

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。

11. 1年間反復経口投与毒性および発がん性

(1) イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験-1

毒性資料No. 原体-24

検体純度：

供試動物：純系ビーグル犬、1群雌雄各6匹、開始時週齢：23～24週齢、

投与期間：52週間（1983年1月11日～1984年1月17日）

投与方法：検体を0、100、600及び3600ppmの用量でイヌ用粉末飼料に混入し、毎日52週間にわたって投与した。飼料は毎週2回調製した。

試験項目及び結果：

一般症状及び死亡率；一般症状及び生死を毎日観察した。

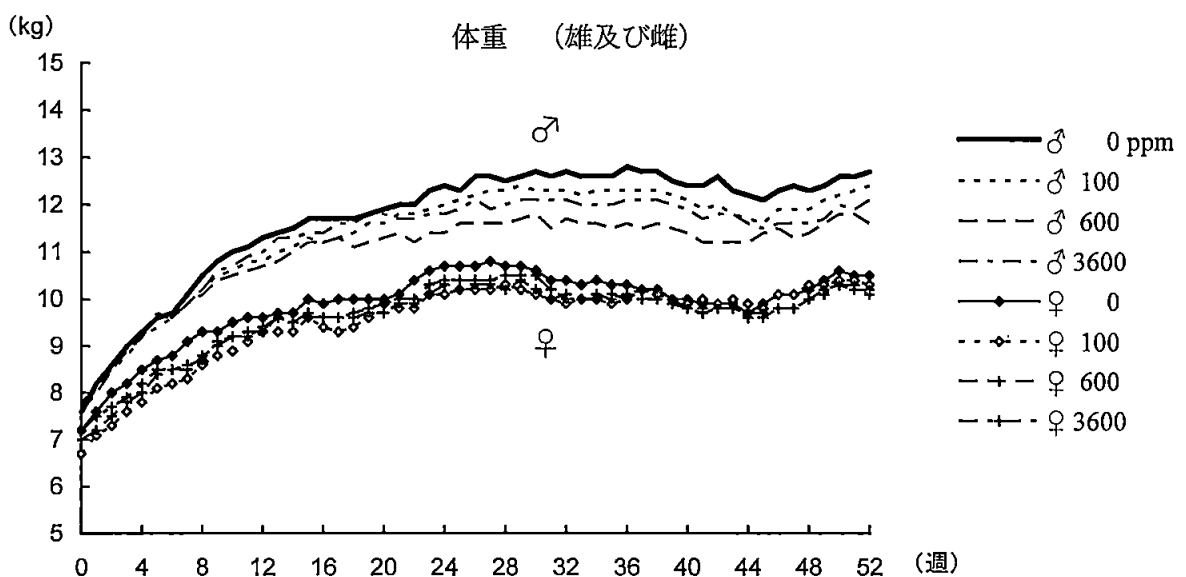
検体投与に関連した一般症状は認められなかった。

感染症により600ppm群の雌1例に熱性痙攣が持続したため、51週時に切迫屠殺したが、他には雌雄共にいずれの群においても死亡は認めなかった。

体重変化；投与開始前から投与終了時まで毎週1回体重を測定した。

平均体重の推移において、対照群に比して雌雄共に有意差（Student t-検定）は認められなかった。

投与期間中の平均体重変化を次表に示した。



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。

摂餌量；毎日650g/動物ずつ給餌し、残餌量を測定した。

検体投与に関連した摂餌量の変化は雌雄共に認めなかった。

雌の100及び3600ppm群でのみ対照群に比して摂餌量が少なかったが（試験期間中の総摂餌量は対照100に対し、いずれの群も92）、これらの群では投与開始前から摂餌量が低かったことを反映したものと考えられた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		100	600	3600
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	4.12	24.9	145.3
	雌	4.30	28.2	152.5

血液学的検査；投与開始前及び投与後4、8、13、17、21、25、38及び51週時に、各動物を一夜絶食させ、頸静脈から血液を採取し、以下の項目を測定した。

ヘマトクリット値 (Ht)、ヘモグロビン濃度 (Hb)、赤血球数 (Hb)、白血球数 (WBC)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、白血球分画、血小板数 (PLT)、網赤血球数 (Ret)、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)、赤血球沈降速度、ハインツ小体

3600ppm群において、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度及び赤血球数が雄では17週時を除いて有意に低かった。雌でも同じ項目で有意な低値が散見された。また、雌雄共にハインツ小体を有する赤血球の増加が全ての検査時期に認められた。

血小板数が雄で、21週の検査時を除いて有意に増加し、雌においても試験期間中8回実施した検査中で4回、有意な高値が認められた。

活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が雌で全ての検査時期で有意に認められ、雄でも有意な延長が散見された。

600ppm群において、雌で13週、雄で17週まで赤血球中のハインツ小体を少数認めた。

その他にも統計学的に有意な差が散見されたがいずれも顕著な変化でなく、持続性も認めないことから検体投与に関連したものではないと考えられた。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

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

表. 血液学的検査結果 (雄)

性別	雄															
	4				8				13				17			
検査時期 (週)																
投与量 (ppm)	0	100	600	3600	0	100	600	3600	0	100	600	3600	0	100	600	3600
Ht				↓83				↓87				↓91				
Hb				↓83				↓84				↓89				
RBC				↓81				↓84				↓89				
MCV								↑104								
MCHC								↓97								↓97
PLT		↑134		▲171		↑126		▲162		↑122		▲162		▲129		▲129
APTT				▲124				↑126								
リンパ球								↓74								
ハイツ小体*	0.2	0.0	1.3	4.5	0.5	0.5	2.2	3.8	0.0	0.0	1.0	4.2	0.7	1.2	2.0	4.0
検査時期 (週)	21				25				38				51			
投与量 (ppm)	0	100	600	3600	0	100	600	3600	0	100	600	3600	0	100	600	3600
Ht								↓78				↓88				↓86
Hb								↓80				↓86				↓86
RBC								↓78				↓88				↓87
WBC								↑132								
MCHC				↓97												
PLT		↑121						▲149		↑126		▲149				▲160
APTT																↑115
リンパ球				↓74				↑118								
好中球				↑132				↑133								
好酸球								▲211								
ハイツ小体*	0.0	0.0	0.0	1.5	0.0	0.0	0.2	4.2	0.0	0.0	0.7	3.3	0.7	0.3	1.3	4.3

↑ ↓ : P<0.05、▲ ▼ : P<0.01 (STUDENT t検定)

† : P<0.05、†† : P<0.01 (累積X²テスト: 申請者により実施)

表中の値は対照を100とした場合の値

* ハイツ小体については個体の評価グレード (0~5) を数値として平均値を示した

表. 血液学的検査結果 (雌)

性別	雌															
	4				8				13				17			
検査時期 (週)																
投与量 (ppm)	0	100	600	3600	0	100	600	3600	0	100	600	3600	0	100	600	3600
Hb				↓86												
MCV							↑104									
MCHC				↓94		↓97		↓97								
PLT								↑143				↑138				
APTT				↑175				↑136				↑148				↑125
ハイツ小体*	0.0	0.2	↑1.0	↑4.7	0.0	0.3	↑0.7	↑4.0	0.0	0.2	↑0.8	↑4.2	0.2	0.5	0.2	↑3.3
検査時期 (週)	21				25				38				51			
投与量 (ppm)	0	100	600	3600	0	100	600	3600	0	100	600	3600	0	100	600	3600
Ht												↓87				
Hb												↓85				
RBC												↓87				
MCH				↓96												
PLT								↑151				↑138				
APTT				↑210				↑138				↑141				↑130
好中球				↑149				↑152								
ハイツ小体*	0.0	0.0	0.0	1.5	0.0	0.0	0.0	↑4.2	0.0	0.0	0.0	↑4.0	1.0	0.3	0.6	↑4.3

↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01 (STUDENT t検定)

↑ : P<0.05、↑↑ : P<0.01 (累積X²テスト: 申請者により実施)

表中の値は対照を100とした場合の値

* ハイツ小体については個体の評価グレード (0~5) を数値として平均値を示した

血液生化学的検査; 血液学的検査と同時期に採取した血液をヘパリン処理し、血漿分離して試料とし、以下の項目について測定した。

アルカリホスファターゼ (AP)、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)、尿素窒素 (BUN)、グルコース (GLU)、総ビリルビン (T-BIL)、直接ビリルビン (D-BIL)、総コレステロール (T-CHO)、総蛋白 (TP)、蛋白分画、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、カルシウム (Ca)、乳酸脱水素酵素 (LDH) (LDHのみヘパリン処理せず、血清を試料とした。)

3600ppm群においては、アルカリホスファターゼが雌雄共に全ての検査時期において有意に高かった。雌では13週までアラニンアミノトランスフェラーゼが有意に高かったが、対照群の雌2例にも散発的に活性増加が認められていたことから、毒性学的な意義はないものと考えられた。

また、雌雄で散発的ないし持続して総ビリルビンの有意な増加が認められたが、実際の数値変動はわずかであり偶発的なものと考えられた。
その他の項目、また100及び600ppm群の雌雄でも有意な変動が認められたが、いずれも顕著な変化でなく、一過性で持続性もないことから検体投与に関連したものとは思われなかった。

次表に対照群に比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

表. 血液生化学的検査 (雄)

