

ヒドラジーン水加物のラット及びマウスを用いた
経口投与によるがん原性予備試験(混水試験)報告書

試験番号

2 週 間 : ラット/0261 ; マウス/0262

1 3 週 間 : ラット/0265 ; マウス/0266

CAS No. 7803 - 57 - 8

平成 9 年 11 月 27 日

中 央 労 働 災 害 防 止 協 会
日本バイオアッセイ研究センター

ヒドラジン—水加物のラット及びマウスを用いた
経口投与によるがん原性予備試験(混水試験)報告書

試験番号

2 週 間 : ラット/0261 ; マウス/0262

13 週 間 : ラット/0265 ; マウス/0266

本 文

| 本文目次 | 頁 |
|----------------------------|----|
| 要 旨 | 1 |
| I 試験材料 | 3 |
| I - 1 被験物質の性状等 | 3 |
| I - 1 - 1 名称と別名 | 3 |
| I - 1 - 2 構造式、分子量 | 3 |
| I - 1 - 3 物理化学的性状等 | 3 |
| I - 2 被験物質の使用ロット等 | 3 |
| I - 3 被験物質の同一性・安定性 | 4 |
| I - 3 - 1 同一性 | 4 |
| I - 3 - 2 安定性 | 4 |
| I - 4 試験動物 | 4 |
| II 試験方法 | 5 |
| II - 1 投与 | 5 |
| II - 1 - 1 投与経路、投与方法及び投与期間 | 5 |
| II - 1 - 2 投与濃度 | 5 |
| II - 1 - 3 被験物質の調製方法 | 5 |
| II - 1 - 4 調製時における濃度測定 | 6 |
| II - 1 - 5 調製被験物質の安定性 | 6 |
| II - 1 - 6 被験物質の摂取量 | 6 |
| II - 2 動物管理 | 7 |
| II - 2 - 1 各群の使用動物数 | 7 |
| II - 2 - 2 群分け及び個体識別方法 | 7 |
| II - 2 - 3 飼育条件 | 7 |
| II - 3 観察・検査項目及び方法 | 8 |
| II - 3 - 1 動物の一般状態の観察 | 8 |
| II - 3 - 2 体重測定 | 8 |
| II - 3 - 3 摂水量測定 | 8 |
| II - 3 - 4 摂餌量測定 | 8 |
| II - 3 - 5 血液学的検査 | 8 |
| II - 3 - 6 血液生化学的検査 | 9 |
| II - 3 - 7 尿検査 | 9 |
| II - 3 - 8 病理学的検査 | 9 |
| (1) 剖検 | 9 |
| (2) 臓器重量 | 9 |
| (3) 病理組織学的検査 | 9 |
| II - 4 数値処理と統計学的方法 | 10 |

| | | |
|-----------|---------------------|----|
| Ⅱ - 4 - 1 | 数値の取扱いと表示 | 10 |
| Ⅱ - 4 - 2 | 母数の取扱い | 10 |
| Ⅱ - 4 - 3 | 統計方法 | 11 |
| Ⅱ - 5 | 試資料の保管 | 11 |
| Ⅲ | 試験成績 | 12 |
| Ⅲ - 1 | ラットを用いた試験 | 12 |
| Ⅲ - 1 - 1 | 2週間試験(試験番号: 0261) | 12 |
| 1. | 動物の状態観察 | 12 |
| (1) | 生死状況 | 12 |
| (2) | 一般状態 | 12 |
| (3) | 体重 | 12 |
| (4) | 摂水量 | 13 |
| (5) | 摂餌量 | 13 |
| (6) | 被験物質摂取量 | 13 |
| 2. | 血液学的検査・血液生化学的検査 | 14 |
| (1) | 血液学的検査 | 14 |
| (2) | 血液生化学的検査 | 14 |
| 3. | 病理学的検査 | 15 |
| (1) | 剖検 | 15 |
| (2) | 臓器重量 | 15 |
| (3) | 病理組織学的検査 | 15 |
| Ⅲ - 1 - 2 | 13週間試験(試験番号: 0265) | 17 |
| 1. | 動物の状態観察 | 17 |
| (1) | 生死状況 | 17 |
| (2) | 一般状態 | 17 |
| (3) | 体重 | 17 |
| (4) | 摂水量 | 17 |
| (5) | 摂餌量 | 18 |
| (6) | 被験物質摂取量 | 18 |
| 2. | 血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査 | 18 |
| (1) | 血液学的検査 | 18 |
| (2) | 血液生化学的検査 | 18 |
| (3) | 尿検査 | 19 |
| 3. | 病理学的検査 | 19 |
| (1) | 剖検 | 19 |
| (2) | 臓器重量 | 19 |
| (3) | 病理組織学的検査 | 20 |
| Ⅲ - 2 | マウスを用いた試験 | 21 |
| Ⅲ - 2 - 1 | 2週間試験(試験番号: 0262) | 21 |
| 1. | 動物の状態観察 | 21 |
| (1) | 生死状況 | 21 |
| (2) | 一般状態 | 21 |
| (3) | 体重 | 21 |

| | |
|-------------------------|----|
| (4) 摂水量 | 22 |
| (5) 摂餌量 | 22 |
| (6) 被験物質摂取量 | 22 |
| 2. 血液学的検査・血液生化学的検査 | 23 |
| (1) 血液学的検査 | 23 |
| (2) 血液生化学的検査 | 23 |
| 3. 病理学的検査 | 23 |
| (1) 剖検 | 23 |
| (2) 臓器重量 | 23 |
| (3) 病理組織学的検査 | 24 |
| Ⅲ-2-2 13週間試験(試験番号:0266) | 25 |
| 1. 動物の状態観察 | 25 |
| (1) 生死状況 | 25 |
| (2) 一般状態 | 25 |
| (3) 体重 | 25 |
| (4) 摂水量 | 25 |
| (5) 摂餌量 | 26 |
| (6) 被験物質摂取量 | 26 |
| 2. 血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査 | 26 |
| (1) 血液学的検査 | 26 |
| (2) 血液生化学的検査 | 26 |
| (3) 尿検査 | 27 |
| 3. 病理学的検査 | 27 |
| (1) 剖検 | 27 |
| (2) 臓器重量 | 27 |
| (3) 病理組織学的検査 | 28 |
| Ⅳ 考察及びまとめ | 29 |
| Ⅴ 文献 | 35 |

TABLES

| | | |
|-------|----|---|
| TABLE | 1 | EXPERIMENTAL DESIGN AND MATERIALS AND METHODS IN THE DRINKING STUDIES OF HYDRAZINE MONOHYDRATE |
| TABLE | 2 | SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE RAT (TWO-WEEK STUDY) |
| TABLE | 3 | SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE RAT (TWO-WEEK STUDY) |
| TABLE | 4 | WATER CONSUMPTION IN MALE RAT (TWO-WEEK STUDY) |
| TABLE | 5 | WATER CONSUMPTION IN FEMALE RAT (TWO-WEEK STUDY) |
| TABLE | 6 | FOOD CONSUMPTION IN MALE RAT (TWO-WEEK STUDY) |
| TABLE | 7 | FOOD CONSUMPTION IN FEMALE RAT (TWO-WEEK STUDY) |
| TABLE | 8 | SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE RAT (THIRTEEN-WEEK STUDY) |
| TABLE | 9 | SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE RAT (THIRTEEN-WEEK STUDY) |
| TABLE | 10 | WATER CONSUMPTION IN MALE RAT (THIRTEEN-WEEK STUDY) |
| TABLE | 11 | WATER CONSUMPTION IN FEMALE RAT (THIRTEEN-WEEK STUDY) |
| TABLE | 12 | FOOD CONSUMPTION IN MALE RAT (THIRTEEN-WEEK STUDY) |
| TABLE | 13 | FOOD CONSUMPTION IN FEMALE RAT (THIRTEEN-WEEK STUDY) |
| TABLE | 14 | SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE MOUSE (TWO-WEEK STUDY) |
| TABLE | 15 | SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE MOUSE (TWO-WEEK STUDY) |
| TABLE | 16 | WATER CONSUMPTION IN MALE MOUSE (TWO-WEEK STUDY) |
| TABLE | 17 | WATER CONSUMPTION IN FEMALE MOUSE (TWO-WEEK STUDY) |
| TABLE | 18 | FOOD CONSUMPTION IN MALE MOUSE (TWO-WEEK STUDY) |
| TABLE | 19 | FOOD CONSUMPTION IN FEMALE MOUSE (TWO-WEEK STUDY) |

TABLES

TABLE 20 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE MOUSE
(THIRTEEN-WEEK STUDY)

TABLE 21 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE MOUSE
(THIRTEEN-WEEK STUDY)

TABLE 22 WATER CONSUMPTION IN MALE MOUSE (THIRTEEN-WEEK STUDY)

TABLE 23 WATER CONSUMPTION IN FEMALE MOUSE (THIRTEEN-WEEK STUDY)

TABLE 24 FOOD CONSUMPTION IN MALE MOUSE (THIRTEEN-WEEK STUDY)

TABLE 25 FOOD CONSUMPTION IN FEMALE MOUSE (THIRTEEN-WEEK STUDY)

FIGURES

FIGURE 1 BODY WEIGHT CHANGES : RAT : MALE (THIRTEEN-WEEK STUDY)

FIGURE 2 BODY WEIGHT CHANGES : RAT : FEMALE (THIRTEEN-WEEK STUDY)

FIGURE 3 WATER CONSUMPTION : RAT : MALE (THIRTEEN-WEEK STUDY)

FIGURE 4 WATER CONSUMPTION : RAT : FEMALE(THIRTEEN-WEEK STUDY)

FIGURE 5 FOOD CONSUMPTION : RAT : MALE (THIRTEEN-WEEK STUDY)

FIGURE 6 FOOD CONSUMPTION : RAT : FEMALE (THIRTEEN-WEEK STUDY)

FIGURE 7 BODY WEIGHT CHANGES : MOUSE : MALE (THIRTEEN-WEEK STUDY)

FIGURE 8 BODY WEIGHT CHANGES : MOUSE : FEMALE (THIRTEEN-WEEK STUDY)

FIGURE 9 WATER CONSUMPTION : MOUSE : MALE (THIRTEEN-WEEK STUDY)

FIGURE 10 WATER CONSUMPTION : MOUSE : FEMALE (THIRTEEN-WEEK STUDY)

FIGURE 11 FOOD CONSUMPTION : MOUSE : MALE (THIRTEEN-WEEK STUDY)

FIGURE 12 FOOD CONSUMPTION : MOUSE : FEMALE (THIRTEEN-WEEK STUDY)

APPENDIXES

APPENDIX A 1-1 CLINICAL OBSERVATION (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE

APPENDIX A 1-2 CLINICAL OBSERVATION (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE

APPENDIX A 1-3 CLINICAL OBSERVATION (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE

APPENDIX A 1-4 CLINICAL OBSERVATION (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE

APPENDIX A 2-1 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE

APPENDIX A 2-2 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE

APPENDIX A 2-3 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE

APPENDIX A 2-4 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE

APPENDIX A 3-1 WATER CONSUMPTION CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE

APPENDIX A 3-2 WATER CONSUMPTION CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE

APPENDIX A 3-3 WATER CONSUMPTION CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE

