

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

(5) 1年間反復経口投与毒性及び発癌性

①ピリダリルのラットにおける慢性毒性・発癌性併合試験

(資料 5-1)

試験機関：残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体：ピリダリル原体

検体純度：%

試験動物：SD (Crj:CD(SD)) ラット，主群 1 群雌雄各 50 匹，衛星群 1 群雌雄各 20 匹，投与開始時雌雄 5 週齢
 投与開始時体重範囲（主群雄 155～181 g，雌 128～159 g；衛星群雄 162～186 g，雌 127～154 g）
 14，26 及び 52 週間投与終了後に衛星群から，78 及び 104 週後に主群から選択した雌雄各 10 匹について採血した。動物は一晚絶食し，14，26 及び 78 週間投与終了後には眼窩静脈叢から，52 及び 104 週間投与終了後には腹腔後大静脈から採血した。これらの血液試料を用いて血液学及び血液生化学的検査を実施した。さらに，投与 14 ないし 15，25，51，77 及び 103 週時に各群雌雄各 10 匹について強制排尿ないし自然排尿及び代謝ケージを用いて採尿した尿について尿検査を実施した。神経機能検査を投与 49 週時に衛星群の各群雌雄 10 匹について実施した。眼検査を投与開始前に全動物について，また，投与 52 週時に衛星群の，投与終了前の投与 104 週時に主群のうち対照群と 1000 ppm 群の全生存動物について行った。52 及び 104 週間投与終了後に各群雌雄 10 匹について臓器重量を測定した。途中死亡・切迫屠殺動物を含めた全動物について剖検及び病理組織学的検査を実施した。ただし，衛星群の途中死亡・切迫屠殺動物については，剖検・病理組織学的検査を実施し個別別成績を記録したが，統計学的解析の集計から除外した。

投与期間：24 カ月間（1999 年 6 月 7 日～2001 年 6 月 14 日）

投与方法：検体を 0，30，100，500 及び 1000 ppm の濃度で飼料に混入し，24 カ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 2 から 3 週に一度調製した。

投与量設定根拠：

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

試験項目及び結果：

死亡率； 投与期間中毎日生死を観察した。
 検体投与に関連する死亡率の増加は認められなかった。
 表 1 に各群雌雄の死亡動物数を示す。

表 1. 死亡動物数（主群）

用量群 (ppm)	雄					雌				
	0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
死亡動物数	22	21	20	13	25	33	31	23	29	22

生命表解析で有意差を検定した。

臨床症状； 一般状態を毎日観察し、週 1 回、触診を含む詳細な臨床症状を観察した。

表 2 に統計学的有意差の認められた所見を示す。

表 2. 臨床症状（主群）

性別 用量(ppm) 検査動物数	雄					雌				
	0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
所見 検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
行動: 自発行動の低下						25 ^a	26	↓15	24	↓14
呼吸: 呼吸緩徐	17	11	12	↓8	12					
皮膚: 赤色物付着	14	14	10	↓3	7	21	20	↓11	15	↓7
肥厚						0	1	1	2	↑6
脱毛	14	12	15	↓5	14					
被毛の汚れ						22	20	16	16	↓11
眼球: 退色						8	9	9	7	↓2
後肢臍部: 胼胝	26	28	34	22	↓16					

a: 所見を呈した動物数

統計学的有意差：↑↓ $P<0.05$ ，↓ $P<0.01$ （Fisher の直接確率計算法（片側検定））

1000 ppm 群の雌において皮膚の肥厚の発生頻度が有意に増加したが、この肥厚は耳介のみに見られたものである。病理組織学的検査において、対応所見として軟骨過形成が

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

観察された。軟骨過形成は、軟骨炎に特徴的な所見であり、SD 系を含めたラットで自然発生的に発生するものである。軟骨炎は自己免疫によって起こるとされているが、本試験においては免疫組織における異常は血液、血液生化学ならびに病理学的検査で認められなかったため、この変化は偶発性のものと判断した。

その他の臨床症状における発生頻度の変動は、対照群で認められた所見が、その発現頻度が有意に減少して認められたものであり、毒性学的意義のない変化であった。

詳細な症状観察：投与期間中週 1 回、詳細な症状観察を実施した。以下の項目についてスコアリングを用いて動物を観察した。

ホームケージ内：興奮、沈黙、異常姿勢（腹臥、横臥など）、異常行動（後ずさり、常同行動、自傷行動など）

ハンドリング：取り扱い難さ、筋緊張の変化（亢進、低下）、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔径の変化（散瞳、縮瞳）、流涎、流涙、分泌物（鼻孔、耳孔、瞳などからの分泌物）、眼球突出、体温の変化（上昇、下降）、呼吸異常音、被毛の変化（外陰部湿潤）、皮膚及び可視粘膜の変化（充血）

オープンフィールド：跳躍、旋回、痙攣、歩行異常（運動失調性を含む、よろめき歩行、ひきずり歩行、後肢麻痺など）、自発運動（亢進、低下）、毛づくろい動作（頻度）、立ち上がり（頻度）、呼吸（促迫、緩徐）、発声、立毛、排尿（回数）、排便（回数）、異常姿勢（腹臥、横臥など）、異常行動（後ずさり、常同行動、自傷行動など）

表 3 に統計学的有意差の認められた項目及び発生週を示す。

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

表 3. 詳細な症状観察

主群

性別・用量 (ppm)		雄				雌			
症状・変化		30	100	500	1000	30	100	500	1000
自発運動	増加					93 ^a	93	93	93
毛づくろい	増加		23,24			23	11		18,68
	減少					97	97	97	
立ち上がり	増加		18,80	5,10, 16,18, 26		4,7,9, 23,53	9,21	24	2,7-9, 25,32, 33,40, 48,51, 53,56, 59,61, 74
	減少					60			
排尿	増加	99	15,20	11,12	32,48	21,51	5	1	12,47, 53
	減少	5,7,8, 13,30, 39,75	5,8, 10,14, 21,30, 46,75	3,8, 22,41	8,10, 75	35,42, 69	23,34, 35,42, 54,64, 69	23,34, 35,42, 54	42,64
排糞	増加		16		37				
	減少	47		47	47				

a: 変化が認められた投与週

衛星群

性別・用量 (ppm)		雄				雌			
症状・変化		30	100	500	1000	30	100	500	1000
立ち上がり	増加					9		9	9
	減少		8					25	
排尿	増加						18		
	減少	5,13	5						

a: 変化が認められた投与週 (Kruskal-Wallis の検定および Dunnet 型の順位和検定法)

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

1000 ppm 群の雌において立ち上がりのスコア（頻度）の有意な増加が観察され、検体投与の影響と考えた。*

全群で認められた雌における自発運動の増加は、対照群の動物に極端に自発運動の少ない動物がいたことによる偶発的な変化であった。500 ppm 群の雄及び 30 ppm 群の雌における立ち上がりの増加ならびに 500 ppm 群及び 100 ppm 群の雌雄と 30 ppm 群の雄における排尿の減少は、その所見が発生した週の数に用量との関連がないことから偶発的な変化と判断した。

その他スコアが有意に増減した所見は投与期間中 3 回以下のみに認められた偶発的な変化であった。

神経機能検査：投与 49 週時に衛星群から選択した各群雌雄 10 匹について、神経機能検査を実施した。

以下の項目について検査を行った。

自発運動量、握力（前肢及び後肢）、感覚運動反応（接近反応、聴覚反応、接触反応、痛覚反応、空中正向反射）

神経機能検査において統計学的有意差の認められた項目を表 4 に示す。

表 4. 神経機能検査成績

性別・用量 (ppm) 検査項目	雄				雌			
	30	100	500	1000	30	100	500	1000
自発運動量								
0-10 分	95	111	108	↑120	111	103	117	↑124
10-20 分	112	111	113	133	110	115	127	↑129
20-30 分	120	111	112	144	115	101	138	↑141
合計(1 時間)	110	101	110	124	117	107	130	↑138

統計学的有意差：↑ $P<0.05$ ，↑↑ $P<0.01$ (Dunnett の多重比較法)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

1000 ppm 群の雄において 10 分までの、雌において 30 分まで、および 1 時間の総自発運動量が有意に増加し、検体の影響と判断した。*

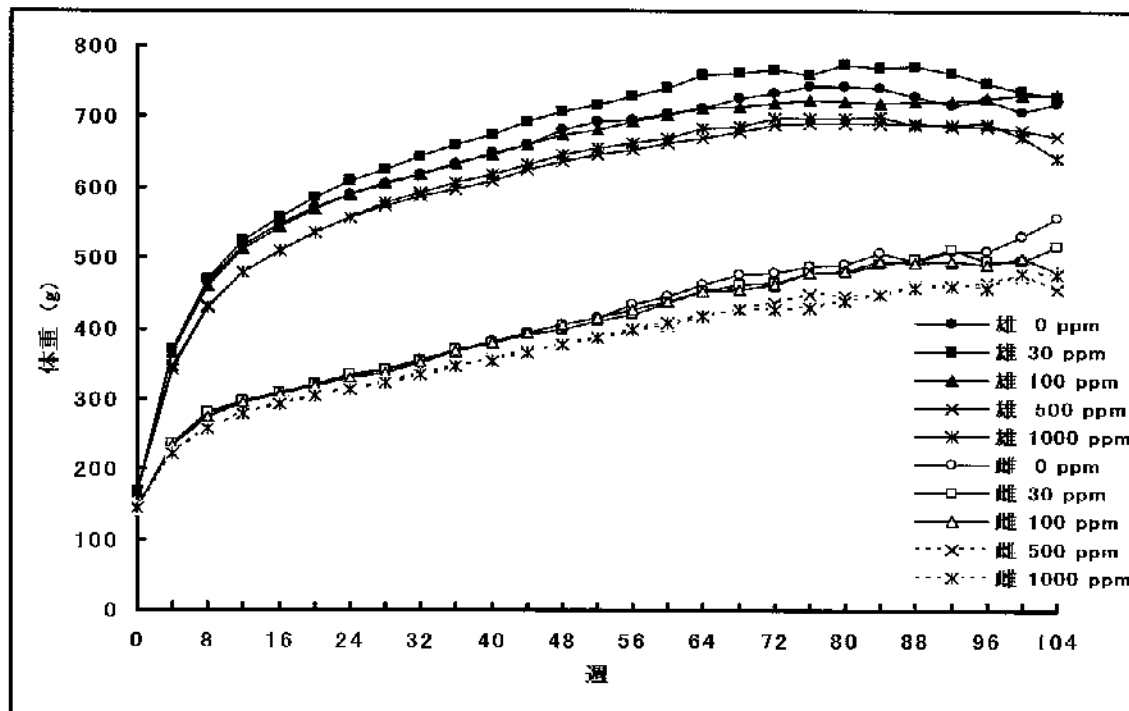
その他の投与群では、神経機能検査に異常はなかった。

* 申請者註：上記のように 1000ppm の雌でレアリングの発現頻度の増加、雌雄で自発運動量の増加が認められた。レアリングにおいては対照群でも認められるスコア 1 を示す動物の発現頻度が増加した。雌雄で自発運動量が投与初期に増加し、雌では立ち上がりも増加したことは、同群の動物において対照群でも認められる探索活動(動物がなじみのない環境に置かれたときに示す活動)が増加したことを示している。しかし病理組織学的検査ではこれらの動物の神経組織に異常はなく、他の神経毒性検査項目においても何等影響はなかった。また、ラットにおける 3 ヶ月間反復投与毒性試験において、2000ppm の投与量でも、自発運動量およびレアリングを含む、全ての神経毒性検査項目に影響が認められなかった。さらに、他のいずれの試験においても、神経毒性を示唆する所見は認められなかった。

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

体重変化； 全動物について、投与開始から 13 週までは毎週 1 回、16 週及びそれ以降は 4 週に 1 回の頻度で、さらに剖検前に体重を測定した。体重変化を図 1 に示す。

図 1. 体重変化（主群）



1000 及び 500 ppm 群の雌雄において投与期間を通じて体重増加抑制が認められた。1000 ppm 群の雄では投与 1 から 24 及び 104 週に、雌では投与 1 から 84 及び 104 週に对照群に比較し有意に低い体重値を示した。500 ppm 群では雌雄とも投与 1 から 84 週に对照群に比較し低い体重値を示した。これらの変動は検体投与の影響と判断した。100 及び 30 ppm 群の雌雄の体重と体重増加量は对照群と同程度だった。体重および体重増加量の有意差検定は、Bartlett の等分散分析により行った。

飼料摂取量及び食餌効率；

全動物の摂餌量を投与期間最初の 13 週間は毎週 1 回、16 週及びそれ以降は 4 週間に 1 回測定した。食餌効率も算出した。

1000 及び 500 ppm 群の雌雄で主に投与開始後 2 から 3 カ月間摂餌量が減少した。食餌効率も投与開始直後の数週に低値を示し、検体投与の影響と判断した。

100 及び 30 ppm 群の雌雄の摂餌量及び食餌効率は对照群と同程度であった。飼料摂取量の有意差検定は、Bartlett の等分散分析を行った。

検体摂取量； 全投与期間における平均 1 日検体摂取量 (mg/kg 体重) を下表に示す。

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

表 5. 平均 1 日検体摂取量

主群		
投与用量 (ppm)	平均 1 日検体摂取量, mg/kg 体重	
	雄	雌
30	1.01	1.23
100	3.40	4.10
500	17.1	21.1
1000	34.3	42.8