性別	雄											
	4			8			13			17		
検査時期 (週)	100	600	3600	100	600	3600	100	600	3600	100	600	3600
投与量 (ppm)												
AP			133 ↑			134 ↑			187 ▲			163 ▲
ALT												162 ↑
LDH							59 ↓					
BUN												
GLU			93 ↓			109 ↑						114 ↑
T-BIL									150 ↑	80 ↓	80 ↓	
TP								94 ↓				
アルブミン						117 ↑			110 ▲			
α1グロブリン			100 ↑									250 ↑
α2グロブリン						86 ↓			75 ↓			
βグロブリン						79 ↓			82 ↓			
γグロブリン												
Na				101 ↑			102 ▲					
K			107 ↑					107 ↑	107 ↑			
Ca				97 ↓						94 ↓		94 ↓
検査時期 (週)	21			25			38			51		
投与量 (ppm)	100	600	3600	100	600	3600	100	600	3600	100	600	3600
AP			230 ▲			230 ▲			240 ▲			269 ▲
ALT												
LDH			180 ↑				151 ↑					
BUN												
GLU						91 ↓			91 ↓	112 ↑		
T-BIL			200 ↑			200 ▲						
T-CHO	126 ↑											125 ▲
TP												
アルブミン		114 ↑							87 ↓			
α1グロブリン												
α2グロブリン						71 ↓	71 ↓				75 ↓	75 ↓
βグロブリン											84 ↓	
γグロブリン			80 ↓			120 ▲			160 ▲			
Na				101 ↑	102 ▲					103 ▲	102 ▲	
K							110 ↑	113 ▲		110 ↑		
Ca	96 ↓					95 ↓	98 ↓			104 ↑		

↑ ↓ : P<0.05、▲ ▼ : P<0.01 (STUDENT t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。

表中の値は対照を100とした場合の値

表. 血液生化学的検査 (雌)

性別	雌											
	4			8			13			17		
検査時期 (週)	100	600	3600	100	600	3600	100	600	3600	100	600	3600
投与量 (ppm)	100	600	3600	100	600	3600	100	600	3600	100	600	3600
AP			▲162			▲180			▲194			▲158
ALT			↑245			↑348			↑432			
AST									↑150			
LDH				↓56		↓60		▲154	▲154			
BUN	▲141		▲137			↑119						
T-BIL			▲250			▲167			▲300			▲233
T-CHO									↑121			
TP						↓93			▲108			▲107
アルブミン	↑111		▲119			↓93						▲118
α2グロブリン						↑114						
βグロブリン									↑114			
γグロブリン			↓60									
Na				↑101		▲101						
K						↑107						
Ca								↓93	↓93			
検査時期 (週)	21			25			38			51		
投与量 (ppm)	100	600	3600	100	600	3600	100	600	3600	100	600	3600
AP			↑158			▲173			▲205			▲209
LDH		↑177				▲172			▲165			
BUN							↑123		↑119			
GLU										↑106		
T-BIL						▲300			▲200	↑200		
TP											↑107	
アルブミン	▲113	↑110	▲113		↑117	▲123	↑113	↑116				↑110
α1グロブリン								↓67		↑125		
α2グロブリン	↓71					↓44						
βグロブリン	↓88											
γグロブリン					↓60		↓67					
K		↓91							↓88			

↑↓ : P<0.05、▲▼ : P<0.01 (STUDENT t検定)

表中の値は対照を100とした場合の値

尿 検 査 ; 投与開始前及び投与後3、7、12、16、20、24、37及び50週時に各動物から一夜尿を採取し、以下の項目を検査した。

外観、尿量、pH、比重、還元性物質、糖、蛋白、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、沈渣

対照群に比べ差は認められなかった。

眼科学的検査 ; 投与開始前及び投与後4、9、13、19、27、25、36及び51週時に全

動物を対象に、両眼に散瞳剤（トロピカミド1%）を点眼し、間接検眼鏡を用いて検査した。

対照群を含む全ての群（雄100ppmを除く）で軽度の網膜反射亢進が認められ、対照群に比して投与群で所見の持続が長く、投与と関連する傾向が認められた。しかし、雌雄の600ppm群では投与開始前からこの所見が認められており、この持続には投与による影響の可能性が考えられるものの、その発現に投与は関連しないものと考えられた。また、変化の進行がなく、雌雄共に対照群でも認められていることから、群間での発生傾向は偶発性あるいは自然発生性のわずかな変化が投与により軽度に顕在化したものと思われた。雄で13週より眼球の硝子体液に微細な散在性の星状体が認められた例があったが無処置動物においても認められるものであり、投与の影響とは判断できなかった。

表. 眼科学的検査結果

			検査時期 (週)							
			投与前	4	9	13	19	27	36	51
性別	投与量 (ppm)	動物数								
雄	0	6					1	1		
	100	6								
	600	6	1	1	1	1	2		1	
	3600	6			1	1, [2]	2, [1]	2 ^a , [2]	[1]	2 ^a , [1]
雌	0	6					3	1	(1)	1
	100	6				2, (1)	2 ^b , (1)	2 ^b , (1)	2 ^b , (1)	2 ^b , (1)
	600	6	1	1	2	3	3	3	2	4
	3600	6			1	4	4	4	3	3

数字は軽度な網膜反射亢進を認めた例数

^a) 1例では硝子体液中の星状体も認めた

^b) 1例では白内障も認めた

[]内は硝子体液中に星状体を認めた例数

()内は白内障を認めた例数

骨髄検査；試験終了時の剖検数日前に局所麻酔下で腸骨または大腿骨頭部からバイオプシーを行い、骨髄塗抹標本を作製し、鏡検した。

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全例を対象として以下の臓器重量を測定し、体重比重量も算出した。

副腎、卵巣、脳、下垂体、心、前立腺、腎、脾、肺、精巣、肝、甲状腺及び上皮小体、子宮

3600ppm群において、雌雄共に副腎実重量、対体重比の有意な増加が認められた。また、雌雄で肝対体重比の増加、雄で肝実重量の増加が有意であった。雄では前立腺の実重量、対体重比の減少も有意に認められた。600ppmにおいては、雄の前立腺実重量の減少が有意であった。その他には検体投与に起因すると思われる変化は認めなかった。対照群に比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

表. 臓器重量

性		雄			雌		
投与群 (mg/kg)		100	600	3600	100	600	3600
下垂体	実重量				↓81		
	比重量						↑115
肝	実重量			↑141			
	比重量			↑148			↑128
前立腺	実重量		↓78	↓59			
	比重量			↓61			
副腎	実重量			↑137			↑140
	比重量			↑142			↑151

↑↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01 (STUDENT t検定)

表中の値は対照を100とした場合の値

肉眼的病理検査 ; 試験終了時の全例について剖検を行った。

3600ppm群において、雄6例中1例に肝の肥大が認められ、雌では6例中2例に副腎の肥大が認められた。

病理組織学的検査 ; 全動物を対象とし、以下の組織について4%緩衝ホルマリン生理食塩水に固定して組織標本を作製し、病理組織学的に検査した。

副腎、大動脈 (胸部)、脳、気管支、盲腸、結腸、十二指腸、精巢上体、眼及び視神経、胆のう、心 (心耳、心室)、回腸、空腸、腎、肝、肺、リンパ節 (頸部、腸間膜、気管支周囲)、乳腺、食道、卵巣、脾、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄、脾、胸骨、胃、精巢、胸腺、甲状腺及び上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮、その他肉眼的異常部位

3600ppm群雌雄の副腎皮質束状帯が肥厚し、肥大した深く蒼白な水様細胞質を有する細胞 (表には退色と記載) が認められた。また束状帯には脂肪空胞も伴ったが、これは雄で1例であったのに対し雌では全例に認められた。球状帯にも束状帯と同様な退色変化がみられ、雄では600ppmでもやや多かった。

3600ppm群では雌雄で膀胱粘膜下に肉芽腫が認められ、そのほとんどの例

で円状の底辺を有した高いピラミッド状の結晶を持った巨細胞も認められた。

肝では雄の検体投与群及び雌の対照群を含めた全ての群で、色素沈着マクロファージの集簇が認められた。これは、イヌの肝臓において一般的にみられる特徴で、軽度な組織の損傷を表すものと考えられるが、その発現の程度は検体投与群では高かった。また、3600ppmでは雌雄で散発的な門脈周囲の肝細胞索萎縮が認められ、肝組織標本中に壊死病変は認めなかったが、肝細胞壊死の経歴を示唆するものと思われた。

