

アクリナトリンのマウスを用いた

18ヶ月間経口投与発癌性試験

(資料No.22)

検体の純度：

供試動物：Swiss(ICR系 CD-1)マウス、各群雌雄各50匹、試験開始時週齢：雌雄とも6週齢、試験開始時平均体重：雄29g、雌25g

投与期間：18ヶ月間(1987年12月7日～1989年6月14日)

投与方法：検体を0、3、15および75ppmの濃度で飼料に混入し、18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。

用量設定の根拠；0、5、50、150および450ppmの濃度で混餌投与した8週間発がん性予備試験の結果、150ppm以上の投与群で皮膚病変が多発し、雄マウスの50ppm及び150ppmで一時的で軽度な、また、450ppmで投与後3週目から試験終了時まで体重増加抑制がみられたことを考慮し、75ppmを最高用量と設定した。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；投与期間中動物の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回の頻度で腫瘍の有無を確認する触診を行った。

各群の皮膚病変発生頻度

用量 (ppm)	皮膚病変発生頻度(%)	
	雄	雌
0	2/50 (4)	3/50 (6)
3	3/50 (6)	2/50 (4)
15	2/50 (4)	2/50 (4)
75	16/50 (32)↑	13/50 (26)↑

Fisherの正確確率検定、↑：<0.01

最高用量の75ppm群では、雌雄とも頭頸部および背部の搔痒症を示し、その結果同部位の皮膚病変(湿性創傷および痂皮)が頻発した。同病変は試験前半に雌雄とも観察され、検体投与に関連した変化と考えられた。この皮膚病変が重度の症例において、時折立毛、呼吸困難、円背位あるいは四肢の蒼白を示す衰弱状態の動物が観察され、切迫屠殺された。

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

試験期間中の担腫瘍(組織学的に腫瘍と診断されたもの)動物の総発生頻度

性	各用量(ppm)群の担腫瘍動物総発生頻度(%)			
	0	3	15	75
雄	0/50 (0)	0/50 (0)	1/50 (2)	0/50 (0)
雌	1/50 (2)	2/50 (4)	0/50 (0)	2/50 (4)

検体投与に関連づけられる臨床症状の異常は認められなかった。

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。

各群の死亡率

性	死亡状況	用 量(ppm)			
		0	3	15	75
雄	切迫殺動物数	6/50	7/50	8/50	19/50
	(人道的立場からの切迫殺数,A)	(0)	(0)	(1)	(9)
	死亡動物数	9/50	8/50	7/50	5/50
	総死亡・切迫殺動物数	15/50	15/50	15/50	24/50
	最終死亡率(%) (Aを除いた時の最終死亡率%)	30 (30)	30 (30)	30 (28)	48 (30)
雌	切迫殺動物数	12/50	12/50	12/50	20/50
	(人道的立場からの切迫殺数,A)	(1)	(0)	(0)	(7)
	死亡動物数	4/50	5/50	2/50	6/50
	総死亡・切迫殺動物数	16/50	17/50	14/50	26/50
	最終死亡率(%) (Aを除いた時の最終死亡率%)	32 (30)	34 (34)	28 (28)	52 (38)

最高用量(75ppm)群の最終死亡率は雌雄とも対照群に比べ高い値を示した。これは、重度の皮膚病変のために人道的立場から切迫殺された動物数が多かったことに起因するものであり、この切迫殺動物を除けば対照群の死亡率と差はなかった。その他の投与群では、いずれも死亡率には特に異常はなかった。なお、75ppm投与群の皮膚病変のために切迫殺された動物を除いた各群の死亡・切迫殺動物の主な死因は、雄ではアミロイド症および悪性リンパ腫であり、雌ではアミロイド症、悪性リンパ腫、組織球肉腫および平滑筋肉腫であった。これらの病変は老齢マウスに通常認められる変化であり、その発生頻度においても検体投与群と対照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。

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。

下表に統計学的有意差が生じた項目を示す。

週 / 投与群(ppm)	雄			雌		
	3	15	75	3	15	75
3						↑104
8		↓94				
9		↑102				
10		↑106				
11		↑103				
13		↑106				
14		↑106				
26		↑103				
54		↑105				
58		↑105				

Dunnnettの検定、↑↓ : p<0.05

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

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、15ppm投与群の雄の体重に時折統計学的に有意な変動が認められたが、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。

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。

下表に統計学的有意差が生じた項目を示す。

週 / 投与群(ppm)	雄			雌		
	3	15	75	3	15	75
2						↑108
3			↑105			
5			↑103			
7			↑105			
8			↑105			
9			↑105			
17			↑105			
25			↑107		↓92	
29	↑105		↑103			
41			↑105			
45	↑105	↑103				
57			↑108			
77		↑109				

Dunnnettの検定 ↑↓ : p<0.05、↑⇓ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

75ppm投与群では、雄の摂餌量が軽度ながら対照群に比し増加した。その差は平均5%で小さいものであるが、統計学的にも有意差が認められた時期もあり検体投与との関連性は否定できなかった。その他の投与群では、雌雄とも摂餌量には特に異常はなかった。

申請者注：雄の75ppm群の摂餌量の増加は、無処理と比してその差は僅かであり、また、同群の体重に影響が認められなかったことより、投与による影響とは考えられない。

検体摂取量；各群の摂餌量、検体濃度および体重から算出した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)		
	3	15	75
雄	0.51	2.49	13.14
雌	0.59	3.00	15.01

血液学的検査；投与52および78週時に各群の生存動物全例について無麻酔下で尾静脈血を採取し、血液塗抹標本を作製した。また、途中切迫殺動物についても可能な限り同様に塗抹標本を作製し、メイグリュンワルド・ギムザ染色を施し鏡検した。白血球百分率は対照群と最高用量群についてのみ算出した。白血球百分率において統計学的有意差の認められた項目を表1に、赤血球の形態像変化のあった項目を表2に示す。

表1

白血球百分率(%)		投与52週		投与78週	
		0ppm	75ppm	0ppm	75ppm
好中球	雄	(47)	(43)	(49)	↑ 57
好酸球	雄	(0)	↑ 3	(4)	(4)
リンパ球	雄	(49)	(54)	(45)	↓ 38
単球	雄	(4)	↓ 0	(2)	(2)
	雌	(4)	↓ 0	(0)	(1)

Dunnett又はMann-Whitneyの検定, ↑↓ : p<0.01。

表2

所見	検査週	雄		雌	
		0ppm	75ppm	0ppm	75ppm
赤血球不同症	52	1/47		1/44	
	78				
色調不同症	52	3/47	2/36	1/44	
	78		1/27		
色素減少症	52		1/36		
	78				
白血球数増加	52	2/47	1/36		
	78				

75ppm投与群では、投与52週時の検査において白血球百分率(%)における単球の割合が雌雄とも減少し、また、雄では好酸球の割合が増加した。

しかし、これらの変化は投与78週時の検査では認められなかった。一方、投与78週時の検査では同群の雄において好中球の割合が軽度増加し、それに伴いリンパ球の割合が減少した。

上記の変化はいずれも統計学的には有意であったが、両検査時に共通して認められておらず、また、各検査値はいずれも本系統マウスの正常範囲内にあった。加えて、これらの検査値は一般に老齢マウスでは大きく変動することから今回認められた変化と検体投与との関連性はないものと判断した。その他、赤血球の形態像において対照群および検体投与群の一部の動物に時折赤血球不同症、色調不同症、色素減少症、白血球数増加などの変化が観察されたが、いずれもその発生頻度に群間の差はなかった。これらの変化は、老齢マウスでは通常予測される変化であり、検体投与とは無関係な変化と考えられた。

臓器重量；投与78週後の最終剖検時に各群の生存動物から雌雄とも各10匹ずつを選び、脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣および卵巣の重量を測定した。また、対体重比(相対重量)も算出した。

統計学的有意差の認められた肝重量の変動を以下に示す。

変動率 (%)	3ppm		15ppm		75ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
体重	(100)	(100)	(103)	(94)	(95)	(97)
肝重量：						
絶対	↓85	(90)	(95)	(89)	(90)	(95)
相対	(86)	(90)	(95)	(94)	(95)	(96)

統計学的方法：Dunnettの検定、↓：p<0.05

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

いずれの用量群においても検体投与に関連づけられる異常は認められなかった。

肉眼的病理検査(剖検)；各群の投与78週後の最終計画殺動物および途中死亡・切迫殺動物全例について肉眼的病理検査を実施した。

以下に各群に認められた皮膚病変の発生頻度を示す。

皮膚病変	0ppm		3ppm		15ppm		75ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
(検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
脱毛	1	1	1			1	↑7	5
肥厚						1	2	1
赤色/紫色点								1
赤色/紫色斑							2	2
潰瘍								1
創傷		1	1	1			3	2
痂皮		1					3	2
排泄物								1

Fisherの正確確率検定 ↑ : p<0.05。

最高用量(75ppm)群では、臨床的に認められた搔痒症に起因すると考えられる種々の皮膚病変がしばしば観察された。その他の肉眼病変では、75ppm群の一部の動物に頭部から頸部にかけて皮下水腫が認められたことを除き検体投与に関連づけられる肉眼的異常は特に認められなかった。なお、各群に共通してしばしば観察された変化は、胃壁の肥厚(雌雄)、卵巣囊内水腫および子宮腔水腫(雌)、精囊肥大および精巣の萎縮・軟化(雄)であり、いずれも老齢マウスに通常認められる変化であった。また、腫瘤を含む腫瘍性肉眼病変は、肝臓、肺および造血組織に観察されたが、いずれも本系統マウスに通常認められるものでありその発生頻度においても群間の差はなかった。

病理組織学的検査；対照群および最高用量(75ppm)群の最終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、脊髓(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、膵臓、皮膚、膣、肺、肝臓、胆嚢、精囊、乳腺(雌のみ)、前立腺、膀胱、耳下腺、脾臓、眼、顎下腺、結腸、直腸、下垂体、腎臓、回腸および腫瘤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、低用量(3ppm)および中間用量(15ppm)群の動物から採取した肺、肝臓、腎臓および腫瘤を含む肉眼的異常部位についても鏡検した。

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：各用量群の動物に認められた主な非腫瘍性病変の総発生頻度を以下に示す。但し、3および15ppm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ものであり、計画殺動物の発生頻度は含まれていないので対照群の総発生頻度との統計学的有意差検定は実施しなかった。

