

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

### 8.5.2 イヌを用いたカプセル投与における 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No. T-2.2)

試験機関 : Hazleton laboratories America, Inc.

報告書作成年 : 1984 年

検体の純度 :     %  
                  %  
                  %

試験動物 : ビーグル犬、開始時 22~26 週令、1 群雌雄各 4 匹  
          体重範囲 雄 6.5~10.0 kg 雌 6.2~8.8 kg

試験期間 : 13 週 (1983 年 5 月 31 日~1983 年 9 月 1 日)

方 法 : 検体はゼラチン・カプセルに入れ、それぞれのイヌの最近の体重データから計算して投与量 0、2.5、5.0、10.0、20.0mg/kg/日に相当する量を 13 週にわたって 1 日 1 回投与した。なお、投与量は予備試験結果に基づき設定した。予備試験では同種動物を用い、1 群雌雄各 2 匹の 5 群とした。3 群にはそれぞれ検体を 0.5 および 10mg の用量で 28 日間にわたり投与した。残りの 2 群のうち 1 群には 2.5mg/kg/日を 14 日間投与後に続けて 20mg/kg/日を 14 日間投与した。他の 1 群には 7.5mg/kg/日を 14 日間投与後に続けて 30mg/kg/日を 14 日間投与した。投与はゼラチンカプセルを用いて経口投与した。その結果、5 および 10mg/kg/日群には検体の影響は認められなかった。7.5/30mg/日群で 30mg/kg/日投与 4 日後に雌 1 匹が瀕死になったため、切迫屠殺した。2.5/20mg/kg/日および 7.5/30mg/kg/日群では投与量を増加後に振戦、呼吸促拍、運動失調、流涎などの一般症状が認められ、体重が減少した。また、これらの群では精巣重量の減少が認められたが、検体投与との関連は明らかでなかった。これらの結果より、本試験では最大耐量と考えられた 20mg/kg/日を最高投与量とした。

試験項目および結果 :

一般症状および死亡率 :

生死は毎日 2 回観察し、一般症状は少なくとも毎日 1 回観察した。必要と考えられる場合は、それ以上観察を行った。

一般症状では、5.0、10.0 および 20.0mg/kg/日群の雌雄に振戦がみられ、これの頻度と程度は投与量と相関がみられた。また、20.0mg/kg/日群では運動失調および無気力症状が認められた。試験期間中全群に死亡例はなかった。

体重変化 :

投与開始 1 週間前に測定し、以降週に 1 回測定した。

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。

20.0mg/kg/日群雌は対照群に比べ、体重増加量が有意に低く、また20.0mg/kg/日群雄はごく軽度の体重増加抑制がみられた。

**飼料摂取量；**

試験期間中、週に1回測定した。

すべての検体投与群の飼料摂取量は対照群のそれと差がなかった。

**血液学的検査；**

投与前および投与後4、8、13週に一夜絶食させたイヌの頸静脈から採血し、白血球数、白血球百分比、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数および赤血球、白血球の形態について検査した。10.0および20.0mg/kg/日群で赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値に軽度の減少が認められたが、統計学的に有意な変化ではなかった。また、他の項目には変化がみられなかった。

**血液生化学検査；**上記の血液学的検査と同時期にナトリウム、カリウム、塩化物、総蛋白、アルブミン、グロブリン、カルシウム、総ビリルビン、尿素窒素、グルコース、GPT、GOT、磷、クレアチニンについて検査した。

以下に対照群に比べ統計学的に有意差の認められた検査項目を示した。

性	検査項目	投 与 群 (mg/kg/日)													
		2.5			5.0			10.0			20.0				
		4週	8週	13週	4週	8週	13週	4週	8週	13週	4週	8週	13週		
雄	カリウム												↓89		
	グルコース					↑115								↑115	
	G O T												↓76	↓71	
	クレアチニン													↓71	
雌	ナトリウム					↓98	↓98					↓99	↓98	↓99	
	アルブミン		↑110	↑106		↑110									
	磷	↑121			↑111										

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

Dunnettのt-検定：↑↓；p<0.05

ナトリウムの低下が5.0mg/kg/日以上投与群の雌に、カリウムの低下が20.0mg/kg/日群の雄に認められたが、生物学的重要性はほとんどないと考えられた。その他の検査項目は正常値の範囲内であり、検体投与との関連性はないと考えられた。

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。

#### 眼 検 査；

投与開始前および13週の投与終了後に間接検眼鏡で検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

#### 臓器重量；

投与終了後全生存動物を対象として解剖の後、脳幹を含む脳、上皮小体を含む甲状腺、心臓、肝臓、腎臓、副腎、精巣上体を含む精巣または卵巣の重量を測定した。また対体重比、対脳重量比も算出した。

一部の臓器で対照群と投与群の間で極めて僅かな差が認められたが、検体の投与による明らかな影響は認められなかった。

#### 肉眼的病理検査；

投与終了後、全動物を剖検した。

検体の投与による影響と考えられる所見は認められなかった。

#### 病理組織学的検査；

全生存動物について上記重量測定臓器の他に下垂体、脊髄(胸部および腰部)、眼、唾液腺、胸腺、気管、食道、肺、大動脈、胆嚢、脾臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、前立腺または子宮、皮膚、乳腺、骨髄(胸骨)、筋肉、坐骨神経、腸間膜リンパ節、膵臓および肉眼的に病変の認められた部分について病理標本を作製し検鏡した。

ほとんどの動物において、肺の血管周囲/気管周囲の類リンパ過形成および肝臓の単核性浸潤の病巣が認められた。また、各投与群の数例に、肺炎の病巣、脾臓周囲辺縁部の被膜下のうっ血/出血、肝臓で多細胞性浸潤および軽微な限局性腎症が認められた。その他、種々の所見が散発的に観察された。しかしながら、いずれも自然発生的または偶発的な病理所見と考えられ、検体投与に関係する変化は認められなかった。

以上の結果から、ピフェントリンのイヌを用いた亜急性経口毒性試験において 5.0mg/kg/日以上の投与群に振戦がみられたことより最大無作用量は 2.5mg/kg/日と判断された。

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

### 8.5.3 マウスを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験<sup>1</sup>(資料 No. T-2.3)

試験機関 : 食品農医薬品安全性評価センター  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1986 年

検体の純度 : %

%

試験動物 : Slc:ICR 系マウス、開始時5週齢、1群雌雄各10匹

体重範囲 雄 25.9~31.4g、雌 20.9~26.2g

試験期間 : 13週間 (1985年10月31日~1986年1月30日)

方 法 :

被験物質を 0、70、210 および 630ppm の濃度で飼料に混入し、13週間にわたって自由摂取させた。検体混入飼料は隔週に1回調製した。なお、投与量は同種動物を用いた2つの予備試験結果に基づき設定した。最初の試験では1群雌雄各10匹を用い、0、50、100、200および300ppmの濃度で検体を飼料中に混入し、28日間にわたり自由摂取させたが、いずれの投与群でも検体の影響は認められなかった。このため、第2の試験では1群雌雄10匹とし、0、500、600、750および1000ppm の濃度で飼料中に混入し28日間自由摂取させた。その結果、500ppm投与では一般症状として振戦を認めた。600ppm群では投与7日目までに雌2匹が死亡し、一般症状として振戦が観察された。750ppm群では投与6日目までに雌5匹が死亡し、一般症状として雌雄いずれでも振戦が認められ、死亡した雌では間代性痙攣が観察された。1000ppm 群では投与12日までに7匹が死亡した。一般症状として振戦および間代性痙攣が認められた。

試験項目および結果 :

一般症状および死亡率 :

一般症状および生死を毎日観察した。検体投与によるとみられる影響は観察されなかった。630ppm群の雌1匹が投与12週に死亡した。腺胃のびらんによる出血が死因と考えられたが、検体の影響については明らかではなかった。

体重変化 :

毎週1回体重測定をした。

70ppm群の雄で5週目以降極めて軽度な体重増加抑制がみられたが、用量依存性に乏しく、検体投与の影響とは考えられなかった。

他の群には、検体投与による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。

#### 飼料摂取量、食餌効率および検体摂取量；

毎週1回飼料摂取量を測定し、同時点の体重から食餌効率(%)および検体摂取量を算出した。

飼料摂取量には、検体投与による影響はみられず、食餌効率においても、検体投与によると思われる変化はみられなかった。

飼料摂取量と投与濃度から算出した1日当たりの平均検体摂取量を下表に示した。

投与群 (ppm)	平均検体摂取量 (mg/kg/日)	
	雄	雌
70	11.4	14.0
210	32.6	40.7
630	99.2	122.0

#### 血液学的検査；

試験終了後、動物をエーテル麻酔し、腹部大動脈より採血し、EDTA処理した血液を用いて以下の項目を測定した。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血小板数および白血球百分比

210および630ppm群の雄で白血球数の減少が、雌で平均赤血球容積の増加が観察されたが、いずれも検体投与による影響とは考えられなかった。

#### 血液生化学検査；

試験終了後、動物をエーテル麻酔し、腹部大動脈より採血し、血清試料を用いて以下の項目を測定した。

グルコース、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、ALP、GPT、GOT

630ppm群雄の尿素窒素が上昇した。他の項目については対照群と差がなく検体投与による影響はみられなかった。

#### 尿 検 査；

試験終了時に下腹部を圧迫し尿を採取し、マルチスティックス（マイルス・三共）を使用し、以下の項目について測定した。

pH、潜血、ケトン体、グルコース、蛋白、ウロビリノーゲン、ビリルビン

630ppm群の雄で蛋白およびウロビリノーゲン排泄量の増加傾向がみられたが、他の項目には検体投与の影響がみられなかった。

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。

**臓器重量；**

試験終了後、動物を屠殺し、脳、肝臓、腎臓、脾臓、精巣について重量を測定し、対体重比を算出した。

検体投与による影響はみられなかった。

**肉眼的病理検査；**

試験終了時の全生存動物および途中死亡動物を対象として、検査を行った。

検体投与による影響はみられなかった。

**病理組織学的検査；**

上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器および脊髄、眼、唾液腺、胸腺、心臓、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、脾臓、膀胱、前立腺、精嚢、卵巣、子宮、腸間膜リンパ節、坐骨神経、下垂体、甲状腺、肺(気管支を含む)、副腎、大動脈、大腿筋、皮膚、乳腺、胸骨、および肉眼的病変部について、病理標本を作製し、検鏡した。

検体投与による影響はみられなかった。

以下に対照群に比べ統計学的有意差が認められた項目を示した。

検査項目	投 与 群 (ppm)					
	70		210		630	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
死亡数	0	0	0	0	0	1
体 重	↓ 92					
白血球数			↓ 54		↓ 39	
平均赤血球容積				↑ 106		↑ 103
尿素窒素					↑ 163	
尿 蛋 白					+	
ウリノーゲン					+	

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

検定方法: Studentのt-検定

↑ ↓ : p<0.05、 ↑ ↓ : p<0.01、 + : 排泄量増加傾向

以上の結果、本試験における最大無作用量は210ppm (雄32.6mg/kg/日、雌40.7mg/kg/日)であると判断された。

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

#### 8.5.4 ウサギを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験 (資料 No. T-2.4)

試験機関 : FMC 毒性研究所

報告書作成年 : 1984 年

検体の純度 : %

%

試験動物 : ニュージーランド・ホワイト種ウサギ、1群雌雄各6匹、

体重範囲 雄 2.16~2.62kg 雌 2.18~2.70kg

試験期間 : 21日間 (1983年11月8日~1983年12月1日)

方法 :

あらかじめ剃毛したウサギの背部 (10×10cm) に投与量0、25、50、100および 500mg/kg/日  
の検体をそのまま適用し、その上にガーゼ、パッドをテープで固定し1日6時間接触させた。

その後アセトンを湿らせたガーゼで残余の検体を拭きとった。これを21日間連続して実施した。

試験項目および結果 :

一般症状および死亡率 :

一般症状および生死について、1日2回観察した。投与部位の局所刺激については1日1回  
投与前に観察した。

500mg/kg/日群において雌雄ともに振戦と筋肉の制御失調がみられた。100mg/kg/日群の1  
例に振戦が認められたが、これは経口摂取を防ぐためにつけているカラーが外れていたためで  
あり、検体の経皮投与によるものとは考えられなかった。その他には流涙が50、100および500  
mg/kg/日群で各1匹にみられたが、検体投与による影響ではないと考えられた。局所刺激とし  
ては、500 mg/kg/日群で紅斑形成がみられた。これは他の群でも散発的に認められた。この症  
状は検体投与によるものではなく、皮膚を湿したことによる生理反応と考えられた。500mg/kg  
/日群の雌1匹が19日目に死亡したが、この死亡はカラーが外れていたため、検体の経口摂取  
によるものと考えられた。他の群に死亡は認められなかった。

体重および飼料摂取量 :

週に1回測定した。

50mg/kg/日群の雌で最初の週に飼料摂取量の低下がみられたが、他の群では認められず検体  
投与による影響とは考えられなかった。

血液学的検査 :

最後の検体の暴露後、全生存動物は一晩絶食させたのち採血し、ヘマトクリット値、ヘモグ

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。

ロビン量、赤血球数、白血球数、白血球百分比、血小板数、MCH、MCV、MCHCについて測定した。

対照群に比べ統計学的に有意な差がみられた項目を次の表に示した。

検査項目	投 与 群 (mg/kg/日)							
	25		50		100		500	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血小板数	↑146						↑159	
ヘモグロビン量						↓90		
ハトクリット値						↓92		

