

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。

## (1 1) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

アクリナトリンのラットを用いた

24ヶ月間混餌経口慢性毒性・発癌性試験

(資料No.20)

検体の純度：

供試動物：Sprague-Dawley系ラット、試験開始時週齢：雌雄とも6週齢、試験開始時平均体重：雄208g、雌145gの動物を以下の表に示すように各用量群に雌雄それぞれ配分し、試験を開始した。

用量 (ppm)	主群 (匹数)	衛星群(匹数)	
		第1	第2
0	50	20	20
5	50	20	20
15	50	20	20
45	50	20	20
90	0	20	20

試験期間中定期的に眼検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査を含む諸検査を実施し、投与52週後には第1衛星群の生存動物全例を、投与104週後には第2衛星群および主群の生存動物全例を屠殺し検査した。なお、衛星群の動物については慢性毒性に、主群の動物については発癌性にそれぞれ主眼を置いて検査した。

投与期間：24ヶ月間(1988年1月14日～1990年1月26日)

投与方法：検体を0, 5, 15, 45および90ppmの濃度で飼料に混入し、24ヶ月間にわたって毎日自由に摂取させた。検体を混入した飼料は毎週1回調製した。

用量設定根拠：90日間亜急性経口毒性試験(資料No.17)の100ppm以上の投与群で認められた皮膚病変、体重増加抑制、および摂餌量の減少を考慮し最高投与量を90ppmとした。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；投与期間中一般状態および生死を毎日観察した。加えて、投与6ヶ月以降2週間に1回の頻度で腫瘤の有無を確認すべく触診を行った。

試験期間中の担腫瘤(組織学的に腫瘍と診断されたもの)動物の総発生頻度(主群と衛星群の合計)を以下に示す。

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。

腫瘍 の数	性	各用量 (ppm) 群の担腫瘍動物総発生頻度 (%)				
		0	5	15	45	90
1個	雄	5/90 (6)	↑ 14/90 (16)	6/90 (7)	9/90 (10)	2/40 (5)
	雌	25/90 (28)	35/90 (39)	26/90 (29)	31/90 (34)	8/40 (20)
1個以上	雄	0/90 (0)	0/90 (0)	0/90 (0)	3/90 (3)	0/40 (0)
	雌	9/90 (10)	10/90 (11)	7/90 (8)	10/90 (11)	0/40 (0)

Fisherの正確確率検定 ↑ :  $p < 0.05$  (申請者が計算)

各用量群の動物に消瘦、立毛、呼吸困難、円背位、眼の蒼白、行動不活発、血涙、着色鼻汁、後肢の腫瘍、痂皮、外陰部の汚れ、脱毛、潰瘍および結節が認められた。いずれも本系統ラットに通常認められる所見であり、その発生頻度においても群間の差異はなく検体投与に関連づけられる異常はなかった。また、触診腫瘍の発生頻度においても検体投与の影響は認められなかった。

各投与群の死亡率

性	投与期間 (週)	各用量(ppm)群の死亡率(%)				
		0	5	15	45	90
雄	52	1/90 (1)	4/90 (4)	3/90 (3)	1/90 (1)	2/40 (5)
	104	30/70 (43)	27/70 (39)	26/70 (37)	29/70 (41)	8/20 (40)
雌	52	3/90 (3)	3/90 (3)	1/90 (1)	1/90 (1)	1/40 (3)
	104	30/70 (43)	34/70 (49)	29/70 (41)	29/70 (41)	7/20 (35)

Fisherの正確確率検定 ↑ ↓ :  $p < 0.05$  (申請者が計算)

一方、死亡率では上記に示すように群間に差異はなく検体投与の影響は認められなかった。なお、途中死亡動物の主な死因は下垂体腫瘍で、その他の死因を含め対照群と検体投与群との間に差はなかった。

体重変化 ; 各用量群の動物全例について投与開始後13週時までは毎週1回、それ以降は4週間に1回の頻度で体重を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次頁に示す。

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。

週 / 投与群	5	15	45
雄—第2衛星群			
1	↓94	↓92	
82	↓91		
雄—主群			
1		↓97	↓95
2	↓97	↓96	
雌—主群			
1		↓96	
2		↓94	↓96
3		↓94(194)	↓94(195)
4		↓95(209)	↓95(211)
5		↓95	
6		↓94	
7		↓95	
8		↓95	
14		↓94	

Dunnett検定 ↓ : p<0.05、↓ : p<0.01

()内は実測値

表中の数値は変動の日安として対照群を100とした場合の値

全試験期間を通じ各群の体重変化はほぼ同様であり、検体投与の影響は特に認められなかった。なお、投与1~8週時にかけ15および45ppm投与群の雌の主群の体重に時折統計学的に有意な変動(対照群に比し5%低値)が認められたが、用量相関性はなく、検体投与とは無関係な変化と考えられた。

申請者注：雄の第2衛星群において5ppmおよび15ppmの1週目、5ppm群の82週目に有意な減少が認められ、また雄の主群において15ppmおよび45ppmの1週目、5ppmおよび15ppmの2週目に有意な減少が認められたが、いずれも散発的で用量相関性がないことから検体投与による影響はなかった。

摂餌量；投与開始後13週時までは毎週1回、それ以降は4週間に1回の頻度で各群の摂餌量を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次頁に示す。

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。

摂餌量

性別	群/週/投与量(ppm)	5	15	45	90	
雄	第1衛星群	2	↑105			
		3			↓93	
		5			↓90	
	第2衛星群	1				↓95
		3				↓92
		17	↓89	↓87	↓89	↓91
	主群	1		↓96		/
		2			↑104	
		10			↓95	
		13	↑107			
		33		↓91		
	雌	第1衛星群	2	↓89		↓88
4					↓89	
6					↓85	
11				↓89	↓87	↓88
49						↓89
第2衛星群		3	↑118			
		4			↓85	↓85
		6			↓82	↓79
		13				↓85
		101				↓72
主群		3			↑107	/
		8	↑112			
		10	↑112			
		73	↑110			
		81			↑114	
	101	↑130				

Dunnett検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

試験期間中の各群の摂餌量はほぼ同様であり、検体投与の影響は特に認められなかった。なお、投与開始後最初の52週間に検体投与群の摂餌量が時折対照群に比し統計学的に有意な変動(増加あるいは減少)を示したが、いずれも散発的であり検体投与とは無関係な変化と考えられた。

食餌効率；各群の食餌効率を動物の成長期である投与開始後の最初の13週間についてのみ毎週1回、平均体重増加量および平均摂餌量から算出した。

各群の食餌効率は概ね同様であり、検体投与の影響は認められなかった。なお、週によって対照群と検体投与群との間に若干の差異は認められたが、いずれも散

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

発的であり用量相関性もなかったことから検体投与とは無関係な変化と考えられた。

検体摂取量；各群の摂餌量、検体濃度および体重から算定した1日当たりの平均検体摂取量(mg/kg/日)を以下に示す。

性	各用量 (ppm) 群の検体摂取量 (mg/kg/日)			
	5	15	45	90
雄	0.3	0.8	2.3	4.6
雌	0.4	1.1	3.2	6.1

飲水量；各用量群の第1および第2衛星群について投与25、52あるいは103週時に飲水量を測定した。

その結果、飲水量には群間の差異はなく検体投与の影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前、投与52および104週時に対照群と最高用量群の第1および第2衛星群の生存動物全例について眼検査を実施した。

その結果、検体投与に関連づけられる異常は認められなかった。

血液学的検査；投与13、26および52週時に各用量群の第1衛星群の雌雄各10匹ずつについて、投与14、27、53、78および104週時に各用量群の第2衛星群の生存動物全例について眼窩静脈叢より採血し、赤血球数、血色素量、平均赤血球容積、充填赤血球量(PCV)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球血色素量、白血球および血小板数を測定した。また、これらの動物のサンプルから血液塗抹標本を作製し、0、15、45および90ppm群について白血球百分率；好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球を測定した。加えて、各用量群の主群の生存動物全例についても投与52、78および104週時に尾静脈より採血し、白血球百分率の測定のみを実施した。

以下に対照群と比較し統計学的有意差の認められた項目を示す。

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。

第1 衛星群

検査週	性別		雄				雌			
	検査項目/ 用量(ppm)		5	15	45	90	5	15	45	90
13	白血球				↓78					
	赤血球数		↑106			↑101				
	血色素量		↑104			↑105				
	PCV		↑105	↑105		↑105				
	好中球	百分率 球数		↑213 ↑160						
	好酸球	百分率 球数						↓50 ↓50		
	リンパ球	百分率 球数		↓91 ↓73	↓74					
26	白血球			↓74	↓75					
	リンパ球	球数		↓69	↓71					
	単球	百分率					↓50			
52	白血球					↓76				
	赤血球数		↑108							
	血色素量		↑107							
	PCV		↑105							
	MCHC				↓97					
	好中球	百分率				↑165			↑145	
	リンパ球	百分率 球数		↓81	↓76	↓84 ↓66				
単球	球数							↓50		

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。

第2 衛星群

検査週	性別		雄				雌			
	検査項目/ 用量(ppm)		5	15	45	90	5	15	45	90
14	単球	百分率 球数		↑200 ↑200	↑200 ↑200			↓200		
27	白血球			↓83						↓78
	PCV								↓97	
	MCHC						↑102	↑102		
	好中球	百分率 球数		↑157						
	好酸球	百分率 球数		↓50				↓50		
	リンパ球	百分率 球数		↓90 ↓74				↓92 ↓72		↓74
	単球	百分率 球数					↑250 ↑300	↑150		
53	白血球									↓81 ↓75
	好中球	百分率 球数			↑137	↑147 ↑113		↑132 ↑140	↑147 ↑140	↑142
	好酸球	百分率 球数		↓50 ↓50	↓50			↓33 ↓33	↓33 ↑100	
	リンパ球	百分率 球数		↓91 ↓79	↓88 ↓77	↓88 ↓73		↓90 ↓74	↓86 ↓74	↓88 ↓65
	単球	百分率 球数			↑125			↑250 ↑200	↑250 ↑200	
78	白血球				↓83					
	リンパ球	球数			↓79	↓79				
	単球	百分率 球数		↑175 ↑200	↑175			↑125 ↑150		
104	赤血球数						↓86		↓88	
	血色素量						↓83		↓87	↓88
	PCV						↓88		↓90	↓90
	MCHC								↓97	
	好中球	百分率 球数						↑157	↑161	↑154
	好酸球	百分率							↓50	
	リンパ球	百分率 球数						↓79	↓74	↓77
					↓70					