主要非腫瘍性病変	0ppm		3ppm		15ppm		75ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
心臓：	(50)	(50)	(15)	(17)	(16)	(15)	(50)	(50)
慢性心筋炎	19	15	7	6	8	2	16	10
アミロイド症	7	5	6	5	6	4	6	8
心房血栓	5	5	4	3	6	2	6	2
肺：	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
慢性うっ血	5	3	3	3	3	1	4	2
慢性炎症	1	2	2	1	1	2	0	3
限局性過形成	4	1	4	2	7	0	1	1
肝臓：	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
アミロイド症	10	9	7	8	13	16	8	10
壊死	3	4	6	1	5	3	4	2
炎症性細胞浸潤	5	12	4	↓1	3	5	9	7
血管拡張	0	8	0	7	0	4	0	↓2
肝細胞小増殖巣	1	0	3	1	1	0	0	0
肝細胞過形成	0	0	2	0	4	0	2	0
腎臓：	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
アミロイド症	12	14	9	13	15	20	8	10
腎症	14	3	↓0	1	↓0	1	↓5	4
嚢胞	5	7	6	9	6	11	5	4
水腎症	1	2	5	1	5	2	3	0
梗塞	1	2	2	2	1	1	1	2
脾臓：	(50)	(50)	(15)	(20)	(16)	(16)	(50)	(49)
アミロイド症	5	4	6	1	6	7	5	8
髓外造血亢進	2	8	5	8	6	4	↑15	↑17
萎縮	2	1	3	2	3	1	0	0
リンパ球増生	2	8	0	1	0	0	1	↓1
胸腺：	(46)	(42)	(11)	(16)	(10)	(14)	(38)	(45)
萎縮	40	24	10	7	9	11	33	27
嚢胞	7	2	3	1	1	1	5	3
過形成	2	14	0	5	0	1	1	14

続き

主要非腫瘍性病変	0ppm		3ppm		15ppm		75ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
腸間膜リンパ節： アミロイド症	(48) 11	(42) 11	(16) 7	(15) 6	(21) 7	(14) 6	(49) 8	(45) 11
胸骨骨髓： 造血亢進	(50) 1	(50) 3	(15) 3	(16) 0	(15) 2	(14) 0	(50) ↑12	(49) 4
大腿骨骨髓： 造血亢進	(48) 0	(49) 3	(14) 3	(17) 0	(15) 2	(14) 0	(50) ↑12	(50) 5
胃： 粘膜過形成 アミロイド症 びらん	(50) 23 2 1	(50) 29 2 2	(17) 10 2 0	(17) 8 1 1	(19) 7 0 0	(15) 10 0 1	(49) 23 0 1	(50) 28 0 0
十二指腸： アミロイド症 粘膜過形成	(49) 10 0	(50) 9 4	(14) 4 0	(16) 6 1	(13) 6 0	(14) 6 0	(49) 4 0	(49) 11 2
空腸： アミロイド症	(48) 12	(49) 10	(14) 5	(16) 6	(13) 6	(13) 6	(50) ↓5	(50) 10
回腸： アミロイド症	(49) 18	(50) 15	(14) 4	(15) 7	(12) 5	(14) 6	(47) ↓8	(49) 12
唾液腺： アミロイド症	(50) 10	(50) 8	(15) 6	(17) 6	(15) 9	(14) 6	(50) 10	(50) 8
甲状腺： アミロイド症	(50) 10	(49) 11	(15) 6	(17) 7	(15) 9	(12) 6	(50) 7	(49) 11
副腎： アミロイド症 皮膜下細胞増生 限局性皮質過形成	(50) 12 20 15	(50) 12 45 0	(15) 5 4 0	(17) 7 15 0	(15) 10 2 1	(13) 7 13 0	(49) 7 15 14	(50) 10 39 0
精巣： アミロイド症 精細管萎縮	(50) 14 18		(16) 5 5		(21) 9 14		(50) 9 14	
卵巣： 嚢胞 卵巣嚢腔拡張 アミロイド症		(50) 46 8 9		(41) 38 4 7		(47) 42 3 10		(50) ↓35 4 10

続き

主要非腫瘍性病変	0ppm		3ppm		15ppm		75ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
子宮： 嚢胞状内膜過形成		(50) 36		(39) 35		(36) 32		(50) 30
眼球： 角膜石灰沈着	(50) 4	(50) 5	(15) 0	(18) 0	(15) 1	(15) 1	(50) 2	(49) 5
皮膚： 潰瘍 慢性炎症	(50) 0 0	(50) 2 2	(15) 2 2	(18) 1 0	(15) 1 0	(15) 1 1	(50) ↑10 ↑10	(49) ↑9 ↑9

(n)：検索動物数， n：症例数。

Fisher の正確確率検定， ↓ ↑：p<0.05、↑↓：p<0.01

最高用量の75ppm群では、頸部、背部および尾部の皮膚に潰瘍および慢性炎症が高頻度に観察され、統計学的にも有意差が認められた。この皮膚病変(潰瘍、慢性炎症)は、同群の動物が投与期間中に示した搔痒症に関連して発生したものと認められ、検体投与に起因する変化と考えられた。また、75ppm群では脾臓の髄外造血亢進の発生頻度が雌雄とも有意に増加し、雄では骨髄の造血亢進の発生頻度も増加した。この脾臓および骨髄の造血亢進は上記の皮膚病変に対応する二次的変化と推察した。その他の臓器・組織においても種々の非腫瘍性病変が観察されたが、いずれも本系統マウスに背景的に認められる変化であり、その発生頻度においても毒性学的に意味のある変化はなかった。

腫瘍性病変：各用量群の動物に認められた腫瘍性病変の発生頻度を以下に示す。

	腫瘍性病変	0ppm		3ppm		15ppm		75ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
途 中 死 亡 ・ 切 迫 殺 動 物	剖検動物数	15	16	15	17	15	14	24	26
	肺：	(15)	(16)	(15)	(17)	(15)	(14)	(24)	(26)
	腺腫(良性)	0	2	2	1	0	1	2	0
	腺癌(悪性)	0	0	0	1	0	0	0	0
	悪性中皮腫(悪性)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓：	(15)	(16)	(15)	(17)	(15)	(14)	(24)	(26)
	肝細胞腺腫(良性)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝細胞癌(悪性)	0	0	1	0	0	0	0	0
	血管腫(良性)	0	0	0	1	0	0	1	0
	腎臓：	(15)	(16)	(15)	(17)	(15)	(14)	(24)	(26)
	腺腫(良性)	1	0	0	0	0	0	0	0
	盲腸：	(15)	(16)	(15)	(16)	(15)	(14)	(24)	(26)
	腺癌(悪性)	1	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体：	(14)	(16)	(15)	(16)	(15)	(14)	(24)	(25)
	腺腫(良性)	0	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺：	(15)	(16)	(15)	(17)	(15)	(12)	(24)	(25)
	未分化肉腫(悪性)	1	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	(15)	(16)	(15)	(17)	(15)	(13)	(24)	(26)
	皮質腺腫(良性)	0	1	0	0	0	0	0	0
	卵巣：		(16)		(17)		(14)		(26)
	平滑筋肉腫(悪性)		0		0		0		1
	子宮：		(16)		(17)		(14)		(26)
平滑筋腫(良性)		1		0		0		0	
平滑筋肉腫(悪性)		0		0		1		0	
ハーダー腺：	(0)	(0)	(1)	(1)	(0)	(1)	(1)	(0)	
腺腫(良性)			1	1		0	0		
皮下織：	(0)	(3)	(3)	(3)	(3)	(1)	(5)	(4)	
扁平上皮癌(悪性)		0	0	0	1	0	0	0	
悪性線維性組織球腫(悪性)		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。

続き

	腫瘍性病変	0ppm		3ppm		15ppm		75ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
途中死亡・切迫殺動物	下顎： 骨肉腫(悪性)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2) 1
	後肢： 骨腫(良性)	(0)	(0)	(1) 1	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
	造血器系：	(2)	(3)	(1)	(1)	(1)	(1)	(0)	(0)
	悪性リンパ腫(悪性)	2	1	1	1	1	1		
	組織球性肉腫(悪性)	0	2	0	0	0	0		
最終計画殺動物	剖検動物数	35	34	35	33	35	36	26	24
	肺：	(35)	(34)	(35)	(33)	(35)	(36)	(26)	(24)
	腺腫(良性)	1	4	1	1	4	5	↑5	1
	腺癌(悪性)	4	0	3	1	1	0	0	0
	肝臓：	(35)	(34)	(35)	(33)	(35)	(36)	(26)	(24)
	肝細胞腺腫(良性)	1	0	1	0	5	1	3	0
	血管腫(良性)	0	1	0	0	1	0	1	0
	空腸：	(34)	(33)	(0)	(1)	(0)	(0)	(26)	(24)
	腺癌(悪性)	0	0		1			0	0
	副腎：	(35)	(34)	(1)	(0)	(0)	(0)	(25)	(24)
	皮質腺腫(良性)	3	0	0				1	0
	髓質腫瘍(良性)	0	1	0				0	0
	卵巢：		(34)		(24)		(33)		(24)
	顆粒膜/莢膜細胞腫 (良性)		2		0		0		1
	子宮：		(34)		(22)		(22)		(24)
血管腫(良性)		0		0		0		1	
平滑筋腫(良性)		0		1		1		0	
平滑筋肉腫(悪性)		1		1		0		0	
線維性組織球腫 (良性)		1		0		0		0	

続き

	腫瘍性病変	0ppm		3ppm		15ppm		75ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
最終計画殺動物	ハーダー腺： 腺腫(良性)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1) 1	(0)
	皮膚： 基底細胞癌(悪性)	(35) 0	(34) 0	(0)	(1) 0	(0)	(1) 0	(26) 0	(24) 1
	皮下織： 悪性線維性組織球腫 (悪性)	(1) 0	(0)	(0)	(1) 1	(0)	(0)	(0)	(1) 0
	造血器系： 悪性リンパ腫(悪性)	(0)	(2) 2	(0)	(0)	(0)	(1) 1	(0)	(2) 1
	組織球性肉腫(悪性)		0				0		1
全動物	剖検動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	肺： 腺腫(良性)	(50) 1	(50) 6	(50) 3	(50) 2	(50) 4	(50) 6	(50) 7	(50) 1
	腺癌(悪性)	4	0	3	2	1	0	0	0
	肝臓： 肝細胞腺腫(良性)	(50) 1	(50) 0	(50) 1	(50) 0	(50) 5	(50) 1	(50) 4	(50) 0
	肝細胞癌(悪性)	0	0	1	0	0	0	0	0
	血管腫(良性)	0	1	0	1	1	0	2	0
	腎臓： 腺腫(良性)	(50) 1	(50) 0	(50) 0	(50) 0	(50) 0	(50) 0	(50) 0	(50) 0
	空腸： 腺癌(悪性)	(48) 0	(49) 0	(14) 0	(16) 1	(13) 0	(13) 0	(50) 0	(50) 0
	盲腸： 腺癌(悪性)	(50) 1	(50) 0	(15) 0	(16) 0	(15) 0	(14) 0	(50) 0	(50) 0
	下垂体： 腺腫(良性)	(48) 0	(50) 0	(15) 0	(16) 0	(15) 0	(14) 1	(50) 0	(47) 0
	甲状腺： 未分化肉腫(悪性)	(50) 1	(49) 0	(15) 0	(17) 0	(15) 0	(12) 0	(50) 0	(49) 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。

