

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

ラットを用いた飼料混入投与による 2 年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験
(資料 No. 61)

検体純度：

供試動物：HsdBrl Han: Wist (Han Wistar)系ラット、発がん性群：1 群雌雄各 60 匹、
衛星群(52 週間投与慢性毒性試験群)：1 群雌雄各 15 匹、試験開始時週齢：雌雄
4-5 週齢、投与開始時体重； 雄 121~163 g、雌 101~130 g

投与期間：発がん性群：2 年間 (2001 年 9 月 13 日~2003 年 9 月 22 日)
衛星群：52 週間 (2001 年 9 月 17 日~2002 年 9 月 19 日)

投与方法：検体を 0、30、150 及び 750ppm の濃度で基礎飼料に混合し、衛星群は 52 週間
及び発がん性群は 104 週間にわたって自由に摂取させた。なお給餌飼料は、検体
が動物の皮膚に接触するのを避けるため、調製後にペレット状にして給餌した。
対照群にはペレット状にした基礎飼料を同様に投与した。

用量設定根拠；同研究所でラットの 13 週間反復投与試験(資料 No.58)において、最高
用量の 1000ppm 群に皮膚病変がみられ、300 及び 100ppm でも低減したものの
皮膚病変がみられた。同用量を用いて実施したマウスの 13 週間反復投与試験(資
料 No.59)においても皮膚病変がみられ、最高用量群では重度の皮膚病変のため、
多くの動物を切迫殺した。従って、皮膚病変に起因する死亡を最小限に抑えるた
め、本試験の最高投与量は 1000ppm 以下が妥当と判断し、0、30、150 及び
750ppm を選択した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日 2 回観察した。また、触診を含む詳細
な一般状態観察を毎週行った。

一般状態観察において、投与に起因すると考えられる皮膚の痂皮が 150 及び
750ppm 群の動物の主に頭部とその周囲にみられ、雄で投与開始から 10 週間、
雌で 5 週間の間にみられた。その後漸減したが、750ppm 群では 28 週目から再
び増加し、36 週目には発生率 15.5%と最大発生頻度を示し、その後は対照群を
含む他の群と同程度にまで減少した。試験の後半に対照群を含む全群で痂皮が増
加したが、加齢によるものと思われた。また、発がん性試験群の 150 及び 750ppm
群の雄では主に頭部の脱毛が増加し、多くの場合、痂皮／擦過傷を伴った。発が
ん性試験群の 750ppm 群の雄 1 匹及び雌数匹で削瘦が認められ、立毛も発がん性
群の雄及び少数の雌及び衛星群の雄 2 匹にみられた。また非身づくろいの発生率

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

の低下が雄にみられ、それに関連すると思われる被毛の茶色着色の発生率の低下傾向も認められ、雌では後肢の鱗屑の発生率の減少がみられた。

30ppm 群では投与に起因する症状は認められなかった。

触知腫脹では発がん性群の雄の腫脹の合計数が 750ppm で僅かに増加したが、これは同群の雄 1 匹が悪性リンパ腫のため、8 個の腫脹を持っていたことによるものであり、腫脹に対する投与の影響はなかったと考えられた。同群の平均発症時間は対照群より僅かに遅かった。

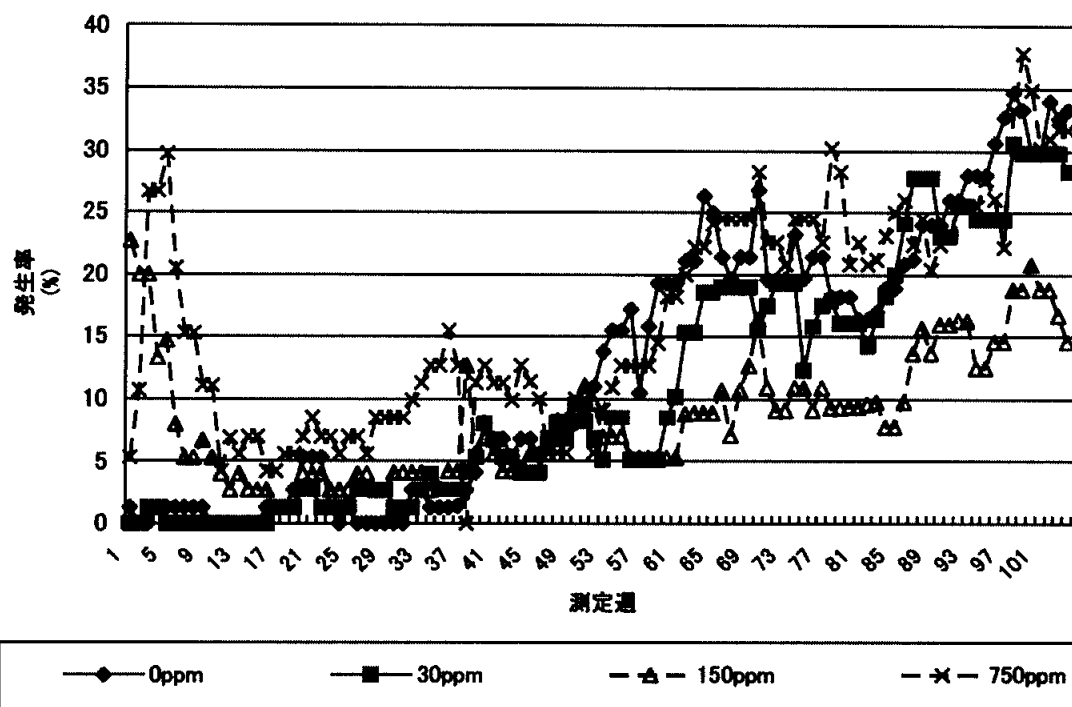
投与開始後 13 週間までにみられた投与に関連した症状及び触知腫脹の結果を以下に示し、発がん性群の痂皮の発生率を次の図に示す。

症状	発現部位	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	30	150	750	0	30	150	750
衛星群									
検査動物数		15	15	15	15	15	15	15	15
削瘦*		0	0	0	0	0	0	0	0
脱毛	頭部*	0	1	1	4	0	0	1	2
	背部表面*	0	0	1	1	0	0	1	1
立毛*		0	0	0	2	0	1	0	0
発がん性群									
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
削瘦*		0	0	0	1	0	0	0	↑7
脱毛	頭部*	1	2	◇11	◇17	0	0	4	↑6
	背部表面*	1	0	5	6	2	3	2	3
立毛*		0	0	0	◇14	0	0	1	3
触知腫脹									
触知腫脹数	0	42	39	39	36	38	44	49	43
	1	10	15	16	13	17	12	9	13
	2	7	4	3	6	4	2	2	1
	3	1	2	1	4	1	1	0	2
	4 個以上	0	0	1	1	0	1	0	1
腫脹を有した動物数*		18	21	21	24	22	16	11	17
総腫脹数		27	29	29	45	28	23	13	25
平均発症時間 (週)		56	66	66	67	71	78	82	88