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

統計方法：Dunnnettの検定

↓↑：p<0.05、↑↑：p<0.01

いずれも検体投与による影響とは考えられなかった。

#### 血液生化学検査：

上記の血液学的検査と同時期に、カルシウム、磷、塩化物、ナトリウム、カリウム、グルコース、GPT、GOT、尿素窒素、アルブミン、クレアチニン、総ビリルビン、総蛋白について検査した。

50mg/kg/日群の雌でグルコースが統計学的に有意に高かったが、これは投与と関係する変化ではないと考えられた。

#### 肉眼的病理検査：

試験終了後、全生存動物について剖検した。試験途中で死亡した1例については死亡が発見されてから直ちに剖検した。

500 mg/kg/日群の雌の1例の腎臓に陥凹がみられた以外には何等異常は認められなかった。

#### 臓器重量：

試験終了後、全生存動物について剖検の後、肝臓、腎臓、精巣および脳の重量を測定した。また、対体重比も算出した。



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。

対照群に比べ統計学的に有意差のあった臓器は次頁の表の通りであった。

検査項目	投 与 群 (mg/kg/日)							
	25		50		100		500	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
肝相対重量								↑114
腎相対重量								↑114
脳相対重量				↑128				

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。  
統計方法：Dunnettの検定  
↑：p < 0.05

全臓器とも絶対重量は全投与群において対照群とほぼ同等であった。

500mg/kg/日群雌の肝臓および腎臓の相対重量に検体投与に関連した増加がみられた。また、50mg/kg/日群雌の脳相対重量が増加したが、体重減少に伴うものであり検体投与との関連はなかった。

#### 病理組織学的検査：

全生存動物について上記の重量測定臓器の他、適用皮膚、非適用皮膚、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経を10%ホルマリン緩衝液中に保存した。対照群および500mg/kg/日群の肝臓、腎臓、適用皮膚および非適用皮膚について病理組織標本を作製し、検鏡した。

検体投与に関連する異常は局所的(皮膚)にも、全身的(肝臓および腎臓)にも認められなかった。皮膚変化としての上皮の肥厚および角質増殖が認められたが、これは湿したことによる生理的反応であり、検体投与による影響ではないと考えられた。

以上の結果から、ビフェントリンのウサギを用いた亜急性経皮毒性試験において500mg/kg/日群では振戦と筋肉の制御失調がみられ、同群雌で肝臓と腎臓の相対重量の増加がみられたことより、最大無作用量は100mg/kg/日と判断された。

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

8.5.5 ラットを用いた亜急性神経毒性試験（資料 T-2.5）

試験機関：FMC Corporation（米国）

[GLP対応]

報告書作成年：1998年

検体の純度： %  
%

試験動物： Sprague-Daley CD系ラット(入手時約5週齢)  
1群雌雄各10匹

試験期間： 13週間観察（1997年10月10日～1998年2月2日）

試験方法 検体を0、50、100及び200 ppmの濃度で飼料に混入し、13週間にわたって随時  
摂食させた。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

死亡率； 生死を毎日2回観察した。投与に関連した死亡例はなかった。100 ppm群の雌  
1例が試験52日に死亡し、この動物では腎臓結石及び血液が胃の中に認められた。  
この死亡例は腎臓の炎症によるものであり、投与の結果によるものではないと考え  
られた。

一般状態； 一般状態を毎日観察した。100及び200 ppmで、投与に関連した臨床症

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。

状として振せん及び筋攣縮が認められた。50 ppm 群の動物では投与に関連した臨床症状は認められなかった。各群の動物で各種の臨床症状が散発的に認められたが、機械的傷害によるものか、擬似的かつ偶発的な変化と考えられた。

**体重：** 体重は無作為化当日、試験期間中は週 1 回及び灌流前に測定した。試験終了前に死亡した動物の体重は、切迫殺前又は死亡発見後ただちに測定した。試験期間中のいずれの時期でも、被験物質投与群の動物では対照群と比較して、体重に統計学的有意差は認められなかった。いずれの群でも、総体重増加はほぼ等しかった。

**摂餌量：** 摂餌量は試験 0 日から週 1 回測定した。試験期間中のいずれの時期でも、被験物質投与群の動物では対照群と比較して、摂餌量に統計学的有意差は認められなかった。設定濃度と摂餌量に基づき計算した被験物質の平均摂取量を下表に示す。

設定濃度による被験物質の平均摂取量(mg/kg/日)		
平均±SD (mg/kg/日)		
群(ppm)	雄	雌
50	2.9±0.50	3.7±0.49
100	6.0±1.00	7.2±0.93
200	11.8±1.98	14.6±1.88

詳細な状態の観察；試験前期間中、並びに投与 4、8 及び 13 週に、全動物を対象に FOB 検査を行った。以下の項目の観察を盲検法にて行った。

- 機能観察バッテリー (FOB) ；
  - ・ 取扱いの容易さ、全般的な外観、眼瞼閉鎖、立毛
  - ・ 眼の分泌物の色調、脱毛、瞳孔の状態、歩行障害
  - ・ 眼球突出、覚醒/警戒、流涎(程度)、正向反射
  - ・ 瞳孔機能、聴覚反応、血涙
  - ・ 流涎(色調)、流涙、被毛の外観
  - ・ 糞の量、後肢握力、前肢握力
  - ・ 着地開脚幅、尿プール、テールフリック潜時
  - ・ ホームケージ内での行動、ホームケージ内での歩行の詳細
  - ・ オープンフィールド観察台での行動、オープンフィールド観察台での歩行の詳細

試験前期間(投与前)に、雄の群でテールフリック潜時に統計学的有意差が認められた。

高用量群の雄全てにおいて、試験 4 週の FOB 検査時に全身の振せんが認められた。さらに、高用量群の雄で前肢及び後肢握力の有意な低下が認めら

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。

れ、試験 4 週の FOB 検査時の高用量群の値はバックグラウンドデータの範囲を下回っていた。試験 8 週の検査時に認められた全ての被験物質投与群雄の前肢握力の有意な低下は、(1)認められた差が対照群と比較して小さかったこと、及び(2)試験 8 週の検査時の全てのこの値はバックグラウンドデータの範囲内にあったことから、投与に関連した変化とは考えられなかった。高用量群の雄 1 例で、試験 8 週の検査時に全身の振せんが認められた。

雌では、100 及び 200 ppm 群の全例で、試験 4 週の検査時に全身の振せんが認められた。高用量群(200 ppm)の雌では試験 4 週にはテールフリック潜時の有意な短縮が認められ、試験 4、8 及び 13 週に後肢及び前肢握力の有意な低下が認められた。中用量群(100 ppm)の雌では、試験 8 及び 13 週の検査時に後肢握力の有意な低下が認められた。高用量群の雌 1 例で、試験 8 週の検査時に全身の振せんが認められた。高用量群の雌では、各検査時(試験 4、8、13 週)に着地開脚幅の有意な増加が認められた。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別	雄	
群(ppm)	200	
検査週	4	8
前肢握力(kg)	↓78	↓86
後肢握力(kg)	↓73	

性別	雌				
群(ppm)	100		200		
検査週	8	13	4	8	13
テールフリック潜時(秒)			↓77		
前肢握力(kg)			↓68	↓74	↓80
後肢握力(kg)	↓79	↓77	↓63	↓83	↓76
着地開脚幅(cm)			↑127	↑123	↑121

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。

ANOVA 及び傾向検定 :  $p < 0.05$

- 自発運動量 : FOB 観察後に各群雌雄各 1 例について 30 分の検査期間中の運動をコンピュータによりモニターし、記録した。試験期間中のいずれの時期においても、被験物質投与群の動物では対照群と比較して自発運動量に統計学的有意差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。

肉眼的病理検査；試験 13 週の自発運動量試験の後、チオペンタールナトリウム麻酔下に、グルタルアルデヒド/パラホルムアルデヒド緩衝液で灌流後、動物を肉眼的剖検に供し、内臓を摘出した。他の動物は、剖検後、廃棄した。また、試験終了前に死亡したラットは、肉眼的剖検に供した。いずれの動物でも投与に関連した病変は認められなかった。試験 52 日に死亡した中用量群の雌 1 例で、腎臓結石が認められ、又、血液が胃の中に認められた。これらの所見は投与に関連したものではなかった。

病理組織学的検査；対照群と高用量群の動物を対象に、以下の組織について病理標本を作製し鏡検した。

以下の組織をパラフィン包埋し、切り出し、ヘマトキシリン及びエオシンで染色して標本を作製した後、検査した。

- ・ 脳（前脳、中脳を含む大脳の中心部、橋を含む小脳及び延髄を含む標準的な横断面 4 点）
- ・ 骨格筋（坐骨神経を除く左脚の腓腹筋の横断面 1 点）
- ・ 脊髄（頸部(C2～C4)及び腰部(L1～L2)の横断面及び斜め断面各 1 点）

パラフィンに包埋し、切り出した脳及び脊髄の以下の追加切片は、Luxol Fast Blue/Periodic Acid Schiff (LFB/PAS)で染色し、検査した。以下の組織はグリコメタクリレート固定し、切り出し、ヘマトキシリン及びエオシンで染色して標本を作製した後、検査した。

- ・ 坐骨神経（左脚中位大腿及び坐骨切痕から得た縦断面及び横断面）
- ・ 脛骨神経（左脚膝部から得た縦断面及び横断面）
- ・ 腓腹神経（左脚膝部から得た縦断面及び横断面）
- ・ ガッサー神経節（左側神経節から得た縦断面）
- ・ 頸部及び腰部背根神経節（C4～C6 及び L2～L4 を通る縦断面）

検査した高用量群のいずれの動物でも、病理組織学的な神経病理学的変化は認められなかった。このことから、低および中用量群の神経系組織の検査は行わなかった。

試験 52 日に死亡した 100 ppm 群の雌 1 例は、石灰化の二次的な影響である腎臓の炎症によるものであり、この系統の同齢のラットにおいて異常なものとは考えられなかった。胃中の血液の肉眼的所見には病理組織学的に関連する変化はなく、この動物の胃は病理組織学的に正常であった。

この試験条件下で、100 ppm 群で認められた臨床症状及び FOB への影響の観察結果から、

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。

最大無影響量(NOEL)は 50 ppm (雄及び雌でそれぞれ 2.9 及び 3.7 mg/kg/日)であった。

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

## 8.6 反復経口投与毒性及び発癌性

### 8.6.1 イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験 (資料 No. T-3.1)

試験機関 : Hazleton laboratories America, Inc.

報告書作成年 : 1985 年

検体の純度 : %

%

試験動物 : ビーグル犬、開始時 23~27 週令、1 群 雌雄各 4 匹  
体重範囲 雄 7.2~11.2 kg、雌 6.2~10.8 kg

試験期間 : 52 週 (1983 年 9 月 14 日~1984 年 9 月 11 日)

方法 : 検体をゼラチンカプセルに入れ、それぞれのイヌの投与前の体重をもとに、投与量 0、0.75、1.50、3.00 および 5.00 mg/kg を 1 日 2 回 52 週間投与した。対照群にはゼラチンカプセルのみを投与した。投与量はイヌを用いた 13 週間の亜急性毒性試験の結果 (資料 T-2.2 参照) を参考にして設定した。

試験項目および結果 :

一般症状および死亡率 ; 生死を毎日 2 回観察し、一般症状は毎日 1 回観察した。

試験終了時まで死亡は認められなかった。

一般症状では、3.00 および 5.00 mg/kg/日群で、投与に起因する振戦が初期に見られたが、29 週以降は観察されなかった。

体重変化 ; 投与開始 1 週間前、投与直前、13 週までは毎週 1 回、および 16 週の始めから試験終了時までには 4 週に 1 回測定した。

5.00 mg/kg/日群雄には統計学的に有意ではないが、検体投与の影響と考えられる体重増加量の抑制が 11 週以降認められた。その他の投与群の体重変化は対照群と同様であった。

試験期間中の各群の平均体重増加量(kg)は下表の通りであった。

試験期間	投与群 (mg/kg/日)									
	0		0.75		1.50		3.00		5.00	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1~13 週まで	2.4	1.5	2.9	1.6	1.7	1.6	2.6	1.7	1.7	1.4
1~24 週まで	3.3	1.5	3.8	2.0	2.2	2.1	3.2	2.3	1.9	1.7
全試験期間	4.3	2.0	3.7	2.7	3.0	2.5	3.6	2.9	1.9	1.8

飼料摂取量 ; 第 1 週の始めから、第 13 週までは週 1 回、16 週の始めから試験終了時までには 4 週に

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回の割合で飼料摂取量を測定し週ごとの飼料摂取量を算出した。

投与に関連した変化は認められなかった。

試験期間中の総摂取量の群平均は次の通りであった。

投与群 (mg/kg/日)	0		0.75		1.50		3.00		5.00	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
摂取量(kg)	53.1	45.2	52.6	43.9	52.4	43.5	51.5	43.2	52.3	50.2

**血液学的検査**；投与前および投与後13、26、52週に一夜絶食させた犬の頸静脈から採血し、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球百分比および血小板数を測定し、赤血球の形態を観察した。

5.00mg/kg/日群の主として雌で、26および52週に統計学的には有意でないが赤血球数の減少がみられた。血小板数は時として有意に増加または減少したが、生物学的には意味がないと考えられた。

**血液生化学的検査**；投与前および投与後26および52週に上記血液学的検査に準じて採血し、塩化物、ナトリウム、カリウム、糖、GPT、GOT、尿素窒素、アルブミン、総蛋白、総ビリルビン、グロブリン、カルシウム、無機リン、クレアチニン、総コレステロール、クレアチンキナーゼ(CK)について測定した。

