

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。

(4) 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

検体純度：

供試動物：Cr1:CD(SD)BR系ラット、開始時 5~6週齢

主群1群雌雄各60匹。衛生群1群雌雄各10匹

投与期間：主群 24ヶ月（1990年2月9日～1992年2月 7-21日）

衛生群 12ヶ月（1990年2月9日～1991年2月11-12日）

投与方法：検体を0、150、300及び1600ppmの濃度で飼料に混入し、24ヶ月間において自由に摂食させた。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。

試験期間を通して検体投与に起因すると考えられる所見は認められなかった。
検体投与に関連した死亡数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（主群）

性別	雄				雌			
	0	150	300	1600	0	150	300	1600
投与群 (ppm)	0	150	300	1600	0	150	300	1600
動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
1 - 52 週	4	2	6	1	1	1	2	3
53 - 78 週	9	2	3	3	3	8	5	5
79 -104 週	16	21	19	10	29	22	23	17
1 -104 週 (死亡率 %)	29 (48)	25 (42)	28 (47)	14 (23)	33 (56)	31 (52)	30 (50)	25 (42)

体重変化；全生存動物について、毎週1回体重を測定した。

1600ppm投与群においては雄で22週までの体重増加が対照群に比して有意に低かったが、その後は対照群と同等の体重増加が認められた。

雌では投与開始から12週まで、また、22週から82週の間で体重増加が対照群に比して有意に低かったが、その後有意差は認めなかった。

雌雄共に体重増加の減少を認めた期間があったことから試験期間を通しての体重増加量も対照群に比して減少（雄 86% P<0.01、雌 92%）した。

150及び300ppm投与群では、雌雄共に投与に関連した変化は認めなかった。投与期間中の体重変化を以下の表及び図に示した。

図. 全投与期間における体重変化

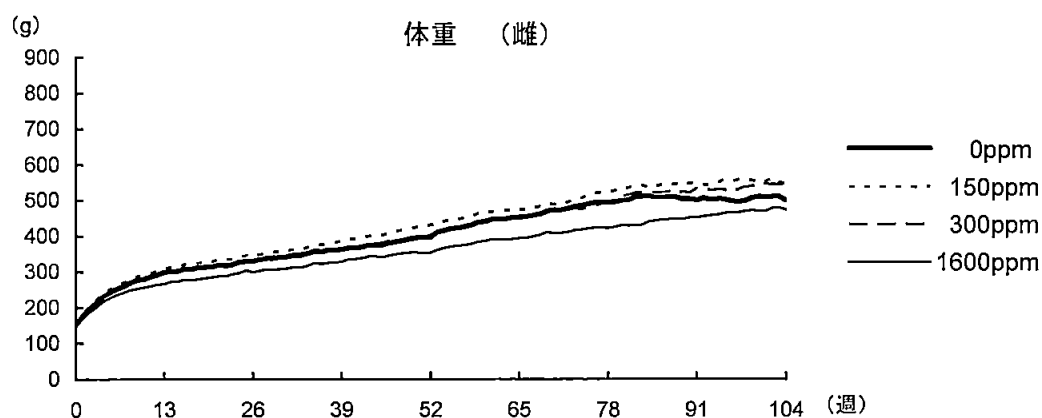
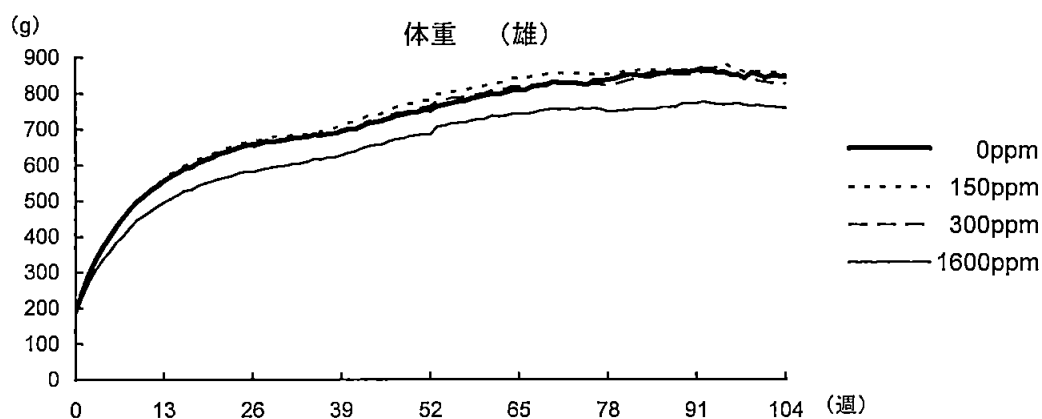


表. 体重増加量の変化

性別	雄			雌		
	150	300	1600	150	300	1600
0 - 12 週	102	99	↓84	107	101	↓81
12 - 22 週	102	98	↓86	119	108	92
22 - 75 週	108	101	96	108	95	↓80
75 - 82 週	82	82	47	117	110	↓27
0 - 104 週	102	96	↓86	113	112	92

表中の数値は対照群を100とした場合の値
 ↓: P<0.01 (Williams test)

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。

摂餌量及び摂餌効率；全生存動物について摂餌量を毎週測定した。また、26週までの摂餌効率（摂餌量(g)／体重増加量(g)）を求めた。

摂餌量は1600ppm投与群において雄で104週の投与期間を通して対照群に比して僅かながら有意な低値が認められた。雌ではほぼ対照群と同等であったが13から22週の間についてのみわずかに有意に低かった。

他の投与群において摂餌量は雌雄共に対照群と同等であった。

投与群の摂餌効率は対照群に比してほぼ同等であった。

投与期間中の平均累積摂餌量を次表に示す。

表. 平均累積摂餌量

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	150	300	1600	0	150	300	1600
摂餌量 g/ラット	1～12 (週)	2454 -	2506 (102)	2469 (101)	2250 (↓92)	1745 -	1803 (103)	1736 (99)	1671 (96)
	13～22 (週)	1902 -	1956 (103)	1914 (101)	1809 (↓95)	1383 -	1437 (104)	1328 (96)	1282 (↓93)
	23～104 (週)	15784 -	15951 (101)	15712 (100)	15053 (↓95)	12351 -	13088 (106)	12504 (101)	12025 (97)
	1～104 (週)	20138 -	20430 (101)	20102 (100)	19170 (↓95)	15463 -	16325 (106)	15595 (101)	14961 (97)
摂餌 効率	1～26 (週)	10.9	10.9	11.1	12.2	20.6	19.7	20.1	23.5

() 内の数値は対照群を100とした場合の値

↓: P<0.01 (Williams` test)

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。

投与群 (ppm)		150	300	1600
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	6.1	12.4	69
	雌	8.4	16.5	95

飲水量；衛生群の12、25及び51週について日々の飲水量を重量測定して正確に測定した。

検体投与に関連すると思われる変動は認めなかった。

眼科学的検査；投与開始前の全動物、52及び104週の対照群と1600ppm群の全ての生存動物について眼科学的検査を実施した。

検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

臨床検査；26、52、78及び104週に雌雄各群10匹について、エーテル浅麻酔下で眼窩静脈叢より採血し、血液学的及び生化学的検査を実施した。

血液学的検査；26、52、78及び104週に採取した試料について次の項目について検査した。

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。

赤血球数 (RBC)、ヘマトクリット (Ht)、ヘモグロビン (Hb)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、白血球数 (WBC)、血小板数 (PLT)、白血球百分率、トロンボテスト (TT)

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散発して認められ、用量との関連や再現性が認められず、検体投与に関係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

性	雄											
	150				300				1600			
投与量 (ppm)												
検査時期 (週)	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
RBC												↑ 109
Ht												↑ 109
PLT											↓ 89	
好中球	↑ 228				↑ 187				↑ 176			↓ 43
リンパ球					↓ 77				↓ 86			
好酸球										↑ 191		
TT									↓ 91			

性	雄											
	150				300				1600			
投与量 (ppm)												
検査時期 (週)	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
Ht											↓ 96	
MCV											↓ 97	
MCHC									↓ 98	↑ 102		
好中球									↓ 70	↓ 56		

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

血液生化学的検査 ; 26、52、78及び104週に採取した試料について以下の項目について検査した。

総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (CRE)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)、塩素 (Cl)、総コレステロール (T-CHO)、アルカリホスファターゼ (ALP)、総ビリルビン (T-Bil)、グルコース (GLU)、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)

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散発して認められ、用量との関連や再現性が認められず、検体投与に関係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. 血液生化学的検査結果

性	雄											
	150				300				1600			
投与量 (ppm)												
検査時期 (週)	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
BUN	↑133				↑122				↑133			
ALAT											↓48	
Na											↑101	
Cl											↑102	
P				↓90				↓93				↓90

性	雄											
	150				300				1600			
投与量 (ppm)												
検査時期 (週)	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
TP											↑107	
Alb									↑109		↑106	
ASAT						↓71			↓71	↓68		
ALAT						↓52				↓45		
CRE			↑120				↑120	↑120		↑117	↑120	↑120
BUN												↑120
Na				↑101				↑101				↑101

表中の数値は対照群を100とした場合の値
 ↑↓ : P<0.05 ⬆️⬇️ : P<0.01 (Williams' test)

尿 検 査 ; 26、52、78及び104週に雌雄各群10匹について、一晚尿を採取し、以下の項目を検査した。

尿量、pH、比重、蛋白質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、総還元物質、尿沈渣

投与に関連する影響は認められなかった。

臓器重量；52週の衛星群と104週の試験終了時全生存動物について剖検し、以下の臓器について重量を測定した。また、対体重比及び体重の違いによる臓器重量への影響を考慮して、体重を共変量として補正重量も求めた。

副腎、脳、心、脾、腎、肝、卵巣、子宮、下垂体、精巣及び精巣上体、甲状腺

52週の検査では投与に関連すると考えられる変動は認めなかった。

104週の試験終了時の検査においては1600ppm投与群、雄の肝及び甲状腺補正重量で有意（ $P < 0.01$ 及び $P < 0.05$ ）な増加が認められ、精巣実重量も有意（ $P < 0.05$ ）に増加した。また、副腎補正重量のわずかな増加傾向もうかがわれたが、統計学的に有意な変動ではなかった。

300ppm投与群は雄の肝補正重量の有意（ $P < 0.05$ ）な増加が認められた。

雌ではいずれの投与群にも統計学的に有意な変動は認められなかった。なお、精巣実重量を除き、雄でも実重量及び対体重比には統計学的に有意な差は認めなかった。

最終屠殺において対照群に比べ、統計学的有意差の認められた臓器重量を次表に示す。

表. 最終屠殺時の臓器重量

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		150	300	1600	150	300	1600
体重							
肝	補正重量 a)		↑ 109	▲ 111			
甲状腺	補正重量 a)			↑ 114			
精巣	実重量			↑ 117			
副腎	補正重量 a)			(114)			

表中の数値は対照群を100とした場合の値

()内の数字は有意差を認めない

a) 体重を共変量とした補正重量

↑ : $P < 0.05$ 、▲ : $P < 0.01$ (Williams' 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。

52週の中間屠殺では検体投与との関連を示す変化は認められなかった。

最終屠殺、死亡例及び切迫屠殺例においては、1600あるいは300ppm投与群の雄で精巣の腫瘍、小さな前立腺及び精嚢、腎皮質の癒痕などが認められた。

他にも雌雄で所見が散見されたが加齢による変化と考えられ、検体投与との関連を示す変化は認められなかった。

雄の最終屠殺例で認められた精巣、前立腺、精嚢及び腎の肉眼的所見を表に示した。

表. 最終屠殺で認められた主な肉眼的所見数

投与濃度 (ppm)		0	150	300	1600
臓器	所見 / 検査動物数	31	35	32	46
精巣	腫瘍	0	3	2	20
前立腺	小型化	0	0	1	3
精囊	小型化/内容減少	1	0	3	7
腎	石灰沈着	4	4	2	5

病理組織学的検査; 全ての動物の組織を摘出し、10%バッファーホルマリン（眼のみダビドソン固定液）で固定した。最終及び中間（52週）屠殺例の対照群と1600ppm群、すべての群の死亡及び切迫屠殺例については以下の組織（肝、腎、肺及び肉眼的異常部位については最終及び中間屠殺の150及び300ppm投与群についても実施した。）についてヘマトキシリン・エオジン染色標本（腎ではPAS染色も実施）を作製して検鏡し、病理組織学的に検索した。また、必要に応じて肝及び腎凍結切片によるオイルレッドO脂肪染色も行った。中間及び最終屠殺例で高用量投与群のいくつかの組織で、投与に関連した変化が認められたため、150及び300ppm投与群の中間屠殺例の雌雄の副腎及び雌の脾について。また、最終屠殺例雄の前立腺、精囊、精巣及び精巣上体、副腎、雌の脾、雌雄の骨格筋及び坐骨神経についても検査した。

肝、腎、肺、副腎、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、大動脈、脳、眼、大腿骨、心、リンパ節、乳腺、卵巣、膵、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精のう、骨格筋、皮膚、脊髄、脾、胸骨、精巣、精巣上体、胸腺、甲状腺、上皮小体、気管、膀胱、子宮、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。

52週中間屠殺例では、雌雄の300ppm以上の肝で軽微な小葉中心性肝細胞肥大、雌1600ppm群で脾の髓外造血とヘモジデリン沈着がいずれも軽微ながら認められた。副腎では球状帯細胞のびまん性ないし巣状の肥大、束状帯の希薄化ないし微細空胞化が雌雄1600ppmで認められ、雌では300ppmでも同様な変化が1例観察された。雄の1600ppmでは網状帯にびまん性の微細な空胞も認めた。