続き

	腫瘍性病変	0ppm		3ppm		15ppm		75ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全動物	副腎：	(50)	(50)	(15)	(17)	(15)	(13)	(49)	(50)
	皮質腺腫(良性)	3	1	0	0	0	0	1	0
	髓質腫瘍(良性)	0	1	0	0	0	0	0	0
	卵巣：		(50)		(41)		(47)		(50)
	顆粒膜/莢膜細胞腫(良性)		2		0		0		1
	平滑筋肉腫(悪性)		0		0		0		1
	子宮：		(50)		(39)		(36)		(50)
	血管腫(良性)		0		0		0		1
	平滑筋腫(良性)		1		1		1		0
	平滑筋肉腫(悪性)		1		1		1		0
	線維性組織球腫(良性)		1		0		0		0
	ハーダー腺：	(0)	(0)	(1)	(1)	(0)	(1)	(2)	(0)
	腺腫(良性)			1	1		0	1	
	皮膚：	(50)	(50)	(15)	(18)	(15)	(15)	(50)	(50)
	基底細胞癌(悪性)	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮下織：	(1)	(3)	(3)	(4)	(3)	(1)	(5)	(5)
	扁平上皮癌(悪性)	0	0	0	0	1	0	0	0
	悪性線維性組織球腫(悪性)	0	0	0	2	0	0	0	0
	下顎：	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)
	骨肉腫(悪性)								1
後肢：	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	
骨腫(良性)			1						
造血器系：	(2)	(5)	(1)	(1)	(1)	(2)	(0)	(2)	
悪性リンパ腫(悪性)	2	3	1	1	1	2		1	
組織球性肉腫(悪性)	0	2	0	0	0	0		1	

(n)：検索動物数， n：症例数。

Fisherの正確確率検定；↑↓：p<0.05。

最高用量(75ppm)群では、雄の肺腺腫の発生頻度が最終計画殺動物において対照群に比し軽度ながら有意に増加し、途中死亡・切迫殺動物を含む総発生頻度においても有意な増加が認められた。しかし、肺腺癌の発生頻度は逆に減少傾向にあり、両腫瘍を合わせた発生頻度では対照群との間に差はなかった。従って、肺腫瘍の発生に対する検体投与の影響はないものと考えられ、上記の肺腺腫の発生頻度増加は偶発所見と解釈された。なお、雌では肺腫瘍の発生に異常はなかった。その他の臓器・組織においても種々の腫瘍性病変が観察されたが、いずれも本系統マウスに通常認められる自然発生腫瘍であり、その発生頻度および組織型において群間の差異はなく、検体投与に起因すると考えられる特異的腫瘍の発現はなかった。また、各群の途中死亡・切迫殺動物において認められた腫瘍性病変について15日間隔でその発生状況を解析した結果、群間に差はなく、検体投与の影響は認められなかった。以下に本試験で認められた腫瘍の発生数および担腫瘍動物数を示す。

用量(ppm)	0		3		15		75	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
(検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
良性腫瘍数	7	13	6	5	10	9	15	3
悪性腫瘍数	8	7	5	7	3	3	0	5
総腫瘍数	15	20	11	12	13	12	15	8
担良性腫瘍動物数	5	13	5	↓ 3	9	9	↑ 15	↓ 2
担悪性腫瘍動物数	8	7	5	7	3	3	↓ 0	5
担良性/悪性腫瘍動物数	12	19	10	↓ 10	12	11	15	↓ 7

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。

最高用量(75ppm)群では、雄において担良性腫瘍動物数が対照群に比し有意に増加したが、担悪性腫瘍動物数は逆に減少した。同変化は前述した肺腫瘍の発生頻度の増減に伴う変化と考えられ、検体投与とは無関係な所見と判断された。一方、雌では担腫瘍動物数は有意に減少した。また、3ppm群の雌においても担腫瘍動物数は減少した。

以上の様に、本検体アクリナトリンを飼料中に0、3、15および75ppmの濃度で混入し、Swiss(ICR系 CD-1)マウスに78週間にわたり毎日投与した結果、本実験条件下では発癌性は認められなかった。なお、最高用量の75ppmは同用量群の動物に検体投与に関連づけられる重度の皮膚病変(潰瘍および慢性炎症)が高頻度に認められたことからNOAELは15ppm(雄：2.49mg/kg/日、雌：3.00mg/kg/日)であると判定した。

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。

マウスを用いた飼料混入投与による 78 週間発がん性試験

(資料 No. 62)

検体純度：

供試動物：CrI:CD-1™ (ICR) BR 系マウス、1 群雌雄各 60 匹、試験開始時週齢：雌雄 5-6 週齢、投与開始時体重；雄 25.6～36.2 g、雌 20.2～29.2 g

投与期間：78 週間（2002 年 1 月 22 日～2003 年 8 月 1 日）

投与方法：検体を 0、30、150 及び 750ppm の濃度で基礎飼料に混合し、78 週間にわたって自由に摂取させた。なお給餌飼料は、検体が動物の皮膚に接触するのを避けるため、調製後にペレット状にして給餌した。対照群にはペレット状にした基礎飼料を同様に投与した。

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

観察・検査項目及び結果：

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

一般状態観察において、痂皮が 150 及び 750ppm 群の動物の主に頭部、胸背部、尾部及びその周囲で試験期間を通して認められた。また自傷行為によると思われる湿あるいは乾擦過傷、潰瘍もみられ、さらに耳介の損失又は部分損失もみられた。750ppm 群では重度の皮膚障害を示した動物を切迫殺したため、これらの所見の発生率は漸減した。投与 2-6 週では 750ppm 群の多くの雄動物で鼻口部の発赤、雌で全身の発赤の発生率の増加がみられた。これら所見は、主に検体を含む飼料が接触する部位に発現しており、合成ピレスロイド剤にみられる知覚障害（ヒリヒリする、痒い、チクチクする）及びそれによる自傷行為による傷に起因する変化であると考えられた。また、グルーミングの亢進によると思われる生殖器周囲及び背部体表面の被毛の黄変の減少も誘発した。

30ppm 群ではこれら症状は認められなかった。

触知腫脹では投与の影響は認められなかった。

皮膚及び耳介にみられた症状を以下に示す。

症状	発現部位	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	30	150	750	0	30	150	750
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
湿擦過傷	左耳介	0	0	0	4	0	0	0	2
	右耳介	0	0	0	8	0	0	0	4
	胸背上部	0	0	4	10	0	0	2	13
	頭部	1	0	0	3	0	0	0	3
	尾部	0	0	0	2	0	0	0	3
乾擦過傷	左耳介	0	0	1	4	0	0	0	2
	右耳介	0	0	2	7	0	0	1	0
	耳介	1	0	2	4	0	0	0	1
	胸背上部	1	0	2	9	0	0	2	7
	頭部	0	0	0	3	0	0	0	0
	鼻口部	0	0	0	3	0	0	0	0
痂皮	左耳介	4	1	5	13	0	0	0	0
	右耳介	0	2	6	12	0	0	0	0
	耳介	1	0	2	16	0	0	0	0
	胸背上部	1	0	4	13	0	0	0	0
	頭部	0	0	4	8	0	0	2	7
	鼻口部	1	0	3	19	0	0	12	7
	腹部体表面	0	0	0	3	0	0	0	1
	背部体表面	0	0	2	6	0	0	4	6
	尾部	1	0	2	6	4	1	5	13
潰瘍	左耳介	0	0	0	1	0	0	0	0
	胸背上部	0	0	0	1	0	0	1	2
欠損	左耳介	0	0	0	0	0	0	1	0
	右耳介	0	0	0	0	0	0	1	1
部分欠損	左耳介	5	1	4	12	2	2	3	7
	右耳介	2	3	7	16	1	1	5	9
	耳介	2	0	2	10	1	0	2	4

(続き)

症状	発現部位	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	30	150	750	0	30	150	750
皮膚の発赤	右耳介	2	3	4	11	1	1	8	8
	耳介	2	1	3	10	2	5	4	5
	鼻口部	0	0	6	19	0	2	6	1
	尾部	1	4	2	6	17	17	18	17
	全身	0	0	1	3	4	4	5	12
赤色着色	右耳介	0	0	2	2	0	0	0	0
	耳介	0	0	0	1	0	0	0	0
	胸背上部	1	0	2	6	0	0	0	5
	頭部	0	0	0	4	0	0	0	3
皮膚擦過傷の 程度	コード1	0	0	3	9	0	0	1	6
	コード2	2	0	6	26	1	0	10	20
	コード3	0	0	2	11	0	0	3	14

注) コード1: 健康状態-良好、歩行/姿勢-正常、動物の身づくろい能力-正常、炎症-なし、皮膚刺激性-なし(擦過傷の証拠なし)、乾燥擦過傷。

コード2: 皮膚あるいは粘膜の部分的損失、健康状態-中等度悪化、歩行/姿勢-異常と思われる、動物の身づくろい能力-不快に感じる、炎症-小領域の発赤/腫脹、皮膚刺激性-(擦過傷の出現)、湿潤あるいは乾燥擦過傷。

コード3: 健康状態-悪化、歩行/姿勢-異常、動物の身づくろい能力-不能、炎症-大領域の発赤/腫脹、皮膚刺激性-頻繁に引っかく及び/あるいは頭を振る、湿潤擦過傷。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	30	150	750	
死亡率 (%)	雄	20	23	35	55	
	雌	25	17	42	62	
死亡・切迫殺動物総数	雄	12/60	14/60	21/60	↑33/60	
	雌	15/60	10/60	25/60	↑37/60	
死亡の 種類	死亡	雄	3	7	2	5
		雌	2	1	3	2
	安楽死	雄	1	1	7	27
		雌	2	1	6	21
	死の直前に 殺処分	雄	8	6	12	1
		雌	10	8	16	14
事故死	雌	1	0	0	0	