衛星群		
投与用量 (ppm)	平均 1 日検体摂取量, mg/kg 体重	
	雄	雌
30	1.15	1.46
100	3.87	4.81
500	19.5	24.7
1000	39.4	49.1

血液学的検査；14, 26 及び 52 週間投与終了後に衛星群から, 78 及び 104 週後に主群から選択した雌雄各 10 匹について採血した。動物は一晩絶食し, 14, 26 及び 78 週間投与終了後には眼窩静脈叢から, 52 及び 104 週間投与終了後には腹腔後大静脈より採血した。これらの血液試料を用いて以下の項目を測定した。

ヘマトクリット値, 血色素量, 赤血球数, 平均赤血球容積, 平均赤血球血色素量, 平均赤血球血色素濃度, 血小板数, 白血球, 白血球百分率, 網赤血球数, 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

表 6 に統計学的有意差の認められた項目を示す。

表 6. 血液学的検査成績

性別・用量(ppm)		雄				雌			
項目及び検査時期		30	100	500	1000	30	100	500	1000
ヘマトクリット値(Ht)	52 ^a	95	99	95	↓90				
	78	101	103	↑108	106				
血色素濃度 (Hb)	52	94	99	94	↓92				
	78	101	102	↑106	105				
赤血球数 (RBC)	52	95	99	92	↓90				
プロトロンビン時間 (PT)	52	103	99	106	↑105				
活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	52					↑111	105	98	103

a: 検査週。14, 26 及び 104 週間投与終了後には有意に変動した項目なし。

表中の数字は対照群に対する変動率

統計学的有意差：↑↓ P<0.05, ↓ P<0.01 (Dunnett の多重比較法)

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

1000 ppm 群の雄で 52 週間投与終了後にヘマトクリット、血色素濃度及び赤血球数が有意に減少し、検体投与の影響と判断した。同群の同時期にプロトロンビン時間の有意な延長が認められたが、他の検査時期および全検査時期の雌にはこの変化は認められず、また凝固因子の生成に影響する肝機能障害は認められなかったため、本変化は検体投与の影響ではないと判断した。

500 ppm 群の雄におけるヘマトクリット値及び血色素濃度の有意な増加ならびに 30 ppm の雌における活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長は用量に関連しない変動であるため偶発的なものと判断した。

1000 ppm 及び 500 ppm 群の雌、100 ppm 群の雌雄ならびに 30 ppm 群の雄には異常はなかった。

血液生化学的検査：血液学的検査に供した血液の血漿を用い以下の項目を検査した。

アルカリホスファターゼ、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、クレアチニン、血中尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

表 7 に統計学的有意差の認められた項目を示す。

表 7. 血液生化学的検査成績

性別・用量 (ppm)		雄				雌			
項目・検査週		30	100	500	1000	30	100	500	1000
クレアチニン (Creat)	14 ^a	104	↑117	100	104				
血中尿素窒素 (BUN)	14					109	103	↑122	↑122
	26					111	114	119	↑132
	78					121	113	↑126	115
アルブミン (Alb)	78	109	101	↑112	106				
アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)	78	112	100	↑119	110				
トリグリセライド (TG)	78					70	63	↓45	48
総ビリルビン (T.Bil)	14	106	↑119	106	↑113				
	52	100	113	↑127	113				

a: 検査週。104 週間投与終了後には有意に変動した項目なし。

表中の数字は対照群に対する変動率

統計学的有意差：↑P<0.05，↑↑P<0.01 (Dunnett の多重比較法)

1000 ppm 群の雄において、14 週間投与終了後に総ビリルビンが有意に増加したが、同じ検査時期の 100 ppm 群の増加幅のほうが大きかったことから、この変動は検体投与と関連するものではないと判断した。血中尿素窒素が 500 及び 1000 ppm 群の雌で 14 ないし 26 週間投与終了後に有意に増加したが、それ以降の検査時期の雌及び全検査時期の雄にはこの変化は認められず、先に実施された 90 日間反復経口投与毒性試験における 2000 ppm 群の動物にも血中尿素窒素の変動はなかったことから、この変化は偶

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

発性のものと判断した。

その他の変動は投与用量に関連しない偶発的なものであった。

尿検査； 投与 14 ないし 15, 25, 51, 77 及び 103 週時に各群雌雄各 10 匹について強制排尿ないし自然排尿及び代謝ケージを用いて採尿した尿について以下の項目を検査した。
尿比重, ブドウ糖, ビリルビン, ケトン体, 潜血, pH, 蛋白, ウロビリノーゲン, 尿量, 尿色, 尿沈渣
表 8 に統計学的有意差の認められた項目を示す。

表 8. 尿検査成績

性別・用量 (ppm)		雄				雌			
項目・検査週		30	100	500	1000	30	100	500	1000
尿比重	14/15 ^a					100	↑102	102	↑102
ケトン体	14/15		↑	↑					
尿量	14/15	76	↓65	↓66	77				
	25	102	69	↓64	88				

a: 検査週。 51, 77 or 103 週間投与終了後には有意に変動した項目なし。

表中の数字は対照群に対する変動率

統計学的有意差： ↓ $P<0.05$, ↑ $P<0.01$ (Dunnett の多重比較法ないし Dunnett 型の順位和検定法)

尿検査において, 1000ppm 群の雌で 14/15 週に尿比重が有意に増加した。しかし同時期に検査した 100ppm 群雌においても同程度に変化が認められ, さらに 90 日間経口亜急性毒性試験における 2000ppm 以上の投与群の雌では本変化が観察されなかったところから, 投与の影響とは考えなかった。

眼科学的検査； 投与開始前 1 回雌雄の全動物について, また, 投与 52 週時に衛星群の, 投与期間終了直前の 104 週時に主群のうち, 対照群及び 1000 ppm 群雌雄の全生存例について眼検査を実施した。

眼検査に検体投与の影響はなかった。

臓器重量； 52 週間投与終了後に衛星群から, 104 週間投与終了後に主群から選択した雌雄各 10 匹を対象として以下の臓器重量を測定し, 対体重比も算出した。

脳, 心臓, 肝臓, 腎臓 (両側), 肺, 脾臓, 副腎 (両側), 精巣 (両側), 精巣上体 (両側), 卵巣 (両側), 子宮

統計学的有意差の認められた項目を表 9 に示す。

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

表 9. 臓器重量

性別・用量 (ppm)			雄				雌			
臓器・検査週			30	100	500	1000	30	100	500	1000
(最終体重)	104 ^a		(93)	(93)	(↓86)	(↓81)				
脳	絶対重量	52	103	↑105	101	101				
	相対重量	104	106	106	116	↑122				
心臓	絶対重量	104	95	↓90	↓89	↓86				
肝臓	絶対重量	104	81	82	↓75	↓72				
肺	絶対重量	104	98	99	89	↓88				
精巣	相対重量	104	107	115	117	↑130				
卵巣	絶対重量	104					60	35	↓30	70

a: 検査週

表中の数字は対照群に対する変動率

統計学的有意差: ↑↓ $P<0.05$, ↑↑ $P<0.01$ (Dunnett の多重比較法)

1000 ないし 500 ppm 群の雄において、脳、心臓、肝臓、肺ないし精巣の重量が有意に変動したが、これらの変化は絶対ないし相対どちらかのみの変化であり、またこれらの臓器に病理組織学的な異常は認められなかった。したがって、これらの臓器重量の有意な変動は、1000 及び 500 ppm 群の雄において見られた低体重による二次的な変化と判断した。

その他の臓器重量における有意な変動は、用量に関連しない偶発的なものであった。

肉眼病理学的検査；途中死亡・切迫屠殺動物を含む全動物について剖検した。ただし、衛星群の途中死亡・切迫屠殺動物については個体別成績を記録したが、統計学的解析の集計から除外した。

発生頻度に統計学的有意差の認められた肉眼所見を表 10 に示す。

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

表 10. 肉眼所見

転 帰	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
Tk	検査動物数		28	29	30	37	25	17	19	27	20	28
	臓器	所見										
	肝臓	腫瘍						4	↓0	1	2	1
	関節	腫脹	2	↑8	3	2	4					
	筋肉	萎縮	0	↑5	↑5	3	2					
	下垂体	腫瘍						6	12	16	↑14	17
	副腎	腫瘍						0	↑5	1	1	1
Ke/ Fd	検査動物数		22	21	20	13	25	33	31	23	30	22
	臓器	所見										
	全身/外観	削瘦						3	5	↑7	5	4
		赤色眼脂	10	7	7	↓1	6	16	15	10	12	↓5
	乳腺	肥大						5	↑14	↑9	↑11	8
all	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	臓器	所見										
	全身/外観	鼻吻部被毛汚れ						6	5	3	7	↓0
		赤色眼脂	12	11	8	↓3	6	17	18	10	14	↓6
	乳腺	肥大						9	↑19	13	16	12
	筋肉	萎縮	0	↑5	↑6	3	4					
	腎臓	退色	9	3	7	↓2	5					
		表面粗造	13	↓5	↓5	11	8					
	耳介	肥厚						0	1	1	2	↑6

転帰：tk, 104 週間投与終了後最終計画殺動物（主群）；kc/fd, 途中死亡・切迫屠殺動物（主群）；all, 全動物（主群）

統計学的有意差：↑↓ $p < 0.05$, ↑↑ $p < 0.01$ (Fisher の直接確率計算法 (片側検定))

1000 ppm 群の雌において耳介の肥厚の発生頻度が有意に増加した。この所見は臨床症状における皮膚の肥厚と一致するものであり、前述したとおり検体投与と関連しない変化であると判断した。

その他発生頻度の有意な増減は、毒性学的意義のない減少かあるいは投与用量に関連しない偶発性のものであった。

病理組織学的検査；対照群及び 1000 ppm 群の全動物、並びにその他の投与群の投与途中死亡・切迫殺動物を対象として、以下の組織について病理標本作製し、鏡検した。

脳（人脳、小脳、橋及び延髄）、脊髓（頸部、胸部及び腰部）、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺（両側）、上皮小体（両側）、副腎（両側）、脾臓、骨及び骨髓（胸骨、椎骨 3 箇所）

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

及び片側大腿骨), 膝関節 (片側) リンパ節 (頸部及び腸間膜), 心臓, 大動脈, 唾液腺 (顎下腺及び舌下腺), 舌, 食道, 胃 (前胃及び腺胃), 肝臓, 脾臓, 十二指腸, 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 直腸, 頭部 (鼻腔及び副鼻腔), 咽頭, 喉頭, 気管, 肺, 腎臓 (両側), 膀胱, 精巣 (両側), 精巣上体 (両側), 前立腺, 精のう (両側), 凝固腺 (両側), 卵巢 (両側), 子宮 (角部及び頸部), 膣, 眼球 (網膜及び視神経を含む, 両側), ハーダー腺 (両側), 外涙腺 (両側), 下腿三頭筋 (片側), 皮膚 (腰背部), 乳腺 (腹部, 雌のみ), 肉眼的異常部位

また, 30, 100 及び 500 ppm 群の全動物を対象として以下の組織について病理標本作製し, 鏡検した。

肝臓, 腎臓 (両側), 肺, 脾臓, 副腎 (両側), 精巣 (両側), 卵巢 (両側), 子宮, 膣及び肉眼的異常部位

ただし, 衛星群の途中死亡・切迫屠殺動物については個体別成績を記録したが, 統計学的解析の集計から除外した。

中間用量群の途中及び最終計画殺ならびに全動物の病理組織学的所見の集計においては, 肝臓, 腎臓, 肺, 脾臓, 副腎, 精巣, 卵巢, 子宮及び膣についてのみ有意差検定を実施した。また, 肉眼的異常部位 (上記した臓器・組織を除く) については, 全検査時期・全投与群について有意差検定は実施しなかった。

[腫瘍性病変]

観察された腫瘍性病変を表 11 に示す。

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

表 11. 腫瘍性病変

転 帰 ik	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
ik	臓器											
	全身	所見／検査例数	20	19	20	20	19	18	20	20	20	18
		骨髄性白血病(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚	所見／検査例数	20	2	4	3	19	18	4	0	1	18
		乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	-	0	0
		基底細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	-	0	0
		悪性神経鞘腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	-	0	0
	皮膚 (その他)	所見／検査例数	1	2	4	3	2	1	4	0	1	1
		基底細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	-	0	0
		悪性神経鞘腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	-	0	0
	乳腺	所見／検査例数	0	0	0	0	0	18	5	4	2	18
		腺腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	2	1	0	0
		線維腺腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	骨	所見／検査例数	20	0	0	0	19	18	0	0	2	18
		骨軟骨腫(B)	0	-	-	-	0	0	-	-	2	0
	肺	所見／検査例数	20	19	20	20	19	18	20	20	20	18
		腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	心臓	所見／検査例数	20	0	0	0	19	18	0	0	0	18
		悪性神経鞘腫(M)	0	-	-	-	1	0	-	-	-	0
	子宮角	所見／検査例数	0	0	0	0	0	18	20	20	20	18
		内膜ポリープ(M)	-	-	-	-	-	3	0	0	0	1
	下垂体	所見／検査例数	20	1	4	2	19	18	9	11	5	18
		前葉腺腫(B)	1	1	2	2	1	2	2	3	0	0
	甲状腺	所見／検査例数	20	0	0	0	19	18	1	0	0	18
		C細胞腺腫(B)	1	-	-	-	0	0	1	-	-	0