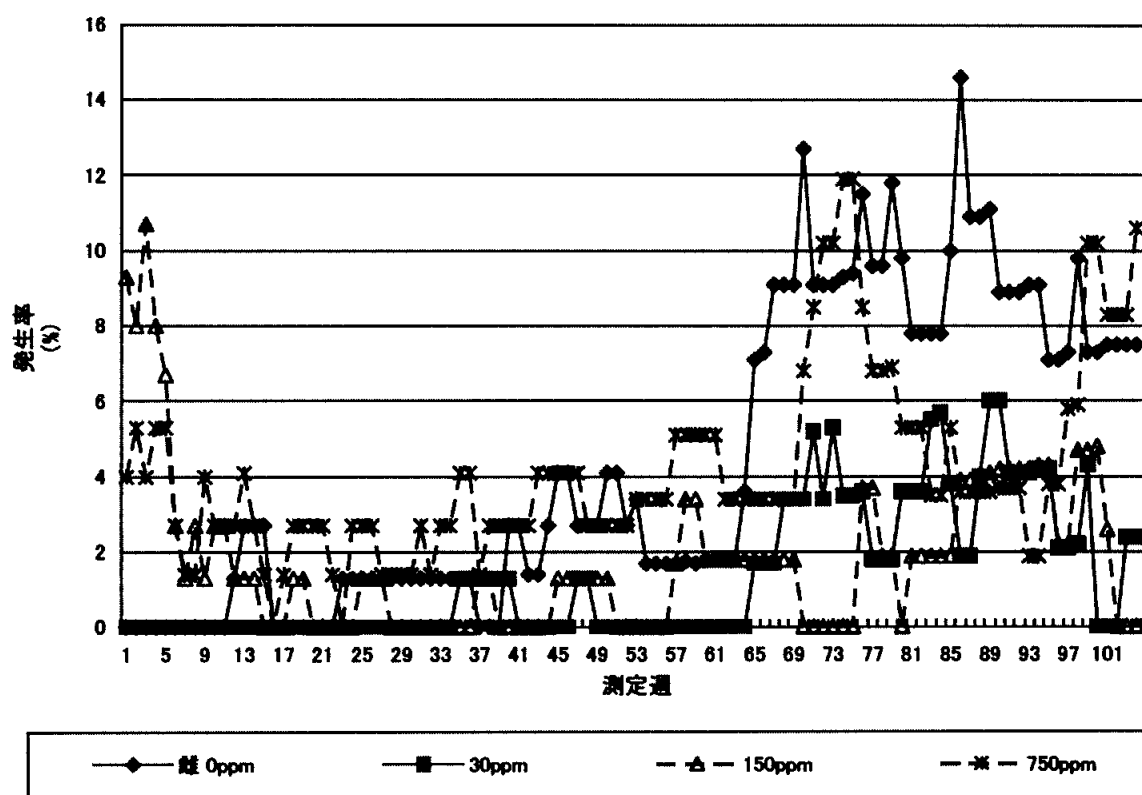
*Fisher の正確検定 ↑ ↓ : p<0.05、◇◇ : p <0.01 (申請者による検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

雄の痂皮の発生率



雌の痂皮の発生率



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

発がん性群の試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)			0	30	150	750
死亡率 (%)	雄		25	23	20	32
	雌		37	30	37	23
死亡・切迫殺動物総数	雄		15/60	14/60	12/60	19/60
	雌		22/60	18/60	22/60	14/60
死亡の種類	死亡	雄	2	3	1	3
		雌	4	1	2	1
	安楽死	雄	5	3	3	11
		雌	9	6	3	6
	死の直前に殺処分	雄	8	8	8	5
		雌	9	11	17	7

注) X^2 検定、Peto et al の方法。

死亡率は生存率 (%) から申請者が算出した。

衛星群では、重度の皮膚擦過傷を示した 30ppm 群の雄 1 匹を切迫殺したが、擦過傷の部位が 750ppm 群でみられた影響領域と異なっていたため、投与に関連しないものと判断された。

発がん性群では、750ppm 群の雄 4 匹及び雌 1 匹が検体投与に起因する重度の難治性皮膚病変を示したため、52 週までの間に切迫殺したが、投与期間中の死亡率では投与の影響はみられなかった。

体重変化；全動物の体重を投与開始後 16 週までは週 1 回の頻度で測定し、それ以降は 4 週間毎に測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた体重増加量と試験期間中の体重の推移とを次表に示す。

試験群	測定週	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		30	150	750	30	150	750
衛星群	0-1		↓67	↓*		↓58	↓5
	24-52						↓60
	0-52			(95)			↓85
発がん性群	0-1		↓56	↓*	↓91	↓65	↓*
	1-24						↑110
	24-52		↓89	↓82			↓79
	0-52		↓95	↓85			↓88
	52-76				↓78		↓76
	0-76		↓94	↓84			↓86
	0-104			↓83			(92)

注) Behren、Fisher の検定又は Dunnett の検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01。

表中の数値は変動の目安として対照群値に対する百分率 (%) を示す。

* ; 体重損失がみられたことを示す。

() 内の数値は、統計学的有意差は認められなかったが、参考値として記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた体重を下表に示す。

週	雄			雌			週	雄			雌		
	30	150	750	30	150	750		30	150	750	30	150	750
1		092	073		092	080	32			090		↓97	093
2		093	076		093	085	36			090			094
3		093	079		094	087	40			090			093
4		093	082		095	089	44			090			092
5		094	083		096	090	48			090			091
6		094	083		096	091	52			090			091
7		094	085		↓97	091	56			089			091
8		095	086			093	60			088			090
9		↓96	087			093	64			087			090
10		↓96	087			094	69			087			089
11		↓96	087			094	72			087			089
12		↓96	087			094	76			088			089
13			088			094	80			087			090
14			088			095	84			086			091
15			089			095	88			086			092
16			089			095	92			084			091
20			090			095	96			084			090
24			090			094	100			086			↓92
28			090			094	104			086			

Dunnett 検定 ↓↑ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01 (申請者による検定)

発ガン性及び衛生群は併せて評価した。

衛星群及び発がん性群とも 750ppm 群の雌雄で体重損失あるいは体重増加量の有意な低下が第 1 週にみられ、150ppm 群でも第 1 週に体重増加量の有意な低下がみられた。さらに 24 週以降にも衛星群の 750ppm 群の雌及び発がん性群の 150ppm 群の雄及び 750ppm 群の雌雄で体重増加量の低下が認められた。総体重増加量では、衛星群 (0-52 週) の雌で有意な低下 (対照群値の 85%) がみられ、発がん性群では、0-78 週の増加量の有意な低下が 150ppm 群の雄 (対照値の 94%) 及び 750ppm 群の雄及び雌 (それぞれ対照値の 84 及び 86%) で認められ、0-104 週では 750ppm 群の雄のみが有意な低下を示した。30ppm 群では検体投与の影響はみられなかった。(申請者注: 発がん性群の雌 52-76 週の体重増加量の減少は、その期間の体重そのものに有意差はなかったことから、投与の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

影響ではない。申請者によって実施された体重の有意差検定では 750ppm 群の雌雄ともに投与期間中一貫して有意に小さかった。また 150 ppm 群の雌雄ともに投与期間の前半において有意に小さかったが雄では 13 週以降、また雌では 8 週以降無処理と有意な差はなかった。30ppm 群では雌雄ともに投与期間中、有意な差は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；摂餌量は、各ケージに給餌した飼料重量、残量及び推定食べこぼし量から動物当りの 1 週間平均摂餌量 (g/ラット/週) を算出し、投与開始後 16 週までは週 1 回の頻度で測定し、それ以降は 4 週間毎に測定した。また、食餌効率は、投与開始後 16 週間までの 1 週間の群平均値を各動物の体重増加量と総摂餌量から算出した。

次頁表に摂餌量及び食餌効率の全期間の平均値を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

摂餌量

週	雄			雌			週	雄			雌		
	30	150	750	30	150	750		30	150	750	30	150	750
衛星群							発がん性群						
1		○81	○47		○87	○61	1	○94	○73	○41	↓95	○81	○53
2			○71	↓93		○89	2	○95	○85	○72			○93
3			○81				3	○95	○88	○75		○92	○85
4			○82				4		○92	○85		○94	○88
5			↓90				5		○94	○85	○94	○93	○90
6							6		○93	○86			○91
7							7		↓95	○89			
8							8						
9							9						
10							10		○106			○109	↑106
11							11			↓95			
12							12		↓93	○88			↓96
13							13		↓93	○90		○94	○93
14							14			↓96			○93
15				↑109			15	○105		○94		○94	○94
16	↑109			○115		↑111	16	○107					
20				↑112	↑111	○116	20						
24			↓90				24			○94			
28							28					↑106	○109
32							32				↓96		○95
36							36	○105					
40							40	↓96	○89	○94	↓94	↓95	
44					○114	↑113	44			○95		○108	
48	↑111						48				↑106		
52		○85	○83			↓85	52			↓95		↑107	
							56			○106			○115
							60			○92			
							64		↓95	○92			○108
							69			○92			
							72			○89	○92		○87
							76		○91	○82	○94		○85
							80						
							84		○89	○91			↓93
							88	↓94	○91	○88		○89	↓94
							92			○88			
							96			○93		○91	
							100			○91			
							104						

Dunnett 検定 ↓ ↑ : p < 0.05 ○○: p < 0.01 (申請者による検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

食餌効率

		雄				雌			
		0	30	150	750	0	30	150	750
衛星群	1週	25.3	26.1	20.8	*	17.8	18.2	12.0	0.2
	全平均	9.7	9.8	9.8	9.7	6.3	6.2	5.9	5.9
発がん性群	1週	27.8	28.8	21.2	*	19.6	19.2	16.0	*
	全平均	10.3	10.5	10.2	9.7	6.5	6.6	6.8	6.5