以下の項目で統計学的な有意差が認められた。

投与群 (mg/kg/日)	0.75				1.50				3.00				5.00			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
測定時期(週)	26	52	26	52	26	52	26	52	26	52	26	52	26	52	26	52
ナトリウム										↑					↑	
塩化物															↑	
カルシウム					↓				↓							
血糖						↑				↑			↑	↑		
G O T							↓								↓	
C K							↓									↓

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

統計方法：Dunnellの検定またはTukey-Kramer変法による異分散を用いた多重比較

↑↓：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。

3.00および5.00mg/kg/日群の52週でナトリウム、塩化物の有意な増加が認められたが生物学的意義は不明である。その他有意差がある項目が散見されたが、投与との関連性はないと考えられた。

尿検査；投与前、投与後13、26および52週に採尿し、外観、pH、比重、ケトン体、蛋白、糖、ビリルビン、潜血、沈渣の顕微鏡的検査、還元物質、尿量について測定した。

いずれの検査項目にも特記すべき変化は認められなかった。

眼検査；投与前および52週に全動物について、間接検眼鏡を使用して検査した。

検体投与によると考えられる異常は認められなかった。

臓器重量；投与52週の終了後、全生存動物を剖検し、心臓、胆嚢を含む肝臓、脳(脳幹および下垂体を含む)、腎臓、精巣上体を含む精巣、卵巣、副腎、上皮小体を含む甲状腺の重量を測定した。また対体重比も算出した。

検体の投与と関連する影響はいずれの臓器にも認められなかった。

肉眼的病理検査；投与52週の終了後、全生存動物を剖検した。

検体投与の影響と考えられる異常は認められなかった。

病理組織学的検査；全生存動物を対象として、前記の重量測定臓器の他、大動脈、骨髄(胸骨)、食道、眼、大腸(結腸、盲腸、直腸)、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、肺、リンパ節(腸間膜、顎下)、乳腺(雌)、脾臓、前立腺、唾液腺(顎下腺)、膀胱、胃、胸腺、気管、膀胱、子宮、皮膚および病変部について病理組織標本作製し検鏡した。

検査した組織に腫瘍性病変の発生は認められず、非腫瘍性病変についても検体投与に関連する異常は認められなかった。

次項に非腫瘍性病変の発生数を示した。

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

非腫瘍性病変発生数

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

臓器/ 組織	所見	投与群 (mg/kg/日)	♂					♀				
			0	0.75	1.50	3.00	5.00	0	0.75	1.50	3.00	5.00
下垂体	Cyst(s)		0/4	1/4	0/4	1/4	1/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4
甲状腺	Mononuclear infiltration		1/4	1/4	0/4	0/4	0/4	2/4	0/4	0/4	0/4	0/4
上皮小体	Cyst(s)		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	1/4	0/3	2/4
肺	Focal mononuclear infiltrate		4/4	3/4	4/4	4/4	3/4	4/4	3/4	4/4	3/4	4/4
	Mineralization		1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	Emphysema		1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	Pneumonitis		0/4	0/4	1/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	Pleural/Subpleural fibrosis		0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	1/4	2/4	0/4	0/4	1/4
	Atelectasis		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	Nematode parasites		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	1/4
	Suppurative pneumonia		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	1/4	1/4
	Ossaceous metaplasia		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	1/4	0/4	0/4
心臓	Arteritis/Periarteritis(Coronary artery)		0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	Endocardiosis		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	1/4
脾臓	Focal subsplenic congestion		3/4	3/4	3/4	2/4	2/4	2/4	3/4	2/4	3/4	1/4
	Siderotic plaque		0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4
胆嚢	Microcholelith(s)		0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
肝臓	Focal mononuclear infiltrate		4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4
	Congestion		0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	1/4	1/4	0/4
腎臓	Regenerative tubular epithelium		0/4	2/4	1/4	1/4	1/4	2/4	1/4	1/4	0/4	1/4
	Focal mononuclear infiltration		0/4	0/4	0/4	1/4	1/4	2/4	0/4	1/4	0/4	2/4
	Proteinaceous casts		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4
	Congestion		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4
	Healed infarct		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4
	Atypical nodular hyperplasia of glomerulus		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4
脾臓	Focal mononuclear infiltration		1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	
膀胱	Congestion		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4
結腸	Arteritis/Periarteritis		1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	Congestion		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4
リンパ節 (腸系膜)	Congestion		2/4	0/4	1/4	0/4	0/4	1/4	2/4	1/4	0/4	0/4
	Granuloma(s)		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4
精巣/ 精巣上体	Focal mononuclear infiltrate(epididymis)		1/4	0/4	2/4	1/4	0/4					
	Sperm granuloma		0/4	0/4	1/4	1/4	0/4					
前立腺	Mononuclear infiltration		1/4	1/4	1/4	1/4						
膀胱	Chronic inflammation		0/4	0/4	2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	Congestion		0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4
リンパ節 (下腹/ 頸部)	Pigmented macrophages, increased		0/4	3/4	0/4	0/4	1/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4
	Microgranuloma(s)		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4
	Chronic inflammation		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4
	Congestion		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4
	Hemorrhage in perinodal tissue		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4
唾腺	Mononuclear infiltration		1/4	0/4	1/4	1/4	0/4	1/4	2/4	0/4	2/4	2/4

注：表中の数値は、非腫瘍性病変発生動物数/検査動物数を示す。

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

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

臓器/ 組織	所見	性		♂					♀						
		投与量 (mg/kg/日)		0	0.75	1.50	3.00	5.00	0	0.75	1.50	3.00	5.00		
胸 腺	Lymphoid depletion			0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4
	Cyst(s)			0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	Hemorrhage			0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4
皮 膚	Mononuclear infiltrate			0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	1/4	1/4	2/4	1/4	1/4	1/4	1/4
	Acanthosis			0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	Demodicosis			0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4
回盲部	Congestion			0/1	0/1	0/2	0/3	0/1	0/1	1/2	0/2	1/3	0/1	0/1	0/1
皮膚、他	Acanthosis			0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	1/1	0/0	0/0	1/1	1/1	1/1	1/1
	Erosion/ulceration			0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/1	0/0	0/0	0/1	0/1	0/1	0/1
	Subepidermal edema			0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	1/1	0/0	0/0	0/1	0/1	0/1	0/1
	Necrotic debris on epidermal surface			0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	1/1	0/0	0/0	0/1	0/1	0/1	0/1
	Demodicosis			0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1	0/0	0/0	1/1	1/1	1/1	1/1
	Mononuclear infiltrate			0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1	0/0	0/0	1/1	1/1	1/1	1/1
心臓、他	Chronic inflammation			0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	1/2	1/2
	Congestion			0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	1/2	1/2

注：表中の数値は、非腫瘍性病変発生動物数/検査動物数を示す。

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

以上の結果から、ピフェントリンのイヌに対する52週のカプセル投与による慢性毒性試験において3.00mg/kg/日以上投与群で振戦の症状がみられ、また5.00mg/kg/日群(雌)に赤血球数の減少がみられたことより最大無作用量は1.50mg/kg/日であると判断された。

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

### 8.6.2 ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性・発ガン性併合試験 (資料 No.T-3.2)

試験機関及び共同研究者:

FMC 毒性研究所

Hazleton Laboratories America, Inc.

American Histolabs Inc.

R. F. McConnell (病理学者)

D. E. Gunson (病理学者)

W. R. Rapp (病理学者)

J. M. Clinton (獣医師)

報告書作成年: 1986 年

検体の純度: %  
%

試験動物: SD 系ラット、開始時約 6 週令、体重範囲 雄 129~170g、雌 109~145g

試験群; 1 群 雌雄各 50 匹、モニター群; 雌雄各 24 匹

モニター群は、基礎資料のみを投与し 3 カ月ごとに各性 6 匹の動物を微生物、ウイルスの検査用に供試した。

試験期間: 24 カ月間 (1983 年 6 月 9 日~1985 年 6 月 11~13 日)

方法:

検体を 70~80℃ に加温、溶融した後、アセトンに溶解し、飼料中濃度が 12、50、100 および 200ppm となるように基礎飼料に混合し 24 カ月にわたって自由に摂食させた。

対照群にはアセトンのみを最高投与量と等量混入し自由摂取させ、モニター群には基礎飼料のみを与えた。検体の飼料中の安定性、均一性は別に検討し、投与飼料中濃度は定期的に測定し、理論値との誤差が 10% 以内 (最低濃度群については 20% 以内) のものを投与した。投与量設定は、28 日間の用量設定試験および 90 日亜急性毒性試験 (資料 No.T-2.1) の結果を参考とした。

試験項目および結果:

一般症状および死亡率; 一般症状は 1 日 1 回、腫瘍の触診は週 1 回、死亡の有無は 1 日 2 回観察した。200ppm 群雌雄全動物に最初の月から、100ppm 群の雌 1 例に 3 日間検体投与によると考えられる振戦が認められた。200ppm 群での振戦の発生率は試験の中間期には減少したが、終了時頃の後期には増加した。その他、200ppm 群では脱毛、皮膚のすりきず、尾の裂傷などがみられた。他には検体投与に起因すると考えられる症状はみられなかった。

投与に起因する死亡は認められなかった。試験終了時の主群の生存率は以下の通りであった。

投与群(ppm)	0		12		50		100		200	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
供試動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
生存率 (%)	48	58	46	56	46	70	34	68	46	56

体重変化; 投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は月 1 回、すべての生存動物について測定した。

100ppm および 200ppm 群の雄には、散発的にわずかな増減が認められたが、生物学的には重

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。

要性は無いものと判断された。200ppm 群の雌は、13 週から 104 週まで継続的に体重の減少を示し、総体重増加量にも有意差が認められ、これは検体の摂取と関連があるものと考えられた。各群の試験期間中の平均体重増加量(g)は以下の通りであった。

投与群 (ppm)	体重増加量(g)	
	雄	雌
0	365.3	251.2
12	377.1	270.2
50	377.7	236.2
100	384.1	234.4
200	379.7	207.3*

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

**飼料摂取量**；投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は月に 1 回飼料摂取量を測定した。12、100、200ppm 群の雄および 100ppm 群の雌で散発的に有意な減少がみられたが、投与量との相関はみられず検体との関係は無いものと判断された。

**検体摂取量**；週間飼料摂取量、平均体重および投与濃度から算出した各時点での 1 日当りの平均検体摂取量(mg/kg/日)は次の通りであった。

試験期間	検体摂取量(mg/kg/日)							
	12ppm		50ppm		100ppm		200ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1～13週	0.9	1.0	3.6	4.1	7.3	8.3	14.6	16.5
1～53週	0.6	0.8	2.6	3.3	5.3	6.8	10.9	13.8
全試験期間	0.6	0.7	2.3	3.0	4.7	6.1	9.7	12.7

**血液学的検査**；投与開始後 6、12、18 カ月および試験終了時に、各群、各性あたり 10 匹のラットの眼窩洞から採血し、白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、白血球百分比(対照群と 200ppm 群のみ)、血小板数、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球容積(MCV)および平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)を測定した。6 カ月目以外の各検査時期(12、18、24 カ月目)において、12ppm 群以外で下表の項目に対照群に比べ統計学的な有意差が認められた。50 及び 100ppm 群雌で認められた変化は他の測定時期および 200ppm 群でも認められていないので検体投与に起因するものではないと考えられた。

検査項目	50ppm						100ppm						200ppm						
	雄			雌			雄			雌			雄			雌			
	12	18	24	12	18	24	12	18	24	12	18	24	12	18	24	12	18	24	
赤血球数					↑ 105													↓ 88	
MCHC											↑ 102								

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

統計方法：Dunnett の検定、↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01

**血液生化学的検査**；上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、カルシウ

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。

ム、燐、塩化物、ナトリウム、カリウム、グルコース、クレアチニン、アルブミン、総ビリルビン、総タンパク、グロブリン（計算値）、総コレステロール、GPT、GOT および BUN を測定した。6 および 12 カ月目の各検査時期において、下表の項目に対照群に比べて統計学的な有意差が認められた。下記変化は、変化量は少なく、他の測定時期には認められなかったことから、検体投与による各血液生化学検査項目への影響はないと考えられた。

測定項目	12ppm		50ppm		100ppm		200ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
	6ヵ月	12ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	6ヵ月	12ヵ月
ナトリウム					↓98		↓99	
CK						↓46		
グルコース		↑117						

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

統計方法：Dunnett の検定、↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

**尿検査**；投与 6、12、18 カ月後および試験終了時に、各群各性あたり 10 匹のラットから採取した尿について、外観、尿量、比重、タンパク質、グルコース、ケトン体、潜血(半定量的)および沈渣の顕微鏡検査を行った。各検査時期とも各投与群で対照群と有意な差はなく検体の投与に起因する変化は認められなかった。

**眼検査**；投与開始前および試験終了時に、全生存動物を対象として、検眼鏡による検査を行った。試験前の検査で製造であった動物のみを供試験した。終了時の検査で、検体は眼に影響を与えないと判断された。

**臓器重量**；試験終了時に、各群各性あたり 10 匹の動物の脳、腎臓、肝臓および生殖腺の湿重量を求めた。また臓器の対体重比及び対脳重量比を算出した。湿重量、対体重比とも対照群と投与群の間に有意な差は認められなかった。

**肉眼的病理検査**；試験終了時の全生存動物および試験途中で死亡した動物について検査を行った。投与と関係のある異常は認められなかった。

**病理組織学的検査**；200ppm 群と対照群および死亡例と切迫屠殺例については下記の組織の病理標本を作製し鏡検した。

脳、脊髄（頸部、腰部、胸部）、下垂体、甲状腺、上皮小体、気管、食道、副腎、肺、心臓、脾臓、肝臓、腎臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、降腸、盲腸、結腸、直腸、腸間膜リンパ節、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、膀胱、卵巣、子宮、膈、顎下腺、胸腺、縦隔洞リンパ節、大動脈、眼、筋肉、坐骨神経、皮膚、乳腺、骨髄を含む胸骨および大腿骨、その他肉眼的病変部および組織塊