転帰：ik、52週間投与終了後途中計画殺動物（衛星群）

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

雄の皮膚（その他）および雌の皮膚については付表より集計。

対照群との有意差検定は、100ppm 群では全ての病理組織学的検査対象組織・臓器について、中間用量群では肝臓、腎臓、肺、脾臓、副腎、精巣、卵巣、子宮、膈について Fisher の直接確率計算法（片側検定）を用いて行った。その他の組織・臓器の肉眼的異常部位の病変については有意差検定を実施しなかった。

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

表 11. 腫瘍性病変(続き)

転 帰 tk	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
	臓器											
	全身	所見／検査例数	28	29	30	37	25	17	19	27	20	28
		組織球性細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚	所見／検査例数	28	21	21	22	25	17	8	17	10	28
		乳頭腫(B)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	1	1	2	0	0	0	0	0	1
		角化棘細胞腫(B)	0	1	2	0	0	0	0	1	1	1
		基底細胞腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		基底細胞癌(M)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		皮脂腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維腫(B)	1	0	1	3	0	2	0	1	1	0
		脂肪腫(B)	2	2	0	1	0	1	0	1	2	2
		脂肪肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
		横紋筋肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫(M)	0	0	2	0	1	0	0	0	0	1
	皮膚 (その他)	所見／検査例数	22	21	21	22	15	10	8	17	9	13
		乳頭腫(B)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1
		角化棘細胞腫(B)	0	1	2	0	0	0	0	1	1	1
		基底細胞腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		基底細胞癌(M)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		皮脂腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維腫(B)	1	0	1	3	0	1	0	1	0	0
		脂肪腫(B)	2	2	0	1	0	1	0	1	2	2
		脂肪肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		横紋筋肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫(M)	0	0	2	0	1	0	0	0	0	1

転帰：tk, 104週間投与終了後最終計画殺動物（主群）

(B): 良性腫瘍, (M): 悪性腫瘍

雄の皮膚（その他）ならびに雌の皮膚については付表より集計。

対照群との有意差検定は、100ppm 群では全ての病理組織学的検査対象組織・臓器について、中間用量群では肝臓、腎臓、肺、脾臓、副腎、精巣、卵巣、子宮、膣について Fisher の直接確率計算法（片側検定）を用いて行った。その他の組織・臓器の肉眼的異常部位の病変については有意差検定を実施しなかった。

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

表 11. 腫瘍性病変(続き)

転 帰	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
tk	臓器											
	乳腺	所見／検査例数	3	0	0	2	4	17	9	18	14	28
		腺腫(B)	0	-	-	0	0	0	0	0	1	1
		腺癌(M)	1	-	-	0	0	3	3	4	6	4
		線維腺腫(B)	0	-	-	0	0	9	5	15	10	11
	骨	所見／検査例数	28	2	0	1	25	17	2	1	1	28
		骨腫(B)	0	0	-	1	0	0	2	1	1	2
		骨肉腫(M)	0	0	-	0	1	0	0	0	0	0
		骨軟骨腫(B)	1	0	-	0	0	0	0	0	0	0
	骨 (その他)	所見／検査例数	1	2	0	1	2	0	2	1	1	2
		骨腫(B)	0	0	-	1	0	-	0	0	0	0
		骨肉腫(M)	0	0	-	0	1	-	0	0	0	0
		骨軟骨腫(B)	1	0	-	0	0	-	2	1	1	2
	関節	所見／検査例数	28	8	3	3	25	17	3	2	2	28
		骨軟骨腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	肺	所見／検査例数	28	29	30	37	25	17	19	27	20	28
		腺種 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	口腔	所見／検査例数	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫(M)	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
	十二指腸	所見／検査例数	28	1	1	0	25	17	0	0	0	28
		腺癌(M)	0	0	0	-	1	0	-	-	-	0
	空腸	所見／検査例数	28	0	0	0	25	17	0	0	0	28
		平滑筋肉腫(M)	1	-	-	-	0	0	-	-	-	1
	肝臓	所見／検査例数	28	29	30	37	25	17	19	27	20	28
		肝細胞腺腫(B)	3	0	0	2	2	2	0	2	0	0
		肝細胞癌(M)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

転帰：tk, 104 週間投与終了後最終計画殺動物（主群）

(B): 良性腫瘍, (M): 悪性腫瘍

雄の関節ならびに雌の骨（その他）については付表より集計。

対照群との有意差検定は、100ppm 群では全ての病理組織学的検査対象組織・臓器について、中間用量群では肝臓、腎臓、肺、脾臓、副腎、精巣、卵巣、子宮、膣について Fisher の直接確率計算法（片側検定）を用いて行った。その他の組織・臓器の肉眼的異常部位の病変については有意差検定を実施しなかった。

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

表 11. 腫瘍性病変(続き)

転 帰	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
tk	臓器											
	脾臓	所見／検査例数	28	7	7	10	25	17	1	1	2	28
		島細胞腺腫(B)	7	7	6	7	↓1	1	0	1	1	3
		島細胞癌(M)	2	0	0	2	1	0	1	0	1	0
		外分泌腺細胞腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		島細胞外分泌腺細胞 混合腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	所見／検査例数	28	29	30	37	25	17	19	27	20	28
		腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪肉腫(M)	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	所見／検査例数	28	29	30	37	25	0	0	0	0	0
		間細胞腫(B)	0	1	1	0	0	-	-	-	-	-
	子宮角	所見／検査例数	0	0	0	0	0	17	19	27	20	28
		腺癌(M)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		内膜ポリープ(B)	-	-	-	-	-	1	2	1	2	3
	子宮頸	所見／検査例数	0	0	0	0	0	17	19	27	20	28
		内膜ポリープ(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	陰核腺	所見／検査例数	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
		腺腫(B)	-	-	-	-	-	0	-	1	-	-
		腺癌(M)	-	-	-	-	-	1	-	0	-	-
	下垂体	所見／検査例数	28	22	22	22	25	17	18	23	18	28
		前葉腺腫(B)	22	19	19	21	15	13	13	22	16	20
		前葉腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		中間部腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	所見／検査例数	28	2	4	3	25	17	0	3	1	28
		C細胞腺腫(B)	3	1	1	2	6	0	-	3	0	1
		C細胞癌(M)	0	0	3	0	0	0	-	0	0	1

転帰：tk, 104週間投与終了後最終計画殺動物（主群）

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

有意差の検定は、Fisherの直接確率計算法（片側検定）を用いて行った（ $\downarrow p < 0.05$ ）。

対照群との有意差検定は、100ppm群では全ての病理組織学的検査対象組織・臓器について、中間用量群では肝臓、腎臓、肺、脾臓、副腎、精巣、卵巣、子宮、腔について実施した。その他の組織・臓器の肉眼的異常部位の病変については有意差検定を実施しなかった。

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

表 11. 腫瘍性病変(続き)

転 帰	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
tk	臓器											
	甲状腺	所見／検査例数	28	2	4	3	25	17	0	3	1	28
		濾胞状腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	-	0	0	0
		濾胞状腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	-	0	1	0
	副腎	所見／検査例数	28	29	30	37	25	17	19	27	20	28
		皮質腺腫(B)	0	1	1	1	0	2	0	0	1	0
		褐色細胞腫(B)	2	2	2	6	3	0	0	0	1	0
	大脳	所見／検査例数	28	0	0	0	25	17	0	0	0	28
		稀突起細胞腫(B)	0	-	-	-	1	0	-	-	-	1
		顆粒細胞腫(B)	1	-	-	-	0	0	-	-	-	0
	ジンバル腺	所見／検査例数	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺腫(B)	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-
		ジンバル腺癌(M)	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	耳介	所見／検査例数	0	0	0	0	0	1	0	1	0	4
		悪性神経鞘腫(M)	-	-	-	-	-	1	-	0	-	0
	腹腔	所見／検査例数	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1
		脂肪腫(B)	-	-	-	-	-	-	1	-	0	0
ke/ fd	全身	所見／検査例数	22	21	20	13	25	33	31	23	30	22
		悪性リンパ腫 (リンパ球型) (M)	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0
		骨髄性白血病(M)	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0
		組織球性細胞肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0

転帰：tk, 104週間投与終了後最終計画殺動物（主群）；ke/fd, 途中死亡・切迫屠殺動物（主群）

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

tk, 104週間投与終了後最終計画殺動物（主群）の有意差検定は、1000ppm群では全ての病理組織学的検査対象組織・臓器について、中間用量群では肝臓、腎臓、肺、脾臓、副腎、精巣、卵巣、子宮、膣について Fisher の直接確率計算法（片側検定）を用いて行った。その他の組織・臓器の肉眼的異常部位の病変については有意差検定を実施しなかった。

ke/fd, 途中死亡・切迫殺動物（主群）の有意差検定は、肉眼的異常部位を除く病理組織学的検査対象組織・臓器についてのみ実施した。

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

表 11. 腫瘍性病変(続き)

転 帰	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
ke/ fd	臓器											
	皮膚	所見／検査例数	22	21	20	13	25	33	31	23	29	22
		乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		角化棘細胞腫(B)	2	2	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維腫(B)	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		横紋筋肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		脂肪腫(B)	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0
		悪性神経鞘腫(M)	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		組織球性細胞肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性顆粒細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳腺	所見／検査例数	1	1	0	1	3	33	31	23	29	22
		腺腫(B)	0	0	-	0	1	2	3	3	2	1
		腺癌(M)	0	0	-	0	0	2	7	5	6	↑6
		線維腺腫(B)	0	0	-	0	0	8	7	6	8	5
	胸腺	所見／検査例数	22	21	18	12	25	33	30	23	30	22
		胸腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	脾臓	所見／検査例数	22	21	20	13	25	33	31	23	30	22
		血管肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	頸部 リンパ節	所見／検査例数	22	21	20	13	25	33	31	22	30	22
		組織球系細胞肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨	所見／検査例数	22	21	20	13	25	33	31	23	30	22
		骨軟骨腫(B)	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	骨 (その他)	所見／検査例数	1	0	0	0	2	0	1	0	1	0
		骨軟骨腫(B)	1	-	-	-	1	-	0	-	1	-

転帰： ke/fd, 途中死亡・切迫屠殺動物（主群）

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

雄の骨（その他）ならびに雌の骨については付表より集計。

有意差の検定は、Fisher の直接確率計算法（片側検定）を用いて行った（ $\uparrow p < 0.05$ ）。

対照群との有意差検定は病理組織学的検査対象組織・臓器についてのみ実施した。その他の組織・臓器の肉眼的異常部位の病変については有意差検定を実施しなかった。

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

表 11. 腫瘍性病変(続き)

転 帰	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
kc/ fd	臓器											
	膝関節	所見/検査例数	22	21	20	13	25	33	31	23	30	22
		骨軟骨腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	鼻腔	所見/検査例数	22	21	20	13	25	33	31	23	30	22
		組織球性細胞肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺	所見/検査例数	22	21	20	13	25	33	31	23	30	22
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	心臓	所見/検査例数	22	21	20	13	25	33	31	23	30	22
		悪性線維性組織球腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	所見/検査例数	22	21	20	13	25	33	31	23	30	21
		平滑筋肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	盲腸	所見/検査例数	22	21	20	13	25	33	31	23	30	21
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	所見/検査例数	22	21	20	13	25	33	31	23	30	22
		肝細胞腺腫(B)	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0
		肝細胞癌(M)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		悪性組織球腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	膵臓	所見/検査例数	22	21	20	13	25	33	31	23	30	21
		島細胞腺腫(B)	1	1	4	1	2	1	0	0	0	1
		島細胞癌(M)	0	2	0	2	2	0	0	0	0	0
	腎臓	所見/検査例数	22	21	20	13	25	33	31	23	30	22
		脂肪腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	前立腺	所見/検査例数	22	21	20	13	25	0	0	0	0	0
		癌(M)	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
	子宮角	所見/検査例数	0	0	0	0	0	33	31	23	30	22
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	1	1	0
		内膜ポリープ(B)	-	-	-	-	-	1	2	3	1	0

転帰: kc/fd, 途中死亡・切迫屠殺動物(主群)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

対照群との有意差検定は病理組織学的検査対象組織・臓器についてのみ Fisher の直接確率計算法(片側検定)を用いて行った。その他の組織・臓器の肉眼的異常部位の病変については有意差検定を実施しなかった。

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

表 11. 腫瘍性病変(続き)

転帰	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
ke/ fd	臓器											
	子宮類	所見／検査例数	0	0	0	0	0	33	31	23	30	22
		内膜ポリープ(M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		悪性神経鞘腫(M)	-	-	-	-	-	2	0	0	0	1
	膺	所見／検査例数	0	0	0	0	0	33	31	23	30	22
		扁平上皮癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	下垂体	所見／検査例数	22	19	19	13	25	33	31	23	30	22
		前葉腺腫(B)	16	14	14	9	19	25	25	20	22	19
		前葉腺癌(M)	0	0	0	0	0	4	3	1	3	1
	甲状腺	所見／検査例数	22	21	20	13	25	33	31	23	30	22
		C細胞腺腫(B)	1	3	2	1	1	3	4	2	4	2
		濾胞状腺腫(B)	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0
	副腎	所見／検査例数	22	21	20	13	25	33	31	23	30	22
		皮質腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
		皮質腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		褐色細胞腫(B)	1	1	0	1	1	2	1	0	0	1
		悪性褐色細胞腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0
	大脳	所見／検査例数	22	21	20	13	25	33	31	23	30	22
		稀突起細胞腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性細網症(M)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		顆粒細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	小脳	所見／検査例数	22	21	20	13	25	33	31	23	30	22
		悪性細網症(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	ハダ腺	所見／検査例数	22	21	20	13	25	33	31	23	30	22
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	ジンバル腺	所見／検査例数	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		ジンバル腺癌(M)	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-
	耳介	所見／検査例数	0	0	0	0	0	1	1	0	2	2
		悪性神経鞘腫(M)	-	-	-	-	-	1	0	-	0	0