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。

主群

検査週	性別 検査項目/ 用量(ppm)	雄				雌				
		5	15	45	90	5	15	45	90	
52	好中球 百分率									↑120
	好酸球 百分率									↑150
	リンパ球 百分率									↓93
78	好中球 百分率									↓119
	単球 百分率									↓50
104	好中球 百分率									↑122
	リンパ球 百分率									↓86

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値  
Dunnett 又は Mann-Whitneyの検定(↑↓, p<0.05 ; ↑↓, p<0.01)。

90, 45および15ppm群の雌雄において総白血球数が検査時期により軽度ながら統計学的に有意に減少した(平均12~26%)。同時に白血球百分率におけるリンパ球の減少(平均19~35%)が同群の動物に認められた。しかしながら、これらの変化には用量あるいは投与期間との相関性は特になく、対照群の動物においても同様な変化が検査時期によって認められていることから検体投与とは無関係な変化と考えられた。その他の検査項目においても種々の変動が検体投与群にみられたが、用量あるいは投与期間との相関性は特になく、いずれも本系統ラットの正常範囲内であった。また、血液塗抹の観察でも検体投与に関連づけられる赤血球の形態異常は認められなかった。

血液生化学的検査； 投与13、26および52週時に各用量群の第1衛星群の生存動物雌雄各10匹ずつについて、また、投与14、27、53、78および104週時に各用量群の第2衛星群の生存動物全例について上記の血液学的検査用に採取したサンプルを用いてナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、血糖、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総タンパク、総コレステロール、トリグリセリド、アルカリフォスファターゼ、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)、およびタンパク分画：アルブミン、 $\alpha$ -1-グロブリン(A1-GLOB)、 $\alpha$ -2-グロブリン(A2-GLOB)、 $\beta$ -グロブリン(B-GLOB)、 $\gamma$ -グロブリン(G-GLOB)、およびアルブミン/グロブリン比(A/G)を測定した。

以下に対照群と比較し統計学的有意差の認められた項目を示す。



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。

第1衛星群

検査週	性別	雄				雌				背景値	
	検査項目/ 投与量(g/dl)(ppm)	5	15	45	90	5	15	45	90	雄	雌
13	ナトリウム (mmol/l)		↑101 (145.5)	↑101 (145.8)	↑102 (146.4)			↑101 (144.9)		139.2- 150.8	136.6- 147.3
	カリウム (mmol/l)	↓90 (3.73)								2.96- 4.55	
	塩素 (mmol/l)	↑101 (108.2)		↑101 (108.1)	↑103 (109.8)					98.2- 112.8	
	無機リン (mmol/l)						↓80 (1.80)	↓88 (1.96)	↓76 (1.70)		1.30- 2.55
	血糖 (mmol/l)						↑118 (7.74)	↑110 (7.19)	↑110 (7.23)		5.35- 9.25
	クレアチニン (μmol/l)								↑113 (62)		45- 68
	総ビリルビン (μmol/l)								↓67 (2)		1- 4
	総タンパク (g/l)		↑107 (76)	↑108 (77)	↑108 (77)		↑108 (81)	↑108 (81)	↑109 (82)	62- 88	66- 84
	アルカリフォスファターゼ (IU/l)				↑131 (163)					84- 255	
	ASAT (IU/l)	↓77 (53)								32- 99	
	ALAT (IU/l)						↑195 (39)				~55
	アルブミン 量(g/dl)		↑108 (39.9)	↑115 (42.4)	↑113 (41.7)					32.9- 89.0	
	A1-GLOB 分画比 (%)					↑127 (9.4)					~13.3
A1-GLOB 量(g/dl)					↑130 (7.3)	↑125 (7.0)	↑123 (6.9)			~10.1	

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。

第1衛星群 (続き)

検査週	性別 検査項目/ 投与量(g/dl)(ppm)	雄				雌				背景値	
		5	15	45	90	5	15	45	90	雄	雌
13	A2-GLOB 分画比 (%)		↑152 (5.0)	↑139 (4.6)	↑152 (5.0)					1.4- 5.6	
	A2-GLOB 量(g/dl)		↑158 (3.8)	↑150 (3.6)	↑158 (3.8)					1.0- 4.1	
	B-GLOB 量(g/dl)						↑117 (12.8)				9.2- 15.4
	G-GLOB 量(g/dl)								↑125 (7.6)		3.8- 10.2
26	ナトリウム (mmol/l)	↑101 (142.2)		↑101 (142.6)	↑101 (142.3)		↑102 (141.5)	↑102 (141.9)	↑101 (141.3)	137.9- 151.7	137.9-1 47.9
	塩素 (mmol/l)				↑102 (107.1)		↑102 (107.6)	↑103 (108.8)	↑104 (109.1)	94.1- 114.1	96.0- 113.1
	カルシウム (mmol/l)			↓97 (2.51)					↓97 (2.65)	2.36- 2.98	2.44- 3.02
	血糖 (mmol/l)		↓87 (6.69)	↓85 (6.50)						5.42- 9.75	
	総ビリルビン (μmol/l)								↓67 (2)		0- 4
	総タンパク (g/l)							↑105 (81)	↑106 (82)		68- 90
	A/G	↑128 (1.37)								0.51- 2.38	
	ASAT (IU/l)		↑126 (87)							12- 108	

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。

第1衛星群 (続き)

検査週	性別 検査項目/ 投与量(g/dl)(ppm)	雄				雌				背景値	
		5	15	45	90	5	15	45	90	雄	雌
26	アルブミン 分画比 (%)	↑112 (57.6)								43.0- 72.5	
	アルブミン 量(g/dl)	↑112 (42.7)	↑109 (41.5)	↑109 (41.5)						31.4- 90.4	
	A1-GLOB 分画比 (%)	↓69 (14.3)	↓80 (16.5)							~24.5	
	A1-GLOB 量(g/dl)	↓69 (10.6)							↓55 (3.5)	~18.0	~4.2
	B-GLOB 分画比 (%)						↑115 (17.2)				12.1- 19.8
	B-GLOB 量(g/dl)						↑117 (13.4)				9.3- 15.8
52	ナトリウム (mmol/l)		↑102 (147.3)	↑101 (146.6)						138.4- 148.9	
	カリウム (mmol/l)	↓88 (3.61)								2.81- 4.54	
	塩素 (mmol/l)		↑103 (112.2)						↑103 (110.9)	93.2- 115.1	92.5- 112.8
	血糖 (mmol/l)				↑116 (8.57)					5.44- 10.18	
	総タンパク (g/l)				↑106 (82)					66- 86	
	A/G	↑128 (1.51)								0.64- 2.34	
	トリグリセリド (mmol/l)								↓57 (0.72)		~2.54

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。

第1衛星群 (続き)

検査週	性別 検査項目/ 投与量(g/dl)(ppm)	雄				雌				背景値	
		5	15	45	90	5	15	45	90	雄	雌
52	ASAT (IU/l)	↓79 (54)		↓69 (47)		↑184 (134)				~121	~190
	アルブミン 分画比 (%)	↑112 (59.9)								42.4- 72.6	
	アルブミン 量(g/dl)	↑111 (45.7)			↑112 (45.9)					32.0- 93.9	
	A1-GLOB 分画比 (%)	↓56 (6.9)								~22.6	
	A1-GLOB 量(g/dl)	↓55 (5.2)								~17.3	

第2衛星群

検査週	性別 検査項目/ 投与量(g/dl)(ppm)	雄				雌				背景値	
		5	15	45	90	5	15	45	90	雄	雌
14	ナトリウム (mmol/l)		↑101 (147.2)		↓99 (144.6)	↓99 (142.3)			↓99 (142.0)	139.2- 150.8	138.6-1 47.3
	塩素 (mmol/l)		↑101 (110)							98.2- 112.8	
	カルシウム (mmol/l)			↓96 (2.58)			↑105 (2.83)			2.33- 2.91	2.40- 2.96
	無機リン (mmol/l)				↓90 (2.04)				↓89 (1.72)	1.69- 3.29	1.30- 2.55
	総タンパク (g/l)					↑104 (76)	↑107 (78)	↑105 (77)			66- 84
	A/G	↓84 (1.06)	↓90 (1.13)	↓89 (1.12)					↓88 (1.7)	0.70- 2.21	1.07- 2.54

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。

第2衛星群 (続き)

検査週	性別 検査項目/ 投与量(g/dl)(ppm)	雄				雌				背景値	
		5	15	45	90	5	15	45	90	雄	雌
14	トリグリセリド (mmol/l)	↓72 (1.14)								~1.45	
	ASAT (IU/l)		↓91 (52)							32- 99	
	ALAT (IU/l)					↑116 (22)					~55
	アルブミン 分画比 (%)	↓92 (51.2)	↓95 (52.9)	↓95 (52.7)					↓96 (62.8)	46.5- 70.2	56.3- 72.4
	アルブミン 量(g/dl)	↓93 (38.8)	↓94 (39.5)	↓96 (40.2)						32.9- 89.0	
	A1-GLOB 分画比 (%)	↑115 (20.2)	↑114 (20.1)	↑115 (20.2)				↑116 (9.4)	↑119 (9.6)	~23.2	~13.3
	A1-GLOB 量(g/dl)	↑115 (15.3)	↑114 (15.2)	↑117 (15.5)				↑122 (7.2)	↑122 (7.2)	~16.8	~10.1
	B-GLOB 分画比 (%)					↑110 (12.3)	↑110 (12.3)				12.7- 20.2
G-GLOB 分画比 (%)	↑114 (7.3)			↑114 (7.3)					4.7- 12.0		
27	ナトリウム (mmol/l)						↓98 (140.4)	↓99 (142.6)	↓99 (141.7)		136.7- 149.6
	塩素 (mmol/l)						↓98 (107.3)				93.4- 114.0
	カルシウム (mmol/l)	↓96 (2.67)	↓96 (2.66)	↓94 (2.59)	↓95 (2.63)					2.36- 2.98	
	無機リン (mmol/l)		↓91 (1.89)		↓90 (1.88)	↓84 (1.57)	↓84 (1.57)		↓78 (1.45)	1.47- 2.85	0.97- 2.22