APPENDIX A 3-4 WATER CONSUMPTION CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE

APPENDIXES (CONTINUED)

APPENDIX A 4-1 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE

APPENDIX A 4-2 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE

APPENDIX A 4-3 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE

APPENDIX A 4-4 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE

APPENDIX A 5-1 CHEMICAL INTAKE CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE

APPENDIX A 5-2 CHEMICAL INTAKE CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE

APPENDIX A 5-3 CHEMICAL INTAKE CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE

APPENDIX A 5-4 CHEMICAL INTAKE CHANGES (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE

APPENDIX A 6-1 HEMATOLOGY (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE

APPENDIX A 6-2 HEMATOLOGY (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE

APPENDIX A 6-3 HEMATOLOGY (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE

APPENDIX A 6-4 HEMATOLOGY (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE

APPENDIXES (CONTINUED)

APPENDIX A 7-1 BIOCHEMISTRY (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE

APPENDIX A 7-2 BIOCHEMISTRY (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE

APPENDIX A 7-3 BIOCHEMISTRY (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE

APPENDIX A 7-4 BIOCHEMISTRY (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE

APPENDIX A 8-1 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE : DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX A 8-2 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE: DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX A 8-3 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE : SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX A 8-4 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE : SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX A 8-5 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE : DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX A 8-6 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE : DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX A 8-7 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE : SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX A 8-8 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE : SACRIFICED ANIMALS

APPENDIXES (CONTINUED)

APPENDIX A 9-1 ORGAN WEIGHT (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY),ABSOLUTE
RAT : MALE

APPENDIX A 9-2 ORGAN WEIGHT (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY),ABSOLUTE
RAT : FEMALE

APPENDIX A 9-3 ORGAN WEIGHT (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY),ABSOLUTE
MOUSE : MALE

APPENDIX A 9-4 ORGAN WEIGHT (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY),ABSOLUTE
MOUSE : FEMALE

APPENDIX A 10-1 ORGAN WEIGHT (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY),RELATIVE
RAT : MALE

APPENDIX A 10-2 ORGAN WEIGHT (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY),RELATIVE
RAT : FEMALE

APPENDIX A 10-3 ORGAN WEIGHT (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY),RELATIVE
MOUSE : MALE

APPENDIX A 10-4 ORGAN WEIGHT (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY),RELATIVE
MOUSE : FEMALE

APPENDIX A 11-1 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE : DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX A 11-2 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE : DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX A 11-3 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE : SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX A 11-4 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE : SACRIFICED ANIMALS

APPENDIXES (CONTINUED)

- APPENDIX A 11-5 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE : DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX A 11-6 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE : DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX A 11-7 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE : SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX A 11-8 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE : SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX A 12-1 IDENTITY OF HYDRAZINE MONOHYDRATE
(TWO-WEEK STUDIES)
- APPENDIX A 12-2 STABILITY OF HYDRAZINE MONOHYDRATE
(TWO-WEEK STUDIES)
- APPENDIX A 12-3 CONCENTRATION HYDRAZINE MONOHYDRATE IN DRINKING WATER
(TWO-WEEK STUDIES)
- APPENDIX A 12-4 STABILITY OF HYDRAZINE MONOHYDRATE IN DRINKING WATER
(TWO-WEEK STUDIES)

APPENDIXES (CONTINUED)

APPENDIX B 1-1 CLINICAL OBSERVATION (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE

APPENDIX B 1-2 CLINICAL OBSERVATION (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE

APPENDIX B 1-3 CLINICAL OBSERVATION (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE

APPENDIX B 1-4 CLINICAL OBSERVATION (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE

APPENDIX B 2-1 BODY WEIGHT CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE

APPENDIX B 2-2 BODY WEIGHT CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE

APPENDIX B 2-3 BODY WEIGHT CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE

APPENDIX B 2-4 BODY WEIGHT CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE

APPENDIX B 3-1 WATER CONSUMPTION CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE

APPENDIX B 3-2 WATER CONSUMPTION CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE

APPENDIX B 3-3 WATER CONSUMPTION CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE

APPENDIX B 3-4 WATER CONSUMPTION CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE

APPENDIXES (CONTINUED)

APPENDIX B 4-1 FOOD CONSUMPTION CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE

APPENDIX B 4-2 FOOD CONSUMPTION CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE

APPENDIX B 4-3 FOOD CONSUMPTION CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE

APPENDIX B 4-4 FOOD CONSUMPTION CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE

APPENDIX B 5-1 CHEMICAL INTAKE CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE

APPENDIX B 5-2 CHEMICAL INTAKE CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE

APPENDIX B 5-3 CHEMICAL INTAKE CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE

APPENDIX B 5-4 CHEMICAL INTAKE CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE

APPENDIX B 6-1 HEMATOLOGY (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : MALE

APPENDIX B 6-2 HEMATOLOGY (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
RAT : FEMALE

APPENDIX B 6-3 HEMATOLOGY (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE

APPENDIX B 6-4 HEMATOLOGY (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE

APPENDIXES (CONTINUED)

APPENDIX B 9-3 GROSS FINDINGS (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)

RAT : FEMALE : SACRIFICED ANIMALS

APPENDIXES (CONTINUED)

- APPENDIX B 9-4 GROSS FINDINGS (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE : DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX B 9-5 GROSS FINDINGS (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : MALE : SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX B 9-6 GROSS FINDINGS (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY)
MOUSE : FEMALE : SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX B 10-1 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY),ABSOLUTE
RAT : MALE
- APPENDIX B 10-2 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY),ABSOLUTE
RAT : FEMALE
- APPENDIX B 10-3 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY),ABSOLUTE
MOUSE : MALE
- APPENDIX B 10-4 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY),ABSOLUTE
MOUSE : FEMALE
- APPENDIX B 11-1 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY),RELATIVE
RAT : MALE
- APPENDIX B 11-2 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY),RELATIVE
RAT : FEMALE
- APPENDIX B 11-3 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY),RELATIVE
MOUSE : MALE
- APPENDIX B 11-4 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY),RELATIVE
MOUSE : FEMALE

APPENDIXES (CONTINUED)

- APPENDIX B 12-1 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS
(THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY) RAT : MALE : DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX B 12-2 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS
(THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY) RAT : MALE : SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX B 12-3 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS
(THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY) RAT : FEMALE : SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX B 12-4 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS
(THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY) MOUSE : MALE : DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX B 12-5 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS
(THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY) MOUSE : MALE : SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX B 12-6 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS
(THIRTEEN-WEEK STUDY : SUMMARY) MOUSE : FEMALE : SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX B 13-1 IDENTITY OF HYDRAZINE MONOHYDRATE
(THIRTEEN-WEEK STUDIES)
- APPENDIX B 13-2 STABILITY OF HYDRAZINE MONOHYDRATE
(THIRTEEN-WEEK STUDIES)
- APPENDIX B 13-3 CONCENTRATION HYDRAZINE MONOHYDRATE IN DRINKING WATER
(THIRTEEN-WEEK STUDIES)
- APPENDIX B 13-4 STABILITY OF HYDRAZINE MONOHYDRATE IN DRINKING WATER
(THIRTEEN-WEEK STUDIES)
- APPENDIX C 1 METHODS FOR HEMATOLOGY, BIOCHEMISTRY AND URINALYSIS
(TWO-WEEK STUDIES)
- APPENDIX C 2 METHODS FOR HEMATOLOGY, BIOCHEMISTRY AND URINALYSIS
(THIRTEEN-WEEK STUDIES)
- APPENDIX C 3 UNITS AND DECIMAL PLACE FOR HEMATOLOGY AND BIOCHEMISTRY

要 旨

ヒドラジーン水加物のがん原性を検索する目的で、F344/DuCrj(Fischer)ラットとCrj:BDF₁マウスを用いて経口投与による2年間(104週間)試験の実施に先立ち、その投与濃度を決定するための予備試験として2週週間試験及び13週間試験を実施した。投与はヒドラジーン水加物を各投与濃度に調製した飲水の自由摂取で行った。2週間試験及び13週間試験のラット、マウスとも1群当たり雌雄各10匹を使用し、被験物質投与群5群、対照群1群の6群構成で行った。投与濃度は、2週間試験ではラット、マウスの雌雄とも800ppm、400ppm、200ppm、100ppm、50ppmとし、13週間試験ではラット、マウスの雌雄とも200ppm、150ppm、100ppm、50ppm、25ppmとした。観察、測定及び検査項目は、一般状態の観察、体重・摂水量・摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査(13週間試験)、剖検、臓器重量の測定、及び病理組織学的検索を行った。

ラットを用いた2週間試験の結果、雌雄ともヒドラジーン水加物の投与により、全投与群で投与濃度に対応した摂水量の低値、摂餌量の低値、体重の継続した減少あるいは体重増加の抑制が認められ、800ppm群では雌雄とも全例が、400ppm群では雄1例と雌6例が死亡した。血液学的検査及び血液生化学的検査では、400ppm群で造血の低下、血液の濃縮、摂餌量の低値、肝臓及び腎臓の障害によると思われる変化がみられ、病理組織学的検査でも、400ppm群で雌雄の骨髓、胸腺、肺、さらに雄の精巣、精巣上体、雌の脾臓、肝臓で変化がみられた。200ppm群では雌の骨髓と胸腺で変化がみられたが、主として摂水量の低値にともなう消耗性の変化と考えられた。これらの結果から、13週間試験の投与濃度は雌雄とも最高用量を200ppmとし、以下、公比2で100ppm、50ppm、25ppmとした。なお、200ppmで全例死亡した場合も想定して150ppmも設けた。

ラットを用いた13週間試験の結果、摂水量の低値(雄:50ppm以上、雌:100ppm以上の群)、摂餌量の低値(雌雄とも100ppm以上の群)、体重増加の抑制(雌雄とも100ppm以上の群)が認められ、200ppm群の雄で1例の死亡が認められた。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、200ppm、150ppm及び100ppm群で貧血、肝臓の障害、腎臓の障害、摂水量及び摂餌量の低値によると思われる変化がみられ、50ppm群では雌で軽度の貧血、腎臓の障害によると思われる変化がみられた。病理組織学的検査では、200ppm群の雌雄で骨髓、胸腺、脾臓、肝臓及び腎臓で、150ppm群の雌雄の脾臓、腎臓、雄の胸腺、雌の肝臓で、100ppm群の雌雄の脾臓で変化がみられた。50ppm以下の群では投与によると思われる変化は特に認められなかった。以

上の結果を参考に、がん原性試験は最高用量を雌雄とも80ppmとし、以下、40ppm、20ppm（公比2.0）に設定した。

マウスを用いた2週間試験の結果、摂水量の低値（雌雄とも全投与群）、摂餌量の低値（雄：200ppm以上の群、雌：全投与群）、体重の継続した減少あるいは体重増加の抑制（雌雄とも全投与群）が認められ、800ppm群では雄9例、雌全例が、400ppm群では雌1例の死亡が認められた。血液学的検査及び血液生化学的検査では、400ppm群で摂餌量の低値、肝臓及び腎臓の障害によると思われる変化がみられ、200ppm群でも摂餌量の低値、腎臓の障害によると思われる変化がみられた。病理組織学的検査では、400ppm群で、雌雄の骨髄、胸腺、脾臓、さらに雌の肝臓で変化がみられた。200ppm群では雌雄の胸腺、雌の肝臓に変化がみられた。これらの結果から、13週間試験の投与濃度は雌雄とも最高用量を被験物質の毒性をより明確に把握できると考え、200ppmとし、以下、公比2で100ppm、50ppm、25ppmとした。なお、200ppmで全例死亡した場合も想定して150ppmも設けた。