転帰： ke/fd, 途中死亡・切迫屠殺動物（主群）

(B): 良性腫瘍、 (M): 悪性腫瘍

対照群との有意差検定は病理組織学的検査対象組織・臓器についてのみ Fisher の直接確率計算法（片側検定）を用いて行った。その他の組織・臓器の肉眼的異常部位の病変については有意差検定を実施しなかった。

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

表 11. 腫瘍性病変(続き)

転 帰	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
all	臓器											
	全身	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		悪性リンパ腫(リンパ 球型)(M)	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0
		組織球性細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		骨髄性白血病(M)	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	皮膚	所見／検査例数	50	42	41	35	50	50	39	40	38	50
		乳頭腫(B)	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	1	1	2	0	0	0	0	0	1
		角化棘細胞腫(B)	2	3	2	1	0	0	0	1	1	1
		基底細胞腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		基底細胞癌(M)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		皮脂腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維腫(B)	2	1	1	3	1	1	0	1	1	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		脂肪腫(B)	2	2	0	1	0	2	3	2	2	2
		脂肪肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
		横紋筋肉腫(M)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫(M)	1	0	2	0	2	0	0	1	0	1
		組織球性細胞肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		顆粒細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

転帰：all, 全動物(主群)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

対照群との有意差検定は、1000 ppm 群では全ての病理組織学的検査対象組織・臓器について、中間用量群では肝臓、腎臓、肺、脾臓、副腎、精巣、卵巣、子宮、膣について Fisher の直接確率計算法(片側検定)を用いて行った。その他の組織・臓器の肉眼的異常部位の病変については有意差検定を実施しなかった。

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

表 11. 肺瘍性病変(続き)

転 帰	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
all	臓器											
	乳腺	所見／検査例数	4	1	0	3	7	50	40	41	43	50
		腺腫(B)	0	0	-	0	1	2	3	3	3	2
		腺癌(M)	1	0	-	0	0	5	10	9	12	10
		線維腺腫(B)	0	0	-	0	0	17	12	21	18	16
	胸腺	所見／検査例数	50	21	18	12	49	50	30	23	30	49
		胸腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	脾臓	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		血管肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	頸部 リンパ節	所見／検査例数	50	23	21	13	50	50	32	24	30	50
		組織球性細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨	所見／検査例数	50	23	20	14	50	50	33	24	31	50
		骨腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		骨軟骨腫(B)	2	0	0	0	1	0	2	1	2	2
	関節	所見／検査例数	50	29	23	16	50	50	34	25	32	50
		骨軟骨腫(B)	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	関節 (膝関節)	所見／検査例数	50	21	20	13	50	50	32	23	30	50
		骨軟骨腫(B)	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	鼻腔	所見／検査例数	50	21	20	13	50	50	31	23	30	50
		組織球性細胞肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

転帰： all, 全動物（主群）

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

雄の関節ならびに雌の関節（膝関節）については付表より集計。

対照群との有意差検定は、1000 ppm 群では全ての病理組織学的検査対象組織・臓器について、中間用量群では肝臓、腎臓、肺、脾臓、副腎、精巣、卵巣、子宮、膣について Fisher の直接確率計算法（片側検定）を用いて行った。その他の組織・臓器の肉眼的異常部位の病変については有意差検定を実施しなかった。

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

表 11. 腫瘍性病変(続き)

転 帰	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
all	臓器											
	心臓	所見／検査例数	50	21	20	14	50	50	31	23	30	50
		悪性神経鞘腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性線維性組織球腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	口腔	所見／検査例数	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫(M)	-	1	0	-	-	-	-	-	-	-
	十二指腸	所見／検査例数	50	22	21	13	50	50	31	23	30	49
		腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	空腸	所見／検査例数	50	21	20	13	50	50	31	23	30	49
		平滑筋肉腫(M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	盲腸	所見／検査例数	50	21	21	13	50	50	31	23	30	49
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		肝細胞腺腫(B)	4	0	1	2	2	2	0	3	0	0
		肝細胞癌(M)	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		悪性組織球腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	脾臓	所見／検査例数	50	28	27	23	50	50	32	24	32	49
		島細胞腺腫(B)	8	8	10	8	3	2	0	1	1	4
		島細胞癌(M)	2	2	0	4	3	0	1	0	1	0
		外分泌腺細胞腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		島細胞外分泌腺細胞混合腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

転帰: all, 全動物 (主群)

(B): 良性腫瘍, (M): 悪性腫瘍

対照群との有意差検定は, 1000 ppm 群では全ての病理組織学的検査対象組織・臓器について, 中間用量群では肝臓, 腎臓, 肺, 脾臓, 副腎, 精巣, 卵巣, 子宮, 膣について Fisher の直接確率計算法 (片側検定) を用いて行った。その他の組織・臓器の肉眼的異常部位の病変については有意差検定を実施しなかった。

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

表 11. 腫瘍性病変(続き)

転 帰	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
all	臓器											
	腎臓	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪肉腫(M)	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	所見／検査例数	50	50	50	50	50	0	0	0	0	0
		間細胞腫(B)	0	1	1	0	0	-	-	-	-	-
	前立腺	所見／検査例数	50	22	20	13	50	0	0	0	0	0
		癌(M)	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
	子宮角	所見／検査例数	0	0	0	0	0	50	50	50	50	50
		腺癌(M)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	1	1	0
		内膜ポリープ(B)	-	-	-	-	-	2	4	4	3	3
	子宮頸	所見／検査例数	0	0	0	0	0	50	50	50	50	50
		内膜ポリープ(B)	-	-	-	-	-	0	0	1	1	0
		悪性神経鞘腫(M)	-	-	-	-	-	2	0	0	0	1
	膣	所見／検査例数	0	0	0	0	0	50	50	49	50	50
		扁平上皮癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	陰核腺	所見／検査例数	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
		腺腫(B)	-	-	-	-	-	0	-	1	-	-
		腺癌(M)	-	-	-	-	-	1	-	0	-	-
	下垂体	所見／検査例数	50	41	41	35	50	50	49	46	48	50
		前葉腺腫(B)	38	33	33	30	34	38	38	42	38	39
		前葉腺癌(M)	0	0	0	0	1	4	3	1	3	1
		中間部腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

転帰: all, 全動物 (主群)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

対照群との有意差検定は、1000 ppm 群では全ての病理組織学的検査対象組織・臓器について、中間用量群では肝臓、腎臓、肺、脾臓、副腎、精巣、卵巣、子宮、膣について Fisher の直接確率計算法 (片側検定) を用いて行った。その他の組織・臓器の肉眼的異常部位の病変については有意差検定を実施しなかった。

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

表 11. 腫瘍性病変(続き)

転 帰	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
all	臓器											
	甲状腺	所見／検査例数	50	23	24	16	50	50	31	26	31	50
		C細胞腺腫(B)	4	4	3	3	7	3	4	5	4	3
		C細胞癌(M)	0	0	3	0	0	0	0	0	0	1
		濾胞状腺腫(B)	0	2	0	1	1	0	0	0	0	0
		濾胞状腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		皮質腺腫(B)	0	1	1	1	1	2	1	0	1	0
		皮質腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		褐色細胞腫(B)	3	3	2	7	4	2	1	0	1	1
		悪性褐色細胞腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0
	大脳	所見／検査例数	50	21	20	13	50	50	31	23	30	50
		稀突起細胞腫(B)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
		悪性神経鞘腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性細網症(M)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		顆粒細胞腫(B)	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	小脳	所見／検査例数	50	21	20	13	50	50	31	23	30	50
		悪性細網症(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	ハタチ腺	所見／検査例数	50	21	20	13	50	50	31	23	30	50
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	ジンバル腺	所見／検査例数	2	1	0	0	0	0	0	0	1	0
		腺腫(B)	0	1	-	-	-	-	-	-	0	-
		ジンバル腺癌(M)	2	0	-	-	-	-	-	-	1	-
	耳介	所見／検査例数	0	0	0	0	0	2	1	1	2	6
		悪性神経鞘腫(M)	-	-	-	-	-	2	0	0	0	0
	腹腔	所見／検査例数	0	0	0	0	0	1	2	0	2	1
		脂肪腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	-	0	0

転帰：all, 全動物（主群）

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

対照群との有意差検定は、1000 ppm 群では全ての病理組織学的検査対象組織・臓器について、中間用量群では肝臓、腎臓、肺、脾臓、副腎、精巣、卵巣、子宮、膣について Fisher の直接確率計算法（片側検定）を用いて行った。その他の組織・臓器の肉眼的異常部位の病変については有意差検定を実施しなかった。

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

表 11. 腫瘍性病変(続き)

転 帰	性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
合 計	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	良性腫瘍数	68	61	56	60	55	74	73	87	78	74
	悪性腫瘍数	14	9	12	9	21	21	19	13	27	19
	腫瘍総数	82	70	68	69	76	95	92	100	105	93
	担良性腫瘍動物数	44	40	40	41	41	46	42	47	44	43
	担悪性腫瘍動物数	12	8	12	9	17	17	16	11	20	17
	担腫瘍動物数	47	42	44	43	44	50	45	49	48	48

主群および衛星群（衛星群の死亡・切迫屠殺動物は個体別成績を記録したが、統計学的解析の集計から除外した）の全検査動物において、腫瘍性病変の発生頻度に対照群と投与群間で有意差を認めなかった。

対照群と投与群間で腫瘍発生数、担腫瘍動物数、担良性・悪性腫瘍動物数に差は見られなかった。

[非腫瘍性病変]

発生頻度に有意差の認められた所見を表 12 に示す。

表 12. 非腫瘍性病変

転 帰	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
ik	臓器											
	脾臓	所見／検査例数	20	19	20	20	19	18	20	20	20	18
		褐色色素沈着	4	1	2	4	3	4	4	5	3	↑11
tk	脾臓	所見／検査例数	28	29	30	37	25	17	19	27	20	28
		褐色色素沈着	2	0	0	3	5	2	3	9	↑10	↑16
	肝臓	所見／検査例数	28	29	30	37	25	17	19	27	20	28
		類洞拡張	3	1	0	6	2	0	0	2	2	↑7
		胆管過形成	10	13	14	13	14	8	5	7	5	↓3
	腎臓	所見／検査例数	28	29	30	37	25	17	19	27	20	28
		慢性腎症	21	↓11	↓10	↓17	15	4	2	2	4	7

転帰：ik, 52週間投与終了後途中計画殺動物（衛星群）；tk, 104週間投与終了後最終計画殺動物（主群）
有意差の検定は、Fisher の直接確率計算法（片側検定）を用いて行った（↑↓ $P<0.05$ ，↑↓ $P<0.01$ ）。

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

表 12. 非腫瘍性病変（続き）

転 帰	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	30	100	500	1000	0	30	100	500	1000
tk	副腎	所見／検査例数	28	29	30	37	25	17	19	27	20	28
		皮質過形成	17	17	14	17	17	7	↑15	14	9	11
		髓質過形成	9	10	9	12	8	0	0	5	↑6	3
	精巣	所見／検査例数	28	29	30	37	25	0	0	0	0	0
		動脈炎	6	↓1	3	3	3	-	-	-	-	-
ke/ fd	肺	所見／検査例数	22	21	20	13	25	33	31	23	30	22
		肺胞内泡沫細胞集 簇	0	↑4	1	1	2	1	2	0	1	1
	前胃	所見／検査例数	22	21	20	13	25	33	31	23	30	21
		びらん・潰瘍	8	↓0	3	3	7	3	5	3	4	5
	副腎	所見／検査例数	22	21	20	13	25	33	31	23	30	22
		のう胞状変性	4	0	1	1	1	19	20	↑21	13	9
all	脾臓	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		褐色色素沈着	9	9	4	10	↑18	22	20	24	27	31
	肝臓	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		胆管増生	16	17	15	15	18	14	13	11	9	↓5
	腎臓	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		慢性腎症	31	↓19	↓18	24	29	6	6	7	9	9
	副腎	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		のう胞状変性	6	4	3	2	1	34	35	↑15	29	35
		皮質過形成	23	26	22	23	23	19	↑30	18	17	19
		髓質過形成	13	13	12	13	12	0	3	↑6	↑6	4
	精巣	所見／検査例数	50	50	50	50	50	0	0	0	0	0
		精細管萎縮	11	12	13	↓4	12	-	-	-	-	-
		動脈炎	11	5	↓4	5	↓4	-	-	-	-	-

転帰：tk, 104 週間投与終了後最終計画殺動物（主群）； ke/fd, 途中死亡・切迫屠殺動物（主群）；

all, 全動物（主群）

有意差の検定は、Fisher の直接確率計算法（片側検定）を用いて行った（↑↓ $P<0.05$, ↑↑↓ $P<0.01$ ）。

投与 52 週終了後の雌および投与 104 週終了後の雌雄の 1000 ppm 群において、脾臓の褐色色素沈着の発生頻度が有意に増加した。ベルリンブルー染色の結果、この褐色色素はヘモジデリンであることが証明された。ヘモジデリンの沈着の増加は赤血球の破壊の亢進を示唆する変化ではあるが、本試験では血液ないし血液生化学的検査において溶血性貧血を示唆する異常はなく、また、脾臓以外の臓器に褐色色素沈着の増加はなかった。また、52 週間投与終了後の雄の血液学的検査においてヘマトクリット、血色素濃度及