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

死亡率は生存率(%)から申請者が算出した。

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。

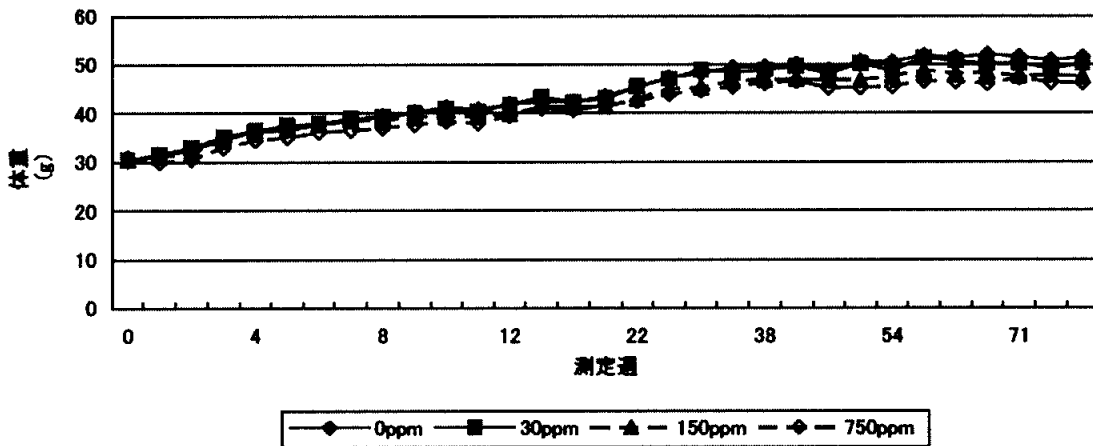
150及び750ppm群にみられた死亡率の増加は、大部分が重度の皮膚病変による切迫殺の増加によるものであり、750ppm群では、有意に増加した。

30ppm群の死亡率は雌雄とも対照群と同程度であった。

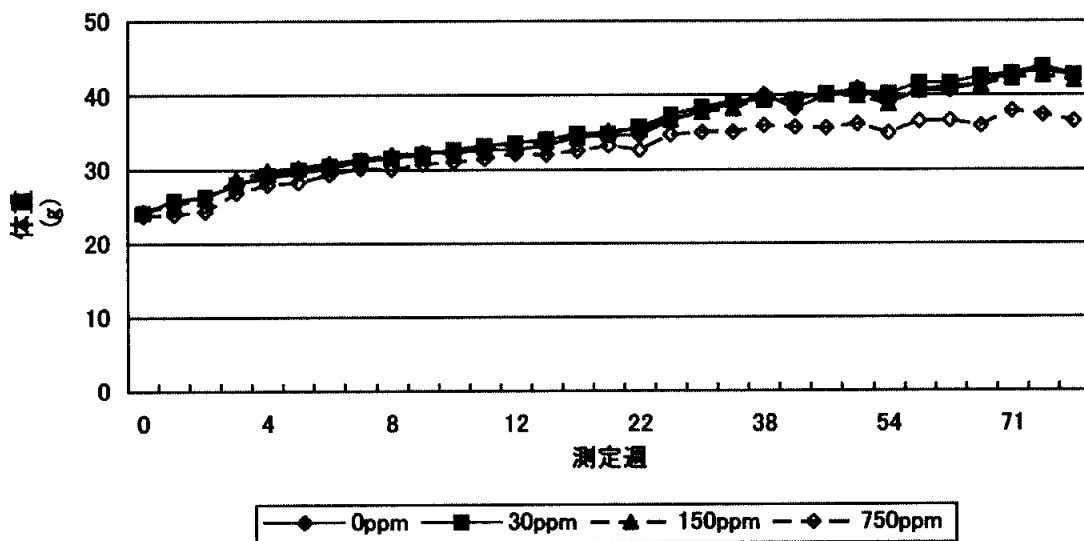
体重変化；全動物の体重を投与開始後14週までは週1回の頻度で測定し、18週後及びそれ以降は4週間毎に測定した。

試験期間中の体重変化を下図に示す。

雄の体重変化



雌の体重変化



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

対照群と比較して統計学的有意差の認められた体重増加量を下表に示す。

測定週	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	30	150	750	30	150	750
0-1		↓60	↓*	↑138	↓69	↓15
0-2		↓59	↓*			↓32
0-14		↓90	↓80			
14-78		↓72	↓58			↓56
0-78		↓82	↓73			↓70

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

表中の数値は変動の目安として対照群値に対する百分率 (%) を示す。

* ; 体重損失がみられたことを示す。

体重

週	雄			雌			週	雄			雌		
	30	150	750	30	150	750		30	150	750	30	150	750
1			↓95			↓93	22		↓94	↓93			↓94
2			↓94			↓92	26			↓93			↓94
3			↓95			↓95	30		↓93	↓92			↓92
4			↓94			↓96	34		↓94	↓92			↓90
5			↓96			↓95	38			↓93			↓89
6			↓95				42		↓93	↓92			*93
7			↓93				46			↓92			↓89
8			↓93			↓95	50		↓92	↓89			↓88
9			↓93			↓94	54			↓89			↓89
10		↓94	↓92				58			↓89			↓89
11			↓93				62		↓93	↓90			↓89
12		↓95	↓94				66		↓92	↓88			↓85
13							71		↓92	↓91			↓87
14						↓94	74			↓90			↓85
18		↓95					78		↓92	↓89			↓85

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

表中の数値は変動の目安として対照群値に対する百分率 (%) を示す。

750ppm 群の雄で体重損失及び雌で体重増加量の低下が第 1・2 週にみられた。さらに 14 週以降雌雄とも体重増加量が低下し、総体重増加量 (0-78 週) の低下を誘発した (雄で対照群の 73%、雌で 70%)。

150ppm 群の雌雄でも極軽微な体重増加量の低下が第 1 週にもみられ、雄では第 2 週まで持続した。その後、雌の体重増加量は、概して対照群と同様であったのに対し、雄では、14 週以降低下し、総体重増加量 (0-78 週) の低下を誘発した (対照群の 82%)。

30ppm 群では検体投与の影響はみられなかった。

750ppm 群の体重は雌雄ともに試験期間中を通して対照群より低く、150ppm 群でも 10 週以降、僅かではあるが有意に低かったが、雌は対照群と差がなかった。

30ppm 群では雌雄ともに有意な差はなかった。

摂餌量及び食餌効率；摂餌量は、各ケージに給餌した飼料重量、残量及び推定食べこぼし量から動物当りの 1 週間平均摂餌量 (g/マウス/週) を算出した。投与開始後 14 週までは週 1 回の頻度で測定し、18 週後及びそれ以降は 4 週間毎に測定した。食餌効率は、投与開始後 14 週間までの 1 週間の群平均値を各動物の体重増加量と総摂餌量から算出した。摂餌量および食餌効率の結果を次表に示した。

摂餌量は、750ppm 群の雌雄ともに 1 週目に低下したが、その後は一定の影響がみられず、全期間の総摂餌量では投与の影響は認められなかった。食餌効率は、150 及び 750ppm 群の雌雄の第 1 週の体重増加がみられないか、あるいは損失したため、同期間の食餌効率が算出不能あるいは低下し、750ppm 群の雄では第 2 週も食餌効率が低下した。30ppm 群では検体投与の影響はみられなかった。

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

摂餌量

週	雄			雌		
	30	150	750	30	150	750
1			↓84	↑107	↓89	↓79
2		↓91	↓94	↑106		
3		↓95	↓91		↓91	
4			↓89			↑111
5	↑108				↓92	↓89
6		↑112		↓91		
7	↓95	↑111	↓94			↑109
8				↓88		
9						↑109
10		↑112				↓91
11		↓86	↓89			
12				↑118		
13	↓91			↓88	↓92	
14						
18					↓89	
22	↓92	↓90		↓86		↓85
26	↓92	↑113				↑119
30					↑112	
34	↑110		↑115			
36	↓89			↑112	↑119	↑130
42	↓94	↓90			↓92	
46	↓88	↓87	↓89		↓93	↓88
50	↓83	↓90	↓81			
54						
58						↓87
62						↓82
66	↓87	↓86	↓90	↓91	↓91	↓85
71		↓87	↑110		↓82	
74		↑114		↑127		↑127
78		↓88			↓88	
1-78 週	96	96	98	99	97	99

Dunnett の検定 ↑ ↓ : 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。

食餌効率 (%)

項目	投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	30	150	750	0	30	150	750
第1週	2.3	2.9	1.5	*	3.5	4.5	2.6	0.4
第2週	2.9	2.8	1.8	1.3	1.4	1.1	2.0	0.8
全平均	2.0	2.0	1.8	1.7	1.6	1.8	1.7	1.5

注) *: 体重損失又は体重増加量が少なかったため、算出できなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は次の通りであった。

投与量(ppm)		30	150	750
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	4.0	21.0	109.0
	雌	5.1	25.5	141.0

血液学的検査；投与開始後 52 週時及び投与期間終了時 (78 週) に、無麻酔下で全生存動物の尾静脈血を用いて血液塗沫標本を作製し、Romanowsky 染色後、対照群及び高用量群の塗沫標本について以下の項目を検査した。

白血球百分率 (好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球及び単球)、正赤芽球数および形態学的異常及び異常細胞

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		30	150	750	30	150	750
好中球 (%)	52	—	—	↑123	—	—	
リンパ球 (%)	52	—	—	↓79	—	—	
好酸球 (%)	52	—	—		—	—	↑146
単球 (%)	78	—	—		—	—	↑192

単球は Wilcoxon ran sum 検定、それ以外は Student の t-検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 表中の数値は変動の目安として対照群値に対する百分率 (%) を示す。
— ; 検査しなかった。

血塗沫標本の検査では、雌雄とも投与の影響はみられなかった。

[申請者註]

52 週時には、750ppm 群の雄のみに好中球の増加及びリンパ球の有意な減少がみられ、雌のみに好酸球の増加がみられたが、いずれも 78 週時にはみられていないことから検体投与の影響ではないと考えられた。78 週時に、750ppm 群の雌のみに単球の増加がみられたが、片性のみの変化であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

臓器重量；78 週後の投与終了時に全生存動物を対象に以下の臓器重量を測定した。1 対の臓器は共に重量を測定した。最終体重を用いて各臓器重量の対体重比も算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣、子宮（子宮頸を含む）

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		30	150	750	30	150	750
最終体重			↓93	↓92			↓88
脳	絶対重量		*104				
	対体重比		↑111	↑112			**114
心臓	絶対重量						↓91
	対体重比					*93	
肝臓	絶対重量		**87	**87			
脾臓	絶対重量			*51			

Behren、Fisher の検定 * : p<0.05、** p <0.01、Dunnett の検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p <0.01。
表中の数値は変動の目安として対照群値に対する百分率 (%) を示す。