3600ppmの雌雄、600ppm群雌の腎に近位尿細管上皮のリポフスチン増加傾向が認められた。

その他の組織にも変化が認められたが、散発的であるか対照群と同程度の発生で検体投与に関連する変化ではないと考えられた。

腫瘍の発生は認めなかった。

認められた主要な病理組織所見を次表に示した。

表. 主な病理組織所見

性 別		雄				雌			
投与群 (mg/kg)		0	100	600	3600	0	100	600	3600
臓器	検査動物数	6	6	6	6	6	6	5	6
	所 見								
副腎	束状帯：退色 ^{a)}	0	0	0	▲6	0	0	0	▲5
	脂肪空胞	0	0	0	1	1	0	1	▲6
	球状帯：退色 ^{a)}	2	0	3	5	0	0	1	▲5
	脂肪空胞	3	0	4	1	0	1	1	1
眼球	色素 顆粒色素沈着	6	6	6	6	6	6	5	5
	上皮：空胞化	3	2	4	2	2	2	1	2
腎	近位尿細管 /リポフスチン沈着	2	1	2	4	2	0	4	4
肝	色素沈着マクロファージ 集簇	0	↑4	0	▲5	4	5	1	6
	小葉中心性空胞化 (グリコーゲン)	5	6	6	6	6	5	5	6
	門脈周囲性肝細胞 索萎縮	0	0	0	3	0	0	0	↑4
胆のう	持続性分泌	0	0	0	2	0	0	0	1
膀胱	粘膜下：肉芽腫	0	0	0	↑4	0	0	0	▲5
	^{b)} 巨細胞	0	0	0	↑4	0	0	0	↑4
	粘膜：炎症巣	0	0	0	2	0	0	0	0

↑：P<0.05、▲：P<0.01 (Fisher直接確率計算法：申請者により実施)

^{a)} 副腎皮質束/球状帯が肥厚し、肥大した蒼白な水様細胞質を有する細胞を認める。

^{b)} 細胞質にピラミッド様結晶を伴う

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。

以上の結果から、本剤のイヌに対する52週間反復経口投与による慢性毒性試験における影響として、3600ppm群で赤血球の低値や赤血球にハインツ小体が認められ、雌に比して雄で顕著であった。雌雄とも試験期間中持続してアルカリホスファターゼが上昇した。雌雄で肝および副腎重量、雄の前立腺重量が増加した。また、病理学的検査では雌雄において肝に色素沈着したマクロファージ集簇や肝細胞索の萎縮、副腎皮質や膀胱に所見が認められた。また、腎の近位尿細管上皮のリポスチン増加傾向が認められた。600ppm群で雌雄の赤血球にハインツ小体が13～17週まで認められ、雌の腎では、近位尿細管上皮のリポスチンの増加傾向が認められた。また、雄の前立腺実重量がわずかながら有意に減少した。

100ppm群では雌雄共に検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄共に100ppm（雄：4.12 mg/kg/日、雌：4.30 mg/kg/日）と判断された。

申請者注

新たに濃度200、300、400及び600ppmで実施しているイヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験-2（毒性資料No. 原体-25）においては、本試験600ppmで認められた変化は認められず再現性のある変化ではなかった。その試験においては毒性影響を認めず、最高投与量600ppmを無毒性量としている。これらの事からイヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の総合的な無毒性量を600ppm（雄：24.6 mg/kg/日、雌：26.4mg/kg/日（1年間反復経口投与毒性試験-2））と判断する。

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。

(2) イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験-2

毒性資料No. 原体-25

試験目的：

検体純度：

供試動物：純系ビーグル犬、1群雌雄各6匹、開始時週齢：23～24週齢

投与期間：52週間（1990年5月21日～1991年5月27日）

投与方法：検体を0、200、300、400及び600ppmの用量でイヌ用粉末飼料に混入し、52週間にわたって投与した。飼料は毎週1回調製した。

試験項目及び結果：

一般症状及び死亡率；一般症状及び生死を1日2回観察した。

検体投与に関連すると思われる一般症状は認められなかった。

雌雄の対照群及び全ての投与群で1～3例皮膚に発赤が認められた。

また、痂皮を認める例が雄の対照群及び雌雄の全ての投与群で1～5例認められた。皮膚変化は主に鼠径部、腹側部及び後肢で観察され、対照群に比して投与群で頻発し、その程度も高かったが、用量依存性は認められなかった^{注)}。試験終了までに大部分が消失し、検体投与との関連は不明であった^{注)}。投与期間を通じて対照群及び投与群に軟便や嘔吐が散見されたが、対照群と投与群の間に差はなく、投与に関連したものではないと考えられた。

偶発的な事故で雄600ppm群の1例が死亡した他に、雌雄共にいずれの群においても死亡は認められなかった。

^{注)} 申請者注

皮膚変化は対照群にも認められている。また、100、600及び3600ppmで実施しているイヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験（毒性資料No. 原体-24）では同様な皮膚症状は認められていないことから、検体投与に関連したものとは思われない。

体重変化；投与開始前から投与終了時まで毎週1回体重を測定した。

平均体重の推移において、対照群に比して雌雄共に検体投与による有意 (Dunnett検定) な変化は試験期間を通して認めなかった。体重増加量においては、雌雄の投与群で有意な増減 (P<0.05またはP<0.01) を散見したが変動に用量との関係が無く、52週間の測定中で1回または2回の測定でのみに単発した変動であり投与と関連したものとは思われなかった。

投与期間中の平均体重変化を図に、体重増加量を表に示した。

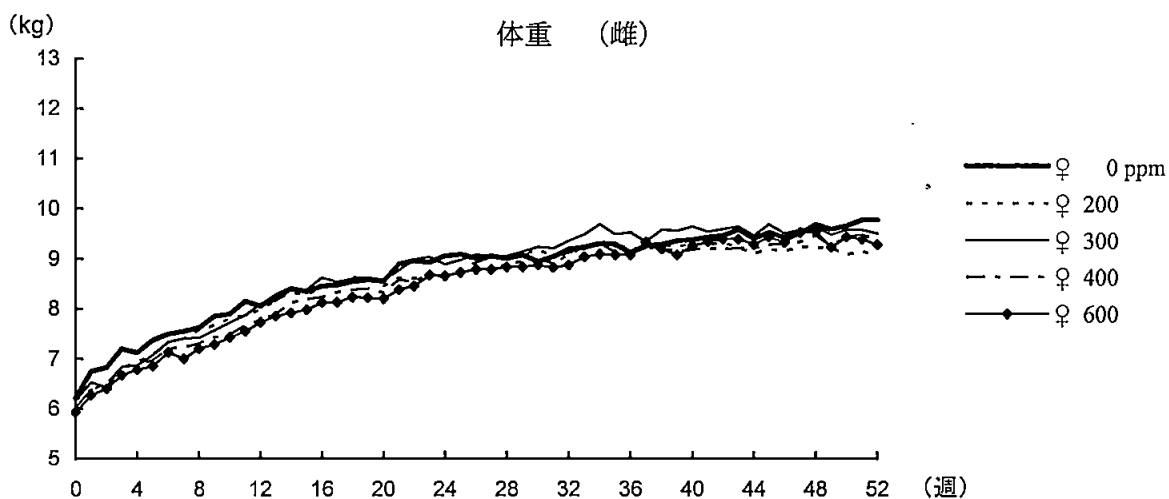
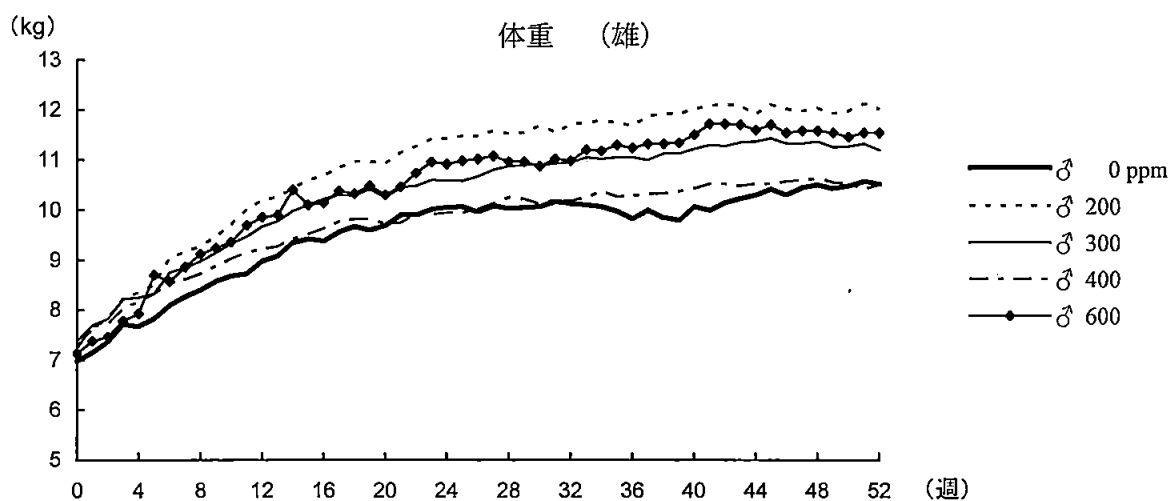


表. 体重増加量 (kg)

性別	雄					雌				
	0	200	300	400	600	0	200	300	400	600
1週	-	-	-	-	-	0.53	↓0.22	(0.35)	(0.37)	(0.33)
2-5週	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6週	0.27	↑0.55	(0.42)	(0.20)	(0.50)	-	-	-	-	-
7-10週	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(続く)

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。

(続き)

性別	雄					雌				
	0	200	300	400	600	0	200	300	400	600
11 週	0.05	(0.30)	(0.13)	(0.12)	↑0.34	-	-	-	-	-
12-22 週	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23 週	-	-	-	-	-	-0.03	(0.10)	(0.05)	↑0.17	▲0.22
24 週	-	-	-	-	-	0.13	↓-0.10	▼-0.15	↓-0.08	(-0.02)
25-52 週	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

↑↓ : P<0.05、▲▼ : P<0.01 (Dunnett 検定)