12、50 および 100ppm 群の生存動物については終了時の屠殺後、脊髄、坐骨神経、肺、肝臓、腎臓、その他肉眼的病変部および組織塊について検査を行った。各群雌雄とも 10 匹の坐骨神経については特殊染色し検査した。

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。

〔非腫瘍性病変〕老令化した動物に通常みられる変性、炎症性変化が投与群および対照群にほぼ同等にみられ、検体投与によると考えられる異常は認められなかった。坐骨神経の特殊染色でも同様に、老令化したラットにみられるミエリンの変化とともに軸索の膨化、切断、変性などが投与群と対照群で質的にも数的にもほぼ同等にみられた。

〔腫瘍性病変〕腫瘍の種類、発生率とも検体との関連性は認められなかった。

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

以下に各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性および良性腫瘍数を示した。

性		雄					雌				
投与群(ppm)		0	12	50	100	200	0	12	50	100	200
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍数	良性	31	30	24	34	43	79	58	51	58	53
	悪性	8	34	7	3	32	6	5	25	13	53
腫瘍総数		39	64	31	37	75	85	63	76	71	106
腫瘍動物数		31	25	24	27	37	43	37	34	35	36

以上の結果、ピフェントリンのラットへの 24 カ月間飼料混入による慢性毒性・発癌性試験における影響として、200ppm 群の雄で体重増加の抑制、赤血球数の減少がみられ、100ppm 群の雌の 1 例および 200ppm 群雌雄に一般症状として振戦が発生したことにより最大無作用量は 50ppm(雄 2.3mg/kg/日、雌 3.0mg/kg/日)と判断された。



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

非腫瘍性病理発生数

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

臓器/ 組織	所見	投与量 (ppm)	♂					♀				
			0	12	50	100	200	0	12	50	100	200
肝	Granulation tissue/focal		0/47	0/27	0/27	0/32	0/50	0/48	0/22	0/18	0/15	1/49
	Malacia/focal		1/47	0/27	0/27	0/32	1/50	0/48	0/22	0/18	0/15	0/49
	Hemorrhage (azonal)		0/47	0/27	0/27	0/32	0/50	0/48	0/22	1/18	0/15	0/49
	Suppurative inflammation		0/47	0/27	0/27	0/32	0/50	0/48	0/22	0/18	0/15	1/49
腎臓 (腎臓)	Atelysis		1/42	0/44	0/41	0/41	0/48	0/45	0/40	0/45	0/44	0/46
	Gliosis		0/42	0/44	0/41	0/41	0/48	0/45	0/40	1/45	0/44	0/46
下消化体	Congestion (post mortem)		0/32	0/24	0/27	0/29	0/37	0/44	0/25	0/22	0/27	3/26
甲状腺	Atelysis		1/34	0/22	0/20	0/19	0/46	0/47	0/18	0/13	0/12	0/47
	Telangiectasia/sinusoidal		0/34	1/22	0/20	0/19	1/46	0/47	0/18	0/13	0/12	1/47
	Periarteritis		1/34	0/22	0/20	0/19	1/46	0/47	0/18	0/13	0/12	0/47
	Hyperplasia/parafollicular		0/34	2/22	4/20	1/19	1/46	5/47	1/18	2/13	0/12	2/47
上皮小体	Hyperplasia		2/43	2/27	4/28	5/31	2/49	0/48	0/20	0/14	0/14	0/48
気管	Mononuclear infiltrate/subepithelium		2/39	0/23	0/21	1/24	1/47	0/48	0/17	0/12	0/12	4/48
	Tracheitis (acute)		0/39	0/23	1/21	0/24	0/47	0/48	0/17	0/12	0/12	0/48
	Tracheitis (subacute)		0/39	0/23	0/21	0/24	0/47	1/48	0/17	0/12	0/12	2/48
食道	Bilateral lesions		0/47	0/30	0/27	0/34	0/50	0/50	0/21	1/16	1/17	0/50
副腎	Congestion (post mortem)		2/47	0/33	0/33	1/32	2/50	3/49	1/34	1/32	1/33	2/48
	Cyst/cortex		0/47	1/33	0/30	0/32	0/50	0/49	0/34	1/32	2/33	0/48
	Amyloidosis		0/47	0/33	0/30	1/32	0/50	0/49	0/34	0/32	0/33	0/48
	Mineralization		0/47	0/33	0/30	0/32	0/50	0/49	1/34	0/32	0/33	0/48
	Necrosis		0/47	1/33	0/30	0/32	0/50	0/49	0/34	0/32	0/33	0/48
	Vacuolar change/cortex		35/47	20/33	10/30	17/32	26/50	1/49	13/34	6/32	4/33	11/48
	Hamatocyst		7/47	4/33	1/30	4/32	0/50	32/49	30/34	27/32	30/33	33/48
	Hemorrhage		1/47	0/33	0/30	1/32	1/50	1/49	1/34	0/32	3/33	4/48
	Extramedullary hematopoiesis		0/47	0/33	0/30	0/32	1/50	1/49	0/34	0/32	0/33	1/48
	Hyperplasia/cortex		13/47	13/33	4/30	11/32	6/50	13/49	7/34	0/32	6/33	15/48
	Hyperplasia/medulla		16/47	4/33	10/30	6/32	16/50	6/49	1/34	4/32	5/33	9/48
肺	Congestion (post mortem)		6/49	6/49	4/50	10/50	7/50	5/50	9/49	8/50	4/49	3/46
	Edema		1/49	0/49	0/50	0/50	1/50	0/50	0/49	1/50	0/49	0/46
	Edema (azonal)		1/49	0/49	0/50	0/50	0/50	0/50	4/49	2/50	0/49	0/46
	Bronchitis		0/49	0/49	0/50	0/50	0/50	0/50	1/49	0/50	0/49	1/46
	Bronchitis (chronic)/focal		0/49	0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	1/50	0/49	0/46	
	Bronchopneumonia (acute)		0/49	0/49	0/50	1/50	0/50	0/50	0/49	0/50	0/49	0/46
	Granuloma (focal)		0/49	0/49	0/50	3/50	3/50	1/50	0/49	0/50	0/49	2/46
	Foamy macrophages/alveoli		0/49	14/49	20/50	11/50	12/50	20/50	20/49	22/50	18/49	21/46
	Lymph hyperplasia/parabronch		18/49	21/49	36/50	31/50	36/50	32/50	34/49	34/50	40/49	33/46
	Pneumonia (acute suppurative)		0/49	0/49	1/50	0/50	1/50	0/50	0/49	0/50	0/49	0/46
	Pneumonia (chronic)		2/49	3/49	0/50	1/50	0/50	0/50	0/49	0/50	2/49	0/46
	Pneumonia (granulomatous)		1/49	0/49	0/50	1/50	0/50	0/50	0/49	0/50	0/49	2/46
	Pneumonitis/interstitial		1/49	3/49	2/50	3/50	2/50	2/50	11/49	3/50	3/49	0/46
	Hypertrophy/hyperplasia/alveolar		0/49	0/49	3/50	1/50	1/50	2/50	0/49	2/50	0/49	1/46
	Hypertrophy/artery/media		2/49	5/49	6/50	10/50	2/50	0/50	0/49	1/50	0/49	2/46
心臓	Mineralization/myofiber		0/49	1/30	0/28	0/33	0/50	0/50	0/22	0/16	0/10	0/50
	Necrosis/myofiber		0/49	1/30	0/28	0/33	0/50	0/50	0/22	0/16	0/10	0/50
	Thrombosis/atrial		2/49	1/30	0/28	2/33	0/50	0/50	0/22	1/16	0/10	0/50
	Mononuclear infiltrate/focal		1/49	0/30	2/28	0/33	0/50	0/50	0/22	0/16	0/10	0/50
	Fibrosis/myocardial		2/49	1/30	2/28	2/33	0/50	0/50	1/22	0/16	0/10	0/50
	Myocarditis (acute)/focal		0/49	0/30	0/28	0/33	0/50	0/50	0/22	0/16	0/10	1/50

注：表中の数字は、非腫瘍性病理発生数/検査動物数を示す。

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

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

臓器/ 組織	所見	性 投与量 (ppm)	♂					♀				
			0	12	50	100	200	0	12	50	100	200
心臓	Myocarditis (subacute)/focal		1/49	0/30	0/28	0/33	0/50	2/50	0/22	0/16	0/10	0/50
	Myocarditis (chronic)		0/49	0/30	0/28	1/33	0/50	0/50	1/22	0/16	0/10	0/50
	Periarteritis		1/49	0/30	0/28	0/33	0/50	0/50	0/22	0/16	0/10	0/50
	Hypertrophy/artery/media		1/49	0/30	0/28	0/33	0/50	0/50	0/22	0/16	0/10	0/50
脾臓	Congestion (post mortem)		1/47	1/29	1/25	1/33	0/50	0/50	0/22	0/17	0/16	0/50
	Cyst/capsule		0/47	0/29	0/25	0/33	0/50	0/50	1/22	0/17	0/16	1/50
	Infarct		1/47	0/29	0/25	0/33	0/50	0/50	0/22	0/17	0/16	0/50
	Lymphoid depletion		0/47	2/29	0/25	0/33	1/50	0/50	0/22	1/17	0/16	0/50
	Pigment/hemosiderin/increased		3/47	2/29	2/25	3/33	2/50	12/50	4/22	3/17	9/16	18/50
	Hemorrhage		0/47	0/29	0/25	0/33	0/50	0/50	0/22	1/17	0/16	0/50
	Periarteritis		0/47	0/29	0/25	0/33	0/50	0/50	0/22	1/17	0/16	0/50
	Extramedullary hematopoiesis		0/47	0/29	0/25	0/33	0/50	1/50	0/22	1/17	0/16	1/50
	Lymphoid hyperplasia		0/47	1/29	0/25	0/33	0/50	0/50	1/22	2/17	1/16	1/50
肝臓	Congestion (post mortem)		1/50	4/47	4/49	11/50	7/50	5/50	2/49	3/50	6/50	7/50
	Accessory lobe		0/50	0/47	0/49	0/50	0/50	1/50	0/49	2/50	0/50	0/50
	Cyst		0/50	0/47	1/49	0/50	0/50	0/50	1/49	0/50	2/50	0/50
	Cyst/multilocular		0/50	0/47	0/49	1/50	0/50	1/50	1/49	2/50	3/50	0/50
	Fibrosis/biliary		0/50	3/47	3/49	4/50	0/50	3/50	2/49	16/50	4/50	4/50
	Hepatocyte alter/clear		0/50	1/47	2/49	0/50	1/50	1/50	3/49	1/50	0/50	0/50
	Degeneration/hepatocyte/focal		2/50	0/47	0/49	1/50	0/50	1/50	1/49	2/50	1/50	0/50
	Necrosis (coagulation)		0/50	1/47	1/49	0/50	0/50	0/50	3/49	1/50	1/50	0/50
	Necrosis/centrilobular		0/50	1/47	0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	1/50	1/50	0/50
	Necrosis/focal		0/50	1/47	0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	0/50	1/50	0/50
	Necrosis (torsion)		0/50	1/47	0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	0/50	0/50	0/50
	Vacuolar change/general		0/50	0/47	0/49	1/50	1/50	0/50	1/49	0/50	0/50	0/50
	Telangiectasis/sinusoidal		0/50	0/47	3/49	0/50	1/50	2/50	5/49	2/50	3/50	1/50
	Lymph infiltrate/periportal		0/50	0/47	0/49	1/50	1/50	1/50	4/49	0/50	0/50	0/50
	Lymph infiltrate/intrahepatic		4/50	0/47	1/49	0/50	5/50	0/50	0/49	0/50	0/50	0/50
	Cholangiolitis		35/50	34/47	41/49	34/50	30/50	35/50	36/49	41/50	39/50	32/50
	Microabscess		0/50	0/47	1/49	1/50	0/50	0/50	1/49	1/50	0/50	0/50
	Periarteritis		0/50	0/47	0/49	0/50	0/50	0/50	1/49	0/50	0/50	0/50
	Hyperplasia/biliary duct		29/50	31/47	40/49	30/50	25/50	33/50	33/49	37/50	34/50	27/50
	Hyperplasia/hepatocyte		0/50	0/47	2/49	0/50	0/50	0/50	0/49	0/50	0/50	0/50
Hyperplasia (nodular)		0/50	0/47	0/49	0/50	1/50	0/50	2/49	0/50	2/50	0/50	
Extramedullary hematopoiesis		0/50	0/47	0/49	0/50	0/50	1/50	3/49	0/50	1/50	1/50	
腎臓	Congestion (post mortem)		0/49	0/48	0/49	1/50	0/50	0/50	0/48	0/49	1/49	1/49
	Dilated cortical tubules		14/49	1/48	5/49	2/50	0/50	0/50	0/48	1/49	1/49	1/49
	Cyst/cortex		3/49	2/48	7/49	3/50	3/50	0/50	1/48	1/49	1/49	1/49
	Dilated pelvis		0/49	0/48	1/49	0/50	2/50	0/50	0/48	0/49	0/49	0/49
	Casts/hyaline		26/49	5/48	12/49	14/50	21/50	24/50	15/48	23/49	23/49	21/49
	Degeneration/tubular		1/49	2/48	5/49	6/50	10/50	6/50	2/48	2/49	3/49	0/49
	Hydrocephrosis		0/49	0/48	0/49	0/50	0/50	0/50	0/48	0/49	0/49	1/49
	Infarct		0/49	0/48	0/49	1/50	0/50	0/50	0/48	0/49	0/49	0/49
	Mineralization/pelvis		0/49	2/48	1/49	1/50	1/50	9/50	5/48	5/49	6/49	7/49
	Lymphocyte infiltrate/focal		12/49	5/48	9/49	13/50	15/50	17/50	10/48	16/49	17/49	20/49
	Microabscess		0/49	0/48	0/49	0/50	0/50	0/50	0/48	0/49	1/49	0/49
	Nephritis/acute suppurative		1/49	0/48	0/49	0/50	0/50	0/50	0/48	0/49	0/49	1/49
	Nephritis/subacute interstitial		10/49	4/48	8/49	7/50	6/50	2/50	0/48	1/49	1/49	6/49
	Nephropathy/chronic		23/49	34/48	26/49	26/50	19/50	4/50	8/48	6/49	6/49	2/49