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。

第2衛星群 (続き)

検査週	性別 検査項目/ 投与量(g/dl)(ppm)	雄				雌				背景値	
		5	15	45	90	5	15	45	90	雄	雌
27	血糖 (mmol/l)			↑108 (7.87)	↑108 (7.85)	↑112 (7.65)				5.42- 9.75	5.37- 9.89
	クレアチニン (μmol/l)							↑108 (69)			43- 74
	総タンパク (g/l)			↑104 (80)			↑109 (83)	↑107 (81)		66- 81	68- 90
	A/G				↓84 (1.19)					0.51- 2.38	
	総コレステロール (mmol/l)						↑121 (2.9)				1.3- 3.6
	ASAT (IU/l)			↓87 (61)	↑109 (76)					12- 108	
	ALAT (IU/l)			↓81 (25)						~64	
	アルブミン 分画比 (%)				↓93 (54.1)					43.0- 72.5	
	アルブミン 量(g/dl)						↑111 (53.6)				41.4- 108.9
	A1-GLOB 量(g/dl)			↑121 (13.8)						~24.5	
	A2-GLOB 量(g/dl)				↑116 (3.6)					2.0- 5.2	
	G-GLOB 分画比 (%)				↑119 (7.0)					4.1- 12.9	
G-GLOB 量(g/dl)				↑122 (5.5)					2.8- 9.8		
53	ナトリウム (mmol/l)							↑101 (144.8)		137.3- 146.2	

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。

第2衛星群 (続き)

検査週	性別 検査項目/ 投与量(g/dl)(ppm)	雄				雌				背景値	
		5	15	45	90	5	15	45	90	雄	雌
53	カリウム (mmol/l)			↑107 (3.97)						2.81- 4.54	
	塩素 (mmol/l)							↑102 (110.8)			92.5- 112.8
	血糖 (mmol/l)				↑112 (8.28)						
	総ビリルビン (μmol/l)						↓75 (3)				0- 5
	総タンパク (g/l)			↑104 (80)	↑105 (81)	↑105 (85)		↑107 (87)	↑107 (87)	66- 86	71- 94
	A/G					↓84 (1.76)					1.21- 2.70
	トリグリセリド (mmol/l)			↓65 (1.57)						~3.01	
	ASAT (IU/l)	↓76 (60)			↓85 (67)					~121	
	ALAT (IU/l)					↑163 (57)					~79
	アルブミン 分画比 (%)					↓95 (63.4)					54.8- 74.8
	アルブミン 量(g/dl)							↑108 (58.8)	↑108 (58.6)		39.7- 114.9
	A1-GLOB 分画比 (%)			↑128 (18.5)		↑134 (9.0)	↑140 (9.4)			~22.6	~12.2
	A1-GLOB 量(g/dl)			↑133 (14.8)		↑141 (7.6)	↑144 (7.8)			~17.3	~12.0
B-GLOB 量(g/dl)					↑112 (13.3)			↑112 (13.3)		8.5- 18.5	

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。

第2衛星群 (続き)

検査週	性別 検査項目/ 投与量(g/dl)(ppm)	雄				雌				背景値	
		5	15	45	90	5	15	45	90	雄	雌
78	ナトリウム (mmol/l)			↓99 (145.4)	↓99 (145.4)		↓99 (142.4)			134.7- 146.2	134.4- 144.3
	カルシウム (mmol/l)			↓94 (2.59)	↓93 (2.55)					2.40- 2.83	
	無機リン (mmol/l)				↓88 (1.64)					0.85- 3.04	
	総ビリルビン (μmol/l)							↓75 (3)			1- 5
	総コレステロール (mmol/l)						↑123 (4.9)				~4.7
	トリグリセリド (mmol/l)	↓60 (1.33)		↓49 (1.09)	↓60 (1.33)					~3.36	
	ALAT (IU/l)							↑146 (51)			~69
	A2-GLOB 分画比 (%)	↑123 (4.9)	↑123 (4.9)							~7.3	
	A2-GLOB 量(g/dl)	↑122 (3.9)	↑122 (3.9)							~5.7	
G-GLOB 分画比 (%)								↓79 (6.9)			
104	ナトリウム (mmol/l)		↓97 (144.3)	↓96 (142.5)	↓98 (145.2)				↓98 (143.1)	140.0- 146.5	
	塩素 (mmol/l)			↓97 (106.3)	↓97 (106.6)		↓97 (104.5)			104.5- 111.0	
	カルシウム (mmol/l)								↓95 (2.62)		
	無機リン (mmol/l)				↑132 (2.32)					0.69- 1.69	



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。

第2衛星群 (続き)

検査週	性別 検査項目/ 投与量(g/dl)(ppm)	雄				雌				背景値	
		5	15	45	90	5	15	45	90	雄	雌
104	尿素 (mmol/l)				↑202 (11.9)					3.9- 7.4	
	総タンパク (g/l)			↑109 (81)	↑109 (81)					70- 87	
	ASAT (IU/l)							↑159 (105)			~86
	アルブミン 量(g/dl)			↑122 (49)						41.5- 71.8	
	A1-GLOB 分画比 (%)			↑130 (5.6)	↑135 (5.8)					~5.5	
	A1-GLOB 量(g/dl)			↑144 (4.6)	↑147 (4.7)					~4.5	
	A2-GLOB 分画比 (%)		↓59 (4.1)							~8.9	
	A2-GLOB 量(g/dl)		↓63 (3.2)							~7.0	
	G-GLOB 量(g/dl)					↑141 (10)					5.8- 15.6

Dunnett又はMann-Whitneyの検定 ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

表中上段の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

表中下段の()内の数値は実測値

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

検体投与群においてナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、血糖、総ビリルビン、トリグリセリド、アミノトランスフェラーゼ活性(ASAT、ALAT)、総タンパクおよびその分画に軽度の変動がみられ、検査時期によって統計学的有意差も認められたが、いずれも散発的であり、かつ、本系統ラットの背景値内にあることから検体投与に起因する変化ではないと判断した。

尿 検 査 ; 投与13、26および52週時に各用量群の第1衛星群の生存動物雌雄各10匹ずつについて、また、投与14、27、53、78および104週時に各用量群の第2衛星群の生存動物全例について絶食下で1晩(約16時間)尿を採取し、尿量、比重、ウロビリノーゲン、タンパク、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、亜硝酸塩および尿沈渣(白血球、赤血球、硝子様および顆粒性円柱、リン酸アンモニウム・マグネシウム、リン酸カルシウムおよび蔞酸カルシウム結晶、上皮、膀胱および腎臓細胞)を検査した。

以下に対照群と比較し統計学的有意差の認められた項目を示す。

検査時期 (検査群)		15ppm		90ppm	
		雄	雌	雄	雌
投与26週 (第1衛星群)	尿量		↑ 229		
	尿比重		↓ 99		
投与27週 (第2衛星群)	尿量		↓ 50		
	尿比重		↑ 101		↑ 101
投与104週 (第2衛星群)	尿量			↑ 175	

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値  
Dunnnett又はMann-Whitneyの検定(↑↓, p<0.05 ; ↑↓, p<0.01)

検体投与群において尿量および尿比重に若干の変動がみられたが、いずれも軽微な変化であり、かつ、散発的であることから検体投与とは無関係な変化と考えられた。その他の検査項目においても、検体投与に関連づけられる異常は雌雄とも観察されなかった。

臓器重量 ; 投与52週後の各用量群の第1衛星群、投与104週後の第2衛星群および主群の計画殺動物全例について剖検後に脳、肝臓、腎臓、精巣、卵巣および副腎の重量を測定し、対体重比も算出した。

次頁に対照群と比較し統計学的有意差の認められた項目を示す。

検査時期 (検査群)	変動項目	5ppm		15ppm		45ppm		90ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与52週 (第1衛星群)	精巣重量： 絶対 相対							↓ 92	
投与104週 (第2衛星群)	肝重量： 絶対 相対 腎重量： 絶対 相対	↑ 120			↑ 139				
投与52週 (主群)	卵巣重量： 絶対 相対		↓ 81						

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値  
Dunnett又はMann-Whitneyの検定(↑ ↓, p<0.05 ; ↑↓, p<0.01)

投与52週後の検査では、90ppm群の雄において精巣の絶対重量が軽度ながら統計学的に有意に減少したが、相対重量には異常はなく、組織学的にも対応する変化が認められなかったことから検体投与との関連性はないものと判断した。また、その他の臓器重量には特に異常はなかった。

投与104週後の検査では、15および5ppm群において肝臓、腎臓又は卵巣重量に統計学的に有意な変動がみられたが、用量相関性はなく検体投与とは無関係な変化と考えられた。

肉眼的病理検査(剖検)；投与52週後に各用量群の第1衛星群の生存動物全例を、また、投与104週後に各用量群の第2衛星群および主群の生存動物全例を屠殺し、肉眼的病理検査を実施した。また、途中死亡・切迫殺動物についてもその都度同様に剖検した。

投与52週後の剖検では、観察された肉眼病変はいずれも本系統ラットに通常認められる変化であり、毒性学的に意味のある変化はなかった。

投与104週後の剖検では、次の様な非腫瘍性および腫瘍性肉眼病変が観察された。非腫瘍性肉眼病変では、卵巣の嚢胞、下垂体の腫大、副腎、前立腺および子宮の肥大あるいは萎縮などの加齢性病変が種々の臓器に観察された。加えて、赤色斑点、うっ血、出血など二酸化炭素による殺処分に起因すると考えられる変化も認められた。これらの肉眼病変の発生頻度および程度に群間の差異はなく、検体投与の影響は認められなかった。腫瘍性肉眼病変では、種々の臓器・組織に腫瘍が観察されたが、その発生頻度、大きさおよび数において群間の差異はなく、検体