(): 参考値 (有意差なし)

- : 有意な変動を認めない

摂餌量及び飼料効率；毎日約400g/動物ずつ4時間給餌し、摂取した量を個体別に測定した。また、平均体重増加量と1週間当りの摂餌量から飼料効率を求めた。

検体投与に関連した摂餌量の変化は雌雄共に認めなかった。

投与期間中、対照に比して摂餌量の有意 (Dunnett検定) な減少が雄200ppm (94%、P<0.05) 及び増加が雄600ppm (103%、P<0.01) にみられたが52週間の測定中で1回のみ認めた単発した変動で投与と関連したものとは思われなかった。また、飼料効率においては雄200ppmで有意な増加 (P<0.05)、雌の全ての投与群で有意な増減 (P<0.05またはP<0.01) を52週間の測定中で1回または2回のみ認めたが単発性で持続して認められたものではなく、投与と関連したものとは思われなかった。

表. 飼料効率 (平均体重増加量(g)/週当たりの摂餌量(g/動物/日))

性別	雄					雌				
	0	200	300	400	600	0	200	300	400	600
1 週	-	-	-	-	-	1.84	▼0.73	(1.09)	(1.28)	(1.13)
2-5 週	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6 週	0.65	↑1.36	(1.13)	(0.54)	(1.29)	-	-	-	-	-
7-22 週	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23 週	-	-	-	-	-	-0.09	(0.23)	(0.11)	↑0.39	▲0.54
24 週	-	-	-	-	-	0.35	↓-0.27	▼-0.36	↓-0.23	(-0.04)
25-52 週	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

↑↓ : P<0.05、▲▼ : P<0.01 (Dunnett 検定)

(): 参考値 (有意差なし)

- : 有意な変動を認めない

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		200	300	400	600
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	7.8	12.4	17.5	24.6
	雌	9.1	13.1	18.4	26.4

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；投与開始後4、8、12、20、28、36及び52週に全動について眼底検査及び生体鏡検査を行った。

投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前及び投与開始後4、8、12、20、28、36及び52週時に、飼料給餌前の午前中に頸静脈採血して、以下の項目を測定した。

ヘマトクリット値 (Ht)、ヘモグロビン濃度 (Hb)、赤血球数 (RBC)、白血球数 (WBC)、血小板数 (PLT)、平均血小板容積 (MPV)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、赤血球粒度分布幅 (RDW)、ハインツ小体

雄において、400ppm群で8週の検査でのヘモグロビンが有意に高かった。また、赤血球粒度分布幅の有意な低値も20週の検査で認められた。20週以降はMCHC値の有意な高値が散見され、52週では300ppm以上で有意に高かった。雌においては、4週の600ppm群で赤血球数とヘマトクリット値が有意に低かった。8週の検査では300ppm以上でMCHCが有意に高かった。

36週の検査では400及び600ppm群でヘモグロビン、赤血球数及びヘマトクリット値の有意な低下が認められた。しかし、雌雄いずれの有意な変動も散発性であり、持続した変動ではなかった。また、ほとんどの有意差が検査項目単独での変化であり、変動幅もわずかなものであることから検体投与に関連したものではないと考えられた。ハインツ小体は雌雄で対照群を含めた全ての群のいずれの検査時期においても認められなかった。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

表. 血液学的検査結果

性別	雄										
	検査時期(週)	4	8	12	20		28	36	52		
投与量 (ppm)		200-600	400	200-600	400	600	200-600	400	300	400	600
Hb			↑112								
MCHC						↑102		▲101	↑102	▲102	▲103
RDW					↓95						

性別	雌									
	検査時期(週)	4	8			12, 20, 28	36		52	
投与量 (ppm)		600	300	400	600	200-600	400	600	200-600	
Hb							↓90	↓92		
MCHC			▲102	↑101	↑101					
RBC		↓85					↓89	↓90		
Ht		↓85					↓89	↓91		

↑ ↓ : P<0.05、▲◆ : P<0.01 (Dunnett's 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。

表中の値は対照群を100とした場合の値

臓器重量；試験終了時の全例を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、腎、前立腺

対照群に比べ統計学的有意差は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時の全例について剖検を行った。

検体投与に関連すると思われる肉眼的異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象とし、以下の組織について10%中性緩衝ホルマリンに固定して組織標本を作製し、病理組織学的に検査した。

副腎、腎、前立腺、その他肉眼的異常部位

検体投与に関連すると思われる病理組織学的所見は認められなかった。

以上の結果から、本検体のイヌに対する52週間反復経口投与による慢性毒性試験において、毒性学的な影響は認められなかった。

無毒性量は雌雄共に600ppm（雄：24.6mg/kg/日、雌：26.4mg/kg/日）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。

(3) ラットを用いた1年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験-1

毒性資料No. 原体-26

検体純度：

供試動物：CD系ラット、開始時体重 雄 50～118 g、雌51～118 g

1群雌雄各60匹。投与後6及び12ヶ月に各群雌雄の5匹を中間屠殺した。

投与期間：24ヶ月

投与方法：検体を0、125、250及び1000ppmの濃度で飼料に混入し、24ヶ月間にわたって自由に摂食させた。なお、1000ppm群は500ppmで試験開始したが、投与8日目に1000ppmとした。飼料は週に1回調製した。

試験項目及び結果：

一般症状及び死亡率；一般症状及び生死を毎日観察した。

検体投与に起因すると考えられる一般症状や死亡数、特定の死因の増加は認めなかった。

投与期間中の累積死亡数を次表に示す。

表. 累積死亡数

性別	雄				雌			
	0	125	250	1000	0	125	250	1000
投与群 (ppm)	0	125	250	1000	0	125	250	1000
動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
25 週	1	0	1	0	1	0	0	2
55 週	3	1	2	0	3	0	0	3
75 週	4	2	3	3	4	0	1	3
105 週	14	12	14	13	22	13	9	16

体重変化；全生存動物について、毎週1回体重を測定した。

1000ppm群においては雌雄共に投与期間を通して体重増加の抑制傾向が認められ、3ヶ月毎の体重値の統計ではいずれの測定時期でも対照群に比して有意に低かった。

250ppm群の雄では有意な変化は認めなかったが雌においては有意な低値を26及び39週で認めた。この後の測定時期では有意差を認めなかったが、最終104週の測定で再び有意な低値が認められた。

125ppmにおいては雄では26週でのみ有意な低値を認めた。また、雌では24週以降、有意な低値を示した。

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。

125及び250ppmでの体重低値傾向は雄では明らかでなく、雌では125ppmで有意差が認められたにも関わらず、より高濃度の250ppm群では有意な変化がみられなかった測定時期も複数回あり、用量との関連が明らかではなかった。また、後述するように摂餌効率が雌雄共に群間で大きな差がなかったことから飼料添加した検体の忌避作用に関連する摂餌量及び体重変化があったものと考えられ、一般症状も認められないことから体重変動は毒性的に意義のない変化と思われた。*

*申請者注

1000ppmでは雌雄で試験期間を通じてわずかながら低体重が認められていることから毒性作用と考えた。250ppm以下の低体重は体重に用量に関連した差が明らかでなかったこと、更にラットを用いた1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験-2 (毒性資料No. 原体-27) の試験においては300ppmで体重に雌雄共に影響がみられなかったことから偶発的なものと考えた。

投与期間中3ヶ月毎に行った統計処理結果を表に、また、投与期間中の体重変化を図に示した。

表. 体重変化 (3ヶ月毎の体重値)

性	雄							雌						
	13	26	39	52	65	78	104	13	26	39	52	65	78	104
125 ppm		↓96							↓89	↓86	↓90	↓90	↓87	↓88
250 ppm									↓92	↓87				↓89
1000 ppm	↓95	↓94	↓92	↓94	↓92	↓90	↓91	↓93	↓89	↓83	↓88	↓87	↓88	↓91

表中の値は対照群を100とした場合の値
 ↓ : P<0.05、↓ : P<0.01 (Dunnett test)

図. 全投与期間における体重変化 (雄)