注: 表中の数値は、実験動物発生動物数/検査動物数を示す。

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

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

臓器/ 組織	所見	投与量 (ppm)	♂					♀				
			0	12	50	100	200	0	12	50	100	200
腎臓 (腎)	Pyelitis (acute)		1/49	1/48	0/49	1/50	0/50	0/50	0/48	0/49	0/49	0/49
	Pyelitis (subacute)		2/49	3/48	1/49	2/50	0/50	0/50	0/48	0/49	0/49	1/49
	Pyelitis (chronic)		0/49	0/48	0/49	1/50	0/50	0/50	0/48	0/49	0/49	0/49
	Pyelonephritis		1/49	1/48	2/49	1/50	1/50	0/50	0/48	0/49	1/49	0/49
	Hyperplasia/papillary epithelium		0/49	2/48	0/49	0/50	2/50	1/50	1/48	0/49	1/49	2/49
胃	Adenomatous diverticulum		0/40	0/27	0/25	1/29	0/48	0/49	0/20	0/14	0/16	0/49
	Keratin cyst/submucosa		0/40	0/27	1/25	1/29	0/48	1/49	0/20	0/14	0/16	1/49
	Mineralization		0/40	1/27	1/25	0/29	0/48	0/49	0/20	0/14	0/16	0/49
	Necrosis		0/40	1/27	0/25	0/29	0/48	0/49	0/20	0/14	0/16	0/49
	Edema/submucosa		1/40	1/27	1/25	0/29	1/48	0/49	0/20	0/14	0/16	0/49
	Erosion/neogland metaplasia		0/40	0/27	0/25	0/29	1/48	0/49	0/20	0/14	0/16	0/49
	Gastritis/glandular		0/40	0/27	0/25	1/29	0/48	0/49	0/20	0/14	0/16	0/49
Gastritis/nonglandular		1/40	0/27	1/25	0/29	3/48	0/49	0/20	0/14	0/16	2/49	
十二指腸	Periarteritis		1/40	0/18	0/14	0/15	0/42	0/47	0/17	0/12	0/15	0/41
	Serositis (chronic)		0/40	1/18	0/14	0/15	0/42	0/47	0/17	0/12	0/15	0/41
	Lymph hyperplasia/submucosa		0/40	0/18	0/14	0/15	1/42	0/47	0/17	0/12	1/15	0/41
空腸	Periarteritis		1/33	0/14	0/13	0/16	1/42	1/46	0/15	0/8	0/10	0/37
	Lymph hyperplasia/submucosa		4/33	1/14	0/13	0/16	4/42	1/46	1/16	1/8	0/10	3/37
回腸	Periarteritis		1/34	0/14	0/14	0/15	0/43	0/45	0/15	0/8	0/9	0/40
	Lymph hyperplasia/submucosa		12/34	6/14	3/14	6/15	13/43	24/45	3/15	3/8	2/9	18/40
	Reticuloendothelial hyperplasia		0/34	0/14	0/14	0/15	1/43	0/45	0/15	0/8	0/9	0/40
脾臓	Autolysis		1/47	0/25	0/27	0/31	0/50	0/50	0/23	0/13	0/16	0/49
	Atrophy-fibrosis/acinar		4/47	1/25	3/27	2/31	5/50	1/50	0/23	0/13	1/16	1/49
	Thrombosis		2/47	4/25	1/27	3/31	0/50	0/50	0/23	0/13	1/16	0/49
	Periarteritis		11/47	7/25	11/27	10/31	14/50	10/50	4/23	3/13	3/16	3/49
	Mononuclear infiltrate/focal		1/47	0/25	0/27	0/31	0/50	0/50	0/23	0/13	0/16	0/49
	Pancreatitis (acute)		0/47	1/25	0/27	0/31	0/50	0/50	0/23	0/13	0/16	0/49
	Peritonitis		0/47	0/25	1/27	0/31	0/50	0/50	0/23	0/13	0/16	0/49
	Hypertrophy/artery/media-intima		2/47	2/25	0/27	0/31	0/50	0/50	0/23	0/13	0/16	0/49
盲腸	Edema/submucosa		0/34	1/17	1/11	0/17	0/40	0/46	0/17	1/9	1/11	0/40
	Periarteritis		2/34	0/17	0/11	1/17	3/40	0/46	0/17	0/9	0/11	0/40
	Inflammation (acute)/focal		1/34	0/17	0/11	0/17	0/40	0/46	0/17	0/9	0/11	0/40
結腸	Periarteritis		1/27	0/19	0/16	0/18	1/45	0/49	0/20	0/12	0/19	0/46
	Lymph hyperplasia/submucosa		8/27	5/19	2/16	7/18	6/45	6/49	1/20	3/12	2/13	5/46
直腸	Periarteritis		1/35	0/19	1/16	0/18	1/43	0/48	0/19	0/10	0/10	0/47
	Lymph hyperplasia/submucosa		1/35	1/19	0/16	0/18	1/43	1/48	0/19	0/10	0/10	0/47
リンパ節 (胸腺臓)	Congestion (post mortem)		7/43	0/26	0/25	2/30	0/49	1/49	2/21	4/14	1/17	6/50
	Lymphoid depletion		0/43	0/26	0/25	0/30	0/49	0/49	0/21	1/14	0/17	1/50
	Edema		1/43	0/26	2/25	0/30	0/49	0/49	2/21	1/14	0/17	0/50
	Lymphadenitis		0/43	0/26	0/25	0/30	0/49	1/49	0/21	0/14	0/17	0/50
	Periarteritis		1/43	0/26	1/25	0/30	0/49	0/49	0/21	0/14	0/17	0/50
	Lymphoid hyperplasia		0/43	0/26	1/25	1/30	2/49	0/49	0/21	1/14	0/17	0/50
	Reticuloendothelial hyperplasia		0/43	1/26	0/25	0/30	0/49	0/49	0/21	0/14	0/17	0/50
	Hypoplasia/germinal epithelium		2/49	2/30	0/30	0/34	0/50					
精巣	Oligospermia		0/49	0/30	1/30	0/34	1/50					
	Degeneration		7/49	3/30	1/30	3/34	2/50					
	Edema/interstitial		1/49	0/30	1/30	0/34	1/50					
	Orchitis (subacute)		1/49	0/30	0/30	0/34	0/50					
	Periarteritis		22/49	17/30	20/30	17/34	19/50					

注：表中の数値は、非腫瘍性病変発生動物数/検査動物数を示す。

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

Fisherの直接確率計算法 A: p<0.05、B: p<0.01 (申請書算出)

臓器/ 組織	所見	性	♂					♀						
			投与群 (ppm)	0	12	50	100	200	0	12	50	100	200	
精巣上体	Prostatitis			1/45	2/27	2/28	0/33	2/50						
精立腺	Abcess			0/49	0/21	0/27	1/34	0/49						
	Prostatitis			1/49	0/26	0/27	0/34	0/49						
	Prostatitis (acute)			2/49	1/21	0/27	0/34	0/49						
	Prostatitis (chronic)			4/49	0/21	1/27	4/34	1/49						
	Prostatitis (lymphocytic)			9/49	0/21	1/27	11/34	9/49						
	Prostatitis (subacute)			1/49	0/21	0/27	0/34	0/49						
	Prostatitis (suppurative)			1/49	0/21	0/27	0/34	0/49						
精嚢	Bilatation			0/33	1/21	3/17	3/22	1/45						
	Vesiculitis (acute)			1/33	0/21	1/17	0/22	0/45						
	Vesiculitis (chronic)			0/33	0/21	0/17	1/22	0/45						
	Vesiculitis (suppurative)			0/33	0/21	0/17	0/22	1/45						
膀胱	Proteinaceous cast			0/40	1/23	0/20	0/24	0/45	0/48	0/18	0/10	0/12	0/45	
	Edema/submucosa			0/40	0/23	0/20	0/24	0/45	1/48	0/18	0/10	0/12	0/45	
	Hemorrhage/submucosa			0/40	0/23	1/20	0/24	0/45	0/48	0/18	0/10	0/12	0/45	
	Cystitis (acute)			0/40	0/23	0/20	0/24	1/45	0/48	0/18	0/10	0/12	0/45	
	Cystitis (subacute)			0/40	2/23	1/20	2/24	0/45	1/48	0/18	0/10	0/12	0/45	
	Cystitis (chronic)			0/40	0/23	1/20	0/24	0/45	0/48	0/18	0/10	1/12	0/45	
	Mononuclear infiltrate/subepithelium			0/40	0/23	0/20	1/24	1/45	3/48	1/18	0/10	0/12	0/45	
	Hyperplasia/epithelium			0/40	1/23	0/20	0/24	0/45	0/48	1/18	0/10	1/12	0/45	
卵巣	Cyst (follicular)							4/49	1/25	7/24	1/16	1/49		
	Cyst (periovarian)							1/49	0/25	0/24	1/16	1/49		
子宮	Cyst/endometrial							2/49	0/33	5/33	5/26	9/47		
	Bilaterated lumen							2/49	2/33	3/33	3/26	2/47		
	Squamous metaplasia							0/49	0/33	0/33	1/26	0/47		
	Telangiectasis							0/49	0/33	1/33	0/26	0/47		
	Metritis (subacute)							1/49	0/33	0/33	0/26	0/47		
	Periarteritis							1/49	0/33	0/33	0/26	0/47		
	Hyperplasia/cystic endometrial							4/49	0/33	1/33	3/26	4/47		
	Hyperplasia/endometrial							2/49	2/33	1/33	0/26	0/47		
	Polyp/endometrial							3/49	4/33	10/33	4/26	5/47		
陰	Polyp							1/49	0/28	0/12	0/14	0/46		
胸腺	Congestion (post aortic)			0/35	1/27	3/22	0/23	0/46	0/42	0/20	1/12	0/14	2/47	
	Involution			21/35	6/27	8/22	14/23	17/46	7/42	1/20	1/12	1/14	4/47	
	Lymphoid hyperplasia			0/35	0/27	0/22	0/23	0/46	0/42	0/20	0/12	0/14	1/47	
	Reticuloendothelial hyperplasia			0/35	0/27	0/22	0/23	3/46	0/42	0/20	0/12	0/14	1/47	
リンパ管 (胸腺)	Congestion (post aortic)			0/44	7/27B	3/25A	4/31A	1/48	1/49	1/20	2/14	1/13	3/47	
	Pigment/hemosiderin/increased			0/44	0/27	1/25	0/31	0/48	0/49	0/20	0/14	0/13	0/47	
	Edema			0/44	0/27	1/25	0/31	0/48	0/49	0/20	1/14	0/13	1/47	
	Lymphoid hyperplasia			0/44	1/27	0/25	0/31	0/48	0/49	0/20	0/14	0/13	0/47	
	Reticuloendothelial hyperplasia			0/44	0/27	0/25	0/31	1/48	0/49	0/20	0/14	0/13	0/47	
大動脈	Mineralization/media			2/49	1/28	2/25	1/33	1/54	0/50	1/21	0/15	0/16	0/49	
眼	Phthisis bulbi			0/31	0/19	0/21	0/21	0/40	0/42	0/7	1/4	0/6	0/28	
	Retinal degeneration			0/31	0/19	0/21	0/21	0/40	0/42	0/7	0/4	0/6	3/28	
	Keratitis (acute)			0/31	0/19	1/21	0/21	0/40	0/42	0/7	0/4	1/6	0/28	
	Keratitis (subacute)			1/31	0/19	0/21	0/21	0/40	1/42	0/7	0/4	0/6	0/28	
	Keratitis (chronic)			1/31	1/19	0/21	0/21	0/40	0/42	0/7	0/4	0/6	0/28	
	Ulcer/cornea			0/31	1/19	0/21	0/21	0/40	0/42	0/7	0/4	0/6	0/28	
筋	Mononuclear infiltrate/focal			0/44	0/28	1/27	0/33	0/50	0/50	0/21	0/15	0/15	0/50	