750ppm 群では、雌雄ともに最終体重の減少、脳の対体重比の増加、雄で肝臓及び脾臓の絶対重量の減少、雌で心臓の絶対重量の減少がみられた。150ppm 群の雄でも最終体重の減少、脳の絶対及び対体重比の増加、肝臓の絶対重量の減少がみられ、雌では心臓の対体重比の減少がみられた。これらの変化は、片性のみにもみられた、もしくは用量依存性はみられなかった。最終体重増加量の低下に起因すると判断されたものであったことから、いずれも投与に起因する変化ではないと考えられた。

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

統計学的有意差が認められた所見及び認められた主要な肉眼的病理所見を期間別に表 1-1~3 に示し、死亡・切迫殺した動物にみられた投与の影響と判断された所見を下表に示す。

臓器	所見	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	30	150	750	0	30	150	750
検査動物数		12	14	21	33	15	10	25	37
下顎リンパ節	腫大	3	4	7	↑21	3	3	9	10
腋窩リンパ節	腫大	1	3	6	10	3	1	3	5
脾臓	腫脹	2	5	11	11	8	6	12	16
皮膚	痂皮	2	0	5	↑23	0	0	7	↑22
	擦過傷	2	0	5	↑24	1	0	7	↑26
	外傷	2	1	3	↑24	0	0	↑7	↑17
尾	痂皮	1	0	0	2	0	0	1	6

注) Fisher の正確確率検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p <0.01

150 及び 750ppm 群の雌雄に皮膚及び尾の変化が観察され、これは一般症状観察でもみられた。下顎及び腋窩リンパ節の腫大の発生頻度の増加は、皮膚病変による二次的变化であると判断された。

その他の変化はいずれも対照群と比較して有意に減少したため、生物学的有意性はないものと判断された。

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

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

低及び中用量群の全動物についても以下の臓器を検鏡した。

腎臓、肝臓、肺、心臓、卵巣、皮膚、腸間膜リンパ節及び肉眼的病変部位

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

[非腫瘍性病変]

発生頻度が有意に増加した非腫瘍性病変を期間別に表 2-1~7 に示す。

150 及び 750ppm 群の死亡・切迫殺動物の皮膚の肉眼的病変部位に、炎症、壊死及び痂皮を伴った上皮潰瘍及び過形成が認められ、同様に、病理組織検査用皮膚サンプルにおいても 750ppm 群の死亡マウスで炎症及び痂皮を伴った上皮潰瘍及び過形成の発生率及び程度が増加した。これら病変の発生率及び程度の増加は、78 週間の投与期間終了時の生存マウスでは認められなかった。下表に死亡・切迫殺マウスの皮膚所見を程度別に示す。

皮膚／皮下の肉眼的病変部位における投与に関連した変化の群分布

臓器	所見	投与量 (ppm)								
		雄				雌				
		0	30	150	750	0	30	150	750	
皮膚の肉眼的病変部位	検査動物数	3	1	8	28	7	2	11	28	
	痂皮	合計	2	1	5	25	1	0	7	↑23
	上皮潰瘍	軽微	0	1	0	0	0	0	1	0
		軽度	0	0	1	2	0	0	2	4
		中等度	0	0	3	12	0	0	1	2
		重度	2	0	1	14	1	0	4	22
		合計	2	1	5	28	1	0	↑8	↑28
	上皮過形成	軽微	0	0	0	2	0	0	2	6
		軽度	2	1	2	12	1	0	4	13
		中等度	0	0	2	13	0	0	1	4
		合計	2	1	4	27	1	0	7	↑23
	炎症	軽微	0	0	0	0	0	0	1	1
		軽度	0	0	2	2	1	0	4	9
		中等度	1	1	3	16	0	0	2	9
		重度	1	0	0	10	0	0	0	5
		合計	2	1	5	28	1	0	7	↑24
	壊死	軽微	0	0	0	4	0	0	0	3
		軽度	0	0	0	8	0	0	2	4
		中等度	1	1	0	9	0	0	4	12
		重度	0	0	0	2	0	0	0	2
合計		1	1	0	23	0	0	↑6	↑21	

注) Fisher の正確確率検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p <0.01

死亡動物の皮膚における投与に関連した変化の群分布

臓器	所見	投与量 (ppm)								
		雄				雌				
		0	30	150	750	0	30	150	750	
病理組織検査用皮膚サンプル	検査動物数	12	14	21	32	15	10	25	37	
	痂皮	合計	1	0	2	8	0	0	1	5
	上皮潰瘍	軽微	1	0	0	2	0	0	0	1
		軽度	0	0	1	1	0	0	0	1
		中等度	0	0	0	2	0	0	0	1
		重度	0	0	0	0	0	0	0	1
		合計	1	0	1	5	0	0	0	4
	上皮過形成	軽微	2	0	2	4	0	0	2	9
		軽度	0	0	1	3	0	0	0	4
		中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
		合計	2	0	3	8	0	0	2	↑13
	炎症	軽微	1	0	1	10	0	0	1	3
		軽度	0	0	1	2	0	0	0	3
		中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
		合計	1	0	2	13	0	0	1	6
壊死	軽微	0	0	0	0	0	0	0	1	
	合計	0	0	0	0	0	0	0	1	

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

また、死亡動物の雌雄各群で観察された皮膚の所見は炎症反応に対する適応反応であると判断され、リンパ節及び骨髄において認められた。

腸間膜リンパ節において、洞組織球症の発生率の有意な増加が750ppm群の死亡マウスでみられ、最終屠殺マウスでは増加はみられなかった。

下顎リンパ節において、形質細胞増多症の発生率及び程度の有意な増加が750ppm群の雄マウスの死亡例でみられ、雌では有意差はみられなかった。同群の雌で洞組織球症の発生率及び程度の有意な増加がみられた。これらの増加は、最終屠殺マウスではみられなかった。

腋窩リンパ節において認められた形質細胞増多症は、150及び750ppm群の死亡雄マウスで検査したリンパ節の肉眼的病変部位にみられたが、有意差は、750ppm群の全動物で評価した場合のみ認められた。

胸骨及び大腿骨骨髄の骨髄過形成の発生率の増加が750ppm群の死亡マウスでみられ、それぞれ雌の全動物及び雄の全動物での評価においてのみ有意であった。150ppm群の雌でも胸骨骨髄の骨髄過形成が有意に増加した。

これら所見を次表に示す。

その他の心臓、卵巣、胸腺、腺胃、脾臓、肝臓、腎臓、胸部脊髄、涙腺において認められた統計学的に有意な発生率の減少は、生物学的有意性のない変化である

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。

と考えられた。卵巣における黄体の欠如及び疎らな黄体の発生率の増加が750ppm 群の死亡雌マウスでみられたが、性周期に対するストレス（体重増加量の減少及び皮膚病変の存在を証拠とする）によるためであると思われる。同所見は全雌マウスで検討した場合に有意な増加はみられなかった。

マウスの腋窩リンパ節所見の群分布（死亡及び最終殺処分）および胸骨骨髄における変化の群分布

臓器	所見	投与量 (ppm)								
		雄				雌				
		0	30	150	750	0	30	150	750	
腸間膜リンパ節	検査動物数(死亡)	12	14	21	33	15	10	25	36	
	洞組織球症	軽微	1	0	8	17	2	3	6	15
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	3
		合計	1	0	8	↑17	2	3	6	↑18
下顎リンパ節	検査動物数(死亡)	12	14	21	33	15	10	25	37	
	形質細胞增多症	軽微	0	2	3	5	0	0	0	1
		軽度	1	0	0	5	0	1	3	4
		中等度	0	1	1	6	0	0	0	2
		重度	1	0	1	8		0	0	1
		非常に重度	0	0	0	0	0	0	1	0
	合計	2	3	5	↑24	0	1	4	8	
	洞組織球症	軽微	0	1	1	1	1	1	3	13
		軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
		合計	0	1	1	1	1	1	4	↑14
	腋窩リンパ節	検査動物数(全動物)	4	3	8	10	4	3	3	6
形質細胞增多症		軽微	0	0	1	1	1	1	0	1
		軽度	0	0	0	4	0	0	0	2
		中等度	0	0	1	2	1	1	0	0
		重度	0	0	0	2	0	1	0	1
		合計	0	0	2	↑9	2	3	0	4
胸骨骨髄	検査動物数(死亡)	12	14	21	33	15	10	25	37	
	骨髄過形成	軽微	4	3	9	14	4	4	10	25
		軽度	3	2	1	7	3	0	6	0
		中等度	0	0	2	1	3	2	2	1
		重度	0	0	0	0	1	0	0	0
		合計	7	5	12	22	11	6	18	26

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

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

臓器		所見	投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	30	150	750	0	30	150	750
胸 骨 骨 髄	検査動物数(全動物)		60	14	21	60	60	10	25	60
	骨髄 過形成	軽微	12	3	9	19	9	4	10	31
		軽度	4	2	1	7	4	0	6	0
		中等度	3	0	2	1	3	2	2	3
		重度	0	0	0	0	1	0	0	0
		合計	19	5	12	27	17	6	↑18	↑34
大 腿 骨 骨 髄	検査動物数(死亡)		12	14	21	33	15	10	24	37
	骨髄 過形成	軽微	4	3	7	16	5	2	8	18
		軽度	3	2	4	10	1	1	8	6
		中等度	0	0	1	1	4	2	2	0
		重度	0	0	0	0	1	0	0	0
		合計	7	5	12	27	11	5	18	24
	検査動物数(全動物)		60	14	21	60	60	10	24	60
	骨髄 過形成	軽微	17	3	7	25	14	2	8	26
		軽度	7	2	4	13	4	1	8	7
		中等度	3	0	1	1	6	2	2	2
		重度	0	0	0	0	1	0	0	0
合計		27	5	12	↑39	25	5	18	35	

Fisher の正確検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

[腫瘍性病変]

観察された全ての腫瘍性病変を表 3-1~7 に示す。

検体投与による腫瘍性病変の増加は認められなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する 78 週間混餌投与による発がん性試験における影響として、150 及び 750ppm 群の雌雄に体重増加量、摂餌量及び食餌効率の低下が投与開始後 1-2 週目にみられ、150ppm 群の雌を除いて 14 週以降も体重増加量が減少し、全投与期間の体重増加量が有意に減少した。また、これらの群では、プレスロイド剤の特徴である知覚障害に起因する自傷行為による傷が原因の重度の皮膚病変が投与初期からみられ、数例を切迫殺したため、死亡率の増加も認められた。病理組織学的検査においても皮膚病変に起因する所見が 150 及び 750ppm 群の主に死亡例のリンパ節及び骨髄に認められた。腫瘍性病変では、有意な増加を示したものはみられなかった。

