

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。

8.6.3 マウスを用いた飼料混入投与による発ガン性試験 (資料 No.T-3.3)

試験機関及び共同研究者：

FMC 毒性研究所

Hazleton Laboratories America, Inc.

R. F. McConnell (病理学者)

報告書作成年：1986年

検体の純度： %
%

試験動物：スイスウェブスター系マウス、開始時約6週令、体重範囲 雄 24.7~29.5g、雌 18.7~24.1g
試験群；1群 雌雄各 50 匹、モニター群；雌雄各 12 匹

モニター群は3カ月毎に数匹を用いて微生物、ウイルスのみの検査を行った。別に同一コロニーからの動物を用いて試験開始前に一般的な健康状態、微生物、ウイルスの検査を行った。

試験期間：雄 87 週 (1983年7月19日~1985年3月13日)

雌 92 週 (1983年7月19日~1985年4月18日)

雌雄で試験期間が異なるのは、終了時の生存率が25%以下とならないよう調整したことによる。

方 法：

検体を70~80℃に加温、溶融した後、アセトンに溶解し、飼料中濃度が50、200、500および600ppmとなるように混合し、試験期間中自由摂食させた。なお、投与量は同種動物を用いた2つの予備試験結果に基づき設定した。また、これら2つの試験はマウス亜急性毒性試験(資料 No.T-2.3)に用いた予備試験と同じである。最初の試験では1群雌雄各10匹を用い、0、50、100、200および300ppmの濃度で検体を飼料中に混入、28日間にわたり自由摂取させたが、いずれの投与群でも検体の影響は認められなかった。このため、第2の試験では1群雌雄各10匹とし、0、500、600、750および1000ppmの濃度で28日間経飼投与した。その結果、500ppm投与では一般症状として振戦を認めた。600ppm群では投与7日目までに雌2匹が死亡し、一般症状として振戦が観察された。750ppm群では投与6日目までに雌5匹が死亡し、一般症状として雌雄いずれも振戦が認められ、死亡した雌では間代性痙攣が観察された。1000ppm群では投与12日までに雌は全例死亡し、雄は投与7日目までに7匹が死亡した。また、一般症状として振戦および間代性痙攣が認められた。対照群には、アセトンのみを最高投与群に使用した量と等量を混入し、同様に摂取させた。検体の投与飼料中濃度は定期的に測定し、期待値との誤差が10%以内のものを投与した。

試験項目および結果：

一般症状および死亡率；一般症状および生死を毎日観察した。投与群の試験終了時の生存率は下表の通りで、各投与群とも対照群に比べ生存率に有意差はなく、検体投与による影響は認められなかった。500及び600ppm群雌雄の多くの例および200ppm群雄の少数例に検体によると考えられる振戦、痙攣および間代性痙攣が観察された。600ppm群雌雄各2匹および500ppm

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。

雌 1 匹が、投与開始後 1 週～2 週に検体によると考えられる症状を呈し死亡した。これらの症状は投与開始後 3 カ月間は見られたが、その後は消失した。その他検体によると考えられる症状はみられなかった。200ppm 群雌および 50ppm 群雌には検体によると考えられる症状は認められなかった。

投与群(ppm)	I (0)		II (50)		III (200)		IV (500)		V (600)	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
供試動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
生存率 (%)	28	36	38	26	48	30	26	42	38	36

体重変化；投与開始後最初の 13 週は毎週、その後は月 1 回測定した。各群の試験期間中の平均体重増加量は下表の通りである。50 および 200ppm 群の雄で認められた有意差は高用量群では見られないので生物学的な意味はないと判断される。試験期間の初期に 500 および 600ppm 群の雌雄で体重の低下が認められた。これは初期の段階の忌避作用による飼料摂取量の低下によるものと判断される。

投与群 (ppm)	体重増加量(g)	
	雄	雌
I (0)	17.6	18.0
II (50)	14.3*	17.1
III (200)	14.1*	16.9
IV (500)	15.6	15.3
V (600)	15.2	16.3

統計方法：Dunnnett の検定または Tukey-Kramer 変法の異分散を用いた多重比較；*：p<0.05

飼料摂取量；飼料摂取量は最初の 13 週間は週 1 回測定し、その後は月 1 回測定した。500 および 600ppm 群の雌雄とも第 1 週の飼料摂取量は有意に低下したが、以降はこの傾向は認められず、これは最初の忌避作用によるものと判断される。他の投与群にはその影響は認められなかった。

検体摂取量；飼料摂取量及び飼料中濃度から算出した各時点までの 1 日あたり平均検体摂取量 (mg/kg/日) は下表の通りであった。

試験期間	検体摂取量(mg/kg/日)							
	II (50ppm)		III (200ppm)		IV (500ppm)		V (600ppm)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1～13週	11	17	40	61	104	151	123	170
1～53週	8.4	12	32	45	83	113	102	134
全試験期間	7.6	10	29	37	74	93	92	110

血液学的検査；投与開始後 12 カ月、18 カ月および試験終了後に各群の雌雄 10 匹について採血し、血液塗抹標本を作製した。対照群および 600ppm 群の白血球百分比について検査した。統計学的に有意差のあった項目は下表の通りであった。統計学的に有意差のみられた項目もあったが、投与 12 カ月の検査時のみの一過性のものであり、毒性的な意義はなく、白血球百分比に対しては検体による影響はないものと考えられた。なお、高用量群で影響は認められなかった。

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

他の群については検査しなかった。

検査項目	V(600ppm)					
	12 カ月		18 カ月		終了時	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
好中球	↓ 64					
好酸球	↑ 550					

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

統計方法：Wilcoxon の順位和検定、↑↓: $p < 0.05$

臓器重量；試験終了時に各群、雌雄 10 匹のマウスについて、脳、腎臓、肝臓、精巣または卵巣の重量を測定した。また対体重比、対脳重量比も算出した。対照群と比較して、有意差の認められたものは下表の通りであった。雄で臓器重量の低下がみられた群もあったが、用量との関係は無く、また、対体重比および同群の脳重量比では有意差が認められず、顕微鏡検査による異常もなく、雌では認められていないので、生物学的な有意性はなく、検体による影響はないと考えられた。

検査時期	試験終了時(87 週)				
	雄				
投与群(ppm)	I (0)	II (50)	III (200)	IV (500)	V (600)
腎臓絶対重量		↓ 80.4			↓ 84.5

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

統計方法：Dunnett の検定または Tukey-Kramer 変法の異分散を

用いた多重比較；↓: $p < 0.05$ 、↓: $p < 0.01$

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物、途中死亡動物および切迫屠殺動物を対象として検査を行った。剖検では検体投与と相関する所見は認められず、また途中死亡動物の病因、死因確認のための検査でも検体との関連のある所見は認められなかった。

病理組織学的検査；下記の臓器については、対照群と 600ppm 群の全動物、途中死亡の動物および切迫屠殺動物について、また 50、200 および 500ppm 群の動物については、肝臓、肺、坐骨神経、脊髄、腎臓、膀胱および胃について検査を行った。

脳(髄質/脳橋、大脳皮質および小脳皮質を含む)脊髄(中胸部、頸部、腹部)、下垂体、甲状腺/上皮小体、胸腺、気管、肺、心臓、骨髄を含む胸骨および大腿骨、唾液腺(顎下腺)、肝臓(2切片)、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、乳腺(雌)、皮膚、筋肉(大腿部)、眼、胆嚢、精巣、前立腺、精囊、精巣上体、卵巣、子宮、膈、大動脈、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、縦隔洞および腸間膜リンパ節、坐骨神経、すべての肉眼的に認められた病変部、腫瘍

表 1 に非腫瘍性病変の発生数および腫瘍性病変の発生数を表で示した。非腫瘍性病変は全動物のみ、腫瘍性病変は死亡時期別および全動物の発生数で示した。

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

〔非腫瘍性病変〕

病理担当者が投与によると疑われると特定した発生頻度が増加傾向又は統計学的有意差のみられた非腫瘍性病変は下表の通りであった。

臓器および病変名	投与群(ppm)					
	I (0)	II (50)	III (200)	IV (500)	V (600)	
胃—腺過形成	雄	8/49(12%)	8/50(16%)	7/50(14%)	9/50(18%)	8/48(17%)
	雌	5/48(10%)	6/50(12%)	5/49(10%)	5/50(10%)	9/48(19%)
眼—網膜萎縮	雄	14/48(29%)	12/29(41%)	8/25(32%)	11/36(31%)	24/49(49%)*
	雌	14/49(24%)	12/37(32%)	11/35(31%)	8/29(28%)	23/49(47%)*
精巣—両側性 胚上皮変性		4/49(8%)	8/32(25%)*	8/26(31%)*	8/38(21%)	12/49(24%)*

統計方法：Fisher の直接法(Fisher's exact test), * : $p < 0.05$

検体投与群で胃の腺過形成の発生率がわずかに増加したが、対照群との間に統計学的有意差はみられず、投与量との関連も明らかではなく、腫瘍性病変の有意な増加もみられなかったことより、これらの腺胃部の病変は検体投与と関係ないと考えられた。

雌雄の眼の網膜萎縮が最高投与群で有意に増加したが、網膜萎縮はスイスウェブスター系マウスの遺伝的特性であり、検体投与との関連は明らかではなかった。

精巣の両側性胚上皮変性が検体投与群で増加したが、精巣にそれ以外の変化はみられず、発生率に用量との関連がないこと、副性生殖器に検体投与の影響がみられないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

上述の所見以外にも表1の通り、発生頻度に統計学的有意差のみられた所見があったが、いずれも投与用量に関連していない、片性のみみられている等の理由により、発生頻度の増加は検体投与に起因するものではなく、偶発性のものであると考えられた。

〔腫瘍性病変〕

病理担当者が投与によると疑われると特定した発生頻度が増加傾向又は統計学的有意差のみられた腫瘍性病変は下表の通りであった。

臓器および腫瘍名	投与群(ppm)					
	I (0)	II (50)	III (200)	IV (500)	V (600)	
肺—細気管支肺胞 腺癌および腺腫	雌	14/50 (28%)	26/50* (52%)	23/50* (46%)	19/50 (38%)	23/48* (48%)
	雄	2/49 (4%)	2/50 (25%)	4/50 (8%)	4/50 (8%)	7/49 (14%)
膀胱—平滑筋肉腫 ^{a)} (粘膜下腫瘍)	雄	2/48 (4%)	6/50 (12%)	8/50 (16%)	7/50 (14%)	14/49** (29%)
リンパ芽球性白血病	雌	12/50 (24%)	14/50 (28%)	17/50 (34%)	10/50 (20%)	22/49* (45%)

統計方法：Fisher の直接法(Fisher's exact test), * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

a) : 資料 T-3.3A の再評価により粘膜下腫瘍に訂正されている (申請者注)

検体の標的臓器としては、発生症状からみて中枢神経および末梢神経と考えられるが、これらの組織には異常はみとめられなかった。

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

雄マウスの投与群で投与量と関連して膀胱の平滑筋肉腫(資料 T-3.3A の再評価により膀胱の粘膜下腫瘍と訂正されている。以下膀胱の粘膜下腫瘍として記載する)の発生が有意に増加した。すなわち 600ppm 群 29%、500ppm 群 14%、200ppm 群 16%、50ppm 群 12%、対照群 4% であり、600ppm 群で有意であった。雌では発生率の有意な増加は認められなかった。

雄マウスで肝細胞腫瘍の発生率に増加傾向がみられたが、雌マウスではみられないこと、肝臓に壊死、肝細胞変性の病変の発生率の増加などの検体投与と関連する前駆的な病変がみられないこと、投与群の腫瘍の発生率が文献値²⁾と比べ高くないことから、検体投与の影響とは考えられなかった(資料 T-3.3A の再評価により、発生頻度に対照群との間に有意差がないことが再確認されている)(申請者注)。

雌マウスで肺の細気管支肺胞腫瘍(腺癌、腺腫)の発生率は各投与群ともに対照群に比べ増加が認められたが、文献値^{1)~3)}よりみて対照群の発生率が低かったためであり、さらにスイスウェブスターマウスにおける自然発生率と今回の発生率はほぼ同様であったことより、この発生率の増加は検体の投与に関連するものとは考えられなかった(資料 T-3.3A の再評価により、発生頻度に対照群との間に有意差がないことが再確認されている)。

雌マウスでリンパ芽球性白血病の発生率が、最高投与群で有意に増加したが、リンパ芽球性白血病を含めたリンパ系腫瘍の発生率は対照群、50、200、500 および 600ppm 投与群でそれぞれ、38、36、40、32 および 47% であり、対照群でも多数発生していること、用量との関連がないことから検体投与による影響とは考えられなかった。

上述の所見以外にも表 1 の通り、発生頻度に統計学的有意差のみられた所見があったが、いずれも投与用量に関連していない、片性のみみられている等の理由により、発生頻度の増加は検体投与に起因するものではなく、偶発性のものと考えられた。

以下に各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性および良性腫瘍数を示した。

性	雄					雌					
	投与群(ppm)	0	50	200	500	600	0	50	200	500	600
検査動物数	49 ^a	50	50	50	49 ^b	50	50	50	50	49 ^b	
腫瘍数	良性	10	12	11	7	13	9	5	16	12	8
	悪性	33	35	43	42	43	44	59	62	45	57
腫瘍総数	43	47	54	49	56	53	64	78	57	65	
腫瘍動物数	33	36	39	32	33	32	40	41	32	39	

a : 膀胱腫瘍については 48 匹、その他は 49 匹を検査した。

b : 肺腫瘍については 48 匹、その他は 49 匹を検査した。

以上の結果から、ピフェントリンを飼料中に混入し、マウスに対して 87~92 週間投与した発ガン性試験において、雄では 200ppm(29mg/kg/日)以上、雌では 500ppm(93mg/kg/日)以上の投与群で振戦が観察されたことにより、最大無作用量は雄で 50ppm(7.6mg/kg/日)、雌では 200ppm(37mg/kg/日)と判断された。

催腫瘍性については、600ppm 群雄で膀胱の粘膜下腫瘍の発生頻度が有意に増加した。

(申請者注)

本腫瘍は、資料 T-3.3.A で説明している通り、血管間葉系由来の腫瘍で、主に雄マウスに特有で

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。

あることが報告されている。この型の腫瘍はヒトを含めたその他の動物種での発生は報告されていない。従って、ピフェントリンはマウスの膀胱に対して催腫瘍性を有すると考えられるが、これはマウスに固有の現象であり、ヒトのリスクアセスメントに直接外挿されないものであると判断される。

引用文献

- 1) States, J. Standardized Nomenclature for Inbred Strains of Mice: Eighth Listing. *Cancer Res.* 45, 945-977, 1985.
- 2) Buening, M. et al Tumorigenic Activity of Benzo(=) Pyrene Setivatives on Mouse Skin and in Newborn Mice. *Cancer Res.* 40:203-206, Feb. 1980.
- 3) Giles, A., Chung, C. and Kommineni, C. Dermal Carcinogenicity Study by Mouse-Skin Painting with 2,4-Toluenediamine Alone or in Representative Hair Dye Formulations, *J. Tox. and Env. Health* 1:433-440, 1976

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。

非腫瘍性病変発生数

Fisherの直接確率計算法 A: p<0.05, B: p<0.01 (中略者算出)

臓器/組織	所見	♂					♀				
		0	50	200	500	600	0	50	200	500	600
脳	Hemorrhage	0/49	0/31	0/26	1/37	0/48	0/50	0/37	0/35	0/29	1/49
	Mineralized concretions	10/49	3/31	5/26	6/37	16/48	14/50	5/37	0/35	0/29	1/49
	Autolysis	0/49	1/31	0/26	1/37	0/48	1/50	0/37	0/35	1/29	0/49
脊髄(頸部)	Axonal degeneration	1/44	0/41	0/45	1/42	1/38	0/44	0/45	0/49	0/46	0/48
	Hemorrhage	0/44	0/41	0/45	1/42	0/38	0/44	0/45	0/49	0/46	1/48
	Autolysis	0/44	0/41	0/45	1/42	0/38	1/44	0/45	0/49	0/46	0/48
脊髄(腰部)	Axonal degeneration	3/47	0/49	0/48	1/49	0/46	0/49	0/47	0/50	0/50	0/49
	Hemorrhage	0/47	0/49	0/48	1/49	0/46	0/49	0/47	0/50	0/50	1/49
	Necrosis	0/47	0/49	0/48	0/49	0/46	1/49	0/47	0/50	0/50	0/49
	Autolysis	0/47	0/49	0/48	1/49	0/46	1/49	0/47	0/50	0/50	0/49
脊髄(胸部)	Axonal degeneration	6/47	0/47	0/48	1/48	0/47	0/50	0/49	2/50	1/47	2/49
	Hemorrhage	0/47	0/47	0/48	0/48	0/47	0/50	0/49	0/50	0/47	1/49
	Autolysis	0/47	0/47	0/48	1/48	0/47	1/50	0/49	0/50	0/47	0/49
下垂体	Cyst	2/48	1/26	0/23	1/29	3/44	1/44	0/35	1/30	0/24	0/39
	Autolysis	0/48	1/26	0/23	0/29	0/44	0/44	0/35	0/30	0/24	0/39
甲状腺	Follicular cyst	0/47	0/30	0/28	0/35	3/48	0/48	1/36	0/33	0/29	0/48
	Follicular hyperplasia	0/47	0/30	0/26	0/35	0/48	0/48	0/36	0/33	0/29	1/48
	Necrotizing arteritis	0/47	0/30	0/26	0/35	0/48	0/48	0/36	1/33	1/29	0/48
	Autolysis	0/47	1/30	0/26	1/35	0/48	0/48	0/36	0/33	0/29	0/48
気管	Autolysis	0/49	0/29	0/26	1/37	0/48	1/49	0/37	0/34	0/29	0/48
食道	Necrotizing arteritis	0/49	1/31	0/26	0/37	0/49	0/50	0/37	0/34	1/29	0/48
	Autolysis	0/49	0/31	0/26	1/37	0/49	1/50	0/37	0/34	0/29	0/48
副腎(皮質)	Cortical atrophy	1/45	5/29A	1/26	1/38	12/48B	2/49	2/37	2/35	3/29	1/49
	Cortical fatty degeneration	0/45	0/29	0/26	0/36	0/48	0/49	0/37	1/35	1/29	0/49
	Cortical hemorrhage	0/45	0/29	0/26	0/36	0/48	0/49	0/37	0/35	3/29	0/49
	Cortical hyperplasia	3/45	7/29A	1/26	1/36	7/48	1/49	0/37	0/35	1/29	0/49
	Cortical hyperplasia/Hypertrophy	2/45	0/29	0/26	1/36	0/48	1/49	0/37	0/35	2/29	2/49
	Cortical necrosis	0/45	0/29	0/26	0/36	1/48	0/49	0/37	0/35	0/29	0/49
	Extramedullary hematopoiesis	0/45	0/29	0/26	0/36	0/48	1/49	1/37	0/35	1/29	0/49
	Extramedullary myelopoiesis	1/45	0/29	0/26	0/36	2/48	0/49	0/37	0/35	1/29	0/49
	Lipofuscin pigment cortical-medullary junction	16/45	13/29	9/26	11/36	25/48	18/49	32/37	30/35	19/29	42/49
	Spindle cell hyperplasia, zona glomerulosa	0/45	1/29	7/26	6/36	6/48	16/49	13/37	21/35	20/29	41/49
	Autolysis	0/45	0/29	1/26	1/36	0/48	0/49	0/37	1/35	0/29	1/49
	副腎(髄質)	Hyperplasia, medulla	0/44	0/29	0/25	0/35	0/47	0/45	0/34	0/32	0/27
Autolysis		0/44	0/29	1/25	1/35	0/47	0/45	0/34	0/32	0/27	0/45
肺	Acute bronchopneumonia	0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	0/50	0/50	1/50	0/50	0/48
	Arterial congestion/Edema	3/49	3/50	2/50	3/50	4/49	2/50	2/50	3/50	3/50	3/48
	Alveolar hemorrhage	0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	0/50	1/50	0/50	0/50	0/48
	Bronchiectasis	0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	0/50	1/50	0/50	0/50	2/48
	Bronchiolar epithelial hyperplasia	0/49	3/50	4/50	1/50	2/49	1/50	0/50	3/50	1/50	2/48
	Bronchitis	0/49	1/50	0/50	0/50	0/49	0/50	0/50	0/50	0/50	0/48
	Chronic passive congestion	12/49	15/50	12/50	10/50	10/49	8/50	5/50	1/50	1/50	6/48
	Foamy macrophages in alveoli	19/49	15/50	16/50	11/50	10/49	11/50	11/50	18/50	15/50	7/48
	Hemosiderin pigment	2/49	1/50	5/50	2/50	4/49	0/50	1/50	2/50	3/50	1/48
	Interstitial fibrosis	3/49	1/50	6/50	3/50	3/49	1/50	1/50	1/50	2/50	0/48
	Interstitial pneumonia	1/49	1/50	4/50	2/50	1/49	2/50	1/50	1/50	3/50	2/48
	Lung-additional findings	2/49	1/50	7/50	7/50	3/49	10/50	19/50A	15/50	9/50	11/48
	Lymphocytic infiltrate-parabronchiolar	1/49	0/50	1/50	2/50	0/49	0/50	1/50	0/50	1/50	0/48