注：表中の数値は、非腫瘍性肉芽腫生動物数/検査動物数を示す。

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

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

臓器/ 組織	所見	性	投与群 (µm)	♂					♀				
				0	12	50	100	200	0	12	50	100	200
歯骨神経	Fibrinoid necrosis			0/44	0/47	1/49	0/50	0/50	0/50	0/45	0/47	0/45	0/44
	Mineralization/focal			1/44	0/47	0/49	0/50	0/50	0/50	0/45	0/47	0/45	0/44
	Mast cell infiltrate			0/44	0/47	1/49	0/50	0/50	0/50	0/45	0/47	0/45	0/44
皮膚	Cyst/epidermal inclusion			5/44	4/31	1/26	2/31	7/49	1/50	1/21	0/13	0/15	0/45
	Dermatitis (subacute)			2/44	0/31	0/26	0/31	0/49	0/50	0/21	0/13	0/15	0/45
	Dermatitis (chronic)			0/44	1/31	0/26	0/31	0/49	0/50	2/21	1/13	0/15	0/45
乳腺	Galactocoele			2/36	0/27	1/24	5/29	2/47	12/50	11/39	9/33	7/34	4/48
	Duct ectasis			0/36	0/27	0/24	0/29	0/47	0/50	0/39	0/33	6/34	4/48
	Nestitis (chronic)			0/36	0/27	0/24	0/29	0/47	0/50	1/39	0/33	0/34	0/48
	Hyperplasia/glandular			2/36	0/27	5/24	2/29	9/47	0/50	0/39	4/33	0/34	9/48
胸骨/背骨	Hypocellular/narrow			0/50	0/28	0/27	0/33	0/49	0/50	1/22	0/15	0/14	0/50
	Osteodystrophia fibrosa			1/50	0/28	0/27	0/33	0/49	0/50	0/22	0/15	0/14	0/50
大腸骨/骨髄	Hypocellular/narrow			10/48	11/28	7/27	7/33	20/50	21/50	6/22	4/15	5/15	11/49
その他	Abdomen-peritonitis			0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	Adipose-not remarkable			2	0	1	0	0	0	1	1	0	0
	Adipose-chronic stentitis			0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	Cervix-not remarkable			0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
	Clitoral gland-abscess			0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	Clitoral gland-cyst			0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	Clitoral gland-hyperplasia			0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	Ear-chondrodystrophia/autoimmune			0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	Ear-granulation tissue			0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Foot-not remarkable			1	4	4	2	2	0	1	1	0	0
	Foot-acute inflammation			0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	Foot-subacute/chronic inflammation			1	3	2	1	4	0	1	1	1	6
	Intestine-ulcer (chronic)			0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	Leg-tissue unsuitable			0	0	0	0	1	0	0	1	1	0
	Leg-subacute/chronic inflammation			0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	Lymph node-not remarkable			0	0	0	1	1	0	0	1	0	0
	Lymph node-congestion (post mortem)			1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	Lymph node-edema			4	3	5	3	1	0	1	0	0	0
	Lymph node-lymphoid hyperplasia			0	0	0	4	0	2	1	2	0	0
	Lymph node-lymphadenitis			0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	Lymph node-thrombus			2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Nasal-abscess			0	1	1	1	1	1	0	2	0	0
	Nasal-autolysis			0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	Nasal-chronic inflammation			0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
	Nasal-cyst			0	3	4	4	0	2	3	3	5	4
	Nasal-hematomas (trauma?)			1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Nasal turbinates-not remarkable			0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	Preputial gland-abscess			0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	Tail-tissue unsuitable			0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	Tail-not remarkable			0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	Tail-acute/subacute inflammation			0	0	0	1	1	1	2	0	0	0
	Ureter-chronic inflammation			0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Vessels-mineralization			0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
Vessels-periarteritis			8	10	10	5	6	4	2	1	4	1	
Vessels-thrombosis			1	3	3	1	0	0	0	0	0	0	

注：表中の数値は、非腫瘍性病変発生動物数/検定動物数を示す。ただし、その他の臓器/組織については病変が発生した動物数のみを示す。

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

腫瘍性疾患発生数

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

検査時期	臓器/組織	性 所見	投与量 (ppm)	♂					♀				
				0	12	50	100	200	0	12	50	100	200
		解剖動物数		27	28	27	33	27	21	22	15	16	22
中	脳	Ependyoma		0/25	0/27	0/26	0/31	0/27	0/19	0/18	0/14	1/12	0/21
		Glioma		0/25	1/27	0/26	0/31	0/27	0/19	0/18	0/14	0/12	0/21
		Pituitary adenoma		0/25	0/27	0/26	0/31	0/27	0/19	0/18	0/14	2/12	0/21
		Lymphosarcoma	(0)	0/25	1/27	0/26	0/31	0/27	0/19	0/18	1/14	0/12	1/21
		Sarcoma (undifferentiated)	(0)	0/25	0/27	0/26	0/31	0/27	0/19	0/18	0/14	0/12	1/21
	腎臓(両側)	Glioma		0/22	1/20	0/20	0/26	0/25	0/18	0/15	0/13	0/9	0/18
	腎臓(一部)	Glioma		0/23	1/22	0/19	0/25	0/26	0/16	0/15	0/11	0/8	0/18
		Neangioma		0/23	0/22	0/19	0/25	1/26	0/16	0/15	0/11	0/8	0/18
		Lymphosarcoma	(0)	0/23	0/22	0/19	0/25	0/26	0/16	0/15	1/11	0/8	0/18
	腎臓(胸部)	Glioma		0/20	1/22	0/19	0/24	0/26	0/16	0/14	0/10	0/11	0/19
	下垂体	Pituitary adenoma		5/17	3/18	4/22	14/29	6/20	12/16	11/15	8/10	11/14	7/15
	甲状腺	Follicular adenoma		2/12	0/20	0/18	3/19	1/23	0/18	1/18	1/12	0/12	0/19
		Parafollicular adenoma		0/12	0/20	0/18	0/19	1/23	0/18	0/18	0/12	0/12	0/19
		Follicular adenocarcinoma	(0)	0/12	0/20	0/18	0/19	1/23	0/18	0/18	0/12	0/12	0/19
		Lymphosarcoma	(0)	0/12	0/20	0/18	0/19	0/23	0/18	0/18	0/12	0/12	1/19
上皮小体	Lymphosarcoma	(0)	0/22	0/21	0/25	0/31	0/26	0/20	0/20	0/14	0/14	1/22	
気管	Lymphosarcoma	(0)	0/17	1/23	0/21	0/24	1/24	0/19	0/17	0/12	0/12	0/20	
食道	Lymphosarcoma	(0)	0/26	0/28	0/28	0/32	0/27	0/21	0/21	0/15	0/16	1/22	
胃	Cortical adenoma		3/27	4/25	3/21	4/27	9/27A	6/21	5/20	4/12	4/14	4/22	
	Medullary neoplasm		4/27	2/25	1/21	1/27	4/27	1/21	1/20	0/12	0/14	0/22	
	Cortical adenocarcinoma	(0)	0/27	0/25	0/21	0/27	0/27	0/21	2/20	0/12	0/14	0/22	
	Fibrosarcoma	(0)	0/27	0/25	0/21	0/27	0/27	0/21	0/20	1/12	0/14	0/22	
	Lymphosarcoma	(0)	0/27	0/25	0/21	0/27	1/27	0/21	0/20	0/12	0/14	1/22	
	Medullary neoplasm	(0)	2/27	3/25	1/21	0/27	3/27	1/21	0/20	0/12	0/14	0/22	
	Sarcoma (undifferentiated)	(0)	0/27	0/25	0/21	0/27	0/27	0/21	0/20	0/12	0/14	1/22	
肺	Bronchioloalveolar adenoma		0/27	0/27	0/27	0/33	0/27	0/21	0/21	0/15	1/15	0/18	
	Adenocarcinoma (metastatic)	(0)	0/27	0/27	0/27	0/33	0/27	0/21	0/21	0/15	0/15	2/18	
	Carcinoma (metastatic)	(0)	0/27	0/27	0/27	0/33	0/27	1/21	0/21	0/15	0/15	0/18	
	Fibrosarcoma	(0)	0/27	0/27	0/27	0/33	1/27	0/21	0/21	1/15	0/15	0/18	
	Fibrous histiocytoma	(0)	0/27	0/27	0/27	0/33	0/27	0/21	0/21	0/15	1/15	0/18	
	Leiomyosarcoma	(0)	0/27	0/27	0/27	0/33	1/27	0/21	0/21	0/15	0/15	0/18	
	Lymphosarcoma	(0)	0/27	1/27	0/27	0/33	1/27	0/21	0/21	1/15	0/15	1/18	
	Sarcoma (undifferentiated)	(0)	0/27	0/27	0/27	0/33	0/27	0/21	0/21	0/15	0/15	1/18	
心臓	Fibrosarcoma	(0)	0/27	0/28	0/27	0/33	0/27	0/21	0/21	1/14	1/10	0/22	
	Lymphosarcoma	(0)	0/27	0/28	0/27	0/33	0/27	0/21	0/21	1/14	0/10	1/22	
	Sarcoma (undifferentiated)	(0)	0/27	0/28	0/27	0/33	0/27	0/21	0/21	0/14	0/10	1/22	
脾臓	Lymphosarcoma	(0)	0/25	1/28	0/24	0/32	1/27	0/21	0/21	1/15	0/15	1/22	
	Sarcoma (undifferentiated)	(0)	0/25	0/28	0/24	0/32	0/27	0/21	0/21	0/15	0/15	1/22	
肝臓	Hepatocyte neoplasm		0/28	0/25	0/26	0/33	0/27	0/21	0/21	0/15	1/16	0/22	
	Fibrous histiocytoma	(0)	0/28	0/25	0/26	0/33	0/27	0/21	0/21	0/15	1/16	0/22	
	Lymphosarcoma	(0)	0/28	1/25	0/26	0/33	1/27	0/21	0/21	1/15	0/16	1/22	
	Sarcoma (undifferentiated)	(0)	0/28	0/25	0/26	0/33	0/27	0/21	0/21	0/15	0/16	2/22	

(0) : 悪性腫瘍

注: 表中の数値は腫瘍性疾患発生動物数/検査動物数を示す。

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

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

検査時期	臓器/組織	所見	投与群 (ppn)	♂					♀					
				0	12	50	100	200	0	12	50	100	200	
中	腎臓	腎臓		27	28	27	33	27	21	22	15	16	22	
		Hemangioma		0/27	0/26	0/26	0/33	0/27	1/21	0/20	0/14	0/15	0/21	
		Lipomatous neoplasm		0/27	0/26	0/26	0/33	0/27	0/21	1/20	0/14	0/15	0/21	
		Fibrosarcoma	00	0/27	0/26	0/26	0/33	0/27	0/21	0/20	1/14	0/15	0/21	
		Lymphosarcoma	00	0/27	1/26	0/26	0/33	1/27	0/21	0/20	0/14	0/15	1/21	
	Sarcoma (undifferentiated)	00	0/27	0/26	0/26	0/33	0/27	0/21	0/20	0/14	0/15	1/21		
	腎臓	Lymphosarcoma	00	0/18	1/24	0/22	0/28	1/25	0/20	0/19	0/12	0/12	1/21	
	腎臓	Lymphosarcoma	00	0/13	1/14	0/14	0/15	0/20	0/16	0/15	0/8	0/9	1/12	
	脾臓	脾臓			0/25	0/23	0/24	0/29	1/27	0/21	0/21	0/13	0/14	1/21
		Carcinoma (undifferentiated)	00	1/25	0/23	0/24	0/29	0/27	0/21	0/21	0/13	0/14	0/21	
		Lymphosarcoma	00	0/25	1/23	0/24	0/29	1/27	0/21	0/21	0/13	0/14	1/21	
		Sarcoma (undifferentiated)	00	0/25	0/23	0/24	0/29	0/27	0/21	0/21	0/13	0/14	1/21	
	腎臓	Lymphosarcoma	00	0/12	1/17	0/11	0/17	0/17	0/17	0/17	0/9	0/11	0/12	
	膵臓	Lymphosarcoma	00	0/15	0/19	0/16	0/18	0/22	0/20	0/20	0/11	0/13	1/18	
	膵臓	Lymphosarcoma	00	0/13	1/19	0/16	0/19	0/20	0/19	0/19	0/10	0/10	0/19	
リンパ節 (腸間膜)	リンパ節			0/22	1/25	0/25	0/30	0/26	0/20	0/20	0/14	0/16	0/22	
	Carcinoma (undifferentiated)	00	1/22	0/25	0/25	0/30	0/26	0/20	0/20	0/14	0/16	0/22		
	Fibrosarcoma	00	0/22	0/25	0/25	0/30	0/26	0/20	0/20	0/14	0/16	1/22		
	Lymphosarcoma	00	0/22	1/25	0/25	0/30	1/26	0/20	0/20	0/14	0/16	1/22		
	Sarcoma (undifferentiated)	00	0/22	0/25	0/25	0/30	0/26	0/20	0/20	0/14	0/16	1/22		
精巣	精巣			0/27	0/28	0/27	1/32	1/27						
	Lymphosarcoma	00	0/27	1/28	0/27	0/32	0/27							
	Carcinoma (undifferentiated)	00	1/24	0/27	0/27	0/32	0/27							
精巣上体	精巣上体			0/24	1/27	0/27	0/32	0/27						
	Lymphosarcoma	00	0/24	1/27	0/27	0/32	0/27							
前立腺	前立腺			0/27	1/27	0/28	0/32	1/26						
	Prostate adenocarcinoma	00	0/27	0/27	0/28	0/32	1/26							
精嚢	精嚢			0/12	1/21	0/17	0/21	0/22						
	Lymphosarcoma	00	0/12	1/21	0/17	0/21	0/22							
	Carcinoma (undifferentiated)	00	1/20	0/22	0/20	0/24	0/23	0/19	0/18	0/10	0/11	0/18		
膀胱	膀胱			0/20	1/22	0/20	0/24	0/23	0/19	0/18	0/10	0/11		
	Leiomyosarcoma	00	0/20	1/22	0/20	0/24	0/23	0/19	0/18	0/10	0/11	0/18		
	Lymphosarcoma	00	0/20	1/22	0/20	0/24	1/23	0/19	0/18	0/10	0/11	1/18		
卵巣	卵巣								0/20	0/21	1/15	0/15		
	Fibrosarcoma	00							0/20	0/21	1/15	0/15		
	Lymphosarcoma	00							0/20	0/21	0/15	0/15		
子宮	子宮								0/20	0/21	1/15	0/15		
	Fibrosarcoma	00							0/20	0/21	1/15	0/15		
	Leiomyosarcoma	00							1/20	0/21	0/15	0/16		
陰	陰								0/20	0/21	1/15	0/15		
	Fibrosarcoma	00							0/20	0/21	1/15	0/15		
	Leiomyosarcoma	00							1/20	0/21	0/15	0/16		
喉頭	喉頭								0/20	0/21	1/15	0/15		
	Fibrosarcoma	00							0/20	0/21	1/15	0/15		
	Leiomyosarcoma	00	0/27	0/27	0/27	0/32	1/27	0/20	0/20	0/15	0/15	0/22		
喉頭	Lymphosarcoma	00	0/27	1/27	0/27	0/32	1/27	0/20	0/20	0/15	0/15	1/22		