マウスを用いた13週間試験の結果、摂水量の低値あるいは低値傾向（雌雄とも25ppm以上の群）、摂餌量の低値（雄：25ppm以上、雌：100ppm以上の群）、体重増加の抑制（雄：50ppm以上、雌：150ppm以上の群）が認められ、200ppm群の雄で1例の死亡が認められた。血液学的検査では、200ppm群の雄で白血球数と血小板数の減少が、150ppm群の雌で貧血によると思われる変化がみられた。血液生化学的検査では、200ppm群と150ppm群の雌雄で肝臓及び腎臓の障害によると思われる変化、摂水量及び摂餌量の低値によると思われる変化がみられ、100ppm群と50ppm群の雄では摂水量及び摂餌量の低値によると思われる変化がみられた。尿検査では、全投与群で摂餌量と摂水量の低値、及び腎臓の障害によると思われる変化がみられた。病理組織学的検査では、200ppm群と150ppm群の雄で腎臓に変化がみられた以外、被験物質の投与によると思われる変化はほとんどみられなかった。これらの結果から、特に被験物質投与による体重増加の抑制に性差が認められ、がん原性試験の投与濃度は、雄では最高用量を80ppmとし、以下、40ppm、20ppm（公比2.0）に設定した。雌では最高用量を160ppmとし、以下、80ppm、40ppm（公比2.0）に設定した。

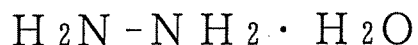
I 試験材料

I - 1 被験物質の性状等

I - 1 - 1 名称と別名

名 称：ヒドラジーン水加物 (Hydrazine Monohydrate)
別 名：Hydrazine Hydrate
CAS. No. : 7803-57-8

I - 1 - 2 構造式、分子量



分子量：50.06

I - 1 - 3 物理化学的性状等 (文献 1)

性 状：無色発煙性アルカリ性の液体
比 重：1.032
融 点：-51.7℃
沸 点：120.1℃
溶 解 性：水及びアルコールとは混和しやすく、クロロホルム及び
エーテルに不溶
保存条件：火気のない場所に直射日光を避けて密閉容器で保存した。

I - 2 被験物質の使用ロット等

使用ロット番号： 2週間試験 APF 5206
13週間試験 KCP 7905
製 造 元：和光純薬工業株式会社
純 度：98%以上

I - 3 被験物質の同一性・安定性

I - 3 - 1 同一性

2週間試験及び13週間試験とも、被験物質として試験に使用したヒドラジンー水加物について、マススペクトル及び赤外吸収スペクトルを測定し、それぞれの理論値及び文献値（文献 2）と比較することにより確認した。その結果、被験物質には、マススペクトルでは理論値と同じ擬分子イオンを示すピークが確認され、赤外吸収スペクトルでは文献値と同一のピークが認められたため、ヒドラジンー水加物であることを確認した。

なお、それらの結果は、2週間試験を APPENDIX A 12-1、13週間試験を APPENDIX B 13-1 に示した。

I - 3 - 2 安定性

2週間試験及び13週間試験とも、被験物質として試験に使用したヒドラジンー水加物について、投与開始前及び投与終了後に、赤外吸収スペクトル及び高速液体クロマトグラムを測定し、それぞれのデータを比較することにより確認した。その結果、測定結果に差はみられず、投与期間中のヒドラジンー水加物は安定であることを確認した。

なお、それらの結果は、2週間試験を APPENDIX A 12-2、13週間試験を APPENDIX B 13-2 に示した。

I - 4 試験動物

動物は2週間試験、13週間試験ともに日本チャールス・リバー(株)より購入した F344/DuCrj(Fischer)ラット(SPF)及び Crj:BDF₁マウス(SPF)の雌雄を使用した。

2週間試験では、ラット、マウスとも雌雄各75匹を生後4週齢で導入し、各1週間の検疫、馴化を経た後、発育順調で異常を認めなかった動物から、体重値の中央値に近い雌雄各60匹(投与開始時体重範囲、ラット雄:116～131g、雌:92～106g/マウス雄:21.3～24.5g、雌:17.6～19.6g)を選別し、試験に供した。

13週間試験では、ラット、マウスとも雌雄各75匹を生後4週齢で導入し、各1週間の検疫、馴化を経た後、発育順調で異常を認めなかった動物から、体重値の中央値に近い雌雄各60匹(投与開始時体重範囲、ラット雄:115～131g、雌:96～107g/マウス雄:22.6～25.9g、雌:18.2～20.4g)を選別し、試験に供した。

なお、F344/DuCrj(Fischer)ラット及びCrj:BDF₁マウスを選択した理由は、がん原性試験で使用する動物種及び系統に合わせた。

II 試験方法

試験計画、材料及び方法等の概要を TABLE 1 に示した。

II - 1 投与

II - 1 - 1 投与経路、投与方法及び投与期間

2週間試験、13週間試験とも経口投与とした。すなわち、褐色遮光のガラス製給水瓶を用い、被験物質を混合した飲料水の自由摂取により、2週間試験では14日間、13週間試験では92～93日間解剖直前まで連続投与した。

II - 1 - 2 投与濃度

2週間試験

ラット及びマウスの雌雄ともに最高投与濃度を800ppmに設定し、以下、400ppm、200ppm、100ppm、50ppm(公比 2.0)とした。なお、対照群として飲料水のみを設けた。

13週間試験

ラット及びマウスの雌雄ともに最高投与濃度を200ppmに設定し、以下、150ppm、100ppm、50ppm、25ppmとした。なお、対照群として飲料水のみを設けた。

II - 1 - 3 被験物質の調製方法

2週間、13週間の各試験とも、市水を脱イオンし、紫外線滅菌し、フィルターろ過した飲料水に被験物質を溶解して各設定濃度になるように希釈調製した。なお、各試験における濃度の表示は、ppm(重量対重量比)とした。また、調製頻度は給水瓶交換に合わせて2週間、13週間試験とも毎週2回とした。

Ⅱ－１－４ 調製被験物質の濃度測定

各群の調製被験物質濃度は、２週間試験、１３週間試験とも高速液体クロマトグラフを用いて測定し確認した。

各群の調製濃度は設定濃度に対し、２週間のラットの試験では99.0～106.2%、マウスの試験では100.2～106.0%、１３週間のラットの試験では97.1～105.6%、マウスの試験では87.0～95.6% の範囲にあった。

それらの結果を２週間試験は APPENDIX A 12-3、１３週間試験はAPPENDIX B 13-3 に示した。

Ⅱ－１－５ 調製被験物質の安定性

調製被験物質の投与状態での安定性は、高速液体クロマトグラフを用いて、各試験ともにその最高投与濃度と最低投与濃度について測定し（２週間試験：調製時及び５日目、１３週間試験：調製時及び４日目）、その結果を比較することにより確認した。

その結果、２週間試験、１３週間試験ともに調製された被験物質の濃度は僅かに減衰するものの、ほぼ許容できる範囲内にあると判断した。

それらの結果を２週間試験は APPENDIX A 12-4、１３週間試験は APPENDIX B 13-4 に示した。

Ⅱ－１－６ 被験物質の摂取量

体重、摂水量及び設定濃度より被験物質の体重当たりの摂取量（mg/kg/day）を算出した。

Ⅱ－２ 動物管理

Ⅱ－２－１ 各群の使用動物数

2週間試験、13週間試験のラット、マウスとも投与群5群及び対照群1群の計6群を設け、雌雄各群10匹の動物を用いた。

Ⅱ－２－２ 群分け及び個体識別方法

供試動物の各群への割り当ては、動物を体重の重い順より各群に1匹ずつ割り当て、二巡目からは各群の動物の体重の合計を比較して小さい群より順に体重の重い動物を割り当てることにより群間の体重の偏りを小さくする群分け方法(適正層別方式)により実施した(文献 3)。

試験期間中の動物の個体識別は、検疫期間及び馴化期間においては色素塗布により、投与期間においては耳パンチにより識別し、またケージにも個体識別番号を付した。

なお、ラットとマウスは、バリア区域内の独立した室にそれぞれ収容し、各室に試験番号、動物種及び動物番号を表示し、他試験及び異種動物と区別した。

Ⅱ－２－３ 飼育条件

動物は、各試験ともに、全飼育期間を通して、温度 $24\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55\pm 10\%$ 、明暗サイクル:12時間点灯(8:00~20:00)/12時間消灯(20:00~8:00)、換気回数15~17回/時の環境下で飼育した。

動物は単飼ケージ(ステンレス製二連網ケージ、ラット:170W×294D×176H mm、マウス:112W×212D×120H mm)に収容し、ケージ交換は2週間毎に実施した。

飼料は、オリエンタル酵母工業(株)のCRF-1固型飼料(3Mrad- γ 線照射滅菌飼料)を使用し、全飼育期間を通して固型飼料給餌器により自由摂取させた。

飲水は、市水(秦野市水道局供給)をフィルターろ過した後、紫外線滅菌し、検疫期間については自動給水装置で、馴化期間及び投与期間は褐色遮光のガラス製給水瓶によって自由摂取させた。なお、給水瓶交換は週2回行った。

Ⅱ－３ 観察・検査項目及び方法

Ⅱ－３－１ 動物の一般状態の観察

各試験とも、毎日1回以上、動物の生死及び瀕死を確認した。また、一般状態は2週間試験では、1日目(1週1日)、3日目(1週3日)、7日目(1週7日)、10日目(2週3日)、14日目(2週7日)に、13週間試験では毎週1回(各週7日)に観察した。

Ⅱ－３－２ 体重測定

2週間試験では、0日目(投与開始直前)、1日目(1週1日)、3日目(1週3日)、7日目(1週7日)、10日目(2週3日)及び14日目(2週7日)に、13週間試験では毎週1回(投与開始直前及び各週7日目)体重を測定した。

Ⅱ－３－３ 摂水量測定

2週間試験では、3日目(1週3日)、7日目(1週7日)、10日目(2週3日)及び14日目(2週7日)に、13週間試験では週1回(各週7日)摂水量を個体別に測定した。

Ⅱ－３－４ 摂餌量測定

2週間試験及び13週間試験とも週1回(各週7日)摂餌量を個体別に測定した。

Ⅱ－３－５ 血液学的検査

2週間試験は雌雄各群5例(定期解剖時の生存数が5匹以下の場合は生存した全例について)、13週間試験は定期解剖時まで生存した採血可能な動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈より採血した。ラットではEDTA-2カリウム及びクエン酸ナトリウム入り採血管に、マウスではEDTA-2カリウム入り採血管に採血した血液を用いて血液学的検査を行った。なお、13週間試験においては、検査対象動物は解剖日前日より(18時間以上)絶食させた。

