	5	5	5	7
胸腺	所見 / 検査動物数	8	5	2	5	8	6
	出血				1	1	1
	萎縮	4	4	1	5	7	6

Fisher 直接確率検定 \*: p<0.05, \*\*: p<0.01

(空欄は発生例なし)

主な非腫瘍性病変の発生例数：計画屠殺動物<雄>

検査時期	臓器・組織	投与群 (ppm)						
		所見 / 検査動物数	0	25	50	100	200	1000
26週	肝臓	肝細胞巣状壊死	1				1	2
		肝細胞空胞化	6	9	5	8	10	5
		肝細胞萎縮	1			3	3	2
		細胆管増生			3		1	2
	腎臓	尿円柱	4	3	5	3	2	4
		間質内炎症性細胞浸潤		2	2	1		
		尿細管上皮変性	7	9	5	5	6	5
		ボウマン氏嚢壁及び尿細管基底膜肥厚	1		1			
	精巣	間質内水腫	10	10	10	10	10	10
		精子形成不全		1				
	副腎	中心静脈拡張		2	1	4	3	1
		皮質細胞空胞化	9	8	10	6	9	10
胸腺	出血	5	9	8	5	5	2	
52週	脾臓	血鉄素沈着の増加	8	2*	4	1**	6	7
	肝臓	グリッ糖を主体とする細胞浸潤	2	1		1	2	
		肝細胞巣状壊死	1					3
		細胆管増生	5	*	*	*	*	*
	脾臓	脾管周囲炎	3					3
	腎臓	尿円柱	10	6	6	8	9	9
		間質内炎症性細胞浸潤	8	3	1**	**	6	6
		ボウマン氏嚢壁及び尿細管基底膜肥厚	2					1
	精巣	精子形成不全		1			1	
		精子形成減退	2			1	1	
		間質細胞増生	7	4	5	8	4	6
	副腎	皮質細胞空胞化	2				1	1
胸腺	髄質出血			2		1	2	
	萎縮	2						
時期	臓器・組織	所見 / 検査動物数	10	10	10	8	10	10
78週	脾臓	血鉄素沈着の増加	8	3	2		5	
		髄外造血						2
	肝臓	グリッ糖を主体とする細胞浸潤	5	6	6	4	5	7
		肝細胞空胞化		1	1		3	2
		肝細胞萎縮		1			1	
		細胆管増生	4	6	2	4	4	8
	脾臓	脾管周囲炎	2	2	4	5	3	3
		ラ氏島肥大			1		1	
		脾管増生	1		1			
	腎臓	尿円柱	10	10	10	8	10	10
		間質内炎症性細胞浸潤	10	10	9	7	10	9
		ボウマン氏嚢壁及び尿細管基底膜肥厚	3	3	2	1	2	2
	精巣	精子細胞の巨細胞化	1		1			
		精子形成不全	3	3	2	5	6	5
		精子形成減退	2	6	6	3	4	5
		間質細胞増生	3	1	3		1	
	副腎	皮質細胞空胞化		1	2		1	
	臓器・組織	所見 / 検査動物数	9	10	10	8	10	10
胸腺	髄質出血			1	1			
	萎縮	7	9	8	8	9	5	

Fisher 直接検率検定 \*: p<0.05, \*\*: p<0.01

(空欄は発生例なし)

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

主な非腫瘍性病変の発生例数：計画屠殺動物<雄> (つづき)

検査時期	臓器・組織	投与群 (ppm)	0	25	50	100	200	1000
		所見 / 検査動物数	18	20	20	15	18	14
104週	脾臓	血鉄素沈着の増加	6	9	11	7	4	5
		髓外造血	2		1			
	肝臓	グリッパを主体とする細胞浸潤	4	3	2		1	2
		肝細胞壊死	1	2	1			
		肝細胞巣状壊死	2	1			1	1
		肝細胞空胞化			1	2	1	2
		肝細胞萎縮		1		1	1	2
		腺腫様肥大結節	2		1			1
		細胆管増生	14	17	14	14	12	14
	膵臓	外分泌腺終末部拡張			2		1	1
		膵管周囲炎	5	5	4	7	3	3
		萎縮		2	1			1
		ラ氏島肥大	1	1			1	
	腎臓	尿円柱	18	20	20	15	18	14
		間質内炎症性細胞浸潤	18	18	19	15	12	12
		ボウマン氏嚢壁及び尿細管基底膜肥厚	11	16	15	10	10	12
		尿細管上皮腺腫様増生				2		
	精巣	石灰沈着		1	3	1		2
		精子細胞の巨細胞化			1			
		精子形成不全	18	20	18	15	13	11
		精子形成減退			2			2
	副腎	皮質出血	9	4	5	3	1	
		皮質細胞空胞化	5	8	6	7	4	5
	臓器・組織	所見 / 検査動物数	17	19	18	15	11	14
	胸腺	萎縮	16	19	18	15	11	13