最終屠殺例の雄で、300ppm以上の群で精巣間質細胞の軽微な過形成、1600ppm群で精巣精細管や前立腺の萎縮が対照群に比して有意に認められた。

雄300ppm以上の群で精巣上体の精子減少が有意に、1600ppmで精子消失例の増加傾向（有意差なし）が認められた。また、雄300ppm以上の群では精囊での有意な分泌減少がみられ、1600ppm群で分泌コロイドの消失例もやや多かった（有意差なし）。

雌の300ppm以上の群で脾にヘモジデリン沈着が有意に認められた。

全動物でみた場合、1600ppm雄の肝で小葉中心性肝細胞肥大がわずかながら有意に増加した。

副腎では全動物でみた場合、300ppm以上の雌雄で球状帯細胞肥大、雄で束状帯細胞希薄化および微細空胞化ならびに網状帯細胞の微細空胞化が有意に増加した。なお、雄の網状帯の変化は最終屠殺例150ppmでも有意にみられたが、より高用量での同所見の発生数に用量との関連が明らかでなく、また、全動物でみた場合は同群に有意差はないことから、150ppmでのこの変化は毒性学的に重要なものではないと考えられた。

雄の対照群を含む全ての群の腎臓に好酸性コロイドを伴う拡張した好塩基性皮質尿細管を認め、雄300ppm以上で有意であった。しかし、この所見は加齢に伴い自然発生する糸球体腎症の初期の変化と考えられ、糸球体腎症の発生に対照を含めた群間に差が無く、重要な毒性的意義を持つものとは考えられなかった。

最終屠殺例雄の精巣所見を以下に示す。

表. 最終屠殺例雄の精巣所見

投与濃度 (ppm)		0	150	300	1600
所見 / 検査数		31	35	32	46
精 巣	間質細胞過形成(合計)	5	7	▲12	▲28
	痕跡	3	1	0	2
	軽微	2	5	12	25
	中程度	0	1	0	1
	精細管萎縮(合計)	5	9	10	▲22
	軽微	2	5	4	4
	中程度	0	1	2	6
	高度	3	3	4	12

▲: P<0.01 (Fisher直接確率検定)

〔腫瘍性病変〕

認められた腫瘍性病変を表2-1~2-4に、腫瘍数のまとめを表2-5に示した。

52週中間屠殺においては総じて腫瘍の発生は少なく、投与に関連した変化は認められなかった。

最終屠殺例では、1600ppm群の雄の精巣で間質細胞腫の発生が対照群に比して有意に増加した。また、試験施設での背景値に比しても発生率は高かった。

他にも雌雄で腫瘍の発生が認められたが、投与に関連すると考えられるものではなかった。また、精巣での変化を除けば、腫瘍を有する動物数や腫瘍数などに投与による影響は認められなかった。

最終屠殺雄動物での精巣間質細胞腫発生数および背景値 (HCD) を以下に示した。

表. 雄の精巣間質細胞腫発生数

投与濃度 (ppm)	0	150	300	1600	HCD % *
検査数	60	60	60	60	
全動物 (%)	3 (5.0)	7 (11.7)	7 (11.7)	↑29 (48.3)	0-15
検査数	31	35	32	46	-
最終屠殺	1	4	6	↑25	
検査数	29	25	28	14	-
死亡・切迫	2	3	1	4	

↑ : P<0.01 (Fisher直接確率検定)

*1989年より実施された10試験からの背景値

申請者注 :

本試験において精巣間質細胞腫はSTP診断基準に基づいて検査されていたが、報告書中に示された背景値 (0-10% : 7試験) はSTP診断基準に基づいたものでなかった。このため、STP診断基準で精巣間質細胞腫について新たに試験数を加えて再評価 (1998年) している背景値を上表に示している。

—52週屠殺雄動物の精巣変化について—

最終屠殺動物で精巣間質細胞腫の増加がみられたことから、52週屠殺雄動物の試料を用いて精巣間質細胞の初期変化を追加して調べた。

52週雄動物対照群及び1600ppm群の精巣ブロックからPCNA免疫染色標本を作製し、精巣間質細胞200個中のS期の間質細胞数 (一様な濃褐色の核染色が存在するものをS期の間質細胞として識別) から標識率を求め両群での間質細胞の増殖性を比較した。また、52週の全ての群の精巣HE染色標本を新たに作製し、盲検下で間質細胞の変化を観察した。

PCNA免疫染色標本での平均標識率は対照群2.2%±1.4に対して1600ppm群2.4%±1.7と同等であり、精巣間質細胞の増殖性に変化は認めなかった。

HE染色標本の観察では、1600ppm群の10例中3例で、精巣に軽微な間質細胞過形成を示した。さらに、300ppm群でも10例中1例が軽微な間質細胞過形成を示した。最終屠殺例のラットから得られた所見を考慮すると、52週屠殺1600ppm群で見られたこの変化の発生率上昇は、統計学的に有意ではなかったものの、投与と関連したものと考えられた。

対照群、150および300ppm群の各1例ならびに1600ppm群の3例において、軽微な精細管生殖細胞の変性および減少が見られた。この所見はこの週齢の無処理対照ラットによく見られるものであり、統計学的に有意な増加も伴わなかったことから、投与によるものとは考えられなかった。

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 52 週屠殺動物の精巣 PCNA 染色結果を以下の表に示した。

表. 精巣間質細胞の PCNA 染色結果

群	カウントした間質細胞数	平均標識率
対照群 (N=10)	200	2.2±1.4
1600ppm群 (N=10)	200	2.4±1.7

(Wilcoxonの順位和検定)

申請者注：

<精巣間質細胞腫の発生数増加について>

本試験の最終屠殺高濃度投与群において、雄の精巣に間質細胞腫が増加した。一方、イプロジオンには変異原誘発性はない。したがって非遺伝毒性学的メカニズムで精巣の間質細胞腫瘍が増加していることは明らかであった。このことから、間質細胞腫発生数増加のメカニズムに関して複数の追加試験を行い調査している。

主な *in vitro* 試験の結果を要約すると以下の通りであった。

- ・成熟雄CDラットの腹側前立腺由来アンドロゲン受容体を用いたアンドロゲン受容体結合能の測定で、イプロジオン及びその主要代謝物にアンドロゲン受容体に対する強い結合親和性は認められなかった。(毒性資料No. 原体-49)
- ・イプロジオンは、精巣培養細胞からのテストステロン分泌を速やかに、しかし回復性をもって阻害した。(毒性資料No. 原体-50, 51)
- ・イプロジオンは、精巣間質細胞ミトコンドリアへのコレステロールの能動輸送を干渉することによってテストステロン分泌を妨げることが示された。(毒性資料No. 原体-52)

更に *in vivo* 試験として雄ラットに単回あるいは連続経口投与して血漿ホルモン濃度を測定した試験(毒性資料No. 原体-46及び47)及び精巣間質細胞の増殖性を検索した試験(毒性資料No. 原体-48)を実施した。その結果を要約すると以下の通りである。

70mg/kg及び300mg/kg(本試験の最高投与量相当及びラット90日間経口投与試験で精巣間質細胞過形成が増加した投与量相当)単回あるいは連続投与では。

- ・血漿テストステロン濃度がイプロジオン投与により速やかに減少した。
- ・血漿テストステロンの減少に続き、血漿黄体化ホルモンが代償性に増加した。
- ・血漿テストステロン及び血漿黄体化ホルモンは投与終了後24時間以内に平常レベルとなった。
- ・ホルモン変動の一貫したパターンには精巣間質細胞での増殖誘導が伴っていた。

6mg/kg(本試験の最低投与量相当)連続投与では血漿ホルモンの変動や精巣間質細胞増殖を誘導しなかった。

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

以上の追加試験結果は、高用量のイプロジオンの繰り返しの投与により誘発されたホルモンの変動とそれに伴う細胞増殖が雄ラットでの精巣間質細胞腫瘍の最終的な発達に関与したことを示唆していた。また、これらメカニズム試験では6mg/kg/日投与では影響が無かった。

本試験での精巣間質細胞腫は最高濃度1600ppmでのみ増加している。以上、イプロジオンに変異原性は無く、非遺伝性メカニズムによる精巣間質細胞腫瘍の増加に対する無影響量は、中間用量300ppmであると考えられる。

以上のように、検体を24ヶ月間飼料に混入してラットに投与した結果、1600ppm投与群で体重増加抑制が雌雄で認められ、摂餌量が雄では試験期間を通してわずかに低く、雌でも低い期間を認めた。また、雄では肝（補正重量）や精巣重量（実重量）に増加が認められ、300ppmでも肝重量（補正重量）が増加した。病理組織学的検査では雄1600ppmの肝で小葉中心性肝細胞肥大がみられ、300ppm以上で精巣の間質細胞過形成が、1600ppmで間質細胞腫の発生率の上昇がみられた。加えて、精巣及び前立腺に萎縮性的変化が1600投与群で認められた。300ppm以上の投与群では精巣上体の精子減少、精囊の分泌減少、雌雄の副腎で皮質細胞の肥大や微細空胞の発生がみられ、雌では脾にヘモジデリン沈着も観察された。150ppm投与群では、検体投与に関連した毒性変化は認められなかった。

これらの結果から、無毒性量は雌雄共に150ppm（雄6.1 mg/kg/日、雌8.4 mg/kg/日）と考えられた。

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	150	300	1600	0	150	300	1600
臓器	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
52週	肝	検査数	10	10	10	10	10	10	10	10
		小葉中心性肝細胞肥大 (軽微)	0	0	↑4	↑5	0	0	1	↑4
	脾	検査数	10	10	10	10	10	10	10	10
		髓外造血 (軽微)	0	0	0	2	3	0	2	↑9
		ヘモジデリン沈着 (軽微)	0	0	0	0	4	2	5	8
	副腎	検査数	10	10	10	10	10	10	10	10
		球状帯細胞/肥大 (びまん性)	0	0	0	↑8	0	0	0	3
		球状帯細胞/肥大巣	0	0	0	2	0	0	0	0
		束状帯細胞/微細空胞 (びまん性)	0	0	0	3	0	0	0	0
		束状帯細胞/希薄化・微細空胞 (びまん性)	0	0	0	↑5	0	0	1	↑8
		網状帯細胞/微細空胞 (びまん性)	0	0	0	↑5	0	0	0	0
	精巣 ^{a)}	検査数	10	10	10	10				
		精細管生殖細胞変性/減少 (片側 軽微)	1	1	1	3				
		精細管鉍質沈着 (片側 軽微)	1	1	1	2				
		間質細胞過形成 (合計)	0	0	1	3				
		(片側 軽微)	0	0	1	1				
		(両側 軽微)	0	0	0	2				
	間質炎症細胞浸潤 (片側 軽微)	0	0	0	1					

↑ : P<0.05 ↑↑ : P<0.01 (Fisher直接確率検定/申請者により実施)

^{a)} 試験終了後、追加して精巣の検索を実施した。

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

表 1-2 主な非腫瘍性病変 (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)		0	150	300	1600	0	150	300	1600
	臓器	検査動物数	29	25	28	14	33	32	30	25
死亡・切迫屠殺	精巣	検査数	29	25	28	14				
		間質細胞過形成	2	6	1	↑7				
		精細管萎縮	5	5	4	2				
	精巣 上体	検査数	29	25	28	14				
		精子減少	2	0	2	0				
		精子消失	3	2	1	1				
	前立腺	検査数	29	25	28	14				
		萎縮	1	0	2	0				
	精囊	検査数	29	25	28	14				
		分泌減少	4	3	5	2				
		分泌コルク消失/減少	1	1	3	0				
	脾	検査数	29	25	28	14	33	32	29	25
		ヘモジデリン沈着	4	5	4	2	13	14	15	15
	肝	検査数	29	25	28	14	33	32	30	25
小葉中心性肝細胞肥大(軽微)		0	0	0	↑3	0	0	0	1	
副腎	検査数	29	25	28	14	33	32	30	25	
	球状帯細胞肥大(巣状)	0	4	3	3	0	1	2	4	
	球状帯細胞肥大(びまん性)	0	0	1	↑7	0	0	0	2	
	束状帯細胞希薄化/微細空胞化(びまん性)	1	4	5	↑5	1	0	1	3	
	網状帯細胞微細空胞化(びまん性)	6	6	9	↑8	0	0	1	1	
腎	検査数	29	25	28	14	33	32	30	25	
	皮質尿細管:好酸性コルクを伴う好塩基性/拡張	4	4	4	0	2	4	4	3	
	糸球体腎症	3	2	2	1	5	3	1	1	

↑: P<0.05 ↑: P<0.01 (Fisher直接確率検定/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 1-3 主な非腫瘍性病変 (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)		0	150	300	1600	0	150	300	1600
臓器	検査動物数		31	35	32	46	26	28	30	35
最終屠殺	精巣	検査数	31	35	32	46				
		間質細胞過形成	5	7	↑12	↑28				
		精細管萎縮	5	9	10	↑22				
	精巣 上部	検査数	31	35	32	46				
		精子減少	0	3	↑5	↑6				
		精子消失	3	4	3	9				
	前立腺	検査数	31	35	32	46				
		萎縮	1	2	5	↑13				
	精囊	検査数	31	35	32	46				
		分泌減少	0	1	↑7	↑10				
分泌コイト [※] 消失/ 減少		0	0	1	6					
脾	検査数	31	15	12	46	26	28	30	35	
	ヘンジ [※] リン沈着	1	1	0	1	9	11	↑20	↑22	
肝	検査数	31	35	32	46	26	28	30	35	
	小葉中心性肝細胞肥大 (軽微)	0	0	0	3	0	0	0	0	
副腎	検査数	31	35	32	46	26	28	30	35	
	球状帯細胞肥大 (巣状)	1	2	6	↑14	0	0	3	2	
	球状帯細胞肥大 (びまん性)	0	0	1	↑6	0	0	0	1	
	束状帯細胞希薄化/微細空胞化 (びまん性)	0	1	3	↑23	0	0	0	2	
	網状帯細胞微細空胞化 (びまん性)	1	↑8	↑15	↑12	0	1	0	2	
腎	検査数	31	35	32	46	26	28	29	35	
	皮質尿細管: 好酸性コイト [※] を伴う好塩基性/拡張	5	11	↑15	↑19	12	8	8	8	
	糸球体腎症	5	13	6	10	1	4	4	4	