注:表中の数字は、非腫瘍性病変発生動物数/検査動物数を示す。

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。

Fisher の直接確率計算法 A: $p < 0.05$, B: $p < 0.01$ (申請者算出)

臓器/ 組織	所見	性 投与群 (ppm)	♂					♀				
			0	50	200	500	600	0	50	200	500	600
肺 (鼠)	Lymphocytic infiltrate-perivascular		10/49	7/50	7/50	5/50	2/49	3/50	7/50	11/50	1/50	0/48
	Mineralization, alveolar walls		1/49	0/50	0/50	0/50	1/49	0/50	0/50	0/50	0/50	0/48
	Medial mineralization, artery		0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	0/50	0/50	0/50	1/50	0/48
	Necrotizing arteritis		0/49	0/50	0/50	0/50	1/49	0/50	0/50	1/50	0/50	0/48
	Parabronchial lymphoid aggregates		34/49	36/50	40/50	32/50	31/49	34/50	31/50	30/50	40/50	36/48
	Pleural fibrosis		0/49	0/50	2/50	0/50	0/49	1/50	0/50	0/50	0/50	0/48
	Thrombosis, pulmonary vessel		0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	0/50	0/50	1/50	1/50	0/48
	Autolysis		0/49	1/50	0/50	1/50	0/49	1/50	0/50	0/50	0/50	0/48
心臓	Arteritis		0/49	1/33	1/29	1/37	0/49	0/50	0/37	1/35	1/29	0/48
	Atrial thrombosis		7/49	10/33	6/29	0/37	2/49	3/50	1/37	1/35	2/29	0/48
	Infarct		0/49	0/33	0/29	0/37	0/49	0/50	0/37	0/35	1/29	0/48
	Medial hypertrophy, arteries		0/49	0/33	0/29	1/37	0/49	0/50	0/37	0/35	0/29	0/48
	Myocardial fibrosis		1/49	0/33	0/29	0/37	0/49	0/50	1/37	0/35	1/29	1/48
	Myofiber hypertrophy		2/49	2/33	0/29	1/37	2/49	0/50	1/37	2/35	0/29	1/48
	Myofiber mineralization		0/49	0/33	0/29	0/37	1/49	0/50	0/37	0/35	0/29	0/48
	Myofiber necrosis		0/49	1/33	0/29	0/37	1/49	0/50	0/37	0/35	1/29	0/48
	Necrotizing arteritis		0/49	1/33	0/29	0/37	1/49	3/50	0/37	0/35	0/29	0/48
	Pericardial fibrosis		0/49	2/33	0/29	0/37	0/49	0/50	0/37	1/35	0/29	0/48
	Pericarditis/myocarditis		2/49	0/33	1/29	0/37	1/49	0/50	0/37	0/35	0/29	0/48
	Sarcoplasmic cell proliferation		0/49	0/33	0/29	0/37	1/49	0/50	1/37	0/35	0/29	0/48
	Subacute myocarditis		2/49	2/33	1/29	1/37	1/49	0/50	1/37	1/35	0/29	1/48
Vegetative endocarditis		0/49	1/33	1/29	1/37	0/49	0/50	0/37	0/35	0/29	0/48	
Autolysis		0/49	0/33	0/29	1/37	0/49	1/50	0/37	0/35	0/29	0/48	
脾臓	Extramedullary hematopoiesis		2/48	1/34	1/30	2/38	1/49	2/48	5/41	4/37	1/35	1/49
	Extramedullary myelopoiesis		24/48	24/34	22/30	21/38	21/49	26/48	24/41	19/37	20/35	35/49
	Increased hemosiderin		5/48	2/34	3/30	4/38	10/49	16/48	11/41	6/37	5/35	14/49
	Infarct		1/48	0/34	0/30	0/38	0/49	0/48	0/41	1/37	1/35	0/49
	Lymphoid depletion		2/48	4/34	3/30	2/38	2/49	1/48	6/41A	1/37	4/35	3/49
	Lymphoid hyperplasia		1/48	2/34	3/30	1/38	1/49	1/48	3/41	2/37	1/35	10/49
	Reticuloendothelial hyperplasia		0/48	0/34	0/30	0/38	0/49	0/48	0/41	0/37	1/35	0/49
	Serosal fibrosis		0/48	1/34	2/30	0/38	0/49	0/48	0/41	0/37	0/35	0/49
	Sinusoidal ectasis		0/48	0/34	0/30	0/38	0/49	0/48	1/41	0/37	0/35	0/49
	Sinusoidal thrombosis		0/48	0/34	0/30	0/38	0/49	0/48	0/41	0/37	1/35	0/49
	Autolysis		0/48	0/34	1/30	1/38	0/49	1/48	0/41	0/37	1/35	0/49
肝臓	Accessory lobe		1/49	0/50	0/50	0/50	0/49	0/49	0/50	0/50	0/50	0/49
	Biliary duct hyperplasia		0/49	0/50	1/50	1/50	2/49	0/49	0/50	0/50	0/50	0/49
	Biliary fibrosis		0/49	0/50	0/50	0/50	2/49	0/49	0/50	0/50	0/50	0/49
	Blood lake		1/49	0/50	1/50	1/50	3/49	0/49	1/50	0/50	2/50	1/49
	Central lobular coagulation necrosis		0/49	1/50	0/50	1/50	0/49	0/49	0/50	1/50	1/50	0/49
	Central lobular hepatocyte necrosis		0/49	1/50	2/50	0/50	0/49	0/49	1/50	0/50	0/50	0/49
	Chronic passive congestion		0/49	0/50	0/50	1/50	0/49	0/49	0/50	0/50	1/50	0/49
	Cirrhosis		0/49	0/50	0/50	1/50	0/49	0/49	0/50	0/50	1/50	0/49
	Cloudy swelling		0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	0/49	0/50	1/50	0/50	0/49
	Coagulation necrosis		4/49	2/50	5/50	1/50	4/49	4/49	2/50	5/50	7/50	3/49
	Congestion		0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	0/49	0/50	0/50	1/50	0/49
	Cyst		0/49	1/50	0/50	2/50	0/49	0/49	0/50	0/50	0/50	0/49
	Extramedullary hematopoiesis		0/49	0/50	1/50	2/50	0/49	2/49	1/50	0/50	1/50	0/49
	Extramedullary myelopoiesis		5/49	3/50	3/50	5/50	6/49	6/49	5/50	5/50	5/50	3/49
	Focus, hepatocyte alteration-eosinophilic		1/49	2/50	1/50	1/50	0/49	1/49	0/50	3/50	0/50	1/49
	Hemorrhage		0/49	1/50	0/50	0/50	0/49	0/49	0/50	0/50	0/50	0/49

注：表中の数値は、非腫瘍性病変発生動物数/検査動物数を示す。

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。

Fisherの直接確率計算法 A: p<0.05, B: p<0.01 (中略者算出)

臓器/組織	所見	投与群 (ppm)	♂					♀				
			0	50	200	500	800	0	50	200	500	800
肝臓	Hepatocyte fatty change, central lobular		0/49	1/50	0/50	0/50	0/49	0/49	0/50	0/50	0/50	0/49
	Hepatocellular atrophy		5/49	4/50	3/50	3/50	1/49	4/49	5/50	1/50	3/50	2/49
	Hepatocyte fatty change		0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	0/49	0/50	1/50	0/50	1/49
	Hepatocyte vacuolar change		0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	0/49	0/50	1/50	2/50	0/49
	Increased pigment, kupffer cells		1/49	0/50	0/50	2/50	0/49	1/49	0/50	0/50	2/50	0/49
	Individual hepatocyte necrosis		0/49	1/50	1/50	2/50	1/49	0/49	3/50	2/50	1/50	2/49
	Infarct		0/49	0/50	1/50	0/50	0/49	1/49	0/50	0/50	1/50	0/49
	Karyomegaly-cyomegaly		2/49	9/50A	3/50	1/50	0/49	1/49	0/50	0/50	1/50	1/49
	Lipochrome pigment, kupffer cells		0/49	0/50	1/50	1/50	0/49	0/49	1/50	0/50	0/50	0/49
	Liver-additional findings		7/49	3/49	12/50	9/50	10/49	15/50	16/50	18/50	21/50	16/49
	Lobe torsion		0/49	1/49	0/50	0/50	0/49	1/50	0/50	0/50	1/50	0/49
	Lymphocytic infiltrates		6/49	9/49	7/50	5/50	5/49	12/50	10/50	10/50	11/50	15/49
	Lymphocytic infiltrates, portal triads		0/49	0/49	2/50	0/50	0/49	0/50	0/50	0/50	0/50	0/49
	Microabscess		1/49	2/49	1/50	2/50	0/49	1/50	0/50	0/50	0/50	2/49
	Microgranuloma		0/49	0/49	0/50	0/50	0/49	0/50	0/50	0/50	1/50	0/49
	Multilocular cyst		1/49	0/49	0/50	0/50	1/49	0/50	0/50	0/50	1/50	0/49
	Nodular hyperplasia		0/49	0/49	0/50	1/50	0/49	0/50	0/50	0/50	1/50	1/49
	Periportal hepatocyte hypertrophy		0/49	0/49	0/50	0/50	0/49	0/50	0/50	0/50	1/50	0/49
	Peritoneal adhesions		0/49	0/49	1/50	0/50	0/49	0/50	0/50	0/50	0/50	0/49
	Portal fibrosis		0/49	1/49	1/50	0/50	0/49	0/50	0/50	0/50	0/50	0/49
Stausoidal leucocytosis		2/49	3/49	0/50	2/50	1/49	1/50	0/50	1/50	1/50	3/49	
Stausoidal telangiectasia		2/49	1/49	1/50	1/50	2/49	0/50	1/50	1/50	1/50	1/49	
Autolysis		0/49	1/49B	1/50	2/50	0/49	0/50	3/50	1/50	0/50	0/49	
胆道	Necrotizing arteritis		0/42	0/26	0/25	0/31	0/44	0/44	1/34	0/31	0/26	0/47
	Submucosal hemorrhage		1/42	0/26	0/25	0/31	0/44	0/44	0/34	0/31	0/26	0/47
	Autolysis		3/42	7/26A	3/25B	0/31A	0/44	0/44	0/34	0/31	0/26	0/47
腎臓	Acute tubular necrosis		0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	3/50	0/50	0/50	1/50	0/49
	Chronic interstitial fibrosis		0/49	0/50	0/50	0/50	1/49	0/50	0/50	0/50	1/50	1/49
	Chronic interstitial nephritis		3/49	2/50	2/50	2/50	3/49	1/50	3/50	1/50	3/50	0/49
	Cortical cyst		11/49	12/50	0/50	14/50	12/49	3/50	5/50	5/50	0/50	1/49
	Bilaterated cortical tubules		10/49	20/50A	10/50	14/50	14/49	24/50	26/50	22/50	26/50	20/49
	Glomerular congestion/Thrombosis		0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	2/50	3/50	0/50	0/50	0/49
	Hemorrhage glomerulonephritis		0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	0/50	0/50	0/50	0/50	1/49
	Hyaline casts		9/49	6/50	12/50A	10/50A	10/49B	11/50	7/50	11/50	17/50	11/49
	Hydronephrosis-bilateral		5/49	0/50	2/50	5/50	10/49	5/50	4/50	3/50	3/50	1/49
	Hydronephrosis-unilateral		2/49	3/50	1/50	2/50	2/49	1/50	1/50	0/50	0/50	0/49
	Infarct		0/49	0/50	2/50	0/50	0/49	0/50	0/50	0/50	0/50	0/49
	Kidney-additional findings		6/49	0/50	4/49	3/50	4/49	11/50	16/50	16/49	15/49	6/49
	Lymphocytic infiltrates		23/49	35/50A	35/49A	33/50A	34/49A	31/50	18/50	18/49	26/49	30/49
	Lymphocytic infiltrates-perivascular		13/49	9/50	0/49	4/50	7/49	3/50	6/50	4/49	2/49	0/49
	Mesangial thickening		4/49	9/50	0/49	3/50	1/49	6/50	6/50	6/49	11/49	4/49
	Mineralized concretions, cortical/medullary		1/49	0/50	1/49	0/50	0/49	0/50	0/50	0/49	3/49	0/49
	Necrotizing arteritis		3/49	9/50	12/49A	6/50	7/49	0/50	0/50	1/49	1/49	1/49
	Osteous metaplasia		0/49	0/50	0/49	0/50	0/49	0/50	0/50	0/49	0/49	1/49
	Papillary necrosis		0/49	2/50	0/49	1/50	0/49	0/50	0/50	0/49	0/49	0/49
	Proteinaceous casts		15/49	22/50	11/49	4/50	1/49	17/50	12/50	7/49	17/49	11/49
	Pyelonephritis		5/49	9/50	2/49	7/50	7/49	0/50	0/50	1/49	0/49	0/49
	Thrombosis, vessels		0/49	0/50	1/49	0/50	0/49	0/50	0/50	0/49	0/49	0/49
	Vessel thrombosis		1/49	0/50	0/49	0/50	0/49	0/50	0/50	0/49	0/49	0/49
Autolysis		0/49	2/50	1/49	2/50	0/49	2/50	1/50	2/49	1/49	1/49	

注: 表中の数字は、非腫瘍性病変又は動物死/検査動物数を示す。

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。

Fisher の直接確率計算法 A: p<0.05, B: p<0.01 (中略者算出)