Fisher 直接確率検定 \* : p<0.05, \*\* : p<0.01 (空欄は発生例なし)

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

主な非腫瘍性病変の発生例数：切迫屠殺、途中死亡動物<雌>

臓器・組織		投与群 (ppm)	0	25	50	100	200	1000
脾臓	所見 / 検査動物数		10	5	7	5	8	15
	血鉄素沈着の増加		8	2	2	1	1	2
	髓外造血					2	1	1
肝臓	所見 / 検査動物数		10	5	7	5	8	15
	グリソン鞘を主体とする細胞浸潤		2					
	肉芽腫			1				
	線維化						2	
	肝細胞変性		7	2	3	2	4	6
	肝細胞壊死		1			1	1	2
	肝細胞空胞化		2	2	4	8	8	6
	肝細胞萎縮		1	1	3		1	
	細胆管増生		5	2	1	2	1	4
	腎臓	所見 / 検査動物数		10	5	7	5	8
尿円柱		8	4	4	4	6	8	
間質内炎症性細胞浸潤		2	1	1		1		
尿管管石灰沈着			1					
マクツ氏嚢壁及び尿管管基底膜肥厚			1			1		
副腎	所見 / 検査動物数		10	5	7	5	8	15
	皮質出血		4	3	2	2	4	3
	皮質細胞空胞化		5	1	3	1	3	2
	皮質萎縮						1	
胸腺	所見 / 検査動物数		7	4	5	3	6	9
	出血				1	1	2	
	血鉄素沈着			1	1			
	萎縮		4	2	4	2	5	9

Fisher 直接確率検定 \*: p<0.05, \*\*: p<0.01 (空欄は発生例なし)

主な非腫瘍性病変の発生例数：計画屠殺動物<雌>

検査時期	臓器組織	投与群 (ppm)	0	25	50	100	200	1000	
		所見 / 検査動物数	10	10	10	10	10	10	
26週	脾臓	血鉄素沈着の増加		5	8	4	6	5	5
		グリソン鞘を主体とする細胞浸潤		4	1				3
	肝臓	肉芽腫		4					1
		肝細胞巣状壊死		1	1		1	3	4
		肝細胞空胞化		7	7	8	2	5	1*
		尿管管					1		
	腎臓	間質内炎症性細胞浸潤					1		1
		尿管管上皮変性					1		2
		尿管管上皮空胞化		1	5	1	5	5	1
	副腎	中心静脈拡張		1	1	2	1	2	2
出血				2		1	4		
胸腺	出血		4	6	7	5	6	9	

Fisher 直接確率検定 \*: p<0.05, \*\*: p<0.01 (空欄は発生例なし)

主な非腫瘍性病変の発生日数：計画屠殺動物<雄> (つづき)