↑: P<0.05 ↑: P<0.01 (Fisher直接確率検定/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 (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)		0	150	300	1600	0	150	300	1600
臓器	検査動物数		60	60	60	60	59	60	60	60
全動物	精巣	検査数	60	60	60	60				
		間質細胞過形成	7	13	13	↑35				
		精細管萎縮	10	14	14	↑24				
	精巣 上部	検査数	60	60	60	60				
		精子減少	2	3	7	6				
		精子消失	6	6	4	10				
	前立腺	検査数	60	60	60	60				
		萎縮	2	2	7	↑13				
	精囊	検査数	60	60	60	60				
		分泌減少	4	4	↑12	↑12				
		分泌細胞消失/減少	1	1	4	6				
	脾	検査数	60	60	60	60	59	60	59	60
ヘンジリン沉着		5	6	4	3	22	25	↑35	↑37	
肝	検査数	60	60	60	60	59	60	60	60	
	小葉中心性肝細胞肥大 (軽微)	0	0	0	↑6	0	0	0	1	
副腎	検査数	60	60	60	60	59	60	60	60	
	球状帯細胞肥大 (巣状)	1	6	↑9	↑17	0	1	↑5	↑6	
	球状帯細胞肥大 (びまん性)	0	0	2	↑13	0	0	0	3	
	束状帯細胞希薄化/微細空胞化 (びまん性)	1	5	↑8	↑28	1	0	1	5	
	網状帯細胞微細空胞化 (びまん性)	7	14	↑24	↑20	0	1	1	3	
腎	検査数	60	60	60	60	59	60	59	60	
	皮質尿管：好酸性細胞を伴う好塩基性/拡張	9	15	↑19	↑19	14	12	12	11	
	糸球体腎症	8	15	8	11	6	7	5	5	

↑↓ : P<0.05 ↑↓ : P<0.01 (Fisher直接確率検定/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			
	投与濃度 (ppm)		0	150	300	1600	0	150	300	1600
	臓器	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
52 週 屠 殺	全身性	検査数	0	0	0	0	1	0	0	1
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1
	心	検査数	10	1	1	10	10	0	0	10
		中皮腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体前 葉	検査数	10	0	0	10	10	2	2	10
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	1
	皮膚	検査数	10	1	0	10	10	0	0	10
		線維腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺	検査数	10	0	0	10	10	4	2	10
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	1	2	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	2	1	0

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

(Fisher直接確率検定/申請者により実施)

表 2-2 腫瘍性病変

(ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)		0	150	300	1600	0	150	300	1600
	臓器	検査動物数	29	25	28	14	33	32	30	25
死亡・ 迫切 屠殺	全身性	検査数	29	25	28	14	33	32	30	25
		組織球性肉腫(M)	1	0	3	2	0	1	3	2
		リンパ性白血病(M)	1	0	2	2	1	0	0	0
		骨髄性白血病(M)	1	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫(M)	0	1	0	0	1	0	2	0
		多形性リンパ腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺	検査数	29	25	28	14	33	32	30	25
		腺癌-多発性(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	心	検査数	29	25	28	14	33	32	30	25
		悪性シュワン細胞腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺	検査数	29	25	27	14	33	31	29	25
		胸腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	検査数	29	25	27	14	33	32	30	25
		血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脾	検査数	29	25	27	14	33	32	29	25
		未分化肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝	検査数	29	25	28	14	33	32	29	25
		良性肝細胞腫瘍(B)	1	1	0	0	0	0	0	0
		悪性肝細胞腫瘍(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵	検査数	29	25	28	14	33	32	29	25
外分泌腺腺腫(B)		1	2	0	0	0	0	0	0	
島細胞腺腫(B)		2	2	1	0	1	0	0	0	
島細胞癌(M)		0	0	1	0	0	0	0	0	
外分泌腺島細胞混合腺腫(B)		0	0	0	1	0	0	0	0	
腎	検査数	29	25	28	14	33	32	30	25	
	腎間葉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	尿細管腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
前立腺	検査数	29	25	28	14					
	腺癌(M)	0	1	0	0					
精囊	検査数	29	25	28	14					
	腺癌(M)	0	0	0	1					

B：良性腫瘍

M：悪性腫瘍

表 2-2 腫瘍性病変 —続き— (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)		0	150	300	1600	0	150	300	1600
	臓器	所見 / 検査動物数	29	25	28	14	33	32	30	25
死亡・ 切迫 屠殺	輸精管	検査数	1	0	0	0				
		腺癌 (M)	1	0	0	0				
	精巣	検査数	29	25	28	14				
		間質細胞腫 (B)	2	3	1	4				
	子宮頸部	検査数					33	32	30	25
		悪性神経鞘腫 (M)					1	0	0	1
	膈	検査数					3	2	1	0
		悪性神経鞘腫 (M)					1	0	0	0
	甲状腺	検査数	29	25	28	14	33	32	30	25
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	2	0	0	0	0	0	0
		濾胞細胞癌 (M)	1	0	0	1	0	1	0	0
		傍濾胞細胞腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	1
		傍濾胞細胞癌 (M)	2	2	1	0	0	4	2	1
		神経節細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	副腎	検査数	29	25	28	14	33	32	30	25
		良性褐色細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	検査数	29	25	28	14	33	32	30	25
		前葉腺腫 (B)	9	11	8	5	19	22	17	17
前葉腺癌 (M)		0	0	0	0	1	0	3	3	
骨格筋	検査数	29	25	28	14	33	32	30	25	
	横紋筋肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
胃	検査数	29	25	28	14	33	32	29	25	
	腺胃腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
盲腸	検査数	29	25	28	13	33	32	30	25	
	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
皮膚	検査数	29	25	28	14	33	32	30	25	
	基底有棘細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	基底細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	1	1	0	1	
	線維腫 (B)	0	5	0	1	0	1	0	0	
	線維肉腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0	

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表 2-2 腫瘍性病変 — 続き — (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)		0	150	300	1600	0	150	300	1600
	臓器	検査動物数	29	25	28	14	33	32	30	25
死亡・ 切迫 屠殺	皮膚	脂肪腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮下 組織	検査数	10	5	9	5	4	3	3	3
		線維腫(B)	4	2	3	2	2	3	2	1
		粘液線維腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	2	0	2	0	0	0	0	0
		脂肪腫(B)	1	2	1	0	0	0	0	0
		粘液肉腫(M)	2	0	1	0	0	0	1	0
		未分化肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	1
		扁平上皮癌(ジンハ ル腺) (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳腺	検査数	29	25	28	14	33	32	29	25
		腺腫(B)	1	0	0	0	2	0	1	2
		線維腺腫(B)	0	1	0	0	18	23	13	5
		腺癌(M)	0	2	0	0	6	7	1	4
		線維腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
良性混合腫瘍(B)		0	0	0	0	0	0	0	1	
脳	検査数	29	25	28	14	33	32	30	25	
	悪性星状膠細胞腫 (M)	0	1	1	0	0	1	0	0	
	悪性髄膜腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	顆粒細胞髄膜腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	良性顆粒細胞腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
脳	検査数	29	25	28	14	33	32	30	25	
	良性混合膠腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
脊髄	検査数	29	25	28	14	33	32	30	25	
	星状膠細胞腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
頭部	検査数	1	0	1	0	1	0	0	0	
	扁平上皮癌(ジンハ ル腺) (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
前肢	検査数	1	1	0	0	0	0	0	0	
	骨肉腫(M)	1	1	0	0	0	0	0	0	

B : 良性腫瘍

M : 悪性腫瘍

表 2-3 腫瘍性病変

(ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)		0	150	300	1600	0	150	300	1600
	臓器	検査動物数	31	35	32	46	26	28	30	35
最終屠殺	全身性	検査数	31	35	32	46	26	28	30	35
		組織球性肉腫(M)	0	0	1	1	0	1	0	0
		LGL 白血病(M)	0	1	0	0	0	0	0	1
		悪性リンパ腫(M)	1	0	0	0	0	0	1	0
		多形性リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺	検査数	31	35	32	46	26	28	30	35
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜リンパ節	検査数	31	3	0	46	26	1	0	35
		血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝	検査数	31	35	32	46	26	28	30	35
		良性肝細胞腫瘍(B)	0	1	2	0	0	1	0	0
		悪性肝細胞腫瘍(M)	0	0	2	1	0	0	0	0
	膵	検査数	31	6	5	46	26	0	3	35
		外分泌腺腺腫(B)	0	1	2	2	0	0	0	0
		外分泌腺腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		島細胞腺腫(B)	3	3	2	2	2	0	2	0
		島細胞癌(M)	1	3	0	3	1	0	0	2
		外分泌腺島細胞混合腺腫(B)	0	0	0	1	1	0	0	0
	腎	検査数	31	35	32	46	26	28	29	35
		癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	1
前立腺	検査数	31	35	32	46					
	腺癌(M)	0	0	1	0					
精巣	検査数	31	35	32	46					
	間質細胞腫(B)	1	4	6	↑25					
卵巣	検査数					26	13	8	35	
	管状腺腫(B)					0	0	0	1	
	良性顆粒膜細胞腫(B)					0	1	0	0	
子宮	検査数					26	8	11	35	
	平滑筋腫(B)					1	0	0	0	
	悪性神経鞘腫(M)					1	0	0	0	
子宮頸部	検査数					26	10	14	35	
	良性顆粒細胞腫(B)					0	1	0	1	

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

↑ : P<0.01 (Fisher直接確率検定)

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 2-3 腫瘍性病変 —続き— (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)		0	150	300	1600	0	150	300	1600
	臓器	検査動物数	31	35	32	46	26	28	30	35
最終屠殺	甲状腺	検査数	31	8	5	46	26	1	0	35
		濾胞細胞腺腫(B)	0	1	1	1	0	0	0	0
		傍濾胞細胞腺腫(B)	0	0	0	2	1	0	0	3
		傍濾胞細胞癌(M)	0	4	1	3	2	1	0	2
		神経節細胞腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	検査数	31	35	32	46	26	28	30	35
		良性褐色細胞腫(B)	3	3	4	5	0	0	0	1
		悪性褐色細胞腫(M)	0	2	1	1	0	0	0	0
		皮質腺腫(B)	0	1	1	1	0	0	0	1
		皮質癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体	検査数	31	7	6	46	26	11	18	35
		前葉腺腫(B)	9	7	6	13	14	11	17	18
		前葉腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	胃	検査数	31	9	6	46	26	7	3	35
		前胃扁平上皮癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚	検査数	31	14	12	46	26	3	2	35
		扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮脂腺腫(B)	0	0	2	0	0	0	0	0
		基底細胞腺腫(B)	2	2	1	0	0	0	0	0
		基底細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維腫(B)	4	1	2	1	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮下組織	検査数	9	11	5	12	4	5	1	2
		線維腫(B)	7	4	2	6	1	4	0	2
		線維肉腫(M)	0	1	0	0	1	0	0	0
		脂肪腫(B)	0	3	1	4	1	2	1	0
		粘液腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		粘液肉腫(M)	1	1	1	2	0	1	0	0
未分化肉腫(M)		0	1	0	0	0	0	0	0	
乳腺	検査数	31	1	1	46	26	25	28	35	
	腺腫(B)	0	0	0	0	2	0	0	1	
	線維腺腫(B)	1	1	0	0	16	20	17	17	
	腺癌(M)	0	0	1	0	3	2	2	1	
	線維腫(B)	0	0	0	0	3	0	2	5	

B: 良性腫瘍

M: 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			
	投与濃度 (ppm)		0	150	300	1600	0	150	300	1600
	臓器	検査動物数	31	35	32	46	26	28	30	35
最終屠殺	脳	検査数	31	0	2	46	26	7	8	35
		悪性星状膠細胞腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		乏突起膠細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	脊髄	検査数	31	0	0	46	26	0	0	35
		星状膠細胞腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	足(paw)	検査数	8	2	4	3	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脂肪組織	検査数	0	0	0	0	0	0	3	1
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0