投与の影響は認められなかった。また、途中死亡・切迫殺動物においても検体投与に関連づけられる肉眼的異常は観察されなかった。

病理組織学的検査；対照群(主群，第1および第2衛星群)、45ppm(主群)および最高用量の90ppm群(第1および第2衛星群)の計画殺動物全例並びに各用量群の途中死亡・切迫殺動物全例を対象として、大動脈、空腸、胸骨・骨髄、盲腸、脊髄(頸、胸、腰部)、脳(大脳皮質、小脳皮質、橋、延髄を含む)、副腎、精巣、骨格筋、坐骨神経、精巣上体、胸腺、心臓、リンパ節(頸部、腸間膜)、甲状腺・上皮小体、十二指腸、食道、気管、胃、卵巣、子宮(角、頸管部)、大腿骨・関節、脾臓、皮膚、膈、肺、気管支、肝臓、精嚢、乳腺、前立腺、膀胱、脾臓、眼、顎下腺、舌下腺、結腸、直腸、下垂体、腎臓、回腸および腫瘍を含む肉眼的異常部位について病理組織標本を作製し、鏡検した。加えて、5ppm群(主群、第1および第2衛星群)、15ppm群(主群、第1および第2衛星群)および45ppm群(第1および第2衛星群)の動物から採取した肺、肝臓、腎臓および腫瘍を含む肉眼的異常部位についても同様に組織標本を作製し鏡検した。その結果、以下に示すように各用量群の動物に種々の非腫瘍性および腫瘍性病変が観察された。

非腫瘍性病変：各用量群の検索動物に認められた主な非腫瘍性病変の発生頻度を以下に示す。但し、5および15ppm群の主群、第1および第2衛星群並びに45ppm群の第1および第2衛星群の発生頻度は肺、肝臓および腎臓を除き原則として途中死亡・切迫殺動物のみを対象とした。そのため、計画殺動物の発生頻度は肉眼的異常部位を除いて他は含まれていないので対照群の計画殺動物全例を含む発生頻度との統計学的有意差検定は実施しなかった。

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。

主要非腫瘍性病変発生頻度：第1衛星群(投与期間 52 週)

検索部位および病変 (計画殺/死亡・切迫殺)	0ppm		5ppm		15ppm		45ppm		90ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
心臓：	(20)	(20)	(1)	(1)	(0)	(1)	(0)	(1)	(20)	(19)
単核細胞集簇	2	1	0	0	0	0	0	0	1	0
慢性懐死	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺：	(20)	(20)	(20)	(19)	(20)	(20)	(20)	(20)	(19)	(20)
出血	1	0	0	2	1	1	2	2	2	1
肉芽腫	0	0	1	0	3	0	2	1	1	2
骨小片	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
組織球症	0	2	0	2	0	1	0	1	0	3
肝臓：	(20)	(20)	(20)	(19)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)
肝細胞空砲化	3	3	7	3	8	3	2	2	6	2
肝細胞小増殖巣	3	0	0	0	0	0	1	0	1	0
慢性懐死	2	1	1	2	3	0	0	1	2	1
嚢胞状変性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胆管嚢胞	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
胆管増生	0	0	0	2	2	0	0	0	0	1
褐色色素沈着	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
髓外造血亢進	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
結節性過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腎臓：	(20)	(20)	(20)	(19)	(20)	(19)	(20)	(20)	(20)	(19)
糸球体腎症	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
硝子円柱	4	9	↑14	6	↑12	6	↑13	12	7	↓2
腎盂拡張	1	5	0	4	1	3	0	3	1	1
化膿性腎盂炎	0	0	1	0	↑5	0	↑5	0	↑5	0
嚢胞	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0
石灰沈着	0	4	0	1	0	1	0	0	0	0
線維化	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

(n) : 検索動物数, n : 症例数

Fisher の正確確率検定(↑↓, p<0.05, ↑↓, p<0.01)

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

主要非腫瘍性病変発生頻度：第1衛星群(投与期間52週)つづき

検索部位および病変 (計画殺/死亡・切迫殺)	0ppm		5ppm		15ppm		45ppm		90ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
脾臓：	(20)	(20)	(1)	(1)	(0)	(1)	(0)	(1)	(20)	(19)
髄外造血亢進	5	0	0	0		0		1	1	0
ヘモジデリン沈着	0	0	0	0		0		0	1	0
胸腺：	(19)	(19)	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)	(19)	(19)
退縮	14	16	1	0				1	16	17
嚢胞	1	2	0	0				0	0	2
下垂体：	(19)	(20)	(3)	(3)	(0)	(0)	(0)	(2)	(20)	(19)
好酸性細胞過形成	2	0	0	0				0	0	0
嫌色素性細胞過形成	0	0	0	0				0	0	2
嚢胞	0	0	0	0				0	1	0
副腎：	(20)	(20)	(1)	(4)	(0)	(2)	(1)	(2)	(20)	(20)
束状帯細胞空胞化	1	0	0	0		0	0	0	0	0
嚢胞状変性	1	9	0	3		0	1	1	1	6
束状帯細胞過形成	0	0	0	0		0	0	1	0	0
髄外造血亢進	0	0	0	0		0	0	1	0	0
脾臓：	(20)	(20)	(1)	(1)	(0)	(1)	(1)	(1)	(20)	(19)
慢性脾炎	3	2	1	0		0	0	0	3	0
小増殖巣	1	0	0	0		0	0	0	0	0
腺房細胞萎縮	1	0	0	0		0	0	0	1	0
脾管拡張	0	0	0	0		0	1	0	0	0
脾管増生	1	0	0	0		0	0	0	0	0
島細胞過形成	0	1	0	0		0	0	0	0	0
精巣：	(20)		(3)		(0)		(1)		(20)	
精細管萎縮	1		1				1		1	
水腫	1		1				1		0	
精細管拡張	0		1				0		0	
石灰沈着	0		0				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。

主要非腫瘍性病変発生頻度：第1衛星群(投与期間52週)つづき

検索部位および病変 (計画殺/死亡・切迫殺)	0ppm		5ppm		15ppm		45ppm		90ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
卵巣：		(20)		(3)		(4)		(3)		(19)
卵胞嚢胞		5		0		1		0		4
萎縮		11		1		2		2		13
嚢胞		0		1		0		0		0
子宮：		(20)		(4)		(3)		(3)		(19)
粘液状変性		4		0		0		0		3
内膜間質凝縮		8		2		0		1		9
腔拡張		2		3		2		1		2
扁平上皮化生		2		0		0		0		4
上皮萎縮		1		0		0		0		0
筋層萎縮		1		1		0		0		0
内膜炎		0		1		0		0		0
腺嚢胞状過形成		0		0		0		0		3
皮膚：	(20)	(20)	(2)	(5)	(2)	(3)	(1)	(5)	(20)	(20)
慢性蜂窩織炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
類表皮嚢胞	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0
表皮嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
毛嚢萎縮	0	0	0	4	0	2	0	1	0	1
角化亢進	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
表皮内白血球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

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。

主要非腫瘍性病変発生頻度：第2衛星群(投与期間104週)

検索部位および病変 (計画殺/死亡・切迫殺)	0ppm		5ppm		15ppm		45ppm		90ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
心臓：	(20)	(20)	(10)	(10)	(9)	(12)	(9)	(8)	(20)	(20)
心筋症	4	0	2	2	2	1	1	0	2	↑ 5
心筋萎縮・線維化	10	2	0	0	0	0	1	0	↓ 4	1
肺：	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)
慢性間質性肺炎	16	16	15	19	13	19	11	10	12	14
泡沫細胞集簇	8	2	↓ 2	1	↓ 2	3	↓ 1	0	3	3
出血	1	1	0	1	4	↑ 6	1	2	1	0
うっ血	2	0	3	1	1	0	3	0	2	0
水腫	2	0	3	0	1	0	3	0	3	0
肝臓：	(20)	(20)	(20)	(20)	(19)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)
胆管周囲炎	7	7	↓ 1	↓ 0	2	↓ 0	2	2	2	4
胆管増生	4	7	4	6	6	4	6	5	4	7
胆管線維症	4	5	2	3	3	↓ 0	0	4	4	2
小増殖巣(好酸性)	4	4	↑ 15	9	↑ 12	↑ 10	7	9	↑ 14	↑ 11
小増殖巣(空胞性)	3	2	4	1	0	1	2	7	2	4
結節性過形成	0	0	2	2	0	3	2	2	1	3
脂肪化	9	2	↓ 2	6	↓ 2	3	6	↑ 10	5	4
肝細胞嚢胞	4	0	3	0	3	0	3	1	5	1
類洞拡張	4	1	3	4	3	1	6	0	2	0
髓外造血亢進	1	0	2	0	1	0	0	1	0	0
限局性脂質沈着	2	1	0	1	1	1	0	2	2	0
多発性肝細胞壊死	1	1	1	1	0	2	1	0	1	1

(n)：検索動物数， n：症例数

Fisherの正確確率検定(↑ ↓, p<0.05, ↑ ↓, p<0.01)