臓器/組織	性 所見	投与群 (ppm)	♂					♀				
			0	50	200	500	600	0	50	200	500	600
胃	Dilated gastric glands		1/49	0/50	0/50	1/50	0/48	0/48	0/50	2/49	0/50	0/48
	Erosion, glandular mucosa		1/49	1/50	0/50	1/50	5/48	2/48	1/50	4/49	2/50	1/48
	Glandular adenomyosis		0/49	0/50	1/50	2/50	1/48	0/48	0/50	0/49	0/50	0/48
	Glandular hyperplasia		8/49	8/50	7/50	9/50	8/48	5/48	6/50	5/49	5/50	9/48
	Hyperplasia/Hyperplasia-keratosis, non-glandular epithelium		1/49	1/50	4/50	2/50	1/48	2/48	4/50	0/49	5/50	5/48
	Mucosal erosion		0/49	0/50	0/50	0/50	0/48	1/48	0/50	0/49	0/50	0/48
	Necrotizing arteritis		1/49	1/50	0/50	0/50	1/48	0/48	0/50	0/49	2/50	0/48
	Submucosal edema		0/49	0/50	0/50	0/50	1/48	0/48	0/50	0/49	0/50	0/48
	Autolysis		4/49	10/50	1/50	4/50	5/48	5/48	3/50	1/49	4/50	2/48
膵臓	Artery medial & intimal hypertrophy & Hyperplasia		0/49	0/32	0/27	0/35	2/49	0/49	0/37	1/34	1/29	0/49
	Abscess		0/49	1/32	0/27	0/35	0/49	0/49	0/37	0/34	0/29	0/49
	Acinar atrophy & Fibrosis		0/49	2/32	0/27	0/35	1/49	1/49	4/37	1/34	0/29	1/49
	Acinar cell degranulation & Atrophy		1/49	2/32	2/27	2/35	8/49	1/49	0/37	1/34	1/29	1/49
	Acinar cell hypertrophy		8/49	0/32	0/27	0/35	1/49	8/49	0/37	0/34	0/29	0/49
	Acinar cell necrosis		0/49	0/32	1/27	1/35	0/49	0/49	0/37	0/34	0/29	0/49
	Cyst, pancreatic duct		0/49	0/32	0/27	0/35	0/49	0/49	0/37	3/34	0/29	0/49
	Distended pancreatic duct		0/49	0/32	0/27	0/35	0/49	0/49	1/37	0/34	0/29	0/49
	Hemorrhage		1/49	3/32	0/27	0/35	1/49	8/49	0/37	0/34	0/29	0/48
	Interstitial edema		0/49	1/32	1/27	0/35	0/49	3/49	1/37	1/34	0/29	0/48
	Necrotizing arteritis		1/49	5/32	3/27	2/35	2/49	3/49	0/37	1/34	3/29	0/48
	Pancreatitis, acute		0/49	0/32	0/27	0/35	0/49	2/49	0/37	1/34	0/29	0/49
	Pancreatitis, chronic		0/49	0/32	0/27	0/35	1/49	0/49	0/37	0/34	0/29	0/49
	Periarteritis		1/48	0/32	0/27	0/35	0/49	0/49	0/37	0/34	0/29	0/49
	Peritoneal fat necrosis		0/49	0/32	0/27	2/35	0/49	1/49	0/37	0/34	1/29	0/49
	Thrombosis		1/49	0/32	0/27	0/35	1/49	0/49	0/37	0/34	0/29	0/49
	Thrombosis/Recanalization artery		1/49	0/32	0/27	0/35	1/49	1/49	0/37	1/34	1/29	0/49
Autolysis		3/49	8/32	3/27	1/35	3/49	3/49	0/37	0/34	4/29	2/49	
十二指腸	Glandular adenomyosis		0/48	0/27	0/24	0/36	0/48	0/48	1/28	0/30	0/48	
	Glandular hyperplasia		0/48	0/27	0/24	0/36	0/48	0/48	1/28	2/30	0/48	
	Lymphoid hyperplasia		0/48	0/27	0/24	1/36	0/48	0/48	0/28	0/30	0/48	
	Autolysis		11/48	12/27	8/24	12/36	13/48	8/48	5/28	11/30	16/30	7/48
空腸	Hyperplasia, peyer's patch		0/46	0/26	0/23	1/33	0/48	1/48	1/37	0/34	0/28	0/41
	Autolysis		11/46	10/26	10/23	11/33	13/48	8/48	8/37	11/34	15/28	10/41
回腸	Hemorrhage		0/47	0/24	0/23	0/31	0/45	0/47	0/35	0/30	0/24	1/44
	Hyperplasia, peyer's patch		0/47	0/24	0/23	0/31	0/45	3/47	1/35	0/30	0/24	0/44
	Hematodiasis		0/47	1/24	0/23	0/31	0/45	1/47	0/35	0/30	0/24	0/44
	Autolysis		9/47	12/24	11/23	10/31	13/45	7/47	8/35	7/30	11/24	8/44
盲腸	Mucosal ulceration		0/49	1/30	0/25	0/34	0/46	0/47	0/37	0/33	0/29	0/48
	Hematodiasis		0/49	3/30	3/25A	7/34B	4/46	1/47	1/37	0/33	0/29	3/48
	Squamous cyst		0/49	0/30	0/25	0/34	2/46	0/47	0/37	0/33	0/29	0/48
	Submucosal edema		0/49	0/30	0/25	1/34	0/46	0/47	0/37	1/33	2/29	0/48
	Autolysis		8/49	8/30	7/25	8/34	5/46	4/47	5/37	8/33	12/29	5/48
結腸	Necrotizing arteritis		0/49	0/28	1/26	0/35	0/47	0/49	0/37	0/28	0/29	0/49
	Hematodiasis		2/49	4/28	3/26	2/35	6/47	2/49	0/37	1/35	0/29	0/49
	Autolysis		8/49	8/28	7/26	8/35	5/47	4/49	5/37	6/35	12/29	5/49
直腸	Adenomyosis		0/46	0/27	1/23	0/31	0/46	0/49	0/35	0/29	0/25	0/46
	Necrotizing arteritis		1/46	0/27	0/23	0/31	0/46	2/49	1/35	0/29	1/25	0/46
	Hematodiasis		1/46	1/27	1/23	0/31	1/46	0/49	0/35	1/29	0/25	0/46
	Prolapse		0/46	0/27	1/23	0/31	0/46	0/49	0/35	0/29	0/25	0/46
	Autolysis		4/46	5/27	4/23	4/31	3/46	5/49	3/35	4/29	8/25A	1/46

注：表中の数値は、非腫瘍性病変発生動物数/検査動物数を示す。

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。

Fisher の直接確率計算法 A: p<0.05, B: p<0.01 (申請者算出)

臓器/ 組織	所見	性	投与量 (ppm)	♂					♀					
				0	50	200	500	600	0	50	200	500	600	
リンパ節 (胸腺副)	Fat necrosis			0/42	0/27	0/26	1/33	0/46	0/45	0/37	0/38	0/38	0/48	
	Hemorrhage			0/42	0/27	0/26	0/33	0/46	1/45	0/37	0/36	0/38	0/48	
	Lymphadenitis			0/42	0/27	2/26	1/33	0/46	1/45	0/37	1/38	0/38	0/48	
	Lymphangiectasis			1/42	0/27	1/26	1/33	0/46	1/45	0/37	0/36	2/38	0/48	
	Lymphoid depletion			7/42	4/27	1/26	6/33	3/46	2/45	6/37	6/36	7/38A	4/48	
	Lymphoid hyperplasia			1/42	1/27	3/26	2/33	3/46	3/45	2/37	0/36	1/38	3/48	
	Lymphoid necrosis			0/42	0/27	0/26	1/33	0/46	1/45	0/37	0/36	0/38	0/48	
	Necrotizing arteritis			0/42	0/27	1/26	1/33	0/46	1/45	0/37	0/36	0/38	0/48	
	Plasma cell hyperplasia			3/42	2/27	3/26	0/33	1/46	1/45	1/37	1/36	2/38	1/48	
	Reticuloendothelial hyperplasia			0/42	0/27	0/26	0/33	0/46	0/45	0/37	0/36	2/38	0/48	
	Telangiectasis			0/42	0/27	0/26	0/33	0/46	1/45	1/37	0/36	0/38	0/48	
	Autolysis			1/42	3/27	1/26	1/33	1/46	1/45	0/37	1/36	1/38	0/48	
	精巣	Aspermia			0/49	0/32	0/26	1/38	0/49					
		Bilateral germinal epithelial degeneration			4/49	1/32A	0/26A	0/38	12/49A					
Mineralization				0/49	0/32	1/26	1/38	2/49						
Necrotizing arteritis				0/49	0/32	0/26	1/38	0/49						
Oligospermia				0/49	0/32	0/26	0/38	1/49						
Spermatocyst				1/49	0/32	0/26	0/38	0/49						
Sperm granuloma				0/49	0/32	0/26	0/38	1/49						
Tubular mineralization *				1/49	0/32	0/26	0/38	0/49						
Unilateral germinal epithelial degeneration				1/49	1/32	1/26	0/38	0/49						
Autolysis				0/49	0/32	0/26	1/38	0/49						
精巣上体		Cellular debris in ducts			0/49	5/31B	5/27B	0/37B	1/49B					
	Epididymitis			0/49	0/31	0/27	0/37	1/49						
	Fat necrosis			0/49	0/31	0/27	1/37	0/49						
	Necrotizing arteritis			0/49	0/31	1/27	0/37	0/49						
	Autolysis			0/49	0/31	0/27	1/37	0/49						
前立腺	Acute prostatitis			7/49	7/31	4/27	2/37	7/49						
	Chronic prostatitis			0/49	1/31	3/27A	0/37	1/49						
	Necrotizing arteritis			0/49	0/31	2/27	0/37	1/49						
	Prostatitis			0/49	0/31	0/27	2/37	0/49						
	Autolysis			0/49	0/31	0/27	1/37	0/49						
精嚢	Myocyte regeneration			0/49	0/34	1/30	0/39	0/49						
	Necrotizing arteritis			0/49	0/34	0/30	0/39	1/49						
	Vesiculitis			4/49	0/34	6/30	0/39	10/49						
	Autolysis			0/49	0/34	0/30	1/39	0/49						
卵巣	Atrophy								14/49	22/43A	20/40A	13/35	14/48	
	Corpora lutea								17/49	11/43	0/40	9/35	20/48	
	Endometrial rest								0/49	0/43	0/40	0/35	1/48	
	Follicular cyst								19/49	13/43	13/40	16/35	18/48	
	Follicular development								28/49	21/43	17/40	13/35	24/48	
	Granulosa cell hyperplasia								1/49	0/43	0/40	0/35	0/48	
	Lipochrome pigment								1/49	0/43	0/40	0/35	0/48	
	Luteinized stroma								1/49	0/43	0/40	0/35	0/48	
	Necrotizing arteritis								1/49	5/43	1/40	2/35	0/48	
	Thecal cell hyperplasia								2/49	0/43	0/40	3/35	1/48	
	Venous telangiectasis								0/49	1/43	0/40	0/35	0/48	
	Autolysis								0/49	1/43	1/40	0/35	0/48	

*: Tissues unsuitable for complete evaluation.

注: 表中の数値は、非癌性疾患発生動物数/検査動物数を示す。

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。

Fisherの直接確率計算法 A: p<0.05, B: p<0.01 (申請者算出)

臓器/組織	所見	投与群 (ppm)	♂					♀				
			0	50	200	500	600	0	50	200	500	600
子宮	Amyloid-like deposits							0/49	0/45	1/47	0/41	0/49
	Atrophy							0/49	1/45	0/47	0/41	0/49
	Cystic endometrial hyperplasia							30/49	21/45	23/47	22/41	20/49
	Endometrial hyperplasia							1/49	0/45	1/47	1/41	2/49
	Endometriosis							1/49	1/45	0/47	0/41	0/49
	Endometritis							0/49	1/45	1/47	0/41	0/49
	Endometrial stromal histiocytosis							0/49	0/45	1/47	0/41	0/49
	Glandular hyperplasia							0/49	0/45	1/47	0/41	1/49
	Hydrometra							2/49	0/45	0/47	0/41	0/49
	Luminal hemorrhage							0/49	1/45	0/47	1/41	0/49
	Lymphangiectasis							0/49	0/45	1/47	0/41	0/49
	Myometrial telangiectasis							0/49	1/45	0/47	0/41	0/49
	Necrotizing arteritis							1/49	2/45	0/47	2/41	0/49
	Autolysis							1/49	0/45	1/47	0/41	0/49
	膣	Acanthosis							15/47	1/35	0/32	1/28
Atrophy								0/47	1/35	0/32	0/28	0/48
Necrotizing arteritis								0/47	2/35	0/32	1/28	0/48
Smooth muscle hypertrophy								0/47	1/35	0/32	0/28	0/48
Vaginitis								0/47	0/35	1/32	0/28	0/48
Autolysis								0/47	1/35	0/32	0/28	0/48
膀胱	Cystitis		0/48	9/50	5/50	1/50	0/49	0/48	0/50	1/49	1/45	0/49
	Distended		11/48	13/50	11/50	14/50	10/49	0/48	0/50	2/49	1/45	2/49
	Epithelial hyperplasia		2/48	9/50A	9/50A	0/50	3/48A	1/48	1/50	2/49	2/45	0/49
	Hypertrophy, muscularis		1/48	1/50	3/50	0/50	2/49	1/48	0/50	0/49	1/45	0/49
	Lymphocytic infiltrate, muscularis		1/48	0/50	0/50	0/50	0/49	0/48	0/50	0/49	1/45	0/49
	Lymphocytic infiltrate, submucosa		2/48	1/50	1/50	5/50	5/49	2/48	3/50	2/49	3/45A	5/48
	Mucosal ulceration		0/48	0/50	0/50	0/50	0/49	1/48	0/50	0/49	0/45	0/49
	Urolithiasis		0/48	0/50	0/50	1/50	1/49	0/48	0/50	0/49	0/45	0/49
	Submucosal hemorrhage		0/48	0/50	1/50	2/50	1/49	0/48	0/50	0/49	0/45	0/49
	Autolysis		3/48	6/50	3/50	3/50	4/49	2/48	3/50	2/49	1/45	2/49
頸下腺	Atrophy		0/49	0/29	0/26	0/35	0/49	0/49	0/37	0/33	2/28	0/49
	Granulation tissue		0/49	0/29	0/26	0/35	1/49	0/49	0/37	0/33	0/28	0/49
	Lymphocytic infiltrate		0/49	0/29	1/26	0/35	0/49	1/49	0/37	0/33	0/28	0/49
	Autolysis		0/49	0/29	0/26	1/35	0/49	1/49	0/37	0/33	0/28	0/49
胸腺	Congestion		0/43	0/28	0/23	0/32	0/44	1/45	1/33	0/35	0/24	0/43
	Involution		39/43	14/28	20/23	24/32	33/44	20/45	16/33	18/35	15/24	21/43
	Lymphoid hyperplasia		0/43	0/28	0/23	0/32	0/44	1/45	1/33	0/35	0/24	1/43
	Lymphoid necrosis		0/43	0/28	0/23	0/32	0/44	0/45	0/33	2/35	2/24	2/43
	Necrotizing arteritis		0/43	0/28	0/23	0/32	0/44	0/45	0/33	1/35	0/24	0/43
	Autolysis		0/43	0/28	0/23	0/32	0/44	0/45	0/33	1/35	0/24	0/43
リンパ節 (鼠蹊)	Congestion		0/48	0/31	0/26	0/35	0/49	0/47	1/42	0/30	1/30	0/47
	Extramedullary myelopoiesis		0/48	0/31	0/26	0/35	0/49	0/47	0/42	1/30	0/30	0/47
	Increased hemosiderin		1/48	0/31	0/26	0/35	0/49	1/47	0/42	0/30	0/30	0/47
	Lymphadenitis		0/48	1/31	0/26	0/35	0/49	2/47	0/42	1/30	2/30	0/47
	Lymphangiectasis		0/48	0/31	0/26	0/35	0/49	0/47	0/42B	0/30	0/30	1/47
	Lymphoid depletion		6/48	7/31	6/26	7/35	4/49	4/47	4/42	8/30	9/30	8/47
	Lymphoid hyperplasia		1/48	1/31	3/26	1/35	1/49	0/47	0/42	1/30	2/30	4/47
	Necrotizing arteritis		0/48	0/31	0/26	0/35	0/49	0/47	1/42	1/30	1/30	0/47
	Plasma cell hyperplasia		5/48	5/31	2/26	3/35	1/49	0/47	0/42	3/30	3/30	1/47
	Autolysis		0/48	0/31	1/26	0/35	0/49	0/47	0/42	1/30	0/30	0/47

注:表中のA,Bは、非腫瘍性病変発生動物数/検査動物数を示す。

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。

Fisherの直接確率計算法 A: p<0.05, B: p<0.01 (申請者算出)

因器/ 組織	所見	性 投与群 (ppm)	♂					♀				
			0	50	200	500	600	0	50	200	500	600
大動脈	Arteritis		0/44	0/31	1/28	0/36	0/49	0/50	0/37	0/35	0/29	0/49
	Dissecting aneurism		1/44	0/31	0/28	0/36	0/49	0/50	0/37	0/35	0/29	0/49
眼	Anterior synechia		0/48	0/29	0/25	0/36	0/49	0/49	0/37	0/35	0/29	1/49
	Keratitis		2/48	0/29	0/25	0/36	1/49	1/49	0/37	1/35	0/29	1/49
	Lens fiber degeneration		0/48	0/29	0/25	0/36	0/49	1/49	0/37	0/35	0/29	0/49
	Mineralization, cornea		0/48	4/29A	0/25	0/36	0/49	0/49	0/37	0/35	1/29	2/49
	Retinal atrophy		14/48	12/29	2/25	11/36	21/49A	14/49	12/37	11/35	1/29	23/49A
	Autolysis		6/48	5/29	1/25	11/36A	12/49	5/49	0/37	9/35	9/29A	5/49
皮膚	Acanthosis		0/47	0/32	0/26	1/37	0/48	0/50	0/37	0/34	0/29	0/47
	Cellulitis		1/47	3/32	3/26	3/37	0/48	1/50	0/37	0/34	2/29	2/47
	Chronic dermatitis		0/47	1/32	0/26	1/37	0/48	0/50	0/37	0/34	0/29	0/47
	Epidermal inclusion cyst		0/47	0/32	0/26	0/37	0/48	0/50	1/37	0/34	1/29	0/47
	Hematoma		0/47	0/32	0/26	0/37	0/48	0/50	0/37	0/34	0/29	1/47
	Hyperkeratosis		0/47	1/32	0/26	1/37	0/48	0/50	0/37	0/34	0/29	0/47
	Sebaceous cyst		0/47	0/32	1/26	0/37	0/48	0/50	0/37	0/34	0/29	0/47
	Subcutaneous edema		0/47	0/32	0/26	0/37	0/48	1/50	0/37	5/34A	1/29	0/47
	Ulceration		3/47	2/32	3/26	4/37	0/48	1/50	2/37	1/34	2/29	2/47
	Autolysis		0/47	0/32	0/26	1/37	0/48	1/50	0/37	1/34	0/29	0/47
乳腺	Duct ectasia							5/44	1/35	0/31	1/26A	2/43
	Glandular hyperplasia							1/44	0/35	0/31	0/26	0/43
	Autolysis							0/44	0/35	1/31	0/26	0/43
筋肉(大腿)	Myositis, acute		0/49	0/30	0/26	0/35	0/49	0/50	1/36	0/35	0/29	0/48
全身特徴	Axonal degeneration		9/45	5/48	6/50	2/43	1/46	6/49	10/47	7/49	1/41	5/45
胸骨/ 骨髄	Erythroid hyperplasia		1/49	0/30	0/27	0/36	0/48	1/49	0/37	0/34	0/29	0/48
	Granulocytic hyperplasia		20/49	15/30	16/27	11/36	14/48	17/49	12/37	12/34	13/29	13/48
	Marrow hypoplasia		0/49	1/30	0/27	0/36	0/48	0/49	3/37	2/34	3/29A	1/48

注: 表中の数値は、非腫瘍性病変発生動物数/検査動物数を示す。

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。

腫瘍性疾患発生数

Fisherの直接確率計算法 A: p<0.05, B: p<0.01 (申請者算出)