B : 良性腫瘍 M : 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			
	投与濃度 (ppm)		0	150	300	1600	0	150	300	1600
	臓器	検査動物数	60	60	60	60	59	60	60	60
全動物	全身性	検査数	60	60	60	60	59	60	60	60
		組織球性肉腫 (M)	1	0	4	3	0	2	3	2
		リンパ性白血病 (M)	1	0	2	2	1	0	0	0
		骨髄性白血病 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0
		LGL 白血病 (M)	0	1	0	0	0	0	0	1
		悪性リンパ腫 (M)	1	1	0	0	1	0	3	0
		多形性リンパ腫 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0
	肺	検査数	60	60	60	60	59	60	60	60
		腺癌-多発性 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	心	検査数	60	33	39	60	59	36	35	60
		悪性シュワン細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺	検査数	57	25	27	60	57	32	30	60
		胸腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	検査数	60	28	27	60	59	33	30	60
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾	検査数	60	40	40	60	59	60	59	60
		未分化肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝	検査数	60	60	60	60	59	60	60	60
		良性肝細胞腫瘍 (B)	1	2	2	0	0	1	0	0
		悪性肝細胞腫瘍 (M)	0	0	3	1	0	0	0	0
	膵	検査数	60	31	33	60	59	32	32	60
		外分泌腺腺腫 (B)	1	3	2	2	0	0	0	0
		外分泌腺腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		島細胞腺腫 (B)	5	5	3	2	3	0	2	0
		島細胞癌 (M)	1	3	1	3	1	0	0	2
外分泌腺島細胞混合腺腫 (B)		0	0	0	2	1	0	0	0	
腎	検査数	60	60	60	60	59	60	60	60	
	腎間葉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	尿細管腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	2	

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍
(Fisher直接確率検定/申請者により実施)

表 2-4 腫瘍性病変 — 続き — (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)		0	150	300	1600	0	150	300	1600
臓器	検査動物数		60	60	60	60	59	60	60	60
全動物	前立腺	検査数	60	60	60	60				
		腺癌 (M)	0	1	1	0				
	精嚢	検査数	60	60	60	60				
		腺癌 (M)	0	0	0	1				
	輸精管	検査数	1	0	0	0				
		腺癌 (M)	1	0	0	0				
	精巣	検査数	60	60	60	60				
		間質細胞腫 (B)	3	7	7	▲29				
	卵巣	検査数					59	45	38	60
		管状腺腫 (B)					0	0	0	1
		良性顆粒膜細胞腫 (B)					0	1	0	0
	子宮	検査数					59	40	41	60
		平滑筋腫 (B)					1	0	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)					1	0	0	0
	子宮頸部	検査数					59	42	44	60
		悪性神経鞘腫 (M)					1	0	0	1
		良性顆粒細胞腫 (B)					0	1	0	1
	膣	検査数					5	2	1	0
		悪性神経鞘腫 (M)					1	0	0	0
	甲状腺	検査数	60	33	33	60	59	33	30	60
濾胞細胞腺腫 (B)		0	3	1	1	0	0	0	0	
濾胞細胞癌 (M)		1	0	0	1	0	1	0	0	
傍濾胞細胞腺腫 (B)		1	1	0	2	1	0	0	4	
傍濾胞細胞癌 (M)		2	6	2	3	2	5	2	3	
神経節細胞腫 (B)		1	0	0	0	1	0	0	0	
副腎	検査数	60	60	60	60	59	60	60	60	
	良性褐色細胞腫 (B)	3	3	4	5	1	1	0	1	
	悪性褐色細胞腫 (M)	0	2	1	1	0	0	0	0	
	皮質腺腫 (B)	0	1	1	1	1	0	0	1	
	皮質癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
下垂体	検査数	60	32	34	60	59	43	48	60	
	前葉腺腫 (B)	18	18	14	18	33	33	34	35	
	前葉腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	3	4	

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

▲ : P<0.01 (Fisher直接確率検定/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 2-4 腫瘍性病変 —続き— (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)		0	150	300	1600	0	150	300	1600
臓器	検査動物数		60	60	60	60	59	60	60	60
	全動物	骨格筋	検査数	60	60	60	60	59	60	60
横紋筋肉腫(M)			1	0	0	0	0	0	0	0
血管肉腫(M)			0	0	1	0	0	0	0	0
脂肪腫(B)			0	0	0	0	0	0	0	1
胃		検査数	60	34	34	60	59	39	32	60
		前胃扁平上皮癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		腺胃腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
盲腸		検査数	60	26	29	59	59	32	30	60
		腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
皮膚		検査数	60	39	40	60	59	35	32	60
		扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮脂腺腫(B)	0	0	2	0	0	0	0	0
		基底有棘細胞癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		基底細胞腺腫(B)	2	2	1	1	1	1	0	1
		基底細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維腫(B)	4	6	2	2	0	1	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	1	1	1	0	0	0
		脂肪腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
線維腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0		
皮下組織	検査数	19	16	14	17	8	8	4	5	
	線維腫(B)	11	6	5	8	3	7	2	3	
	粘液線維腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	線維肉腫(M)	2	1	2	0	1	0	0	0	
	脂肪腫(B)	1	5	2	4	1	2	1	0	
	粘液腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	粘液肉腫(M)	3	1	2	2	0	1	1	0	
	未分化肉腫(M)	0	2	0	0	0	0	0	0	
	悪性神経鞘腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	1	
扁平上皮癌(ジーンハル腺)(M)	0	0	0	1	0	0	0	0		
乳腺	検査数	60	26	29	60	59	57	57	60	
	腺腫(B)	1	0	0	0	4	0	1	3	
	線維腺腫(B)	1	2	0	0	34	↑43	30	↓22	
	腺癌(M)	0	2	1	0	9	9	3	5	

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

↑ ↓ : P<0.05 (Fisher直接確率検定/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 2-4 腫瘍性病変 —続き— (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)		0	150	300	1600	0	150	300	1600
臓器	検査動物数		60	60	60	60	59	60	60	60
	全動物	乳腺	線維腫 (B)	0	0	0	0	3	0	3
良性混合腫瘍 (B)			0	0	0	0	0	0	0	1
脳		検査数	60	25	30	60	59	9	38	60
		悪性星状膠細胞腫 (M)	1	1	1	0	0	1	0	0
		悪性髄膜腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		顆粒細胞髄膜腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		良性顆粒細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		良性混合膠腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		乏突起膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
脊髄		検査数	60	25	28	60	59	32	30	60
		星状膠細胞腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0
頭部		検査数	1	1	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (ジンバル腺) (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
足 (paw)		検査数	9	6	9	5	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
前肢		検査数	1	1	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0
脂肪組織		検査数	0	0	0	0	2	1	6	4
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍
(Fisher直接確率検定/申請者により実施)

表 2-5 腫瘍数のまとめ

性別		雄				雌				
投与濃度 (ppm)		0	150	300	1600	0	150	300	1600	
合計	検査動物数	60	60	60	60	59	60	60	60	
	腫瘍数	良性	56	65	50	79	88	93	73	79
		悪性	26	23	28	23	20	21	18	22
	腫瘍総数	82	88	78	102	108	114	91	101	
	担腫瘍動物数	良性	34	45	32	50	52	55	49	48
		悪性	21	17	24	23	17	19	17	17
担腫瘍動物数	45	50	49	53	53	56	53	53		

(5) マウスを用いた発がん性試験-1

毒性資料No. 原体-28

検体純度：

供試動物：Carworth CF-1系マウス、開始時体重 雄 15～23 g、雌12～18 g
1群雌雄各60匹。投与後6及び12ヶ月に各群雌雄の5匹を各々中間屠殺した。

投与期間：18ヶ月

投与方法：検体を0、200、500及び1250ppmの濃度で飼料に混入し、18ヶ月間にあたって自由に摂食させた。飼料は週に1回調製した。

投与量設定根拠；記載なし。

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は認められなかった。

検体投与による死亡数や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			
投与群 (ppm)	0	200	500	1250	0	200	500	1250
動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
15 週	1	2	1	1	0	0	0	0
25 週	4	2	3	3	0	0	1	0
50 週 #	12	14	12	8	2	5	5	2
80 週 ##	23	23	20	24	12	16	16	10

(Fisher直接確率計算法)

#50週：動物数各群雌雄55匹

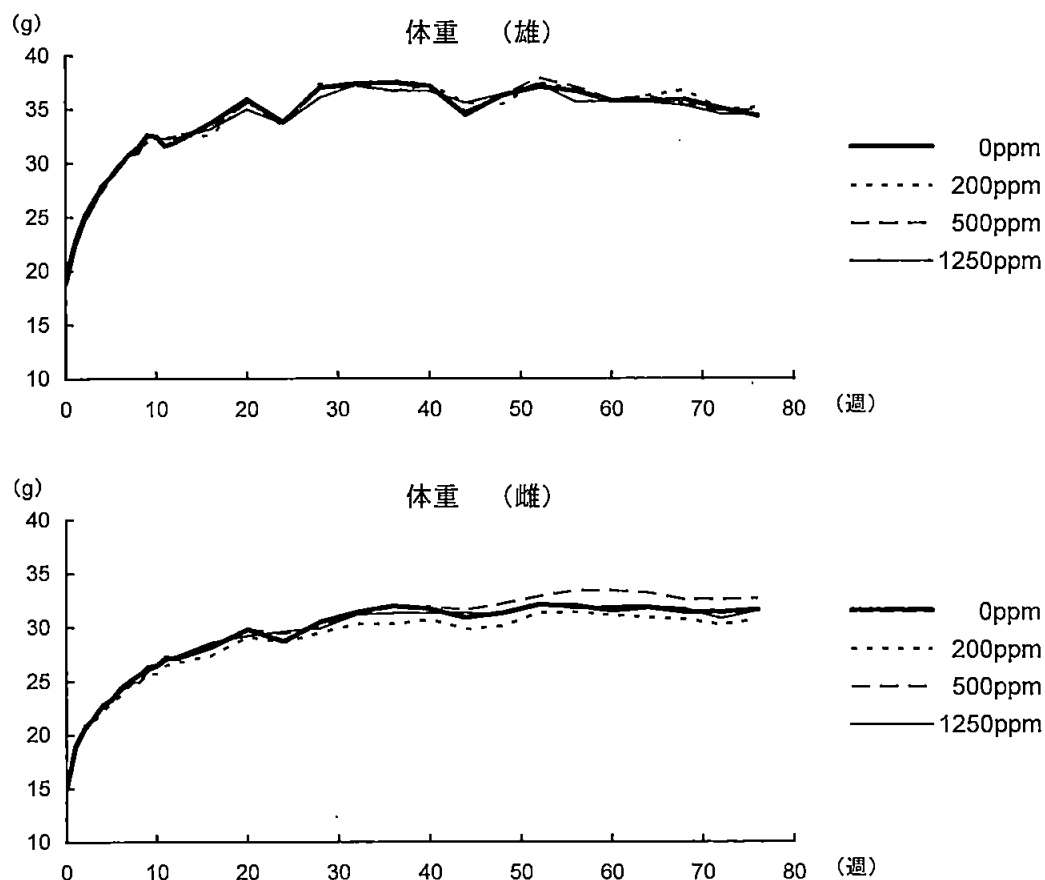
##80週：動物数各群雌雄50匹

体重の変化；全生存動物について、12週までは毎週1回、その後は4週毎に体重を測定した。

雌雄いずれの投与群においても対照群に比して有意な変動は認めなかった。

投与期間中の体重変化を図に示した。

図. 全投与期間における体重変化



摂餌量及び摂餌効率；ケージ毎に摂餌量を週1回測定し、摂餌効率を求めた。

投与期間を通しての摂餌量及び摂餌効率に对照群に比して群間の差は認めなかった。

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)		200	500	1250
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	27.2	69.8	172.4
	雌	31.2	77.7	192.1

臨床検査；投与6及び12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、ペントバルビタール麻酔下で腹部大動脈より採血し、血液学的及び生化学的検査を実施した。

血液学的検査；6、12ヶ月及び試験終了時に採取した試料についてヘマトクリット (Ht) 及び白血球百分率を検査した。

雄500ppm群の6ヶ月の測定においてのみ对照群に比して統計学的に有意なヘマトクリットの低値が認められた。しかしその変動はわずかのものであり、単発的で用量との関連も認められないことから偶発的なものと思われた。

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. 血液学的検査結果

性	雄									雌								
	200			500			1250			200			500			1250		
投与量 (ppm)																		
検査時期 (月)	6	12	18	6	12	18	6	12	18	6	12	18	6	12	18	6	12	18
Ht				↓89														

表中の数値は対照群を100とした場合の値

↓ : P<0.05 (Dunnett test)

血液生化学的検査 ; 6、12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)、アルカリホスファターゼ (ALP)、尿素窒素 (BUN)

雄においては200ppm群の6ヶ月時にALPの有意な上昇が認められた。

雌においては、500ppm群の12ヶ月にASAT、18ヶ月にBUN、また、1250ppmでは18ヶ月においてALPの低値が有意に認められた。

雌で有意な低値を示した項目は、高値を示す場合に毒性学的な意義を有すると考えられ、また、雌雄いずれの変動も単発的で用量との関係が認められない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。

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

性	雄									雌								
	200			500			1250			200			500			1250		
投与量 (ppm)																		
検査時期 (月)	6	12	18	6	12	18	6	12	18	6	12	18	6	12	18	6	12	18
ALP	↑128																	↓59
ASAT													↓69					
BUN															↓79			

表中の数値は対照群を100とした場合の値

↑↓ : P<0.05 (Dunnett test)

尿 検 査 ; 6及び12ヶ月時は群別に5匹ずつ、試験終了時には群別に10匹ずつ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。

臓器重量；投与開始6及び12ヶ月の中間屠殺群と試験終了時（18ヶ月）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。

肝、心、腎、精巣、卵巣、副腎

肝重量において18ヶ月雄の500及び1250ppm群で対体重比の有意な減少がみられた。一方、雌では1250ppmの6及び18ヶ月に肝実重量と対体重比の有意な増加が認められた。また、12ヶ月の雌では全ての投与群で心の対体重比の有意な減少がみられ、500ppm以上では実重量も有意に低下した。他の臓器においても有意な変動が認められた。しかし、肝及び心での変動を含めて、いずれの変化も組織学的な変化は伴わず、重量の変動に用量との関係がないか、変動に再現性がみられないことから、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。