注) *: 体重損失又は体重増加量が少なかったため、算出できなかった。

a: 雄は60週、雌は69週に測定。

衛星群では、150及び750ppm群の第1週から摂餌量の低下がみられ、特に750ppm群で著しかった。全般的に、750ppm群では、第6～7週まで低下が持続し、150ppm群では発がん性群の雄で同期間に低下が認められたが、衛星群の雄では4週までしかみられなかった。その後、対照群と概ね同様であったが、750ppm群の雄で60週及び雌で69週以降減少した。これら期間中の750ppm群の雄の摂餌量は対照群の平均91%であったのに対し、雌の摂餌量は対照群の平均95%であった。また、750ppm群の雄の全期間の摂餌量が僅かに低下した(衛星群では対照値の95%及び発がん性群では対照値の93%)。

食餌効率では、750ppm群の第1週目の体重増加がみられなかったもしくは損失のため、算出不可能あるいは低下し、150ppm群でも1週目の食餌効率の低下がみられたが、全投与期間の平均は対照群と同様であった。

30ppm群では初期に摂餌量の軽微な抑制が見られたが体重抑制は認められず、食餌効率にも検体投与の影響はみられなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は次の通りであった。

投与量(ppm)			30	150	750
検体摂取量 (mg/kg/日)	衛星群	雄	1.81	9.00	46.77
		雌	2.36	11.71	58.28
	発がん性群	雄	1.61	8.13	42.71
		雌	2.01	10.28	53.94

血液学的検査；試験開始後13、26及び52週時に衛星群の全動物、78及び104週時に発がん性群の各群雌雄各10匹について一晩絶食後にイソフルラン軽麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、下記の項目を測定した。採取した全血液試料について血液塗抹標本を作製し、下記項目についてテクニコン分析器で異常が認められた場合に確認のため検鏡した。なお発がん性群の動物について、52週時に全生存動物、78及び104週時に上記以外の全生存動物から無麻酔下で採取した尾静脈血を用いた血液塗抹標本を作製し、白血球百分率(好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球)、正赤芽球数、形態学的異常及び異常細胞の種類を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

ヘマトクリット、血色素量、赤血球数、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、白血球数、白血球百分率 (好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球、大型非染色球)、血小板数、形態学的異常 (赤血球不同、小/大赤血球症、血色素減少/増多症)、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		30	150	750	30	150	750
好酸球	13	↓67	↓73	↓60			
	26	↓69	↓63	↓56			
	52	↓62	↓77	↓54			
好中球	26				↓71	↓85	↓58
リンパ球	78						↑139
好塩基球	52						↑#
単球	52			↓73			
大型非染色球	52			↓54			
ヘマトクリット	26			↑104			
	104			↓94			
ヘモグロビン	26			↑103			
	104			↓93			
赤血球数	26			↑104			
	52		↑103	↑104			
	104			↓93			
MCHC	26				↓99	↓99	↓99
	52				↓98		
MCH	52			↓97			
PT	26				↑106	↑103	↑109
APTT	52						↑120
塗沫標本	好中球(%)	78	—	—	↑118	—	—
	リンパ球(%)	78	—	—	↓91	—	—
背景データ							
検査項目	動物数	性別	750ppm 群雄の値	平均	SD	正常範囲	
ヘマトクリット (L/L)	29	雄	0.427	0.4390	0.02648	0.368-0.470	
ヘモグロビン (g/dl)	29	雄	14.4	15.15	0.949	12.5-16.2	
赤血球数 (x10 ¹² /L)	57	雄	7.67	8.236	0.7994	6.98-8.99	

注) Williams、Dunnnettの検定 ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01。

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

#; 対照群値が“0”であったため、算出できなかった

—; 検査しなかった

750ppm 群の雄で 26 週の検査時にヘマトクリット、ヘモグロビン濃度及び赤血球数が僅かに増加し、52 週時にも赤血球数の僅かな増加が 150 及び 750ppm 群の雄で認められ、750ppm 群では、平均赤血球血色素量の僅かな減少を伴った。104 週時の検査では逆にこれらは 750ppm 群の雄で有意に減少した。これらの減少は、摂餌量及び体重増加量の減少に起因すると考えられた。(申請者注; 104 週時にみられたこれらの減少は、いずれも背景データの範囲内であったため、毒性学的有意性はないものと考えられる)。

白血球百分率において、13 週、26 週及び 52 週時の検査で全投与群の雄の好酸球数が減少し、750ppm 群の雄では単球及び大型非染色球の減少も認められた。雌では、26 週の検査時に全投与群で好中球の減少がみられた。750ppm 群の雌では 52 週時に好塩基球の有意な増加がみられた。その他の変化では、26 週時に全投与群の雌で MCHC の減少及び PT の延長がみられ、52 週時には、30ppm 群の雌で有意な MCHC の減少、750ppm 群の雌で APTT の有意な延長がみられた。これらの変化はいずれも 104 週時にはみられなかったため、検体投与の影響ではないものと判断された。

血液塗抹標本の検査では、78 週時に 750ppm 群の雄で好中球の比率 (%) の僅かな増加及びリンパ球の比率 (%) の僅かな減少がみられたが、これらの変化は、52 週あるいは 104 週では明白ではなく、雌ではみられず、また、78 週時の完全な血液学的検査で同様の傾向はみられなかったため、投与に関連しない偶発的な変化であると判断される。

血液生化学的検査; 試験開始後 26 及び 52 週時に衛星群の各群雌雄各 10 匹、78 及び 104 週時に発がん性群の各群雌雄各 10 匹について一晩絶食後にイソフルラン軽麻酔下で眼窩静脈叢から採血して得た血漿を用いて下記の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、γ-グルタミントランスペプチダーゼ (gGT)、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、総ビリルビン、尿素、クレアチニン、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		30	150	750	30	150	750
gGT	26	↑↑#	↑↑#	↑↑#			↓↓50
AST	52			↑133			
	104			↑155			
ALP	52						↓69
CPK	26			↓↓30			
	52						↓65
クレアチニン	26	↓94	↓92	↓94			
トリグリセリド	26			↓66			(106)
	52			(72)		(59)	↓58
	78			(77)			(62)
	104			(63)			(67)
総ビリルビン	52						↑150
	78						↑150
	104						↑↑200
尿素	52						↓83
	104						↑118
塩素	26		↑102	↑102		↑101	↑103
	52			↑101		↑102	
	78			↑102			
	104		↑103	↑103			↑102
総コレステロール	26				↓76	↓80	↓79
カルシウム	26				↓96	↓97	↓94
	52			↓98			
	104				↓98	↓97	↓98
無機リン	26						↓89
	104			↑116			
総蛋白	26				↓93	↓96	↓92
	104				↓95	↓96	↓95
アルブミン	26				↓95	↓95	↓90
A/G 比	104						↑109

注) Shirley、Steel の検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑↓↓ p<0.01、

Williams、Dunnnett の検定 ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

; 対照群値が“0”であったため、算出できなかった

()内の数値は、統計学的有意差は認められなかったが、参考値として記載した

血液生化学的検査データの評価では、投与に関連すると判断された結果が認められたが、全て軽微であり、毒性学的有意性はないものと判断された。

トリグリセリド濃度の減少が 750ppm 群の雄で全検査時及び雌で 52、78 及び 104 週にみられたが有意差は雄の 26 週及び雌の 52 週のみであった。150ppm 群の雌

でも同様に 52 週時に減少を示したが、有意差はみられなかったことから、これら変化は軽微であり、毒性学的有意性はないものと判断された。

血漿中電解質では、非常に軽度な塩素濃度の増加が 750ppm 群の雄の 26、78 及び 104 週時及び雌の 26 及び 104 週にみられ、150ppm 群の雄でも 26 週及び 104 週に同様の影響が認められた。26 週時、カルシウム濃度及び無機リン濃度の僅かな減少が 750ppm 群の雌でみられ、カルシウム濃度については、30 及び 150ppm 群の雌でも同時期に僅かな減少がみられたが、用量依存性がなかったため、これら差異は投与に起因するものではないと考えられた。104 週時には、カルシウム濃度は全投与群の雌で減少し、無機リン濃度は 750ppm 群の雄で僅かに増加したが、同様の傾向が 52 及び 78 週にみられなかったため、偶発的と判断された。