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

び赤血球数の有意な減少が見られているが、この転帰での病理組織学的検査では脾臓の褐色色素沈着増加の発生頻度が増加しなかったことから、貧血を示唆する血液学的検査項目の変動は溶血性貧血を示唆するものではないと考えられた。本変化と被験物質投与との関連は必ずしも明らかでない。

また、1000 ppm 群の雌において 104 週間投与終了後に肝臓の類洞拡張の発生頻度が有意に増加した。類洞拡張は肝毒性物質、特に血管内皮に毒性を示す物質を投与した場合に特徴的に認められる所見であるが、本試験では他に血管内皮に対する毒性を示すような所見は得られていない。さらに、当研究所における 2 試験の背景データでは、類洞拡張の発生頻度は 9/50 及び 1/49 であり、本試験における発生頻度と一致する数値が得られている。したがって、これらの動物における肝臓の類洞拡張は検体投与に関連しない変化であると判断した。

以上の結果から、本剤のラットに対する 24 カ月間混餌経口慢性毒性試験において、1000 及び 500 ppm 群の雌雄に毒性影響が認められた。100 及び 30ppm 群には検体の影響は認められなかった。したがって、本試験における無毒性量 (NOAEL) は雌雄とも 100 ppm (雄 3.40 mg/kg/日, 雌 4.10 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住友化学工業株式会社にある。

②ピリダリルのマウスにおける発癌性試験

(資料 5-2)

試験機関：残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検 体： ピリダリル原体

純 度： %

試験動物： ICR (Crj:CD-1) マウス、主群 1 群雌雄各 52 匹、衛星群 1 群雌雄各 12 匹、開始時 5 週齢

投与開始時体重範囲 (雄；27.2～34.7 g、雌；20.9～26.7 g)

52 週間投与終了後には衛星群の、78 週間投与終了後には主群の全生存動物から、剖検時に後大静脈より採血し、白血球分類測定用に血液塗抹標本を作製した。52 及び 78 週間投与終了後に各群雌雄 10 匹について臓器重量を測定した。途中死亡・切迫殺動物を含めた全動物について剖検後、病理学的検査を実施したが、衛星群の途中死亡・切迫殺動物については、剖検・病理組織学的検査を実施し個体別成績を記録したが、統計学的解析の集計から除外した。

投与期間： 78 週間 (1999 年 10 月 28 日～2001 年 5 月 11 日)

投与方法： 検体を 0, 15, 50, 1000 及び 2500 ppm の濃度で飼料に混入し、78 週間にわたり随時摂食させた。検体を混入した飼料は 4 週間毎に調製した。

投与量設定根拠；

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

試験項目及び結果：

臨床症状及び死亡率；臨床症状及び生死を毎日観察した。さらに週1回，触診を含む詳細な臨床症状を，少なくとも以下の症状について観察した。これらの観察はスコアリングにより評価した。

皮膚，被毛，眼球，粘膜の変化；自律神経機能（流涎，流涙，瞳孔径，異常呼吸）；行動，歩行，姿勢，ハンドリングや感覚刺激に対する反応；間代性ないし強直性痙攣の有無，常同行動，異常行動

有意に発生頻度に変動した臨床症状を表1に示す。

表 1. 臨床症状
主群

症状	性 投与量 (ppm) 検査動物数	雄					雌				
		0	15	50	1000	2500	0	15	50	1000	2500
		52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
皮膚: 腫瘍		3	↑17	9	2	5					
被毛湿潤		1	↑8	5	4	6					
眼球: 混濁							2	5	6	↑8	4
鼻吻部: 触毛脱毛		2	0	3	0	↑8					

衛星群

症状	性 投与量 (ppm) 検査動物数	雌				
		0	15	50	1000	2500
		12	12	12	12	12
皮膚: 脱毛		6	3	5	6	↓0
鼻吻部: 触毛脱毛		7	4	5	3	↓2

表中の数字は症状を示す動物数

有意差の検定は，Fisher の直接確率計算法（片側検定）を用いて行った（↑↓ $P < 0.05$ ，↑↑↓ $P < 0.01$ ）。

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

2500 ppm 群の雄において、触毛脱毛の発生頻度が有意に増加した。この所見は、無処置の動物にもさまざまな頻度で偶発的に観察される所見である。病理組織学的検査では毛の萎縮およびびらん／潰瘍が対応所見として考えられるが、本群におけるこの組織所見の発生頻度は対照群と同程度であった。さらに、同投与量の衛星群の雌では触毛脱毛の発生頻度は有意に減少していた。したがって雄における触毛脱毛の発生頻度の増加は偶発的なものと判断した。その他投与群に見られた一般症状の発生頻度における有意な増減は用量に関連しない偶発的な変化であった。

表 2 に各群雌雄の死亡動物数を示す。

表 2. 死亡動物数

性	雄					雌				
	0	15	50	1000	2500	0	15	50	1000	2500
投与量 (ppm)										
検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
死亡動物数	18	15	20	20	16	14	11	11	12	7

生命表解析で有意差を検定した。

被験物質投与に起因する死亡率の上昇はなかった。

体重変化； 全動物について、投与開始前、投与開始から 13 週までは毎週 1 回、16 週から 76 週までは 4 週に 1 回、及び 78 週、さらに剖検前に体重を測定した。剖検前を除く全測定週について体重増加量も算出した。有意差の検定は、Bartlett の等分散検定の結果、等分散であれば一元配置分散分析および Dunnett の多重比較法、不等分散であれば、Kruskal-Wallis の検定および Dunnett 型の順位和検定法を用いて行った。主群の体重変化を図 1 に示す。

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

図 1. 体重変化(雄)

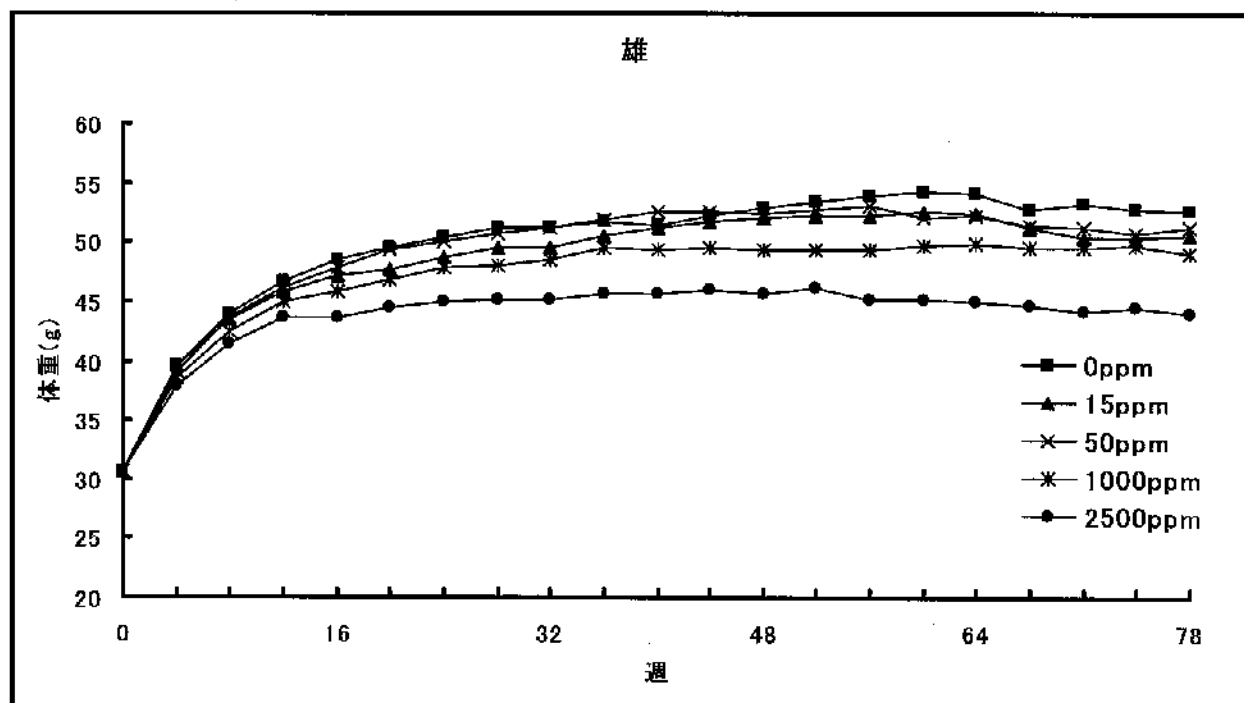
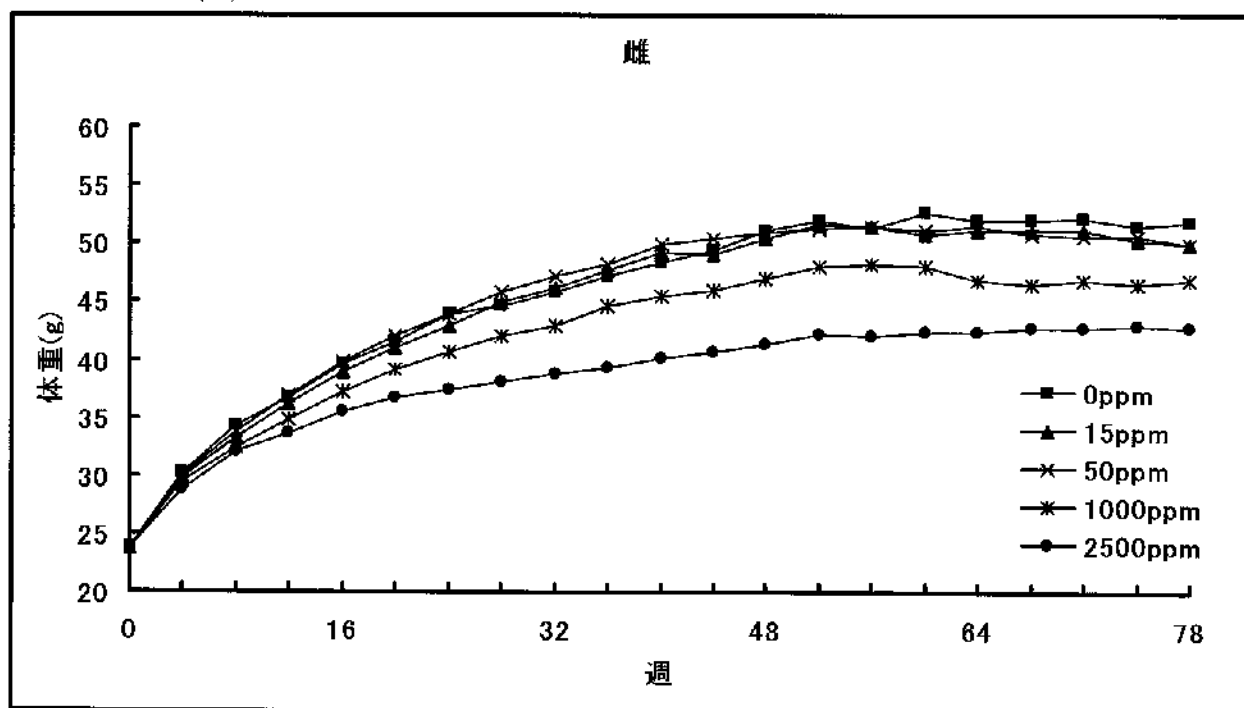


図 1. 体重変化(雌)



体重および体重増加量の有意差検定は、Bartlett の等分散分析により行った。

1000 ppm 以上の投与群の雌雄において、投与期間を通じて体重増加抑制がみられた。2500 ppm 群の雌雄では投与開始直後数週を除くほとんどの計測週で、1000 ppm 群の雄では 16 から 32 及び 48 から 68 週に、雌では 8, 10, 12 から 16, 24, 48 から 52 及び 60 から 78 週に有意差が見られた。この変化は検体投与の影響と判断した。

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

50 及び 15 ppm 群の雌雄の体重は投与期間を通じ対照群とほぼ同様に変動した。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を投与開始から 13 週までは毎週 1 回、16 週から 76 週までは 4 週に 1 回、摂餌量を測定した。また、食餌効率も算出した。有意差の検定は、Bartlett の等分散検定の結果、等分散であれば一元配置分散分析および Dunnett の多重比較法、不等分散であれば、Kruskal-Wallis の検定および Dunnett 型の順位和検定法を用いて行った。

2500 ppm 群における主群雄の摂餌量は投与期間を通じて対照群よりもやや低い値で変動し、1, 5, 7 から 12, 16, 36, 52 から 64 及び 72 週に統計学的有意差が見られ、検体投与の影響と判断した。一方、同群主群の雌の摂餌量は投与期間中 1, 24, 44 及び 72 週に対照群に比し有意に減少したが、その他の時期に異常はなかった。同群の衛星群雌雄の摂餌量は、一部時期に減少したが概ね対照群と同様であった。

1000 ppm 以下の投与群の雌雄では、主群、衛星群ともに統計学的に有意な変動が投与期間中数点見られたが、一定の方向を示す変動ではなく、これらの動物の摂餌量は対照群と同様に変動したと判断した。

2500ppm の雌雄における食餌効率は、投与第 1 週に対照群に比し軽度低下した。その後一定の傾向は認められなかったが、投与 13 週間の雌雄の平均食餌効率はそれぞれ対照群に比し 24 および 17%低かった。1000ppm 以下の投与量では、顕著でかつ用量に対応した変化は認められなかった。