表. 臓器重量

性		雄								
投与量(ppm)		200			500			1250		
検査時期(月)		6	12	18	6	12	18	6	12	18
体重						↑ 111			↑ 111	
副腎	実重量				↓ 81	↑ 121				
	対体重比								↓ 76	
精巣	実重量					↑ 115			↑ 117	
肝	対体重比						↓ 90			↓ 90
心	対体重比									↓ 88

性		雌								
投与量(ppm)		200			500			1250		
検査時期(月)		6	12	18	6	12	18	6	12	18
体重										
肝	実重量							↑ 112		↑ 110
	対体重比							↑ 113		↑ 110
心	実重量	↓ 90				↓ 85			↓ 82	
	対体重比		↓ 88			↓ 80			↓ 75	
腎	実重量						↑ 113			
	対体重比						↑ 110			

表中の数値は対照群を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。

6、12ヶ月の中間屠殺動物及びこの間の死亡・切迫屠殺動物については検体投与との関連を示す変化は認められなかった。

最終屠殺動物及び12ヶ月以降の死亡・切迫屠殺動物における主な剖検所見としては、雌雄で脾、肝及びリンパ節の肥大、肺の白色小結節が認められ、雄の腸管膜リンパ節肥大と肺の白色小結節及び雌の肝肥大で用量に関連性のない有意差が認められた。また、雌では統計学的有意差は認めなかったが、脾及び腸間膜リンパ節の肥大、肺の白色小結節の増加傾向がうかがわれた。これら肉眼的所見は病理組織学的検査によってリンパ肉腫や肺腺腫の発生に関連したものと思われたが、各組織所見の発生頻度に有意な差はみられなかった。このことから、毒性学的には特別に重要な意義を有したものではないと推察した。

表. 最終屠殺及び12ヶ月以降の死亡・切迫屠殺動物の主な剖検所見

性		雄				雌			
投与濃度 (ppm)		0	200	500	1250	0	200	500	1250
臓器	検査動物数	36	35	38	39	48	45	44	48
脾	肥大	1	5	1	3	6	5	5	12
肝	肥大	0	1	1	1	0	2	↑4	4
リンパ節 (腸間膜)	肥大	1	↑6	1	1	6	5	7	10
	(腹部) 肥大	0	3	2	1	3	0	4	4
	(表在) 肥大	0	1	1	1	2	3	6	6
肺	白色小結節	1	↑7	4	3	1	2	4	6

↑ : P<0.05 (Fisher直接確率計算法：申請者により実施)

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%緩衝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。

脳、脊髄、下垂体、眼、気管、胸腺、甲状腺、肺、心、結腸、膀胱、脾、肝、胆のう、腎、副腎、腸間膜リンパ節、精巣、精巣上体、精嚢、前立腺、卵巣、子宮、膀胱、皮膚、乳腺、唾液腺、大腿骨（骨髄）、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に示した。

多くの非腫瘍性病変が認められたが、対照群に比して有意な増加や用量との関連性がある所見の発生は認められず、検体投与に関連した影響は認めなかった。

〔腫瘍性病変〕

認められた腫瘍性病変を表2に、腫瘍数のまとめを表3に示した。

腫瘍性病変は、各臓器に認められたが、用量に関連した頻度の増加や稀な腫瘍は認められなかった。

また、良性・悪性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であった。

以上のように、検体を18ヶ月間飼料に混入してマウスに投与した結果、生存数に群間の差は認められず、体重や摂餌量などの各検査項目ならびに各臨床検査項目に検体投与に関連した変動は認められなかった。

また、本試験において特徴的な腫瘍の発生や腫瘍発生数に雌雄共、群間に有意な差は認められず、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1250ppm（雄：172.4mg/kg/日、雌：192.1mg/kg/日）と考えられた。

表 1 主な非腫瘍性病変 (マウス)

検査時期	性		雄				雌			
	濃度 (ppm)		0	200	500	1250	0	200	500	1250
	臓器	動物数	60	59	60	59	60	60	58	59
全動物	肺	検査数	59	58	59	59	60	60	58	59
		石灰沈着	0	0	0	0	1	1	0	1
		出血	1	2	0	2	3	2	0	0
		うっ血	6	13	11	7	17	11	↓6	↓5
		浮腫	0	1	0	2	0	0	0	0
		間質性肺炎	0	1	2	1	2	2	3	0
	気管支	検査数	59	58	59	59	60	60	58	59
		気管支炎 (軽微)	12	6	↓3	↓0	7	9	8	6
		気管支炎 (軽度)	1	0	2	0	2	0	1	2
	心	検査数	60	57	59	59	60	60	57	57
		石灰沈着	0	0	1	1	0	1	0	0
		線維化	0	1	↑8	1	0	1	0	2
		慢性炎症	2	3	4	0	1	1	0	0
	大動脈	検査数	41	51	47	47	41	44	46	50
		石灰沈着	0	0	0	0	1	3	0	0
		肉芽腫性炎	3	0	0	0	3	0	0	0
	腎	検査数	60	59	59	59	60	60	58	58
		腎盂炎	0	2	1	2	0	0	0	0
		膿瘍	0	2	2	1	0	0	0	0
		急性炎症	0	2	2	2	0	0	0	0
		慢性炎症	51	↓41	44	43	46	43	40	44
		石灰沈着	1	0	2	1	0	1	0	0
	胆管	検査数	60	59	59	59	60	60	58	59
		慢性炎症	4	2	3	2	0	0	0	1
	肝	検査数	60	59	59	59	60	60	58	59
		結節性過形成	0	1	1	3	0	0	2	2
		壊死	0	1	0	1	3	0	0	0
うっ血		1	1	0	0	1	0	0	0	
慢性炎症		7	3	4	2	12	7	9	8	
脾	検査数	54	56	57	53	58	58	56	57	
	過形成	1	2	2	2	0	3	1	2	
	色素沈着	2	0	0	0	2	1	1	3	
脳	検査数	58	58	59	59	60	60	56	59	
	空胞化巣	0	0	0	0	1	4	3	3	
	空胞化	3	8	4	3	14	10	6	↓1	

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

表 1 主な非腫瘍性病変 — 続き — (マウス)

検査時期	性		雄				雌			
	濃度 (ppm)		0	200	500	1250	0	200	500	1250
	臓器	動物数	60	59	60	59	60	60	58	59
全動物	脊髄	検査数	49	49	56	50	51	50	49	46
		空胞化	2	1	6	1	3	0	2	0
	胃	検査数	59	57	60	59	60	59	57	59
		石灰沈着	3	5	5	7	15	10	12	14
		びらん	2	2	1	0	0	0	0	1
		慢性炎症	17	18	23	26	26	31	25	28
	結腸	検査数	58	57	59	59	59	60	57	58
		石灰沈着	1	4	0	1	3	2	2	4
		慢性炎症	0	0	0	1	2	1	1	1
	腸管	検査数	59	57	60	59	60	60	57	59
		石灰沈着	0	▲7	2	↑5	15	9	18	21
	膵	検査数	58	55	59	58	58	55	57	56
		慢性炎症	1	0	0	0	1	0	0	1
	副腎皮質	検査数	49	49	51	45	55	57	51	53
		空胞化	0	0	0	0	4	2	4	3
	下垂体	検査数	38	47	47	50	54	47	47	50
		結節性過形成	1	2	0	1	1	1	0	1
	甲状腺	検査数	47	50	55	55	55	53	53	56
		のう胞	0	4	0	0	0	0	0	0
	リンパ節	検査数	47	53	51	50	57	57	54	55
過形成		0	1	0	3	0	1	1	2	
肉芽腫性炎		1	1	1	0	0	0	0	0	
唾液腺	検査数	54	56	57	57	55	58	52	54	
	慢性炎症	2	2	5	2	12	↓5	10	10	
精巣	検査数	60	59	60	59					
	石灰沈着	2	3	2	2					
精囊	検査数	58	55	55	54					
	出血	2	1	0	0					
	慢性炎症	4	6	6	3					
	拡張	4	0	2	5					
前立腺	検査数	41	44	41	50					
	慢性炎症	3	8	2	5					
膀胱	検査数	53	53	58	51	53	50	53	54	
	拡張	10	7	8	8	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)

表 1 主な非腫瘍性病変 —続き— (マウス)

検査時期	性		雄				雌			
	濃度 (ppm)		0	200	500	1250	0	200	500	1250
	臓器	動物数	60	59	60	59	60	60	58	59
全動物	膀胱	検査数	53	53	58	51	53	50	53	54
		急性潰瘍	1	4	2	1	0	0	0	0
		急性炎症	1	1	2	1	0	0	0	0
		慢性炎症	2	7	6	4	14	17	14	16
		凝塊物	6	5	3	2	0	0	0	0
	卵巣	検査数					58	60	57	58
		のう胞					19	↓10	17	14
	子宮	検査数					59	60	56	58
		過形成					10	18	↑20	11
		のう胞状過形成 拡張					1	1	0	1
	筋肉	検査数	40	46	48	45	45	48	45	44
		石灰沈着	0	0	2	2	0	1	0	0
		慢性炎症	0	0	0	0	0	2	2	0
	皮膚・皮下	検査数	54	55	58	53	53	54	53	57
		角化亢進	2	2	4	1	1	1	0	0
		潰瘍	4	1	0	1	0	0	0	0
		慢性炎症	0	1	3	1	1	0	1	0
	眼	検査数	59	56	59	58	60	60	56	58
		石灰沈着 (角膜)	0	0	2	2	0	2	1	2

↑ ↓ : P<0.05 (Fisher直接確率計算法/申請者により実施)

表 2 腫瘍性病変 (マウス)

検査時期	性		雄				雌			
	濃度 (ppm)		0	200	500	1250	0	200	500	1250
	臓器	動物数	60	59	60	59	60	60	58	59
全動物	肺	検査数	59	58	59	59	60	60	58	59
		腺腫 (良)	7	5	9	5	7	2	6	5
	肝	検査数	60	59	59	59	60	60	58	59
		肝細胞腺腫 (良)	0	2	0	2	0	0	1	0
		肝細胞癌 (悪)	2	0	4	5	0	0	2	1
	脾	検査数	54	56	57	53	58	58	56	57
		リンパ肉腫 (悪)	5	11	6	7	11	16	13	14
	脳	検査数	58	58	59	59	60	60	56	59
		星状膠細胞腫 (悪)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腸管	検査数	59	57	60	59	60	60	57	59
		平滑筋肉腫 (悪)	0	0	1	0	0	0	0	0
	甲状腺	検査数	47	50	55	55	55	53	53	56
		腺癌 (悪)	0	0	0	1	0	1	0	0
	リンパ節	検査数	47	53	51	50	57	57	54	55
		リンパ肉腫	2	↑10	3	6	11	16	10	13
	胸腺	検査数	9	13	11	12	22	23	19	20
		リンパ肉腫	1	2	3	3	7	8	6	4
	精巣	検査数	60	59	60	59				
		間質細胞腫 (良)	1	0	0	0				
	膀胱	検査数	53	53	58	51	53	50	53	54
移行上皮癌 (悪)		1	0	0	0	0	0	0	0	
卵巢	検査数					58	60	57	58	
	顆粒膜細胞腫 (悪)					0	0	1	0	
子宮	検査数					59	60	56	58	
	ポリープ (良)					1	0	0	1	
筋肉	検査数	40	46	48	45	45	48	45	44	
	血管腫 (良)	0	0	0	0	0	0	1	0	
皮膚・皮下	検査数	54	55	58	53	53	54	53	57	
	未分化肉腫 (悪)	0	0	0	1	0	0	0	1	
	扁平上皮癌 (悪)	0	0	0	0	0	0	1	0	
乳腺	検査数	2	0	0	1	5	5	3	4	
	腺癌 (悪)	0	0	0	0	0	2	0	0	
不明部位	検査数	0	0	0	0	1	0	0	0	
	未分化肉腫 (悪)	0	0	0	0	1	0	0	0	

良：良性腫瘍 悪：悪性腫瘍

↑：P<0.05 (Fisher直接確率計算法)

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

表 3 腫瘍数のまとめ

性別		雄				雌				
濃度 (ppm)		0	200	500	1250	0	200	500	1250	
合計	検査動物数	60	59	60	59	60	60	58	59	
	腫瘍数	良性	8	7	9	7	8	2	8	6
		悪性	8	11	11	15	12	19	17	16
	腫瘍総数		16	18	20	22	20	21	25	22
	担腫瘍動物数	良性	7	7	9	7	8	2	7	6
		悪性	8	11	11	15	13	18	18	15
担腫瘍動物数		15	18	19	21	18	20	21	20	

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。

(6) マウスを用いた発がん性試験-2

毒性資料No. 原体-29

検体純度：

供試動物： CD-1 (ICR) BR系マウス、開始時雄 5~6週齢
主群1群雌雄各50匹。衛星群雌雄各15匹

投与期間：99週間（雌の対照群の死亡率が50%に達した時点で試験終了）

投与方法：検体を0、160、800及び4000ppmの濃度で飼料に混入し、99週間にわたって自由に摂食させた。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は認められなかった。

検体投与による死亡数や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	雄				雌			
	0	160	800	4000	0	160	800	4000
投与群 (ppm)	0	160	800	4000	0	160	800	4000
動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
1 - 5 週	1	3	3	0	3	1	1	2
53 - 78 週	12	11	6	19	7	17	10	18
79 - 99 週	8	12	9	9	15	11	18	10
1 - 99 週 [#]	21	26	18	28	25	29	29	30
(死亡率 %)	(42)	(52)	(36)	(56)	(50)	(58)	(58)	(60)