26 週時の検査においてのみ、クレアチニンの有意な減少及びγ-グルタミントランスペプチダーゼ活性の有意な増加が全投与群の雄にみられ、総コレステロール及びアルブミンの有意な減少が全投与群の雌でみられたが、その後の検査で変化はみられなかったため、偶発的な変化であると判断された。クレアチンホスホキナーゼ活性の低下が 26 週時の 750ppm 群の雄及び 52 週時の雌でみられたが、対照群及び低用量群の個体偏差が高かったことによるものであり、これら差異は正常な変動であると考えられた。

血漿中平均アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性の僅かな増加が 750ppm 群の雄の 52 及び 104 週時にみられたが、各検査時の個体別動物の高い値（104 週では 3 匹が背景データより高かった）に起因するものであり、検体投与の影響ではないと考えられた。（申請者注；病理組織学的検査において肝臓への影響がみられなかったことから、毒性学的有意性はないものと考えられた）。

全投与群の雌において、総蛋白濃度の有意な低下が 26 及び 104 週に認められ、アルブミン/グロブリン比は 104 週時のみ有意に増加した。これらは背景データの範囲内であったため、投与の影響ではないと考えられた。

血漿中尿素濃度では、750ppm 群の雌で 52 週時に有意な減少が認められ、104 週時には、有意な増加を示したが、背景データの範囲内であったため、投与の影響ではないと考えられた。52 週時に血漿中アルカリホスファターゼ活性の僅かな減少が 750ppm 群の雌でみられたが、毒性学的有意性は、血漿中活性の増加であることから、この変化は生物学的意義のないものと判断された。

52、78 及び 104 週時には、総ビリルビン濃度において統計学的に有意にもかかわらず非常に軽微な増加が、750ppm 群の雌で認められた。しかしながら、個々の値では、4 匹が背景データを上回っていたが、その差は非常に軽微であり、偶発的と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

104 週時に変化がみられた項目の背景データを下記に示す。

検査項目	動物数	性別	750ppm 群の値	平均	SD	正常範囲
AST (μ/L)	30	雄	102	67.6	11.23	44-88
総ビリルビン (μmol/L)	30	雌	4	2.0	0.72	1-3
塩素 (mmol/L)	30	雄	105	102.6	1.00	101-104
	30	雌	103	100.9	1.82	97-104
カルシウム (mmol/L)	30	雌	2.77	2.745	0.0581	2.66-2.88
リン (mmol/L)	30	雄	1.57	1.288	0.1155	1.09-1.50
尿素 (mmol/L)	30	雌	6.54	5.115	0.9905	3.04-6.94
総蛋白 (g/L)	30	雌	72	75.4	3.68	70-83
A/G 比	10	雌	1.17	1.155	0.0638	1.05-1.22

尿検査；投与開始後 12、25 及び 51 週に衛星群の各群雌雄各 10 匹、77 及び 103 週時に発がん性群の各群雌雄各 10 匹について、代謝ケージを用いて絶食、絶水下で 17 時間尿を採取し、以下の項目を検査した。

外観、尿量、pH、比重、蛋白、糖、ケトン、胆汁色素、ヘム色素、尿沈渣（結晶、上皮細胞、白血球、赤血球、円柱、精子（前駆体含む）、異常物質）

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		30	150	750	30	150	750
pH	12	↓94	↓99	↓97			
	25						↑104
比重	12					↑102	↑102
	25			↑101			
	51						↑101
	77			↑101			
	103						↑100
尿量	77			↓63			
	103				↓60	↓64	↓54

注) Williams、Dunnett の検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

尿組成において一貫した差異はみられなかった。全投与群の雄の 12 週時の尿 pH の極僅かな低下及び 750ppm 群の雌の 25 週時の尿 pH の極僅かな高値がみられた。尿比重においても一貫性のない変動がみられ、750ppm 群の雄の 25 週及び 77 週時及び 150 及び 750ppm 群の雌の 12 週時および 750ppm 群の雌の 51 及び 103 週時に高い値が認められた。尿量では、750ppm 群の雄の 77 週時及び全投与群の雌の 103 週時に低下した。いずれも明確な用量相関性がみられず、一貫した傾向もみられなかったため、これらの差異は通常の生物学的変動に起因するものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

眼科学的検査； 投与開始前に全動物を、また投与開始後 52 及び 104 週中に 0 および 750 ppm 投与群の全生存動物の眼を検査した。各検査時に各動物の瞳孔に 0.5% トロピカミド点眼薬を用いて散瞳させ、眼付属器、結膜、角膜、強膜、前房、虹彩（散瞳）、水晶体、硝子体及び底部を検査した。

検体投与に関連のある異常は 52 週及び 104 週検査時とも認められなかった。

臓器重量； 52 及び 104 週後の各投与終了時に全生存動物を対象に以下の臓器重量を測定した。1 対の臓器は共に重量を測定し、甲状腺は部分固定後に測定した。最終体重を用いて各臓器重量の対体重比も算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、前立腺、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、子宮（子宮頸を含む）

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

衛星群では、150 及び 750ppm 群の雌の副腎の絶対及び対体重比の僅かな増加がみられたが、この増加はストレスによるものと考えられた。

衛星群 750ppm 群の雌の肝臓及び腎臓の対体重比の増加、発がん性群 750ppm 雄の腎臓及び脾臓の対体重比の増加は、これらの組織に対する投与に関連した影響を示唆した。

52 週時の高用量群雌の心臓及び下垂体重量の群間差異及び高用量群雄の 104 週時の脳、精巣上体、肝臓、前立腺及び精巣重量の群間差異は、最終体重の差異に起因するものと考えられた。

検査項目			投与量 (ppm)					
			雄			雌		
			30	150	750	30	150	750
衛星群 (52週)	副腎	絶対重量					*114	
		対体重比						↑120
	下垂体	絶対重量				↑123		
		対体重比						↑130
	心臓	対体重比						**115
	腎臓	対体重比						↑115
肝臓	対体重比						**109	
発がん性 群 (104週)	最終体重				↓87			
	脳	絶対重量			↓96			
		対体重比			↑110			
	精巣上体	絶対重量			*93			
	腎臓	対体重比			**108			
	肝臓	絶対重量			**91			
	前立腺	対体重比			↑121			
	脾臓	対体重比			↑110			
	精巣	絶対重量		*112				
		対体重比		*117	**119			
子宮	対体重比				*80			

注) Behren、Fisher の検定 * : p<0.05、** p<0.01、
Dunnnett の検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫殺及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

統計学的有意差が認められた所見を期間別に表 1-1 及び 1-2 に示した。衛星群では有意差はみられなかったため、表 1 に記載しなかった。

衛星群では、投与に関連した所見は認められなかった。

発がん性群では、750ppm 群の雄の死亡・切迫殺した動物に下垂体腫瘍の発生率の低下及び腋窩リンパ節の腫大及び皮膚の痂皮/擦過傷の発生率の増加が認められた。同群の雌では肺の蒼白部位の発生率の増加がみられた。

104 週間投与後に殺処分した動物では、150 及び 750ppm 群の雄で脳の陥没の発生率の低下の結果として、下垂体腫瘍の発生率の低下がみられた。さらに、750ppm 群の雄に腸間膜リンパ節のうっ血の減少がみられ、雌では副腎の暗色部位の減少がみられた。

全動物では、150 及び 750ppm 群の雄において、下垂体腫瘍の発生率の低下と関連する脳の陥没の減少が同時にみられ、750ppm 群では涙腺の蒼白部位及び腸間膜リンパ節のうっ血の発生率の低下がみられた。これら有意な減少を示した所見は毒性学的有意性のない変化であると考えられた。

病理組織学的検査；途中死亡、切迫殺動物及び試験終了時の全生存動物について下記の臓器・組織を保存し、対照群及び高用量群の全動物、途中死亡又は切迫殺した全動物について病理組織標本を常法に従って作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色して検鏡した。また必要に応じてPAS染色した。

副腎、大動脈（胸部）、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上部、眼、大腿骨、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、視神経、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精嚢、骨格筋（大腿部）、皮膚、脊髄、脾臓、腎臓、肝臓、肺、リンパ節（下顎、腸間膜）、乳腺（尾部）、食道、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体含む）、舌、気管、膀胱、子宮（子宮頸含む）、膣及び肉眼的病変部位。