検体摂取量； 全投与期間における一日あたりの平均検体摂取量は以下の通りであった。

表 3. 平均検体摂取量

主群

投与濃度 (ppm)	検体摂取量, mg/kg/day	
	雄	雌
15	1.57	1.46
50	5.04	4.78
1000	103	99
2500	267	264

衛星群

投与濃度 (ppm)	検体摂取量, mg/kg/day	
	雄	雌
15	1.53	1.50
50	5.40	4.87
1000	99	104
2500	270	264

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

血液学的検査; 52週間投与終了後に衛星群の、78週間投与終了後に主群の全生存動物について、剖検前に後大静脈から採血し、以下の項目について測定した。総白血球数および白血球分類を全血液試料について測定した。赤血球系の項目および血小板数は52週後の衛星群および78週後の主群について、原則として動物番号の若い順から選んだ各群各性10匹について測定した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球数、白血球分類

統計学的有意差の認められた項目を表4に示す。

表4. 血液学的検査成績

性別・用量 (ppm)		雄			
検査項目・検査週		15	50	1000	2500
平均赤血球容積 (MCV)	78 ^a	102	↑104	100	101
リンパ球数 (L)	78	-	-	-	↓72

a: 変化の見られた投与週。52週間投与終了後に統計学的有意差の認められた項目はなかった。

表中の数字は対照群に対する変動率 (%)

有意差の検定は、Student の t 検定ないし Dunnett の多重比較法を用いて行った (↑↓: $p \leq 0.05$ - : 検査せず)。

2500 ppm 群の雄において78週間投与終了後にリンパ球数が有意に減少したが、この変化は52週間投与終了後の雄ならびに52及び78週間投与終了後の雌には見られなかった。また病理組織学的検査でリンパ組織には異常が見られなかったことから、このリンパ球数の減少は偶発性のものと判断した。平均赤血球容積の増加には用量との関連がなかったことから偶発性の変化と判断した。

臓器重量; 原則として動物番号の若い順から選んだ各群各性10例について、52週間投与終了後には衛星群の、78週間投与終了後には主群について以下の臓器重量を測定し、相対重量も算出した。

脳、心臓、肝臓/胆のう、腎臓 (両側)、肺、脾臓、副腎 (両側)、精巣 (両側)、精巣上体 (両側)、卵巣 (両側)、子宮

統計学的有意差の認められた項目を表5に示す。

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

表 5. 臓器重量

性別・用量 (ppm)			雄				雌			
臓器・検査週			15	50	1000	2500	15	50	1000	2500
(最終体重)		52 ^a	(101)	(94)	(103)	(↓87)	(99)	(97)	(97)	(89)
		78	(100)	(97)	(99)	(↓88)	(105)	(99)	(102)	(88)
脳	相対重量	52	102	112	102	↑120				
		78	100	103	99	↑113	95	102	99	↑117
心臓	絶対重量	78	93	98	93	↓87				
肝臓	相対重量	52					122	109	116	↑130
腎臓	相対重量	52					113	112	112	↑128
脾臓	絶対重量	78					123	201	161	↓57
肺	相対重量	52	102	↑121	102	↑119				
	絶対重量	78	88	88	88	↑103†				
副腎	相対重量	52	100	↑150	2450	110				
精巣	相対重量	78	106	118	118	↑135				
精巣上体	絶対重量	52	109	↑122	108	109				
	相対重量	52	110	↑133	110	↑129				

a: 変化の見られた投与週

表中の数字は対照群に対する変動率 (%)

有意差の検定は、Dunnnett の多重比較法を用いて行った (↑↓, $p \leq 0.05$; ↑↓, $p \leq 0.01$)。

†: 顕著に肺重量の重い個体が多いため、この群の群平均値は対照群よりも高くなったが、その他の個体の肺重量は概ね対照群よりも低かった。

2500 ppm 群の雌において 52 週間投与終了後に肝臓及び腎臓の相対重量が増加した。肝臓及び腎臓重量の増加は本検体のマウスにおける亜急性毒性試験でも観察されているため検体投与の影響と考えた。しかし、病理組織学的変化を伴わないところから、その毒性学的影響はごく軽微であると判断した。2500 ppm 群の雄において 52 週間投与終了後に精巣上体の相対重量が有意に増加したが、この変動は同じ検査時期の 50 ppm 群の雄における変動よりも小さく、また、組織学的異常を伴わないところから偶発的变化と判断した。また、78 週間投与終了後に雄の精巣の相対重量が有意に増加したが、この変化に相当すると考えられる病理組織学的異常は観察されなかった。試験実施研究所における 9 本の発癌試験の背景データの精巣重量は、絶対重量で 215 ~ 249 mg, 相対重量で 0.41 ~ 0.51 (平均体重は 48.9 から 52.7g, 1 試験あたり 10 あるいは 12 匹) であった。一方、本試験の対照群では、精巣の絶対及び相対重量はそれぞれ 175 mg 及び 0.34 であった (平均体重は 51.1 g)。したがって、2500 ppm 群における精巣重量の増加は、対照群の精巣重量が低かったことによるものと判断した。2500 ppm 群の雌雄におけるその他の臓器重量の有意な変動は、血液学的検査あるいは病理組織学的検査において検体投与に関連すると考えられる所見が当該臓器に見られなかったことから、この群の動物に見られた低体重による二次的な変化であると判断した。

肉眼病理学的検査；途中死亡、切迫殺、投与期間終了時の全生存動物について剖検した。

ただし、衛星群の途中死亡・切迫殺動物については個体別成績を記録したが、統計学

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

的解析の集計から除外した。

統計学的有意差の認められた所見を表 6 に示す。

表 6. 肉眼病理学的検査

転 帰	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	15	50	1000	2500	0	15	50	1000	2500
ik	検査動物数		9	10	10	11	12	11	11	12	12	11
	臓器	所見										
	腎臓	腎盂拡張	4	1	↓0	1	1					
	皮膚	脱毛						5	3	5	3	↓0
	卵巣	のう胞						7	4	5	3	↓2
tk	検査動物数		33	37	32	32	36	38	41	41	39	45
	臓器	所見										
	皮膚	脱毛						13	8	12	12	↓6
	脾臓	大型化						1	6	↑9	↑8	2
	胸腺	大型化						1	↑9	↑9	5	5
	腺胃	肥厚	5	5	↓0	1	↓0					
	精のう	肥大	22	19	18	14	↓8					
	凝固腺	肥大	22	17	17	13	↓8					
	子宮	腫瘍						0	↑7	1	3	4
ke/ fd	検査動物数		19	15	20	20	16	14	11	11	13	7
	臓器	所見										
	外観/外表	消瘦	0	↑4	4	2	3	4	3	5	↑10	3
	皮膚	脱毛	1	↑5	5	4	↑7					
	脾臓	大型化						3	↑7	↑9	6	3
	腎臓	腎盂拡張	1	↑7	4	2	1					
	精のう	肥大	3	↑9	5	6	5					
	凝固腺	肥大	3	↑9	4	6	5					
	卵巣	のう胞						5	↓0	3	7	2

転帰：ik, 52 週間投与終了後途中計画殺動物（衛星群）；tk, 78 週間投与終了後最終計画殺動物（主群）；

ke/fd, 途中死亡・切迫殺動物（主群）

有意差の検定は、Fisher の直接確率計算法（片側検定）を用いて行った（↑↓ $P < 0.05$, ↑↑↓ $P < 0.01$ ）。

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

表 6. 肉眼病理学的検査(続き)

転 帰	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	15	50	1000	2500	0	15	50	1000	2500
all	検査動物数		52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
	臓器	所見										
	外観/外表	触毛脱毛	0	0	3	0	↑5					
	皮膚	脱毛	4	8	7	9	↑14	17	9	13	17	↓7
		腫瘤						2	3	4	↑8	1
	脾臓	大型化						4	↑13	↑18	↑14	5
	胸腺	大型化						2	↑12	↑12	7	↑8
	腺胃	肥厚	5	5	↓0	1	↓0					
	肝臓	腫瘍	18	18	16	17	↓9					
	腎臓	腎盂拡張	6	↑14	8	5	4					
	精のう	肥大	25	28	23	20	↓13					
	凝固腺	肥大	25	26	21	19	↓13					
	子宮	腫瘤						2	↑10	2	3	4
	眼球	混濁						2	5	6	↑8	4

転帰：all, 全動物（主群）

有意差の検定は、Fisher の直接確率計算法（片側検定）を用いて行った（↑↓ $P<0.05$, ↑↓ $P<0.01$ ）。

2500 ppm 群の雄の死亡・切迫殺動物で、皮膚の脱毛の発生頻度が有意に増加した。また、皮膚の脱毛及び触毛脱毛が雄の全動物で有意に増加した。これらの所見は、無処理の動物でもさまざまな頻度で見られる。これらの肉眼所見に対応する病理組織学的所見である毛のう拡張や皮膚のびらん・潰瘍があげられるが、本試験におけるこれら組織所見の発生頻度は対照群と同程度であった。また、52 週間投与終了後途中計画殺動物では、雌において触毛脱毛と皮膚の脱毛の発生頻度が有意に減少した。したがって、雄における触毛脱毛と皮膚脱毛の発生頻度の増加は偶発的な変化と判断した。同群の雌では胸腺の大型化の発生頻度が全動物で有意に増加したが、その発生頻度は 50 ないし 15 ppm 群よりも低く、血液ないし病理組織学的検査においてリンパ系組織に異常が認められなかったことから、胸腺の大型化の発生頻度の増加は偶発性の変化であると判断した。その他投与群で認められた発生頻度の統計学的に有意な変動は、用量に関連しない偶発性の変化であった。

病理組織学的検査；対照群及び 2500 ppm 群の全動物、並びにその他の投与群の途中死亡・切迫殺動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳（人脳、小脳、橋及び延髄）、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺（両側）、上皮小体（両側）、副腎（両側）、脾臓、骨及び骨髓（胸骨、椎骨 3 箇所及び片側大腿骨）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺（顎下

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

腺及び舌下腺), 舌, 食道, 胃 (前胃及び腺胃), 肝臓, 胆のう, 脾臓, 十二指腸, 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 直腸, 頭部 (鼻腔及び副鼻腔), 咽頭, 喉頭, 気管, 肺, 腎臓 (両側), 膀胱, 精巣 (両側), 精巣上体 (両側), 前立腺, 精のう (両側), 凝固腺 (両側), 卵巣 (両側), 子宮 (角部及び頸部), 膣, 眼球 (網膜及び視神経を含む, 両側), ハーダー腺 (両側), 下腿三頭筋 (片側), 外涙腺 (両側), 皮膚 (腰背部), 乳腺 (腹部, 雌のみ), 肉眼的異常部位

また, 15, 50 及び 1000 ppm 群の全動物を対象として以下の組織について病理標本を作製し, 鏡検した。

肝臓, 腎臓 (両側), 肺, 副腎 (両側), 精巣 (両側), 卵巣 (両側), 子宮, 膣及び肉眼的異常部位

ただし, 衛星群の途中死亡・切迫殺動物については個体別成績を記録したが, 統計学的解析の集計から除外した。

対照群との有意差検定は, 2500ppm 群では全ての病理組織学的検査対象組織・臓器について実施した。中間用量群においては, 途中・切迫殺動物は全病理組織学的検査対象組織・臓器について行ったが, 計画殺動物では肝臓, 腎臓, 肺, 副腎, 精巣, 卵巣, 子宮, 膣についてのみ実施した。なお, 上記以外の組織・臓器の肉眼的異常部位における病変については有意差検定を実施しなかった。

[腫瘍性病変]

認められた腫瘍性病変を表 7 に示した。

表 7. 腫瘍性病変

転 帰	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	15	50	1000	2500	0	15	50	1000	2500
ik	臓器											
	全身	所見/検査例数	9	10	10	11	12	11	11	12	12	11
		悪性リンパ腫 (リンパ球型)(M)	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
		悪性リンパ腫 (混合型)(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肺	所見/検査例数	9	10	10	11	12	11	11	12	12	11
		腺腫(B)	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1
		腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0

転帰: ik, 52 週間投与終了後途中計画殺動物 (衛星群)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

対照群との有意差検定は, 2500ppm 群では全ての病理組織学的検査対象組織・臓器について, 中間用量群では肝臓, 腎臓, 肺, 副腎, 精巣, 卵巣, 子宮, 膣について, Fisher の直接確率計算法 (片側検定) を用いて行った。その他の組織・臓器の肉眼的異常部位の病変については有意差検定を実施しなかった。

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

表 7. 肺瘍性病変(続き)

転 帰	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	15	50	1000	2500	0	15	50	1000	2500
ik	臓器											
	肺	所見／検査例数	9	10	10	11	12	11	11	12	12	11
		腺腫(B)	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1
		腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0
	肝臓	所見／検査例数	9	10	10	11	12	11	11	12	12	11
		肝細胞腺腫(B)	1	1	0	2	2	0	0	0	0	1
		血管肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	子宮角	所見／検査例数	0	0	0	0	0	11	11	12	12	11
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	1
		内膜ポリープ(B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	副腎	所見／検査例数	9	10	10	11	12	11	11	12	12	11
		皮質腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
tk	全身	所見／検査例数	33	37	32	32	36	38	41	41	39	45
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		悪性リンパ腫 (リンパ球型)(M)	1	0	0	0	0	3	1	4	4	3
		悪性リンパ腫 (混合型)(M)	0	0	1	0	0	1	2	1	0	0
		組織球性細胞肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0
	皮膚	所見／検査例数	33	10	5	6	36	38	9	13	15	45
		線維肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		扁平基底細胞腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		脂肪腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		悪性神経鞘腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0