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

従って、無毒性量(NOEL)は、雌雄とも 30ppm (雄：4.0mg/kg/日、雌：5.1mg/kg/日) と判断される。

また、催腫瘍性はないものと判断される。

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

表 1-1 肉眼的病理所見

検査時期	臓器	所見	投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	30	150	750	0	30	150	750
死亡・切迫殺	検査動物数		12	14	21	33	15	10	25	37
	眼	混濁	0	0	0	1	1	1	2	1
		眼球突出	0	0	1	0	1	0	0	0
	胆嚢	膨満	1	2	3	0	3	2	4	4
	腎臓	蒼白	2	3	1	0	3	4	7	4
	肝臓	腫瘍	2	2	2	0	1	2	1	0
	卵巣	嚢胞状	—	—	—	—	10	5	5	11
	脾臓	水腫状	0	0	1	0	3	0	↓0	↓0
		蒼白部位	0	0	3	0	0	0	0	1
	脾臓	腫脹	2	5	11	11	8	6	12	16
	膀胱	膨満	4	2	↓0	3	0	0	0	0
	腹腔	体液	0	0	2	0	4	1	3	↓0
	下顎リンパ節	腫大	3	4	7	↑21	3	3	9	10
	腋窩リンパ節	腫大	1	3	6	10	3	1	3	5
	腎リンパ節	腫大	1	5	5	2	6	3	6	↓2
	皮膚	痂皮	2	0	5	↑23	0	0	↑7	↑22
		擦過傷	2	0	5	↑24	1	0	7	↑26
		蒼白	5	3	9	↓1	10	5	11	↓9
		外傷	2	1	3	↑24	0	0	↑7	↑17
	尾	痂皮	1	0	0	2	0	0	1	6
胸腔	体液	1	3	2	0	3	2	3	↓0	
消化管異常内容物		3	2	4	↓0	3	4	5	9	
異常膨満		0	2	2	0	6	3	8	↓3	
肥満動物		0	0	1	0	0	0	0	0	
最終屠殺(78週)	検査動物数		48	46	39	27	45	50	35	23
	眼	混濁	0	↑5	1	1	2	2	2	0
		眼球突出	0	0	0	1	6	↓0	↓0	0
	胆嚢	膨満	5	3	0	3	13	8	6	2
腎臓	蒼白	1	1	0	0	7	↓0	2	0	

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

— : 該当なし

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

表 1-2 肉眼的病理所見 (続き)

検査時期	臓器	所見	投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	30	150	750	0	30	150	750
最終屠殺 (78週)	肝臓	腫瘍	15	8	5	3	4	1	1	0
	卵巣	嚢胞状	—	—	—	—	35	38	31	14
	脾臓	水腫状	0	0	0	0	0	1	0	0
		蒼白部位	16	16	12	10	18	21	14	7
	脾臓	腫脹	11	↓3	4	↘0	15	19	11	10
	膀胱	膨満	4	4	5	2	0	0	1	0
	腹腔	体液	0	1	0	0	3	0	1	0
	下顎リンパ節	腫大	3	1	1	0	3	1	3	2
	腋窩リンパ節	腫大	3	0	1	0	2	2	0	1
	LN Renal	腫大	4	0	1	0	5	8	4	2
	皮膚	痂皮	1	1	1	0	3	3	0	2
		擦過傷	1	0	1	1	0	0	0	0
		蒼白	3	0	2	0	3	2	1	1
		外傷	3	3	6	6	3	3	2	4
	尾	痂皮	0	0	0	0	0	0	0	1
	胸腔	体液	0	0	0	0	1	0	0	0
消化管異常内容物		2	4	0	0	0	1	4	2	
異常膨満		1	0	1	0	12	14	5	4	
肥満動物		6	1	↓0	0	2	0	1	0	
全動物	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
	眼	混濁	0	5	1	2	3	3	4	1
		眼球突出	0	0	1	1	7	↓0	↓0	↓0
	胆嚢	膨満	6	5	3	3	16	10	10	↓6
	腎臓	蒼白	3	4	1	0	10	4	9	4
	肝臓	腫瘍	17	10	↓7	↘3	5	3	2	0
	卵巣	嚢胞状	—	—	—	—	45	43	46	↘25
脾臓	水腫状	0	0	1	0	3	1	0	0	
	蒼白部位	16	16	15	10	18	21	14	↓8	

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

— : 該当なし。

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

表 1-3 肉眼的病理所見 (続き)

検査時期	臓器	所見	投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	30	150	750	0	30	150	750
全動物	脾臓	腫脹	13	8	15	11	25	25	23	26
	膀胱	膨満	8	6	5	5	0	0	1	0
	腹腔	体液	0	1	2	0	7	1	4	↓0
	下顎リンパ節	腫大	6	5	8	↑21	6	4	12	12
	腋窩リンパ節	腫大	4	3	7	10	5	3	3	6
	腎臓リンパ節	腫大	5	5	6	2	11	11	10	4
	皮膚	痂皮	3	1	6	↑23	3	3	7	↑24
		擦過傷	3	0	6	↑25	1	0	7	↑26
		蒼白	8	3	11	↓1	13	7	12	10
		外傷	5	4	9	↑30	3	2	9	↑21
	尾	痂皮	1	0	0	2	0	0	1	↑7
	胸腔	体液	1	3	2	0	4	2	3	0
	消化管異常内容物		5	6	4	0	3	5	9	↑11
異常膨満		1	2	3	0	18	17	13	↓7	
肥満動物		6	1	1	↓0	2	0	1	0	

注) Fisher の正確確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p <0.01

— : 該当なし

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

表 2-1 非腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
死亡・ 切迫殺	脳	検査動物数	12	14	21	33	15	10	25	37
		視床/中脳限局性鉍質沈着	2	1	0	0	2	1	1	2
	盲腸	検査動物数	12	14	20	33	15	10	25	37
		粘膜浮腫	0	0	0	0	3	0	1	↓0
	大腿骨骨 髄	検査動物数	12	14	21	33	15	10	24	37
		骨髓過形成	7	5	12	27	11	5	18	24
	心臓	検査動物数	12	14	21	33	15	10	25	37
		心筋変性	2	0	0	0	2	0	1	1
		心筋線維化	5	3	5	5	6	1	4	5
		心筋空胞化	4	2	6	3	3	0	↓0	2
	腎臓	検査動物数	12	14	21	33	15	10	25	37
		皮質鉍質沈着	1	3	0	1	0	0	0	0
		骨盤周囲性リンパ球集簇	4	3	4	7	5	2	4	7
		血管周囲性リンパ球集簇	6	2	↓3	8	9	↓1	↓6	⇓6
		尿細管肥大	0	0	0	1	0	1	0	1
		間質リンパ球性病巣	0	0	0	0	0	0	0	0
	涙腺	検査動物数	12	14	21	33	15	10	25	36
		リンパ球集簇	10	8	13	24	11	5	12	↑12
	肝臓	検査動物数	12	14	21	33	15	10	25	37
		血管周囲性リンパ球性病巣	1	0	0	2	4	2	2	3
		限局性肝細胞壊死	2	3	1	3	4	0	5	⇓0
		マクロファージ内色素	0	0	0	0	4	0	3	5
	下顎 リンパ節	検査動物数	12	14	21	33	15	10	24	37
		形質細胞増多症	2	3	5	↑24	0	1	4	8
		洞の組織球症	0	1	1	1	1	1	4	↑14
	腸間膜 リンパ節	検査動物数	12	14	21	33	15	10	25	36
		洞の組織球症	1	0	8	↑17	2	3	6	↑18
		ヘモジデリン沈着症	2	0	1	7	6	1	10	16
炎症細胞浸潤		0	2	3	2	3	0	1	↓0	
汎細胞質減少		0	1	1	2	2	2	4	2	

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

— : 該当なし

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

表 2-2 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
死 亡 ・ 切 迫 殺	肺・気管支	検査動物数	12	14	21	33	15	10	25	37
		血管周囲性リンパ球集簇	0	0	0	0	0	2	1	1
		うっ血	2	2	1	5	4	1	1	2
	卵巣	検査動物数	—	—	—	—	15	10	25	37
		嚢胞					10	8	15	15
		出血性嚢胞					8	4	9	↓5
	膵臓	検査動物数	12	14	21	33	15	10	25	37
		腺房細胞空胞化	3	2	4	2	5	1	10	11
		浮腫	0	0	3	2	5	3	6	↓2
	唾液腺	検査動物数	12	14	21	33	15	10	25	37
		リンパ球集簇	8	5	7	12	9	3	10	↑10
	骨格筋	検査動物数	12	14	21	33	15	20	25	37
		リンパ球性病巣	0	1	0	2	0	0	1	0
	皮膚	検査動物数	12	14	21	32	15	10	25	37
		痂皮	1	0	2	8	0	0	1	5
		上皮過形成	2	0	3	8	0	0	2	↑13
		炎症	1	0	2	13	0	0	1	6
	脾臓	検査動物数	12	14	21	33	15	10	25	37
		髄外造血	7	↓2	11	28	13	6	22	33
	胸骨骨髓	検査動物数	12	14	21	33	15	10	25	37
		骨髓過形成	7	5	12	22	11	6	18	26
	腺胃	検査動物数	12	14	20	33	15	10	25	37
		腺腫様過形成	5	2	6	7	3	3	↑14	10
	子宮	検査動物数	—	—	—	—	15	10	25	37
		腔拡張					1	3	9	6
	腋窩リンパ節	検査動物数	1	3	7	10	4	3	3	6
		形質細胞増多症	0	0	2	9	1	1	0	1
汎細胞質増加		1	0	1	0	0	0	0	2	