低及び中間用量群の全動物についても以下の臓器を検鏡した。

腎臓、肝臓、肺、卵巣（発がん性群のみ）及び肉眼的病変部位

[非腫瘍性病変]

発生頻度が有意に増加した非腫瘍性病変を期間別に表 2-1～2-3 に示す。

衛星群において、750ppm 群の雌の腎臓の乳頭／腎盂上皮の鉍質沈着の発生率が有意に減少し、この変化は、発がん性群にもみられたため、投与に起因するものと考えられたが、毒性学的有意性はないものと判断された。750ppm 群の雌の胸腺における上皮過形成の発生率の増加は、加齢に関連する一般的な変化であり、投与群と対照群間の発生率の差異も偶発的なものであると判断された。

発がん性群では、肝臓において、750ppm 群の雄で明細胞巣の発生率の有意な減少がみられ、好塩基性細胞巣の発生率も減少したが、有意差は認められなかった。750ppm 群の雌では、門脈周囲性肝細胞空胞化の発生率が減少した。また卵巣の表層上皮過形成の発生率の減少及び脾臓のヘモジデリン沈着症の発生率の増加、腎臓では、尿細管円柱の発生率の増加がみられたが、乳頭上皮の鉍質沈着及び過形成の発生率は減少した。これら腎臓における変化は、衛星群にもみられたが、毒性学的有意性はないものと判断された。またこのヘモジデリン沈着症の増加は、赤血球の破壊の増加を示唆しているが、これに関連する他の証拠は認められなかった。

発がん性群の死亡・切迫殺動物の死因は特定できなかったが、750ppm 群の雄 4 匹及び雌 2 匹の切迫殺の原因は、ピレスロイド剤の既知の知覚障害に起因する自傷行為の傷による重篤な難治性の皮膚擦過傷又は痂皮によるものであった。

雌にみられた腎臓の病変の発生率と程度を以下に示す。

試験群	所見	程度	投与量 (ppm)			
			雌			
			0	30	150	750
衛星群	検査動物数		15	15	15	15
	乳頭／腎盂上皮の 鉍質沈着	軽微	6	5	7	1
		軽度	1	3	2	0
		合計	7	8	9	↓1
発がん 性群	検査動物数		60	60	60	60
	尿細管円柱	軽微	0	3	2	2
		軽度	18	21	21	28
		合計	18	24	23	↑30
	乳頭／腎盂上皮の 鉍質沈着	軽微	14	2	1	5
		軽度	31	38	32	25
		中等度	3	4	4	3
		合計	48	44	↓37	↓33
	乳頭上皮の過形成	軽度	18	16	4	9
		中等度	2	1	0	1
		重度	0	0	0	1
		合計	20	17	↓4	11

注) Fisher の正確検定 ↑ ↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01

[腫瘍性病変]

観察された全ての腫瘍性病変を表3（衛星群）及び表4（発がん性群）に示す。発がん性群において、750ppm群の雌の卵巣の顆粒膜・莢膜細胞腫の発生率が増加した。対照群の雌動物の発生率は背景データの範囲内であり、750ppm群でみられた2匹の悪性腫瘍及び7匹の良性腫瘍の発生率は背景対照データの範囲外であり、投与に関連すると考えられた。顆粒膜・莢膜細胞腫の発生率及び背景データを下表に示す。

750ppm群の雄の下垂体前葉の腺腫の発生率の減少がみられたが、傾向検定及びペアワイズ比較では、統計学的に有意ではなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

試験群	所見	投与量 (ppm)						
		雌						
		0	30	150	750			
発がん 性群 (全動 物)	検査動物数	60	60	60	60			
	良性顆粒膜・莢膜細胞腫	1	1	2	↑7			
	悪性顆粒膜・莢膜細胞腫	1	1	1	2			
	総発生率	2	2	3	↑9			
背景データ								
試験コ ード番 号	Wsr026a	Wsr026b	Wsr027	Wsr028	Wsr029	Wsr031	合計	範囲 (%) 最低 最高
試験開 始年	1998年	1998年	2001年	2001年	2001年	2001年		
検査動 物数	50	50	50	50	50	50	305	
良性顆粒膜・莢膜細胞腫								
発生数	0	1	1	1	0	0	3	
発生率 (%)	0.0%	2.0%	1.8%	2.0%	0.0%	0.0%	0.98%	0.0-2.0
悪性顆粒膜・莢膜細胞腫								
発生数	0	0	0	1	0	0	1	
発生率 (%)	0.0%	0.0%	0.0%	2.0%	0.0%	0.0%	0.33%	0.0-2.0

注) Fisher の正確検定及び Peto et al の方法 ↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p <0.01

以上の結果から、本剤のラットに対する 52 週間混餌投与による慢性毒性試験及び 104 週間混餌投与による発がん性試験における影響として、150 及び 750ppm 群の雌雄に体重増加量、摂餌量及び食餌効率の低下が投与開始後 1-7 週にかけてみられ、24 週以降も体重増加量が減少し、雄で 60 週、雌で 69 週以降は摂餌量の減少もみられた。また、これらの群では、ピレスロイド剤の特徴である知覚障害に起因する自傷行為による傷が原因の重度の皮膚病変が投与初期からみられ、750ppm 群の数例を切迫殺した。腫瘍性病変では、雌の卵巣の顆粒膜・莢膜細胞腫の発生率の増加がみられた。30ppm 群では投与の影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

従って、NOAEL は、雌雄とも 30ppm（雄：1.81mg/kg/日（52 週間投与）；1.61mg/kg/日（104 週間投与）、雌：2.36mg/kg/日（52 週間投与）；2.01mg/kg/日（104 週間投与））と判断される。

また、750ppm で卵巣の顆粒膜・莢膜細胞腫の発生率が増加したことに基づいて、腫瘍に対する NOAEL は、雌で 150ppm（10.28mg/kg/日）であり、雄では、いずれの用量においても腫瘍の発生率の増加はみられなかったことから催腫瘍性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 1-1 肉眼的病理所見

検査時期	臓器	所見	投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	30	150	750	0	30	150	750
死亡・切迫殺	検査動物数		15	14	12	19	22	18	22	14
	副腎	暗色部位	1	2	0	0	2	4	0	1
	脳	陥没	6	6	6	2	10	13	13	7
	涙腺	蒼白部位	3	4	2	4	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺、気管支	暗色部位	1	1	1	1	4	0	1	4
		蒼白部位	0	0	0	0	4	3	5	↑8
	下垂体	腫瘍	8	7	6	↓3	1	0	0	1
	甲状腺	腫大	0	0	0	0	0	0	0	0
	鼠径リンパ節	局在性腫瘍	1	0	1	0	5	2	↓0	2
	乳腺部位	嚢胞	0	0	1	0	6	10	5	5
		腫瘍	1	1	1	1	9	5	4	5
	肢	掌蹠腫脹	3	5	1	3	0	1	1	2
	皮膚	痂皮	1	1	0	5	3	1	2	3
腋窩リンパ節	腫大	0	0	0	5	0	0	0	0	
最終屠殺(104週)	検査動物数		45	46	48	41	38	42	38	46
	副腎	暗色部位	5	8	11	7	13	12	8	↓6
	脳	陥没	7	6	↓1	↓0	17	12	↓7	13
	涙腺	蒼白部位	17	23	15	9	2	0	0	1
	腸間膜リンパ節	うっ血	8	7	6	↓1	1	3	4	3
	肺、気管支	暗色部位	9	12	18	14	13	12	↓3	19
		蒼白部位	32	26	30	33	28	28	21	30
	下垂体	腫瘍	16	10	↓6	↓5	31	29	↓22	32
	甲状腺	腫大	6	1	↓0	1	2	2	0	0
	鼠径リンパ節	局在性腫瘍	1	5	3	3	5	0	2	3
	乳腺部位	嚢胞	1	1	0	0	18	14	↓8	13
腫瘍		1	2	3	1	9	5	3	6	

注) Fisher の正確検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 1-2 肉眼的病理所見 (続き)