転帰： ik, 52 週間投与終了後途中計画殺動物（衛星群）； tk, 78 週間投与終了後最終計画殺動物（主群）

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

対照群との有意差検定は、2500ppm 群では全ての病理組織学的検査対象組織・臓器について、中間用量群では肝臓、腎臓、肺、副腎、精巣、卵巣、子宮、膵について、Fisher の直接確率計算法（片側検定）を用いて行った。その他の組織・臓器の肉眼的異常部位の病変については有意差検定を実施しなかった。

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

表 7. 肺瘍性病変(続き)

転 帰	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	15	50	1000	2500	0	15	50	1000	2500
tk	臓器											
	乳腺	所見/検査例数	0	0	0	0	0	38	0	0	1	45
		腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	-	-	1	1
	脾臓	所見/検査例数	33	7	4	0	36	38	7	9	9	45
		血管肉腫(M)	0	0	0	-	0	0	0	0	1	0
	骨	所見/検査例数	11	0	0	0	11	38	1	0	0	45
		骨腫(B)	0	-	-	-	0	0	1	-	-	0
	肺	所見/検査例数	33	37	32	32	36	38	41	41	39	45
		腺腫(B)	5	3	6	4	3	5	2	3	6	8
		腺癌(M)	4	3	7	7	6	3	4	4	3	5
	結腸	所見/検査例数	33	0	0	0	36	38	0	0	0	45
		腺癌(M)	1	-	-	-	0	0	-	-	-	0
	肝臓	所見/検査例数	33	37	32	32	36	38	41	41	39	45
		肝細胞腺腫(B)	13	13	12	11	8	1	0	0	0	0
		肝細胞癌(M)	0	1	2	1	2	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	1	2	1	0	1	0	2	0	0	0
	膀胱	所見/検査例数	33	6	5	3	36	38	0	0	0	45
		間葉腫(B)	1	0	0	0	1	0	-	-	-	0
	精巣	所見/検査例数	33	37	32	32	36	0	0	0	0	0
		間細胞腫(B)	1	0	1	0	0	-	-	-	-	-
	卵巢	所見/検査例数	0	0	0	0	0	38	41	41	39	45
		のう胞状腺腫(B)	-	-	-	-	-	1	1	1	0	0
		莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		黄体腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		悪性顆粒細胞腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0

転帰： tk, 78 週間投与終了後最終計画殺動物（主群）

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

雄の骨については付表より集計。

対照群との有意差検定は、2500ppm 群では全ての病理組織学的検査対象組織・臓器について、中間用量群では肝臓、腎臓、肺、副腎、精巣、卵巢、子宮、膣について、Fisher の直接確率計算法（片側検定）を用いて行った。その他の組織・臓器の肉眼的異常部位の病変については有意差検定を実施しなかった。

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

表 7. 腫瘍性病変(続き)

転 帰	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	15	50	1000	2500	0	15	50	1000	2500
tk	臓器											
	子宮角	所見/検査例数	0	0	0	0	0	38	41	41	39	45
		腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	1
		内膜ポリープ(B)	-	-	-	-	-	2	1	4	2	2
		血管肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	3	0	0	0
		悪性神経鞘腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		組織球性細胞肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	1	0	1	0
	子宮頸	所見/検査例数	0	0	0	0	0	38	41	41	39	45
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	1
		内膜ポリープ(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	下垂体	所見/検査例数	33	0	0	0	36	38	2	0	2	45
		前葉腺腫(B)	0	-	-	-	0	2	1	-	2	3
	甲状腺	所見/検査例数	33	0	0	0	36	38	0	0	0	45
		濾胞状腺腫(B)	0	-	-	-	1	0	-	-	-	2
	副腎	所見/検査例数	33	37	32	32	36	38	41	41	39	45
		皮質腺腫(B)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	ハダゲ腺	所見/検査例数	33	0	0	0	36	38	0	0	0	45
		腺腫(B)	4	-	-	-	2	2	-	-	-	2
ke/ fd	全身	所見/検査例数	19	15	20	20	16	14	11	11	13	7
		悪性リンパ腫 (リンパ球型)(M)	2	1	1	2	1	1	3	1	2	3
		悪性リンパ腫 (混合型)(M)	0	0	1	0	0	0	1	2	1	1
		組織球性細胞肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
		骨髄性白血病(M)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0

転帰: tk, 78 週間投与終了後最終計画殺動物 (主群); ke/fd, 途中死亡・切迫殺動物 (主群)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

対照群との有意差検定は、2500ppm 群では全ての病理組織学的検査対象組織・臓器について、中間用量群では肝臓、腎臓、肺、副腎、精巣、卵巣、子宮、膣について、Fisher の直接確率計算法 (片側検定) を用いて行った。その他の組織・臓器の肉眼的異常部位の病変については有意差検定を実施しなかった。

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

表 7. 腫瘍性病変(続き)

転 帰	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	15	50	1000	2500	0	15	50	1000	2500
ke/ fd	臓器											
	皮膚	所見／検査例数	19	15	20	20	16	14	11	11	13	7
		乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		悪性神経鞘腫(B)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	乳腺	所見／検査例数	0	0	0	0	0	14	11	11	13	7
		腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	3	2	3	0
	脾臓	所見／検査例数	19	15	20	20	16	14	11	11	13	7
		血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	所見／検査例数	19	15	20	20	16	14	11	11	13	7
		血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨	所見／検査例数	19	15	20	20	16	14	11	11	13	7
		骨腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肺	所見／検査例数	19	15	20	20	16	14	11	11	13	7
		腺腫(B)	2	2	3	4	2	1	1	1	0	2
		腺癌(M)	2	0	1	4	1	1	0	0	3	2
	肝臓	所見／検査例数	19	15	20	20	16	14	11	11	13	7
		肝細胞腺腫(B)	4	1	4	7	0	0	0	0	0	0
		肝細胞癌(M)	3	1	3	1	1	0	0	0	0	0
		血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見／検査例数	19	15	20	20	16	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
	精巣上体	所見／検査例数	19	15	20	20	16	0	0	0	0	0
		間細胞腫(B)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	卵巢	所見／検査例数	0	0	0	0	0	14	11	11	13	7
		黄体腫(B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0

転帰： ke/fd, 途中死亡・切迫殺動物（主群）

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

雄の骨については付表より集計。

有意差検定は、肉眼的異常部位を除く病理組織学的検査対象組織・臓器についてのみ、Fisher の直接確率計算法（片側検定）を用いて行った。肉眼的異常部位については全投与群について有意差検定を実施していない。

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

表 7. 腫瘍性病変(続き)

転 帰	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	15	50	1000	2500	0	15	50	1000	2500
ke/ fd	臓器											
	子宮角	所見／検査例数	0	0	0	0	0	14	11	11	13	7
		内膜ポリープ(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	2
		血管肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		顆粒細胞腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	子宮頸	所見／検査例数	0	0	0	0	0	14	11	11	13	7
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	ハダ腺	所見／検査例数	19	15	20	20	16	14	11	11	13	7
		腺腫(B)	2	2	1	0	1	1	0	0	0	0
	腹腔	所見／検査例数	2	3	1	1	1	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
all	全身	所見／検査例数	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		悪性リンパ腫 (リンパ球型)(M)	3	1	1	2	1	4	4	5	6	6
		悪性リンパ腫 (混合型)(M)	0	0	2	0	0	1	3	3	1	1
		組織球性細胞肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	2	0	2	0
		骨髄性白血病(M)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚	所見／検査例数	52	25	25	26	52	52	20	24	28	52
		乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
		扁平基底細胞腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

転帰： ke/fd, 途中死亡・切迫殺動物（主群）； all, 全動物（主群）

(B): 良性腫瘍、 (M): 悪性腫瘍

ke/fd, 途中死亡・切迫殺動物の有意差検定は、肉眼的異常部位を除く病理組織学的検査対象組織・臓器についてのみ、Fisher の直接確率計算法（片側検定）を用いて行った。

all, 全動物の有意差検定は、2500ppm 群では全ての病理組織学的検査対象組織・臓器について、中間用量群では肝臓、腎臓、肺、副腎、精巣、卵巣、子宮、膣について、Fisher の直接確率計算法（片側検定）を用いて行った。その他の組織・臓器の肉眼的異常部位の病変については有意差検定を実施しなかった。

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

表 7. 腫瘍性病変(続き)

転 帰	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	15	50	1000	2500	0	15	50	1000	2500
all	臓器											
	皮膚	所見/検査例数	52	25	25	26	52	52	20	24	28	52
		血管腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
		悪性神経鞘腫(M)	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0
	乳腺	所見/検査例数	0	0	0	0	0	52	11	11	14	52
		腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	3	2	4	1
	脾臓	所見/検査例数	52	22	24	20	52	52	18	20	22	52
		血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	骨	所見/検査例数	52	17	21	20	52	52	13	11	13	52
		骨腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	腸間膜リンパ節	所見/検査例数	52	15	21	20	52	52	13	13	14	52
		血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	所見/検査例数	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
		腺腫(B)	7	5	9	8	5	6	3	4	6	10
		腺癌(M)	6	3	8	11	7	4	4	4	6	7
	結腸	所見/検査例数	52	15	20	20	52	52	11	11	13	52
		腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査例数	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
		肝細胞腺腫(B)	17	14	16	18	↓ 8	1	0	0	0	0
		肝細胞癌(M)	3	2	5	2	3	0	0	0	0	0
		血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	1	2	1	0	1	0	2	0	0	0
	膀胱	所見/検査例数	52	21	25	23	52	52	11	11	13	52
		間葉腫(B)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	所見/検査例数	52	52	52	52	52	0	0	0	0	0
		間細胞腫(B)	1	0	1	0	0	-	-	-	-	-
		血管肉腫(M)	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-

転帰: all, 全動物 (主群)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

雄の骨については付表より集計。

有意差の検定は、Fisher の直接確率計算法 (片側検定) を用いて行った (↓ $p < 0.05$)。

対照群との有意差検定は、2500ppm 群では全ての病理組織学的検査対象組織・臓器について、中間用量群では肝臓、腎臓、肺、副腎、精巣、卵巣、子宮、陰について、Fisher の直接確率計算法 (片側検定) を用いて行った。その他の組織・臓器の肉眼的異常部位の病変については有意差検定を実施しなかった。

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

表 7. 腫瘍性病変(続き)

転 帰	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	15	50	1000	2500	0	15	50	1000	2500
all	臓器											
	精巣上体	所見／検査例数	52	16	20	21	52	0	0	0	0	0
		間細胞腫(B)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	卵巢	所見／検査例数	0	0	0	0	0	52	52	52	52	52
		のう胞状腺腫(B)	-	-	-	-	-	1	1	1	0	0
		莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		黄体腫(B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	1
		悪性顆粒細胞腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		血管肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	子宮角	所見／検査例数	0	0	0	0	0	52	52	52	52	52
		腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	1
		内膜ポリープ(B)	-	-	-	-	-	2	1	4	3	4
		血管肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	4	0	0	0
		悪性神経鞘腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		顆粒細胞腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		組織球性細胞肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	1	0	1	0
	子宮頸	所見／検査例数	0	0	0	0	0	52	52	52	52	52
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	0	2	0	0	1
		内膜ポリープ(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	下垂体	所見／検査例数	52	15	20	20	52	52	12	11	15	52
		前葉腺腫(B)	0	0	0	0	0	2	1	0	2	3
	甲状腺	所見／検査例数	52	15	20	20	52	52	11	11	13	52
		濾胞状腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
	副腎	所見／検査例数	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
		皮質腺腫(B)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0

転帰： all, 全動物（主群）

(B): 良性腫瘍、 (M): 悪性腫瘍

対照群との有意差検定は、2500ppm 群では全ての病理組織学的検査対象組織・臓器について、中間用量群では肝臓、腎臓、肺、副腎、精巣、卵巢、子宮、腔について、Fisher の直接確率計算法（片側検定）を用いて行った。実施した。その他の組織・臓器の肉眼的異常部位の病変については有意差検定を実施しなかった。

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

表 7. 腫瘍性病変(続き)

転 帰	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	15	50	1000	2500	0	15	50	1000	2500
all	臓器											
	ハダ-腺	所見／検査例数	52	15	20	20	52	52	11	11	13	52
		腺腫(B)	6	2	1	0	3	3	0	0	0	2
	腹腔	所見／検査例数	2	4	2	1	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
合 計	検査動物数		52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
	良性腫瘍数		35	21	29	27	19	16	9	11	15	25
	悪性腫瘍数		15	13	17	17	13	12	24	17	25	15
	腫瘍総数		50	34	46	44	32	28	33	28	40	40
	担良性腫瘍動物数		26	18	25	24	16	15	9	10	12	18
	担悪性腫瘍動物数		15	13	16	16	13	11	21	17	22	14
	担腫瘍動物数		33	26	35	31	24	23	25	23	27	28

転帰： all, 全動物（主群）

(B): 良性腫瘍、 (M): 悪性腫瘍

対照群との有意差検定は、2500ppm 群では全ての病理組織学的検査対象組織・臓器について、中間用量群では肝臓、腎臓、肺、副腎、精巣、卵巣、子宮、腔について、Fisher の直接確率計算法（片側検定）を用いて行った。その他の組織・臓器の肉眼的異常部位の病変については有意差検定を実施しなかった。