検査時期	臓器・組織	投与群 (ppm)						
		所見 / 検査動物数	0	25	50	100	200	1000
52週	脾臓	うっ血	1	2	4		2	4
		血鉄素沈着の増加	10	8	8	10	8	8
	肝臓	グリッ鞘を主体とする細胞浸潤	4	2	2	4	5	6
		肉芽腫					1	4*
		肝細胞巣状壊死				1		8
		肝細胞萎縮				3		1
	脾臓	細胆管増生	1			1	1	1
		脾管周囲炎	8	2			2	
		腎臓	尿円柱	4	5	8	8	6
	間質内炎症性細胞浸潤		3	5	1	8	1	2
	尿管石灰沈着			1		1	1	
	副腎	カクツ氏囊壁及び尿管基底膜肥厚	1	1				
髄質出血		1	2	2	1		1	
時期	臓器・組織	所見 / 検査動物数	10	10	8	9	9	8
78週	脾臓	血鉄素沈着の増加	8	8	7	6	9	6
		髄外造血	1					1
	肝臓	グリッ鞘を主体とする細胞浸潤	5	5	4	6	4	7
		肉芽腫		1				
		肝細胞巣状壊死	1				1	2
		肝細胞空胞化	1	2				1
	脾臓	細胆管増生	8	2		2	2	1
		脾管周囲炎	1			1		1
		腎臓	尿円柱	5	8	3	6	8
	間質内炎症性細胞浸潤		4	2		4	5	6
	副腎		皮質出血	1	1	2	3	
		皮質限局性壊死	1			1		
皮質細胞空胞化		1			1			
皮質萎縮				1				
胸腺	萎縮	7	8	7	6	8	8	
時期	臓器・組織	所見 / 検査動物数	16	21	20	22	19	18
104週	脾臓	血鉄素沈着の増加	15	14	17	14	15	8
		髄外造血		1				
	肝臓	グリッ鞘を主体とする細胞浸潤	4	7	6	8	6	5
		肉芽腫	4	1	*	3	3	4
		肝細胞壊死					1	
		肝細胞巣状壊死						1
		肝細胞空胞化	1	2	1	1	1	1
		肝細胞萎縮	3	12*	11*	8	7	1
		腺腫様肥大結節			1	1		
	脾臓	細胆管増生	8	10	6	11	9	10
		外分泌腺終末部拡張	2	1	2	2	1	1
		脾管周囲炎	3	2	4	2	3	2
	腎臓	尿円柱	15	18	18	18	19	18
		間質内炎症性細胞浸潤	10	14	14	9	12	11
		カクツ氏囊壁及び尿管基底膜肥厚	9	11	9	6	7	6
	副腎	皮質出血	6	8	4	8	4	2
		皮質限局性壊死				1		
皮質細胞空胞化		3	9	4	6	1	3	
臓器・組織	所見 / 検査動物数	14	18	17	20	15	11	
胸腺	萎縮	18	18	17	20	15	11	

Fisher 直接確率検定 \* : p<0.05, \*\* : p<0.01

(空欄は発生日なし)



主な非腫瘍性病変の発生例数<雄 全動物>

臓器	投与群 (ppm)	0	25	50	100	200	1000
脾臓	所見 / 検査動物数	58	55	58	54	56	55
	貧血性梗塞				1		4
	血鉄素沈着の増加	19	15	19	10	15	18
	白脾髄リンパ球系細胞減少	2		1			
	赤脾髄細胞増加		1	1			
	髄外造血	2		1			2
肝臓	所見 / 検査動物数	58	58	58	54	58	56
	ゲリソ精を主体とする細胞浸潤	11	11	8	6	8	9
	線維化			1	1		
	肝細胞変性	5	3		8	5	8
	肝細胞壊死	1	2	2	3	2	4
	肝細胞臍状壊死	4	1	1		3	6
	肝細胞空胞化	8	10	8	10	18*	14
	細胆管増生	29	25	24	24	22	30
	肝細胞萎縮	3	3	1	6	8	5
	腺腫様肥大結節	2		1			1
膵臓	所見 / 検査動物数	58	58	54	58	58	55
	膵管周囲炎	10	8	8	14	7	11
	腺細胞変性	1	1				
	ラ氏島肥大	1	1	1		2	
	膵管増生	1		1			
	外分泌腺終末部拡張			2		1	2
	萎縮		2	1			1
	膵管増生						
腎臓	所見 / 検査動物数	58	58	58	58	58	56
	尿円柱	50	49	47	48	44	47
	間質内炎症性細胞浸潤	40	35	39	26*	30	27*
	ボケル氏囊壁及び尿細管基底膜肥厚	19	19	18	11	13	16
	尿細管上皮腺腫様増生				2		
	うっ血	1	1	1			1
	皮質膿瘍		1	1			
	尿細管上皮の変性壊死	4	3	2	2		
	尿細管上皮変性	7	9	5	5	5	5
	糸球体細管梗塞		1		1		
	尿細管石灰沈着				1	1	
精巣	所見 / 検査動物数	55	55	55	53	55	55
	間質内水腫	10	10	10	10	10	10
	精子形成不全	25	25	21	27	25	20
	精子形成減退	7	9	9	7	12	12
	間質細胞増生	11	7	9	11	7	7
	石灰沈着		2	3	4	4	4
	精子細胞の巨細胞化	1		2		1	
副腎	所見 / 検査動物数	58	55	58	58	55	58
	中心静脈拡張		2	1	4	3	1
	皮質細胞空胞化	22	20	23	18	20	23
	皮質出血	4	5	5	4	3	2
胸腺	所見 / 検査動物数	54	54	50	48	49	50
	出血	5	9	8	6	6	3
	髄質出血			3	1	1	2
	萎縮	29	32	27	28	27	24