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

主要非腫瘍性病変発生頻度：第2衛星群(投与期間 104 週)つづき

検索部位および病変 (計画殺/死亡・切迫殺)	0ppm		5ppm		15ppm		45ppm		90ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
腎臓：	(20)	(20)	(19)	(20)	(19)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)
糸球体腎症	8	4	5	3	8	8	3	7	4	4
タンパク円柱	13	6	12	↑13	14	↑15	14	11	13	↑13
慢性尿細管間質性腎症	3	1	4	5	6	4	8	1	6	1
腎盂拡張	0	2	1	1	2	3	1	4	1	0
水腎症	0	3	0	4	0	0	0	0	0	2
尿細管拡張	3	10	7	6	1	7	4	8	↑10	↑17
尿細管嚢胞状拡張	3	1	0	4	5	2	2	0	5	1
好塩基性尿細管上皮嚢胞	6	5	4	↓0	2	2	6	1	4	2
脾臓：	1	1	3	0	1	1	0	1	0	0
担鉄細胞集簇	(20)	(20)	(12)	(10)	(9)	(12)	(10)	(8)	(20)	(20)
白脾髄萎縮	6	13	1	5	1	9	1	5	8	13
うっ血	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1
細網細胞増生	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1
脳：	0	0	3	1	0	3	0	1	0	0
白質空胞化	(20)	(20)	(10)	(10)	(9)	(12)	(9)	(8)	(20)	(20)
脊髄：	4	3	0	0	0	1	0	0	1	3
白質空胞化	(20)	(20)	(9)	(10)	(8)	(12)	(9)	(8)	(20)	(20)
胃：	3	1	0	0	0	0	0	0	0	2
潰瘍	(19)	(19)	(7)	(9)	(9)	(12)	(8)	(9)	(20)	(20)
粘膜下水腫	0	0	0	1	1	2	0	0	1	2
炎症性細胞浸潤	0	0	1	1	0	3	1	0	1	2
基底細胞増生	0	0	0	1	2	1	0	1	1	1
膵臓	(20)	(20)	(12)	(10)	(9)	(14)	(9)	(8)	(19)	(20)
脂肪化	5	6	0	0	1	1	0	0	7	2
慢性膵炎	2	1	1	0	0	0	1	0	1	2
島細胞過形成	1	0	0	1	0	1	0	1	2	0

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。

主要非腫瘍性病変発生頻度：第2衛星群(投与期間 104 週)つづき

検索部位および病変 (計画殺/死亡・切迫殺)	0ppm		5ppm		15ppm		45ppm		90ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
下垂体：	(20)	(20)	(15)	(16)	(14)	(15)	(13)	(16)	(20)	(20)
好酸性細胞過形成	2	1	0	0	0	0	0	0	1	0
嫌色素性細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
甲状腺：	(20)	(20)	(12)	(10)	(10)	(12)	(9)	(9)	(20)	(20)
ろ胞性嚢胞	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0
C-細胞過形成	4	0	1	1	1	0	0	1	2	1
副腎：	(20)	(20)	(16)	(16)	(16)	(16)	(12)	(17)	(20)	(20)
セロイド変性	18	12	11	14	12	14	10	14	19	↑19
嚢胞変性	2	16	0	10	0	12	0	12	2	15
皮質肥大	0	2	0	1	0	3	0	0	1	1
類洞拡張	0	0	2	1	0	0	2	0	4	1
皮質空胞化	2	0	2	3	4	4	0	1	2	3
変異細胞巢	6	4	0	3	4	5	1	5	7	4
皮質過形成	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0
髓質過形成	3	0	2	2	5	0	3	0	6	2
胸腺：	(18)	(18)	(10)	(6)	(6)	(10)	(6)	(5)	(19)	(18)
退縮	18	14	10	5	4	10	5	4	18	15
顎下リンパ節：	(19)	(19)	(10)	(10)	(12)	(12)	(10)	(8)	(20)	(20)
セロイド貧食細胞	2	2	2	1	0	2	0	0	5	5
形質細胞症	3	4	0	0	4	1	0	0	3	1
リンパ球増生	2	2	1	0	2	0	0	0	3	0
肥胖細胞症	5	1	0	0	0	0	0	0	↓0	3
洞拡張	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0

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。

主要非腫瘍性病変発生頻度：第2衛星群(投与期間 104 週)つづき

検索部位および病変 (計画殺/死亡・切迫殺)	0ppm		5ppm		15ppm		45ppm		90ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
腸間膜リンパ節：	(19)	(20)	(10)	(9)	(9)	(12)	(9)	(8)	(19)	(20)
組織球増生	10	12	4	7	0	10	2	5	↑17	17
セロイド貧食細胞	16	19	8	7	4	10	3	7	17	19
肥胖細胞症	6	6	2	2	1	0	0	1	4	3
洞拡張	0	2	0	0	1	0	0	0	1	1
胸骨骨髓：	(20)	(20)	(10)	(10)	(9)	(12)	(9)	(7)	(20)	(20)
骨髓球系細胞増生	8	2	1	0	0	1	1	1	4	0
巨核球増多症	3	2	0	0	1	0	0	1	0	1
肥胖細胞症	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0
大腿骨骨髓：	(20)	(19)	(10)	(10)	(9)	(12)	(9)	(8)	(18)	(20)
骨髓球系細胞増生	4	2	2	0	0	2	1	1	1	2
巨核球増多症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脂肪化	7	5	2	0	2	4	2	1	4	3
肥胖細胞症	5	1	0	0	0	0	1	0	3	2
皮膚：	(20)	(20)	(13)	(11)	(14)	(13)	(14)	(9)	(20)	(20)
潰瘍	6	0	5	2	4	1	2	0	2	0
急性蜂窩織炎	6	0	4	1	3	1	2	0	2	0
棘細胞症	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0
角化亢進	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0
表皮嚢胞	0	0	0	1	3	0	1	1	1	0
類肉腫症	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0
膿瘍	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
乳腺：	(20)	(20)	(10)	(16)	(10)	(15)	(9)	(13)	(20)	(20)
導管拡張	0	4	0	1	0	2	0	1	0	1
乳腺嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
結節性過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

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。

主要非腫瘍性病変発生頻度：第2衛星群(投与期間 104 週)つづき

検索部位および病変 (計画殺/死亡・切迫殺)	0ppm		5ppm		15ppm		45ppm		90ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
精巣：	(20)		(12)		(11)		(13)		(20)	
精細管変性	9		2		3		3		5	
精子形成低減	9		2		3		3		5	
間質水腫	3		0		1		1		0	
結節性動脈炎	3		0		2		1		3	
間細胞過形成	0		0		1		0		0	
精巣上体：	(20)		(10)		(9)		(11)		(20)	
乏精液症	7		1		2		2		5	
前立腺：	(20)		(12)		(11)		(11)		(20)	
腺上皮萎縮	5		1		1		0		3	
慢性前立腺炎	4		1		0		1		1	
精囊：	(20)		(12)		(9)		(11)		(20)	
分泌減退	6		2		1		3		2	
分泌過多	0		1		0		0		0	
卵巢：		(20)		(12)		(15)		(11)		(20)
黄体減少		12		9		9		4		15
成熟卵胞消失		11		9		10		5		↑ 17
卵胞閉鎖		19		12		15		10		20
卵巢萎縮		6		1		4		3		4
黄体消失		7		3		6		6		7
卵胞嚢胞		4		2		2		2		5
黄体嚢胞		0		1		1		0		0
卵巢周囲嚢胞		3		5		4		5		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。

主要非腫瘍性病変発生頻度：第2衛星群(投与期間 104 週)つづき

検索部位および病変 (計画殺/死亡・切迫殺)	0ppm		5ppm		15ppm		45ppm		90ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
子宮：		(20)		(14)		(12)		(9)		(20)
内膜間質凝縮		19		9		9		3		15
内膜腺萎縮		14		7		7		3		10
内膜上皮萎縮		4		1		2		2		3
内膜上皮肥大		3		1		1		1		0
内膜上皮増生		0		0		1		0		0
内膜嚢胞状過形成		0		1		1		4		2
子宮腔拡張		2		1		1		2		3
膣：		(18)		(10)		(13)		(8)		(20)
粘膜上皮萎縮		7		2		4		3		4
粘液分泌上皮		8		6		6		1		9
粘膜上皮増生		3		2		2		3		6
角化亢進		0		0		1		1		1
眼球：	(19)	(20)	(11)	(12)	(12)	(12)	(9)	(9)	(20)	(20)
角膜炎	1	1	0	1	1	0	0	1	1	1
網膜変性	0	1	2	3	2	0	0	1	0	0

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。

主要非腫瘍性病変発生頻度：主群(投与期間104週)

検索部位および病変 (計画殺/死亡・切迫殺)	0ppm		5ppm		15ppm		45ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
心臓：	(50)	(50)	(17)	(24)	(17)	(25)	(50)	(50)
心筋症	3	0	0	1	0	4	5	↑ 6
心筋変性・線維化	32	12	0	0	4	1	26	6
肺：	(50)	(50)	(49)	(50)	(49)	(50)	(50)	(50)
慢性間質性肺炎	39	38	35	42	39	36	39	42
泡沫細胞集簇	11	6	6	8	6	5	11	5
出血	2	6	0	7	6	12	3	2
うっ血	6	3	3	3	6	0	4	0
水腫	6	3	3	1	6	1	4	1
肝臓：	(50)	(50)	(49)	(50)	(47)	(50)	(50)	(49)
胆管周囲炎	25	14	↓ 8	↓ 5	↓ 3	↓ 1	↓ 15	7
胆管増生	8	21	14	15	13	17	↑ 19	18
胆管線維症	3	7	6	7	1	7	9	9
小増殖巣(好酸性)	22	28	28	25	30	17	↑ 37	32
小増殖巣(空胞性)	8	6	11	4	4	5	11	12
結節性過形成	4	4	↑ 13	9	8	6	4	9
脂肪化	17	10	13	16	9	14	12	11
肝細胞嚢胞	2	2	↑ 12	2	7	1	↑ 17	0
胆管嚢胞	1	4	3	2	0	3	4	1
類洞拡張	5	7	5	4	5	4	9	↓ 1
髓外造血亢進	1	1	2	0	0	0	2	2
限局性脂質沈着	4	1	7	↑ 7	0	6	1	2
多発性肝細胞壊死	2	1	3	0	1	0	3	3
限局性肝細胞壊死	2	0	1	2	0	0	0	0

(n)：検索動物数， n：症例数

Fisher の正確確率検定(↑ ↓, p<0.05, ↑ ↓, p<0.01)