[#] (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。

体重変化；全生存動物について、毎週1回体重を測定した。

平均体重増加量において、投与18～45週の雌雄4000ppm投与群で対照群に比して有意に低かった。このため、この群では全投与期間の体重増加量が低値（有意差なし）となった。他の投与群での体重増加は対照群と同等であった。

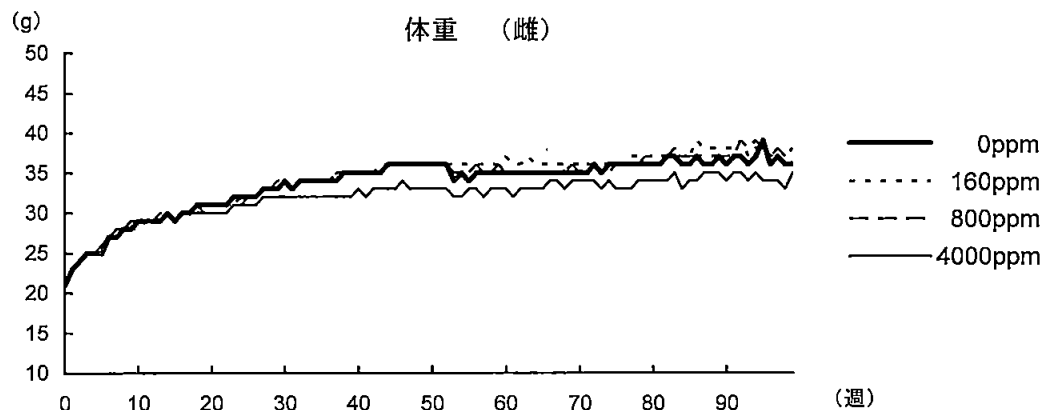
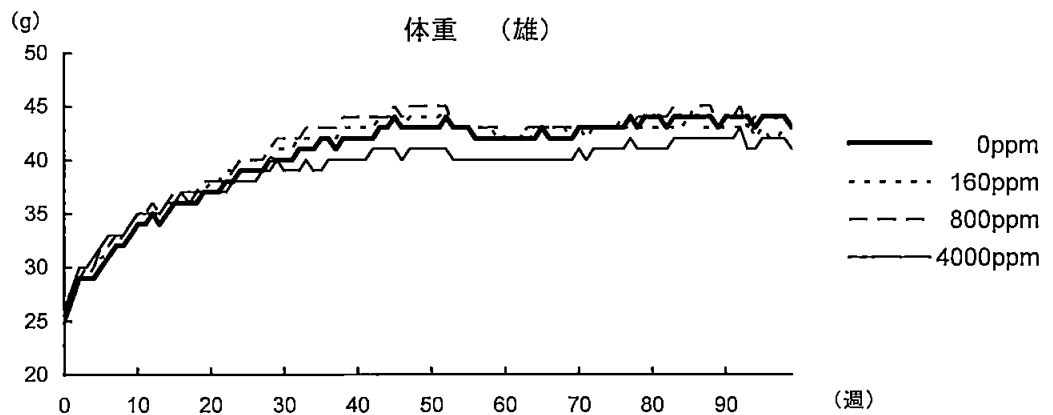
投与期間中の体重増加量及び体重変化を以下に示した。

表. 平均体重増加量 (g)

性	雄				雌			
投与群 (ppm)	0	160	800	4000	0	160	800	4000
1 - 18 週	11.1	11.8	12.0	11.6	9.6	9.4	9.9	9.5
18 - 45 週	7.2	7.2	7.8	↓4.0	5.5	5.7	5.4	↓2.9
45 - 99 週	0.9	0.0	-1.2	-0.6	1.8	1.1	1.1	2.1
0 - 99 週	18.9	18.2	18.4	16.2	15.6	16.4	17.2	13.9

↓ P<0.01 (Williams'test)

図. 全投与期間における体重変化



摂餌量；週1回摂餌量を記録した。摂餌量は各群のケージ毎に与えた飼料の量と残った飼料の量から、マウス1匹あたりの摂餌量 (g/マウス/週) を求めた。

4000ppm 投与群のマウスの1週の平均摂餌量は、対照をわずかに下回った。この群のその後の平均摂餌量は、雄では同時対照と同程度であったが、雌は19週から投与期間終了までの累積平均摂餌量が対照群に比してわずかに多い傾向を認めた。800ppm 以下では対照群との差は雌雄共に認められなかった。

表. 平均累積摂餌量

性	雄			雌		
	160	800	4000	160	800	4000
投与群 (ppm)	160	800	4000	160	800	4000
1 週	107	104	↓93	100	96	↓85
2 - 18 週	103	106	102	97	100	106
19 - 99 週	103	104	106	99	102	110
1 - 99 週	102	104	106	98	102	109

表中の数値は対照群を100とした場合の値

↓ P<0.05 ↓ P<0.01 (Williams' test)

摂餌効率；摂餌量と体重増加量から、投与12週までの摂餌効率を求めた。

最も成長速度の速い時期として12週まで求めた摂餌効率は対照群と同程度であった。

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。

投与群 (ppm)		160	800	4000
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	23	115	604
	雌	27	138	793

臨床検査：

血液学的検査；52、80及び100週時の主群の生存例について雌雄各10匹の動物から静脈血を採取して血液塗沫標本を作製した。また、可能なかぎり試験中に屠殺した主群の動物についても標本を作製した。52、80、100週の主群の対照群及び高用量群の雌雄各10匹、及び試験中に屠殺した主群の全マウスについて、標本を顕微鏡で観察して白血球百分率を求めた。

投与に関連すると考えられる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。

血液生化学的検査；52週に衛星群の雌雄各10匹についてエーテル麻酔下で眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目を検査した。

アルカリホスファターゼ（ALP）、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）、 γ -GTP（ γ -グルタミルトランスフェラーゼ）

4000ppm投与群の雌雄でASAT及びALATが対照群に比して統計学的有意に上昇した。他の群においては検体投与に関連した変動は認められなかった。

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. 血液生化学的検査結果

性	雄			雌		
	160	800	4000	160	800	4000
投与量 (ppm)						
ASAT			↑143			▲147
ALAT			▲307			▲256

表中の数値は対照群を100とした場合の値

↑↓：P<0.05 ▲▼：P<0.01 (Williams' test)

臓器重量；52週中間屠殺群と最終屠殺した全ての動物について剖検し、以下の臓器重量を測定し、体重で補正した補正重量も求めた。また、対体重比も算出した。

副腎、脳、腎、心、肝、卵巣、下垂体、脾、精巣、精巣上体、甲状腺、子宮

52週の検査では4000ppm群の雌雄で体重により補正した肝補正重量が有意に増加した。また、雄の副腎実重量でも有意な増加が認められた。

雌の全ての群で甲状腺実重量が有意に低かったが、これは対照群で甲状腺腫大が認められたことで対照群での甲状腺平均重量が高かったことによるものと考えられた。

最終屠殺例では4000ppm群雌雄で肝重量（雄：補正重量、雌：実重量）、雄の脾臓実重量、雌の補正腎重量が有意に対照群を上回った。

また、雄の甲状腺補正重量が有意に増加し、雌の子宮補正重量が有意に低かったが毒性影響を示唆する組織所見を伴ってはいなかった。

4000ppmでは雌雄で脳重量（雄：補正重量、雌：実重量）が対照群に比してわずかに低値であったが、関連する組織変化は認められず、体重がわずかに低かったことによるもので、検体投与に直接関連したものとは思われなかった。

他には統計学的に有意な差は認められなかった。またいずれの検査時期でも雌雄全ての群で対体重比の有意な変動は認めなかった。

有意差を認めた臓器重量を次表に示す。

表. 臓器重量

性		雄						雌					
投与量(ppm)		160		800		4000		160		800		4000	
検査時期(月)		52	99	52	99	52	99	52	99	52	99	52	99
体重													
副腎	実重量					↑167							
肝	実重量												↑281
	補正重量					↑152	↑288					↑166	
腎	補正重量												↑109
甲状腺	実重量							↓71		↓71		↓67	
	補正重量							↑118					
脾	実重量							↑137					
脳	実重量												↓95
	補正重量							↓96					
子宮	補正重量												↓41

補正重量：体重を共変量とした補正重量 対体重比は有意差なし
 表中の数値は対照群を100とした場合の値
 ↑↓：P<0.05 ▲▼：P<0.01 (Williams' test)

肉眼的病理検査；52週中間屠殺群と最終屠殺した全ての動物について剖検し、肉眼的に観察した。

52週屠殺例において4000ppm群の雌雄で肝肥大及び肝小葉の明瞭化が認められた。

800ppm群では雄の肝小葉が明瞭に認められた。

最終屠殺動物及び死亡・切迫屠殺例において、4000ppm群では雌雄の肝で腫瘍や肝肥大、前胃の肥厚と白色化が観察された。雄では精巢の腫瘍、小型化や軟化が観察された。また、雌では腎皮質の癒痕、腎外観の変形が観察され、子宮肥厚の発生数が減少した。

800ppm投与群では雄で肝の腫瘍が認められた。

その他にも肉眼的観察所見が認められたが、主に加齢などに伴う変化と思われる、検体投与に関連しないものと考えられた。

認められた主な剖検所見を次表に示す。

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. 52週での主な剖検所見

性			雄				雌			
投与濃度 (ppm)			0	160	800	4000	0	160	800	4000
52週	臓器	検査動物数	13	15	14	12	13	15	15	13
	肝	肥大	0	0	1	3	0	0	0	7
		小葉明瞭化	0	1	3	2	0	0	1	2

(Fisher直接確率計算法：申請者により実施)

表. 最終屠殺及び死亡・切迫屠殺例での主な剖検所見

性			雄				雌			
投与濃度 (ppm)			0	160	800	4000	0	160	800	4000
最終屠殺 死亡・ 切迫屠殺	臓器	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	肝	腫瘤	8	7	14	▲26	4	4	2	▲22
		肥大	2	1	2	6	2	6	6	7
	前胃	肥厚	4	2	4	10	3	2	5	9
		白色化	3	1	3	↑12	3	1	5	↑11
	腎	皮質癒痕	9	9	9	4	6	2	3	12
		外観変形	0	1	1	3	1	4	3	▲9
	精巣	腫瘤	1	1	3	5				
		小型化	2	4	2	6				
		軟化	4	6	5	▲14				
	子宮	肥厚					39	34	36	▲16

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

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%緩衝ホルマリン（眼はダビドソン固定液）で固定した。52週及び最終屠殺例の対照及び最高投与群ならびに死亡、切迫屠殺例については全ての投与群の全臓器について、52週及び最終屠殺例の160及び800ppm群については肺、肝、腎、精巣、卵巣、子宮、膵、副腎及び肉眼的異常部位について、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。また、最終屠殺例では雄の精巣上体、胃、雌の脾についても全群で標本を作製した。肝については固定した試料から凍結切片を作製して脂肪染色（オイルレッドO (ORO)）も行った。

副腎、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、大動脈、脳、眼、大腿骨、胆のう、心、腎、肝、肺、頸部及び腸間膜リンパ節、乳腺、卵巣、睪、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊髄、脾、胸骨、精巣、胸腺、甲状腺、上皮小体、気管、膀胱、子宮、膣、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～表1-4に示した。

衛星群（52週屠殺、表1-1）において、4000ppm群の雌雄の肝で小葉中心性の肝細胞肥大の発生数が多く、その程度の進行が認められた。雌では軽微ながら肝小葉中心性に肝細胞空胞化も観察された。

4000ppm群では、雄の精巣間質細胞に広汎な空胞化や肥大が多数認められた。また、雌では副腎束状帯細胞の肥大、卵巣間質細胞の黄体化*が認められた。

雌では全ての投与群で角化亢進を伴う子宮（頸部）および膣上皮の肥厚が対照群よりも多く観察されたが、発生頻度に用量との関連は明らかでなかった。

160及び800ppm投与群では投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

主群（全動物、表1-4）では、4000ppm群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、単一及び複数領域の好酸性細胞肥大、肝細胞脂肪滴巢（OROで染色）の発生が有意であった。雄では色素沈着したマクロファージや小葉中心性肝細胞空胞化も有意に高かった。また、精巣間質細胞の広汎な空胞化や肥大が有意に多く、前胃の角化亢進も有意に認められた。雌の4000ppm群では卵巣間質細胞の黄体化や黄体の欠如の頻度が高かった。また、脾のヘモジデリン沈着や腎での皮質癒痕、アミロイド沈着が認められた。その他、雌雄の複数臓器でアミロイド沈着が認められた。

800ppm群において、雄の精巣間質細胞の広汎な空胞化や肥大が多く認められ、また、前胃の角化亢進も認められた。雌では軽微な小葉中心性肝細胞肥大の発生が多かった。

160ppm及び他に認められた組織学的変化は加齢により通常認められるものか、発生に用量との関係が認められず、投与に関連した毒性学的に意義のある所見とは考えられなかった。

〔腫瘍性病変〕

認められた腫瘍性病変を表2-1～表2-4、腫瘍数のまとめを表3に示した。

衛星群（52週屠殺、表2-1）では、腫瘍の発生はほとんど認められず投与に関連した影響を認めなかった。

主群（全動物、表2-4）においては、4000ppm群では雌雄で肝細胞腫瘍の発生が有意に高かった。また、雌では卵巣の良性黄体腫の発生がわずかながら有意となったが、後に実施された卵巣のピアレビューでは有意差が無く、試験施設での背景内の発生であることが確認された。雄の肉眼的観察で認められた精巣腫瘍のわずかな増加と関連する精巣腫瘍の発生率の増加は認めなかった。