検査項目は TABLE 1、検査方法は APPENDIX C 1、C 2に示した。

Ⅱ－３－６ 血液生化学的検査

2週間試験は雌雄各群5例（定期解剖時の生存数が5匹以下の場合は生存した全例について）、13週間試験は定期解剖時まで生存した採血可能な動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈より採血した。ラット、マウスともにヘパリンリチウム入り採血管に採血した血液を遠心分離して得られた血漿を用いて血液生化学的検査を行った。なお、13週間試験においては、検査対象動物は解剖日前日より絶食(18時間以上)させた。

検査項目は TABLE 1、検査方法は APPENDIX C 1、C 2に示した。

Ⅱ－３－７ 尿検査

13週間試験の投与最終週に採尿可能な全動物について新鮮尿を採取し、尿検査を行った。

検査項目は TABLE 1、検査方法は APPENDIX C 1、C 2に示した。

Ⅱ－３－８ 病理学的検査

（１）剖検

各試験とも全動物について肉眼的に観察を行った。

（２）臓器重量

2週間試験では雌雄各群5例（定期解剖時の生存数が5匹以下の場合は生存した全例について）、13週間試験では全動物について定期解剖時に TABLE 1に示した臓器の湿重量（臓器実重量）を測定した。また、湿重量の体重比（臓器重量体重比）、すなわち、定期解剖時の体重に対する百分率を算出した。

（３）病理組織学的検査

2週間試験では雌雄各群の2～4例の動物の臓器を、13週間試験では全動物の臓器を10%中性リン酸緩衝ホルマリン溶液にて固定後、TABLE 1に示した臓器を、パラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色し、光学顕微鏡にて病理組織学的に検査した。

Ⅱ－４ 数値処理と統計学的方法

Ⅱ－４－１ 数値の取り扱いと表示

体重についてはgを単位とし、ラットでは小数点以下第1位を四捨五入して整数値で、マウスでは小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位までを表示した。

摂餌量についてはgを単位とし、計測期間を通しての摂餌量を小数点以下第1位まで計測し、この値を計測期間の日数で除し、1日当りの平均摂餌量を算出し、小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位までを表示した。

摂水量についてはgを単位とし、計測期間を通しての摂水量を小数点以下第1位まで計測し、この値を計測期間の日数で除し、1日当りの平均摂水量を算出し、小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位までを表示した。

ヒドラジン－水加物の体重当たりの摂取量は摂水量にヒドラジン－水加物の設定濃度を乗じ体重で除した値をmg/kg(body weight)/dayを単位として小数点以下第4位を四捨五入して小数点以下第3位まで表示した。

臓器実重量についてはgを単位とし、小数点以下第3位まで計測し、表示した。臓器重量体重比については臓器実重量値を解剖時体重で除し、パーセント単位で小数点以下第4位を四捨五入し、小数点以下第3位までを表示した。

血液学的検査、血液生化学的検査についてはAPPENDIX C 3に示した精度により表示した。A/G比はアルブミン/(総蛋白－アルブミン)による計算で求め、小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位までを表示した。

なお、各数値データにおいての平均値及び標準偏差は上記に示した桁数と同様になるよう四捨五入を行い表示した。

Ⅱ－４－２ 母数の取り扱い

体重、摂餌量、摂水量については、各計測時に生存している全動物を対象に計測し、欠測となったデータについては母数より除いた。

臓器重量、血液学的検査、血液生化学的検査は、定期解剖時まで生存した動物を対象とし、欠測となったデータについては母数より除いた。

13週間試験の尿検査は、投与最終週まで生存した動物を対象に行い、検査数を母数とした。

剖検と病理組織学的検査データは、各群の有効動物数（供試動物より事故等の理由で外された動物数を減じた動物数）を母数とした。

II - 4 - 3 統計方法

本試験で得られた測定値は対照群を基準群として、まずBartlett法により等分散の予備検定を行い、その結果が等分散の場合には一元配置分散分析を行い、群間に有意差が認められた場合はDunnettの多重比較により平均値の検定を行った。また、分散の等しくない場合には各群を通して測定値を順位化して、Kruskal-Wallisの順位検定を行い、群間に有意差が認められた場合にはDunnett(型)の多重比較を行った。

予備検定については5%の有意水準で両側検定を行い、最終検定では5%及び1%で両側検定を行った。

なお、病理組織学的検査のうち13週試験は非腫瘍性病変について、所見のみられなかった動物をグレード0として χ^2 検定を行った。また、尿検査についても χ^2 検定を行った。 χ^2 検定は対照群と各投与群との検定である。

各群雌雄毎に検査数が2以下の項目については検定より除外した。

II - 5 試資料の保管

試験計画書、標本、生データ、記録文書、最終報告書、信頼性保証証明書、被験物質（2週間試験のみ）、その他本試験に係る資料は、試資料保管施設に保管する。保管期間は最終報告書提出後、原則として5年間とする。なお、標本については品質が評価に耐えうる期間保管する。被験物質は安定性が確認されている期間、あるいは品質が評価に耐えうる期間保管する。

Ⅲ 試験成績

Ⅲ-1 ラットを用いた試験

Ⅲ-1-1 2週間試験(試験番号:0261)

1. 動物の状態観察

(1) 生死状況

生死状況をTABLE 2~3、APPENDIX A 1-1~2に示した。

雄では、最高用量の800ppm群で2週4日より死亡がみられ、2週7日までに全数死亡した。400ppm群では2週7日に1匹の死亡がみられ、投与終了時の生存数は9匹であった。

雌では、最高用量の800ppm群で1週7日より死亡がみられ、2週4日までに全数死亡した。400ppm群では1週7日より死亡がみられ、2週7日までに6匹が死亡し、投与終了時の生存数は4匹であった。

200ppm以下の群では雌雄とも死亡動物は認められなかった。

(2) 一般状態

一般状態の観察結果をAPPENDIX A 1-1~2に示した。

雄では最高用量の800ppm群で全例に糞小粒と糞少量が、少数例に尿による外陰部周囲の汚染が認められた。400ppm群では、全例に糞小粒と糞少量が、その他に立毛、尿による外陰部周囲の汚染、円背位が認められた。200ppm以下の群では特記すべき所見は認められなかった。

雌では、最高用量の800ppm群で全例に糞少量、尿による外陰部周囲の汚染が、その他に糞小粒、円背位等が認められた。400ppm群では多数の動物に糞小粒、糞少量、尿による外陰部周囲の汚染が、その他に円背位、立毛等が認められた。200ppm群では多数の動物に糞小粒、糞少量、尿による外陰部周囲の汚染が認められた。100ppm以下の群では特記すべき所見は認められなかった。

(3) 体重

体重の推移をTABLE 2~3、APPENDIX A 2-1~2に示した。

雄では400ppm以上の群で投与期間中に継続した体重の減少が認められ、200ppm以下の群では投与濃度に対応した体重増加の抑制が認められた。

雌では200ppm以上の群で投与期間中に継続した体重の減少が認められ、100ppm以下の群では投与濃度に対応した体重増加の抑制が認められた。

なお、最終計測日(2週7日)における各投与群の体重は、対照群と比較

して、雄では400ppm群:38% (n=9)、200ppm群:77%、100ppm群:90%、50ppm群:93%、雌では400ppm群:44% (n=4)、200ppm群:58%、100ppm群:85%、50ppm群:91%であった。

(4) 摂水量

摂水量をTABLE 4~5、APPENDIX A 3-1~2に示した。

雌雄とも全投与群で、投与濃度に対応した摂水量の低値が認められた。投与期間中の投与群の摂水量は、対照群に対して雄では800ppm群:6~10%、400ppm群:12~22%、200ppm群:48~58%、100ppm群:56~71%、50ppm群:63~69%、雌では800ppm群:8~11%、400ppm群:10~25%、200ppm群:27~41%、100ppm群:43~67%、50ppm群:61~65%であった。

(5) 摂餌量

摂餌量をTABLE 6~7、APPENDIX A 4-1~2に示した。

雌雄とも全投与群で、投与濃度に対応した摂餌量の低値が認められた。投与期間中の投与群の摂餌量は、対照群に対して雄では800ppm群:27%、400ppm群:26~35%、200ppm群:72~73%、100ppm群:87~88%、50ppm群:87~88%、雌では800ppm群:22%、400ppm群:27~40%、200ppm群:46~52%、100ppm群:76~84%、50ppm群:85~89%であった。

(6) 被験物質摂取量

体重、摂水量及び設定濃度より算出した被験物質摂取量をAPPENDIX A 5-1~2 に示した。

雌雄とも摂水量の低値に伴い雄では400ppm以上の群で、雌では200ppm以上の群で公比どおりの摂取量を示さなかった。すなわち、設定濃度は雌雄とも800ppm、400ppm、200ppm、100ppm及び50ppm (公比 2.0) であるのに対し、全投与期間の1日当たりの平均被験物質摂取量は雄で800ppm群:13.047 mg/kg、400ppm群:11.755mg/kg、200ppm群:14.390mg/kg、100ppm群:7.614 mg/kg、50ppm群:3.889mg/kg、雌では800ppm群:17.978mg/kg、400ppm群:16.396mg/kg、200 ppm群:12.054mg/kg、100ppm群:7.736mg/kg、50ppm群:4.195mg/kgであった。

2. 血液学的検査・血液生化学的検査

(1) 血液学的検査

血液学的検査の結果をAPPENDIX A 6-1～2に示した。

雌雄ともに最高用量の800ppm群では全動物が死亡したため、血液学的検査は実施しなかった。

雄では、50ppm以上の群で網赤血球比の減少が、400ppm群で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び分葉核好中球比の増加、ならびに血小板数とリンパ球比の減少が認められた。

雌では、50ppm以上の群で血小板数の減少及び減少傾向が、200ppm以上の群で赤血球数の増加と網赤血球比の減少が、400ppm群でヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び分葉核好中球比の増加、プロトロンビン時間の延長、ならびにリンパ球比の減少が認められた。

その他、僅かな変化であるが、雄の200ppm群でMCVとMCHの減少が、雌の100ppm群でMCVの減少が、50ppm、100ppm及び200ppm群でMCHの減少が認められたが、投与量に対応した変化ではなかった。

(2) 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果をAPPENDIX A 7-1～2に示した。

雌雄ともに最高用量の800ppm群では全動物が死亡したため、血液生化学的検査は実施しなかった。

雄では、400ppm群で総ビリルビン、尿素窒素及びクロールの増加、LDH活性とCPK活性の上昇、ならびにグルコースの減少が、また、GOT活性とGPT活性の上昇傾向、ナトリウムと無機リンの増加傾向が認められた。

雌では、200ppm以上の群でナトリウムの増加、GOT活性の上昇、ならびにグルコースの減少が、400ppm群で総ビリルビン、リン脂質、尿素窒素、クロール及び無機リンの増加、ならびにクレアチニンの減少が、また、GPT活性、LDH活性及びCPK活性の上昇傾向が認められた。

その他、雄の200ppm群でGPT活性の低下と無機リンの減少が、雌の100ppm群と400ppm群でカリウムの増加が認められたが、投与量に対応した変化ではなかった。