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

主要非腫瘍性病変発生頻度：主群(投与期間 104 週)つづき

検索部位および病変 (計画殺/死亡・切迫殺)	0ppm		5ppm		15ppm		45ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
腎臓：	(48)	(49)	(46)	(49)	(45)	(49)	(50)	(49)
糸球体腎症	23	16	↓13	10	15	18	↓13	11
タンパク円柱	25	35	30	30	30	27	33	32
慢性尿細管間質性腎症	10	10	15	7	13	↓3	16	4
腎盂拡張	4	2	3	5	4	2	4	4
水腎症	0	0	0	0	0	2	1	0
尿細管拡張	8	21	14	18	11	24	16	29
尿細管嚢胞状拡張	4	3	12	6	8	3	7	3
好塩基性尿細管上皮	13	6	6	5	10	2	14	7
石灰沈着	1	10	0	↓3	0	↓2	1	4
腎盂上皮増生	1	3	0	1	0	0	0	2
慢性腎盂炎	4	2	1	0	1	2	4	3
嚢胞	2	1	0	2	0	2	4	1
脾臓：	(50)	(50)	(19)	(25)	(18)	(24)	(50)	(50)
担鉄細胞集簇	18	34	6	16	6	15	20	25
うっ血	0	1	1	0	0	1	0	2
細網細胞増生	3	3	4	5	2	1	5	7
脳：	(50)	(50)	(18)	(24)	(16)	(25)	(50)	(50)
白質空胞化	10	11	2	1	0	2	↓3	9
グリア細胞増生	0	0	0	1	0	1	2	0
急性髄膜炎	0	0	0	0	0	1	1	0
脊髄：	(50)	(50)	(15)	(24)	(15)	(24)	(49)	(50)
白質空胞化	7	5	0	0	0	0	2	1
胃：	(45)	(48)	(15)	(22)	(15)	(27)	(49)	(50)
潰瘍	4	1	2	4	1	3	3	1
粘膜下水腫	4	2	3	4	0	4	4	3
炎症性細胞浸潤	4	2	3	5	1	4	5	5
基底細胞増生	1	0	2	4	1	6	4	3

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。

主要非腫瘍性病変発生頻度：主群(投与期間 104 週)つづき

検索部位および病変 (計画殺/死亡・切迫殺)	0ppm		5ppm		15ppm		45ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
脾臓：	(49)	(50)	(17)	(22)	(16)	(26)	(50)	(50)
脂肪化	16	11	4	3	3	2	25	11
慢性脾炎	2	3	2	0	2	2	↑ 9	4
島細胞過形成	1	2	1	1	2	1	2	1
下垂体：	(50)	(50)	(24)	(38)	(27)	(40)	(50)	(50)
好酸性細胞過形成	5	2	1	0	1	0	3	0
嫌色素性細胞過形成	3	2	0	0	0	1	0	3
嚢胞	2	1	0	0	0	0	3	0
甲状腺：	(50)	(50)	(19)	(25)	(17)	(24)	(48)	(49)
ろ胞性嚢胞	2	5	0	0	0	1	1	2
ケラチン嚢胞	4	9	4	5	3	1	3	3
C-細胞過形成	4	5	0	0	0	0	5	3
副腎：	(50)	(50)	(32)	(44)	(37)	(47)	(50)	(50)
セロイド変性	42	42	27	41	26	40	41	47
嚢胞変性	4	36	5	34	8	36	3	36
皮質肥大	0	0	0	2	0	1	0	5
類洞拡張	0	0	2	2	4	0	3	0
皮質空胞化	5	4	2	8	1	7	5	8
変異細胞巢	11	13	5	10	10	14	↑ 20	10
皮質過形成	1	3	1	2	3	2	0	1
髓質過形成	9	2	7	1	6	2	7	2
胸腺：	(36)	(42)	(10)	(21)	(11)	(15)	(39)	(47)
退縮	36	39	10	19	11	13	38	44



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。

主要非腫瘍性病変発生頻度：主群(投与期間 104 週)つづき

検索部位および病変 (計画殺/死亡・切迫殺)	0ppm		5ppm		15ppm		45ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
顎下リンパ節：	(50)	(50)	(17)	(24)	(16)	(22)	(49)	(50)
セロイド貧食細胞	9	13	1	3	2	1	6	11
形質細胞症	11	2	2	2	1	0	11	1
リンパ球増生	3	1	1	0	1	1	6	0
肥胖細胞症	6	3	0	1	0	2	2	3
洞拡張	4	1	2	0	0	0	4	2
腸間膜リンパ節：	(48)	(50)	(18)	(22)	(15)	(24)	(48)	(50)
組織球増生	33	42	8	16	4	12	29	↓32
セロイド貧食細胞	42	48	14	20	8	20	43	44
肥胖細胞症	8	16	3	5	3	1	9	10
洞拡張	4	3	0	1	0	0	0	1
胸骨骨髓：	(50)	(49)	(17)	(24)	(17)	(24)	(50)	(50)
骨髓球系細胞増生	21	1	1	5	1	2	↓12	5
巨核球増多症	9	4	1	0	0	1	↓0	4
脂肪化	3	1	0	1	2	1	1	1
大腿骨骨髓：	(50)	(49)	(17)	(24)	(17)	(24)	(49)	(49)
骨髓球系細胞増生	12	2	1	5	0	3	11	5
脂肪化	15	15	5	5	1	4	↓6	↓7
肥胖細胞症	9	1	1	0	3	0	8	3
皮膚：	(50)	(50)	(33)	(28)	(41)	(26)	(50)	(50)
潰瘍	16	3	12	3	17	1	12	2
急性蜂窩織炎	13	2	12	3	16	1	9	0
棘細胞症	2	2	1	1	2	0	1	0
角化亢進	1	1	1	2	3	0	1	0
表皮嚢胞	1	0	2	0	5	0	3	0

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。

主要非腫瘍性病変発生頻度：主群(投与期間 104 週)つづき

検索部位および病変 (計画殺/死亡・切迫殺)	0ppm		5ppm		15ppm		45ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
乳腺：	(50)	(50)	(17)	(37)	(18)	(31)	(49)	(50)
導管拡張	0	3	0	1	0	0	0	3
乳腺嚢胞	0	1	0	1	0	1	0	0
結節性過形成	0	0	0	0	0	1	0	1
精巣：	(50)		(24)		(25)		(50)	
精細管変性	8		10		9		15	
精子形成低減	8		10		9		15	
間質水腫	2		4		3		3	
結節性動脈炎	1		2		2		5	
間細胞過形成	2		2		1		0	
精巣上体：	(50)		(23)		(22)		(50)	
乏精液症	7		10		8		14	
精子肉芽腫	1		0		1		1	
前立腺：	(50)		(20)		(19)		(50)	
腺上皮萎縮	7		2		2		4	
慢性前立腺炎	6		1		1		3	
精囊：	(50)		(21)		(19)		(50)	
分泌減退	9		6		5		6	
分泌過多	2		1		2		3	
卵巢：		(50)		(27)		(32)		(50)
黄体減少		28		9		19		27
成熟卵胞消失		30		20		23		35
卵胞閉鎖		50		26		32		50
卵巢萎縮		11		12		3		14
黄体消失		20		17		13		20
卵胞嚢胞		15		4		7		8
黄体嚢胞		4		1		0		1
卵巢周囲嚢胞		3		4		11		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。

主要非腫瘍性病変発生頻度：主群(投与期間 104 週)つづき

検索部位および病変 (計画殺/死亡・切迫殺)	0ppm		5ppm		15ppm		45ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
子宮：		(50)		(30)		(31)		(50)
内膜間質凝縮		41		18		18		36
内膜腺萎縮		36		18		12		↓20
内膜上皮萎縮		8		7		0		7
内膜上皮肥大		7		1		2		6
内膜上皮過形成		7		1		1		4
内膜嚢胞状過形成		3		3		3		3
頸管部扁平上皮化生		3		1		1		4
内膜間質増生		1		2		6		↑7
子宮腔拡張		6		5		3		4
膣：		(50)		(25)		(26)		(49)
粘膜上皮萎縮		14		12		8		11
粘膜分泌上皮		26		7		11		29
粘膜上皮過形成		12		5		6		8
角化亢進		4		3		1		2
腔内好中球浸潤		1		4		4		1
膀胱：	(46)	(49)	(12)	(23)	(14)	(24)	(49)	(49)
急性膀胱炎	1	0	1	0	0	1	1	2
上皮増生	2	0	2	0	0	0	0	1
腔拡張	1	0	1	0	2	0	2	0
大動脈：	(50)	(50)	(17)	(24)	(17)	(24)	(50)	(50)
軟骨化生	8	8	0	2	0	1	10	5
石灰沈着	0	1	1	0	1	0	1	0
眼球：	(49)	(50)	(15)	(23)	(14)	(24)	(50)	(50)
角膜炎	0	0	1	0	0	0	2	0
網膜変性	0	1	1	0	0	0	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。

以上の表に示すように、各用量群の動物の臓器・組織に種々の非腫瘍性病変が観察され、その発生頻度において対照群に比し統計学的有意差を示す病変も認められた。しかし、観察された病変はいずれも本系統ラットにおいて通常認められる自然発生性病変であり、検体投与に起因すると考えられる特異的病変の発生はなかった。また、発生頻度が統計学的有意差を示した病変においても大部分は投与期間あるいは用量との相関性は認められず、一部の病変では高用量群においてその発生頻度が有意に増加したものの本系統ラットの正常範囲内にあり、毒性学的に意味のある変化は特に認められなかった。

腫瘍性病変： 各用量群の動物に認められた腫瘍性病変を以下に示す。

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。

腫瘍性病変発生頻度：第1衛星群(投与期間52週)

転帰	腫瘍性病変	0ppm		5ppm		15ppm		45ppm		90ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全 動 物	剖検動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	脳：	(20)	(20)	(1)	(1)	(0)	(1)	(0)	(1)	(20)	(20)
	星細胞腫(良性)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体：	(19)	(20)	(3)	(3)	(0)	(0)	(0)	(2)	(20)	(19)
	前葉腺腫(良性)	2	3	2	2				1	0	2
	胃：	(20)	(20)	(1)	(2)	(0)	(0)	(0)	(1)	(19)	(19)
	乳頭腫(良性)	0	1	0	0				0	0	0
	直腸：	(20)	(20)	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)	(19)	(19)
	平滑筋腫(良性)	0	0	0	0				0	1	0
	乳腺：	(11)	(18)	(0)	(2)	(0)	(1)	(0)	(2)	(7)	(19)
	線維腺腫(良性)	0	0		1		0		0	0	0
	腺癌(悪性)	0	1		0		1		0	0	0
	子宮：		(20)		(4)		(3)		(3)		(19)
	内膜ポリープ(良性)		1		0		0		0		0
	造血器系：	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)	(1)	(0)
	悪性リンパ種(悪性)				1				1	1	
	脂肪組織：	(0)	(0)	(1)	(1)	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
	脂肪腫(良性)			1	1	1			1		
	皮下組織：	(0)	(1)	(1)	(2)	(1)	(1)	(1)	(0)	(2)	(0)
	線維性組織球腫(良性)		0	0	0	0	0	0	0	1	
悪性線維性組織球腫(悪性)		0	1	0	0	0	0	0	0		