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

— : 該当なし

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

表 2-3 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
死亡・ 切迫 殺	皮膚/皮下	検査動物数	3	1	8	28	7	2	11	28
		痂皮	2	1	5	25	1	0	7	↑23
		上皮潰瘍	2	1	5	28	1	0	↑8	↑28
		上皮過形成	2	1	4	27	1	0	7	↑23
		壊死	1	1	0	23	0	0	↑6	↑21
		炎症	2	1	5	28	1	0	7	↑24
	腰部脊髄	検査動物数	12	14	21	33	15	10	25	37
		線維変性	0	0	0	0	4	1	1	↓1
	胸部脊髄	検査動物数	12	14	21	33	15	10	25	36
		線維変性	0	2	0	1	4	1	2	7
最終 屠殺 (78 週)	脳	検査動物数	48	0	0	27	45	1	0	23
		視床/中脳限局性鉍質沈着	20	0	0	12	16	0	0	5
	盲腸	検査動物数	48	0	0	27	45	0	0	23
		粘膜浮腫	0	0	0	0	2	0	0	0
	大腿骨骨髄	検査動物数	48	0	0	27	45	0	0	23
		骨髄過形成	20	0	0	12	14	0	0	11
	心臓	検査動物数	48	46	39	27	45	50	35	23
		心筋変性	6	1	4	2	1	0	0	2
		心筋線維化	32	28	27	11	25	23	12	8
		心筋空胞化	17	20	10	7	15	14	7	3
	腎臓	検査動物数	48	46	39	27	45	50	35	23
		皮質鉍質沈着	15	10	↓4	6	0	0	0	0
		骨盤周囲性リンパ球集簇	22	29	26	8	29	30	20	13
		血管周囲性リンパ球集簇	23	24	17	13	28	33	24	11
		尿細管肥大	0	3	↑4	1	0	2	0	2
		間質リンパ球性病巣	22	↑31	21	12	0	0	0	0
	涙腺	検査動物数	48	0	2	27	44	0	0	22
		リンパ球集簇	42	0	1	24	32	0	0	14
線維化		0	0	0	↑3	0	0	0	0	

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

— : 該当なし

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

表 2-4 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
最終 屠殺 (78 週)	肝臓	検査動物数	48	46	39	27	45	50	35	23
		血管周囲性リンパ球性病巣	15	7	8	3	14	20	15	7
		限局性肝細胞壊死	4	1	2	1	4	↓0	3	2
		マクロファージ内色素	0	0	0	0	17	↓9	15	11
	下顎リンパ節	検査動物数	48	1	3	27	44	8	4	23
		形質細胞増多症	8	0	1	2	3	1	1	2
		洞の組織球症	5	0	0	7	8	3	2	6
	腸間膜リンパ節	検査動物数	47	44	36	26	45	49	35	23
		洞の組織球症	7	16	↑24	6	7	15	12	7
		ヘモジデリン沈着症	19	9	↓4	12	33	35	23	17
		炎症細胞浸潤	0	2	1	0	3	2	0	1
		汎細胞質減少	1	0	2	1	7	6	↓0	3
	肺・気管支	検査動物数	48	46	39	27	45	50	35	23
		血管周囲性リンパ球集簇	4	6	2	2	1	7	5	3
		うっ血	7	↓0	4	5	1	0	0	1
		肺胞中隔肥厚/変性	0	1	↑4	1	1	1	0	0
	卵巣	検査動物数	/	/	/	/	45	50	35	23
		嚢胞	/	/	/	/	32	43	↑34	21
		出血性嚢胞	/	/	/	/	17	11	↓3	6
	膵臓	検査動物数	48	18	12	27	45	22	15	23
		腺房細胞空胞化	27	7	5	16	35	9	9	18
		浮腫	1	2	1	0	4	1	1	1
	唾液腺	検査動物数	48	1	1	27	45	0	0	23
		リンパ球集簇	31	0	1	17	24	0	0	13
	骨格筋	検査動物数	48	0	1	27	45	0	0	23
		リンパ球性病巣	2	0	0	2	0	0	0	↑3
	皮膚	検査動物数	48	46	39	27	45	50	35	23
		痂皮	0	0	0	0	0	0	0	0
上皮過形成		0	0	1	0	0	3	0	0	
炎症		0	0	1	0	0	0	0	0	

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

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

表 2-5 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
最終 屠殺 (78 週)	脾臓	検査動物数	48	7	7	27	45	24	15	23
		髄外造血	29	5	6	12	29	23	14	21
	胸骨骨髓	検査動物数	48	0	0	27	45	0	0	23
		骨髓過形成	12	0	0	5	6	0	0	8
	腺胃	検査動物数	48	6	9	27	45	11	7	23
		腺腫様過形成	34	6	7	18	27	10	5	14
		筋層内腺組織	0	0	0	↑3	0	1	0	0
	子宮	検査動物数	/	/	/	/	45	49	34	23
		腔拡張	/	/	/	/	5	↑18	↑10	5
	腋窩リンパ節	検査動物数	3	0	1	0	3	2	0	1
		汎細胞質増加	2	0	0	0	1	0	0	0
	皮膚/皮下	検査動物数	3	6	4	3	7	4	0	3
		痂皮	1	0	1	1	3	2	0	1
		上皮潰瘍	1	1	1	1	2	2	0	0
		上皮過形成	1	0	0	1	3	1	0	2
		壊死	1	1	1	0	0	1	0	0
		炎症	2	2	1	1	1	1	0	1
	腰部脊髓	検査動物数	48	0	0	27	44	0	0	23
		線維変性	6	0	0	2	14	0	0	10
	胸部脊髓	検査動物数	48	0	0	27	44	0	0	23
線維変性		16	0	0	8	26	0	0	11	
全 動物	脳	検査動物数	60	14	21	60	60	11	25	60
		視床/中脳限局性鉍質沈着	22	1	0	12	18	1	1	↓7
	盲腸	検査動物数	60	14	20	60	60	10	25	60
		粘膜浮腫	0	0	0	0	5	0	1	0
	大腿骨骨髓	検査動物数	60	14	21	60	60	10	24	60
		骨髓過形成	27	5	12	↑39	25	5	18	35
	心臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		心筋変性	8	↓1	4	2	3	0	1	3
		心筋線維化	37	31	32	↓16	31	24	↓16	↓13
心筋空胞化		21	22	16	↓10	18	14	↓7	↓5	

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

- : 該当なし

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

表 2-6 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
全 動 物	腎臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		皮質鉍質沈着	16	13	↓4	7	0	0	0	0
		骨盤周囲性リンパ球集簇	26	32	30	15	34	32	24	↓20
		血管周囲性リンパ球集簇	29	26	20	21	37	34	30	↓17
		尿細管肥大	0	3	4	2	0	3	0	3
		間質リンパ球性病巣	22	31	21	12	0	0	0	0
	涙腺	検査動物数	60	14	23	60	59	10	25	58
		リンパ球集簇	52	8	14	48	43	5	12	↓26
		線維化	0	0	0	3	0	0	0	0
	肝臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		血管周囲性リンパ球性病巣	16	7	8	↓5	18	22	17	10
		限局性肝細胞壊死	6	4	3	4	8	↓0	8	2
		マクロファージ内色素	0	0	0	0	21	↓9	18	16
	下顎リンパ節	検査動物数	60	15	24	60	59	18	28	60
		形質細胞増多症	10	3	6	↑26	3	2	5	10
		洞の組織球症	5	1	1	8	9	4	6	↑20
	腸間膜リンパ節	検査動物数	59	58	60	59	60	59	60	59
		洞の組織球症	8	16	↑32	↑23	9	18	18	↑25
		ヘモジデリン沈着症	21	9	↓5	19	39	36	33	33
		炎症細胞浸潤	0	4	4	2	6	2	1	1
		汎細胞質減少	1	1	3	3	9	8	4	5
	肺・気管支	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		血管周囲性リンパ球集簇	4	6	2	2	1	↑9	6	4
		うっ血	9	2	5	10	5	1	1	3
		肺胞中隔肥厚/変性	0	1	4	1	1	1	0	0
	卵巣	検査動物数	—	—	—	—	60	60	60	60
		嚢胞					42	51	49	36
		出血性嚢胞					25	15	↓12	↓11
	膵臓	検査動物数	60	32	33	60	60	32	40	60
		腺房細胞空胞化	30	9	9	↓18	40	10	19	29
浮腫		1	2	4	2	9	4	7	3	

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

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

表 2-7 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
全 動 物	唾液腺	検査動物数	60	15	22	60	60	10	25	60
		リンパ球集簇	39	5	8	29	33	3	10	23
	骨格筋	検査動物数	60	14	22	60	60	10	25	60
		リンパ球性病巣	2	1	0	4	0	0	1	3
	皮膚	検査動物数	60	60	60	59	60	60	60	60
		痂皮	1	0	2	↑8	0	0	1	5
		上皮過形成	2	0	4	8	0	3	2	↑13
		炎症	1	0	3	↑13	0	0	1	↑6
	脾臓	検査動物数	60	21	28	60	60	34	40	60
		髓外造血	36	7	17	40	59	29	36	54
	胸骨骨髓	検査動物数	60	14	21	60	60	10	25	60
		骨髓過形成	19	5	12	27	17	6	↑18	↑34
	腺胃	検査動物数	60	20	29	60	60	21	32	60
		腺腫様過形成	39	8	13	↓25	30	13	19	24
		筋層内腺組織	0	0	0	3	0	1	0	0
	子宮	検査動物数	—	—	—	—	60	59	59	60
		腔拡張					6	↑21	↑19	11
	腋窩リンパ節	検査動物数	4	3	8	10	7	5	3	7
		形質細胞増多症	0	0	2	↑9	1	1	0	1
		汎細胞質増加	3	0	1	↓0	1	0	0	2
	皮膚/皮下	検査動物数	6	7	12	31	14	6	11	31
		痂皮	3	1	6	26	4	2	7	↑24
		上皮潰瘍	3	2	6	↑29	3	2	↑8	↑28
		上皮過形成	3	1	4	↑28	4	1	7	↑25
		壊死	2	2	1	23	0	1	↑6	↑21
		炎症	4	3	6	29	2	1	↑7	↑25
	腰部脊髓	検査動物数	60	14	21	60	59	10	25	60
		線維変性	6	0	0	2	18	1	1	11
胸部脊髓	検査動物数	60	14	21	60	59	10	25	59	
	線維変性	16	2	0	9	30	1	2	↓18	

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

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

表 3-1 腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
死亡・ 切迫殺	脳	検査動物数	—	—	—	—	15	10	25	37
		髄膜腫 (B)					0	0	1	0
	十二指腸	検査動物数	12	14	20	33	—	—	—	—
		ポリープ様腺腫 (B)	1	0	0	0				
	腎臓	検査動物数	12	14	21	33	15	10	25	37
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		移行上皮癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓	検査動物数	12	14	21	33	—	—	—	—
		肝細胞腺腫 (B)	1	1	0	0				
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0				
	肺・気管支	検査動物数	12	14	21	33	15	10	25	37
		細気管支・肺胞腺腫 (B)	2	3	3	1	1	1	4	1
		細気管支・肺胞腺癌 (M)	0	1	0	1	1	1	1	2
	卵巣	検査動物数	—	—	—	—	15	10	25	37
		嚢胞状腺腫 (B)					0	0	1	0
		間質細胞腫 (B)					0	0	0	1
	下垂体	検査動物数	—	—	—	—	15	9	25	37
		末端部腺腫 (B)					0	0	0	1
	脂肪組織	検査動物数	1	0	2	1	—	—	—	—
		褐色脂肪腫 (B)	1	0	0	1				
	子宮	検査動物数	—	—	—	—	15	10	25	37
		血管腫 (B)					0	1	2	1
		子宮内膜ポリープ (B)					1	0	1	1
		顆粒細胞腫 (B)					0	0	1	0
		血管肉腫 (M)					1	0	0	0
	ハーダー腺	検査動物数	1	0	2	0	—	—	—	—
腺腫 (B)		0	0	1	0					
腺癌 (M)		0	0	1	0					