00: 悪性腫瘍

注: 表中の数値は腫瘍性病変発生動物数/検査動物数を示す。

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

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

検査時期	臓器/組織	所見	雄					雌				
			0	12	50	100	200	0	12	50	100	200
		解剖動物数	27	28	27	33	27	21	22	15	16	22
途中	胸 肺	Thymoma	1/16	0/27	0/22	0/23	0/25	0/15	0/20	0/12	0/14	0/19
		Fibrosarcoma (0)	0/16	0/27	0/22	0/23	0/25	0/15	0/20	1/12	0/14	0/19
		Fibrous histiocytoma	0/16	0/27	0/22	0/23	0/25	0/15	0/20	0/12	1/14	0/19
		Lymphosarcoma	0/16	1/27	0/22	0/23	1/25	0/15	0/20	0/12	0/14	1/19
		Sarcoma (undifferentiated)	0/16	0/27	0/22	0/23	0/25	0/15	0/20	0/12	0/14	1/19
	リンパ節 (縦隔)	Fibrosarcoma (0)	0/24	0/27	0/25	0/31	0/26	0/21	0/20	1/14	0/13	0/19
		Fibrous histiocytoma	0/24	0/27	0/25	0/31	0/26	0/21	0/20	0/14	1/13	0/19
		Lymphosarcoma	0/24	1/27	0/25	0/31	1/26	0/21	0/20	0/14	0/13	1/19
	大動脈	Fibrosarcoma	0/27	0/28	0/25	0/33	0/27	0/21	0/21	1/15	1/16	0/21
		Sarcoma (undifferentiated)	0/27	0/28	0/25	0/33	0/27	0/21	0/21	0/15	0/16	1/21
	腹	Lymphosarcoma	0/14	1/18	0/20	0/21	1/20	0/15	0/7	0/3	0/6	1/7
	筋 肉	Lymphosarcoma	0/22	1/28	0/27	0/33	0/27	0/21	0/21	0/15	0/15	0/22
	脳脊神経	Lymphosarcoma	0/23	1/26	0/27	0/33	1/27	0/21	0/18	0/14	0/14	1/17
	中 皮 膚	Squamous papilloma	0/22	1/27	0/25	0/31	0/26	0/21	0/19	0/13	0/15	0/18
		Basal cell carcinoma (0)	0/22	0/27	1/25	0/31	0/26	0/21	0/19	0/13	0/15	0/18
乳 腺	Mammary adenoma	0/15	0/26	0/22	0/27	0/24	3/21	3/22	1/15	0/16	3/21	
	Mammary fibroadenoma	0/15	0/26	0/22	0/27	0/24	12/21	0/22	3/15	3/16	7/21	
	Fibrosarcoma (0)	0/15	0/26	0/22	0/27	0/24	0/21	0/22	1/15	0/16	0/21	
	Lymphosarcoma	0/15	0/26	0/22	0/27	0/24	0/21	0/22	0/15	0/16	1/21	
	Mammary adenocarcinoma (0)	0/15	0/26	0/22	0/27	0/24	1/21	0/22	0/15	0/16	2/21	
死	胸骨/骨髄	Lymphosarcoma/narrow	0/28	1/28	0/27	0/33	1/26	0/21	0/22	1/14	0/14	1/22
大腸骨/骨髄	Chondrosarcoma	0/27	0/28	0/27	0/33	0/27	0/21	0/22	0/14	0/15	0/21	
	Lymphosarcoma/narrow	0/27	1/28	0/27	0/33	1/27	0/21	0/22	1/14	0/15	1/21	
	Fibrous histiocytoma/narrow	0/27	0/28	0/27	0/33	0/27	0/21	0/22	0/14	1/15	0/21	
亡	その他の組織	Fibroma	0/27	2/28	0/27	0/33	0/27	0/21	0/22	0/15	0/16	1/22
		Squamous papilloma	0/27	1/28	0/27	0/33	0/27	0/21	0/22	0/15	0/16	0/22
		Adenocarcinoma (undifferentiated) (0)	0/27	1/28	0/27	0/33	0/27	0/21	0/22	0/15	0/16	0/22
		Fibrosarcoma (0)	0/27	0/28	0/27	0/33	3/27	1/21	1/22	1/15	1/16	1/22
		Leiomyosarcoma (0)	0/27	1/28	0/27	0/33	0/27	0/21	0/22	0/15	0/16	0/22
		Lymphosarcoma	0/27	0/28	0/27	0/33	0/27	0/21	0/22	0/15	0/16	1/22
		Osteogenic sarcoma	0/27	0/28	0/27	0/33	0/27	0/21	0/22	0/15	1/16	0/22
		Sarcoma (undifferentiated)	0/27	0/28	0/27	0/33	0/27	0/21	0/22	0/15	0/16	1/22
		Squamous cell carcinoma	0/27	1/28	0/27	1/33	0/27	0/21	0/22	0/15	1/16	0/22

00: 悪性腫瘍

註: 表中の数値は腫瘍性疾患発生動物数/検査動物数を示す。



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

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

検査時期	臓器/組織	性	投与群 (ppm)	♂					♀					
				0	12	50	100	200	0	12	50	100	200	
			解剖動物数	23	22	23	17	23	29	28	35	34	28	
最終期	脳		Ependymoma	0/22	0/0	0/1	0/1	1/23	0/29	0/4	0/4	0/3	0/28	
		00	Meningiosarcoma	0/22	0/0	0/1	1/1	0/23	0/29	0/4	0/4	0/3	0/28	
	下垂体		Pituitary adenoma	3/15	5/6 A	4/5 A	0/0	3/17	15/28	10/10 B	12/12 B	12/13 A	12/21	
			Pollicular adenoma	1/22	0/2	1/2	0/0	1/23	0/29	0/0	0/1	0/0	0/28	
	甲状腺		Parafollicular adenoma	0/22	1/2	1/2	0/0	2/23	2/29	0/0	0/1 0	0/0	1/28	
			Cortical adenoma	0/20	1/0	5/12	1/5	6/23	11/28	3/14	8/20	7/19	9/28	
	副腎		Medullary neoplasm	0/20	2/0	1/12	2/5 A	1/23	0/28	0/14	0/20	0/19	0/26	
			Cortical adenocarcinoma	00	0/20	0/0	0/12	0/5	0/23	0/28	0/14	0/20	1/19	0/26
			Medullary neoplasm	00	1/20	0/0	4/12	1/5	1/23	0/28	0/14	1/20	0/19	0/26
			Bronchioalveolar adenoma	0/22	0/22	0/23	1/17	0/23	0/29	0/28	0/35	0/34	0/28	
	肺		Mesothelioma	0/22	0/22	0/23	0/17	0/23	1/29	0/28	0/35	0/34	0/28	
			Adenocarcinoma (metastatic)	00	0/22	0/22	0/23	0/17	0/23	0/29	0/28	1/35	1/34	0/28
			Aortic body carcinoma	00	0/22	0/2	0/1	0/0	1/23	0/29	0/1	0/2	0/0	0/28
	心臓		Hemangioma	0/22	0/1	0/1	0/1	1/23	0/29	0/1	0/2	0/1	0/28	
	肝臓		Hepatocyte neoplasm	0/22	0/22	1/23	1/17	2/23	0/29	0/28	1/35	0/34	0/28	
			Hepatocyte neoplasm	00	0/22	1/22	0/23	0/17	0/23	0/29	0/28	0/35	0/34	0/28
	十二指腸		Leiomyoma	0/22	0/1	0/0	0/0	0/23	0/29	1/2	0/0	0/0	0/28	
	膵臓		Islet cell adenoma	1/22	0/2	0/3	0/2	2/23	0/29	0/2	0/0	0/2	0/28	
	精巣		Interstitial cell neoplasm	2/22	1/2	1/3	2/2 A	0/23						
	前立腺		Prostate adenocarcinoma	00	0/22	0/1	1/1 A	0/2	0/23					
皮膚		Basal cell epithelioma	0/22	1/4	0/1	0/0	0/23	0/29	0/2	0/0	0/0	0/27		
		Sebaceous adenoma	0/22	0/4	0/1	0/0	1/23	0/29	0/2	0/0	0/0	0/27		
		Squamous papilloma	0/22	0/4	1/1 A	0/0	0/23	0/29	0/2	0/0	0/0	0/27		
乳腺		Mammary adenoma	0/21	0/1	0/2	0/2	0/23	4/29	1/17	0/17	2/18	4/27		
		Mammary fibroadenoma	0/21	1/1 A	0/2	0/2	0/23	9/29	12/17 A	13/17 B	11/18 B	4/27		
		Mammary adenocarcinoma	00	0/21	0/1	0/2	1/23	0/29	0/17	2/17	2/18	0/27		
その他の組織		Fibroma	1/23	0/22	1/23	1/17	0/23	1/29	0/28	0/35	0/34	0/28		
		Mesothelioma	0/22	0/22	0/23	0/17	0/23	1/29	0/28	0/35	0/34	0/28		
		Squamous papilloma	1/23	0/22	0/23	0/17	0/23	0/29	1/28	0/35	0/34	0/28		
		Fibrosarcoma	00	0/23	1/22	0/23	0/17	0/23	0/29	0/28	0/35	0/34	0/28	