Fisher 直接確率検定 \*: p<0.05, \*\*: p<0.01 (空欄は発生例なし)

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

主な非腫瘍性病変の発生例数：＜雌 全動物＞

臓器・組織	投与群 (ppm)	0	25	50	100	200	1000
脾臓	所見 / 検査動物数	56	56	55	56	56	55
	血鉄素沈着の増加	41	40	38	37	38	29
	髓外造血	1	1		2	1	2
	うっ血	1	2	4		2	4
肝臓	所見 / 検査動物数	56	56	55	56	56	55
	グリソノ箱を主体とする細胞浸潤	19	15	12	18	15	21
	肉芽腫	8	3	**	3	4	9
	肝細胞巣状壊死	2	1		2	4	10*
	肝細胞空胞化	11	18	13	6	9	9
	肝細胞萎縮	4	13*	14*	11	8	2
	肝細胞壊死	1			1	2	2
	細胆管増生	17	14	7*	16	18	16
	線維化					2	
	肝細胞変性	7	2	3	2	4	6
	腎臓	所見 / 検査動物数	56	56	55	56	56
尿円柱		82	95	28	82	88	86
間質内炎症性細胞浸潤		19	22	16	17	19	20
尿細管上皮変性					1		2
尿細管上皮空胞化		1	5	1	5	5	1
尿細管石灰沈着			2		1	1	
ボウマン氏嚢殻及び尿細管基底膜肥厚		10	13	9	6	8	6
副腎	所見 / 検査動物数	56	56	55	56	56	55
	皮質出血	11	12	8	13	8	6
	皮質細胞空胞化	9	10	7	8	4	5
	皮質萎縮			1		1	
	中心静脈拡張	1	1	2	1	2	2
	出血		2		1	4	
	髄質出血	1	2	2	1		1
甲状腺	所見 / 検査動物数	55	56	55	56	54	54
	腺管周囲炎	7	4	4	8	5	3
	外分泌腺終末部拡張	2	1	2	2	1	1
胸腺	所見 / 検査動物数	51	52	50	52	50	47
	出血	4	6	8	6	8	9
	萎縮	24	31	28	28	28	28
	血鉄素沈着		1	1			

Fisher 直接確率検定 \*: p<0.05, \*\*: p<0.01 (空欄は発生例なし)

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

腫瘍性病変の発生例数：切迫屠殺、途中死亡動物

臓器 組織	性別 投与群 (ppm)	雄						雌					
		0	25	50	100	200	1000	0	25	50	100	200	1000
皮膚	所見 / 検査動物数	8	1	1	1	6	3	5	2	0	2	2	8
	扁平上皮がん	1				1							
	白血病細胞の細胞浸潤							1				1	
乳腺	所見 / 検査動物数	8	6	6	11	13	12	1	5	1	1	2	3
	乳腺腺がん										1		
	線維肉腫	1		2	2			1	1			2	8
骨髄	所見 / 検査動物数	8	6	6	10	12	10	10	5	7	5	8	15
	悪性リンパ腫転移						1						
	白血病細胞の細胞浸潤	8	8	3	6	8**	7**	8	8**	5**	1**	3**	12**
脾臓	所見 / 検査動物数	8	6	6	11	13	11	10	5	7	5	8	15
	白血病細胞の細胞浸潤	4	3	2	7**	9**	10**	8	3**	6**	2**	6**	11**
顎下リンパ節	所見 / 検査動物数	4	5	4	9	9	6	10	4	7	3	6	14
	悪性リンパ腫						1						
	白血病細胞の細胞浸潤	1	1	1	3	4	4*	5	1**	3	1**	1	8
腸間膜リンパ節	所見 / 検査動物数	8	4	6	7	11	6	9	5	7	4	6	13
	扁平上皮がんのリンパ節転移	1											
	悪性リンパ腫		1				1						
	白血病細胞の細胞浸潤	2		2	5	5	4	4	3	4		3	6
肺	所見 / 検査動物数	8	6	6	10	13	12	10	5	7	5	8	15
	肉腫の肺転移						1						
	悪性リンパ腫の肺転移						1						
	白血病細胞の細胞浸潤	4	3	3	7**	9**	8**	5	2*	5	1*	6	8*
心臓	所見 / 検査動物数	8	6	6	9	13	12	10	5	7	5	8	15
	白血病細胞の細胞浸潤	2	2	1	4	6	5	4	1	2	1	3	1
舌	所見 / 検査動物数	8	6	6	11	13	12	10	5	7	5	8	15
	筋細胞肉腫			1									
肝臓	所見 / 検査動物数	8	6	6	11	13	12	10	5	7	5	8	15
	肝細胞腺腫				1								
	血管腫						2	1					
	白血病細胞の細胞浸潤	4	3	2	7**	9**	9**	8	3**	4**	1**	5**	9**
脾臓	所見 / 検査動物数	8	6	4	10	10	11	9	5	7	5	6	14
	ラ氏島細胞腫		1								1		
	白血病細胞の細胞浸潤						2	1	1		1		
胃	所見 / 検査動物数	8	4	6	9	13	11	10	5	7	5	7	15
	白血病細胞の細胞浸潤			2	1	1	1	2					
小腸	所見 / 検査動物数	8	5	6	7	8	7	10	5	7	5	7	15
	白血病細胞の細胞浸潤			1									
腎臓	所見 / 検査動物数	8	6	6	10	13	12	10	5	7	5	8	15
	白血病細胞の細胞浸潤	3	2	2	5	6	9**	7	3**	4**	1**	4**	6
膀胱	所見 / 検査動物数	4	4	5	8	8	9	10	5	7	5	7	14
	白血病細胞の細胞浸潤			1		1	1	2				1	1
前立腺	所見 / 検査動物数	5	4	5	9	11	9						
	白血病細胞の細胞浸潤			1									