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。

上記以外の腫瘍の発生は対照群とほぼ同等のものであった。

160及び800ppm投与群では雌雄共に対照群に比して有意な変化はみられなかった。

良性黄体腫及び肝細胞腫瘍の発生数を次の表に示した。

表. 雌卵巢の良性黄体腫の発生数

性		雌				背景値 (%) [*]
		0	160	800	4000	
投与用量 (ppm)		0	160	800	4000	(0-8)
検査数		50	49	50	50	
黄体腫の発生数 (%)	当初の検査結果	0 (0)	2 (4)	1 (2)	↑5 (10)	(0-8)
	PWG レビュー結果	0 (0)	1 (2)	0 (0)	4 (8)	

↑ : P<0.05 (IARC解析/当初検査時) , または (Fisher検定/ PWGレビュー時)

* 1989年に開始された8試験からの背景値

(卵巢所見に関するレビュー)

卵巢変化のさらなる診断を目的として、本試験雌の全投与群の卵巢所見については病理学者による現行(2001年当時)の用語と診断基準に基づいたピアレビューと病理ワーキンググループ (PWG) によるレビューを実施している。PWGで合意された結果は、黄体腫の発生数が0、160、800及び4000ppmで各0、1、0及び4例で、黄体腫発生は対照群に対して統計学的に有意差がなく、試験施設の背景値内のものであった。

表. 肝細胞腫瘍の発生数

性	雄				雌			
	0	160	800	4000	0	160	800	4000
投与用量 (ppm)	0	160	800	4000	0	160	800	4000
検査数	50	50	50	50	50	50	50	50
腺腫	4	4	7	▲24	1	1	2	▲21
癌	4	3	6	▲15	1	1	0	6

▲ : P<0.01 (Fisher 直接確率計算法/ 申請者により実施)

申請者注

(肝細胞腫瘍の発生増加について)

同系統のマウスを用いた14日間投与補足試験(毒性資料No. 原体-44)を実施し、既知の肝酵素誘導物質や肝発癌物質により引き起こされる影響と比較した結果、総チトクロムP-450、BROD (ベンゾキシレゾルフィン脱ベンジル化酵素) 及びPROD (ペントキシレゾルフィン脱ペントキシ化酵素) 活性が増加し、関連してイソ酵素CYP2B及びCYP3Aも増加した。PCNAを指標とした肝細胞の増殖性も認められた。肝ミクロソーム酵素活性、組織学的変化(小葉中心性肝細胞肥大など)および肝細胞の増殖性などのプロフィールは、非遺伝毒性肝発がん物質であるフェノバルビタール投与後に認められる肝の変化と相似していた。

また、肝でのBrdU陽性細胞を指標とした90日間投与補足試験（毒性資料No. 原体-45）での肝細胞の増殖性では、4000ppmではBrdU陽性細胞の有意な増加がみられたものの、800ppmで変化はみられなかったことから雌雄での無毒性量と考えられた。以上のように、肝腫瘍の発生についてはイプロジオンに遺伝毒性は無いことから閾値の存在する変化と考えられる。また、一般にマウスでは高用量で長期間投与すると、多くの化学物質で肝腫瘍がもたらされており、マウスを用いた試験での肝腫瘍の発生率の増加がただちにヒトへの影響につながるものではないと考えられる。

以上のように、検体を99週間飼料に混入してマウスに投与した結果、生存数に群間の差は認められなかった。4000ppm投与群雌雄で体重増加量が対照群に比して低かった。また、投与初期に一過性の摂餌量下が認められた。生化学的検査ではASAT及びALATの上昇がみられ、肝重量の増加も認められた。加えて、雄では副腎及び脾臓重量、雌では腎臓重量が増加した。病理組織学的検査では4000ppm投与群で肝小葉中心性肝細胞肥大や空胞化、前胃の角化亢進や雄での精巣間質細胞の肥大、雌卵巢の卵巢間質細胞の黄体化（後のPWGレビューで黄体化を伴う卵巢間質細胞過形成とされた）の発生が認められた。また、雌では腎皮質瘢痕や脾臓のヘモジデリン沈着も認められた。

800ppm投与群においても雄で精巣間質細胞肥大や前胃の角化亢進、雌で肝小葉中心性細胞肥大が対照群に比して多かった。

腫瘍性病変の有意な増加は4000ppm投与群で、肝においてのみ認められ良性及び悪性の肝腫瘍発生率が高かった。

160ppm群では雌雄共に投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

これらの結果から、無毒性量は雌雄共に160ppm（雄：23mg/kg/日、雌：27mg/kg/日）と考えられた。また、腫瘍性変化の無影響量は雌雄共に800ppmと考えられた。

表 1-1 主な非腫瘍性病変 (マウス)

検査時期	性		雄				雌			
	臓器	濃度 (ppm)	0	160	800	4000	0	160	800	4000
52 週 屠 殺	肝	検査数	13	15	14	12	13	15	15	13
		小葉中心性肝細胞肥大	7	5	6	▲12	0	0	2	▲13
		小葉中心性肝細胞空胞化	2	2	3	0	1	4	5	▲10
	腎	検査数	13	15	14	12	13	15	15	13
		アミロイド沈着	0	2	1	0	3	3	1	0
		皮質/癒痕	0	0	0	0	1	1	2	1
		皮質/好塩基性尿細管	1	1	0	0	3	1	2	1
		皮質/血管周囲リンパ球集簇	0	0	0	0	0	1	▲7	0
		副腎	検査数	13	0	0	11	13	15	15
	卵巣	束状帯細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	▲12
		被膜下紡錘状細胞	4	0	0	1	7	8	11	4
		検査数					13	15	15	13
		黄体消失					0	0	0	2
		アミロイド沈着のう胞					5	2	1	1
	子宮	検査数#					2	3	4	2
		黄体化を伴う卵巣間質細胞過形成#					15	15	15	15
	子宮頸部	検査数					0	0	1	▲8
		内膜嚢胞状過形成					13	14	15	13
		内膜過形成					8	4	8	4
		内膜腺過形成					0	▲7	4	0
水腫						5	↓0	↓0	8	
膣	検査数					4	4	7	6	
	上皮肥厚					3	8	3	8	
精巣	角質化					1	↑6	3	▲8	
	検査数					13	15	15	13	
精巣	検査数					2	↑8	3	↑8	
	角質化					1	6	3	▲8	
精巣	検査数	13	15	14	12					
	間質細胞肥大/空胞化	0	0	0	▲9					

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

「卵巣間質細胞の黄体化」としていた所見は後の病理ワーキンググループ (PWG) によるレビューで最終的に「黄体化を伴う卵巣間質細胞過形成」と報告されている。
発生数はレビュー報告数

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 (マウス)

検査時期	性		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)		0	160	800	4000	0	160	800	4000
臓器	所見 / 検査動物数		21	26	18	28	25	29	29	30
死亡・ 切迫 屠殺	肺	検査数	21	26	18	28	25	29	29	30
		腺腫様過形成	0	2	4	2	2	0	1	2
		肺胞マクロファージ	9	9	2	3	5	4	1	2
		うっ血	0	6	2	2	2	6	2	7
	脾	検査数	21	26	18	28	25	29	29	30
		ヘムデリン沈着症	2	4	0	2	0	3	3	7
	肝	検査数	21	26	18	28	25	29	29	30
		小葉中心性肝細胞肥大 壊死巣	1 4	4 0	8 2	17 2	1 2	1 8	6 3	15 4
	腎	検査数	21	26	18	28	25	29	29	30
		アミロイド沈着症	10	12	7	16	8	12	15	18
		皮質癒痕	1	2	1	5	1	2	2	14
		乳頭壊死	1	0	2	3	0	1	1	5
	精巣	検査数	21	26	18	28				
		アミロイド沈着	3	3	3	14				
		限局性精細管鉍質沈着	0	5	3	5				
	卵巣	検査数					25	29	29	30
		黄体消失					7	16	10	19
		セロイド細胞					1	4	6	7
	子宮	検査数					25	29	29	30
		アミロイド沈着 内膜嚢胞状過形成					1 12	3 8	7 13	13 3
子宮 頸部	検査数					24	29	28	30	
	上皮肥厚及び角質化					6	0	1	2	
	上皮厚の減少 アミロイド沈着					8 0	20 1	19 2	19 5	
膣	検査数					25	29	28	29	
	上皮肥厚及び角質化					6	0	1	2	
	上皮厚の減少					9	20	20	19	
上皮 小体	検査数	19	24	18	23	21	27	21	25	
	アミロイド沈着	9	10	6	18	7	12	11	11	
副腎	検査数	21	26	18	28	25	29	29	30	
	被膜下紡錘状細胞	1	1	2	10	18	16	13	15	
胃	検査数	21	26	18	28	25	29	29	30	
	前胃角化亢進	1	5	3	17	5	5	4	11	
	アミロイド沈着	5	4	4	15	4	10	5	14	
空腸	検査数	21	25	18	27	25	29	29	30	
	アミロイド沈着	7	10	7	18	8	12	10	17	
回腸	検査数	21	26	18	28	25	29	29	30	
	アミロイド沈着	5	6	1	3	0	0	0	7	
盲腸	検査数	21	26	18	28	25	29	29	30	
	浮腫	5	4	1	4	1	7	2	5	

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 (マウス)

検査時期	性		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)		0	160	800	4000	0	160	800	4000
	臓器	所見 / 検査動物数								
最終屠殺	肺	検査数	29	24	32	22	25	21	21	20
		細気管支周囲リンパ球集簇	8	1	1	5	5	3	3	5
	心	検査数	29	1	2	22	25	0	0	20
		アミロイド沈着	1	0	0	0	7	0	0	1
	胸腺	検査数	27	0	0	18	23	1	1	20
		リンパ球過形成	2	0	0	1	5	0	1	0
	脾	検査数	29	2	4	22	25	21	21	20
		髓外造血	13	1	1	14	17	16	15	19
	肝	検査数	29	24	32	22	25	21	21	20
		肝細胞好酸性肥大域(複数)	1	1	0	10	0	0	0	8
		肝細胞好酸性肥大域(単一)	0	3	4	3	0	0	0	4
		小葉中心性肝細胞肥大	11	8	12	21	2	2	6	12
		小葉中心性肝細胞空胞化	9	4	12	15	7	9	2	5
		色素マクロファージ	1	2	4	10	2	2	3	4
		肝細胞脂肪滴(巣状)#	1	1	2	13	1	0	0	6
		〃 (ビマン性)#	5	13	18	0	16	13	12	6
	〃 (小葉中心性)#	11	4	1	5	1	3	3	1	
	#ORO(oil-red O染色)									
	腎	検査数	29	24	32	22	25	21	21	20
		糸球体腎炎	2	8	3	1	4	1	0	1
		皮質好塩基性尿細管	16	4	18	5	2	5	2	1
		血管周囲リンパ球集簇	6	9	12	5	7	0	4	9
	膀胱	検査数	29	1	1	22	25	0	0	20
粘膜拡張		0	0	0	4	0	0	0	0	
精巣	検査数	29	24	32	22					
	間質細胞肥大/空胞化	2	0	21	18					
	限局性精細管鈣質沈着	3	7	11	3					
	精細管変性	0	0	1	6					
精細管精子充満	0	5	5	0						
卵巣	検査数					25	20	21	20	
	黄体消失					5	0	1	4	
	セロイド細胞					11	4	2	10	
子宮	検査数					25	21	21	20	
	内膜嚢胞状過形成					20	9	15	14	
	内膜過形成					0	4	0	0	
内腔拡張					3	8	5	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。

表 1-3 主な非腫瘍性病変 <続き> (マウス)

検査時期	性		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)		0	160	800	4000	0	160	800	4000
	臓器	所見 / 検査動物数								
最終 屠殺	子宮頸部	検査数					25	21	21	20
		上皮厚の減少					1	2	1	8
	膈	検査数					25	21	21	20
		上皮厚の減少					1	2	1	9
	副腎	検査数	29	0	0	22	25	20	21	20
		束状帯細胞肥大	5	0	0	6	9	11	14	9
	胃	検査数	29	24	32	22	25	1	2	20
		前胃角化亢進	9	1	22	8	7	0	2	7

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 (マウス)