3. 病理学的検査

(1) 剖検

死亡動物の剖検所見をAPPENDIX A 8-1～2に、定期解剖動物の剖検所見をAPPENDIX A 8-3～4に示した。

雌雄とも死亡例の多くに胸腺の萎縮、皮下の乾燥、腺胃の出血及び副腎の赤色化がみられた。

定期解剖例では、雄の400ppm群に胸腺の萎縮が全例に、腺胃の出血が1例に、雌の200ppm群と400ppm群に胸腺の萎縮がみられた。

(2) 臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量と体重比を APPENDIX A 9-1～2（実重量）、A 10-1～2（体重比）に示した。

雄では、50ppm群に心臓と肺の実重量の低値、100ppm群に肺の実重量の低値ならびに腎臓の体重比の高値、200ppm群に胸腺、心臓、肺、脾臓及び肝臓の実重量と胸腺の体重比の低値ならびに副腎、腎臓及び脳の体重比の高値、また、400ppm群に胸腺、精巣、心臓、肺、腎臓、脾臓、肝臓及び脳の実重量と胸腺及び脾臓の体重比の低値ならびに副腎、心臓、肺、腎臓及び脳の体重比の高値が認められた。

雌では、50ppm群に副腎の実重量の低値ならびに腎臓の実重量と体重比の高値、100ppm群に胸腺、心臓及び脾臓の実重量の低値ならびに腎臓の体重比の高値、200ppm群に胸腺、副腎、卵巣、心臓、肺、脾臓及び肝臓の実重量と胸腺の体重比の低値ならびに心臓、肺、腎臓、肝臓及び脳の体重比の高値、また、400ppm群に胸腺、副腎、卵巣、心臓、肺、腎臓、脾臓、肝臓及び脳の実重量と胸腺及び脾臓の体重比の低値ならびに副腎、心臓、肺、腎臓、肝臓及び脳の体重比の高値が認められた。

これらの臓器重量の変化のうち、副腎、精巣、卵巣、心臓、肺、肝臓及び脳の実重量の低値や体重比の高値は体重増加の抑制に伴った相対的な変化と考えられた。また、胸腺及び脾臓の実重量と体重比の低値は体重増加の抑制に加えて動物の衰弱があったことによる変化と考えられる。これに対して、腎臓の体重比の高値は他の臓器の変化に比べより低用量でも認められ、被験物質の投与による影響である可能性がある。

(3) 病理組織学的検査

死亡動物の病理組織学的所見（検査数 雄：800ppm群2匹、雌：400ppm群1匹、800ppm群2匹）をAPPENDIX A 11-1～2に、定期解剖動物の病理組織学的所見（雌雄とも各群2匹、ただし800ppm群はなし）をAPPENDIX A 11-3～

4に示した。

<死亡例> 雌雄とも胸腺の萎縮、脾臓の萎縮、骨髓のうっ血と造血低下、及び副腎のうっ血が認められ、これに加えて雄では精巣の萎縮と精巣上体の精上皮細胞の残屑、また雌では肺の出血もみられた。

<定期解剖例> 雄では、400ppm群に胸腺の萎縮、骨髓のうっ血と造血低下、肺の出血、精巣の萎縮及び精巣上体の精上皮細胞の残屑が認められた。

雌では、200ppm群に胸腺の萎縮と骨髓の造血低下がみられた。また、400ppm群に胸腺の萎縮、脾臓の萎縮、骨髓のうっ血と造血低下、肺の出血、及び肝臓の小葉中間帯の壊死が認められた。

Ⅲ - 1 - 2 13週間試験(試験番号:0265)

1. 動物の状態観察

(1) 生死状況

生死状況をTABLE 8~9、APPENDIX B 1-1~2に示した。

雄では200ppm群で10週目に1匹の死亡がみられた以外、他の群では死亡動物は認められなかった。

雌ではすべての群で死亡動物は認められなかった。

(2) 一般状態

一般状態の観察結果をAPPENDIX B 1-1~2に示した。

雄では200ppm群の1匹で、円背位、立毛、不整呼吸及び糞小粒が観察された後死亡に至った動物以外、特記すべき所見は認められなかった。

雌では200ppm群で投与期間中に円背位と立毛が各1例で観察された以外、特記すべき所見は認められなかった。

(3) 体重

体重の推移をTABLE 8~9、FIGURE 1~2、APPENDIX B 2-1~2に示した。

雌雄とも100ppm以上の群で全投与期間にわたり、体重増加の抑制が認められた。また、雌の50ppm群で体重の低値が散見されたが、その他の群では顕著な差はみられなかった。

最終計測日(13週7日)における各投与群の体重は、対照群と比較して、雄では200ppm群:46%、150ppm群:64%、100ppm群:77%、50ppm群:91%、25ppm群:95%、雌では200ppm群:52%、150ppm群:72%、100ppm群:81%、50ppm群:95%、25ppm群:97%であった。

(4) 摂水量

摂水量をTABLE 10~11、FIGURE 3~4、APPENDIX B 3-1~2に示した。

雄では50ppm以上の群でほぼ全投与期間にわたり、投与濃度に対応した摂水量の低値が認められた。また、25ppm群でも摂水量の低値を示す週が散見された。

雌では100ppm以上の群で全投与期間にわたり、投与濃度に対応した摂水量の低値が認められた。また、50ppm群でも摂水量の低値を示す週が散見された。

投与期間中の投与群の摂水量は、対照群と比較して、雄では200ppm群:30~45%、150ppm群:42~70%、100ppm群:52~71%、50ppm群:62~73%、25ppm群:66~85%、雌では200ppm群:24~49%、150ppm群:34~70%、100ppm群:

39～62%、50ppm群:52～73%、25ppm群:55～76%であった。

(5) 摂餌量

摂餌量をTABLE 12～13、FIGURE 5～6、APPENDIX B 4-1～2に示した。

雌雄とも100ppm以上の群で全投与期間にわたり、投与濃度に対応した摂餌量の低値が認められた。

投与期間中の投与群の摂餌量は、対照群と比較して、雄では200ppm群:46～71%、150ppm群:66～82%、100ppm群:76～85%、50ppm群:86～94%、25ppm群:91～95%、雌では200ppm群:51～74%、150ppm群:63～80%、100ppm群:76～86%、50ppm群:89～96%、25ppm群:88～97%であった。

(6) 被験物質摂取量

体重、摂水量及び設定濃度より算出した被験物質摂取量をAPPENDIX B 5-1～2に示した。

全投与期間の1日当たりの平均被験物質摂取量は雄で200ppm群:10.074mg/kg、150ppm群:8.251mg/kg、100ppm群:5.680mg/kg、50ppm群:2.991mg/kg、25ppm群:1.566mg/kg、雌では200ppm群:10.760mg/kg、150ppm群:9.511mg/kg、100ppm群:6.102mg/kg、50ppm群:3.328mg/kg、25ppm群:1.703mg/kgであった。

2. 血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査

(1) 血液学的検査

血液学的検査の結果をAPPENDIX B 6-1～2に示した。

雄では100ppm以上の群でヘモグロビン濃度の減少、ならびにプロトロンビン時間と活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が、150ppm以上の群で網赤血球比の増加、ならびに赤血球数、ヘマトクリット値及びMCHCの減少が、200ppm群で白血球数の減少が認められた。その他、150ppm群でMCHの減少が認められたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

雌では50ppm以上の群でヘモグロビン濃度の減少が、100ppm以上の群で網赤血球比の増加、ならびにヘマトクリット値とMCVの減少が、150ppm以上の群でMCHの減少が、200ppm群でMCHCの減少が認められた。その他、100ppmと200ppm群で赤血球数の減少が、50ppm、150ppm及び200ppm群で血小板数の減少が認められた。

(2) 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果をAPPENDIX B 7-1～2に示した。

雄では100ppm以上の群でA/G比、総コレステロール、尿素窒素及びカ

リウムの増加、G O T 活性と G P T 活性の上昇が、150ppm以上の群でリン脂質の増加、ならびにグルコースとトリグリセライドの減少が、200ppm群でアルブミン、総ビリルビン及びカルシウムの増加が認められた。その他、25ppm、50ppm及び100ppm群でナトリウムの僅かな減少が、100ppm群でクロールの僅かな減少が認められたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

雌では50ppm以上の群でカリウムの増加が、100ppm以上の群でA / G 比と尿素窒素の増加、G O T 活性と G P T 活性の上昇が、150ppm以上の群でA L P 活性と γ -G T P 活性の上昇が、200ppm群で総ビリルビン、総コレステロール、トリグリセライド及びリン脂質の増加、L D H 活性の上昇、ならびにグルコースの減少が認められた。その他、25ppm、50ppm、100ppm及び200ppm群で総蛋白の減少が、25ppm、50ppm、100ppm及び150ppm群でクレアチニンの減少が、25ppm群でカルシウムの減少が、50ppm群でナトリウムの減少が認められたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

(3) 尿検査

投与期間最終週に行った尿検査の結果をAPPENDIX B 8-1~2に示した。

雄では150ppm以上の群で蛋白の陽性度の増加あるいは増加傾向とp Hの低下あるいは低下傾向が、200ppm群でケトン体の陽性例の減少が認められた。

雌では50ppm以上の群で蛋白の陽性度の増加が、100ppm以上の群でp Hの低下あるいは低下傾向が、150ppm以上の群でケトン体の陽性例の増加が認められた。

3. 病理学的検査

(1) 剖検

死亡動物の剖検所見をAPPENDIX B 9-1に、定期解剖動物の剖検所見をAPPENDIX B 9-2~3に示した。

死亡例(200ppm群、雄1例)に皮下の乾燥がみられた。

定期解剖例では、雌雄とも150ppm以上の群に胸腺の萎縮がみられた。

(2) 臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量と体重比をAPPENDIX B 10-1~2(実重量)、B 11-1~2(体重比)に示した。

雄では、50ppm群に胸腺と心臓の実重量の低値、100ppm群に胸腺、副腎、心臓、脾臓及び肝臓の実重量の低値ならびに副腎、精巣、腎臓、肝臓及び脳の体重比の高値、150ppm群に胸腺、精巣、心臓、肺、腎臓、脾臓、肝臓

及び脳の実重量の低値ならびに副腎、精巣、心臓、肺、腎臓、脾臓、肝臓及び脳の体重比の高値、また、200ppm群に胸腺、副腎、精巣、心臓、肺、腎臓、脾臓、肝臓及び脳の実重量と胸腺の体重比の低値ならびに副腎、精巣、心臓、肺、腎臓、脾臓、肝臓及び脳の体重比の高値が認められた。

雌では、50ppm群に腎臓の実重量と体重比の高値、100ppm群に胸腺、卵巢、心臓、肺及び脳の実重量と胸腺の体重比の低値ならびに腎臓の実重量と腎臓、脾臓、肝臓及び脳の体重比の高値、150ppm群に胸腺、副腎、卵巢、心臓、肺、脾臓及び脳の実重量と胸腺の体重比の低値ならびに腎臓、肝臓及び脳の体重比の高値、また、200ppm群に胸腺、副腎、卵巢、心臓、肺、脾臓、肝臓及び脳の実重量と胸腺の体重比の低値ならびに肺、腎臓、肝臓及び脳の体重比の高値が認められた。