(n)：検索動物数， n：症例数

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。

腫瘍性病変発生頻度：主群及び第2衛星群(投与期間104週)

転帰	腫瘍性病変	0ppm		5ppm		15ppm		45ppm		90ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
途中死亡・切迫殺動物	剖検動物数	30	30	27	34	26	36	29	29	8	7
	脳：	(30)	(30)	(27)	(34)	(25)	(36)	(29)	(29)	(8)	(7)
	乏突起細胞腫(良性)	2	2	0	1	1	0	1	0	0	0
	混合型膠腫(良性)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	髄膜腫(良性)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	随質上皮腫(良性)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	心臓：	(30)	(30)	(27)	(34)	(26)	(36)	(29)	(29)	(8)	(7)
	心内膜肉腫(悪性)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺：	(30)	(30)	(26)	(34)	(25)	(36)	(29)	(29)	(8)	(7)
	扁平上皮癌(悪性)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓：	(30)	(30)	(26)	(34)	(22)	(36)	(29)	(28)	(8)	(7)
	肝細胞腺腫(良性)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫(悪性)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎臓：	(29)	(29)	(22)	(34)	(22)	(35)	(29)	(28)	(8)	(7)
	腎細胞癌(悪性)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎芽腫(悪性)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓：	(29)	(30)	(25)	(33)	(24)	(36)	(29)	(29)	(7)	(7)
	島細胞腺腫(良性)	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	直腸：	(22)	(25)	(16)	(31)	(18)	(36)	(22)	(26)	(5)	(7)
線維性組織球腫(良性)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
下垂体：	(30)	(30)	(27)	(34)	(25)	(36)	(29)	(29)	(8)	(7)	
前葉腺腫(良性)	19	24	↓10	27	11	30	13	21	7	5	
中間部腺腫(良性)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	

(n)：検索動物数， n：症例数

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。

腫瘍性病変発生頻度：主群及び第2衛星群(投与期間104週)つづき

転帰	腫瘍性病変	0ppm		5ppm		15ppm		45ppm		90ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
途 中 死 ・ 切 迫 殺 動 物 (つづき)	甲状腺：	(30)	(30)	(27)	(34)	(23)	(36)	(27)	(29)	(8)	(7)
	C-細胞腺腫(良性)	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	C-細胞腺癌(悪性)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	ろ胞状腺腫(良性)	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	ろ胞状腺癌(悪性)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	副腎：	(30)	(30)	(27)	(33)	(25)	(36)	(29)	(29)	(8)	(7)
	皮質腺腫(良性)	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	褐色細胞腫(良性)	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	神経節細胞腫(良性)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚：	(30)	(30)	(27)	(34)	(26)	(36)	(29)	(29)	(8)	(7)
	乳頭腫(良性)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪腫(良性)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	石灰化上皮腫(良性)	0	0	↑ 4	0	0	0	2	0	0	0
	毛嚢上皮腫(良性)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	基底細胞腺腫(良性)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	基底細胞癌(悪性)	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0
	線維性組織球腫(良性)	1	2	2	1	1	1	2	0	0	0
	悪性線維性組織球腫(悪性)	0	1	2	1	1	0	0	0	0	0
	乳腺：	(30)	(30)	(27)	(34)	(26)	(35)	(29)	(29)	(8)	(7)
	線維腺腫(良性)	0	10	0	11	0	9	0	12	0	0
	腺腫(良性)	3	3	0	2	0	5	0	2	0	0
	嚢胞腺腫(良性)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	乳管癌(悪性)	0	2	0	1	0	3	0	1	0	0
	腸管膜リンパ節：	(28)	(30)	(27)	(31)	(24)	(36)	(27)	(29)	(7)	(7)
	血管腫(良性)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	大腿骨：	(30)	(29)	(27)	(34)	(26)	(36)	(28)	(29)	(6)	(7)
軟骨肉腫(悪性)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
耳：	(0)	(1)	(0)	(2)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	
線維腫(良性)		0		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。

腫瘍性病変発生頻度：主群及び第2衛星群(投与期間104週)つづき

転帰	腫瘍性病変	0ppm		5ppm		15ppm		45ppm		90ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
途中死亡・切迫殺動物(つづき)	腹腔： 組織球性肉腫(悪性)	(0)	(1)	(0)	(1)	(1)	(1)	(0)	(1)	(0)	(0)
	前立腺： 前立腺癌(悪性)	(30)		(26)		(25)		(29)		(8)	
	卵巣： 嚢胞腺癌(悪性)	0	(30)	1	(33)	0	(36)	1	(29)	0	(7)
	子宮： 血管腫(良性)		(30)		(34)		(36)		(29)		(7)
	平滑筋腫(良性)		0		0		0		1		0
	内膜ポリープ(良性)		0		0		1		0		0
	内膜肉腫(悪性)		1		1		1		1		0
	扁平上皮癌(悪性)		1		0		0		1		1
	内膜腺癌(悪性)		0		1		0		0		0
	造血器系： 悪性リンパ腫(悪性)	(0)	(0)	(2)	(1)	(3)	(0)	(3)	(1)	(0)	(0)
	骨髄性白血病(悪性)			0	0	0	0	2	1		
	悪性線維性組織球腫(悪性)			2	1	1	1	1	0		
				0	0	2	0	0	0		
	最終計画殺動物	剖検動物数	40	40	43	36	44	34	41	41	12
脳： 乏突起細胞腫(良性)		(40)	(40)	(1)	(0)	(0)	(1)	(30)	(29)	(12)	(13)
心臓： 心内膜肉腫(悪性)		0	0	1			1	0	1	0	0
肝臓： 肝細胞腺腫(良性)		(40)	(40)	(0)	(0)	(0)	(1)	(30)	(29)	(12)	(13)
肝細胞癌(悪性)		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
腎臓： 腎腺腫(良性)		(40)	(40)	(43)	(36)	(44)	(34)	(41)	(41)	(12)	(13)
		0	1	2	1	1	0	1	1	0	0
		1	0	0	0	0	0	0	0	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。

腫瘍性病変発生頻度：主群及び第2衛星群(投与期間104週)つづき

転帰	腫瘍性病変	0ppm		5ppm		15ppm		45ppm		90ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
最終 計 画 殺 動 物  (つづき)	脾臓：	(40)	(40)	(4)	(0)	(1)	(4)	(30)	(29)	(12)	(13)
	島細胞腺腫(良性)	4	0	2		0	2	1	0	1	1
	胃：	(40)	(40)	(2)	(0)	(1)	(3)	(30)	(30)	(12)	(13)
	腺癌(悪性)	0	0	0		0	0	0	1	0	0
	空腸：	(40)	(40)	(0)	(1)	(0)	(1)	(30)	(29)	(12)	(13)
	腺癌(悪性)	0	0		0		1	0	0	0	0
	下垂体：	(40)	(40)	(12)	(20)	(16)	(19)	(34)	(37)	(12)	(13)
	前葉腺腫(良性)	29	29	↑12	↑20	↑16	↑19	25	25	8	8
	中間部腺腫(良性)	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	甲状腺：	(40)	(40)	(4)	(1)	(4)	(0)	(30)	(29)	(12)	(13)
	C-細胞腺腫(良性)	1	1	4	0	1		1	0	0	0
	C-細胞腺癌(悪性)	1	0	0	0	1		2	1	0	0
	ろ胞状腺癌(悪性)	0	0	0	0	0		2	0	0	0
	副腎：	(40)	(40)	(21)	(27)	(28)	(27)	(33)	(38)	(12)	(13)
	褐色細胞腫(良性)	1	1	3	0	1	0	0	0	0	0
	胸腺：	(30)	(33)	(0)	(2)	(0)	(0)	(24)	(26)	(12)	(13)
	胸腺腫(良性)	0	0		1			0	0	0	0
	皮膚：	(40)	(40)	(19)	(5)	(29)	(3)	(35)	(30)	(12)	(13)
	乳頭腫(良性)	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	線維腫(良性)	0	0	2	0	1	0	2	0	1	0
血管腫(良性)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
脂肪腫(良性)	2	0	1	0	1	0	0	1	0	0	
石灰化上皮腫(良性)	3	0	1	0	1	0	2	0	0	0	
毛嚢上皮腫(良性)	1	0	1	0	0	0	2	1	0	0	
基底細胞腺腫(良性)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	
基底細胞癌(悪性)	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	
皮脂腺癌(悪性)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
線維性組織球腫(良性)	1	0	2	0	1	0	0	1	0	0	
悪性線維性組織球腫(悪性)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	

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。

腫瘍性病変発生頻度：主群及び第2衛星群(投与期間104週)つづき

転帰	腫瘍性病変	0ppm		5ppm		15ppm		45ppm		90ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
最終計画殺動物(づき)	乳腺：	(40)	(40)	(0)	(19)	(2)	(11)	(29)	(34)	(12)	(13)
	線維腺腫(良性)	0	10		↑ 14	1	↑ 9	0	12	0	5
	腺腫(良性)	0	3		3	0	1	0	2	0	0
	嚢胞腺腫(良性)	0	1		2	0	0	0	0	0	0
	乳管癌(悪性)	0	0		1	0	0	0	1	0	0
	腹腔：	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)
	組織球性肉腫(悪性)			0				1			
	精巣：	(40)		(9)		(11)		(34)		(12)	
	間細胞腺腫(良性)	0		0		3		0		0	
	子宮：		(40)		(10)		(7)		(30)		(13)
	血管腫(良性)		0		0		0		0		1
	腺腫(良性)		0		0		1		0		0
	内膜ポリープ(良性)		6		3		1		1		2
	内膜肉腫(悪性)		0		0		0		1		0
	扁平上皮癌(悪性)		0		0		1		0		0
	内膜腺癌(悪性)		0		1		0		0		0
	膣：		(40)		(1)		(3)		(30)		(13)
	血管腫(良性)		0		0		0		2		0
	造血器系：	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
	骨髄性白血病(悪性)			1							
脂肪組織：	(2)	(2)	(1)	(0)	(2)	(1)	(4)	(3)	(1)	(0)	
脂肪腫(良性)	1	1	0		1	1	2	3	1		
剖検動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	20	20	
全動物	脳：	(70)	(70)	(28)	(34)	(25)	(37)	(59)	(58)	(20)	(20)
	乏突起細胞腫(良性)	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0
	混合型膠腫(良性)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	髄膜腫(良性)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	随質上皮腫(良性)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