検査時期	臓器/組織	性	投与群 (ppm)	♂					♀				
				0	50	200	500	600	0	50	200	500	600
			解剖動物数	35	31	26	37	30	32	37	35	29	32
	下盤体		Adenoma	0/26	0/25	0/23	0/29	0/25	1/26	0/33	0/29	0/23	0/24
	甲状腺		Follicular adenoma	1/33	0/30	0/26	0/35	0/29	0/30	0/36	0/33	0/29	1/32
	上皮小体		Papillary adenoma	0/23	0/24	0/17	0/28	0/25	0/26	1/24	0/23	0/17	0/23
	副腎 (皮質)		Cortical adenoma (zona glomerulosa)	0/34	0/29	0/26	1/36	0/29	0/31	0/37	1/35	0/28	0/32
			Cortical adenoma	1/34	2/29	1/26	1/36	0/29	0/31	0/37	1/35	0/28	0/32
	肺		Bronchiolar alveolar adenoma	4/35	6/31	12/26A	1/37	2/30	0/32	1/37	0/35	3/29	1/32
			Bronchiolar alveolar adenocarcinoma (0)	10/35	8/31	8/26	10/37	8/30	7/32	17/37A	15/35	5/29	15/32A
	脾臓		Granulocytic sarcoma/leukemia (0)	1/34	1/30	3/25	3/35	1/30	3/30	1/37	3/34	1/29	4/32
			Composite lymphosarcoma (0)	0/34	0/30	0/25	1/35	0/30	0/30	0/37	0/34	0/29	0/32
			Hemangioma	0/34	0/30	0/25	0/35	1/30	0/30	0/37	0/34	0/29	0/32
			Hemangi endothelium	0/34	0/30	0/25	0/35	0/30	0/30	1/37	0/34	0/29	0/32
			Lymphoblastic lymphosarcoma/leukemia (0)	0/34	0/30	0/25	0/35	0/30	2/30	2/37	0/34	0/29	2/32
	肝臓		Hejpacellular adenoma	1/35	2/31	1/28	1/37	2/30	0/31	0/37	0/35	0/29	0/32
			Hepatocellular adenocarcinoma (0)	0/35	0/31	0/28	2/37	2/30	0/31	0/37	0/35	0/35	0/32
			Granulocytic sarcoma/leukemia (0)	0/35	0/31	2/28	0/37	0/30	0/31	0/37	0/35	0/35	0/32
	胃		Squamous cell carcinoma (0)	0/35	0/31	1/28	0/37	0/29	0/30	0/37	0/34	0/29	0/31
			Adenomatous polyp	0/35	0/31	0/28	1/37	0/29	0/30	0/37	0/34	0/29	1/31
	脾臓		Islet cell adenoma	0/35	0/31	0/28	0/35	0/30	0/31	0/37	1/34	0/29	0/32
	盲腸		Leiomyosarcoma (0)	0/35	0/30	0/25	0/34	0/29	0/29	1/37	0/33	0/29	0/32
	リンパ節 (鼠蹊部)		Lymphoblastic lymphosarcoma/leukemia (0)	0/28	0/27	2/23	0/30	2/27	6/27	5/34	5/30	1/27	3/31
			Granulocytic sarcoma/leukemia (0)	0/28	2/27	0/23	1/30	1/27	2/27	2/34	0/30	2/27	0/31
			Composite lymphosarcoma (0)	0/28	1/27	0/23	0/30	0/27	1/27	1/34	3/30	2/27	0/31
			Histiocytic sarcoma (0)	0/28	0/27	0/23	0/30	0/27	0/27	1/34	0/30	0/27	0/31
	膀胱		Leiomyosarcoma (膀胱の粘膜下腫瘍に訂正) (0)	2/34	2/31	3/28	4/37	2/30A	1/31	1/37	2/34	0/26	0/32
			Transitional papilloma	0/34	0/31	0/28	0/37	1/30	1/31	0/37	0/34	0/26	0/32
			Pancreatic transitional cell carcinoma (0)	0/34	0/31	0/28	1/37	0/30	0/31	0/37	0/34	0/26	0/32
	卵巣		Hemangioma						1/31	0/37	1/34	0/26	0/32
			Papillary cyst adenoma						0/31	0/37	0/34	1/25	0/32
	子宮		Endometrial polyp						1/32	0/37	1/34	0/25	0/32
			Hemangioma						0/32	0/37	0/34	1/25	0/32
			Leiomyosarcoma (0)						3/32	1/37	1/34	3/25	4/32
			Hemangi endothelium						1/32	0/37	0/34	0/25	0/32
			Leiomyoma						0/32	1/37	0/34	0/25	0/32
	陰		Leiomyoma						0/30	0/35	1/32	0/25	0/31
			Granular cell tumor						0/30	1/35	2/32	0/25	0/31
			Leiomyosarcoma (0)						0/30	1/35	4/32	0/25	0/31
			Granular cell sarcoma (0)						0/30	1/35	0/32	0/25	0/31
	胸腺		Composite lymphosarcoma (0)	0/30	1/27	0/23	0/29	0/26	0/28	0/29	0/34	0/20	0/26
			Lymphoblastic lymphosarcoma/leukemia (0)	0/30	0/27	0/23	0/29	0/26	0/28	0/29	0/34	0/20	1/26
	リンパ節 (縦隔)		Composite lymphosarcoma (0)	1/34	0/31	0/25	0/35	0/30	1/29	1/37	0/34	0/28	0/31
			Lymphoblastic lymphosarcoma/leukemia (0)	2/34	0/31	0/25	2/35	0/30	0/29	1/37	1/34	0/28	5/31A
	胸骨/骨髄		Granulocytic sarcoma/leukemia (0)	0/35	0/30	0/26	1/36	0/29	0/31	5/37A	6/34A	0/29	2/31
	その他の 組織より 病変		Cervical lymph node granulocytic sarcoma/ leukemia (0)	0/35	0/31	1/26	0/37	0/30	0/32	0/37	0/35	0/29	0/32
			Subcutaneous lymph node granulocytic sarcoma/leukemia (0)	0/35	0/31	0/26	1/37	0/30	0/32	0/37	0/35	0/29	0/32
			Lacrimal gland adenoma	0/35	0/31	0/26	0/37	0/30	0/32	0/37	0/35	0/29	0/32

(0) : 悪性腫瘍

注: 表中の数値は腫瘍性疾患発生動物数/検査動物数を示す。

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。

Fisherの直接確率計算法 A: p<0.06, B: p<0.01 (申請者算出)

検査時期	臓器/組織	所見	性	♂					♀				
				0	50	200	500	600	0	50	200	500	600
		解剖動物数		14	19	24	13	19	18	33	15	21	17
最	下垂体	Adenoma		1/14	0/1	0/0	0/0	0/19	0/18	0/0	1/1	0/1	0/15
	副腎	Cortical adenoma (zona glomerulosa)		1/11	0/0	0/0	0/0	0/19	0/18	0/0	0/0	0/0	0/15
		Cortical adenoma		0/11	0/0	0/0	0/0	1/19	0/18	0/0	0/0	0/0	0/15
		Phaeochromocytoma		0/11	0/0	0/0	0/0	0/19	1/18	0/0	0/0	0/0	0/15
	肺	Bronchiolar alveolar adenoma		0/14	1/19	1/24	0/13	1/19	0/18	0/13	0/15	0/21	0/16
		Bronchiolar alveolar adenocarcinoma (0)		11/14	12/19	14/24	7/13	10/19	7/18	8/13	6/15	11/21	7/16
	脾臓	Lymphoblastic lymphosarcoma/leukemia (0)		1/14	1/4	1/5	1/3	0/19	0/18	2/4A	3/3B	2/6	2/17
		Composite lymphosarcoma (0)		0/14	0/4	0/5	0/3	0/19	2/18	0/4	0/3	0/6	1/17
	肝臓	Hepatocellular adenoma		1/14	0/19	2/24	1/13	2/19	0/18	0/13	0/15	0/21	0/17
		Hepatocellular adenocarcinoma (0)		0/14	0/19	1/24	0/13	0/19	0/18	0/13	0/15	1/21	0/17
Hemangioma			0/14	0/19	1/24	0/13	0/19	0/18	0/13	0/15	0/21	0/17	
胃	Squamous cell carcinoma (0)		0/14	0/19	0/24	0/13	1/19	0/18	0/13	0/15	0/21	0/17	
	Adenomatous polyp		0/14	0/19	1/24	1/13	1/19	0/18	0/13	0/15	0/21	1/17	
	Squamous papilloma		0/14	0/19	1/24	0/13	0/19	0/18	0/13	2/15	2/21	0/17	
十二指腸	Composite lymphosarcoma (0)		0/14	0/0	0/2	1/2	0/19	0/18	1/2	0/2	0/1	0/17	
	Lymphoblastic lymphosarcoma/leukemia (0)		0/14	0/0	1/3	0/2	0/19	0/18	1/2	0/2	0/1	0/17	
	Adenocarcinoma (0)		0/14	0/0	0/2	0/2	0/19	0/18	0/2	0/2	1/1	0/17	
空腸	Adenocarcinoma (0)		0/14	1/1	0/0	0/0	0/19	0/18	0/0	0/0	0/0	0/17	
リンパ節 (頰腺)	Lymphoblastic lymphosarcoma/leukemia (0)		2/14	0/0	1/3	3/3A	0/19	1/18	1/3	5/6B	7/11B	3/17	
	Granulocytic sarcoma/leukemia (0)		1/14	0/0	0/3	0/3	0/19	0/18	0/3	0/6	0/11	0/17	
	Composite lymphosarcoma (0)		1/14	0/0	0/3	0/3	1/19	2/18	1/3	0/6	3/11	0/17	
	Histiocytic sarcoma (0)		1/14	0/0	0/3	0/3	0/19	0/18	0/3	0/6	0/11	0/17	
	Hemangioendothelioma		0/14	0/0	0/3	0/3	1/19	0/18	0/3	0/6	0/11	0/17	
卵巣上体	Leiomyosarcoma (0)		0/14	0/0	0/1	0/0	1/19						
精巣	Adenoma		0/14	0/3	1/5	0/3	0/18						
膀胱	Leiomyosarcoma (膀胱の結嚢下嚢嚢に訂正) (0)		0/14	0/19	5/24	3/13	5/19A	0/17	1/13	2/15	1/19	0/17	
	Malignant teratoma (0)		0/14	1/19	0/24	0/13	0/19	0/17	0/13	0/15	0/19	0/17	
	Hemangioendothelioma		0/14	0/19	0/24	0/13	0/19	0/17	0/13	0/15	0/19	1/17	
腎臓	Papillary adenocarcinoma (0)							1/18	0/6	0/6	0/9	0/16	
	Papillary cystadenocarcinoma (0)							0/18	0/6	1/6	0/9	0/16	
	Arrhenoblastoma							0/18	0/6	0/6	0/9	1/16	
	Tubular arrhenoblastoma							0/18	0/6	0/6	1/9	0/16	
子宮	Endometrial polyp							0/17	0/8	3/13	4/18A	1/17	
	Leiomyosarcoma (0)							1/17	0/8	0/13	2/16	0/17	
	Hemangioendothelioma							0/17	0/8	0/13	1/16	0/17	
	Adenocarcinoma (0)							0/17	1/8	0/13	0/16	0/17	
陰	Leiomyosarcoma (0)							0/17	0/0	0/0	2/3A	1/17	
胸腺	Lymphoblastic lymphosarcoma/leukemia (0)		0/13	0/1	0/0	0/3	0/18	0/17	0/4	0/1	0/4	1/15	
	Thymoma (lymphocytic type)		0/13	0/1	0/0	0/3	0/18	2/17	0/4	0/1	0/4	0/15	
	Thymoma (mixed type)		0/13	1/1	0/0	0/3	0/18	0/17	0/4	0/1	0/4	0/15	
リンパ節 (頰腺)	Composite lymphosarcoma (0)		0/14	0/0	0/1	0/0	1/19	1/18	0/5	0/4	0/2	0/16	
	Lymphoblastic lymphosarcoma/leukemia (0)		0/14	0/0	0/1	0/0	0/19	3/18	2/5	3/4A	0/2	5/16	
その他の組織	Axillary lymph node composite lymphosarcoma (0)		0/14	1/18	0/24	0/13	0/19	0/18	0/13	0/15	0/21	0/17	
	Karocerin gland adenoma		0/14	0/19	0/24	0/13	0/19	0/18	0/13	0/15	0/21	0/17	
	Cervix leiomyoma		0/14	0/19	0/24	0/13	0/19	1/18	0/13	0/15	0/21	0/17	
	Cervix granular cell tumor		0/14	0/19	0/24	0/13	0/19	0/18	0/13	0/15	0/21	0/17	
	Omentum hemangioendothelioma		0/14	0/19	0/24	0/13	0/19	0/18	0/13	0/15	0/21	0/17	
	Cervical nodes composite lymphosarcoma (0)		0/14	0/19	0/24	0/13	1/19	0/18	0/13	0/15	0/21	0/17	

(0): 悪性腫瘍

注: 表中の数値は腫瘍性病変発生動物数/検査動物数を示す。

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。

Fisherの直接確率計算法 A: p<0.05, B: p<0.01 (中略者算出)

検査時期	臓器/組織	性	投与群 (ppm)	♂					♀				
				0	50	200	500	600	0	50	200	500	600
			検査動物数	49	50	50	50	49	50	50	50	50	49
全	下 垂 体		Adenoma	1/49	0/26	0/23	0/29	0/44	1/44	0/33	1/30	0/24	0/39
	甲 状 腺		Follicular adenoma	1/47	0/30	0/26	0/35	0/48	0/40	0/36	0/33	0/29	1/48
	上 皮 小 体		Parathyroid adenoma	0/36	0/24	0/17	0/28	0/40	0/39	1/24	0/23	0/17	0/34
	副 腎 (皮質)		Cortical adenoma (zona glomerulosa)	1/45	0/29	0/26	1/36	0/48	0/49	0/37	1/35	0/28	0/49
			Cortical adenoma	1/45	2/29	1/26	1/36	1/48	0/49	0/37	1/35	0/28	0/49
			Pheochromocytoma	0/44	0/29	0/25	0/35	0/47	1/49	0/34	0/32	0/27	0/45
	肺		Bronchiolar alveolar adenoma	1/49	1/50	3/50	1/50	3/49	0/50	1/50	0/50	3/50	1/48
			Bronchiolar alveolar adenocarcinoma	0/21	20/50	22/50	17/50	18/49	1/50	25/50A	23/50A	16/50	22/48
	脾 臓		Granulocytic sarcoma/leukemia	0/1	1/34	3/30	3/36	1/49	3/48	1/41	3/37	1/35	0/49
			Lymphoblastic lymphosarcoma/leukemia	0/1	1/34	1/30	1/36	0/49	2/48	0/41	3/37	2/35	0/49
		Composite lymphosarcoma	0/1	0/34	0/30	1/36	0/49	2/48	0/41	0/37	0/35	1/49	
		Hemangioma	0/48	0/34	0/30	0/36	1/49	0/48	0/41	0/37	0/35	0/49	
		Hemangioendothelioma	0/48	0/34	0/30	0/36	0/49	0/48	1/41	0/37	0/35	0/49	
肝 臓		Hepatocellular adenoma	2/49	2/50	3/50	2/50	5/49	0/49	0/50	0/50	0/50	0/48	
		Hepatocellular adenocarcinoma	0/0	0/49	0/50	1/50	2/50	2/49	0/49	0/50	0/50	0/48	
		Granulocytic sarcoma/leukemia	0/0	0/49	0/49	2/50	0/50	0/49	0/49	0/50	0/50	0/49	
		Hemangioma	1/49	0/49	1/50	0/50	0/49	0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	
胃		Squamous cell carcinoma	0/1	0/49	0/50	0/50	1/48	0/48	0/50	0/49	0/50	0/48	
		Adenomatous polyp	0/49	0/50	1/50	2/50	1/48	0/48	0/50	0/48	0/50	2/48	
		Squamous papilloma	0/49	0/50	1/50	0/50	0/48	0/48	0/50	2/49	2/50	0/48	
膵 臓		Islet cell adenoma	0/49	0/32	0/27	0/35	0/49	0/49	0/37	1/34	0/28	0/49	
	十二指腸		Composite lymphosarcoma	0/0	0/48	0/27	0/24	1/36	0/48	0/48	1/39	0/36	0/30
			Lymphoblastic lymphosarcoma/leukemia	0/0	0/48	0/27	1/24	0/36	0/48	0/46	1/39	0/36	0/30
			Adenocarcinoma	0/0	0/48	0/27	0/24	0/36	0/48	0/46	0/39	0/36	0/30
空 腸		Adenocarcinoma	0/0	0/46	1/28	0/23	0/33	0/48	0/46	0/37	0/34	0/29	
胃 腸		Leiomyosarcoma	0/0	0/49	0/30	0/25	0/34	0/48	0/47	1/37	0/33	0/29	
ラ ンパ 節 (頰腺部)		Lymphoblastic lymphosarcoma/leukemia	0/0	2/42	0/27	3/28	3/33	2/46	1/45	6/37	10/36	1/38	
		Granulocytic sarcoma/leukemia	0/0	1/42	2/27	0/26	1/33	1/46	2/45	2/37	0/36	2/38	
		Composite lymphosarcoma	0/0	1/42	1/27	0/26	0/33	1/46	3/45	2/37	3/36	5/38	
		Histiocytic sarcoma	0/0	1/42	0/27	0/26	0/33	0/46	0/45	1/37	0/36	0/38	
		Hemangioendothelioma	0/0	0/42	0/27	0/26	0/33	1/46	0/45	0/37	0/36	0/38	
精 巣 上 体		Leiomyosarcoma	0/0	0/49	0/31	0/27	0/37	1/49					
精 囊		Adenoma	0/49	0/84	1/30	0/38	0/49						
膀 胱		Leiomyosarcoma (膀胱の粘膜炎下層部に訂正)	0/0	2/48	6/50	0/50	1/50	14/49B	1/48	2/50	4/49	1/45	
		Transitional papilloma	0/48	0/50	0/50	0/50	1/49	1/48	0/50	0/49	0/45	0/49	
		Malignant teratoma	0/48	1/50	0/50	0/50	0/49	0/48	0/50	0/49	0/45	0/49	
		Papillary transitional cell carcinoma	0/0	0/48	0/50	0/50	1/49	0/48	0/50	0/49	0/45	0/49	
		Hemangioendothelioma	0/48	0/50	0/50	0/50	0/49	0/48	0/50	0/49	0/45	1/49	
卵 巣		Hemangioma						1/49	0/43	1/40	0/35	0/48	
		Papillary cystadenoma						0/49	0/43	0/40	1/35	0/48	
		Papillary adenocarcinoma	0/0					1/49	0/43	0/40	0/35	0/48	
		Papillary cystadenocarcinoma	0/0					0/49	0/43	1/40	0/35	0/48	
		Arrhenoblastoma						0/49	0/43	0/40	0/35	1/48	
		Tubular arrhenoblastoma						0/49	0/43	0/40	1/35	0/48	