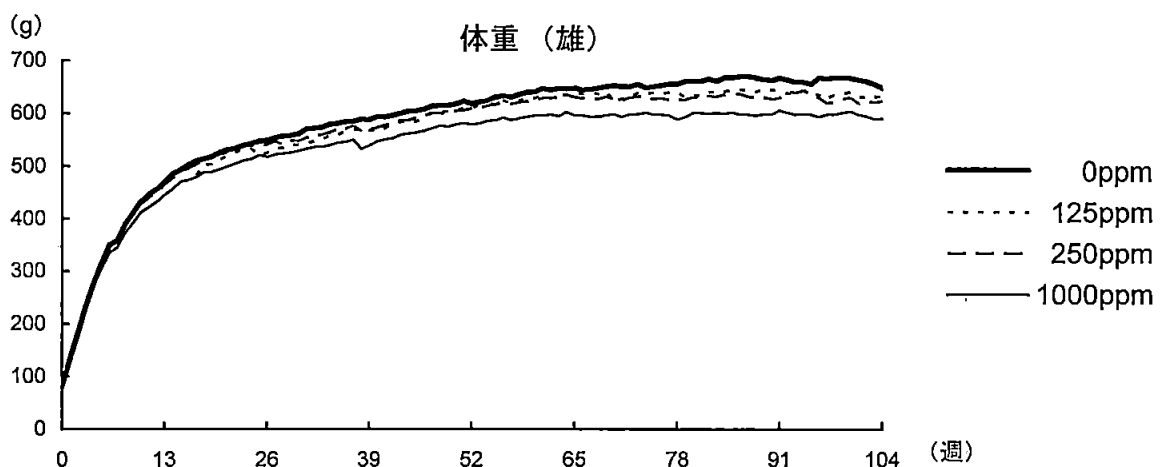
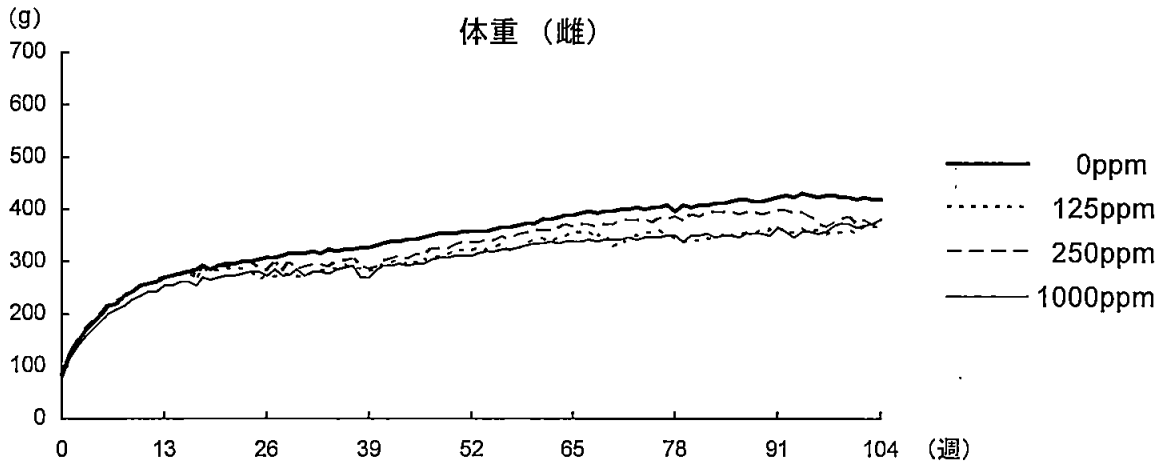


図. 全投与期間における体重変化 (雌)



摂餌量及び摂餌効率；全生存動物について摂餌量を週1回測定した。

投与期間を通しての摂餌量は対照群に対して雄では125、250及び1000ppm群で各97、96及び96%、雌で各91、94及び92%であり軽度ながら抑制傾向（統計解析は未実施）がうかがわれた。

一方、投与期間を通しての摂餌効率では0、125、250及び1000ppm群で雄は各8.6、8.6、8.7及び8.0%、雌では各5.6、5.2、5.2及び4.4%であり群間差はほとんど認めなかった。前述した体重変化と摂餌量の軽度の抑制は関連していたが、食餌効率には明らかな影響がなかった。このことから検体投与群の動物に対しては、飼料添加した検体の忌避作用が認められたものと推察され、毒性学的な意義のないものと考えられた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量 (mg/kg/日) は以下の通りであった。

投与群 (ppm)		125	250	1000
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	5.3	10.5	42.9
	雌	6.7	13.4	55.1

臨床検査；投与3、6、12及び18ヶ月には雌雄各群5匹、試験終了時には雌雄各群10匹について血液学的及び生化学的検査を実施した。

3及び18ヶ月ではエーテル麻酔下で眼窩静脈叢より採血し、6及び12ヶ月ではペントバルビタール麻酔下で腹部大動脈より採血した。他の動物については炭酸ガスで仮死状態とし心採血した。

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。

血液学的検査；3、6、12、18ヶ月及び24ヶ月の試験終了時に採取した試料について以下の項目について検査した。

赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、ヘモグロビン(Hb)、ヘマトクリット(Ht)、白血球百分率、プロトロンビン時間# (PT)
(#6、12及び24ヶ月に検査)

雌雄において対照群に比して統計学的有意差が散見されたが、いずれもわずかな変動であった。また、用量との関連や再現性が認められず、検体投与に関連した変動とは思われなかった。

対照群に比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

表. 血液学的検査結果 (雄)

性	雄														
	125					250					1000				
投与量 (ppm)	125					250					1000				
検査時期 (月)	3	6	12	18	24	3	6	12	18	24	3	6	12	18	24
WBC			↓ 52										↓ 64		
Ht														↑ 107	
PT					↓ 87					↓ 91					↓ 93

表中の値は対照群を100とした場合の値
↑↓ : P<0.05 (Dunnett test)

表. 血液学的検査結果 (雌)

性	雌														
	125					250					1000				
投与量 (ppm)	125					250					1000				
検査時期 (月)	3	6	12	18	24	3	6	12	18	24	3	6	12	18	24
RBC													↓ 86		
Hb	↑ 105			↑ 113			↓ 93				↓ 94	↓ 92			
Ht							↓ 89					↓ 87			

表中の値は対照群を100とした場合の値
↑↓ : P<0.05 (Dunnett test)

血液生化学的検査；3、6、12、18ヶ月及び試験終了時に採取した血清試料について以下の項目を検査した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)*、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT)、アルカリホスファターゼ (ALP)*、尿素窒素

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。

(BUN)*、総蛋白(TP)*、塩素(Cl)*、グルコース(GLU)、総ビリルビン(T-Bil)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、カルシウム(Ca)、総コレステロール(T-CHO)

(3及び18ヶ月については*の項目についてのみ実施した。)

12ヶ月の検査で雄250ppm以下の群でASATの有意な上昇が認められたが、より高濃度の1000ppm群では変動は認められず、他の検査時期では変化を認めない単発的な変動であったことから、検体投与に関連しない偶発的な変動と思われた。24ヶ月の検査でコレステロール値が雄1000ppm群で有意な高値を、雌の検体投与群で有意な低値を認めた。しかし、他の検査時期では変動はみられず雌雄で増減の変動が異なっていたこと、また、他の検査項目で検体投与の影響を示唆する明らかな影響は認めないことから、毒性学的に意義のある変動とは思われなかった。

他にも雌雄で統計学的に有意な差が散見されたが変動が大きくないこと、また、用量との関連性や変動に一定の傾向を認めないことなどから、投与に関連しないものと考えられた。

対照群に比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

表. 血液生化学的検査結果 (雄)

性	雄														
	125					250					1000				
投与量 (ppm)															
検査時期 (月)	3	6	12	18	24	3	6	12	18	24	3	6	12	18	24
ASAT			↑185					↑265							
ALAT	—			—		—			—		—			—	↓70
ALP				↓67					↓65	↓67					
GLU	—			—	↓90	—	↓84		—		—	↓84		—	
T-Bil	—			—		—		↑208	—		—			—	
T-CHO	—			—		—		↑143	—		—			—	↑138
TP					↑108										
Na	—			—	↓99	—			—		—			—	↓97
K	—			—		—			—		—			—	↓91
Cl					↑104					↓97	↓94	↑108			
Ca	—			—		—	↑106		—		—	↑107	↓96	—	↓97

表中の値は対照群を100とした場合の値
—は検査せず。

↑ ↓ : P<0.05 (Dunnett test)

表. 血液生化学的検査結果 (雌)

性	雌														
	125					250					1000				
投与量 (ppm)															
検査時期 (月)	3	6	12	18	24	3	6	12	18	24	3	6	12	18	24
ALAT	—			—		—			—		—	↓61		—	
ALP			↑209				↑187								
GLU			↑116												
BUN	—	↑122		—		—			—		—			—	
T-CHO	—			—	↓74	—			—	↓62	—			—	↓55
Na	—		↑104	—		—	↑103	↑104	—		—			—	↓98
K	—		↑120	—		—		↑114	—		—			—	
Cl					↑106										

表中の値は対照群を100とした場合の値

—は検査せず。

↑ ↓ : P < 0.05 (Dunnett test)

尿 検 査 ; 3、6、12、18ヶ月及び試験終了時に採取した尿について以下の項目を検査した。

比重、pH、蛋白質、グルコース、ビリルビン、ケトン体、潜血、尿沈渣

投与に関連する影響は認められなかった。

眼科学的検査 ; 投与6、12及び24ヶ月に開始後104週に眼科学的検査を全生存動物について実施した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量 ; 投与開始6ヶ月、12ヶ月の中間屠殺群、及び試験終了時の全生存動物について剖検し、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、甲状腺、心、肝、腎、脾、副腎、下垂体、精巣、卵巣

雌250ppm以上の群においては6ヶ月時の検査で、肝、心及び脾について、また、加えて250ppm群では脳及び腎、1000ppm群で副腎について、いずれも対体重比の有意な増加が認められ、体重が対照群に比して有意に低かったことに関連した変動と思われた。

雄の検体投与群では試験終了時の検査で脾の実重量及び対体重比が有意な低値を示した。また、雌雄で他の臓器、検査時期で有意な変動が散見された。しかし、いずれの変化も組織学的な変化は伴わず、用量との関連がないか、変動に再現性がみられないなど、投与に関連したものとは思われなかった。

対照群に比べ、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

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

表. 臓器重量 (雄)