これらの臓器重量の変化のうち、副腎、精巣、卵巢、心臓、肺、脾臓、肝臓及び脳の実重量の低値や体重比の高値は体重増加の抑制に伴った相対的な変化と考えられた。また、胸腺の実重量と体重比の低値は体重増加の抑制に加えて動物の衰弱があったことによる変化と考えられる。これに対して、雌の50ppm群と100ppm群にみられた腎臓の実重量と体重比の高値は被験物質の投与による影響である可能性がある。

(3) 病理組織学的検査

死亡動物の病理組織学的所見をAPPENDIX B 12-1に、定期解剖動物の病理組織学的所見をAPPENDIX B 12-2～3に示した。

<死亡例> 死亡例(200ppm群、雄1例)に胸腺の萎縮、脾臓の萎縮とヘモジデリン沈着の増強、骨髓のうっ血、肝臓の微小滴性脂肪化と細胞質内の好塩基性顆粒の減少、腎臓の乳頭部への鉍質沈着、及び精巣の萎縮がみられた。

<定期解剖例> 雄では、100ppm群に胸腺の萎縮、及び脾臓のヘモジデリン沈着の増強と赤血球の充満がみられた。150ppmでは胸腺の萎縮、脾臓のヘモジデリン沈着の増強と赤血球の充満、肝臓の微小滴性脂肪化と細胞質内の好塩基性顆粒の減少、及び腎臓の乳頭部への鉍質沈着と好酸体の消失がみられた。200ppm群ではこれらの変化に加えて骨髓の造血低下と前立腺の萎縮も認められた。

雌では、100ppm群に脾臓のヘモジデリン沈着の増強と赤血球の充満、及び腎臓の乳頭部への鉍質沈着がみられた。150ppmでは胸腺の萎縮、脾臓のヘモジデリン沈着の増強と赤血球の充満、肝臓の微小滴性脂肪化と細胞質内の好塩基性顆粒の減少、及び腎臓の乳頭部への鉍質沈着がみられた。200ppm群ではこれらの変化に加えて骨髓の造血低下も認められた。

Ⅲ－１ マウスを用いた試験

Ⅲ－１－１ ２週間試験(試験番号：０２６２)

１．動物の状態観察

(１) 生死状況

生死状況をTABLE 14～15、APPENDIX A 1-3～4に示した。

雄では、最高用量の800ppm群で2週2日より死亡がみられ、2週6日までに9匹が死亡し、投与終了時の生存数は1匹であった。その他の群では死亡動物は認められなかった。

雌では、最高用量の800ppm群で2週1日より死亡がみられ、2週7日までに全数死亡した。400ppm群では2週7日に1匹の死亡がみられ、投与終了時の生存数は9匹であった。その他の群では死亡動物は認められなかった。

(２) 一般状態

一般状態の観察結果をAPPENDIX A 1-3～4に示した。

雄では、800ppm群の多数の動物に立毛、円背位及び糞少量がみられ、その後死亡した。それに加え、生存した1例では自発運動量の減少と不整呼吸が認められた。400ppm群では全例に立毛と糞少量が、多数の動物で円背位が認められた。200ppm群では少数例に立毛が認められた。100ppm以下の群では特記すべき所見は認められなかった。

雌では、800ppm群の多数の動物に立毛と糞少量が、それに加えて少数例に自発運動量の減少と円背位がみられ、その後全例が死亡した。400ppm群では全例に立毛と糞少量が、少数例で円背位が認められた。200ppm群では少数例に立毛が認められた。100ppm以下の群では特記すべき所見は認められなかった。

(３) 体重

体重の推移をTABLE 14～15、APPENDIX A 2-3～4に示した。

雌雄とも200ppm以上の群で投与期間中に継続した体重の減少が認められ、100ppm以下の群では投与濃度に対応した体重増加の抑制が認められた。

なお、最終計測日(2週7日)における各投与群の体重は、対照群と比較して、雄では800ppm群：51% (n=1)、400ppm群：52%、200ppm群：75%、100ppm群：91%、50ppm群：96%、雌では、400ppm群：53% (n=9)、200ppm群：69%、100ppm群：90%、50ppm群：95%であった。

(4) 摂水量

摂水量をTABLE 16~17、APPENDIX A 3-3~4に示した。

雌雄とも全投与群で、投与濃度に対応した摂水量の低値及び低値傾向が認められ、投与期間中の投与群の摂水量は対照群に対して雄では800ppm群:8%、400ppm群:10~15%、200ppm群:21~28%、100ppm群:40~43%、50ppm群:42~50%、雌では800ppm群:7~8%、400ppm群:10~13%、200ppm群:19~20%、100ppm群:31~40%、50ppm群:41~50%であった。

(5) 摂餌量

摂餌量をTABLE 18~19、APPENDIX A 4-3~4に示した。

雄では200ppm以上の群で、雌では全投与群で、投与濃度に対応した摂餌量の低値が認められ、投与期間中の投与群の摂餌量は対照群に対して雄では800ppm群:44~46%、400ppm群:50~57%、200ppm群:67~86%、100ppm群:81~100%、50ppm群:89~100%、雌では800ppm群:43%、400ppm群:50~59%、200ppm群:67~74%、100ppm群:83~91%、50ppm群:91~93%であった。

(6) 被験物質摂取量

体重、摂水量及び設定濃度より算出した被験物質摂取量を APPENDIX A 5-3~4 に示した。

雌雄とも摂水量の低値に伴い公比どおりの摂取量を示さなかった。すなわち、設定濃度は雌雄とも 800、400、200、100及び50ppm (公比 2.0) であるのに対し、全投与期間の1日当たりの平均被験物質摂取量は雄で800ppm群:17.299mg/kg、400ppm群:12.451mg/kg、200ppm群:9.493mg/kg、100ppm群:7.249mg/kg、50ppm群:4.031mg/kg、雌では800ppm群:18.698mg/kg、400ppm群:14.755mg/kg、200ppm群:10.979mg/kg、100ppm群:8.087mg/kg、50ppm群:4.812mg/kgであった。

2. 血液学的検査・血液生化学的検査

(1) 血液学的検査

血液学的検査の結果をAPPENDIX A 6-3～4に示した。なお、800ppm群は雄9例と雌10例が死亡したため検定を行わなかった。

雌雄とも、400ppm群で分葉核好中球比の増加及び増加傾向、ならびに白血球数とリンパ球比の減少が認められた。その他、雄の200ppm群でMCVの減少が認められたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

(2) 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果をAPPENDIX A 7-3～4に示した。

雄では、200ppm以上の群でグルコースの減少が、400ppm群でアルブミン、尿素窒素、ナトリウム及びクロールの増加、GOT活性、GPT活性、LDH活性及びCPK活性の上昇が認められた。

雌では、200ppm以上の群で総蛋白、アルブミン、尿素窒素及びナトリウムの増加、ならびにグルコースの減少が、400ppm群で総ビリルビンとクロールの増加、GOT活性、GPT活性、LDH活性及びCPK活性の上昇が、また、無機リンの増加傾向が認められた。その他、雌の100ppm群でA/G比の減少が、200ppm群で総コレステロールの増加が認められたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

3. 病理学的検査

(1) 剖検

死亡動物の剖検所見をAPPENDIX A 8-5～6に、定期解剖動物の剖検所見をAPPENDIX A 8-7～8に示した。

死亡例では、雌雄とも胸腺の萎縮と皮下の乾燥に加えて雄に腺胃の出血がみられた。

定期解剖例では、雄の400ppm群と800ppm群、雌の400ppm群に胸腺の萎縮がみられた。

(2) 臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量と体重比をAPPENDIX A 9-3～4（実重量）、A 10-3～4（体重比）に示した。なお、800ppm群は雄9例と雌10例が死亡したため検定を行わなかった。

雄では、50ppm群と100ppm群に腎臓の体重比の高値、200ppm群に胸腺、心臓及び脾臓の実重量と胸腺の体重比の低値ならびに腎臓と脳の体重比の高

値、また、400ppm群に胸腺、副腎、心臓、腎臓、脾臓、肝臓及び脳の実重量と胸腺及び脾臓の体重比の低値ならびに精巣、肺、腎臓及び脳の体重比の高値が認められた。

雌では、50ppm群に腎臓の実重量と体重比の高値、100ppm群に心臓の実重量の低値ならびに腎臓の体重比の高値、200ppm群に胸腺、副腎、卵巣、心臓、脾臓及び肝臓の実重量と胸腺、卵巣及び脾臓の体重比の低値ならびに肺、腎臓及び脳の体重比の高値、また、400ppm群に胸腺、副腎、卵巣、心臓、肺、腎臓、脾臓、肝臓及び脳の実重量と胸腺及び脾臓の体重比の低値ならびに肺、腎臓及び脳の体重比の高値が認められた。

これらの臓器重量の変化のうち、副腎、精巣、心臓、肺、肝臓及び脳の実重量の低値や体重比の高値は体重増加の抑制に伴った相対的な変化と考えられた。また、胸腺、卵巣及び脾臓の実重量と体重比の低値は体重増加の抑制に加えて動物の衰弱があったことによる変化と考えられる。これに対して、腎臓の実重量や体重比の高値は他の臓器の変化に比べより低用量でも認められ、被験物質の投与による影響である可能性がある。

(3) 病理組織学的検査

死亡動物の病理組織学的所見（検査数 雄：800ppm群3匹、雌：800ppm群2匹）をAPPENDIX A 11-5、11-6に、定期解剖動物の病理組織学的所見（雌雄とも各群2匹、ただし800ppm群は雄1匹のみ）をAPPENDIX A 11-7～8に示した。

<死亡例> 雌雄とも胸腺と脾臓の萎縮、及び骨髄のうっ血と造血低下が認められた。

<定期解剖例> 雄では、200ppm群に胸腺の萎縮、400ppm群に胸腺と脾臓の萎縮、及び骨髄のうっ血と造血低下、800ppm群ではこれに加えて肝臓の小葉中間帯の壊死がみられた。

雌では、200ppm群に胸腺の萎縮と肝臓の軽度な巣状壊死がみられた。また、400ppm群に胸腺と脾臓の萎縮、骨髄のうっ血と造血低下、及び肝臓の軽度な巣状壊死が認められた。

Ⅲ - 1 - 2 13週間試験(試験番号:0266)

1. 動物の状態観察

(1) 生死状況

生死状況をTABLE 20~21、APPENDIX B 1-3~4に示した。

雄では200ppm群で12週目に1匹の死亡がみられた以外、他の群では死亡動物は認められなかった。

雌では100ppm群で、13週6日の尿検査時に1匹の事故死亡動物がみられた以外、他の群では死亡は認められなかった。この結果、100ppm群については有効動物数を9匹とした。

(2) 一般状態

一般状態の観察結果をAPPENDIX B 1-3~4に示した。

雄では200ppm群の少数例で円背位、立毛及び瘦削が観察された以外、特記すべき所見は認められなかった。

雌では150ppm群と200ppm群の少数例で立毛と瘦削が観察された以外、特記すべき所見は認められなかった。

(3) 体重

体重の推移をTABLE 20~21、FIGURE 7~8、APPENDIX B 2-3~4に示した。

雄では50ppm以上の群でほぼ全投与期間にわたり、投与濃度に対応した体重増加の抑制が認められた。

雌では150ppm以上の群でほぼ全投与期間にわたり、体重増加の抑制が認められた。

最終計測日(13週7日)における各投与群の体重は、対照群と比較して、雄では200ppm群:66%、150ppm群:72%、100ppm群:78%、50ppm群:83%、25ppm群:87%、雌では200ppm群:87%、150ppm群:93%、100ppm群:95%、50ppm群:97%、25ppm群:102%であった。