主群および衛星群（衛星群の死亡・切迫殺動物は個体別成績を記録したが、統計学的解析の集計から除外した）の全検査動物において、腫瘍性病変の発生頻度に対照群と投与群間で有意差を認めなかった。

対照群と投与群間で腫瘍発生数、担腫瘍動物数、担良性・悪性腫瘍動物数に差は見られなかった。

[非腫瘍性病変]

発生頻度有意差の見られた非腫瘍性病変を表 8 に示した。

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

本文表 8. 非腫瘍性病変

転 帰	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	15	50	1000	2500	0	15	50	1000	2500
tk	腸間膜 リンパ節	所見／検査例数	33	0	1	0	36	38	2	2	1	45
		髄外造血亢進	4	-	0	-	↓0	2	0	0	0	0
	腺胃	所見／検査例数	33	5	0	1	36	38	1	1	0	45
		粘膜上皮過形成	8	5	-	1	3	4	0	1	-	↓0
	腎臓	所見／検査例数	33	37	32	32	36	38	41	41	39	45
		糸球体腎炎	21	↓16	19	16	18	16	20	14	16	16
ke/ fd	骨髓 脊椎(椎 骨)	所見／検査例数	19	15	20	20	16	14	11	11	13	7
		造血亢進	2	↑9	5	4	5	1	3	4	2	0
	骨髓 (胸骨)	所見／検査例数	19	15	20	20	16	14	11	11	13	7
		造血亢進	2	↑9	5	4	5	1	3	4	2	0
	骨髓 (大腿骨)	所見／検査例数	19	15	20	20	16	14	11	11	13	7
		造血亢進	2	↑9	5	4	5	1	3	4	2	0
	脾臓	所見／検査例数	19	15	20	20	16	14	11	11	13	7
		髄外造血亢進	3	↑9	8	4	5	2	4	5	3	0
	卵巣	所見／検査例数	0	0	0	0	0	14	11	11	13	7
		動脈炎	-	-	-	-	-	5	1	↓0	1	0
all	腎臓	所見／検査例数	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
		腎盂炎／腎盂腎炎	0	3	↑6	1	0	0	0	0	0	0
	卵巣	所見／検査例数	0	0	0	0	0	52	52	52	52	52
		動脈炎	-	-	-	-	-	6	1	↓0	1	↓0

転帰：tk, 78 週間投与終了後最終計画殺動物（主群）；ke/fd, 途中死亡・切迫殺動物（主群）；all, 全動物（主群）

有意差の検定は、Fisher の直接確率計算法（片側検定）を用いて行った（↑↓ $P < 0.05$, ↑↑↓ $P < 0.01$ ）。

すべての投与群の雌雄において、検体投与に関連するような非腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかった。

以上の結果から、ICR マウスを用いた 78 週間経口発癌性試験では、本検体に発癌性は認められなかった。本試験における無毒性量（NOAEL）は雌雄ともに 50 ppm（雄 5.04 mg/kg/day, 雌 4.78 mg/kg/day）と判断された。

③ピリダリルのイヌを用いた慢性毒性試験

(資料5-3)

試験機関：パナファーム ラボラトリーズ

報告書作成年：2001 年 [GLP 対応]

検 体：ピリダリル

純 度： %

試験動物：ビーグル犬（投与開始時 6 カ月齢、体重；雄 7.1～9.5kg、雌 7.3～9.6kg）

1 群あたり雌雄各 4 頭

投与期間：12 カ月間

投与開始；1999 年 11 月 19 日（雄）、26 日（雌）

最終屠殺；2000 年 11 月 17 日（雄）、24 日（雌）

投与方法：検体をゼラチンカプセルに充填し、1.5、5、20 および 80mg/kg/day の用量で 1 日 1 回、週 7 日反復経口投与した。対照群にはゼラチンカプセルのみを同様に投与した。

[投与量設定根拠]

試験項目および試験結果：

一般症状および死亡率；1 日 3 回、症状所見および生死の有無を観察した。

投与期間中の死亡および投与に関連する症状所見は認められなかった。

詳細な症状観察；投与開始前に 1 回、投与期間中は週 1 回に頻度で以下の項目について観察した。

ケージ内観察；姿勢、歩行、振戦、痙攣、常同行動、異常行動、

活動性レベル

検査台観察；取り扱い易さ、筋緊張、振戦、痙攣、筋攣縮、呼吸、流涎、

流涙、瞳孔径、眼球突出、目・鼻の分泌物、皮膚、毛並み、

可視粘膜

投与に関連する変化は認められなかった。

体重；投与期間中には週1回の頻度で測定し、さらに投与開始前に1回、投与最終日および剖検口にも測定した。また、これを基に投与開始前からの体重増加量も算出した。

投与に関連する変化は認められなかった。

摂餌量；投与期間中には週1回の頻度で測定し、さらに投与開始前に1回および投与最終日にも測定した。また、体重増加量および摂餌量から摂餌効率も算出した。

投与に関連する変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前および投与26および52週に、全動物の両眼について検査を実施した。

投与に関連する変化は認められなかった。

尿検査；投与開始の2および1週間前、投与13、26、39ならびに52週に新鮮尿および24時間蓄尿を採取し、以下の項目について測定した。

蓄尿サンプル；尿量、色調、尿比重

新鮮尿サンプル；pH、蛋白、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、

ウロビリノーゲン、尿沈渣

対照群に比べ統計学的に有意な平均値の差が認められた項目を次表に示す。

性別	検査項目	検査時期 (週)	投与量 (mg/kg/day)			
			1.5	5	20	80
雌	尿比重	13		103▲ ¹⁾		

有意差の検定はDunnetの多重比較検定を用いて行った(▲：p<0.01)。

表中の数値は対照群(100)に対する変動率(%)を示す。

1)：1.070(群平均値)、1.016～1.076(背景値；平均値±2SD)

本変化は背景値の範囲内であり、20または80mg/kg/day群では同様の変化が認められていないことから、投与に関連しないものと考えられた。

血液学的検査；全動物について投与開始の2および1週間前、投与13、26、39ならびに52週に橈側皮静脈より血液サンプルを採取し、以下の項目を測定した。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、
平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、
平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、白血球分類、
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

対照群に比べ統計学的に有意な平均値の差が認められた項目を次表に示す。

性別	検査項目	検査時期 (週)	投与量 (mg/kg/day)			
			1.5	5	20	80
雄	MCH	13				93▽ ¹⁾
	ヘモグロビン量	13		82▼ ²⁾		
	ヘマトクリット値	13		84▽ ³⁾		
	血小板数	39	135△ ⁴⁾			
	単球%	26		222△ ⁵⁾		
雌	MCH	13				95▽ ⁶⁾
		26	96△ ⁷⁾			96▽ ⁸⁾
		39				95▽ ⁹⁾
	血小板数	26				146△ ¹⁰⁾
	分葉核好中球%	52			80▽ ¹¹⁾	

有意差の検定は Dunnet の多重比較検定を用いて行った (△▽ : $p < 0.05$ 、▼ : $p < 0.01$)。表中の数値は対照群(100)に対する変動率(%)を示す。

- 1) : 20.4 pg (群平均値)、20.5~23.7 pg (背景値)
 2) : 13.1 g/dL (群平均値)、12.7~18.5 g/dL (背景値)
 3) : 40.0 % (群平均値)、37.9~54.4 % (背景値)
 4) : $31.6 \times 10^4/\mu\text{L}$ (群平均値)、 $14.8 \sim 31.2 \times 10^4/\mu\text{L}$ (背景値)
 5) : 4.0 % (群平均値)、-0.3~8.1 % (背景値)
 6) : 21.0 pg (群平均値)、20.5~23.7 pg (背景値)
 7) : 22.0 pg (群平均値)、21.2~24.4 pg (背景値)
 8) : 22.0 pg (群平均値)、21.2~24.4 pg (背景値)
 9) : 21.8 pg (群平均値)、22.0~24.4 pg (背景値)
 10) : $28.3 \times 10^4/\mu\text{L}$ (群平均値)、 $16.0 \sim 38.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ (背景値)
 11) : 50.0 % (群平均値)、36.5~77.7 % (背景値)
 1)~11)の背景値は平均値+2SD を示す。

平均 MCH の低値が 80mg/kg/day 群の雌雄に認められた。しかし、他の赤血球系パラメータおよび造血器に変化は認められず、背景値の範囲をわずかに外れる程度の変化であったことから、この変化に毒性学的意義はないと考えられた。

80mg/kg/day 群の雌で認められた平均血小板数の高値は、投与前のデータと明確な差がなく、背景値の範囲内であったことから、投与に関連しない変化と考えられた。この他の変化については明確な用量相関性がなく、ほぼ背景値の範囲内であったことから、いず

れも投与に関連しない変化と考えられた。

骨髓検査；剖検後、全動物から第4肋骨の骨髓を採取して有核細胞数を測定した。

投与に関連する変化は認められなかった。

血液生化学的検査；全動物について投与開始の2および1週間前、投与13、26、39ならびに52

週に橈側皮静脈より血液サンプルを採取し、以下の項目を測定した。

総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、
総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスアミナーゼ(AST)、
アラニンアミノトランスアミナーゼ(ALT)、アルカリ性ホスファターゼ(ALP)、
γ-グルタミルトランスペプチダーゼ(γ-GPT)、総コレステロール、
血糖、尿素窒素、クレアチニン、無機リン、カルシウム、ナトリウム、
カリウム、クロライド

対照群に比べ統計学的に有意な差あるいは傾向の認められた項目を次表に示す。

性別	検査項目	検査時期 (週)	投与量 (mg/kg/day)			
			1.5	5	20	80
雄	ALP	13				157
		26				204
		39				202△
		52				218
	AST	13				73▽ ¹⁾
	血糖	39				111△ ²⁾
	ナトリウム	13		99▽ ³⁾		
		26		99▽ ⁴⁾		
雌	ALP	39				191
	A/G 比	13		116△ ⁵⁾		
	カルシウム	26		95▽ ⁶⁾		
	無機リン	52			80▽ ⁷⁾	

有意差の検定は Dunnet の多重比較検定を用いて行った (△▽ : p<0.05)。

表中の数値は対照群(100)に対する変動率(%)を示す。

1) : 19 IU/L (群平均値)、20~32 IU/L (背景値)

2) : 97 mg/dL (群平均値)、62~102 mg/dL (背景値)

3) : 146.6 mEq/L (群平均値)、145.9~151.1 mEq/L (背景値)

4) : 146.7 mEq/L (群平均値)、143.0~150.6 mEq/L (背景値)

5) : 1.84 (群平均値)、1.14~1.82 (背景値)

6) : 10.4 mg/dL (群平均値)、9.0~11.8 mg/dL (背景値)

7) : 2.8 mg/dL (群平均値)、2.6~4.6 mg/dL (背景値)

1)~7)の背景値は平均値±2SD を示す。

対照群と比較して、平均 ALP の高値または高値傾向が 80mg/kg/day 群の雄で投与 13、26、39 および 52 週に、同群の雌で投与 39 週に認められた。また、ALT の高値が 80mg/kg/day 群の雄 1 例で投与 52 週に認められた。

平均 AST および血糖値の変化が 80mg/kg/day 群の雄で認められたが、投与前のデータと明確な差がなく、ほぼ背景値の範囲内の変化であったことから、投与に関連しない変化と考えられた。この他の変化についても明確な用量相関性がなく、背景値の範囲内の変化であったことから、いずれも投与に関連しない変化と考えられた。

剖 検 ; 最終投与翌日に全動物を屠殺し、剖検を行った。

自然発生所見と考えられる下垂体の嚢胞や空腸粘膜の赤色点が認められたが、投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；剖検後、全動物について以下の臓器の重量を測定した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓（胆嚢を含む）、肺（気管支を含む）、
 卵巣、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、子宮

対照群に比べ統計学的に有意な差あるいは傾向の認められた項目を次表に示す。

性別	臓器		投与量 (mg/kg/day)			
			1.5	5	20	80
雌	肝臓	絶対重量				130
		相対重量				132△

有意差の検定は Dunnet の多重比較検定を用いて行った（△： $p<0.05$ ）。

表中の数値は対照群(100)に対する変動率(%)を示す。

絶対および相対肝重量の高値または高値傾向が 80mg/kg/day 群の雌に認められた。

病理組織学的検査；全動物の以下の全臓器について病理組織学的検査を行った。

副腎、大動脈（胸部）、骨髓（大腿骨および胸骨）、
 脳および脳幹（延髄／橋、小脳および大脳）、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上
 体、食道、眼球（網膜）、大腿骨（関節を含む）、胆嚢、心臓、回腸、空腸、
 腎臓、涙腺、喉頭、肝臓、肺および気管支、乳腺（雌のみ）、
 腸間膜リンパ節、鼻甲介骨、視神経、卵巣、脾臓、上皮小体、咽頭、
 下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（顎下、舌下）、坐骨神経、
 骨格筋（大腿二頭筋）、皮膚（下腹部）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、
 胸骨、胃、顎下リンパ節、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、
 子宮、膈および子宮頸管

自然発生所見と考えられる前立腺のリンパ球浸潤や下垂体の嚢胞、あるいは空腸の
 粘膜固有層の出血が認められたが、投与に関連した変化は認められなかった。

以上のように、ピリダリルの投与により肝臓に対する影響が 80mg/kg/day で認められた。しかしな
 がら、肝臓の病理組織学的検査では異常は認められず、これらの影響は軽微であると考えられた。
 このことから、本試験条件下でのビーグル犬における無毒性量（NOAEL）は雌雄ともに 20mg/kg/day
 であると考えられた。