Fisher 直接確率検定 \* : p<0.05, \*\* : p<0.01 (空欄は発生例なし)

腫瘍性病変の発生例数：切迫屠殺、途中死亡動物（つづき）

臓器 組織	性別 投与群 (ppm)	雄						雌					
		0	25	50	100	200	1000	0	25	50	100	200	1000
精巣	所見 / 検査動物数	7	5	5	10	12	11						
	間質細胞腫	5	1**	3**	7*	8	8**						
	血管性腫瘍	1											
	白血病細胞の細胞浸潤			1									
子宮	所見 / 検査動物数							10	5	7	5	8	15
	白血病細胞の細胞浸潤										1		1
卵巢	所見 / 検査動物数							10	5	7	5	8	14
	白血病細胞の細胞浸潤							4	2		1	1	1
下垂体	所見 / 検査動物数	7	5	6	9	10	9	10	5	7	4	8	15
	褐色細胞腫		1	2		1		1	1	8	2	2	5
	白血病細胞の細胞浸潤	1		1		1	1	2		1			1
副腎	所見 / 検査動物数	8	5	6	10	12	12	10	5	7	5	8	15
	皮質腫瘍	1										1	1
	褐色細胞腫						1					1	
	白血病細胞の細胞浸潤	1	1	1	5	3	6	3	1	1	1	1	1
甲状腺	所見 / 検査動物数	6	0	4	10	10	11	10	5	6	5	8	15
	甲状腺腫瘍					1	1						1
	白血病細胞の細胞浸潤							1			1		
胸腺	所見 / 検査動物数	8	5	2	5	8	6	7	4	5	3	6	9
	白血病細胞の細胞浸潤							2					1
大脳	所見 / 検査動物数	8	4	6	9	12	11	10	5	7	5	8	15
	悪性リンパ腫の転移		1										
	白血病細胞の細胞浸潤	1					2						
小脳	所見 / 検査動物数	8	5	6	10	12	11	10	5	7	5	8	15
	悪性リンパ腫の転移		1										
	白血病細胞の細胞浸潤		1				3	1					1
腹膜	所見 / 検査動物数	8	6	6	11	18	12	10	5	7	6	8	15
	腹膜乳頭腫	1		1					1				
	腹腔内肉芽腫		1										

Fisher 直接検定 \* : p<0.05, \*\* : p<0.01 (空欄は発生例なし)

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

腫瘍性病変の発生例数：52週計画屠殺動物

臓器組織	性別	雄						雌					
	投与群 (ppm)	0	25	50	100	200	1000	0	25	50	100	200	1000
	所見 / 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
腸間膜リンパ節	線粒肉腫									1			
	肺						1						
肝臓	胆管腺腫												1
	肝細胞腺腫			1									
	リンパ節細網細胞肉腫の転移								1				
腎臓	尿管腺腫			1									
精巣	間質細胞腫		1										
下垂体	褐色素細胞腺腫							1					

Fisher 直接確率検定 \*\*: p<0.05, \*\*: p<0.01 (空欄は発生例なし)