性 別		雄								
検査時期 (月)		6			12			24		
投 与 量 (ppm)		125	250	1000	125	250	1000	125	250	1000
体 重										↓ 92
肝	対体重比									↑ 110
脾	実重量					↓ 80		↓ 85	↓ 84	↓ 82
	対体重比							↓ 83	↓ 83	↓ 89
甲状腺	対体重比									↑ 117
副腎	実重量		↑ 131					↓ 91	↓ 89	
	対体重比		↑ 133					↓ 83	↓ 83	
精巣	対体重比									↑ 111

表中の値は対照群を100とした場合の値

↑ ↓ : P < 0.05 (Dunnett test)

表. 臓器重量 (雌)

性 別		雌								
検査時期 (月)		6			12			24		
投 与 量 (ppm)		125	250	1000	125	250	1000	125	250	1000
体 重		↓ 89	↓ 85	↓ 83				↓ 89	↓ 89	↓ 91
脳	対体重比		↑ 122					↑ 110	↑ 108	
肝	対体重比		↑ 131	↑ 120						
心	対体重比		↑ 133	↑ 115						
腎	対体重比		↑ 129							
脾	対体重比		↑ 133	↑ 120						
副腎	対体重比			↑ 140			↑ 139			

表中の値は対照群を100とした場合の値

↑ ↓ : P < 0.05 (Dunnett test)

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

対照群を含めてさまざまな所見が認められたが、群間に差がなく検体投与との関連を示す変化は認められなかった。

病理組織学的検査；全ての動物を対象として、以下の組織について10%バッファーホルマリンで固定し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製して検鏡し、病理組織学的に検索した。

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。

脳、肺、心、大動脈、肝、腎、脾、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、唾液腺、膵、気管、甲状腺、下垂体、副腎、大腿骨、胸腺、腸間膜リンパ節、精巣、前立腺、精のう、卵巣、子宮、膀胱、乳腺、皮膚、眼、脊髄、骨格筋、その他肉眼的異常部位

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表1-1～1-4に示した。

6ヶ月時に中間屠殺した雌雄の動物（雄：250及び1000ppm群、雌：125及び1000ppm群）において、下垂体の結節性過形成が有意（ $P < 0.05$ ）に認められた。しかし、雌では用量との関連性が明らかで無く、また、12ヶ月時の中間屠殺においては対照群に比して有意な変動は認められなかったことから偶発的なものと考えられた。

6及び12ヶ月時においては他にも、対照群を含めて所見が散見されたが、検体投与に起因した影響と考えられる変化は認めなかった。

24ヶ月の最終屠殺群動物においては、主に単核細胞浸潤を伴った慢性の炎症性変化が雌雄の心、腎、肝及び胃で高い頻度で認められ、統計学的に有意（ $P < 0.05$ ）となったものも認められた。しかし、発生数が用量に関連していないか、対照群と比しても同程度の発生であった。また、腎の石灰沈着、糸球体硬化症や、胆管過形成など加齢による変化も高い頻度で認めたが、用量に関連した変化ではなかった。他の臓器においても所見が観察され有意となった変化もあったが、散発したか用量に関連しない変化であった。

以上のように雌雄のいずれにおいても、認められた所見は検体投与に関連したものとは思われなかった。

〔腫瘍性病変〕

認められた腫瘍性病変を表2-1～2-4、腫瘍数のまとめを表2-5に示した。

本試験で認められた腫瘍性病変は、対照群を含めて雌雄のいずれの群での腫瘍発生数も同程度に分布しており、統計学的に有意な腫瘍の増加を認めなかった。

また、腫瘍総数、良性及び悪性別での腫瘍数ならびに腫瘍を有する動物数のいずれも、雌雄共に対照群と同程度のものであり、検体投与により腫瘍の発生が増加することも早期化する傾向も認められなかった。

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

以上のように、検体を104週間飼料に混入してラットに投与した結果、生存数に群間の差は認められず、血液学的及び生化学的検査等の各種検査においても投与用量に関連した変動は認められなかった。摂餌量の低下を伴う体重増加抑制が1000ppm群の雌雄で試験期間を通して持続して認められたが、食餌効率への影響は認めなかったことから飼料に添加した検体に対する忌避作用による摂餌量低下が考えられ、体重増加抑制が検体の毒性的影響によるものとは思われなかった。

また、本試験において特徴的な腫瘍発生はなく、腫瘍発生数にも対照群に対して雌雄共に有意な増加は認められず、本検体投与による発がん性は認められなかった。

これらの結果から、無毒性量は雌雄とも1000ppm* (雄:42.9mg/kg/日、雌:55.1mg/kg/日) と考えられた。

*申請者注：

本報告では無毒性量を1000ppmとしているが、1000ppmでは雌雄共に軽度ながら試験期間を通じて低体重が認められていることから雌雄ともに1用量低い250ppm(雄:10.5mg/kg/日、雌:13.4mg/kg/日) を無毒性量と考える。

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 主な非腫瘍性病変 (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)		0	125	250	1000	0	125	250	1000
	臓器	検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
6 ヶ月	肺	検査数	5	5	5	5	5	5	5	5
		慢性気管支炎	5	↓1	5	2	2	1	2	3
	心	検査数	5	5	5	5	5	5	5	5
		慢性炎症	3	0	3	2	0	0	0	0
	肝	検査数	5	5	5	5	5	5	5	5
		慢性炎症	4	5	1	1	4	3	1	4
	腎	検査数	5	5	5	5	5	5	5	5
		石灰沈着	0	0	0	0	0	1	1	2
		慢性炎症	5	3	3	2	3	2	1	2
	下垂体	検査数	5	3	4	4	5	5	4	4
結節性過形成		1	0	↑4	↑4	1	↑5	1	↑4	
12 ヶ月	肺	検査数	5	5	5	5	5	5	5	5
		慢性気管支炎	2	4	3	4	0	1	1	3
	心	検査数	5	5	5	5	5	5	5	5
		慢性炎症	3	3	3	4	1	1	1	2
	肝	検査数	5	5	5	5	5	5	5	5
		慢性炎症	0	1	1	2	2	0	0	2
	腎	検査数	5	5	5	5	5	5	5	5
		石灰沈着	0	1	0	0	5	5	3	3
		慢性炎症	5	3	3	3	1	0	1	0
		巣状糸球体硬化症	0	1	0	2	0	0	0	2
下垂体	検査数	5	5	5	5	5	5	5	5	
	結節性過形成	0	0	0	0	3	1	4	3	

↑ ↓ : P<0.05 (Fisher直接確率計算法/申請者により実施)

表 1-2 主な非腫瘍性病変 (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)		0	125	250	1000	0	125	250	1000
	臓器	検査動物数	14	12	14	13	22	13	9	15
死亡・ 切迫 屠殺	肺	検査数	14	12	14	13	22	13	9	15
		慢性気管支炎	5	4	6	8	4	4	4	3
		うっ血	1	2	2	1	0	4	2	5
		出血	3	1	3	6	1	2	1	4
	気管支	検査数	12	12	14	13	20	13	9	14
		軽度気管支炎	5	2	1	4	6	4	2	4
	心	検査数	14	11	14	13	22	13	9	15
		繊維化	4	0	4	3	1	3	3	0
		慢性炎症	3	6	6	3	6	2	2	0
	腎	検査数	14	12	14	13	21	13	9	15
		石灰沈着	6	2	2	2	16	8	7	11
		糸球体硬化	6	2	7	4	3	1	1	1
		慢性炎症	4	6	3	5	5	3	1	2
	胆管	検査数	14	12	13	13	21	13	9	15
		過形成	5	7	5	12	10	7	4	5
	肝	検査数	14	12	13	13	21	13	9	15
		空胞化	4	5	1	2	6	2	1	0
		慢性炎症	4	5	5	3	3	4	0	4
	脾	検査数	12	12	14	13	20	13	9	15
		色素沈着	2	0	2	1	3	7	2	8
胃	検査数	13	12	14	13	20	13	9	14	
	慢性炎症	3	2	3	3	4	1	0	2	
副腎	検査数	12	12	14	13	20	13	9	14	
	皮質空胞化	2	4	5	4	3	1	0	2	
	皮質血液嚢腫	0	0	1	1	8	8	4	5	
下垂体	検査数	11	8	12	10	17	11	7	13	
	結節性過形成	1	3	5	5	2	1	0	1	
甲状腺	検査数	12	12	12	13	16	12	8	14	
	結節性過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	
上皮小体	検査数	8	7	9	6	8	5	4	7	
	結節性過形成	2	0	2	2	0	0	1	2	
精巣	検査数	14	11	14	13					
	石灰沈着	2	2	2	1					
	動脈炎	2	0	0	1					
卵巣	検査数					20	13	9	9	
	のう胞					5	3	0	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。

表 1-2 主な非腫瘍性病変 ー続きー

(ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)		0	125	250	1000	0	125	250	1000
	臓器	検査動物数	14	12	14	13	22	13	9	15
死亡	子宮	検査数					20	13	9	15
		過形成					0	3	0	0
		拡張					3	2	2	2
切迫屠殺	乳腺	検査数	7	4	3	5	14	11	6	8
		線維嚢胞	1	0	0	0	3	0	1	5