(4) 摂水量

摂水量をTABLE 22~23、FIGURE 9~10、APPENDIX B 3-3~4に示した。

雌雄とも全投与群で、投与濃度に対応した摂水量の低値あるいは低値傾向が認められた。

投与期間中の投与群の摂水量は、対照群と比較して、雄では200ppm群:25~35%、150ppm群:28~41%、100ppm群:35~44%、50ppm群:40~54%、25ppm群:45~62%、雌では200ppm群:20~32%、150ppm群:27~38%、100ppm群:

37～47%、50ppm群:46～56%、25ppm群:56～66%であった。

(5) 摂餌量

摂餌量をTABLE 24～25、FIGURE 11～12、APPENDIX B 4-3～4に示した。

雄では25ppm以上の群でほぼ全投与期間にわたり、摂餌量の低値が認められた。

雌では100ppm以上の群でほぼ全投与期間にわたり、摂餌量の低値が認められた。

投与期間中の投与群の摂餌量は、対照群と比較して、雄では200ppm群:76～89%、150ppm群:79～93%、100ppm群:83～97%、50ppm群:83～97%、25ppm群:85～97%、雌では200ppm群:69～94%、150ppm群:82～92%、100ppm群:84～94%、50ppm群:87～97%、25ppm群:89～100%であった。

(6) 被験物質摂取量

体重、摂水量及び設定濃度より算出した被験物質摂取量をAPPENDIX B 5-3～4に示した。

全投与期間の1日当たりの平均被験物質摂取量は雄で200ppm群:11.528mg/kg、150ppm群:8.845mg/kg、100ppm群:6.474mg/kg、50ppm群:3.567mg/kg、25ppm群:1.978mg/kg、雌では200ppm群:12.966mg/kg、150ppm群:11.106mg/kg、100ppm群:8.885mg/kg、50ppm群:5.207mg/kg、25ppm群:3.144mg/kgであった。

2. 血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査

(1) 血液学的検査

血液学的検査の結果をAPPENDIX B 6-3～4に示した。

雄では200ppm群で血小板数と白血球数の減少が認められた。

雌では150ppm群以上の群でMCHCと血小板数の減少が、200ppm群でMCHの減少が認められた。その他、150ppm群で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少が認められたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

(2) 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果をAPPENDIX B 7-3～4に示した。

雄では50ppm以上の群で総蛋白と総コレステロールの減少が、100ppm以上の群でアルブミンの減少が、150ppm以上の群でGOT活性とGPT活性の

上昇、ならびにカルシウムの減少が、200ppm群ではこれに加えてA/G比の増加、ならびにグルコースの減少が認められた。その他、100ppm群と150ppm群でトリグリセライドの減少が認められた。

雌では150ppm以上の群で尿素窒素の増加、ならびに総蛋白とアルブミンの減少が、200ppm群ではこれに加えて無機リンの増加が認められた。

(3) 尿検査

投与期間最終週に行った尿検査の結果をAPPENDIX B 8-3~4に示した。

雄では全投与群で蛋白の陽性度の増加あるいは増加傾向、及びpHの低下が認められた。その他、50ppm群でケトン体の陽性例の増加が認められたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

雌では全投与群で蛋白の陽性度の増加あるいは増加傾向、及びケトン体の陽性例の増加あるいは増加傾向、ならびにpHの低下が認められた。

3. 病理学的検査

(1) 剖検

死亡動物の剖検所見をAPPENDIX B 9-4に、定期解剖動物の剖検所見をAPPENDIX B 9-5~6に示した。

死亡例(200ppm群、雄1例)に皮下の乾燥と胸腺、脾臓及び精巣の萎縮がみられた。

定期解剖例では雌雄とも著変を認めなかった。

(2) 臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量と体重比を APPENDIX B 10-3~4(実重量)、B 11-3~4(体重比)に示した。

雄では、25ppm群に胸腺と脾臓の実重量の低値、50ppm群に胸腺と脾臓の実重量の低値ならびに心臓、肺、肝臓及び脳の体重比の高値、100ppm群に胸腺、心臓、脾臓及び肝臓の実重量の低値ならびに肺、腎臓、肝臓及び脳の体重比の高値、また、150ppm群と200ppm群に胸腺、心臓、肺、腎臓、脾臓及び肝臓の実重量の低値ならびに精巣、心臓、肺、腎臓、肝臓及び脳の体重比の高値が認められた。

雌では、50ppm群に腎臓の体重比の高値、100ppm群に脾臓の実重量と胸腺及び脾臓の体重比の低値ならびに腎臓の実重量と体重比の高値、150ppm群に腎臓の実重量と体重比の高値、また、200ppm群に心臓と脳の実重量の低値ならびに腎臓の実重量と体重比及び肝臓の体重比の高値が認められた。

これらの臓器重量の変化のうち、雄の胸腺、心臓、肺、脾臓、肝臓及び脳ならびに雌の心臓、肝臓及び脳の実重量の低値や体重比の高値は体重増加の抑制に伴った相対的な変化と考えられた。これに対して、雌の50ppm以上の群にみられた腎臓の実重量や体重比の高値は被験物質の投与による影響である可能性がある。

(3) 病理組織学的検査

死亡動物の病理組織学的所見をAPPENDIX B 12-4に、定期解剖動物の病理組織学的所見をAPPENDIX B 12-5～6に示した。

<死亡例> 死亡例(200ppm群、雄1例)に胸腺、脾臓及び精巣の萎縮、心臓と筋肉の鉍質沈着がみられた。

<定期解剖例> 雄では、150ppm群と200ppm群に腎臓の近位尿細管の空胞変性の消失がみられた。

雌では、各投与群とも対照群と比較して顕著に高い発生率を示した所見は認められなかった。

IV 考察及びまとめ

ヒドラジン—水加物の混水投与によるがん原性試験の投与濃度を設定するために、F344/DuCrj(Fischer)ラット、Crj:BDF₁マウスを用いて2週間投与試験(投与濃度 ラット、マウスとも：0、50、100、200、400、800ppm)及び13週間試験(投与濃度 ラット、マウスとも：0、25、50、100、150、200ppm)を順次実施した。

ラット

<2週間試験>

最高用量の800ppm群では、雌雄とも被験物質の忌避によると思われる大幅な摂水量の低値(対照群に対して 雄：6～10%、雌：8～11%)が認められ、それに起因すると思われる所見として、摂餌量の低値(雄：27%、雌：22%)及び体重の継続した減少(2週3日において対照群に対して 雄：43%、雌：46%)がみられ、全例が死亡した。病理組織学的検査では、雌雄とも胸腺と脾臓の萎縮、骨髓のうっ血と造血低下、及び副腎のうっ血がみられ、これに加えて雄では精巣の萎縮と精巣上体の精上皮細胞残屑が、雌では肺の出血がみられたが、主として摂水量の低値にともなう消耗性の変化と考えられた。

400ppm群でも、雌雄に摂水量の低値(雄：12～22%、雌：10～25%)が認められ、それに起因すると思われる所見として、摂餌量の低値(雄：26～35%、雌：27～40%)及び体重の継続した減少(雄：38%、雌：44%)がみられ、雄1例と雌6例が死亡した。血液学的検査では、雌雄で造血の低下にともなう網赤血球比の減少、血液の濃縮によると思われる赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の増加、さらに血小板数の減少が認められた。血液生化学的検査では、雌雄で摂餌量の低値に起因すると思われるグルコースの減少や肝臓の障害を示唆するGOT活性とGPT活性の上昇、及び腎臓の障害を示唆する尿素窒素の増加が、また、血液の濃縮あるいは腎臓の障害によると思われるナトリウム等の増加が認められた。病理組織学的検査では、死亡例に胸腺と脾臓の萎縮及び骨髓のうっ血と造血低下が認められ、定期解剖動物でも、雌雄に胸腺の萎縮、骨髓のうっ血と造血低下、肺の出血、さらに雄では精巣の萎縮と精巣上体の精上皮細胞の残屑、また雌では脾臓の萎縮、肝臓の小葉中間帯の壊死がみられた。

200ppm群では、雌雄ともに摂水量の低値(雄：48～58%、雌：27～41%)、と摂餌量の低値(雄：72～73%、雌：46～52%)、雄では体重増加の抑制(77%)、雌では体重の継続した減少(58%)が認められたが、動物の死亡はみられなかった。血液学的検査及び血液生化学的検査では、雌雄で網赤

血球比の減少、雌で赤血球数の増加と血小板数の減少、また、GOT活性の上昇とナトリウムの増加、及びグルコースの減少が認められた。病理組織学的検査では、雌で骨髓の造血低下と胸腺の萎縮がみられた。

100ppm以下の群では、摂水量、摂餌量の低値、体重増加の抑制が、また雄で網赤血球比の減少が、雌で血小板数の減少が認められた。

なお、臓器重量で多くの臓器に、体重増加の抑制にともなった相対的な変化、あるいはそれに加えて動物の衰弱によると考えられる変化がみられた。なお、腎臓の実重量の高値（雌の50ppm群）と体重比の高値（雌の50ppm及び雌雄の100ppm以上の群）は他の臓器重量の変化に比べ、より低用量でも認められ、被験物質の投与による影響である可能性が示されたが、病理組織学的検査ではそれを裏付ける変化を認めなかった。

これらの結果から、400ppm以上の飲水を13週間連続投与すると多数の動物の死亡が予想されることから、13週間試験の最高投与濃度はこれより低濃度であると考えた。200ppmでは雌雄ともに体重への影響、摂水量及び摂餌量への影響が考えられ、場合によっては死亡がみられ、がん原性試験のための予備試験の濃度としては高すぎるかもしれないが、被験物質投与による毒性をより明確に把握できると考え、13週間試験の最高用量は200ppmとし、以下、公比2で100ppm、50ppm、25ppmとした。なお、200ppmで全例死亡した場合も想定して150ppmも設けた。

<13週間試験>

最高用量の200ppm群では、雌雄ともに被験物質の忌避によると思われる大幅な摂水量の低値（対照群に対して 雄：30～45%、雌：24～49%）が認められ、それに起因すると思われる所見として、摂餌量の低値（雄：46～71%、雌：51～74%）と体重増加の抑制（最終計測日において対照群に対して 雄：46%、雌：52%）がみられ、雄1例が死亡した。血液学的検査では、雌雄ともに貧血を示唆する変化として赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少、さらに網赤血球比の増加が、雄のみでプロトロンビン時間と活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮、及び白血球数の減少が認められた。血液生化学的検査及び尿検査では、肝臓の障害によると思われる変化として、雌雄ともにGOT活性とGPT活性の上昇、総コレステロール、リン脂質及び総ビリルビンの増加が、雌のみでLDH活性、

ALP活性及びγ-GTP活性の上昇が認められた。腎臓の障害によると思われる変化として、雌雄ともに尿素窒素とカリウムの増加、尿蛋白の陽性度の増加及び増加傾向が認められた。摂水量及び摂餌量の低値によると思われる変化として、雌雄ともにグルコースの減少と尿pHの低下及び低下傾向、雌のみでケトン体の陽性度の増加が認められた。病理組織学的