検査時期	性		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)		0	160	800	4000	0	160	800	4000
	臓器	所見 / 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	50
		腺腫様過形成	2	5	↑9	3	4	0	2	3
		細気管支周囲リンパ球集簇	9	↓1	↓1	5	6	3	3	5
		肺胞マクロファージ	11	9	↑4	8	5	5	2	3
		うっ血	1	↑7	2	2	2	6	2	7
	胸腺	検査数	44	21	17	43	48	26	26	46
		リンパ球過形成	2	0	1	1	9	0	2	↓0
	腸間膜リンパ節	検査数	49	29	23	49	50	28	32	48
		アミロイド沈着	4	6	5	↑13	4	5	8	8
		のう胞状萎縮	0	0	0	↑5	0	0	0	0
	脾	検査数	50	28	22	50	50	50	50	50
		ヘンジデリ沈着症	2	4	0	2	4	8	8	↑11
	肝	検査数	50	50	50	50	50	50	50	50
		肝細胞好酸性肥大域 (複数)	2	1	0	↑10	0	0	0	↑8
		肝細胞好酸性肥大域 (単一)	0	3	4	↑7	0	0	0	↑5
		小葉中心性肝細胞肥大	12	12	20	↑38	3	3	↑12	↑27
		小葉中心性肝細胞空胞化	11	7	12	↑20	10	12	↓2	8
		色素マクロファージ	1	2	4	↑11	2	3	3	4
		壊死巣	7	3	6	4	3	↑11	4	7
		血管周囲リンパ球集簇	7	3	4	4	8	↓2	7	4
		肝細胞脂肪滴 (巣状) [#]	1	2	4	↑17	2	3	0	↑9
		// (ヒマン性) [#]	6	↑15	↑18	↓0	18	13	15	↑8
	// (小葉中心性) [#]	12	6	↓4	8	2	5	4	3	
	*ORO(oil-red O染色)									
	腎	検査数	50	50	50	50	50	50	50	50
		アミロイド沈着症	11	12	7	17	9	12	15	↑19
		皮質癒痕	6	8	8	8	5	2	4	↑14
糸球体腎炎		2	↑9	3	1	5	2	↓0	1	
皮質好塩基性尿細管		16	↑6	19	↓5	3	5	2	4	
血管周囲リンパ球集簇	9	12	↑18	11	10	4	9	12		
膀胱	検査数	50	27	19	50	49	30	29	50	
	粘膜拡張	0	3	1	↑6	0	0	1	1	
精巣	検査数	50	50	50	50					
	間質細胞肥大/空胞化	4	0	↑25	↑27					
	アミロイド沈着	3	3	3	↑14					
	精細管変性	0	3	4	↑6					
	精細管精子充満	0	↑6	↑5	1					
	精子による精巣網嚢胞状膨満	0	↑5	0	1					
精嚢	検査数	50	41	38	50					
	分泌による膨満	27	16	17	↓17					

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

表 1-4 主な非腫瘍性病変 ー続きー (マウス)

検査時期	性		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)		0	160	800	4000	0	160	800	4000
臓器	所見 / 検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
全動物	甲状腺	検査数	50	25	20	50	49	30	31	50
		アミロイド沈着	12	11	9	↑21	9	13	17	↑18
	卵巣	検査数					50	49	50	50
		黄体消失					12	16	11	↑23
		セロイド細胞					12	8	8	17
		黄体化を伴う卵巣間質細胞過形成 [#]					7	7	13	▲30
	子宮	検査数					50	50	50	50
		アミロイド沈着 内膜嚢胞状過形成					1 32	3 ↓17	↑7 28	▲13 ↓17
	子宮頸部	検査数					49	50	49	50
		上皮肥厚及び角質化					12	↓4	↓4	7
		上皮厚の減少					9	▲22	↑20	▲27
		アミロイド沈着					0	1	2	↑5
	膣	検査数					50	50	49	49
		上皮肥厚及び角質化					12	↓4	↓4	7
		上皮厚の減少					10	▲22	↑21	▲28
	副腎	検査数	50	26	18	50	50	49	50	50
アミロイド沈着		11	12	9	19	9	13	16	↑18	
被膜下紡錘状細胞		10	1	2	↑19	39	31	33	31	
唾液腺	検査数	50	26	18	50	50	29	30	50	
	導管周囲リンパ球集簇	4	1	0	5	8	0	1	↓2	
胃	検査数	50	50	50	50	50	30	31	50	
	前胃角化亢進	10	6	▲25	▲25	12	5	6	18	
	アミロイド沈着	5	5	4	↑15	4	10	5	▲14	
十二指腸	検査数	50	26	18	50	50	30	29	50	
	アミロイド沈着	9	9	7	↑18	8	12	9	↑17	
空腸	検査数	49	25	18	49	50	30	29	50	
	アミロイド沈着	8	10	7	↑18	8	12	10	↑17	
回腸	検査数	50	26	19	50	50	30	29	50	
	アミロイド沈着症	5	6	1	3	0	0	0	▲7	
盲腸	検査数	50	26	19	50	50	31	29	50	
	アミロイド沈着	1	2	1	↑7	1	1	4	2	

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

「卵巣間質細胞の黄体化」としていた所見は後の病理ワーキンググループ (PWG) によるレビューで最終的に「黄体化を伴う卵巣間質細胞過形成」と報告されている。
発生数はレビュー報告数 (主群は全動物数でレビュー報告されている。)

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 2-1 腫瘍性病変 (マウス)

検査時期	性		雄				雌			
	濃度 (ppm)		0	160	800	4000	0	160	800	4000
	臓器	動物数	13	15	14	12	13	15	15	13
52 週 屠 殺	肺	検査数	13	15	14	12	13	15	15	13
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0
		腺癌 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0
	肝	検査数	13	15	14	12	13	15	15	13
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	0
	副腎	検査数	13	0	0	12	13	15	15	13
		皮質/癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

表 2-2 腫瘍性病変 (マウス)

検査時期	性		雄				雌				
	投与濃度 (ppm)		0	160	800	4000	0	160	800	4000	
	臓器	所見 / 検査動物数	21	26	18	28	25	29	29	30	
死亡・ 切迫屠殺	全身性	検査数	21	26	18	28	25	29	29	30	
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	0	2	4	1	
		多型性リンパ腫 (M)	3	1	1	0	4	2	1	2	
		骨髄性白血病 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		組織球性肉腫 (M)	0	0	1	2	1	6	2	0	
		リンパ性白血病 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
		肺	検査数	21	26	18	28	25	29	29	30
			腺腫 (B)	2	2	3	1	1	3	2	1
			腺癌 (M)	3	3	2	3	3	0	0	1
		脾	検査数	21	26	18	28	25	29	29	30
			血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
			血管肉腫 (M)	1	0	1	0	2	0	0	1
		肝	検査数	21	26	18	28	25	29	29	30
			腺腫 (B)	0	1	0	6	0	0	1	5
			癌 (M)	2	3	0	2	0	1	0	0
			血管腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
			血管肉腫 (M)	1	0	1	0	1	0	0	1
		胆嚢	検査数	21	24	18	28	24	29	29	30
			乳頭状腺腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	0
		精巣	検査数	21	26	18	28				
			間質細胞腫 (B)	0	0	0	2				
			精巣網膜癌 (M)	0	0	1	0				
		卵巣	検査数					25	29	29	30
			顆粒膜細胞腫 (B)					0	0	1	0
		子宮	検査数					25	29	29	30
			内膜間質肉腫 (M)					0	1	1	1
			血管腫 (B)					1	0	0	0
		血管肉腫 (M)					1	0	0	1	
		平滑筋腫 (B)					0	1	0	0	
		平滑筋肉腫 (M)					0	1	0	0	
		内膜ポリープ (B)					3	1	2	1	
	甲状腺	検査数	21	25	18	28	25	29	28	30	
		濾胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	副腎	検査数	21	26	18	28	25	29	29	30	
		褐色細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	胃	検査数	21	26	18	28	25	29	29	30	
		前胃扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	1	
	十二指腸	検査数	21	26	18	28	25	29	29	30	
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	ハタゲ腺	検査数	0	0	0	1	0	0	0	0	
		嚢胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 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— (マウス)

検査時期	性		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)		0	160	800	4000	0	160	800	4000
	臓器	所見 / 検査動物数	21	26	18	28	25	29	29	30
死亡・ 切迫屠殺	皮下	検査数	4	4	4	5	5	8	9	5
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	骨髄 (胸骨)	検査数	21	26	18	28	25	29	29	30
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	大腿 /関節	検査数	21	26	18	28	25	29	29	30
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨	検査数	0	0	0	0	1	0	0	1
		骨肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	前肢	検査数	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	尾	検査数	0	2	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
腹腔	検査数	0	1	0	0	0	0	1	1	
	骨肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	未分化線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 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

(マウス)

検査時期	性		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)		0	160	800	4000	0	160	800	4000
	臓器	所見 / 検査動物数	29	24	32	22	25	21	21	20
最終屠殺	全身性	検査数	29	24	32	22	25	21	21	20
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	1	0	1	1	0	1
		多型性リンパ腫 (M)	0	0	1	1	0	0	1	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1
	肺	検査数	29	24	32	22	25	21	21	20
		腺腫 (B)	9	4	3	8	2	2	0	4
		腺癌 (M)	2	1	4	2	1	1	1	2
	脾	検査数	29	2	4	22	25	21	21	20
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝	検査数	29	24	32	22	25	21	21	20
		腺腫 (B)	4	3	7	18	1	1	1	16
		癌 (M)	2	0	6	13	1	0	0	6
	腎	検査数	29	24	32	22	25	21	21	20
		尿細管腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0
		明細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	検査数	29	24	32	22				
		間質細胞腫 (B)	3	2	5	2				
	卵巣	検査数					25	20	21	20
		顆粒膜細胞腫 (B)					1	0	1	0
		嚢胞腺腫 (B)					0	1	0	0
		黄体腫 (B)					0	2	1	5
	子宮	検査数					25	21	21	20
		血管腫 (B)					1	0	0	0
		血管肉腫 (M)					0	0	1	0
		平滑筋腫 (B)					1	0	0	0
		内膜ポリープ (B)					4	1	1	2
	子宮頸部	検査数					25	21	21	20
		平滑筋腫 (B)					0	1	0	0
甲状腺	検査数	29	0	2	22	24	1	3	20	
	濾胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
副腎	検査数	29	0	0	22	25	20	21	20	
	皮質腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	皮質癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
胃	検査数	29	24	32	22	25	1	2	20	
	前胃扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
ハタゲ腺	検査数	1	1	0	1	1	1	1	0	
	嚢胞腺腫 (B)	1	1	0	1	1	1	1	0	
皮下	検査数	0	0	0	0	1	1	0	0	
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
鼠径リンパ節	検査数	0	0	1	0	0	0	0	0	
	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 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 (マウス)

検査時期	性		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)		0	160	800	4000	0	160	800	4000
臓器	所見 / 検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
全動物	全身性	検査数	50	50	50	50	50	50	50	50
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	1	1	1	3	4	2
		多型性リンパ腫 (M)	3	1	2	1	4	2	2	2
		骨髄性白血病 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	1	2	2	6	2	1
		リンパ性白血病 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	検査数	50	50	50	50	50	50	50	50
		腺腫 (B)	11	6	6	9	3	5	2	5
		腺癌 (M)	5	4	6	5	4	1	1	3
	脾	検査数	50	28	22	50	50	50	50	50
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	1	0	3	0	0	1
	肝	検査数	50	50	50	50	50	50	50	50
		腺腫 (B)	4	4	7	▲24	1	1	2	▲21
		癌 (M)	4	3	6	▲15	1	1	0	6
		血管腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	1	0	1	0	0	1
	胆嚢	検査数	50	24	18	50	49	29	30	49
		乳頭状腺腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	0
	腎	検査数	50	50	50	50	50	50	50	50
		尿細管腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0
		明細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	検査数	50	50	50	50				
		間質細胞腫 (B)	3	2	5	4				
	精巣網腺癌 (M)	0	0	1	0					
卵巣	検査数					50	49	50	50	
	顆粒膜細胞腫 (B)					1	0	2	0	
	嚢胞腺腫 (B)					0	1	0	0	
	黄体腫 (B)					0	2	1	↑5	
	黄体腫 (B) [レビ`ユ-] #					0	1	0	4	
子宮	検査数					50	50	50	50	
	内膜間質肉腫 (M)					0	1	1	1	
	血管腫 (B)					2	0	0	0	
	血管肉腫 (M)					1	0	1	1	
	平滑筋腫 (B)					1	1	0	0	
	平滑筋肉腫 (M)					0	1	0	0	
	内膜ポリープ (B)					7	2	3	3	
子宮頸部	検査数					49	50	49	50	
	平滑筋腫 (B)					0	1	0	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

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

卵巣の黄体腫 (B) について病理ワーキンググループ (PWG) によるレビュー結果を併せて示した。

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。

表 2-4 腫瘍性病変 ー続きー (マウス)

検査時期	性		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)		0	160	800	4000	0	160	800	4000
	臓器	所見 / 検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
全動物	甲状腺	検査数	50	25	20	50	49	30	31	50
		濾胞腺腫(B)	1	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	検査数	50	26	18	50	50	49	50	50
		皮質腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		皮質癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		褐色細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	胃	検査数	50	50	50	50	50	30	31	50
		前胃扁平上皮乳頭腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	1
	十二指腸	検査数	50	26	18	50	50	30	29	50
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	ハダ腺	検査数	1	1	0	2	1	1	1	0
		嚢胞腺腫(B)	1	1	0	2	1	1	1	0
	皮下	検査数	4	4	4	5	6	9	9	5
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	2	0	0	0
		リンパ管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	骨髄 (胸骨)	検査数	50	27	19	50	50	29	30	50
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	大腿 /関節	検査数	50	26	18	50	50	29	29	50
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨	検査数	0	0	0	0	1	0	0	1
骨肉腫(M)		0	0	0	0	1	0	0	0	
血管肉腫(M)		0	0	0	0	0	0	0	1	
前肢	検査数	1	0	0	0	0	0	0	0	
	骨肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
尾	検査数	0	4	0	1	0	0	0	0	
	線維肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
腹腔	検査数	0	1	0	0	0	0	1	1	
	骨肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	未分化線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
鼠径リ ンパ節	検査数	1	0	2	0	0	0	0	0	
	血管腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍
(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 3 腫瘍数のまとめ

性別		雄				雌				
濃度 (ppm)		0	160	800	4000	0	160	800	4000	
合計	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
	腫瘍数	良性	24	16	19	42	17	14	13	35
		悪性	16	10	19	25	23	17	12	20
	腫瘍総数		40	26	38	67	40	31	25	55
	担腫瘍動物数	良性	18	15	15	29	8	10	10	24
		悪性	12	8	14	23	14	16	12	15
担腫瘍動物数		25	21	23	34	19	25	18	32	