表 1-3 主な非腫瘍性病変 (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)		0	125	250	1000	0	125	250	1000
	臓器	検査動物数	36	38	36	37	28	37	41	34
最終屠殺	肺	検査数	36	38	36	37	28	37	41	34
		慢性気管支炎	23	21	21	22	16	21	19	12
		出血	6	4	4	4	7	1	6	5
	気管支	検査数	36	38	36	37	28	37	41	34
		軽度気管支炎	2	9	13	13	5	13	18	19
	心	検査数	36	38	36	37	28	37	41	34
		繊維化	6	10	1	6	3	3	2	1
		慢性炎症	17	17	11	15	6	6	13	6
	腎	検査数	36	38	36	37	28	37	41	34
		石灰沈着	5	5	1	4	21	26	34	28
		糸球体硬化	22	19	23	16	7	5	4	2
		慢性炎症	9	19	10	19	7	12	9	7
	胆管	検査数	36	38	36	37	28	37	41	34
		過形成	34	22	26	34	18	25	30	25
		慢性炎症	0	0	3	6	0	5	0	1
	肝	検査数	36	38	36	37	28	37	41	34
		空胞化	19	26	15	24	11	10	17	5
		慢性炎症	14	21	17	16	6	5	7	14
	脾	検査数	35	38	36	36	28	36	41	34
		色素沈着	0	1	0	2	6	19	8	3
	胃	検査数	36	38	36	37	28	37	41	34
		慢性炎症	8	5	5	7	0	1	5	5
	副腎	検査数	36	38	36	37	28	36	41	34
皮質空胞化		11	9	11	5	4	5	4	4	
皮質血液嚢腫		3	2	1	3	18	23	30	23	
検査数		21	23	16	22	21	23	20	19	
下垂体	検査数	34	33	34	30	28	35	41	33	
	結節性過形成	17	17	17	12	7	11	10	4	
甲状腺	検査数	36	38	36	37	27	37	41	34	
	結節性過形成	1	2	3	1	1	2	2	1	
上皮小体	検査数	16	22	23	17	14	17	22	18	
	結節性過形成	2	2	3	3	1	2	5	2	
精巣	検査数	36	38	36	37					
	石灰沈着	7	5	11	9					
	動脈炎	5	0	1	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。

表 1-3 主な非腫瘍性病変 -続き- (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)		0	125	250	1000	0	125	250	1000
	臓器	検査動物数	36	38	36	37	28	37	41	34
最	卵巣	検査数					28	36	41	33
		のう胞					2	13	6	8
終	子宮	検査数					28	35	41	34
		過形成					3	6	4	2
屠	乳腺	検査数					5	7	14	5
		線維嚢胞					5	7	14	5
殺	乳腺	検査数	10	9	6	6	23	21	30	30
		線維嚢胞	1	1	0	0	6	5	6	8

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 1-4 主な非腫瘍性病変 (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)		0	125	250	1000	0	125	250	1000
	臓器	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
全動物	肺	検査数	50	50	50	50	50	50	50	49
		慢性気管支炎	28	25	27	30	20	25	23	15
		うっ血	1	3	2	1	1	5	3	5
		出血	9	5	7	10	8	3	7	9
	気管支	検査数	48	50	50	50	48	50	50	48
		軽度気管支炎	7	11	14	↑17	11	17	20	▲23
		慢性気管支炎	0	2	2	0	0	↑5	1	0
	心	検査数	50	49	50	50	50	50	50	49
		繊維化	10	10	16	9	4	6	5	1
		慢性炎症	20	23	17	18	12	8	15	6
	腎	検査数	50	50	50	50	49	50	50	49
		石灰沈着	11	7	↓3	6	37	34	41	39
		糸球体硬化	28	21	30	20	10	6	5	↓3
		慢性炎症	13	↑25	13	↑24	12	15	10	9
		腎盂炎	3	1	1	0	5	↓0	↓0	1
	胆管	検査数	50	50	49	50	49	50	50	49
		過形成	39	↓29	31	↑46	28	32	34	30
		慢性炎症	0	0	3	↑6	0	↑5	0	2
	肝	検査数	50	50	49	50	49	50	50	49
		空胞化	23	31	16	26	17	12	18	↓5
慢性炎症		18	26	22	19	9	9	7	↑18	
脾	検査数	47	50	50	49	48	49	50	49	
	色素沈着	2	1	2	3	9	▲26	10	11	
胃	検査数	49	50	50	50	48	50	50	48	
	慢性炎症	11	7	8	10	4	2	5	7	
副腎	検査数	48	50	50	50	48	49	50	48	
	皮質空胞化	13	13	16	9	7	6	4	6	
	皮質血液嚢腫	3	2	2	4	26	31	34	28	
	検査数	29	34	21	26	33	30	23	25	
下垂体	検査数	45	41	46	40	45	46	48	46	
	結節性過形成	18	20	22	17	9	12	10	5	
甲状腺	検査数	48	50	48	50	43	49	49	48	
	結節性過形成	1	2	3	1	1	2	2	1	

↑↓ : P<0.05 ▲▼ : P<0.01 (Fisher直接確率計算法/申請者により実施)

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 1-4 主な非腫瘍性病変 —続き— (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)		0	125	250	1000	0	125	250	1000
	臓器	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
全動物	上皮小体	検査数	24	29	32	23	22	22	26	25
		結節性過形成	4	2	5	5	1	2	6	4
	精巣	検査数	50	49	50	50				
		石灰沈着	9	7	13	10				
		動脈炎	7	↓0	↓1	2				
	卵巣	検査数					48	49	50	42
		のう胞					7	↑16	6	9
	子宮	検査数					48	48	50	49
		過形成					3	9	4	2
		拡張					8	9	16	7
乳腺	検査数	17	13	9	11	37	32	36	38	
	線維嚢胞	2	1	0	0	9	5	7	13	

↑ ↓ : P<0.05 ↓ : P<0.01 (Fisher直接確率計算法/申請者により実施)

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 腫瘍性病変 (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	濃度 (ppm)		0	125	250	1000	0	125	250	1000
	臓器	検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
6 ヶ月	下垂体	検査数	5	3	4	5	5	5	4	4
		腺腫 (良)	0	0	0	0	4	↓0	2	↓0
	甲状腺	検査数	5	4	5	5	5	5	5	5
		腺腫 (良)	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	検査数	0	0	0	0	0	1	2	3
		腺癌 (悪)	0	0	0	0	0	0	1	0

↓ : P<0.05 (Fisher直接確率計算法/申請者により実施)

良 : 良性腫瘍 悪 : 悪性腫瘍

検査時期	性		雄				雌			
	濃度 (ppm)		0	125	250	1000	0	125	250	1000
	臓器	所見 / 検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
12 ヶ月	下垂体	検査数	5	5	5	5	5	5	5	5
		腺腫 (良)	0	0	0	0	1	0	0	0
	子宮	検査数					5	5	5	5
		未分化肉腫 (悪)					0	0	1	0
	皮膚 ・皮下	検査数	4	4	5	4	2	5	5	5
		未分化肉腫 (悪)	0	0	0	0	0	1	0	0

(Fisher直接確率計算法/申請者により実施)

良 : 良性腫瘍 悪 : 悪性腫瘍

表 2-2 腫瘍性病変 ー続きー (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	濃度 (ppm)		0	125	250	1000	0	125	250	1000
	臓器	検査動物数	14	12	14	13	22	13	9	15
死亡 ・ 切迫 屠殺	肺	検査数	12	11	13	13	20	13	9	14
		腺腫 (良)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝	検査数	12	11	12	13	20	13	9	14
		リンパ肉腫 (悪)	0	0	0	0	1	0	0	0
		肝細胞癌 (悪)	1	2	0	2	0	0	0	1
	脾	検査数	12	12	14	13	20	13	9	15
		リンパ肉腫 (悪)	1	0	0	0	0	0	0	0
	脳	検査数	11	11	13	13	18	13	9	13
		星状膠細胞腫 (良)	0	0	1	0	0	0	0	1
	胃	検査数	11	11	13	13	18	13	9	14
		筋肉腫 (悪)	0	1	0	0	0	0	0	0
	膵	検査数	10	7	10	12	14	12	8	13
		膵島腺腫 (良)	0	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体	検査数	11	8	12	10	17	11	7	12
		腺腫 (良)	7	4	5	4	12	10	7	10
	甲状腺	検査数	10	11	11	13	14	12	8	13
		腺腫 (良)	1	2	0	0	0	0	0	1
		腺癌 (悪)	1	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ節	検査数	9	8	10	9	18	4	6	8
		リンパ肉腫 (悪)	1	0	0	0	0	0	0	0
胸腺	検査数	1	0	0	0	0	0	0	0	
	リンパ肉腫 (悪)	1	0	0	0	0	0	0	0	
精巣	検査数	12	10	13	13					
	間質細胞腺腫 (良)	0	0	0	1					
前立腺	検査数	8	7	12	11					
	腺癌 (悪)	1	0	0	0					
膀胱	検査数	9	10	10	12	16	11	8	10	
	ポリープ (良)	0	0	0	0	1	0	0	0	
卵巣	検査数					18	13	9	13	
	悪性顆粒膜細胞腫 (悪)					1	0	0	0	
子宮	検査数					20	13	9	15	
	筋肉腫 (悪)					1	0	0	0	
	平滑筋腫 (良)					1	0	0	0	
	ポリープ (良)					4	1	1	0	