検査時期	臓器	所見	投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	30	150	750	0	30	150	750
最終屠殺	肢	掌蹠腫脹	17	10	↓8	14	6	5	1	3
	皮膚	痂皮	8	3	↓1	4	2	1	0	0
全動物	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
	副腎	暗色部位	6	10	11	7	15	16	8	7
	脳	陥没	13	12	7	↓2	27	25	20	20
	涙腺	蒼白部位	20	27	17	↓9	2	0	0	1
	腸間膜リンパ節	うっ血	9	7	6	↓1	1	3	4	3
	肺、気管支	暗色部位	10	13	19	15	17	12	↓4	23
		蒼白部位	39	31	35	40	32	31	26	38
	下垂体	腫瘤	24	17	↓12	↓8	44	43	36	41
	甲状腺	腫大	6	1	↓0	1	2	2	0	0
	鼠径リンパ節	局在性腫瘤	2	5	4	3	10	↓2	↓2	5
	乳腺部位	嚢胞	1	1	1	0	24	24	↓13	18
		腫瘤	2	3	4	2	18	10	↓7	11
	肢	掌蹠腫脹	20	15	↓9	17	6	6	2	5
皮膚	痂皮	9	4	↓1	9	5	2	2	3	

注) Fisher の正確検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 2-1 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
衛星群	検査動物数		15	14	15	15	15	15	15	15
	腎臓	乳頭・腎盂上皮鉍質沈着	2	0	2	0	7	8	9	↓1
	胸腺	上皮過形成	1	0	0	0	0	0	0	↑5
死亡・切迫殺	脳	検査動物数	15	14	12	19	22	18	22	14
		陥没	6	6	5	2	9	13	12	7
	腎臓	検査動物数	15	14	12	19	22	18	22	14
		尿細管円柱	2	5	0	0	4	7	5	4
		慢性進行性腎症	3	1	1	3	0	2	0	1
		乳頭・腎盂上皮鉍質沈着	2	3	4	5	15	12	10	8
		皮質好塩基性尿細管	0	↑6	0	1	2	5	7	5
		乳頭上皮過形成	1	0	0	0	10	5	↓2	3
	肝臓	検査動物数	15	14	12	19	22	18	22	14
		好塩基性巣	2	1	0	2	6	7	↑15	8
		明細胞巣	0	1	1	0	2	0	3	1
		門脈周囲性肝細胞空胞化	0	0	0	0	4	2	2	0
		胆管過形成	0	0	1	1	2	1	3	1
	腸間膜リンパ節	検査動物数	15	14	12	19	22	18	22	14
		洞赤血球増加／赤血球貧食	0	0	1	2	0	0	0	1
	肺・気管支	検査動物数	15	14	12	19	22	18	22	14
		肺胞マクロファージ集簇	3	3	2	6	3	6	3	4
	卵巣	検査動物数	-	-	-	-	22	18	22	14
		表層上皮過形成					2	0	1	2
		黄体欠損					8	8	4	7
	腰部脊髄	検査動物数	-	-	-	-	22	18	22	14
		線維変性					0	1	↑6	↑4
	脾臓	検査動物数	15	14	12	19	22	18	22	14
		ヘモジデリン沈着症	3	5	5	1	7	5	14	9
	胸腺	検査動物数	14	14	11	17	22	18	22	14
		嚢胞	2	0	0	0	10	↓1	7	10
	甲状腺	検査動物数	15	14	12	19	22	18	22	14
		C-細胞過形成	5	4	↓0	2	10	10	↓3	5

注) Fisher の正確検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01。- : 該当なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 2-2 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
最終屠殺 (10 4 週)	脳	検査動物数	45	6	1	41	38	12	7	46
		陥没	7	3	1	↓0	13	8	7	↓6
	腎臓	検査動物数	45	46	48	41	38	42	38	46
		尿管管円柱	10	15	17	↑19	14	17	18	26
		慢性進行性腎症	11	8	↓3	8	6	5	3	5
		乳頭・腎盂上皮鉍質沈着	12	7	12	5	33	32	27	↓25
		皮質好塩基性尿管	13	16	16	14	12	15	11	10
		乳頭上皮過形成	1	3	3	1	10	12	↓2	8
	肝臓	検査動物数	45	46	48	41	38	42	38	46
		好塩基性巣	22	19	19	12	31	33	30	35
		明細胞巣	25	18	17	↓9	8	9	4	9
		門脈周囲性肝細胞空胞化	0	0	0	0	2	1	0	0
		胆管過形成	0	1	1	0	0	↑6	2	↑7
	腸間膜リンパ節	検査動物数	45	8	8	41	38	4	5	46
		洞赤血球増加/赤血球貧食	8	4	3	↓1	1	1	2	4
	肺・気管支	検査動物数	45	46	48	41	38	42	38	46
		肺泡マクロファージ集簇	20	↓11	↓9	10	15	17	13	19
	卵巣	検査動物数	-	-	-	-	38	42	38	46
		表層上皮過形成					10	4	3	↓1
		黄体欠損					9	8	↓1	6
	腰部脊髄	検査動物数	-	-	-	-	38	0	0	46
		線維変性					0	0	0	1
	脾臓	検査動物数	45	7	3	41	38	7	6	46
		ヘモジデリン沈着症	1	0	0	0	8	1	0	19
	胸腺	検査動物数	45	2	2	40	38	3	4	46
		嚢胞	11	0	0	8	17	1	1	24
	甲状腺	検査動物数	44	3	3	41	37	4	2	46
		C-細胞過形成	5	0	0	6	5	3	0	9

注) Fisher の正確検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01。- : 該当なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 2-3 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
全動物	脳	検査動物数	60	20	13	60	60	30	29	60
		陥没	13	9	6	↓2	22	21	19	13
	腎臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		尿細管円柱	12	20	17	19	18	24	23	↑30
		慢性進行性腎症	14	9	↓4	11	6	7	3	6
		乳頭・腎盂上皮鉍質沈着	14	10	16	10	48	44	↓37	↓33
		皮質好塩基性尿細管	13	22	16	15	14	20	18	15
		乳頭上皮過形成	2	3	3	1	20	17	↓4	11
	肝臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		好塩基性巣	24	20	19	14	37	40	45	43
		明細胞巣	25	19	18	↓9	10	9	7	10
		門脈周囲性肝細胞空胞化	0	0	0	0	6	3	2	↓0
		胆管過形成	0	1	2	1	2	7	5	8
	腸間膜リンパ節	検査動物数	60	22	20	60	60	22	27	60
		洞赤血球増加／赤血球貧食	8	4	4	3	1	1	2	5
	肺・気管支	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		肺泡マクロファージ集簇	23	14	↓11	16	18	23	16	23
	卵巣	検査動物数	-	-	-	-	60	60	60	60
		表層上皮過形成					12	4	4	↓3
		黄体欠損					17	16	↓5	13
	腰部脊髄	検査動物数	-	-	-	-	60	18	22	60
		線維変性					0	1	6	5
	脾臓	検査動物数	60	21	15	60	60	25	28	60
		ヘモジデリン沈着症	4	5	5	1	15	6	14	↑28
	胸腺	検査動物数	59	16	13	57	60	21	26	60
		嚢胞	13	0	0	8	27	2	8	34
	甲状腺	検査動物数	59	17	15	60	59	22	24	60
		C-細胞過形成	10	4	0	8	15	13	3	14

注) Fisher の正確検定 ↑ ↓ : p<0.05、⇓ ↓ : p<0.01。- : 該当なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 3 衛星群の腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
衛星群 (52週)	脳	検査動物数	15	0	0	15	15	0	0	15
		顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	検査動物数	15	0	0	15	15	0	0	15
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	検査動物数	15	1	0	15	15	5	5	15
		末端部腺腫 (B)	0	1	0	0	4	4	4	2
	甲状腺	検査動物数	15	2	1	15	15	0	1	15
		C-細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	子宮	検査動物数	-	-	-	-	15	2	5	15
		子宮内膜ポリープ (B)					0	0	1	2
	皮膚/皮下	検査動物数	3	2	2	2	-	-	-	-
		血管腫 (B)	1	0	0	0				