腫瘍性病変の発生例数：78週計画屠殺動物

臓器組織	性別	雄						雌					
	投与群 (ppm)	0	25	50	100	200	1000	0	25	50	100	200	1000
	所見 / 検査動物数	10	10	10	8	10	10	10	10	8	9	9	8
腸間膜リンパ節	細網肉腫						1						
肺	肺腺腫	1				1							
肝臓	結節性腺腫				1								
	リンパ節細網細胞肉腫の転移						1			1			
脾臓	ラ氏島細胞腫		2	2									
精巣	間質細胞腫	7	8	7	8	9	10						
子宮	腺腫様ポリープ							1					
	平滑筋腫									1			
下垂体	褐色素細胞腺腫		3			1		6	1	1	5	9	
副腎	皮質腺腫									1			
	褐色細胞腫	1		1		1						1	
甲状腺	甲状腺腺腫	2						2					
大脳	下垂体腺がんの浸潤							1					

Fisher 直接確率検定 \*\*: p<0.05, \*\*: p<0.01 (空欄は発生例なし)

腫瘍性病変の発生例数：104週計画屠殺動物

臓器 組織	性別 投与群 (ppm)	雄						雌					
		0	25	50	100	200	1000	0	25	50	100	200	1000
		所見 / 検査動物数	18	20	20	15	13	14	16	21	20	22	19
乳腺	線維腺腫		1	2						1		2	1
肋骨	白血病細胞の細胞浸潤		9**	1	2	2	2		1		2		
大腿骨	白血病細胞の細胞浸潤	2	10*	1	2	2	4		2		3		2
脾臓	白血病細胞の細胞浸潤	4	11*	1	5	2	7	1	3	2	6	2	4
顎下リンパ節	白血病細胞の細胞浸潤				1		2	1		1	2		
腸間膜リンパ節	白血病細胞の細胞浸潤		2		1		2	1	1	1	3	1	
骨格筋	筋膜繊維腫		1										
肺	扁平上皮細胞腫	1											
	肺腺腫			1				1			1	1	
	甲状腺がんの肺転移									1			
	リンパ肉腫の肺転移				2						1		
	白血病細胞の細胞浸潤	3	9	1	5	2	4		3	1	5	2	1
心臓	白血病細胞の細胞浸潤				1		1					1	
肝臓	胆管腺腫						1						
	肝細胞腺腫			3	1								
	白血病細胞の細胞浸潤	2	10*	1	5	2	6*	1	3	2	4	2	4
脾臓	ラ氏島細胞腫		1	1	3	1		1					
胃	白血病細胞の細胞浸潤						1						
腎臓	淡細胞性腎腫		1										
	白血病細胞の細胞浸潤	1	4	2	4	2	1		1		1		
膀胱	白血病細胞の細胞浸潤	1									1		
精巣	間質細胞腫	18	20	20	15	13	13						
子宮	腺腫様ポリープ									1	4	4	
	子宮筋腫								1				
	線維腺腫								1	1	1		
	白血病細胞の細胞浸潤								1		1		
下垂体	褐色細胞腺腫	6	4	3	2	1	1	9	9	9	7	12**	5
	白血病細胞の細胞浸潤						1						
副腎	皮質腺腫		1									1	
	褐色細胞腫	1	2	1				1	2				
	白血病細胞の細胞浸潤		4	1	1		1		1		1		
甲状腺	甲状腺腺腫	1			1	1	1		3	2	2	2	2
	甲状腺がん									1			
大脳	神経膠細胞腫						1					1	
腹膜	腹膜乳頭腫	1											
胸腺	所見 / 検査動物数	17	19	18	15	11	14	14	18	17	20	15	11
	白血病細胞の細胞浸潤						1						

Fisher 直接確率検定 \* : p<0.05, \*\* : p<0.01 (空欄は発生例なし)