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。

腫瘍性病変発生頻度：主群及び第2衛星群(投与期間104週)つづき

転帰	腫瘍性病変	0ppm		5ppm		15ppm		45ppm		90ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全 動 物 ( オ ウ シ )	心臓：	(70)	(70)	(27)	(34)	(26)	(37)	(59)	(58)	(20)	(20)
	心内膜肉腫(悪性)	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺：	(70)	(70)	(69)	(70)	(69)	(70)	(70)	(70)	(20)	(20)
	扁平上皮癌(悪性)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓：	(70)	(70)	(69)	(70)	(66)	(70)	(70)	(69)	(20)	(20)
	肝細胞腺腫(良性)	1	1	2	1	1	0	1	1	0	0
	肝細胞癌(悪性)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	血管肉腫(悪性)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎臓：	(68)	(69)	(65)	(69)	(64)	(69)	(70)	(69)	(20)	(20)
	腎腺腫(良性)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎細胞癌(悪性)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎芽腫(悪性)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓：	(69)	(70)	(29)	(32)	(25)	(40)	(59)	(58)	(19)	(20)
	島細胞腺腫(良性)	5	0	2	0	1	2	2	0	1	1
	胃：	(64)	(67)	(22)	(31)	(24)	(39)	(57)	(59)	(20)	(20)
	腺癌(悪性)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	空腸：	(62)	(67)	(17)	(32)	(21)	(37)	(55)	(57)	(18)	(20)
	腺癌(悪性)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	直腸	(62)	(65)	(16)	(31)	(18)	(36)	(52)	(55)	(17)	(20)
	線維性組織球腫(良性)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下垂体：	(70)	(70)	(39)	(54)	(41)	(55)	(63)	(66)	(20)	(20)	
前葉腺腫(良性)	48	53	22	47	27	↑49	38	46	15	13	
中間部腺腫(良性)	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	
甲状腺：	(70)	(70)	(31)	(35)	(27)	(36)	(57)	(58)	(20)	(20)	
C-細胞腺腫(良性)	3	1	5	1	1	0	1	0	0	0	
C-細胞腺癌(悪性)	1	0	0	0	1	1	2	1	0	0	
ろ胞状腺腫(良性)	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	
ろ胞状腺癌(悪性)	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	

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。

腫瘍性病変発生頻度：主群及び第2衛星群(投与期間104週)つづき

転帰	腫瘍性病変	0ppm		5ppm		15ppm		45ppm		90ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全 動 物 (つづき)	副腎：	(70)	(70)	(48)	(60)	(53)	(63)	(62)	(67)	(20)	(20)
	皮質腺腫(良性)	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	褐色細胞腫(良性)	1	1	3	0	2	0	1	0	0	0
	神経節細胞腫(良性)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	胸腺：	(54)	(60)	(20)	(27)	(17)	(25)	(45)	(52)	(19)	(18)
	胸腺腫(良性)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚：	(70)	(70)	(46)	(39)	(55)	(39)	(64)	(59)	(20)	(20)
	乳頭腫(良性)	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	線維腫(良性)	0	0	2	0	1	0	2	0	1	0
	血管腫(良性)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	脂肪腫(良性)	2	0	2	1	1	0	0	1	0	0
	石灰化上皮腫(良性)	3	0	5	0	1	0	4	0	0	0
	毛嚢上皮腫(良性)	1	1	1	1	0	0	2	1	0	0
	基底細胞腺腫(良性)	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0
	基底細胞癌(悪性)	1	0	1	0	0	0	3	1	0	0
	皮脂腺癌(悪性)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	線維性組織球腫(良性)	2	0	4	2	2	1	2	2	0	0
	悪性線維性組織球腫(悪性)	0	1	2	1	1	0	1	0	0	0
	乳腺：	(70)	(70)	(27)	(53)	(28)	(46)	(58)	(63)	(20)	(20)
	線維腺腫(良性)	0	20	0	↑25	1	18	0	24	0	5
腺腫(良性)	0	6	0	5	0	6	0	4	0	0	
嚢胞腺腫(良性)	0	1	0	2	0	1	0	1	0	0	
乳管癌(悪性)	0	0	0	3	0	1	0	↑4	0	1	
腸管膜リンパ節：	(67)	(70)	(28)	(31)	(24)	(36)	(57)	(58)	(19)	(20)	
血管腫(良性)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
大腿骨：	(70)	(68)	(27)	(34)	(26)	(36)	(58)	(57)	(18)	(20)	
軟骨肉腫(悪性)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
耳：	(1)	(3)	(0)	(2)	(2)	(1)	(1)	(1)	(0)	(0)	
線維腫(良性)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	

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。

腫瘍性病変発生頻度：主群及び第2衛星群(投与期間104週)つづき

転帰	腫瘍性病変	0ppm		5ppm		15ppm		45ppm		90ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全 動 物 ( つ づ き)	腹腔：	(0)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(0)	(0)
	組織球性肉腫(悪性)		1	0	1	1	1	1	0		
	精巣：	(70)		(36)		(36)		(63)		(20)	
	間細胞腫(良性)	0		0		3		0		0	
	前立腺：	(70)		(32)		(30)		(61)		(20)	
	前立腺癌(悪性)	0		1		0		1		0	
	卵巣：		(70)		(39)		(47)		(61)		(20)
	嚢胞腺癌(悪性)		1		0		0		0		0
	子宮：		(70)		(44)		(43)		(59)		(20)
	血管腫(良性)		0		0		0		1		1
	腺腫(良性)		0		0		1		0		0
	平滑筋腫(良性)		0		0		1		0		0
	内膜ポリープ(良性)		6		3		2		1		2
	内膜肉腫(悪性)		1		1		1		2		0
	内膜腺癌(悪性)		0		2		0		0		0
	扁平上皮癌(悪性)		1		0		1		1		1
	腺：		(68)		(35)		(39)		(57)		(20)
	血管腫(良性)		0		0		0		2		0
	造血器系：	(0)	(0)	(3)	(1)	(3)	(0)	(3)	(1)	(0)	(0)
	悪性リンパ腫(悪性)			0	0	0		2	1		
骨髓性白血病(悪性)			3	1	1		1	0			
悪性線維性組織球腫(悪性)			0	0	2		0	0			
脂肪組織：	(2)	(2)	(1)	(0)	(2)	(2)	(4)	(3)	(1)	(0)	
脂肪腫(良性)	1	1	0		1	1	2	3	1		

(n)：検索動物数， n：症例数

Fisherの正確確率検定(↑↓, p<0.05, ↑↓, p<0.01)

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

以上の表に示すように、各用量群の動物の臓器・組織に種々の腫瘍性病変が観察されたが、いずれも本系統ラットに通常認められる自然発生腫瘍であり、検体投与に起因すると考えられる特異的腫瘍の発現は認められなかった。なお、一部の腫瘍性病変ではその発生頻度において対照群に比し統計学的に有意な変化を示したが、用量との相関性は特になく検体投与とは無関係な偶発的な所見と解釈された。

以下に各用量群の供試動物全例(途中死亡・切迫殺動物を含む)について解析した投与期間別腫瘍発生数および担腫瘍動物数を示す。

用量(ppm)	0		5		15		45		90	
投与期間(週)	52	104	52	104	52	104	52	104	52	104
雄(検査動物数)	(20)	(70)	(20)	(70)	(20)	(70)	(20)	(70)	(20)	(20)
良性腫瘍数	3	76	3	51	1	45	0	60	2	19
悪性腫瘍数	0	4	1	8	0	6	0	15	2	0
総腫瘍数	3	80	4	59	1	51	0	75	4	19
担良性腫瘍動物数	3	52	3	↓39	1	↓39	0	56	2	16
担悪性腫瘍動物数	0	4	1	8	0	6	0	↑13	2	0
担良性/悪性腫瘍動物数	3	53	4	45	1	43	0	56	4	16
雌(検査動物数)	(20)	(70)	(20)	(70)	(20)	(70)	(20)	(70)	(20)	(20)
良性腫瘍数	5	95	3	93	0	88	2	93	2	25
悪性腫瘍数	1	6	2	9	1	7	1	14	0	3
総腫瘍数	6	101	5	102	1	95	3	107	2	28
担良性腫瘍動物数	5	60	3	58	0	61	2	55	2	15
担悪性腫瘍動物数	1	5	2	9	1	7	1	↑14	0	3
担良性/悪性腫瘍動物数	5	60	5	61	1	62	3	58	2	17

Fisherの正確確率検定(↑↓, 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。

以上の表に示すように、各用量群の動物に発生した良性および悪性腫瘍の数において群間に特に差異はなく、検体投与の影響は認められなかった。また、担腫瘍動物数においても一部に統計学的有意差が認められたものの用量相関性は特になく、検体投与に関連づけられる変化はなかった。加えて、投与期間中の腫瘍の発現パターンを途中死亡・切迫殺動物について200日間隔で解析した結果、検体投与に起因すると考えられる腫瘍発現の早期化あるいは腫瘍の悪性化は認められなかった。

以上の様に、本検体アクリナトリンをSD系ラットに0、5、15、45および90ppmの濃度で104週間にわたり混餌投与したが、検体投与に関連づけられる異常はいずれの検査項目にも認められず、発癌性も陰性であった。従って、本試験条件下におけるNOAELは90ppm(雄：4.6mg/kg/日、雌：6.1mg/kg/日)であると判断された。