良：良性腫瘍 悪：悪性腫瘍

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 腫瘍性病変 —続き— (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	濃度 (ppm)		0	125	250	1000	0	125	250	1000
	臓器	検査動物数	14	12	14	13	22	13	9	15
死亡・ 切迫 屠殺	骨	検査数	0	1	0	0	0	0	0	3
		骨腫(良)	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚 ・皮下	検査数	11	9	10	11	16	9	8	12
		脂肪腫(良)	0	0	1	0	0	0	0	0
		癌(悪)	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維腫(良)	0	0	0	0	0	1	0	0
		未分化肉腫(悪)	0	2	2	1	1	0	1	2
		扁平上皮癌(悪)	1	1	0	0	1	0	0	0
	乳腺	検査数	8	3	3	5	16	11	6	9
		腺腫(良)	0	0	0	0	1	0	0	0
		腺癌(悪)	0	0	0	0	4	2	2	2
		線維腺腫(良)	0	1	0	0	7	4	2	1
		未分化肉腫(悪)	1	1	0	0	0	0	0	0

良：良性腫瘍 悪：悪性腫瘍

表 2-3 腫瘍性病変 (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	濃度 (ppm)		0	125	250	1000	0	125	250	1000
	臓器	検査動物数	36	38	36	37	28	37	41	34
最 終 屠 殺	肺	検査数	36	38	36	37	28	37	41	34
		肺細胞癌 (悪)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎	検査数	36	38	36	37	28	37	41	34
		腺腫 (良)	0	1	0	0	0	0	0	0
		腺癌 (悪)	0	0	0	0	0	1	1	0
	肝	検査数	36	38	36	37	28	37	41	34
		肝細胞癌 (悪)	1	2	0	2	3	0	1	0
	脾	検査数	36	38	36	36	28	36	41	34
		リンパ肉腫 (悪)	1	0	0	0	0	0	0	0
	脳	検査数	36	38	36	37	28	37	41	34
		星状膠細胞腫 (良)	0	0	1	0	0	0	0	0
	胃	検査数	36	38	36	37	28	37	41	34
		筋肉腫 (悪)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腸管	検査数	36	38	36	37	28	37	41	34
		未分化肉腫 (悪)	0	0	1	1	0	0	0	0
	膵	検査数	31	35	31	30	22	32	33	31
		膵島腺腫 (良)	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	検査数	36	38	36	37	28	36	41	34
		皮質腺腫 (良)	0	0	0	1	1	0	0	0
		検査数	21	16	36	22	21	23	19	19
	褐色細胞腫 (良)	3	1	2	0	1	0	0	0	
下垂体	検査数	34	34	34	33	28	35	41	33	
	腺腫 (良)	14	12	15	18	20	23	30	28	
甲状腺	検査数	36	38	36	37	27	37	41	34	
	腺腫 (良)	3	0	0	1	0	0	2	3	
	腺癌 (悪)	1	0	0	2	2	0	0	0	
リンパ節	検査数	33	23	26	26	20	29	31	18	
	リンパ肉腫 (悪)	1	0	0	0	0	0	0	0	
精巣	検査数	36	38	36	27					
	間質細胞腺腫 (良)	2	2	4	4					
前立腺	検査数	34	38	35	36					
	腺癌 (悪)	0	0	1	0					
卵巢	検査数					28	36	41	33	
	卵胞膜腫 (良)					0	0	0	1	

良：良性腫瘍 悪：悪性腫瘍

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 腫瘍性病変 -続き- (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	濃度 (ppm)		0	125	250	1000	0	125	250	1000
	臓器	検査動物数	36	38	36	37	28	37	41	34
最終屠殺	子宮	検査数					28	35	41	34
		ポリープ (良)					2	4	8	6
	筋肉	検査数	32	32	29	32	22	25	33	27
		筋肉腫 (悪)	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮膚・皮下	検査数	29	35	35	25	24	34	38	32
		脂肪腫 (良)	0	0	0	0	1	1	0	0
		癌 (悪)	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維腫 (良)	0	1	0	0	1	0	0	0
		乳頭腫 (良)	1	2	1	1	0	0	0	0
		未分化肉腫 (悪)	1	0	0	0	0	1	0	0
		扁平上皮癌 (悪)	1	0	0	1	0	0	0	0
	乳腺	検査数	10	9	6	6	23	21	30	30
		腺癌 (悪)	0	0	0	0	6	3	7	8
		線維腺腫 (良)	1	0	0	0	9	2	6	6

良：良性腫瘍 悪：悪性腫瘍

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 2-4 腫瘍性病変 (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	濃度 (ppm)		0	125	250	1000	0	125	250	1000
	臓器	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49
全動物	肺	検査数	48	49	49	50	48	50	50	48
		腺腫 (良)	0	0	1	0	0	0	0	0
		肺細胞癌 (悪)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎	検査数	48	49	49	50	48	50	50	48
		腺腫 (良)	0	1	0	0	0	0	0	0
		腺癌 (悪)	0	0	0	0	0	1	1	0
	肝	検査数	48	49	49	50	48	50	50	48
		リンパ肉腫 (悪)	0	0	0	0	1	0	0	0
		肝細胞癌 (悪)	2	4	0	4	3	0	1	1
	脾	検査数	48	50	50	49	48	49	50	49
		リンパ肉腫 (悪)	2	0	0	0	0	0	0	0
	脳	検査数	47	49	49	50	46	50	50	47
		星状膠細胞腫 (良)	0	0	2	0	0	0	0	1
	胃	検査数	47	49	49	50	46	50	50	48
		筋肉腫 (悪)	0	1	0	1	0	0	0	0
	腸管	検査数	48	49	49	50	46	50	50	48
		未分化肉腫 (悪)	0	0	1	1	0	0	0	0
	膵	検査数	41	42	41	42	36	44	41	44
		膵島腺腫 (良)	0	1	0	1	0	0	0	0
	副腎	検査数	46	49	49	50	46	49	50	47
皮質腺腫 (良)		0	0	0	1	1	0	0	0	
検査数		27	34	20	26	31	27	22	24	
	褐色細胞腫 (良)	3	1	2	0	1	0	0	0	
下垂体	検査数	45	42	46	43	45	46	48	45	
	腺腫 (良)	21	16	20	22	32	33	37	38	
甲状腺	検査数	46	49	47	50	41	49	50	47	
	腺腫 (良)	4	2	0	1	0	0	2	4	
	腺癌 (悪)	2	0	0	2	2	0	0	0	
リンパ節	検査数	42	31	36	35	38	33	37	26	
	リンパ肉腫 (悪)	2	0	0	0	0	0	0	0	
胸腺	検査数	1	0	0	0	0	0	0	0	
	リンパ肉腫 (悪)	1	0	0	0	0	0	0	0	
精巣	検査数	48	48	49	40					
	間質細胞腺腫 (良)	2	2	4	5					

(Fisher直接確率計算法/申請者により実施)

良：良性腫瘍 悪：悪性腫瘍

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 2-4 腫瘍性病変 —続き— (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	濃度 (ppm)		0	125	250	1000	0	125	250	1000
	臓器	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49
全動物	前立腺	検査数	42	45	47	47				
		腺癌 (悪)	1	0	1	0				
	膀胱	検査数	44	48	44	49	41	45	48	40
		ポリープ (良)	0	0	0	0	1	0	0	0
	卵巣	検査数					46	49	50	46
		卵胞膜腫 (良)					0	0	0	1
		悪性顆粒膜細胞腫 (悪)					1	0	0	0
	子宮	検査数					48	48	50	49
		筋肉腫 (悪)					1	0	0	0
		平滑筋腫 (良)					1	0	0	0
		ポリープ (良)					6	5	9	6
	骨	検査数	0	1	0	0	0	0	0	4
		骨腫 (良)	0	1	0	0	0	0	0	0
	筋肉	検査数	41	41	39	44	39	36	41	40
		筋肉腫 (悪)	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮膚・皮下	検査数	40	44	45	36	40	43	46	44
		脂肪腫 (良)	0	0	1	0	1	1	0	0
		癌 (悪)	0	1	0	1	0	0	0	0
		線維腫 (良)	0	1	0	0	1	1	0	0
		乳頭腫 (良)	1	2	1	1	0	0	0	0
未分化肉腫 (悪)		1	2	2	1	1	1	1	2	
扁平上皮癌 (悪)		2	1	0	1	1	0	0	0	
乳腺	検査数	18	12	9	11	39	31	36	39	
	腺腫 (良)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	腺癌 (悪)	0	0	0	0	10	5	9	10	
	線維腺腫 (良)	1	1	0	0	16	6	8	↓7	
	未分化肉腫 (悪)	1	1	0	0	0	0	0	0	

↓ : P<0.05 (Fisher直接確率計算法/申請者により実施)

良 : 良性腫瘍 悪 : 悪性腫瘍

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 2-5 腫瘍数のまとめ

性別		雄				雌				
濃度 (ppm)		0	125	250	1000	0	125	250	1000	
合計	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49	
	腫瘍数	良性	32	28	32	31	61	46	56	57
		悪性	14	10	4	11	21	7	12	13
	腫瘍総数		46	38	36	42	82	53	68	70
	担腫瘍動物数	良性	23	21	29	29	40	38	43	40
		悪性	9	9	5	10	21	7	11	13
担腫瘍動物数		30	27	33	34	45	39	44	41	