(A): 悪性腫瘍

注: 表中の数字は腫瘍性発症動物数/検査動物数を示す。

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。

Fisherの直接確率計算法 A: p<0.05, B: p<0.01 (申請者算出)

検査時期	臓器/組織	性	投与群 (ppm)	♂					♀				
				0	50	200	500	600	0	50	200	500	600
		所見		49	50	50	50	49	50	50	50	50	49
		解剖動物数		49	50	50	50	49	50	50	50	50	49
全身	子宮	Endometrial polyp							1/49	0/45	4/47	4/41	1/49
		Leiomyosarcoma	00						4/49	1/45	1/47	5/41	4/49
		Leiomyoma							0/49	0/45	0/47	1/41	0/49
		Hemangioma							1/49	0/45	0/47	1/41	0/49
		Adenocarcinoma							0/49	1/45	0/47	0/41	0/49
		Leiomyoma							0/49	1/45	0/47	0/41	0/49
		Leiomyoma							0/47	0/39	1/32	0/28	0/48
	肺	Granular cell tumor							0/47	1/39	2/32	0/28	0/48
		Leiomyosarcoma	00						0/47	1/39	4/32	2/28	1/48
		Granular cell sarcoma	00						0/47	1/39	0/32	0/28	0/48
		Composite lymphosarcoma	00	0/43	1/28	0/23	0/32	0/44	0/45	0/33	0/35	0/24	0/43
	胸腺	Thymoma (mixed type)		0/43	1/28	0/23	0/32	0/44	0/45	0/33	0/35	0/24	0/43
		Lymphoblastic lymphosarcoma/leukemia	00	0/43	0/28	0/23	0/32	0/44	0/45	0/33	0/35	0/24	2/43
		Thymoma (lymphocytic type)		0/43	0/28	0/23	0/32	0/44	2/45	0/33	0/35	0/24	0/43
		Composite lymphosarcoma	00	1/48	0/31	0/26	0/35	1/49	2/47	1/42	0/36	1/30	0/47
	リンパ節 (腹膜)	Lymphoblastic lymphosarcoma/leukemia	00	2/48	0/31	0/26	2/35	0/49	3/47	3/42	4/36	0/30	10/47A
		Granulocytic sarcoma/leukemia	00	0/49	0/30	0/27	1/38	0/48	0/49	5/37A	6/34B	0/29	2/48
	骨髄	Axillary lymph node composite lymphosarcoma	00	0/49	1/50	0/50	0/50	0/49	0/50	0/50	0/50	0/50	0/49
		Cervical nodes composite lymphosarcoma	00	0/49	0/50	0/50	0/50	1/49	0/50	0/50	0/50	0/50	0/49
		Cervical lymph nodes granulocytic sarcoma/leukemia	00	0/49	0/50	1/50	0/50	0/49	0/50	0/50	0/50	0/50	0/49
Subcutaneous lymph node granulocytic sarcoma/leukemia		00	0/49	0/50	0/50	1/50	0/49	0/50	0/50	0/50	0/50	0/49	
Lacrimal gland adenoma			0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	0/50	0/50	0/50	0/50	1/49	
Parotid gland adenoma			0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	0/50	0/50	1/50	0/50	0/49	
Cervix leiomyoma			0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	1/50	0/50	0/50	0/50	0/49	
Cervix granular cell tumor			0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	0/50	0/50	1/50	0/50	0/49	
Oesophagus hemangioma			0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	0/50	0/50	1/50	0/50	0/49	
Oesophagus leiomyoma			0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	0/50	0/50	1/50	0/50	0/49	

(N) : 悪性腫瘍

注: 表中の数値は腫瘍性病変発生動物数/検査動物数を示す。

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。

8.6.3 (参考-1)

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

8.6.3 (参考-2)

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

8.6.3A マウスを用いた飼料混入投与による発癌性試験

(膀胱、肝臓および肺の病理組織標本の再評価) (資料 No.T-3.3A)

試験機関および共同研究者:

F M C 毒性研究所

W.H.Butler(BIBRA Toxicology International)

S.M.Cohen (University of Nebraska Medical Center)

R.A.Squire(Div. of Comparative Medicine John
Hopkins University)

報告書作成年: 1991年

検体の純度: %

%

試験動物 : スイス-ウエブスター系マウス、開始時約6週令、体重範囲 雄 24.7~29.5 kg 雌 18.7~24.1g

試験群; 1群 雌雄各50匹、モニター群; 雌雄各12匹

モニター群は3カ月毎に数匹を用いて微生物、ウィルスのみ検査を行った。別に同一コロニーからの動物を用いて試験開始前に一般的な健康状態、微生物、ウィルスの検査を行った。

試験期間 : 1990年3月12日*~1991年5月29日 (*: 開始日は申請者が実施者に確認した)

目 的 :

マウスを用いた発癌性試験 (資料 No.T-3.3)において、膀胱の平滑筋肉腫が対照群および検体投与群 (雌の最高投与群を除く)に認められた。この腫瘍の発生頻度は雄の最高投与群のみで有意に増加した。膀胱にみられた平滑筋肉腫は生存率に影響を及ぼさず、また、大半が小型で粘膜下組織に限局しており、転移も認められないので、悪性度は低いと考えられた。

しかしながら、一般的に平滑筋肉腫は悪性度は高く、致命的な腫瘍とされることから、今回膀胱の病理組織標本を再評価した。また、ヒトへの関連性についても考察した。

さらに、発癌性に関し、米国における評価において、検体の影響を疑がわれた雄の肝臓および雌の肺についてもその病理組織標本を再評価した。

方 法 :

膀胱; W.H.Butler が雌雄全動物の膀胱について、その病理組織標本を検査した。W.H.Butler が腫瘍および細胞増殖を認めた標本は、S.M.Cohen および R.A.Squire によってさらに検査された。

肝臓および肺; W.H.Butler が雄の全動物の肝臓および雌の全動物の肺について、それらの病理組織標本を検査した。

上記の検査結果を含め、W.H.Butler が検体の発癌性について考察した。

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。

試験項目および結果：

膀胱(雄、雌)；3名の病理学者による診断結果を表に示した。

病理学者	性 投 与 群 (ppm)	雄					雌				
		0	50	200	500	600	0	50	200	500	600
W. H. Butler	Submucosal tumor	7	6	6	5	5	1	2	3	1	2
	Submucosal tumor (invasion)			2	2	8	1		1		
	Submucosal tumor (papillary)		1		1						
	Muscle spindle lesion (possible edge tumor)			1							
	Submucosal spindle lesion(possible tumor)					2					
	Submucosal focal spindle lesion (possible tumor)							1			
S. M. Cohen	Submucosal tumor	5	5	6	4	7		1	3	1	1
	Submucosal tumor (invasion)		1	2	3	7	1	1	1		
	Submucosal tumor (papillary)		1		1						
	Muscle spindle cells (no diagnosis)			1							
	Submucosal spindle lesion(possible tumor)	2									
	Submucosal spindle lesion(possibly related to other lesions)					1					
	Submucosal spindle proliferation (possible tumor)										1
	Submucosal lesion (possibly related to other lesions)						1	1			
R. A. Squire	Submucosal sarcoma	5	7	8	7	13	1	2	3	1	1
	Submucosal focal spindle cell proliferation	2		1		2	1	1	1		1
	Submucosal spindle cell proliferation				1						

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

3名の病理学者による膀胱病変発生数のまとめ。

投与群 (ppm)	性	検査 動物数	W. H. Butler		S. M. Cohen		R. A. Squire		多数診断 (2名以上)	病変 総数
			腫瘍数	初期病変	腫瘍数	初期病変	腫瘍数	初期病変		
対照	雄	48	7	0	5	2	5	2	6	7
50		50	7	0	7	0	7	0	7	7
200		50	8	1	8	0	8	1	8	9
500		50	8	0	8	0	7	1	8	8
600		49	13	2	14*	1	13*	2	13*	15*
傾向分析 (p=)			0.07		0.017*		0.029*		0.046*	0.033*
対照	雌	48	2	0	1	1	1	1	1	2
50		50	2	1	2	1	2	1	2	3
200		49	4	0	4	0	3	1	4	4
500		46	1	0	1	0	1	0	1	1
600		49	2	0	1	1	1	1	1	2

統計方法：2群間検定：Fisherの直接法 (Fisher's exact test) *:p<0.05
傾向分析：Cochran-Armitage test *:p<0.05

3名の病理学者の診断にほとんど相違はなく、非常に良く一致した。すなわち、当初、平滑筋肉腫(Leiomyosarcoma)と考えられた腫瘍は粘膜下腫瘍(Submucosal tumor)または粘膜下肉腫(Submucosal sarcoma)および限局的な紡錘細胞増殖(focal spindle cell proliferation)と診断された。病変の組織学的特徴は、紡錘細胞および上皮様細胞に特徴づけられる血管形成間葉の増殖より成るものである。その紡錘細胞は赤血球を伴って、整合性のない異常な血管系を形成し、平滑筋の外観を有する部位もあった。上皮様細胞はその出現頻度も高く、好塩基性ならびに好酸性の両方の封入体を伴う染色性に富む核を有する変形した大きな細胞として観察された。多くの病変部では、慢性炎症性浸潤を伴い、かつ、ヘモジデリンが観察された。多くの例で筋肉壁への浸潤および貫通がみられた。病変の本来の発生部位が判定可能な場合、腫瘍は膀胱三角に位置し、小動脈と関連していた。

また、新たに雄の対照群の5例に粘膜下組織の腫瘍または肉腫と診断された腫瘍が、雄600ppm群の1例に粘膜下組織の紡錘細胞増殖が認められた。その他、雄50ppm群で当初悪性奇形腫(1例)と考えられた腫瘍は粘膜下組織の腫瘍または肉腫と診断された。同じく、雄500ppm群で当初移行上皮癌(1例)と考えられた腫瘍も粘膜下組織の腫瘍または肉腫と診断された。腫瘍の発生頻度は多数診断の場合、2群間検定で雄600ppm群に有意な(p≤0.05)増加が認められた。また、傾向分析でも有意(p≤0.05)であった。しかしながら、雄の対照群でも12~14%の発生が認められており、この様な一般的と考えられる腫瘍ではp<0.01の場合のみ有意と考えられている¹⁾。また、prevalence分析の結果、投与群で腫瘍が早期に発生した証拠はなかった。したがって、統計学的評価では、膀胱に認められた腫瘍は検体投与に関連しないと考えられた。また、本試験で認められた型の腫瘍は過去にヒトを含め他の動物に報告されておらず、

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。

マウスのみ、それも主として雄に発生する腫瘍であると考えられた¹⁾。

肝臓(雄)；W. H. Butlerによって報告された診断結果を次の表に示した。

群(ppm)	0	50	200	500	600
所見 動物数	49	50	50	49	49
結 節 2 群間検定 傾向分析	3 ns	4 ns	3 ns	3 ns	5 ns
肝 癌 2 群間検定 傾向分析	0 0.024*	0 ns	1 ns	2 ns	2 ns
結節(腺腫/ 過形成)及び 肝癌の合計 2 群間検定 傾向分析	3 ns	4 ns	4 ns	5 ns	7 ns

統計方法：2 群間検定=Fisher の直接法(Fisher's exact test) *:p<0.05
 傾向分析 =Cochran-Armitage test *:p<0.05
 ns =P > 0.05

当初報告された診断とW. H. Butlerの診断は高い一致がみられた。

ただ、対照群、50ppm群および500ppm群で、それぞれ1、2および1例の結節(過形成/腺腫)が新たに観察された。統計学的評価では肝癌の傾向分析結果のみ有意差(p<0.05)が認められた。しかしながら、通常、2 群間検定で有意差が認められない場合、有意と判定するためには傾向分析でp<0.01が要求される¹⁾。したがって、肝臓の腫瘍発生に検体の影響はないと考えられる。

肺(雌)；W. H. Butlerによって報告された診断結果を次の表に示した。

群(ppm)	0	50	200	500	600
所見 動物数	50	50	50	50	48
腺 腫 2 群間検定 傾向分析	12 ns	22 0.029*	19 ns	15 ns	19 ns
腺 癌 2 群間検定 傾向分析	2 ns	4 ns	4 ns	4 ns	2 ns
腺腫及び腺癌 の合計 2 群間検定 傾向分析	14 ns	26 0.013*	23 0.049*	19 ns	21 ns

統計方法：2 群間検定=Fisher の直接法(Fisher's exact test) *:p<0.05
 傾向分析 =Cochran-Armitage test *:p<0.05
 ns =P > 0.05

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。

腺腫および腺癌については、以前とは異なる診断基準で分類し直したが、担腫瘍動物数は良く一致した。ただ、600ppm群の2例については、当初腺癌と診断されたが、今回の評価では腫瘍は認められなかった。統計学的評価では腺腫または腺腫/腺癌の合計に、低濃度群で有意な($p \leq 0.05$)増加が認められたが、高濃度群で有意な増加は認められず、用量相関性はなかった。また、傾向分析では、いずれの場合でも有意ではなかった。したがって、肺の腫瘍発生に検体の影響はないと考えられる。

以上より、マウスを用いた発癌性試験における肺、肝臓および膀胱の病理組織切片標本の再評価結果はつぎのように要約される。

肺および肝臓については、原報告書の結論と同じくピフェントリン投与に起因する腫瘍の増加は認められなかった。

膀胱については、原報告書で平滑筋肉腫と診断された腫瘍は、平滑筋肉腫ではなく血管間葉由来の悪性度の低い粘膜下組織の腫瘍または肉腫と考えられた。統計学的分析でも腫瘍の発生頻度および発生時期の早期化に検体投与の影響は認められなかった。

また、このマウス膀胱にみられた型の腫瘍は過去マウスのみで報告され、ヒトを含め他の動物種では報告されていないことから、マウスのみ、しかも主に雄に発生する型の腫瘍と考えられた¹⁻¹²⁾。

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。

参 考 文 献

- 1) Haseman, J. K. Statistical Issues in the Design, Analysis and Interpretation of Animal Carcinogenicity Studies. *Environmental Health Perspectives* **58**, 385-392, 1984
- 2) Bonser, G. M. and Jull, J. W. The Histological Changes in the Mouse Bladder Following Surgical Implantation of Paraffin Wax Pellets Containing Various Chemicals. *J. Pathol. Bacteriol.* **72**, 489-495, 1956.
- 3) Roe, F. J. C. An Illustrated Classification of the Proliferative Neoplastic Changes in Mouse Bladder Epithelium in Response to Prolonged Irritation. *Brit. J. Urol.* **36**, 238-253, 1964.
- 4) Jacobs, J. B., Cohen, S. M., Arai, M., Friedell, G. H., Bulay, O. and Urman, H. K. Chemically Induced Smooth Muscle Tumours of the Mouse Urinary Bladder. *Cancer Research*, **36**, 2396-2398, July 1976.
- 5) Clayson, D. B. and Cooper, E. H. Cancer of the Urinary Tract. *Advan. Cancer Res.* **10**, 271-382, 1970.
- 6) Cohen, S. M. and Friedell, G. H. Neoplasms of the Urinary System. In: *The Mouse in Biomedical Research*, Vol. IV, Foster, H. L., Small, J. D., Fox, J. G. (Eds), pp. 437-463. Academic Press, 1982.
- 7) Althoff, J. and Chesterman, F. C. Tumours of the Urinary Bladder, Renal Pelvis, Ureter and Urethra. In: *Pathology of Tumours in Laboratory Animals - Vol. III*, V. S. Turusov (Ed.), IARC Scientific Publications No. 34, 1982.
- 8) Hick, R. M., Wakefield, J. St. J., Vlasov, N. M. and Pliss, G. B. Tumours of the Urinary Bladder. In: *Pathology of Tumours in Laboratory Animals - Vol. I*, V. S. Turusov (Ed.), IARC Scientific Publications No. 6, 1976.
- 9) Cohen, S. M. Pathology of Experimental Bladder Cancer in Rodents. In: *The Pathology of Bladder Cancer*, Vol. II, Bryan, G. T. and Cohen, S. M. (Eds.), CRC Press, pp. 1-40, 1983.
- 10) Pamukcu, A. M. Tumours of the Urinary Bladder in Domesticated Animals. In: *The Pathology of Bladder Cancer*, Vol. I Bryan, G. T. and Cohen, S. M. (Eds.), CRC Press, pp. 153-185, 1983.
- 11) Rhoden, J. A. C. *Histology: A Text and Atlas*, pp. 244-253. New York: Oxford University Press, 1974.
- 12) Petersen, R. O. *Urologic Pathology*. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, pp. 279-416, 1986.
- 13) Peto et al. Guidelines for Simple, Sensitive Significance Tests for Carcinogenic Effects in Long Term Animal Experiments. *Annex in Suppl. 2*, 311-426, 1982

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。

8.7 繁殖性及び催奇形性

8.7.1 ラットを用いた繁殖毒性試験 (資料 No. T-4.1)

試験機関および共同研究者：

FMC 毒性研究所

Tissue Technics

Hazleton laboratories America, Inc.