検査では、雌雄ともに胸腺の萎縮、脾臓のヘモジデリン沈着の増強と赤血球の充満、骨髄の造血低下、肝臓の微小滴性脂肪化と細胞質内の好塩基性顆粒の減少、腎臓の乳頭部への鉍質沈着、これに加えて雄に腎臓の好酸体の消失、前立腺の萎縮がみられた。

150ppm群では、摂水量の低値（雄：42～70%、雌：34～70%）、摂餌量の低値（雄：66～82%、雌：63～80%）、体重増加の抑制（雄：64%、雌：72%）が認められた。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、貧血に起因すると思われる変化、肝臓及び腎臓の障害によると思われる変化、摂水量及び摂餌量の低値によると思われる変化は200ppm群より軽減したものの認められた。病理組織学的検査では、胸腺、脾臓、肝臓及び腎臓に程度は軽いものの200ppm群と同様な変化が認められた。

100ppm群では、摂水量の低値（雄：52～71%、雌：39～62%）、摂餌量の低値（雄：76～85%、雌：76～86%）、体重増加の抑制（雄：77%、雌：81%）が認められた。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、貧血、肝臓及び腎臓の障害と思われる変化も軽減したものの認められた。病理組織学的検査では、程度や発生例数は少ないものの雌雄とも脾臓のヘモジデリン沈着の増強と赤血球充満、これに加えて雄に胸腺の萎縮、雌に腎臓の乳頭部への鉍質沈着が認められた。

50ppm以下の群では、雌雄とも摂水量及び摂餌量の低値が認められ、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、雌では軽度の貧血による変化、腎臓の障害によると思われる変化が50ppm群まで認められた。しかし、病理組織学的検査では投与によると思われる変化は特に認められなかった。

なお、臓器重量で多くの臓器に、体重増加の抑制にともなった相対的な変化、あるいはそれに加えて動物の衰弱によると考えられる変化がみられた。なお、腎臓の実重量の高値（雌の50ppm及び100ppm群）と体重比の高値（雌の50ppm以上及び雄の100ppm以上の群）は他の臓器重量の変化に比べ、より低用量でも認められ、被験物質の投与による影響である可能性が示されたが、病理組織学的検査ではそれを裏付ける変化を認めなかった。

これらの結果から、100ppm以上の濃度では摂水の忌避及びこれに伴うと思われる摂餌量の低値や体重増加の抑制も大きく、2年間の連続投与は困難であると思われた。50ppm群では摂水量の低値はあるものの、体重の抑制も雄91%、雌95%と比較的少なく、他の検査結果にも動物の生存に影響を及ぼすような顕著な変化を認めなかった。以上のことから、がん原性試験の最高用量は、雌雄とも100ppmと50ppmの間の80ppmとし、以下、40ppm、20ppm（公比 2.0）に設定した。

マウス

<2週間試験>

最高用量の800ppm群では、雌雄とも被験物質の忌避によると思われる大幅な摂水量の低値（対照群に対して 雄：8%、雌7～8%）が認められ、それに起因すると思われる所見として、摂餌量の低値（雄：44～46%、雌：43%）、体重の継続した減少（2週7日において対照群に対して 雄：51%、2週3日において 雌：55%）がみられ、雄の9例と雌の全例が死亡した。病理組織学的検査では、死亡例の雌雄とも胸腺と脾臓の萎縮、及び骨髓のうっ血と造血低下がみられ、生存した雄の1例ではこれに加えて肝臓の小葉中間帯の壊死がみられたが、主として摂水量の低値にともなう消耗性変化と考えられた。

400ppm群では、雌雄に摂水量の低値（雄：10～15%、雌：10～13%）が認められ、それに起因すると思われる所見として、摂餌量の低値（雄：50～57%、雌50～59%）、体重の継続した減少（雄：52%、雌：53%）がみられ、雌1例が死亡した。血液学的検査では、雌雄とも白血球数とリンパ球比の減少が認められた。血液生化学的検査では、雌雄とも摂餌量の低値によると思われる変化として、グルコースの減少が、肝臓及び腎臓の障害によると思われる変化として、GOT活性とGPT活性の上昇、尿素窒素とナトリウムの増加が認められた。病理組織学的検査では、雌雄とも胸腺と脾臓の萎縮、及び骨髓のうっ血と造血低下、雌ではこれに加えて肝臓の軽度な巣状壊死がみられた。

200ppm群では、雌雄ともに摂水量の低値（雄：21～28%、雌：19～20%）、摂餌量の低値（雄：67～86%、雌：67～74%）、体重の継続した減少（雄：75%、雌：69%）が認められたが、動物の死亡はみられなかった。血液生化学検査では、雌雄でグルコースの減少が、雌で尿素窒素とナトリウムの増加が認められた。病理組織学的検査では、雌雄に胸腺の萎縮、さらに雌で肝臓の軽度な巣状壊死もみられた。

100ppm以下の群では、雌雄に摂水量の低値と体重増加の抑制、雌に摂餌量の低値が認められた。

なお、臓器重量で多くの臓器に、体重増加の抑制にともなった相対的な変化、あるいはそれに加えて動物の衰弱によると思われる変化がみられた。なお、腎臓の実重量の高値（雌の50ppm群）と体重比の高値（雌雄の50ppm以上の群）は他の臓器重量の変化に比べ、より低用量でも認められ、被験物質の投与による影響である可能性が示されたが、病理組織学的検査でそれを裏付ける変化を認めなかった。

これらの結果から、400ppm以上の飲水を13週間連続投与すると大幅な体

重増加の抑制や動物の死亡が予想されることから、13週間試験の最高投与濃度はこれより低濃度であると考えた。200ppmでは雌雄ともに体重、摂水量及び摂餌量への影響が考えられ、場合によっては死亡動物がみられ、がん原性試験のための予備試験の濃度としては高すぎるかもしれないが、血液学的検査、血液生化学的検査及び病理組織所見が比較的軽度なことより、被験物質投与による毒性をより明確に把握できると考え、13週間試験の最高用量は200ppmとし、以下、公比2で100ppm、50ppm、25ppmとした。なお、200ppm群で全例死亡した場合も想定して150ppmも設けた。

<13週間試験>

200ppm群では、雌雄ともに被験物質の忌避によると思われる大幅な摂水量の低値（対照群に対して 雄：25～35%、雌：20～32%）が認められ、それに起因すると思われる所見として、摂餌量の低値（雄：76～89%、雌：69～94%）、体重増加の抑制（最終計測日において対照群に対して 雄：66%、雌：87%）がみられ、雄1例が死亡した。血液学的検査では、雄のみで白血球数と血小板数の減少が認められた。血液生化学的検査では、肝臓の障害によると思われる変化として、雄ではGOT活性とGPT活性の上昇が、腎臓の障害によると思われる変化として、雌では尿素窒素の増加が、摂水量及び摂餌量の低値によると思われる変化として、雌雄で総蛋白とアルブミンの減少、雄では総コレステロール、グルコース及びトリグリセライドの減少あるいは減少傾向が認められた。尿検査では、摂水量及び摂餌量の低値によると思われる変化として、雌雄でpHの低下、雌ではケトン体の陽性度の増加、腎障害によると思われる変化として、雌雄で蛋白の陽性度の増加及び増加傾向が認められた。病理組織学的検査では、死亡した雄1例に胸腺、脾臓及び精巣の萎縮、心臓と筋肉の鉍質沈着がみられ、定期解剖例では雄に腎臓の近位尿細管の空胞変成の消失がみられた。

150ppm群では、摂水量の低値（雄：28～41%、雌：27～38%）、摂餌量の低値（雄：79～93%、雌：82～92%）、体重増加の抑制（雄：72%、雌：93%）が認められたが、動物の死亡はみられなかった。血液学的検査では、雌で貧血に起因すると思われる変化として赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少が認められた。血液生化学的検査では、200ppm群よりも軽減したものの雄では肝臓の障害によると思われる変化が、雌では腎臓の障害によると思われる変化が、また、摂水量及び摂餌量の低値による影響が雌雄で認められた。尿検査では、摂水量及び摂餌量の低値による影響、腎障害によると思われる変化が認められた。病理組織学的検査では、雄に腎臓の近位尿細管の空胞変成の消失がみられた。

100ppm群では、雌雄に摂水量の低値（雄：35～44%、雌：37～47%）、摂

餌量の低値（雄：83～97%、雌：84～94%）、雄にのみ体重増加の抑制（78%）が認められた。血液生化学的検査では、雄で摂水量及び摂餌量の低値によると思われる変化が認められた。尿検査では、摂水量及び摂餌量の低値、及び腎障害によると思われる変化が認められた。病理組織学的検査では被験物質の投与によると思われる変化はみられなかった。

50ppm以下の群では、摂水量の低値あるいは低値傾向が雌雄とも25ppm群まで（雄：45～62%、雌：55～66%）、摂餌量の低値が雄の25ppm群まで（85～97%）、体重増加の抑制が雄の50ppm群まで（83%）認められた。血液生化学的検査では、摂水量及び摂餌量の低値による影響が雄の50ppm群まで、尿検査では、摂水量及び摂餌量の低値、腎障害によると思われる変化が雌雄の25ppm群まで認められた。

なお、臓器重量で多くの臓器に、体重増加の抑制にともなった相対的な変化、あるいはそれに加えて動物の衰弱によると考えられる変化がみられた。なお、腎臓の実重量の高値（雌の100ppm以上の群）と体重比の高値（雌の50ppm以上及び雄の100ppm以上の群）は他の臓器重量の変化に比べ、より低用量でも認められ、被験物質の投与による影響である可能性が示されたが、病理組織学的検査ではそれを裏付ける変化を認めなかった。

これらの結果から、被験物質の投与による影響に性差が認められ、特に体重への影響は雄に顕著であった。従ってがん原性試験の投与濃度は雌雄で異なる設定とするのが妥当であると考えた。

雄は、100ppmの濃度では13週間試験で顕著な摂水量及び摂餌量の低値、及び体重増加の抑制がみられ、2年間の連続投与は困難であると考えた。50ppmでは摂水量及び摂餌量の低値、体重増加の抑制がみられるものの、病理組織検査で被験物質の投与によると思われる所見は認められないことより、がん原性試験の最高用量を100ppmと50ppmの間の80ppmとし、以下、40ppm、20ppm（公比 2.0）に設定した。

雌は、200ppmの濃度では13週間試験で顕著な摂水量及び摂餌量の低値がみられ、2年間の連続投与は困難であると思われた。150ppmでは摂水量及び摂餌量の低値がみられるものの、体重増加の抑制は93%と比較的少なく、病理組織検査で被験物質の投与によると思われる所見は認められないことより、がん原性試験の最高用量はこれよりやや高めの160ppmとし、以下、80ppm、40ppm（公比 2.0）とした。

V 文献

1. 化学工業日報社(1996)
12996の化学商品
pp. 135-136, 化学工業日報社, 東京.
2. 和光純薬工業(株) 提供資料(1993)
3. 阿部正信(1986)
長期毒性試験に用いるラット、マウスの体重変化の解析による群分けの適正層別方式の確立
薬理と治療, 14, 7285-7302.