注) Fisher の正確検定及び Peto et al の方法。

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

- : 検査した臓器に腫瘍が認められなかった又は該当しないことを示す。

表 4-1 発がん性群の腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
死亡・切迫殺	副腎	検査動物数	15	14	12	19	22	18	22	14
		褐色細胞腫 (B)	1	1	2	0	0	1	0	0
		神経節細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		皮質癌 (M)	0	0	0	1	0	1	0	0
	脳	検査動物数	15	14	12	19	22	18	22	14
		顆粒細胞腫 (B)	0	1	2	0	0	0	1	0
		乏突起膠腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		松果体腫瘍 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎臓	検査動物数	15	14	12	19	22	18	22	14
		尿細管腺腫 (B)	1	0	0	0	0	1	0	0
		腎脂肪肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腸間膜リンパ節	検査動物数	15	14	12	19	22	18	22	14
		血管腫 (B)	0	3	1	0	1	0	0	1
	卵巣	検査動物数	-	-	-	-	22	18	22	14
		顆粒膜/莢膜細胞腫 (B)					0	0	1	1
		シュワン細胞腫 (B)					0	0	1	0
		悪性顆粒膜/莢膜細胞腫 (M)					0	0	1	0
	膵臓	検査動物数	15	14	11	19	21	18	22	14
		島細胞腺腫(B)	0	0	0	1	1	1	0	1
		島細胞癌 (M)	2	1	0	0	0	0	0	1
		腺房細胞腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	下垂体	検査動物数	15	14	11	18	22	18	22	14
		末端部腺腫 (B)	10	9	6	5	14	↑17	13	10
		中間部腺腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	0
		頭蓋咽頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
			0	0	0	0	0	0	1	0

注) Fisher の直接確率計算法 ↑↓ : p<0.05、↑⇓ : p<0.01

注) Fisher の正確検定及び Peto et al の方法。

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

- : 検査した臓器に腫瘍が認められなかった又は該当しないことを示す。

表 4-2 発がん性群の腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
死亡・切迫殺	胸部脊髄	検査動物数	15	14	12	19	-	-	-	-
		血管腫 (B)	0	0	1	0				
	精巣	検査動物数	15	14	12	19	-	-	-	-
		中皮腫 (B)	1	0	0	0				
	胸腺	検査動物数	-	-	-	-	22	18	22	14
		リンパ球性胸腺腫 (B)					0	0	3	0
		悪性胸腺腫 (M)					0	0	1	0
		胸腺癌 (M)					0	0	1	0
	甲状腺	検査動物数	15	14	12	19	22	18	22	14
		C-細胞腺腫 (B)	2	1	0	2	0	0	1	0
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		C-細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	腹腔	検査動物数	1	0	0	0	-	-	-	-
		骨肉腫 (M)	1	0	0	0				
	子宮頸	検査動物数	-	-	-	-	22	18	22	14
		子宮内膜ポリープ (B)					1	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)					1	0	0	0
		悪性シュワン細胞腫 (M)					0	0	1	0
	子宮	検査動物数	-	-	-	-	22	18	22	14
		子宮内膜ポリープ (B)					4	0	0	0
		子宮内膜腺腫 (B)					1	0	0	0
		子宮内膜腺癌 (M)					3	0	2	1
		悪性シュワン細胞腫 (M)					0	1	0	1
	骨	検査動物数	0	0	1	1	0	1	0	1
		骨腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	造血器腫瘍	検査動物数	15	14	12	19	22	18	22	14
		悪性リンパ腫 (M)	1	1	0	2	0	1	0	0
組織球性肉腫 (M)		0	0	1	1	0	0	0	0	

注) Fisher の正確検定及び Peto et al の方法。

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

- : 検査した臓器に腫瘍が認められなかった又は該当しないことを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 4-3 発がん性群の腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
死亡・切迫殺	乳腺	検査動物数	-	-	-	-	11	12	11	9
		乳腺線維腫 (B)					4	4	4	3
		乳腺腺腫 (B)					0	0	0	1
		基底細胞腫 (B)					1	0	0	0
		乳腺腺癌 (M)					3	2	1	1
	包皮腺	検査動物数	2	1	2	0	-	-	-	-
		扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0				
	筋肉	検査動物数	-	-	-	-	1	1	0	1
		脊索腫 (B)					0	0	0	1
	皮膚/皮下	検査動物数	5	5	3	13	4	5	6	6
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	1	0	0
		線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂腺細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		シュワン細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	1	1
	ジンバル腺	検査動物数	0	0	0	1	-	-	-	-
		癌 (M)	0	0	0	1				
	最終屠殺 (104週)	副腎	検査動物数	45	21	27	41	38	37	30
皮質腺腫 (B)			0	0	2	1	0	0	0	0
褐色細胞腫 (B)			8	2	1	5	1	2	1	0
神経節細胞腫 (B)			0	0	0	1	0	0	1	0
皮質癌 (M)			0	0	0	0	0	2	0	0
悪性褐色細胞腫 (M)			0	0	2	1	0	1	0	0
脳		検査動物数	45	6	1	41	38	12	7	46
		顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		星状細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性顆粒細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		乏突起膠腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0

注) Fisher の正確検定及び Peto et al の方法。

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

- : 検査した臓器に腫瘍が認められなかった又は該当しないことを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 4-4 発がん性群の腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
最終屠殺 (104週)	十二指腸	検査動物数	-	-	-	-	38	1	1	46
		平滑筋腫 (B)					0	1	0	0
	空腸	検査動物数	-	-	-	-	38	0	1	46
		平滑筋腫 (B)					0	0	1	0
	腎臓	検査動物数	45	46	48	41	38	42	38	46
		尿細管腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		腎脂肪肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	1
	肝臓	検査動物数	45	46	48	41	38	42	38	46
		肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	1	1	0
		胆管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	検査動物数	45	8	8	41	38	4	5	46
		血管腫 (B)	7	4	5	5	2	2	1	2
	卵巢	検査動物数	-	-	-	-	38	42	38	46
		顆粒膜/莢膜細胞腫 (B)					1	1	1	6
		セルトリ状管状腺腫 (B)					1	2	0	1
		黄体腫 (B)					1	0	0	0
		中皮腫 (B)					1	0	0	0
		悪性顆粒膜/莢膜細胞腫 (M)					1	1	0	2
	膵臓	検査動物数	45	4	3	41	38	3	1	46
		島細胞腺腫(B)	6	1	1	7	1	1	1	1
		混合細胞腺腫 (B)	1	1	1	0	1	0	0	0
		腺房細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		島細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	下垂体	検査動物数	45	13	13	41	38	35	29	46
		末端部腺腫 (B)	17	11	9	6	32	33	24	36
		中間部腺腫 (B)	2	0	0	3	1	0	1	0
	唾液腺	検査動物数	45	0	1	41	-	-	-	-
		腺腫 (B)	1	0	0	0				

注) Fisher の正確検定及び Peto et al の方法。

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

- : 検査した臓器に腫瘍が認められなかった又は該当しないことを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 4-5 発がん性群の腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
最終屠殺 (104週)	脾臓	検査動物数	45	7	3	41	38	7	6	46
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0
		中皮腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	45	11	9	41	-	-	-	-
		間質(ライディヒ)細胞腫 (B)	0	1	0	2				
	胸腺	検査動物数	45	2	2	40	38	3	4	46
		リンパ球性胸腺腫 (B)	3	0	0	0	2	0	1	1
		上皮性胸腺腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	1
	甲状腺	検査動物数	44	3	3	41	37	4	2	46
		C-細胞腺腫 (B)	6	0	0	5	5	0	0	6
		濾胞細胞腺腫 (B)	6	0	1	0	0	1	1	0
		濾胞細胞癌 (M)	1	1	0	0	1	0	1	1
		C-細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腹腔	検査動物数	0	0	1	0	-	-	-	-
		中皮腫 (B)	0	0	1	0				
	舌	検査動物数	-	-	-	-	38	0	0	46
		顆粒細胞腫 (B)					0	0	0	1
	子宮頸	検査動物数	-	-	-	-	38	6	6	46
		子宮内膜ポリープ (B)					1	0	0	1
		平滑筋腫 (B)					0	0	1	0
	子宮	検査動物数	-	-	-	-	38	21	26	46
		子宮内膜ポリープ (B)					5	4	8	5
		子宮内膜腺腫 (B)					2	1	2	0
		子宮内膜腺癌 (M)					2	1	1	2
		悪性シュワン細胞腫 (M)					0	0	0	1
	脂肪組織	検査動物数	-	-	-	-	8	7	9	6
		脂肪腫 (B)					0	0	1	0