R. F. McConnell (病理学者)

報告書作成年：1986年

検体の純度： %
%

試験動物：SD系ラット、投与開始時8週令、1群雌雄各25匹

試験期間：1984年4月3日～1985年5月10日

投与期間：P世代；投与開始からF₁児離乳時までの約24～26週間
F₁世代；離乳時からF₂児離乳時までの約30週間

投与方法：検体の30, 60および100ppmを含有した飼料を自由に摂取させた。なお飼料に添加する際にアセトンに溶解して行った。
投与量設定の根拠として、予備試験の成績から下表のとおり最高投与用量を100ppmと決定した。

投 与 群 (ppm)		12	50	100	200	
母 動 物	症 状 (振戦)	-	-	+	++	
	体重増加抑制 (%)	妊娠期間	-	20.0	17.5	24.7
			哺乳期間	-	28.7	51.5
	妊娠期間中の飼料摂取抑制 (%)		-	-	11	12
児 動 物	死 亡 率 (%)	-	-	-	50	
	総体重増加抑制 (%)		-	-	-	40

- : 変化なし

方法および試験項目：概要を次の表にまとめた。

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。

世代	期間(週間)	作業手順	試験項目
P	生育(8)		体重、飼料摂取量を週1回測定。 症状の観察。
	交配(1)	1夜雌雄1対1で同居、不成立の雌は7日後より別の雄と再交配する。2回目不成立時は不妊とし、屠殺。交尾は臍栓、精子で確認。 (妊娠0日)	交配状況、飼料摂取量の観察。
	妊娠(3)		症状の観察。 体重；雌は妊娠0、6、15、20日に測定。 雄は週1回測定。 摂取量；雌雄ともに毎週1回測定。
	出産(F _{1a}) ^{a)}		出産状況の観察。 新生児数、死産児数、共喰い数、新生児について性別、体重の測定、外形異常の観察。
	哺育(3)(F _{1a})	哺育4日目に無作為に雌雄各4匹に調整(不能の時は合計8匹となるよう調整)。	親動物： 症状の観察； 体重；雌は0、7、14日及び21日に測定。 雄は毎週1回測定。 飼料摂取量；観察のみ、測定せず。 児動物： 体重；0、4、7、14日及び21日に測定。 性別、生存率の観察。
	離乳(F _{1a})	屠殺、観察。	
F ₁	交配(1) 妊娠(3) 出産(F _{1a}) ^{b)} 哺育(3)(F _{1a})]- F _{1a} に準ずる。]- F _{1a} に準ずる。
	離乳(F _{1a})	継代用に各群雌雄各25匹選抜。残余動物は屠殺し廃棄した。親動物(雌雄)も屠殺した後廃棄した。	剖検：親動物雌雄全例(児動物各群雌雄10匹について)。 臓器重量測定：同上。 病理組織学的検査：親動物は高用量群と対照群全例。児動物は雌雄各10匹について検査。
	生育(1) 交配(1) 妊娠(3) 出産(F _{2a}) ^{a)} 哺育(3)(F _{2a}) 離乳]- P世代に準ずる。]- P世代に準ずる。
F ₂	交配(1) 妊娠(3) 出産(F _{2a}) ^{b)} 哺育(3)(F _{2a}) 離乳(F _{2a})]- P世代に準ずる。 F ₁ 親動物全例屠殺し廃棄。 F ₂ 病理検査用に各群雌雄各10匹を選抜。残余動物は屠殺し、廃棄した。]- P世代に準ずる。]- F ₁ 世代に準ずる。

a) : 第1産目、 b) : 第2産目

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。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠の観察にもとづき次の指標を算出した。

$$\text{交尾率} = \frac{\text{交尾した動物数}}{\text{交配に用いた動物数 (注)}} \times 100$$

$$\text{雄の授精率} = \frac{\text{1匹または1匹以上の雌を妊娠させた雄の数}}{\text{交配した雄の数}} \times 100$$

$$\text{妊娠率} = \frac{\text{妊娠動物数}}{\text{雄と交配した雌の数}} \times 100$$

$$\text{分娩率} = \frac{\text{児動物を分娩した雌の数}}{\text{妊娠した雌の数}} \times 100$$

$$\text{生存仔出産率} = \frac{\text{生存して出産した児動物数}}{\text{出産児総数}} \times 100$$

(注) 発情周期の数として定義

妊娠期間；臍栓または精子の確認日を妊娠0日とし分娩日までの期間を算定した。

臓器重量；P世代およびF₁世代親動物、F_{1,6}およびF_{2,6}の児動物全例について下記の臓器重量を測定した。

脳、卵巣、精巣および精巣上体、心臓、肝臓、腎臓および副腎。

病理組織学的検査；P世代およびF₁世代の対照群および最高用量群の親動物の全例および全群のF_{1,6}およびF_{2,6}の児動物雌雄各10匹の下記の臓器について、病理標本を作製し鏡検した。

臍、子宮、卵巣、精巣および精巣上体、精嚢、前立腺、脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、脊髄、坐骨神経および肉眼的に病変の認められた臓器および組織。

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。

結 果 : 以下の表に示した。

世 代			P				F ₁			
投 与 群 (ppm)			0	30	60	100	0	30	60	100
親	動 物 数	雄	25	25	25	25	25	25	25	25
		雌	25	25	25	25	25	25	25	25
一 般 症 状			投与に関連した症状を認めず				投与に関連した症状を認めず			
死 亡 率 (%)		雄	4	4	4	4	4	0	0	4
		雌	0	4	4	0	0	4	4	4
体 重 変 化 (g) (全期間の増加量)		雄	236.3	244.4	256.8	252.9	380.9	356.5	361.4	368.7
		雌	151.4	144.9	145.0	142.6	187.4	177.9	177.8	174.8
検 体 摂 取 量 (ng/kg/日)	雄	全期間	0	2.1	4.2	6.9	0	1.8	3.7	6.1
		生育中	0	2.5	5.1	8.4	0	2.5	5.0	8.3
	雌	妊娠中 a	0	2.2	4.4	7.0	0	2.1	4.1	6.8
		妊娠中 b	0	2.0	3.9	6.5	0	1.9	3.8	6.2
飼 料 摂 取 量 (g/日)	雄	全期間	25.5	25.4	26.2	25.8	27.3	26.8	26.9	26.4
		生育中	20.0	20.1	20.2	19.9	19.2	19.1	19.2	19.1
	雌	妊娠中 a	23.9	23.9	23.9	23.1	22.7	23.0	22.2	22.3
		妊娠中 b	24.3	23.9	23.8	23.5	23.2	23.6	23.0	22.8
肉 眼 的 病 理 検 査			投与に関連した所見を認めず				投与に関連した所見を認めず			
病 理 組 織 学 的 検 査			投与に関連した所見を認めず				投与に関連した所見を認めず			
交 尾 率 (%)		a	92.6	66.7*	96.0	83.9	78.1	89.3	96.2	92.6
		b	88.5	85.7	86.2	83.3	86.2	80.0	82.1	96.0
確 実 妊 娠 率 (%)		a	92.0	100.0	100.0	96.2	96.0	96.0	92.0	100.0
		b	95.7	95.8	96.0	88.0	100.0	95.8	91.3	83.3*
雄 の 授 精 率 (%)		a	88.0	75.0	100.0	92.0	87.5	88.0	95.8	96.0
		b	88.0	91.7	92.0	84.0	95.8	83.3	79.2	83.3

a : 第1産目

b : 第2産目

: 哺育中、雌にのみ振数を認めたが離乳前回復

1) : F_{1a} および F_{2a} 妊娠期間中の平均(各15日間)

2) : F_{1b} および F_{2b} 妊娠期間中の平均(各15日間)

* : p<0.05(統計方法: Bartlettの検定# Dunnettの検定)

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。

世 代		P				F ₁				
投 与 群 (ppm)		0	30	60	100	0	30	60	100	
親	妊 娠 率 (%)	a	92.0	100.0	100.0	100.0	96.0	96.0	92.0	100.0
		b	96.0	95.8	96.0	88.0	100.0	95.8	91.7	87.5
動	分 娩 率 (%)	a	92.0	100.0	100.0	100.0	95.8	96.0	91.7	100.0
		b	95.7	95.7	96.0	88.0	100.0	100.0	95.5	90.9
物	妊 娠 期 間 (日)	a	22.5	22.1	22.5	22.5	22.7	22.5	22.6	23.0
		b	22.2	22.3	22.0	22.2	22.4	22.3	22.0	22.6
物	臓 器 重 量	絶 雄			腎 ↑			心 ↑		
		対 雌				脳 ↑			卵巣 ↓	卵巣 ↓
		体 雄								
		重 雌				脳 ↑				

a : 第1産目

b : 第2産目

↑ ↓ : p < 0.05、 ↑ ↓ : p < 0.01 (統計方法 : Bartlettの検定またはDunnettの検定)

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。

世 代		F ₁				F ₂								
投 与 群 (ppm)		0	30	60	100	0	30	60	100					
見	総出産児数	a	255	310	310	313	278	274	273	260				
		b	332	306	275	290	322	316	270	290				
	児数 / 腹	a	11.1	12.9	12.4	12.5	11.6	11.9	11.9	10.4				
		b	13.8	13.9	12.5	13.2	12.9	13.7	12.3	13.8				
	生存児出産率 (%)	a	98.8	97.7	99.7	97.4	99.3	96.0*	96.0*	96.9				
		b	97.6	98.4	98.5	96.9	97.5	98.4	98.9	96.6				
	死産率 (%)	a	1.2	2.3	0.3	2.6	0.7	4.0*	4.0*	3.1				
		b	2.4	1.6	1.5	3.1	2.5	1.6	1.1	3.4				
	共喰い率 (%)	a	0	0	0.3	0	0.8	1.1	1.1	2.4*				
		b	0	0.3	0	0.4	0	0	0	0				
	動物	児動物生存率 (%)	1日	a	99	100	99	100	99	97	96	96		
				b	98	99	99	99	100	99	100	99		
4日			a	99	100	94**	97	95	89**	89*	91			
			b	98	98	99	97	98	97	95**	97			
7日			a	100	100	100	100	100	98	100	99			
			b	100	100	100	99	99	98	100	91**			
14日			a	100	100	100	100	99	94*	99	97			
			b	99	100	100	99	90	92	98**	86			
21日			a	100	100	100	99	98	92**	98	95			
			b	98	100	100	99	86	88	96**	84			
物			児動物体重 (g)	a	0日	雄	7.3	7.1	7.1	7.3	7.0	6.9	6.8	7.0
						雌	6.9	6.8	6.6	6.9	6.6	6.4	6.3	6.6
	21日	雄			66.6	63.0	63.3	63.9	58.2	55.0	54.6	58.2		
		雌			62.6	60.2	60.3	61.1	54.6	51.8	51.5	55.3		
	b	0日		雄	7.1	7.1	7.0	6.9	6.9	6.7	6.7	6.7		
				雌	6.6	6.7	6.7	6.6	6.6	6.3	6.3	6.4		

a : 第1産目

b : 第2産目

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (統計方法 : Bartlettの検定またはDunnnettの検定)

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。

世 代				F ₁				F ₂				
投 与 群 (ppm)				0	30	60	100	0	30	60	100	
児	児動物体重 (g) (続)	b	21日	雄	64.9	64.2	66.2	63.5	57.7	55.8	52.8	57.2
				雌	60.4	60.4	62.2	61.4	55.1	51.5	50.2	55.0
	性 比 (雄/雌)			a	1.09	1.04	1.10	1.01	0.79	0.92	0.63	0.77
				b	0.89	1.06	0.83	1.04	1.15	1.23	0.89	1.10
動	肉眼的病理検査 (b03)			投与に関連は所見を認めず				投与に関連は所見を認めず				
	病理組織学的検査 (b03)			投与に関連は所見を認めず				投与に関連は所見を認めず				
物	臓器重量 (b04)		絶 対	雄								
				雌				腎 心 ↑ 卵巢		卵巢 ↓		
			脳 比	雄								
				雌				卵巢 ↑		卵巢 ↓		

a : 第1産目

b : 第2産目

↑ ↓ : p < 0.05 (統計方法 : Bartlettの検定またはDunnnettの検定)

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。

100ppm 群の哺育期間の母動物に振戦がみられ、脳重量の増加および卵巣重量の低下が認められた。100ppm 群の雌の児動物(F_{1b})で副腎、心臓および卵巣の絶対重量および対脳重量比が増加した。その他P世代の母動物の哺育期間および17週に体重減少がみられた。

60ppm 群雌のF₁世代で卵巣重量の低下が認められた。

F_{2a}の30および60ppm 群の新生存児出産率、生存率の低下および死産率の増加があった。

この時期に飼育室の装置故障のため気温低下(1.5時間)があり、これ等の所見はF_{1a}、

F_{1b}およびF_{2a}には認められなかったので検体投与によるものとは考えられない。

繁殖性についてはP世代およびF₁世代で投与の影響は認められなかった。母動物、児動物ともに剖検および病理組織学的検査で異常は認められなかった。

以上の結果よりラットに対し3世代にわたってピフェントリンを飼料中に混合して投与した場合の最大無作用量は30ppm(雄1.8、雌1.9 mg/kg/日)であると判断された。

また、最高投与量100ppm(雄6.1、6.2 mg/kg/日)においても繁殖性に及ぼす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。

8.7.2 ラットを用いた催奇形性試験 (資料 No. T-4.2)

試験機関 : FMC 毒性研究所
Tissue Technics
報告書作成年 : 1984 年

検体の純度 : %
%

試験動物 : SD系妊娠ラット、1群 25 匹、交尾時体重範囲 209~288g

試験期間 : 器官形成期、妊娠 6~15 日の 10 日間投与 (1983 年 9 月 20 日~10 月 29 日)

方 法 : 雌ラットと雄ラットを 1 対 1 で交配し、毎朝膣栓及び精子により交尾を確認し、交尾の確認された日を妊娠 0 日とした。

検体を加温し液体としたのちコーン油に懸濁させ、0.5、1.0 および 2.0 mg/kg/日を妊娠 6~15 日の 10 日間胃管法により 1 日 1 回投与した。なお陽性対照群にはアスピリン 250mg/kg/日を、溶媒対照群にはコーン油 5.0ml/kg/日を投与した。投与量は投与日の体重に基づき毎日調整した。妊娠 20 日に帝王切開した。

投与量は同種動物を用いた予備試験結果に基づき設定した。予備試験では 1 群 10 匹の動物を用い、検体を 0、0.5、1.0、2.0 および 2.5mg/kg/日の用量で妊娠 6 日~15 日まで経口投与し、妊娠 20 日に帝王切開した。その結果、0.5 mg/kg/日群では異常が認められなかった。1.0mg/kg/日群では 1 例に一般症状として脱毛、下腹部の汚れ、呼吸困難が認められた。2.0 mg/kg/日群では一般症状として振戦、間代性痙攣などが認められた。2.5mg/kg/日群では一般症状として振戦、間代性痙攣を認め、3 匹が途中死亡した。また、2.5 mg/kg/日群では母動物の体重増加が軽度に抑制された。これらの結果より、本試験における検体の投与量を 0.5、1.0 および 2.0 mg/kg/日に設定した。

試験項目 :

母動物 ; 一般症状および生死を毎日 2 回 (但し、0 および 20 日目は 1 回) 観察した。体重は妊娠 0、6、15 および 20 日目に測定した。飼料摂取量は週 1 回測定した。

妊娠 20 日目に帝王切開し、肉眼的病変、着床数、吸収胚(早期および後期)、生存および死亡胎児並びに黄体数を検査した。

生存胎児 ; 性別、体重および外表異常の観察を行った。各同腹児群の半数の胎児については骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査し、残りの胎児は内臓異常の有無を検査した。

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。

結 果 :

投与群 (mg/kg/日)		陽性対照群	ビフェントリン				
		(7x2リ)250	0.0	0.5	1.0	2.0	
母	1群当り動物数	25	25	25	25	25	
	一般症状	投与による影響はみられなかった。				*	
	死亡率 (%)	0	0	0	0	0	
	平均体重増加量 (g)	72	116	111	113	117	
	平均飼料摂取量 (g)	114	136	134	130	135	
	妊娠動物数	23	24	24	25	23	
	妊娠率 (%)	92.0	96.0	96.0	100.0	92.0	
	全吸収胚の母動物数	7	0	0	0	0	
	肉眼的病理検査		腹部皮下腫瘍 (1例)			子宮内血液凝固物(1例)	
	動物 床 所 見	黄体数	15.5	14.5	15.5	15.1	15.1
着床数		12.6	12.3	12.2	12.2	12.3	
同腹児数		5.0	12.1	11.7	11.9	12.2	
全生存胎児数		115	290	281	298	280	
死亡胎児数		1	0	0	0	0	
全胎児数		116	290	281	298	280	
吸収胚数		早期 (%)	170(58.6%)	6 (2.0%)	12 (4.1%)	7 (2.3%)	2 (0.7%)
		後期 (%)	4 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
		合計 (%)	174(60.0%)	6 (2.0%)	12 (4.1%)	8 (2.6%)	3 (1.1%)

a : 異常発現胎児数/検査胎児数、* : 18匹に10~19日間断続的な振戦

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。

投与群 (mg/kg/日)		陽性対照群 (72例)250	ビフェントリン				
			0.0	0.5	1.0	2.0	
平均生存胎児体重		2.1	3.8	3.8	3.9	3.9	
性 比 (雄%)		51.3	52.8	45.9	47.0	51.4	
外表異常	検査胎児数	116**	290	281	298	280	
	大奇異常 ^a (%)	23.3 (註1)	0	0	0	0	
	小奇異常 ^a (%)	25.0 (註2)	0	0	0	0	
胎 兒 動 物	検査胎児数	63	144	133	150	139	
	大奇奇形 ^a (%)	30.2 (註3)	0.7 (1例)	0	0	0	
	骨 格 異 常 形	小	100	11.8	13.5	16.7	12.2
		頭蓋骨異常	1	1			
		肋骨異常	52				
		上顎骨異常	18				
		胸骨異常	13	13	16	21	11
		頸椎異常	24		1		
		胸椎異常	59	3	2	4	6
	仙骨異常	22					
腰椎異常	38						
化骨遅延 ^a (%)	66.7	5.6	9.0	10.0	10.1		
肋骨変異 ^a (%)	19.6	14.5	16.2	15.1	16.8		
胸骨変異 ^a (%)	98.4	60.4	67.7	56.0	60.1		
内 臓 異 常 形	検査胎児数	52	146	142	148	141	
	大奇奇形 ^a (%)	76.9 (註4)	0	0	0	0	
	小 さ な 奇 形	脳内出血	30.8	5.5	4.9	6.1	10.6
		脳周囲浮腫	1	5	5	3	6
		頭蓋血管拡張	1	2	1	2	
		小硬化性肺	5		1		1
		停留精巢	1				
		腎位置異常	1				
		尿管水腫	5	3	2	3	7
		蛇行尿管		1		1	2
水腎		7	3	2	4	2	
小水晶体		1					
水晶体無形成	2						
小眼球症	3						
眼周囲浮腫			1		1		
眼周囲出血			1		1		

a : 異常発現胎児数/検査胎児数

** : 死亡胎児1例を含む

(註1~註4 は次頁参照)