注) Fisher の正確検定及び Peto et al の方法

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

— : 検査した臓器に腫瘍が認められなかった又は該当しないことを示す

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

表 3-2 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
死亡・ 切迫殺	造血器腫瘍	検査動物数	12	14	21	33	15	10	25	37
		リンパ ^a 球性リンパ ^a 芽球性 悪性リンパ ^a 腫 (M)	0	3	1	1	3	0	1	2
		多形成型悪性リンパ腫 (M)	1	1	3	2	1	2	3	1
		骨髄性白血病 (M)	0	2	2	0	0	1	0	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	1	0	2	0	1	0
	筋肉	検査動物数	—	—	—	—	1	0	1	1
		横紋筋肉腫 (M)					0	0	0	1
	皮膚／皮下	検査動物数	3	1	8	28	7	2	11	28
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		未分化肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	尾	検査動物数	1	0	0	4	—	—	—	—
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1				
	子宮頸	検査動物数	—	—	—	—	15	10	25	37
		顆粒細胞腫 (B)					0	0	1	0
	最終 屠殺 (78 週)	副腎	検査動物数	46	14	13	26	45	2	1
皮質腺腫 (B)			4	2	2	1	0	0	0	1
多稜形皮質腺腫 (B)			1	2	3	0	0	0	0	0
紡錘状皮質腺腫 (B)			0	0	0	0	1	0	0	0
脳		検査動物数	—	—	—	—	45	1	0	23
		髄膜腫 (B)					0	0	0	0
		髄膜肉腫 (M)					0	1	0	0
精巣上体		検査動物数	48	4	3	27	—	—	—	—
		間質細胞腫 (B)	0	1	0	1				
肝臓		検査動物数	48	46	39	27	45	50	35	23
		肝細胞腺腫 (B)	11	9	6	4	1	1	0	0
	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	1	0	
	肝細胞癌 (M)	1	1	0	0	2	0	0	0	

注) Fisher の正確検定及び Peto et al の方法。

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

— : 検査した臓器に腫瘍が認められなかった又は該当しないことを示す

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

表 3-3 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
最終 屠殺 (78 週)	腸間膜リンパ節	検査動物数	47	44	39	26	—	—	—	—
		血管腫 (B)	0	0	1	0				
	肺・気管支	検査動物数	48	46	39	27	45	50	35	23
		細気管支・肺胞腺腫 (B)	9	8	4	5	4	9	4	1
		細気管支・肺胞腺癌 (M)	6	4	3	2	3	1	2	2
	精囊	検査動物数	48	2	1	27	—	—	—	—
		腺腫 (B)	1	0	0	0				
	精巣	検査動物数	48	9	7	27	—	—	—	—
		間質(ライディッヒ)細胞腫 (B)	0	0	0	1				
	乳腺	検査動物数	—	—	—	—	45	2	0	23
		乳腺腺癌 (M)					0	1	0	0
	卵巢	検査動物数	—	—	—	—	45	50	35	23
		嚢胞状腺腫 (B)					2	0	0	0
		黄体腫 (B)					1	2	1	0
		性腺間質腫瘍 (B)					1	0	0	0
		顆粒膜細胞腫 (B)					0	0	1	0
	甲状腺	検査動物数	48	0	0	27	45	0	0	23
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	1	0	0	1
	脂肪組織	検査動物数	10	6	2	1	—	—	—	—
		褐色脂肪腫 (B)	7	3	2	1				
	子宮	検査動物数	—	—	—	—	45	49	34	23
		子宮内膜ポリープ (B)					3	5	0	3
		平滑筋腫 (B)					0	0	0	1
		脱落膜腫 (B)					0	1	0	0
		粘液線維腫 (B)					0	0	1	0
		血管肉腫 (M)					0	0	1	0
		悪性シュワン細胞腫 (M)					1	0	1	0
		平滑筋肉腫 (M)					0	1	0	0

注) Fisher の正確検定及び Peto et al の方法

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

— : 検査した臓器に腫瘍が認められなかった又は該当しないことを示す

表 3-4 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
最終 屠殺 (78 週)	骨	検査動物数	—	—	—	—	0	2	0	1
		骨腫 (B)					0	1	0	0
	ハーパー腺	検査動物数	—	—	—	—	1	0	2	0
		腺腫 (B)					1	0	2	0
	造血器腫瘍	検査動物数	48	46	39	27	45	50	35	23
		多形成型悪性リンパ腫 (M)	2	0	1	0	6	4	1	1
		組織球性肉腫 (M)	0	1	0	0	4	2	2	0
	皮膚/皮下	検査動物数	3	6	4	3	7	4	0	3
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	尾	検査動物数	2	2	1	1	—	—	—	—
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0				
		未分化肉腫 (M)	0	0	1	0				
	子宮頸	検査動物数	—	—	—	—	45	10	4	23
		平滑筋腫 (B)					0	0	0	1
		平滑筋肉腫 (M)					0	1	0	0
	全 動 物	副腎	検査動物数	58	28	34	59	60	12	26
皮質腺腫 (B)			4	2	2	1	0	0	0	1
多稜形皮質腺腫 (B)			1	2	3	0	0	0	0	0
紡錘状皮質腺腫 (B)			0	0	0	0	1	0	0	0
脳		検査動物数	—	—	—	—	65	11	25	60
		髄膜腫 (B)					0	0	1	0
		髄膜肉腫 (M)					0	1	0	0
十二指腸		検査動物数	60	14	20	60	—	—	—	—
		ポリープ様腺腫 (B)	1	0	0	0				
精巣上体		検査動物数	60	18	24	60	—	—	—	—
	間質細胞腫 (B)	0	1	0	1					

注) Fisher の正確検定及び Peto et al の方法

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

— : 検査した臓器に腫瘍が認められなかった又は該当しないことを示す

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

表 3-5 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
全 動 物	腎臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		移行上皮癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		肝細胞腺腫 (B)	12	10	6	4	1	1	0	0
		血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	検査動物数	59	58	60	59	—	—	—	—
		血管腫 (B)	0	0	1	0				
	肺・気管支	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		細気管支・肺胞腺腫 (B)	11	11	7	6	5	10	8	2
		細気管支・肺胞腺癌 (M)	6	5	3	3	4	2	3	4
	精囊	検査動物数	60	16	22	60	—	—	—	—
		腺腫 (B)	1	0	0	0				
	精巣	検査動物数	60	23	27	60	—	—	—	—
		間質(ライディヒ)細胞腫 (B)	0	0	0	1				
	乳腺	検査動物数	—	—	—	—	60	12	25	60
		乳腺腺癌 (M)					0	1	0	0
	卵巢	検査動物数	—	—	—	—	60	60	60	60
		嚢胞状腺腫 (B)					2	0	1	0
		間質細胞腫 (B)					0	0	0	1
		黄体腫 (B)					1	2	1	0
		性腺間質腫瘍 (B)					1	0	0	0
		顆粒膜細胞腫 (B)					0	0	1	0
	下垂体	検査動物数	—	—	—	—	59	10	25	60
		末端部腺腫 (B)					0	0	0	1
	甲状腺	検査動物数	60	14	21	60	59	10	25	60
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	1	0	0	1

注) Fisher の正確検定及び Peto et al の方法

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

— : 検査した臓器に腫瘍が認められなかった又は該当しないことを示す

表 3-6 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
全 動 物	脂肪組織	検査動物数	11	6	4	2	—	—	—	—
		褐色脂肪腫 (B)	8	3	2	2				
	子宮	検査動物数	—	—	—	—	60	59	59	60
		血管腫 (B)					0	1	2	1
		子宮内膜ポリープ (B)					4	5	1	4
		顆粒細胞腫 (B)					0	0	1	0
		平滑筋腫 (B)					0	0	0	1
		脱落膜腫 (B)					0	1	0	0
		粘液線維腫 (B)					0	0	1	0
		血管肉腫 (M)					1	0	1	0
		悪性シュワン細胞腫 (M)					1	0	1	0
		平滑筋肉腫 (M)					0	1	0	0
	骨	検査動物数	—	—	—	—	0	2	0	1
		骨腫 (B)					0	1	0	0
	ハーダー腺	検査動物数	2	1	3	0	1	2	2	0
		腺腫 (B)	0	0	1	0	1	0	2	0
		腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	造血器腫瘍	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		リンパ球性リンパ芽球性 悪性リンパ腫 (M)	0	3	1	1	3	0	1	2
		多形成型悪性リンパ腫 (M)	3	1	4	2	7	6	4	2
		骨髄性白血病 (M)	0	2	2	0	0	1	0	0
		組織球性肉腫 (M)	0	1	1	0	6	2	3	0
	筋肉	検査動物数	—	—	—	—	1	0	1	1
		横紋筋肉腫 (M)					0	0	0	1
	皮膚/皮下	検査動物数	6	7	12	31	14	6	11	31
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0

注) Fisher の正確検定及び Peto et al の方法

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

— : 検査した臓器に腫瘍が認められなかった又は該当しないことを示す

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

表 3-7 腫瘍性病変（続き）

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	臓器	所見								
全 動 物	皮膚／皮下	未分化肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	尾	検査動物数	3	2	1	5	—	—	—	—
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1				
		未分化肉腫 (M)	0	0	1	0				
	子宮頸	検査動物数	—	—	—	—	60	20	29	60
		顆粒細胞腫 (B)					0	0	1	0
		平滑筋腫 (B)					0	0	0	1
平滑筋肉腫 (M)						0	1	0	0	
合 計 *	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	
	腫瘍数	良性	38	30	22	16	17	22	21	13
		悪性	10	13	18	7	26	16	13	9
	腫瘍総数		48	43	40	23	43	38	34	22
	担腫瘍動物数	良性	25	24	17	11	15	17	17	11
		悪性	9	13	16	7	22	15	13	8
担腫瘍動物総数		29	33	30	17	31	30	27	18	

注) Fisher の正確検定及び Peto et al の方法

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

— : 検査した臓器に腫瘍が認められなかった又は該当しないことを示す