注) Fisher の正確検定及び Peto et al の方法。

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

- : 検査した臓器に腫瘍が認められなかった又は該当しないことを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 4-6 発がん性群の腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌				
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750	
	臓器	所見									
最終屠殺 (104週)	骨	検査動物数	4	2	0	0	-	-	-	-	
		骨腫 (B)	1	0	0	0					
	腋窩リンパ節	検査動物数	-	-	-	-	5	3	1	3	
		血管肉腫 (M)					0	0	0	1	
	腓リンパ節	検査動物数	5	4	3	4	-	-	-	-	
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0					
	乳腺	検査動物数	1	5	2	1	17	34	26	17	
		乳腺線維腫 (B)	0	1	0	0	6	4	1	5	
		乳腺腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0	
	包皮腺	検査動物数	5	5	6	4	-	-	-	-	
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	0					
	肢	検査動物数	-	-	-	-	8	6	1	3	
		血管腫 (B)					1	0	0	0	
	皮膚/皮下	検査動物数	19	17	17	19	5	6	3	8	
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	2	
		線維腫 (B)	1	1	0	1	0	0	0	0	
		角化棘細胞腫 (B)	2	2	2	1	0	0	0	0	
		基底細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	1	0	
		脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	1	0	2	
	尾	検査動物数	2	2	1	2	-	-	-	-	
		扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0					
	全動物	副腎	検査動物数	60	35	39	60	60	55	52	60
			皮質腺腫 (B)	0	0	2	1	0	0	0	0
褐色細胞腫 (B)			9	3	3	5	1	3	1	0	
神経節細胞腫 (B)			0	1	0	1	0	0	1	0	
皮質癌 (M)			0	0	0	1	0	2	0	1	
悪性褐色細胞腫 (M)			0	0	2	1	0	1	0	0	

注) Fisher の正確検定及び Peto et al の方法。

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

— : 検査した臓器に腫瘍が認められなかった又は該当しないことを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 4-7 発がん性群の腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
全動物	脳	検査動物数	60	20	13	60	60	30	29	60
		顆粒細胞腫 (B)	0	1	2	1	0	0	1	0
		星状細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性顆粒細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		乏突起膠腫 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0
		松果体腫瘍 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	十二指腸	検査動物数	-	-	-	-	60	19	23	60
		平滑筋腫 (B)					0	1	0	0
	空腸	検査動物数	-	-	-	-	60	18	23	60
		平滑筋腫 (B)					0	0	1	0
	腎臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		尿細管腺腫 (B)	1	0	1	0	0	1	0	0
		移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		腎脂肪肉腫 (M)	0	0	1	0	1	0	0	1
	肝臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	1	1	0
		胆管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	検査動物数	60	22	20	60	60	22	27	60
		血管腫 (B)	7	7	6	5	3	2	1	3
	卵巣	検査動物数	-	-	-	-	60	60	60	60
		顆粒膜/莢膜細胞腫 (B)					1	1	2	↑7
		セルトリ状管状腺腫 (B)					1	2	0	1
		黄体腫 (B)					1	0	0	0
		シュワン細胞腫 (B)					0	0	1	0
		中皮腫 (B)					1	0	0	0
		悪性顆粒膜/莢膜細胞腫 (M)					1	1	1	2

注) Fisher の正確検定及び Peto et al の方法。

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

- : 検査した臓器に腫瘍が認められなかった又は該当しないことを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 4-8 発がん性群の腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
全動物	膵臓	検査動物数	60	18	14	60	59	21	23	60
		島細胞腺腫(B)	6	1	1	8	2	2	1	2
		混合細胞腺腫 (B)	1	1	1	0	1	0	0	0
		腺房細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		島細胞癌 (M)	2	1	0	0	0	1	0	1
		腺房細胞腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	下垂体	検査動物数	60	27	24	59	60	53	51	60
		末端部腺腫 (B)	27	20	15	11	46	50	37	46
		中間部腺腫 (B)	2	0	0	5	1	0	1	0
		頭蓋咽頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		末端部癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	唾液腺	検査動物数	60	14	13	60	-	-	-	-
		腺腫 (B)	1	0	0	0				
	胸部脊髄	検査動物数	60	14	12	60	-	-	-	-
		血管腫 (B)	0	0	1	0				
	脾臓	検査動物数	60	21	15	60	60	25	28	60
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0
		中皮腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	60	25	21	60	-	-	-	-
		間質(ライディッヒ)細胞腫(B)	0	1	0	2				
		中皮腫 (B)	1	0	0	0				
	胸腺	検査動物数	59	16	13	57	60	21	26	60
		リンパ球性胸腺腫 (B)	3	0	0	0	2	0	4	1
		上皮性胸腺腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	1
		悪性胸腺腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		胸腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0

注) Fisher の正確検定及び Peto et al の方法。

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

- : 検査した臓器に腫瘍が認められなかった又は該当しないことを示す。

表 4-9 発がん性群の腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
全動物	甲状腺	検査動物数	59	17	15	60	59	22	24	60
		C-細胞腺腫 (B)	8	1	0	7	5	0	1	6
		濾胞細胞腺腫 (B)	6	0	1	0	1	1	1	0
		濾胞細胞癌 (M)	1	1	0	0	1	0	1	1
		C-細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	1	0	0
	腹腔	検査動物数	1	0	1	0	-	-	-	-
		中皮腫 (B)	0	0	1	0				
		骨肉腫 (M)	1	0	0	0				
	舌	検査動物数	-	-	-	-	60	18	22	60
		顆粒細胞腫 (B)					0	0	0	1
	子宮頸	検査動物数	-	-	-	-	60	24	28	60
		子宮内膜ポリープ (B)					2	0	0	1
		平滑筋腫 (B)					0	0	1	0
		平滑筋肉腫 (M)					1	0	0	0
		悪性シュワン細胞腫 (M)					0	0	1	0
	子宮	検査動物数	-	-	-	-	60	39	48	60
		子宮内膜ポリープ (B)					9	4	8	5
		子宮内膜腺腫 (B)					3	1	2	0
		子宮内膜腺癌 (M)					5	1	3	3
		悪性シュワン細胞腫 (M)					0	1	0	2
	脂肪組織	検査動物数	-	-	-	-	13	8	13	8
		脂肪腫 (B)					0	0	1	0
	骨	検査動物数	4	2	1	1	0	2	0	1
		骨腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	造血器腫瘍	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		悪性リンパ腫 (M)	1	1	0	2	0	1	0	0
組織球性肉腫 (M)		0	0	1	1	0	0	0	0	

注) Fisher の正確検定及び Peto et al の方法。

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

- : 検査した臓器に腫瘍が認められなかった又は該当しないことを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 4-10 発がん性群の腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
全動物	腋窩リンパ節	検査動物数	-	-	-	-	9	7	3	5
		血管肉腫 (M)					0	0	0	1
	膝リンパ節	検査動物数	9	4	4	5	-	-	-	-
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0				
	乳腺	検査動物数	2	5	4	2	28	46	37	26
		乳腺線維腫 (B)	0	1	0	0	10	8	5	8
		乳腺腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		基底細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	包皮腺	検査動物数	7	6	8	4	-	-	-	-
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	0				
		扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0				
	筋肉	検査動物数	-	-	-	-	1	1	0	1
		脊索腫 (B)					0	0	0	1
	肢	検査動物数	-	-	-	-	10	7	2	5
		血管腫 (B)					1	0	0	0
	皮膚/皮下	検査動物数	24	22	20	32	9	11	9	14
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	2	0	1	0	2
		線維腫 (B)	2	1	0	1	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	2	2	2	1	0	0	0	0
		基底細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	1	0
		脂腺細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	1	0	2
		シュワン細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	尾	検査動物数	2	5	2	5	-	-	-	-
		扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0				
	ジンバル腺	検査動物数	0	0	0	1	-	-	-	-
		癌 (M)	0	0	0	1				

注) Fisher の正確検定及び Peto et al の方法。

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

- : 検査した臓器に腫瘍が認められなかった又は該当しないことを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表 4-11 発がん性群の腫瘍性病変（続き）

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
合計*	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
	腫瘍数	良性	81	42	41	51	93	81	74	82
		悪性	10	3	4	9	16	12	15	13
	腫瘍総数		91	45	45	60	109	93	89	95
	担腫瘍動物数	良性	49	31	30	32	52	55	48	53
		悪性	10	3	3	9	14	12	15	13
担腫瘍動物総数		52	32	32	38	54	56	53	54	

注) * : 申請者の計数による。