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。

註1:二分脊椎(23例)、脳ヘルニア(22例)、腹壁破裂(13例)、臍帯ヘルニア(5例)、
後肢回転(4例)、脊椎後湾(1例)

註2:短頸(22例)、短体軀(14例)、前肢屈曲(21例)、後肢屈曲(14例)、曲尾(6例)

註3:不規則な形の頭蓋骨(19例)、頭頂骨欠如(16例)、側後頭骨欠如(1例)

註4:小頭症(36例)、二分脊椎(8例)、臍帯ヘルニア(2例)、腹壁破裂(1例)

親動物については 2.0mg/kg/日群で妊娠10～19日に振戦が認められた。他の項目および他の投与群では対照群とほぼ同等であった。

胎児動物についても全投与群とも外表、骨格および内臓検査でも対照群とほぼ同じであった。一方陽性対照群では奇形の発生が著しかった。

以上の結果から、ピフェントリンを妊娠ラットに投与した時の母体における最大無作用量は 1.0 mg/kg/日であった。最高投与量の 2.0mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を示さないと判断された。

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

8.7.3 ウサギを用いた催奇形性試験 (資料 No. T-4.3)

試験機関および共同研究者:

FMC 毒性研究所

Tissue Technics

R. F. McConnell (病理学者)

報告書作成年: 1984 年

検体の純度: %
 %

試験動物 : ニュージーランド・ホワイト種ウサギ、5カ月令、妊娠動物 1 群 20 匹
 体重範囲 3.0~4.5 kg

試験期間 : 器官形成期 妊娠 7~19 日の 13 日間投与 (1983 年 9 月 29 日~1983 年 10 月 6 日) 雌雄 1 対 1 で交配し、交尾を確認した日を妊娠 0 日とした。

投与方法 : 検体を液状になるまで加温し、コーン油中に懸濁させ、2.67、4.0 および 8.0 mg/kg/日を妊娠 7~19 日の 13 日間胃管法により 1 日 1 回投与した。溶媒対照群にはコーン油の 1.0ml/kg、陽性対照群には 6-アミノニコチンアミド 3.0mg/kg/日を腹腔内に投与した。投与液は毎日調製した。妊娠 29 日に帝王切開した。

投与量は同種動物を用いた予備試験結果に基づき設定した。予備試験では 1 群 7~8 匹の動物を用い、検体を 0、5、10、20 および 30mg/kg/日の用量で妊娠 7 日~19 日まで経口投与し、妊娠 29 日に帝王切開した。その結果、5 mg/kg/日群では 1 例に振戦が認められ、他の 1 例が死亡した。10mg/kg/日群では散発的に振戦が認められ、1 例では間代性痙攣が認められた。20mg/kg/日群では妊娠 19 日までに 6/7 例が死亡した。30mg/kg/日群では妊娠 16 日までに全例(7/7)死亡した。また、20~30mg/kg/日群では一般症状として振戦、間代性痙攣、運動失調、腹臥姿勢、呼吸困難などが認められた。これらの結果より、本試験における検体の投与量を 2.67、4.0 および 8.0mg/kg/日に設定した。

試験項目 :

母動物 ; 一般症状および生死を毎日 2 回観察した。

体重は妊娠 0、7、19、21、28 および 29 日に全動物について測定した。飼料摂取量は測定しなかったが、飼料摂取状況を毎日観察した。

妊娠 29 日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存および死亡胎児数、吸収胚数(早期、後期)を検査した。

生存胎児 ; 性別、体重、外表異常、内臓異常および骨格異常の観察を行った。

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。

結 果 :

投与群 (mg/kg/日)		陽性対照群 6-アミノカプソミン 3.0	ピフェントリン				
			0.0	2.67	4.0	8.0	
母	1群当り動物数	20	20	20	20	20	
	一般症状	食欲不振、 鼻汁分泌、 血尿、くしゃみ	投与による影響は認められなかった。		頭部および前肢の攣縮、振戦。		
	死亡率 ^a	4/20	3/20	2/20	1/20	4/20	
	平均体重増加量(kg)	0.45	0.41	0.27	0.30	0.53	
	妊娠率 (%)	95	100	95	95	100	
	流産動物数	0	0	0	0	2	
	全吸収胚の母動物	0	0	0	1	0	
動物 着床 所 見	検査親動物数	15	17	15	16	14	
	黄体数	11.3	10.8	19.7	10.8	10.6	
	着床数	8.8	9.7	8.1	8.8	9.6	
	同腹児数	6.6	8.8	7.2	8.3	9.4	
	全生存胎児数	90	149	116	130	131	
	死亡胎児数	9	0	0	11 ^b	0	
	全胎児数	99	149	116	141	131	
	吸収胚数	早期 (%)	(15.4)	(1.8)	(5.4)	(4.7)	(0.7)
		後期 (%)	(8.5)	(7.9)	(5.4)	(0.7)	(1.5)
		合計 (%)	(23.8)	(9.7)	(10.8)	(5.4)	(2.2)

a : 切迫屠殺動物を含む

b : CO₂ の過剰投与による死亡を含む

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。

投与群 (mg/kg/日)		陽性対照群 6-アミノコチニン 3.0	ピフェントリン				
			0.0	2.67	4.0	8.0	
平均生存胎児体重(g)		35.9	35.8	36.8	36.4	38.8	
性 比 (雄%)		60.0	54.4	59.5	53.1	50.4	
検査胎児数		99 ^c	149	116	141 ^c	131	
胎 児 動	外 表 異 常 お よ び 内 臓 異 常	大 き な 奇 形 (%)	17.2 11 2 1 1 1	0	0	0	0
	小 さ な 奇 形 (%)	23.2 12 3 7 6	0	0	0	0	
物 格 異 常	大 純 奇 形 (%)	11.1 11	0	0	0	0	
	小 さ な 奇 形 (%)	9.1 5 1 3 2 1 1	13.4 2 1 1 9 1 2 5	4.3 1 1 1 3	2.8 1 3 1	5.3 1 3 4	
	化骨遅延 (%)	3.0	0	0	0	0	
	肋骨変異 (%)	12.1	19.5	20.7	18.4	15.3	
	胸骨変異 (%)	76.8	44.6	34.5	28.4	16.8	

c : 死亡胎児を含む

以上の結果からピフェントリンを妊娠ウサギの胎児の器官形成期に2.67、4.0 および 8.0mg/kg/日を強制経口投与した場合、4.0mg/kg/日以上投与群で頭と前肢の攣縮または振戦がみられたので母体に対する最大無作用量は2.67mg/kg/日と結論された。

また、最高投与量の8.0mg/kg/日でも、胎児に対して外表、内臓および骨格異常は認められなく、催奇形性を及ぼさないと判断された。

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

8.8 変異原性

8.8.1 細菌を用いる復帰変異試験 (資料 No. T-5.1)

試験機関 : 食品農医薬品安全性評価センター
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1985 年

検体の純度 : %
 %

方 法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) TA98, TA100, TA1535, T1537, TA1538 およびトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli*) WP2uvr A 株の 6 菌株を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるためにアセトンを用いた。処理濃度は調製限界の 40,000 μg /プレートを最高濃度とし、以下 20,000、10,000、5,000、2,500 および 1,250 μg /プレートとした。

陽性対照物質を溶解させるためにジメチルスルホキシド(DMSO)を用いた。

陽性対照物質として以下を用いた。

AF-2 ; 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド
ENNG ; 1-エチル-2-ニトロ-3-ニトロソグアニジン
ACR ; 9-アミノアクリジン
2-NF ; 2-ニトロフルオレン
2-AA ; 2-アミノアントラセン

結果の判定は復帰変異コロニー数が溶媒対照の 2 倍以上に増加し、かつ、検体濃度に依存性が認められた場合に陽性とした。

結 果 : 結果は次頁の表に示した。

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

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	TA1538
対照 (アト)		-	141	31	19	27	6	16
検体	1,250	-	137	23	29	20	4	16
	2,500	-	140	21	17	24	3	13
	5,000	-	139	22	15	19	3	11
	10,000	-	117	23	14	15	3	9
	20,000	-	128	28	19	23	6	10
	40,000	-	134	23	23	17	7	12
陽性対照 (AF-2)	0.01	-	481		151			
	0.1	-				646		
(ENNG)	5	-		131				
(ACR)	80	-					618	
(2-NF)	2	-						592
対照 (アト)		+	149	14	28	33	11	20
検体	1,250	+	159	19	18	33	6	17
	2,500	+	176	19	24	29	5	26
	5,000	+	160	14	24	31	9	22
	10,000	+	147	16	20	29	5	16
	20,000	+	155	16	21	42	7	14
	40,000	+	188	19	19	34	10	15
陽性対照 (2-AA)	0.5	+	583			656		663
	2	+		272			183	
	40	+			1136			

数値は2枚のプレートの平均値

1,250~40,000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の試験濃度において、代謝活性化の有無にかかわらず、溶媒対照に比べ復帰変異コロニー数の有意な増加は認められなかった。

一方、陽性対照では代謝活性化および非代謝活性化のいずれの場合でも明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より本試験条件下においてピフェントリンは代謝活性化の有無にかかわらず復帰変異誘発性を有しないと判断される。

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。

8.8.2 細菌を用いる復帰変異試験 (資料 No. T-5.2)

試験機関 : Microbiological Associates

報告書作成年 : 1983 年

検体の純度 : %
 %

方 法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) の 5 菌株 (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下および非存在下において、Ames らの方法で変異原性を検定した。

検体はアセトンに溶解して用いた。

予備試験の結果に基づき、最高処理量を 7500 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ とし、以下 3750, 1875, 375 および 75 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の 5 用量とした。

陽性対照として 2-アミノアントラセン、アジ化ナトリウム、2-ニトロフルオレン、および 9-アミノアクリジンを用いた。

結果の判定は 1 種以上の菌株で対照と比べ 2 倍以上の復帰変異コロニー数の増加が認められ、かつ、用量反応が伴っている場合に陽性とした。

結 果 : 次頁の表に示した。

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

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型		フレームシフト型		
			TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
対 照 (7 β ト)		-	41	144	4	11	18
検 体	75	-	43	150	6	12	17
	375	-	46	144	4	9	16
	1,875	-	37	153	5	13	17
	3,750	-	39	142	5	9	18
	7,500	-	44	134	4	11	13
陽性対照 (7ジ化ナトリウム)	5.0	-	1278	1391			
(2-ニトロフルオレン)	5.0	-				985	711
(9-アミノアクリジン)	75	-			985		
対 照 (7 β ト)		+	22	147	9	21	31
検 体	75	+	24	150	7	24	30
	375	+	23	157	5	22	24
	1,875	+	19	150	10	20	31
	3,750	+	22	160	9	19	29
	7,500	+	19	162	7	18	28
陽性対照 (2-アミアントレン)	4.0	+	228	3136	350	2259	2774

検体の各濃度ともに代謝活性化および非代謝活性化のいずれの条件においても、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照では代謝活性化および非代謝活性化のいずれの場合にも、明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、本試験条件下ではピフェントリンは代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異誘発性を有しないと判断される。

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。

8.8.3 マウスのリンパ腫由来 L5178Y TK⁺ 細胞を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験
(資料 No. T-5.3)

試験機関 : Microbiological Associates

報告書作成年 : 1983 年

検体の純度 : %
 %

方 法 : 継代培養したマウスリンパ腫由来 L5178Y TK⁺ 細胞を用いた。試験前に濃度設定のために実施した細胞毒性試験に基づき、本試験の最高濃度は非代謝活性化法で 0.24 μ l/ml、代謝活性化法で 0.10 μ l/ml とした。検体の溶媒としてはアセトンを用い、曝露時間は 4 時間とした。突然変異発現時間は 48 時間とし、その後制限薬剤として Trifluorothymidine (TFT) (最終濃度 3 μ g/ml) を用いてクローン培地で培養し、そして各濃度について TFT 添加と非添加のコロニー数を計数し、突然変異出現率を求めた。陰性対照として検体の溶媒であるアセトンおよび陽性対照の溶媒であるエタノールを用いた。陽性対照としては非活性化法では Ethylmethanesulfonate (EMS) を、活性化法では 7,12-Dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) を使用した。

評 価 :

- 陽 性 (+) : 明白な用量相関があり、3 つの最高濃度のうち 1 つ以上がバックグラウンドの 2 倍以上の突然変異頻度を示した場合。
- 疑陽性 (±) : 用量相関は認められないが、1 つ以上の濃度でバックグラウンドの 2 倍以上の突然変異頻度を示した場合。
- 陰 性 (-) : 用量相関がなく、いずれの濃度もバックグラウンドの 2 倍以上の突然変異発現頻度を示さない場合。

結 果 : 結果は次頁の表に示した。

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

代謝 活性化の 有無	a 処 理	濃 度 (μ l/ml)	b TFT 耐性 細胞の コロニー数	c 生存細胞 コロニー数	突然変異 出現率 ($\times 10^{-4}$)	d 誘起突然 変異率	e 総生育率 (%)	評価
非 代 謝 活 性 化	溶媒対照 1 (アセトン) 2		50 72	187 218	0.6	/	100	-
	検 体	0.018	71	167	0.9	0.3	64	+
		0.024	98	149	1.3 *	0.7	27	
		0.032	51	146	0.7	0.1	27	
		0.042	75	140	1.1	0.5	15	
		0.056	65	123	1.1	0.5	12	
		0.075	74	127	1.2 *	0.6	14	
		0.10	74	106	1.4 *	0.8	7	
		0.13	90	85	2.1 *	1.5	3	
	0.18	82	90	1.8 *	1.2	3		
	0.24	85	69	2.5 *	1.9	2		
	陽性対照 (EMS)	0.5 1.0	339 42	36 5	18.8 * 18.0 *	18.4 17.3	8 0	+
溶媒対照 1 (イタール) 2		47 57	172 161	0.7	/	100	-	
代 謝 活 性 化	溶媒対照 1 (アセトン) 2		67 52	179 163	0.7	/	100	-
	検 体	0.0075	68	168	0.8	0.1	92	+
		0.010	71	160	0.9	0.2	90	
		0.013	74	156	0.9	0.2	84	
		0.018	59	162	0.7	0.0	87	
		0.024	79	185	0.9	0.2	93	
		0.032	78	157	1.0	0.3	71	
		0.042	73	154	1.0	0.3	59	
		0.056	78	137	1.1	0.4	32	
	0.075	72	135	1.1	0.4	36		
0.10	76	106	1.4 *	0.7	19			
陽性対照 (DMBA)	(μ g/ml) 5.0 7.5	274 302	90 58	16.1 * 10.5 *	5.1 9.5	30 1	+	
溶媒対照 1 (イタール) 2		63 68	127 152	1.0	/	100	-	

註 a : 溶媒対照は検体の溶媒(アセトン)及び陽性対照の溶媒(イタール)を用いた。

b : 制限薬剤(Trifluorothymidine, TFT)プレート(10⁶/プレートの細胞を播種)に出現した細胞コロニー数

c : 生存細胞測定プレート(200/プレートの細胞を播種)に出現した細胞コロニー数

d : 誘起突然変異率 = 被験物質による突然変異率 - 溶媒対照突然変異率

e : 陰性対照の総生育率を 100%とした。

* : 陽性を示す。

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。

非代謝活性化試験では6濃度、代謝活性化試験では1濃度において溶媒対照の2倍以上の突然変異率が認められ、用量-相関性も認められた。また、陽性対照では明らかな突然変異率の増加が認められた。

以上の結果から、検体のL5178Y TK⁺細胞を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験において代謝活性化を行った場合及び行わない場合のいずれも遺伝子突然変異は陽性と判断される。

【申請者見解】

試験責任者は、ピフェントリンのL5178Y TK⁺細胞を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験において代謝活性化を行った場合及び行わない場合のいずれも遺伝子突然変異は陽性と判断される、と結論している。

ICH ガイダンス及び“医薬品の遺伝毒性試験に関するガイドラインについて”において、マウスリンフォーマTK試験の最高用量は80%以上の細胞毒性（20%以下の相対生存率または相対増殖率）が得られる用量とし、90%以上の細胞毒性（10%以下の相対生存率または相対増殖率）が認められる用量で陽性結果が得られた場合は注意を要するとしている。また、変異原性試験の専門家は10%以下の生存率を示す用量でのデータは評価に使用しないというのが国際的なコンセンサスであると述べている（食品衛生調査会毒性・残留農薬合同部会、平成10年5月1日）。

これらの事柄を基に試験結果表を見直すと、非代謝活性化試験の0.10 μ l/ml以上の用量の総生育率は7%以下であり、結果の評価に加えることは適切でないと考えられた。

従って、非代謝活性化試験では0.024及び0.075 μ l/mlの2濃度で突然変異率が溶媒対照の夫々2.2ならびに2.0倍に増加し、代謝活性化試験では最高用量の1濃度(0.075 μ l/ml)において突然変異率が溶媒対照の2.0倍に増加したがいずれも用量-相関性は無く、溶媒対照の2倍を僅かに超える程度であった。

以上の結果から、検体のL5178Y TK⁺細胞を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験において代謝活性化を行った場合及び行わない場合のいずれも遺伝子突然変異は陽性と判断されるがその程度は非常に弱いものと考えられる。

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

8.8.4 マウスリンパ腫由来 L5178Y 細胞を用いた 6-チオグアニン耐性を指標とする
彷徨変異試験 (資料 No. T-5.4)

試験機関 : Microbiological Associates

報告書作成年 : 1986 年

検体の純度 : %
 %

方 法 : マウスリンパ腫由来の L5178Y 細胞を用い、代謝活性化を含む、*in vitro* 細胞遺伝学試験を実施し、検体の遺伝子突然変異誘起性を検定した。