腫瘍性病変の発生例数：全動物

臓器 組織	性別 投与群 (ppm)	雄						雌					
		0	25	50	100	200	1000	0	25	50	100	200	1000
皮膚	所見 / 検査動物数	9	1	1	1	5	3	5	2	0	2	2	3
	扁平上皮がん	1				1							
	白血病細胞の細胞浸潤							1				1	
乳腺	所見 / 検査動物数	26	26	26	26	26	26	17	26	21	23	21	16
	乳腺腺がん										1		
	線維腺腫	1	1	4	2			1	1	1		4	4
骨髄	所見 / 検査動物数	56	56	56	55	55	54	56	56	55	56	56	55
	悪性リンパ腫転移						1						
	白血病細胞の細胞浸潤	5	22**	5	10	12	13*	8	6	5	6	3	14
脾臓	所見 / 検査動物数	56	55	56	54	56	55	56	56	55	56	56	55
	白血病細胞の細胞浸潤	8	14	3	12	11	17*	9	6	8	8	8	15
顎下リンパ節	所見 / 検査動物数	52	55	54	52	52	50	56	55	55	54	54	54
	悪性リンパ腫						1						
	白血病細胞の細胞浸潤	1	1	1	4	4	6	6	1	4	3	1	3
腸間膜リンパ節	所見 / 検査動物数	56	54	56	50	54	50	56	56	55	55	54	53
	扁平上皮がんの転移	1											
	悪性リンパ腫		1				1						
	細網肉腫						1			1			
	白血病細胞の細胞浸潤	2	2	2	6	5	6	5	4	5	3	4	6
肺	所見 / 検査動物数	56	56	56	53	56	56	56	56	55	56	56	55
	肉腫の肺転移					1							
	悪性リンパ腫の肺転移				2		1				1		
	肺腺腫	1		1		1		1			1	1	
	扁平上皮細胞腫	1											
	甲状腺がんの肺転移									1			
	白血病細胞の細胞浸潤	7	12	4	12	11	13	5	5	6	6	8	9
心臓	所見 / 検査動物数	56	56	56	52	56	56	50	56	55	56	56	55
	白血病細胞の細胞浸潤	2	2	1	5	6	6	4	1	2	1	4	1
舌	所見 / 検査動物数	8	6	6	11	13	12	10	5	7	5	8	15
	筋細胞肉腫			1									
肝臓	所見 / 検査動物数	56	56	56	54	56	56	56	56	55	56	56	55
	肝細胞腺腫			4	2								
	血管腫						2	1					
	胆管腺腫						1						1
	結節性腺腫				1								
	リンパ節細網細胞肉腫の転移						1			1	1		
	白血病細胞の細胞浸潤	6	13	3	12	11	15*	9	6	6	5	7	13
脾臓	所見 / 検査動物数	56	56	54	53	53	55	55	56	55	56	54	54
	ラ氏島細胞腫		4	3	3	1		1			1		
	白血病細胞の細胞浸潤						2	1	1		1		
胃	所見 / 検査動物数	56	54	56	52	56	55	56	56	55	56	55	55
	白血病細胞の細胞浸潤			2	1	1	2	2					

Fisher 直接確率検定 \*: p<0.05, \*\*: p<0.01 (空欄は発生例なし)

腫瘍性病変の発生例数：全動物（つづき）

臓器 組織	性別 投与群 (ppm)	雄						雌					
		0	25	50	100	200	1000	0	25	50	100	200	1000
小腸	所見 / 検査動物数	58	55	56	50	51	51	50	58	55	56	55	55
	白血病細胞の細胞浸潤			1									
腎臓	所見 / 検査動物数	58	58	58	53	58	58	58	56	55	56	56	55
	尿管腺腫			1									
	淡細胞性腎腫		1										
	白血病細胞の細胞浸潤	4	6	4	9	8	10	7	4	4	2	4	6
膀胱	所見 / 検査動物数	52	54	55	51	51	53	56	56	55	56	55	54
	白血病細胞の細胞浸潤	1		1		1	1	2			1	1	1
前立腺	所見 / 検査動物数	53	54	55	52	54	53						
	白血病細胞の細胞浸潤			1									
精巣	所見 / 検査動物数	55	55	55	53	55	55						
	間質細胞腫	30	30	30	30	30	31						
	血管性腫瘍	1											
	白血病細胞の細胞浸潤			1									
子宮	所見 / 検査動物数							58	58	55	56	56	55
	腺腫様ポリープ							1		1	4	4	
	子宮筋腫								1				
	線維腺腫								1	1	1		
	平滑筋腫									1			
	白血病細胞の細胞浸潤								1		2		1
卵巣	所見 / 検査動物数							58	58	55	56	56	54
	白血病細胞の細胞浸潤							4	2		1	1	1
下垂体	所見 / 検査動物数	55	55	58	52	53	53	58	58	55	55	56	55
	嫌色素細胞腺腫	6	8	5	2	3	1	17	10	18	10	19	18
	白血病細胞の細胞浸潤	1		1		1	1	2		1			1
副腎	所見 / 検査動物数	58	55	58	58	55	58	58	58	55	56	56	55
	皮質腺腫	1	1							1		2	1
	褐色細胞腫	2	2	2		1	1	1	2			2	
	白血病細胞の細胞浸潤	1	5	2	6*	3	7*	3	2	1	2	1	1
甲状腺	所見 / 検査動物数	54	50	54	53	53	55	58	58	54	56	56	55
	甲状腺腺腫	3			1	2	2		5	2	2	2	3
	甲状腺がん									1			
	白血病細胞の細胞浸潤							1			1		
胸腺	所見 / 検査動物数	55	54	50	48	49	50	51	52	50	52	50	47
	白血病細胞の細胞浸潤							1	2				1
大脳	所見 / 検査動物数	56	54	56	52	55	55	58	58	55	56	56	55
	悪性リンパ腫の転移		1										
	下垂体腺がんの浸潤								1				
	神経膠細胞腫							1					
	白血病細胞の細胞浸潤	1					2						
小脳	所見 / 検査動物数	56	55	56	53	55	55	58	58	55	56	56	55
	悪性リンパ腫の転移		1										
	白血病細胞の細胞浸潤		1				3	1					1
腹膜	所見 / 検査動物数	26	26	26	26	26	26	26	26	27	27	27	28
	腹膜乳頭腫	2		1					1				
	腹腔内肉芽腫		1										