(N) : 悪性腫瘍

注：表中の数値は腫瘍性病変発生動物数/検査動物数を示す。

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

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

検査時期	臓器/ 組織	所見	♂					♀					
			0	12	50	100	200	0	12	50	100	200	
		界 動物 数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
全	脳	Ependymoma	0/47	0/27	0/27	0/32	1/50	0/48	0/22	0/18	1/15	0/49	
		Glioma	0/47	1/27	0/27	0/32	0/50	0/48	0/22	0/18	0/15	0/49	
		Pituitary adenoma	0/47	0/27	0/27	0/32	0/50	0/48	0/22	0/18	2/15	0/49	
		Lymphosarcoma	00	0/47	1/27	0/27	0/32	0/50	0/48	0/22	1/18	0/15	1/49
		Neurogliosarcoma	00	0/47	0/27	0/27	1/32	0/50	0/48	0/22	0/18	0/15	0/49
		Sarcoma (undifferentiated)	00	0/47	0/27	0/27	0/32	0/50	0/48	0/22	0/18	0/15	1/49
	脊髄(脳部)	Glioma	0/44	1/42	0/43	0/43	0/48	0/47	0/43	0/48	0/43	0/46	
	脊髄(脳部)	Glioma	0/45	1/44	0/42	0/42	0/49	0/45	0/43	0/44	0/42	0/45	
		Neurinoma	0/45	0/44	0/42	0/42	1/49	0/45	0/43	0/44	0/42	0/45	
		Lymphosarcoma	00	0/45	0/44	0/42	0/42	0/49	0/45	0/43	1/44	0/42	0/45
	脊髄(脳部)	Glioma	0/42	1/44	0/41	0/41	0/48	0/45	0/40	0/45	0/44	0/45	
	下垂体	Pituitary adenoma	0/32	0/24	1/27	14/29	0/37	27/44	21/25A	20/22A	21/27A	18/36	
	甲状腺	Follicular adenoma	3/34	0/23	1/20	3/19	2/46	0/47	1/18	1/13	0/12	0/47	
		Parafollicular adenoma	0/34	1/22	1/20	0/19	3/46	2/47	0/18	0/13	0/12	1/47	
		Follicular adenocarcinoma	00	0/34	0/22	0/20	0/19	1/46	0/47	0/18	0/13	0/12	0/47
		Lymphosarcoma	00	0/34	0/22	0/20	0/19	0/46	0/47	0/18	0/13	0/12	1/47
	上皮小体	Lymphosarcoma	00	0/43	0/27	0/26	0/21	0/49	0/48	0/20	0/14	0/14	1/49
	気管	Lymphosarcoma	00	0/19	1/23	0/21	0/24	1/47	0/48	0/17	0/12	0/12	0/48
	食道	Lymphosarcoma	00	0/47	0/30	0/27	0/34	0/50	0/50	0/21	0/18	0/17	1/50
	副腎	Cortical adenoma	0/47	5/33	1/33	5/32	15/50	17/48	1/34	12/32	11/33	13/48	
Medullary neoplasm		4/47	4/33	2/33	6/32	5/50	1/49	1/34	0/32	0/33	0/48		
Cortical adenocarcinoma		00	0/47	0/33	0/32	0/50	0/49	2/34	0/32	1/33	0/48		
Fibrosarcoma		0/47	0/33	0/33	0/32	0/50	0/49	0/34	1/32	0/33	0/48		
Lymphosarcoma		00	0/47	0/33	0/32	1/50	0/49	0/34	0/32	0/33	1/48		
Medullary neoplasm		00	3/47	1/33	5/33	1/32	4/50	1/49	0/34	1/32	0/33	0/48	
Sarcoma (undifferentiated)		00	0/47	0/33	0/32	0/50	0/49	0/34	0/32	0/33	1/48		
肺	Bronchioalveolar adenoma	0/49	0/49	0/50	1/50	0/50	0/50	0/49	0/50	1/49	0/46		
	Mesothelioma	0/49	0/49	0/50	0/50	0/50	1/50	0/49	0/50	0/49	0/46		
	Adenocarcinoma (metastatic)	00	0/49	0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	1/50	1/49	2/46		
	Carcinoma (metastatic)	00	0/49	0/49	0/50	0/50	1/50	0/49	0/50	0/49	0/46		
	Fibrosarcoma	00	0/49	0/49	0/50	0/50	1/50	0/50	0/49	1/50	0/46		
	Fibrous histiocytoma	00	0/49	0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	0/50	1/49	0/46		
	Leiomyosarcoma	00	0/49	0/49	0/50	0/50	1/50	0/49	0/50	0/49	0/46		
	Lymphosarcoma	00	0/49	1/49	0/50	0/50	1/50	0/49	1/50	0/49	1/46		
	Sarcoma (undifferentiated)	00	0/49	0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	0/50	0/49	1/46		
心臓	Aortic body carcinoma	00	0/49	0/30	0/28	0/33	1/50	0/50	0/22	0/16	0/10	0/50	
	Fibrosarcoma	00	0/49	0/30	0/28	0/33	0/50	0/50	0/22	1/16	1/10	0/50	
	Lymphosarcoma	00	0/49	0/30	0/28	0/33	0/50	0/50	0/22	1/16	0/10	1/50	
	Sarcoma (undifferentiated)	00	0/49	0/30	0/28	0/33	0/50	0/50	0/22	0/16	0/10	1/50	
脾臓	Haemangioma	1/47	0/29	0/25	0/33	0/50	0/50	0/22	0/17	0/16	0/50		
	Lymphosarcoma	00	0/47	1/29	0/25	0/33	1/50	0/50	0/22	1/17	0/16	1/50	
	Sarcoma (undifferentiated)	00	0/47	0/29	0/25	0/33	0/50	0/50	0/22	0/17	0/16	1/50	

00: 悪性腫瘍

註: 表中の数値は腫瘍発生動物数/検査動物数を示す。

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

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

検査時期	臓器/組織	所見	性	♂					♀				
				0	12	50	100	200	0	12	50	100	200
		解剖動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
全	肝臓	Hepatocyte neoplasia		0/50	0/47	1/49	1/50	2/50	0/50	0/49	1/50	1/50	0/50
		Fibrous histiocytoma	00	0/50	0/47	0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	0/50	1/50	0/50
		Hepatocyte neoplasia	00	0/50	1/47	0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	0/50	0/50	0/50
		Lymphosarcoma	00	0/50	1/47	0/49	0/50	1/50	0/50	0/49	1/50	0/50	1/50
		Sarcoma (undifferentiated)	00	0/50	0/47	0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	0/50	0/50	2/50
	腎臓	Hemangioma		0/49	0/48	0/49	0/50	0/50	1/50	0/48	0/49	0/49	0/49
		Lipomatous neoplasia		0/49	0/48	0/49	0/50	0/50	0/50	1/48	0/49	0/49	0/49
		Fibrosarcoma	00	0/49	0/48	0/49	0/50	0/50	0/50	0/48	1/49	0/49	0/49
		Lymphosarcoma	00	0/49	1/48	0/49	0/50	1/50	0/50	0/48	0/49	0/48	1/49
		Sarcoma (undifferentiated)	00	0/49	0/48	0/49	0/50	0/50	0/50	0/48	0/49	0/49	1/49
	腎	Lymphosarcoma	00	0/40	1/27	0/25	0/29	1/48	0/49	0/20	0/14	0/19	1/48
十二指腸	Leiomyoma		0/33	0/31	0/33	0/36	0/42	0/46	1/16	0/8	0/10	0/37	
膵臓	Lymphosarcoma	00	0/34	1/14	0/14	0/15	0/43	0/45	0/13	0/8	0/9	1/40	
肺臓	Telet cell neoplasia		1/47	0/25	0/27	0/31	3/50	0/50	0/23	0/13	0/16	1/49	
	Carcinoma (undifferentiated)	00	1/47	0/25	0/27	0/31	0/50	0/50	0/23	0/13	0/16	0/49	
	Lymphosarcoma	00	0/47	1/25	0/27	0/31	1/50	0/50	0/23	0/13	0/16	1/49	
	Sarcoma (undifferentiated)	00	0/47	0/25	0/27	0/31	0/50	0/50	0/23	0/13	0/16	1/49	
盲腸	Lymphosarcoma	00	0/34	1/17	0/11	0/17	0/40	0/46	0/17	0/9	0/11	0/40	
結腸	Lymphosarcoma	00	0/37	0/19	0/16	0/18	0/45	0/49	0/20	0/12	0/13	1/45	
直腸	Lymphosarcoma	00	0/35	1/19	0/16	0/19	0/43	0/48	0/19	0/10	0/10	0/47	
リンパ節 (腸系膜)	Hemangioma		0/43	1/26	0/25	0/30	0/49	0/49	0/21	0/14	0/17	0/50	
	Carcinoma (undifferentiated)	00	1/43	0/26	0/25	0/30	0/49	0/49	0/21	0/14	0/17	0/50	
	Fibrosarcoma	00	0/43	0/26	0/25	0/30	0/49	0/49	0/21	0/14	0/17	1/50	
	Lymphosarcoma	00	0/43	1/26	0/25	0/30	1/49	0/49	0/21	0/14	0/17	1/50	
	Sarcoma (undifferentiated)	00	0/43	0/26	0/25	0/30	0/49	0/49	0/21	0/14	0/17	1/50	
精巣	Interstitial cell neoplasia		2/49	1/30	1/30	3/34	1/50						
	Lymphosarcoma	00	0/49	1/30	0/30	0/34	0/50						
精巣上体	Carcinoma (undifferentiated)	00	1/45	0/27	0/28	0/33	0/50						
	Lymphosarcoma	00	0/45	1/27	0/28	0/33	0/50						
前立腺	Lymphosarcoma	00	0/40	1/28	0/27	0/34	1/49						
	Prostate adenocarcinoma	00	0/40	0/28	1/27	0/34	1/49						
精嚢	Lymphosarcoma	00	0/33	1/23	0/17	0/22	0/45						
膀胱	Carcinoma (undifferentiated)	00	1/40	0/23	0/20	0/24	0/45	0/40	0/18	0/10	0/12	0/45	
	Leiomyosarcoma	00	0/40	1/23	0/20	0/24	0/45	0/40	0/18	0/10	0/12	0/45	
	Lymphosarcoma	00	0/40	1/23	0/20	0/24	1/45	0/40	0/18	0/10	0/12	1/45	
卵巣	Fibrosarcoma	00					0/40	0/25	1/24	0/16	1/49		
	Lymphosarcoma	00					0/40	0/25	1/24	0/16	1/49		
	Sarcoma (undifferentiated)	00					0/40	0/25	0/24	0/16	1/49		
子宮	Fibrosarcoma	00					0/49	1/33	1/33	0/26	2/47		
	Leiomyosarcoma	00					0/49	1/33	0/33	0/26	0/47		
	Lymphosarcoma	00					0/49	0/33	1/33	0/26	1/47		

00: 悪性腫瘍

注: 表中の数値は腫瘍性異変発生動物数/検査動物数を示す。

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

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

検査時期	部位/組織	所見	性	♂					♀					
				0	12	50	100	200	0	12	50	100	200	
		原 則 動 物 数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
全 体	腺	Fibrosarcoma	(M)							0/48	1/28	0/12	0/14	2/46
		Leiomyosarcoma	(M)							1/48	0/20	0/12	0/14	0/46
		Lymphosarcoma	(M)							0/48	0/20	0/12	0/14	1/46
	増殖腺	Leiomyosarcoma	(M)	0/48	0/27	0/27	0/23	1/50	0/48	0/20	0/15	0/15	0/50	
		Lymphosarcoma	(M)	0/49	1/27	0/27	0/23	1/50	0/48	0/20	0/15	0/15	1/50	
	肉 腫	Thyroid		1/25	0/21	0/22	0/23	0/46	0/42	0/20	0/12	0/14	0/47	
		Fibrosarcoma	(M)	0/25	0/21	0/22	0/23	0/46	0/42	0/20	1/12	0/14	0/47	
		Fibrous histiocytoma	(M)	0/25	0/21	0/22	0/23	0/46	0/42	0/20	0/12	1/14	0/47	
		Lymphosarcoma	(M)	0/25	1/27	0/22	0/23	1/46	0/42	0/20	0/12	0/14	1/47	
		Sarcoma (undifferentiated)	(M)	0/25	0/27	0/22	0/23	0/46	0/42	0/20	0/12	0/14	1/47	
	リンパ節 (縦隔)	Fibrosarcoma	(M)	0/44	0/27	0/25	0/21	0/48	0/48	0/20	1/14	0/12	0/47	
		Fibrous histiocytoma	(M)	0/44	0/27	0/25	0/21	0/48	0/48	0/20	0/14	1/12	0/47	
		Lymphosarcoma	(M)	0/44	1/27	0/25	0/21	1/48	0/48	0/20	0/14	0/12	1/47	
	大 動 脈	Fibrosarcoma	(M)	0/48	0/21	0/25	0/23	0/50	0/50	0/21	1/15	0/12	0/48	
		Sarcoma (undifferentiated)	(M)	0/48	0/21	0/25	0/23	0/50	0/50	0/21	0/15	0/12	1/48	
	心	Lymphosarcoma	(M)	0/21	1/18	0/21	0/21	1/48	0/42	0/7	0/4	0/6	1/28	
	筋 肉	Lymphosarcoma	(M)	0/44	1/21	0/27	0/23	0/50	0/50	0/21	0/15	0/15	0/50	
	産 骨 神 經	Lymphosarcoma	(M)	0/44	1/27	0/25	0/23	1/50	0/50	0/45	0/47	0/45	1/44	
	皮 膚	Basal cell epithelioma		0/44	1/21	0/25	0/21	0/48	0/50	0/21	0/12	0/15	0/45	
		Sebaceous adenoma		0/44	0/21	0/25	0/21	1/48	0/50	0/21	0/12	0/15	0/45	
Squamous papilloma			0/44	1/21	1/25	0/21	0/48	0/50	0/21	0/12	0/15	0/45		
Basal cell carcinoma		(M)	0/44	1/21	0/25	0/21	0/48	0/50	0/21	0/12	0/15	0/45		
乳 腺	Mammary adenoma		0/16	0/27	0/24	0/28	0/47	1/50	1/39	1/32	2/24	7/48		
	Mammary fibroadenoma		0/28	1/27	0/24	0/28	0/47	21/50	20/34	18/32	17/24	11/48		
	Fibrosarcoma	(M)	0/28	0/27	0/24	0/28	0/47	0/50	0/39	1/32	0/24	0/48		
	Lymphosarcoma	(M)	0/28	0/27	0/24	0/28	0/47	0/50	0/39	0/32	0/24	1/48		
	Mammary adenocarcinoma	(M)	0/28	0/27	0/24	0/28	1/47	1/50	0/39	2/32	2/24	2/48		
胸 骨 / 骨 髄	Lymphosarcoma/marrow	(M)	0/50	1/28	0/27	0/23	1/48	0/50	0/22	1/15	0/14	1/50		
大 動 脈 / 骨 髄	Chondrosarcoma	(M)	1/48	0/25	0/27	0/23	0/50	0/50	0/22	0/15	0/15	0/48		
	Lymphosarcoma/marrow	(M)	0/48	1/25	0/27	0/23	1/50	0/50	0/22	1/15	0/15	1/48		
	Fibrous histiocytoma/marrow	(M)	0/48	0/25	0/27	0/23	0/50	0/50	0/22	0/15	1/15	0/48		
そ の 他 の 組 織	Fibrous		1/50	2/50	1/50	1/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	1/50		
	Mesothelioma		0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50		
	Squamous papilloma		1/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50		
	Adenocarcinoma (undifferentiated)	(M)	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50		
	Fibrosarcoma	(M)	0/50	1/50	0/50	0/50	2/50	1/50	1/50	1/50	1/50	1/50		
	Leiomyosarcoma	(M)	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50		
	Lymphosarcoma	(M)	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50		
	Osteogenic sarcoma	(M)	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50		
	Sarcoma (undifferentiated)	(M)	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50		
	Squamous cell carcinoma	(M)	0/50	1/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50		

(M): 悪性腫瘍

注: 表中の数字は腫瘍発生率(動物数/検査動物数)を示す。

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

8.6.3 (説明) マウスを用いた飼料混入投与による発癌性試験についての説明

(資料 No.T-3.3、T-3.3 参考-1、T-3.3 参考-2、T-3.3A)

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。

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。