試験は、2 回 (実験 1 および 2) 実施した。最高処理濃度は検体の培地への溶解限界より決定した。実験 1 では 500 $\mu\text{g/ml}$ とし、以下 10 用量とした。実験 1 では溶解限界以上を処理したため、実験 2 では、真の溶解限界 200 $\mu\text{g/ml}$ を最高処理濃度とした。検体をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、細胞に 2 時間処理した。処理後、細胞を遠心により洗浄し、細胞数を調べ、一部を生存細胞数を調べるためにプレートに播種した。残りの細胞を 7 または 8 日間培養後、6-チオグアニン(6TG) 耐性細胞の出現率を調べるために、6TG を添加した培地(15 $\mu\text{g/ml}$) に細胞を懸濁し、プレートに播種した。また、同時に細胞の生育率も調べた。陰性対照として DMSO を用いた。陽性対照として、代謝活性化法によらない場合は、4-nitroquinoline-1-oxide(NQO) を、代謝活性化法による場合は benzo(a)pyrene(BP)を用いた。

結果の評価は、各処理における生存細胞 10^6 個あたりの変異細胞数 (平均値および 95% 信頼限界) を求め、試験群における突然変異頻度の 95% 信頼限界の下限が、対照の突然変異頻度の 95% 信頼限界の上限を上回る場合、統計学的に有意と考えた。また、用量相関性については回帰分析を行って調べた。

結 果 : 次頁の表に示した。

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

実験番号	代謝活性化の有無	処 理	濃 度 (μ g/ml)	* 相対生存率 (%)	** 変異細胞数			評 価
					($1/10^6$ 細胞)	下 限	上 限	
1	非代謝活性化	溶媒対照 (DMSO)		100	6.2	4.8	8.0	/
		検 体	15.8	105	5.5	4.1	7.3	-
			50	99	5.8	4.5	7.5	-
			158	102	2.1	1.4	3.2	-
			500	87	7.7	6.0	9.8	-
	陽性対照 (NQO)	0.1 0.2	39 24	26.7 46.4	21.7 38.5	32.9 56.0	+ +	
	代謝活性化	溶媒対照 (DMSO)		100	4.2	3.2	5.6	/
		検 体	15.8	99	2.9	2.1	4.1	-
			50	100	3.1	2.2	4.3	-
			158	95	2.9	2.1	4.1	-
500			80	4.0	3.0	5.4	-	
陽性対照 (BP)	2.0 3.0	98 82	18.9 60.5	15.0 50.4	23.8 72.6	+ +		
2	非代謝活性化	溶媒対照 (DMSO)		100	3.7	2.7	5.1	/
		検 体	50	86	4.0	3.0	5.3	-
			100	84	8.5	6.7	10.7	+
			150	96	2.6	1.8	3.7	-
			200	96	1.4	0.9	2.3	-
	陽性対照 (NQO)	0.1 0.2	53 18	40.7 54.8	33.3 44.9	49.7 66.9	+ +	
	代謝活性化	溶媒対照 (DMSO)		100	4.7	3.4	6.4	/
		検 体	50	95	6.9	5.3	9.0	-
			100	98	2.0	1.3	3.1	-
			150	90	2.7	1.8	4.1	-
200			98	5.1	3.8	6.9	-	
陽性対照 (BP)	2.0 3.0	67 55	39.8 62.5	32.6 52.1	48.6 75.0	+ +		

*: 溶媒対照群の細胞生存率を100%とした場合の各処理の生存率

** : 生存細胞 10^6 個あたり出現した変異細胞 (6TG 耐性細胞) 数、
下 限、上 限は 95% 信頼限界を示す。

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。

実験1では代謝活性化の有無にかかわらず、溶媒対照と比べ、検体のいずれの処理群でも変異細胞数の有意な増加は認められなかった。

実験2では代謝活性化を行わない場合、溶媒対照と比べて、1用量で変異細胞数の優位な増加が認められた。しかしながら、用量相関は認められなかった。代謝活性化を行った場合は、検体のいずれの処理群でも変異細胞数の有意な増加は認められなかった。

以上の結果より、本試験条件では、ピフェントリンの変異原性は陰性と考えられる。

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

8.8.5 チャイニーズハムスター卵巣由来の CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異性試験
(資料 No. T-5.5)

試験機関 : Microbiological Associates

報告書作成年 : 1984 年

検体の純度 : %
%

方 法 : チャイニーズハムスター卵巣由来の CHO 細胞を用いた。試験はラット肝ミクロソーム画分(S-9)を用いる代謝活性化を行う場合と行わない場合について被験物質の遺伝子突然変異性を調べた。被験物質の処理濃度は予備試験として行った細胞毒性試験結果に基づき、代謝活性化を行わない場合は最高処理濃度を 1000 $\mu\text{g/ml}$ とし、以下 750、500 および 250 $\mu\text{g/ml}$ の 4 用量とした。

代謝活性化を行う場合は最高処理濃度を 50 $\mu\text{g/ml}$ とし、以下 40、30、20 $\mu\text{g/ml}$ とした。検体の溶媒としてジメチルスルホキシド(DMSO)を用いた。

薬剤の処理時間は 5 時間とした。突然変異発現のために 9 日間増殖培地で培養後、10mM 6-チオグアニンを加えた培地にて、突然変異細胞を選択培養した。選択培養と同時にクローニング効率も調べた。

陽性対照物質として代謝活性化法によらない場合は Ethyl methanesulfonate (EMS)、代謝活性化法による場合は Benzo(a)pyrene (B(a)P)を用いた。溶媒対照は検体および陽性対照物質それぞれに設けた。また無処理対照も設けた。

結果の評価は細胞 10⁶個当たりの突然変異頻度を求め、ポアソン分布変法を用いて統計学的に対照群と比較した。

結 果 : 次頁の表に示した。

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

代謝活性化の有無	処 理	濃 度 ($\mu\text{g/ml}$)	生存率 (%)	変異細胞 コロニー頻度 *	加-ニング 効率 (%)	突然変異頻度 ($\times 10^{-6}$)	評価
非代謝活性化	溶媒対照 (DMSO)		100	21.25	87	24.4	/
	無 処 理		96	18.75	69	27.2	/
	検 体	250	82	42.50	74	57.4	-
		500	67	26.67	69	38.7	
		750	68	24.00	62	38.7	
		1000	85	35.00	58	60.3	
	陽性対照 (EMS)	0.25	35	495.00	44	1125.0	+
0.5		9.2	528.33	42	1257.9		
溶媒対照 (DMSO)			100	22.50	78	28.8	/
代謝活性化	溶媒対照 (DMSO)		100	22.50	70	24.3	/
	無 処 理		81	17.00	69	29.0	/
	検 体	20	**	55.00	69	79.7	不可
		30	91	35.00	60	58.3	
		40	71	35.00	58	60.3	
		50	63	36.00	75	48.0	
	陽性対照 (B ₆ P)	2	113	110.00	61	180.3	+
4		11	155.00	58	267.2		
溶媒対照 (DMSO)			100	18.33	73	25.1	/

* : 10^6 個の細胞を播種 (1×10^5 プレートを5枚) した場合に出現した変異細胞コロニー頻度
(申請者が原文表2より計算した)

** : 細胞培養プレートを失った。

検体処理群では代謝活性化法によらない場合、溶媒限界である $1000 \mu\text{g/ml}$ を含むいずれの処理濃度でも対照群と比べ突然変異頻度の有意な増加はみられなかった。代謝活性化法による場合、最少処理濃度である $20 \mu\text{g/ml}$ のみで突然変異頻度の有意な増加がみられたが、用量相関はなかった。

一方、陽性対照群では突然変異頻度の有意な増加がみられた。

以上の結果から、本試験条件下では、ピフェントリンの変異原性は代謝活性化法によらない場合、陰性と考えられるが、代謝活性化法による場合は判断できない。

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

8.8.6 キイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) を用いた伴性劣性致死試験
(資料 No. T-5.6)

試験機関 : Litton Bionetics Inc.

報告書作成年 : 1984 年

検体の純度 : %
%

方 法 : 検体の *in vivo* における遺伝子突然変異性をキイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) を用いた伴性劣性致死試験によって調べた。
検体の処理量は予備試験結果に基づき、高用量を 100 μ g/ml、低用量を 50 μ g/ml とした。検体は無塩バターに懸濁し、野生型系統の雄に経口的に取り込ませた。つぎに、処理雄を標識遺伝子(Basc)をホモに持つ処女雌 3 匹を交配した。交配は Brood I および Brood II を得るために 2 回行った。F₁ 世代の雌は個々に兄弟雄と交配した。F₂ 世代を培養して野生型雄の致死および非致死について調べた。
陰性対照として溶媒である無塩バターを処理した群を用いた。
陽性対照として 1% ショ糖液に溶解したエチルメタンサルホネート(EMS) を処理した群を用いた。
結果の評価は Kastenbaum-Bowman の方法を用いて統計学的に対照群と比較した。

結 果 : 次頁の表に示した。

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

処 理	濃 度 (μ g/ml)		世 代					評 価
			F ₁ 交配数	F ₂				
				不妊数	非致死数	致死数	致死率(%)	
陰性対照 (無塩バター)		Brood I	4115	143	3969	3	0.08	
		Brood II	3791	118	3669	2	0.05	
		計	7906	261	7638	5	0.07	
検 体	50	Brood I	4071	143	3919	5	0.13	-
		Brood II	3393	99	3289	4	0.12	
		計	7464	242	7208	9	0.12	
	100	Brood I	3776	184	3587	3	0.08	-
		Brood II	3532	128	3400	4	0.12	
		計	7308	312	6987	7	0.10	
陽性対照 (EMS)	0.7	Brood I	180	11	123	46	27.22	+
		Brood II	144	15	86	43	33.33	
		計	324	26	209	89	29.87	

検体の軽度の繁殖性低下が認められた高用量群および低用量群のいずれでも、その伴性劣性致死頻度は対照群と比べ有意な増加はみられなかった。

一方、陽性対照である EMS は伴性劣性頻度を有意に増加した。

以上の結果より、本試験条件下ではピフェントリンのキイロシヨウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験における遺伝子突然変異誘発性は陰性と判断される。

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。

8.8.7 チャイニーズハムスター卵巣細胞株を用いた *in vitro* 染色体異常試験
(資料 No. T-5.7)

試験機関 : Microbiological Associates

報告書作成年 : 1984 年

検体の純度 : %
 %

方 法 : チャイニーズハムスターの継代培養した卵巣細胞株(CHO-K1)を用いた。
検体はアセトンに溶解した。試験濃度を決定するために実施した細胞毒性試験により、本試験の濃度は非代謝活性化法と代謝活性化法共に 10,000 μ g/ml を最高に 5000, 2500 及び 1000 μ g/ml の 4 濃度とした。
処理時間は非代謝活性化法と代謝活性化法共に 16 時間とした。
染色体分析としては、染色体異常の種類とその数について 1 プレートあたり 50 個、2 反復、合計 100 個の分裂中期像を観察し、構造的異常を分類、記録した。
陽性対照としては、非代謝活性化法では、トリエチレンメラミン(TEM)、代謝活性化法では、シクロホスファミド(CP)を用いた。陽性対照薬剤もアセトンに溶解した。

結 果 : 結果は次頁の表に示した。

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

代謝活性化の有無	薬物	濃度 μg/ml	処理時間	細胞 当り 異常 数	異常 細胞 出現 頻度 (%)	染色分体型 異常			染色体型異常				断片	細 粉 化	そ の 他	評 価		
						ギャ ップ	切 断	交 換	ギャ ップ	切 断	多 動 原 体	環 状						
非代謝 活性化 化法	検体	1000	16	0.03	2.0	3					2				1			
		2500		0.02	2.0	3				2							-	
		5000		0.01	1.0	5				1								-
		10000		0.03	3.0		1					2						
	無処理	0		0.02	2.0	3				1	1							-
	陽性対照 (TEM)	1.0		0.70	34.0	15	3	20		28	4	3	9			12		+
	溶媒対照 (アト)			0.01	1.0	3				1								
代謝 活性化 化法	検体	1000	2+14	0.01	1.0	3									1			
		2500		0.11	2.0						1		1					
		5000		0.04	3.0						2	1				1		
		10000		0.05	5.0	3	1				4							
	無処理	0		0.04	4.0						3					1		-
	陽性対照 (CP)	50		1.30	57.0		16	20		21	2	4	9			8		+
	溶媒対照 (アト)			0.02	2.0						1					1		

染色分体ギャップは計算に含まれない。

TEM : Triethylenemelamine

CP : Cyclophosphamide

非代謝活性化及び代謝活性化における染色体異常の出現頻度は以上の表の通りであった。

検体処理群は代謝活性化及び非代謝活性化のいずれの場合も全処理群とも染色体異常の出現頻度は対照群（陰性及び溶媒）に比し有意な増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた TEM 及び CP では顕著な染色体異常の出現頻度の増加が見られた。

以上の結果より、ピフェントリン原体におけるチャイニーズハムスター卵巣細胞株(CHO)を用いた in vitro 染色体異常試験での変異原性は陰性であると判断される。

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。

8.8.8 ラットを用いた *in vivo* での細胞遺伝学的試験 (資料 No. T-5.8)

試験機関 : Microbiological Associates

報告書作成年 : 1983 年

検体の純度 : %
 %

方 法 : 検体の *in vivo* における染色体異常誘起性を SD 系雄ラットを用いて検定した。検体はコーン油に懸濁し、1 群 5 匹からなる投与群に、3、10 および 30 mg/kg/日の 3 用量を 5 日間連続強制経口投与した。最高投与量は既知の急性毒性データに基づき決定した。対照群には溶媒であるコーン油を投与した。陽性対照群には蒸留水に溶解したトリエチレンメラミン(TEM)を 0.5 mg/kg の割合で、屠殺前日に 1 回腹腔内に投与した。なお、検体最高投与群では投与期間中に 2 匹死亡したので、2 匹追加した。最終投与後 2~4 時間に、コルヒチンを 1 mg/kg を腹腔内投与した。コルヒチン投与後 2~4 時間で、動物を屠殺し、大腿骨より骨髓細胞を採取し、染色体標本作製した。標本はギムザ液にて染色し、各動物あたり、50 個の分裂中期の細胞を顕微鏡下で観察した。投与期間中、動物の体重測定および一般症状の観察を行った。評価は異常細胞出現頻度は χ^2 検定を用い、細胞あたりの異常数は t-検定を用いて溶媒対照と統計学的に比較した。

結 果 : 結果は次頁の表に示した。

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

処理群	投与量 (mg/kg/日 ×投与回数)	観察 細胞 数	1) 有糸 分裂 頻度 (%)	2) 異常細 胞出現 頻度 (%)	ギャ ップ	3) 異常の種類						4) 多 種 類 の 異 常 を 持 つ 細 胞 数	異常数 /細胞	評 価
						切断		断 片	再結合					
						CT	CR		EX	DIC	RG			
溶媒対照 (J-ン油)	5 mg/kg/日	250	4.4	0.4	0	1	0	0	0	0	0	0	0.004	
検 体	3×5	250	4.0	0.4	0	0	0	1	0	0	0	0	0.004	-
	10×5	250	3.1	0.8	0	0	0	2	0	0	0	0	0.008	-
	30×5	250	3.5	0.4	0	0	0	1	0	0	0	0	0.004	-
陽性対照 (TEM)	0.5×1	250	3.9	10.8	3	21	1	28	5	0	0	6	0.460	+

- 1)申請者が成績中の表の数値から求めた平均値
 2)ギャップを含まない
 3) CT : Chromatid
 CR : Chromosome
 EX : Exchange figure
 DIC : Dicentric
 RG : Ring
 4)いろいろな型の異常を少なくとも 10 以上持つ細胞の数

30 mg/kg/日群の体重は、5 日目に溶媒対照群の 83%であった。また、震顫、機能亢進、過敏症など一般症状が見られた。その他の投与群には体重、一般症状とも投与の影響は認められなかった。被験物質投与群では異常細胞の出現頻度及び細胞あたりの異常数も対照群と有意な差はなかった。TEM 投与群は陰性対照群に比べて有意な異常数の増加を示した。

異常の結果から、ピフェントリンは雄ラットを用いた *in vivo* による細胞遺伝学的試験において染色体異常を誘起せず、本試験条件下では染色体に対する影響は陰性であると判断された。

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。

8.8.9 枯草菌胞子を用いたDNA修復試験 (資料 No. T-5.9)

試験機関 : 食品農医薬品安全性評価センター
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1985 年

検体の純度 : %
 %

方 法 : 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) H17 (組換修復機構保持株)および M45 (組換修復機構欠損株)を用いた。

被験物質はアセトンを用いて溶解した。

最高濃度は調製限界の $40000 \mu\text{g/l}$ (直接法)、同 $20000 \mu\text{g/l}$ (代謝活性化法) において生育阻害を示さなかったものの、ろ紙上に析出し培地中への拡散が認められなかった。従って、試験濃度は $20000 \mu\text{g/l}$ を最高濃度とし公比 2 をもって計 5 濃度を設定した。ただし、代謝活性化法において上記濃度の 1/2 とした。

陰性対照にはカナマイシン、陽性対照にはマイトマイシン C および Trp-P-1 を用いた。

判定の基準は、両株の成育阻止帯の径の差が、2 mm 以下は陰性、2 mm 以上 4 mm 未満を疑陽性、4 mm 以上を陽性とした。

結 果 : 結果は次頁の表に示した。

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

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\bar{\text{r}}\text{ISK}$)	S-9Mix の有無	阻止帯の径(mm)		差 (mm)	評価
			M45	H17		
対照 (アセトン)		-	0.0	0.0	0.0	-
検体	1250	-	0.0	0.0	0.0	-
	2500	-	0.0	0.0	0.0	-
	5000	-	0.0	0.0	0.0	-
	10000	-	0.0	0.0	0.0	-
	20000	-	0.0	0.0	0.0	-
陰性対照 (カマイシン)	0.3	-	7.7	7.5	0.2	-
陽性対照 (マトマイシンC)	0.02	-	9.5	0.0	9.5	+
対照 (アセトン)		+	0.0	0.0	0.0	-
検体	625	+	0.0	0.0	0.0	-
	1250	+	0.0	0.0	0.0	-
	2500	+	0.0	0.0	0.0	-
	5000	+	0.0	0.0	0.0	-
	10000	+	0.0	0.0	0.0	-
陽性対照 (Trp-P-1)	10	+	4.8	0.0	4.8	+

検体処理群では代謝活性化の有無にかかわらず最高処理濃度においても両菌株に生育阻止を認めなかった。

一方、陰性対照群では両菌株間に同程度の生育阻止を認め、陽性対照群では両菌株間に明らかな生育阻止の差を認めた。

以上の結果より、本試験条件下ではピフェントリンのDNA損傷性は陰性と考えられる。