Fisher 直接確率検定 \*: p<0.05, \*\*: p<0.01 (空欄は発生例なし)



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

腫瘍数及び担腫瘍動物数のまとめ (合計)

性別	雄						雌						
	0	25	50	100	200	1000	0	25	50	100	200	1000	
投与群 (ppm)	0	25	50	100	200	1000	0	25	50	100	200	1000	
試験動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
検査動物数 <sup>1)</sup>	56	56	56	54	56	56	56	57	55	56	56	55	
腫瘍数 <sup>2)</sup>	良性	48	48	51	41	38	39	23	21	20	19	34	22
	悪性(1)	39	78	32	77	74	105	72	39	42	42	42	74
	悪性(2)	2	4	1	2	2	6	0	2	4	8	0	0
腫瘍総数	89	180	84	120	114	150	95	62	66	64	78	96	
担腫瘍動物数	良性	82	92	39	26	88	84	20	17	18	16	24	17
	悪性(1)	8	15	6	18	14	18	10	6	8	8	10	17
	悪性(2)	1	1	1	0	1	2	0	1	2	8	0	0
担腫瘍動物数	96	98	40	86	40	99	28	28	25	24	31	29	

1) 試験動物数との差は、臓器中濃度分析に供試した個体と一部自己融解による検体欠損を除いたため。

2) 悪性(1) ; 白血病細胞の細胞浸潤 悪性(2) ; 悪性(1)以外の悪性腫瘍及び転移悪性腫瘍

申請者註：白血病発生率をまとめると、以下のとおりとなる。

性別	雄						雌					
	0	25	50	100	200	1000	0	25	50	100	200	1000
投与群(ppm)	0	25	50	100	200	1000	0	25	50	100	200	1000
全検査動物数	56	56	56	54	56	56	56	57	55	56	56	55
担白血病動物数	8	15	6	18	14	18	10	6	8	8	10	17
白血病発生率(%)	14.3	26.8	10.7	24.1	25.0	32.1*	17.9	10.5	14.5	14.3	17.9	30.9
104週時の検査における白血病の発生												
検査動物数	18	20	20	15	18	14	16	22	20	22	19	18
白血病動物数	4	11	2	5	2	7	1	8	2	6	3	4

\* p<0.05 (x<sup>2</sup>検定)

1,000 ppm 群でみられた白血病の発生率は、雄で統計学的に有意な高値を示し、雌でも有意差はなかったものの高い傾向を示した。この白血病の発生は78週までの計画殺動物ではみられず、78週以上の長期生存動物に多発した。しかし、104週時の検査動物における1,000 ppm 群の白血病発生率は対照群に対して有意差はみられなかった。同群では雌雄とも体重増加抑制がみられ、本検体投与により全身的影響が発現していた。

3-Methylcholanthrene、1-Butyl-1-nitrosourea などの白血病誘発剤では投与後早期に高頻度で白血病を誘発させること、さらに、試験実施当時のウィスター系ラットでは他系統より白血病の自然発生率が高頻度で加齢と共に増加することなどの知見を考慮し、本試験における白血病の発生は、検体の直接的影響よりも加齢性病変を助長した結果と考えられた。